- [M]. 北京: 科学出版社, 1975
- [15] 李彬, 陈万生. 四倍体板蓝根中的两个新生物碱 [J]. 药学学报, 2000, 35(7): 508-510
- [16] 乔传卓. 药用植物多倍体的应用 [J]. 中药材科技, 1981, 4: 678-683
- [17] 金玲, 居明秋. 引种青蒿中青蒿素含量的测定 [J]. 现代中药研究与实践, 1998, (3): 34
- [18] 武孔云. 中药栽培学 [M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2001
- [19] 刘连馥. 绿色食品导论 [M]. 北京: 企业管理出版社, 1989, 3: 99
- [20] 沈志滨, 敖行述, 刘鸣远. 甘草中有效成分积累动态初探 [J]. 黑龙江医药, 2000, 2: 102
- [21] 贾彩凤, 李艾莲. 我国药用植物辐射诱变育种的研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 633-附 1
- [22] 张汉明, 许铁峰, 郭美丽, 等. 药用植物的多倍体育种 [J]. 中草药, 2002, 33(7): 附 1-附 3
- [23] 陈浩, 梁运章. 离子束生物技术及其在药用植物育种中的应用 [J]. 中草药, 2005, 36(5): 641-643
- [24] 孙承忠, 陈士林, 赵润怀, 等. 基于 GIS 的中药材产地适宜性分析系统的设计与实现 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(3): 47-53
- [25] 陈士林, 索风梅, 韩建萍, 等. 中国药材生态适宜性分析及生产区划 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 481-487
- [26] 陈士林, 周应群, 谢彩香, 等. 基于 TCMGIS-1 的西洋参生态适宜性分析 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(7): 741-745
- [27] 张贵君, 杨晶凡. 中药标准物质的科学内涵及其研究思路 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(2): 71-72

雷公藤研究新进展

刘为萍¹, 刘素香², 唐慧珠^{1*}, 白梅¹, 王丽兰¹, 刘艳^{1*}

(1 桂林医学院 临床医学实验教学中心, 广西 桂林 541001; 2 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 系卫矛科雷公藤属木质藤本植物。雷公藤作为一种传统中药, 所含化学成分复杂, 具有多种药理活性, 被广泛用于治疗类风湿关节炎、肾小球肾炎红斑狼疮等自身免疫性疾病及各种皮肤病, 是目前国内外研究的热点天然药物之一。对近年来雷公藤的活性成分、质量控制、药理活性及毒性等研究新进展进行概述, 其中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, 其次对雷公藤的活性成分进行结构修饰, 降低其毒性而又不影响、甚或增加其疗效则具有重要的研究价值。

关键词: 雷公藤; 质量控制; 减毒增效

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)07-1215-04

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 系卫矛科雷公藤属木质藤本植物, 别名黄藤、黄藤木、黄腊藤、断肠草等, 分布于中国长江流域以南各地及西南地区。雷公藤作为一种传统中药, 其味苦, 有大毒, 具有活血化痰、清热解毒、消肿散结、杀虫止血等功效^[1]。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性, 被广泛用于治疗类风湿关节炎、肾小球肾炎红斑狼疮等自身免疫性疾病及各种皮肤病。近年来, 国内外学者对雷公藤做了大量的研究, 现对近年来雷公藤的活性成分、质量控制、药理活性及毒性等研究新进展进行概述, 以供参考。

1 活性成分

雷公藤其根、茎、叶均可作为药用, 药理活性基本相同, 但目前临床上主要药用部位为根。迄今, 已从雷公藤中分离出 200 多种单体化合物, 主要包括二萜类、三萜类、生物碱类、倍半萜类以及糖类等。其抗炎、免疫调节的主要活性成分分为二萜类、三萜类和生物碱类, 而且一种成分往往具有多方面、不同成分又具有相近的药理活性, 这些活性成分同时也是毒性成分。

1.1 萜类成分: 20 世纪 70 年代, Kupchan 等^[2] 首先从台湾产雷公藤中分离出雷公藤内酯醇 (triptolide)、雷公藤内酯酮 (triptonide) 和雷公藤内酯二醇 (triptodioid) 3 个活性二萜类化合物。其中, 雷公藤内酯醇的生物活性最强, 作为免疫抑

制药物, 用于许多自身免疫性疾病的治疗, 同时还具有抗肿瘤作用。阙慧卿等^[23] 从雷公藤中分离出雷公藤醌 A (triptonquinonic acid A), 并已证实该化合物对大鼠关节炎有抑制作用。近年来, 姚智等^[4] 从雷公藤中分离得到 5 个萜类化合物, 分别为雷酚萜 L、雷酚萜 B、雷酚萜 E、雷酚萜酸、雷酚萜酸甲醚。细胞毒试验表明各化合物均有一定的抗癌活性。从雷公藤中分到的一系列三萜类化合物, 如雷公藤内酯甲、雷公藤内酯乙、雷公藤三萜酸 A、雷公藤三萜酸 B、雷公藤酮、雷公藤红素等^[5], 其中雷公藤红素 (celastrol) 是其主要毒性成分^[6], 同时具有一定的抗癌活性。雷公藤红素是通过抑制癌细胞的蛋白酶活性而诱发癌细胞死亡的, 有效率达到 65%~93%^[7]。

雷公藤有效成分抗炎、免疫抑制、抗生育、抗癌活性具有强效、强毒的特点, 主要活性成分均属超毒等级, 其小鼠半数致死量均 < 2 mg/kg^[8]。以蛋白酶抑制剂雷公藤红素为先导化合物进行结构修饰, 通过脱水缩合方法和先成盐后酯化方法合成雷公藤红素衍生物, 以期得到脂溶性的前体药物。结果合成的 5 个衍生物经结构确证为雷公藤红素甲酯、雷公藤红素苄酯、雷公藤红素正十六醇酯、雷公藤红素环氧丙酯和雷公藤红素酰胺。采用 MTT 法研究 5 个衍生物的细胞毒活性, 除雷公藤红素酰胺外, 其余 4 个衍生物的细胞毒活性与母体相当, 均比阳性对照药顺铂的细胞毒活性强^[9]。

* 收稿日期: 2010-01-15

* 通讯作者 唐慧珠 E-mail: thz5844989@163.com

1.2 生物碱类成分:生物碱类化合物主要有雷公藤吉碱、雷公藤特碱、雷公藤次碱、雷公藤春碱、雷公藤晋碱、雷公藤灵碱、雷公藤增碱、雷公藤异春碱^[10]。临床证明雷公藤生物碱类治疗类风湿性关节炎的总有效率为100%,显效率为80%;生物碱制剂对关节的消肿、止痛作用明显、见效快,降血沉作用也较大,同时还发现有抗肿瘤、抗雄性生育作用^[11]。

2 质量控制研究

2.1 分析测定:雷公藤甲素是雷公藤药材中活性成分之一,蔡皓等^[12]以甲醇-水为流动相,采用HPLC梯度洗脱测定了雷公藤药材的根、枝、叶中雷公藤甲素在不同存贮期的量。结果显示雷公藤甲素在雷公藤药材中的量随着存贮时间的增长而下降。林绥等^[13]采用HPLC法,建立了雷公藤药材中雷公藤甲素和雷公藤乙素的定量测定方法,平均回收率分别为97.5%和97.3%。庄莹等^[14]用比色法,以3,5-二硝基苯甲酸显色,于540 nm波长处测定吸光度,测得雷公藤总内酯的量;采用HPLC法,测定雷公藤内酯醇的量。杨春欣^[15]对福建产的雷公藤不同季节、不同部位进行了雷公藤内酯醇的测定,结果显示雷公藤内酯醇在雷公藤全根、根皮、叶中的量以夏季最高,去皮根中的量以春季最高,而茎中的量则在秋季为最高;夏季采收的雷公藤不同部位的雷公藤内酯醇量高低依次为全根、根皮、去皮根、茎、叶。黄秀旺等^[16]开发一种不用过氧化铝柱预处理的HPLC法测定雷公藤多苷片中雷公藤内酯醇的方法。样品以无水乙醇超声溶解后直接上样测定,以乙腈-水(21:79)为流动相,柱温40℃,检测波长为221 nm。张聪聪等^[17]采用HPLC法测定雷公藤提取物中雷公藤甲素、雷公藤精碱和wilforfine F的量,该研究增加了活性成分wilforfine F和主要成分雷公藤精碱的测定,为雷公藤提取物的质量评价提供了有效的方法。张洁等^[18]采用紫外分光光度法测定不同厂家雷公藤制剂和不同产地雷公藤药材中总生物碱的量,以雷公藤吉碱为对照,在267 nm波长处进行测定。结果显示不同厂家雷公藤制剂和不同产地雷公藤药材中总生物碱量差异巨大。

雷公藤红素是雷公藤的主要毒性成分,因此准确测定雷公藤红素对控制雷公藤药材及相关制剂的质量具有重要意义。夏焱^[19]采用HPLC法测定雷公藤及其片剂中雷公藤红素的量。实验结果显示,不同产地的药材和不同厂家生产的制剂雷公藤红素的量有很大差异,湖南产带皮的雷公藤中雷公藤红素量很高,而去皮的较低,也证实了雷公藤红素主要存在于皮部中,提示在选用药材时对雷公藤根皮的取舍应慎重对待;雷公藤片中雷公藤红素量最高的为287.7 g/片,大约是其主要有效成分雷公藤甲素标示量的10倍。

2.2 指纹图谱研究:高旋等^[20]采用C₁₈色谱柱,以甲醇-水为流动相梯度洗脱,建立了雷公藤药材及其制剂的HPLC特征图谱,确定了共有模式;以最接近共有模式的雷公藤药材和制剂为特征图谱,采用夹角余弦法和相对欧氏距离法,对不同产地雷公藤药材和主要市售雷公藤片剂的HPLC特征图谱进行定性定量相似性评价。雷公藤内酯醇是雷公藤药材中主要有效成分之一,生药中也多以雷公藤内酯醇作

为主要检测指标评价药材质量。雷公藤酯甲是雷公藤三萜类的强活性代表物质,为此类制剂质量控制的另一个重要检测指标。因此同时建立雷公藤酯甲的HPLC测定方法,可以平行地整体监控和比较产品内在质量,从而保障临床应用的安全与有效。董林毅^[21]采用高效液相色谱法,Kromasil C₁₈色谱柱,以乙腈-水(0.1%磷酸)为流动相进行梯度洗脱,柱温35℃,检测波长267 nm,分析时间80 min,确立雷公藤标准指纹图谱;指纹图谱标出雷公藤药材的29个共有峰,以化学对照品结合HPLC-MS鉴定了其中18个峰,为雷公藤药材的质量控制提供了依据。

目前国内市场上的雷公藤类口服制剂多为原药材的乙醇粗提取物制剂,质量良莠不齐,而且毒性成分雷公藤红素既没有监控也没有测定标准,这也可能为雷公藤制剂产生不良反应的原因之一;不同来源的雷公藤药材质量差异较大可能是不同厂家生产的雷公藤多苷片中雷公藤内酯醇的量差异大的主要原因。因此,建立相关部门应尽快建立雷公藤及其制剂的质量控制标准,对其进行监控,以保证用药的安全性和有效性。

3 药理作用

3.1 抗肿瘤作用:雷公藤红素又称南蛇藤素,为雷公藤的三萜类成分,据文献报道,雷公藤红素的抑瘤率为65%~93%,超过紫杉醇^[7,22]。黄煜伦等^[23]建立BALB/C裸小鼠SHG44胶质瘤移植瘤模型,ip雷公藤红素,定期观察肿瘤生长情况测量肿瘤体积,绘制肿瘤生长曲线并计算抑瘤率。结果显示,与溶媒对照组相比,雷公藤红素能明显抑制SHG44裸鼠移植瘤生长($P < 0.05$),并存在剂量依赖性;雷公藤红素高剂量组能下调移植瘤组织中碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的蛋白表达($P < 0.05$),微血管密度(MVD)也随之降低($P < 0.05$),呈剂量依赖关系;增殖细胞核抗原(PCNA)、周期蛋白D1在雷公藤红素高、中剂量组及阳性对照组移植瘤中的蛋白表达明显低于溶媒对照组($P < 0.05$),呈剂量依赖关系。其作用机制可能与下调bFGF的蛋白表达,抑制肿瘤血管生成,下调周期蛋白D1、PCNA的蛋白表达,对肿瘤细胞周期进行调控有关。雷公藤红素以时间和剂量依赖性的方式抑制非小细胞肺癌细胞株H1299细胞的增殖,并使细胞阻滞在G₂/M期。同时,雷公藤红素显著上调cleaved PAPP和cleaved caspase-3的表达,提高细胞内的活性氧簇(ROS)水平,并且抑制核转录因子NF- κ B的活性,诱导caspase依赖性的细胞凋亡。具体机制与细胞内ROS的积累和NF- κ B的活性抑制有关^[24]。

目前,雷公藤内酯醇对肿瘤细胞热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)的作用开始逐渐引起人们的关注。雷公藤内酯醇可抑制其上游关键转录因子热休克因子(heat shock factor, HSF)的转录激活作用^[25]。经雷公藤内酯醇处理后,人胰腺癌细胞和结肠癌细胞中的HSP-70mRNA和蛋白质水平均显著下降,提示雷公藤内酯醇是一个有效的HSP-70抑制剂^[26]。而雷公藤内酯醇对正常胰腺细胞只有很小的杀伤作用^[27]。丁晓凌等^[28]通过对雷公藤内酯醇对5-LOX代

谢通路和胰腺癌细胞凋亡的影响研究,证实雷公藤内酯醇可以在体外诱导胰腺癌细胞增殖抑制和细胞凋亡,该效应与雷公藤抑制 5-LOX 代谢通路的活性可能有直接关系,提示雷公藤内酯醇可开发成临床治疗胰腺癌的有效药物。夏旭芬等²⁹⁾从炎症因子的角度出发,研究雷公藤内酯醇抗肿瘤的机制,实验证实雷公藤内酯醇对 SW114 细胞环氧化酶(COX-2)和诱导性一氧化氮合酶(iNOS)的表达及其产物前列腺素 E₂(PGE₂)和 NO 的合成有抑制作用,这些作用可能是通过雷公藤内酯醇对核转录因子 NF-κB 的抑制作用而实现的。雷公藤内酯醇可显著抑制胰腺癌细胞 SW1990 增殖并诱导细胞凋亡,并通过抑制肿瘤细胞新生血管生成而抑制肿瘤的生长^[30]。雷公藤内酯醇具有抑制淋巴瘤细胞增殖的效应,并能阻断 NHL 淋巴结瘤细胞通过淋巴结的转移。其抗肿瘤机制及其抗细胞增殖作用及对 NHL SDF-1/CXCR4 生物学轴的抑制效应有关^[31]。

3.2 免疫抑制和抗炎作用:雷公藤多苷对 T 淋巴细胞亚群有非选择性、非平衡性的抑制作用,使患者机体内存在的各免疫细胞亚群之间的病理性平衡产生改变,纠正免疫系统紊乱,这也许是雷公藤多苷治疗免疫性疾病的药理学基础^[32]。雷公藤多苷治疗重症肌无力的免疫抑制机制可能是通过调节 T 淋巴细胞亚群分布而发挥作用^[33]。杨志霞等^[34]通过试验推测雷公藤多苷可能通过抑制炎症细胞因子 MIF 释放,减轻细胞因子对滑膜细胞和软骨细胞的刺激,直接或间接抑制滑膜细胞异常增殖从而发挥疗效。经雷公藤多苷片干预的佐剂性关节炎大鼠的外周淋巴器官中 ICAM-1 阳性表达率明显降低,提示雷公藤多苷可能通过抑制 T 细胞产生细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-1,从而抑制 ICAM 分子的表达,同时可能抑制中性粒细胞产生 ICAM-1、VCAM-1,从而发挥对佐剂性关节炎的治疗作用^[35]。类风湿性关节炎是一种以关节滑膜炎为特征的慢性自身免疫性疾病。雷公藤多苷能升高血清超氧化物歧化酶(SOD)水平和总抗氧化能力,降低血清丙二醛(MDA),足爪 TNF-α、PGE₂ 水平及膝关节软骨 COX-2 及 NF-κB 表达;能减轻滑膜增生,减少炎细胞浸润。提示雷公藤多苷对佐剂性关节炎具有保护作用,抗氧化能力及抑制炎症细胞因子浸润可能是其主要的机制之一^[36]。

雷公藤提取物及其制剂可抑制器官移植的免疫排斥反应,治疗自身免疫性疾病,且神经形态、功能恢复良好。杨琴等^[37]将雷公藤多苷应用于糖尿病大鼠胰腺移植的研究中,发现雷公藤多苷能够明显抑制 T 淋巴细胞增殖活性,使 IL-2 mRNA 转录不能进行,阻断 IL-2 合成和分泌,从而达到抑制排斥反应的目的。提示雷公藤多苷能诱导一定程度的免疫耐受。PG₂₇ 是雷公藤的提取物,含有 11 种化学成分,其中 PG₄₉₀ 是其发挥免疫抑制作用的主要成分,研究发现 PG₂₇ 具有很好的抗器官移植免疫排斥作用,可增加同种异体心肾移植的存活率,PG₄₉₀ 的半合成衍生物 PG₄₉₀₋₈₈ 同样有效^[38]。

雷公藤红素在一定程度上能抑制小鼠炎症细胞因子 IL-6 基因的过度表达,以及血清溶血素水平(400 μg/kg),且呈

剂量依赖关系。雷公藤红素剂量在 0.25 μg/mL 时,可以明显抑制植物血凝素(PHA)诱导的细胞增殖;剂量为 800 μg/kg 时,能对抗 CCl₄ 引起的急性肝损伤小鼠肝脏 IL-6 mRNA 水平的升高^[39]。

3.3 神经保护作用:近年大量研究表明,阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)等许多神经退行性疾病有明显的免疫炎症病理变化过程。雷公藤内酯可以显著抑制小胶质细胞的激活,部分阻止 1-甲基-4-苯基-四氢吡啶离子(MPP⁺)对多巴胺神经元的毒性,改善行为学异常^[40]。雷公藤多苷能明显改善侧脑室注射凝聚态 Aβ 淀粉样蛋白诱导的拟 AD 模型小鼠的学习记忆功能障碍,并减少胶质细胞的数量^[41,42]。动物实验表明,雷公藤提取物能明显拮抗 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的神经毒性,提高了黑质酪氨酸羟化酶免疫反应(tyrosine hydroxylase-immunoreactive, TH-IR)的多巴胺能神经元的存活率及纹状体 TH-IR 阳性反应的神经纤维的长度,同时增加黑质和纹状体的多巴胺水平^[43]。吉兰-巴雷综合征是导致急性弛缓性瘫痪的主要神经系统疾病。雷公藤多苷通过抑制抗原特异性淋巴细胞增殖干预自身免疫性神经炎(EAN)的细胞免疫,该过程涉及淋巴细胞钾通道表达减少。雷公藤多苷有可能成为吉兰-巴雷综合征的潜在治疗药物^[44]。

蒋华等^[45]通过观察经雷公藤预处理大鼠异体神经移植后髓鞘损伤程度及急性期免疫排斥反应,探讨雷公藤早期免疫抑制作用及合适用药浓度。实验结果表明雷公藤能有效抑制异体神经移植术后早期急性排斥反应,质量浓度为 400 mg/L 雷公藤细胞保存液在一定程度上更能保护周围神经髓鞘,增加周围神经移植的成功率。陈路等^[46]通过用雷公藤多苷溶液对异体神经进行预处理,探讨了雷公藤多苷对大鼠异体坐骨神经移植后神经再生情况的影响,实验证实异体神经经雷公藤多苷预处理后可降低移植与宿主间的免疫排斥反应,促进周围神经再生。

4 毒性研究

研究表明,雷公藤所含的生物碱、二萜类、三萜类及苷类物质均有一定的毒性;其中二萜类成分毒性最大,其次是三萜类成分,生物碱成分毒性较小。二萜类主要对心、肝、骨髓、胃肠系统、生殖系统有强烈毒性;生物碱则主要损害肝脏,对生殖系统也有较强的毒性^[47]。

雷公藤可引起中毒性肝炎或慢性肝损伤,其物质基础主要是二萜类内酯雷公藤甲素。肝损伤的机制可能与肝中 Kupffer 细胞的激活,释放大量的肿瘤坏死因子(TNF)及 NO 有关^[48]。

雷公藤可治疗肾脏疾病,但其肾毒性明显,且治疗量与中毒量接近,疗效与剂量密切相关。研究发现,雷公藤的肾毒性可表现为肾小管、间质出现明显炎症细胞浸润,小管上皮明显变性、坏死及萎缩。雷公藤中毒致死以急性肾功能衰竭为多,表现为少尿、水肿、血尿、蛋白尿、管型尿、腰痛或伴肾区叩击痛;部分尸检发现有中毒性肾病、间质性肾炎、肾乳头坏死、肝细胞变性、心肌浊肿、中枢神经系统变性等病理

改变。雷公藤肾毒性损害的主要表现为乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、下肢水肿等;贫血发生较早,且症状较明显,与肾功能损害程度不平行^[49]。

雷公藤的生殖系统损害主要是长期使用可导致男性不育和女性闭经;血液系统损害主要是可引起白细胞及血小板减少,停药后可恢复;免疫器官损害;大鼠急性中毒实验可见淋巴组织受损,淋巴器官萎缩和淋巴组织内淋巴细胞坏死,数目减少;神经系统损害主要临床表现为头晕、乏力、嗜睡、肌肉酸痛、四肢麻木、抽搐致烦躁。以上不良反应的发生与损害的严重程度与雷公藤提取物的剂量相关^[50]。

5 结语

目前,雷公藤在活性成分、制剂及质量分析、药理作用机制、临床应用等方面的研究已取得很大进展,但雷公藤制剂的不良反应给其临床应用带来很大困难,故对其减毒增效方法的研究就显得非常重要。笔者认为应该从以下几方面进行研究:首先,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;第二,雷公藤各种制剂来源、工艺、成分、质量参差不齐,应该制定统一的质量标准,对有毒成分进行控制;第三,对雷公藤有效成分进行结构修饰,以减低毒性,增加疗效;第四,加强配伍的研究,通过与其他药味配伍应用,达到减毒、增效的结果。因此如何控制雷公藤活性成分及对活性成分进行结构修饰,从分子水平科学地降低其毒性而又不影响,甚或增加其疗效则具有重要的研究价值,雷公藤在多种领域中有着更广阔的应用前景。

参考文献:

[1] 郭艳红, 谭 昱. 雷公藤的毒性及其研究概况 [J]. 中药材, 2007, 30(1): 112-117.

[2] 徐晓昱, 郑伟娟, 华子春, 等. 雷公藤内酯醇抗肿瘤作用机理研究进展 [J]. 中国医药生物技术, 2009, 4(5): 367-369.

[3] 阙慧卿, 耿莹莹, 林 绥, 等. 雷公藤化学成分的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(11): 1624-1625.

[4] 姚智, 高文远, 高石喜久. 雷公藤中具有抗癌活性的三萜类化合物 [J]. 中草药, 2007, 38(11): 1603-1606.

[5] 王本祥. 现代中药药理研究 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2004.

[6] 朱晓明, 熊汝成. 雷公藤红素对犬肾移植抗排斥疗效的观察 [J]. 中华器官移植杂志, 1996, 17(1): 21-22.

[7] 翟 边. 武汉科学家首次发现雷公藤有望成为抗癌新药 [J]. 中国制药信息, 2006, 22(9): 15.

[8] 郑家润. 雷公藤应用研究存在的问题 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(2): 101.

[9] 王家强, 刘军峰, 关玉昆, 等. 雷公藤红素衍生物的合成与评价 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 201-204.

[10] 徐力宏, 苗抗立, 黄丽瑛. 雷公藤生物碱的分离鉴定 [J]. 中国药房, 1995, 6(4): 12-13.

[11] 舒孝顺, 高中洪, 杨祥良. 雷公藤生物碱的化和药理活性研究进展 [J]. 广东药学院学报, 2003, 19(2): 150-152.

[12] 蔡 皓, 池玉梅, 姜海英, 等. 雷公藤药材贮藏期间成分变化的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(4): 265-266.

[13] 林 绥, 邓思珊, 阙慧卿, 等. 雷公藤中雷公藤甲素和雷公藤乙素的测定 [J]. 中草药, 2008, 39(9): 1406-1411.

[14] 庄 莹, 宋 敏, 杭太俊, 等. 雷公藤多苷片中雷公藤总内酯及雷公藤内酯醇的测定 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(1): 36-40.

[15] 杨春欣, 周庭川. 雷公藤内酯醇不同季节的含量变化 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(1): 25-26.

[16] 黄秀旺, 许建华, 陈元冲. 快速测定雷公藤多苷片中雷公藤内酯醇含量的预处理方法 [J]. 福建中医学院学报, 2008, 18(3): 24.

[17] 张聪聪, 黄建明, 俞媚华. HPLC法测定雷公藤提取物中雷公藤甲素及两种生物碱的含量 [J]. 复旦学报: 医学版, 2009, 36(3): 333-336.

[18] 张 洁, 段宏泉. 紫外分光光度法测定雷公藤多苷片和不同产地药材中总生物碱的含量 [J]. 天津医科大学学报, 2009, 15(3): 354-356.

[19] 夏 焱, 王文燕, 张彦文, 等. HPLC法测定雷公藤及其片

剂中雷公藤红素 [J]. 中草药, 2005, 36(8): 1154-1156.

[20] 高 旋, 宋 敏, 庄 莹, 等. 雷公藤药材及制剂的 HPLC 特征图谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(5): 702-709.

[21] 董林毅, 张庆伟, 段宏泉. 雷公藤药材 HPLC 指纹图谱的研究 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(6): 422.

[22] 杜玮伟, 黄宏文. 雷公藤次生代谢产物雷公藤红素含量与环境因子相关性分析 [J]. 植物学通报, 2008, 25(6): 707-713.

[23] 黄煜伦, 周幽心, 姜 华, 等. 雷公藤红素抑制可移植性人脑胶质瘤生长相关分子 [J]. 江苏医药, 2007, 33(1): 37-39.

[24] 陈国柱, 徐元基, 杜芝燕, 等. 雷公藤红素对非小细胞肺癌细胞株 H1299 增殖与凋亡的影响 [J]. 生物技术通讯, 2008, 19(6): 826-829.

[25] Westenheide S D, Kawahara T L, Orton K, et al. Triptolide, an inhibitor of the human heat shock response that enhances stress induced cell death [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(14): 9616-9622.

[26] Phillips P A, Dudeja V, McCarroll J A, et al. Triptolide induces pancreatic cancer cell death via inhibition of heat shock protein 70 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9407-9416.

[27] Aghdassi A, Phillips P, Dudeja V, et al. Heat shock protein 70 increases tumorigenicity and inhibits apoptosis in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(2): 616-625.

[28] 丁晓凌, 周国雄, 周晓荣. 雷公藤内酯醇对结肠癌细胞 COX-2 和 iNOS 表达的抑制作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(34): 3835-3839.

[29] 夏旭芬, 王 伟, 鲍亚萍. 雷公藤内酯醇对结肠癌细胞 COX-2 和 iNOS 表达的抑制作用 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(10): 758-761.

[30] 王国平, 尹成进, 欧阳曙明, 等. 雷公藤内酯醇对人胃癌细胞 SGC7901 增殖及表达血管内皮生长因子的影响 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(1): 17-19.

[31] 张 纯, 崔国惠, 刘 芳. 雷公藤内酯醇对非霍奇金淋巴瘤基质细胞衍生活因子-1 及其特异性受体生物学轴效应的影响 [J]. 中草药, 2007, 37(9): 1350-1355.

[32] 周 静, 赵 宁, 贾红伟, 等. 雷公藤多苷对大鼠胶原免疫性关节炎及佐剂性关节炎黏膜免疫功能影响的对比研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25: 723-726.

[33] 张剑宇, 彭 岚, 刘定华. 雷公藤对重症肌无力外周血 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(6): 80-81.

[34] 杨志霞, 李振彬, 孙中成, 等. 雷公藤多苷对胶原性关节炎大鼠血清 MIF、IL-1 β 、TNF- α 含量的影响 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24: 59-61.

[35] 李艳芳, 徐玉东, 刘兰涛, 等. 雷公藤多苷对佐剂性关节炎模型大鼠 ICAM-1 影响 [J]. 解剖与临床, 2007, 12: 167-170.

[36] 肖 诚, 何颖辉, 黄芳华, 等. 雷公藤多苷对佐剂性关节炎大鼠自由基和炎症因子的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(6): 389.

[37] 杨 琴, 李军杰, 孟令祥. 雷公藤多苷在糖尿病大鼠胰腺移植中的作用研究 [J]. 四川解剖学杂志, 2008, 16(1): 13-14.

[38] 向 明, 张程亮. 雷公藤免疫抑制作用研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36(3): 458-461.

[39] 李孟秋, 窦 洁, 杜 伟, 等. 雷公藤红素对小鼠的免疫抑制作用及其对 IL-6 mRNA 表达影响的研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 3(2): 158-163.

[40] 高俊鹏, 孙 珊, 李文伟. 雷公藤内酯可减轻 MPP+ 诱导的大鼠多巴胺神经元损伤 [J]. *Neurosci Bull*, 2008, 24(3): 133-142.

[41] 吕 诚, 胡小令, 石 嘉, 等. 雷公藤多苷对大鼠海马内注射 A β 所致学习记忆障碍的改善作用 [J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(1): 39-40.

[42] 吕 诚, 胡小令, 张宪郁, 等. 雷公藤多苷对大鼠海马内注射 β -淀粉样蛋白后小胶质细胞反应的影响 [J]. 解剖学杂志, 2005, 28(2): 225-226.

[43] Hong Z, Wang G, Gu J, et al. Triptolide protects against MPP⁺-induced neurotoxicity in C57BL/6 mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 26: 1500-1508.

[44] 李建萍, 肖保国, 吕传真. 雷公藤多苷对实验性自身免疫性神经炎免疫状态的影响 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2009, 16(3): 202-205.

[45] 蒋 华, 蒋电明, 黄英如. 经雷公藤预处理大鼠异体神经移植后早期组织形态及免疫学观察 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(11): 1378-1383.

[46] 陈 路, 蒋电明, 黄英如. 雷公藤多苷预处理对大鼠异体神经移植后神经再生的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(31): 6031-6035.

[47] 王爱民, 罗功名. 雷公藤的毒性研究 [J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(6): 60.

[48] 薛 景, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤的肝毒性研究及 ADME/Tox 评价电路 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 655-658.

[49] 李 波, 周昕欣, 梁茂新, 等. 雷公藤配伍减毒增效研究及展望 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(11): 1045-1048.

[50] 潘晓东, 陈晓春. 雷公藤提取物在神经免疫性疾病中的药理效应和机制研究进展 [J]. 药理学杂志, 2008, 43(12): 1179-1185.