

表 2 全国部分地区川楝子炮制法概况

炮制法	采用地区
清炒	黑龙江、辽宁、青海、江西、山东、河南、甘肃、福建、云南、上海、江苏、宁夏、四川、广西、浙江、安徽、新疆
盐炙	湖南、辽宁*、青海*、山东*、贵州、河南*、云南*
醋炙	福建*、云南*、陕西、江苏*
麸炒	台湾、安徽*
生品	天津、湖北、北京

\*者为兼法

《中国药典》记载的是川楝子生品的净制和清炒法,其沿革情况见表 3。

川楝子的炮制方法历代文献较多,内容丰富,炮制方法有炒、蒸、炮、煨、烧等,其中主要的方法是炒制和辅料制。辅料的作用有些是作为介质,使传热均匀,易于观察火候,如麸炒,米炒等;有些则是医疗的需要,如酒炙,盐炙和醋炙等。目前沿用的主要是清炒,盐炙和醋炙法。对于其它的传统方法也应以科学的态度进一步发掘整理,进行研究探讨。关于川楝子的炮制作用,清代有了明确的认识,认为炮制方法不同,治疗病症也不一样,即“随症所宜”。通过对川楝子炮制历史沿革的研究,继而对川楝子炮制方法的原理和作用,炮制工艺及质量标准作系统深入的研究都是有

益的。

表 3 《中国药典》中川楝子炮制方法的沿革

年份	川楝子	炒川楝子
1953 年版	—	—
1963 年版	拣去杂质。用水洗净,烘干,捣碎即得	—
1977 年版	除去杂质。用时捣碎	取净川楝子,照清炒法(附录 18 页)炒至外皮焦黄色,用时捣碎
1985 年版	除去杂质。用时捣碎	取净川楝子,切厚片或碾碎,照清炒法(附录 14 页)炒至表面焦黄色
1990 年版	除去杂质。用时捣碎。	取净川楝子,切厚片或碾碎,照清炒法(附录 6 页)炒至表面焦黄色

### 参 考 文 献

- 1 清·黄宫绣.本草求真.二百八十四条.北京:人民卫生出版社,1987.168
- 2 中国医学科学院药物研究所,等.中药志(Ⅱ).北京:人民卫生出版社,1959.246
- 3 江苏新医学院.中药大辞典.上册.上海:上海人民出版社,1977.232
- 4 成都中医学院主编.中药炮制学.上海:上海科技出版社,1980.44

(1996-01-29 收稿)

## 雷公藤制剂的研究进展

南京军区南京总医院(210002) 王玉玺\* 李汉保

**摘 要** 综述了雷公藤总甙片、微囊片、缓释片、滴丸、双层栓及巴布剂的研究情况,为临床用药及制剂的深入研究提供资料。

**关键词** 雷公藤 制剂 研究

雷公藤因具有显著的抗炎免疫调节作用,在临床上得到广泛应用。据不完全统计,

它已用于风湿类疾病、皮肤病、肾病等 50 多个病种,新近又显示出它在器官移植抗排斥

\* Address: Wang Yuxi, Nanjing Military Area, Nanjing General Hospital, Nanjing

方面具有广阔前景<sup>[1]</sup>。70~80年代,上市了雷公藤多甙片(江苏泰州制药厂生产)及雷公藤片(湖北黄石制药厂生产)。进入90年代以来,雷公藤的制剂研究发展迅猛,特别是在缓释、控释方面的研究,对提高雷公藤的疗效,降低毒副作用将产生重要作用。

### 1 雷公藤总甙片

雷公藤总甙片由南京军区南京总医院研制,南京中山制药厂生产,已经上市。该药使用带皮的雷公藤根为原料,采用乙醇提取,提取物用低极性有机溶剂处理的工艺。每片含雷公藤内酯醇 20  $\mu\text{g}$ , 3次/日, 2片/次。药效学的研究证明,该药对角叉菜胶诱导的大鼠足肿胀及大鼠佐剂性关节炎具有显著的抑制作用。小鼠热板反应及扭体反应试验提示具有镇痛作用<sup>[2]</sup>。采用双盲法治疗类风湿性关节炎(RA)150例,雷公藤总甙片106例,雷公藤片44例,结果总有效率分别为95.3%、97.7%,统计学无差异。两者不良反应发生率分别为28.3%和75%,其中消化道症状前者18.86%(以单一轻度多见),后者高达70.45%(2种和3种以上症状者占63.64%)。两者比较差异极显著( $P < 0.001$ )<sup>[3]</sup>。表明雷公藤总甙片疗效好,不良反应少,是一个很有前景的药物。

### 2 雷公藤微囊片

雷公藤是剧毒药物,环氧二萜内酯类成分为主要毒性成分,也是主要有效成分,在植物根中含量低,叶中含量较高。传统惧于其毒性,使用去皮的根,资源利用不合理。近年的乱采滥伐,许多地方资源已经枯竭,而叶又自生自灭,造成浪费。如何克服叶的毒性,科学地将其过渡到临床,拓展成新的药用部位,对保护资源,保证临床用药具有重大的意义。将雷公藤叶用水提取,有机溶剂萃取,萃取物用 $\beta\text{-CD}$ 包合,包合物制成微囊片,有效地克服了雷公藤叶的毒性<sup>[4]</sup>。并建立了雷公藤内酯醇的薄层比色测定<sup>[5]</sup>。雷公藤微囊的药效学研究表明雷公藤微囊(5~15 mg/kg)对大鼠角叉菜胶足肿胀、棉球肉芽肿及大鼠佐剂性

关节炎(AA)均有明显抑制作用,并能抑制AA大鼠腹腔巨噬细胞产生的白细胞介素1(IL-1)和小鼠溶血素抗体生成。体外实验发现,雷公藤微囊对刀豆蛋白诱导的小鼠脾细胞增殖反应及脂多糖诱导的大鼠腹腔巨噬细胞产生的IL-1均具有剂量依赖性的抑制作用。提示雷公藤微囊具有明显的抗炎免疫抑制作用<sup>[6]</sup>。用该药治疗RA17例,临床全愈率41.2%,总有效率94.1%,仅5.9%的病人出现轻微的食欲减退、恶心等消化道症状<sup>[7]</sup>。说明叶提取物经 $\beta\text{-CD}$ 包合后,确实起到了缓慢释放、保证疗效、减少刺激、克服毒性的作用。该药已完成了中药二类新药申请生产的研究,不久将上市,造福于患者。

### 3 雷公藤缓释片

武汉第九制药厂采用固体分散剂和阻滞剂制成雷公藤缓释片。患者服后30%的药物在胃内吸收,70%在肠道释放,既保持了有效血药浓度,又显著地降低了消化道的副反应<sup>[8]</sup>。药效学研究证明,缓释片对大鼠AA有显著的抑制作用,并能提高小鼠痛阈。该药小鼠口服的 $\text{LD}_{50}$  529.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以雷公藤甲素计)。长期毒性试验,缓释片28  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,未见对大鼠的毒性反应,40及50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组对肝脏有不同程度损害,停药30 d后均可恢复。家犬19.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (相当人日用剂量的5倍)未见毒性,28及40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,对胃肠道、肝、肾、睾丸、前列腺、卵巢、心脏均有明显病理损害。用同位素氚标记观察了该药的药动学,血药浓度达峰时间缓释片为2 h,雷公藤片为1 h。前者药时曲线相对平坦,消除缓慢,半衰期有所延长,说明缓释片确实起到了缓释作用。同济医科大学附属同济医院、湖北省洪湖市风湿病研究所、湖北中医学院附院等单位采用随机、单盲、多中心、平行对照的方法进行了该药治疗RA的临床研究。治疗组114例,服缓释片(每片含雷公藤甲素50  $\mu\text{g}$ ),2次/日,2片/次。对照组112例,服雷公藤片(每片含雷公藤甲素33  $\mu\text{g}$ ),3次/日,2片/次,疗程4周。结果总有效率分别为

92.10%和90.65%。不良反应发生率前者20.18%，后者70.54%。这种高疗效低副作用，可能和药物在体内分部位分时段吸收有关，说明缓释片较雷公藤片优越。

#### 4 雷公藤滴丸

雷公藤滴丸是对雷公藤醋酸乙酯提取物制剂的改进。根据固体分散理论将提取物、PEG4000、硬脂酸、石蜡，按1:3.60:0.32:0.08的比例制成肠溶滴丸。操作方法：在水浴上溶化上述药物，混合均匀，用内径1.69 mm，外径3.81 mm的滴管，于75℃±5℃下以每分钟48粒左右的滴速，滴入冷却剂中，即得。平均丸重26.72 mg，含提取物5.344 mg，相当生药185 mg<sup>[9]</sup>。湖北中医药研究院研制的雷公藤滴丸，每粒含雷公藤内酯醇5.5 μg。滴丸对大鼠佐剂性关节炎原发性病变有明显的抑制作用，并具有量效关系；能明显抑制巴豆油诱发的小鼠耳廓炎症；能明显提高小鼠血清总补体含量，对非特异性免疫功能具有低浓度促进，高浓度抑制的双向作用；对抑制Ts细胞具有明显的激活作用；具有明显镇痛作用。其生物利用度、治疗指数、安全性、有效性均优于对照药雷公藤片<sup>[10]</sup>。采用随机、平行对照治疗RA180例，治疗组90例，每日服滴丸8粒（含雷公藤内酯醇44 μg）；对照组90例，每日服雷公藤片（湖北黄石制药厂生产）4片（含雷公藤内酯醇132 μg），疗程8周。结果滴丸组显效率33.33%，总有效率90%；对照组显效率24.68%，总有效率84.44%。统计学无显著差异。但副反应发生率差异显著，滴丸组为35.5%，仅为轻微的胃肠道症状，多自行缓解；对照组68.8%，胃肠道症状重，少数患者肝功能（SGPT）略升高<sup>[11]</sup>。滴丸组的用量（以雷公藤内酯醇计）仅为片剂的1/3，而疗效一致，副反应却明显低于片剂，提示滴丸可能起到了缓释作用，从而保持了有效血药浓度。该产品可能会成为雷公藤片的替代产品。

#### 5 雷公藤双层栓

雷公藤双层栓是对雷公藤醋酸乙酯提取

物制剂的又一改进。双层栓的上层为空白层，下层为含药层。空白层由PEG1000 4.28 g，PEG4000 4.28 g及甘油2.04 mL组成。含药层在上述基质中加入雷公藤醋酸乙酯提取物0.960 g。栓剂平均重1.5026 g，含药80 mg，相当生药2.790 g。每次1枚，2次/日，肛门给药。该药的最大特点是当药物进入肛管后，空白层首先溶化，形成液态基质屏障层，防止药物层溶化后药物向上扩散，避免了相当一部分药物由上静脉经门肝系统吸收，而直接从直肠中、下静脉和肛管静脉绕过肝脏，进入大循环。该药生物利用度高，对肝及胃肠道毒性小<sup>[12]</sup>，对不便口服的患者，不失为一种良好的给药途径。

#### 6 雷公藤巴布剂

由上海中药三厂制备的雷公藤巴布剂采用雷公藤甲素<sup>3</sup>H标记物作示踪剂。结果表明巴布剂中雷公藤甲素小鼠皮肤的平均渗透速率为8.03±1.98 ng/cm<sup>2</sup>·h，家兔7.54±1.83 ng/cm<sup>2</sup>·h，渗透吸收速率7.51±0.32 ng/cm<sup>2</sup>·h，不同剂量的巴布剂，其血药浓度与剂量呈正相关<sup>[13]</sup>。该剂型的急性毒性实验表明小鼠给药2周后，雷公藤甲素1.36和3.527 μg/cm<sup>2</sup>均未见刺激性，8.800 μg/cm<sup>2</sup>对皮肤有轻度刺激性，可见白细胞数及SGPT增高。所有实验组对主要脏器均未见显著损害。说明经皮给药可显著减低其内服时毒性<sup>[14]</sup>。该剂型具有广阔的开发前景。

文献报道尚有注射剂、膜剂、贴膏、软膏及糖浆等多种剂型。总之，雷公藤剂型的研究已出现多渠道、多剂型的研究局面。其宗旨均为保证或提高疗效，降低毒副作用。相信不久的将来，定会有高效低毒的雷公藤制剂面世。

#### 参考文献

- 1 廖彩仙,等.金陵医院学报,1992,5(4):365
- 2 王玉玺,等.金陵医院学报,1994,7(2):167
- 3 张梅洞,等.中国中西医结合风湿病杂志,1995,4(4):205
- 4 李汉保,等.中成药,1991,13(10):4
- 5 李汉保,等.中药材,1991,14(11):37
- 6 李俊,等.中国药理学通报,1994,10(5):345

7 陈林因,等.安徽中医临床杂志,1995,7(1):28  
 8 李瑞林,等.中药新药与临床药理,1995,6(1):17  
 9 王海波,等.基层中药杂志,1994,8(3):15  
 10 谭官屏,等.中国中西医结合风湿病杂志,1996,5(1):29  
 11 宋跃进,等.中国中西医结合风湿病杂志,1995,4(4):

208  
 12 杨敏华,等.中成药,1993,15(4):2  
 13 沈子龙,等.中国药科大学学报,1994,25(3):141  
 14 张益鸽,等.中国中西医结合风湿病杂志,1995,4(3):149

(1996-06-01 收稿)

## 黄芫花乙醇液研究进展

中国人民解放军第 261 医院(北京 100094)

鱼爱和\* 范武峰 蔡淑英 刘振英

**摘要** 对黄芫花乙醇提取液抗生育方面的研究进行综述,包括基础研究、临床应用、药物不良反应及展望。

**关键词** 黄芫花 乙醇提取液 抗生育

黄芫花是瑞香科芫花属植物河朔芫花 *Wikstroemia chamaedaphne* Meissn. 的俗名,它广泛分布于我国河北、山西等北方地区。其根和茎皮味辛,性温有小毒,可驱虫、泻下逐水、通便。我国民间作为草药还用以治疗急性肝炎、精神分裂症和癫痫等。自 70 年代以来,河北、北京等地医院将其花蕾或籽的乙醇提取液(每毫升含生药 1 g)用于中晚期妊娠引产及抗早孕等,至今已发表的有关病例已达数千例。笔者综述黄芫花乙醇提取液在抗生育方面的研究进展。

### 1 黄芫花乙醇液的基础研究

1.1 有效成分:从黄芫花籽乙醇液中提取出单体——河朔芫花素(simplexin),此成分与已从同种植物芫花中分得的抗生育成分芫花酯甲(yuanhuacine)、酯乙(yuanhuadine)、酯丙(yuanhuafine)、酯丁(yuanhuatine)同属二萜原酸酯结构<sup>[1]</sup>。国外对河朔芫花素至今只有抗肿瘤,对白血病作用的报道;对于抗生育我国为首创。康少文等从黄芫花中分离出芫花酯甲<sup>[2]</sup>。

1.2 抗生育药理:用人妊娠子宫肌条对黄芫

花乙醇液和芫花萜以及用家兔妊娠和非妊娠子宫肌条对黄芫花混悬液进行实验。结果显示:黄芫花混悬液只对妊娠家兔子宫有刺激作用,引起吸缩加强,对非妊娠子宫则无此作用。黄芫花乙醇液可直接对人妊娠子宫肌发挥作用,加强其收缩活动;芫花萜却不具有这种功能<sup>[3]</sup>。用大鼠离体子宫做实验,发现妊娠大鼠对黄芫花醇液的反应与未孕者类似,它在一定剂量范围内可加强子宫肌的活动,大剂量则出现相反的现象<sup>[4]</sup>。

对妊娠 19~20 d 的家兔进行羊膜腔注射药物,并设空白对照组,观察子宫排空情况,给药组胎兔皆在 24~36 h 内排出死胎<sup>[4]</sup>,将河朔芫花素配成浓度为 100 μg/mL 的乙醇液,孕猴中期妊娠羊膜腔给药,引产效果良好,剂量每只 100 μg,平均引产时间 30 h,分娩后母猴未见异常<sup>[1]</sup>。

用兔探讨了不同途径给药的引产效果。发现黄芫花醇液羊膜腔、宫腔给药对中期妊娠家兔引产有效;灌胃、阴道给药无效;静脉给药毒副反应明显,引产作用不确实<sup>[4]</sup>。

1.3 急性毒性实验:李迎武测得黄芫花乙醇

\* Address: Yu Aihe, No. 261 Hospital of PLA, Beijing