

· 会议纪要 ·

全国雷公藤临床应用学术研讨会纪要

全国雷公藤临床应用学术研讨会于1987年11月7~10日在湖北省洪湖市召开。参加会议的有来自全国22个省市自治区代表108人,会议收到论文113篇,现概述如下。

一、临床应用

1. 治疗风湿类疾病: 用雷公藤治疗类风湿性关节炎(RA)和强直性脊柱炎(AS)报告最早,疗效较为突出,病例数亦比较多。1969年福建三明市第二医院用去皮根芯木质部治疗RA155例,1974年湖北洪湖人民医院用带皮全根治疗RA44例,近期有效率分别为87.74%和90.9%。此后用去皮根芯木质部和带皮全根的多种制剂如多甙片(T_{II})、醋酸乙酯提取物片、浸膏片、合剂、酏剂、冲剂、糖浆剂等治疗RA与AS达4000例以上,近期有效率为87.7~98.0%,显效率达50.0%以上;追访长期用药1~13年的病例数650余例,远期总有效率为63.8~95.0%。天津医院、北京协和医院分别用酏剂与多甙片随机抽样,双盲对照治疗RA,结果症状、体征、观察指标(炎症指数、握力、步行时间、晨僵时间等)及化验指标(血沉、RF、IgM、IgA、IgG)等,雷公藤组均较对照组改善明显($P<0.05\sim0.001$)。白求恩国际和平医院用糖浆治疗AS140例,对照组用布洛芬,结果总有效率分别为99.29%和60.87%($P<0.01$),显效率分别为89.29%和21.74%($P<0.01$)。以上结果均进一步肯定了雷公藤对RA和AS的疗效。洪湖市中医院报道外用贴膏,是外用的一种新剂型;该院采用雷公藤甲素(triptolide)治疗RA,100%有效。许多单位的报道认为雷公藤治疗RA与AS有如下优点:(1)是一种强力抗风湿药,起效较快,1~15天,平均7天,近期疗效肯定,有效率超过90%,抗风湿作用次于类固醇类药物而优于其它抗风湿中西药物;(2)可大部分替代类固醇类药物的治疗,减少对其依赖性和用量,停药无反跳现象;(3)治疗剂量出现严重副反应者较少,不良反应虽多见,但均较轻且为可逆,远期疗效亦较稳定;(4)可作为治疗RA与AS二线首选药物。雷公藤治疗RA与AS有效的机理与其有肯定的抗炎、镇痛和免疫抑制作用,以及增强肾上腺皮质功能、改善血液理化性质、改善微循环等作用有关,亦与其所含多种微量元素(尤其是高锌低铜的含量比值)有关。雷公藤用于治疗风湿性关节炎和风湿寒性关节痛亦收到显著疗效,总有效率为

88.57~100%。

2. 治疗肾脏疾病: 有效率为67.2~97.6%,认为对原发性肾小球肾病、紫癜性肾炎及狼疮性肾炎疗效较佳,对急性肾炎、隐匿性肾炎、慢性肾炎肾病型、普通型、遗传性肾炎亦有效,对慢性肾炎高血压型基本无效。在原发性肾炎的各病理类型中,只有微小病变型得到缓解,消除蛋白尿作用较快,但停药后易复发。该药对肾脏疾病的疗效突出表现为蛋白尿的减少或消失较快,即使临床效果不显著者,用药后蛋白尿内的大分子成分(如C₃、 α_2 M等)也可消失。其对肾炎的治疗作用与激素有不少相似之处,但不存在激素常见的副作用,对长期依赖激素、激素禁忌及停激素易复发的某些难治性病例可替代治疗;缺点为复发率较高,肾功能不全者应慎用。福建三明市第二医院报告治疗原发性肾小球疾病83例,治疗1个月后,有效率达83.1%,其中以I型肾病综合征疗效最佳为96.6%,完全缓解率达89.7%。其次是慢性肾炎普通型,有效率达88.9%,慢性肾炎高血压型及II型肾病综合征疗效不佳。对急性肾炎和隐匿性肾炎疗效尚难肯定。有效病例平均消肿时间为13.8天,尿常规基本正常,平均为16.9天,测定41例尿FDP及C₃,发现其对高度选择性蛋白尿疗效好(尿FDP或C₃含量正常)。南京军区总医院报告合并激素治疗狼疮性肾炎92例远期结果(3~89个月,平均19.4个月):弥漫增殖型病例2.5年混合病死率(肾衰及死亡)为10%,较Donadio(1985)报告应用激素和/或细胞毒药物治疗2.5年混合病死率为22~40%明显为低,71例能参加劳动,弥漫增殖型者占62.5%。安徽医科大学附属医院选择使用激素和其它药物后的狼疮性肾病及肾小球肾炎肾病型12例,一组雷公藤加强的松,45~60天内尿蛋白量平均减少55.72±15.42%,而另一组用其它药物加强的松,在相同时间内平均减少29.9±17.84%($P<0.05$)。

3. 治疗皮肤疾病: 其疗效不亚于激素,起效速度介于激素与免疫抑制剂之间,成为很多皮肤病的首选或主要选用药,对40余种皮肤疾病具有疗效肯定、见效较快、疗程较短等特点,且对结缔组织病和其近缘病疗效亦好。上海医科大学中山医院治疗SLE309例,单用该药129例,用激素欠佳加用该药180例,总有效率达91.2%,起效时间2周~2个月,90%使用激素者可减至较小剂量维持,认为与其调节免疫、蛋白代

谢、中等度抗凝、抑制细胞分裂作用有关。上海医科大学华山医院采用放免法测定单用该药治疗31例SLE患者的六种性激素水平,发现雷公藤组出现对雌二醇的抑制,以及雌二醇/睾酮比值的降低,推测是其对SLE作用机制中的重要一环。对于银屑病,口服治疗总有效率61~86.2%,上海医科大学中山医院用雷公藤内酯醇软膏(triptolide)外治银屑病303例,有效率85%,显效率44.2%,并与治疗银屑病有效的西药维甲酸软膏所治81例对照比较,后者有效率59.3%,显效率仅12.3%,两组比较差异均非常显著($P<0.001$)。药理研究证实,该软膏有抑制DNA合成、控制异常细胞的增殖作用。

4. 其它疾病:其对亚急性慢性重症肝炎疗效良好,对一些粘膜疾病如复发性口疮、虹膜样疱疹、光化性唇炎等疗效也佳。此外对坐骨神经痛、肥大性关节炎、肩周炎、肌纤维织炎、颈椎病等均有较好抗炎止痛效果。近年来用于治疗子宫出血收到较好效果,作为男性避孕药的研究也出现苗头。亦用于白血病、鼻咽癌及癌性顽固性疼痛。国际和平医院首次报告治疗莱特尔氏综合征(Reiter)7例,平均住院28.7天,全部治愈,随访60天~3年,均未复发。湖南湘潭电机厂职工医院用于治疗糖尿病获效,用于早期肝癌、肺癌共7例,使生存期延长。

二、毒副反应的认识与处理

毒副反应与入药部位、制剂、用药对象等因素有关。一般鲜品较干品、根皮较根芯、醇制剂(如酊)较其它制剂(如片、糖浆)、粗制品较精制品、老弱妇儿较男性青壮年毒副反应为大。对该药毒性较敏感的靶器官和组织主要为胃肠道、皮肤粘膜、生殖细胞及骨髓,故临床毒副反应消化系统达70%;皮肤粘膜达40%。育龄女性服用时间较长则出现月经减少乃至闭经,停药半年恢复正常为69.2%,对14例闭经者检查性激素结果认为,闭经是该药对卵巢作用的结果。该药对男性生殖系统有肯定的影响,据48例观察,用药后精子数明显减少甚至完全消失,停药2~3个月可逐渐恢复,对性功能影响不明显。对骨髓的抑制主要表现为白细胞减少,可达15%,个别严重者可出现粒细胞缺乏症和再障。以上均为可逆性损害,减量或停药加对症处理即可恢复。福建三明第二医院在用药过程中出现急、慢性中毒57例,发生率为2.52%。严重者除胃肠道症状外,常伴有心、肝、肾等多脏器损害,病死率达14.6%。急性中毒与超常用量有关,表现凶险,慢性中毒可能与个体差异及药物蓄积中毒有关。随着广泛应用,该药对心、肝、肾的毒性引起了重视。湖北洪湖市

中医院治疗RA500例中,出现心电图改变和心律失常者占10.8%,其中节律改变(主要为窦速)占61.11%;传导阻滞占22.22%;心肌受损占16.67%。酒类制剂、超常剂量及有心血管病史者发生率高,且女性多于男性,儿童老年多于青壮年。该药蓄积系数 <5 ,毒效半衰期为7.98小时,具中度蓄积作用。洪湖中医院报告有11.33%用药者SGPT升高,个别出现中毒性肝脏损害,故对伴有肝脏疾患者,服药时应慎重。较少数用药者可出现肾脏损害,表现尿中出现蛋白、红细胞及管型、BUN增高,极个别出现肾衰。目前尚无特效解毒药,关键在于严格掌握适应症和剂量,及时发现处理。

三、基础实验研究

雷公藤含有化学成分约40余种,湖北省中西医结合研究所通过反复药理实验研究肯定雷公藤甲素的抗炎和免疫抑制作用,认为它系治疗RA的主要有效成分之一,应作为该药各制剂的质量标准。上海医科大学中山医院采用雷公藤甲素软膏外治银屑病获显效,上海光华医院采用雷公藤红素(Celastrol)软膏外治RA,有一定止痛作用。研究结果表明,该药具有肯定的抗炎效应和镇痛作用,并有较强的抑制细胞免疫作用,而对体液免疫所表现的抑制可能是通过抑制 T_H 功能而间接体现的。它还有兴奋垂体-肾上腺皮质系统,改善血液理化性质、具中等度抗凝及改善微循环,以及抗肿瘤、杀虫、抑菌等作用。还可明显抑制感染日本血吸虫的小白鼠肝虫卵肉芽肿的形成。毒理研究结果表明,雷公藤的免疫抑制作用主要表现为对大鼠胸腺、脾及淋巴结的淋巴组织及心肝肾生殖器官的损害等,与细胞毒药颇为相似。北京协和医院对14例闭经者用药后渐出现单相基础体温,雌激素水平下降,黄体生成素及垂体促卵泡激素正常,犹如绝经后表现,认为与其对卵巢功能的直接抑制作用有关。值得注意的是,它可使实验小鼠染色体断裂,与环磷酰胺颇相似。雷公藤甲素能诱发相当明显的染色体畸变($>10\%$),显著增强骨髓嗜多染红细胞(PCE)微核形成,并有剂量依赖关系,故临床使用中应考虑其致突变的作用。

为加快研究步伐,成立了全国雷公藤研究专业学组,组织协作攻关,并就三统一(诊断标准、观察项目、疗效标准的统一)、加强基础研究,尤其是有效成分及药代动力学的研究,确定湖北产雷公藤片为协作攻关用药等问题作出了决议。

(李瑞琳 舒达夫 王兆铭整理)