

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.027

蟾酥制剂临床应用现状研究*

胡 蕾¹, 来小丹^{2△}

(1. 重庆市人民医院药学部, 重庆 400014; 2. 中国人民解放军陆军第九五八医院药学部, 重庆 400020)

摘要:目的 分析不同剂型蟾酥制剂的作用特点及应用现状。方法 统计蟾酥已上市和未上市两大类药物剂型的品种、特点、药理作用、实验研究及临床应用。结果 蟾酥化学成分复杂, 药物剂型多样, 药理活性各异; 具有抗肿瘤、强心、抗炎、止痛等药理作用, 应用广泛, 毒副作用较明显。结论 应合理应用现有蟾酥制剂, 积极开发蟾酥新剂型, 降低毒性, 提高安全性和有效性。

关键词:蟾酥; 药物剂型; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R932; R288

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)07-0094-03

Clinical Research and Application Status of *Bufo venenum* Preparation

HU Lei¹, LAI Xiaodan²

(1. Department of Pharmacy, Chongqing General Hospital, Chongqing, China 400014; 2. Department of Pharmacy, No. 958 Hospital of PLA, Chongqing, China 400020)

Abstract: **Objective** To analyze the functional characteristics and application status of *Bufo venenum* preparations with different dosage forms. **Methods** The varieties, characteristics, pharmacological action, experimental research and clinical application of two dosage forms of *Bufo venenum* preparations (listed and unlisted) were collected and analyzed. **Results** *Bufo venenum* has complex chemical composition, diversity of drug dosage forms, different pharmacology activity, it has the anti-tumor, cardiotonic action, anti-inflammatory and analgesic pharmacological actions, and it has wide clinical application with obvious toxic and side effects. **Conclusion** Reasonable application of the existing *Bufo venenum* preparations and actively develop new *Bufo venenum* preparations can reduce the toxicity, improve the safety and efficacy.

Key words: *Bufo venenum*; drug dosage form; pharmacological action; clinical application

蟾酥为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo Bufo Garzians* Cantor 或黑眶蟾蜍 *Bufo Melanostictus* Schneider 的耳后腺和皮肤腺的干燥分泌物, 味辛, 性温, 有毒, 有解毒、止痛、开窍醒神功效, 用于治疗痈疽疔疮、咽喉肿痛、中暑神昏、痧胀腹痛吐泻^[1]。蟾酥为我国传统名贵中药, 是国家重点保护的二级野生药材。近年来, 蟾酥类药物制剂临床应用广泛, 用于治疗各种疼痛、心脏疾病、感染性疾病、恶性肿瘤等^[2]。蟾酥有效成分复杂, 药理活性多样, 以蟾酥为原料制成的各种药物制剂可治疗不同类型疾病。为此, 从蟾酥已上市和未上市两大类药物剂型的品种、特点、药理作用、实验研究、临床应用等方面进行综述, 为其后续研究及临床合理应用提供参考。

1 活性成分及药理作用

蟾酥的主要化学成分^[3-4]包括: 1) 蟾蜍内酯类, 如蟾毒灵、蟾毒它灵、蟾毒精、酯蟾毒精醇、蟾毒配基等, 具有抗肿瘤、强心、麻醉、止痛、降压、抗炎作用; 2) 甾醇类, 如胆甾醇、 β -谷甾醇、 7α -羟基胆甾醇、菜油甾醇等; 3) 蟾毒色胺类, 如蟾毒色胺、5-羟色胺、蟾毒丁酰胺、蟾毒绿啉、蟾蜍噻啉、蟾蜍丁酸、蟾蜍吡啉酰胺等, 具有治

疗原发性肝癌、抑制淋巴细胞白血病、麻醉、止咳作用; 4) 其他类, 如精氨酸、吗啡、 γ -氨基丁酸等。研究证实, 蟾酥类物质具有多种药理活性^[4-5], 如抗肿瘤、强心、抗炎、止痛等, 广泛用于治疗恶性肿瘤、感染性疾病、止痛等。

2 剂型发展

2.1 概况

蟾酥类药物制剂应用广泛, 2015年版《中国药典(一部)》收录的17个成方制剂中均含有蟾酥^[1]。检索国家药品监督管理局网站已上市蟾酥类药物, 截至2020年4月30日; 以“蟾酥”“药物剂型”“药理作用”“临床应用”“*Bufo venenum*”“Drug dosage form”“Pharmacological effects”“Clinical application”为关键词, 检索PubMed、CNKI和VIP数据库中未上市蟾酥类药物, 截至2020年5月31日。已上市剂型包括: 1) 口服剂型多为复方制剂, 如六神丸、六应丸、喉症丸、六灵解毒丸、麝香保心丸、救心丸、华蟾素片、华蟾素胶囊、生力雄丸、肖金丹和梅花点舌丹等; 2) 注射剂型主要为单方制剂, 如蟾酥注射液、华蟾素注射液等; 3) 外用剂型多为复方制剂, 如蟾酥镇痛凝胶膏、蟾酥锭、蟾酥镇痛膏等。仅

*基金项目: 重庆市2018年科卫联合中医药科技项目[Zy201802124]。

第一作者: 胡蕾, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电话)023-63509693(电子信箱)hl68668479@sina.com。

△通信作者: 来小丹, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学与药事管理学, (电话)023-68765495(电子信箱)laixiaodan@126.com。

在实验室研究阶段的剂型包括:1)经皮给药系统制剂,如蟾酥透皮贴剂、蟾酥巴布膏剂、蟾酥搽剂、蟾酥涂膜剂等;2)缓控释药物系统制剂,蟾酥微球、蟾酥 β -糊精包合物、蟾酥脂质纳米粒、蟾酥长循环纳米粒等。

2.2 已上市剂型

2.2.1 口服剂型

六神丸、六应丸、喉症丸、六灵解毒丸等含有蟾酥的口服丸剂具有清热解毒、消肿止痛功效,常用于治疗咽喉肿痛、口苦咽干、咽炎、喉炎、扁桃体炎及一般疮疖。高祥华^[6]将急性扁桃体炎患者随机分为试验组(六神丸+抗生素)和对照组,结果试验组患者的脓性分泌物消退时间、咽痛消失时间、退热时间均明显短于对照组。六神丸联合抗生素治疗急性扁桃体炎可快速改善临床症状和体征,缩短病程,且安全性较高。孙建辉等^[7]研究发现,六神丸对非感染性、感染性炎症模型动物均有抑制作用,可能是通过降低炎症因子水平发挥其抗炎作用。

麝香保心丸、救心丸等品种具有益气、活血、强心作用,常用于瘀血痹阻所致胸闷、胸痹、心痛、心肌缺血所致心绞痛等。最新的药理学研究表明,麝香保心丸在保护心血管系统方面作用明显^[8],可促进血管生成,改善炎症,改善内皮功能障碍,减轻血脂异常,抑制血管平滑肌细胞增殖,及重塑心脏等。卢翠莲^[9]将94例老年冠心病患者分为对照组与治疗组,各47例,对照组患者给予瑞舒伐他汀治疗,治疗组患者加用麝香保心丸治疗,两组疗程均为12周。结果提示,麝香保心丸联合瑞舒伐他汀治疗老年冠心病疗效良好,可改善血脂代谢紊乱和血管内皮功能紊乱,上调外周血 microRNA-126 表达,下调 microRNA-137 表达。有 Meta 分析显示,麝香保心丸联合西医常规治疗急性心肌梗死的疗效优于单用西医常规治疗,且安全性较好^[10]。

华蟾素是从蟾蜍干皮提取分离的药物活性成分,主要包括蟾毒内酯外酯类、吲哚生物碱类、多肽类等,具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞 DNA 损伤、调节免疫功能、逆转肿瘤细胞多药耐药及影响肿瘤代谢酶的活性等作用。华蟾素片、华蟾素胶囊目前用于肺癌、胃癌等多种中、晚期肿瘤的单药及联合放化疗治疗,同时还因其有增强免疫力等功效而被应用于慢性乙型肝炎的治疗。李要轩等^[11]利用华蟾素胶囊联合替吉奥和奥沙利铂化疗治疗晚期胃癌,结果提示,华蟾素胶囊具有提高疗效、改善晚期胃癌患者生存质量的作用。沈天白等^[12]采用华蟾素胶囊治疗原发性肝癌,结果显示,华蟾素胶囊辅助治疗原发性肝癌能有效保护肝细胞,改善免疫功能。

生力雄丸和梅花点舌丹也含有蟾酥组分,前者功效为补肾壮阳、益髓填精,用于肾精亏损、夜尿频多等症;后者具有清热解毒、消炎止痛、增强免疫力等功效,用于

治疗咽喉肿痛、带状疱疹、口腔溃疡等疾病,辅助抗肿瘤。有报道指出,使用梅花点舌丹治疗复发性口腔溃疡,可使局部组织恢复正常机制,增加局部血运和抗病能力,起到促进溃疡愈合、修复组织的功效^[13]。张梅^[14]用梅花点舌丹治疗头面部带状疱疹起效快,疗程短,治愈率高,且能有效控制并发症。

2.2.2 注射剂型

常用的注射剂型包括蟾酥注射液和华蟾素注射液,均为蟾酥单味制剂,是临床应用较广的辅助抗肿瘤类中药注射剂,具有抗肿瘤、增强机体免疫力等作用,用于原发性肝癌、肺癌、食管癌和胃癌等。蟾酥注射液因其具有清热解毒功效,用于急性、慢性化脓性感染。华蟾素注射液因其可解毒、消肿、止痛,用于治疗中、晚期肿瘤慢性乙型肝炎等症。滕晓弘等^[15]将蟾酥注射液用于治疗晚期恶性肿瘤,结果显示,蟾酥注射液可改善患者的生活质量,缓解疼痛。张佳洁^[16]将蟾酥注射液用于治疗晚期卵巢癌,疗效确切,安全性较高。

2.2.3 外用剂型

外用蟾酥止痛作用明显,古代多用于治疗牙痛及外科术前麻醉,《外科大成》记载琼酥膏用于痈疽、疮疡施刀前则不痛。目前已上市的蟾酥外用制剂有蟾酥镇痛凝胶膏、蟾酥锭、蟾酥镇痛膏等,该类制剂具有活血散结、消肿止痛作用,同时也用于缓解肿瘤疼痛。据报道,以蟾酥锭外敷治疗晚期体表转移破溃肿瘤,止痛效果优于吡哆美辛直肠栓剂^[17]。口腔科将蟾酥制剂用于拔牙、活髓牙去髓等的止痛,效果较好^[18]。

2.3 新型蟾酥类药物制剂

2.3.1 缓控释给药系统

近年来,由于蟾酥的毒副作用较明显,故提取物类药物的新型缓控释制剂研究较多,如蟾酥纳米粒、蟾酥微球、蟾酥脂质体、蟾酥 β -糊精包合物等。该类新型蟾酥制剂具有释药速率稳定、毒副作用小等优势,但目前尚处于试验研究阶段,并未上市。HU 等^[19]制备的蟾酥提取物蟾毒灵聚醚酰亚胺纳米粒粒径均匀、稳定性好,与蟾毒灵单体相比,蟾毒灵纳米粒对结肠癌的抑制作用更显著,延长了裸鼠存活时间。蒋杉杉等^[20]采用挤出滚圆法制备蟾酥缓释微丸,对其形态和体外释放特性进行研究,随着溶出时间的增加,蟾酥缓释微丸饱和度下降,包衣膜损坏,药物释放曲线符合 Higuchi 方程,说明蟾酥缓释微丸具有较好的缓释效果。YUAN 等^[21]制备聚乙二醇(PEG)修饰的蟾毒灵长循环脂质体,提高了药物的溶解性,增强了药物对神经胶质瘤细胞的杀伤性,延长了药物在体内的循环时间,即半衰期,实现了长循环目的。曲功霖等^[22]研究了蟾酥脂质微球注射液对裸鼠荷人肝癌 Hep G2、人食管癌 EC9706、人结肠癌 HCT-8 和人胃癌 BGC 803 瘤株裸鼠肿瘤生长的抑制

作用,其可抑制4种荷瘤裸鼠肿瘤细胞,并以抑制人肝癌 Hep G2 和人食管癌 EC9706 瘤株的生长作用最佳。蟾酥类药物的缓控释剂具有良好的应用开发前景,有助于发挥更佳的药效,提高患者的顺应性。

2.3.2 经皮给药系统

经皮给药是指将中药制成各种合适的外用剂型施于皮肤(患处或相应经穴),通过皮肤吸收并作用于皮肤局部或进入体内产生药效,达到治疗目的的给药方法。蟾酥类经皮给药系统主要研发用于肿瘤等的止痛治疗,有研究表明,蟾酥外用可通过皮肤被吸收,但通过皮肤的量较少。研究者期望找到一种载药量大、释药符合零级释放方程的蟾酥透皮给药剂型。据报道,蟾酥类药物透皮给药制剂包括蟾酥透皮贴剂、蟾酥搽剂、蟾酥巴布剂、蟾酥涂膜剂等。史磊等^[23]报道了高效液相色谱法测定蟾酥透皮贴剂中中华蟾酥毒基和酯蟾酥毒配基的含量和释放度。吴晓放^[24]研究了以蟾酥为主药制成的涂膜剂治疗初期痈疽疔疮的疗效,结果表明,蟾酥涂膜剂对炎症早期痈疽疔疮效果较好,治愈率较高。随着现代药物制剂新剂型和新技术的不断发展,经皮给药的理论体系逐渐完善,剂型和技术改革也取得了明显进步。蟾酥外用制剂的制备技术也在不断发展,越来越多的学者将新的脉冲电流技术、超临界萃取技术、包合技术、固体分散、微乳化技术等逐步用于解决中药外用制剂存在的载药量过大、稳定性不好、透皮吸收效果不佳等问题。

3 结语

蟾酥为传统中药材,具有抗肿瘤、强心、抗炎、止痛等多种药理活性,临床应用广泛,但毒性较大,主要中毒表现为上消化道炎症、抽搐和呼吸停止先于心跳等^[25-26]。蟾酥的新药理作用及其作用机制原理的发现,能促进其临床新适应证的开发,制剂工艺的优化可降低蟾酥的毒性、提高疗效。目前,市售蟾酥制剂以传统的丸剂、膏剂、注射剂等为主,新型蟾酥制剂如微球、纳米粒等仍处于实验室研究阶段,离临床应用相距较远。由于蟾蜍野生资源日益减少,导致蟾酥供不应求,研发新型蟾酥类制剂时应在保持或提高药效的前提下降低或消除其毒性,以保护中药资源,更有利于其在临床治疗中科学、合理的应用,以提高治疗的安全性和有效性。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 383-384.
[2] 林植云, 蓝天, 沈子悦, 等. 蟾酥的有效成分及药理作用概述[J]. 生物学教学, 2018, 43(1): 4-5.
[3] 孙崇峰, 范圣此, 罗毅, 等. 蟾酥化学成分及其人工合成的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(13): 3183-3192.
[4] 殷佩浩. 中药蟾酥的研究进展[J]. 上海医药, 2015, 36(10): 3-6.
[5] 左其艳, 赵彦敏, 李振麟, 等. 中药蟾酥的研究概况[J]. 人参研究, 2017, 29(3): 48-51.

[6] 高祥华. 六神丸联合抗生素治疗急性扁桃体炎的临床疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(2): 62-65.
[7] 孙建辉, 霍海如, 李小芹, 等. 六神丸对非感染性、感染性炎症动物模型抗炎作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(10): 60-65.
[8] 王荣. 麝香保心丸的作用机制研究进展与临床评价[J]. 中国社区医师, 2020, 36(9): 10.
[9] 卢翠莲. 麝香保心丸联合瑞舒伐他汀治疗对老年冠心病患者血脂、血管内皮功能及外周血 microRNA-126 和 microRNA-137 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(2): 158-162.
[10] 张璇, 杨颖, 曹雅雯, 等. 麝香保心丸治疗急性心肌梗死临床疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 12-20.
[11] 李要轩, 梁惠. 华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(3): 380-382.
[12] 沈天白, 张玮, 陈阳, 等. 华蟾素胶囊辅助治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2): 124-126.
[13] 张梅, 尹清志, 丁宗强. 梅花点舌丹治疗头面部带状疱疹的临床观察[J]. 现代口腔医学杂志, 2010, 24(1): 80.
[14] 张梅. 梅花点舌丹治疗复发性口腔溃疡临床观察[J]. 河北医药, 2010, 32(4): 456-457.
[15] 滕晓弘, 刘威. 蟾酥注射液治疗晚期恶性肿瘤临床观察[J]. 中国医药指南, 2008, 6(1): 57-58.
[16] 张佳洁. 蟾酥注射液治疗晚期卵巢癌临床研究[J]. 河南中医, 2017, 37(5): 869-871.
[17] 张飞春, 高晓玲, 石玫, 等. 蟾酥锭外用改善晚期体表恶性肿瘤生存质量临床研究[J]. 河南中医, 2012, 34(2): 188-189.
[18] 王宁儒, 王玉珊, 赵雪梅, 等. 蟾酥在口腔疾病治疗中的应用与体会[J]. 江西中医药, 1993, 24(2): 25.
[19] HU Q, LIANG B, SUN Y, et al. Preparation of bufalin-loaded pluronic polyetheramide nanoparticles, cellular uptake, distribution, and effect on colorectal cancer[J]. International Journal of Nanomedicine, 2014, 9(1): 4035-4041.
[20] 蒋彬彬, 李永盛, 涂颖秋, 等. 蟾酥缓释微丸制备及体外释放机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(9): 1103-1106.
[21] YUAN JN, ZHOU XX, CAO W, et al. Improved Antitumor Efficacy and Pharmacokinetics of Bufalin via PEGylated liposomes[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2017, 31(10): 978-979.
[22] 曲功霖, 王春燕, 李宁, 等. 蟾酥脂质微球注射液对四种荷瘤裸鼠肿瘤生长的抑制作用[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(14): 2187-2194.
[23] 史磊, 李峰, 林桂涛, 等. 蟾酥透皮贴剂质量控制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(9): 72-74.
[24] 吴晓放. 蟾酥涂膜剂用于治疗痈疽疔疮[J]. 中药材, 1991, 14(2): 48.
[25] 李旻, 李华, 汪溪洁, 等. 蟾酥心脏毒性研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(5): 605-610.
[26] 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.

(收稿日期: 2020-06-15; 修回日期: 2020-10-09)