

· 综述 ·

雷公藤的有效成分、药理作用及临床应用

北京协和医院(北京 100730) 王翠娣 郭玉璞

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)系卫矛科雷公藤属木质藤本植物,现广泛应用于各个系统免疫异常而致的各种疾病,获得了良好疗效。本文拟从雷公藤的化学成分及有效组分的筛选鉴定、药理学机制、临床应用及毒副作用的研究方面进行综述。

一、化学成分及有效组分的筛选

1936 年赵承嘏首次报告从雷公藤根部提取萜类色素雷公藤红(tripterine),至今,国内外学者已从雷公藤属植物分得近 70 种成分,主要为生物碱类、二萜类、三萜类、倍半萜类及糖类^①。生物碱类有雷公藤晋碱(wilforgine)、雷公藤定碱(wilfordine)、雷公藤灵碱(wilforine)、雷公藤春碱(wilfortrine)及雷公藤增碱(wilforzine)5 种主要生物碱^②。从雷公藤植物根皮的乙醇提取物中得到 11 种二萜化合物,Ⅳ~Ⅺ均为新化合物,它们可能是抗白血病的有效成分^③。从雷公藤的去皮根部分离得到 7 种三萜成分($T_1 \sim T_7$),其中 T_7 对由刀豆素 A(ConA)引起的淋巴细胞增殖有明显的抑制作用^④。从雷公藤茎叶中分离出 3 个倍半萜生物碱化合物,即雷公藤吉碱(Ⅰ)、雷公藤特碱(Ⅱ)和雷公藤次碱(Ⅲ),Ⅱ和Ⅲ有体液免疫抑制作用,Ⅲ是治疗类风湿关节炎的有效成分^⑤。多甙是 70 年代后期由中国医学科学院皮肤病研究所提取的治疗各种皮肤病及类风湿关节炎有效的混合物,因其中含有一些甙类,故名之为雷公藤多甙(GTW),它含微量二萜类、少量生物碱及一些五环三萜,一般认为雷公藤中的主要毒性物质为二萜类,其次为生物碱,因此 GTW 毒性小。从雷公藤总甙(T II)中分离出 $T_{II1} \sim T_{II8}$ 八个组分,又从八个组分中进一步分离得到 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_6 、 T_{28} 五个单体,它们都有明确的抗炎作用,而 T_4 单体兼有抗体生成抑制作用及抗生育作用,且效价比 T II 组分高约 100~200 倍,可作为 T II 的质量指标, T_4 单体的免疫抑制作用与抗生育作用不可分割,使得雷公藤抗生育实用价值受到限制,这也是雷公藤抗炎免疫治疗中不可忽视的副作用^⑥。

总之,雷公藤具有多种药理活性,成分复杂,对雷公藤中有效单体的分离及结构阐明,将推动药理及临床研究的进一步深入,有利于这一药物的开发利

用。

二、雷公藤的药理学研究

1. 免疫调节作用

(1) 对细胞免疫的调节

雷公藤对 ConA 诱导的 T 细胞增殖反应有明显抑制,而对脂多糖诱导的 B 细胞增殖反应无抑制作用,且可明显降低小鼠脾细胞产生白细胞介素 2(IL-2)的水平,从侧面说明辅助性 T 细胞的功能受到影响^⑦。有丝分裂原刺激淋巴细胞合成并分泌 IL-2,细胞膜表达 IL-2 受体和合成 DNA,这三者是 T 淋巴细胞被激活的标志,雷公藤对 ConA 刺激脾细胞 DNA 合成,分泌 IL-2 表达 IL-2 受体都有较强的抑制作用,但未能完全抑制 IL-2 的产生,推测雷公藤的主要作用是抑制脾细胞的活化,而不是直接细胞毒性作用和对 DNA 合成的抑制^⑧。东北雷公藤可抑制发病关节炎模型大鼠血单核细胞对 II 型胶原的特异性增殖反应和迟发型超敏反应^⑨。用单克隆抗体(OKT 系列)对 33 名支气管哮喘儿童服雷公藤多甙前后外周血 T 淋巴细胞亚群的变化作了观察,结果服药后 OKT₄ 细胞明显减少,而 OKT₈ 细胞明显增高, (T_4/T_8) 比值明显降低 ($P < 0.05$)^⑩。用小鼠半心移植来研究雷公藤的作用发现,雷公藤在体内或体外的实验均能显著地激活抑制细胞,从而使移植存活期得以延长^⑪。广西雷公藤对吞噬功能、淋巴细胞转化及双向混合淋巴细胞培养等细胞免疫反应确有显著的与药物剂相关的抑制作用^⑫。

(2) 对体液免疫功能的影响

雷公藤提取物可不同程度地抑制小鼠血清溶血素的形成,能明显抑制胸腺依赖性抗原诱发的抗体反应,但不能抑制非胸腺依赖性抗原诱导的抗体反应,说明对体液免疫应答所表现的抑制作用,可能是通过抑制辅助性 T 细胞功能而间接体现的,并非是对 B 细胞直接作用的结果,对关节炎动物模型的抗 II 型胶原特异性体液免疫方面,不论是关节炎发病动物还是经诱导但未发病大鼠都能抑制其 II 型胶原特异性抗体产生^⑬。

(3) 对非特异性免疫功能的影响

雷公藤醋酸乙酯提取物有抑制胸腺的作用。小剂

量 T_4 增加自然杀伤细胞毒百分比,提高小鼠脾细胞的溶解单位数及相对细胞毒活性,而较大剂量则具有抑制作用,剂量越大,抑制越明显⁽¹⁴⁾。雷公藤春碱和雷公藤新碱能显著降低小鼠碳粒廓清速率,表明它们对网状内皮系统吞噬功能具有抑制作用,显示对非特异性免疫功能也有影响⁽¹⁵⁾。

2. 抗炎作用

雷公藤内酯(Tw_{3A}) $300\mu\text{g/kg}$ 对巴豆油诱发的小鼠耳部肿胀,对醋酸所致的小鼠腹腔毛细血管通透性增高,均有抑制作用,提示本药对炎症早期血管通透性增高、渗出、水肿有明显的抑制作用。大鼠体外红细胞膜稳定实验证明, Tw_{3A} 能明显抑制红细胞膜破裂,与氢化可的松作用相似,这可能是本药抗炎机理之一⁽¹⁶⁾。

3. 抗生育作用

对雷公藤多甙片所致闭经原因进行临床观察,提示其所致闭经作用部位在卵巢,对卵巢的影响可能是细胞毒作用,总剂量大于 8000mg 时闭经发生率为 95% ⁽¹⁷⁾。用雷公藤治疗类风湿性关节炎(50例)及更年期月经过多(35例)发现,用药后闭经发生率为 65.1% ,更年期月经过多近期有效率为 96.97% ,根据静息体温阴道涂片及子宫内膜的病理改变,不能排除药物对子宫内膜的直接作用⁽¹⁸⁾。用雷公藤多甙治疗男性牛皮癣患者,结果表明,服药后精浆肉毒碱低于用药前,停药后3个月与用药前相比无明显差异,这提示,GTW可能通过抑制附睾功能而阻碍精子的成熟⁽¹⁹⁾。雄性大鼠一次分别给予 1500mg/kg 、 1000mg/kg 、 500mg/kg 雷公藤总生物碱后,可引起不同程度睾丸生精细胞的损伤,其靶细胞主要为精子细胞和精母细胞,精原细胞未见明显损害,睾丸间质细胞、副睾未见形态学改变,生精细胞受损出现的时间及程度与剂量有关,剂量越大,损害出现越早、越严重,经动态病理观察发现,总碱对生精细胞的损害是可复性的,其抗生育作用与棉酚有很多相似之处⁽²⁰⁾。

4. 抗肿瘤作用

国外研究发现,雷公藤中含有三个具有抗癌活性的二萜类环氧化物。国内瘤谱筛选证实,雷公藤甲 $0.25\text{mg/kg}\cdot\text{d}$ 能使 L_{615} 鼠存活期延长 140% 。除二萜类化合物外,生物碱尤其是精脒类生物碱及其他成分都有抗分裂活性。雷公藤有较明显的抗白血病作用,对动物肉瘤具有一定的抑制作用。亦有雷公藤生药制剂用于临床肿瘤治疗未获效果的报道⁽²¹⁾。

5. 抗菌作用

雷公藤对金黄色葡萄球菌有明显的抑制作用,对

革兰氏阴性细菌亦有抑制效果,对真菌尤其是皮肤白色念珠菌感染效果较好。但有实验证明,雷公藤主要抑制革兰氏阳性球菌、杆菌及抗酸分枝杆菌指示菌,其主要抑菌成分是雷公藤红。雷公藤红毒性大,是否有临床抗菌价值或还有其它药理活性尚待研究⁽²²⁾。

此外雷公藤还有杀虫、活血化瘀等作用,且对体内许多生化物质和生化反应有影响,如对肾上腺皮质功能、对性激素、对机体蛋白质代谢、对环核苷酸均有程度不同的影响⁽²³⁾。

三、临床应用

1. 对类风湿性关节炎(RA)及强直性脊柱炎的治疗

用雷公藤酊治疗RA和强直性脊柱炎,采用双盲法临床观察,发现其症状、体征及实验室检查均有明显改善,对血沉、类风湿因子、免疫球蛋白及免疫复合物等多项化验指标产生不同程度的影响⁽²⁴⁾。关于治疗RA的机制,有人认为早期疗效主要是通过直接的抗炎作用,后来则可能通过抗炎及免疫抑制的双重作用,有的认为其可抑制前列腺素 E_2 的产生,抑制周围血单核细胞产生免疫球蛋白及类风湿因子,从而使症状得以改善^(25,26)。

2. 治疗肾脏疾病

用雷公藤治疗多种肾炎及难治性肾病近来已取得了良好效果,它对消除尿蛋白有卓效,配合雷公藤治疗可使难治性肾病患者顺利地逐渐递减以至停用激素,其疗效与肾小球肾炎的分型密切相关,原发性肾小球肾病及紫癜性肾炎疗效最好,慢性肾炎普通型、肾病型及高血压型依次减退,此药亦有停药后尿蛋白易反复的特点,但再用原来剂量又能马上见效,毋需增大剂量,亦无耐药性⁽²⁷⁾。其治疗肾病的机理可能为改善肾小球滤过膜通透性及抑制系膜增生,而不是干扰免疫沉积作用^(28,29)。

3. 神经科疾病

多发性硬化病患者经用雷公藤片治疗后,其临床症状和免疫调节功能都有较明显的改善,血清中循环免疫复合物、抗髓磷脂碱性蛋白抗体和中枢神经系统内免疫球蛋白每日新合成水平较治疗前均显著下降,治疗后血清补体 C_3 水平比治疗前显著升高⁽³⁰⁾。治疗泛发性神经性皮炎,其总有效率为 86.7% 。多数患者在服药后第三天,其皮损之瘙痒程度即明显减弱,皮疹亦有好转⁽³¹⁾。雷公藤治疗豚鼠实验变态反应性脑脊髓炎,病理发现其可减少淋巴细胞浸润,神经纤维轴索肿胀、断裂、神经纤维脱鞘、神经细胞坏死程度治疗组明显低于对照组⁽³²⁾。

四、毒副作用

雷公藤的毒副作用广泛,以消化道反应最常见,主要有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、食欲不振;其次为皮肤粘膜出现皮疹以及色素沉着,出血性红斑,口唇及口腔糜烂及脱发,此外对生殖系统也有影响,女性患者闭经、月经不调、不孕,男性患者精子少、精子活动率降低,对精原细胞分裂有抑制作用从而导致各级生殖细胞减少或消失,长期服用可引起不育,停药半年以上可恢复生育,对后代目前报道还不受影响。其它副作用如白细胞下降,心、肝、肾、中枢神经系统损害,如雷公藤中毒可致急性肾功能衰竭,可引起亚急性肝坏死,可致染色体畸变等^(33,34)。

参 考 文 献

1. 张 亮,等.雷公藤属植物化学成分研究进展.中国药科大学学报 1990; 21(4): 251.
2. 钱绍桢.雷公藤的化学及生育调节研究进展.药学通报 1988; 23(1): 3.
3. 邓福孝,等.雷公藤二萜成分研究.福建医药杂志 1986; 8(4): 26.
4. 张伟红,等.雷公藤三萜成分研究.药学学报 1986; 21(8): 592.
5. 夏志林,等.雷公藤茎叶中的生物碱成分研究.中国药理学杂志 1990; 25(5): 266.
6. 郑家润,等.雷公藤抗炎免疫及抗生育活性成分的筛选 II.从雷公藤总甙(T II)中分离 5 个有关单体的筛选结果.中国医学科学院学报 1987; 9(5): 323.
7. 左冬梅,等.雷公藤对 T、B 细胞功能的不同影响.中国免疫学杂志 1986; 2(4): 232.
8. 匡彦德,等.雷公藤对 IL2 的产生和 IL2 受体表达的抑制作用.上海免疫学杂志 1988; 8(4): 250.
9. 张绍伦,等.东北雷公藤对胶原诱导实验性关节炎抑制作用的免疫学研究 II:雷公藤给药对模型动物抗 II 型胶原免疫应答的影响.白求恩医科大学学报 1990; 16(2): 116.
10. 张晓群,等.雷公藤多甙对小儿哮喘病人 T 淋巴细胞亚群的影响.第一军医大学学报 1989; 9(2): 102.
11. 李树浓,等.雷公藤延长同种小鼠半心移植存活时间及其机制的研究.中华器官移植杂志 1989; 10(3): 134.
12. 祝希媛,等.广西雷公藤对细胞免疫的抑制作用.山东医药 1990; 30(4): 24.
13. 周学优,等.雷公藤免疫抑制活性成分的研究.中成药 1990; 12(5): 24.
14. 骆 丹,等.雷公藤 T₄ 单体的免疫调节作用 I: T₄ 对小鼠脾细胞 NK 活性的调节.中国医学科学院学报 1990; 12(2): 115.
15. 郑幼兰,等.雷公藤春碱和雷公藤新碱的免疫抑制作用.药学学报 1989; 24(8): 568.
16. 陈苟芳,等.雷公藤内酯的抗炎作用.中草药 1988; 19(8): 24.
17. 谷春霞,等.雷公藤多甙片所致闭经原因的探讨.中国医学科学院学报 1989; 11(2): 151.
18. 舒沪英,等.雷公藤对月经的影响(附 83 例临床分析).同济医科大学学报 1987; 16(5): 352.
19. 丁菊红,等.雷公藤对人附睾功能的影响.中国药理学杂志 1989; 24(1): 29.
20. 孙小蓉,等.雷公藤总生物碱对雄性大鼠睾丸影响的实验病理研究.生殖与避孕 1989; 9(2): 20.
21. 于海寅.雷公藤的药理及其临床应用.中级医刊.1986; 21(8): 54.
22. 聂型铁.雷公藤的药理研究及其临床应用.湖北中医杂志 1988; (5): 38.
23. 周广耀,等.雷公藤的临床生化及生化药理研究进展.中国医院药学杂志 1989; 9(7): 320.
24. 白人骁,等.雷公藤酊治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎双盲法临床观察.中华骨科杂志 1988; 8(4): 290.
25. 陶学灏,等.小剂量雷公藤多甙治疗类风湿性关节炎的临床观察.中西医结合杂志 1990; 10(5): 289.
26. 陶学灏,等.雷公藤多甙治疗类风湿性关节炎的机理 II.对细胞分泌 PGE₂ 的影响.中国医学科学院学报 1989; 11(1): 36.
27. 刘慰祖,等.雷公藤多甙片治疗肾小球肾炎 30 例疗效观察.上海中医药杂志 1990; (2): 5.
28. 吴志英,等.雷公藤多甙治疗家兔实验性肾小球肾炎.上海第二医科大学学报 1990; 10(1): 6.
29. 黄文聪,等.环孢霉素 A 和雷公藤对阳离子化牛血清白蛋白诱发家兔肾炎的疗效探讨.中华内科杂志 1990; 29(3): 171.
30. 孙嘉斌,等.雷公藤片治疗多发性硬化的初步探讨.中西医结合杂志 1988; 8(2): 87.
31. 阮希元,等.雷公藤.反应停治疗诱发性神经性皮炎.中华皮肤科杂志 1988; 21(2): 94.
32. 李春光,等.雷公藤治疗实验性变态反应性脑脊髓炎的病理组织学观察.中西医结合杂志 1989; 9(2): 98.
33. 冯云柱,等.雷公藤治疗类风湿性关节炎 100 例疗效观察.陕西中医学院学报 1989; 12(4): 30.
34. 劳志英.雷公藤多甙治疗类风湿性关节炎的副反应.新药与临床 1988; 7(1): 51.