

· 综述 ·

类风湿性关节炎治疗中雷公藤的减毒增效措施的研究现状

褚克丹¹, 苏晓宇², 李煌¹, 徐伟¹

(1. 福建中医药大学药学院, 福州 350122; 2. 福建中医药大学图书馆, 福州 350122)

[摘要] 雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 系卫矛科雷公藤属植物,其药用历史悠久,应用广泛,被用于治疗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)。但雷公藤毒性较大,毒副作用限制了它的临床应用,主要表现在生殖系统、免疫系统、消化系统等。因此,开展雷公藤的减毒增效研究是十分必要的。本文通过查阅近年关于雷公藤及其制剂在类风湿性关节炎治疗中的研究文献,分别针对雷公藤的炮制减毒工艺,制剂剂型改良,复方中药配伍,联合西药和针灸配合等方面展开调研工作。雷公藤的炮制之法自古有之,主要有净制,羊血炮制,加热炮制,近年又出现了微波煨制及双向固体发酵等新方法,均能起到增效减毒的作用。雷公藤制剂剂型多样,多数口服后经肠道吸收,毒性较大,外用通过皮肤黏膜吸收毒性较小。因此通过剂型改良,可以有效减少药物对胃肠道的刺激时间,增强药物的吸收利用,增加生物利用度。常见剂型包括:栓剂,缓释片,滴丸剂和贴膏等。研究表明甘草配伍雷公藤,能加速雷公藤甲素等成分的代谢转换,降低毒性;配伍白芍能够减少肝损伤。合理的复方配伍也能降低雷公藤的毒副作用。除此之外,通过联合西药或配合针灸治疗均能对雷公藤起到减毒增效的作用。本文就以上几个方面,探讨了RA治疗中雷公藤的减毒增效措施进行整理归纳,以期能促进雷公藤在临床上治疗RA的有效应用。

[关键词] 雷公藤; 类风湿性关节炎; 减毒增效

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0208-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160208

Attenuation and Synergistic Effects of *Tripterygium wilfordii* in Treating Rheumatoid Arthritis

CHU Ke-dan¹, SU Xiao-yu², LI Huang¹, XU Wei¹ (1. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. Library, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

[Abstract] *Tripterygium wilfordii*, as a type of *Tripterygium* specie of Celastraceae genus, has a long history and has been widely applied in treating rheumatoid arthritis (RA). However, *T. wilfordii* has a high toxicity and serious side effects in humans, such as in reproductive system, immune system and digestive system, which restricts its clinical application. Therefore, it is essential to study its attenuation and synergistic effects. In this study, literatures for *T. wilfordii* and its preparations in treating RA in recent years were explored to develop its attenuation process, improve formulations and define the compatibility with compound traditional Chinese medicines and the combination with western medicines and acupuncture. There had been *T. wilfordii* processing methods since the ancient times, mainly including cleansing, sheep blood processing and heat processing; and there are many new processing methods, such as microwave heating and bi-directional solid fermentation techniques, in recent years. All of them can achieve the attenuation and synergistic effects. There are many kinds of *T. wilfordii* preparations. Specifically, oral drugs have a higher toxicology through intestinal absorption, while mucosal drugs had a lower toxicology. Therefore, improved formulations can effectively reduce the irritation time in gastrointestinal tracts and increase the absorption and bioavailability. Common formulations include suppository, sustained release tablet and pill. According to the study, the combination with Glycyrrhizae can accelerate the metabolic turnover of triptolide and reduce the toxicity of *T. wilfordii*, the combination with *Paeonia sterniana* Fletcher in Journ can

[收稿日期] 20141124(003)

[基金项目] 国家“十二五”科技支撑计划项目(2011BAI01B05)

[第一作者] 褚克丹,教授,博士生导师,从事中药药剂及质量标准控制研究,Tel:13950280590,E-mail:chukd5917@163.com

reduce liver injury. Besides, the combination with western medicines and acupuncture can also achieve the attenuation and synergistic effects. In this study, the *T. wilfordii* processing methods for the attenuation and synergetic effects were summarized in the expectation of promoting the effective application of *T. wilfordii* in clinical application.

[Key words] *Tripterygium wilfordii*; rheumatoid arthritis; attenuation and synergy

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 是卫矛科雷公藤属植物,又名黄藤、断肠草,主产于福建、浙江、安徽、河南等地,主要以去皮根的木质部入药,其味苦辛,性寒,有剧毒,具有祛风除湿,消肿止痛,通经活络的功效。其药用成分主要为生物碱类、二萜类、三萜类、倍半萜类、苷类等多种化合物。目前,业内已认可了雷公藤治疗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的临床疗效。但它的毒副作用的严重性也为大家所关注,主要表现在肝脏、肾脏、心脏、生殖系统、免疫系统、消化系统等呈现毒性反应,此外还有内分泌毒性、神经系统毒性以及皮肤变态反应等。有文献报道雷公藤的毒副作用主要来自二萜类化合物,以损伤心、肝、消化系统以及骨髓居多,如环氧二萜内酯类化合物雷公藤甲素^[1]。

近些年针对雷公藤制剂的减毒增效研究也日渐增多。2000 年以来,国家自然科学基金项目资助情况以及发表的论文情况都在逐年增长。本文在充分做好文献调研的基础上,对雷公藤在 RA 治疗过程中的炮制方法、制剂改良、中药配伍、联合西药以及针灸配合等减毒增效措施进行综述,以期能促进雷公藤在临床上治疗 RA 的有效应用。

1 炮制减毒

1.1 净制减毒 炮制有毒中药,能起到减毒的作用。雷公藤的有毒成分主要存在嫩芽、花和地下部分的根皮部,常规采取净制的方法,即取原药材,除去残留的根皮,浸泡,洗净,润透,切厚片,干燥,筛去碎屑,产地加工成片者,除去杂质及碎屑。安徽省的炮制规范强调了根皮一定要除尽^[2]。净制的理论依据是根皮部位的毒性成分最高,而木质部的毒性较小。

1.2 羊血炮制 人服用雷公藤中毒后,用新鲜羊血可解毒,且雷公藤对羊无毒性,提示新鲜羊血能解雷公藤毒性。雷公藤经新鲜羊血反复炮制,七蒸七晒,煎药时反复长时间煎熬,再加蜂蜜 1 两后,已基本无毒性^[3]。刘锡钧利用羊血炖的方法对雷公藤进行炮制,与雷公藤的水提液及醇提液进行药理实验比较。结果雷公藤的水提液、醇提液和羊血炮制品急性毒性试验 LD₅₀ 分别为(37.5 ± 12.5), (31.9 ± 3.7), (98.9 ± 7.8) g·kg⁻¹,且羊血炮制品对大鼠脚肿胀的抗炎效果优于生药组^[4]。表明羊血炮制雷公藤具有一定的减毒作用,且不降低其抗炎作用,其对雷公藤能起到减毒增效的效果。

1.3 加热炮制 研究表明,通过加热或蒸煮的方法能够改善雷公藤的毒性且不影响其抗炎效果。李飞将雷公藤蒸至透心,且颜色加深后取出干燥,比较雷公藤甲素炮制前后的含量变化,发现其含量降低近 40%,并推测蒸制可降低雷公藤的毒性^[5]。蒸制法炮制的减毒效果是明显的。刘奇铎采用传统加热煎煮法,比较了不同煎煮时间对雷公藤根皮毒性

的影响。将小鼠随机分组,采用腹腔注射给药的方式,记录 3 天内小鼠的死亡数,以考察不同炮制品的急性毒性。结果表明,随着煎煮时间的增加,雷公藤根皮中的毒性依次减小,但抗炎活性也随之降低^[6]。这也意味着雷公藤的有效成分也是毒性成分,加热炮制过程中需要寻求一个有效平衡点,实现最大限度地发挥其药用价值时,把毒性影响降到最低。

1.4 其他方法 中药炮制的主要目的是为了增强药效,消除或降低毒副作用,改变药物性能等,其历史悠久,方式多样,除了上述方法外,还包括清炒、酒炙、醋炙、煅烧等。不同的炮制方法对药物的性味,归经,毒性和主治均有不同的影响。沈炜发现酒蒸、煅炭、醋蒸、羊血炖等不同方法炮制均能降低雷公藤对人胚肝细胞 L-02 的毒性,但经炮制后具体降毒机制需要结合有效成分进一步深入研究^[7]。褚克丹等^[8]比较了不同炮制方法对雷公藤对雷公藤甲素和雷公藤红素含量的影响。其中雷公藤甲素含量,除清炒品外,其余炮制品均比生品低;除醋炙品外,其余炮制品雷公藤红素含量均低于水煮品,推测炮制能降低雷公藤的毒性,但不能得出最佳炮制方法,具体结果还应结合药理实验进行佐证。上述研究提示,观察不同炮制方法对雷公藤毒性的影响,不能仅凭初步的药理实验结果或几个成分的含量变化进行推断。中药成分是复杂且多变的,明确的含量测定指标,能够对药物进行合理的质量控制,却不能够做为药物药效变化的主要理论依据。为了探讨炮制对雷公藤增效减毒的影响,应合理结合化学成分变化和药物在细胞及分子水平的作用进行研究。

刘建群等^[9]采用黄泥包裹后微波煨制的方法加工雷公藤,也能降低雷公藤的肝毒性,且煨制后,雷公藤的化学成分发生了变化,但雷公藤甲素含量基本不变。而近几年兴起的利用双向固体发酵技术制备雷公藤菌质^[10]、灵雷菌质^[11]等经证实也能起到减毒持效的效果。微波煨制以及双向固体发酵技术的引进为研究雷公藤的减毒增效措施提供了新的方向

2 剂型改良

目前临床上用于治疗 RA 的雷公藤制剂包括 3 类,即单煎剂或酒剂、有效成分的提取物制剂、含雷公藤的复方制剂等 3 类。较常用的是第二类雷公藤有效成分提取物制剂,其中包括雷公藤叶制剂和根制剂两类^[12],涉及剂型包括水煎剂、煎剂、酊剂、糖浆剂、冲剂、浸膏片、各种提取物片剂、软膏等。各类剂型口服后经肠道吸收,毒性较大,外用通过皮肤黏膜吸收毒性较小。生药比煎药的毒性大,其中酊剂的毒性最大,酒剂次之^[13]。

2.1 雷公藤根类制剂 根类制剂包括:雷公藤片、雷公藤多苷片、雷公藤总苷片、雷公藤双层栓等。雷公藤片由全根用

乙酸乙酯提取制成,主要成分为雷公藤甲素。雷公藤多苷片由根心部分用水和三氯甲烷提取,色谱分离而成,主要成分为雷公藤多苷,由于在制作中去除了大量毒性较大的二萜类和生物碱等化合物,故安全性提高。二者是目前临床治疗 RA 的常用药物。已发现雷公藤片与雷公藤多苷片的毒性反应与成分含量成正相关性^[14],但并未见到二者毒性比较的文献。雷公藤总萜片与雷公藤片比较,二者的疗效相似,但总萜片的副反应发生率明显低于雷公藤片^[15]。雷公藤双层栓在制备初期,综合考虑基质释放速度快其药物的脂溶性性质,选择 PEG 类水溶性基质。当双层栓前端的空白层基质融化后,形成的液态基质屏障能有效地阻止后端所释药物经门肝系统吸收,而直接进入大循环,可提高生物利用度,减少毒副作用^[16]。

张伟等研发了雷公藤胃漂浮缓释片,该制剂剂型新颖,是在片剂的基础上添加了骨架材料、助漂剂和产气剂制备而成,能够延长有效成分在胃内的滞留时间,提高其在胃及小肠上段的生物利用度。该制剂在人工胃液中立即起漂,2 h 释放约 30%,6 h 释放约 60%,12 h 释放 90% 以上,满足 12 h 释放要求,且体外释药规律符合 Higuchi 方程^[17]。

考虑到雷公藤的有效成分主要为非水溶性物质,滴丸剂也是值得关注的剂型之一。可以采用固体分散剂,以聚乙二醇为基质,从而减少药物对胃肠道的刺激时间,增强药物的吸收利用,增加生物利用度。雷公藤片剂及滴丸在毒性和疗效比较的实验结果表明,雷公藤滴丸的毒性较片剂低,对大鼠佐剂多发性关节炎的疗效实验也证实,滴丸的效果较片剂为优^[18]。

2.2 雷公藤叶类制剂 叶类制剂包括:雷络酯片、雷公藤总酯片和雷公藤微囊片。杜秀兰等^[19]经比较后发现雷络酯片在临床的有效性及其安生性均同于根制剂雷公藤多苷片。陈林因等^[20]的研究结果表明微囊片的疗效略优于总酯片,而微囊片因其 β -CD 减缓其有效成分在体内的释放过程,减少对胃肠道黏膜的刺激,毒副作用明显低于总酯片。

除了上述各种剂型之外,还有雷公藤药酒^[21]、糖浆剂^[22]、胶囊剂^[23]、涂膜剂^[24]、贴膏^[25]等剂型也能有效地促进药物吸收,降低药物的不良反应。近几年随着分散片^[26]、定时释药凝胶微丸^[27]、胃漂浮缓释胶囊^[28]、脂质体^[29]、微乳凝胶^[30]、纳米粒^[31]等先进技术引进到雷公藤的制剂工艺中,雷公藤制剂的新剂型层出不穷,但总体都是围绕避免胃肠道吸收过多且充分发挥有效成分的药效展开的研究。纵观雷公藤的剂型研制历程,其实是在有效治疗 RA 的前提下,围绕雷公藤的减毒增效进行探索研究的过程。

3 中药配伍

中医药对雷公藤在治疗 RA 过程中的毒性有深刻的认识,并在中医方剂学配伍的相关理论指导下开展了积极有效的探索。临床上中药多以单味药和复方的形式与雷公藤配伍。

临床研究表明^[32]甘草对雷公藤治疗 RA 有减毒增效作用,动物实验结果提示甘草能加速雷公藤二萜内酯^[33]、雷公

藤内酯酮^[34]、雷公藤甲素^[35]等成分的代谢转化,降低毒性;甘草对雷公藤多苷导致的小鼠精子损伤有明显改善作用;二者的比例在雷公藤-甘草为 60:9 时毒性较小,提示甘草对雷公藤在一定程度上有减毒作用^[36]。另外,甘草和白芍及组成的复方能够对抗雷公藤的免疫抑制的副作用,减少其对胃肠黏膜的刺激^[37]。酸性中药主要以研究白芍配伍减毒增效的文献居多。白芍性味苦、酸,微寒,归肝、脾经,具有养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳的功效。周艳丽等^[38]发现白芍总苷可以加速肝损伤诱导氧自由基的清除,实现对抗雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤的目的;经李兴锐等^[39]、王显超^[40]、张磊等^[41]的观察,白芍总苷联合雷公藤多苷治疗 RA 能增加患者的耐受性,减少肝损伤,起到了减毒增效的作用。

甘草、白芍是目前雷公藤减毒增效的研究中较受关注的两味中药。相比较而言,凤尾草与雷公藤配伍治疗 RA,能起到减毒保效^[42]的作用。刘建群等的研究表明凤尾草^[43]及其有效成分野漆树苷^[44]能显著降低雷公藤甲素毒性,对雷公藤甲素所致的肝损伤有很好的保护作用,并且对雷公藤甲素的免疫抑制活性和抗炎镇痛作用基本无影响。

除了上述针对单味药配伍的研究外,张志勇等^[45]的研究表明佛手能增加雷公藤内酯醇的含量,赤芍、莱菔子、竹茹与雷公藤配伍则对雷公藤内酯醇无显著影响;王瑞辉等^[46]通过药理实验表明黄芪、淫羊藿、牛膝分别与雷公藤多苷配合使用后,均能提高雷公藤多苷的抗炎作用。张宏等^[47]和陈厚爱等^[48]分别观察了不同剂量的莱菔子、女贞子对比雷公藤对大鼠生化指标的影响,结果发现雷公藤与莱菔子、女贞子在一定的剂量配比下,能不同程度的对抗雷公藤单味药对正常大鼠的血液生化指标的损害,提示莱菔子、女贞子能在一定程度上减轻雷公藤的毒副作用。临床上也有采取鲜杨梅根^[49]、钩藤^[50]救治雷公藤中毒的做法。野山楂根^[51]、肉苁蓉^[52]、熟地黄均能够拮抗雷公藤多苷对雄性大鼠的生殖损伤作用,提高不育症模型雄鼠的生育力。另外人参皂苷对雷公藤多苷也能起到增效的作用。

中药复方对雷公藤的减毒增效配伍临床应用以及动物实验研究较多。临床较有代表性的有蔡虎等^[53]采用雷公藤药酒治疗类风湿性关节炎,并配合复方五子散(含川芎、地黄、益母草、麦冬、五味子、枸杞子、车前子、覆盆子、菟丝子等 19 味中药制成颗粒剂)降低雷公藤所致毒副作用,该方由五子衍宗、益母、四物汤为基础组成,实现拮抗雷公藤所致的精子减少及畸变,或月经失调症、绝经;而不降低其抗炎、抗风湿作用。陈月^[54]使用补气利水祛风的防己黄芪汤(防己、黄芪、甘草、白术、大枣、姜片)和雷公藤片治疗 RA 患者,能起到减毒增效的作用。袁作武^[55]用自拟复藤汤(雷公藤、丹参、陈皮、鸡血藤、白芍等)随证加减治疗 RA 的过程中,认为基本方中的陈皮、白芍以其和胃降逆止呕之功,制约雷公藤对胃肠道的毒性,减少副反应发生,取长补短,而丹参、鸡血藤能活血化痰增强了雷公藤的疗效。

中药复方的药理研究中,杨静娟等人的“五子四物瓜石汤”(瓜蒌、石斛、白芍、川芎、地黄、玄参、牛膝、五味子、菟丝

子、枸杞子、车前子、覆盆子、益母草、泽兰、麦冬、当归等)能对抗雷公藤多苷所致的生殖系统毒性^[56]、消化系统毒性^[57]。胡祖光选择何首乌、蛇床子、甘草 3 味中药组成复方,发现其水提剂有对抗雷公藤醋酸乙酯提取物所致大鼠胸腺、睾丸萎缩的作用^[58],还能对抗肝脏、睾丸 MDA 含量的升高及肝组织中糖原的降低^[59],说明该方有一定的抗雷公藤的毒性,具有保护肝脏、睾丸的作用。柴智等^[60]以不同浓度的四逆散灌胃 7 d 后,再以雷公藤多苷片灌胃造模,发现高剂量四逆散干预后的小鼠肝组织 Bcl-2 表达显著升高;Bax, Caspase-3, TNF- α mRNA 表达显著下降,说明四逆散可以对抗雷公藤多苷的肝毒副作用。

从文献的结果来看通过单味中药或者复方的方法,是当前实现对雷公藤治疗 RA 的减毒增效途径的主要途径。总体说来,中药或方剂与雷公藤的减毒配伍包括①配以甘味,以缓其毒;②扶正固本,以制其毒;③伍以酸敛,以收其毒等 3 种情况。而与雷公藤的增效配伍则包括①功用相同,相须为用;②配以补药,作用相使;③合以清热,共奏奇功;④随证加减,辨证论治等 4 种情况^[61]。

4 联合西药

西药的联合应用研究侧重在与免疫制剂的联合应用起到减毒增效的目的。一方面通过相同药效的西药配伍治疗 RA,降低雷公藤的使用剂量,实现减毒增效。如劳志英应用小剂量雷公藤冲剂和毛青藤碱联合治疗 50 例类风湿性关节炎,有效率达 56%,不良反应只有 12%,表明二者的配合利弊少,相得益彰。郭静波等^[62]将依那西普(25 mg,每周 2 次皮下注射)联合雷公藤饮片治疗 RA,对比联合甲氨蝶呤治疗 RA,前者起效快,效果显著,且安全性好。闵静等^[64-65]应用雷公藤多苷(每次 20 mg,每日 3 次)联合来氟米特(10 mg·d⁻¹)治疗老年 RA,疗效优于单用来氟米特(20 mg·d⁻¹)的治疗效果。另一方面通过针对雷公藤的肝肾损害毒性,联合应用相应的脏器保护药,实现减毒的目的。李钦民等^[64-65]的药理实验表明茶多酚能对抗雷公藤内酯醇的肝脏、胃等脏器的脂质过氧化反应,对受损脏器有很好的保护作用。丹参酮 II_A 联合雷公藤多苷能通过抑制佐剂性关节炎大鼠外周炎症因子血肿坏死因子 α , 血管假性血友病因子(vWF)表达,改善大鼠的心血管损伤^[65]。

5 针灸配合

针药联用治疗 RA,可以提高药物疗效,影响药物在体内的代谢过程,这也成为针药结合增效减毒的理论基础。曾贵平^[67]取穴曲池、手三里、阳溪、合谷、二间、犊鼻、足三里、丰隆、昆仑、丘墟等穴,辅穴阿是穴,电针用泻法,配合雷公藤多苷片治疗 RA,起到了改善患者微循环、减轻和消除炎症、镇痛、改善关节功能和调节免疫系统的作用。陈昊等^[68]取曲池、外关、足三里、血海、阳陵泉、丰隆、昆仑、阿是等穴,行平补平泻电针手法,同时口服雷公藤片治疗 RA,在晨僵时间缓解方面的疗效优于单用口服雷公藤片的治疗方法,电针结合雷公藤片口服不良反应发生率较单纯口服雷公藤片低,但整体疗效方面二者没有显著差异。叶天申等^[69]采用腹针配

合口服雷公藤片的方法治疗绝经后类风湿性关节炎,具有明确疗效,且不良反应较少,并能有效改善患者甲皱微循环;提示腹针可能通过调节机体本身的机能状态,发挥了与雷公藤片的协同作用,来提高疗效,并增强对毒副作用的耐受力,从而起到增效减毒作用。

动物针灸的实验方面,李守栋等^[70-72]人分别观察了不同刺激量的艾灸、针刺对雷公藤甲素治疗 RA 大鼠的药代动力学变化情况。结果发现艾灸组、针刺组的血药浓度的达峰时间提前到来,血药浓度峰值在各艾灸组亦相应升高。陈昊^[73]的研究也提示电针足三里能够影响类风湿性关节炎模型大鼠口服雷公藤甲素的主要药代动力学参数,能够提高雷公藤甲素的生物利用度,提高血药浓度。

6 结语

雷公藤及其相关制剂作为治疗 RA 的有效药物,在临床上已经被广泛应用。尽管雷公藤的毒副作用存在可逆性,但也在一定程度上限制了临床用药。自 20 世纪 60 年代开始用于治疗 RA 以来^[74-75],对其进行减毒增效的研究也在不断进行。目前针对该药的炮制方法、配伍中药及复方、剂型改良、联合用药、现代生物技术等减毒增效的措施已经取得了实质性的进展,但是在对雷公藤药物的毒性机制及构效关系等方面的研究还有待于进一步深入研究,以期能从根本上解决临床用雷公藤治疗 RA 的毒副作用,造福患者。

[参考文献]

- [1] 张鑫. 雷公藤制剂毒副作用及减毒方法研究进展[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(22): 1897-1901.
- [2] 安徽省食品药品监督管理局. 安徽省中药饮片炮制规范 2005 年版[S]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2006: 99.
- [3] 汤宇. 关节炎奇效良方[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 53.
- [4] 刘锡钧, 王宝奎. 雷公藤经羊血炮制可降低毒性[J]. 药学情报通讯, 1986(4): 73-75.
- [5] 田磊磊, 谭鹏, 李飞. 雷公藤炮制前后雷公藤甲素的含量比较研究[C]. 成都: 2010 中药炮制技术、学术交流暨产业发展高峰论坛, 2010.
- [6] 刘奇铎, 刘建民. 雷公藤根皮的降毒炮制研究[C]. 济南: 全国中药研究暨中药房管理学术研讨会, 1998.
- [7] 沈炜, 屠珏. MTT 法检测雷公藤不同炮制品对 L-02 细胞增殖影响的实验研究[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(6): 405-408.
- [8] 褚克丹, 朱锡龙, 李煌, 等. 雷公藤不同炮制品中雷公藤甲素与雷公藤红素含量的高效液相色谱法测定[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(2): 341-343.
- [9] 刘建群, 高俊博, 舒积成, 等. 微波炮制对雷公藤毒性及其化学成分的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(2): 344-345.
- [10] 罗阔丹. 双向固体发酵对雷公藤减毒持效的初步研

- 究[C]. 南昌:第九届全国中药和天然药物学术研讨会,2007.
- [11] 谢小梅,苏明声,罗闯丹,等. 灵芝双向固体发酵雷公藤减毒持效的研究[C]. 武夷山:第九届全国药用真菌学术会议,2009.
- [12] 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):42-44.
- [13] 李瑛,陈军,刘伏友. 对雷公藤毒副作用的认识[J]. 湖南中医学院学报,2005,25(5):62-66.
- [14] 王楠楠. 雷公藤类药物质量对比分析及对大鼠毒性损伤研究[D]. 济南:山东中医药大学,2013.
- [15] 王珏玺. 雷公藤总萜片[J]. 中草药,1996,27(7):444.
- [16] 杨敏华,钱金粉,范良问,等. 雷公藤双层栓的研制[J]. 中成药,1993,15(4):2-3.
- [17] 张伟,宋洪涛,林方清. 雷公藤胃漂浮缓释片的制备和质量评价[J]. 中草药,2009,40(2):210-214.
- [18] 戴寿荣,靳晓青,沈越,等. 滴丸剂对雷公藤减毒增效的实验研究[J]. 现代中药研究与实践,2003,17(5):32-33.
- [19] 杜秀兰,张之澧. 雷络酯片治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,1998,18(2):88-91.
- [20] 陈林囡,李华,于德勇. 雷公藤叶制剂治疗类风湿性关节炎32例探讨[J]. 安徽中医临床杂志,1995(1):28-30.
- [21] 姚万仓,年宏芳. 雷公藤药酒治疗类风湿关节炎392例[J]. 中国新药与临床杂志,2004,23(1):35-37.
- [22] 张勇. 雷公藤制剂研究概况[J]. 基层中药杂志,1998,12(2):21-22.
- [23] 夏志林,徐榕青. 比色法测定雷公藤内酯醇胶囊的含量[J]. 中国医院药学杂志,1994,14(12):552-553.
- [24] 何羿婷,方坚,彭剑虹,等. 雷公藤涂膜剂治疗膝关节关节炎的临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2004,21(4):278-280.
- [25] 戴敏,刘青云,赵春. 雷公藤贴膏免疫学、毒理学及临床疗效探讨[J]. 中成药,1998,20(8):36-38.
- [26] 曾嵘,阎敏,刘建存. 雷公藤多苷分散片崩解剂的优选[J]. 湖南中医学院学报,2006,26(3):32-33.
- [27] 吕昭云. 雷公藤提取物口服定时释药凝胶微丸的研制[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2004.
- [28] 喻录容. 雷公藤胃漂浮缓释胶囊的制备、体外评价和含量测定[D]. 重庆:重庆医科大学,2006.
- [29] 兰少波. 用H-22及CIA模型研究雷公藤甲素柔性纳米脂质体透皮制剂减毒增效作用[D]. 武汉:湖北中医学院,2006.
- [30] 徐凌云,陈华兵,肖峰,等. 雷公藤内酯微乳凝胶治疗类风湿关节炎临床前药效学和安全性研究[C]. 泰安:第五届全国雷公藤学术会议,2008:364-378.
- [31] 何欣,欧阳五庆,赵兴华,等. 纳米乳对雷公藤多苷增效减毒作用研究[J]. 浙江大学学报:农业与生命科学版,2008,34(3):261-265.
- [32] 李涯松,童培建,马红珍,等. 甘草对雷公藤治疗类风湿关节炎的减毒增效作用[J]. 中国中西医结合杂志,2006(12):1117-1119.
- [33] 张锐,李青,刘芳,等. 甘草对雷公藤二萜内酯体内代谢产物的影响研究[J]. 江西中医学院学报,2010,22(4):37-41.
- [34] 张锐,李青,刘芳,等. LC-MS/MS法研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):151-156.
- [35] 刘建群,李青,张锐,等. LC-MS/MS法研究甘草对雷公藤甲素药代动力学及组织分布与排泄的影响[J]. 药物分析杂志,2010,36(9):1664-1671.
- [36] 杜佳林,崔明昊,苏忠伟,等. 雷公藤与甘草配伍对大鼠生化指标的影响[J]. 实用中医内科杂志,2008,22(5):71-72.
- [37] 张玉,陈伟. 甘草和白芨对抗雷公藤所致胃粘膜刺激及免疫抑制作用的实验研究[J]. 中国药师,1999,2(4):174-175.
- [38] 周艳丽,张磊,刘维. 白芍总苷对雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究[J]. 天津中医药,2007,24(1):61-62.
- [39] 李兴锐,陈茂红,王和融. 白芍总苷合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎60例[J]. 安徽中医学院学报,2011,30(3):16-18.
- [40] 王显超. 雷公藤多苷、白芍总苷联合治疗类风湿关节炎30例临床观察[J]. 中国医药指南,2009,7(12):204-205.
- [41] 张磊,周艳丽,刘维. 白芍总苷联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎增效减毒临床疗效观察[J]. 天津中医药,2005,22(3):207-208.
- [42] 刘建群,洪沁,张维,等. 凤尾草对雷公藤甲素的减毒作用[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(6):443-446.
- [43] 刘建群,张维,高书亮,等. 凤尾草对雷公藤甲素致小鼠肝损伤的保护作用研究[J]. 中国药房,2010,21(43):4033-4035.
- [44] 高书亮,卢元元,安利娟,等. 野漆树苷对雷公藤甲素诱导肝损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2012,28(6):18-20.
- [45] 张志勇,王瑜,张喆,等. 雷公藤与4种中药饮片配伍对雷公藤内酯醇的影响[J]. 华西药学杂志,2007,22(4):431-432.
- [46] 王瑞辉,刘力,李晖. 黄芪等中药对雷公藤多甙抗炎疗效影响的动物实验研究[J]. 陕西中医学院学报,2004,27(5):4-6.

- [47] 张宏,甘雨,朱希卓,等. 雷公藤与莱菔子配伍对大鼠生化指标的影响[J]. 实用中医内科杂志,2008,22(4):6-7.
- [48] 陈厚爱,赵诗云,李冶武,等. 雷公藤多苷与女贞子配伍对大鼠生化指标的影响[J]. 四川中医,2010,28(12):60-62.
- [49] 梁芸,洪雅蓉. 鲜杨梅根救治雷公藤中毒观察护理总结[J]. 实用中医药杂志,2004,20(2):104.
- [50] 叶淑兰,叶学进. 钩藤可解雷公藤中毒[J]. 浙江中医杂志,2001,36(11):466-470.
- [51] 胡廉,徐惠敏,熊锦文,等. 野山楂根拮抗雷公藤多苷对雄性大鼠生殖损伤作用的研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(18):1521-1525.
- [52] 李颖,黄迪,何立群. 雷公藤多甙对小鼠生育的影响及肉苁蓉干预作用的研究[J]. 中华男科学杂志,2009,15(6):569-572.
- [53] 蔡虎,万红,陆军. 复方五子散配合雷公藤药酒治疗类风湿性关节炎60例[J]. 中国药业,2001,10(9):50-51.
- [54] 陈月. 防己黄芪汤合雷公藤片治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 四川中医,2008,26(1):72-73.
- [55] 袁作武. 复藤汤治疗类风湿关节炎50例临床观察[C]. 上海:第四次全国雷公藤学术会议,2004.
- [56] 杨静娴,徐红,韩国柱,等. “五子四物瓜石汤”对雷公藤多苷所致雄性大鼠生殖系统毒性的对抗作用及其机制研究[J]. 中草药,2002,33(7):59-61.
- [57] 杨静娴,韩国柱,徐红,等. 五子四物瓜石汤对抗雷公藤多苷所致消化系统毒性的研究[J]. 中药药理与临床,2002,18(2):35-37.
- [58] 胡祖光,刘劲,刘惠纯,等. 中药对抗雷公藤提取物毒性的研究 I. 中药对抗雷公藤提取物对大鼠体重及脏器质量的影响[J]. 中药药理与临床,1994,10(3):34-36.
- [59] 胡祖光,刘劲,刘惠纯,等. 中药对抗雷公藤提取物毒性的研究 II. 对雷公藤提取物致毒大鼠若干生化指标的影响[J]. 中药药理与临床,1994,10(4):37-38.
- [60] 柴智,樊慧杰,王永辉,等. 四逆散对雷公藤多苷所致急性肝损伤的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(2):120-123.
- [61] 孟小斐,钱秋海. 雷公藤减毒增效配伍方法初探[J]. 四川中医,2014,32(5):38-39.
- [62] 郭静波,李亮,马振勇,等. 依那西普联合雷公藤饮片治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 解放军医药杂志,2011,23(4):31-33.
- [63] 闵静,景玉萍,顾正宏,等. 雷公藤多苷联合来氟米特治疗老年类风湿性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):185-187.
- [64] 李钦民,韩真. 茶多酚对雷公藤内酯醇致小鼠肝损害的保护作用[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(9):908-911.
- [65] 汪玉兰,李钦民. 茶多酚对雷公藤甲素致小鼠胃粘膜损伤的保护作用[J]. 皖南医学院学报,2006,25(3):174-176.
- [66] 许赤多,刘纯,吴南辉. 雷公藤多甙联合丹参酮 II A 对大鼠佐剂性关节炎外周血 TNF- α 、vWF 表达的影响[J]. 实用临床医药杂志,2009,13(5):30-32.
- [67] 曾贵平. 电针配合雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎37例[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(32):5029-5030.
- [68] 陈昊,王艳,顾一煌,等. 电针结合口服雷公藤片治疗类风湿关节炎临床研究[J]. 安徽中医学院学报,2012,31(3):40-43.
- [69] 叶天申,李方,谢文霞,等. 腹针结合雷公藤治疗绝经后类风湿关节炎活动期的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2009,27(9):1944-1946.
- [70] 李守栋,顾一煌,徐恒泽. 艾灸对雷公藤甲素在佐剂性关节炎大鼠体内代谢的影响[J]. 福建中医药,2001,32(6):40-41.
- [71] 李守栋,顾一煌. 不同刺激量艾灸拮抗雷公藤甲素毒性反应的实验研究[J]. 浙江中医杂志,2001,36(7):308-309.
- [72] 顾一煌,李守栋,金宏柱. 电针的不同刺激量对雷公藤甲素副作用的影响[J]. 江苏中医,2001,22(9):39-40.
- [73] 陈昊. 电针对类风湿性关节炎模型大鼠口服雷公藤甲素药代动力学的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2012.
- [74] 涂胜豪. 雷公藤治疗类风湿性关节炎的困境与对策[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(2):104-105.
- [75] 姜泉,曹炜,唐晓颇,等. 雷公藤提取物治疗类风湿性关节炎的系统评价[J]. 中国中药杂志,2009,34(20):2637-2643.

[责任编辑 邹晓翠]