

脉超声检查,当 IMT 增加,不稳定斑块形成和存在时提示存在复发的可能性,并采取有效的干预,以降低复发性脑梗死的发病率。

参考文献

[1] 牟红梅,王利勇,赵磊,等. 颈动脉粥样硬化斑块及 IMT 与脑梗死复发相关性研究[J]. 现代仪器与医疗,2016,22(2):16-17.

[2] 陈庆康,石挥扬,曾广绥,等. 颈动脉超声在老年脑梗死患者粥样硬化斑块的临床诊断价值[J]. 实用医学杂志,2015,31(14):2360-2361.

[3] 柳惠玲,槐永军,汪荷. 颈动脉超声与头颅 MRI 筛查老年无症状脑梗死的临床意义[J]. 临床军医杂志,2014,42(6):568-569.

[4] 宋爱霞,纪蓉,邱波,等. 急性脑梗死患者血清 OX-LDL 水平与颈动脉超声用于动脉粥样硬化性脑梗死监测意义分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015(2):101-103.

[5] 王智明,李淮玉,李凤. 颈动脉超声结合脂联素和超敏 C 反应蛋白在动脉粥样硬化脑梗死中的临床研究[J]. 实用医学杂志,2016,32(5):799-802.

[6] 陈巧凤,迟玉君. IMT 联合 HCY、HbA1c 及血脂指标检测在脑梗死中的意义[J]. 国际检验医学杂志,2015,36

(8):1100-1101.

[7] 李军,鲁传龙. 颈动脉超声与头颅 MRI 筛查老年无症状脑梗死的意义[J]. 解放军预防医学杂志,2014,32(6):561.

[8] 李迎春,牟方波,秦永磊,等. 脑梗死患者糖耐量减低与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(1):60-61.

[9] 韩晓芳,郭爱红,王丙聚. 脑梗死与颈动脉粥样硬化临床关系研究[J]. 陕西医学杂志,2012,41(8):1087-1088.

[10] 张舞青. 不同年龄段脑梗死患者颈动脉超声特点相关性研究[J]. 河北医学,2012,18(11):1524-1526.

[11] Lee DJ, Sigel B, Swami UK, et al. Determination of carotid plaque risk by ultrasonic tissue characterization[J]. Ultrasound Med Biol, 2006, 24(9): 1291-1299.

[12] Tsigvoulis G, Vemmos K, Papamichael C, et al. Common carotid artery intima-media thickness and the risk of stroke recurrence[J]. Stroke, 2006, 37(7): 1913-1916.

[13] 程洁,王根发,陈伟,等. 颈动脉粥样硬化与冠心病和脑梗死的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版),2006,26(7):800-801.

(收稿日期:2016-07-17 修回日期:2016-12-05)

• 临床探讨 •

雷公藤多苷片在儿童应用中安全性评价的文献分析

崔雅璠¹, 丁 樱^{2△}

(1. 北京市西城区妇幼保健院 100054; 2. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000)

摘要:目的 了解儿童应用雷公藤多苷片出现不良反应发生的原因,为临床合理用药提供参考。方法 通过检索雷公藤多苷片在儿童应用中出现不良反应病例的相关文献,对文献进行筛选、归纳及分析。结果 雷公藤多苷片在儿童应用中不良反应累及器官或系统近期以血液、肝脏系统为主,与药物服用剂量相关,其不良反应大多可逆,停药后可自行恢复;远期以生殖系统为主,男性发生率明显高于女性。结论 雷公藤多苷片在儿童中应用发生的不良反应与药物剂量、疗程及联合用药相关,建议在临床应规范用药,并且在服药前和服药期间监测血常规和肝肾功能等相关指标。

关键词:雷公藤多苷片; 儿童; 不良反应

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)06-0874-03

雷公藤是卫茅科雷公藤属植物,作为草药在民间流传已久。雷公藤多苷从雷公藤植物根、茎中得到总苷,是我国自主知识产权的中成药。自 1984 年投入临床使用至今,广泛应用于结缔组织病及免疫介导的多种疾病的治疗。但由于雷公藤多苷片存在一定毒性,限制了其在儿童疾病临床治疗中的应用。为能在临床中更好地应用该药物,降低不良反应的发生率,以及了解不良反应的临床特征及相关因素,本文就 1985—2015 年国内临床文献报道的儿童应用雷公藤多苷片治疗各种疾病中出现的不良反应病例进行分析,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台数据库,以“雷公藤多苷片”、“儿童”和“不良反应”为检索词进行文献检索。

1.2 剔除标准 剔除文献综述、基础研究、重复纳入病例及误

服、超大剂量服药病例,筛选符合条件的文献共 47 篇,分别统计疾病类型、用药病例数、联合用药情况、用药剂量、不良反应发生例数、不良反应出现的时间、不良反应累及器官或系统、对不良反应采取的措施和治疗效果等信息。

2 结果

2.1 一般情况 筛选的 47 篇文献报道均以年龄 2~18 岁儿童为治疗对象,以雷公藤多苷片为主要治疗药物。47 篇文献包含服用雷公藤多苷片期间出现的不良反应,另有 3 篇为停用雷公藤多苷片后长期追踪随访其对性腺影响的报道。雷公藤多苷片在儿童应用中临床报道最多的疾病为过敏性紫癜性肾炎,其最为突出的疗效是能显著减少或消除患者的蛋白尿;其次为肾病综合征,主要用于激素耐药和复发型肾病综合征,认为该药可减少蛋白尿及复发频率;还应用于狼疮型肾炎、IgA 肾病、类风湿关节炎、哮喘、特发性血小板减少性紫癜,以及银

△ 通信作者, E-mail: dingying3236@sina.com。

屑病、慢性泛发型荨麻疹、神经性皮炎、白塞氏病等皮肤病。47 篇服用雷公藤多苷片近期不良反应的文献报道中,有 30 篇文章涉及联合用药,最主要联合用药为糖皮质激素,还有联合环磷酰胺、吗替麦考酚酯、来氟米特、环孢素 A 等免疫抑制剂报道文献。

2.2 不良反应情况及构成比 47 篇包含雷公藤多苷片近期不良反应报道的文献中,在 17 篇为以单独雷公藤多苷片为治疗药物的文献中,服药病例数共 867 例,发生不良反应病例数 157 例,总发生率 18.12%。涉及的不良反应有血细胞减少、肝酶升高、胃肠道反应、皮肤损伤、月经紊乱等。以肝酶升高及胃肠道反应最常见,其中肝酶升高 68 例(43.32%),胃肠道反应 53 例(33.76%),血细胞减少 26 例(16.56%),皮肤损伤 6 例(3.82%),胃肠道反应 4 例(2.54%)。

2.3 各种不良反应分析

2.3.1 血细胞减少 血细胞减少主要包括白细胞减少及血小板减少,其中白细胞减少病例数为 19 例,发生率为 2.19%,血小板减少病例数为 7 例,发生率为 0.81%。表现为全血细胞分析白细胞计数低于 $4.0 \times 10^9/L$,或血小板计数低于 $100.0 \times 10^9/L$,其中白细胞减少多发生在服药后 3~4 周,减少程度较轻。在有数值的报道中,仅 3 例低于 $3.0 \times 10^9/L$,最低数值为 $2.6 \times 10^9/L$ 。在经过减量或加用升白细胞或升血小板药物治疗或停药处理后可恢复正常。

2.3.2 肝酶升高 在应用雷公藤多苷片的患者中,肝酶升高发生率的比例最高,共 68 例,发生率为 7.84%。表现为血清检测丙氨酸氨基转移酶或天门冬氨酸氨基转移酶高于正常值(40 U/L),肝酶升高多发生在服药后 2~4 周内,以轻度肝酶升高为主要表现,升高数值均小于 100 U/L,且以 40~60 U/L 为主。在经过药物减量或加用保肝药物治疗后均可在 3 个月内恢复正常,另外有些肝酶升高的病例未经特殊处理在停药后 3 个月内逐渐降至正常值范围。还有报道发现,在服用雷公藤多苷片的患儿中使用剂量 $2.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的患儿比使用 $1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的患儿肝酶升高发生率更高,因此认为药物的剂量与肝酶升高的发生率呈正相关;报道还指出,在服用雷公藤多苷片的同时预防性加用保肝药物可减低肝酶升高的发生率^[1]。

2.3.3 胃肠道反应 胃肠道反应发生病例数为 53 例,发生率为 6.11%。主要表现为恶心、呕吐、食欲减退、腹痛、腹泻等,多在服药早期 2~3 d 内发生,程度较轻,且持续时间较短,多为一过性,不需经过治疗症状会自行消失,未出现因严重胃肠道反应而停药的病例,一般不影响继续治疗。

2.3.4 皮肤损伤 部分患者在服药期间可出现药疹、荨麻疹、结节性红斑、疱疹、皮肤溃烂等皮肤损伤表现,但出现例数较少,仅为个别病例,出现皮肤损伤的表现各异。47 篇文章报道共有 6 例出现皮肤损伤,发生率为 0.69%。发生皮损病例均在停药后可自行恢复。

2.3.5 月经紊乱 在服药 1 个月之后,部分女性患儿出现月经紊乱的现象,发生月经紊乱 4 例,发生率为 0.46%。临床表现为经量减少、月经周期紊乱、闭经等。研究认为这种月经紊乱并非雷公藤多苷片对生殖器官造成器质性的损伤,而是引起内分泌失调,导致性激素水平下降,反馈性引起高促性腺激素水平的月经紊乱^[2],并认为在药物停用后 3~6 个月内可逐渐

恢复正常。

2.4 远期性腺损害分析 另有 3 篇文章为停用雷公藤多苷片后远期追踪随访其对性腺影响的报道^[3-5],停药时间最短 6 个月,最长 17 年,服药时年龄 3~16 岁,现年龄 14~29 岁。其中男性患儿 67 例,10 例已生育或女方有受孕史,所有男性患者无明显第二性征发育异常,精液常规检查异常者 11 例,发生率 16.42%,主要表现为精子畸形率增高、活力降低、精液不液化等。女性患儿 90 例,6 例已生育,所有女性随访时无明显第二性征发育异常,月经周期及经量均正常,其中 1 篇报道发现在服药期间出现月经异常的病例 14 例(22.95%),在停药的 2 个月内均恢复正常^[4]。临床报道显示,雷公藤多苷片对于性腺损伤的发生与用药剂量和疗程相关,即药物在体内的蓄积量越高,性腺损伤的发生率越高^[3];且统计结果显示,男性性腺损伤的发生率高于女性,青春期服药患者比青春前期服药患者性腺损伤发生率更高^[4]。

3 讨论

雷公藤多苷应用范围广泛,其抗感染、抑制免疫等药理作用已经得到医学界的认可^[6],在免疫反应的多个环节、靶点均发挥作用,能抑制免疫细胞的功能和 T 细胞增殖,促进活化 T 细胞的凋亡。另一方面雷公藤亦能抑制体液免疫反应,抑制抗体产生,并能增强树突状细胞及肾小管上皮细胞的抗原呈递功能,能抑制多种细胞因子及黏附因子的表达^[7-8]。且其在发挥强大免疫抑制作用的同时,不会严重损伤人体正常的免疫系统监护作用,不诱发肿瘤,不会引起严重的感染^[9]。

目前认为雷公藤多苷片的不良反应主要表现在以下几方面:(1)雷公藤多苷有骨髓抑制作用,可引起白细胞及血小板减少,严重者可发生粒细胞缺乏、贫血和再生障碍性贫血;(2)可导致消化系统损伤,主要表现为胃肠道反应、肝酶升高和肝损害;(3)可引起急性肾功能损伤,表现为少尿、尿素氮、血肌酐清除率增高;(4)可引起性腺抑制,男性可致精子数量显著减少,活动力降低,畸形率增加;女性可出现月经紊乱,经量减少或闭经;(5)可出现皮肤色素沉着、皮疹、口腔溃疡、痤疮、指甲变软、皮肤瘙痒等;(6)还可出现胸闷、心悸、心律失常及头晕、乏力、失眠等心脑血管损伤。而多数研究表明该药不良反应的产生与该药物服用的剂量及疗程呈正相关,且多数不良反应是可逆的,在停药 3~6 个月后可恢复正常^[10-11]。

通过文献分析发现,在儿童服用雷公藤多苷片期间的近期不良反应中,以肝酶升高、胃肠道反应、血细胞减少为主要表现,远期主要表现为性腺抑制与临床情况相符。不良反应的发生时间从服药后 1 d 到数月不等,服药初期第 1 周内出现的不良反应以胃肠道反应为主,第 2~4 周以肝酶升高、血细胞减少为主,1 个月至数月后出现性腺抑制的表现,与文献^[12-13]报道结果一致。有研究报道,用双倍剂量治疗难治性或重型病例,随药物剂量的增加及用药时间的延长,不良反应的发生率有增高趋势,提示该药不良反应的发生与药物口服剂量及体内蓄积量相关,动物实验研究也证实了雷公藤的毒素呈剂量和时间相关性^[14]。应用雷公藤多苷片治疗儿童疾病的过程中,在合理的剂量和疗程内大多数出现不良反应的病例症状均较轻,经对症治疗后可继续服药直至到达临床理想疗效;也有少数不耐受病例最终停药,更改为其他治疗方案,但本研究查阅的文献均未报道出现严重的不良反应案例。

普遍动物实验研究表明,雷公藤多苷对动物的性腺有抑制作用,据报道显示雷公藤多苷片可导致雌鼠卵巢功能衰退及卵巢组织形态学改变^[15-16],可导致雄鼠生精细胞肿胀、变性甚至凋亡,精子计数下降,精子的畸形率升高^[17],但在停药后对雌雄鼠的合笼受孕率及子代幼鼠的生长发育没有影响^[18]。另有研究认为,大鼠性成熟前使用雷公藤多苷,停药后对于大鼠受孕、产子及后代的发育均无影响^[19]。临床研究表明该药主要影响生殖系统内分泌功能,使生殖激素水平降低、失调,从而引起女性月经紊乱、卵巢早衰及男性精子活性降低^[20],而这种内分泌失调所致的性腺抑制是可逆的、可被治疗的^[21-22]。成人服用雷公藤多苷片对生殖系统文献的分析结果表明,生殖系统损害表现为月经紊乱、闭经、性欲减退、泌乳、男性乳腺增生、毛发增多、精液异常等,不良反应发生率与日用药剂量及蓄积量相关,用药 3~6 个月间发生率最高,在停药后月经紊乱、闭经患者在半年后大多数恢复正常,精液异常者在 2~3 个月内可恢复正常,故认为雷公藤多苷片对成人性腺的抑制是可逆的^[23]。但研究中有关雷公藤多苷片对于儿童性腺损害的报道较少,该药对儿童生殖系统的影响及危害大小及是否可逆是目前专家学者争议的焦点。

在查阅文献时发现,目前国内关于儿童应用雷公藤多苷片出现不良反应的病例个案报道较少,大部分是对不良反应有简单的描述,故针对不良反应发生病例的性别及年龄的分布、发生时间、具体表现、给药疗程及剂量、干预结果等的描述多不全面,从而影响了最终分析结果。目前针对雷公藤多苷不良反应的研究多数集中在成人服用药物期间不良反应的观察,对于停药后不良反应的可逆性虽有报道,但缺乏大样本长期临床观察,使这一结果缺乏可信度。而雷公藤多苷片对于儿童近期血液系统、肝肾功能及远期生育能力影响的相关方面研究,国内外均比较匮乏,长期跟踪随访服用雷公藤多苷患儿成年后生育状况及其子女发育情况的调查报道较少。故无法对该药物近期及远期不良反应进行系统性评价,从而不能综合评价雷公藤多苷用于儿童期不良反应的危害程度,影响临床儿童应用该药物的安全性评价。另外笔者发现文献出现的雷公藤多苷片生产厂家较多,而部分文献甚至未注明药物生产厂家。目前有报道的生产厂家有 11 家,而有报道曾检测发现,不同厂家的药物中雷公藤甲素这一主要治疗及毒性成分含量相差较大^[23]。今后应该加强对该药物不良反应的监测,加强雷公藤多苷片的文献证据、循证医学分析、药理学、毒理学及临床药理学再评价研究,提高雷公藤药材、提取物及制剂的质量监控标准,加强毒性机制和靶向性器官、生物标志物研究,正确掌握雷公藤多苷片用药的适应证、剂量、疗程和风险控制方法。

参考文献

- [1] 任献青,丁樱.雷公藤多苷肝损伤副作用的临床观察及对策[J].时珍国医国药,2007,18(5):1207-1208.
- [2] 沈招仙,顾江红,王永均.激素疗法干预雷公藤对女性激素影响的临床观察[J].中国中医药科技,2010,17(3):214.
- [3] 耿海云,曹力,陈朝英,等.环磷酰胺和雷公藤多苷对儿童

性腺的远期影响[J].中国循证儿科杂志,2011,6(5):391-394.

- [4] 丁樱,杨晓青,李向峰,等.中成药雷公藤多苷对儿童性腺发育的影响[J].中医儿科杂志,2013,9(1):20-23.
- [5] 张维真,王淑华,王蒙,等.雷公藤对小儿性腺的远期影响[J].实用儿科临床杂志,1994,9(5):263-264.
- [6] 柳芳,鞠海,苗颖,等.我院门诊雷公藤多苷片的使用分析[J].中国药房,2015,25(23):3173-3175.
- [7] 黎磊石,刘志红.中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008:1831-1835.
- [8] 孙伟.谈雷公藤的毒副作用[J].江苏中医药,2008,40(11):5-6.
- [9] 丁樱.重新认识雷公藤在儿科的治疗作用及其副反应[J].中国中西医结合儿科学,2009,1(1):1-4.
- [10] 莫惠平,潘秋荣,谭柳群.雷公藤多苷的不良反应及防治措施[J].中国中西医结合杂志,2003,23(5):386-387.
- [11] 邹爱英,刘秀书.雷公藤多苷片的不良反应及防治对策[J].天津药学,2008,20(1):25-26.
- [12] 印成霞.55 例雷公藤多甙片/雷公藤多苷片致不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2013,10(8):478-482.
- [13] 赵叶.182 例雷公藤多苷片不良反应分析及预防措施[J].山东中医杂志,2012,31(8):572-574.
- [14] 邵凤,孙建国,王广基.雷公藤甲素在 Beagle 犬体内毒代动力学研究[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(12):1326-1331.
- [15] 王桂玲,任春娥,王丽.雷公藤多甙对雌性大鼠不良反应的实验研究[J].河北医药,2009,31(4):416-418.
- [16] 王瑞峰,郝丽,袁亮,等.雷公藤甲素致大鼠颗粒细胞凋亡及雌激素保护作用研究[J].中药药理与临床,2015,30(1):26-29.
- [17] 张才田,王雪松,胡雪玲,等.雷公藤多甙抑制大鼠精子发生的研究[J].生殖医学杂志,2008,17(2):118-122.
- [18] 景晓平,丁樱,何丽.补肾中药对雷公藤多苷所致雄性幼鼠生殖损伤的保护作用及最终生育能力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(20):230-233.
- [19] 许静云,李春丽,李园园.补肾中药干预雷公藤多甙致雌性幼鼠生殖损伤的实验研究[J].中国现代药物应用,2015,8(16):265-267.
- [20] 吴克明,湛婕,熊巍.雷公藤多甙对雌性小鼠生殖功能影响的实验研究[J].中医研究,2007,20(4):28-33.
- [21] 高霞.雷公藤多甙对男性 SLE 性激素水平的影响[J].中国现代药物应用,2009,3(16):96-97.
- [22] 马成功,纪伟,李红刚,等.雷公藤多苷片生殖系统毒性及增效减毒研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(12):88-90.
- [23] 金芳,刘法千.雷公藤多甙片的质量探讨[J].中成药,2000,22(6):452-453.