

蟾皮化学成分和药理活性的研究进展

喻昌燕^{1,2}, 孟令杰^{1,2}, 姜念^{1,2}, 李三华^{1,2}, 肖毅^{1,2}, 刘云^{1,2,3*}

1. 遵义医科大学 贵州省普通高等学校特色药物肿瘤防治重点实验室, 贵州 遵义 563000

2. 遵义医科大学生命科学研究院, 贵州 遵义 563000

3. 遵义医科大学生物化学与分子生物学教研室, 贵州 遵义 563000

摘要: 蟾皮为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* 或黑眶蟾蜍 *B. melanostictus* 的干燥全皮, 已纳入壮药名录。作为一种民族药, 常用于满族、回族和朝鲜族的民间药方, 具有清热解毒和利水消肿之功效。目前已从蟾皮中发现 100 多个化合物, 包括蟾蜍二烯羟酸内酯类、吲哚生物碱类、蟾蜍环酰胺类以及甾体类等成分。随着国内外药理学研究的不断深入, 蟾皮单体成分呈现诸多药理作用, 如抗肿瘤、抗炎、免疫调节、抗乙肝病毒、强心等, 并且对特异的药物代谢酶具有较高的敏感性。通过查阅近 20 年来的国内外文献, 对蟾皮的化学成分、药理活性、单体成分与药物代谢酶的相互作用等方面进行综述, 以期对蟾皮更好的开发和应用提供参考。

关键词: 中华大蟾蜍; 黑眶蟾蜍; 民族药; 蟾皮; 蟾蜍二烯羟酸内酯类; 抗肿瘤; 免疫调节; 药物代谢酶

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)04-1206-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.035

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Bofonis Corium*

YU Chang-yan^{1,2}, MENG Ling-jie^{1,2}, JIANG Nian^{1,2}, LI San-hua^{1,2}, XIAO Yi^{1,2}, LIU Yun^{1,2,3}

1. Guizhou Provincial College-based Key Laboratory for Tumor Prevention and Treatment with Distinctive Medicines, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

2. Institute of Life Sciences, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Abstract: *Bofonis Corium* is the dry skin of *Bufo bufo gargarizans* or *B. melanostictus*, which has been included in the list of Zhuang medicine. As an ethnic medicine, it is often used in the folk prescriptions of Manchu, Hui and Korean nationalities, which has the effect of clearing heat and detoxification and reducing swelling. At present, more than 100 compounds have been found, including bufadienolides, indole alkaloids, bufogargarizanines, and steroids. With the development of pharmacology, the chemical constituents of *Bofonis Corium* have shown many pharmacological effects, such as anti-tumor, anti-inflammatory, immune regulation, anti-hepatitis B virus, heart strengthening, etc., which are also highly sensitive to specific drug metabolizing enzymes. In this paper, the chemical constituents, pharmacological activities, and interaction between monomer components and drug metabolizing enzymes of *Bofonis Corium* in recent 20 years are reviewed in order to provide a reference for the further development and rational utilization of *Bofonis Corium*.

Key words: *Bufo bufo gargarizans* Cantor; *Bufo melanostictus* Schneider; ethnic medicine; *Bofonis Corium*; bufadienolides; antitumor; immune regulation; drug metabolizing enzyme

蟾皮, 别名癞蟆皮、蟾蜍皮、干蟾皮、蛤蚧皮, 状语称“能喷酬”, 最早记载于《本经逢原》, 为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor 或

黑眶蟾蜍 *B. melanostictus* Schneider 的干燥全皮, 辛, 凉, 微毒, 经方入药, 目的多为以毒攻毒^[1-2]。《中药大辞典》记载“蟾皮能清热解毒、利水消胀,

收稿日期: 2020-05-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81660611); 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑[2020]4Y154); 遵义市科技计划项目 (遵市科合社字[2018]18 号, 遵市科合 HZ 字[2020]83 号); 遵义医科大学科研启动资金项目 (F-843)

作者简介: 喻昌燕 (1991—), 女, 硕士, 实验师, 研究方向为中药抗肿瘤药理。E-mail: 578087864@qq.com

***通信作者:** 刘云 (1980—), 男, 博士, 教授, 研究方向为小分子药物的研究与开发。E-mail: liuyunzy@126.com

治疗痈疽、肿毒、瘰癧、肿瘤、痞积腹胀和慢性气管”^[3]。蟾皮作为一种民族药，已纳入壮药名录，是广西常用特色壮、瑶药材，民间广泛用于治疗恶性肿瘤^[2]。满族常用蟾蜍细末外敷治疗疗毒疮和臃疮腿^[4]；回族则用干蟾蜍对急性炎症进行止痛消肿^[5]；而朝鲜族直接取蟾蜍皮烧熏治疗肠头挺出^[6]。蟾皮及其制品临床应用较为广泛，特别是以干蟾皮为主要原料制成的水溶性制剂华蟾素为我国自行研发的二类新药，对原发性肝癌、肺癌、食管癌、结肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤具有非常好的疗效^[7]。目前已从蟾皮中分离获得 100 多个单体化合物，主要是蟾蜍二烯羟酸内酯类、吲哚生物碱类、蟾蜍环酰胺类、小分子环肽类以及甾体类等成分。随着蟾皮有效成分研究的不断深入，其中的单体成分在抗肿瘤、抗炎、免疫调节和强心等方面有显著药理活性。本文对蟾皮中化学成分和药理活性的研究进展进行梳理，为进一步开发和利用蟾皮提供理论依据和文献支持。

1 蟾皮的化学成分

蟾皮中化学成分复杂，通过分离与鉴定，已发现其中包含有蟾蜍二烯羟酸内酯类、吲哚生物碱类、蟾蜍环酰胺和小分子环肽类、甾体及其他类化合物^[8-9]。

1.1 蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物

此类化合物属于强心甾体类化合物，以游离型或与硫酸盐、二羧酸酯和氨基酸在 C-3 位结合的形式存在，其结构特点是 C-17 位连有一个 α -吡喃酮基团^[10]。根据是否与有机酸相连可分为蟾蜍毒素类和蟾毒配基类，其中蟾蜍毒素类化合物只存在于新鲜的蟾皮中，经干燥加工，蟾蜍毒素类化合物的 3 位酯键完全水解，得到相应的蟾毒配基，部分水解则形成丁二酸（辛二酸等）蟾毒配基单酯^[8]。目前，从蟾皮中已分离得到蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物 90 个，根据母核上取代基的不同，大致分为 5 类，母核结构见图 1（I~V 为母核，化合物 80~90 为无法归纳入母核的化合物），分离得到的化合物见表 1。

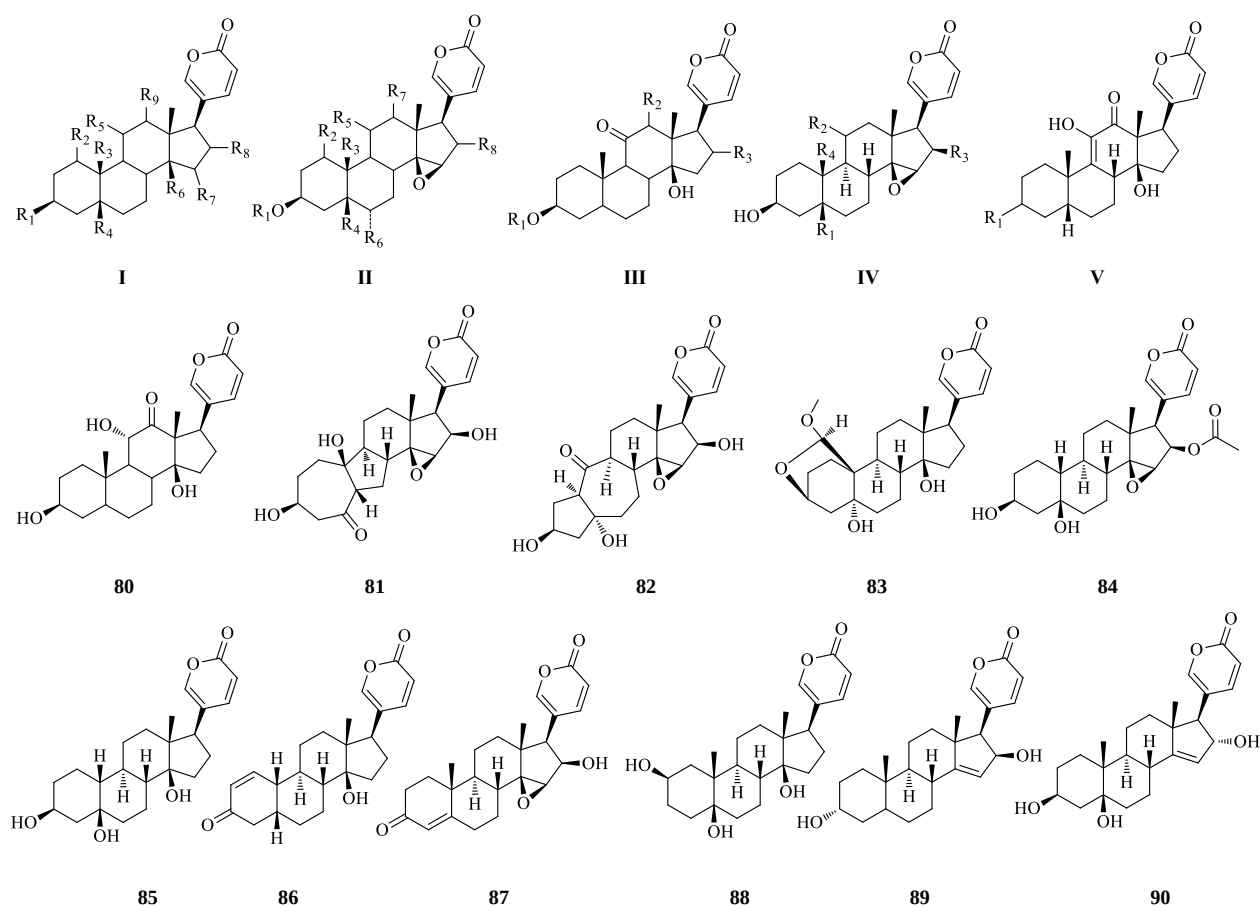


图 1 蟾皮中蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物的结构母核 I~V 及化合物 80~90 的化学结构

Fig. 1 Mother nucleus I~V of bufadienolides and skeletons of chemical structures of compounds 81—90 in *Bofonis Corium*

表1 蟾皮中的蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物

Table 1 Bufadienolides identified from *Bofonis Corium*

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
1	蟾毒灵 (bufalin)	I	$R_1=R_6=OH, R_3=CH_3, R_2=R_4=R_5=R_7=R_8=R_9=H$	8-9, 11-13
2	19-羟基蟾毒灵 (19-hydroxybufalin)	I	$R_1=R_6=OH, R_3=CH_2OH, R_2=R_4=R_5=R_7=R_8=R_9=H$	9, 13
3	19-羟基蟾毒灵-3-琥珀酰精氨酸酯 (19-hydroxybufalin 3-O-succinoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_2COArg, R_3=CH_2OH, R_6=OH, R_2=R_4=R_5=R_7=$ $R_8=R_9=H$	14
4	19-羟基蟾毒灵-3-辛二酰精氨酸酯 (19-hydroxybufalin 3-O-suberoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_6COArg, R_3=CH_2OH, R_6=OH, R_2=R_4=R_5=R_7=$ $R_8=R_9=H$	14
5	1 β -羟基蟾毒灵 (1 β -hydroxybufalin)	I	$R_1=R_6=OH, R_2=\beta-OH, R_3=CH_3, R_4=R_5=R_7=R_8=R_9=H$	9
6	11 β -羟基蟾毒灵 (11 β -hydroxybufalin)	I	$R_1=R_6=OH, R_3=CH_3, R_5=\beta-OH, R_2=R_4=R_7=R_8=R_9=H$	9
7	12 β -羟基蟾毒灵 (12 β -hydroxybufalin)	I	$R_1=R_6=OH, R_3=CH_3, R_9=\beta-OH, R_2=R_4=R_5=R_7=R_8=H$	8-9, 11
8	蟾毒灵-3-庚二酰精氨酸酯 (bufalin-3-O-pimeloyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_6COArg, R_3=CH_3, R_6=OH, R_2=R_4=R_5=R_7=R_8=$ $R_9=H$	14
9	毒灵-3-单辛二酸酯 (bufalin-3-O-suberate)	I	$R_1=OCO(CH_2)_6COOH, R_3=CH_3, R_6=OH, R_2=R_4=R_5=R_7=R_8=$ $R_9=H$	8
10	蟾毒灵-3-琥珀酰精氨酸酯 (bufalin-3-O-succinoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_2COArg, R_3=CH_3, R_6=OH, R_2=R_4=R_5=R_7=R_8=$ $R_9=H$	8-9, 14-17
11	蟾毒它灵 (bufotalin)	I	$R_1=R_6=OH, R_3=CH_3, R_8=\beta-OAc, R_2=R_4=R_5=R_7=R_9=H$	8-9, 11-14, 16, 18
12	去乙酰蟾毒它灵 (desacetylbufotalin)	I	$R_1=R_6=OH, R_3=CH_3, R_8=\beta-OH, R_2=R_4=R_5=R_7=R_9=H$	8, 11
13	蟾毒它灵-3-琥珀酰精氨酸酯 (bufotalin-3-O-succinoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_2COArg, R_3=CH_3, R_6=OH, R_8=OAc, R_2=R_4=R_5=$ $R_7=R_9=H$	8-9, 14-17
14	蟾毒它灵-3-庚二酰精氨酸酯 (bufotalin-3-O-pimeloyl arginine)	I	$R_1=OCO(CH_2)_5COArg, R_3=CH_3, R_6=OH, R_8=OAc, R_2=R_4=R_5=$ $R_7=R_9=H$	16-17
15	蟾毒它灵-3-辛二酰精氨酸酯 (bufotalin-3-O-suberoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_6COArg, R_3=CH_3, R_4=OH, R_6=OH, R_8=OAc, R_2=$ $R_5=R_7=R_9=H$	9, 14
16	日蟾毒它灵 (gamabufotalin)	I	$R_1=R_6=OH, R_3=CH_3, R_5=\alpha-OH, R_2=R_4=R_7=R_8=R_9=H$	8-9, 12, 14
17	日蟾毒它灵-3-琥珀酰精氨酸酯 (gamabufotalin 3-O-succinoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_2COArg, R_3=CH_3, R_5=R_6=OH, R_2=R_4=R_7=R_8=$ $R_9=H$	9, 14
18	日蟾毒它灵-3-庚二酰精氨酸酯 (gamabufotalin 3-O-pimeloyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_5COArg, R_3=CH_3, R_5=R_6=OH, R_2=R_4=R_7=R_8=$ $R_9=H$	9, 14
19	日蟾毒它灵-3-辛二酰精氨酸酯 (gamabufotalin 3-O-suberoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_6COArg, R_3=CH_3, R_5=R_6=OH, R_2=R_4=R_7=R_8=$ $R_9=H$	9, 14
20	蟾毒它灵-3-乙二酰精氨酸酯 (gamabufotalin 3-O-adipoyl arginine)	I	$R_1=OCO(CH_2)_4COArg, R_3=CH_3, R_5=R_6=OH, R_2=R_4=R_7=R_8=$ $R_9=H$	9, 17
21	嚏根草配基 (hellebrigenin)	I	$R_1=R_4=R_6=OH, R_3=CHO, R_2=R_5=R_7=R_8=R_9=H$	8-9, 11, 13-14, 16, 18
22	嚏根草醇 (hellebrigenol)	I	$R_1=R_4=R_6=OH, R_3=CH_2OH, R_2=R_5=R_7=R_8=R_9=H$	9
23	嚏根草配基-3-单辛二酸酯 (hellebrigenin-3-hemisuberate)	I	$R_1=OCO(CH_2)_6COOH, R_3=CHO, R_4=R_6=OH, R_2=R_5=R_7=R_8=$ $R_9=H$	9, 18
24	嚏根草配基-3-琥珀酰精氨酸酯 (hellebrigenin 3-O-succinoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_2COArg, R_3=CHO, R_4=R_6=OH, R_2=R_5=R_7=R_8=$ $R_9=H$	14
25	嚏根草配基-3-庚二酰精氨酸酯 (hellebrigenin 3-O-pimeloyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_5COArg, R_3=CHO, R_4=R_6=OH, R_2=R_5=R_7=$ $R_8=R_9=H$	14
26	嚏根草配基-3-辛二酰精氨酸酯 (hellebrigenin 3-O-suberoyl arginine ester)	I	$R_1=OCO(CH_2)_6COArg, R_3=CHO, R_4=R_6=OH, R_2=R_5=R_7=$ $R_8=R_9=H$	14
27	远华蟾蜍精 (telocinobufagin)	I	$R_1=R_4=R_6=OH, R_3=CH_3, R_2=R_5=R_7=R_8=R_9=H$	8-9, 11, 16

续表 1

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
28	远华蟾蜍精-3-单辛酸酯 (telocinobufagin-3-hemisuberate)	I	$R_1 = \text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = R_6 = \text{OH}$, $R_2 = R_5 = R_7 = R_8 = R_9 = \text{H}$	9, 11, 19
29	远华蟾蜍精-3-琥珀酰精氨酸酯 (telocinobufagin-3-succinoyl arginine ester)	I	$R_1 = \text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = R_6 = \text{OH}$, $R_2 = R_5 = R_7 = R_8 = R_9 = \text{H}$	19
30	daigredorigenin	I	$R_1 = R_4 = R_6 = \text{OH}$, $R_3 = \text{CHO}$, $R_2 = R_5 = R_7 = R_8 = R_9 = \text{H}$	16
31	16-desacetyl-19-oxocinobufotalin	I	$R_1 = R_4 = R_6 = \text{OH}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_5 = R_7 = R_8 = R_9 = \text{H}$	16
32	蟾蜍素 (bufotoxin)	I	$R_1 = \text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_6 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = R_9 = \text{H}$	12, 17, 20
33	hellebritoxin	I	$R_1 = \text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{COArg}$, $R_3 = \text{CHO}$, $R_4 = \beta\text{-OH}$, $R_6 = \text{OH}$, $R_2 = R_5 = R_7 = R_8 = R_9 = \text{H}$	16-17
34	telocinobufatoxin	I	$R_1 = \text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \beta\text{-OH}$, $R_6 = \text{OH}$, $R_2 = R_5 = R_7 = R_8 = R_9 = \text{H}$	16-17
35	bufalitoxin	I	$R_1 = \text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_6 = \text{OH}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = R_8 = R_9 = \text{H}$	16-17
36	3-oxo-arenobufagin	I	$R_1 = R_9 = \text{O}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_5 = \alpha\text{-OH}$, $R_6 = \text{OH}$, $R_2 = R_4 = R_7 = R_8 = \text{H}$	13
37	蟾毒它灵-3-辛酸酯 (bufotalin 3-suberate)	I	$R_1 = \beta\text{-O-suberate}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_6 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = R_9 = \text{H}$	13
38	(3 β ,5 β ,14 β ,16 β)-3,5,14-trihydroxy-16-(acetyloxy)-19-oxo-bufa-20,22-dienolide	I	$R_1 = \beta\text{-OH}$, $R_3 = \text{CHO}$, $R_4 = R_6 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_5 = R_7 = R_9 = \text{H}$	13
39	酯蟾毒配基 (resibufogenin)	II	$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$	8-9, 16, 21
40	resibufogenin-3-sulfate	II	$R_1 = \text{NaO}_3\text{SO}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{H}$	9
41	11 β -羟基-酯蟾毒配基 (11 β -hydroxylresibufogenin)	II	$R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_5 = \beta\text{-OH}$	8-9
42	12 β -羟基-酯蟾毒配基 (12 β -hydroxylresibufogenin)	II	$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_7 = \beta\text{-OH}$	9
43	酯蟾毒配基-3-琥珀酰精氨酸酯 (resibufogenin-3-O-succinoyl-arginine-ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{H}$	8-9, 14-15, 17
44	华蟾毒精 (cinobufagin)	II	$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \beta\text{-OAc}$	8-9, 11-13, 21
45	去乙酰华蟾毒精 (desacetylcinobufagin)	II	$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \beta\text{-OH}$	8-9, 11-12
46	去乙酰华蟾毒精-3-琥珀酰精氨酸酯 (desacetyl-cinobufagin 3-O-succinoyl arginine ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \beta\text{-OH}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	9, 14
47	华蟾毒精-3-琥珀酰精氨酸酯 (cinobufagin-3-O-succinoyl arginine ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	8-9, 14-17
48	cinobufagin-3-sulfate	II	$R_1 = \text{NaO}_3\text{SO}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	9
49	cinobufagin-3-glutaroyl arginine ester	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	9
50	华蟾毒精-3-庚二酰精氨酸酯 (cinobufagin-3-pimeloyl arginine ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	9
51	华蟾毒精-3-辛二酰精氨酸酯 (cinobufagin-3-suberoyl arginine ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	9
52	华蟾毒精-3-己二酰精氨酸酯 (cinobufagin 3-adipoyl arginine ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	9, 12, 17
53	华蟾毒精-3-单辛酸酯 (cinobufagin-3-hemisuberate)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_8 = \beta\text{-OAc}$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	19
54	16-O-acetylaranobufagin 3-O-suberoyl arginine ester	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_5 = R_6 = \text{H}$	14
55	华蟾毒它灵 (cinobufotalin)	II	$R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OAc}$	8-9, 12-13
56	华蟾毒它灵-3-琥珀酰精氨酸酯 (cinobufotalin 3-O-succinoyl arginine ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	14
57	华蟾毒它灵-3-庚二酰精氨酸酯 (cinobufotalin 3-O-pimeloyl arginine ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	14
58	华蟾毒它灵-3-辛二酰精氨酸酯 (cinobufotalin 3-O-suberoyl arginine ester)	II	$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{COArg}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OAc}$, $R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$	14

续表 1

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
59	去乙酰华蟾毒它灵 (desacetylcinobufotalin)	II	$R_1=R_2=R_5=R_6=R_7=H, R_3=CH_3, R_4=OH, R_8=\beta-OH$	8-9, 13
60	19-oxo-cinobufotalin	II	$R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_7=H, R_3=CHO, R_8=OAc$	9
61	19-oxo-cinobufotalin 3-adipoyl arginine ester	II	$R_1=CO(CH_2)_4COArg, R_3=CHO, R_4=OH, R_8=OAc, R_2=R_5=R_6=$ $R_7=H$	12
62	19-oxo-cinobufotalin 3-O-pimeloyl arginine ester	II	$R_1=CO(CH_2)_5COArg, R_3=CHO, R_4=OH, R_8=OAc, R_2=R_5=R_6=$ $R_7=H$	14
63	cinobufotalin 3-nonanedioylarginine ester	II	$R_1=CO(CH_2)_7COArg, R_3=CH_3, R_4=OH, R_8=OAc, R_2=R_5=R_6=$ $R_7=H$	16
64	cinobufotalitoxin	II	$R_1=CO(CH_2)_5COArg, R_3=CH_3, R_4=\beta-OH, R_8=OAc, R_2=R_5=R_6=$ $R_7=H$	12, 17
65	resibufotoxin	II	$R_1=CO(CH_2)_6COArg, R_3=CH_3, R_2=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$	17
66	cinobufotoxin	II	$R_1=CO(CH_2)_6COArg, R_3=CH_3, R_8=OAc, R_2=R_4=R_5=R_6=R_7=H$	17
67	海蟾蜍精 (marinobufagin)	II	$R_1=R_2=R_5=R_6=R_7=R_8=H, R_3=CH_3, R_4=OH$	9, 12, 22
68	异沙蟾毒精 (bufarenogin)	III	$R_1=R_3=H, R_2=\beta-OH$	9
69	ψ -bufarenogin	III	$R_1=R_3=H, R_2=\alpha-OH$	9
70	bufarenogin 3-O-succinoyl arginine ester	III	$R_1=CO(CH_2)_2COArg, R_2=\beta-OH, R_3=H$	14
71	bufarenogin 3-O-suberoyl arginine ester	III	$R_1=CO(CH_2)_6COArg, R_2=\beta-OH, R_3=H$	14
72	11 α -hydroxybufagin	IV	$R_1=H, R_2=OH, R_3=OAc, R_4=CH_3$	13
73	de-O-acetylcinobufotalin	IV	$R_1=R_3=OH, R_2=H, R_4=CH_3$	11
74	(3 β ,5 β ,15 β ,16 β)-3,5,10-trihydroxy-14,15-epoxy-16-(acetyloxy)-19-norbufa-20,22-dienolide	IV	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OAc, R_4=OH$	13
75	(3 β ,5 β ,14 β ,15 β ,16 β)-3,5-dihydroxy-10-carboxy-14,15-epoxy-16-(acetyloxy)-19-norbufa-20,22-dienolide	IV	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OAc, R_4=COOH$	13
76	argentinogenin	V	$R_1=\beta-OH$	13
77	(5 β ,14 β)-11,14-dihydroxy-3-oxo-12-oxo-bufa-9(11),20,22-trienolide	V	$R_1=O$	13
78	(3 α ,5 β ,14 β)-3,11,14-trihydroxy-12-oxo-bufa-9(11),20,22-trienolide	V	$R_1=\alpha-OH$	13
79	(3 β ,5 β ,14 β)-3-[(7-carboxy-1-oxoheptyl)oxy]-11,14-dihydroxy-12-oxo-bufa-9(11),20,22-trienolide	V	$R_1=\beta-O-suberate$	13
80	沙蟾毒精 (arenobufagin)			8-9, 14, 16, 18, 22
81	desacetyl-bufogargarizin A			13
82	desacetyl-bufogargarizin B			13
83	(3 β ,5 α ,14 β ,19R)-3,19-epoxy-5,14-dihydroxy-19-methoxy-bufa-20,22-dienolide			13
84	(3 β ,5 β ,14 β ,15 β ,16 β)-3,5-dihydroxy-14,15-epoxy-16-(acetyloxy)-19-norbufa-20,22-dienolide			13
85	(3 β ,5 α ,14 β)-3,5,14-trihydroxyl-19-norbufa-20,22-dienolide			13
86	(5 β ,14 β)-14-hydroxy-3-oxo-bufa-1,20,22-trienolide			13
87	(14 β ,15 β ,16 β)-14,15-epoxy-16-hydroxy-3-oxo-bufa-4,20,22-trienolide			13
88	(2 β ,5 β ,14 β)-2,5,14-tridroxyl-bufa-20,22-dienolide			22
89	(3 α ,16 β)-3,16-dihydroxy-bufa-14,20,22-trienolide			22
90	(3 β ,5 β ,16 α)-3,5,16-trihydroxy-bufa-14,20,22-trienolide			22

1.2 吲哚生物碱类化合物

此类化合物含有吲哚环，是神经递质 5-羟色胺及其代谢产物，目前已从蟾皮中分离获得 11 个吲哚生物碱类化合物，分别是 5-羟色胺 (serotonin, **91**)^[23]、*N*-methyl serotonin (**92**)^[24]、*O*-methyl serotonin (**93**)^[24]、*N'*-formyl serotonin (**94**)^[24]、蟾毒色胺 (bufotenine,

95)^[20]、5-methoxy bufotenine (**96**)^[20]、脱氢蟾毒色胺 (dehydrobufotenine, **97**)^[23]、蟾毒色胺内盐 (bufotenidine, **98**)^[24]、去氢蟾毒色胺氢溴酸盐 (dehydrobufoteinehydrobromide, **99**)^[25]、蟾毒噻啉 (bufothionine, **100**)^[23-24]、脱氢蟾毒噻啉 (dehydrobufothionine, **101**)^[26]，结构见图 2。

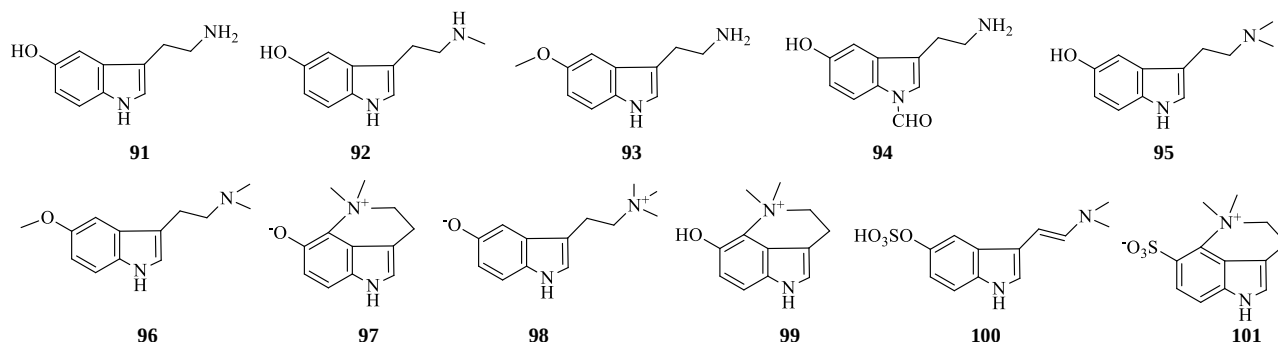


图 2 蟾皮中吲哚生物碱类化合物

Fig. 2 Indole alkaloids identified from *Bofonis Corium*

1.3 蟾蜍环酰胺类和小分子环肽类化合物

有研究者从蟾皮中分离得到蟾蜍环酰胺类化合物，包括含有内酯结构化合物，如蟾蜍环酰胺 B (bufogargarizanine B, **102**)^[25]和蟾蜍环酰胺 D (bufogargarizanine D, **104**)^[26]以及不含内酯结构化合物，如蟾蜍环酰胺 C (bufogargarizanine C, **103**)^[25] (图 3)；此外，还分离获得环 (脯氨酸-甘氨酸) 二肽 [cyclo(Pro-Gly)dipeptide]^[23]和环 (丙氨酸-丙氨酸) 二肽 [cyclo(Ala-Ala)dipeptide]^[26]等小分子环肽类化合物。

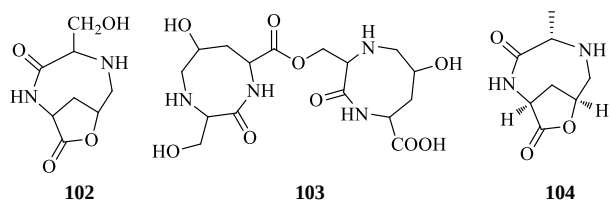


图 3 蟾皮中蟾蜍环酰胺类化合物

Fig. 3 Bufogargarizanines identified from *Bofonis Corium*

1.4 甾体类

蟾皮中已分离得到的甾体类化合物有胆甾醇 (cholesterol, **105**)^[9,27]、 β -谷甾醇 (β -sitosterol, **106**)^[27]、胆甾烯醇 (cholestenol, **107**)^[11]、胆甾烯酮 (cholestenone, **108**)^[26]、棕榈酸胆甾烯酯 (palmitic acid cholesteryl ester, **109**)^[9,27]、Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol (**110**)^[9]、3 α ,12 β ,25,26-tetrahydroxy-7-oxo-5 β -cholestane 26-*O*-sulfate (**111**)^[14]，结构见图 4。

1.5 其他类

蟾皮中还含有腺苷、嘌呤类、嘧啶类、氨基酸、有机酸、光色素等^[9,23,24,26,28]。此外，徐乃玉等^[29]在中华大蟾蜍皮粉中测得钙、镁、钠、锰、铁、锌、铜、磷、硅及银等元素，其中以钙最多，其次是铁和镁。

2 蟾皮的药理活性

《中药大辞典》记载“蟾皮能清热解毒、利水消胀，治痈疽、肿毒、瘰癧、肿瘤、疝积腹胀和慢性气管”^[3]。现代医药学研究表明，蟾皮具有抗肿瘤、抗乙肝病毒等药理作用，临床上主要用于治疗乙型肝炎、慢性支气管炎、喉咙肿痛、痈肿疔毒等病症^[27]；还可用于治疗顽固性皮肤病，如带状疱疹、荨麻疹、黄褐斑、银屑病等^[30]。目前上市产品如华蟾素片 (口服液、注射液)、华蟾素滴丸、鹤蟾片、季德胜蛇药片等均含有蟾皮成分^[31]。

2.1 抗肿瘤作用

研究表明，蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物是蟾皮中具有抗肿瘤活性的主要成分^[32]，能抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抗血管生成、诱导肿瘤细胞分化、逆转肿瘤细胞多药耐药等^[10]。

2.1.1 抑制肿瘤细胞增殖 细胞增殖在肿瘤发生发展中起着至关重要的作用，因此控制细胞增殖对预防癌症至关重要^[33]。华蟾毒精、海蟾蜍精、蟾毒灵和酯蟾毒配基对多种肿瘤细胞具有抗增殖活性，如

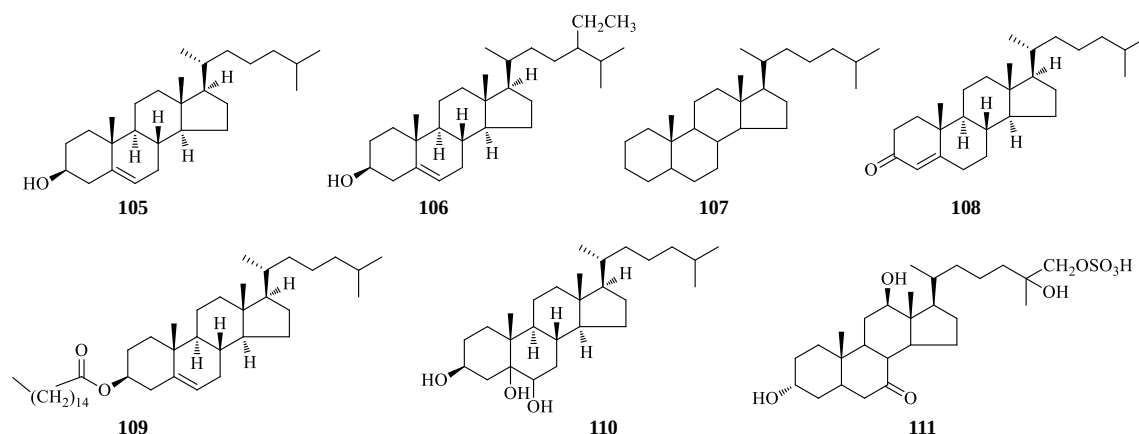


图 4 蟾皮中甾体类化合物

Fig. 4 Steroids identified from *Bofonis Corium*

多发性骨髓瘤、黑色素瘤、白血病、肝癌、卵巢癌、食管鳞癌、肺癌、结肠癌等^[34-37]。这类化合物主要是通过调控细胞周期相关蛋白,引起细胞周期阻滞,进而抑制肿瘤细胞增殖,但不同的化合物在不同肿瘤细胞中引起的细胞周期阻滞时期不同,如蟾毒灵将食管鳞癌细胞周期阻滞于 S 和 G₂/M 期^[36];酯蟾毒配基下调细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和 cyclin E 蛋白,降低 RB 蛋白磷酸化,引起结肠癌和肺癌细胞 G₀/G₁ 期阻滞^[37]。 ψ -bufarenogin 通过 G₂/M 期阻滞抑制肝癌细胞增殖,下调 cyclin E 和 ki67,上调 cyclin B1^[38]。沙蟾毒精对食管鳞状细胞癌细胞的抗癌效果优于蟾毒灵,且对人正常的食管鳞状 Het-1A 细胞表现出更低的毒性,还可通过激活 p53 信号通路有效抑制裸鼠移植瘤生长^[39]。与酯蟾毒配基作用类似,蟾蜍噻啉亦能抑制人肝癌细胞增殖,促进小鼠肝肿瘤 H22 细胞坏死并抑制肿瘤生长,抑制率 65.16%,通过调控线粒体介导的凋亡蛋白抑制肝脏肿瘤生长并保护肝脏免受急性损伤^[40]。

2.1.2 诱导肿瘤细胞凋亡 蟾皮中的有效化学成分作用于肿瘤细胞后,可转化成细胞凋亡信号,通过抑制或激活细胞内和细胞外的多种信号转导途径,诱导肿瘤细胞凋亡^[33]。蟾毒灵促进活性氧积累,上调凋亡酶激活因子 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)、cleaved poly ADP-ribose polymerase (PARP)、剪切型半胱氨酸蛋白酶 3 (cleaved caspase-3)、cleaved caspase-9 和 Bax/Bcl-2,靶向线粒体依赖的信号通路诱导骨肉瘤 MG-63 细胞发生凋亡^[41]。华蟾毒精激活 ROS/MAPKs 信号通路诱导卵巢癌细胞^[42]和多发性骨髓瘤 U266 细胞^[34]发生凋亡。沙蟾毒精显著上调半胱氨酸蛋白酶

(caspase)-3、半胱氨酸蛋白酶-8 和半胱氨酸蛋白酶-9,通过内源性和外源性途径激活 caspase,有效诱导食管鳞状癌细胞发生凋亡^[39]。 ψ -bufarenogin 抑制受体酪氨酸激酶介导的信号转导通路抑制肝癌生长^[38]。海蟾蜍精 (1.25 μ mol/L) 引起白血病 HL-60 细胞染色质凝结、核碎裂、核溶解、细胞收缩和膨胀、胞质空泡的发生以及膜解体;降低细胞膜的完整性,导致 DNA 断裂^[35]。在胶质母细胞瘤 U87 和 U373 细胞中,蟾蜍噻啉通过上调半胱氨酸蛋白酶-12、C/EBP homologous protein (CHOP)、磷酸化蛋白激酶受体样内质网激酶 (phospho-protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, p-PERK)、磷酸化真核翻译起始因子 2 α (phospho-eukaryotic translation initiation factor 2 α , p-eIF2 α) 和转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 蛋白表达,触发内质网应激诱导细胞凋亡^[43]。

2.1.3 抑制肿瘤细胞侵袭与转移 肿瘤细胞侵袭转移是恶性肿瘤的主要特征,是一个复杂的、多因素调控的动态过程。研究发现,蟾皮中的有效成分可通过调控相关蛋白因子抑制肿瘤细胞侵袭转移。蟾毒灵抑制活化的 B 细胞的 nuclear factor- κ -light-chain-enhancer 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2/MMP-9 通路抑制肝癌 SK-Hep1 细胞迁移和侵袭^[44]。沙蟾毒精下调 β -catenin 通路抑制上皮-间质转化,进而抑制前列腺癌 PC3 细胞的侵袭转移^[45]。Han 等^[46]研究表明,酯蟾毒配基显著降低结直肠癌 HCT116 细胞侵袭和迁移能力;上调上皮标志物紧密连接蛋白和 E-钙粘蛋白的表达,并下调纤连蛋白、波形蛋白和蜗牛蛋白的表达来破坏上皮-间质转化,以一种 RIP3 相关的

方式抑制结直肠癌细胞侵袭和转移,显著减少小鼠脾移植 MC38 细胞产生的肝转移灶的数量和大小,最终抑制肝转移。

2.1.4 抗血管生成 血管生成被认为是癌症发展和生长的关键,发现和开发有效的血管生成抑制剂是癌症治疗的重要组成部分^[33]。沙蟾毒精抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移、侵袭、血管形成和血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)磷酸化,通过抑制 VEGFR-2 信号通路抑制 VEGF 介导的血管生成^[47]。华蟾毒精在体内下调血管生成抑制结肠癌的生长,以剂量相关方式显著降低人脐静脉内皮细胞分层的新血管系统和破坏血管网络的形成,减少低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)的表达,诱导活性氧积累,下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) Ser2481 位点和丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT) Ser473 位点磷酸化,表明华蟾毒精抑制肿瘤新生血管形成,破坏内皮 mTOR/ HIF-1 α 信号通路触发活性氧介导的血管内皮细胞凋亡^[48]。蟾毒灵与索拉菲尼联用显著抑制肝癌 SMCC-7721 细胞裸鼠移植瘤的血管生成,明显抑制鸡胚绒毛尿囊膜和大鼠主动脉环的形成以及人脐静脉内皮细胞迁移和血管生成,下调与血管生成相关的多种细胞因子和 VEGF,通过调节 AKT/VEGF 信号通路增强索拉菲尼的抗血管生成作用^[49]。

2.1.5 诱导肿瘤细胞分化 大多数肿瘤细胞的分化和成熟程度都低于正常细胞,这使得它们能够快速增殖,因此,诱导肿瘤细胞分化可能是一种降低其增殖率,减少其恶性特征的良好治疗方法^[32-33]。蟾毒灵是人骨髓白血病细胞分化的有效诱导因子,较低浓度(0.5~1.0 $\mu\text{mol/L}$)时,蟾毒灵能诱导白血病 K562、U937、ML1 和 HL60 细胞分化为单核细胞/巨噬细胞样细胞,与 4'-demethylepipodophyllotoxin ethylidene- β -D-glucoside (VP16)、全反式视黄酸、1 α ,25-二羟维生素 D3、重组肿瘤坏死因子- α 联用能协同诱导白血病细胞分化^[50]。蟾毒灵诱导人单核细胞的白血病 THP-1 细胞分化与细胞外调节激酶级联和蛋白激酶 C 同工酶相关^[51]。

2.1.6 逆转肿瘤多药耐药 多药耐药是一种复杂的表型,多种结构上不相关的细胞毒性化合物具有耐药性,严重限制了许多常见恶性肿瘤的有效治疗,

其机制与 P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白 1、细胞凋亡、DNA 异常修复和有机微环境等相关^[33]。据报道,蟾皮中的活性成分具有逆转某些癌细胞多药耐药的能力。蟾毒灵能将 ATP binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) 过表达的结肠癌 HCT8/ADR、LoVo/ADR 和 HCT8/ABCB1 细胞的化学敏感性逆转至其亲本细胞水平,以剂量相关方式增加细胞内阿霉素和罗丹明 123 的积累,显著抑制 ABCB1 蛋白表达水平,并刺激 ABCB1 的 ATP 酶活性,增加阿霉素对 ABCB1 耐药的结肠癌 HCT8/ADR 细胞裸鼠移植瘤的作用,表明蟾毒灵能够有效逆转 ABCB1 介导的多药耐药^[52]。另有研究表明蟾毒灵在 1 nmol/L 时能增强肝癌 BEL-7402/5-FU 细胞的化学敏感性,逆转倍数为 3.8 倍,显著将细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,通过增加 Bax/Bcl-xL 比例诱导细胞凋亡,下调多耐药蛋白 1 以抑制药物外排泵活性,并减少胸苷酸合成酶的表达^[53]。华蟾毒精也可显著提高 P-糖蛋白底物药物对 P-糖蛋白过表达结肠癌 LoVo/ADR、HCT116/L 和 Cao-2/ADR 细胞的敏感性,同时对其亲本细胞无影响,显著增强阿霉素对过表达 P-糖蛋白细胞 LoVo/ADR 裸鼠移植瘤的作用,增加了化疗药物的细胞凋亡和多药耐药细胞内阿霉素和罗丹明 123 的积累,进一步机制研究发现是 P-糖蛋白 ATP 酶的非竞争性抑制,并不改变 P-糖蛋白的表达^[54]。

2.2 抗炎与免疫调节作用

2.2.1 抗炎作用 在癌症相关炎症中,主要炎症基因产物的表达受核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 调控。蟾皮中活性成分蟾毒灵(0.3、0.6 mg/kg)能有效抑制卡拉胶诱导的大鼠足肿胀,下调一氧化氮合成酶、环氧合酶-2、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),显著抑制 NF- κB 信号通路^[55];在 BALB/c 小鼠哮喘模型中,蟾毒灵可减少肺组织炎症细胞浸润和杯状细胞增生,并抑制 NF- κB 和 p-p65 蛋白表达,提示蟾毒灵可能通过抑制 NF- κB 活力发挥其抗炎作用^[56]。此外,吲哚烷胺类生物碱(N-methyl serotonin、蟾毒色胺、脱氢蟾蜍色胺和蟾蜍噻吩)也能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κB 和 TLR4/MyD88/MAPKs 信号通路发挥抗内毒素炎症作用^[57];蟾皮水提取物、蟾皮 60%乙醇提取物和蟾毒色胺均能有效抑制脂多糖和 phorbol 12-myristate

13-acetate (PMA) 刺激的 U937 细胞促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的分泌, 这与抑制 NF- κ B 的激活有关^[58]。Zhang 等^[24]从蟾皮亲水成分中分离得到的总吡啶烷胺类生物碱在脂多糖刺激的斑马鱼胚胎中表现出显著的抗炎活性; 质量浓度为 50、100 μ g/mL 时, 抗炎率分别为 35%、55%, 优于阳性药物消炎痛; 其中 *N*-methyl serotonin 能显著减少中性粒细胞的数量, 呈剂量相关效应, 质量浓度为 100 μ g/mL 时, 抗炎率为 60%; 而蟾蜍噻啉的抗炎活性相对较弱, 质量浓度为 100 μ g/mL 时, 抗炎率仅 30%。

2.2.2 免疫调节作用 哺乳动物免疫系统的主要功能是监测阻滞内稳态, 防御病原体的入侵或感染, 清除受损细胞等, 包括癌症在内的许多疾病通常与免疫系统受抑制有关^[33], 因此, 急需增强免疫系统功能的药物。研究表明, 蟾皮中的蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物有增强免疫系统功能, 蟾毒灵 (5、10 mg/kg) 显著减弱哮喘模型小鼠的高反应性, 抑制气管肺泡灌洗液中总炎症细胞数, 包括巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞, 通过降低血清中 Th2 相关细胞因子 (如 IL-4、IL-5、IL-13 和卵清蛋白特异的 IgE) 的释放来干扰 Th2 介导的免疫反应^[56]。华蟾毒精促进小鼠淋巴细胞增殖, 显著提高 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比例, 促进淋巴细胞从 G₀/G₁ 期向 S 期转化, 为 S 期向 G₂/M 期转化提供必要条件; 增强 IL-2 和 IL-10 的分泌, 并提高巨噬细胞的吞噬能力^[59]。Wu 等^[60]研究显示, 华蟾毒精可通过增强 Th1 免疫反应, 显著增强福尔马林灭活的沙门氏菌疫苗对小鼠的保护作用; 显著促进小鼠脾细胞增殖, 上调干扰素 γ (infection requires interferon-gamma, IFN- γ) 和一氧化氮表达, 并增加沙门氏菌免疫小鼠血清中沙门氏菌特异的总免疫球蛋白 G (immunoglobulin, IgG) 和 IgG2a 的表达水平; 在体内, 华蟾毒精能减少小鼠脾脏的菌落数, 并延长沙门氏菌免疫小鼠感染活鼠伤寒沙门氏菌的存活时间。华蟾毒精还能有效抑制脂多糖诱导的树突状细胞成熟和多种细胞因子 (TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-12p40) 产生, 激活 caspase-1 并显著增强 IL-1 β 的产生, 上调树突状细胞中抗菌肽人 β -防御素 (human β -defensin, hBD-2) 和 hBD-3 的基因表达, 诱导中性粒细胞分泌人中性粒细胞多肽 1-3 (human neutrophil peptides 1-3, HNP1-3) 和抗菌肽 hCAP-18/LL-37, 以增强中性粒细胞的抗菌活性^[61]。远华蟾毒精能增强小鼠对卵清蛋白的 Th1 免疫反

应, 增强 Th1 转录因子 T-bet mRNA 表达水平, 影响 IFN- γ 的分泌, 促进卵清蛋白免疫的小鼠脾细胞增殖, CD3⁺/CD4⁺、CD3⁺/CD8⁺ 升高, 证实远华蟾毒精对细胞免疫应答有增强作用^[62]。

2.3 抗菌与抗病毒

蟾皮总生物碱为蟾皮的抑菌活性成分之一, 蟾皮总生物碱的含量随乙醇浓度的升高而增多。王元清等^[63]采用滤纸片法测定了蟾皮不同溶剂提取物的抑菌性能, 结果发现, 90%乙醇提取物的抑菌效果强于 60%乙醇提取物, 90%乙醇提取物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌和黑曲霉菌的最小抑菌浓度分别为 1000、500、500、500 mg/mL, 且抑菌活性部位具有一定的耐热耐压稳定性。此外, 远华蟾毒精和海蟾蜍精对大肠杆菌的最小抑菌浓度分别为 64.0、16.0 μ g/mL, 对金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度均为 128 μ g/mL^[64]。

在乙型肝炎病毒感染期间, 乙肝病毒 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 促进免疫耐受和持续感染。Cui 等^[65]研究发现, 超临界二氧化碳蟾皮萃取物浓度低于 0.01 μ g/mL 时对 HepG2.2.15 细胞无显著细胞毒性作用, 用 0.1 ng/mL 萃取物处理 HepG2.2.15 细胞 6 d 后, 能有效抑制 HBeAg 和乙肝病毒核心抗原 (hepatitis B core-related antigen, HBcrAg) 的分泌, 抑制率分别为 23.36%、30.94%, 均高于阳性药物 3CT (20.81%、17.38%) 并且 HBV mRNA 表达水平也明显受抑制。蟾毒灵给药 6 d 后, 在 0.1 nmol/L 时能显著抑制 HBcrAg 分泌 (抑制率 19.58%), 效果优于阳性药物 3TC, 对 HBeAg (11.36%) 的抑制作用高于 HBsAg, 乙肝病毒表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg), 乙肝病毒 mRNA 表达水平下降, 但对乙肝病毒 DNA 无抑制作用; 而华蟾毒精给药 3 d 后, 在 1 nmol/L 时对 HBeAg 分泌的抑制效果 (8.28%) 与阳性药物 3TC (100 μ g/mL, 7.71%) 的作用相当, 对 HBeAg 的抑制作用高于 HBsAg, 乙肝病毒 mRNA 表达水平下降, 同样对 HBV DNA 无抑制作用^[66]。

蟾毒色胺可通过烟碱乙酰胆碱受体的竞争性机制抑制狂犬病毒感染仓鼠肾成纤维 BHK-21 细胞, 并呈剂量和时间相关效应, 质量浓度为 3.9 mg/mL 时, 感染抑制率达到 100%^[67]。与抗菌肽 ocellatin-F1 联用, 具有协同抗狂犬病病毒的作用^[68]。在小鼠体内, 0.63 mg/d 蟾毒色胺是抗狂犬病病毒感染的有效剂量, 对动物的生理和中枢神经系统不会产生显著

影响;高剂量(1.05 和 2.1 mg/d)的蟾毒色胺耐受性良好,只造成轻微的行为影响^[69]。

2.4 强心作用

蟾皮中的蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物属于强心甙类化合物,具有类似于洋地黄的强心作用^[32]。陈才法等^[70]研究表明蟾皮脂溶性成分对心肌细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶的抑制作用显著,抑制率为 44%;蟾皮水溶性成分对心肌细胞膜上 Ca^{2+} ATP 酶活性的抑制率超过了 50%,对 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATP 酶活性抑制率大于 60%。蟾毒灵在低浓度(0.01~0.5 $\mu\text{mol/L}$)范围内能有效增强离体豚鼠的心房收缩力,并对收缩频率及节律均无明显影响;在高浓度($\geq 0.7 \mu\text{mol/L}$)时则引起心室正常收缩以外的收缩^[71]。陈立等^[72]将 0.133 mg/mL 华蟾毒精静脉恒速输入到心衰家兔体内后,家兔的左室内压(left intraventricular pressure, LVP)、左室内压最大变化速率($\text{LVP} \pm \text{dp/dt}_{\text{max}}$)和平均动脉压(mean artery pressure, MAP)值均明显回升,且强心效力明显强于毒毛旋花子苷 K,除此之外,华蟾毒精的最大有效剂量、最小中毒量、最小致死量和治疗指数也明显高于毒毛旋花子苷 K。

蟾皮化学成分的药理活性见表 2。

2.5 其他

蟾皮及其活性成分还具有抗癌^[73]、升压和抗休克^[32]等药理活性作用。朱树宽等^[30,74]将蟾皮应用于临床治疗前列腺炎、精囊炎和精索静脉曲张等男科疾病以及顽固性皮肤病,如带状疱疹、荨麻疹、黄褐斑、银屑病等,均取得了良好疗效。

3 蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物与药物代谢酶的相互作用

代谢是机体处置外源性物质(药物或毒物)的最主要方式,由一系列酶促反应完成。在人体内分布有几百种结构和功能多样的药物代谢酶,它们不仅是机体防御和清除外源物的重要生化屏障,同时在维系机体内源性物质代谢平衡中也发挥着重要作用^[75]。人体中重要的药物代谢酶包括细胞色素 P450 酶(cytochrome P450, CYP)、葡萄糖醛酸转移酶(uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, UGT)、磺基转移酶(sulfotransferase, SULT)和羧酸酯酶(carboxylesterase, CES)等。

CYP 是 I 相代谢的主要酶系,主要存在于肝脏,作为终端氧化酶参与了临床约 90% 药物的代谢。Ge 等^[76]在对蟾蜍甾烯类系列化合物的结构-CYP 酶催

化选择性规律研究的基础上发现,CYP3A4 在蟾毒灵-5 β 羟化中显示出极高的催化特异性,其催化效率比 CYP3A5 高出 1000 倍之多。CYP3A4 在酯蟾毒配基-5 β 羟化中同样显示出比 CYP3A5 高的选择性,CYP3A4 主要介导 5 β -羟化反应,是酯蟾毒配基在人肝脏中的主要代谢途径,主要代谢产物 5 β -羟基酯蟾毒配基能显著抑制肺癌 A549 和 H1299 细胞增殖并诱导细胞凋亡,对人类胚胎肺成纤维细胞毒性较弱,小鼠对其急性毒性有更强的耐受性^[77]。蟾毒它灵在人肝微粒体中的主要代谢产物是 5 β -羟基蟾毒它灵,而 CYP3A4 和 CYP3A5 依旧是负责蟾毒它灵-5 β 羟化的关键酶^[78]。此外,CYP3A 还介导日蟾毒它灵和沙蟾毒精的代谢,具有高特异性^[79]。代谢酶功能的评价及小分子-代谢酶相互作用研究均需要借助特异性探针底物。Tian 等^[80]通过一系列的蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物硫化作用的表征发现沙蟾毒精是 SULT2A1 酶潜在的探针底物,具有较高的敏感性和特异性,体外反应实验证实沙蟾毒精的硫化作用对 SULT2A1 酶显示出较高选择性,该探针被成功的用于测定人和实验动物组织中 SULT2A1 酶及其同工酶的活性。杨凌等^[81]以 D 环 16 位具有羟基的蟾蜍甾烯类化合物为特异性探针底物,发明了一类 UGT1A3 的特异性探针,借助 UGT 体外孵育体系开展特异性底物的 UGT 催化反应,以测定各生物样品及细胞中 UGT1A3 酶的活性,以期实现对重要药物代谢酶 UGT1A3 处置药物能力的评估。除此之外,该课题组还发明了一类蟾蜍甾烯类化合物(华蟾毒精、去乙酰华蟾毒精、酯蟾毒配基或蟾毒灵)可作为 CYP3A4 酶的高特异性探针底物,用于定量检测不同来源生物样本中 CYP3A4 酶活性,对体外药物代谢研究具有重要意义^[82]。

4 蟾皮在方剂中的应用

蟾皮作为一种重要的中药材,可经方入药,已知用到蟾皮的方剂主要有蟾皮片、蛤蟆膏、五色兑金丸、理气降逆汤等。

4.1 蟾皮片^[83]

处方:干蟾皮 1 两。

功能主治:血虚肝旺之外阴白斑症。

用法用量:上为细末或轧成片剂,每片 1 份。

每服 5 片,日 2 次;或水泛为丸,每日 1 钱,分 2 次化服。

4.2 蛤蟆膏^[84]

处方:干蟾皮,麻油熬,黄丹、铅粉收,槐枝搅。

表 2 蟾皮化学成分的药理活性

Table 2 Pharmacological activity of chemical constituents from *Bofonis Corium*

化合物名称	细胞/动物/细菌/病毒	主要效应/通路	药理作用	文献
蟾毒灵	食管鳞癌 EC9706 细胞	S 期和 G ₂ /M 期阻滞	抑制肿瘤细胞增殖	36
	骨肉瘤 MG-63 细胞	线粒体依赖的信号通路	诱导肿瘤细胞凋亡	41
	肝癌 SK-Hep1 细胞	nuclear factor- κ -light-chain-enhancer 和 MMP-2/MMP-9 信号通路	抑制肿瘤细胞侵袭与转移	44
	肝癌 SMMC-7721 细胞	AKT/VEGF 信号通路	抗血管生成	49
	白血病 K562、U937、ML1 和 HL60 细胞	诱导白血病细胞分化为单核细胞/巨噬细胞样细胞	诱导肿瘤细胞分化	50
	ABC1 过表达的结肠癌 HCT8/ADR、LoVo/ADR 和 HCT8/ABC1 细胞	逆转 ABC1 介导的多药耐药	逆转肿瘤多药耐药	52
	肝癌 BEL-7402/5-FU 细胞	增强肝癌 BEL-7402/5-FU 细胞的化学敏感性, 逆转倍数 3.8 倍		53
	大鼠	NF- κ B 信号通路	抗炎与免疫调节	55
	BALB/c 小鼠哮喘模型	抑制 NF- κ B 和 p-p65 表达, 干扰 Th2 介导的免疫反应		56
	乙肝病毒、HepG2.2.15 细胞	抑制 HBcrAg 分泌	抗病毒	65
酯蟾毒配基	豚鼠	0.01~0.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能增强离体豚鼠的心房收缩力	强心作用	71
	结肠癌 HT-29、肺癌 A549 细胞	G ₁ 期阻滞	抑制肿瘤细胞增殖和侵袭	37
ψ -bufarenogin	结肠癌 HCT116 细胞	RIP3 介导的坏死性凋亡	转移	46
	肝癌 SMMC-7721 细胞	G ₂ /M 期阻滞, Raf/MEK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路	抑制肿瘤细胞增殖	38
沙蟾毒精	食管鳞癌 Eca-109 细胞	p53 信号通路	抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡	39
蟾蜍噻啉	前列腺癌 PC3 细胞	β -catenin 信号通路	抑制肿瘤细胞侵袭与转移	45
	肝癌 SMMC-7721 细胞	调控线粒体介导的凋亡蛋白	抑制肿瘤细胞增殖	40
	胶质母细胞瘤 U87 和 U373 细胞	内质网应激	诱导肿瘤细胞凋亡	43
华蟾毒精	卵巢癌 SKOV3 和 A2780 细胞、多发性骨髓瘤 U266 细胞	ROS/MAPKs 信号通路	诱导肿瘤细胞凋亡	34,42
	结肠癌 SW480 和小鼠血管内皮瘤 EOMA 细胞	mTOR/HIF-1 α 信号通路	抗血管生成	48
	P-gp 过表达结肠癌 LoVo/ADR、HCT116/L 和 Cao-2/ADR 细胞	提高 P-糖蛋白底物药物对 P-糖蛋白过表达结肠癌细胞的敏感性, 显著增强阿霉素对过表达 P-糖蛋白细胞 LoVo/ADR 裸鼠移植瘤的抑制作用	逆转肿瘤多药耐药	54
	BALB/C 小鼠	促进小鼠淋巴细胞增殖, 提高巨噬细胞的吞噬能力	抗炎与免疫调节	59
	FIST 免疫小鼠	增强 Th1 免疫反应		60
	人单核细胞源性树突状细胞	抑制细胞因子产生, 增强中性粒细胞的抗菌活性		61
	乙肝病毒、HepG2.2.15 细胞	抑制 HBeAg 分泌	抗病毒	66
	家兔	心衰家兔的 LVP、LVP $\pm$ dp/dt _{max} 、MAP 值明显回升, 强心作用强心效力明显强于毒毛旋花子苷 K		72
	N-methyl serotonin 斑马鱼 (脂多糖诱导的炎症)	TLR4/MyD88/NF- κ B 和 TLR4/MyD88/MAPKs 信号通路, 减少中性粒细胞的数量	抗炎	24,57
	蟾毒色胺 斑马鱼 (脂多糖诱导的炎症)	TLR4/MyD88/NF- κ B 和 TLR4/MyD88/MAPKs 信号通路	抗炎	57
蟾毒色胺	U937 细胞	NF- κ B 信号通路	抗炎	58
	狂犬病毒	烟碱乙酰胆碱受体的竞争性机制; 与抗菌肽 ocellatin-F1 联用协同抗狂犬病病毒	抗病毒	67-68
	脱氢蟾蜍色胺 斑马鱼 (脂多糖诱导的炎症)	TLR4/MyD88/NF- κ B 和 TLR4/MyD88/MAPKs 信号通路	抗炎	57
远华蟾毒精	ICR 小鼠	Th1 免疫反应	免疫调节	62
	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌	最小抑菌浓度分别为 64.0、128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抗菌	64
海蟾蜍精	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌	最小抑菌浓度分别为 16.0、128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抗菌	64

功能主治：食积、痞块、疟疾、腿肿、湿气、疮毒。

用法用量：贴患处。

4.3 五色兑金丸^[85]

处方：白丑 60 g，干蟾皮 9 g，飞滑石 30 g，胡黄连 15 g，六神曲 15 g，陈胆星 15 g，川黄连 9 g，黑丑、飞青黛、大黄（上三味另研为衣）雄黄各 60 g，生石膏 30 g（上二味另研极细为衣）。

功能主治：小儿疳积虫痛。

用法用量：各研细末，沸水泛为小丸，每 3 克约 300 粒，以黑丑、青黛、大黄、雄黄、石膏 5 种药末分别为衣，分为无色。每服 0.15 g，最多不超过 0.9 g，量儿之大小，体之强弱，斟酌用之，不宜多服。

4.4 理气降逆汤^[86]

处方：干蟾皮 12 g，八月札 30 g，急性子 30 g，白花蛇舌草 30 g，丹参 15 g，瓦楞子 30 g，夏枯草 15 g，枸杞子 30 g，紫草根 30 g，苦参 30 g，生马钱子 4.5 g，生南星 9 g，公丁香 9 g，广木香 9 g，蜣螂虫 9 g，天龙丸 15 粒（每次 5 粒，分 3 次吞服）

功能主治：理气降逆，解毒辟秽。主气滞中阻，胃逆呕吐。（食管癌）

用法用量：水煎服，每日 1 剂，日服 2 次。

此外，在《中药辞海》^[87]中也有记载：蟾皮 0.4 g，儿茶 0.4 g，元胡 0.2 g，研细末压片。每次 1.0 g，每日服 1 次。连服 2 周后，每次增加 0.2~0.4 g，直至 3 周为 1 疗程。该药方对各类胃癌疗效有差异，其中对溃疡癌变的疗效最好，对胃癌合并幽门梗阻的疗效最差，胃癌患者服后能止血，止疼，促进食欲，并有缩小瘤块，消除腹水的效果。

5 安全性评价

蟾皮化学成分复杂，具有诸多药理活性作用，但同时会产生一定的毒性。金其泉等^[88]对蟾皮制剂 I 号（水溶性成分）和 II 号（水脂混合成分）的安全试验研究发现 I 号急性毒性极低；给小鼠 iv 和 ip II 号，半数致死量分别为（ 3.81 ± 0.22 ）、（ 26.27 ± 0.31 ）mL/kg，I 号、II 号均可引起大鼠心电图异常，但未见死亡。随即该课题组又对华蟾素注射液开展亚急性毒性实验，发现 4、20 mL/kg 剂量均能抑制大鼠体质量增长^[89]。另外，用华蟾素腹腔灌注治疗恶性腹水时，建议单次起始最大剂量 ≤ 100 mL，对于肝功异常患者，适当减少用量，并监测其肝功变化，若天冬氨酸氨基转移酶水平大于 2.5~5.0 ULN

时，需及时停药并作相关处理；而局部腹腔灌注治疗所引发的不良反应较小且可耐受^[90]。此外，注射用蟾皮总碱急性毒性极低；长期毒性实验结果显示，大鼠和 Beagle 犬分别高剂量（170、52 $\mu\text{g/kg}$ ）连续腹腔给药 3 个月后肾脏尿素氮含量均高于正常值，且肾脏出现明显病理改变，恢复期 1 个月后肾脏各项指标恢复正常，表明注射用蟾皮总碱无明显及长期毒性，可供临床试用^[91]。

6 结语

民族药蟾皮含有多种活性成分且药理作用广泛。虽然在化学成分、药理作用、药物代谢、毒理学等方面的研究已取得一定成果，但仍然存在一些不足：（1）对蟾蜍二烯羧酸内酯类化合物的研究较多，主要集中在抗肿瘤、免疫调节、抗病毒和强心作用的机制方面，其中体外研究较多，缺乏较系统的动物体内研究以及重要的药理学参数（如阳性或阴性对照，最小有效剂量等）；（2）蟾皮单体化合物与体内药物代谢酶的相互作用研究不够深入全面；（3）在蟾皮的毒性研究中，主要针对蟾皮制剂（华蟾素）和注射用蟾皮总碱的毒性试验，而对其发挥药效的活性成分毒性研究较少。蟾皮制剂（华蟾素）临床应用疗效确切，但其作用机制尚不明确，随着分子生物学、药物化学和药物代谢等研究的不断深入，可以更加科学的阐明蟾皮活性成分与药理作用之间的关系，以便开发临床疗效更好、作用机制明确的蟾皮新剂型，促进蟾皮在临床上更广泛和安全的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] (清)张璐. 本经逢原 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 227.
- [2] 广西壮族自治区食品药品监督管理局, 广西壮族自治区食品药品检验所. 广西壮族自治区壮药质量标准 [M]. 第 2 卷. 南宁: 广西科学技术出版社, 2013: 485-495.
- [3] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 2713.
- [4] 刘淑云, 宋柏林. 满族医药 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2014: 144.
- [5] 朱嵘. 中国民族医药特色诊疗技术年鉴 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 106.
- [6] 朴仁范, 尹明浩. 乡药集成方 校勘注释 [M]. 中册. 长春: 吉林科学技术出版社, 2015: 892.
- [7] 于秀荣, 陈钧泽, 李慧杰, 等. 华蟾素抗肿瘤研究 [J].

- 中医学报, 2019, 34(6): 1174-1178.
- [8] 曹徐涛. 蟾皮的化学成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
 - [9] Wang D L, Qi F H, Tang W, *et al.* Chemical constituents and bioactivities of the skin of *Bufo bufo gargarizans* Cantor [J]. *Chem Biodivers*, 2011, 8(4): 559-567.
 - [10] de Sousa L Q, Machado K D C, de Carvalho Oliveira S F, *et al.* Bufadienolides from amphibians: A promising source of anticancer prototypes for radical innovation, apoptosis triggering and Na⁺/K⁺-ATPase inhibition [J]. *Toxicon*, 2017, 127: 63-76.
 - [11] 李维熙, 孙辉, 李茜, 等. 中华大蟾蜍皮化学成分的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(2): 183-185.
 - [12] Wu F K, Qiu Y K, Zhao H Y, *et al.* Cytotoxic constituents from the skin of the toad *Bufo bufo gargarizans* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(2): 111-116.
 - [13] Li B J, Tian H Y, Zhang D M, *et al.* Bufadienolides with cytotoxic activity from the skins of *Bufo bufo gargarizans* [J]. *Fitoterapia*, 2015, 105: 7-15.
 - [14] Wang Y M, Li Z Y, Wang J J, *et al.* Bufadienolides and polyhydroxycholestane derivatives from *Bufo bufo gargarizans* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17(4): 364-376.
 - [15] 杨立宏, 张豁中, 张冰, 等. 中华大蟾蜍皮化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1992, 27(9): 679-683.
 - [16] Zhao H Y, Wu F K, Qiu Y K, *et al.* Studies on cytotoxic constituents from the skin of the toad *Bufo bufo gargarizans* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(9): 793-800.
 - [17] Meng Q, Yau L F, Lu J G, *et al.* Chemical profiling and cytotoxicity assay of bufadienolides in toad venom and toad skin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 74-82.
 - [18] 张英, 邱鹰昆, 陈继勇, 等. 中华大蟾蜍皮的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(8): 484-487.
 - [19] Li H Y, Zhang L Z, Wang S H, *et al.* Two new bufotoxins from the skin of *Bufo bufo gargarizans* [J]. *Chin Chem Lett*, 2013, 24(8): 731-733.
 - [20] 辛少鲲, 司南, 王宏洁, 等. 蟾皮中亲水性成分的化学研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(20): 3767-3772.
 - [21] 周谧, 傅兴圣. 不同采收情况与干蟾皮中酯类成分含量对比研究 [J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 41-44.
 - [22] Meng L J, Jiang N, Yu C Y, *et al.* Bufadienolides from the skins of *Bufo melanostictus* and their cytotoxic activity [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 31: 73-77.
 - [23] 韩婷, 李艳芳, 刘金旗, 等. 中华大蟾皮化学成分研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(5): 16-18.
 - [24] Zhang Y, Yuan B, Takagi N, *et al.* Comparative analysis of hydrophilic ingredients in toad skin and toad venom using the UHPLC-HR-MS/MS and UPLC-QqQ-MS/MS methods together with the anti-inflammatory evaluation of indolealkylamines [J]. *Molecules*, 2018, 24(1): 86.
 - [25] 代丽萍, 高慧敏, 王智民, 等. 蟾皮化学成分的分离与结构鉴定 [J]. 药学学报, 2007, 42(8): 858-861.
 - [26] Cao X T, Wang D, Wang N, *et al.* Water-soluble constitutions from the skin of *Bufo bufo gargarizans* cantor [J]. *Chin J Nat Med*, 2009, 7(3): 181-183.
 - [27] 曾洋, 张爱军, 文筱. 干蟾皮的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(15): 29-31.
 - [28] 赵大洲, 陈继永, 秦勇, 等. 中华大蟾蜍蟾酥与蟾皮化学成分的比较分析 [J]. 天津药学, 2006, 18(4): 21-24.
 - [29] 徐乃玉, 顾振纶. 中华大蟾蜍皮无机元素初步分析 [J]. 中成药, 2003, 25(9): 748-749.
 - [30] 朱树宽, 郭新. 干蟾皮在顽固性皮肤病中的应用 [J]. 浙江中医杂志, 2005, 40(10): 457-458.
 - [31] 黄玉叶, 宋霄宏. 蟾皮的提取和含量测定及临床应用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(7): 1636-1638.
 - [32] 周钊, 杨屈. 蟾蜍的药用价值研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(11): 203-204.
 - [33] Qi F H, Li A Y, Inagaki Y, *et al.* Antitumor activity of extracts and compounds from the skin of the toad *Bufo bufo gargarizans* Cantor [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(3): 342-349.
 - [34] Baek S H, Kim C, Lee J H, *et al.* Cinobufagin exerts anti-proliferative and pro-apoptotic effects through the modulation ROS-mediated MAPKs signaling pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(3): 265-273.
 - [35] Machado K D C, de Sousa L Q, Lima D J B, *et al.* Marinobufagin, a molecule from poisonous frogs, causes biochemical, morphological and cell cycle changes in human neoplasms and vegetal cells [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 285: 121-131.
 - [36] 田昕, 罗颖, 闫永波, 等. 蟾蜍灵对人食管鳞癌 EC9706 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 2012, 34(6): 556-562.
 - [37] Ichikawa M, Sowa Y, Iizumi Y, *et al.* Resibufogenin induces G1-phase arrest through the proteasomal degradation of cyclin D1 in human malignant tumor cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129851.
 - [38] Ding J, Wen W, Xiang D M, *et al.* ψ -Bufarenogin, a novel anti-tumor compound, suppresses liver cancer growth by inhibiting receptor tyrosine kinase-mediated signaling [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11627-11639.
 - [39] Lv J, Lin S H, Peng P L, *et al.* Arenobufagin activates p53 to trigger esophageal squamous cell carcinoma cell

- apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 1261-1267.
- [40] Xie R F, Li Z C, Chen P P, *et al.* Bufothionine induced the mitochondria-mediated apoptosis in H22 liver tumor and acute liver injury [J]. *Chin Med*, 2015, 10: 5.
- [41] Wang D W, Bi Z G. Bufalin inhibited the growth of human osteosarcoma MG-63 cells via down-regulation of Bcl-2/Bax and triggering of the mitochondrial pathway [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(5): 4885-4890.
- [42] Wang K L, Chu D X, Wu J, *et al.* Cinobufagin induced cell apoptosis and protective autophagy through the ROS/MAPK signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, doi: 10.1016/j.lfs.2019.116642.
- [43] Sun Y F, Zhang X H. Bufothionine promotes apoptosis via triggering ER stress and synergizes with temozolomide in glioblastoma multiforme cells [J]. *Anat Rec*, 2019, 302(11): 1950-1957.
- [44] Chen Y Y, Lu H F, Hsu S C, *et al.* Bufalin inhibits migration and invasion in human hepatocellular carcinoma SK-Hep1 cells through the inhibitions of NF- κ B and matrix metalloproteinase-2/-9-signaling pathways [J]. *Environ Toxicol*, 2015, 30(1): 74-82.
- [45] Chen L P, Mai W Q, Chen M F, *et al.* Arenobufagin inhibits prostate cancer epithelial-mesenchymal transition and metastasis by down-regulating β -catenin [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 123: 130-142.
- [46] Han Q R, Ma Y, Wang H, *et al.* Resibufogenin suppresses colorectal cancer growth and metastasis through RIP₃-mediated necroptosis [J]. *J Transl Med*, 2018, 16: 201.
- [47] Li M M, Wu S, Liu Z, *et al.* Arenobufagin, a bufadienolide compound from toad venom, inhibits VEGF-mediated angiogenesis through suppression of VEGFR-2 signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(9): 1251-1260.
- [48] Li X W, Chen C H, Dai Y, *et al.* Cinobufagin suppresses colorectal cancer angiogenesis by disrupting the endothelial mammalian target of rapamycin/hypoxia-inducible factor 1 α axis [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5): 1724-1734.
- [49] Wang H Y, Zhang C Y, Ning Z Y, *et al.* Bufalin enhances anti-angiogenic effect of sorafenib via AKT/VEGF signaling [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(3): 1229-1241.
- [50] Zhang L, Nakaya K, Yoshida T, *et al.* Induction by bufalin of differentiation of human leukemia cells HL60, U937, and ML1 toward macrophage/monocyte-like cells and its potent synergistic effect on the differentiation of human leukemia cells in combination with other inducers [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(17): 4634.
- [51] Kurosawa M, Tani Y, Nishimura S, *et al.* Distinct PKC isozymes regulate bufalin-induced differentiation and apoptosis in human monocytic cells [J]. *Am J Physiol - Cell Physiol*, 2001, 280(3): C459-C464.
- [52] Yuan Z T, Shi X J, Yuan Y X, *et al.* Bufalin reverses ABCB₁-mediated drug resistance in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 48012-48026.
- [53] Gu W, Liu L, Fang F F, *et al.* Reversal effect of bufalin on multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma BEL-7402/5-FU cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1): 216-222.
- [54] Yuan Z T, Shi X J, Qiu Y Y, *et al.* Reversal of P-gp-mediated multidrug resistance in colon cancer by cinobufagin [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1815-1825.
- [55] Wen L L, Huang Y, Xie X B, *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive activities of bufalin in rodents [J]. *Mediat Inflamm*, 2014, 2014: 1-9.
- [56] Zhakeer Z, Hadeer M, Tuerxun Z, *et al.* Bufalin inhibits the inflammatory effects in asthmatic mice through the suppression of nuclear factor-kappa B activity [J]. *Pharmacology*, 2017, 99(3/4): 179-187.
- [57] Zhang Y, Takagi N, Yuan B, *et al.* The protection of indolealkylamines from LPS-induced inflammation in zebrafish [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 243: 112122.
- [58] Zulfiker A H M, Hashimi S M, Qi J, *et al.* Aqueous and ethanol extracts of Australian cane toad skins suppress pro-inflammatory cytokine secretion in U937 cells via NF- κ B signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(12): 2769-2780.
- [59] Yu Y, Wang H, Meng X H, *et al.* Immunomodulatory effects of cinobufagin on murine lymphocytes and macrophages [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2015, 2015: 835263.
- [60] Wu S C, Yi P F, Guo X, *et al.* Cinobufagin enhances the protective efficacy of formalin-inactivated *Salmonella typhimurium* vaccine through Th1 immune response [J]. *Microb Pathog*, 2016, 99: 264-270.
- [61] Xie S S, Spelmink L, Codemo M, *et al.* Cinobufagin modulates human innate immune responses and triggers antibacterial activity [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160734.
- [62] Wu S C, Fu B D, Shen H Q, *et al.* Telocinobufagin enhances the Th1 immune response and protects against *Salmonella typhimurium* infection [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 353-362.
- [63] 王元清, 严建业, 罗堃, 等. 蟾皮提取物抑菌活性与稳定性研究 [J]. *食品与机械*, 2011, 27(5): 120-122.
- [64] Cunha Filho G A, Schwartz C A, Resck I S, *et al.* Antimicrobial activity of the bufadienolides marinobufagin

- and telocinobufagin isolated as major components from skin secretion of the toad *Bufo rubescens* [J]. *Toxicon*, 2005, 45(6): 777-782.
- [65] Cui X Y, Inagaki Y, Wang D L, *et al.* The supercritical CO₂ extract from the skin of *Bufo bufo gargarizans* Cantor blocks hepatitis B virus antigen secretion in HepG2.2.15 cells [J]. *Biosci Trends*, 2014, 8(1): 38-44.
- [66] Cui X Y, Inagaki Y, Xu H L, *et al.* Anti-hepatitis B virus activities of cinobufacini and its active components bufalin and cinobufagin in HepG2.2.15 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(10): 1728-1732.
- [67] Vigerelli H, Sciani J, Jared C, *et al.* Bufotenine is able to block rabies virus infection in BHK-21 cells [J]. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 2014, 20(1): 45.
- [68] Cunha Neto R D S, Vigerelli H, Jared C, *et al.* Synergic effects between ocellatin-F1 and bufotenine on the inhibition of BHK-21 cellular infection by the rabies virus [J]. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 2015, 21: 50.
- [69] Vigerelli H, Sciani J M, Eula M A C, *et al.* Biological effects and biodistribution of bufotenine on mice [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1-10.
- [70] 陈才法, 缪进, 李景辉, 等. 蟾酥、蟾皮、蟾衣提取物对心肌细胞膜 ATP 酶的影响 [J]. *四川动物*, 2008, 27(3): 393-395.
- [71] 韩永晶, 崔荣芬, 靳珠华, 等. 蟾蜍灵对豚鼠心房的作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1990, 4(1): 71-72.
- [72] 陈立, 曲极冰, 陈霞, 等. 华蟾毒精对衰竭兔心功能影响的实验研究 [J]. *中药药理与临床*, 1994(2): 21-22.
- [73] Chen T, Yuan S J, Yu X Q, *et al.* Effect of toad skin extracts on the pain behavior of cancer model mice and its peripheral mechanism of action [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 90-99.
- [74] 朱树宽. 干蟾皮治疗男科病验案 3 则 [J]. *新中医*, 2004, 36(11): 66-67.
- [75] 王丹丹, 宁静, 吕侠, 等. 药物代谢酶特异性探针底物的研发与应用进展 [J]. *药学进展*, 2017, 41(2): 110-123.
- [76] Ge G B, Ning J, Hu L H, *et al.* A highly selective probe for human cytochrome P450 3A4: Isoform selectivity, kinetic characterization and its applications [J]. *Chem Commun*, 2013, 49(84): 9779.
- [77] Ning J, Yu Z L, Hu L H, *et al.* Characterization of phase I metabolism of resibufogenin and evaluation of the metabolic effects on its antitumor activity and toxicity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(3): 299-308.
- [78] Dai Z R, Ning J, Sun G B, *et al.* Cytochrome P450 3A enzymes are key contributors for hepatic metabolism of bufotalin, a natural constitute in Chinese medicine Chansu [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 52.
- [79] Feng Y J, Wang C, Tian X G, *et al.* In vitro phase I metabolism of gamabufotalin and arenobufagin: Reveal the effect of substituent group on metabolic stability [J]. *Fitoterapia*, 2017, 121: 38-45.
- [80] Tian X G, Wang C, Dong P P, *et al.* Arenobufagin is a novel isoform-specific probe for sensing human sulfotransferase 2A1 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(5): 784-794.
- [81] 杨凌, 葛广波, 宁静, 等. 葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A3 的特异性探针底物及其应用: 中国, CN102898498A [P]. 2013-01-30.
- [82] 杨凌, 葛广波, 宁静, 等. 一类细胞色素 P450 3A4 酶的特异性探针底物及其应用: 中国, CN102993263A [P]. 2013-03-27.
- [83] 孙世发. 中华医方: 妇科篇 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2015: 1610.
- [84] (清)吴师机. 理渝研文 [M]. 注释本. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 556.
- [85] 冉小峰, 胡长鸿. 全国中药成药处方集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962: 512.
- [86] 陈仁寿. 中医肿瘤科处方手册 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 10.
- [87] 徐国钧. 中药辞海 [M]. 第 4 卷. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 76-78.
- [88] 金其泉, 顾丽英, 谢秋心, 等. 蟾皮制剂的毒性、安全试验和对中枢神经系统作用的研究 [J]. *蚌埠医学院学报*, 1982, 7(3): 167-172.
- [89] 金其泉, 顾丽英, 谢秋心, 等. 蟾皮制剂药理作用研究之二: 华蟾素注射剂对免疫作用、合并抗癌药和亚急性毒性的影响 [J]. *蚌埠医学院学报*, 1983, 8(3): 163-168.
- [90] 高飞宇. 华蟾素腹腔灌注治疗恶性腹水的耐受性观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [91] 王伟. 注射用蟾皮总碱抗肿瘤有效性和安全性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2008.

[责任编辑 崔艳丽]