

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.09.002

# 基于“异类相制”理论探讨雷公藤的复方配伍减毒

周学平<sup>\*</sup>, 冯哲<sup>1</sup>, 周玲玲<sup>2</sup>, 朱华旭<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市仙林大道 138 号, 210023; 2. 南京中医药大学药学院)

**[摘要]** 雷公藤作为疗效确切的免疫抑制剂常用于治疗多种风湿免疫病,但也是不良反应报道最多的中药之一。在传统中药配伍原则基础上提出“异类相制”理论,即有毒中药通过与不同性味、不同功效中药的合理配伍,以调其偏性、制其毒性,既能减轻或消除毒性,又可全面兼顾病情、增强药效。基于“异类相制”理论开展的系列研究,在奠定临床实践基础的同时探讨雷公藤复方配伍减毒的现代生物学机制,深层诠释“异类相制”理论的科学内涵,为雷公藤类有毒中药的临床安全合理应用提供思路。

**[关键词]** 雷公藤; 配伍减毒; 异类相制; 生物学机制

雷公藤 [Radix et Rhizoma Tripterygii Wilfordii] 又名黄藤根、断肠草等,系卫矛科雷公藤属植物,药用部位为根。雷公藤味苦、辛,性寒,有大毒,归肝、肾经,具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒等功效<sup>[1]</sup>。现代研究表明,雷公藤及其制剂有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等多种药理作用,目前作为疗效确切的免疫抑制剂最常用于治疗多种风湿免疫病。但雷公藤也是不良反应报道最多的中药之一<sup>[2]</sup>,有报道其毒副作用发生率为 58.1%<sup>[3]</sup>。如何在中医药理论指导下,合理配伍应用,达到增效减毒以降低用药风险,是临床亟待解决的科学问题。本课题组在雷公藤复方的临床应用中得到启示,提出“异类相制”假说<sup>[4]</sup>。本文在此假说的基础上,探讨雷公藤复方配伍减毒的研究思路,以指导雷公藤类有毒中药的临床安全合理应用。

## 1 “异类相制”理论的提出

复方是中医药临床应用的主要形式,其精准配伍是复杂难治疾病取得疗效的关键。纵观前人有关论述,中药配伍理论及组方原则肇始于《神农本草经》《素问》,古代医家将其总结归纳为“七情”和“君、臣、佐、使”。其中“七情”配伍中的“相畏”“相杀”理论是指一种药物的毒副作用能

被另一种药物所抑制,如半夏畏生姜;或一种药物能减轻另一种药物的毒性,如生姜杀半夏。而传统“君、臣、佐、使”制方中的佐制药可消除或减弱君、臣药的毒性,或制约君、臣药峻烈之性。可见相畏、相杀和佐制药配伍均能起到减毒作用。

历时数千年,随着临床实践和现代科学研究的深入,传统中医药理论显现出一些不足,中医药理论难以完全解释诸多方药配伍的解毒作用即是其中之一,在临床实际应用的复方组成中,起到配伍减毒的并非仅为佐药或两味药间的“相畏”“相杀”,而是由多种药物的交互协同或拮抗作用,达到既增效而又减毒的目的。基于此,我们在长期的临床实践中提出“异类相制”理论,认为有毒中药通过与不同性味、不同功效中药的合理配伍,以调其偏性、制其毒性,既能减轻或消除毒性,又可全面兼顾病情、增强药效。

纵观临床方药的应用,已有诸多经典药方提供了配伍减毒的范例,如主治寒湿历节之乌头汤,方中乌头辛热行散、麻黄辛温宣散,辛散之性易伤气阴,则配以甘温之黄芪益气固表、性寒味酸之白芍敛阴、甘草与蜂蜜甘缓补虚而制其辛散,使其通经散邪而无伤正之弊;十枣汤中大戟、甘遂、芫花攻逐水饮力峻,而与性味甘平的大枣同服,则能缓其峻烈,使其攻逐水饮而不伤正;治阳虚寒湿内侵、身体骨节疼痛之附子汤配人参,既可温补阳气、散寒止痛,又可消减附子毒性及辛热燥烈之偏,此即

基金项目: 国家自然科学基金(81573869); 江苏省自然科学基金(BK20140960)

\* 通讯作者: zxp@njutcm.edu.cn

《本草经集注》所云“俗方每用附子，须甘草、人参、生姜相配者，正制其毒故也”。药物的性味与功效密切相关，分析复方的药物组成，归纳“异类相制”配伍减毒的方式主要有性味相制、异效相制、扶正制毒<sup>[4]</sup>，且在组方中每多交互相呈。

## 2 雷公藤复方配伍“异类相制”减毒的临床实践

雷公藤因其独特的临床疗效被广泛应用于与自身免疫相关的风湿病、肾病、皮肤病、器官移植等多种疾病，已有诸多学者以提高雷公藤临床应用的安全性为目的开展有益的探索和实践。如李静等<sup>[5]</sup>采用文本挖掘技术系统总结雷公藤的临床用药规律，结果提示，雷公藤治疗的相关疾病以肿瘤、肾病综合征、类风湿关节炎为主，配伍中药主要为黄芪、丹参、天冬、白芍、川芎等。杨启超等<sup>[6]</sup>用雷公藤联合益肾清利活血方治疗慢性肾小球肾炎，发现其能降低患者 24h 尿蛋白、血清肌酐、血尿素氮以及血  $\beta_2$  微球蛋白值，分析方中黄芪、太子参补肾之元气，白术扶植脾胃，泽泻利水渗湿，有固肾治水之功，川芎行气补血，为血中之气药，诸药合用益气补肾、清利活血，可协同雷公藤发挥降低蛋白尿、抑制免疫复合物在肾小球内沉积、抗氧化等作用，一定程度上减少了不良反应的发生。陈杰彬等<sup>[7]</sup>采用肾康丸（由黄芪、金樱子、水蛭、益母草、山楂、玉米须等组成）联合雷公藤多苷治疗糖尿病肾病，结果治疗后患者尿蛋白明显减少、肾功能改善、血浆白蛋白逐渐升高、血脂逐渐下降，对糖尿病肾病Ⅳ期患者显示出较好的疗效。肾康丸依据健脾补肾、活血化瘀治法组方，以黄芪益气补脾，补后天养先天，使气血生化有源，为君药；金樱子补肾固精，滋而不膩，补先天养后天，为臣药；水蛭、益母草、山楂活血通络，玉米须利尿消肿，共为佐药，诸药合用可发挥减毒之效。国医大师周仲瑛擅用复方配伍雷公藤治疗风湿免疫病，临证每获良效，且未见明显药物毒性。本课题组<sup>[8]</sup>根据周仲瑛临床长期应用的经验方研制成清络通痹颗粒，观察治疗类风湿关节炎阴虚络热证的疗效，结果显示，清络通痹颗粒组的临床缓解率、临床缓解显效率、总有效率明显优于雷公藤多苷片对照组；在改善关节功能、关节压痛、晨僵、握力、15 m 步行时间等主要症状体征，降低类风湿因子滴度、血沉、C 反应蛋白、免疫球蛋白，调节 T 淋巴细胞亚群等方面，清络通痹颗粒亦明显优于雷公藤多苷片，且无明显毒副反应。清络通痹方由生地黄、青风藤、桑寄生、豨莶草、三七、炙

僵蚕、雷公藤、络石藤组成，全方配伍药性平和，有补、有清、有通，养中寓通，标本兼顾，共奏养阴清热、宣痹通络之功。由此可见，“异类相制”理论具有坚实的临床实践基础。

但上述临床研究仅反映单个复方针对某个疾病的效应，尚未作系统的归纳、总结。因此，拟通过临床的反复实践，深入分析临床观察的结果，将传统的研究方法（分析、综合、归纳、演绎等）和现代信息技术相结合，挖掘雷公藤复方治疗各种疾病的配伍特点，从性味相制、异效相制、扶正制毒诸视角，探寻有效验方减毒组方的规律，以利于临床推广应用，从而体现“异类相制”理论的实际指导意义。

## 3 雷公藤复方配伍“异类相制”减毒的现代生物学机制

雷公藤的疗效机制在国内外均已广泛开展研究，对于雷公藤复方配伍的减毒机制，近十年亦由国内学者进行了初步的探索。如李波<sup>[9]</sup>以肾病综合征为干预对象自拟复方雷公藤汤（雷公藤、制何首乌、炙黄芪、酒当归、金钱草、生甘草）进行试验，结果显示，复方配伍能对抗雷公藤的肝脏毒性、肾脏毒性、心脏毒性、血液系统毒性，尤其配伍金钱草可增强雷公藤利尿消肿之效，又可抑制方中雷公藤毒性。何风雷等<sup>[10]</sup>观察雷公藤的毒性作用及配伍补肾中药后对其毒性的影响，发现与雷公藤组比较配伍组大鼠血液学指标中白细胞计数、血红蛋白、网织红细胞比率升高，激素睾酮升高，附睾病变程度减轻，配伍菟丝子、枸杞子、淫羊藿可减轻雷公藤生殖系统及血液系统的毒性，具有明显的配伍减毒作用。孙园园<sup>[11]</sup>研究补肾活血方（由熟地黄、菟丝子、山萸肉、续断、白芍、丹参等组成）对雷公藤多苷引起的卵巢储备功能下降大鼠子宫内膜的作用，结果该方可上调子宫内膜血管内皮生长因子（VEGF）及其激酶插入区受体（KDR）的阳性表达，改善子宫内膜，有效提高卵巢储备功能。分析方中诸药与雷公藤合用，可寒温互佐、温中有补、补中有通，使肾阴得养、肾阳得化、天癸成熟、冲任通盛、胞脉气血充足、血海满盈，卵子得以正常产生、生长、成熟。

本课题组以周仲瑛治疗类风湿关节炎经验方清络通痹精简方（由雷公藤、生地黄、三七、僵蚕、青风藤组成）为载体，从药物化学、生物药剂学、药理毒理学、代谢组学多角度研究“异类相制”减毒的机制<sup>[12-14]</sup>。结果显示，清络通痹精简方配

伍后可影响药物化学及代谢动力学,使雷公藤甲素的体外溶出明显降低,最大血药浓度下降、半衰期延长,在肝脏、肾脏中的分布呈下降趋势,代谢时间延长,在体肠吸收实验中呈现吸收时间延长,说明通过复方配伍使雷公藤药效温和,毒性下降。同时明显改善脂质过氧化损伤、线粒体损伤,抑制肝细胞的过度自噬与凋亡,调节肝组织匀浆中细胞色素 P450 酶含量及其基因的表达,影响雷公藤的体内代谢过程和血浆、肝脏中内源性代谢小分子的变化,调控核呼吸因子 1-线粒体途径、核呼吸因子 2-抗氧化途径,逆转脂质代谢、氨基酸代谢的异常,改善性激素分泌紊乱和生殖细胞过度凋亡。方中生地黄、雷公藤养阴清热、祛风除湿、活血通络,可扶正祛邪,标本兼治,共为君药;三七活血化瘀止痛,僵蚕化痰散结,合而为臣;青风藤祛风除湿通络为佐药;雷公藤祛风通络兼为使药。从研究结果分析,生地黄的滋肾养肝功效可发挥细胞保护效应,三七的活血化瘀功效可通过加速脂质过氧化物清除,调控细胞色素 P450 酶系等影响内外源代谢,从而起到减毒作用。生地黄、三七味偏甘,效偏补益;僵蚕、青风藤与雷公藤味均偏辛,效偏祛邪;全方尤以生地黄、三七的滋阴补肾、祛瘀生新的扶正制毒作用为主,诸药间之性味相制为辅,而僵蚕、青风藤则重在配伍增效,其减毒效应为次。

综合分析上述研究发现,目前相关实验研究仍有待进一步深入,应以系统思维的理念设计合理的实验方案,将临床实验和动物实验相关联,从整体、器官组织、细胞亚细胞及分子、基因水平,多途径、多层次、多靶点探索,明确不同配伍方式减毒效应的关键节点,解析雷公藤复方配伍减毒的生物学机制,为临床应用提供实验依据,并为现代中药新药创制奠定基础。

#### 4 小结

中医学既重视临床实践的理论总结,也强调理论对临床诊疗的指导。“异类相制”理论是在传统“七情”配伍和“君、臣、佐、使”制方原则的基础上,依据临床遣药组方实际提出,其源于临床,并又回归于临床实践,对有毒中药的临床应用有着重要的指导作用,并得到相关研究领域学者的认同<sup>[15]</sup>。但目前的研究思路亦存在局限性,即以针对雷公藤的某一毒副作用配伍相关中药为多,尚少有在整体辨证组方中考察雷公藤复方配伍减毒的效应,解析其组方原理。因此,应重视总结临床应用雷公藤的组方用药规律和经验,以辨证论治为前

提,依据疾病的治则治法,筛选与之配伍减毒增效的药组,并借鉴现代科学技术探讨复方配伍减毒的机制,深层次诠释“异类相制”理论的科学内涵,充分发挥中医药原创思维的优势,从而提高复杂难治性疾病的临床疗效及用药安全性。

#### 参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 1128.
- [2] 贾歌, 刘畅, 庞晶瑶, 等. 雷公藤肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1857-1861.
- [3] 郭艳红, 谭昱. 雷公藤的毒性及研究概况[J]. 中药材, 2007, 30(3): 112-117.
- [4] 周学平, 周玲玲, 王旭. 基于“异类相制”理论探讨中药复方的配伍减毒作用[J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 271-273.
- [5] 李静, 郑光, 李立, 等. 基于文本挖掘方法探索雷公藤的用药规律[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(4): 447-448.
- [6] 杨启超, 杨立豹, 赵彦锁, 等. 中药益肾清利活血方配合雷公藤多苷片治疗慢性肾小球肾炎的疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(12): 2483-2484.
- [7] 陈杰彬, 吕佩佳, 赖伟兰, 等. 肾康丸联合雷公藤多苷治疗糖尿病肾病Ⅳ期的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(7): 611-613.
- [8] 周学平, 周仲瑛, 金妙文, 等. 清络通痹颗粒治疗类风湿关节炎阴虚络热证 63 例临床观察[J]. 中医杂志, 2003, 44(3): 191-193.
- [9] 李波. 复方雷公藤汤对肾病大鼠减毒增效作用的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2007.
- [10] 何风雷, 陈贵英, 彭富全, 等. 雷公藤配伍减毒作用的研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(21): 10-13.
- [11] 孙园园. 补肾活血方对雷公藤多苷致卵巢储备功能下降大鼠子宫内膜的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [12] 刘蒙竹, 张新龙, 潘林梅, 等. 清络通痹方中雷公藤配伍减毒的化学基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 107-112.
- [13] 周玲玲, 柳璋璞, 冯哲, 等. 雷公藤复方配伍调控 CYP450 酶系统减轻肝毒性的研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2370-2373.
- [14] 谢彤, 周学平, 林丽丽, 等. 基于“异类相制”的雷公藤复方配伍减毒代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1124-1129.
- [15] 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.

(下转第 732 页)

行分析,并结合自己的认识共同探讨,为穴位本态的研究提供思路,为临床应用穴位本态治疗疾病提供科学依据。穴位本态还需进一步利用大科学、大数据、大网络进行研究,并结合古人思维,体悟穴位本态,方可有所进展。

## 参考文献

- [1]王雪苔.我国针灸学在国内外的概况与展望[J].贵州医药,1981(5):5-12.
- [2]易夫.生物全息律[J].江西中医药,1982(8):60-61.
- [3]郑娟娟,沈雪勇,赵毅,等.经络腧穴红外辐射特性研究[J].中国针灸,2010,30(10):831-834.
- [4]徐斌.海到天边云作岸,山登绝顶我为峰:读朱兵先生新著《系统针灸学》[J].中国针灸,2015,35(9):968-971.
- [5]徐斌.本态一词在针灸学中的应用[J].中国针灸,2015,35(11):1192-1193.
- [6]朱兵.系统针灸学:复兴“体表医学”[M].北京:人民卫

生出版社 2015:122-123.

- [7]BOOGERD FC, BRUGGEMAN FJ, HOFMEYER JS, et al. 系统生物学哲学基础[M].孙之荣,译.北京:科学出版社 2008:4-5.
- [8]杨炳忻.香山科学会议第 528~533 和 S27 次学术讨论会简述[J].中国基础科学,2016,12(3):34-41.
- [9]陈日新,陈明人,康明非,等.重视热敏灸感是提高灸疗疗效的关键[J].针刺研究,2010,35(4):311-314.
- [10]赵敬军.穴位功能态“经穴-内脏-疾病”特异性联系探析[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(12):1555-1557.
- [11]常剑虹.经络本态的探索[J].山西医药杂志,1982,11(6):61.
- [12]刘立安,王照钦,付静静,等.电针对兔面神经损伤的超微结构影响[J].针刺研究,2017,42(5):423-428.
- [13]巩昌镇,陈少宗,李艳梅,等.关元穴[M].北京:中国医药科技出版社 2012:241-243.

## Exploration of Original State of Acupoints

WANG Qian, BAO Yongxin

(School of Acupuncture & Moxibustion and Tuina, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110847)

**ABSTRACT** The concept, connotation and extension of original state of acupoints, size, location and function of acupoints were elaborated based on ancient literature. According to modern research, the nature, physiological state, pathological state, activation state of acupoints, nonspecific broad spectrum effect by acupoints stimulation, double effect of relative specificity, acupoint's "sensitization" phenomenon, modern anatomy and histology of acupoints were further explained. Systematically elaborating the original state of acupoints provides theoretical support for the research on original state of acupoints, and also provides new idea and methods for clinical application of original state of acupoints in the treatment of disease.

**Keywords** original state of acupoints; physiological state; pathological state; activation state

(收稿日期: 2017-12-17; 修回日期: 2018-01-20)

[编辑: 黄健]

(上接第 727 页)

## Toxicity Attenuation of the Compound Prescription of Leigongteng (*Tripterygium Wilfordii* Hook. f.) Based on the Theory of "Heterogeneous Restriction"

ZHOU Xueping<sup>1</sup>, FENG Zhe<sup>1</sup>, ZHOU Lingling<sup>2</sup>, ZHU Huaxu<sup>2</sup>

(1. The First Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT** Leigongteng [*Tripterygium Wilfordii* Hook. f. (TWHF)], as an effective immunosuppressive agent, is most commonly used in the treatment of various rheumatic immune diseases, but also is one of the herbs with most reported adverse reactions. The author put forward the theory of "heterogeneous restriction" based on the traditional Chinese medicine compatibility principle, which is that the toxicity of toxic herbs can be reduced or removed by regulating and restraining the toxicity through compatibility with Chinese herbs with different properties, flavors and actions. Based on a series of studies on "heterogeneous restriction" theory, the modern biological mechanism of detoxicity effect of the compound prescription of TWHF was explored on the basis of clinical practice, and the scientific connotation of "heterogeneous restriction" theory was deeply interpreted, providing ideas for the clinical safe and rational application of toxic Chinese herbs such as TWHF.

**Keywords** leigongteng [*Tripterygium Wilfordii* Hook. f. (TWHF)]; compatibility detoxicity; heterogeneous restriction; biological mechanism

(收稿日期: 2017-10-07; 修回日期: 2018-01-29)

[编辑: 崔京艳]