

· 专题 ·

基于国家药品评价抽检探讨雷公藤多苷片的质量现状[△]

王亚丹, 汪祺, 何风艳, 吴先富*, 戴忠, 马双成*

中国食品药品检定研究院, 北京 100050

[摘要] 雷公藤多苷片在临床上广泛用于治疗类风湿性关节炎、红斑狼疮、肾病综合征等自身免疫性疾病, 疗效确切。2019年, 国家药品抽检项目对市场上流通的172批雷公藤多苷片进行了质量评价, 发现该品种质量状况较差, 存在不同企业制剂化学成分、疗效和毒性差异大, 同企业制剂批次间质量不稳定以及残留溶剂超过《中华人民共和国药典》2015年版限度等问题, 产生原因主要与药材质量参差不齐、生产工艺差异大及质量标准不完善等有关。为提高雷公藤多苷片质量, 建议统一生产工艺、完善药材和制剂质量标准, 同时开展一致性评价研究。

[关键词] 雷公藤多苷片; 质量现状; 化学成分; 疗效; 毒性; 质量标准

[文献标识码] A **[文章编号]** 1673-4890(2021)08-1326-05

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20201123001

Discussion on Quality Status of *Tripterygium Glycosides Tablets* Based on the National Drug Sampling and Inspection Project in 2019

WANG Ya-dan, WANG Qi, HE Feng-yan, WU Xian-fu*, DAI Zhong, MA Shuang-cheng*

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

[Abstract] *Tripterygium Glycosides Tablets* (TGT) is widely used for the treatment of rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, nephrotic syndrome, and other autoimmune diseases, with definite therapeutic effect. The quality of 172 batches of TGT on the market was evaluated in the national drug sampling and inspection project in 2019. During the inspection, we found the poor quality of samples, great difference in chemical constituents, efficacy, and toxicity among samples from different manufactures, unstable quality of samples among batches from the same manufacture, and the residual solvent content higher than the limit specified in *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition). The causes are the uneven quality of medicinal materials, huge difference in production process among manufactures, and imperfect quality standards. In a bid to improve the quality of TGT, efforts should be made to unify the production process, improve the quality standards of medicinal materials and preparations, and carry out corresponding consistency evaluation.

[Keywords] *Tripterygium Glycosides Tablets*; quality status; chemical constituents; efficacy; toxicity; quality standards

雷公藤多苷片是20世纪80年代研制开发的一种单方制剂, 在临床上被广泛用于治疗类风湿性关节炎、红斑狼疮、肾病综合征等自身免疫性疾病^[1], 疗效确切, 属于一线用药, 生产企业众多。2019年,

国家药品抽检项目通过标准检验和探索性研究对雷公藤多苷片进行了全面质量评价, 基本明确了目前该品种的整体质量状况和存在的问题, 通过分析问题产生的原因, 给出合理建议。

[△] **[基金项目]** 2019年国家药品评价性抽检项目

* **[通信作者]** 马双成, 研究员, 研究方向: 中药质量与安全、中药标准物质与中药化学; Tel: (010) 53852076, E-mail: masc@nifdc.org.cn

吴先富, 副研究员, 研究方向: 药品质量控制; Tel: (010) 53852026, E-mail: wuxf99@163.com

1 雷公藤多苷片的基本信息

雷公藤多苷片是由卫矛科植物雷公藤 *Tripterigium wilfordii* Hook. f. 的根部提取精制而成的一种混合物粉末制成的片剂。该制剂具有抗炎和免疫抑制作用^[1-3]，属于国家基本药物。现代研究表明，雷公藤多苷的化学成分复杂，主要包括二萜、三萜和倍半萜生物碱类^[4-7]，代表性化合物有雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤内酯甲、雷公藤晋碱和雷公藤春碱等，几乎无苷类成分。当时在基础研究尚不深入的情况下命名为“雷公藤多甙”，后根据国家药典委员会《关于国家药品标准中“甙”改“苷”事宜的通知》（国药典中发〔2006〕286号），改为“雷公藤多苷”。目前，该制剂品种共有12个批准文号，生产企业12家。

雷公藤多苷片的生产工艺较为复杂，大致过程：雷公藤根去皮后粉碎，经乙醇提取和三氯甲烷萃取后得到雷公藤多苷粗品，然后进行硅胶柱色谱分离，收集组分，再按照一定标准对组分进行调配，得到雷公藤多苷原料，最后加入辅料制成片剂。

雷公藤多苷片的毒性较大^[8-10]，长期服用后容易引起消化、泌尿、血液及生殖等多系统损害。根据《药品不良反应信息通报》第46期，2004年至2011年9月，国家药品不良反应监测中心病例数据库中涉及雷公藤多苷片的病例报告633例，其中严重者53例（占8.4%），主要表现为药物性肝炎、肾功能不全、粒细胞减少、血小板减少、闭经、精子数量减少、心律失常等。

2 雷公藤多苷片的质量现状

雷公藤多苷片目前执行的质量标准为国家药品监督管理局局颁标准（WS₃-B-3350-98-2011），检验项目主要包括【性状】、【鉴别】、【检查】和【含量测定】。其中【检查】项规定每片含雷公藤甲素不得超10 μg，【含量测定】项规定每片含雷公藤内酯甲不得少于10 μg。2019年，通过国家药品抽检项目，对市场上流通的10家企业（编号1~10）生产的共计172批雷公藤多苷片进行质量评价，发现其质量情况不容乐观，虽然所有样品均符合标准，但仍存在许多问题。

2.1 不同企业制剂成分差异大

首先，在标准检验中发现，不同企业生产的雷

公藤多苷片中雷公藤甲素含量和雷公藤内酯甲的含量波动较大，前者在各企业样品中的含量为0~9 μg/片，后者含量为11~66 μg/片，见图1。

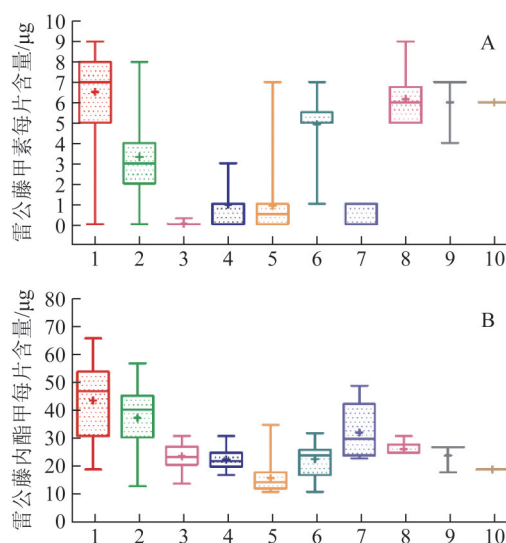
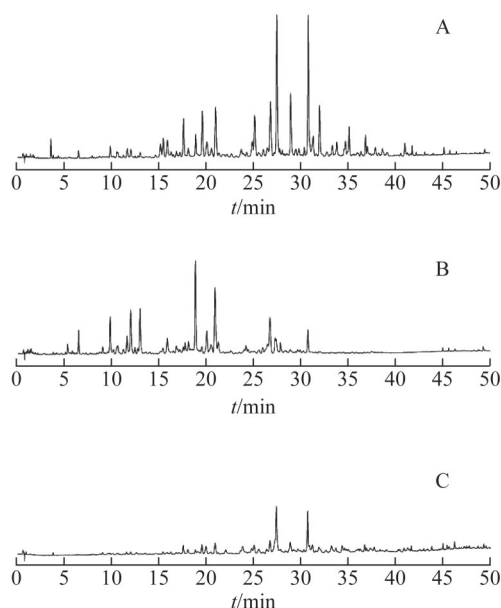


图1 10家企业雷公藤多苷片中雷公藤甲素和雷公藤内酯甲含量测定结果

随后，采用 Waters Cortecs T3 色谱柱（100 mm × 2.1 mm, 1.6 μm），以乙腈-水为流动相，梯度洗脱，采用 220 nm 检测波长建立了雷公藤多苷片的超高效液相色谱法（UPLC）指纹图谱。结果发现，不同企业制剂整体成分上存在差异，根据差异基本可以将10家企业的制剂分为3组，第一组包括1、2、6、8、9、10，第二组仅包括4，第三组包括3、5、7。各组的典型色谱图见图2。可以看出，各组样品在色谱峰的数量、极性分布及响应强度等方面有很大区别。

此外，采用快速液相色谱-三重四极杆-串联质谱法（RRLC-QQQ-MS/MS）对雷公藤多苷片中的多种成分进行含量测定，根据成分特点，二萜和三萜的检测采用选择离子监测模式（SIM），生物碱的检测采用多反应监测（MRM）模式。多指标含量测定结果显示，生物碱类成分含量高于二萜和三萜类成分，在不同企业样品中差异很大，其在第一组企业雷公藤多苷片中含量均大于500 μg/片，在第二、三组企业雷公藤多苷片中含量均小于300 μg/片，结果见图3。除生物碱外，雷公藤对醌B、雷酚内酯、雷公藤红素等成分在不同企业样品中的含量也存在明显差异。



注: A. 第一组; B. 第二组; C. 第三组。

图2 3组雷公藤多苷片的典型UPLC图

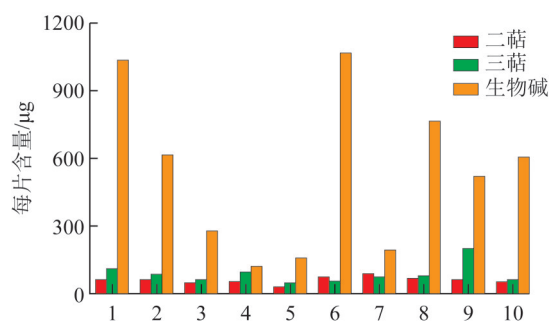
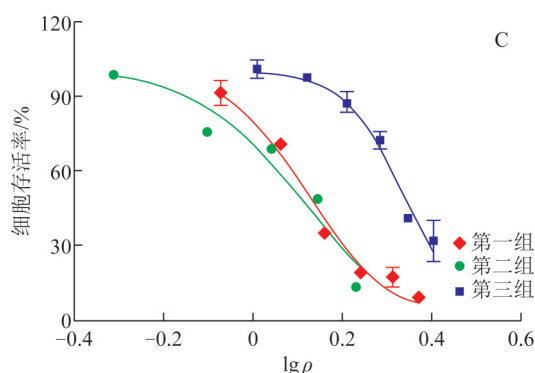
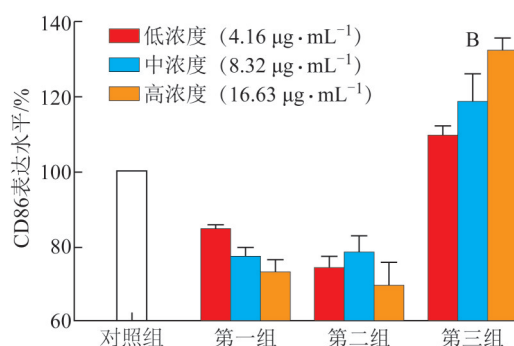
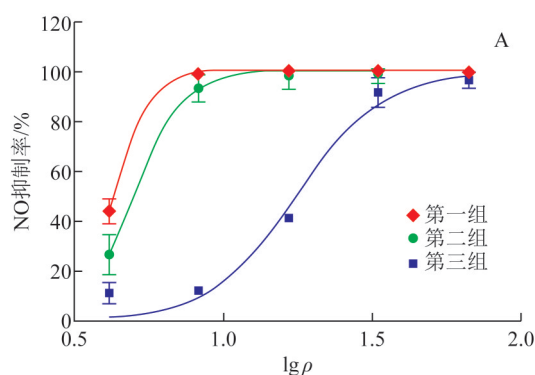


图3 二萜、三萜和生物碱类成分在10家企业雷公藤多苷片中的含量

2.2 不同企业雷公藤多苷片活性和毒性差异大

采用脂多糖 (LPS) 诱导的巨噬细胞 RAW264.7、人源肝细胞 HepaRG 等体外模型, 通过检测细胞因子和分化抗原簇 86 (CD86) 的表达及细胞存活率, 来评价雷公藤多苷片的抗炎、免疫抑制活性和肝毒性。结果显示, 不同企业雷公藤多苷片的活性和毒性存在明显差异, 第一、二组制剂活性和毒性相当, 第三组雷公藤多苷片活性和毒性相对较弱, 代表性样品结果见图 4。通过分析发现, 雷公藤多苷片的活性和毒性基本呈正相关, 即活性强的样品毒性也强, 反之, 毒性小的样品活性也较弱。同时, 所有样品的有效剂量和毒性剂量接近, 治疗窗口窄, 这也是雷公藤多苷片在临床上不良反应频发的根本原因。



注: A. NO抑制活性; B. CD86表达抑制活性; C. HepaRG细胞毒性。

图4 3组雷公藤多苷片代表性样品的抗炎、免疫抑制活性和细胞毒性结果 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.3 相同企业制剂批次间稳定性较差

对各企业多批次样品进行指纹图谱相似度评价后发现, 多数企业批次间相似度在 0.8 以上, 但个别企业样品质量稳定性较差, 相似度最低值仅有 0.5 左右, 反映出相关企业使用的原药材质量或生产工艺波动较大。

2.4 残留溶剂超标

通过气相色谱检测, 发现部分企业雷公藤多苷片存在残留溶剂乙醇和三氯甲烷超标, 分别超过限度值的 1.0~1.5 倍和 6 倍。由于三氯甲烷对人体危害较大, 应引起关注。

3 质量问题产生的原因

3.1 药材质量混乱

雷公藤作为生产雷公藤多苷片的唯一中药,其质量对制剂的质量具有重要影响。雷公藤在我国南部多个地区均有分布,受海拔、气候等环境影响,不同产地的药材成分存在差异^[11-13]。此外,雷公藤属的另一种植物昆明山海棠 *T. hypoglauca* (Levl.) Hutch 与雷公藤非常相近,两者根部性状几乎无差别,化学成分类似^[14],混用情况严重。目前,雷公藤药材无国家标准,仅被地方药材标准收载,标准水平较低,项目设置简单,大多缺乏含量测定项,各企业依据其进行药材的入厂检验无法有效地评价药材质量,也难以区分昆明山海棠,容易造成原药材质量参差不齐,从而影响制剂的质量。

3.2 雷公藤多苷提取物的生产工艺差异大

雷公藤多苷提取物目前没有批准文号,在雷公藤多苷片的现行标准中也未附提取物的工艺和制法,各企业参照最初申报的地方标准进行生产,而这些标准中规定的工艺比较简单、缺乏详细过程,导致各企业虽然总体步骤相似,但在原料是否去皮、提取乙醇的体积分数、提取方式、柱色谱使用的硅胶用量、装柱及上样方式、洗脱溶剂比例、组分收集及组分调配方法等具体参数上有较大区别,如部分企业按照毒理实验结果对组分进行调配,部分企业按照成分含量进行调配,也有部分企业不进行调配。不同企业生产工艺的区别是导致雷公藤多苷片成分差异的根本原因,进而造成疗效与不良反应的差异。

3.3 质量标准存在缺陷

抽取的172批雷公藤多苷片标准检验全部合格,但仍存在多种质量问题,说明现行的质量标准不能很好地控制制剂质量,有待提高。首先,现行标准在检测指标的选择和限量方面不合理,现行标准的主要指标成分是雷公藤甲素和雷公藤内酯甲,前者作为毒性成分列入检查项下,规定含量上限,而后者作为主要的有效成分列入含量测定项下,规定含量下限。通过药理研究发现,雷公藤甲素虽然毒性比较大,但抗炎和免疫抑制活性极强,仅将其作为毒性成分控制含量上限是不合理的,而雷公藤内酯甲的活性和毒性均很弱,且有文献报道该成分的口服生物利用度极低,很难吸收入血^[15],因此,标准

中控制其含量意义不大。除这2种成分外,雷公藤红素、雷公藤对醌B等成分的活性和/或毒性也非常显著,对制剂活性和/或毒性贡献较大,具有一定质量控制意义;其次,现行标准缺乏指纹图谱或有效成分特征图谱等整体质量评价项目,无法评价批次间质量稳定性;另外,现行质量标准中缺乏残留溶剂检测项目。

4 总结与建议

雷公藤多苷片在治疗多种自身免疫性疾病方面疗效显著,具有很大的临床价值,但同时毒性较大。由于药材质量、生产工艺、质量标准等方面的原因,导致不同企业雷公藤多苷片的成分、疗效和不良反应差异大,同企业制剂批次间稳定性较差及残留溶剂超标等问题,总体质量较差。为提高药品质量,降低临床用药风险,给出以下几点建议:1)建立雷公藤多苷原料的质量标准,统一生产工艺,规定关键的工艺参数;2)对雷公藤药材及雷公藤多苷片的质量标准进行提高研究,完善检测项目,尤其对指标成分的选择和限量作出合理规定;3)由于该制剂活性和毒性并存,治疗窗口窄,建议对已上市的雷公藤多苷片从化学成分、口服生物利用度、疗效和毒性等方面进行一致性评价。通过以上举措最终达到各企业雷公藤多苷片成分相似、疗效相当、不良反应可控的目的。

参考文献

- [1] 郭雪红. 雷公藤多苷的药理作用及临床应用概述[J]. 中成药, 2010, 32(7): 1199-1202.
- [2] 刘素晓, 闫凤娜, 王幼平. 雷公藤多苷的抗炎作用与临床应用进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(32): 131-134.
- [3] 张敏, 王守安, 刘黎星. 雷公藤多苷干预TLR-NF- κ B通路发挥免疫抑制作用[J]. 中草药, 2014, 45(9): 1288-1292.
- [4] 郭建龙, 刘利民, 江振洲, 等. 原料雷公藤多苷的化学成分研究[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(4): 41-44.
- [5] SU M X, ZHOU W D, LAN J, et al. Rapid and sensitive analysis of multiple bioactive constituents in *Tripterygium glycosides* tablets using liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry [J]. J Sep Sci, 2015, 38(5): 804-812.
- [6] QU L, XIAO Y, JIA Z X, et al. Comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry for chemical

- constituents analysis of *Tripterygium glycosides* tablets[J]. J Chromatogr A, 2015, 1400:65-73.
- [7] 祁爱蓉,傅博,刘小燕,等. 不同雷公藤制剂中6个成分的含量研究[J]. 医学信息, 2018, 31(5):70-73.
- [8] 付晓春,沈小莉,蒋平. 雷公藤多苷肝脏毒性研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(36):4102-4104.
- [9] 徐颖,樊媛芳,赵元,等. 近40年雷公藤生殖毒性研究概述[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16):3406-3414.
- [10] 李逸群,刘春芳,贾可欣,等. 6个不同厂家雷公藤多苷片大剂量致正常大鼠慢性多脏器损伤的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4):746-754.
- [11] 葛丹丹,高家荣,鲍学梅,等. UHPLC法测定不同产地雷公藤饮片中雷公藤甲素和红素的含量[J]. 广州化工, 2020, 48(16):91-93.
- [12] 张本永,龙观洪,朱华旭,等. LC-MS/MS同时测定不同产地雷公藤饮片中4种萜类成分的含量[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3):417-421.
- [13] 张茹萍,何昱,石森林,等. HPLC指纹图谱结合主成分分析评价不同产地雷公藤药材质量[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(11):1338-1344.
- [14] GUO L, DUAN L, LIU K, et al. Chemical comparison of *Tripterygium wilfordii* and *Tripterygium hypoglaucum* based on quantitative analysis and chemometrics methods[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 95:220-228.
- [15] WANG Z, YEUNG S, CHEN S, et al. Bioavailability of wilforlide A in mice and its concentration determination using an HPLC-APCI-MS/MS method[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2018, 1090:65-72.

(收稿日期: 2020-11-23 编辑: 王笑辉)