

2004—2019 年河南省雷公藤制剂不良反应分析

李雨蔓, 陈世伟*, 夏旭东, 彭亚丽, 杨 雪, 王千一

河南省食品药品评价中心, 河南 郑州 450018

摘要: **目的** 分析 2004—2019 年河南省雷公藤制剂不良反应/事件 (ADR/ADE), 分析雷公藤制剂不良反应/事件的发生特点, 为雷公藤制剂的临床合理应用提供参考依据。**方法** 收集河南省内 2004 年 1 月—2019 年 5 月有关雷公藤制剂不良反应报告 203 例。回顾性分析此 203 例患者 ADR/ADE 的时间、性别、年龄、既往史分布、用药原因及合并用药情况、剂型、累及系统及临床表现、结局。**结果** 203 例发生 ADR/ADE 的患者中, 以 2017 年比例最高 (13.30%), 其次为 2018 年 (10.34%); 季度分布上 1~3 月发生率最低, 年度/季节分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。男、女构成比分别为 56.39%、46.31%, 以 45~64 岁年龄层发生率最高 (47.29%), 但性别与年龄分布差异无统计学意义。203 例患者中, 4 例既往有过敏史、8 例有吸烟史、3 例有肾病病史、2 例为妊娠期女性、4 例饮酒史。片剂剂型比例最高 (90.15%)。ADR/ADE 发生时间以用药后 2~6 h 比例最高, 其次为用药后 6 h~1 d。药物使用时长 <1 周、1~3 周、>3 周的构成比分别为 71.43%、17.24%、11.33%。类风湿性关节炎、风湿性关节炎的比例 (25.12%、24.14%) 最高, 其中 91.13% 为单药治疗, 8.87% 为联合用药。胃肠损害比例 (54.68%) 最高, 其次为皮肤及其附件损害 (10.84%), 用药部位损害、免疫功能紊乱和感染、内分泌紊乱罕见, 构成比分别为 0.49%; 在临床表现上, 以恶心、呕吐出现频次最高。203 例患者中 181 份报告类型为一般, 22 例为严重; 其中结局为痊愈、好转患者构成比分别为 58.13%、39.41%, 仅 1 例未好转, 构成比为 0.49%; 未见 ADR/ADE 所致的死亡事件。**结论** 医务人员应重视雷公藤制剂的不良反应观察, 了解雷公藤制剂所致的 ADR/ADE 的临床规律及特点, 严格遵循说明书适应症及剂量操作, 最大限度降低雷公藤制剂 ADR/ADE 相关风险。

关键词: 雷公藤制剂; 不良反应; 不良事件

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2020)05 - 0988 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.036

Analysis on adverse reactions caused by preparations containing *Tripterygium wilfordii* in Henan Province from 2004 to 2019

LI Yu-man, CHEN Shi-wei, XIA Xu-dong, PENG Ya-li, YANG Xue, WANG Gan-yi

Center of Henan Food and Drug Evaluation, Zhengzhou 450018, China

Abstract: Objective To analyze the occurrence characteristics of adverse reactions or events (ADR/ADE) caused by preparations containing *Tripterygium wilfordii* in Henan Province from 2004 to 2019, so as to provide the basis for clinical rational use of such preparations. **Methods** 203 Cases of reports about ADR caused by preparations containing *Tripterygium wilfordii* in Henan Province from January 2004 to May 2019 were collected. The occurrence time of ADR/ADE, gender, age, past history, causes of drug use, drug combination, dosage form, involved systems, clinical manifestations, and outcomes were retrospectively analyzed. **Results** For the 203 patients with ADR/ADE, the proportion was the highest in 2017 (13.30%), followed by 2018 (10.34%). The incidence was the lowest between January and March, and there were significant differences in annual/seasonal distribution ($P < 0.05$). The proportions of males and females were 56.39% and 46.31%, respectively. The incidence of was the highest in 45 — 64 years old group (47.29%). However, there was no significant difference in terms of gender or age. Of the 203 patients, 4 cases had allergic history while 8 cases with smoking history, 3 with history of nephropathy, 2 with pregnant women, and 4 with drinking history. The proportion of patients

收稿日期: 2019-12-27

作者简介: 李雨蔓, 女, 工程师, 硕士, 研究方向为药品不良反应监测。E-mail: liqi252989@126.com

*通信作者 陈世伟, 男, 副主任医师, 博士, 研究方向为药械安全监测。E-mail: 395920330@qq.com

taking tablets was the highest (90.15%). The proportion of ADR/ADE occurring in 2 — 6 h after administration was the highest, followed by 6 h — 1 d after administration. The constituent ratio of drug use time with shorter than 1 week, 1 — 3 weeks, and longer than 3 weeks were 71.43%, 17.24%, and 11.33%. The proportions of patients with rheumatoid arthritis and rheumatic arthritis were the highest (25.12% and 24.14%). 91.13% of them underwent monotherapy and 8.87% underwent treatment with drug combination. The proportion of patients with gastrointestinal damage was the highest (54.68%), followed by skin and its accessory damage (10.84%). Damage at medication site, immune dysfunction and infection, endocrine disorders were rare, accounting for 0.49%. For clinical manifestations, the occurrence frequency of nausea and vomiting was the highest. 181 Cases of the 203 reports were general type, and 22 cases were severe. The proportions of cured and improved patients were 58.13% and 39.41%, respectively, and only 1 case was not improved, accounting for 0.49%. No deaths due to ADR/ADE occurred. **Conclusion** Medical staff should pay attention to observation on ADR caused by preparations containing *Tripterygium wilfordii*, and it is necessary to strengthen understanding of the clinical characteristics of the ADR/ADE and strictly follow the instructions to minimize the risks of ADR/ADE.

Key words: preparations containing *Tripterygium wilfordii*; adverse reaction; adverse event

临床常见的雷公藤制剂主要有雷公藤片、雷公藤总萜片、雷公藤多苷片、雷公藤内酯、雷公藤双层片等^[1-2]。现代药理学已证实其可发挥祛风湿、活血通络、消肿止痛、杀虫、消炎、解毒等多种功效，在风湿性关节炎、红斑狼疮、肾小球肾炎、肾病综合征、银屑病和呼吸系统疾病等临床治疗上发挥重要价值，在类风湿性关节炎疾病中的临床应用尤为常见，也是国内常用的免疫抑制剂之一^[3-4]。但随着雷公藤制剂的应用愈渐广泛，不良反应也随之增多^[5-6]。但现阶段雷公藤制剂的研究多侧重于临床应用，关于不良反应报道文献虽并不鲜见，但存在样本数量少、缺乏系统分析等局限性。基于此，本研究通过对河南省 2004 年 1 月—2019 年 5 月有关雷公藤制剂不良反应/事件 (ADR/ADE) 报告进行分析，以期雷公藤制剂的安全、合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究资料来源于河南省食品药品监督管理局药品不良反应监测中心，资料采集时间为 2004 年 1 月—2019 年 5 月，采集内容为该时间段内河南省使用雷公藤制剂后发生的 ADR/ADE，即应用雷公藤制剂出现 ADR/ADE，待停药或减量后反应有所改善，而再次使用雷公藤时再次出现同样反应，可用患者的病情、合并用药及疗法来解释。剔除内容缺失的报告表、重复报告、评价为待评价或无法评价的报告后最终筛选符合标准的 ADR/ADE 报告 203 份。其中男 109 例，女 94 例；年龄 12~77 岁，平均年龄 (47.10±14.41)；体质量 9.87~90 kg，平均体质量 (63.63±9.87) kg；医疗机构报告 145 例，经营企业报告 58 例。

1.2 方法

将所采集的雷公藤 ADR/ADE 报告进行手工筛选，回顾性分析 203 份报告的报告时间 (年、季度)、性别、年龄、用药原因及合并用药情况、ADR/ADE 发生时间、剂量及药物使用时长、累及系统及临床表现、结局；其中 ADR/ADE 严重程度评价分一般 [(包括轻度反应 (轻微反应、症状不发展，一般无需治疗)、中度反应 (症状明显，重要器官或系统有重度损害)]、严重反应 (重要器官或系统功能有损害，缩短或危及生命)；结局分痊愈 (ADR/ADE 完全消失，未对重要器官或系统产生损害或后遗症)、好转 (ADR/ADE 经干预后明显好转，但尚未达痊愈标准)、不详 (失访等因素影响，未统计到 ADR/ADE 结局)、未好转 (ADR/ADE 未见明显好转或恶化)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析，计数资料用例和百分数描述，ROC 列联表进行统计学分析。

2 结果

2.1 ADR/ADE 报告的时间分布

203 份 ADR/ADE 报告中，以 2017 年比例最高 (13.30%)，其次为 2018 年 (10.34%)；季度分布上以 1~3 月比例最低 (17.24%)；年度/季节分布差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 1。

2.2 ADR/ADE 报告的性别与年龄分布

在 203 例发生 ADR/ADE 的患者中，男性占 56.39%；女性占 46.31%；从总体年龄结构看，以 45~64 岁年龄层发生率最高 (47.29%)，且不同性别患者中均以 45~64 岁年龄层发生率最高；但性别与年龄分布差异无统计学意义，ADR/ADE 报告的年龄分布见表 2。

表1 203份ADR/ADE报告的时间分布

Table 1 Time distribution of 203 reports on ADR/ADE

年份	1~3月/例	4~6月/例	6~9月/例	10~12月/例	合计	
					n/例	构成比/%
2004	0	0	1	0	1	0.49
2005	1	7	2	1	11	5.42
2006	5	3	2	7	17	8.37
2007	0	1	3	7	11	5.42
2008	3	1	5	1	10	4.93
2009	1	1	3	2	7	3.45
2010	3	2	2	4	11	5.42
2011	0	3	4	3	10	4.93
2012	0	5	5	7	17	8.37
2013	2	3	5	2	12	5.91
2014	1	6	3	9	19	9.36
2015	2	7	3	3	15	7.39
2016	1	1	4	2	8	3.94
2017	8	5	11	3	27	13.30
2018	6	5	3	7	21	10.34
2019	2	4	0	0	6	2.96
合计	35 (17.24)	54 (26.60)	56 (27.59)	58 (28.57)	203	100.00

表2 性别与年龄分布

Table 2 Distribution of gender and age

年龄/岁	男/例 (%)	女/例 (%)	合计	
			n/例	构成比/%
<15	3 (2.75)	0	7	3.45
15~44	45 (41.28)	32 (34.04)	77	37.93
45~64	46 (42.20)	50 (53.19)	96	47.29
≥65	15 (13.76)	12 (12.77)	27	13.30
合计	109 (53.69)	94 (46.31)	203	100.00

2.3 ADR/ADE报告中既往史分布

203例发生ADR/ADE的患者中,4例既往有过敏史、8例有吸烟史、3例有肾病病史、2例为妊娠期女性、4例饮酒史。

2.4 ADR/ADE报告中雷公藤制剂类型

203例发生ADR/ADE的患者中以片剂比例最高(90.15%),其次为颗粒(3.94%)。见表3。

2.5 ADR/ADE报告患者的用药原因及合并用药情况

203例发生ADR/ADE的患者中,以类风湿性关节炎、风湿性关节炎比例(25.12%、24.14%)最

高。其中91.13%为单药治疗,8.87%为联合用药;见表4。

2.6 203份ADR/ADE的发生时间

203例发生ADR/ADE的患者中,ADR/ADE的发生时间以用药后2~6h比例最高,构成比为31.53%,其次为用药后6h~1d时,构成比为22.66%,见表5。

表3 ADR/ADE报告中雷公藤制剂类型

Table 3 Types of ripterygium wilfordii preparations causing in ADR/ADE

制剂类型	n/例	构成比/%
肠溶胶囊	2	0.99
粉针剂	1	0.49
胶囊	2	0.99
颗粒	8	3.94
片剂	183	90.15
软膏	3	1.48
软胶囊	1	0.49
栓剂	2	0.99
注射液	1	0.49

表4 用药原因及合并用药

Table 4 Medication reasons and combined medication

原患疾病	单药治疗/例	联合用药/例	合计	
			n/例	构成比/%
类风湿性关节炎	49	2	51	25.12
风湿性关节炎	58	1	49	24.14
关节炎	20	4	24	11.82
肾病综合征	11	5	16	7.88
寻常性银屑病	7	2	9	4.43
红斑狼疮	4	4	8	3.94
关节痛	6	0	6	2.96
糖尿病性肾病	3	0	3	1.48
慢性肾炎	3	0	3	1.48
肢体疼痛	2	0	2	0.99
肾病	2	0	2	0.99
牛皮癣	2	0	2	0.99
膝关节炎	2	0	2	0.99
感染性发热	2	0	2	0.99
类银屑病	1	0	1	0.49
其他	23	0	23	11.33
合计	185 (91.13)	18 (8.87)	203	100.00

2.7 ADR/ADE 的剂量及使用时长

203 例发生 ADR/ADE 的患者中, 2 例肠溶胶囊剂型用量均为 200 mg/(次·d), 用药时长分别为 2、3 d; 1 例粉针剂用量为 70 mg/(次·d), 用药时长 21 d; 2 例胶囊剂型用量分别为 3、2 粒/次, 均为 3 次/d, 用药时长分别为 5、1 d; 8 例颗粒剂型用量中, 2 例为 200 mg/次, 6 例为 100 mg/次, 均为 3 次/d, 2 例用药时长为 1 d、1 例 17 d, 5 例 42 d; 1 例软胶囊剂型用量为 10 mg/(次·d), 用药时长 3 d; 2 例栓剂剂型用量分别为 50、20 mg/次, 均为 1 次/d; 1 例注射液剂型用量为 140 mL, 用药时长为 21 d; 183 例片剂剂量为 1~3 片/次, 片剂规格均为 10 mg/片, 1~3 次/d, 用药时长 1~729 d; 3 例软膏剂型用量为 10~1 000 mg, 1~3 次/d, 用药时长均为 2 d。其中使用时长以 <1 周比例最高。见表 6。

2.8 ADR/ADE 报告患者累及系统及临床表现

203 份 ADR/ADE 报告中, 以胃肠损害比例 (54.68%) 最高, 其次为皮肤及其附件损害 (10.84%), 用药部位损害、免疫功能紊乱和感染、内分泌紊乱罕见的构成比均为 0.49%; 在临床表现上, 以恶心、呕吐出现频次最高, 见表 7。

表5 ADR/ADE 的发生时间

Table 5 Occurrence time of ADR/ADE

发生时间	肠溶胶囊/例	粉针剂/例	胶囊/例	颗粒/例	片剂/例	软膏/例	软胶囊/例	栓剂/例	注射液/例	合计	
										n/例	构成比/%
≤30 min	1	0	1	1	24	2	0	0	1	30	14.78
30~60 min	0	1	0	2	19	1	0	1	0	24	11.82
1~2 h	1	0	1	3	27	0	1	0	0	33	16.26
2~6 h	0	0	0	1	63	0	0	0	0	64	31.53
6 h~1 d	0	0	0	1	44	0	0	1	0	46	22.66
>1 d	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	2.96
合计	2	1	2	8	183	3	1	2	1	203	100.00

表6 ADR/ADE 的药物使用时长

Table 6 Duration of drug use causing ADR/ADE

剂型	n/例	<1周/例	1~3周/例	>3周/例
肠溶胶囊	2	2	0	0
粉针剂	1	0	1	0
胶囊	2	2	0	0
颗粒	8	2	1	5
片剂	183	133	32	18
软膏	3	3	0	0
软胶囊	1	1	0	0
栓剂	2	2	0	0
注射液	1	0	1	0
合计	203	145(71.43)	35(17.24)	23 (11.33)

2.9 ADR/ADE 报告结局

203 例不良反应报告中, 181 份报告类型为一般, 22 例为严重; 其中结局为痊愈、好转患者构成比分别为 13%、39.41%, 仅 1 例未好转, 构成比为 0.49%, 未见 ADR/ADE 所致的死亡事件, 见表 8。

3 讨论

大量临床实践、药理药效实验研究已证实雷公藤在自身免疫疾病的临床治疗上发挥独特作用^[7]。但其化学成分复杂, 部分化学成分如生物碱、二萜类等成分不仅是有效成分, 也是毒性成分^[8]。尤其是近年来, 随着雷公藤制剂的临床广泛应用, 不良

表 7 ADR/ADE 报告患者累及系统及临床表现

Table 7 Involved systems and clinical manifestations of patients with ADR/ADE

系统损害	临床表现 (例)	频次	合计	
			n/例	构成比/%
胃肠损害	恶心 (64), 呕吐 (28), 口干 (24), 腹痛 (15), 腹泻 (15), 胃胀 (6), 溃疡性口炎 (2), 胃肠道反应 (2), 便秘 (1), 反酸 (1), 口腔溃疡 (1), 胃不适 (1), 胃肠胀气 (1), 胃功能紊乱 (1), 胃痉挛 (1), 胃食管反流 (1), 胃炎 (1),	165	111	54.68
皮肤及其附件损害	瘙痒 (8), 皮疹 (6), 异常色素沉着 (5), 荨麻疹 (3), 斑丘疹 (2), 红斑疹 (1), 皮肤变色 (1), 皮肤溃烂 (1), 皮肤溃疡 (1), 皮肤色素减退 (1), 水疱疹 (1), 脱发加重 (1), 痤疮 (1)	32	22	10.84
全身性损害	乏力 (11), 疼痛 (3), 胸闷 (3), 水肿 (2), 不适 (1), 局部水肿 (1)	21	14	6.90
精神障碍	厌食 (7), 食欲异常 (6), 食欲不振 (3), 焦虑 (1), 失眠 (1), 食欲下降 (1), 嗜睡 (1)	20	13	6.40
肝胆损害	肝功能异常 (5), 肝炎 (5), 肝细胞损害 (3), 丙氨酸氨基转移酶升高 (2), 肝酶升高 (1), 天冬氨酸氨基转移酶升高 (1), 转氨酶升高 (1)	18	12	5.91
神经系统损害	头晕 (5), 局部麻木 (2), 头痛 (2), 感觉迟钝 (1), 舌麻痹 (1)	11	7	3.45
心血管系统损害	心悸 (4), 心律失常 (1)	5	3	1.48
血液系统损害	白细胞减少 (5)	5	3	1.48
生殖系统损害	月经紊乱 (4), 生殖器溃疡 (1)	5	3	1.48
血管损害和出凝血障碍	血小板减少 (3), 潮红 (2)	5	3	1.48
视觉损害	复视 (2), 一过性黑矇 (1)	3	2	0.99
泌尿系统损害	尿痛 (1), 少尿 (1)	2	1	0.49
用药部位损害	用药部位疼痛 (1)	1	1	0.49
免疫功能紊乱和感染	面部水肿 (1)	1	1	0.49
内分泌紊乱	满月脸 (1)	1	1	0.49

表 8 ADR/ADE 报告的结局

Table 8 Outcomes of ADR/ADE reports

结局	一般/例	严重/例	合计	
			n/例	构成比/%
痊愈	105	13	118	58.13
好转	73	7	80	39.41
不详	2	2	4	1.97
未好转	1	0	1	0.49
合计	181 (89.16)	22 (10.84)	203	100.00

反应报道也逐渐增多, 并已成为限制雷公藤制剂临床应用的关键^[9]。本研究通过对河南省 2004 年 1 月—2019 年 5 月有关雷公藤制剂 ADR/ADE 进行分析后也获得类似结论, 结果显示 203 份有效 ADR/ADE 报告中, 以 2017 年比例最高, 其次为 2018 年; 季度分布上 4~6、6~9、10~12 月比例相近 (26.60%、

27.50%、28.57%), 1~3 月比例相对较低 (17.24%), 且 203 份 ADR/ADE 报告的年度/季节分布差异有统计学意义。由此可见, 雷公藤制剂的不良反应报告有增多趋势, 且以 4~6、6~9、10~12 月 3 个季度相对多发。因此, 探究雷公藤制剂所致的 ADR/ADE 特征十分必要, 可为雷公藤制剂的临床应用合理应用及 ADR/ADE 监测提供重要依据。

研究还显示 203 份 ADR/ADE 报告的性别与年龄分布未见显著差异, 203 例患者中男、女构成比分别为 56.39%、46.31%, 且无论从总体年龄结构或是以性别为分组条件, 均以 45~64 岁年龄层发生率最高。结合患者用药情况分析, 203 例患者中, 以类风湿性关节炎、风湿性关节炎比例最高 (25.12%、24.14%), 分析与雷公藤制剂在上述两种疾病中的临床应用更为广泛有关^[10]。基于本研究可见, 雷公藤还被应用于掌跖脓疱病、白内障、上呼

吸道感染、红皮病等多种疾病。由此也可见，雷公藤制剂的临床应用范围极为广泛，这也可能是增加其不良反应风险的重要原因之一，制定雷公藤制剂的应用法规或指南，严格规范其适应症、禁忌症或于确保用药安全、减少其不良反应发生率有重要意义。而在既往病史资料上，仅24例有明确病史、过敏史资料采集，其余皆记载为不详，基于ADR/ADE报告中存在病史、过敏史资料不详这一情况，笔者认为病史、过敏史于雷公藤不良反应的关系仍有待进一步探究，由此也可见，应规范ADR/ADE报告的病史及过敏史采集，或更利于临床分析药物ADR/ADE事件，为临床用药提供更全面的参考依据。

同时，研究还显示在雷公藤制剂类型上，203份ADR/ADE报告中以片剂比例最高，既往也有研究指出不同剂型的雷公藤制剂对应的疗效、毒性也不尽相同，甚至有研究表明滴丸剂与片剂疗效相当，但毒性明显降低，另栓剂也能在一定程度上降低不良反应的发生风险^[11-12]。而在ADR/ADE发生时间上以用药后2~6h比例最高，其次为用药后6h~1d，临床应重视上述两个时间段，严密观察，以便及时针对不良反应予以对症处理。研究还显示在剂量上，雷公藤制剂的临床应用存在多样性，用药时长上以短期用药，即<1周最为常见。另本研究203份ADR/ADE报告中，以胃肠损害比例最高(54.68%)，这与既往报道结论相符^[13-15]。其次为皮肤及其附件损害(10.84%)，肝胆损害比例为5.98%；用药部位损害、免疫功能紊乱和感染、内分泌紊乱罕见，构成比均为0.49%；在临床表现上，以恶心、呕吐出现频次最高。同时，通过对203份ADR/ADE报告患者的转归进行分析，其中结局为痊愈、好转患者构成比分别为58.13%、39.41%，仅1例未好转，构成比为0.49%；提示雷公藤所致的ADR/ADE预后一般良好。纵观本研究结论，认为完善雷公藤制剂ADR/ADE报告资料填写，尤其是病史采集，另制定雷公藤制剂的应用法规或指南，严格规范其适应症、禁忌症十分迫切，这也是确保雷公藤制剂用药安全、减少其不良反应发生的关键措施。

综上所述，雷公藤制剂的ADR/ADE近两年有上升趋势，多集中于45~64岁的中老年群体，以类风湿性关节炎、风湿性关节炎疾病最为常见，多表现为胃肠损害，用药部位损害、免疫功能紊乱和感染、内分泌紊乱相对罕见，且ADR/ADE报告结局良好。但本研究也存在一定局限性，ADR/ADE报告的雷

公藤剂型以片剂基数较大，胶囊、颗粒等数量极少，这也导致部分数据难以满足统计学分析的基础要求，因此，笔者认为雷公藤制剂的不良反应分析还应以不同剂型为单位，采集更充足的样本量后持续补充及完善，以期雷公藤制剂的临床应用提供更全面的参考依据。

参考文献

- [1] Sun J, Shen X, Dong J, et al. *Tripterygium wilfordii* Hook F as maintenance treatment for Crohn's disease [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(5): 345-351.
- [2] Gao C, Lou L L, Wang D, et al. Chemical constituents from the roots of *Tripterygium wilfordii* and their cytotoxic activity [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19(7): 725-731.
- [3] Marcus D M. Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): e56.
- [4] 黄燕如, 万毅刚, 孙伟, 等. 雷公藤多苷调节肾组织p38MAPK信号通路改善糖尿病肾病肾小球炎症性损伤的作用和机制 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(21): 4102-4109.
- [5] 冯雪, 方赛男, 高雨鑫, 等. 雷公藤制剂安全性的循证评价研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(3): 425-439.
- [6] 杨冬梅, 刘俊. 雷公藤多苷临床应用及不良反应的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(20): 100-105.
- [7] Li X X, Du F Y, Liu H X, et al. Investigation of the active components in *Tripterygium wilfordii* leading to its acute hepatotoxicity and nephrotoxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162(13):238-243.
- [8] 关毅标, 罗福漳, 赵学峰. 雷公藤多苷联合盐酸贝那普利治疗免疫球蛋白A肾病的临床疗效及安全性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(10): 787-789.
- [9] 杨丽娜, 王庆芬, 倪晓霞, 等. 雷公藤口服液中雷公藤甲素、总二萜内酯和总生物碱的含量测定 [J]. *中国药师*, 2016, 19(10): 1986-1989.
- [10] 管咏梅, 陶玲, 肖芳, 等. 雷公藤在临床治疗类风湿性关节炎中的用药规律探析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(1): 64-68.
- [11] Chen F, Li T, Li S, et al. Preparation and characterization of *Tripterygium wilfordii* multi-glycoside nanoparticle using supercritical anti-solvent process [J]. *Int J Molecul Sci*, 2014, 15(2): 2695-2711.
- [12] 董文哲, 刘健, 忻凌. 雷公藤不同剂型改善类风湿关节炎患者免疫炎症指标的数据挖掘分析 [J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(10): 71-76, 82.

- [13] Wu C, Jin H Z, Shu D, *et al.* Efficacy and safety of *Tripterygium wilfordii* hook F versus acitretin in moderate to severe psoriasis vulgaris: a randomized clinical trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(4): 443-449.
- [14] Zhou Y Y, Xia X, Peng W K, *et al.* The effectiveness and safety of *Tripterygium wilfordii* Hook. F extracts in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(17): 356-360.
- [15] Wang Z, Ravula R, Shi L, *et al.* Overcoming chemoresistance in prostate cancer with Chinese medicine *Tripterygium wilfordii* via multiple mechanisms [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61246-61261.