

雷公藤内酯酮的药理活性及其机制研究进展

李慧杰, 洪坤, 李晓强, 刘丽*, 谭余庆*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 的根部具有祛风除湿等功效, 现多用于系统性红斑狼疮等疾病的治疗。雷公藤内酯酮是从雷公藤中提取出的二萜类小分子化合物。早期作为具有抗炎、抗生殖作用的潜力药物进行研究; 近年来, 研究人员发现其抗肿瘤作用尤为突出, 通过不同的作用机制, 在纳摩尔级别的剂量下即可抑制多种肿瘤生长, 具有作为广谱抗癌天然药物研发的潜质。此外, 由于直接从雷公藤中提取雷公藤内酯酮得率较低、且雷公藤内酯酮水溶性较差, 使得其生物利用度较低、以及抗生殖作用是其作为抗肿瘤药物的主要毒副作用之一, 探究其合成、制剂以及对其进行结构修饰, 以降低成本、提高生物利用度以及在保持其药理活性的基础上降低毒副作用将成为研究热点。笔者查阅了国内外关于雷公藤内酯酮各方面的研究以及专利, 并对其药理活性及作用机制进行归纳总结, 发现现阶段对于雷公藤内酯酮的研究虽仍处于初步阶段, 但自2014年以来, 关于其抗肿瘤的作用机制研究逐年增多, 该文着重介绍雷公藤内酯酮的抗肿瘤药理活性及其作用机制, 并对其抗炎、免疫抑制、抗生殖等的药理作用, 及其毒性、合成、结构修饰的现有研究进行简要综述, 以期对其进一步开发研究提供参考。

[关键词] 雷公藤内酯酮; 药理作用; 抗肿瘤; 机制; 研究进展

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0234-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202423

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200925.1445.001.html>

[网络出版日期] 2020/9/25 15:28

Research Progress on Pharmacological Activities and Mechanism of Triptonide

LI Hui-jie, HONG Kun, LI Xiao-qiang, LIU Li*, TAN Yu-qing*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The root of *Tripterygium wilfordii* has the effect in dispelling wind and eliminating dampness. Now it is mostly used in the treatment of systemic lupus erythematosus and other diseases. Triptonide is a diterpene small molecule compound extracted from *T. wilfordii*. In the early years, it was studied as a potential drug with anti-inflammatory and anti-reproductive effects. Recently, researchers found that its anti-tumor effect was particularly prominent because triptonide could inhibit the growth of a variety of tumors with different mechanisms at the nanomole dose, with a potential to be used as a broad-spectrum anti-cancer drug. In addition, due to the low yield from *T. wilfordii*, low bioavailability due to poor water solubility and anti-reproductive side effect as an antitumor drug, it will become study hotspots to exploring its synthesis and preparation and modifying its structure to reduce cost, improve bioavailability and reduce side effect, while maintaining its pharmacological activity. The authors reviewed domestic and foreign studies and patents on triptonide, and summarized its pharmacological activity and mechanism. It is found that although current studies on triptonide are still in the preliminary stage, there have been increasingly more studies on its anti-tumor mechanism year by

[收稿日期] 20200904(010)

[基金项目] 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZZ13-YQ-054)

[第一作者] 李慧杰, 在读硕士, 从事中药药理研究, E-mail: huijieli_66@163.com

[通信作者] *刘丽, 博士, 助理研究员, 从事中药药理研究, E-mail: lliu1990@icmm.ac.cn;

*谭余庆, 博士, 研究员, 从事中药药理研究, E-mail: yqtan@icmm.ac.cn

year since 2014. This paper mainly introduces the antitumor pharmacological activity and mechanism of triptonide. In addition, it reviews anti-inflammatory, immunosuppression and anti-reproductive pharmacological effect of triptonide, as well as the existing studies on its toxicity, synthesis and structural modification. The authors put forward some personal ideas on its future study direction, in the hope to provide thinking and inspirations for other researchers and provide references for further development and research.

[Key words] triptonide; pharmacological effect; anti-tumor; mechanism; research progress

卫矛科植物雷公藤又名莽草、断肠草、黄藤、山砒霜,其根部入药,已有几千年的药用历史,始载于《神农本草经》^[1-2],具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒等功效,可用于治疗系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、麻风病、自身免疫性疾病、皮肤病、疥疮和顽癣等疾病,其主要有效成分雷公藤甲素(TP),雷公藤内酯酮(TN),雷公藤红素(tripterine)具有抗肿瘤、神经保护、抗炎以及免疫抑制等生物活性^[3]。其中,TP的抗炎、抗肿瘤作用已被广泛研究,并被认为是具有良好应用前景的中药单体,但其毒性大、治疗窗口小已成为制约其临床发展的重要因素^[4-6]。TN与TP(图1)相比,在结构上极其相似,仅C-14位取代基不同;但在药理活性和毒性方面,TN不但具有抗肿瘤、抗炎等较好的药理活性,其毒性也明显弱于TP,且TN体内20倍有效剂量无明显毒副作用^[7]。

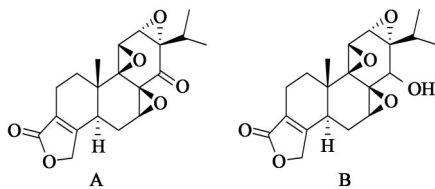


图1 雷公藤内酯酮(A)和雷公藤甲素(B)的结构
Fig. 1 Structure of triptonide (A) and triptolide (B)

TN是一种具有 α,β 不饱和和内酯结构的松香烷型二萜类化合物,相对分子质量358.39,分子式为 $C_{20}H_{22}O_6$,熔点251~252 $^{\circ}C$,沸点(581.1 \pm 50.0) $^{\circ}C$,密度(1.48 \pm 0.1) $g\cdot mL^{-1}$,难溶于水(0.018 $g\cdot L^{-1}$)^[8],可溶于二甲基亚砜(DMSO)、甲醇、乙醇等有机溶剂。KUPCHAN等^[9]于1972年首次报道了其抗白血病的药理活性,随后科研人员对其进行了多方面的研究,如抗炎、抗生育、免疫抑制作用。自2014年以来,针对TN抗肿瘤活性及作用机制的研究逐渐增多,发现TN在纳摩尔浓度即可通过调控细胞周期^[10],诱导细胞凋亡^[11],抑制细胞迁移及侵袭^[12],影响细胞微环境^[13]及非编码RNA^[14]等,抑制恶性肿瘤的生长。另外,由于直接从雷公藤中提取TN的得率较低,研究人员则通过化学合成以及结构修饰的

方法制备TN,以此提高得率。该文基于近年来对TN的研究报道,对其抗肿瘤、抗炎等药理作用、毒性、化学合成及结构修饰方面的研究进行简要综述,旨在为科研人员对TN的研究提供新的思路和有利的参考。

1 药理作用

1.1 抗肿瘤作用

恶性肿瘤在世界范围内已成为人类死亡的重要原因^[15],近年来,开发高效低毒的抗肿瘤药物已成为各国科学家们研究的热点方向。已有研究表明,TN可在体内外以极低剂量($nmol\cdot L^{-1}$)抑制肿瘤的恶性行为,现对TN已有抗肿瘤方面的研究进行简单综述。

1.1.1 调控细胞周期

细胞周期紊乱是多种恶性肿瘤发生发展的重要机制之一。现有研究表明,TN可非特异性影响细胞周期抑制肿瘤生长。何磊等^[16]发现TN使骨肉瘤细胞MG63和胰腺癌细胞PANC1周期阻滞于S期,其机制可能与p21与p27蛋白高表达以及细胞周期蛋白D(cyclinD)与细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)表达降低相关;WANG等^[14]研究表明TN可通过下调cyclinD₁和cyclinB₁表达进而将人鼻咽癌细胞HONE-1细胞周期阻滞于S期;此外,PAN等^[17]研究发现TN通过影响细胞周期因子依赖性激酶细胞分裂蛋白激酶6(CDK6)基因表达将人原髓细胞白血病细胞HL-60周期阻滞于G₀/G₁期。相关研究发现TN也可使肝癌细胞QGY-7703以及人胃癌细胞HGC27和MGC803周期阻滞于G₀/G₁期^[18-19];另外,张滨^[10]研究表明TN抑制人胰腺癌细胞PaTu8988和Panc-1中细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21和细胞周期因子依赖性激酶(CDK3)表达后诱导其G₂/M期周期停滞,且具有剂量依赖性;刘媛媛^[20]发现TN可将胶质瘤细胞周期阻滞于G₂/M期。不同浓度TN对细胞周期可产生不同影响,0~20 $nmol\cdot L^{-1}$ TN可使人晚期前列腺癌细胞PC3细胞周期阻滞于G₂/M期^[11],100 $nmol\cdot L^{-1}$ 的TN可使前列腺癌细胞PC3阻滞于S期^[16]。肿瘤细胞凋亡与细胞周期密切联系。

1.1.2 诱导肿瘤细胞凋亡

雷帕霉素靶蛋白

(mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,正常细胞中,mTOR受到抑制,其下游蛋白真核细胞翻译起始因子4e(4EBP1)和P70核糖体蛋白S6激酶(P70S6K)去磷酸化,与真核翻译起始因子-4E(eIF4E)结合抑制翻译过程,并诱导细胞凋亡,而超过70%的癌症的发生与mTOR的过度表达相关,TN可通过抑制磷酸化(p)-mTOR下调其下游蛋白p70S6K的磷酸化调控人晚期前列腺癌PC3细胞凋亡^[11],并且,刘媛媛^[20]研究表明TN抑制胶质瘤细胞增殖的机制与蛋白激酶B/雷帕霉素(Akt/mTOR)通路相关。Wingless-type MMTV integration site family(Wnt)启动并维持多种肿瘤生长,配体Wnt与受体Frizzled结合启动Wnt信号通路,导致 β -连环蛋白(β -catenin)于细胞中过量聚集入核后启动肿瘤相关基因的转录,促进肿瘤发生发展。CHINISON等^[21]发现TN可作用于 β -catenin的下游C端转录区抑制Wnt/ β -catenin信号进而诱导人类结肠癌SW480细胞凋亡。现有研究表明,肝X受体 α (LXR α)和固醇调节元件结合转录因子1(SREBF1)不仅与胆固醇、脂肪酸等的生物合成相关,还与多种肿瘤的增殖相关,但其机制尚未十分明确,YANG等^[22]研究发现TN通过影响多聚核苷酸激酶磷酸酶(PNKP)通路诱导人胰腺癌PaTu8988细胞凋亡。2.5, 5, 10 nmol·L⁻¹的TN可通过上调人淋巴瘤Raji细胞中细胞凋亡核心成员的剪切体(cleaved)-Caspase-3以及Caspase的切割底物PARP的表达激活其凋亡进程^[23]。除此以外,TN还可诱导人鼻咽癌HONE-1细胞、人黑色素瘤细胞C8161以及人胶质瘤U87MG细胞凋亡^[14,18,24]。

1.1.3 抑制肿瘤细胞迁移、侵袭 肿瘤细胞迁移侵袭与肿瘤的发生发展息息相关。CXC基序趋化因子配体2(CXCL2)是趋化因子CXC亚族的成员之一,可促进肿瘤细胞的侵袭、迁移以及生长。HAN等^[12]发现TN可抑制CXCL2启动子活性下调其表达,从而减弱胰腺癌细胞的迁移和侵袭能力。Notch信号本质为两个细胞间的相互作用,其受配体均为膜蛋白,Notch蛋白经过分步剪切,进入胞内核内,启动下游基因,调节核转录因子- κ B(NF- κ B)信号可抑制细胞凋亡,促进肿瘤转移和血管新生。XIANG等^[19]发现TN可通过泛素蛋白酶体系统下调Notch1蛋白表达水平并降低其下游信号蛋白重组结合蛋白RBPJ,I κ B激酶- α (IKK α),I κ B激酶- β (IKK β),调节磷酸化核转录因子- κ B(p-NF- κ B)的表达水平,抑制Notch1和NF- κ B信号通路,显著抑制胃癌转移及

增殖。此外,TN还可抑制人肺癌SK-MES-1细胞、人胰腺癌Panc-1细胞、人鼻咽癌HONE-1细胞以及黑色素瘤细胞C8161的侵袭和迁移能力^[14,24-26]。

1.1.4 影响肿瘤微环境 肿瘤微环境是肿瘤发生发展过程中所处的局部生物环境,是肿瘤生长的土壤,由多种细胞以及生物、化学因子组成,其中,肿瘤相关成纤维细胞为肿瘤生长的支架,并可帮助肿瘤免疫逃逸;此外,形成肿瘤血管可为肿瘤提供必要的氧气,一些侵袭性强的肿瘤细胞可不依赖于内皮细胞形成微血管通道,即血管生成拟态(VM),干扰肿瘤微环境为肿瘤治疗提供了一条新思路^[27-28]。WANG等^[13]发现TN可通过抑制胃癌相关成纤维细胞GCAFs中microRNAs的表达,进而降低microRNAs促进癌细胞集落形成、侵袭和迁移的能力。HAN等^[12]研究表明,TN通过下调人胰腺癌Patu8988和Panc1细胞中VM主基因E-cadherin的表达抑制其VM形成进而影响肿瘤细胞的恶性行为。

1.1.5 影响非编码RNA piRNA是一种长度约为30核苷酸(nt)的非编码小RNA,近年来研究人员发现,部分piRNA有可能成为新的肿瘤相关因子^[29]。王振飞等^[30]研究表明TN可抑制piRNA651的表达进而影响人胃癌BGC823细胞的增殖以及集落形成。LncRNA是另一种长度超过200 nt的长非编码RNA,在多种肿瘤中表达异常,WANG等^[14]发现TN可通过干扰相关信号通路,使得IGF2BP1的靶点mRNA(Myc,IGF2和Gli1)下调,在体内外显著抑制鼻咽癌的恶性增殖。

1.1.6 其他 转录因子(SOX2)在多种肿瘤干细胞中异常表达,TN可通过升高其启动子区的甲基化水平而降低肿瘤干细胞亚群的自我更新能力^[25]。此外,现有研究表明,TN可抑制Shh-人GLI家族锌指蛋白1(Gli1)以及Src家族激酶分子Lyn通路并作为Gli抑制剂以及丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(MEKK4)-丝裂原活化蛋白激酶激酶4(MKK4)-p38丝裂原活化蛋白激酶(p38),丝裂原活化蛋白激酶激酶3(MKK3)-p38-DNA损伤诱导转录因子3蛋白(DDIT3)轴激动剂从而抑制肿瘤的发生发展^[17,23,31-33]。TN的抗肿瘤作用总结见表1。

1.2 抗炎作用 巨噬细胞是一种免疫效应细胞,广泛参与机体中各种炎症反应,一氧化氮(NO)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是重要的炎症介质,巨噬细胞接受相关刺激后,产生大量的NO和TNF- α 。有研究表明,TN可通过抑制NO和TNF- α 分泌从而抑制

表 1 TN 抗肿瘤作用

Table 1 Summary of anti-tumor effect of TN

肿瘤类型	细胞株	半抑制浓度(IC ₅₀) /nmol·L ⁻¹	机制	参考文献
胰腺癌	Patu8988, Panc1	7.76, 9.73	通过作用于 LXRα-SREBF1-PNKP 通路其凋亡; 激活 MEKK4-MKK4-p38 轴; 下调 p21 和 CDK3 表达诱导其 G ₂ /M 期周期停滞; 下调 VE-cadherin 基因的表达抑制其 VM; 下调 CXCL2 表达降低其的迁移和侵袭能力	[10,12,22,25]
胃癌	HGC27, MGC803	5.1, 11.1	抑制 Notch1 和 NF-κB 信号通路; 周期阻滞于 G ₀ /G ₁ 期	[19]
胃癌	BGC 823	165. 17	抑制 piRNA651 的表达进而影响其增殖及集落形成	[30]
胃癌	GCAF	-	通过调控 GCAFs 中 microRNAs 的表达抑制其促进癌细胞集落形成、侵袭和迁移的能力	[13]
肺癌	H1299, A549	11.86, 14.59	抑制 Shh-Gli1 通路	[32]
鼻咽癌	HONE-1	-	干扰 Lnc-THOR-IGF2BP1 通路, 周期阻滞于 S 期, 诱导凋亡, 抑制其迁移侵袭能力	[14]
前列腺癌	PC3, DU145, LNCap	11.961, 10.259, 12.012	通过抑制 mTOR 通路诱导 PC3 细胞凋亡, 周期阻滞于 G ₂ /M 期	[11]
肺癌	SK-MES-1	-	在基因和蛋白水平下调 SOX2 表达, 抑制其增殖、侵袭和肿瘤干细胞亚群的自我更新能力	[25]
淋巴瘤	Raji, Jurkat	5.7, 4.8	抑制抑癌基因 Lyn, p-Lyn 以及 Lyn 下游 ERK 和 Akt 通路, 上调 p-p38	[23]
白血病	HL60	11.8	激活 MKK3-p38-DDIT3 信号通路诱导其完全老化	[17]
胶质瘤	U87MG, U251MG	-	激活 AMPK 通路	[20]
肝癌	QGY-7703, HepG2, SMMC-7721	19.2	细胞周期停滞于 G ₀ /G ₁ 期, 在基因和蛋白水平下调 Gli1, Gli2 的表达	[18,33]
结肠癌	RKO, SW480	14.6, 16.8	通过抑制 Wnt/β-catenin 信号诱导其凋亡	[21]
黑色素瘤	C8161	5.56	通过抑制黑色素瘤的增殖、迁移和侵袭从而降低其致瘤性	[24]

巨噬细胞活性, 当给药质量浓度高于 0.4 mg·L⁻¹ 时, TN 对脂多糖(LPS)引发小鼠腹腔巨噬细胞 MΦ 产生的 NO 和 TNF-α 具有显著抑制作用且呈现剂量依赖性^[34]。此外, 吕丽萍等^[35-36]研究表明腹腔注射 TN 可以抑制巴豆油所致小鼠耳廓炎症以及醋酸所致小鼠毛细血管增加, 并可以显著抑制 CIA 关节炎大鼠模型关节浸液 NO 的产生。以上呈现出 TN 良好的抗炎作用。

1.3 抗生育作用 对 Wistar 大鼠喂服 TN (200 μg·kg⁻¹·d⁻¹) 56 d, 通过使精子细胞的 cyclinD₁ 和 CDK4 基因高表达使精子停留于 G₁ 期难以形成长形精子, 并抑制附睾精核蛋白的形成, 从而显著影响大鼠睾丸精子数量以及附睾精子活力^[37]。研究表明, 在抗生育剂量下 TN 对大鼠心肝肾无毒性损伤, 对非特异性免疫功能无明显影响并对遗传学方面无明显诱变作用^[38-39]。此外, 食蟹猴口服 0.1 mg·kg⁻¹ 的 TN 具有良好的避孕作用且无明显副作用^[40]。提示 TN 作为非激素类雄性抗生育药具有良好的安全性及应用前景。

1.4 免疫抑制作用 TN 可在体内外抑制大鼠的免

疫功能^[41], 现主流理论认为, 除环境因素和个体遗传易感性外, 类风湿性关节炎(RA) 主要与机体失调的免疫反应有关, TN 对大鼠 RA 具有明显抑制作用, 其作用机制可能与抑制脾 T 淋巴细胞增殖活性, 降低致炎因子白细胞介素(IL)-1β, IL-6 和 TNF-α, NO 和促炎因子前列腺素 E₂(PGE₂) 水平有关^[36]。此外, 吕丽萍等^[35]研究发现, 2, 4 mg·kg⁻¹ TN 可降低胸腺指数、碳粒廓清速率、抑制脾细胞抗体的形成、降低小鼠血清溶血素含量及外周血 T 淋巴细胞的百分比从而抑制机体非特异性免疫、体液免疫以及细胞免疫功能。周平等^[42]发现 1, 2, 5 mg·kg⁻¹ TN 还可显著抑制二硝基氟苯(DNFB) 诱导小鼠的变应性接触性皮炎, 其机制可能与对淋巴细胞的转化抑制作用有关。以上印证了 TN 良好的免疫抑制作用。

1.5 其他作用 极低浓度(nmol·L⁻¹) TN 可在体内外通过激活 Akt/mTORC1/抑制核因子 E₂ 相关因子 2 (Nrf2) 通路抑制视网膜氧化损伤, 相较于现有的 Nrf2 活化剂, TN 具有低毒性低危险性的优势^[43]。此外, TN 具有一定的治疗和预防肥胖、脂肪肝^[44-45] 和高血糖症、抗动脉粥样硬化^[44,46], 杀虫^[47] 作用。

2 TN的毒性

众所周知,雷公藤的活性成分即为其毒性成分,有研究表明,雷公藤的毒性来源为TP而不是TN^[7],而TP具有肝毒性的主要原因可能来源于其与TN结构中的不同之处C-14位的羟基^[48],而TN对小鼠星形胶质细胞(5~100 nmol·L⁻¹)^[20],正常肝脏细胞,人正常外周血细胞(50 nmol·L⁻¹)^[18],原发鼻咽上皮细胞(5~500 nmol·L⁻¹)^[14]无明显作用,此外,通过检测TN作用荷瘤小鼠后的体质量、脏器指数、血液指标等发现,2~20 mg·kg⁻¹的TN对鼻咽癌^[14]、胃癌^[19]、胶质瘤^[20]、前列腺癌^[11]、淋巴瘤^[23]、肺癌^[32]、胰腺癌^[49]及白血病^[50]的荷瘤小鼠未产生明显的毒副作用。

3 TN的化学合成及结构修饰

赖旭宇^[51]发明了一种依赖于大孔树脂从雷公藤中分离TN的方法。由于雷公藤中TN的含量较低,约为8 mg·kg⁻¹^[52],从其化学结构及相对分子质量考虑,可采用化学合成或生物合成的方法获得。XU等^[53]采用溴化铟(InBr₃)介导的阳离子多烯环合反应和钨催化的羰基化-内酯生成法,大规模合成关键中间体后,再通过钨催化的交叉偶联反应或Claisen重排反应将中间体进一步转化为TN;ZHANG等^[54]同样寻找到中间体建立了高效快速合成TN的方法,还可通过吡啶-三氧化铬或铬酸将TP氧化为TN^[55]。此外,15-羟基雷公藤内酯酮^[56],2 α -羟基雷公藤内酯酮^[57]提取纯化方法的明确,为TN的制备等研究提供了物质基础。

虽然TN的毒性小于TP,但作为毒性较大植物雷公藤的提取物,其毒性仍不可忽视,针对此种情况研究人员利用生物转化等方法,对其进行结构修饰。研究表明,针对雷公藤二萜的肾毒性,可利用生物转化的方法得到多种化合物,对BGC823,宫颈癌细胞HeLa,HL-60,口腔表皮样癌细胞KB等肿瘤细胞株IC₅₀为10~100 nmol·L⁻¹,活性虽有所降低,但依然保持了良好的抑癌作用^[1,58]。

4 结语与展望

现有统计表明,1981至2019年,全球通过审批的1881个新药中,有23.5%来源于天然产物及其衍生物^[59]。来源于雷公藤的天然产物TN具有广泛的药理活性,主要包括抗肿瘤、抗炎、抗雄性生育功能、免疫抑制、抑制视网膜氧化损伤、预防肥胖、抗动脉粥样硬化、杀虫等作用,其中抗肿瘤作用尤为突出,TN可在极低浓度下(nmol·L⁻¹)作用于不同靶点抑制多种肿瘤的生长,因此,将其开发为广谱的

抗肿瘤药物具有良好的前景;但若作为抗肿瘤药物,其抗生殖作用便会成为其毒副作用,并且水溶性较低也可能限制其成药性,上述难题的攻克过程可能会引发TN的另一方面的研究热点,可通过改变剂型例如通过纳米技术将其制成纳米药物^[60-61],采用化学修饰将其制成前药或合成其类似物^[62-63],以期保持其药理活性的同时达到改善水溶性、降低毒性的目的^[8]。

综述所述,TN具有广阔的研究前景,期待对其有进一步的探索,期望该文为其尽早实现临床应用提供依据。

[参考文献]

- [1] 宁黎丽. 雷公藤甲素和雷公藤内酯酮的生物转化研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2003.
- [2] 何康婧,高增平,尹丽梅,等. 雷公藤多苷的药理毒理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(1):196-204.
- [3] 农程,王欣之,江振洲,等. 雷公藤对免疫系统作用及机制研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(16):3374-3383.
- [4] 崔进,陈晓,苏佳灿. 雷公藤甲素药理作用研究新进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(14):2655-2658.
- [5] 黄宇,马全鑫,凌云. 雷公藤甲素抗肿瘤药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究,2018,41(2):328-333.
- [6] 王贝,江振洲,张陆勇. 雷公藤甲素毒性及减毒的研究进展[J]. 药物评价研究,2012,35(3):211-215.
- [7] LI X X, DU F Y, LIU H X, et al. Investigation of the active components in *Tripterygium wilfordii* leading to its acute hepatotoxicity and nephrotoxicity [J]. J. Ethnopharmacol, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.01.004.
- [8] 晋文,李飞杨,黄宇蓉,等. 雷公藤内酯酮与2,6-二甲基- β -环糊精包合物的制备及性能研究[J]. 分析化学,2019,(8):1235-1242.
- [9] KUPCHAN S M, COURT W A, DAILEY R G, et al. Triptolide and triptidiolide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from *Tripterygium wilfordii*[J]. J Am Chem Soc,1972,94(20):7194-7195.
- [10] 张滨. LXR α -SREBF1-PNKP通路在胰腺癌DNA修复中的关键作用及其干预研究[D]. 苏州:苏州大学,2019.
- [11] DONG F, YANG P, WANG R, et al. Triptonide acts as a novel antiprostata cancer agent mainly through inhibition of mTOR signaling pathway [J]. Prostate, 2019,79(11):1284-1293.
- [12] HAN H, DU L, CAO Z, et al. Triptonide potently

- suppresses pancreatic cancer cell-mediated vasculogenic mimicry by inhibiting expression of VE-cadherin and chemokine ligand 2 genes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.11.019.
- [13] WANG Z, MA D, WANG C, et al. Triptonide inhibits the pathological functions of gastric cancer-associated fibroblasts [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.046.
- [14] WANG S S, LV Y, XU X C, et al. Triptonide inhibits human nasopharyngeal carcinoma cell growth via disrupting Lnc-RNA THOR-IGF2BP1 signaling [J]. *Cancer Lett*, 2019, doi: 10.1016/j.canlet.2018.11.028.
- [15] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA-Cancer J Clin*, 2018, 68 (6) : 394-424.
- [16] 何磊,汪洋,单玉喜. 雷公藤内酯酮对三种肿瘤细胞增殖的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(2) : 463-465.
- [17] PAN Y, MENG M, ZHENG N, et al. Targeting of multiple senescence-promoting genes and signaling pathways by triptonide induces complete senescence of acute myeloid leukemia cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, doi:10.1016/j.bcp.2016.11.024.
- [18] 何骏. 中草药单体的抗肿瘤作用[D]. 苏州:苏州大学,2016.
- [19] XIANG S, ZHAO Z, ZHANG T, et al. Triptonide effectively suppresses gastric tumor growth and metastasis through inhibition of the oncogenic Notch1 and NF-kappaB signaling pathways[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, doi:10.1016/j.taap.2019.114870.
- [20] 刘媛媛. 雷公藤内酯酮抗神经胶质瘤细胞作用和分子机制研究[D]. 苏州:苏州大学,2016.
- [21] CHINISON J, AGUILAR J S, AVALOS A, et al. Triptonide effectively inhibits Wnt/beta-catenin signaling via c-terminal transactivation domain of beta-catenin[J]. *Sci Rep*, 2016, doi:10.1038/srep32779.
- [22] YANG B, ZHANG B, CAO Z, et al. The lipogenic LXR-SREBF1 signaling pathway controls cancer cell DNA repair and apoptosis and is a vulnerable point of malignant tumors for cancer therapy [J]. *Cell Death Differ*, 2020, doi:10.1038/s41418-020-0514-3.
- [23] YANG P, DONG F, ZHOU Q. Triptonide acts as a novel potent anti-lymphoma agent with low toxicity mainly through inhibition of proto-oncogene Lyn transcription and suppression of Lyn signal pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2017, doi: 10.1016/j.toxlet.2017.06.010.
- [24] 谈仕杰. 以Hippo-YAP信号通路为靶标的抗转移性黑色素瘤研究[D]. 苏州:苏州大学,2019.
- [25] 王振飞,牟永平,杨昊,等. 雷公藤内酯酮下调SOX2表达抑制肺癌细胞恶性行为的研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(6):62-65.
- [26] 张鼎. 雷公藤内酯酮体外抗胰腺癌Pane-1细胞作用及机制的初步探究[D]. 苏州:苏州大学,2019.
- [27] 邹子骅,李峻岭. 肿瘤微环境的理论及治疗进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(23):2737-2740, 2780.
- [28] HUI L, CHEN Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1) :7-13.
- [29] 刘啸白,马璐,薛一雪,等. PIWI/piRNA的生物学功能及在肿瘤中的作用[J]. *解剖科学进展*, 2017, 23(4):423-426.
- [30] 王振飞,贾永峰,牟永平,等. 雷公藤内酯酮抑制胃癌细胞恶性行为的作用与机理研究[J]. *中医药通报*, 2017, 16(5):67-69.
- [31] ZHANG B, MENG M, XIANG S, et al. Selective activation of tumor-suppressive MAPKP signaling pathway by triptonide effectively inhibits pancreatic cancer cell tumorigenicity and tumor growth [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.bcp.2019.05.010.
- [32] ZHANG M, TAN S, YU D, et al. Triptonide inhibits lung cancer cell tumorigenicity by selectively attenuating the Shh-Gli1 signaling pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.taap.2019.01.002.
- [33] 赖旭宇,陈世伟. 雷公藤内酯酮用于制备Gli基因抑制剂和防治肝癌药物的生物医药用途:中华人民共和国, CN108309990A [P]. 2018-07-24.
- [34] 何为,潘建青,曾叶,等. 雷公藤内酯酮对小鼠腹腔巨噬细胞分泌NO和TNF- α 的影响[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2005, 34(2):149-151.
- [35] 吕丽萍,万军梅,王凤娟. 雷公藤内酯酮对炎症及免疫功能的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(6) : 695-697.
- [36] 吕丽萍,张永忠. 雷公藤内酯酮对大鼠类风湿性关节炎的影响[J]. *中成药*, 2007, 29(7) :966-968.
- [37] 王岚,叶惟三,惠玲,等. 雷公藤内酯酮的雄性抗生育作用及其作用机制[J]. *中国医学科学院学报*, 2000, 22(3) :223-226.
- [38] 张建伟,童建孙,李宁,等. 雷公藤内酯酮对免疫功能的影响[J]. *中华男科学*, 2001, 6(6) :377-379.
- [39] 张建伟,刘启兰,李宁,等. 雷公藤内酯酮和雷公藤内酯

- 酮对大鼠骨髓细胞染色体与微核的影响[J]. 中华男科学, 2002, 8(6): 408-410.
- [40] 闫威, 唐运革, 秦卫兵, 等. 雷公藤内酯酮在制备食蟹猴避孕节育药物中的应用: 中国, CN108938649A [P]. 2018-12-07.
- [41] PEI R J, QI L H, LIU X J. Effects of triptonide on mouse immune functions [J]. Acta Pharmacol Sin, 1993, 14(3): 238-242.
- [42] 周平, 陈学荣, 李世荫. 雷公藤内酯酮对小鼠变应性接触性皮炎的抑制作用及其机制探讨[J]. 首都医科大学学报, 1996, 16(1): 52-54.
- [43] 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.
- [44] 吕春萍. 中草药单体雷公藤内酯酮抗肥胖和抗动脉粥样硬化的作用及其机制的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [45] 周泉生, 吕春萍, 曹志飞. 雷公藤内酯酮治疗肥胖和脂肪肝的用途: 中华人民共和国, CN110393722A [P]. 2019-11-01.
- [46] 周泉生, 曹志飞. 雷公藤内酯酮的应用: 中华人民共和国, CN110604738A [P]. 2019/12/24.
- [47] LUO D Q, ZHANG X, TIAN X, et al. Insecticidal compounds from *Tripterygium wilfordii* active against *Mythimna separata* [J]. Z Naturforsch C, 2004, 59(5/6): 421-426.
- [48] HU D D, CHEN X L, XIAO X R, et al. Comparative metabolism of triptolide and triptonide using metabolomics [J]. Food Chem Toxicol, 2018, doi: 10.1016/j.fct.2018.03.009.
- [49] 侍书成. 雷公藤内酯酮抗人胰腺癌的治疗研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [50] 潘燕燕. 中草药单体雷公藤内酯酮诱导细胞完全老化的抗急性髓细胞白血病新策略及机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [51] 赖旭宇. 一种制备雷公藤内酯酮的方法: 中国, CN108033993B [P]. 2019-04-02.
- [52] 褚克丹, 李煌, 徐伟, 等. HPLC法测定雷公藤内酯醇和内酯酮的含量[J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(5): 27-29.
- [53] XU H, TANG H, FENG H, et al. Divergent total synthesis of triptolide, triptonide, triptidiolide, 16-hydroxytriptolide, and their analogues [J]. J Org Chem, 2014, 79(21): 10110-10122.
- [54] ZHANG H, LI H, XUE J, et al. New facile enantio- and diastereo-selective syntheses of (-)-triptonide and (-)-triptolide [J]. Org Biomol Chem, 2014, 12(5): 732-736.
- [55] 马鹏程, 吕燮余, 王莉莉. 雷藤氯内酯醇的半合成研究——雷公藤内酯醇和雷公藤内酯酮的结构改造[J]. 中国药科大学学报, 1992(3): 135-139.
- [56] 林绥, 阙慧卿, 钱丽萍. 15-羟基雷公藤内酯酮的提取纯化方法: 中国, CN105622710A [P]. 2016-06-01.
- [57] 林绥, 阙慧卿, 彭华毅, 等. 2 α -羟基雷公藤内酯酮的提取纯化方法: 中国, CN105198955A [P]. 2015-12-30.
- [58] 叶敏, 宁黎丽, 占纪勋, 等. 雷公藤内酯及蟾毒配基类化合物的生物转化研究进展[J]. 北京大学学报: 医学版, 2004(1): 82-89.
- [59] NEWMAN D J, CRAGG G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. J Nat Prod, 2020, 83(3): 770-803.
- [60] PEREZ-HERRERO E, FERNANDEZ-MEDARDE A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018.
- [61] RAHAIEE S, ASSADPOUR E, FARIDI ESFANJANI A, et al. Application of nano/microencapsulated phenolic compounds against cancer [J]. Adv Colloid Interface Sci, 2020, doi: 10.1016/j.cis.2020.102153.
- [62] ZHAO S, PI C, YE Y, et al. Recent advances of analogues of curcumin for treatment of cancer [J]. Eur J Med Chem, 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.034.
- [63] HU X, WANG Y, GAO X, et al. Recent progress of oridonin and its derivatives for the treatment of acute myelogenous leukemia [J]. Mini-Rev Med Chem, 2020, 20(6): 483-497.

[责任编辑 张丰丰]