

# 雷公藤在类风湿性关节炎治疗中的应用进展

● 郭燕芬<sup>1</sup> 指导:吴宽裕<sup>2</sup>

**关键词** 类风湿性关节炎 雷公藤 综述

类风湿性关节炎(RA)是一种多系统炎症性的自身免疫性疾病,发病原因不明,目前尚无特异性治疗药物。雷公藤是卫矛科植物,具有祛风除湿、消肿止痛、清热解毒的功效,治疗 RA 的总有效率达 87.6%~95.3%<sup>[1]</sup>。兹对雷公藤在 RA 治疗中的应用综述如下:

## 1 有效成分研究

至今,国内外学者已从雷公藤属植物中分离出近 70 种成分,主要包括生物碱类、二萜类、三萜类、倍半萜类及糖类<sup>[2]</sup>,具抗炎、抗菌、免疫调节、抗生育、抗肿瘤等活性。

**1.1 二萜化合物** 从雷公藤秋季叶子中得到九个二萜化合物,其中雷公藤内酯醇具有细胞毒样作用,是治疗 RA 的主要活性成分,同时也是引起毒副作用的主要成分<sup>[3]</sup>。

**1.2 三萜化合物** 从雷公藤茎叶中可分离得到三萜类成分。

**1.3 生物碱类** 雷公藤中的生物碱是其有效成分之一,从雷公藤茎叶中分离出三个倍半萜生物碱化合物,即雷公藤吉碱和雷公藤特碱,有体液免疫抑制作用,雷公藤

次碱是治疗 RA 的有效成分<sup>[4]</sup>。

**1.4 雷公藤多甙** 雷公藤有效成分混合物,因其中含有一些甙类,故名之为雷公藤多甙(GTW),由于雷公藤中的主要毒性物质为二萜类,其次为生物碱,因此 GTW 毒性小。它们具有明确的抗炎作用,并兼有抗体生成抑制作用及抗生育作用<sup>[5]</sup>。杨晓砚等<sup>[6]</sup>认为雷公藤多甙片具有抗炎作用,对急性渗出性和慢性增殖性炎症均有抑制作用。还具有免疫抑制与免疫调节作用。大多数 RA 患者在用药 1 周左右即可见临床症状改善。

**1.5 挥发油成分** 从雷公藤叶中可分离得到刺激性很强的挥发油成分,对胃肠道的刺激大。但该挥发油可考虑作为外用制剂或穴位刺激剂加以利用。此外经初步药理实验证明,挥发油也具有明显的免疫抑制活性<sup>[7]</sup>。

## 2 临床应用

**2.1 不同剂量的应用** 雷公藤既是免疫抑制剂,又是免疫调节剂,对治疗 RA 疗效较满意,但是大剂量应用雷公藤治疗可出现明显的

毒性作用。李昌等<sup>[8]</sup>采用不同剂量雷公藤进行临床对比观察,治疗组用雷公藤 5g,对照组雷公藤 20g,两组均煎 2h,每日 1 剂,同时合用同一种外用膏药,连用 1 个月为 1 疗程,发现小剂量雷公藤(5g/天)治疗 RA 与大剂量雷公藤(20g/天)治疗 RA 疗效相似,总有效率均在 90% 左右。而小剂量雷公藤治疗 RA 未见明显副作用,大剂量雷公藤治疗易产生明显毒副作用,故推荐雷公藤临床上小剂量推广应用。丁育民<sup>[9]</sup>以小剂量雷公藤多苷片治疗 RA,治疗组每日 30mg 口服,对照组每日 60mg 口服,疗程均为 12 周。结果发现雷公藤多苷片治疗组与对照组比较,在 12 周疗程完成时,两组在改善晨僵、肿胀关节数及步行时间、关节压痛指数和握力改进方面均无明显差别。通过观察使用中小剂量雷公藤多苷片治疗 RA,为今后摸索出 RA 患者能长期坚持治疗的最佳方案和减少治疗药物带来毒性和不良反应有一定的临床启示。

**2.2 单味雷公藤(不同制剂)的应用** 主要有雷公藤叶制剂和根制剂以及新型免疫抑制剂雷公藤甲素。雷公藤叶制剂主要有雷公藤

• 作者单位 1. 福建中医药大学 2008 级硕士研究生(350003);2. 福建中医药大学附属第二人民医院(350000)

总内酯片、雷络酯片等,雷公藤根制剂临床主要应用雷公藤多甙片。

黄小玲等<sup>[10]</sup>将 RA 病人随机分为治疗组 142 例和对照组 137 例,治疗组采用雷公藤总内酯片治疗,对照组采用雷公藤多甙片治疗,结果发现,治疗组总有效率 86.43%,对照组总有效率 83.94%,说明两种药物在临床治疗中无明显疗效差异( $P > 0.05$ )。杨晓砚等<sup>[11]</sup>使用雷公藤多甙片(每次 20mg 口服,每日 3 次)治疗 RA 患者 60 例,并以甲氨喋呤(MTX)(每次 15mg 口服,每周 1 次)为对照组进行比较,治疗组总有效率 93.33%,对照组总有效率 73.33%,治疗组疗效明显优于对照组,因此认为雷公藤多甙片对 RA 的疗效明显优于 MTX,而且起效快,作用强,为首选用药。雷公藤甲素是环氧二萜内酯化合物,具有独特的生物活性,是最主要的抗炎和免疫抑制成分之一<sup>[12]</sup>。近 10 年来,雷公藤甲素引起了人们的关注,国内外学者从细胞分子水平对雷公藤甲素抗 RA 的机制进行了研究探讨,已取得了一定的进展。刘春芳等<sup>[13]</sup>对国内外雷公藤甲素治疗 RA 的分子机制研究进行了探讨,得出结论:雷公藤甲素具有免疫抑制、抗炎反应、诱导细胞凋亡、抑制血管增生、保护软骨以及基因调控等多方面的作用,是一种有良好应用前景的新型免疫抑制剂。原晋新<sup>[14]</sup>采用雷公藤片(每片含雷公藤甲素 33ug)治疗 RA 患者 36 例,最大用量每日不超过 3ug/kg,分 3 次口服,疗程为 3 个月,有效率 91.7%,认为雷公藤片对 RA 的疗效是满意的,其抗炎作用显著,服药后 1~2 周内疼痛开始减轻,肿胀消退,活动度增加,功能得到改善。

**2.3 中药复方的应用** 单用雷公藤治疗 RA 虽然有效,但其不良反应也很大,通过中医辨证论治,与补肾药、活血化瘀药、祛风湿药、益气健脾药配伍应用,则大大降低其不良反应,而且可以维持或增强其治疗作用。

章建华等<sup>[15]</sup>研究五藤汤治疗 RA 72 例的临床效果,治疗组 36 例服用五藤汤(青风藤 15g,雷公藤 9g(先煎),忍冬藤 15g,海风藤 15g,络石藤 15g)水煎,日服一剂,对照组 36 例服用雷公藤多甙片,每公斤体重每日 1~1.5mg,一般首次足量,症状控制后逐渐减量,两组药均饭后口服,1 个月为一个疗程,每疗程间隔 5 天,共 3 个疗程,经五藤汤治疗疗程结束后发现 RA 的临床症状和体征改善显著,血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)转阴率差异显著,血液流变学改善显著,认为五藤汤治疗 RA 有明显疗效,无明显毒副作用。赵堂娇<sup>[16]</sup>应用复方雷公藤煎剂(雷公藤茎枝干品 20~30g,七叶莲 15~30g,八角枫 10~20g)治疗早期 RA 患者 36 例,总有效率为 91.7%。陈红明<sup>[17]</sup>应用通痹雷公藤汤配合马钱胶囊治疗 RA,通痹雷公藤汤(雷公藤 6g,秦艽 10g,板蓝根 20g,蒲公英 20g,草薢 10g,僵蚕 10g,薏苡仁 30g 等),每日 1 剂,水煎分两次服。马钱胶囊(每胶囊含制马钱子粉 0.2g)1 丸,每日 2 次,用中药煎汁送服,对照组用 MTX 7.5mg,1 周 1 次口服。两组均 8 周为一疗程。结果治疗组在关节疼痛、压痛疗效上优于对照组( $P < 0.05$ ),两组治疗后 ESR、CPR、RF 与治疗前比较均明显降低( $P < 0.05$ ),两组总疗效比较无显著差异( $P > 0.05$ ),12 周内中药治疗组出现不良反应 7.68%,

对照组 66.56%。两组比较有极显著性差异( $P < 0.01$ )。结论:通痹雷公藤汤配合马钱胶囊治疗 RA 有明显效果,与甲氨喋呤相当,但不良反应小。陈月<sup>[18]</sup>采用防己黄芪汤合雷公藤片治疗 RA,对照组用雷公藤片,2 片,口服,1 日 3 次,4 周为 1 疗程,治疗组在对照组治疗的基础上,加用防己黄芪汤(防己 10g,黄芪 30g,甘草 6g,白术 12g,大枣 4 枚,姜片 3 片),水煎,取药汁 400ml,日 1 剂,分 2 次服用,连服用 3 周,停 1 周,4 周为 1 疗程,共治疗 4 个疗程观察疗效。结果发现对照组和治疗组在治疗后 4 周及 8 周,临床表现及 ESR、RF、CRP 均有降低,与对照组比较,治疗组在治疗后 4 周及 8 周疗效均好于对照组。结论:防己黄芪汤和雷公藤片治疗 RA 有较好的疗效,且副反应少于单纯用雷公藤片治疗。

**2.4 联合西药的应用** RA 的发生发展与免疫反应异常、氧自由基损伤、微循环障碍关系密切,相互之间互为因果,形成恶性循环。因此,必须综合治疗,整体调理,阻断 RA 病理过程中的恶性循环,才能控制和逆转关节组织的病理变化。

唐时静等<sup>[19]</sup>利用四联疗法治疗活动期 RA,将 91 例活动期 RA 患者随机分为治疗组(53 例)和对照组(38 例)。治疗组用中西医结合四联疗法:雷公藤多甙片(20mg,每日 3 次,口服)、奈普生胶囊(0.25g,每日 2 次,口服)或布洛芬片(0.2g,每日 3 次,口服)、中药痛痹汤(鸡血藤 30g,黄芪、丹参、海风藤各 15g,党参、白术、茯苓、淫羊藿、三七各 10g,甘草 3g)每日 1 剂,每日 2 次,水煎服以及药浴(取洋金花、马钱子各 500g,红花 200 等煎取药液 500ml 放入

浴池内,加水 120L,水温控制在 38~40℃,每次 20~30min,每日 1 次,每周 5 次,疗程 4 周);对照组用二联疗法(雷公藤多苷片、奈普生胶囊或布洛芬片),用量用法同治疗组,亦治疗 4 周。观察患者的临床症状、体征、体液免疫和氧自由基代谢水平的变化情况。结果:四联疗法能抑制异常亢进的体液免疫和氧自由基反应,改善微循环,改善临床症状、体征,缓解病情,疗效优于二联疗法,表现在:①开始起效时间快;②改善症状、体征作用强;③显效率和总有效率更高;④消化道不良反应发生率低。结论:四联疗法治疗活动期 RA 疗效较好。李娜等<sup>[20]</sup>观察雷公藤多苷联合柳氮磺胺吡啶对活动期 RA 白细胞、血小板、ESR、RF、CRP 的影响,将 60 例 RA 患者随机分成两组,对照组给予 MTX10~15mg,每周 1 次口服,柳氮磺胺吡啶(SASP)0.25~1.0g,每日 3 次口服及非甾体抗炎(NSAIDs);治疗组给予雷公藤 10~20mg,每日 1 次口服,SASP0.25~1.0g,每日 3 次口服及 NSAIDs。结果发现对于活动期 RA 患者治疗组在降低血小板、RA、ESR 优于对照组( $P < 0.05$ ),而对 WBC 的影响上无明显差异( $P > 0.05$ ),故认为雷公藤多苷联合 SASP 对活动期 RA 有较好的疗效。

**2.5 不同剂型** 雷公藤有较强的抗炎、镇痛及免疫抑制作用,有效量与中毒量接近。一般应用常规剂量雷公藤的毒副反应发生率为 17%~30%<sup>[21]</sup>。由于内服雷公藤的毒副作用明显,临床应用需要改变剂型,以减低其毒副作用。近年来研究的雷公藤制剂很多,常见的有口服酊剂、药酒、缓释片、滴丸、微囊剂、固体脂质纳米粒以及外用

的洗剂、配剂、膏剂、贴剂、巴布剂、涂膜剂等,不仅保持了疗效,还将不良反应减少到最低程度。

王雪等<sup>[22]</sup>用雷公藤酊治疗 RA 后,临床观察发现对症状、体征及实验室检查均有明显改善;对 ESR、RF、免疫球蛋白、免疫复合物等多项化验指标产生不同程度的影响。关于治疗 RA 的机制,有人认为早期疗效主要通过直接的抗炎作用,后来则可能通过抗炎及免疫抑制的双重作用;也有人认为可能是通过抑制前列腺素 E2 的产生,抑制周围单核细胞产生免疫球蛋白和 RF,从而使症状得以改善。程惠琴<sup>[23]</sup>结合现代中药药理研究结果,以雷公藤生药为原料,制成雷公藤药酒,治疗 RA86 例,方法:每次 5 毫升,每日 2 次,早、晚饭后服用,并劝说患者戒烟酒,忌食生冷、刺激性食物,避免受风寒和接触冷水。结果总有效率 92.3%,从而探索了一种安全高效治疗 RA 新的中药剂型。李瑞琳等<sup>[24]</sup>采用雷公藤缓释片治疗 RA32 例,另设雷公藤片对照组 32 例,结果治疗组总有效率为 93.75%,对照组为 90.63%,两组在总疗效上无差异( $P > 0.05$ ),但在止痛方面前者优于后者( $P < 0.05$ ),且不良反应发生率前者低于后者( $P < 0.001$ )。说明雷公藤缓释片疗效好,不良反应少,服用安全,优于普通雷公藤片。方省<sup>[25]</sup>治疗 RA190 例,对照组 50 例单纯使用中药及 NSAIDs,治疗组 140 例则在上述治疗基础上加用雷公藤注射液,用量初始 3 日为 25mg,每天 1 次,如无不良反应,3 天后改为每次 25mg,每天 2 次,20 次为 1 个疗程,结果对照组有效率 88%,治疗组有效率 95.6%,大部分患者在用药后 5 天内起效,有 32 例(22.7%)出现副

作用,一般不需处理,1~2 小时后可自行缓解。故认为雷公藤注射液是治疗 RA 起效快,疗效佳,副作用少的安全有效抗风湿药。隋丰<sup>[26]</sup>观察中医辨证论治合用复方雷公藤涂膜剂治疗 RA 的有效性及安全性,将合格受试者 40 例以 1:1 的比例分配到治疗组(协定方加减+复方雷公藤涂膜剂)和对照组(西医综合治疗组),疗程 3 个月,观察发现中医辨证论治合用复方雷公藤涂膜剂组总有效率为 70%,西医组总有效率为 75%,两组总体疗效比较无差异,但治疗组副作用相对少。

### 3 问题与展望

雷公藤是临床上应用频度较高的中药,自 1926 年起应用雷公藤治疗 RA,疗效确切,有其它类似药物无法替代的作用。随着研究的不断深入,人们对雷公藤及其单体的药理作用认识也越全面,为临床运用提供了理论依据,其目前已成为 RA 治疗的常规用药。祖国医学认为雷公藤具有祛风除湿、消肿止痛、通经活络、清热解毒的功效。各项研究表明雷公藤具有抗炎、镇痛、免疫抑制反应,经过雷公藤治疗后,能使关节晨僵时间缩短、关节肿痛得到缓解、功能获得改善、握力增加、ESR 减慢、RF 滴度下降或转阴、免疫球蛋白下降,不少患者恢复了正常生活和工作。

雷公藤制剂治疗 RA 疗效确切,为广大患者解除了痛苦,但是随着雷公藤广泛应用于临床治疗,其毒副反应也日渐暴露出来,药理发现雷公藤根、叶、茎、花均有巨毒,毒性成分主要为二萜类,其次为生物碱类、三萜类及苷类。在临床上,雷公藤的毒副反应是多方面的,可累及中枢神经系统、心、肝、

肾、胃肠道、淋巴细胞、造血系统以及生殖与内分泌系统。中毒症状出现的早晚轻重与用药量、剂型、体质、用药时间长短等有关,使雷公藤的临床应用受到了一定的限制。

随着临床合理用药技巧的日渐成熟以及减毒增效作用研究的不断深入,雷公藤高效低毒新制剂及新剂型的不断面世,如:雷公藤多苷片、雷公藤甲素片、雷公藤酊剂、药酒、缓释片、滴丸、微囊剂、固体脂质纳米粒以及外用的洗剂、配剂、膏剂、贴剂、巴布剂、涂膜剂等,且在中医辨证论治的理论体系下,通过合理的配伍应用,往往都能取得很好的效果。随着技术的进展,药理、毒理以及临床研究的不断深入,雷公藤必能最大发挥疗效,减少毒副作用,为 RA 的治疗提供更多有效的治疗方法,展现其更广阔的应用前景。

## 参考文献

[1] 孙 新,张素敏,等.雷公藤及其安全性[J].中国新药杂志,2001,10(7):539-543.  
[2] 张 亮,张正行,等.雷公藤属植物化学成分研究进展[J].中国药科大学学报,1990,21(4):251.  
[3] 彭 松,汪经寰,等.高效液相色谱法测定雷公藤片中雷公藤甲素的含量[J].中成药,

1991,13(11):13.  
[4] 徐力宏,苗抗立,等.雷公藤生物碱的分离鉴定[J].中国药房,1995,6(4):12.  
[5] 向 明,张程亮.雷公藤免疫抑制作用的研究进展[J].中草药,2005,36(3):458.  
[6] 杨晓砚,张 磊.雷公藤多苷片治疗类风湿性关节炎 60 例临床观察[J].中国中医药科技,2007,14(2):130-131.  
[7] 强春倩,刘世任,等.雷公藤药理研究进展[J].中国中医急症,2006,15(2):198.  
[8] 李 昌,李 玲.不同剂量雷公藤治疗类风湿性关节炎的临床观察[J].福建中医药,1995,26(2):11.  
[9] 丁育民.小剂量雷公藤治疗类风湿性关节炎[J].甘肃中医学院学报,1995,(3):12-14.  
[10] 黄小玲,黄丽雅.雷公藤总内酯片治疗类风湿性关节炎的临床观察[J].广东药学院学报,2002,18(3):237-239.  
[11] 杨晓砚,张 磊.雷公藤多苷片治疗类风湿性关节炎 60 例临床观察[J].中国中医药科技,2007,14(2):130-131.  
[12] Qiu D, Kao PN. Immunosuppressive and anti-inflammatory mechanisms of triptolide, the principal active diterpenoid from the Chinese medicinal herb Tripterygium wilfordii Hook. f [J]. Drugs RD, 2003,4: 1.  
[13] 刘春芳,林 娜.雷公藤甲素抗类风湿性关节炎作用机理的研究进展[J].中国中药杂志,2006,29(3):263-265.  
[14] 原晋新.雷公藤片治疗类风湿性关节炎 36 例[J].中医药临床杂志,2006,18(3):295-296.  
[15] 章建华,成 立.五藤汤治疗类风湿性关节炎的临床研究[J].临床研究,2007,15(1):

20-21.  
[16] 赵堂娇,李秀芹.复方雷公藤煎剂治疗早期类风湿性关节炎 36 例[J].中国民间疗法,2009,17(2):34.  
[17] 陈红明.通痹雷公藤汤配合马钱胶囊治疗类风湿性关节炎 39 例观察.实用中医药杂志,2009,25(8):514-515.  
[18] 陈 月.防己黄芪汤合雷公藤片治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J].四川中医,2008,26(1):72-73.  
[19] 唐时静,岳阳升,等.四联疗法治疗类风湿性关节炎 53 例[J].安徽中医学院学报,2002,21(4):15-18.  
[20] 李 娜,汲 泓.雷公藤多苷联合柳氮磺胺吡啶对活动期类风湿性关节炎相关指标的影响[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(12):89-90.  
[21] American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines: guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1996,39:723-731.  
[22] 王 雪,肖 女.雷公藤的有效成分及临床应用[J].西南军医,2006,8(5):83-84.  
[23] 程惠琴.雷公藤药酒治疗类风湿性关节炎 86 例临床观察与护理[J].内蒙古中医药,2008,11:74.  
[24] 李瑞琳,黄康等.雷公藤缓释片治疗类风湿性关节炎 32 例的临床观察[J].中药新药与临床药理,1995,6(1):17-20.  
[25] 方省.雷公藤注射液治疗类风湿性关节炎 140 例临床观察[J].中国乡村医药,1996,5(3):17.  
[26] 隋 丰.中医辨证论治合用复方雷公藤涂膜剂治疗类风湿性关节炎的临床观察[D].广州中医药大学,2006.

(上接第 51 页)

动,选方寿胎丸及六味地黄丸加味,方从法出,法随证立,故效如桴鼓。本病原非罕有,但由于时代的局限,往往被赋予封建迷信的色

彩,患者心理压力较大,心怀愧疚,多隐情不言,因而梦交致反复自然流产未见报道。在临床施治中,除

药物治疗外,还应多方开导,解除心理压力,方能收到药半功倍之效。