

# 风湿病治疗常用中药肝损伤的研究概况

刘贵琼<sup>1</sup>, 刘岳凤<sup>2\*</sup>

(1.重庆医科大学,重庆 400016;2.重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016)

**[摘要]** 风湿病是临床上常见的多发病、疑难病之一,缠绵难愈,需长期服药,有的甚至需终身用药,目前尚无理想的根治药物。中医药在治疗风湿病方面历史悠久,具有广泛的应用范围和独特的临床疗效,但在长期的临床应用中,药物安全性也越来越受到重视。本文通过查阅近几年国内外相关文献,总结了治疗风湿病具有肝损伤的常用单味中药及特点,从其肝损伤原因和防治方面作出简要的归纳总结,为临床合理使用相关药物提供参考。

**[关键词]** 风湿病;中药治疗;肝损伤;合理用药

**[中图分类号]** R28;R593.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.07.024

## The Research Situation on the Liver Damage of the Common Traditional Chinese Medicine in Treatment of Rheumatism

LIU Guiqiong<sup>1</sup>, LIU Yuefeng<sup>2\*</sup>

(1. Chongqing Medical University, Sichuan, Chongqing 400016, China; 2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Sichuan, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** Rheumatism is one of common clinical frequently-occurring and difficult diseases, lingering heals hard to treat. The patients require long-term even lifelong medication, there is no ideal radical cure drug so far. Traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatism has a long history with a wide range of applications and unique clinical efficacy, but in the long-term clinical application, drug safety is getting more and more attention. This paper reviews the common TCM in treatment of rheumatism and its character by searching related literatures at home and abroad in recent years. The causes and prevention of their liver damage are given a brief summary to provide reference for clinical rational use of related drugs.

**[Keywords]** rheumatism; traditional Chinese medicine treatment; liver damage; rational drug use

风湿病属于中医学“痹证”范畴,是由于人体正气不足,卫外不固,感受风寒湿热等外邪,致使经络痹阻,气血运行不畅,引起以肌肉、筋骨、关节发生疼痛、麻木、灼热、屈伸不利,甚至关节僵硬、肿大变形或累及脏腑为特征的一类疾病。其病因病机主要包括三个方面:一是外邪,主要是风寒湿热;二是内虚,以肝肾不足和脾胃虚弱为主;三是病理产物痰浊和瘀血。其治则上以祛风散寒除湿或祛风清热除湿为主,同时辅以舒筋通络、活血祛瘀、补益肝肾、补益气血等。中医药在

风湿病的治疗上具有独特优势及丰富的临床经验,如雷公藤、蜈蚣、桑寄生等单味中药已普遍应用于临床,并取得显著的疗效,但这些中药对肝功能均有不同程度的损伤,针对这些药物肝受损的情况,部分已有大量的文献报道,并在肝损伤的机制、毒理学等方面有了深入的研究,但部分中药仅有动物实验研究或个案报道,因此认识在治疗风湿病中有肝损伤的单味中药及掌握这些药物导致肝功能受损的原因及防治对临床合理安全用药具有重要意义。

**[收稿日期]** 2015-11-24

**[作者简介]** 刘贵琼,女,在读硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗风湿病、老年病等。

**[通讯作者]** \*刘岳凤,女,副教授,硕士研究生导师,Email:lgqiy@foxmail.com。

## 1 风湿病治疗中有肝损伤的单味中药

目前已有报道治疗风湿病中具有肝损伤的单味中药根据其功效主要分为抗风湿药、通经活络药、活血化瘀药及补益肝肾药四类:(1)抗风湿药:雷公藤、昆明山海棠、乌头、马钱子、雪上一支蒿、防己、独活、香加皮、穿山龙;(2)通经活络药:全蝎、蜈蚣、蕲蛇;(3)活血化瘀药:水蛭、藏红花、没药、乳香、穿山甲、莪术、斑蝥;(4)补益肝肾药:何首乌、狗脊、补骨脂、淫羊藿、桑寄生。下面根据上述分类对这些单味中药的肝损伤情况进行简要的介绍。

### 1.1 抗风湿药

该类单味中药分为有毒的雷公藤、昆明山海棠、乌头、马钱子、雪上一支蒿、香加皮和无毒的防己、独活、穿山龙,它们对肝脏均有不同程度的损伤。目前对临床常用的雷公藤的肝损伤已早有大量的文献报道,而对其他药物肝损伤研究相对较少,部分仅有个案报道或动物实验研究。如鲍志焯等<sup>[1-2]</sup>通过小鼠实验研究得出香加皮有肝毒性,并具有“量-时-毒”的关系。石红<sup>[3]</sup>在临床中发现1例类风湿关节炎患者服用马钱子出现肝损伤,经治疗3周后肝功恢复正常。梁琦等<sup>[4]</sup>研究发现粉防己和广防己对肝肾均有毒性,且粉防己>广防己。雷公藤目前被认为是治疗类风湿性关节炎的最佳单味中药。但本品毒性大,其有效成分也是有毒成分,在临床应用过程中时常出现各种毒副反应,如对消化系统、生殖系统、血液系统等的损伤,其中肝损伤是雷公藤最常见、最主要和最严重的不良反应之一。刘玉凤等<sup>[5]</sup>报道,在109例药物性肝损伤病例中有9例患者因治疗类风湿关节炎服用雷公藤后出现急性肝毒性,其中死亡2例。陈一凡等<sup>[6]</sup>分析91例因服用雷公藤片或雷公藤多苷片导致肝损伤病例,其中7例出现黄疸。雷公藤所致肝损伤特点为:(1)多为急性,似急性病毒性肝炎症状,有食欲不振、恶心呕吐、尿黄、皮肤黄染、肝区叩痛等表现。(2)常以总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)升高为主。(3)病理改变:肝实质性损伤及肝实质细胞损伤和坏死。(4)具有可逆性,经停药保肝治疗多可恢复正常。

### 1.2 通经活络药

全蝎、蜈蚣二者为虫类药物,均有毒,功效相似,常相须为用,对肝脏均有损伤。目前对全蝎、蕲蛇肝损伤的报道甚少,仅有个案报道,如文献报道1例脑

血栓患者服用蝎毒康口服液(以蝎毒为主药)2月后出现肝功能明显异常,停药并保肝后肝功能恢复正常<sup>[7]</sup>。蜈蚣的报道相对较多,蜈蚣在治疗痹症中具有独特的疗效和优势,常与全蝎配伍使用<sup>[8-9]</sup>。现代药理研究表明,本品含有类似蜂毒的有毒成分,主要包括组织胺样物质和溶血性蛋白质。伍玉元<sup>[10]</sup>报道2例患者服用蜈蚣粉后出现急性肝损伤,停药保肝治疗后均恢复。张志敏等<sup>[11]</sup>报道1例腰腿痛患者服用含蜈蚣的汤剂5天后出现巩膜黄染、小便黄、腹胀、厌食厌油等症状。蜈蚣致肝损伤的特点:(1)发病急,临床表现为黄染(巩膜、皮肤、尿)、右肋下疼痛、腹胀厌油,常伴有发热等症状。(2)实验室指标:尿胆原、尿胆红素、ALT、TBIL等升高。(3)具有可逆性,经停药保肝治疗后可好转,再服用可复发。

### 1.3 活血化瘀药

该类药中分为有大毒的斑蝥,有小毒的水蛭和无毒的藏红花、没药、乳香、穿山甲、莪术。它们对肝脏均有不同程度的损伤,但因大多为无毒中草药,临床应用中肝损伤尚未引起重视,文献研究报道也相对较少,有待进一步研究。谈英、周昆等<sup>[12-13]</sup>通过大鼠实验研究发现乳香、没药均具有肝毒性,且乳香的肝毒性明显强于没药,其生化指标以血清总胆固醇(TC)升高为主。汪云等<sup>[14]</sup>研究发现藏红花有肝毒性,但仅发生在高浓度组,而低浓度组肝组织无损伤。

### 1.4 补益肝肾药

何首乌、狗脊、补骨脂、淫羊藿、桑寄生为补益类药物,常被人们认为比较安全的中药,然而它们对肝脏均有损伤。如Park EJ等<sup>[15-16]</sup>的研究表明,补骨脂可降低CCl<sub>4</sub>和D-半乳糖胺等胆碱酯酶抑制剂诱导的肝细胞毒性。但也有不同的实验研究表明并证实补骨脂具有肝毒性<sup>[17-19]</sup>。周汉华等<sup>[20]</sup>研究表明不同寄主桑寄生组小鼠对肝组织均有损伤。近年来对何首乌出现肝损伤的报道不断增加,刘苗苗等<sup>[21]</sup>报道2例服用生何首乌粉导致中毒性肝损伤,停药及保肝治疗后逐渐好转。孙震晓等<sup>[22]</sup>收集1996~2009年国内文献报道的与何首乌及其制剂相关药物性肝损伤病例有35例。何首乌致肝损伤的特点:(1)临床表现与急性黄疸型肝炎类似,表现为乏力、食欲减退、黄疸等,严重者可出现肝昏迷。(2)生化指标TBIL、DBIL、ALT、AST均不同程度升高。(3)大多具有可逆性,停药后可恢复,部分停药后可自愈,再用可复发。(4)有家族性发病倾向<sup>[6]</sup>。

## 2 导致药物性肝损伤的原因

### 2.1 大剂量和长时间使用

风湿病为慢性难治性疾病之一,需长时间用药,导致药物蓄积而出现肝损伤,随着剂量的增大,不良反应的发生率不断增加。资料显示中药引起的肝损伤病例中60%以上是由于超剂量服用所致<sup>[23]</sup>。如美国Jung KA等<sup>[24]</sup>回顾分析25例怀疑由何首乌引起的中毒性肝炎病例,其中有10例怀疑是由大剂量服用引起。

### 2.2 炮制和煎药方法不当

这些药物中大多为有毒中草药,需经过炮制来降低毒性,增强疗效,当使用未炮制或炮制不当的药物时,可能会发生毒性反应。有临床报道,在10例因服用雷公藤中毒的患者中,发现有4例是因根韧皮部处理不净而致<sup>[25]</sup>;目前大多医疗单位均使用煎药机熬药,对有毒中药的煎药时间不足,有毒成分难以溶解挥发而服用导致肝功能受损,如乌头类药物。

### 2.3 对中药认识不足

因目前技术原因对部分中草药的药代动力学和毒理学研究严重欠缺,不清楚服用某种中药后如何在体内发生代谢转化和是否对肝脏有损伤,而误认为是安全药物长期使用,如常用的补益药何首乌。此外,大多患者认为中药无毒副作用,常自服、误服或迷信秘方、偏方。

### 2.4 其他因素

如中药的产地、种植、采收时间、运输贮存等不当,导致药材不纯、受污染或霉变、蛀虫等均可能引起肝损伤,此外,还与剂型、配伍不当、品种混乱、给药途径及时间等有关。

此外,因年龄或健康状况不同,老人、小儿、体弱、孕产妇等对药物的代谢和清除能力下降,常易出现药物性肝损伤;部分已存在肝脏疾病或肝肾功能障碍的患者,服用这些药物则会发生明显的肝损伤,甚至加重肝损伤。个别人群存在遗传性肝脏代谢缺陷的疾病,个别机体对中药或其代谢产物发生特异反应和过敏反应,均容易发生药物性的肝损伤。

## 3 如何防治药物的肝损伤

### 3.1 严格控制时间及剂量

大多有毒中药的中毒量与起效剂量很接近,如雷公藤、马钱子等药物,故需严格掌握用药时间及剂量。有文献报道,雷公藤用量与不良反应发生率呈

正相关,大剂量(60 mg/d)时副作用明显增加,而小剂量(30 mg/d)时副作用发生率明显降低,认为雷公藤多甙片常用剂量以每日30 mg为佳<sup>[26]</sup>。另外有文献报道,雷公藤起始剂量常采用治疗剂量的上限量,服用1周左右使有效剂量达到峰值后,则减少用量的1/3继续用药,并可将来频次由tid调为bid,用药3月病情基本稳定后,用原1/3剂量维持即可,这样可明显减轻雷公藤的不良反应<sup>[27-28]</sup>。

### 3.2 炮制减毒

炮制是中药降低毒性传统的有效方法,包括煮法、蒸法、炙法、净制法、复制法、煨法及其他多种炮制减毒方法。如吕旻<sup>[29]</sup>发现炮制何首乌的时间越长毒性越低,其中黑豆炙的炮制品减毒效果明显优于清蒸。近期有文献报道,雷公藤不同炮制品均有减毒作用,其中以莱菔子炮制品急性毒性降低最为明显<sup>[30]</sup>。

### 3.3 改良剂型

中药的不同剂型会影响其毒性与疗效,通过研发新剂型来降低毒性是近年来研究的热点。如雷公藤目前有汤剂、片剂、糖浆剂、流浸膏剂、酊剂、擦剂、软膏剂等多种剂型。近年来又出现了一些新的剂型,如雷公藤缓释片、微囊片等,增加了药物生物利用度,同时减少毒副作用。外用制剂最初是外敷或洗剂,后逐渐发展为软膏剂、离子导入剂、巴布剂、栓剂等,避免了口服制剂带来的肝毒性。

### 3.4 配伍减毒

中药配伍是中医遣方用药的特点和优势,“相畏”、“相杀”是中药配伍减毒的根本依据,通过合理的配伍,既可增强药力,又可减少药物毒性而增加用药安全性。在临床用药中,为降低中药所致的肝脏毒性,可选用性味甘凉柔肝疏肝或解毒之品,如白芍、甘草、当归、女贞子、凤尾草等<sup>[31]</sup>。

### 3.5 定期监测肝功能

初次使用这些药物时,应密切监测肝功能,因药物性肝损伤有潜伏期,在早期应至少2~4周复查1次,至少持续监测3个月;长期用药中若无肝损伤表现,监测时间可适当延长至每2~3个月复查1次。用药期间若发现肝损伤,应立即停药,同时给予积极保肝及支持疗法,大多可以痊愈。

### 3.6 其他方面

如应对病人进行宣传教育,使病人了解最初药物肝损伤的症状,及早发现、及时治疗;同时使患者

具有良好的依从性,定期复诊;加强患者对中药的认识,勿自行服用有毒中药,或迷信偏方、秘方;坚持合理用药,正确的辨证论治;对原已有肝肾功能障碍的患者应慎用或禁用;注意个体体质、年龄、性别等的差异,适当调整剂量;加强对药材质量的管理,杜绝伪劣药材的出现。

#### 4 结语

目前中草药已广泛应用于治疗风湿病中,疗效显著,但部分药物可能导致肝损伤,需引起人们的高度重视。药物导致肝损伤的原因众多,关键在于认清哪些药物存在肝损伤,严格把握好中药使用的安全范围、用药时间,正确炮制、煎熬及合理配伍,改良药物剂型,注意患者的个体差异和基础情况,避免不合理用药。对于长期用药者应定期随访肝功能等检查,合理调整药物的剂量和适当配伍保肝药。同时药剂人员需做好中药的验收工作,保证药物质量。此外,患者应在医生的指导下服用中药,不要轻信偏方、秘方等。在服药过程中,若发现出现药物性肝损伤的症状及体征时,应立即停药,并行保肝等治疗。

#### 参考文献:

[1] 鲍志焯,黄伟,张亚因,等.香加皮不同组分多次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究[J].中国药物警戒,2012,9(1):16-19.

[2] 张亚因,黄伟,鲍志焯,等.香加皮不同组分多次给药对小鼠肝毒性损伤作用研究[J].中国药物警戒,2012,9(1):20-22.

[3] 石红.马钱子中毒致肝损伤1例[J].中国药物滥用防治杂志,2008,14(4):244.

[4] 梁琦,倪诚,颜贤忠,等.广防己、粉防己的肝肾毒性及代谢组学比较研究[J].中国中药杂志,2010,35(21):2882-2888.

[5] 刘玉凤,张丽春.药物性肝损伤109例临床分析[J].中国药物与临床,2007,7(4):313-314.

[6] 陈一凡,蔡皓东.中药引起肝损伤的调查分析[J].药物不良反应杂志,1999,1:27-32.

[7] 雷力力,荆洪英,张立志.蝎毒康口服液致肝损伤[J].药物不良反应杂志,2007,9(6):442.

[8] 那坤,李延.三龙三虫汤治疗类风湿性关节炎60例[J].中医药信息,2006,23(5):46-47.

[9] 熊英琼,程绍民,刘端勇,等.全蝎蜈蚣在痹病治疗中的应用思路[J].辽宁中医杂志,2011,38(4):793-795.

[10] 伍玉元.蜈蚣粉致急性肝损伤2例[J].中国中药杂志,1994,19(1):50.

[11] 张志敏,孙学高.全蝎蜈蚣中毒性肝炎1例[J].中国中医急症,2003,12(1):93.

[12] 谈英,徐鑫,周昆,等.乳香没药及其提取物对大鼠肝毒性的实验研究[J].中国药物警戒,2010,7(4):193-195.

[13] 周昆,谈英,柳占彪,等.乳香没药对大鼠肝毒性的比较研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):221-223.

[14] 汪云,李红霞,朱丽影.藏红花对大鼠肝毒性的实验研究[J].哈尔滨医科大学学报,2010,44(2):133-135,138.

[15] Park EJ, Zhao YZ, Kim YC, et al. Bakuchiol-induced caspase-3-dependent apoptosis occurs through c-Jun NH2-terminal kinase-mediated mitochondrial translocation of Bax in rat liver myofibroblasts [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 559(2/3): 115-123.

[16] Park EJ, Zhao YZ, Kim YC, et al. Protective effect of (S)-bakuchiol from psoralea corylifolia on rat liver injury in vitro and in vivo [J]. Planta Med, 2005, 71(6): 508-513.

[17] 邓平香,徐敏.补骨脂单味应用和复方应用对大鼠肝毒性的比较[J].广西中医药,2005,28(2):49-50.

[18] 谭沛,赵超,周昆,等.补骨脂灌胃30天对大鼠肝毒性的实验研究[J].新疆中医药,2010,28(2):11-13.

[19] 周昆,代志,柳占彪,等.补骨脂水提物引起的大鼠肝损伤[J].天津中医药大学学报,2013,32(4):221-224.

[20] 周汉华,刘晓龙,钱海兵,等.不同寄主上的桑寄生药材毒性的比较研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(24):274-277.

[21] 刘苗苗,潘留兰,魏玉统,等.服用生何首乌致肝损伤2例报告[J].临床肝胆病杂志,2015,31(1):110-111.

[22] 孙震晓,张力.何首乌及其制剂相关肝损伤国内文献回顾与分析[J].药物不良反应杂志,2010,12(1):26-30.

[23] 黎波.源自病例数据库中中药肝损伤临床及病理研究[D].北京:北京中医药大学,2012.

[24] Jung KA, Min HJ, Yoo SS, et al. Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. Gut Liver, 2011, 5(4): 493-499.

[25] 王英晶,彭伟文.雷公藤减毒炮制方法综述[J].时珍国医国药,2011,22(12):3047-3048.

[26] 周嘉陵,朱琦,杨晓凌,等.雷公藤制剂副作用的临床观察[J].中国中西医结合杂志,1999,19(2):14-16.

[27] 张玉萌,朱丽萍.雷公藤制剂致肝毒性、生殖毒性和血液系统毒性不良反应回顾性分析[J].中国药物应用与监测,2014,11(3):173-176.

[28] 王雷,王超,赵延栋.雷公藤甲素的药理作用研究进展[J].湖南中医药大学学报,2010,30(2):37-38,41.

[29] 吕畅.基于肝细胞毒价检测的何首乌质量控制方法研究[D].北京:北京化工大学,2013.

[30] 南丽红,郑燕芳,徐伟,等.不同炮制方法对雷公藤的急性毒性和抗炎作用的影响[J].时珍国医国药,2015,26(8):1900-1902.

[31] 张静,江莹,王芳,等.基于“异类相制”理论探讨雷公藤肝毒性配伍减毒的作用[J].中草药,2014,45(18):2711-2715.