

炮制对雷公藤毒效及其化学成分影响的研究进展

蒋且英, 罗素花, 杨瑞昆, 舒积成, 张锐, 刘建群*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] 雷公藤对类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和肾病等自身免疫性疾病的临床疗效显著,但其严重的毒副作用限制了临床应用与推广。有毒中药一直是中药炮制研究的重点,古云“有毒宜制”。以雷公藤和炮制为主题,经检索中国知网和SciFinder等国内外数据库,发现雷公藤炮制研究基本为国内报道。本文就近30年来有关雷公藤的炮制研究进行综述,较全面、系统地总结了炮制对雷公藤毒性、药效及其化学成分的影响,以期对雷公藤的深入炮制研究、新药开发及其临床应用安全性和有效性的提高提供参考。

[关键词] 雷公藤; 炮制; 毒性; 药效; 化学成分

[中图分类号] G353.11;R283;R284;R943.1;R22;S481+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)04-0216-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018040216

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171127.0846.008.html>

[网络出版时间] 2017-11-27 8:46

Progress in Research on Effect of Processing on Toxicity, Activity and Constituent of *Tripterygium wilfordii*

JIANG Qie-ying, LUO Su-hua, YANG Rui-kun, SHU Ji-cheng, ZHANG Rui, LIU Jian-qun*
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] *Tripterygium wilfordii* is an excellent Chinese medicine with significantly efficacy for the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, nephropathy and other autoimmune diseases, but its clinical applications were confined by its serious side effects. Toxic Chinese medicine has been the research focus of processing. The latest research progress on the processing of *T. wilfordii* in recent 30 years was reviewed in this paper according to the data base such as CNKI, SciFinder and so on. The influence of processing on the toxicity, activity and chemical constituents of *T. wilfordii* was systematically summarized for its further processing research, new drug development and clinical application.

[Key words] *Tripterygium wilfordii*; processing; toxicity; activity; constituents

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 为卫矛科雷公藤属植物,又名断肠草、黄藤根等,具有祛风除湿、消肿止痛、活血通络、杀虫等功效。现代药理及临床研究证实,雷公藤具有抗炎、抗生育、抗肿瘤及免疫调节等作用,广泛应用于免疫性疾病,如类风湿性关节炎、肾病和红斑狼疮等疑难病症的治疗,对类风湿性关节炎的疗效尤为显著^[1-2]。雷公藤的主要有效成分有二

萜类、三萜类和生物碱类化合物^[3-4]。雷公藤具有肝、肾、心、消化系统和生殖系统等多脏器毒性,其有效成分又是有毒成分,毒副作用严重,是目前不良反应报道最多的中药之一^[5]。雷公藤的严重毒副作用大大制约了其临床应用。有毒中药一直是中药炮制研究的重点,《神农本草经》云“有毒宜制”,《雷公炮炙论》是中药炮制学最早的专著之一,其记载的

[收稿日期] 20170815(010)

[基金项目] 江西省自然科学基金项目(20151BAB205075)

[第一作者] 蒋且英,讲师,从事中药药效物质基础及质量评价研究,Tel:0791-87802132,E-mail:dwxjqy@163.com

[通信作者] *刘建群,博士,教授,硕士生导师,从事中药药效物质基础及质量评价研究,Tel:0791-87119027,E-mail:liu5308@sina.com

炮、炙、煨、炒、煅、炼、曝、水飞等常用的炮制方法沿用至今。炮制方法主要可分为水制、火制、水火共制和其他制法。课题组以雷公藤和炮制为主题,经检索中国知网和 SciFinder 等国内外数据库,发现雷公藤炮制研究基本为国内报道。本文就近 30 年来有关雷公藤的炮制研究进行综述,较全面、系统地总结了炮制对雷公藤毒性、药效及其化学成分的影响,以为雷公藤的炮制机制研究、新药开发及临床应用安全性和有效性的改善提供参考。

1 不同炮制方法对雷公藤的减毒作用

不同炮制方法对雷公藤的减毒作用见表 1。目前临床应用时,主要是对雷公藤进行净制,取毒性较小的木质部作为药用,但中毒及不良反应现象仍很突出^[6]。雷公藤炮制以水火共制法为主,毒性评价以肝毒性和急性毒性评价为主,部分还有肾毒性评价。从减毒效果来看,煨制、米醋蒸制和药汁制可能具有较好的前景,值得深入研究。雷公藤具有肝、肾、心、消化系统和生殖系统等多脏器毒性,因此,应加强研究炮制对肝、肾毒性以外的其他毒性的影响。

1.1 水制 雷公藤水制法主要有漂水和用含氯离子溶液浸泡法^[8],这 2 种方法均可降低雷公藤的急性毒性。

1.2 火制 雷公藤火制法主要有煨碳、煨烧、清炒、烘箱和微波煨制。煨碳、烘箱和微波煨制均可降低雷公藤的肝毒性,煨烧可降低急性毒性,而清炒对急性毒性影响不大。煨碳和煨烧对雷公藤的成分破坏较严重,可能影响其药效,火制法降毒可能以煨制^[12]为宜。

1.3 水火共制 雷公藤的水火共制研究较多,主要有蒸制、黄酒蒸、米醋蒸、黄酒炙、米醋炙、羊血炖和水煮法,还有用药汁制法,如甘草汁和莱菔子汁制。其中黄酒蒸、米醋蒸、羊血炖和甘草汁制能降低雷公藤的肝毒性;米醋闷润水蒸能大大降低雷公藤的肾毒性;羊血炖、水煮和莱菔子汁制能降低雷公藤的急性毒性。从总体降低毒性效果来看,米醋蒸、甘草汁制和莱菔子汁制炮制减毒效果较好^[10-11]。

1.4 其他制法 双向固体发酵能降低雷公藤的急性毒性^[19-20]。谢小梅等^[20]应用“药用真菌新型(双向性)”固体发酵工程(双向发酵)的原理和方法,以雷公藤为药性基质,灵芝和槐耳为发酵菌种,在一定条件下进行固体发酵获得不同药性菌质,该菌质具有解毒和免疫抑制作用。

2 不同炮制方法对雷公藤药效的影响

不同炮制方法对雷公藤药效的影响见表 2。目

表 1 不同炮制方法对雷公藤的减毒作用

Table 1 Effect of different processing methods on reducing toxicity of *Tripterygium wilfordii*

炮制分类	炮制方法	毒性变化			文献
		肝毒性	肾毒性	急性毒性	
水制	漂水	×	×	↓	[7]
	含氯离子溶液泡	×	×	↓	[8]
火制	煨碳	↓↓	×	×	[9]
	清炒	×	×	-	[10-11]
	烘箱煨制	↓	×	×	[12-13]
	煨烧	×	×	↓	[7]
	微波煨制	↓	×	×	[14]
水火共制	黄酒润后,隔水蒸	↓	×	×	[9]
	黄酒闷润,文火炒干	×	×	-	[10-11]
	米醋浸润,隔水蒸	↓↓	×	×	[9]
	米醋闷润,隔水蒸	↓↓	↓↓	×	[15]
	米醋闷润,文火炒干	×	×	↓	[10-11]
	蒸制	×	×	↓	[10-11]
	羊血炖	↓	×	×	[9]
	羊血炖	×	×	↓	[16]
	水煮	×	×	↓	[17]
	加甘草汁,文火煮至药透汁尽,干燥	×	×	↓	[10-11]
加甘草汁,吸收后,置鼓风机干燥箱干燥	↓	×	×	[6]	
加莱菔子汁,文火煮至药透汁尽,干燥	×	×	↓↓	[10-11]	
加莱菔子汁,文火煮至药透汁尽,干燥	×	×	↓	[18]	
其他	发酵	×	×	↓	[19-20]

注:↑↑.大幅度升高;↑.升高;↓↓.大幅度降低;↓.降低;- .基本不变;×.未评价(表 2,3 同)。

前,炮制对雷公藤药效的影响研究非常薄弱,亟待加强,药效评价多以抗炎评价为主。烘箱煨制^[12]、莱菔子汁炮制^[10]和羊血炖^[16]能提高雷公藤抗炎药效。蒸制、甘草汁制和双向固体发酵能保持雷公藤的抗炎效果。而水煮^[17]与微波煨制^[13]虽能降低雷公藤急性毒性,但同时降低了雷公藤的抗炎效果,高功率微波煨制甚至导致雷公藤抗炎作用消失,这可能与微波煨制温度过高有关。

杨更亮等^[8]直接通过用盐酸浸泡雷公藤或其浸膏,使其中毒性较大的雷公藤甲素转化为低毒的雷公藤氯内酯醇,从而无需分离纯化雷公藤甲素,并对炮制前后的雷公藤进行了相关药理实验研究。结果表明炮制后雷公藤毒性降低,具有明显的神经保

表 2 不同炮制方法对雷公藤药效的影响
Table 2 Effect of different processing methods on efficacy of *Tripterygium wilfordii*

炮制分类	炮制方法	药效变化		文献
		抗炎	神经保护	
水制	含氯离子溶液泡	×	-	[8]
火制	200 °C 烘箱煨制	↑	×	[12]
	微波煨制	↓	×	[13]
水火共制	蒸制	-	×	[10-11]
	水煮	↓	×	[17]
	羊血炖	↑	×	[16]
	甘草汁	-	×	[10-11]
	莱菔子汁	↑	×	[10-11]
	莱菔子汁	-	×	[18]
	其他	发酵	-	×

护作用。还有研究^[10-11]采用改良寇氏法测定雷公藤生品及不同炮制品的半数致死量(LD₅₀)。采用二甲苯致小鼠耳肿胀试验、角叉菜胶致大鼠足趾肿胀试验和大鼠棉球肉芽肿试验,观察并比较雷公藤生品及不同炮制品的抗炎作用。通过 LD₅₀的测定结果筛选出毒性较低的雷公藤蒸制品、甘草炮制品、莱菔子炮制品进行抗炎实验研究,结果显示这 3 种炮制品对二甲苯所致小鼠耳肿胀、角叉菜胶致大鼠足趾肿胀及大鼠棉球肉芽肿的生成均有明显抑制作用,其中莱菔子炮制品的抗炎作用优于雷公藤生品。

刘建群等^[12]采用黄泥包裹烘箱加热煨制得到雷公藤煨制品。采用大鼠佐剂性关节炎模型和小鼠急性肝损伤模型评价雷公藤煨制品抗炎活性和急性毒性。结果表明雷公藤经过 150 °C 和 200 °C 烘箱加热煨制后,治疗佐剂性关节炎效果显著提高,且优于生药,肝毒性显著下降。刘锡钧等^[16]采用急性和亚急性毒性试验以及大鼠鸡蛋清致足肿胀模型,比较雷公藤生品及其经羊血炖炮制品的毒性和抗炎效果。结果表明雷公藤经羊血炖炮制后可以降低毒性,急性毒性试验表明羊血炖炮制品毒性较原生药降低了约 3 倍,亚急性毒性试验也表明毒性降低明显,且未见产生特殊的不良反应。羊血炖炮制后的雷公藤抗炎作用优于原生药。刘奇铎等^[17]比较了雷公藤根芯、根皮以及根皮不同时间水煮炮制品的急性毒性,发现根芯的毒性小于根皮,水煮炮制能明显降低根皮毒性,水煮时间越长,毒性相对越小。角叉菜胶大鼠足肿胀模型表明,水煮炮制后,雷公藤根皮仍具有较强抗炎活性,但是随着水煮时间的延长,抗炎活性降低。薄层色谱研究表明毒性、抗炎活性

的下降与雷公藤内酯醇的含量下降有关。

刘玉凤^[18]研究发现雷公藤莱菔子炮制品能明显降低 II 型胶原诱导的关节炎(CIA)模型大鼠的关节炎指数及足肿胀度,抑制滑膜组织增生、炎症细胞浸润及血管翳的形成,其作用与雷公藤生品相比无显著性差异;莱菔子组与模型组相比无统计学意义。雷公藤莱菔子炮制品能明显降低脾脏指数,降低 CD4⁺ 的比例,升高 CD8⁺ 的比例及 CD4⁺/CD8⁺ 的比值,其作用与雷公藤生品相比无显著性差异;莱菔子组与模型组相比无统计学意义。雷公藤莱菔子炮制品能明显降低血清中炎症因子白细胞介素-1β(IL-1β),IL-6,肿瘤坏死因子(TNF-α)及 γ-干扰素(IFN-γ)的含量,显著降低大鼠滑膜组织中核转录因子-κB(NF-κB)p65 蛋白的表达以及 Toll 样受体 2(TLR2)和 TLR4 中 mRNA 的表达,其作用与雷公藤生品相比无显著性差异;莱菔子组与模型组相比无统计学意义。综上所述,雷公藤莱菔子炮制品对 CIA 模型大鼠有较好的治疗作用,其可能通过调控 TLRs 信号转导通路的表达来调节免疫应答和减轻炎症反应,进而减轻滑膜组织损伤以达到治疗作用,效果与雷公藤生品作用相近。雷公藤生品经莱菔子汁炮制后在减毒的同时,尚具有保效作用。

谢小梅等^[20]运用双向发酵工程的原理和方法获得灵雷菌质(G30),用常规急性毒性试验、免疫学试验、自身免疫疾病动物模型试验等进行 G30 的毒性和药效学研究。结果 G30 的 LD₅₀较雷公藤生药组显著提高,并且能抑制小鼠 T 淋巴细胞, B 淋巴细胞的增殖和血清溶血素的分泌;G30 降低阿霉素诱导的肾炎大鼠的 24 h 尿蛋白量,同时改善肾炎大鼠的多项生化指标,且对各脏器的毒性要小于雷公藤生药,G30 缓解佐剂性类风湿关节炎大鼠的足肿胀度,并改善大鼠的生存状况。

3 不同炮制方法对雷公藤化学成分的影响

不同炮制方法对雷公藤化学成分的影响见表 3。评价成分主要有生物碱类(如总碱和雷公藤次碱),二萜类(如总二萜和雷公藤甲素)和三萜类(雷公藤红素)。清炒^[21-23]可降低雷公藤总生物碱和雷公藤红素的含量,但不同文献研究清炒对雷公藤甲素的影响结果不太一致^[23-24],这可能与清炒工艺的差别有关,如炮制温度和时间等的差别,这有待于进一步验证。烘箱和微波煨制对雷公藤甲素的含量基本不影响。黄酒炙和米醋炙^[21]可降低雷公藤总生物碱含量。蒸制、黄酒炙、米醋炙、水煮、甘草汁和莱菔子汁制^[23]均能降低毒效成分雷公藤甲素与雷公

藤红素的含量。双向固体发酵能降低雷公藤总生物碱(包括雷公藤晋碱和雷公藤次碱),雷公藤甲素和

雷公藤总二萜的含量,这些成分的变化可能与雷公藤发酵后毒性下降有关^[26]。

表 3 不同炮制方法对雷公藤化学成分的影响

Table 3 Effect of different processing methods on chemical constituents of *Tripterygium wilfordii*

炮制分类	炮制方法	成分变化					参考文献	
		生物碱	未知成分	雷公藤甲素	雷公藤红素	总二萜		
水制	含氯离子溶液泡	×	×	转化为雷公藤氯内酯醇	×	×	[8]	
火制	清炒	↓	×	×	×	×	[21]	
	清炒	↓	×	×	×	×	[22]	
	清炒	×	×	↑	↓	×	[23]	
	清炒	×	×	↓	×	×	[24]	
	烘箱煨制	×	3 个成分 ↓; 1 个成分 ↑; 2 个新成分		-	×	×	[12]
	微波煨制	×	2 个成分 -; 4 个成分 ↓; 1 个成分 ↑; 1 个新成分		-	×	×	[14]
水火共制	蒸制 + 黄酒炙	↓↓	×	×	×	×	[21]	
	蒸制	×	×	↓	↓	×	[23]	
	蒸制	×	×	↓	×	×	[25]	
	蒸制加黄酒炙	↓↓	×	×	×	×	[22]	
	黄酒炙	↓	×	×	×	×	[21]	
	黄酒炙	↓	×	×	×	×	[22]	
	黄酒炙	×	×	↓	↓	×	[23]	
	黄酒炙	×	×	↓	×	×	[24]	
	米醋炙	↓	×	×	×	×	[21]	
	米醋炙	↓	×	×	×	×	[22]	
	米醋炙	×	×	↓	↑	×	[23]	
	米醋闷润水蒸	×	×	×	↓	×	[15]	
	水煮	×	×	↓	↓	×	[23]	
	水煮	×	×	↓	×	×	[24]	
	甘草汁	×	×	↓	↓	×	[23]	
	莱菔子汁	×	×	↓	↓	×	[23]	
其他	发酵	×	2 个成分 ↓; 1 个新成分		↓	×	×	[26]
	发酵	总生物碱、雷公藤晋碱和雷公藤次碱 ↓		×	↓	×	↓	[27]

4 不同炮制方法对雷公藤减毒作用机制研究

4.1 炮制辅料对雷公藤的减毒作用 炮制辅料是指具有辅助作用的附加物料,其对主药可起到协调作用,或增强疗效,或降低毒性,或减轻副作用,或影响主药的理化性质。按形态分类,中药炮制辅料可分为液体炮制辅料和固体炮制辅料。液体炮制辅料包括酒类、醋类、蜂蜜、食盐水、米泔水和药汁等;固体炮制辅料包括稻米、麦麸、土、河沙、蛤粉、滑石粉、面粉和灯芯草等^[28]。

雷公藤炮制涉及的液体辅料主要有水火共制法

中应用的黄酒、米醋、羊血、甘草汁和莱菔子汁。涉及的固体辅料主要有煨制法中应用的黄泥。黄酒具有温经散寒、通血脉、厚肠胃、引药上行、减轻药材寒凉性等作用。雷公藤味苦、辛,性寒,有大毒,俗称断肠草,其胃肠道毒性较大^[29-30]。黄酒制能降低雷公藤毒性可能与其厚肠胃、减轻药材寒凉性有关。米醋具有消食开胃、理气止痛、行水解毒等作用,常用于炮炙理气、行血药、引药入肝、降低毒性、减少毒副作用。研究表明酸性条件下,用含氯离子溶液浸泡可将毒性成分雷公藤甲素转化为毒性较小的雷公藤

氯内酯醇,破坏环氧毒性基团,从而降低雷公藤的毒性。因此米醋炮制雷公藤后减毒可能与其酸性破坏雷公藤甲素等二萜类成分的环氧毒性基团有关。

甘草汁具有补脾益气、清热解毒、缓急止痛等作用。药物经甘草汁制后能缓和药性、降低毒性、增强疗效。解毒机制包括甘草皂苷对毒物的清除作用,具有肾上腺皮质激素样作用,能增强肝脏的解毒功能。甘草具有保肝作用,甘草酸是其主要保肝成分,甘草酸能加速毒物代谢。甘草汁制雷公藤的减毒作用可能与其加速雷公藤甲素和雷公藤内酯酮等毒性成分的体内代谢和排泄有关^[31-32]。莱菔子味辛、甘,性平,无毒,归肺、胃二经。功能止咳平喘、下气消食,临床常用于慢性气管炎、支气管哮喘、风寒咳嗽,食积气滞、胸闷腹胀、下痢后重等证^[33]。现代研究表明莱菔子还具有解毒、降压、降脂和改善排尿功能等作用^[34]。莱菔子汁制雷公藤的减毒作用可能与其下气消食、改善排尿功能等有关。土类辅料(如灶心土、黄土等)能温中和胃、止血止呕、涩肠止泻等,与药物共制后可降低药物的刺激性,增强药物健脾止泻等疗效。黄泥包裹煨制可能从降低雷公藤的刺激性方面来降低其毒性。

4.2 炮制后毒性成分变化对雷公藤的减毒作用

雷公藤经酸性含氯离子溶液浸泡,其毒效成分雷公藤甲素转化为雷公藤氯内酯醇,见图 1。据文献报道,雷公藤甲素小鼠口服的 $LD_{50} = 0.788 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,属于剧毒物质^[35]。雷公藤氯内酯醇抗炎活性与雷公藤甲素相当,但毒性较小^[36]。刘建群等^[37]发现雷公藤红素在 200 °C 下可发生热分解,其结构式见图 1,但分解产物结构有待确认。据文献报道,雷公藤红素小鼠静脉给药 $LD_{50} = 3.157 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,属于剧毒物质^[38]。煨制或清炒后,药材中的雷公藤红素可能发生热分解,含量降低,从而导致毒性下降。雷公藤水火共制后,如米醋制,雷公藤甲素含量基本降低,药材毒性降低,这可能与雷公藤甲素的毒性环氧基团发生水解开环有关。雷公藤火制或水火共制后,生物碱类成分基本下降。雷公藤生物碱类成分主要为倍半萜大环内酯类生物碱,如雷公藤次碱的结构式见图 1,含有多种酯键,在酸、碱、热的作用下酯键容易断裂与降解,从而导致雷公藤毒性下降。因此,通过深入研究炮制后雷公藤毒性成分的结构变化,有望发现高效低毒的先导化合物,为雷公藤的新药开发奠定基础。

5 展望

总体来看,目前关于雷公藤的炮制研究还相当

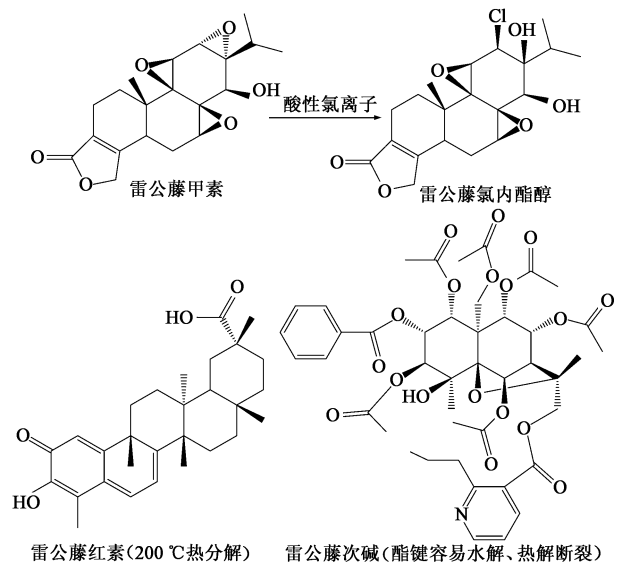


图 1 雷公藤典型毒性成分的结构式及反应特点

Fig. 1 Structures and reaction characteristics of typical toxic components in *Tripterygium wilfordii*

薄弱。主要体现在:①炮制方法方面,水制、火制和药汁制研究较少;②毒性、药效和成分研究未结合,许多炮制研究“重减毒、轻成分、缺疗效”,导致炮制的物质基础不明、作用机制不清、治疗效果不定,导致其实用前景难以判定;③炮制对雷公藤药效的影响研究非常薄弱。④对雷公藤炮制研究需加强传统的炮制理论指导。⑤不同文献的一些相似炮制方法对雷公藤毒效及其成分的影响不尽一致,例如黄酒制对毒性的影响,莱菔子汁制对药效的影响,清炒对雷公藤甲素含量影响。这些炮制方法名称虽然一样,但炮制工艺存在差别,因此影响结果的差异很可能与炮制工艺的差别有关,这些都有待进一步研究验证。总之,应针对以上问题,加强雷公藤的相关炮制研究^[39-40]。另外,加强较有前景的雷公藤煨制、米醋蒸和莱菔子汁制炮制的深入研究,加强雷公藤炮制传统理论研究,炮制对雷公藤的性味、归经和功能主治的影响研究,为雷公藤新药开发及其临床应用安全性和有效性的提高奠定坚实基础。

[参考文献]

- [1] 李忠. 雷公藤治疗类风湿关节炎的疗效及安全性评估[D]. 北京:北京协和医学院,2012.
- [2] 张丽萍. 雷公藤治疗系统性红斑狼疮的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2011,5(19):85-86.
- [3] 吴春敏. 雷公藤化学成分与多组分含量测定研究[D]. 上海:第二军医大学,2010.
- [4] LIU J Q, WU Q S, SHU J C, et al. Three new abietane-

- type diterpene glycosides from the roots of *Tripterygium wilfordii* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 120(3): 126-130.
- [5] 孙萍萍. 雷公藤及其制剂临床不良反应事件分布特点的随机对照试验的系统评价和 Meta 分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [6] 陶玲, 肖芳, 朱卫丰, 等. 雷公藤减毒研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 229-234.
- [7] 陈锦忠. 雷公藤加工炮制与毒性检验 [J]. 农村新技术, 2011, 29(2): 45.
- [8] 杨更亮, 刘玉欣, 李保芝. 抗免疫性疾病药物雷公藤的研究 [C] // 中华医学会. 传统医药国际科技大会论文集: 2009 年卷. 北京: 中国学术期刊(光盘版)电子杂志社, 2009: 87-91.
- [9] 沈炜, 屠珏, 寿旗扬, 等. 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 刘建群, 张国华, 高俊博. 烘箱煨制雷公藤药效毒性及成分变化研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(10): 7-9.
- [13] 刘建群, 张国华, 高俊博. 一种雷公藤的炮制方法: 中国, CN104306426A [P]. 2015-01-28.
- [14] 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.
- [15] 范永升, 沈炜, 石森林, 等. 一种醋制雷公藤的炮制方法: 中国, CN103040907A [P]. 2013-04-17.
- [16] 刘锡钧, 王宝奎. 雷公藤经羊血炮制可降低毒性 [J]. 药学期报通讯, 1986, 4(4): 73-75.
- [17] 刘奇铎, 刘建民. 雷公藤根皮的降毒炮制研究 [C] // 中华中医药学会. 全国中药研究暨中药房管理学术研讨会论文汇编: 1998 卷. 北京: 北京中医药学会, 1998: 2.
- [18] 刘玉凤. 雷公藤莱菔子炮制品对 CIA 模型大鼠的作用及机制研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.
- [19] 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]. 中医学报, 2011, 39(2): 33-35.
- [20] 谢小梅, 贺婧, 罗闯丹, 等. 灵芝双向发酵雷公藤的解毒持效作用 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1925-1929.
- [21] 陈绮娴. 不同炮制方法对雷公藤毒性成分含量的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(29): 103-104.
- [22] 陈敬苏, 薛薇. 几种常见中药炮制工艺的摸索 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(36): 35-36.
- [23] 朱锡龙, 李煌, 张勋, 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.
- [24] 丛日琳, 林诗瑶, 褚克丹, 等. 微乳液毛细管电动色谱法测定雷公藤炮制品中雷公藤甲素的含量 [J]. 聊城大学学报: 自然科学版, 2013, 26(4): 58-61.
- [25] 田磊磊. 雷公藤炮制前后雷公藤甲素的含量比较研究 [C] // 中华中医药学会. 中药炮制技术、学术交流暨产业发展高峰论坛论文集: 2010 年卷. 北京: 中华中医药学会, 2010: 3.
- [26] 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, 47.
- [27] 张普照, 杨丽娟, 侯志帆, 等. 雷公藤双向固体发酵过程中的化学成分变化研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 59-62.
- [28] 杨明, 宋民宪. 中药辅料全书 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 11.
- [29] 刘玉凤, 潘丽, 南丽红, 等. 雷公藤药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 37-39.
- [30] 李原丽, 覃筱芸. 雷公藤 294 例不良反应的文献调查与分析 [J]. 山西医药杂志, 2011, 40(1): 88-90.
- [31] 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, 30(9): 1664-1671.
- [32] 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.
- [33] 陈素美, 徐江雁. 中药莱菔子药理及临床应用研究回顾 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3117-3118.
- [34] 李宏. 莱菔子现代研究概况(综述) [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(3): 67-70.
- [35] 丁虹, 吴建元, 童静, 等. 雷公藤甲素急性毒性及其机制研究 [J]. 中药材, 2004, 27(2): 115-118.
- [36] 于德泉, 张东明, 王淮滨, 等. 雷公藤内酯醇的结构修饰 [J]. 药学期报, 1992, 27(11): 830-836.
- [37] 刘建群, 余昭芬. 雷公藤红素与雷公藤次碱的热分析研究 [J]. 海峡药学, 2015, 27(11): 242-245.
- [38] 许羚, 胡玥, 丁晓霜, 等. 雷公藤红素体内与体外急性毒性试验结果的比较 [J]. 环境与职业医学, 2015, 32(6): 535-538, 548.
- [39] 刘建群, 王卓, 徐金娣, 等. 甘草干预雷公藤内酯酮的代谢组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 70-75.
- [40] 常立娟, 李佐静, 李清, 等. 雷公藤致大鼠肾毒性血清代谢组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 89-94.

[责任编辑 刘德文]