

蟾酥质量研究及其药理临床应用进展

程国华*

(广州市肿瘤医院, 广东 广州 510095)

摘要: 阐述了蟾酥的药物来源、化学成分、质量研究如定性、定量分析、化学模式识别和强心升压、抗休克、改善血流变学及抗微生物、抗肿瘤等药理作用,同时综述了蟾酥制剂在临床的广泛应用。

关键词: 蟾酥;质量研究;药理;临床应用

中图分类号: R282.74; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)02-0184-03

Advances in quality determination, pharmacological studies and clinical application of toad venom

CHENG Guo-hua

(Guangzhou Tumor Hospital, Guangzhou Guangdong 510095, China)

Key words toad venom; quality determination; pharmacology; clinical application

蟾酥一词源于《本草衍义》,属名贵中药^[1],为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor或黑眶蟾蜍 *B. melanostictus* Schneider等的耳后腺及皮肤腺分泌的白色浆液,经加工干燥制成。性味甘辛、温、有毒。主要用于解毒、消肿、强心和止痛。蟾酥的药理活性强,临床应用广泛。因此,有关蟾酥的研究愈来愈引起人们的重视。笔者就蟾酥的质量研究及其药理临床应用进行综述。

蟾酥来源分布广泛。蟾蜍属 *Bufo* 动物,有 250 多种,分布于世界各地。我国有近 10 种,其中分布广、数量多的至少有如下 3 种: (1) 中华大蟾蜍分布于东北、华北、华东及华中等地。(2) 黑眶蟾蜍分布于华南及西南等地。(3) 花背蟾蜍 *Bufo raddeistranch* 分布于华北、东北及西北等地^[2]。

蟾酥的质量因捕蟾品种和季节、采集加工方法的不同而异,加之临床应用品种繁多,目前常见的剂型有:汤剂、丸剂、丹剂、口服液、硬膏剂、软膏剂、注射剂、微丸剂、甘油剂、油剂、灌肠剂和涂膜剂等。另外,有关蟾酥的微球制剂、脂质体、 β 环糊精包合物、透皮给药系统等新剂型方面亦有系统的应用研究报道^[3-6]。

面对蟾酥的丰富来源和众多的蟾酥单味及复方制剂,如何准确地评价蟾酥的质量无疑是摆在人们面前的一道难题,为此研究人员做出了不懈的努力。

1 化学成分^[3,7,8]

1.1 蟾蜍毒素类 (bufotoxins): 蟾蜍分泌物中主要含有多种强心甙体化合物总称蟾蜍毒素类,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。根据配基的不同,可将该类化合物分为 13 类,已明确结构的有 50 余种化合物。

1.2 蟾毒配基类 (bufogenins): 该类化合物原成分是蟾蜍毒素类化合物,可能是在加工炮制过程中,蟾蜍毒素分解而

成,共有 20 多种。

1.3 蟾毒色胺类 (bufotenines): 该类化合物均含有吲哚环,属蟾蜍加工炮制过程中分解产物的水溶性部分,是具有一定生物活性的吲哚类生物碱,已分离出 5-羟色胺、蟾毒色胺、蝮季胺等近 10 种吲哚类衍生物。

1.4 其它化合物: 从蟾蜍中分离的化合物还有吗啡、肾上腺素、胆甾醇、 β -谷甾类、蝶啶类和多糖类等化合物。

2 药理作用^[7-9]

2.1 对心血管的作用

2.1.1 强心作用: 蟾毒配基类和蟾毒毒素类化合物均有强心作用,但前者作用更强,蟾毒及其配基具有洋地黄样强心作用,蟾毒配基对心脏的作用通过神经中枢或末梢,并可直接作用于心肌,与洋地黄相比,无蓄积作用。

脂蟾毒配基、华蟾毒精、蟾毒灵等对人体红细胞的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶有强烈的抑制作用,从而使心肌细胞内 Na^+ 的浓度相对增高,钙离子则通过 Na^+ - Ca^{2+} 交换而进入心肌细胞,结果使心肌收缩力加大。

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,其抗凝作用与尿激酶类似,可使纤维蛋白溶酶活性化,从而增加冠状动脉灌流量。蟾酥对因血栓形成导致的冠状动脉血管狭窄而引起的心肌梗死等缺血性心肌障碍,能增加心肌营养性血流量,改善微循环,增加心肌供氧。

2.1.3 升压作用: 蟾酥的升高动脉血压的作用主要来自于周围血管的收缩,部分来自心动作用。

2.1.4 抗休克: 蟾毒配基对失血性休克大鼠有明显升压作用,其强度随剂量增大而增强。

2.2 对血流变学的影响: 家兔实验表明,蟾酥对血小板聚集

程度和速度均有抑制作用。

2.3 对呼吸中枢的兴奋作用: 脂蟾毒配基、华蟾毒灵及蟾毒精等均具有显著的呼吸兴奋和升压等中枢性兴奋作用。

2.4 局部麻醉作用: 吉田诚一等研究了 10种蟾毒配基及蟾毒素类化合物的表面麻醉实验, 发现其局麻作用大部分较可卡因强, 其中蟾毒灵的局麻作用较可卡因大 30~ 60倍, 且无局部刺激作用, 其作用机制与肌细胞的缓慢释放乙酰胆碱有关。

2.5 抗病原微生物: 蟾蜍对大鼠甲醛滤麻球肉芽肿具有控制作用, 对金黄色葡萄球菌和甲型溶血性链球菌感染的家兔, 抑菌效果明显迅速, 对一些抗生素不敏感或对抗生素已产生耐药性的化脓性疾患亦有抑制效果, 并能抑制毛细血管通透性增高, 减少药性溢出, 益于消除肿胀。

2.6 对免疫功能的影响: 动物实验证明, 蟾蜍具有增高小鼠脾脏溶血斑形成细胞 (PFC) 活性率, 促进巨噬细胞吞噬功能以及增高血清溶菌浓度的作用。蟾蜍水溶性总成分的单体分离及其免疫药理学和分子生物学的研究, 有增强网状内皮系统吞噬功能, 提高机体的非特异性免疫的作用。

2.7 抗肿瘤作用: 蟾毒内酯类物质对小鼠肉瘤 S₈₀、兔 BP瘤、子宫颈癌、腹水型肝癌等均有抑制作用。在机体能抑制人的颞下颌未分化癌、间皮癌、胃癌、脾肉瘤、肝癌等肿瘤细胞的呼吸, 延长患精原细胞癌、腹水癌和肝癌小鼠的生存期, 试管中对白血病细胞有抑制作用。华蟾素对动物移植性肿瘤有抑制作用, 尤其对小鼠肝癌有较明显的抑制作用。蟾蜍能不同程度地防治化疗和放疗引起的白细胞下降, 对正下降者用蟾酥可回升, 且不再下降。

另外, 蟾蜍还有镇咳、利尿、兴奋肠道平滑肌以及促进糖元产生抑制乳酸生成的胰岛素样作用等。

3 质量控制

蟾蜍的化学成分复杂, 其质量又因品种、产地和采集加工方法的不同而有差异^[2, 10~ 12]。近年来, 有关蟾蜍质量的研究较多, 现报道如下。

3.1 定性鉴别: 常用的有性状鉴别、理化鉴别、薄层层析^[13]、可见紫外光吸收、红外光谱和高效液相色谱以及凝胶电泳法等。

3.2 定量分析方法: 近年来主要有分光光度法^[13~ 15]、薄层扫描法^[16~ 18]和高效液相色谱法。以上分析方法, 大多是根据蟾蜍中的有效成分及毒性成分为蟾毒内酯类, 以蟾毒内酯作为质控指标, 而总的蟾毒内酯含量一般以其相当的脂蟾毒配基来计算, 或通过分离分别测定脂蟾毒配基、蟾毒灵、华蟾素精等多组分含量作为质量控制指标^[18]。

3.3 化学模式识别: 化学模式识别是根据物质所含化学成分用计算机对其进行分类或描述。近年来, 国内对中药质量的化学模式识别进行了初步研究并用药理学实验结果佐证, 取得了可喜的成果。模式识别技术有 PCA (principal component analysis, 主成分分析), SIMCA (simple classification algorithm, 简单分类算法), NLM (nonlinear mapping, 非线性映照), 星座图技术 (constellation-graphing technique),

PRIMA (pattern recognition by independent multicategory analysis, 独立多重分类分析模式识别), 模糊模式识别 (fuzzy pattern recognition) 和人工神经网络 (ANN) 识别系统等^[19]。

王玺等对采集的 62个蟾蜍样品 (有薄层色谱数据) 应用 PRIMA法进行了化学模式识别研究, 使薄层色谱鉴定数据化, 因而更客观、准确。

杜立颖等用 HPLC法对 22个蟾蜍样品进行测定, 用系统聚类分析法对蟾蜍样品的化学模式识别进行了研究, 该法能把样品市售品区分开, 且避免了样品特征选取不足的缺点, 使结果判断更为准确可靠^[20, 21]。

乔延江等利用人工神经网络的非线性处理能力, 对 22个蟾蜍样品的 HPLC数据进行训练和检验, 建立了中药蟾蜍质量的化学模式识别方法。人工神经网络模式识别在中药蟾蜍质量、产地、种属、真伪的识别中克服了人工鉴定的主观因素, 避免了其它统计模式中特征选取不足, 从而使结果更为准确可靠, 不失为一种更科学、先进、可行的手段^[18]。

由此可见, 蟾酥质量的化学模式识别以传统形态学鉴定为线索, 以重视药味协同作用的中药复方理论为指导, 在研究阶段用计算机科学把化学成分含量测定值的整体与反映疗效的药理作用相关以确定有效成分及其权重, 而在常规应用阶段则用各有效化学成分的整体做质量控制指标, 它是一门涉及分析化学、药理学和计算机科学的跨学科技术。

4 临床应用

蟾酥的临床应用广泛, 疗效显著, 现已突破其传统用法, 应用到临床各科中, 如治疗心脏病、结核病^[4, 10]、慢性肝炎、皮肤病、感染症、局部麻醉、急性咽炎、周围性面神经麻痹、顽固性呃逆、女阴念珠菌病、骨髓炎、遗尿和小儿疳积^[4]等。现将蟾酥的抗肿瘤作用报道如下:

4.1 治疗肺癌: 用蟾蜍油注射液配合化疗, 治疗肺癌 48例, 有效率 85%。用蟾蜍制剂治疗肺癌 217例, 有效率 26.3%~ 45%^[10]。鹤鹑片 (蟾酥、仙鹤草、人参) 治疗肺癌 102例, 总有效率 68.6%^[22]。蟾酥注射液治疗肺癌 44例, 总有效率 68.2%^[23]。

4.2 治疗肝癌: 以华蟾素注射液治疗原发性肝癌 69例, 有效率 52.1%。蟾蜍注射液治疗肝癌 114例, 有效率 64.4%^[24]。复方蟾龙丸 (蟾酥、天龙、儿茶、藤梨根、山豆根、夏枯草) 治疗原发性肝癌 137例, 有效率 48.2%。复方蟾酥片 (蟾酥、守宫) 治疗肝癌 120例, 有效率达 50%。

4.3 治疗消化道肿瘤: 采用金蟾片 (蟾酥、重楼、郁金、硃砂、补骨脂) 治疗消化道肿瘤 35例, 总有效率 77%。用单方蟾蜍酒治疗肠癌多例佳^[4]。

4.4 治疗白血病: 用六神丸治疗急、慢性白血病 10例, 完全缓解 2例、进步 10例、部分缓解 1例、无效 1例^[25]。蟾蜍酒治疗多种白血病 32例, 总缓解率 75%。

4.5 治疗宫颈及阴茎癌: 用拔毒酊 (蟾酥、牙硝、青矾等) 配合化疗治疗宫颈癌 58例, 效果较好^[26]。用五虎丹 (蟾蜍、红娘子、斑蝥、洋金花末) 配伍局敷, 用万应膏覆盖, 治疗阴茎癌 25例, 治愈 20例。

- 4.6 治疗乳腺癌: 华蟾素注射液, 共治晚期乳腺癌 23例, 总有效率 78%。
- 4.7 治疗皮肤癌: 蟾酥软膏治疗皮肤癌 112例, 近期治愈 66例, 对病程短, 病灶小, 溃疡型疗效好, 一般 3 d 后癌组织开始坏死脱落, 18 d 基本痊愈。
- 4.8 治疗癌性疼痛: 用蟾酥膏对 322例肺、肝、胃等多种癌病疼痛患者治疗, 总有效率 92.7%, 且无毒副作用与成瘾性^[26]。用癌痛宁(洋金花、蟾酥、生南星、生附子等)外敷治疗 21例癌症晚期疼痛患者, 显效 12例, 有效 7例, 无效 1例。蟾冰膏(蟾酥、生马钱子、冰片、生川乌、生附子)治疗晚期癌痛(肝癌、肺癌、甲状腺癌及骨转移癌等) 45例, 治愈 24例, 有效 16例, 无效 5例^[27]。蟾酥消肿膏治疗晚期恶性肿瘤疼痛(原发性肺癌、胃癌、肝癌、食管癌、胰腺癌、大肠癌、乳腺癌、平滑肌肉瘤和纤维肉瘤等) 197例, 总有效率 91.44%。

综上所述, 随着现代研究的进展, 蟾酥作为传统中药, 其化学成分、药理作用的深入研究, 各种给药途径和新剂型的开发利用以及质量控制手段的完善, 其临床应用相当广泛, 是中医治疗急症的良药, 其现代应用开发前景广阔。

参考文献:

- [1] 中医大辞典编辑委员会. 中医大辞典·中药分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [2] 江麟莱. 蟾酥的采制加工[J]. 中药材科技, 1982, 81(1): 35-36.
- [3] 葛勤, 康钦树. 蟾酥的化学及制剂质量研究近况[J]. 中成药, 1998, 20(1): 38-40.
- [4] 杨素娟. 蟾蜍及蟾酥的临床应用与研究[J]. 中医药信息, 1992, 9(5): 12.
- [5] 吴晓放. 蟾蜍涂膜剂用于治疗疔疮[J]. 中药材, 1991, 14(2): 48.
- [6] 唐青华, 劳三申, 高明珠. 金蟾定痛微粒丸工艺的研究[J]. 中成药, 1997, 19(3): 3.
- [7] 金向群. 蟾蜍化学与药理作用的研究进展[J]. 中草药, 1996,

- 27(4): 246-249.
- [8] 梁克军. 蟾酥的化学与药理作用[J]. 医药工业, 1985, 16(1): 29-32.
- [9] 朱天忠. 蟾酥药理研究和临床应用现状[J]. 浙江中医杂志, 1987, (12): 565-568.
- [10] 安铁生. 蟾蜍采集加工中应注意的问题[J]. 中药材, 1994, 17(4): 51.
- [11] 杨祖山, 王宁. 蟾酥的药用和炮制[J]. 基层中药杂志, 1995, 9(4): 11.
- [12] 朱金芳, 尚北城, 伍茂福. 蟾酥有效成分提取[J]. 中草药, 1992, 23(4): 183-184.
- [13] 中华人民共和国药典[S]. 1995年版一部.
- [14] 中华人民共和国卫生部颁标准[S]. WS3-B-3045-98 43.
- [15] 周学敏, 程培元, 许美娟. 蟾酥成分的分析化学[J]. 中草药, 1992, 23(9): 490-491.
- [16] 伊惠贤, 孔伶俐. 用多种层析法鉴别中药成方制剂中的蟾酥[J]. 中草药, 1997, 28(5): 277-278.
- [17] 袁蔼芝, 郁引飞. 六神丸中蟾酥含量测定研究[J]. 现代应用药学, 1988, 5(4): 37-39.
- [18] 王苏, 陈立新. 肖金丹中三个蟾酥成分定量[J]. 药物分析杂志, 1989, 9(2): 93.
- [19] 罗旭, 毕开顺, 王玺, 等. 中药质量化学模式识别研究的进展[J]. 药学学报, 1993, 28(12): 936-940.
- [20] 杜立颖, 王爱民, 王玺, 等. 蟾酥质量的化学模式识别[J]. 中药材, 1996, 19(6): 312-313.
- [21] 乔延江, 王玺, 毕开顺, 等. 人工神经网络在中药蟾酥化学模式识别特征提取中的应用[J]. 药学学报, 1995, 30(9): 698.
- [22] 周岱翰, 张伦, 陈锐深, 等. 鹤蟾片治疗肺临床研究报告[J]. 新中医, 1986, (4): 31-33.
- [23] 彭德录. 蟾酥制剂治疗晚期肿瘤[J]. 上海中医杂志, 1980, (2): 33.
- [24] 李新民. 蟾-50治疗恶性肿瘤 114例临床观察[J]. 陕西中医, 1985, (4): 152-153.
- [25] 天津中医院血液组. 六神丸治疗白血病 10例临床疗效观察[J]. 天津医学, 1976(3): 135-136.
- [26] 刘嘉湘, 许德凤, 范忠泽. 蟾酥膏缓解癌性疼痛的临床疗效观察[J]. 中医杂志, 1993, 34(5): 281-282.
- [27] 陈庆强. 蟾冰膏外敷治疗癌痛 45例[J]. 新中医, 1997, 29(6): 48.

槲皮素的抗癌作用

孟德胜, 汪仕良*

(第三军医大学西南医院 烧伤研究所, 重庆 400038)

摘要: 槲皮素具有较强的抗癌活性。从清除氧自由基、抑制癌细胞增殖、对抗致癌因子和抗癌药增敏作用等几个方面, 简要介绍槲皮素抗癌作用的研究情况。

关键词: 槲皮素; 癌症; 药理学

中图分类号: R282.71; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)02-0186-03

Antitumor effect of quercetin

MENG De-sheng, WANG Shi-liang

(Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing Sichuan 400038, China)

Key words quercetin; carcinosis; pharmacology

* 收稿日期: 2000-04-28

作者简介: 孟德胜(1966-), 男, 山东无棣县人, 第三军医大学讲师, 博士, 主要从事烧伤后肠道损伤和营养研究。已发表论文 10余篇。
Tel (023) 68752967 E-mail meng-desheng@163.net