

· 综述 ·

雷公藤甲素及其纳米制剂抗肿瘤作用研究进展

郎晓雪¹, 薛剑桥², 付京³, 曾亚文¹, 蔡梦如¹, 黄华婷¹, 曲昌海¹, 尹兴斌¹, 倪健¹, 董晓旭¹

(1 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2 淄博市食品药品检验研究院, 淄博 255086;

3 北京市中医药研究所, 北京 100010)

[摘要] 雷公藤甲素是从卫茅科雷公藤根部提取的一种环氧二萜内酯化合物, 已经证实具有抗炎、抗病毒、免疫调节、抗生育等多种药理活性, 近年来, 尤其在抗肿瘤方面显示出巨大潜力。雷公藤甲素对多种肿瘤细胞具有显著抑制作用, 其作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖与迁移、诱导肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞自噬、诱导肿瘤细胞周期阻滞等。但其水溶性差、生物利用度低及不良反应严重等缺陷限制其临床应用, 目前通过纳米制剂手段如脂质纳米粒、聚乳酸纳米粒、聚合物胶束、外泌体等, 可将药物精准递送到肿瘤部位, 提高药物疗效, 降低毒性等, 其展现出良好的应用前景。本文通过对近年来国内外雷公藤甲素的抗肿瘤活性、作用机制及其纳米制剂抗肿瘤应用的研究进行归纳总结, 以为雷公藤甲素及其纳米制剂在抗肿瘤方面的进一步开发应用提供指导。

[关键词] 雷公藤甲素; 抗肿瘤; 作用机制; 纳米制剂

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)09-0893-09

Research progress on the anti-tumor effect of triptolide and its nano preparations

LANG Xiao-xue¹, XUE Jian-qiao², FU Jing³, ZENG Ya-wen¹, CAI Meng-ru¹, HUANG Hua-ting¹,
QU Chang-hai¹, YIN Xing-bin¹, NI Jian¹, DONG Xiao-xu¹

(1 School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2 Zibo Food and Drug Inspection Institute, Zibo 255086, China; 3 Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

[Abstract] Triptolide is an epoxy diterpene lactone extracted from the root of *Tripterygium wilfordii* Hook f. It has been proved to have a variety of pharmacological activities such as anti-inflammatory, anti-virus, immune regulation, and anti-fertility. In recent years, triptolide was reported great potential in anti-tumor effect. Triptolide has significant inhibitory effects on wide range of tumor cell lines. The mechanism of action includes inhibiting tumor cell proliferation and migration, inducing tumor cell apoptosis, inducing tumor cell autophagy, and inducing tumor cell cycle arrest. However, its disadvantages limit its clinical application, such as poor water solubility, low bioavailability, strong toxicity and side effects. At present, nano preparations, such as lipid nanoparticles, polylactic acid nanoparticles, polymer micelles and exosomes, could deliver drugs to tumor sites, thus could improve drug efficacy and reduce toxicity, exhibiting good prospects of application. This paper summarizes the research on the antitumor effect, the mechanism, and the antitumor application of triptolide in recent years, in order to guide the further development and application of triptolide and its preparations in antitumor effect.

[Key words] triptolide; anti-tumor effect; mechanism; nano preparations

[基金项目] 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2022-JYB-XJSJJ-015)

[作者简介] 郎晓雪, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药新剂型与新技术。E-mail: lxx18801396404@163.com。

[通讯作者] 倪健, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药新剂型与新技术。E-mail: njtem@263.net。董晓旭, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 中药新剂型与新技术。E-mail: dxiaoxu@163.com。

雷公藤载于《神农本草经》，性凉，味苦，归肝肾经，具有杀虫解毒、祛风除湿、消肿止痛和舒筋活络的功效^[1]。雷公藤甲素 (triptolide, TP) 是从其中提取分离的一种二萜三环氧化物，化学结构见图 1，分子式为 C₂₀H₂₄O₆，不溶于水，溶于二甲基亚砜、三氯甲烷、丙酮、乙醇等有机溶剂^[2]。现代药理研究表明其具有显著抗炎、抗病毒、免疫调节、抗生育等多种生物活性^[3-4]。近年来，关于 TP 抗肿瘤的研究报道逐渐增多，已有研究证实 TP 可抑制白血病、结肠癌、肺癌、肝癌、宫颈癌、骨髓瘤、乳腺癌等恶性肿瘤，其作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖与迁移、诱导肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞自噬、诱导肿瘤细胞周期阻滞等，见表 1。然而 TP 存在水溶性差、体内消除快、生物利用度低等问题^[5]；其发挥活性的起效剂量与毒性剂量相接近，易产生肝脏、肾脏、脾脏、胃肠

系统及其他器官的多系统毒性，导致治疗窗口狭窄、不良反应大，严重限制了其临床应用^[6]。因此，目前研究多利用纳米制剂技术降低 TP 的不良反应，提高抗肿瘤疗效，并在提高药物溶解度与生物利用度等方面显示出良好的应用前景。本文对 TP 及其纳米制剂的抗肿瘤活性及机制研究进展进行汇总，为其进一步开发与应用提供指导与依据。

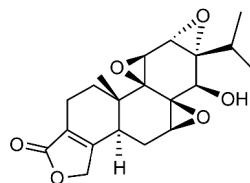


图 1 雷公藤甲素的化学结构式

表 1 雷公藤甲素抗肿瘤作用及作用机制研究

肿瘤类型	细胞系/模型	作用机制	参考文献
白血病	急性髓细胞性白血病 (AML) 细胞	通过线粒体介导途径降低 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP), 诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 依赖性凋亡	[8]
	K562 细胞	下调 p ²¹⁰ bc _r -abl 的表达	[9]
	U937 细胞	降低去整合素和金属蛋白酶 10 (ADAM10) 表达量; Caspase-3 激活通路	[10-11]
	K562/A02 细胞	调节 p-糖蛋白的表达	[12]
	Bcr-Abl-T3151 CML 和 KBM5-t31 51 CML 细胞	原代细胞线粒体依赖性凋亡	[13]
	急性淋巴细胞白血病 (ALL) 细胞	抑制泛素蛋白连接酶 (MDM2) mRNA 的合成	[14]
结肠癌	HCT116 细胞	诱导细胞周期阻滞于 S 期	[15]
	HT29 细胞和 SW480 细胞	诱导细胞周期阻滞于 G1 期	[16]
	人结肠直肠癌 (CRC) 细胞	降低阳性细胞周期调节因子 c-Myc 和细胞周期素的表达	[17]
	结直肠癌细胞	降低 Pol III 靶基因	[18]
	HT-29 细胞	诱导细胞周期阻滞于 G1 期	[19]
	HCT-116 细胞	细胞周期阻滞于 G0/G1 期	[19,21]
	SW480 细胞	激活 Cleaved-Caspase 3 和 Cleaved-PARP1 蛋白表达, 抑制自噬相关基因 ATG5, ATG7 和 ATG12 的转录	[23]
胆管癌	胆管癌细胞系	抑制 XIAP 的表达	[25]
肺癌	A549 细胞	下调趋化因子受体 (CXCR4) 的表达; RPL23-MDM2-P53 凋亡信号通路; 使细胞周期阻滞于 G2/M 期	[27,29-30]
	A549/Taxol 耐药株	下调核因子-κB (NF-κB) 的表达, 抑制 RNA 聚合酶 II 的功能	[28]
肝癌	SMMC-7721 细胞	核间 DNA 片段化和染色质凝聚	[31]
	HepG2 细胞	激活 p53 基因; 抑制热休克蛋白 70 (HSP70) 蛋白, 刺激 Caspase 3 活性	[32,34]
	Bel-7402 细胞	促进 GSDME 依赖性的细胞焦亡	[33]
宫颈癌	HCerMEC 细胞	抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 表达	[36]
	KB-7D 和 KB-tax 细胞	降低多药耐药蛋白 (MRP) 和多药耐药基因 (MDR) 的表达, 激活 Caspase-3, 降低髓细胞白血病基因 1 (MCL-1) 和 XIAP	[37]
	SKG-II 细胞	激活 c-Jun 氨基末端激酶 1 (JNK1), 使 JNK1 磷酸化增强	[38]

肿瘤类型	细胞系/模型	作用机制	参考文献
	HeLa 细胞	激活 Caspase 3, Caspase 8 和 Caspase 9 以及 poly(ADP-ribose) 聚合酶和 Bid 的裂解	[39]
骨髓瘤	RPMI8226 细胞株	组蛋白甲基化调控, 诱导 G0/G1 细胞周期阻滞; 降低 NF- κ B/p65 蛋白表达, 上调核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α); 激活 Caspase 8, Caspase 9, Caspase 3 以及 poly(adp-核糖) 聚合酶	[40,41-43]
	U266 细胞	诱导 G2/M 细胞周期阻滞及 Caspase 依赖性细胞凋亡, 调控组蛋白赖氨酸甲基化	[40,43]
	MM.1S 和 MM.1R 细胞	激活 PI3k/Akt/NF- κ B 通路	[44]
黑色素瘤	A375 细胞	诱导 S 细胞周期停滞, 抑制 NF- κ B 的表达和激活 Caspases 蛋白	[45-46]
卵巢癌	SKOV-3 细胞	抑制 HIF-1 α mRNA 的转录活性; 抑制表皮生长因子受体 2 (HER2) 蛋白的表达	[47,50]
	卵巢癌系细胞	抑制细胞中基质金属蛋白酶 (MMP)7 和 MMP19, 上调上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达	[48]
	OVCAR-3 和 TOV-21G 细胞	下调 HER2(磷酸化)、PI3K 和 Akt 的活性, 抑制 HER2 蛋白的表达	[49]
胰腺癌	MIA PaCa-2 和 PANC-1 细胞	下调 PUM1; 抑制 HSP70	[50,58]
	Bxpc-3 细胞	降低磷酸化 Bad 蛋白	[51]
	胰腺癌细胞	抑制 Sp1 的糖基化和 O-GlcNAc 转移酶	[52]
	Capan-1 细胞	Caspase 依赖性凋亡死亡	[53]
	S2-013, S2-VP10 和 Hs766T 细胞	Caspase 依赖性自噬死亡	[54]
乳腺癌	MDA-MB-231 细胞	P53 介导的线粒体通路	[60]
	MDA-MB-468 细胞	特异性抑制乳腺癌易感基因 (BRCA1) 及其磷酸化	[61]
	MCF-7 细胞	诱导局灶性粘连激酶 (FAK) 分裂	[62]
甲状腺癌	ATC 细胞	下调 p65 及 Bcl-2 和 Bcl-XL 的表达	[63]
	TA-K 和 8505C 细胞	降低 NF- κ B 靶向基因、细胞周期蛋白 D1、血管内皮生长因子和尿激酶型纤溶酶原激活剂的表达	[64]

1 TP 抗肿瘤作用及其机制研究

1.1 抗白血病及其机制研究

白血病是一种造血干细胞的恶性克隆增殖性疾病, 细胞因发生分化阻滞、凋亡障碍而停滞在不同的造血阶段并恶性增殖^[7]。Carter 等^[8]研究发现低浓度的 TP 能有效诱导各种白血病细胞系和原发性急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞的凋亡, 作用机制为通过线粒体介导途径降低 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 并有效诱导 Caspase 依赖性凋亡。TP 还可抑制 K562 细胞的生长, 以浓度和时间依赖性的方式诱导细胞凋亡, 出现 DNA 片段化和凋亡特征的形态学改变, 显著下调 p²¹⁰ bcr-abl 的表达^[9]。

ADAM10 是一种跨膜糖蛋白, 可裂解多种质膜蛋白, 并参与恶性细胞生长和癌症进展。TP 可导致 ADAM10 表达量显著下降, 明显降低单核细胞白血病 U937 细胞的活力^[10]。Choi 等^[11]研究表明, TP

通过 Caspase 3 激活通路诱导 U937 细胞凋亡, 而 Caspase 3 通路可能与 XIAP 下调有关。Li 等^[12]研究显示, TP 降低 K562/A02 细胞的耐药程度, 显著抑制 p-糖蛋白 (p-glycoprotein, Pgp) 的表达和药物转运功能, 增加阿霉素在 K562/A02 细胞中的积累, 抑制 MDR1 启动子的转录活性。

Shi 等^[13]研究发现 TP 可诱导慢性粒细胞性白血病细胞 (Bcr-Abl-T315I CML) 和对 STI571 耐药的 CML 患者的原代细胞线粒体依赖性凋亡。Huang 等^[14]研究结果表明 TP 通过抑制 MDM2 mRNA 的合成而在转录水平上抑制 MDM2, 从而诱导 MDM2 过表达的急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 细胞的凋亡。

1.2 抗结肠癌及其机制研究

TP 可通过线粒体介导的内源性途径和细胞自噬诱导 HCT116 细胞凋亡, 阻滞 HCT116 细胞周期于 S 期, 从而抑制 HCT116 细胞增殖^[15]。Liu 等^[16]研究发现 TP 能显

著抑制 HT29 细胞和 SW480 细胞的增殖,呈剂量和时间依赖性,TP 抑制细胞周期蛋白 A1,升高 p21 蛋白,导致 G1 周期阻滞。Johnosn 等^[17]发现 TP 抑制了 CRC 细胞的迁移和增殖,降低阳性细胞周期调节因子 c-Myc 和细胞周期素的表达。TP 在体外能有效抑制结直肠癌细胞增殖、集落形成和类器官生长,抑制 Pol III 的转录;另 TP 在低浓度下通过凋亡诱导细胞死亡,在高浓度下则诱导细胞周期停滞,这是首次报道 TP 对细胞凋亡和细胞周期的双相效应^[18]。

Oliveira 等^[19]研究表明 TP 能够通过抑制 E2F 的转录激活从而诱导 HCT-116 细胞和 HT-29 细胞 G1 期停滞。TP 通过线粒体介导的内源性途径诱导 HCT-116 细胞凋亡,通过促进 p21 蛋白的表达,抑制细胞周期蛋白 (Cyclin D1) 使细胞周期阻滞于 G0/G1 期^[20]。Wang 等^[21]研究发现 TP 能中断对细胞增殖、生存和炎症至关重要的 IL6R-JAK/STAT 通路,表明 TP 可能是预防由结肠炎诱发结肠癌的候选药物。TP 能明显抑制 SW480 和 HCT116 细胞的增殖,激活 Cleaved-Caspase 3 和 Cleaved-PARP1 蛋白表达,并抑制自噬相关基因 *ATG5*, *ATG7* 和 *ATG12* 的转录^[22];Tang 等^[23]探讨 TP 联合 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 对 HT-29 细胞的体内外抑制作用,结果表明单独使用 TP 或 5-FU 抑制率分别为 78.53% 和 84.16%,联合用药抑瘤率达 96.78%,表明两者联合作用优于单独使用,促进细胞凋亡的同时不增加化疗的不良反应。

1.3 抗胆管癌及其机制研究 Tengchaisri 等^[24]通过体内外研究发现 TP 对仓鼠胆管癌细胞株的半数有效量 (ED₅₀) 为 0.05 μg·mL⁻¹,该值低于紫杉醇 (0.12 μg·mL⁻¹)。Clawson 等^[25]研究结果表明,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 和 TP 联合使用可明显促进胆管癌细胞系的凋亡,作用机制与 TP 抑制 XIAP 的表达有关。

1.4 抗肺癌及其机制研究 TP 对 Apo2L/TRAIL 诱导的肺癌细胞系和肺癌原代组织具有致敏作用,Apo2L/TRAIL 和 TP 协同诱导凋亡过程涉及 Caspase 8 和 Caspase 3 的裂解以及 ERK 的激活^[26]。TP 可通过下调 CXCR4 的表达而抑制 A549 细胞增殖并诱导其凋亡,转染 pcDNA-CXCR4 后发现抑制作用被逆转^[27]。TP 对人肺腺癌紫杉醇耐药细胞株 A549/Taxol 具有明显的抑制作用,其作用机制可能为下调 NF-κB 的表达以抑制 NF-κB 的转录调控激

活,同时通过抑制 RNA 聚合酶 II 的功能,进而抑制广谱的相关耐药基因转录表达逆转耐药性^[28]。

TP 能诱导 A549 细胞核仁裂解,在核仁中的核糖体蛋白 RPL23 从核糖体中解离并与 MDM2 结合,导致 MDM2 与 P53 的结合减少,使游离的 P53 在胞质中稳定表达,BCL-2 表达减少,从而触发细胞凋亡途径导致肺癌细胞凋亡^[29]。研究发现 TP 抑制肺癌 A549 细胞增殖呈剂量及时间依赖性,阻滞 A549 细胞周期于 G2/M 期并诱导其发生凋亡,其 24 和 36 h 的半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 273 和 210 ng·mL⁻¹^[30]。

1.5 抗肝癌及其机制研究 Chan 等^[31]研究发现,TP 抑制 SMMC-7721 细胞增殖呈剂量依赖性 (IC₅₀ 为 32 nmol·L⁻¹)。TP 处理 HepG2 细胞后,p21, *Bax*, *DR5*, *miR-34b* 和 *miR-34c* 基因表达显著增加,表明 TP 通过激活肿瘤抑制基因 *p53* 抑制肝癌细胞活力,诱导肝癌细胞凋亡^[32]。TP 能够促进细胞焦亡相关蛋白 GSDME 依赖性的细胞焦亡,抑制 Bel-7402 细胞增殖^[33];另一研究表明 TP 能诱导 HepG2 细胞凋亡,其机制可能与抑制 HSP70 蛋白和刺激 Caspase 3 活性有关^[34]。

1.6 抗宫颈癌及其机制研究 张雅莉等^[35]选取 62 例宫颈癌患者,随机分成 2 组,观察组患者术后联用雷公藤甲素片 (24 mg·d⁻¹) 进行治疗,1 周为 1 疗程 (用药 5 d,停药 2 d),连续用药 8 个疗程。TP 治疗后,观察组患者白介素 (IL-6),IL-10 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 水平均显著低于对照组,说明 TP 辅助手术治疗对改善宫颈癌患者免疫功能、降低机体炎症反应、抑制肿瘤细胞增殖并调控肿瘤相关因子的表达具有较好的疗效。在肿瘤形成及生长过程中,常常伴随着病理性血管形成以及血管新生功能的瘫痪,TP 具有抑制子宫颈微血管内皮细胞 (human cervical microvascular endothelial cells, HCerMEC) 增殖迁移的能力,抑制效果呈浓度依赖性,这可能与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达有关^[36]。Chen 等^[37]研究发现 TP 降低 KB-7D 和 KB-tax 细胞中多药耐药蛋白 (multi-drug resistant associate protein, MRP) 的表达,通过激活 Caspase 3、降低 Mcl-1 和 XIAP 进而诱导多药耐药的癌细胞凋亡。TP 以剂量依赖的方式抑制 SKG-II 细胞的增殖,作用机制与降低 PI3K 活性,激活 Akt 或蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路而导致 JNK1 的激活 (磷酸化) 相关^[38]。TP 能有效抑制 HeLa 细胞增殖并诱导细胞凋亡,TP 所诱导的凋亡

与 Caspase 3, Caspase 8 和 Caspase 9 的激活以及多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 和 Bid 的裂解有关, 而 Bcl-2 的过表达可显著减弱 TP 诱导的细胞凋亡^[39]。

1.7 抗骨髓瘤及其机制研究 Zhao 等^[40]探讨了 TP 对多发性骨髓瘤的治疗作用与组蛋白甲基化调控的关系, TP 对多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226 的抑制呈时间和剂量依赖性, 能明显诱导 G0/G1 细胞周期阻滞和细胞凋亡, 通过下调组蛋白甲基转移酶 SUV39H1 和 EZH2 分别降低组蛋白 H3K9 和 H3K27 甲基化。与之类似的是, TP 对多发性骨髓瘤细胞 U266 的抑制也呈时间和剂量依赖性, 其抗骨髓瘤的作用机制可能为诱导 G2/M 细胞周期阻滞及 Caspase 依赖性细胞凋亡, 降低组蛋白 (H3K4, H3K27, H3K36) 甲基化表达。

Wen 等^[41]表明 TP (10 ~ 160 nmol·L⁻¹) 对 RPMI8226 细胞增殖有抑制作用 [IC₅₀ 为 (99.2 ± 9.0) nmol·L⁻¹], 其作用机制通过改变组蛋白去甲基化酶 LSD1 和 JMJD2B 的表达抑制二甲基化 H3K4, H3K9 和 H3K36 的表达。Zeng 等^[42]研究结果表明, TP 可降低 RPMI8226 细胞核内 NF-κB/p65 蛋白表达, 增加细胞溶胶中 IκBα 的表达。此外, TP 还可通过激活 Caspase 8, Caspase 9 和 Caspase 3 以及 DNA 修复酶 PARP, 诱导 RPMI8226 和 U266 细胞凋亡, 并且下调 NF-κB 活性^[43]。Yang 等^[44]研究发现 TP 通过激活 PI3k/Akt/NF-κB 通路诱导地塞米松敏感 (MM. 1S) 和地塞米松抗性 (MM. 1R) 细胞凋亡, 其机制还与丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路以及线粒体凋亡信号通路相关。

1.8 抗黑色素瘤及其机制研究 有研究表明 TP 能明显抑制人黑色素瘤 A375 细胞增殖, 主要与阻滞细胞周期于 S 期、抑制 NF-κB 的表达以及通过 Caspase 和线粒体依赖信号通路诱导细胞凋亡有关^[45-46]。此外 TP 能升高 A375 细胞内活性氧、NO 和 Ca²⁺ 的产生, 降低线粒体膜电位, 提高 Caspase 3, Caspase 8 和 Caspase 9 的活性; TP 还可促进凋亡诱导因子 (Fas) 和凋亡诱导因子配体 (FasL) 的表达, 增加细胞色素 C、Bax、凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 和内切酶 G (endonuclease G, Endo G) 的活性, 降低 Bax 表达, 诱导细胞凋亡。

1.9 抗卵巢癌及其机制研究 Zhou 等^[47]研究表明 TP 能有效诱导人卵巢癌 SKOV-3 细胞的 HIF-1α mRNA 和蛋白水平, 抑制转录活性, 降低其靶基因 (包括 VEGF, BNIP3 和 CAIX) 的 mRNA 水平, 并且

沉默 HIF-1α 后发现可部分抑制 TP 诱导的细胞毒性和凋亡。TP 通过抑制卵巢癌细胞中 MMP7 和 MMP19, 上调 E-cadherin 表达, 促进肿瘤细胞间的黏附, 显著抑制了卵巢癌细胞的迁移和侵袭^[48]。TP 下调 HER2 (磷酸化)、PI3K 和 Akt 的活性, 并以剂量和时间依赖的方式抑制 HER2 蛋白的表达, 抑制了卵巢癌细胞 (SKOV-3, OVCAR-3, TOV-21G) 的增殖^[49]。

1.10 抗胰腺癌及其机制研究 TP 通过下调 PUM1 激活胰腺癌细胞 (MIA PaCa-2 和 PANC-1) 自噬功能, 提高胰腺癌细胞的 TRAIL 敏感性, 首次明确 PUM1 在胰腺癌中的相关机制^[50]。TP 对胰腺癌 Bxpc-3 细胞的抑制作用呈时间和浓度依赖性, 通过 Ets-1 调控 Pim-3 表达, 降低磷酸化 Bad 蛋白, 发挥诱导胰腺癌细胞凋亡的作用^[51]。Banerjee 等^[52]研究发现 TP 可抑制 Sp1 的糖基化和 O-GlcNAc 转移酶, 下调 NF-κB 等促生存通路, 使 HSF1 和 HSP70 被抑制, 最终导致胰腺癌细胞死亡。Mujumdar 等^[53]研究表明 TP 通过 2 种不同的途径杀死胰腺癌细胞: ① 诱导 MIA PaCa-2, Capan-1 和 BxPC-3 的 Caspase 依赖性凋亡。② 诱导胰腺癌细胞 S2-013, S2-VP10 和 Hs766T 的 Caspase 依赖性自噬死亡, 这表明胰腺癌细胞凋亡和自噬之间存在交叉作用。

胰腺癌细胞对试验疗法有耐药性一直是一个迫切需要解决的问题。Wang 等^[54]研究了 TP 与电离辐射 (ionizing radiation, IR) 联合治疗胰腺癌的作用, 结果表明 TP 联合 IR 可使细胞存活率降低至 21%, 抑制 AsPC-1 异种移植瘤的生长。联合使用 TP 和 TRAIL 对 4 种不同的胰腺癌细胞株 (MIA-PaCa2, PANC-1, S2-013 及 S2-VP10) 进行治疗^[55], 结果发现联合治疗显著降低了所有细胞系的细胞活力, 并激活 Caspase 3 和 Caspase 9 而诱导细胞凋亡。Modi 等^[56]联合治疗的结果显示, TP 联合奥沙利铂明显抑制胰腺癌细胞的增殖, TP 通过抑制奥沙利铂诱导的 DNA 损伤修复通路, 使癌细胞对奥沙利铂诱导的 DNA 损伤更敏感。Liu 等^[57]研究 TP 和青蒿琥酯对胰腺癌细胞 (PANC-1, CFPAC-1) 的体外和体内联合作用, 结果表明联合应用可抑制胰腺癌细胞生长, 诱导细胞凋亡, 增强 HSP20 和 HSP27 的表达。Phillips 等^[58]的研究证实了 HSP70 对胰腺癌细胞 (MIA PaCa-2, PANC-1) 的凋亡具有削弱作用, 说明 TP 能通过抑制 HSP70 继而在体内外诱导胰腺癌细胞凋亡。

1.11 抗乳腺癌及其机制研究 乳腺癌是近来女性癌症死亡的重要原因之一, 根据 2022 年 1 月 12 日

美国《临床医生癌症杂志》(CA)发布的2022年癌症统计报告显示,女性癌症新发病例中乳腺癌占31%^[59]。TP对三阴性乳腺癌细胞(MDA-MB-231)的增殖有显著抑制作用,主要是通过上调Bax蛋白表达和下调Bcl-2蛋白表达,诱导细胞凋亡实现的^[60]。TP还对MDA-MB-468细胞显示明显的抑制作用并呈剂量依赖性,在12.5~100 nmol·L⁻¹范围内,抑制率为13.3%~60.7%,机制研究结果表明TP能明显抑制BRCA1,ATM和ATR的mRNA及蛋白的表达,特异性抑制BRCA1及其磷酸化^[61]。

局灶性黏连激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种在乳腺癌中过表达的非受体酪氨酸激酶,其调节细胞黏附和生存。Tan等^[62]首次报道TP以时间及剂量依赖性诱导FAK分裂,这与MCF-7细胞脱离和无法黏附到细胞外基质有关。

1.12 抗甲状腺癌及其机制研究 Lai等^[63]探讨TP对间变性甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma,

ATC)细胞的促凋亡作用及作用机制。结果表明TP对人ATC细胞系TA-K细胞活力产生剂量依赖性抑制,诱导细胞凋亡,主要通过下调p65及由NF-κB转录调节的Bcl-2和Bcl-XL的表达,并证明凋亡过程与p53介导的信号通路无关。TP可显著降低TA-K和8505C细胞中NF-κB靶向基因、细胞周期蛋白D1、血管内皮生长因子和尿激酶型纤溶酶原激活剂的表达^[64],这些对于实体瘤的增殖、血管生成和侵袭至关重要。

2 TP纳米制剂抗肿瘤作用研究

TP对多种肿瘤细胞系具有较好的抑制作用,但其水溶性低、生物利用度低以及治疗窗窄等缺点,限制其在临床上的进一步应用。因此,近年来的研究多通过制剂手段,如脂质纳米粒、壳聚糖纳米粒、聚乳酸纳米粒、聚合物胶束、外泌体等,可将药物精准递送到肿瘤部位,以提高抗肿瘤效果,并降低不良反应,见表2。

表2 TP纳米制剂抗肿瘤作用研究

新递送系统的类型	主要技术方法	给药途径	优势	参考文献
TP-NLC	微乳液法	透皮给药	具有球形、纳米级形态,并快速渗透皮肤	[65]
TP-SLN	微乳液法	透皮给药	药物易通过皮肤屏障运输,避免了首过代谢和胃肠道的不良反应	[65-66]
TP-SLN	微乳液法	腹腔注射	优化后的TP-SLN具有较高的EE,良好的模拟胃液稳定性,体外释放时间延长	[67]
Tr@TPP/Lip	微乳液法	静脉注射	具有较好的线粒体靶向功能,增强药物促肝肿瘤细胞凋亡效果	[68]
TP-CS-NPs	非溶剂辅助络合-化学交联法		该方法制备的雷公藤甲素壳聚糖纳米粒简便可靠	[69]
雷公藤甲素叶酸-壳聚糖纳米粒	离子交联法		修饰叶酸配体,增强靶向性	[70]
GC-TP-NPs	三聚磷酸盐交联法	体内注射	修饰半乳糖基增强肝细胞靶向传递,减轻全身毒性,增强疗效	[71]
TP-PLA-NPs	自乳化溶剂扩散法	口服灌胃	避免使用较强毒性的有机溶剂和高能量设备;操作简单,方法重现性好,适宜于大批量制备	[72-73]
TP-PLA-NPs	自发乳化溶剂扩散法		避免使用更高能量的仪器和氯化溶剂,具有重现性和扩大规模的可能性	[75]
TP-loaded P105 micelles	薄膜法	静脉注射	降低了肝脏对药物的摄取,增加药物在卵巢内的分布;体积更小,负电荷更低,适合静脉给药	[76]
TP-PM	溶剂蒸发法	静脉注射	具有核壳结构、长期稳定性及显著抗肿瘤作用,并降低TP的免疫抑制副作用	[77]
TRAIL-Exo/TPL	超声法	静脉注射	提高肿瘤靶向性,增强细胞摄取,抑制增殖、侵袭和迁移,显著抑制肿瘤进展并降低TPL的毒性	[79]
FA-Exo/TPL	超声法	静脉注射	外泌体具有天然的靶向归巢作用,免疫原性低、生物相容性好;经FA修饰后可进一步增强其靶向递药能力	[80]

2.1 脂质纳米粒 Gu 等^[65]采用微乳液法制备构建雷公藤甲素纳米结构脂质载体(TP-NLC)和雷公藤甲素固体脂质纳米粒(TP-SLN)2种制剂,结果表明两者均可通过改变SC的结构、热力学性质和组成进入皮肤。2种制剂均具有显著的抗炎作用,可作为安全、有前景的经皮给药系统药物。Mei 等^[66]研究对TP-SLN的制备进行了优化,最佳配方为三硬脂酸甘油酯、大豆卵磷脂和PEG400MS,粒径为(123±0.9)nm,多分散性指数(PDI)为0.19,Zeta电位为-45mV。将其加入水凝胶中,既保持了纳米颗粒的结构,又避免了粒子的聚集和凝胶现象,12h的累计透皮吸收率为73.5%,而常规TP水凝胶的累计透皮吸收率为45.3%。

Xue 等^[67]比较了TP-SLN和游离药物在大鼠体内的毒性动力学和组织分布,纳米制剂以缓释的方式促进吸收,表明其毒性动力学变化可能是纳米制剂提高疗效的重要机制,组织分布结果显示TP-SLN组中肺脏、脾脏中药物浓度有升高的趋势,血浆、肝脏、肾脏和睾丸中有降低的趋势。王锋等^[68]用具有线粒体靶向功能的(3-丙羧基)三苯基溴化膦阳离子对脂质体进行修饰,成功制备了雷公藤甲素-(3-丙羧基)三苯基溴化膦-聚乙二醇-b-聚己内脂脂质体(Tr@TPP/Lip),其多项细胞凋亡实验结果均明显优于TP普通脂质体组和TP单独给药组,说明Tr@TPP/Lip能增强药物促肝肿瘤细胞凋亡的效果。

2.2 壳聚糖纳米粒 陈瑞等^[69]采用非溶剂辅助络合-化学交联法制备雷公藤甲素壳聚糖纳米粒(TP-CS-NPs),包封率为(77.0±1.2)%,载药量为(2.0±0.4)%,在24h内体外模拟释药结果表明功能化纳米粒药物释放速率持续稳定。童文婷等^[70]制备具有靶向功能的叶酸-壳聚糖偶联TP纳米粒,考察最优工艺为:壳聚糖-多聚磷酸3:1,温度25℃,溶液pH3.5,制得的纳米粒平均粒径约为170nm,PDI约为0.21,释放考察结果表明功能化纳米粒的释放率于4h后达到平衡,最大释药率约为68%。Zhang 等^[71]设计并制备具有高载药能力的半乳糖化壳聚糖-雷公藤甲素-纳米颗粒(GC-TP-NPs)用于靶向给药至肝癌细胞。与游离药物相比,GC-TP-NPs除了具有持续释放模式、体外唾液糖蛋白受体介导的细胞摄取和体内肝脏肿瘤高蓄积外,还表现出较低的全身和雄性生殖毒性。

2.3 聚乳酸纳米粒 刘明星等^[72-73]用优化后的自乳化溶剂扩散法成功制备了雷公藤甲素聚合物纳米

粒(TP-PLA-NPs),粒径为150nm,包封率>74%,PDI<0.1,观察发现纳米粒呈球形,分散均匀表面光滑,形态规整,没有黏附和聚集现象。此外,研究结果表明TP-PLA-NPs具有较好的抗炎作用,并可降低对肝脏、肾脏和睾丸的毒性^[74]。Liu 等^[75]采用优化后的自发乳化溶剂扩散法制备了载TP的聚乳酸纳米粒,结果表明粒径为150nm,PDI为0.088,包封率均>65%。TP的体外释放呈现出一种典型的双相释放现象,即先爆发释放后持续释放。

2.4 聚合物胶束 Li 等^[76]采用薄膜法制备了载TP的胶束,结果表明胶束的平均粒径为(84.3±6.4)nm,呈球形。载TP的胶束降低了肝脏对药物的摄取,增加药物在卵巢内的分布,该胶束体积更小,负电荷更低,适合静脉给药,是一种有前景的可注射缓释给药系统。Xu 等^[77]以甲氧基聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物为载体,采用溶剂蒸发法构建了一种新型的载TP的聚合物胶束体系(TP-PM),结果表明平均粒径为78.9nm,包封率为66.7%,具有核壳结构及长期稳定性和显著抗肿瘤作用。

2.5 外泌体 外泌体是由细胞衍生的纳米囊泡,具两亲性结构,是治疗癌症的天然药物载体^[78]。Jiang 等^[79]开发了一种基于外泌体的仿生纳米递送系统,利用来源于巨噬细胞的外泌体所具有的天然靶向归巢作用,TRAIL可特异性地与高表达的死亡受体5(death receptor 5,DR5)结合,并可以通过内吞作用有效地将外泌体内化到A375细胞中,这是首次封装TP的工程化外泌体被用于靶向黑色素瘤治疗。此外,顾永卫等^[80]利用超声法制备了叶酸修饰的载TP的外泌体靶向给药系统(FA-Exo),结果表明总蛋白含量与TP的质量比为1:1时,包封率和载药量分别达(56.39±1.09)%和(36.06±0.44)%,且经叶酸修饰后进一步增强其靶向递药能力。

3 总结与展望

综上所述,TP具有抗肿瘤活性,对白血病、结肠癌、肺癌、肝癌、宫颈癌等多种肿瘤具有抑制作用,并展现出良好的疗效,其作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖与迁移、诱导肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞自噬、诱导肿瘤细胞周期阻滞。但其水溶性差、体内清除速度快、不良反应严重等缺点限制了其临床应用,近年来,研究者们多利用制剂手段如脂质体纳米粒、壳聚糖纳米粒、聚合物胶束、仿生递送系统等^[81],以增加药物溶解度,延长体循环时间,提高疗效并降低毒性,为TP的进一步研究应用提供新的思路。

虽然 TP 抗肿瘤作用及其制剂研究已取得长足进展,但关于抗肿瘤作用研究多集中在细胞和动物实验水平,其在临床上的应用价值、用药方式、剂型、剂量等还有待进一步深入研究与开发。

[参 考 文 献]

- [1] 康冰亚,赵熙婷,杨亚蕾,等.雷公藤的药理作用及临床应用[J].中华中医药学刊,2021,39(6):102-106.
- [2] 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.
- [3] 张力.雷公藤不同部位及制剂中5种萜类化合物 HPLC-ELSD 分析研究[J].四川中医,2018,36(5):72-75.
- [4] 王爱武,王楠楠,刘帅,等.不同雷公藤制剂雷公藤甲素、雷公藤内酯甲及雷公藤总内酯含量的比较[J].中南药学,2015,13(10):1081-1085.
- [5] 余雅婷,朱卫丰,金晨,等.雷公藤甲素的剂型改进及给药方式研究进展[J].中国新药杂志,2016,25(12):1359-1362.
- [6] 陈琪.中药配伍减轻雷公藤制剂肝毒性系统评价及过氧化氢机制研究[D].北京:北京中医药大学,2020.
- [7] 文思群.雷公藤甲素对 K562/G01 细胞增殖抑制及诱导凋亡作用的研究[D].太原:山西医科大学,2013.
- [8] CARTER BZ, MAK DH, SCHOBBER WD, et al. Triptolide sensitizes AML cells to TRAIL-induced apoptosis via decrease of XIAP and p53-mediated increase of DR5 [J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3742-3750.
- [9] LOU YJ, JIN J. Triptolide down-regulates bcr-abl expression and induces apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(2): 373-376.
- [10] SOUNDARARAJAN R, SAYAT R, ROBERTSON GS, et al. Triptolide: an inhibitor of a disintegrin and metalloproteinase 10 (ADAM10) in cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(21): 2054-2062.
- [11] CHOI YJ, KIM TG, KIM YH, et al. Immunosuppressant PG490 (triptolide) induces apoptosis through the activation of caspase-3 and down-regulation of XIAP in U937 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(2): 273-280.
- [12] LI H, HUI LL, XU WL, et al. Modulation of P-glycoprotein expression by triptolide in adriamycin-resistant K562/A02 cells [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(2): 485-489.
- [13] SHI XP, JIN YL, CHENG C, et al. Triptolide inhibits Bcr-Abl transcription and induces apoptosis in STI571-resistant chronic myelogenous leukemia cells harboring T315I mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(5): 1686-1697.
- [14] HUANG M, ZHANG HL, LIU T, et al. Triptolide inhibits MDM2 and induces apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells through a p53-independent pathway [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(2): 184-194.
- [15] 吴鹏.雷公藤甲素对人结肠癌 HCT116 细胞增殖、凋亡、自噬的影响及机制研究[D].南昌:南昌大学,2016.
- [16] LIU JJ, SHEN M, YUE ZG, et al. Triptolide inhibits colon-rectal cancer cells proliferation by induction of G1 phase arrest through upregulation of p21 [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8-9): 756-762.
- [17] JOHNSON SM, WANG XF, EVERS BM. Triptolide inhibits proliferation and migration of colon cancer cells by inhibition of cell cycle regulators and cytokine receptors [J]. *J Surg Res*, 2011, 168(2): 197-205.
- [18] LIANG X, XIE RX, SU JF, et al. Inhibition of RNA polymerase III transcription by triptolide attenuates colorectal tumorigenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 217.
- [19] OLIVEIRA A, BEYER G, CHUGH R, et al. Triptolide abrogates growth of colon cancer and induces cell cycle arrest by inhibiting transcriptional activation of E2F [J]. *Lab Invest*, 2015, 95(6): 648-659.
- [20] 陈志,鲍刚,吴沁航,等.雷公藤甲素诱导结肠癌细胞凋亡的分子机制研究[J].时珍国医国药,2019,30(10):2365-2367.
- [21] WANG ZP, JIN HF, XU RD, et al. Triptolide downregulates Rac1 and the JAK/STAT3 pathway and inhibits colitis-related colon cancer progression [J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(10): 717-727.
- [22] 何晴.自噬在雷公藤甲素拮抗直肠癌细胞增殖效应中作用的研究[D].重庆:重庆医科大学,2017.
- [23] TANG XY, ZHU YQ, TAO WH, et al. Synergistic effect of triptolide combined with 5-fluorouracil on colon carcinoma [J]. *Postgrad Med J*, 2007, 83(979): 338-343.
- [24] TENGCHAI SRI T, CHAWENKIRTTIKUL R, RACHAPHAEW N, et al. Antitumor activity of triptolide against cholangiocarcinoma growth *in vitro* and in hamsters [J]. *Cancer Lett*, 1998, 133(2): 169-175.
- [25] CLAWSON KA, BORJA-CACHO D, ANTONOFF MB, et al. Triptolide and TRAIL combination enhances apoptosis in cholangiocarcinoma [J]. *J Surg Res*, 2010, 163(2): 244-249.
- [26] FRESE S, PIRNIA F, MIESCHER D, et al. PG490-mediated sensitization of lung cancer cells to Apo2L/TRAIL-induced apoptosis requires activation of ERK2 [J]. *Oncogene*, 2003, 22(35): 5427-5435.
- [27] 刘倩,汤建华,张志华.雷公藤甲素对非小细胞肺癌细胞系 A549 增殖的抑制和凋亡的诱导 [J]. 基础医学与临床, 2020, 40(3): 315-320.
- [28] 姜宇.雷公藤甲素对人肺腺癌紫杉醇耐药细胞 A549/Taxol 的耐药逆转作用及机制[D].济南:山东大学,2016.
- [29] 操蓓蓓.雷公藤甲素通过抑制 A549 肺癌细胞核糖体生物合成诱导细胞凋亡的研究[D].杭州:浙江中医药大学,2019.
- [30] 赵东晓.雷公藤甲素诱导人肺癌细胞 A549 凋亡的 iTRAQ 定量蛋白质组学研究[D].杭州:浙江中医药大学,2017.
- [31] CHAN EW, CHENG SC, SIN FW, et al. Triptolide induced cytotoxic effects on human promyelocytic leukemia, T cell lymphoma and human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *Toxicol Lett*, 2001, 122(1): 81-87.
- [32] SUN YY, XIAO L, WANG D, et al. Triptolide inhibits viability and induces apoptosis in liver cancer cells through activation of the tumor suppressor gene p53 [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(3): 847-852.
- [33] 程希,周淑萍,何杰.雷公藤甲素对 GSDME 依赖性肝癌细胞焦亡的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27(2): 8-11.
- [34] 尹亮,王亮,蒋维维,等.雷公藤甲素对人肝癌细胞株 HepG2 体内外作用的研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(2): 170-174.
- [35] 张雅莉,蒋欢欢,张莉,等.雷公藤甲素对宫颈癌患者免疫功能及肿瘤细胞增殖的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(7): 776-780.
- [36] 张雅莉,刁云云,张春泽.雷公藤甲素对人子宫颈微血管内皮细胞活性的抑制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(2): 196-199.
- [37] CHEN YW, LIN GJ, CHUANG YP, et al. Triptolide circumvents drug-resistant effect and enhances 5-fluorouracil antitumor effect on KB cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(5): 502-513.
- [38] MIYATA Y, SATO T, ITO A. Triptolide, a diterpenoid triepoxide, induces antitumor proliferation via activation of c-Jun NH₂-terminal kinase 1 by decreasing phosphatidylinositol 3-kinase activity in human tumor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4): 1081-1086.
- [39] WANG XX, MATT A R, SHEN G, et al. Mechanism of triptolide-induced apoptosis: effect on caspase activation and Bid cleavage and essentiality of the hydroxyl group of triptolide [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84(5): 405-415.
- [40] ZHAO F, CHEN Y, ZENG LL, et al. Role of triptolide in cell proliferation, cell cycle arrest, apoptosis and histone methylation in multiple myeloma U266 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 646(1-3): 1-11.
- [41] WEN L, CHEN Y, ZENG LL, et al. Triptolide induces cell-cy-

- cle arrest and apoptosis of human multiple myeloma cells *in vitro* via altering expression of histone demethylase LSD1 and JMJD2B [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(1): 109–119.
- [42] ZENG R, ZENG LL, CHEN Y, *et al.* Triptolide-induced apoptosis by inactivating nuclear factor-kappa B apoptotic pathway in multiple myeloma *in vitro* [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011, 31(4): 446.
- [43] LOU YJ, JIN J, WANG YG. Triptolide inhibits transcription factor NF-kappaB and induces apoptosis of multiple myeloma cells [J]. *Leuk Res*, 2005, 29(1): 99–105.
- [44] YANG M, HUANG J, PAN HZ, *et al.* Triptolide overcomes dexamethasone resistance and enhanced PS-341-induced apoptosis via PI3k/Akt/NF-kappaB pathways in human multiple myeloma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(4): 489–496.
- [45] TAO Y, ZHANG ML, MA PC, *et al.* Triptolide inhibits proliferation and induces apoptosis of human melanoma A375 cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4): 1611–1615.
- [46] HUNG FM, CHEN YL, HUANG AC, *et al.* Triptolide induces S phase arrest via the inhibition of cyclin E and CDC25A and triggers apoptosis via caspase- and mitochondrial-dependent signaling pathways in A375. S2 human melanoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(3): 1053–1060.
- [47] ZHOU ZL, LUO ZG, YU B, *et al.* Increased accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α with reduced transcriptional activity mediates the antitumor effect of triptolide [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 268.
- [48] ZHAO HX, YANG ZF, WANG XH, *et al.* Triptolide inhibits ovarian cancer cell invasion by repression of matrix metalloproteinase 7 and 19 and upregulation of E-cadherin [J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(11): 633–641.
- [49] OU CC, CHEN YW, HSU SC, *et al.* Triptolide transcriptionally represses HER2 in ovarian cancer cells by targeting NF- κ B [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 350239.
- [50] 戴海粟. 雷公藤甲素抑制 PUM1 致敏 TRAIL 及 PUM1 在胰腺癌中作用机制的研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [51] 王清铃. Pim3 蛋白与雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡的相关性研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [52] BANERJEE S, SANGWAN V, MCGINN O, *et al.* Triptolide-induced cell death in pancreatic cancer is mediated by O-GlcNAc modification of transcription factor Sp1 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(47): 33927–33938.
- [53] MUJUMDAR N, MACKENZIE TN, DUDEJA V, *et al.* Triptolide induces cell death in pancreatic cancer cells by apoptotic and autophagic pathways [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 598–608.
- [54] WANG W, YANG SM, SU Y, *et al.* Enhanced antitumor effect of combined triptolide and ionizing radiation [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(16): 4891–4899.
- [55] BORJA-CACHO D, YOKOYAMA Y, CHUGH RK, *et al.* TRAIL and triptolide: an effective combination that induces apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(2): 252–260.
- [56] MODI S, KIR D, GIRI B, *et al.* Minnelide overcomes oxaliplatin resistance by downregulating the DNA repair pathway in pancreatic cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(1): 13–23.
- [57] LIU Y, CUI YF. Synergism of cytotoxicity effects of triptolide and artesunate combination treatment in pancreatic cancer cell lines [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9): 5243–5248.
- [58] PHILLIPS PA, DUDEJA V, MCCARROLL JA, *et al.* Triptolide induces pancreatic cancer cell death via inhibition of heat shock protein 70 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9407–9416.
- [59] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al.* Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.
- [60] 胡清福. 雷公藤甲素对三阴性乳腺癌细胞 BRCA1 表达的影响 [D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [61] 李佳鑫, 石金凤, 吴亿晗, *等.* 雷公藤甲素抗乳腺癌的机制及应用进展 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(13): 3249–3256.
- [62] TAN BJ, TAN BH, CHIU GNC. Effect of triptolide on focal adhesion kinase and survival in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(5): 1315–1321.
- [63] LAI PC, CHIU TH, HUANG YT. Overexpression of BDNF and TrkB in human bladder cancer specimens [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(5): 1265–1270.
- [64] ZHU WB, OU YQ, LI Y, *et al.* A small-molecule triptolide suppresses angiogenesis and invasion of human anaplastic thyroid carcinoma cells via down-regulation of the nuclear factor-kappa B pathway [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(4): 812–819.
- [65] GU YW, YANG M, TANG XM, *et al.* Lipid nanoparticles loading triptolide for transdermal delivery: mechanisms of penetration enhancement and transport properties [J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, 16(1): 68.
- [66] MEI ZN, WU QR, HU S, *et al.* Triptolide loaded solid lipid nanoparticle hydrogel for topical application [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(2): 161–168.
- [67] XUE M, ZHAO Y, LI XJ, *et al.* Comparison of toxicokinetic and tissue distribution of triptolide-loaded solid lipid nanoparticles vs free triptolide in rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(4): 713–717.
- [68] 王锋, 张超, 郑栓. 具有线粒体靶向性的雷公藤甲素 TPP-PEG-PCL 脂质体的制备及其促肝肿瘤细胞凋亡研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(24): 7473–7483.
- [69] 陈瑞, 赵群, 邵江娟, *等.* 雷公藤甲素壳聚糖纳米粒的制备与初步评价 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(4): 806–808, 895.
- [70] 童文婷, 刘波, 张睿, *等.* 雷公藤甲素叶酸-壳聚糖纳米粒的制备及其释药性能考察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 49–52.
- [71] ZHANG YQ, SHEN Y, LIAO MM, *et al.* Galactosylated chitosan triptolide nanoparticles for overcoming hepatocellular carcinoma: enhanced therapeutic efficacy, low toxicity, and validated network regulatory mechanisms [J]. *Nanomedicine*, 2019, 15(1): 86–97.
- [72] 刘明星. 雷公藤甲素聚合物纳米粒的传输体系研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2004.
- [73] 刘明星, 董静, 杨亚江, *等.* 雷公藤甲素聚乳酸纳米粒对大鼠睾丸组织的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2004, 18(4): 305–308.
- [74] 刘明星, 董静, 杨亚江, *等.* 雷公藤甲素聚乳酸纳米粒的制备及毒性 [J]. *药学学报*, 2004, 39(7): 556–560.
- [75] LIU MX, DONG J, YANG YJ, *et al.* Characterization and release of triptolide-loaded poly (d, l-lactic acid) nanoparticles [J]. *Eur Polym J*, 2005, 41(2): 375–382.
- [76] LI H, WEN XS, DI W. *In vitro* and *in vivo* evaluation of triptolide-loaded pluronic P105 polymeric micelles [J]. *Arzneimittel-Forschung*, 2012, 62(7): 340–344.
- [77] XU LY, CHEN HB, XU HB, *et al.* Anti-tumour and immunomodulation effects of triptolide-loaded polymeric micelles [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(3): 741–748.
- [78] LIU JY, REN LW, LI S, *et al.* The biology, function, and applications of exosomes in cancer [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2783–2797.
- [79] JIANG LD, GU YW, DU Y, *et al.* Engineering exosomes endowed with targeted delivery of triptolide for malignant melanoma therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(36): 42411–42428.
- [80] 顾永卫, 姜良弟, 杜月, *等.* 叶酸介导的雷公藤甲素外泌体靶向给药系统抗恶性黑色素瘤体内外评价 [J]. *药学学报*, 2021, 56(12): 3224–3232.
- [81] 袁洲, 刘洁, 杨亚妮, *等.* 微流控技术制备纳米制剂的研究与应用前景 [J]. *中国医药工业杂志*, 2021, 52(4): 440–450.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-06-28