

編號：CCMP98-RD-004

中藥劑量與毒性間之關係探討及中藥肝腎 毒性相關研究

陳玉芳
中國醫藥大學

摘 要

研究背景與目的：

行政院衛生署中醫藥委員會為維護國人中藥用藥之安全，已推行了數年與中藥用藥安全之相關計畫，從中藥鑑定、誤混用、包裝、毒性，以至於中西藥之增效減毒／增毒、用藥安全宣導及中藥典之編撰；在在顯示政府機關及國人已逐漸重視到中藥之運用及對其安全性之必要規範。行政院衛生署中醫藥委員會曾於民國90至92年設立研究重點項目『中藥炮製前後成分鑑別、毒理、藥理文獻彙整』進行了地黃、大黃、附子、黃芩、半夏、杏仁等炮製前後之成分鑑別及毒性研究；雷公藤（*Tripterygium wilfordii* Hook.）為衛矛科雷公藤屬多年生長之藤本植物植物的乾燥根及根莖，由於其有效成分可能是中毒成分，安全範圍小，因此如何安全使用雷公藤，需進一步之探討及研究。而本計畫針對藥材之入藥部位不同對於用藥安全上之考量，針對雷公藤進行其地上部、地下部去皮與不去皮(根及根皮)萃取物毒性與劑量關係及肝腎毒性之研究。

研究材料與方法：

雷公藤多生長於背陰、多濕稍肥的山坡山谷、溪邊濃木林及次生雜木林中。在臺灣分布於基隆金瓜石、台北縣石碇或台北市內湖一帶的海岸或山坡。雷公藤之採集可於基隆金瓜石、台北縣石碇山坡進行野外採集，本研究團隊分別於98年初春及夏末於南投縣仁愛鄉及台北縣石碇山坡採集得鮮品，經植物組織切片鑑定確認基原正確後使用，依不同部位進行急性毒性試驗與連續28天給藥之劑量與毒性探討。

結果與討論：

本計畫首先進行雷公藤之急性毒性試驗，結果發現，不同季節所採收之雷公藤，其毒性差異很大。如初春所採得之雷公藤，其莖與葉之LD50大

於10g/kg，幾乎無毒；而夏末所採得之雷公藤，依其部位不同，其毒性也不相同，地上部(莖)之LD50=3.53g/kg，葉之LD50=5.06g/kg；地下部去皮(根)之LD50=3.95g/kg，地下部之根皮LD50=1.67g/kg；大陸市售雷公藤之LD50大於10g/kg。各部位以subleather dose投予後，進行其肝、腎毒性之評估，結果均未發現肝腎有明顯之病變。而連續給藥28天，實驗結束後，觀察劑量與動物毒性之反應，包括血液學檢查、血液生化檢查、尿液檢查並進行病理檢查等，以了解雷公藤地上部(莖)、地下部去皮(根)與根皮萃取物之劑量與毒性及其對肝腎之影響。

關鍵詞：雷公藤、劑量與毒性、肝腎毒性

Number:CCMP98-RD-004

Investigation of the Relationship between Dosage and Toxicity and the Hepatotoxicity and Renal Toxicity Induced by Chinese Herb

Yuh-Fung Chen

China Medical University

ABSTRACT

Research background and purpose:

In order to protect the use safety of Chinese Herbal drug, CCMP of DOH has set up several research projects regarding to the policy of the use safety of Chinese Herbal drug. Many efforts have been done by the CCMP, including the identification, misuse, package, toxicity to the attenuation and synergism of toxicity between the combination of modern medicine and Chinese herbal drug, announcement of the use safety of Chinese Herbal drug and the compilation of Chinese herb pharmacopodia. According to the policy of the use safety of Chinese Herbal drug by CCMP, the relationship between dose and toxicity and hepatotoxicity and renal toxicity of *Tripterygium wilfordii* Hook (TW) was evaluated in this study.

Material and Methods:

TW was sampling in early spring and late summer from the mountain area of Jen-Ai township, Nan-tou County and Shih-Ding township, Taipei County. After the identification of plant origin, the acute toxicity and LD50 will be examined. Blood routine check, clinical biochemistry check, urine check, anatomy and pathological histological check will be primarily studied. Biochemical data check, pathological check will be used to evaluate the relationship between dose and toxicity and the hepatotoxicity, renal toxicity induced by *Tripterygium wilfordii* Hook.

Results and Discussion:

The toxicity of TW sampling in late summer was much more toxic than TW sampling in early spring. The acute toxicity of TW sampling in early spring is quite low, and the LD50 of several parts of TW (leaves, stem etc.) is greater than 10 g/kg.

However, the acute toxicity of TW sampling from late summer is quite different. The LD50s of different parts of TW (leaves, stem, root and bark) are 5.06 g/kg, 3.53 g/kg, 3.95 g/kg and 1.67 g/kg, respectively. Plant sampling in different seasons made a difference in the acute toxicity of TW. The TW sample bought from China is less toxic, and its LD50 is more than 10 g/kg. Sub-lethal dose of TW administration cause no significant change in both liver and kidney.

Keywords: *Tripterygium wilfordii* Hook, dosage and toxicity, hepatotoxicity and renal toxicity

壹、前言

行政院衛生署中醫藥委員會為維護國人中藥用藥之安全，已推行了數年與中藥用藥安全之相關計畫，從中藥鑑定、誤混用、包裝、毒性，以至於中西藥之增效減毒／增毒、用藥安全宣導及中藥典之編撰；在在顯示政府機關及國人已逐漸重視到中藥之運用及對其安全性之必要規範。中藥在一般之觀念中雖較不具毒性，但自國際上廣防己誤用及國內馬兜鈴、龍膽瀉肝湯等事件而逐漸受到重視；使民眾對中藥之用藥安全產生疑慮。為減低民眾因上述事件而導致對中藥用藥之恐懼與用藥意願減低，並為維護民眾用藥之安全；因此應對常用中藥規範其用藥與毒性劑量之關係，並應藉由成分含量與藥物動力學之測定以進一步規範用藥劑量與成分血中濃度及毒性間之關係。其次，在中藥之使用上，因其來源、產地、儲藏、入藥部位及採收季節之不同，而造成藥效或毒性之不同；也經常會運用炮製之方式，來改變或調整中藥之藥性，以達臨床治療之運用。因此，行政院衛生署中醫藥委員會曾於民國90至92年設立研究重點項目『中藥炮製前後成分鑑別、毒理、藥理文獻彙整』進行了地黃、大黃、附子、黃芩、半夏、杏仁等炮製前後之成分鑑別及毒性研究；而本計畫以藥材之入藥部位不同對於用藥安全上之考量，針對雷公藤進行其地上部、地下部去皮與不去皮萃取物之毒性與劑量關係及肝腎毒性之研究。

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook.)為衛矛科雷公藤屬多年生長之藤本植物植物的乾燥根及根莖，具有清熱、解毒、消腫、殺蟲、止血等功效，臨床上廣泛使用於風濕痺症、腎臟疾病、皮膚疾病及許多免疫功能異常的疾病。雷公藤多生長於背陰、多濕稍肥的山坡山谷、溪邊濃木林及次生雜木林中。分佈於東亞、日本；在臺灣分布於基隆金瓜石、台北縣石碇或台北市內湖一帶的海岸或山坡。雷公藤之採集可於秋季在基隆金瓜石、台北縣石碇山坡進行野外採集。雷公藤之主要毒性主要集中在皮部，雷公藤中毒原因多是大劑量誤服，中毒的主要原因是對消化道、心血管、神經系統及泌尿系統的直接損傷，症狀呈進行性加重，如噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉；脈細數而弱、血壓降低以至迴圈衰竭、頭昏、頭痛、乏力、心慌、煩躁以至抽搐；腰痛、少尿、血尿、蛋白尿。因急性腎功能衰竭、中樞神經系統的神經細胞受損及嚴重骨髓抑制等單或多臟器衰竭而致死。若規範雷公藤製劑的臨床用藥劑量，雷公藤中毒的情況是可以避免的。傳統雷公藤多為生品，故在運用上僅有生品一種。因此，本計畫討雷公藤生品不同部位(地上部：莖、地下部去皮：根、根

皮)之劑量與毒性之關係及其對肝腎毒性之影響。由於其有效成分可能是中毒成分，安全範圍小，常引起腸胃道反應、血液系統反應、心血管反應、肝腎損害等，因此如何安全使用雷公藤，需有進一步之探討及研究。本研究擬於採集得鮮品，經基原鑑定確認基原正確後使用。

貳、材料與方法

一、實驗材料

雷公藤為衛茅科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 的乾燥根及根莖，本計畫所使用之雷公藤生品乃初春及夏末於南投縣仁愛鄉及台北縣石碇鄉野外採集所得之新鮮藤莖及根，經基原鑑定正確後，再以甲醇萃取，萃取物經減壓真空濃縮得其粗萃物，分別進行動物實驗。

二、實驗動物及實驗方法

本實驗分成兩部份：

(一)急性毒性試驗(LD50)

(二)毒性與劑量實驗（連續28天給藥）。

急性毒性試驗分別就不同季節採得知雷公藤，就其不同部位粗萃物進行急性毒性，以比較其毒性。另外，探討毒性與劑量實驗可分3組（莖，根與根皮），每組3種劑量再加上控制組，不同部位粗萃物以胃管給藥，每日固定於上午給藥連續28天，以比較不同部位之不同劑量之毒性。實驗動物購自樂斯科股份有限公司，購入後飼養於中國醫藥大學動物室，環境維持 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，日夜控制於12小時明暗。於兩週後進行下列實驗。

實驗前先禁食12~16小時，給藥方式採平行試驗設計，將大鼠隨機分成下列各組，每組8隻。

1. 控制組（僅胃管給予生理食鹽水，0.1ml/kg）
2. 胃管給予雷公藤地上部（莖）萃取物（3種不同劑量）
3. 胃管給予雷公藤地下部（根及根皮）萃取物（3種不同劑量），莖、根、根皮。

不同劑量其分組如下表：

分組	名 稱	編 號	dose
第一組	Blank	B1~B8	saline
第二組	Stem Low dose	SL1~SL8	12mg/kg
第三組	Stem Middle dose	SM1~SM8	60mg/kg
第四組	Stem High dose	SH1~SH8	300mg/kg
第五組	Root Low dose	RL1~RL8	16mg/kg
第六組	Root Middle dose	RM1~RM8	80mg/kg
第七組	Root High dose	RH1~RH8	400mg/kg
第八組	Root cortex Low dose	CL1~CL8	6mg/kg
第九組	Root cortex Middle dose	CM1~CM8	30mg/kg
第十組	Root cortex High dose	CH1~CH8	150mg/kg

以上述不同劑量雷公藤萃取物，每日上午給各組實驗動物連續給藥28天，密切觀察不同劑量動物的毒性反應，實驗期間死亡老鼠要進行解剖。

實驗期間每天觀察一次，並記錄皮膚、毛、眼、粘膜的改變和呼吸系統、循環系統、神經系統、肢體活動、行為方式等變化發生的時間、程度和持續時間；每日測量一次飼料或飲水消耗量，每週測體重一次。如發現動物死亡或瀕危則及時解剖或冷藏後解剖檢查，以減少動物同類互殘及死後組織自溶。

三、實驗結束時進行以下檢查：

(一)血液及尿液檢查

1. 血液學檢查

試驗結束時測定血球數（紅細胞數、白細胞數）等指標。

2. 臨床血液生化檢查

在試驗結束時進行。檢查指標主要包括丙氨酸氨基轉移酶(ALT)、天門冬氨酸氨基轉移酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、白蛋白(Alb)、總蛋白(TP)。

3. 尿液檢查

一般須進行尿液的常規檢查，包括pH值、尿蛋白、尿糖和血細胞。

(二)解剖及病理組織學檢查

1. 解剖

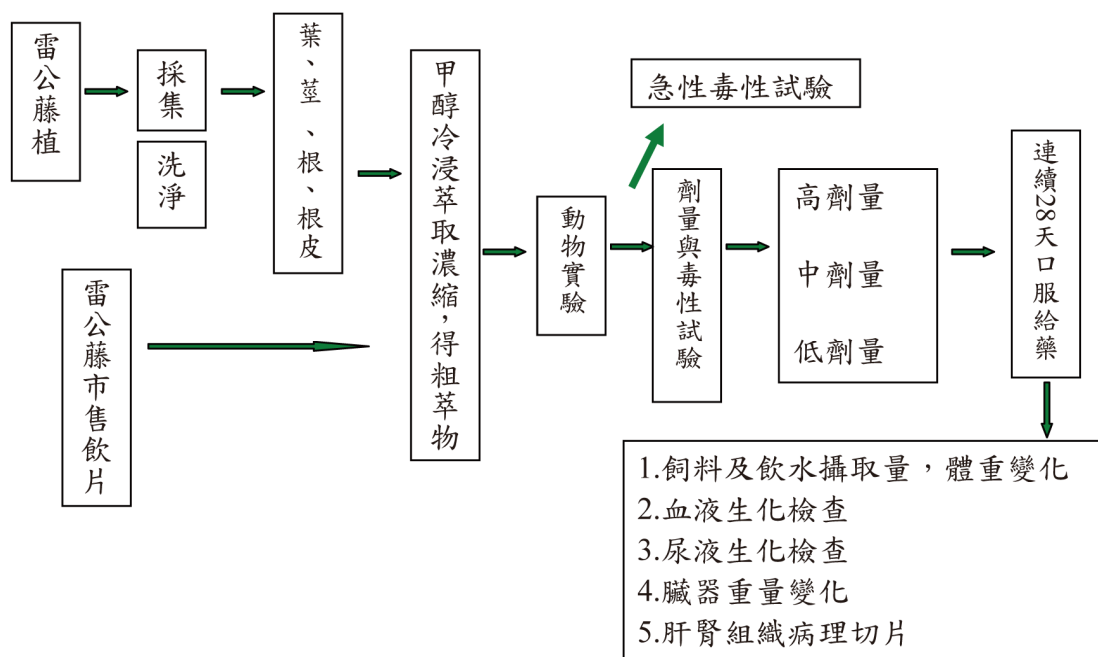
所有動物皆應進行大體解剖。檢查體表、體腔的各開口處，顱、胸、腹腔及其內容物。肝、肺、腎…等臟器稱重。

2. 病理組織學檢查

上述之實驗動物臟器經處理後，進行切片及染色，並進行其病理變化之判讀，以評估雷公藤對臟器（尤其是肝及腎）之毒性。所有最高劑量組和對照組動物、大體解剖檢查有異常的臟器或組織；如高劑量組動物的器官或組織有病理組織學的變化，則應檢查中、低劑量組的相應器官和組織。

3. 病理檢查

離體肝或腎臟秤重後將臟器固定於10%的中性福馬林(formaldehyde)液中，在同一位置上分割出各一小塊，放入包埋盒中，脫水一夜後進行石蠟包埋，置於-20℃並接著進行切片（厚度約為5μm），放入烘箱內，使石蠟烘乾固定，以H/E染色。最後蓋片、陰乾，利用顯微鏡進行病理變化的觀察。



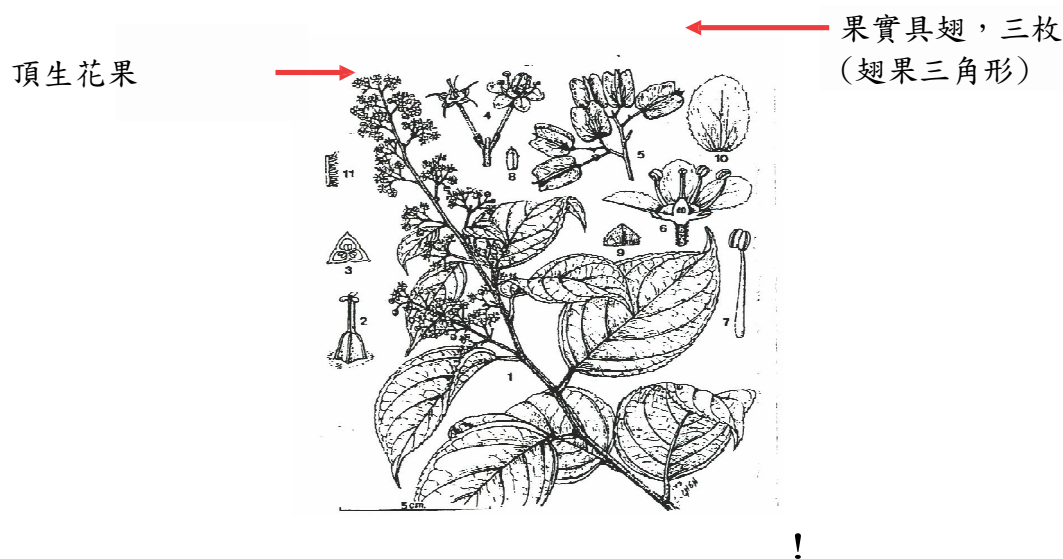
圖一 雷公藤材料採集，萃取，實驗分組及實驗項目流程圖

參、結果

一、雷公藤植物採集與生藥組織圖

由於計畫之執行是自今年1月1日開始，已過了採收雷公藤之最佳季節，再加上雷公藤生長在陡峭之山壁上，已無花及果實可參考，大量採收極不易且具危險性。研究團隊於98年初春於南投縣仁愛鄉卓社林道一處陡峭山壁上採得雷公藤，雖然採集危險，但研究團隊仍勉力採集，只是無法大量採集。所採得藥材進行組織切片，並利用甲醇冷浸取，經減壓濃縮，得到其甲醇粗抽物，進行急性毒性試驗及雷公藤藥材之組織切片。為了進行後續劑量與毒性實驗，研究團隊多次至北部山區尋找雷公藤，終於在石碇鄉山區找到可供後續動物實驗所需之雷公藤植物量；於是再度於夏末前往台北縣石碇鄉山區採集雷公藤，此時正逢雷公藤結果時期，此次採得之雷公藤量較多，足夠進行後續之連續28天給藥實驗。

由於雷公藤之有效成分可能是中毒成分，安全範圍小，而常見另一種植物，圓葉南蛇藤，其外型與雷公藤非常相似，於雷公藤植物採集時很容易混淆，若未認清楚雷公藤之特徵，及可能發生誤認圓葉南蛇藤為雷公藤之現象。雷公藤枝嫩莖為橘紅色，其根皮亦呈橘色，若將根皮稍微扒開，則可見鮮橘色之二次皮層。本研究團隊也是本著雷公藤之特徵，多次野外尋訪，才找到足夠供實驗所需之雷公藤之量。再採得雷公藤之生品後，首先比對其外表之形狀與特徵，是否與台灣植物誌記載相同，確定無誤後，再進一步進行其生藥組織切片，以確立其基原，供作將來從事雷公藤研究之人員參考，同時也作為市售雷公藤飲片正確基原之判定。有關雷公藤於台灣植物誌之記載如下圖二：



圖二 雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)植物描繪圖，台灣植物誌Ⅲ: 658 (本文)，660 (素描圖編號-341)，1054 (彩色圖編號-48)

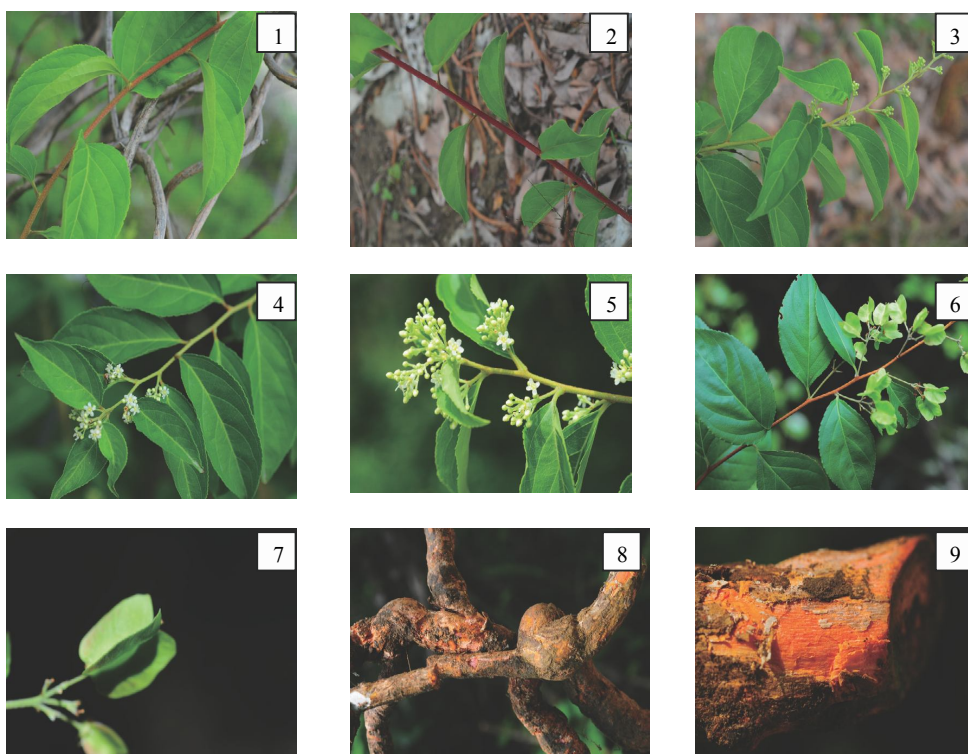


二次皮層橙紅色

圖三 雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)植物圖，採自南投縣仁愛鄉卓社林道（廖江川攝影）

而本研究團隊所採得之雷公藤其外觀，其植物圖如圖三，其外觀特徵與文獻記載相符。

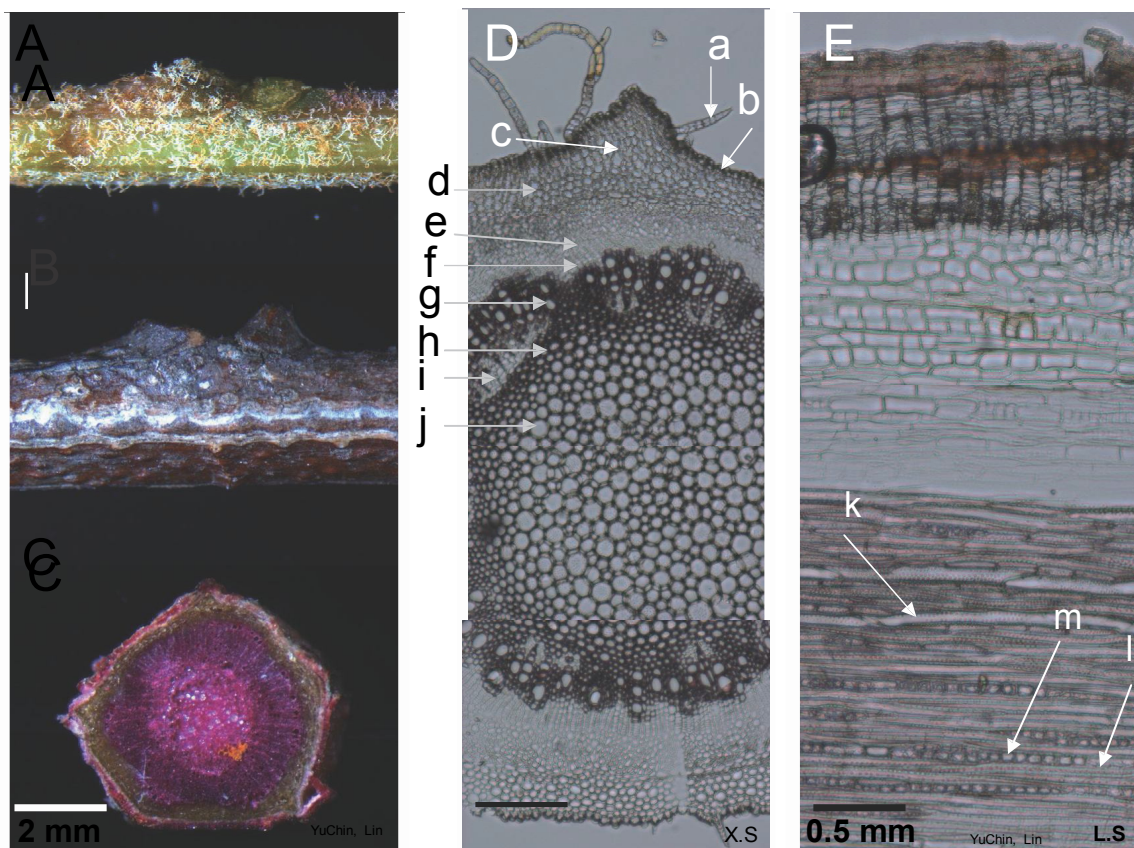
當研究團隊於初春採得雷公藤時，僅見一些帶根之雷公藤，並未見開花或結果，而在4、5月時已可見雷公藤開始開花，至夏末採集時，已見大量結果，雷公藤植物外觀，開花，結果如圖四所示：



圖四 雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)之嫩莖，開花，結果，老根與二次皮層。

(1)幼嫩莖部呈橙紅色，老莖具4-5條稜線 (2)幼嫩莖部橙紅色 (3)含苞(4)開始開花(5)花已盛開 (6)結果-翅果(7)翅果三角形 (8)根皮橙紅色 (9)二次皮層鮮橘色

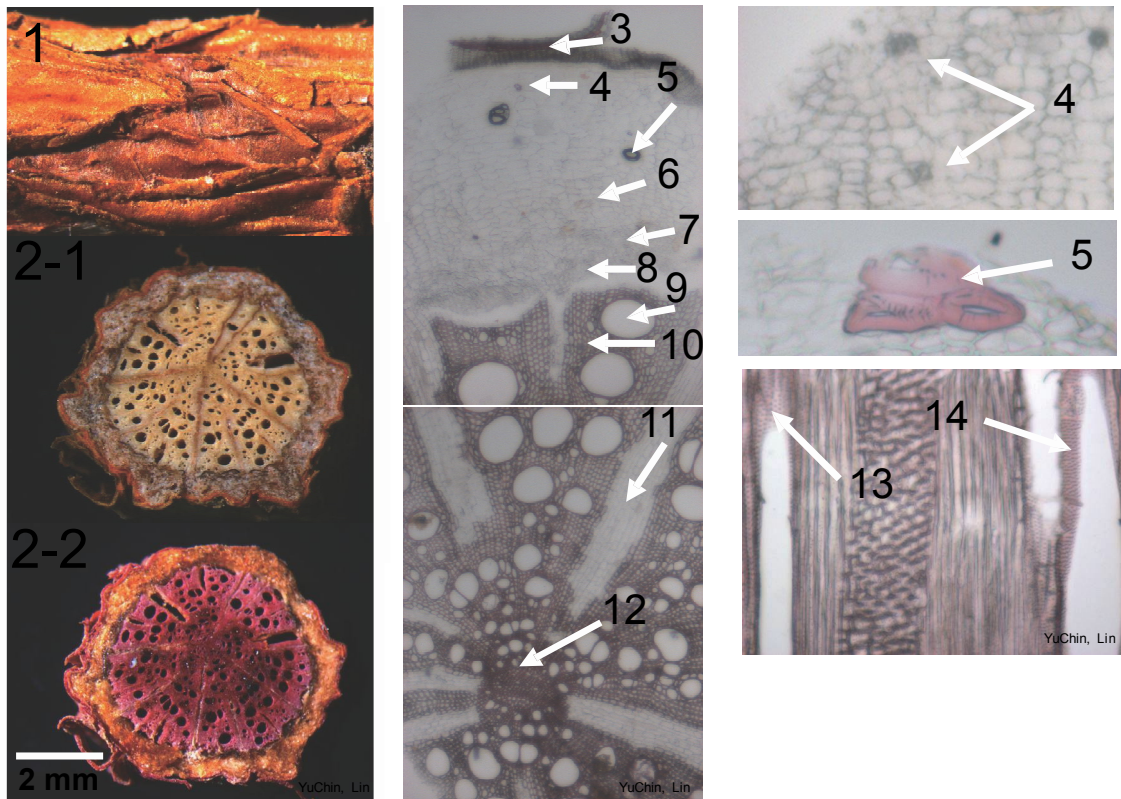
以下為所採得雷公藤植物莖之組織切片圖(圖五)。



圖五 雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)莖之植物組織圖。(林郁進製作)

- A~B：**原植物-莖_外表：紅褐色或灰褐色；幼嫩莖具5稜，老莖圓柱形；幼嫩~嫩莖~老莖之表面多被覆白~紅銹~褐銹色絨毛，老莖絨毛較少，有時光滑；皮孔小，瘤狀突起，縱向分佈。質地硬脆，斷面纖維性。
- C~D：**莖橫切面：莖表面密生多細胞腺毛(a)；嫩莖腺毛白色較疏；中壯莖腺毛紅銹色或褐銹色，密生；老莖稀疏或無腺毛。周皮薄，易脫落(b)。初生栓皮層5~10層，常龜裂或反折掉落，木栓層約10~15層，次生栓皮層較薄，次生栓皮層約10層。莖五稜，稜角處為厚角組織(c)。皮層薄，細胞類圓形、類多角型或不規則形(d)。維管束連結成環狀排列。篩部(e)明顯，鮮見篩部纖維。形成層數層，環狀排列(f)。導管單個相連，求心性放射狀排列，強木化(g)；木部纖維較小，密生於導管兩側或密集著生於木部薄壁細胞內側形成盤狀基礎排列(h)；木部薄壁細胞密生於導管內側與木部纖維之間(i)；中央有髓，由厚膜細胞組成，木化，厚膜細胞類圓形，大小不一(j)。
- E.**具網紋及孔紋導管(k, l)。草酸鈣方晶(m)，明顯，組成結晶纖維。

以下為採得雷公藤植物根之組織切片圖(圖六)。



圖六 雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)根之植物組織圖。(林郁進製作)

- 1~2：**原植物-根_外表：根圓柱形，多扭曲，表面粗糙，紅黃色至黃棕色，常見莖殘基或莖痕，具縱向皺摺；栓皮層常斷裂剝落，剝落處出現橙黃色，常繼續深裂出現紅褐色皮層；皮層易剝離，露出黃白色木部。質堅硬，折斷時有粉塵飛揚，斷面纖維性。
- 3~5：**根橫切面：根橫切面：木栓層橙黃色，木栓層細胞，數十列；有一至數層厚膜細胞，強木化，環狀排列(3)；偶見細胞內含紅棕色或黃棕色物質。皮層薄，界限不明顯；草酸鈣結晶眾多，方晶或簇晶(4)；石細胞，散生，單個或數個連生(5)。篩部紅棕色，明顯(6)，分泌細胞，散生，數量眾多，內含黃棕色物質(7)。形成層環明顯(8)。木部黃白色，呈角叉狀，密佈針孔狀圓洞，大小不一，即為導管，單個散生或數個連生，約略徑向排列，強木化(9)；木部纖維多，強木化，著生於導管四周(10)；木部薄壁細胞壁較厚，木化，排列整齊；髓線漏斗狀(11)。初生木質部類圓型，常偏心性(12)。
- 6~8：**具緣紋孔導管及網紋導管：石細胞著生於皮層，單個散生或數個連生。草酸鈣結晶多，散生於皮層，方晶或簇莖。澱粉粒多，臍點點狀、星狀或人字形，複粒由2~3分粒組成。分泌細胞類圓形或橢圓形，多含黃棕色物質。具有緣孔導管及網紋導管(13, 14)。

二、雷公藤藥材製備與急性毒性試驗

(一) 藥材製備

取雷公藤莖、葉、根及根皮，分別浸於甲醇中（以其液面浸蓋過雷公藤為主），三天後取其浸提液過濾、減壓濃縮，再重複以上步驟2次，共作3次，得粗提取物，分別進行其急性毒性試驗。又，自大陸山東省濟南市所購得之雷公藤藥材飲片，其製備法同前述。其抽取率如下表所示：

雷公藤材料			萃取前重(g)	萃取後重(g)	萃取率(%)
大陸市售飲片			1990	107.7	5.41%
夏季	春季採集	莖	556	14.2	2.55%
		莖	1242	94	7.57%
	第二次採集	葉	146	45	30.82%
		莖	4800	414.2	8.63%
		葉/嫩枝	2322	352.7	15.19%
		根	1133	101.9	8.99%
		根皮	410	50	12.20%

(二) 急性毒性試驗

由雷公藤之急性毒性試驗結果發現，不同季節所採收之雷公藤，其毒性差異很大。如初春所採得之雷公藤，其莖與葉之LD50大於10g/kg，幾乎無毒；而夏末所採得之雷公藤，依其部位不同，其LD50也不相同，地上部（莖）之LD50=3.53g/kg，葉之LD50=5.06g/kg；地下部去皮（根）之LD50=3.95g/kg，地下部之根皮LD50=1.67g/kg；大陸市售雷公藤毒性小，其LD50大於10g/kg。其急性毒性結果如下表：

雷公藤材料		春季採集		夏季採集			
藥材來源	大陸市售品	莖	葉	莖	葉	根	根皮
LD50	>10 g/kg	>10 g/kg	>10 g/kg	3.16 g/kg	5.06 g/kg	3.95 g/kg	1.67 g/kg

(三) 毒性研究

雷公藤各部位（莖，葉，根，根皮）以subleather dose（如下表所示）：

	高劑量	中劑量	低劑量
莖	300mg/kg	60mg/kg	12mg/kg
根	400mg/kg	80mg/kg	16mg/kg
根皮	150mg/kg	30mg/kg	6mg/kg

進行其肝、腎毒性之評估，結果均未發現肝腎有明顯之病變。其組織病理切片結果如下列（表一~表三）：

表一、小鼠組織病理送檢樣品及編號

Group	Sample code	Submitted samples
1	stem 1.25g/kg（莖）	Liver, kidney
2	leaf 7.5g/kg（葉）	
3	root 1.25g/kg（根）	
4	cortex 1.25g/kg（根皮）	
5	cortex 0.625g/kg（根皮）	
6	root 2.5g/kg（根）	
7	stem 2.5g/kg（莖）	
8	leaf 2.5g/kg（葉）	
9	Blank（空白組）	

表二、病理評估標準

Observation fate:	
Gross finding: 整體發現	
No abnormalities (NA)	沒有異常(NA)
Left (L); Right (R)	左(L); 右(R)
Bilateral (B)	兩側 (B)
Slight, +	稍微 (+)
Mild, ++	輕微 (++)
Moderate, +++	中度 (+++)
Severe, ++++	重度 (++++)
Histopathological nomenclatures: 組織病理名詞	
No significant lesions (NSL)	無明顯損傷 (NSL)
Modification: Degeneration, Necrosis, ... 改變：退化，壞死	
Distribution: Focal, Multifocal, Local Extensive and Diffuse 分布：局部，多處，廣泛及擴散	
Degree: Minimal, Slight, Moderate, Moderate/Severe and Severe/High 程度：最小，稍微，中度/重度，重度/高度	
Duration: Acute, Subacute, and Chronic 期間：急性，亞急性，慢性	
Exudate: Serous, Fibrinous, and Purulent 滲出物：漿液，纖維蛋白，化膿	
Severity of lesions was graded according to the methods described by Shackelford et al. (2002) with modification (<i>Toxicologic Pathology</i> 30: 93-96, 2002). Degree of lesions was graded from one to four depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2: slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 = moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).	

表三、小鼠組織病理評估

Table 8. Summary of pathological incidence in mice

Organ	Histopathology	Group								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Kidney	Degeneration/necrosis, dilation, distal tubule, focal, slight ¹	-	-	-	-	1/1 ²	-	-	-	-
	Regeneration, tubule, focal, minimal	-	-	1/1	-	-	-	-	-	-
Liver		-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No significant lesions.

¹: Degree of lesions was graded from one to five depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2 = slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 = moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).² Incidence: Affected mice/ Total examined mice (n=1).

Comments: □

□ Lesions of kidney were graded minimal to slight and were considered as non-specific lesion in mice.

腎臟之損傷非常輕微，認為是非特異性之損傷。而由其病理組織切片（圖七~圖十一）結果可知，投與非致死量(sublethal dose)之雷公藤（莖，葉，根，根皮）並不會對肝或腎造成傷害。

附錄1 個別小鼠之組織病理變化

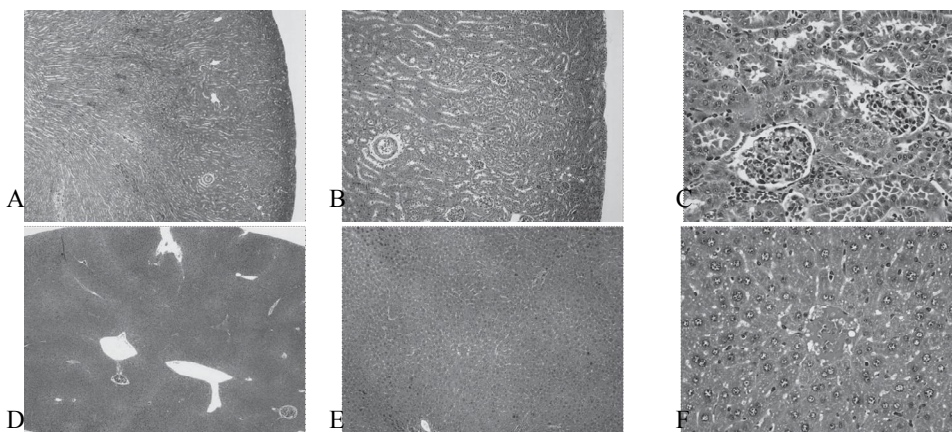
Appendix 1. Pathology – individual micro findings of mice

Organ	Histopathological finding	Animal code											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Kidney		-	-		-		-	-	-	-			
	Degeneration/necrosis, dilation, distal tubule, focal					2							
	Regeneration, tubule, focal			1									
Liver		-	-	-	-	-	-	-	-	-			

-: No significant lesions, NSL. N: no section.

¹: Degree of lesions was graded from one to four depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2: slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 = moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).

Group 1 (stem 1.25g/kg)



Group 2 (leaf 7.5g/kg)

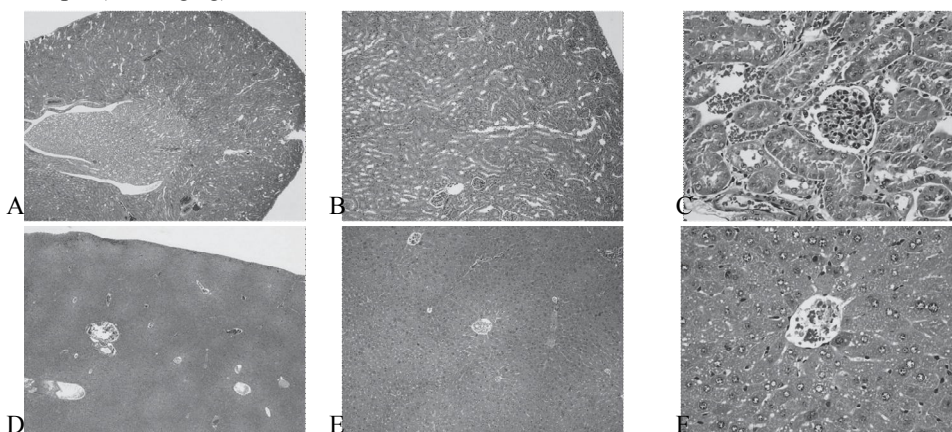
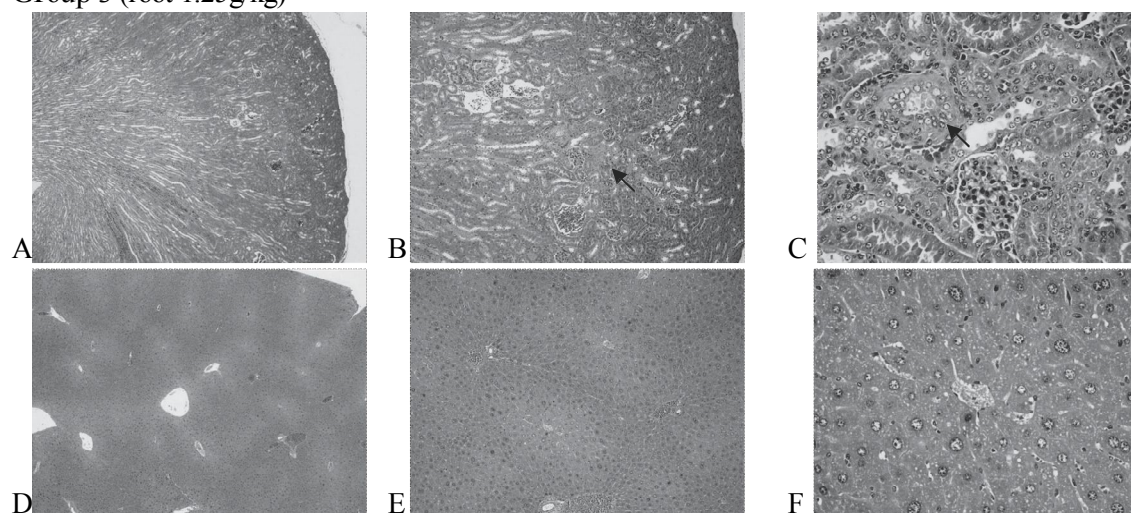


Fig. 7. Histopathological finding of kidney and liver in group 1 (stem 1.25g/kg) and 2 (leaf 7.5g/kg) treated mice. No significant lesions was noted in the kidney (A. 40x, B. 100x, C. 400x) and liver (D. 40x, E. 100x, F. 400x). H&E stain.

Group 3 (root 1.25g/kg)



Group 4 (cortex 1.25g/kg)

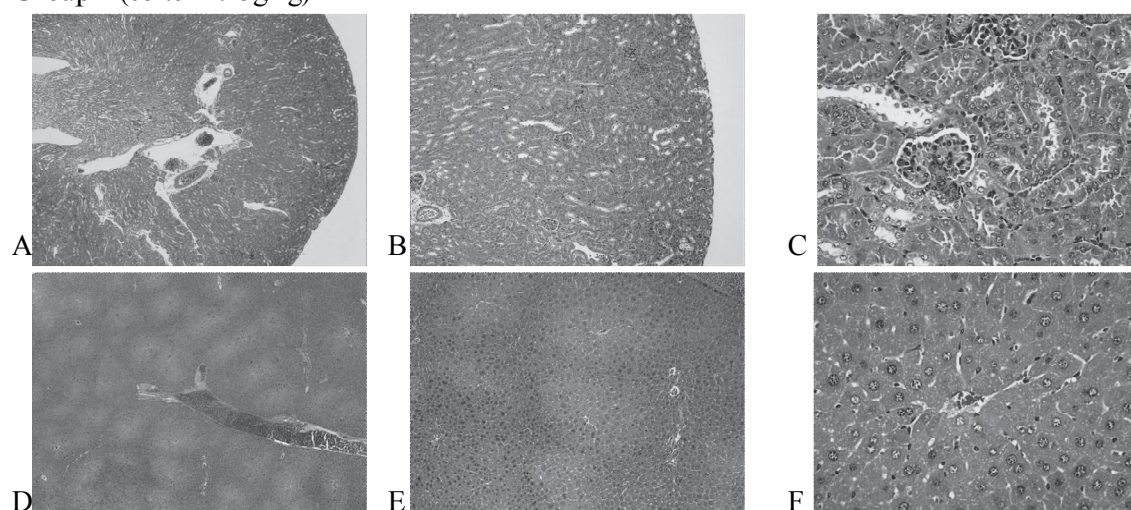
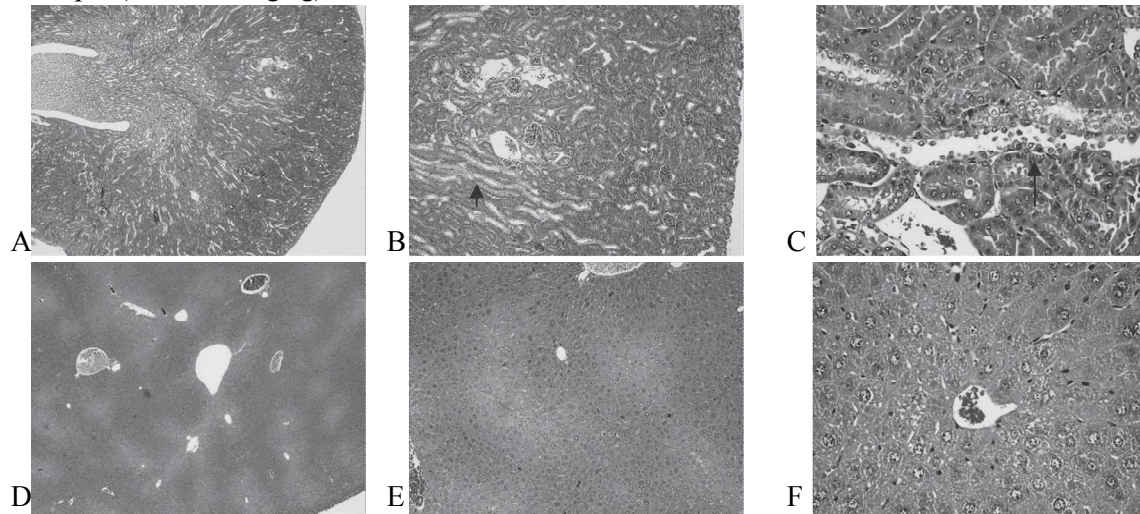


Fig. 8. Histopathological finding of kidney and liver in group 3 (root 1.25g/kg) and 4 (cortex 1.25g/kg) treated mice. Focal, minimal tubular regeneration was found in the Group 3. No significant lesions was noted in the kidney (A. 40x, B. 100x, C. 400x) and liver (D. 40x, E, 100x, F. 400x) in group 4. H&E stain.

Group 5 (cortex 0.625g/kg)



Group 6 (root 2.5g/kg)

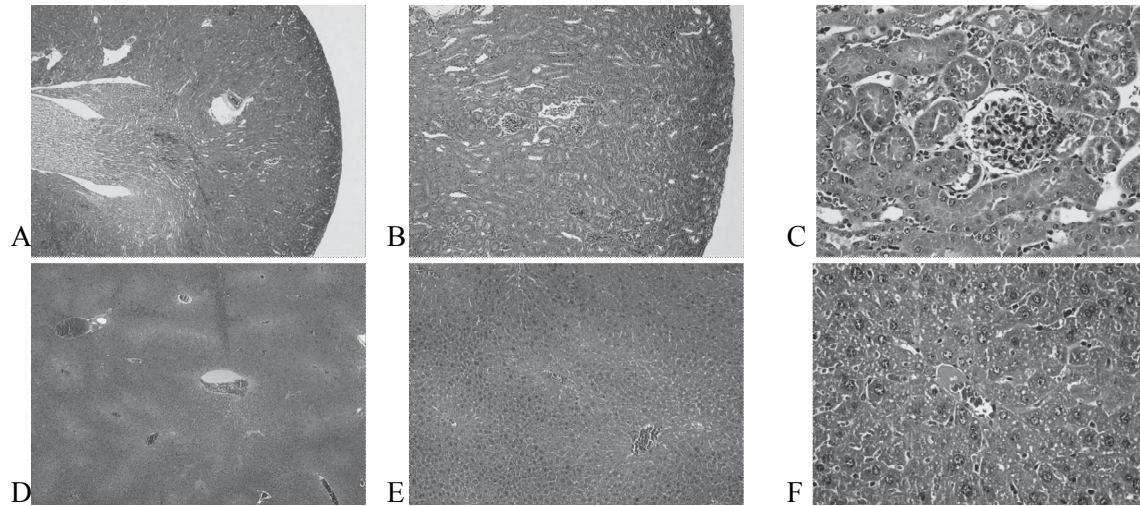
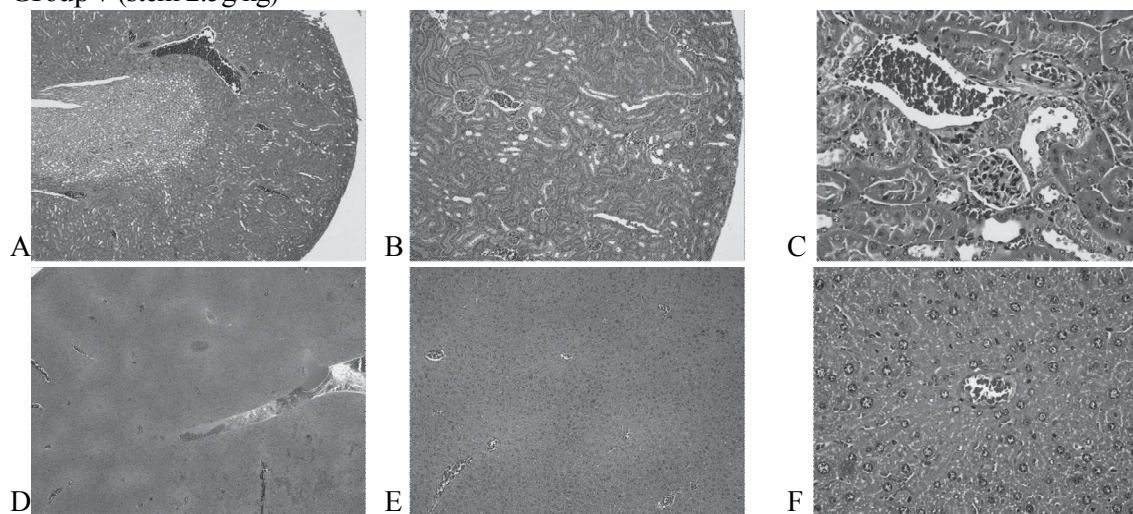


Fig. 9. Histopathological finding of kidney and liver in group 5 (cortex 0.625g/kg) and 6 (root 2.5g/kg) treated mice. Focal, slight tubular dilation and degeneration were found in the Group 5. No significant lesions was noted in the kidney (A. 40x, B. 100x, C. 400x) and liver (D. 40x, E. 100x, F. 400x) in group 6. H&E stain.

Group 7 (stem 2.5g/kg)



Group 8 (leaf 2.5g/kg)

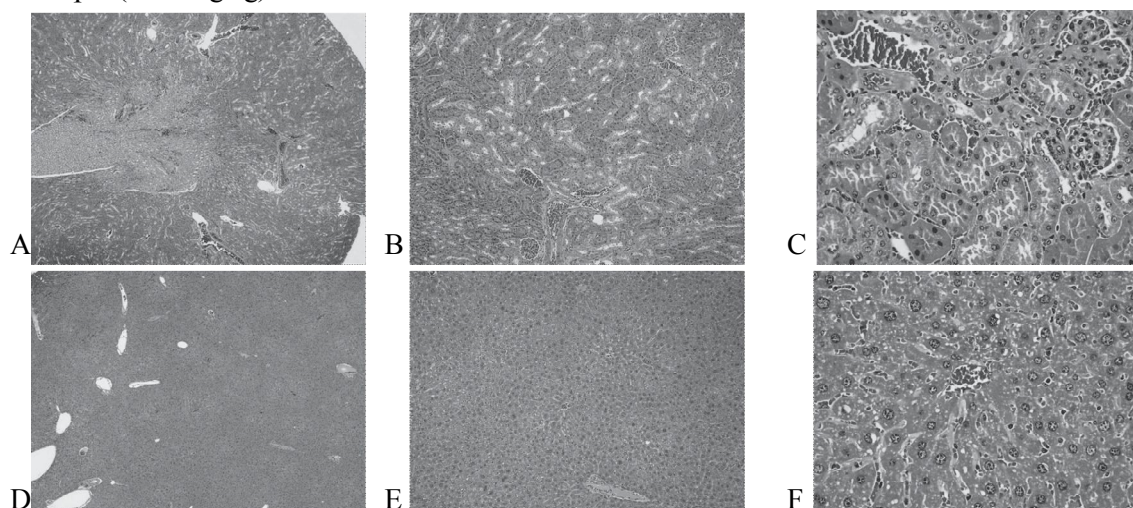


Fig. 10. Histopathological finding of kidney and liver in group 7 (stem 2.5g/kg) and 8 (leaf 2.5g/kg) treated mice. No significant lesions was noted in the kidney (A. 40x, B. 100x, C. 400x) and liver (D. 40x, E, 100x, F. 400x) in group 7 and 8. H&E stain.

Group 9 (control group)

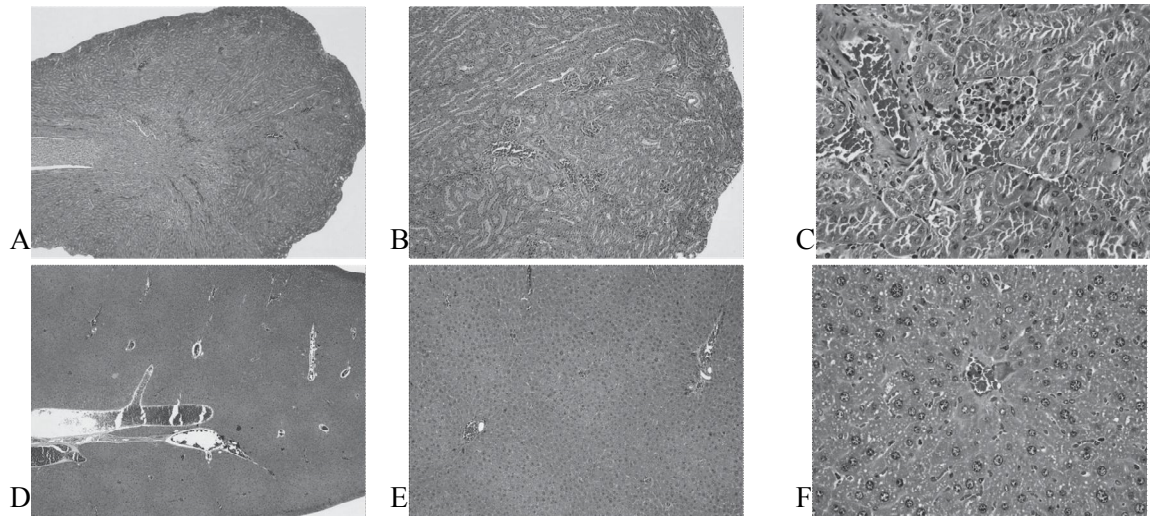


Fig. 11. Histopathological finding of kidney and liver in group 9 (control group) mice. No significant lesions was noted in the kidney (A. 40x, B. 100x, C. 400x) and liver (D. 40x, E. 100x, F. 400x) in group 9. H&E stain.

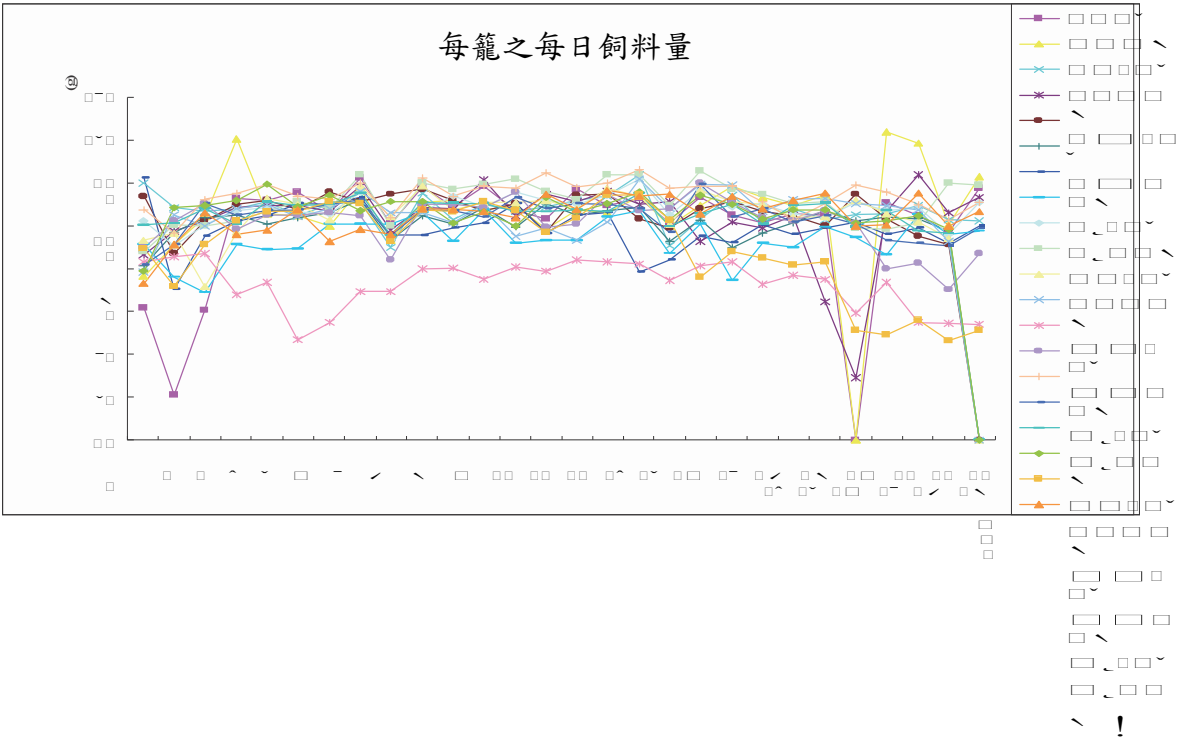
(四) 雷公藤連續給藥28天，對血液、尿液及劑量與肝腎毒性之影響

胃管給予雷公藤地下部（根及根皮）萃取物（3種不同劑量），莖，根，根皮不同劑量其分組如下表：

分組	名稱	編號	dose
第一組	Blank	B1~B8	saline
第二組	Stem Low dose	SL1~SL8	12mg/kg
第三組	Stem Middle dose	SM1~SM8	60mg/kg
第四組	Stem High dose	SH1~SH8	300mg/kg
第五組	Root Low dose	RL1~RL8	16mg/kg
第六組	Root Middle dose	RM1~RM8	80mg/kg
第七組	Root High dose	RH1~RH8	400mg/kg
第八組	Root cortex Low dose	CL1~CL8	6mg/kg
第九組	Root cortex Middle dose	CM1~CM8	30mg/kg
第十組	Root cortex High dose	CH1~CH8	150mg/kg

不同劑量雷公藤（低、中、高劑量）連續給藥28天，每日上午給各組實驗動物連續給藥28天，密切觀察不同劑量動物的毒性反應，每日測量一次飼料或飲水消耗量，每週測體重一次。其飲水，飼料消耗量及體重增加變化量（如圖十二、表四，圖十三、表五，

表六及圖十四) 所示，有關飼料或飲水消耗量以及體重增加變化量，各組間差異並未達統計上之異差，因此統計圖及表上並未標示 P 值。而雷公藤給藥前大鼠之尿液分析如表七所示。雷公藤連續給藥 28 天，連續 28 天餵食雷公藤期間，其呼吸，循環，神經系統，肢體活動等並無異常現象，對於大鼠之飲水量，飼料消耗量，體重之變化影響極微；而臟器重量之變化，各組間並無差異（如表八），至於尿液之分析，各組間並無明顯差異（如表九、十），血液學生化值之結果（如表十一、十二）所示。



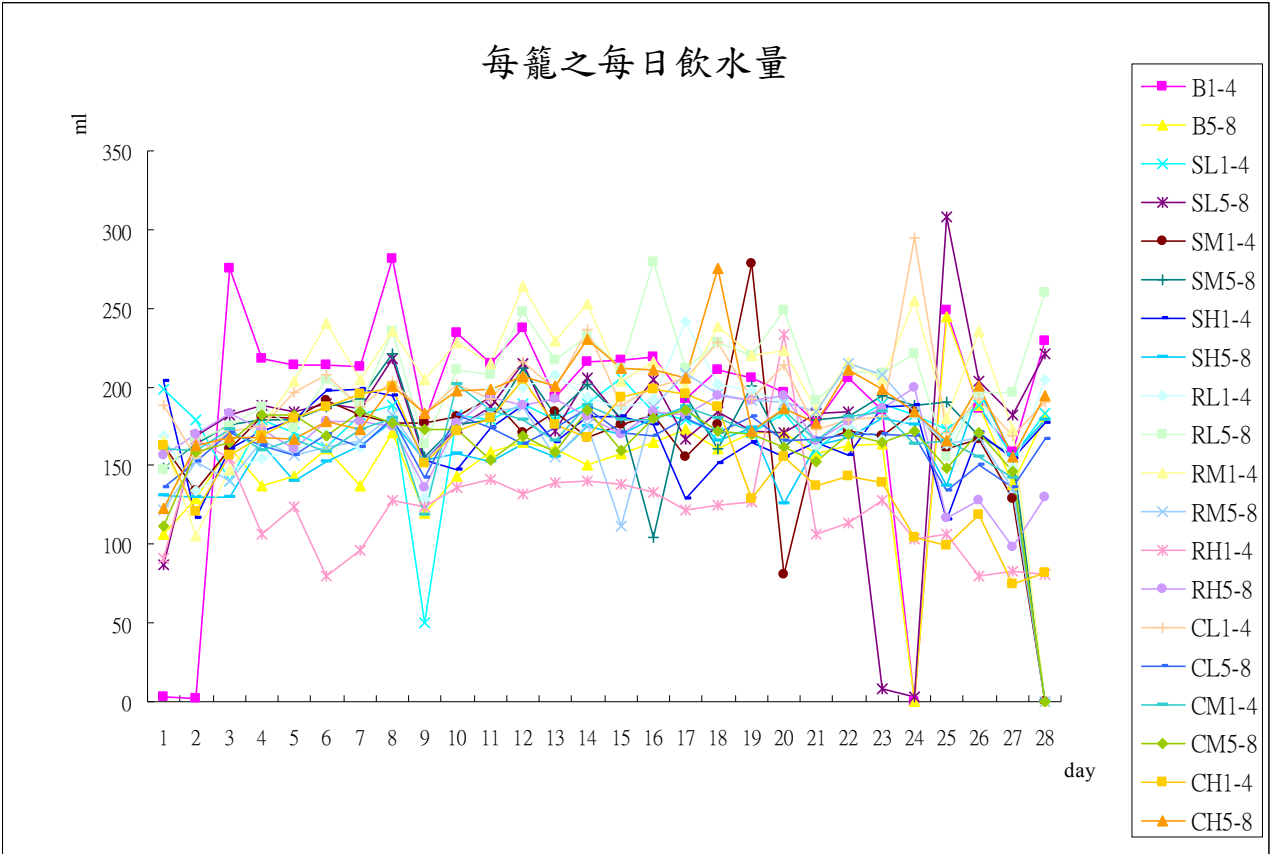
圖十二 雷公藤連續給藥之大鼠每日飼料消耗量

表四、大鼠經胃管餵飼雷公藤各部位抽取物連續28天之每週飼料消耗量之變化

Dose (mg/kg)	Mean of feed consumption per day in different week (g)			
	1st week	2nd week	3rd week	4th week
Blank	23.89±2.22	27.28±0.75	27.30±0.41	28.54±1.09
Stem				
12	27.09±0.44	27.09±0.71	26.79±0.71	24.71±1.62
60	26.29±0.61	26.75±0.31	26.06±0.51	25.49±0.49
300	24.12±1.49	25.06±0.42	23.56±0.74	24.13±0.37
Root				
16	26.18±0.48	28.26±0.73	28.79±0.54	26.81±0.36
80	25.42±0.77	27.04±0.50	27.62±0.63	26.38±0.64
400	23.29±0.74	25.74±0.74	27.02±0.47	23.83±0.73
Root cortex				

6	27.07±0.62	27.99±0.55	28.33±0.39	25.93±0.41
30	27.11±0.40	26.88±0.32	26.93±0.46	25.87±0.48
150	24.43±0.78	26.20±0.46	27.61±0.46	23.33±1.26

Data were expressed as mean±SE



圖十三 雷公藤連續給藥之大鼠每日飲水消耗量

表五、大鼠經胃管餵飼雷公藤各部位抽取物連續28天之每週飲水消耗量之變化

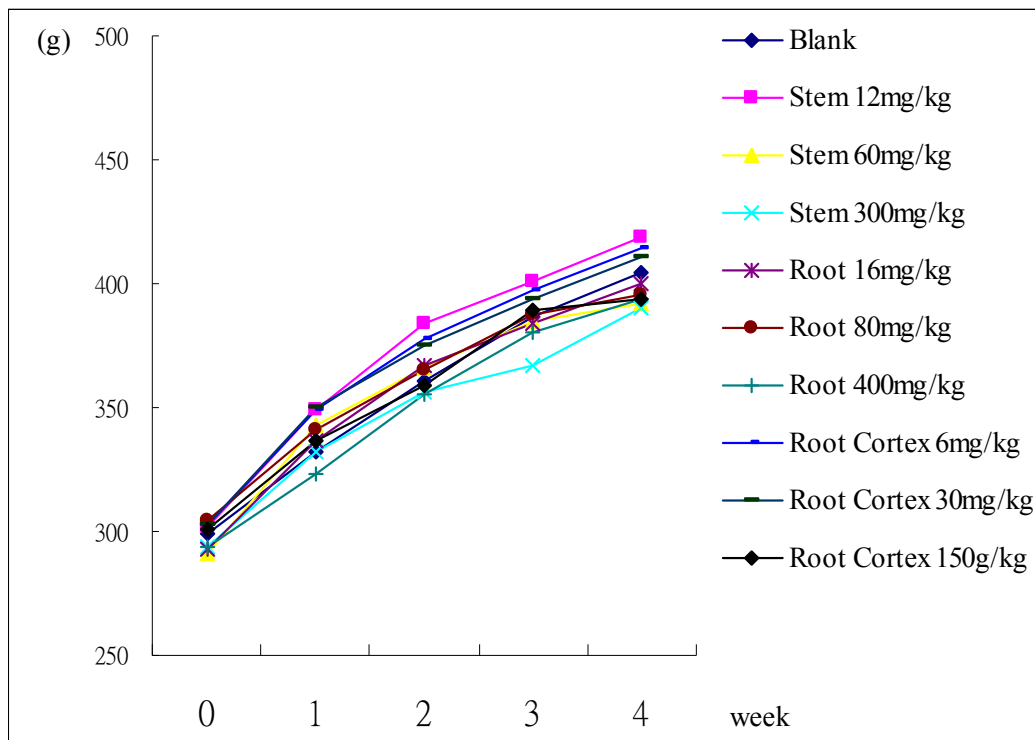
Dose (mg/kg)	Mean of water consumption per day in different week (ml)			
	1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week
Blank	38.39±5.65	46.87±2.24	45.97±0.74	47.78±3.38
Stem				
12	43.30±0.98	44.33±3.34	44.91±0.93	42.13±5.16
60	44.03±1.30	46.05±0.98	42.76±3.45	42.95±1.59
300	40.75±2.13	41.77±1.23	40.86±1.19	41.87±2.02
Root				
16	42.62±1.19	49.98±2.41	52.96±1.83	47.93±2.17
80	41.92±2.34	50.80±1.43	49.18±1.87	48.69±2.68
400	38.77±1.14	44.62±1.28	46.36±2.96	37.88±1.88
Root cortex				
6	43.55±1.07	47.08±1.35	46.54±0.89	44.15±2.50
30	41.79±0.79	42.99±1.39	43.39±0.80	40.91±1.19
150	41.97±1.36	47.67±1.20	49.55±1.80	41.55±2.44

Data were expressed as mean±SE

表六、雷公藤連續28天給藥之大鼠每週體重變化量

body weight(g)	0	1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week
Blank	299.38 ± 2.25	331.75 ± 4.63	361.13 ± 5.95	386.38 ± 6.14	404.63 ± 7.10
Stem 12mg/kg	302.00 ± 3.05	349.38 ± 2.67	384.25 ± 6.47	400.88 ± 7.01	418.75 ± 6.93
Stem 60mg/kg	290.88 ± 6.48	342.75 ± 3.48	366.13 ± 6.13	385.25 ± 6.01	391.63 ± 7.81
Stem 300mg/kg	293.63 ± 3.59	332.25 ± 8.44	356.00 ± 10.58	367.00 ± 11.37	390.00 ± 10.44
Root 16mg/kg	293.13 ± 1.62	337.00 ± 2.97	366.75 ± 5.51	383.88 ± 10.30	399.75 ± 8.12
Root 80mg/kg	304.50 ± 2.10	340.75 ± 3.76	365.63 ± 6.46	387.88 ± 6.15	395.88 ± 19.19
Root 400mg/kg	293.50 ± 3.05	325.29 ± 7.62	356.86 ± 5.53	381.71 ± 6.37	393.50 ± 6.79
Root Cortex 6mg/kg	302.25 ± 2.13	349.25 ± 4.54	377.50 ± 7.06	397.25 ± 8.48	414.13 ± 17.20
Root Cortex 30mg/kg	302.25 ± 3.28	350.00 ± 3.82	374.63 ± 4.35	393.50 ± 6.32	411.13 ± 10.99
Root Cortex 150g/kg	300.63 ± 3.44	336.75 ± 7.03	359.13 ± 8.16	387.86 ± 9.71	393.43 ± 17.64

Data were expressed as mean±SE



圖十四 雷公藤連續給藥之大鼠每週體重變化量

表七、雷公藤給藥前之大鼠尿液分析

Dose	pH	Portein	BUN	Creatinine	RBC	WBC	epithel cell
(mg/kg)		(mg/dl)	(mg/ dl)	(count/ HPF)	(count/ HPF)	(count/HPF)	
Blank	6.5	15	8	87.67	0-2	1-2	0-2
Stem							
12	7	50	9	70.98	0-2	2-5	1-3
60	7	100	3.3	84.03	0-2	4-6	0-3
300	6	15	6.3	80.7	0-2	2-8	0-2
Root							
16	6.5	50	6.3	100.62	0-2	2-3	0-1
80	7.5	50	5.6	59.84	0-2	1-3	0-2
400	7.5	50	11.5	69.94	0-2	4-5	0-2
Root cortex							
6	6	15	4.2	98.86	0-2	4-5	0-2
30	7	100	3.3	60.77	0-2	4-5	0-2
150	6.5	50	8.2	55.37	0-2	1-3	0-2

表八、大鼠經胃管餵飼雷公藤各部位抽取物連續28天之臟器重量變化

Dose (mg/kg)	Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (g)	Testis (g)	Epididymis (g)
Blank	2.05±0.05	1.29±0.04	2.00±0.27	0.59±0.01	9.14±0.30	2.57±0.08	0.05±0.00	2.95±0.09	1.07±0.04
Stem									
12	2.13±0.05	1.29±0.05	1.67±0.12	0.71±0.03	9.23±0.24	2.68±0.11	0.05±0.00	3.02±0.09	1.22±0.08
60	2.15±0.07	1.24±0.05	1.72±0.06	0.66±0.04	8.23±0.18	2.46±0.10	0.05±0.00	3.22±0.09	1.31±0.21
300	2.07±0.04	1.18±0.04	1.85±0.11	0.61±0.03	9.00±0.30	2.53±0.08	0.11±0.06	3.26±0.11	0.85±0.03
Root									
16	2.06±0.05	1.29±0.05	1.66±0.08	0.63±0.04	9.61±0.47	2.71±0.10	0.05±0.00	2.95±0.09	1.11±0.11
80	2.02±0.04	1.24±0.04	1.62±0.05	0.57±0.03	8.63±0.29	2.58±0.09	0.05±0.01	2.98±0.10	1.25±0.10
400	2.07±0.02	1.24±0.04	1.94±0.11	0.64±0.02	9.06±0.46	2.60±0.07	0.06±0.00	2.79±0.13	0.85±0.04
Root cortex									
6	2.18±0.07	1.29±0.05	1.65±0.08	0.68±0.03	9.50±0.39	2.66±0.07	0.05±0.01	3.29±0.11	1.28±0.13
30	2.04±0.01	1.31±0.07	1.67±0.13	0.58±0.02	8.65±0.22	2.54±0.03	0.05±0.00	2.86±0.31	1.09±0.09
150	2.06±0.02	1.33±0.05	2.01±0.23	0.64±0.02	9.29±0.26	2.69±0.12	0.06±0.01	3.07±0.25	0.93±0.06

Data were expressed as mean±SE

表九、大鼠經胃管餵飼雷公藤各部位抽取物連續28天之尿液學變化

Dose (mg/kg)	Volume ml	Appearance	pH	S. Gravity	Portein mg/dl	RBC /HPF	WBC /HPF	epithel cell /HPF
Blank	10.98±1.66	Y	7.00±0.00	1.01±0.00	31.25±17.68	0.13±0.35	0.50±0.71	0.00±0.00
Stem								
12	10.41±2.56	Y	7.06±0.82	1.02±0.00	25.00±0.00	1.38±3.11	2.50±1.08	0.00±0.00
60	9.06±1.67	Y	6.88±0.23	1.02±0.00	25.00±0.00	0.25±0.71	2.63±1.85	0.00±0.00
300	11.48±3.72	Y	6.94±0.50	1.02±0.00	18.75±11.57	1.63±1.19	2.13±1.46	0.00±0.00
Root								
16	7.56±2.96	Y	7.00±0.65	1.01±0.01	50.00±26.73	0.86±0.69	1.86±1.46	0.00±0.00
80	11.26±3.27	Y	7.38±0.52	1.01±0.00	31.25±17.68	0.25±0.46	2.75±1.91	0.13±0.35
400	10.98±3.89	Y-B	7.08±0.49	1.01±0.00	25.00±0.00	1.00±0.63	3.17±1.94	0.00±0.00
Root cortex								
6	9.39±2.97	Y	7.44±0.82	1.01±0.00	43.75±25.88	1.25±1.12	1.88±1.13	0.00±0.00
30	9.48±1.98	Y	7.13±0.35	1.01±0.00	37.50±23.15	1.38±0.92	1.88±1.89	0.00±0.00
150	10.92±3.43	Y	7.33±0.52	1.01±0.00	25.00±0.00	1.17±1.47	2.83±1.17	0.00±0.00

Data were expressed as mean±SE

Y – yellow

Y-B – yellow to brown

表十、大鼠經胃管餵飼雷公藤各部位抽取物連續28天之尿液學變化

Dose (mg/kg)	BUN (mg/dl)	Creatinine(U) (mg/dl)	Ccr (ml/min)	Urine volume (ml/min)	BW (g)	Ccr/BW (%)	Creatinine(B) (mg/dl)
Blank	113.8±38.67	92.79±6.38	2.43±0.29	0.008±0.000	392.88±6.86	0.62±0.08	0.31±0.04
Stem							
12	70.16±7.68	104.94±9.68	2.06±0.23	0.008±0.001	418.75±6.93	0.49±0.05	0.39±0.03
60	51.91±8.34	117.88±5.78	1.95±0.07	0.006±0.001	399.50±6.69	0.49±0.02	0.38±0.02
300	159.28±52.57	94.99±12.24	3.45±0.73	0.008±0.001	390.00±10.44	0.88±0.18	0.25±0.03
Root							
16	27.40±0.88	107.76±21.19	1.98±0.11	0.005±0.001	399.75±8.12	0.50±0.03	0.39±0.01
80	71.98±10.08	101.36±14.38	2.16±0.10	0.008±0.001	405.00±7.56	0.53±0.03	0.34±0.02
400	67.50±9.05	117.18±13.43	2.60±0.18	0.008±0.001	393.50±17.20	0.66±0.04	0.33±0.02
Root cortex							
6	53.93±12.52	129.40±10.89	2.57±0.11	0.007±0.001	414.13±10.99	0.62±0.03	0.33±0.02
30	51.59±3.39	114.44±6.27	1.74±0.09	0.007±0.000	411.13±5.69	0.43±0.02	0.43±0.02
150	49.12±12.34	94.47±6.33	2.14±0.38	0.008±0.001	407.67±12.31	0.53±0.09	0.40±0.03

Data were expressed as mean±SE

表十一、大鼠經胃管餵飼雷公藤各部位抽取物連續28天之血清生化值變化

Dose	WBC count	RBC count	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
(mg/kg)	(103/ μ l)	(106/ μ l)	(g/dl)	(%)	(fl)	(pg)	(g/dl)	(103/ μ l)
Blank	3.15 $\pm$ 0.23	7.81 $\pm$ 0.16	15.10 $\pm$ 0.21	45.64 $\pm$ 1.23	58.44 $\pm$ 0.88	19.38 $\pm$ 0.25	33.16 $\pm$ 0.52	962.25 $\pm$ 33.42
Stem								
12	3.08 $\pm$ 0.25	7.69 $\pm$ 0.19	14.64 $\pm$ 0.33	43.26 $\pm$ 1.1	56.30 $\pm$ 0.44	19.05 $\pm$ 0.17	33.86 $\pm$ 0.19	902.75 $\pm$ 38.73
60	3.64 $\pm$ 0.17	7.51 $\pm$ 0.19	14.36 $\pm$ 0.17	43.58 $\pm$ 0.67	58.19 $\pm$ 1.13	19.18 $\pm$ 0.32	32.99 $\pm$ 0.34	967.63 $\pm$ 51.09
300	3.48 $\pm$ 0.37	7.33 $\pm$ 0.22	14.40 $\pm$ 0.27	42.25 $\pm$ 0.86	57.77 $\pm$ 1.28	19.70 $\pm$ 0.53	33.89 $\pm$ 0.37	855.75 $\pm$ 82.13
Root								
16	6.00 $\pm$ 0.50*	7.48 $\pm$ 0.17	14.44 $\pm$ 0.18	43.14 $\pm$ 0.66	57.76 $\pm$ 0.99	19.33 $\pm$ 0.26	33.50 $\pm$ 0.20	937.86 $\pm$ 54.14
80	6.66 $\pm$ 0.46**	7.75 $\pm$ 0.12	15.00 $\pm$ 0.26	43.66 $\pm$ 0.59	56.39 $\pm$ 0.55	19.38 $\pm$ 0.22	34.36 $\pm$ 0.35	1024.88 $\pm$ 9.43
400	8.48 $\pm$ 1.37**	8.19 $\pm$ 0.35	14.36 $\pm$ 0.34	48.82 $\pm$ 1.71	59.74 $\pm$ 0.9	17.72 $\pm$ 1.01	32.62 $\pm$ 1.44	1197.40 $\pm$ 127.75
Root cortex								
6	5.84 $\pm$ 0.35*	7.66 $\pm$ 0.13	14.4 $\pm$ 0.20	44.04 $\pm$ 0.95	57.53 $\pm$ 1.29	18.93 $\pm$ 0.15	32.99 $\pm$ 0.71	945.86 $\pm$ 33.27
30	5.95 $\pm$ 0.20*	8.61 $\pm$ 0.28	15.03 $\pm$ 0.23	52.34 $\pm$ 2.62	60.76 $\pm$ 2.03	17.59 $\pm$ 0.58	29.18 $\pm$ 1.34	1062.75 $\pm$ 55.27
150	5.62 $\pm$ 0.91*	8.00 $\pm$ 0.31	14.30 $\pm$ 0.21	46.90 $\pm$ 2.12	58.57 $\pm$ 0.74	18.00 $\pm$ 0.74	30.78 $\pm$ 1.40	1057.33 $\pm$ 107.68

Data were expressed as mean $\pm$ SE

表十二、大鼠經胃管餵飼雷公藤各部位抽取物連續28天之血清生化值變化

Dose (mg/kg)	AG	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	ALT (U/l)	AST (U/l)	Glucose (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Blank	1.70±0.07	3.93±0.29	2.48±0.20	39.78±3.84	19.18±2.02	89.13±9.45	8.31±0.70	0.31±0.04
Stem								
12	1.81±0.04	4.58±0.24	2.95±0.16	40.29±3.70	18.99±1.99	93.88±5.54	10.58±0.63	0.39±0.03
60	1.87±0.08	4.74±0.15	3.02±0.13	44.66±6.48	24.28±1.43	116.00±5.03	11.69±0.76	0.38±0.02
300	1.59±0.08	3.37±0.36	3.09±0.24	39.53±4.69	19.96±1.92	81.00±10.35	10.58±1.20	0.25±0.03
Root								
16	1.75±0.04	4.24±0.26	2.96±0.18	52.44±3.48	20.91±1.85	114.38±13.20	10.15±1.12	0.39±0.01
80	1.67±0.05	4.66±0.15	3.06±0.11	55.96±3.10	23.19±1.55	117.38±6.22	11.29±0.49	0.34±0.02
400	1.57±0.11	4.70±0.27	2.85±0.17	53.17±5.39	20.32±1.59	110.33±6.59	9.80±0.35	0.33±0.02
Root cortex								
6	1.8±0.07	4.70±0.11	3.01±0.05	53.60±2.27	19.80±0.81	121.00±8.32	12.80±0.69	0.33±0.02
30	1.64±0.05	4.69±0.22	3.05±0.12	50.91±2.58	18.01±0.73	121.00±6.45	12.88±0.68*	0.43±0.02
150	1.61±0.06	4.83±0.23	3.01±0.13	70.25±8.63***	24.57±2.59	116.29±11.55	14.49±2.99**	0.40±0.03

Data were expressed as mean±SE

表十三、大鼠經胃管餵飼雷公藤各部位抽取物連續28天之血液學凝血變化

Dose	Prothrombin time	APTT	Fibrinogen
(mg/kg)	(sec)	(sec)	(mg/dl)
Blank	11.49±0.43	26.96±1.21	200.84±5.65
Stem			
12	12.46±0.24	24.76±1.35	207.38±5.00
60	11.35±0.33	22.79±0.59	206.91±7.25
300	12.88±0.80	27.28±2.13	207.10±16.35
Root			
16	12.84±0.47	21.59±2.23	202.64±12.83
80	11.66±0.34	23.46±1.33	204.55±3.07
400	12.12±0.76	29.12±2.50	238.76±10.10
Root cortex			
6	13.13±0.46	40.94±2.15***	195.64±12.61
30	12.34±0.44	39.00±0.86***	198.20±5.72
150	13.20±1.06	40.03±1.12***	225.60±7.10

Data were expressed as mean±SE

雷公藤各部位（莖，葉，根，根皮）不同劑量（低、中、高）連續28天餵食後，由器官組織切片結果，均未發現肝腎有明顯之病變。如圖15，16所示，高劑量雷公藤連續28天餵食後，均未發現肝腎有明顯之病變。而雷公藤各部位（莖，葉，根，根皮）不同劑量（低、中、高）連續28天餵食後，由器官組織切片結果，未發現肝腎有明顯之病變（如圖18-莖，19-根，20-根皮所示）。在雷公藤連續28天餵食過程中，有極少數大鼠因人為因素造成餵食死亡，對這些死亡鼠，除進行解剖以觀察臟器外觀有無異狀之外，並進行其組織病理切片之觀察。如餵食高劑量雷公藤根粗萃物而死亡大鼠，其器官之切片（如圖20）所示，肝、腎、心、肺皆未見明顯之病變。而（圖21）所示為高劑量雷公藤根皮粗萃物而死亡大鼠，可見纖維性肋膜炎(fibrinoid pleuritis)，似乎為管灌所造成。空白對照組（餵食生理食鹽水）之大鼠肝、腎組織切片（如圖17）所示。

表十四 雷公藤連續28天給藥之大鼠組織病理評估

Organ	Histopathology	Group			
		B	SH	RH	CH
Kidney					
	Nephritis, pelvis, focal	-	-	1/8	-
	Postmortem, diffuse			1/8	
Liver		-	-	-	-

-: No significant lesions.

¹: Degree of lesions was graded from one to five depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2 = slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 = moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).² Incidence: Affected rats/ Total examined rats (n=8).

附錄2 個別大鼠之組織病理變化

Organ	Histopathological finding	Animal code									
		Blank (B)									
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Kidney		-	-	-	-	-	-	-	-		
Liver		-	-	-	-	-	-	-	-		
Organ	Histopathological finding	Animal code									
		Stem high (SH)									
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Kidney		-	-	-	-	-	-	-	-		
Liver		-	-	-	-	-	-	-	-		
Organ	Histopathological finding	Animal code									
		Root high (RH)									
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Kidney		-	-	N	-	-	-	-	-		
Liver		-	-	N	-	-	-	-	-		
Organ	Histopathological finding	Animal code									
		Root cortex high (CH)									
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Kidney			-		-	-	-	-	-		
	Nephritis, pelvis, focal (artificial gavage error)	3									
	Postmortem, diffuse			5							
Liver		-	-	-	-	-	-	-	-		

-: No significant lesions; N: no tissue.

¹: Degree of lesions was graded from one to four depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2: slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 = moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).

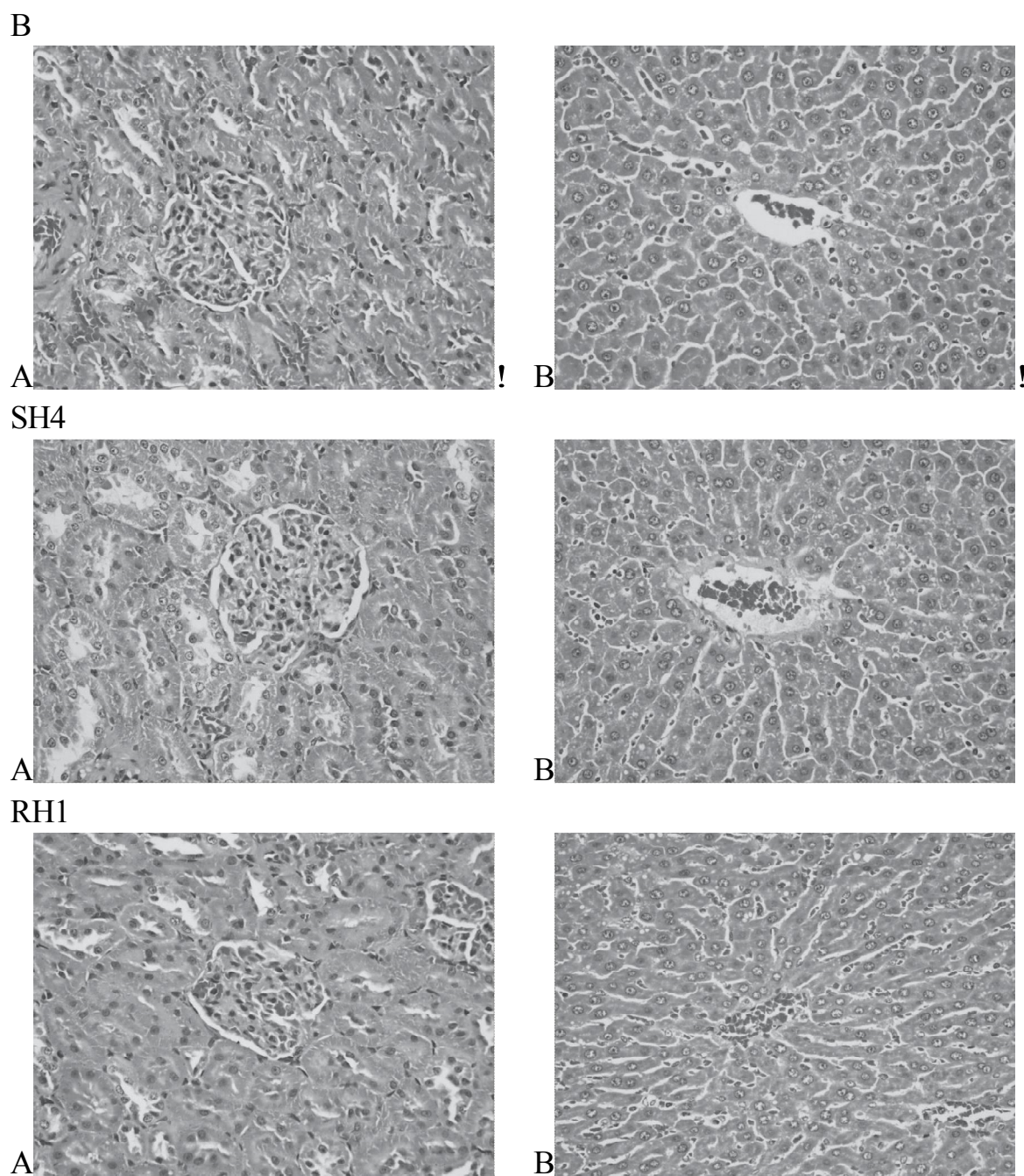


Fig. 15. Histopathological finding of kidney and liver in group B, SH and RH treated rats. No significant lesions was noted in the kidney (A) and liver (B), 400x. H&E stain.

CH2

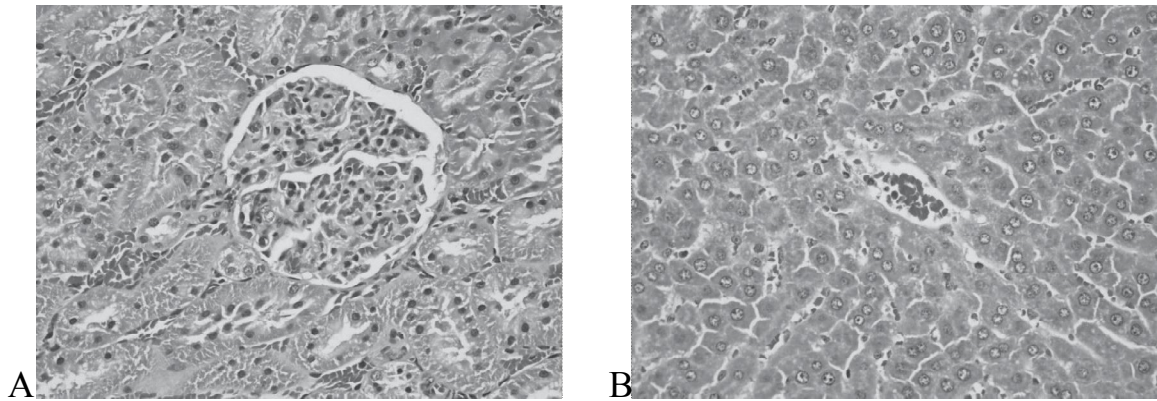


Fig. 16. Histopathological finding of kidney and liver in group CH treated rats. No significant lesions were noted in the kidney (A) and liver (B), 400x. H&E stain.

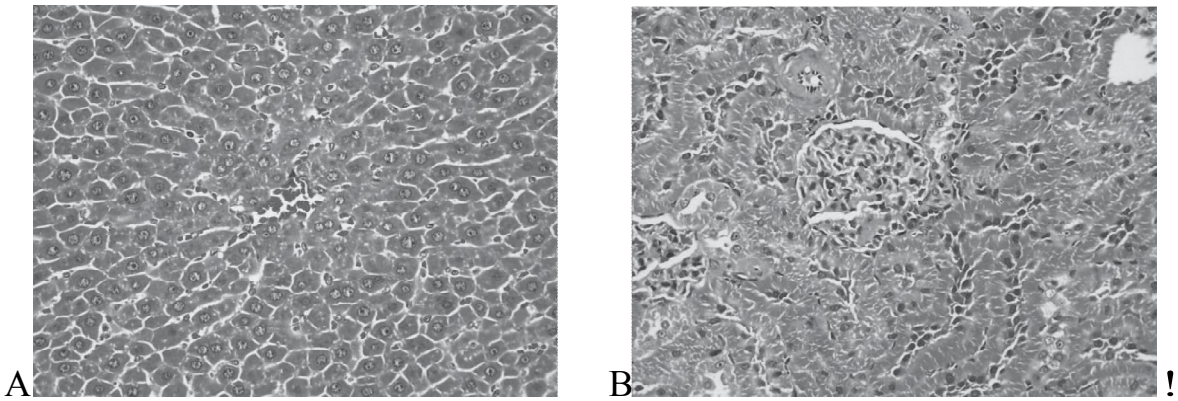


Fig. 17. Histopathological finding of kidney and liver in group B (blank) rats. No significant lesions was noted in the kidney (A) and liver (B), 400x. H&E stain.

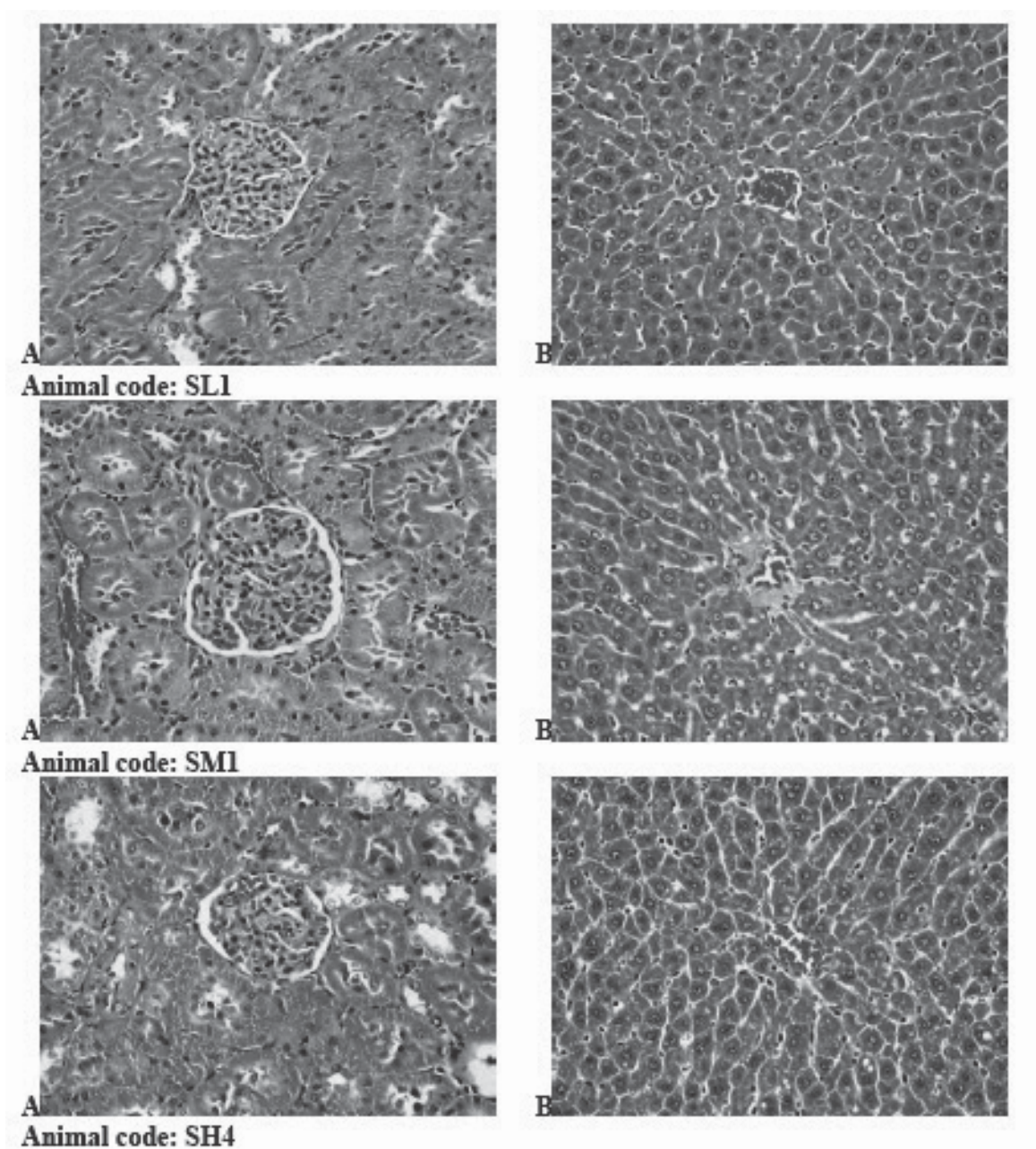


Fig.18. Histopathological finding of kidney and liver in the group of S treated rats.
No significant lesions

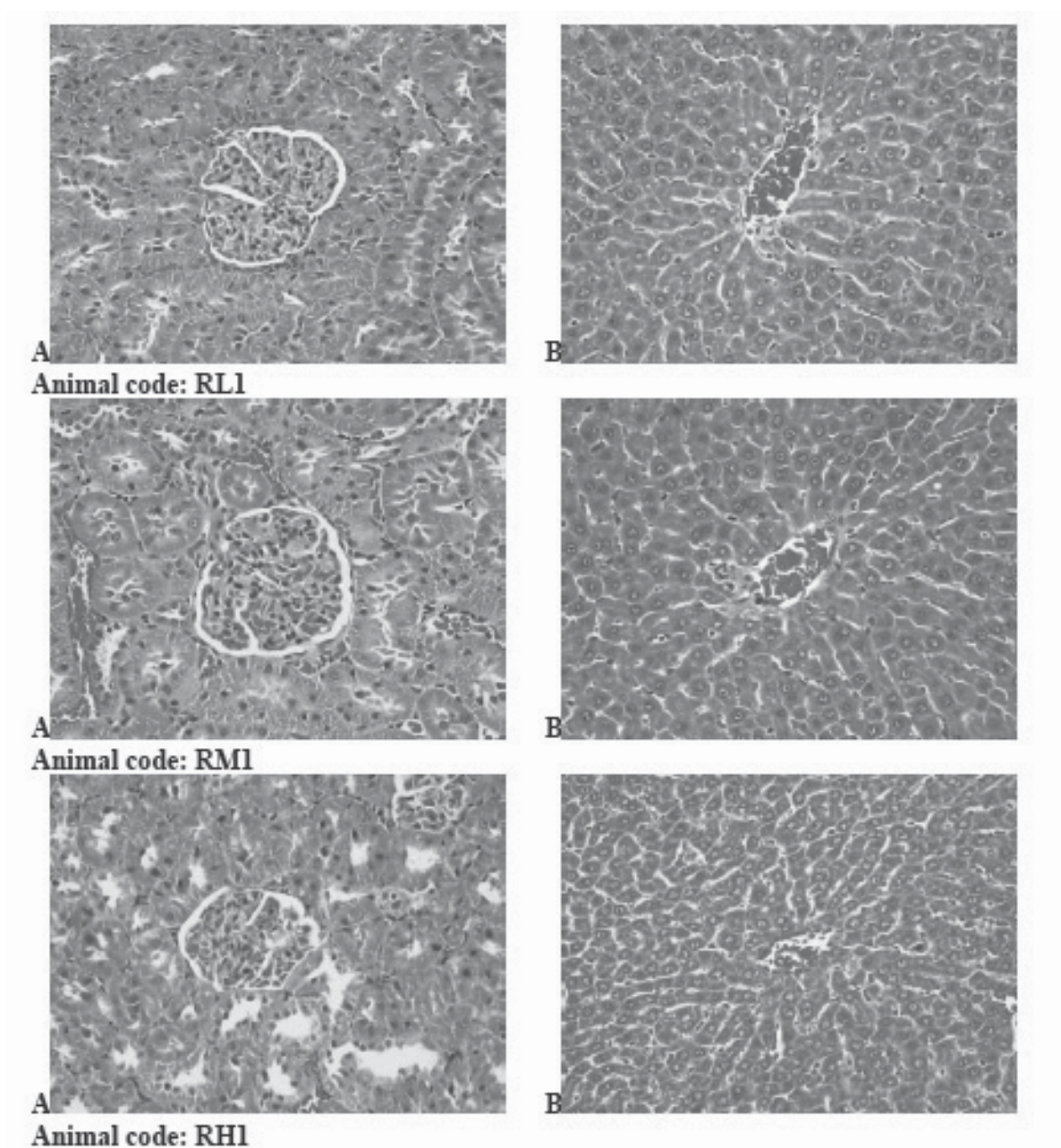


Fig.19. Histopathological finding of kidney and liver in the group of R treated rats. No significant lesions was noted in the kidney (A) and liver (B), 400x. H&E stain.

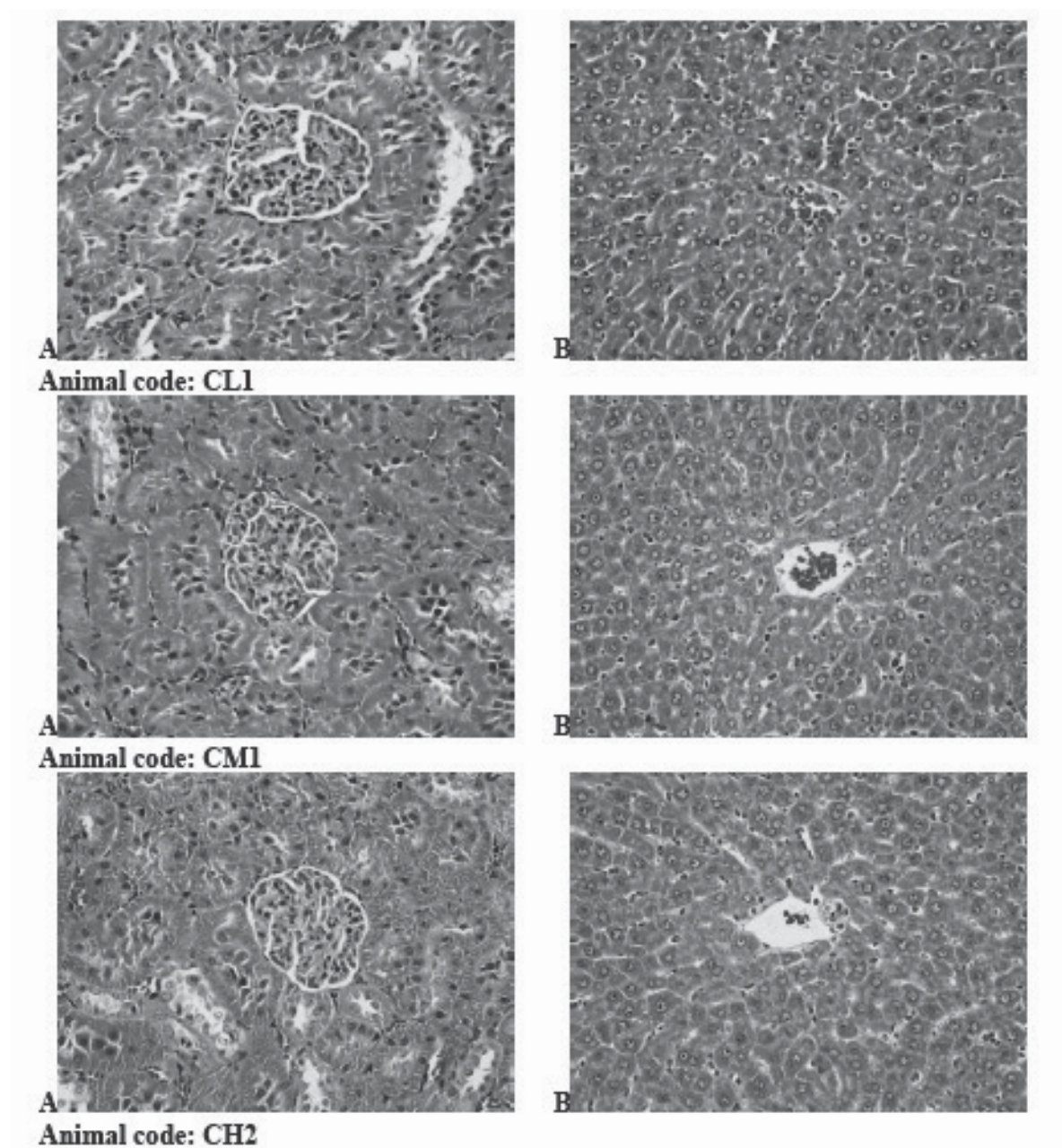


Fig.20. Histopathological finding of kidney and liver in the group of C treated rats. No significant lesion was noted in the kidney (A) and liver (B), 400x. H&E stain.

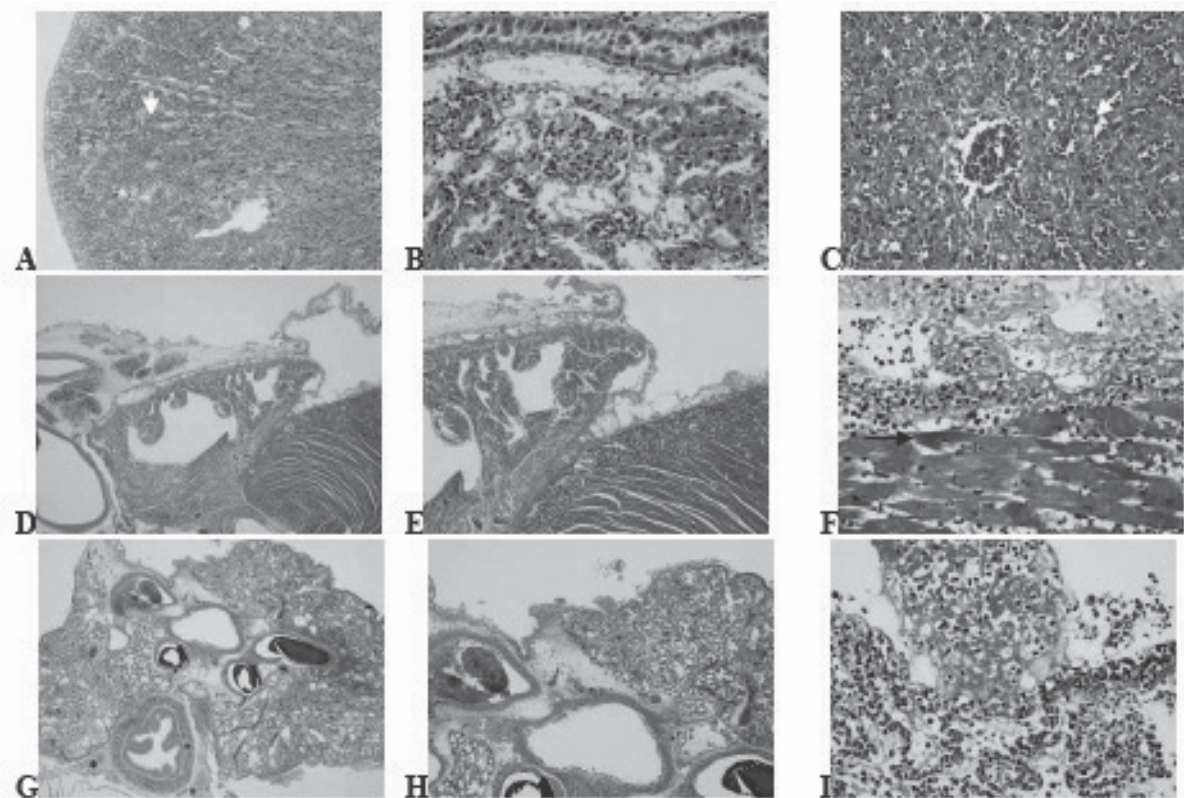


Fig. 21. Gross and histopathological findings of non-specific lesions of rats in the RH group. Microscopically, RH7 rat showed slight to moderate postmortem of kidney (A. 20, B. 400x) and liver (C. 400x), but focal, moderate epicarditis of heart (D. 20x, E. 40x, F. 400x) and pleuritis of lung (KG. 20x, H. 40x, I. 400x) that was caused by artificial gavage error. H&E stain.

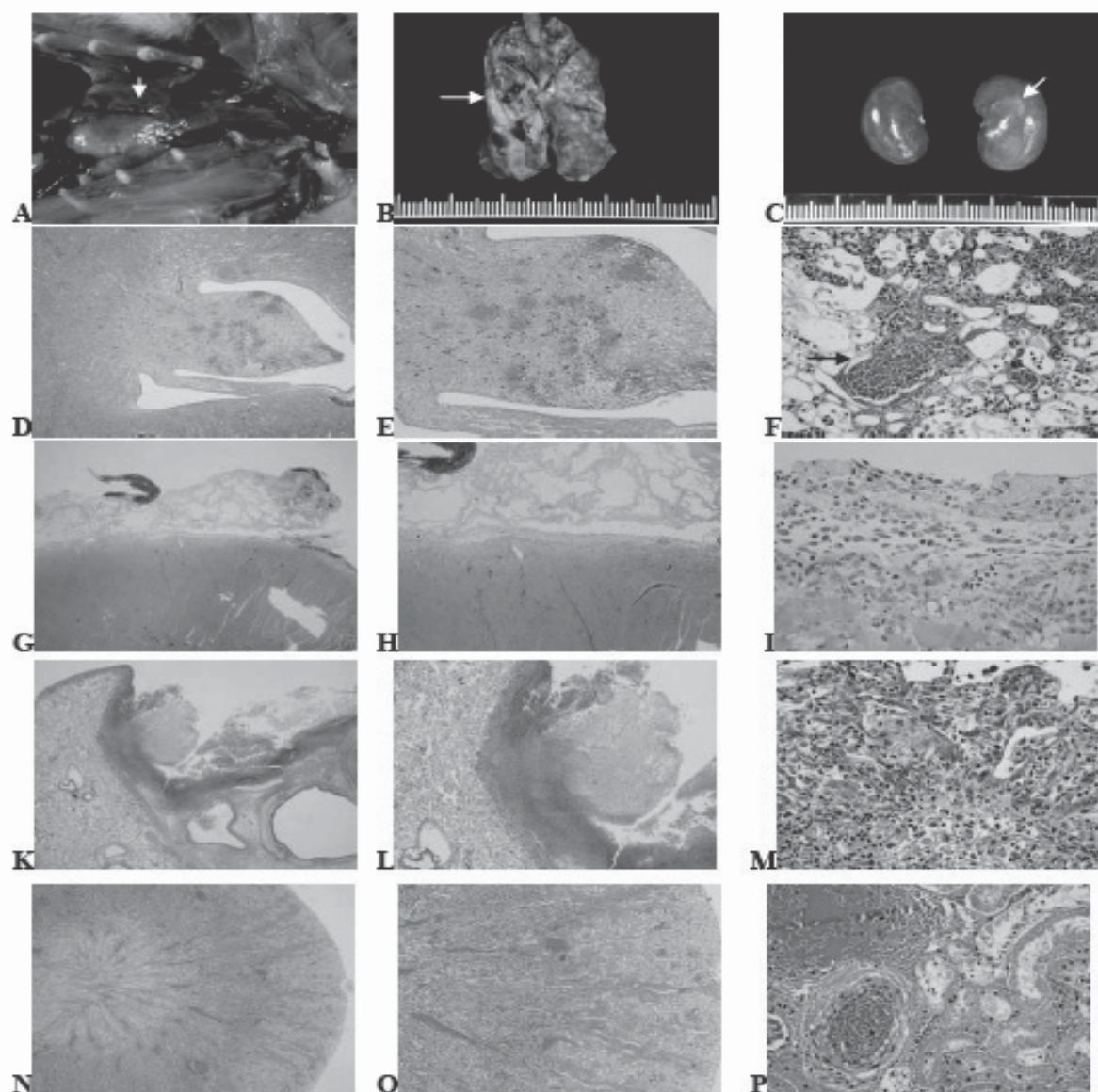


Fig. 22. Gross and histopathological findings of non-specific lesions of rats in the CH group. Grossly, CH1 rat showed fibrinoid pleuritis (A and B) and necrotic foci in kidney (C). Microscopically, focal, moderate, acute pelvic nephritis with bacterial clumps and inflammatory cell infiltration were found in the affected kidney (D. 20x, E. 40x, F. 400x, CH1), focal, moderate epicarditis of heart (G. 20x, H. 40x, I. 400x, CH1) and pleuritis of lung (K. 20x, L. 40x, M. 400x, CH1); Diffuse, severe, acute postmortem change was noted in the kidney of CH3 rat (N. 20x, O. 40x, P. 400x, CH3) that was caused by artificial gavage error. H&E stain.

肆、討論

本計畫探討雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook.)之毒性與劑量關係及肝腎毒性之研究。雷公藤為衛矛科雷公藤屬多年生長之藤本植物植物的乾燥根及根莖，具有清熱、解毒、消腫、殺蟲、止血等功效，臨床上廣泛使用於風濕痺症、腎臟疾病、皮膚疾病及許多免疫功能異常的疾病。由於其有效成分可能是中毒成分，安全範圍小，常引起腸胃道反應、血液系統反應、心血管反應、肝腎損害等，因此如何安全使用雷公藤，需有進一步之探討及研究。

雷公藤多生長於背陰、多濕稍肥的山坡山谷、溪邊濃木林及次生雜木林中。分佈於東亞、日本；在臺灣分布於基隆金瓜石、台北縣石碇或台北市內湖一帶的海岸或山坡。雷公藤之採集可於秋季在基隆金瓜石、台北縣石碇或台北市內湖一帶的海岸或山坡進行野外採集，藥材之加工部分，通常在秋季採挖後，洗淨、曬乾、切薄片（厚約3~5mm）。由於雷公藤之採集季節在秋季，因此，本研究多處野外採集，經基原鑑定確認基原正確後使用。雷公藤之主要毒性主要集中在皮部，雷公藤中毒原因多是大劑量誤服，中毒的主要原因是對消化道、心血管、神經系統及泌尿系統的直接損傷，症狀呈進行性加重，如噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉；脈細數而弱、血壓降低以至頭昏、頭痛、乏力、心慌、煩躁以至抽搐；腰痛、少尿、血尿、蛋白尿。因急性腎功能衰竭、中樞神經系統的神經細胞受損及嚴重骨髓抑制等單或多臟器衰竭而致死。若規範雷公藤製劑的臨床用藥劑量，雷公藤中毒的情況是可以避免的。傳統雷公藤多為生品，故在運用上僅有生品一種。本計畫探討雷公藤生品不同部位（莖、根、根皮）之劑量與毒性之關係及其對肝腎毒性之影響，以其做為臨床使用之參考。

文獻記載，雷公藤之採收季節為秋天，而本計畫之執行期限為98年1月至12月，因此在雷公藤採收季節上受到很大之限制，只能從春季及夏季先進行雷公藤植物之採集，因為，如果在秋季才採集雷公藤植物，將無法於執行期限內完成實驗；也嚐試購買市售品（大陸市售雷公藤飲片，係購自山東省濟南市簌玉平民大藥局，如圖十六以及台灣市售雷公藤飲片，購自台中市漢強青草藥店）來進行實驗，但因市售雷公藤之藥材飲片不完整，且其飲片生藥特徵與雷公藤原植物特徵不符合。再者因雷公藤有毒，市售品少見，而市售雷公藤飲片，其毒性小(LD50>10g/kg)，市售雷公藤飲片是否為真正雷公藤，有待商榷。為進一步確認市售雷公藤飲片以及採集之雷公藤，其有效成分-雷公藤甲素(Triptolide)

之含量，於是進行HPLC分析市售雷公藤，採集之雷公藤植物（分葉，莖，根以及根皮等部位）之triptolide含量測定，結果發現春季採集之雷公藤植物莖、夏季採集之雷公藤植物之葉以及市售雷公藤飲片偵測不到含有triptolide，夏季採集之雷公藤植物莖及根含微量triptolide，而根皮之triptolide含量相對較多。



圖二十三 大陸市售雷公藤飲片（購自山東省濟南市簌玉平民大藥局）

由本研究團隊採集所得之雷公藤植物藥材（如圖三），進行其莖與根之植物組織切片（如圖四，圖五），確定其基原，此部分之資料將可提供將來需要使用雷公藤植物藥材者之重要參考。因為，在台灣上有另一種植物名為圓果南蛇藤，其植物外形與雷公藤非常相似，尤其是未開花之雷公藤，若不從其具成紅色嫩莖之特徵來判定，很容易誤認圓果南蛇藤為雷公藤。尤其是圓果南蛇藤毒性小，市售之雷公藤是否為真正雷公藤，有待商榷。建議將來在雷公藤藥材之採集上，應對採集之植物藥材進行外觀及組織切片之鑑定及比對，以避免誤用。

又雷公藤為多年生木本植物，理論上其有效成分含量不應隨季節不同而有異，但在雷公藤計畫之執行過程中，發現雷公藤之毒性會因季節不同，採收得到之雷公藤植物毒性亦不相同。夏採收之雷公藤植物之劑量與毒性之探討。初春採集之雷公藤未開花，由急性毒性試驗得知，其毒性很小($LD_{50} > 10g/kg$)，夏季採集之雷公藤已開花，但未結果，其成分累積很多，由急性毒性試驗得知，其毒性較初春採得之雷公藤大，急性毒性如下：莖 LD_{50} ：3.52g/kg，根 LD_{50} ：3.95g/kg，根皮 LD_{50} ：1.67g/kg。雷公藤（不同部位：莖，根，根皮；不同劑量：低、中、高劑量）連續給藥28天，對大鼠之飲水量，飼料消耗量，體重之變化影響不大。雷公藤各部位（莖，葉，根，根皮）以sublethal dose投予後，由器

官組織切片結果，均未發現肝腎有明顯之病變。因此，只要雷公藤藥材使用正確（基原及部位），劑量也適當，應該雷公藤中毒的情況是可以避免。

伍、結論與建議

雷公藤植物藥材之採收最佳季節為秋季，以達其有效成分之最高含量，臨床要使用之雷公藤藥材，一般雷公藤生品（野外採集新鮮藤莖經乾燥製程生藥材）或是購自市售品，為避免誤採而降低藥效，建議參考本研究團隊採集所得之雷公藤植物藥材圖片資料以及植物組織切片，以作為使用雷公藤植物藥材者之重要參考。雖然市售雷公藤藥材多採用莖部，然因藥材來源不同時，其雷公藤甲素(triptolide)之含量亦不相同，較難建議其適當劑量，只要雷公藤藥材使用正確，劑量也適當，應該雷公藤中毒的情況是可以避免。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號CCMP98-RD-004提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. 夏麗英主編：現代中藥毒理學，天津科技翻譯出版公司，天津（2005）。
2. 李瑞林等：雷公藤的研究與臨床應用，中國科學技術出版社，北京（1989）。
3. 行政院農委會自然資源與生態資料庫
<http://ngis.zo.ntu.edu.tw/rareplant/species.asp?id=t00074>。
4. 張立放，楊淑清，李華，雷公藤的不良反應，數理醫藥學雜誌，2003；16(5)：442-443。
5. 張秀蘭，吳錦梅，雷公藤的安全反應，傳統醫藥，2003；12(3)：67-68。
6. 張季，嚴春臨，中藥雷公藤甲素藥理學和毒理學研究進展，內蒙古中醫藥2006；6：55-57。
7. 王愛民，羅功名，雷公藤的毒性研究，湖北中醫雜誌，2008；30(6)：60-61。