

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.002

雷公藤甲素对 Con A 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及机制*

卫博文¹ 蒋杨雨¹ 曹 丹¹ 冯 婧² 田雷喻² 李 健^{1Δ}

(1 北京中医药大学中医学院组胚教研室 北京 102488; 2 北京中医药大学中医学院教学实验中心 北京 102488)

摘要 目的:探究雷公藤甲素(Triptolide)对刀豆蛋白 A(Concanavalin, Con A)诱导的小鼠急性肝损伤的保护机制。**方法:**雄性 BALB/c 小鼠 30 只,随机等分为正常对照组、Con A 模型组和雷公藤甲素治疗组。通过尾静脉注射 Con A 构建小鼠急性肝损伤模型。微孔板法检测血清谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平,HE 染色观察肝组织病理变化,免疫组化、实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)和酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肝组织及血清中细胞因子水平。**结果:**与正常对照组比较,Con A 诱导急性肝损伤小鼠血清 ALT、AST 水平显著增高($P<0.05$),肝组织呈局灶性炎性浸润、坏死。与 Con A 模型组比较,雷公藤甲素治疗组小鼠血清 ALT、AST 水平显著下降($P<0.05$);肝组织病理程度明显减轻;肝组织中 CD4⁺T 细胞的浸润降低,促炎细胞因子(IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2)的水平显著降低($P<0.05$)。**结论:**雷公藤甲素可以通过抑制 CD4⁺T 细胞向肝脏募集,下调 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2 的表达,有效防治 Con A 诱导的急性免疫性肝损伤。

关键词:雷公藤甲素;刀豆蛋白 A;急性肝损伤

中图分类号:R-33;R575;R285.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)14-2607-05

Protective Effect and Mechanisms of Triptolide on Acute Liver Injury Induced by Concanavalin A in Mice*

WEI Bo-wen¹, JIANG Yang-yu¹, CAO Dan¹, FENG Jing², TIAN Lei-yu², LI Jian^{1Δ}

(1 Department of Histology and Embryology, School of Traditional Chinese Medicine, BUCM, Beijing, 102488, China;

2 The medical experimental teaching center, School of Traditional Chinese Medicine, BUCM, Beijing, 102488, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective mechanism of Triptolide on acute liver injury induced by Concanavalin (Con A) in mice. **Methods:** Thirty male BALB/c mice were randomly divided into Normal control group, Con A model group and Triptolide treatment group. A mouse model of acute liver injury was constructed through tail vein injection of Con A. Microplate method to detect serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels, HE staining to observe liver tissue pathological changes, immunohistochemistry, real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Detect cytokine levels in liver tissue and serum. **Results:** Compared with that in the Normal control group, Con A induced a significant increase in serum ALT and AST levels in mice with acute liver injury ($P<0.05$), and liver tissue showed focal inflammatory infiltration and necrosis. Compared with that in the Con A model group, the serum ALT and AST levels of the mice in the Triptolide treatment group were significantly decreased ($P<0.05$); The liver tissue pathology was significantly reduced; The CD4⁺T cell infiltration in the liver tissue was reduced, and the proinflammatory cytokines (The levels of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2) were significantly reduced ($P<0.05$). **Conclusion:** Triptolide can effectively prevent Con A-induced acute immune liver injury by inhibiting the recruitment of CD4⁺T cells to the liver, down-regulating the expression of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and IL-2.

Key words: Triptolide; Concanavalin A; Acute liver injury

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R575; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)14-2607-05

前言

近年来,肝脏的免疫功能引起研究者的重视。免疫失衡作为各类肝病共同的病理机制,已成为研究热点^[1]。如今,多种因素引起的急性免疫性肝损伤临床多预后不良,治疗不及时易引起急性肝衰竭,严重威胁着人类健康。因此,开发防治急性肝损

伤的有效药物意义重大。

雷公藤甲素又称雷公藤内酯或雷公藤内酯醇,是从卫矛科植物雷公藤的根、叶中提取的一种环氧二萜内酯化合物(分子结构如图 1),是雷公藤的主要活性成分之一,具有明确的抗炎、免疫抑制等作用^[2-4]。已有的研究表明^[5-7],雷公藤甲素具有广谱抗炎和免疫抑制活性,在葡萄膜炎、结肠炎等疾病的治疗上

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873099)

作者简介:卫博文(1993-),男,硕士研究生,主要研究方向:中医药防治肝炎,E-mail:278713948@qq.com

Δ 通讯作者:李健(1970-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:有毒中药毒效相关性的机制研究,

E-mail: lijian@bucm.edu.cn, 电话: 13552345157

(收稿日期:2021-02-05 接受日期:2021-02-28)

疗效显著,表现出非常好的开发前景。其初步药理机制与抑制 T 淋巴细胞分化及调节炎症相关细胞因子的合成、分泌有关。然而,限于雷公藤甲素的肝脏毒性,关于该化合物防治急性肝损伤的研究较少。

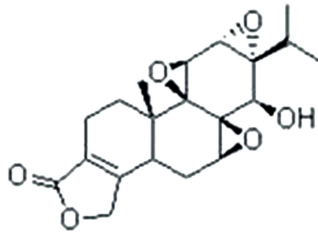


图 1 雷公藤甲素分子结构式

Fig.1 Chemical molecular structure of triptolide

本课题组前期研究发现,雷公藤提取物在佐剂关节炎模型大鼠体内未观察到明显的肝脏毒性反应^[9],提示该药物的“毒”和“效”在一定条件下可以相互转化。为此,本研究以 Con A 诱导的小鼠急性免疫性肝炎为实验材料,期望探究雷公藤甲素防治急性免疫性肝损伤的药效及初步药理机制。

本研究分析了雷公藤甲素对肝功能、肝组织病理及多种细胞因子的影响,初步揭示雷公藤甲素防治急性免疫性肝损伤的药理机制,结果如下:

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

清洁级雄性 BALB/c 小鼠 30 只,购于北京维通利华实验动物公司(SCXK(京)2016-0006)。小鼠随机分为 3 组(正常对照组、Con A 模型组、雷公藤甲素治疗组),每组 10 只。

1.2 药品及试剂

Con A(11028-71-0)购自美国 SIGMA 公司;雷公藤甲素购自南京泽朗医药科技有限公司,纯度≥ 99%;ALT、AST 试剂盒(C009-2-1、C010-2-1)购自南京建成生物科技有限公司;CD4 抗体(ab183685)购自 Abcam 公司;定量 PCR 试剂及反转录试剂盒购自 Thermo 公司;免疫组化试剂盒(PV-9001)、ELISA 试剂盒及常规苏木素、伊红染液购自北京中杉金桥生物科技有限公司;常规化学试剂购自国药集团化学试剂有限公司。

1.3 模型制备及给药

实验动物适应性喂养 7 天,除正常对照组外,Con A 模型组和雷公藤甲素治疗组动物尾静脉注射 Con A 溶液(20 mg/kg),正常对照组小鼠尾静脉注射等量生理盐水。Con A 注射 2 h 和 4 h 时,雷公藤甲素治疗组小鼠腹腔注射雷公藤甲素水溶液各 1 次(每次 0.4 mg/kg);正常对照组、Con A 模型组腹腔注射等量生理盐水。

1.4 取材及检测

模型制备 12h 后,各组小鼠眼球采血,4℃、5000 rpm 离心 5 min,收集血清,微孔板法检测 ALT、AST 及细胞因子的水平。切取各组小鼠肝组织,10%福尔马林固定,随后行常规石蜡包埋、切片、HE 染色及 CD4 免疫组化显色;另取 2 块肝组织经液氮冻存,提取 RNA 行 RT-qPCR 检测肝组织细胞因子转录水平的改变(引物设计如表 1),miRNA 序列信息来自 NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>),提交至生工生物工程(上海)股份有限公司(<https://www.sangon.com/>)合成引物,数据采用 $2^{-\Delta C_q}$ 值分析[C_q 是荧光达到阈值的循环数, $\Delta C_q = (C_{q_{\text{目的基因}}} - C_{q_{\text{管家基因}}})_{\text{实验组}} - (C_{q_{\text{目的基因}}} - C_{q_{\text{管家基因}}})_{\text{对照组}}$];ELISA 法检测肝组织匀浆上清液中细胞因子的表达水平(450 nm 波长依序测量各孔的 OD 值)。

表 1 引物信息

Table 1 Primer information

Genes	Forward(5'-3')	Length	Reverse(3'-5')	Length
IFN- γ	CTGGAGGAACTG-GCAAAAGGATGG GGAC-	24bps	GACGCTTGT-GTTGTTGCTGATGGC	24bps
TNF- α	TAGCCAGGAGGGA-GAACAG	23bps	GCCAGTGAGT-GAAAGGGACAGAAC	24bps
IL-1 β	TCGCAGCAGCACAT-CAACAAGAG	23bps	AGGTCCACGGGAAAGA-CACAGG	22bps
IL-2	GCAGCTCGCATCCTGT-GTCAC	21bps	CTGCTGTGCTTCCGCTG-TAGAG	22bps
GAPDH	GGTGAAGGTCGGTGT-GAACG	20bps	CTCGCTCCTGGAA-GATGGTG	20bps

1.5 数据分析

应用 SPSS 20.0 软件做统计分析,免疫组化的染色结果经五点采样法摄片,各组图片用 Image J 图像分析软件作图像分析,计算单位面积内的阳性细胞数。获得的全部计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 One-way ANOVA 单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 ALT 和 AST 检测结果

血清 ALT、AST 检测结果显示,与正常对照组比较,Con A 模型组小鼠血清中 ALT 和 AST 的含量均显著升高($P < 0.05$),提示模型制备成功。与 Con A 模型组比较,雷公藤甲素治疗组小鼠血清中 ALT 和 AST 的含量显著降低($P < 0.05$)(结果见表 2)。

2.2 小鼠肝组织石蜡切片 HE 染色结果

肝组织病理学检测结果显示,正常对照组小鼠肝组织着色

均匀、肝小叶结构清晰、肝索排列整齐、肝细胞形态完好,未见明显异常变化(图 2-A);Con A 模型组小鼠肝组织着色深,肝细胞排列紊乱、界限模糊,肝血窦充血,以肝细胞肿胀和少量肝细

胞坏死为主,局部区域出现炎性细胞浸润(图 2-B);雷公藤甲素治疗组小鼠肝细胞排列整齐、界限清晰,肝细胞肿胀和坏死程度减轻,炎性细胞浸润减少(图 2-C)。

表 2 血清 ALT 和 AST 的含量($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 2 Comparison of liver function indexes of each group ($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	AST(U/L)	ALT(U/L)
Normal control group	13.36 $\pm$ 2.54	8.49 $\pm$ 2.90
Con A model group	106.02 $\pm$ 10.75*	122.69 $\pm$ 25.43*
Triptolide treatment group	41.82 $\pm$ 3.34 [#]	25.47 $\pm$ 2.97 [#]

Note: compared with Normal control group, * $P<0.05$; compared with Con A model group, [#] $P<0.05$.

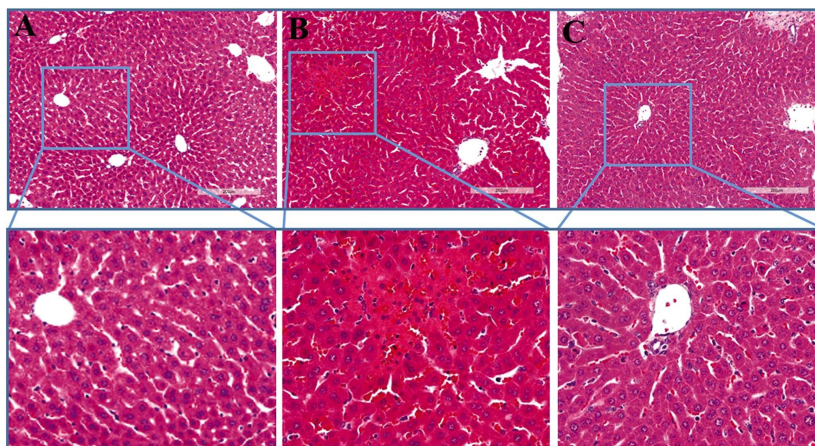


图 2 肝组织石蜡切片 HE 染色结果($\times 100$, □ 显示局部放大结果)

Fig.2 HE staining results of paraffin section of liver tissue ($\times 100$)

注: A: 正常对照组; B: Con A 模型组; C: 雷公藤甲素治疗组

Note: A: Normal control group; B: Con A model group; C: Triptolide treatment group

2.3 小鼠肝组织 CD4⁺T 细胞免疫组化染色结果

CD4⁺T 细胞免疫组化染色结果表明,正常对照组小鼠肝组织中有少量细胞呈棕黄色阳性反应(图 3-A);Con A 模型组小鼠肝组织中则出现大量阳性反应细胞,多位于中央静脉周围和肝损伤区(图 3-B);雷公藤甲素治疗组小鼠肝组织中阳性反应细胞明显减少(图 3-C)。图像分析结果提示,与正常对照组比较,Con A 模型组小鼠肝组织单位面积阳性细胞数显著高于正常对照组($P<0.05$);与 Con A 模型组比较,雷公藤甲素治疗组小鼠肝组织单位面积阳性细胞数显著减少($P<0.05$,图 3-D)。

2.4 肝组织中细胞因子表达检测结果

用 RT-qPCR 技术检测了小鼠肝组织中与炎症反应、CD4⁺T 细胞分化相关细胞因子 mRNA 的表达,结果显示:与正常对照组相比,Con A 模型组 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2 的 mRNA 表达水平显著上调。与 Con A 模型组比较,雷公藤甲素治疗组小鼠肝组织中上述细胞因子的 mRNA 表达水平均显著下调($P<0.05$)(结果见表 3)。ELISA 法从蛋白水平检测了小鼠肝组织中上述细胞因子的表达,结果显示,与正常对照组比较,上述细胞因子水平均显著增高($P<0.05$);与 Con A 模型组比较,上述细胞因子水平显著降低($P<0.05$)(结果见表 4)。

2.5 血清中细胞因子 ELISA 检测结果

用 ELISA 法检测小鼠血清中细胞因子的水平,结果显示,与正常对照组比较,Con A 模型组小鼠血清中 IFN- γ 、TNF- α 、

IL-1 β 、IL-2 蛋白水平均显著升高($P<0.01$);与 Con A 模型组比较,雷公藤甲素治疗组血清中,除 TNF- α 水平未见显著变化外,其余细胞因子水平显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)(结果见表 5)。

3 讨论

Con A 是从刀豆种子中分离出来的植物凝集素,是一种可以活化 T 淋巴细胞的多克隆裂原,能引起 CD4⁺T 细胞介导的急性肝损伤^[9],是国际公认的免疫性肝损伤实验动物模型^[10]。已知在 Con A 诱导的急性免疫性肝损伤模型动物中,Con A 选择性刺激肝脏内 T 淋巴细胞增殖,激活肝脏免疫反应,大量募集 CD4⁺T 细胞、Kupffer 细胞等免疫细胞向肝组织聚集,释放大量炎症因子,导致大量肝细胞损伤、凋亡、坏死^[11,12]。进一步研究发现,小鼠经尾静脉注射 Con A 后,外周血及脾脏中 CD4⁺T 细胞数量显著增高,肝脏门管区附近主要为 CD4⁺T 细胞浸润,是免疫性肝炎的关键发病机制^[13,14]。此外,伴随 CD4⁺T 细胞浸润,Th1 型细胞因子,如 IFN- γ 和 TNF- α ,IL-2 被大量释放,从而招募大量炎症细胞,进一步加剧肝脏损害^[15]。本实验结果表明,雷公藤甲素能显著降低 ConA 诱导的小鼠急性肝损伤的病理损伤,对 Con A 诱导的急性肝损伤有较好的保护作用。其初步药理机制与减少 CD4⁺T 细胞向肝组织募集,抑制 Con A 诱导的促炎细胞因子,如 IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-2 的高表达有关。

CD4⁺T 细胞在不同细胞因子作用下可分化为 3 个亚群,即

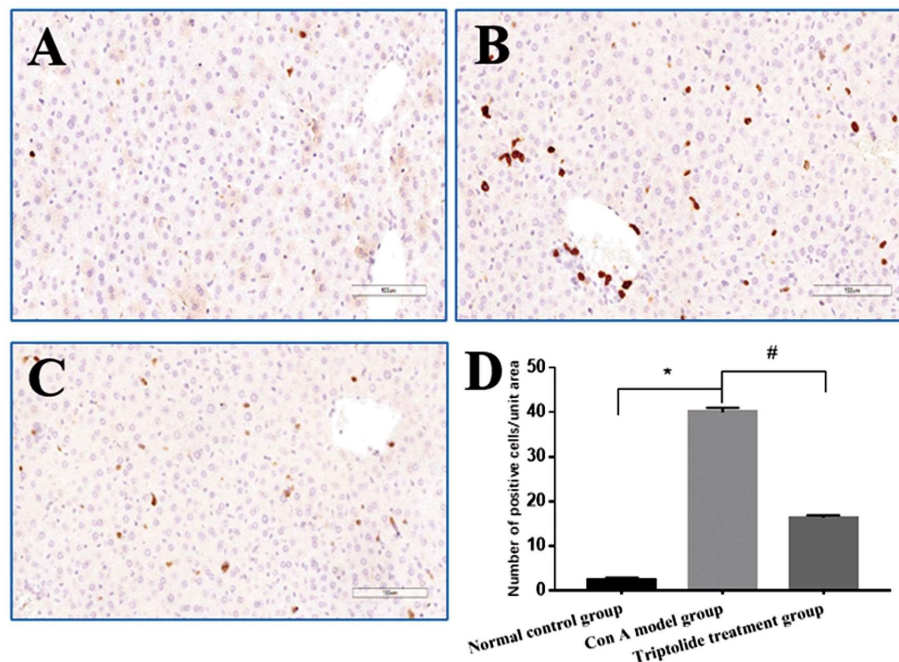


图 3 肝组织石蜡切片 CD4⁺T 细胞免疫组化 DAB 显色结果(× 200)

Fig.3 CD4⁺T cell immunohistochemical staining results on paraffin section of liver tissue (× 200)

注: A: 正常对照组; B: Con A 模型组; C: 雷公藤甲素治疗组

Note: A: Normal control group; B: Con A model group; C: Triptolide treatment group

表 3 RT-qPCR 检测肝组织中细胞因子 mRNA 的变化(Fold change)($\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 3 Real-Time PCR detection of cytokine mRNA changes in liver tissue (Fold change) ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Cytokines	Normal control group	Con A model group	Triptolide treatment group
IFN- γ	1.00	13.79 $\pm$ 0.62	1.61 $\pm$ 0.24 [#]
TNF- α	1.00	1.65 $\pm$ 0.43	1.09 $\pm$ 0.20 [#]
IL-1 β	1.00	14.73 $\pm$ 5.32	2.24 $\pm$ 0.53 [#]
IL-2	1.00	2.64 $\pm$ 0.45	1.21 $\pm$ 0.10 [#]

Note: compared with Con A model group, [#]P<0.05.

表 4 肝组织匀浆细胞因子 ELISA 检测结果(pg/mL, $\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 4 ELISA detected the level of cytokines in liver tissue homogenate(pg/mL, $\bar{x} \pm s$, n=10)

Cytokines	Normal control group	Con A model group	Triptolide treatment group
IFN- γ	9.54 $\pm$ 1.00	16.65 $\pm$ 0.72*	13.50 $\pm$ 1.11 [#]
TNF- α	60.29 $\pm$ 8.00	139.63 $\pm$ 4.49*	115.13 $\pm$ 1.87 [#]
IL-1 β	4.21 $\pm$ 0.56	15.39 $\pm$ 1.00*	11.86 $\pm$ 1.32 [#]
IL-2	27.23 $\pm$ 1.94	59.04 $\pm$ 0.23*	36.03 $\pm$ 0.80 [#]

Note: compared with Normal control group, *P<0.05; compared with Con A model group, [#]P<0.05.

表 5 ELISA 法检测血清中细胞因子蛋白表达的变化(pg/mL, $\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 5 Changes of cytokines in serum detected by ELISA (pg/mL, $\bar{x} \pm s$, n=10)

Cytokines	Normal control group	Con A model group	Triptolide treatment group
IFN- γ	5.86 $\pm$ 4.49	280.99 $\pm$ 45.89*	56.07 $\pm$ 0.88 [#]
TNF- α	8.98 $\pm$ 0.43	42.20 $\pm$ 21.79*	43.67 $\pm$ 13.68
IL-1 β	0.96 $\pm$ 0.11	2.95 $\pm$ 0.12*	1.51 $\pm$ 0.06 [#]
IL-2	4.04 $\pm$ 3.08	87.91 $\pm$ 7.33*	6.43 $\pm$ 0.98 [#]

Note: compared with Normal control group, *P<0.05; compared with Con A model group, [#]P<0.05.

Th1、Th2 和 Th17。Th1 细胞亚群主要分泌 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-2 等细胞因子。在生理条件下,肝脏内免疫细胞呈动态平衡状态,促炎因子和抗炎因子的表达也保持某种平衡态^[16,17]。IFN- γ 又称 II 型干扰素,主要由 CD8⁺T 细胞和 Th1 细胞在感染过程中产生,促进 Th1 细胞增殖。IFN- γ 的生物学功能十分复杂,既具有抗病毒、抗寄生虫的作用,又能与 TNF- α 等细胞因子协同作用,加剧炎症和自身免疫性疾病的病理程度^[18]。IL-1 β 是明确的促炎细胞因子,通常由巨噬细胞分泌产生,其水平异常升高与多种炎症相关疾病有关,包括 II 型糖尿病、心血管疾病、风湿性关节炎、痛风和自身炎症疾病^[19]。IL-2 在 T 细胞活化过程中产生,属于 Th1 型细胞因子,可促进 NK 细胞的溶细胞活性,增加抗体的产生^[20]。

目前,有关雷公藤甲素药理机制的研究多集中在对免疫相关疾病类的干预,已被证实其对类风湿关节炎^[21]、肾炎^[22]、结肠炎^[23]、哮喘^[24]、神经炎^[25]等炎症性疾病的治疗上有肯定的疗效。鉴于此,本研究应用 Con A 诱导的实验性免疫肝损伤模型为实验材料,评价其治疗急性免疫性肝损伤的疗效。免疫性肝损伤通常由病毒感染引起,其关键病理机制是大量炎性细胞浸润,引起炎性因子"风暴",形成以免疫功能紊乱为主的肝损伤病理过程。如果得不到有效控制,有可能诱发肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌。尽管国内外有关免疫性肝损伤的研究取得了一定进展,但是确切的分子病理机制尚未揭示,临床还缺少有效的干预手段。本研究从干预 T 细胞相关炎症因子风暴的角度初步探究雷公藤甲素的药理机制,为开发治疗免疫性肝病的新药提供详实的实验资料。

综上,雷公藤甲素对 Con A 诱导的急性免疫性肝损伤具有较好的防治作用,其初步药理机制与抑制 CD4⁺T 细胞向肝脏募集,抑制 Th1 型炎症细胞因子的表达有关。目前,本课题组正在研究雷公藤甲素对 CD4⁺T 细胞分化的调节机制,期望揭示其治疗免疫性肝炎的分子药理机制。

参考文献(References)

- [1] Zheng M, Tian Z. Liver-Mediated Adaptive Immune Tolerance [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2525
- [2] Chen S R, Dai Y, Zhao J, et al. A Mechanistic Overview of Triptolide and Celastrol, Natural Products from *Tripterygium wilfordii* Hook F [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 104
- [3] 刘明星,董静,杨亚江,等.雷公藤甲素的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(3): 170-174
- [4] Li XJ, Jiang ZZ, Zhang LY. Triptolide: progress on research in pharmacodynamics and toxicology [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155 (1): 67-79
- [5] Wang XZ, Xue RF, Zhang SY, et al. Activation of natural killer T cells contributes to triptolide-induced liver injury in mice [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(12): 1847-1854
- [6] 苏映雪,王延东,甄栋钦,等.雷公藤甲素在 LPS 诱导的急性葡萄膜炎中的抗炎作用[J].中国病理生理杂志, 2017, 33(11): 2099-2102
- [7] 杨立,肖明明,李艳,等.雷公藤甲素对实验性大鼠结肠炎组织中细胞因子 IFN-IL-12 表达的影响 [J]. 食用药物与临床, 2016, 19(11): 1332-1336
- [8] Jian Li, Yongheng Lu, Cheng Xiao, et al. Comparison of toxic reaction of *Tripterygium wilfordii* multiglycoside in normal and adjuvant arthritic rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 135: 270-277
- [9] Tiegs G. A T cell-dependent experimental liver injury in mice induced by concanavalin A[J]. J Clin Invest, 1992, 90(1): 196-203
- [10] Kaneko Y, Harada M, Kawano T, et al. Augmentation of Valpha14 NKT cell-mediated cytotoxicity by interleukin 4 in an autocrine mechanism resulting in the development of concanavalin A-induced hepatitis[J]. J Exp Med, 2000, 191(1): 105-114
- [11] 张永州,吴先闯,刘瑜新,等.水飞蓟素对伴刀豆蛋白 A 致免疫性肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(7): 417-420
- [12] 于慧杰,盛国光.三种品系小鼠对伴刀豆蛋白 A 所致急性肝损伤的耐受性比较研究[J].实用肝脏病杂志, 2014, 17(2): 168-171
- [13] Derkow K, Loddenkemper C, Mintern J, et al. Differential priming of CD8 and CD4 T-cells in animal models of autoimmune hepatitis and cholangitis[J]. Hepatology, 2007, 46(4): 1155-1165
- [14] Zhou YQ, Weng XF, Dou R, et al. Betulin from *Hedyotis hedyotideae* ameliorates concanavalin A-induced and T cell-mediated autoimmune hepatitis in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(2): 201-210
- [15] 刘录录,孙朋,李秋田,等.刀豆蛋白 A 诱导的小鼠自身免疫性肝炎 T 细胞亚群特点分析[J].潍坊医学院学报, 2020, 42(03): 234-236
- [16] 柏永全,史睿,茹凝玉,等.雷公藤红素缓解刀豆蛋白 A 诱导的小鼠急性肝损伤作用及其机制 [J]. 河南大学学报 (自然科学版), 2020, 50(5): 551-559
- [17] 艾国,雒真龙,张志成,等.验证相关细胞因子及趋化因子在小鼠自身免疫性肝损伤不同时期的表达及作用 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(2): 20-24
- [18] Hongqin T, Xinyu L, Heng G, et al. Triptolide inhibits IFN-gamma signaling via the Jak/STAT pathway in Ha Ca T keratinocytes [J]. Phytother Res, 2011, 25(11): 1678-1685
- [19] 刘素晓,闫凤娜,王幼平.雷公藤多苷的抗炎作用与临床应用进展 [J].中国临床研究, 2017, 9(32): 131-134
- [20] Mortara L, Balza E, Bruno A, et al. Anti-cancer Therapies Employing IL-2 Cytokine Tumor Targeting: Contribution of Innate, Adaptive and Immunosuppressive Cells in the Anti-tumor Efficacy [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2905
- [21] Gu WZ, Brandwein SR. Inhibition of type II collagen-induced arthritis in rats by triptolide [J]. Int J Immunopharmacol, 1998, 20(8): 389-400
- [22] Tao X, Fan F, Hoffmann V, et al. Effective therapy for nephritis in (NZB x NZW) F1 mice with triptolide and triptodiolide, the principal active components of the Chinese herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook F[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(6): 1774-83
- [23] Wei X, Gong J, Zhu J, et al. The suppressive effect of triptolide on chronic colitis and TNF-alpha/TNFR2 signal pathway in interleukin-10 deficient mice[J]. Clin Immunol, 2008, 129(2): 211-8
- [24] Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression [J]. Annu Rev Immunol, 2004, 22: 789-815
- [25] Yuan K, Li X, Lu Q, et al. Application and Mechanisms of Triptolide in the Treatment of Inflammatory Diseases-A Review [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1469