

· 专题 ·

雷公藤多苷片中雷公藤甲素与体外肝毒性相关性研究[△]王曼虹^{1,2}, 王雪¹, 颜玉静^{1,2}, 黄芝瑛², 汪祺^{1*}, 文海若^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050;

2. 中山大学药学院, 广东 广州 510006

[摘要] 目的: 采用永生化人肝 HepaRG 细胞明确雷公藤多苷片制剂 (*Tripterygium Glycoside Tablets*, TPT) 中主要成分雷公藤甲素 (triptolide, TP) 与肝毒性的相关性。方法: HepaRG 细胞经不同浓度 TP 及 TPT 作用 24 h 后, 采用细胞计数试剂盒法 (cell counting kit-8, CCK-8) 分别测定 TP 和来自不同厂家的 TPT 对 HepaRG 细胞存活率的影响; 采用流式检测法测定 TP 及 TPT 的对细胞凋亡率的影响; 收集细胞培养液检测谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK) 和谷氨酰转肽酶 (GGT) 等与肝毒性相关的生化指标, 并以实时荧光定量多聚核苷酸链式反应 (Real-time PCR) 法测定白细胞介素-6 (IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 等细胞因子表达水平。结果: TP 的半数抑制浓度 (the half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 为 $15.14 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。重点考察不同生产企业间 TP 含量与毒性差异之间的关联, 结果发现, TP 含量与细胞毒性、细胞凋亡、ALP、CK、TNF- α 和 IFN- γ 变化直接相关, AST、LDH、TNF- α 和 IFN- γ 是检测 TP 导致的肝细胞毒性较为灵敏的指标。结论: TP 为不同企业 TPT 制剂中主要肝毒性成分。TPT 中其他成分仍存在肝毒性风险, 值得进一步研究。

[关键词] 雷公藤多苷片; 雷公藤甲素; 肝毒性; 细胞凋亡; 细胞因子

[中图分类号] R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)08-1344-08

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20200520001

Correlation Between Triptolide in *Tripterygium Glycoside Tablets* and Hepatotoxicity *in vitro*WANG Man-hong^{1,2}, WANG Xue¹, YAN Yu-jing^{1,2}, HUANG Zhi-ying², WANG Qi^{1*}, WEN Hai-ruo^{1*}

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

[Abstract] **Objective:** To study the correlation between hepatotoxicity and triptolide (TP), the main component of *Tripterygium Glycoside Tablets* (TPT), in immortalized human hepatocyte HepaRG cells. **Methods:** The effects of TP and TPT from different manufacturers on the survival of HepaRG cells were determined using the cell counting kit-8 (CCK-8) after treatment with different concentrations of TP and TPT for 24 h. The effects of TP and TPT on apoptosis of HepaRG cells were detected by flow cytometry. The cell culture solution was collected for measuring the biochemical indicators related to hepatotoxicity including aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), and glutamyl transpeptidase (GGT). The expression levels of such cytokines as interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and γ -interferon (IFN- γ) were assayed by real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR). **Results:** The half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of TP was $15.14 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$. The investigation on the correlation between the content of TP from different manufacturers and toxicity revealed that the content of TP was directly correlated with the changes in cytotoxicity, apoptosis, ALP, CK, TNF- α , and IFN- γ . Among them, AST, LDH, TNF- α , and IFN- γ were sensitive indicators for the detection of TP-induced hepatotoxicity. **Conclusion:** TP is the

[△] **[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (81503347, 81503068); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09201017)

^{*} **[通信作者]** 文海若, 副研究员, 研究方向: 药理毒理; Tel: (010) 67876252, E-mail: wenhairuo@nifdc.org.cn
汪祺, 副研究员, 研究方向: 中药毒理; Tel: (010) 67395282, E-mail: sansan8251@sina.com

main component that causes hepatotoxicity in TPT from different manufacturers. In addition, other components in TPT may also induce the hepatotoxicity, which deserves to be further studied.

[**Keywords**] *Tripterygium Glycoside Tablets*; triptolide; hepatotoxicity; apoptosis; cytokines

雷公藤多苷片 (*Tripterygium Glycoside Tablets*, TPT) 由卫矛科雷公藤属植物雷公藤去皮制备而成, 具有较强的抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等药理作用^[1], 对类风湿性关节炎、肾病综合征、自身免疫肝炎和皮肤病等均具有良好的治疗效果^[2]。但自TPT应用于临床以来, 其不良反应和器官毒性时有报道^[3-4], 以肝脏毒性报道最为多见。如李红刚等^[5]发现, 683例服用TPT的病例中110例出现肝损伤, 发生率约为16%, 具体临床表现为肝脏压痛感、皮肤和尿液黄染、血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶 (AST) 水平升高等。研究提示, 其毒性作用机制可能与脂质过氧化、肝细胞过度凋亡、免疫损伤、肝药酶活性改变、糖和脂肪代谢异常等因素有关^[6]。

TPT所含成分复杂, 主要成分包括生物碱、雷公藤甲素 (triptolide, TP)、雷公藤内酯甲 (wilforlide A, WA) 和雷公藤红素等^[7]。研究提示, TPT中TP活性最强, 但因该成分同时具有较强的毒性作用^[8-9], 《中华人民共和国药典》2020年版中TPT将TP列为检查项, 规定其上限。前期采用国家药品监督管理局局颁标准 (WS₃-B-3350-98-2011)^[10]对10个企业171批雷公藤多苷片进行标准检验发现, 市场上TPT中TP含量多寡各异, 部分企业生产的TPT中甚至不含有TP。因此, TPT的毒性是否仅与TP有关成为亟待解决的问题。

本研究采用人源肝细胞系HepaRG研究不同生产企业生产的TPT的肝毒性差异, 同时明确TPT中主要成分TP与肝毒性的相关性, 本研究结果将为完善TPT的质量标准、临床合理用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

VICTOR X5 型多功能酶标仪 (PerkinElmer 公司); BD FACSCalibur 型流式细胞仪 (美国BD公司); H500FR 型台式高速冷冻离心机 (Kokusan 公司); 7180 型全自动生化分析仪 (日立公司); PB203-N 型电子天平 (Mettler-Toledo 公司); CKX31 型显微镜 (Olympus 公司); SI-T246 Vortex-Ge 型涡旋振荡仪 (海门市其林贝尔仪器制造有限公

司); ND-2000 型分光光度计 (Thermo Fisher Scientific 公司); iBright 1500 型凝胶成像系统 (上海天能科技有限公司); Quantstudio DX 型荧光定量PCR仪 (Applied Biosystems 公司)。

1.2 试剂

人源肝细胞系 HepaRG 购自 Thermo Fisher Scientific 公司, 本研究所用细胞为第12~13代。TP对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 111567-201404, 纯度: 99.8%); TPT (涉及生产企业: A~G, 此处以字母代表; H为在G企业产品中人为在66.67 mg·mL⁻¹ TPT中添加TP 100 μg·mL⁻¹, 作为TP毒性评价对照); cell counting kit-8 (cck-8, 日本同仁化学研究所); Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (美国BD公司); TRNzol 总RNA提取试剂 (天根生化科技有限公司); PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser、SYBR® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus)、ROX plus、DL2000 DNA Marker (宝生物工程(大连)有限公司); 引物合成 (北京Invitrogen公司)。

2 方法

2.1 细胞毒性考察

将处于对数生长期的HepaRG细胞消化后, 调整至5×10⁴个/mL, 在96孔板中每孔接种约5000个细胞, 孵育18~24 h后给药。分设空白对照组 (不含HepaRG细胞)、溶媒对照组[0.5%二甲基亚砜 (DMSO)]及不同浓度的给药组[TP及WA浓度: 5~320 nmol·L⁻¹; TPT质量浓度: 根据各TPT给药后细胞存活率, 取半数抑制浓度 (IC₅₀) 为中间浓度, 并上下各设1个浓度组], 于37℃、5% CO₂的条件下孵育24 h后, 每孔加入CCK-8检测试剂10 μL, 37℃避光孵育2 h后用酶标仪检测各孔450 nm波长处的吸光度值 (A), 按公式 (1) 计算细胞存活率。在进一步毒性研究中, 不同受试物的给药浓度以IC₅₀为中间浓度 (高浓度时细胞存活率约为20%, 低浓度时则约为70%)。

$$\text{细胞存活率} = \frac{(A_{\text{给药组}} - A_{\text{空白对照组}}) / (A_{\text{溶媒对照组}} - A_{\text{空白对照组}})}{\times 100\%} \quad (1)$$

2.2 HepaRG细胞凋亡率考察

将处于对数生长期的HepaRG细胞消化后接种于6孔板中,待细胞贴壁生长覆盖皿底80%~90%时给药。分设溶媒对照组(0.5% DMSO)及不同浓度的给药组(详见2.1项),于37℃、5% CO₂的条件下孵育24 h后,收集上清液,并用不含乙二胺四乙酸(EDTA)的胰酶消化细胞,合并收集于离心管中离心[4℃, 3000 r·min⁻¹,离心10 min(离心半径为13.5 cm)]。细胞经预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤2遍后,每管加1×binding buffer 100 μL重悬细胞,在避光条件下每管加Annexin V-FITC 10 μL并孵育15 min。之后,每管加碘化丙啶(PI) 5 μL,孵育5 min。孵育完成后每管加入1×Binding Buffer 400 μL稀释,吹打混匀后转移至流式管中,1 h内上机检测。

2.3 HepaRG细胞生化指标测定

细胞培养和给药与2.2项下方法相同。给药处理结束后,样本经离心[4℃, 3000 r·min⁻¹,离心10 min(离心半径为13.5 cm)]分离出上清液。使用全自动生化分析仪检测上清液中AST、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)和谷氨酰转氨酶(GGT)的水平。

2.4 HepaRG细胞因子水平测定

细胞培养、给药及消化收集与2.2项下方法相同。用TRNzol总RNA提取试剂提取细胞样本的总RNA,以NanoDrop® ND-2000测定总RNA的浓度和纯度。使用含gDNA Eraser的PrimeScript™ RT reagent Kit进行cDNA反转录后,经SYBR Green I Real time PCR(内参为18S rRNA基因),检测细胞样本中白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和γ-干扰素(IFN-γ)表达量的变化,引物序列设计见表1。

2.5 统计学方法

细胞存活率、细胞凋亡率、生化指标水平、细胞因子水平等数据用($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析对组间数据进行检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。数据图与统计结果经GraphPad Prism 7软件处理生成。

表1 实时定量PCR法细胞因子测定引物序列

引物名称	引物序列(5'→3')	长度/bp
IL-6上游引物	CAAACTCCAAAAGACCAGTGATGAT	88
IL-6下游引物	CCGAGATGCCTTCAGCAGAGTG	
IL-10上游引物	GCCTTGATGTCTGGGTCTTGCTT	189
IL-10下游引物	CTCCTCACCCACACCATCAGCCGCA	
TNF-α上游引物	ATAGATGGGCTCATACCAGGGCTTG	135
TNF-α下游引物	AAAGACTGTGGAGACCATCAAGGAA	
IFN-γ上游引物	GGATGAGTTCATGTATTGCTTTGCG	143
IFN-γ下游引物	CAAACTCCAAAAGACCAGTGATGAT	

3 结果

前期采用国家药品监督管理局局颁标准(WS₃-B-3350-98-2011)对10个企业171批雷公藤多苷片进行标准检验,在此基础上选取其中7家生产企业的TPT进行进一步研究。这7家生产企业TPT中,TP含量差异较大(表2~3)。以66.67 mg·mL⁻¹ TPT计,不同企业TPT中含有的TP质量浓度在0~77.78 μg·mL⁻¹,其中企业G的产品中TP质量浓度为0 μg·mL⁻¹ [11]。

表2 不同生产企业TPT中TP含量($\bar{x} \pm s$)

生产企业	n	TP含量 μg/片
A	12	0.58±0.51
B	13	4.92±1.38
C	32	3.31±1.67
D	6	6.17±1.47
E	3	6.00±1.73
F	31	6.52±2.14
G	16	0

表3 不同生产企业每66.67 mg·mL⁻¹ TPT中TP质量浓度($\bar{x} \pm s$)

生产企业	n	TP质量浓度/μg·mL ⁻¹	TP质量分数/%
A	12	43.83	0.066
B	13	77.78	0.117
C	32	17.21	0.026
D	6	72.08	0.108
E	3	66.30	0.099
F	31	53.45	0.080
G	16	0	0

3.1 TP及TPT的细胞毒性

使用CCK-8法测定HepaRG细胞经不同浓度(5~320 nmol·L⁻¹) TP处理24 h后的相对细胞存活

率。结果发现, TP 的 IC_{50} 约为 $15.14 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。以下研究重点考察不同生产企业 TP 含量与毒性差异之间的关联。

实验发现, 所有企业的 TPT 均可显著降低 HepaRG 细胞的存活率, 且随着 TP 浓度增加, 细胞存活率逐渐降低且存在浓度效应相关性, 见图 1。

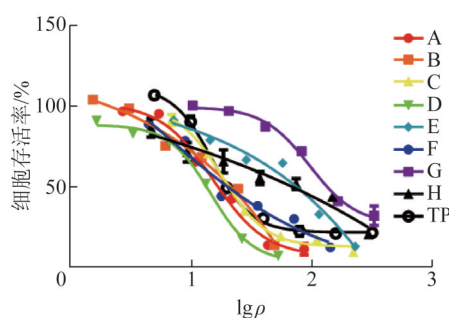


图1 TP及不同企业TPT对HepaRG存活率的影响

H为G企业样品添加 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ TP的对照组, 前者 IC_{50} 低于后者 (表4), 提示TP的加入可明显增加TPT制剂的细胞毒性。

表4 不同企业TPT对HepaRG细胞 IC_{50}

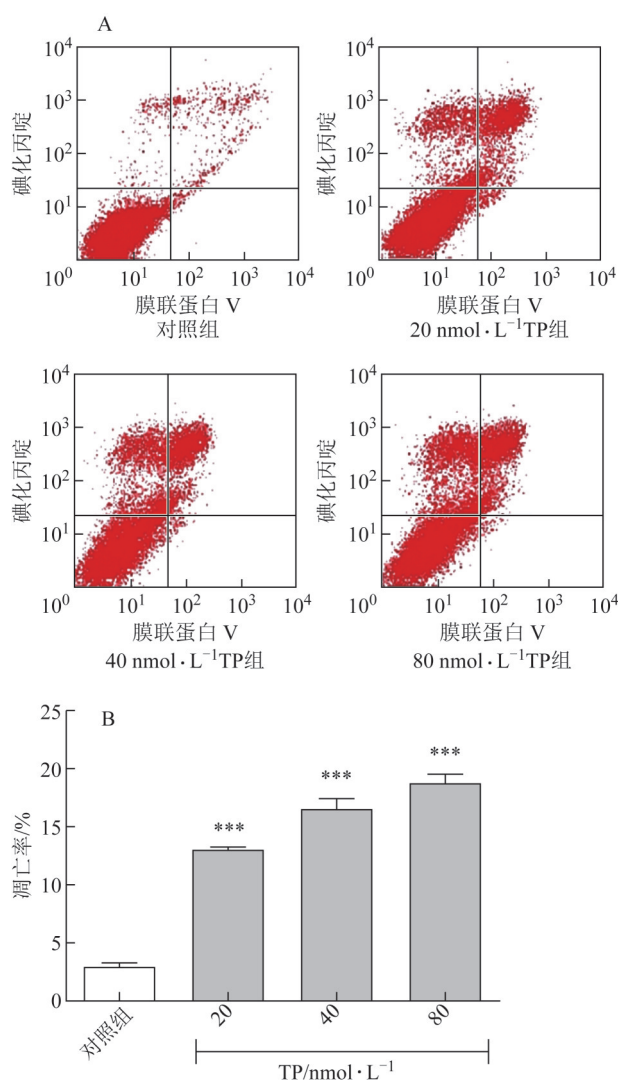
企业	IC_{50} $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
A	15.40
B	1.65×10^8
C	18.32
D	14.65
E	3.28×10^6
F	5.84
G	97.36
H	2.14×10^{14}

注: IC_{50} 以TPT质量浓度计。

3.2 TP及TPT对HepaRG细胞凋亡率的影响

细胞凋亡是药源性肝损伤的重要作用机制之一, 前期研究提示, 诱导细胞凋亡是TP的药效学及毒理作用机制之一^[12]。本研究使用流式细胞计数法研究TP对HepaRG细胞凋亡率的影响, 发现TP浓度 $>20 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (约为 $7.20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 时可显著升高HepaRG细胞凋亡率 ($P < 0.001$), 且呈一定浓度效应相关性 (图2)。

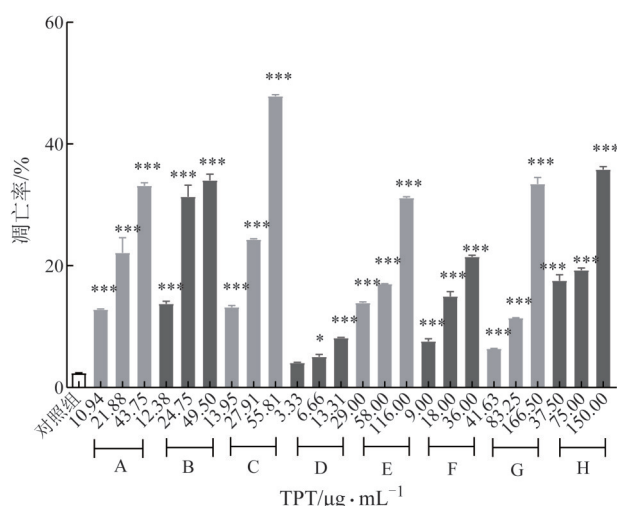
7家生产企业TPT的测定结果发现, 除D企业TPT中的低质量浓度 $6.66 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (相应TP质量浓度为 $7.20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与TP单独给药导致凋亡起始浓



注: A. 流式细胞计数法检测细胞凋亡率; B. TP各浓度下细胞凋亡率统计结果; 与对照组比较, *** $P < 0.001$ 。

图2 TP对HepaRG细胞凋亡率的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

度一致) 仅引起HepaRG细胞凋亡率微弱上升外 (D毒性最弱, TP含量也最低), 其他企业TPT均自低浓度起即可引起HepaRG的凋亡率显著上升, 且存在浓度效应相关性 ($P < 0.05$, $P < 0.001$, 图3)。结合不同TPT中TP浓度对HepaRG细胞凋亡率的影响, TP含量与HepaRG细胞凋亡率有一定关联, 其中H为G的TP添加对照, 添加TP后凋亡率相比G略有升高。然而C企业样品导致凋亡的起始浓度中含有的TP经折算约为 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 低于TP单独给药导致凋亡的起始浓度。此外, 在不含TP的情况下, G仍可导致HepaRG细胞的凋亡率显著上升, 提示TP并非TPT导致细胞凋亡的唯一决定因素。



注：与对照组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ ；图4~7同。

图3 不同生产企业TPT(A~H)对HepaRG细胞凋亡率的影响

3.3 TP及TPT对HepaRG细胞生化指标的影响

血清生化指标中，AST、ALP、LDH、GGT及CK升高均与肝毒性有关^[13]。研究结果发现（图4），TP浓度 $>20\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可导致LDH升高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ， $P<0.001$ ），质量浓度 $>40\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可引起AST、ALP升高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ， $P<0.001$ ）；TP在 $40\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时还可引起CK的显著升高（ $P<0.05$ ），在 $80\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可引起GGT的显著升高（ $P<0.01$ ），提示TP在不同浓度可导致不同程度的肝细胞功能异常。

不同企业样品的测定结果发现（图5），来自B、E、F和H企业的TPT均可不同程度引起AST、ALP、LDH、CK、GGT等指标的升高，升高程度为 $H>E>B>F$ ；A和C企业的TPT可引起AST、ALP、LDH、CK的升高；G企业的TPT仅可引起AST、LDH的升高，而D企业TPT对各个指标差异均无统计学意义（D中TP浓度最低）；结合各TPT的药物浓度及TP浓度，提示肝损伤的发生与TPT中的TP浓度相关。实验为考察TP的毒性作用，对比G及人为添加TP的对照H样本，添加TP可导致AST和LDH进一步升高，提示TP是引起肝细胞损伤的重要因素；且TP进一步升高ALP及CK水平^[13]从而对胆汁淤积与细胞能量代谢产生影响，但除此以外，TPT中其他成分也存在一定肝毒性风险。本研究结果提示，各企业的TPT均有一定的肝损伤作用，且TP含量与细胞毒性、细胞凋亡、ALP、CK、TNF- α

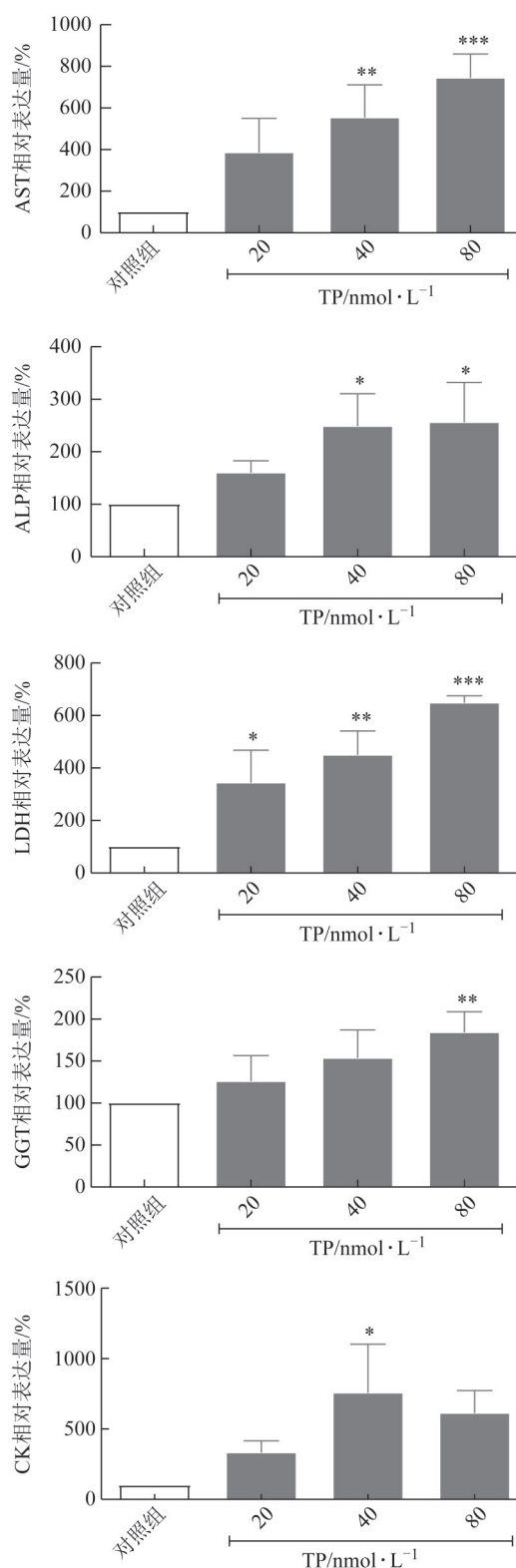


图4 TP对HepaRG生化指标的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

和IFN- γ 变化直接相关，AST、LDH、TNF- α 和IFN- γ 是检测TP导致的肝细胞毒性的较为灵敏指标，且变化趋势与文献中体内研究报道大致相符^[14-16]。

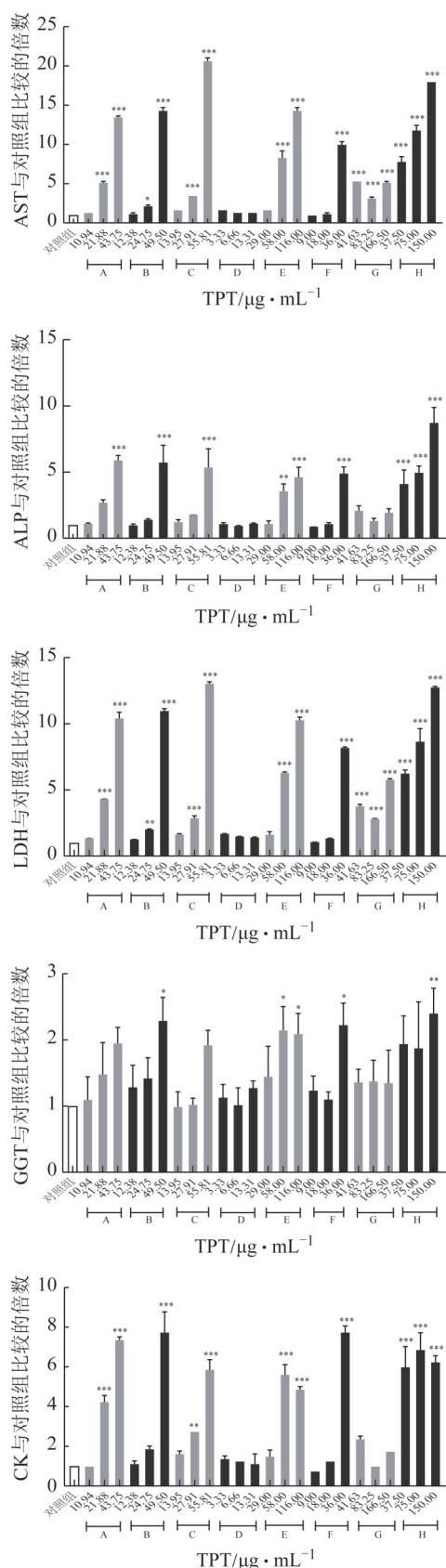


图5 不同生产企业TPT对HepaRG细胞生化指标的影响
($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.4 TP及TPT对HepaRG细胞因子水平的影响

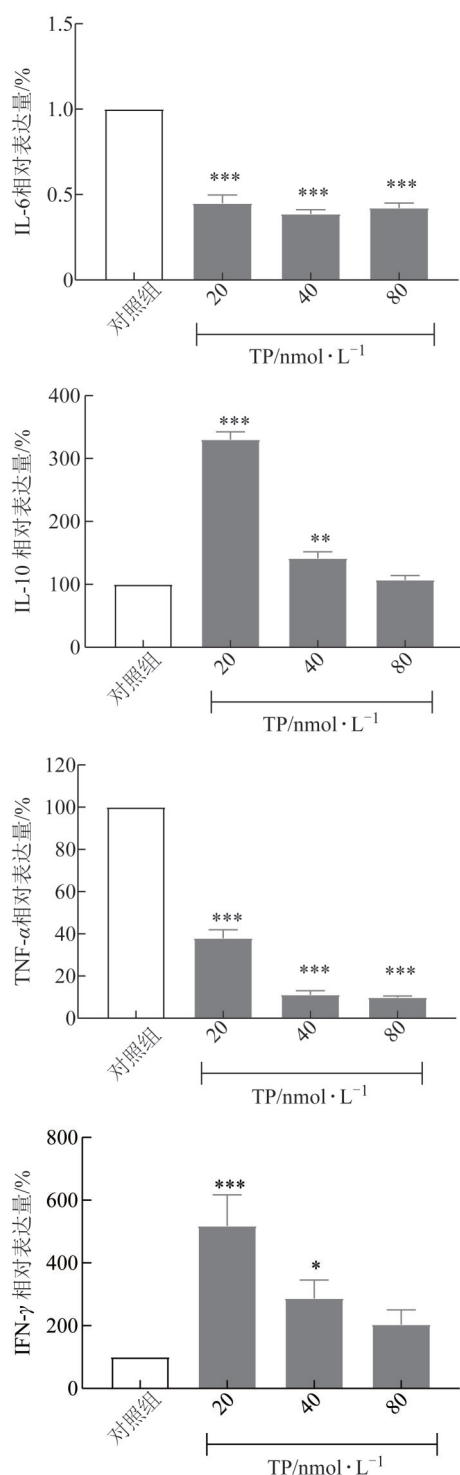
细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质,具有调节固有免疫和适应性免疫、血细胞生成、细胞生长及损伤组织修复等多种功能^[13]。结果发现IL-6和TNF- α 为对TP毒性最为灵敏的指标。TP浓度 $>20 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时可显著降低IL-6和TNF- α 的水平 ($P<0.001$),浓度为 $20 \sim 40 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时可显著升高IL-10及IFN- γ 的水平 ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$, 见图6)。TP可影响多种细胞因子分泌水平,从而介导抗炎和免疫抑制作用,上述结果与文献报道基本相符^[17-18]。

如图7所示,来自7个企业的TPT均可降低HepaRG细胞TNF- α 的水平,且呈一定剂量效应相关性;此外,部分企业的TPT(如A、B、C、E和F)可升高IL-10水平。上述变化趋势与TP的作用基本相符,提示TPT的抗炎与免疫抑制作用与TP含量有关。然而,部分企业的TPT(如A、B、D、G和H)则诱导IL-6的水平升高;部分企业的TPT(如A、B、C、E和F)可显著降低IFN- γ 水平,但B、E、F和H企业的TPT作用浓度较高时(细胞存活率低于50%)导致IFN- γ 水平升高,提示其虽有一定的抗炎作用,但也有一定的肝损伤作用。上述变化与TP单独作用的结果不符,故推断TPT中其他成分,尤其是在其存在一定细胞毒性的浓度下,可能对TP的抗炎作用产生一定影响。

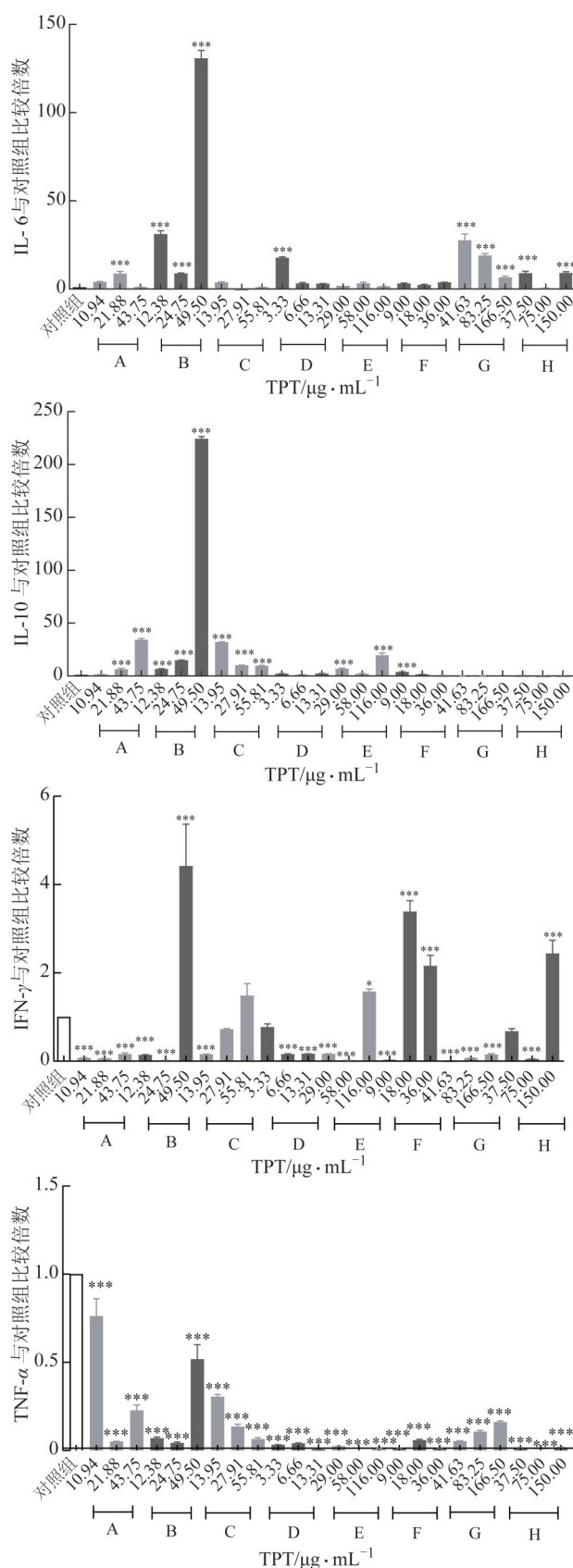
4 结论

TPT是目前临床广泛使用的非甾体类免疫制剂^[19],其疗效显著,但临床不良反应不容忽视。据报道,TPT的不良反应发生率可达58.1%,主要表现为药物性肝炎、肝功能异常等^[20]。TPT的不良反应极大地限制了其临床应用。研究提示,TPT所含有的二萜、三萜类化合物及苷类物质均有一定的毒性^[7]。现行标准将TP列为检查项,控制其上限。然而,不同生产企业的TPT中TP质量浓度差异显著($0 \sim 77.78 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)^[11]。尽管TP药效显著,其毒性作用也不容忽视^[21-22]。故将TP含量控制在合理范围内是保障TPT临床有效性、安全性的重要基础,本研究针对TP在TPT整体毒性中扮演的角色进行了有益的探索。

综上,本研究以HepaRG细胞为实验模型,发

图6 TP对HepaRG细胞因子水平的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

现TP含量与TPT的肝细胞毒性存在正相关,当TP细胞给药浓度低于 $20 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,其细胞毒性不明显,可作为其在药物中含量限设定的参考。然而TP的含量并非TPT诱发肝细胞毒性的唯一决定性因素。如A企业和C企业的TPT也表现出较高的细胞毒性且AST等肝损伤指标呈显著性升高。然而两者TP含

图7 不同生产企业TPT对HepaRG细胞因子水平的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

量较低,其肝毒性与TP含量无必然关联。因此,后续可针对TPT中更多成分的肝损伤风险展开研究。本研究结果将为完善TPT质量控制指标、临床合理应用提供参考。

参考文献

- [1] 郭建龙,刘利民,江振洲,等.原料雷公藤多苷的化学成分研究[J].现代中药研究与实践,2011,25(4):41-44.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] ZHANG Y, JIANG Z Z, XUE M, et al. Toxicogenomic analysis of the gene expression changes in rat liver after a 28-day oral *Tripterygium wilfordii* multiglycoside exposure [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(1): 170-177.
- [5] 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.
- [6] 付晓春,沈小莉,蒋平.雷公藤多苷肝脏毒性研究进展[J].现代中西医结合杂志,2019,28(36):4102-4104.
- [7] 熊智慧,周小青.雷公藤多苷成分测定的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(99):44-45.
- [8] 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.
- [9] 曲亮.基于鞘脂代谢组学雷公藤甲素和雷公藤多苷片药效和毒性作用研究[D].北京:北京协和医学院,2015.
- [10] 国家药品监督管理局.国家药品监督管理局标准:WS₃-B-3350-98-2011 [S].北京:国家药品监督管理局,2011.
- [11] 汪祺,王亚丹,郑笑为,等.不同企业雷公藤多苷片的制剂质量比较与评价[J].中国现代中药,2020,22(9):1534-1538.
- [12] 罗波,胡永红.雷公藤甲素诱导细胞凋亡的研究进展[J].中国医院药学杂志,2006,26(6):728-730.
- [13] 马大龙.细胞因子研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,1997,4(3):164-166.
- [14] 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.
- [15] 范文强,吕书龙,马玲,等.雷公藤甲素治疗类风湿关节炎的作用机制及安全性分析[J].中草药,2019,50(16):3866-3871.
- [16] 刘春芳,张晶璇,李逸群,等.6个不同厂家雷公藤多苷片致小鼠急性肝损伤的比较研究及机制探索[J].中国中药杂志,2019,44(16):3494-3501.
- [17] 赵轶雯,史振伟,刘庆阳.雷公藤甲素对调节性树突细胞的免疫效应及其机制研究[J].解放军医学杂志,2012,37(10):962-965.
- [18] 李玫,吴宗贵,秦永文,等.雷公藤甲素对体内外诱生TNF和IL-6的影响[J].第二军医大学学报,2000,21(3):254-256.
- [19] 薛璟,贾晓斌,谭晓斌,等.雷公藤化学成分及其毒性研究进展[J].中华中医药杂志,2010,25(5):726-733.
- [20] 陈勇,程明,刘春霞.肝脏毒性中药的研究现状与展望[J].中草药,2004,35(11):1315-1316.
- [21] 黄宇,马全鑫,凌云.雷公藤甲素抗肿瘤药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2018,41(2):328-333.
- [22] 靳会欣,庞国勋,赵彩霞.雷公藤甲素药理作用及分子水平机制研究进展[J].河北医药,2017,39(12):1884-1888.

(收稿日期:2020-05-20 编辑:王笑辉)