

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-04-032

· 综述 ·  
· REVIEW ·

## 雷公藤甲素抗肺癌的作用机制及应用进展<sup>①</sup>

薛锐<sup>②</sup>, 谭亲友<sup>③</sup>

(1. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541199; 2. 桂林医学院附属医院临床药学与  
临床药理学教研室, 广西 桂林 541001)

**摘要** 肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 目前临床上主要采用手术、放疗和化疗等方式治疗, 但抗肿瘤药物的长期使用易出现耐药。中药单体雷公藤甲素对肺癌具有良好的治疗作用, 其抗肺癌机制包括诱导细胞凋亡、抑制肺癌细胞侵袭和迁移、联合用药、逆转耐药和协同抗肿瘤等。本文就雷公藤甲素抗肺癌的作用机制及应用进展进行综述, 以期雷公藤甲素抗肺癌的进一步深入研究提供参考。

**关键词:** 雷公藤甲素; 肺癌; 作用机制; 纳米药物

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)04-0166-08

## Application progress and mechanism of action of triptolide against lung cancer<sup>①</sup>

XUE Rui<sup>②</sup>, TAN Qinyou<sup>③</sup>

(1. School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199;  
2. Dept. of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital of  
Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

**Abstract** Lung cancer is one of the most common malignant tumors. Currently, surgery, radiotherapy and chemotherapy are mainly used in clinical treatment. However, long-term use of antitumor drugs will easily cause drug resistance. In recent years, it was found that triptolide has a good therapeutic effect on lung cancer, and its anti-lung cancer mechanisms include inducing cell apoptosis, inhibiting lung cancer cell invasion and migration, reversing drug resistance and collaborating in defeating the tumor. In this paper, the mechanism of triptolide against lung cancer and its application progress were reviewed, in order to provide reference for further research.

**Keywords:** triptolide; lung cancer; mechanism of action; nanometer drug

① 基金项目: 国家自然科学基金项目(82160765)。

② 第一作者简介: 薛锐, 硕士研究生在读, 研究方向为肿瘤药理。

③ 通信作者: 谭亲友, E-mail: tqy1013@126.com。

肺癌(lung cancer,LC)是全球第二大恶性肿瘤,也是中国人最常见的癌症。2020 年全球癌症统计显示,新诊断的肺癌病例达 220.68 万例(占 11.4%)和死亡病例达 179.61 万(占 18.0%)<sup>[1]</sup>。目前,临床上主要采用手术切除、新辅助治疗、放化疗、靶向及免疫抑制剂等对肺癌进行治疗,具体的系统治疗取决于肿瘤临床分期。近年来,研究者发现一些中药单体具有很好抗肿瘤效果,也是抗肿瘤研究比较火热的一个领域,受到广大学者的关注。

雷公藤俗称雷神藤,其医疗用途的记载最早出现在《滇南本草》中,被用于自身免疫性疾病和炎症等的治疗。雷公藤甲素(triptolide, TP)是雷公藤的主要活性成分,具有抗炎、免疫抑制、抗风湿和抗肿瘤等药理作用<sup>[2]</sup>,其化学结构如图 1 所示。

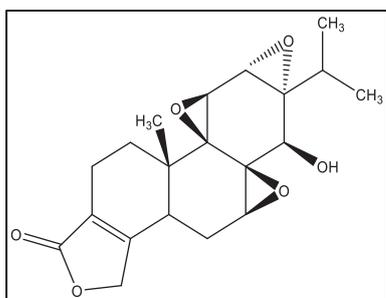


图 1 TP 化学结构式

很多研究报道,雷公藤甲素对多种肿瘤都有抑制作用,包括乳腺癌<sup>[3]</sup>、胃癌<sup>[4]</sup>、肺癌<sup>[5]</sup>、膀胱癌<sup>[6]</sup>

等。目前还鲜有文章将 TP 对肺癌的治疗进行系统阐述。本文将从 TP 诱导肺癌细胞凋亡、抑制肺癌细胞侵袭和迁移、逆转肿瘤耐药和肺癌治疗的应用进展等多方面进行系统的综述。

### 1 TP 治疗肺癌作用机制

#### 1.1 诱导肺癌细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性的细胞死亡,其主要在 Caspases 基因的调控下,细胞发生了质膜漂浮、细胞缩小、染色质凝集和细胞破裂成为凋亡小体<sup>[7]</sup>,凋亡小体被邻近细胞或者体内吞噬细胞所吞噬。TP 通过调控多个信号通路诱导肺癌细胞凋亡,如图 2 所示。TP 诱导肺癌细胞凋亡机制如图 3 所示。

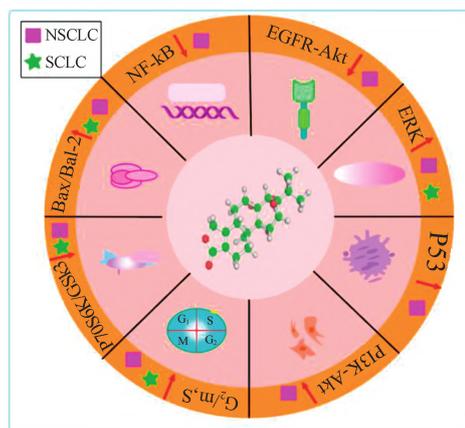


图 2 TP 治疗肺癌信号通路汇总图

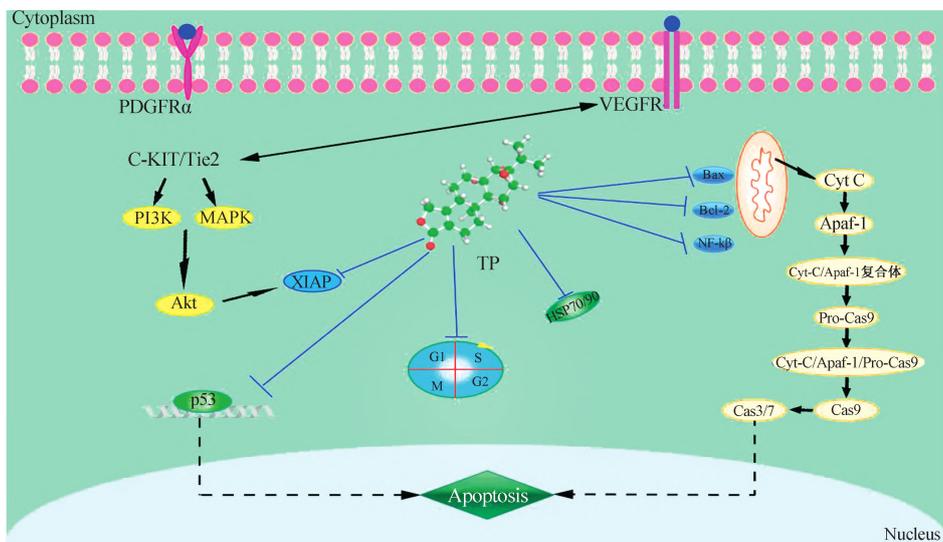


图 3 TP 诱导肺癌细胞凋亡机制

1.1.1 参与细胞周期调控 细胞周期是一个高度调控的过程,在细胞生长、分裂和遗传物质的复制方面扮演着重要角色。在正常细胞中,细胞周期蛋白受细胞周期特异性转录、蛋白降解、CDK抑制蛋白、p53和Rb信号通路的严格调控。在癌细胞中,这几种调控机制失调,细胞周期蛋白异常激活,在大多数肿瘤中发挥了致病作用<sup>[8]</sup>。当DNA发生损伤时,细胞周期就会被阻滞,G<sub>2</sub>期是细胞周期中关键的一步。Zhang等<sup>[9]</sup>报道,降低G<sub>2</sub>期细胞能够让受损的肿瘤细胞进入有丝分裂并促进其死亡。Xie等<sup>[10]</sup>发现,TP作用于A549/TaxR细胞时,S期的比例提高,而处于G<sub>2</sub>/M期的细胞明显减少,表明S-G<sub>2</sub>的转换被TP所阻断,且TP治疗后,Bax/Bcl-2增加,再次验证了凋亡假说。因此,TP主要是通过调控细胞周期阻滞而诱导肺癌细胞凋亡,鲜有文章报道TP对细胞周期蛋白的作用,还需进一步挖掘TP影响细胞周期的具体作用机制。

1.1.2 p53介导途径 p53基因于1979年首次被科学家们发现,是一种关键的肿瘤抑制因子,通过与目标基因中的p53DNA结合元件结合并调节其表达而发挥肿瘤抑制作用<sup>[11]</sup>。同时,p53基因对促凋亡基因Bax发挥正性调节作用,而对抗凋亡基因Bcl-2则发挥负性调节作用,影响Bax/Bcl-2比值,进而调控细胞凋亡。Wang等<sup>[12]</sup>研究发现,TP增加了核糖体蛋白L23(RPL23)与小鼠双微体基因(MDM2)的结合。由于RPL23与p53竞争结合MDM2,则使游离p53浓度增加,Caspase-3、Caspase-9被激活,Bax/Bcl-2增加,进而诱导A549细胞凋亡。Kumar等<sup>[13]</sup>研究发现,TP主要通过p53依赖性调解除乙酰化酶3(SIRT3)水平介导线粒体途径,调控细胞呼吸和ATP的产生发挥抗肺癌作用。因此,p53蛋白是TP抗肿瘤的一个潜在靶点。

1.1.3 抑制AMPK/PI3K/AKT信号通路 AMPK是一种由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 亚基构成的异三聚体复合物,活化的AMPK可以促进细胞分解代谢。抑制细胞合成代谢,AMPK/PI3K/AKT在细胞生长、增殖、凋亡、炎症、转移和维持恶性细胞生物学特性中发挥关键作用<sup>[14]</sup>,因此抑制此通路也是抗癌的潜在靶点。Xie等<sup>[10]</sup>研究发现,TP使p-P38、p-ERK和Bax表达增

加,而p-JNK、p-Akt和Bcl-2的表达则相反,p38激活、JNK低表达抑制肿瘤的形成能力。ERK磷酸化水平的提高可诱导细胞凋亡,Akt的异常激活与肿瘤耐药和预后密切相关,可见TP可能是通过调控PI3K/Akt通路和凋亡相关蛋白的表达促进A549细胞凋亡。Ren等<sup>[15]</sup>研究发现,随着TP浓度增加,可使Akt磷酸化程度降低,AMPK磷酸化程度增加,且细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度显著升高,激活Ca<sup>2+</sup>依赖性激酶(CaMKK $\beta$ ),TP诱导的细胞凋亡可能需要激活CaMKK $\beta$ /AMPK信号通路。Zhu等<sup>[16]</sup>总结到PI3K/Akt通路可抑制支气管上皮细胞自噬和加重肺损伤。因此,抑制这一途径对抗肺癌和逆转耐药可能发挥巨大作用。

1.1.4 抑制NF- $\kappa$ B转录活性 NF- $\kappa$ B于1986年首次被美国的两位科学家报道。NF- $\kappa$ B是Rel家族的一员,静息状态下,在细胞质中,人核因子 $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B)与NF- $\kappa$ B形成无活性的二聚体,可被炎症和应激因子激活。NF- $\kappa$ B被激活后,可诱导抗凋亡蛋白的表达,包括Bcl-2家族成员。有研究报道,NF- $\kappa$ B在多种肿瘤中也呈现出持续活化状态<sup>[17]</sup>。Jiang等<sup>[18]</sup>研究发现,TP通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路及其调控的耐药基因的表达逆转A549/TaxR细胞耐药。NF- $\kappa$ B可能被某些炎症活化,因此抑制NF- $\kappa$ B信号通路也是抗肿瘤的主要靶点。

1.1.5 其他凋亡途径 表皮生长因子受体(EGFR)具有促进细胞分裂和增殖的功能,在非小细胞肺癌中常高表达。EGFR-TKIs已经是治疗非小细胞肺癌的常用药物,但是长期应用易出现耐药性。Meng等<sup>[19]</sup>报道,TP与EGFR-TKIs联合用药具有协同作用,下调EGFR、p-EGFR、Akt和p-Akt的表达,上调Bax/Bcl-2比例,表明TP具有抑制EGFR/Akt信号通路的潜在能力并诱导H1975细胞凋亡。Tian等<sup>[20]</sup>研究发现,随着TP浓度增加, $\beta$ -catenin、p-p70S6K、p-GSK-3 $\alpha$ 、p-GSK-3 $\beta$ 、Jagged1和c-Myc都被下调, $\beta$ -catenin受p70S6K和GSK-3负性调节,也是激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的关键。活性的GSK-3 $\beta$ 可以通过促进 $\beta$ -catenin蛋白降解抑制其转录。因此,阻断p70S6K的活性抑制Wnt/ $\beta$ -catenin途径,进而激活GSK-3,促进 $\beta$ -catenin降解。该研究证实,TP

通过抑制 P70S6K/GSK3/ $\beta$ -catenin 信号通路诱导 A549/TaxR 细胞凋亡。

综上所述,TP 主要通过调控细胞周期、p53 基因

表达、抑制 AMPK/PI3K/AKT 信号通路和 NF- $\kappa$ B 转录活性等诱导肺癌细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用,其作用机制如表 1 所示。

表 1 TP 治疗肺癌机制

细胞/动物模型	作用靶点	结果
A549/TaxR 细胞 <sup>[10]</sup>	G <sub>2</sub> /M S-G <sub>2</sub>	G <sub>2</sub> /M ↓, S-G <sub>2</sub> ↓, Bax/Bcl-2 ↑
A549 细胞 <sup>[12]</sup>	p53	p53 ↑, Caspase-3, Caspase-9 ↑, Bax/Bcl-2 ↑
H1299 细胞、HCT166 细胞 <sup>[13]</sup>	p53	调节 SIRT3 的表达促进 p53 缺失细胞线粒体功能失调
A549 细胞 <sup>[10]</sup>	PI3K/AKT	p-P38, p-ERK 和 Bax ↑, p-JNK, p-Akt 和 Bcl-2 ↓, ERK 磷酸化水平 ↑
H1395 细胞 <sup>[15]</sup>	CaMKK $\beta$ /AMPK	Akt 磷酸化 ↓, AMPK 磷酸化 ↑
A549/TaxR 细胞 <sup>[20]</sup>	NF- $\kappa$ B	G <sub>1</sub> ↓, S ↑, Bcl-2, FLIP, Cox-2 ↓
H1975 细胞 <sup>[19]</sup>	EGFR/Akt	EGFR, p-EGFR, Akt, p-Akt ↓, Bax/Bcl-2 ↑
A549/TaxR 细胞 <sup>[20]</sup>	p70S6K/GSK3/ $\beta$ -catenin	S ↑, Cleaved Caspase-3, Cleaved-PARP ↑, Bax/Bcl-2 ↑, p-GSK-3 $\alpha$ , p-GSK-3 $\beta$ , Jagged1, c-Myc, Wnt/ $\beta$ -catenin ↓

## 1.2 抑制肺癌细胞侵袭与迁移

Zhou 等<sup>[21]</sup>经体内外实验发现,突变型 p53 (mutp53) 和肿瘤蛋白 p53 (TP53) 过表达可促进 NCI-H1299 细胞的增殖、侵袭和转移。TP 可提高 HSP70 转录活性,特异性的降解未折叠 mutp53 蛋白,选择性降解折叠 mutp53 蛋白,最终抑制非小细胞肺癌的进展。因此,靶向耗尽 mutp53 蛋白对 Tp53 突变非小细胞肺癌具有很高的治疗潜力。有研究<sup>[22]</sup>发现,TP 联合吉非替尼或将 TP 制备成纳米粒 (TP/NPs) 作用于耐药 A549 或 MCF-7/MDA-MB-231 细胞时,下调 MMP-9、Bcl-2、Ki-67、CD31 表达和上调 E-Cadherin、Caspase-3 表达。MMP-9 是一种依赖 Zn 的内肽酶,可降解肿瘤外基质 (ECM) 削弱天然屏障,促进癌细胞转移。E-Cadherin 是一种上皮间质转化 (EMT) 的相关蛋白,伴随着 E-Cadherin 的丢失,恶性肿瘤的侵袭和转移也因此发生。由此可看出,TP 可通过调控 MMP-9/E-Cadherin 等的表达,抑制肺癌细胞侵袭与迁移。

## 1.3 逆转肿瘤耐药

紫杉醇、顺铂、吉非替尼等在临床上常用于治疗非小细胞肺癌,但随着用药周期的增加,都表现出不同程度的耐药性,在临床使用中受到限制。Wang

等<sup>[23]</sup>报道,肿瘤细胞通过核苷酸切除修复 (NER) 铂类药物所致的 DNA 损伤和降低铂类药物的膜通透性减少对化疗药物的摄取发挥耐药性,而 TP 可以与 TFIIF 基础转录因子结合并抑制 ATP 酶的活性,TFIIF 也参与 NER 过程。低水平 (5 ng/ml) TP 通过抑制 NER 活性和增强顺铂诱导肺癌细胞的凋亡。有研究<sup>[24]</sup>表明,TP 通过上调 E-Cadherin 表达,显著抑制耐药 A549 细胞移植瘤生长,其抑制作用与 EMT 的逆转有关。E-Cadherin 表达缺失被认为是癌症发生的标志,也是发生 EMT 的关键。Jiang 等<sup>[18]</sup>研究发现,TP 可抑制 NF- $\kappa$ B 控制的耐药基因 FLIP、XIAP、Bcl-2、Bcl-xl 和 Cox-2 表达逆转肺腺癌紫杉醇耐药。FLIP、XIAP 是 Caspase 抑制剂,导致肿瘤耐药发展。Cox-2 可促进血管生成和抑制免疫功能。综上所述,TP 有可能成为治疗耐药癌症的广谱药物,但其抑制耐药的具体机制还需进一步研究。

## 2 TP 治疗肺癌的应用进展

### 2.1 TP 用于临床的局限性

TP 是中药雷公藤的药理活性成分,由于治疗窗窄和多脏器毒性限制了其在临床的广泛使用。Li 等<sup>[25]</sup>研究发现,TP 作用于炎症状态下的斑马鱼,使

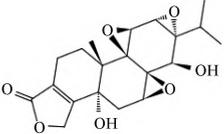
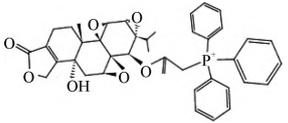
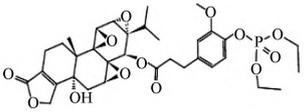
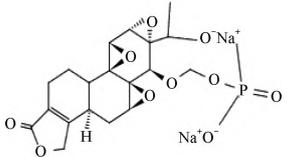
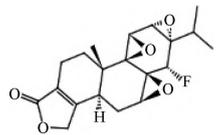
其肝脏缩小,血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)升高,Nrf-2/Keap1 抗氧化途径下调,Nrf-2 是细胞防御氧化损伤的重要调节因子。Liu 等<sup>[26]</sup>报道,在应用抗生素后口服 TP,血清 ALT、AST、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均升高,血清蛋白下降,炎症反应体 NLRP3 表达增加,提示抗生素预处理后产生炎症反应,促进 TP 吸收,加重肝毒性。因此,临床上医生面对伴有感染的患者时,应慎重考虑是否选用含 TP 的制剂。Qin 等<sup>[27]</sup>研究发现,TP 可干扰巨噬细胞的吞噬功能,导致炎症因子的产生和内毒素在肝内的聚集,称为间接性肝毒性。反向对接结果表明,MerTK 可能是巨噬细胞中 TP 的作用位点。鉴于 TP 的肝肾毒性和低亲脂性等特点,国内外学者尝试用改变其剂型

的方法,降低其毒性和增加其靶向性,使 TP 尽快用于临床上的肿瘤患者。

## 2.2 TP 的应用策略

2.2.1 基于母体结构,开展衍生物合成 TP 是一种二萜三环氧化物,C14 处的  $\beta$ -OH 被认为是发挥抗肿瘤的必需基团,因为其可对促肿瘤生长的酶巯基选择性烷基化。有研究表明,对水溶性的改善也是通过对 C14 的修饰实现的<sup>[28]</sup>。因此,C14 处官能团的大小和立体构型可能最终影响衍生物与其生物靶标的相互作用。现已报道的 TP 衍生物有 LLDT8<sup>[29]</sup>、Mito-TP-2<sup>[30]</sup>、CL20<sup>[31]</sup>、Minnelide<sup>[32]</sup>、14 $\beta$ -fluoro triptolide<sup>[33]</sup>等,TP 衍生物的化学结构及机制如表 2 所示。

表 2 TP 衍生物的化学结构及机制

化合物	化学结构	修饰位点	溶解性	作用机制
LLDT8 <sup>[29]</sup>		C5	可溶	抑制 T 细胞免疫反应和巨噬细胞活化
Mito-TP-2 <sup>[30]</sup>		C14	可溶	诱导产生 ROS,将细胞周期阻滞在 G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期
CL20 <sup>[31]</sup>		C14	可溶	具有细胞毒性,IC <sub>50</sub> 0.355 $\mu$ M
Minnelide <sup>[32]</sup>		C14	可溶	下调存活和抗凋亡基因: HSP70、BIRC5、BIRC4、BIRC2、UACA;上调促凋亡基因: APAF-1 基因
14 $\beta$ -fluoro triptolide <sup>[33]</sup>		C14	可溶	较 TP 对 A549 细胞毒性大

2.2.2 纳米系统药物开发 TP 的抗肿瘤作用已得到科研工作者的普遍认可,但由于其溶解性差、生物利用度低和毒性大等缺点,其临床应用受到限制。近几年来,各种 TP 递送系统已被设计和开发,改善 TP 用于临床面临的缺点,包括固体脂质纳米粒、聚

合物胶束、脂质体等。Zhu 等<sup>[34]</sup>将 TP 与 Na<sub>2</sub>GA 经机械球磨法制备出 Na<sub>2</sub>GA&TP BM,TP 实现了由晶态变为非晶态,溶解性增加,生物利用度较 TP 增加 2.5 倍。该 TP 固体胶束分散体经体内外研究发现,不仅可以增加 TP 抑制 A549 细胞增殖和实体瘤大小

的能力( $IC_{50}$  0.297  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ),还可以降低对其他正常组织的毒性,对 ALT 无影响。Lin 等<sup>[35]</sup>成功研制出

负载 TP 的 CA-IX 修饰的脂质体 CA-IX-TP-Lips,如图 4 所示。

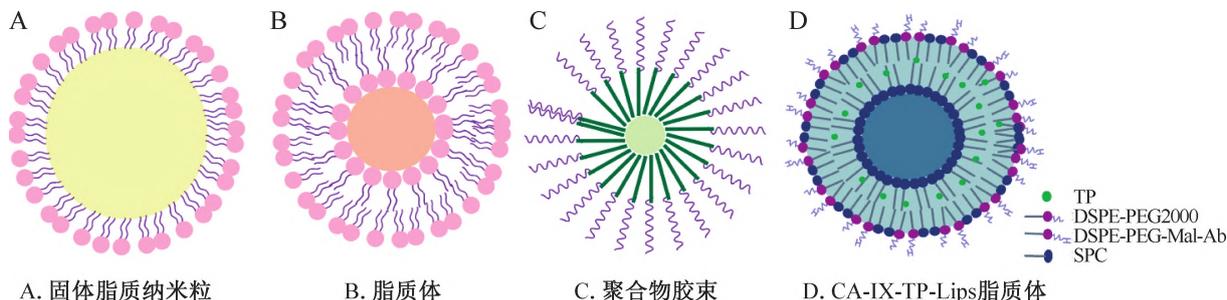


图 4 不同类型的纳米载体

经体内研究,脂质体延长 TP 在肺内的存留时间从而发挥缓释作用。脂质体上连接抗 CA-IX 抗体,可以与 A549 细胞上的 CA-IX 特异性相互作用,诱导产生低氧环境,并将 TP 靶向运输到肺癌组织,增加了对 A549 细胞杀伤的同时降低了肝毒性。基于纳米技术的给药系统越来越受到人们的关注,纳米系统在靶向给药中发挥着重要作用,可增加 TP 的生物利用度、降低肝毒性、延长药物在肿瘤组织中存留的时间等来弥补 TP 用于临床的不足之处。因此,对于负载 TP 纳米系统的开发将有广阔的应用前景。

### 3 结语

目前肺癌的发病率和检出率仍逐年增加,临床上采用手术切除、放疗、化疗、靶向药物治疗和免疫治疗的一种或多种方式联合抗肿瘤。近年来,除了上述机制外,国内外学者不断探讨 TP 抗肺癌的新机制,并通过结构修饰、联合用药、负载 TP 纳米系统药物开发等多方面改善 TP 的水不溶性、肝毒性、靶向性、生物利用度低等缺点,为 TP 用于治疗肿瘤患者提供可能。然而,目前 TP 抗肺癌的具体机制还不是特别清楚,还需不断完善和深入研究,以达到安全、有效、稳定、靶向、低毒性等治疗效果。

#### 参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mor-

tality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.

[2] LIU Q Y. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(3):377-383.

[3] HONG O Y, JANG H Y, PARK K H, et al. Triptolide inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and invasion of breast cancer cells through the inhibition of NF- $\kappa$ B and AP-1 signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1):562.

[4] 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.

[5] DENG Q D, LEI X P, ZHONG Y H, et al. Triptolide suppresses the growth and metastasis of non-small cell lung cancer by inhibiting  $\beta$ -catenin-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(9):1486-1497.

[6] YANG L L, WANG X Y, ZHENG L Y, et al. The role of FOXO3a-Bim signaling in triptolide induced bladder cancer T24 cells apoptosis [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97(15):1187-1190.

[7] HERAWATI I E, LESMANA R, LEVITA J, et al. Cytotoxicity, apoptosis, migration inhibition, and autophagy-induced by crude ricin from *Ricinus communis* seeds in A549 lung cancer cell lines [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2022, 28:e936683.

[8] SUSKI J M, BRAUN M, STRMISKA V, et al. Targeting

- cell-cycle machinery in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(6):759-778.
- [9] ZHANG Y, ZHANG R, NI H J. Eriodictyol exerts potent anticancer activity against A549 human lung cancer cell line by inducing mitochondrial-mediated apoptosis, G2/M cell cycle arrest and inhibition of m-TOR/PI3K/Akt signalling pathway[J]. *Arch Med Sci*, 2019,16(2):446-452.
- [10] XIE C Q, ZHOU P, ZUO J, et al. Triptolide exerts pro-apoptotic and cell cycle arrest activity on drug-resistant human lung cancer A549/Taxol cells via modulation of MAPK and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5):3586-3590.
- [11] SAK A, WURM R, ELO B, et al. Increased radiation-induced apoptosis and altered cell cycle progression of human lung cancer cell lines by antisense oligodeoxynucleotides targeting p53 and p21 (WAF1/CIP<sub>1</sub>) [J]. *Cancer Gene Ther*, 2003, 10(12):926-934.
- [12] WANG J, ZHANG Z Q, LI F Q, et al. Triptolide interrupts rRNA synthesis and induces the RPL23-MDM2-p53 pathway to repress lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(6):1863-1874.
- [13] KUMAR A, COREY C, SCOTT I, et al. Minnelide/triptolide impairs mitochondrial function by regulating SIRT3 in P53-dependent manner in non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0160783.
- [14] LIN Y, ZHANG L M, DING X F, et al. Relationship between the microRNAs and PI3K/AKT/mTOR axis: focus on non-small cell lung cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 239:154093.
- [15] REN T, TANG Y J, WANG M F, et al. Triptolide induces apoptosis through the calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase $\beta$ /AMP-activated protein kinase signaling pathway in non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5):2288-2296.
- [16] ZHU W, LI Y H, ZHAO J J, et al. The mechanism of triptolide in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):541-552.
- [17] CHEN Z J. Ubiquitin signalling in the NF-kappaB pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(8):758-765.
- [18] JIANG N, DONG X P, ZHANG S L, et al. Triptolide reverses the Taxol resistance of lung adenocarcinoma by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway and the expression of NF- $\kappa$ B-regulated drug-resistant genes[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1):153-159.
- [19] MENG G M, WANG W, CHAI K Q, et al. Combination treatment with triptolide and hydroxycamptothecin synergistically enhances apoptosis in A549 lung adenocarcinoma cells through PP2A-regulated ERK, p38 MAPKs and Akt signaling pathways[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3):1007-1017.
- [20] TIAN Y, LI P W, XIAO Z H, et al. Triptolide inhibits epithelial-mesenchymal transition phenotype through the p70S6k/GSK3/ $\beta$ -catenin signaling pathway in taxol-resistant human lung adenocarcinoma[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(2):1007-1019.
- [21] ZHOU J, LUO J W, LI P W, et al. Triptolide promotes degradation of the unfolded gain-of-function Tp53<sup>R175H/Y220C</sup> mutant protein by initiating heat shock protein 70 transcription in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(5):802-816.
- [22] SHI J F, REN Y L, MA J Q, et al. Novel CD44-targeting and pH/redox-dual-stimuli-responsive core-shell nanoparticles loading triptolide combats breast cancer growth and lung metastasis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):188.
- [23] WANG G, WANG X, XU X X. Triptolide potentiates lung cancer cells to cisplatin-induced apoptosis by selectively inhibiting the NER activity[J]. *Biomark Res*, 2015, 3:17.
- [24] LI F Q, CUI H Z, JIN X, et al. Triptolide inhibits epithelial-mesenchymal transition and induces apoptosis in gefitinib-resistant lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(5):1569-1579.
- [25] LI C, ZHANG C Q, ZHU C Y, et al. Inflammation aggravated the hepatotoxicity of triptolide by oxidative stress, lipid metabolism disorder, autophagy, and apoptosis in zebrafish[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:949312.
- [26] LIU Y T, HU Y Q, WANG Y L, et al. Antibiotic pretreatment promotes orally-administered triptolide absorption and aggravates hepatotoxicity and intestinal injury in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292:115224.
- [27] QIN T T, HASNAT M, ZHOU Y, et al. Macrophage malfunction in triptolide-induced indirect hepatotoxicity [J].

- Front Pharmacol, 2022,13:981996.
- [28] LI Z, ZHOU Z L, MIAO Z H, et al. Design and synthesis of novel C14-hydroxyl substituted triptolide derivatives as potential selective antitumor agents[J]. J Med Chem, 2009,52(16):5115-5123.
- [29] TANG W, ZUO J P. Immunosuppressant discovery from *Tripterygium wilfordii* Hook f: the novel triptolide analog (5R)-5-hydroxytriptolide (LLDT-8)[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012,33(9):1112-1118.
- [30] SONG H N, XING W L, SHI X J, et al. Antitumor and toxicity study of mitochondria-targeted triptolide derivatives using triphenylphosphine (TPP<sup>+</sup>) as a carrier[J]. Bioorg Med Chem, 2021,50:116466.
- [31] CHENG C L, LI G D, ZHENG G J, et al. Design and synthesis of cinnamic acid triptolide ester derivatives as potent antitumor agents and their biological evaluation[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2022,67:128760.
- [32] ROUSALOVA I, BANERJEE S, SANGWAN V, et al. Minnelide: a novel therapeutic that promotes apoptosis in non-small cell lung carcinoma in vivo[J]. PLoS One, 2013,8(10):e77411.
- [33] AOYAGI Y, HITOTSUYANAGI Y, HASUDA T, et al. Fluorination of triptolide and its analogues and their cytotoxicity[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008,18(7):2459-2463.
- [34] ZHU D B, ZHANG Q Q, CHEN Y F, et al. Mechanochemical preparation of triptolide-loaded self-micelle solid dispersion with enhanced oral bioavailability and improved anti-tumor activity[J]. Drug Deliv, 2022,29(1):1398-1408.
- [35] 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(1):1097.

[收稿日期:2023-02-06]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:覃 涛]