

雷公藤属药用植物的研究进展

夏焱¹, 段宏泉^{2*}, 张铁军³, 高文远¹, 张骏², 张彦文²

(1. 天津大学药学院, 天津 300072; 2. 天津医科大学药学院, 天津 300070; 3. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 雷公藤属药用植物具有抗炎、抗免疫、抗肿瘤、抗 HIV 等多种药理活性。临床上广泛用于治疗类风湿性关节炎、慢性肾炎等自身免疫性疾病。其化学成分复杂, 主要包括倍半萜类(包括倍半萜生物碱)、二萜类、三萜类和少量木质素等。综述近年来雷公藤属药用植物化学成分、药理作用等方面的研究成果, 指出雷公藤类药物具有广阔的发展前景。

关键词: 雷公藤属; 免疫抑制; 抗 HIV 活性

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)07-1093-04

Advances in studies on medicinal plants of *Tripterygium* Hook. f.XIA Yan¹, DUAN Hong-quan², ZHANG Tie-jun³, GAO Wen-yuan¹, ZHANG Jun², ZHANG Yan-wen²

(1. College of Pharmacy, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Key words: *Tripterygium* Hook. f.; immunosuppression; anti-HIV activity

我国共有 3 种雷公藤属植物, 包括: 雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f., 主产于长江流域至西南及台湾省; 昆明山海棠 *T. hypoglaucom* (Lévl.) Lévl. ex Hutch., 其形态与雷公藤相似, 主产于长江流域至西南; 东北雷公藤 *T. regelii* Sprague et Takeda, 主产于东北和日本。药用部位为根、叶, 又名黄藤根、断肠草、菜虫药等, 是我国的一味传统中药, 具有杀虫、消炎、解毒、祛风湿等作用。其具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等多种活性, 临床上广泛用于治疗类风湿性关节炎、慢性肾炎、血小板减少性紫癜和各种皮肤病。其化学成分主要是倍半萜、二萜、三萜、生物碱等。近几年又有了一些新的研究发现, 本文将对该属植物化学成分、药理作用等方面的新进展做一综述。

1 化学成分

雷公藤属植物的研究始于 1936 年雷公藤红素被分离鉴定。迄今已从该属植物中共分离鉴定了 140 种以上的天然化合物, 主要分为倍半萜类(包括倍半萜生物碱)、二萜类、三萜类、少量木质素和其他化合物。近几年国内外有大量文献报道了雷公藤属植物的相关情况, 现将其中的化学成分研究归纳如下。

1.1 倍半萜类(sesquiterpenes): 主要为倍半萜生物碱, 近几年此类化合物研究有了重大进展, 共分离到 74 种倍半萜化合物, 其中文献未见报道的新化合物单体 40 种, 均为二氢呋喃型倍半萜化合物。其中报道最多、具有较强生物活性的为大环生物碱类, 可分为 evoninate type 和 wilfordate type 两大类型。要特别指出的是, 除了具有抗炎和免疫抑制的药理活性之外, 在抗 HIV 生物活性研究中还发现了 3 种强抗 HIV 病毒

药理作用的倍半萜生物碱, 其治疗指数大于 1 000, 这在天然产物中是非常罕见的^[1]。分离鉴定的新化合物包括 wilforfines A~G^[2], triptonines A, B^[1], wilfordinines A~J^[1,2], 1 β , 2 β , 5 α , 8 β , 11-pentaacetoxy-4 α -hydroxy-3 α -(2'-methylbutanoyl)-15-nicotinoly-7-oxo-dihydroagarofuran, 1 β , 5 α , 11-triacetoxy-7 β -benzoyl-4 α -hydroxy-8 β -nicotinoyl-dihydroagarofuran, 1 β , 2 β , 5 α , 11-tetraacetoxy-8 α -benzoyl-4 α -hydroxy-7 β -nicotinoyl-dihydroagarofuran, 5 α -benzoyl-4 α -hydroxy-1 β , 8 α -dinicotinoyl-dihydroagarofuran^[3], hyponines A~F, hypoglaunines A~D, wilfordconine^[4], wilfordsuine^[5], wilfordlongine^[6], 雷公藤酮^[7], 5 α -acetoxy-1 β , 8 α -bis-cinnamoyl-4 α -hydroxydihydroagarofuran, 5 α -acetoxy-1 β , 8 α -bis-cinnamoyl-4 α -hydroxydihydroagarofuran^[8], 1 β -benzoyl-8 α -cinnamoyl-4 α , 5 α -dihydroxydihydroagarofuran^[9]等。其中具有免疫抑制作用的生物碱为 wilforfines A~C (I~III)、wilfordconine (IV)、ebenifoline E-11 (V)、congorinine E-1 (VI)。具有抗 HIV 活性的化合物为 triptonines A (VII)、B (VIII), hypoglaunine B (IX), 结构见图 1。

1.2 二萜类(diterpenes): 雷公藤的二萜类化合物可分为 3 种类型: 贝壳杉烷型、泪柏醚型和松香烷型, 这一类化合物表现出较强的免疫抑制活性, 其中包括已报道的雷公藤甲素等环氧二萜内酯类化合物。近年报道的新化合物共 24 种, 包括 triptobenzenes A~N, triptoquinone H^[9], 5 种贝壳杉烷二萜, 1 种泪柏醚二萜, 1 种松香烷二萜^[10]和 16-hydroxy-19, 20-epoxy-kaurane^[11]等。其中对白细胞介素-1 β 、-8、-2、-4(IL-1 β 、-8、-2、-4), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), γ 干扰素(IFN- γ)的

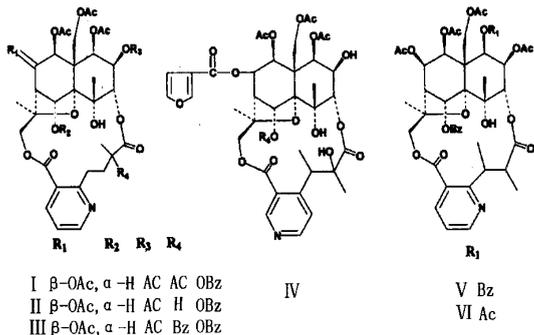


图 1 雷公藤属植物中的部分倍半萜
 Fig. 1 Some sesquiterpenes in plants of *Tripterygium Hook. f.*

游离释放具有显著抑制活性的二萜类化合物有 triptolide (X)、triptodiolide (XI)、triptochlorolide (XII)^[10]、tripterifordin (XIII)、13-*epi*-manoyl oxide-18-oic acid (XIV)^[16], 结构见图 2。

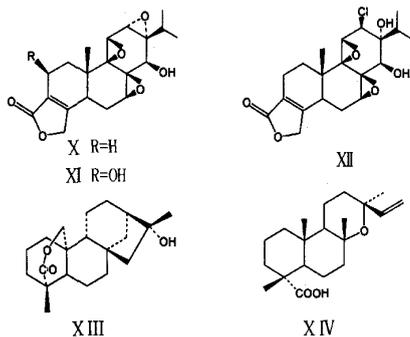


图 2 雷公藤属植物中部分二萜
 Fig. 2 Some diterpenes in plants of *Tripterygium Hook. f.*

1.3 三萜类 (triterpenes): 雷公藤的三萜类化合物可分为齐墩果烷型、乌苏烷型和木栓烷型, 也是治疗自身免疫疾病的有效成分。近几年报道的新化合物 19 个: celastrolide, triptohypols A ~ F^[9]、hypodiol, wilforic acids A ~ F^[12]、regelone, 3-methyl-23-ox-oxotingenol, regelin^[13]、demethyl-regelin^[13]、triptotin C^[13]。其中对 IL-1 β 、IL-8、IL-2、IL-4、TNF- α 、IFN- γ 的游离释放具有显著抑制活性的三萜类化合物有 wilforic acid B (XV)、2, 3-dihydroxy-1, 3, 5(10), 7-tetraene-6 α (1-hydroxyethyl)-24-nor-D; A-friedooleane-29-oic acid (XVI)^[10] 和 dulcic acid (XVII)^[12], 结构见图 3。

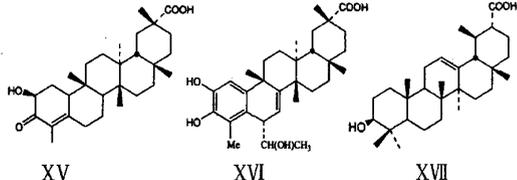


图 3 雷公藤属植物中部分三萜
 Fig. 3 Some triterpenes in plants of *Tripterygium Hook. f.*

2 药理作用

2.1 抗炎作用: 雷公藤提取物对免疫过程效应期有直接作用, 可能有降低毛细血管通透性、抑制炎症浸润渗出、抑制或对抗各类炎症介质以及有抗凝、抗栓塞等减少组织损伤作用。力弘等^[14]研究发现雷公藤多苷 (TWG) 对大鼠急性、亚急性和免疫性炎症均有明显的抑制作用, 而且基本未观察到明显的不良反应, 可代替激素维持疗效。张永建等^[15]发现 TWG 可抑制体内一氧化氮 (NO) 异常增加, 从而起到抗炎作用。

2.2 免疫抑制作用: 雷公藤以其独特的免疫抑制效应在多种自身免疫性疾病及器官移植排异反应的治疗中发挥着越来越重要的作用^[16]。雷公藤对体液免疫亢进、存在循环抗体及免疫复合物疾病有显著疗效, 通过抑制细胞免疫、减少细胞的浸润和淋巴因子的产生, 抑制体液免疫、减少抗体的生成, 从而使亢进的免疫反应减弱, 达到对免疫紊乱的调节。而且对巨噬细胞吞噬作用亦有影响, 可见雷公藤的作用涉及免疫应答的中央枝和传出枝。近年大量的药理研究证明, 雷公藤提取物或其活性单体 (如雷公藤甲素、乙素等) 可抑制许多炎症介质和免疫因子如一氧化氮 (NO)^[17]、抗原呈递细胞 (Antigen presenting cells, APC)^[18]、人嗜酸性粒细胞 (Eos)^[19]、核因子 κ B (NF- κ B)^[20] 等的产生和释放, 诱导自身或其他细胞凋亡, 并对免疫因子有直接阻断作用, 从而起到治疗疾病的作用。近期的研究表明 TWG 还可部分取代环孢素 A (CsA) 起到免疫抑制的作用, 有效缓解器官移植的抗排异作用^[21]。

2.3 抗肿瘤作用: 已证明雷公藤甲素、乙素和内酯酮^[21] 有抗癌作用。雷公藤的抗肿瘤作用在于其烷化作用抑制了 DNA 的合成, 同时也能调节抗体的免疫功能。实验还发现, 雷公藤甲素和乙素抗肿瘤的同时, 能抑制 RNA 及蛋白质的合成, 并干扰 DNA 复制。体外实验证实雷公藤对乳腺癌细胞 MCF-7 和 BT20 及胃癌细胞 MKN-45、MKN-7 和 KAT0-I 的生长都有抑制作用。

高小平等^[23] 的实验结果表明, 雷公藤甲素具有很强的抗肿瘤活性, 其作用明显强于紫杉醇, 对某些肿瘤细胞如卵巢癌和肾癌细胞等, 作用尤其明显, 推测其对肾癌细胞和卵巢癌细胞的抑制作用, 可能与抑制 IL-6 或其他生长因子的产生有关。而进一步深入研究雷公藤甲素对这类肿瘤的作用机制, 对于肿瘤的选择性治疗将具有重要的意义。

2.4 抗 HIV 病毒作用: 从雷公藤提取的化合物中部分二萜类、三萜类和倍半萜类生物碱均有抗 HIV 病毒活性。段宏泉

等^[11]对 triptonines A、B 及一系列类似化合物进行了抗 HIV 活性试验,发现 triptonine B 具有显著的抗 HIV 活性,其抑制 HIV 在 H9 淋巴细胞中的复制($IC_{50} < 0.1 \mu\text{g/mL}$),能抑制未感染的 H9 细胞生长($IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$)。体外治疗指数(TI)大于 1 000(一般 TI > 5.0 即具显著性)。Hypoglaunine B、hyponine B 和 wilfortrine 的抗 HIV 活性也很显著, TI 值均大于 1 000。

2.5 抗生殖作用:马文领等^[24]研究发现雷公藤虽然具有明显抗生育作用,但对一氧化氮合酶(NOS)显阳性的睾丸间质细胞数量及 NOS 活性无明显影响。这说明雷公藤的抗雄性生育作用主要不是通过减少 NO 的产生而发挥作用,也提示用雷公藤抗生育后不会降低间质细胞分泌睾丸酮的能力,因而不会影响男性的性功能。王岚等^[25]研究表明雷公藤内酯酮在不影响机体脏器和生殖器官的剂量下,有显著的雄性抗生育作用,且在有效剂量下对机体的毒副作用小,其主要作用的靶细胞是生精过程中下游精子细胞和成熟的精子,而对下丘脑——垂体——睾丸轴系影响不大。因此雷公藤内酯酮可用于非类固醇类男性避孕前体药物的研究。

2.6 神经组织保护作用:Wang 等^[26]认为一些雷公藤的提取物可用于治疗神经系统疾病。如雷公藤甲素、雷公藤氯内酯醇、雷公藤内酯二醇等不但具有免疫抑制活性,而且对多巴胺(DA)神经具有显著的营养作用。雷公藤可刺激中脑神经细胞的生长,也可延长皮质细胞的生长过程,还可对抗外毒素、内毒素和兴奋神经毒素对神经细胞的损伤,对细胞生存具有明显的保护作用。

2.7 毒理作用研究:雷公藤在临床上可产生毒性反应,常在几小时至几十小时的短时间内,产生单个或多个脏器严重的器质性损害和严重的功能障碍,其中肝、肾毒性最为明显,甚至引起死亡。亦可产生慢性毒性反应或迟发性毒性反应,在较长的时间内,发生脏器器质性损害或产生严重的功能障碍。雷公藤的生物碱、二萜类及三萜类均有不同程度的抗炎、免疫抑制作用,但既是有效成分又有一定的毒性,毒性大小依次为二萜类(雷公藤甲素等二萜内酯类)、生物碱、三萜类。上述成分毒性的大小与其化学结构的不同有关,构效关系的研究进一步证明:在松香烷型二萜类化合物中,三环氧基、 α 、 β -不饱和酮和 14β -OH 对生物大分子选择性烷化作用的活性最强,可能是 14β -OH 使 9,11-环氧开环,加强了亲核攻击所致。而无三环氧基或改变环氧基的立体结构和无 14β -OH 或转变为 14α -OH,其生物活性降低,毒性亦减弱。因此雷公藤甲素等环氧二萜类化合物既有一定的药效,又有一定的毒副作用。另外,服用剂量不合理、制剂纯度不高、煎服不当、提取工艺差异、炮制方法不同、产地不同、所含化学成分的量不同、入药部位差异等各方面因素都会导致雷公藤制剂中毒。

雷公藤甲素中毒的大鼠实验病理研究也表明:雷公藤甲素是具有细胞毒作用的烷化剂,中毒后大鼠胸腺、脾腺体积缩小,胸腺、脾腺有不同程度的核固缩和核碎裂。医学工作者正在研究利用针刺的方法拮抗甲素的毒副作用,升高白细胞数目。

刘世新等用健康人外周血淋巴细胞与雷公藤甲素(简称甲素)混合体外培养 24h 后发现淋巴细胞数目显著降低,细胞形态被破坏。推测甲素通过干扰淋巴细胞 DNA 合成抑制其免疫功能和损害其细胞结构。

刘良等^[27]的研究证明,长期(60 d)注射雷公藤甲素的小鼠,肾小管管腔内出现蛋白管型,肾小管上皮细胞变性、坏死,提示有发展成肾功能衰竭的趋势。说明甲素对小鼠的肾损害可能是亚慢性中毒者的主要死亡原因之一。另外,睾丸病变明显,表现为睾丸萎缩,脏器系数降低,各级生精细胞变性、坏死、数量减少,其中以精子、精子细胞和次级精母细胞最敏感,实验结果表明了甲素对生殖系统的毒性。

3 展望

20 世纪 70 年代以来,人们对雷公藤的化学成分、药理、毒性、临床等方面的研究较为深入。药理和临床研究证明雷公藤对抗肿瘤、抑制免疫、抗炎、抗生育、抗艾滋病病毒等效果明显,因此雷公藤具有广阔的应用发展前景。但雷公藤在临床上表现出相当的毒性以及致突变作用,大大妨碍了其在临床上进一步的应用和推广。如何在保持或提高其疗效的前提下,通过各种途径降低其毒性,开发出高效低毒的雷公藤新药是研究雷公藤的首要课题。现提出以下几个研究方向。

3.1 活性成分研究:雷公藤属植物化学成分复杂,特别是有些微量成分具有很强的生物活性,但其有效成分至今未能得到完全、彻底的研究。对雷公藤的有效成分和毒性成分的研究是雷公藤制剂减毒研究的首要条件,也是研制高效低毒现代中药的前提。同时,它会对其他方面的研究起到很大的促进作用,应将现代化的分离手段与传统的提取方法相结合,这样可对雷公藤有效成分的制备和单体分离起到极大的推进作用。

3.2 有效成分及其作用机制研究:现今对雷公藤有效部位的认识,还存在着误区。如雷公藤多苷被认为是毒性较低、药效强的有效部位,但经过对雷公藤提取物(雷公藤多苷原料,上海复旦复华制药厂)的深入分析研究,从中未发现一个苷类化合物(这与生产工艺直接相关),相反,却分离并鉴定了 100 多种倍半萜生物碱、二萜和三萜类化合物。通过大量的化学单体分子细胞药理学实验证明,这些才是雷公藤中的有效组分群^[10,12]。因此,对有效成分及作用机制的研究是可行且必需的,也可为临床应用打下坚实的理论基础。

3.3 质量控制研究:以现代色谱分析技术结合药理学方法,研究雷公藤标准化药效部位,是解决现有雷公藤制剂药效不稳定、毒性大等问题的切实可行的途径。在阐明雷公藤的主要、次要有效成分和主要毒性成分的基础上,以中药分析和药理、毒理相结合的手段,进行抗炎免疫抑制活性提取物的标准化研究,得到药理作用强的标准化提取物,达到特征有效成分含量可控,毒性成分限量可控目的,并且建立有效组分(标准化提取物)的色谱指纹图谱质量标准,为开发新一代低毒高效的药物打下坚实的基础。目前应对各产地、各药厂的各种雷公藤制剂进行质量控制的分析研究,确定合理可行的质量控制标准,以达到合理、安全、有效用药的最终目的。

3.4 结构改造研究:雷公藤制剂存在的主要问题是其所依赖的主要有效成分如雷公藤甲素、雷公藤红素,同时也是其主要毒性成分,使其应用受到制约。将雷公藤中的主要成分进行衍生合成,改造为毒性低,治疗指数比前者高或有效的新型衍生物是一个发展方向。不但应用传统的物理、化学合成的方法,而且应努力应用现代的生物法改造和制备有效成分^[28]。现今的化学法和生物法大多是在实验室内进行的,相应的制备技术还需进一步完善,较大规模的生产工艺还有待进一步研究,但生物法和化学合成法大规模制备雷公藤的有效成分应该拥有广阔的前景。

3.5 制剂研究:雷公藤具有显著的抗炎、免疫调节作用,但因其毒性很强,临床应用受到很大限制。如何克服雷公藤的毒性,开发新剂型,将其科学地过渡到临床,对满足临床用药具有重大的意义。近年来,雷公藤制剂的研究发展迅猛,特别是在缓释、控释方面的研究,对提高其疗效、降低不良反应将产生重要的影响。制成雷公藤缓释片,可显著降低对消化道的刺激,疗效好,不良反应少,服用安全、方便,是一种很有前途的新一代雷公藤制剂。另外还应大力尝试其他剂型的改造以及新颖有效的复方制剂。

最后,还应努力寻找新的临床应用,摸索准确的应用剂量。最近研究发现雷公藤还有抗EB病毒和HIV的作用,因此它作为一个有希望的抗AIDS药物应受到重视。雷公藤在临床的使用一度受到控制,是由于它的治疗剂量与中毒剂量非常接近,而且在治疗多种疾病时,用药剂量也不尽相同,因此要在临床实践中认真谨慎的摸索其在不同病种中的不同用量,既要充分发挥其药效,又要尽可能的避免由其引起的毒副作用和不良反应。

References:

- [1] Duan H Q, Takaishi Y, Imakura Y, et al. Sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* and *Tripterygium wilfordii*: A new class of potent anti-HIV agents [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(3): 357-361.
- [2] Duan H Q, Takaishi Y, Momota H, et al. Immunosuppressive sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium wilfordii* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64: 582-587.
- [3] Duan H Q, Takaishi Y, Jia YF, et al. Sesquiterpene polyol esters from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56: 341-346.
- [4] Lin S, Li Y C, Nobuko S, et al. Study of sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Acta Pharm Sin (药理学学报)*, 2001, 36(2): 116-119.
- [5] Lin S, Li Y C, Nobuko S, et al. Study of sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium wilfordii* (N) [J]. *Acta Bot Sin (植物学报)*, 2001, 43(6): 647-649.
- [6] Lin S, Li Y C, Nobuko S, et al. Isolation and structure of wilfordlonging from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. [J]. *Acta Pharm Sin (药理学学报)*, 2002, 37(2): 128-130.
- [7] Li W W, Li B G, Chen Y Z. A new nor-sesquiterpene from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Chin J Appl Environ Biol (应用与环境生物学报)*, 1999, 5(3): 268-274.
- [8] Tanaka N, Duan H Q, Takashi Y. Terpenoids from *Tripterygium doianum* (Celastraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2000, 61: 93-98.
- [9] Fujita R, Duan H Q, Takaishi Y. Terpenoids from *Tripterygium hypoglaucum* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53: 715-722.
- [10] Duan H Q, Takaishi Y, Momota H, et al. Immunosuppressive terpenoids from extracts of *Tripterygium wilfordii* [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57: 8413-8424.
- [11] Li C Y, Li Y C. The chemical constituents of *Tripterygium wilfordii* [J]. *Acta Pharm Sin (药理学学报)*, 1999, 34(8): 605-607.
- [12] Duan H Q, Takaishi Y, Momota H, et al. Triterpenoids from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53: 805-810.
- [13] Yang G Z, Guo F J, Li Y C, et al. Studies on triterpenoids in total glucosides of *Tripterygium wilfordii* [J]. *Chin Pharm J (药物化学)*, 2000, 35(1): 50-51.
- [14] Li H, Jia Y F and Li D. Effects of polyglycosides of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. on inflammation and immune suppression [J]. *Acta Acad Med Shanghai (上海医科大学学报)*, 2000, 27(6): 502-505.
- [15] Zhang Y J, Su S W, Xie Y H, et al. Studies on the relationship between anti-inflammation effect of *Tripterygium wilfordii* polyglycosidum (TWP) and the effect of TWP on NO level [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2000, 35(1): 20-23.
- [16] Chen B J. Triptolide, a novel immunosuppressive and anti-inflammatory agent purified from a Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook. f. [J]. *Leuk Lymph*, 2001, 42(3): 253-265.
- [17] Guo, W S; Ma L, Tao X L, et al. *In vitro* inhibitive effects of *Tripterygium wilfordii* on NO production, iNOS activity, and iNOS-mRNA expression in chondrocytes of patients with rheumatoid [J]. *Med J China (中华医学杂志)*, 2001, 81(17): 1035-1037.
- [18] Zhu X J, Liu Z H, Liu D, et al. The effects of triptolids in cell growth and immunologic functions of human dendritic cells [J]. *J Nephrol Dialy Transplant (肾脏病与透析肾移植杂志)*, 2001, 10(3): 217-222.
- [19] Lai K F, Wang C Z, Guo X M, et al. Triptolide inhibites IL-5 mediated human blood eosinophil survival *in vitro* [J]. *J Chin Immunol (中国免疫学杂志)*, 2000, 16(11): 601-603.
- [20] Liu H, Liu Z H, Chen Z H, et al. The effect of triptolide on the activity of NF- κ B and gene transcription of I κ B α in human T lymphocyte [J]. *J Nanjing Univ; Nat Sci (南京大学学报:自然科学版)*, 2000, 36(5): 603-609.
- [21] Zhang X Y, Sun M, Wang R Y. Effect of *Tripterygium wilfordii* on immune injury coronary artery atherosclerosis in rabbit cardiac allografts [J]. *J Norman Bethune Univ Med Sci (白求恩医科大学学报)*, 2000, 26(1): 13-14.
- [22] Zhou Y X, Huang Y L, Xu Q N, et al. Several monomes from *Tripterygium wilfordii* inhibit proliferation of glioma cells *in vitro* [J]. *Chin J Cancer (癌症杂志)*, 2002, 21(10): 1106-1108.
- [23] Gao X P, Li B G, Zhou, J, et al. Antitumor activities and induction of apoptosis by triptolide [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2000, 12(1): 18-21.
- [24] Ma W L, Zhang F, Liu W, et al. Effects of *Tripterygium wilfordii* F, lead and cardmium on NOS activity of mice testis interstitial cells [J]. *Acta Anat Sin (解剖学报)*, 2000, 31(2): 183-185.
- [25] Wang L, Ye W S, Hui N, et al. Male contraception of triptonide and its function mechanism [J]. *Acta Acad Med Sin (中国医学科学院学报)*, 2000, 22(3): 223-226.
- [26] Wang X M, Han J S, Li F Q, et al. Medicinal preparation of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. extracts for preventing and treating nervous system disorders [P]. WO 20022017931 A1, 2002-03-07.
- [27] Liu L, Wang Z Y, Huang G Z, et al. Influence of triptolide sub-chronic intoxication on kidney and testicle in mice [J]. *Acta Univ Med Tongji (同济医科大学学报)*, 2001, 30(3): 214-217.
- [28] Cao W P, Yang G L, Zhang H Y, et al. Progress in studies on preparation of effective components in Chinese herbal, *Tripterygium wilfordii* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2002, 33(2): 186-188.