

雷公藤制剂副作用的临床观察

周嘉陵 朱 琦 杨晓凌 张 芳

内容提要 目的:观察雷公藤制剂的副作用。方法:应用雷公藤制剂治疗类风湿关节炎(RA)患者 271 例,并观察其副作用发生情况。结果:雷公藤叶提取物雷诺酯片比雷公藤根提取物雷公藤片对生殖系统影响小。雷公藤根茎提取物雷公藤多甙片在治疗 RA 中,每日 60mg 大剂量比每日 30mg 小剂量副作用发生率高($P<0.01$)。<50 岁女性患者主要副作用以月经失调为主;>50 岁患者要注意对肾脏的影响。在长期应用中,雷公藤多甙片的副作用主要发生在前 10 年。雷公藤多甙片应用在湿热痹阻型 RA 比肝肾阴虚型 RA 副作用发生率低($P<0.05$)。结论:雷诺酯片适用于青年女性患者。雷公藤多甙片小剂量适应维持治疗,而以治疗湿热痹阻型患者为佳。

关键词 雷公藤制剂 类风湿关节炎 副作用

Clinical Observation of Side Effects of Tripterygium Preparation Zhou Jialing, Zhu Qi, Yang Xiaoling, et al
Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai (200052)

Objective: To observe the side effects of Tripterygium preparation (TP) in the course of treatment. **Methods:** Two hundred and seventy-one cases of patients with rheumatoid arthritis (RA) were treated using various TP to observe the occurrence of adverse reaction. **Results:** The influence on reproductive system with TP extracted from the leaf ester tab were less than that from the root (TP tab and TP multiglycoside tab, TPMG). In group of TPMG the rate of side effect of 60 mg daily dosage was more than 30 mg daily ($P<0.01$). The main influence on digestive tract and irregular menstruation was before age of 50 years and on renal function was after age of 50 years. Those adverse reactions mainly occur within first ten years in long therapy period. The side effects of TPMG produced in the Dampness-Heat type of RA were lower than Yin-Deficiency of Liver and Kidney type of RA ($P<0.05$). **Conclusion:** TP ester tab is available for young woman and TPMG tab is suitable for the Dampness-Heat type of RA with lower dosis maintainance therapy.

Key words Tripterygium, rheumatoid arthritis, side effect

雷公藤是一种具有清热解毒,祛风通络,舒筋活血,除湿消肿止痛的中草药。目前已被广泛应用于风湿性疾病的治疗中,对类风湿关节炎(RA)疗效最佳,总有效率达 89% 左右,但在长达 30 年应用中也发现不少副作用。因此如何选择不同制剂或剂量来提高疗效而减少副作用是临床急待解决的重要问题。现将我院在 1990~1997 年之间单用雷公藤不同制剂治疗 RA 患者中出现的副作用总结如下。

资料与方法

1 病例选择 271 例患者为我院风湿病专科门诊和住院患者。均符合美国风湿学会 1987 年 RA 诊断标准^[1],按病情和功能分为不同病期和病级。纳入观察的患者在服药前均无严重器质性疾病,如肝、肾、

心、肺、血液和内分泌疾病。被观察和调研患者均单服雷公藤制剂和一种非甾体消炎药,调研组患者长期服用雷公藤多甙片(每次 10mg,每日 3 次),而未曾应用过任何病情缓解药(如青霉胺、金诺芬、氯喹、MTX 等)和肾上腺皮质激素。

2 临床资料 见表 1。

3 方法 雷公藤片(为雷公藤全根提取物,每片含生药 0.8g,湖北黄石制药厂生产)^[2]每次 1 片,每天 3 次。雷诺酯片(为雷公藤叶提取物,每片含生药 1g,南京中山制药厂生产)^[3]每次 2 片,每天 3 次。雷公藤多甙片(为雷公藤根茎提取物,每片含生药 1.5g,山东泰州制药厂生产)^[4]每次 10mg,每天 3 次为小剂量组,共 50 例;每次 20mg,每天 3 次为大剂量组,共 20 例。按卫生部新药临床观察规定,每两周随访 1 次,了解疗效的同时询问副作用,并复查血、尿常规,大便潜血;每月复查 1 次肝、肾功能及血糖,部分患者复查精液和

表 1 临床一般资料

组别	例数	男 女		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	病期(例)				病级(例)			
		(例)	(例)			I	II	III	IV	I	II	III	IV
雷公藤片	60	12	48	47.6 ± 11.0	5.9 ± 4.1	7	35	18	0	3	38	19	0
雷诺酯片	83	17	66	48.7 ± 11.2	5.9 ± 5.1	15	60	8	0	1	59	23	0
雷公藤多甙片													
60mg/d	20	2	18	46.5 ± 11.1	5.0 ± 4.2	1	15	4	0	0	16	4	0
30mg/d	50	13	37	49.8 ± 11.7	6.2 ± 4.5	8	32	9	0	2	36	12	0
长期随访	38	5	33	49.6 ± 11.0	4.5 ± 4.6	5	29	4	0	0	16	22	0
调研 湿热痹阻	33	7	26	58.6 ± 12.2	16.3 ± 11.4	2	17	11	3	0	24	8	1
肝肾阴虚	25	4	21	56.6 ± 12.5	16.7 ± 11.0	0	12	10	3	0	19	6	0

进行妇科检查。以上共观察 3 个月。雷公藤多甙片小剂量组中疗效好的患者,并愿意进行长期随访者有 38 例(即有在 1990 年前一直在本院治疗的部分患者),继续应用雷公藤多甙片,每次 10mg,每天 3 次,每月随访 1 次,每年复查肝肾功能及血糖,每月复查血、尿常规和大便潜血。由于新药验证规定患者在 65 岁以下,为了解雷公藤多甙片对老年人的副作用而增加了调研组。把在 1997 年 2~4 月专科门诊随访患者中符合调研对象者按国家中医药管理局新规定痹证分类方法,辨证为湿热瘀阻型(33 例)和肝肾阴虚型(25 例)两组,并了解两组副作用情况,给予复查肝、肾功能,血、尿常规,大便潜血,如有不正常,再重复 1 次。

4 副作用的评定标准 中上腹痛停非甾体消炎药后胃脘痛存在, 对症治疗好转或不能耐受; 胃出血, 大便潜血阳性连续 3 次; 腹泻(1 日数次, 大便为水样); 月经失调伴有更年期综合征症状 2 个月以上; 空腹血糖两次 $>6.7\text{mmol/L}$, 其中有 1 次 $>7.2\text{mmol/L}$; 精子检查: 第 2 次检查精子数下降 20% 者为精子减少; 在排除传染性肝炎和胆道疾病后, $\text{ALT}>40\text{u}$ (复查 2 次); 蛋白尿连续 3 次阳性; 血尿素氮(BUN) $>7\text{mmol/L}$, 同时血清肌酐(SCr) $>1.50\mu\text{mol/L}$ (连续两次); 白细胞下降: 排除非甾体消炎药后的白细胞降至 $4.0 \times 10^9/\text{L}$ 以下(连续 2 次)或回升后服药又出现下

降口

结 果

1 不同制剂雷公藤副作用 见表 2。 雷诺酯片组副作用明显小于雷公藤片组 ($\chi^2 = 4.25, P < 0.05$);但在雷诺酯片治疗 3 个月中,曾有 2 例出现高血压,少尿,浮肿,恶心呕吐和血 BUN、SCr 升高等肾功能衰竭临床症状,停药后经抢救 1 个月才转为正常,该 2 例年龄均大于 50 岁。而雷公藤多甙片组也有 1 例出现 BUN、SCr 升高,但因剂量小未出现临床症状,停药后自行好转。雷诺酯片组未见有月经失调患者,而雷公藤片组、雷公藤多甙片组均有月经失调和闭经者。

2 雷公藤多甙片不同剂量与副作用的关系 本研究观察雷公藤多甙片 30mg 组(50 例),观察 3 个月无 1 例撤药,副作用发生率为 26%;60mg 组(20 例)中有 17 例撤药,副作用发生率为 85% ($\chi^2 = 7.11, P < 0.01$),同时 20 例中有 3 例发生严重副作用,其中 1 例用药 15 天就出现腹泻,每日数十次水样大便,出现严重水盐代谢紊乱,另 1 例则出现白细胞明显下降($0.2 \times 10^9/L$),以上两例经抢救好转。1 例出现肾功能衰竭,目前靠血液透析维持生命。

3 药物应用时间与副作用的关系 见表3。服

表2 不同制剂雷公藤副作用比较 (例次)

组别	例数	无反应	胃痛	便秘	腹泻	胃出血	月经失调	闭经	精子减少	脱发	皮疹	WBC下降	ALT升高	蛋白尿	BUN升高	SCr升高	色素沉着	血糖升高	发生率(%)
雷公藤多甙	50	37	5	0	0	0	2	3	0	0	0	1	0	0	1	1	2	0	26.0
雷诺酯片	83	70	6	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	2	0	0	15.7
雷公藤片	60	41	5	0	0	0	7	4	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	31.7

表3 应用雷公藤多甙片不同时间副作用发生的情况 (例次)

[illegible]

表 4 不同年龄应用雷公藤多甙片副作用发生情况 (例次)

不同年龄	例数	无反应	胃痛	便秘	腹泻	胃出血	月经失调	闭经	精子减少	脱发	皮疹	WBC 下降	ALT 升高	蛋白尿	BUN 升高	SCr 升高	色素沉着	血糖升高	发生率 (%)
≤40	15	4	3	0	0	0	1	6	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	73.3
41~50	26	8	2	0	1	0	3	9	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	69.2
51~60	18	6	4	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1	1	2	2	2	2	66.7
61~71	30	13	5	0	2	1	0	0	0	0	2	1	1	0	2	2	0	1	56.7
>70	7	6	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14.2

表 5 不同证型 RA 应用雷公藤多甙片副作用发生情况 (例次)

不同证型	例数	无反应	胃痛	便秘	腹泻	胃出血	月经失调	闭经	精子减少	脱发	皮疹	WBC 下降	ALT 升高	蛋白尿	BUN 升高	SCr 升高	色素沉着	血糖升高	发生率 (%)
湿热痹阻	33	24	6	0	0	0	0	2	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	27.3
肝肾阴虚	25	6	3	0	1	0	0	6	0	0	0	1	2	1	4	4	0	2	76.0

药<3 年的女性主要副作用以月经失调为主;而用药>3 年者,以出现肝肾损伤为主;用药 10 年以上无明显副作用,而大部分为老年人。这说明应用小剂量雷公藤多甙片维持治疗是安全的。

4 雷公藤多甙片不同年龄组出现副作用的情况见表 4。年龄越大发生副作用越小,<50 岁女性主要是月经失调,>50 岁主要是肾功能的损伤。

5 中医辨证与副作用的关系 见表 5。湿热痹阻型共 33 例,副作用发生率为 27.3%,以胃脘不适为主;而肝肾阴虚型 25 例,副作用发生率为 76%,以闭经、肝肾损伤、血糖升高为主($\chi^2 = 4.62, P < 0.05$)。

讨 论

雷公藤已被广泛应用于风湿疾病的治疗中,以雷公藤入药部分主要是根部,雷公藤多甙片是以根茎木质部分制成,雷公藤片是以全根制成,为扩大药物资源,目前从雷公藤叶中提取出雷诺酯。以上 3 种药物均在我院作过临床疗效观察,疗效相似,有效率达 89% 左右,与陶学铤等报道相似^[5]。我们在 3 个月治疗观察中发现副作用发生率雷公藤多甙片为 26%,雷公藤片为 31.7%,雷诺酯片为 15.7%,雷诺酯片副作用明显小于雷公藤片($P < 0.05$)。在观察中发现 83 例患者应用雷诺酯片治疗 3 个月中没有 1 例出现月经失调现象,而雷公藤多甙片和雷公藤片两组月经失调发生率达到 14%。故我们认为雷诺酯片适用于青年女性患者,由于雷诺酯片对代偿期肾功能不全患者的肾脏影响较大,所以雷诺酯片对过去有过肾脏疾病和老年人应慎用,以防产生严重肾功能损伤;而老年 RA 患者则以应用小剂量雷公藤多甙片为佳。

在观察雷公藤多甙片每日 30mg(小剂量组)和每日 60mg(大剂量组)治疗中,发现雷公藤的治疗量与中毒量呈正相关^[5],剂量大副作用明显增加,而剂量小副作用发生率明显降低。故我们认为雷公藤多甙片常用剂量以每日 30mg 为佳。只有治疗中严格控制剂量,

严密观察,及时处理副作用,才能比较安全使用。

雷公藤除具有免疫抑制和细胞毒的作用外,还发现其有兴奋垂体—肾上腺皮质系统的作用^[2],而对代谢或免疫过程中各环节无高度选择性。所以长期用药可产生各种毒性作用(如引起血糖升高,皮疹,肝、肾功能减退,白细胞下降,月经失调和闭经,精子活动度和数量下降);在治疗中发现治疗前 3 年主要副作用为月经失调,而在 3 年后主要出现肝、肾功能损害和血糖升高,应用 10 年后产生副作用极少。故我们认为,一般应用小剂量维持治疗是安全的,并可见随年龄增大,副作用发生逐渐减少。因此应用雷公藤多甙片治疗老年人 RA,疗效好,起效快,病情容易控制。这可能与老年人的内分泌功能减退有关,但需密切观察肾功能。

雷公藤是一种清热解毒、除湿祛风、通络消肿的中草药。在本研究中发现它用于湿热痹阻型 RA 患者,副作用发生率明显低于肝肾阴虚型 RA 患者($P < 0.05$)。所以我们提议在应用雷公藤治疗时最好选用于湿热痹阻型 RA 患者,对肝肾阴虚型 RA 患者应与补益肝肾、益气健脾药物同用^[6],以减少雷公藤副作用产生。

参 考 文 献

1. 蒋 敏,朱立平,林孝义主编. 风湿病学. 北京:科学出版社, 1995:538,846,2026.
2. 王兆铭主编. 中西医结合治疗风湿类疾病. 天津:天津科学技术出版社,1989:313.
3. 陈林因,李 华,于德勇,等. 雷公藤叶制剂治疗类风湿关节炎 32 例探讨. 安徽中医临床杂志 1995;7(1):29—30.
4. 阴 健,郭 力. 中药现代研究与临床应用. 北京:学苑出版社,1995:659.
5. 陶学铤,孙 瑛,史艳萍,等. 小剂量雷公藤多甙片治疗类风湿关节炎疗效观察. 中西医结合杂志 1990;10(5):289—291.
6. 卢 苇,徐得盛,王文健,等. 类风湿合剂治疗类风湿关节炎 22 例. 上海中医药杂志 1993;9(1):26—27.

(收稿:1997-12-22 修回:1998-06-19)