

雷公藤缓释片治疗类风湿性关节炎的临床及实验研究

李瑞琳¹ 刘沛霖² 吴旭初³ 魏建军⁴ 夏利华⁴

内容提要 采用前瞻性、多中心、随机、单盲、平行对照的方法,将符合 ARA 诊断标准的 226 例类风湿关节炎患者分为 2 组。治疗组 114 例,采用雷公藤缓释片(TW-SR)治疗,每次 2 片,每天 2 次,连服 4 周;对照组 112 例采用雷公藤片(TW)治疗,每次 2 片,每天 3 次,连服 4 周。结果表明:总有效率 TW-SR 和 TW 分别为 92.11% 和 90.65% ($P > 0.05$);不良反应率 TW-SR 和 TW 分别为 20.18% 和 70.54% ($P < 0.01$)。临床前药理实验研究结果表明:TW-SR 与 TW 一样具有显著的抗炎、镇痛和免疫抑制作用。TW-SR 毒性明显小于 TW。

关键词 类风湿关节炎 雷公藤 雷公藤缓释片

Clinical and Experimental Study on Sustained Release Tablet of *Tripterygium Wilfordii* in Treating Rheumatoid Arthritis LI Rui-lin, LIU Pei-lin¹, WU Xu-chu², et al *Honghu Institute of Rheumatic Disease, Hubei(433200); 1. Tongji Hospital, Tongji Medical University; 2. Affiliated Hospital of Hubei Medical College of TCM*

Adopt to the prospective, multi-center, random, single-blind, equal rank-control methods, 226 patients of rheumatoid arthritis diagnosed according to the ARA criteria, were divided into 2 groups. One hundred and fourteen patients of test group were treated with sustained release tablets of *Tripterygium wilfordii* (TW-SR) orally, 2 tablets, twice a day for 4 weeks, 112 patients of control group received tablets of *Tripterygium wilfordii* (TW) orally, 2 tablets 3 times per day for 4 weeks. Results showed that the total effective rate of the two groups were 92.11% and 90.65%, respectively ($P > 0.05$). The adverse reaction rate of TW-SR group was 20.18%, which was lowered than that of TW group (70.54%, $P < 0.01$). Results of pre-clinical pharmacologic experimental study showed that the TW-SR has obvious anti-inflammatory, analgesia and immunosuppressive action as the TW has, while its toxicity was less than the latter significantly.

Key words rheumatoid arthritis, *Tripterygium wilfordii*, sustained-release tablet

雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)治疗类风湿性关节炎(RA)疗效显著,被推荐为治疗 RA 的二线首选药物^①,已在临床上广泛使用。由于其不良反应较大常干扰疗程的顺利进行,为了保持疗效,将不良反应减少到最低程度,在原雷公藤片基础上进行剂型改革,研制出雷公藤缓释片。现将临床研究与实验研究结果报告如下。

临床 研究

1 临床资料

1.1 诊断标准 226 例 RA 患者符合美国风湿病协会(ARA)1987 年修订的类风湿关节炎诊断标准^②,并具备以下条件:(1)病程 $\geq$ 半年;(2)晨僵时间 ≥ 30 min;(3)关节肿胀数 ≥ 3 或压痛关节数 ≥ 6 ;(4)血沉 ≥ 30 mm/h;(5)平均握力及 20 m 行走时间,至少有一项异常;(6)整体功能 II 级或 III 级。

有下述情况之一者不予纳入:心、肝、肾

1. 湖北省洪湖市风湿类疾病研究所(湖北 433200); 2. 同济医科大学附属同济医院; 3. 湖北中医学院附属医院; 4. 武汉第九制药厂

功能不良者; 活动性消化性溃疡患者; 未婚、未育青年; 妊娠或哺乳者; 2 个月内使用雷公藤制剂或西药改变病情药(DMARD)者。

1.2 病情观测指标 (1)晨僵时间: 患者晨醒至关节僵硬感消失的一段时间; (2)关节疼痛度: 0 级, 无痛; 1 级, 轻度痛, 可耐受, 不影响睡眠; 2 级, 中度痛, 常影响睡眠; 3 级, 重度痛, 日夜持续难忍; (3)压痛关节数: 有压痛或活动痛的关节总数; (4)关节压痛积分: 0 级, 无压痛; 1 级, 按压或被动活动时诉痛; 2 级, 按压或被动活动时表情痛苦; 3 级, 按压时退缩或拒按; (5)肿胀关节数; (6)肿胀关节积分: 0 级, 无肿胀; 1 级, 轻度肿胀, 关节周围凹陷轮廓微隆起; 2 级, 中度肿胀, 关节周围凹陷消失与骨突平; 3 级, 重度肿胀, 高出骨突; (7)双手平均握力: 于午前用血压计测两手握力均值; (8)20 m 行走时间; (9)血沉: 采用 Westergrens 法, 取第 1 h 末值; (10)类风湿因子(RF): 采用胶乳凝集法测定, 阳性者需测滴度, 均数以滴度倒数 lg 值表示; (11)整体功能分级⁽³⁾, 共分 4 级。

1.3 分组及病情比较 226 例 RA 患者由 3 个临床单位(每处病例数>60)分别按随机数字表法分为两组: 治疗组 114 例, 男 28 例, 女 86 例; 年龄 24~68 岁, 平均 46.0 ± 13.2 岁($\bar{x} \pm S$, 下同), ≤ 50 岁 71 例, >50 岁 43 例; 病程 6 个月~15 年, 平均 4.5 年, ≤ 6 年 76 例, >6 年 38 例; 疾病进展 1 期 34 例, 2 期 64 例, 3 期 16 例。对照组 112 例, 男 28 例, 女 84 例; 年龄 23~69 岁, 平均 46 ± 15.1 岁, ≤ 50 岁 74 例, >50 岁 38 例; 病程 6 个月~16 年, 平均 4.8 年, ≤ 6 年 65 例, >6 年 47 例; 疾病进展 1 期 33 例, 2 期 63 例, 3 期 16 例。两组性别、年龄、病程、进展分期的频数分布及 11 项观测指标, 经统计学处理, 差异无显著意义($P>0.05$), 具可比性。治前两组患者的血、尿、便常规, 肝、肾功能及心电图均无异常发现。

2 方法

2.1 服药方法 治疗组服雷公藤缓释片

(TW-SR), 由武汉第九制药厂提供(批号: 921015), 每次 2 片(每片含雷公藤甲素 $50 \mu\text{g}$), 每天 2 次, 早、晚餐时间服, 连服 4 周, 忌饮酒。对照组服雷公藤片(TW), 由湖北黄石制药厂出品(批号: 920530), 每次 2 片(每片含雷公藤甲素 $33 \mu\text{g}$), 每天 3 次, 早、中、晚餐时间服, 连服 4 周, 忌饮酒。两组药包装一致, 分别标以“全得利甲片”及“全得利乙片”, 采用单盲法。服药前 1 周, 停药原服中、西药物, 以消除原服药物的影响。

2.2 观察项目 (1)11 项观测指标; (2)检测项目: 治疗前后血、尿、便常规, 血清谷丙转氨酶(ALT)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)和心电图; (3)不良反应: 观察不良反应的种类如胃肠症状, 皮肤粘膜症状等, 频次和程度, 程度分级标准: 0 级, 无不良反应; 1 级, 不良反应轻微、持续时间短、可耐受; 2 级, 需给予处理, 仍可坚持疗程; 3 级, 不能耐受, 治疗中止。

2.3 统计方法 本研究数据采用 IBM 386 计算机处理(dBASE 系统建立数据库, 国际通用型统计分析系统 SAS 进行统计学分析), 疗效比较采用 Ridit 法分析, 以比较优劣。

3 结果

3.1 疗效评定标准 (1)整体改善率: 各单项指标改善率相加后的均值。单项指标改善

$$\text{率} = \frac{|\text{治后值} - \text{治前值}|}{|\text{治前值} - \text{正常值}|} \times 100\%.$$

(2)患者自我评价标准: 患者于治前与治后对病情作出的自我评估。1 级, 很差; 2 级, 差; 3 级, 较好; 4 级, 好; 5 级, 很好。(3)综合疗效评定标准: 显效: 观测指标整体改善率 $\geq 60\%$, 患者自我评价改善两级; 有效: 观测指标整体改善率 $\geq 30\%$, 患者自我评价改善 1 级; 无效: 未达到上述有效标准。

3.2 综合疗效比较 对照组有 5 例因不良反应严重未完成疗程而中止, 不参与疗效分析, 故实际参加疗效统计的总病例数为 221

例。用药后,起效时间两组均为 1~10 天,平均起效治疗组为 5.6 天,对照组为 5.4 天,两组比较无显著性差异($P>0.05$)。依据综合疗效评定标准,治疗组 114 例,显效 46 例(40.35%),有效 59 例(51.75%),无效 9 例(7.89%),总有效率为 92.11%;对照组 107

例,显效 38 例(35.51%),有效 59 例(55.14%),无效 10 例(9.35%),总有效率为 90.65%,两组经 Ridit 分析,差异无显著意义($P>0.05$)。

3.3 两组治疗前后观测指标比较 见附表。

附表 两组治疗前后观测指标变化的比较 ($\bar{x}\pm S$)

组别	例数	晨僵时间 (min)	关节疼痛 (级)	压痛关节 (个)	关节压痛 积分(分)	肿胀关节 (个)	关节肿胀 积分(分)	双手握力 (kPa)	20 m 行走 时间(s)	血沉 (mm/h)	RF (lg 值)	整体功能 (级)
治疗	114	73.03 $\pm$ 3.76	2.45 $\pm$ 0.05	12.06 $\pm$ 0.46	18.66 $\pm$ 0.72	9.24 $\pm$ 0.46	15.38 $\pm$ 0.73	10.07 $\pm$ 0.67	31.80 $\pm$ 1.36	63.49 $\pm$ 2.78	1.94 $\pm$ 0.04	2.46 $\pm$ 0.05
对照	107	32.68 $\pm$ 2.17	1.21 $\pm$ 0.05	6.09 $\pm$ 0.31	8.70 $\pm$ 0.52	4.62 $\pm$ 0.25	7.14 $\pm$ 0.42	14.83 $\pm$ 0.48	21.94 $\pm$ 0.75	34.91 $\pm$ 3.09	1.60 $\pm$ 0.04	1.59 $\pm$ 0.06
治疗	114	75.99 $\pm$ 4.36	2.45 $\pm$ 0.05	11.47 $\pm$ 0.50	18.61 $\pm$ 0.74	9.55 $\pm$ 0.71	15.53 $\pm$ 0.71	9.30 $\pm$ 0.46	30.19 $\pm$ 1.29	66.07 $\pm$ 3.39	1.87 $\pm$ 0.04	2.40 $\pm$ 0.05
对照	107	37.66 $\pm$ 5.12	1.26 $\pm$ 0.06	7.34 $\pm$ 0.79	9.50 $\pm$ 0.58	5.68 $\pm$ 0.68	7.55 $\pm$ 0.45	14.97 $\pm$ 0.49	21.98 $\pm$ 0.68	41.05 $\pm$ 6.25	1.61 $\pm$ 0.04	1.59 $\pm$ 0.06

注:各项指标两组治后与治前比较, P 均 <0.01 ;两组治后比较, P 均 >0.05

两组治疗后各观测指标较治疗前均有改善($P<0.01$),表明两组均有良好的疗效。两组间治疗后各指标均值变化比较,均无显著性差异($P>0.05$),表明两组疗效相仿。

3.4 不良反应比较 不良反应的发生:治疗组有 23 例(20.18%),对照组达 79 例(70.54%),两组比较差异显著($P<0.01$)。治疗组不良反应仅 4 种共 32 次,计有胃肠症状(食欲减退、胃脘不适、腹泻)21 次,口干 11 次,平均每例 1.39 次(32/23);对照组达 14 种共 171 次,计有胃肠症状(食欲减退、胃脘不适、恶心、胃痛、腹胀、腹泻、便秘)116 次,皮肤粘膜症状(口干、口角炎、皮疹、色素沉着)49 次,3 例 ALT 增高、2 例白细胞数减少、1 例月经量减少计 6 次,平均每例 2.16 次(171/79)。不良反应程度:治疗组 1 级 21 例,2 级 2 例;对照组 1 级 53 例,2 级 21 例,3 级 5 例,两组经 Ridit 分析,差异显著($P<0.01$)。治疗组无 1 例停药,对心、肝、肾功能,造血系统、生殖系统无明显影响和损害;对照组中则有 5 例因严重不良反应而中止治疗,其中 3 例因肝功能受损严重(ALT 增高),另 2 例因胃脘极度不适和胃痛难以坚持治疗。综上所述,治疗组不良反应明显少于和轻于对照组。

实验研究

1. 动物 实验分别采用健康的昆明种小

白鼠(体重 18~20 g),SD 大白鼠(体重 130~150 g),Wistar 大白鼠(体重 200~250 g),雌雄各半,由同济医科大学实验动物中心提供,健康杂家犬,体重 5~7 kg,雌雄各半,由武汉东西湖农场提供。

2 药效研究

2.1 抗炎作用 实验中 TW-SR 与 TW 所用剂量以雷公藤甲素的含量计。(1)对大鼠佐剂关节炎原发性和继发性损害的肿胀抑制率, TW-SR(40 μ g/kg·d)分别为 26.3%和 34.2%,与同剂量 TW 分别为 30.8%和 38.4%比较,差异无显著意义($P>0.05$)。(2)TW-SR(40 μ g/kg·d)能显著抑制角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀的急性炎症,平均肿胀抑制率为 42.5%,与同剂量 TW 为 22.28%比较,差异有显著意义($P<0.01$)。(3)对巴豆油诱发的小鼠耳肿胀抑制率, TW-SR(60 μ g/kg)为 34.3%,同剂量 TW 为 35.2%($P>0.05$)。(4)对组织胺所致大鼠皮肤血管通透性抑制率, TW-SR(30 μ g/kg)为 26.2%,同剂量 TW 为 24.7%($P>0.05$)。(5)对大鼠棉球肉芽肿抑制率, TW-SR(40 μ g/kg)为 36.9%,同剂量 TW 为 33.6%($P>0.05$)。表明 TW-SR 有显著抗炎作用。

2.2 镇痛作用 TW-SR(60 μ g/kg·d)与同剂量 TW 比较,扭体反应次数分别为 13.9 $\pm$ 6.3 次与 13.2 $\pm$ 5.8 次($P>0.05$),二者分别与生理盐水组的 26.5 $\pm$ 5.2 次比较,差

异显著($P < 0.01$)。热板法测定舔足时间(s), 分别为 20.1 ± 5.1 和 18.7 ± 3.9 ($P > 0.05$), 二者分别与生理盐水组 14.6 ± 4.2 比较, 差异有显著意义($P < 0.05$)。表明 TW-SR 可提高痛阈, 具有一定镇痛作用。

2.3 免疫作用 (1) TW-SR 对小鼠溶血素抗体生成具有显著抑制作用, 半数溶血值 (HC_{50}) TW-SR ($60 \mu\text{g/kg}$) 为 103 ± 51.2 , 同剂量 TW 为 115 ± 47.5 ($P > 0.05$), 而生理盐水组为 319 ± 89.6 ($P < 0.01$)。 (2) TW-SR 可显著抑制小鼠外周血淋巴细胞酯酶染色 (ANAE) 阳性率, TW-SR ($80 \mu\text{g/kg}$) 为 $54.1 \pm 8.04\%$, 同剂量 TW 为 $55.3 \pm 7.87\%$ ($P > 0.05$), 而生理盐水组为 $62.5 \pm 5.14\%$ ($P < 0.05$)。 (3) TW-SR ($60 \mu\text{g/kg}$) 对二硝基氯苯所致小鼠迟发型超敏反应具显著抑制作用, 抑制率为 47.2% , 与同剂量 TW 为 48.0% 比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。以上表明 TW-SR 对体液与细胞免疫均具有一定的抑制作用, 与同剂量 TW 作用相似。

3 毒性试验

3.1 急性毒性试验 TW-SR 的 LD_{50} 为 $529.9 \mu\text{g/kg}$ (以雷公藤甲素计), 95% 可信限为 $628.9 \sim 446.5 \mu\text{g/kg}$; TW 的 LD_{50} 为 $461.2 \mu\text{g/kg}$, 95% 可信限为 $531.9 \sim 397.9 \mu\text{g/kg}$ 。

3.2 长期毒性试验 (1) 大鼠连续灌胃服 TW-SR 180 天, $28 \mu\text{g/kg}$ 组未发现毒副反应与病理变化。 $40 \mu\text{g/kg}$ 组的重要器官组织 (心、肝、肾、脾、胸腺、睾丸、卵巢) 病变反应率为 $7.5 \pm 4.2\%$; $57 \mu\text{g/kg}$ 组总的病变反应率 (含死亡) 为 $20.0 \pm 6.2\%$, 停止给药 30 天后, 以上 2 组肝、肾功能恢复正常, 各主要脏器镜检未见异常, 表明毒性反应具有可逆性。 (2) 家犬口服 TW-SR 150 天后, $40 \mu\text{g/kg}$ 组对胃肠道、肝、肾、睾丸、前列腺、卵巢均有明显的病理损害, 心肌轻度浊肿; 同剂量 TW 作为对照, 亦同样显示上述改变, 有的还稍重于 TW-SR 组。 $28 \mu\text{g/kg}$ 组出现的反应程度均较高剂量组为轻。 $19.6 \mu\text{g/kg}$ 组

与空白对照组均无任何异常反应。停止给药观察 30 天, 两个剂量组除睾丸病变未恢复正常外, 其余各项基本恢复正常。

4 药代研究 以雷公藤主要有效成分雷公藤甲素 (triptolide) 为测定指标, 采用冷冻催化置换法将 ^3H 标记在雷公藤甲素的 C_6 和 C_{19} 上。大鼠口服给药后, 采用剪尾法取血, 使用 FJ-2107 液体闪烁计数器测定不同时间血药浓度。结果: TW-SR 与 TW 比较, 前者达峰时间为 2 h, 后者为 1 h; 前者药时曲线较平坦, 峰浓度降低, 消除缓慢, 半衰期有所延长 (由 54.33 h 延长至 67.34 h); 6 天后达稳态, 血药浓度波动较小, 稳态后, 血药浓度是初次给药时的 2 倍。表明 TW-SR 缓释性能良好, 提示临床给药每天 1~2 次即可。

讨 论

TW-SR 与 TW 一样具有较强的抗炎、镇痛及免疫抑制作用, 由于 TW-SR 生物利用度提高, 因此抗炎免疫作用有所增强。TW-SR 内含雷公藤醋酸乙酯提取物与 TW 相同, 每天所用剂量两组基本相同, 只是 TW-SR 内添加了固体分散剂与阻滞剂。雷公藤对胃具有较强的刺激作用, 作用强度与直接接触胃的药物浓度与时间密切相关。TW-SR 中速释部分 (占 30%) 在胃内崩解吸收, 缓释部分 (占 70%) 在肠道内缓慢释放吸收, 减少了对胃的刺激时间与浓度。动物 LD_{50} 实验结果, 雷公藤醋酸乙酯提取物中午给药死亡率最高, 而下午 8 时至次日清晨 8 时给药死亡率最低⁽⁴⁾。TW-SR 早、晚服药, 恰好避开了中午给药时间, 服用更加安全方便。

参 考 文 献

1. 李瑞琳, 舒达夫, 王兆铭整理. 全国雷公藤临床应用学术研讨会纪要. 中西医结合杂志 1988; 8(5): 315-316.
2. 陈灏珠主编. 内科学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 804-805.
3. 许月峨, 沈定国主编. 内科讲座——肌肉和关节疾病 (第 15 卷). 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 192-193.
4. 李瑞琳, 舒达夫主编. 雷公藤的研究与临床应用. 第 1 版. 北京: 中国科学技术出版社, 1989: 139.

(收稿: 1995-07-12 修回: 1995-10-30)