

中华大蟾蜍的研究进展

张英¹, 邱鹰昆^{2,3*}, 刘珂^{2,3}, 姜永涛^{2,3}, 陈继永³, 窦德强¹

(1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 烟台大学药学院, 山东 烟台 264005;

3. 山东省绿叶制药股份有限公司, 山东 烟台 264003)

摘要: 蟾酥为我国传统名贵中药, 是蟾蜍科动物中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍的干燥分泌物。现代药理学研究表明其具有强心、抗肿瘤、局麻、镇痛、抗炎等多种作用。自蟾酥投入临床应用以来, 在抗肿瘤方面已取得了很好的疗效。蟾酥所含化学成分主要有蟾蜍内酯类、蟾毒色胺类以及甾醇类等。综述近年来国内外学者对中华大蟾蜍的化学成分、药理作用、临床应用的研究概况。

关键词: 蟾酥; 中华大蟾蜍; 蟾蜍内酯; 蟾毒色胺

中图分类号: R282.710.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)11-1905-04

Advances in studies on *Bufo bufo gargarizans*

ZHANG Ying¹, QIU Ying-kun^{2,3}, LIU Ke^{2,3}, JIANG Yong-tao^{2,3}, CHEN Ji-yong³, DOU De-qiang¹

(1. School of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China; 3. Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China)

Key words: *Venenum Bufonis*; *Bufo bufo gargarizans* Cantor; bufenolide; bufotenine

蟾蜍科有 13 属约 300 种, 我国产 2 属 12 种及亚种。蟾蜍属动物有 250 多种, 分布于世界各地。我国有近 10 种, 主要是大蟾蜍华西亚种 *Bufo bufo andrewsi* Schmidt、大蟾蜍中华亚种 *Bufo bufo gargarizans* Cantor 以及黑眶蟾蜍 *Bufo melanostitus* Schneider 3 种。蟾酥 (*Venenum Bufonis*) 一词源于《本草衍义》, 属名贵中药, 《中国药典》2005 年版明确规定本品为蟾蜍科动物中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍的干燥分泌物。现代药理学研究表明蟾酥具有强心、抗肿瘤、局麻、镇痛、抗炎等作用。20 世纪 80 年代蟾酥投入临床应用以来在抗肿瘤等方面已经取得了很好的疗效。对于蟾蜍属动物的化学成分的研究始于 1817 年。20 世纪 60~70 年代, 国内外学者对蟾蜍属动物的研究主要是集中在蟾酥和日本蟾蜍的化学成分的研究, 20 世纪 80 年代日本学者 Shimada 等对黑眶蟾蜍、中华大蟾蜍、绿色蟾蜍、热带蟾蜍等的化学成分进行了研究。本

文就中华大蟾蜍的化学成分、药理作用、临床应用做一综述。

1 化学成分

1.1 蟾蜍内酯类

1.1.1 蟾蜍二烯羟酸内酯类: 此类化合物为强心甾体类化合物, 其结构特点为 C₁₇ 位连有一个 α-吡喃酮 (α-pyrone) 基。其在波谱学上的特点表现为: 紫外光谱在 300 nm 左右有最大吸收, log ε 大约为 3.6; 红外光谱在 1 715、1 630、1 540、1 040 cm⁻¹ 左右出现 α、β 不饱和六元内酯环的特征吸收峰; 其在氢谱上表现为 C₂₂ 在 δ_H = 7.8 左右出现一个 dd 峰, 其偶合常数大约为 10 和 3 Hz; C₂₁ 在 δ_H = 7.2 左右出现一个 d 峰, 其偶合常数大约为 3 Hz; C₂₃ 在 δ_H = 6.2 左右出现一个 d 峰, 其偶合常数大约为 10 Hz。这类化合物依据是否与有机酸相连还可细分为蟾蜍毒素类和蟾毒配基类化合物。该类化合物的结构见图 1 和表 1。

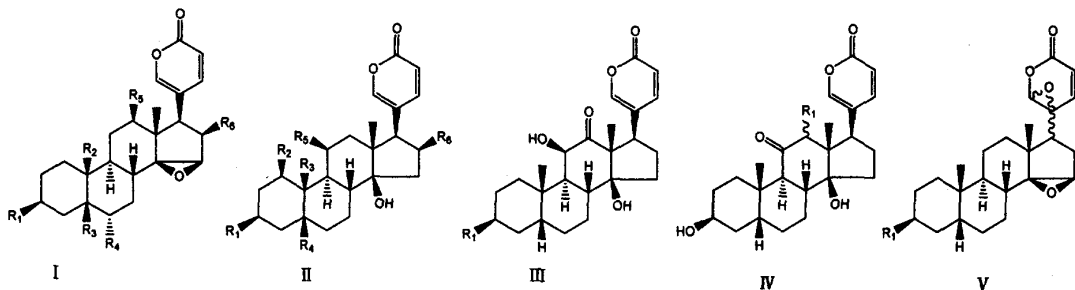


图 1 蟾蜍内酯类化合物 I~V 的结构母核

Fig. 1 Skeletons of bufenolide compounds I - V

收稿日期: 2006-04-14

作者简介: 张英 (1982-), 女, 湖南省浏阳市人, 现为沈阳药科大学天然药物化学专业在读硕士研究生, 主要研究天然药物中的有效成分。Tel: 13583589396 Fax: (0535) 6706036 E-mail: cinderella_ying_@163.com

* 通讯作者 邱鹰昆

1.1.2 20,21-环氧蟾蜍内酯类:这类化合物的特点就是 C₁₇位连的 α-吡喃酮(α-pyrone)基的 20,21 的双键被环氧基取代,其在谱学上(与蟾蜍二烯羟酸内酯类相比)表现为:紫外光谱由 300 nm 的最大吸收转移到 232 nm 左右;内酯羰基在红外光谱 1 715

cm⁻¹左右的特征吸收在这类化合物中移到 1 742 cm⁻¹左右;C₂₂在氢谱上 δ_H=7.8 左右的 dd 峰消失了,变成一个 d 峰,C₂₃在 δ_H=6.0 左右出现一个 d 峰,C₂₁在 δ_H=7.2 左右的 d 峰变成了 δ_H=5.3 的一个单峰。此类化合物的结构见图 1 和表 2。

表 1 蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物

Table 1 Compounds of bufadienolide

化合物	母核	取代基	分离部位	文献
脂蟾毒配基(resibufogenin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	A,B,C	1,2,3
华蟾毒精(cinobufagin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	A,B,C	1,2,3
19-氧代华蟾毒精(19-oxocinobufagin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CHO,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	A	4
华蟾毒它灵(cinobufotalin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =OH,R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	A,C	1,2,3
19-氧代华蟾毒它灵(19-oxocinobufotalin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CHO,R ₃ =OH,R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	A	4
南美蟾毒精(marinobufagin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =OH,R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	A,C	5,6
去乙酰华蟾毒它灵(desacetylcinobufotalin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =OH,R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OH	A	1
蟾毒它里灵(bufotalin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CHO,R ₃ =OH,R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	A	6
脂蟾毒精(resibufagin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CHO,R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	A	5
去乙酰华蟾毒精(desacetylcinobufagin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OH	A	1
华蟾毒精醇(cinobufaginol)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₂ OH,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	A	7
去乙酰华蟾毒精醇(desacetylcinobufaginol)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₂ OH,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OH	A	1,6
脂蟾毒精醇(resibufaginol)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₂ OH,R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	A	1,5,6
3β-甲酸基脂蟾毒配基(3β-formyloxyresibufogenin)	I	R ₁ =HCO ₂ ,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	A	1
19-氧代去乙酰华蟾毒精(19-oxodesacetylcinobufagin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CHO,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OH	A	1
6α-羟基华蟾毒精(6α-hydroxycinobufagin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₅ =H,R ₄ =OH,R ₆ =OAc	A	1
12β-羟基脂蟾毒精醇(12β-hydroxyresibufaginol)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₂ OH,R ₃ =R ₄ =R ₅ =OH,R ₆ =OH	A	1
12β-羟基华蟾毒精(12β-hydroxycinobufagin)	I	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =H,R ₅ =OH,R ₆ =OAc	A	1,6
华蟾毒精-3-丁二酸半酯(cinobufagin-3-hemisuberate)	I	R ₁ =a,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	A	8
华蟾毒精-3-硫酸酯(cinobufagin-3-sulfate)	I	R ₁ =SO ₃ ,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	B	9
华蟾毒精-3-丁二酰精氨酸酯(cinobufagin-3-succinylarginine ester)	I	R ₁ =b,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	B,C	3,10
华蟾毒精-3-戊二酰精氨酸酯(cinobufagin-3-glutaryl-L-arginine)	I	R ₁ =c,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	C	3
华蟾毒精-3-己二酰精氨酸酯(cinobufagin-3-adipoylarginine ester)	I	R ₁ =d,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	C	3
华蟾毒精-3-辛二酰精氨酸酯(cinobufagin-3-suberoylarginine ester)	I	R ₁ =e,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OAc	C	3
脂蟾毒配基-3-硫酸酯(resibufogenin-3-sulfate)	I	R ₁ =SO ₃ ,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	B	9
脂蟾毒配基-3-辛二酸半酯(resibufogenin-3-hemisuberate)	I	R ₁ =a,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	A	8
脂蟾毒配基-3-丁二酰精氨酸酯(resibufogenin-3-succinylarginine ester)	I	R ₁ =b,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	B	10,11
去乙酰华蟾毒精-3-丁二酰精氨酸酯(desacetylcinobufagin-3-succinylarginine ester)	I	R ₁ =b,R ₂ =CH ₃ ,R ₃ =R ₄ =R ₅ =H,R ₆ =OH	B	9
蟾毒灵(bufalin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =H,R ₆ =H	A,B,C	1,2,3
19-氧代蟾毒灵(19-oxobufalin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CHO,R ₄ =H,R ₅ =H,R ₆ =H	A	1
蟾毒它里灵(bufotalin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =H,R ₆ =OAc	A,B,C	1,2,3
噤根草醇(hellebrigenol)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CH ₂ OH,R ₄ =OH,R ₅ =H,R ₆ =H	A	5
噤根草配基(hellebrigenin or Bufotalidin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CHO,R ₄ =OH,R ₅ =H,R ₆ =H	A	5
去乙酰蟾毒它里灵(desacetybufotalin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =H,R ₆ =OH	A	1
远华蟾毒精(telocinobufagin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =OH,R ₅ =H,R ₆ =H	A,B	1,2
日蟾毒它灵(gamabufotalin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =OH,R ₆ =H	A,B,C	1,2,3
1β-羟基蟾毒灵(1β-hydroxybufalin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =OH,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =H,R ₆ =H	A	1
5β-羟基蟾毒它里灵(5β-hydroxybufotalin)	II	R ₁ =OH,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =OH,R ₅ =H,R ₆ =OAc	A	1
蟾毒灵-3-辛二酸半酯(bufalin-3-hemisuberate)	II	R ₁ =a,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =H,R ₆ =H	A	8
蟾毒灵-3-丁二酰精氨酸酯(bufalin-3-succinylarginine ester)	II	R ₁ =b,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =H,R ₆ =H	B,C	3,10
蟾毒它里灵-3-丁二酰精氨酸酯(bufotalin-3-succinylarginine ester)	II	R ₁ =b,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =H,R ₆ =OAc	B	11
日蟾毒它里灵-3-辛二酸半酯(gamabufotalin-3-hemisuberate)	II	R ₁ =a,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =OH,R ₆ =H	A	9
日蟾毒它里灵-3-己二酰精氨酸酯(gamabufotalin-3-adipoylarginine ester)	II	R ₁ =d,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =OH,R ₆ =H	B	9
日蟾毒它里灵-3-庚二酰精氨酸酯(gamabufotalin-3-pimeloylarginine ester)	II	R ₁ =f,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =OH,R ₆ =H	B	9
日蟾毒它里灵-3-丁二酰精氨酸酯(gamabufotalin-3-succinylarginine ester)	II	R ₁ =b,R ₂ =H,R ₃ =CH ₃ ,R ₄ =H,R ₅ =OH,R ₆ =H	C	3
沙蟾毒精(arenobufagin)	III	R ₁ =OH	A	12
沙蟾毒精-3-硫酸酯(arenobufagin-3-sulfate)	III	R ₁ =SO ₃ H	A	13
沙蟾毒精-3-辛二酸半酯(arenobufagin-3-hemisuberate)	III	R ₁ =a	A	13
假蟾毒精(Ψ-bufarenogin)	IV	R ₁ =α-OH	A	12
异沙蟾毒精(bufarenogin)	IV	R ₁ =β-OH	A	12

a = OCO(CH₂)₈COOH, b = OCO(CH₂)₂COArg · OH, c = OCO(CH₂)₃COArg · OH, d = OCO(CH₂)₄COArg · OH, e = OCO(CH₂)₆COArg · OH, f = OCO(CH₂)₇COArg · OH A: 蟾酥, B: 中华大蟾蜍皮, C: 干蟾(中华大蟾蜍干燥全体)

A: Venenum Bufonis, B: skin of *B. bufo gargarizans*, C: *Bufo Siccus* (dried body of *B. bufo gargarizans*)

表 2 20,21-环氧蟾蜍内酯类化合物

Table 2 Compounds of 20, 21-epoxybufenolide

化合物	母核	取代基	分离部位	文献
20S,21-环氧脂蟾毒配基(20S,21-epoxyresibufogenin)	V	R ₁ =OH	A	14,15
20R,21-环氧脂蟾毒配基(20R,21-epoxyresibufogenin)	V	R ₁ =OH	A	14,15
3-甲酰氧基-20S,21-环氧脂蟾毒配基(3-O-formyl-20S,21-epoxyresibufogenin)	V	R ₁ =COOH	A	14
3-甲酰氧基-20R,21-环氧脂蟾毒配基(3-O-formyl-20R,21-epoxyresibufogenin)	V	R ₁ =COOH	A	14
3-氧代-20S,21-环氧脂蟾毒配基(3-O-20S,21-epoxyresibufogenin)	V	R ₁ =O	A	14

1.2 蟾毒色胺类:此类化合物含有吲哚环,属于吲哚类生物碱。其结构见图 2 和表 3。此外,Yoshiaki^[16]等还从蟾酥中分离得到 bufobutanic acid、bufopyramide 两个吲哚类生物碱。

1.3 甾醇类:蟾酥含有胆固醇、7 α -羟基胆固醇、7 β -羟基胆固醇、 β -谷甾醇、麦角甾醇及菜油甾醇等。中华大蟾蜍皮中也含有胆固醇、 β -谷甾醇,另外含有棕榈酸胆固醇酯。

1.4 其他:蟾酥还含有氨基酸、有机酸、肾上腺素、吗啡、多肽及多糖等。中华大蟾蜍皮还含有光色素。

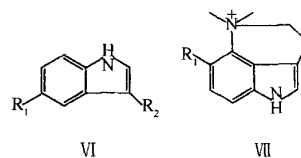


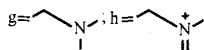
图 2 吲哚生物碱类化合物的结构母核

Fig. 2 Skeletons of indole alkaloid compounds

表 3 吲哚生物碱类化合物

Table 3 Compounds of indole alkaloid

化合物	母核	取代基	分离部位	文献
蟾蜍色胺(bufotenine)	VI	R ₁ =OH,R ₂ =g	A	16
蟾蜍色胺内盐(bufotenidine)	VI	R ₁ =O ⁻ ,R ₂ =h	A	16
5-羟色胺(serotonin)	VI	R ₁ =OH,R ₂ =CH ₂ CH ₂ NH ₂	A	16
蟾蜍绿碱(bufoviridine)	VI	R ₁ =OSO ₃ ⁻ ,R ₂ =h	A	16
去氢蟾蜍色胺(dehydrobufotenine)	VI	R ₁ =O ⁻	A	16
蟾蜍噻吩(bufothionine)	VI	R ₁ =OSO ₃ ⁻	A,B	16
去氢蟾蜍色胺溴酸盐(dehydrobufoteinine hydrobromide)	VII	R ₁ =OH [VII]Br ⁻	B	17



2 药理作用

2.1 蟾酥及其制剂的药理作用:对于蟾酥的药理作用,我国古代就有记载。《本草汇言》:“蟾酥,疗疔疔,消膨胀,解解毒之药也。能化解一切瘀郁滞诸疾,如积毒、积块、积脓、内疗痈肿之证,有攻毒之功也。”现代药理学研究表明,蟾酥具有强心、抗心肌出血、抗内毒素休克、抗肿瘤等作用。

2.1.1 强心:蟾酥强心作用与洋地黄相似,无蓄积作用。蟾毒配基类和蟾蜍毒素类化合物均有强心作用,前者作用更明显,蟾毒的化学结构与强心有一定的关系。

2.1.2 抗心肌缺血:体外实验表明,蟾酥可增强纤维蛋白溶解酶的纤溶作用,而增加冠状动脉血流量,蟾酥对因血栓形成导致的冠状血管狭窄而引起的心肌梗死等缺血性心脏障碍,能增加心肌营养性血流量,改善微循环,增加心肌供氧。

2.1.3 抗内毒素休克:蟾酥抗内毒素休克可能主要与它具有强心、升压和抑制血小板聚集等作用有关。

2.1.4 抗肿瘤作用:用蟾酥制剂对小鼠肉瘤 S₁₈₀、兔 BP 瘤、子宫颈 U₁₄、腹水型肝癌等有抑制作用;对人的间皮癌、胃癌、肝癌等肿瘤细胞有抑制作用。蟾蜍皮提取物对小鼠肉瘤 S₁₈₀ 也有较好抑制生长作用,其抗癌机制与其抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 生物合成及提高机体免疫功能(促进巨噬细胞吞噬作用和增加血清溶菌酶浓度等)有关。蟾酥可以直接抑制小鼠膀胱肿瘤生长,延长小鼠荷瘤生存时间,提高小鼠免疫力可能是蟾酥抗肿瘤生长的重要机制^[18]。

2.1.5 其他:还具有提高免疫功能、镇咳、平喘、致幻、抗菌、抗炎、利尿、兴奋呼吸,促进糖原产生和抑制乳酸生成的胰岛素样作用,子宫收缩作用及增强机体对放疗和化疗的耐受力。

2.2 华蟾素及其制剂的药理作用:华蟾素为中华大蟾蜍皮的水溶性提取物,其注射液是以蟾皮为主要原料研制而成的水溶制剂。现代药理学研究表明华蟾素对麻醉犬正常心脏有类似于洋地黄类药物的负性变时作用和较弱的正性变力作用^[19];体外具有抑制 U937 细胞株增殖的作用,该作用呈

一定的时间-剂量相关性;且能诱导 U937 细胞株凋亡,其作用可能通过 Bcl-2、c-AMP、Fas、FasL 等途径实现,华蟾素在体外还能协同拓扑异构酶 II 抑制剂 VP16,诱导急性单核细胞白血病患者原代细胞凋亡。华蟾素注射液对体外培养的 H₂₂腹水型肝癌细胞无直接杀伤作用,但能明显抑制其 DNA 和 RNA 的生物合成,且抑制作用随药物剂量的增大而增强^[20];华蟾素注射液还具有抗炎、促进免疫功能等作用。

3 临床应用

3.1 蟾酥及其制剂的临床应用:20 世纪 80 年代蟾酥投入临床应用以来,蟾酥及其制剂在扁桃体切除术和甲状腺切除术前麻醉,治疗肺癌、肝癌、食管癌、贲门癌、皮肤癌、癌性疼痛^[21]、肺结核、骨结核、附睾结核、结核性瘘管、痈疽疔疮,抢救病患呼吸循环衰竭,治疗化脓性感染、神经性皮炎、注射感染、急性咽炎等方面取得了良好的疗效。

3.2 华蟾素及其注射液的临床应用:华蟾素及其注射液在治疗原发性肝癌、乳腺癌、顽固性呃逆、肉芽肿性唇炎^[22]、颗粒性咽炎和肥厚性鼻炎以及声带息肉^[23]、慢性乙型肝炎、乙型病毒性肝炎等临床应用方面取得了显著的效果。

4 结语

中华大蟾蜍所含的化学成分主要为蟾蜍二烯羟酸内酯类和蟾毒色胺类化合物。其药理作用研究还局限于蟾酥及其制剂以及蟾皮的提取物的研究,虽然已有报道对 bufalin^[24]和 resibufogenin 等蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物的药理作用的研究,但是对于其他化学成分与药理作用之间的关系缺乏深刻的研究。因此,有必要对中华大蟾蜍化学成分与药理作用之间的关系做更深入的研究,阐明其作用机制并开发新型药物。

References:

[1] Nogawa T, Kamano Y, Yamashita A, et al. Isolation and structure of five new cancer cell growth inhibitory bufadienolides from the Chinese traditional drug Chan Su [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(9): 1148-1152.
 [2] Jean Pierre R, Kuno Univ M, Switz B. Toad venoms X. Isolation and distribution of the chloroform-soluble constituents of the Chinese toad venom drug Chan Su [J]. *Helv*

- Chim Acta*, 1957, 40: 1270-1292.
- [3] Shimada K, Jai Seup R, Kazuo O, et al. Isolation and characterization of cinobufagin 3-glutaroyl-L-arginine ester from *Bufo bufo gargarizans* Cantor [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(7): 2767-2771.
- [4] Hoeriger N, Linde H, Meyer K. Toad venoms XXXIV. New bufadienolides from Chan Su [J]. *Helv Chim Acta*, 1969, 52(4): 1097-1101.
- [5] Kamano Y, Hatayama K, Shinohara M, et al. Bufadienolides IX. isolation and structure of resibufagin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1971, 19(12): 2478-2484.
- [6] Hoeriger N, Zivanov D, Meyer K, et al. Weitere bufadienolide aus Chan Su [J]. *Helv Chim Acta*, 1972, 55(7): 2549-2562.
- [7] Liinde H, Hofer P, Meyer K. Cinobufaginol [J]. *Helv Chim Acta*, 1966, 49(4): 1243-1246.
- [8] Kamano Y, Yamamoto H, Tanaka Y, et al. The isolation and structure of new bufadienolides, 3-(hydrogen suberates) of resibufogenin, cinobufagin and bufalin the structure of the so-called "bufotoxins" [J]. *Tetrahedron Lett*, 1968, 54: 5673-5676.
- [9] Shimada K, Jai Seup R, Chiyomi K, et al. Studies on steroids [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(12): 4996-4999.
- [10] Yang L H, Jin X Q, Zhang W. Studies on chemical constituents of skin of *Bufo bufo gargarizans* Cantor [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2000, 17(4): 292-295.
- [11] Yang L H, Zhang H Z, Zhang B, et al. Chemical constituents from the skin of *Bufo bufo gargarizans* Cantor [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1992, 27(9): 679-683.
- [12] Huber K, Linde H, Meyer K. Ψ-Bufarenogin, ein neues bufadienolid aus Chan Su und umlagerungsprodukt des arenobufagins sowie bemerkung zur konfiguration des bufarenogins [J]. *Helv Chim Acta*, 1967, 50(7): 1994-2008.
- [13] Xiao P G. *Modern Chinese Materia Medica* (新编中药志) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002.
- [14] Kamano Y, Nogawa T, Yamashita A, et al. Isolation and structure of a 20,21-epoxybufenolide series from "Chan Su" [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(7): 1001-1005.
- [15] Kaneda N, Kuraishi T, Yamasaki K. 20, 21-Epoxyresibufogenin, a novel bufogenin isolated from *bufonis venenum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(1): 257-259.
- [16] Yoshiaki K, Ayano K, Rui T, et al. Structure of the new alkaloids bufobutanoic acid and bufopyramide in Chan Su, and conformation of bufarenogin and Ψ-bufarenogin [J]. *Temmen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 1998, 40: 395-400.
- [17] Jin X G, Zhang H Z, Zeng, X Z, et al. Quantitative determination of bufogenin contents in parotid secretions of different kinds of toads [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1992, 23(3): 117-119.
- [18] Li M L, Shu X H, Liu Y J, et al. Studies on anti-cancer effect of Chan Su against mouse carcinoma of bladder [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中医药学刊), 2004, 22(4): 651.
- [19] Wu J D, Chen H J, Guo M J. Initial observation on influences of cinobufacini on anesthetized dog's normal heart [J]. *Acta Acad med Xuzhou* (徐州医学院学报), 1997, 17(3): 284-286.
- [20] Guan J, Zhao X H, Jiang B K, et al. Initial approach to antitumous mechanism of cinobufacini [J]. *J Bengbu Med Coll* (蚌埠医学院学报), 1993, 18(2): 78-81.
- [21] Liu J X, Xu D F, Fan Z Z. Clinical curative effect observation on Chan Su mastic relieving cancerous pain [J]. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 1993, 34(5): 281-282.
- [22] Shi A M. 25 Pous of report on cinobufacini treating granulomatous chilitis [J]. *J Henan Med Univ* (河南医科大学学报), 1991, 26(3): 272.
- [23] Liu H Y, Hu J C, Tang Y F. Clinical application of cinobufacini in ENT department [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Integr Tradit West Med* (中国中西医结合耳鼻喉科杂志), 1994, 2(1): 31-32.
- [24] Chen X Y, Han J T, Wang G, et al. Protecting effect of bufalin on leukemic mouse [J]. *Chin Rem Clin* (中国药物与临床), 2005, 5(1): 35-36.

中药治疗中风的分子靶点

贾敏¹,董志^{1*},朱毅²,关勇彪³

(1. 重庆医科大学 药理教研室,重庆 400016; 2. 海南省药品检验所,海南 海口 570216; 3. 军事医学科学院 毒物药物研究所,北京 100850)

摘要:“中风”是中医学对急性脑血管疾病的统称,具有极高的死亡率和致残率。中医药治疗中风有着悠久的历史,临床实验也证实了其疗效。然而由于中药常常需要多味药物联合使用,其有效成分很难明确,对其有效性评价具有挑战性,因此很难将中药制剂推向世界。综述中药治疗中风的分子靶点作用,列举了一些可能起效的天然化学物质,调查结果表明多成分多靶点的中药理论具有科学性。现代分子医学和传统中医理论的结合能促进医学界的广泛交流,值得深入探讨。

关键词: 中医药; N-甲基-D-天冬氨酸受体; PDZ 结构域; 中风

中图分类号: R282 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2006)12-1908-04

Molecular targets of Chinese medicine used in treatment of stroke

JIA Min, DONG Zhi, ZHU Yi, GUAN Yong-biao

(1. Department of Pharmacology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China; 2. Hainan Institute for Drug Control, Haikou 570216, China; 3. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

Key words: traditional Chinese medicine; N-methyl-D-aspartate receptor; PDZ domain; stroke

收稿日期: 2006-04-13

作者简介: 贾敏(1982—),女,四川宜宾人,在读硕士研究生,主要研究方向为神经药理学。

Tel: 13466645710 E-mail: xibeimeitwen199@163.com

* 通讯作者 董志 Tel: (023)68486678