

· 综述 ·

雷公藤肝毒性及其作用机制的研究进展

柴智^{1,3},周文静²,高丽³,王永辉³,樊慧杰³,周然^{3*}

(1. 湖北中医药大学,武汉 430065; 2. 山西省中医药研究院,太原 030012;
3. 山西中医学院,太原 030024)

[摘要] 雷公藤系卫矛科雷公藤属木质藤本植物,化学成分复杂,具有多种药理作用,临床应用广泛且疗效显著,但其引起肝毒性的报道也时有发生,因此作者从雷公藤引起肝毒性的物质基础、临床特点、病理学基础以及肝毒性发生的作用机制几个方面进行综述,以便为雷公藤临床安全用药和科学研究提供更多的依据和方法。

[关键词] 雷公藤;肝毒性;物质基础;作用机制

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)07-0243-04

Experimental Progress of Liver Toxicity of *Tripterygium wilfordii* and Its Mechanism

CHAI Zhi^{1,3}, ZHOU Wen-jing², GAO Li³, WANG Yong-hui³, FAN Hui-jie³, ZHOU Ran^{3*}

(1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;
2. Shanxi Institute of Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China;
3. Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China)

[Abstract] *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (TWHF) belongs to Celastraceae. It is a traditional Chinese medicine, with complex chemical constituents and a variety of pharmacological effects. And it is applied for many diseases with significant effects. But the liver toxicity events caused by TWHF were often reported. Liver toxicity caused by TWHF were reviewed in this paper from four aspects including material basis, clinical features, pathological basis and mechanism, in order to provide more reference and methods for clinical safety and scientific research.

[Key words] *Tripterygium wilfordii*; liver toxicity; material basis; mechanism

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (TWHF) 是卫矛科雷公藤属一年生藤本植物,又名黄藤木、黄腊藤、断肠草等^[1],具有祛风除湿、舒筋活络、消肿止痛、杀虫解毒等多种药理活性,常用于治疗自身免疫等难治性疾病(如类风湿性

关节炎、慢性肾炎、系统性红斑狼疮等)^[2],效果显著,但同时表现出明显的毒副作用,成为近半个世纪以来报道发生中毒事件最多的中草药之一,其所致肝毒性在相关文献报道中居单味肝损伤中药的首位^[3],近年来已引起临床高度重视。因此作者对近年来雷公藤所致肝毒性及其作用机制的研究进行综述,以便为临床应用和科学研究提供更多参考依据。

1 致肝毒性的物质基础

雷公藤化学成分繁多,自 1936 年首次从雷公藤根部提取到萜类色素雷公藤红素(tripterine)后,截止目前已从雷公藤中分离出 70 多种成分,主要是生物碱类、二萜类、三萜类、倍半萜类及多糖等^[4]。

雷公藤对肝脏的毒性损伤作用必定有其物质基础存在。从雷公藤中分离的二萜类内酯醇雷公藤甲素是雷公藤的主

[收稿日期] 20101111(005)
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30873433)
[第一作者] 柴智,在读博士,助教,研究方向:方剂效用及其物质基础研究, Tel: 0351-2272241, E-mail: chaizhi008@126.com
[通讯作者] *周然,博士,教授,博士生导师,研究方向:方剂效用及其物质基础研究, Tel: 0351-2272390, E-mail: zhour58@sohu.com

要有效成分之一,也是引起不良反应的主要成分。丁虹等^[5]通过雷公藤甲素经腹腔或经口给予小鼠,成功建立小鼠急性肝毒性模型,并测得经腹腔给药 LD₅₀ 为 0.725 mg·kg⁻¹,经口给药 LD₅₀ 为 0.788 mg·kg⁻¹。Mei 等^[6]将雷公藤甲素口服给予大鼠,发现其血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)明显升高,成功建立大鼠肝毒性模型。YAO 等^[7]用人类肝脏细胞 L-02 研究雷公藤甲素的细胞毒性作用,发现其降低细胞成活力,产生较为明显的细胞毒性。另有研究表明,雷公藤所含的生物碱、二萜类、三萜类及苷类物质均有一定的毒性,毒性大小排列为二萜类、生物碱类、三萜类及苷类。其中,二萜类成分对心、肝、胃肠道及骨髓有明显不良反应,生物碱类物质主要损伤肝脏,破坏红细胞并引起进行性贫血^[8]。因此,雷公藤对肝脏的毒性作用是其所含有的多种有毒成分综合作用的结果。

2 致肝毒性的特点

收集了 2000~2010 年报道的关于雷公藤及其提取物致肝毒性的文献,发现雷公藤引起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,肝脏肿大、有压痛、血清 ALT、AST 升高、肝汁瘀积明显;临床有死亡病例报道,主要死因是肝功能损害,同时合并有粒细胞减少^[9]。刘玉凤等^[10]报道,9 年内搜集的 109 例药物性肝损伤病例中,9 例病人因治疗类风湿关节炎服用雷公藤后出现急性肝毒性,具有病毒性肝炎症状,其中死亡 2 例,其余病人经停药保肝治疗后恢复;贾勇慧等^[11]也曾报道 2 例雷公藤导致的急性肝毒性病例,有纳差、黄疸、呕吐等症状。

另有患者表现为起病缓慢,出现重症胆汁瘀积性肝脏损害^[12];何满仓等^[13]报道了 3 例雷公藤制剂致慢性肝损害患者,有巩膜轻度黄染、肝区轻扣痛和血清 ALT、AST 升高症状,经停药并静脉滴注清开灵、甘利欣 40 d 后肝功恢复正常;张宇明等^[14]报道了 15 例口服雷公藤致药物性肝毒性患者,服药后出现黄疸、恶心及周身乏力等症状,不同程度的皮疹及关节痛,丙氨酸氨基转移酶增高,尿酸原增加,总胆红素升高,直接胆红素升高,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汁淤积。陈一凡等^[15]分析了 91 例由雷公藤片或雷公藤多苷引起的肝毒性病例,多数患者为单项肝功能轻度异常或无黄疸型肝炎,7 例发生黄疸,且消化道症状较轻,预后较好。

3 引起肝毒性的病理学基础

彭勃等^[16]在雷公藤致小鼠肝损伤研究中发现,肝组织病理存在有脂肪变和浊肿两种现象,所以制定了脂肪变性和浊肿 2 个半定量标准。根据对实验各组小鼠肝脏病理组织的观察,结果显示,模型组小鼠出现了不同程度的肝细胞浊肿,大小不等的脂肪滴,其中一半数量的小鼠出现严重的肝细胞浊肿和大量的脂肪滴,且肝细胞核被挤压一边,有充血现象,提示雷公藤引起了严重的肝毒性。张喆等^[17]报道,雷公藤所致的肝毒性为肝实质性损伤及肝实质细胞损伤和

坏死;骆永伟等^[18]报道,雷公藤制剂所引起的急性肝毒性,主要表现为类似急性病毒性肝炎或无黄疸型肝炎,病理检查发现肝脏有大灶性坏死,提示所致肝毒性以肝实质细胞损伤为主。韦登明等^[19]对雷公藤及其单体的毒理病理学研究发现,雷公藤急性中毒对肝细胞有轻度毒性作用,有时可见肝细胞轻度脂肪变性,偶见灶性坏死。禄保平等^[20]以雷公藤多苷灌胃建立小鼠急性肝损伤模型时观察到,正常剂量的 10、20、30 倍剂量组与空白组比较均有显著意义。20 倍剂量时,小鼠 ALT、AST 升高约为空白组的 3 倍,肝细胞出现显著的脂肪变性、水肿(气球样变)及散在的嗜酸性变。30 倍剂量时,小鼠死亡率达 40%,ALT、AST 升高超过空白组的 3 倍,肝细胞出现严重的脂肪变性,浊肿广泛,肝窦几乎消失。研究表明,中药雷公藤造成肝损伤,轻者可出现肝细胞浊肿或脂肪变性,重者出现肝脏出血、肝细胞坏死^[21]。曾有文献报道雷公藤糖浆引起肝中毒,部分病人死亡病例病理学检查显示,肝细胞内脂肪沉着,呈灶性坏死,以小叶中央为著,汇管区炎细胞浸润、显微组织增生,肝细胞、毛细胆管及星状细胞内有胆汁瘀积^[22]。

4 致肝毒性的作用机制

雷公藤引起肝毒性的机制复杂,其毒理学基础也不完全清楚,目前研究认为,雷公藤致肝毒性主要可归纳为以下 4 个因素。

4.1 与其引起脂质过氧化反应有关 药物对肝细胞的直接毒性作用主要为药物在肝内经代谢转化为亲电子基、自由基及氧基,这些产物与大分子物质共价结合或造成脂质过氧化而导致肝细胞坏死^[23]。亲电子基与肝细胞大分子蛋白质巯基形成共价结合,使细胞结构和功能破坏,自由基和氧基引起膜脂质的过氧化损伤、蛋白质损伤和功能障碍、核酸氧化损伤,最终引起细胞死亡或癌变^[24]。彭勃等^[16]研究发现,雷公藤多苷引起小鼠肝损伤时,血清中的超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽还原酶(GSH-Px)明显降低($P < 0.05$),肝匀浆中过氧化脂质(LPO)明显升高,与空白组比较有统计学意义($P < 0.05$),提示雷公藤多苷可引起脂质过氧化反应从而导致肝毒性。张宇明等^[14]等研究报道,大剂量谷胱甘肽可以治疗雷公藤多苷致药物性肝损害,反向提示雷公藤引起的肝毒性与脂质过氧化反应有关。李钦民^[25]等发现雷公藤内酯醇致小鼠肝损害时,小鼠肝组织中丙二醛(MDA)含量明显增加,SOD 活性明显降低。陈象青^[26]等研究显示,肝组织内氧自由基水平的升高是雷公藤多苷片导致肝毒性的核心环节。周艳丽、刘伟等^[27-28]在实验中发现,雷公藤多苷造成小鼠急性肝损伤时,其机制与氧自由基产生有关。丁虹等^[5]报道,大剂量雷公藤甲素可诱导 iNOS 的表达,进而形成大量超氧根离子引起肝毒性。

4.2 与其引起免疫性损伤有关 雷公藤原药或其代谢产物可激发肝内免疫应答,引起免疫介导性肝毒性。Kupffer 细胞占机体吞噬细胞的 80%~90%,有着强大的吞噬作用,并能释放多种活性介质,如肿瘤坏死因子(TNF)和 NO 等。丁虹

等^[5]经腹腔给予小鼠雷公藤甲素后 Kupffer 细胞表面标志抗原 CD68 表达明显上调,TNF 和 NO 释放增加,提示 TNF 和 NO 在肝毒性中起着重要的作用。文献报道,TNF 的过度分泌是引起肝损伤的重要原因之一^[29],另文报道,NO 的过度释放对机体有毒性作用^[30];这也可能是雷公藤甲素引起急性肝毒性的机制之一。禄保平等^[20]研究表明,应用雷公藤多苷灌胃后,小鼠血清 IL-18 水平明显升高,说明其所致的肝毒性与 IL-18 有较大关系。研究认为,IL-18 能够诱导产生多种与肝细胞损害有关的细胞因子,并能增强 FasL 的表达,而 Fas-FasL 系统与某些肝损害也密切相关^[31-32]。刘平等^[33]发现,雷公藤可引起变态反应性肝损害。

4.3 与其引起肝细胞过度凋亡有关 禄保平等^[20]研究发现,雷公藤多苷灌胃后小鼠肝细胞凋亡程度严重,说明其可通过各种途径诱导小鼠肝细胞发生凋亡而表现出肝毒性。Mei 等^[6]用雷公藤甲素建立大鼠肝毒性模型,免疫组织化学检测到 Bcl-2 蛋白表达微弱,Bax 蛋白表达增强,提示雷公藤甲素可能是通过改变凋亡蛋白 Bcl/Bax 比例诱导肝细胞凋亡,从而表现肝毒性。YAO 等^[7]用人类肝脏细胞 L-02 研究雷公藤甲素的细胞毒性作用,发现其耗散线粒体膜电位并释放细胞色素 C,下调抗细胞凋亡 Bcl-2 蛋白水平,上调促细胞凋亡 Bax 蛋白水平,通过线粒体途径降低细胞成活力,诱导细胞凋亡,从而产生细胞毒性。Chen 等^[34]利用微阵列技术分析雷公藤引起小鼠肝毒性的基因表达变化,发现雷公藤所致的肝毒性的发生发展与细胞过度凋亡密切相关。

4.4 与 P450 酶系代谢异常有关 药物代谢主要在肝脏,依赖于肝微粒体中的多种酶系,最重要的是 P450 酶系,其对药物的代谢表现为代谢解毒或代谢活化,所以 P450 酶系的代谢异常将通过影响药物在体内的消除速率,进而改变药物的毒性作用。

体外研究显示,P450 酶系中 CYP3A4 和 CYP2C19 可能参与雷公藤甲素的代谢,CYP3A4 是其主要代谢酶^[35],姚金成等^[36]研究显示,雷公藤甲素在大鼠肝微粒体中代谢主要由 CYP3A 介导,其次由 CYP2C 和 CYP2B 介导。薛翔等^[37]研究发现,经口分别给予 P450 酶基因敲除小鼠和正常小鼠 0.5 mg·kg⁻¹ 的雷公藤甲素后,前者 5 d 内全部死亡,而后者全部存活,P450 酶基因敲除小鼠发生了严重的肝毒性,毒性反应和病理组织学观察所见病变程度更为严重,雷公藤甲素血浆药代动力学变化和组织分布动力学表明,雷公藤甲素在 P450 酶基因敲除小鼠体内的清除速率明显减慢,在肝脏内分布含量明显升高。提示雷公藤肝毒性作用与 P450 酶系代谢能力降低有关。文献报道,P450 酶系的遗传多态性使得少数特异性质体的病人服用雷公藤后可能会发生肝毒性;年龄、性别和人种不同,P450 酶系对雷公藤的代谢能力不同,也会引起肝毒性^[38]。

5 结语

中药以其切实的临床疗效受到人们的信赖,为人民群众的生命健康做出不可磨灭的贡献,然而中药引发的肝脏毒性

报道日益增多。如何研究中药可能存在的肝毒性问题,进而采取一定的干预措施,以提高中药的用药安全,是中药走向国际化、现代化的关键。

雷公藤是已知具有严重肝毒性的一味中药,其所致肝毒性的临床特点和病理学基础已基本明确。但因其化学成分复杂,肝毒性物质基础及作用机制尚不十分清楚,目前认为,雷公藤对肝脏的毒性作用是其所含有的多种有毒成分综合作用的结果,但生物碱类成分对肝脏的毒性作用最大。比较成熟的中毒机制有上述 4 种:一是与脂质过氧化反应有关;二是与免疫性损伤有关;三是与其引起肝细胞凋亡有关;四是与 P450 酶系代谢异常有关。雷公藤引起肝毒性的物质基础和作用机制的进一步深入研究和明确,才是更好地解决其导致肝毒性问题的有效途径。

全面了解雷公藤对肝脏的毒性作用机制,有助于在临床上及早建立肝毒性早期检测指标和致敏筛查诊断方法,及时准确地采取相应的防控措施,避免雷公藤与其他药物相互作用引发的不良反应,有效降低雷公藤的肝脏毒性,并合理干预使其减毒增效,更好的服务于临床,为中药临床安全用药提供科学数据与方法,继承和发展中医药事业。

【参考文献】

- [1] 郭艳红,谭昱.雷公藤的毒性及其研究概况[J].中药材,2007,30(1):112.
- [2] 倪龙,戴静,穆芳英,等.正相 HPLC 法测定雷公藤药材及其制剂中雷公藤酯甲的含量[J].中国药品标准,2007,8(3):32.
- [3] 傅肖岩,劳邵贤.重视中药所致肝损害[J].中药新药与临床药理,2003,14(2):130.
- [4] 马伟光,张滔,张超,等.有毒药物雷公藤的研究及展望[J].中华中医药杂志,2006,21(2):117.
- [5] 丁虹,吴建元,童静,等.雷公藤甲素急性毒性及其机制研究[J].中药材,2004,27(2):115.
- [6] Mei Z N, Li X K, Wu Q R, et al. The research on the anti-in-inflammatory activity and hepatotoxicity of triptolide-loaded solid lipid nanoparticle [J]. Pharmacol Res, 2005, 51: 345.
- [7] Yao J C, Jiang Z Z, Duan W G, et al. Involvement of mito-chondrial pathway in triptolide-induced cytotoxicity in human normal liver L-02 cells [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(4): 592.
- [8] 虞海燕,秦万章.雷公藤活性单体的筛选及毒性研究[J].浙江中医学院学报,2000,24(2):70.
- [9] 王秀娟,许利平,王敏.常用中药及复方制剂的肝毒性[J].首都医科大学学报,2007,28(2):220.
- [10] 刘玉凤,张丽春.药物性肝损害 109 例临床分析[J].中国药物与临床,2007,7(4):313.
- [11] 贾勇慧,刘宇红,王雅滨.药物性肝病 89 例临床分析

[J]. 哈尔滨医药,2005,25 (2):38.

[12] 王建英,王臻,赵军. 雷公藤治疗肾病综合征引起重症胆汁瘀积性肝脏损害 1 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2003,4(2):81.

[13] 何满仓,李小斌,张跃,等. 雷公藤制剂致肝肾损害 3 例[J]. 药物不良反应杂志,2006,8(2):136.

[14] 张宇明,闾家柱. 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,2005,2(3):221.

[15] 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.

[16] 彭勃,苗明三,王宇亮. 保肝解毒胶囊对雷公藤多甙片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究[J]. 河南中医学院学报,2004,111(19):18.

[17] 张喆,张志勇. 雷公藤的毒理作用及增效减毒配伍的研究进展[J]. 中国药房,2008,19(9):705.

[18] 骆永伟,施畅,原野,等. 雷公藤甲素的毒理学研究进展[J]. 毒理学杂志,2009,23(1):74.

[19] 韦登明,黄光照. 雷公藤及其单体的药理和毒理病理学研究进展[J]. 中药材,2003,26(12):894.

[20] 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.

[21] 刘平. 中草药的肝损伤问题[J]. 中华肝脏病杂志,2004,12(4):243.

[22] 薛璟,贾晓斌,谭晓斌,等. 雷公藤的肝毒性研究及 ADME/Tox 评价思路[J]. 中草药,2009,40(4):655.

[23] 杨雪,杨骥,高永翔,等. 雷公藤毒副作用——肝损伤及机制初探[J]. 中华实用中西医杂志,2007,19(23):2832.

[24] Fan' ell G C. Drugs and steatohepatitis[J]. Sem Liver Dis,2002,22(2):185.

[25] 李钦民,韩真. 茶多酚对雷公藤内酯醇致小鼠肝损害的保护作用[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(9):908.

[26] 陈象青,王钦茂. 白芍总苷与当归提取物合用对实验性肝炎的保护作用[J]. 安徽中医学院学报,2002,21(3):44.

[27] 周艳丽,张磊,刘维. 白芍总苷对雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究[J]. 天津中医药,2007,24(1):61.

[28] 刘伟,曹勇,王凤娟,等. 阿魏酸钠干预雷公藤多甙致小鼠肝损伤[J]. 武汉大学学报:医学版,2006,27(4):468.

[29] Ding H, Huang J A. Study on intervenient effect of angelica ainensis polysaccdharide on immunological liver injury and its mechanism in mice [J]. CJIM, 2002, 8(2):122.

[30] Karatopuk D U, Gökçmen A. Effect of tenoxicam on rat liver tissue[J]. Turk J Gastroenterol,2010,21(2):146.

[31] Zou C, Ma J, Wang X, et al. Lack of Fas antagonism by Met in human fatty liver disease [J]. Nat Med,2007,13(9):1078.

[32] Wen T, Ren F, Liu Y, et al. Expression of Fas antigen and Fas ligand in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rat [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18(7):417.

[33] 刘平,袁继丽,倪力强. 重视中药的肝损伤问题[J]. 中国新药与临床杂志,2007,26(5):388.

[34] Chen Y, Zhang X M, Han F M, et al. Gene expression pro-file analyses of mice livers injured by Leigongteng [J]. World J Gastroenterol,2007,13(26):3619.

[35] 李巍,刘勇,何莘岐,等. 雷公藤内酯醇的人肝和大鼠肝微粒体中细胞色素 p450 代谢的研究[C]. 深圳:药用植物化学与中药有效成分分析研讨会论文集(上),2008:380.

[36] 姚金成,饶健,曾令贵,等. 雷公藤甲素在大鼠肝微粒体中代谢及酶促反应动力学研究[J]. 中国药房,2010,21(7):577.

[37] 薛翔,戚新明,任进,等. 肝脏细胞色素 P450 酶对雷公藤甲素所致毒性的影响[C]. 贵阳:中国毒理学会第五次全国学术大会论文集,2009:108.

[38] 黄种,张欣欣. 细胞色素 P450 与药物性肝损伤[J]. 肝脏,2008,13(3):252.

[责任编辑 邹晓翠]