

# 雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药安全药理学评价

曾碧映<sup>1,2</sup> 李学军<sup>2</sup>

(1.湖南科技职业学院 410004;2.益阳医学高等专科学校 413002)

**摘要:**目的:探讨雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药安全性。方法:采用实验法对家兔、豚鼠、大鼠等进行分组研究,通过实验探讨雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药对皮肤以及对肝肾的毒性作用。结果:在肝肾毒性方面雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药与雷公藤多苷口服给药相比两者存在差异。结论:雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药与雷公藤多苷片口服相比更加安全。雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药只有轻微的皮肤刺激反应、无过敏反应,同时大鼠胃肠道反应较少,对血压的影响较小,同时也不会出现眠状况差、呼吸频率异常、日常活动异常的情况。雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药后对大鼠胸腺、脾脏、肝脏的毒性作用也更小,同时对大鼠肝酶谱不会产生显著影响。雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药不会对大鼠肾功能产生严重影响。

**关键词:**雷公藤多苷;微载体凝胶;经皮给药

## 前言

雷公藤 (*Tripterygiumwilfordii* Hook. f) 属于卫茅科植物,其主要的活性部位为雷公藤多苷。雷公藤多苷中含多种内酯化合物,包括雷公藤内酯醇及雷公藤内酯甲等,同时雷公藤多苷中还包含少量的生物碱类,在抗肿瘤以及镇痛与抗炎等方面都具有一定的作用在类风湿性关节炎的治疗中具有良好效果。但是雷公藤多苷传统给药方式(口服)会给患者带来较大的毒性反应,其消化系统发生不良反应的概率可达 35.8%左右,在临床被严格限制使用。

## 1 研究材料与方法

### 1.1 研究材料

在本次研究中主要针对雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药药效及安全药理学进行评价,评价方法主要采用动物实验进行。采用家兔 4 只和豚鼠 15 只分别进行皮肤刺激和皮肤过敏试验,同时选用大鼠约 45 只进行安全药理学与肝肾毒性研究,选用大鼠约 50 只进行药理学研究。所有用于实验的动物需分笼在空调实验室内进行 1 周的适应性喂养,实验室湿度保持在 40~60%,温度控制在 24 ± 2℃,同时进行人工昼夜控制各 12h。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 皮肤毒性研究

家兔背部选出正中侧约 3 × 5cm<sup>2</sup> 区域剃毛,并筛选 4 只皮肤完整的家兔将雷公藤多苷微载体凝胶均匀涂抹于左侧去毛区域,用油纸及两层纱布覆盖,后用绷带固定,保证样品与皮肤的良好接触并有效防止动物对样品的舔食等。取 45%乙醇涂抹于右侧去毛区域,操作方法同前。4h 后温水清洗涂抹区域,观察局部皮损情况,在 4h 及 8h 后继续重复以上操作,对家兔涂药后 1、2、3、4、8、24 小时以及 2 到 14 天内每天观察家兔皮肤的刺激或腐蚀情况,并完整记录。实验完成后将家兔处死,取下涂药部位皮肤并用 10% 的中性甲醛进行固定,采用苏木精-伊红染色法对实验皮肤进行染色,于光镜下观察皮肤情况。

豚鼠背部选出正中侧约 3 × 3cm<sup>2</sup> 区域剃毛,并筛选 15 只皮

表 1 雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药家兔皮肤刺激反应分值表

组别	刺激反应平均分值								刺激性评价
	1h	2h	3h	4h	24h	3d	7d	14d	
样品组	0.75	0.5	0.25	0	0	0	0	0	轻微刺激性
阴性对照组	0	0	0	0	0	0	0	0	无刺激性

由上表 1 的数据可知,本次研究中雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药对家兔皮肤具有轻微刺激性,其对家兔皮肤的刺激性较弱。

#### 2.2 过敏反应

表 2 雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药豚鼠过敏反应结果

组别	平均反应值				致敏率 /%
	0h	24h	48h	72h	
样品组	0	0	0	0	0
阴性对照组	0	0	0	0	0
阳性对照组	2.8	5.6	3.8	2.6	100

由表 2 的统计结果可知,样品组以及阴性对照组的豚鼠并无过

敏反应发生,其致敏率为 0%,不会发生过敏反应。豚鼠完整的豚鼠采用简单随机抽样的方式分为 3 组(样品组、阳性对照组、阴性对照组),每组 5 只。将雷公藤多苷微载体凝胶均匀涂抹于样品组去毛区域,用油纸及两层纱布覆盖,后用绷带固定,保证样品与皮肤的良好接触并有效防止动物对样品的舔食等。取 45%乙醇涂抹于阴性组去毛区域,操作方法同前。取 1% CDNB 0.2mL 涂抹于阳性组去毛区域,操作方法同前。在第七天及十四天后继续重复以上操作,对豚鼠涂药后 1、2、3、4、8、24 小时以及 2 到 14 天内每天观察家兔皮肤的刺激或腐蚀情况,并完整记录。实验完成后将豚鼠处死,取下涂药部位皮肤并用 10% 的中性甲醛进行固定,采用苏木精-伊红染色法对实验皮肤进行染色,于光镜下观察皮肤情况。

#### 1.2.2 安全药理学与肝肾毒性研究

动物分组及安全药理学研。SPF 级 SD 大鼠约 45 只,体重 180~220g,分成 3 组,每组 15 只,其中一组不给药作对照,其余两组分别采用雷公藤多苷片和微载体-凝胶剂经皮给药,连续 30 天,定时进食。给药期间观察各组动物的胃肠道反应、睡眠状况、血压、呼吸频率、日常活动的变化。

血生化指标及尿生化指标检查。给药第 10 天、第 20 天及第 30 天,从大鼠眼眶取血,测定各组的血生化指标及尿生化指标(ALT, AST, SOD, WBC; BUN, Cr, GLC, 尿蛋白)进行组间横向比较与不同时间纵向比较,阐述雷公藤多苷的“时-毒、量-毒”关系。

肝肾组织病理学检查。给药结束后,将动物处死,取肝、肾等脏器;用生理盐水反复冲洗,以滤纸吸干水分。分别制成组织病理切片,HE 染色后,在显微镜下观察肝肾组织病理学改变,并拍摄照片。

## 2 研究结果与分析

### 2.1 皮肤刺激反应

针对雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药对家兔皮肤刺激性采用我国卫生部颁布的《化学品毒性鉴定技术规范》中的皮肤刺激性评分标准进行了评分。结果如下表 1 所示。

针对雷公藤多苷微载体凝胶经皮给药对家兔皮肤的过敏反应采用我国卫生部颁布的《化学品毒性鉴定技术规范》中的皮肤过敏反应评分标准进行了评分。结果如下表 2 所示。

### 2.3 其他不良反应

由下表 3 的统计可知,在本次研究中雷公藤多苷微载体凝胶大鼠经皮给药后其胃肠道反应发生情况少于雷公藤多苷片组,微载体-凝胶剂经皮给药组大鼠的睡眠状况也更好,血压异常情况也更

少。微载体-凝胶剂经皮给药组大鼠的呼吸频率与正常大鼠相同,也没有发生日常活动异常的情况。能在一定程度上说明雷公藤多苷微载体凝胶剂经皮给药其不良反应更少。

表 3 雷公藤多苷微载体凝胶剂经皮给药大鼠其他不良反应结果

组别	例数	胃肠道反应	睡眠状况差	血压异常	呼吸频率异常	日常活动异常
不给药对照组	15	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
雷公藤多苷片组	15	4 (26.67%)	2 (13.33%)	2 (13.33%)	3 (20.00)	0 (0%)
微载体-凝胶剂经皮给药组	15	1 (6.67%)	0 (0%)	1 (6.67%)	0 (0%)	0 (0%)

### 2.4 胸腺、脾脏、肝脏毒性作用

由下表 4 的统计数据可知,不给药对照组大鼠与雷公藤多苷片组大鼠体重、胸腺指数、脾脏指数、肝脏指数均存在统计学差异,雷公藤多苷片组大鼠体重更高,胸腺指数、脾脏指数以及肝脏指数更低;不给药对照组与微载体-凝胶剂经皮给药组大鼠的体重、胸

腺指数、脾脏指数、肝脏指数均不存在统计学差异,但体重方面微载体-凝胶剂经皮给药组仍有增高,在胸腺指数、脾脏指数、肝脏指数等方面均有所降低。雷公藤多苷片口服对于胸腺、脾脏、肝脏的毒性比明显高于雷公藤多苷微载体-凝胶剂经皮给药。

表 4 雷公藤多苷微载体凝胶剂经皮给药对大鼠胸腺、脾脏、肝脏毒性作用

组别	例数	动物体重 (g)	胸腺指数 (%)	脾脏指数 (%)	肝脏指数 (%)
不给药对照组	15	203.00 ± 7.65	0.75 ± 0.06	0.64 ± 0.06	4.31 ± 0.32
雷公藤多苷片组	15	212.012 ± 6.57*	0.63 ± 0.03*	0.55 ± 0.04*	4.62 ± 0.51*
微载体-凝胶剂经皮给药组	15	206.354 ± 7.54	0.70 ± 0.05	0.60 ± 0.04	4.410.42

与不给药对照组比较\*表示  $P < 0.05$ , \*\*表示  $P < 0.01$

### 2.5 对肝酶谱的影响

由下表 5 的统计数据可知,不给药对照组与雷公藤多苷片组的 ALT、AST、ALP 等指标存在统计学差异,雷公藤多苷片组均高于不给药对照组,微载体-凝胶剂经皮给药组以上指标与不给药对照

组不存在统计学差异。雷公藤多苷片口服给药会导致 ALT、AST、ALP 的明显增高,雷公藤多苷片微载体-凝胶剂经皮给药不会对 ALT、AST、ALP 产生显著影响。

表 5 雷公藤多苷对大鼠肝酶谱的影响

组别	例数	ALT (u/L)	AST (u/L)	ALP (u/L)
不给药对照组	15	51.48 ± 3.26	116.52 ± 11.85	311.12 ± 12.21
雷公藤多苷片组	15	56.47 ± 4.64*	120.34 ± 12.47*	325.21 ± 13.45*
微载体-凝胶剂经皮给药组	15	53.24 ± 3.78	118.64 ± 11.98	315.52 ± 12.42

与不给药对照组比较\*表示  $P < 0.05$ , \*\*表示  $P < 0.01$

### 2.6 雷公藤多苷对大鼠肾功的影响

由下表 6 可知。雷公藤多苷片口服会明显升高大鼠 CREA、CRE

及 UA 水平。雷公藤多苷微载体-凝胶剂经皮给药对于大鼠的 CREA、CRE、UA 等水平没有显著影响。

表 6 雷公藤多苷对大鼠肾功的影响

组别	例数	CREA (mmol/L)	CRE (umol/L)	UA (umol/L)
不给药对照组	15	51.48 ± 3.26	116.52 ± 11.85	311.12 ± 12.21
雷公藤多苷片组	15	56.47 ± 4.64*	120.34 ± 12.47*	325.21 ± 13.45*
微载体-凝胶剂经皮给药组	15	53.24 ± 3.78	118.64 ± 11.98	315.52 ± 12.42

与不给药对照组比较\*表示  $P < 0.05$ , \*\*表示  $P < 0.01$

### 3 结论与建议

雷公藤多苷微载体凝胶剂经皮给药与雷公藤多苷片口服相比更加安全。雷公藤多苷微载体凝胶剂经皮给药只有轻微的皮肤刺激反应、无过敏反应,同时大鼠胃肠道反应较少,对血压的影响较小,同时也不会出现眠状况差、呼吸频率异常、日常活动异常的情况。雷公藤多苷微载体凝胶剂经皮给药后对大鼠胸腺、脾脏、肝脏的毒性作用也更小,同时对大鼠肝酶谱不会产生显著影响。雷公藤多苷微载体凝胶剂经皮给药不会对大鼠肾功产生严重影响。雷公藤多苷微载体凝胶剂经皮给药在大鼠动物实验方面是较为安全的。

#### 参考文献

[1]孙欣荣,张敏新,杨海跃,等.水飞蓟素固体分散体的制备及 5 种成分的溶出度[J].中成药,2018,40(01):87-92.  
[2]马庆峰,曾涛.关注雷公藤制剂的用药安全[J].中国社区医师,2012,1(4):45.  
[3]林兵,杨海跃,刘志宏,等.不同厂家雷公藤多苷片指纹图谱及体内抗炎药效、毒性比较研究[J].中国药师,2019,22(2):

10-14,34.

[4]高耀,吴丹,田俊生,等.逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究[J].中草药,2018,49(15):32-41.

[5]许可嘉,赵雨坤,顾灏,等.基于网络药理学方法的雷公藤药理、毒理机制研究[J].中国中西医结合杂志,2018,38(8):110-114.

[6]郝俊霞,高梓森,高皓,等.基于网络药理学的雷公藤肾毒性机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(16):142-151

[7]申琳,运乃茹.浅述雷公藤研究进展[J].医学信息,2015,28(36):393-394.

[8]张燕.雷公藤多苷对糖尿病肾病患者血清 TGF-β1、BMP-7、Gremlin 的影响[D].安徽医科大学,2013.

[9]王璟.雷公藤多苷片的质量评价与血清药物化学研究[D].河南中医学院,2014.

湖南省中医药管理局基金项目,课题编号:2014108

作者简介:曾碧映(1975.12-至今)女,汉,湖南省长沙市人,硕士,医学教授,研究方向:心血管药理和中药药理作用机制研究。