

# 蟾蜍化学与药理作用的研究进展

吉林省中医中药研究院中药研究所(长春 130021) 金向群\*

**摘要** 蟾蜍中的主要化学成分是蟾蜍毒素、蟾毒配基及蟾毒色胺类化合物,主要药效表现在强心、升压、抗休克、增强机体免疫力、抗肿瘤等多方面作用,是很有开发价值的中药。

**关键词** 蟾蜍 化学成分 药理作用

蟾蜍为两栖纲无尾目蟾蜍属 *Bufo* 动物,有 250 多种,分布于世界各地,早在 17 世纪民间就用蟾皮干燥粉末治疗浮肿;目前药效学实验表明:蟾毒配基及蟾蜍毒素类化合物均有强心作用,前者作用更为明显<sup>[1~3]</sup>。其中脂蟾毒配基(resibufogenin, RBG)已用于临床,商品名为蟾立苏,对于手术期间的低血压、药物麻醉、失血性休克、创伤性休克多种原因引起的中枢性呼吸抑制或呼吸衰竭等疾病均有良好的作用。另外蟾蜍注射液也用于临床,商品名为华蟾素,主要用于治疗肿瘤、慢性乙型肝炎等症;由此可见,对蟾蜍的研究越来越引起人们的重视,本文将对蟾蜍的化学成分及药理作用研究进展进行概述。

## 1 化学成分

早在 1817 年 Pelletier 等就对蟾蜍的化学成分进行了研究,从已确定的化合物来看,主要分为蟾毒配基类(bufageins),蟾蜍毒素类(bufotoxins),蟾毒色胺类(bufoteinines)及其它化合物。

1.1 蟾毒配基类:该类化合物具有乙型强心甙元的结构,这类化合物研究得比较早,共有 20 多种,其结构有关资料已进行了总结<sup>[4]</sup>。最近,张薇等从花背蟾蜍 *Bufo raddei* Strauch 耳后腺分泌物中分离出南美蟾毒精(marinobufagin)、日蟾毒它灵(gamabufotalin)、远华蟾毒精(telocinobufagin)、阿根廷蟾毒精(arenobufagin)等化合物<sup>[5]</sup>。唐易全等又从华西大蟾蜍 *B. bufo andrewst* 皮中分离

出阿端那蟾毒精(arenobufagin)<sup>[6]</sup>。

1.2 蟾毒毒素类:该类化合物又分为蟾毒、蟾毒配基脂肪酸酯和蟾毒配基硫酸酯<sup>[7]</sup>。最近在该方面的研究较多,分别从日本产的台湾蟾蜍 *Bufo vulgaris formosus* Boulenger<sup>[8]</sup>、绿蟾 *B. viridis* Laur<sup>[9]</sup>、台湾产的曼谷蟾蜍 *B. bankorensis* Borbour<sup>[10]</sup> 及国产中华大蟾蜍 *B. bufo gargarizans* Cantor<sup>[11]</sup> 皮中分离出以琥珀酰、己二酰和庚二酰代替辛二酰的精氨酸酯类化合物及硫酸酯类化合物;而且又从北美产的蟾蜍 *B. americanus*<sup>[12]</sup> 和台湾产的黑眶蟾蜍 *B. melanostictus* Schneider<sup>[13]</sup> 的皮中分离出 L-组氨酸、L-1-甲基组氨酸、L-3-甲基组氨酸代替精氨酸部分的蟾毒毒素类化合物;从朝鲜产的中华大蟾蜍<sup>[14]</sup> 干燥体中分离出以谷氨酸代替精氨酸的一系列化合物。根据配基的不同,可将该类化合物分为 13 类,具有 50 余种化合物<sup>[3]</sup>。

1.3 蟾毒色胺类:该类化合物均含有吲哚环亦可称为吲哚碱类;已分离出 5-羟色胺、蟾蜍色胺、蟾蜍季铵、蟾蜍噻宁和脱氢蟾蜍色胺。目前从台湾产的亚洲蟾蜍 *B. bufo asiaticus* 及台湾产的曼谷蟾蜍耳后腺分泌液中得到去氢蟾毒素<sup>[15]</sup>,从中华大蟾蜍皮中分出蟾蜍色胺氢溴酸盐<sup>[16]</sup>,从印尼产黑眶蟾蜍中分得 2 个新生物碱<sup>[17]</sup>。

1.4 其它化合物:从蟾蜍中尚分离出吗啡、肾上腺素、胆甾醇、7 $\alpha$ -羟基胆甾醇、7 $\beta$ -羟基

\* Address: Jin Xiangqun, Jilin Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Changchun

胆甾醇、麦角甾醇、菜油甾醇、 $\beta$ -谷甾醇、棕榈酸胆甾烯酯及脂肪酸等化合物<sup>[16]</sup>。

## 2 药理作用

### 2.1 对心血管的作用

2.1.1 强心作用:华蟾毒精(cinobufagin)、蟾酥剂量均为 4mg/kg 时,不影响开胸豚鼠的心率,而使心肌收缩力增加<sup>[18]</sup>。RBG 对麻醉开胸大鼠在体心肌收缩力具有显著加强作用,为给药前的  $117.2 \pm 16.1\%$ ,与溶媒组比较差异非常显著( $P < 0.01$ );并对麻醉开胸大鼠的心率有明显的减慢作用,为给药前的  $96.5 \pm 3.3\%$ ,而和溶媒组比较差异显著( $P < 0.05$ ),能非常显著地促进急性缺氧所致衰竭心脏收缩力的恢复,以含 RBG ( $5.20 \mu\text{mol/L}$ )的 Locke 液灌流,记录灌流 1~7min 的上述指标,溶媒组同法处理;结果表明:RBG 灌流 1min 时,心肌收缩幅度增加  $60.1 \pm 30.0\%$  ( $P < 0.05$ );灌流 7min 时,增加了  $316.9 \pm 70.9\%$ ,与溶媒组在同时间的值相比较非常显著( $P < 0.01$ );RBG 对豚鼠离体心脏具有负性变时作用,灌流 2min 时心率比正常降低  $4.9 \pm 5.9\%$  ( $P < 0.05$ );同时能非常显著地减少离体豚鼠心脏的冠脉流量,在灌注 1min 时,冠脉流量比给药前减少了  $21.6 \pm 4.5\%$  ( $P < 0.01$ )。RBG 亦有对抗戊巴比妥纳(PS)所致心衰作用,实验用 PS 恒速灌流豚鼠心脏 1min 时,心收缩幅度即比正常下降了  $69.5 \pm 17.7\%$ ;当 RBG 和 PS 同时灌注时,在 7min 时心肌收缩幅度仅减少  $30.9 \pm 25.5\%$ ,而溶媒组在同时间下降  $63.2 \pm 28.5\%$ ,两者差异显著( $P < 0.05$ )。以氮饱和的 Locke 液灌流造成豚鼠离体心脏乏氧性心衰,同时以微量输液泵恒速 ( $0.03\text{mg}/0.03\text{ml} \cdot \text{min}$ )向灌流系统中注入 RBG,记录乏氧 Locke 液及其和 RBG 同时灌注 1~7min 时的心脏收缩幅度,心率及冠脉流量。结果表明: $\alpha$  乏氧时豚鼠离体心肌收缩力显著下降, RBG 和乏氧 Locke 液同灌 4min 时,心肌收缩幅度比给药前减少  $45.9 \pm 16.5\%$ ,对照组减少  $64.6 \pm 13.4\%$ ,两者差异显著( $P$

$< 0.05$ );在灌流 6 min 时,给药组减少  $45.6 \pm 18.1\%$ ,对照组下降  $70.3 \pm 14.0\%$ ,两者差异非常显著( $P < 0.01$ )。b) 乏氧时,给药组和对照组心率均有所下降,但给药组心率下降程度比对照组大,在灌流 5min 时有显著差异( $P < 0.05$ ),在 6min 时差异非常显著( $P < 0.01$ )。c) 乏氧后给药组和对照组的冠脉流量均有显著增加,两者无显著差异。亦有实验证明:家兔在体心脏的单相动作电位(MAP)稳定后,由兔耳缘 iv RBG  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ ,给药后立即发挥作用,明显减慢兔心率,3min 时降至最低,其后逐渐恢复,约 25min 后,基本恢复至正常水平;在 15min 内, RBG 对兔的心肌收缩力(Fc)具有明显的增强作用,其峰值在给药后 1~20min 心缩力逐渐恢复,30min 时基本恢复至正常水平<sup>[19]</sup>。亦有人认为蟾毒配基加强心肌收缩力属强心甙样作用,即抑制心肌细胞膜上的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶所致<sup>[20~26]</sup>。

2.1.2 对心肌缺血的影响:体外实验表明:蟾酥可使纤维蛋白原液的凝固时间延长,其抗凝血作用与尿激酶类似。可使纤维蛋白溶解后溶酶活性化,而增加冠状动脉灌流量。蟾酥对因血栓形成导致的冠状血管狭窄而引起的心肌梗塞等缺血性心脏障碍,能增加心肌营养性血流量,改善微循环,增加心肌供氧<sup>[27~30]</sup>。

2.1.3 对心肌电生理影响:犬 46 条的浦氏纤维(PF)电生理学作用表明:RBG 能逐渐降低动作电位幅值(APA)和静息电位(RP),减慢  $V_{\text{max}}$ ,缩短动作电位时程(APD)和有效不应期(ERP);并能增加舒张期去极化斜率,使自律性增高,有时可诱发自发节律<sup>[31]</sup>。另外, RBG 可诱发犬 PF 和人心房肌纤维的后电位,包括延时性后去极化(DAD)和振荡后电位(OAP),提示在一定条件下, RBG 可能引起某些心律失常<sup>[32,33]</sup>。

2.1.4 对动脉血压的影响:静脉麻醉家兔,由耳缘静脉注入蟾酥  $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ,给药前动脉血压为  $16.4 \pm 1.3\text{kPa}$  ( $123 \pm 10\text{mmHg}$ ),

给药后的动脉血压上升到  $22.4 \pm 2.1 \text{ kPa}$  ( $168 \pm 16 \text{ mmHg}$ ) ( $P < 0.01$ ), 结果表明蟾酥具有明显的升高动脉压作用, 但不持久, 一次注射仅可维持数分钟, 若用滴注, 可在给药期间显示持续升压作用<sup>[34]</sup>。

2.1.5 抗休克: RBG 对失血性休克大鼠有明显升压作用, 在给药后 1~3min, 升压作用最大, 20min 时, 基本恢复原水平, 其作用强度随剂量加大而增强; RBG 还能明显升高麻醉开胸及失血性休克家兔的 MAP, 1min 即达到峰值, 3min 内维持稳定, 5min 时升高仍然显著, RBG 对失血性休克兔的升压作用明显强于正常麻醉兔<sup>[1]</sup>。

2.2 对血流变的影响: 静脉麻醉的家兔由耳缘静脉注入蟾酥  $0.4 \text{ mg/kg}$ , 以盐水稀释静脉注入。以等量生理盐水为对照。结果表明: 盐水组注入前后的最大聚集率 (MAR) 与聚集曲线斜率 (S) 均无明显改变 ( $P > 0.05$ ), 但蟾酥注后 MAR 为:  $1.73 \pm 0.25\%$  ( $P < 0.05$ )。S:  $1.15 \pm 0.25$ , 与蟾酥注前 MAR:  $38.6 \pm 3.9$ , S:  $1.73 \pm 0.25$  相比, 具有显著差异, 这说明蟾酥对血小板聚集程度与速度均有抑制作用<sup>[34, 35]</sup>。

2.3 对输精管的作用: 华蟾毒精、蟾毒灵均可增强去甲肾上腺素 (NA) 所引起的大鼠输精管的收缩; 当浴管中加入华蟾毒精  $15 \sim 50 \mu\text{mol/L}$  及蟾毒灵  $1.3 \sim 9.1 \mu\text{mol/L}$ , 分别经  $15 \sim 28 \text{ min}$  及  $1 \sim 5 \text{ min}$  后出现节律性收缩, 随剂量增加, 起效时间提前, 最高张力增加, 经约  $25 \sim 30 \text{ min}$  张力达高峰, 然后逐渐降低, 持续约  $40 \sim 60 \text{ min}$ ; 剂量-效应曲线以  $15 \sim 50 \mu\text{mol/L}$  5 个递增浓度与输精管张力增加值作剂量-效应曲线, 实验显示出剂量依赖性收缩反应<sup>[36, 37]</sup>。

2.4 局麻作用: 这方面的作用用于临床, 对口腔与咽喉部粘膜麻醉时间可维持 1h 左右。吉田诚一郎等研究了 10 种蟾毒配基及蟾毒毒素类化合物的表面麻醉实验, 用豚鼠角膜进行实验, 眼内滴入等量药物后, 每隔 5min 刺激 6 次, 共 30min, 统计刺激角膜不发生反

应的次数, 以无反应的百分率作为局麻过程的指标, 发现其局麻作用大部分比可卡因强, 其中蟾毒灵的局麻作用较可卡因大  $30 \sim 60$  倍, 且无局部刺激作用, 其作用机理与肌细胞的缓慢除极和释放乙酰胆碱的机理有关<sup>[31]</sup>。

2.5 抗肿瘤作用: 孙关林等<sup>[38]</sup>通过溶血空斑形成细胞 (PFC) 试验, E-花环形成细胞 (E-RFC) 试验, 聚集 IgG 抑制 E-RFC 恢复试验以及单核、巨噬功能试验, 发现蟾酥制剂具有增高小鼠脾脏 PFC 活性率, 促进巨噬功能以及增高血清溶菌酶浓度等作用。此种增强 B 细胞作用, 可能是蟾酥抗肿瘤的重要机制。祝银海等用 Sprague-Dawley 大鼠气管体外诱癌与鸡胚皮肤接触培养的方法, 通过倒置显微镜、光镜和扫描电镜观察了蟾酥的抑癌作用, 结果表明: a) 诱发性大鼠气管癌变细胞; 具有向鸡胚皮肤侵袭性生长的生物学行为。同时证明蟾酥对大鼠气管体外诱癌过程具有抑制作用。b) 蟾酥具有逆转大鼠气管上皮的异型性鳞状化生, 促进气管受损粘膜的修复和保护气管上皮正常分化的作用。c) 在 3-甲基胆蒎 (MCA) 作用下可见纤毛细胞增生和化生<sup>[39]</sup>。

另外, 蟾蜍亦有增强免疫力等作用<sup>[40~44]</sup>。由此可见, 随着对蟾蜍研究的深入, 将会进一步阐明其成分, 这不仅有利于分析蟾蜍所呈现的多种多样的药理作用及机理, 而且有利于蟾蜍的充分开发和利用。

#### 参考文献

- 1 朱 远, 等. 中国药科大学学报, 1989, 20(2): 117
- 2 张 薇, 等. 沈阳药学院学报, 1992, 9(1): 71
- 3 金向群, 等. 沈阳药学院学报, 1989, (3): 204
- 4 梁克军. 医药工业, 1985, 16(1): 29
- 5 张 薇, 等. 沈阳药学院学报, 1992, 9(2): 98
- 6 唐易全, 等. 中国药学杂志, 1990, 25(3): 138
- 7 肖崇厚, 等. 中药化学. 上海: 上海科学技术出版社, 1989, 380
- 8 Shimada K, et al. Chem Pharm Bull, 1977, 25(4): 714
- 9 Shimada K, et al. Chem Pharm Bull, 1986, 34(8): 344
- 10 Shimada K, et al. Chem Pharm Bull, 1987, 35(6): 2300
- 11 杨立宏, 等. 药学报, 1992, 27(9): 679
- 12 Shimada K, et al. Chem Pharm Bull, 1980, 28(5): 1500

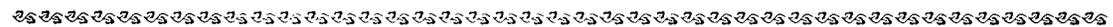
# 论中药水蛭生用

黑龙江省鸡西市药品检验所(158100) 宋宝鹏 赵慧敏  
黑龙江省鸡西市人民医院 王志光

水蛭始载于《神农本草经》，列为下品。《神农本草经》载：味咸、平，主逐恶血、瘀血、月闭，是经典的破血逐瘀类中药。因部分本草及当代药典皆言其有毒，而水蛭腥气又太重，易引起恶心难服，中医临床中多用炮制品。但自20年代起张锡纯主张水蛭生用，他在《医学衷中参西录》中指出：“此品纯系水之精华生成，故最宜生用，甚忌火炙……。”当代也有许多临床报道认为水蛭生用力专效宏，制后效减，对大量因瘀血所致的疑难杂症用药安全、疗效确切，已引起医药界的关注。

水蛭属高度特化的环节动物，目前已知全世界共有300多种，我国分布有62种<sup>[1]</sup>，中国药典(1990年版)收载为水蛭科动物蚂蟥 *Whitmania pigra* Whitman、水蛭 *Hirude nipponica* Whitman 或柳叶蚂蟥 *Whitmania acranulata* Whitman 的干燥体。

水蛭是否有毒，古今记载不一。《神农本草经》未言其有毒。《名医别录》言“有毒”。《本草经疏》言“大毒”。《中药大辞典》及高等医学教材《中药鉴定学》、《中药炮制学》和中国药典(1990年版)皆言其“有毒”。而《神农本草经百种录》、《医学衷中参西录》及当代许多临床报道皆言其无毒，动物实验也未证实水蛭有毒。家兔和大白鼠的亚急性毒性实验证明：无心、脑、肝、肾等实质性脏器的损害，红血球和体重也无异常变化<sup>[2]</sup>。将水蛭(蚂蟥)粉末在80℃水浴中温浸2次以后，浓缩成1.3g/ml的浓度，24h内分别给对照组及样品组小鼠灌胃3次，每次0.2ml/10g，给药剂量相当于药典规定成人量3g/d的200倍；给药后观察一周，小鼠活动、粪便、毛色正常，无死亡。一周内体重增长4~6g，与对照组无差异。依目前临床水蛭成人量3~10g/d计，其安全倍数为1656~500



- 13 Shimada K, et al. Chem Pharm Bull, 1984, 32(11): 4396
- 14 Shimada K, et al. Chem Pharm Bull, 1985, 33(7): 2726
- 15 Lin Chun-Nan, et al. 生药学杂志(日), 1984, 38(2): 175
- 16 金向群, 等. 中草药, 1992, 23(3): 117
- 17 C A, 1992, 117: 26879c
- 18 森下倍一, 他. 国外医学中医中药分册, 1987, 9(2): 42
- 19 解景田, 等. 中国药理学报, 1988, 9(6): 536
- 20 Shimoni Y, et al. Nature, 1984, 307(26): 360
- 21 Shimada K, et al. J Pharmacobio-Dyn, 1985, (8): 1054
- 22 Stolz V. Biochem Biophys Acta, 1980, 721(3): 239
- 23 陈立, 等. 中药药理与临床, 1994, 10(2): 21
- 24 金毅, 等. 吉林中医药, 1992, (专刊): 80
- 25 孙英莲, 等. 长春中医学院学报, 1993, (9): 116
- 26 金毅, 等. 长春中医学院学报, 1993, (9): 57
- 27 朱天忠. 浙江中医杂志, 1987, (12): 565
- 28 刘庆增. 中成药研究, 1985, 7(7): 45

- 29 沈幼棠. 中药通报, 1986, 11(9): 50
- 30 久保道德. 生药学杂志, 1984, 38(1): 59
- 31 解景田, 等. 中国药理学报, 1985, 6(3): 169
- 32 解景田, 等. 中国药理学报, 1985, 6(4): 254
- 33 韩水晶, 等. 中国药理学与毒理学杂志, 1990, 4(1): 71
- 34 李安国, 等. 湖南中医学院学报, 1986, 6(4): 52
- 35 贺石林, 等. 中药药理与临床, 1985, 1(创刊): 129
- 36 韩水晶, 等. 中国药理学报, 1986, 7(4): 314
- 37 韩水晶, 等. 药学报, 1992, 27(4): 252
- 38 孙关林, 等. 中西医结合杂志, 1984, 4(5): 297
- 39 祝银海, 等. 中西医结合杂志, 1989, 9(1): 29
- 40 许长照, 等. 中医杂志, 1981, 22(8): 37
- 41 姚振环, 等. 上海免疫学杂志, 1987, 7(2): 96
- 42 金其泉, 等. 蚌埠医学院学报, 1982, 7(3): 167
- 43 王德昌, 等. 药学报, 1980, 15(9): 426
- 44 周激文, 等. 云南医药, 1989, 10(5): 305

(1995-06-01 收稿 1995-11-30 修回)

(上接第214页)

## 参考文献

- 1 孟彦, 等. 中成药, 1995, 17(3): 10
- 2 黄京玉, 等. 中成药, 1991, 13(8): 11
- 3 陈汉平, 等. 中草药, 1988, 19(10): 15

- 4 Kuninori T, et al. J of Chromatogr, 1986, 362: 255
- 5 Pussayanawin V, et al. J of Chromatogr 1987, 391: 243
- 6 蔡伟, 等. 药学报, 1989, 24: 881
- 7 赵志春, 等. 中国中药杂志, 1991, 16(12): 729

(1995-08-14 收稿)