

# 雷公藤减毒增效工艺的研究进展<sup>△</sup>

池 婕<sup>1,2\*</sup>, 刘志宏<sup>1</sup>, 刘雪梅<sup>1</sup>, 张 晶<sup>1</sup>, 宋洪涛<sup>1#</sup> (1. 南京军区福州总医院药学科, 福州 350025; 2. 厦门大学医学院基础医学系, 福建 厦门 361102)

中图分类号 R282.7; R285.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)39-3719-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.39.25

**摘要** 目的: 为更安全使用雷公藤提供参考。方法: 检索中国知网, 从制备工艺上对雷公藤减毒增效的技术手段进行文献综述。结果: 雷公藤减毒增效的制备工艺主要有传统的炮制减毒、超临界流体萃取技术和加压溶剂提取技术。制剂新技术制备的如胃漂浮缓释片、微乳凝胶等均能明显缓解患者的不良反应, 减毒效果明显。结论: 不同的制备方法可为研究更加安全有效的雷公藤制剂提供理论依据。

**关键词** 雷公藤; 减毒; 毒性; 增效; 制备工艺

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. F)是卫矛科雷公藤属植物, 具有祛风除湿、消肿止痛、活血通络等功效。现代药理研究结果显示, 雷公藤具有明显的抗炎、免疫抑制、抗肿瘤的作用<sup>[1]</sup>, 临床上广泛用于治疗各种自身免疫性疾病。同时, 雷公藤也是一味有毒中药, 其毒性在传统中药中排第3名<sup>[2]</sup>。2012年4月, 国家食品药品监督管理局在其网站发布通告提醒: “雷公藤制剂连续服用可出现肝、肾、血液系统和生殖系统等损害”; 同年10月, 国家食品药品监督管理局再次发布通告提醒: “要求含有雷公藤制剂的说明书中需明确标注临床治疗中不能连续服用超过3个月”。本文检索中国知网上相关文献, 拟从制备工艺的角度, 对雷公藤减毒增效的技术手段进行综述, 希望能够为更安全的使用雷公藤提供参考。

## 1 雷公藤中活性成分的研究

人们已从雷公藤中成功分离出200多种化学成分<sup>[3]</sup>, 主要分为二萜类、三萜类和生物碱类。二萜类主要有雷公藤甲素、雷公藤乙素, 其中雷公藤甲素已被证实为是雷公藤中的抗炎、抑制免疫的主要活性成分, 但也是其主要毒性成分, 有明显的肝、肾毒性, 长期服用对免疫系统和血液系统均有严重损害。三萜类主要有雷公藤红素、雷公藤酮等, 其中雷公藤红素是引起生殖毒性的主要成分, 但也是其主要的免疫抑制、抗肿瘤的活性成分。生物碱类一般毒性较小, 药理作用广泛, 临床应用也较多。

## 2 雷公藤减毒增效的研究

### 2.1 炮制减毒

雷公藤的根、茎、叶、花均有毒, 其毒性大小依次为花、叶、茎、根, 其中根的毒性最小, 故一般选择根入药。传统炮制工艺为了进一步降低其毒性, 通常弃去毒性稍大的根皮部分, 取毒性稍小的木质部分。但是, 运用现代的检测方法发现, 根皮部所含的主要成分为生物碱、二萜类化合物以及少量三萜类化合物, 而木质部分所含的主要为三萜类化合物、少量生物碱和二萜类化合物<sup>[4]</sup>, 如果简单弃除根皮就会造成较大浪费。刘奇铎等<sup>[5]</sup>使用水蒸法提取雷公藤根皮部, 分别用水煮沸0.5、1、

2 h。结果显示, 雷公藤甲素的含量均有明显降低, 而且随着水煮时间的延长, 含量降低就越明显。说明水煮不影响雷公藤的抗炎作用, 去毒是安全有效的。

刘锡钧等<sup>[6]</sup>采用羊血炮制雷公藤, 在急性和亚急性毒性实验中均观察到炮制后的雷公藤毒性有所降低, 其中急性毒性实验中发现, 炮制品的醇提取物比原生药醇提取物毒性降低约3倍, 同时抗炎作用反而优于原生药, 减毒增效效果明显。田磊磊等<sup>[7]</sup>根据传统炮制经验和炮制减毒理论自创了雷公藤蒸制工艺, 取生雷公藤蒸至透心、颜色变深后, 高效液相色谱(HPLC)法检测雷公藤甲素的含量, 发现减少了40%, 说明减毒效果明显。刘建群等<sup>[8]</sup>尝试用黄泥均匀包裹雷公藤根部, 分别置于微波炉中用40%功率和80%功率微波炮制12 min, 采用小鼠急性肝损伤模型评价炮制前后的毒性。结果发现, 80%功率炮制的雷公藤毒性明显降低, HPLC图谱显示有3个成分含量基本不发生变化、4个成分含量下降、1个成分含量增加、新产生成分1个; 雷公藤甲素含量基本不发生变化, 推测其毒性降低可能与化学成分比例变化有关。

### 2.2 提取纯化工艺在减毒增效中的运用

目前, 雷公藤的主要提取方法为热回流提取法。杨磊等<sup>[9]</sup>采用加压溶剂法和传统的回流提取法进行比较, 发现使用加压溶剂法提取时间由4 h缩短至80 min, 雷公藤甲素的产率和纯度产率提高了28%, 纯度提高了34%, 可见加压溶剂法可以有效缩短提取时间, 而且提取物纯度大幅度增加, 杂质明显减少。纯化方面, 有机溶剂萃取是目前的常用方法, 但考虑到有机溶剂的毒性, 大孔树脂吸附技术则有着越来越明显的优势。超临界CO<sub>2</sub>流体萃取技术以超临界CO<sub>2</sub>流体为溶剂, 无溶剂残留, 提取物中有效成分纯度较高, 也是很好的纯化方法。李红茹等<sup>[10]</sup>对雷公藤甲素、雷公藤红素和雷公藤生物总碱采用超临界流体萃取, 发现使用75%乙醇溶液作夹带剂, 萃取温度43℃, 萃取压力25 MPa, 静态时间保持3 h, 动态时间保持2 h时, 雷公藤甲素的收率可以达到传统乙醇回流提取法的3.49倍, 但雷公藤红素的收益则会降低。

### 2.3 生物技术在减毒增效中的运用

庄毅等<sup>[11]</sup>建立了药用真菌的现代固态发酵(双向固体发酵)技术, 以植物药为药性基质, 由筛选出的药用真菌对其进行固态发酵, 得到药物性质成分和功能主治与原药材不完全相同的“药性菌质”。这种发酵技术既可以使药材为真菌提供

△ 基金项目: 福建省科技计划项目(No.2012I1001)

\* 硕士研究生。研究方向: 药理学与毒理学。电话: 0591-22859972。E-mail: chijie1215@126.com

# 通信作者: 主任药师, 教授, 博士。研究方向: 药剂学与临床药学。电话: 0591-22859459。E-mail: sohoto@vip.163.com

充分的营养物质促进其生长,又能使药材中原有的化学成分在真菌体内各种酶的催化下发生一定的转变,因而被称为“双向发酵”。运用发酵组合三层优选法,最终确定灵芝(*Ganoderma alucidum*)成为首选菌种,将灵芝接种在雷公藤基上,即可获得灵雷菌质。试验结果显示,灵雷菌质的毒性明显减小,并保持雷公藤原有的抗炎、免疫抑制的作用。王卫倩等<sup>[12]</sup>对灵雷菌质进行了急性毒性试验,发现灵雷菌质的LD<sub>50</sub>明显高于雷公藤生药,尤其是发酵30 d的灵雷菌质,其半数致死量(LD<sub>50</sub>)是雷公藤生药的7.3倍。谢小梅等<sup>[13]</sup>评价了灵雷菌质的抗炎和免疫抑制作用,选用发酵30 d的灵雷菌质(G30),用噻唑蓝染色(MTT)法检测T、B细胞的增殖情况。试验结果显示,G30组T细胞数量与生药组类似,但B细胞数量比生药组减少了25%,与地塞米松组几乎一致。说明灵雷菌质的免疫抑制作用是有所增加的。同时观察了G30组对弗氏完全佐剂性类风湿关节炎大鼠模型的作用,发现G30组能明显减轻大鼠原发侧和继发侧关节的肿胀程度,治疗效果明显。而且大鼠的血液中丙氨酸氨基转移酶和心肌酶均比生药组低,其中丙氨酸氨基转移酶降低了51%,肌酸激酶降低了26%,肌酸激酶同工酶降低了34%,这都证实灵雷菌质具有较强的减毒增效作用。

马伟光等<sup>[14]</sup>对雷公藤根部进行了整体固态生物转化研究,选择曲霉菌、根霉菌为转化菌种,以大豆粉和麦麸为微生物营养辅料,获得了两种不同的生物转化产物TW1和TW2(分别是曲霉菌和根霉菌转化产物)。在小鼠棉球肉芽肿实验中,给药8 d后,生药组抑制率为29.1%,TW1组抑制率为32.1%,TW2组抑制率为18%。而在急性毒性实验中,给药14 d后,生药组、TW1组、TW2组每组10只大鼠的死亡情况分别为10、2和6只。实验结果显示,TW1组的毒性要明显低于TW2组和生药组,TW2组的毒性虽然高于TW1组,但低于生药组。对生物转化产物进行结构鉴定发现,其主要药理活性成分之一为雷公藤对醌F(8,12-dienabieta-II,14-dione-19-acid),而雷公藤的主要毒性物质雷公藤甲素和雷公藤红素却没有发现,这也解释了转化产物毒性降低的原因<sup>[15]</sup>。

## 2.4 制剂新技术在减毒增效中的运用

雷公藤提取物的制剂种类繁多,临床上应用较多的有雷公藤多苷片、雷公藤软膏剂等,但大多数片剂导致消化道不良反应严重,患者耐受性差。软膏剂虽能直接透皮吸收,避免了消化道刺激,但仍存在局部刺激,而且生物利用度也不高。对雷公藤新剂型、制剂新技术的研究一直是热点,已经公开的发明专利有30余项<sup>[6]</sup>。其中有些制剂不仅能够改善患者的痛苦,还能达到减毒增效的目的,如胃漂浮缓释制剂、微乳凝胶制剂、脂质体制剂、靶向给药制剂等。

2.4.1 胃漂浮缓释制剂 张伟等<sup>[17]</sup>将多元定时释药技术和多元胃漂浮制剂技术相结合,采用挤出滚圆法,选择90%十八醇为助漂剂,10%微晶纤维素为缓释剂,制得空白胃漂浮微丸,载药层包衣材料选择1%羟丙基纤维素和0.15%十二烷基硫

酸钠,溶胀材料选取低取代羟丙基纤维素,以含3%聚维酮的乙基纤维素水分散体为缓释层包衣材料,使用流化床包衣设备,制备得到雷公藤胃漂浮缓释胶囊。高效液相色谱图显示各指纹峰成分在缓释的同时达到了同步释放。究其原因是该技术采用双层膜时控-爆破原理,胶囊中的微丸在释放介质中可于不同时间依次胀破释药,从而确保中药缓释制剂中各成分达到同步释放,并在整体上呈现出一种缓释特征,克服了不同成分因理化性质不同而释药速率不同的问题。该制剂结合了缓释微丸毒性小、服药次数少、患者依从性好的优点,克服了缓释微丸不能同步释药的缺点,应用前景十分广泛<sup>[18]</sup>。

2.4.2 微乳凝胶制剂 微乳凝胶制剂是将药物与适宜的油相、表面活性剂、助表面活性剂混合所制备的微乳液加入凝胶基质中形成的透明、均质、稳定的凝胶网状结构,网状结构中含有微乳液滴<sup>[19]</sup>。微乳凝胶制剂兼具微乳和凝胶的双重优点,可以有效的增加药物溶解度,促进药物吸收,提高药物稳定性,延长药物作用时间,维持恒定的血药浓度,且易于制备、皮肤刺激性小。管咏梅等<sup>[20]</sup>以油酸、吐温、乙醇、水、卡波姆、三乙醇胺等为辅料制备雷公藤微乳凝胶,并对其释药性能进行检测。结果显示,该微乳制剂属于透皮吸收的缓释制剂。药理学实验结果显示,雷公藤微乳凝胶经皮给药后12 h内血药浓度趋于平稳,且能较长时间的维持,达到持效、长效和局部给药的目的。急性毒性实验结果显示,与雷公藤口服制剂比较,微乳凝胶能减轻雷公藤对肝、肾、胃、睾丸的毒副反应<sup>[21]</sup>。单次和多次药物刺激性实验结果显示,雷公藤微乳制剂对家兔正常皮肤无刺激性,对损伤皮肤有轻微刺激性,但停药后皮肤可以恢复正常。

2.4.3 脂质体制剂 脂质体制剂是将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊体。脂质体运载系统具有靶向性和淋巴定向性,能够缓慢释放药物、降低毒性药物的毒副作用、提高药物的稳定性。而将脂质体用于经皮给药系统,则可以减少药物对皮肤的刺激性。李红茹等<sup>[22]</sup>采用薄膜超声法,制备了粒径在30~50 nm的小单室雷公藤提取物脂质体,其中主要成分雷公藤红素和雷公藤生物碱的最大包封率分别为98.1%、88.2%,但制备的脂质体不稳定,可能与雷公藤提取物成分复杂有关。Xue M等<sup>[23]</sup>比较了雷公藤甲素的固体脂质纳米粒(SLN)和雷公藤甲素的毒代动力学的相关参数,发现SLN组大鼠血浆中雷公藤甲素的药时曲线下面积(AUC)和达峰时间( $t_{max}$ )明显增长,而消化物平均滞留时间(MRTs)则明显缩短,有明显的缓释特征;液相色谱-大气压化学电离-串联质谱法(LC-APCI-MS-MS)结果显示,非SLN组的雷公藤甲素在肺和脾中浓度增加;而SLN组中雷公藤甲素在血浆、肝、肾以及睾丸中浓度呈降低趋势,SLN的这种靶向性可降低雷公藤甲素的毒性。

2.4.4 靶向给药技术 靶向给药技术是通过药物制剂的改造,让雷公藤与具有特异性识别某些细胞部位的标志物结合,从而改变雷公藤在体内的分布途径,使得雷公藤能够在特定

细胞或部位中蓄积,同时由于靶向制剂能延长药物在靶部位的滞留时间,因此可以达到减毒增效的目的。近几年的研究报道主要集中在对雷公藤甲素靶向制剂的研究上,主要的标志物有叶酸、转体蛋白、玻璃酸、溶菌酶<sup>[24]</sup>等,但效果并不十分理想,而且复合物制备过程较为复杂,标志物如溶菌酶来源有限,不易保存。如能在解决来源的同时简化制备工艺,这将是一种极具潜力的技术。

### 3 结语

雷公藤抗炎、免疫抑制药效作用明显,但其成分复杂、毒副作用严重且多发限制了它的临床应用,因此对雷公藤的减毒增效研究既是重点、也是难点。通过改变炮制方法、改进提取纯化技术、运用微生物进行生物转化、各种新制剂技术的运用,均能起到减轻毒副作用,增强疗效的目的,但仍存在诸多问题,如有些技术成本太高,无法进行大规模工业生产;有些技术还不够成熟,无法广泛推广。而且雷公藤药理、毒理作用机制尚不明确,要从根本上达到减毒增效的目的,这就需要从药理学的角度,进一步探究其结构、理化性质与药性、毒性的关系,深入研究其药理、毒理的作用靶点和机制,结合更好地检测手段,从根本上探寻减毒增效的方法。

### 参考文献

[1] Liu Z, Ma L, Zhou GB. The main anticancer bullets of the Chinese medicinal herb, thunder god vine[J]. *Molecules*, 2011, 16(6): 5 283.

[2] 薛璟,贾晓斌,谭晓斌,等.雷公藤化学成分及其毒性研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(5): 726.

[3] 田振,刘志宏,宋洪涛.雷公藤有效部位提取纯化工艺研究进展[J]. *中草药*, 2012, 43(2): 408.

[4] 田磊磊,谭鹏,李飞.炮制对雷公藤毒性影响的研究综述[C]//中华中医药学会中药炮制分会学术研讨会论文集, 2009: 166.

[5] 刘奇铎,刘建民.雷公藤根皮的降毒炮制研究[C]//全国中药研究暨中药房管理学术研讨会论文集, 1998: 257.

[6] 刘锡钧,王宝奎.雷公藤经羊血炮制可降低毒性[J]. *药学实践杂志*, 1986, 4(4): 73.

[7] 田磊磊,谭鹏,李飞.雷公藤炮制前后雷公藤甲素的含量比较研究[C]//中药炮制技术、学术交流暨产业发展高峰论坛论文集, 2010: 340.

[8] 刘建群,高俊博,舒积成,等.微波炮制对雷公藤毒性及其化学成分的影响研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(2): 344.

[9] 杨磊,李彤,张琳.加压溶剂法提取雷公藤甲素及其条件

优化[J]. *化工进展*, 2010, 29(2): 323.

[10] 李红茹,李淑芬,段宏泉,等.超临界流体萃取雷公藤中的有效成分的工艺优化[J]. *天津大学学报*, 2007, 40(3): 269.

[11] 庄毅,谢小梅.药用真菌新型:双向性固体发酵工程对雷公藤解毒持效的初步研究[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(16): 2 083.

[12] 王卫倩,戴丹丹,罗闯丹.灵雷菌质的急性毒性实验研究[J]. *中国食用菌*, 2008, 27(3): 36.

[13] 谢小梅,贺婧,罗闯丹,等.灵芝双向发酵雷公藤的解毒持效作用[J]. *中草药*, 2009, 40(12): 1 925.

[14] 马伟光,毕云,黄之镨.雷公藤固态生物转化产物减毒增效的实验研究[J]. *中草药*, 2010, 41(6): 92.

[15] 马伟光,刘亚平,黄之镨,等.雷公藤固态生物转化产物化学成分初步研究[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(1): 117.

[16] 张少燕,石森林.雷公藤及其提取物的制剂新技术与新剂型研究进展[J]. *海峡药学*, 2012, 24(110): 9.

[17] 张伟,宋洪涛,张倩.采用多元定时释药技术制备雷公藤胃漂浮缓释胶囊的研究[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(22): 2 867.

[18] 张伟,宋洪涛,张倩.指纹图谱评价雷公藤胃漂浮缓释制剂的体外释放度研究[J]. *中草药*, 2010, 41(3): 376.

[19] 姚娜,黄庆德.中药微乳凝胶剂的研究进展与应用[J]. *浙江中医药大学学报*, 2013, 37(2): 217.

[20] 管咏梅,赵益,陈丽华,等.雷公藤微乳凝胶释药性能研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(17): 1.

[21] 赵益,管咏梅,乐希薇,等.雷公藤微乳凝胶的急性毒性和皮肤刺激性实验研究[J]. *上海中医药杂志*, 2010, 44(1): 75.

[22] 李红茹,李淑芬,段宏泉.雷公藤复杂提取物脂质体的制备及稳定性研究[J]. *中国中药杂志*, 2007, 30(20): 2 128.

[23] Xue M, Zhao Y, Li XJ, et al. Comparison of toxicokinetic and tissue distribution of triptolide-loaded solid lipid nanoparticles vs free triptolide in rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(4): 713.

[24] Zhang ZR, Zheng Q, Han J, et al. The targeting of 14-succinate triptolide-lysozyme conjugate to proximal renal tubular epithelial cells [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(7): 1 372.

(收稿日期:2013-11-27 修回日期:2014-04-14)

《中国药房》杂志——《哥白尼索引》(IC)收录期刊, 欢迎投稿、订阅