

# 华蟾素缓解癌性疼痛作用机制的研究进展

王宁军<sup>1</sup> 芦殿荣<sup>1</sup> 杨柳<sup>2</sup> 芦殿香<sup>3</sup> 柏大鹏<sup>2</sup> 何生奇<sup>1</sup> 王芳<sup>1</sup> 高音<sup>1</sup> 杜艳林<sup>1</sup>  
王泽民<sup>1</sup> 冯利<sup>1</sup>

**【摘要】** 癌性疼痛是恶性肿瘤中晚期患者常见并难以忍受的主要症状之一。在新诊断为恶性肿瘤的患者中约有 1/4 伴有疼痛, 1/3 正在接受治疗的患者以及 3/4 晚期肿瘤患者合并疼痛, 约有 70% 癌痛患者难以有效缓解。如何有效控制癌性疼痛是改善其生活质量的重要手段之一, 是肿瘤内科姑息治疗的研究难点、热点。华蟾素因具有抗肿瘤和镇痛双重作用, 目前已应用于临床。然而其镇痛机制尚不明确, 可能机制为缩小肿瘤间接止痛、由外周阿片受体介导、与其所含生物碱有关、作用于神经系统、抑制破骨细胞活性等相关。文章概述了中医对于华蟾素止痛机制的认识。

**【关键词】** 华蟾素; 癌性疼痛; 作用机制

**【中图分类号】**R73-36

**【文献标识码】**A

华蟾素是中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍等蟾蜍科动物的全皮提取制剂, 属我国自行研制的二类新药, 现有剂型为注射液、口服液、胶囊和片剂, 已列为国家级中药保护品种并已广泛应用于临床。蟾蜍入药首见于《神农本草经》, 其性味辛、凉, 有毒, 功效为清热解毒、活血化癥、软坚散结、化毒止痛。张薇等<sup>[1]</sup>在分离蟾酥的氯仿提取物时, 得到了六种单体化合物: 脂蟾毒配基、蟾毒灵、华蟾毒精、日华蟾毒精、南美蟾毒精和蟾毒它灵; 动物实验研究证明, 它们都有一定的止痛作用, 前三种单体化合物作用较强。此外, 华蟾素中还含有大量的生物碱, 如 5-羟色胺和一定量的氨基酸、还原糖、甾体、肽类、蟾毒甙元与精氨酸复合物等<sup>[2]</sup>。大量动物和临床实验研究证实华蟾素具有抗肿瘤、缓解癌痛、提高肿瘤患者生活质量等作用, 但具体是何种成分发挥止痛作用, 以及止痛作用的机制均尚未完全清楚, 因此值得进一步研究。

## 1 通过抗肿瘤作用间接发挥止痛作用

华蟾素抗肿瘤的药理学机制主要为免疫调节和抑制肿瘤细胞增殖(抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 生物合成、诱导肿瘤细胞凋亡和分化、抑制肿瘤血

管形成、逆转多药耐药)等<sup>[3]</sup>。杨新波<sup>[4]</sup>通过口服华蟾素胶囊与西药口服硫酸吗啡的临床对照实验发现, 华蟾素与一般西药相比止痛作用明显, 且起效快, 不良反应低。安徽华蟾素临床科研协作组<sup>[5]</sup>使用华蟾素对原发性肝癌患者进行治疗, 结果显示其不仅能抑制肿瘤生长, 还能缓解不同程度的癌性疼痛, 总有效率 52.1%, 且治疗过程中未见明显不良反应。肿瘤的发生发展与“炎症”密切相关, 缓解肿瘤癌性疼痛的机制也与免疫细胞抗炎作用有关; 此外, 华蟾素的抗肿瘤作用可以缩小肿瘤, 从而减少对组织神经的压迫, 间接达到止痛效果。

## 2 通过外周阿片受体介导

阿片受体在中枢和外周均有分布, 华蟾素的镇痛作用主要与外周阿片受体的介导有关。邓李蓉等<sup>[6]</sup>观察小鼠腹腔注射华蟾素注射液的镇痛作用实验, 发现纳洛酮能够明显拮抗华蟾素的镇痛作用, 使小鼠痛阈降低。王加真等<sup>[7]</sup>动物实验研究也发现腹腔注射纳洛酮注射液可拮抗华蟾素的镇痛作用, 且起效时间和效果与剂量有一定关系; 同时对热板刺激和机械压力刺激结果后提出, 华蟾素注射液对 C 类神经纤维作用强于 A 类神经纤维。但是纳洛酮对阿片受体并不具有选择性, 既能阻断中枢的阿片受体, 也能阻断外周的阿片受体。巩仔鹏等<sup>[8]</sup>采用选择性外周阿片受体阻断药纳洛酮的四价盐衍生物(naloxone methiodide, NAL-M), 结果发现其能像纳洛酮一样, 降低小鼠痛阈, 拮抗华蟾素的止痛效果。说明华蟾素可能主要是通过外周

DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.160444

基金项目: 中国中医科学院院级课题自由探索项目(ZZ0708089); 望京医院院级课题(WJYY2014-YY-057)

作者单位: 1. 中国中医科学院望京医院肿瘤科, 北京 100102; 2. 北京中医药大学, 北京 100029; 3. 青海大学医学院高原医学研究中心, 青海 西宁 810001

通讯作者: 芦殿荣, Email: ludianrong@aliyun.com

阿片受体达到镇痛作用,与中枢阿片受体关系不大。此外,有临床研究发现<sup>[9]</sup>,华蟾素在缓解癌性疼痛时并没有出现阿片受体阻断药所产生的呼吸抑制、成瘾、戒断综合征等副作用。

### 3 其他可能机制

华蟾素具有抗癌和镇痛双重效应,近些年在临床上倍受青睐。但是,关于华蟾素镇痛机制仍然不甚明确,关于华蟾素中何种成分具有镇痛作用以及其具体药理学机制如何,仍有待研究。邓李蓉等<sup>[10]</sup>认为华蟾素中吲哚类生物碱可直接作用于中枢神经系统,提高痛阈;华蟾素也可渗透进入骨病灶,通过抑制肿瘤细胞或破骨细胞活性减轻骨质破坏,从而达到止痛效果。巩仔鹏<sup>[11]</sup>同样认为华蟾素止痛机制可能与其所含某种生物碱提高了机体痛阈有关。此外,巩仔鹏<sup>[12]</sup>总结文献后提出,华蟾素止痛机制可能与肿瘤引起脊髓的神经化学变化有关,其可缓解由于肿瘤引起的初级感觉神经元兴奋性异常增加,并减少肿瘤对外周神经的直接压迫和侵蚀作用。虽然此种可能性的提出目前认为是通过华蟾素缩小肿瘤的抗癌作用实现,但是华蟾素中有效成分是否可直接作用于神经系统以达到止痛效果,仍未可知。

### 4 中医止痛机制

中医认为,癌性疼痛的发病机制主要是由于痰瘀互结等致经络壅塞,癌毒内郁日久产生“不通则痛”和“不荣则痛”,病机多属虚实夹杂。李道明等<sup>[13]</sup>认为,癌性疼痛的基本病机中癌毒内郁是关键;因此基本治疗法则是解毒祛瘀、化痰通络、扶正补虚,其中解毒止痛是治疗的关键。癌性疼痛多发生在中晚期肿瘤患者中,多属虚实夹杂、正虚邪实,解毒止痛同时需注意补益正气,以增加患者免疫功能,升高痛阈,改善精神状态等治疗效果。华蟾素取材于蟾蜍皮,通常认为其有解毒止痛、消肿散结等功效;也有文献记载其能扶正补虚、强心镇痛以治其虚,或可作为华蟾素在缓解癌性疼痛方面有较好临床疗效的理论基础。

### 5 结论与展望

华蟾素具有良好的抗肿瘤与镇痛双重作用,可单用、联合化疗药、联合针灸使用。赵生爱<sup>[14]</sup>临床探究复方苦参注射液联合华蟾素治疗消化道肿瘤患者疼痛的疗效后发现,其总有效率高达 100%,其

中治愈率为 67%。王兴臣等<sup>[15]</sup>进行华蟾素联合氢溴酸高乌甲素治疗中晚期癌痛的临床研究结果为,患者按 I、II、III 级疼痛分级后每组缓解率依次为 100%、100%、85.7%,并且没有出现并发症和药物依赖性。余雪琴<sup>[16]</sup>应用华蟾素对模型小鼠分组进行瘤周注射、外用涂抹和腹腔注射三种给药方式后,发现均能有效缓解癌痛;进行两两对照后发现,初次给药后差异有统计学意义,痛阈升高程度以腹腔注射组最明显,瘤周组次之,外用组再次;而给药 8 d 后,各组差异无统计学意义。可见,给药途径不同可能影响起效时间,但是对长效止痛作用并无影响。华蟾素给药途径对于缓解癌性疼痛作用的研究文献较少,样本较少,可进行有关华蟾素腹腔注射与瘤周注射联合应用对止痛起效时间影响的相关研究。

相比传统的三阶梯止痛方案,华蟾素的应用减少了由于持续用药和不断增加阿片类药物剂量所引起的毒副反应,特别是减少了呼吸抑制和成瘾性。华蟾素除了可以抗肿瘤,促进抗体形成,提高机体免疫力以外,还可以增加食欲,改善体质,局部麻醉镇痛。也有报道称,使用华蟾素后出现静脉炎、皮肤反应等不良反应;静脉炎表现为注射部位红肿、疼痛,可经中心静脉置管给药避免;皮肤反应主要表现为皮肤水疱样损害,其他不良反应如乏力、纳差、心律失常等较少见<sup>[17]</sup>。大量临床研究表明<sup>[13-17]</sup>,华蟾素不良反应较少,可通过临床观察与对症处理缓解,且其对肝肾功能及血液系统等均无明显不良反应。因此,在临床应用过程中,应密切观察华蟾素使用可能引起的不良反应,并注意诊断患者疼痛原因是否与其不良反应有关,从而避免因忽视不良反应带来的患者病情加重和实验数据失真。

华蟾素缓解癌性疼痛的机制目前仍处于研究阶段,其具体有效成分和药理学机制尚未清楚。华蟾素的镇痛作用是通过促进内源性阿片肽的释放起效,还是促进白细胞介素-2、干扰素- $\gamma$ 等物质分泌后与阿片受体结合起效,还有待于进一步研究<sup>[18-23]</sup>。华蟾素缓解癌性疼痛的有效成分和作用机制不明确,都对其被国际同行认可和接受在一定程度上造成了阻碍。因此,华蟾素究竟是通过何种机制达到止痛、抗肿瘤疗效值得进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] 张薇, 刘玉兰, 徐从云, 等. 蟾酥的镇痛活性成分[J]. 沈阳药科大学学报, 1998, 15(4): 268-270.

- [2]胡振斌,熊静,荣震,等.华蟾素注射液治疗中晚期肿瘤的临床研究[J].辽宁中医杂志,2004,31(10):836-837.
- [3]王婷婷,徐国兴.华蟾素的药理作用研究及临床应用进展[J].国际眼科杂志,2009,9(7):1330-1333.
- [4]杨新波.华蟾素胶囊治疗癌性疼痛的临床疗效观察[J].中国医药导刊,2014,16(3):478-479+481.
- [5]安徽华蟾素临床科研协作组.华蟾素治疗原发性肝癌 69 例近期疗效初步观察[J].中西医结合杂志,1985,2(2):126.
- [6]邓李蓉,陈涛,巩仔鹏,等.中药华蟾素的镇痛实验研究[J].安徽医药,2010,14(4):397-399.
- [7]王加真,闫家阁,张军,等.华蟾素注射液的镇痛作用及其机制研究[J].临沂医学专报,2000,22(2):81-84.
- [8]巩仔鹏,陈涛.华蟾素注射液基于阿片受体的镇痛机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(15):120-122.
- [9]巩仔鹏,陈涛,邓李蓉,等.华蟾素注射液对 H22 荷瘤小鼠体内  $\beta$ -内啡肽的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(9):180-181.
- [10]邓李蓉,陈涛,巩仔鹏,等.华蟾素治疗癌性疼痛的研究进展[J].中国民族民间医药,2010,16(3):5-6.
- [11]巩仔鹏,陈涛,邓李蓉,等.华蟾素治疗癌痛的临床应用研究进展[J].现代药物与临床,2010,25(4):268-271.
- [12]董晔玲,何国浓,严继贵,等.癌痛动物模型及病理机制研究进展[J].中国肿瘤,2007,16(5):338-339.
- [13]李道明,黄明贵.癌痛的机理探讨[J].湖北中医杂志,2000,22(12):7-9.
- [14]赵生爱.复方苦参注射液联合华蟾素治疗 30 例消化道肿瘤患者疼痛的疗效观察[J].实用医技杂志,2013,20(3):308-309.
- [15]王兴臣,陈世伟,李敏.华蟾素合氢溴酸高乌甲素治疗中晚期癌痛 30 例报告[J].肿瘤防治杂志,2000,7(3):335-336.
- [16]余雪琴.局部给予华蟾素对 H22 足部荷瘤小鼠癌痛行为的影响及其外周机制研究[D].宜昌:三峡大学,2012.
- [17]袁梅美.惠起源.华蟾素抗恶性肿瘤的研究进展[J].中国医药导报,2014,11(2):44-46.
- [18]邓李蓉,陈涛,巩仔鹏,等.中药华蟾素的镇痛实验研究[J].安徽医药,2010,14(4):397-399.
- [19]王益秀,黄伟,张波.中药华蟾素对晚期肿瘤患者生存质量与镇痛作用的临床观察[J].中国民间疗法,2006,14(4):46-47.
- [20]马国海,杨光.华蟾素注射液治疗晚期恶性肿瘤 35 例近期疗效观察[J].陕西医学杂志,2000,29(7):431-432.
- [21]黄美娥.止痛消炎膏防治华蟾素致静脉损伤效果观察[J].河北医药,2007,29(3):275-276.
- [22]黄美娥.止痛消炎膏防治华蟾素致静脉损伤的效果观察[J].现代医药卫生,2005,21(14):1852.
- [23]刘云霞,匡唐洪,蒋沈君.华蟾素注射液改善晚期癌症患者生活质量的临床观察[J].中国中医药科技,2005,1(1):45-46.

(收稿日期:2016-02-21)

(上接第 562 页)

调理膏进行干预<sup>[11]</sup>。

中医体质辨识作为“治未病”的具体实施方法,体现了积极预防的保健策略。因此,在健康体检工作中开展中医体质辨识,可以弥补西医体检在亚健康领域里的不足,针对个体形成中医院特色的健康体检服务,提高中医体检的竞争力,有效防止亚健康状态的发生、发展。将此纳入国家基本公共卫生服务,弥补基本公共卫生服务对个体服务的不足,为群众的健康作一个基础保障,有助于更好地为人民健康服务。

## 参 考 文 献

- [1]朱铭金,朱豫珊,钟吉富,等.中医“治未病”思想在中医院发扬光大所存在的问题和对策[J].中国民族民间医药,2009,18(24):49-50.
- [2]马艳东,赵龙辉.从公共卫生角度认识中医治未病[N].中国中医药报,2014-02-19(3).
- [3]李震华,许仕杰,曹越,等.中医药预防保健服务体系相关概念及范畴辨析[J].新中医,2012,44(8):191-192.
- [4]吴夏秋,彭锦,宇文亚,等.中医预防保健服务标准的现状分析与对策[J].中国中医药信息杂志,2013,20(11):1-2.
- [5]王志雄.我国基本公共服务均等化研究[D].北京:财政部财政科学研究所,2011.
- [6]冯磊.治未病,五年融入百姓生活[N].中国中医药报,2012-07-05(1).
- [7]北京市人民政府.关于促进首都中医药事业发展的意见[J].北京中医药,2009,28(1):3-5.
- [8]牛月春.中医治未病对亚健康人群的干预[J].中国保健营养(中旬刊),2013,3(3):536-536.
- [9]高亮,王琦.打造中医体质学新工程[N].中国中医药报,2014-02-27(3).
- [10]杨菊香,涂春兰,李志峰,等.治未病理念应用于亚健康人群体检中的健康促进效果观察[J].护理学报,2014,21(15):61-64.
- [11]王琦.中医体质辨识在公共卫生服务中的应用[J].福建中医药大学学报,2011,21(2):1-4.

(收稿日期:2015-11-24)