

清络通痹方中雷公藤配伍减毒的化学基础研究

刘蒙竹¹, 张新龙¹, 潘林梅¹, 程海波², 郭立玮¹, 朱华旭^{1*}, 周学平^{2*}

(1. 南京中医药大学中药复方分离工程重点实验室, 南京 210029;
2. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029)

[摘要] **目的:**通过研究清络通痹方中雷公藤配伍其他药味后,雷公藤中毒性成分雷公藤甲素的溶出规律,从化学角度探索其配伍减毒的物质基础,为雷公藤的临床应用提供实验依据。**方法:**结合“组分剔除法”、“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甲素溶出含量。在此基础上,进一步对雷公藤药材、雷公藤单味药、雷公藤配伍三七、雷公藤配伍青风藤进行化学成分的全成分分析,比较雷公藤中雷公藤甲素等成分的溶出变化。**结果:**在雷公藤投料量相同的情况下,雷公藤甲素溶出的趋势为:全方去三七 > 全方去青风藤 > 全方去地黄 > 全方去僵蚕 > 全方;青风藤配伍雷公藤 > 单味雷公藤 > 地黄配伍雷公藤 > 僵蚕配伍雷公藤 > 三七配伍雷公藤;统计分析表明,三七能明显降低雷公藤甲素溶出($P < 0.05$),青风藤能显著增加雷公藤甲素溶出($P < 0.05$)。全成分分析研究中,雷公藤配伍三七,配伍青风藤后与雷公藤药材及单味药提取物相比,溶出规律与前述结果一致。**结论:**通过清络通痹方中雷公藤配伍前后化学成分的溶出含量变化可以初步推断,三七配伍雷公藤能降低雷公藤的毒性,而青风藤配伍雷公藤能增强雷公藤的毒性。该研究结果为雷公藤的临床配伍减毒应用提供了实验依据。

[关键词] 清络通痹方; 雷公藤; 配伍减毒; 化学基础

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)07-0107-06

[doi] 10.11653/syfy2014070107

Chemical Basis of *Tripterygium wilfordii* Compatibility for Attenuation in Qingluo Tongbi Decoction

LIU Meng-zhu¹, ZHANG Xin-long¹, PAN Lin-mei¹, CHENG Hai-bo², GUO Li-wei¹,
ZHU Hua-xu^{1*}, ZHOU Xue-ping^{2*}

(1. Key Laboratory of Separation Engineering for Chinese Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;
2. First Affiliated Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** Study on the regularity of triptolide dissolution in Qingluo Tongbi decoction to find the chemical basis related to *Tripterygium wilfordii* compatibility for attenuation. **Method:** Concentrations of triptolide in Qingluo Tongbi decoction and *T. wilfordii* combination groups were determined by HPLC binding component-knockout and formula combination approach. Total components in *T. wilfordii*, *T. wilfordii* decoction, combined application of *T. wilfordii* and *Notoginseng Radix et Rhizoma* as well as *T. wilfordii* and *Sinomenii Caulis* were analyzed to find the dissolution difference of major elements between the combination groups. **Result:** The concentrations of triptolide were in the order under the same dose of *T. wilfordii*: the whole recipe exclude *Notoginseng Radix et Rhizoma* > the whole recipe exclude *Sinomenii Caulis* > whole recipe exclude *Rehmanniae*

[收稿日期] 20131115(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072749);国家教育部博士点基金项目(20103237110004);南京中医药大学校级创新团队项目

[第一作者] 刘蒙竹, 硕士生, 从事中药学、中药化学研究, Tel: 18915898006, E-mail: mengzhu.liu@live.cn

[通讯作者] * 朱华旭, 博士, 研究员, 从事基于化学结构的中药制药分离过程研究, Tel: 025-85811070, E-mail: huaxu72@126.com

* 周学平, 博士, 教授, 从事中医临床研究, Tel: 025-85811060, E-mail: zxp@njutcm.edu.cn

Radix > the whole recipe exclude Bombyx Batryticatus > the whole recipe; *T. wilfordii* and Sinomenii Caulis > *T. wilfordii* > *T. wilfordii* and Rehmanniae Radix > *T. wilfordii* and Bombyx Batryticatus > *T. wilfordii* and Radix Notoginseng et Rhizoma. The statistics analysis showed that Notoginseng Radix et Rhizoma significantly reduced the dissolving action of triptolide ($P < 0.05$) while Sinomenii Caulis promoted its dissolution ($P < 0.05$). The dissolubility rules of *T. wilfordii* in different groups based on total components analysis were in accord with that above. **Conclusion:** Based on the dissolution changes of chemical components of *T. wilfordii* due to compatibility in Qingluo Tongbi decoction, it could be preliminarily inferred that *T. wilfordii* induced toxicity could be decreased by combination of *T. wilfordii* and Notoginseng Radix et Rhizoma while increased when *T. wilfordii* and Sinomenii Caulis were used simultaneously, which provided experimental basis of *T. wilfordii* combinations for attenuation in clinical therapy.

[**Key words**] Qingluo Tongbi decoction; *Tripterygium wilfordii*; detoxicity by compatibility; chemical basis

现代临床应用中,雷公藤虽常作为治疗风湿顽痹之要药,但因其有大毒,很大程度上限制了其在临床上的应用^[1-2]。目前,降低毒性的方法主要有复方配伍、炮制、改变剂型、结构修饰、联合用药、整体生物转化等^[3-4]。

其中,复方配伍因充分体现了中医整体用药、辨证论治的基本思想,在临床上应用最为广泛。已有的研究表明,雷公藤的主要活性成分为二萜类(雷公藤甲素等)、生物碱类(雷公藤碱等)和三萜类(雷公藤红素等),并且其毒性成分和活性成分相近^[5]。中药配伍研究结果均提示复方配伍,如甘草、白芍、归脾汤^[6]、逍遥散^[7],可对抗雷公藤所致的肝、肾、生殖系统等多方面的损害,并保持或增强药效^[8-10]。但雷公藤配伍减毒研究多集中于药效学,其作用机制非常复杂,尚未见深入、系统的研究报道。

清络通痹方为临床治疗类风湿关节炎的有效验方,组成中以雷公藤为臣药,配伍三七、青风藤、僵蚕、地黄,方中诸药相互协同,达到了减毒增效的作用^[11-13]。在研究方剂配伍规律和机制时,常应用“药味组合法”来研究不同药味组合对有效成分溶出的影响^[14-17],从而揭示药味之间可能的影响。而在中药方剂有效组分的研究中,曾有学者借鉴基因敲除方法^[18]的思路,采用“组分别除法”^[19]来判断不同组分对方剂整体药效或毒性的影响,进而找出中药方剂的有效组分。本研究结合“组分别除法”和“药味组合法”,通过测定清络通痹全方、雷公藤各配伍组合中雷公藤毒性成分雷公藤甲素的溶出含量,寻找方中影响雷公藤配伍减毒的主要药味。在此基础上,通过全成分分析,进一步比较雷公藤配伍三七、雷公藤配伍青风藤后雷公藤甲素等主要成分的溶出变化,旨在从化学成分角度探索清络通痹方

配伍减毒的规律,为雷公藤的临床配伍减毒应用提供实验依据。

1 材料

Agilent 1100 液相色谱仪、DAD 紫外检测器(美国安捷伦科技有限公司),BS110S 型 TE4101-L 型电子天平(德国赛多利斯公司),HH-6 型数显恒温水浴锅(常州国华电器有限公司),DHG-9053A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海医用恒温设备厂),PTHW 型调温电热套(巩义市予华仪器有限责任公司),KQ3200nE 型超声清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

中性氧化铝(100~200 目,批号 20120305,上海陆都化学试剂厂),乙酸乙酯(分析纯,南京化学试剂公司),甲醇(分析纯,江苏汉邦科技),乙腈(色谱纯,德国 Merck),色谱用水(杭州娃哈哈集团有限公司),雷公藤甲素对照品(纯度 99.5%,批号 111567-200502,中国食品药品检定研究院),雷公藤内酯酮对照品(纯度 95%,批号 20120720,南京泽朗医药科技有限公司),雷公藤内酯甲对照品(纯度 95%,批号 20120720,南京泽朗医药科技有限公司),雷公藤红素(纯度 95%,批号 20120720,南京泽朗医药科技有限公司)。

雷公藤药材,产地四川西昌,批号 120620;三七、地黄、僵蚕、青风藤药材均购自安徽亳州中药饮片厂,批号 111208,经南京中医药大学吴启南教授鉴定,均符合 2010 年版《中国药典》一部中相关规定。

2 方法与结果

2.1 雷公藤配伍组合样品的制备 雷公藤配伍组合原则及组合样品见表 1。清络通痹方全方,各配伍组合的制备方法^[20-21]:药材粉碎过二号筛,加适

量水浸泡 3 h, 105 °C 水煎煮提取, 第 1 次加 11 倍量水, 煎煮 1.5 h, 第 2 次加 7 倍量水, 煎煮 1.0 h, 纱布过滤后, 合并滤液, 减压浓缩, 即得。含雷公藤的各药味组合中, 雷公藤生药量相同均为 20 g, 其余药味按处方比例投料。

表 1 雷公藤各配伍组合

No.	组合原则	组合药味
1		清络通痹方(全方)
2		雷公藤单味药
3	组分别除法	全方去三七
4		全方去僵蚕
5		全方去青风藤
6		全方去地黄
7	药味组合法	雷公藤配伍地黄
8		雷公藤配伍青风藤
9		雷公藤配伍僵蚕
10		雷公藤配伍三七

2.2 雷公藤甲素的含量测定

2.2.1 色谱条件 Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-水(30:70), 检测波长 221 nm, 柱温 40 °C, 进样量 20 μL。

2.2.2 对照品溶液的配制 精密称取干燥至恒重的雷公藤甲素对照品适量, 加适量甲醇溶解, 配制成 100 mg·L⁻¹ 的对照品储备溶液。

2.2.3 线性关系考察 精密吸取对照品储备溶液 1, 2, 5, 10, 50 mL 于 100 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 得到 1.0 ~ 50.0 mg·L⁻¹ 的系列雷公藤甲素对照品溶液, 进行 HPLC 检测。以色谱峰峰面积对雷公藤甲素质量浓度进行线性回归, 得回归方程 $Y = 49.277X + 0.0881$ ($R^2 = 0.9992$), 表明雷公藤甲素在 1.0 ~ 50.0 mg·L⁻¹ 峰面积与质量浓度线性关系良好。

2.2.4 精密度试验 取雷公藤甲素对照品溶液(10 mg·L⁻¹) 20 μL, 分别于 1 d 内重复进样 6 次, 平均峰面积为 466.68, RSD 分别为 0.26% ($n = 6$)。

2.2.5 稳定性试验 取同一待测样品溶液, 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10 h 进样, 每次 20 μL, 测定峰面积数值, 计算其 RSD 为 0.77% ($n = 6$), 结果表明供试品溶液在 10 h 内稳定。

2.2.6 重复性试验 取同一批次的样品溶液, 按照 2.1.3 项样品溶液处理方法平行制备 6 份样品溶液, 测定峰面积并计算其含量, 结果表明, 方法重复性良好, RSD 为 1.11% ($n = 6$)。

2.2.7 加样回收率试验 准确量取已知含量的样品溶液 9 份, 分别加入高、中、低(20, 10, 5 mg·L⁻¹) 3 个质量浓度的雷公藤甲素对照品溶液 1 mL, 混匀, 按照 2.1.3 方法处理后, 各进样 20 μL, 测定峰面积, 计算高、中、低 3 种质量浓度的雷公藤甲素的平均回收率分别为 88.38%, 89.32%, 88.57% ($n = 3$), RSD 分别为 1.87%, 1.72%, 1.26% ($n = 3$)。

2.2.8 样品溶液的制备和测定 精密量取各样品水提液 5.0 mL 于具塞锥形瓶中, 加入 4 倍体积的乙酸乙酯超声萃取 2 次, 每次 30 min, 合并上层萃取液并于水浴上浓缩至 1.0 mL, 以适量中性氧化铝拌样后, 上样至预先装有 5.0 g 中性氧化铝的层析柱中, 以 50.0 mL 乙酸乙酯进行洗脱, 收集全部的洗脱液, 减压回收溶剂, 样品残渣用 1.0 mL 乙腈充分溶解, 用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤, 续滤液作为供试样品, 按照 2.2.1 项下条件测定, 结果见表 2。配伍组合样品的 HPLC 见图 1。

表 2 各配伍组合中雷公藤甲素的含量测定($n = 3$)

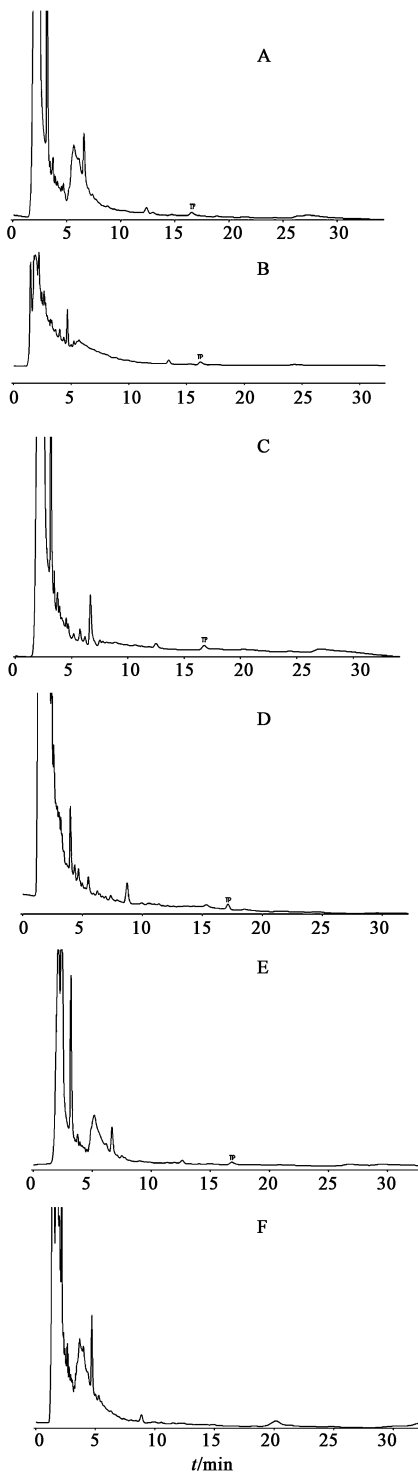
No.	1	2	3	4	5
总含量/μg	15.71	80.44 ¹⁾	77.71 ^{1,2)}	18.76 ^{1,2)}	30.19 ¹⁾
No.	6	7	8	9	10
总含量/μg	29.86 ¹⁾	79.08 ¹⁾	84.48 ^{1,3,4)}	50.12 ^{1,3)}	49.36 ^{1,3)}

注: ¹⁾ 表示与全方组相比 $P < 0.05$; ²⁾ 表示与组分别除组其他组合相比 $P < 0.05$; ³⁾ 表示与单味雷公藤相比 $P < 0.05$; 表示与药味配伍组其他组合相比 ⁴⁾ $P < 0.05$ 。

由表 2 可以看出, 在雷公藤投料量相同的情况下, 剔除其他任一药味时, 各药味组合中雷公藤甲素的溶出趋势为: 全方去三七 > 全方去青风藤 > 全方生地黄 > 全方去僵蚕 > 全方, 此趋势说明在全方中, 剔除三七对雷公藤甲素的溶出有相对较强的促进作用 ($P < 0.05$), 剔除青风藤、地黄有一定的促溶作用 ($P < 0.05$), 剔除僵蚕的促进作用相对于其他组不明显。

复方中其他各药味与雷公藤配伍时, 青风藤能显著增加雷公藤甲素的溶出 ($P < 0.05$)。配伍僵蚕和三七后, 雷公藤甲素的含量显著性下降 ($P < 0.05$)。配伍地黄后雷公藤甲素的含量有所减少, 但不显著。

2.3 雷公藤配伍三七、青风藤的全成分分析 根据上述雷公藤各配伍组合中雷公藤甲素溶出研究的结果, 三七对雷公藤甲素的溶出有明显的抑制作用, 相反, 青风藤对雷公藤甲素的溶出有明显的促进作用。因此, 笔者选取雷公藤配伍三七、雷公藤配伍青风藤两个组合进行化学成分的全成分分析, 并与雷公藤

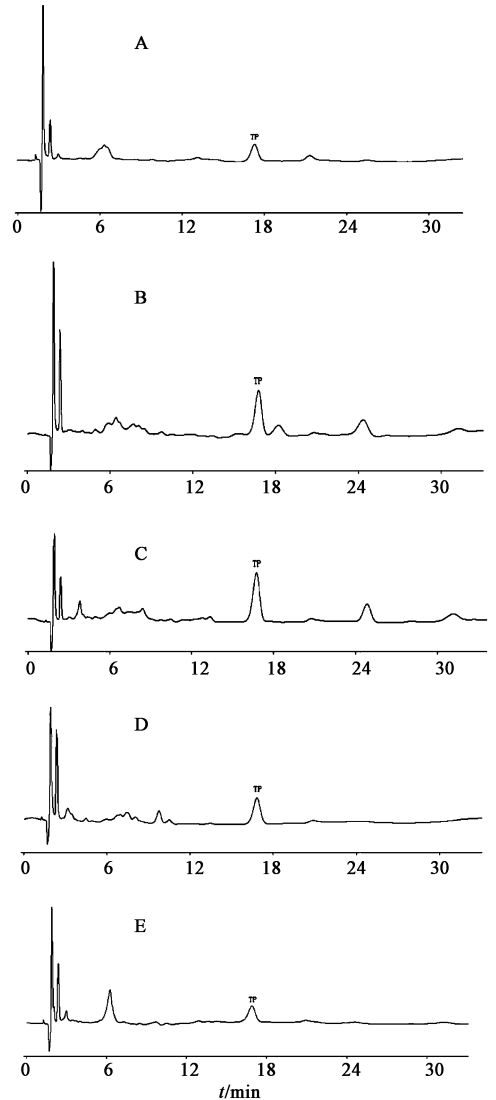


A. 全方; B. 全方去三七; C. 全方去僵蚕; D. 全方去青风藤;
E. 全方去生地; F. 缺雷公藤阴性

图 1 应用“组分别除”法的各配伍组合样品水提液 HPLC

提取物进行比较,验证上述配伍组合实验结果的同时,更全面的了解三七、青风藤配伍雷公藤后雷公藤中雷公藤甲素等主要成分的溶出情况。见图 2。

2.3.1 色谱条件 Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 检测波长 225 nm, 柱温 22 °C,



A. 雷公藤水提液; B. 雷公藤配伍地黄水提液;
C. 雷公藤配伍青风藤水提液;
D. 雷公藤配伍僵蚕水提液;
E. 雷公藤配伍三七水提液

图 2 应用“药味组合”法的各配伍组合样品 HPLC 进样量 20 μL, 流动相乙腈-水梯度洗脱。流动相梯度见表 3。

表 3 流动相梯度

t/min	0	12	20	40	50
乙腈/%	32	40	50	60	70
水/%	68	60	50	40	30
t/min	52	54	60	75	80
乙腈/%	100	95	85	65	40
水/%	0	5	15	35	60

2.3.2 对照品溶液配制 取干燥至恒重的适量雷公藤甲素对照品,雷公藤内酯酮对照品,雷公藤内酯甲对照品,雷公藤红素对照品,置 100 mL 量瓶中,以

适量甲醇溶解并稀释至刻度,得各对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的配制 精密称取 0.25 g 药材粉末,置于磨口三角瓶中,用 25 mL 乙酸乙酯浸泡过夜(16 h),超声提取 45 min,静置,上清液过中性氧化铝柱(含 5.0 g 中性氧化铝,玻璃柱直径 1.0 cm),然后用 15 mL 乙酸乙酯洗脱,合并流出液和洗脱液,减压回收乙酸乙酯至干,放置冷却,用乙醇-水(6:4)溶解并定容到 2 mL 量瓶中摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,取续滤液,得药材供试液。

精密量取单复方提取液 0.25 mL 于具塞锥形瓶中,加入 30 mL 乙酸乙酯,超声提取 2 次,每次 30 min,静置 10 min,过滤,减压回收溶剂至适量,过中性氧化铝柱(含 2.5 g 中性氧化铝,玻璃柱直径 1.0 cm),然后用 20 mL 乙酸乙酯洗脱,合并流出液和洗脱液,减压回收乙酸乙酯至干,放置冷却,用乙醇-水(6:4)溶解并定容到 2 mL 量瓶中摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,取续滤液,得单复方提取物供试液。

2.3.4 精密度试验 按照 2.3.3 项下制备方法操作制备药材及雷公藤提取物供试液,取同一样品供试液,按照 2.3.1 项下色谱条件,连续进样测定 6 次,选择样品中 17 个共有峰进行比较分析,相关结果表明,药材样品中各共有峰所对应的相对保留时间 RSD < 0.94%,对应的各共有峰的相对峰面积 RSD < 2.53%;雷公藤提取物样品中各共有峰所对应的相对保留时间 RSD < 1.54%,其对应的各共有峰的相对峰面积 RSD < 3.46%,表明各样品在该条件下进样的精密度良好。

2.3.5 重复性试验 取同一批次的雷公藤药材及雷公藤提取物,按照 2.3.3 项下方法平行制备出药材及提取物供试液各 6 份,按照 2.3.1 项下色谱条件进行相关测定。结果表明,药材供试品溶液中对应的各共有峰相对保留时间 RSD < 1.94%,同时其各共有峰的相对峰面积 RSD < 3.97%;雷公藤提取物样品中各共有峰所对应的相对保留时间 RSD < 2.54%,其对应的各共有峰的相对峰面积 RSD < 3.18%,表明各样品的重复性良好。

2.3.6 稳定性试验 取同一药材及提取物供试品溶液,按照 2.3.1 项下色谱条件分别在 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 的 6 个时间点进样测定,对其 17 个共有峰进行比较分析,结果药材供试液中各共有峰相对保留时间 RSD 为 1.47%,对应的各共有峰相对峰面积 RSD 为 1.32%;雷公藤提取物供试品溶液中各共有峰所对应的相对保留时间 RSD 为 2.72%,其对应的各共有峰的相对峰面积 RSD 为 2.98%,表明各供试

品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.7 雷公藤药材及各提取物化学成分的全成分分析

2.3.7.1 雷公藤药材化学成分的全成分分析 按照 2.3.3 项下方法操作,制备 3 批雷公藤药材供试液,按照 2.3.1 项下色谱条件测定,得到雷公藤药材的全成分分析图谱,见图 3。选定谱图中 27 个共有的色谱峰为其主要成分峰,予以标注。经与对照品定性比较,谱图中 1 号峰为雷公藤甲素峰,6 号峰为雷公藤内酯酮峰,12 号峰为雷公藤内酯甲峰,26 号峰为雷公藤红素峰。

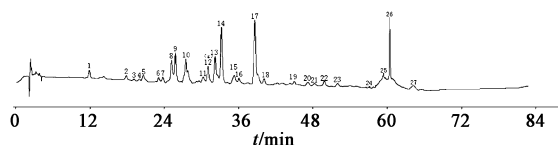


图 3 雷公藤药材液相全成分图谱

2.3.7.2 雷公藤各提取物化学成分的全成分分析 按照 2.3.3 项下供试品制备方法处理雷公藤、雷公藤配伍青风藤、雷公藤配伍三七的提取物,在按照 2.3.1 所述液相条件下测定,得各提取物化学成分的全成分分析图谱,见图 4,并与雷公藤药材图谱进行比较。

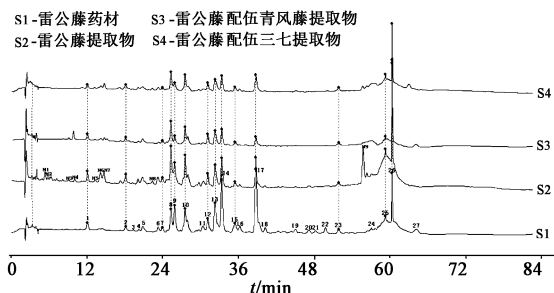


图 4 雷公藤配伍前后的全成分图谱

由全成分图谱分析可以看出,雷公藤配伍青风藤的谱图与雷公藤药材、雷公藤提取物相比,雷公藤甲素的峰面积增大,且 N8, N9, 16, 18, 19, 20 ~ 22 号峰未出现。雷公藤配伍三七的谱图与雷公藤药材、雷公藤提取物相比,雷公藤甲素峰面积减小,且 N3, N4, 20 ~ 22 号峰未出现。上述研究结果表明,三七显著减少雷公藤甲素的溶出,可能是其发挥配伍减毒作用的主要原因;青风藤则增加了雷公藤甲素的溶出,可能增加雷公藤的毒性,在今后的临床用药中应当谨慎。

3 讨论

本研究根据“组别剔除”原理将清络通痹方看作一个整体,从中有选择的剔除某味或者某些中药,

进而去研究被剔除组分(群)对原复方中指标成分的影响;而“药味组合”理论则是将中药复方中的药味看作是相互独立的,以此去研究复方中不同药味之间相互影响。将“组分剔除法”与“药味组合法”相结合,能更全面的说明复方中其他药味对雷公藤毒性成分雷公藤甲素溶出的影响,从而找到方中雷公藤配伍减毒的主要药味。

通过前期配伍组合的研究表明,在雷公藤投料相同的情况下,复方中剔除任一药味对雷公藤甲素的溶出均有一定促进作用,这也说明了清络通痹方全方配伍的合理性,从一定程度上为其临床应用提供了实验依据。通过雷公藤配伍前后雷公藤甲素的溶出变化和全成分分析可以初步推断,三七配伍雷公藤能降低雷公藤的毒性,而青风藤配伍雷公藤能增强雷公藤的毒性。

雷公藤甲素作为环氧二萜内酯类化合物,既具有非苷类二萜化合物的共性,即亲脂性强,对高温、光和酸、碱较为敏感;又具有内酯结构,在热碱水中易开环,因而能溶于碱水,难溶于酸水^[22]。笔者初步推测三七减少雷公藤甲素溶出的原因可能是,因其水提液偏酸性而不利于雷公藤甲素的溶出。青风藤中主要有效成分青藤碱属于生物碱类化合物,其提取水溶液偏碱性,可能是其促进雷公藤甲素溶出的主要原因。

本研究通过考察清络通痹方中各药味配伍雷公藤前后毒性成分雷公藤甲素的溶出变化,从化学角度初步确定了三七、青风藤为方中影响雷公藤配伍减毒的主要药味。为了更有效的阐明复方配伍对雷公藤减毒存效的意义,我们还将对方中的各配伍组合进行体内药代动力学过程的差异性研究,进一步揭示方中药味对雷公藤毒性和药效的影响,为雷公藤的临床安全合理用药提供依据。

[参考文献]

[1] 黄之镨,陈普,马伟光. 雷公藤的毒性作用及减毒研究进展[J]. 中国民间民族医药,2013,22(12):20.
[2] 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.
[3] 郭梦如,何东仪. 雷公藤治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2013,2(2):58.
[4] 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.
[5] 柴智,樊慧杰,王永辉,等. 逍遥散对雷公藤致大鼠肝

损伤的预防作用及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(23):166.
[6] 高丽,聂中标,闫润红,等. 归脾汤含药血清对雷公藤醇提取物致骨髓细胞凋亡的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):156.
[7] 马伟光,张滔,张超,等. 有毒药物雷公藤的研究及展望[J]. 中华中医药杂志,2006,21(2):117.
[8] 高丽,聂中标,周然. 雷公藤配伍中药减毒的实验研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(6):537.
[9] 施栋磊,朱华旭,潘林梅,等. 中药配伍雷公藤减毒作用的研究进展[J]. 中国药事,2009,23(11):1136.
[10] 饶毅,魏惠珍,陈银芳,等. 中药配伍应用于雷公藤减毒增效的研究进展[J]. 中国中药杂志,2008,33(14):1658.
[11] D'Orleans-Juste P, Honore J C, Carrier E, et al. Cardiovascular disease: new insights from knockout mice[J]. Curr Opin Pharmacol, 2003, 3(2):181.
[12] 杜倩,汤道权,陈永刚,等. 配伍对生化汤中阿魏酸溶出的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(3):617.
[13] 闰广利,王喜军,吕海涛. 茵陈蒿汤不同配伍情况下主要有效成分的溶出率研究[J]. 中医药信息,2008,25(3):29.
[14] 彭金咏,栾连军,程翼宇. 精制血府逐瘀方不同配伍情况下芍药苷的溶出量[J]. 中国中药杂志,2003,28(6):516.
[15] 陈建真,吕圭源,罗小敏,等. 黄芩汤不同配伍对芍药苷溶出率的影响[J]. 中医学报,2008,36(2):26.
[16] 周学平,周仲瑛,金妙文,等. 舒关清络冲剂治疗中、晚期类风湿性关节炎的研究[J]. 南京中医药大学学报:自然科学版,1998,14(4):206.
[17] 周学平,周仲瑛,金妙文,等. 养阴清热、宣痹通络法治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 南京中医药大学学报:自然科学版,2002,18(21):85.
[18] 周学平,周仲瑛,金妙文,等. 清络通痹颗粒治疗类风湿性关节炎阴虚络热证63例临床研究[J]. 中医杂志,2003,44(3):191.
[19] 俞凌燕,王毅,范晓辉,等. 用组分剔除法研究中药的有效组分[J]. 中国中药杂志,2009,34(3):336.
[20] 施栋磊. 清络通痹复方配伍对有毒中药雷公藤的减毒作用机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2010.
[21] 刘陶世,郭立玮,周学平,等. 陶瓷膜微滤与树脂吸附等6种技术精制清络通痹水提液的对比研究[J]. 中成药,2004,6(4):266.
[22] 吴立军. 天然药物化学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2009:239.

[责任编辑 邹晓翠]