

## · 天然药物进展 ·

## 雷公藤的药用研究概述

南京军区南京总医院 赵仲坤 王玉玺

雷公藤 (*Tripterygium Wilfordii* Hook. f.) 系卫矛科雷公藤属植物。自六十年代末报道治疗类风湿性关节炎有效以来, 引起了国内外学者的关注。20多年来, 已广泛地应用于类风湿关节炎、肾病及皮肤病等与免疫有关的40多个病种, 并取得了满意疗效, 其化学成份、制剂及药理研究也取得了令人瞩目的成就, 本文仅就近年研究的一些新进展作一简要回顾。

## 一、化学成分的研究

现已从雷公藤中分离出40余个组分<sup>1(1-2)</sup>。

## (一) 生物碱类 (9个)

雷公藤碱 (*Wilfordine*,  $C_{43}H_{49}O_{19}N$ , 0.015<sup>\*</sup>) ; 雷公藤次碱 (*Wilforine*,  $C_{43}H_{49}O_{19}N$ ) ; 雷公藤碱戊 (*Wilforidine*,  $C_{36}H_{45}O_{18}N$ ) ; 雷公藤晋碱 (*Wilforgine*,  $C_{41}H_{47}O_{19}N$ ) ; 雷公藤春碱 (*Wilfortrine*,  $C_{41}H_{47}O_{20}N$ ) ; 雷公藤增碱 (*Wilforzine*,  $C_{41}H_{47}O_{17}N$ ) ;

苯乙烯南蛇碱 (*Celacinnine*,  $C_{25}H_{31}O_2N_3$ ) ; 咪喃南蛇碱 [*Celafurine*,  $C_{21}H_{27}O_3N_3$ ] ; 苯代南蛇碱 [*Celabazine*,  $C_{23}H_{29}O_2N_3$ ]。

## (二) 二萜类成分 (14个)

雷藤素甲 (*Triptolide*,  $C_{20}H_{24}O_6$ , 0.001) ; 雷藤素乙 (*Tripdiolide*,  $C_{20}H_{24}O_7$ , 0.001) ; 雷藤素酮 (*Triptonide*,  $C_{20}H_{22}O_6$ , 0.001) ; 雷醇内酯 (*Triptolidenol*,  $C_{20}H_{25}O_7$ ) ; 雷藤素丙 (*Tripterolide*,  $C_{20}H_{24}O_7$ ) ; 山海棠素 (*Hypolide*,  $C_{20}H_{24}O_3$ ) ; 雷酚内酯 (*Triptonolide*,  $C_{20}H_{22}$

$O_5$ , 0.015) ; 雷酚内酯甲醚 (*Triptophenolide methyl ether*,  $C_{21}H_{26}O_3$ ) ; 雷酚酮内酯 (*Triptonolide*,  $C_{20}H_{22}O_4$ , 0.004) ; 雷酚新内酯 (*Neotriptophenolide*,  $C_{21}H_{26}O_4$ ) ; 异雷酚新内酯 (*Isonotriptophenolide*,  $C_{21}H_{26}O_4$ ) ; 雷酚萜 (*Triptonoterpene*,  $C_{20}H_{28}O_2$ , 0.001) ; 雷酚萜甲醚 (*Triptonoterpene methyl ether*,  $C_{21}H_{30}O_3$ , 0.0033) ; 雷酚萜醇 (*Triptonoterpeneol*,  $C_{20}H_{28}O_4$ , 0.0002)。

## (三) 三萜类成分 (8个)

雷公藤内酯甲 (*Wilforlide A*,  $C_{30}H_{48}O_3$ , 0.015) ; 雷公藤内酯乙 (*Wilforlide B*,  $C_{30}H_{44}O_3$ , 0.001) ; 雷藤三萜酸A (*Triptotriterpenic Acid A*,  $C_{30}H_{48}O_4$ ) ; 3-Epikatonic Acid ( $C_{30}H_{48}O_3$ , 0.003) ; 32-羟-3β-24环氧木栓烷-29-羧酸 ( $C_{30}H_{48}O_4$ , 0.003) ; 3,24-dioxo-fridelan-29-oic Acid, ( $C_{30}H_{46}O_4$ , 0.002) ; 南蛇藤素 (*Celastrol*,  $C_{29}H_{30}O_4$ , 0.0003) ; 3β,22α-二羟基-Δ<sup>1</sup>, 一齐墩酸-29-羧酸 ( $C_{30}H_{48}O_4$ , 0.022)。

## (四) 其他成分 (9个)

雷藤素 (*Wilforide*,  $C_{13}H_{16}O_3$ ) ; 卫矛醇 (*dulcitol*,  $C_6H_{14}O_6$ ) ; 雷公藤酸 (*Wilfordic acid*,  $C_{11}H_{13}NO_4$ ) ; 羟基公藤酸 (*Hydroxy Wilfordic acid*,  $C_{11}H_{15}O_5$ ) ; 丁香脂素 (*Syringaresinol*) ; β-谷甾醇 (β-*Sitosterol*,  $C_{29}H_{50}O$ ) ; 胡萝卜甾 (*Daucosterol*,  $C_{35}H_{40}O_6$ ) ; 葡萄糖 (*Glucose*,  $C_6H_{12}O_6$ ) ; 果糖 (*Fru-*

ctose, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)。

在众多的成分中, 进行过药理及临床实

验的仅有雷公藤甲素、南蛇藤素、雷公藤碱

C、雷公藤次碱, 卫矛醇(见表1)。

表1 雷公藤单体研究状况

化合物	研究对象	剂 量	病 种 及 疗 效	报道时间(年)
雷公藤甲素 (Triptolide)	小 鼠	0.1mg/kg	对小鼠白血病L1210及P388有明显抑制作用。	1972
	小 鼠	0.25mg/kg	对小鼠L615有明显抗癌作用, 生存延长率在159%以上	1977
	人	10-20μg/kg	类风湿15例, 有效率100% 近控46.67%	1983
	小大鼠	75-150μg/kg	提高总补体含量, 抑制特异抗体产生, 还有明显镇痛作用。	1984
南蛇藤素 (Celastrol)	小 鼠	0.1-10μg/kg	对刀豆蛋白A诱导的淋巴细胞增生抑制率为90—94.6%	1986
雷公藤碱C	大小鼠	80mg/kg	对以溶血反应为指标的体液免疫具有明显抑制作用。	1985
雷公藤次碱 (Wilforine)	人	0.36-0.54mg/kg	类风湿10例治疗五周基本控制。	1980
	人	0.78-1.6mg/kg	类风湿5例, 症状控制不理想, 病人不愿服药。	1984
卫矛醇 (Dulcitol)	人		类风湿25人关节注射或服片, 治疗3个月, 有效率65%	1979

## 二、制剂工艺及质量标准的研究

随着临床的需要, 雷公藤除煎剂外, 其它剂型也相继出现。以片剂应用最多。

雷公藤多甙片: 为水提氯仿萃取, 柱层析洗脱物制片, 每25g生药得1mg多甙, 10mg/片, 2片3次/d。

雷公藤片: 采用95%乙醇提取, 再用乙酸乙酯提取的工艺, 每片含提取物20mg, 相当于带皮生药1g。

其它剂型还有酒剂、酊剂、糖浆剂、冲剂、滴丸, 注射剂等等。

最近, 我院研制了雷公藤总萜片, 正在进行雷公藤地上部分资源利用的研究。实验结果表明, 雷公藤茎, 叶均含有甲素。茎的含量较低, 叶的含量最高, 是根的3倍还多。

有较大的开发利用价值。

雷公藤是众所周知的有毒药物, 治疗量和中毒量极为接近, 为了有效, 合理地使用, 建立质量标准非常重要, 日益引起了科学工作者的重视, 已报道的有比色法, 薄层扫描法。

比色法, 1981年程氏<sup>(3)</sup>首先报道了72分光光度计对雷公藤内酯(甲素)的测定。以2%间二硝基苯乙醇溶液, 10%氢氧化钾水溶液作显色剂, 用雷公藤内酯作标准品, 测定波长420nm。吸收度, 线性范围都十分理想。万氏<sup>(4)</sup>用751紫外分光光度计进行了同一成分的测定。他认为用2.5%3, 5一二硝基苯甲酸, 10%氢氧化钾作显色剂比间二硝基苯稳定, 而且吸收峰明显, 测定波

长510nm, 线性范围0~10分钟, 经回归计算 $r=0.999$ ,  $y=0.00314x-0.01135$ 。

薄层扫描法: 程氏等<sup>(5)</sup>用日本岛津Cs-910型薄层扫描仪, 成功地测定了雷公藤片中雷公藤甲素的含量, 测定波长500nm, 根据标准品与样品的面积值, 计算了6批雷公藤片中甲素的含量, 认为应在35~53 $\mu$ g之间。于氏<sup>(6)</sup>用岛津Cs~930双波长薄层扫描仪对雷公藤生药中雷公藤甲素进行了测定, 分析了福建永安及浙江新昌两地的药材, 为鉴定生药质量提供了方法。

### 三、药理研究

(一) 对下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统的影响

雷公藤乙酸乙酯提取物能明显降低大鼠肾上腺维生素C含量, 地塞米松能阻断雷公藤的这一作用, 故表明雷公藤可能有兴奋下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统的作用。

尿17羟皮质类固醇是机体糖皮质激素的降解产物, 常作为衡量肾上腺皮质功能的指标。在类风湿关节炎, 尿17羟皮质类固醇降低的肾病患者中, 服用雷公藤治疗后, 尿17羟皮质类固醇可显著回升至接近正常人水平。显示出增强肾上腺皮质功能的作用。

(二) 对免疫系统的影响

1. 对体液免疫的影响

雷公藤治疗类风湿关节炎, 患者血清中IgG、IgA、IgM的含量治疗后较治疗前明显降低<sup>(7)</sup>。雷公藤治疗肾小球肾炎患者, 原有大量蛋白尿的患者其IgG水平在治疗前大多偏低, 治疗后, 随着蛋白尿的消失, IgG能恢复正常。

雷公藤治类风湿性关节炎时治疗后测定Cs<sub>2</sub>较治疗前显著增高。而在肾病患者中, 治疗前蛋白尿中Cs<sub>2</sub>增高, 治疗后大多消失<sup>(8)</sup>。

实验证明, 雷公藤乙酸乙酯提取物可明显降低小鼠血浆CGMP的含量, 增高CAMP/CGMP比值<sup>(9)</sup>。因而推测雷公藤选择性影响免疫活性细胞的代谢, 使B细胞陷于耐

受状态, 而B细胞的反应迟钝可增加机体对自身抗原的耐受, 减轻自身免疫性疾病发生。这可能是它能治疗自身免疫性疾病的作用机理之一。

2. 对细胞免疫的影响

以脾指数为指标, 观察雷公藤内酯对同种移植物抗宿主反应, 发现它无明显抑制作用, 对小鼠的肿瘤相伴免疫也无抑制作用, 认为雷公藤内酯对细胞免疫无抑制作用。施氏<sup>(10)</sup>在对小鼠DNCB(2, 4-二硝基氯苯)皮肤反应的影响实验中发现, 雷公藤内酯对小鼠细胞免疫功能无抑制作用, 反而有明显增强作用( $P<0.01$ )。

实验证明, 雷公藤复合成分总萜、总甙可引起淋巴细胞核固缩, 核破裂, 淋巴细胞数目减少, 以脾小结, 脾索, 淋巴小结等B细胞区最明显, 严重时可累及脾动脉周围淋巴鞘, 淋巴结副皮质区以及胸腺皮质和髓质等T淋巴细胞区<sup>(11)</sup>。雷公藤既能抑制B淋巴细胞, 使免疫球蛋白生成减少, 又能抑制T淋巴细胞, 使细胞免疫功能降低。

(三) 对泌尿系统的影响

雷公藤治疗肾病突出地表现在患者尿蛋白的减少或消失。即使效果不显著, 用药后蛋白尿内的大分子成分也可消失, 高分子蛋白尿转变成中分子蛋白尿<sup>(8)</sup>。这在动物实验中也得到了证实, 这种治疗效果可能是通过降低肾小球滤过膜的通透性而达到的。

(四) 对生殖系统的影响

郑氏先后报道<sup>(12, 13)</sup>雷公藤总甙30mg/(Kg·d)给予大鼠80天后, 可引起睾丸及附睾重量显著减轻: 精子的数量显著减少, 且完全失活, 血浆睾丸酮显著下降, 曲细精管内精子、精子细胞及精母细胞脱落、退化、消失, 并累及部分精原细胞。李氏<sup>(14)</sup>将自雷公藤中分离出的三个有效部位, 总甙、总萜、总碱对雄性大鼠睾丸进行实验观察, 发现总碱和总萜有相同的作用, 其毒性远比总甙小。

临床发现,雷公藤多甙治疗女性类风湿患者,当累积量超过8000mg时,95%治疗前月经正常者发生闭经。对部分患者检查发现,治疗前血清雌二醇、促卵泡激素和促黄体激素正常,治疗后雌二醇水平下降,促卵泡激素和促黄体激素水平升高,尤如绝经后妇女。当停药一段时间后,月经复潮时,上述指标也恢复正常,说明多甙导致闭经主要通过对卵巢功能的抑制,卵巢功能受抑,分泌雌激素减少,血中雌二醇的含量降低。另外它也有一定的抗生育作用。

#### (五) 抗肿瘤作用

雷公藤内酯经国内外学者多种动物实验证明有明显的抗肿瘤作用。对L651、L1210以及P388白血病株和来自人体鼻咽癌(KB)细胞均有抑制作用。对L615白血病有明显疗效,不仅可使部分小鼠长期存活,而且可使这些小鼠经数攻击而不导致白血病,并对肿瘤相伴免疫无明显影响<sup>(15)</sup>。雷公藤内酯和雷公藤羟内酯在抗肿瘤的同时,能抑制RNA蛋白质的合成。其活位部位主要是雷公藤内酯环上的 $\alpha$ -亚甲基 $\gamma$ -内酯结构中的9,11-环氧基加上14 $\beta$ -羟基的催化,选择性地与巯基作用的结果<sup>(16)</sup>。总之,雷公藤的抗肿瘤作用,越来越引起学者们的重视。

### 四、雷公藤临床应用

#### (一) 风湿类疾病

##### 1. 类风湿性关节炎(RA)

雷公藤治疗类风湿是该药用于临床最早的病种。1969年,福建三明地区首先报道155例,使用的是去皮的根芯。1974年,湖北洪湖县医院周承明采用带皮全根治疗44例,取得90%以上的疗效。此后,湖北等地主要将带皮根用于临床,而在南京、上海、福建等地则仍用去皮的木质部。20年来,不同地区使用不同的入药部位,取得了相同显著的临床疗效。各种剂型见于报道的已4000余例,近期总有效率在87.6—98%之间。我院于德

勇主任用去皮的根芯治疗101例,服药在3~13年之间,远期总有效率95%,显效35.6%。李志铭用药1~10年者240例,总有效率89.19%。杨慧勤追访1~5年者139例,总有效率93.54%。也有人将其和抗风湿中药及安慰剂进行双盲对照,雷公藤明显优于中药组及安慰剂组。

#### 2. 强直性脊柱炎(AS)

本病七十年代末以前缺乏明确认识,一直认为是RA的中枢型,近年来才作为独立病种,据5位作者<sup>(17)</sup>560余例的报道,雷公藤治疗该病总有效率达97.3%,显效率40~89%。有人观察了13例远期疗效,止痛有效率100%,关节功能改善有效率41%,整体功能改进有效率61%<sup>(18)</sup>。可以认为,雷公藤对AS近、远期疗效都是十分显著的。

#### 3. 风湿性疼痛

对风湿性关节炎及不明原因引起的风寒湿疼痛,雷公藤疗效也十分显著。我院研制的雷公藤总萜片,经临床初步观察,止痛效果优于消炎痛及布洛芬。对初患风湿性关节炎患者,具有起效快,疗效好的特点,一些久病患者,该药与抗风湿药有良好的协同作用,对蚂蚁及其它制剂无效的病例,总萜片也能取得满意疗效。

#### (二) 肾脏疾病

70年代,我院黎磊石等人首先使用雷公藤治疗肾小球肾炎。251例中单用雷公藤煎剂152例,缓解50例,有效54例,有效率68.4%,合并激素治疗34例,缓解19例,占55.9%,合并抗凝剂65,有效率69.2%。此后报道日益增多,据600例统计,总效率在63.1~97%之间,普遍认为对原发性肾小球肾病,微小病变型肾炎,紫癜性肾炎及狼疮肾炎疗效较佳。

#### (三) 皮肤科疾病

##### 1. 结缔组织病

自1976年始,秦万章教授采用雷公藤治疗系统性红斑狼疮(SLE)1082例,有效率

在76~92%之间,一般一周左右见效。主要表现在关节疼痛,发热,乏力改善明显,皮损消退,肝肾内脏功能好转以及其它理化指标的好转。皮炎疗效也很满意。对混合结缔组织病(MCTD),本药可作为首选,有70%左右的患者根本无需用激素,近期和远期疗效都很乐观。对白塞氏综合征,干燥综合征,也能很快奏效。

### 2. 变态反应性红斑病

包括多形红斑,环形红斑,发热性嗜中性红细胞增多性皮肤病(Sweet's综合征)疾病等。多系原因不明的反应性疾病,病程缠绵,有时激素也难以有效,而雷公藤确有明显疗效。特别是Sweet's综合征,可作为首选药物。

### 3. 血管炎

血管炎是病理学的概念,实际上它包括皮肤病的较多病种,如:结节红斑、各种变应性血管炎,各型紫癜,副银屑病,血栓闭塞性脉管炎等。雷公藤对其均能取效,尤其是变应性血管炎及结节性红斑疗效显著,见效快,一般1~3周消退。对副银屑病疗效也比较满意,有的随访5年未见复发。

### 4. 其他疾病

还用于麻风反应、红斑鳞屑性皮肤病,过敏性皮肤病、亚急性慢性重症肝炎等。对坐骨神经痛、肥大性关节炎、肩周炎、肌纤维组织炎、颈椎病亦有抗炎止痛效果。近年来还试用于治疗子宫出血,用于白血病、肝癌、肺癌、鼻咽癌及癌性顽固性疼痛及莱特尔氏综合症。

#### (四) 雷公藤的毒性作用

恶心呕吐、胃脘部烧灼感等消化道症状,是雷公藤最常见的毒性反应,可能是由于它刺激了肠和胃粘膜引起炎症所致。皮疹、白细胞减少也较常见,但这些反应都是可逆的。近来有报道雷公藤引起中毒性心肌炎,电镜观察雷公藤中毒时,可引起心肌多发性微小

肌溶灶形说明雷公藤对心肌有较大毒性。

据报道,雷公藤及其主要有效成分雷公藤甲素能引起小鼠骨髓染色体畸变和引起小鼠骨髓嗜多染细胞微核出现率上升,说明它是一种化学致突变剂,具有明显的遗传毒性和潜在的致癌性。已发现常期服用雷公藤制剂及密切接触雷公藤的科研人员,染色体总畸变率显著高于对照组。虽然停药或脱离接触可以恢复,但其潜在危险应引起足够重视。

#### 参考文献

1. 吕燮余 江苏医药 1987; (2) : 640
2. 李瑞林 洪湖科技 1984; (1) : 4
3. 程自珍 中草药 1981; 12 (5) : 14
4. 万树文 中成药研究 1984; (8) : 10
5. 程自珍等 中草药 1984; 15 (8) : 339
9. 于留荣 中草药 1988; 19 (2) : 18
7. 张罗修等 中国药理学与毒理学杂志 1987; (5) 348
8. 黎磊石等 中华内科杂志1981; 20 (4) : 216
9. 李乐真等 湖北中医杂志1982; (3) : 50
10. 施昌年 中国医院药学杂志 1989; 9 (3) : 111
11. 李玲 同济医科大学学报 1988; 17(2) : 114
12. 郑家润 中国医科学院学报 1985; 7 (1) : 1
13. 郑家润 中国医科学院学报 1986; 8 (1) : 9
14. 李玲 同济医科大学学报 1988; 17(1) : 49
15. 张潭沐 中国药理学报 1981; (2) : 128
16. 武忠弼 武汉医学院学报 1985; 14 (2) : 129
17. 李瑞林 协作通讯 1988; (10.11) : 31
18. 郭巨灵等 中华骨科杂志 1984; 4 (3) : 133