

雷公藤属醋酸乙酯部位化学成分及药理作用研究进展

陈婉清, 陈阿虹, 李 唯, 阙慧卿, 郭舜民, 林 绥*

福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室, 福建 福州 350001

摘 要: 雷公藤属植物化学成分复杂, 具有广泛的药理作用。现在已经从雷公藤属醋酸乙酯提取部位分离得到多种化学成分, 主要为二萜类、三萜类、倍半萜类、生物碱类及其他化合物; 药理研究表明其具有抗炎、免疫抑制、抗血小板聚集作用和杀虫活性。对雷公藤属醋酸乙酯部位化学成分及药理作用研究进展进行综述, 为后续研究提供理论依据。

关键词: 雷公藤属植物; 雷公藤; 醋酸乙酯提取物; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 06-1154-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.042

Research progress in chemical constituents and pharmacologic actions of ethyl acetate extract of *Tripterygium*

CHEN Wanqing, CHEN Ahong, LI Wei, QUE Huiqing, GUO Shunmin, LIN Sui

Fujian Provincial Key Laboratory of Analysis, Institute of Medical Sciences of Fujian Province, Fuzhou, 350001, China

Abstract: The chemical constituents of *Tripterygium* are complex and have a wide range of pharmacologic effects. A variety of chemical constituents have been isolated from the ethyl acetate extract of *Tripterygium*. There are mainly diterpenes, triterpenes, sesquiterpenoids, alkaloids and other compounds. Pharmacological studies have shown that it has anti-inflammatory, immunosuppressive, anti-platelet aggregation and insecticidal activity. This review summarizes the research progress of the chemical constituents and pharmacologic effects of ethyl acetate of *Tripterygium*, and provides a theoretical basis for the future research.

Key word: plant of *Tripterygium*; *Tripterygium wilfordii* Hook f.; ethyl acetate extract; chemical constituent; pharmacologic action

雷公藤属植物主要有雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook f.、昆明山海棠 *T. hypoglaucom* Levl. Hutch.、东北雷公藤(黑蔓) *T. regelii* Sprague et Takeda 和苍山雷公藤 *T. forretii* Dicls, 在我国均有分布。从雷公藤属植物中提取到的化学成分主要为萜类、生物碱类等化合物, 至今已从该属植物中分离出近 400 种化合物^[1]。雷公藤在我国用药历史悠久, 尤其近代在临床上用于治疗麻风病; 此外, 雷公藤还用于治疗类风湿性关节炎、红斑性狼疮、肾炎等, 均获得满意的疗效^[2-4]。雷公藤属植物及其有效成分被开发成药品, 如雷公藤片、雷公藤多苷片、昆明山海棠片、雷公藤总萜片、雷公藤双层片、昆仙胶囊等。

雷公藤属植物常用的提取方法有水提、醇提等, 常用石油醚、氯仿和醋酸乙酯等溶剂进行萃取。

据国家药品标准, 雷公藤药材加 90%以上乙醇回流提取, 再加适量醋酸乙酯萃取后得雷公藤醋酸乙酯提取物。目前从雷公藤醋酸乙酯提取物中分离出来的活性成分主要有二萜类、三萜类、倍半萜类和生物碱类等。雷公藤醋酸乙酯部位的含量测定方法, 有用液固萃取-反相高效液相色谱的方法测定雷公藤浸膏(雷公藤醋酸乙酯提取物)中雷公藤甲素的含量, 检测迅速, 重现性好^[5]; 王晓琳等^[6]用紫外分光光度法检测雷公藤醋酸乙酯提取物中总二萜的含量。雷公藤醋酸乙酯提取物中, 二萜类的雷公藤甲素和三萜类的雷公藤红素研究得比较多。药理研究表明雷公藤醋酸乙酯提取物具有抗炎、免疫抑制、抗血小板聚集、杀虫等作用^[7-10]。

上述研究结果表明雷公藤醋酸乙酯提取物为该属植物的有效部位之一。美国德克萨斯大学达拉

收稿日期: 2018-01-18

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2017J01141, 2017J01142); 福建省省属公益类科研院所基本科研专项(2015R1031-1); 福建省医学创新科研项目(2017-CX-12); 福建省中医药科研项目(2017FJZYZY101)

*通信作者: 林 绥, 研究员, 研究方向为中药与天然药物。Tel: 13605948318 E-mail: linsui_syy@sina.com

斯西南医学中心研制的雷公藤醋酸乙酯提取物已完成了 I、II 期临床研究^[11-12], 由湖北省中医药研究院研制的雷公藤醋酸乙酯提取物制成的雷公藤片, 以及湖北新思维医药有限公司投放的雷公藤双层片也已经在中国上市。本文就雷公藤属醋酸乙酯部位化学成分及药理作用研究进展进行综述, 以期为该属植物的深度开发以及该类成分在医药行业的利用提供依据。

1 化学成分

雷公藤属醋酸乙酯提取物含有许多化学成分, 目前分离得到的成分有二萜类、三萜类、倍半萜类、生物碱类等。

1.1 萜类

萜类是雷公藤属醋酸乙酯提取物的主要成分, 包括二萜类、三萜类、倍半萜类等, 其中二萜类的生物活性最强、毒性最大。当前的研究热点主要是二萜类的雷公藤甲素和三萜类的雷公藤红素。

1.1.1 二萜类 从雷公藤属醋酸乙酯提取物中发现的二萜类化合物主要有雷酚内酯 (triptophenolide, **1**)^[13-14]、雷公藤内酯酮 (triptonide, **2**)^[13]、雷公藤内酯醇 (triptolide, **3**)^[13, 15]、雷酚酮内酯 (triptonolide, **4**)^[13]、雷酚萜 (triptonoterpene, **5**)^[13, 16]、雷公藤二萜醌 A (triptoquinone A, **6**)^[13, 16]、12,14-二羟基-3-氧代-松香烷-8,11,13-三烯 (12,14-dihydroxy-3-oxo-abieta-8,11,13-triene, **7**)^[13]、雷酚萜甲醚 (triptonoterpene methyl ether, **8**)^[14]、triptobenzene P (**9**)^[17]、雷酚萜 B (triptobenzene B, **10**)^[17]、雷酚萜 E (wilforol E, **11**)^[17]、雷酚萜酸 (triptohairic acid, **12**)^[17]、triptobenzene H (**13**)^[17-18]、triptobenzene Y (**14**)^[18]、雷公藤宁 B (triptinin B, **15**)^[16, 18]、triptobenzene A (**16**)^[18]、tripterlide A~F (**17~22**)^[15]、异雷公藤内酯醇 (isotriptolide, **23**)^[15]、雷公藤内酯三醇 (triptriolide, **24**)^[15]、雷醇内酯 (triptolidenol, **25**)^[15]、雷公藤乙素 (triptolide, **26**)^[15]、tripterlide G (**27**)^[15]、regelterpene (**28**)^[16]、雷公藤二萜醌 H (triptoquinone H, **29**)^[16]、雷公藤二萜醌 B (triptoquinone B, **30**)^[16]、triptobenzene D (**31**)^[16]。

1.1.2 三萜类 从雷公藤属醋酸乙酯提取物中分离得到的三萜类化合物主要有萨拉子酸 (salaspermic acid, **32**)^[13]、直楔草酸 (orthosphenic acid, **33**)^[13]、雷公藤红素 (celastrol, **34**)^[13]、29-羟基-木栓酮 (29-hydroxyfredelan-3-one, **35**)^[13]、

去甲基泽拉木醛 (demethylzeylasteral, **36**)^[13]、雷藤三萜酸 B (3 β -22 β -dihydroxy-olcan-12-en-29-oic acid, **37**)^[13]、3,4,6-三羟基-2-氧代-23,24-降-D:A-弗瑞德齐墩果-1,3,5(10),7-四烯-29-羧酸 (3,4,6-trihydroxy-2-oxo-23,24-nor-D:A-friedooleana-1,3,5(10),7-tetraene-29-oic acid, **38**)^[13]、任卡漆-5-烯-3 β ,8-二醇 (glut-5-en-3 β ,28-diol, **39**)^[14]、雷公藤内酯酮酸 A (triptotriterpenonic acid A, **40**)^[19]、雷公藤内酯乙 (wilforlide B, **41**)^[19-20]、雷公藤内酯甲 (wilforlide A, **42**)^[19-20]、3-表雷公藤内酯甲 (3-epiabrasulactone A, **43**)^[19]、雷公藤三萜酸 C (triptotriterpenic acid C 或 tripterygic acid A, **44**)^[19,21]、美登木酸 (maytenoic acid, **45**)^[17]、wilforone (**46**)^[17]、3-表卡通酸 (3-epikatonic acid, **47**)^[17,20]、齐墩果-12-烯-3 β ,29-二醇 (olean-12-ene-3 β ,29-diol, **48**)^[17]、3-氧代-12-烯-29-齐墩果酸 (3-oxo-olean-12-en-29-oic acid, **49**)^[17]、wilforol D (**50**)^[17]、3 β ,29-二羟基-D:B-弗瑞德齐墩果-5-烯 (3 β ,29-dihydroxy-D:B-friedoolean-5-en, **51**)^[17]、山海棠内酯 (hypoglauride, **52**)^[21]、黑蔓酮酯甲 (regelin, **53**)^[21]、山海棠萜酸 (hypoglaurterpenic acid, **54**)^[20]、雷公藤三萜酸 A (triptotriterpenic acid A, **55**)^[20]、齐墩果酸醋酸酯 (oleanolic acid acetate, **56**)^[20]、齐墩果酸 (olcanolic acid, **57**)^[20]、黑蔓酮酯丁 (regelin D, **58**)^[16]、去甲基黑蔓酮酯 (demethylregelin, **59**)^[16]、相思子原酸甲酯 (methyl abrusgenate, **60**)^[16]。

1.1.3 倍半萜 雷公藤属醋酸乙酯提取物含有的倍半萜类化合物包括 wilforsinine A~H (**61~68**)^[18]、celangulatin F (**69**)^[18]、2 β ,6 α ,12-三乙酰氧基-1 β ,9 β -二(苯甲酰氧基)-8 β -(β -烟酰氧基)- β -二氢沉香呋喃 (2 β ,6 α ,12-triacetoxy-1 β ,9 β -bis(benzoyloxy)-8 β -(β -nicotinoyloxy)- β -dihydroagarofuran, **70**)^[18]、2 β ,5 α ,7 β -三乙酰氧基-11-异丁酰氧基-8 α -(3-呋喃羧氧基)-4 α -羟基-1 β -烟酰氧基-二氢沉香呋喃 (**71**)^[18]、1 α ,2 α ,6 β ,8 α ,15-五乙酰氧基-9 α -苯甲酰氧基- β -沉香呋喃 (**72**)^[18]、ejap-3 (**73**)^[18]、ejap-4 (**74**)^[18]、1 α ,6 β ,8 α ,13-四乙酰氧基-9 α -苯甲酰氧基-2 α -羟基- β -二氢沉香呋喃 (**75**)^[18]、celastrine A (**76**)^[18]、triptersinine A~T (**77~96**)^[15]。

1.1.4 降碳异戊二烯萜类 王超^[15]利用中压柱色谱、高效液相柱色谱、硅胶柱层析、聚酰胺柱层析、凝胶柱色谱等色谱方法结合 ESIMS、HRESIMS、UV、IR、1D-NMR、2D-NMR 等光谱法, 从采自福

建泰宁的雷公藤叶的醋酸乙酯部位中分离得到如下降碳异戊二烯萜类化合物: 布卢门醇 C (blumenol C, **97**)^[18]、布卢门醇 B (blumenol B, **98**)^[15]、3,9,10-三羟基四甲基环己烯型单萜-5-烯 (3,9,10-Trihydroxymegastigman-5-ene, **99**)^[15]、(6*S*,9*R*)-吐叶醇[(6*S*,9*R*)-vomifoliol, **100**]^[15]、(6*R*,9*R*)-吐叶醇 (**101**)^[15]、3-羟基-β-二氢大马酮 (3-hydroxy-β-damascone, **102**)^[15]、(3*S*,5*R*,6*S*,7*E*)-3,5,6-三羟基-7-巨豆烯-9-酮 [(3*S*,5*R*,6*S*,7*E*)-3,5,6-trihydroxy-7-megastigmen-9-one, **103**]^[15]、(3*S*,5*R*,6*R*,7*E*)-3,5,6-三羟基-7-巨豆烯-9-酮 (**104**)^[15]、(-)-boscianin (**105**)^[15]、(+)-去氢催吐萝芙木醇 ((+)-dehydrovomifoliol, **106**)^[15]、(3*R*,6*R*,7*E*)-3-羟基-7-巨豆二烯-9-酮 (**107**)^[15]、3-hydroxy-β-cyclo-homogeraniol (**108**)^[15]、(3*R*,6*R*,7*E*)-3-羟基-4,7-巨豆二烯-9-酮 (**109**)^[15]、东方小翅大蜚酮 (grasshopper ketone, **110**)^[15]、tsangane L (**111**)^[15]、(3*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*R*)-3,5,6,9-四羟基-7-大柱桔烯 [(3*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*R*)-3,5,6,9-tetrahydroxy-7-megastigmen-9-one, **112**]^[15]。

1.2 生物碱类

生物碱类成分是中草药中的有效成分之一,具有显著生物活性,在雷公藤属植物中分布广泛。雷公藤属醋酸乙酯提取物中所含的生物碱类化合物有雷公藤春碱 (wilfortrine, **113**)^[13,15]、雷公藤碱 (wilfordine, **114**)^[13]、雷公藤宁碱 (wilforine, **115**)^[13]、雷公藤晋碱 (wilforgine, **116**)^[13-15,19]、雷公藤次碱 (wilforine, **117**)^[13-14]、雷公藤碱戊 (wilforidine, **118**)^[13]、9'-羟基-2-烟酰基雷公藤次碱 (**119**)^[13]、1-去乙酰雷公藤晋碱 (1-desacetyl wilforgine, **120**)^[13]、1-去乙酰雷公藤次碱 (1-desacetyl Wilforine, **121**)^[13]、雷公藤汀碱 (wilfortine, **122**)^[19]、18-*O*-(3-糠酰)雷公藤春碱 (triptonine B, **123**)^[19]、雷公藤宁碱 F (wilforine F, **124**)^[19]、hyponine A (**125**)^[17]、去乙酰华蟾毒精 (cangoronine E-1, **126**)^[17]、peritassine A (**127**)^[15]、雷公藤定宁 A (wilfordinine A, **128**)^[15]、hypoglaunine A (**129**)^[15]、hypoglaunine E (**130**)^[15]、雷公藤定宁 E (wilfordinine E, **131**)^[15]、卫矛碱 (euonymine, **132**)^[15]、雷公藤新碱 (euonine, **133**)^[15]。

1.3 木脂素类

雷公藤属醋酸乙酯提取物含有的木脂素类化合物有(+)-diasyringaresinol (**134**)^[15]、(-)-皮树脂

醇((-)-medioresinol, **135**)^[15]、松脂素 (pinoresinol, **136**)^[15]、(+)-4',4"-二脱氧二甲基表木兰脂素 A ((+)-de-4',4"-*O*-dimethylepimagnolin A, **137**)^[15]、(+)-南烛木脂素 ((+)-lyoniresinol, **138**)^[15]。

1.4 其他类型

在雷公藤属醋酸乙酯提取物中还分离出 β-谷甾醇 (**139**)^[14]、胡萝卜苷 (**140**)^[14]、(-)-表儿茶素 (**141**)^[19]、地苣普内酯 (loliolide, **142**)^[15]、异地苣普内酯 (**143**)^[15]、12β-羟基孕甾-4-烯-3,20-二酮 (**144**)^[15]、橙黄胡椒酰胺 (aurantiamide, **145**)^[15]、苔黑酚 (orcinol, **146**)^[15]、苯甲醛 (**147**)^[15]、异阿魏醛 (**148**)^[15]、2-(2-羟乙基)苯酚 (**149**)^[15]、syringialdehyde (**150**)^[15]、2-{4-[(1*E*)-3-羟基-1-烯-1-基]-2-6-二甲氧基苯氧基}丙烷-1,3-二醇 (**151**)^[15]、6-(4-羟基苯基)-5-(羟甲基)-8-氧杂二环[3.2.1]辛烷-3-烯-2-酮 (**152**)^[15]、2,6-二甲氧基-4-[(1*E*)-3-羟基-1-丙烯基]苯甲醇 (**153**)^[15]。

2 药理作用

雷公藤醋酸乙酯提取物的药理作用包括类皮质激素作用的抗炎作用、免疫抑制、抗血小板聚集和杀虫活性。

2.1 类皮质激素作用的抗炎作用

陈龙等^[7]以泼尼松作为对照药,研究雷公藤醋酸乙酯提取物 (TWEE) 对大鼠肾上腺的影响,每天 ig 提取物 25 mg/kg 2 次和 2 mg/kg 泼尼松,连续给药 30 d。结果发现给予雷公藤醋酸乙酯提取物能促进肾上腺皮质增生,能促进其束状带细胞分泌皮质酮使大鼠血清中皮质酮含量增加。此外,在上述研究基础上,陈龙等^[22]还进一步研究了雷公藤醋酸乙酯提取物对垂体的影响,用垂体进行免疫组织化学和 HE 染色,用血浆进行促肾上腺皮质激素 (ATCH) 含量检测,结果发现雷公藤醋酸乙酯提取物能够促进大鼠垂体远侧的 ATCH 细胞合成和分泌 ATCH,为雷公藤对下丘脑-垂体-肾上腺素轴 (HPAA) 的作用提供理论依据。

为了进一步探讨雷公藤醋酸乙酯提取物是如何作用于 HPAA,陈龙等^[23]采取 Wistar 大鼠 sc 35 mg/kg 戊巴比妥钠抑制下丘脑的方法造模,使其达到分级抑制 HPAA 的目的,对照组和模型组给予生理盐水,给药组给予 50 mg/kg TWEE,连续 ig 给药 15 d,结果显示,雷公藤醋酸乙酯提取物对肾上腺和垂体仍有一定程度的刺激作用,戊巴比妥钠可阻断雷公藤醋酸乙酯提取物对下丘脑的刺激作用及

对血清皮质酮和血浆 ACTH 的影响,表明雷公藤醋酸乙酯提取物主要是通过下丘脑或其以上神经组织,然后再作用于垂体和肾上腺来刺激 HPAA。

2.2 免疫抑制作用

2.2.1 肾移植 张治国等^[8]先制造同种大鼠髂腹股沟部肾移植模型,以巯唑嘌呤为对照药,观察雷公藤醋酸乙酯提取物的抗排斥作用,各组 ig 给药至死亡,结果 72 mg/(kg·d)的雷公藤醋酸乙酯提取物和 60 mg/(kg·d)巯唑嘌呤都能降低外周血淋巴细胞化学发光;前者主要减少 CD3 和 CD4,增加 CD8 细胞数,后者对 CD3、CD4、CD8 均有抑制作用;两者均能延长肾移植大鼠的存活时间,存活天数分别为 (18.7±4.7) d、(18.6±3.7) d;雷公藤醋酸乙酯提取物对肝脏损害和减少血白细胞总数的毒副作用轻于巯唑嘌呤。表明雷公藤醋酸乙酯提取物的总体作用优于巯唑嘌呤。

2.2.2 类风湿性关节炎 李乐真等^[24]将雷公藤提取物作用于小鼠,每天 ig 给药 1 次,每周 6 d,共给药两周,发现 50 mg/kg 雷公藤醋酸乙酯提取物能够降低小鼠血浆及脾脏的 cGMP 含量,明显升高 cAMP/cGMP 比值,且对脾细胞中 cGMP 水平的影响与其免疫抑制作用一致,猜测雷公藤醋酸乙酯提取物降低免疫功能细胞 cGMP 水平,可能是其治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的作用机制之一。

2.2.3 系统性红斑狼疮肾炎 Tao 等^[25]利用雌性 NZB/W F1 小鼠研究雷公藤醋酸乙酯提取物对系统性红斑狼疮的治疗作用,小鼠分别 ig 空白溶剂(对照组)、18.25 mg/kg 和 36.5 mg/kg 雷公藤醋酸乙酯提取物 14 周后,与对照组小鼠相比,给予 18.25 mg/kg 和 36.5 mg/kg 雷公藤醋酸乙酯提取物的小鼠其平均蛋白尿显著减少,肾小球内间质和血管周围地区 IgG、补体 C3 和细胞浸润的沉积显著减轻,肾脏疾病的进展明显受到抑制,这些结果表明雷公藤醋酸乙酯提取物能有效控制和减少 NZB/W F1 小鼠的自身免疫性肾炎,可能为系统性红斑狼疮肾炎患者提供一种新的治疗方法。

此外,雷公藤醋酸乙酯提取物抑制抗炎作用和免疫抑制作用相关的多种促炎因子和炎性介质的产生,如 IL-2、IL-6、TNF- α 、COX、PGE2、NO、iNOS^[26-29]。

2.3 抗血小板聚集

杨静娴等^[9]观察雷公藤醋酸乙酯提取物对佐剂关节炎模型大鼠的血小板聚集功能,分别在致炎前

1 h,致炎 7 d 和致炎 21 d,ig 给予 20 mg/kg 和 40 mg/kg 的雷公藤醋酸乙酯提取物,各连续 ig 7 d,每天 1 次。结果显示雷公藤醋酸乙酯提取物能明显降低致炎 2 周和 4 周大鼠的血小板最大聚集率。可见雷公藤醋酸乙酯提取物抑制血小板聚集。

2.4 杀虫活性

师宝君等^[10]发现昆明山海棠根皮醋酸乙酯提取物对粘虫 3 龄幼虫有拒食活性,24 h 的拒食毒力(AFC₅₀)为 47.3 μ g/mL。王元兰等^[30-31]发现雷公藤的醋酸乙酯提取物能抑制斜纹夜蛾卵的孵化;同样用雷公藤的醋酸乙酯提取物处理卫矛尺蠖卵,48 h 内孵化率为 0,96 h 即不再有卵孵出时孵化率为 30.08%,表明雷公藤醋酸乙酯提取物能明显抑制卫矛尺蠖卵的孵化。

3 结语

国内外对雷公藤属植物的研究日益增多,但是随着研究的深入,也暴露出急需解决的问题。

3.1 雷公藤属植物的资源分布及开发状况

4 种雷公藤属植物在中国均有分布:雷公藤主要分布于长江中下游地区,在福建、浙江、安徽、江西、湖南、湖北、台湾等地,多分布于海拔高度 300~500 m 以下的背阴多湿地;昆明山海棠广泛分布于长江以南及西南地区,主要为云南、贵州、四川等地,通常分布在海拔 800 m 以上;东北雷公藤分布在我国东北地区、日本和朝鲜,在我国主要位于吉林和辽宁的长白山,目前对其研究较少,尚未开发利用;苍山雷公藤分布在我国西南部地区。

随着雷公藤研究的不断深入和广泛的应用,需求量不断增加,大量的开发应用导致其资源大幅度减少,以前盛产雷公藤的福建,浙江、湖北等地区的野生资源面临枯竭,四川的昆明山海棠资源破坏严重,资源急剧下降,而东北雷公藤因目前研究较少,尚未开发利用,野生资源尚未遭到破坏^[32]。如果没有这些野生的雷公藤属资源,那么如何制成雷公藤制剂,临床用药如何保障?但是多数研究者对雷公藤的关注点更多集中在化学成分、药理作用和临床应用上,而对雷公藤资源的关注甚少。如何保护雷公藤野生资源,如何使雷公藤资源走可持续发展道路,将是未来的一个重要的研究方向。

3.2 雷公藤属植物的毒性研究

雷公藤在民间又叫断肠草,从名称可见其毒性。雷公藤整株植物均有不同程度的毒性,其中嫩

芽和叶>花>根皮>木质部, 临床用药经验为去两层皮的根芯木质部(去皮根缝中皮部也需去掉)毒性最小; 目前报道的文献显示, 雷公藤具有肝脏毒性、肾脏毒性、生殖系统毒性、心脏毒性, 消化系统毒性和血液系统毒性等^[33-36]。关注雷公藤属植物治疗作用的同时, 其毒性也应该引起重视, 如何在发挥疗效的同时减轻毒性也是接下去的研究重点和热点。从雷公藤中提取出的有效组分雷公藤多苷, 具有免疫抑制、抗炎等作用, 临床上多用于治疗风湿性关节炎和肾病综合征等, 但是其不良反应也有很多报道, 尤其以雷公藤多苷的肝脏相关不良反应尤为显著^[37]。因此, 开发雷公藤属植物的医药应用, 需要首先搞清其毒副反应的作用机制。

3.3 雷公藤属醋酸乙酯提取物的剂型研究

改变剂型是减轻毒性的措施之一。除了已经上市的雷公藤片和雷公藤双层片外, 李瑞琳等^[38-39]在原雷公藤片的基础上进行剂型改革, 将雷公藤醋酸乙酯提取物研制成雷公藤缓释片。此外, 彭松等^[40]将雷公藤醋酸乙酯提取物制成复方雷公藤涂膜剂, 张霄翔^[41]将其制成外用的雷公藤橡胶膏剂, 戴敏等^[42]也将其制成外用雷公藤贴膏剂, 华中科技大学研究生翁婷^[43-44]则将其制成雷公藤微乳凝胶剂和固体脂质纳米粒水分散体, 而吕昭云^[45]取雷公藤浸膏粉末(雷公藤醋酸乙酯部位)进行进一步的提取分离而制成雷公藤提取物口服定时释药凝胶微丸。阙慧卿等^[46]采用高压均质法将雷公藤内酯醇制备纳米脂质体温敏凝胶, 载药均匀, 具有较好的黏膜渗透性。可见, 以后将会有更多的雷公藤醋酸乙酯提取物制剂涌现, 为减轻雷公藤属植物的毒性贡献一份力量。但是对其毒性的物质基础、作用机制研究也应该深入进行。

现已从雷公藤属醋酸乙酯提取物分离出许多化学成分, 对这些化学成分进行研究, 发现新的药理活性, 可为雷公藤属醋酸乙酯提取物的临床应用提供理论依据, 同时也为后续研究提供了新思路。2015年《Cell》杂志报道了雷公藤红素可以治疗肥胖小鼠^[47], 2017年初厦门大学的张晓坤教授课题组^[48]在其子刊《Molecular Cell》上发表了关于雷公藤红素调控代谢的相关文章, 发现了肥胖的潜在治疗方法, 而在雷公藤属醋酸乙酯提取物中也分离得到了雷公藤红素, 那么雷公藤属醋酸乙酯提取物除了抗炎和免疫抑制作用外是否也能治疗代谢性疾病? 有待于以后开展深入研究。

参考文献

- [1] Brinker A M, Ma J, Lipsky P E, et al. Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(6): 732-766.
- [2] 郭梦如, 何东仪. 雷公藤治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(2): 58-63.
- [3] 高敏, 韩迎东. 论雷公藤治疗系统性红斑狼疮之疗效简笺 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2016, 14(18): 116-118.
- [4] 赵艳美, 盛梅笑. 雷公藤多苷治疗肾脏病的临床研究现状 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(5): 457-459.
- [5] 常雪灵, 陈华兵, 徐辉碧, 等. 反相高效液相色谱测定雷公藤浸膏中甲素的含量 [J]. *分析科学学报*, 2003, 19(4): 327-329.
- [6] 王晓琳, 黄帅. 雷公藤醋酸乙酯提取物的含量测定方法 [J]. *药学研究*, 2008, 27(8): 471-473.
- [7] 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 [J]. *中国药杂志*, 1999, 34(9): 592-594.
- [8] 张治国, 张茂才, 殷晓玲, 等. 雷公藤醋酸乙酯提取物在肾移植中应用的实验研究 [J]. *河南医学研究*, 1994(hn): 114-118.
- [9] 杨静娴, 梁文波, 金力, 等. 雷公藤对实验性关节炎大鼠血小板聚集功能的影响 [J]. *中草药*, 1998(3): 187-188.
- [10] 师宝君, 姬志勤, 张继文, 等. 昆明山海棠的杀虫活性及有效成分 [J]. *昆虫学报*, 2007, 50(8): 795-800.
- [11] Tao X, Cush J J, Garret M, et al. A phase I study of ethyl acetate extract of the Chinese antirheumatic herb *Tripterygium wilfordii* Hook F in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(10): 2160-2167.
- [12] Tao X, Younger J, Fan F Z, et al. Benefit of an extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled study [J]. *Arthr Rheumatol*, 2002, 46(7): 1735-1743.
- [13] 吴春敏. 雷公藤化学成分与多组分含量测定研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [14] 孙欣光. 雷公藤药材有效组分群制备及其质量分析 [D]. 石河子: 石河子大学, 2010.
- [15] 王超. 雷公藤叶的化学成分及生物活性研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [16] 王美成. 南蛇藤和东北雷公藤两种药用植物的化学成分研究 [D]. 天津: 南开大学, 2015.
- [17] 沈倩. 雷公藤免疫抑制活性成分研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2008.
- [18] 卢娟. 雷公藤中具有还原酶诱导活性的化学成分

- 的发现 [D]. 浙江: 浙江大学, 2012.
- [19] 陈 蕾. 雷公藤和短绢毛桂木的生物活性成分研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2005.
- [20] 张宪民, 吴大刚, 周激文, 等. 昆明山海棠根的齐墩果烷型三萜成分 [J]. 植物分类与资源学报, 1993, 15(1): 92-96.
- [21] 张宪民, 王传芳, 吴大刚. 昆明山海棠根的乌索烷型三萜 [J]. 植物分类与资源学报, 1992, 14(2): 211-214.
- [22] 陈 龙, 黄光照, 李 中, 等. 雷公藤醋酸乙酯提取物对大鼠垂体的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2000, 14(3): 191-195.
- [23] 陈 龙, 茆文杰, 黄光照, 等. 雷公藤提取物对戊巴比妥钠处理大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010(1): 14-17.
- [24] 李乐真, 陈芍芳, 杨 峻, 等. 雷公藤醋酸乙酯提取物的药理作用研究——对小鼠血浆、胸腺及脾脏环核苷酸(cAMP 及 cGMP)含量的影响 [J]. 湖北中医杂志, 1982(3): 50-53.
- [25] Tao X, Fan F, Hoffmann V, et al. Therapeutic impact of the ethyl acetate extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F on nephritis in NZB/W F1 mice [J]. Arthr Res Ther, 2006, 8(1): R24.
- [26] Tao X, Cai J J, Lipsky P E. The identity of immunosuppressive components of the ethyl acetate extract and chloroform methanol extract (T2) of *Tripterygium wilfordii* Hook. F [J]. J Pharmacol Exp Therap, 1995, 272(3): 1305-1312.
- [27] Tao X, Ma L, Mao Y, et al. Suppression of carrageenan-induced inflammation *in vivo* by an extract of the Chinese herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook F [J]. Inflammation research, 1999, 48(3): 139-148.
- [28] Tao X, Schulze - Koops H, Ma L, et al. Effects of *Tripterygium wilfordii* Hook F extracts on induction of cyclooxygenase 2 activity and prostaglandin E2 production [J]. Arthr Rheumatol, 1998, 41(1): 130-138.
- [29] Wang B, Ma L, Tao X, et al. Triptolide, an active component of the Chinese herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook F, inhibits production of nitric oxide by decreasing inducible nitric oxide synthase gene transcription [J]. Arthr Rheumatol, 2004, 50(9): 2995-3003.
- [30] 王元兰, 何 平, 曹福祥. 四种植物提取物对斜纹夜蛾卵的毒杀效果 [J]. 经济林研究, 2004, 22(1): 41-42.
- [31] 王元兰, 何 平, 曹福祥. 植物提取物对卫矛尺蠖卵的毒杀效果 [J]. 安徽农业科学, 2005, 33(1): 37-38.
- [32] 斯金平, 阮秀春, 郭宝林, 等. 雷公藤资源现状及可持续利用的研究 [J]. 中药材, 2005, 28(1): 10-11.
- [33] 贾歌刘畅, 庞晶瑶, 马致洁, 等. 雷公藤肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法研究进展 [J]. 中国药房, 2016(13): 1857-1861.
- [34] 陈利欣, 李 晶. 雷公藤的肾毒性作用及其防治 [J]. 山东医药, 2009, 49(37): 113-114.
- [35] 张玉萌, 朱丽萍. 雷公藤制剂致肝毒性、生殖毒性和血液系统毒性不良反应回顾性分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2014(3): 173-176.
- [36] 郭艳红, 谭 昱. 雷公藤的毒性及其研究概况 [J]. 中药材, 2007, 30(1): 112-117.
- [37] 罗 岚, 江振洲, 张陆勇. 雷公藤多苷肝毒性发生机制及减毒相关研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1504-1509.
- [38] 李瑞琳, 黄 康, 李杰帆, 等. 雷公藤缓释片治疗类风湿性关节炎 32 例的临床观察 [J]. 中药新药与临床药理, 1995(1): 17-20.
- [39] 李瑞琳, 刘沛霖, 吴旭初, 等. 雷公藤缓释片治疗类风湿性关节炎的临床及实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996(1): 10-13.
- [40] 彭 松, 廖蔚珍, 周成萍. 复方雷公藤涂膜剂的研制 [J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(1): 53-54.
- [41] 张霄翔. 雷公藤橡胶膏剂的制备与物理稳定性的研究 [J]. 中药材, 1996(2): 92-94.
- [42] 戴 敏, 刘青云. 雷公藤贴膏免疫学、毒理学及临床疗效探讨 [J]. 中成药, 1998(8): 36-38.
- [43] 翁 婷. 雷公藤微乳凝胶剂体外透皮和药效学初步研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2004.
- [44] 翁 婷, 陈华兵, 常雪灵, 等. 雷公藤提取物固体脂质纳米粒水分散体的制备及体外透皮吸收 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(2): 87-89.
- [45] 吕昭云. 雷公藤提取物口服定时释药凝胶微丸的研制 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [46] 阙慧卿, 陈洪彭, 华 毅, 等. 雷公藤内酯醇纳米脂质体温敏凝胶的制备与鼻腔黏膜渗透性考察 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3517-3522.
- [47] Liu J L, Lee J, Salazar Hernandez M A, et al. Treatment of obesity with celastrol [J]. Cell, 2015, 161(5): 999-1011.
- [48] Hu M, Qiang L, Alitongbieke G, et al. Celastrol-induced Nur77 interaction with TRAF2 alleviates inflammation by promoting mitochondrial ubiquitination and autophagy [J]. Molecul Cell, 2017, 66(1): 141-153.