

· 综述 ·

雷公藤多苷的药理毒理作用研究进展

何康婧¹, 高增平¹, 尹丽梅², 柳芳^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中日友好医院, 北京 100029)

[摘要] 近年来,雷公藤多苷(TWP)在临床使用越来越广泛,多被用于治疗类风湿关节炎,还作为基本免疫抑制药物治疗各种肾脏疾病,如肾病综合征等,但其临床有多种不良反应事件发生,用药方案存在争议,尤其是使用剂量和使用时间。为了雷公藤多苷的临床合理使用和深入研究,综述其药理毒理研究进展。通过梳理近年来国内外有关雷公藤多苷的药理毒理研究文献,发现雷公藤多苷的药理作用研究多集中在抗炎、抗肿瘤、肾脏保护和免疫抑制方面,主要是通过调节核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路和细胞凋亡相关信号通路的细胞因子表达水平发挥药理作用;其毒理作用研究多集中在肝毒性、肾毒性和生殖系统毒性方面,毒性作用多与氧化应激反应和炎症因子表达相关。雷公藤多苷的主要活性成分研究集中在雷公藤内酯醇和雷公藤红素。雷公藤多苷药理毒理研究较深入,表明其效、毒存在剂量依赖性和时间依赖性,具有量-效、时-效、量-毒、时-毒关系,未见雷公藤多苷在功效背景下随使用剂量和时间变化的毒性研究,其关联机制仍需进一步深入研究与探讨。

[关键词] 雷公藤多苷; 药理; 毒理

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)01-0196-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200107

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190912.1028.001.html>

[网络出版时间] 2019-09-12 13:59

Pharmacological and Toxicological Effect of Tripterygii Radix et Rhizoma Polyglycosides

HE Kang-jing¹, GAO Zeng-ping¹, YIN Li-mei², LIU Fang^{1*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] In recent years, Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides have been used more and more widely in clinic, mostly in the treatment of rheumatoid arthritis. Besides, it is also used as a basic immunosuppressive drug to treat various kidney diseases, such as nephrotic syndrome. However, there are many adverse reactions in clinic, as well as controversies over its medication regimen, especially its dosage and time. To make rational use of Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides in clinic and further study, the pharmacological and toxicological research progress of Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides was reviewed. The author collected pharmacological and toxicological research literatures of Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides at home and abroad in recent years, finding that Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides have the pharmacological effects of anti-inflammation, anti-tumor, kidney protection and immunosuppression, and mainly plays a pharmacological role by regulating the expression of cytokines in NF- κ B signaling pathway, mTOR signaling pathway and apoptosis-related signaling pathway. And the toxicological effects of Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides mostly focused on hepatotoxicity, nephrotoxicity and reproductive system toxicity, which are mostly related to oxidative stress response and expression of inflammatory factors. The main components of Tripterygii

[收稿日期] 20190621(016)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81603383)

[第一作者] 何康婧,在读硕士,从事中药合理用药研究,E-mail:hekangjing2017@163.com

[通信作者] *柳芳,博士,从事中药临床药师,从事中药合理用药研究,Tel:010-84205217,E-mail:liufang117117@126.com

Radix et Rhizoma polyglycosides are triptolide and celastrol. The pharmacological and toxicological studies of Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides are in-depth, the results showed that the efficacy and toxicity were dose-dependent and time-dependent, with no toxicity study of Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides varying with dosage and time in the context of efficacy, indicating dose-effect, time-effect, dose-toxicity, time-toxicity relationships. Relevant mechanisms still need further study.

[Key words] Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycosides; pharmacology; toxicology

雷公藤为卫矛科雷公藤属木质藤本植物,具有活血化痰、清热解毒等功效,在长江中下游地区安徽、浙江、福建、湖南、湖北、江西等地均有分布^[1],始载于《神农本草经》,名莽草,主治头风、痈肿、乳肿、疝瘕^[2];在《本草纲目拾遗》里有详细记载,可治疗膨胀、水肿、痞积、黄白疸、疟疾久不愈、鱼口便毒等^[3]。雷公藤多苷是从雷公藤植物根中提取的总苷,现代药理研究表明其具有抗炎、抗肿瘤和免疫调节等作用^[4],被广泛用于临床治疗类风湿关节炎和肾病综合征等。同时,临床也观察到雷公藤多苷具有肝、肾和生殖系统等毒性。随着对雷公藤多苷临床疗效的认可,近年来针对雷公藤多苷的基础研究也越来越多,因此本文从药理、毒理方面对该药物进行综述,以期为后续的深入研究提供参考资料。

1 药理作用

1.1 抗炎作用 雷公藤多苷及其单体雷公藤内酯醇和雷公藤红素有一定的抗炎作用,研究多集中在类风湿关节炎(RA),主要涉及促炎因子前列腺素 E₂(PGE₂),一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS),环氧合酶-2(COX-2),以及炎症性细胞因子白细胞介素(IL)和肿瘤坏死因子(TNF),细胞黏附因子(CAM)和核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)通路等。

相关研究表明,雷公藤多苷可通过减少 PGE₂, TNF- α 和 IL-2 的产生和释放产生抗炎作用,从而抑制小鼠耳肿胀^[5];可通过上调 IL-10,叉状头/翅膀状螺旋转录因子 p3(Foxp3)表达和下调 TNF- α 水平,可改善伴有肺功能损伤的佐剂性关节炎,抑制足肿胀,减轻肺组织炎症反应^[6-8];可通过免疫性细胞 CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 调节 T 细胞上调和外周血中 IL-17 下调, Foxp3 表达和 TNF- α 水平下调, IL-10 上调,产生抗强直性脊柱炎(AS)的作用^[6,9];可降低大鼠关节炎临床积分,延缓诱导性关节炎^[10],可通过调节局部免疫环境的炎症因子表达水平,使促炎因子 TNF- α 水平下降,抑炎因子 IL-10 的水平上升,使病变肠管中 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞(Tregs)增多^[11-12],从而缓解克罗恩病病变肠管的炎症,改善

局部黏膜的病理损害^[13]。雷公藤活性成分雷公藤内酯醇,可降低 COX-2,诱导型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 表达水平,减少脑缺血再灌注引起的神经细胞凋亡,抑制胶质细胞活化,对大鼠脑缺血再灌注损伤有抗炎保护作用^[14];可抑制由脂多糖(LPS)激活的巨噬细胞 TNF- α 活性和 IL-8 水平,产生抗炎作用^[15];可通过下调炎症细胞因子 ICAM-1, IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达,从而对细菌 LPS 诱导的急性葡萄膜炎产生抗炎作用^[16]。雷公藤多苷的另一活性成分雷公藤红素,可下调 IL-1 β 和 TNF 的分泌产生抗佐剂性关节炎作用^[17]。

有关雷公藤多苷炎症信号通路方面的研究,主要集中在 NF- κ B 信号通路,MAPKs 通路。NF- κ B 信号通路中的 NF- κ B 作为一种可以影响细胞生长、变异与凋亡的重要核转录因子,在机体免疫应答、炎症与肿瘤的发生等生理和病理发展过程中发挥着重要的作用,阻断 NF- κ B 信号通路被认为是抗炎的作用机制之一。雷公藤多苷可抑制 TNF- α , ICAM-1 和 NF- κ B 表达,降低解脲支原体感染率,产生治疗前列腺炎作用^[18]。雷公藤内酯醇以剂量依赖的方式阻断促炎因子 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 以及微小 RNA-155(miR-155)的诱导,从而抑制 NF- κ B 调节的报告子转录,以及转录因子的活性,从而产生抗 RA 作用^[19]。MAPKs 通路中的 MAPKs 是一组丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。当细胞在受到物理、化学、生物等方面的刺激后,首先是 MAPK 激酶激酶(MKKK)活化,继而磷酸化激活 MAPK 激酶(MKK),最后 MKK 磷酸化激活 MAPKs,使 MAPKs 进行核位移,调节细胞增殖、分化和凋亡等多种细胞反应,以及炎症等多种生理病理过程。雷公藤多苷可通过细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)和 p38 MAPK 信号通路促使抗炎细胞因子 IL-37 表达从而产生抗炎作用^[20]。同时,雷公藤多苷可通过抑制 RA 发展过程中在血清和关节滑膜产生的二肽基肽酶 I 活性,降低炎症丝氨酸蛋白酶活性,抑制炎症反应^[21]。

当机体炎症发作时可诱导腺苷合成,雷公藤多苷和甲氨蝶呤联用可抑制腺苷脱氨酶,从而调节

细胞外腺苷水平产生抗炎作用^[22]。破骨细胞(OC)的异常分化与 RA 骨破坏密切相关, Tregs 数量或功能的降低与 RA 发病关系密切, 雷公藤内酯醇主要是通过增加 Tregs 对效应性细胞因子 IL-10 及 TGF- β_1 的分泌, 对单独培养和 Tregs-OC 共培养体系的 OC 分化及骨吸收功能产生抑制作用^[23-24]。另外, 雷公藤多苷可降低血管内皮生长因子和其受体 2 表达水平, 有效抑制血管生成。同时对细胞黏附分子的分泌和表达有明显的抑制作用^[25-26]。还可有效地抑制 AS 成纤维细胞内骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) 表达, 延缓细胞向成骨型分化, 产生抗 AS 作用^[27]。值得注意的是, 雷公藤多苷在降低 IL-32, 基质金属蛋白酶(MMP)中的 MMP-1 和 MMP-9 的表达方面, 呈剂量依赖性^[28]。

1.2 肾脏保护作用 雷公藤多苷及其单体雷公藤内酯醇具有肾脏保护作用, 主要通过影响炎症细胞因子、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路, p38 MAPK 信号通路, Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 信号通路, NF- κ B 受体活化因子(RANK)/NF- κ B 受体活化因子配体(RANKL)等发挥作用。

其中, 通过调节炎症免疫因子保护肾脏方面的相关研究较多。雷公藤多苷可使糖尿病肾病(DN)患者的 TNF- α 水平显著性下降, 并且雷公藤多苷高剂量组 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 比低剂量组 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 下降水平更明显^[29], 对 DN 大鼠的保护作用呈剂量依赖性^[30]。雷公藤多苷片联合清热止血方、香丹注射液可以降低尿红细胞变异率、免疫球蛋白(Ig) A, IgE 和 C 反应蛋白水平, 提高 IgG 的水平, 降低尿中蛋白和红细胞, 产生肾脏保护作用, 临床上可用于治疗小儿紫癜性肾炎^[31]。雷公藤多苷通过降低血清 IL-15, IL-18 水平, 产生肾脏保护作用, 临床用于治疗 IgA 肾病患者^[32]。雷公藤多苷与厄贝沙坦联合应用可通过减少结缔组织生长因子(CTGF)和转化生长因子(TGF)- β_1 含量, 降低 DN 患者尿蛋白的排泄^[33]。

在信号通路方面, 有关雷公藤多苷通过 mTOR 信号通路保护肾脏的研究较多。mTOR 包括 mTORC1 和 mTORC2。其中, mTORC1 上游信号通路是磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)。雷公藤内酯醇通过 miR-141-3p/肿瘤抑制基因(PTEN)/Akt/mTOR 通路恢复自噬, 减轻糖尿病肾病的纤维化^[34], 通过 miR-188-5p 和 PTEN 之间的相互作用来改善肾的上皮细胞间质转型(EMT)^[35], 对 DN 大鼠肾损伤有保护作用。雷公藤内酯醇也通过

PI3K/Akt 信号通路减轻己糖激酶(HK-2)细胞的 EMT^[35], 抑制 Akt/mTOR 信号通路, 从而抑制糖尿病肾病肾小球系膜细胞增殖产生肾脏保护作用^[36]。雷公藤多苷通过 PI3K 依赖途径激活自噬, 对足细胞损伤起到保护作用, 从而发挥肾脏保护作用^[37]。p38 MAPK 信号通路不仅具有调控炎症细胞增殖、分化和凋亡过程的功能, 其在炎症参与的肾组织病变中也发挥着关键作用。通过抑制肾组织 p38 MAPK 信号通路的激活能减轻肾组织炎症性损伤, 进而发挥肾脏保护作用。雷公藤多苷可抑制 TNF- α , IL-1 β 和 TGF- β_1 在肾脏中过度表达, 并抑制 p38-MAPK 和 NF- κ B 信号分子活性, 发挥抗炎作用, 临床上用于治疗早期糖尿病肾病^[38]。雷公藤多苷也可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 改善 EMT, 从而改善肾小管间质纤维化^[39], 并可通过抑制 RANK/RANKL 的表达, 减轻 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏病理改变, 减少蛋白尿, 起到肾脏保护作用^[40]。

1.3 抗肿瘤作用 近年来对于雷公藤多苷的抗肿瘤研究较多, 其抗肿瘤机制主要是通过线粒体介导的细胞凋亡通路、线粒体之外的细胞器应激介导的凋亡途径, NF- κ B 转录因子及相关信号通路等。

细胞凋亡是多细胞调控生物体发育、细胞更新和维持内环境稳态的一种重要机制, 与肿瘤细胞的发生、发展密切相关。其中涉及了线粒体介导的细胞凋亡通路和线粒体之外的细胞器应激介导的凋亡途径。线粒体是细胞生存和死亡的核心部位, 凋亡相关基因产物如凋亡诱导因子、线粒体凋亡因子(Smac/Diablo, AIF, HtrA2/Omi, Hsp60/Hsp90/Hsp100), 细胞色素 C(CytC)和核酸内切酶(EndoG)等定位于线粒体; 线粒体外的内质网、高尔基体和溶酶体等细胞器在整合协调凋亡和抗凋亡信号通路中发挥重要作用。雷公藤红素通过提高热休克因子 1(HSF1)的蛋白水平, 上调肝脏激酶 1(LKB1)的转录活性, 从而激活 AMP 依赖的蛋白激酶 α (AMPK α), 进一步磷酸化 Yes 相关蛋白(YAP), 磷酸化的 YAP 促进 β -连环蛋白(β -catenin)泛素化-蛋白酶体途径的降解发挥抗肿瘤作用, 可用于治疗结直肠癌^[41]。雷公藤红素还可通过引发内质网应激反应从而上调未折叠蛋白(Noxa), 上调的 Noxa 能与细胞内髓细胞白血病因子-1(Mcl-1)结合释放细胞中活化的蛋白质(Bak), 引起线粒体膜通透的改变, 释放线粒体的细胞色素 C, 启动半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)级联通路从而诱导肿瘤细胞发生凋亡^[42]。除此之外, 雷公藤红素可诱导细胞自噬及使

细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,从而抑制人宫颈癌 HeLa 细胞的增殖^[43-44];可激活 Caspase-3,使多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)裂解水平增加,从而抑制人慢性髓系白血病 K562 细胞增殖^[45]。姜黄素联合雷公藤红素调节血清中 TNF- α 和 IL-6 的水平,抑制胃癌 BGC823 细胞的活性,且呈明显的剂量依赖性^[46]。除雷公藤红素外,雷公藤多苷另一活性成分雷公藤内酯醇也具有抗肿瘤作用。雷公藤内酯醇可通过抑制肿瘤细胞蛋白酶体活性^[47],影响凋亡相关基因 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),凋亡抑制基因 survivin 的表达,增加周期蛋白依赖性激酶 7(CDK7)的苏氨酸 170(thr170)位磷酸化水平,激活 CDK7,介导 RNA 聚合酶 II 大亚基(rpb1)的 ser5 发生磷酸化、引起 rpb1 发生降解,可显著诱导肿瘤细胞凋亡,且呈现出一定的量效关系^[48-49]。雷公藤内酯醇还可通过活化 Caspase-3^[50],影响自噬水平^[51],从而诱导肿瘤细胞凋亡。雷公藤内酯醇衍生物(MC002)通过抑制 NF- κ B 的活化来诱导肿瘤细胞的凋亡,对人纤维肉瘤细胞系 HT-1080 有明显的抑制作用,且 MC002 的浓度越大,对肿瘤细胞存活率抑制明显上升^[52]。雷公藤内酯醇和阿霉素联用可使诱导细胞内活性氧(ROS)和抑制核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)和低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)通路,对白血病干细胞(LSCs)起到协同杀伤作用^[53]。雷公藤多苷的研究显示,可抑制 P-糖蛋白的活性,诱导与血管生成、细胞周期调节和分化相关的基因表达,从而抑制耐药性前列腺肿瘤的生长^[51]。

1.4 免疫抑制作用 雷公藤多苷可能通过抑制固有免疫细胞内干扰素表达,从而抑制固有免疫系统的激活^[54];通过减少炎症细胞浸润和炎症因子表达,从而降低免疫排斥反应,提高移植物存活时间^[55];通过降低辅助性 T 细胞 17 细胞因子的 mRNA 水平,雷公藤多苷可保护小鼠免受局部咪喹莫特诱导的银屑病样病变的发展,产生免疫抑制作用^[56]。雷公藤多苷成分中的雷公藤内酯醇可用于治疗重度寻常型银屑病(PsV)^[57-58]。

2 毒理作用

2.1 肝毒性作用 雷公藤多苷的肝毒性呈剂量依赖性^[59-61]。雷公藤多苷所致大鼠肝损伤机制可能与自然杀伤(NK)细胞活性受到抑制及肝 Kupffer 细胞活化并诱导 TNF- α 的合成有关^[61]。其中,研究表明雷公藤内酯醇在大鼠体内暴露越多,肝毒性越大^[62]。雷公藤内酯醇可通过降低 Nrf2 的 mRNA 和蛋白水平,下调了 Nrf2 靶基因,包括尿苷

二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1 A(UGT1A),胆汁酸盐输出泵(BSEP)和多药耐药相关蛋白 2(MRP2)等,产生肝毒性^[63],还可通过增加活性氧水平和降低谷胱甘肽含量诱导细胞氧化应激,从而产生肝毒性^[64]。

2.2 肾毒性作用 雷公藤多苷可通过活化巨噬细胞而合成分泌 TNF- α ,影响肾小管上皮细胞 Fas 表达^[61],上调肾细胞表面膜分子 Fas,p53,NF- κ B 蛋白表达,下调 Bcl-2 表达,通过影响 NF- κ B 信号通路相关因子诱导肾细胞凋亡发挥肾毒性作用^[65]。雷公藤内酯醇能够明显提升细胞的 ROS 水平,并具时效关系,通过氧化应激反应产生肾毒性作用^[66]。

2.3 生殖毒性作用 雷公藤多苷的生殖毒性越来越受到关注。研究表明,雷公藤多苷对雄性和雌性生殖系统均有毒性作用。其机制可能通过调节下丘脑-垂体-性腺轴、睾酮分泌、线粒体损伤和生殖细胞凋亡对雄性生物产生生殖系统毒性;通过氧化应激反应对雌性生物发挥生殖系统毒性作用。

对于雄性生殖系统毒性方面的研究主要整理如下。雷公藤多苷生殖系统毒性机制可能与抑制黄体生成素,卵泡刺激素和睾酮分泌以及下调下丘脑、睾丸和附睾中雄激素受体表达有关,毒性作用于精子发生的整个过程,影响生精功能和精子发育形态^[67]。雷公藤多苷还可影响线粒体鞘损伤,使细胞质膜缺陷和染色质反聚合,从而改变精子超微结构、降低小鼠精子浓度、精子移动性、精子活力和尾部活力,产生毒性作用^[68-69]。另外,雷公多苷可通过降低睾丸生殖细胞中组蛋白 H3 赖氨酸 9(H3K9me2)的二甲基化水平,诱导雄性生殖细胞凋亡^[70]。雷公藤内酯醇的睾丸毒性机制是其抑制支持细胞中调节腺苷酸活化蛋白激酶的去乙酰化酶导致线粒体损伤,线粒体损伤会减少乳酸盐产生,并且异常调节脂肪酸代谢^[71]。

雷公藤多苷对雌性生殖系统毒性研究整理如下。雷公藤多苷通过诱导内生 miR-15 α 表达和抑制蛋白激酶 Hippo-YAP/转录共激活因子(TAZ)通路,促进卵巢颗粒细胞衰老,产生生殖毒性,但对雌性幼鼠生殖损伤具有可逆性^[72-73]。雷公藤多苷通过促进 p53 磷酸化和激活丝氨酸/苏氨酸激酶 11-p53-p21 信号通路导致卵巢早衰,且阻碍不同发育阶段的卵母细胞的发育,产生生殖系统毒性^[74-76]。同时,有研究表明,雷公藤多苷诱发卵巢早衰的潜在发病机制可能还与诱导体内氧化应激水平有关^[77-79]。

2.4 其他毒性 雷公藤多苷具有血液系统和心血

管系统毒性,其毒理及机制研究文献报道较少,有待进一步研究。雷公藤多苷对血液系统的毒性机制不明确,且其量-毒和时-毒关联性研究有待深入。雷公藤多苷对 SD 大鼠血液系统具有明显的毒性作用,毒性反应具有明显的量-毒和时-毒关系,停药后可恢复,毒性以红系细胞抑制为主,对红系细胞毒性的作用可能与雷公藤多苷抑制骨髓的造血功能有关,且其对雌性动物的毒性作用明显大于雄性动物,初步分析可能与雄性动物体内的雄激素具有刺激红细胞生成有关^[80];有研究报道雷公藤多苷致再生障碍性贫血,骨髓造血功能异常,核细胞生成重度减低,粒、红二系增生低下,非造血细胞明显增加,具有可逆性和自限性特点^[81]。文献报道的雷公藤多苷的心血管毒性研究多为心脏毒性研究,研究有待进一步深入。雷公藤多苷对大鼠细胞的增殖抑制作用具有剂量依赖性,剂量越大,抑制作用越强,其机制可能与线粒体损伤和细胞膜破坏有关^[82-83]。雷公藤多苷对 Beagle 犬心脏毒性主要表现为对心肌细胞的损伤,心电图出现鱼钩样 ST 段或 T 波明显压低,并且血压下降^[84]。雷公藤内酯醇可明显抑制心肌细胞搏动[半抑制浓度(IC_{50}) $140 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$],可呈浓度依赖性地抑制 ether-a-go-go 相关基因的编码钾电流, IC_{50} 为 $39.7 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,表明雷公藤内酯醇具有心脏毒性^[85]。雷公藤红素对斑马鱼胚胎具有心脏毒性作用,引发其心脏线性化、心膜出血、血细胞在心区堆积等现象^[86]。

3 减毒机制研究

雷公藤多苷具有肝毒性、肾毒性和生殖系统毒性等,因此限制了临床广泛使用。研究表明,可通过配伍减毒,如女贞子配伍雷公藤多苷可降低由雷公藤多苷升高的肌酸激酶水平^[87]。菟丝子配伍雷公藤多苷可降低由雷公藤多苷诱发减轻肝细胞凋亡和肝细胞自噬现象,从而起到减轻肝毒性的作用^[88]。白芍总苷配伍雷公藤多苷组治疗狼疮性肾炎时可降低雷公藤多苷升高的 24 h 尿蛋白、尿素氮、血肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和超氧化物歧化酶水平,起到减毒增效的作用^[89]。雷公藤与白芍配伍经皮给药能降低雷公藤吉碱和雷公藤次碱毒性成分的透过量,同时不影响主要活性物质雷公藤甲素的透过量,从而达到了减毒增效的作用^[90]。甘草提取物配伍雷公藤多苷可提高人肝 L-02 细胞中尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A,多药耐药相关蛋白 2 的表达,起到减毒作用^[91]。甘草配伍雷公藤可能通过改善肾病综合征大鼠体内的氨基酸代谢、胆汁酸代谢、脂肪

及脂肪酸代谢、能量代谢及嘌呤代谢等过程,改善了疾病状态,进而起到减毒增效的作用^[92]。金钱草配伍雷公藤可降低肾脏谷胱甘肽过氧化酶和谷胱甘肽指标,减少肾毒性^[93]。苍术水提物(苍术苷 A,香草酸,丁香酸,原儿茶醛,柠檬苦素)诱导细胞色素 P4503A4 酶(CYP3A)蛋白表达,并能显著上调 mRNA 表达水平,与雷公藤内酯醇联用后产生减毒作用^[94]。雷公藤内酯醇配伍凤尾草后半数致死量 LD50 增大了约 1 倍,肝细胞损伤明显减轻,谷丙转氨酶和谷草转氨酶明显降低^[95]。有研究发现通过现代制剂可减轻雷公藤多苷的毒性作用,如雷公藤内酯醇自微乳具有促淋巴系统转运的功能,可减少雷公藤内酯醇在体内的肝脏首过效应,减轻雷公藤内酯醇原料药的肝肾毒性^[96]。

4 小结与讨论

雷公藤多苷作为中药免疫抑制剂,近年来国内外对其药理毒理研究越来越多。综述后可见,雷公藤多苷的药理研究多集中在抗炎、免疫抑制、肾脏保护和抗肿瘤作用方面,主要是通过调节 NF- κ B 信号通路, mTOR 信号通路和细胞凋亡相关信号通路的细胞因子表达水平发挥作用,并均具有量-效关系,其中抗炎作用未涉及胆碱能抗炎通路(CAP),信号传导及转录激活因子(STAT)信号通路,细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)-过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR γ)-肝 X 受体(LXR)信号通路,磷脂肌醇(PKC)信号通路,转录因子激活蛋白 1(AP-1)等,肾脏保护作用中对 NO/环鸟苷酸(cGMP)/蛋白激酶 G(PKG)信号通路, Hedgehog(Hh)信号通路, Notch 信号通路, Klotho(KL)蛋白, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2), Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性体等暂未进行研究。由于具有抗炎、免疫抑制和肾脏保护作用,雷公藤多苷多被用于治疗类风湿关节炎、肾病综合征等,临床疗效显著。可是,雷公藤多苷的不良反应可涉及多系统损害,具有消化系统、泌尿系统、生殖系统、血液系统、心血管系统、神经系统等毒性。目前,雷公藤多苷的毒理研究多集中在肝毒性、肾毒性和生殖毒性方面,主要是通过调节炎症因子和氧化应激反应发挥作用,也存在量-毒关系,未见神经系统毒性的深入毒理作用机制研究。而且,未见有关雷公藤多苷的量-效/毒关联性的深入研究,尤其在肾脏保护和肾脏毒性方面的量-效/毒,未见在功效背景下的毒性研究。为了促进雷公藤多苷的合理使用,减少不良反应,建议开展雷公藤多苷的量-效/毒作用关联机制研究,以及雷公藤多苷的配伍减毒研究。

[参考文献]

- [1] 斯金平,阮秀春,郭宝林,等.雷公藤资源现状及可持续利用的研究[J].中药材,2005,28(1):10-11.
- [2] 神农本草经[M].北京:学苑出版社,2007:274.
- [3] 赵学敏.本草纲目拾遗[M].北京:中国中医药出版社,2015:217.
- [4] 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.
- [5] 冯群,孙蓉.雷公藤多苷片抗炎作用及伴随肝毒性研究[J].中药新药与临床药理,2014,25(6):713-716.
- [6] LEI W, JIAN L. Changes of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells, FoxP3 in adjuvant arthritis rats with damage of pulmonary function and effects of tripterygium glycosides tablet[J]. Int J Rheumatol, 2012, doi: 10.1155/2012/348450.
- [7] 张秋萍,田振,刘志宏,等.雷公藤多苷片的抗炎作用及体内药效动力学研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):122-124.
- [8] GAO X, DU X, AN L, et al. Wilforine, the Q-marker and PK-maker of Tripterygium glycosides tablet; based on preparation quantitative analysis and PK-PD study [J]. Phytomedicine, 2018, 54:354-364.
- [9] JI W, LI H, GAO F, et al. Effects of *Tripterygium* glycosides on interleukin-17 and CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} regulatory T-cell expression in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis [J]. Biomed Rep, 2014, 2(4):517-520.
- [10] 刘立玲,苏晓慧,田雅格,等.两个厂家的雷公藤多苷片对 CIA 模型大鼠干预作用比较[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(14):84-92.
- [11] 李冠炜.雷公藤多苷上调克罗恩病人局部肠粘膜 Treg 细胞及调节炎症因子的分泌[D].南京:南京大学,2014.
- [12] REN J, WU X, LIAO N, et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: tripterygii Radix et Rhizoma polyglycoside versus mesalazine [J]. J Int Med Res, 2013, 41(1):176-187.
- [13] Khan I, Samson S E, Grover A K. Antioxidant supplements and gastrointestinal diseases: a critical appraisal [J]. Med Princ Pract, 2017, 26(3):201-217.
- [14] 白石.雷公藤甲素对局灶性脑缺血一再灌注损伤大鼠的抗炎保护作用[D].杭州:浙江大学,2013.
- [15] YANG F, BAI X J, HU D, et al. Effect of triptolide on secretion of inflammatory cellular factors TNF- α and IL-8 in peritoneal macrophages of mice activated by lipopolysaccharide [J]. World J Emerg Med, 2010, 1(1):70-74.
- [16] 苏映雪,曹琛,甄栋钦,等.雷公藤甲素在 LPS 诱导的急性葡萄膜炎中的抗炎作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(11):2099-2102.
- [17] Cascao R, Vidal B, Raquel H, et al. Effective treatment of rat adjuvant-induced arthritis by celastrol [J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(12):856-862.
- [18] SHAN P, LU Z, YE L, et al. Effect of Tripterygii Radix et Rhizoma polyglycoside on experimental prostatitis caused by ureaplasma urealyticum in rats [J]. Med Sci Monit, 2016, 22:3722-3726.
- [19] Matta R, WANG X, GE H, et al. Triptolide induces anti-inflammatory cellular responses [J]. Am J Transl Res, 2009, 1(3):267-282.
- [20] WANG S, LI R, HE S, et al. *Tripterygium wilfordii* glycosides upregulate the new anti-inflammatory cytokine IL-37 through ERK1/2 and p38 MAPK signal pathways [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017(5):e9148523.
- [21] WANG J, CHU Y, ZHOU X. Inhibitory effect of *Tripterygium wilfordii* polyglucoside on dipeptidyl peptidase I *in vivo* and *in vitro* [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96:466-470.
- [22] WANG M, HUANG J, FAN H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis using combination of methotrexate and tripterygium glycosides tablets—a quantitative plasma pharmacochemical and pseudotargeted metabolomic approach [J]. Front Pharmacol, 2018, 9(9):1051.
- [23] SHEN Y, JIANG T, WANG R, et al. (5R)-5-Hydroxytriptolide (LLDT-8) inhibits osteoclastogenesis via RANKL/RANK/OPG signaling pathway [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15(1):77.
- [24] 徐慧慧.雷公藤甲素对 Tregs-OC 共培养体系中 OC 分化及骨吸收功能的影响 [D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [25] 杨学文.雷公藤多苷治疗 RA 的抗血管生成作用及机理研究 [D]. 南京:南京中医药大学, 2010.
- [26] CHANG D M, KUO S Y, LAI J H, et al. Effects of anti-rheumatic herbal medicines on cellular adhesion molecules [J]. Ann Rheum Dis, 1999, 58(6):366-371.
- [27] 张洪长,张莹,刘明昕,等.雷公藤多苷对强直性脊柱炎患者成纤维细胞中 BMP-2 表达的影响 [J]. 吉林大学学报:医学版, 2014, 40(6):1187-1191.
- [28] CAI A, QI S, SU Z, et al. Tripterygium glycosides inhibit inflammatory mediators in the rat synovial RSC-364 cell line stimulated with interleukin-1 β [J]. Biomed Rep, 2015, 3(6):763-766.
- [29] WEI W. Different doses of tripterygium glycosides in the treatment of diabetic nephropathy: effects on blood lipids [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(3):931-937.

- [30] CHANG B, CHEN W, ZHANG Y, et al. Tripterygii Radix et Rhizoma mitigates hyperglycemia-induced upregulated Wnt/ β -catenin expression and kidney injury in diabetic rats[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4):3874-3882.
- [31] 朱忠社, 张菊梅. 雷公藤多苷联合清热止血方、香丹注射液治疗小儿紫癜性肾炎疗效观察[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(28):33.
- [32] 沈世忠, 杨忠民, 蔡佳盈, 等. 雷公藤多苷治疗 IgA 肾病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017(19):28-31.
- [33] MA R, XU Y, JIANG W, et al. Combination of Tripterygii Radix et Rhizoma Hook F and angiotensin receptor blocker synergistically reduces excretion of urinary podocytes in patients with type 2 diabetic kidney disease[J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2015, 29(1):139-146.
- [34] LI X Y, WANG S S, HAN Z, et al. Triptolide restores autophagy to alleviate diabetic renal fibrosis through the miR-141-3p/PTEN/Akt/mTOR pathway[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9:48-56.
- [35] XUE M, CHENG Y, HAN F, et al. Triptolide attenuates renal tubular epithelial-mesenchymal transition via the miR-188-5p-mediated PI3K/Akt pathway in diabetic kidney disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11):1545-1557.
- [36] HAN F, XUE M, CHANG Y, et al. Triptolide suppresses glomerular mesangial cell proliferation in diabetic nephropathy is associated with inhibition of PDK1/Akt/mTOR pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(10):1266-1275.
- [37] GONG J, JIN J, ZHAO L, et al. Tripterygium glycoside protects against puromycin amino nucleoside-induced podocyte injury by upregulating autophagy[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1):115-122.
- [38] WU W, YANG J J, YANG H M, et al. Multi-glycoside of Tripterygii Radix et Rhizoma Hook. f. attenuates glomerulosclerosis in a rat model of diabetic nephropathy by exerting anti-microinflammatory effects without affecting hyperglycemia[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3):721-730.
- [39] MA Z J, ZHANG X N, LI L, et al. Tripterygium glycosides tablet ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via the Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway in high-fat diet fed and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Diabetes Res*, 2015, doi: 10.1155/2015/390428.
- [40] 王云存, 刘丽秋, 杨鹏鹏. 雷公藤多苷对 2 型糖尿病肾脏疾病大鼠肾脏保护作用的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(10):909-913.
- [41] 王術人. 雷公藤红素抑制结肠癌生长的机制研究[D]. 北京:北京协和医学院中国医学科学院, 2017.
- [42] 杨激. ABT-737 与雷公藤红素联合抗肿瘤活性的机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2012.
- [43] 李娜, 张天栋, 王月峰, 等. 雷公藤红素体内外诱导人宫颈癌 HeLa 细胞自噬作用及分子机制[J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(7):513-517.
- [44] 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.
- [45] Davenport A, Frezza M, SHEN M, et al. Celastrol and an EGCG pro-drug exhibit potent chemosensitizing activity in human leukemia cells[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(3):465-470.
- [46] 苗金钰, 余君, 张玉磊, 等. 姜黄素联合雷公藤红素体内外抗胃癌作用评价[J]. *中成药*, 2018, 40(3):549-553.
- [47] LU L, Kanwar J, Schmitt S, et al. Inhibition of tumor cellular proteasome activity by triptolide extracted from the Chinese medicinal plant 'thunder god vine'[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(1):1-10.
- [48] 王恒邦. 雷公藤内酯醇体内外抗肿瘤作用及对肿瘤组织中凋亡相关基因表达的影响[D]. 福州:福建医科大学, 2007.
- [49] 衣君玫. 抗肿瘤耐药化合物雷公藤内酯醇与 YCH337 的作用及机制研究[D]. 北京:中国科学院大学, 2016.
- [50] 张天娇. 基于“有故无殒”理论评价雷公藤甲素对荷瘤小鼠的肝毒性反应[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [51] WANG Z, Ravula R, SHI L, et al. Overcoming chemoresistance in prostate cancer with Chinese medicine Tripterygii Radix et Rhizoma via multiple mechanisms [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38):61246-61261.
- [52] 苏丹. 雷公藤甲素衍生物 MC002 抗肿瘤药效学及作用机理研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2009.
- [53] LIU Y, CHEN F, WANG S, et al. Low-dose triptolide in combination with idarubicin induces apoptosis in AML leukemic stem-like KG1a cell line by modulation of the intrinsic and extrinsic factors[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(12):e948.
- [54] 刘宇超. 雷公藤对慢性期艾滋病患者免疫重建和免疫激活的影响[D]. 北京:北京协和医学院中国医学科学院, 2017.
- [55] 高歌, 傅红兴, 徐福远, 等. 雷公藤多苷在小鼠胰岛移植

- 植中的抗排斥作用[J]. 医药导报, 2017, 36(7): 757-761.
- [56] ZHAO J, DI T, WANG Y, et al. Multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. ameliorates imiquimod-induced skin lesions through a STAT3-dependent mechanism involving the inhibition of Th17-mediated inflammatory responses[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(3):747-757.
- [57] WU C, JIN H Z, SHU D, et al. Efficacy and safety of *Tripterygii Radix et Rhizoma* Hook F versus acitretin in moderate to severe psoriasis vulgaris: a randomized clinical trial[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(4): 443-449.
- [58] LV M, DENG J W, TANG N, et al. Efficacy and safety of *Tripterygium wilfordii* Hook F on psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, doi:10.1155/2018/2623085.
- [59] 任献青, 丁樱. 雷公藤多苷肝损伤副作用的临床观察及对策[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1207-1208.
- [60] WANG J, MIAO M, ZHANG Y, et al. Quercetin ameliorates liver injury induced with *Tripterygium* glycoside by reducing oxidative stress and inflammation [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(6):427-433.
- [61] 汤洪萍. 雷公藤多苷的肝肾毒性与免疫毒性相关机制的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.
- [62] KONG L L, ZHUANG X M, YANG H Y, et al. Inhibition of P-glycoprotein gene expression and function enhances triptolide-induced hepatotoxicity in mice[J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 11747.
- [63] TAN Q Y, HU Q, ZHU S N, et al. Licorice root extract and magnesium isoglycyrrhizinate protect against triptolide-induced hepatotoxicity via up-regulation of the Nrf2 pathway [J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1213-1223.
- [64] CAO L J, HOU Z Y, LI H D, et al. The ethanol extract of licorice \ r, (*Glycyrrhiza uralensis*) \ r, protects against triptolide-induced oxidative stress through activation of Nrf2[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, doi: 10.1155/2017/2752389.
- [65] 任强, 岑国栋, 高永翔. 雷公藤多苷诱导大鼠肾细胞凋亡的 NF- κ B 信号转导通路机制研究[J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(2): 39-44.
- [66] 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.
- [67] 郭健敏, 黄远铿, 雷夏凌, 等. 雷公藤多苷对雄性 SD 大鼠生殖系统损伤的动态变化及其可能机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(6): 469-476.
- [68] SHENG W, ZHANG Y S, LI Y Q, et al. Effect of yishenjianpi recipe on semen quality and sperm mitochondria in mice with oligoasthenozoospermia induced by tripterygium glycosides [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2017, 14(4): 87-95.
- [69] Singla N, Challana S. Reproductive toxicity of triptolide in male house rat, *rattus rattus*[J]. Sci World J, 2014, 2014(2): 1-6.
- [70] XIONG J, WANG H, GUO G, et al. Male germ cell apoptosis and epigenetic histone modification induced by *Tripterygium wilfordii* Hook F [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e20751.
- [71] CHENG Y, CHEN G, WANG L, et al. Triptolide-induced mitochondrial damage dysregulates fatty acid metabolism in mouse sertoli cells [J]. Toxicol Lett, 2018, 291: 11-28.
- [72] AI A, XIONG Y, WU B. Induction of miR-15a expression by tripterygium glycosides caused premature ovarian failure by suppressing the Hippo-YAP/TAZ signaling effector Lats1 [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2018, 678: 155-163.
- [73] 白玉华. 雷公藤多苷致雌性幼鼠生殖损伤及菟丝子黄酮干预其损伤的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [74] LIU T E, ZHANG L, WANG S, et al. Tripterygium glycosides induce premature ovarian failure in rats by promoting p53 phosphorylation and activating the serine/threonine kinase 11-p53-p21 signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(1): 12-18.
- [75] XU X, TAN Y, JIANG G, et al. Effects of Bushen Tianjing Recipe in a rat model of tripterygium glycoside-induced premature ovarian failure[J]. Chin Med, 2017, 12(1): 10.
- [76] RUAN Q, XU Y, XU R, et al. The adverse effects of triptolide on the reproductive system of *caenorhabditis elegans*: oogenesis impairment and decreased oocyte quality[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 464.
- [77] MA M, CHEN X Y, GU C, et al. Biochemical changes of oxidative stress in premature ovarian insufficiency induced by tripterygium glycosides[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8855-8861.
- [78] ZHAO G, YAN G, CHENG J, et al. Hyaluronic acid prevents immunosuppressive drug-induced ovarian damage via up-regulating PGRMC1 expression[J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 7647.
- [79] MA M, CHEN X Y, LI B, et al. Melatonin protects premature ovarian insufficiency induced by tripterygium

- glycosides; role of SIRT1[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(4):1580-1602.
- [80] 杨威, 雷夏凌, 柳璐, 等. 雷公藤多苷对 SD 大鼠血液系统毒性的研究[C]//中国毒理学会第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛论文集, 武汉, 2015:129-130.
- [81] 徐志, 虞飞燕, 范贤斌, 等. 雷公藤多苷致再生障碍性贫血 2 例报道[J]. 浙江中西医结合杂志, 2005, 11: 47-48.
- [82] 李华. 雷公藤的心脏毒性及其机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2011.
- [83] 池婕. 基于细胞药效毒效的雷公藤多苷片谱效关系研究[D]. 福建: 厦门大学, 2015.
- [84] 李华, 汤纳平, 马璟, 等. 雷公藤多甙对 Beagle 犬心脏毒性初探[J]. 世界临床药物, 2011, 32(4): 219-223.
- [85] 王菡, 黄光照, 郑娜, 等. 雷公藤甲素急性中毒对大鼠心肌的损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(6): 460-465.
- [86] 王思锋, 刘可春, 王希敏, 等. 雷公藤红素对斑马鱼胚胎心脏毒性的初步研究[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(5): 634-636.
- [87] 陈厚爱, 赵诗云, 李冶武, 等. 雷公藤多苷与女贞子配伍对大鼠生化指标的影响[J]. 四川中医, 2010, 28(12): 60-62.
- [88] 刘泽洲. 菟丝子醇提取物、雷公藤多苷配伍降低大鼠肝毒性的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [89] 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.
- [90] 肖芳, 管咏梅, 陶玲, 等. 雷公藤配伍白芍对雷公藤提取物透皮吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 34-39.
- [91] 张靖, 胡骞, 谭亲友, 等. 甘草提取物对雷公藤甲素损伤后人肝 L-02 细胞中 UGT1A、MRP2 表达的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(1): 65-68.
- [92] 杨瑞, 唐思, 董晓茜, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析雷公藤配伍甘草治疗肾病综合征大鼠的尿液代谢组学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 150-156.
- [93] 王君明, 李金花, 蔡泓, 等. 从“化学成分谱-减毒作用谱-生物信息谱”关联分析整体评价雷公藤配伍金钱草的相杀减毒作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 15-20.
- [94] 许海森. 茅苍术水提取物中 6 种单体化合物对雷公藤内酯醇减毒增效研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [95] 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.
- [96] 章瑾, 谢明华, 蔡鑫君, 等. 自乳化给药系统对雷公藤甲素的减毒作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 168-171.

[责任编辑 周冰冰]