

消痛贴膏研究进展

田娟¹, 多杰卓玛¹, 陈伦举¹, 张壮¹, 陈维武^{2*}

(1. 西藏奇正藏药股份有限公司, 西藏 拉萨 850000; 2. 沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 消痛贴膏为藏医经典验方, 对多种疼痛类疾病均有显著疗效, 应用广泛。本文查阅近期国内外文献, 对消痛贴膏化学成分、质量控制、药理作用、临床应用、药物经济学进行概述, 以期为该制剂上市后研究和同类民族医药产品开发提供参考。

关键词: 消痛贴膏; 化学成分; 质量控制; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)02-0434-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.030

藏医经典验方消痛贴膏(国药准字 Z54020113)是应用超低温真空冷冻干燥技术制备成的独特湿敷剂型, 具有活血化瘀、消肿止痛之功效^[1], 该制剂突破了传统贴膏剂活性成分保存时间短、药效发挥不充分两大难题, 为民族医药的现代化应用提供了新思路, 其年销售额约 8 亿, 具有良好的临床应用价值和前景。本文将从化学成分、质量控制、药理作用、临床应用、药物经济学 5 个方面对消痛贴膏进行综述, 以期为该制剂后期研究和相关药物开发提供参考。

1 化学成分

消痛贴膏为国家保密处方, 主要成分为独一味、姜黄等纯天然藏药, 其中独一味具有活血止血、祛风止痛的功效^[1]。目前报道的化合物有环烯醚萜、黄酮、苯乙醇苷、挥发油等^[2-3], 郑亚男等^[4]发现环烯醚萜苷可明显提高小鼠热板痛阈值, 减少扭体次数, 显著抑制角叉菜胶导致的大鼠足跖肿胀和二甲苯导致的耳肿胀, 具有良好的抗炎镇痛作用, 是其主要有效成分; 贾诩等^[5]报道, 8-O-乙酰山栀子苷甲酯、山栀子苷甲酯、8-去羟基山栀子苷等 5 种主要环烯醚萜苷均具有较好的体内镇痛、抗炎作用, 尤其是 8-O-乙酰山栀子苷甲酯、8-去羟基山栀子苷; 梅之南等^[6]首次从其地上部分的乙酸乙酯部位分离得到红景天苷, 为其抗氧化活性提供物质基础^[7]。姜黄具有广泛的药理作用, 主要化学成分为二苯基庚酮(即姜黄素)和倍半萜(大多为挥发油)^[8], 前者具有苯环-C7-苯环结构, 是该药材主要活性物质^[9], 具有抗肿瘤^[10-12]、抗炎^[13]、抗氧化^[14]等药理作用。

2 质量控制

消痛贴膏收载于 2015 年版《中国药典》一部^[1], 其含有量测定项下仅有独一味中 8-O-乙酰山栀子苷甲酯、山栀子苷甲酯, 但天然药物复方制剂成分复杂, 单味药成分检测

不足以控制其质量。高宇明等^[15]建立 HPLC 法测定姜黄素含有量; 袁涛等^[16]应用 RP-HPLC 法测定 8-O-乙酰山栀子苷甲酯、2', 4'-二羟基查尔酮、山栀子苷甲酯含有量; 刘兰生等^[17]通过 HPLC 法测定木犀草素含有量; 张晓明^[18]建立其微生物限度检测方法; 李智勤等^[19]报道, 霉菌、酵母菌、铜绿假单胞菌计数选用常规法, 金黄色葡萄球菌选用 200 mL 培养基稀释法, 这可有效消除干扰, 提高检出率, 上述报道均可为该制剂质量评价及标准修订提供依据。另外, 药典还规定对消痛贴膏药芯袋及润湿剂的装量差异进行检查^[1]。

3 药理作用

3.1 透皮 消痛贴膏采用经皮给药方式, 药物可恒速、持久地进入体循环, 避免肝脏首过效应, 提高生物利用度, 减少不良反应^[20]。谢平等^[21]观察贴敷消痛贴膏后的大鼠皮肤超微结构, 发现药物可部分进入角质层, 作用于基底角质层细胞内基质, 使基底角质层发生肿胀, 增大角质层细胞的水化程度, 扩大细胞储药空间, 减小皮肤屏障作用, 加强药物透皮吸收能力。

消痛贴膏为独特湿敷剂型, 其藏药粉末和润湿剂隔离包装, 使用时需将润湿剂涂布在药垫上贴敷。王红梅等^[22]对消痛贴膏润湿剂的促透作用进行评价, 通过扩散池法发现润湿剂可显著加快木犀草素渗透速率, 增加其累积透体量。李厉等^[23]应用放射性核素¹²⁵I 示踪技术对消痛贴膏中木犀草黄素透皮效果定量分析, 发现该成分可渗透进入大鼠皮肤, 通过肌肉, 并有少量到达深部骨组织。

3.2 镇痛 研究表明, 消痛贴膏具有良好的多靶点镇痛效果, 其已被证明的机理如下, (1) 刺激支配区域的皮肤神经末梢 C-纤维放电, Duan 等^[24]通过消痛贴膏对肌肉炎症动物模型缓解疼痛机制的探讨, 发现它可激活皮肤伤害性传入神经, 通过反射机制减弱深部炎症肌肉 C-纤维的损害

收稿日期: 2019-06-13

作者简介: 田娟(1993—), 女, 硕士生, 研究方向为中药制剂。Tel: 13121606903, E-mail: tianjuan0626@126.com

* 通信作者: 陈维武(1972—), 男, 博士生, 研究方向为医药创新和产业发展。Tel: (010) 84766062, E-mail: weiwuchen@sina.com

性传入活动,揭示了其独特的神经生物学镇痛机制;(2)抑制外周炎性痛疼痛敏化,周利君等^[25]在炎性痛模型SD大鼠足底包扎消痛贴膏后,应用up-down、Plantar test检测法发现消痛贴膏可明显抑制完全弗氏佐剂引起的热痛敏、机械痛敏,促进水肿恢复,而应用ELISA、Western blot、免疫荧光法发现消痛贴膏可抑制完全弗氏佐剂引起的DRG巨噬细胞浸润、脊髓背角小胶质细胞激活、星形胶质细胞激活、DRG和脊髓背角TNF- α 上调、SFKs磷酸化,推测消痛贴膏可能通过减少痛觉通路的异常免疫活动,抑制炎性疼痛敏化,抗炎镇痛;(3)对外周和中枢的共同作用镇痛,白桦等^[26]建立小鼠肺癌股骨癌痛模型,通过评估给药后各组小鼠痛觉行为和骨破坏程度,测定病灶皮肤组织中TNF- α 、ET-1、IL-1 β 水平,以及SP-R、c-fos、GFAP阳性反应神经元表达,证明消痛贴膏可通过外周和中枢的共同参与减轻癌性疼痛。

3.3 抗炎 Peng等^[27]通过评价消痛贴膏提取物对经脂多糖或钙离子载体A23187处理小鼠腹腔巨噬细胞的抗炎作用,发现其机制可能与抑制NF- κ B信号通路,减少炎性细胞因子(TNF- α 和IL-1 β)、COX-2及其代谢产物PEG₂有关,并且对LTB₄产生的抑制表明它也可通过5-LOX途径发挥抗炎作用。刘洋等^[28-29]报道,消痛贴膏可通过抑制巨噬细胞NF- κ B活性,减少巨噬细胞iNOS mRNA和蛋白表达,降低NO生成,从而发挥抗炎作用。

3.4 抗组织损伤和修复 消痛贴膏对闭合性软组织损伤愈合具有积极作用。耳软组织损伤新西兰大白兔给予消痛贴膏提取物5 h后,水肿程度显著降低^[30]。李晓强等^[31]对应用不同剂量消痛贴膏或麝香接骨胶囊后大鼠骨缺损模型进行对比,发现消痛贴膏组在7~28 d可加速骨缺损的愈合,14 d时骨灰度明显升高,7~14 d时消痛贴膏各剂量组的骨板生成速度、骨小梁形成速度均快于模型组,提示它可在一定程度上促进骨缺损愈合。何朝勇等^[32]在大鼠软组织损伤模型造模成功后外敷给药,检测损伤症候指数、血浆黏度、组织学和形态计量学指标及血浆炎症介质IL-1 β 水平,发现消痛贴膏可通过改善血液黏度和微循环、减少IL-1 β 释放来改善急性软组织损伤症状。

3.5 改善微循环 Wang等^[30]应用采用显微放大和数字采集系统比较消痛贴膏对正常、耳软组织损伤新西兰大白兔血流速的影响,发现消痛贴膏能加快正常组织血液流速,再比较给药组、模型组血液流速变化,发现它可抑制损伤部位软组织血流速度的加快。王淑友等^[33]比较了消痛贴膏和同类知名品牌贴膏对血流微循环的影响,发现前者局部高血流区域面积及血流值均大于后者,给药30 min后血流增加面积明显增大,推测它可能具有扩张血管、增加局部血流量、促进血液循环的作用。

4 临床应用

消痛贴膏主治急慢性扭挫伤、跌打瘀痛、骨质增生、风湿及类风湿疼痛、落枕、肩周炎、腰肌劳损和陈旧性伤痛等症^[1],《国家基本药物临床应用指南》^[34]中推荐用于

跌打损伤、骨痹、落枕、腰痛等疾病的临床治疗。近年来,临床研究人员不断丰富消痛贴膏临床应用范围,揭示其应用价值,明确其不良反应,引领了对传统医学外用制剂研究的探讨。

4.1 脊柱类相关疾病 消痛贴膏对强直性脊柱炎^[35-36]、颈椎病^[37-40]、腰椎间盘突出^[41-43]等脊柱类相关疾病均有较好疗效。

强直性脊柱炎患者一般腰部僵硬疼痛,并伴有多关节疼痛,致残率高、生活难以自理,造成了极大痛苦和困扰^[44]。成德亮等^[36]选用消痛贴膏对60例早期强直性脊柱炎患者进行治疗,总有效率达97.1%,可明显提高患者依从性和满意度;消痛贴膏联合西药甲氨蝶呤片、柳氮磺胺嘧啶肠溶片、沙利度胺片治疗时,效果明显优于单用西药治疗^[35]。

目前,颈椎病的治疗方法有推拿^[45-46]、悬吊运动^[47]、手术^[48]、针灸^[49]等,消痛贴膏联合外部疗法可有效减轻患者痛苦,提高治愈率。李志明等^[37]用消痛贴膏配合针灸治疗,其总有效率达94%,高于单纯针灸的88%,表明联合用药可有效治疗寒湿证颈椎病。柴仪等^[50]观察消痛贴膏联合中药熏蒸对颈椎病术后轴性症状的临床疗效,发现联合用药治疗效果理想,值得临床推广应用。由此可知,消痛贴膏治疗颈椎病时在疗效、治疗成本等方面均具有优势^[51]。

腰椎间盘突出^[52]即椎间盘发生退行性变,发作时纤维环破裂,髓核突出,压迫脊髓及脊神经,具有疼痛、麻木等系列症状,大多采用手术法^[53]、针灸^[54]、推拿^[55]等方法进行治疗。王彦明等^[41]通过VAS、LSFS评分证明消痛贴膏外敷治疗腰椎间盘突出时比双氯芬酸二乙胺乳胶剂更具疗效。消痛贴膏与双氯芬酸二乙胺^[56]、脊柱治疗手法联合^[57]时均表现出良好的镇痛效果。

4.2 关节类疾病 关节类疾病是以软骨损伤为特征的常见关节退行性疾病,目前治疗方法较多,但大多实施困难,效果不佳^[58]。消痛贴膏在临床应用中,已证实对各种骨关节炎^[59-60]、退行性关节痛^[61-63]均有治疗效果,寇建峰等^[64]用消痛贴膏治疗33例肋软骨炎患者,发现其疼痛及肿胀现象均减轻,总有效率达91%。此外,消痛贴膏联合玻璃酸钠治疗治疗老年创伤性关节炎^[65],联合伤骨科Ⅱ号治疗膝骨性关节炎^[66],联合活血止痛散熏洗治疗桡骨茎突狭窄性腱鞘炎^[67],联合对乙酰氨基酚治疗膝骨关节炎^[68],联合中频脉冲电治疗退行性膝关节疼痛^[69],联合电针^[70]等均有文献报道。

4.3 创伤类疾病 临幊上,消痛贴膏在创伤、软组织损伤类疾病治疗中也有较多应用。屈明磊等^[71]应用消痛贴膏治疗早期单纯闭合性肋骨骨折,发现疗效较好,可明显改善患者胸部疼痛;曾朝辉^[72]考察了消痛贴膏对慢性腰肌劳损的疗效,总有效率为98.4%。此外,消痛贴膏与中医手法^[73]、红外线治疗体能训练^[74]、双氯芬酸二乙胺乳胶剂^[75]、复方氯唑沙宗片^[76]、超短波^[77]联合治疗腰肌劳

损、急慢性扭挫伤等疾病均有报道。

4.4 其他疾病 消痛贴膏对癌性疼痛^[78-80]、急性胃痛^[81]、骨折后疼痛^[82-83]等各种骨骼肌肉系统肿胀及疼痛均有较好疗效。

4.5 不良反应 过敏性体质患者在使用消痛贴膏时, 可能会出现胶布过敏或药物接触性瘙痒反应, 甚至红肿、水泡等^[34], 其他不良反应, 如迟发性药物性皮疹、急性药物性皮疹、局部严重过敏反应^[84-85]、接触性皮炎^[86]等也有报道。李筱等^[87]应用Meta分析比较了消痛贴膏、伤湿止痛膏治疗骨骼肌肉系统肿胀及疼痛的安全性, 发现两者主要不良反应均为局部过敏反应(包括皮疹、水疱、红肿、局部瘙痒等), 发生率分别约为5.0%和6.5%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

根据《外用中成药皮肤不良反应评价标准》^[88]中专家共识, 轻度刺激性皮炎可在密切临床观察下继续应用; 中度刺激性皮炎须停药, 必要时可待刺激反应消退后减少使用时间或使用药量; 重度刺激性皮炎等不应再继续用药。有报道称, 消痛贴膏与山莨菪碱同用时会加重局部浅表血管扩张, 增加血管通透性, 使局部出现红肿热痛症状, 因此临床中需避免两者联用^[89]。另外, 韩国华等^[90]临床观察发现, 使用消痛贴膏前涂抹少量醋酸去炎松尿素软膏可预防不良反应。

5 药物经济学

药物经济学^[91]是对不同治疗方案进行成本、效果等比较分析, 以设计更经济合理的临床药学应用方案, 从而减轻患者经济负担, 优化社会医疗资源配置, 消痛贴膏在该方面也有深入探讨。徐菲等^[92]选取295名急性腰扭伤患者, 以疼痛消失时间为效果指标, 质量调整生命年为效用指标, 比较消痛贴膏、双氯芬酸钠乙二胺乳胶剂的治疗成本与效益, 发现前者是非常具有成本-效益的方案。王昕等^[93]对消痛贴膏、扶他林乳胶剂治疗急性腰扭伤和腰扭伤导致陈旧性伤痛的药物经济学进行比较, 发现前者更具有成本-效果优势。在骨性关节炎疼痛的治疗中与云南白药比较, 消痛贴膏更具有成本-效用价值^[94]。消痛贴膏结合牵引理疗治疗颈型颈椎病^[95-96], 联合脉冲磁疗治疗膝骨关节炎^[97]均具有成本-效益优势。

6 结语与展望

消痛贴膏已广泛应用于各类急慢性骨骼肌肉系统疼痛的治疗, 对脊柱类、关节类、软组织损伤类、癌症等疾病引起的疼痛具有强效抑制作用, 其相关研究较完善, 位列“2017年中药大品种科技竞争力民族药排行榜”第一位^[98]。通过对相关文献的综述工作, 应对以下几方面进一步深入探讨: (1) 消痛贴膏临床应用广泛, 不良反应报道大多为局部过敏反应, 为保障临床用药安全性, 应进行大样本、高等级循证医学研究, 预警易过敏人群、过敏症状、应急处理方法, 同时建立相关领域专家共识, 辨别过敏反应与皮肤刺激反应区别, 提供更加权威的安全用药指导, 为其他外用中药制剂临床应用奠定基础; (2) 过敏性体质

患者在使用贴膏剂时易出现胶布过敏反应, 可筛选其他高分子材料, 替换现有背衬, 预防过敏反应的发生; (3) 消痛贴膏适用于较大面积部位的贴敷, 但对指关节、足跟部等部位较难贴合, 可考虑丰富其型号和形状, 或优化剂型, 为更多患者提供便利; (4) 消痛贴膏结合脉冲磁疗、牵引理疗等能提高疗效, 节约成本, 故可考虑与临床医生共同探讨与其他药物或物理理疗仪、外治手法联用, 进行临床验证推广, 以期使患者受益, 优化医疗资源配置。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [2] Fan P C, Ma H P, Hao Y, et al. A new anti-fibrinolytic hemostatic compound 8-O-acetyl shanzhiside methylester extracted from *Lamiophlomis rotata* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 232-238.
- [3] Fan H, Li T F, Gong N, et al. Shanzhiside methylester, the principle effective iridoid glycoside from the analgesic herb *Lamiophlomis rotata*, reduces neuropathic pain by stimulating spinal microglial β -endorphin expression [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 101: 98-109.
- [4] 郑亚男, 杜文杰, 尹雪霏, 等. 独一味不同有效部位抗炎镇痛作用比较[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 282-284.
- [5] 贾诩, 李茂星, 陶锐, 等. 藏药独一味中的主要化学成分环烯醚萜苷化合物在动物的镇痛抗炎作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(8): 635-639.
- [6] 梅之南, 尹雪霏, 丁昕, 等. 独一味化学成分的研究(I) [J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2014, 33(4): 57-60.
- [7] 李思未, 尚军, 罗桂花. 独一味多糖抗氧化活性研究[J]. 广东农业科学, 2012, 39(5): 89-91.
- [8] Li S Y, Yuan W, Deng G R, et al. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.) [J]. *Phytochemistry*, 2011, 5(1): 28-54.
- [9] 孙林林, 乔利, 田振华, 等. 姜黄化学成分及药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(2): 207-212.
- [10] 贾佳, 陈涛, 卢光新, 等. 姜黄素对结肠癌细胞HT-29中干细胞标记物CD24及Lgr5增殖的影响[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(5): 293-297.
- [11] 孙巍. 姜黄素对人甲状腺癌B-CPAP细胞生物学行为的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(2): 183-187.
- [12] Klippstein R, Wang J T, El-Gogary R I, et al. Passively targeted curcumin-loaded PEGylated PLGA nanocapsules for colon cancer therapy *in vivo* [J]. *Small*, 2015, 11(36): 4704-4722.
- [13] Sun J, Zhao Y, Jin H R, et al. Curcumin relieves TPA-induced Th1 inflammation in K14-VEGF transgenic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 235-241.
- [14] Huang S L, Chen P Y, Wu M J, et al. Curcuminoids modulate the PKC δ /NADPH oxidase/reactive oxygen species signaling pathway and suppress matrix invasion during monocyte-macrophage

- phage differentiation [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(40): 8838-8848.
- [15] 高宇明, 张曲, 吴秀清. HPLC 测定藏药奇正消痛贴膏中姜黄素的含量 [J]. 中国民族医药杂志, 2016, 22(6): 67-68.
- [16] 袁涛, 王森, 管咏梅, 等. HPLC 同时测定奇正消痛贴膏中 3 种成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 72-75.
- [17] 刘兰生, 宋阳, 扬锡, 等. 高效液相色谱法测定奇正消痛贴膏中木犀草素的含量 [J]. 中国药事, 2006, 20(7): 418-419.
- [18] 张晓明, 李智勤. 奇正消痛贴膏的微生物限度检查方法的研究 [J]. 中成药, 2007, 29(2): 316-318.
- [19] 李智勤, 路东旭, 李金龙. 消痛贴膏微生物限度检查方法的建立 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 464-465.
- [20] 胡永慧, 余一鸣, 韩立云, 等. 中药透皮贴剂的临床应用进展 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2787-2792.
- [21] 谢平, 谷素敏, 张天鹏, 等. 奇正消痛贴膏对大鼠皮肤超微结构的影响和透皮吸收机理的研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(12): 22-23.
- [22] 王红梅, 张彤, 赵婷婷, 等. 消痛贴膏中润湿剂的透皮促进作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 686-687.
- [23] 李厉, 钟高仁, 徐培康, 等. 木犀草黄素在活体大鼠皮肤上的渗透作用 [J]. 中国临床药学杂志, 2010, 19(5): 300-302.
- [24] Duan W R, Lu J, Xie Y K. Mechanisms of topical analgesics in relieving pain in an animal model of muscular inflammation [J]. *Pain Med*, 2013, 14(9): 1381-1387.
- [25] 周利君, 桂文珊, 刘先国. 奇正消痛贴抑制完全弗氏佐剂引起的炎性痛和神经炎症 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(4): 250-258.
- [26] 白桦, 李忠, 陈维武, 等. 奇正消痛贴外用缓解癌性疼痛的作用及相关机制研究 [J]. 北京中医药大学学报 (中医临床版), 2009, 16(2): 1-5.
- [27] Peng S Y, Liu Y, Bao X H, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 pathways by pain-relieving plaster in macrophages [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(7): 716-726.
- [28] 刘洋, 彭珊瑛, 王霖, 等. 奇正消痛贴膏提取物对脂多糖诱导的巨噬细胞一氧化氮及其诱导型合酶的影响 [J]. 药学学报, 2009, 44(8): 863-867.
- [29] 冯毅. 奇正消痛贴膏对早中期膝骨性关节炎关节液 NO 和 MMP-13 的影响研究 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(30): 97-98.
- [30] Wang Y Z, Guo C Y, Zhong H G, et al. *In vivo* effects of pain relieving plaster on closed soft tissue injury in rabbit ears [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2008, 8: 51.
- [31] 李晓强, 王彦礼, 杨伟鹏, 等. 奇正消痛贴膏对大鼠骨缺损愈合的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 278-281.
- [32] 何朝勇, 李楠, 陈丽华, 等. 奇正消痛贴治疗急性软组织损伤实验研究 [J]. 中医正骨, 2008, 20(11): 9-10.
- [33] 王淑友, 张栋, 李敬涛, 等. 奇正消痛贴对微循环影响的激光多谱勒血流成像实验研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2011, 17(7): 45-47.
- [34] 国家基本药物临床应用指南和处方集编委会. 国家基本药物临床应用指南 (中成药 2012 年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [35] 何玲, 郭成龙, 魏玉娇, 等. 奇正消痛贴膏联合西药治疗活动期 AS 的临床研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 634-636.
- [36] 成德亮, 刘国辉. 奇正消痛贴膏治疗早期强直性脊柱炎的临床观察 [J]. 医学信息 (中旬刊), 2010, 5(11): 3289.
- [37] 李志明, 伍文超. 奇正消痛贴配合针刺治疗寒湿证型颈椎病疗效观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(1): 120-122.
- [38] 牛艳军, 李志勇. 奇正消痛贴治疗神经根型颈椎病 86 例临床观察 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(7): 128-129.
- [39] 韩继成. 奇正消痛贴治疗颈椎病 96 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(8): 37.
- [40] 陈树青. 奇正消痛贴膏对颈椎病治疗作用的临床观察 [J]. 首都医药, 2010, 17(10): 42.
- [41] 王彦明, 李玉民, 刘牛庆, 等. 奇正消痛贴膏治疗腰椎间盘突出症临床疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(33): 4233-4235.
- [42] 邓燎, 吴华, 李岩. 奇正消痛贴在综合治疗腰椎间盘突出症中的应用 [J]. 吉林医学, 2011, 32(29): 6131-6132.
- [43] 郭会卿, 李沛. 奇正消痛贴外贴治疗腰椎间盘突出症应用总结 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(27): 97-98.
- [44] 汪廷祥. 强直性脊柱炎多学科联合诊疗的临床研究分析 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(4): 184.
- [45] 唐小松, 肖清清, 罗详飞. 颈型颈椎病急性发作推拿治法探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(2): 121-123.
- [46] 曾杨, 林建平, 熊振宇, 等. 推拿对颈型颈椎病患者颈部肌肉协调性的影响 [J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(6): 50-52.
- [47] 阴涛, 郑遵成, 高强. 悬吊运动疗法悬吊运动疗法 (SET) 治疗颈椎病的临床疗效观察 [J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(14): 15-17.
- [48] 钟华, 刘建纯, 郭乐斌, 等. 不同手术方法治疗多节段脊髓型颈椎病临床效果分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(4): 24-28.
- [49] 王明华, 湛梅圣. 内热针治疗椎动脉型颈椎病临床疗效观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(1): 100-103.
- [50] 柴仪, 李倩, 田伟明, 等. 中药熏蒸配合奇正消痛贴治疗颈椎前路椎间融合术后轴性症状的疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(13): 1401-1402.
- [51] 彭华斌, 周贤刚. 奇正消痛贴膏治疗颈型颈椎病的疗效及成本分析 [J]. 基层医学论坛, 2010, 14(10): 289-292.
- [52] 张志南. 传统中医药治疗方法对腰椎间盘突出症的临床症状改善分析 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1923-1925.
- [53] 董海涛, 甄瑞鑫, 李海鹏. 椎间孔镜在腰椎间盘突出症治疗中的临床价值 [J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(12): 77-79.
- [54] 陈柏书, 尹建平, 朱美玲, 等. 温针灸治疗腰椎间盘突出症

- 系统评价 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25 (2): 104-109.
- [55] 徐洪章. 中医推拿疗法治疗腰椎间盘突出症的效果应用分析 [J]. 中国医药指南, 2018, 16 (4): 178-179.
- [56] 郭尔斐. 奇正消痛贴膏联合双氯芬酸二乙胺治疗腰椎间盘突出症的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4 (19): 67.
- [57] 项小平, 丁俊. 外用奇正消痛贴膏联合脊柱手法治疗腰椎间盘突出症临床观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8 (28): 101-102; 105.
- [58] 崔诗曼, 张清彬. 基因治疗骨关节病的研究进展 [J]. 口腔医学研究, 2018, 34 (3): 229-232.
- [59] 续畅, 谢俊大, 王晓东, 等. 奇正消痛贴膏治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效 Meta 分析 [J]. 中国现代医生, 2017, 55 (5): 108-111.
- [60] 王强和. 奇正消痛贴用于肘关节创伤性关节炎疗效观察 [J]. 中国伤残医学, 2013, 21 (9): 153-154.
- [61] 吴木轩. 奇正消痛贴膏辅助治疗腰腿痛疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33 (1): 22-23.
- [62] 李宝俊, 丁文元, 申勇, 等. 奇正消痛贴膏联合奇正青鹏软膏治疗腰椎退变性骨关节病的中长期疗效分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4 (15): 27-28.
- [63] 孙伟光. 奇正消痛贴膏治疗膝关节退行性骨关节病 (以下简称膝 OA) 临床疗效观察 [J]. 医学信息 (中旬刊), 2010, 5 (11): 3290.
- [64] 寇建锋, 马鹏飞, 刘永. 奇正消痛贴膏外敷治疗肋软骨炎 33 例临床观察 [J]. 航空航天医学杂志, 2014, 25 (2): 244.
- [65] 赵希铭, 张国秋, 张广源. 玻璃酸钠联合奇正消痛贴膏对老年创伤性关节炎的治疗机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22 (21): 2562-2565.
- [66] 刘康, 吴连国, 史晓林, 等. 伤骨科Ⅱ号方结合奇正消痛贴外用治疗膝骨性关节炎 94 例 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38 (2): 59-61.
- [67] 高祥, 高亚东. 活血止痛散熏洗及奇正消痛贴对桡骨茎突狭窄性腱鞘炎的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33 (27): 88.
- [68] 李建, 龚岚, 樊刘伟, 等. 奇正消痛贴膏联合对乙酰氨基酚治疗膝骨关节炎的临床观察 [J]. 今日药学, 2012, 22 (11): 693-695.
- [69] 董江涛. 奇正消痛贴膏联合中频脉冲电治疗退行性膝关节疼痛的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4 (15): 85-86.
- [70] 王国书, 李昌生, 赖秀娟. 奇正消痛贴配合电针治疗膝骨关节炎临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10 (13): 83-84.
- [71] 屈明磊, 曹玉净. 奇正消痛贴膏治疗肋骨骨折 30 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15 (7): 87-88.
- [72] 曾朝辉. 奇正消痛贴治疗腰肌劳损 128 例临床观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11 (15): 288-289.
- [73] 谢春华, 陈兴涛. 奇正消痛贴膏联合中医手法治疗腰肌劳损 73 例 [J]. 中医研究, 2017, 30 (11): 53-55.
- [74] 陈有军, 雷建军. 奇正消痛贴联合红外线治疗体能训练软组织损伤疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9 (20): 59-60.
- [75] 李宏, 孟飞. 奇正消痛贴和双氯芬酸二乙胺乳胶剂随机对照治疗急慢性扭挫伤的随机临床试验 [J]. 中国实用医药, 2011, 6 (22): 129-130.
- [76] 汪雪源, 韩辉. 奇正消痛贴膏联合复方氯唑沙宗片治疗急性腰扭伤 57 例效果观察 [J]. 中国乡村医药, 2011, 18 (6): 50.
- [77] 李洁冰. 奇正消痛贴膏配合超短波治疗腰肌纤维组织炎的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2010, 5 (30): 147-148.
- [78] 倪春芳, 刘清. 盐酸吗啡缓释片联合奇正消痛贴治疗晚期癌性疼痛的临床研究 [J]. 河北医药, 2013, 35 (16): 2470-2471.
- [79] 夏乐敏, 孙思明. 奇正消痛贴膏治疗血液肿瘤性疼痛 30 例临床观察 [J]. 当代医学, 2009, 15 (34): 141.
- [80] 白桦, 李忠, 陈维武, 等. 奇正消痛贴外用缓解癌性疼痛的作用及相关机制研究 [J]. 北京中医药大学学报 (中医临床版), 2009, 16 (2): 1-5.
- [81] 叶浩然. 奇正消痛贴联合延年半夏汤治疗急性胃痛临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2012, 4 (8): 85-86.
- [82] 丁雪勇, 丁煜恒. 奇正消痛贴膏治疗肱骨骨折肿痛 151 例 [J]. 实用中医药杂志, 2011, 27 (2): 113.
- [83] 张玉平. 奇正消痛贴膏治疗骨折后期慢性疼痛的疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2010, 19 (23): 173.
- [84] 张霞, 毕良贞. 奇正消痛贴膏致不良反应 4 例分析 [J]. 药学研究, 2013, 32 (11): 680.
- [85] 陈梅. 奇正消痛贴过敏 1 例 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14 (11): 1549.
- [86] 张武, 武秀芹, 王昕. 奇正消痛贴膏引起接触性皮炎 8 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5 (6): 415.
- [87] 李筱, 袁强, 王莉. 奇正消痛贴膏与伤湿止痛膏对照治疗骨骼肌肉系统肿胀及疼痛的有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2012, 23 (40): 3812-3815.
- [88] 李邻峰, 温海, 顾恒, 等. 外用中成药皮肤不良反应评价标准 [C] // 第十九届中国科协年会——分 12 标准引领中医药学术创新发展高峰论坛论文集. 长春: 中国科协会, 吉林省人民政府, 2017: 13.
- [89] 宋红. 山莨菪碱诱发奇正消痛贴过敏 [J]. 中国中医急症, 2010, 19 (6): 928.
- [90] 韩国华, 王小玲, 滕憧. 藏药奇正消痛贴不良反应的预防 [J]. 中国民族医药杂志, 2002, 8 (3): 2.
- [91] 高子晴, 马海英. 药物经济学的分析方法及主要应用 [J]. 中国合理用药探索, 2018, 15 (10): 77-80.
- [92] 徐菲, 刘国恩, 唐勇, 等. 奇正消痛贴膏治疗急性腰扭伤的药物经济学评价 [J]. 中国药物经济学, 2014, 9 (8): 9-13.
- [93] 王昕, 裴蓓, 谢雁鸣. 奇正消痛贴膏治疗急性腰扭伤和腰扭伤后陈旧性伤痛的药物经济学分析 [J]. 世界中医药, 2014, 9 (9): 1145-1147; 1151.
- [94] 徐菲, 杨克新, 刘国恩, 等. 奇正消痛贴膏治疗骨性关节炎疼痛的药物经济学评价 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (36): 4529-4533.

- [95] 彭华斌, 周贤刚. 奇正消痛贴膏治疗颈型颈椎病的疗效及成本分析[J]. 基层医学论坛, 2010, 14(10): 289-292.
- [96] 周贤刚, 彭华斌. 奇正消痛贴膏结合牵引理疗治疗颈型颈椎病的疗效及成本分析[J]. 当代医学, 2010, 16(3): 15-17.
- [97] 赵晓. 奇正消痛贴膏联合脉冲磁疗治疗膝骨关节炎的疗效及成本分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(30): 137-139.
- [98] 李耿, 程煜华, 郭宇博, 等. 中药大品种科技竞争力报告(2017版)[J]. 中国现代中药, 2018, 20(1): 6-13.

13种茄属植物倍半萜类成分和药理活性研究进展

袁谱龙^{1,2,3}, 范秋领^{2,3}, 李言郡^{2,3*}, 吕圭源^{1*}

(1. 浙江中医药大学, 浙江杭州310053; 2. 杭州娃哈哈集团有限公司研究院, 浙江杭州310018;
3. 浙江省食品生物工程重点实验室, 浙江杭州310018)

摘要: 13种茄属植物包括白英、青杞、水茄、洋芋、假烟叶树、苘麻叶茄、欧白英、泰茄、刚果茄、多毛番茄、刺天茄、喀西茄和红花茄中含有多种多样的倍半萜类化学成分, 具有抗菌、抗肿瘤、抗炎等药理活性。本文通过对13种茄属植物中的倍半萜类化学成分和药理活性进行综述, 以期对全面了解其化学成分和相关药理作用的物质基础提供参考。

关键词: 茄属; 倍半萜; 抗肿瘤; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)02-0439-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.031

茄属植物为一年生或多年生草本、灌木、矮灌木及攀缘植物, 分布于热带和温带地区, 在全世界约有两千余种, 中国有39种和14个变种^[1]。其多拥有美丽的花朵及果实, 但很多带毒, 只有少数可供食用, 如番茄、马铃薯、茄子等。茄属植物中含有多种成分, 包括黄酮类、生物碱类、甾体类及有机酸等, 并表现出广泛的药理活性, 主要有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、降低心血管疾病等^[2-6]。

我国古籍对茄属植物也有记载, 《神农本草经》中记载白英乃上品草药, 全草皆可药用, 具有化痰消肿、清热解毒、祛风利湿的功效^[7]。《本草纲目》中记载白英治风疹、丹毒、瘴疟。用白英煮汁饮服。目赤头旋(风热上攻、眼花面肿)^[8]。2015年版《中国药典》记载了养正消积胶囊和紫龙金片成方制剂中也添加了茄属植物白英^[9]。《昆明民间常用草药》记载了刺天茄的功效为治将要出头的疮毒, 采用刺天茄叶、果晒干研末, 加重楼粉, 蜂蜜调匀外敷^[10]。《滇南本草》也记载了刺天茄, 即天茄子。味苦、甘, 性寒。治牙齿疼, 为末搽之即愈。疗脑漏鼻渊、祛风、止头痛、除风邪^[11]。《广西药植名录》则记载水茄具有活血散瘀止痛、解毒消肿、补虚止咳。治跌打瘀痛、腰肌劳损、咳血、痧症、胃痛、疗疮、痈肿^[12]。

倍半萜类成分为基本骨架15个碳原子, 即3个异戊二烯单位构成, 经环化、重排、移位等可衍生生成各种碳架类型。倍半萜类的骨架类型及化合物数量是萜类成分中最多的一类, 在植物体内常以醇、酮、内酯等形式存在, 多数存在于脂溶性部位。倍半萜类成分是天然产物中一类非常重要的成分, 比如青蒿中的青蒿素属于倍半萜过氧化物, 它的发现为人类在抗疟疾药物开发作出了巨大贡献^[13]。鹰爪甲素是从草药鹰爪根中分离的倍半萜化合物, 对鼠疟原虫的生长有强的抑制作用^[14]。棉酚是从棉籽中分离的一种倍半萜类成分, 棉籽中含有量约0.5%, 在棉的茎叶中也有, 为一种可以杀精的黄色色素, 已被制成避孕药物^[15]。有学者从国产马桑中分离出马桑毒素倍半萜化合物, 已经临床用于治疗精神分裂症^[16-17]。 α -白檀醇存在于白檀木中, 属于三环倍半萜, 具有强大的抗菌作用, 用于尿道消毒药^[18]。

目前倍半萜类物质在化学结构鉴定中存在许多难点, 比如, 骨架种类繁多, 构型复杂, 绝对构型难以确定等。白英 *Solanum lyratum*、青杞 *Solanum septemlobum*、水茄 *Solanum torvum*、洋芋 *Solanum tuberosum*、假烟叶树 *Solanum erianthum*、苘麻叶茄 *Solanum abutiloides*、欧白英 *Solanum*

收稿日期: 2019-01-30

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09301307-013)

作者简介: 袁谱龙(1988—), 男, 博士, 研究方向为中药药效学。E-mail: yuanpulong@wahaha.com.cn

*通信作者: 李言郡(1969—), 男, 教授, 高级工程师, 研究方向为功能性食品开发。Tel: (0571) 86796090, E-mail: lyj@wahaha.com.cn

吕圭源(1954—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药理。Tel: (0571) 86613601, E-mail: lv_gy@263.com