

华蟾素治疗癌痛的临床应用研究进展

巩仔鹏, 陈涛*, 邓李蓉, 胡月琴, 余雪琴

(三峡大学医学院, 湖北宜昌 443002)

摘要: 华蟾素是从中华大蟾蜍全皮中提取的主要有效组分, 华蟾素注射液作为一种新型的抗肿瘤制剂, 广泛用于肝癌、肺癌等多种恶性肿瘤的治疗及肿瘤相关并发症的辅助治疗, 且毒副作用低, 尤其在治疗肝癌、胃癌、肺癌以及骨转移癌等引起的疼痛方面, 显示出较好的临床应用价值。对华蟾素及其注射液在治疗癌痛的临床应用进行综述。

关键词: 华蟾素; 华蟾素注射液; 临床应用; 肿瘤; 肿瘤疼痛

中图分类号: R282.760.7; R979.19

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)04-0268-04

Clinical application progress of cinobufagin to cancer pain relief

GONG Zi-peng, CHEN Tao, DENG Li-rong, HU Yue-qin, YU Xue-qin

(Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Cinobufagin is an active ingredient of *Bufo bufo gargarizans* Cantor. As a new anticancer drug, Cinobufagin Injection has been widely used clinically in treatment of carcinoma such as hepatic carcinoma and lung cancer. It is reported that cinobufagin plays an important role in cancer pain relief and has little toxic side effects. Cinobufagin shows good clinic values, especially in relieving cancer pain induced by hepatocarcinoma, gastric cancer, lung cancer and bone cancer. This paper has summarized the recent research progress on the anti-cancer pain relief of cinobufagin injection.

Key words: cinobufagin; Cinobufagin Injection; clinical application; carcinoma; hepatocarcinoma pain

有30%~50%的癌症病人、75%~95%的晚期癌症和转移癌病人伴有严重的疼痛, 癌痛已成为影响癌症病人生活质量的一个严重问题^[1]。目前对癌痛的治疗, 主要是根据疼痛程度给予非甾体类抗炎镇痛药或阿片类药物, 虽然取得了一定的效果, 但易产生成瘾、耐受、免疫抑制、胃肠道反应等多种毒副作用, 而有些癌痛对这些药物疗法不敏感, 以至使约45%的癌痛得不到有效控制。因此, 研发安全、有效、作用持久的缓解癌痛的新手段, 已成为抗癌领域的重要研究课题。华蟾素是我国自行研制与开发的二类新药, 是从中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor 全皮中提取的主要有效组分, 由蟾毒色胺、蟾毒色胺内盐、去羟基蟾毒色胺等物质组成,

已广泛用于肝癌、肺癌等多种恶性肿瘤的治疗及肿瘤相关并发症的辅助治疗^[2]。近年来大量的临床实践表明, 华蟾素注射液对多种中、晚期癌性疼痛有确切的镇痛效果, 特别是对消化道肿瘤、肺癌以及骨转移癌引起的疼痛疗效尤为明显, 总有效率在50%~97%, 极大地改善了癌症患者的生活质量, 且有作用缓慢而持久、毒副作用小、使用安全等优点^[3-7]。对近年来华蟾素及其注射液治疗消化道肿瘤、肺癌以及骨转移癌引起的疼痛进行综述。

1 消化道肿瘤引起的疼痛

华蟾素注射液对消化道肿瘤引起的疼痛疗效较好, 且毒副作用低, 特别对缓解肝癌、胃癌患者的

基金项目 三峡大学硕士学位论文培优基金 (NO.2010PY067)

作者简介 巩仔鹏 (1985—), 男, 安徽界首人, 在读硕士研究生。E-mail: gzp4012607@126.com

*** 通讯作者** 陈涛 (1962—), 男, 上海崇明人, 医学博士, 教授。E-mail: chentao@ctgu.edu.cn

疼痛, 效果尤其明显。

1.1 肝癌疼痛

原发性肝癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一, 恶性程度高。由于起病隐匿, 大多数病人确诊时常已进入中晚期, 失去手术机会, 而此时大多数患者都伴有难以忍受的肝区疼痛, 因此治疗肝癌疼痛成为改善患者症状、提高患者生活质量的一个重要方面。华蟾素注射液在抗肝癌的同时, 还能较好地缓解癌痛, 显示出独特的疗效。

王爱平等^[8]用华蟾素注射液对 25 例肝癌患者进行治疗, 发现华蟾素注射液在控制肝肿瘤生长的同时, 使患者的癌痛也得到不同程度的缓解, 总有效率高达 92%, 且副作用轻微, 尤其适合身体状况较差的患者及老年病人应用。蒋芹等^[9]用大剂量华蟾素注射液对 45 例原发性肝癌患者进行治疗, 结果用药后 32 例患者肝区疼痛均有不同程度的缓解, 其中 10 例无需再用止痛剂, 15 例止痛剂的用量减少, 7 例虽需继续使用止痛剂, 但感觉止痛效果较以前好, 6 例显效患者疼痛完全消失。此结果表明华蟾素注射液对减轻肝癌病人疼痛、改善病人身体状况、提高生存质量有较好的作用。

华蟾素不仅能够单独用于肝癌疼痛的治疗, 而且与化疗药物合用也能较好地控制癌痛。陶晨等^[10]观察芬太尼透皮贴剂联合华蟾素对 46 例肝癌疼痛患者的镇痛效果, 结果治疗后疼痛强度明显减弱, 缓解率达 80.4%。舒小红等^[11]用华蟾素注射液联合 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 治疗中晚期原发性肝癌, 治疗组 29 例采用华蟾素注射液 30 mL 加至 5% 葡萄糖 500 mL 静滴, 每天 1 次, 连用 10 d, 同时以 5-FU 0.5~0.75 g 加至 5% 葡萄糖 500 mL 静滴, 每天 1 次, 连用 5 d; 对照组 29 例以 5-FU 0.5~0.75 g 加至 5% 葡萄糖 500 mL 静滴, 每天 1 次, 连用 5 d (此治疗过程为 1 个疗程)。两组共治疗 1~2 个疗程。结果显示, 治疗组疼痛缓解率为 85%、对照组为 44.4%, 两组比较差异显著 ($P<0.05$), 表明华蟾素注射液联合 5-FU 能明显缓解中晚期原发性肝癌疼痛, 改善患者的生活质量。唐井钢等^[12-13]也发现华蟾素注射液联合化疗药物在治疗肝癌的同时, 还能显著改善患者的肝区疼痛。

1.2 胃癌疼痛

胃癌在我国的发病率和死亡率居各种恶性肿瘤的首位。早期胃癌以手术治疗为主, 但中晚期胃癌患者失去了最佳手术机会, 且常伴有难以忍受的疼痛, 这成为严重影响患者生活质量的主要原因。许

多临床资料表明, 华蟾素联合羟基喜树碱 (HCPT) 治疗晚期胃癌能明显缓解疼痛, 改善患者的生活质量, 是一种安全有效的姑息治疗方法。张志强等^[14]将 60 例晚期胃癌患者随机分为两组: 治疗组 30 例给以 20 mL 华蟾素 (加至 250 mL 0.9% 氯化钠), 静脉滴注, 每天 1 次, 同时以 5 mg HCPT 加至 100 mL 0.9% 氯化钠, 静脉滴注, 共治疗 5 d (1 个疗程); 对照组 30 例给以 5 mg HCPT (加至 100 mL 0.9% 氯化钠), 静脉滴注, 连续治疗 5 d (1 个疗程)。两组均治疗 3 周。结果治疗组疼痛缓解率为 83.3%, 而对照组疼痛缓解率为 43.3%。王玉华等^[15]也发现华蟾素注射液联合化疗较单纯化疗组能更好地改善胃癌患者的脘腹疼痛, 更好地提高胃癌患者的生活质量。此外, 华蟾素注射液联合针灸对消化道肿瘤引起的疼痛也具有较好的疗效^[16]。

2 肺癌疼痛

肺癌是常见的恶性肿瘤之一, 其中 80% 以上为非小细胞肺癌, 确诊时大多为中晚期, 彻底根治的机会很小, 而此时提高患者的生活质量则成为更为重要的目标。大约有 90% 的晚期肺癌患者伴有各种各样的疼痛, 因此减缓疼痛显得至关重要^[17]。临床上常采用华蟾素注射液联合化疗治疗肺癌, 以提高患者的生活质量。

邓俭^[18]采用静脉滴注华蟾素注射液联合分子靶向药物吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者 42 例, 取得较好疗效。将华蟾素注射液 20 mL 加至 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 静脉滴注, 每天 1 次, 同时于每日早餐后 1 h 口服吉非替尼 0.25 g, 每天 1 次, 30 d 为 1 个疗程。结果治疗 2 周后 39 例患者的精神状态有不同程度的好转, 19 例疼痛程度减轻, 16 例患者停用止痛药, 4 例止痛药的使用量大大减少。王燕萍等^[19]发现华蟾素注射液联合紫杉醇与顺铂改善原发性非小细胞肺癌患者的生活质量较仅用紫杉醇与顺铂好。将 120 例患者随机分为治疗组与对照组, 每组 60 例, 两组均采用紫杉醇 135 mg/m² 静滴, 每天 1 次, 顺铂 25 mg/m² 静滴, 每 1~3 天 1 次, 21 d 为 1 疗程, 连续进行 2 个疗程的治疗; 治疗组在治疗期间每天加用华蟾素注射液 20 mL, 静滴, 也治疗 2 个疗程。治疗组 60 例中原有疼痛者 18 例, 其中剧烈疼痛 3 例、轻度疼痛 7 例、中度疼痛 8 例; 对照组 60 例中原有疼痛者 21 例, 其中剧烈疼痛 4 例、轻度疼痛 8 例、中度疼痛 9 例。两组疼痛的分

布和分级无显著差异 ($P>0.05$)。治疗后, 2组疼痛缓解的有效率分别为 61.1%、33.3%, 治疗组明显高于对照组, 说明华蟾素注射液能较显著缓解非小细胞肺癌患者的疼痛。苗朝良等^[20]用华蟾素注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者 43 例, 并以单纯化疗 44 例作对照。两组患者均接受异长春花碱 (NVB) 和顺铂 (DDP) 治疗 (NP 方案): NVB 30 mg/m² (第 1、8 天)、DDP 30 mg/m² (第 1~3 天, 21 d 重复给药), 均静脉滴注, 每例患者均完成 3 个疗程以上的化疗, 有效者继续化疗, 最多化疗 6 个周期; 2 组中的联合用药组同时以华蟾素注射液 20 mL (加至生理盐水 250 mL) 静脉滴注, 每天 1 次, 5 d 为 1 个疗程, 连续使用 3~6 个疗程。结果联合用药组患者疼痛完全缓解 10 例, 部分缓解 13 例, 总缓解率 53.5%; 对照组完全缓解 4 例, 部分缓解 9 例, 总缓解率 29.5%, 而且联合用药组的不良反应也少于对照组。表明联合用药组患者疼痛的改善优于单用化疗的对照组, 进一步提示华蟾素注射液能显著改善非小细胞肺癌患者的生活质量, 且不良反应少, 值得在临床上推广使用。

3 骨转移癌痛

许多常见的肿瘤均有向骨转移的强烈倾向, 如肾癌、乳腺癌、甲状腺癌、前列腺癌等。一旦肿瘤细胞转移到骨骼系统, 随着时间的推移, 将诱发骨癌痛, 严重影响患者生活质量甚至危及生命。根据 WHO 提出的三阶梯镇痛方法, 加上各种辅助治疗措施, 如二磷酸盐、皮质激素、放射治疗、放射核苷酸治疗等, 骨癌痛能在一定程度上得到控制。但阿片类药物和非甾体类抗炎药均存在严重的剂量限制性副作用, 限制了它们的临床应用^[21]。

近年来大量临床资料表明, 华蟾素注射液在治疗骨转移癌痛方面取得了较好的疗效, 极大缓解了癌痛患者的疼痛, 提高了癌痛患者的生活质量。陈映霞等^[22]将华蟾素注射液 30 mL 加至 500 mL 的 5% 葡萄糖溶液中缓慢静滴, 治疗骨转移癌痛 30 例, 总有效率为 76.7%。卢文娜等^[23]用华蟾素治疗骨转移癌痛 32 例: 将 30 mL 华蟾素加至 0.9% 生理盐水 250 mL 中静滴, 每日 1 次, 20 d 为 1 个疗程, 结果 1 个疗程后, 有效率达 62.5%。肖震宇等^[24]使用华蟾素注射液治疗骨转移癌痛患者, 将华蟾素注射液 20~40 mL 加入 500 mL 0.9% 生理盐水, 缓慢静滴, 每日 1 次, 连用 7~14 d, 也取得了良好疗效,

且止痛迅速, 有效率高达 82.14%。特别是有些患者曾使用多种治疗方法无效, 而改用华蟾素注射液后取得了较好的疗效。因此, 许多临床医生认为华蟾素注射液是治疗骨转移癌疼痛的有效药物, 其特点为镇痛效果好、副作用小、价格低、使用方便且安全可靠, 值得在临床上推广应用。

4 治疗癌痛的机制

尽管中药华蟾素注射液在临床上已用于癌痛的治疗, 但迄今为止其确切的作用机制尚不十分清楚。有研究人员认为癌痛的发生机制主要有以下 3 个方面: 1) 肿瘤引起脊髓的神经化学变化; 2) 肿瘤引起的初级感觉神经元兴奋性异常增加; 3) 肿瘤对外周神经的直接压迫和侵蚀作用^[25]。但是从目前已有的药理学研究结果来看, 华蟾素的抗癌痛作用并非仅仅归因于缩小瘤体以减少对组织神经压迫和侵蚀, 进而减轻疼痛, 可能还有其他途径。邓李蓉等^[26]发现华蟾素具有明显的镇痛作用, 但这种镇痛作用能被阿片受体拮抗剂纳洛酮阻断, 从而推测华蟾素的部分镇痛作用是通过阿片受体介导的。

李道明等^[27]从中医理论角度认为, 癌性疼痛的基本病机是癌毒内郁、痰瘀互结, 致经络壅塞, 不通则痛, 癌痛日久, 正气亦虚、不荣而痛剧。由此可见, 癌毒内郁是其病机之关键, 解毒祛瘀、化痰通络、扶正补虚是其基本治疗法则, 而解毒止痛是其治疗关键。华蟾素之所以有镇痛功效, 与其针对癌痛病机之关键, 解毒止痛有关。对于正虚邪实, 挛急疼痛的癌痛状态, 虽然针对瘤体实邪, 采用解毒散结、化痰通络的治疗必不可少, 但除积并非一朝一夕, 当务之急在于补益正气, 缓急止痛或宁神定痛, 即通过增强患者的免疫功能, 改善精神状态, 升高痛阈, 来控制癌痛。华蟾素及其原药材蟾蜍皮尽管属于解毒类中药, 并且通常认为它们具有解毒散结、消肿止痛之功效, 但也有文献记载其能扶正补虚、强心镇痛。对于癌痛“不通则痛”和“不荣则痛”虚实夹杂的病机, 蟾蜍皮及华蟾素既能清热解毒、消肿散结以治其实, 又能扶正补虚、强心宁神以治其虚, 故在控制癌痛方面有较好的疗效。

由上可见, 华蟾素注射液除具有止痛作用外, 还可能通过抗肿瘤间接发挥止痛作用。

5 小结

华蟾素注射液在临床上用于治疗癌痛, 对于缓

解轻、中度及重度肿瘤患者的疼痛均有一定的效果。尤其与化疗药物联用时, 不仅很大程度上缓解了癌痛, 而且降低了化疗药物的毒副作用, 使患者的生活质量得到显著的提高。但是华蟾素注射液是一种复合制剂, 含有多种成分, 究竟是何种成分发挥镇痛作用, 目前还尚不清楚。关于华蟾素注射液治疗癌性疼痛的具体机制还有待于进一步研究, 以便为其在临床上广泛的推广应用奠定坚实的理论基础。

参考文献

- [1] Mao-Ying Q L, Zhao J, Dong Z Q, *et al.* A rat model of bone cancer pain induced by intra-tibia inoculation of Walker 256 mammary gland carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345 (4): 1292-1298.
- [2] 王婷婷, 徐国兴. 华蟾素的药理作用研究及临床应用进展[J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9 (7): 1330-1333.
- [3] 张盘根. 华蟾素治疗癌性疼痛 30 例[J]. *中国临床康复*, 2003, 7 (6): 976.
- [4] 刘云霞, 匡唐洪, 蒋沈君. 华蟾素注射液改善晚期癌症患者生活质量的临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2005, 12 (1): 45-46.
- [5] 张爱霞, 耿桂香. 华蟾素联合化疗治疗消化道恶性肿瘤近期疗效观察[J]. *医学理论与实践*, 2007, 20 (6): 678.
- [6] 牛静秀, 谢广茹, 刘东颖. 华蟾素注射液治疗晚期消化系统恶性肿瘤 30 例疗效观察[J]. *天津中医药*, 2008, 25 (2): 105-106.
- [7] 张树梅, 孟秀华. 华蟾素治疗癌性疼痛临床疗效探讨[J]. *中国中医药信息杂志*, 2001, 3 (8): 60-61.
- [8] 王爱平, 彭晓彬. 华蟾素注射液治疗肝癌 25 例疗效观察[J]. *中国医药导报*, 2006, 3 (23): 122.
- [9] 蒋 芹, 卞保强, 张为民, 等. 华蟾素治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2000, 5 (4): 294-295.
- [10] 陶 晨, 郑 鄞, 张全安, 等. 芬太尼透皮贴剂联合华蟾素治疗肝癌疼痛 46 例[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2005, 15(5): 302.
- [11] 舒小红, 谭榜宪. 华蟾素联合 5-氟脲嘧啶治疗中晚期肝癌近期疗效观察[J]. *四川肿瘤防治*, 2004, 17 (2): 88-89.
- [12] 唐井钢, 卫增秀, 尹敬芳, 等. 华蟾素联合化疗治疗晚期肝癌 46 例[J]. *中西医结合肝病杂志*, 1999, 9 (4): 54.
- [13] 赖义勤, 金 源, 陈云莺. 华蟾素配合化疗治疗中晚期肝癌临床分析[J]. *陕西肿瘤医学*, 2002, 10 (3): 217.
- [14] 张志强, 汪 岩, 荣大庆. 华蟾素联合羟基喜树碱治疗晚期胃癌的近期疗效[J]. *实用医药杂志*, 2006, 23 (7): 794-795.
- [15] 王玉华. 华蟾素注射液联合化疗治疗晚期胃癌 36 例[J]. *江西中医药*, 2009, 40 (316): 31-32.
- [16] 施 俊, 许 玲, 魏品康. 华蟾素注射液穴位注射治疗肿瘤疼痛 17 例临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22 (2): 121.
- [17] Mercadante S, Vitran V. Pain in patients with lung cancer: pathophysiology and treatment[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68 (1): 10-15.
- [18] 邓 俭. 华蟾素注射液联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2007, 1 (11): 29-30.
- [19] 王燕萍, 束家和. 华蟾素注射液联合化疗药物对原发性非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *世界肿瘤杂志*, 2009, 8 (3/4): 183-184.
- [20] 苗朝良, 于秋风, 梁海峰. 华蟾素注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27 (7): 657-658.
- [21] 苏园林. 骨癌痛[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2009, 15(4): 193-195.
- [22] 陈映霞, 秦叔逵, 钱 军, 等. 华蟾素治疗骨转移癌疼痛临床观察[J]. *中国肿瘤临床*, 1996, 23 (增刊): 127.
- [23] 卢文娜, 杨文虞. 华蟾素治疗骨转移癌疼痛 32 例疗效分析[J]. *贵阳中医学院学报*, 2001, 23 (1): 17.
- [24] 肖震宇, 周 林, 郭小青. 华蟾素治疗骨转移癌疼痛的临床研究[J]. *赣南医学院学报*, 2004, 24 (6): 747.
- [25] 童晔玲, 何国浓, 严继贵, 等. 癌痛动物模型及病理机制研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2007, 16 (5): 338-339.
- [26] 邓李蓉, 陈 涛, 巩仔鹏, 等. 中药华蟾素的镇痛实验研究[J]. *安徽医药*, 2010, 14 (4): 397-399.
- [27] 李道明, 黄明贵. 癌痛的机理探讨[J]. *湖北中医杂志*, 2000, 22 (12): 7-9.

(收稿日期 2010-05-05)

版权合作声明

中国药学会于 2009 年与中国学术期刊(光盘版)电子杂志社签订数字出版独家合作协议, 在协议期间, 中国药学会主办的 19 本科技期刊(包括天津《中草药》杂志社出版的 3 本期刊《中草药》、《现代药物与临床》、《药物评价研究》杂志)的网络版由中国学术期刊(光盘版)电子杂志社(其出版和信息服务网站为“中国知网”)独家出版发行, 读者可登陆“中国知网”(www.cnki.net)查阅浏览全文。

天津《中草药》杂志社