

- [7] 于修焯, 李志西, 杜双奎, 等.  $\alpha$ -亚麻酸保健功效及苏子油研究进展[J]. 粮油食品科技, 2002, 10(5): 28-30.
- [8] Hye KK, Sungwon C, Haymie C. Suppression of hepatic fatty acid synthase by feeding  $\omega$ -linolenic acid rich perilla oil lowers plasma triacylglycerol level in rats [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2004, (15): 485-492.
- [9] Ihara M, Unekawa H, Takao T, et al. Comparative effects of short and long term feeding of safflower and perilla oil on lipid metabolism in rat[J]. Comp.Biochem.Physiol.B, 1998, (121): 223-231.
- [10] Minggang W, Peihua X, Ling Z, et al. Perilla oil and exercise decrease expressions of tumor necrosis factor- $\alpha$ , plasminogen activator inhibitor-1 and highly sensitive C-reactive protein in patients with hyperlipidemia [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 33 (2): 170-175.
- [11] Kusakabe T, Tanioka H, Ebihara K, et al. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet[J]. Diabetologia, 2009, 52: 675-683.
- [12] 任敏英. 糖尿病的心脑血管并发症及治疗[J]. 中华临床医学杂志, 2006, 12(11): 1508-1509.
- [13] 周军, 张志建, 雷小宝. 2 型糖尿病的研究进展[J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2005, 18(4): 356-358.
- [14] 李聪然, 游雪甫, 蒋建东. 糖尿病动物模型及研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2005, 15(1): 59-63.

(编辑: 宋威)

## 雷公藤多苷片抗炎作用及伴随肝毒性研究

冯 群<sup>1,2</sup>, 孙 蓉<sup>1</sup>(1. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014; 2. 天津中医药大学, 天津 300073)

**摘要:** **目的** 研究雷公藤多苷片发挥抗炎作用剂量下伴随的肝毒性作用, 为其“药效-毒性”相关性研究提供实验依据。**方法** 取昆明种小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 即正常对照组, 雷公藤多苷片高、中、低剂量组(54.6, 27.3, 13.7 mg·kg<sup>-1</sup>), 美洛昔康片组(3.9 mg·kg<sup>-1</sup>), 每组 10 只。以巴豆油混合致炎液建立小鼠耳肿胀模型, 计算小鼠的耳肿胀度和肿胀抑制率, 末次给药后检测血清中前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-2(IL-2)、前白蛋白(PA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸(TBA)和总胆红素(TBIL)等生化指标含量和活性的变化, 并计算心、肝、脾、肾等脏器指数, 进行肝组织病理学检查。**结果** 雷公藤多苷片在 13.7~54.6 mg·kg<sup>-1</sup> 范围内, 可明显抑制巴豆油混合致炎液致小鼠耳肿胀, 小鼠血清中 PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$  和 IL-2 含量降低, 血清 ALT、AST、TBA、TBIL 活性升高, PA 含量降低, 肝指数变大。组织病理学检查显示, 雷公藤多苷片可引起肝细胞水肿和浸润。**结论** 雷公藤多苷片在 13.7~54.6 mg·kg<sup>-1</sup> 范围内既有明显的药效作用, 又有一定的肝损伤作用, 均呈现明显的“量-效-毒”关系, 其抗炎机制与减少 PGE<sub>2</sub> 炎性介质和血 TNF- $\alpha$ 、IL-2 的产生和释放有关。

**关键词:** 雷公藤多苷片; 抗炎; 肝毒性; 小鼠

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)06-0713-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.06.016

### Study on Hepatotoxicity Accompanied with Anti-inflammation Effect of Tripterygium Wilfordii Glycosides

FENG Qun<sup>1,2</sup>, SUN Rong<sup>1</sup> (1. Shandong Institute of Chinese Medicine, Ji'nan 250014 Shandong, China; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China)

**Abstract: Objective** The hepatotoxicity of Tripterygium wilfordii glycosides(TWG) in the anti-inflammation dosage was researched to provide experimental basis for the correlation of efficacy-toxicity. **Methods** Fifty Kunming mice

收稿日期: 2014-06-26

**作者简介:** 冯群, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学与毒理学。Email: fengchangqun@163.com。通讯作者: 孙蓉, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药药理学与毒理学。Email: sunrong107@163.com。

**基金项目:** 国家重点基础研究发展计划(973)中医基础理论专项资助项目课题(2009CB522802)。

were evenly randomized into 5 groups, namely normal control group, meloxicam group ( $3.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and high-, medium- and low-dose TWG groups ( $54.6, 27.3, 13.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). The model of mice ear edema was established with the mixture of compound croton oil and inflammation-induced agent. After gastric gavage for 3 consecutive days, the effects of TWP on the ear edema and the edema-inhibition ratio were observed. After the last medication, the serum contents and activities of prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ), tumor necrosis factor alpha ( $\text{TNF-}\alpha$ ), interleukin-2 ( $\text{IL-2}$ ), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), pre-albumin (PA), total bile acid (TBA), and total bilirubin (TBIL) were detected, the indexes of heart, liver, spleen and kidney were measured, and the hepatic histopathological features were observed. **Results** TWG in the dosage of  $13.7 \sim 54.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  showed an obvious inhibition of mice ear edema induced by the mixture of croton oil and inflammation-induced agent, decreased the serum contents of  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{TNF-}\alpha$  and  $\text{IL-2}$ , increased the activities of serum ALT, AST, TBA, TBIL and liver index, and reduced the content of PA. The results of pathological examination showed that TWG could cause the edema and infiltration liver cells. **Conclusion** TWG in the dosage range of  $13.7 \sim 54.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  exerts obvious pharmacological actions but also induce certain liver injury, showing markedly dosage-efficacy-toxicity correlation. The mechanism of its anti-inflammatory effect is probably related to the decrease of generation and release of inflammatory factors such as  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{TNF-}\alpha$  and  $\text{IL-2}$ .

**Keywords:** Tripterygium Wilfordii glycoside (TWG); Anti-inflammation; Hepatotoxicity; Mice

雷公藤多苷片 (Tripterygium Wilfordii Glycoside, TWG) 的主要成分雷公藤多苷是从植物雷公藤中提取的有效组分, 具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等作用<sup>[1]</sup>, 雷公藤多苷片药理作用由二萜内酯、生物碱、三萜等成分协同产生。在治疗风湿免疫疾病方面, 如对类风湿<sup>[2]</sup>、肾病<sup>[3-4]</sup>等多种自身免疫性疾病具有较好的疗效。但近年来, 该药毒性反应报道不少, 涉及人体多个系统, 尤其是肝损伤<sup>[5]</sup>报道。雷公藤多苷片对肝脏的损伤表现为肝实质细胞的损伤和坏死, 多数患者会出现转氨酶、总胆红素、直接胆红素升高<sup>[6]</sup>。本研究在药效剂量范围内, 就雷公藤多苷片对巴豆油混合致炎液所致小鼠急性炎症的抑制作用及肝毒性进行“效-毒”关联性研究, 为临床药品不良反应的预警方案和早期诊疗措施提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 动物** 昆明种小鼠, SPF 级, 雄性, 体质量 ( $20.0 \pm 2.0$ )g, 购自山东大学实验动物中心, 动物许可证号: SYXK (鲁)20130001。实验期间室内温度控制在  $22^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ , 通风及湿度良好。

**1.2 药物及试剂** 雷公藤多苷片, 上海复旦复华药业有限公司, 批号: 111102。取雷公藤多苷片, 去糖衣, 研成粉末, 用蒸馏水配制成含雷公藤多苷片  $4.34 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液, 装瓶置冰箱中备用, 临用时加蒸馏水稀释至所需浓度。巴豆油混合致炎液 (由 1 % 巴豆

油、10 % 乙醇、20 % 吡啶、69 % 乙醚配制而成)。美洛昔康片, 购自上海勃林格殷格翰药业有限公司, 批号: 284371。谷丙转氨酶 (ALT) 试剂盒 (批号: 20130315)、谷草转氨酶 (AST) 试剂盒 (批号: 20130315)、总胆汁酸 (TBA) 试剂盒 (批号: 20130604)、总胆红素 (TBIL) 试剂盒 (批号: 20130527)、前白蛋白 (PA) 试剂盒 (批号: 20130509)、肿瘤坏死因子  $-\alpha$  ( $\text{TNF-}\alpha$ ) 试剂盒 (批号: 20130517)、白细胞介素  $-\text{IL-2}$  试剂盒 (批号: 20130515), 均购自南京建成生物科技有限公司。

**1.3 仪器** YP20001 电子天平, 上海上天精密仪器有限公司; UV2600 紫外分光光度计, 尤尼柯 (上海) 仪器有限公司; Multiskan Go-1510 全波长酶标仪, 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司; HH-S 恒温水浴锅, 北京市永光明医疗仪器厂; DDL-5 型低速冷冻离心机, 上海安亭科学仪器厂; UB200i 生物显微镜, 重庆澳谱光电技术有限公司。

**1.4 分组、给药及取样** 取 50 只健康昆明种小鼠, 根据体质量随机分为 5 组, 即正常对照组, 雷公藤多苷片高、中、低剂量组 ( $54.6, 27.3, 13.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 美洛昔康片组 ( $3.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。正常对照组按等体积蒸馏水灌胃  $25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 连续 3 d, 末次给药后, 于小鼠右耳前后两面均匀涂抹巴豆油混合致炎液  $10 \mu\text{L}$ , 4 h 后小鼠眼眶后静脉丛取血,  $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离

心 10 min, 取上清, 储存备用; 将小鼠脱颈椎处死, 用 9 mm 打孔器分别于左、右耳相同部位打下圆耳片, 用电子天平精密称定质量, 计算小鼠耳肿胀度和耳肿胀抑制率<sup>[7]</sup>。耳肿胀度 = 右耳质量 - 左耳质量。

**1.5 指标检测** 取各组小鼠血清, 检测其中前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、TNF-α、IL-2、PA、ALT、AST、TBA、TBIL 等生化指标的变化。PGE<sub>2</sub> 检测方法: 取血清 0.1 mL, 加入 0.5 mol·L<sup>-1</sup> 的 KOH 甲醇溶液 2 mL, 混匀, 置 50 °C 水浴中异构化 20 min, 取出, 以甲醇稀释至 5 mL, 3500 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液, 用 UV 2600 紫外分光光度计 278 nm 处检测吸光度。TNF-α、IL-2、PA、ALT、AST、TBA、TBIL 等指标的检测方法参照试剂盒说明书。

**1.6 肝组织形态学检测** 解剖小鼠, 取其肝组织, HE 染色, 显微镜下观察其组织形态学变化。对肝组织形态进行病理分级、积分: I 级, 肝组织结构正常, 无明显变性、坏死及炎症细胞浸润(0 分); II 级, 肝小叶结构尚正常, 可见明显的混浊肿胀、气球样变或脂肪变性, 散在点状坏死(1 分); III 级, 肝小叶结构不清, 可见明显的细胞核固缩, 伴有炎症细胞浸润(2 分); IV 级, 肝小叶结构不清、可见明显的片状坏死, 伴有炎症细胞浸润(3 分); V 级, 坏死细胞弥漫性存在于肝小叶中央, 层次较多, 伴有炎症细胞浸润(4 分)。

**1.7 统计学处理方法** 计量资料均以均数 ± 标准差表示, 采用 SPSS 11.5 统计软件, 对各组参数进行单因素方差分析。

## 2 结果

**2.1 对小鼠耳肿胀的影响** 正常对照组小鼠耳肿胀最严重; 美洛昔康片组小鼠耳肿胀度与正常对照组比较有非常显著性差异; 与正常对照组比较, 雷公藤多苷片高、中、低剂量组对巴豆油混合致炎液所致小鼠耳肿胀的抑制作用均呈现非常显著性差异, 并呈现一定的剂量依赖关系, 见表 1。

**2.2 对小鼠耳肿胀抗炎机制的研究** 美洛昔康片组小鼠血清中 PGE<sub>2</sub>、TNF-α 以及 IL-2 水平均有所降低, 与正常对照组比较, 有显著性差异( $P < 0.01$ )。雷公藤多苷片高、中、低剂量组小鼠血中 PGE<sub>2</sub>、TNF-α、IL-2 含量均明显下降, 与正常对照组比较, 均有显著性差异( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 且呈一定的量效关系, 见表 2。

表 1 各组对小鼠耳肿胀的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 1 Effect of each group on ear edema in mice

| 组别         | 剂量 /mg·kg <sup>-1</sup> | 肿胀度 /mg      | 抑制率 /% | 效应率 /% |
|------------|-------------------------|--------------|--------|--------|
| 正常对照组      | -                       | 21.6 ± 2.1   | -      | -      |
| 雷公藤多苷片高剂量组 | 54.6                    | 11.4 ± 1.9** | 47.4   | 100.00 |
| 雷公藤多苷片中剂量组 | 27.3                    | 12.3 ± 1.2** | 43.3   | 91.35  |
| 雷公藤多苷片低剂量组 | 13.7                    | 15.6 ± 2.4** | 27.9   | 58.86  |
| 美洛昔康片组     | 3.9                     | 13.1 ± 2.4** | 39.3   | -      |

注: 与正常对照组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

表 2 各组对小鼠血中 PGE<sub>2</sub>、TNF-α 和 IL-2 的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 2 Effect of each group on the serum levels of PGE<sub>2</sub>, TNF-α and IL-2 in mice of each group

| 组别         | 剂量 /mg·kg <sup>-1</sup> | PGE <sub>2</sub> /A | TNF-α /ng·L <sup>-1</sup> | IL-2/ng·L <sup>-1</sup> |
|------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|
| 正常对照组      | -                       | 0.800 ± 0.021       | 145.3 ± 12.2              | 21.74 ± 2.11            |
| 雷公藤多苷片高剂量组 | 54.6                    | 0.668 ± 0.028**     | 108.6 ± 18.8**            | 19.18 ± 0.77**          |
| 雷公藤多苷片中剂量组 | 27.3                    | 0.741 ± 0.039**     | 110.8 ± 18.1**            | 19.58 ± 0.73**          |
| 雷公藤多苷片低剂量组 | 13.7                    | 0.770 ± 0.039*      | 120.8 ± 19.1**            | 19.98 ± 0.87*           |
| 美洛昔康片组     | 3.9                     | 0.696 ± 0.046**     | 116.0 ± 21.3**            | 18.90 ± 0.89**          |

注: 与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

**2.3 对小鼠血清肝功能指标变化的影响** 雷公藤多苷片高、中、低剂量组小鼠血清中 PA 含量明显降低, ALT、AST、TBA、TBIL 等水平均明显升高, 与正常对照组比较, 具有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 并呈现出一定的剂量依赖关系。美洛昔康片组除 AST 和 PA 含量明显降低外, ALT、TBA 和 TBIL 含量均明显升高, 与正常对照组比较, 具有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 各组对血清肝功能指标的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 3 Effect of each group on the serum indexes of liver function

| 组别         | 剂量 /mg·kg <sup>-1</sup> | ALT/U·L <sup>-1</sup> | AST/U·L <sup>-1</sup> | PA/mg·L <sup>-1</sup> | TBA/μmol·L <sup>-1</sup> | TBIL/μmol·L <sup>-1</sup> |
|------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| 正常对照组      | -                       | 31.3 ± 7.7            | 67.1 ± 20.8           | 35.3 ± 4.1            | 30.0 ± 6.6               | 8.9 ± 2.4                 |
| 雷公藤多苷片高剂量组 | 54.6                    | 52.7 ± 8.9**          | 103.3 ± 8.6**         | 30.1 ± 1.0**          | 47.2 ± 7.6**             | 15.9 ± 1.9**              |
| 雷公藤多苷片中剂量组 | 27.3                    | 47.5 ± 7.5*           | 89.5 ± 7.2*           | 31.4 ± 1.7**          | 41.6 ± 9.3**             | 13.2 ± 1.9**              |
| 雷公藤多苷片低剂量组 | 13.7                    | 41.3 ± 10.8           | 76.4 ± 10.1           | 32.6 ± 1.3*           | 34.4 ± 4.6               | 12.2 ± 2.9*               |
| 美洛昔康片组     | 3.9                     | 44.4 ± 12.9*          | 49.8 ± 5.9*           | 33.5 ± 0.9            | 42.8 ± 15.2*             | 11.4 ± 2.2*               |

注: 与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

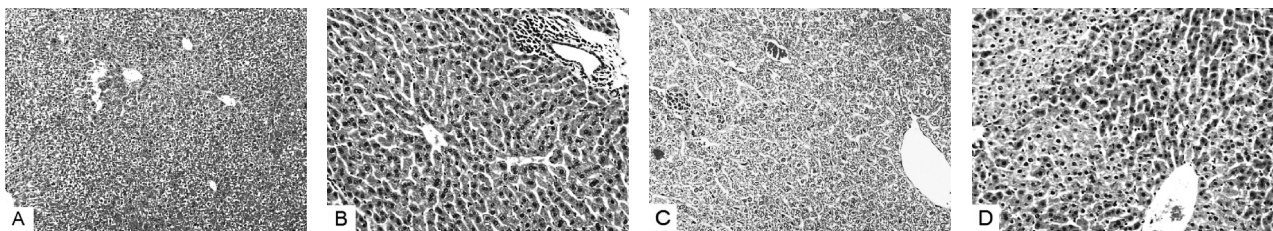
**2.4 对小鼠脏器指数的影响** 雷公藤多苷片高、中、低剂量组肝指数明显升高, 与正常对照组比较, 有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 并呈现一定的剂量依赖关系; 美洛昔康片对心、肝、脾、肾等脏器与体质量的比值有升高的趋势, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 4 各组对脏器指数的影响( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别         | 剂量 /mg·kg <sup>-1</sup> | 心指数 /%      | 肝指数 /%        | 脾指数 /%      | 肾指数 /%      |
|------------|-------------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|
| 正常对照组      | -                       | 0.493±0.065 | 4.094±0.366   | 0.424±0.046 | 1.189±0.077 |
| 雷公藤多苷片高剂量组 | 54.6                    | 0.530±0.048 | 4.704±0.287** | 0.418±0.029 | 1.255±0.065 |
| 雷公藤多苷片中剂量组 | 27.3                    | 0.526±0.035 | 4.693±0.327** | 0.419±0.029 | 1.244±0.042 |
| 雷公藤多苷片低剂量组 | 13.7                    | 0.508±0.036 | 4.524±0.368*  | 0.421±0.026 | 1.233±0.040 |
| 美洛昔康片组     | 3.9                     | 0.523±0.048 | 4.164±0.528   | 0.428±0.029 | 1.196±0.051 |

注：与正常对照组比较，\* $P<0.05$ ，\*\* $P<0.01$ 。

2.5 对小鼠肝组织形态的影响 正常对照组小鼠肝脏细胞结构正常；雷公藤多苷片高、中、低剂量组可引



A. 正常对照组；B. 雷公藤多苷片高剂量组；C. 雷公藤多苷片中剂量组；D.雷公藤多苷片低剂量组

图 1 雷公藤多苷片对小鼠肝脏病理改变的影响(HE, 100×)

Figure 1 Effect of TWG on hepatic histopathology in mice(HE staining, 100×)

3 讨论

雷公藤多苷片作为抗炎和免疫抑制的药物，疗效确切，在临床上广泛应用。但其治疗剂量和中毒剂量较为接近，疗效的大小又与剂量呈相关性，临床不良反应的报道比较多。因此，本实验进行了药效剂量范围内的雷公藤多苷片抗炎作用与毒副作用研究。

雷公藤多苷片 13.7~54.6 mg·kg<sup>-1</sup>，相当于临床上 70 kg 成人日用量的 9.1~36.4 倍。结果表明，13.7~54.6 mg·kg<sup>-1</sup> 雷公藤多苷片对巴豆油混合致炎液致小鼠急性炎症的抑制作用明显，并呈现一定的量 - 效关系；雷公藤多苷片发挥抗炎作用与降低血中 PGE<sub>2</sub>、TNF-α 和 IL-2 等因子的产生和释放有关。但此剂量下的雷公藤多苷片又可对小鼠肝脏产生一定的损伤，主要表现为血清中肝功能指标 ALT、AST、TBA、TBIL 水平升高和 PA 水平降低，肝体比值的增大，对肝组织有一定的病理性损伤，引起肝细胞水肿和浸润。其中，血清 PA 是肝脏合成的一种负急性时相反应蛋白，是肝损伤的敏感指标，对肝脏疾病的早期诊断有重要意义<sup>[8]</sup>。TBA 是胆固醇在肝脏分解代谢的产物，是唯一能同时反应肝脏的生物合成、分泌、摄取功能的指标<sup>[9]</sup>。PA 和 TBA 的改变比传统肝功能指标 ALT 和 AST 的变化更灵敏；雷公藤多苷片短期服用即可引起肝损伤，且对肝损伤有一定的剂量依赖性。

表 5 各组对小鼠肝脏病理分级的影响( $n=10$ )

| 组别         | 剂量 /mg·kg <sup>-1</sup> | 病理分级 |    |     |    |   | 病理积分       |
|------------|-------------------------|------|----|-----|----|---|------------|
|            |                         | I    | II | III | IV | V |            |
| 正常对照组      | -                       | 9    | 1  | 0   | 0  | 0 | 0.10±0.32  |
| 雷公藤多苷片高剂量组 | 54.6                    | 4    | 3  | 1   | 1  | 1 | 1.20±1.40* |
| 雷公藤多苷片中剂量组 | 27.3                    | 6    | 2  | 2   | 0  | 0 | 0.60±0.84  |
| 雷公藤多苷片低剂量组 | 13.7                    | 7    | 2  | 1   | 0  | 0 | 0.40±0.70  |

注：与正常对照组比较，\* $P<0.05$ 。

起小鼠肝细胞水肿或出现炎细胞浸润。病理分级及积分结果见表 5。雷公藤多苷片高剂量组小鼠肝脏病理分级和积分有显著性差异( $P<0.05$ )，见图 1。

近年来报道，自由基与炎症的关系密切，雷公藤多苷片是否还有其他抗炎作用途径，药物产生肝毒性的特点、剂量范围、损伤机制与“效—毒”关系也有待进一步研究，以期雷公藤多苷片毒性的合理控制以及药效最大程度的发挥，提供实验依据。

参考文献：

[1] 孟凡振. 雷公藤及其单体的抗生育和免疫抑制作用研究进展[J]. 中草药, 1994, 25(11): 607-608.

[2] 杨晓砚, 张磊. 雷公藤多苷片治疗类风湿性关节炎 60 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(2): 130-131.

[3] 丛日杰, 何志义. 雷公藤多苷片联合中药治疗慢性肾小球肾炎[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(5): 55-56.

[4] 徐涛明. 雷公藤多苷片治疗慢性肾炎疗效观察[J]. 浙江实用医学, 2003, 8(6): 353-354.

[5] 彭勃, 苗明三, 王宇亮. 雷公藤多苷片致小鼠急性肝损伤的初步探讨[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(11): 74-77.

[6] 郭雪红. 雷公藤多苷的药理作用及临床应用概述[J]. 中成药, 2010, 32(7): 116-119.

[7] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 911.

[8] 徐天祥. 血清前白蛋白对肝脏疾病的诊断价值[J]. 当代医学, 2009, 15(16): 19.

[9] 杨旭, 雷建华, 张永红, 等. 血清总胆汁酸测定的意义及其局限性[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 19-21.

(编辑：宋威)