

[ 医院药房 ]

# 雷公藤多苷片临床用药合理性分析

康冰亚<sup>1,2</sup>, 李春晓<sup>1,2</sup>, 董鹏永<sup>3</sup>, 朱晓丽<sup>1,2</sup>, 张 辉<sup>1,2</sup>, 陈玉欢<sup>2</sup>, 陈天朝<sup>1,2</sup>, 李学林<sup>1,2</sup>, 魏 玉<sup>2\*</sup>

(1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 中药临床评价技术河南省工程实验室, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450000; 3. 河南中医药大学第一附属医院信息科, 河南 郑州 450000)

**摘要:** **目的** 对河南中医药大学第一附属医院雷公藤多苷片的使用情况进行分析, 探讨其临床用药合理性。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月使用雷公藤多苷片的 547 例患者病案及医嘱, 采用回顾性研究对其基本信息、临床诊断、用法用量、联合用药进行统计分析, 挖掘发生不良反应的风险与效益因素。**结果** 患者年龄集中在 50~70 岁, 用药记录占比 46.52%, 女性多于男性, 主要临床诊断为类风湿性关节炎 (西医)、风湿痹病 (中医); 使用频次在药品说明书规定范围内的占比 81.64%, 日应用量占比 9.39%; 联合用药占比 99.98%, 平均联用药物 8.53 种。**结论** 用法用量、联合用药可能是雷公藤多苷片发生不良反应的潜在风险因素。

**关键词:** 雷公藤多苷片; 临床用药; 合理性分析; 回顾性研究

**中图分类号:** R287      **文献标志码:** B      **文章编号:** 1001-1528(2021)09-2597-03

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.09.062

雷公藤多苷片为中药复方制剂, 具有抗炎、抑制细胞免疫和体液免疫、抗肿瘤等药理作用<sup>[1]</sup>, 用于治疗与免疫异常有关的各种疾病, 如类风湿性关节炎、紫癜性肾炎、肾病综合征、湿疹等疾病。该制剂发挥药理作用的物质基础雷公藤多苷既是有效成分, 又是毒性成分, 治疗窗口较窄, 不良反应发生率较高, 主要涉及到消化系统、血液系统、心血管系统、生殖内分泌系统、神经系统等<sup>[2]</sup>, 随着其临床广泛应用, 上述不良反应也日益暴露出来<sup>[3-5]</sup>。2012 年 4 月, 国家食品药品监督管理总局发布了药品不良反应信息通报 (第 46 期), 明确应用雷公藤制剂时应进行充分的风险/效益评估。为进一步评价雷公藤多苷片临床用药的风险/效益, 并提供临床数据支撑, 本研究采用回顾性分析, 选取河南中医药大学第一附属医院 HIS 数据库中 2019 年 1 月至 2019 年 12 月使用过雷公藤多苷片的 547 例患者医嘱与病案信息, 通过基本统计方法并结合 SPSS Modeler 14 关联分析软件对该制剂临床应用的合理性进行分析, 寻找风险与效益的合理因素。

1 资料与方法

1.1 资料来源 河南中医药大学第一附属医院 HIS 数据库中 2019 年 1 月至 2019 年 12 月使用雷公藤多苷片的住院患者医嘱信息, 排除重复病历, 共计 547 例。

1.2 数据信息整理 数据提取项目的分析指标包括患者性别、年龄、体质量、诊断 (中、西医)、药品单次使用剂量、服法及频次、联合用药, 另外合并用药为最早开始使用、最终停止使用雷公藤多苷片期间所有口服药物制剂。对信息进行规范化处理时, 若涉及到多次开药的患者, 则其基本信息仅统计 1 次, 但其用药信息以每用药 1 次为 1 例进行统计。再依据《国家基本药物目录》, 对药品通用名一致而商品名、口服剂型、规格不同的药物统一划分为同一类药物。

1.3 数据处理 数据分析、辅助作图软件分别为 Excel 2010、Matlab R2016a, 对雷公藤多苷片临床应用的关联分析软件采用 SPSS Modeler 14, 模型采用 Apriori, 调整最小置信度为 60%, 最小支持度为 12%。

1.4 评价依据 采用回顾性分析, 以 2016 年版《紫癜性肾炎诊治循证指南》(中华医学会儿科学分会肾脏学组)、2010 年版《类风湿关节炎诊断及治疗指南》(中华医学会儿科学分会)、药品说明书等为依据, 从适应症、用法用量、联合用药等方面进行用药合理性分析。

2 结果

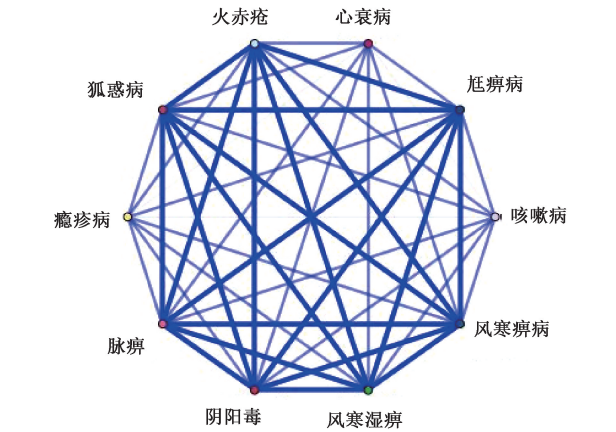
2.1 患者基本信息 在 HIS 数据库中提取到的患者病案共 547 例, 其中男性 150 例, 占比 27.42%, 女性 397 例, 占比 72.58%; 年龄 6~92 岁, 平均 59.91 岁, 具体见表 1。

收稿日期: 2020-12-10  
基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2015ZX09501004-001-007); 国家中医临床研究基地科研专项 (2019JDZX2057); 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2171)  
作者简介: 康冰亚(1980—), 女, 硕士, 主管中药师, 研究方向为中药制剂与临床中药学, Tel: (0371) 66245274, E-mail: kangby2008@163.com  
\*通信作者: 魏 玉 (1982—), 女, 硕士, 讲师, 从事中药活性成分及其制剂研究。Tel: (0371) 65962746, E-mail: lyixcz@163.com

表 1 患者基本信息

| 年龄/岁  | 性别/例 |     | 例数/例 | 用药频<br>数/次 | 占比/%  |
|-------|------|-----|------|------------|-------|
|       | 男    | 女   |      |            |       |
| 0~10  | 2    | 3   | 5    | 7          | 0.55  |
| 11~20 | 1    | 2   | 3    | 6          | 0.48  |
| 21~30 | 6    | 1   | 7    | 11         | 0.87  |
| 31~40 | 3    | 10  | 13   | 16         | 1.27  |
| 41~50 | 23   | 45  | 68   | 110        | 8.72  |
| 51~60 | 31   | 133 | 164  | 279        | 22.11 |
| 61~70 | 44   | 123 | 167  | 308        | 24.41 |
| 71~80 | 31   | 59  | 90   | 143        | 11.33 |
| ≥81   | 9    | 21  | 30   | 53         | 4.20  |

2.2 患者诊断情况 本研究建立 Apriori 模型，设置最小置信度为 60%，最小支持度为 12%，进行关联分析，结果见图 1。再对患者中、西医出院诊断与药品说明书、相关指南进行比对析，统计不同疾病使用雷公藤多苷片的临床应用情况，结果见表 2~3。



注：关联线条越粗，关联性越大。

图 1 主要中医诊断关联情况

表 2 主要中医诊断分布

| 诊断疾病  | 病例数/例 | 用药频次/次 | 占比/%  |
|-------|-------|--------|-------|
| 风湿痹病  | 255   | 4 655  | 41.20 |
| 肺痿病   | 35    | 430    | 3.81  |
| 胸痹    | 30    | 274    | 2.42  |
| 水肿病   | 26    | 672    | 5.95  |
| 红蝴蝶疮病 | 18    | 383    | 3.39  |

表 3 主要西医诊断分布

| 诊断疾病         | 病例数/例 | 用药频次/次 | 占比/%  |
|--------------|-------|--------|-------|
| 类风湿性关节炎      | 238   | 4 841  | 42.84 |
| 肺纤维化         | 25    | 209    | 1.85  |
| 系统性红斑狼疮      | 21    | 684    | 6.05  |
| 肾病综合征        | 16    | 425    | 3.76  |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 9     | 220    | 1.93  |

2.3 雷公藤多苷片用法用量 雷公藤多苷片说明书明确规定，该制剂按患者体质量每 1 kg 计，每天 1~1.5 mg，分 3 次饭后服用。使用频次以每天 3 次最多（765 次，81.64%），此外还有每天 1 次（13 次，1.39%）、每天 2 次（141 次，15.05%），另有 18 次记录缺失；日用药总剂量 2598

超出规定的有 6 次，符合规定的有 88 次，低于规定的有 717 次，缺失单次用药剂量记录的有 126 次。

2.4 联合用药

2.4.1 数量 在 547 例患者 11 299 条用药记录中，联合用药占比 99.98%，其中口服制剂共 454 种，数量最多的为 35 种，平均 8.53 种，中位数 8 种，具体见图 2，可知用药数量呈正态分布，并且集中在 5~12 种。

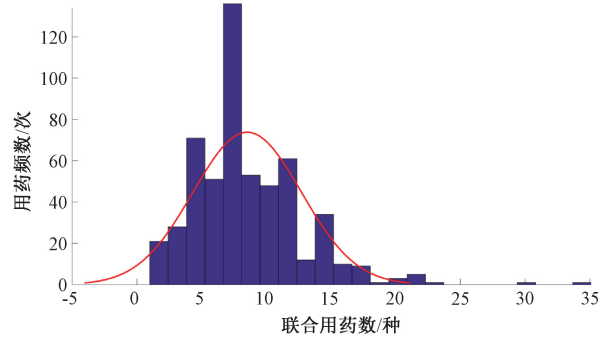


图 2 联合用药数量分布

2.4.2 品种 在 547 例患者 11 299 条用药记录中，与雷公藤多苷片联合应用的口服制剂共 454 种，涉及到 160 种中成药、294 种西药，占比分别为 35.24%、64.76%。将与雷公藤多苷片联用频次前 10 位的中成药、西药品种分别进行提取，并根据药理作用分类，结果见表 4~5。

表 4 与雷公藤多苷片联合应用的药物品种（联用频次前 10 位）

| 排名 | 中成药        |            | 西药         |            |
|----|------------|------------|------------|------------|
|    | 品种         | 联用频<br>次/次 | 品种         | 联用频<br>次/次 |
| 1  | 百令胶囊       | 317        | 碳酸钙 D3 片   | 693        |
| 2  | 通滞苏润江胶囊    | 136        | 阿法骨化醇软胶囊   | 610        |
| 3  | 尪痹胶囊       | 105        | 来氟米特片      | 430        |
| 4  | 海昆肾喜胶囊     | 95         | 泼尼松醋酸盐片    | 393        |
| 5  | 肾炎康复片      | 75         | 羟氯喹硫酸盐片    | 318        |
| 6  | 白芍总苷胶囊     | 74         | 阿托伐他汀钙片    | 262        |
| 7  | 正清风痛宁缓释片   | 72         | 艾拉莫德片      | 214        |
| 8  | 莲花清瘟胶囊（颗粒） | 69         | 塞来昔布胶囊     | 181        |
| 9  | 瘀血痹片       | 59         | 氨基葡萄糖硫酸盐胶囊 | 169        |
| 10 | 骨疏康胶囊      | 50         | 骨化三醇软胶囊    | 141        |

表 5 与雷公藤多苷片联合应用的药物种类（联用频次前 10 位）

| 排名 | 中成药   |            | 西药       |            |
|----|-------|------------|----------|------------|
|    | 品种    | 联用频<br>次/次 | 品种       | 联用频<br>次/次 |
| 1  | 祛湿剂   | 406        | 钙磷调节药    | 751        |
| 2  | 扶正剂   | 317        | 免疫抑制剂    | 748        |
| 3  | 维药    | 136        | 微量元素与矿物质 | 693        |
| 4  | 镇痛药   | 74         | 镇痛药      | 564        |
| 5  | 清热剂   | 69         | 糖皮质激素    | 393        |
| 6  | 补肾壮骨剂 | 50         | 血脂调节药    | 262        |

3 讨论

3.1 用药人群合理性分析 本研究中雷公藤多苷片用药人

群基本合理，患者平均年龄为 59.91 岁，其中女性 150 例（27.42%），男性 397 例（72.58%）；大多为中老年患者，女性集中在 50~70 岁之间，而男性集中在 60~70 岁之间；主要用于治疗类风湿性关节炎，这跟前期报道女性患者数量为男性的 2~3 倍一致<sup>[6]</sup>。另外，尚有个别病历为儿童用药，考虑到雷公藤多苷片说明书中儿童禁用，故建议临床医生慎重考虑，在拓展用药人群时需有系统的临床验证。

3.2 临床适应症合理性分析 本研究中大部分诊断与雷公藤多苷片说明书规定的适应症相一致，有少量超适应症用药的情况，如冠心病、慢性胃炎、糖尿病等，可能是临床经验性应用或文献报道具有明显效果。虽然雷公藤多苷片可用于治疗心血管疾病<sup>[7-8]</sup>，但尚处于基础实验阶段，而且说明书也并未明确这一点，故考虑到临床用药安全性和相关资料支持，建议在缺少确切证据的情况下谨慎选用或不用该制剂治疗心血管疾病，以减少不必要的风险。

3.3 用法用量合理性分析 本研究发现，雷公藤多苷片就服药频次来说，81.64% 的患者每天 3 次，占比最大，其次是每天 2 次，占比 15.05%，而每天 1 次的仅占 1.39%，即大部分患者服用频次较为合理；就日服用剂量来说，88.41% 的患者低于标准规定，10.85% 在规定范围之内，有少量存在日剂量超量的情况，占比 0.74%。前期报道以类风湿性关节炎患者为对象<sup>[9]</sup>，测定其口服雷公藤多苷片后雷公藤甲素吸收较为迅速，而消除速度相对较慢。雷公藤多苷片是治疗窗较窄的药物，药效成分在发挥作用的同时也有毒性，服药剂量及频次会影响药物疗效的发挥。本研究发现，有一小部分患者出现服药频次不够、日服药超量、日剂量不足的情况，可能会影响到其有效血药浓度，并最终影响疗效发挥，故建议临床规范合理化给药，提高用药效益与风险比，以促进其安全使用。

3.4 联合用药的合理性分析 联合用药是临床治疗疾病的常规方式<sup>[10-11]</sup>，如治疗糖尿病肾病大多联用降糖、调脂、降压<sup>[12]</sup>等以控制病情，但它们之间可能会发生相互作用。本研究发现，与雷公藤多苷片联合应用的口服制剂平均有 8.53 种，而联用药物数量与不良反应发生率密切相关，在 6~10 种时大约占 10%<sup>[13]</sup>，具有潜在的代谢相互作用。

大量体内外研究发现，雷公藤中部分活性成分对 CYP 代谢酶的多个亚型存在不同程度的抑制作用<sup>[14]</sup>，例如雷公藤甲素在人体肝脏中的代谢介导主要为 CYP3A4、CYP2C19，其中前者是该成分羟基化的主要代谢酶<sup>[15]</sup>，提示将雷公藤多苷片与 CYP 代谢的药物合用时，要警惕可能发生的药物相互作用。另外，醋酸泼尼松片是 CYP3A4 诱导剂<sup>[16]</sup>，会影响雷公藤药动学性质，可能导致其血药浓度下降，故应适时调整雷公藤多苷片剂量以提高药物临床效益，避免药物相互作用的潜在风险。

#### 4 结论

本研究中雷公藤多苷片的用药信息来源于河南中医药大学第一附属医院 HIS 系统，具有真实性、客观性，可为

临床合理用药提供参考依据，结果发现该制剂临床应用情况基本合理。但本研究仅统计了 2019 年雷公藤多苷片临床用药信息，可能会导致一定的偏倚性，故有必要扩大样本量以更好地为临床合理、安全、有效应用提供参考。

#### 参考文献：

[ 1 ] 王 钱，周文静，周荣荣，等. 基于整合药理学逍遥散治疗雷公藤肝毒性的“中药-化学成分-关键靶标-通路”的研究[J]. 中华中医药杂志，2020，35(1)：415-419.

[ 2 ] 姜 森，张海波，张 霞，等. 雷公藤多苷不良反应及配伍减毒研究进展[J]. 中华中医药学刊，2021，39(5)：64-66.

[ 3 ] 苗金钰，余 君，张玉磊，等. 姜黄素联合雷公藤红素体内外抗胃癌作用评价[J]. 中成药，2018，40(3)：549-553.

[ 4 ] 王焕君，马致洁，董捷鸣，等. 雷公藤配伍甘草减毒大鼠体内尿液中的小分子代谢物以及相应生物代谢通路[J]. 世界中医药，2020，15(8)：1102-1107.

[ 5 ] 吕邵娃，段继新，郭玉岩，等. 甘草的复方配伍作用机制的研究进展[J]. 中成药，2015，37(9)：2022-2025.

[ 6 ] 葛均波，徐永健，王 辰. 内科学[M]. 9 版. 北京：人民卫生出版社，2018：807.

[ 7 ] 胡德俊，彭泽燕，何东初. 雷公藤的药理作用研究进展[J]. 医药导报，2018，37(5)：586-592.

[ 8 ] 李 洪，张 倩，陈建东，等. 中药雷公藤及其提取物在心血管疾病中的应用研究概况[J]. 环球中医药，2019，12(10)：1615-1618.

[ 9 ] 李 颖，汪永忠，罗 欢，等. 类风湿关节炎患者雷公藤甲素血清浓度测定及其药动学研究[J]. 中国中医药信息杂志，2014，21(1)：85-87.

[ 10 ] 胡琳弘，汪成琼，肖 政，等. 雷公藤多苷联合泼尼松治疗成人原发性肾病综合征的有效性及安全性评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2016，17(1)：50-53.

[ 11 ] 王丽萍，王春燕，王晓元，等. 复方玄驹胶囊联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的临床研究[J]. 中成药，2018，40(2)：299-304.

[ 12 ] 傅 奕，陈帮明，李 鑫，等. 益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的疗效研究[J]. 中草药，2020，51(23)：6045-6049.

[ 13 ] 张 倩，居文政，郭建明，等. 2013—2014 年南京中医药大学附属医院丹红注射液临床用药合理性分析[J]. 中国中药杂志，2016，41(4)：748-754.

[ 14 ] 周锦屏，张 蕊，师少军，等. 雷公藤对药物代谢酶和转运体的调控作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(14)：1595-1599.

[ 15 ] 林君容，林 兵，宋洪涛. 雷公藤甲素与雷公藤红素的体内药动学研究进展[J]. 中草药，2016，47(3)：528-532.

[ 16 ] 刘 霖，谢东浩，张 菁，等. 龙华医院门诊雷公藤多苷片处方合理用药分析[J]. 中成药，2019，41(3)：698-701.