

中药减轻雷公藤制剂毒性的处方规律探讨

陈英兰¹, 毕礼明^{2*}

(1. 无锡市中西医结合医院, 江苏省无锡市通惠东路 320 号, 214041; 2. 无锡市中医院/南京中医药大学无锡附属医院)

基金项目: 江苏省无锡市医院管理中心课题资助项目 (YGM1116); 江苏省无锡市卫生局面上项目 (MD201208); 江苏省科技基础设施建设计划孟河医派方药传承开发研究中心资助项目 (BM2008152)

摘要 雷公藤是卫矛科植物, 具有抗炎、免疫调节、抗增殖和预凋亡等多种药理活性。但雷公藤制剂易导致生殖系统、肝脏、肾脏、血液系统损害而限制了其临床应用。在分析雷公藤制剂毒性特点的基础上, 探讨中药减轻雷公藤制剂毒性的处方规律, 如预防雷公藤制剂对女性的生殖毒性常选用养阴补血方, 而对男性则多选用温阳填精之品等。

关键词 雷公藤; 减毒; 中医处方规律

雷公藤为卫矛科植物^[1], 归属于祛风湿药, 功效有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒, 其主要成分为雷公藤碱、雷公藤次碱、雷公藤宁碱等。此外, 雷公藤还含二萜类、三萜类、倍半萜类及卫矛醇、卫矛碱等, 具有抗炎、免疫调节、抗增殖和预凋亡等多种药理活性。雷公藤制剂毒性以生殖抑制、肝损害、肾毒性、骨髓抑制常见^[2-3], 主要来自于二萜类化合物, 其次是生物碱。不同雷公藤制剂不良反应发生率为 5% ~ 78%^[4-5]。正是因为雷公藤制剂对多器官的急慢性损害, 很大程度限制了其在临床上的应用。本文在分析雷公藤制剂毒性特点的基础上, 探讨中医减轻其毒性的处方规律。

1 生殖系统毒性

雷公藤制剂对女性生殖系统的影响表现为月经减少、闭经、卵巢早衰, 月经失调发生率为 10% ~ 42%, 而 90% 以上的患者停用 3 ~ 6 个月后月经可以恢复正常^[6]。雷公藤制剂导致闭经可能是因其对卵巢的细胞毒作用所致^[7], 但也不能排除其对子宫内膜的直接作用。雷公藤制剂可使患者卵巢雌二醇 (E₂) 分泌减少, 血清卵泡生成素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 达正常人群绝经期水平, 造成高促性腺激素水平的临床闭经。目前认为, 大部分患者停药后月经可正常。雷公藤制剂治疗免疫性疾病

病时规律地配伍雌激素、孕激素, 既可保持雷公藤制剂的免疫抑制作用, 还可以保护卵巢功能, 避免或减轻雷公藤所致的卵巢功能早衰等副作用。有研究表明, 五子衍宗丸 (瓜蒌、石斛、白芍、川芎、生地黄、当归、五味子、菟丝子、枸杞子、车前子、覆盆子), 当归芍药散 (当归、芍药、川芎、茯苓、泽泻、白术), 补肾方 (熟地黄、淫羊藿、山萸肉、山药、茯苓、泽泻、制巴戟天、菟丝子), 复方参芪地黄汤合四物汤 (人参、黄芪、茯苓、生地黄、山药、山萸肉、牡丹皮、泽泻、当归、白芍、川芎) 等均可减轻雷公藤制剂对女性生殖系统的抑制^[8]。雷公藤制剂对男性生殖系统的影响包括精子减少、精子畸形或无精子症, 并且对部分患儿青春期的生精过程有影响, 此影响可能与用药剂量及年龄有关。应用中药可降低雷公藤制剂对男性生殖系统的抑制作用, 多选用滋补阴精、温补肾阳的复方, 如五子衍宗丸 (枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子), 补肾毓麟汤 (熟地黄、何首乌、枸杞子、女贞子、淫羊藿、巴戟天、菟丝子、肉苁蓉), 育生液 (鹿角胶、龟板胶、淫羊藿、富硒茶、急性子、女贞子、桑螵蛸、枸杞子、菟丝子、覆盆子、车前子、韭子) 等^[9]。另外, 对于儿童及青少年或尚未生育的妇女, 雷公藤制剂的使用疗程一般不宜超过 3 个月。小儿宜慎用或减量, 因雷公藤制剂可能对部分儿童青春期的第二性征和性腺发育有一定的影响。育龄妇女及年

* 通讯作者: biliming00@aliyun.com, 13601487018

老体弱者均宜慎用或摸索最小有效量, 以免中毒。临床上, 为了预防雷公藤制剂对女性的生殖毒性常常选用养阴补血方, 而对男性则多选用温阳填精之品。

2 肝脏毒性

中药雷公藤造成肝损伤, 轻者可出现肝脏肿大, 肝细胞浊肿或脂肪变, 重者出现肝脏出血、肝细胞坏死^[1]。雷公藤制剂对消化系统毒性常常表现为食欲不振、上腹不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。临床观察发现, 使用雷公藤制剂 1.5 个月以内, 转氨酶升高的发生率为 22.4% ~ 35%, 且多数在 1 个月以内发生^[1]。有研究表明, 凤尾草能显著降低雷公藤甲素毒性, 对雷公藤甲素所致的肝损伤有很好的保护作用, 并且对雷公藤甲素的免疫抑制活性和抗炎镇痛作用基本无影响。因此, 通过与凤尾草配伍可降低雷公藤甲素毒性, 提高其临床应用的安全性^[11]。中医理论认为, 白芍为柔肝之品, 白芍总苷 (TGP) 是从白芍中提取的一组糖苷类药效成分单体。研究发现, 白芍总苷可改善实验性肝炎、免疫性肝炎的丙氨酸氨基转移酶和门冬氨酸氨基转移酶水平^[11]。使用 TGP 联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎可明显延迟雷公藤所致肝损伤发生的时间, 亦可改善肝功能; 进一步对 TGP 保肝机制研究发现, TGP 具有抗氧化自由基作用, TGP 对雷公藤造成肝损伤的保护作用与其对抗肝组织内氧自由基产生及诱发氧自由基消除密切相关^[12]。另外, 在狼疮性肾炎治疗方面, 白芍总苷联合雷公藤多苷治疗可减轻肝损伤, 并且显著改善狼疮肾炎的病理^[13]。当然也有学者认为, 在使用雷公藤制剂时可联合垂盆草或联苯双酯片等预防肝损伤^[14]。柴智等^[15]研究也发现, 四逆散可对抗雷公藤多苷引起的肝细胞凋亡。总体来说可选用柔肝清利之品来防治雷公藤制剂的肝毒性。

3 肾脏毒性

雷公藤制剂中毒的患者中 1/3 可有肾损害, 主要表现为急性肾功能衰竭, 这也是雷公藤制剂中毒死亡的一个主要原因^[1]。有研究证实, 在雷公藤甲素诱导的急性肾损伤过程中, 氧化应激与肾小管上皮细胞凋亡密切相关, 雷公藤甲素很可能是通过引起氧化应激而诱导了肾小管上皮细胞的凋亡^[16]。而肾小管上皮细胞凋亡是雷公藤甲素所致大鼠急性肾损伤的组织学基础之一, 雷公藤甲素可引起氧化应激产物活性氧类 (ROS) 代谢失调, 其所造成的

氧化应激可能在急性肾毒性损害中发挥了重要作用。当然有很多中药有抗氧化应激作用, 一定程度上可以拮抗雷公藤的不良反应。结合雷公藤为祛邪药物、易损伤正气, 而大多数补益类中药具有减少自由基损伤, 抗氧化作用, 如补气药物人参、山药、党参、黄芪, 补血药物当归、熟地黄、白芍、制何首乌等, 养阴药物黄精、玉竹、麦冬、女贞子、山萸肉、天门冬等, 补阳益肾药物补骨脂、菟丝子、淫羊藿、肉苁蓉、锁阳、冬虫夏草、灵芝、川断、覆盆子、刺五加等, 因此, 在临床中可辨证使用补益药以减轻雷公藤制剂的肾脏毒性^[17]。

4 血液系统毒性

雷公藤制剂对血液系统的毒性主要是导致白细胞减少, 据报道, 其发生率在 1.4% ~ 6.5% 之间, 多数在用药 1 周左右出现, 而发生贫血, 粒细胞缺乏, 血小板减少极少^[1]。雷公藤制剂抑制骨髓而出现白细胞减少, 且抑制淋巴细胞增殖, 从而容易发生感染等, 临床可使用茜草或地榆等药物预防骨髓抑制。冯松杰等^[18]研究发现, 单用茜草或以茜草为主随症加减治疗肾脏病患者的白细胞减少症, 取得了很好的疗效。地榆是中药研究中确定具有促进造血功能的药物之一, 高小平等^[19]成功筛选出地榆促进造血作用的有效部位, 其中地榆皂苷显著促进骨髓细胞增殖。故使用雷公藤制剂时可酌情加用地榆、茜草等止血药物。当然在预防感染方面, 中医侧重于补益肺气, 如玉屏风散预防呼吸道感染^[20], 参苓白术丸健脾气预防肠道感染等, 这些经验值得我们在预防雷公藤制剂血液系统毒性时参考。

5 总结

雷公藤的安全剂量范围较小, 容易发生多器官的急慢性中毒^[21], 因此, 很大程度限制了其在临床上的应用。传统中医发展形成对毒性药物的多种减毒方法, 如炮制减毒法、用量减毒法、煎煮减毒法、服法减毒法、配伍减毒法等。经加工后的雷公藤制剂出现毒性明显减少, 但雷公藤制剂仍不够规范, 各家药厂所生产的雷公藤制剂有效成分含量不尽相同, 从而影响了其副作用的发生率。另外, 考虑不同患者使用雷公藤制剂出现不良反应可能不同, 这需要临床辨证辨病正确应用雷公藤制剂, 并辨证处理其不良反应^[22]。降低雷公藤制剂毒性而不影响其疗效是未来研究方向, 有研究表明雷公藤制剂经曲霉菌种转化后甲醇总提取物的抗炎、免疫

抑制作用略有增强,且毒性明显降低^[23]。总体来说,要解决雷公藤制剂毒副作用且不降低其治疗作用的问题,必须不断继承既往的经验,同时需要有创新思路和方法,不断地总结中医处方的规律性^[24]。

参考文献

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海:上海科学技术出版社,1986:2469-2470.
- [2] Liu Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11 (3): 377-383.
- [3] 李春庆,孙伟,邵家德,等. 雷公藤减毒研究述评 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (10): 263-265.
- [4] 邓文龙. 雷公藤中毒及毒副反应报告研究 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17 (3): 42-47.
- [5] 李波,周昕欣,梁茂新,等. 雷公藤配伍减毒增效研究与展望 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26 (11): 1045-1048.
- [6] 郝丽,卢文,赵珉,等. 雷公藤多苷伍用雌孕激素对卵巢功能保护作用观察 [J]. 安徽医学, 2007, 28 (1): 8-10.
- [7] 周玲贞,顾江红. 雷公藤对女性生殖系统的毒副作用及解毒方法研究进展 [J]. 甘肃中医, 2011, 24 (2): 75-77.
- [8] 罗雪芹,刘家玉,陈东辉,等. 对雷公藤的减毒增效作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18 (1): 17.
- [9] 刘平. 中草药的肝损伤问题 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12 (4): 243.
- [10] 刘建群,洪沁,张维,等. 凤尾草对雷公藤甲素的减毒作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30 (6): 443-446.
- [11] 冯文林,伍海涛,罗超华. 白芍总苷在消化系统疾病中的药理研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23 (7):

1778-1779.

- [12] 周艳丽,张磊,刘维. 白芍总苷对雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究 [J]. 天津中医药, 2007, 24 (2): 61-62.
- [13] 李振彬,王志强,宫彩霞,等. 白芍总苷对雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎减毒增效作用的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 20 (6): 513-514.
- [14] 张庆怡. 雷公藤制剂多靶应用于肾脏病治疗的一些体会 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12 (3): 248-249.
- [15] 柴智,樊慧杰,王永辉,等. 四逆散对雷公藤多苷所致急性肝损伤的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7 (2): 120-123.
- [16] 杨帆,卓萃,李上勋. 雷公藤甲素诱发大鼠急性肾损伤的机制 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36 (16): 2281-2284.
- [17] 栾增强,曹文富. 抗氧化延缓衰老中药研究进展 [J]. 广东医学, 2011, 32 (5): 668-670.
- [18] 冯松杰,曾安平,蒋继福,等. 茜草治疗白细胞减少症 32 例 [J]. 陕西中医, 2000, 23 (3): 101.
- [19] 高小平,吴建明,邹文俊,等. 地榆促进造血作用的有效部位筛选 [J]. 中国天然药物, 2006, 4 (2): 137-139.
- [20] 黄秀君. 玉屏风散预防儿童反复上呼吸道感染 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16 (2): 112.
- [21] 马伟光,张滔,张超,等. 有毒药物雷公藤的研究及展望 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21 (2): 117-120.
- [22] 赵惠莎,冯丙江. 雷公藤毒副反应与相关因素探析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16 (3): 188.
- [23] 马伟光,毕云,黄之错,等. 雷公藤固态生物转化产物减毒增效作用的实验研究 [J]. 中草药, 2010, 41 (6): 927-930.
- [24] 毕礼明,陈英兰,马济佩. 雷公藤多苷在肾脏病中的应用的启示 [J]. 中国中医急症, 2009, 18 (8): 1352-1353.

Discussion on Combinative Law of Detoxifying Formulas for Tripterygium Preparations

CHEN Yinglan¹, BI Liming²

(1. Integrative Medicine Hospital of Wuxi City, Jiangsu Province 214041; 2. TCM Hospital of Wuxi City, Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Tripterygium belongs to Celastraceae, with a variety of pharmacological activities of anti-inflammatory, immunomodulatory, anti-proliferation and pro-apoptosis. But Tripterygium preparations are easy to damage the reproductive system, liver, kidney and blood system. The toxicity of Tripterygium preparations limits the clinical application. The combinative law of detoxifying formulas for Tripterygium preparations such as yin-nourishing blood-supplementing formula for preventing the toxicity of Tripterygium preparations on female reproductive system and yang-warming essence-replenishing formula for preventing the toxicity of Tripterygium preparations on male reproductive system was discussed in this article according to the toxicity features of Tripterygium preparations.

Keywords Tripterygium; detoxify; prescriptions law

(收稿日期: 2013-10-24; 修回日期: 2013-12-10)

编辑: 黄 健