

· 综述 ·

雷公藤减毒研究述评

李春庆¹, 孙伟^{2*}, 邵家德², 周栋²

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 江苏省中医院肾内科, 南京 210029)

[摘要] 雷公藤在风湿免疫性疾病与肾脏疾病的临床疗效显著,但其毒副作用限制了其在许多领域的应用。其毒副作用主要表现在消化、生殖、血液、免疫等系统。因此,雷公藤制剂的减毒持效研究成为近年的焦点。作者对 1999~2011 年雷公藤减毒研究的相关文献 48 篇进行了检索分析。由文献可知传统上的雷公藤减毒方法包括剂型改革、炮制及中药配伍等。近年来出现的双向固体发酵技术可获取雷公藤新药材,为雷公藤减毒持效研究拓宽了思路,值得进一步推广应用。今后需将传统中医理论与现代药理药效机制结合,借助于现代检测方法,揭示其减毒持效的机制,为雷公藤制剂的新药研发提供依据。

[关键词] 雷公藤减毒;剂型改革;炮制;中药配伍。

[中图分类号] R282.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0263-03

Review Research on Attenuating Toxicity of Chinese Herb *Tripterygium wilfordii*

LI Chun-qing¹, SUN Wei^{2*}, SHAO Jia-de², ZHOU Dong²

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] The therapeutic effect of Chinese herb *Tripterygium wilfordii* is significant and affirmative in immune rheumatic disease and renal diseases in clinical practice, but the toxicity limits its applications in many fields. Toxicity of *T. wilfordii* often bring damage to digestive system, reproductive system, hematological and immune system, so reducing toxicity but maintaining therapy effect has been focused on *T. wilfordii* studies in the past decade. Forty eight related articles on attenuating toxicity of *Tripterygium* from 1999 to 2011 have been searched and analyzed. In these literatures both traditional methods and Bi-directional solid fermentation technology can reduce the toxicity but maintaining therapy effect of *Tripterygium*. Traditional methods include formulation transform, processing, and combining with traditional Chinese medicine compounds. Advantage and disadvantage of each method on attenuating toxicity have been discussed. Bi-directional solid fermentation technology can provide new medicine and become new research approach. This technology is so promising and available, that it worth being further popularized. The mechanism of attenuating toxicity but maintaining therapy effect of *Tripterygium* will be disclosed with the aid of modern detection methods in order to pave the way on developing new medicine of *Tripterygium* preparation. By combining traditional Chinese medicine theory with modern pharmacology and

[收稿日期] 20101222(011)

[基金项目] 江苏省研究生科研创新计划项目(2010-463);江苏省自然科学基金项目(BK2009462)

[第一作者] 李春庆,博士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合肾病基础与临床,Tel:15301516387,E-mail:lichunqingwuxi@126.com

[通讯作者] * 孙伟,博士,教授,博士生导师,研究方向:中西医结合肾脏病的临床和实验,Tel:13505199810,E-mail:sunyh59@yahoo.com.cn

Pharmacodynamics, more and more new methods for reducing toxicity but maintaining therapy effect of *Tripterygium* will be invented in years to come.

[Key words] attenuation toxicity of *Tripterygium wilfordii*; formulation transform; processing; combination with traditional Chinese medicine

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. F. 对自身免疫疾病具有广泛而确实的疗效,但雷公藤的毒副作用较为严重,主要表现在消化、生殖、血液、免疫等系统。国内外学者已经从雷公藤中分离出了二萜、三萜、生物碱和苷类等多种化合物。毒副反应主要来自于二萜类化合物,其次是生物碱。二萜类化合物主要损伤心、肝、胃肠道及骨髓;生物碱类主要损害肝,并可破坏红细胞,引起进行性贫血,甚至诱发肾小管缺氧性损害,吸收后损伤中枢神经系统,可导致严重营养不良性改变^[1-2]。因此,雷公藤制剂的减毒增效成为近年研究焦点,应用中药复方配伍、改变剂型及结合现代生物技术降低雷公藤制剂毒副作用有广阔的应用前景^[3-4]。

1 剂型改革

雷公藤的剂型与给药途径不同,毒性与疗效也不同。传统剂型有汤剂、糖浆剂、颗粒剂、片剂、流浸膏剂、酊剂、擦剂、软膏剂、注射剂(外用)等。近年来又有一些新剂型问世,如雷公藤微囊片、缓释片、滴丸,从而增加了药物施展性、溶解度、生物利用度^[5];通过固体脂质纳米粒技术改变雷公藤的剂型^[6];穴位贴敷剂改变雷公藤的给药途径^[7]。例如,雷公藤缓释片内含雷公藤醋酸乙酯提取物,并添加了固体分散剂和阻滞剂,30%药量在胃内吸收。70%药量在肠内缓慢吸收,从而减少了雷公藤对胃的刺激时间和程度,使其消化道副作用显著降低。

2 炮制减毒^[8]

2.1 净制减毒 雷公藤毒性成分主要在地上部分和地下部分的根皮部,以嫩芽和花毒性最大,其次是叶、茎、根茎及根皮,其木质部毒性较小。使用时除去毒性最强的根皮部分,且严格剥净皮部,包括二重皮及树缝中的皮部。传统认为,雷公藤药用须去根皮,现认为应去其根皮及韧皮部两部分,用其木质部。目前临床常用的雷公藤多苷片由根心部分用水和氯仿提取,色谱分离而成,在制作中去除了大量毒性较大的二萜类和生物碱等化合物,故安全性明显提高。

2.2 加热减毒 通过延长煎煮时间可降低雷公藤毒性,说明加热可对雷公藤的毒性产生影响。有研究表明通过蒸法炮制的雷公藤全根,其毒性明显降低,甚至比根木质部的毒性还小,而与去根皮的雷公藤比较,其抗炎作用效果相似。

3 艾灸减毒

李守栋等^[9]用艾灸刺激能缓解雷公藤甲素的消化系统副作用,且其效果和刺激量有关。李守栋^[9]报道艾灸升高白细胞的作用,较强艾灸刺激对升高白细胞的作用更大。

4 双向固体发酵减毒

双向发酵是根据中药被某些真菌(大多为空气中曲霉、

青霉等杂菌)污染霉变(发酵)后引起中药药性、药效变化的原理,用现代生物技术将药用真菌发酵菌种与具有一定活性成分的中药材作为药性基质构成发酵组合,在特定条件下进行发酵,基质在提供真菌生长所需营养的同时又能被真菌的酶改变组织、成分,从而产生新的性味功能的药性菌质。庄毅首次应用药用真菌双向固体发酵对雷公藤(带皮的根)进行减毒持效研究,筛选出有效发酵菌种灵芝,得到了减毒持效的雷公藤药性菌质。该研究为研制减毒持效的雷公藤新药奠定基础,同时对雷公藤的用药安全、扩大药用范围、节约大量的雷公藤原料资源都将具有重要的实际意义^[3, 10-11]。

5 中药配伍减毒

5.1 生殖系统

5.1.1 降低雷公藤对雄性生殖系统的毒性 多选用滋补阴精、温补肾阳的复方来对抗雷公藤导致的雄性生殖损伤。覃光辉等^[12]报道淫羊藿苷具有拮抗雷公藤多苷对睾丸病理损伤的作用。罗雪芹等^[13]通过研究发现五子衍宗丸、补阳方、益气活血方可改善雷公藤多苷所致的胸腺、睾丸萎缩。李德忠等^[14]用补肾毓麟汤能完全修复雷公藤多苷(GTW)对生殖上皮造成的损害。杨静娴等^[15]自拟中药复方“五子四物瓜石汤”可使睾丸质量明显增加,精子数及精子存活率显著提高。姚青海等^[16]以育生液治疗雷公藤所致大鼠少精症、弱精症,精子密度、精子活动力显著增加。方全等^[17]认为康宁口服液对 GTW 所致的大鼠睾丸生精细胞损伤有明显修复作用。

5.1.2 降低雷公藤对雌性生殖系统的毒性 梁文波等^[18]用小剂量复方“五子四物瓜石汤”对抗 GTW 导致的雌性大鼠子宫损害。陈小因等^[19]用六味地黄汤加味减轻雷公藤对雌鼠生殖系统的毒副作用。张宏博等^[20]以六味地黄丸拮抗雷公藤致雌鼠生殖系统的毒副作用。胡兵等^[21]以当归芍药散拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统的毒副作用。石咏军等^[22]以参芪地黄汤合四物汤拮抗雷公藤导致的女性患者月经紊乱。

5.2 消化系统 王波等^[23]选用半夏泻心汤加味来观察治疗服用雷公藤制剂后引起的呕吐反应。李涯松等^[24]配伍甘草使用雷公藤后,雷公藤对肝的损伤有所减轻。周艳丽等^[25]报道白芍总苷对雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤有保护作用。邵家德等^[26-27]证实雷至胶囊(二至丸配伍雷公藤多苷片)可降低 GTW 对肝脏、生殖系统毒性,并协同雷公藤多苷抑制模型鼠肾小球系膜增生。

5.3 血液系统 杨燕等^[28]运用中药联合雷公藤多苷治疗小儿紫癜性肾炎可明显预防白细胞减少。

5.4 免疫系统 罗雪芹等^[29]研究补肾方、补阳方、益气活

血方均能对抗雷公藤醋酸乙酯提取物所致的胸腺萎缩。林建峰等^[30]用紫云金(紫草、白芷、冰片、金银花等的醇提取物)灌胃,对雷公藤内酯醇引起的小鼠尾静脉炎有显著的抑制作用。

6 展望

历代医家通过剂型改革、炮制、中药配伍等多种方法减轻雷公藤毒性。双向固体发酵技术可获得减毒持效的雷公藤菌质,为研制雷公藤新药材奠定基础^[11]。目前雷公藤减毒研究多见于整体动物实验,而对于细胞水平、基因水平的研究较少,且不够深入^[31-32]。今后需将传统中医理论与现代药理药效学相结合,建立适当评价指标,应用现代检测方法,揭示其减毒机制,为雷公藤制剂的新药研发提供实验依据^[33]。

【参考文献】

- [1] 郭艳红,谭昱. 雷公藤的毒性及其研究概况[J]. 中药材,2007,30(1):112.
- [2] 马伟光,张滔,张超,等. 有毒药物雷公藤的研究及展望[J]. 中华中医药杂志,2006,21(2):117.
- [3] 张普照,杨丽娟,侯志帆,等. 雷公藤双向固体发酵过程中的化学成分变化研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):59.
- [4] 唐圆圆,刘谦,张景红. 生物技术在雷公藤减毒增效中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):214.
- [5] 张秋萍,宋洪涛. 雷公藤制剂研究进展[J]. 中国药师,2009,12(7):881.
- [6] 梅之南,杨祥良,杨亚江,等. 雷公藤内酯醇固体脂质纳米粒经皮渗透及抗炎活性的研究[J]. 中国药学杂志,2003,38(11):854.
- [7] 张卫兵,叶天申,张秀华,等. 雷公藤多甙片在穴位贴敷中的剂型改良[J]. 上海中医药杂志,2004,38(11):32.
- [8] 田磊磊,谭鹏,李飞. 炮制对雷公藤毒性影响的研究综述[C]. 武汉:中华中医药学会中药炮制分会2009年学术研讨会论文集,2009:166.
- [9] 李守栋. 艾灸的不同刺激量对雷公藤甲素毒副作用的影响[J]. 甘肃中医,2007,20(1):49.
- [10] 庄毅,潘扬,谢小梅,等. 药用真菌“双向发酵”的起源、发展及其优势与潜力[J]. 中国食用菌,2007,26(2):3.
- [11] 庄毅,苏明声,谢小梅. 药用真菌双向性固体发酵对雷公藤减毒持效的研究[C]. 石家庄:2008中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集,2008:1.
- [12] 覃光辉,王骁,姚重华,等. 淫羊藿苷对雷公藤多苷模型小鼠睾丸病理损伤的影响[J]. 中医药导报,2009,15(7):8.
- [13] 罗雪芹,刘家玉,陈东辉,等. 对雷公藤的减毒增效作用研究[J]. 中药药理与临床,2002,18(1):17.
- [14] 李德忠,李晓明,周小煦,等. 补肾毓麟汤对雷公藤多苷致伤大鼠睾丸生殖细胞的修复作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2006,12(7):522.
- [15] 杨静娴,徐红,韩国柱,等. “五子四物瓜石汤”对雷公藤多苷所致雄性大鼠生殖系统毒性的对抗作用及其机制研究[J]. 中草药,2002,33(7):632.
- [16] 姚青海,王知侠,刘润霞,等. 育生液治疗大鼠少精症、弱精症的实验研究[J]. 西安交通大学学报:医学版,2004,25(2):165.
- [17] 夏卫平,陈磊,方全. 康宁口服液治疗肾虚不育症的实验研究[J]. 中国男科学杂志,2000,14(3):190.
- [18] 梁文波,黄彩云,张学梅,等. 中药复方对抗雷公藤多苷毒性的研究Ⅱ. 对抗雷公藤多苷对雌性大鼠生殖系统的影响[J]. 中草药,1999,30(8):607.
- [19] 何加珏,陈小因,沈康,等. 补肾方对雷公藤致雌鼠生殖系统影响的保护作用[J]. 浙江中医杂志,2003,38(7):313.
- [20] 张宏博,刘维,房丹,等. 六味地黄丸拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(9):1325.
- [21] 胡兵,董晓蕾,陈林因,等. 当归芍药散拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统影响的实验研究[J]. 时珍国医国药,2000,11(9):775.
- [22] 石咏军,刘冠贤,钟家浩,等. 中西医结合四联疗法治疗肾病综合征型IgA肾病的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,6(1):20.
- [23] 王波,王萍,范姣红. 半夏泻心汤加味治疗由雷公藤制剂引起呕吐的临床观察[J]. 时珍国医国药,2006,17(5):802.
- [24] 李涯松,童培建,马红珍,等. 甘草对雷公藤治疗类风湿关节炎的减毒增效作用[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(12):1117.
- [25] 周艳丽,张磊,刘维. 白芍总苷对雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究[J]. 天津中医药,2007,24(1):61.
- [26] 吴汉利,孙伟,万毅刚,等. 雷公藤多苷对阿霉素肾病大鼠Dicer酶的影响[J]. 中华肾脏病杂志,2010,26(6):476.
- [27] 吴汉利,孙伟,万毅刚,等. 雷至胶囊对阿霉素肾病大鼠肾小球系膜基质增生抑制作用的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2010,11(1):18,插2.
- [28] 杨燕,王春连,李歆,等. 中药与雷公藤多苷联合治疗小儿紫癜性肾炎临床研究[J]. 中国中医急症,2008,17(11):1535.
- [29] 罗雪芹,刘家玉,陈东辉,等. 对雷公藤的减毒增效作用研究[J]. 中药药理与临床,2002,18(1):17.
- [30] 林建峰,朱惠,吴珊,等. 紫云金对雷公藤内酯醇引起静脉炎的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(1):36.
- [31] 邓文龙. 关于我国雷公藤类中药研究与应用的若干问题与建议[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(2):102.
- [32] 郑家润. 雷公藤应用研究存在的问题[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(2):101.
- [33] 李波,周昕欣,梁茂新,等. 雷公藤配伍减毒增效研究与展望[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(11):1045.

[责任编辑 邹晓翠]