

雷公藤研究进展及其质量标志物的预测分析

肖治均, 刘传鑫, 杨欣欣, 李娅琦, 王梓轩, 张泽坤, 郭慧清, 马长华*

北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘要: 雷公藤是一味传统中药, 所含化学成分丰富, 具有多方面的药理活性。在刘昌孝院士提出中药质量标志物(Q-marker)新概念的基础上, 系统综述了雷公藤化学成分及药理活性, 并根据质量标志物的定义结合雷公藤的传统药效、传统药性、临床用药新用途、可测成分、入血成分和配伍研究进行分析, 对雷公藤质量标志物进行预测, 以期雷公藤药材质量的深入研究提供参考。

关键词: 雷公藤; 质量标志物; 倍半萜类; 二萜类; 三萜类; 生物碱类

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)19-4752-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.028

Research progress on chemical composition and pharmacological activity of *Tripterygium wilfordii* and predictive analysis on Q-marker

XIAO Zhi-jun, LIU Chuan-xin, YANG Xin-xin, LI Ya-qi, WANG Zi-xuan, ZHANG Ze-kun, GUO Hui-qing, MA Chang-hua

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: *Tripterygium wilfordii*, a traditional Chinese herbal medicine with multiaspect pharmacological activities, contains abundant chemical constituents. Based on the new concept of quality markers (Q-markers) of traditional Chinese medicine put forward by Academician Chang-xiao Liu, this paper systematically reviewed the chemical constituents and pharmacological activities of *T. wilfordii*, the Q-markers of *T. wilfordii* were predicted and analyzed according to the definition of quality markers and the research of its traditional efficacy, traditional medicinal properties, new clinical use, measurable composition, plasma composition, and compatibility, in order to provide reference for further study on the quality of *T. wilfordii*.

Key words: *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; quality marker (Q-marker); sesquiterpenes; diterpenes; triterpenes; alkaloids

中药的有效性是中医临床用药的基础。中药以多成分、多靶点发挥临床疗效是以中药质量为保障的。传统中药质量控制的方法是控制中药中一种或几种有效成分或特征成分的量, 然而, 此方法难以真正反映出中药质量与疗效间的确切关系。2016年, 刘昌孝院士^[1]首次提出中药质量标志物(Q-marker)的概念, 以新的观点系统地阐明中药质量与疗效间的关系, 对完善我国中药质量标准, 提高标准的科学性、合理性及可操作性, 并强化标准的权威性和严肃性指明了方向。中药质量标志物的概念引起了学者的共鸣与认同, 已对车前子^[2]、黄精^[3]、肉桂^[4]及复方丹参滴丸^[5]等单味或复方中药的

质量标志物进行了预测分析。

雷公藤药材系卫矛科(Celastraceae)雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的干燥根, 又名黄藤木、霹雳木、黄藤、菜虫药等^[6]。雷公藤始载于《神农本草经》, 其味苦、辛, 性寒, 有毒, 归肝、肾二经, 具有祛风除湿、杀虫解毒、消肿止痛、舒筋活络的功效。临床上, 雷公藤多用于治疗类风湿关节炎、血小板减少性紫癜、肾小球肾炎、红斑狼疮、湿疹和银屑病等免疫系统疾病, 其临床制剂有雷公藤多苷片、雷公藤内酯软膏、雷公藤总萜片等^[7-10]。雷公藤素有“一味单方, 气死名医”“一味雷公藤, 功盖百药”之说, 其在传统

收稿日期: 2019-05-05

作者简介: 肖治均(1996—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药质量控制研究。E-mail: 1931782942@qq.com

*通信作者 马长华, 男, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事中药质量控制研究。E-mail: machanghua60@sina.cn

中药中的地位不言而喻。然而, 反观其不良作用, 《本草纲目拾遗》记载: “出江西者力大, 土人采之毒鱼, 烦蚌螺之类亦死, 其行爆裂”。雷公藤全株有毒, 可引发多种不良反应, 对消化、生殖、血液及心脏系统均有毒性损害^[11-12]。鉴于此, 本文根据质量标志物的定义, 结合雷公藤化学成分、药理活性、生物基原、传统药性、可测成分、入血成分和配伍研究等, 对雷公藤的质量标志物进行预测分析, 以期雷公藤的临床应用和进一步研究提供参考。

1 化学成分

雷公藤化学成分繁多且复杂, 自 1936 年首次从

雷公藤根部提取到雷公藤红素 (celastrol) 至今, 已分离并鉴定出 450 多种化合物, 主要包括二萜类、三萜类、生物碱类和倍半萜类等^[13]。

1.1 倍半萜类 (sesquiterpenes)

雷公藤倍半萜类化合物多为生物活性较强的倍半萜生物碱类, 本文将其归于生物碱类介绍。

1.2 二萜类 (diterpenes)

雷公藤二萜类化合物有 3 种类型: 贝壳杉烷型、泪柏醚型和松香烷型, 其中二萜内酯类活性较强, 如雷公藤甲素 (triptolide) 表现出较强的免疫抑制作用。二萜类化合物名称见表 1, 结构骨架见图 1。

表 1 雷公藤中二萜类化合物
Table 1 Diterpenes in *T. wilfordii*

序号	化合物名称	取代基	文献
1	雷公藤甲素 (triptolide)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = OH$	14
2	雷公藤乙素 (tripliolide)	$R_1 = R_4 = OH, R_2 = H, R_3 = CH_3$	14
3	雷醇内酯 (triptolidenol)	$R_1 = H, R_2 = R_4 = OH, R_3 = CH_3$	14
4	16-羟基雷公藤内酯醇 (16-hydroxytriptolide)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_2OH, R_4 = OH$	14
5	雷公藤内酯酮 (triptonide)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = C=O$	14
6	雷醌内酯酮 (triptoquinonide)		15
7	雷酚内酯 (triptophenolide)	$R_1 = R_2 = R_3 = H$	16
8	雷酚内酯甲醚 (triptophenolide methyl ether)	$R_1 = R_3 = H, R_2 = CH_3$	16
9	雷酚新内酯 (neotriphenolide)	$R_1 = OH, R_2 = CH_3, R_3 = H$	16
10	雷酚酮内酯 (triptonolide)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = C=O$	17
11	异雷酚新内酯 (isoneotriphenolide)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$	15
12	雷酚新内酯-O-葡萄糖 (neotriphenolide-O-glc)	$R_1 = O-glc, R_2 = H, R_3 = CH_3$	15
13	雷公藤氯内酯醇 (tripchlorolide)		15
14	雷公藤内酯三醇 (triptriolide)		15
15	山海棠二萜内酯 (tripterifordin)	$R = H$	15
16	tripterinin	$R = OH$	18
17	16 α -hydroxy-20-ethoxy-19,20-epoxykauran		18
18	16 α -hydroxy-ent-kaurane	$R_1 = R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = OH$	18
19	16 α -hydroxy-kauran-19,20-dioic acid	$R_1 = R_2 = COOH, R_3 = CH_3, R_4 = OH$	18
20	16 α -(-)-kauran-17,19-dioic acid	$R_1 = CH_3, R_3 = H, R_2 = R_4 = COOH$	18
21	kaurane-16,19,20-triol	$R_1 = R_2 = CH_2OH, R_3 = CH_3, R_4 = OH$	18
22	ent-kaurane		18
23	8 α -hydroxy-ent-pimara-15-ene		18
24	ent-pimara-8(14),15-diene		18
25	tyriptoquinone H		19
26	雷酚萜醇 (triptonoterpenol)	$R_1 = CH_2OH, R_2 = OH, R_3 = OCH_3, R_4 = H$	15
27	triptonoterpeoe	$R_1 = CH_3, R_2 = R_4 = H, R_3 = OH$	16
28	雷酚萜甲醚 (triptonoterpene methyl ether)	$R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = OH, R_4 = H$	16
29	雷酚萜 A (triptobenzene A)	$R_1 = CH_2OH, R_2 = R_4 = H, R_3 = OH$	19
30	雷酚萜 N (triptobenzene N)	$R_1 = CH_2OH, R_2 = R_3 = H, R_4 = C=O$	19
31	山海棠酸 (hypoglic acid)	$R_1 = CH_3, R_2 = OH, R_3 = OCH_3$	15
32	雷酚萜 D (triptobenzene D)	$R_1 = COOH, R_2 = R_3 = H$	19

续表 1

序号	化合物名称	取代基	文献
33	雷酚萜 H (triptobenzene H)	$R_1 = \text{COOH}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OCH}_3$	19
34	triptoquine A		15
35	脱氢枞酸 (dehydroabietic acid)		18
36	triptinnin B		18
37	16-hydroxy-19,20-epoxy-kaurane		20
38	雷酚萜 J (triptobenzene J)	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$	18
39	3 β ,11,19-trihydroxy-14-methoxy-abieta-8,11,13-triene	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3$	18
40	13- <i>epi</i> -19-normanoyloxide-18-oic acid		18
41	labd-13(<i>E</i>)-ene-8 α ,15-diol		18
42	14,15-dihydroxy-8,13-epoxy-labd-14-en-19-oate		18
43	abietatriene		14

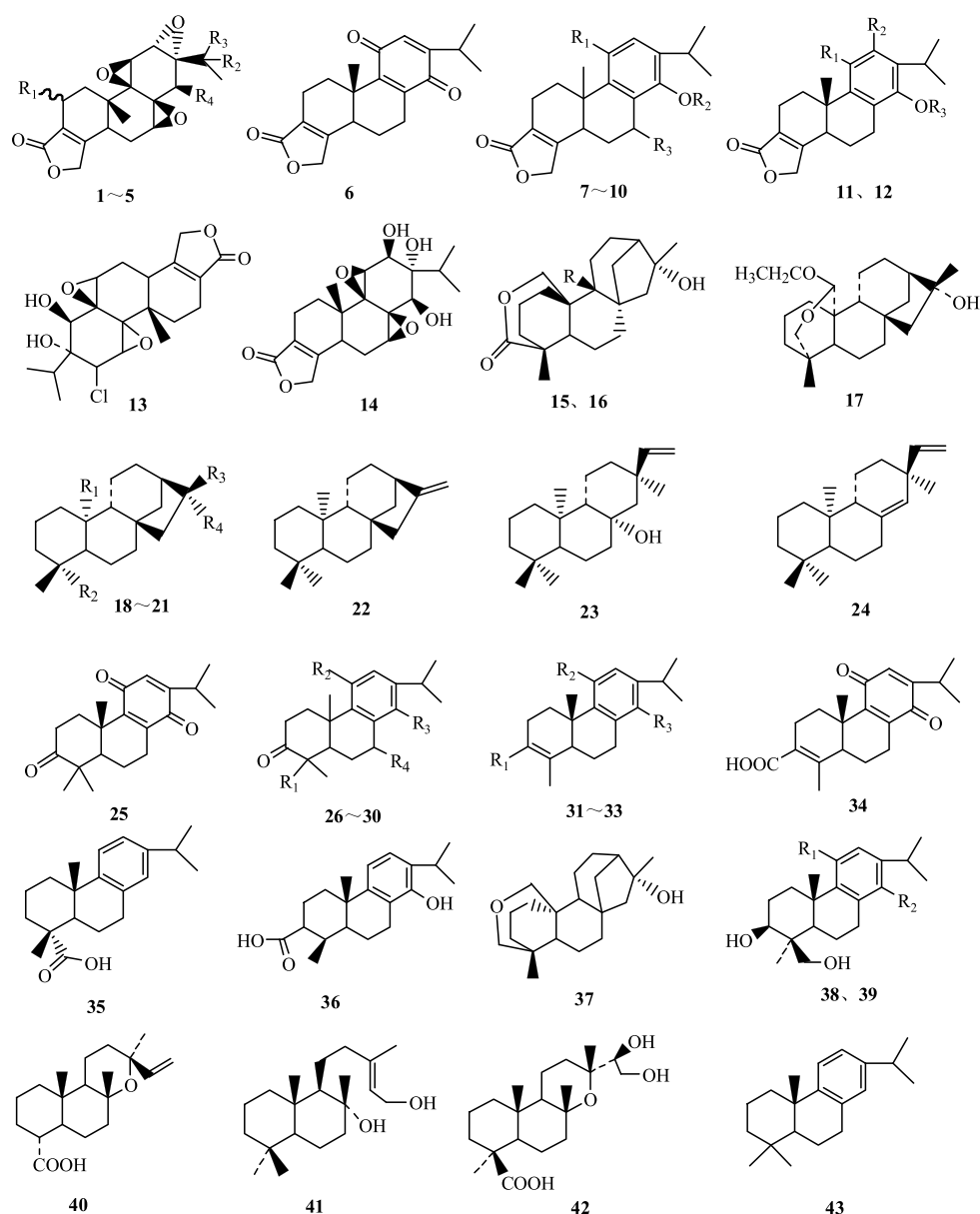


图 1 雷公藤中二萜类结构骨架

Fig. 1 Structural skeletons of diterpenes in *T. wilfordii*

1.3 三萜类 (triterpenes)

三萜类化合物在雷公藤中表现出重要的生物活性^[21], 多属于齐墩果酸型、木栓烷型和乌苏烷型五环三萜类, 其化学名称见表 2, 结构骨架见图 2。

1.4 生物碱类 (alkaloids)

生物碱类成分在雷公藤化学成分中含量最高, 总碱含量可达 0.1%~0.5%^[26]。按结构骨架可分为

倍半萜大环内酯类和精脒类, 其化学名称见表 3, 结构骨架见图 3。

1.5 其他成分

雷公藤还含有少量苷类、糖类、酚酸类和微量元素等。其中秦皮素^[39]和 2 个木脂素^[40]为首次从雷公藤中分离得到。雷公藤中其他类成分化学名称见表 4, 结构骨架见图 4。

表 2 雷公藤中三萜类化合物
Table 2 Triterpenes in *T. wilfordii*

序号	化合物名称	取代基	文献
44	雷公藤内酯甲 (wilforlide A)	R = OH	22
45	雷公藤内酯乙 (wilforlide B)	R = C=O	22
46	萨拉子酸 (salaspermic acid)	R = H	23
47	雷公藤酸 E (wilforic acid E)	R = C=O	24
48	去甲泽拉木醛 (demethylzeylasteral)	R ₁ = CHO, R ₂ = OH	22
49	triptohypol A	R ₁ = OH, R ₂ = OCH ₃	21
50	triptohypol B	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = OCH ₃	21
51	triptohypol C	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = OH	21
52	雷公藤酸 A (wilforic acid A)		24
53	雷公藤酸 B (wilforic acid B)		24
54	雷公藤红素 (celastrol)		22
55	celastolide		21
56	雷公藤酸 C (wilforic acid C)		24
57	triptotin C		25
58	黑曼酮酯 (regelin)	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = C=O	25
59	去甲黑曼酮酯 (demethylregelin)	R ₁ = R ₂ = OH, R ₃ = C=O	25
60	野甘草酸 (dulcioic acid)	R ₁ = R ₃ = OH, R ₂ = H	25
61	28-hydroxy-3-oxo-olean-12-en-29-oic acid	R ₁ = O, R ₂ = H, R ₃ = OH	18
62	3β,28-hydroxy-olean-12-en-29-oic acid	R ₁ = β-OH, α-H, R ₂ = H, R ₃ = OH	18
63	3α,28-hydroxy-olean-12-en-29-oic acid	R ₁ = α-OH, β-H, R ₂ = H, R ₃ = OH	22
64	雷公藤三萜酸 B (triptotriterpenic acid B)	R ₁ = β-OH, α-H, R ₂ = OH, R ₃ = H	18
65	里格酚 C (regeol C)		18
66	22β-hydroxy-3-oxo-12-ursen-30-oic acid	R ₁ = H, R ₂ = O, R ₃ = COOH, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃	18
67	28-hydroxy-3-oxo-12-ursen-30-oic acid	R ₁ = H, R ₂ = O, R ₃ = COOH, R ₄ = H, R ₅ = CH ₂ OH	18
68	2α-hydroxy-ursolic acid	R ₁ = OH, R ₂ = β-OH, α-OH, R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H, R ₅ = COOH	18
69	triptohypol D	R = OCH ₂ CH ₃	21
70	triptohypol E	R = OCH ₃	21
71	triptohypol F		21
72	hypodiol		24
73	regelone		25
74	21β,28-dihydroxy-3-oxo-olean-12,20(30)-diene		18
75	雷公藤三萜酸 A (triptotriterpenic acid A)		18
76	直楔草酸 (orthosphenic acid)		18
77	cangoronine		18

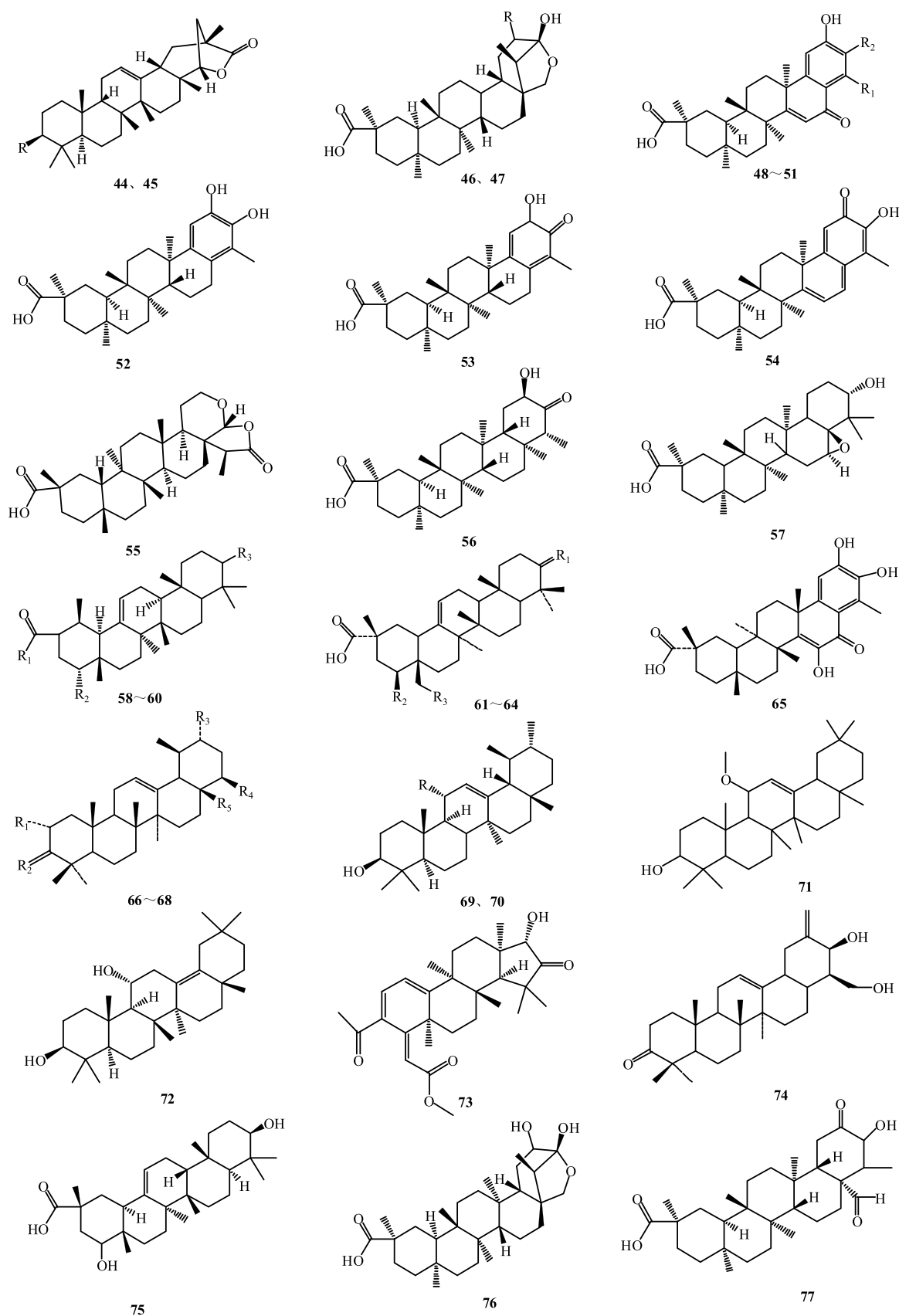


图 2 雷公藤中三萜类结构骨架

Fig. 2 Structural skeletons of triterpenes in *T. wilfordii*

表 3 雷公藤中生物碱类化合物

Table 3 Alkaloids in *T. wilfordii*

序号	化合物名称	取代基	文献
78	雷公藤次碱 (wilforine)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = \text{H}, R_3 = R_4 = \text{Ac}$	6
79	雷公藤春碱 (wilfortrine)	$R_1 = 3\text{-furanoyl}, R_2 = \text{OH}, R_3 = R_4 = \text{Ac}$	27
80	雷公藤晋碱 (wilforgine)	$R_1 = \text{furanoyl}, R_2 = \text{H}, R_3 = R_4 = \text{Ac}$	27
81	雷公藤碱庚 (wilforzine)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Ac}$	6
82	雷公藤精碱 (wilforjine)	$R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = R_4 = \text{Ac}$	28
83	雷公藤新碱 (wilfordmine)	$R_1 = R_3 = R_4 = \text{Ac}, R_2 = \text{H}$	29
84	雷公藤碱戊 (wilfordine)	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = R_4 = \text{Ac}$	28
85	雷公藤定碱 (wilfordine)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = \text{OH}, R_3 = R_4 = \text{Ac}$	30
86	雷公藤宁碱 (wilfornine)	$R_1 = \text{nicotinoyl}, R_2 = \text{H}, R_3 = R_4 = \text{Ac}$	31
87	1-去乙酰基雷公藤定碱 (1-desaetyl wilfordine)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{Ac}, R_4 = \text{H}$	32
88	1-去乙酰基雷公藤春碱 (1-desaetyl wilfortrine)	$R_1 = 3\text{-furanoyl}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{Ac}, R_4 = \text{H}$	32
89	1-去乙酰基雷公藤晋碱 (1-desacetyl wilforgine)	$R_1 = \text{furanoyl}, R_2 = R_4 = \text{H}, R_3 = \text{Ac}$	32
90	1-去乙酰基雷公藤次碱 (1-desacetyl wilforine)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = R_4 = \text{H}, R_3 = \text{Ac}$	32
91	9'-羟基-2-烟酰雷公藤次碱 (9'-hydroxy-2-nicotinoyl wilforine)	$R_1 = \text{nicotinoyl}, R_2 = \text{OH}, R_3 = R_4 = \text{Ac}$	33
92	佩里木碱 A (peritassines A)	$R_1 = R_2 = \text{Ac}, R_3 = R_5 = \text{CH}_3, R_4 = R_6 = \text{H}$	34
93	异雷公藤春碱 (isowilfortrine)	$R_1 = 3\text{-furanoyl}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{OH}, R_4 = R_5 = \text{CH}_3, R_6 = \text{H}$	31
94	雷公藤明碱 (wilfordsine)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = R_6 = \text{CH}_3, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}$	31
95	雷公藤康碱 (wilfordconine)	$R_1 = R_6 = \text{H}, R_2 = 3\text{-furanoyl}, R_3 = \text{OH}, R_4 = R_5 = \text{CH}_3$	28
96	雷公藤榕碱 (wilfordlongine)	$R_1 = R_6 = \text{H}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{OH}, R_4 = R_5 = \text{CH}_3$	28
97	异雷公藤定碱 (isowilfordine)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = R_4 = \text{CH}_3, R_5 = R_6 = \text{H}$	28
98	雷公藤植碱 (wilfordsuine)	$R_1 = R_5 = R_6 = \text{H}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{CH}_3, R_4 = \text{OH}$	28
99	雷公藤定宁 A (wilfordinine A)	$R_1 = \text{Ac}, R_2 = R_3 = \text{H}$	35
100	雷公藤定宁 B (wilfordinine B)	$R_1 = R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{OH}$	35
101	雷公藤定宁 C (wilfordinine C)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{OH}$	35
102	雷公藤定宁 D (wilfordinine D)	$R_1 = \beta\text{-OAc}, \text{H}, R_2 = \text{furanoyl}, R_3 = \text{H}$	36
103	雷公藤定宁 E (wilfordinine E)	$R_1 = \beta\text{-OAc}, \text{H}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{H}$	36
104	雷公藤定宁 F (wilfordinine F)	$R_1 = \beta\text{-OAc}, \text{H}, R_2 = \text{Bz}, R_3 = \text{H}$	36
105	雷公藤定宁 G (wilfordinine G)	$R_1 = \text{O}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{OH}$	36
106	雷公藤定宁 H (wilfordinine H)	$R_1 = \beta\text{-OAc}, \text{H}, R_2 = \text{furanoyl}, R_3 = \text{OH}$	36
107	雷公藤素 B (triptonine B)		35
108	hypoglaunine		37
109	南蛇藤桂皮酰胺 (celacinnine)	$R = \text{trans-PhCH=CHCO}$	28
110	南蛇藤 β -呋喃甲酰胺 (celafurine)	$R = \text{furanoyl}$	28
111	南蛇藤苄酰胺 (celabazine)	$R = \text{PhCO}$	28
112	南蛇藤别肉桂酰胺碱 (celallocinnine)	$R = \text{cis-PhCH=CHCO}$	28
113	triptotion J		38

Ac-acetyl Bz-benzoyl Ph-phenyl

2 药理活性

药理研究表明雷公藤对类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、糖尿病肾病以及各种炎症具有良好的临床疗效,其祛风湿、杀虫、抗炎、抗病毒与其传统功效相关。

2.1 杀虫活性

雷公藤的茎、叶和根具有很强的杀虫作用,被称为“山砒霜”^[42]。高广春等^[43]采用乙醇提取、化学分离和柱色谱等方法从雷公藤根皮中分离出 16 种有一定杀虫活性的物质,且主要杀虫活性物质是

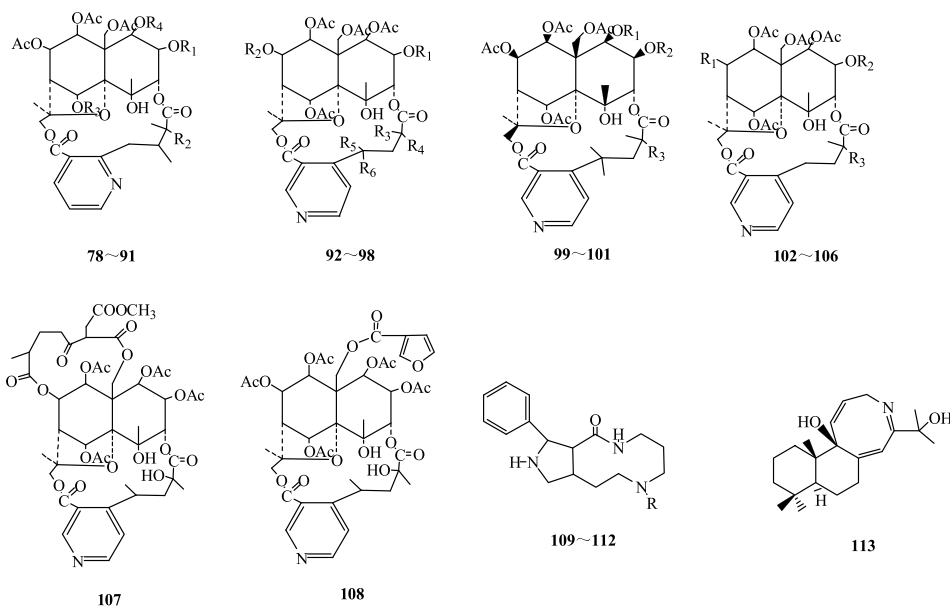


图 3 雷公藤中生物碱类结构骨架

Fig. 3 Structural skeletons of alkaloids in *T. wilfordii*

表 4 雷公藤中其他类化合物

Table 4 Other components in *T. wilfordii*

序号	化合物名称	取代基	文献
114	秦皮素 (fraxetin)		39
115	β -谷甾醇 (β -sitosterol)		39
116	丁香酸 (syringic acid)		41
117	皮树脂醇 (medioresinol)	R = H	40
118	丁香树脂酚 (syringaresinol)	R = OCH ₃	40

生物碱。罗都强等^[44]研究发现从雷公藤根皮中提取的非生物碱类组分（主要为雷公藤总萜内酯）对菜青虫具有杀虫活性。

2.2 抗炎作用

炎症为机体对外来刺激物所产生的一种特异性防御反应，其早期的主要指标为炎性渗出和组织肿胀^[45-46]。有研究发现，雷公藤红素（54）、雷公藤内酯甲（44）和雷公藤甲素（1）均有较强的抗炎作用，它们发挥抗炎作用的主要靶点为核转录因子- κ B^[47]，通过抑制炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8 和黏附分子如细胞间黏附分子 (ICAM)、血管细胞黏附分子 (VCAM) 等的表达^[48]，降低环氧合酶-2 (COX-2) 表达，提高总抗氧化能力，从而起到抑制炎症反应的作用^[49]。

张月琴^[50]通过对小鼠 ig 雷公藤多苷研究其对毛细血管通透性的影响。结果表明，雷公藤多苷高剂量

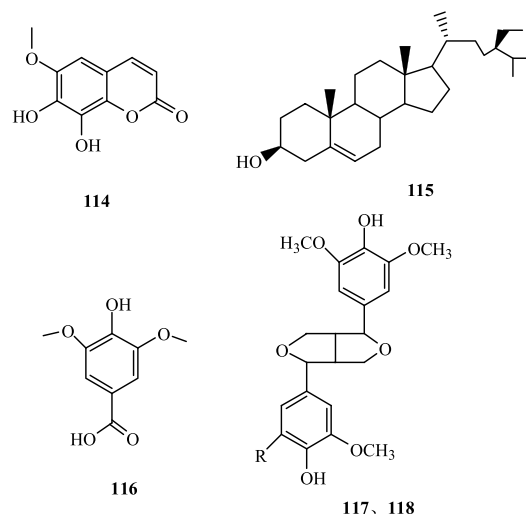


图 4 雷公藤中其他类成分结构骨架

Fig. 4 Structural skeletons of other components in *T. wilfordii*

组拮抗醋酸致小鼠腹腔毛细血管内染料的渗出的作用最强，具有抑制致炎因子引起血管通透性增加的作用。Zhao 等^[51]研究表明雷公藤多苷还可通过抑制信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 的磷酸化，起到抑制辅助性 T 细胞 17 (Th17) 的作用，从而改善咪喹莫特诱导的皮肤损伤。谈发明等^[52]通过采用完全弗氏佐剂复制佐剂性关节炎 (AA) 大鼠模型，研究雷公藤甲素对 AA 大鼠的抗炎作用。结果发现雷公藤甲素各剂量组大鼠血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平相对于模型

组明显降低,提示雷公藤甲素对 AA 大鼠关节滑膜炎症具有明显的治疗作用。同时,国外学者发现,由于雷公藤甲素可显著降低 IL-12、IL-23 和 TNF- α 的浓度,从而在树突状细胞以及 Th1、Th17 分化过程中起到明显的抑制效应^[53]。除此之外,雷公藤还能通过抑制炎症时期毛细血管通透性的提升,从而抑制表皮增生达到抗炎的目的^[54]。因此,雷公藤对于治疗免疫介导的炎症性疾病,尤其是银屑病被认为是一种有效的治疗手段。Nguyen 等^[55]通过比较雷公藤与已进行临床注册的药物或 UV 光疗等方案治疗银屑病等炎症疾病的效果,结果发现无论是其疗效还是安全性都显著优于甲氨蝶呤类药物。

2.3 免疫调节作用

雷公藤发挥免疫调节作用主要是通过抑制 T 细胞活化及诱导其凋亡、诱导树突状细胞(DC)凋亡、抑制 DC 成熟和抗原提呈功能等方式实现的^[56-57]。

周铭等^[58]通过在类风湿性关节炎(RA)患者的外周血 T 细胞中加入 T 细胞多克隆刺激剂来活化淋巴细胞并分泌细胞因子,研究雷公藤甲素对 RA 患者外周血 T 细胞免疫功能的抑制作用。结果发现,与抗人 CD3 抗体(anti-CD3)刺激组相比,雷公藤甲素组中各检测细胞百分比降低,说明雷公藤甲素可能通过抑制 T 细胞活化和细胞因子分泌来发挥免疫抑制作用,从而发挥临床治疗作用。Tao 等^[59]通过研究证实雷公藤的三氯甲烷/甲醇提取物可以抑制 IL-2 的荧光素酶活性,且雷公藤甲素还可阻断 T 细胞受体及其钙离子依赖活性。林绥等^[60]研究雷公藤康碱(95)和异雷公藤春碱(93)的免疫抑制作用,发现雷公藤康碱和异雷公藤春碱能明显抑制以溶血素反应为指标的体液免疫,还可显著抑制二硝基氯苯(DNCB)所引起的迟发超敏反应,并且能降低小鼠碳粒廓清率和减轻小鼠脾脏及胸腺的质量。20 世纪 90 年代,我国学者通过大器官移植实验,证实雷公藤能较好地抑制急、慢性器官排异反应,说明雷公藤在免疫抑制上的效应强于环孢素 A 和他克莫司等免疫抑制剂,从侧面说明了雷公藤在治疗自身免疫性疾病的优势较明显^[61]。

2.4 抗肿瘤作用

雷公藤甲素(1)、雷公藤乙素(2)和雷公藤内酯酮(5)均具有抗癌作用^[62]。张诺^[63]总结了雷公藤甲素抗肿瘤活性的可能机制,主要是通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抗肿瘤细胞侵袭转移、化疗增敏和抗耐药等途径对肿瘤细胞起到抑制作

用。郑群芳等^[64]以体外培养的宫颈癌 HeLa 细胞作为研究对象,用 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)法检测雷公藤甲素对肿瘤细胞增殖的影响,并用流式细胞术检测细胞周期。结果显示,雷公藤甲素能明显抑制 HeLa 细胞增殖,干扰细胞周期,且呈明显的量效关系,细胞周期主要阻滞于 S 期和 G₂/M 期。王秀等^[65]研究雷公藤甲素诱导鼻咽癌细胞凋亡作用,发现当其浓度为 25、50、100 nmol/L 时鼻咽癌 CNE2Z 细胞的凋亡率分别为 14.0%、26.9%和 34.4%,说明雷公藤甲素能明显诱导鼻咽癌细胞的凋亡。黄晓昊等^[66]对雷公藤甲素抑制子宫内膜癌 HEC-1B 细胞侵袭转移进行了初步研究,运用明胶酶谱法检测癌细胞侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶-2(MMP-2)/MMP-9 的表达,并用 Transwell 法检测癌细胞侵袭能力的改变,结果表明雷公藤甲素能使侵袭相关蛋白 MMP-2/MMP-9 的表达水平逐渐降低,从而抑制 HEC-1B 细胞的侵袭能力。何冰玉等^[67]对雷公藤红素(54)通过活性氧诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡机制进行了研究,结果显示雷公藤红素能通过上调 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 蛋白的表达并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,从而抑制 SKOV3 细胞增殖并诱导其凋亡。Li 等^[68]通过实验发现,雷公藤甲素对雌激素受体阳性的人乳腺癌细胞发挥抑制作用的可能机制是通过雌激素受体- α 介导的信号通路所传导的。目前认为雷公藤抗肿瘤作用与信号通路密切相关,但尚无明确定论,具体的生物作用靶点待进一步研究证实。

2.5 抗生育作用

雷公藤有抗生育作用。邱颖文等^[69]研究发现,由雷公藤多苷引起生殖系统损伤的概率为 34%。谷春霞等^[70]观察到服用雷公藤多苷后的女性闭经发生率为 46%,当服药累计量>8 g 时,闭经发生率高达 95%。雷公藤甲素表现出显著的抗生育作用,其机制可能与抑制 T 型 Ca²⁺通道有关,在雌性生殖系统中抑制卵巢功能,使卵母细胞受精率下降。在雄性生殖系统中影响生精过程和精子成熟,导致精子质量和活力下降^[71]。

马文领等^[72]探讨了雷公藤对睾丸间质细胞一氧化氮合酶(NOS)活性的影响,发现雷公藤主要不是通过减少 NO 的产生发挥抗雄性生育作用,提示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。Liu 等^[73]通过

大鼠实验研究雷公藤对卵巢组织的影响,发现雷公藤可引起卵巢组织损伤、肉芽肿细胞肿胀坏死,炎症细胞浸润、出血的发生,其中卵巢肉芽肿细胞的凋亡表现的尤为明显,引起此症状的可能机制是雷公藤激活了大鼠卵巢组织中 stkl-p53-p21 信号转导通路,诱导 p53 蛋白的转录,激活的 p53 蛋白结合 p21 基因启动子,从而导致卵巢肉芽肿细胞的凋亡。雷公藤抗生育作用表现出可逆性,明确其抗生育的机制可为其在避孕方面的应用提供一定的理论依据。

2.6 神经保护作用

有研究者发现^[74],雷公藤甲素及其衍生物对阿尔茨海默病、帕金森病和多发性硬化症等神经变性疾病具有一定的神经保护作用。大量证据^[75-81]显示雷公藤甲素及其衍生物对神经组织保护作用的机制主要包括以下几方面:在体内外实验中其拮抗多种神经毒性物质对多巴胺(DA)能神经元的损伤作用、保护 β -淀粉样蛋白(A β)引起的神经元损伤并改善动物的行为异常、对抗脑脊膜炎(EAE)所致的神经损伤、抑制小胶质细胞的活化和炎症反应因子的释放,从而减弱炎症反应的损伤过程,发挥神经保护作用;还可通过调节神经营养因子的表达和释放并通过降低细胞内 Ca^{2+} 的浓度,抑制神经元钙超载,从而发挥神经保护作用。

Li 等^[82]研究发现雷公藤甲素呈剂量依赖性地减少小胶质细胞的总数,并可以将小胶质细胞转化为静息状态,减少与小胶质细胞活化相关的促炎细胞因子的生成,从而对阿尔茨海默病发挥保护作用。Wang 等^[83]研究发现雷公藤的一些提取物如雷公藤甲素、雷公藤氯内酯醇和雷公藤内酯二醇等除具有免疫抑制活性外,还有对 DA 神经显著的营养作用。Zhou 等^[84]发现经低浓度雷公藤甲素预处理 24 d 后,能够显著改善大鼠黑质区注射脂多糖(LPS)引起的黑质 DA 能神经元的减少和纹状体 DA 含量的下降。Chen 等^[85]研究报道雷公藤氯内酯醇能明显改善由海马内注射 A β_{1-40} 引起的阿尔茨海默病大鼠模型学习记忆能力的下降和抑制小胶质细胞的活化。吴明等^[86]通过实验将 A β_{1-42} 作用于原代培养的大脑皮层神经元,从而引起神经元的大量死亡,而雷公藤氯内酯醇能增加神经元的存活率,减少由 A β_{1-42} 引起的神经元凋亡。

2.7 抗 HIV 病毒

有研究者发现,雷公藤乙素等萜类和生物碱类活性单体具有抑制 HIV-1 病毒复制和抑制 HIV-1 患

者免疫激活的作用^[87-89]。Duan 等^[90]对雷公藤中的雷公藤内酯甲(44)、乙(45)及其他一系列类似化合物进行了抗 HIV 活性实验,发现雷公藤内酯乙具有显著的抗 HIV 活性。

2.8 其他作用

在心血管神经系统方面,雷公藤甲素具有抗小鼠动脉粥样硬化和抑制大鼠心肌 H9c2 细胞肥大的作用^[91-92]。对肾上腺皮质的影响方面,口服雷酚内酯(7)能明显抑制二甲苯及巴豆油所致急性炎症,且可使小鼠肾上腺维生素 C 含量明显降低^[93]。

3 毒理研究

雷公藤为全株有毒,是近半个世纪以来报道发生毒性事件最多的中药之一^[94]。Han 等^[95]发现服用雷公藤的不良反应主要表现在血液系统、生殖系统和消化系统,其中对消化系统的损伤是在治疗过程中最早出现的,并且雷公藤表现出的毒副作用与药物的剂量呈正相关。

3.1 肝毒性

雷公藤所致肝脏损害的临床表现为肝功能异常和肝脏肿大,随着雷公藤用药时间延长,血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素显著升高^[96]。Xue 等^[97]研究发现,雷公藤甲素所诱发的肝损伤与机体细胞色素 P450 的代谢有关,小鼠细胞色素 P450 酶系失活,从而不能对雷公藤甲素进行羟基化反应,致使血药浓度增加而产生肝毒性。王楠楠等^[98]比较了雷公藤 5 种不同溶剂提取物对小鼠 ig 5 d 后的肝损伤程度,结果表明雷公藤所致肝毒性的成分可能为脂溶性小的分子。张伟霞等^[99]通过对小鼠 ig 给药处理,与对照组比较,发现雷公藤组小鼠血清中的乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、丙二醛(MDA)和转氨酶水平明显升高,肝组织中的谷胱甘肽(GSH)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1(UGT1)和超氧化物歧化酶(SOD)水平显著降低。还有实验研究发现,雷公藤甲素能导致细胞上清液的转氨酶活性和 IL-10 水平明显升高。李红刚等^[100]通过观察 683 例服用雷公藤多苷片的患者,发现雷公藤所致肝损伤的风险与用药剂量呈正相关,其毒性病理改变主要表现在广泛肝细胞浊肿的基础上出现片状肝细胞溶解现象。

3.2 肾毒性

雷公藤所诱导的肾毒性主要作用在近曲小管和间质,其主要是使近曲小管上皮细胞联接相关蛋白

JAM-1、Occludin 和 ZO-1 的表达与分布降低,从而影响到近曲小管的细胞间转运和跨细胞转运,降低肾脏的重吸收功能^[101]。孙淑萍等^[102]研究发现,与雷公藤醇提物相比,其水提物更容易引发大鼠肾毒性,且病理切片显示雷公藤对肾脏的损伤主要表现为脂肪变性、局部血栓和坏死等现象。常立娟等^[103]利用代谢组学方法研究雷公藤对大鼠肾毒性的作用机制,发现雷公藤乙醇提取物组大鼠血清中的血清肌酐和尿素氮水平显著升高,且筛选出雷公藤致肾毒性的生物标记物为二甲基甘氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸和甘油二酯等 9 种代谢物,提示肾毒性的可能机制与氨基酸代谢和磷脂代谢等途径有关。Yang 等^[104]通过对雌性 SD 大鼠单次 ip 雷公藤甲素(1 mg/kg)后,检测到肾脏谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD 活性明显降低,MDA 含量明显增加,提示出现氧化性应激,且对肾组织进行 HE 及 TUNEL 染色,发现肾小管组织结构和功能受损。

3.3 血液系统毒性

刘苗等^[105]对雷公藤制剂致血液毒性反应进行了回顾性分析,显示雷公藤制剂对血液系统的毒性主要表现为重度贫血、鼻出血,严重者可致急性再生障碍性贫血、骨髓抑制、粒细胞缺乏症、类白血病反应等。雷公藤对骨髓造血系统有明显的抑制作用,对更新较快的组织和细胞有明显的毒性作用^[106]。

3.4 心脏毒性

服用雷公藤制剂的患者有时会出现不同程度的心功能损害,临床多见胸闷、心悸、心动过缓、心律失常等。雷公藤大剂量服用者还会出现血压下降,严重者表现为在短期内出现重度休克甚至危及生命^[107]。王思锋等^[108]通过实验研究发现当雷公藤乙素达到一定浓度时可导致斑马鱼胚胎心脏中毒,出现血细胞在心区堆积、心膜出血、心脏线性化等现象,而且随着其浓度升高和作用时间的延长,心率会出现明显下降。张武等^[109]研究发现,大鼠连续给予雷公藤甲素(20 μ g/kg, 2 次/d) 7 周后,电镜下可见大鼠肌质网扩张、心肌细胞水肿以及少数线粒体肿胀和线粒体嵴突模糊;在光镜下观察,可见大鼠心肌间质细胞扩张充血,有灶性出血。

3.5 生殖系统毒性

雷公藤毒副作用的主要靶器官还表现在生殖系统,男性表现为精子数量减少,女性表现为闭经。此外,雷公藤还可以降低孕激素水平,从而影响到

下丘脑-垂体-性腺轴激素水平,导致月经周期异常、月经紊乱或闭经等症状^[106]。

3.6 其他不良反应

雷公藤对皮肤损害主要表现为皮肤色素沉着、药疹和皮肤变应性血管炎等,多无需特殊处理,经药物减量或停药后消失^[96]。雷公藤对神经系统也会产生毒副作用,主要表现为头晕、头昏、神经炎、失眠、听力减退、复视和嗜睡等症状^[110]。Zhang 等^[111]使用雷公藤多苷联合异维 A 酸胶囊治疗囊肿型痤疮患者,在 59 例观察组中有 7 例患者发生头晕症状。此外还有研究报道雷公藤可导致胃肠毒性^[112]和变态反应^[113]。

4 质量标志物的预测分析

雷公藤所含化学成分复杂多样,为科学客观反映雷公藤质量,根据中药质量标志物(Q-marker)新概念,即是指存在于中药材和中药产品(饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。通过对文献系统综述分析,对雷公藤的中药质量标志物进行预测分析。

4.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的质量标志物预测分析

雷公藤药材来源于卫矛科雷公藤属植物雷公藤的干燥根,雷公藤属植物有 4 种,分别为雷公藤、昆明山海棠 *T. hypoglaucom* Lévl. Hutch.、东北雷公藤 *T. regelii* Sprague et Takeda 和苍山雷公藤 *T. forreii* Dicls。其中雷公藤主产于福建、浙江、安徽、湖南等地;昆明山海棠和苍山雷公藤广泛分布于我国西南各地;东北雷公藤分布于我国东北及朝鲜和日本等地^[114]。雷公藤包含多种化学成分,包括倍半萜类、二萜类、三萜类和生物碱类,其中萜类成分是雷公藤药材中含量较多且活性较强的主要成分。

萜类化合物为雷公藤属植物的主要次生代谢产物,既是有毒成分又是其有效成分,是雷公藤属植物的重要化学标志物。萜类成分以甲戊二羟酸为关键前体合成焦磷酸异戊烯酯(IPP),并在异戊烯基转移酶的作用下生成起到延长碳链作用的“活性异戊二烯”单位——焦磷酸 γ,γ -二甲基烯丙酯(DMAPP),DMAPP 与不同个数的 IPP 合成焦磷酸香叶酯(GPP)、焦磷酸金合欢酯(FPP)和焦磷酸香叶基香叶酯(GGPP),并进一步衍化生成单萜类、倍半萜类、三萜类和四萜类化合物。如图 5 所示, Su 等^[115]

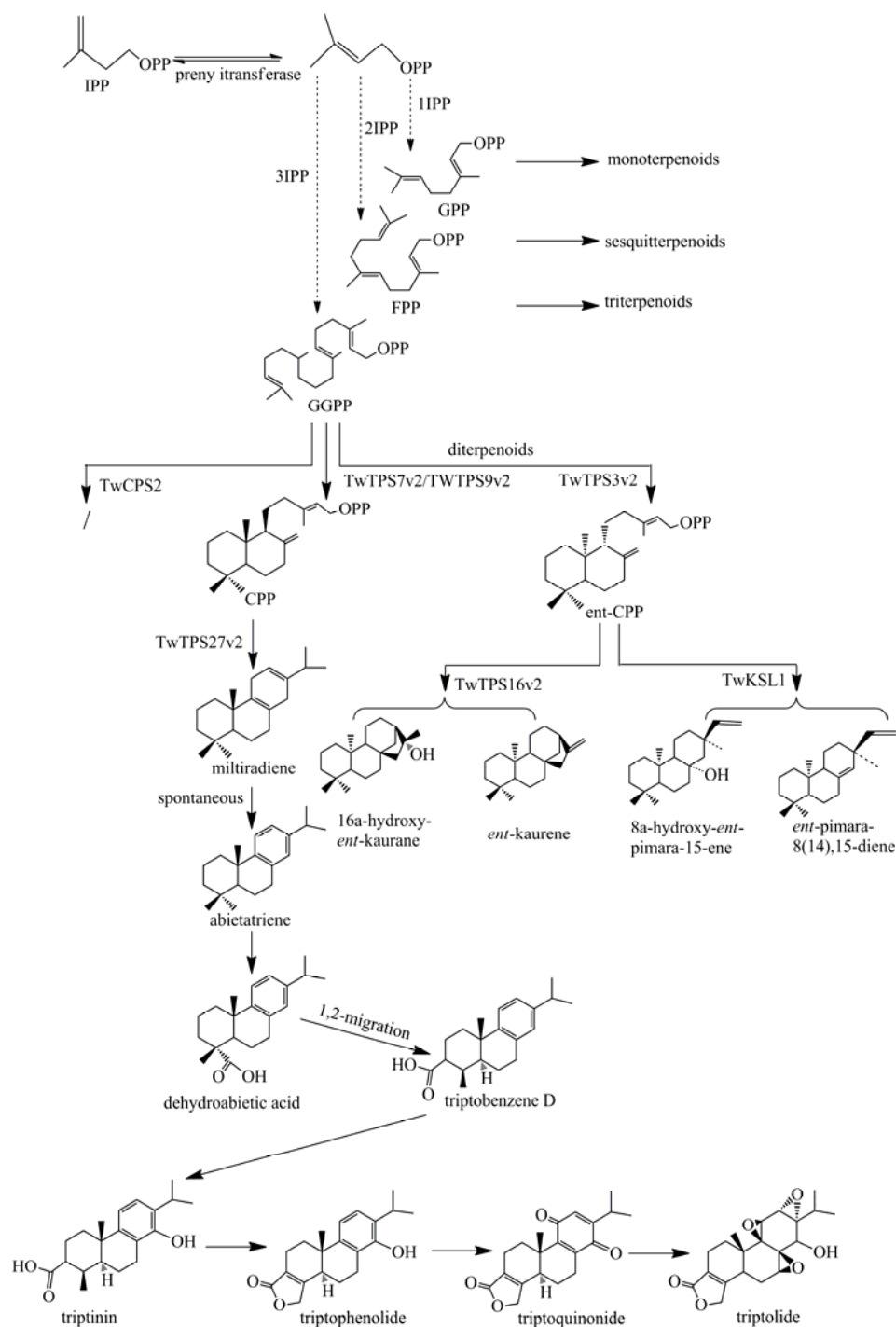


图 5 雷公藤属植物中可能的二萜类成分生物合成途径

Fig. 5 Possible biosynthetic pathways of diterpenes in genus of *Tripterygium*

以雷公藤合成松香烷型雷公藤甲素等一系列二萜类化合物为例阐明雷公藤二萜类化合物的生物合成过程。首先, GGPP 在不同类型焦磷酸合酶的作用下通过 2 类途径合成二萜类化合物。GGPP 在酶 TwTPS7v2 和 TwTPS9v2 的催化下生成柯巴基焦磷酸 (CPP), 进一步经合酶 TwTPS27v2 的催化得到

次丹参酮二烯 (miltiradiene), 衍化生成 abietatriene (43) 和 脱氢枞酸 (35), dehydroabietic acid 经 1、2 位转化得到雷酚萜 D (32)、triptinin B (36)、雷酚内酯 (7)、雷醌内酯酮 (6) 和雷公藤甲素 (1)。GGPP 经另一合成途径衍生其他二萜类化合物的具体途径如下: GGPP 在焦磷酸合酶 TwTPS3v2 的催

化作用下生成 *ent*-CPP, 同时 *ent*-CPP 在 2 种合酶 TwTPS16v2 和 TwKSL1 的催化作用下得到二萜类化合物 16 α -hydroxy-*ent*-kaurane (18)、*ent*-kaurane (22)、8 α -hydroxy-*ent*-pimara-15-ene (23) 和 *ent*-pimara-8(14),15-diene (24)。其中雷公藤甲素是雷公藤属植物典型的萜类化合物。通过对雷公藤属植物化学成分分析, 二萜类成分可作为雷公藤属药用植物质量标志物筛选的重要参考。

4.2 基于传统功效的质量标志物预测分析

传统功效是对中药有效性的高度概括, 也是临床据症用药的依据^[3]。雷公藤始载于《神农本草经》, 具有祛风湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒的作用; 用于风湿顽痹、麻风、顽癣、湿疹、疥疮、皮炎、皮疹、疗疮肿毒等症。现代药理研究表明, 雷公藤多苷具有抗炎、镇痛、治疗类风湿性关节炎的作用; 雷公藤萜类化合物具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制、抗生育、治疗各种皮肤病等作用; 雷公藤生物碱类成分具有杀虫、抗炎、抗菌、免疫抑制、消肿止痛的作用。这几类化合物与雷公藤的传统功效一致, 是雷公藤传统功效的主要药效物质基础, 也是雷公藤质量标志物筛选的主要途径和重要依据。

4.3 基于传统药性的质量标志物预测分析

中药的性味归经是中药的基本属性, 也是临床治法、遣药组方的重要依据, 也应作为质量标志物确定的依据之一^[3], 雷公藤味苦、辛, 性寒, 有大毒, 归肝、肾经。根据中药药性理论, “苦味”中药的物质基础首先应具有苦味的味觉特征, 同时, 还应具有“苦味”的功能属性。现代中药化学研究表明, 苦味药的化学成分多生物碱为主; “辛味”中药的味觉特征首先表现为鼻闻辛辣感, 研究表明, 辛味药以含挥发油成分居多, 其次是苷类和生物碱。根据以上分析, 雷公藤中的生物碱类成分应是其“性味苦、辛”的主要物质基础, 所以对雷公藤药材中的质量标志物进行预测分析时, 应将生物碱类成分作为重要的参考依据。

4.4 基于新的药效用途的质量标志物预测分析

神经类疾病是全人类面临的共同难题, 阻碍着人类的健康发展, 现代临床研究表明, 雷公藤具有显著的神经保护作用, 可用于治疗阿尔茨海默病、帕金森综合症以及抑郁等神经系统性疾病, 其治疗机制尚未明确。神经营养因子(NF)具有神经营养保护作用, 然而 NF 为一种大分子蛋白质, 因其很难穿过血脑屏障, 而限制了其临床应用^[116], NF 的

此种局限为雷公藤类天然产物带来了机遇^[117]。雷公藤甲素具有亲脂性小分子特征, 能够跨越血脑屏障, 为中枢神经系统疾病的治疗提供了很好的先导化合物。有证据表明^[118], 雷公藤甲素可通过抑制炎症因子与小胶质细胞的释放和促进 NF 释放等途径对神经系统产生保护作用。雷公藤甲素衍生物雷公藤氯内酯醇, 能通过影响脑源性神经营养因子的表达和释放, 并通过拮抗多种神经毒性物质所引起的神经元损伤来保护中枢神经系统。

研究表明, 雷公藤中的雷公藤甲素及其衍生物是雷公藤治疗神经系统疾病的物质基础, 应将雷公藤甲素作为雷公藤质量标志物预测的重要参考。

4.5 基于化学成分可测性的质量标志物预测分析

中药质量标志物预测的又一重要依据是中药化学成分的可测性, 目前化学成分主要通过色谱方法进行定性鉴别和定量测定。雷公藤质量标志物须在色谱上表现出特异性行为, 提供客观量化的结果, 才能便于建立直观的质量评价方法, 制定出科学一致的质量标准。据此, 倍半萜类、二萜类、三萜类和生物碱类成分是雷公藤中药质量标志物的重要选择依据, 而这几类成分又易在色谱上进行测定, 国内外学者对雷公藤中的部分化学成分进行了定性鉴别和含量测定。如二萜类中的雷公藤甲素^[119]、雷公藤内酯酮^[120], 三萜类中的雷公藤内酯甲(44)^[121]、雷公藤乙素^[122], 生物碱类中的雷公藤晋碱(80)、雷公藤次碱(78)^[120]等。雷公藤中化学成分复杂, 既是有效成分又是有毒成分, 对于易通过色谱法测定的化学成分可将其作为筛选中药质量标志物的重要依据, 同时应当注意到雷公藤中含量相差悬殊和活性表现差别大的化学成分。

4.6 基于可入血化学成分的质量标志物预测分析

中药具有多方面功效和多种药理作用的基础是中药所含化学成分的复杂性, 然而中药化学成分只有吸收入血并在体内达到一定的血药浓度后才能直接或者间接发挥其多方面的药理作用^[2], 通过血清药物化学分析给药后原型成分及其代谢产物, 筛选出雷公藤的药效成分, 并将其作为雷公藤中药质量标志物预测的重要依据。

王晓东等^[123]对雷公藤多苷引起肝毒性的入血成分进行了初步研究。采用血清药物化学研究方法, 使用质谱正负电离模式, 建立雷公藤多苷的 UPLC-Q/TOF-MS 指纹图谱和大鼠血清指纹图谱, 通过对含药血清和空白血清进行指纹图谱鉴定, 再

与雷公藤体外样品的色谱峰进行比对,共鉴定出 5 个原型成分,即直楔草酸(76)、雷公藤三萜酸 A、B(75、64)、雷公藤内酯甲(44)、去甲黑萼酮酯(59)、cangoronine(77),这 5 个化合物可能为雷公藤齐墩果烷型、木栓烷型和乌苏烷型三萜类化合物,说明雷公藤三萜类化合物易被机体吸收,从而发挥主要药效作用,是雷公藤中药质量标志物筛选的重要依据。白静等^[124]和王璟^[125]对雷公藤提取物和雷公藤多苷片也分别进行了血清药物化学研究,都筛选出雷公藤甲素是雷公藤药材的入血成分,并在体内发挥药效。

综上,雷公藤的入血成分有雷公藤内酯甲(44),cangoronine(77),雷公藤三萜酸 A、B(75、64),去甲黑萼酮酯(59)、直楔草酸(76)和雷公藤甲素(1),可将此类成分作为筛选雷公藤质量标志物的重要参考。

4.7 基于不同配伍中表达组分的质量标志物预测分析

临床用药一般以复方多见,根据不同的病症,配伍不同方剂药物以达到驱除疾病的目的。雷公藤具有祛风湿的功效,为治风湿顽痹要药。如配伍威灵仙、独活、防风等用于治疗风湿顽痹,或配伍金银花、黄柏、当归等治疗麻风,还可与防风、荆芥、白蒺藜等同用治疗顽癣等症。配伍主要目的—是为增效,二是为减毒。雷公藤有大毒,尤其对肝脏的毒性在相关研究中居单味药对肝损伤之首^[126],因此通过配伍减毒使雷公藤中有毒成分发挥药效作用起着一定的促进意义。

李钦民等^[127]通过雷公藤甲素配伍茶多酚,考察茶多酚对其所致毒性的影响,结果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。也有学者通过雷公藤多苷配伍白芍总苷^[128]、阿魏酸钠^[129]和番茄红素^[130]研究雷公藤多苷的毒性,结果发现均能提高机体的氧化水平,降低转氨酶水平,使雷公藤所致毒性作用降低。唐利宇等^[131]通过高效液相色谱法分析黄芪配伍雷公藤前后环氧二萜内酯类化合物雷公藤内酯酮的含量变化,结果发现,经黄芪配伍后的雷公藤内酯酮的平均含量明显低于单味雷公藤中的含量,其配伍减毒机制与中药七情中的“相畏相杀”理论相符,即黄芪以其甘温柔润制雷公藤刚燥大毒^[132]。也有学者认为黄芪配伍雷公藤减毒的机制可能是黄芪中的有效成分黄芪苷提取液呈弱碱性,当二者配伍后,黄芪

苷的弱碱性会使雷公藤内酯酮的环氧环开环,从而使该成分的含量降低,使雷公藤的毒副作用减小。

雷公藤毒副作用大,通过配伍减毒增效使其更安全更有效地应用于临床。临床配伍应用雷公藤时应将雷公藤甲素和雷公藤内酯酮作为中药质量标志物预测的重要参考依据。

5 结语

雷公藤为我国传统中药,应用历史悠久,具有多方面的药理活性,疗效确切,还有新的药理作用,如对于治疗阿尔茨海默病和帕金森病等精神疾病、抗糖尿病肾病和 HIV 病毒有良好的应用前景。但雷公藤药材的毒性不容忽视,还要考察其临床应用的安全性。因此,如何建立科学、合理的质量评价方法,对雷公藤的质量进行全面准确地评价并指导雷公藤资源的合理利用,对于雷公藤产业的健康发展具有重要的现实意义。

本文在系统综述雷公藤化学成分和现代药理作用研究现状的基础上,以中药质量标志物新概念的理论为指导,根据雷公藤化学成分和药理作用、传统功效、性味、成分可测性、入血化学成分及配伍变化,对雷公藤中药质量标志物的预测和筛选进行了初步分析,其中以雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤内酯酮、雷公藤内酯甲、雷公藤内酯乙和部分生物碱如雷公藤晋碱、雷公藤康碱的表现最为突出,这些化合物可作为雷公藤药材的潜在中药质量标志物。对雷公藤药材的质量标志物进行预测分析可为雷公藤临床应用的安全性和有效性提供科学借鉴,为雷公藤的深入研究提供合理依据。着眼于雷公藤多基原药材乃至中药整体,中药的多成分、多靶点协同作用仍需广大中医药研究者继续深入探究,在中药质量标志物新概念的影响下共同努力,为推进中医药产业的健康发展,更好造福于人类贡献力量。

参考文献

- [1] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [2] 李冲冲,龚苏晓,许 浚,等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [3] 姜程曦,张铁军,陈常青,等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 1-16.
- [4] 侯小涛,郝二伟,秦健峰,等. 肉桂的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 20-34.

- [5] 李伟, 李淑明, 李挺洋, 等. 复方丹参滴丸中君药丹参的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2000-2006.
- [6] 杨芳. 雷公藤的研究进展 [J]. 第一军医大学分校学报, 2003(2): 159-160.
- [7] Brinker A M, Ma J, Lipsky P E, *et al.* Corrigendum to “medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae)” [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(13): 732-766.
- [8] 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.
- [9] 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): 801-814.
- [10] 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.
- [11] 刘雪梅, 刘志宏, 张晶, 等. 雷公藤临床应用及不良反应的研究进展 [J]. 药事实践杂志, 2015, 33(2): 110-113.
- [12] 张倩, 彭广操, 朱明军. 雷公藤的药理作用及毒性研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(15): 1753-1754.
- [13] Chou T, Mei P. Study on Chinese herb *Lei Gong Teng*, *Tripterygium wilfordii* Hook f. the coloring substance and the sugars [J]. *Chin J Physiol*, 1936, 10: 529-534.
- [14] 侯海荣, 何秋霞, 李晓彬, 等. 雷公藤的效/毒物质基础研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(7): 1018-1020.
- [15] 陈玉, 杨光忠, 赵松, 等. 雷公藤二萜成分研究 [J]. 林产化学与工业, 2005(2): 35-38.
- [16] 邓福孝, 周炳南, 宋国强, 等. 雷公藤化学成分的研究 III. 两种新二萜内酯——雷酚内酯甲醚和雷酚新内酯的分离及结构 [J]. 药学学报, 1982, 17(2): 146-150.
- [17] 邓福孝, 黄寿卿, 王振登, 等. 雷公藤化学成分的研究 II. 雷公藤新二萜内酯——雷酚酮内酯的结构测定 [J]. 药学学报, 1981 16(2): 155-157.
- [18] Duan H, Takaishi Y, Momota H, *et al.* Immunosuppressive terpenoids from extracts of *Tripterygium wilfordii* [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(40): 8413-8424.
- [19] Fujita R, Duan H, Takaishi Y. Terpenoids from *Tripterygium hypoglaucum* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(6): 715-722.
- [20] 薛冠明, 薛蕾, 闫德友. 雷公藤化学成分、生物活性及其资源利用概述 [J]. 青海农林科技, 2013(4): 24-28.
- [21] 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.
- [22] 秦万章. 雷公藤化学活性单体的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 265-266.
- [23] 彭晓云, 杨培明. 雷公藤化学成分研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(4): 18-20.
- [24] Duan H, Takaishi Y, Momota H, *et al.* Triterpenoids from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(7): 805-810.
- [25] 杨光忠, 郭夫江, 李援朝. 雷公藤多苷三萜类成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(1): 50-51.
- [26] 张浩. 雷公藤总生物碱含量测定和不同有效组分制备 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2009.
- [27] 丘茂松, 靳亚慧, 许玉婷, 等. 雷公藤化学成分研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(11): 1910-1914.
- [28] 舒孝顺, 高中洪, 杨祥良. 雷公藤生物碱的化学和药理活性研究进展 [J]. 广东药学院学报, 2003, 19(2): 150-152.
- [29] 林绥, 李援朝, 樱井信子, 等. 雷公藤倍半萜生物碱的研究 [J]. 药科学报, 2001, 36(2): 116-119.
- [30] 林绥, 李援朝, 樱井信子, 等. 雷公藤倍半萜生物碱的分离与结构 [J]. 药学学报, 1995, 30(7): 513-516.
- [31] 邓福孝, 曹剑虹, 夏志林, 等. 雷公藤倍半萜生物碱的研究 [J]. 植物学报, 1987, 29(5): 523-526.
- [32] Ya L, Strunz G M, Calhoun L A. Sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium wilfordii* (Hook): A nuclear magnetic resonance study of 1-desacetylwilfordine, 1-desacetylwilfortrine, and 2-debenzoyl-2-nicotinoylwilforine [J]. *Canadian J Chem*, 1990, 68(3): 371-374.
- [33] Wu C M, Zhou L M, Chai Y F, *et al.* Three new sesquiterpene alkaloids from the root of *Tripterygium wilfordii* [J]. *Chin Chem Lett*, 2010, 21(7): 830-833.
- [34] 李杨军. 几种雷公藤单碱的分离及其杀虫活性研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2012.
- [35] Duan H, Takaishi Y. Sesquiterpene evoninate alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52(8): 1735-1738.
- [36] 龚苏晓. 雷公藤中新的倍半萜类生物碱和二萜类 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2000, 22(6): 330-331.
- [37] Duan H, Takaishi Y. Structures of sesquiterpene polyol alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(7): 2185-2189.
- [38] Yang G, Li Y. Cyclopeptide and terpenoids from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. [J]. *Helv Chim Acta*, 2002, 85(1): 168-174.
- [39] 严振, 田洋, 马跃平, 等. 雷公藤根化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2010, 12(1): 23-24.
- [40] 林绥, 李援朝, 刘子皎, 等. 雷公藤中木脂素类成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(4): 15-16.
- [41] 李剑余. 雷公藤根的化学成分研究 [J]. 海峡药学, 2017, 29(11): 21-23.
- [42] 常英梅. 雷公藤的药理基础及其制剂的进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(14): 195-196.
- [43] 高广春, 谢所梅, 陆婷, 等. 雷公藤提取物的杀虫生物活性研究 [J]. 江苏农业科学, 2011, 39(5): 169-171.

- [44] 罗都强, 张 兴. 雷公藤非生物碱成分对菜青虫杀虫活性研究 [J]. 农药学报, 2000, 2(4): 94-96.
- [45] 王宏镛, 王淑芬, 翁福海. 白头翁素对小鼠腹腔巨噬细胞释放 IL-6 及 TNF 的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 1997, 3(3): 47-48.
- [46] 钱娟娟, 赵文明, 胡永秀, 等. 口服 II 型胶原蛋白诱导佐剂性关节炎大鼠免疫耐受的研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2002, 6(5): 331-334.
- [47] 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.
- [48] 刘佩岩, 刘春光, 陈宝鑫. 雷公藤化学成分及药理作用研究进展 [J]. 北方药学, 2013, 10(1): 46.
- [49] Chu K, Zheng H, Li H, *et al.* Shuangtengbitong tincture treatment of collagen-induced arthritis via downregulation of the expression of IL-6, IL-8, TNF- α and NF- κ B [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(2): 423-428.
- [50] 张月琴. 雷公藤多苷抗炎作用的研究 [J]. 医药导报, 2012, 31(3): 295-297.
- [51] Zhao J, Di T, Wang Y, *et al.* Multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. ameliorates imiquimod-induced skin lesions through a STAT3-dependent mechanism involving the inhibition of Th17-mediated inflammatory responses [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(3): 747-757.
- [52] 谈发明, 刘 颜, 陈茂华, 等. 雷公藤内酯醇对佐剂性关节炎大鼠抗炎作用的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(2): 176-178.
- [53] Han R, Rostami-Yazdi M, Gerdes S. *et al.* Triptolide in the treatment of psoriasis and other immunemediated inflammatory diseases [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(3): 424-436.
- [54] Ma J X, Sun Y L, Wang Y Q, *et al.* Triptolide induces apoptosis and inhibits the growth and angiogenesis of human pancreatic cancer cells by downregulating COX-2 and VEGF [J]. *Oncol Res*, 2013, 20(8): 359-368.
- [55] Nguyen T, Cousy A, Cebe P, *et al.* Triptolide (TRP), a diterpenoid, shows a strong efficacy and a safe profile in the topical treatment of actinic keratosis lesions in a UV-B-induced mouse model [J]. *J Investig Dermatol*, 2017, 137(5): S151.
- [56] Yang Y, Liu Z, Tolosa E, *et al.* Triptolide induces apoptotic death of T lymphocyte [J]. *Immunopharmacology*, 1998, 40(2): 139-149.
- [57] Kusunoki N, Yamazaki R, Kitasato H, *et al.* Triptolide, an active compound identified in a traditional Chinese herb, induces apoptosis of rheumatoid synovial fibroblasts [J]. *Arthritis Res Therapy*, 2004, 4(1): 1-2.
- [58] 周 铭, 马丽华, 崔 颖, 等. 雷公藤甲素对类风湿性关节炎患者外周血 T 细胞的免疫抑制作用 [J]. 中国药房, 2014, 25(47): 4441-4443.
- [59] Tao X, Davis L S, Hashimoto K, *et al.* The Chinese herbal remedy, T2, inhibits mitogen-induced cytokine gene transcription by T cells, but not initial signal transduction [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 276(1): 316-325.
- [60] 林 绥, 龙瑞斌, 阙慧卿, 等. 雷公藤康碱和异雷公藤春碱的免疫抑制作用 [J]. 中草药, 2009, 40(增刊): 241-242.
- [61] 新突破—应用中药抑制排异反应成功 [J]. 江苏中医, 1993(5):46.
- [62] 张兴义, 孙 梅, 王荣有. 雷公藤多苷对家兔移植心脏免疫损伤性冠状动脉硬化的影响 [J]. 白求恩医科大学学报, 2000, 26(1): 13-14.
- [63] 张 诺. 雷公藤甲素的抗肿瘤作用 [J]. 科教文汇 (上旬刊), 2017(10): 70-71.
- [64] 郑群芳, 马水根, 徐朝军, 等. 雷公藤甲素对宫颈癌 Hele 细胞增殖的抑制作用 [J]. 肿瘤药学, 2011, 1(1): 33-36.
- [65] 王 秀, 张竞竞, 张 配, 等. 雷公藤甲素诱导鼻咽癌细胞凋亡作用 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1147-1150.
- [66] 黄晓昊, 周 雪. 雷公藤甲素抑制子宫内膜癌细胞 HEC-1B 侵袭转移的初步研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(10): 1392-1395.
- [67] 何冰玉, 张亚南, 苏荣健, 等. 雷公藤红素通过活性氧诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(4): 443-448.
- [68] Li H, Pan G, Jiang Z, *et al.* Triptolide inhibits human breast cancer MCF-7 cell growth via downregulation of the ER α -mediated signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(5): 606-613.
- [69] 邱颖文, 吴松武, 吴贤仁. 雷公藤多苷的不良反应 [J]. 西北药学杂志, 2004, 19(5): 220-222.
- [70] 谷春霞, 陶学濂, 葛秦生, 等. 雷公藤多甙片所致闭经原因的探讨 [J]. 中国医学科学院学报, 1989, 11(2): 151-153.
- [71] Jiang X, Huang X C, Ao L, *et al.* Total alkaloids of *Tripterygium hypoglaucum* (Levl.) Hutch inhibits tumor growth both *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmac*, 2014, 151(1): 292-298.
- [72] 马文领, 张 峰, 刘 卫, 等. 雷公藤及铅、镉对小鼠睾丸间质细胞一氧化氮合酶活性的影响 [J]. 解剖学报, 2000, 31(2): 183-185.
- [73] Liu T E, Zhang L, Wang S, *et al.* Tripterygium glycosides induce premature ovarian failure in rats by promoting p53 phosphorylation and activating the serine/threonine kinase 11-p53-p21 signaling pathway [J]. *Exp Therap Med*, 2015, 10(1): 12-18.
- [74] 崔艳秋, 陆 莉, 王晓民. 雷公藤内酯醇及其衍生物的神经保护作用及机制 [J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(6): 859-864.
- [75] Gao J P, Sun S, Li W W, *et al.* Triptolide protects against

- 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced dopaminergic neurotoxicity in rats: Implication for immunosuppressive therapy in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2008, 24(3): 133-142.
- [76] Hong Z, Wang G, Gu J, *et al.* Triphchlorolide protects against MPTP-induced neurotoxicity in C57BL/6 mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 26(6): 1500-1508.
- [77] 顾明, 周慧芳, 薛冰, 等. 雷公藤单体 T₁₀ 对 A β ₁₋₄₂ 所致 PC12 细胞凋亡的抑制作用 [J]. *生理学报*, 2004, 56(1): 73-78.
- [78] Fu Y F, Zhu Y N, Ni J, *et al.* (5R)-5-Hydroxytriptolide (LLDT-8), a novel triptolide derivative, prevents experimental autoimmune encephalomyelitis via inhibiting T cell activation [J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 175(1/2): 142-151.
- [79] Pan X D, Chen X C, Zhu Y G, *et al.* Neuroprotective role of triphchlorolide on inflammatory neurotoxicity induced by lipopolysaccharide-activated microglia [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(3): 362-372.
- [80] Gong Y, Xue B, Jiao J, *et al.* Triptolide inhibits COX-2 expression and PGE₂ release by suppressing the activity of NF-kappa B and JNK in LPS-treated microglia [J]. *J Neurochem*, 2010, 107(3): 779-788.
- [81] Xue B, Jiao J, Zhang L, *et al.* Triptolide upregulates NGF synthesis in rat astrocyte cultures [J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(7): 1113-1119.
- [82] Li J M, Zhang Y, Tang L, *et al.* Effects of triptolide on hippocampal microglial cells and astrocytes in the APP/PS1 double transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuro Reg Res*, 2016, 11(9): 1492-1498.
- [83] Wang X, Han J, Fengqiao Li, *et al.* Use of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. extracts for preparation of medicaments for preventing and treating nervous system disorders: USA, WO2002017931A1 [P]. 2002-03-07.
- [84] Zhou H F, Liu X Y, Niu D B, *et al.* Triptolide protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage induced by lipopolysaccharide intranigral injection [J]. *Neurobiol Disease*, 2005, 18(3): 441-449.
- [85] Chen L F, Wang X J, Xu G Y, *et al.* Effect of triphchlorolide on microglia activation in Alzheimer disease rat [J]. *Chin J Anatomy*, 2009, 32(4): 485-487.
- [86] 吴明, 朱元贵, 潘晓东, 等. 雷公藤氯内酯醇通过激活 Wnt/ β -catenin 通路减轻寡聚态 A β ₁₋₄₂ 诱导的神经元凋亡 [J]. *药学报*, 2010, 45(7): 853-859.
- [87] Li T, Xie J, Li Y, *et al.* *Tripterygium wilfordii* Hook. f. extract in cART-treated HIV patients with poor immune response: A pilot study to assess its immunomodulatory effects and safety [J]. *Hiv Clin Trials*, 2015, 16(2): 49-56.
- [88] Horiuchi M, Murakami C, Fukamiya N, *et al.* Triptolides A-C, sesquiterpene pyridine alkaloids from *Tripterygium wilfordii*, and structure anti-HIV activity relationships of Tripterygium alkaloids [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(9): 1271-1274.
- [89] Narayan V, Ravindra K C, Chiaro C, *et al.* Celastrol inhibits tat-mediated human immunodeficiency virus (HIV) transcription and replication [J]. *J Mol Biol*, 2011, 410(5): 972-983.
- [90] Duan H, Takaishi Y, Bando M, *et al.* Novel sesquiterpene esters with alkaloid and monoterpene and related compounds from *Tripterygium hypoglaucum*: A new class of potent anti-HIV agents [J]. *Tetrahedr Lett*, 1999, 40(15): 2969-2972.
- [91] 程治平, 余斌, 熊军, 等. 雷公藤内酯醇对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的作用研究 [J]. *海南医学*, 2014, 25(12): 1725-1729.
- [92] 童洋飞, 郭奉洁, 潘夕春, 等. 雷公藤甲素对大鼠心肌 H9c2 细胞肥大的抑制作用 [J]. *中国药房*, 2015, 26(7): 878-881.
- [93] 许静亚, 杨峻, 李乐真, 等. 雷公藤抗肿瘤的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1992, 12(3): 161-164.
- [94] 侯海荣, 何秋霞, 李晓彬, 等. 雷公藤的效/毒物质基础研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(7): 1018-1020.
- [95] Han R, Rostami-Yazdi M, Gerdes S, *et al.* Triptolide in the treatment of psoriasis and other immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(3): 424-436.
- [96] 鲁盈, 严小倩. 雷公藤的毒副作用及在肾病中的合理应用 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(1): 17-22.
- [97] Xue X, Gong L, Qi X, *et al.* Knockout of hepatic P450 reductase aggravates triptolide-induced toxicity [J]. *Toxicol Letts*, 2011, 205(1): 47-54.
- [98] 王楠楠, 王爱武, 林晓燕. 3 种雷公藤制剂对大鼠急性毒性损伤的比较 [J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(8): 453-456.
- [99] 张伟霞, 陈铁倩, 陈冰, 等. 京尼平苷对雷公藤甲素肝损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(3): 69-73.
- [100] 李红刚, 纪伟, 苏建明, 等. 雷公藤多苷片的肝毒性及增效减毒的文献研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(3): 415-418.
- [101] 但红, 彭仁琇, 敖英, 等. 雷公藤多苷对肾近端小管选择性位点损伤 [A] // 中国药理学会全国会员代表大会暨全国药理学术会议论文集 [C]. 武汉: 中国药理学会, 2007.
- [102] 孙淑萍, 李胜利, 张小平, 等. 雷公藤根提取物致大鼠肾毒性探究 [J]. *通化师范学院学报*, 2017, 38(10): 18-22.
- [103] 常立娟, 李佐静, 李清, 等. 雷公藤致大鼠肾毒性血清代谢组学分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(24): 89-94.
- [104] Yang F, Ren L, Zhuo L, *et al.* Involvement of oxidative stress in the mechanism of triptolide-induced acute

- nephrotox-icity in rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2012, 64(7): 905-911.
- [105] 刘 苗, 孟凡慧, 张玉萌. 雷公藤制剂致血液毒性反应的回顾性分析及临床护理启示 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(24): 125-126.
- [106] 胡 辉. 雷公藤对卵巢功能影响的研究进展 [A] // 全国中西医结合围绝经期专题学术会议论文集 [C]. 上海: 中国中西医结合学会妇产科专业委员会, 2010.
- [107] 高 丽, 白 赞, 柴 智, 等. 雷公藤毒性反应研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(4): 107-110.
- [108] 王思锋, 刘可春, 王希敏, 等. 雷公藤红素对斑马鱼胚胎心脏毒性的初步研究 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(5): 634-636.
- [109] 张 武, 朱建华, 关 伟. 雷公藤甲素对大鼠心肌毒性的实验病理学研究 [J]. 医学研究杂志, 2010, 39(6): 67-68.
- [110] 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): 2185-2190.
- [111] Zhang Y H, Huang W H, Dermatology D O, *et al*. Therapeutic effect of tripterysium glycosides combined with isotretinoin in cysticacne and its effect on related indicators [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2017, 37(2): 72-74.
- [112] 褚克丹, 陈立典, 倪 峰, 等. 雷公藤总生物碱的药效实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 33-36.
- [113] 王 雷, 周宏亮. 雷公藤多苷片引起急性白细胞减少 1 例 [J]. 中外医学研究, 2012, 10(30): 27.
- [114] 秦万章. 雷公藤化学活性单体及其衍生物的探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 265-266.
- [115] Su P, Guan H, Zhao Y, *et al*. Identification and functional characterization of diterpene synthases for triptolide biosynthesis from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Plant J*, 2017, 93(1): 50-65.
- [116] Pardridge W M. Neurotrophins, neuroprotection and the blood-brain barrier [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3(12): 1753-1757.
- [117] 莫柳媚, 宁澄清, 徐 晶, 等. 神经营养因子的局限与雷公藤类天然药物的机遇 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1184-1186.
- [118] 王艺铮. 雷公藤内酯醇通过调节巨噬细胞氧化酶抑制脂多糖诱导的小胶质细胞激活 [A] // 中国康复研究中心. 第七届北京国际康复论坛论文集 (上册) [C]. 北京: 中国康复研究中心, 2012.
- [119] 郑笑为, 刘 燕, 鲁 静. HPLC 法测定雷公藤原料中雷公藤甲素的含量 [J]. 中国药事, 2008, 22(6): 487-488.
- [120] 张茹萍, 何 昱, 石森林, 等. 雷公藤药材中 6 种有效成分以及总二萜内酯、总生物碱、总三萜的含量测定 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(1): 224-229.
- [121] 王爱武, 王楠楠, 刘 帅, 等. 不同雷公藤制剂雷公藤甲素、雷公藤内酯甲及雷公藤总内酯含量的比较 [J]. 中南药学, 2015, 13(10): 1081-1085.
- [122] 江 静. HPLC 测定昆明山海棠片中雷公藤红素的含量 [J]. 海峡药学, 2017, 29(5): 51-53.
- [123] 王晓东, 叶 桃, 肖小河, 等. 雷公藤多苷肝毒性血清药物化学的初步研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(3): 362-371.
- [124] 白 静, 欧 伦, 李 慧, 等. 雷公藤提取物血清药物化学初步研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 58-60.
- [125] 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.
- [126] 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.
- [127] 李钦民, 韩 真. 茶多酚对雷公藤内酯醇致小鼠肝损害的保护作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(9): 908-911.
- [128] 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.
- [129] 刘 伟, 曹 勇, 王凤娟, 等. 阿魏酸钠干预雷公藤多甙致小鼠肝损伤 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2006, 27(4): 468-470.
- [130] 何 军, 赵春景, 廖昌军, 等. 番茄红素对雷公藤多苷致小鼠肝损害的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(10): 1096-1099.
- [131] 唐利宇, 孟 楣, 张 贺, 等. 基于雷公藤配伍前后雷公藤内酯酮含量变化探讨其减毒机制 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(8): 87-90.
- [132] 庾 芹. 基于化学成分变化及体内代谢的中药配伍机制研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2013, 32(11): 850-853.