

蟾酥的研究进展

寇冠军¹, 秦姿凡¹, 邓雅芳¹, 刘伟爽¹, 徐 强², 王保和^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘 要: 蟾酥由蟾蜍表皮腺体的分泌物经干燥而成。作为一种传统中药, 其所含化学成分复杂, 能清热解毒、醒脑开窍、化结溃坚; 具有降压、增强心肌收缩力、增加冠状动脉流量、抗肿瘤、麻醉等药理作用。临床中广泛用于心血管系统、呼吸系统、五官、外科等疾病的治疗; 作为有毒中药, 其量效关系、毒性成分、中毒剂量和毒理机制等问题亦不容忽视。试从蟾酥的化学成分、药理作用及其机制、毒理作用、不良反应、炮制工艺、药动学等方面对其进行初步总结, 为深入研究蟾酥的药理作用及复方制剂提供参考。

关键词: 蟾酥; 蟾毒; 蟾毒配基; 蟾毒灵; 不良反应

中图分类号: R284; 285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)21-3185-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.21.025

Research progress on *Bufois Venenum*

KOU Guan-jun¹, QIN Zi-fan¹, DENG Ya-fang¹, LIU Wei-shuang¹, XU Qiang², WANG Bao-he²

1. Tianjin University of Tradition Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: *Bufois Venenum* is made by toad skin gland secretion after drying. As a kind of Chinese materia medica (CMM), it contains complex chemical composition and has these pharmacological effects: to remove toxic heat, wake up the brain orifices, eliminate the mass, step-down blood pressure, increase myocardial contraction force and coronary artery blood flow, and use for antitumor and anesthesia. It is widely used in diseases in clinic such as cardiovascular, respiratory, facial features, and surgical treatment. While, as toxic CMM, the concentration-response relationship, toxic ingredients, toxic dose, and poisoning mechanism should not be ignored also. The author preliminarily summaries its effects from composition, pharmacological effects and mechanisms, adverse reactions, processing technology, and pharmacokinetics, and provides the references for its further pharmacological study and compound preparation development.

Key Words: *Bufois Venenum*; toadpoison; bufogenins; bufalin; adverse reaction

蟾酥 *Bufois Venenum* 具有多种药理作用, 临床应用广泛, 常用于复方中成药制剂中, 然而作为有毒中药, 其量效关系、中毒剂量、中毒机制、复方配伍的作用等诸多热点问题报道不断增多。本文初步总结蟾酥的药理毒理作用、炮制工艺及药动学等方面的研究进展, 为蟾酥在中成药制剂中的应用提供药学参考。

1 化学成分

蟾酥为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo*

gargarizans Cantor 或黑眶蟾蜍 *Bufo melanostictus* Schneider 的干燥分泌物, 经加工干燥制成^[1]。蟾酥的化学成分有蟾蜍甾二烯类、强心甾烯蟾毒类、吲哚碱类、精氨酸、 β -谷甾醇、蟾酥甲碱、醇类及多糖、氨基酸、肽类以及肾上腺素等, 可分为以下 4 类: 蟾蜍毒素类 (bufotoxins), 包括蟾毒、蟾毒配基脂肪酸酯和蟾毒配基硫酸酯等; 蟾毒配基类 (bufogenins) 是蟾蜍毒素在加工炮制过程中的分解

收稿日期: 2014-04-24

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项课题 (子课题): 创新药物研究开发技术平台建设—心脑血管疾病中药新药临床评价技术平台及规范研究 (2012ZX09303-010-001)

作者简介: 寇冠军 (1985—), 男, 在读博士研究生, 研究方向为心脑血管疾病中医药防治和中药临床评价。

Tel: 13821693605 E-mail: zxkzs2010@126.com

*通信作者 王保和 (1964—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为心脑血管疾病中医药防治、中药临床药理和中药临床评价。

E-mail: wbh3423@sina.com

产物,有酯蟾毒配基(resibufogenin)、华蟾毒精(cinobufagin)和蟾毒灵(bufalin)等;蟾毒色胺类(bufotenines)是有一定生物活性的水溶性生物碱;其他类有吗啡和肾上腺素等,多为脂溶性成分。其中蟾毒灵、华蟾毒精、酯蟾毒配基等占较大比例(约10%)^[2-4]。

蟾酥有毒成分为蟾蜍他灵、蟾毒灵、华蟾毒精、酯蟾毒配基等^[5]。强心成分主要是蟾毒配基类,其结构类似强心苷元而有毒性,其华蟾毒精和酯蟾毒配基的量最高^[6-7]。药用成分以蟾酥二烯醇化合物,即蟾毒配基、蟾毒素为主。

2 药理作用及其机制

《本草汇言》:“蟾酥,疗疳积,消膨胀,解疔毒之药也”;《名医别录》载蟾酥“其皮汁甚有毒,犬啖之,口皆肿”;《中药大辞典》载:“蟾酥,性味辛、凉、有毒,能破癥结,行水湿,化毒,杀虫,定痛。治疗疮、发背、阴疽瘰癧,恶疮,癰疽积聚,鼓胀,水肿,小儿疳积,慢性气管炎”。现代药理研究证实其有强心、升压、抗休克、抑制血小板聚集、呼吸兴奋、抗炎、局部麻醉、抗病原微生物、提高机体的非特异性免疫、抗辐射、抗肿瘤等作用,其脂溶性成分为主要活性成分,但其局部刺激性和毒性较强^[8-9]。

2.1 对心血管系统的作用

目前,研究发现蟾酥中具有心血管活性的内酯类成分主要有酯蟾毒配基、华蟾毒精、蟾毒灵、蟾毒它灵等^[10]。

2.1.1 对血压的影响 蟾酥内既含有蟾毒配基之类的强心、升高血压作用的物质,同时其水溶性成分又有降血压作用^[11]。蟾酥还具有增加心肌供氧量等作用^[12];蟾酥升高血压的作用与肾上腺素相似,其升压作用主要是引起周围血管的收缩。蟾毒配基类对失血性休克大鼠有明显的升压作用,其强度随剂量增大而增强^[13]。

2.1.2 增强心肌收缩力 巩丽丽等^[14]研究证实:小剂量蟾酥可增强离体蟾蜍心脏的收缩力,大剂量则使麻醉猫、犬、兔、蛙心跳变慢。蟾毒配基类和蟾蜍毒素类化合物均有强心作用,无论对于动物还是人的细胞,蟾毒配基均能抑制心肌细胞膜上的 Na^+ 、 K^+ -ATP酶,从而使心肌细胞内 Na^+ 浓度升高, Ca^{2+} 则通过 Na^+ - Ca^{2+} 交换转运进入心肌细胞,细胞内钙浓度增加,使心肌收缩力加大。此外,蟾毒灵具有抗心律失常类药物的某些电生理特性,小剂量蟾毒

灵($<0.5\text{ }\mu\text{mol/L}$)能加强离体豚鼠心房肌收缩力,大剂量($>0.7\text{ }\mu\text{mol/L}$)则易出现心律失常。

2.1.3 增加冠脉血流量 蟾酥可延长纤维蛋白原液的凝固时间,活化纤维蛋白溶酶,从而增加冠状动脉流量,也能增加心肌营养性血流量,改善微循环,从而增加心肌供氧^[15]。吴喜燕等^[16]认为蟾酥强心的机制主要是蟾蜍二烯羧酸内酯类能显著抑制心肌细胞膜上的 Na^+ 、 K^+ -ATP酶所致。邵玲等^[17]实验结果显示,蟾酥能使动物血清及心肌游离脂肪酸(FFA)的量降低,改善缺血心肌代谢,纠正糖和脂肪酸代谢紊乱,阻止FFA堆积造成的心肌损伤;蟾酥治疗组亦能明显升高心肌缺血再灌注损伤家兔超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)的量。

2.2 抗肿瘤作用

华蟾素制剂对胃癌、肺癌、肝癌、肠癌、食管癌、胰腺癌及急性白血病均有非常好的疗效^[18]。熊新等^[19]报道蟾酥注射液可能既是一种有效的抗肿瘤药物,又是一种耐药逆转药物。当其与化疗药物联合进行白血病化疗时,既可以抑制肿瘤细胞生长,又可提高化疗药的敏感性,降低化学药对机体的毒副作用。金军等^[20]通过实验发现蟾酥注射液能使Lewis肺癌小鼠生存周期延长,对小鼠的细胞免疫功能具有调节作用,其效果优于环磷酰胺。此外蟾毒灵可抑制肝癌细胞增殖,促进细胞凋亡,抑制肝癌血管新生^[21]。

体外实验和部分动物实验发现^[22-23],蟾毒灵可以选择性地诱导一系列不同来源的肿瘤细胞凋亡,但对正常宿主细胞则无明显杀伤作用。李贵新等^[24]报道蟾酥注射液体外能抑制淋巴瘤U937细胞的增殖,具有时间和剂量依赖性,能体外诱导淋巴瘤细胞凋亡。酯蟾毒配基同其他抗肿瘤药物一样,均作用于肿瘤细胞增殖环节,而非选择性杀伤肿瘤细胞^[25]。蟾毒灵可以时间-剂量依赖性地抑制肺癌A549细胞增殖,同时诱导其凋亡,蟾毒灵在低浓度、短时间时表现为细胞周期阻滞;高浓度、长时间表现为细胞凋亡^[26]。徐瑞成等^[27]认为蟾毒灵诱导细胞凋亡和诱导分化作用机制可能与药物浓度有关,通过上调p21^{WAF1}的表达、下调增殖细胞核抗原(PCNA)的表达。郁云龙等^[28]研究结果提示线粒体途径可能是蟾毒灵诱导肺癌细胞凋亡的主要机制之一。

2.3 对呼吸系统、免疫系统作用

酯蟾毒配基、华蟾毒精及蟾毒灵等均可引起麻醉兔的中枢性呼吸兴奋,呼吸次数及深度也有所增

加^[29-30]。有研究者从蟾酥水溶性非透析部分中发现促淋巴细胞增殖物质,纯化后能提高脾细胞培养上清液中白细胞介素-2 (IL-2) 和 IL-12 的水平,还能增强 C3H/HeN 小鼠脾淋巴细胞的天然杀伤力。李素琴等^[31]报道从蟾酥中分离纯化出一种能够明显抑制人红细胞 86Rb 摄取,与抗哇巴因抗体发生免疫交叉反应的內源性钠泵抑制因子。

3 毒理作用

李兴平等^[32]经实验证实小鼠蟾酥中毒的表现与临床试验相似,小鼠 ig 14 d 蟾酥的急性毒性 LD₅₀ 为 600.6 mg/kg。人服用蟾酥 LD₅₀ 量为 0.359 mg/kg,一般內服量为 3~5 mg/d,最大不能超过 135 mg/d。

3.1 心脏毒理

有研究证实^[33]蟾酥能导致豚鼠心律失常和心功能下降,心电图 P-R 间期延长,QRS 时程增宽和心率加快。宋亿楠等^[34]研究发现部分实验犬心电图出现窦性心律不齐与 T 波改变,且不随时间延长而呈进行性加重,也不随用药量增加呈进行性增加。钱伟平^[35]报道蟾酥的致死作用是通过阻断心室搏动所致。梁世霞等^[36]研究表明蟾酥对心肌有轻微损伤,且蟾酥对小鼠心脏毒性大于肝肾组织,可造成心肌细胞结构的破坏和形态的改变,大量蟾酥可致心脏毒性。有研究报道^[37]蟾酥毒性成分蟾蜍甾烯类物质具有类似于洋地黄的心脏毒性作用。辛秀兰等^[38]研究证实小剂量蟾毒灵能加强离体豚鼠心房肌收缩力,大剂量则易出现心律失常。蟾酥中所含的蟾毒配基类和蟾蜍毒素类化合物既是蟾酥的有效成分,又是其毒性成分,作用于心脏迷走神经中枢或末梢直接作用于心肌,引起心律不齐等缓慢心律失常症状,使房室传导阻滞,最后导致心搏停止于收缩期。梁晓萍等^[39]报道人的蟾酥急性中毒症状表现为呕吐、呼吸急促、肌肉痉挛、惊厥和心律不齐等。陆文娟等^[40]报道蟾酥致小鼠室性心律失常与钠离子通道关系密切,小鼠心脏毒性表现为窦性、室上性、室性心律失常及传导阻滞。

3.2 肝脏毒性

赵明芳等^[41]等研究发现 0.5~5 mg/kg 的蟾蜍毒素混合物可以明显抑制荷瘤小鼠体内 H₂₂ 肿瘤细胞的生长,当其混合物达到 5 mg/kg 时,则可以损伤肝脏。

3.3 毒理机制

蟾酥可通过激活 Rnd1 基因破坏肌动蛋白的结构,进而破坏心脏的收缩功能。高剂量蟾酥可抑制

Cp 基因表达,导致铁离子稳态失调,进而引起心脏细胞中 Fe²⁺蓄积,产生心脏毒性,并进一步干扰心脏的收缩,能引发铁离子蓄积,最终可能导致细胞凋亡^[42]。低剂量蟾酥可以通过干扰离子稳态和肌动蛋白构建来影响心脏的收缩,同时还会导致心脏细胞的抗凋亡和脂类代谢等应激反应;其毒性对体内代谢的干扰主要集中于脂质代谢的相关途径^[32]。

4 炮制方法

蟾酥现代炮制方法主要有 3 种^[43]。蟾酥粉:取原药材,捣碎,研成细粉即用;乳蟾酥:炮炙乳制取蟾酥块,捣碎,置磁盆中加入鲜牛奶浸渍,时常搅动使牛奶浸入,至全部溶化成稠膏状,取出,置盘中在通风洁净处风干或晒干,研粉即得(此法因易酸败,在夏季炎热时不宜);蟾酥与鲜牛奶的比例为 1:2。酒蟾酥:切制蟾酥粉,取蟾酥,捣碎,加白酒浸渍,时常搅动至呈稠膏状,干燥,粉碎。蟾酥 10 kg,用白酒 20 kg,烘软切片、干燥、研粉^[44]。《中国药典》2010 年版将酒浸法设定为蟾酥炮制的唯一方法。

5 药动力学研究

华蟾毒精是蟾酥中的一种蟾毒配基,属于有醚键的甾体化合物,可溶于水,体内半衰期短且分布广泛,具有较强的毒性^[45]。张磊等^[46-47]报道华蟾毒精在大鼠体内的组织分布符合一级动力学过程的二室开放模型,分布广泛,吸收消除迅速,能透过血脑屏障,在肝脏中浓度最大。刘冬等^[48]发现蟾蜍甾烯类成分在犬体内代谢较为迅速,iv 90 min 时,血浆中几乎检测不到,使用 HPLC 法测定犬血浆中蟾毒灵、华蟾毒精及酯蟾毒配基的浓度,应用软件拟合药动力学参数及血药浓度-时间曲线,测定蟾毒灵、华蟾毒精及酯蟾毒配基的药动力学参数分别为 C_{max} 为 (721.1±40.0)、(968.1±30.0)、(785.8±20.0) μg/L; t_{max} 均为 2 min。AUC₀₋₉₀ 分别为 (8.79±0.80)、(12.30±0.67)、(9.66±0.21) mg·L/min。靳荣等^[49]实验证实华蟾毒精和酯蟾毒配基的分布半衰期 t_{1/2α} 均数分别为 0.090 5 和 0.478 7 h,中心室分布容积 V₁ 均数分别为 1.072 5 和 1.971 0 L/kg。黄毅岚等^[50]研究证实华蟾毒精和酯蟾毒配基的分布半衰期 t_{1/2α} 分别为 0.072 和 0.507 h;中心室分布容积 V₁ 均数分别为 1.286 和 1.427 L/kg,两者具有广泛的血管外分布特性以及结合于血浆和组织蛋白的效应。杨勇等^[51]报道蟾酥固体脂质纳米粒冻干针剂能显著地延长蟾酥中华蟾毒精、酯蟾毒配基的体内滞留时间,与水溶液相

比能降低药物的最高浓度,减少蟾酥提取物对血管刺激的不良作用,延缓药物的释放。

6 结语

蟾酥是中药制剂中常用药物,具有清热开窍、利湿疗疮等功效;有扩张冠状动脉、调节血压、增强心肌收缩力、呼吸兴奋、抗肿瘤、免疫调节等多种药理作用。但因其成分复杂,有效成分为脂溶性的蟾酥配基又具有毒性,相对安全剂量范围较窄,临床应用中屡有中毒、过敏等报道。故应用中要注意其有效剂量和安全范围,同时加强其配伍减毒研究。而相关的制剂工艺、药动学、毒理学和中毒机制等是未来研究的方向。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 赵强, 孟凡静, 刘安西. 蟾酥的研究进展 [J]. 中草药, 2004, 35(10): 附4-附7.
- [3] 杨琳, 段鹏飞, 王琼, 等. 蟾酥脂溶性提取物的分离分析及其镇痛、抗肿瘤作用研究 [J]. 氨基酸和生物资源, 2006, 29(1): 64-67.
- [4] 于垂亮, 侯惠民. 蟾酥抗肿瘤有效成分的活性追踪分离及急性毒性研究 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 307-311.
- [5] 徐玲玲, 蔡国琴, 敬迎春, 等. HPLC法测定蟾酥中4种蟾毒内酯 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2151-2154.
- [6] 康廷国. 中药鉴定学 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [7] 王捧英, 陈琳, 侯芳洁, 等. HPLC同时测定人参强心滴丸中华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(5): 802-803.
- [8] 周学敏, 程培元, 许美娟, 等. 蟾酥成分的分析方法 [J]. 中草药, 1992, 23(9): 490-494.
- [9] 刘冬, 何秀峰, 杜守颖. 蟾酥提取物中3种蟾蜍甾烯类成分比格犬体内药代动力学 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 191-192.
- [10] 朱会超, 王怡. 蟾酥治疗心血管疾病的药理研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(3): 187-189.
- [11] 龚岳亭. 生物活性肽 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [12] 周莹, 吉爱国, 宋淑亮. 蟾酥的应用研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(3): 203-205.
- [13] 程国华. 蟾蜍质量研究及其药理临床应用进展 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 184-186.
- [14] 巩丽丽, 李景香, 张会敏. 蟾酥药理作用及制剂工艺的研究进展 [J]. 食品与药品, 2007, 9(10A): 51-53.
- [15] 黄泰康. 常用中药成分与药理手册 (下册) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006.
- [16] 吴喜燕, 高慧敏, 王智民. 蟾蜍类药材化学成分研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14): 207-214.
- [17] 邵玲, 任江华, 曹茂银. 低温及蟾酥对麻醉家兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(2): 135-136.
- [18] 卢胜珍, 于淑珍. 华蟾素注射液与化疗联合治疗消化道恶性肿瘤临床分析 [J]. 中国当代医药, 2009, 5(9): 38-40.
- [19] 熊新, 周远大. 蟾酥注射液对HL60/ADM细胞多药耐药的逆转作用研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(7): 587-589.
- [20] 金军, 张铭熙, 符路娣. 蟾酥注射液对Lewis肺癌的实验研究 [J]. 新中医, 2012, 44(11): 132-133.
- [21] 盖继钦, 秦建民, 范跃祖. 蟾毒灵抗肝细胞癌作用及机制研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(1): 60-61.
- [22] Cao H, Shibayama-Imazu T, Masuda Y, et al. Involvement of tiam1 in apoptosis induced by bufalin in HeLa cells [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(1A): 245-249.
- [23] Han K Q, Huang G, Gu W, et al. Anti-tumor activities and apoptosis-regulated mechanisms of bufalin on the orthotopic transplantation tumor model of human hepatocellular carcinoma in nude mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(24): 3374-3379.
- [24] 李贵新, 徐功立, 姜夕锋, 等. 蟾酥注射液抑制淋巴瘤U937细胞增殖和诱导其凋亡的研究 [J]. 中成药, 2002, 24(11): 854-856.
- [25] 唐信威, 肖洁, 宋健. 酯蟾毒配基选择性杀伤肿瘤细胞的研究 [J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(3): 196-199.
- [26] 朱志图, 郁云龙, 王锴, 等. 蟾蜍灵对人非小细胞肺癌A549细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(9): 841-845.
- [27] 徐瑞成, 陈小义, 陈莉, 等. 蟾蜍灵诱导白血病HL-60细胞分化及相关基因表达 [J]. 中草药, 2002, 33(2): 151-153.
- [28] 郁云龙, 刘云鹏, 王锴, 等. 蟾蜍灵诱导人肺腺癌细胞凋亡作用及其机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(9): 1003.
- [29] 江苏新医学院. 中药大辞典 (下册) [M]. 上海: 上海人民出版社, 1977.
- [30] 戴克敏. 常用中药的药理和应用 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1981.
- [31] 李素琴, Schoner W, 符云峰. 从蟾酥中纯化一种内源性钠泵抑制因子 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2002, 18(2): 251-253.
- [32] 李兴平, 雷玲, 胡竞一, 等. 蟾酥的急性毒性和丹羚心舒胶囊急性毒性研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 128-129.
- [33] 蒋洁君, 周婧, 马宏跃. 蟾酥对豚鼠心脏电生理的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(3):

- 307-309.
- [34] 宋亿楠, 鲁福德, 宋小军. 蟾酥对实验犬心电图影响的研究 [J]. 心脏杂志, 2005, 17(4): 404.
- [35] 钱伟平. 蟾酥对实验动物循环系统毒副作用的研究 [J]. 浙江中医学院学报, 2001, 25(6): 46-47.
- [36] 梁世霞, 余丽梅, 苗加伟, 等. 六神丸及其组分雄黄、蟾酥与无机砷急性毒性比较 [J]. 中成药, 2011, 33(10): 1683-1684.
- [37] Demiryürek A T, Demiryürek S. Cardiotoxicity of digitalis glycosides: roles of autonomic pathways, autacoids and ion channels [J]. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2005, 25: 35-52.
- [38] 辛秀兰, 张宝璟, 苏东海. 中药蟾酥的药理作用研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(3): 588-590.
- [39] 梁晓萍, 张政, 胡坪, 等. 蟾酥急性毒性的代谢组学研究 [J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(1): 38-43.
- [40] 陆文娟, 周婧, 马宏跃. 抗心律失常药物对蟾酥致小鼠心律失常的影响 [J]. 药学学报, 2011, 46(10): 1191-1192.
- [41] 赵明芳, 刘云鹏, 金波. 蟾蜍毒素对H22荷瘤小鼠疗效及毒副作用的实验研究 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(22): 1705-1709.
- [42] 杨爱文, 范雪梅, 李雪. 基因芯片研究蟾酥急性毒性及配伍减毒机制 [J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(5): 1058-1064.
- [43] 中国药典 [S]. 一部. 1963.
- [44] 中国药典 [S]. 一部. 1985.
- [45] 张建国, 苏永华. 华蟾酥毒基药理作用及剂型研究进展 [J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(4): 608-610.
- [46] 张磊, 齐刚, 张莉, 等. 大鼠舌下静脉给药华蟾毒配基的药动学研究 [J]. 中草药, 2007, 38(2): 199-202.
- [47] 张磊, 张莉, 白雪, 等. 华蟾蜍毒素在大鼠体内的组织分布研究 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 722-725.
- [48] 刘冬, 何秀峰, 杜守颖, 等. 蟾酥提取物中3种蟾蜍甾烯类成分比格犬体内药代动力学 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 188-192.
- [49] 靳荣. 得力生注射液中华蟾酥毒基和酯蟾毒配基在大鼠体内的药代动力学研究 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2012.
- [50] 黄毅岚, 赖丹, 叶云. 得力生注射液在大鼠体内的药动学研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1378-1379.
- [51] 杨勇, 奉建芳, 芦洁, 等. 蟾酥固体脂质纳米粒冻干针剂体内药代动力学研究 [J]. 中成药, 2006, 28(6): 787-790.