

雷公藤肝毒性机制及配伍减毒研究进展

周国梁^{1,2}, 宿树兰^{1*}, 华永庆¹, 余黎¹, 朱悦¹, 段金廛¹

1. 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, 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 国家中医药管理局中药资源循环利用研究重点实验室, 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 江苏 南京 210023
2. 安徽科技学院, 生命与健康科学学院, 安徽 蚌埠 233100

摘要: 综合分析国内外雷公藤研究相关文献, 对雷公藤临床不良反应及肝毒性表现进行表述和总结, 分析肝毒性产生的机制。通过雷公藤配伍单味中药、有效化学成分及中药复方及炮制加工降低肝毒性进行归纳, 并分析其降低毒性机制, 从而明确雷公藤肝毒性研究现状及不足, 并进一步对雷公藤药材及成分降低毒性提高疗效发展提出建议, 以期雷公藤药材研究发展及临床安全有效使用提供参考。

关键词: 雷公藤; 肝毒性; 配伍; 雷公藤甲素; 雷公藤红素; 雷公藤多苷

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)24-8263-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.24.031

Research progress on hepatotoxicity mechanism and attenuated compatibility of *Tripterygium wilfordii*

ZHOU Guo-liang^{1,2}, SU Shu-lan¹, HUA Yong-qing¹, YU li¹, ZHU Yue¹, DUAN Jin-ao¹

1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory of Chinese Medicinal Resources Recycling Utilization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. College of Life and Health Science, Anhui Science and Technology University, Bengbu 233100, China

Abstract: By comprehensively analyzing the literature related to the study of Leigongteng (*Tripterygium wilfordii*) at home and abroad, the clinical adverse reactions and hepatotoxicity manifestations of *T. wilfordii* were expressed and summarized, and the mechanism of hepatotoxicity was analyzed. Through the drug matching of *T. wilfordii* with single Chinese medicine, effective chemical components, Chinese medicine compounds and processing to reduce liver toxicity, the mechanism of reducing toxicity was summarized and analyzed, so as to clarify the status and shortcomings of liver toxicity research of *T. wilfordii*, and further put forward suggestions on the development of reducing toxicity and improving efficacy of *T. wilfordii*, with view to providing reference for the research and development of *T. wilfordii* and its safe and effective clinical use.

Key words: *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; hepatotoxicity; compatibility of medicines; triptolide; tripterine; tripterygium glycosides

雷公藤为卫矛科 (Celastraceae) 植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的干燥根, 同属来源的植物还有昆明山海棠 *T. hypoglaucom* Lévl. Hutch., 东北雷公藤 (黑蔓) *T. regelii* Sprague et Takeda 及苍山雷公藤 *T. forretii* Dicks^[1]。在我国主要分布在长江

以南, 主产于福建、浙江、安徽、湖南等地^[2], 药材加工以除去根皮后木质部入药^[3]。雷公藤药用最早出现在《神农本草经》, 后在《本草纲目拾遗》和《植物名实图考》中收载^[4]。对雷公藤药性及功效描述最早记载于明朝兰茂所著《滇南本草》, 描述药性为

收稿日期: 2023-06-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973708); 南京中医药大学康缘学院创新创业项目 (kxyysc19); 安徽科技学院校级自然项目 (2021zryb22); 安徽省教育厅自然科研项目 (KJ2021A0882)

作者简介: 周国梁, 男, 博士研究生, 从事中药功效物质基础及作用机制研究。E-mail: zhouguoliang96@163.com

*通信作者: 宿树兰, 女, 教授, 博士生导师, 从事中药及方剂功效物质基础与作用机制。E-mail: sushulan@njucm.edu.cn

“味辛、性温，有毒”“入肝脾二经”，并能“行十二经络”“治筋骨疼痛，风湿寒痹，麻木不仁”等症。中医临床实践已证实雷公藤其味苦，性寒，有大毒，归肝、心、肾、胃经，具祛风除湿、舒筋活络等功效^[5]。但雷公藤的毒性亦较强，主要表现在心血管系统^[6]、消化系统^[7]、生殖系统^[8]、泌尿系统^[9]毒性，其中肝毒性表现最为显著。本文在分析雷公藤肝毒性发生机制及其临床表征的基础上，对雷公藤配伍减毒研究进展进行归纳分析，为雷公藤临床安全有效用药提供科学依据。

1 雷公藤临床不良反应及毒性表现

1.1 临床不良反应类型

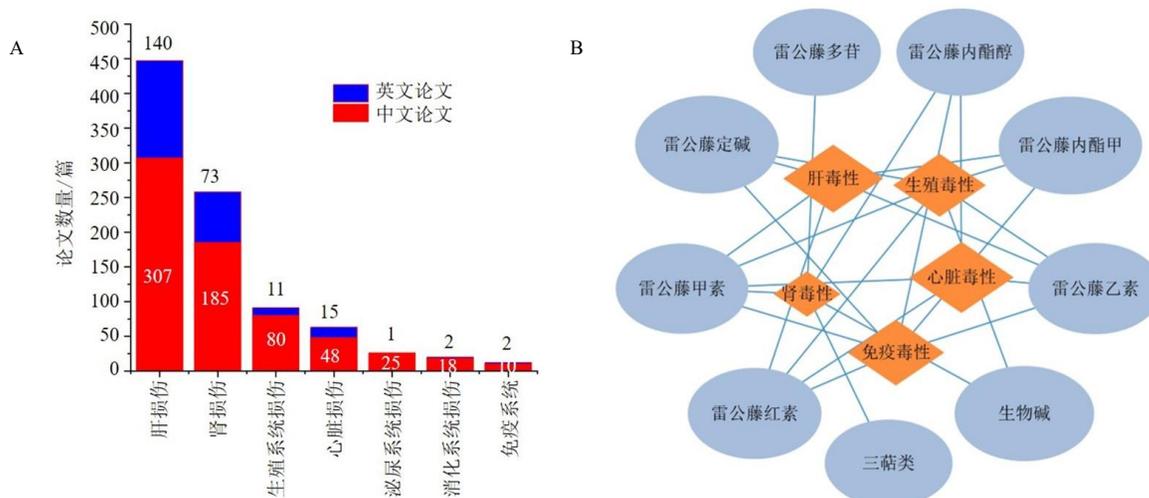
现代研究表明，雷公藤具有抗炎、镇痛、抗肿瘤及免疫调节等作用，临床主要用于治疗红斑狼疮^[10]、银屑病^[11]，对类风湿关节炎^[12-13]、免疫治疗^[14-15]方面疗效显著，雷公藤多苷片是国内常用的免疫抑制剂^[16]。然而，在临床使用中，雷公藤表现出较强的毒性，根据国家药品不良反应监测中心 2012 年公布《雷公藤制剂不良反应病例报告》^[17]指出：自 2004 年 1 月—2011 年 9 月，我国报道雷公藤不良反应事件 839 例，其中严重病例 73 例，毒性表现主要为药物性肝炎、肝肾功能异常、肾衰竭等。2004—2019 年河南省雷公藤制剂不良反应/事件分析表明，有关雷公藤制剂不良反应报道 203 例，其中 2017—2018 年不良反应报道数量最多，雷公藤对

各器官的损伤中肝损伤程度最高（5.91%），其不良反应/事件发生主要表现在使用时间、剂量与其毒性具有相关性^[18]。

通过检索 CNKI、万方数据知识服务平台、维普资讯中文期刊服务平台及 PubMed 等数据库，对 1999 年以来雷公藤毒性相关研究进行调研分析，采用关键词“雷公藤”“毒性”“损伤”进行检索，并排除共有及综述性论文，发现雷公藤造成的多器官损伤以肝毒性发生率最高，其中雷公藤对不同器官损伤相关论文数量分析见图 1-A，雷公藤主要成分对不同器官毒性相关论文报道数量关系见图 1-B，其中肝毒性报道论文最多（菱形大小代表报道相关性论文的数量关系）。

1.2 肝毒性的临床表现

雷公藤在临床上的肝损伤主要表现为急性肝损伤，出现肝炎类似症状：疲乏、食欲不振、恶心呕吐、尿黄、巩膜黄染、肝区不适有压痛感，血液检测出现天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）升高，血脂升高，血象中嗜酸细胞升高等现象^[19]。但也有部分患者临床表现为起病缓慢，出现胆汁淤积型肝损伤重症表现，胆汁淤积为主要病证的患者，常出现胆内小管胆汁淤积，同时伴随肝细胞损伤，出现皮肤发黄、小便赤黄、皮肤瘙痒。雷公藤类药物导致的肝损伤及其临床表



A-雷公藤不同器官损伤相关论文数量分析 B-雷公藤主要成分对不同器官毒性相关论文报道数量关系

A-quantitative analysis of papers related to organ injury of *T. wilfordii* B-number of papers reporting toxicity of main components of *T. wilfordii* to different organs

图 1 雷公藤及毒性成分对不同器官损伤相关论文数量分析

Fig. 1 Analysis of number of papers related to organ injury caused by *T. wilfordii* and its toxic components

现形式多样,其症状表现和药物服用剂量、时间呈相关性,个体间也具有差异性^[20]。雷公藤引起的药物性肝炎通常发生在用药后2~4周,并在第4周表现出明显症状^[21]。雷公藤药物性肝损伤能够导致肝脏大面积坏死,同时出现凝血机制障碍,消化道出血伴随黄疸,更严重者出现肝心脑病导致死亡^[22]。

2 肝毒性产生的主要机制

雷公藤引起的肝毒性机制十分复杂,目前主要表现为氧化应激、肝药酶代谢异常及免疫介导的肝

损伤等,最新研究显示其肝毒性与肝细胞自噬和肝超敏化也有关。赵杰^[23]利用非靶向代谢组学技术分析不同剂量雷公藤甲素对小鼠肝损伤的主要机制,评价其对小鼠血清及肝组织结构成分变化的影响,结果发现雷公藤甲素对小鼠的肝毒性主要通过多条代谢通路影响,产生主要影响的通路包括氧化应激、脂代谢及氨基酸代谢通路,其主要与肝脏代谢紊乱、炎症反应及肝细胞死亡相关。雷公藤及毒性成分致肝毒性见图2。

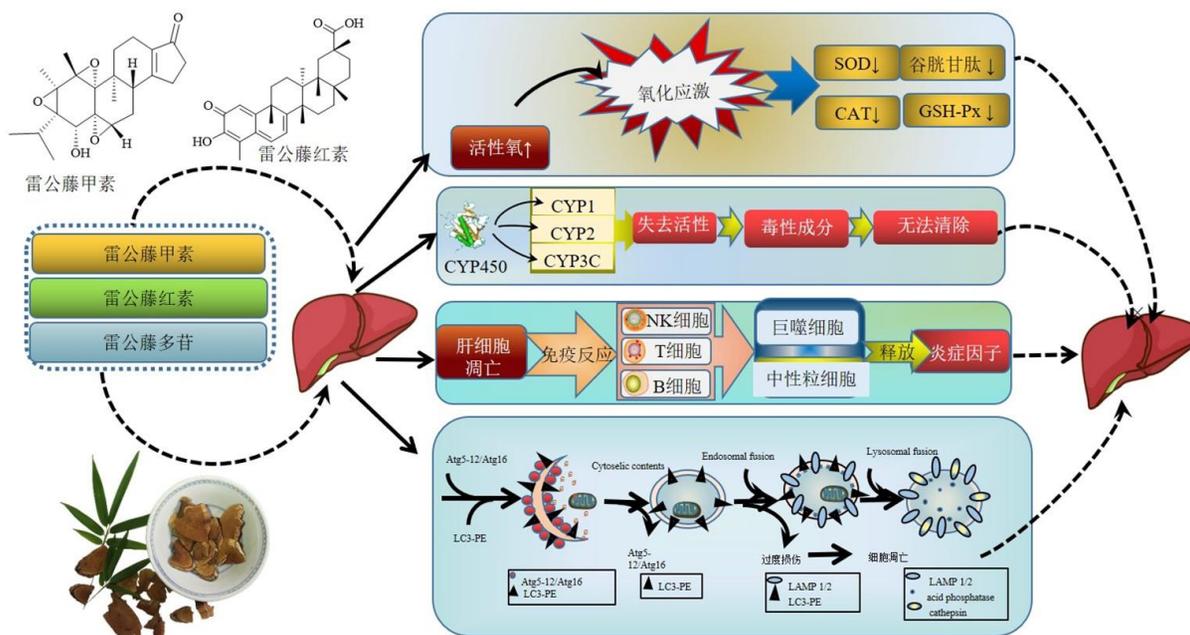


图2 雷公藤及毒性成分致肝毒性机制

Fig. 2 Hepatotoxicity mechanism of *T. wilfordii* and its constituents

2.1 氧化应激反应

雷公藤类药物对肝损伤的氧化应激主要为雷公藤甲素、雷公藤红素等毒性成分,在肝脏内代谢后转换为亲电子集团、自由基及氧基从而对肝脏产生毒性。当肝损伤程度较轻时,所产生的自由基及氧基能够被体内相关酶清除,主要包括过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等;当急性肝损伤过程中产生的自由基及氧基不能被完全清除,自由基则可氧化生物膜上饱和脂肪酸从而产生大量脂质过氧化物,生物膜在过氧化物氧化和降解作用下导致稳定性和通透性下降,从而出现大量病变细胞引起肝细胞凋亡和坏死^[24]。脂质过氧化物主要降解产物为丙二醛,其能够与磷脂膜水相结合,导致细胞膜变硬,

影响细胞膜的流动性,细胞膜通透性增强,最终导致细胞膜功能发生损伤或全部丧失,引起细胞肿胀和坏死^[24]。雷公藤提取物采用皮肤给药,按照2 mg/kg 涂抹在大鼠背部,连续使用14 d后大鼠背部出现红肿溃烂,同时大鼠反应迟钝,毛发蓬松,血清指标显示SOD活力降低,同时丙二醛含量上升,表明雷公藤毒性是通过提高氧化应激水平加重了大鼠肝毒性作用^[25]。

在氧化应激通路中核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)是最重要的内源性氧化应激信号通路,正常生理条件下Nrf2在细胞质中与抑制蛋白果蝇肌动蛋白结合蛋白Kelch样环氧丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合,无法进入细胞核

中发挥转录活性。当受到活性氧等刺激时, Keap1 与 Nrf2 解耦联使 Nrf2 转位入核, 其与肌腱膜纤维肉瘤癌基因蛋白结合成异质二聚体, 进一步与 ARE 结合, 激活下游靶基因如血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、NADPH 醌氧化还原酶-1 (NADPH quinone oxidoreductase-1, NQO-1)、谷氨酰胺半胱氨酸连接酶亚基 (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC) 等, 从而发挥抗氧化损伤作用, 因此 Nrf2 表达量可进一步反映氧化应激的程度^[26-27]。采用雷公藤甲素诱导人肝癌 HepG2 细胞培养可显著抑制细胞生长, 具体表现为死亡细胞蛋白凝聚, 胞内染色体凝聚, 颗粒状物质增多, 毒性机制为雷公藤甲素降低了细胞中 Nrf2、HO-1 蛋白表达, 氧化应激程度增加导致细胞死亡^[28]。

2.2 肝药酶代谢异常

雷公藤类药物可诱导或抑制肝脏细胞色素酶 P450 (cytochrome P450 enzyme system, CYP450), 导致毒性药物无法代谢造成肝功能损伤。采用敲除小鼠 CYP450 酶分析雷公藤甲素的代谢及分布, 结果表明敲除肝脏 CYP450 酶可增加雷公藤甲素在肝脏、肾脏及脾脏中药物峰值浓度 (maximum concentration, C_{max}) 和药时曲线下面积 (area under curve, AUC), 同时清除率相对减少, 加重了雷公藤甲素对肝的损伤程度。雷公藤甲素可显著抑制雄性小鼠的 CYP3A4 的表达, 从而减慢自身代谢, 导致肝损伤增强^[29]。采用以 3-甲基胆蒽或地塞米松诱导体外大鼠肝颗粒培养, 雷公藤甲素代谢速率显著高于对照组, 表明在大鼠肝中 CYP1A 和 CYP3A 参与了雷公藤甲素的代谢, CYP2C 也可能是参与雷公藤内脂素代谢的 CYP450 酶亚型成分, 雷公藤毒性与酶代谢密切相关^[30]。经过重组单酶, 对人肝微粒体及大鼠肝微粒体特异性化学抑制剂和相关性分析表明, CYP3A4 是参与其代谢的主要 CYP450 酶, 对雷公藤内酯醇体内代谢具有重要作用^[31]。虞茜等^[32]采用雷公藤甲素分别对大鼠原代肝细胞和 HepG2 细胞进行毒性诱导, 结果表明雷公藤甲素可以提高细胞中 CYP1A1、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4 的表达水平, 该诱导作用可能不通过核受体, 但 p53 蛋白可能参与了雷公藤内酯醇对部分 CYPs 的诱导作用。

此外, 南蛇藤素对 CYP2C、2D 和 3A 也具有调控作用, 且对大鼠原代肝细胞内 CYPs 的 mRNA 具有诱导作用, 能够显著调控 CYPs 家族中 CYP2C、

2D 和 3A 酶活性, 诱导 CYP2C12、2D2、3A1 和 3A9 表达, 但无法激活 CYP2C7 和 2C11 表达, 进一步证明南蛇藤素对肝药酶代谢活性具有影响作用, 导致药物肝毒性增强^[33]。刘史佳等^[34]分别以奥美拉唑和咪达唑仑作为 CYP2C19 和 CYP3A4 的探针, 利用液质联用法分析确定了大鼠连续 ig 雷公藤多苷片 10 d 后, 血浆中相应探针药物浓度较用药前有明显改变, 并对其药动学参数具有显著影响, 结果表明雷公藤多苷片对大鼠体内 CYP3A4 酶、CYP2C19 酶具有一定的抑制作用, 其毒性与 CYP450 酶代谢抑制相关。

2.3 免疫性肝损伤

雷公藤免疫性肝毒性主要存在于调控自然杀伤细胞 T (natural killer cell T, NKT) 细胞, 小鼠提前 ip 抗单克隆 NK 细胞后, 再 ip 雷公藤甲素, NKT 细胞会在雷公藤甲素作用下快速耗尽, 小鼠肝脏中的中性粒细胞和巨噬细胞显著减少, 小鼠未表现出肝毒性, 提示雷公藤甲素对小鼠的肝毒性与 NKT 免疫具有相关性^[35]。此外, 雷公藤甲素的毒性还与辅助型 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 比例具有相关性, 当平衡失衡时也会导致肝损伤, 揭示白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 介导的免疫反应在雷公藤甲素诱导的肝损伤过程中发挥重要作用^[36]。

研究表明, 雷公藤甲素可降低刀豆蛋白 A 诱导的急性肝损伤小鼠血清 ALT、AST 水平及改善肝组织中局灶性炎症浸润、坏死, 降低肝组织中 CD4 T 细胞浸润性及促炎因子中 γ 干扰素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 水平, 提示雷公藤甲素在药物免疫性方面具有调控作用, 能够调控免疫性细胞 CD4 T 细胞在肝脏的聚集和免疫性表达^[37]。

2.4 肝细胞自噬作用

肝细胞自噬在雷公藤肝损伤中也具有重要作用, 其自噬发生与炎症反应、药物毒性剂量及作用靶点均具有相关性。采用雷公藤甲素 0.8 mg/kg 诱导小鼠急性肝损伤模型, 发现在使用药物 12 h 后肝组织结构出现炎症反应, 同时采用透射电镜观察发现肝细胞骨架出现结构性破坏并有大量自噬体产生, 可以推测出肝细胞自噬凋亡主要是雷公藤诱导产生的肝损伤导致的结果, 其自噬体的产生可能与肝组织诱导炎症的发生具有相关性^[38]。许可嘉^[39]通过研究雷公藤甲素对小鼠肝脏的自噬作用, 发现雄

性小鼠 ip 雷公藤甲素 24 h 后, 血清中 ALT 和 AST 显著增高, 同时肝组织结构中出现空泡化及坏死, 进一步采用微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)-绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 质粒尾静脉高压注射测定肝细胞自噬现象, 发现 LC3-GFP 荧光强度和雷公藤甲素呈剂量相关性。通过体外培养 HepG2 细胞, 高浓度 5 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞自噬流更为明显, Western blotting 检测细胞裂解液中 LC-3II/LC-3I 的值显著升高, 表明雷公藤甲素可呈剂量、时间相关性诱导肝细胞发生自噬流。采用肝脏荧光转基因斑马鱼实验研究, 雷公藤诱导斑马鱼肝毒性主要表现在肝面积减少, 同时表现出肝脏大面积坏死, 雷公藤甲素主要通过自噬和凋亡途径对其肝产生毒性, 雷公藤甲素诱导斑马鱼肝损伤的作用靶点主要为脂肪酸合成酶, 同时 Beclin-1 和自噬蛋白 5 高表达为自噬作用的显著性特征, 表明肝细胞自噬和作用靶点具有相关性^[40]。

3 雷公藤配伍减毒的相关研究

3.1 雷公藤配伍单味中药降低毒性

3.1.1 雷公藤配伍甘草 雷公藤配伍甘草可降低雷公藤肝损伤毒性, 其生化指标及炎症因子指标也较未配伍组明显改善, 对配伍后雷公藤甲素溶解性变化分析, 结果发现甘草酸可显著抑制雷公藤甲素溶解。为了研究雷公藤配伍甘草后药动学变化, 采用家兔 ig 雷公藤 5 mg/kg 给药后对其血清进行分析, 结果表明雷公藤甲素半衰期 ($t_{1/2}$) 延长、 C_{max} 减小, 提示雷公藤与甘草相互作用, 其主要成分雷公藤甲素作用时间延长, 毒性降低, 同时抗风湿作用显著提高。小鼠急性毒性试验证明, 雷公藤 192~470 mg/kg 配伍甘草 7.7~18.8 mg/kg 后半数致死量 (median lethal dose, LD_{50}) 升高, 但同时抗炎镇痛效果亦显著增强^[41]。

为了进一步分析研究雷公藤配伍甘草解毒关系, 吴昊等^[42]利用 HPLC-MS/MS-TOF 测定分析不同配伍剂量大鼠血清中差异代谢产物, 通过多元统计分析筛选出脂肪酸、甘油酸、甘油磷酸、甘油乙酰胺和脂肪胆碱等 15 个潜在生物标志物, 主要涉及甘油磷脂代谢、亚油酸代谢、 α -亚油酸代谢和糖基磷脂酰肌醇末端生物合成等 7 个代谢通路。研究结果提示甘油磷酸脂代谢可能是雷公藤肝毒性及配伍解毒的关键通路之一。

3.1.2 雷公藤配伍金钱草 金钱草 1 g/kg (以生药

计) 不同溶剂 (水、30%~95%乙醇、醋酸乙酯) 提取物均对雷公藤 2 g/kg (以生药计) 引起的肝损伤具有保护作用, 其中水和 30%乙醇提取物效果最为显著^[43]。王君明等^[44]通过研究金钱草 100、200 mg/kg 对雷公藤多苷 (tripterygium glycosides, TG) 270 mg/kg 诱导的肝损伤保护机制研究, 发现其作用机制可能与降低小鼠肝脂质过氧化、增强 SOD 及 CAT 活力有关, 且金钱草提取物保肝活性可能与其所含槲皮素 9.8 mg/g 和山柰酚 8.9 mg/g 含量相关。巫晓慧等^[45]发现雷公藤-金钱草 2:1, 总剂量 3 g/kg (以生药计) 可以增强其抗炎活性, 降低其肝毒性, 通过角叉菜胶炎症模型评价雷公藤、金钱草配伍前后对风湿热应激状态下的抗炎活性, 结果显示雷公藤配伍金钱草后对风湿热应激具有抗炎增效减毒作用, 尤其在应激后抗炎活性增强, 毒性显著降低, 其减毒机制可能与抑制肝脂质过氧化并增强抗氧化水平有关。

3.1.3 雷公藤配伍白芍 雷公藤配伍白芍可降低雷公藤中雷公藤甲素在水溶液中的溶解度, 且可提高人正常肝 L02 细胞存活率, 并同时提高对雷公藤提取物耐受剂量, 最大剂量可达 1.562 5 mg/L, 其最佳配伍比例为 1:2^[25]。以雷公藤-白芍乳膏大鼠皮肤给药观察, 给药 14 d 后进行病理分析, 发现雷公藤配伍白芍可显著降低大鼠血清中碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和 AST 水平, 及肝脏湿质量系数, 同时显著降低肝脏组织中丙二醛含量, 其配伍降低肝损伤的主要机制与降低氧化应激水平密切相关^[46]。

3.1.4 雷公藤配伍凤尾草 雷公藤甲素 0.7 mg/kg 联用凤尾草水提液 7 g/kg (以生药计), 可有效缓解肝毒性损伤; 通过二甲苯法、热板法及醋酸扭体法分别对小鼠抗炎及镇痛作用进行评价, 应用噻唑兰法对小鼠 T、B 淋巴细胞增殖影响分析, 结果表明雷公藤甲素联合凤尾草可降低雷公藤甲素毒性并保持其免疫抑制和抗炎镇痛活性^[47]。以雷公藤甲素 1.0 mg/kg 造成小鼠急性肝损伤模型评价凤尾草不同提取物 14.0、7.0、3.5 g/kg 的减毒作用, 结果发现凤尾草 70%乙醇总提取物、大孔树脂水洗脱部位及 95%乙醇洗脱部位均可显著降低肝损伤小鼠血清 ALT、AST 水平, 肝组织病理切片分析结果亦显示凤尾草提取物对雷公藤甲素所致的小鼠急性肝损伤具有保护作用^[48]。

3.1.5 雷公藤配伍地黄 采用地黄水提物 7 g/kg 对

雷公藤甲素 0.6 mg/kg 抗氧化活性及氧化应激损伤作用效果进行分析,结果显示地黄水提取物可减轻雷公藤甲素对小鼠肝脏的损伤程度,其主要机制为增强 Nrf2 的表达启动下游 NQO-1 表达提高抗氧化活性作用,从而降低肝脏氧化应激水平^[49-50]。

3.2 雷公藤配伍有效成分降低肝毒性

3.2.1 雷公藤配伍萜类成分 雷公藤多苷片 300 mg/kg 与白芍总苷片 (total glucosides of paeony, TGP) 80 mg/kg 联合使用对小鼠肝损伤具有保护作用,相对于单独使用 TG, TGP 可降低小鼠肝损伤引起的 ALT、AST 活性,降低丙二醛含量,提高 SOD 活性,其主要保护机制与抑制氧化自由基产生有关^[51]。TG 联合白芍总苷可治疗类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA),显著抑制炎症反应,缓解病情同时可以提高患者生活质量。丁蓓蓓等^[52]将 84 例 RA 患者随机分为 2 组,一组采用甲氨蝶呤片 10 mg/d、TG 口服 20~60 mg/d,另一组加用白芍总皂苷胶囊 1.2~1.8 g/d,连续服用 3 个月后对治疗前后总效果评价,并采用类风湿关节炎患者病情评价标准 DAS28 评分评价 RA 病情程度,生活质量综合评定问卷 GQOL1-74 量表评价生活质量,记录不良反应情况。结果表明连续治疗 3 个月后,雷公藤联合使用白芍总苷治愈总有效率为 95.2%,显著高于对照组,C 反应蛋白、IL-6、IL-17 水平及 DAS28 评分均显著下降,GQOLI-74 量表评分显著提高,观察组炎症因子水平和 DAS28 评分下降、生活质量评分提高均较对照组明显,联合用药组不良反应总发生率较对照组低。陈凯丽等^[53]发现 TG 配伍白芍总苷使用后,可促进白芍总苷的吸收,减慢白芍总苷在大鼠体内代谢,降低雷公藤甲素毒性。其机制可能与雷公藤多苷片对大鼠 CYP450 亚型酶及 CYP3A4 酶活性有一定的抑制作用相关。

付小桐等^[54]采用复方甘草酸苷 (compound glycyrrhizin, CG) 20.25 mg/kg 配伍 TG 189.0、472.5 mg/kg 对大鼠肝损伤保护作用研究,连续给药 3 周,结果表明 TG 对大鼠肝毒性表现出剂量-时间相关性,CG 与 TG 联合可有效减少血清中总蛋白、白蛋白含量,降低 AST、ALT 活性,其主要机制通过下调大鼠肝细胞内 CYP2B1 mRNA 表达水平,从而减轻肝毒性损伤。

3.2.2 雷公藤配伍黄酮类成分 野漆树苷和雷公藤甲素联合使用可显著提高 L02 细胞存活率,以 L02 细胞与雷公藤甲素 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 孵育 24 h 制备细胞损

伤模型。随后,将野漆树苷 300、150、75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与雷公藤甲素联合孵育 24 h,并使用噻唑蓝法测定各组细胞的存活率。结果显示野漆树苷能够显著提高雷公藤甲素诱导的 L02 细胞的存活率。野漆树苷 140、70、35 mg/kg 联用雷公藤甲素 0.625 mg/kg 后对小鼠肝脏保护作用研究发现,其可显著降低雷公藤甲素所致急性肝损伤小鼠血清 ALT 和 AST 活性,降低肝脏丙二醛含量,提高 SOD、GSH-Px 和谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 活性。其保肝机制与抗过氧化清除自由基,促进肝细胞的再生和修复相关^[55]。

刘芳等^[56]采用雷公藤甲素 40 mg/L 诱导 L02 细胞和忍冬苷 75、150、300 mg/L 进行孵育,结果显示忍冬苷能够提高雷公藤甲素诱导的 L02 细胞存活率,其效果优于对照药物谷胱甘肽,忍冬苷也是凤尾草中主要黄酮成分之一,可能是凤尾草降低雷公藤甲素毒性的活性成分之一。

槲皮素 20 mg/kg 对雷公藤甲素 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 诱导 C57BL/6 小鼠肝损伤的拮抗作用及机制研究结果表明,槲皮素能够减轻雷公藤甲素对小鼠造成的肝损伤及炎症细胞浸润,血清中 ALT、AST、丙二醛、IL-6 和 IL-17 水平均下降,Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 表达下调^[57]。槲皮素对雷公藤甲素致小鼠肝保护作用主要通路为 Nrf2/ARE 信号通路,高剂量槲皮素可显著诱导 Nrf2 转位入核,提升其下游相关基因 HO-1、NQO-1、GCLC 表达量,减轻氧化应激反应。同时槲皮素参与雷公藤急性肝损伤造成的 Th17/Treg 平衡变化,降低 TLR4、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 表达,提升 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein-3, Tim-3) 表达水平,通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κB 通路活化及激活 Tim-3 信号通路,调节 Th17/Treg 细胞平衡避免肝损伤的进一步发展^[58]。

3.2.3 雷公藤配伍酚酸类成分 酚酸类化合物中具有对雷公藤类药物致肝损伤保护的成分主要有茶多酚、绿原酸及阿魏酸。李钦民等^[59]采用茶多酚联用雷公藤内酯醇,观察茶多酚对雷公藤内酯醇致小鼠毒性作用,连续给药 60 d 后,茶多酚能够有效降低雷公藤内酯醇所致小鼠过氧化物丙二醛含量,提高 SOD、GST 的活性。其主要机制可能与抗脂质过氧化反应和诱导肝药酶有关。

Wang等^[60]以绿原酸 10、20、40 mg/kg 对小鼠连续 ig 7 d 后, 采用雷公藤甲素 1 mg/kg 制备肝损伤模型 4 h 后测定相关指标, 结果表明, 绿原酸可有效降低肝脏丙二醛含量, 降低 ALT、AST 活性、提高谷胱甘肽、GST、GSH-Px、SOD 和 CAT 活性^[54]。绿原酸可以有效降低雷公藤肝损伤作用, 其作用主要通过调节氧化应激反应, 促进了 Nrf2 向细胞核转移, 上调 *Nrf2* mRNA 表达, Nrf2 被激活后, 上调 *HO-1*、*NQO-1*、*GCLC* 等下游基因表达, 提高内源性抗氧化酶活性、抑制脂质过氧化物损伤, 从而提高机体的抗氧化应激能力, 降低肝损伤作用。

临床上 TG 60 mg/d 常配伍阿魏酸 0.3 g/d 治疗慢性肾小球肾炎等疾病, 通过观察慢性肾小球肾炎患者在使用雷公藤多苷片联合阿魏酸连续治疗 1 个月, 发现联合使用对慢性肾小球肾炎患者具有较好的治疗效果, 同时并未表现出明显的肝功能异常现象^[61]。雷公藤甲素阿魏酸醇质体凝胶 63.75~255.00 μg/kg 经皮给药长期毒性作用研究表明, 雷公藤甲素阿魏酸醇质体凝胶临床应用相对安全, 长期应用可能存在皮肤和肺部损伤, 但肝细胞质丰富, 核大而圆, 核仁清楚, 肝结构完整清晰, 未表现出明显的病理变化。此外, TG 配伍阿魏酸钠对小鼠肝损伤具有保护作用, 可显著降低 ALT 和 AST 活性, 其肝保护机制主要与脂质过氧化保护相关^[62]。

3.2.4 雷公藤配伍其他类成分 通过姜黄素 100 mg/kg 和雷公甲素 400 μg/kg 联用药 28 d 后检测指标, 结果表明联合给药组小鼠 ALT 和 ALP 显著下降, 总胆红素水平显著升高。姜黄素能升高肝组织中 GST、谷胱甘肽、SOD 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A (uridine diphosphate glucuronyltransferase 1A, UGT1A) 含量, 降低肝组织中丙二醛含量, 表明姜黄素对雷公藤甲素诱导的小鼠慢性肝损伤具有保护作用, 其主要机制为姜黄素能有效提升机体防御体系抗氧化能力, 降低活性氧自由基对肝细胞膜上脂质和蛋白质损伤, 维持细胞膜结构与功能完整性, 减少脂质过氧化物的产生, 从而降低雷公藤甲素对肝损伤^[63]。姜黄素对雷公藤甲素 160 nmol/L 诱导 L02 细胞及小鼠肝损伤保护作用研究结果表明姜黄素可改善雷公藤甲素诱导肝损伤, 通过改变 *L*-谷氨酰胺、黄嘌呤、鸟嘌呤、2-氧戊二酸、二十二碳六烯酸、谷胱甘肽和柠檬酸的水平, 调节三羧酸循环和谷胱甘肽代谢通路发挥作用^[64]。

番茄红素在 TG 引起的肝毒性方面同样具有较

好的作用, 何军等^[65]采用昆明小鼠 ig 番茄红素 20、40 mg/kg 连续 6 d 后, 采用 20 倍常规剂量 TG 270 mg/kg 制备肝损伤模型, 制备肝损伤模型 18 h 后, 对其血清指标及肝体指数进行分析。结果表明番茄红素能够降低雷公藤多苷片诱导的小鼠肝损伤血清 AST、ALT 酶活性, 提高 SOD 活性, 降低丙二醛含量, 且肝组织病理改变明显, 番茄红素对 TG 致肝损伤具有良好的保护作用, 其主要机制为番茄红素提高小鼠机体的抗氧化能力, 降低过氧化物的含量, 清除自由基从而降低 TG 对肝细胞和组织损伤。

3.3 雷公藤配伍中药复方降低肝毒性

中药配伍使中医在临床使用药物具有独特优势, 通过合理的药物相互配伍充分发挥中药相互协调作用, 能够增强疗效、缓和药性、降低毒性^[66]。雷公藤配伍减毒的复方主要有逍遥散、解毒饮、保肝解毒颗粒等。逍遥散 6.75 g/kg 对雷公藤水煎剂 3.75 g/kg 诱导的大鼠急性肝损伤的保护作用研究表明, 逍遥散各组均可有效降低血清 ALT、AST、丙二醛水平及 GSH-Px 水平, 肝脏组织 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的值升高, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 活性显著下降。表明逍遥散可以缓解雷公藤所致急性肝损伤, 其作用机制为抑制脂质过氧化反应, 反向调节雷公藤引起的线粒体凋亡途径, 从而降低肝脏指数、改善肝功能损伤^[67]。针对 TG 长期毒性作用, 逍遥散 19.27 g/kg 也具有较好的肝损伤保护作用, 大鼠连续 5 周 ig TG 3.75 g/kg, 服用逍遥散组大鼠肝组织部分炎细胞浸润减少, 水肿减轻, 血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、ALT、AST、丙二醛水平显著下降, GSH-Px、SOD 水平显著升高, 且提前预防性给药治疗效果更佳^[68], 主要机制为逍遥散具有较好抗氧化及抗炎症作用, 对雷公藤致大鼠长期毒性有较好的肝保护作用。

以解毒饮 9、18、36 g/kg 连续给小鼠给药 7 d 后, 采用雷公藤多苷片 270 mg/kg 制备肝损伤模型, 结果发现, 解毒饮可显著降低血清 ALT、AST 水平, 降低小鼠肝组织丙二醛、过氧化脂质、谷胱甘肽含量, 提升 SOD 活性^[69]。提示解毒饮可有效防治 TG 引起的急性药物性肝损害。

保肝解毒颗粒 21.6、10.8、5.4 g/kg 可有效降低 TG 270 mg/kg 致小鼠血清 ALT、AST、IL-18、丙二醛水平, 显著提高 GSH-Px 水平, 下调 Bax 表达, 上调 Bcl-2 表达, 其作用途径为抗自由基脂质过氧

化作用,抑制肝细胞凋亡,减少肝细胞损伤^[70]。

4 结语与展望

4.1 基于多信号通路阐明雷公藤肝毒性机制

随着对雷公藤肝损伤研究深入,越来越多的研究开始聚焦毒性相关的关键信号通路研究,旨在从分子生物学层面揭示肝毒性机制的科学内涵。张彩霞等^[71]通过蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路发现雷公藤甲素能够提高小鼠肝细胞自噬活性导致肝细胞损伤,表明肝细胞损伤与信号通路具有直接相关性,当前对雷公藤肝损伤毒性的研究多局限于某一信号通路上的单一靶点,而对信号通路间的联系研究较少,缺少完整、全面、连贯的信号转导机制。雷公藤肝损伤的机制应该是多通路、多靶向的结果,通过不同信号通路传导导致肝功能损伤,因此基于多信号通路研究雷公藤肝损伤作用,并借助细胞、动物及临床研究阐明雷公藤肝毒性机制,对雷公藤临床合理用药具有重要意义。

4.2 雷公藤类化学成分结构修饰与毒效关系研究

雷公藤中大部分成分毒性较强,同时存在水溶性较差,结构不稳定等缺点,因此对其结构修饰降低毒性,增强活性具有重要意义。雷公藤甲素具较高的生理活性,但其毒性较强、水溶性不高,其主要药效活性结构部分为内酯和环氧烷结构,可以通过羟基化、氯化、C-14 位成盐等结构修饰得到新化合物降低了毒性同时增强了活性,并提高药物的水溶性^[72-73]。雷公藤红素具有邻羟基苯醌结构,该结构为其活性单元结构,但是该结构不稳定,在光、热及酸性条件下容易失去活性,还存在水溶性较差、体内生物利用度不高、毒性作用较强等缺点^[74]。雷公藤红素结构修饰主要对其 C-29 位羧酸、C-3 位羟基及 C-6 位引入水溶性基团、成盐等方式以增强化合物的水溶性,降低毒性并能提高药物的生物利用度。为雷公藤化学成分及相似化合物降低毒性增强疗效提供了可靠的参考依据^[75]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 励娜,王丹,陈一龙,等.基于 ITS2 DNA 序列的雷公藤属药材资源谱系地理学研究 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5476-5483.

[2] 徐雯,瞿印权,沈露,等.雷公藤人工栽培研究进展 [J]. 江苏林业科技, 2017, 44(1): 45-50.

[3] 刘为萍,刘素香,唐慧珠,等.雷公藤研究新进展 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1215-1218.

[4] 高伟,刘梦婷,程琪庆,等.雷公藤的本草考证 [J]. 世界中医药, 2012, 7(6): 560-562.

[5] 黄之镨,陈普,马伟光.雷公藤的毒性作用及减毒研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(12): 20-21.

[6] Xi C, Peng S J, Wu Z P, et al. Toxicity of triptolide and the molecular mechanisms involved [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 531-541.

[7] 李彦,付滨,梁丙楠.雷公藤肝毒性作用机制研究进展 [J]. 天津中医药, 2017, 34(5): 358-360.

[8] 孙利辉,丁樱,韩姗姗,等.基于文献挖掘探讨中药减轻雷公藤雌性生殖毒性的规律分析 [J]. 中草药, 2023, 54(6): 1886-1895.

[9] 李晶芳,韩蕊,殷宏庆,等.雷公藤治疗肾脏疾病及其不良反应的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 229-234.

[10] 刘玉芳,何华琼,丁演鹏,等.雷公藤甲素对系统性红斑狼疮 Balb/c-un 裸小鼠外周血 Tc 与 Th 细胞漂移的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5): 1691-1695.

[11] 鲁冰,柯细松,向延卫.雷公藤治疗银屑病的临床疗效及机制研究进展 [J]. 世界临床药物, 2019, 40(11): 752-757.

[12] 南丽红,刘玉凤,黄枚,等.雷公藤炮制前后对胶原诱导型关节炎大鼠的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5795-5799.

[13] Zhang Y Q, Mao X, Li W J, et al. *Tripterygium wilfordii*: An inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1337-1374.

[14] 王宝娟,付滨,张童燕,等.雷公藤甲素免疫调节机制研究进展 [J]. 河北中医, 2015, 37(3): 463-465.

[15] 邹联银,廖群英.雷公藤多苷治疗类风湿关节炎对免疫球蛋白的影响 [J]. 吉林医学, 2023, 44(2): 444-446.

[16] 刘莉,闫君,舒积成,等.雷公藤生物碱类成分及其药理活性研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2170-2181.

[17] 2012 年上半年国家食品药品监督管理局公告要求加强安全性管理的药品 [J]. 药学进展, 2012, 36(7): 336-337.

[18] 李雨蔓,陈世伟,夏旭东,等.2004—2019 年河南省雷公藤制剂不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 988-994.

[19] 付晓春,沈小莉,蒋平.雷公藤多苷药理作用及肝毒性机制研究 [J]. 医学信息, 2020, 33(5): 37-39.

[20] 田雅格,苏晓慧,刘立玲,等.近 20 年来雷公藤肝毒性研究概述 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3399-3405.

[21] 赵欢.基于药物代谢的雷公藤时辰肝毒性研究 [D]. 广州:暨南大学, 2021.

[22] 梁伟坤,邝俊健.雷公藤及其制剂相关肝损害国内文献分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(3): 169-172.

[23] 赵杰.雷公藤甲素肝损伤作用机制研究 [D]. 石家庄:

- 河北医科大学, 2018.
- [24] 马齐襄. 实时检测药物肝损伤过程中氧化应激反应的可视化小鼠模型的建立 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [25] 晏之谦, 张妮, 肖芳, 等. 雷公藤配伍白芍调控氧化应激水平的肝脏减毒效应研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(5): 1042-1046.
- [26] Xu P J, Li Y Y, Yu Z C, *et al.* Protective effect of vitamin C on triptolide-induced acute hepatotoxicity in mice through mitigation of oxidative stress [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2019, 91(2): e20181257.
- [27] Xue X, Gong L K, Qi X M, *et al.* Knockout of hepatic P450 reductase aggravates triptolide-induced toxicity [J]. *Toxicol Lett*, 2011, 205(1): 47-54.
- [28] 周玉燕, 孙玉, 李萍, 等. 莫诺昔通过抗氧化应激保护雷公藤甲素所致肝细胞凋亡 [J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(8): 949-955.
- [29] 杨新华, 夏宏光, 金涌. 雷公藤甲素通过抑制细胞色素 P4503A4 酶增强肝损伤研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(4): 496-502.
- [30] 叶晓川, 李文媛, 毛成文, 等. 雷公藤内酯醇在大鼠肝微粒体中的代谢动力学及参与代谢的细胞色素 P450 酶的研究 [A] // 第五届全国雷公藤学术会议论文汇编 [C]. 泰安: 中国中西医结合学会, 2008: 206-214.
- [31] Ye X C, Li W Y, Yan Y, *et al.* Effects of cytochrome P4503A inducer dexamethasone on the metabolism and toxicity of triptolide in rat [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 192(2): 212-220.
- [32] 虞茜, 万子衿, 朱燕萍, 等. 雷公藤内酯醇对肝细胞色素 P450 的诱导及机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 366-372.
- [33] 虞茜. 南蛇藤素对 CYPs 的诱导及该诱导作用与其抗炎活性的关系研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [34] 刘史佳, 刘子修, 周玲, 等. 雷公藤活性成分对大鼠体内 P450 酶活性的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(2): 276-280.
- [35] Wang X Z, Xue R F, Zhang S Y, *et al.* Activation of natural killer T cells contributes to triptolide-induced liver injury in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(12): 1847-1854.
- [36] Wang X Z, Jiang Z Z, Xing M T, *et al.* Interleukin-17 mediates triptolide-induced liver injury in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 71: 33-41.
- [37] 卫博文, 蒋杨雨, 曹丹, 等. 雷公藤甲素对 Con A 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及机制 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2607-2611.
- [38] 刘泽洲, 许可嘉, 张天娇, 等. 雷公藤甲素诱导小鼠急性肝损伤的形态学研究 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(17): 3207-3211.
- [39] 许可嘉. 自噬介导的雷公藤甲素肝脏毒性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [40] 霍婧婷, 俞沁玮, 张云, 等. 雷公藤甲素经凋亡及自噬途径诱导斑马鱼肝毒性发生的机制研究 [A] // 第九届药物毒理学年会——新时代·新技术·新策略·新健康论文集 [C]. 武汉: 中国药理学会, 2019: 188.
- [41] 马哲. 雷公藤配伍甘草减毒增效研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [42] 吴昊, 于小红, 马光朝, 等. 基于 LC-MS 的甘草炮制雷公藤降低肝毒性的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5501-5508.
- [43] 宋玲玲, 王君明, 关月晨, 等. 金钱草不同溶剂提取物对雷公藤毒性抑制作用的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 63-71.
- [44] 王君明, 刘菊, 崔瑛, 等. 金钱草提取物对雷公藤多苷致肝损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(1): 30-34.
- [45] 巫晓慧, 王君明, 宋玲玲, 等. 风湿热应激前后雷公藤配伍金钱草抗炎增效减毒作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 1006-1011.
- [46] 肖芳, 管咏梅, 陶玲, 等. 雷公藤配伍白芍对雷公藤提取物透皮吸收的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 34-39.
- [47] 刘建群, 洪沁, 张维, 等. 凤尾草对雷公藤甲素的减毒作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(6): 443-446.
- [48] 刘建群, 张维, 高书亮, 等. 凤尾草对雷公藤甲素致小鼠肝损伤的保护作用研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(43): 4033-4035.
- [49] 陈琪, 周静威, 孙满强, 等. 地黄水提物减轻雷公藤甲素所致肝脏氧化应激损伤的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2241-2245.
- [50] 陈琪, 孙满强, 李世超, 等. 地黄水提物对雷公藤甲素致肝损伤的减毒作用及抗氧化机制 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(4): 47-52.
- [51] 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.
- [52] 丁蓓蓓, 李悦悦, 陆世凯. 白芍总苷联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的疗效观察及对炎症因子和生活质量的影响 [J]. 中国中医药科技, 2021, 28(5): 758-760.
- [53] 陈凯丽, 易剑峰, 孙兰, 等. 雷公藤多苷对白芍总苷在正常大鼠体内药代动力学的影响 [J]. 井冈山大学学报: 自然科学版, 2017, 38(1): 88-92.
- [54] 付小桐, 刘婷, 曹春雨, 等. 基于 P450 酶的雷公藤多苷致大鼠肝损伤及其与复方甘草酸苷配伍减毒研究 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(1): 85-91.
- [55] 高书亮, 卢元元, 安利娟, 等. 野漆树苷对雷公藤甲素诱导肝损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2012,

- 28(6): 18-20.
- [56] 刘芳, 舒积成, 潘景行, 等. 忍冬苷的合成及其对雷公藤甲素诱导肝损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 72-75.
- [57] 魏彩冰, 周莲娣, 张家维, 等. 槲皮素拮抗雷公藤甲素诱导的小鼠肝损伤的机制研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2019, 50(5): 684-688.
- [58] 魏彩冰, 周莲娣, 张育珍, 等. 槲皮素通过核因子 E2 相关因子/抗氧化应答元件 (Nrf2/ARE) 信号通路发挥对免疫性肝损伤的保护作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(3): 300-304.
- [59] 李钦民, 韩真. 茶多酚对雷公藤内酯醇致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, (9): 908-911.
- [60] Wang J M, Chen R X, Zhang L L, *et al.* *In vivo* protective effects of chlorogenic acid against triptolide-induced hepatotoxicity and its mechanism [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 626-631.
- [61] 崔艳和. 雷公藤多苷片联合阿魏酸钠治疗慢性肾小球肾炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(1): 33-36.
- [62] 陶玲, 白敦耀, 臧振中, 等. 雷公藤甲素阿魏酸醇质体凝胶经皮给药的长期毒性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 95-104.
- [63] 张伟霞, 李娟, 陈禾凤, 等. 姜黄素对雷公藤甲素肝损伤的保护作用 [J]. 药学与临床研究, 2016, 24(5): 357-360.
- [64] 刘坤. 姜黄素干预雷公藤甲素肝损伤的代谢组学研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [65] 何军, 赵春景, 廖昌军, 等. 番茄红素对雷公藤多苷致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(10): 1096-1099.
- [66] 刘莹, 仲青香, 邱辉辉, 等. 基于肝毒性的雷公藤中药复方配伍减毒的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(16): 3044-3048.
- [67] 柴智. 逍遥散对雷公藤致大鼠肝毒性的保护作用及其机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [68] 李媛媛. 雷公藤多苷致胃损伤模型大鼠胃黏膜 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B p65 变化及逍遥散调节作用 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2023.
- [69] 李大可. 解毒饮防治雷公藤所致药物性肝损害作用机制的实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [70] 禄保平, 胡丹华, 杨晓慧. 保肝解毒颗粒对雷公藤多苷致急性肝损伤小鼠自由基脂质过氧化反应的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2008, 29(3): 333-335.
- [71] 张彩霞, 杜晨晖, 周琨, 等. 抑制细胞自噬加剧雷公藤甲素所致小鼠肝毒性的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1122-1126.
- [72] Zhou Z L, Yang Y X, Ding J, *et al.* Triptolide: structural modifications, structure-activity relationships, bioactivities, clinical development and mechanisms [J]. *Natural Product Reports*, 2012, 19: 457-475.
- [73] 管咏梅, 雷方方, 王舒慧, 等. 雷公藤甲素经皮给药制剂的研究与筛选 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3093-3100.
- [74] 陈功森, 林龙飞, 刘宇灵, 等. 不同类型金属有机骨架材料合成及载雷公藤红素工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5673-5681.
- [75] 梁柳春, 杨亚玺, 郭夫江. 雷公藤红素药理作用及结构修饰研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(10): 622-635.

[责任编辑 赵慧亮]