

雷公藤肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法研究进展

贾歌刘畅^{1,2*}, 庞晶瑶^{1,2}, 马致洁¹, 赵奎君^{1#}(1.首都医科大学附属北京友谊医院中药剂科,北京 100050;2.解放军302医院全军中医药研究所,北京 100039)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1857-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.38

摘要 目的:为雷公藤临床安全使用和进一步研究提供参考。方法:以“雷公藤”“肝毒性”“减毒研究”“*Tripterygium wilfordii*”“Hepatotoxicity”等为关键词,组合查阅2005年1月—2015年5月在PubMed、中国知网、万方等数据库中有关雷公藤肝毒性研究的文献报道,并对其肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法进行综述。结果与结论:共检索到相关文献198篇,其中有效文献56篇。雷公藤肝毒性是多种有毒物质共同作用的结果,其主要毒性物质为雷公藤甲素、雷公藤红素及生物碱,毒性机制可能为免疫损伤、诱导细胞凋亡和氧化应激。中药联合配伍用药、炮制、改变剂型、结构修饰等多种方法均可降低雷公藤肝毒性。不同厂家、不同规格、不同剂型的雷公藤制剂的有效成分及毒性成分含量也不相同,且其肝毒性主要与服药剂量及用药时间有关,因此临床应用时应严格控制用量及疗程。建议在其减毒研究中应将肝损伤研究放在首位。

关键词 雷公藤;肝毒性;毒性成分;毒性机制;减毒研究;研究进展

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook.f.)是卫矛科雷公藤属藤本植物,又名黄藤木、断肠草等,最早记载于《本草纲目拾遗》;药味辛苦、性寒,有大毒,归肝、脾、肾经,具有祛风除湿、通络止痛、活血消肿、杀虫解毒等功效^[1];主治麻风、顽癣、湿疹、疥疮、疔疮肿毒等证,是我国传统医学中的一种常用中草药。现代药理研究认为,雷公藤具有抗炎、免疫抑制、抗生育、抗肿瘤、抗菌止痛等生物活性^[2-3]。在临床中,雷公藤常用于治疗类风湿性关节炎、红斑狼疮、银屑病、免疫调节、肾脏疾病及呼吸系统疾病^[4],已成为国内首选的免疫抑制剂之一^[4]。

近年来,随着雷公藤使用的增加,因其所致的肝毒性报道也在增多,已成为近半个世纪以来报道发生中毒事件最多的中草药之一,其所致肝毒性在相关文献报道中居单味肝损伤中药的首位^[5]。2012年原国家食品药品监督管理局药品评价中心发布了一期关于雷公藤制剂的用药安全问题的通报,其

中雷公藤制剂导致的药物性肝炎被列为典型病例^[6]。因此,在实际运用中,如何既能保证疗效,又尽可能地降低其毒副作用,是本品应用的关键。针对该问题,国内外已有众多学者对其化学成分、毒性机制及减毒增效方法等多方面展开了深入研究。笔者以“雷公藤”“肝毒性”“减毒研究”“*Tripterygium wilfordii*”“Hepatotoxicity”等为关键词,组合查阅2005年1月—2015年5月在PubMed、中国知网、万方等数据库中有关雷公藤肝毒性研究的文献报道。结果,共检索到相关文献198篇,其中有效文献56篇。现对雷公藤肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法进行综述,以期为其临床安全使用和进一步研究提供参考。

1 临床与实验肝毒性

1.1 临床报道症状

肝脏含有其他器官难以比拟的丰富药酶系统,是药物代



rimidines, pyridines and pyrroles[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(9):551.

[15] Filppula AM, Neuvonen PJ, Backman JT. In vitro assessment of time-dependent inhibitory effects on CYP2C8 and CYP3A activity by fourteen protein kinase inhibitors[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(7):1 202.

[16] Seong SJ, Lim M, Sohn SK, *et al.* Influence of enzyme and transporter polymorphisms on trough imatinib concentration and clinical response in chronic myeloid leukemia patients[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3):756.

[17] 黄鹤飞,王燕燕,周志勇.酪氨酸激酶抑制剂逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(2):167.

[18] Tiwari AK, Sodani K, Wang SR, *et al.* Nilotinib (AMN107, Tasigna[®]) reverses multidrug resistance by inhibiting the

activity of the ABCB1/P-gp and ABCG2/BCRP/MXR transporters[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(2):153.

[19] Jin W, Li Q, Lin Y, *et al.* Reversal of imatinib resistance in BCR-ABL-positive leukemia after inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger[J]. *Cancer Letters*, 2011, 308(1):81.

[20] 张彬,李明春.吉非替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(6):550.

[21] Yin OQP, Gallagher N, Fischer D, *et al.* Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the oral absorption and pharmacokinetics of nilotinib[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(8):960.

[22] Yin OQP, Bédoucha V, McCulloch T, *et al.* Effects of famotidine or an antacid preparation on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy volunteers[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(1):219.

* 硕士研究生。研究方向:中药药理与药体内代谢。E-mail: nanhu1@live.cn

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床中药学与合理用药。E-mail:13811647091@163.com

(收稿日期:2015-09-02 修回日期:2015-11-20)
(编辑:余庆华)

谢的主要场所。雷公藤毒性常在代谢过程中体现,因此肝毒性出现较多^[7]。患者在服用雷公藤饮片或制剂后易发生肝功能异常,临床表现类似病毒性肝炎,主要为乏力、食欲不振、恶心呕吐、转氨酶升高等,少数出现黄疸。严重者可出现肝肿大和脂肪变性,甚至肝脏出血坏死。长期使用极易导致药物性肝损伤。临床已有因肝功能损害致死的报道^[8-10]。这提示临床使用雷公藤类药物应注意药物剂量和用药时间,密切关注患者反应和肝功能指标,且不与其他明确或潜在肝毒性药物同用,必要时可与保肝药物搭配使用。

1.2 实验研究不同提取部位及剂量对肝毒性的影响

雷公藤原药材提取物及其制剂均有肝毒性。柴智等^[11-12]用雷公藤水提物按 3.75 g/kg 剂量给大鼠连续灌服 4 d,建立雷公藤致急性肝损伤模型。与正常大鼠比较,给药大鼠肝脏指数、血清转氨酶及血清分化群 68 (CD68) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 含量明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。为确定雷公藤总提取物中可能的毒性部位,王蓓等^[13]提取、分离雷公藤不同部位并给小鼠分别灌服,结果显示雷公藤醇提物部位、乙酸乙酯部位和正丁醇部位灌服 5 d 即可导致小鼠转氨酶升高,肝损伤的程度强于水提物及石油醚部位。这提示雷公藤肝毒性成分可能为脂溶性小的极性物质。有学者用雷公藤多苷片治疗巴豆油混合致炎液建立的耳肿胀模型小鼠,给药剂量在 13.7~54.6 mg/kg 范围内可明显抑制炎症;但与正常组比较,当给药剂量大于 27.3 mg/kg 时,丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆汁酸 (TBA)、总胆红素 (TBIL) 活性升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),前白蛋白 (PA) 含量降低 ($P < 0.05$),肝指数变大 ($P < 0.05$),组织病理学检查显示肝细胞有水肿和浸润^[14]。昆明山海棠和雷公藤同属卫矛科雷公藤属植物,二者不仅疗效相似,在临床应用存在的毒副作用和不良反应方面也存在相似之处。将雷公藤片、雷公藤多苷片、昆明山海棠片 3 种临床常用雷公藤制剂研细,溶于生理盐水制成溶液,并分别一次性大剂量给予大鼠,发现各组大鼠均出现不同程度的急性中毒症状,造成肝损伤。与正常大鼠比较,雷公藤片组、雷公藤多苷片组大鼠 AST 值显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),雷公藤多苷片组大鼠 ALT 值显著升高 ($P < 0.01$),昆明山海棠片组大鼠肝损伤较轻 ($P > 0.05$)^[15]。说明昆明山海棠与雷公藤对肝脏影响有差异。可能原因是雷公藤中的二萜内酯类化合物的含量较高,导致肝损伤作用更强,但具体成分尚不明确。因此,弄清雷公藤中的肝毒性物质,对指导临床合理、安全用药至关重要。

2 肝毒性化学成分及中毒机制研究

2.1 肝毒性化学成分研究

雷公藤化学成分复杂,主要包括生物碱、二萜类、三萜类、倍半萜类及苷类,目前已从雷公藤中分离出 100 多种成分^[16]。其中生物碱、二萜类等成分既是有效成分又是有毒成分^[2]。其中,二萜类化合物大多表现出较强的免疫抑制活性。雷公藤甲素是首先从雷公藤中提取、分离出的环氧二萜内酯类化合物之一,具有明显的免疫抑制、抗炎、抗生育及抗肿瘤等生物活性,是临床应用较广泛的中药单体,但同时也表现出明显的毒效相关性,其中肝脏是其主要毒性靶器官之一。张伟霞等^[17]给小鼠灌胃雷公藤甲素溶液 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$,连续给药 28 d 后,小鼠

表现出非特异性肝细胞变性坏死;与正常小鼠比较,给药小鼠血清中转氨酶、碱性磷酸酶 (ALP) 和乳酸脱氢酶同工酶 (LDH) 显著升高 ($P < 0.05$),肝组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、谷胱甘肽 (GSH) 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1 (UGT1) 含量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),丙二醛 (MDA) 含量明显升高 ($P < 0.01$)。用不同浓度雷公藤甲素处理 BRL 大鼠肝细胞,细胞上清液中的 AST 和 ALT 高于未给药细胞 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),TNF- α 、白细胞介素 (IL)-10 等细胞因子含量增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),诱导凋亡率上升且呈浓度依赖性^[18]。另有报道,雷公藤甲素在 Beagle 犬体内亦表现出明显肝毒性反应^[19]。雷公藤三萜类化合物的代表性化合物是雷公藤红素,其发挥生物效应与剂量关系密切,在微摩尔级浓度能强烈抑制免疫炎症反应,并导致多种细胞凋亡,而在纳摩尔级时不引起毒性作用且具有抑制炎症因子产生诱导热休克蛋白表达等作用^[20]。生物碱类物质主要损伤肝脏、破坏红细胞并引起进行性贫血。因此,雷公藤对肝脏的毒副作用是其所含有的多种有毒成分综合作用的结果。

2.2 肝毒性机制

雷公藤中毒患者常可以观察到肝功能异常、肝脏肿大,转氨酶、总胆红素、直接胆红素升高,提示雷公藤所致肝损伤以肝实质细胞损伤为主。因其肝损伤的严重性,很多学者对其所致肝毒性的机制进行了研究。

2.2.1 免疫损伤 有一部分的药物所发生的肝损伤仅发生在少数服用此药的人群中,无规律可循,故将其归为机体的特异性反应。此类损伤多与免疫机制有关。一些中药及其体内代谢产物作为半抗原,与肝细胞内大分子物质结合成复合物,作为新的抗原刺激机体产生相应的抗体,诱发免疫反应。其特点是无法进行预测,发病率低,肝脏损害程度与服用的药物剂量大小无关。Wang X 等^[21]将雷公藤灌胃给予雌性 C57BL/6 小鼠,发现由雷公藤导致的肝损伤不但使转氨酶升高,还伴有辅助性 T 细胞 17 (Th17)、调节性 T 细胞 (Treg)、IL-17、IL-10 及肝脏转录因子的表达异常;与未给药小鼠比较,给药后 24 h 肝脏核受体 γt (ROR- γt) 和 IL-17 表达上升 ($P < 0.01$),转录因子 Foxp3 和 Treg 表达下降 ($P < 0.01$),其中 Th17 与 Treg 的比值变化可能与雷公藤导致的肝损伤机制有关。与正常小鼠比较,肝脏特异性细胞色素 P450 酶敲除 (Cytochrome P450 reductase knockout, KO) 小鼠在给予较低剂量雷公藤甲素时就产生严重的肝毒性^[22]。正常小鼠血浆中可以检测到雷公藤甲素的单羟基化代谢产物,而在 KO 小鼠血浆中则未能检出,提示肝脏细胞色素 P450 酶活性对雷公藤代谢解毒具有重要作用,肝脏细胞色素 P450 酶系活性失活可能导致肝脏无法进行雷公藤甲素羟基化反应,从而增加其在体内的药物浓度水平及生物毒性。可能的途径是细胞色素 P450 酶缺失或异常,导致代谢物在细胞色素 P450 作用下形成异常代谢物并与肝内蛋白共价结合;当复合物被递呈到免疫系统后,可能被认为是异己物质而激发免疫反应,导致自身免疫性肝病的发生^[23]。

2.2.2 诱导细胞凋亡 在雷公藤代谢过程中产生大量亲电子基、活性自由基等代谢产物,耗尽了肝内 GSH,并且通过与细胞膜脂质的不饱和脂肪酸结合发生脂质过氧化反应,造成细胞膜的损害、三磷酸腺苷 (ATP) 的自稳性受到破坏,使线粒

体损伤、肝细胞坏死;亲电子基团还可通过与肝细胞蛋白半胱氨酸残基的巯基、赖氨酸残基的氨基等亲核基团共价结合,引起肌动蛋白凝集而导致细胞骨架破坏,使细胞膜失去其化学及生理特性而致细胞坏死^[24]。姚金成等^[25]报道,雷公藤甲素可能激活线粒体凋亡途径从而抑制L02细胞的存活,其机制为雷公藤甲素促进L02细胞下调Bcl-2与Bax比值,进而促进细胞色素C释放,诱导活性氧(ROS)生成,进一步破坏线粒体膜,增加细胞色素C的释放,激活Caspase-9和Caspase-3介导的细胞凋亡通路,最终诱导细胞凋亡。

2.2.3 氧化应激 在人体的各个组织器官及细胞中均具有抗氧化剂,其中肝脏富含SOD、GSH、MDA等强还原剂,具有很强的代谢解毒功能。一旦肝脏细胞ROS的产生增加以及抗氧化水平下降,就会引发氧化应激状态,出现细胞、器官功能异常等病变。雷公藤所致急性肝损伤动物模型血清中还原型GSH水平下降,肝匀浆脂质过氧化物水平升高,推断其所致急性肝损伤与脂质过氧化反应有关^[26]。寡核苷酸芯片检测Wistar大鼠的肝基因表达的变化显示,当雷公藤多苷给药剂量达到100 mg/kg,灌胃28 d后,1 312个基因发生了显著性改变;通路分析发现肝组织过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)信号和细胞应激表达异常^[27],肝脏相关生化指标及组织病理学改变。进一步检测线粒体呼吸链的变化,发现血清AST、ALT、乳酸(LA)、丙酮酸(PA)水平升高,GSH水平下降。组织病理学检测显示肝脏出现脂肪变性,小滴型脂滴呈灶性分布^[28];线粒体呼吸链复合物I和IV被明显抑制,线粒体膜电位明显去极化,并有ROS的增加。结果证明,由线粒体呼吸链抑制引起的继发性 β -氧化损伤与雷公藤甲素所致的肝损伤有关^[29]。另有对雷公藤甲素在大鼠体内的尿液代谢研究发现,给予雷公藤甲素后大鼠尿液中三羧酸循环中间产物苹果酸、柠檬酸、酮戊二酸、乌头酸的含量降低,游离脂肪酸的水平升高,推测雷公藤甲素致肝毒性机制可能与肝细胞线粒体损伤,导致乙酰辅酶A水平降低、三羧酸循环和 β -氧化受到抑制,从而造成脂质代谢发生紊乱有关^[30-31]。

3 减毒研究

3.1 中药配伍及联合用药减毒

中药配伍减毒的传统古已有之,雷公藤作为毒效一体药物,对其通过配伍使用以达到减毒效果的方法已有较多尝试。甘草调和诸药,缓急解毒,且有保肝作用。已有临床报道证实,甘草与雷公藤配伍使用可明显降低其肝损伤发生率。复方甘草酸铵与雷公藤同时使用可起到保肝作用,减轻对肝脏的影响^[32]。其机制可能是甘草可加速雷公藤甲素及雷公藤内酯酮的体内代谢与排泄,使药物浓度在各组织分布平缓^[33]。白芍总苷^[34]、凤尾草提取物^[35]、金钱草提取物^[36]分别与雷公藤联用后,均可明显减轻小鼠肝细胞损伤。刘伟等^[37]研究了阿魏酸钠对雷公藤多苷致小鼠肝损伤的影响,发现在雷公藤多苷处理前3天连续给予阿魏酸钠能明显降低小鼠转氨酶水平,表明阿魏酸钠对雷公藤多苷致小鼠肝损伤具有保护作用。雷公藤甲素主要由细胞色素CYP3A代谢。因此,使用细胞色素CYP3A诱导剂可加快雷公藤甲素代谢,可以减小其毒性。用细胞色素CYP3A诱导剂——地塞米松预处理小鼠,再给予雷公藤甲素,发现雷公藤甲素的羟基化代谢显著增加,肝毒性降

低^[38]。以上减毒方法国内外均已开展广泛研究,然而多数减毒机制尚不明确。是否改变了雷公藤中肝毒性物质结构?抑或通过相关靶点或通路调节血药浓度、加速代谢排出尚且未知。因此,进一步加强雷公藤肝毒性物质基础研究和减毒机制研究十分重要。

3.2 炮制减毒

除配伍以外,炮制亦是传统中药减毒增效的重要手段之一。自古已有通过净制去除雷公藤根皮降低毒副作用的方法。通过比较雷公藤生品、清炒、水煮、蒸制、酒炙、醋炙、甘草炙、莱菔子炮制等不同炮制品炮制前后雷公藤甲素、雷公藤红素的含量,可发现与生品比较,各炮制品雷公藤甲素含量均降低;除醋炙品外,各炮制品雷公藤红素含量亦降低,尤其以甘草炙和莱菔子炮制肝毒性降低最明显^[39]。刘建群等^[40-41]创新性地分别使用烘箱和微波煨制雷公藤,并采用小鼠急性肝毒性模型评价炮制前后毒性。经150℃和200℃烘箱煨制后,与生品比较,雷公藤肝毒性显著降低,且治疗佐剂性关节炎效果显著提高;经黄泥包裹并高功率微波炮制12 min后,雷公藤肝毒性降低,但雷公藤甲素含量未见减少,另有4个成分含量下降、1个成分含量增加,提示其毒性可能与化学成分比例变化有关。

3.3 改变剂型

通过改变传统剂型,将药物制成缓释制剂与控释制剂以减缓传统给药血药浓度的峰谷现象,使血药浓度保持在比较平稳、持久的有效范围内,是提高药物安全性的常用方法。将几种控释层增质量不同的包衣微丸混合后制成雷公藤胃漂浮缓释微丸^[42],或以壳聚糖和海藻酸钠为载体制成雷公藤多苷提取物缓释微球^[43],均可达到减少患者服药次数、降低雷公藤毒副作用、提高临床治疗效果的目。此外,雷公藤甲素脂质体^[44]、雷公藤红素固体脂质纳米粒^[45]、雷公藤红素缓释滴丸^[46]等单体成分缓释制剂近年来亦有较多研究。相对于口服剂型,外用剂型具有安全性高、依从性好的特点。有学者对雷公藤涂膜剂、雷公藤多苷纳米乳进行了体外透皮性能研究,其肝肾不良反应发生率较口服剂型显著降低^[47-48]。新剂型和新技术的引入可以有效地改善传统剂型的缺点,同时增加了毒性中药临床使用范围,提高了毒性药物应用的安全性、有效性和稳定性。

3.4 活性成分的结构修饰

对化合物进行结构修饰,可以达到增强药物活性、提高生物利用度、增强对特定部位的选择性、增加稳定性、减少毒副作用等目的。雷公藤作为毒性中药,具有明显抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等生物活性,对其活性成分的结构修饰、转化,已吸引众多学者广泛关注^[49]。对雷公藤化学结构的修饰近年来主要集中在雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤内酯酮这3种具有代表性的活性成分上。以雷公藤甲素为例,正在进行I期临床试验的新药(5R)-5-羟基雷公藤甲素就是以雷公藤甲素为母体并修饰而成,其具有显著的体内抗炎作用和免疫抑制活性,未见受试者体内有药物累积现象,减毒增效作用显著^[50]。

3.5 针灸减毒

已有多篇文献报道,电针和艾灸与雷公藤制剂联用可增强疗效、拮抗毒副作用^[51-52]。与单用雷公藤和单用针灸比较,

电针足三里与雷公藤联用治疗慢性佐剂性关节炎大鼠关节局部炎性细胞浸润、血管增生等现象改善最佳,且转氨酶水平最低。不同程度的电针刺刺激,持效减毒的效果也有差异。降低雷公藤对白细胞的毒副作用方面,针刺强度越大,减毒效果越明显;降低雷公藤对脏器的损伤方面,以中等强度的效果较为明显^[52],但不能完全抑制雷公藤导致的急性肝损伤。其机制可能与提高机体抗氧化应激能力、维持SOD水平、抑制MDA生成、抑制靶器官损伤相关因子释放有关^[53]。

3.6 整体生物转化

近年来,随着生物工程技术快速发展,越来越多的学科分支与其交汇。我国科学家对此已多有尝试,并从利用微生物对天然药物进行整体转化的基础上,延伸至对毒性药物的减毒增效研究上。马伟光等^[54]通过观察与比较经曲霉菌种和根霉菌种转化后的雷公藤甲醇总提取物的药理活性和毒性反应发现,经曲霉菌种转化后的甲醇总提取物抗炎、免疫抑制作用强于原药,但差异无统计学意义($P>0.05$);两种转化物的急性毒性均低于原药,但差异无统计学意义($P>0.05$);且曲霉菌种减毒增效作用强于根霉菌种。另文报道,通过灵芝双向发酵雷公藤获得灵雷菌质,可抑制小鼠T、B淋巴细胞增殖和血清溶血素分泌,改善肾炎大鼠生存状况,缓解佐剂性类风湿关节炎大鼠的足肿胀程度,且对各脏器的毒性显著小于雷公藤生药($P<0.05$)^[55]。通过高效液相色谱法、核磁共振等技术发现,灵雷菌质中邻苯二甲酸二异丁酯、邻苯二甲酸二丁酯等有毒化合物含量与雷公藤生药比较降低^[56]。总体而言,生物转化技术对于天然药物研究和开发具有启示作用,但其对环境控制要求较高,不易重现及推广,可能成为制约其发展的障碍。

4 结语

随着越来越多的学者对雷公藤展开深入研究,雷公藤制剂除在治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、肾病等自身免疫性疾病中得到广泛应用外,在抗癌、抗肿瘤、抗同种移植排斥反应中也有非常显著的作用。其对于维持治疗,或作为诱导治疗的辅助药物,都不失为一种疗效肯定、适应证广的免疫抑制剂。雷公藤作为一种活性强、疗效好的药物,较高的毒副作用发生率极大地限制了其应用。根据文献报道,其对消化系统、泌尿系统、生殖系统及血液系统均有不同程度的毒性。其中,对肝脏的损伤在雷公藤导致的毒副反应中发生率高且中毒后果严重,因此在其减毒研究中,应将肝损伤的研究放在首位。由于肝毒性物质基础尚不十分明确,雷公藤饮片及相关制剂缺乏广泛认同的质量评价与控制标准,使其疗效及毒副反应均缺乏有效评价及量化。不同厂家、不同规格、不同剂型的有效成分及毒性成分含量也不相同,不但影响临床使用及推广,也不利于控制不良反应。雷公藤肝毒性主要与服药剂量及用药时间有关,因此临床应用时应严格控制用量及疗程,同时密切关注转氨酶等敏感指标,一旦发现血清生化指标异常应尽立刻停药。雷公藤产生的肝损伤早期多数是可逆的,停药后可恢复,预后良好。现代药学研究利用多种治疗手段联合、中药复方配伍、改变剂型或改变给药途径及结合现代生物技术,在降低雷公藤制剂的毒副作用方面已取得较大进展,但对雷公藤毒性的分子机制研究较少。随着现代化科学技术手段的不断发展以及对雷公藤有效成分认识的深入,对

雷公藤肝毒性机制和减毒增效方法有望进一步改进与完善。

参考文献

- [1] 苏桂花,苑述刚,马少丹,等.雷公藤的本草学及临床应用研究[J].河南中医,2011,31(4):412.
- [2] 薛璟,贾晓斌,谭晓斌,等.雷公藤化学成分及其毒性研究进展[J].中华中医药杂志,2010,25(5):726.
- [3] Chugh R, Sangwan V, Patil SP, et al. A preclinical evaluation of Minnelide as a therapeutic agent against pancreatic cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2012, doi: 10.1126/scitranslmed.3004334.
- [4] 黄之镨,陈普,马伟光.雷公藤的毒性作用及减毒研究进展[J].中国民族民间医药,2013,22(12):20.
- [5] 滕光菊,梁庆升,孙颖,等.165例中草药导致药物性肝损害临床特征及病理分析[J].中华中医药学刊,2014,32(4):913.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品评价中心.关注雷公藤制剂的用药安全[J].药品不良反应信息通报,2012(46):1.
- [7] 言枫,刘嘉,陈昊,等.雷公藤甲素肝毒性及减毒对策研究进展[J].河南中医,2014,34(6):1177.
- [8] 邹爱英,刘秀书.雷公藤多苷片的不良反应及防治对策[J].天津药学,2008,20(1):25.
- [9] 刘雪梅,刘志宏,张晶,等.雷公藤临床应用及不良反应的研究进展[J].药学实践杂志,2015,33(2):110.
- [10] 贾春伶.雷公藤不良反应的文献调查与分析[J].北京中医,2006,25(1):45.
- [11] 柴智,樊慧杰,周文静,等.逍遥散对雷公藤致急性肝损伤大鼠CD68、肿瘤坏死因子 α 的影响[J].中医杂志,2014,55(6):497.
- [12] 柴智,王永辉,李艳彦,等.雷公藤致大鼠急性肝损伤模型的制备[J].中华中医药杂志,2014,29(3):855.
- [13] 王蓓,陈晨,余黎,等.雷公藤不同提取部位对小鼠肾脏的损伤作用[J].中国中医急症,2012,21(3):383.
- [14] 冯群,孙蓉.雷公藤多苷片抗炎作用及伴随肝毒性研究[J].中药新药与临床药理,2014,25(6):713.
- [15] 王楠楠,王爱武,林晓燕.3种雷公藤制剂对大鼠急性毒性损伤的比较[J].中国药物警戒,2012,9(8):453.
- [16] Shen G, Zhuang X, Xiao W, et al. Role of CYP3A in regulating hepatic clearance and hepatotoxicity of triptolide in rat liver microsomes and sandwich-cultured hepatocytes [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, doi: 10.1016/j.fct.2014.05.020.
- [17] 张伟霞,陈轶倩,陈冰,等.京尼平苷对雷公藤甲素肝损伤的保护作用[J].中药药理与临床,2014,30(3):69.
- [18] 黄敏聪,潘伟,卢觅佳,等.雷公藤甲素对BRL大鼠肝细胞增殖和凋亡的影响[J].上海中医药杂志,2015,49(4):87.
- [19] 邵凤,孙建国,王广基.雷公藤甲素在Beagle犬体内毒代动力学研究[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(12):1326.
- [20] 胡攀勇,李振麟,濮社班,等.雷公藤研究进展[J].中国野

- 生植物资源,2013,32(2):1.
- [21] Wang X, Jiang Z, Cao W, *et al.* Th17/Treg imbalance in triptolide-induced liver injury[J]. *Fitoterapia*, 2014, doi: 10.1016/j.fitote.2014.01.006.
- [22] Xue X, Gong L, Qi X, *et al.* Knockout of hepatic P450 reductase aggravates triptolide-induced toxicity[J]. *Toxicology Letters*, 2011, 205(1):47.
- [23] 马小超,屠曾宏.细胞色素 P450 在药源性肝损伤中的作用[J].世界华人消化杂志,2003,11(3):338.
- [24] 陈鹰翔,常铠麟,赵思伟,等.中药导致药物性肝损伤的作用机制的研究进展[J].黑龙江科技信息,2013(2):31.
- [25] 姚金成,刘颖,胡领,等.雷公藤甲素诱导肝细胞 L-02 凋亡的作用机制研究[J].中国药房,2013,24(11):964.
- [26] 马嘉,吴新安,都兴东.雷公藤甲素诱导人肝细胞凋亡的机制[J].江苏医药,2013,39(1):5.
- [27] Zhang Y, Jiang Z, Xue M, *et al.* Toxicogenomic analysis of the gene expression changes in rat liver after a 28-day oral Tripterygium wilfordii multiglycoside exposure[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1):170.
- [28] Fu Q, Huang X, Shu B, *et al.* Inhibition of mitochondrial respiratory chain is involved in triptolide-induced liver injury[J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8):1 241.
- [29] 姚金成,饶健,曾令贵,等.雷公藤甲素在大鼠肝微粒体中代谢及酶促反应动力学研究[J].中国药房,2010,21(7):577.
- [30] Du F, Liu Z, Li X, *et al.* Metabolic pathways leading to detoxification of triptolide, a major active component of the herbal medicine Tripterygium wilfordii[J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34(8):878.
- [31] 刘国玲,沈永杰,尤丽菊,等.雷公藤多苷降低糖尿病肾病大鼠炎症细胞因子的表达[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(7):721.
- [32] 陈晓峰.复方甘草酸铵联合雷公藤多苷治疗泛发性湿疹 90 例[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2010,9(4):231.
- [33] 刘建群,刘一文,王雪梅,等.甘草对雷公藤甲素与雷公藤内酯酮体内代谢成分的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(13):169.
- [34] 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(1):61.
- [35] 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.
- [36] 王君明,刘菊,崔琰,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.
- [37] 刘伟,曹勇,王凤娟,等.阿魏酸钠干预雷公藤多苷致小鼠肝损伤[J].武汉大学学报:医学版,2006,27(4):468.
- [38] Ye X, Li W, Yan Y, *et al.* Effects of cytochrome P4503A inducer dexamethasone on the metabolism and toxicity of triptolide in rat[J]. *Toxicol Lett*, 2010, 192(2):212.
- [39] 朱锡龙,李煌,张勋,等.雷公藤不同炮制品中雷公藤甲素与雷公藤红素含量的高效液相色谱法测定[J].时珍国医国药,2014,25(2):341.
- [40] 刘建群,张国华,高俊博.烘箱燥制雷公藤药效毒性及成分变化研究[J].亚太传统医药,2015,11(10):7.
- [41] 刘建群,高俊博,舒积成,等.微波炮制对雷公藤毒性及其化学成分的影响研究[J].时珍国医国药,2014,25(2):344.
- [42] 张伟,宋洪涛,张倩.采用多元定时释药技术制备雷公藤胃漂浮缓释胶囊的研究[J].中国中药杂志,2009,34(22):2 867.
- [43] 高春风,赵秀丽,李新刚,等.雷公藤多苷提取物壳聚糖-海藻酸钠缓释微球的制备及体外释放研究[J].中国药剂学杂志,2009,7(5):382.
- [44] 王淑娟.雷公藤甲素脂质体的制备及质量的初步研究[D].扬州:扬州大学,2010:37.
- [45] 王敏,谢鹏.雷公藤红素固体脂质纳米粒的制备及理化性质[J].中国医院药学杂志,2014,34(1):46.
- [46] 夏海建,张振海,贾晓斌.雷公藤红素缓释滴丸的研究[J].中草药,2013,44(7):834.
- [47] 周密,徐晓勇,马凤森,等.雷公藤涂膜剂的制备及其体外透皮试验[J].中成药,2015,37(3):526.
- [48] 舒薇,刘继勇,杨帝顺.雷公藤多苷纳米乳的制备及体外透皮特性研究[J].中国药理学杂志,2011,46(21):1 651.
- [49] 李征,李援朝.结构多样性与构效关系:雷公藤新药研究与开发[J].化学进展,2009,21(12):2 483.
- [50] 赵舜波.雷公藤舒的微生物转化合成及临床药动力学研究[D].杭州:浙江工业大学,2012:36.
- [51] 程鈇冻,言枫,顾一煌.不同电针刺激量对雷公藤甲素致大鼠急性肝损伤作用观察[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(12):23.
- [52] 陈昊,王艳,顾一煌,等.电针结合口服雷公藤片治疗类风湿关节炎临床研究[J].安徽中医学院学报,2012,31(3):40.
- [53] 言枫,陈昊,顾一煌.电针足三里对雷公藤甲素致大鼠急性肝损伤的保护作用及其机制研究[J].四川中医,2014,32(8):64.
- [54] 马伟光,毕云,黄之镡,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.
- [55] 谢小梅,贺婧,罗阎丹,等.灵芝双向发酵雷公藤的解毒持效作用[J].中草药,2009,40(12):1 925.
- [56] 侯志帆,梁永红,何礼标,等.灵芝双向固体发酵雷公藤后菌质化学成分变化初步研究[J].中草药,2012,43(2):234.

(收稿日期:2015-07-13 修回日期:2016-01-13)

(编辑:余庆华)