文章编号：1674-8085(2017)01-0088-05

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

陈凯丽，*易剑峰，孙　兰，孙　文，翟文静

（宜春学院化学与生物工程学院，江西，宜春　336000）

摘　要：目的　研究雷公藤甲素对芍药苷在 SD 大鼠体内药动学特征的影响，为临床上合理联合用药提供参考依据。**方法**　选取雄性 SD 大鼠分为 3 组，每组 6 只，分别灌胃生理盐水、白芍总苷混悬液和白芍总苷加雷公藤多苷混悬液，于不同的时间点从大鼠眼眶静脉丛采血，采用高氯酸（28% ）蛋白沉淀法处理血浆样品，用 HPLC 法进行分析，数据采用 DAS2.0 软件处理并分析。色谱条件为：Agilent Eclipse XDB-C18 柱、柱温 30℃、流动相乙腈-水（0.05%甲酸）（16:84）、流速 0.7 $mL\cdot min^{-1}$、进样量 15 μL、检测波长 234 nm。**结果**　白芍总苷联用雷公藤多苷后血浆中芍药苷的药动学参数为：$AUC_{(0-7)}$ = (35.812 ± 2.74) $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot h$，$AUC_{(0-\infty)}$ = (42.917 ± 6.275) $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot h$，$MRT_{(0-7)}$ = (3.469 ± 0.22) h，T_{max} = (2.917 ± 1.686) h，C_{max} = (7.741 ± 0.406) $\mu g\cdot mL^{-1}$，CL:F = (40.203 ± 4.875) $mL\cdot h^{-1}\cdot kg^{-1}$。与白芍总苷组比较，$C_{max}$、$AUC_{(0-7)}$、$AUMC_{(0-\infty)}$均显著增加，$T_{max}$、$MRT_{(0-7)}$显著延长。**结论**　白芍总苷配伍雷公藤多苷使用后，可促进白芍总苷的吸收，减慢白芍总苷在大鼠体内的代谢；雷公藤甲素会影响大鼠体内芍药苷的药动学行为。

关键词：雷公藤多苷；白芍总苷；雷公藤甲素；芍药苷；SD 大鼠

中图分类号：R285.5　　**文献标识码：**A　　DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2017.01.017

EFFECT OF TRIPTERYGIUM GLYCOSIDES ON PHARMACOKINETICS OF TOTAL GLUCOSIDES OF PAEONY IN RATS *IN VIVO*

CHEN Ka-li, *YI Jian-feng, SUN Lan, SUN Wen, ZhAI Wen-jing

（The Academy of Chemistry and Bioengineering, Yichun University, Yichun, Jiangxi 336000, China）

Abstract　Objective: To explore the effect of tripterygium glycosides (TPG) on the pharmacokinetics of total glucosides of paeony (TGP) in rats *in vivo*, and to provide basis for clinical co-TGP-TPG safe and reasonable application. **Methods:** It is established by using HPLC method for determination of drug plasma concentration of paeoniflorin (Pae) in rat, in order to research the effect of the main active ingredient triptolide (TP) of TPG on pharmacokinetics of the main active components Pae of TGP. SD rats were separated into three groups (6 in each): normal control were treated with physiological saline, TGP and co-TGP-TPG groups treated with TGP tablets suspension and co-TGP tablets-TPG via oral administration, respectively. Blood was collected from venous plexus of eye socket in heparinized tubes at different time after administration. The plasma sample was mixed with Perchlorate (28%) and then protein precipitation, the supernatant was injected into the HPLC system. The

收稿日期：2016-11-17；修改日期：2016-12-28
基金项目：国家自然科学基金项目（81060355）
作者简介：陈凯丽(1990-)，女，山西吕梁人，硕士生，主要从事临床药学方向药代动力学研究(E-mail:1043160721@qq.com);
*易剑峰(1974-)，男，江西宜春人，教授，博士，硕士生导师，博士后合作导师，主要从事药理学和毒理学研究(E-mail:);
孙　兰(1988-)，女，河南信阳人，硕士生，主要从事临床药学方向研究(E-mail:Cindy_sun0705@126.com);
孙　文(1990-)，女，安徽滁州人，硕士生，主要从事临床药学方向研究(E-mail:1025180110@qq.com);
翟文静(1987-)，女，山西阳泉人，硕士生，主要从事临床药学方向研究(E-mail:953876534@qq.com).

establishing HPLC method is rapid, accurate and sensitive, and it can be used for the determination of Pae in rat plasma. The optimum condition was as follows: Agilent Eclipse XDB-C18 column, column temperature of 30 ℃, mobile phase of acetonitrile/formic acid-water(16/84, v/v%), flow rate of 0.7 $mL·min^{-1}$, injection volume of 15 μL and the detected wavelength of 234 nm. **Results:** The main pharmacokinetics of Pae in the co-TGP-TPG groups: $AUC_{(0-7)}$=35.812 ± 2.74 $μg·mL^{-1}·h$, $AUC_{(0-\infty)}$=42.917 ± 6.275 $μg·mL^{-1}·h$, $MRT_{(0-7)}$=3.469 ± 0.22 h, T_{max}2.917 ± 1.686 h, C_{max}=7.741 ± 0.406 $μg·mL^{-1}$, CL:F=40.203 ± 4.875 $mL·h^{-1}·kg^{-1}$. Compared with TGP group, parameters of the co-TGP-TPG group C_{max}, $AUMC_{(0-7)}$,$AUMC_{(0-\infty)}$ were significantly increased, T_{max}, $MRT_{(0-7)}$ was obviously prolonged (P < 0.05). **Conclusion:** TPG can enhance the absorption of TGP in normal rats, slow down the metabolism of TGP; and TP can affect the pharmacokinetic behaviour of Pae *in vivo*.

Key words: TPG; TGP; TP; Paeoniflorin; SD rats

类风湿性关节炎（rhematoid arthritis，RA）是一种全身性的自身免疫性疾病，临床主要表现为关节周围组织病变和关节滑膜炎。目前临床上常用于治疗 RA 的药物有雷公藤多苷（tripterygium glycosides，TPG）和白芍总苷（total glucosides of paeony， TGP）等[1-4]。TPG 是从卫矛科植物雷公藤的根芯部分提取出来的混合物，雷公藤甲素（triptolide，TP）是其生理活性成分，具有显著的抗炎作用，在临床上也广泛用于治疗 RA 和其他自身免疫性疾病[5-7]。TGP 是从干燥的白芍根部提取出的有效成分，其主要有效成分为芍药苷（paeoniflorin，Pae），经研究证实它具有明显的抗炎、镇痛、免疫调节等作用[8-10]，可用于治疗 RA 以及其他一些免疫性慢性疾病，疗效显著，且患者的耐受性好。另有研究证实[11-12] TGP 对不同的肝脏损伤改善明显，在临床上经常与 TPG 联合应用，可增强其疗效，减少不良反应。

对于两种药在临床上常配伍使用，目前关于两药联合使用的研究，大多集中在临床疗效评价等医学相关领域和作用靶点与机制等药学研究范畴[13-17]，而从临床药学角度来研究的尚且不多，由于目前两药合用后药物如何代谢不清楚，故此，本研究将运用药代动力学方法，考察在联合用药情况下 TPG 对 TGP 药动学参数的影响。

1 材料

1.1 实验动物

SD 大鼠，雄性，体重 200~225 g；饲养环境条件：相对湿度 40%~60%、周围温度 22~24 ℃、12 h light-dark 昼夜、食物和水自由采食、适应环境 1 周、实验前禁食 12 h。由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供，合格号：No.43200600002783，批号（许可证号）：SCXK(湘)2014-0002。实验遵循动物实验伦理委员会的指导原则。

1.2 仪器

Angilent1200 高效液相色谱仪（HPLC）、DAD 检测器、Angilent 色谱数据处理系统，美国 Angilent 公司；5415R 高速低温离心机，EPPENDORF 公司；FC204 型电子天平，上海精科天平仪器厂；XW-80A 旋涡混合器，上海青浦泸西仪器厂；L500 低速自动平衡离心机，长沙湘仪离心机仪器有限公司；KQ2200E 型超声波清洗器，昆山超声仪器有限公司；移液器、一次性微量采血管，江苏泰兴市古溪玻璃仪器厂；1.5 mL 一次性抗凝管，江苏新康医疗器械有限公司。

1.3 药品及试剂

白芍总苷胶囊，规格：0.3 g，批号：141221，宁波立华制药有限公司生产；芍药苷标准品，纯度 ≥ 98%，批号：B21148，上海源叶生物科技有限公司生产，用甲醇稀释到所需的浓度，2~8 ℃冰箱保存备用；雷公藤多苷片，规格：10 mg，批号：20151103，湖南千金协力药业有限公司；哇哈哈纯净水，南昌娃哈哈食品集团有限公司；乙腈、甲醇为色谱纯，甲酸为分析纯，均由天津市永大化学试剂有限公司制备；高氯酸，天津市鑫源化工有限公司，用前稀释为浓度为 28%，在棕色容量瓶中放置，新鲜配制。

2 方法与结果

2.1 高效液相色谱条件

Agilent Eclipse XDB-C18 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm, PN:993967-902，LN:B07042）；柱温：30 ℃；流动相乙腈-水（0.05%甲酸）（16:84）；检测波长：234 nm；流速 0.7 mL·min^{-1}；进样量 15 μL。

2.2 血浆样品的处理

精密吸取上清液血浆 200 μL，加入 28%的高氯酸 30 μL，涡旋 2 min，5000 r·min^{-1} 离心 10 min，吸取上清液到 EP 管中，13000 r·min^{-1} 离心 10 min，取上清液 15 μL 进样。

2.3 标准品溶液的配制

2.3.1 对照品溶液的配制

精密称取芍药苷对照品 10 mg，加入甲醇定容至 10 mlL，摇匀，配制成 1 mg·mL^{-1} 的对照品母液，用甲醇依次稀释成浓度为 100、50、10、1 μg·mL^{-1} 的对照品溶液，4 ℃冰箱冷藏保存备用。

2.3.2 血浆样品溶液的配制

精密吸取配制成的对照品储备溶液，用大鼠血浆依次稀释成浓度为：1.36、2.72、5.44、10.88、21.76、43.52、87.04 μg·mL^{-1} 的含标准品的血浆样品，按照“血浆样品处理方法”项下依次进行处理，制备成不同浓度的标准含药血浆供试品溶液，用以制备标准曲线。

2.4 方法学考察

2.4.1 标准曲线和线性范围

按“2.2”方法处理后进行分析，记录色谱图下的峰面积，根据对应标准品的浓度和峰面积计算出血浆中芍药苷的浓度（C），以血浆中芍药苷的浓度（C）为横坐标，相对应的峰面积（A）为纵坐标，做标准曲线，如图：回归方程为 Y = 26.522X−36.404，相关系数 r^2 = 0.9929。按照上述条件测得 TP 血浆药物浓度在 1.36~87.04 μg·mL^{-1} 内线性关系呈良好。

2.4.2 准确度与日内、日间精密度

取大鼠空白血浆，制备成低、中、高 3 个不同浓度的含标准品的血浆样品，分别为 2.72、10.88、87.04 μg·mL^{-1}，按照“血浆样品处理方法”项下进行处理，以“色谱条件”项下的条件，进样 15 μL 色谱分析，每个浓度在不同的 3 d 各做 3 份，同一天内各个浓度样品分别测定 3 次，连测 3 d，计算出 3 个浓度的准确度（用 RE%表示）与日内、日间精密度（用 RSD%表示），结果见表 1。

表 1 大鼠血浆中芍药苷测定方法的精密度与准确度（$\bar{x} \pm s$）

Table 1 Precision and accuracy of the assay method for Paeoniflorin in rat plasma

芍药苷添加浓度/μg·m L^{-1}	日内精密度		日间精密度		准确度
	检测浓度 /μg·m L^{-1}	RSD/%	检测浓度 /μg·mL^{-1}	RSD/%	RE/%
2.72	2.049 ± 0.052	2.56%	1.959 ± 0.128	6.511%	1.77%
10.88	8.335 ± 0.1376	1.65%	8.203 ± 0.932	11.36%	1.89%
87.04	78.135 ± 1.239	1.59%	78.669 ± 0.612	0.78%	0.95%

2.4.3 回收率

取大鼠空白血浆，制备成低、中、高 3 个不同浓度的含标准品的血浆样品，分别为 2.72、10.88、87.04 μg·mL^{-1}，按照“血浆样品处理方法”项下进行处理，以“色谱条件”项下的条件，进样 15 μL 分析，每个浓度分别平行进样 5 次，记录色谱峰面积，分别以经处理后的样品峰面积与对应对照品的标示浓度的峰面积的比值，计算出回收率(用 RSD%表示)，结果见表 2。

表 2 大鼠血浆中芍药苷的提取回收率（$\bar{x} \pm s$）

Table 2 Extraction recoveries of Paeoniflorin in rat plasma

添加浓度/μg·mL^{-1}	检测峰面积	RSD%	回收率/%
2.72	72.160 ± 1.415	1.96%	87.36%
10.88	245.820 ± 18.749	7.63%	84.65%
87.04	2021.100 ± 29.732	1.47%	88.64%

2.4.4 稳定性

取大鼠空白血浆，制备成低、中、高 3 个不同浓度的含标准品的血浆样品，分别为 2.72、10.88、87.04 μg·mL^{-1}，按照“血浆样品处理方法”项下进行

处理，以“色谱条件”项下的条件，进样 15 μL 分析，每个浓度各制备 3 份，第 1 份处理后及时测定；第 2 份置于-20 ℃与室温中反复冻融 3 次（每解冻一次为一次冻融）进行测定；第 3 份置于-80 ℃冰箱里，保存 20 d，进行进样分析；另制备低、中、高 3 个浓度的血浆样品，在室温下分别放置 0、2、4、6、8、10、12 h 后进行 HPLC 分析，记录每次的色谱峰面积，计算出其各自血药浓度，用来考察处理后样品在室温下的稳定性。结果见表 3。

表 3 大鼠血浆中芍药苷的稳定性（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Stability of Paeoniflorin in rat plasma（$\bar{x} \pm s$）

添加浓度 /μg·mL^{-1}	常温放置 4 h	- 80 ℃冻存 20 d	反复冻融 3 次
	RSD/%	RSD/%	RSD/%
2.72	5.54%	9.41%	5.54%
10.88	3.61%	6.53%	4.12%
87.04	0.48%	0.97%	0.89%

2.5 雷公藤多苷对白芍总苷在正常大鼠体内的药代动力学影响研究

2.5.1 动物给药和取样方法

SD 大鼠 18 只，雄性，体重(225 ± 15) g，随机分成 A、B、C 3 组，每组 6 只。实验给药前禁食 12 h，可自由饮水。药液均用 CMC-Na 配置成混悬液，按体重 1 mL·100g^{-1} 给药。A 组作为空白对照组，灌胃生理盐水，B 组为白芍总苷组，灌胃剂量 1700 mg/kg 白芍总苷混悬液（CMC-Na），C 组为雷公藤多苷和白芍总苷联合用药组，同时灌胃剂量 40 mg/kg 雷公藤多苷混悬液和剂量为 1700 mg/kg 白芍总苷混悬液。

2.5.2 样品取样和血浆样品处理

3 组均在给药后 5、10、30、45、60、90、120、180、240、360、480 min 经大鼠眼眶静脉丛取血 0.4 mL，置于-20 ℃冰箱冷冻保存至测定，血浆按照“血浆样品处理”项下进行处理，按“色谱条件”项下进行色谱检测分析，记录峰面积，利用线性回归方程计算血药浓度并绘制出药物血浆浓度-时间曲线。

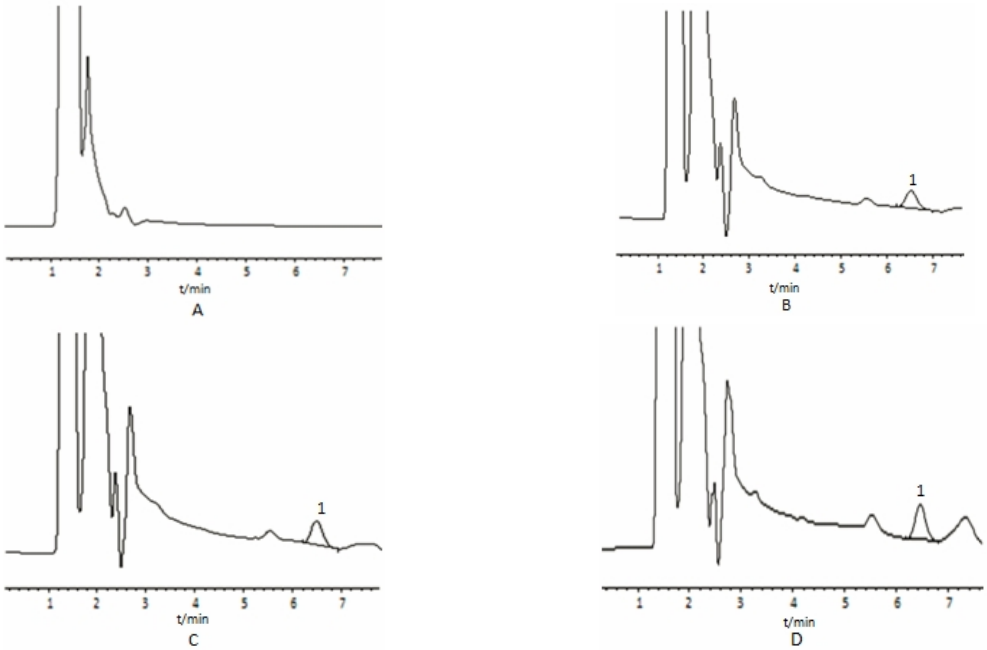
2.6 非房室模型与统计分析

利用 DAS2.0 药代动力学软件非房室分析进行数据分析，计算并比较各组大鼠的主要药代动力学参数。采用 SPSS Statistics 软件进行统计学处理，变量用均值 $\bar{x} \pm s$ 来表示，$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2.7 芍药苷药代动力学研究结果

2.7.1 各组血浆样品 HPLC 图

结果见图 1：可知各组血浆中检测的药物成分分离良好，无内源干扰物，满足分析要求。



A. 空白血浆样品；B. 空白血浆中加入对照品样品；C. 大鼠灌胃给药白芍总苷 30 min 后血浆样品；D. 大鼠灌胃给药白芍总苷-雷公藤多苷 30 min 后血浆样品；1. 芍药苷

图 1 各组血浆样品 HPLC 图

Fig.1 HPLC Chromatograms of different plasma samples

2.7.2 血浆药物浓度-时间曲线

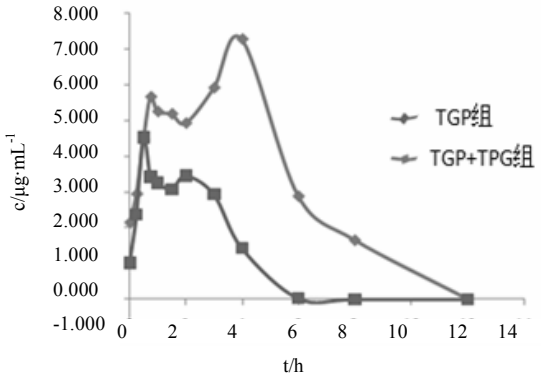


图 2 大鼠灌胃给药后血浆中芍药苷的药-时曲线($n = 6$)

Fig. 2 Plasma concentration-time profiles after oral administrationTGP and co-TGP-TPG

2. 7. 3 芍药苷药代动力学结果

将时间和浓度带代入 *DAS*2.0 版药代动力学软件，分析的结果显示主要药动学参数见表 4。

表 4 芍药苷在大鼠体内的主要药动学参数($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of Paeoniflorin in rats

药代动力学主要参数	白芍总苷组	联合用药组
$AUC_{(0-7)}$/ ug·mL^{-1}·h	11.782 ± 1.324	35.812 ± 2.74$^{\triangle}$
$AUC_{(0-\infty)}$/ ug·mL^{-1}·h	17.256 ± 5.875	42.917 ± 6.275$^{\triangle}$
$AUMC_{(0-7)}$	22.469 ± 3.227	123.875 ± 6.859$^{\triangle}$
$AUMC_{(0-\infty)}$	70.651 ± 60.311	217.015 ± 87.008
$MRT_{(0-7)}$/h	1.903 ± 0.091	3.469 ± 0.22$^{\triangle}$
$MRT_{(0-\infty)}$/h	3.627 ± 1.697	4.942 ± 1.146
$T_{½\alpha}$/h	2.193 ± 1.38	2.803 ± 1.287
T_{max}/h	0.5	2.917 ± 1.686$^{\triangle}$
CL:F/mL·h^{-1}·kg^{-1}	107.323 ± 32.314	40.203 ± 4.875$^{\triangle}$
C_{max}/ug·mL^{-1}	4.517 ± 0.965	7.741 ± 0.406$^{\triangle}$

注：与白芍总苷组比较，$^{\triangle}P < 0.05$

（表 4： AUC 为药时曲线下面积；AUCM 为一阶矩曲线下面积；MRT 为药物分子在体内的平均驻留时间；T ½α/h 为半衰期； Tmax 为达峰时间；CL/F 为清除率比生物利用度；Cmax 为最大血药浓度）

白芍总苷联用雷公藤多苷后血浆中芍药苷的药动学参数为：$AUC_{(0-7)}$= (35.812 ± 2.74) μg·mL^{-1}·h，$AUC_{(0-\infty)}$ = (42.917 ± 6.275) μg·mL^{-1}·h，$MRT_{(0-7)}$ = (3.469 ± 0.22) h，T_{max} = (2.917 ± 1.686) h，C_{max} = (7.741 ± 0.406) μg·mL^{-1}，CL:F = (40.203 ± 4.875) mL·h^{-1}·kg^{-1}。与白芍总苷组比较，C_{max}、$AUC_{(0-7)}$、$AUMC_{(0-\infty)}$均显著增加，T_{max}、$MRT_{(0-7)}$显著延长。

3 讨论

药动学行为是药物体内过程的体现，其变化常可反映药效的变化。由于配伍使用药物除了在理化性质和药效学方面有相互作用以外，药物之间也可能会通过影响各自代谢过程而产生相互作用，如通过血浆蛋白结合率的影响、对药酶活性的影响等。因此，本研究考察了雷公藤多苷对白芍总苷药动学的影响。研究结果表明：与白芍总苷组相比，白芍总苷联用雷公藤多苷后，Cmax、AUC 明显增加，Tmax、$MRT_{(0-7)}$ 明显延长，均具有统计学差异（$P < 0.05$）。该结果提示白芍总苷配伍雷公藤多苷使用后，可促进白芍总苷在大鼠体内的吸收并能减慢其代谢，为临床上联合用药的合理安全性提供了一定的参考依据。

本研究中雷公藤多苷对芍药苷药动学的影响主要表现在吸收增加，消除减慢。有文献报道[18]雷公藤多苷片对大鼠 CYP450 亚型酶 CYP3A4 酶活性有一定的抑制作用，可能存在抑制芍药苷的代谢作用。然而，由于雷公藤多苷成分较为复杂，具体是何种成分以及通过何种方式引起这种变化，还有待进一步探讨。

参考文献：

[1] Xu H M, Wei W, Jia X Y, et al. Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on adjuvant arthritis in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 109(3): 442-448.

[2] Zheng Y Q, Wei W, Zhu L, et al. Effects and mechanisms of Paeoniflorin, a bioactive glucoside from paeony root on adjuvant arthritis in rats[J]. Inflamm Res, 2007, 56(5): 182-188.

[3] 郑辉. 白芍总苷的抗风湿药理作用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(8): 520.

[4] 郭小靖,李升,黄玉珊. 白芍总苷辅助治疗类风湿关节炎的 Meta 分析[J]. 井冈山大学学报:自然科学版, 2013, 34(3): 83-87.

[5] 姚骥如,孙莹,罗顺葵,等. 雷公藤多苷的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(3): 179-182.

(参考文献[6]- [18]转第 106 页)

参考文献：

[1] Li N, Chen S. Open reduction and internal-fixation versus radial head replacement in treatment of Mason type III radial head fractures[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol,2014,24(6):851-855.

[2] Givissis P K, Symeonidis P D, Ditsiod K T, et al. Late results of absorbable pin fixation in the treatment of radial head fractures[J]. Clinical orthopaedics and related research, 2008, 466(5): 1217-1224.

[3] 代杰志,柴益民. MasonIII型桡骨头骨折治疗研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2016, 37(3): 145-148.

[4] 张英泽,郭明珂,郑占乐,等. 桡骨头颈骨折治疗方法的选择与疗效观察[J].中华外科杂志,2009,47(12):890-892.

[5] Broberg Ma, Morrey B F. Results of treatment of fracture-dislocations of the elbow[J]. Clinical orthopaedics and related research, 1987, 216: 109-119.

[6] Jensen S L, Olsen B S, Sojbjerg J O. Elbow joint kinematies after excision of the radial head[J]. J shoulder Elbow Surg,1999,8(3):238-241.

[7] Ikeda M ,Sugiyama K ,Kang C, et a1. Comminuted fractures of the radial head.Comparison of resection and internal fixation[J].J Bone Joint Surg (Am),2005,87 (1):76-84.

[8] 周易,欧阳元明,姜士超,等. 桡骨头假体临床应用研究进展[J].国际骨科学杂志, 2015,36(4): 290-294.

[9] 胡旭峰,丁国正. 微创钢板内固定技术经前方入路治疗肱骨粉碎骨折临床研究[J]. 井冈山大学学报:自然科学版,2013,34(3):80-82.

[10] Kandalam U, Bouvier A J, Casas S B, et al. Novel bone adhesives: a comparison of bond strengths in vitro [J]. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 ,42(9):1054-1059.

[11] Väänänen P, Koistinen A, Nurmi J, et al. Biomechanical in vitro evaluation of the effect of cyclic loading on the postoperative fixation stability and degradation of a biodegradable ankle plate[J]. J Orthop Res,2008,26(11): 1485-1488.

[12] Rha E Y, Paik H, Byeon J H. Bioabsorbable plates and screws fixation in mandible fractures: clinical retrospective research during a 10-year period[J]. Ann Plast Surg, 2015,74(4):432-436.

[13] Choi J S, Lee J H, Kim S M, et al. Foreign-Body Granuloma after Metacarpal Fracture Treatment with Absorbable Implants[J]. Arch Plast Surg,2015, 42(4):505-507.

(上接第 92 页)

[6] Jun Bao, Sheng-Ming Dai. A Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F in the treatment of rheumatoid arthritis: mechanism, efficacy, and safety[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(9): 1123-1129.

[7] 李颖,汪永忠,罗欢,等. 类风湿关节炎患者雷公藤甲素血清浓度测定及其药动学研究[J].中国中医药信息杂志, 2014, 21(1): 85-87.

[8] 周强,栗占国. 白芍总苷的药理作用及其在自身免疫性疾病中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(11): 687-691.

[9] 王海琨. 白芍总苷在风湿免疫性疾病中的临床应用[J]. 中国实用医药, 2016, 11(10): 280-281.

[10] 王红权,詹杰. 白芍总苷治疗类风湿关节炎药理作用及机制[J]. 医药导报, 2015, 34(2): 199-201.

[11] 路景涛,孙妩弋,刘浩,等. 白芍总苷对免疫性肝纤维化大鼠肝组织NF-kB 和TGF-B1 蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(5): 588-591.

[12] 李振彬,王志强,宫彩霞,等. 白芍总苷对雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎减毒增效作用的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 513-516.

[13] 张磊,周艳丽,刘维. 白芍总苷联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎增效减毒临床疗效观察[J]. 天津中医药, 2005, 22(3): 207-208.

[14] 王显超. 雷公藤多苷、白芍总苷联合治疗类风湿关节炎30 例临床观察[J]. 中国医药指南,2009, 7(12): 204-205.

[15] 李兴锐,陈茂红,王和融. 白芍总苷合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎 60 例[J].安徽中医学院学报, 2011, 30(3): 16-18.

[16] 古力达丽哈·波帝,沙娅,冶玉萍,等. 雷公藤多苷片联合白芍总苷胶囊治疗慢性特发性荨麻疹的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2014, 30(5): 414-416.

[17] 张丽. 白芍总苷胶囊与雷公藤多苷片联合治疗慢性特发性荨麻疹患者的临床效果[J].中国药物经济学,2015, (12): 113-114.

[18] 夏军,樊宝才,谢文明,等. 雷公藤多苷片对大鼠药物代谢酶 CYP2E1 和 CYP3A4 活性的影响[J]. 中国药师, 2012, 15(11): 1529-1531.