

雷公藤甲素毒性及减毒的研究进展

王 贝¹, 江振洲^{1,2*}, 张陆勇^{1,2*}

1. 中国药科大学 江苏省新药筛选中心, 江苏 南京 210009

2. 中国药科大学 江苏省药效研究与评价服务中心, 江苏 南京 210009

摘 要: 雷公藤甲素是从传统中药雷公藤中提取出来的环氧二萜内酯类化合物, 是雷公藤的主要有效成分之一。具有免疫调节、抗炎、抗生育及抗肿瘤等多种生物活性, 临床使用广泛, 但具有严重的不良反应。大量的研究发现, 雷公藤甲素对机体的消化系统、循环系统、泌尿系统、生殖系统及免疫系统等都有比较严重的毒性。总结近几年雷公藤甲素的研究, 对其临床前研究中的常见毒性及相应毒性机制做一综述, 并列举其增效减毒的方法, 为临床上更好的用药提供参考。

关键词: 雷公藤甲素; 毒性; 减毒

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2012)03-0211-05

Advances in studies on toxicity and attenuation of triptolide

WANG Bei¹, JIANG Zhen-zhou^{1,2}, ZHANG Lu-yong^{1,2}

1. Jiangsu Center for Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Jiangsu Center for Pharmacodynamics Research and Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Triptolide is a diterpenoid isolated from *Tripterygium wilfordii* which has various functions including immunoregulation, anti-inflammation, antifertility, and anticancer. But its adverse effects are severe, which mainly associated with damages to the digestive, circulatory, urinary, reproductive, and immunologic systems. This review is about its common toxicities and mechanisms of these toxicities found in experimental animals, as well as methods of reducing the toxicity.

Key words: triptolide; toxicity; attenuation

雷公藤甲素是从传统中药雷公藤中提取出来的环氧二萜内酯类化合物, 是雷公藤的主要有效成分之一。已有的研究及临床试验证明, 雷公藤甲素具有明显的免疫调节、抗炎、抗生育及抗肿瘤等生物活性^[1-5], 是临床应用广泛的一个中药单体。但是由于雷公藤甲素水溶性差、治疗窗窄, 并具有严重的不良反应, 使其临床应用受到了严重的限制。本文就雷公藤甲素临床前研究中的常见毒性做一综述, 并对其增效减毒的方法做一归纳。

1 毒性研究

1.1 消化系统毒性

1.1.1 胃肠道毒性 雷公藤甲素对消化系统的不良反应临床表现有食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。在实验室研究中, 腹腔及口服给予小鼠 LD₅₀ 的雷公藤甲素, 均出现胃底部明显充血及肠道无规

则散在溃疡^[6]。在对雷公藤甲素体内过程的研究中发现, 雷公藤甲素容易被胃肠道吸收, 但吸收不完全^[6,7], 推测这可能是导致雷公藤甲素对胃肠道刺激的原因。

1.1.2 肝脏毒性 临床使用雷公藤制剂时, 中毒患者体内常可以观察到肝功能异常, 肝脏肿大及谷丙转氨酶活性增加, 提示雷公藤制剂所致肝损伤以肝实质细胞损伤为主。因其肝损伤的严重性, 很多学者对其所致肝毒性的机制进行了研究。

Chen 等^[8]利用微阵列技术分析雷公藤引起小鼠肝损伤的基因表达变化, 发现雷公藤甲素所致肝损伤的发生发展与免疫应答、代谢、细胞凋亡以及肝细胞骨架变化高度相关。Yao 等^[9]在细胞水平进行研究, 发现雷公藤甲素能降低人肝 L-02 细胞活力, 并伴随着线粒体膜电位的丢失, 以及细胞色素

收稿日期: 2012-03-07

基金项目: 国家自然科学基金(81173651); 中医药行业科研专项(200707008)

作者简介: 王 贝(1986—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药毒性研究。Tel: 18914787546 E-mail: chinesewangbei@hotmail.com

*通讯作者 张陆勇 E-mail: lyzhangchina@hotmail.com

江振洲 E-mail: jiangcpu@yahoo.com.cn

C 从线粒体到细胞质的释放。另外,雷公藤甲素还可下调抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 的水平,同时上调促细胞凋亡蛋白 Bax 和肿瘤抑制蛋白 p53 的水平。结果表明,雷公藤甲素通过线粒体途径诱导细胞凋亡从而产生细胞毒性,进而造成肝损害。

Fu 等^[10]给大鼠口服雷公藤甲素 28 d 后,检测其肝脏相关生化指标及组织病理学改变,进一步检测线粒体呼吸链的变化。发现血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸、丙酮酸水平明显升高,谷胱甘肽明显下降。组织病理学检测显示用药大鼠出现了泡性脂肪肝,多数肝细胞充满很多小脂囊泡。线粒体呼吸链复合物 I 和 IV 被明显抑制,线粒体膜电位明显去极化,并伴随着活性氧(ROS)的增加。结果证明,由线粒体呼吸链抑制引起的继发性 β -氧化损伤与雷公藤甲素所致的肝损伤有关。

1.2 循环系统毒性

1.2.1 血液毒性 实验室检查中,雷公藤甲素对血液系统的毒性表现为白细胞、红细胞减少和血小板下降,另外还可以导致继发性粒细胞缺乏症。童静等^[11]考察了雷公藤的长期毒性作用。通过每天 ig 给予小鼠雷公藤片 105 mg/kg (含雷公藤甲素 40 μ g/kg) 12 周,观察其对小鼠外周血象的影响。结果发现外周血液中白细胞(WBC)、淋巴细胞(LYM)、中间细胞(MID)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)明显减少。Ni 等^[12]ig 给予 SD 大鼠雷公藤甲素 8 周后,进行血液学研究,发现给药大鼠的平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)有所下降。

1.2.2 心脏毒性 在临床使用中,雷公藤制剂会引发胸闷、心悸、心动过缓、房室传导阻滞、心律失常等不良反应,严重时出现心源性休克而危及生命。关伟等^[13]通过长期给予 SD 大鼠雷公藤甲素,观察其对大鼠心脏的毒性作用并探讨其时间节律性,发现心肌对雷公藤甲素具有较高的敏感性,并且雷公藤甲素对心肌的毒性作用具有时间节律性。王菡等^[14]一次性 ig 给予大鼠雷公藤甲素的半数致死量浓度,考察雷公藤甲素急性中毒对大鼠心肌的损伤,发现大鼠心肌细胞肿胀,以空泡变性为主,心内膜下心肌改变最明显,病变较重者全层心肌均可见,其损伤程度呈剂量相关性。猜测其损伤机制可能与线粒体损伤和细胞膜破坏有关。李华等^[15]给予新生大鼠心肌细胞不同剂量的雷公藤甲素,采用实时细胞分析系统(RTCA)于给药前至给药后 20 h 连续记录心肌细胞搏动频率的变化,发现较低浓度的雷公藤

甲素很快就会明显抑制心肌细胞活性,中高剂量的雷公藤甲素可呈剂量依赖性地抑制人类 ether-a-go-go 相关基因(hERG)编码的钾通道,该通道主要在心肌表达,与心肌细胞复极化有关。推测雷公藤甲素抑制心肌细胞复极化时钾离子外向电流,导致动作电位时程延长,最终引起心肌细胞搏动频率减慢。

1.3 泌尿系统毒性

多数研究发现,雷公藤甲素造成的急性毒性中,肾脏损伤也较为严重。舒斌等^[16]研究了雷公藤甲素急性中毒对 Wistar 大鼠的肾脏毒性,发现雷公藤甲素给予受试动物后可使动物肾脏中的凋亡相关蛋白发生明显变化,介导外源性通路的死亡受体 Fas 及其配体 FasL 上调,介导内源性通路的线粒体中细胞色素 C 亦从线粒体释放到胞浆中。Yang 等^[17-18]给 SD 大鼠单次 ip 给予雷公藤甲素 1 mg/kg,造成大鼠急性肾毒性。组织学检测显示肾功能严重受损,多数肾小管上皮细胞坏死、凋亡,肾小管阻塞。经罗丹明 123 染色后,间接反映出活性氧 ROS 增加,肾脏丙二醛(MDA)水平明显上升,超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显受到抑制。促凋亡蛋白 Bax、Bid 和 Bad 的表达水平明显升高,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平明显下降,提示氧化应激在雷公藤甲素诱导的肾小管上皮细胞坏死和肾功能损伤中起着关键作用。

1.4 生殖系统毒性

生殖毒性是雷公藤甲素的一个主要副作用,临床表现为男性精子减少或无精症,女性月经量减少或闭经。

李凡等^[19]ig 给予大鼠雷公藤甲素后,用计算机辅助精子分析(CASA)系统评价左附睾尾精子动力学参数,结果显示附睾尾精子运动速度与线性方向均有改变。Ni 等^[12]ig 给予 SD 大鼠雷公藤甲素 8 周后,LC/MS 检测睾丸中的雷公藤甲素,发现雷公藤甲素在睾丸中蓄积,睾丸和附睾质量明显降低;附睾尾精子数及精子活力几乎为零;曲细精管和附睾可见明显变化(表现为上皮细胞内出现不同大小的液泡、生殖细胞变性脱落、小管萎缩)。这些现象证明长期服用雷公藤甲素可以导致严重的雄性生殖毒性。Liu 等^[20]ig 给予大鼠雷公藤甲素 28 d 后,也发现雄性生殖毒性,表现为睾丸生精细胞坏死和剥离以及附睾管内成熟精子缺乏。

Liu 等^[21]ig 给予雌性 SD 大鼠雷公藤甲素 90 d,观测雷公藤甲素的生殖毒性。结果发现,中高剂量

雷公藤甲素组大鼠卵巢和子宫质量明显减轻,血清中雌二醇(E2)和孕酮(P)水平明显降低,卵泡刺激素(FSH)和黄体激素(LH)水平明显升高。卵巢组织学显示发育卵泡减少,闭锁卵泡增加。这些数据表明,雷公藤甲素对卵巢有直接影响。

1.5 免疫系统毒性

雷公藤甲素是雷公藤组分中免疫调节作用最强的单体,对小鼠淋巴细胞体外活化具有抑制作用。在大鼠的急性毒性试验中,发现雷公藤甲素可以引起淋巴组织受损、淋巴器官萎缩、淋巴细胞坏死、数目减少。细胞坏死以脾小结、脾索等B淋巴细胞分布区域最为明显,也可累及脾动脉周围淋巴鞘、胸腺等T淋巴细胞分布区域^[22]。Liu等^[21]ig给予大鼠雷公藤甲素28d后,发现雌性大鼠脾肿大,胸腺萎缩,电镜下观察发现脾窦扩张并阻塞。

国内外已进行了一些雷公藤甲素免疫调节作用的相关研究,但大多是针对药理机制的研究,而对其分子水平上的免疫毒性作用机制并没有太多研究。因此,耿兴超等^[23]ig给予大鼠雷公藤甲素连续28d,通过常规免疫毒性评价和基因芯片技术,研究雷公藤甲素对大鼠胸腺基因表达谱的影响,以探讨其免疫毒性的分子机制。结果发现,通过下调相关基因的表达,抑制淋巴细胞的增殖可能是雷公藤甲素产生免疫毒性的主要机制。

2 减毒增效研究

2.1 CYP酶诱导剂

研究证实,雷公藤甲素主要由CYP3A代谢^[24]。因此使用CYP3A诱导剂加快雷公藤甲素代谢或许可以减小其毒性。Ye等^[25]将CYP3A诱导剂——地塞米松预处理大鼠,再给予雷公藤甲素,以研究地塞米松对雷公藤甲素所致毒性的影响。结果发现地塞米松可以明显降低雷公藤甲素引起的肝毒性和肾毒性。

2.2 联合用药

临床上常用联合用药的方式来增强药物疗效并减轻毒性。李钦民等^[26]将雷公藤甲素和茶多酚合用,考察茶多酚对雷公藤甲素所致毒性的影响,发现茶多酚可有效降低雷公藤甲素致肝损伤小鼠体内的丙二醛(MDA)水平,增强SOD活性,提高肝脏抗氧化能力。同时显著增强GST活性,提高肝脏解毒能力,同时发现雷公藤甲素对肾脏有很好的保护作用。另有研究报道,雷公藤甲素联用凤尾草后,小鼠LD₅₀增大了约1倍,肝细胞损伤明显减轻,

ALT和AST明显降低;并且,在降低毒性的同时,基本保持了雷公藤甲素的免疫调节和抗炎镇痛活性。提示雷公藤甲素与凤尾草配伍可降毒性,提高其临床应用的安全性^[27]。

杨帆^[28]考察了抗氧化剂维生素C对雷公藤甲素引起的急性肾毒性的保护作用,发现维生素C可以部分拮抗雷公藤甲素所致的大鼠急性肾损伤,提示抗氧化剂有可能成为预防和治疗雷公藤甲素所造成的肾脏损害的有效药物。

2.3 改变剂型

为方便临床使用,充分发挥药物的治疗作用,降低或避免不良反应,药物往往会被制成不同剂型。梅之南等^[29]自制雷公藤甲素固体脂质纳米粒,并观察其对肝脏的影响,发现雷公藤甲素固体脂质纳米粒能减少雷公藤甲素在小鼠体内产生MDA,说明固体脂质纳米粒可减少雷公藤甲素在小鼠体内脂质过氧化反应的发生,显著降低雷公藤甲素对肝脏的损伤。刘明星等^[30]采用改良的自乳化溶剂蒸发法制备雷公藤甲素聚乳酸纳米粒,并通过ig给予大鼠考察其减毒作用,发现纳米粒非常显著降低了肝毒性和肾毒性。Xu等^[31]研究了用雷公藤甲素的凝胶微乳液(TP-MTH)在兔子、小鼠、狗及豚鼠身上的安全性。结果只可以观察到轻度可逆的皮肤红肿,说明雷公藤甲素的凝胶乳液可以减轻对皮肤的局部刺激。Xue等^[32]自制雷公藤多苷固体脂质纳米粒(TG-SLNs),并ig给予大鼠,观察其对生殖功能的影响,发现给予TG-SLNs的大鼠的精子活率明显升高,没有出现睾丸萎缩现象,并且血清中睾酮水平正常。

2.4 结构改造

对药物进行结构修饰可以提高活性,降低毒性,并改善生物利用度。Ning等^[33]利用长春花悬浮细胞培养对雷公藤甲素进行生物转化,分离纯化得到雷公藤内酯三醇,并进行细胞毒性研究,发现该转化产物的细胞毒性小于雷公藤甲素。化学修饰研究结果表明对雷公藤甲素的结构修饰可改变其毒性^[34]。刘永珍等^[35]给予SD大鼠羟基雷公藤内酯醇(雷公藤内酯醇全新的结构类似物)26周,未发现明显的脏器损伤。近年来雷公藤甲素的靶向制剂研究中,靶向制剂的生物分子标识物涉及了叶酸、转体蛋白、透明质酸^[36]和溶菌酶^[37]等。从目前研究的总体效果来看,4种生物靶向给药系统对雷公藤甲素的减毒增效作用以雷公藤内酯醇-溶菌酶结合物最好。

2.5 其他方法

李守栋^[38-39]先后考察了艾灸和电针对雷公藤甲素不良反应的拮抗作用。艾灸能减轻雷公藤甲素对脏器的不良反应,其效果与艾灸的刺激量有关,刺激量越大,白细胞升高也越明显,而且和疗程有关。电针对于雷公藤甲素的毒性反应有一定的拮抗作用,其效果与电针的刺激量有关。中等强度的刺激、较轻刺激和强刺激更有利于脏器拮抗雷公藤甲素的毒性反应;而在升高白细胞方面,却以较强刺激的作用更为明显。

3 结语

近年来对雷公藤甲素的研究逐渐深入,在探索其强大的药理活性时,也发现了严重的不良反应,影响了它的广泛应用。如何降低雷公藤甲素的毒性,同时不影响其药理活性将会成为研究者关注的焦点。本文对雷公藤甲素的常见毒性及减毒增效研究进行总结,以便对它的不良反应有一个全面的认识,为临床上更好的用药提供参考。

参考文献

- [1] Chen B J. Triptolide, a novel immunosuppressive and anti-inflammatory agent purified from a Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F. [J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42 (3): 253-265.
- [2] Hikim A P, Lue Y H, Wang C, *et al.* Post-testicular antifertility action of triptolide in the male rat: Evidence for severe impairment of cauda epididymal sperm ultrastructure [J]. *J Androl*, 2000, 21(3): 431-437.
- [3] Yang S, Chen J, Guo Z, *et al.* Triptolide inhibits the growth and metastasis of solid tumors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(1): 65-72.
- [4] 肖婧薇, 江振洲, 刘 晶, 等. 雷公藤甲素对人胃癌细胞株 SGC-7901 增殖的抑制作用及其机制 [J]. *中草药*, 2011, 42(6): 1174-1176.
- [5] 肖婧薇, 江振洲, 刘 晶, 等. 雷公藤甲素对人胃癌细胞株 SGC-7901 增殖的抑制作用及其机制 [J]. *中草药*, 2011, 42(6): 1174-1176.
- [6] 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.
- [7] 凌树森, 张 敏, 石 晶, 等. 雷公藤甲素在大鼠体内过程的研究 [J]. *中国药理学通报*, 1991, 7(5): 366-369.
- [8] Chen Y, Zhang X M, Han F M, *et al.* Gene expression profile analyses of mice livers injured by Leigongteng [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(26): 3619-3624.
- [9] Yao J, Jiang Z, Duan W, *et al.* Involvement of mitochondrial pathway in triptolide-induced cytotoxicity in human normal liver L-02 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(4): 592-597.
- [10] Fu Q, Huang X, Shu B, *et al.* Inhibition of mitochondrial respiratory chain is involved in triptolide-induced liver injury [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8): 1241-1248.
- [11] 童 静, 马 瑶, 吴建元, 等. 雷公藤长期毒性作用及其时间节律性研究 [J]. *中药材*, 2004, 27(12): 933-935.
- [12] Ni B, Jiang Z, Huang X, *et al.* Male reproductive toxicity and toxicokinetics of triptolide in rats [J]. *Arzneimittelforsch*, 2008, 58(12): 673-680.
- [13] 关 伟, 戴清保, 胡永良, 等. 雷公藤甲素对大鼠心肌毒性的时间节律性研究 [J]. *皖南医学院学报*, 2010, 29(1): 18-21.
- [14] 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.
- [15] 李 华, 邱云良, 李 旻, 等. 雷公藤甲素对新生大鼠心肌细胞搏动的影响 [J]. *世界临床药物*, 2011, 32(12): 727-730.
- [16] 舒 斌, 黄 啸, 张陆勇, 等. 雷公藤甲素亚急性毒性对 Wistar 大鼠的肾脏毒性作用 [J]. *云南中医学院学报*, 2009, 32(5): 32-38.
- [17] Yang F, Zhuo L, Sunnassee A, *et al.* Role of reactive oxygen species in triptolide-induced apoptosis of renal tubular cells and renal injury in rats [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2011, 31(3): 335-341.
- [18] Yang F, Liang R, Zhuo L, *et al.* Involvement of oxidative stress in the mechanism of triptolide-induced acute nephrotoxicity in rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2011 [Epub ahead of print].
- [19] 李 凡, 彭弋峰, 方 祥, 等. 雷公藤甲素对雄性大鼠附睾功能与精子动力学参数的影响 [J]. *环境与健康杂志*, 2009, 26(6): 498-500.
- [20] Liu L, Jiang Z, Liu J, *et al.* Sex differences in subacute toxicity and hepatic microsomal metabolism of triptolide in rats [J]. *Toxicology*, 2010, 271(1-2): 57-63.
- [21] Liu J, Jiang Z, Liu L, *et al.* Triptolide induces adverse effect on reproductive parameters of female Sprague-Dawley rats [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2011, 34(1): 1-7.
- [22] Qiu D, Kao P N. Immunosuppressive and anti-inflammatory mechanisms of triptolide, the principal active diterpenoid from the Chinese medicinal herb *Tripterygium wilfordii* Hook F. [J]. *Drugs R D*, 2003, 4(1): 1-18.
- [23] 耿兴超, 洪 敏, 宋 莹, 等. 基因芯片技术研究雷公藤甲素对 Wistar 大鼠基因表达谱的影响 [A]. 首届中国药物毒理学会暨国际药物非临床安全性评价研究论坛 [C]. 上海, 2011.

- [24] Li, W, Liu Y, He Y Q, *et al.* Characterization of triptolide hydroxylation by cytochrome P450 in human and rat liver microsomes [J]. *Xenobiotica*, 2008, 38(12): 1551-1565.
- [25] Ye X, Li W, Yan Y, *et al.* Effects of cytochrome P4503A inducer dexamethasone on the metabolism and toxicity of triptolide in rat [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 192(2): 212-220.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 梅之南, 杨亚江, 徐辉碧, 等. 固体脂质纳米粒降低雷公藤内酯醇肝毒性的实验研究 [J]. 中草药, 2003, 34(9): 817-819.
- [30] 刘明星, 董 静, 杨亚江, 等. 雷公藤甲素聚乳酸纳米粒的制备及毒性 [J]. 药学报, 2004, 39(7): 556-560.
- [31] Xu L, Pan J, Chen Q, *et al.* *In vivo* evaluation of the safety of triptolide-loaded hydrogel-thickened micro-emulsion [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(12): 3792-3799.
- [32] Xue M, Jiang Z, Wu T, *et al.* Protective effects of tripterygium glycoside-loaded solid lipid nanoparticles on male reproductive toxicity in rats [J]. *Arzneimittelforsch*, 2011, 61(10): 571-576.
- [33] Ning L L, Han J, Zhang X Y, *et al.* Biotransformation of triptolide and triptonide by cell suspension cultures of *Catharanthus roseus* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2004, 6(2): 93-97.
- [34] Li Z, Zhou Z, Miao Z, *et al.* Design and synthesis of novel C₁₄-hydroxyl substituted triptolide derivatives as potential selective antitumor agents [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(16): 5115-5123.
- [35] 刘永珍, 宫丽崑, 陆恒磊, 等. SD大鼠经口灌胃T-8 26周长期毒性试验研究 [A]. 中国毒理学会第五次全国学术大会论文集 [C]. 贵阳, 2009.
- [36] Yang S, Su Y, Xiao Z, *et al.* Inhibitory effects of triptolide nanovehicles on tumor growth and metastases [J]. *AACR Meeting Abstracts*, 2006, 47(1): 1283.
- [37] Zhang Z R, Zheng Q, Han J, *et al.* The targeting of 14-succinate triptolide-lysozyme conjugate to proximal renal tubular epithelial cells [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(7): 1372-1381.
- [38] 李守栋, 顾一煌. 不同刺激量艾灸拮抗雷公藤甲素毒性反应的实验研究 [J]. 浙江中医杂志, 2001, 36(7): 308-309.
- [39] 李守栋. 不同刺激量电针拮抗雷公藤甲素毒性反应的实验研究 [J]. 中医药学报, 2007, 35(1): 37-38.