

雷公藤多苷肝毒性发生机制及减毒相关研究进展

罗 岚¹, 江振洲^{1,2}, 张陆勇^{1,3*}

1. 中国药科大学 江苏省新药筛选重点实验室, 江苏 南京 210009

2. 中国药科大学 江苏省药效研究与评价服务中心, 江苏 南京 210009

3. 广东药科大学 药学院, 新药筛选与药效学评价中心, 广东 广州 510006

摘 要: 雷公藤多苷是一种从植物雷公藤中提取出的有效组分, 具有免疫抑制、抗炎等作用, 临床上多用于治疗风湿性关节炎和肾病综合征等。在雷公藤多苷众多不良反应中, 其肝脏相关不良反应尤为显著。针对雷公藤多苷的肝毒性作用, 总结近十年对雷公藤多苷肝毒性作用及机制的研究进展, 并对其毒性物质基础进行了分析, 对相应的配伍减毒药物以及其保护机制进行了总结分析, 为雷公藤多苷的临床合理使用及配伍减毒提供文献和理论依据。

关键词: 雷公藤多苷; 不良反应; 肝毒性机制; 物质基础; 减毒药物

中图分类号: R994.13 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)10-1504-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.030

Research progress of hepatotoxicity mechanism and attenuation of *Tripterygium wilfordii* glycoside

LUO Lan¹, JIANG Zhen-zhou^{1,2}, ZHANG Lu-yong^{1,3}

1. Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Jiangsu Center for Pharmacodynamics Research and Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

3. Center for Drug Screening and Pharmacodynamics Evaluation, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: *Tripterygium wilfordii* glycoside is an effective component extracted from *Tripterygium wilfordii* Hook. F. It has an effect on immunosuppression and anti-inflammatory which is used to treatments of rheumatic arthritis and nephrotic syndrome on clinic. The liver adverse reactions have been particularly significant in *Tripterygium wilfordii* glycoside induced adverse reactions. The aim of this article is to summarize the research of hepatotoxicity mechanism of *Tripterygium wilfordii* glycoside in recent ten years, to analyze toxic material base, and to search for the attenuated drugs and mechanism. For the clinical application of *Tripterygium wilfordii* glycoside this article provides related literature and theoretical basis research.

Keywords: *Tripterygium wilfordii* glycoside; adverse reaction; hepatotoxicity mechanism; material base; attenuated drug

雷公藤多苷 (*Tripterygium wilfordii* glycoside) 是从植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. F. 中提取的有效组分, 具有免疫抑制、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用, 在临床上被广泛应用于治疗与免疫功能异常有关的各种疾病, 如风湿性关节炎、类风湿性关节炎、红斑狼疮、肾病综合征等疾病。近年来,

雷公藤多苷的不良反应和毒副作用受到了越来越多的关注。在众多毒副作用中, 其对肝脏的损害作用尤为显著。因此, 本文着眼于近十年来对雷公藤多苷的毒副作用报道, 对其引起的肝毒性作用及其机制进行了综述, 针对其作用机制寻找相应的配伍减毒药物, 为其在临床上的合理使用及配伍减毒提供

收稿日期: 2017-04-20

基金项目: 公益性行业科研专项 (201507004-002); 国家重大新药创制专项 (2015ZX09501004-002-004); 国家自然科学基金重大国际 (地区) 合作研究项目 (No. 81320108029)

作者简介: 罗 岚 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为分子药理学及毒代动力学。Tel: +86 18602508090 Fax: +86 2583271142 E-mail: luolan_93@163.com

*通信作者 张陆勇, Tel: +86 2583271023 Fax: +86 2583271142 E-mail: lyzhang@cpu.edu.cn

文献和理论依据。

1 雷公藤多苷肝脏不良反应表现

近年来对于雷公藤多苷所引起的不良反应的报道屡见不鲜。2012年国家食品药品监督管理总局在第46期药品不良反应信息通报中^[1],关注了雷公藤制剂的用药安全,通报在2004年—2011年9月,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关雷公藤制剂的病例报告中,涉及雷公藤多苷片的病例报告633例,其中严重者53例(占8.4%),主要表现为药物性肝炎、肾功能不全、粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、闭经、精子数量减少、心律失常等,严重病例平均用药时间为40 d。另有文献报道^[2]对1984—2013年国内有关雷公藤多苷片引起的不良反应的病例进行分析,收集不良反应临床报道共135例,不良反应涉及多个系统-器官损害,主要有皮肤损害、血液系统、泌尿系统、生殖系统、肝胆系统、胃肠道系统、神经系统、心血管系统等。其中,肝胆系统共10例次,占7.41%,表现为药物性肝损害8例次,胆汁淤积1例次,亚急性肝功衰竭1例次。赵叶^[3]回顾性分析浙江省杭州市中医院2008—2011年雷公藤多苷片在应用过程中的不良反应发生情况,共182例病例中,以消化系统的不良反应发生率最高,达50.5%,而肝损害在其中发生率最高,共51例,占28.0%,其余不良反应依次发生在血液系统、生殖系统、神经系统等。江云鸥等^[4]通过检索雷公藤多苷片不良反应报道的文献,收集64例病例,其主要表现为对血液系统、生殖系统、泌尿系统和肝胆系统等损害,其中对肝胆系统的损害共7例,4例为药物性肝炎,2例为急性肝损伤,1例为胆汁淤积。孙凤艳等^[5]收集2014年5月—2015年5月其所属医院收治的92例类风湿关节炎患者服用雷公藤多苷治疗病例,经回顾分析,总结患者的临床不良反应,主要表现为女性患者月经紊乱、消化道反应以及肝功能障碍,且服用雷公藤多苷时间越长,对患者的伤害越大,产生的不良反应越多。朱峰等^[6]对2009—2013年解放军药品不良反应监测中心收集的中药不良反应报告进行分析发现,在收集的5188例中药不良反应报告中,共涉及中药679个,其中口服制剂1340例,而在口服制剂中引起不良反应首位的即为雷公藤多苷片,共37例。冯金辉等^[7]报道在2012年1月—2013年12月长沙市第一医院收治的148例药源性肝损害住院患者中,由中药引起的药源性肝损伤共35例

(23.6%),而其中由雷公藤多苷片引起的病例有7例。

在临床上关于雷公藤多苷所致肝毒性的不良反应报告中,雷公藤多苷肝毒性的临床表现多为急性,似急性病毒性肝炎,有食欲不振、乏力、恶心、呕吐、尿黄、皮肤和巩膜黄染等症状^[8]。张宇明等^[9]报道了15例口服雷公藤多苷致药物性肝损伤的患者,服药后出现黄疸、恶心及周身乏力等症状,身体不同程度的皮疹及关节痛,血清丙氨酸转氨酶(ALT)增高,尿胆原增加,总胆红素(TBIL)升高,直接胆红素(DBIL)升高,周围血嗜酸粒细胞计数增加,肝穿检查提示肝损害为肝细胞型或并发肝内胆胆汁淤积。柯坤宇^[10]报道了1例52岁女性患者因类风湿性关节炎服用雷公藤多苷片1个月后,导致急性肝功能衰竭,停药后,以保肝、降酶及调节免疫功能治疗3周,肝功能恢复正常。陈一凡等^[11]统计雷公藤多苷片引起的肝损害共91例,多发生在用药后的2~4周,多数患者表现为单项肝功能轻度异常或无黄疸型肝炎,仅有7例发生黄疸,且消化道症状较轻,预后较好。

综上所述,在雷公藤多苷所引起的众多不良反应中,对肝胆系统的损害比例较高,而且程度较为严重,雷公藤多苷引起的临床肝脏毒性主要表现为药物性肝炎或急性肝损伤,血清转氨酶ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,TBIL升高,其中部分患者发生黄疸且胆汁淤积较明显。因此在临床上在使用雷公藤多苷时,首先应控制用药时间,若需长期用药,应该对肝功能指标进行观测,定期进行血清ALT、AST、总胆红素检测,预防雷公藤多苷对肝脏造成损伤。

2 肝毒性作用机制

雷公藤多苷的肝毒性作用及其机制的深入研究具有重要的临床用药指导意义。在研究雷公藤多苷的肝毒性机制前,应先在动物体内确认雷公藤多苷造成的肝毒性,确立其能引起毒性的剂量和时间,并确认其是否具有剂量相关性和时间相关性。冯群等^[12]研究发现在昆明种小鼠上使用雷公藤多苷片在13.7~54.6 mg/kg既有明显的药效作用,又有一定的肝损伤作用,呈现明显的“量-效-毒”关系,其肝损伤主要表现为血清ALT、AST、总胆汁酸(TBA)、TBIL活性升高,前白蛋白含量降低,肝脏系数变大,组织病理学检查发现雷公藤多苷片可引起肝细胞水肿和浸润。禄保平等^[13]以雷公藤多苷灌胃建立小鼠急性肝损伤模型,在使用正常剂量

(13.5 mg/kg) 及其 10、20、30 倍剂量组与空白组比较发现, 正常用量的雷公藤多苷对小鼠的肝脏并无影响, 随着雷公藤多苷的用量增加, 血清 ALT、AST 相应增高, 10、20、30 倍剂量组与空白组均表现出显著性差异。在使用 20 倍剂量时, 小鼠 ALT、AST 升高均为空白组的 3 倍, 肝细胞出现显著的脂肪变性、水肿及散在的嗜酸性病变, 30 倍剂量时小鼠死亡率达 40%, 小鼠 ALT、AST 升高超过空白组的 3 倍, 肝细胞出现严重的脂肪变性, 肝窦几乎消失。由此确定了 20 倍正常剂量可作为引起毒性的合适剂量。

2.1 肝毒性机制分类

2.1.1 抑制肝药酶表达或活性 肝脏是药物代谢的主要场所, 肝脏中富含药物 I 相代谢和 II 相代谢所需的各种酶, 其中以细胞色素 P450 酶 (CYPs) 最为重要, 可受年龄、遗传、疾病等多种因素的影响, 尤其是药物, 能够显著影响药物代谢酶的活性。CYP3A4 是 CYPs 中最重要的亚族之一, 参与近 200 种药物的代谢, 约占临床常用药物的 50%, 例如大环内酯类抗生素、咪唑类抗真菌药物, 抗病毒等药物^[14]。目前在所有关于对雷公藤多苷引起肝毒性的机制研究中, 多数研究认为其毒性机制与其抑制 CYP3A4 相关, 从而降低了肝脏对其代谢能力, 引起毒性。夏军等^[15]给予 Wistar 大鼠雷公藤多苷片 1 mg/(kg·d) 连续 10 d 后, 同时静脉给予探针药物氯唑沙宗 5 mg/kg 和咪达唑仑 2 mg/kg, 利用 HPLC 法测定两种探针药物的血药浓度, 计算其药物代谢动力学参数, 从而评价雷公藤多苷对 CYP2E1 和 CYP3A4 的活性影响, 结果发现, 连续灌胃雷公藤多苷 10 d 后大鼠活动正常, 未见明显的不良反应, 与对照组相比, 实验组的探针药物氯唑沙宗主要药物代谢动力学参数并无显著性变化, 但咪达唑仑的 CL 和 AUC 有显著性变化, 说明雷公藤多苷对大鼠的 CYP2E1 酶活并无明显影响, 而可显著抑制 CYP3A4 的活性。该课题组继而通过建立 LC-MS/MS 法检测大鼠和人肝微粒体咪达唑仑的代谢产物 1'-羟基咪达唑仑的含量, 研究雷公藤多苷对体外大鼠及人肝微粒体 CYPs 活性的抑制作用, 将不同浓度的雷公藤多苷 (0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、50.0、100.0 $\mu\text{g/mL}$) 分别与大鼠及人肝微粒体共同孵育 20 min 后终止反应, 采用 LC-MS/MS 法测定孵育液中 1'-羟基咪达唑仑的浓度以评价 CYP3A 的酶活, 结果发现雷公藤多苷对体外大鼠和人肝微

粒体 CYP3A 均存在抑制作用, 且对人肝微粒体 CYP3A 的抑制作用明显大于大鼠。由此, 不仅证实了雷公藤多苷对大鼠肝脏细胞色素酶系具有抑制作用, 其对人肝微粒体也具有相同的抑制作用^[16]。

另有研究^[17]发现雷公藤在对大鼠造成肝脏损伤时可显著影响 CYPs 的表达, 连续灌胃给予不同剂量的雷公藤 (4.7、9.4、15.6 g/kg) 1 个月后, 与对照组相比, 各剂量组均可显著增加大鼠血清 ALT、AST、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平, 病理组织学检查发现雷公藤高剂量组可见明显的肝细胞脂肪变性、胆管增生、炎细胞浸润等病变现象, 利用基因芯片技术发现雷公藤可显著抑制 CYP2E1、CYP8B1、CYP2B、CYP2C 的表达, PCR 结果显示雷公藤组大鼠肝组织类法尼酯衍生物 X 受体 (PXR)、组成型雄甾烷受体 (CAR)、过氧化物酶增殖物激活受体 (PPAR)、芳烃受体 (AhR) 表达均下调, CYPs 作为核受体的靶基因, 其表达受到核受体的调控, 因此推测雷公藤是通过影响核受体继而影响 CYPs 的表达从而引起肝脏毒性的。

2.1.2 影响脂质代谢和糖代谢 本课题组经探究发现雷公藤多苷的肝毒性与影响其脂质代谢相关^[18], 通过连续灌胃给予雌性 Wistar 大鼠不同剂量的雷公藤多苷 [60、100、120 mg/(kg·d)] 28 d 后发现, 雷公藤多苷高剂量组大鼠在第 5 天开始出现死亡, 于第 20 天死亡一半, 将剩余一半大鼠收集血清及肝脏组织, 低剂量组及中剂量组大鼠血清及肝组织于第 28 天收集, 高剂量组大鼠可见明显的体重下降, 血生化结果显示各剂量组的总蛋白、白蛋白以及球蛋白含量显著下降, 说明肝脏合成功能受损, 提示大鼠受到肝实质性损伤, 血清 ALT、AST 与对照组相比有升高的趋势但无统计学意义, 中剂量及高剂量组大鼠的肝脏系数显著升高, 病理组织学检查发现各剂量组均出现部分肝细胞坏死以及炎细胞浸润。其利用基因芯片的技术对肝脏内的基因表达进行研究发现, 与代谢相关的 CYP1、CYP2、CYP3 和 CYP4 的表达均下降, 提示雷公藤多苷的肝毒性可能与影响代谢酶的表达相关; 另一方面, PPAR 信号通路相关的 12 个基因发生显著改变, 其中有 6 个基因与脂肪酸代谢相关, 提示雷公藤多苷的肝毒性也可能与 PPAR 信号通路及影响脂质代谢有关。Li 等^[19]发现雷公藤多苷在正常大鼠和佐剂性关节炎 (AA) 大鼠上毒性的表现有所差异, AST 在 AA 鼠上显著降低, 溶血磷脂酰胆碱含量下降、熊去氧胆酸和鹅

去氧胆酸含量增加, 这些标记物均与胆碱及脂肪酸的代谢密切相关, 推测影响脂质代谢可能是雷公藤多苷造成肝脏脂质紊乱及其他肝脏毒性的重要机制之一。赵小梅等^[20]通过代谢组学方法测定空白大鼠和雷公藤多苷模型组大鼠的血清成分差异, 从 20 个差异性较大的代谢物中最后筛选出 7 种物质, 其代谢水平的变化提示雷公藤多苷的肝毒性可引起氨基酸代谢、糖代谢、磷脂代谢和激素代谢等途径发生改变。

2.1.3 免疫抑制 有研究认为免疫抑制可能是雷公藤多苷所致的肝毒性的作用机制。唐宋琪等^[21]给予大鼠雷公藤多苷 (6.25 mg/kg, 成人临床使用剂量为 1 mg/kg, 根据体表面积换算成大鼠的等效剂量) 1~5 周, 结果发现给药组大鼠于第 5 周时体重显著降低, 脏脏系数及脾脏系数显著改变, 胸腺指数于第 3 周开始显著降低, 血清 AST 于第 4 周开始显著升高, ALT 于第 5 周显著升高, 病理组织学检查发现, 给药第 3 周后给药组大鼠出现肝细胞浑浊肿胀, 空泡变性, 脂肪变性及溶解坏死, 第 5 周后肝组织损伤更加明显。给药组大鼠 NK 细胞活性从第 4 周开始显著下降, 肝组织中 CD68 的表达及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量升高, T、B 淋巴细胞的增殖转化受到明显抑制, 提示上述变化可能是雷公藤多苷导致肝损伤的机制之一。

2.2 肝毒性物质基础

雷公藤多苷作为从植物雷公藤中提取的有效成分, 是复杂的多组分体系, 其在体内可能产生多组分-多靶点-多作用的效应, 因此其多组分是造成研究其肝毒性机制及找寻其毒性靶点的难点之一, 找寻其肝毒性物质基础也对研究其肝毒性机制具有重要意义。目前所知的雷公藤多苷的主要成分有雷公藤甲素、雷公藤内酯酮等二萜类成分, 雷公藤红素、雷公藤内酯甲等三萜类成分以及雷公藤晋碱、雷公藤次碱等生物碱类成分, 这些成分中有些是雷公藤多苷中的有效药理成分, 有些是毒性成分, 而在目前针对雷公藤多苷中的单体化合物的毒性研究中发现, 雷公藤甲素可能是雷公藤多苷的主要毒性成分之一。赵小梅等^[22]以正常人肝细胞 L-02 为模型, 对乙酰氨基酚为阳性药, 细胞毒性为评价指标, 利用体外模型筛选了雷公藤所致肝脏毒性的 10 种成分, 发现雷公藤甲素可能是其主要毒性成分, 而在其他成分中, 雷公藤红素等也对肝脏具有较大的毒性。Li 等^[23]评价了雷公藤及其所含 5 种单体成分在

小鼠上所引起的肝脏毒性, 以血清 ALT 和 AST 为肝毒性指标, 推测雷公藤甲素可能是导致雷公藤毒性的主要成分, 在分别联合给了 CYP 抑制剂和谷胱甘肽 (GSH) 耗竭剂后发现, 小鼠血清 ALT 和 AST 显著升高, 表明其毒性增加, 提示雷公藤毒性与抑制 CYPs 活性以及 GSH 的抗氧化作用相关。

有大量的雷公藤甲素造成的肝脏损伤及其毒性机制研究, 认为其肝毒性与抑制 CYP3A 的表达及活性等有关。Shen 等^[24]利用大鼠肝微粒体和三明治培养的大鼠肝原代细胞来测定 CYP3A 在雷公藤甲素介导的肝脏毒性中的作用, 结果发现雷公藤甲素对 CYP3A 的抑制作用具有时间剂量相关性, 且在使用了 CYP3A 的诱导剂后, 增加 CYP3A 的活性, 缩短了 TP 的半衰期, 毒性减弱, 而在使用了 CYP3A 的抑制剂后得相反效应, 提示 CYP3A 的激活和抑制对雷公藤甲素介导的肝毒性起到重要作用。Xue 等^[25]利用 CYPs 敲除型小鼠模型发现将 CYPs 敲除后雷公藤甲素在肝脏中的代谢能力减弱, 增加了雷公藤甲素在体内的生物利用度, 因此雷公藤甲素在体内的毒性增强, 进一步证实了细胞色素酶系在雷公藤甲素介导的肝毒性中的重要作用, 提示雷公藤甲素有可能是雷公藤多苷对 CYP3A 酶系产生抑制作用的主要毒性成分。Su 等^[26]成功建立了 LC-MS/MS 法测定包括雷公藤甲素在内的 5 种雷公藤多苷所含单体在犬给雷公藤多苷后在体内的代谢情况, 雷公藤甲素的检测限在 0.2~1 000 ng/mL, 而其他 4 种单体的检测限在 0.05~1 000 ng/mL。在给雷公藤多苷 30 mg/kg 剂量下, 相较于单次给药, 连续 6 d 给药后, 除雷公藤甲素外其他 4 种单体的主要代谢系数 ($C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、AUC 和 $T_{1/2}$) 均显著升高, 提示其在体内可能有蓄积效应。

由此, 目前现行的雷公藤多苷的质量控制均以雷公藤甲素的含量为限量标准, 但这一标准具有一定的局限性, 其他成分的含量得不到有效控制, 从而导致不同厂家或批号的雷公藤多苷的组成成分存在一定差异, 一方面会在临床的使用过程中引起不良反应; 另一方面, 由于其成分的难以确定, 这也成为进行雷公藤多苷的肝毒性机制研究的难点之一。何昱等^[27]通过建立的方法测定雷公藤多苷中的 6 中有效成分的含量, 发现不同厂家生产的雷公藤多苷化学组成存在较明显差异。王璟等^[28]采用超高效液相技术, 分别对不同厂家及批号的雷公藤多苷片的色谱图、有效成分含量、药动学以及血清药动

学进行了研究。研究表明不同厂家雷公藤多苷片的入血成分和入血含量存在不同,可能是引起雷公藤多苷片不良反应的因素之一。本课题组通过柱色谱对雷公藤多苷进行分离纯化,研究其化学成分,共分离得到10个化合物,其中有2个为首次从雷公藤多苷中分离得到,有1个为首次从自然界中分离得到,可为后续的研究提供基础^[29]。

3 减毒机制及相应药物

3.1 增加 CYP3A 的活性或表达

CYP3A 是雷公藤多苷的主要毒性靶点之一,其机制主要是通过抑制 CYP3A 的活性或表达造成肝毒性,因此,增加 CYP3A 的活性或表达是潜在的雷公藤多苷的减毒机制之一。Ye 等^[30]通过预给 CYP3A 诱导剂地塞米松,研究大鼠肝微粒体中雷公藤甲素的代谢,发现地塞米松可显著影响雷公藤甲素的代谢,并且地塞米松可显著改善雷公藤甲素引起的肝毒性,提示地塞米松可作为雷公藤甲素引起的肝毒性的潜在治疗靶点。Tai 等^[31]通过预给甘草酸后,雷公藤甲素的各项代谢系数均发生显著改变, AUC_∞、MRT_∞和 $T_{1/2}$ 均显著下降,在联用了甘草酸和 CYP3A 抑制剂酮康唑后, AUC_∞、MRT_∞和 $T_{1/2}$ 又显著上升,表明甘草酸是通过诱导激活肝脏 CYP3A 的活性显著加速雷公藤甲素的代谢,提示甘草酸是通过这一机制起到对雷公藤甲素引起的肝毒性的减毒作用,提示其可能对雷公藤多苷引起的肝毒性也具有保护作用。

3.2 抑制氧化应激

大量的研究表明,雷公藤多苷引起的肝脏损伤与其导致氧化应激及脂质过氧化相关,因此使用调节抗氧化或可降低脂质过氧化的药物或可降低雷公藤多苷所致的肝损伤。Wang 等^[32]发现雷公藤多苷可引起肝脏损伤,引起的血清 ALT、AST 升高,碱性磷酸酶 (ALP)、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -GT)、TNF- α 及肝脏脂质过氧化的升高,另一方面,显著降低 GSH、谷胱甘肽巯基转移酶 (GST)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 的表达,降低抗炎因子 IL-10 的表达,降低 CuZn-SO 和过氧化氢酶 (CAT) 的基因表达。在预给槲皮素后, GSH、GST、GPX 表达上调, IL-10 表达上调, CuZn-SO 和 CAT 的基因表达上调,提示了槲皮素可以降低雷公藤多苷引起的肝脏损伤,且是通过下降氧化应激和抗炎的机制而起作用的。禄保平等^[33]研究保肝解毒颗粒对雷公藤多苷所致的急性肝损伤的保护作用发现,雷公藤多苷使小

鼠血清 ALT、AST 升高,血清 SOD、GPX 水平明显降低,丙二醛 (MDA) 升高,保肝解毒颗粒可降低血清 ALT、AST 和 MDA 水平,升高血清超氧化物歧化酶 (SOD) 和 GPX,提示保肝解毒颗粒对雷公藤多苷具有减毒作用且或通过抗氧化及脂质过氧化机制发生的。Wang 等^[34]小鼠给予 270 mg/kg 雷公藤多苷后,肝脏毒性表现为血清转氨酶 ALT、AST 升高,肝脏 MDA 升高,肝脏 SOD、GSH、GPX、CAT 降低, TNF- α 升高及 IL-10 降低。在连续 7 d 预给京尼平苷后,上述变化均被逆转,且有较好的剂量相关性,因此推测京尼平苷对雷公藤多苷介导的肝脏毒性具有减毒作用,且是通过抗氧化应激和炎症机制发挥作用的。张伟霞等^[35]发现姜黄素可逆转雷公藤甲素所致的血清转氨酶 ALT 和 ALP 升高,并升高肝脏中 SOD、GSH 等含量,降低肝脏中 MDA 的含量,病例检查也显示姜黄素可改善雷公藤甲素引起的肝细胞变性和炎细胞浸润,提示姜黄素可改善雷公藤甲素所致的肝毒性,其作用机制与调节机体抗氧化能力降低脂质过氧化有关。

3.3 其他

另有研究发现可通过其他机制对雷公藤多苷的肝损伤产生保护作用。杨雪源等^[36]研究双环醇对雷公藤多苷所致小鼠肝损伤的保护作用,双环醇可逆转雷公藤多苷对小鼠血清 AST 的升高,且肝脏病理学检查发现双环醇可改善雷公藤多苷对致小鼠肝细胞变性坏死,提示双环醇可能是通过抑制肝细胞凋亡坏死起到保护作用。

4 小结

综上所述,雷公藤多苷引起的肝脏不良反应主要表现为急性肝炎,血清转氨酶 ALT、AST 升高,总胆红素升高,其机制与抑制肝药酶表达或活性、影响脂质、糖代谢及免疫抑制有关。针对其作用机制,有甘草酸、槲皮素、京尼平苷和姜黄素等药物具有减毒保肝作用。在临床使用时,首先应注意用药时间,若需长期用药,应重点观测肝功能指标,定期进行血清 ALT、AST、总胆红素检测,预防雷公藤多苷对肝脏造成损伤,或配伍相应的减毒保肝药物,减少其肝脏不良反应的发生。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 关注雷公藤制剂的用药安全 [Z]. 药品不良反应信息通报 (第 46 期), 2012.
- [2] 印成霞. 55 例雷公藤多甙片/雷公藤多苷片致不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(8): 478-482.

- [3] 赵叶. 182例雷公藤多苷片不良反应分析及预防措施[J]. 山东中医杂志, 2012(8): 572-574.
- [4] 江云鸥, 陈倩岚, 张志勇. 雷公藤多苷片不良反应的回顾性分析[J]. 华西医学, 2009(9): 2357-2359.
- [5] 孙凤艳, 李卫, 姜淑华. 雷公藤多甙治疗类风湿关节炎不良反应观察[J]. 当代临床医刊, 2016, 29(3): 2214-2214.
- [6] 朱峰, 郭代红, 袁凤仪, 等. 123所医院5188例中药疑似不良反应报告评价与分析[J]. 中国药物应用与监测, 2015(2): 94-97.
- [7] 冯金辉, 李金强. 148例药物性肝损害临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 3-5.
- [8] 柴智, 周文静, 高丽, 等. 雷公藤肝毒性及其作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 243-246.
- [9] 张宇明, 阎家柱. 大剂量谷胱甘肽治疗雷公藤多甙致药物性肝损害15例[J]. 中华现代内科学杂志, 2005.
- [10] 柯坤宇. 雷公藤多苷片引起肝损害一例报告[J]. 实用临床医学, 2009, 10(7): 40.
- [11] 陈一凡, 蔡皓东. 中药引起肝损害的调查分析[J]. 药物不良反应杂志, 1999(1): 27-32.
- [12] 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): 713-716.
- [13] 禄保平, 苗明三, 杨晓娜. 应用雷公藤多苷灌胃建立小鼠急性肝损伤模型的研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2): 75-76.
- [14] Varis T, Kivist K T, Backman J T, et al. The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect[J]. Clin Pharmacol Ther, 2000, 68(5): 487-494.
- [15] 夏军, 樊宝才, 谢文明, 等. 雷公藤多苷片对大鼠药物代谢酶 CYP2E1 和 CYP3A4 活性的影响[J]. 中国药师, 2012, 15(11): 1529-1532.
- [16] 夏军, 夏宗玲. 雷公藤多苷对大鼠与人肝微粒体 CYP3A 酶活性的体外抑制作用[J]. 中国药房, 2015(4): 473-476.
- [17] 耿珊, 冯哲, 袁呈晨, 等. 雷公藤复方配伍对大鼠肝脏代谢酶基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016(6): 140-144.
- [18] Yun Z, Jiang Z, Mei X, 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): 170-177.
- [19] Li J, Lu Y, Xiao C, et al. Comparison of toxic reaction of *Tripterygium wilfordii* multiglycoside in normal and adjuvant arthritic rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(2): 270-277.
- [20] 赵小梅, 刘歆颖, 续畅, 等. 基于LC-MS代谢组学的雷公藤多苷致肝毒性生物标志物的初步筛查[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3851-3858.
- [21] 唐宋琪, 杨雪, 丁若兰, 等. 雷公藤多苷致大鼠肝损伤的“时-毒”关系及免疫毒性机制研究[J]. 中药药理与临床, 2012(5): 78-82.
- [22] 赵小梅, 浦仕彪, 赵庆国, 等. 基于谱-效相关分析的雷公藤致肝毒性物质基础的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2915-2921.
- [23] Li X X, Du F Y, Liu H X, et al. Investigation of the active components in *Tripterygium wilfordii* leading to its acute hepatotoxicity and nephrotoxicity[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162:238-243.
- [24] 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, 71(8): 90.
- [25] Xue X, Gong L, Qi X, et al. Knockout of hepatic P450 reductase aggravates triptolide-induced toxicity[J]. Toxicol Lett, 2011, 205(1): 47-54.
- [26] Su M X, Song M, Yang D S, et al. Simultaneous LC-MS/MS determination of five tripterygium pyridine alkaloids in dog plasma and its application to their pharmacokinetic study after oral administration of tripterygium glycosides tablets[J]. 2015, 990: 31-38.
- [27] 何昱, 石森林, 张茹萍, 等. 雷公藤多苷主要有效成分的含量研究[J]. 药物分析杂志, 2013(2): 197-200.
- [28] 王璟. 雷公藤多苷片的质量评价与血清药物化学研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2014.
- [29] 郭建龙, 刘利民, 江振洲, 等. 原料雷公藤多苷的化学成分研究[J]. 现代中药研究与实践, 2011(4): 41-44.
- [30] Ye X C, Li W Y, 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): 212-220.
- [31] Tai T, Huang X, Su Y, et al. Glycyrrhizin accelerates the metabolism of triptolide through induction of CYP3A in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(2): 358-363.
- [32] Wang J, Miao M, Zhang Y, et al. Quercetin ameliorates liver injury induced with *Tripterygium glycosides* by reducing oxidative stress and inflammation[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(6):427.
- [33] 禄保平, 胡丹华, 杨晓慧. 保肝解毒颗粒对雷公藤多苷致急性肝损伤小鼠自由基脂质过氧化反应的影响[J]. 西安交通大学学报医学版, 2008, 29(3): 333-335.
- [34] Wang J, Miao M, Qu L, et al. Protective effects of geniposide against *Tripterygium glycosides* (TG)-induced liver injury and its mechanisms[J]. J Toxicol Sci, 2016, 41(1): 165-173.
- [35] 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(3): 69-73.
- [36] 杨雪源, 孙云芸, 李新宇. 双环醇对雷公藤所致小鼠肝损伤的保护作用[J]. 肝脏, 2015(2): 145-147.