

雷公藤甲素的减毒增效策略研究进展^Δ

郑肖庆^{1,2*}, 丁 樱^{1,2#}, 徐闪闪¹, 王 龙², 韩姗姗², 邢亚萍^{1,2}, 张 梦^{1,2}, 李文豪^{1,2} (1. 河南中医药大学第一附属医院儿科医院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学儿科医学院, 郑州 450000)

中图分类号 R965.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)11-1496-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.11.20



摘 要 雷公藤甲素(TP)是传统中药雷公藤的核心活性成分,具有强效抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等药理活性,在自身免疫性疾病、恶性肿瘤等重大疾病治疗领域应用前景广阔。但TP治疗窗狭窄,存在肝、肾、生殖等多器官毒性,严重制约了其临床应用与新药研发,减毒增效已成为该领域亟待解决的核心科学问题。本文系统梳理了TP减毒增效的四大核心策略:结构修饰从分子结构层面优化TP毒效特征,典型衍生物有(5R)-5-羟基雷公藤甲素、ZT01、PG490-88等;剂型改良通过多类递送系统靶向、缓释/控释减毒增效,包括纳米粒、脂质体、微乳凝胶、液晶制剂等TP剂型,临床转化潜力优良;中药配伍与中医外治法贴合中医整体观,临床应用基础深厚,但作用机制阐释不足,缺乏统一的标准化规范与高质量循证证据。未来应依托多组学技术阐明毒效机制,融合技术优化制剂,完善评价体系并推进临床转化。

关键词 雷公藤甲素;减毒增效;结构修饰;剂型改良;中药配伍;中医外治法

Research progress on strategies for toxicity reduction and efficacy enhancement of triptolide

ZHENG Xiaoqing^{1,2}, DING Ying^{1,2}, XU Shanshan¹, WANG Long², HAN Shanshan², XING Yaping^{1,2}, ZHANG Meng^{1,2}, LI Wenhao^{1,2} (1. Pediatric Hospital of the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Medical College of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT Triptolide (TP), the core active component of the traditional Chinese medicine *Tripterygium wilfordii*, exhibits remarkable pharmacological activities including anti-inflammatory, immunosuppressive and anti-tumor effects, and holds broad application prospects in the treatment of major diseases such as autoimmune diseases and malignant tumors. However, TP has a narrow therapeutic window and causes multi-organ toxicities including liver, kidney and reproductive toxicities, which severely restrict its safe clinical application and new drug development. Therefore, toxicity reduction and efficacy enhancement has become a core scientific problem urgently to be solved in this field. This paper systematically reviews the four core strategies for TP toxicity reduction and efficacy enhancement, including structural modification, dosage form improvement, herbal compatibility, and external therapies of traditional Chinese medicine. Among them, structural modification optimizes the toxic and efficacy characteristics of TP from the molecular structure level, with typical derivatives including (5R)-5-hydroxy triptolide, ZT01, PG490-88, etc. Dosage form modification achieves toxicity reduction and efficacy enhancement via targeted and sustained-controlled drug release of diverse delivery systems. It includes triptolide preparations such as nanoparticles, liposomes, microemulsion gels and liquid crystals, possessing favorable clinical transformation potential. The herbal compatibility and external therapies of traditional Chinese medicine conform to the holistic view of traditional Chinese medicine and have a profound clinical application foundation, but their mechanisms of action are insufficiently elucidated, and they lack unified standardized specifications and high-quality evidence-based proof. In the future, we should rely on multi-omics technology to elucidate the toxic and efficacy mechanisms,

integrate technologies to optimize preparations, improve the evaluation system and promote clinical transformation.

KEYWORDS triptolide; toxicity reduction and efficacy enhancement; structural modification; dosage form improvement; herbal compatibility; external therapy of traditional Chinese medicine

^Δ 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.82305310, No.82305311);河南省自然科学基金资助项目(No.242102311265)

* 第一作者 博士研究生。研究方向:中医药防治小儿肾脏及风湿免疫性疾病。E-mail:zq3053556150@163.com

通信作者 国医大师,教授,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药防治小儿肾脏及风湿免疫性疾病。E-mail:dingying3236@sina.com

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook.f. 始载于《神农本草经》，为卫矛科雷公藤属藤本植物，其干燥根及木质部入药，又称黄藤根、断肠草、水莽草等，性寒、味苦辛，具有祛风除湿、通络止痛、活血消肿及杀虫解毒等功效。雷公藤甲素 (triptolide, TP) 是一种环氧化二萜内酯类化合物，既是雷公藤的核心活性成分与制剂质量评价的关键指标，又是其主要毒性成分^[1]。含雷公藤的中成药制剂凭借 TP 显著的药理活性，目前已被广泛用于狼疮性肾炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病的治疗，是难治性自身免疫病的重要选择；此外，TP 还具有广泛的抗肿瘤活性，新药研发前景广阔^[2]。但 TP 有效剂量与中毒剂量接近、治疗窗狭窄，临床应用存在一定的安全隐患，用药后易引发剂量依赖性多器官损伤，严重限制了雷公藤制剂的临床应用与进一步开发。因此，开展 TP 减毒增效相关研究已成为雷公藤制剂研发与临床转化的核心科学问题。

近年来，围绕 TP 的减毒增效，学者从结构修饰、剂型改良、中药配伍及中医外治法等多个方面开展了广泛而深入的研究，取得了一系列具有重要理论与实践价值的研究成果。基于此，本文系统梳理了 TP 减毒增效策略的相关研究，旨在为雷公藤制剂的相关新药研发提供理论参考。

1 基于结构修饰的减毒增效策略

1.1 关键药效基团位点修饰

针对 TP 毒性较强、水溶性差等问题，对其关键活性结构位点进行化学修饰，是保留其核心药理活性的同时实现减毒增效的重要策略。TP 的化学结构及核心修饰位点见图 1，其中羟基、环氧基团及不饱和五元内酯环 (D 环) 是调控其生物活性与毒性的关键位点，靶向这些位点的修饰可有效优化其理化性质，提升其用药安全性。C14 位羟基是常用的修饰位点之一，通过酯化、铵盐取代、乙酰化或氟取代等修饰手段，可有效改善 TP 的水溶性；其衍生物可在体内转化为活性母体分子，发挥前药作用，进而解决 TP 水溶性差、生物利用度低的问题。研究发现，C14 位修饰的水溶性衍生物明尼甲素对胰腺癌细胞的生长抑制活性显著优于母体 TP^[3]；而 C14 位琥珀酸单酯前药 PG490-88 可通过维持紧密连接屏障、调控多条信号通路，抑制缺血再灌注引发的肺组织损伤^[4]。二者均改善了 TP 的水溶性，有效提升了其用药安全性。C_{12,13}- α -环氧基团空间位阻较小，易发生亲核开环反应，也是常用的修饰位点。对该位点进行修饰获得的雷公藤氯内酯醇等衍生物，在保持 TP 生物活性的同时，能有效改善其水溶性和毒性^[5]。D 环是 TP 发挥抗肿瘤活性的关键结构单元，研究表明，若将电子不饱和的 D 环替

换为具有电子供体性质的呋喃环，所得衍生物对人非小细胞肺癌 A549 细胞、人结肠癌 HT-29 细胞的体外增殖抑制活性会显著下降，提示 D 环的结构完整性对于维持 TP 抗肿瘤活性至关重要^[6]。

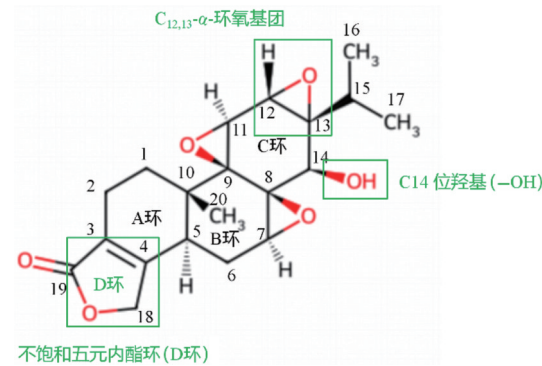


图 1 TP 的化学结构及核心修饰位点

1.2 其他位点修饰

除上述关键药效基团位点修饰外，研究人员亦对 TP 其他非关键药效基团位点进行修饰，以获得高效低毒衍生物。(5R)-5-羟基雷公藤甲素 (LLDT-8) 是 TP 的 C5 位立体选择性羟基化半合成衍生物，其毒性较母体 TP 更低，现有动物实验证实其对狼疮性肾炎具有良好的干预作用^[7]，有望成为突破 TP 临床应用毒性瓶颈的候选药物。代谢机制研究显示，该药物主要经细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4 酶催化代谢，其代谢性质更温和，可有效改善母体 TP 代谢清除过快、毒性代谢产物蓄积等代谢缺陷，降低体内毒性蓄积风险；与 CYP3A4 抑制剂联用可减缓药物代谢速率，提升药物治疗效果^[8-9]。ZT01 为 TP 的 C7、C8 位特异性结构修饰衍生物，可通过靶向转化生长因子 β 活化激酶 1 通路抑制巨噬细胞向促炎表型极化，进而发挥显著抗炎作用，在降低药物毒性的同时提升抗炎活性^[10]。除此之外，靶向修饰技术亦为衍生物精准研发提供了新思路。例如，在 TP 结构中引入葡萄糖胺或多肽片段进行结构修饰，可获得具有肾靶向性的衍生物。该类衍生物可增加药物在肾脏的蓄积，同时其对肾细胞的毒性远低于母体 TP^[11]。

综上，TP 结构修饰主要包括关键药效基团位点修饰和其他位点修饰，该技术手段可有效改善 TP 理化性质，在保留其药理活性的同时降低其毒性作用。靶向修饰技术更是为精准减毒增效提供了技术手段。未来需深入探讨 TP 构效关系与毒效作用机制，进一步优化衍生物设计方案，加速该类药物的临床转化进程。

2 基于剂型改良的减毒增效策略

2.1 靶向递送系统

靶向递送是拓展 TP 治疗窗口的重要策略，通过功能化修饰递送系统并引入靶向分子，可引导药物在病灶

部位特异性富集,在提升疗效的同时降低全身毒性。目前,可应用于TP靶向递送的识别分子种类丰富,主要包括叶酸、转铁蛋白、透明质酸、溶菌酶、特异性抗体及多肽等。将这些靶向单元修饰于纳米粒、脂质体等载体表面,可赋予制剂主动靶向能力。主流载体类型及研究进展如下:

2.1.1 纳米载体递送系统

利用纳米技术将TP制备成纳米颗粒,是改善其递送效率的重要方向。已有多种功能性纳米载体被开发出来。例如,将TP装载到基于二氧化硅纳米颗粒的控释系统中,可有效降低母体TP的毒性,还可通过近红外激光触发,实现热-化疗联合治疗,显著提高TP对类风湿关节炎的治疗效果^[12]。此外,半乳糖基化壳聚糖纳米粒^[13]、中尺度纳米颗粒^[14]、透明质酸涂层纳米粒^[15]以及特定性配体修饰聚合物纳米粒^[16]等递送系统,均能将TP选择性地递送至肿瘤细胞内,从而有效诱导肿瘤细胞凋亡并降低TP全身毒副作用。与此同时,协同给药纳米系统亦展现出良好的应用潜力,如负载TP和雷公藤红素的丝素蛋白纳米粒联合应用,可对人胰腺癌细胞产生显著的协同生长抑制作用^[17]。

2.1.2 脂质体递送系统

脂质体是应用较为成熟的TP递送载体。研究表明,TP脂质体在保留较强抗肿瘤活性的同时不良反应较小^[18]。针对特定疾病的靶向脂质体研究也取得了阶段性进展。例如,聚乙二醇-硫氧还蛋白修饰的TP脂质体可精准靶向肾小球,有效改善膜性肾病大鼠的蛋白尿、血清胆固醇和白蛋白等生化指标^[19];通过抗体修饰的TP脂质体经肺给药后,可增强对非小细胞肺癌的靶向治疗效果,有效延长荷瘤小鼠的生存期^[20]。为进一步改善制剂性能,研究人员还开发了以TP为主药的羟丙基- β -环糊精包合物脂质体(用以改善TP的水溶性和体外释药行为)^[21],以及天冬酰胺-甘氨酸-精氨酸肽修饰的TP脂质体(用以增强TP对血管内皮细胞的靶向抑制作用)^[22]。此外,结合脂质体与聚合物双重优势的脂质-聚合物杂化纳米粒,可作为TP与紫杉醇的共递送载体,以协同增效并逆转肿瘤耐药^[23]。

2.2 微乳与凝胶类递送系统

微乳与凝胶类递送系统为改善TP的给药性能提供了重要途径,尤其在提高生物利用度、实现缓释控释及降低毒性方面优势突出。在口服给药领域,自微乳化药物递送系统能显著提高TP的生物利用度与体内抗肿瘤活性^[24]。复方微乳,如TP-甘草次酸微乳,比单方微乳具有更好的缓释性能与更高的检测灵敏度^[25]。研究证实,TP自微乳在发挥疗效的同时,能显著减轻肝肾损伤^[26]。

在经皮给药领域,微乳凝胶系统表现突出。雷公藤-白芍复方微乳凝胶能将药物聚集在皮肤表层,实现药物的持续缓慢释放,有效提升经皮渗透效率^[27]。TP微乳凝胶外用治疗类风湿关节炎,可通过调节皮肤免疫功能及抑制相关细胞因子的分泌,从而起到局部及全身治疗作用,且效果优于TP灌胃和TP凝胶外用^[28]。TP纳米乳凝胶,被证实具有更优的缓释与经皮效果,可在提高局部生物利用度的同时降低机体不良反应^[29]。此外,TP与阿魏酸联合制备的醇质体凝胶,在稳定性和经皮累积渗透量上均表现更佳^[30]。在局部治疗领域,注射型肽水凝胶可作为TP的长效控释与靶向递送载体,在局部癌症治疗中具有良好的应用前景^[31]。

2.3 其他新型递送系统

除上述系统外,多款新型缓释控释递送系统也为TP的减毒增效提供了创新思路。研究表明,将TP负载于立方液晶、六方液晶载体中,可显著提升其经皮累积渗透量,在提升局部治疗效果的同时,几乎无明显全身毒性反应^[32]。其中,TP立方液晶制剂相较于醇质体、凝胶及胶束等传统剂型,兼具高载药量、优异的经皮渗透性能与低皮肤刺激性的特点^[33],为开发TP经皮给药新剂型提供了实验依据。

综上,各类TP新型给药系统均围绕减毒增效设计。其中,靶向递送系统包含纳米载体与脂质体,可实现病灶精准富集并有效降低药物毒副作用;微乳与凝胶类递送系统制剂适配口服、经皮、注射等多种给药途径,缓释控释效果优异,临床转化潜力优良;液晶等新型递送系统制剂经皮渗透性能优良且几乎无明显全身毒性反应,虽展现出良好应用前景,但研究尚处于初期阶段。

3 基于中药配伍的减毒策略

3.1 抗肝毒性的配伍减毒

TP肝毒性的核心机制涉及氧化应激、线粒体损伤及内质网应激等,多种中药可通过靶向调控上述途径,实现保肝减毒效果,相关研究已明确多种有效配伍方案及作用靶点。例如,凤尾草是减轻TP肝毒性的常用配伍中药。TP与凤尾草联用在小鼠模型中可显著提高TP半数致死量,抑制TP所致的血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶异常升高,改善肝组织病理损伤;在小鼠脾T淋巴细胞增殖体外模型中,可在减毒的同时保留TP原有免疫抑制活性^[34-35]。黄芪的主要活性成分黄芪总皂苷可减轻雷公藤多苷对佐剂性关节炎大鼠的肝肾毒性^[36]。黄芪与当归按特定比例配伍可发挥协同减毒作用,通过激活抗氧化信号通路,拮抗TP诱导的肝损伤^[37]。CYP3A4是TP主要代谢酶亚型,甘草中活性成分可上调CYP3A4表达,显著加快TP的体内代谢,降低TP引起的肝损

伤^[38]。研究发现,地黄提取物辛醇可防治雷公藤内酯引发的肝毒性,其机制与蛋白激酶R样内质网激酶-活化转录因子4-CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白信号通路密切相关,通过抑制肝细胞自噬水平实现保肝作用^[39];同时,生地黄水提物能上调抗氧化关键因子核转录因子红系2相关因子2的表达,降低肝组织氧化应激水平,缓解TP诱导的小鼠肝损伤^[40]。此外,金钱草的主要活性成分槲皮素可通过减轻氧化应激、调节炎症反应,有效拮抗TP所致肝毒性,为“金钱草杀雷公藤毒”的传统理论提供了实验支撑^[41]。上述内容中,槲皮素、黄芪-当归配伍等减毒作用的分子机制验证多处于体外细胞研究阶段;凤尾草、黄芪、甘草、生地黄等配伍的减毒药效已在体内动物模型中得到充分验证;而黄芪、甘草等保肝配伍方案已在临床中广泛应用,具备较为成熟的临床用药经验。

3.2 抗生殖毒性的配伍减毒

配伍滋阴补肾类中药能够有效拮抗TP造成的生殖系统损伤。由菟丝子、枸杞子、淫羊藿组成的补肾中药复方,可显著减轻TP所致的生殖系统损伤及血液系统毒性,为雷公藤临床安全用药提供了有效的配伍减毒方案^[42]。实验研究证实,补肾中药复方能够逆转TP导致的雌鼠性动周期紊乱,提高雌、孕激素水平,增加黄体数量,改善卵巢卵泡发育及子宫内膜状态,有效保护雌鼠的生殖功能^[43]。上述内容中,补肾中药活性成分对生殖细胞的保护作用已在体外细胞研究中得到验证;补肾中药复方对生殖系统的保护作用已在部分体内动物模型中得到验证;以补肾配伍为核心的相关制剂已实现临床转化应用,可有效降低TP相关生殖毒性风险。

3.3 其他毒性的配伍减毒

在心脏毒性方面,藏红花素可通过其抗氧化应激作用,减轻TP对心脏和肝脏等多器官的损伤^[44];黄芪中的活性成分毛蕊异黄酮可通过促进线粒体生物合成,有效抑制TP诱导的心脏毒性^[45]。在消化道毒性方面,临床配伍实践证实,雷公藤与黄芪、白术、茯苓等健脾理气中药配伍使用,可减轻其对胃肠道黏膜的刺激性,有效改善消化道不良反应^[46]。上述研究中,藏红花素、毛蕊异黄酮的心脏保护作用已在体外细胞与体内动物研究中得到双重验证;健脾理气中药缓解TP消化道毒性的方案已在临床中常规应用,具备丰富的临床用药经验。

综上,中药配伍减毒研究成熟度呈三级梯度,依次为临床广泛应用的成熟方案、动物体内验证的待转化方案、仅体外细胞验证的初期方案。该策略契合中医辨证用药整体观,后续需针对后两类方案开展标准化“量-效-毒”研究与高质量临床试验,加快临床转化。

4 基于中医外治法的减毒策略

联合应用中医外治法等物理干预手段,是拮抗TP毒性同时兼顾增效、提升临床治疗综合效益的非药物有效辅助策略。研究表明,艾灸可通过调节刺激量减轻TP对胸腺、脾脏等免疫器官的影响,且中等刺激量效果较优^[47]。电针干预对TP导致的脏器损伤和白细胞减少有改善作用,且针对不同副作用,其最佳刺激参数可能不同:拮抗脏器影响宜用中等刺激,而缓解白细胞减少则需较强刺激^[48]。这些发现提示,中医外治法的效果具有参数依赖性,需根据治疗目标进行优化。此外,TP联合现代物理治疗技术可实现减毒增效潜力。例如,TP联合脉冲射频治疗,不仅能增强TP的缓释效应,还能更有效地缓解神经病理性疼痛、促进神经再生,其疗效优于单一疗法^[49]。上述内容中,艾灸、脉冲射频联合TP的减毒增效机制已在体外细胞实验中得到验证;艾灸、电针、脉冲射频联合TP的减毒效果,均已在体内动物模型中得到验证,其中TP经皮制剂联合艾灸、电针的方案已开展小样本临床探索,但尚未形成规范化的临床应用方案。

综上,中医外治法减毒增效策略目前整体处于临床前研究的初级阶段,虽在体内动物模型中展现出明确的减毒增效潜力,但作用机制尚未完全阐明,缺乏多中心、大样本的高质量临床试验验证,临床转化成熟度较低。该策略可通过局部给药联合中医外治法,最大限度减少TP的全身暴露,降低多器官毒性风险。未来需重点明确各类中医外治法的标准化干预参数与作用机制,开展规范的临床试验,为其临床应用提供可靠的循证医学证据。

5 结语与展望

TP是中药雷公藤的核心活性成分,兼具强效抗炎、免疫抑制与抗肿瘤活性,在自身免疫性疾病、恶性肿瘤等领域应用前景广阔。然而,该成分治疗窗狭窄、多器官毒性显著,严重制约了其临床应用。近年来,随着药理毒理机制研究的深入与多学科交叉融合的发展,TP减毒增效研究取得了系列进展,本文系统梳理结构修饰、剂型改良、中药配伍及中医外治法四大核心减毒增效策略发现,结构修饰从分子结构层面优化TP毒效特征,典型衍生物有LLDT-8、ZT01、PG490-88等;剂型改良通过多类递送系统靶向、缓释/控释减毒增效,包括纳米粒、脂质体、微乳凝胶、液晶制剂等TP剂型,临床转化潜力优良;中药配伍与中医外治法贴合中医整体观,临床应用基础深厚,但作用机制的现代化阐释不足,缺乏统一标准化规范与高质量循证证据。各策略间协同潜力显著,多策略联用是突破TP临床应用瓶颈的重要方向。

现有研究仍存在三大共性瓶颈:一是TP毒效差异

的分子机制尚未完全阐明,难以实现精准减毒增效设计;二是多数研究停留在体外与小动物实验阶段,临床转化成熟度整体偏低;三是中医药传统减毒策略缺乏统一标准化体系,难以实现临床精准规范应用。未来研究需聚焦三大核心方向:其一,依托多组学前沿技术,深化TP毒效关联机制研究,明确药效与毒性的核心靶点差异,为精准干预提供理论支撑;其二,推动多学科技术融合,加强多策略联用创新,开发高效低毒的TP衍生物与智能递送系统,突破转化瓶颈;其三,强化临床转化导向,建立符合中医药特点的TP毒效评价体系,开展高质量临床试验,推动各策略的标准化与临床规范化应用。通过多策略联合、多学科协作,有望最终实现TP的减毒增效与合理应用,为重大疾病的治疗提供新的中药源性候选药物。

参考文献

- [1] FU L, ZHOU L L, GENG S, et al. Catalpol coordinately regulates phase I and II detoxification enzymes of triptolide through CAR and NRF2 pathways to reduce triptolide-induced hepatotoxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110379.
- [2] 刘喜红, 杜晓丹, 范孟杨, 等. miR-328-3p-Akt/mTOR轴在雷公藤甲素抑制脑胶质瘤细胞生长中的作用及机制研究[J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(6): 697-705.
- [3] BANERJEE S, MODI S, MCGINN O, et al. Impaired synthesis of stromal components in response to minnelide improves vascular function, drug delivery, and survival in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(2): 415-425.
- [4] PAO H P, LIAO W I, WU S Y, et al. PG490-88, a derivative of triptolide, suppresses ischemia/reperfusion-induced lung damage by maintaining tight junction barriers and targeting multiple signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 17-29.
- [5] 周逸麒, 彭琳, 张宇辰, 等. 雷公藤甲素结构优化及生物活性研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(19): 1795-1806.
- [6] AOYAGI Y, HITOTSUYANAGI Y, HASUDA T, et al. Semisynthesis of triptolide analogues: effect of γ -lactone and C-14 substituents on cytotoxic activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(10): 3046-3049.
- [7] ZHANG L Y, LI H, WU Y W, et al. (5R)-5-hydroxytriptolide ameliorates lupus nephritis in MRL/lpr mice by preventing infiltration of immune cells[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2017, 312(4): F769-F777.
- [8] XU Y, ZHANG Y F, CHEN X Y, et al. CYP3A4 inducer and inhibitor strongly affect the pharmacokinetics of triptolide and its derivative in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1386-1392.
- [9] 徐叶, 杜江波, 冯慧瑾, 等. 雷公藤甲素衍生物雷腾舒的体外代谢研究[J]. *药学报*, 2019, 54(8): 1484-1492.
- [10] FU J M, ZANG Y D, ZHOU Y, et al. A novel triptolide derivative ZT01 exerts anti-inflammatory effects by targeting TAK1 to prevent macrophage polarization into pro-inflammatory phenotype[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110084.
- [11] 潘祥, 王均伟, 胡立宏. 雷公藤甲素前药的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(5): 684-689.
- [12] ZHANG X N, ZHANG X, WANG X P, et al. Efficient delivery of triptolide plus a miR-30-5p inhibitor through the use of near infrared laser responsive or CADY modified MSNs for efficacy in rheumatoid arthritis therapeutics[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 170.
- [13] ZHANG Y Q, SHEN Y, LIAO M M, et al. Galactosylated chitosan triptolide nanoparticles for overcoming hepatocellular carcinoma: enhanced therapeutic efficacy, low toxicity, and validated network regulatory mechanisms[J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2019, 15(1): 86-97.
- [14] DENG X L, ZENG T, LI J W, et al. Kidney-targeted triptolide-encapsulated mesoscale nanoparticles for high-efficiency treatment of kidney injury[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(12): 5312-5323.
- [15] ZHENG W, WANG C, DING R H, et al. Triptolide-loaded nanoparticles targeting breast cancer *in vivo* with reduced toxicity[J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118721.
- [16] FENG J X, XU M J, WANG J H, et al. Sequential delivery of nanoformulated α -mangostin and triptolide overcomes permeation obstacles and improves therapeutic effects in pancreatic cancer[J]. *Biomaterials*, 2020, 241: 119907.
- [17] DING B Y, WAHID M A, WANG Z J, et al. Triptolide and celastrol loaded silk fibroin nanoparticles show synergistic effect against human pancreatic cancer cells[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(32): 11739-11753.
- [18] 居星耀. 雷公藤甲素脂质体制备及体内抗肿瘤实验研究[J]. *中国现代应用药理学*, 2007, 24(4): 271-274.
- [19] YUAN Z X, JIA L, LIM L Y, et al. Renal-targeted delivery of triptolide by entrapment in pegylated TRX-20-modified liposomes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 5673-5686.
- [20] LIN C C, WONG B C K, CHEN H B, et al. Pulmonary delivery of triptolide-loaded liposomes decorated with anti-carbonic anhydrase IX antibody for lung cancer therapy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 1097.
- [21] 罗国平, 闫梦茹, 孟会宁, 等. 雷公藤甲素普通脂质体与包合物脂质体体外释药特点对比分析[J]. *化工科技*,

2020,28(1):32-36.

- [22] 王君,蔡鑫君,倪坚军. NGR多肽修饰雷公藤甲素脂质体的制备及对人脐静脉内皮细胞抑制作用的初步研究[J]. 中国药师,2019,22(6):1141-1142,1153.
- [23] LIU J, CHENG H, HAN L, et al. Synergistic combination therapy of lung cancer using paclitaxel- and triptolide-co loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles[J]. Drug Des Dev Ther, 2018, 12: 3199-3209.
- [24] XIE M H, WU J, JI L, et al. Development of triptolide self-microemulsifying drug delivery system and its anti-tumor effect on gastric cancer xenografts[J]. Front Oncol, 2019, 9: 978.
- [25] 郑恒,李晓东,翟晓莹,等. 雷公藤甲素-甘草次酸复方微乳的制备及其理化性质和体外释药特性研究[J]. 中国药房,2019,30(12):1655-1660.
- [26] 章瑾,谢明华,蔡鑫君,等. 自乳化给药系统对雷公藤甲素的减毒作用研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(2):168-171.
- [27] 杜清,罗晶,管咏梅,等. 基于微透析技术的雷公藤白芍微乳凝胶皮肤和血液药物动力学研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(16):3569-3575.
- [28] 管咏梅,张建林,刘佳,等. 雷公藤甲素微乳凝胶对CIA大鼠T细胞相关因子调节作用研究[J]. 世界中医药,2019,14(7):1635-1638.
- [29] 杨盟,杨帝顺,顾永卫,等. 基于皮肤、血液双位点同步微透析技术的雷公藤甲素纳米乳体内药动学研究[J]. 中国药理学杂志,2018,53(11):894-899.
- [30] TAO L, HE L F, GUAN Y M, et al. Preparation and transdermal permeation of triptolide and ferulic acid ethosomes gel *in vitro*[J]. Zhongguo Zhongyao Zazhi, 2018, 43(6): 1139-1144.
- [31] ZHAO X Y, LIU X Y, ZHANG P C, et al. Injectable peptide hydrogel as intraperitoneal triptolide depot for the treatment of orthotopic hepatocellular carcinoma[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(5): 1050-1060.
- [32] SHAN Q Q, JIANG X J, WANG F Y, et al. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug carriers for the transdermal delivery of triptolide[J]. Drug Deliv, 2019, 26(1): 490-498.
- [33] 管咏梅,雷方方,王舒慧,等. 雷公藤甲素经皮给药制剂的研究与筛选[J]. 中草药,2023,54(10):3093-3100.
- [34] 刘建群,洪沁,张维,等. 凤尾草对雷公藤甲素的减毒作用[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(6):443-446.
- [35] 刘建群,张维,高书亮,等. 凤尾草对雷公藤甲素致小鼠肝损伤的保护作用研究[J]. 中国药房,2010,21(43): 4033-4035.
- [36] 秦思,李琼,于茜,等. 雷公藤多苷配伍黄芪总皂苷对大鼠关节炎的减毒增效作用[J]. 数理医药学杂志,2016,29(4):540-542.
- [37] 张维钲,祁晓鸣,左玉芹,等. 黄芪-当归配伍调节 Keap1/Nrf2/PGC-1 α 信号抑制雷公藤甲素肝脏毒性的作用及机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(23):6378-6386.
- [38] 陈玥雯,杨紫薇,田冠芳,等. 转运体和代谢酶介导的中药相互作用研究进展[J]. 中草药,2025,56(5):1852-1860.
- [39] ZHANG L L, LI C Q, FU L, et al. Protection of catalpol against triptolide-induced hepatotoxicity by inhibiting excessive autophagy via the PERK-ATF4-CHOP pathway[J]. PeerJ, 2022, 10: e12759.
- [40] 陈琪,孙满强,李世超,等. 地黄水提物对雷公藤甲素致肝损伤的减毒作用及抗氧化机制[J]. 上海中医药大学学报,2020,34(4):47-52,108.
- [41] 魏彩冰,周莲娣,张家维,等. 槲皮素拮抗雷公藤甲素诱导的小鼠肝损伤的机制研究[J]. 四川大学学报(医学版),2019,50(5):684-688.
- [42] 何风雷,陈贵英,彭富全,等. 雷公藤配伍减毒作用的研究[J]. 中国医药导报,2017,14(21):10-13.
- [43] 陈小囡,方志明,俞利萍,等. 补肾中药对雷公藤致雌鼠生殖系统损害的保护作用[J]. 中药新药与临床药理,2006,17(2):99-102.
- [44] 严银银,闫敏,武香香,等. 藏红花素对雷公藤甲素致小鼠脏器损伤的保护作用研究[J]. 中国药房,2021,32(19):2320-2326.
- [45] QI X M, QIAO Y B, ZHANG Y L, et al. PGC-1 α /NRF1-dependent cardiac mitochondrial biogenesis: a druggable pathway of calycosin against triptolide cardiotoxicity[J]. Food Chem Toxicol, 2023, 171: 113513.
- [46] 陈文娟,吴晶金. 雷公藤毒性及中药配伍减毒研究进展[J]. 中成药,2023,45(2):499-503.
- [47] 李守栋. 艾灸的不同刺激量对雷公藤甲素毒副作用的影响[J]. 甘肃中医,2007,20(1):49-50.
- [48] 顾一煌,李守栋,金宏柱. 电针的不同刺激量对雷公藤甲素副作用的影响[J]. 江苏中医,2001,22(9):39-40.
- [49] 郭刚,李长文,王文辉,等. 雷公藤甲素联合脉冲射频疗法对脊神经结扎大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路及其炎症因子的影响[J]. 医学研究生学报,2019(12):1270-1275.

(收稿日期:2026-01-23 修回日期:2026-05-22)

(本文责编:邹丽娟)