

· 综述 ·

# 雷公藤与下丘脑—垂体—肾上腺轴的研究

陈 龙<sup>1</sup> 黄光照<sup>2</sup>

机体存在一种十分重要的整合调控系统,即由相互影响、相互作用的神经、内分泌和免疫三大系统构成的“免疫神经内分泌调节网络”。由于糖皮质激素的重要生理学意义和广泛的药理学活性,使下丘脑—垂体—肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA)成为近些年来研究热点<sup>(1)</sup>。雷公藤对神经内分泌尤其对HPAA的影响已受到关注。阐明雷公藤对该轴的影响及作用机制,无疑将有利于指导临床安全、合理、灵活、有效地使用该药,具有极为重要的理论和实际意义。

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f)系卫矛科(Celastraceae)雷公藤属植物,其化学成分复杂,具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抗生殖等多种药理学活性<sup>(2)</sup>。作为药物最早收载于《神农本草经》,名莽草。因本品有毒,过去一般外用,不予内服。

1974年,首次将雷公藤内服用于治疗类风湿性关节炎并取得良好疗效<sup>(3)</sup>。1981年,有人发现雷公藤醋酸乙酯提取物(简称提取物)对类风湿性关节炎的近期疗效显著,总有效率92.26%。与皮质激素相比,雷公藤见效虽慢,却持久稳定,但不能取代皮质激素,而是丰富或补充了皮质激素治疗的不足,两者可阶段性或同时使用。同年,又有人发现雷公藤具有类似激素的作用,即多数用于治疗前长期依赖皮质激素等药物治疗者,经雷公藤制剂治疗后,皮质激素能顺利撤除或大大减量,这既避免了长期服用激素的副作用,又达到了有效的治疗目的。高锦团<sup>(4)</sup>也发现长期服用强的松,虽能有效地控制病情,但抑制了肾上腺皮质,使血总皮质醇明显低于正常,出现不同程度的柯兴氏综合征表现,且并发糖尿病,对机体危害较大,而雷公藤多甙同时有抗炎、免疫抑制及类皮质激素作用,却无强的松的副作用,替代治疗疗效满意。可见,雷公藤和皮质激素均有抗炎及免疫抑制双重作用,可用于治疗多种自身免疫性疾病。

但是,究竟雷公藤的“类皮质激素抗炎作用”的机理何在,以及它对机体内分泌的影响如何,仍缺乏足够

的实验和临床研究资料,这显然不利于指导临床进一步安全合理地使用该药。因而,引起了人们对研究雷公藤与神经内分泌之间关系的极大兴趣,尤其在探讨雷公藤与HPAA之间的关系方面作了许多有意义的工作,现概述如下。

周广耀<sup>(5)</sup>使用雷公藤提取物治疗类风湿性关节炎患者,然后比较治疗前后24h尿17-羟皮质类固醇的含量,并与同年龄组健康人比较,结果发现患者尿17-羟皮质类固醇值比健康人显著为低;治疗1个月后,尿17-羟皮质类固醇值显著回升至接近健康人水平;服用3个月时,尿17-羟皮质类固醇值与1个月时比较,差异无显著性。表明雷公藤提取物治疗类风湿性关节炎的作用机理与增强肾上腺皮质功能有一定关系。然而正如作者所言,尿17-羟皮质类固醇是糖皮质激素的降解产物,是糖皮质激素在体内合成、分泌和分解代谢的总结果,而下丘脑—垂体—肾上腺对这一过程有调节作用。因此,只能证明雷公藤提取物能增强肾上腺皮质功能,却无法肯定其作用环节,是直接或间接作用于肾上腺皮质。

李乐真等<sup>(6)</sup>给正常大鼠连续雷公藤提取物灌胃,然后测定肾上腺维生素C含量,发现连续用药4天对维生素C含量无明显影响,而连续用药10天,则维生素C含量明显降低,并且其作用与促肾上腺皮质激素(ACTH)相似。说明较长时间使用雷公藤,可以促进肾上腺合成皮质激素,具有类似ACTH样效应。进一步将雷公藤分别与地塞米松(相当于动物切除垂体)、戊巴比妥钠(抑制下丘脑)合用,发现雷公藤提取物降低大鼠肾上腺维生素C含量的作用可分别被地塞米松和戊巴比妥钠阻断,提示雷公藤对HPAA有兴奋作用,作用点可能位于下丘脑,而并非直接作用于肾上腺。切除大鼠一侧肾上腺后,对侧肾上腺出现代偿性肥大,雷公藤提取物可促进这种肥大,亦说明雷公藤对HPAA可能有兴奋作用。可见,雷公藤对类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的疗效,除其免疫抑制、免疫调节外,尚与兴奋HPAA有关。这也可能是雷公藤抗炎作用的途径和机制之一。但雷公藤提取物不能明显对抗强的松对肾上腺代偿性肥大的抑制作用。笔者认为这可能与雷公藤不似激素类(如ACTH),其刺激肾上腺代偿性肥大的作用较弱有关。

1. 复旦大学基础医学院(上海 200032); 2. 华中科技大学同济医学院  
万方数据

李玉敏等<sup>(7)</sup>用组织学方法探讨了雷公藤制剂对小鼠肾上腺形态结构的影响,结果发现,给药组肾上腺总面积在 30、120 天显著大于对照组;皮质面积在 15、30、120 天也显著大于对照组;束状带面积均显著大于对照组。光镜观察束状带细胞增生变大,类脂质颗粒及小脂滴增加,胞质嗜酸性减弱,束间毛细血管扩张。这些改变与注射 ACTH 导致的肾上腺皮质过度增生和皮质激素分泌增加的结果相似。故也认为雷公藤制剂有类似 ACTH 的作用,可使类风湿性关节炎患者原已低下的肾上腺皮质功能恢复正常,且不必担心激素类药物那样,长期应用有引起肾上腺皮质萎缩的副作用。

张明敏等<sup>(8)</sup>观察了雷公藤提取物治疗大鼠佐剂性关节炎对肾上腺皮质的影响,结果发现,雷公藤治疗后血浆皮质酮水平明显增高,肾上腺维生素 C 含量明显减少,而强的松组则正好相反,血浆皮质酮明显降低,肾上腺维生素 C 含量明显增多。光镜观察雷公藤治疗组肾上腺皮质显著增厚,网状带血窦充盈扩张,束状带细胞增生、肥大,呈泡沫状,提示肾上腺皮质功能增强,而强的松治疗组皮质变薄,束状带细胞变小,胞浆脂质少,表明肾上腺皮质功能减弱。胡大伟等<sup>(9)</sup>研究结果类似,表明雷公藤与强的松药理作用存在互补性,并首次报道雷公藤可促进大鼠垂体 ACTH 分泌。上述结果提示,雷公藤可通过刺激 HPAA,使肾上腺皮质功能增强,合成分泌皮质酮增多,后者通过抑制免疫反应和炎症过程而对佐剂性关节炎发挥治疗作用。表明雷公藤的 ACTH 样促进 HPAA 作用和强的松的反馈性抑制作用,是临床两药交替配合使用治疗类风湿性关节炎的依据。

笔者等<sup>(10,11)</sup>利用组织学、组织化学、电镜及放射免疫分析等多种手段的研究结果表明,雷公藤提取物能促进大鼠肾上腺皮质尤其束状带细胞核 DNA 的功能活性,具有刺激肾上腺皮质束状带细胞增生、分泌类脂质和皮质酮的功能。

临床上,应用雷公藤多甙治疗成人重型支气管哮喘获良好效果,认为雷公藤既可抑制细胞和体液免疫反应,阻断组织胺、5-羟色胺,又可通过兴奋垂体—肾上腺皮质系统而起作用,具有激素样治疗作用,却无激素的副作用<sup>(12)</sup>。此外,已有合用雷公藤与强的松治疗肾病综合征的报道<sup>(13)</sup>,发现两者具有协同抑制蛋白尿的作用,提高了治疗稳定性,降低了复发率。而且,对单用激素无效的病例也显示了较好的疗效。表明雷公藤可以作为激素依赖者的替代治疗,具有激素样治疗作用,却无显著的副作用。郑家润等<sup>(14)</sup>也认为,雷公

藤抗炎和免疫抑制两种活性的结合,是其治疗许多变应性和自身免疫性疾病以及具有‘皮质激素样作用’的药效学基础。

总之,动物实验和临床治疗结果均支持‘雷公藤可能通过兴奋 HPAA 而促进肾上腺皮质功能,发挥其类皮质激素作用的抗炎效果’这一观点。

然而,也有学者实验结果不支持这种观点。邓文龙等<sup>(15)</sup>发现雷公藤同属植物昆明山海棠水煎剂同雷公藤一样,具有良好的抗炎作用,可抑制毛细血管通透性增高,减少渗出,抑制炎性增生,同时也发现,昆明山海棠大剂量时使胸腺和脾脏萎缩,而小剂量反使胸腺明显增重这一双向作用现象。但是,对切除双侧肾上腺的大白鼠,昆明山海棠仍具有与在完整动物身上相似的抗炎作用,表明其抗炎作用并不依赖于肾上腺的完整存在,即可能与垂体—肾上腺皮质无关;再则,切除大鼠一侧肾上腺后,昆明山海棠对于对侧肾上腺的代偿性肥大并无影响,而与可的松合用却可拮抗后者对肾上腺代偿性肥大的抑制作用,小剂量应用对后者的致胸腺萎缩作用也有一定拮抗作用;昆明山海棠也不能使大鼠肾上腺中维生素 C 含量降低。从而认为,昆明山海棠本身不具有糖皮质激素样作用,不能兴奋垂体—肾上腺皮质系统功能。钱起丰<sup>(16)</sup>则认为雷公藤的免疫抑制作用可能与局部组织聚集的单核、淋巴细胞数目减少和功能降低有关,其本身无糖皮质激素作用,也不是通过兴奋 HPAA 系统达到抗炎目的的。周广耀<sup>(17)</sup>分析上述这些实验结果的不一致,可能主要是由于给药时间长短不同造成的,推测雷公藤兴奋垂体—肾上腺皮质系统引起机体一些生化物质的改变,需要一个逐步积累的过程。笔者认为,这可能还与雷公藤的化学组成相当复杂有关。各组分在整体内可引起多种生物学效应,相互间有些协同,有些拮抗。究竟最终出现何种效应,与多种因素有关,包括药材来源和部位、药物剂型和剂量、用药方式、动物种属等。因而,进一步分离雷公藤各单体成分,阐明各单体的药理作用机制,具有极为重要的理论和实践意义。此外,雷公藤可能存在多种抗炎及免疫抑制途径,有直接途径,也有间接途径如经过 HPAA 途径。在整体实验条件下,不能因为有了一种途径而贸然否认可能还存在其他途径。有些值得商榷的观点有待通过更周密的实验设计进行深入探讨。

笔者发现,在探讨雷公藤对 HPAA 的影响时,人们主要集中在对肾上腺的研究上,对肾上腺的重量、大小、维生素 C 含量,光镜下 HE 染色的组织结构变化以及血浆皮质酮变化进行了检测和观察,而没有涉及垂

体和下丘脑改变的研究。这显然不能反映出整个HPAA的变化情况。应该尽可能对下丘脑、垂体、肾上腺三者从形态和机能两方面,结合动物体内外实验以及临床检测,从多方面、多角度综合评价雷公藤对HPAA的影响。此外,还应注意以下几点(1)在选择观察指标时,尽可能选择可直接反映脏器功能的指标,如对肾上腺选择皮质酮、垂体选择ACTH、下丘脑选择促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的含量测定,从而直接反映各脏器的分泌功能状况(2)在称取肾上腺重量的同时,应结合体重变化,以脏器系数(脏器重量/体重,%)作为指标更具说服力(3)对于形态学观察,由于取材、切片的影响,HE染色常常不能真实地反映肾上腺皮质厚度变化,应结合HE染色再进行一些特殊染色手段如组织化学、免疫组织化学染色等,就可更全面、客观地反应实际变化情况。

总之,尽管雷公藤发挥治疗作用的机理、作用途径尚未完全阐明,但雷公藤对HPAA影响的研究已经取得了不少可喜的进展,对临床具有极其重要的理论指导意义。相信随着研究的不断深入,可望从更深层次进一步阐明雷公藤对HPAA的影响情况以及确切的影响机制。

### 参 考 文 献

1. 陈 龙. 下丘脑—垂体—肾上腺轴及其调节. 国外医学内分泌学分册 1997;17(3):137—140.
2. 金 忱. 雷公藤实验研究与临床应用的进展. 国外医学外科学分册 1998;23(5):284—286.
3. 福建三明地区第二医院雷公藤科研小组. 雷公藤根治疗类风湿性关节炎. 中草药通讯 1974(3):48.
4. 高锦团. 雷公藤多甙治疗激素依赖型阿斯匹林性哮喘 36

- 例. 中国中西医结合杂志 1994;14(12):727—729.
5. 周广耀. 雷公藤对类风湿性关节炎患者肾上腺皮质功能影响的初步研究. 中国医院药学杂志 1983;3(4):5—6.
6. 李乐真, 陈芍芳, 谭官平, 等. 雷公藤提取物对垂体—肾上腺皮质系统的影响. 中成药研究 1983;10:23—24.
7. 李玉敏, 魏韵韶. 雷公藤对小鼠肾上腺结构的影响. 第一军医大学学报 1989;9(3):247—250.
8. Zhang MM, Liu PL, Ye WY. Effect of tripterygium wilfordii on adrenal cortex in rat with adjuvant arthritis. Journal of Tongji Medical University 1994;14(3):158—161.
9. 胡大伟, 刘沛霖. 雷公藤与强的松药理作用的互补性. 中国中西医结合杂志 1997;17(2):94—96.
10. 陈 龙, 黄光照, 张益鹤, 等. 雷公藤醋酸乙酯提取物对大鼠肾上腺影响的实验研究. 中国药学杂志 1999;34(9):592—594.
11. 陈 龙, 黄光照, 李 中, 等. 雷公藤对大鼠肾上腺细胞核DNA含量的影响. 临床泌尿外科杂志 1999;14(8):354—356.
12. 王金陵, 于久权. 雷公藤多甙治疗重型支气管哮喘 32 例. 中国中西医结合杂志 1992;12(3):185.
13. 袁宝进, 牧素玲. 雷公藤加强的松治疗肾病综合征 52 例观察. 中国中西医结合杂志 1993;13(3):182—183.
14. 郑家润. 雷公藤抗炎免疫及抗生育活性成分的筛选Ⅲ:7个环氧二萜内酯化合物体内抗炎免疫活性的比较. 中国医学科学院学报 1991;13(6):391—397.
15. 邓文龙, 聂仁吉, 刘家玉. 昆明山海棠的药理作用研究Ⅰ. 抗炎作用及对垂体—肾上腺皮质系统功能的影响. 中草药 1981;12(8):22—26.
16. 钱起丰. 雷公藤对豚鼠变应性及毒性接触性皮炎作用的实验研究. 中华皮肤科杂志 1985;18(1):2—5.
17. 周广耀. 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—322.

(收稿 2000-06-06 修回 2001-02-28)

### 2002 年征订启事

| 杂志刊名           | 邮发代号   | 刊期 | 主编   | 创刊年月    | 页码 | 单价    | 年价     | 编辑部地址           | 邮编     |
|----------------|--------|----|------|---------|----|-------|--------|-----------------|--------|
| 中国中西医结合杂志(中文版) | 2—52   | 月刊 | 陈可冀  | 1981.7  | 80 | 7.80  | 93.6   | 北京西苑操场 1 号      | 100091 |
| 中国中西医结合杂志(英文版) | 82—825 | 季刊 | 陈可冀  | 1995    | 80 | 25.00 | 100.00 | 北京西苑操场 1 号      | 100091 |
| 中国骨伤           | 82—393 | 月刊 | 尚天裕  | 1987    | 64 | 6.80  | 81.60  | 北京东直门内北新仓 18 号  | 100700 |
| 中国中西医结合外科杂志    | 6—31   | 双月 | 吴咸中  | 1994.12 | 64 | 7.00  | 42.00  | 天津南开区三纬路 122 号  | 300100 |
| 中国中西医结合急救杂志    | 6—93   | 双月 | 王今达  | 1994.11 | 64 | 6.90  | 41.40  | 天津和平区睦南道 122 号  | 300050 |
| 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志 | 26—143 | 双月 | 杨和钧  | 1993.11 | 52 | 7.00  | 42.00  | 安徽省安庆市孝肃路 24 号  | 246003 |
| 中国中西医结合消化杂志    | 38—212 | 双月 | 危北海等 | 1993.10 | 64 | 5.80  | 34.80  | 武汉市解放大道 1277 号  | 430022 |
| (原中国中西医结合脾胃杂志) |        |    |      |         |    |       |        |                 |        |
| 中西医结合肝病杂志      | 38—179 | 双月 | 王伯祥  | 1991.6  | 64 | 5.00  | 30.00  | 武汉市武昌区花园山 4 号   | 430061 |
| 浙江中西医结合杂志      | 32—112 | 月刊 | 章剑今  | 1991.5  | 66 | 3.50  | 42.00  | 杭州市环城东路 38 号    | 310003 |
| 中国中西医结合肾病杂志    | 22—26  | 月刊 | 叶任高  | 2000.9  | 64 | 8.00  | 96.00  | 山西省太原市解放路 162 号 | 030002 |
| 深圳中西医结合杂志      | 46—167 | 双月 | 夏洪生  | 1991    | 64 | 5.00  | 30.00  | 深圳市笋岗西路红会医院中研所  | 518035 |