

雷公藤多苷片治疗肾病综合征作用机制的网络药理学研究

袁薪蕙¹, 王保和^{2*}, 杜 犀^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘要: **目的** 通过网络药理学方法研究雷公藤多苷片主要活性成分治疗肾病综合征的作用机制。**方法** 通过检索雷公藤多苷片的主要活性成分及其对应人体作用靶点、肾病综合征相关靶点, 找到雷公藤多苷片治疗肾病综合征相关靶点, 进行分子对接验证化合物与靶点的结合活性。绘制蛋白与蛋白相互作用 (PPI) 网络图、化合物-靶点网络图、化合物-靶点-通路网络图, 并分析作用机制。**结果** 得到雷公藤甲素、雷公藤乙素等主要活性成分 14 种, 获得肾病综合征相关靶点 1 124 个, 共同靶点 136 个。分子对接验证结果化合物与靶点具有较好的结合活性。通过 GO 富集分析获得 11 种主要分子功能 (MF)、10 种主要细胞组分 (CC)、12 种主要生物学过程 (BP)。获得核心靶点间相互作用网络、化合物-核心靶点-信号通路网络图。**结论** 雷公藤多苷片中 14 种主要活性成分通过作用于人体内肾病综合征相关靶点, 影响体内信号通路传导, 从而起到干预肾病综合征疾病进程的作用。

关键词: 雷公藤多苷片; 肾病综合征; 作用机制; 网络药理学

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3209-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.003

Network pharmacology study on action mechanism of Tripterygium Glycosides Tablets in treatment of nephrotic syndrome

YUAN Xin-hui¹, WANG Bao-he², DU Xi²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective To study the mechanism of the main active ingredients of Tripterygium Glycosides Tablets on nephrotic syndrome by network pharmacology method. **Methods** By searching the main active components of Tripterygium Glycosides Tablets, their corresponding human targets, and nephrotic syndrome-related targets, the relevant targets of Tripterygium Glycosides Tablets in the treatment of nephrotic syndrome were found in this paper. Molecular docking was performed to verify the binding activity of the compound to the target. Protein-protein interaction (PPI) network map, compound-target network map, and compound-target-path network map were drawn. And the mechanism of action was analyzed. **Results** 14 Main active ingredients such as triptolide and triptodiolide, and 1 124 targets related to nephrotic syndrome were obtained. There were 136 common targets. Molecular docking confirmed that the compound had good binding activity to the target. 11 Major molecular functions, 10 major cellular components, and 12 major biological processes were obtained by GO enrichment. A core targets interaction network, a compound-core target-signal pathway network map were drawn. **Conclusion** The main active components in Tripterygium Glycosides Tablets can affect the signaling pathway by acting on related targets in the human body, thus acting to interfere the disease process.

Key words: Tripterygium Glycosides Tablets; nephrotic syndrome; mechanism; network pharmacology

网络药理学是基于系统生物学理论, 选取特定信号节点与通路进行多靶点多通路药物机制研究的

学科, 它强调对信号通路多途径的调节^[1]。而中药与化药的显著区别就是中药因其来源于天然植物、

收稿日期: 2019-07-11

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目 (2018ZX09734-002); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81703861)

作者简介: 袁薪蕙, 女, 在读博士生, 研究方向为临床评价。E-mail: 1029533537@qq.com

*通信作者 王保和, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为临床评价。E-mail: wbh3423@sina.com

杜 犀, 女, 助理研究员, 研究方向为中西药相互作用研究。E-mail: duxijob@aliyun.com

矿石、昆虫等,化学成分复杂,进入人体后有多靶点多通道调节的作用,而更加适合网络药理学这一计算机辅助研究方法。雷公藤取自雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 这一植物的根、叶及花,有杀虫、消炎、解毒的功效。雷公藤多苷为雷公藤的提取物,多项研究表明雷公藤多苷片在治疗不同年龄段患者原发性、复杂性肾病综合征方面取得很好疗效或协同治疗作用,它能够通过抗炎、抑制自身免疫反应、保护肾功能从而降低患者的尿蛋白含量,提高治疗的有效率,但同时也具有一定毒性^[2-5]。本文对雷公藤多苷片治疗肾病综合征的作用机制进行网络药理学研究。

1 资料与方法

1.1 主要活性成分

通过 TCMSP 数据库、PubChem 数据库、ChEMBL 数据库、文献挖掘的多种方式检索雷公藤多苷片的主要化学成分及其理化性质。在 PubChem 数据库中下载其化学结构式的.sdf 格式以及 Smiles 化学式。

以“类药五原则”^[6]中的相对分子质量(MW)≤500、氢键给体(Hdon)≤5、氢键受体(Hacc)≤10、脂水分配系数(X lgP)≤5、可旋转键(RBN)≤10为标准进行筛选,获得主要活性成分。该原则是 Christopher A. Lipinski 在 1997 年提出的类药分子的筛选方法,目的是筛选出药动学性质、体内代谢过程中生物利用度更符合口服药物条件的活性成分^[6]。

1.2 作用靶点的筛选

1.2.1 人体内肾病综合征作用靶标蛋白的预测 在 Phrammapper Server^[7-9]、Swiss target prediction、SEA 3 个数据库分别检索雷公藤多苷片主要活性成分对应的人体作用靶点,剔除重复的,预测化合物对应的靶蛋白。检索 Uniprot 网站 UniprotKB 数据库,获得靶蛋白对应的人类基因。

1.2.2 人体肾病综合征相关基因的筛选 在 GeneCards 数据库检索人类肾病综合征疾病相关靶基因。

1.2.3 共同基因预测 通过化合物对应的靶基因与人类肾病综合征相关基因的合并(做交集),获得雷公藤多苷片主要化学成分对应的人体肾病综合征相关靶基因。

1.2.4 核心靶点的筛选 在 String 数据库导入上述靶点,获得靶点间相互作用关系,保存为.TSV 格式,把其中条目 node1 和 node2 数据导入 Cytoscape 3.6.1

软件,获得参数 Degree,以“Degree≥2 倍中位数”为标准筛选出核心靶点。

1.3 网络构建

1.3.1 核心靶点之间的蛋白与蛋白相互作用(PPI)网络图 将核心靶点导入 String 数据库,将获得 node1、node2、Combined score 数据导入 Cytoscape 3.6.1 软件,获得 PPI 网络。

1.3.2 “化合物-靶点”网络图 将“化合物-靶点”excel 文件导入 Cytoscape 3.6.1 软件,构建化合物-作用靶点网络,预测出雷公藤多苷片治疗肾病综合征的化合物与靶点网络关系图。

在 Systems Dock Web Site Version 2.0 网站对化合物与核心靶点进行分子对接验证。获得参数 Docking Score 评价雷公藤多苷片活性成分与作用靶点之间的结合活性。Score 越大,两者结合活性越好。Score>4.25 认为具有一定结合活性;Score>5.0 说明结合活性较好;Score>7.0 说明具有强烈结合活性。

1.3.3 GO 分类富集分析和 KEGG 通路富集分析 利用 Cytoscape 3.6.1 软件中的 BiNGO 功能和 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 网站对核心靶基因进行 GO (Gene oncology) 分类富集分析和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 通路富集分析。DAVID 数据库参数设置为“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”, Species 选择 homo sapiens,选择 functional annotation tool。

1.3.4 “化合物-核心靶点-信号通路”网络图 利用 Cytoscape3.6.0 软件绘制“化合物-核心靶点-信号通路”网络图。

2 结果

2.1 主要化学成分的确

通过数据库与文献检索,共获得雷公藤多苷片中化学成分 48 种^[10-15]。根据“类药五原则”筛选出主要化学成分 14 个。见表 1。

2.2 核心靶点的确定

分别在 Phrammapper Server、Swiss target prediction、SEA 3 个数据库检索主要化合物对应的靶蛋白,合并以后去除重复的,整理得到化合物对应靶点共 768 个,找到靶基因。在 GeneCards 数据库检索得到 NS 相关人类基因 1 124 个。找出化合物作用靶点与 NS 相关的共同基因 136 个。见表 2。

通过做 PPI 网络图,筛选出 Degree>48 (2 倍中位数) 核心靶基因 26 个,分别为 RELA、GSR、

表 1 雷公藤多苷片的主要活性成分及其部分性质

Table 1 Main active constituents of Tripterysium Glycosides Tablets and their partial properties

化学成分	SMILES 号	WM	X IgP	Hdon	Hacc	RBN
雷公藤甲素	<chem>CC(C)C12C(O1)C3C4(O3)C5(CCC6=C(C5CC7C4(C2O)O7)COC6=O)C</chem>	360.44	0.2	1	6	1
雷公藤乙素	<chem>CC(C)C12C(O1)C3C4(O3)C5(CC(C6=C(C5CC7C4(C2O)O7)COC6=O)O)C</chem>	376.44	-0.9	2	7	1
雷公藤内酯酮	<chem>CC(C)C12C(O1)C3C4(O3)C5(CCC6=C(C5CC7C4(C2=O)O7)COC6=O)C</chem>	358.42	0.7	0	6	1
山海棠素	<chem>CC(C)C1=C(C2=C(C=C1)C3(CCC4=C(C3CC2)COC4=O)C)O</chem>	312.409	4	1	3	1
雷公藤对醌 B	<chem>CC(C)C1=CC(=O)C2=C(C1=O)CCC3C2(CCC(=O)C3(C)CO)C</chem>	330.424	2.7	1	4	2
雷公藤对醌 H	<chem>CC(C)C1=CC(=O)C2=C(C1=O)CCC3C2(CCC(=O)C3(C)C)C</chem>	314.425	3.4	0	3	1
雷藤内酯三醇	<chem>CC(C)C1(C(C2C3(O2)C4(CCC5=C(C4CC6C3(C1O)O6)COC5=O)C)O)O</chem>	378.421	-0.8	3	7	1
triptohairic acid	<chem>CC1=C(CCC2(C1CCC3=CC(=C(C=C32)OC)C(C)C)C)C(=O)O</chem>	328.45	4.8	1	3	3
triptobenzene H	<chem>CC1=C(CCC2(C1CCC3=C(C(=CC(=C32)O)C(C)C)OC)C)C(=O)O</chem>	344.44	4.5	2	4	3
雷公藤对琨 A	<chem>CC1=C(CCC2(C1CCC3=C2C(=O)C=C(C3=O)C(C)C)C)C(=O)O</chem>	328.40	3	1	4	2
triptonolide	<chem>CC(C)C1=C(C2=C(C=C1)C3(CCC4=C(C3CC2=O)COC4=O)C)O</chem>	326.39	3.5	1	4	1
tripterifordin	<chem>CC12CCCC3(C1CCC45C3CCC(C4)C(C5)(C)O)COC2=O</chem>	318.45	3.8	1	3	0
triptobenzene A	<chem>CC(C)C1=C(C2=C(C=C1)C3(CCC(=O)C(C3CC2)(C)CO)C)O</chem>	316.44	4.2	2	3	2
celafurine	<chem>C1CCN(CCCNC(=O)CC(NC1)C2=CC=CC=C2)C(=O)C3=COC=C3</chem>	369.46	1.6	2	6	2

表 2 雷公藤多苷片治疗肾病综合征的核心作用靶点

Table 2 Core targets of Tripterysium Glycosides Tablets in treatment of nephrotic syndrome

基因	基因	基因	基因	基因	基因	基因	基因
ABCB1	CRAT	IL6	NR3C1	C1S	GSR	MAPK1	RELA
ACE	CTSB	INSR	NR3C2	C5AR1	GSTM1	MAPK14	REN
ACE2	CXCL8	IRAK4	PDE5A	CANT1	GSTP1	MCL1	RXRA
ACHE	CYP11B2	ITGA4	PDGFRB	CASP1	HDAC2	MIF	SELE
AGTR1	CYP3A4	ITGAL	PIK3CG	CASP3	HDAC6	MME	SELP
AK1	EDNRB	ITGB1	PIM2	CASP8	HMGCR	MMP1	SERPINA1
AKT1	EGFR	ITGB2	PITRM1	CASR	HPRT1	MMP12	SLC22A12
AKT2	ELANE	JUN	PLA2G7	CCL5	HRAS	MMP14	SRC
ALB	F2	KAT2B	PLAU	CCNA2	HSD11B1	MMP2	SRD5A2
ALK	F2R	KDR	PRKCD	CCND1	HSD11B2	MMP3	STS
ALOX5	FABP1	KIT	PSAP	CCR1	HSP90AA1	MMP7	TNNI3
ANXA5	FCER2	LCK	PTGS1	CCR5	HTR2B	MMP9	TP53
APOA2	G6PD	LCN2	PTGS2	CDC42	ICAM1	MPO	TRAPPC3
BCL2L1	GC	LGALS3	PTK2	CDK4	IGF1	MTOR	TTR
BMP1	GLO1	LTA4H	PTPN11	CFB	IGF1R	NFKBIA	VDR
BRAF	GP1BA	LYZ	RAC1	CHIT1	IL1B	NOS2	XIAP
BRD2	GRB2	MAN1B1	RBP4	CHUK	IL2	NOS3	ZAP70

PTGS2、MTOR、NOS2、MMP2、IGF1、MPO、NOS3、SRC、F2、ACE、MAPK1、EGFR、CASP3、JUN、G6PD、IL1B、CYP3A4、CXCL8、SERPINA1、TP53、MMP9、AKT1、IL6、ALB。

2.3 PPI 网络图

核心靶点 PPI 网络图见图 1。其中圆的大小和颜色反映该靶点连接其他靶点个数的多少，用连接度 Degree 体现。边的粗细反映 Combine score 的大

小^[16]。Degree 值越高表明该靶点的作用越关键。Score 得分越高,表示两靶点间相互作用越强。图1显示连接度较高的核心靶点有 ALB、AKT1、TP53、CXCL8、IL6 等,靶点两两间的相互作用程度各不相同。

2.4 化合物-核心靶点网络图

化合物-核心靶点网络见图2,描述雷公藤多苷片中14个主要活性成分作用于上述26个核心靶点的网络。图2显示每种化合物作用于多个靶点,每个靶点也可由多个化合物产生作用,其中 IL1 β 、RELA、MPO、CYP3A4、JUN 都是只由雷公藤内酯酮作用。图中化合物的圆越大,表示其可结合的靶点越多。靶点的圆越大,表示其可被越多的化合物结合。

2.5 分子对接验证

取 Degree 排名前4位的靶基因 ALB、IL6、AKT1、MMP9 进行分子对接验证,见图3。Docking

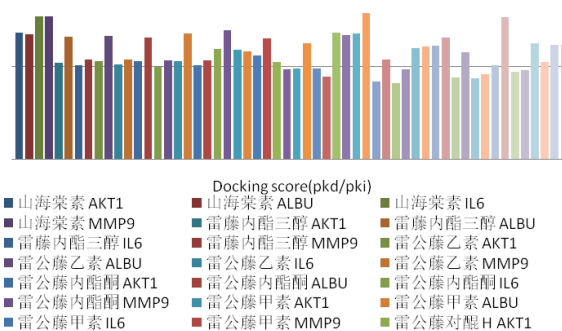


图3 活性成分-靶点分子对接验证

Fig.3 Docking verification of active component - target molecular

score 平均值为 5.748, 最大值为 7.885, 最小值为 4.113。总体上,化合物与靶点蛋白具有较好的结合活性。

2.6 GO 富集分析

GO 富集分析结果显示按照靶点百分比>10%且 $P<0.01$ 筛选出参与药效的主要分子功能(MF)有蛋白质结合、蛋白特异性结合、酶结合、血红素结合、染色质结合、NADP 结合、激酶活性、转录因子结合、黄素腺嘌呤二核苷酸结合、金属肽酶活性、蛋白酶结合功能。按照靶点百分比>10%且 $P<0.01$ 筛选出参与药效的主要细胞组分(CC)有细胞核、细胞外空间、细胞外泌体、细胞外区域、线粒体、溶酶体、蛋白质复合物、小窝、血小板 α 颗粒腔。按照靶点百分比>20%且 $P<0.01$ 筛选出参与药效的主要生物学过程(BP)有凋亡过程的负调节、转录和 DNA 模板化的正调节、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调节、信号转导、平滑肌细胞增殖的正调节、细胞增殖的负调节、氧化还原过程、一氧化氮生物合成过程的正调节、蛋白质磷酸化的正调节、对药物的反应、炎症反应、细胞增殖的正调节。其所包含的靶点数目见图4。

2.7 KEGG 富集分析与化合物-靶点-信号通路网络图

KEGG 富集分析按照靶点百分比>10%且 $P<0.01$ 筛选出主要信号通路共 23 条,作用靶点及其所在信号通路见表3。根据其结果做出“化合物-核心靶点-信号通路”网络图,见图5。结果显示雷公藤多苷片中雷公藤甲素、雷公藤乙素、雷公藤内酯酮等表1中14种主要活性成分通过作用于人体中肾病综合征的相关靶点,对体内信号通路如 HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、雌激素信号通路、PI3K-

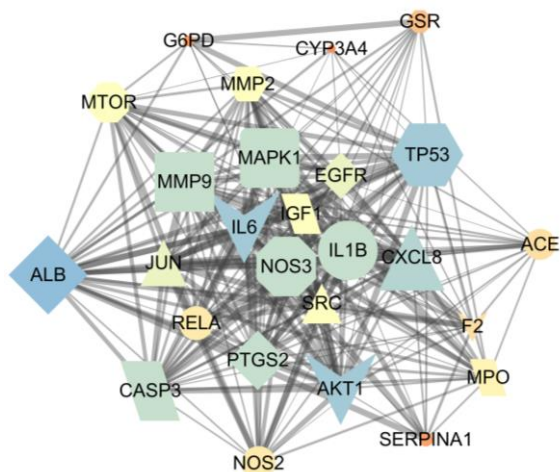


图1 核心靶点相互作用网络图

Fig.1 Core target interaction network diagram

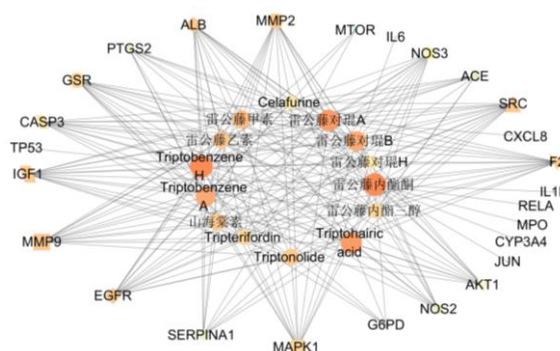


图2 活性成分-核心靶点网络图

Fig.2 Active ingredient - core target network map

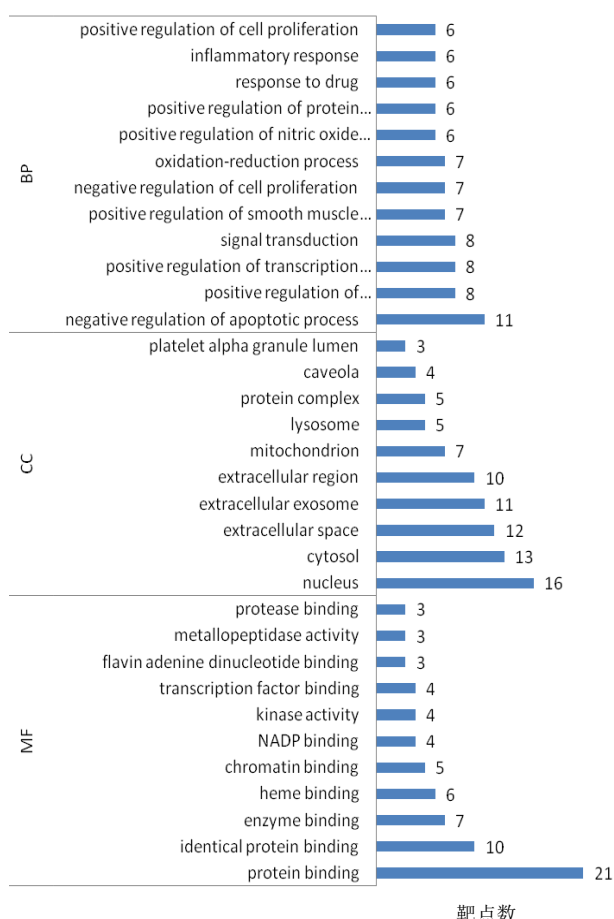


图 4 GO 富集分析
Fig. 4 GO enrichment analysis

Akt 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路、ErbB 信号通路等产生影响，最终影响疾病的发生发展。

3 讨论

因雷公藤多苷从雷公藤中提取，含多种活性成分，被机体吸收后通过多通路多靶点发挥药效，故网络药理学可以用计算机模拟的方法通过已有的数据库数据极大范围地进行挖掘，找出体内活性成分 - 靶点 - 通路的网络，同时极大地节约了研究成本。雷公藤多苷作为天然植物雷公藤的提取物，其多种苷中主要药效作用的活性成分，但是这一过程把雷公藤多苷中的生物碱（因相对分子质量大）、雷公藤内酯甲（因溶解度小）等多种化学成分筛除，并未纳入后续靶点、通路的分析。但是筛除的这些物质如雷公藤内酯甲、雷公藤红素、雷公藤次碱等仍是雷公藤的主要有效成分，或出现在实验大鼠血清的检测中^[24-26]，所以并不能完全排除这些化合物的药效作用。

表 3 雷公藤多苷片作用于肾病综合征的相关靶点及信号通路

Table 3 Targets and related signaling pathways of Tripterysium Glycosides Tablets in treatment of nephrotic syndrome

通路	基因
HIF-1 信号通路	AKT1、EGFR、MAPK1、IL6、RELA、IGF1、NOS3、MTOR、NOS2
TNF 信号通路	AKT1、MAPK1、CASP3、IL6、PTGS2、RELA、JUN、MMP9、IL1B
PI3K-Akt 信号通路	AKT1、EGFR、MAPK1、IL6、RELA、TP53、IGF1、NOS3、MTOR
雌激素信号通路	AKT1、EGFR、MAPK1、JUN、MMP9、NOS3、MMP2、SRC
MAPK 信号通路	AKT1、EGFR、MAPK1、CASP3、RELA、JUN、TP53、IL1B
Toll 样受体信号通路	AKT1、MAPK1、IL6、RELA、JUN、CXCL8、IL1B
ErbB 信号通路	AKT1、EGFR、MAPK1、JUN、MTOR、SRC
NOD 样受体信号通路	MAPK1、IL6、RELA、CXCL8、IL1B
VEGF 信号通路	AKT1、MAPK1、PTGS2、NOS3、SRC
GnRH 信号通路	EGFR、MAPK1、JUN、MMP2、SRC
胰岛素抵抗	AKT1、IL6、RELA、NOS3、MTOR
甲状腺激素信号通路	AKT1、MAPK1、TP53、MTOR、SRC
神经营养因子信号通路	AKT1、MAPK1、RELA、JUN、TP53
鞘脂信号通路	AKT1、MAPK1、RELA、TP53、NOS3
FoxO 信号通路	AKT1、EGFR、MAPK1、IL6、IGF1
趋化因子信号通路	AKT1、MAPK1、RELA、CXCL8、SRC
Rap1 信号通路	AKT1、EGFR、MAPK1、IGF1、SRC
Ras 信号通路	AKT1、EGFR、MAPK1、RELA、IGF1
mTOR 信号通路	AKT1、MAPK1、IGF1、MTOR
细胞凋亡	AKT1、CASP3、RELA、TP53
B 细胞受体信号通路	AKT1、MAPK1、RELA、JUN
NF-κB 信号通路	PTGS2、RELA、CXCL8、IL1B
T 细胞受体信号通路	AKT1、MAPK1、RELA、JUN

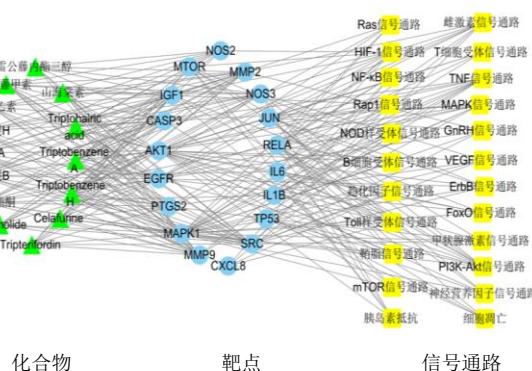


图 5 化合物 - 靶点 - 信号通路网络图

Fig. 5 Compound - target - signal pathway network diagram

参考文献

- [1] 邢心睿, 吕狄亚, 柴逸峰, 等. 网络药理学在中药作用机制中的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2018, 36(2): 97-102.
- [2] 王 爽, 毛英丽, 李 亮, 等. 雷公藤多苷治疗老年肾病综合征的疗效评价 [J]. 中外医疗, 2016, 35(31): 134-136.
- [3] 刘金平. 中老年原发性肾病综合征应用雷公藤多苷辅助治疗效果观察 [J]. 当代医学, 2016, 22(18): 135-136.
- [4] 张洋洋, 曾淑菲, 闫 冰, 等. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗成年人原发性肾病综合征效果的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(14): 1742-1748.
- [5] 万 林, 钟 卿, 陶春燕. 雷公藤多苷片对难治性肾病综合征患者血脂、尿蛋白肾组织 KIM-1 以及尿 TH 糖蛋白影响研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(11): 112-114.
- [6] 田 盛. 基于中药资源的计算机辅助药物分子设计 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [7] Liu X, Ouyang S, Yu B, et al. PharmMapper Server: a web server for potential drug target identification via pharmacophore mapping approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38, W609-W614.
- [8] Wang X, Pan C, Gong J, et al. Enhancing the enrichment of pharmacophore-based target prediction for the polypharmacological profiles of drugs [J]. *J Chem Inf Model*, 2016, 56(6): 1175-1183.
- [9] Wang X, Shen Y, Wang S, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [10] 熊智慧, 周小青. 雷公藤多苷成分测定的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(99): 44-45, 50.
- [11] 林 兵, 杨海跃, 刘志宏, 等. 不同厂家雷公藤多苷片指纹图谱及体内抗炎药效、毒性比较研究 [J]. 中国药师, 2019, 22(2): 206-210, 230.
- [12] Du X, He X, Huang Y, et al. Simultaneous determination of seven effective components of *Tripterygium glycosides* in human biological matrices by ultra performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1113: 1-13.
- [13] Du X, Nyagblordzro M, An L, et al. Pharmacokinetic and toxicological characteristics of tripterygium glycosides and their derivatives [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(7): 605-627.
- [14] Su M X, Zhou W D, Lan J, et al. Rapid and sensitive analysis of multiple bioactive constituents in tripterygium glycosides tablets using liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(5): 804-812.
- [15] 水光兴, 万毅刚, 蒋春明, 等. 雷公藤及其活性成分药效学和药理学研究的若干进展 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4): 515-520.
- [16] 郝俊霞, 高梓森, 高 皓, 等. 基于网络药理学的雷公藤肾毒性机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 142-151.
- [17] 刘文成, 谭布珍, 方玉婷, 等. 植物雷公藤主要抗癌抗炎活性成分研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(3): 355-360.
- [18] 胡德俊, 彭泽燕, 何东初. 雷公藤的药理作用研究进展 [J]. 医药导报, 2018, 37(5): 586-592.
- [19] Bai S, Hu Z, Yang Y, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of triptolide via the NF- κ B signaling pathway in a rat MCAO model [J]. *Anatomical Record*, 2016, 299(2): 256-266.
- [20] Tang J, Li Z H, Ge S N, et al. The Inhibition of Spinal Astrocytic JAK2-STAT3 Pathway Activation Correlates with the Analgesic Effects of Triptolide in the Rat Neuropathic Pain Model [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2012: 277-293.
- [21] Huang L, Zhang Z, Zhang S, et al. Inhibitory action of celastrol on hypoxia-mediated angiogenesis and metastasis via the HIF-1 α pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3): 441-446.
- [22] Xie C Q, Zhou P, Zuo J, et al. Triptolide exerts pro-apoptotic and cell cycle arrest on drug-resistant human lung cancer A549/Taxol cells via modulation of MAPK and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 3586-3590.
- [23] Zhao J, Sun Y, Shi P, et al. Celastrol ameliorates experimental colitis in IL-10 deficient mice via up-regulation of autophagy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 22-28.
- [24] 王 璟. 雷公藤多苷片的质量评价与血清药物化学研究 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [25] 邓文婷, 陈金连, 万 勃. 雷公藤多苷片的质量评价与血清药物化学研究 [J]. 中国化工贸易, 2017, 9(16): 216, 219.
- [26] 何 昱, 石森林, 张茹萍, 等. 雷公藤多苷主要有效成分的含量研究 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(2): 197-200.