

雷公藤毒副反应的病理学基础

南京市中医院(210001) 王 琴* 张红莺

摘 要 简介近年来雷公藤在消化、泌尿、生殖、骨髓及血液、心血管和免疫等系统毒副反应的病理学研究概况,为治疗学的深入研究提供资料。

关键词 雷公藤 毒副反应 病理学

自 60 年代初,雷公藤首先用于治疗麻风反应以来,其临床应用已十分广泛,在多学科多病种中均取得了显著的治疗效果,特别是在风湿类疾病,使用频率极高。但它毕竟属于剧毒植物,其临床毒副反应发生率也远高于其它药物。据不完全统计,1981 年以来,发生雷公藤中毒 317 例,其中死亡 90 例^[1]。为了探讨其中毒机理,许多学者致力于植化、药化、药理、毒理及制剂等基础研究,并取得了显著成就。笔者就近年来雷公藤毒副反应的病理学研究成果作一综述,为临床进一步安全使用提供资料。

1 消化系统

消化系统的毒副反应是雷公藤临床应用中出现频率最高的症候群,在治疗量范围内就会发生。主要表现为恶心、纳差、腹胀、腹泻、腹痛及呕吐等。动物实验中,首先出现的也是消化道症状。有人对雷公藤中毒死亡的患者进行尸检,发现胃肠粘膜有的有散在出血点,有的形成浅表性溃疡,镜检为特异性急性胃肠炎^[2]。这些病理改变可能是临床副反应的病理基础。开展剂型改进或改变给药途径或进行复方的研究,以克服这些毒副作用,应成为今后研究的中心之一。

临床长期应用雷公藤制剂,部分患者出现肝肿大、肝区痛、SGPT 升高等中毒症状。实验病理学发现,雷公藤中毒的大鼠可见肝细胞浊肿、肝窦扩张瘀血、肝糖元显著减少或消失,少数可见脂肪变性。大剂量时可见散在的点、灶状肝细胞凝固性坏死,核固缩、碎裂,

胞浆均质化,明显嗜酸性。电镜下可见肝细胞线粒体肿胀,光面内质网(SER)灶性增生和扩张,粗面内质网(RER)减少,可见脱颗粒现象。核皱缩,形状不规则,核染色质凝集或边集于核膜下。肝窦和毛细胆管内微绒毛轻度肿胀,胞浆内可见较多的层状小体或自噬泡,并见少数脂滴。肝窦内可见变性坏死的淋巴细胞碎片^[2]。雷公藤内酯酮(triptonide)也可引起小鼠肝细胞点、灶状嗜酸性坏死和核碎裂,部分肝细胞明显脂肪变性。雷公藤氯内酯醇(tripchlorolide, T4)大剂量时(0.3~0.6 mg/kg·d)也会引起围产期母鼠肝脏线粒体损伤,肝细胞空泡变性^[3]。实验中还发现,一次性染毒肝脏变性较轻,重复染毒变性加重^[4],肝脏的损害可能和重复染毒有关,说明雷公藤对肝脏可能具有蓄积性,提示肝病患者,应慎用或忌用雷公藤制剂。

2 泌尿系统

对泌尿系统的损害是雷公藤的又一毒副作用,常发生于过量中毒时。尸检时可见肾小球毛细血管丛基底膜不规则增厚,肾小管上皮细胞水样变性,脂肪变性及坏死,以近曲小管较重,有的并发肾乳头坏死。动物实验也发现雷公藤制剂及醋酸乙酯提取物对大鼠肾损害主要为肾小管细胞变性和坏死。电镜下见近曲小管上皮细胞肿胀、刷状缘微绒毛轻度肿胀,部分微绒毛脱落,胞浆内常见层状小体及脂滴,次级溶酶体普遍增多,糖原减少或消失。个别近曲小管上皮细胞坏死,核染色质溶解消失。胞浆内细胞器呈崩解状态。自雷公

* Address: Wang Qin, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing

藤中分离的单体雷公藤甲素(triptolide)对肾的病理损害与上述相似^[5],而雷公藤内酯酮对肾的损害较小。雷公藤内酯酮对小鼠急性中毒的病理研究发现,仅有小部分小鼠肾小管上皮浊肿,部分近曲小管上皮细胞核固缩,胞浆内有玻璃样小滴。观察到 T_4 对肾脏无明显病理损害。 T_4 与雷公藤甲素均为环氧二萜内酯类成分,对肾毒差异如此显著,可能和 T_4 含有氯元素有关。

3 生殖系统

可逆性的不育是雷公藤对生殖系统的主要毒性。1988年以前,多篇文章报道过生药煎剂、雷公藤醋酸乙酯提取物、雷公藤总甙、总萜及总碱的毒性。90年代以来又有一些新进展。给大鼠用雷公藤多甙($10\text{ mg/kg} \cdot \text{d}$ 7、13周和 $20\text{ mg/kg} \cdot \text{d}$ 4、10周)后,大鼠的精子发生及曲细精管晚期精子细胞碱性抗蛋白的替代和转换均受到明显抑制;附睾精子数目减少明显,残存精子畸变,头部膨大,头颈断裂,颈部断端高度卷曲,精子线粒体酶反应颗粒减少^[6]。雄性大鼠服雷公藤多甙(10 mg/kg 8周)后,附睾精子全部停止活动,对睾丸曲细精管的损伤主要在精子细胞,使圆形精子细胞由长形精子转变过程受阻,附睾中出现大量头部异常的精子,精子头尾分离和贮积大量不活动精子^[5]。而服用自雷公藤多甙中分离的 T_4 ($0.05\text{ mg/kg} \cdot \text{d}$)6周后,大鼠的病理变化与多甙相似,主要影响附睾生精过程^[7]。这种影响可能和 T_4 抑制大鼠睾丸的透明质酸酶和影响动物体内谷胱甘肽的含量有关^[8]。观察了围产期昆明种鼠服 T_4 (0.6 、 $0.3\text{ mg/kg} \cdot \text{d}$)5~17 d后,未见干扰胚胎的植入,也未见明显的死胎、吸收胎及器官畸形,说明 T_4 不具有胎毒作用^[3]。

4 心血管系统

在雷公藤甲素急性中毒的实验病理学研究发现,小鼠一次性给药($0.5 \sim 2.0\text{ mg/kg}$)对心肌损害明显。小剂量时即可引起心肌肿胀,横纹消失,肌原纤维间隙增宽,其间可见多数较粗大的颗粒,病变呈灶性分布,以

靠近心内膜下部位的心肌最明显,少数心肌溶解坏死,形成肌溶小灶。大剂量时肌溶灶数量增加,病变范围广泛,甚至全层心肌均可见上述病变。电镜下,心肌细胞几乎所有的线粒体均明显肿胀,并有空泡变性和水肿。有的线粒体已失去正常结构,变为均质状,模糊不清或断裂、消失,基质变成空泡状,部分线粒体内钙颗粒数目增多,心肌间质血管扩张瘀血并有出血^[4]。这些变化与先前报道的雷公藤制剂对心脏的损害相似。表明心肌对甲素具有较高的敏感性。因此,雷公藤对心肌损害应引起高度重视,临床应密切注意心脏功能的监护,以防不测。但雷公藤内酯酮对小鼠心脏毒性较小,仅见心肌细胞水肿,部分心肌细胞浆嗜酸性增强。 T_4 则未见对心脏的影响^[3],提示 T_4 是一种很有开发前景的成分。

5 骨髓及血液系统

雷公藤多种制剂均报道有白细胞减少及骨髓抑制现象。动物实验也发现雷公藤煎剂、雷公藤多甙、甲素、乙素及红素在小剂量时均可引起犬白细胞减少,大剂量引起白细胞及红细胞减少。尸检时发现骨髓抑制。因此,临床使用雷公藤制剂定期复查血常规是必要的。

6 免疫系统

雷公藤有显著的免疫抑制活性。治疗剂量显示出对免疫功能的抑制,起治疗作用,超量、中毒则会引起淋巴器官的萎缩和淋巴细胞的坏死。不论生药煎服还是提取物的制剂,均能导致这一毒副反应。近年对雷公藤单体进行的研究再次证明了这一结论^[4]。给小鼠一次腹腔注射雷公藤甲素 0.5 mg/kg ,即可引起脾小结,淋巴小结及胸腺髓质内淋巴细胞坏死,数目减少。电镜下,大部分淋巴核染色质电子密度加深,或边集于核膜下,有的核消失,细胞空泡变性。大剂量(2.0 mg/kg)时会导致淋巴细胞核浓缩和核破裂、脾窦、胸腺及淋巴结间质瘀血或出血,出血灶内可见坏死崩解的细胞核碎片,几乎所有淋巴细胞发生坏死。多数细胞浆内细胞器成分减少,残存

线粒体肿胀,内浆网扩张。B 淋巴细胞主要分布在脾小结,淋巴小结及胸腺髓质内,实验结果证明雷公藤甲素中毒剂量时主要损害的是 B 淋巴细胞。可以推测治疗剂量的免疫抑制作用的机理也在于此。

早先普遍认为雷公藤的作用主要是免疫抑制,近年单体的研究证明不同的剂量显示不同的活性。发现 T_H 在体内外对小鼠脾细胞 NK 活性呈现出剂量依赖性的双向调节作用。小剂量(体外 0.01 $\mu\text{g/mL}$,体内 60 $\mu\text{g/kg}$)增强 NK 细胞毒百分比,提高小鼠脾细胞群的溶解单位数(LU)及相对细胞毒活性(RCA);而较大剂量(体外 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$,体内大于 60 $\mu\text{g/kg}$)表现抑制作用,剂量越大,抑制越明显^[9]。对雷公藤甲素的研究也发现其对细胞免疫有双向调节作用,大剂量抑制 T_S 细胞生成,小剂量则诱导 T_S 细胞生成^[10]。这些结果启示,临床上可选用不同的剂量以获取不同的治疗效果,拓宽雷公藤的

应用范围。

总之,雷公藤病理学的研究日趋深入,对指导临床揭示其作用机理起了重要作用。相信随着实验方法的不断完善及新技术的引进,结构分离、鉴定水平的不断提高,单体制剂及靶向给药将会得到充分的发展,届时雷公藤将以高效低毒造福于全人类。

参 考 文 献

- 1 朱天忠. 北京中医,1995,(2):35
- 2 李瑞林,等. 雷公藤的研究与临床应用. 北京:中国科技出版社,1989. 144
- 3 但 凌,等. 中国医学科学院学报,1996,18(1):43
- 4 王战勇,等. 中国中西医结合风湿病杂志,1993,2(3):155
- 5 叶惟二,等. 中国医学科学院学报,1991,13(4):235
- 6 卢清显,等. 中国医学科学院学报,1990,12(3):203
- 7 卢清显,等. 中国医学科学院学报,1990,12(6):440
- 8 左晓春,等. 中国医学科学院学报,1995,17(5):387
- 9 骆 丹,等. 中国医学科学院学报,1990,12(2):115
- 10 裴仁九,等. 福建药学杂志,1992,4(1):3

(1996-06-06 收稿)

中药化学成分对花生四烯酸代谢的影响

中国药材公司(北京 100007) 朱 蔚* 杨世海** 向 兰** 张晓锋***

摘 要 许多循环系统疾病的发生都与花生四烯酸(AA)代谢有关。中药中的化学成分,如黄酮、香豆素、生物碱、有机酸、糖甙、萜类及挥发油等抑制 AA 代谢过程中的环氧合酶和脂氧合酶活性,是治疗血栓和炎症的有效药物。

关键词 中药 化学成分 花生四烯酸代谢 环氧合酶 脂氧合酶

近代研究已证明,花生四烯酸(AA)代谢对人类起着非常重要的作用,循环系统疾病(如动脉硬化)、炎症、过敏性疾病等许多疾病的发病因子与此代谢有关^[1]。AA 由环氧合酶与脂氧合酶途径可产生几种重要的生理活性物质,如 PG(前列腺素)、TX(血栓烷)、

LT(白细胞三烯),其中 TXA_2 (血栓素 A_2)是血小板的强凝集素, PGE_2 (前列腺素 E_2)和 LTB_4 (白三烯 B_4)是炎症介质,因此,寻找治疗血栓和炎症的药物是很有必要的。目前,国内外对此进行了研究,筛选出一些中药,其化

* Address: Zhu Wei, China National Corporation of Traditional & Herbal Medicine, Beijing
** 吉林农业大学中药材学院
*** 辽源药品检定所