

类风湿关节炎患者使用雷公藤多苷片致肝损伤的临床特征分析

余辞源, 刁建萍*
(重庆医科大学附属第三医院风湿免疫科, 重庆 401120)

摘要: **目的** 分析类风湿关节炎患者使用雷公藤多苷片致肝损伤的临床特征。**方法** 收集 136 例患者临床资料, 比较治疗前后肝功能变化, 并分析其结局。**结果** 患者年龄以 41~60 岁为主; 60 例患者在服药 8 周后、57 例患者在服药 2~8 周、19 例患者在服药 2 周内出现药物性肝损伤。除雷公藤多苷片外, 其他合并用药包括糖皮质激素类药物、非甾体类抗炎药物、抗风湿类药物。与发病前、治疗后比较, 发病后患者 AST、ALT、ALP、TBil 水平升高 ($P<0.05$), Alb 水平降低 ($P<0.05$)。在停药 1 个月后, 雷公藤多苷片+糖皮质激素+非甾体类抗炎药物/抗风湿类组未好转患者有 3 例; 雷公藤多苷片+非甾体类抗炎药物/抗风湿类组未好转患者有 4 例; 雷公藤多苷片+糖皮质激素组、雷公藤多苷片组患者均痊愈或好转。**结论** 使用雷公藤多苷片致肝损伤的类风湿关节炎患者以中年女性为主, 临床表现为乏力, 肝功能损伤较轻, 少数病例预后不佳。

关键词: 雷公藤多苷片; 肝损伤; 类风湿关节炎; 临床特征

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)06-2115-03
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.056

近年来随着各类新型药物的不断问世与应用, 临床药物性肝损伤的发生率也呈上升趋势^[1]。文献[2]报道, 我国中草药引发的药物性肝损伤发生率为 3.8%~32.6%, 涉及到的中药有四十多种, 雷公藤、何首乌等较常见。中医认为, 雷公藤具有祛风除湿、活血通络、杀虫解毒、消肿止痛的作用^[3], 目前临床上该药材及其相关制剂被用于肾脏疾病、自身免疫性疾病(如类风湿关节炎)的治疗^[4]。本研究通过回顾性分析使用雷公藤多苷片出现药物性肝损伤的 136 例类风湿关节炎患者, 分析其发生情况及临床特征, 旨在为相关合理安全用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例来源 2018 年 5 月至 2023 年 5 月使用雷公藤多苷片出现药物性肝损伤的 136 例类风湿关节炎患者, 男性 40 例, 女性 96 例; 年龄 39~79 岁, 平均年龄 (60.7 ± 9.2) 岁。

1.2 纳入标准 (1) 诊断为类风湿关节炎; (2) 使用雷公藤多苷片进行抗风湿治疗; (3) 治疗前无药物性肝损伤或肝功能异常。

1.3 排除标准 (1) 合并自身免疫性肝炎、酒精性肝炎、代谢相关性脂肪性肝病、病毒性肝炎等其他原因引起的肝脏损伤; (2) 使用其他中草药进行治疗并引发药物性肝损伤; (3) 未按照医嘱或药物说明书规范使用药物。

1.4 研究方法 采用回顾性研究, 收集患者临床资料, 包

括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病史、用药时间等。采用 LAB008 型全自动生化仪(日本日立公司)检测肝功能, 药物性肝损伤临床分型和严重程度以《中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)》为依据, 临床分型包括肝细胞损伤型(ALT 水平升高超过正常上限值 3 倍以上, $R \geq 5$ 分)、胆汁淤积型(ALP 水平升高超过正常上限值 2 倍以上, $R \leq 2$ 分)、混合型(ALT 水平升高超过正常上限值 3 倍以上, ALP 水平升高超过正常上限值 2 倍以上, 2 分 $<R<5$ 分) [$R = (\text{ALT 水平实测值} / \text{ALT 水平 ULN 值}) / (\text{ALP 水平实测值} / \text{ALP 水平 ULN 值})$]。若患者指标达不到上述要求, 则归入“肝脏生化学检查损伤”, 严重程度为 1 级(轻度肝损伤)、2 级(中度肝损伤)、3 级(重度肝损伤)、4 级(ALF)、5 级(致命)。采用 RUCAM 量表评估药物与肝损伤的相关性, 评分结果分为 5 级, 分别为极可能, >8 分; 很可能, $6 \sim 8$ 分; 可能, $3 \sim 5$ 分; 不太可能, $1 \sim 2$ 分; 排除, ≤ 0 分。

1.5 治疗情况 口服复方甘草酸苷片(日本秋山片剂株式会社, 批准文号 H20130148, 25 mg) 3 片, 每天 3 次; 口服甘草酸二铵肠溶胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司, 批准文号 H20040628, 50 mg) 150 mg, 每天 3 次, 疗程数周至数月。

1.6 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理, Shapiro-Wilk 法进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$)

收稿日期: 2024-02-05

基金项目: 重庆市自然科学基金 (cstc2021jcyj-msxmX0304)

作者简介: 余辞源 (1992—), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向为风湿免疫学。Tel: 13983191927, E-mail: 651692@hospital.cqmu.edu.cn

*通信作者: 刁建萍 (1985—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为风湿免疫学。Tel: 13308352855, E-mail: 651242@hospital.cqmu.edu.cn

表示, 组间比较采用 t 检验, 而不符合者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 具体见表 1。

表 1 患者一般资料分布

项目	例数/[例(%)]
年龄/岁	
20~40	26(19.1)
41~60	58(42.6)
>60	52(38.3)
饮酒史	
嗜酒	4(2.9)
偶尔饮酒	15(11.1)
过敏史	
有	12(8.8)
无	124(91.2)
基础疾病史	
高血压	21(15.4)
糖尿病	11(8.1)
雷公藤制剂使用时间/周	
<2	19(14.0)
2~8	57(41.9)
>8	60(44.1)

2.2 临床表现及药物使用情况 乏力是最常见的临床表现; 除雷公藤多苷片外, 其他合并用药包括糖皮质激素类药物、非甾体类抗炎药物、抗风湿类药物等; 雷公藤多苷片联合非甾体类抗炎药或抗风湿类药物的使用最多, 具体见表 2。

2.3 肝脏损伤情况 药物性肝损伤分型以肝脏生化学异常为主, RUCAM 评分以 6~8 分最多, 严重程度分级以 1 级为主, 具体见表 3。与发病前、治疗后比较, 发病后患者 AST、ALT、ALP、TBil 水平升高 ($P<0.05$), Alb 水平降

低 ($P<0.05$); 发病前、治疗后上述肝功能指标比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具体见表 4。

表 2 患者临床表现、药物使用情况分布

指标	例数/[例(%)]
临床表现	
发热	1(0.7)
乏力	87(64.0)
纳差	64(47.1)
尿黄	62(45.6)
恶心呕吐	28(20.6)
皮肤瘙痒	9(6.6)
关节疼痛	122(89.7)
便秘	2(1.5)
肝区疼痛不适	10(7.3)
药物使用情况	
雷公藤多苷片	10(7.4)
雷公藤多苷片+糖皮质激素	13(9.6)
雷公藤多苷片+非甾体类抗炎药物/抗风湿类	85(62.5)
药物	
雷公藤多苷片+糖皮质激素+非甾体类抗炎药	28(20.8)
物/ 抗风湿类药物	

表 3 患者临床分型、RUCAM 评分、严重程度分布

指标	例数/[例(%)]
临床分型	
肝细胞损伤型	7(5.1)
胆汁淤积型	9(6.6)
混合型	24(17.7)
肝脏生化学异常	96(70.5)
RUCAM 评分/分	
3~5	27(19.9)
6~8	75(55.1)
>8	34(25.0)
严重程度分级	
1 级	114(83.8)
2 级	21(15.4)
3 级及以上	1(0.7)

表 4 治疗前后患者肝功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	TBil/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	Alb/(g·L ⁻¹)
发病前	23.2±5.2	28.4±6.1	73.4±4.9	5.1±1.0	38.3±1.2
发病后	95.8±14.7*	88.4±13.7*	163.2±7.3*	17.8±4.1*	34.3±1.1*
治疗后	35.4±7.1	34.7±6.7	83.5±5.6	10.3±2.2	38.1±1.2

注: 与发病前、治疗后比较, * $P<0.05$ 。

2.4 治疗及预后情况 在停药 1 个月后, 雷公藤多苷片+糖皮质激素+非甾体类抗炎药物/抗风湿类药物组未好转有 3 例, 雷公藤多苷片+非甾体类抗炎药物/抗风湿类药物组

未好转有 4 例, 雷公藤多苷片+糖皮质激素组、雷公藤多苷片组均痊愈或好转, 具体见表 5。

表 5 患者治疗、预后情况分布

治疗结局	雷公藤多苷片	雷公藤多苷片+糖皮质激素	雷公藤多苷片+非甾体类抗炎药物/抗风湿类药物	雷公藤多苷片+糖皮质激素+非甾体类抗炎药物/抗风湿类药物
例数/例	10	13	85	28
痊愈/[例(%)]	5(50.0)	6(46.1)	44(51.8)	11(39.3)
好转/[例(%)]	5(50.0)	7(53.8)	37(43.5)	14(50.0)
未好转/[例(%)]	0(0)	0(0)	4(4.7)	3(16.7)

3 讨论

在中草药引起的药物性肝损伤中，女性患者明显多于男性患者，尤其是患有免疫相关疾病的中年、更年期妇女^[5-9]，进一步证实了本研究结果，其原因可能是女性肝肾微粒体药物酶活性低于男性，或女性对中草药治疗方案的信服程度高于男性^[10-11]。另外，上述疾病引起的药物性肝损伤可能为随着体内累积剂量的增加出现慢性进展，即使使用时间越长，剂量越高，发病可能性越大^[12]。

大量研究表明，中草药引起的药物性肝损伤中最常见的类型为肝脏生化学异常，即 ALT、ALP 水平并未大幅提升^[13-14]，而雷公藤类中药制剂引起肝损伤的机制尚不明确，有研究者认为该药材是通过其主要成分雷公藤甲素诱发肝细胞凋亡，从而对肝脏产生强烈毒性及损伤^[15]。雷公藤所含成分中肝毒性最强的是二萜类（如雷公藤甲素），通过引发肝细胞线粒体损伤来进一步诱发肝细胞凋亡；雷公藤甲素通过干扰鞘氨醇代谢的调控机制，进而影响肝脏的代谢，上述 2 种途径的共同作用对肝脏产生了较强烈的毒性和损伤^[16]。

本研究中患者均停用雷公藤多苷片，并加用保肝药物进行治疗，发现雷公藤多苷片+糖皮质激素+非甾体类抗炎药物/抗风湿类组患者未好转率最高；雷公藤多苷片组患者全部好转，其中 50% 痊愈。目前，对药物性肝损伤的一线治疗方法仍是停用引起肝损伤的药物，通常在停用一段时间后肝损伤可得到修复，也有少部分因肝功能衰竭或合并其他严重疾病而病情加重，甚至死亡^[17-18]。另外，一些保肝药物也属于传统中草药，已有报道其具有保护肝脏免受药物性肝损伤的作用，是我国临床治疗药物性肝损伤的常用方式^[19-21]。

综上所述，使用雷公藤多苷片致肝损伤的类风湿关节炎患者以中年女性居多，临床表现为乏力，肝功能损伤较轻，少数病例预后不佳。建议患者在使用雷公藤多苷片进行治疗时应经常到医院检查肝功能，尽早诊断药物性肝损伤是否发生，做到早发现、早诊断和早治疗，以期降低该制剂造成的健康负担。

参考文献：

[1] Gurley B J, McGill M R, Koturbash I. Hepatotoxicity due to herbal dietary supplements: Past, present and the future[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 169: 113445.

[2] 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.

[3] 蒋红霞, 伍秋珊, 刘 莉, 等. 雷公藤三萜类成分及其药理活性研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(4): 1223-1231.

[4] Zhang Y Q, Mao X, Li W J, *et al.* Tripterygium wilfordii: An inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1337-1374.

[5] Shen T, Liu Y X, Shang J, *et al.* Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241. e11.

[6] Jing J, Teschke R. Traditional Chinese medicine and herb-induced liver injury: Comparison with drug-induced liver injury [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(1): 57-68.

[7] 韩姗姗, 代彦林, 丁 樱, 等. 雷公藤毒性研究进展的 CiteSpace 知识图谱分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 1085-1094.

[8] Yang Y, Ge F L, Tang J F, *et al.* A review of herb-induced liver injury in mainland China [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 813073.

[9] Byeon J H, Kil J H, Ahn Y C, *et al.* Systematic review of published data on herb induced liver injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 233: 190-196.

[10] Pedraza L, Laosa O, Rodríguez-Mañas L, *et al.* Drug induced liver injury in geriatric patients detected by a two-hospital prospective pharmacovigilance program: A comprehensive analysis using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 600255.

[11] Teschke R. Treatment of drug-induced liver injury [J]. *Biomedicines*, 2022, 11(1): 15.

[12] 宋晓英, 于 震, 于文霞. 雷公藤多苷对 CVB3 诱导的小鼠病毒性心肌炎的作用研究[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(4): 373-380.

[13] Teschke R, Uetrecht J. Mechanism of idiosyncratic drug induced liver injury (DILI): unresolved basic issues [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 730.

[13] Soares P F, Fernandes M T C F, Souza A S, *et al.* Causality imputation between herbal products and HILI: An algorithm evaluation in a systematic review [J]. *Ann Hepatol*, 2021, 25: 100539.

[14] Nin Chau T, Cheung W I, Ngan T, *et al.* Causality assessment of herb-induced liver injury using multidisciplinary approach and Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011, 49(1): 34-39.

[15] Shao Q H, Mao X Y, Zhou Z X, *et al.* Research progress of pharmacogenomics in drug-induced liver injury [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 735260.

[16] 陈文娟, 吴晶金. 雷公藤毒性及中药配伍减毒研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(2): 499-503.

[17] Andrade R J, Chalasani N, Björnsson E S, *et al.* Drug-induced liver injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 58.

[18] Björnsson H K, Björnsson E S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 97: 26-31.

[19] Sun Y K, Zhang Y F, Xie L, *et al.* Progress in the treatment of drug-induced liver injury with natural products[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106361.

[20] Wang S F, Wu M Y, Cai C Z, *et al.* Autophagy modulators from traditional Chinese medicine: Mechanisms and therapeutic potentials for cancer and neurodegenerative diseases [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 861-876.

[21] Feng W W, Ao H, Peng C, *et al.* Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 176-191.