

雷公藤减毒研究进展

陶玲, 肖芳, 朱卫丰, 陈丽华, 管咏梅*, 金晨, 吴璐
(江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 雷公藤为治疗类风湿性关节炎常用中药,具有清热解毒,祛风除湿,消肿止痛,杀虫止痒的功用,现代药理研究表明其具有抗炎、镇痛、抗肿瘤及免疫调节等作用,临床主要用于治疗免疫性疾病、肾脏性疾病、皮肤性疾病等,对类风湿性关节炎的疗效尤为显著。但严重的毒副作用,尤其是肝肾毒性,限制了其临床应用,成为迫切需要解决的难题,故雷公藤的减毒研究成为近年来的研究热点。本课题组主要研究雷公藤的经皮给药对其减毒增效的作用,但目前雷公藤的应用困境仍然没有得到改善,故对 2006 年至 2016 年近 10 年来雷公藤减毒研究的相关文献进行检索,包括传统的炮制减毒、配伍减毒和现代的制剂减毒、结构修饰减毒、生物技术减毒以及其相互的联合应用等,分析雷公藤的减毒现状和困境,对比现存减毒方式间的差异,为雷公藤减毒增效研究提供思路,促进其合理开发和临床安全应用,也为其他有毒中药的合理应用提供参考。

[关键词] 雷公藤; 雷公藤甲素; 减毒; 增效; 有毒中药合理应用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)05-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017050229

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161207.1420.058.html>

[网络出版时间] 2016-12-07 14:20

Attenuation Effect of Tripterygii Radix et Rhizoma

TAO Ling, XIAO Fang, ZHU Wei-feng, CHEN Li-hua, GUAN Yong-mei*, JIN Chen, WU Lu
(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Tripterygii Radix et Rhizoma is a kind of commonly used traditional Chinese medicine (TCM) in treating rheumatoid arthritis, with multiple pharmacological effects, including heat-clearing and detoxifying, eliminating wind and dampness, detumescence and analgesia, parasite destroy and itching relieving. According the development of modern pharmacological research, it shows anti-inflammatory, analgesic, anti-tumor and immune regulatory effects, and has been clinically applied to treat immune diseases, renal disease and dermatosis disease, particularly for rheumatoid arthritis. However, due to its multi-organ toxicity, especially hepatotoxicity and nephrotoxicity, it has been restricted from being widely used in clinic, which has become a hot research topic in recent years. Our research group focused on the attenuation and synergy effect of Tripterygii Radix et Rhizoma through transdermal drug delivery, in order to promote application of Tripterygii Radix et Rhizoma. This paper collects and analyzes relevant literatures from 2006 to 2016, including traditional processing for attenuation, combined administration for attenuation, modern preparations for attenuation, structural modification for attenuation, biological technology for attenuation and their combined applications. By analysis of the current conditions and difficulties in developing the attenuation and synergy of Tripterygii Radix et Rhizoma and comparing the differences with the existing attenuation modes, this study provides ideas for further studies on attenuation and

[收稿日期] 20161003(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81460607)

[第一作者] 陶玲,在读硕士,从事中药新制剂与新技术研究,Tel:0791-87118614,E-mail:1445610008@qq.com

[通讯作者] *管咏梅,博士,副教授,硕士生导师,从事中药新制剂与新技术研究,Tel:0791-87118614,E-mail:guanym2008@163.com

synergy of *Tripterygii Radix et Rhizoma*, promote the rational development and safe clinical application, and offers a reference for the rational application of other toxic TCMs.

[Key words] *Tripterygii Radix et Rhizoma*; triptolide; attenuation; synergy; rational application of toxic traditional Chinese medicines

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 别名黄藤根、黄药、水莽草、断肠草、菜虫药、南蛇根、三棱花、旱禾花(《湖南药物志》),黄藤木(《广西药植名录》),红药、红紫根、黄藤草(江西《草药手册》),为卫矛科植物雷公藤的根、叶及花^[1],其味苦,性寒,有大毒,归肝、心、肾、胃经,可清热解毒,祛风除湿,舒筋活血通络,消肿止痛,杀虫止痒^[2]。雷公藤中主要的活性成分主要有萜类和生物碱类^[3],其具有抗炎、镇痛、抗肿瘤及免疫调节等作用,临床主要用于治疗免疫性疾病、肾脏性疾病、皮肤性疾病等^[4],对类风湿关节炎的疗效尤为显著^[5]。作为临床疗效显著的传统中草药,雷公藤的临床应用十分广泛,但因其严重的不良反应,尤其是严重的肝、肾毒性^[3,6],制约着临床应用。目前雷公藤的应用困境仍然没有得到改善,为此,许多学者开展了雷公藤减毒增效的研究,如刘建群等^[7-11]主要研究甘草和凤尾草对雷公藤的增效减毒作用及其作用机制。本课题组主要研究雷公藤的经皮给药对其减毒增效的作用,现就 2006 至 2016 年近 10 年有关雷公藤的减毒方式和方法进行综述,以期雷公藤减毒提供新思路,促进其合理使用,使雷公藤在临床应用中发挥独特的疗效的同时,保证其安全性。

1 控制来源减毒

1.1 产地品种控制 我国雷公藤属植物总共有 3 种,为雷公藤、昆明山海棠、东北雷公藤,3 种植物临床均作雷公藤入药^[12]。雷公藤甲素为雷公藤中的有效成分,同时也是有毒成分,黄文华等^[13]测定雷公藤属 3 种植物不同群体和个体中雷公藤甲素来评价雷公藤药材质量,发现雷公藤和昆明山海棠不同个体雷公藤甲素质量分数最高值与最低值相差约 50 倍,不同居群雷公藤甲素质量分数最高值与最低值相差 10 多倍。有学者基于定量分析和化学计量学方法对这个结论进行了再次论证^[14]。张敏^[15]通过建立高效液相色谱法分析来自全国 7 个省份,34 个不同种源、不同部位雷公藤 3 个主要活性成分,得出不同产地雷公藤甲素、雷公藤内酯甲、雷公藤红素含量均不同的结论。赵庆国等^[16]以正常人肝细胞为载体,对来自 16 个产地和药材市场收集的 18 份雷公藤样品和 5 份昆明山海棠样品进行毒性检测,

发现不同产地雷公藤及昆明山海棠药材的肝细胞毒性差异显著,甚至有的毒性相差超过 200 倍,且所检测样品鲜品较市售干品毒性大。不同来源的药材质量差异极大,毒性不可控的现状,会严重影响临床用药的安全性,故加强产地、品种来源的管理和监测,对雷公藤的安全合理使用具有独特的意义。

1.2 药材部位控制 相关研究证实,雷公藤全株均有不同程度的毒性,嫩芽及叶毒性最大,花次之,根皮再次之,木质部最小,大鼠急性毒性实验证实雷公藤根皮提取物(腹腔注射)的半数致死量(LD₅₀)为(3.92 ± 0.02) g · kg⁻¹,根心提取物的 LD₅₀为(7.25 ± 0.02) g · kg⁻¹,临床传统药用主要是去二层皮的根木质部即去根皮的根心^[17-18]。罗晓玲^[19]使用 HPLC-ELSD 法分析雷公藤根、茎、叶、去皮根、根皮和嫩枝中萜类化合物的含量变化,结果显示不同部位雷公藤甲素、雷公藤氯内酯醇、去甲泽拉木醛、雷公藤棕素、雷公藤内酯甲的含量均有显著差别。而市售雷公藤药材的商品却无统一规格,植物的根、根茎和茎均被当作雷公藤药材在市场流通,造成极大的安全隐患^[20]。故适当的区分利用不同的给药部位有利于控制雷公藤的毒性,减少毒副作用,保证雷公藤的安全合理用药,还可以促进雷公藤资源的合理开发利用和指导相关产业的特色发展。

2 炮制减毒

因雷公藤全株有不同程度的毒性,且治疗安全范围较窄,故净制去除毒性极大的外皮和其他传统用药的非药用部位可使雷公藤安全性在一定程度上得到提高。同时,有研究表明通过延长煎煮时间可降低雷公藤毒性,且水煮时间越长,毒性降低越明显,如水煮 1 h 后根的毒性和药理活性均可达到与根芯相近的结果^[21-22]。相关研究通过比较雷公藤生品及酒炙、清炒、醋炙、蒸制、甘草炮制、莱菔子炮制等不同炮制品的 LD₅₀和抗炎作用以及不同炮制方法对雷公藤的急性毒性及药效的影响,发现雷公藤经过不同方法炮制后,具有减毒保效作用^[23-24]。另有学者还研究了雷公藤微波炮制减毒^[25]、羊血炮制减毒^[26]等,新的炮制辅料的应用,以及炮制减毒机制的深入研究或许给雷公藤减毒带来新的思路。

3 配伍减毒

雷公藤的毒副作用主要表现在对内脏的损害,包括对肝脏、胃、肠、肾、心脏的损害、对生殖系统的损害、对血液系统的损害、对免疫器官的损害以及局部刺激的毒性^[17]。通过配伍降低雷公藤的毒性,是雷公藤减毒的一个重要的对策,其中主要包括传统的中药药对或复方配伍以及临床西药配伍。

3.1 中药配伍减毒 《本草图经》中记载:“甘草能解百毒,为众药之要”,故甘草也一直是雷公藤减毒增效研究中较受关注的一味中药,无论是临床研究还是实验性研究都已证明其对雷公藤确有减毒作用,可明显减轻雷公藤所致的肝脏损害和精子损害,原因可能是甘草可加速雷公藤甲素体内代谢与排泄,平缓组织分布浓度,从而降低了毒性^[27-30]。另外,与雷公藤配伍研究较多的是白芍。白芍酸苦、归肝脾经,可平肝止痛、养血调经、敛阴止汗,现代动物实验研究也证实白芍总苷对小鼠化学性肝损伤有保护作用^[31]。临床多使用白芍总苷和雷公藤多苷配伍,可达到疗效显著且不良反应小的效果^[32-34]。李静等^[35]利用文本挖掘技术探索雷公藤用药规律,发现与雷公藤高频次配伍的中药为黄芪、丹参、天冬、白芍、川芎,临床数据挖掘或许对于雷公藤的减毒基础研究注入新的动力,提供新的方向。关于复方,张宏博等^[36]通过比较雷公藤多苷与六味地黄丸配伍使用和单纯使用雷公藤多苷对雌鼠生殖系统的影响,发现六味地黄丸可拮抗雷公藤致雌鼠生殖系统的毒副作用。另外中药五子衍宗丸、当归芍药散、五子衍宗丸、补阳方、益气活血方、益肾饮等都可拮抗雷公藤多苷的抗生育活性^[37]。有学者研究发现解毒饮[甘草(生)、黄芩、连翘、败酱草、黄连、板蓝根、枸杞子、白芍、五味子、龙胆草]可有效防治雷公藤多苷引起的急性药物性肝损害,益肾清利方、清络通痹方等补益方可用来配伍雷公藤降低肾脏毒性^[38]。近年来提出的有效成(组)分配伍^[39-40],相比于传统中药配伍,具有更高的安全性和临床适用性,成分及作用机制也相对清楚,也更适合产业化推广,这或许可指导雷公藤的减毒研究和临床应用。

3.2 西药配伍减毒 近年来关于中西医结合治疗的报道逐渐增多,并呈现出明显的优势。如为保证安全用药,临床多用甲氨蝶呤联合雷公藤治疗类风湿关节炎,以起到减毒增效的作用^[41-43]。常用来配伍雷公藤治疗类风湿关节炎的还有来氟米特,有学者研究了雷公藤多苷联合来氟米特治疗类风湿关节炎的临床效果,发现两者联合使用无明显不良反应、

用药安全可靠,并且临床疗效确切^[44-45]。小剂量激素联合甲氨蝶呤联合雷公藤多苷也被学者用来治疗类风湿关节炎,也能达到减毒增效的目的^[46]。另外为减少雷公藤在治疗过程中的不良反应,常配伍茶多酚、丹参酮 II A 来减轻肝损伤^[47-48]。分析雷公藤与众多西药的联合应用,发现其宏观减毒原因可能有 2 个,一是联合使用与雷公藤治疗疗效相同的药物来减少雷公藤的使用量,类似于中医的相须为用;二是针对雷公藤的器官毒性,联合相应的脏器保护药,以减少不良反应,其真正的减毒机制有待进一步研究。

4 结构修饰减毒

雷公藤甲素是雷公藤的主要活性成分,也是主要毒性成分,采用结构修饰雷公藤甲素来实现雷公藤减毒也是有效降低雷公藤毒性的手段之一。黄晓威等^[49]对近年来雷公藤甲素 C14 位羟基的结构修饰进行了综述,主要涉及酯化、环氧化、铵盐取代、乙酰化、氟取代等,通过修饰后多数化合物解决了雷公藤甲素难溶性问题,具有良好的水溶性,并能在生物体中转化为母体化合物,发挥前药的作用。有学者进一步对 C14 的正反两系列取代物进行系统比较,发现 C14 α 取代物不仅会保留其生物活性,还可显著降低雷公藤甲素的毒性^[50]。另外对雷公藤甲素的 C12, C13-环氧进行修饰,得到的雷公藤氯内酯醇和雷公藤甲素通过结构修饰,得到的同分异构体(5R)-5-羟基雷公藤内酯醇都能在保留其生物活性的基础上增加溶解性,毒性也得到降低^[51]。另外也有学者通过合成甲素类似物来达到减毒的目的^[52-53],同时国内外许多医药研究机构和制药公司对雷公藤甲素进行有针对性的新药研究开发,也得到了一系列以雷公藤甲素为先导化合物的高效低毒型雷公藤甲素衍生物^[54],因此,清楚深刻地认识雷公藤甲素各官能团的作用及构效关系对雷公藤甲素的结构修饰减毒至关重要。

5 剂型及给药方式减毒

雷公藤最初的应用剂型是汤剂,然后出现了合剂、冲剂、糖浆剂、胶囊剂、丸剂、片剂等剂型,新剂型的研发应用在一定程度上可减小原药物的不良反应、增强疗效,扩大其临床应用。如居星耀^[55]制备的雷公藤甲素脂质体具有较强的抗肿瘤活性,且不良反应较小。相关研究制备载雷公藤内酯的聚合物胶束保持或增强了雷公藤内酯的抗肿瘤作用,并且降低了雷公藤内酯免疫抑制的副作用以及对生殖系统、肝、肾等器官的毒性^[56-57]。雷公藤胃漂浮

缓释片可延长制剂在胃内的滞留时间,减少服用次数,提高其在胃及小肠上段的吸收和生物利用度,从而达到减毒增效的目的^[58]。同样为减轻局部刺激而制作的雷公藤内酯醇-β-环糊精包合物也可以达到减毒的目的^[59]。靶向制剂可以选择性地作用于靶组织,并提高其药理作用强度和降低全身的不良反应,是一种比较理想的给药方式,关于雷公藤的肝靶向制剂^[60]和肾靶向制剂^[61],目前都有报道且经证实可达到减毒增效的作用。一般雷公藤外用较内服较为安全,如复方雷公藤外敷剂[雷公藤、芒硝、川芎、乳香(炙)、没药(炙)等]在缓解类风湿关节炎

患者关节疼痛方面,有效性得到确证,且安全性较口服用药得到提高^[62]。雷公藤微乳凝胶剂,既可以避免口服所引起的胃肠刺激,又可以促进药物吸收达到治疗的目的,还可以降低毒副作用,且方便使用,大大提高患者的生活质量^[63]。另外,艾灸的刺激可缓解雷公藤甲素所致消化系统的毒副作用^[64],针灸配合中药熏蒸治疗类风湿关节炎也可对雷公藤起到减毒增效的作用^[65]。穴位给药是将传统的针灸疗法与现代给药方法结合起来,穴位给药将给雷公藤减毒带来新的思路,也将推动各给药方式的联合运用。常见减毒方式比较见表 1。

表 1 常见减毒方式比较

Table 1 Comparison of common attenuation modes

减毒方式	优点	缺点	发展趋势
来源控制	一定程度上实现临床安全应用,促进资源合理开发利用	不能本质上解决雷公藤的毒性问题	加强产地、品种来源的管理和监测,完善质量评价体系
炮制	历史悠久、效果明显	减毒机制有待进一步探究	新的炮制辅料和方法的研究、减毒机制的研究
配伍	历史悠久、临床应用广泛、效果良好	复方中不同功效药物在其中承担的任务与其减毒效应强弱的关系尚有待进一步研究、配伍减毒机制不明确、部分临床配伍应用缺乏理论支撑	中西医结合治疗、有效组分配伍、古方挖掘、临床数据挖掘
结构修饰	明显改善雷公藤甲素的水溶性和毒性问题	科技成果转化有待加强	进一步明确雷公藤甲素各官能团的作用及构效关系
剂型改变	可减小原药物的不良反应、增强疗效,扩大其临床应用	实现产业化的新剂型较少、成本较高	缓控释制剂的研究开发、靶向制剂的开发

6 其他

近年来,生物发酵技术在中药减毒应用方面也取得了一定的成效。有学者对双向性固体发酵技术应用于雷公藤减毒增效进行了系统的研究,表明雷公藤药材经药用真菌发酵后化学成分组成发生了改变,毒性也降低,但保持了免疫抑制的效果^[66-68]。利用生物分子修饰提高雷公藤制剂靶向性和利用酶和细胞对雷公藤单体进行结构修饰,同样能达到使雷公藤减毒增效的作用^[69]。

7 结语

随着人类健康需求意识和对药品安全性认识水平的提高,毒性中药的安全性问题引起社会大众的广泛关注,雷公藤作为常见的大毒中药,首当其冲的面对这些质疑;雷公藤及雷公藤提取物被广泛用于临床治疗,尤其是类风湿关节炎的治疗,但雷公藤的临床应用却始终受到其毒副作用限制。鉴于这些问题,雷公藤的减毒增效成了众多学者的研究方向和目标。前期的研究表明,雷公藤甲素的毒性除了跟其自身性质有关外,跟给药剂量和给药时间也有

一定的相关性^[70]。传统的炮制、配伍减毒,结构修饰和剂型改革,再到生物技术与高分子技术的应用,均旨在最大限度的减少雷公藤自身在治疗疾病过程中的产生的不良反应,并增强其治疗效果;剂量、给药时间、给药部位的研究或许会促使雷公藤穴位给药、针灸结合给药、个体给药或是进一步的剂型改革方面的研究。目前,尽管在减毒方式上出现多样化,但是各种方式的减毒机制都有待进一步的探究,减毒后的药效评价也有待考证,随着科技的进步和减毒研究的深入,也将给雷公藤的减毒增效带来新的思路。

[参考文献]

[1] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 3001-3006.

[2] 高伟, 刘梦婷, 程琪庆, 等. 雷公藤的本草考证[J]. 世界中医药, 2012, 7(6): 560-562.

[3] LI X X, DU F Y, LIU H X, et al. Investigation of the active components in Tripterygium wilfordii, leading to its acute hepatotoxicity and nephrotoxicity [J]. J

- Ethnopharmacol, 2015, 162(1): 238-243.
- [4] 孔蓓俊, 刘继勇, 高申, 等. 雷公藤的现代应用及不良反应研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(6): 87-91.
- [5] YAN L, WANG J, XIAO Y, et al. A systems pharmacology approach to investigate the mechanisms of action of Semen Strychni, and *Tripterygium wilfordii* Hook F for treatment of rheumatoid arthritis [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 175(1): 301-314.
- [6] HE Y, SHI S, ZHANG R, et al. *In vitro* immunosuppressive and cytotoxic activities of *Tripterygium wilfordii* extract[J]. Drug Chem Toxicol, 2015, 38(2): 145-151.
- [7] 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.
- [8] 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, 16(9): 1664-1671.
- [9] 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(43): 4033-4035.
- [10] 刘建群, 刘一文, 王雪梅, 等. 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.
- [11] 刘建群, 王雪梅, 刘一文, 等. 基于影响药物代谢的中药配伍研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 221-224.
- [12] 刘超, 格小光, 郝庆秀, 等. 雷公藤与昆明山海棠采样调查报告[J]. 中药材, 2015, 38(2): 249-253.
- [13] 黄文华, 郭宝林, 斯金平, 等. 雷公藤属3种植物不同群体和个体中雷公藤甲素的研究[J]. 中草药, 2005, 36(7): 1065-1068.
- [14] GUO L, DUAN L, LIU K, et al. Chemical comparison of *Tripterygium wilfordii*, and *Tripterygium hypoglaucom*, based on quantitative analysis and chemometrics methods [J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 95(3): 220-228.
- [15] 张敏. 不同产地雷公藤根、叶的主要活性成分研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2012.
- [16] 赵庆国, 王艳辉, 马致洁, 等. 基于肝细胞毒价检测的雷公藤质量评价方法研究[J]. 中草药, 2015, 46(3): 378-383.
- [17] 郭艳红, 谭昱. 雷公藤的毒性及其研究概况[J]. 中药材, 2007, 30(1): 112-117.
- [18] 薛璟, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤化学成分及其毒性研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 726-733.
- [19] 罗晓玲. HPLC-ELSD法在中药质量分析中的应用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [20] 刘超. 基于遗传与化学的雷公藤与昆明山海棠比较研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [21] 李春庆, 孙伟, 邵家德, 等. 雷公藤减毒研究述评[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 263-265.
- [22] 王英晶, 彭伟文. 雷公藤减毒炮制方法综述[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12): 3047-3048.
- [23] 南丽红, 郑燕芳, 徐伟, 等. 不同炮制方法对雷公藤的急性毒性和抗炎作用的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1900-1902.
- [24] 毛泽玲. 不同炮制方法对雷公藤的减毒保效作用及减毒机制的初步研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 李涯松, 杨洁红, 樊守艳, 等. 甘草酸对雷公藤多苷治疗类风湿性关节炎增效减毒作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(4): 293-294.
- [28] 曹玲娟, 颜苗, 李焕德, 等. 雷公藤致肝损伤及与甘草配伍减毒机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(13): 2537-2541.
- [29] 李志华, 颜苗, 张毕奎, 等. 基于药动学的甘草配伍减毒机制研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(23): 3611-3616.
- [30] 马哲. 雷公藤配伍甘草减毒增效研究[D]. 大连: 辽宁中医药大学, 2011.
- [31] 詹可顺, 王华, 魏伟. 白芍总苷对小鼠化学性肝损伤的保护作用及机制[J]. 安徽医科大学学报, 2006, 41(6): 664-666.
- [32] 李振彬, 王志强, 宫彩霞, 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.
- [33] 姜洪起, 齐欣, 于延. 白芍总苷胶囊联合雷公藤多苷片治疗掌跖脓疱病32例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(9): 968-969.
- [34] 古力达丽哈·波帝, 沙娅, 冶玉萍, 等. 雷公藤多苷片联合白芍总苷胶囊治疗慢性特发性荨麻疹的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(5): 414-416.
- [35] 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, 452.
- [36] 张宏博, 刘维, 房丹, 等. 六味地黄丸拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(9): 1325-1326.
- [37] 王瑶瑶, 于俊生. 中药拮抗雷公藤多苷抗生育活性的研究[J]. 吉林中医药, 2008, 28(2): 143-144.

- [38] 唐利宇,孟楣,江莹,等. 扶正制毒配伍降低雷公藤肾毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(7):229-234.
- [39] 王阶,郭丽丽,王永炎. 中药方剂有效成(组)分配伍研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(1):5-9.
- [40] 李镇,容悦莹,王淑美,等. 中药组方配伍的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(7):223-226.
- [41] 卜晋安. 甲氨蝶呤联合中药治疗类风湿性关节炎22例临床疗效分析[J]. 中国厂矿医学,2008,21(4):432-433.
- [42] 杨敏,周润华,李宝贞,等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷治疗老年类风湿性关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(17):300-304.
- [43] 毕丹艳,李芹,张虹,等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(10):880-882.
- [44] 孙凤艳,冯红卫,代立友,等. 雷公藤多苷联合来氟米特治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. 医学理论与实践,2016,29(8):1059-1060.
- [45] 龙红,李蓉. 雷公藤多苷联合来氟米特治疗老年活动性类风湿性关节炎48例疗效探讨[J]. 当代医学,2014,20(16):152-153.
- [46] 方振玉. 小剂量激素联合甲氨蝶呤及雷公藤多甙治疗RA的临床研究[D]. 扬州:扬州大学,2014.
- [47] 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.
- [48] 关翠雯,金晶,李佳,等. 丹参酮IIA激活Nrf2/ARE通路保护雷公藤甲素所致急性肝损伤[J]. 药理学学报,2013,48(9):1397-1402.
- [49] 黄晓威,林友文,陈晓春. 雷公藤内酯醇C14位羟基结构修饰及抗肿瘤活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2014,26(10):1719-1722.
- [50] XU H, TANG H, FENG H, et al. Design, synthesis and anticancer activity evaluation of novel C14 heterocycle substituted epi-triptolide[J]. Eur J Med Chem, 2014, 73:46-55.
- [51] 韩菁婕,柳芳,张相林,等. 雷公藤主要活性成分的结构修饰及药理活性研究进展[J]. 中国药房,2016,27(4):560-562.
- [52] XU H, CHEN Y, TANG H, et al. Semisynthesis of triptolide analogues; effect of B-ring substituents on cytotoxic activities[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(24):5671-5674.
- [53] XU H, TANG H, FENG H, et al. Divergent total synthesis of triptolide, triptonide, triptodiolide, 16-hydroxytriptolide, and their analogues[J]. J Org Chem, 2014, 79(21):10110-10122.
- [54] 李建友,夏素霞,宋少江. 雷公藤二萜类化学成分及在研新药的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2012,29(11):901-908.
- [55] 居星耀. 雷公藤甲素脂质体制备及体内抗肿瘤实验研究[J]. 中国现代应用药学,2007,24(4):271-274.
- [56] 徐凌云. 载雷公藤内酯 PEG-PLA 聚合物胶束研究[D]. 武汉:华中科技大学,2008.
- [57] MEI Z, LI X, WU Q, et al. The research on the anti-inflammatory activity and hepatotoxicity of triptolide-loaded solid lipid nanoparticle [J]. Pharmacol Res, 2005, 51(4):345-351.
- [58] 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.
- [59] 林雯. 减毒制剂雷公藤内酯醇- β -环糊精包合物的制备[J]. 海峡药学,2009,21(7):44-45.
- [60] LING D, XIA H, Park W, et al. pH-sensitive nanoformulated triptolide as a targeted therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma. [J]. Acs Nano, 2014, 8(8):8027-8039.
- [61] QI B, WANG X, ZHOU Y, et al. A renal-targeted triptolide aminoglycoside (TPAG) conjugate for lowering systemic toxicities of triptolide [J]. Fitoterapia, 2015, 103:242-251.
- [62] 焦娟,唐晓娟,员晶,等. 复方雷公藤外敷剂对类风湿性关节炎患者关节疼痛的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(1):29-34.
- [63] 管咏梅. 雷公藤微乳凝胶经皮给药系统的设计与评价[D]. 成都:成都中医药大学,2008.
- [64] 李守栋. 艾灸的不同刺激量对雷公藤甲素毒副作用的影响[J]. 甘肃中医,2007,20(1):49-50.
- [65] 吴维. 针灸配合中药熏蒸治疗类风湿性关节炎的临床效果观察[J]. 中国继续医学教育,2016,8(8):188-189.
- [66] 王卫倩,戴丹丹,罗闯丹,等. 雷公藤菌质的急性毒性实验研究[J]. 中国食用菌,2008,27(3):36-38.
- [67] 张普照,舒任庚,谢小梅. 双向固体发酵后雷公藤菌质化学成分研究[J]. 中国食用菌,2008,27(1):41-42.
- [68] 刘霞,王军永,张佐. 双向固体发酵后雷公藤菌质的急性毒性研究[J]. 中医药学报,2011,39(2):33-35.
- [69] 唐圆圆,刘谦,张景红. 生物技术在雷公藤减毒增效中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):214-218.
- [70] LI X J, JIANG Z Z, ZHANG L Y. Triptolide: progress on research in pharmacodynamics and toxicology [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1):67-79.

[责任编辑 张丰丰]