

## 雷公藤甲素与雷公藤红素的体内药动学研究进展

林君容, 林 兵, 宋洪涛\*

南京军区福州总医院 药学科, 福建 福州 350025

**摘 要:** 雷公藤临床上用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、慢性肾病及其他自身免疫性疾病的治疗, 疗效显著。雷公藤甲素与雷公藤红素是雷公藤中最重要的活性成分, 通过查阅文献, 综述有关雷公藤甲素与雷公藤红素的体内药动学包括药动学参数、吸收分布特征、代谢产物、代谢特点等方面的研究进展, 以期为今后雷公藤的进一步药理学研究提供参考。

**关键词:** 雷公藤; 雷公藤甲素; 雷公藤红素; 药动学; 代谢

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)03-0528-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.03.028

## Research progress on *in vivo* pharmacokinetics of triptolide and celastrol

LIN Jun-rong, LIN Bing, SONG Hong-tao

Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China

**Abstract:** *Tripterygium Wilfordii Radix Folium seu Flos* (the roots of *Tripterygium wilfordii*) used for the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, chronic kidney disease, and other autoimmune diseases in clinic has the significant efficacy. Triptolide and celastrol are the most important active constituents in *Tripterygium Wilfordii Radix Folium seu Flos*. A comprehensive analysis was conducted after searching literatures about *in vivo* pharmacokinetics of triptolide and celastrol in *Tripterygium Wilfordii Radix Folium seu Flos*, which includes the advances in the study on pharmacokinetic parameters, absorption distribution characteristics, metabolites, metabolic features, etc, in order to provide a reference for further pharmacological research on *Tripterygium Wilfordii Radix Folium seu Flos*.

**Key words:** *Tripterygium Wilfordii Radix Folium seu Flos*; triptolide; celastrol; pharmacokinetics; metabolism

雷公藤 *Tripterygium Wilfordii Radix Folium seu Flos* 是卫矛科 (Celastraceae) 雷公藤属 *Tripterygium* Hook. f. 木质藤本植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的干燥根, 在我国主产于福建、浙江、安徽、湖南等地。其化学成分主要为二萜、三萜、生物碱等, 其中二萜类化合物雷公藤甲素 (triptolide) 和三萜类化合物雷公藤红素 (celastrol) 是雷公藤中活性最强的有效成分, 具有抗炎、免疫抑制、抗生育和抗肿瘤等多种活性<sup>[1-3]</sup>。目前临床上多使用的雷公藤制剂为雷公藤多苷片、雷公藤总萜片等, 为雷公藤二层皮的根木质中所提取的混合物, 临床上用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、慢性肾病及其他自身免疫性疾病的治疗<sup>[4]</sup>, 疗效显著。此外, 有关

学者为探索其在拮抗器官移植排斥反应、抑制肿瘤生长、拮抗生殖方面的有益作用, 相继完成了一些临床药效学和药理学的基础研究<sup>[5-7]</sup>。

目前已从雷公藤中分离得到上百种化学成分, 其中雷公藤甲素和雷公藤红素是研究最多并且最有发展前景的有效成分, 学者们对其药理活性、安全性、临床应用以及药动学等方面都进行了深入的研究。本文对近年来有关雷公藤甲素和雷公藤红素的药动力学及代谢特征的研究进展进行综述, 为后续临床开发应用提供参考。

### 1 雷公藤甲素

雷公藤甲素又名雷公藤内酯醇, 是从雷公藤提取物中最早分离出来的一种环氧二萜类成分, 是雷

收稿日期: 2015-08-30

基金项目: 福建省科技计划重大项目 (2012I1001)

作者简介: 林君容 (1988—), 女, 硕士, 研究方向为药物分析。Tel: (0591)22859467 E-mail: 814299280@qq.com

\*通信作者 宋洪涛 (1968—), 男, 主任药师, 教授, 博士生导师, 研究方向为药剂学、临床药学、药理学。

Tel: (0591)22859459 E-mail: sohoto@vip.163.com

公藤的主要活性和毒性成分之一,也是目前雷公藤制剂质量控制标准的指标性成分。

### 1.1 药动学参数

动物研究显示,雷公藤甲素在大鼠体内的药理学过程符合线性动力学特征,药-时曲线下面积(AUC)与给药剂量呈正相关。大鼠尾静脉分别 iv 3 个剂量(100、200、300  $\mu\text{g/kg}$ )雷公藤甲素后,各剂量组相对应的分布半衰期( $t_{1/2\alpha}$ )分别为 0.033、0.021、0.026 h<sup>[8]</sup>。雷公藤甲素在雄性 SD 大鼠体内快速分布,广泛代谢并迅速消除。雷公藤甲素在大鼠体内的药动学特征符合一室模型,当 SD 大鼠 iv 0.6 mg/kg 雷公藤甲素后,表观分布容积(Vd)为(1.27 $\pm$ 0.25) L/kg,消除率(CL)为(0.36 $\pm$ 0.05) L/(min $\cdot$ kg),消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )为(15.10 $\pm$ 4.44) min。而雷公藤甲素进行 ig 给药 0.6、1.2、2.4 mg/kg 后,在 15 min 内雷公藤甲素的血药浓度迅速达到峰值, $t_{1/2\beta}$ 为 16.81~21.70 min, V/F 为 0.32 L/kg, CL/F 为 0.06 L/(min $\cdot$ kg)。伴随 ig 剂量的增加,0.6、1.2、2.4 h 的达峰浓度( $C_{\max}$ )分别为(254.00 $\pm$ 47.34)、(446.65 $\pm$ 112.86)和(537.33 $\pm$ 143.34)  $\mu\text{g/L}$ 。SD 大鼠在 ig 0.6 mg/kg 雷公藤甲素后,绝对生物利用度为 72.08%,说明 SD 大鼠对雷公藤甲素口服给药的绝对生物利用度较高<sup>[9]</sup>。

Beagle 犬 ig 雷公藤片(1 片/kg)后,血浆中雷公藤甲素的主要药动学参数为  $C_{\max}$  (2.780 $\pm$ 0.387) g/L;  $t_{\max}$  (1.75 $\pm$ 0.76) h;  $t_{1/2}$  (2.59 $\pm$ 0.60) h; CL (2.768 $\pm$ 0.606) L/(kg $\cdot$ h); AUC<sub>0-9</sub> (11.539 $\pm$ 1.491)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ; AUC<sub>0- $\infty$</sub>  (13.185 $\pm$ 1.686) g $\cdot$ h/L<sup>[10]</sup>。当给 Beagle 犬 iv 0.05 mg/kg 雷公藤甲素后, $t_{1/2\beta}$ 为(2.5 $\pm$ 0.8) h,表明 Beagle 犬体内雷公藤甲素消除较迅速;此外,Vd 为(1.3 $\pm$ 0.4) L/kg, CL 为(0.36 $\pm$ 0.05) L/(min $\cdot$ kg)。结果表明无论 iv 给药,还是 ig 给药,雷公藤甲素在 Beagle 犬体内的代谢过程均符合一级动力学消除的二室模型。在 ig 的 3 个剂量组中, $t_{\max}$  约为 0.5 h、 $t_{1/2\alpha}$  约为 1.5 h、 $t_{1/2\beta}$  约为 2.5 h,无统计学差异;并且随着剂量的增加, $C_{\max}$  分别为(35 $\pm$ 8)、(64 $\pm$ 16)和(74 $\pm$ 7)  $\mu\text{g/L}$ ,存在明显剂量依赖性。雷公藤甲素 ig 剂量为 0.05 mg/kg,在 Beagle 犬体内的绝对生物利用度为(75 $\pm$ 17)%,表明消化道给药雷公藤甲素的生物利用度较高<sup>[11]</sup>。

李颖等<sup>[12]</sup>对雷公藤甲素在人体内的药动学参数进行了研究,类风湿关节炎患者 po 雷公藤多苷片

后,测得雷公藤甲素在人体内的药动学参数为  $C_{\max}$  (159.97 $\pm$ 42.43) ng/mL、 $t_{\max}$  (1.33 $\pm$ 0.58) h、 $t_{1/2\beta}$  (7.51 $\pm$ 2.26) h、AUC<sub>0-12</sub> (1131.12 $\pm$ 89.20) mg $\cdot$ h/L,发现雷公藤甲素在人体内的药动学符合二室模型,吸收迅速,个体间存在差异。

### 1.2 吸收与分布特征

动物研究显示雷公藤甲素主要在各肠段吸收,吸收效果按十二指肠、结肠、空肠和回肠的顺序依次降低,但各肠段之间的吸收无显著性差异,符合零级吸收速率,可能为被动扩散<sup>[13]</sup>。雷公藤甲素吸收后迅速在各器官分布,给予大鼠尾 iv 有效剂量(200  $\mu\text{g/kg}$ )雷公藤甲素后,组织分布迅速而广泛,给药 5 min 后药物量以肺组织最高,为(207.489 $\pm$ 34.043) ng/kg,肝脏 [(193.693 $\pm$ 31.962) ng/kg]、肾脏 [(189.813 $\pm$ 21.565) ng/kg] 的质量浓度也较高,其次依次为心 [(122.206 $\pm$ 12.076) ng/kg]、脑 [(122.351 $\pm$ 18.199) ng/kg]、脾 [(112.868 $\pm$ 10.066) ng/kg]、小肠 [(90.873 $\pm$ 4.590) ng/kg]、骨骼肌 [(62.605 $\pm$ 5.891) ng/kg]、胃 [(61.007 $\pm$ 14.013) ng/kg]。给药 15 min 后各组织药物浓度均下降,在肺 [(101.025 $\pm$ 24.089) ng/kg]、肾 [(70.009 $\pm$ 11.568) ng/kg]、心 [(64.912 $\pm$ 6.346) ng/kg]、肝 [(61.703 $\pm$ 25.298) ng/kg] 的质量浓度较高。给药后 1 h 各组织药物浓度下降明显,在肝 [(37.503 $\pm$ 11.582) ng/kg] 和小肠 [(26.626 $\pm$ 6.990) ng/kg] 仍维持较高药物浓度<sup>[8]</sup>。研究表明,雷公藤甲素在十二指肠吸收最好,在肝、肾组织分布较高。

### 1.3 代谢特征

雷公藤甲素在体内代谢很快,通过比较 po 和 iv 两种给药方式发现,在 5 min 内可以在血浆中检测到代谢物,表明雷公藤甲素的代谢转化速度在两种给药方式下都很快。当大鼠 ig 给予雷公藤甲素与雷公藤红素混合液后,仅在大鼠血清中发现原型药物,但在尿样中检测到雷公藤甲素的 3 种代谢产物,推测分别为其单羟基化代谢产物、环氧化水解开环代谢产物及谷胱甘肽结合物;在粪中检测到 1 种代谢产物,推测为雷公藤甲素的另一种单羟基化代谢产物,但是胆汁未检测出羟基代谢物,在大鼠肝微粒体温孵体系中,也可检测出雷公藤甲素的 3 种羟基化代谢物<sup>[14-15]</sup>。Li 等<sup>[16]</sup>研究了人和大鼠的肝微粒体中细胞色素 P450 (CYP450) 酶系对雷公藤甲素的代谢作用,结果发现,雷公藤甲素在大鼠肝微粒体中被转化为 4 种代谢产物,在人肝微粒体中被转

化为 3 种代谢产物, 且均为雷公藤甲素的单羟基化代谢物。另外, 雷公藤甲素在人体肝脏中的代谢介导主要为 CYP3A4 和 CYP2C19, 其中 CYP3A4 是雷公藤甲素羟基化的主要代谢酶<sup>[17]</sup>。此外, 雷公藤甲素的代谢行为还受其他药物的影响, 研究发现雷公藤甲素与地塞米松合用后, 雷公藤甲素的代谢行为显著改变, 地塞米松可以诱导 CYP3A 的活性, 从而加速雷公藤甲素在体内的代谢, 并能显著增加 1 种雷公藤甲素单羟基化代谢产物的生成<sup>[18]</sup>。

性别也可能是影响雷公藤甲素代谢差异的原因之一, 研究发现雄性 SD 大鼠对雷公藤甲素的代谢速率明显高于雌性大鼠, 提示可能是雄性某一特异性的 P450 酶参与了雷公藤甲素的代谢。根据进一步的酶抑制实验结果推测, 雷公藤甲素在雄性大鼠体内代谢快、毒性小的原因可能为 CYP3A2 在雄性大鼠肝脏的特异性表达<sup>[19]</sup>。通过新生期大鼠 sc 谷氨酸钠 (MSG), 选择性造成大鼠生长激素分泌缺失, 改变性别依赖性肝脏代谢酶表达的方法, 发现 MSG 对雌鼠体内的 CYP3A2 表达及酶活性无明显影响; 但使在雄性大鼠肝脏内 CYP3A2 的高度表达降为痕量, CYP3A 相关的红霉素脱甲基活性也显著降低, 接近雌鼠水平。与 CYP3A 的表达和活性变化相类似, 在 MSG 处理的大鼠体内, 雷公藤甲素的代谢

几乎不存在性别差异<sup>[20]</sup>。

相同浓度下, 雷公藤甲素与犬血浆结合率最高, 其与大鼠、人血浆结合率相比具有统计学差异, 而大鼠与人血浆之间无统计学差异。各种属血浆蛋白结合率与药物浓度无明显依赖关系<sup>[21]</sup>。

#### 1.4 含药血浆样品的处理

常用的含药血浆处理方法有固相萃取法 (SPE)、沉淀蛋白法、液-液萃取法。吴建元<sup>[22]</sup>通过比较上述 3 种方法处理雷公藤甲素的含药血浆, 发现采用固相萃取法处理后的血浆样品杂质去除较为干净, 杂质与雷公藤甲素能得到较好的分离, 回收率高, RSD 值较小; 而采用沉淀蛋白与液-液萃取时, 样品中残留的杂质多, 且回收率较低。

### 2 雷公藤红素

雷公藤红素又名南蛇藤素, 是一种醌甲基三萜, 主要存在于卫矛科雷公藤属及南蛇藤属植物中, 是治疗类风湿病雷公藤制剂的主要有效成分和毒性成分之一。

#### 2.1 药动学参数

大鼠尾 iv 雷公藤红素 (1 mg/kg) 后的主要药动学参数为  $C_{\max}$  ( $0.48 \pm 0.11$ )  $\mu\text{g/mL}$ ,  $t_{\max}$  ( $5.0 \pm 0.0$ ) min,  $\text{AUC}_{0-t}$  ( $23.45 \pm 1.01$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ <sup>[23]</sup>。大鼠 ig 不同剂量雷公藤红素 (110、73、48 mg/kg) 后, 其药动学参数见表 1~3<sup>[24]</sup>。

表 1 大鼠 ig 雷公藤红素 (110 mg/kg) 药动学参数 ( $n = 5$ )

Table 1 Pharmacokinetic parameters in rats after ig administration of celastrol (110 mg/kg) ( $n = 5$ )

| 药动学参数                                                                        | 雄性                       | 雌性                        | 平均值                       |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| $C_{\max}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$                                | $2.619 5 \pm 0.189 3$    | $3.384 2 \pm 1.744 4$     | $3.001 85 \pm 0.966 90$   |
| $\text{AUC}_{\text{last}}/(\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ | $133.226 4 \pm 14.284 4$ | $144.549 4 \pm 48.179 3$  | $138.887 9 \pm 31.231 9$  |
| $\text{AUC}_{\text{tot}}/(\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$  | $141.637 4 \pm 12.204 4$ | $154.951 6 \pm 50.118 2$  | $148.294 5 \pm 31.161 3$  |
| $t_{1/2}/\text{h}$                                                           | $16.307 0 \pm 4.918 7$   | $17.214 3 \pm 2.423 6$    | $16.760 65 \pm 3.671 20$  |
| MRT/h                                                                        | $60.906 3 \pm 3.096 0$   | $59.859 7 \pm 5.312 4$    | $60.383 0 \pm 4.204 2$    |
| Clearance/ $(\text{mL} \cdot \text{h} \cdot \text{kg}^{-1})$                 | $770.872 2 \pm 61.666 8$ | $767.938 4 \pm 239.136 5$ | $769.405 3 \pm 150.401 7$ |
| Vd/ $(\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1})$                                       | $47 080.68 \pm 5 883.87$ | $46 928.22 \pm 18 459.24$ | $47 004.45 \pm 12 171.56$ |

表 2 大鼠 ig 雷公藤红素 (73 mg/kg) 药动学参数 ( $n = 5$ )

Table 2 Pharmacokinetic parameters in rats after ig administration of celastrol (73 mg/kg) ( $n = 5$ )

| 药动学参数                                                                        | 雄性                          | 雌性                        | 平均值                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| $C_{\max}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$                                | $1.123 7 \pm 0.242 7$       | $1.814 6 \pm 0.598 2$     | $1.469 2 \pm 0.420 3$       |
| $\text{AUC}_{\text{last}}/(\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ | $53.689 4 \pm 12.673 4$     | $67.546 8 \pm 27.661 9$   | $60.618 1 \pm 20.167 7$     |
| $\text{AUC}_{\text{tot}}/(\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$  | $59.017 3 \pm 15.230 1$     | $78.674 1 \pm 26.174 9$   | $68.845 7 \pm 20.702 5$     |
| $t_{1/2}/\text{h}$                                                           | $24.897 1 \pm 6.018 1$      | $20.138 6 \pm 10.534 8$   | $22.517 9 \pm 8.276 5$      |
| MRT/h                                                                        | $61.439 4 \pm 8.305 3$      | $56.928 7 \pm 2.930 4$    | $59.184 1 \pm 5.617 9$      |
| Clearance/ $(\text{mL} \cdot \text{h} \cdot \text{kg}^{-1})$                 | $1 283.452 6 \pm 342.516 6$ | $994.448 3 \pm 281.238 3$ | $1 138.950 5 \pm 311.877 5$ |
| Vd/ $(\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1})$                                       | $77 937.46 \pm 19 486.01$   | $56 995.45 \pm 18 071.41$ | $67 466.46 \pm 18 778.71$   |

表 3 大鼠 ig 雷公藤红素 (48 mg/kg) 药动学参数 ( $n = 5$ )Table 3 Pharmacokinetic parameters in rats after ig administration of celastrol (48 mg/kg) ( $n = 5$ )

| 药动学参数                                                                    | 雄性                        | 雌性                        | 平均值                       |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| $C_{\max}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$                              | $0.780\ 4\pm0.303\ 6$     | $0.912\ 1\pm0.231\ 9$     | $0.846\ 3\pm0.267\ 8$     |
| $\text{AUC}_{\text{last}}/(\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$ | $45.965\ 2\pm13.776\ 0$   | $45.174\ 4\pm7.127\ 5$    | $45.569\ 8\pm10.451\ 8$   |
| $\text{AUC}_{\text{tot}}/(\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$  | $57.763\ 7\pm16.144\ 7$   | $54.691\ 1\pm6.826\ 8$    | $56.227\ 4\pm11.485\ 8$   |
| $t_{1/2}/\text{h}$                                                       | $45.224\ 3\pm21.995\ 3$   | $38.367\ 3\pm8.645\ 3$    | $41.795\ 8\pm15.320\ 3$   |
| MRT/h                                                                    | $82.185\ 5\pm17.807\ 7$   | $72.298\ 1\pm8.941\ 8$    | $77.241\ 8\pm13.374\ 8$   |
| Clearance/( $\text{mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                | $729.397\ 6\pm201.004\ 8$ | $888.251\ 0\pm118.290\ 0$ | $808.824\ 3\pm159.647\ 4$ |
| Vd/( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                                    | $59\ 114.94\pm17\ 157.77$ | $64\ 724.84\pm15\ 386.78$ | $61\ 919.89\pm16\ 272.28$ |

## 2.2 吸收特征

动物研究显示, 大鼠 ig 雷公藤红素的血药浓度-时间曲线中可见较为明显的双峰现象, 提示可能存在肝肠循环、胃肠循环、多部位吸收等。由于大鼠并无胆囊, 即便存在肝肠循环, 其影响也较小, 因此可能有胃肠循环或药物多部位吸收等现象的存在<sup>[24]</sup>。

Caco-2 细胞模型是一种人克隆结肠腺癌细胞, 结构和功能类似于分化的小肠上皮细胞, 具有微绒毛等结构, 并含有与小肠刷状缘上皮相关的酶系, 可以用来进行模拟体内肠转运的实验。以 5、10、25、50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  雷公藤红素-HBSS 溶液给予 Caco-2 单层细胞模型后, 实验结果提示雷公藤红素在体内吸收较差, 几乎小于 1%。同时, 从实验结果可见, 雷公藤红素以各个浓度在不同时间点给予 Caco-2 单层细胞模型后, 所有的  $R$  值均小于 1.5, 提示雷公藤红素的细胞间转运机制为单纯扩散<sup>[24]</sup>。

将 SD 大鼠分别 iv 雷公藤红素 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ig 雷公藤红素 1 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  及 ig 雷公藤片(相当于 534  $\mu\text{g}/\text{kg}$  雷公藤红素), 于不同时间段测定雷公藤红素的血浆药物浓度, 发现雷公藤红素口服的生物利用度差, 而将其制成雷公藤片时, 绝对生物利用度从 17.06% 显著提高为 94.19%。此外, 在性别差异上, 雷公藤红素在雌性大鼠体内的吸收要优于雄性大鼠<sup>[25]</sup>。

## 2.3 代谢特征

当同时给予大鼠 ig 雷公藤甲素 (0.6 mg/kg) 与雷公藤红素 (6 mg/kg) 混合液后, 采用液相色谱串联质谱法检测大鼠血清、尿与粪中的代谢产物。仅在大鼠血清中发现原型药物, 在尿样中检测到雷公藤红素的 1 种代谢产物, 推测为葡萄糖醛酸结合物, 在粪中检测到硫酸结合物<sup>[14]</sup>。

动物研究显示, 大鼠 ig 雷公藤红素后, 在尿液中发现 10 种 I 相和 II 相代谢产物 (M1~M10), 在

血浆中发现少量 I 相代谢产物 M1、M2 及 II 相代谢产物 M6、M7、M9。并通过建立肝微粒体体系进行体外孵育, 进一步验证了 2 个 I 相代谢产物和 2 个 II 相代谢产物的存在<sup>[24]</sup>。

此外, 雌雄大鼠分别 ig 高 (110 mg/kg)、中 (73 mg/kg)、低 (48 mg/kg) 剂量的雷公藤红素, 经统计学检验发现, ig 高剂量雷公藤红素后雌雄大鼠之间 AUC、 $C_{\max}$ 、CL、 $t_{1/2}$ 、MRT 和 Vd 均无显著性差异 ( $P>0.05$ ); ig 中剂量雷公藤红素后雌雄大鼠之间 AUC、 $C_{\max}$ 、CL、 $t_{1/2}$ 、MRT 和 Vd 均有显著性差异 ( $P<0.05$ ); ig 低剂量雷公藤红素后雌雄大鼠之间 AUC、 $C_{\max}$ 、 $t_{1/2}$  和 Vd 均无显著性差异 ( $P>0.05$ ), CL、MRT 有显著性差异 ( $P<0.05$ )。同时, 随着剂量的增大,  $C_{\max}$  和 AUC 均会增大, 药物的吸收程度增大, 基本呈现剂量依赖性; 而 Vd 并没有明显的剂量依赖性。说明雷公藤红素在药动学方面存在着一定的性别差异<sup>[24]</sup>。

## 2.4 含药血浆样品的处理

吴丹<sup>[24]</sup>收集了大鼠 ig 雷公藤红素后的血浆、胆汁、尿液、肝脏样品, 对样品进行了包括甲醇、乙腈沉淀蛋白、SPE 柱固相萃取、醋酸乙酯液-液萃取等多种方法的处理, 发现醋酸乙酯液-液萃取法能够得到大量的代谢产物。

## 3 结语

20 世纪 70 年代以来, 人们对雷公藤的化学成分、药理活性、毒性机制、临床应用等方面进行了深入的研究。药理研究表明雷公藤具有显著的抑制免疫、抗炎、抗肿瘤等活性, 临床上雷公藤广泛用于类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、肾小球肾炎等疾病的治疗, 疗效确切, 具有广阔的应用发展前景。但同时雷公藤在临床上表现出高发的毒副作用, 大大妨碍了其在临床上进一步的应用和推广。

雷公藤在发挥强效的同时也表现出强毒,这与其药效物质基础有关,即雷公藤中的主要的有效成分也是毒性成分<sup>[26]</sup>,其中雷公藤甲素和雷公藤红素是其主要代表性成分,因此对它们药动学方面的研究显得尤为重要。目前,不少学者对雷公藤甲素的药动学进行了研究,但还不够深入,对于其人体药动学的研究至今未见报道。而对雷公藤红素的抗癌及其他药理作用的研究很多,多见于细胞、基因水平的研究,对雷公藤红素的药动学研究还是屈指可数的。雷公藤是近年来被报道中毒事件较多的药物,这就更需要对雷公藤甲素和雷公藤红素的药物代谢动力学进行深入研究,探索雷公藤安全应用于临床的合理方法。

#### 参考文献

- [1] 刘佩岩, 刘春光, 陈宝鑫. 雷公藤化学成分及药理作用研究进展 [J]. 北方药学, 2013, 10(1): 46.
- [2] Jun M, Moul D, Hui Y, *et al.* Anti-inflammatory and immunosuppressive compounds from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(8): 1172-1178.
- [3] Qin D P, Zhou Y J, Zhang S Z, *et al.* Anti-inflammation of *Tripterygium wilfordii polycoride* on macrophages and its regulation to inflammation via TLR4/NF-kB [J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(2): 155-161.
- [4] 江 霞. 雷公藤多苷联合替米沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(8): 987-990.
- [5] Liu Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(3): 377-383.
- [6] Liu Y, Chen Y, Liu F Q, *et al.* Combined treatment with triptolide and rapamycin prolongs graft survival in a mouse model of cardiac transplantation [J]. *Transpl Int*, 2008, 21(5): 483-494.
- [7] Xin M J, Cui S H, Liu S, *et al.* Triptolide prolonged allogeneic islet graft survival in chemically induced and spontaneously diabetic mice without impairment of islet function [J]. *Hepatobil Pancreat Dis Int*, 2010, 9(3): 312-318.
- [8] 余 炜. 雷公藤内酯醇在大鼠体内药代动力学及组织分布研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2007.
- [9] Shao F, Wang G J, Xie H T, *et al.* Pharmacokinetic study of triptolide, a constituent of immunosuppressive Chinese herb medicine in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(4): 702-707.
- [10] 张 军, 陈 玟, 刘史佳, 等. LC/APCI/MS/MS 测定 Beagle 犬口服雷公藤片后血浆中雷公藤甲素 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(12): 1765-1768.
- [11] 邵 凤, 王广基, 孙建国, 等. 雷公藤内酯醇在 Beagle 犬体内的药代动力学 [J]. 药学学报, 2007, 42(1): 61-65.
- [12] 李 颖, 汪永忠, 罗 欢, 等. 类风湿关节炎患者雷公藤甲素血清浓度测定及其药动学研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(1): 85-87.
- [13] 薛 璟, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤甲素大鼠在体肠吸收特性研究 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 86-89.
- [14] 孙帅婷, 金 艺, 袁 波, 等. 雷公藤甲素和雷公藤红素在大鼠体内的代谢产物分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(3): 274-280.
- [15] 邵 凤, 王广基, 孙建国, 等. 雷公藤甲素在大鼠体内外的代谢转化研究 [A] // 第五届全国雷公藤学术会议论文汇编 [C]. 泰宁: 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会, 2008.
- [16] Li W, Liu Y, He Y Q, *et al.* Characterization of triptolide hydroxylation by cytochrome P450 in human and rat liver microsomes [J]. *Xenobiotica*, 2008, 38(12): 1551-1565.
- [17] 姚金成, 饶 健, 曾令贵, 等. 雷公藤甲素在大鼠肝微粒体中代谢及酶促反应动力学研究 [J]. 中药研究, 2010, 21(7): 577-580.
- [18] Ye X C, Li W Y, Liu J, *et al.* Effects of cytochrome P4503A inducer dexamethasone on the metabolism and toxicity of triptolide in rat [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 192(2): 212-220.
- [19] Liu L, Jiang Z Z, Liu J, *et al.* Sex differences in subacute toxicity and hepatic microsomal metabolism of triptolide in rats [J]. *Toxicology*, 2010, 271(1/2): 57-63.
- [20] Liu L, Jiang Z Z, Huang X F, *et al.* Disappearance of sexual dimorphism in triptolide metabolism in monosodium glutamate treated neonatal rats [J]. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61(2): 98-103.
- [21] 刘萍霞, 王 娟, 庄笑梅, 等. 雷公藤内酯醇与不同种属血浆蛋白结合率的研究 [J]. 军事医学, 2012, 36(7): 528-530.
- [22] 吴建元. 雷公藤甲素药代动力学及其对卵巢癌细胞活性影响的研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2005.
- [23] 薛云云, 玛尔江·巴哈·提别克, 王 彦, 等. 大鼠血浆中雷公藤红素的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(7): 532-535.
- [24] 吴 丹. 雷公藤红素口服吸收与代谢对策 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2013.
- [25] Zhang J, Li C Y, Xu M J, *et al.* Oral bioavailability and gender-related pharmacokinetics of celastrol following administration of pure celastrol and its related tablets in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(1): 195-200.
- [26] 王 贝, 江振洲, 张陆勇. 雷公藤甲素毒性及减毒的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 211-215.