壁虎药理活性成分和质控标准研究进展

安凤霞¹, 汤建², 孟祥松², 李艳玲², 苏婷¹, 卢宝伟^{1*} (1.皖西学院, 安徽 六安 237012; 2.亳州学院, 安徽 亳州 236800)

摘要: 目的 为中药壁虎质量标准制定和资源的进一步开发利用, 为提高与完善动物类中药材质控标准提供一定的理论指导。**方法** 对中国各地方制定的壁虎中药材鉴定标准及炮制规范等进行梳理, 发现可能存在的质控风险点。**结果** 中药壁虎以其独特的临床功效逐渐引起整个医药界的广泛关注与重视, 已成为极具开发潜力的动物药之一。**结论** 迄今为止中药壁虎未列入历版中国药典, 因而缺少保证其临床用药准确性的完整的中药材标准。

关键词: 壁虎; 药用价值; 活性成分; 中药材标准; 质量标准

中图分类号: R282 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)20-2677-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.20.016

引用本文: 安凤霞, 汤建, 孟祥松, 等. 壁虎药理活性成分和质控标准研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(20): 2677-2683.

Research Progress of Bioactive Constituents and Quality Standard of Gecko

AN Fengxia¹, TANG Jian², MENG Xiangsong², LI Yanling², SU Ting¹, LU Baowei^{1*} (1. West Anhui University, Lu'an 237012, China; 2. Bozhou University, Bozhou 236800, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide some theoretical guidance for the quality standard and further development and utilization of resources of Chinese medicine Gecko, and for the improvement of the quality control standard of animal Chinese medicinal materials. **METHODS** Through combing the provincial standard which was identification and processing of the Chinese medicine Gecko, to identify possible quality control risk points. **RESULTS** The Gecko was a traditional Chinese medicine which had gradually attracted the attention of the whole medical field for its unique clinical effect. It had become one of the animal drugs with great development potential. **CONCLUSION** So far, Gecko has not been listed in any editions of Chinese Pharmacopoeia. Therefore, there is no complete standard of Gecko to ensure the accuracy of clinical.

KEYWORDS: Gecko; medicinal usage; bioactive constituent; Chinese medicinal material standard; quality standard

目前, 动物类中药材以其悠久的历史, 在世界中医药宝库中占有重要的地位, 相对植物类中药, 动物药质量控制研究基础非常薄弱, 缺乏具有动物药特色的质量控制和评价手段, 部分动物类中药材仍存在质量标准体系不完善、指导原则不健全的问题^[1-2], 壁虎(*Gekko japonicus* Dumeril et Bibron)就位列其中。壁虎多以干燥全体入药^[3-4], 中华本草别名有“守宫”“蛤蚧”“石龙子”等, 主产于中国西南和长江以南等地区^[5]。壁虎在中国拥有悠久的药用历史, 临床应用较为广泛, 因其对疑难杂症的独特疗效, 成为民间用于肿瘤治疗的常用药, 因此具有较高的药用价值。目前未纳入药典的药材涉及的因素主要有应用历史是否悠久, 资源是否可持续利用, 质量标准是否完善, 不良反应是否比较明确等。从现有的研究成果来看, 壁虎未列入药典主要因素可能为其

有效成分药理活性未全面解析, 缺乏壁虎活性成分与中药材质量标准之间关联性的研究, 本文以此为契机, 依据中药材质量标准制定原则, 对壁虎质控标准进行梳理, 为壁虎中药材质量标准的制定和资源合理利用提供一定的理论依据, 为动物源中药材的质控标准及其监督机制的建立提供参考。

1 本草考证

1.1 名称与动物品种

明代前本草记载壁虎为“守宫”, 《尔雅注疏》中记载名为: “蝾螈、蜥蜴、蝮蛇、守宫”^[6]。而壁虎一名最早记载于明代李时珍《本草纲目》, 谓之: “守宫善捕蝎、蝇, 故得虎名, 处处人家墙壁有之”^[7]。

《中华本草》中收录中药壁虎品种为无蹼壁虎(*Gekko swinhonis* Gunther)、多疣壁虎(*Gekko*

基金项目: 2019 年中医药公共补助专项卫生服务“全国中药资源普查项目”(财社〔2019〕39 号); 安徽省高等学校省级质量工程项目(2019jxtd131); 安徽省中药材编制办项目(BYH202027); 皖西学院校级科研项目(WXZR202216)

作者简介: 安凤霞, 女, 博士, 研究员 E-mail: an_fengxia@163.com *通信作者: 卢宝伟, 男, 博士, 教授 E-mail: 631350301@qq.com

japonicus Dumeril and Bibron) 以及蹠趾壁虎 (*Gekko chinensis* Gray) 等, 其中无蹠趾壁虎, 全长 12 cm 左右, 体尾等长。头扁宽; 吻斜扁, 吻鳞达鼻孔, 其后方有 3 枚较大的鳞片, 背面灰棕色, 躯干背面常有 5~6 条深色横纹; 四肢及尾部也有深色横纹; 多疣壁虎, 全长约 10 cm, 身体扁平, 头大, 略呈三角形, 吻长, 约为眼径的 2 倍, 眼无活动性眼睑, 瞳孔椭圆形, 眼球覆有透明薄, 背上覆有颗粒状细鳞, 体侧和枕部有大形的结节, 颊下鳞 25 对, 背部褐灰色而有黑斑或 5 条隐晦的条纹, 下唇鳞和腹面白色, 散有小形黑点。尾上有黑色横纹 9 条; 蹠趾壁虎, 全长 10~45 cm。吻斜扁, 吻长明显大于眼径和眼至耳孔间的距离; 吻鳞长方形, 宽为其高的 2 倍, 上唇鳞 8~11 片, 下唇鳞 8~11 片, 颊鳞三角形, 颊片 3~5 对, 体背灰褐色, 躯干背面有 6~10 条浅色不规则横斑, 尾背有 9~12 个浅色环状横斑; 腹面白色^[3]。

由于壁虎和石龙子形态体征极为相似, 明以前本草将壁虎称为“守宫”, “守宫”之名则最早始见于三国《吴普本草》, 其归于石龙子条下。目前, 二者基原最终定为: 中药石龙子基原包括蜥蜴科丽斑麻蜥 (*Eremias argus*), 山地麻蜥 (*Eremias brenchleyi*) 以及石龙子科中国石龙子 (*Eumeces chinensis*) 3 个物种; 壁虎的基原则包括无蹠趾壁虎、多疣壁虎、铅山壁虎 (*Gekko hokouensis*) 和蹠趾壁虎及其他种壁虎^[8]。

1.2 采收与炮制

壁虎可在夏、秋两季进行捕捉。古代多用微火烤干、晒干或烘干的方法炮制壁虎^[9-10], 而现代多

采用生用和制用 2 种方法, 此外, 采集加工时, 应避免尾部脱落^[11]。目前, 壁虎在中成药中应用剂型多以胶囊剂、片剂以及丸剂等为主。

1.3 性味归经

经查证, 壁虎的性味在历代本草中一致记载为“性味咸、寒, 有小毒”。《实用抗癌动物药》和《临床实用中药辞典》分别记载壁虎为: “归心经”^[12]和“归肝经”^[13]; 而在《山东药用动物》中则称其“入心、肝经”^[14]。

2 壁虎活性成分

肿瘤是导致人类死亡的重大疾病之一, 据最新全球肿瘤数据显示, 2018 年全球新增肿瘤病例 1 810 万, 其中 970 万肿瘤患者死亡, 2020 年肿瘤成为危害人类健康的“头号隐形杀手”^[15]。动物药是中药抗肿瘤复方中的常用药物。目前对于动物类中药的抗肿瘤作用机制研究已初见成效^[16]。因此, 建立完整质控体系有助于进一步拓展壁虎等动物类中药抗肿瘤研究的新领域。

以壁虎为组方的中药成方制剂和附方已经实际应用于多种疾病的诊治中, 具体实例见表 1~2。此外, 以壁虎入药制成的“金福安汤”^[17]、“金龙胶囊”^[18-19]、“复方守宫散”对于改善癌因性疲乏患者疲乏程度具有较好的疗效^[20]。

现代医学研究表明, 壁虎主要活性成分包括蛋白质、氨基酸、维生素、核苷类及组胺类等。其中, 具有抗肿瘤活性的物质主要有硫酸多糖、硫酸多糖蛋白以及多肽类等^[21]。

壁虎抗肿瘤活性成分能够在抑制肿瘤细胞增殖的同时, 充分发挥诱导凋亡及自噬和抑制肿瘤微

表 1 壁虎中药成方制剂和中药方剂

Tab. 1 Gecko traditional Chinese medicine prescription preparation and traditional Chinese medicine prescription

序号	名称	处方	功能与主治	出处
1	康栓胶囊	当归尾, 丹参, 僵蚕(麸炒), 壁虎, 土鳖虫, 蜈蚣, 水蛭, 蜂房, 地龙, 马钱子(制), 麝香, 蟾酥(酒制), 甘草, 土茯苓, 延胡索(醋制), 骨碎补(制), 乌梢蛇(酒制), 虻虫(去翅), 穿山甲(沙烫)	活血化瘀, 抗栓通脉。用于血脉闭塞性脉管炎淤血阻络证。对脑血管心肌梗死、血栓性静脉炎等亦有较好的辅助治疗作用	卫生部药品标准中药成方制剂第十七册(河北省药品检验所起草)
2	金龙胶囊	鲜守宫、鲜金钱白花蛇、鲜蕲蛇	破瘀散结, 解郁通络。用于原发性肝癌血瘀郁结证, 症见右肋下积块, 胸胁疼痛, 神疲乏力, 腹胀, 纳差等	新药转正标准 28 册
3	拔管方	壁虎尾尖	拔脓收口。主治肛瘘成管	《疡科纲要》
4	化核膏	壁虎, 蜘蛛, 蜗牛, 大麻油, 鲜何首乌藤叶, 鲜甘菊根, 鲜薄荷, 鲜牛蒡草, 鲜苍耳草各, 连翘, 玄参, 苦参, 白蔹, 白芥子, 僵蚕, 水红花子, 大黄, 荆芥, 防风, 制木鳖油, 炒黄丹适量, 丁香油, 麝香	治瘰疬, 结核	《外科全生集》卷四
5	雌雄散	壁虎 2 条(1 雌 1 雄)	膈气	《仙拈集》卷一引《原体集》
6	化核膏	菜油, 壁虎, 蜘蛛, 蜗牛	瘰疬, 结核, 恶核	《外科全生集》

表 2 壁虎附方

Tab. 2 Gecko accessory party

序号	附方	功能与主治	用法与用量	出处
1	御米壳(蜜炒)1 钱, 陈皮五钱, 壁虎(黄)、乳香、没药、甘草各二钱五分	治瘫痪, 手足肿痛不止(非痛勿用)	上为末。每服三钱, 煎服	《医学正传》如神救苦散
2	蛭螭(湿纸裹煨熟, 研)三枚, 壁虎(研)三枚, 地龙(去泥, 研)五条, 乳香一分(研), 草乌头三枚(生, 去皮), 木香半两, 麝香(研)一钱, 虎脑(研)半钱。上八味, 将草乌头、木香捣罗为末, 合研匀, 为丸, 如干入少酒煮面糊, 如梧桐子	治历节风, 疼痛不可忍	每服三十丸, 临卧乳香酒下	《圣济总录》麝香丸
3	辟宫子七枚(微炙), 天南星一两(炮裂), 膩粉一两, 白附子一两(炮裂)。上药捣罗为末, 炼蜜和丸如绿豆大	治破伤风, 如角弓反张, 筋脉拘急, 口噤	每服不计时候, 以温酒研下七丸, 以汗出为效, 未汗再服	《圣惠方》
4	守宫一两, 珍珠、麝香、片脑各一字(研细)。上将守宫一个, 以铁铃铃定, 剪去四足, 连血细研, 入珍珠、麝香、片脑各一字许, 研细, 薄荷汤调作一服	治久年惊痫, 心血不足	先须用夺命散, 逐下痰涎, 或用吐法, 次服此药	《奇效良方》守宫膏
5	褐色壁虎一枚	治心虚惊病	连血研烂, 入朱砂、麝香少许, 薄荷汤调服。继服二陈汤	《仁斋直指方》
6	蝎虎一条(焙干), 大蚕沙五升(筛净, 水淘二遍, 晒干), 白面四斤或五斤, 拌蚕沙为络索, 晒干	治痲风	上为末, 每服一, 二合, 熬柏叶汤调服, 食前, 日三服	《卫生宝鉴》祛风散
7	壁虎一枚, 焙研	治瘰癧初起	每日服半分, 酒服	《青囊杂纂》
8	壁虎焙干研末	治痲疮大痛	油调敷之	《医方摘要》
9	地塘 202 虫七个(砂锅炒焦), 木香、人参、朱砂各一钱半, 乳香一钱, 为末; 蜜丸梧子大	治反胃膈气	每服七丸, 木香汤下, 早晚各一服	《摘元方》

血管新生等作用^[22-25], 但由于壁虎来源广泛, 品类众多, 成分复杂, 因此, 阐明壁虎抗肿瘤药理作用机制就显得尤为重要。

2.1 粗蛋白和多肽

抗肿瘤药物可通过调控核酸代谢以及干扰蛋白质生物合成等过程, 抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 进而抑制肿瘤生长。蛋白多肽类药物因具有体内不积累、不良反应小以及特异性强等优点, 而成为现代药物研发的热点之一。

Kim 等^[26]发现壁虎粗蛋白可以抑制膀胱癌细胞和肝癌细胞 Akt 通路, 而且对正常细胞不产生毒副作用。杨安哲等^[27]研究显示, 壁虎各部位蛋白均可以抑制人肺癌细胞系细胞增殖, 尤以足部明显, 据此推断, 这种表现可能和壁虎各部位蛋白含量存在一定相关性。

吕行直等^[28-29]从壁虎中提取的 LH-20-15 多肽能够明显抑制人食管癌 Ec-9706 细胞的增殖与生长, 诱使 Ec-9706 细胞发生凋亡, 其调控机制可能同调控线粒体凋亡通路以及 MACC1/c-Met 通路有关。Bcl-2 家族蛋白作为细胞凋亡的关键调控因子, 包含抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白, 这些蛋白的动态变化极有可能在促进或抑制细胞凋亡的同时, 进一步激活下游生物反应, 最终致使细胞凋亡^[21]; 壁虎粗多肽首先使 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达显著上调, 激活线粒体凋亡的信号通路, 诱使人神经母细胞瘤细胞出现凋亡, 进而抑制肿瘤细胞

的增殖和扩散, 发挥抗肿瘤作用^[30]。段一梦等^[31]研究证实, 壁虎多肽混合物可以诱导人肝癌细胞凋亡, 其机制可能同细胞内质网应激反应相关。壁虎大分子蛋白质的抗肿瘤效果远不及小分子肽, 中药壁虎酶解后, 其抗肿瘤活性能够显著提高^[32]。

2.2 守宫硫酸多糖及硫酸多糖蛋白

大量研究表明, 多糖类物质对人体的正常细胞不存在毒性作用, 其中含硫酸根的多糖近年来成为人们研究的热点。Ding 等^[25]研究表明, 守宫硫酸多糖不仅能够抑制结肠癌的快速生长, 还可抑制肿瘤淋巴内迁移。并对肿瘤细胞起到一定的抑制作用^[33]。

牛阳阳将守宫硫酸糖肽用于人肝癌 HepG-2 药理实验中发现, 守宫硫酸糖肽可以显著抑制人肝癌 HepG-2 细胞的增殖和迁移, 且无剂量依赖性^[34]。

2.3 核苷

Han 等^[35]从壁虎中分别得到 15 种核苷衍生物, 并对其开展体外抗肿瘤活性筛选, 发现腺苷系列显著对肝癌 Bel-7402 细胞与宫颈癌 Hela 细胞起到较强的抗肿瘤活性, 并且对正常细胞无任何毒性作用。韩明等^[36]在壁虎中分离得到 1 种腺苷的抗肿瘤活性单体, 依据腺苷在人体内的代谢特点, 选取腺嘌呤进行活性研究, 发现该腺苷能够抑制肿瘤细胞增殖, 同时在时间和剂量上呈现出一定的相关性, 该腺苷可以使肝癌细胞线粒体发生变化, 并可诱导肿瘤细胞周期滞留于 S 期, 进而诱导肿瘤细胞出现

凋亡,发挥抗肿瘤作用。壁虎核苷类成分在体外能够对人白血病细胞 K562 呈现出更强的抑制作用,因此推测,核苷类成分可能是壁虎抗肿瘤的又一物质基础^[37]。

2.4 生物碱类

张仕状^[38]对分离出的壁虎的咪唑类生物碱脂质体进行研究发现,该脂质体可促进抗肿瘤活性组分尽快到达靶点,进而提高生物利用度;谢斌等^[39]对该脂质体展开相关研究的结果显示,其不仅能够通过影响细胞周期来抑制人肝癌细胞的增殖和迁移,并能诱导肿瘤细胞发生凋亡,进而实现抑制肿瘤的作用。壁虎中的生物碱具有一定的抗肿瘤活性,并可通过脂质体的保护作用,使其抗肿瘤效果显著增强,但是,壁虎中最主要抗肿瘤活性成分是否就是咪唑类生物碱有待进一步证实^[40]。

目前真正将壁虎列入国家相关卫生医药标准的中药药剂数量极少^[41],因此,需要针对壁虎有效活性成分特点尽快制定出较为系统的质量评价体系,为中药壁虎在临床上优势作用的发挥奠定基石,为壁虎中药资源的深入挖掘与利用提供技术支持。

3 壁虎毒性作用

动物类中药作为中国传统中药的重要组成部分,古代中医药学者利用配伍、炮制和制剂等方法可以达到减毒增效的目的^[42]。现代研究也证明,各种各样的动物毒素是动物类有毒中药出现毒性的物质基础;动物毒素主要包括结构以及功能多样的蛋白质和多肽等活性物质^[43]。

目前,“以毒攻毒”常被用作抗肿瘤最佳疗法,然而有毒中药的毒性作用严重限制了其临床应用的进程。壁虎作为一味有毒中药,可在肿瘤临证中大剂量使用,可畅通血气,搜剔伏毒,迅猛攻毒。

壁虎中主要含有与马蜂毒素相似的有毒物质以及组胺类,抗肿瘤用量宜大,以逐渐加量服用为宜,其不良反应较小,铜器简单炒之即可解毒。壁虎无特殊配伍,仅运用大毒之品时,需注重药物配伍,如为减轻消化道反应,可配之竹茹、旋覆花、炒薏仁以及黄连等中药^[43]。壁虎醇提物毒性极小,临床应用相对较安全^[44],相对于化疗药物不良反应较小^[45]。

4 壁虎中药材质量标准

中药材标准研究内容包括名称(中文名称、拉丁名)、中药材药用的部位、药材的性状鉴别、中药材

的基源(包括科属和种名)、中药材的采集和加工、定性鉴别(包括性状鉴别、显微鉴别和薄层鉴别以及 HPLC 鉴别等)、通识项检查(包括水分、总灰分、酸不溶性灰分、重金属的含量等的检查)、浸出物的多少(包括醇溶性浸出物以及水溶性浸出物等)、成分含量测定、炮制方法、性味与归经、功能与主治、用法与用量、注意事项、贮藏方法等。

目前有关壁虎中药材质量标准研究较少,本课题组将各地方收载壁虎的中药材质量标准进行归纳总结发现,其中《甘肃省中药材标准 2008 年版》《甘肃省中药材标准 2009 年版》《贵州省中药材民族药材质量标准 2003 年版》《贵州省中药材质量标准 1988 年版》《山东省中药材标准 2012 年版》《山东省中药材标准 2002 年版》《河南省中药材(二)标准 1993 年版》《湖南省中药材标准 2009 年版》《江苏省中药材标准 1996 年版》《江苏省中药材标准 2016 年版》《上海市中药材标准 1994 年版》《江西省中药材标准 1989 年版》和《山西省中药材标准 2013 年版》收载壁虎,其余省市、自治区、直辖市均未收载,而且中药壁虎未载入任何版本中国药典,也没有颁布评价标准。

通过收载的壁虎中药材质量标准和炮制规范对比发现,多数将壁虎科动物无蹼壁虎、多疣壁虎和蹼趾壁虎的干燥全体作为药材基原,鲜有将石龙子、守宫进行收载,这与本草考证结论较为一致;且各标准中性状鉴定悉数列出并存在高度一致性,通识项检查内容部分出现,限量标准较为接近,功能主治与性味与归经同样悉数列出且存在高度的切合性,显微及薄层鉴别、化合物鉴定等内容罕有出现,显微鉴别、薄层鉴别仅分别载入《江西省中药材标准(1989 年版)》壁虎项下和《山东省中药材标准(2012 年版)》壁虎项下;理化鉴别只载入《山西省中药材标准(2013 版)》壁虎项下和《江西省中药材标准(1989 年版)》壁虎项下。结果见表 3。

所有现行地方标准均未涉及有效成分含量测定,尚未报道生物安全风险控制标准,如果将具备较强的药理活性的活性成分和生物安全控制指标作为质量评定标准列入其中,那么将快速建立起较为系统的壁虎中药材质量评价体系,并进一步实现壁虎的药材的安全与有效性。

表3 壁虎中药材现行地方标准和炮制规范

Tab. 3 Current local standards and processing specifications of traditional Chinese medicine *Gecko*

序号	标准/规范	检查项					
		性状	来源	通识项检查	浸出物	鉴别	
1	山西省中药材标准(2013 年版)	√	无蹼壁虎或多疣壁虎		√	-	理化
2	山东省中药材标准(2012 年版)	√	同上		√	√	薄层
3	甘肃省中药材标准(2009 年版)	√	同上		-	-	-
4	江苏省中药材标准(2016 年版)	√	同上		-	-	-
5	河南省中药材(二)标准(1993 年版)	√	同上		-	-	-
6	江西省中药材标准(1989 年版)	√	同上		-	-	显微理化
7	湖南省中药材标准(2009 年版)	√	无蹼壁虎、多疣壁虎或蹼趾壁虎		-	-	-
8	上海市中药材标准(1994 年版)	√	多疣壁虎或同属他种壁虎		-	-	-
9	贵州省中药材、民族药材质量标准(2003 年版)	√	多疣壁虎、石龙子的干燥体		-	-	-
10	安徽省中药饮片炮制规范(第三版)(2019 年版)	√	无蹼壁虎、多疣壁虎或蹼趾壁虎		-	-	-
11	安徽省中药饮片炮制规范(2005 年版)	√	同上		-	-	-
12	福建中药饮片炮制规范(1998 年版)	√	无蹼壁虎及其他几种壁虎		-	-	-
13	贵州省中药饮片炮制规范(2005 年版)	√	无蹼壁虎或多疣壁虎		-	-	-
14	河北省中药饮片炮制规范(2003 年版)	√	同上		-	-	-
15	湖北中草药炮制规范(1979 年版)	√	无蹼壁虎、多疣壁虎		-	-	-
16	湖南省中药材炮制规范(1976 年版)	√	无蹼壁虎、无疣壁虎或同属它种壁虎		-	-	-
17	湖南省中药材炮制规范(1983 年版)下	√	同上		-	-	-
18	湖南省中药材炮制规范(1999 年版)	√	同上		-	-	-
19	湖南中药饮片炮制规范(2010 年版)	√	无蹼壁虎、多疣壁虎或壁虎		-	-	-
20	江苏省中药饮片炮制规范(1980 年版)	√	蹼趾壁虎或同属它种壁虎		-	-	-
21	江苏省中药饮片炮制规范(2002 年版)	√	无蹼壁虎、多疣壁虎		-	-	-
22	江西省中药炮制规范(1991 年版)	√	无蹼壁虎及同属其他几种壁虎全体		-	-	-
23	江西省中药饮片炮制规范(2008 年版)	√	无蹼壁虎、多疣壁虎或其他种壁虎		√	-	-
24	山西省中药材中药饮片标准第一册(2017 年版)	√	无蹼壁虎或多疣壁虎		√	-	-
25	天津市中药饮片炮制规范(2005 年版)	√	无蹼壁虎或其他种壁虎		-	-	-
26	天津市中药饮片炮制规范(2012 年版)	√	同上		-	-	-
27	天津市中药饮片炮制规范(2018 年版)	√	同上		-	-	-

5 讨论

面对日益枯竭的中药动物资源,在科学地保护动物的同时,也应该积极探寻到合理开发利用动物药的方法。中药质量控制作为中药材标准化和现代化实现的基础和关键环节,在整个医药产业发展中发挥着重要的作用,而质量标准则是支撑中药质量控制的必备基石,同时对动物药的保护和合理利用起到积极的推动作用。动物类中药材生物安全风险分为较大、较小和情况不明 3 种类型,中药材的生物安全研究尚处于起步阶段,大多数动物源性中药材的安全风险性质量标准缺乏^[46],相关部门在继续加强基础研究,探索出适合动物类中药材质量控制的新模式的同时,应建立起动物药材质量控制研究平台,不断完善有效质量标准,研制出更多的动物药材质控相关对照

物质^[46],制订相关品种的具体控制规则,加强生物安全监管,保障人民用药安全。

壁虎由于在生长、采收、加工、储藏等环节易受到细菌、病毒和寄生虫的侵害,存在较大安全隐患,因此,属于生物安全风险较大的动物药材。壁虎基原动物研究较少,自身的成分复杂,研究模式和技术手段等存在局限性,地方标准和炮制规范存在标准不完善,不能有效控制质量,药材来源不一致,加工炮制方法不统一,性味归经存在部分省份未注明或不一致的现象,部分收载直接鲜用、干燥品外敷等,在标准中还存在只标明用量,未标明用法等,这些都会使使用者产生一定的认知误区,进而带来一定的用药隐患。因此,建议从上述动物药质控标准整体研究思路出发,在方法及评价体系等方面对壁虎质控标准

加以调整和创新, 增加理化鉴定、显微鉴别和薄层鉴别等质控项, 建立起一套既能反映壁虎整体性, 又具备可操性和经济性等特点, 并与安全性和有效性紧密相关的中药质量控制体系, 最终揭示出壁虎关键药效组分群间的“质-量-效”关联性, 为推进中药现代化和标准化产业发展提供崭新的思路。

壁虎作为一味极具开发潜力的动物类中药, 在肯定其独特药用价值的同时也应该认识到, 中药壁虎相关基础研究与临床应用等领域仍有许多亟待解决的瓶颈问题, 有待更深入的研究。

REFERENCES

- [1] WANG D D, ZAN K, WEI F, et al. A preliminary study on the usage and common quality problems of animal traditional Chinese medicine[J]. *Chin Pharm Aff(中国药事)*, 2020, 34(11): 1281-1298.
- [2] 罗亚虹, 张治军. 动物类中药材质量控制研究新进展[J]. *海峡药学*, 2016, 28(8): 55-57.
- [3] 沈丕安. 中华本草[M]. 上海: 上海科学普及出版社, 2017.
- [4] LIU Y J, WU X D, XU H M. Progress in medicinal research on gecko[J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2015, 39(12): 915-919.
- [5] (梁)陶弘景. 名医别录: 辑校本[M]. 尚志钧辑校. 尚元胜, 尚元藕, 黄自冲整理. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [6] (晋)郭璞. 尔雅注疏[M]. (宋)邢昺疏, 黄侃经文句读. 上海: 上海古籍出版社, 1990.
- [7] (明)李时珍. 本草纲目(下册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [8] TONG D C, ZHU W H, NING D M, et al. Textual research on gecko and skink[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2021, 27(18): 144-151.
- [9] 杨仓良, 齐英杰. 动物本草[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2001.
- [10] 《中国药用动物志》协作组. 中国药用动物志(第一册)[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1978.
- [11] 张保国, 张大禄. 动物药[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
- [12] 常敏毅, 张乙. 实用抗癌动物药[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.
- [13] 王锦鸿, 陈仁寿. 临床实用中药辞典[M]. 北京: 金盾出版社, 2003.
- [14] 纪加义, 赵玉清. 山东药用动物[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1979.
- [15] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [16] WU Y, LI X Y, YANG H J. Advances in advances in anti-cancer mechanisms of animal traditional Chinese medicine[J]. *J Basic Chin Med(中国中医基础医学杂志)*, 2021, 27(4): 671-677.
- [17] GUO J Y, LIANG J N. Progress in treatment of lung cancer with Jinfu'an decoction[J]. *J Oncol Chin Med(中医肿瘤学杂志)*, 2019, 1(4): 83-86.
- [18] YE H T, LI X L, CHAO Z. Preliminary study of determination of Shougong in Jinlong Capsules based on fluorescence quantitative PCR method[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2018, 43(23): 4582-4586.
- [19] 周庆斌, 黄喜锋, 蒋鹏飞. 金龙胶囊联合化疗对胃癌患者生活质量和免疫功能的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2017, 40(6): 26-29.
- [20] LU H Q, XIA L M, ZHU Y F. Clinical study on the treatment of cancer-related fatigue with composite Shougong Powder[J]. *Clin J Tradit Chin Med(中医药临床杂志)*, 2019, 31(3): 532-534.
- [21] WANG H H, XIE X Q, CHEN X Y, et al. Research progress of gecko's anti-tumor activity[J]. *Special Wild Econ Animal Plant Res(特产研究)*, 2021(1): 73-76, 80.
- [22] GUO M L, DUAN L X, LIU L, et al. Study on the mechanism of Gecko crude peptides induced apoptosis in KYSE450 cells[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2017, 33(24): 2606-2609.
- [23] JIN Y, LIU L, DUAN L X, et al. Effect of Gecko peptides mixture on proliferation and autophagy in hepatocellular carcinoma SMMC7721 cells[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2017, 33(9): 798-801.
- [24] GUO M L, WANG J G, JIN Y. Inhibition effects of *Gekko* ethanol extract on the angiogenesis of H22 hepatoma[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2016, 32(24): 2282-2285.
- [25] DING X L, MAN Y N, HAO J, et al. The antitumor effect of *Gekko* sulfated glycopeptide by inhibiting bFGF-induced lymphangiogenesis[J]. *Biomed Res Int*, 2016(2016): 7396392.
- [26] KIM G Y, PARK S Y, JO A, et al. Gecko proteins induce the apoptosis of bladder cancer 5637 cells by inhibiting Akt and activating the intrinsic caspase cascade[J]. *BMB Rep*, 2015, 48(9): 531-536.
- [27] YANG A Z, GUO F X, XIE Y K, et al. Researches of infrared spectrum and antitumor activity *in vitro* on different parts of the *Gekko*[J]. *Shandong Chem Ind(山东化工)*, 2015, 44(23): 55-56, 61.
- [28] LYU X Z. Isolation and purification of anti-tumor ingredients from the *Gekko* and study of its anti-tumor mechanism[D]. Henan University Science and Technology, 2018.
- [29] LYU X Z, LI R F, LI Z J, et al. Effect of gecko active polypeptide on the proliferation and apoptosis of human esophageal carcinoma 9706 cells inducing by mitochondria pathway[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2019(6): 543-546.
- [30] 尹慧萍, 王兵兵, 黄泽月, 等. 壁虎粗多肽诱导 SHSY-5Y 细胞凋亡的机制研究[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(10): 903-904.
- [31] DUAN Y M, DUAN L X, LIU L, et al. Effects of Gecko peptide mixture on HepG2 cells proliferation and endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2018, 34(2): 148-151.

- [32] QU Y, ZHANG N, WANG B, et al. Comparative study on gel analysis system of biomimetic enzymatic hydrolysis products of *Gekko*[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021(21): 2688-2693.
- [33] ZHANG Y Q, WANG Y, ZHU M Z, et al. Study on the determination method of total polysaccharides content in the fermented *Gekko* powders[J]. Shandong Chem Ind(山东化工), 2017, 46(16): 87, 94.
- [34] 牛阳阳. 守宫硫酸糖肽抑制肝癌细胞增殖与迁移的体外研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [35] HAN M, CHENG X, GAO Z Q, et al. Inhibition of tumor cell growth by adenine is mediated by apoptosis induction and cell cycle S phase arrest[J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 94286-94296.
- [36] HAN M, CHENG X, ZHAO R R, et al. Empirical research of gecko active monomer derivative adenine on human hepatic carcinoma cells[J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2015, 18(27): 3308-3313.
- [37] 田雨晴, 刘杨, 张宁, 等. HPLC 同时测定不同产地壁虎中 8 种核苷类成分含量[J]. 中药材, 2020, 43(9): 2214-2217.
- [38] 张仕状. 从壁虎中提取的抗肿瘤化合物及其制备方法和应用: 中国, 201010181617X[P]. 2010-05-25.
- [39] XIE B, GAO Z Q, SHI J F, et al. Effects of the *Gekko Swinhonis* anti-neoplasm active component on the proliferation, migration and apoptosis of HepG2 cells[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2012, 28(1): 101-105.
- [40] JIANG G X, WANG C M, GENG D. Research progress and mechanism research on anti-tumor material finding from *Gecko*[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2013, 28(4): 1037-1040.
- [41] PUJIASTUTI D Y, GHOYATUL AMIN M N, ALAMSJAH M A, et al. Marine organisms as potential sources of bioactive peptides that inhibit the activity of angiotensin I-converting enzyme: A review[J]. Molecules, 2019, 24(14): 2541.
- [42] 田叶红, 邱晓伟, 姜欣, 等. 从以毒攻毒治癌理念探析壁虎的临床运用[J]. 环球中医药, 2020, 13(6): 1039-1041.
- [43] GUO M L, WANG J G, JIN Y, et al. Acute toxicity of alcohol extract from *Gecko* with mice[J]. Henan Univ Sci Tech(Med Sci)(河南科技大学学报: 医学版), 2017, 35(1): 4-6, 10.
- [44] CHEN G, LI W. Editorial preface for targeted cancer therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8(4): 501-502.
- [45] ZAN K, WANG D D, LI Y L, et al. Biosecurity and risk analysis of animal traditional Chinese medicine[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2020, 34(11): 1275-1280.
- [46] 李军德, 张恬. 中国药用动物资源可持续发展策略[J]. 重庆中草药研究, 2019(2): 1-9.

收稿日期: 2021-10-20
(本文责编: 曹粤锋)