

· 综述 ·

雷公藤治疗肾脏疾病及其不良反应的研究进展

李晶芳, 韩蕊, 殷宏庆, 曹颖, 程旭希, 宋丽丽*

(天津中医药大学, 天津 301617)

[摘要] 近年来,随着我国中医药产业的迅速发展,中药在疾病治疗及保健养生方面的认可度也逐渐攀升,雷公藤作为一类祛风通络、除湿止痛的中药,临床上常用来治疗急、慢性肾小球肾炎、类风湿性关节炎等疾病,但雷公藤的不良反应事件也频频发生,导致雷公藤无法在临床上广泛使用,现有的研究逐渐确证雷公藤及其有效成分对肾脏的相关功能具有双向作用,本文结合临床应用举例及近十几年的文献报道,从雷公藤对肾脏双向作用的物质基础、发生肾损害和肾保护的作用机制等方面进行总结,主要包括雷公藤的主要成分雷公藤多苷、雷公藤甲素等发挥作用,通过影响免疫调节作用,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、改变肾脏转运蛋白的表达及功能等途径对肾脏产生保护或不良反应,以此来综述雷公藤治疗肾脏疾病及其不良反应的研究进展,并讨论了雷公藤治疗肾脏疾病及其不良反应的产生与给药时间、给药剂量以及机体状态等方面的密切联系,以期雷公藤治疗肾脏疾病相关研究提供新的思路,也为雷公藤的临床安全应用提供参考。

[关键词] 雷公藤; 肾保护; 肾损害; 双向作用; 化学成分

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)14-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211305

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210520.1501.006.html>

[网络出版日期] 2021-05-20 16:01

Tripterygium wilfordii in Treatment of Kidney Diseases and Its Toxic and Side Effect: A Review

LI Jing-fang, HAN Rui, YIN Hong-qing, CAO Ying, CHENG Xu-xi, SONG Li-li*

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] In recent years, with the rapid development of traditional Chinese medicine industry in China, the efficacy of Chinese medicinals in treating disease and maintaining health has been increasingly recognized. *Tripterygium wilfordii*, a Chinese medicinal for expelling wind, dredging collaterals, removing dampness, and relieving pain, is commonly used for treating acute and chronic glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and other diseases. However, the frequent occurrence of adverse reactions has limited its wide application in clinical practice. The existing studies have gradually confirmed that *T. wilfordii* and its active ingredients exert the bidirectional effects on kidney function. This paper reviewed the related clinical applications and articles published in the past decades and summarized the material basis for its bidirectional effects and the specific action mechanisms in renal protection and renal damage. It was found that the main active ingredients in *T. wilfordii* were tripterygium glycosides and triptolide, which exerted the protective or toxic and side effects on kidney by regulating immunity, influencing mitogen-activated protein kinases (MAPK) pathway, and changing the expression and function of renal transporters. Besides, the roles of administration time, dosage, and body status in the exertion of protective or toxic and side effects by *T. wilfordii* were also discussed. The review aimed

[收稿日期] 20210221(017)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803961);天津教委科研项目(2019KJ084)

[第一作者] 李晶芳,在读硕士,从事中药分析研究,E-mail:13153840702@163.com

[通信作者] *宋丽丽,博士,高级实验师,硕士生导师,从事代谢组学和中药分析研究,Tel:022-59596279,E-mail:sl0204@163.com

to provide new ideas for the research on the treatment of kidney diseases with *T. wilfordii* and its safety application.

[Keywords] *Tripterygium wilfordii*; renal protection; renal damage; bidirectional effects; chemical ingredients

雷公藤是卫矛科藤本植物^[1],有大毒,归肝、肾经,具有祛风湿、解毒杀虫、通络止痛^[2]的功效。雷公藤作为药用植物,其提取成分复杂,主要包括生物碱^[3]、萜类化合物、有机酸^[4]等成分。现代研究表明,雷公藤及其相关制剂对肾脏有保护作用^[5],但因其不良反应较大^[6-7],从而导致其在临床上无法广泛或大剂量使用。目前研究多是围绕雷公藤的单体药物或是联合用药^[8]进行讨论,有文献证明雷公藤所含成分对肾脏疾病产生治疗作用,尤其在治疗糖尿病肾病(DN)^[9],急、慢性肾小球肾炎^[10]等方面疗效显著,但也有不少文献记载了雷公藤对肾脏的性作用,具体表现在肾小管上皮细胞坏死^[11],尿蛋白增加^[12]等,同时本课题组前期发现雷公藤损伤正常大鼠肾脏,却保护类风湿关节炎(RA)模型的受损肾脏,综上所述,有必要对雷公藤的双向作用进行归纳总结,为之后的实验研究及临床实际应用做参考。

1 雷公藤对肾脏疾病的治疗作用

近40年来,采用雷公藤及相关制剂治疗肾病取得了不少成功的案例,雷公藤无论是单独运用还是联合激素或其他免疫抑制剂,在肾脏保护方面,尤其在降低尿蛋白方面,均取得了良好的临床疗效^[13]。研究人员收治94例DN患者作为研究对象,以雷公藤多苷片治疗,有效率高达95.74%^[9],可有效抑制肾小球炎症细胞浸润,显著减少蛋白尿^[10]。在用SD-Wistar大鼠建立慢性肾移植排斥反应模型的实验中,雷公藤多苷可有效防治肾移植慢性排斥反应的作用,减轻慢性肾移植排斥反应的组织病理学损害^[14]。雷公藤内酯醇对大鼠肾缺血再灌注具有保护作用^[15]。

1.1 雷公藤治疗肾脏疾病的物质基础 雷公藤化学成分复杂。自1936年首次从雷公藤中提取出雷公藤红素以来,已经分离鉴定出450多种化合物^[16]。主要成分有生物碱、二萜、三萜、倍半萜和糖。主要活性成分为生物碱和二萜^[17]。雷公藤甲素(TP),雷公藤多苷(TWP)及雷公藤红素是对肾脏有保护作用的活性物质^[18]。TP可降低DN大鼠的血糖,24 h尿蛋白和血清肌酐的水平,对碘海醇所致肾损伤大鼠模型具有保护作用,肾脏组织损伤明显改善,超

氧化物歧化酶(SOD)与谷胱甘肽(GSH)活性显著升高,肾细胞凋亡显著减少^[19],能显著改善肾小球基底膜肾炎大鼠的肾脏病变,其特点是尿蛋白排泄减少,肾小球脏层上皮细胞病变改善,肾小球新月体减少^[20]。TWP作为中成药免疫抑制剂治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿有很好的效果^[21]。雷公藤红素是从雷公藤根中提取出来的醌甲基三萜类化合物^[22],是雷公藤的主要活性成分之一,对糖尿病大鼠肾脏有一定的保护作用^[23],并能延缓DN的发生和加重,小剂量雷公藤红素可通过肾脏代谢和抗炎作用改善肾功能和结构改变^[24]。

1.2 雷公藤治疗肾脏病的作用机制

1.2.1 抑制细胞及体液免疫作用 异常的免疫调节常常是多种疾病发生和发展的根本原因^[25]。早在2012年,吴萍等^[26]就指出雷公藤能激活抑制性T细胞(Ts)增殖,抑制细胞和体液免疫,如在治疗免疫球蛋白A肾病(IgAN)患者中的临床应用发现,TWP能抑制血清T诱导的淋巴细胞亚群(CD4⁺)水平,提高T抑制的淋巴细胞亚群(CD8⁺)水平,其机制可能是通过减少T淋巴细胞数量来维持免疫稳态进而改善肾小球损伤,还可以保护和维持肾小球基底膜电荷屏障的完整性,降低肾小球通透性,减少尿蛋白排泄^[27]。雷公藤对活化和静息状态T细胞的核转录因子- κ B(NF- κ B)具有剂量依赖性抑制作用,NF- κ B是一种重要的基因转录因子,参与调节免疫应答和炎症反应基因的转录^[28]。

1.2.2 影响信号通路 Toll样受体(TLRs)是一种跨膜受体,通过与相应配体结合,启动多种信号转导途径^[29]。丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)是MAPKs通路中的一组丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。MAPKs的核替代可以调控细胞的增殖、分化和凋亡。TWP通过抑制Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号通路改善上皮间质转化(EMT)和肾小管间质纤维化^[30],通过调节蛋白激酶(ERK1/2)和p38 MAPKs信号,促进抗炎细胞的表达,从而产生抗炎作用,保护肾脏^[31]。雷公藤治疗可降低高血糖所致大鼠肾脏组织诱导信号通路蛋白-1(Wnt-1)和 β -连环蛋白(β -catenin)表达的上调,减轻糖尿病所致的肾脏损伤^[32]。

1.2.3 抑制足细胞凋亡 足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分,是位于肾小球基底膜最外侧的细胞^[33]。高糖、缺血、炎症等因素可引起足细胞损伤、脱落,进而改变肾小球滤过屏障,导致尿蛋白的产生^[34]。TP可以显著增加DN大鼠的足细胞数目,减轻足细胞的损伤^[35],同时可以通过靶向白细胞介素-4(IL-4)抑制足细胞凋亡,从而减轻局域节段性肾小球硬化大鼠的肾损伤^[12]。

2 雷公藤对肾脏的不良反应

雷公藤对肾脏有显著的保护作用,但如果使用不当,也很容易引起肾小管损伤,诱发肾小管缺氧性损害,并导致肾毒性,临床表现为少尿、血尿、蛋白尿、水肿和急性肾功能衰竭,肾损害一般发生在用药后2~5 d,死亡率非常高^[36]。雷公藤生药的最大剂量为40 g·d⁻¹,并具有累积效应,对肾小管和肾间质有损伤,肾小管上皮可能发生变性、坏死和萎缩,而肾间质可能发生炎性细胞浸润^[37]。FENG等^[38]对36篇文献中的2017名参与者做数据分析,总结出雷公藤制剂相关的肾毒性发生率高达5.81%,损伤肾组织表现为肾小管细胞水肿,肾小管细胞颗粒样变性,严重者肾间质钙化,表现为不可逆损伤^[39]。

2.1 雷公藤对肾脏毒副作用的物质基础 TP, TWP,雷公藤内酯醇是与肾脏毒性作用的有关的化学成分。TP是雷公藤肾损伤机制的主要毒性成分,对昆明种小鼠腹腔注射TP后^[40],肾小管上皮细胞变性坏死,肾小管管腔内出现蛋白管,90%以上肾小球囊壁上皮细胞不同程度的生长,提示有发生肾衰竭的趋势,提示雷公藤对小鼠的肾损害可能与TP有关,而TP对小鼠的亚慢性中毒是主要死因之一^[41]。TWP给药后,大鼠肾脏发生病理改变。光镜下可见肾小球间质明显炎性细胞浸润,肾小管上皮细胞明显变性、萎缩甚至坏死^[11]。TWP甚至可以在不改变大鼠血清肌酐和尿素氮的情况下,对肾脏近曲小管有了直接和选择性损伤^[42]。小鼠服用雷公藤内酯后,肾脏中的蛋白质调节途径发生了显著变化,产生肾毒性^[43]。

2.2 雷公藤不良反应的发生机制 在施用雷公藤时,肾脏转运蛋白的表达或功能会发生改变,特别是有机阴离子转运蛋白发生改变^[44]。这些转运蛋白的改变可能会增强毒性药物的蓄积或导致内毒素的功能障碍,进而使肾脏损伤。TP对胶原诱导的关节炎(CIA)大鼠肾脏损伤加重,用药后CIA大鼠肾皮质中TP浓度高于延髓,慢性炎症状态下,肾脏

有机阳离子转运蛋白2(Oct2)表达上调^[45],TLR信号通路和NF- κ B在TP诱导的肾毒性中起关键作用^[46]。TP使小鼠肾脏中的蛋白质调节通路发生了显著变化,还有蛋白参与调节的急性时相反应等,蛋白质和脂质代谢受到影响从而产生肾毒性^[40]。TWP可能通过直接作用或免疫介导作用上调肾小管上皮细胞CD40的表达及肾组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的合成和分泌,二者都是通过免疫反应放大损伤状态,肾小管间质出现大量炎性细胞浸润,引起肾小管上皮细胞萎缩,导致肾损伤^[11]。

3 讨论

综上,雷公藤治疗肾脏疾病的物质基础是TP, TWP和雷公藤红素,产生毒副作用的物质基础是TP, TWP和雷公藤内酯醇,雷公藤从抑制细胞及体液免疫、影响信号转导通路以及抑制足细胞凋亡等方面来治疗肾脏疾病,通过影响肾脏转运蛋白和脂质代谢对肾脏产生毒副作用。雷公藤治疗肾脏疾病及其产生的毒副作用实际上与给药时间、给药剂量与机体的状态密切相关。雷公藤对肾脏双向作用的物质基础及机制网络图见图1。

3.1 剂量 雷公藤用药时表现为在一定范围内给予不同剂量后,其治疗效果明显,并具有一定的“量-效”关系。在雷公藤抗小鼠免疫性炎症的实验中,连续给予不同剂量的雷公藤水煎液,通过观察小鼠耳后肿胀抑制率来测定其抗免疫抑制作用的强弱,结果表明,雷公藤水煎液在0.59~2.34 g·kg⁻¹时具有较强抗炎作用,且表现出“量-效”关系^[47]。也有实验研究了雷公藤在较大剂量范围的毒-效关系,该实验在大鼠给药后,从一般状况、血液生化指标、脏器指数和肾脏病理组织改变结果均可看出,雷公藤作用于模型组大鼠,在1~2倍剂量时已经表现出减轻血清尿素氮(BUN),血清肌酐(SCr)水平和血清高K⁺,低Na⁺状态的作用,肾脏组织的病理损伤也有减轻^[39]。

3.2 时间 雷公藤在用药上表现为随着用药时间的增长,其疗效增加。有临床实验设计治疗类风湿性关节炎患者,对患者予以TWP联合甲氨喋呤进行治疗,保持每天给药量一致,分别于治疗4,8,12周随访,结果表明,随着治疗时间的增加,患者的疾病改善率也在逐渐增加^[48]。

3.3 机体状态 中医“有故无殒”的思想阐明了中医与特定证候或身体状态的对应关系及其内在的变化规律^[49-50]。基于“有故无殒”思想,张琴等^[39]从肾功能和肾形态的方面探讨雷公藤提取物对正常

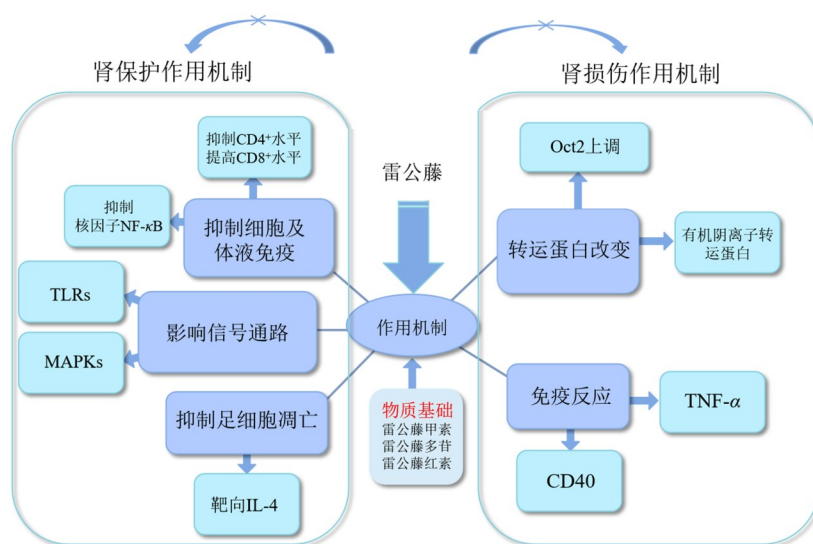


图1 雷公藤对肾脏双向作用的物质基础及机制网络

Fig. 1 Material basis and mechanism network diagram of *Tripterygium wilfordii* on kidney's two-way effects

和肾小管损伤急性肾功能衰竭的作用差异,该研究以正常和急性肾小管损伤大鼠为研究对象,该实验通过检测体内血清BUN,SCr及血清 K^+ 和 Na^+ 水平来评估肾损伤程度,结果表明了雷公藤提取物对肾功能损伤状态有保护作用。此外,课题组前期发现雷公藤损伤正常大鼠肾脏,却保护类风湿关节炎模型受损肾脏,该现象与“有故无殒”的中医辨证思想相契合,雷公藤能够被安全地用于临床治疗的前提之一是“对证”,故使用该药时,一定要多方面评估患者病理状态及雷公藤的用量,从而确保其用药的安全性以及有效性。

雷公藤是一种疗效显著的中药,在现代临床实践中得到了广泛的应用,对治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、急慢性肾小球肾炎^[51]等疾病有独特疗效。雷公藤对肾脏的双向调节作用对雷公藤临床功能具有重要意义。本文从发挥肾保护及肾损伤的物质基础及作用机制上分析雷公藤的双向调节作用,提示安全有效应用雷公藤的关键是考虑患者的症状,临床上对患者施以雷公藤治疗疾病时,要格外注意患者的病理状态,结合“有故无殒”的思想,掌握不同个体临床特点,是否同时患有其他类型疾病如尿毒症、心力衰竭等,就诊近期是否服用过其他肾毒性药物,另外,在服用雷公藤或联合免疫抑制剂期间,注意患者的SCr,尿蛋白,炎症因子水平及不良反应发生情况^[52]等,以此来指导临床上是否对患者施用雷公藤及合适的给药量。

[参考文献]

[1] LUO D, ZUO Z, ZHAO H, et al. Immunoregulatory

effects of *Tripterygium wilfordii* Hook F and its extracts in clinical practice [J]. Front Med, 2019, 13 (5):556-563.

[2] 佚名. 神农本草经[M]. 北京:学苑出版社, 2007:274.

[3] QIU M S, JIN Y H, XU Y T, et al. Studies on the chemical constituents of *Tripterygium wilfordii* [J]. China Pharmacist, 2017, 20(11):1910-1914.

[4] FANG S Y, LI Q J, SONG B. Changes of TNF- α and IL-1 β in focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats and effects of multi-glyco-sides [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2003, 20(2):166-68.

[5] 何康婧,高增平,尹丽梅,等. 雷公藤多苷的药理毒理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (1):198.

[6] 李彦,付滨,梁丙楠,等. 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.

[7] 喻慧,徐斌权,贺支支,等. 常用中药的肾毒性研究概况[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(8):89-92.

[8] ZHANG Q, LI Y, LIU M, 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, 19(1):305.

[9] 张晓利. 雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病患者的效果观察及对炎症因子的影响分析[J]. 四川解剖学杂志, 2020, 28(4):56-57.

[10] 万毅刚,孙伟,陈晓艳,等. 雷公藤多苷对抗Thy1.1抗体肾炎肾小球内炎症细胞浸润的抑制作用[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(1):72-77.

- [11] 田艳勋. 雷公藤多苷致大鼠肾损伤“时-效关系”的免疫毒理机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2007.
- [12] LI Y Y, JIANG X, SONG L T, et al. Anti-apoptosis mechanism of triptolide based on network pharmacology in focal segmental glomerulosclerosis rats [J]. Biosci Rep, 2020, doi: 10.1042/BSR20192920.
- [13] 郑雪, 张守琳. 雷公藤多苷片治疗慢性肾炎蛋白尿验案及治疗体会[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2019, 7(1):181-182.
- [14] 戎戈, 胡伟新, 刘志红, 等. 系膜增殖性肾小球肾炎的新疗法——雷公藤多甙新治疗方案的疗效观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1998, 7(5):3-8, 103.
- [15] 包自阳, 朱彩凤, 李苞芳, 等. 雷公藤内酯醇对肾缺血再灌注大鼠凋亡诱导因子及细胞间黏附分子-1表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(4):306-309, 382.
- [16] 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.
- [17] 冯雪, 方赛男, 高雨鑫, 等. 中药肾毒性国内外研究现状[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3):417-423.
- [18] 王丹妮, 于蕊. 雷公藤甲素对糖尿病肾病大鼠肾组织PGE2与NF- κ B表达的影响[J]. 解剖科学进展, 2017, 23(1):10-12.
- [19] 汪卫红, 许烨, 李志明, 等. 雷公藤甲素对碘海醇所致急性肾损伤保护作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8):17-21.
- [20] 戴春笋, 刘志红, 陈惠萍, 等. 大黄素与雷公藤内酯醇联合治疗大鼠抗肾小球基底膜肾炎的实验研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(2):117-123.
- [21] 姚丽, 孙立, 杨爽, 等. 雷公藤多苷治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(6):538-539.
- [22] 马丽丽, 匡洪宇. 糖尿病视网膜病变的细胞机制[J]. 国外医学:内科学分册, 2006, 33(9):397-400.
- [23] 张敏, 颜苗, 樊新荣, 等. 雷公藤红素对糖尿病大鼠的肾脏保护作用[J]. 中医药导报, 2018, 24(24):85-87, 91.
- [24] 徐董辉, 傅仕静. 小剂量雷公藤红素对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(10):892-893.
- [25] KIRSCH A H, RIEGELBAUER V, TAGWERKER A, et al. The mTOR-inhibitor rapamycin mediates proteinuria in nephrotoxic serum nephritis by activating the innate immune response [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(4):F569-F575.
- [26] 吴萍, 朱淳. 雷公藤多苷对IgA肾病患者肾功能、TGF- β_1 和部分免疫指标的影响效果观察及探讨[J]. 中国医药导报, 2012, 28(9):82-84.
- [27] 孙凤艳, 姜淑华, 平利峰, 等. 雷公藤多苷对类风湿关节炎患者滤泡辅助性T细胞及IL-21的影响[J]. 临床研究, 2016, 3:566-568, 569.
- [28] LIU H, LIU Z H, CHEN Z H, et al. Triptolide: a potent inhibitor of NF-kappa B in T-lymphocytes [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(9):782-786.
- [29] 高贵洲, 张宏瑞, 梁晓华, 等. 竹节参皂苷通过Toll样受体4/核因子- κ B信号通路调控免疫功能对肺癌大鼠模型的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(12):1539-1542, 1548.
- [30] MA ZJ, ZGANG XN, LI L, et al. Tripterygium glycosides tablet ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via the Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway in high-fat diet fed and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Diabetes Res, 2015, doi:10.1155/2015/390428.
- [31] WANG S, LI R, HE S, et al. *Tripterygium wilfordii* glycosides upregulate the new anti-inflammatory cytokine IL-37 through ERK1/2 and p38 MAPK signal pathways [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, doi:10.1155/2017/9148523.
- [32] CHANG B, CHEN W, ZHANG Y, et al. *Tripterygium wilfordii* mitigates hyperglycemia-induced upregulated Wnt/ β -catenin expression and kidney injury in diabetic rats [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4):3874-3882.
- [33] 管立. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中成药, 2012, 34(10):1986-1989.
- [34] WOLF G, CHEN S, ZIYADEH F N. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2005, 54(6):1626-1634.
- [35] 马瑞霞, 刘雪梅, 刘丽秋, 等. 雷公藤甲素对2型糖尿病大鼠肾组织足细胞Nephrin、Podocin蛋白表达的影响及机制[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(4):291-296.
- [36] 高原, 陈学国, 滕姣, 等. 雷公藤中毒与毒性成分检验研究进展[J]. 福建分析测试, 2019, 28(6):13-16.
- [37] 李波, 周昕欣, 梁茂新, 等. 雷公藤配伍减毒增效研究与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(11):1045-1048.
- [38] FENG X, FANG SN, LIANG N, et al. Nephrotoxicity of *Tripterygium wilfordii* Hook. f preparations: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Altern Complement Med, 2019, 25(1):16-31.
- [39] 张琴, 李健和. 基于“有故无殒”思想的雷公藤对肾小

- 管 S1 和 S2 段保护与损伤的“双向作用”[J]. 中国医药导报, 2016, 13(36): 53.
- [40] 刘良, 王战勇, 黄光照, 等. 雷公藤甲素亚慢性中毒对昆明种小鼠肾脏及睾丸的影响[J]. 同济医科大学学报, 2001, 30(3): 214-217.
- [41] 杨帆. 雷公藤甲素急性肾毒性作用机制及抗氧化剂维生素 C 对肾脏的保护作用的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [42] 但红, 彭仁琇, 敖英, 等. 雷公藤多甙肾毒作用机制[C]//中国药理学会. 第十届全国生化与分子药理学术会议论文摘要汇编, 乌鲁木齐: 中国药理学会, 2007: 47.
- [43] 李梦林, 曲亮, 郑浩, 等. 基于定量蛋白质组学和靶向脂质组学的雷公藤甲素肝肾毒性研究[C]//中国化学会. 第三届全国质谱分析学术报告会摘要集-分会场 2: 蛋白质组学与代谢组学, 厦门: 出版社不详, 2017: 47.
- [44] SHEN Q, WANG J, ROY D, et al. Organic anion transporter 1 and 3 contribute to traditional Chinese medicine-induced nephrotoxicity[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(3): 196-205.
- [45] SHEN Q, WANG J, YUAN Z, et al. Key role of organic cation transporter 2 for the nephrotoxicity effect of triptolide in rheumatoid arthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77: 105959.
- [46] HUANG W, LIU C, XIE L, et al. Integrated network pharmacology and targeted metabolomics to reveal the mechanism of nephrotoxicity of triptolide [J]. Toxicol Res (Camb), 2019, 8(6): 850-861.
- [47] 赵庆华, 李晓宇, 冯群, 等. 基于剂量的雷公藤抗小鼠免疫性炎症“效-毒”关联性评价[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1139-1143.
- [48] 王志强, 宫彩霞, 张晓刚, 等. 雷公藤多苷不同时间给药联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(1): 11-14, 54.
- [49] 曹亮亮, 王文晓, 张丽, 等. 基于“有故无殒”思想的醋甘遂毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3249-3255.
- [50] 马骁, 何璇, 刘甜甜, 等. 浅析“有故无殒, 亦无殒”思想的科学内涵[J]. 中药与临床, 2014, 5(6): 40-42.
- [51] 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): 424-36.
- [52] 金哲, 梅兰. 雷公藤多苷与缬沙坦联合治疗糖尿病肾病 IV 期患者的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(31): 86-89.

[责任编辑 周冰冰]