

团体标准

ICS-11.02，CCS-C10/29 GS/CACM—\*\*-2020

雷公藤多苷/雷公藤片治疗

类风湿关节炎用药指南

Clinical Practice Guideline for Tripterygium Glycosides/Tripterygium Wilfordii Tablets in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

（稿件类型：公示稿）

（本稿完成时间：2020年05月）

2020-××-××发布

中华中医药学会发布

**目 录**

[前言 I](#_Toc31915)

[引言 II](#_Toc299)

[1 形成指南推荐意见/共识建议概要表 1](#_Toc2434)

[2 范围 2](#_Toc16944)

[3 药物基本信息 3](#_Toc22500)

[3.1 雷公藤多苷片 3](#_Toc4989)

[3.2 雷公藤片 3](#_Toc30403)

[4 临床问题清单 3](#_Toc9776)

[5 疾病诊断与活动度分期标准 4](#_Toc31193)

[5.1 本指南采用的诊断标准 4](#_Toc20476)

[5.2 疾病活动度分期 4](#_Toc13676)

[6 临床应用建议 4](#_Toc31746)

[6.1 适应证 4](#_Toc30783)

[6.2 用法用量 4](#_Toc13688)

[6.3 疗程 4](#_Toc17497)

[6.4 联合用药 4](#_Toc14715)

[7 安全性 5](#_Toc8308)

[7.1 不良反应 5](#_Toc15583)

[7.2 禁忌 6](#_Toc3024)

[7.3 注意事项 6](#_Toc14626)

[8 利益冲突说明 6](#_Toc17634)

[附录（资料性附录） 雷公藤多苷/雷公藤片的相关材料 8](#_Toc21368)

[1 中医基础理论 8](#_Toc18603)

[2 药学研究 8](#_Toc5154)

[3 药理研究 8](#_Toc30932)

[4 毒理作用及其机制研究 9](#_Toc463)

[参考文献 11](#_Toc15190)

#

# 前 言

本指南按照GB/T1.1-2009《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》及《中华中医药学会中成药临床应用专家指南报告规范》给出的规则起草。

本指南由[中国中医科学院中药研究所](http://www.baidu.com/link?url=8dUJcRUlU4xDDiLuvXLRFYtVGqO4N3HDM6AAmAHho8i)提出。

本指南由中华中医药学会归口。

本指南起草单位：中国中医科学院中药研究所、中国中医科学院广安门医院、安徽中医药大学第一附属医院、广东省中医院、福建中医药大学附属第二人民医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、湖北省洪湖市中医医院、北京中医药大学第三附属医院、首都医科大学宣武医院、澳门科技大学、中日友好医院、中国人民解放军医院第五医学中心、香港浸会大学中医药学院、中国食品药品检定研究院中药民族药检定所、广东药科大学中药学院、北京中医药大学中药学院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、国家食品药品监督管理总局药品评价中心、中国中医科学院西苑医院、河南中医药大学第一附属医院、中国中医科学院望京医院、北京中医药大学北京中医药研究院、湖南中医药大学第一附属医院、陆军军医大学西南医院、北京中医药大学东方医院、南通良春中医医院、北京中医药大学循证医学中心、天津中医药大学第一附属医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、中国人民解放军白求恩国际和平医院、上海市光华中西医结合医院、河北省人民医院、复旦大学药学院、兰州大学基础医学院循证医学中心、南京中医药大学第一临床医学院、河南风湿病医院、北京中医药大学东直门医院、武汉大学中南医院循证与转化医学中心。

本指南起草负责人：林娜

本指南主要起草人：林娜、姜泉、刘健、黄清春、吴宽裕、涂胜豪、周祖山、陈卫衡、李小霞、张彦琼。

本指南指导委员会：刘良、阎小萍、肖小河、吕爱平、马双成、叶祖光、张陆勇、张冰、谢雁鸣、郭晓昕。

本指南专家组(按姓氏笔画排序)：丁樱、王义军、王海隆、王停、王莘智、方勇飞、孔祥英、吕诚、朱跃兰、朱婉华、刘建平、刘春芳、刘健、刘维、李小霞、李泽光、李振彬、沈晓燕、肖诚、吴宽裕、何东仪、张风肖、张彦琼、陈卫衡、陈耀龙、林娜、周彩云、周学平、周祖山、姜泉、娄玉钤、徐颖、涂胜豪、陶庆文、黄清春、商洪才、靳英辉、廖星。

学术秘书：李泰贤、王晓月。

# 引 言

类风湿关节炎是一种临床常见的慢性自身免疫性疾病，随病情进展可出现软骨和骨质的破坏、继而导致关节间隙变窄、关节畸形、关节功能障碍，最终出现不同程度的残疾。目前，中国大陆地区类风湿关节炎患病率为0.42%，总患病人群约500万[1]，随着病程的延长致残率呈上升趋势，病程大于15年时致残率高达61.25%，严重影响患者的生存质量，给患者及家庭带来沉重的负担[2]。

雷公藤（*Tripterygium wilfordii* Hook. f.）是治疗类风湿关节炎疗效确切且应用最为广泛的中药之一，其代表制剂雷公藤多苷片被WHO认定为治疗关节炎的“中国首创植物新药制剂”[3]。但是，由于雷公藤的药效成分同时也是毒性成分、有效剂量范围窄及容易引起多系统毒副作用等特点，且现有作为临床指导用药主要依据的药品说明书内容过于简单和宽泛，因而往往导致临床医生用药难以准确把握、患者疗效参差不齐、毒副作用时有发生。

为规范雷公藤制剂的临床应用，避免或减少其不良反应发生，保障患者的用药安全，提高疗效及降低医药费用，本项目基于文献研究和专家共识等方法，总结分析来自国内外的雷公藤最新研究进展，将基础和临床领域的相关成果进行评估和整合，形成雷公藤多苷/雷公藤片在类风湿关节炎治疗中的功能主治、用法用量、合并用药、注意事项、疗效和安全性等方面的推荐意见，从而制定适用于临床医疗、教学与科学研究的“雷公藤多苷/雷公藤片治疗类风湿关节炎用药指南”，对提高中药安全合理用药、促进中药产业健康发展具有重要的现实意义和示范推广价值。

**雷公藤多苷/雷公藤片治疗类风湿关节炎**

**用药指南**

# 1 指南推荐意见/共识建议概要表

本项目使用推荐意见分级的评估、制订及评价（grading of recommendations assessment, developmentand evaluation，GRADE）方法对证据体和推荐意见进行分级。证据质量评价结果分为高、中、低、极低四级，推荐意见强度分为强推荐、弱推荐两级。本指南达成8条指南推荐意见和14条共识建议，具体详见表1、2、3。

表1雷公藤多苷片达成的指南推荐意见概要表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 推荐意见 | 证据质量 | 投票结果 | 推荐强度 |
| 雷公藤多苷片单独用药治疗类风湿关节炎可以改善患者炎症指标（红细胞沉降率，ESR；C反应蛋白，CRP） | [ESR](http://www.baidu.com/link?url=gHUz66pXW5r_lKqAxWVvu8xSTWJKenP3EtWugiYPZ0P4Jq93zdFzqQ2eUihO4VcOaIRRczyW04_6oFhjH5A2f_)，低CRP，低 | 9/17A | 强推荐 |
| 雷公藤多苷片单独用药治疗类风湿关节炎可以改善患者症状/体征（关节压痛数，关节肿胀数） | 关节压痛数，低关节肿胀数，低 | 10/17A | 强推荐 |
| 雷公藤多苷片单独用药治疗类风湿关节炎可以改善患者临床疗效（ACR疗效标准） | ACR20，低ACR50，低ACR70，低 | 10/17B | 弱推荐 |
| 雷公藤多苷片单独用药可以延缓类风湿关节炎骨破坏（改良Sharp评分、关节侵蚀个数、关节间隙狭窄个数） | 改良Sharp评分，低关节侵蚀个数，低关节间隙狭窄个数，低 | 12/17B | 弱推荐 |
| 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎可以改善患者炎症指标（ESR；CRP；类风湿因子，RF） | [ESR](http://www.baidu.com/link?url=gHUz66pXW5r_lKqAxWVvu8xSTWJKenP3EtWugiYPZ0P4Jq93zdFzqQ2eUihO4VcOaIRRczyW04_6oFhjH5A2f_)，中CRP，中RF，中 | 12/17A | 强推荐 |
| 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎可以改善患者症状/体征（关节压痛数，关节肿胀数，晨僵时间） | 关节压痛数，中关节肿胀数，中晨僵时间，低 | 15/17A | 强推荐 |
| 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎可以改善患者临床疗效（ACR疗效标准） | ACR20，低ACR50，低ACR70，低 | 13/17A | 强推荐 |
| 雷公藤多苷片联合来氟米特治疗类风湿关节炎可以改善患者炎症指标（CRP） | CRP，中 | 11/17A | 强推荐 |

注：A为明显利大于弊，强推荐：一定做；B为可能利大于弊，弱推荐：可能做。

表2 雷公藤多苷片达成的共识建议概要表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 共识条目 | 投票结果 | 推荐强度 |
| 1 | 雷公藤多苷片可用于类风湿关节炎的辨病治疗 | 16/17推荐 | 建议使用 |
| 2 | 雷公藤多苷片临床用于治疗类风湿关节炎的临床分期为类风湿关节炎活动期（28个关节疾病活动度评分（DAS28）≥2.6） | 13/17推荐 | 建议使用 |
| 3 | 雷公藤多苷片常被用于的患病人群为：非育龄期或育龄期无生育要求的成年类风湿关节炎患者 | 13/17推荐 | 建议使用 |
| 4 | 雷公藤多苷片用法用量：口服，按体质量每kg每日lmg、最高不得超过1.5mg，分三次饭后服用 | 13/17推荐 | 建议使用 |
| 5 | 雷公藤多苷片用药3个月后通过DAS28判定治疗是否达标，治疗达标（DAS28≤2.6）后开始对其进行逐渐减量巩固疗效、直至再次评估疗效治疗达标后停药 | 12/17推荐 | 建议使用 |
| 6 | 如单用雷公藤多苷片治疗3个月后仍不能达标（DAS28≥2.6）时，建议联合甲氨蝶呤或来氟米特或正清风痛宁或白芍总苷胶囊进行治疗 | 9/17推荐 | 建议使用 |
| 7 | 雷公藤多苷片单独或联合用药时需监测药物毒副作用 | 15/17推荐 | 建议使用 |

注：本表中共识条目均为专家共识形成，推荐强度均为建议使用。

表3 雷公藤片达成的共识建议概要表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 共识条目  | 投票结果 | 推荐强度 |
| 1 | 雷公藤片可用于类风湿关节炎的辨病治疗 | 14/17推荐 | 建议使用 |
| 2 | 雷公藤片临床用于治疗类风湿关节炎的临床分期为类风湿关节炎活动期（DAS28≥2.6） | 13/17推荐 | 建议使用 |
| 3 | 雷公藤片常被用于的患病人群为：非育龄期或育龄期无生育要求的成年类风湿关节炎患者 | 11/17推荐 | 建议使用 |
| 4 | 雷公藤片用法用量：口服，一天三次，一次1～2片，饭后服用 | 9/17推荐 | 建议使用 |
| 5 | 雷公藤片用药3个月后通过DAS28判定治疗是否达标，治疗达标（DAS28≤2.6）后开始对其进行逐渐减量巩固疗效、直至再次评估疗效治疗达标后停药 | 9/17推荐 | 建议使用 |
| 6 | 如单用雷公藤片治疗3个月后仍不能达标（DAS28≥2.6）时，建议联合甲氨蝶呤或来氟米特或正清风痛宁或白芍总苷胶囊进行治疗 | 10/17推荐 | 建议使用 |
| 7 | 雷公藤片单独或联合用药时需监测药物毒副作用 | 12/17推荐 | 建议使用 |

注：本表中共识条目均为专家共识形成，推荐强度均为建议使用。

# 2 范围

本指南明确了雷公藤多苷片与雷公藤片的临床功能主治、用法用量、合并用药、注意事项、疗效和安全性等内容。

本指南适用于类风湿关节炎相关的临床医疗领域的临床人员使用。

# 3 药物基本信息

3.1 雷公藤多苷片

【主要成分】雷公藤多苷。

【药品性状】本品为浅黄色至棕黄色片；味微苦、涩。

【功效主治】祛风解毒、除湿消肿、舒筋通络。有抗炎及抑制细胞免疫和体液免疫等作用。用于风湿热瘀，毒邪阻滞所致的类风湿关节炎，肾病综合症，白塞氏三联症，麻风反应，自身免疫性肝炎等。

【政策准入】雷公藤多苷片被纳入2018年版《国家基本药物目录》、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2019年版）》甲类目录、2015年版《中华人民共和国药典》。

3.2 雷公藤片

【主要成分】雷公藤提取物。

【药品性状】本品为薄膜衣片除去包衣后显黄棕色；气微香，味微苦。

【功效主治】具有抗炎及免疫抑制作用。用于治疗类风湿关节炎。

【政策准入】雷公藤片被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2019年版）》甲类目录。

# 4 临床问题清单

本指南可回答3个临床问题，具体见表4。

表4 雷公藤多苷/雷公藤片治疗类风湿关节炎用药指南临床问题

|  |  |
| --- | --- |
| 序号 | 临床问题 |
| 1 | 雷公藤多苷/雷公藤片单独用药治疗非育龄期或育龄期无生育要求成年活动性类风湿关节炎患者可改善哪些活动期症状/体征、炎症指标？ |
| 2 | 雷公藤多苷/雷公藤片联合中成药（正清风痛宁）治疗非育龄期或育龄期无生育要求成年活动性类风湿关节炎患者可改善哪些活动期症状/体征、炎症指标？ |
| 3 | 雷公藤多苷/雷公藤片联合西药（甲氨蝶呤或来氟米特或白芍总苷胶囊）治疗非育龄期或育龄期无生育要求成年活动性类风湿关节炎患者可改善哪些活动期症状/体征、炎症指标？ |

# 5 疾病诊断与活动度分期标准

## 5.1 采用的诊断标准

参考GB/T15657-1995中医病证分类与代码[4]，中医病名为尪痹病（BNV080）。

参考ICD-11[5]，西医诊断为类风湿关节炎（FA20），疾病诊断参照1987年美国风湿病学会(ARA)[6]或2010年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟(ACR/EULAR)分类标准[7]。

5.2 疾病活动度分级

根据DAS28[8]，类风湿关节炎患者病情可分为病情缓解（DAS28＜2.6）、低度疾病活动（2.6≤DAS28＜3.2）、中度疾病活动（3.2≤DAS28≤5.1）、重度疾病活动（DAS28＞5.1）；类风湿关节炎活动期为（DAS28）≥2.6，缓解期为（DAS28＜2.6）；类风湿关节炎达标治疗为（DAS28）＜2.6。

# 6 临床应用建议

## 6.1 适应证

6.1.1 适用人群

雷公藤多苷/雷公藤片可用于非育龄期或育龄期无生育要求成年类风湿关节炎患者的辨病治疗（共识建议）。

6.1.2 疾病分级

雷公藤多苷/雷公藤片可用于治疗活动性类风湿关节炎（DAS28≥2.6）（共识建议）。

推荐雷公藤多苷片用于活动性类风湿关节炎的治疗，以改善炎症指标[9]（ESR、CRP）（证据等级：C级；指南推荐意见：强推荐使用）。

推荐雷公藤多苷片用于活动性类风湿关节炎的治疗，以改善症状/体征[10]（关节压痛数、关节肿胀数）（证据等级：C级；指南推荐意见：强推荐使用）。

推荐雷公藤多苷片用于活动性类风湿关节炎的治疗，以改善临床疗效[11,12]（ACR20，ACR50，ACR70）（证据等级：C级；指南推荐意见：弱推荐使用）。

推荐雷公藤多苷片用于活动性类风湿关节炎的治疗，以延缓类风湿关节炎骨破坏[13]（改良Sharp评分、关节侵蚀个数、关节间隙狭窄个数）（证据等级：C级；指南推荐意见：弱推荐使用）。

## 6.2 用法用量

## 6.2.1 雷公藤多苷片（10mg/片）

口服，按体质量每kg每日l mg、最高不得超过1.5mg，分三次饭后服用（共识建议）。

## 6.2.2 雷公藤片（每片含雷公藤甲素33ug）

口服，一天三次，一次1～2片，饭后服用（共识建议）。

## 6.3 疗程

雷公藤多苷/雷公藤片用药3个月后通过DAS28判定治疗是否达标，治疗达标（DAS28≤2.6）后，后开始对其进行逐渐减量巩固疗效、直至再次评估疗效治疗达标后停药（共识建议）。

## 6.4 联合用药

如单用雷公藤多苷/雷公藤片治疗3个月后仍不能达标（DAS28≥2.6）时，建议联合甲氨蝶呤或来氟米特或正清风痛宁或白芍总苷胶囊进行治疗（共识建议）。雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎可以改善患者炎症指标[9]（ESR、CRP、RF）（证据等级：B级；指南推荐意见：强推荐使用）；改善症状/体征[10]（关节压痛数与关节肿胀数证据等级：B级；指南推荐意见：强推荐使用；晨僵时间：证据等级：C级；指南推荐意见：弱推荐使用）；改善临床疗效[11,12]（ACR20，ACR50，ACR70）（证据等级：C级；指南推荐意见：弱推荐使用）。雷公藤多苷片联合来氟米特治疗类风湿关节炎可以改善患者炎症指标（CRP）[14-18]（证据等级：C级；指南推荐意见：弱推荐使用）。

# 7 安全性

## 7.1 不良反应

## 7.1.1 药品说明书记载的不良反应信息

雷公藤多苷片说明书记载的不良反应有：①消化系统：口干、恶心、呕吐、乏力、食欲不振、腹胀、腹泻、黄疸、转氨酶升高；严重者可出现急性中毒性肝损伤、胃出血。②血液系统：白细胞、血小板下降；严重者可出现粒细胞缺乏和全血细胞减少。③泌尿系统：少尿或多尿、水肿、肾功能异常等肾脏损害；严重者可出现急性肾功能衰竭。④心血管系统：心悸、胸闷、心律失常、血压升高或下降、心电图异常。⑤生殖、内分泌系统：女子月经紊乱、月经量少或闭经；男子精子数量减少、活力下降。⑥神经系统：头昏、头晕、嗜睡、失眠、神经炎、复视。⑦其他：皮疹、瘙痒、脱发、面部色素沉着。

雷公藤片说明书记载的不良反应有：①消化系统：口干、恶心、呕吐、乏力、食欲不振、腹胀、腹泻、黄疸、转氨酶升高；严重者可出现急性中毒性肝损伤、胃出血。②血液系统：白细胞、血小板下降；严重者可出现粒细胞缺乏和全血细胞减少。③泌尿系统：少尿或多尿、水肿、肾功能异常等肾脏损害；严重者可出现急性肾功能衰竭。④心血管系统：心悸、胸闷、心律失常、血压升高或下降、心电图异常。⑤生殖、内分泌系统：女子月经紊乱、月经量少或闭经；男子精子数量减少、活力下降。⑥神经系统：头昏、头晕、嗜睡、失眠、神经炎、复视。⑦其他：皮疹、瘙痒、脱发、面部色素沉着。

## 7.1.2 文献报告的不良反应

本项目组通过文献研究收集的涉及2214名患者的49项临床研究中，共报告了765例（34.55%）不良反应。其中，16项临床研究涉及875名患者，报告了509例单独服用雷公藤多苷片后发生的不良反应，包括：175例胃肠系统损害，居于首位，126例生殖系统损害，次之，78例皮肤及其附件损害，排名第三；接下来依次为，47例血液系统损害，47例肝胆系统损害，30例其他系统损害，中枢及外周神经系统、泌尿系统损害分别为3例，心血管系统损害为2例；此外，32项临床研究涉及1339名患者，报告了256例联合用药后发生的不良反应，包括：125例胃肠系统损害，居于首位，皮肤及其附件、血液、生殖、肝胆系统损害分别为27、28、29、30例，7例中枢及外周神经系统损害，9例其他系统损害，仅1例泌尿系统损害。雷公藤多苷片单独用药与联合用药两组数据加权合并的各系统药品不良反应发生率（ADR）从高到低依次为分别为生殖14%、胃肠7%、皮肤及其附件6%、血液和肝胆均为4%。

## 7.1.3 自发呈报系统上报的不良反应

根据2014年9月1日-2019年8月31日期间，国家药品不良反应监测中心自发呈报系统不良反应数据：雷公藤多苷片共报告了472例不良反应，其中常见的不良反应包括恶心111例（23.51%）、口干61例（12.92%）、肝功能异常54例（11.44%）和呕吐53例（11.22%），45例严重不良反应均未出现死亡病例、约占所有报告的9.57%，其中出现两次以上的不良反应依次为肝功能损伤11次、骨髓抑制4次、上消化道出血2次、肾功能损伤2次、中性粒细胞减少2次、血小板减少2次、白细胞减少2次、恶心2次，415例（87.92%）患者停药减药后不良反应减轻或消失，用药时长<1周351例（74.36%）、用药时长1~2周33例（6.99%）、用药时长>2周88例（18.64%）；雷公藤片共报告了27例不良反应，其中常见的不良反应包括恶心8例（29.62%）、呕吐4例（14.81%）、腹泻4例（14.81%）和瘙痒4例（14.81%），27例（100%）均为一般不良反应，23例（85.18%）患者停药减药后不良反应减轻或消失，用药时长<1周21例（77.77%）、用药时长1~2周2例（7.40%）、用药时长>2周4例（14.81%）。

## 7.1.4安全性总结

雷公藤多苷片无论单用或联合用药，消化系统、生殖系统损害、皮肤及其附件损害不良反应占比较高，雷公藤多苷片严重不良反应发生率显著低于一般不良反应发生率，且多数患者停药减药后不良反应即减轻或消失。雷公藤片常见不良反应多见于消化系统，且多数患者为一般不良反应，停药减药后不良反应即减轻或消失。

## 7.2 用药禁忌

雷公藤多苷片说明书记载的用药禁忌包括：①儿童、育龄期有孕育要求者、孕妇和哺乳期妇女禁用。②胃、十二指肠溃疡活动期患者禁用。③心、肝、肾功能不全者禁用；严重贫血、白细胞和血小板降低者禁用。④严重心律失常者禁用。

雷公藤片说明书记载的用药禁忌包括：①儿童、育龄期有孕育要求者、孕妇和哺乳期妇女禁用。②胃、十二指肠溃疡活动期患者禁用。③心、肝、肾功能不全者禁用；严重贫血、白细胞和血小板降低者禁用。④严重心律失常者禁用。

## 7.3 注意事项

雷公藤多苷片说明书记载的注意事项包括：①服药期间可引起月经紊乱，精子活力及数目减少，白细胞和血小板减少，停药后可恢复。②有严重心血管病和老年患者慎用。请仔细阅读说明书并遵医嘱使用。

雷公藤片说明书记载的注意事项包括：①本品在医生指导下严格按照说明书规定剂量用药，不可超量使用。②用药期间应注意定期随诊并检查血、尿常规及心电图和肝肾功能，必要时停药并给予相应处理。③连续用药一般不宜超过3个月。如继续用药，应由医生根据患者病情及治疗需要决定。请仔细阅读说明书并遵医嘱使用。

雷公藤多苷/雷公藤片单独或联合用药时需监测药物毒副作用，尤应是肝脏、生殖系统（共识建议）。

不同企业生产的雷公藤制剂目前尚存在有效成分和毒性成分波动较大、产品质量不稳定等问题，使用时宜多加注意。

# 8 利益冲突说明

本专家共识项目组成员在项目正式启动前均签署了“利益冲突声明书”，且已存档。参加本专家共识研制的专家和执笔人均声明“无利益冲突”。本共识在研制过程中，利用了国家自然科学基金面上项目（No.81974526）、中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金（Z2017082、ZXKT19013），用来支付研制过程中材料打印、外地专家差旅费、以及相关劳务费，但相关科研项目管理部门未参与本专家共识研制，未对参与本专家共识研制的专家提出任何要求和意见。

# 附 录

# （资料性附录）

# 雷公藤多苷/雷公藤片的相关材料

# 1 中医基础理论

雷公藤又名断肠草、黄藤根等，系卫矛科雷公藤属植物雷公藤的根或根的木质部，味苦、辛，性寒，有大毒。归肝、肾经，主产于浙江、江西、福建、广东、安徽等地[19]。雷公藤作为中国传统医学中一种常用中草药，已有700多年历史，具有活血化瘀、清热解毒、消肿散结、杀虫止血等功效[20]。

# 2 药学研究

雷公藤在现代医学中应用也十分广泛，被认为是治疗自身免疫性疾病疗效最确切的一味中药[21]。雷公藤化学成分复杂，主要包括倍半萜多醇酯，倍半萜生物碱、二萜、三萜以及木脂素等。其中，雷公藤甲素（二萜）和雷公藤红素（三萜）研究最多，被认为是雷公藤主要的药效成分，具有免疫抑制、抗炎、抗肿瘤等多种生物活性，但同时也是主要毒性成分，容易造成肝、血液和生殖系统的损伤[22]。雷公藤片成分来源于雷公藤乙醇提取物的乙酸乙酯部位，该部位极性中等，萜类成分含量较高，主要成分包括雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤内酯甲、雷公藤定碱和雷酚内酯[23]。雷公藤多苷来源于雷公藤乙醇提取物的氯仿部位，极性较小，并经柱色谱纯化，有针对性地收集萜类成分，组成相对简单，此外，该制剂使用的雷公藤经去皮处理，生理活性由二萜内酯、生物碱、三萜等成分协同产生[24]，由于皮部和根心的成分差异较大，也导致雷公藤多苷片与其他制剂在成分上有所区别。

# 3 药理研究

3.1 抗炎及免疫调节作用

雷公藤多苷片具有类似非甾体抗炎药的特点，能在较短时间内改善类风湿关节炎患者症状/体征，有效降低血沉、C-反应蛋白等指标，减缓疾病的进展[25]。刘史佳等[26]研究发现雷公藤片可以下调佐剂性关节炎(adiuventinduced arthritis, AIA)大鼠模型血清白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)的含量，降低促炎症细胞因子IL-17表达的作用，从而减轻AIA大鼠的炎症反应。K. Maekawa等[27]基于体外培养人类风湿关节炎成纤维滑膜细胞实验，发现雷公藤多苷可通过降低环氧化酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)的基因表达水平，抑制白细胞介素1β(interleukin 1β, IL-1β)诱导升高的前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)水平。

除了上述药理作用外，雷公藤的多种提取物具有独特的免疫抑制功能[28]，刘春芳等[29]研究表明，雷公藤甲素能抑制胶原性关节炎( collagen-induced arthritis, CIA)小鼠的免疫功能，其作用机制可能是通过调节白细胞分化抗原4(cluster of differentiation 4, CD4)/白细胞分化抗原8(cluster of differentiation 8, CD8)比值平衡失调、抑制T、B细胞的增殖活性和内源性细胞因子IL-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)和白细胞介素6(interleukin 6, IL-16)的水平而实现的；进一步的研究还发现，雷公藤多苷可有效降低CIA大鼠关节滑膜组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管内皮生长因子受体2(vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR2)的基因表达量，并抑制血管生成；免疫组织化学染色检测显示，雷公藤甲素能有效降低CIA大鼠关节滑膜组织中的毛细血管密度[30]。彭桉平等[31]发现使用雷公藤甲素干预类风湿关节炎患者的成纤维滑膜细胞，通过抑制COX-2下调成纤维滑膜细胞分泌PGE2，进而抑制辅助性T 细胞17(T helper cell 17, Th17)分化，Th17细胞是一种效应CD4+T细胞群，介导组织炎症，在自身免疫疾病如类风湿关节炎中发挥致病作用。

3.2 镇痛作用

通过对小鼠醋酸扭体镇痛试验发现，雷公藤多苷片干预治疗后小鼠扭体次数均显著性降低，具有显著镇痛作用[32]。陈伟等[33]发现雷公藤甲素可显著提高AIA大鼠的机械痛阈，呈一定的量效关系，具有良好的镇痛作用。王健等[34]研究发现雷公藤内酯能有效缓解脊神经结扎、完全弗式佐剂和坐骨神经分支选择性结扎诱导的慢性疼痛，蛋白质印迹法结果显示，造模后脊髓背角内磷酸化P38丝裂原活化蛋白酶(phospho-p38 MAPK, P38 MAPK)的表达明显上调，鞘内给予雷公藤内酯(triptolide, T10)后可以显著下调脊髓背角内P38的磷酸化水平，因此认为雷公藤内酯通过下调脊髓背角内P38 MAPK信号通路的磷酸化水平，进而达到抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化达到镇痛作用。

3.3 关节和骨保护作用

类风湿关节炎的病理基础是关节外组织的血管炎及关节滑膜炎症，患者病变过程中的特征性病理产物为血管翳的生成，是引起关节病变、软骨破坏的主要原因[35，36]。Lin等[37]发现雷公藤甲素可以显著下调人成纤维滑膜细胞中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)1和3的表达量、并上调组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)1和2表达量，达到保护软骨的作用。进一步的研究还发现[38]，雷公藤甲素通过抑制MMPs表达量的同时上调TIMPs表达量达到降低CIA小鼠炎症反应和软骨关节组织损伤的作用。雷公藤甲素可以通过调节骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子κβ受体活化因子(receptor acti-vator of NF-κβ, RANK) /核因子κβ受体活化因子配体(recep-tor activator of NF-κβligand, RANKL)信号通路来防止骨破坏和抑制破骨细胞形成，起到对骨关节保护作用[39]。微CT成像显示雷公藤甲素可以显着降低CIA小鼠关节破坏的程度，免疫组化分析显示雷公藤甲素显着降低CIA大鼠关节滑膜组织中的毛细血管密度[30]。以上结果表明，雷公藤制剂及其有效成分雷公藤甲素具有抗血管生成和关节保护作用。

4 毒理作用及其机制研究

国家药品不良反应监测中心，2014年9月1日-2019年8月31日监测到雷公藤多苷片不良反应涉及消化系统（81.14%）、皮肤系统（15.88%）、运动系统（11.65%）、神经系统（10.16%）、循环系统（15.66%）、生殖系统（2.75%）、免疫系统（1.69%）等人体七个系统，雷公藤片涉及消化系统（88.88%）、神经系统（40.74%）、皮肤系统（14.81%）、泌尿系统（7.4%）、循环系统（3.7%）等人体5个系统，其中肝脏毒性与生殖毒性是雷公藤制剂较为常见且发病严重的不良反应，因此目前对其研究也较为全面和深入。

4.1 肝脏毒性

国家药品不良反应监测中心2012年公布的有关报告《雷公藤制剂不良反应病例报告》中指出：自2004年1月到2011年9月，我国共报道雷公藤，839例不良反应事件，其中73例严重病例，其毒性表现主要为药物性肝炎、肝肾功能异常等[40]。雷公藤引起的肝毒性机制十分复杂，目前认为主要有氧化应激、肝药酶代谢异常及免疫介导的肝损伤等方面，最新的研究显示与线粒体自噬和肝超敏化也有关[41]。

肝脏的药物代谢有赖于肝微粒体中的肝药酶，雷公藤甲素在肝药酶的催化下发生广泛代谢，其中细胞色素氧化酶P4503A(cytochrome P4503A, CYP3A)是参与其代谢的主要酶系[42]。有学者报道[43]基因敲除CYP或者用CYP的抑制剂预处理细胞和动物，均可降低雷公藤甲素的消除速率，提高其累积浓度进而增强其肝毒性。Hou等[44]发现雷公藤甲素可以导致人肝癌细胞(human hepatocellular carcinoma, HepG2)细胞的氧化应激，通过质粒转染将肝癌细胞系HepG2细胞中的核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是进行过表达，从而降低雷公藤甲素对HepG2细胞的损伤，若是通过siRNA将Nrf2沉默，雷公藤甲素对细胞的损伤则进一步加剧。Wang [45]报道雷公藤甲素可激活Toll样受体(toll like receptor, TLR)信号通路，激活自然杀伤T细胞，释放辅助性T 细胞1(T helper cell 1, Th1)细胞因子，募集中性粒细胞和巨噬细胞，导致肝损伤。而提前腹腔注射自然杀伤细胞的单克隆抗体清除体内自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)后，雷公藤甲素的肝毒性明显降低。此外他们还发现由雷公藤甲素导致的小鼠肝损伤伴随着Th17、调节性T细胞(Regulatory cell, Treg)、IL-17、白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)等表达异常；而Th17的增加和Treg的抑制，导致的Th17/Treg失衡可能是雷公藤导致肝脏免疫性损伤的主要因素[46]。

4.2 生殖毒性

雷公藤对成年雄性动物生殖系统有较明显的抑精作用[47]。杨建一等[48]通过骨髓微核、精子畸形和染色体畸变等实验以及联会复合体技术研究发现，雷公藤多甙对正常雄性小鼠具遗传毒性和生殖细胞毒性，其中对生殖细胞的敏感性高于体细胞。张才田等[49]认为雷公藤多苷片长期毒性的靶器官主要为睾丸和附睾，损伤程度与用药剂量和疗程有关，剂量过大或疗程过长可导致成年大鼠附睾内精子畸形、活力下降、数量减少或消失，睾丸曲细精管各级生精细胞减少以及曲细精管萎缩、生精上皮退行性变和支持细胞减少。

雷公藤及其活性成分对雌性动物性成熟期生殖系统的影响主要表现为动情周期紊乱、卵巢功能下降、卵巢和子宫早衰等[50]。王君等[51]采用超排卵技术研究雷公藤多甙对小鼠卵母细胞的成熟和体外受精以及脏器等的影响，发现一定剂量的雷公藤多苷片可以破坏或抑制小鼠卵母细胞的成熟过程，降低卵母细胞的受精能力和存活率。曾有学者[52]利用相同实验条件对比雷公藤多苷片对雌、雄二性大鼠生殖器官功能及形态的影响，发现毒性剂量下雌鼠的全身反应较雄鼠重，耐受剂量下对雌鼠生殖系统的影响远较雄鼠轻；雷公藤多苷片对雌鼠生殖器官的影响在作用模式上与棉酚相似，在程度上较人显著为轻。相关原因有待进一步研究查明。目前尚没有生殖毒性人体研究的报告，对能否导致不育尚缺少证据。

# 参 考 文 献

1. 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(3):300-307.
2. 周云杉,王秀茹,安媛,等.全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查[J].中华风湿病学杂志,2013,17(8):526-532.
3. 肖小河,刘昌孝.协同创新,助力中药安全合理用药[J].中国中药杂志,2019,44(16):3365-3367.
4. 国家中医药管理局.中医病证分类与代码[S].北京:中国标准出版社,1996:37.GB/T 15657-1995.
5. 国家卫生健康委.国际疾病分类第十一次修订本(ICD-11)中文版[Z].2018-12-14.
6. AMETT FC, EDWORTHY SM, BLOCK DA, et al. The American Rheumatism Assotiation 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324．
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis & Rheumatism, 2010, 62(9): 2569-2581.
8. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice[J]. Arthritis care & research, 2012, 64(5):640-647.
9. 李泰贤,王晓月,薛志鹏,等.雷公藤多苷(甙)片单用或联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎实验室指标改善作用的Meta分析[J].中国中药杂志,2019,44(16):3542-3550.
10. 王晓月,李泰贤,薛志鹏,等.雷公藤多苷(甙)片单用或联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎临床表现改善作用的Meta分析[J].中国中药杂志,2019,44(16):3533-3541.
11. 陈文佳,李泰贤,王晓月,等.雷公藤多苷单用或联用甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床疗效RCT研究的Meta分析[J/OL].中国中药杂志:1-8.
12. Wang HL, Jiang Q, Feng XH, et al. Tripterygium wilfordii Hook F versus conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs as monotherapy for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. BMC complementary and alternative medicine, 2016, 16(1): 215.
13. 朱光昭,韩晓晨,王翰洲,等.雷公藤多苷治疗类风湿关节炎骨破坏的系统评价和Meta分析[J].中国中药杂志,2019,44(15):3358-3364．
14. 崔轶霞,杨宁.雷公藤多甙联合来氟米特治疗对老年活动性类风湿关节炎患者C反应蛋白、白细胞介素-10、可溶性细胞黏附分子1水平的影响[J].中国老年学,2016,36 (19):4878-4880.
15. 张榕,吴春玲,李舒帆,等.雷公藤多甙联合来氟米特治疗老年活动性类风湿关节炎的疗效[J].中国老年学杂志,31(12):2194-2196.
16. 龙红,李蓉.雷公藤多甙联合来氟米特治疗老年活动性类风湿关节炎48例疗效探讨[J].当代医学,2014(16):152-153.
17. 闵静,景玉萍,顾正宏.雷公藤多甙联合来氟米特治疗老年类风湿关节炎及对白细胞介素-1、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子-α的影响[J].中药药理与临床,2013,29(3):185-186.
18. 孙凤艳,冯红卫,代立友,等.雷公藤多甙联合来氟米特治疗类风湿关节炎疗效观察[J].医学理论与实践,2016,29(8):1059-1060.
19. 李克,王曙东,陈爽.雷公藤叶提取物高效液相色谱指纹图谱的研究[J].中草药,2006,37(11):1671-1673.
20. 郭艳红,谭垦.雷公藤的毒性及其研究概况[J].中药材,2007,30(1):112-117.
21. 高丽,聂中标,周然.雷公藤配伍中药减毒的实验研究进展[J].世界中西医结合杂志,2010,5(6):537-539.
22. 王亚丹,汪祺,张建宝,等.雷公藤制剂的化学成分及质量研究现状[J].中国中药杂志,2019,44(16):3368-3373.
23. 谷升盼,付淑军,MUSSAAlly,等.雷公藤片中5种有效成分同时测定及其质量评价研究[J].天津中医药,2015,32(1):38-41.
24. 杨光忠,郭夫江.雷公藤多苷三萜类成分的研究[J].中国药学杂志,2000,35(1):50-51.
25. 涂胜豪,陈哲.雷公藤治疗类风湿关节炎的现状和存在的问题[J].中西医结合研究,2009,1(1):42．
26. 刘史佳,戴国梁,孙冰婷,等.基于PK-PD模型研究雷公藤治疗类风湿关节炎生物靶标[J].中国中药杂志,2015,40(2):334-338.
27. Maekawa K, Yoshikawa N, Du J, et al. The molecular mechanism of inhibition of interleukin-1β-induced cyclooxygenase-2 expression in human synovial cells by Tripterygium wilfordii Hook F extract[J]. Inflammation Research, 1999, 48(11): 575-581.
28. 农程,王欣之,江振洲,等.雷公藤对免疫系统作用及机制研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(16):3374-3383.
29. 刘春芳,林娜,贾红伟,等.雷公藤甲素对Ⅱ型胶原诱导性关节炎小鼠免疫功能的影响[J].中国中医药信息杂志,2004,(7):602-604.
30. Kong X, Zhang Y, Liu C, et al. Anti-angiogenic effect of triptolide in rheumatoid arthritis by targeting angiogenic cascade[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77513.
31. 彭桉平,黄宪章,刘瑞萍,等.雷公藤内酯醇调控miR-155抑制类风湿性关节炎患者单核细胞促炎反应[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(6):635-638.
32. 雷心雨,黄怡婷,朱翠玲,等.黄芪总皂苷配伍雷公藤多苷抗炎镇痛作用[J].中药与临床,2015,6(6):29-31.
33. 陈伟,张旭东,逯卓卉,等.雷公藤内酯醇对AA大鼠脊髓和背根神经节中iNOS，SP表达的影响[J].中国中药杂志,2014,39(9):1675-1679.
34. 王健,张春奎,张青,等.雷公藤内酯醇（T10）通过抑制脊髓背角内p38-MAPK的磷酸化发挥镇痛作用的机制研究[J].神经解剖学杂志,2016,32(1):24-30.
35. 高鹏,霍爱鑫,刘宇宏.雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效[J].西部医学,2017,29(11):1511-1515.
36. 李香斌,连金饶,林娜,等.类风湿关节炎滑膜血管生成和血管翳[J].医学综述,2010,16(1):7-9.
37. Lin N, Sato T, Ito A. Triptolide, a novel diterpenoid triepoxide from Tripterygium wilfordii Hook. f., suppresses the production and gene expression of pro–matrix metalloproteinases 1 and 3 and augments those of tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 in human synovial fibroblasts[J]. Arthritis & Rheumatism, 2001, 44(9): 2193-2200.
38. Lin N, Liu C, Xiao C, et al. Triptolide, a diterpenoid triepoxide, suppresses inflammation and cartilage destruction in collagen-induced arthritis mice[J]. Biochemical pharmacology, 2007, 73(1): 136-146.
39. Liu C, Zhang Y, Kong X, et al. Triptolide Prevents Bone Destruction in the Collagen-Induced Arthritis Model of Rheumatoid Arthritis by Targeting RANKL/RANK/OPG Signal Pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:626038.
40. 国家食品药品监督管理局提醒关注雷公藤制剂的用药安全[J].中国药房,2012,23(2):2005.
41. 田雅格,苏晓慧,刘立玲,等.近20年来雷公藤肝毒性研究概述[J].中国中药杂志, 2019,44(16):3399-3405.
42. Zhuang XM, Shen GL, Xiao WB, et al. Assessment of the roles of P-glycoprotein and cytochrome P450 in triptolide-induced liver toxicity in sandwich-cultured rat hepatocyte model[J]. Drug Metab Dispos,2013,41(12):2158-2165.
43. Kong L, Zhuang X, Yang H, et al. Inhibition of P-glycoprotein Gene Expression and Function Enhances Triptolide-induced Hepatotoxicity in Mice[J]. Scientific Reports,2015,5(1):11747.
44. Hou Z, Chen L, Fang P, et al. Mechanisms of Triptolide-Induced Hepatotoxicity and Protective Effect of Combined Use of Isoliquiritigenin: Possible Roles of Nrf2 and Hepatic Transporters[J]. Frontiers in Pharmacology,2018,9:226.
45. Wang X, Xue R, Zhang S, et al. Activation of natural killer T cells contributes to triptolide-induced liver injury in mice[J]. Acta Pharmacologica Sinica,2018,39 (12):1847-1854.
46. Wang X, Jiang Z, Cao W, et al. Th17/Treg imbalance in triptolide-induced liver injury[J]. Fitoterapia,2014,93:245-251.
47. 卢清显,沈晓明,程凯,等.雷公藤总甙对大鼠生精作用及主要脏器的影响[J].中国医学科学院学报,1990(3):203.
48. 杨建一,高宝珍,李莉,等.雷公藤多甙对雄性小鼠生殖细胞毒性的研究[J].癌变.畸变.突变,2008(5):393.
49. 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(2):118-122.
50. 徐颖,樊媛芳,赵元,等.近40年雷公藤生殖毒性研究概述[J].中国中药杂志, 2019,44(16):3406-3414.
51. 王君,于智勇,薛庆於,等.雷公藤多甙对小鼠卵母细胞成熟和体外受精的影响[J].生物学杂志,2009,26(5):48.
52. 郑家润,方家麟,徐兰芳,等.雷公藤总甙(TⅡ)对生殖器官的影响Ⅱ.对雌性大鼠的实验[J].中国医学科学院学报,1985(4):256-259+337.