

基于减毒增效目的 探讨复方雷公藤汤最佳制备工艺*

李闻音¹, 李波^{2△}, 金伶佳³, 吴美兰⁴

1 辽宁中医药大学中学院, 辽宁 沈阳 110847; 2 大连市皮肤病医院, 辽宁 大连 116021;

3 大连市中心医院, 辽宁 大连 116033; 4 大连市中医医院, 辽宁 大连 116013

[摘要] 目的:探究复方雷公藤汤最佳制备工艺的正交设计对肾病大鼠肝脏的减毒增效作用。方法:复制肾病模型后,将肾病模型大鼠随机分为9组,每组10只,均连续灌服不同制备工艺的复方雷公藤汤20日。测量大鼠24 h尿蛋白定量、谷丙转氨酶、谷草转氨酶。筛选出复方雷公藤汤最佳制备工艺组合。结果:影响肝脏毒性因素大小的排序为雷公藤先煎时间>煎煮时间>浸泡时间>加水量;影响24 h尿蛋白定量因素大小的排序为雷公藤先煎时间>煎煮时间>加水量>浸泡时间,浸泡时间无影响。结论:复方雷公藤汤治疗肾病以减低肝脏毒性为主,采用A3B2C1D3的煎煮工艺;治疗肾病以降低24 h尿蛋白为主,采用A1B3C3D3的煎煮工艺,两种煎煮工艺均能起到减毒增效作用。

[关键词] 复方雷公藤汤;制备工艺;正交设计;肾病大鼠;肝脏;实验研究

[中图分类号] R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)07-0001-05

The Optimum Preparation Process of Compound *Leigongteng* Decoction Based on Toxicity Reducing and Efficacy Enhancing

LI Wenyin¹, LI Bo^{2△}, JIN Lingjia³, WU Meilan⁴

1 College of TCM, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China;

2 Dalian Dermatoses Hospital, Dalian 116021, China; 3 Dalian Central Hospital, Dalian 116033, China;

4 Dalian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116013, China

Abstract Objective: To explore the toxicity-reducing and efficacy-enhancing effects of the orthogonal design of the optimum preparation process of compound *Leigongteng* (*Tripterygium wilfordii* Hook. f.) decoction on the liver of nephrotic rats. Methods: After replicating the nephropathy models, the model were randomized into nine groups with ten in each, and they were drenched with the decoction prepared by different methods for 20 days continuously. To detect 24-hour urine total protein quantity (24 hUTP), the levels of glutamic-pyruvic transaminase and glutamic-oxalacetic transaminase of the rats, and to screen the optimum preparation process of compound *Leigongteng* decoction. Results: The factors influencing hepatotoxicity ranked in the descending order: the time of *Leigongteng* decocting first>decocting time>soaking time>water addition. The factors influencing 24 hUTP showed in the descending order: the time of *Leigongteng* decocting first>decocting time>water addition>soaking time, and no influence was found in soaking time. Conclusion: When compound *Leigongteng* decoction in the treatment of nephropathy is used to reduce liver toxicity, A3B2C1D3 boiling process is adopted; when it is applied to lower 24hUTP, it's appropriate to adopt A1B3C3D3 boiling process, the two kinds of processes could reduce the toxicity and enhance clinical effects.

Keywords compound *Leigongteng* decoction; preparation process; the orthogonal design; nephrotic rats; liver; experimental study

中药的疗效不仅与药材的质量及炮制方法有关,还与其煎煮工艺密切相关。李时珍言:“凡服汤药,虽品物专精,修治如法,而煎药者鲁莽造次,水火不良,火候失度,则药亦无功。”清代医家徐灵胎称:“煎药之法最宜深讲,药之效与不效,全在于此。”^[1]从先秦时期到明清时期,中药煎煮技术不

断改进和发展,逐渐形成了传统中药煎煮“七要素”:煎煮容器、加水量、火候、煎煮时间、煎药浓度、煎药次数、特殊煎煮方法,构成了约定俗成的古代原始煎煮规范^[2]。雷公藤治疗类风湿关节炎、各种肾病、慢性肾炎有独特的疗效,但对肝脏、生殖系统有明显的毒副作用,限制了其疗程及应

用范围^[3]。一些“有毒中药”，如雷公藤、附子等在治疗疑难病症方面有独特疗效，但因其对机体的毒副作用而使其临床应用受到限制。对有毒药物一概封杀，是消极的、不科学的^[4]。雷公藤治疗部分难治性疾病疗效显著，因其毒副作用弃而不用，并不足取。结合明确的有毒药物毒性靶标选取药物，可保护毒性靶标、降低有毒药物的毒性。本实验采用正交实验法，对该复方进行最佳制备工艺研究，寻求方剂的最佳煎煮工艺，以期降低雷公藤的肝脏毒性。增效方面以肾病大鼠24 h尿蛋白为指标；减毒方面以谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, AST)、谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, ALT)为考察指标，研究该复方减毒增效的最佳制备工艺。

1 材料与方法

1.1 实验动物 普通级7~8周龄Wister大鼠90只，体质量(210±10)g，均为未交配雌性，由辽宁中医药大学实验动物中心提供，动物合格证号：SCXK(辽)2020-0603。

1.2 药物与试剂 中药雷公藤(福建)为卫矛科植物雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)全株，批号20200124；甘草(内蒙古)为豆科多年生草本植物(*Glycyrrhiza glabra* L.)的根及茎，批号：20200305；黄芪(内蒙古)为豆科多年生草本植物蒙古黄芪[*Astragalus membranaceus*(Fisch.) Beg. Var.]的根，批号：20200610；制何首乌(四川)为蓼科多年生缠绕草本植物何首乌(*Polygonum multiflorum* Thunb.)的块根，批号：20200321。上述药物均购于大连同仁堂药房，经辽宁中医大

学药学院尹海波教授鉴定均为道地药材。酶联免疫分析(ELISA)试剂盒(武汉华联科生物技术有限公司，批号：Lot. 2020711)。注射用盐酸阿霉素(浙江海正药业股份有限公司，批号：2020716，10 mg/支，5支装)。

1.3 仪器 ES-J系列电子分析天平(沈阳龙腾电子称量仪器公司)；Sigma 1-14K型冷冻离心机(德国希格玛公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 造模与分组 参照BERTANI等^[5]的方法，100只雌性大鼠采用一次性尾静脉注射阿霉素复制肾病模型，模型组在非麻醉下按人与大鼠体表面积换算法6.5 mg/kg一次性尾静脉注射阿霉素。造模3天后大鼠逐渐出现食欲减退、行动迟缓、皮毛无光泽、撕咬、烦躁、腹水情况，造模第7天后用代谢笼收集24 h尿液测尿蛋白定量，呈渐进性增多，则造模成功。90只造模成功后按完全随机化原则分为9组，每组10只，分笼饲养。

1.4.2 正交试验设计 复方雷公藤汤中雷公藤为君药，臣以黄芪、制何首乌，佐以甘草。通过正交设计筛选出复方雷公藤汤最佳剂量配比为雷公藤30 g，炙黄芪20 g，制何首乌12 g，生甘草6 g，方中各药均按《中华人民共和国药典》剂量，每毫升含生药量根据人与大鼠体表面积-剂量换算法。 $D_{鼠}=D_{人}\times R_{鼠}\div R_{人}$ 。复方雷公藤汤通过正交试验考察浸泡时间、加水量、煎煮时间及雷公藤先煎煮时间对煎煮工艺的影响，共有4个因素，每个因素采用高、中、低3个水平。实验选取 $L_9(3^4)$ 正交表^[6]。见表1。

表1 正交试验因素水平

水平	雷公藤先煎时间(A)(min)	加水量(B)(倍)	浸泡时间(C)(min)	煎煮时间(D)(min)
1	60	6	30	20
2	120	8	45	25
3	180	10	60	30

1.4.3 动物给药 复方雷公藤汤经不同煎煮工艺煎煮后，去药渣后合并药液，浓缩成400 mL。各组从造模第15天起开始经口灌药2 mL，每日1次，连续给药20日。

1.5 观察指标

1.5.1 检测生化指标 打开腹腔，剥离脏器，暴露腹主动脉，用10 mL注射器抽取6 mL动脉血，离心半径10 cm，3000 r/min离心10 min，分离血清后按照酶联免疫分析(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒的说明书进行操作，测定AST、ALT的含量。

1.5.2 不同煎煮工艺的正交设计对雌性肾病大鼠肝脏AST、ALT的影响 分析复方雷公藤汤不同煎煮工艺的正交设计对雌性肾病大鼠肝脏AST、ALT的影响。

1.5.3 24 h尿蛋白定量检测 治疗20日后用代谢笼收集各组大鼠24 h尿液，测24 h尿蛋白定量。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件处理，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，使用正交设计助手3.1，按正交表 $L_9(3^4)$ 四因素三水平安排实验，总共做9次实验，通过直观分析、极差分析、方差分

析筛选出最佳剂量配比。

2 结果

2.1 各组大鼠血清中生化指标 雷公藤先煎时间、煎煮时间、浸泡时间、加水量降低对各组大鼠AST、ALT的影响。见表2。

2.2 复方雷公藤汤不同煎煮工艺的正交设计对雌性肾病大鼠肝脏AST、ALT的影响 根据极差R

值大小显示,对肾病大鼠AST的影响依次为雷公藤先煎时间>煎煮时间>浸泡时间>加水量;对肾病大鼠ALT的影响依次为雷公藤先煎时间>煎煮时间>浸泡时间>加水量。见表2。

将正交实验结果进行方差分析^[7],结果见表3—4。

表2 雷公藤先煎时间、煎煮时间、浸泡时间、加水量降低时血清肝功直观分析

组别	雷公藤先煎时间 A(min)	加水量 B(mL)	浸泡时间 C(min)	煎煮时间 D(min)	AST(U/L)	ALT(U/L)
复方雷公藤汤1号	1	1	1	1	125.60	63.40
复方雷公藤汤2号	1	2	2	2	113.10	57.60
复方雷公藤汤3号	1	3	3	3	98.50	48.80
复方雷公藤汤4号	2	1	2	3	95.40	46.10
复方雷公藤汤5号	2	2	3	1	90.30	44.50
复方雷公藤汤6号	2	3	1	2	92.50	47.00
复方雷公藤汤7号	3	1	3	2	76.24	40.80
复方雷公藤汤8号	3	2	1	3	71.10	37.50
复方雷公藤汤9号	3	3	2	1	84.20	48.20
AST						
K_1	337.20	297.24	289.20	300.10		
K_2	278.20	274.50	292.70	281.84		
K_3	231.54	275.40	265.04	265.10		
R	105.66	22.74	27.66	35.10		
ALT						
K_1	169.8	150.4	147.9	156.1		
K_2	137.6	139.6	151.9	145.4		
K_3	126.5	144.00	134.1	132.4		
R	43.3	10.8	17.8	23.7		

表3 AST方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
A	1646.10	2	823.05	579.82	<0.01
B	102.18	2	51.09	33.67	<0.05
C	142.24	2	71.12	43.53	<0.05
D	206.36	2	103.18	67.22	<0.05
误差	2.71	2	1.35		
总和	2099.59	10			

注: $F_{0.05(2,2)}=19.0, F_{0.01(2,2)}=99.00$

表4 ALT方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
A	356.82	2	178.41	348.35	<0.01
B	26.66	2	13.33	25.57	<0.05
C	53.24	2	26.62	53.18	<0.05
D	92.48	2	46.24	91.23	<0.05
误差	2.38	2	1.19		
总和	531.58	10			

注: $F_{0.05(2,2)}=19.0, F_{0.01(2,2)}=99.00$

经方差分析显示,雷公藤先煎时间(A)、加水量(B)、浸泡时间(C)、煎煮时间(D)差异具有统计学意义,综合直观分析和方差分析结果来分析,因此确定A3B2C1D3为最佳制备工艺。其中雷公藤先煎时间对雌性肾病大鼠肝脏AST、ALT水平影响较大。

2.3 各组大鼠24 h尿蛋白定量 比较大鼠24 h尿蛋白定量作用,发现对肾病大鼠24 h尿蛋白的影响依次为雷公藤先煎时间>煎煮时间>加水量>浸泡时间。

2.4 各组大鼠24 h尿蛋白直观分析 根据极差R值大小显示,对肾病大鼠24 h尿蛋白的影响依次为雷公藤先煎时间>煎煮时间>加水量>浸泡时间。见表5。

方差分析显示,雷公藤先煎时间(A)、加水量(B)、煎煮时间(D)差异均具有统计学意义,浸泡时间(C)无统计学意义。综合直观分析和方差分析结果来分析,因此确定A1B3C3D3为最佳制备工艺。其中雷公藤先煎时间与煎煮时间影响较大,

加水量影响较小,浸泡时间无影响。见表6。

表5 尿蛋白定量直观分析

组别	雷公藤先煎时间(A)(min)	加水量(B)(mL)	浸泡时间(C)(min)	煎煮时间(D)(min)	24 h尿蛋白定量(mg/24 h)
复方雷公藤汤1号	1	1	1	1	53.20
复方雷公藤汤2号	1	2	2	2	49.50
复方雷公藤汤3号	1	3	3	3	42.10
复方雷公藤汤4号	2	1	2	3	70.60
复方雷公藤汤5号	2	2	3	1	77.40
复方雷公藤汤6号	2	3	1	2	81.20
复方雷公藤汤7号	3	1	3	2	91.70
复方雷公藤汤8号	3	2	1	3	71.50
复方雷公藤汤9号	3	3	2	1	90.80
尿蛋白					
K_1	144.8	215.5	205.9	221.4	
K_2	229.2	198.4	210.9	222.4	
K_3	254.0	214.1	211.2	184.2	
R	109.2	17.1	5.3	38.2	

表6 24 h尿蛋白定量方差分析表

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
A	2112.48	2	1056.24	1497.31	< 0.01
B	72.12	2	36.06	41.24	< 0.05
C	18.64	2	9.32	9.38	> 0.05
D	142.76	2	71.38	79.89	< 0.05
误差	0.74	2	0.37		
总和	2346.74	10			

注: $F_{0.05(2,2)}=19.0$, $F_{0.01(2,2)}=99.00$

3 讨论

近年来,以“马兜铃酸肾毒性”为代表的中药毒性事件,使中药临床用药的安全性问题受到广泛关注,同时也是中医药走向世界的主要壁垒^[8]。汤剂是我国应用最早、最广泛的一种剂型,它始于先秦、成于两汉、盛于魏晋隋唐、变革于宋元、完善于明清,古人摸索并完善了包含中药煎煮七要素——煎药容器、加水量、火候、煎煮时间、煎药浓度、煎药次数、特殊煎煮的煎药方法^[9]。复方雷公藤汤据各种减毒增效方法组合而成,方含雷公藤、制何首乌、黄芪、生甘草,具有益气养血、解毒化浊、利水消肿之功。方中雷公藤活血解毒,消肿除湿为君药;黄芪、制何首乌补气血扶正,益精血;防雷公藤戕伐之害,共为臣药;甘草补中益气以扶正,解药毒,缓君药之性,另可调诸药,故为佐使之药。前期已完成复方雷公藤汤最佳剂量配比正交设计对肾病大鼠肝脏减毒增效作用的研究,结果表明雷公藤配伍及最佳剂量配比可起到降低雷公藤对

肝脏毒性的作用^[10]。

实验结果表明,在降低雌性肾病大鼠肝脏毒性方面,雷公藤先煎时间的影响最大,煎煮时间对降低肾病大鼠肝脏毒性方面有较大影响,浸泡时间和加水量对降低肾病大鼠肝脏毒性方面也有作用,但作用较小。综合直观分析和方差分析结果来分析,确定A3B2C1D3为最佳制备工艺。提示患者服用雷公藤治疗疾病时,可采用这种煎煮工艺来减低肝脏毒性。在降低肾病大鼠24 h尿蛋白方面,雷公藤先煎时间影响最大,煎煮时间对降低肾病大鼠24 h尿蛋白也有较大影响,加水量对降低肾病大鼠24 h尿蛋白方面也有作用,但影响较小。综合直观分析和方差分析结果来分析,确定A1B3C3D3为最佳。提示临床治疗肾病时,可采用这种煎煮工艺来降低肾病患者24 h尿蛋白水平。

总之,雷公藤是有独特疗效的中药,兼具很好的治疗作用和较大的毒副作用,其副作用临床主要表现为肝功能、血常规异常^[11]。目前,中药减毒实践中应用最为有效和广泛的方法仍然是炮制、配伍减毒、煎煮减毒法^[12]。汤剂在我国已有上千年的应用历史,是一种符合中医辨证论治思想的剂型,可根据具体病情加减药物,具有很大的用药灵活性,其药效发挥、降低毒性与煎煮过程有着密不可分的关系^[13]。汤剂煎煮作为中药应用于临床的最终环节,其正确与否,直接关乎中药的疗效与用药安全。古今医家对汤剂的煎药质量非常重视,清代徐灵胎、明代李时珍都曾提到煎药方法对

药效的影响,认为“全在于此”,掌握不好,“则药亦无功”。因此,本研究通过考察与正交试验优选复方雷公藤汤煎煮最佳工艺研究,对临床复方雷公藤汤剂煎煮具有深远意义^[14]。

汤剂的疗效主要由有效成分决定。中药的有效成分多蕴含在动物的甲壳、骨头、内脏和植物的根茎、根、果实、皮、枝条中,要使汤剂起效,必须使有效成分溶解在溶剂中,故浸泡时间很重要。中药浸泡后药物中的组织膨胀,有效成分可溶解在溶剂中。若中药浸泡不充分或直接煎煮,其细胞壁不易破裂,且细胞中的淀粉和蛋白质易凝固、糊化,导致中药中的有效成分难以溶出,直接影响药效。中药浸泡时间短,有效成分溶出不充分;浸泡时间长,其杂质溶出量增加,且溶剂易变性。煎煮时间的长短对于汤剂的疗效同样重要,煎煮时间过短,药物有效成分煎出不彻底;煎煮时间过长,易分解,特别是含有挥发性成分的中药,煎煮时间不宜太长。故煎煮时间的长短决定了挥发性汤剂的质量。药材炮制对于药材发挥疗效很重要,饮片大小、厚薄直接影响有效成分的溶出。饮片过厚,煎煮时不易煎透,有效成分难以溶出。溶剂用量也是影响汤剂质量的重要因素,溶剂增多,有效成分溶出相应增加,有利于疗效的提高,但浓缩时需更多时间,会降低汤剂中易分解或挥发性有效成分的含量,影响汤剂质量,且过多的溶剂也不利于服用^[15]。

目前,关于雷公藤临床治疗的研究已从基因和体内代谢组学等方面展开,并取得了很好的成果^[16]。在雷公藤减毒分析方面,有部分学者基于其主要化学成分雷公藤多苷构建化学成分库,进行网络药理学分析,探讨雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎的作用机制,取得了很好的研究成果^[17]。今后,应深入开展对雷公藤配伍减毒机制方面的研究,筛选出雷公藤的毒效关系最优化的中药小复方,提高其治疗肾病、皮肤病、类风湿关节炎等难治疾病的效果^[18]。当然,随着对雷公藤减毒增效方面研究的不断深入,雷公藤毒性必将被攻克,雷公藤将在临床上发挥更好的治疗作用,更好地保护人类健康。

参考文献

- [1] 刘卓,刘莉,兰明红,等.对桑菊饮制备工艺的研究[J].当代医药论丛,2018,16(18):178-180.
- [2] 王凤秀,戴莹,翟华强,等.基于《伤寒杂病论》探究张仲景应用乌头治疗痹证的减毒增效方法[J].西部中医药,2024,37(3):108-111.
- [3] 李逸群,胡瑞学,贾可欣,等.雷公藤多苷(武)片治疗类风湿关节炎的安全性系统评价[J].中国中药杂志,2020,

45(4):775-790.

- [4] 夏小军,段赞,雷旭东,等.中医药辅助治疗肺癌455例疗效观察[J].西部中医药,2023,36(10):120-124.
- [5] BERTANI T, POGGI A, POZZONI R, et al. Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events[J]. Lab Invest, 1982, 46(1):16-23.
- [6] 方开泰,马长兴.正交与均匀试验设计[M].北京:科学出版社,2001:40-43.
- [7] 方积韩,孙振球.卫生统计学[M].北京:人民卫生出版社,2005:150-157.
- [8] 祁梅,顾志荣,杨浩,等.基于临床用药与社会学视角探讨中药用药风险的原因与防控对策[J].西部中医药,2023,36(9):55-59.
- [9] 任利文,郑湘锦,李婉,等.雷公藤毒性的历史认识与评价[J].医药导报,2021,40(5):637-641.
- [10] 李波,金伶佳,吴美兰.复方雷公藤汤最佳剂量配比正交设计对肾病大鼠肝脏减毒增效作用研究[J].中华中医药杂志,2021,36(2):1071-1074.
- [11] 朱珊梅,陆仁杰.424例药物性肝炎的多因素相关性分析[J].中国药业,2017,26(19):82-84.
- [12] 严霞,岳国超,肖晏晏.白芍与不同中药配伍减毒作用浅析[J].中国民间疗法,2021,29(6):73-76.
- [13] 韩燕全,孙方方,冉姍,等.苓甘五味姜辛汤水煎煮工艺的优化[J].中成药,2018,40(11):2436-2440.
- [14] 束雅春,陆兔林,秦昆明,等.正交试验优选银翘散常压机煎煮最佳工艺研究[J].中华中医药杂志,2018,33(12):5568-5572.
- [15] 黄建明,罗伟良,严慕贤.木香羌活汤煎煮工艺优化[J].中国药业,2020,29(21):22-24.
- [16] 朱子家,王文斌,沈志博,等.基于代谢组学研究雷公藤红素对非酒精性脂肪性肝炎小鼠的治疗作用及其机制[J].中国医药,2020,15(9):1410-1414.
- [17] 刘冰,韩冰,袁红亮,等.血清IL-17、IL-23水平对雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的预后评估价值[J].西部中医药,2023,36(5):143-147.
- [18] 李波,金伶佳,吴美兰.雷公藤临床应用、毒性及减毒增效研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(7):3539-3541.

收稿日期:2025-02-22

*基金项目:国家自然科学基金(81250027)。

作者简介:李闻音(2003—),女,学生。研究方向:中西医结合治疗皮肤病及中药减毒增效。

△通讯作者:李波(1971—),男,博士学位,主任中医师。研究方向:皮肤病的中医诊治及中药减毒增效。Email:1shenyanglibo@sina.com。