

· 综述 ·

扶正制毒配伍降低雷公藤肾毒性研究进展

唐利宇¹, 孟楣^{1,2,3*}, 江莹¹, 许坡¹, 张静¹, 王芳¹, 张贺¹

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230031;

2. 安徽中医药大学第一附属医院 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 合肥 230031;

3. 新安医学教育部重点实验室, 合肥 230031)

[摘要] 雷公藤对治疗类风湿性关节炎等自身免疫功能亢进性疾病具有肯定疗效。近年来其抗炎, 抗肿瘤, 免疫调节, 抗生育以及抗人类免疫缺陷(HIV)病毒和治疗阿耳茨海默氏病等作用, 已成为目前国内外研究的热点。但雷公藤临床使用过程中易出现多脏器毒性损伤, 尤其是肾脏毒性发生频繁且中毒后果严重, 致使雷公藤的使用和推广受到了限制。本文借鉴前人使用雷公藤用药规律的经验, 深入归类分析, 探索和总结中医处方的规律, 并依据“异类相制”理论指导下的“扶正制毒”中药配伍方法, 提出了雷公藤肾毒性配伍减毒的组方原则, 针对雷公藤导致的毒副作用, 利用中医中药辨证筛选出合适的药物与之配伍减毒, 依法遣药组方, 发挥其相辅相成、相反相制的综合作用, 以期为提高雷公藤临床应用的安全性提供参考。

[关键词] 雷公藤; 扶正制毒; 肾脏毒性; 配伍减毒

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070229

Detoxicity Effect of “Toxicity Restriction by Strengthening Body Resistance” Methods on Kidney Toxicity Induced by *Tripterygium wilfordii*

TANG Li-yu¹, MENG Mei^{1,2,3*}, JIANG Ying¹, XU Po¹, ZHANG Jing¹, WANG Fang¹, ZHANG He¹

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

2. The First Hospital Affiliated of Anhui University of Chinese Medicine, Grade Three Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparation, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

3. Key Laboratory of Xin'An Medicine, Ministry of Education, Hefei 230031, China)

[Abstract] *Tripterygium wilfordii* (TW) is a characteristic traditional Chinese medicine (TCM) in China, with certain effect for autoimmune hyperthyroidism diseases like rheumatoid arthritis (RA). In recent years, it has been one of the hot natural medicines both at home and abroad for functions of anti-inflammatory, anti-tumor, immunomodulatory, anti-fertility, anti-HIV virus and treatment of Alzheimer's disease. However, multiple-organ injury is common in the clinical application of TW, especially the frequent renal toxicity and serious consequences of poisoning. Therefore, application and promotion of TW are restricted. In this paper, we would explore the prescription rules of TW based on the previous researchers' text mining experience, explore and summarize the rules of TCM prescriptions through in-depth analysis and classification. Meanwhile, we would put forward the combination principles of detoxicity prescriptions on renal toxicity of TW compatibility based on “toxicity restriction by strengthening the body resistance” methods under the guidance of the theory of “diversity restriction”. For the clinical toxicity and adverse effect of TW, right medicines were selected for compatibility with TW for detoxicity,

[收稿日期] 20150811(013)

[基金项目] 国家“十二五”科技支撑计划项目(2012BA126B03);安徽省科技厅2010年重点实验室计划项目(10111406029)

[第一作者] 唐利宇,在读硕士,从事中药新药研究与开发,Tel:18226624716,E-mail:1131033252@qq.com

[通讯作者] *孟楣,主任药师,从事中药新药研发工作,Tel:0551-62838558,E-mail:ahzyymm@163.com

in order to make them play a comprehensive role in the complementary and opposite phase system with TW, and provide references for improving the security of the clinical application of TW.

[Key words] *Tripterygium wilfordii*; toxicity restriction by strengthening the body resistance; kidney toxicity; detoxicity by compatibility

雷公藤又名黄藤断肠草,是卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 的根、叶及花,其味苦、辛,性寒,有大毒,是我国特有的具有免疫抑制作用的传统中药。现代药理及临床实验研究发现,雷公藤具有抗炎、免疫调节等多种生物活性^[1],特别是近几年研究学者发现其具有抗人类免疫缺陷(HIV)病毒作用和阿尔茨海默症的治疗作用^[2-14],引起药理、毒理及临床学者的注意。但因其有大毒,尤其是主要活性成分二萜类和生物碱类毒性较强,极易致人体肾脏毒性反应,严重可致急性间质性肾炎、急性肾功能不全,甚至造成急性肾衰竭^[15-16],很大程度上限制了其在临床上的应用。

中药常以复方形式治疗疾病,通过配伍针对病或证的“标、本”进行治疗,不同性味、不同功效药物的合理配伍可调其偏性,制其毒性,全面兼顾病情,减轻或消除毒性,此中药配伍理论谓之“异类相制”理论。一般临证使用雷公藤者,往往正气不足,气血亏虚,脏腑亏损,腠理空虚^[17],卫外难固,邪气趁虚而入,病机正虚邪实并见。而所施雷公藤药力虽强,却每易耗散正气,有虚者更虚之虞。配伍施用,可通过益卫气、补元气、养血气,以及益肺、健脾、补肾等扶助正气的具体治则,预护其虚^[18],制约其毒性,调节机体气血阴阳偏盛偏衰,使之趋向正常化。经文献考察,对雷公藤所致肾毒性及其配伍减毒机制未见系统研究,故笔者借鉴前人用药规律的经验^[19],深入归类分析,总结临床遣药组方规律,并依据“异类相制”理论下“扶正制毒”的中药配伍方法,试图提出雷公藤配伍降低肾脏毒性的组方原则,以期为提高雷公藤临床应用的安全性提供参考^[20]。

1 中药配伍雷公藤降低肾脏毒性

在祖国传统医学中,中药配伍是中药遣方用药的特色及优势,临床用药多以中药复方配伍雷公藤制约其肾毒性。雷公藤可治疗如类风湿关节炎、慢性肾病、红斑狼疮、血小板减少性紫癜、各种皮肤病等,这些疾病多正虚邪侵,脾肾亏虚兼夹血瘀,临证使用时多配伍补益方,宣通心阳,养阴降火,调营卫精血之气^[21-23],防泄真元、伤阴津,尤可缓其肾毒性。

凡以补益药为主组成,具有补益人体气、血、阴、

阳等作用,治疗虚症的中药方,统称补益方。可用来配伍雷公藤降低肾脏毒性的补益方主要包括补气方、补血方、补阳方等。

1.1 配伍补气方^[24] 补气方适用于脾肺气虚症,常用补气药如黄芪、人参、党参、白术、甘草等为主组成方剂。配伍雷公藤降低肾脏毒性的补气方包含以下方剂。

益肾清利方^[25-27]是由生黄芪、制首乌、石苇等组成,临床用雷公藤配伍可防治肾毒性。用于外感邪气,水湿停聚,蕴而化热,血液妄行,正气渐衰。若单独使用雷公藤,则易致气躁发散,气耗病增。方中黄芪补气升阳、益卫固表,制首乌补益肝肾、养血固精,石苇上能清肺热,下能清利膀胱湿热。诸药合方,甘以缓毒,柔以制燥^[28],补益肾之气阴,清利下焦湿热,以克雷公藤之辛燥,疏通水湿,调理气血,温煦与司腠理开阖,改善精微下泄,降低蛋白尿,增强免疫功能,扶正以制毒,保护肾功能。

通络解毒方,孔垂红等^[29]研究表明,通络解毒方配伍雷公藤用于临床,能有效降低早期糖尿病肾病(DN)患者尿微量白蛋白排泄率(UAER)和尿微量白蛋白/肌酐(ACR)水平,改善早期DN肾功能损害。解方可发现,通络解毒方针对DN患者的脾肾气虚,血行无力,脉络瘀阻,黄芪补气力强又能升阳,善止消渴;杜仲补肾强腰,以固其本;有效改善脾脏摄纳失司、肾脏固摄不足的现象,标本兼顾,益气升阳,以行气血以扶正。结果提示,通络解毒方配伍雷公藤,增强毛细血管壁负电荷,维持其电荷屏障的完整性,保护和修复肾小球基底膜蛋白,抑制系膜增生,改善肾血液循环,减少毒性。

健脾益肾方是治疗脾肾(阳)气虚病的有效方剂,方中重用黄芪为君;山药、白术助肾脏气化为臣;攻补兼施,共奏健脾益肾、祛湿化痰之功。杨俊等^[30]临床应用研究表明,健脾益肾方配伍雷公藤,可以抑制细胞和体液免疫,从多个环节抑制免疫应答过程,有效降低患者血肌酐(SCr),尿素氮生成,增加患者免疫力和代谢能力,减缓肾纤维化,极大延缓慢性肾功能衰竭进展。

肾康丸以健脾补肾、活血化瘀为治则,黄芪益气补脾,补后天养先天,使气血生化有源,为君药;金樱

子固精涩肠,滋而不膩,补先天养后天,为臣药。配伍使用雷公藤,可补脾肾之虚,活气血之瘀。通过抑制肾小球系膜细胞(MC)增殖^[31],有效抑制血小板聚集,改善血液黏稠度、抗栓、扩张外周血管,理气固本扶正,保护肾功能。

固肾汤由山药、黄芪、煅龙骨、煅牡蛎等 10 余味中药组成,其中山药、黄芪健脾摄纳,煅龙骨、煅牡蛎涩精固涩,早莲草、女贞子补肾养肝。郭金琢等^[32]在采用固肾汤配伍雷公藤时,以益肾固精、健脾摄纳、收敛固涩、祛邪扶正为主要治则,除了其降尿蛋白作用更加明显,更有益于保护肾脏。

双藤痹痛酊^[33]方中甘草补脾益气、升阳举陷。有研究表明,甘草配伍雷公藤可加速雷公藤致肾毒性成分的体内代谢^[34],方中另佐以穿山龙舒筋通络,活血止痛;诸药联用,助雷公藤行气活血,消肿定痛,亦防雷公藤苦寒,大毒伤阳之性。

除了以上归纳的补气方,还查阅到其他补气方,如生甘草^[35]、百合^[36](虫草菌粉)、白芍总苷^[37-38]可用来配伍雷公藤减轻毒性。王志强^[39]发现,白芍总苷可上调骨形态发生蛋白-7(BMP-7)表达,下调转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)表达,降低毒性,保护肾脏。

1.2 配伍补血方 补血方适用于血虚证。常以熟地黄、当归、白芍、阿胶等补血药为主组成。配伍雷公藤降低肾脏毒性的补血方包含以下方剂。

六味地黄汤由《金匱要略》化裁而来,方中重用熟地黄为君药,补血滋阴,益精填髓;山萸肉、山药共为臣药,前者补养肝肾,后者补益脾阴,两味与熟地黄相配,为“三补”,滋养肝脾肾。刘怀军^[40]考察单用六味地黄汤、单用雷公藤及雷公藤配伍六味地黄汤,发现 3 组中配伍组 24 h 尿蛋白定量,SCr,尿素氮(BUN)下降更明显,肌酐清除率(CCr)升高也更明显,而单药组组间比较无显著性差异。表明配伍使用时,能健脾益肾活络,标本兼顾,疗效更显著。笔者认为六味地黄汤配伍雷公藤可调整机体免疫功能,改善肾脏血液循环,改变血液高凝状态,提高肾小球滤过率,降低毛细血管脆性、通透性,从而抑制肾小球硬化、肾脏纤维化发生,促进纤维组织吸收,减轻变态反应性肾损害,并促使肾损伤恢复。

清络通痹方为临床治疗类风湿关节炎的有效验方,以雷公藤为臣药,配伍三七、青风藤、僵蚕、地黄。地黄补血滋阴,益精真髓,诸药相互协同,达到了减毒的作用。刘蒙竹等^[41]结合“组分别除法”和“药味组合法”,采用高效液相色谱法测定清络通痹全方、雷公藤各配伍组合中雷公藤致肾毒性成分雷公藤甲素的

溶出含量,并进一步统计分析发现,三七能明显降低雷公藤甲素溶出,进而推断三七降低了雷公藤的肾脏毒性。

芪胶升白胶囊由苗族民间验方衍化而成,以黄芪、阿胶、当归、大枣为主药,黄芪补气固表、阿胶补血滋阴、大枣补益气血、当归补血活血。王刚等^[42]发现芪胶升白胶囊配伍雷公藤可明显减少蛋白尿,改善气虚,扶正固本,保护肾功能,降低雷公藤的肾脏毒性。

1.3 配伍补阳方 补阳方适用于阳虚证。常用补阳药如附子、肉桂、黄精、巴戟天、肉苁蓉等。配伍雷公藤降低肾脏毒性的补阳方有临床经验方等。有研究考察到疾病“肾虚于内,复感风寒,湿热诸邪,肾阳蒸腾气化无力,肾阴输布排泄水湿失调”的特点,以黄精、黄芪、山药、薏苡仁、茯苓、芡实等 14 味药组成独家经验方。实验研究证明,该复方联合雷公藤治疗组对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),氧化修饰的低密度脂蛋白(ox-LDL)改善作用优于激素对照组,这说明中药复方有调节脂蛋白代谢的作用,通过抑制 LDL-C,ox-LDL 生成,促进其降解等环节来缓解肾小球高滤过而出现的大量尿蛋白^[43],保护肾固有细胞,提高机体免疫力,降低肾脏毒性的作用,以期调节阴阳,祛邪扶正。临床还有用康宁口服液^[44]此类的补阳方减雷公藤肾毒性的研究。

2 化学药配伍雷公藤降低肾脏毒性

现如今,中医中药正逐步走向国际,中西医结合与汇通是必然趋势。中药与化学药的配伍施药,依旧贯彻了“异类相制”理论下“扶正制毒”的基本思想,从整体出发,调动机体内在因素,改善、恢复患病机体的神经、体液调节,加强机体免疫能力,以达到抑制毒性、正复邪退、治疗疾病的目的^[45]。用于配伍雷公藤扶正制毒的化学药常为免疫抑制剂和抗氧化药物 2 大类。

配伍地塞米松,地塞米松是一种 CYP3A 诱导剂。有研究表明,雷公藤甲素主要由 CYP3A 代谢,因此使用地塞米松可加快雷公藤甲素代谢,减小其毒性^[46]。Ye 等^[47]用地塞米松预处理大鼠,再给予雷公藤甲素,结果发现雷公藤配伍地塞米松得到的代谢产物,尤其是代谢物 M3,可以明显降低雷公藤甲素引起的肾毒性。

配伍维生素 C,维生素 C 完全抑制了雷公藤甲素诱导的氧化应激的发生和活性氧自由基(ROS)的大量蓄积,部分拮抗了雷公藤甲素所致的大鼠急性肾损伤。实验结果表明,与雷公藤甲素组比较,维生素 C 配伍雷公藤甲素组的大鼠凋亡系数显著性下降,肾小

管上皮细胞凋亡情况明显好转,配伍组大鼠肾组织中氧化应激水平与 ROS 含量也明显降低^[48]。这表明维生素 C 通过发挥其抗氧化作用抑制了雷公藤甲素诱导的肾小管上皮细胞凋亡,增强机体免疫力。

配伍甲氨蝶呤,甲氨蝶呤是一种可抑制快速增长的上皮细胞、滑膜细胞增生,并对炎症介质释放同样有抑制作用的叶酸拮抗剂。李焯^[49]在观察雷公藤配伍甲氨蝶呤治疗活动期类风湿关节炎时,发现甲氨蝶呤配伍雷公藤治疗 12 周后,肾脏的不良反应减少,临床指标较治疗前有明显改善。

中医认为肾为“先天之本”,肾亏精损是引起脏腑功能失调,产生疾病的重要因素之一^[50-51]。肾虚封藏失职,湿热蕴滞肾络,精微下泄。脏腑亏虚,正气不足的基础上,感受外邪,或饮食劳倦,导致肺脾肾等脏腑功能障碍,肺不能通调水道,脾不能传输津液,肾不能蒸腾水液,三焦气化不利,使水湿停聚;水湿蕴蓄不化,加之外受热毒之邪,或素为阳盛之体,湿从热化,则生湿热;湿邪久居不去,可酿生湿浊;湿邪阻遏气机,血行不畅,又形成瘀血。实验研究表明^[52],雷公藤引起的肾毒性与引起 ROS 代谢失调及肾小管上皮细胞凋亡有关,雷公藤可能是通过上调 CD40 的表达和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 合成,分泌以及上调肾小管上皮细胞死亡受体 (Fas) 的表达,从而诱导氧化应激,进而引发恶心呕吐、腹痛腹泻、食欲减退、肾损伤等症状,这与中医理论下外邪侵体所引发的肾毒性不谋而合。

3 讨论

中草药性肾损害已成为目前国内外研究热点课题^[53]。雷公藤及其制剂药效显著,但若应用不正确,也极易表现出相当的毒性,尤其肾脏毒性常引起肾小管的急性损伤、细胞凋亡,甚至肾衰竭。虽毒性多数是可逆的,停药后可恢复,但在一定程度上限制了患者的用药,大大妨碍了其在临床上的进一步应用和推广。

王好古推崇仲景学说“阴论证”,在《此事难知·伤寒之源》中提出“温养脾肾”的扶正原则^[54-55],其主张温养偏于辛热,以其阳病见阴脉,故有外阳内阴者,与阳药俱得其生矣,药当从温,不可遽热。故辛苦之药雷公藤引燥为胜,视为刚燥药,需配伍甘寒养阴或甘温柔润之阴柔药,以甘温柔润制其刚燥,甘寒以济阴,使之功备,而无耗气伤阴之弊,培其不足,不可伐其有余,以温养脾肾。因此基于异类相制理论下的“扶正制毒”的中药配伍方法,在中药复方制剂与雷公藤配伍时,确立以补肾益气为主要治法,结合其减

毒机制,温里助阳,理气润燥。再根据不同的病情,而有驱散风寒,清热解毒,活血化瘀,涤痰化浊等具体治则,或行气活血,或清泄发散,攻之辛苦,辅之甘咸,故临床常选用补肾益气之药为君药,如黄芪、甘草、地黄、白术等,再择或养血敛阴之药如阿胶、当归;或滋阴利湿、润滑收涩之药,如山药;或行气活血、清泄发散之药,如三七、穿山龙等合理配伍,辨证用药以降低雷公藤所致的肾脏毒性。化学药配伍时多与部分免疫抑制剂或抗氧化药物联合使用,旨在清除自由基,提高机体抗氧化能力,改善肾功能^[56-57],扶正气以制其毒性。

笔者认为必须不断继承既往的经验,同时需要有创新思路和方法,坚持不懈探索和总结中医处方的规律性。针对雷公藤导致的毒副症状,利用中医中药辨证筛选出合适的药物与之配伍减毒,依法遣药组方,发挥其相辅相成、相反相制的综合作用,为提高雷公藤临床应用的安全性提供参考^[58-60]。

[参考文献]

- [1] 李春庆,孙伟,邵家德. 雷公藤减毒研究评述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 263-265.
- [2] 徐晖,黄颖. 中药治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(1): 88-90.
- [3] Chen K, Shi Q, Kashiwada Y, et al. Anti-aids agents, 6. Salaspermic acid, an anti-HIV principle from *Tripterygium wilfordii*, and the structure-activity correlation with its related compounds[J]. J Nat Prod, 1992, 55(3): 340-346.
- [4] Chen K, Shi Q, Fujioka T, et al. Anti-AIDS agents, 4. Tripterifordin, a novel anti-HIV principle from *Tripterygium wilfordii*: isolation and structural elucidation [J]. J Nat Prod, 1992, 55(1): 88-92.
- [5] Chen K, Shi Q, Fujioka T, et al. Anti-AIDS agents-XIX. neotripterifordin, a novel anti-HIV principle from *Tripterygium wilfordii*: isolation and structural elucidation [J]. Bioorg Med Chem, 1995, 3(10): 1345-1348.
- [6] Kuppaswamy M, Subramanian T, Srinivasan A, et al. Multiple functional domains of Tat, the trans-activator of HIV-1, defined by mutational analysis[J]. Nucleic Acids Res, 1989, 17(9): 3551-3561.
- [7] Narayan V, Kodihalli R C, Chiaro C, et al. Celastrol inhibits Tat-mediated human immunodeficiency virus (HIV) transcription and replication [J]. J Mol Biol, 2011, 410(5): 972-983.
- [8] Wan Z T, Chen X L. Triptolide inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication by promoting

- proteasomal degradation of Tat protein[J]. *Retrovirology*, 2014, 11(1):1-13.
- [9] Duan H Q, Takaishi Y, Bando M, et al. Novel sesquiterpene ester with alkaloid and monoterpene and related compounds from *Tripterygium hypoglaucum*: ta new class of potent anti-HIV agents [J]. *Tetrahedron Letters*, 1999, 40(15):2969-2972.
- [10] Duan H Q, Takaishi Y, Imakura Y, et al. Sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* and *tripterygium wilfordii*: a new class of potent anti-HIV agents[J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(3):357-361.
- [11] Duan H Q, Takaishi Y. Structures of sesquiterpene polyol alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(7):2185-2189.
- [12] Horiuchi M, Murakami C, Fukamiya N, et al. Tripteridines A-C, sesquiterpene pyridine alkaloids from *Tripterygium wilfordii*, and structure anti-HIV activity relationships of *Tripterygium Alkaloids* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(9):1271-1274.
- [13] Li T, Xie J, Routy J P, et al. *Tripterygium wilfordii* Hook F extract in cART-treated Hiv patients with poor immune response: a pilot study to assess its immunomodulatory effects and safety [J]. *Hiv Clin Trials*, 2015, 16(2):49-56.
- [14] 徐伯扬. 雷公藤甲素、雷公藤红素对外周血单个核细胞干扰素刺激基因表达的影响[D]. 北京:北京协和医学院, 2014.
- [15] 田艳勋. 雷公藤多苷致大鼠肾损伤“时-效关系”的免疫毒理机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2007.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 石卫东. 论扶正祛邪法则的临床意义[J]. *光明中医*, 2011, 26(3):421-423.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 郭振武. 中医扶正补益药的临床应用[J]. *泰山医学院学报*, 2008, 29(6):475-477.
- [22] 刘健. 韩明向教授治疗历节病学术经验[J]. *安徽中医学院学报*, 1999, 189(5):45-47.
- [23] 刘健, 韩明向. 新风胶囊治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 8(4):202-205.
- [24] 王欣, 刘持年. 从补气法探讨临床依法制方思路[J]. *中医杂志*, 2012, 53(8):639-641.
- [25] 盛梅笑, 孙伟, 荆昌赢, 等. 益肾清利颗粒联合低剂量雷公藤多苷片治疗慢性原发性肾小球疾病肾虚湿热证疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(12):1636-1641.
- [26] 王红君. 益肾清利活血方联合雷公藤多苷片治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J]. *中国医学导报*, 2012, 9(27):88-90.
- [27] 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.
- [28] 李进. 基于“毒-效-证”相关性的细辛用药规律研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2011.
- [29] 孔垂红, 王晓红. 通络解毒方联合雷公藤多苷治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. *新中医*, 2014, 46(7):147-149.
- [30] 杨俊, 杨琴. 雷公藤多苷片联合健脾益肾方治疗糖尿病肾病大量蛋白尿临床观察[J]. *新中医*, 2013, 45(10):87-89.
- [31] 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.
- [32] 郭金琢, 曹秋生, 唐晓斌. 雷公藤多甙加固肾汤治疗糖尿病肾病临床观察[J]. *河北医学*, 2014, 20(11):1929-1930.
- [33] 徐伟. 双藤痹痛酊治疗类风湿关节炎的作用基础研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2014.
- [34] 刘建群. 甘草对雷公藤甲素与雷公藤内酯酮体内代谢成分的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(13):169-173.
- [35] 刘星雨, 吴娜, 张娇, 等. 生、炙甘草对小鼠 CYP3As 及对雷公藤内酯醇解毒的比较[J]. *中成药*, 2014, 36(12):2451-2457.
- [36] 单娟萍, 王时敏, 官继超. 雷公藤多苷联合百令治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(1):58-59.
- [37] 李敬敏. 雷公藤多苷和白芍多苷药理及毒理作用的比较[D]. 太原:山西医科大学, 2012.
- [38] 李振彬, 王志强, 官彩霞, 等. 白芍总苷对雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎减毒增效作用的实验研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2009, 20(6):513-516.
- [39] 王志强. BMP-7、TGF- β_1 在 cGVHD 狼疮样小鼠肾组织的表达及雷公藤多苷联合白芍总苷的干预作用[D]. 石家庄:河北医科大学, 2009.
- [40] 刘怀军. 加味六味地黄汤结合雷公藤多苷片治疗慢性肾小球肾炎临床观察[J]. *现代中西医结合杂志*,

- 2014, 23(16):1760-1762.
- [41] 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.
- [42] 王刚,胡金焕,边东,等. 雷公藤多苷片配合芪胶升白胶囊对糖尿病肾病Ⅳ期的影响[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(6):377-378.
- [43] 万毅刚,万铭,顾刘宝,等. 中药复方联合雷公藤甲素对原发性肾病综合征患者尿蛋白与脂蛋白的影响[J]. 中医杂志, 2003, 44(6):427-429.
- [44] 方全,蒋学洲,夏卫平,等. 康宁口服液治疗雷公藤多甙所致肾虚不育症大鼠的睾丸形态学研究[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(4):51-53.
- [45] 陈丽艳. 吴秉纯教授扶正固本治则的研究[J]. 黑龙江中医药, 2013(5):63-64.
- [46] 王贝,江振洲,张陆勇. 雷公藤甲素毒性及减毒的研究进展[J]. 药物评价研究, 2012, 35(3):211-215.
- [47] Ye X, Li W, Yan Y, et al. Effects of cytochrome P4503A inducer dexamethasone on the metabolism and toxicity of triptolide in rat [J]. Toxicol Lett, 2010, 192(2):212-220.
- [48] 杨帆. 雷公藤甲素急性肾毒性作用机制及抗氧化剂维生素 C 对肾脏的保护作用的研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2011.
- [49] 李焯. 甲氨蝶呤和雷公藤多甙联合治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(5):639-640.
- [50] 陈兰英,毕礼明. 中药减轻雷公藤制剂毒性的处方规律探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(9):751-753.
- [51] 刘源香. 髓的中医文献研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2010.
- [52] 孙晨. 十八种中药对小鼠肾脏三种主要有机阴离子转运体及部分及部分 Cyps 的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2014.
- [53] 孙蓉,吴旭东,刘建伟,等. 雷公藤、关木通、益母草对大鼠肾毒性的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2):26-28.
- [54] 张轶晖,董尚朴. 王好古遣药制方的创新[J]. 中国民族民间医药, 2010, 14(1):184.
- [55] 孙晓添. 清代名医从肾论治医案规律研究[D]. 辽宁:辽宁中医药大学, 2014.
- [56] 顾健峰,孙亚珍,李瑜芳,等. 雷公藤多苷对复发性口腔溃疡患者血浆脂质过氧化水平及超氧化水平及超氧化物歧化酶活性影响的研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(10):95-96.
- [57] 蒋蕊,杜永成,张新日,等. 雷公藤多甙对哮喘大鼠血清及肺组织 NO 含量和总抗氧化能力的影响[J]. 山西医科大学学报, 2008, 39(4):311-313.
- [58] 胡波,蒋永光. 中药方剂性味配伍的研究现状及展望[J]. 江苏中医药, 2007, 39(11):89-91.
- [59] 刘建群,任晓静,舒积成,等. 雷公藤配伍研究进展[J]. 江西中医药, 2011, 42(11):55-57.
- [60] 李彦文,李志勇,刘会永,等. 中药配伍减毒研究的新思路[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20):321-324.

[责任编辑 张丰丰]