

甘草对雷公藤治疗类风湿关节炎减毒增效的研究进展

林芳芳^{1,2,3}, 刘维^{1,2}, 卡玉秀^{1,2,3}, 岳青云^{1,2,3}, 陈淑娟^{1,2,3}, 顾庆香^{1,2,3}, 杨晓砚^{1,2}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300000; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300000;

3. 天津中医药大学研究生院, 天津 300000)

摘要:雷公藤是中医治疗风湿性疾病常用的中草药,对以类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为主的风湿性疾病起到良好的治疗作用,但由于其存在的不良反应使得该药的使用受到限制。甘草是中医传统的解毒药物,以甘草对雷公藤治疗 RA 为例,通过对近些年的文献进行综述,发现甘草可以通过影响机体的应答以及影响药物在体内的代谢过程对雷公藤治疗 RA 起到减毒增效的作用。既往尚未有综述对这方面的内容进行讨论,希望通过综述,能为安全使用雷公藤及其相关制剂提供技术参考,为 RA 的发病机制研究提供理论依据,以及对复方的研究和新药的研发提供思路。

关键词:类风湿关节炎;甘草;雷公藤;减毒增效;研究进展

中图分类号:R282.71

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)10-0139-05

Research Progress of Gancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) on Attenuating Toxicity and Enhancing Effect of Leigongteng(Tripterygii Radix) in Treatment of Rheumatoid Arthritis

LIN Fangfang^{1,2,3}, LIU Wei^{1,2}, KA Yuxiu^{1,2,3}, YUE Qingyun^{1,2,3}, CHEN Shujuan^{1,2,3}, GU Qingxiang^{1,2,3}, YANG Xiaoyan^{1,2}

(1. First Teaching Hospital to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 30000, China;

2. National Clinical Research Center of Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300000, China;

3. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China)

Abstract: Leigongteng(Tripterygii Radix), often used to treat rheumatic diseases, has encouraging results in the treatment of rheumatoid arthritis(RA). However, its use is limited due to its potential toxic side effects. In traditional Chinese medicine, Gancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) is often used as an antitoxic drug. This study reviewed recent literature and highlighted the potential of Gancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) in alleviating the toxic effects of Leigongteng(Tripterygii Radix) in the treatment of RA and increasing the therapeutic efficacy. By influencing the body's response and drug metabolism, Leigongteng(Tripterygii Radix) plays an important role. It is worth noting that the previous comments did not adequately address this aspect. This study aims to provide valuable insights for the safe utilization of Leigongteng(Tripterygii Radix), provide a theoretical basis for further research on the pathogenesis of RA, and provide new ideas for the development of traditional Chinese medicine compounds and new drugs.

Keywords: rheumatoid arthritis; Gancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma); Leigongteng(Tripterygii Radix); toxicity and enhancing effect; research progress

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、炎症性、常累及全身多系统的自身免疫性疾病,当病情进展时易造成关节畸形及诸多并发症,严重影响患者的健康和生活质量。中国类风湿关节炎诊疗指南^[1]中指出改善病情的抗风湿药、生物制剂、糖皮质激素等在缓解 RA 症状,延缓 RA 发展方面具有良好的效果,但同时分别存在不良反应涉及面广、价格昂贵、

品种较少等问题。

RA 属于中医的风湿顽痹范畴。中医药治疗风湿顽痹历史悠久,其中,雷公藤是治疗风湿顽痹的要药。研究显示^[2]雷公藤通过免疫抑制、抗炎、抗血管生成、抗滑膜细胞生成,软骨和骨保护等方面来发挥治疗作用,但临床治疗过程中患者表现出在消化系统、生殖系统、泌尿系统和心血管系统等^[2-3]方面的不良反应,例如肝肾功能损伤、生殖细胞凋亡等,使得该药的使用受到限制。中医在使用药物配伍的方法治疗疾病发挥减毒增效作用方面的临床经验丰富且独具优势,本文以甘草配伍雷公藤为例进行讨论。甘草故有“国老”之称,具有解毒、缓急止痛、调和百药的作用。研究显示^[4-5]甘草通过提高机体对毒物耐受性、调节肝脏中细胞色素 P450 酶系(cytochrome P450 proteins, CYP)抑制毒物活化,诱导毒物代谢以及通过与毒物发生化学反应等方式发挥解毒作用,同时其具有的免疫抑制作用可能对免疫性疾病的治疗起到增效作用。中药复方治疗疾病的作用机制复杂,具有“多组分、多途径、多靶点”的特点。甘

基金项目:国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)项目(国中医药人教教育函[2018]12号);刘维岐黄学者工作室建设项目及天津市重点专业项目(20210602-1)

作者简介:林芳芳(1997-),女,福建永安人,医师,硕士,研究方向:风湿免疫。

通讯作者:刘维(1962-),女(满族),天津人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:风湿免疫。E-mail: fengshiliuwei@163.com。

杨晓砚(1965-),女,天津人,主任医师,硕士研究生导师,学士,研究方向:风湿免疫。E-mail:405206756@qq.com。

草和雷公藤的提取物、水煎剂、活性成分等方面的单独研究和组合研究有了一定的进展,并且相较于复方,单从甘草和雷公藤的角度进行研究更加简单,通过对甘草配伍雷公藤的研究能侧面提供复方治疗疾病作用机制的思路。研究发现甘草对雷公藤在治疗 RA 方面可能通过影响机体自身的应答或者影响药物在体内的代谢过程这两方面起到减毒增效的作用,然而目前还没有相关的综述,致使人们对其中的机制机理仍缺乏全面深入的了解。因此,本文对近年来的研究进展进行综述,以期临床医师在安全使用雷公藤及其药物制剂提供技术参考,为 RA 的发病机制研究提供理论依据,并进一步为复方研究与新药开发提供思路。

1 甘草及雷公藤的研究

1.1 活性成分研究现状

雷公藤中发现的化学成分已有 500 多种^[6],雷公藤甲素(triptolide, TP 又称雷公藤内酯醇)是雷公藤中分离出的活性最高的环氧二萜内酯类化合物,是雷公藤治疗 RA 的有效活性成分之一^[7-8],同时也常作为雷公藤毒性研究的重点^[2]。甘草中目前发现的化学成分有 400 多种,其中以三萜皂苷^[9]为代表的甘草酸和以黄酮^[10]为代表的甘草苷等是甘草化学成分的研究重点^[11]。针对甘草酸和甘草苷的生物合成和调控的研究已经有了一定的成果^[12],特别是以甘草酸和甘草苷以及甘草其他化学成分为主要活性成分的药物已经被广泛用于临床的疾病治疗。例如,临床中适用于血液循环障碍的银杏叶提取物注射液,其主要成分便是内酯类化合物和黄酮类化合物,目前已被广泛应用于临床,疗效明显且不良反应发生率低^[13]。因此,可以推知甘草对雷公藤的减毒增效作用可能与黄酮类化合物和内酯类化合物的相互作用有关。

1.2 甘草对雷公藤临床减毒增效现状 临床与实验的数据显示^[14-16],甘草配伍雷公藤对比单独使用雷公藤在增加疗效与降低不良反应发生率方面更具优势。孙鹤春等^[14]对比复方甘草酸苷联合雷公藤多苷片组与单独使用雷公藤多苷片组,发现前者治疗疾病有效率 77.78% 大于后者 52.94%,*P* 值小于 0.05;肝损伤发生率前者 7.41% 小于后者 23.53%,*P* 值小于 0.05。夏素霞等^[15]发现甘草和雷公藤提取物配伍组相较于单纯雷公藤提取物组对肾病模型大鼠血液生化指标的损害更小。李涯松等^[16]对比加用甘草的雷公藤复方煎剂组与加用等效剂量雷公藤多苷片组治疗 RA 患者,前者能够有效缓解患者临床症状并延缓不良反应的发生。由此可见,甘草和雷公藤配合使用有利于提高临床的疗效和降低临床不良反应发生的概率。中药的配伍使用或者炮制使用在减毒增效方面的作用将可能成为未来单体研究的发展趋势,然而由于缺乏对作用机制的理解,妨碍了甘草对雷公藤治疗 RA 在药物剂量配伍、单体配伍、炮制方法、制药方式等方面的进一步发展。因此,笔者致力于阐述甘草对雷公藤治疗 RA 减毒增效的作用机制,期冀为新药研发乃至相关领域的发展提供思路。

2 甘草配伍雷公藤减毒增效的作用机制

2.1 应答过程

2.1.1 调节细胞因子的表达 研究发现单独使用雷公藤与甘草配伍使用雷公藤,对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[17-20],白介素-10 (interleukin-10, IL-10)^[19],白介素-2 (interleukin-2, IL-2)^[17],白介素-6 (interleukin-6, IL-6)^[18,20],白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)^[17-18,20]等细胞因子在动物模型体内的表达水平有影响。

通过对比单独使用雷公藤与甘草配伍使用雷公藤的实验发现,在动物模型体内前者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6 表达水平升高,后者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6 表达水平降低;前者 IL-10 表达水平降低,后者 IL-10 表达水平升高。其中 IL-6 表达水平的升高与肝损伤相关^[21],IL-6 能够促进 Th17 的活化,Th17 活化加强会促进 IL-17 表达,这一过程可能增加 RA 患者破骨细胞的活性从而发生骨侵蚀^[22],因此,甘草对雷公藤治疗 RA 过程中降低 IL-6 的表达具有重要意义。TNF- α 是 RA 主要的促炎性细胞因子,TNF- α 抑制剂在临床的运用已经显现出疗效,另外 TNF- α 、IL-1 β 水平的抑制可以对胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)大鼠起到抗炎作用^[23]。IL-1 β 和 IL-6 表达的减少,IL-10 表达的增加,有利于改善 CIA 大鼠的关节炎症状^[24]。由此可以看出,甘草对雷公藤可以通过对细胞因子的调节,改善肝损伤程度和关节炎症状,起到减毒增效作用。

2.1.2 抑制高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 相关炎症通路 RA 的发生发展离不开炎症的作用,而不良反应的发生也与炎症相关。RA 患者血清中的 HMGB1 水平较正常人高,且与疾病活动度呈正相关^[25],抑制 HMGB1 相关炎症通路可能对控制 RA 的病情起作用。雷公藤能够提高 HMGB1 介导的 HMGB1-Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核转录因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路的表达,且与肝损伤程度呈正相关^[26],说明雷公藤造成的肝损伤可能与该通路表达水平的提高有关。雷公藤治疗 RA 具有疗效,但尚未有研究证实 HMGB1 相关通路表达水平的提高对 RA 患者疾病活动性的影响。值得关注的是,甘草炮制雷公藤组的大鼠血清中 HMGB1、HMGB1 通路相关蛋白 TLR4、NF- κ B 表达水平均较单纯雷公藤组低,并与大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)表达正相关^[17]。另外,有研究显示甘草酸能够抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路^[27]。甘草与雷公藤配伍时能够抑制 HMGB1 相关炎症通路,减轻可能由 HMGB1 相关通路激活导致的肝损伤。甘草对雷公藤治疗 RA 可能通过抑制 HMGB1 的表达,减轻 RA 疾病的活性。

2.1.3 调节花生四烯酸代谢过程 当花生四烯酸被环氧合酶氧化产生前列腺素和血栓素,或者通过脂氧化酶的氧化作用产生白三烯(leukotriene, LT) 这些代谢产物可以加强中性粒细胞的趋化作用。5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX) 是 LT 形成的关键酶,雷公藤^[28]通过抑制 5-LOX 的活性起到抗炎作用。异甘草酸镁^[29]作为甘草酸制剂具有肝细胞保护和抑制 5-LOX 合成的作用。异甘草酸镁对雷公藤造成的肝损伤可能起到保护作用,同时协同雷公藤抑制 5-LOX 的活性,减少 LT 的形成,进而可能对 RA 起到治疗作用。RA 患者外周血多形核粒细胞产生 LT 的能力较健康人强,通过减少 LT 的形成可能减轻 RA 患者的病情。

2.1.4 调节辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg) 的平衡 Treg 具有抑制炎症反应的作用。RA 患者外周血 Treg 水平对比骨关节炎患者低,RA 患者关节腔中 Treg 水平对比外周血高,且外周血中 Treg 水平的高低与疾病活动度呈负相关^[30]。具有抗炎作用的 Treg 在 RA 患者外周血与关节腔中数量水平的变化影响疾病的活动情况。Th17 在 RA 的滑液中数量丰富,Treg/Th17 失衡与 RA

的病情变化以及雷公藤所致的不良反应有关。研究发现^[31] Treg/Th17 失衡可能是雷公藤导致肝损伤的原因之一。TP 致肝损伤过程中 Th17 增殖加强, Tregs 抑制加强^[32], Th17/Tregs 值升高。通过关节炎动物模型证实了复方甘草酸苷^[33]、含甘草的复方^[34]、甘草提取物甘草甜素^[35] 能将升高的 Th17/Treg 比例降低, 其机理主要是通过调节 Th17/Treg 平衡从而调控炎症的活动性。Th17/Treg 平衡的失调, 影响炎症的表达、影响雷公藤所致的肝损伤, 而甘草可以改善以上过程。

2.1.5 影响程序性细胞死亡过程 细胞的异常增殖, 使得早期针对肿瘤的药物运用于对 RA 的治疗, 并取得了一定的疗效。RA 患者关节腔内滑膜异常增殖, 可能与基因表达影响程序性细胞死亡有关。有研究显示, 雷公藤多苷可能通过抑制巨噬细胞迁移抑制因子的表达来控制滑膜细胞增殖^[36], 激活滑膜成纤维细胞中的磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路抑制自噬^[37], 从而限制滑膜成纤维细胞的迁移。异甘草素-β-环糊精包合物可以通过促进滑膜细胞凋亡来改善 CIA 大鼠的症状^[38]。甘草的化学成分以及雷公藤的化学成分在影响细胞程序性死亡方面对缓解关节症状都具备一定的疗效, 可惜的是尚未有二者配伍使用对滑膜细胞程序性死亡的影响报道。在减毒方面, 甘草煎汤炒炙的方法炮制雷公藤后, 发现其能够降低 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (recombinant Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达、提高 Bcl-2 蛋白表达^[39], 通过调控凋亡基因相关蛋白的表达从而发挥生殖系统的保护作用。甘草对雷公藤的减毒作用可能影响细胞程序性死亡产生, 但甘草对雷公藤在增效方面有关细胞程序性死亡的机制仍需要继续探索。

2.1.6 调节 CYP 的表达 甘草和雷公藤的配伍使用在体内可能通过影响 CYP 的表达从而发挥减毒增效作用。CYP 是一个基因超家族, 可以分为 CYP1, CYP2, CYP3 这 3 个家族, 其编码的酶蛋白与物质代谢有关。早期实验发现 CYP 敲除的小鼠服用 TP 后在小鼠血液与组织中发现 TP 的含量比正常小鼠更高^[40], 说明 CYP 能够影响 TP 在体内的代谢。研究发现预先注射甘草酸^[41-42] 能使正常动物模型体内 CYP 表达水平上调, 进而加速 TP 在体内的代谢消除^[42-43], 降低雷公藤制剂所致 ALT、AST 的升高及改善肝病理性改变。从甘草和雷公藤的配伍使用能够影响动物模型体内 CYP 对 TP 的代谢, 到发现影响动物模型体内 CYP 表达上调促进 TP 在体内的代谢消除这一过程具有很大的意义。此外, TP 加用生、炙甘草组对比单用 TP 组, 前者能减轻小鼠肝、肾、睾丸的损伤^[44]。同时, 生、炙甘草均能使诱导小鼠体内 CYP3As 表达增高, 且生甘草表现更明显^[44]。随着研究的深入, 甘草对雷公藤具有的减毒增效作用在 CYP 系统中有了更细致地发现。CYP2D6、CYP3A4 的信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 及蛋白与 ALT、AST 等肝损伤相关标志物在雷公藤多苷片组的小鼠血清中含量的表达负相关, 而配伍使用甘草水提物则能提高小鼠血清中 CYP2D6、CYP3A4 的活性^[45], 产生变化的原因可能在于配伍使用甘草水提物可以加速小鼠体内毒性物质的代谢, 从而起到肝保护作用。另外有研究发现^[46] 大鼠体内 CYP2B1 和 CYP3A1 的 mRNA 过表达会导致肝损伤, 然而配合复方甘草酸苷能下调 CYP2B1 mRNA 水平, 从而起到大鼠的肝保护作用。由此可见, 甘草对雷公藤通过上调 CYP2D6、CYP3A4 的表达, 下调 CYP2B1 的表达来发挥促进毒性物质代谢以及肝、肾、睾丸保

护的作用。

2.1.7 影响氧化应激相关过程 氧化应激与 RA 的发生发展关系密切^[47-48], RA 患者关节腔内存在氧化应激反应。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 在机体的抗氧化和抗炎过程中起作用。研究发现^[49] TP 能诱使 Nrf2 的 mRNA 和蛋白表达水平降低, 而甘草提取物等可能通过影响 Nrf2 途径发挥降低雷公藤所致肝毒性的作用。甘草配伍雷公藤减轻心毒性^[50] 可能与上调 Nrf2 介导的心抗氧化防御与减轻氧化损伤有关。作为核心结构的 Nrf2, 其 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) - Nrf2/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号传导通路^[51] 参与调控氧化应激过程, 与抗氧化、抗炎、免疫调控、骨与软骨代谢、细胞凋亡相关。甘草水提物^[45]、甘草煎汤配伍雷公藤或甘草炒炙雷公藤^[52-53], 均能抑制氧化应激指标丙二醛水平, 增加超氧化物歧化酶活性, 同时甘草可能通过弱抗氧化防御减轻雷公藤所致生殖毒性^[39]。此外, 甘草的主要化合物黄酮同样具有抗氧化作用^[54]。甘草配伍雷公藤可能通过影响氧化应激过程对于雷公藤所致的肝、肾、心毒性起到保护作用。

2.2 药物代谢过程

2.2.1 量-时-效的影响 甘草对雷公藤的减毒增效作用在临床试验和动物实验中已被证实, 剂量配比关系与服用时间长短对 RA 症状缓解以及雷公藤的不良反应用有关。“中医不传之秘在于剂量”, 有研究^[55] 报道不同剂量的甘草酸配伍 TP 分组进行动物实验, 结果表现出不同程度的减毒效果。一项研究发现^[20] 甘草次酸低剂量组相较于高剂量组对 TP 干预的大鼠存在抗炎、抗氧化和抗凋亡的作用。另一项研究^[26] 发现动物模型在连续给予雷公藤溶液 1 周时, 同时给予的甘草酸铵对肝损伤的程度无明显作用, 但当连续给药 3 周时, 肝损伤程度出现统计学意义。另外的研究发现^[43] 配伍甘草组的 TP 诱导动物模型代谢组学显示出连续给药能有效减少动物模型尿液中 TP 毒性相关的潜在生物标志物含量。TP 干扰大鼠正常代谢的过程受给药时间影响, 体现时间依赖性, 而有研究^[56] 发现甘草可以延长雷公藤发挥抗炎作用的持续时间, 以及提高雷公藤的最大治疗剂量。以上内容说明甘草对雷公藤在给予不同的配伍剂量、不同的给药时间, 对症状的缓解和不良反应的程度上均产生影响。相关方面的研究以动物实验为主, 但由于缺乏数据支撑因此未能阐明剂量和时间对指标的影响机制, 且缺乏与 RA 相关的临床试验对此进行证实。综上所述, 甘草对雷公藤产生的减毒增效作用与时间和剂量有关, 但甘草与雷公藤相关活性成分剂量配伍情况对增效和减毒的影响并非单纯的正相关关系。甘草能够提高雷公藤的生物利用度, 在保证疗效的同时, 减少雷公藤的用量^[57] 具有意义, 但具体如何提高, 怎样标准化地提高是仍需解决的问题。

2.2.2 排泄与组织分布的影响 甘草对 TP 在动物模型药物代谢过程中的排泄与组织分布上产生影响。无论是单独给予 TP 还是联合甘草给药, 研究发现^[58] TP 均能从动物模型的尿液中排泄, 且联合用药组排泄总量更多, 另外联合用药组和单独给药组在肾脏排泄和肠道排泄上有所不同, 不仅说明甘草能加速 TP 的排泄, 而且可能通过不同的排泄途径影响药物在体内的存留情况从而影响疗效。另外, 单独给药组和联合用药组在大鼠体内 TP 的分布也不同, 联合用药组 TP 在大鼠的各组织中的分布浓度较低, 变化趋势更加平缓^[59]。这种分布及浓

度趋势的变化同样表现在雷公藤内酯酮的代谢中^[60]。综上所述,甘草对雷公藤化学成分(以TP为例)在体内的代谢存在促进作用,且主要以肾脏代谢为主。这些既是有效成分又是毒性成分的物质在体内保持相对低的浓度水平,且变化趋势较为平缓,可能是甘草对雷公藤具有减毒增效作用的原因之一。

2.2.3 代谢组学与代谢通路研究 甘草能够影响雷公藤化学成分在体内的代谢情况,有研究发现^[58]雷公藤联合甘草用药和单独给药在动物模型体内的代谢产物种类和生成量方面存在差异,其中雷公藤联合甘草使用后不仅能回调肝肾损伤性代谢产物,还能降低雷公藤活性成分在大鼠体内的峰浓度,延长滞留时间^[61]。从这一角度看出甘草能够提高雷公藤的生物利用度。另外,甘草可能通过调节能量、色氨酸、吡啶、泛酸代谢等^[43,62]途径,干预雷公藤化学成分的毒性作用,但具体干预方式仍有待研究。

3 总结与展望

减毒增效的意义在于能够提高生物利用率,而甘草对雷公藤的作用主要表现在:在合理的范围内,使用“简便廉验”的方式,即用最小的剂量获得同等或者更大的疗效以及最小的不良反应。甘草和雷公藤是传统的中草药,二者配伍或者炮制使用的历史久远,而且二者共同使用产生的减毒增效作用已被肯定,因此从机制上分析减毒增效作用具有意义。甘草对雷公藤通过减少TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6的表达水平,增加IL-10表达,降低Th17的活化程度,影响Treg/Th17的平衡、下调HMGB1的表达,并进一步下调细胞因子的表达,抑制中性粒细胞趋化;改善氧化应激环境,减少细胞损伤,亦能减少HMGB1的表达;通过抑制巨噬细胞迁移抑制因子,抑制5-LOX的活性,减少LT形成,从而限制滑膜细胞迁移、抑制中性粒细胞趋化;通过上调CYP2D6、CYP3A4的表达,下调CYP2B1的表达促进毒性物质代谢以及起到肝、肾、睾丸保护的作用,以及降低Bax蛋白表达、提高Bcl-2蛋白表达从而起到睾丸保护的作用。另外,甘草能够促进雷公藤在体内的代谢和排泄,还可能与其降低雷公藤化学成分在体内的峰值及浓度、延长在体内的存在时间,调节雷公藤化学成分在体内的组织分布有关。

虽然前文已经得出部分结论,但对于最合理的药物配伍剂量和服药疗程方面,对于药物在体内的低浓度状态对RA炎症的影响方面,对于雷公藤配伍甘草后出现药物代谢产物在组织分布浓度上存在差异的机制研究方面,以及对于雷公藤本身会导致肾毒性,但联合甘草能够减轻肾毒性这一点与排泄方式是否存在联系等方面仍是需要解决的问题。另外,虽然这些减毒增效作用是以甘草对雷公藤在治疗RA方面为例,但研究得出的调控炎症通路、炎症因子、氧化应激、细胞凋亡、CYP等方面的结论,除了对RA在治疗和发病机制方面有参考意义以外,对于其他使用雷公藤及其相关制剂治疗有效且存在不良反应的疾病,以及其他以抗炎、靶向调控细胞凋亡等为治疗方式的免疫性疾病同样具有参考意义。通过先证实两药配伍使用存在减毒增效的作用、提出两药的活性成分配伍可能存在的效用,再研究配伍存在效用可能发挥的机制,这种方式对复方的研究可以提供一定的思路。另外,由于雷公藤存在的不良反应导致药物使用受到限制的解决办法可以从药物配伍的角度进行探索,进一步促进以两药活性成分组合使用为依据的雷公藤新型制剂的研发。

参考文献

[1] 2018中国类风湿关节炎诊疗指南,中华医学会风湿病学分会

[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(12):201.

- [2] 韩姗姗,代彦林,丁樱,等. 雷公藤毒性研究进展的 CiteSpace 知识图谱分析[J]. 中国中药杂志,2022,47(4):1085-1094.
- [3] ZHANG Y, MAO X, LI W, et al. *Tripterygium wilfordii*: An inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3):1337-1374.
- [4] 包芳,李羽涵,杨志刚. 甘草代谢组学的研究进展[J]. *中草药*, 2018,49(19):4662-4669.
- [5] 于辉,李春香,宫凌霄,等. 甘草的药理作用概述[J]. *现代生物医学进展*,2006(4):77-79.
- [6] LV H, JIANG L, ZHU M, et al. The genus *Tripterygium*: A phytochemistry and pharmacological review [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137:104190.
- [7] 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分析[J]. *中草药*,2019,50(16):3866-3871.
- [8] 姜森,张海波,张霞,等. 雷公藤甲素在炎症性疾病中的作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*,2022,40(5):31-35,263.
- [9] 罗子宸,张雯,杨瑞,等. 甘草“调和诸药”生物药剂学机制的研究进展[J]. *中草药*,2021,52(1):267-277.
- [10] SHANG Z, LIU C, QIAO X, et al. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine licorice (Gan - Cao): An update review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022,299:115686.
- [11] JI S, LI Z, SONG W, et al. Bioactive constituents of *Glycyrrhiza uralensis* (licorice): discovery of the effective components of a traditional herbal medicine [J]. *J Nat Prod*, 2016,79(2):281-292.
- [12] 周定定,李辉虎,汤兴涌,等. 甘草酸和甘草苷生物合成与调控的研究进展[J]. *生物技术通报*,2023,39(5):44-53.
- [13] 北京脑血管病防治协会银杏叶提取物注射液临床应用专家共识写作组. 银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*,2019,38:1198-1204.
- [14] 孙鹤春,姜洪起,于延. 复方甘草酸苷联合雷公藤治疗掌跖脓疱病疗效观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*,2008(8):475-476.
- [15] 夏素霞,董晓茜,杨瑞,等. 雷公藤提取物与甘草提取物配伍对肾病模型大鼠血液学指标的影响[J]. *中华中医药学刊*,2013,31(10):2282-2284.
- [16] 李涯松,董培建,马红珍,等. 甘草对雷公藤治疗类风湿关节炎的减毒增效作用[J]. *中国中西医结合杂志*,2006(12):1117-1119.
- [17] 马致洁,董捷鸣,于小红,等. 基于HMGB1炎症通路的甘草炮制雷公藤降低肝毒性的作用机制研究[J]. *中国医院用药评价与分析*,2022,22(6):644-647,651.
- [18] 赵小梅,宫曼,董捷鸣,等. 甘草炮制雷公藤降低其肝毒性作用的初步研究[J]. *中国中药杂志*,2017,42(1):119-124.
- [19] 朱胜楠,张靖,谭亲友,等. 甘草水提物对雷公藤甲素致大鼠急性肝损伤的改善作用及对其体内IL-10、TNF- α 水平的影响[J]. *中国药房*,2019,30(2):216-220.
- [20] YANG G, WANG L, YU X, et al. Protective effect of 18 β -glycyrrhetic acid against triptolide-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017,2017:3470320.
- [21] 于淑静,魏彩冰,陶崑,等. 雷公藤甲素致小鼠肝损伤的机制研究[J]. *天然产物研究与开发*,2017,29(3):472-476.
- [22] 王梅,李鸿斌. Th17细胞及其在类风湿关节炎中的作用[J]. *北京医学*,2013,35(1):36-39.
- [23] 张富渊,姜泉,夏聪敏,等. 清热活血方对胶原诱导关节炎大鼠miR-140、TLR4、NF- κ B的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*,2023,29(4):583-587.
- [24] 张铭,吴天宇,刘小碣,等. 甘草附子汤加减方通过抑制GSDMD介导的焦亡治疗CIA大鼠的作用机制研究[J]. *中国病理生理*

- 杂志,2023,39(2):325-334.
- [25] 王丹,黄健,陈彩霞,等. 类风湿关节炎患者血清 HMGB1 与疾病活动性、炎症因子及临床指标的相关性研究[J]. 现代免疫学, 2021,41(2):144-147.
- [26] 董捷鸣,章从恩,于小红,等. HMGB1 介导的炎症通路在雷公藤致大鼠肝损伤中的作用研究[J]. 中国药房,2018,29(5):633-636.
- [27] 张雪,王家瑞,陈康寅. 甘草酸对慢性肾脏病大鼠心肌 HMGB1/TLR4/NF- κ B/HIF-1 α 信号通路的影响[J]. 天津医药,2023,51(2):155-160.
- [28] PACE S, ZHANG K, JORDAN P M, et al. Anti-inflammatory celastrol promotes a switch from leukotriene biosynthesis to formation of specialized pro-resolving lipid mediators[J]. Pharmacol Res, 2021,167:105556.
- [29] XIE C, LI X, WU J, et al. Anti-inflammatory activity of magnesium isoglycyrrhizinate through inhibition of phospholipase A2/arachidonic acid pathway[J]. Inflammation, 2015,38(4):1639-1648.
- [30] 蒋宇,汤郁,陈颀,等. 类风湿关节炎患者 CD4⁺CD25⁺CD127⁻调节性 T 细胞 CXCR4 的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(4):459-467.
- [31] ZHANG H, YUAN Z, ZHU Y, et al. Th17/Treg imbalance mediates hepatic intolerance to exogenous lipopolysaccharide and exacerbates liver injury in triptolide induced excessive immune response[J]. J Ethnopharmacol, 2022,295:115422.
- [32] WANG X, JIANG Z, CAO W, et al. Th17/Treg imbalance in triptolide-induced liver injury[J]. Fitoterapia, 2014,93:245-251.
- [33] 吴云忠,周桂琴,张亦瑾,等. 复方甘草酸苷对 I 型自身免疫性肝病患者外周血 Treg 和 Th17 细胞的影响[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(4):86-89.
- [34] 易延途,朱怡萍,许传明,等. 甘草附子汤对胶原诱导性关节炎小鼠 Th17 和 Treg 细胞的影响[J]. 中华中医药学刊,2023,41(9):85-88,274.
- [35] 朱滨,张前燕,华贤章,等. 甘草甜素调节骨关节炎大鼠软骨代谢标记物表达及外周血 Th17/Treg 细胞失衡[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(2):358-366.
- [36] 杨志霞,李振彬,李焱,等. 雷公藤多苷含药血清对大鼠成纤维样滑膜细胞增殖及 MIF 表达的影响[J]. 中国药理学通报,2008(6):838-839.
- [37] XIE C, JIANG J, LIU J, et al. Triptolide suppresses human synovio-cyte MH7A cells mobility and maintains redox balance by inhibiting autophagy[J]. Biomed Pharmacother, 2019,115:108911.
- [38] 任广慧,郑芳芳,高岭,等. 异甘草素- β -环糊精包合物对 CIA 大鼠 Cyclin D1 表达的影响[J]. 现代生物医学进展,2013,13(21):4010-4015.
- [39] 宋玲玲,王君明,弓明珠,等. 炮制对雷公藤诱导的睾丸生殖毒性的减毒作用机制研究[J]. 时珍国医国药,2021,32(11):2664-2667.
- [40] XUE X, GONG L, QI X, et al. Knockout of hepatic P450 reductase aggravates triptolide-induced toxicity[J]. Toxicol Lett, 2011,205(1):47-54.
- [41] SHI Q, WANG Q, CHEN J, et al. Transcriptome and lipid metabolomics-based discovery: glycyrrhizic acid alleviates tripterygium glycoside tablet-induced acute liver injury by regulating the activities of CYP and the metabolism of phosphoglycerides[J]. Front Pharmacol, 2022,12:822154.
- [42] TAI T, HUANG X, SU Y, et al. Glycyrrhizin accelerates the metabolism of triptolide through induction of CYP3A in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014,152(2):358-363.
- [43] WANG Z, LIU J Q, XU J D, et al. UPLC/ESI-MS-MS-based metabolomics survey on the toxicity of triptolide and detoxication of licorice[J]. Chin J Nat Med, 2017,15(6):474-480.
- [44] 刘星雨,吴娜,张娇,等. 生、炙甘草对小鼠 CYP3As 及对雷公藤内酯醇解毒的比较[J]. 中成药,2014,36(12):2451-2457.
- [45] 赵明洪,卢天明,刘莉,等. 甘草减轻雷公藤多苷片所致肝损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(5):24-31.
- [46] 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.
- [47] SMALLWOOD M J, NISSIM A, KNIGHT A R, et al. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases[J]. Free Radic Biol Med, 2018,125:3-14.
- [48] WÓJCIK P, GĘGOTEK A, ŻARKOWIĆ N, et al. Oxidative stress and lipid mediators modulate immune cell functions in autoimmune diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(2):723.
- [49] 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 Deliv, 2018,25(1):1213-1223.
- [50] 宋玲玲,王君明,关月晨,等. 基于 Nrf2/HO-1 通路探讨炮制降低雷公藤心毒性的作用机制[J]. 中国中药杂志,2022,47(3):668-675.
- [51] 郑欣,杜小正,李梦莘,等. Keap1-Nrf2/ARE 信号传导通路与氧化应激和类风湿关节炎的相关性[J]. 现代免疫学,2020,40(4):341-344.
- [52] 宋玲玲,王君明,关月晨,等. 基于传统散剂和炒炙法的雷公藤炮制减毒作用研究[J]. 中华中医药杂志,2021,36(10):6167-6171.
- [53] 王君明,李金洋,蔡泓,等. 雷公藤“以药制药”炮制减毒作用机制研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(5):37-40.
- [54] 刘靖丽,权彦,闫浩,等. 基于 DFT 方法研究甘草中黄酮类化合物的抗氧化活性[J]. 当代化工,2020,49(10):2163-2166,2170.
- [55] 李慧珍,刘斌,舒海洋,等. 雷公藤配伍甘草减毒作用动物实验的系统评价[J]. 中国中药杂志,2019,44(16):3512-3519.
- [56] 于小红,董捷鸣,吴昊,等. 甘草炮制对雷公藤治疗窗的影响:以变应性接触性皮炎为例[J]. 中国中药杂志,2019,44(16):3454-3459.
- [57] 张皖东,吕诚,赵宏艳,等. 雷公藤甲素配伍甘草酸对 CIA 大鼠血清 TNF- α , IL-10 的影响[J]. 中国中药杂志,2007(5):414-417.
- [58] 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.
- [59] 刘建群,李青,张锐,等. LC-MS/MS 法研究甘草对雷公藤甲素药代动力学及组织分布与排泄的影响[J]. 药物分析杂志, 2010,30(9):1664-1671.
- [60] 张锐,李青,刘芳,等. LC-MS/MS 法研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):151-156.
- [61] 邓艳平,戴雅彬,陈开杰,等. 雷公藤内酯醇联用甘草次酸的药代动力学研究[J]. 福建医科大学学报,2017,51(3):150-154.
- [62] 刘建群,王卓,徐金娣,等. 甘草干预雷公藤内酯酮的代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(19):70-75.