

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.01.003

雷公藤“异类相制”配伍减毒作用探讨

李 恒, 周学平*, 陆 艳

(南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道, 210046)

摘要 雷公藤是得到医学界公认的治疗风湿免疫疾病的有效药物, 但由于其对多器官的急慢性毒性损害, 限制了临床应用。通过对雷公藤配伍减毒临床和实验研究的系统梳理, 并试图用“异类相制”假说, 从气味相制、异效相制和扶正制毒三个方面探求其配伍规律。

关键词 雷公藤; 药物毒性; 配伍减毒

雷公藤性寒, 味苦、辛, 具有抗炎、免疫调节、抗增殖和凋亡等多种药理活性, 广泛应用于治疗风湿免疫疾病^[1], 但由于对多器官的急慢性毒性损害, 限制了其在临床上的应用。我们在国医大师周仲瑛教授指导下, 温习前人有关论述, 结合临床实际和前期研究结果, 认为雷公藤通过与具有不同功效的药物配伍, 可制约其毒烈偏颇之性, 提出中药复方配伍“异类相制”减毒的假说, 并指出“异类相制”配伍减毒的主要方式有气味相制、异效相制和扶正制毒^[2]。本文通过对古今医家应用雷公藤减毒增效记载的系统梳理, 并试用“异类相制”假说探求其配伍规律, 以期对临床配伍用药有所启示。

1 气味相制

四气五味不仅是中药药性理论的重要组成部分, 也是指导临床辨证组方的理论基础。张元素《脏腑标本寒热虚实用药式》强调, “识其病之标本脏腑, 寒热虚实, 微甚缓急, 而用其药之气味, 随其证而制其方也”。成无己在《伤寒明理论》中言“是以制方之体, 欲成七方之用者, 必本于性味生成而制方焉。”运用气味相制关系可以抑制或减弱中药毒性, 即气味相制配伍减毒, 其主要的配伍方式有苦甘相制、辛酸相制、辛甘相制、寒热相制^[3]。

1.1 苦甘相制

苦味能泻火燥湿破气, 而甘味之滋补可制约苦

味之攻泻。雷公藤性味辛苦, 在使用之时以甘味药相配, 一可缓雷公藤之毒性, 二可增强其祛风除湿、活血通络之功, 三可扶助人体正气以抗邪, 使之攻不伤正。苦甘配伍, 相辅相成。

1.1.1 配伍甘草 甘草具有和中缓急、解毒、调和诸药的功效, 《药性论》谓其“制诸药毒”; 《本草正》则说“毒药得之解其毒, 刚药得之和其性”。实验研究表明, 雷公藤与甘草配伍减毒增效的机制可能为, 甘草的主要成分甘草酸铵通过与雷公藤甲素络合的方式降低了雷公藤甲素的最大血药浓度, 同时通过缓慢释放雷公藤甲素方式, 延长了雷公藤甲素的作用时间, 达到降低毒性增加疗效的目的^[4]。杜佳林等^[5]将雷公藤与甘草按照不同剂量配比给大鼠灌胃 4 周, 发现雷公藤与甘草配伍比为 60 : 0 时毒性最大, 而最低毒性剂量配比为 60 : 9。

1.1.2 配伍何首乌 何首乌性甘, 甘能缓毒, 且有润肠通便之功, 《药品化义》谓其“益肝, 敛血, 滋阴”。葛以信等^[6]用雷公藤配伍何首乌制成复方雷公藤冲剂, 实验测得该方半数致死量 (LD_{50}) 为 113.5 g/kg , 低于雷公藤 [LD_{50} 为 $(150.7 \pm 14.39) \text{ g/kg}$], 且临床应用治疗皮肤病 30 例, 结果显示复方雷公藤冲剂的胃肠道毒性明显低于雷公藤总苷。胡祖光等^[7]以何首乌、蛇床子、甘草组成复方给大鼠灌胃 1 周发现, 该复方对雷公藤醋酸乙酯提取物所致大鼠胸腺、睾丸萎缩有对抗作用, 还可改善大鼠肝功能并减轻生殖毒性。

1.2 辛酸相制

辛味可发表散邪宣通, 此类药大多辛燥, 易耗

基金项目: 国家自然科学基金(81072749); 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2011CB505306); 教育部博士点基金(20103237110004)

* 通讯作者: zxp@njutcm.edu.cn

气伤阴，佐入酸收药可固护阴液，以免发散太过，达到祛邪而不伤正的目的。白芍“酸入味，养肝柔肝，敛津液而益荣”，雷公藤与之配伍，宣中有敛，散中有收，一开一合，相辅相成，在治疗风湿免疫疾病时还可协同增效。李振彬等^[8]观察白芍总苷对雷公藤多苷片治疗狼疮性肾炎小鼠的减毒增效作用，发现白芍总苷可减轻雷公藤多苷片造成的肝毒性，同时二者联合对模型小鼠肾功能及肾脏病理的改善优于雷公藤多苷片。

1.3 寒温相制

寒温相制是中药寒温配伍法则中极其重要的一种类型。这里所指寒温仅仅是从药物的性味来说，即在寒凉药中佐以温热药，或在温热药中佐以寒凉药，可以改变大部分方剂配伍中性能的单一性，以避免药性过偏。温热药物往往以补益为主要功效，而痹证常常表现为邪实为标、正虚为本，故而在使用雷公藤治疗寒湿痹证时，常配伍温热药物以降低雷公藤的寒凉之性，同时也可提高人体正气以抗邪。如配伍当归、桂枝等，以辛温降低雷公藤辛寒之性，同时药物的补益温通之效也可增强雷公藤祛风通络之功，有协同增效的作用。万晶等^[9]采用当归注射液穴位给药与单剂量雷公藤多苷口服灌胃联合应用，可显著降低雷公藤多苷单独给药所致小鼠食欲减退、腹泻、体重下降及动情周期紊乱，明显改善雷公藤所致的卵巢早衰现象。

2 异效相制

每味中药均有多种功效和主治，有毒中药通过与不同功效其他中药的配伍，既可消除或减缓药物的毒性和偏性，又能增强药物的疗效。雷公藤功效祛风除湿、消肿止痛、杀虫止痒，在临床上经常配伍利湿解毒、活血化瘀药物以减毒增效。

2.1 配伍清热利湿药

金钱草甘咸微寒，功能清热利湿、利尿通淋、解毒消肿，用治风湿麻木、筋骨疼痛、黄疸、水肿等，《湖南药物志》称其“解百药毒”，并有金钱草杀雷公藤毒的记载。李波^[10]在治疗肾病时自拟复方雷公藤汤配伍金钱草，利水消肿以增雷公藤之效，作为佐药又可抑制方中雷公藤毒性，发挥减毒作用。王君明等^[11]的实验研究也证实，金钱草乙醇提取物可降低雷公藤多苷肝损伤小鼠丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙二醛（MDA）水平，并可提升超氧化物歧化酶（SOD）及过氧化氢酶（CAT）水平。凤尾草味微

苦性凉，功能清热利湿、凉血止血，其清热利湿之效可助雷公藤治疗湿热痹证之功，同时可降低雷公藤甲素的肝毒性，并且对雷公藤甲素的抗炎镇痛作用和免疫抑制活性基本无影响^[12]。

2.2 配伍清热解毒药

李大可^[13]根据雷公藤肝损害药毒内蕴、湿热内生的特点，以黄芩、连翘、败酱草、胡黄连、板蓝根、甘草等组成解毒饮复方，实验研究证实，该方可减轻肝细胞的实质炎症、促进肝细胞修复、减少肿瘤坏死因子（TNF- α ）释放、抑制凋亡基因 Bcl-2 的表达，从而减轻肝细胞变性坏死，抑制了肝细胞凋亡的发生，同时还可使小鼠肝匀浆 SOD 活性提高，MDA、细胞色素 P450 II E1（CYP2E1）含量显著降低，提示该方有提高肝细胞抗氧化能力的作用，并能通过降低 CYP2E1 的活性而减轻肝细胞的损伤。

2.3 配伍活血化瘀药

瘀血阻滞于关节经络是导致类风湿关节炎发病的主要病因之一，故在治疗时常以雷公藤配伍活血化瘀药。丹参专入血分，其功在于活血行血。关翠雯等^[14]研究丹参酮 II A 对雷公藤甲素所致小鼠急性肝损伤的保护作用发现，丹参酮 II A 可降低小鼠血清 AST、ALT 和乳酸脱氢酶（LDH），使肝组织谷胱甘肽（GSH）、谷胱甘肽 S 转移酶（GST）、SOD 及 CAT 明显升高，而 MDA 明显降低，肝组织病理改变也明显减轻，同时能显著诱导肝组织中的 Nrf2 转位入核，其下游靶基因谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚单位（GCLC）、醌氧化还原酶（NQO1）和血红素氧化酶-1（HO-1）mRNA 表达水平也显著升高。

3 扶正制毒

雷公藤治疗的疾病如类风湿关节炎、慢性肾病等病情顽固，病机错杂，往往正虚邪实并见，而雷公藤药力虽强，但易伤气耗精，使实者转虚或虚者更虚，故临证使用时常配伍补肝益肾、调肝理脾、滋阴养血之品，不仅可扶正固本，还可有效制约其生殖、泌尿、消化等系统的毒性。

3.1 补肝益肾以制毒

雷公藤可以导致雄性的精子活力下降、精子数量减少、畸形率增加，甚至不育^[15]；而雌性则可出现月经紊乱、闭经，伴潮热、汗出、性欲减退等，严重者可出现功能性子宫出血、卵巢早衰等^[16]。景晓平等^[17]用菟丝子黄酮和六味地黄丸干

预雷公藤多苷所致雄性幼鼠生殖损伤, 结果表明, 菟丝子黄酮、六味地黄丸可对抗雷公藤多苷对雄性大鼠生精细胞的毒性, 促进精原细胞、精母细胞、精子细胞的生长, 减轻生精细胞的肿胀变性。倪张俊^[18]用减味寿胎丸(菟丝子、桑寄生、续断)干预雷公藤致药源性卵巢功能耗损模型大鼠发现, 减味寿胎丸通过补肾、调肝、健脾可早期拮抗干预雷公藤生殖毒性, 并能基本保持健康雌性 SD 大鼠卵巢结构完整, 保持或恢复部分模型大鼠动情周期, 显著下调模型大鼠血清卵泡刺激素(FSH)及 FSH/黄体生成素(LH)比值均值水平, 显著上调模型大鼠原始卵泡计数均值水平。雷公藤对肾脏的毒性作用主要表现在对肾小管、肾间质的损害, 可出现少尿、血尿、蛋白尿、管型尿、水肿、腰痛等症, 严重者可出现急性间质性肾炎、急性肾功能不全, 甚至造成急性肾衰竭^[19]。李春庆等^[20]将雷公藤多苷与二至丸联用制成雷至胶囊, 方中女贞子、墨旱莲滋阴补肾以扶正, 雷公藤清利湿热解毒以祛邪, 三药配伍共奏清热祛湿、补益肝肾之功。实验研究证实, 该方可有效降低肾病大鼠蛋白尿、改善贫血、减轻肾小管上皮细胞变性, 同时还能改善肝功能。杨启超等^[21]用雷公藤联用益肾清利活血方治疗慢性肾小球肾炎, 能降低患者 24h 尿蛋白、血清肌酐、血尿素氮以及血 β_2 微球蛋白。方中黄芪、太子参补肾脏元气, 白术扶植脾胃, 泽泻利水渗湿, 有固肾治水之功, 川芎行气补血, 为血中之气药, 诸药合用益气补肾、清利活血, 可协同雷公藤发挥降低蛋白尿、抑制免疫复合物在肾小球内沉积、抗氧化等作用。

3.2 疏肝和胃以制毒

在临床应用中, 雷公藤致消化系统不良反应发生率最高, 常规剂量范围内就可能发生, 主要表现为恶心、呕吐、纳差、腹痛、腹胀、腹泻等, 少数患者可出现溃疡性结肠炎, 严重者可导致消化道出血。长期服用雷公藤制剂, 还可出现转氨酶增高、肝肿大等肝脏损害^[22]。杨静娴等^[23]用自拟五子四物瓜石汤对抗雷公藤所致大鼠消化系统毒性, 实验结果表明, 该方可显著对抗雷公藤所致大鼠小肠推进的抑制作用, 改善消化机能, 增进食欲, 增加体重, 且对大鼠胃液成分及胃黏膜、空肠黏膜及肝细胞病理无明显影响。方中以瓜蒌、石斛为君药, 石斛入脾胃而除虚热, 入肾而涩元气, 瓜蒌不仅润燥开结, 还有舒肝郁、润肝燥、平肝逆、缓肝急之功, 二者合用共奏和胃利气、宽胸缓肝润肠之效,

解除雷公藤对胃肠道的不良刺激。

3.3 滋阴化瘀以制毒

类风湿关节炎的发病及病情演变过程中, 常表现出瘀热相搏征象。《证治汇补·痹证》言“闭塞不通谓之痹”, 痹阻日久会郁而化热, 形成“痹阻”与“化热”并见之证, 且类风湿关节炎患者多以女性居多, 其病机以肝肾亏虚、阴血不足为本, 瘀热互结为标, 临证常以雷公藤与生地黄、何首乌、黄精等补益肝肾、滋养阴血等药配伍治疗, 标本兼顾。周聪等^[24]将雷公藤与具有不同功效的生地黄、三七、僵蚕、青风藤进行两两相加和反向剔除, 观察不同组合配伍和全方给药对大鼠肝毒性相关指标的影响, 发现雷公藤分别与生地黄、三七配伍后大鼠肝损伤状况改善明显, SOD 活性升高; 复方去除生地黄、三七后肝功能相关指标无明显改善。生地黄和三七配伍, 具有清热滋阴、化瘀养血的功, 功偏补养, 可能在该方减毒作用中占主要地位。

4 结语

雷公藤及其制剂被广泛应用于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、器官移植、肾病等多种风湿免疫类疾病。在疗效显著的同时, 雷公藤对心、肝、肾、造血系统、胃肠道的毒副作用也日益受到关注, 影响了雷公藤的临床应用。“异类相制”理论源于临床, 对雷公藤的临床应用起着重要的指导作用, 因此, 有必要阐明其科学内涵, 探讨其复方配伍减毒的机制, 筛选与之配伍减毒增效的中药, 不仅使中医理论在继承的基础上发展创新, 并可回归于临床实践。

参考文献

- [1] 陈英兰, 毕礼明. 中药减轻雷公藤制剂毒性的处方规律探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(9): 751-753.
- [2] 周学平, 周玲玲, 王旭. 基于“异类相制”理论探讨中药复方的配伍减毒作用 [J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 271-273.
- [3] 冯哲, 周学平. 中药性味相制配伍减毒的方法探索 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 595-598.
- [4] 马哲. 雷公藤配伍甘草减毒增效研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [5] 杜佳林, 崔明昊, 苏忠伟, 等. 雷公藤与甘草配伍对大鼠生化指标的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(5): 71-72.
- [6] 葛以信, 薛京华, 林琳, 等. 复方雷公藤冲剂治疗皮肤病的疗效观察 [J]. 江苏医药, 1987, 12(2): 665-666.

- [7] 胡祖光,刘劲,刘惠纯,等. 中药对雷公藤提取物致毒大鼠若干生化指标的影响 [J]. 中药药理与临床,1994,16(4):37-38,41.
- [8] 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,2009,32(3):265-269.
- [9] 万晶,田舸,田燕,等. 当归注射液关元穴给药拮抗雷公藤多苷所致生殖系统毒性的实验研究 [J]. 大连医科大学学报,2010,22(4):431-432.
- [10] 李波. 复方雷公藤汤对肾病大鼠减毒增效作用的实验研究 [J]. 沈阳:辽宁中医药大学,2007.
- [11] 王君明,刘菊,崔瑛,等. 金钱草提取物对雷公藤多苷致肝损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中国药理学杂志,2013,48(1):30-34.
- [12] 刘建群,洪沁,张维. 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.
- [13] 李大可. 解毒饮防治雷公藤所致药物性肝损害机制的实验研究 [J]. 济南:山东中医药大学,2008.
- [14] 关翠雯,金晶,李佳,等. 丹参酮 II A 激活 Nrf2/ARE 通路保护雷公藤甲素所致急性肝损伤 [J]. 药理学学报,2013,48(9):1397-1402.
- [15] 袁玉丽,周学平. 雷公藤生殖毒性研究进展 [J]. 中华中医药杂志,2013,28(10):2997-2999.
- [16] 胡廉,徐惠敏,熊锦文,等. 野山楂根拮抗雷公藤多苷对雄性大鼠生殖损伤作用的研究 [J]. 中国中药杂志,2006,31(18):1521-1525.
- [17] 景晓平,丁樱,何丽. 补肾中药对雷公藤多苷所致雄性幼鼠生殖损伤的保护作用及最终生育能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(20):230-233.
- [18] 倪张俊. 雷公藤致大鼠药源性卵巢功能耗损模型建构与补肾法干预研究 [J]. 广州:广州中医药大学,2013.
- [19] 张鑫. 雷公藤制剂毒副作用及减毒方法研究进展 [J]. 中国药理学杂志,2013,48(22):1897-1899.
- [20] 李春庆,孙伟,邵家德,等. 雷至胶囊对嘌呤霉素氨基核苷肾病的减毒增效作用 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):172-177.
- [21] 杨启超,杨立豹,赵彦锁,等. 中药益肾清利活血方配合雷公藤多苷片治疗慢性肾小球肾炎的疗效 [J]. 辽宁中医杂志,2013,40(12):2483-2484.
- [22] 孙凤,杨兴华,马冬梅,等. 雷公藤用药者消化系统不良事件发生率的 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志,2014,23(7):844-852.
- [23] 杨静娴,韩国柱,徐红,等. 五子四物瓜石汤对抗雷公藤多苷所致消化系统毒性的研究 [J]. 中药药理与临床,2002,18(2):35-37.
- [24] 周聪,周玲玲,柳璋璞,等. 基于肝毒性的雷公藤复方配伍减毒作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床,2013,29(5):106-109.

Discussion on Detoxicity Effect of Leigongteng in “Diversity Restriction” Compatibility

LI Huan, ZHOU Xueping, LU Yan

(First Clinical Medical School, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province, 210046)

ABSTRACT Leigongteng (*Tripterygium wilfordii*) is well recognized by Chinese and western medical societies for the effectiveness in the treatment of autoimmune diseases. However, acute or chronic multi-organ intoxication causes a constraint on its clinical application. This study performed a systematic combing through clinical and experimental studies on Leigongteng (*Tripterygium wilfordii*)’s detoxicity effect in compatibility, and proposed “Diversity Restriction” hypothesis including three aspects i. e. restricted by opposite properties and tastes, restricted by different efficacy and restricted by strengthening the body resistance.

Keywords Leigongteng (*Tripterygium wilfordii*); drug toxicity; detoxicity in compatibility

(收稿日期: 2014-06-12; 修回日期: 2014-07-23)

编辑: 黄 健

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年(半月刊), 每册 9.80 元(缺 5、6 期), 2011-2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014 年上半年合订本(共 2 本) 200 元。《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700, 电话: (010) 64014411-3036

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951-1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987-1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995-2004 年(1 张光盘) 280 元; 2005-2013 年(1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632

网址: <http://www.jtcm.net.cn>