

# 雷公藤经羊血炮制可降低毒性

南京军区福州总医院药局

刘锡钧 王宝奎

雷公藤 (*Tripterygium wilfordii* Hook. f.) 为卫矛科雷公藤属植物, 又名黄藤、黄腊藤、菜虫药等, 主要以根入药。本品味辛性凉, 能祛风除湿、消肿止痛、通经活络。临床应用表明它对类风湿性关节炎、红斑狼疮、肾炎和皮炎等疾病有显著疗效<sup>(1)</sup>。但雷公藤用药范围小, 毒副作用大, 超过一定剂量可致中毒甚至死亡<sup>(1,2)</sup>。为了降低毒性, 提高用药安全性, 现将雷公藤进行炮制, 并对炮制前后的毒性作初步探讨, 结果报道如下。

## 实验方法与结果

### (一) 实验材料

雷公藤为去皮的根粗粉, 系福建省永安制药厂加工品。

小白鼠、大白鼠从福建省卫生防疫站采购。

### (二) 样品的制备

1. 水提取液: 取雷公藤300g, 加水煎煮两次, 制成200%水混悬液备用。

2. 醇提取物液: 取雷公藤300g, 加95%乙醇回流提取两次, 回收乙醇, 提取物加入0.25%西黄蓍胶和15%糊精, 加水研磨, 制成200%水混悬液备用。

3. 羊血炮制品醇提取物液: (简称炮制品液) 取雷公藤300g用纱布包好放铝锅

中, 加新鲜羊血以盖过药面为度, 于水浴上炖煮2小时, 羊血呈蜂窝状取出, 将雷公藤于60℃以下烘干, 按醇提取物液制备法制成200%羊血炮制品的醇提取物混悬液备用。

### (三) 急性毒性试验

取体重18~22g健康小白鼠40只, 雌雄兼用, 按体重随机分成4组, 每组10只, 按1:0.7等比级数灌胃给药, 观察48小时内各组小鼠死亡数, 用简氏计算法算出LD<sub>50</sub>及95%可信限。实验结果: 雷公藤水提取液, 醇提取物液和炮制品液的LD<sub>50</sub>值分别为: 37.5±12.5, 31.9±3.7, 98.9±7.8 (g/Kg体重)。说明雷公藤醇提取物液的毒性最大, 水提取液次之, 炮制品液毒性最小, 毒性较原生药降低约3倍。

### (四) 亚急性毒性试验

取小白鼠40只分4组, 每组10只, 给药2组, 分别给予醇提取物液和炮制品液, 剂量按5g/kg体重, 相当于临床剂量的25倍。对照2组, 分别给予同体积的赋形剂混悬液和生理盐水, 灌胃给药, 每日一次, 连续二周, 于第二周末处死一半动物, 余下的动物到第三周末处死, 按下列指标观察和测定。

1. 体重和一般情况观察: 每日定量投食, 给药前后定期称体重并观察一般情况变化, 体重变化见表1。

表1 小鼠给药后平均体重增长数(g)

组别	醇提取物液	炮制品液	赋形剂液	生理盐水
动物数	9	9	9	10
1周后	2.9	2.5	1.6	2.1
2周后	3.7	4.0	1.9	4.9

表1提示各组动物体重都有增长,用对比限法<sup>(3)</sup>比较均无明显差异。 $(P>0.05)$ ,说明雷公藤生药和羊血炮制品在安全剂量范围内都不影响动物的正常生长。一般情况观察也未见有明显差异。

2. 外周血象检查: 各组动物均在试验前一天,一周后及二周后断尾取血,测定血中的血红蛋白、白细胞及分类计数,结果见表2。

表2 小鼠给药后对外周血象的影响

组别	时间	血红蛋白(g%)	白细胞(个/mm <sup>3</sup> )	淋巴细胞(%)	中性细胞(%)	其它(%)
羊血炮制品液( $\bar{X}$ )	用药前	14.22	8359	56.5	40.4	0
	1周后	12.04	12166	64.3	33.4	0
	2周后	13.22	14592	78.1	16.6	2
生药醇提取物液( $\bar{X}$ )	用药前	14.24	6360	55.0	44.5	0.1
	1周后	11.54	14066	62.7	34.6	1.3
	2周后	12.42	13242	66.3	28.6	2
赋形剂混悬液( $\bar{X}$ )	用药前	12.82	6501	56.8	40.2	0.1
	1周后	13.07	14674	62.8	37.1	2.4
	2周后	12.33	17045	66.3	31.7	2
生理盐水对照( $\bar{X}$ )	用药前	13.22	10066	55.0	44.6	0.1
	1周后	11.56	13113	62.6	34.0	3.1
	2周后	12.52	11206	74.6	24.2	1.2

表2提示:(1)对血红蛋白的影响。醇提取物液比炮制品组的血红蛋白值下降明显,用药一周后相差显著 $(P<0.05)$ ,二周后相差非常显著 $(P<0.01)$ ,其它各组比较均无明显差异 $(P>0.05)$ ,说明雷公藤羊血炮制品的毒性较原生药显著减小,(2)对白细胞的影响。各组比较均无明显区别 $(P>0.05)$ ,引起白细胞升高的因素须进一步试验证明。(3)对淋巴细胞的影响与对白细胞的影响是一致的,各组也无明显差异 $(P>0.05)$ 。(4)对中性、单核、嗜酸(碱)性细胞的影响不明显。

3. 病理切片观察: 各组动物处死后,即摘取心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、肠等脏器,经10%福尔马林液固定、切片进行形态学观察结果: 给药组均有不同程度的病变,主要表现在肝、心、肾、脑等出现血管扩张充血间质水肿、组织浊肿或空胞变性,严重者组织产生坏死,可以认为是药物损害

性的反应,但各组比较无明显差异。

(五)对大白鼠脚肿胀的抗炎效果<sup>(3,4)</sup>

取体重150~200g大白鼠12只,分成3组,按3g/kg体重剂量灌胃给药,分别给予醇提取物液和炮制品液,以等体积生理盐水为对照组,给药90分钟后,于大白鼠脚踝皮下注射10%鸡蛋清0.1ml,在不同时间测得大鼠脚在致炎前后的体积,按公式算出脚肿胀率,结果见表3。

$$\text{脚肿胀率}\% = \frac{\text{致炎后脚体积} - \text{致炎前脚体积}}{\text{致炎前脚体积}} \times 100\%$$

### 小 结

雷公藤经羊血炮制后可以降低毒性,急性毒性试验表明羊血炮制品毒性较原生药降低约3倍,亚急性毒性试验也表明毒性降低明显,且未见产生特殊的不良反应。羊血炮制后的雷公藤抗炎作用没有降低,而且优于原生药。本试验为民间用羊血解救雷公藤中毒

表3 大白鼠给药后致炎脚肿胀率(%)的比较

组 别	时 间 (小时)				
	0.5	1	2	4	6
醇提取物液	60.7%	63.7%	56.6%	46.5%	40.0%
炮制品液	48.4%	44.6%	41.1%	38.2%	21.0%
生理盐水	66.0%	70.2	63.4%	57.8%	44.0%

患者提供了科学依据。

**致谢：**江西中医学院实习同学张少华、姜学敏、吴小文、尹学军参加部分实验工作；本院病理科协助完成动物组织切片和检查工作；检验科帮助做动物外周血象检查，均一并致谢。

参 考 文 献

- [1] 贾力：药学通报，20（2）104，1981
- [2] 王治生：中药药理与应用，第一版1186页，人民卫生出版社出版
- [3] 徐淑云等：药理实验方法学，第一版525页，人民卫生出版社出版
- [4] 邓云龙：中草药（8），24，1981

· 文摘 ·

## 地高辛—乙胺碘呋酮—甲状腺机能减退的相互作用

临床治疗学正日趋复杂化。人们已习惯于这样一些相互作用，如地高辛和奎尼丁之间或华法令和阿司匹林之间。作者提醒人们注意，药物如乙胺碘呋酮可引起激素功能的改变（甲状腺机能减退），这一改变又反而提高了同时所用药物（地高辛）的血浆浓度。另外，这两种药物间存在着直接的相互作用，也致使血浆地高辛水平提高。这些相互作用积蓄的效果可致症状的心搏缓慢。心搏缓慢是地高辛中毒的一种表现，部分地是由甲状腺机能减退及乙胺碘呋酮的非竞争性β-肾上腺素能作用引起，后者可减慢窦性心律。

乙胺碘呋酮可提高地高辛血浆水平，这一观察结果已被充分证明，对这一相互作用的药物动力学最近也已明确。乙胺碘呋酮降低了地高辛肾脏及非肾脏两者清除率。肌酐清除率不变。因此，地高辛肾清除率的降低是由地高辛肾小管分泌的降低所引起。这些变化又导致了地高辛消除半衰期的降低以及地高辛血浆水平平均提高了100%。

有趣的是，与地高辛—乙胺碘呋酮有关的洋地

黄中毒的临床表现具有明显的中枢神经系统起因（厌食、恶心、呕吐、畏光及头痛）或由于迷走神经的过分刺激或由于洋地黄的抗肾上腺素能作用（窦性心搏缓慢、窦房性传导阻断）。由于这种相互作用使洋地黄引起心动过速的现象未曾有报道。除非伴有低血钾。不出现洋地黄引起的心动过速可能由于乙胺碘呋酮的抗心律不齐作用，该作用可有效地抑制洋地黄的毒性症状。乙胺碘呋酮静脉给药，成功地治疗地高辛过量后棘手的心室纤维性颤动即支持了这一理论。

这观察结果的临床意义是很明显的，当乙胺碘呋酮治疗开始与地高辛同时使用时，地高辛剂量需降低一半。应用乙胺碘呋酮一至两周后必须测定血浆地高辛水平。倘若乙胺碘呋酮引起的甲状腺机能减退或亢进出现时，需要反复维持地高辛水平。

[Am J Med Sci《美国医学科学杂志》，289（3）：117，1985（英文）]

费逸明译 张紫洞校