

几种强心苷类成分的镇痛活性

邓璐璐¹, 张佳佳¹, 谢海琴¹, 张楠¹, 陈霞¹, 叶兰^{2*}, 郝小江¹, 张援虎^{1*}

(1. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵阳 550002;

2. 贵阳医学院药理学教研室, 贵阳 550004)

[摘要] **目的:**探讨了华蟾毒精、远华蟾毒精、沙蟾毒精和杠柳苷4种强心苷类成分的镇痛作用及华蟾毒精的镇痛作用机制。**方法:**昆明种小鼠按要求分为空白组,阿司匹林阳性组(200 mg·kg⁻¹),各受试化合物高、中、低剂量组,采用小鼠热板法和醋酸扭体法观察4种强心苷类化合物的镇痛作用;通过注射盐酸纳洛酮(2 mg·kg⁻¹)和外周阿片受体阻断剂(纳洛酮四价盐衍生物,NAL-M,20 mg·kg⁻¹)初步研究华蟾毒精的镇痛作用机制。**结果:**与空白组比较,华蟾毒精、远华蟾毒精、沙蟾毒精和杠柳苷均能提高热板所致小鼠舔足的痛阈($P < 0.05$, $P < 0.01$),也能使醋酸所致小鼠扭体次数减少($P < 0.05$, $P < 0.01$);ip 纳洛酮和NAL-M后,均能拮抗华蟾毒精对热板所致小鼠痛阈值的提高作用($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**华蟾毒精、远华蟾毒精、沙蟾毒精和杠柳苷均具有镇痛作用,且华蟾毒精的镇痛作用与外周阿片受体有一定的关联。

[关键词] 强心苷; 镇痛作用; 华蟾毒精; 杠柳苷; 外周阿片受体

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0116-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015170116

Analgesic Activity of Several Cardiac Glycosides DENG Lu-lu¹, ZHANG Jia-jia¹, XIE Hai-qin¹, ZHANG Nan¹, CHEN Xia¹, YE Lan^{2*}, HAO Xiao-jiang¹, ZHANG Yuan-hu^{1*} (1. Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province, Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002, China; 2. Department of Pharmacology, Guiyang Medical University, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the analgesic activity of four cardiac glycosides-cinobufagin, telocinobufagin, arenobufagin and periplocin and the analgesic mechanism of cinobufagin. **Method:** According to the requirements, the KM mice were divided into the blank group, the aspirin positive group (200 mg·kg⁻¹), and groups of high, medium and low dose of test compounds. The analgesic effects of the four cardiac glycosides in mice were observed by the hot-plate test and acetic acid writhing methods. Moreover, the potential analgesic mechanism of cinobufagin was preliminarily investigated by injecting naloxone hydrochloride (2 mg·kg⁻¹) and peripheral opioid receptor antagonist naloxone methiodide (NAL-M, 20 mg·kg⁻¹). **Result:** Compared with the blank group, all of the four cardiac glycosides can increase the pain threshold of paw-licking induced by hot plate ($P < 0.05$, $P < 0.01$) and decrease the number of writhing induced by acetic acid in mice ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The intraperitoneal injection with naloxone hydrochloride and NAL-M can antagonize the increase in the pain threshold of paw-licking induced by hot plate ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Cinobufagin, telocinobufagin, arenobufagin and periplocin have the analgesic effect, and the analgesic effect of cinobufagin may be correlated with the peripheral opioid receptor.

[Key words] cardiac glycosides; analgesic activity; cinobufagin; periplocin; peripheral opioid receptor

疼痛,是癌症临床常见的症状之一。对于大部分晚期癌症和转移癌病人来说,癌痛已成为影响其

[收稿日期] 20141230(009)

[基金项目] 贵州省中药现代化项目(黔科合中药字[2011]5085号),贵州省高层次人才科研条件特助项目(TZJF-2006-35)

[第一作者] 邓璐璐,硕士,助理研究员,从事天然产物药理活性研究,Tel:0851-83802214,E-mail:530529759@qq.com

[通讯作者] *张援虎,博士,研究员,从事天然产物化学成分研究,Tel:0851-83806114,E-mail:zhangyuanhu@126.com;

*叶兰,博士,副教授,从事新药研究,神经药理研究,Tel:18798090490,E-mail:frogy1266@163.com

生活质量的一个严重问题^[1]。因此,减轻或解除癌痛对改善晚期癌症患者的生存质量、延长生存期都具有十分重要的意义。目前临床常用的非甾体类抗炎镇痛药或阿片类药物,易产生成瘾、耐受、免疫抑制、胃肠道反应等多种毒副作用,限制了其使用。因此,研究和发现新的药效良好、无成瘾性、不良反应少的镇痛药仍是 21 世纪药理学研究的一个焦点^[2]。

强心苷是一类具有选择性强心作用的有机化合物,其分子是由一个醇基或醇样基团(配基、苷元)与数量不等的糖分子结合而构成,分为甲、乙两型,是目前临床上治疗心力衰竭和心房颤动的常用药物。长期以来,由于强心苷类药物治疗安全范围狭窄、容易中毒,限制了它在其他方面的应用。华蟾素注射液是从中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor 全皮中提取的有效成分,具有清热、解毒、消肿、止痛等功效^[3-5],是我国自行研发的、也是临床用于肿瘤治疗及肿瘤相关并发症辅助治疗的强心苷类二类新药^[3]。华蟾素注射液主要含有蟾毒配基类、吡啶生物碱类、蟾蜍毒素类、多肽类、核酸类、氨基酸类等成分,其中蟾毒配基类成分被认为是主要抗肿瘤活性成分^[6]。近年文献报道,华蟾素注射液对多种中、晚期癌性疼痛有良好的镇痛效果,其作用可能是通过外周阿片受体介导^[7-11],但其发挥镇痛作用的具体成分和作用机制不详。因此,本文选取了华蟾毒精、远华蟾毒精、沙蟾毒精和杠柳苷 4 种不同结构、不同类型的强心苷类化合物(其结构见图 1)为研究对象,通过小鼠热板法和醋酸扭体法观察了它们的镇痛作用;同时采用腹腔注射盐酸纳洛酮和纳洛酮四价盐衍生物(NAL-M)实验初步研究了华蟾毒精的镇痛作用机制,以期阐明此类成分具体的镇痛活性及机制提供一定的线索。

1 材料

1.1 药品及试剂 华蟾毒精、远华蟾毒精、沙蟾毒精和杠柳苷均由课题组分离制备,无水乙醇[重庆川东化工(集团)有限公司,批号 20120701],表面活性剂 cremophor EL(上海丽臣商贸有限公司,批号 Q1696),阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号 BJ05524),冰醋酸[重庆川东化工(集团)有限公司,批号 20110503],盐酸纳洛酮注射液(江苏吴中医药集团有限公司,批号 110817),外周阿片受体阻断 NAL-M(美国 Sigma 公司,批号 040M4623V)。

1.2 动物 清洁级昆明种小鼠,雌雄兼有,体重 18~22 g,由贵阳医学院实验动物中心提供,合格证

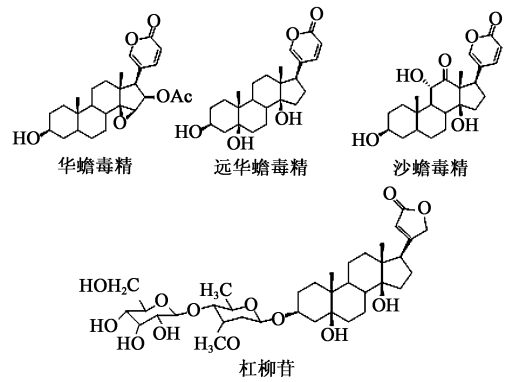


图 1 受试化合物的结构

Fig.1 Structure of test compounds

号 SCXK(黔)2012-0001。

1.3 仪器 PB203-N 型电子天平(美国 Mettler Toledo 公司),YLS-6B 型智能热板仪(济南益延科技发展有限公司)。

2 方法

2.1 对小鼠热板法疼痛模型痛阈的影响 实验选用雌性小鼠,将小鼠放在(55±0.1)℃的热板上,测定每只鼠的痛阈值(即痛反应潜伏期,指小鼠从接触热板到第一次舔后足所用的时间),放入热板上跳跃或逃避者剔除,测定 3 次,每次间隔 15 min,取 3 次的平均值作为给药前基础痛阈值。筛选出痛阈值在 5~30 s 的小鼠 140 只纳入正式试验,按痛阈值高低分层随机分为空白组(即生理盐水组),阿司匹林组(200 mg·kg⁻¹),华蟾毒精高、中、低剂量组(1.0, 0.5, 0.25 mg·kg⁻¹),远华蟾毒精高、中、低剂量组(20, 15, 10 mg·kg⁻¹),沙蟾毒精高、中、低剂量组(5, 3, 1 mg·kg⁻¹)以及杠柳苷高、中、低剂量组(6.83, 4, 2 mg·kg⁻¹),每组 10 只,连续 ip 给药(阿司匹林组 ig 给药)4 d,1 次/d,按 0.01 mL·g⁻¹ 给药,在末次给药后 5,15,30,60 min 时分别测定小鼠痛阈值。超过 60 s 无反应者,痛阈值按 60 s 计,按下式计算痛阈提高率^[9]。

$$\text{痛阈提高率} = (\text{给药后痛阈值} - \text{基础痛阈值}) / \text{基础痛阈值} \times 100\%$$

2.2 对醋酸所致小鼠疼痛的影响 取 140 只小鼠,雌雄各半,随机分为 14 组,即空白组,阿司匹林组,受试化合物高、中、低剂量组,每组 10 只小鼠。给药方式及剂量同 2.1,于末次给药 30 min 后 ip 0.6% 醋酸溶液,0.2 mL/只,观察小鼠第一次出现扭体反应的时间(即扭体潜伏期),并记录注射醋酸后 15 min 内的扭体次数(以小鼠腹部内凹、后肢伸张、臀部高起为扭体特征作为疼痛反应指标),计算扭体

抑制率^[9]。

$$\text{扭体抑制率} = (\text{空白组扭体次数} - \text{给药组扭体次数}) / \text{空白组扭体次数} \times 100\%$$

2.3 纳洛酮对华蟾毒精提高小鼠痛阈的影响^[9]

按 2.1 中所述方法筛选出 30 只合格雌性小鼠,按痛阈高低分层随机分为空白组、纳洛酮组(2 mg·kg⁻¹)和华蟾毒精组(1.0 mg·kg⁻¹)。连续 ip 给药 4 d,前 3 d 给药方式同热板实验,第 4 天给药方式如下:空白组:首先给予生理盐水 0.01 mL·g⁻¹,5 min 后再给予生理盐水 0.01 mL·g⁻¹;纳洛酮组:首先给予华蟾毒精 0.01 mL·g⁻¹(1.0 mg·kg⁻¹),5 min 后再给予纳洛酮 0.2 mL/只(2 mg·kg⁻¹);华蟾毒精组:首先给予华蟾毒精 0.01 mL·g⁻¹(1.0 mg·kg⁻¹),5 min 后再给予生理盐水 0.2 mL/只。测量方法同 2.1。

2.4 NAL-M 对华蟾毒精提高小鼠痛阈的影响^[11]

按 2.1 中所述方法筛选出 30 只合格雌性小鼠,按痛阈高低分层随机分为空白组,NAL-M 组(20 mg·kg⁻¹)和华蟾毒精组(1.0 mg·kg⁻¹)。连续 ip 给药 4 d,前

3 d 给药方式同热板实验,第 4 天给药方式如下:空白组首先给予生理盐水 0.01 mL·g⁻¹,5 min 后再给予生理盐水 0.01 mL·g⁻¹;NAL-M 组首先给予华蟾毒精 0.01 mL·g⁻¹(1.0 mg·kg⁻¹),5 min 后再给予 NAL-M 0.2 mL/只(20 mg·kg⁻¹);华蟾毒精组首先给予华蟾毒精 1.0 mg·kg⁻¹,5 min 后再给予生理盐水 0.2 mL/只。测量方法同 2.1。

2.5 统计学分析 应用 SPSS 17.0 统计分析软件处理。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对热刺激所致小鼠疼痛的影响 与空白组比较,华蟾毒精、远华蟾毒精、沙蟾毒精和杠柳苷各剂量组均能在一定程度上抑制热板刺激诱导的小鼠疼痛反应,在给药后一定时间内使小鼠的痛反应潜伏期延长,痛阈值升高。与空白组给药前的痛阈值比较,各受试化合物高、中、低剂量组均有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 1。

表 1 受试化合物对小鼠痛反应潜伏期的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of test compounds on pain incubation period in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	给药前痛阈 /s	给药后不同时间痛阈/s			
			5 min	15 min	30 min	60 min
空白	-	15.7 ± 3.6	16.3 ± 2.4	14.4 ± 3.2	16.1 ± 3.3	16.4 ± 3.6
阿司匹林	200	17.3 ± 1.6	24.2 ± 1.4 ^{2,3)}	23.0 ± 2.4 ^{2,3)}	15.9 ± 2.3	15.3 ± 1.2
华蟾毒精	1.00	22.3 ± 3.0	38.6 ± 11.9 ^{2,4)}	31.6 ± 8.9 ^{2,4)}	22.2 ± 8.1 ²⁾	18.8 ± 6.2
	0.50	22.4 ± 3.8	44.7 ± 7.1 ^{2,4)}	31.5 ± 9.3 ^{2,3)}	21.8 ± 7.2	24.0 ± 12.3 ¹⁾
	0.25	19.8 ± 2.7	30.2 ± 11.9 ^{2,3)}	18.5 ± 7.6	19.9 ± 6.2	18.3 ± 8.7
远华蟾毒精	20	17.6 ± 4.3	25.8 ± 6.7 ^{2,4)}	27.3 ± 6.3 ^{2,4)}	28.5 ± 4.5 ^{2,4)}	22.0 ± 4.7 ^{1,3)}
	15	17.1 ± 3.8	23.8 ± 3.2 ^{1,4)}	25.5 ± 3.4 ^{2,4)}	26.0 ± 3.3 ^{2,4)}	20.7 ± 4.7
	10	16.6 ± 4.1	22.7 ± 4.5 ^{1,3)}	23.1 ± 4.8 ^{1,3)}	19.0 ± 3.3	19.8 ± 3.9
沙蟾毒精	5	17.3 ± 4.4	26.8 ± 3.7 ^{2,4)}	35.7 ± 7.5 ^{2,4)}	29.6 ± 4.2 ^{2,4)}	26.2 ± 7.7 ^{1,4)}
	3	17.0 ± 4.3	24.5 ± 5.0 ^{2,4)}	31.1 ± 6.9 ^{2,4)}	25.6 ± 3.7 ^{2,4)}	23.2 ± 6.2 ³⁾
	1	17.5 ± 3.9	22.8 ± 3.9 ^{1,3)}	29.6 ± 5.4 ^{2,4)}	24.0 ± 4.4 ^{2,4)}	19.6 ± 2.9
杠柳苷	6.83	16.6 ± 3.5	20.6 ± 3.3 ^{2,3)}	21.6 ± 4.1 ^{2,3)}	27.3 ± 6.6 ^{2,4)}	24.9 ± 6.3 ^{2,4)}
	4.00	16.8 ± 3.7	20.9 ± 4.4 ^{1,3)}	20.8 ± 3.8 ^{2,3)}	20.2 ± 3.8 ¹⁾	21.0 ± 4.7 ^{1,3)}
	2.00	16.9 ± 2.9	21.1 ± 6.2 ¹⁾	18.0 ± 4.4	15.9 ± 4.5	14.5 ± 4.7

注:与空白组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01;与给药前痛阈比较³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01。

3.2 对醋酸所致小鼠疼痛的影响 与空白组比较,阿司匹林组和各受试化合物均可显著减少小鼠的扭体次数(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。同时,除华蟾毒精低剂量组外,其他各组均可在一定程度上延长小鼠的扭体潜伏期,显示各受试化合物对化学刺激引起的

小鼠疼痛有明显的抑制作用。而与阿司匹林组比较,仅远华蟾毒精、沙蟾毒精高剂量组 and 杠柳苷高、中剂量组可显著减少小鼠的扭体次数(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 2。

3.3 纳洛酮对华蟾毒精提高小鼠痛阈的影响 与

表 2 受试化合物对醋酸所致小鼠扭体潜伏期和扭体次数的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of test compounds on writhing response to acetic acid in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	扭体潜伏期	15 min 扭体	抑制率
	/mg·kg ⁻¹	/s	次数/次	/%
空白	-	180 ± 17	32 ± 3	-
阿司匹林	200	370 ± 32	15 ± 4 ²⁾	48.67
华蟾毒精	1.00	225 ± 18	21 ± 4 ²⁾	40.29
	0.50	195 ± 15	29 ± 5	18.57
	0.25	167 ± 16	32 ± 6	9.71
远华蟾毒精	20	265 ± 19	13 ± 3 ^{2, 3)}	54.72
	15	237 ± 17	20 ± 7 ²⁾	32.08
	10	191 ± 15	24 ± 5 ¹⁾	16.86
沙蟾毒精	5	581 ± 35	9 ± 4 ^{2, 4)}	70.38
	3	368 ± 21	19 ± 5 ²⁾	35.23
	1	283 ± 17	23 ± 4 ¹⁾	20.78
杠柳苷	6.83	378 ± 26	7 ± 5 ^{2, 4)}	58.82
	4.00	332 ± 20	9 ± 6 ^{2, 4)}	47.79
	2.00	315 ± 20	13 ± 3 ²⁾	21.76

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与阿司匹林组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 纳洛酮对华蟾毒精增加小鼠痛阈的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Influence of naloxone hydrochloride on effect of cinobufagin increasing pain threshold in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	给药前 痛阈/s	给药后痛阈/s					
			5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
空白	-	15.6 ± 3.2	16.3 ± 2.4	17.7 ± 2.6	16.1 ± 3.0	16.9 ± 4.0	15.7 ± 3.1	15.2 ± 3.3
华蟾毒精 + 纳洛酮	1 + 2	15.8 ± 3.8	17.3 ± 4.7 ⁶⁾	14.8 ± 7.5 ⁵⁾	18.2 ± 8.5	14.1 ± 5.0	19.2 ± 4.2 ⁵⁾	17.1 ± 4.4
华蟾毒精	1	16.4 ± 3.8	27.8 ± 2.3 ^{2, 4)}	22.0 ± 6.5 ^{1, 3)}	14.5 ± 4.1	17.1 ± 6.9	25.2 ± 6.6 ^{2, 4)}	22.5 ± 8.4 ^{1, 3)}

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与给药前比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$;与华蟾毒精组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ 。表 4 同。

表 4 NAL-M 对华蟾毒精增加小鼠痛阈的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Influence of NAL-M on effect of cinobufagin increasing pain threshold in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	给药前 痛阈/s	给药后痛阈/s					
			5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
空白	-	17.9 ± 3.3	18.9 ± 3.3	18.4 ± 2.3	17.2 ± 3.2	17.1 ± 2.7	21.3 ± 2.9	18.1 ± 4.0
华蟾毒精 + NAL-M	1 + 20	18.1 ± 2.8	19.0 ± 3.7 ⁵⁾	17.3 ± 3.3 ⁶⁾	15.5 ± 3.7 ⁵⁾	15.3 ± 3.4 ⁵⁾	16.9 ± 4.2 ⁵⁾	16.5 ± 3.0 ⁶⁾
华蟾毒精	1	18.8 ± 2.8	26.8 ± 9.5 ^{1, 3)}	29.6 ± 10.1 ^{2, 3)}	19.0 ± 2.9	17.2 ± 3.3	27.9 ± 11.1 ^{1, 3)}	23.8 ± 3.8 ^{2, 4)}

用,均能延长小鼠对热板引起的刺激的痛反应潜伏期;与热板法一样,小鼠醋酸扭体实验显示,各受试化合物均有较好的镇痛作用,均能减少小鼠扭体的次数。结果表明华蟾毒精、远华蟾毒精、沙蟾毒精和杠柳苷均有一定的镇痛作用。

NAL-M 是纳洛酮的四价盐衍生物,当全身给药

空白组比较,纳洛酮组在给药后各时间点的痛阈变化都不显著,而华蟾毒精组在给药后 5, 15, 90, 120 min 时痛阈值显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与华蟾毒精组比较,纳洛酮能降低和逆转华蟾毒精对热板法致痛小鼠痛阈值的提高。见表 3。

3.4 外周阿片受体阻断剂对华蟾毒精提高小鼠痛阈的影响 与空白组比较, NAL-M 组在给药后各时间点的痛阈变化都不显著,而华蟾毒精组则在给药后 5, 15, 90, 120 min 时痛阈值显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。外周阿片受体阻断剂 NAL-M 能够完全阻断华蟾毒精在热板法中升高小鼠痛阈的作用,使华蟾毒精在给药后 5, 15, 90, 120 min 产生的升高小鼠痛阈的作用完全消失。见表 4。

4 讨论

实验采用小鼠热板法和扭体法两种不同特点的镇痛模型研究了 4 种不同类型强心苷化合物的镇痛作用。对于热板所致小鼠疼痛,属于热刺激致痛模型,而对于醋酸所致小鼠疼痛,是一种敏感、简便、重复性好的化学刺激致痛模型。在小鼠热板实验中,4 种强心苷化合物在一定浓度下均有较好的镇痛作

时被认为不能通过血脑屏障,是一种选择性外周阿片受体阻断药,常用来作为区分中枢和外周阿片作用的工具药^[12]。对华蟾毒精来说,盐酸纳洛酮和 NAL-M 均能降低和逆转小鼠痛阈值的提高。由此可见,其镇痛作用很可能主要是通过外周阿片受体介导的,这就提示华蟾毒精的镇痛作用很可能不会

像中枢阿片受体镇痛药那样引起成瘾性的副作用。但华蟾毒精是否真的不具有成瘾性,还需进一步的研究。

[参考文献]

[1] Mao-Ying Q L, Zhao J, Dong Z Q, et al. A rat model of bone cancer pain induced by intra-tibia inoculation of Walker 256 mammary gland carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345 (4): 1292-1298.

[2] 刘泽源. 中草药镇痛活性的筛选和药理学研究[D]. 北京:军事医学科学院毒物药物研究所, 1999.

[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] 金向群. 蟾蜍化学与药理作用的研究进展[J]. *中草药*, 1996, 37(4): 246-248.

[5] 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.

[6] Wang D L, Qi F H, Tang W, et al. Chemical

constituents and bioactivities of the skin of *Bufo bufo gaigarizan* Cantor[J]. *Chem Biodivers*, 2011, 8 (4): 559-567.

[7] 张树梅, 孟秀华. 华蟾素治疗癌性疼痛临床疗效探讨[J]. *中国中医药信息杂志*, 2001, 8 (3): 60-61.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 巩仔鹏, 陈涛, 邓李蓉, 等. 华蟾素注射液对 H22 荷瘤小鼠体内 β -内啡肽的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16 (9): 180-181.

[11] 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.

[12] Inglis J, Namee K, Chia S, et al. Regulation of pain sensitivity in experimental osteoarthritis by the endogenous peripheral opioid system [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58 (10): 3110-3119.

[责任编辑 聂淑琴]

关于召开“首届中药饮片质量保障研究技术传承与创新研讨会暨中药饮片质量保障专业委员会成立大会”的通知

为了加强中药饮片质量保障研究技术学术交流、成果转化,推动中药饮片产业发展,中国中药协会拟定于2015年9月下旬在北京召开“首届中药饮片质量保障研究技术传承与创新研讨会暨中药饮片质量保障专业委员会成立大会”。参会人员:中国中药协会中药饮片质量保障专业委员会全体会员。届时将邀请相关部门领导,中药饮片科研、教学、生产、临床等领域的专家、学者和企业家参会。