

文章编号: 1004-0374(2012)01-0069-05

雷公藤内酯醇干预肾脏疾病的研究进展

张燕¹, 张悦^{2*}

(1 上海中医药大学科技实验中心, 上海 201203; 2 上海中医药大学基础医学院, 上海 201203)

摘要: 雷公藤的提取物在中国被用于治疗肾小球肾炎已经有 30 年的历史。雷公藤提取物的主要活性成分雷公藤内酯醇具有免疫抑制和抗炎的特性, 然而, 毒性作用限制了其临床应用。深入研究雷公藤内酯醇的药理机制, 将有助于其临床应用和降低毒副作用。对国内外关于雷公藤内酯醇对肾脏影响的研究成果进行了综述。

关键词: 雷公藤内酯醇; 肾脏; 肾移植; 毒性

中图分类号: R285; R692 **文献标志码:** A

The advances in research on the intervention of triptolide in kidney disease

ZHANG Yan¹, ZHANG Yue^{2*}

(1 Experiment Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Basic Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Extracts of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (TWHf) have been used to treat glomerulonephritis for more than 30 years in China. Triptolide, a main active component extracted from TWHf, has been shown to possess potent immunosuppressive and anti-inflammatory properties. However, the toxicity of triptolide limits its clinical applications. To study its pharmacological mechanism deeply is conducive to give full play to its clinical application and reduce adverse reactions. This article will review the research progresses about triptolide's effects on kidney home and abroad.

Key words: triptolide; kidney; renal transplantation; toxicity

雷公藤内酯醇 (triptolide, TP), 又名雷公藤甲素, 是从卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook.f. 中分离提取得到的环氧化二萜内酯化合物, 是传统祛风湿类药物雷公藤的主要有效成分之一。现代药理研究和临床试验证实, 雷公藤内酯醇具有免疫抑制、抗炎、抗生育及抗肿瘤等多种药理作用。早在 1977 年, 黎磊石等^[1] 首次证实雷公藤对肾小球肾炎具有减少蛋白尿和消水肿作用, 对各种类型肾小球肾炎 76 例治疗总有效率为 63.1%。随着对雷公藤化学成分和药理作用机制的深入研究, 使应用以 TP 为代表的雷公藤有效成分治疗肾脏疾病成为可能。同时, 雷公藤及其有效成分的毒理学研究也得到重视。

1 对肾脏疾病的治疗作用

肾脏疾病的种类繁多, 除肾脏组织自身病变所引起的原发性肾病外, 体内其他病变也会累及肾脏而造成继发性肾病。肾脏病变往往伴随着炎症、免疫反应和局部组织结构改变; 而 TP 能够通过其广泛的药理作用靶点对多种肾脏疾病进行有效的治疗。

收稿日期: 2011-08-16; 修回日期: 2011-10-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(81173406); 上海市教育委员会重点学科(第五期)(J50301)

*通信作者: E-mail: yuezhang_shanghai@yahoo.com.cn;

Tel: 021-51323103

1.1 治疗过敏性紫癜性肾炎

过敏性紫癜性肾炎 (nephritis of Henoch-Schoonlein purpura, HSPN) 以坏死性小血管为基本病变, 伴 IgA 免疫球蛋白或复合物于皮肤小血管及肾小球系膜区、内皮下沉着。常见于 10 岁以下儿童, 成人少见。患者临床表现过敏性紫癜特征性皮疹, 并出现血尿、肾炎或肾病综合征等。紫癜性肾炎患儿往往涉及体液免疫异常、T 细胞亚群功能紊乱和细胞因子异常, 常表现出 Th1 细胞功能抑制、Th2 细胞功能亢进和继发性的 B 细胞分泌功能亢进^[2]。韩振新^[3]以外周血淋巴细胞 (peripheral blood lymphocyte, PBL) 为研究对象, 观察到 TP 给药后患儿 T 细胞和 B 细胞活化异常程度降低, 表现出 TP 对 PBL 增殖和分泌的抑制作用, 从而减轻淋巴细胞介导的免疫反应, 起到治疗疾病的作用。另外, 通过对包括 *N*-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶 (*N*-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG)、 β -半乳糖苷酶 (β -galactosidase, GAL)、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 在内的尿系列酶的测定, 表明经雷公藤多苷治疗后, GAL/NAG 比值显著升高, 证明受损的肾小管上皮细胞存在新生溶酶体, 肾小管处于修复状态, 功能得到恢复, 患儿过敏性紫癜肾炎得到控制^[4]。

1.2 治疗狼疮性肾炎

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种由于机体免疫耐受丧失, 产生自身抗体所导致的自身免疫系统疾病。SLE 多发生于育龄期妇女, 主要临床表现为发热、关节炎、蝶形红斑、多浆膜腔积液并累及肾脏和血液系统。合并多器官损伤是 SLE 的主要临床特征之一, 其中多数 SLE 患者病程中会出现肾脏损伤, 并发生狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN)。检验发现 SLE 患者血清中出现以抗 dsDNA 抗体为代表的多种自身抗体, 其中抗 dsDNA 抗体是 SLE 诊断中的标志性抗体。用 (NZB \times NZW)F1 小鼠进行 LN 研究表明, 经过雷公藤内酯醇和雷公藤内酯二醇治疗后, 小鼠的抗 dsDNA 抗体水平明显低于对照组, 血清蛋白、尿蛋白、尿素氮水平明显好于对照组, 并且脾脏细胞中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素-6 (interleukin 6, IL-6) 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1) 合成均减少, 证明 TP 对模型动物狼疮肾炎有改善作用^[5]。临床研究发现, TP 还可通过上调 TRAIL 受体 DR5、DcR1 表达诱导患者外周血单核细胞

(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 凋亡, 弥补 SLE 患者自身 PSMCs 凋亡不足而导致的自身抗体产生, 从而对疾病发挥治疗作用^[6]。

1.3 治疗多囊肾病

多囊肾病 (polycystic kidney disease, PKD) 是肾脏皮质和髓质出现无数囊肿的一类遗传性肾脏疾病。按遗传方式可分为常染色体显性遗传多囊肾病, 即成人型多囊肾 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 和常染色体隐性遗传多囊肾病 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD), 即婴儿型多囊肾。在 *Pkd1*^{flox/flox}; *Mx1*Cre 诱导的小鼠 ADPKD 模型中, 三周内便会形成囊肿, 并且伴随新生蛋白激酶 *Pkd1* 的失活, 但经 TP 治疗后肾脏中囊肿个数明显减少, 显示出其对包括微小囊肿在内的所有囊肿负荷的治疗作用^[7]。而在大鼠模型中研究者发现, 多囊蛋白 2 (polycystin 2, PC2) 可阻断正常细胞 Ca^{2+} 信号通路, 进而诱发 ADPKD。而 TP 则可以通过恢复 Ca^{2+} 信号通路而阻断细胞增殖, 从而减少囊肿的形成^[8]。在此过程中, PC2 表现出 TP 结合蛋白的作用, 可能是 TP 治疗 ADPKD 的靶点所在。

1.4 治疗IgA肾病

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是一组不伴有系统性疾病, 肾活检免疫病理检查在肾小球系膜区有以 IgA 为主的颗粒样沉积, 临床上以血尿为主要表现的肾小球肾炎。人体中 IgA 包括 IgA₁ 和 IgA₂ 两个亚型, 而造成 IgA 肾病的主要是 IgA₁ 亚型^[9]。IgA₁ 正常糖基化能够使铰链区免受蛋白酶水解, 维持其正常的分子结构; 而当其糖基化异常时就容易在病变部位沉积, 并激活补体, 从而引起肾脏损伤。在 IgAN 大鼠模型中, 模型组动物的血清 IgA 较正常组高, IgA 异常糖基化明显。而 TP 治疗组大鼠血清 IgA 较模型组显著降低, 异常糖基化程度减轻, 且蛋白尿显著减少, 从而表现出良好的治疗效果^[10]。另外, CD₇₁ 分子作为 IgA₁ 在系膜细胞表面的主要受体, 其表达量将影响 IgA₁ 与肾组织的结合, 从而影响 IgA₁ 对肾脏的损伤程度。朱彩凤等^[11]研究证实, IgAN 大鼠肾脏系膜区 CD₇₁ 及 CD₇₁mRNA 表达上调, 且表达强度与 IgA 的沉积呈正相关; TP 作为免疫抑制剂能显著抑制 IgAN 大鼠肾系膜区 CD₇₁ 及 CD₇₁mRNA 的表达, 进而减少 IgA 沉积, 减轻其对肾脏的损害。

1.5 治疗糖尿病肾病

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿

病 (diabetes mellitus, DM) 的严重并发症之一, 易导致终末期肾衰, 其病理表现为肾小球肥大, 系膜区基质增多, 肾小球和肾小管基底膜增厚, 严重者出现肾小球硬化。蛋白尿既是 DN 的临床表现, 也是促使 DN 病变进程的重要原因, 蛋白尿的形成源于肾小球滤过屏障结构和功能的异常, 而肾小球足细胞是构成滤过屏障最重要的部分之一, 足细胞的凋亡和脱落与 DN 蛋白尿的发生密切相关。

用 *db/db* 小鼠观察 TP 对 DN 的治疗结果显示, 经 TP 治疗后小鼠蛋白尿明显减轻, 同时肾小球肥大和足细胞损伤减轻, 肾脏的炎症和氧化应激减轻, 并伴随高脂血症和肥胖症的改善^[12]。DN 往往出现足细胞损伤, TP 能够使 C5b-9 介导的足细胞损伤得到治疗, 定量分析足突平均厚度显示足突消失被实质性逆转^[13]。在 DN 发生足细胞损伤时, 足细胞裂孔隔膜 (glomerular podocyte slide diaphragm, GPSD) 核心蛋白 *nephrin* 的表达量也发生变化, 随着肾脏损害的进展, 尿蛋白量增加, 而 *nephrin* 表达显著降低^[14]; 但经 TP 治疗后, 小鼠肾脏部位 *nephrin* 的表达上调^[15], 足细胞骨架结构得到修复, 足细胞数量恢复, 足突宽度变小, 尿蛋白排泄率降低; 同时肾脏骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、TGF- β 表达下调, 巨噬细胞浸润被抑制, 炎症得到控制^[16]。

体外实验中还发现 TP 能够去活化 NADPH 氧化酶, 抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成和 p38 细胞分裂素活化蛋白激酶, 并降低修复小分子 G 蛋白 RhoA 发出信号的活性^[13]。TP 还可降低 DN 患者尿中的 MCP-1^[17], 并通过抑制 MCP-1 产生的单核巨噬细胞的活化, 抑制肾脏多种细胞因子的表达和溶酶体的释放, 发挥治疗 DN 的作用。

2 在肾脏移植中的应用

肾脏移植已成为治疗终末期肾病的有效方法, 而器官移植术后的排异反应直接影响移植肾脏功能的恢复, 进而影响手术的成功与否。因此, 抗排异反应药物的应用在器官移植中占有重要地位。TP 因其具有良好的免疫抑制和抗炎活性, 被认为是一种新型的抗排异反应药物而备受关注。

TP 在肾脏移植中的应用首先表现为延长移植体存活时间。动物实验表明, 雷公藤内酯醇半衍生物 PG490-88 能够使受体大鼠脾淋巴细胞产生白细胞介素 2 的活性明显降低, 从而抑制机体的急性排异反应。同时, PG490-88 还能够通过抑制 TGF- β

和血管内皮黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) 的表达, 从而使肾脏移植体组织的慢性排异反应减轻^[18]。TP 与其他免疫抑制药物联合使用还可增效减毒。以 PG490-88 与环孢菌素 A 为例, 两者联合使用能够使移植体存活时间明显延长, 效果优于两者单独使用, 并减少了环孢菌素 A 的使用剂量和肾毒性^[19]。在犬移植模型中, PG490-88 也能够使他克莫司在亚治疗剂量表现出有效的免疫抑制作用^[20]。缺血再灌注损伤是肾脏移植过程中不可避免的损伤之一, 其会引起移植肾功能延迟恢复, 并通过一系列机体免疫机制导致急性排斥反应和慢性排斥反应的发生, 从而影响移植体的存活。在大鼠肾脏缺血再灌注损伤模型中, TP 能够显著降低模型肾组织中 Toll 样受体 4 (TLR4) 基因和蛋白的表达, 并通过抑制 TLR4 启动的一系列免疫和炎症反应, 减轻缺血再灌注对移植体的损伤^[21]。

3 对肾脏纤维化的作用

肾纤维化是各种肾脏疾病进展至晚期的共同结局, 以肾脏实质细胞 (足细胞、肾小管上皮细胞) 的进行性减少、间质细胞 (系膜细胞、间质成纤维细胞) 的活化、肾小管上皮细胞转分化和细胞外基质成分 (extracellular matrix, ECM) 增多等为特征。临床表现为进行性肾功能不全, 其发生和发展是一个多途径、多环节作用的过程, 首先是邻近的炎症细胞分泌多种细胞因子, 这些细胞因子反过来活化成纤维细胞并诱导其增殖, 进而促进肌纤维母细胞生成和细胞外基质的合成增加, 并最终导致纤维化。其中多种细胞因子的表达和细胞外基质的异常聚集是两个最为重要的环节。

大鼠单侧输尿管梗阻 (UUO) 模型是被广泛应用的进行性肾纤维化实验模型。研究表明, TP 能够降低肾组织中 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和巨噬细胞表面特异性抗原 ED-1 阳性细胞数, 减轻 MCP-1 和骨桥蛋白 (OPN) 着色, 并使间质胶原沉积及 TGF- β 含量显著降低。同时, 明显抑制 TGF- β 、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、MCP-1 和 OPN 的基因表达。由此可见, TP 能够通过降低上述细胞因子的表达而减少 UUO 模型肾组织中巨噬细胞和肌纤维母细胞的数量, 从而降低胶原沉积, 减轻肾小管间质纤维化^[22]。另外, 通过 TGF- β 1 诱导的 NRK-49F 细胞证明, TP 能够减弱 TGF- β 1 下游的 Smad2 磷酸化, 并通过抑制该信号通路降低纤维连

接蛋白和III型胶原等多种细胞外基质的合成,降低其异常聚集从而减轻肾脏纤维化^[23]。

4 对肾脏的毒性作用

雷公藤及其制剂在临床使用中有显著的多器官毒性反应,中毒患者中约有三分之一会出现肾损伤,其主要表现为少尿或无尿、浮肿、蛋白尿、血尿、管型尿、腰或肾区叩击痛、氮质血症、酸中毒和肾功能异常,甚至出现急性肾衰致死。治疗窗窄,疗效与毒性反应都呈现剂量依赖性关系,制约着雷公藤的临床使用。TP作为其主要有效成分,在治疗多种肾病的同时也存在造成肾损伤的潜在危险。因此,在临床使用TP或其他雷公藤制剂治疗肾脏疾病时应当特别注意避免其对肾脏的进一步损害。

TP毒性主要表现为细胞毒作用,可使肾小管上皮细胞、肾小球内皮细胞及肾脏足细胞出现凋亡或坏死。动物实验表明,给大鼠TP灌胃后,肾脏中死亡受体Fas及其配体FasL表达量增加,两者结合可导致表达Fas的细胞凋亡,此为死亡受体介导的细胞凋亡外源性通路;肾脏细胞中细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)由线粒体转移入胞浆,从而激活细胞凋亡内源性通路,诱导细胞凋亡^[24]。另外,体外培养的HK-2细胞经TP处理后其凋亡蛋白酶-3被激活,诱导凋亡,并表现出剂量依赖性关系^[25]。有学者用代谢组学研究TP的肾脏毒性表明,其对肾脏的损伤部位及过程为:肾皮层S1—肾乳头—肾皮层S3^[26]。

TP的毒性作用除了取决于其自身活性外,还与体内代谢过程有关。药代动力学研究表明,TP在体内滞留时间短暂与其毒性作用持久表现为一对矛盾。动态研究TP在大鼠体内的代谢过程发现,其在体内(主要是肝脏)进行了羟化代谢,所得到的羟基化代谢产物具有比原药更长的体内滞留时间,并具有与原药相似的细胞毒作用^[27]。有研究表明,TP对大鼠肾上腺皮质、脑皮质和心肌毒性作用都表现出一致的时间节律性:早上用药组较晚上用药组显示出更为明显的毒性作用^[28-30]。这可能与大鼠夜间代谢活动旺盛,药物在体内停留时间较短;而白天代谢活动相对缓慢,药物在体内停留作用时间相对更长有关。TP主要通过尿液进行排泄,其在体内滞留时间越长、脏器中药物浓度越高对肾脏损伤越大。通过其他药物的联合应用,影响TP体内代谢途径,可以减少TP的毒副作用。有研究表明,地塞米松能够加快TP的体内代谢,降低脏

器中药物浓度,从而降低其毒性^[31]。

除了在临床应用时采用联合用药以减轻TP毒性外,新剂型的开发成为解决这一问题的另一有效途径。肾脏靶向前体药物雷公藤内酯醇—溶菌酶偶联物(TPS-LZM)是近年来TP新剂型的研究热点之一。溶菌酶可在肾小管上皮细胞中特异性富集,从而能够将TP靶向运输到近端肾小管上皮细胞,并被HK-2细胞摄取后释放游离TP。通过这一途径TP的靶向有效率由11.74%提高至95.54%^[32]。同时,体外释放跟踪试验表明,TPS-LZM在血浆中相对稳定,在37℃24h内由溶菌酶快速释放TP(比游离TP快80%),并且能够有效地减少脂多糖诱导的正常大鼠近端肾小管细胞培养基中NO产生,从而证明其具有相当的生物活性^[33]。由此可见,可通过制备TP-LZM提高TP靶向作用而减少使用剂量,进而降低其肾脏毒性。

另外,通过体内研究活性氧(ROS)对TP诱导的肾脏损伤的作用发现,抗氧化剂维生素C能够显著降低TP诱导产生的肾组织中ROS及Bcl-2等凋亡蛋白的表达,从而有效抑制TP诱导的肾小管上皮细胞凋亡和肾损伤^[34]。

5 总结

从上文可以看出,TP的药理作用机制并非局限于某一信号通路或靶点,这也体现了传统中药作用多途径、多靶点的特点。TP对脏器的毒理作用是与药理作用相伴而生的,说明其药理作用的选择性低而强度大。这就要求我们在使用TP及其制剂治疗疾病时,要特别注意其毒副作用,尽量做到增效减毒。同时,TP作为一个具有巨大开发潜力的单体药物,更需要对其药理机制作深入全面的研究,对其药理作用范围做进一步的探索。

[参 考 文 献]

- [1] 黎磊石,张训,陈光永,等.雷公藤治疗肾小球肾炎的临床研究.中华内科杂志,1981,20(4):216-20
- [2] Li YJ, Kang YS, Dai CS, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. Am J Pathol, 2008, 172(2): 299-308
- [3] 韩振新.紫癜性肾炎患儿淋巴细胞增殖、分泌变化水平及雷公藤甲素对其作用的研究.现代中西医结合杂志,2010,19(29):3736-7
- [4] 陈虹,王建平,陈明.测定尿系列酶评价雷公藤多苷对儿童过敏性紫癜肾炎肾功能的影响.中国中医药信息杂志,2004,11(9):762-3

- [5] Tao X, Fan F, Hoffmann V, et al. Effective therapy for nephritis in (NZB x NZW)F1 mice with triptolide and ripdiolide, the principal active components of the Chinese herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook f. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(6): 1774-83
- [6] 李亚, 陈华容, 刘冬舟. 雷公藤内酯醇对狼疮性肾炎患者外周血单核细胞TRAIL受体表达的影响. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(7): 1-5
- [7] Leuenroth SJ, Bencivenga N, Chahboune H, et al. Triptolide reduces cyst formation in a neonatal to adult transition Pkd1 model of ADPKD. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(7): 2187-94
- [8] Leuenroth SJ, Okuhara D, Shotwell JD, et al. Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(11): 4389-94
- [9] Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol*, 2007, 157: 134-8
- [10] 朱彩凤, 包自阳, 朱斌, 等. 雷公藤内酯醇对IgA肾病大鼠血清IgA异常糖基化的影响. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(1): 186-93
- [11] 朱彩凤, 朱斌, 陈洪宇, 等. 雷公藤内酯醇对IgA肾病大鼠的治疗作用及对肾系膜区CD71表达的影响. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(1): 25-9
- [12] Gao Q, Shen W, Qin W, et al. Treatment of *db/db* diabetic mice with triptolide: a novel therapy for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(11): 3539-47
- [13] Chen ZH, Qin WS, Zeng CH, et al. Triptolide reduces proteinuria in experimental membranous nephropathy and protects against C5b-9-induced podocyte injury *in vitro*. *Kidney Int*, 2010, 77(11): 974-88
- [14] Forbes JM, Bonnet F, Russo LM, et al. Modulation of nephrin in the diabetic kidney: association with systemic hypertension and increasing albuminuria. *J Hypertens*, 2002, 20(5): 985-92
- [15] 徐新鹏, 洪郁芝, 叶迅. 雷公藤内酯醇干预高糖影响小鼠肾脏足细胞Nephrin蛋白表达的研究. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(10): 872-4
- [16] 马瑞霞, 王艳, 魏志敏, 等. 雷公藤甲素对2型糖尿病大鼠足细胞损伤的影响及机制. *中国免疫学杂志*, 2009, 25(5): 404-8
- [17] 宋海翔, 龚静, 陈雯, 等. 雷公藤多甙对糖尿病肾病患者尿单核细胞趋化蛋白-1的影响. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(5): 416-8
- [18] 戴澄, 王平, 张新涛, 等. 雷公藤甲素PG490-88联合环孢菌素A免疫抑制诱导肾移植急性排斥反应模型大鼠的免疫耐受. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(5): 861-4
- [19] Crews GM, Erickson L, Pan F, et al. Down-regulation of TGF- β and VCAM-1 is associated with successful treatment of chronic rejection in rats. *Transplant Proc*, 2005, 37(4): 1926-8
- [20] Wang X, Sun H, Chen G, et al. Immunosuppression with a combination of pg490-88 and a subtherapeutic dose of FK506 in a canine renal allograft model. *Transplantation*, 2005, 79(11): 1537-44
- [21] 周江桥, 陈晖, 陈志远, 等. 雷公藤内酯醇对大鼠肾缺血再灌注损伤时Toll样受体4表达的影响. *中华器官移植杂志*, 2010, 31(11): 688-91
- [22] Yuan XP, He XS, Wang CX, et al. Triptolide attenuates renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction. *Nephrology*, 2011, 16(2): 220-10
- [23] Zhu B, Wang YJ, Zhu CF, et al. Triptolide inhibits extracellular matrix protein synthesis by suppressing the Smad2 but not the MAPK pathway in TGF- β 1-stimulated NRK-49F. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10): 3180-91
- [24] 舒斌, 黄啸, 张陆勇, 等. 雷公藤甲素亚急性中毒对Wistar大鼠的肾脏毒性作用. *云南中医学院学报*, 2009, 32(5): 32-8
- [25] Shu B, Duan W, Yao J, et al. Caspase 3 is involved in the apoptosis induced by triptolide in HK-2 cells. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23(4): 598-602
- [26] 李建新, 华嘉, 何翠翠. 中药毒性的代谢组学研究(I):雷公藤甲素的肾脏毒性. *亚太传统医药*, 2007, 3(7): 41-5
- [27] 邵凤, 王广基, 孙建国, 等. 雷公藤甲素在大鼠体内外的代谢转化研究[C]. *中国中西医结合学会皮肤病专业委员会第五届全国雷公藤学术会议论文汇编*, 2008: 485-504
- [28] 朱建华, 张武, 胡永良, 等. 雷公藤甲素对大鼠肾上腺皮质毒性作用的时间节律性研究. *中国药理学通报*, 2010, 26(12): 1622-5
- [29] 朱建华, 关伟, 戴清保, 等. 雷公藤甲素对大鼠脑皮质Fas蛋白表达的影响及时间节律性研究. *皖南医学院学报*, 2009, 28(3): 171-3
- [30] 关伟, 戴清保, 胡永良, 等. 雷公藤甲素对大鼠心肌毒性的时间节律性研究. *皖南医学院学报*, 2010, 29(1): 18-21
- [31] Ye X, Li W, Yan Y, et al. Effects of cytochrome P4503A inducer dexamethasone on the metabolism and toxicity of triptolide in rat. *Toxicol Lett*, 2010, 192(2): 212-20
- [32] Zhang Z, Zheng Q, Han J, et al. The targeting of 14-succinate triptolide-lysozyme conjugate to proximal renal tubular epithelial cells. *Biomaterials*, 2009, 30(7): 1372-81
- [33] Zheng Q, Gong T, Sun X, et al. Synthesis, characterization and *in vitro* evaluation of triptolide-lysozyme conjugate for renal targeting delivery of triptolide. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(12): 1164-70
- [34] Zhu B, Wang YJ, Zhu CF, et al. Role of reactive oxygen species in triptolide-induced apoptosis of renal tubular cells and renal injury in rats. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2011, 31(3): 335-41