

# 雷公藤配伍减毒研究进展

陶玲, 管咏梅\*, 陈丽华, 肖芳, 金晨, 臧振中

(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,现代药理研究亦表明其具有抗炎、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,对治疗类风湿性关节炎疗效尤为显著。但因其具有严重的毒副作用,尤其是肝肾毒性,限制了雷公藤的临床安全应用,成为了迫切需要解决的难题。虽然目前存在的减毒方式众多,包括传统的净制减毒、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间的联合应用等,但并没有本质上解决雷公藤的安全问题。在古代医药文献中药物的毒性常指这种药物的偏性,在中医药理论看来,作为药物都有毒性,关键是正确使用。中药的配伍使用是中医药文化的重要组成部分,从春秋战国时期的配伍雏形,到《黄帝内经》中已有君臣佐使配伍用药的方剂,再到《神农本草经》中配伍理论的形成,到最后《伤寒论》经典名方的传世,记录了中药配伍应用的发展,也记录了中药配伍使用的重要意义,随着中药事业逐渐走向现代化和国际化,中药配伍又有了进一步的发展,开始迈向质量可控、机制清楚的组分配伍,故本文以雷公藤配伍减毒为中心,以配伍形式的发展为主线,对雷公藤配伍减毒进行综述,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; 减毒; 复方配伍; 组分配伍

**[中图分类号]** R22;R24;R289.1;R285.5;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)04-0229-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2018040229

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171127.0916.024.html>

**[网络出版时间]** 2017-11-27 9:16

## Research Progress on Detoxicity by Tripterygii Radix et Rhizoma Compatibility

TAO Ling, GUAN Yong-mei\*, CHEN Li-hua, XIAO Fang, JIN Chen, ZANG Zhen-zhong

(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 (TWHF) shows multiple pharmacological activities including heat-clearing and detoxifying, eliminating wind and dampness, detumescence and pain relief, killing parasites and relieving itch. The modern pharmacological researches also prove that it has anti-inflammatory, analgesic, anti-tumor, immune regulation and other effects. Based on this evidence, TWHF has been applied clinically for many disorders including immune diseases, renal disease and dermatosis disease, especially for the rheumatoid arthritis. However, its severe toxic and side effects, especially hepatotoxicity and nephrotoxicity, prevent it from being widely used in clinical practice. Therefore, the reduction of toxicity has become a hot research topic in recent years. There are multitudinous ways for detoxicity, including the traditional cleansing method, processing method, compatibility method as well as the modern preparation method, structural modification method, biological technology method and their combined use, but all of these can't solve its safety problem essentially. In the ancient medical literature, the drug toxicity often referred to the bias of this drug. In the view of the theory of traditional Chinese medicine (TCM), all of the drugs have toxicity, and the key is their correct use. The compatibility of

**[收稿日期]** 20170912(021)

**[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

**[通信作者]** \*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

TCM is an important part of Chinese medicine culture. From the embryonic form of compatibility in Spring and Autumn and Warring States period to the prescriptions with compatibility between monarch and ministerial drugs in *Huangdi Neijin*, formation of compatibility theory in *Sheng Nong's Herbal Classic* and spreading of classic formulations in *Treatise on Febrile Diseases*, the development and significance of compatibility application of TCM was recorded. With the gradual development of TCM towards modernization and internationalization, the compatibility of TCM has been further developed with quality control and clear mechanism. In this study, with TWHF detoxicity by compatibility as the center, and based on the changes of its form, the current situation and dilemma of reducing toxicity of TWHF were analyzed to provide ideas for toxicity reducing and efficacy enhancing of *T. wilfordii*, promote its rational development and safe clinical application, and provide a reference for the rational use of other toxic Chinese medicines.

**[Key words]** Tripterygii Radix et Rhizoma; detoxicity; compatibility; component compatibility

雷公藤为卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 的根或根的木质部,别名黄藤、黄藤木、黄腊藤、断肠草等,其性寒、味苦,有大毒,可祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒<sup>[1]</sup>。其活性成分主要为萜类和生物碱类<sup>[2]</sup>,有抗炎、止痛、免疫抑制、抗生育、抗癌等药理活性,被广泛用于治疗类风湿性关节炎、肾小球肾炎、红斑狼疮等自身免疫性疾病及各种皮肤病<sup>[3]</sup>,疗效显著,且对药物无依赖性,停药后也无反跳现象。凭借独特优势,雷公藤本应有巨大的临床应用前景<sup>[4]</sup>,但因其严重的不良反应,尤其是严重的肝肾毒性<sup>[5-9]</sup>,始终限制着其临床推广应用。目前存在的雷公藤的减毒方式众多,包括配伍减毒、炮制减毒、结构修饰及制剂减毒等<sup>[10-14]</sup>,虽都取得了一定进展,但并未解决临床应用困境的本质问题。在古代医药文献中药物的毒性常指这种药物的偏性,在中医药理论看来,作为药物都有毒性,关键是要正确的使用<sup>[15]</sup>,从春秋战国时期的配伍雏形,到《黄帝内经》中已有君臣佐使配伍用药的方剂,再到《神农本草经》中配伍理论的形成,到最后《伤寒论》经典名方的传世<sup>[16-17]</sup>,记录了中药配伍应用的发展,也记录了中药配伍使用的重要意义。随着中药事业逐渐走向现代化和国际化,中药配伍又有了进一步的发展,开始迈向质量可控、机制清楚的组分配伍。本文就雷公藤配伍减毒增效研究进行综述,梳理配伍形式的发展,以期为雷公藤的减毒研究提供思路,为其临床应用提供参考,也为其他有毒中药的安全应用提供参照。

## 1 复方配伍减毒

药有个性之专长,方有合群之妙用,复方一直是中医药临床遣药组方的主要形式。临床多通过复方来降低雷公藤毒性以保证其临床安全应用,如安徽中医药大学第一附属医院院内制剂新风胶囊(黄

芪、薏苡仁、雷公藤、蜈蚣)不仅能够治疗风湿性疾病患者关节病变,还能够全面改善患者关节外病变及生活质量,且治疗过程中未发现明显毒副反应及肝肾功能损害<sup>[18]</sup>,故学者猜测方中雷公藤与黄芪、薏苡仁、蜈蚣配伍入药,可起相杀、佐制、减毒、调和、扶正作用<sup>[19]</sup>。中国中医科学院广安门医院应用复方雷公藤外敷剂(雷公藤、芒硝、川芎、醋乳香、醋没药等)治疗类风湿性关节炎,疗效确切,更可有效减低雷公藤的不良反应,安全可靠<sup>[20-21]</sup>。周学平教授更以临床实践为基础,以“异类相制”理论组方,形成清络通痹方(青风藤、地黄、三七、僵蚕、雷公藤)来制约雷公藤毒烈偏颇之性,且经论证能够明显的降低雷公藤产生的肝毒性<sup>[22-24]</sup>。李波等<sup>[25]</sup>结合雷公藤毒性靶标选取药物,组成复方雷公藤汤(雷公藤、何首乌、黄芪、当归、甘草、金钱草)后,考察雷公藤不同配伍对雷公藤血液系统减毒作用,发现全方组为毒效最优化复方,可减低雷公藤血液系统毒性,防止其肾脏损害。许坡等<sup>[26]</sup>基于性味理论,对雷公藤配伍减生殖毒性的复方进行探讨,解释为配伍调经助孕方、补肾活血方等温(热)性的药物可制约雷公藤的寒性;配伍五子四物瓜石汤、补肾毓麟汤、新加归肾丸等甘润之品可制约雷公藤的辛燥之性;配伍益肾饮、六味地黄丸等甘味药可制约雷公藤的苦燥之性。

总之,合理的配伍可使雷公藤的安全性大大提高,但仅限于减缓毒性,对于从根本上消除雷公藤的毒性仍是难题,且中药方剂多组分、多成分、多药效的特点使得中药复方配伍成为一个复杂的组方系统<sup>[27]</sup>,给质量控制和进一步的减毒机制研究带来了一定的困扰。

## 2 药对/单味药配伍减毒

药对是历代医家长期医疗实践的经验总结的、

临床上常用的、相对固定的两味药物的配伍形式<sup>[28]</sup>,是中药配伍中的最小单位,是复方的核心、是联系中药和方剂的桥梁,具有中药配伍的基本特点<sup>[29]</sup>。临床应用雷公藤虽无传统意义的核心药对,但与单味药的配伍研究对于其药效、毒理及减毒研究都有一定的促进作用。目前雷公藤的单味药配伍主要来源于文本挖掘和临床有效方的配伍拆方实验研究。如李静等<sup>[30]</sup>基于文本挖掘方法探索雷公藤

的用药规律,发现配伍频数 > 15 的中药为黄芪、丹参、天冬、白芍、川芎、地黄、甘草、当归、大黄、茯苓。张贺<sup>[31]</sup>考察新风胶囊方中雷公藤不同配伍组对大鼠主要靶器官的毒性差异,筛选出新风胶囊中减雷公藤毒性的最佳配伍为黄芪。与雷公藤配伍应用的单味药较多,但少有深入的减毒机制研究,减毒也多对肝毒性考察,对雷公藤所致的肾脏、心脏、生殖系统等的损伤减毒报道较少,见表 1。

表 1 雷公藤单味药配伍解毒情况

Table 1 Compatibility of single substance drug of Tripterygii Radix et Rhizoma

药物	性味	功效	减毒效果	减毒机制
甘草	平、甘	补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药	肝、肾毒性降低	通过改善体内抗氧化状态,抗凋亡和免疫损伤等起到减毒作用。此外还可调节 P450 酶系代谢、借助 II 相代谢酶和 III 转运体将毒物外排至细胞外,从而起到促进毒物消除、辅助解毒,发挥器官保护的作用
白芍	微寒、苦、酸	平肝止痛、养血调经、敛阴止汗	肝毒性降低	可增强机体抗氧化能力,降低转氨酶水平,保护雷公藤所致肝损伤;此外加速肝损伤诱导氧自由基的清除,对抗雷公藤多所致急性肝损伤
地黄	寒、甘、苦	清热凉血、养阴生津	肝毒性降低	调节雷公藤所致的肝细胞 CYP450 酶系紊乱,从而减轻肝脏过氧化和中毒损伤
当归	温、甘、辛	补血活血、调经止痛、润肠通便	生殖系统毒性降低	清除自由基、防治脂质过氧化损伤
黄芪	微温、甘	补气升阳、益卫固表、托毒生肌、利水退肿、行滞通痹	肾毒性降低	黄芪配伍雷公藤后降低了雷公藤中的内酯甲含量;减轻肾组织中的炎症反应有关
丹参	微寒、苦	活血祛瘀、凉血消痈、除烦安神	肝毒性降低	丹参能激活 Nrf2/ARE 信号通路,Nrf2 转位入核,诱导下游解毒酶和抗氧化靶基因的表达,清除雷公藤甲素诱产生的氧自由基,提高肝细胞的抗氧化能力,减轻雷公藤甲素引起的氧化损伤
金钱草	微寒、甘、咸	利湿退黄、利尿通淋、解毒消肿	肝毒性降低	降低小鼠肝脂质过氧化、增强主要抗氧化酶 SOD 及 CAT 活力减轻肝毒性;另对体外人 NSCLC A549 细胞增殖的抑制具有协同增效作用,从而降低雷公藤用量降低其中毒的风险
凤尾草	凉、淡、微苦	清热利湿、解毒止痢、凉血止血	肝毒性降低	凤尾草可能通过拮抗雷公藤甲素毒性而发挥解毒作用

### 3 组分/成分配伍减毒

尽管单味药配伍极大地降低了复方配伍的复杂性,但依然无法突破成分复杂<sup>[32]</sup>、有效成分含量太低、适应证定位不明确而涉及太广、质量难控的窘境。在 1999 年科技部专门设立的“国家‘973 计划’中医理论基础研究专项”中,王永炎和张伯礼两位院士创新性的提出了组分配伍,给中药配伍带来了希望,更给中药现代化注入了新的动力。组分配伍作为中药方剂配伍的一种新形式,是从复方中各层次(部位-组分-成分)药效物质出发的新研究模式<sup>[33]</sup>,一方面保留了以中医学理论为指导、按照中

医理论辨证用药实现多组分、多靶点、整体综合调节的传统优势;另一方面能够确保临床用药剂量准确和安全有效,临床适应证明确且针对性好,成分及作用机制相对清楚,增加了质量稳定可控,减少毒副作用,节省药材,能够产业化推广等的现代优势<sup>[34-36]</sup>。

雷公藤多苷是从卫矛科植物雷公藤根中提取的有效组分,李振彬等<sup>[37]</sup>证实白芍总苷对雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎有减毒增效的作用,尤表现在肝组织内部氧自由基产生减少,肝损伤降低,且两者在联用治疗干燥综合征时同样能起到减毒增效的作用<sup>[38]</sup>。雷公藤多苷与青蒿琥酯配伍治疗大鼠佐剂

性关节炎时,能起到较好的药效协同作用,通过配伍可以减少雷公藤多苷的用量,进而降低雷公藤的不良反应,保证用药的安全性<sup>[39]</sup>。甘草酸二铵可以显著性降低雷公藤诱导的MDCK细胞毒性,更好的维持MDCK的肠道通透性,并有效拮抗染色体损伤,表明其可有效降低雷公藤甲素的胃肠道不适反应<sup>[40]</sup>。李萍等<sup>[41]</sup>证实雷公藤红素与薏苡仁油组分配伍制剂能够增强对HeLa细胞的增殖抑制作用,且二者具有协同抗肿瘤功效。另外与雷公藤配伍研究较多的组(成)分还有番茄红素<sup>[42]</sup>、野漆树苷<sup>[48]</sup>、黄芪总皂苷<sup>[44]</sup>、菟丝子黄酮<sup>[45]</sup>等。虽然组分配伍研究模式是当前方剂药效物质和配伍原理研究的一条重要途径,对于研制成分相对清楚、作用机制明确的创新型中药有效组(成)分配伍复方药物具有重要的意义<sup>[46]</sup>,对于有毒中药的减毒机制研究更是至关重要,加上分析技术的发展和普及,使得中药有效组分配伍关系研究越来越清晰,和配伍后药动学和中药血清化学的研究也相对简单<sup>[47]</sup>。但是中药不传之秘在于量,对于组分配伍时有效组分的筛选、比例的确定将是不得不面对的难关,同时还得避免矫枉过正,注意配伍盲目性和随机性的问题。另外组分配伍研究中仅局限于小复方或药对所含有的少数组分,组分配伍研究时也多采用单个药效指标评价法来确定最佳配伍比例,与多药效指标的最佳配伍比例必然存在明显差异<sup>[48]</sup>。

#### 4 与西药联合应用减毒

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<sup>[49-50]</sup>。常用来配伍雷公藤治疗类风湿关节炎的西药还有来氟米特<sup>[51-52]</sup>和依那西普<sup>[53]</sup>,均确认为安全有效的联合用药方法,但长期用药的安全性还有待考察。徐卫东等<sup>[54]</sup>利用文本挖掘技术分析临床治疗类风湿关节炎中成药和西药使用基本规律,发现雷公藤多苷片、雷公藤片为治疗类风湿性关节炎的高频中成药,且常于甲氨蝶呤、吡罗昔康联合。雷公藤多苷片联合羟苯磺酸钙分散片<sup>[55]</sup>或甲泼尼龙<sup>[56]</sup>治疗肾病综合征临床疗效显著,且不良反应相对较小。总之,临床雷公藤与西药联用后,不良反应明显减轻,安全性显著增加,分析其宏观减毒原因可能有两个,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,至于真正

的减毒机制有待进一步研究。再者中药与西药联合使用,若配伍合理,可取长补短,起到协同、增效,减少用量的作用;若联合使用不合理,不但造成药物浪费,增加患者负担,而且还增加药物不良反应,甚至导致药源性疾病的发生<sup>[57]</sup>,故临床应谨慎使用,绝不可盲目的联合用药。

#### 5 结语与展望

随着人类健康需求意识和对药品安全性认识水平的提高,中药不良反应事件的不断被报道,毒性中药的安全性问题也引起社会大众的广泛关注<sup>[58]</sup>,甚至一些传统性的无毒中药也被发现有潜在的毒性<sup>[59-60]</sup>,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,目前存在的减毒方式虽然众多,但是雷公藤的应用安全性并没有得到有效保障。配伍减毒一方面作为传统有效的减毒方式,有着厚重的中医药历史积淀,另一面为了实现中药现代化、实现中药的国际化,也发生了一些顺应时代的改变,如从传统的饮片配伍实现减毒、到药对配伍的研究、到新时代的组分配伍减毒,保持传统文化的同时吸收着最前沿的现代科学技术方法和手段,使配伍减毒在继承传统的基础上创新地发展壮大。组分配伍作为不断被接受和认可的新的中药研发模式,对于减毒机制的研究有着决定性的作用,但是如何筛选、评价方剂中的活性成分,实现药效物质的分离和制备,确定有效组分配伍筛选和优化、以及多种成分在体内如何相互作用产生综合疗效,这些都是需要面对的问题。同时组分配伍并不等于饮片配伍,换句话说并非所有中药都适合做组分中药,这对于有毒中药的配伍减毒研究过程中的度的把握问题至关重要。目前涉及的雷公藤有效组分配伍较少,减毒后的药效评价也处于初级阶段,减毒作用机制的研究更是少之又少,所以各学科间的交叉合作以及新的科学技术的发明应用也许会进一步推动雷公藤的减毒研究,为雷公藤的临床安全应用带来曙光。

#### [参考文献]

- [1] 张廷模,彭成. 中华临床中药学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2015:518-521.
- [2] 刘建群,伍秋珊,余昭芬. 雷公藤化学成分及其热稳

- 定性研究[J]. 林产化学与工业, 2017, 37(2): 72-78.
- [3] 张鑫, 武祯, 李航. 雷公藤多甙片药理学研究进展及临床应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(4): 8-13.
- [4] 赵程程, 邓小云, 钟燕, 等. 2012—2016年中南大学湘雅二医院雷公藤多苷片应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(3): 292-296.
- [5] 肖廷超, 朱必越. 雷公藤片的临床应用及不良反应文献分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 1007-1009.
- [6] 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.
- [7] QU L, QU F, JIA Z, et al. Integrated targeted sphingolipidomics and transcriptomics reveal abnormal sphingolipid metabolism as a novel mechanism of the hepatotoxicity and nephrotoxicity of triptolide [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 170: 28-38.
- [8] XI C, PENG S, WU Z, et al. Toxicity of triptolide and the molecular mechanisms involved [J]. Biomed Pharmacother, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.003.
- [9] ZHOU L L, ZHOU C, LIANG X W, et al. Self-protection against triptolide-induced toxicity in human hepatic cells via Nrf2-ARE-NQO1 pathway [J]. Chin J Integr Med, 2017, doi: 10.1007/s11655-017-2546-6.
- [10] 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.
- [11] 褚克丹, 苏晓宇, 李煌, 等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 208-213.
- [12] 余雅婷, 朱卫丰, 金晨, 等. 雷公藤甲素的剂型改进及给药方式研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(12): 1359-1362.
- [13] 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.
- [14] 李云鹃, 罗花, 黄丽贞, 等. 雷公藤的毒性机制及减毒方法研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2612-2614.
- [15] 张月婵, 王建春, 潘星火, 等. 基于“扶阳补虚”理论探讨炮附子、干姜配伍关木通的减毒存效机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 7-12.
- [16] 王阶, 袁敬柏, 王永炎. 方剂配伍理论历史发展与研究思考[J]. 中医杂志, 2001, 42(8): 497-500.
- [17] 位亚丽. 中药配伍禁忌理论文献研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [18] 黄传兵, 刘健, 谌曦, 等. 新风胶囊治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(12): 1599-1602.
- [19] 孟楣, 张静, 江莹, 等. 基于“化学基础”探讨新风胶囊方中雷公藤配伍减毒作用[J]. 中药材, 2016, 39(8): 1830-1834.
- [20] 焦娟, 唐晓娟, 吴晶, 等. 复方雷公藤外敷剂对类风湿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.
- [21] 焦娟, 姜泉. 复方雷公藤外敷降低类风湿关节炎疾病活动度的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1470-1472.
- [22] 周聪, 周玲玲, 柳璋璞, 等. 基于肝毒性的雷公藤复方配伍减毒作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5): 106-109.
- [23] 柳璋璞. 基于肝毒性的雷公藤复方配伍减毒研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [24] 谢彤, 周学平, 林丽丽, 等. 基于“异类相制”的雷公藤复方配伍减毒代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1124-1129.
- [25] 李波, 宋顺鹏, 史月君. 复方雷公藤汤对肾病大鼠血液系统减毒作用的实验研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(9): 1439-1471.
- [26] 许坡, 孟楣, 张静, 等. 基于“性味理论”探讨雷公藤配伍减生殖毒性的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1412-1415.
- [27] 麦蓝尹, 李怡萱, 陈勇, 等. 基于数理统计方法学的中药复方配伍研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1749-1756.
- [28] 张静宇, 年莉, 尹进. 方剂配伍实验研究方法概述[J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 526-530.
- [29] 周需, 黄亦琦. 药对配伍对方剂复方研究的意义探讨[J]. 现代中医药, 2013, 33(5): 20-22.
- [30] 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.
- [31] 张贺. 新风胶囊中雷公藤配伍减毒作用研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [32] 庞婷, 麦蓝尹, 陈勇, 等. 中药药对配伍的化学成分变化研究进展[J]. 中药材, 2015, 38(11): 2429-2434.
- [33] 盛华刚. 中药组分配伍模式的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 349-352.
- [34] 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.
- [35] 陶丽, 范方田, 刘玉萍, 等. 中药及其组分配伍的整合作用研究实践与进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 153-156.
- [36] 胡彦君, 王雅琪, 王勇平, 等. 中药药效组群筛选、配伍思路及质控模式探讨[J]. 中草药, 2016, 47(17): 2965-2971.
- [37] 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.
- [38] 吴侗, 张晶, 苏江, 等. 雷公藤多苷联合白芍总苷与单用雷公藤多苷在干燥综合征治疗疗效[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 178-180.
- [39] 易剑峰, 吕爱平. 青蒿琥酯与雷公藤多苷配伍治疗大鼠佐剂性关节炎的药效及机制初探[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(12): 1167-1168.
- [40] 淡墨, 文海若, 闻锦, 等. 甘草酸二铵对雷公藤甲素诱导肠通透增强及染色体损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(7): 750-754.
- [41] 李萍, 黄萌萌, 刘玉萍, 等. 雷公藤红素-薏苡仁油微乳的制备及其体外抗肿瘤活性评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 1-6.
- [42] 何军. 番茄红素对雷公藤多苷致小鼠肝损伤的保护作用研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [43] 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.
- [44] 雷心雨, 黄怡婷, 朱翠玲, 等. 黄芪总皂苷配伍雷公藤多苷抗炎镇痛作用[J]. 中药与临床, 2015, 6(6): 29-31.
- [45] 景晓平, 崔瑞琴, 程伟伟, 等. 菟丝子黄酮干预雷公藤多苷所致雄性小鼠生殖损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 113-117.
- [46] 邓常清, 黄小平. 中药有效组(成)分配伍的研究进展与述评[J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 565-569.
- [47] 李冀, 付殷, 高彦宇. 中药有效组分配伍研究新进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 162-164.
- [48] 郑宏, 邹海艳, 赵晖, 等. 方药组分配伍的药效学研究进展[J]. 环球中医药, 2015, 8(12): 1550-1552.
- [49] 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关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 300-304.
- [50] 毕丹艳, 李芹, 张虹, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿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.
- [51] 闵静, 肖明贵, 顾正宏, 等. 雷公藤多甙联合来氟米特对难治性类风湿关节炎的疗效[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4): 106-108.
- [52] 崔轶霞, 杨宁. 雷公藤多甙联合来氟米特治疗对老年活动性类风湿关节炎患者C反应蛋白、白细胞介素-10、可溶性细胞黏附分子1水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(19): 4878-4880.
- [53] 何伟珍, 尹志华, 高建华, 等. 依那西普联合雷公藤多苷治疗老年类风湿关节炎的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 267-271.
- [54] 徐卫东, 周琦, 郑光, 等. 利用文本挖掘技术分析治疗类风湿关节炎中成药和西药使用基本规律[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(3): 425-427.
- [55] 徐光标, 陈德君, 陈丹. 雷公藤多苷片联合羟苯磺酸钙分散片治疗肾病综合征患者疗效观察及对尿蛋白和血清炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1278-1280.
- [56] 蒋晓立, 董红敏, 吴广宇. 甲泼尼龙联合雷公藤多甙治疗老年肾病综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3): 683-684.
- [57] 段卫华, 石文伟. 中西药联合使用应注意的几个问题[J]. 人民军医, 2013, 56(5): 605-605.
- [58] 叶祖光, 张广平. 中药安全性评价的发展、现状及其对策[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 1-6.
- [59] 吴豪, 钟荣玲, 夏智, 等. 潜在肝毒性中药的成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17): 3209-3217.
- [60] 彭莉, 张林, 李品, 等. 潜在毒性中药探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 227-234.

[责任编辑 张丰丰]