

雷公藤治疗类风湿性关节炎研究进展

白雪¹, 付瑞嘉¹, 乐世俊¹, 陈艳琰¹, 徐顶巧¹, 唐于平^{1*}, 段金康²

1. 陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 陕西 西安 712046

2. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

摘要: 类风湿关节炎(RA)是一种以滑膜持续炎症和关节软骨及骨质破坏为特征的慢性自身免疫性疾病,随着人口老龄化不断加剧,RA的发病率逐年升高,公共卫生负担日趋严重。雷公藤具有祛风通络、除湿止痛、解毒杀虫的功效,临床常用于治疗多种自身免疫性疾病、肿瘤及皮肤病等,尤其在治疗RA方面疗效显著。从实验药理学与临床研究2个方面系统综述近年来雷公藤治疗RA的最新研究进展,包括雷公藤单味药应用、雷公藤与其他中药配伍应用以及雷公藤与化学药联合用药,以期促进雷公藤用于RA治疗的创新药物研发与临床合理有效应用。

关键词: 雷公藤; 类风湿性关节炎; 配伍; 增效; 减毒

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)01-0265-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.01.034

Research progress of *Tripterygium wilfordii* in treatment of rheumatoid arthritis

BAI Xue¹, FU Rui-jia¹, YUE Shi-jun¹, CHEN Yan-yan¹, XU Ding-qiao¹, TANG Yu-ping¹, DUAN Jin-ao²

1. Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine for TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by persistent synovitis and destruction of articular cartilage and bone. With the aging of the population, the incidence of RA is increasing year by year and the burden of public health is becoming more and more serious. *Tripterygium wilfordii* has the effects of dispelling wind and dredging collaterals, dehumidifying and relieving pain, detoxification and insecticide. It is often used in the treatment of various autoimmune diseases, tumors and skin diseases in clinic, and the prominent effect is observed in the treatment of RA especially. This review systematically summarizes and discusses the latest research progress of *T. wilfordii* in the treatment of RA in the aspects of experimental pharmacology and clinical research, including its single application, the compatible application with other Chinese materia medica, and the combination of Western medicine, which is expected to promote the innovative drug development and more reasonable and effective clinical application of *T. wilfordii* in the treatment of RA.

Key words: *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; rheumatoid arthritis; compatibility; synergism; detoxification

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性系统性结缔组织疾病,在中医上属“痹证”范畴,其病理特征是滑膜增生导致关节软骨和骨降解,从而导致功能性残疾^[1]。RA患者分布于全球,其发病具有一定的种族差异,在不同人群中的患病率为0.18%~1.07%,而在我国的患病率为0.32%~0.36%,且女

性多于男性^[2],其高致残率严重影响患者的生活质量,近年已被列为未来对人类健康影响最大、医疗消费最高的五大疾病之一。RA发病机制复杂,存在多个作用靶点和环节,目前尚未完全阐明,普遍认为与个体遗传易感性、环境因素和失调的免疫反应有关,如何有效地防治RA仍是研究者关注的热

收稿日期: 2019-10-16

基金项目: 国家重点研发计划课题(2019YFC1711003); 陕西中医药大学校级科研课题研究生创新项目(2020年度); 陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL10)

作者简介: 白雪(1998—),硕士研究生,研究方向为中药药效物质基础研究。E-mail: baixue960515@126.com

*通信作者 唐于平,教授,研究方向为中药药效物质及配伍关系研究。E-mail: yupingtang@sntcm.edu.cn

点。治疗 RA 的药物传统上分为非甾体类抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素、免疫调节剂等。其中化学药疗效单一,不良反应较多,患者耐受性差,且不适当的化学药治疗所致药源性疾病的发病率更高,大大地限制了其临床应用。而天然药物具有多成分、多途径、多靶点的整体作用特点,在治疗 RA 方面更有优势。

雷公藤是卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的根,又名黄藤、断肠草等,主产于福建、浙江、安徽、河南等地,主要以去皮根的木质部入药。其药用最早记载于明朝兰茂所著的《滇南本草》,称其“味辛,性温,有毒。入肝脾十二经,行十二经络”,具有“治筋骨疼痛、风寒湿痹、麻木不仁、瘫痪痿软、湿气流痰”等功效。目前认为雷公藤的有效部位主要包括二萜类、生物碱类、三萜类及苷类等,其中很多成分既是抗炎及免疫抑制的有效成分,又是毒性成分^[3]。现代药理研究证实雷公藤具有抗炎、免疫调节、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、抗排异、抗血管生成、骨保护、神经保护等作用。且雷公藤已作为一种非甾体抗炎剂和免疫抑制剂广泛用于 RA 的临床治疗,是疗效确切的单味中药。但其治疗 RA 同时伴随的副作用也应引起许多关注,主要表现在肝脏、肾脏、心脏、生殖系统、免疫系统、消化系统等。近年来,开展了大量针对雷公藤与中药配伍或与化学药联用的增效减毒作用的研究,本文分别从实验药理研究及临床研究 2 个方面综述雷公藤及其配伍治疗 RA 的最新进展,以期促进其在临床上更有效合理的应用。

1 雷公藤及其配伍治疗 RA 的药理学研究

1.1 雷公藤提取物及其制剂

1.1.1 雷公藤多苷(TG) TG 为从雷公藤中提取分离到的一种有效组分,含多种二萜内酯、生物碱、三萜类及苷类成分,具有独特的抗炎和免疫抑制效应,现已被制成中成药,通过国家食品药品监督管理局批准用于治疗包括 RA 在内的自身免疫性和炎症疾病。

有研究认为,细胞因子的分泌失衡及免疫细胞的活化失控在 RA 病程发展中起着重要作用。在佐剂性关节炎(AA)大鼠中,TG 可以上调白细胞介素-10(IL-10)及 CD⁴⁺、CD²⁵⁺调节性 T 细胞(Treg)水平,增加叉形头转录因子(FoxP3)的表达,下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、内皮素-1(ET-1)水平从而抑制足跖肿胀,同时减轻肺组织炎症反应,明

显改善肺功能^[4-5]。T 细胞受体可变基因(TCR BV)片段的过度表达可引起自身反应性 T 细胞的活化和浸润,而研究发现在胶原诱导型关节炎(CIA)大鼠模型中,TG 可减少小肠派氏集合淋巴结的数量,抑制脾脏免疫功能亢进,降低 T 细胞功能,通过改变 TCR BV 基因 mRNA 表达量改善关节炎性症状^[6]。近年研究表明,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是 RA 中一种重要的新型晚期炎症介质,其高表达可刺激滑膜巨噬细胞分泌 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 而诱发关节肿胀,而 TG 可以降低 CIA 大鼠血清中 HMGB1 和 IL-17 的表达,从而起到治疗 RA 的作用^[7]。此外,在 IL-1 β 诱导的大鼠滑膜 RSC-364 细胞炎症模型中,TG 能够剂量依赖性地降低 IL-32、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)和 MMP-9 的表达水平,从而抑制了 RSC-364 细胞的炎症反应^[8]。除了抑制炎症细胞因子的表达外,TG 还通过增强一些抗炎细胞因子的作用治疗 RA,研究发现 TG 可以诱导 IL-37 的上调,并且细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路参与了此过程^[9]。

血管生成被认为是维持炎症和免疫反应以及支持血管膜生长和 RA 发展的重要事件,因此抑制血管生成被认为是 RA 的一种新的治疗策略。梁虹等^[10]发现 TG 可以降低成纤维样滑膜细胞(FLS)的磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)表达,表明 TG 对 CIA 大鼠抗炎及抑制血管新生的作用可能与调节 ERK 信号转导通路有关。此外,研究还发现 TG 干预后,CIA 大鼠滑膜组织微血管丰富度明显降低,滑膜组织、血清中血管内皮生长因子(VEGF)及血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2) mRNA 和蛋白表达水平显著下调,阻断了信号的有效传导,从而抑制病理性的血管生成,有效减轻大鼠关节肿胀程度^[11]。

TG 被认为是治疗 RA 的一种非常有前途的药物,但发挥治疗作用同时伴随着许多不良反应,如腹泻、呕吐、腹痛等,更严重的是长时间或过量服用可导致肝损伤。Li 等^[12]研究发现 TG 对正常大鼠和 AA 大鼠可引起不同程度的毒性反应,小剂量 TG 可引起正常大鼠肝组织轻度脂质变性,对 AA 大鼠可以减轻后爪的肿胀,而肝组织未见明显病理改变。进一步研究发现脂质代谢可能是肝脏脂质沉积或其他肝损伤机制的一部分。

1.1.2 雷公藤甲素(TP) TP 又称雷公藤内酯醇,

是从雷公藤中分离出的活性最高的环氧二萜内酯类化合物,也是雷公藤有效组分中最主要的抗炎和免疫抑制成分之一^[13]。药理研究表明,TP 可以调节细胞因子、酶类、核转录因子- κ B (NF- κ B) 的表达,抑制炎症因子分泌,发挥对 RA 的治疗作用。TP 可明显抑制 CIA 大鼠足爪肿胀,降低关节炎指数(AI),主要是通过抑制 T、B 淋巴细胞增殖反应,降低脾组织 IL-1 β 、TNF- α 水平及足爪组织 MMP-2 和环氧合酶(COX-2)阳性表达,降低血清中抗 CII 抗体水平^[14-17]。巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)、嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)和单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 均为炎症性趋化因子,能够募集包括活化的效应 T 细胞在内的炎症细胞进入 RA 病变部位,进一步促进 Th1 细胞的分化增殖,最后致使病变发生。而 TP 治疗后,大鼠关节肿胀程度明显减轻,且血浆及踝关节滑膜组织中 MIP-1 α 、Eotaxin 和 MCP-1 表达水平均明显降低^[18]。TP 可通过抑制 AA 大鼠病变关节组织 VEGF、血管内皮生长因子受体 1 (FLT1) 和趋化因子受体 5 (CCR5) 表达,减少关节滑膜上大量的淋巴细胞、单核细胞(PBMC)等浸润,进而抑制关节滑膜组织的损伤和破坏^[19]。在 CIA 大鼠模型中,TP 可减轻足关节肿胀,通过升高血清 IL-10 水平,降低外周血 PBMC 中 TCR BV15 和 TCR BV19 表达,从而间接抑制自身反应性 T 细胞的激活和浸润^[20]。MCP-1 及 CCR2 在神经病理性疼痛和炎性疼痛发生发展中有重要的作用,而 TP 抑制 AA 大鼠脊髓背根神经节中 MCP-1 及 CCR2 表达,这可能是其产生镇痛作用机制之一^[21]。TP 还能有效减轻完全弗氏佐剂引起的炎性疼痛,其机制可能是通过调节 p-ERK 信号通路,抑制脊髓胶质细胞的活化,进而下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 水平^[22]。髓样细胞上表达的触发受体-1 (TREM-1) 信号通路被认为是 TP 最主要的共享信号通路,参与细胞因子和细胞免疫信号传导。不管是在 CIA 大鼠踝部还是脂多糖(LPS)刺激的 U937 细胞中,TP 不仅显著抑制 TREM-1、自然杀伤激活受体相关蛋白 12 (DAP12) mRNA 的表达及 Janus 激活激酶-2 (JAK-2) 和重组人细胞信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 的激活,而且显著降低血清和关节中 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的产生^[23]。

同样,TP 也可通过诱导细胞凋亡、抑制血管生成、减缓滑膜血管翳形成与滑膜增殖、减轻其对关节软骨及骨的侵蚀破坏等作用治疗 RA。细胞自噬

功能紊乱,导致细胞因子失衡进而造成滑膜炎症反应加剧,而 TP 治疗后大鼠滑膜、胸腺及脾脏组织自噬体及自噬溶酶体增加,可有效减少沉积在关节滑膜内的免疫复合物,稳定机体的免疫调节,炎症反应得以改善^[24]。Zou 等^[25]发现 TP 可抑制滑膜组织中 VEGF-A 和肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (C1QTNF3) 的表达,通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 途径发挥其抗 RA 作用。Kong 等^[26]发现 TP 可显著降低 TNF- α 、IL-17、VEGF、VEGFR、血管生成素-1 (Ang-1)、Ang-2 和酪氨酸激酶 2 (Tie2) 等血管生成激活因子的表达,并在蛋白质水平上抑制 IL-1 β 诱导的 ERK、p38、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 的磷酸化。在严重联合免疫缺陷 (SCID) 小鼠共移植模型中,TP 减弱了类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞 (RAFLS) 对软骨的侵袭,抑制了 F-肌动蛋白的聚合和 MMP-9 的激活,降低了 TNF- α 诱导的磷酸化 JNK 的表达,最终减少了 RAFLS 的迁移^[27]。在 TNF 转基因型 (TNF-TG) RA 小鼠中,TP 可以升高破骨细胞前体 (OCP) 凋亡率和外周血 T、B 淋巴细胞凋亡率,减少破骨细胞 (OC) 数量并降低 IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 水平,从而发挥对 TNF-TG 小鼠的抗炎作用^[28]。在体外培养的脾细胞中,TP 可下调细胞凋亡抑制蛋白 2 (cIAP2) 的表达而诱导 OCP 凋亡,进而抑制 RA 小鼠的骨吸收、骨损伤和关节炎症^[29]。进一步研究发现 TP 可显著降低 NF- κ B 受体激活剂 (RANK) 和其配体 (RANKL) 的表达,增加护骨素 (OPG) 的表达,增加骨密度、骨体积分数和骨小梁厚度,通过调节 RANKL/RANK/OPG 信号通路抑制破骨细胞的形成^[30]。中性粒细胞在 RA 的发病机制中起着至关重要的作用,TP 靶向作用于 RA 小鼠的中性粒细胞,通过减少其募集,抑制体内 IL-6 和 TNF- α 的表达减轻关节炎症。在体外,TP 还能促进中性粒细胞凋亡、抑制中性粒细胞自噬和网状形成,从而减少组织损伤和炎症^[31]。

近些年,针对 TP 已经开发了脂质体、微乳、凝胶等多种新型给药系统,增强对 RA 疗效的同时降低了自身毒性,并且还起到靶向、缓释作用,使患者的顺应性得以改善。雷公藤甲素脂质体水凝胶贴剂 (TP-LHP) 可减轻关节肿胀程度,抑制滑膜中胎肝激酶-1、胎肝酪氨酸激酶-4 和缺氧诱导因子-1 α 的表达,并通过调节 Th1 和 Th2 的平衡,抑制 VEGF 的表达和生物学效应^[32]。含有 TP 的新型纳米药物载体系统 (PAT) 在炎症关节处积聚,提高了存活

率,并且对 TNF- α 转基因小鼠的副作用更少。此外, PAT 还减少了膝关节和踝关节炎症性滑膜组织面积,软骨丢失以及 RTAP 阳性破骨细胞面积和骨侵蚀,显示出与游离 TP 相似的对抗 RA 作用,可作为治疗 RA 的一种非常有效的候选药物^[33]。Su 等^[34]研究发现可以通过在 AA 或 CIA 大鼠关节腔内注射 TP 治疗 RA,在糖皮质激素不适用时可成为替代药物。

1.1.3 雷公藤红素 (Cel) Cel 是一种从卫矛科雷公藤属及南蛇藤属植物中分离出的活性较高的五环三萜类物质,是雷公藤片、雷公藤多苷片等制剂的主要有效成分之一,具有多种药理活性,如抗炎、免疫抑制、抗氧化及抗肿瘤活性等。药动学-药效学 (PK-PD) 模型研究表明,炎症因子与 Cel 的血药浓度存在一定的相关性, Cel 可下调 AA 大鼠淋巴结中视黄酸相关孤核受体 γ t (ROR γ t)、IL-17、STAT3、IL-6 mRNA 转录水平,实现治疗 RA 作用^[35]。此外, Cel 通过 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性激酶- β -AMP 活化蛋白激酶-mTOR 途径抑制肌浆/内质网 Ca^{2+} ATPase 泵 (SERCA) 诱导的 RAFLS 自噬细胞毒性,抑制 AA 大鼠关节炎症状^[36]。卢嘉微等^[37]建立 DBA/1J 小鼠 CIA 模型,发现 Cel 可以有效缓解关节炎症状,通过减少 IL-17、IL-6、转化生长因子- β (TGF- β) 等促炎症因子的分泌,显著降低小鼠脾脏中 Th17 细胞亚群比例并增加 Treg 细胞亚群比例进而抑制关节滑膜炎性细胞浸润、血管翳生成和软骨破坏。此外, Cel 还降低了 CIA 小鼠血清 TRAP 5b、破骨细胞基因 (Trap、CTSK、Ctr、MMP-9) 和转录因子 (c-Fos、c-Jun、NFATc1) 的表达,伴随着关节破骨细胞减少。而且在 RANKL 诱导的 RAW264.7 细胞中, Cel 以剂量依赖性方式抑制 Trap⁺多核细胞的形成和骨吸收活性,以及破骨细胞 NF- κ B 和 MAPK 的磷酸化^[38]。在 RASF 系 MH7A 细胞中, Cel 呈剂量依赖性抑制 IL-1 β 诱导的 RANKL、OPG、IL-6、TNF- α 及 IL-8 mRNA 水平,降低 RANKL 免疫荧光表达,显著上调 OPG/RANKL 轴比值,阻止关节炎症和骨侵蚀^[39]。网络药理学研究表明, Cel 通过调节 MMP-9、COX-2、c-Myc、TGF- β 、c-jun、JAK-1、JAK-3、NF- κ B 抑制激酶- β (IKK- β)、SYK、MMP-3、JNK 和 MEK1 等信号蛋白发挥作用,这些蛋白进一步可以调节 Th1 和 Th2 细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞,进而在 RA 治疗中发挥作用^[40]。

1.1.4 其他 Zhang 等^[41]研究发现雷公藤总生物碱能显著降低 CIA 大鼠血清和滑膜组织中 IL-6、IL-8、

TNF- α 的水平,从而明显减轻足肿胀,抑制关节软骨退变。张天齐等^[42]研究发现雷公藤叶乙醇提取所得的组分 TZT-5 具有较好的抗炎活性,能抑制 CIA 大鼠和 AA 大鼠的原发与继发足肿胀,显著抑制关节滑膜组织增生及炎症细胞浸润。

1.2 雷公藤与其他中药配伍应用

甘草具有抗炎、镇痛等类激素样作用,常与雷公藤配伍,可加速 TP 和雷公藤内酯酮的体内代谢与排泄,平缓组织分布浓度^[43],是甘草对雷公藤的减毒作用机制之一。研究发现雌雄大鼠之间 TP 的药动学模式存在显著差异 (雌鼠血浆中的 TP 水平远高于雄鼠),而经甘草酸 (GL) 预处理后, TP 在雌雄大鼠体内的药时曲线下面积、平均滞留时间和半衰期均显著降低,作用机制可能为通过诱导肝脏细胞色素 P450 酶 (CYP3A) 活性,显著加速 TP 在体内的代谢清除^[44]。还有研究发现甘草提取物 (LE) 和异甘草酸镁 (MIG) 显著抑制了 TP 诱导的核转录因子相关因子 2 (Nrf2) mRNA 和蛋白表达水平的降低及 Nrf2 靶基因 (UGT1A、BSEP 和 MRP2) 的下调,可能通过参与 Nrf2 途径发挥降低雷公藤所致肝毒性的作用^[45]。

三七总皂苷 (PNS) 的主要功效为活血祛瘀、通脉活络,研究发现 PNS 联合 TG 可以明显降低 CIA 大鼠血清 IL-6、MCP-1、TNF- α 、纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 水平,上调 MCP-1 在胸主动脉的表达,足爪肿胀抑制效果较单用 TG 更优^[46]。在清络通痹汤中,与三七配伍可降低 TP 的血药浓度,延缓其达峰时间 ($t_{\max}$)^[47]。还有研究发现,内源性代谢物可能是雷公藤所致肝毒性的潜在生物标志物,口服雷公藤-三七水提物可改变 TP 在大鼠体内的血药浓度-时间曲线和分布特征,同时明显降低肝毒性^[48]。此外,雷公藤-三七-地黄联合应用可降低大鼠血清碱性磷酸酶 (ALP)、肌酐 (Scr)、总胆红素 (T-BIL)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、血尿素氮 (BUN) 水平,从而逆转雷公藤引起的肝、肾病理组织学特征。从药动学角度看,三七和地黄协同降低大鼠体内雷公藤的峰浓度 ($C_{\max}$) 和药时曲线下面积有助于解毒,可能与雷公藤的吸收过程和组织分布有关^[49]。

人参皂苷 (GS) 具有抗肿瘤、抗氧化、诱导细胞凋亡、免疫调节等作用,与 TG 配伍用于 AA 大鼠后,发现血清中 TNF- α 、IL-1 β 和巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 水平显著下降,踝关节病理改变

有减轻趋势^[50]。此外, TG 联合 GS 可以明显降低 CIA 大鼠血清 IL-17 水平, 提高外周血 CD4⁺ CD25⁺ Treg 和 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 百分率, 表明二者联用发挥治疗效应可能与调节 Treg/Th17 平衡有关^[51]。

马钱子和雷公藤自古以来就被用作治疗 RA, 二者配伍治疗 RA 的潜在机制是通过阻断血管生成介质级联而实现的多靶点相互作用^[52]。青蒿琥酯与小剂量 TG 配伍后能下调外周血 CD4⁺ T 细胞百分比和 CD4⁺ T/CD8⁺ T、下调血清 γ 干扰素 (INF- γ) 水平、上调 IL-4 水平从而显著改善模型大鼠关节病理状况^[53]。许赤多等^[54]将 TG 与丹参酮 II_A 联合作用于 AA 大鼠, 发现二者配伍能够降低外周血 TNF- α 、血管假性血友病因子 (vWF) 表达水平, 进而抑制炎症因子的表达, 改善 RA 心血管损伤。

赵越等^[55-56]研究发现复方雷公藤外敷剂 (由雷公藤、芒硝、炙乳香、炙没药、薄荷等组成) 可以明显减轻 CIA 大鼠关节肿胀程度, 降低血清中 IL-1 β 、TNF- α 、Ang-1 水平, 减少滑膜组织中 IL-1 β 、TNF- α 、VEGF、Ang-1 mRNA 表达, 同时明显降低滑膜组织 p-ERK1/2 表达水平, 显著抑制 FLS 的 ERK 通路蛋白磷酸化, 从而抑制滑膜组织增殖、减少滑膜中血管新生和血管翳形成。周洁等^[57]自制复方雷公藤凝胶剂 (含雷公藤、昆明山海棠、马钱子、青风藤、白芍、川芎、甘草), 通过皮肤给药发现复方雷公藤凝胶剂能显著减轻大鼠关节肿胀度, 通过降低血清中 TNF- α 水平、增加 IL-4 水平及降低关节组织中 MMP-3 水平, 有效改善弗氏完全佐剂导致的滑膜炎、血管翳及骨质破坏, 同时无明显的肝脏毒性。新风胶囊作为一种含雷公藤的中药复方制剂, 可以明显降低 AA 大鼠血小板和血小板压积及滑膜中血小板衍生因子 (PDGF) 蛋白和 mRNA 表达, 从而减轻血小板活化引起的炎症反应, 减轻足底肿胀^[58]。此外, 新风胶囊明显减少 TUNEL 染色阳性细胞数, 并且通过调节 Toll 样受体 4 (TLR4) / MAPK / NF- κ B 信号通路抑制促炎细胞因子的表达, 对 AA 大鼠的心脏损伤具有保护作用^[59]。Wan 等^[60]进一步发现新风胶囊还能通过上调外周血 B、T 淋巴细胞衰减因子 (BTLA) 及 Tregs 和 FoxP3 的表达, 减少炎症介质对肺组织的刺激, 改善 AA 大鼠的肺功能。

1.3 雷公藤与化学药联合应用

雷公藤与化学药的联合应用研究侧重于与免疫制剂的联合应用, 从而达到增效减毒的目的。来氟米特是一种新型异噁唑免疫调节剂, 可抑制嘧啶的

合成以及二氢乳清酸脱氢酶活性, 进而减少 T 细胞的增殖, 使机体免疫功能下降^[61]。研究发现, 来氟米特与 TG 联合治疗后, AA 大鼠血清中 IFN- γ 水平显著降低, 而血清中 IL-4 含量明显升高, 通过减少炎症因子分泌、调节 Th1/Th2 平衡治疗 RA^[62]。

甲氨蝶呤 (MTX) 为一种叶酸还原酶抑制剂, 主要通过抑制二氢叶酸还原酶, 最终导致细胞 DNA 的生物合成受到抑制, 同时还具有调节免疫和抗炎的作用。研究发现, MTX 联合 TG 治疗 RA 能最大限度地发挥药物的协同作用, 明显改善 RA 大鼠症状, 其作用机制与降低关节液中 TNF- α 和 IL-6 水平和抑制关节滑膜组织中 VEGF、TGF- β 1 mRNA 表达有关^[63]。

2 雷公藤及其配伍治疗 RA 的临床研究

2.1 雷公藤提取物及其制剂

雷公藤提取物及其制剂 (如雷公藤多苷片、雷公藤片等) 作为治疗 RA 的有效药物, 在临床上已经被广泛应用。王建竹等^[64]研究发现 TP 能抑制 RA 患者 FLS 增殖、减轻滑膜炎, 其分子机制可能与调控 Ras-MAPKs 信号转导通路的异常活化有关。miR-155 作为一个强大的基因调控子, 广泛表达在单核/巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和 T 细胞等各种免疫细胞表面, 其表达失调与感染、自身免疫性疾病和肿瘤密切相关。彭桢平等^[65]研究发现 TP 通过抑制 miR-155 表达而释放其靶标含 SH2 肌醇磷酸酯酶 1 (SHIP-1), 抑制 PBMC 细胞中促炎因子的表达, 从而下调 LPS 诱导的 RA 患者 PBMC 炎症反应。Chen 等^[66]研究发现 miR-146a 水平与 RA 患者的风险和疾病活动有关, 中重度 RA 患者基线期 PBMC 中 miR-146a 表达水平升高, 经 TG 治疗后 PBMC 中 miR-146a 表达水平下降, 表明 miR-146a 可能对预测 TG 治疗的临床疗效有价值。Jiang 等^[67]通过试验确定了 5 个症状预测因子 (利尿、出汗过多、夜间出汗为阳性; 黄色舌苔、关节热痛为阴性), 为 TG 治疗 RA 时提供有效的临床评判指标。还有研究比较 MTX 或柳氮磺胺吡啶与 TG 治疗 RA 的临床效果, 发现 TG 单一疗法在控制疾病活动和延缓活动期 RA 患者体征方面与 MTX 治疗效果相当, 较柳氮磺胺吡啶治疗效果更优, 且不良反应发生率均无显著性差异^[68-69]。(5R)-5-羟基雷公藤内酯醇 (LLDT-8) 是 TP 的新类似物, 具有较低的细胞毒性和相对较高的免疫抑制活性。Shen 等^[70]研究发现 LLDT-8 可提高外周血 CD3⁺T 细胞 OPG 表达率及外

周血和滑液中 OPG/RANKL 值,还可以抑制 PBMC 和滑液单核细胞上清液中 IL-1 β 、IL-6、IL-21 和 IL-23 的分泌,促进 IL-10 的分泌,通过调节 RANKL/RANK/OPG 系统及其下游信号通路和细胞因子的产生而发挥抗 RA 破骨细胞生成的作用。通过体外培养 RA 患者的 FLS,发现 LLDT-8 可能通过双向调节细胞因子受体通路、趋化因子信号转导通路,下调 Toll 样受体、NF- κ B、JAK-STAT 等信号通路达到抗 RA 作用^[71]。

2.2 雷公藤与其他中药配伍应用

中药配伍是中医药临床应用中的重要形式,也是增效减毒的有效、经济途径之一。研究表明,雷公藤与九分散胶囊、历节胶囊、青藤碱片、新风胶囊、复方雷公藤乳膏、雷公藤合剂等配伍均可改善

RA 患者的临床症状和体征^[72-76],治疗后不论是临床指标(晨僵时间、双手握力、关节肿胀数、关节疼痛数等),还是实验室指标[血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)等]均较治疗前有所降低($P<0.05$ 、 0.01)。雷公藤配伍其他中药复方制剂的临床研究见表 1。

2.3 雷公藤与化学药联合应用

雷公藤与 MTX、来氟米特、托珠单抗、艾拉莫德、塞来昔布等联合用药发挥协同效应,治疗 RA 效果显著^[77-82]。治疗后,患者晨僵时间、双手平均握力、关节疼痛数、关节压痛数、肿胀关节数、VAS 评分、患者评价、医师评价以及 ESR、CRP、RF 明显降低,各项症状、体征和生活质量迅速得到改善,见表 2。

表 1 雷公藤配伍其他中药复方制剂的临床研究

Table 1 Clinical study on compatibility of *Tripterygium wilfordii* with other Chinese materia medica

编号	对照组		治疗组		干预时间	总有效率 (对照组/治疗组)/%	检测指标及疗效	文献
	<i>n</i>	干预措施	<i>n</i>	干预措施				
1	60	雷公藤多苷片(每次 20 mg, 每天 3 次)	60	九分散胶囊(每次 3 粒, 每天 2 次)联合雷公藤多苷片(每次 20 mg, 每天 3 次)	6 个月	55.00/86.67	治疗组晨僵时间、关节肿胀数、关节疼痛数、双手握力、20 m 步行时间与对照组比较差异显著($P<0.05$ 、 0.01)。治疗组 CRP、ESR、RF 及 X 线摄片改善显著优于对照组($P<0.05$ 、 0.01)	72
2	58	历节胶囊(每次 4 粒, 每天 3 次)	58	历节胶囊(每次 4 粒, 每天 3 次)联合雷公藤多苷片(每次 2 片, 每天 3 次)	1 个月	77.6/93.1	治疗组关节压痛个数、关节功能分级低于对照组($P<0.05$)	73
3	48	雷公藤多苷片(每次 10 mg, 每天 3 次), 甲氨蝶呤(每次 15 mg, 每周 1 次)	49	雷公藤多苷片(每次 10 mg, 每天 3 次)联合青藤碱片(每次 40 mg, 每天 3 次)	3 个月	83.33/100	治疗组 ESR、RF、CRP 均低于对照组($P<0.05$ 、 0.01)	74
4	29	蔗糖色黏稠剂(踝关节涂抹, 每天 2 次)	33	复方雷公藤乳膏(由雷公藤、芒硝、川芎、炙乳香、炙没药等组成, 踝关节涂抹, 每天 2 次)	4 周	ACR20: 11.4/34.3; ACR50: 2.9/17.1	治疗组在 DAS28、ESR、CRP、压痛关节计数、关节肿胀计数和医生的总体评估方面比对照组有更大的改善($P<0.05$)	75
5	180	雷公藤片(每次 2 片, 每天 3 次)	180	雷公藤合剂(由雷公藤、生川乌、生草乌、黄芪、独活、寄生、秦艽、防风、白芍、杜仲、桃仁、当归、细辛、红花、乌梢蛇组成, 每次 30 mL, 每天 2 次)	12 周	86.10/98.00	与对照组比较, 治疗组关节疼痛、肿胀、压痛、关节功能障碍程度、晨僵持续时间及 ESR、抗链球菌溶血素“O”试验、RF 差异显著($P<0.05$)	76

表 2 雷公藤与化学药联合用药临床研究

Table 2 Clinical study on combination of *Tripterygium wilfordii* and Western medicine

编号	对照组		治疗组		干预时间	总有效率 (对照组/治疗组)/%	检测指标及疗效	文献
	<i>n</i>	干预措施	<i>n</i>	干预措施				
1	24	甲氨蝶呤 (每次 10 mg, 每周 1 次)	24	对照组基础上加 雷公藤多苷片 (每次 20 mg, 每天 3 次)	6 个月	87.50/79.17	治疗后, 两组患者 VAS 评分、压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体 (AKA 抗体) 阳性率均较治疗前明显缓解减轻, 且治疗组均明显优于对照组 ($P < 0.05$)	77
2	25	甲氨蝶呤 (每次 15 mg, 每周 1 次)	25	雷公藤多苷片 (每次 20 mg, 每天 3 次), 来氟米特 (每次 10 mg, 每天 1 次)	3 个月	—	两组患者休息痛、关节肿胀指数、患者评价、医师评价、ESR、CRP、RF 与治疗前有统计学差异 ($P < 0.05$ 、0.01), 联合治疗组在晨僵时间、压痛指数与治疗前有统计学差异 ($P < 0.05$ 、0.01)。两组间比较, 联合治疗组在晨僵时间、患者评分、医师评分、ESR 效果明显 ($P < 0.05$ 、0.01)。最常见的不良反应依次是胃肠道反应、血细胞降低、谷丙转氨酶升高, 而联合治疗组不良反应发生率为 24%, 对照组 44%, 两组相比差异显著 ($P < 0.01$)	78
3	54	来氟米特 (每次 10 mg, 每天 1 次)	54	对照组基础上给予雷公藤多苷片 (每次 20 mg, 每天 3 次)	1 个月	92.59/77.78	治疗组晨僵时间、关节疼痛数、关节肿胀数及 CRP、RF、ESR 水平均低于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$); 最常见的不良反应为胃肠不适、白细胞减少、肝功能异常、皮疹、呼吸道感染。对照组不良反应发生率为 12.96%, 观察组为 9.26%, 两组比较差异不显著 ($P > 0.05$)	79
4	55	静脉滴注托珠单抗 (8 mg·kg ⁻¹ , 4 周 1 次)	55	对照组基础上给予雷公藤多苷片 (每次 10 mg, 每天 2 次)	12 个月	—	治疗组患者晨僵时间、关节疼痛度及关节肿胀度评分、CRP、RF、ESR、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、Th1 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), Treg 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。最常见的不良反应: 恶心, 呕吐, 胃痛, 腹泻, 皮肤反应。而对照组不良反应发生率为 21.82%, 观察组为 25.45%, 两组比较差异不显著 ($P > 0.05$)	80
5	45	雷公藤多苷 (每次 20 mg, 每天 3 次)	45	对照组基础上给予艾拉莫德 (每次 25 mg, 每天 2 次)	24 周	ACR20: 86.67/46.67; ACR50: 68.89/31.11; ACR70: 24.44/6.67	治疗组和对照组的 ESR、CRP、RF, 差异显著 ($P < 0.05$)。两组患者的药物不良反应均以白细胞减少、肝转氨酶升高和上腹部不适为主, 治疗组和对照组的不良反应发生率分别为 13.33% 和 11.11%, 差异不显著 ($P > 0.05$)	81
6	30	塞来昔布 (每次 200 mg, 每天 2 次)	30	对照组基础上加雷公藤多苷片 (每次 20 mg, 每天 3 次)	3 个月	93.33/73.33	治疗后两组的血清 CRP、RF 和 ESR、IL-6、TNF- α 及 IL-23 均明显降低, 同组治疗前后比较差异显著 ($P < 0.05$); 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)	82

从机制而言, 雷公藤多苷与甲氨蝶呤、来氟米特联合治疗可降低患者 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平, 增强抗炎效果, 且与前者联用可以降低抗 CCP 抗体、AKA 抗体阳性率, 缓解病情, 改善关节功能^[77-78]。口服雷公藤多苷片联合静脉滴注托珠单抗可抑制血

清 IL-8、Th1 水平, 升高 Treg 的表达水平, 通过抑制滑膜增生、拮抗软骨破坏, 减轻关节炎症与关节破坏状况, 最终控制与改善骨关节功能活动^[80]。此外, 雷公藤多苷片联合塞来昔布除了可以降低患者血清 IL-1、IL-6 水平, 还可降低 IL-23 含量^[82]。还

有研究者结合定量血浆药物化学和伪靶向代谢组学,发现口服 MTX 和 TG 后 RA 患者血浆中有 39 种代谢物,包括 7 种 MTX 相关代谢物,13 种 TG 相关迁移成分和 19 种特征内源性代谢物,初步阐明了 MTX 和 TG 联合应用的潜在机制^[83]。

肝脏是雷公藤毒性极易损伤的器官之一,在临床中使用雷公藤多苷片出现恶心、呕吐、食欲缺乏等症状,与患者肝脏损伤有关。而在使用 MTX、托珠单抗、来氟米特或艾拉莫德片的同时加用雷公藤多苷片不仅不增加药物不良反应发生率,有些合用还会降低不良反应发生率,表明尚有良好的安全性,可作为 RA 患者治疗的一种安全有效的方案,具有重要的公共卫生意义。

3 结语与展望

雷公藤被认为是目前治疗 RA 的最佳单味中药,其作用是通过多途径、多靶点、多环节来体现的。长期的实验药理学研究和临床药效研究表明,雷公藤治疗 RA 可减少或替代皮质激素和甾体抗炎药,且具明显的高效低毒优势,至今尚未发现有其他中药能取代其在治疗 RA 方面的核心地位。与中药配伍方面,雷公藤与甘草、三七、人参、马钱子、青蒿、丹参配伍,与一些中药制剂(九分散胶囊、历节胶囊、新风胶囊、青藤碱片)配伍或将其制成含雷公藤复方制剂(复方雷公藤凝胶剂、雷公藤合剂),能够在治疗 RA 过程中发挥增效减毒作用。与化学药联合用药方面,雷公藤与 MTX、来氟米特、托珠单抗、艾拉莫德、塞来昔布等联合用药可协同增效,治疗 RA 效果显著,且副作用轻,这为进一步开发治疗 RA 的高效低毒药物与临床更有效合理应用提供了重要支撑。

虽然雷公藤防治 RA 的研究已逐步深入,但仍有许多问题有待解决:(1)目前关于雷公藤与其他中药配伍规律及机制研究尚不明确,有必要深入研究,如在分子生物学水平、基因层面及治疗靶点等多方面开展研究,更好地为临床研究奠定基础。另外,雷公藤联合化药应用于临床时,有必要监测雷公藤的血药浓度,以确保其安全性。(2)随机对照临床试验(RCT)是确认药物有效性和安全性的重要环节。目前关于雷公藤治疗 RA 的 RCT 研究虽已很多,但样本量有限,其结论需要进一步通过大样本、多中心、随机化、双盲和前瞻性临床循证试验加以验证。符合国际标准的高质量临床数据对于雷公藤治疗 RA 的进一步开发和接受是绝对必要的。

(3)随着雷公藤药理作用和临床研究的深入,雷公藤的局限性也逐渐暴露出来,主要体现在不同的患者对药物治疗反应不一。另外诊断标准缺乏统一性,特别是疗效判定的不一致,造成临床研究结果的可信度较低,重复性较差,因此亟需提高并统一其质量标准。(4)因个体间存在差异,在确保其临床疗效的同时难以避免不良反应的发生,引起广泛关注。目前针对雷公藤配伍中药及复方、剂型改良、联合化药等增效减毒措施已取得很多进展,但在对雷公藤的致毒机制以及量-时-毒-效关系等方面的研究还有待进一步的系统与深入,以期从本质上解决临床上用雷公藤治疗 RA 时产生的毒副作用。

参考文献

- [1] McInnes I B, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [2] Alamanos Y, Drosos A A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(3): 130-136.
- [3] Brinker A M, Ma J, Lipsky P E, et al. Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2007, doi: 10.1016/j.phytochem.2006.11.029.
- [4] Wan L, Liu J. Changes of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells, FoxP3 in adjuvant arthritis rats with damage of pulmonary function and effects of Tripterygium Glycosides Tablet [J]. *Int J Rheumatol*, 2012, doi: 10.1155/2012/348450.
- [5] Wan L, Liu J, Huang C B, et al. Effect of tripterygium glycosides on pulmonary function in adjuvant arthritis rats [J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(12): 715-723.
- [6] 孟丹, 李冰菲, 国立东, 等. 雷公藤多甙对关节炎大鼠胸腺及血液 TCR BV 基因 mRNA 的表达影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 134-137.
- [7] 郑红梅, 晋松. 雷公藤多苷片对胶原诱导性关节炎大鼠血清 HMGB1 和 IL-17 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(15): 247-250.
- [8] Cai A J, Qi S W, Su Z W, et al. Tripterygium glycosides inhibit inflammatory mediators in the rat synovial RSC-364 cell line stimulated with interleukin-1 β [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(6): 763-766.
- [9] Wang S, Li R M, He S H, et al. Tripterygium wilfordii glycosides upregulate the new anti-inflammatory cytokine IL-37 through ERK1/2 and p38 MAPK signal pathways [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2017, doi: 10.1155/2017/9148523.

- [10] 梁虹, 张学增, 张育, 等. 雷公藤多甙对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用及其作用机制 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2010, 4(4): 272-279.
- [11] 张莉, 高峰, 滕凤猛, 等. 雷公藤多甙对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜组织微血管新生的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(21): 1766-1768.
- [12] Li J, Lu Y H, Xiao C, *et al.* Comparison of toxic reaction of *Tripterygium wilfordii* multiglycoside in normal and adjuvant arthritic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 270-277.
- [13] Hou W, Liu B, Xu H T. Triptolide: Medicinal chemistry, chemical biology and clinical progress [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 378-392.
- [14] 李宜川, 刘国玲, 沈永杰, 等. 雷公藤内酯醇对大鼠胶原性关节炎和免疫功能的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(4): 540-545.
- [15] 李宜川, 叶文忠, 刘国玲, 等. 雷公藤内酯醇对大鼠胶原性关节炎及足爪组织基质金属蛋白-2 表达的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(4): 364-366.
- [16] 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.
- [17] Xiao C, Zhou J, He Y H, *et al.* Effects of triptolide from *Radix Tripterygium wilfordii* (Leigongteng) on cartilage cytokines and transcription factor NF- κ B: A study on induced arthritis in rats [J]. *Chin Med*, 2009, 4(13): 3-7.
- [18] 樊丹平, 郭晴晴, 郑康, 等. 雷公藤甲素对胶原诱导性关节炎大鼠 MIP-1 α 、Eotaxin 和 MCP-1 表达的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(6): 1027-1032.
- [19] 蒋雯雯, 林荣, 韦登明, 等. 雷公藤内酯醇对大鼠佐剂性关节炎组织血管内皮生长因子、血管内皮生长因子受体 1 和趋化因子受体 5 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(35): 3530-3532.
- [20] Wang J X, Wang A B, Zeng H Q, *et al.* Effect of triptolide on T-cell receptor beta variable gene mRNA expression in rats with collagen-induced arthritis [J]. *Anat Rec Adv Integr Anat Evolut Biol*, 2012, 295(6): 922-927.
- [21] 张旭东, 杨若松, 陈伟, 等. 雷公藤内酯醇对佐剂性关节炎大鼠脊髓背根神经节中 MCP-1 及 CCR2 表达的影响 [J]. 中成药, 2016, 38(6): 1390-1393.
- [22] Xu F, Li Y H, Li S, *et al.* Complete freund's adjuvant-induced acute inflammatory pain could be attenuated by triptolide via inhibiting spinal glia activation in rats [J]. *J Surg Res*, 2014, 188(1): 174-182.
- [23] Fan D P, He X J, Bian Y Q, *et al.* Triptolide modulates TREM-1 signal pathway to inhibit the inflammatory response in rheumatoid arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, doi: 10.3390/ijms17040498.
- [24] 万磊, 刘健, 黄传兵, 等. 雷公藤甲素调节佐剂性关节炎大鼠滑膜、脾脏、胸腺组织细胞自噬的实验研究 [J]. 四川大学学报, 2017, 48(4): 520-525.
- [25] Zou Y, Hu W F. Investigation of gene expression profiles in a rat adjuvant arthritis model suggests an effective role of triptolide via PI3K-AKT signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 3999-4006.
- [26] Kong X Y, Zhang Y Q, Liu C F, *et al.* Anti-angiogenic effect of triptolide in rheumatoid arthritis by targeting angiogenic cascade [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77513.
- [27] Yang Y L, Ye Y J, Qiu Q, *et al.* Triptolide inhibits the migration and invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes by blocking the activation of the JNK MAPK pathway [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.intimp.2016.10.005.
- [28] Wang S L, Zuo S G, Liu Z G, *et al.* Study on the efficacy and mechanism of triptolide on treating TNF transgenic mice with rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Pharma*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.021.
- [29] Wang S L, Liu Z G, Wang J C, *et al.* The triptolide-induced apoptosis of osteoclast precursor by degradation of cIAP2 and treatment of rheumatoid arthritis of TNF-transgenic mice [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2): 342-349.
- [30] Liu C F, Zhang Y Q, Kong X Y, *et al.* Triptolide prevents bone destruction in the collagen-induced arthritis model of rheumatoid arthritis by targeting RANKL/RANK/OPG signal pathway [J]. *Evid-based Compl Alt*, 2013, doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.021.
- [31] Huang G R, Yuan K, Zhu Q Q, *et al.* Triptolide inhibits the inflammatory activities of neutrophils to ameliorate chronic arthritis [J]. *Mol Immunol*, 2018, doi: 10.1016/j.molimm.2018.06.012.
- [32] Chen G, Hao B H, Ju D H, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of triptolide-loaded liposome hydrogel patch under microneedles on rats with collagen-induced arthritis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(6): 569-576.
- [33] Zhang L, Chang J L, Zhao Y J, *et al.* Fabrication of a triptolide-loaded and poly- γ -glutamic acid-based amphiphilic nanoparticle for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Inter J Nanomed*, 2018, doi: 10.2147/IJN.S151233.
- [34] Su L Y, Li S L. Intra-articular injection of Triptolide for treatment of rat collagen induced arthritis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43: S187-S188.
- [35] 刘史佳, 戴国梁, 孙冰婷, 等. 基于 PK-PD 模型研究雷公藤治疗类风湿关节炎生物靶标 [J]. 中国中药杂志,

- 2015, 40(2): 334-338.
- [36] Wong V K W, Qiu C L, Xu S W, *et al.* Ca²⁺ signalling plays a role in celastrol-mediated suppression of synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients and experimental arthritis in rats [J]. *Brit J Pharmacol*, 2019, 176(16): 2922-2944.
- [37] 卢嘉微, 陈 都, 张淑芳, 等. 雷公藤红素对胶原诱导性关节炎小鼠的免疫作用研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(5): 491-494.
- [38] Gan K, Xu L X, Feng X K, *et al.* Celastrol attenuates bone erosion in collagen-induced arthritis mice and inhibits osteoclast differentiation and function in RANKL-induced RAW264. 7 [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2015, 24(2): 239-246.
- [39] 冯小可, 谈文峰, 王 芳, 等. 雷公藤红素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞中 RANKL、OPG 及炎症因子表达的影响 [J]. 南京医科大学学报, 2013, 33(6): 759-765.
- [40] Song X Q, Zhang Y, Dai E Q, *et al.* Mechanism of action of celastrol against rheumatoid arthritis: A network pharmacology analysis [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2019, 74: 105725.
- [41] Zhang Y Q, Xu W, Li H, *et al.* Therapeutic effects of total alkaloids of *Tripterygium wilfordii* Hook f. on collagen-induced arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(3): 699-705.
- [42] 张天齐, 玄玲玲, 姜仁涛, 等. 雷公藤叶组分 TZT-5 对大鼠关节炎的抑制作用 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1628-1634.
- [43] 刘建群, 刘一文, 王雪梅, 等. 甘草对雷公藤甲素与雷公藤内酯酮体内代谢成分的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 169-173.
- [44] Tai T, Huang X, Su Y W, *et al.* Glycyrrhizin accelerates the metabolism of triptolide through induction of CYP3A in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(2): 358-363.
- [45] Tan Q Y, Hu Q, Zhu S N, *et al.* Licorice root extract and magnesium isoglycyrrhizinate protect against triptolide-induced hepatotoxicity via up-regulation of the Nrf2 pathway [J]. *Drug Delivery*, 2018, 25(1): 1213-1223.
- [46] 焦爱军, 李振彬, 李 广, 等. 三七总皂苷联合雷公藤多苷对关节炎大鼠外周血 TNF- α 、IL-6、MCP-1 以及胸主动脉 MCP-1 表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(7): 712-715.
- [47] Li Y Q, Cao H T, Liu M Z, *et al.* Different modulation of *Panax notoginseng* on the absorption profiling of triptolide and tripterine from *Tripterygium wilfordii* in rat intestine [J]. *Chin Med*, 2018, 13(1): 1-13.
- [48] Zhang B Y, Zhang Q C, Liu M Z, *et al.* Increased involvement of *Panax notoginseng* in the mechanism of decreased hepatotoxicity induced by *Tripterygium wilfordii* in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185: 243-254.
- [49] Zhang Q C, Li Y Q, Liu M Z, *et al.* Compatibility with *Panax notoginseng* and *Rehmannia glutinosa* alleviates the hepatotoxicity and nephrotoxicity of *Tripterygium wilfordii* via modulating the pharmacokinetics of triptolide [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi: 10.3390/ijms19010305.
- [50] 李振彬, 马 华, 徐 峥, 等. 雷公藤多苷配伍人参皂苷对佐剂性关节炎大鼠 TNF- α 、IL-1 β 和 MIF 的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2011, 23(2): 9-11.
- [51] 李振彬, 张秋媛, 陈 晶, 等. 雷公藤多苷联合人参皂苷对胶原诱导关节炎大鼠外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞和白介素-17 的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(5): 10-13.
- [52] Li Y, Wang J H, Xiao Y C, *et al.* A systems pharmacology approach to investigate the mechanisms of action of *Semen Strychni* and *Tripterygium wilfordii* Hook F for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.09.016.
- [53] 易剑峰, 吕爱平. 青蒿琥酯与雷公藤多苷配伍治疗大鼠佐剂性关节炎的药效及机制初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(12): 1167-1168.
- [54] 许亦多, 刘 纯, 吴南辉. 雷公藤多苷联合丹参酮 II A 对大鼠佐剂性关节炎外周血 TNF- α 、vWF 表达的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(5): 30-32.
- [55] 赵 越, 唐晓颇, 姜 泉, 等. 复方雷公藤外敷对 II 型胶原诱导型关节炎大鼠滑膜组织细胞因子及 ERK 通路的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(7): 582-586.
- [56] 赵 越, 唐晓颇, 姜 泉, 等. 复方雷公藤外敷对 CIA 大鼠成纤维样滑膜细胞中细胞因子和 ERK 通路表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5155-5158.
- [57] 周 洁, 刘岳凤, 何 凯. 复方雷公藤凝胶剂对大鼠佐剂型关节炎的疗效及肝毒性研究 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(9): 914-918.
- [58] Zong R K, Liu J. Effects of Xinfeng Capsule (新风胶囊) on the expression of platelet derived growth factor in synovium of adjuvant arthritis rats [J]. *Chin J Int Med*, 2014, 20(9): 688-694.
- [59] Cao Y X, Huang D, Liu J, *et al.* A novel Chinese medicine, Xinfeng Capsule, modulates proinflammatory cytokines via regulating the Toll-Like receptor 4 (TLR4)/mitogen-activated protein kinase (MAPK)/nuclear kappa B (NF- κ B) signaling pathway in an adjuvant arthritis rat model [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2019, 25: 6767-6774.
- [60] Wan L, Liu J, Huang C B, *et al.* Research of Xinfeng

- Capsule on pulmonary function in adjuvant arthritis rats based on the effects of B, T cell immunity [J]. *J Arthri*, 2015, doi: 10.4172/2167-7921.1000172.
- [61] 张翠峰, 吴敏, 谢海棠. 来氟米特药物代谢酶和转运体的基因组学研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(5): 535-538.
- [62] 屈飞, 崔艳茹, 徐镜. 雷公藤多苷联合来氟米特对佐剂性关节炎大鼠的治疗及机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 128-131.
- [63] 铁宁, 张桂芝. 甲氨蝶呤与雷公藤多苷片联用对 RA 大鼠的治疗作用 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(4): 655-674.
- [64] 王建竹, 连金饶, 孔祥英, 等. 雷公藤甲素对 TNF- α 诱导的滑膜细胞增殖的影响及对 Ras-MAPKs 信号转导通路的调控作用 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 888-891.
- [65] 彭桢平, 黄宪章, 刘瑞萍, 等. 雷公藤内酯醇调控 miR-155 抑制 RA 患者单核细胞促炎反应 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(6): 635-638.
- [66] Chen Z Z, Zhang X D, Chen Y, *et al.* The role of circulating miR-146a in patients with rheumatoid arthritis treated by *Tripterygium wilfordii* Hook F [J]. *Medicine*, 2017, 96(20): e6775.
- [67] Jiang M, Zha Q L, Zhang C, *et al.* Predicting and verifying outcome of *Tripterygium wilfordii* Hook F. based therapy in rheumatoid arthritis: From open to double-blinded randomized trial [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 9700.
- [68] Zhou Y Z, Zhao L D, Chen H, *et al.* Comparison of the impact of *Tripterygium wilfordii* Hook f and Methotrexate treatment on radiological progression in active rheumatoid arthritis: 2-Year follow up of a randomized, non-blinded, controlled study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 70.
- [69] Goldbachmanky R, Wilson M, Fleischmann R, *et al.* Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook f versus Sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Anna Int Med*, 2009, 151(4): 229-240.
- [70] Shen Y, Jiang T, Wang R S, *et al.* (5R)-5-hydroxytryptolide (LLDT-8) inhibits osteoclastogenesis via RANKL/RANK/OPG signaling pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, doi: 10.1186/s12906-015-0566-y.
- [71] 刘佳, 童萍, 何东仪. 新雷公藤衍生物雷藤舒对类风湿关节炎滑膜细胞基因表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(6): 70-75.
- [72] 邬国龙. 九分散配合雷公藤多甙片治疗类风湿性关节炎 60 例 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2237-2239.
- [73] 吴晶晶, 杨赤杰. 雷公藤多苷片治疗类风湿性关节炎的疗效及不良反应观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(6): 57-58.
- [74] 陈继红, 劳志英, 何东仪. 雷公藤多苷联合青藤碱治疗类风湿性关节炎 49 例 [J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(10): 64-65.
- [75] Jiao J, Wei C C, Tang X P, *et al.* Effect of cream, prepared with *Tripterygium wilfordii* Hook. f. and other four medicinals, on joint pain and swelling in patients with rheumatoid arthritis: A double-blinded, randomized, placebo controlled clinical trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(1): 89-96.
- [76] 陈兴华. 雷公藤合剂治疗类风湿性关节炎的临床应用体会 [J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(3): 53-54.
- [77] 龙洁, 王涛, 曲晨, 等. 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的效果 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 71-75.
- [78] 闵静, 肖明贵, 顾正宏, 等. 雷公藤多甙联合来氟米特对难治性类风湿性关节炎的疗效 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4): 106-108.
- [79] 冯艳广, 王俊丽, 李坤. 雷公藤多苷片联合来氟米特治疗老年活动性类风湿性关节炎的临床疗效及安全性分析 [J]. 中国合理用药探索, 2018, 15(8): 70-73.
- [80] 李永吉, 张挺, 朱晓芳, 等. 雷公藤多苷片联合托珠单抗治疗类风湿性关节炎临床分析 [J]. 中药材, 2015, 38(8): 1775-1777.
- [81] 刘媛媛, 沈海丽. 艾拉莫德片联合雷公藤多苷片治疗活动期老年类风湿性关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(19): 2283-2286.
- [82] 盖楠楠, 张薇, 王颖, 等. 雷公藤多苷联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床效果研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1495-1498.
- [83] Wang M L, Huang J, Fan H Z, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis using combination of Methotrexate and *Tripterygium Glycosides* Tablets—A quantitative plasma pharmacochemical and pseudotargeted metabolomic approach [J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01051