

• 综 述 •

基于“异类相制”理论探讨雷公藤肝毒性配伍减毒的作用

张 静¹, 江 莹¹, 王 芳¹, 张 贺¹, 孟 楣^{1,2*}

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038

2. 安徽中医药大学第一附属医院, 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 安徽 合肥 230031

摘 要: 雷公藤作为治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的首选药, 其所含化学成分复杂, 具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节及抗生育等作用, 是目前国内外研究的热点天然药物之一。但在使用中雷公藤所引起的肝损伤报道频繁发生, 大大限制了其临床应用。依据“异类相制”的中药配伍理论, 对雷公藤肝毒性减毒方面的有关文献进行归类分析, 提出雷公藤肝毒性配伍减毒的组方原则, 以期为提高雷公藤临床应用的安全性提供参考。

关键词: 雷公藤; 肝毒性; 配伍减毒; 异类相制; 扶正制毒

中图分类号: R283.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)18-2711-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.18.026

Detoxicity effect of hepatotoxicity of *Tripterygium wilfordii* by compatibility mechanism based on “diversity restriction” theoryZHANG Jing¹, JIANG Ying¹, WANG Fang¹, ZHANG He¹, MENG Mei^{1,2}

1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China

2. The First Hospital Affiliated to Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

Abstract: *Tripterygium wilfordii* as the preferred treatment drug for autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, with complicated chemical composition and anti-inflammatory, antitumor, immune regulation, and anti-reproductive function, is one of the hot natural medicines both at home and abroad. However, liver damage caused by *T. wilfordii* is reported frequently, which greatly limits its clinical application. In this paper, we collect and summarize the researches on the hepatotoxicity and compatibility of *T. wilfordii* in recent years based on the “detoxicity compatibility” theory of Chinese medicine compatibility. Meanwhile, we propose the principle of prescription to reduce the hepatotoxicity of *T. wilfordii* by compatibility mechanism, with a view to improve the security of the clinical application of *T. wilfordii*.

Key words: *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; hepatotoxicity; detoxicity by compatibility; diversity restriction; toxicity restriction by strengthening the body resistance

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 系卫矛科雷公藤属木质藤本植物, 又名断肠草、黄藤根、黄藤木等, 其味苦辛, 性寒, 有剧毒, 归肝、肾经, 主要功能为祛风除湿、消肿止痛、通经活络^[1-2]。药理及临床研究证实, 雷公藤具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节及抗生育等多种活性^[3-5], 作为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的首选中药^[6], 其见效快、疗效确切, 在临床应用中具

有不可替代的作用, 但其毒副作用较大^[7], 尤其对肝脏的毒性在相关文献报道中居单味药对肝损伤之首^[8], 临床表现多为急性, 似急性病毒性肝炎, 有食欲不振、乏力、恶心、呕吐、肝脏肿大、血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天门冬氨酸转氨酶 (AST) 升高等症状^[9-10], 所以近年来已引起临床、药学等学科的高度重视。

配伍减毒是中医药临床应用中降低有毒药物毒

收稿日期: 2014-04-10

基金项目: 国家科技支撑计划“新安医学民间方药筛选评价研究”课题 (2012BA126B03); 安徽省科技厅 2010 年重点实验室计划项目 (10111406029)

作者简介: 张 静 (1992—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药新药研究与开发。Tel: 15209880219 E-mail: 445193767@qq.com

*通信作者 孟 楣 (1962—), 女, 主任药师, 硕士研究生导师, 从事中药新药研发工作。Tel: (0551)2838558 E-mail: ahzyymm@163.com

性的有效途径之一,在传统中医中药中已得到广泛应用和证实。周学平等^[11]在“君、臣、佐、使”制方原则的基础上提出“异类相制”的理论,探讨中药复方的配伍减毒作用,主要通过不同性味、不同功效药物的合理配伍,以调其偏性、制其毒性,起到全面兼顾病情、增强药效、减轻或消除毒性的作用。其主要方式有寒热相制、异效相制、扶正制毒。本文依据此理论就临床、药学中雷公藤肝毒性配伍减毒研究现状进行归类总结并加以分析,以期为其临床合理用药、药学研究提供参考。

1 雷公藤配伍中药降低肝脏毒性

中药配伍是中药遣方用药的特色及优势,临床应用多以中药配伍雷公藤制其毒性,不少临床医生将雷公藤与中药组分、单味中药或中药复方配伍入药,以达减毒增效的目的。

1.1 雷公藤配伍中药组分降低肝脏毒性

1.1.1 配伍白芍总苷(TGP) TGP是从中药中提取的一组糖苷类药效成分,它可以多途径抑制自身免疫反应,具有抗炎、止痛等作用^[12]。动物实验中,周艳丽等^[13]用预防性给药的方法探讨 TGP 对雷公藤多苷所致肝损伤的保护作用和机制,研究发现,TGP 联合雷公藤治疗类风湿性关节炎,可明显延长雷公藤所致肝损伤发生时间,亦可改善血清 ALT、AST 水平,升高超氧化物歧化酶(SOD)水平,降低肝匀浆中丙二醛(MDA)的量。故 TGP 对雷公藤造成的肝损伤具有保护作用,其作用机制可能与氧自由基有关。李振彬等^[14]也探讨了 TGP 对雷公藤多苷(TG)治疗狼疮性肾炎(LN)小鼠的减毒增效作用,观察显示,TGP 配伍 TG 治疗 LN 小鼠的 24 h 尿蛋白排泄率(UPE)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)较单用 TG 组显著降低,且前者的 ALT、AST 水平较后者显著降低。

在上述实验配伍用药中白芍养血敛阴、养肝柔肝,具有免疫调节作用,而雷公藤所致肝毒性以肝肾亏虚为本,热毒内炽为标,以 TGP 配伍治疗,从其配伍理论来看,两药性味相反,异效相制,因此用白芍养肝血滋肝阴可减轻雷公藤所致肝毒性,标本兼顾,扶正祛邪;从其减毒机制来看,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。

1.1.2 配伍阿魏酸钠 阿魏酸钠(sodium ferulate)是从当归、川芎等中药中提取的有效单体成分,能清除自由基、防治脂质过氧化损伤^[15],在药学研究

中,刘伟等^[16]通过动物实验,于雷公藤多苷处理小鼠前 3 d,连续给予阿魏酸钠(150 mg/kg) 9 d,结果发现能明显降低雷公藤多苷处理后小鼠的 ALT ($P<0.05$) 和 AST ($P<0.01$) 活性,证实阿魏酸钠对雷公藤多苷致小鼠肝损伤具有保护作用。作用机制与 TGP 相同,当归可滋阴养血,阿魏酸钠可增强机体抗氧化能力,进而使雷公藤所致肝毒性症状明显减轻。

1.1.3 配伍茶多酚 茶多酚(teapolyphenols)是茶叶中一种主要活性成分,具有清除自由基和抗氧化等重要生物活性,对多种原因所致的实验性肝损伤有保护作用。李钦民等^[17]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肝组织过氧化产物 MDA 水平、增强 SOD 活性,提高肝脏抗氧化能力,同时显著增强谷胱甘肽 S-转移酶(GST)活性,扶正固本,提高肝脏解毒能力,对肝脏有很好的保护作用。

1.1.4 配伍番茄红素 番茄红素(lycopene)是一种类胡萝卜素,是使成熟番茄和番茄产品呈现深红色的色素,具有抗氧化、抑制肿瘤细胞增殖、抑制突变、增强机体免疫、调节环加氧酶新陈代谢等功能,能有效对抗脂质过氧化损伤,保护细胞 DNA 免受自由基损害^[18]。He 等^[19]建立雷公藤多苷肝损伤模型,研究番茄红素对雷公藤多苷致小鼠肝损伤的保护作用。结果显示各剂量番茄红素组血清 AST、ALT 水平均明显降低 ($P<0.05$),小鼠肝组织 SOD 活性明显升高,MDA 量降低 ($P<0.01$),肝组织的病理改变明显减轻 ($P<0.05$)。实验证实番茄红素与雷公藤多苷功效相异,对其所致肝损伤具有良好的保护作用,其作用机制与番茄红素所具有的抗脂质过氧化作用有关。

1.2 雷公藤配伍单味中药及其提取物降低肝脏毒性

1.2.1 配伍甘草 甘草是一味具有多种功效的常用中药,其味甘,性平,有缓急止痛、缓和药性、调和诸药及解毒等作用。因此历代医家常用其配伍不同毒性药材,以达到减毒增效的作用,雷公藤的减毒也不例外。

李涯松等^[20]研究表明甘草多个有效成分具有保护肝细胞膜、减轻肝细胞脂肪病变及坏死、减轻肝细胞间质炎症反应和改善肝功能作用。杜佳林^[21]将雷公藤与甘草水煎剂进行不同的剂量配比,大鼠 ig 给药 4 周,观察不同时间段大鼠血液生化指标的

变化。结果显示,大鼠 ig 给药 2 周后,血液生化指标均在正常值范围;ig 给药 4 周后,葡萄糖、肌酸激酶、AST 与空白对照组比较均有明显变化。因甘草乃甘润之品,上述实验通过配伍此药酸甘化阴,滋养肝体,以固肝肾亏虚之本;另从其减毒机制来看,这与甘草可对抗肝组织内氧自由基产生及诱发氧自由基消除密切相关,同样显示了二者扶正制毒的关系。孔维钢等^[22]将雷公藤提取物与不同剂量甘草提取物配伍给予正常大鼠,以大鼠体质量及血液生化指标为对象进行研究,结果发现甘草提取物组 ALT、AST 水平明显降低,雷公藤提取物与甘草提取物配伍对正常大鼠长期给药的减毒作用较为明显,其配伍原则及减毒机制均与甘草药材相似。从上述实验结果来看,雷公藤配伍甘草提取物,不仅疗效有所增强,而且对肝脏的损伤也有所减轻,表明甘草提取物对雷公藤的减毒作用确切。

1.2.2 配伍女贞子 女贞子作为一味具有多种功效的常用中药,其味甘、苦,性凉,具有抗炎、免疫调节、保肝护肝等多种药理作用。吕娟涛等^[23]通过动物实验发现女贞子多糖对肝损伤有显著保护作用。此外雷公藤与女贞子等中药配伍使用能拮抗其对肝脏、骨髓、性腺细胞的毒性作用,起到减毒增效作用^[24]。陈厚爱等^[25]采用均匀设计方法,将雷公藤多苷混悬液与女贞子水煎浓缩液进行不同剂量的配比,给大鼠 ig 2 和 4 周,观察不同时段大鼠血液生化指标的变化。血清 ALT 和 AST 水平明显降低 ($P<0.05$),从结果可以看出两药合用,辛甘相伍,用女贞子性味之甘凉制雷公藤毒性之峻猛。其机制可能是女贞子通过提高机体抗氧化能力,抑制过氧化脂质的产生,在一定程度上减弱了雷公藤多苷的毒性作用,进而起到保护肝脏的作用,其配伍机制也应归咎于性味功效相制之论,以女贞子配伍雷公藤,刚柔并济,其药效通经散邪而不伤正。

1.2.3 配伍凤尾草 民间有用凤尾草解误食雷公藤中毒的报道,又因凤尾草性味苦寒,有清热利湿、消肿解毒、凉血止血之功,雷公藤毒性有热毒内炽、气滞血瘀之症,二者寒热相制、功效相异。刘建群等^[26-27]报道了雷公藤甲素联用凤尾草后,小鼠 LD_{50} 增加了约 1 倍,肝细胞损伤明显减轻,ALT 和 AST 水平明显降低。结果表明,凤尾草能显著降低雷公藤甲素毒性,对雷公藤甲素所致肝损伤有很好的保护作用,并且对雷公藤甲素的免疫抑制和抗炎镇痛活性基本无影响。

1.3 雷公藤配伍中药复方制剂降低肝脏毒性

1.3.1 配伍解毒饮 李大可^[28]用中药解毒饮防治雷公藤引起的急性药物性肝损伤,其减毒机制包括:降低脂质过氧化反应、提高抗氧化能力、降低细胞色素 P450 2E1 的活性、减轻肝组织炎性细胞浸润、减少细胞因子尤其是肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的释放、抑制肝细胞凋亡等,从而减轻肝细胞变性坏死程度,促进肝细胞修复^[29]。

该方中以生甘草解百药毒,黄芩清热泻火、燥湿解毒,二者共为君药,以针对病之源、病之本;败酱草、连翘、胡连、板蓝根为臣药,辅助君药清热解毒;枸杞子、白芍、五味子与君药相伍,酸甘化阴,滋养肝体,三药为佐;龙胆草清热燥湿,入肝胆经,能引诸药直达病所为使。综观全方,以清热利湿解毒为主,兼顾滋阴护肝,并能活血散瘀,药少而功全。既注重清除外来病因,针对病之源,又注重恢复肝之柔润之体,治疗病之本;还兼顾调理气血,防治病之延,扶正固本以制其毒性,全面针对急性药物性肝损害的病因病机。结果显示,解毒饮可有效防治雷公藤多苷引起的急性药物性肝损伤。

1.3.2 配伍逍遥散 逍遥散始载于《太平惠民和剂局方》,由柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、生姜、甘草、薄荷 8 味药组成,柴智等^[30]通过实验探讨该中医经典方剂对雷公藤水煎剂致大鼠急性肝损伤的保护作用,与模型组比较,逍遥散各剂量组均可有效降低血清 ALT、AST 及 MDA 水平,提高谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平,中、高剂量还可提高 SOD 水平;逍遥散各组肝脏病理损伤与模型组比较均有所减轻。因此用该组方配伍雷公藤入药可起到减毒作用。

肝以血为体,以气为用。雷公藤所致肝损伤为肝郁气滞,因而肝脏藏血功能不好,血虚又会进一步导致肝郁。逍遥散中柴胡疏肝解郁,当归、白芍养血柔肝,白术、茯苓调中补脾,生姜温胃和中,再以薄荷解郁,甘草调和。诸药配合,与雷公藤性味功效相异,扶正制毒,有疏肝解郁、养血健脾之功效。

1.3.3 配伍保肝解毒颗粒 保肝解毒颗粒由芦荟、刺蒺藜、大枣组成,具有清热燥湿、凉肝解毒、疏肝理气、健脾和胃之功。禄保平等^[31]发现保肝解毒颗粒可有效降低 ALT、AST 和白细胞介素 (IL)-18 水平,对雷公藤多苷片诱导的小鼠肝细胞凋亡具有抑制作用,具有明显的降酶保肝作用。方中寒温并

用, 苦甘齐, 泻补兼施, 药仅 3 味, 少而精当, 同样可扶正制毒对抗雷公藤所致湿热毒邪蕴结、肝胆脾胃不和的基本病机, 共奏清热燥湿、凉肝解毒、疏肝理气、健脾和胃之功, 俾毒邪去, 湿热除, 肝气舒, 脾胃和, 则诸症自解。

1.3.4 配伍复方甘草酸铵 复方甘草酸铵是一种复合物, 包含甘草酸、甘氨酸等多种活性氨基酸成分。陈晓峰^[32]报道临床上使用雷公藤多苷的同时配合复方甘草酸铵, 其配伍原则同样基于异效相制之论, 甘草酸等活性成分也可提高机体抗氧化能力, 起到保肝作用, 减轻雷公藤多苷片对肝脏的毒性。

2 雷公藤配伍化学药降低肝脏毒性

雷公藤与环孢素 A 联合应用可以延长大鼠肝脏移植后的生存期, 说明两者合用对器官移植后的免疫排斥有协同作用^[33]。陈建等^[34]将拉米夫定配合小剂量雷公藤多苷治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎, 达到了提高疗效, 降低副作用的效果。杨炳中等^[35]利用拉米夫定、雷公藤总苷联合蝮蛇抗栓酶治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎, 疗效显著, 观察组和对照组患者治疗前后比较, 肝肾功能指标均有明显改善, 3 种药起到协同作用, 并可减少不良反应。李焱^[36]用甲氨蝶呤和雷公藤多苷联合治疗活动期类风湿关节炎, 治疗 12 周后, 临床和实验室指标较治疗前有明显改善, 且肝脏和肾脏的不良反应较少。

3 雷公藤肝毒性及其配伍减毒组方原则

雷公藤及其制剂所致肝损伤病机特点是本虚标实, 本虚表现为脾气虚弱、肝肾阴虚, 标实表现为湿热毒邪内蕴、气滞血瘀。中医认为外来之药邪侵入机体, 首先侵害脾胃, 致脾虚不运, 气血生化无源, 免疫功能降低, 肝藏血不足, 进而影响肝的疏泄功能, 肝(胆)脾(胃)不和, 导致发黄, 转氨酶升高; 或外来之药邪直接损害肝胆, 致使肝脏疏泄功能障碍, 影响胆汁的排泄, 形成黄疸、肝脏肿大等症。临床及实验研究^[37-38]表明雷公藤引起的肝毒性与活性氧簇(ROS)诱导脂质过氧化及 DNA 损伤有关, 认为雷公藤可能是通过改变 Bcl/Bax 蛋白比例以及增强 FasL 的表达从而诱导氧化应激, 进而引发恶心呕吐、腹痛腹泻、食欲减退、肝脏肿大、转氨酶升高等症状, 这与中医理论下外邪侵体所引发的肝毒性不谋而合。

为防治脂质过氧化损伤, 降低雷公藤肝毒性, 基于“异类相制”的中药配伍理论, 因肝血宜藏, 宜润养, 肝气宜舒畅, 宜条达, 顺应肝“体阴而用

阳”的生理特点^[39], 若肝体受到雷公藤损害, 应择与其性味相异、功效相制之药扶正固本, 宜用养血敛阴、柔润甘缓之品配伍治疗。如在与中药组分或单味中药配伍时, 用当归、甘草、白芍等甘凉柔润或甘酸养阴的阴柔药, 以甘凉柔润制其刚燥, 甘酸以济阴, 使温里助阳或理气燥湿之功备, 而无耗气伤阴之弊; 在与中药复方制剂配伍时, 确立以清热解毒利湿、活血化瘀、滋阴护肝为主要治法, 根据方剂学中“君、臣、佐、使”的组方原则, 多以柴胡、黄芩等疏肝解郁之药为君药, 以清热燥湿、泻火解毒之药为臣药, 辅助君药清解药毒, 再以当归、白芍等养血和营、平肝益气之品佐之, 以甘草调和, 可酌情增加疏肝解郁之药为使, 入肝胆经, 引诸药直达病所; 结合其减毒机制, 配伍化学药时多与可对抗脂质过氧化损失的药物或部分免疫抑制剂联合使用, 清除自由基, 改善肝功能, 提高机体抗氧化能力, 扶正气以制其毒性。

4 结语与展望

目前, 关于雷公藤肝毒性配伍减毒的研究已有一定的进展, 为指导临床合理用药和创新药物的研制奠定了基础。通过“异类相制”理论对雷公藤进行肝毒性研究, 实为一个新的研究思路, 可以此为基础进一步探索雷公藤肝毒性减毒机制, 准确、快速地确定其配伍组方。

因此, 临床用药中, 为降低雷公藤所致的肝脏毒性, 据其功效相异、扶正制毒的配伍减毒理论, 若与单味中药配伍入药, 可首选性味甘凉柔肝疏肝之药, 如白芍、甘草、当归、女贞子等; 若与中药复方制剂配伍, 宜选用疏肝解郁、通经散邪之药, 如柴胡、黄芩、当归等为君药, 再择养血敛阴之药如白芍、甘草等合理配伍, 辨证用药。

然而, 笔者认为从其配伍组方来说, 与单味疏肝柔肝之药配伍虽有减毒作用, 但其药效在临床应用中也有一定限制, 因药有偏性, 如若单独疏肝也会伤血, 所以疏肝还需配合养血滋阴之药, 以达肝气平衡, 扶正固本方可制毒; 与复方制剂配伍, 据其寒热功效相制之论, 可标本兼顾, 散邪而不伤正, 但药方组成较为复杂, 其配伍机制不便于阐明。因此, 进一步研究雷公藤配伍减毒增效机制, 探索抑毒、减毒药, 在有效控制毒性的情况下, 少而精的中药复方制剂的开发将是研究探索的新方向。

参考文献

- [1] Brinker A M, Ma J, Lipsky P E, *et al.* Medicinal

- chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(6): 732-766.
- [2] Bao J, Dai S M. A Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook. f. in the treatment of rheumatoid arthritis: mechanism, efficacy, and safety [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(9): 1123-1129.
- [3] Jang S Y, Jang S W, Ko J. Celastrol inhibits the growth of estrogen positive human breast cancer cells through modulation of estrogen receptor alpha [J]. *Cancer Lett*, 2011, 300(1): 57-65.
- [4] Liu Y, Chen H L, Yang G. Extract of *Tripterygium wilfordii* Hook. f protect dopaminergic neurons against lipopolysaccharide induced inflammatory damage [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(4): 801.
- [5] 冯先礼, 岑国栋. 雷公藤多苷对小鼠细胞免疫功能的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(5): 289-291.
- [6] Qin W Z, Lin J. Advance of the research on *Tripterygium wilfordii* Hook. f. to a new height [J]. *CJIM*, 2005, 11(2): 87-88.
- [7] 黄郑隽, 阙慧卿, 朱惠, 等. 雷公藤甲素对生殖系统毒性的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2013, 36(3): 224-227.
- [8] 傅肖岩, 劳邵贤. 重视中药所致肝损害 [J]. *中药新药与临床药理*, 2003, 14(2): 130.
- [9] 郭艳红, 谭昱. 雷公藤的毒性及其研究概况 [J]. *中草药*, 2007, 30(1): 112.
- [10] Chen B H. *In vitro* propagation of a medicinal plant: *Tripterygium wilfordii* Hook f. [J]. *Forestry Stud China*, 2009, 11(3): 174-178.
- [11] 周学平, 周玲玲, 王旭. 基于“异类相制”理论探讨中药复方的配伍减毒作用 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(4): 271-272.
- [12] 王燕, 邢华燕. 白芍总甙联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(9): 839-840.
- [13] 周艳丽, 张磊, 刘维. 白芍总苷对雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究 [J]. *天津中医药*, 2007, 24(1): 61-62.
- [14] 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.
- [15] Li X, Wu X, Huang L. Correlation between antioxidant activities and phenolic contents of *Radix Angelicae sinensis* (Danggui) [J]. *Molecules*, 2009, 14(12): 5349-5361.
- [16] 刘伟, 曹勇, 王凤娟, 等. 阿魏酸钠干预雷公藤多苷致小鼠肝损伤 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2006, 27(4): 468-470.
- [17] 李钦民, 韩真. 茶多酚对雷公藤内酯醇致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(9): 908-911.
- [18] 何军, 赵春景, 廖昌军, 等. 番茄红素对雷公藤多苷致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 10(15): 1096-1098.
- [19] He X, Verran D, Hu C, et al. synergistic effect of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (TWHF) and cyclosporine A in rat liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(7): 2054-2057.
- [20] 李涯松, 童培建, 马红珍, 等. 甘草对雷公藤治疗类风湿关节炎的减毒增效作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(12): 1117-1119.
- [21] 杜佳林. 雷公藤与甘草配伍对大鼠生化指标的影响 [J]. *实用中医内科学杂志*, 2008, 22(5): 71-72.
- [22] 孔维钢, 夏素霞, 包玉龙, 等. 雷公藤提取物配伍甘草提取物对正常大鼠血液生化学指标的影响 [J]. *中国医药指南*, 2012, 27(10): 415-417.
- [23] 吕娟涛, 汤浩. 女贞子多糖对肝损伤保护作用的实验研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(12): 1024-1025.
- [24] 刘树民. 中药药物性肝损害 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [25] 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): 60-63.
- [26] 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.
- [27] 刘建群, 张维, 高书亮, 等. 凤尾草对雷公藤甲素致小鼠肝损伤的保护作用研究 [J]. *中国药房*, 2010, 43(21): 4033-4035.
- [28] 李大可. 解毒饮防治雷公藤所致药物性肝损害作用机制的实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [29] 薛璟, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤的肝毒性研究及ADME/Tox评价思路 [J]. *中草药*, 2009, 40(4): 655-658.
- [30] 柴智, 周文静, 王永辉, 等. 逍遥散对雷公藤致大鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(7): 170-172.
- [31] 禄保平, 胡丹华, 杨晓慧, 等. 保肝解毒颗粒对雷公藤多苷致急性肝损伤小鼠自由基脂质过氧化反应的影响 [J]. *西安交通大学学报*, 2008, 29(3): 333-335.
- [32] 陈晓峰. 复方甘草酸铵联合雷公藤多苷治疗泛发性湿疹 90 例 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2010, 9(4): 231.
- [33] 余洲, 姜菊芬, 陈燕萍, 等. 雷公藤片不良反应的防治 [J]. *中国药房*, 2010, 44(21): 4223-4224.
- [34] 陈建, 潘晨, 彭卫华, 等. 拉米夫定配合小剂量雷公藤多苷为主治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎 [J]. *中国药物与临床*, 2009, 9(5): 421.
- [35] 杨炳中, 何杨帆, 谭中友, 等. 拉米夫定、雷公藤总苷联合蝮蛇抗栓酶治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(5): 379-394.
- [36] 李焯. 甲氨蝶呤和雷公藤多甙联合治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. *现代医药卫生*, 2007, 23(5): 639-640.
- [37] Zhuang X M, Shen G L, Xiao W B, et al. Assessment of the roles of P-glycoprotein and cytochrome P450 in triptolide-induced liver toxicity in sandwich-cultured rat hepatocyte model [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41: 2158-2165.
- [38] Du F Y, Liu Z H, Li X X, et al. Metabolic pathways leading to detoxication of triptolide, a major active component of the herbal medicine *Tripterygium wilfordii* [J]. *J Applied Toxicol*, 2014, 34(8): 878-884.
- [39] 冯哲, 周学平. 中药性味相制配伍减毒的方法探要 [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(3): 595-598.