

# 华蟾素：天然药物在现代医学中的应用探索

马亚楠<sup>1</sup>, 罗川<sup>2</sup>, 宋培培<sup>3</sup>, 唐伟<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208; <sup>2</sup>重庆大学生物工程学院, 重庆市 400044; <sup>3</sup>日本国立国际医疗研究中心, 日本东京 162-8655; <sup>4</sup>日本东京大学附属医院肝胆胰外科, 日本东京 113-8655

**摘要:** 20世纪50年代, 华蟾素首次从蟾蜍中提取出。华蟾素属于强心苷类物质, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒和心血管调节等广泛药理作用。现代医学研究已将华蟾素应用于多种疾病的治疗, 尤其在抗癌领域显示出巨大潜力。华蟾素通过多途径发挥作用, 包括抑制细菌和病毒的生长、调节免疫系统、抑制肿瘤细胞增殖和逆转药物耐药性。华蟾素被认为是潜力巨大的药物, 正在不断优化给药途径和剂型, 以期更好地发挥其治疗效果。

**关键词:** 华蟾素, 炎症, 免疫, 肿瘤, 治疗

## Cinobufacini: Exploring the applications of a natural drug in modern medicine

Ya-nan Ma<sup>1</sup>, Chuan Luo<sup>2</sup>, Peipei Song<sup>3</sup>, Wei Tang<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China; <sup>2</sup>Bioengineering college of Chongqing University, Chongqing 400044, China; <sup>3</sup>National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan; <sup>4</sup>Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan

**Abstract:** Cinobufacini, first extracted from toads in the 1950s, is a cardiac glycoside that possesses broad pharmacological effects including anticancer, anti-inflammatory, antiviral, and cardiovascular regulatory properties. Modern medical research has used cinobufacini to treatment various diseases, and demonstrated it has significant potential particularly in oncology. The function of cinobufacini is realized *via* multiple pathways, including inhibition of bacterial and viral growth, modulation of the immune system, suppression of tumor cell proliferation, and reversal of drug resistance. Cinobufacini is a promising drug, and its routes of administration and formulations are constantly being optimized to enhance its efficacy.

**Keywords:** cinobufacini, inflammation, immune, tumor, treatment

## 1. 引言

华蟾素是一种从蟾蜍皮肤腺体中提取的甾体化合物, 属于强心苷类物质<sup>(1)</sup>。蟾蜍的皮肤分泌物称为蟾酥, 其自古以来便被用于中医药, 具有多种药用功效<sup>(2)</sup>。蟾酥在《神农本草经》和《本草纲目》等古代中医典籍中被记载, 主要用于治疗心力衰竭、疔疮、痈肿、咽喉肿痛等疾病。20世纪初, 科学家开始对蟾酥进行化学成分分析, 从中分离出多种具有生物活性的化合物, 其中包括华蟾素。随着分离纯化技术和分析技术的进步, 华蟾素的化学结构被解析, 其独特的甾体结构和五元内酯环使其在生物学上具有重要作用。华蟾素的主要成分包括蟾蜍二烯羟酸内酯类、吲哚生物碱类、甾醇、肾上腺素、蛋白质、氨基酸和

多糖等多种化学活性成分<sup>(3)</sup>。近年来, 华蟾素的药理作用及其机制研究成为一个热点领域。

基于华蟾素的广泛药理作用, 现代医学研究逐渐将其应用于多种疾病的治疗中, 包括抗肿瘤、抗炎、抗病毒、心血管调节等(如图1所示)。特别是在抗肿瘤领域, 华蟾素显示出极大的潜力。在中国, 基于华蟾素的抗癌药物如华蟾素注射液已经被批准用于临床, 主要用于治疗肝癌、胃癌、肺癌等。华蟾素在中药复方中的应用也得到了广泛关注。通过与其他中药成分的配伍, 华蟾素可以发挥协同效应, 提高疗效并减少毒副作用。例如, 与黄芪、人参等补气药物配伍, 可以增强其抗肿瘤和免疫调节作用<sup>(4)</sup>。与甘草配伍, 可以缓解华蟾素的毒性反应, 提高安全性<sup>(5,6)</sup>。目前, 华蟾素的研究热点主要集中在其作用机制的深入解析、药代动力学特性的研究、复方配伍的优化以及新药开发等方面。然而, 华蟾素在临床应用中仍面临一些挑战, 如其水溶性差、毒性等问题, 需要通过改进剂型、优化给药途径等手段来解决。

本文旨在分析华蟾素的作用机制及其与其他药物的相互作用, 为新药开发提供理论基础。同时, 对这些研究进

收稿日期: 2024-6-17; 修回日期: 2024-8-6

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 唐伟/Wei Tang, E-mail: politang-tky@umin.ac.jp

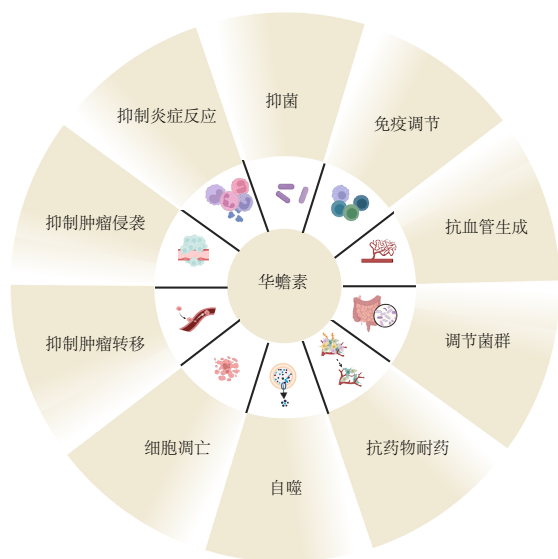


图1. 华蟾素的应用研究示意图。

行综合分析也有助于发现新的适应症，拓展华蟾素的临床应用范围。华蟾素具有多靶点作用机制，在抗肿瘤、抗炎等方面显示出独特的疗效，研究其药代动力学特性可以帮助理解其在不同病理状态下的作用方式，优化临床试验的设计，包括确定给药途径、剂量和给药频率，提升临床试验的成功率，从而更好地发挥其治疗作用。

## 2. 华蟾素的作用机制研究

### 2.1. 抗菌活性

华蟾素对多种细菌和真菌具有抑制作用，可用于治疗感染性疾病。研究表明，远华蟾毒精和海蟾毒素对大肠杆菌的最低抑菌浓度分别为64.0  $\mu\text{g/mL}$ 和16.0  $\mu\text{g/mL}$ ，而对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度均为128  $\mu\text{g/mL}$ <sup>(7)</sup>。华蟾素通过直接作用于细菌细胞膜，增加其通透性，导致细胞内容物泄漏，从而抑制细菌的生长和繁殖。其作用类似于某些抗生素，通过扰乱细胞膜结构，破坏细菌的正常生理功能<sup>(8)</sup>。此外，华蟾素还能够干扰细菌的蛋白质合成过程。例如，华蟾素可以抑制细菌核糖体的功能，阻止mRNA的翻译过程，从而抑制细菌蛋白质的合成，最终导致细菌死亡<sup>(9)</sup>。同时，华蟾素可以诱导细菌细胞内产生氧化应激反应，生成过量的活性氧（reactive oxygen species, ROS），这些活性氧能够损伤细菌的DNA、蛋白质和脂质，导致细菌细胞的损伤和死亡。此外，华蟾素还可以抑制细菌细胞壁合成相关的酶，如转肽酶，从而干扰细菌细胞壁的形成，使细菌易受外界环境影响，最终导致细菌裂解<sup>(7)</sup>。

### 2.2. 抗病毒活性

华蟾素能够调节宿主的免疫反应，增强抗病毒免疫活性。研究表明，华蟾素可以促进免疫细胞（如巨噬细胞、T细胞）的活化和增殖，提高宿主抗病毒的免疫力，从而帮助清除病毒感染。一项随机对照临床试验发现，华蟾

素能显著改善患者的呼吸功能，可能对严重的COVID-19有治疗作用<sup>(10)</sup>。其活性成分布法林可以通过靶向Na/K-ATPase $\alpha$ 1亚基（ATP1A1）介导的Src信号通路抑制小鼠肝炎病毒<sup>(11)</sup>、猫传染性腹膜炎病毒、中东呼吸综合征冠状病毒和水痘性口炎病毒对细胞的感染<sup>(12,13)</sup>。在抑制埃博拉病毒和呼吸道合胞病毒中也起着关键作用<sup>(14,15)</sup>。已有多项研究证明，华蟾素具有抗乙型肝炎病毒感染的作用<sup>(16-18)</sup>。并且，研究发现在治疗带状疱疹病毒中，华蟾素能够发挥辅助治疗的作用<sup>(19)</sup>。

### 2.3. 抗炎活性

华蟾素抗炎机制复杂多样，涉及多个细胞信号通路和分子靶点。华蟾素通过抑制促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）、白细胞介素（IL-1 $\beta$ 、IL-6）和干扰素 $\gamma$ （Interferon gamma, IFN- $\gamma$ ）的表达和释放，发挥抗炎作用。核因子 $\kappa$ B（nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B）是调控炎症反应的重要转录因子，其激活会导致多种炎症因子的表达。华蟾素通过抑制人核因子 $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ （inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\alpha$ ）的磷酸化和降解，阻止NF- $\kappa$ B从细胞质进入细胞核，从而减少炎症因子的生成<sup>(20)</sup>。此外，华蟾素能够抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路的激活，特别是p38 MAPK、ERK和JNK的磷酸化。MAPK信号通路在炎症反应中起重要作用，其激活会促进炎症因子的产生。通过抑制MAPK信号通路，华蟾素可以减少炎症因子的释放<sup>(21)</sup>。华蟾素还可以抑制环氧化酶-2（cyclooxygenase -2, COX-2）的表达和活性<sup>(22)</sup>，减少前列腺素E2（Prostaglandin E2, PGE2）的生成，从而减轻炎症反应<sup>(23)</sup>。此外，华蟾素能够下调诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）的表达，减少一氧化氮的产生，从而抑制炎症反应<sup>(24,25)</sup>。

华蟾素还能够通过减少ROS的生成，抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3）炎症小体的激活<sup>(26)</sup>，并通过维持细胞内钾离子水平，进一步抑制NLRP3炎症小体的激活<sup>(27)</sup>。此外，华蟾素能够抑制Toll样受体（Toll-like receptors, TLR）信号通路，减少炎症因子的产生<sup>(28)</sup>。华蟾素对巨噬细胞炎症反应的抑制机制研究表明，它通过TLR4/MYD88/P-I $\kappa$ B $\alpha$ 通路抑制巨噬细胞的过度激活，从而减少炎症因子的生成<sup>(29)</sup>。华蟾素能够抑制M1型巨噬细胞的极化，促进M2型巨噬细胞的极化，增加抗炎因子IL-10的生成，从而减轻炎症反应<sup>(30)</sup>。华蟾素可以调节T细胞的功能，抑制Th1细胞和Th17细胞的活化，减少其炎症因子的释放；同时促进Treg细胞的活化，增加抗炎因子的生成<sup>(31)</sup>。总之，华蟾素通过多种途径调节炎症反应，具有潜在的抗炎作用，为炎症性疾病的治疗提供新途径。

### 2.4. 免疫调节作用

华蟾素能够增强免疫系统功能，调节免疫细胞的活化和细胞因子的分泌。华蟾素可调节多发性骨髓瘤化疗患者的CD4+/CD8+T、DC1/DC2、CD8+CD25+/CD3+T、Th1/Th2、CD4+CD25+/CD3+T水平<sup>(32)</sup>。通过增强T细胞的

增殖和活化，特别是通过上调CD3、CD4和CD8分子的表达，华蟾素可增强T细胞的抗原识别能力和效应功能<sup>(32)</sup>。华蟾素能够调节Th1和Th2细胞的比例和功能，促进Th1型细胞因子（如IFN- $\gamma$ 、IL-2）的分泌，抑制Th2型细胞因子（如IL-4、IL-10）的生成，从而增强细胞介导的免疫反应<sup>(33)</sup>。华蟾素还可以促进B细胞的增殖和分化，增加抗体的生成，特别是IgG和IgM的水平，从而增强体液免疫反应。华蟾素还能够调节树突状细胞（dendritic cells, DC）的功能，促进其成熟和抗原提呈能力的增强，通过上调MHC-II类分子和共刺激分子的表达，提高DC对T细胞的刺激能力，从而增强免疫反应。华蟾素可以通过下调调节性T细胞（Treg）的数量和功能，减少其对免疫反应的抑制作用，从而提高免疫系统的整体活性<sup>(34)</sup>。

华蟾素通过调控B细胞受体信号通路，抑制B细胞的异常活化，减少自身免疫疾病中的病理性抗体生成<sup>(35)</sup>。此外，华蟾素能够增强树突状细胞的抗原摄取和呈递能力，提高其激活T细胞的效能，从而增强免疫应答<sup>(36)</sup>。华蟾素还可以增强自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）的细胞毒性，增加其对病毒感染细胞和肿瘤细胞的杀伤能力<sup>(37)</sup>。华蟾素能够调节自然杀伤T细胞的活化状态，促进其分泌IFN- $\gamma$ 等细胞因子，从而增强抗病毒和抗肿瘤免疫应答<sup>(38)</sup>。华蟾素可通过调控JAK/STAT信号通路，调节多种细胞因子的表达和细胞的免疫反应<sup>(39)</sup>。这些机制使华蟾素在调节免疫系统方面具有广泛的应用潜力，特别是在治疗免疫相关疾病（如自身免疫疾病、炎症性疾病和肿瘤）中显示出重要的应用前景。

## 2.5. 抗癌活性

华蟾素抗癌机制复杂多样，涉及多条细胞信号通路和多种分子靶点（如图2所示）。华蟾素能够激活非霍奇金淋巴瘤细胞中的caspase-3、抑制MAPK，诱导细胞凋亡<sup>(40)</sup>。华蟾素可能通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路诱导人骨肉瘤细胞中的细胞凋亡<sup>(41)</sup>。体外实验表明，华蟾素可抑制多种人类癌细胞株的生长，并通过导致S期细胞周期停滞和抑制Bcl-2的表达来抑制人胃癌细胞株MGC-80-3和人肝癌细胞株SMC-7721细胞的增殖<sup>(42)</sup>。此外，有研究发现华蟾素能明显抑制H22腹水肝癌细胞中DNA和RNA的生物合成<sup>(43,44)</sup>，还能有效减少携带Lewis肺癌细胞的小鼠的肿瘤体积并提高存活率<sup>(45)</sup>。在胃癌细胞中，华蟾素通过调节Akt/mTOR信号传导途径抑制了肿瘤细胞的增殖<sup>(46)</sup>。研究还表明，华蟾素通过调节Fas/FasI和TNF- $\alpha$ /TNFR1通路抑制人膀胱癌细胞的增殖<sup>(47)</sup>。另外，华蟾素还通过降低HK2的表达，抑制肝癌细胞的增殖<sup>(48)</sup>。通过测量小鼠异种移植模型中的肿瘤生长情况，证实了华蟾素的体内抗肿瘤作用。研究发现，华蟾素能以时间和浓度依赖的方式显著抑制信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）在酪氨酸705（Y705）处的磷酸化。此外，华蟾素还能逆转IL-6诱导的STAT3核转位<sup>(49)</sup>。

华蟾素能引发TAMs从M2到M1的转变，从而减少体外三阴性乳腺癌细胞（triple-negative breast cancer, TNBC）的迁移、侵袭和上皮细胞-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）。华蟾素能上调膜金属内

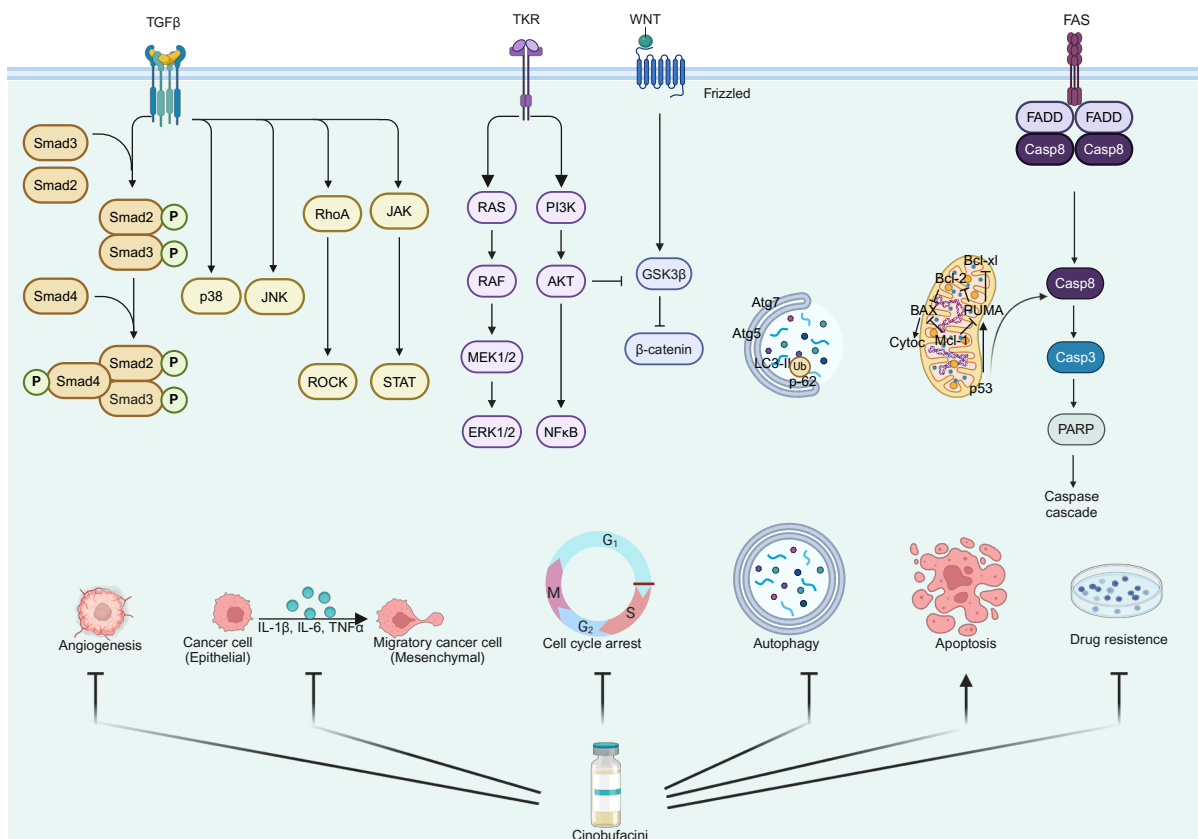


图2. 华蟾素抗肿瘤的作用机制示意图

肽酶 (membrane metallo-endopeptidase, MME) 的表达, 抑制FAK和STAT3的磷酸化。在小鼠或 (tumor-associated macrophages, TAMs) 中抑制MME可抵消华蟾素的作用, 恢复M2型TAM的优势并增强TNBC细胞的转移<sup>(50)</sup>。与FAK拮抗剂地法替尼 (Defactinib) 共处理可逆转M2型TAM极化和TNBC细胞转移<sup>(50)</sup>。值得注意的是, 在TNBC细胞中沉默MME对华蟾素抑制的恶性特性没有影响, 这表明MME通过TAM介导间接参与了TNBC细胞的行为<sup>(50)</sup>。华蟾素通过TGF- $\beta$ /Smad通路抑制胰腺癌<sup>(51)</sup>。在肝癌的治疗中, 华蟾素可通过调节糖代谢发挥治疗作用<sup>(52)</sup>。华蟾素能够抑制肿瘤细胞EMT过程, 通过降低E-cadherin的表达, 增加N-cadherin和Vimentin的表达, 从而减少癌细胞的迁移和侵袭能力。华蟾素可以下调MMP-2和MMP-9的表达, 减少肿瘤细胞外基质的降解, 阻止癌细胞的侵袭和转移<sup>(53)</sup>。此外, 华蟾素通过抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体的表达, 减少肿瘤血管生成, 阻止肿瘤的生长和转移<sup>(54)</sup>。华蟾素可以上调细胞周期抑制因子的表达, 阻止细胞周期的进展, 特别是在G0/G1期和G2/M期<sup>(55)</sup>。华蟾素能够下调细胞周期蛋白的表达, 减少细胞周期激酶的活性, 从而诱导细胞周期停滞<sup>(56)</sup>。华蟾素还可通过抑制肿瘤微环境中的免疫抑制细胞的活性, 如调节性T细胞和髓源性抑制细胞, 减轻免疫抑制, 从而增强抗肿瘤免疫反应<sup>(38)</sup>。综上, 华蟾素通过多种机制发挥抗癌作用, 包括诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、抑制肿瘤侵袭和转移、诱导细胞周期停滞和调节免疫系统。这些作用使华蟾素在抗癌研究中显示出巨大的应用潜力。

## 2.6. 逆转药物耐药

华蟾素能够逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐药性, 从而提高化疗药物的疗效 (如图2所示)。华蟾素已被证明可以逆转白细胞介素-17A引起的弥漫大B细胞淋巴瘤细胞株对利妥昔单抗的耐药性<sup>(57)</sup>。此外, 华蟾素通过调控HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路, 逆转结肠癌HCT15/5-FU细胞的耐药性, 在体外研究中显示出显著的应用潜力<sup>(58)</sup>。在临床研究中, 华蟾素联合阿帕替尼在二线治疗失败后晚期胃癌患者中展现出对免疫细胞及预后的调节作用。研究表明, 该联合治疗能够显著调节患者的免疫细胞亚群, 治疗一个月后患者的CD4+CD25+T细胞水平显著上升, 这些患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 显著改善<sup>(59)</sup>。

P糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是一种ATP结合型跨膜转运蛋白, 能够将多种化疗药物从细胞内排出, 导致药物外流减少在细胞内的积累。华蟾素能够抑制P-gp的表达和活性, 减少其对化疗药物的排泄, 增加药物在肿瘤细胞内的浓度, 从而增强药物的抗肿瘤效果<sup>(60,61)</sup>。多药耐药联合蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 家族成员也参与肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。华蟾素能够调节MRP1和MRP2的表达, 减少其对药物的转运, 提高药物在细胞内的积累<sup>(62)</sup>。作为一种重要的跨膜转运蛋白, 乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistant protein, BCRP) 参与多种化疗药物的转运和耐药性。华蟾素能够影响BCRP的表达和功能, 增加化疗药物在肿瘤细胞内的有效浓度<sup>(63)</sup>。华蟾素可以影响PI3K/Akt/mTOR、MAPK等信号通路的活性, 调节其对化疗药物诱导的细胞生存和死

亡的影响。肿瘤干细胞通常表现出高度耐药性, 华蟾素能够影响肿瘤干细胞的增殖和存活, 减少其对化疗药物的耐药性<sup>(64)</sup>。此外, 华蟾素可能通过抑制DNA修复和增加辐射诱导的细胞凋亡, 增强人类肺癌细胞株的放射敏感性<sup>(65)</sup>。因此, 华蟾素作为一种潜在的耐药性逆转剂, 可通过调节多种信号通路和分子靶点, 影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

## 2.7. 调节肠道菌群

目前关于华蟾素对肠道菌群的作用机制研究相对较少。华蟾素胶囊在多发骨髓瘤化疗患者中的应用效果及其对细胞免疫和肠道菌群的影响已得到初步证实<sup>(32)</sup>。此外, 华蟾素已被证明对多种致病菌具有抗菌活性, 如大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等, 这些致病菌在肠道中可能参与病理过程或干扰正常菌群的平衡<sup>(7)</sup>。研究表明, 华蟾素可能有助于增加有益菌 (如乳酸菌属) 的相对丰度, 同时抑制有害菌的生长, 如致病菌克雷伯菌属的丰度, 从而促进肠道菌群向更健康的状态转变<sup>(66)</sup>。在一项研究中, 顺铂组和华蟾素+顺铂组小鼠的肠道益生菌 (双歧杆菌和乳酸杆菌) 的含量以及菌群丰度的Shannon指数和Chao指数均低于模型组小鼠, 但华蟾素+顺铂组小鼠显著高于顺铂组小鼠<sup>(67)</sup>。

华蟾素具有抗炎和免疫调节作用, 其可能通过调节肠道菌群间接影响肠道健康。华蟾素能够抑制多种炎症介质的释放, 减少肠道黏膜的炎症反应, 有助于维持肠道菌群的稳定性。通过影响肠道菌群的代谢产物和共生关系, 华蟾素可能调节宿主的免疫反应, 改善肠道的免疫平衡。尽管目前对于华蟾素如何精确调节肠道菌群的作用机制仍需进一步深入研究, 但已有的证据表明, 华蟾素通过抗菌活性、调节肠道环境、抗炎和免疫调节作用, 可能对肠道菌群产生积极影响。

## 3. 华蟾素的临床应用研究

临床试验表明, 华蟾素对多种癌症具有一定的抑制作用, 包括肺癌、胆囊癌、胃癌、乳腺癌、肝癌和结肠癌等<sup>(2)</sup>。2009年报道了一项临床试验, 该试验包括15名III期或IV期肝细胞癌、非小细胞肺癌或胰腺癌患者。在两个周期的高剂量华蟾素静脉注射后, 未出现剂量限制性毒性, 且6名患者的肿瘤稳定或略有缩小<sup>(68)</sup>。

在非小细胞肺癌中, 一项纳入32项研究、共2753名患者的荟萃分析研究分析了华蟾素与铂类化疗的联合应用。结果表明, 该联合治疗减轻了化疗引起的不良反应, 如中性粒细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐、贫血、肝损伤、肾损伤和脱发, 并提高了总体缓解率、1年和2年生存率以及患者生活质量<sup>(69)</sup>。另一项临床研究对64名患者接受华蟾素与化疗联合用药作为化疗后的维持治疗效果进行了分析。结果显示, 两组患者的总生存期相似, 但与对照组相比, 联合华蟾素治疗组患者的生活质量和1年生存率均有所改善<sup>(70)</sup>。此外, 研究发现, 与单独化疗组相比, 接受华蟾素联合治疗的患者血清CTLA-4浓度降低 (12.77 $\pm$ 2.37 vs. 46.64 $\pm$ 11.21 pg/mL,  $p=0.004$ )<sup>(71)</sup>。

在胆囊癌的治疗中, 一项临床试验评估了吉西他滨-奥沙利铂联合华蟾素的疗效和安全性, 共纳入25名患者。研

究显示,联合治疗的耐受性良好,主要毒性为中度骨髓抑制。在评估的23例患者中,8例(34.8%)部分缓解,7例(30.4%)病情稳定<sup>(72)</sup>。

在胃癌治疗方面,一项纳入14项研究、共976名患者的荟萃分析研究了华蟾素联合化疗与单独化疗的比较。结果表明,联合用药能够提高缓解率和生活质量<sup>(73)</sup>。

在乳腺癌的治疗中,华蟾素联合CAF化疗方案(环磷酰胺+氟尿嘧啶+吡柔比星)治疗中晚期乳腺癌,联合治疗组的治疗有效率(75%)高于单用CAF化疗组(52.38%)<sup>(74)</sup>。华蟾素胶囊联合吡柔比星治疗晚期乳腺癌,联合治疗组的疾病控制率(78.33%)高于单用吡柔比星组(68.33%),并且能够改善患者的肿瘤标志物水平<sup>(75)</sup>。华蟾素胶囊联合NX化疗方案(长春瑞滨+卡培他滨)治疗晚期乳腺癌患者,结果显示患者的血清糖类抗原153、癌胚抗原、血管内皮细胞生长因子和基质金属蛋白酶-9水平有所降低<sup>(76)</sup>。此外,华蟾素胶囊联合内分泌药物辅助化疗治疗乳腺癌,联合治疗组的临床治疗总有效率(69.6%)显著高于单用内分泌药物组(50.7%),并且明显改善血脂水平和免疫功能<sup>(77)</sup>。直接使用华蟾素注射液对体表局限乳腺肿瘤进行瘤体内注射治疗也有利于瘤体缩小<sup>(78)</sup>。

在肝癌的治疗中,一项临床研究比较了华蟾素与经动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)在预防小肿瘤切除后患者复发方面的效果。研究纳入379名患者,结果显示,与TACE相比,华蟾素延长了1年、2年和3年的无复发生存期,并降低了复发率,不良事件较轻<sup>(79)</sup>。另一项研究比较了华蟾素注射联合立体定向体伽玛刀放射外科与单独伽玛刀的效果。该研究纳入60名患者,结果显示,联合用药在联合治疗组中显著提高了1年生存率、总生存期和无病进展生存期,改善了生活质量,减少了副作用和镇痛药的使用<sup>(80)</sup>。此外,一项单独使用华蟾素的研究报告了较低的进展率、更高的生存率、改善的肝功能以及患者的生活质量<sup>(81)</sup>。近期一项研究纳入了130例晚期肝癌伴有血管浸润的患者,比较了肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)联合华蟾素与顺铂加5-氟尿嘧啶(CF)治疗组的疗效。结果显示,与CF组相比,HAIC联合华蟾素组在多个方面均显著优于对照组:HAIC联合华蟾素组的客观缓解率为44.9%,显著高于CF组的27.9% ( $p=0.048$ )。HAIC联合华蟾素组的中位总生存期(overall survival, OS)为14.8个月,显著长于CF组的11.1个月 ( $p=0.010$ )。HAIC联合华蟾素组的中位PFS为10.3个月,显著长于CF组的6.0个月 ( $p=0.006$ )<sup>(82)</sup>。进一步对门静脉浸润的不同分级亚组进行分析显示:Vp1-2亚组中位OS为18.3个月,显著长于CF组的14.3个月 ( $p=0.043$ ); Vp3亚组中位OS为15.0个月,显著长于CF组的11.4个月 ( $p=0.046$ )。Vp1-2亚组中位PFS为14.8个月,显著长于CF组的10.2个月 ( $p=0.028$ ); Vp3亚组中位PFS为10.8个月,显著长于CF组的6.6个月 ( $p=0.033$ )<sup>(82)</sup>。此外,HAIC联合华蟾素组患者的生存获益优于CF组(风险比(HR), 0.61;  $p=0.010$ )。门静脉浸润等级Vp4(HR, 1.78;  $p=0.032$ )和AFP水平 $>1000$ (HR, 1.61;  $p=0.039$ )被确认为影响患者预后的独立因素。此外,HAIC联合华蟾素组的不良事件总发生率显著低于CF组(60.9% vs. 82%,  $p=0.009$ )。

另外,在短期止痛、改善生活质量、减少便秘、恶心呕吐、头晕、嗜睡、厌食等不良反应方面,华蟾素联合西药镇痛药优于单独使用西药镇痛药,并且具有起效快、镇痛持续时间长的优势<sup>(83)</sup>。

#### 4. 小结

虽然华蟾素在抗肿瘤、抗炎、抗病毒等方面表现出显著的疗效,但其在临床应用中还面临一些挑战。首先,华蟾素的毒性问题仍需进一步研究和解决。虽然通过复方配伍和改进剂型可以降低其毒性,但如何在保持疗效的同时进一步减少毒副作用,仍是一个亟待解决的问题。其次,华蟾素的药代动力学特性需要进一步研究。通过深入研究华蟾素在体内的代谢途径和代谢产物,可以为其合理用药提供科学依据。此外,华蟾素的复方配伍研究需要进一步深入。通过优化复方配伍,提高疗效和安全性,可以为临床应用提供更好的选择。最后,华蟾素的新药开发需要进一步推进。通过开发基于华蟾素的新药物,如华蟾素衍生物、华蟾素纳米制剂和华蟾素复方制剂,可以进一步提高其临床疗效和安全性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

#### 参考文献

1. Qi F, Li A, Inagaki Y, et al. Antitumor activity of extracts and compounds from the skin of the toad *Bufo bufo gargarizans* Cantor. *Int Immunopharmacol*. 2011;11:342-349.
2. Cheng CS, Wang J, Chen J, et al. New therapeutic aspects of steroidal cardiac glycosides: the anticancer properties of Huachansu and its main active constituent Bufalin. *Cancer Cell Int*. 2019;19:92.
3. Wang DL, Qi FH, Xu HL, et al. Apoptosis-inducing activity of compounds screened and characterized from cinobufacini by bioassay-guided isolation. *Mol Med Rep*. 2010;3:717-722.
4. 张立,谷建刚. 加味五皮饮联合华蟾素腹腔热灌注治疗脾虚气滞型癌性腹水疗效及对T淋巴细胞亚群的影响. *现代中西医结合杂志*. 2017;26:4074-4076.
5. 范元芳,许秋萍,孙桂生,等. 华蟾素治疗中晚期肿瘤近期疗效观察56例. 2000;31:19-20.
6. 沈长龙,戴征强,周培鱼,等. 逍遥散联合华蟾素治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎有效性与安全性研究. *江西中医药*. 2023;54:49-51.
7. Cunha Filho GA, Schwartz CA, Resck IS, et al. Antimicrobial activity of the bufadienolides marinobufagin and telocinobufagin isolated as major components from skin secretion of the toad *Bufo rubescens*. *Toxicon*. 2005;45:777-782.
8. 乐蓓蓓,夏乐三,袁承泰,等. 大剂量华蟾素防治恶性血液病化疗时感染及粒细胞减少. *中国中西医结合杂志*. 1992;12:145-147.
9. 任青措,李顺,赵琳,等. 传统中药及其活性成分调控抗菌肽表达及功能的研究进展. *国外医药(抗生素分册)*. 2017;38:268-273.
10. Hu F CJ, Chen H, et al. Chansu improves the respiratory function of severe COVID-19 patients. *Pharmacological Research-Modern*

- Chinese Medicine. 2021;1:100007.
11. Burkard C, Verheije MH, Haagmans BL, *et al.* ATP1A1-mediated Src signaling inhibits coronavirus entry into host cells. *J Virol.* 2015;89:4434-4448.
  12. Laursen M, Gregersen JL, Yatime L, *et al.* Structures and characterization of digoxin- and bufalin-bound Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase compared with the ouabain-bound complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:1755-1760.
  13. Amarelle L, Lecuona E. The antiviral effects of Na,K-ATPase inhibition: A minireview. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2154.
  14. Lingemann M, McCarty T, Liu X, *et al.* The alpha-1 subunit of the Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase (ATP1A1) is required for macropinoscytic entry of respiratory syncytial virus (RSV) in human respiratory epithelial cells. *PLoS Pathog.* 2019;15:e1007963.
  15. Garcia-Dorival I, Wu W, Dowall S, *et al.* Elucidation of the Ebola virus VP24 cellular interactome and disruption of virus biology through targeted inhibition of host-cell protein function. *J Proteome Res.* 2014;13:5120-5135.
  16. Qi J, Tan CK, Hashimi SM, *et al.* Toad glandular secretions and skin extractions as anti-inflammatory and anticancer agents. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:312684.
  17. Qi FH, Wang ZX, Cai PP, *et al.* Traditional Chinese medicine and related active compounds: a review of their role on hepatitis B virus infection. *Drug Discov Ther.* 2013;7:212-224.
  18. Cui X, Inagaki Y, Xu H, *et al.* Anti-hepatitis B virus activities of cinobufacini and its active components bufalin and cinobufagin in HepG2.2.15 cells. *Biol Pharm Bull.* 2010;33:1728-1732.
  19. 张松涛. 华蟾素注射液治疗带状疱疹体会. *现代中西医结合杂志.* 2008;17:1952-1952.
  20. Wang JY, Chen L, Zheng Z, *et al.* Cinobufocini inhibits NF-kappaB and COX-2 activation induced by TNF-alpha in lung adenocarcinoma cells. *Oncol Rep.* 2012;27:1619-1624.
  21. 刘丹, 焦良波, 陈涛, 等. 基于对骨痛大鼠脊髓 TAK1/JNK/c-Jun 信号通路的调控探讨华蟾素镇痛机制. *中国药理学杂志.* 2021;56:108-114.
  22. 黄后宝, 沈群山, 王啸, 等. 华蟾素对大鼠膀胱癌的抑制作用. *中华实验外科杂志.* 2013;30:2514-2516.
  23. Ko WS, Park TY, Park C, *et al.* Induction of apoptosis by Chan Su, a traditional Chinese medicine, in human bladder carcinoma T24 cells. *Oncol Rep.* 2005;14:475-480.
  24. Bhuiyan MB, Fant ME, Dasgupta A. Study on mechanism of action of Chinese medicine chan su: Dose-dependent biphasic production of nitric oxide in trophoblastic BeWo cells. *Clin Chim Acta.* 2003;330:179-184.
  25. Kim M-H, Lyu, J.-H., Lyu, S., *et al.* Inhibitory effect of chan-su on the secretion of PGE2 and NO in LPS-stimulated BV2 microglial cells. *J Physiology Pathology Korean Med.* 2008;22:1315-1321.
  26. Deng YQ, Gao M, Lu D, *et al.* Compound-composed Chinese medicine of huachansu triggers apoptosis of gastric cancer cells through increase of reactive oxygen species levels and suppression of proteasome activities. *Phytomedicine.* 2024;123:155169.
  27. Forshammar J, Block L, Lundborg C, *et al.* Naloxone and ouabain in ultralow concentrations restore Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and cytoskeleton in lipopolysaccharide-treated astrocytes. *J Biol Chem.* 2011;286:31586-31597.
  28. Gao Y, Xu Z, Li X, *et al.* Resibufogenin, one of bufadienolides in toad venom, suppresses LPS-induced inflammation via inhibiting NF-kappaB and AP-1 pathways. *Int Immunopharmacol.* 2022;113:109312.
  29. 张瑜, ジャンユ. Mechanisms of anti-inflammatory and anticancer effects of biologically active components of cinobufacini. *Diss. 東京薬科大学.* 2021.
  30. Wang SW, Bai YF, Weng YY, *et al.* Cinobufacini ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through inhibiting M1 macrophage polarization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;368:391-400.
  31. Wang XL, Zhao GH, Zhang J, *et al.* Immunomodulatory effects of cinobufagin isolated from chan su on activation and cytokines secretion of immunocyte in vitro. *J Asian Nat Prod Res.* 2011;13:383-392.
  32. 陈毅宁, 廖斌, 齐彦, 等. 华蟾素胶囊对多发性骨髓瘤化疗患者的效果及对细胞免疫和肠道菌群的影响. *中国微生态学杂志.* 2020;32:1177-1181.
  33. 徐莹莹, 韩正祥, 徐宜全, 等. 华蟾素胶囊联合同步放化疗对局部晚期食管鳞癌患者血清疼痛介质和Th1、Th2相关细胞因子的影响. *现代生物医学进展.* 2023; 23:3788-3792.
  34. Ji Q, Ren S, Li L. Bufotalin ameliorates ovalbumin-induced allergic rhinitis by restoring the Tregs. *Microb Pathog.* 2023;174:105918.
  35. Lian X, Wang H, Wei X, *et al.* BMI-1 is important in bufalin-induced apoptosis of K562 cells. *Mol Med Rep.* 2014;9:1209-1217.
  36. Kwong W-kN. The effects of Huachansu as an immunomodulatory traditional Chinese medicine on human dendritic cells. 2012. <https://theses.lib.polyu.edu.hk/handle/200/6350> (accessed June 10, 2024)
  37. Tsui SCJ. The effect of huachansu on human natural killer cell subsets. 2015. <https://theses.lib.polyu.edu.hk/handle/200/7804> (accessed June 10, 2024)
  38. Xu J, Song Z, Guo Q, *et al.* Synergistic effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on regulating tumor microenvironment and cancer cells. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1490738.
  39. Song Y, Li X, Chen J. Investigation of the role of TCM in the treatment of hepatic carcinoma based on JAK/STAT signaling pathway. *Frontiers in Medical Science Research.* 2022;4:32-37.
  40. PAN Y, COHEN L, YANG P. Huachansu mediates cell death in non-Hodgkin's lymphoma by induction of caspase-3 and inhibition of MAP kinase. *Int J Oncol.* 2015;47:592-600(9).
  41. Ma XC, Ding HQ, Shi JD, *et al.* Cinobufacini from the skin of Bufo bufo gargarizans induces apoptosis, possibly via activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, in human osteosarcoma cells. *Natural Product Communications.* 2018;13:1934578X1801300221.
  42. Meng Z, Yang P, Shen Y, *et al.* Pilot study of huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, nonsmall-cell lung cancer, or pancreatic cancer. *Cancer.* 2009;115:5309-5318.
  43. Guan J, Zhao X, Jiang B, *et al.* Preliminary study on the antitumor mechanism of cinobufacini injection. *J Penfu Med College.* 1993;18:78-81.
  44. Yang T, Shi R, Chang L, *et al.* Huachansu suppresses human bladder cancer cell growth through the Fas/FasL and TNF- $\alpha$ /TNFR1 pathway in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:21.
  45. Lin Y, Fu J, Chen X, *et al.* Experimental study on anticancer action of cinobufacini injection for pulmonary carcinoma. *J Guangzhou Univ Traditional Chinese Med.* 2003;20:69-71.
  46. Ni T, Wang H, Li D, *et al.* Huachansu capsule inhibits the proliferation of human gastric cancer cells via Akt/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109241.
  47. Yang T, Shi R, Chang L, *et al.* Huachansu suppresses human bladder cancer cell growth through the Fas/FasL and TNF- $\alpha$ /TNFR1 pathway in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:1-10.
  48. Wu Q, Wang S-P, Sun X-X, *et al.* HuaChanSu suppresses tumor growth and interferes with glucose metabolism in hepatocellular carcinoma cells by restraining Hexokinase-2. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022;142:106123.

49. Yan S, Ma C, Zhou F, *et al.* Cinobufagin exerts an antitumor effect in non-small-cell lung cancer by blocking STAT3 signaling. *J Cancer.* 2023;14:3309-3320.
50. Zhu Z, Wang H, Qian X, *et al.* Inhibitory impact of cinobufagin in triple-negative breast cancer metastasis: Involvements of macrophage reprogramming through upregulated MME and inactivated FAK/STAT3 signaling. *Clin Breast Cancer.* 2024;24:e244-e257 e241.
51. Wang Y, Zhang A, Li Q, *et al.* Modulating pancreatic cancer microenvironment: The efficacy of huachansu in mouse models via TGF-beta/Smad pathway. *J Ethnopharmacol.* 2024;326:117872.
52. Wu Q, Wang SP, Sun XX, *et al.* Huachansu suppresses tumor growth and interferes with glucose metabolism in hepatocellular carcinoma cells by restraining Hexokinase-2. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022;142:106123.
53. Wang J, Cai H, Liu Q, *et al.* Cinobufacini inhibits colon cancer invasion and metastasis via suppressing wnt/beta-catenin signaling pathway and EMT. *Am J Chin Med.* 2020;48:703-718.
54. Yin JH, Zhu XY, Shi WD, *et al.* Huachansu injection inhibits metastasis of pancreatic cancer in mice model of human tumor xenograft. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:483.
55. Ni T, Wang H, Li D, *et al.* Huachansu capsule inhibits the proliferation of human gastric cancer cells via Akt/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109241.
56. Zhang Q, Liu J, Li R, *et al.* A network pharmacology approach to investigate the anticancer mechanism and potential active ingredients of rheum palmatum L. Against lung cancer via induction of apoptosis. *Front Pharmacol.* 2020;11:528308.
57. 朱园, 刘秀丹, 朱志刚, 等. 华蟾素逆转白细胞介素-17A引起的弥漫大B细胞淋巴瘤细胞株对利妥昔单抗的耐药. *实用医学杂志.* 2021;37:2707-2711+2716.
58. 赵秦英, 吴悦, 桂仲璇, 等. 华蟾素调控HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路逆转结肠癌HCT15/5-FU细胞耐药的体外研究. *安徽医科大学学报.* 2023;58:902-907.
59. 姚忠强, 李炜, 王娟毅, 等. 华蟾素胶囊联合阿帕替尼对二线治疗失败后晚期胃癌患者的免疫细胞及预后影响. *世界中医药.* 2023;18:654-657.
60. Liao Y, Wei F, He Z, *et al.* Animal-derived natural products for hepatocellular carcinoma therapy: current evidence and future perspectives. *Front Pharmacol.* 2024;15:1399882.
61. 王玲, 刘世坤, 周于禄, 等. 华蟾素对人乳腺癌细胞阿霉素多药耐药性的逆转作用. *中国药理学通报.* 2007;23:677-680.
62. Gu W, Liu L, Fang FF, *et al.* Reversal effect of bufalin on multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma BEL-7402/5-FU cells. *Oncol Rep.* 2014;31:216-222.
63. Li Y, Liu Z, Guo X, *et al.* Overcome multidrug resistance in colorectal cancer by natural compounds. *Science of Advanced Materials.* 2020;12:933-949.
64. 刘娟, 童明慧, 郭英球, 等. 蟾酥抗肿瘤临床应用及其疗效机制的研究进展. *天然产物研究与开发.* 2022;34:1430.
65. Wang L, Raju U, Milas L, *et al.* Huachansu, containing cardiac glycosides, enhances radiosensitivity of human lung cancer cells. *Anticancer Res.* 2011;31:2141-2148.
66. Bai Y, Wang S, Xu W, *et al.* Cinobufacini ameliorates experimental colitis via modulating the composition of gut microbiota. *PLoS One.* 2019;14:e0223231.
67. 刘娟, 李春霞, 马海琳, 等. 华蟾素辅助顺铂化疗肝癌移植瘤小鼠的抑瘤作用及对肠道菌群、外周血淋巴细胞亚型的影响. *临床和实验医学杂志.* 2021;20:2249-2252.
68. Meng Z, Yang P, Shen Y, *et al.* Pilot study of huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, nonsmall-cell lung cancer, or pancreatic cancer. *Cancer.* 2009;115:5309-5318.
69. Tan X, Liang X, Xi J, *et al.* Clinical efficacy and safety of Huachansu injection combination with platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e27161.
70. Jiang Y, Liu LS, Shen LP, *et al.* Traditional Chinese medicine treatment as maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2016;24:55-62.
71. 姜怡, 吴立波, 沈丽萍, 等. 中医综合维持治疗方案对晚期非小细胞肺癌患者血清中可溶性细胞毒T淋巴细胞相关抗原4的影响及其与预后的关系. *中华肿瘤杂志.* 2016;38:757-762.
72. Qin TJ, Zhao XH, Yun J, *et al.* Efficacy and safety of gemcitabine-oxaliplatin combined with huachansu in patients with advanced gallbladder carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5210-5216.
73. Wu J, Zhang D, Ni M, *et al.* Effectiveness of huachansu injection combined with chemotherapy for treatment of gastric cancer in China: A systematic review and meta-analysis. *J Tradit Chin Med.* 2020;40:749-757.
74. 柯红, 崔洁, 金锦莲, 等. 华蟾素胶囊联合CAF方案治疗中晚期乳腺癌的临床效果分析. *世界中医药.* 2017;12:2358-2361.
75. 郭宁, 李彩霞, 朱德森, 等. 华蟾素胶囊联合吡柔比星治疗晚期乳腺癌的临床研究. *现代药物与临床.* 2019;34:200-204.
76. 陈浩. 华蟾素胶囊联合NX 化疗方案对晚期乳腺癌患者血清肿瘤标志物及中位生存期的影响. *河北医学.* 2019;25:533-537.
77. 于晓强, 柳杨. 华蟾素胶囊联合内分泌药物辅助化疗治疗乳腺癌疗效及对血脂和免疫功能的影响. *现代中西医结合杂志.* 2019;28:3388-3390.
78. 郑文利, 李慧杰, 裴可, 等. 基于癌毒理论探讨攻毒类中药在恶性肿瘤治疗中的应用. *中医药信息.* 2019;36:98-102.
79. Zhai XF, Chen Z, Li B, *et al.* Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *J Integr Med.* 2013;11:90-100.
80. Ling CQ, Fan J, Lin HS, *et al.* Clinical practice guidelines for the treatment of primary liver cancer with integrative traditional Chinese and Western medicine. *J Integr Med.* 2018;16:236-248.
81. 陈喆, 翟笑枫, 苏永华, 等. 华蟾素注射液治疗中晚期原发性肝癌临床疗效观察. *中西医结合学报.* 2003;1:184-186.
82. Xue T, Yu H, Feng W, *et al.* Efficacy and safety of hepatic arterial infusion therapy with cinobufacini in advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A retrospective cohort study. *Cancer Manag Res.* 2024;16:163-175.
83. 许晶, 钱树树, 陈耀国, 等. 华蟾素治疗癌痛有效性和安全性的系统评价和Meta分析. *中国中药杂志.* 2019;44:2627-2636.

引用本文 / Article Citation:

马亚楠, 罗川, 宋培培, 唐伟. 华蟾素: 天然药物在现代医学中的应用探索. *医学新视角.* 2024;1(4):164-170. doi:10.5582/npjm.2024.01030

Ya-nan Ma, Chuan Luo, Peipei Song, Wei Tang. Cinobufacini: Exploring the applications of a natural drug in modern medicine. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(4):164-170. doi:10.5582/npjm.2024.01030