

雷公藤甲素抗肿瘤新型给药系统研究进展

宋基正¹, 刘宇灵¹, 林龙飞¹, 马红星^{1,2}, 付 赛¹, 王秀清¹, 李 慧^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 吉林农业大学, 吉林 长春 130000

摘要: 雷公藤甲素具有广谱、高效的抗肿瘤活性, 但其具有水溶性差、体内消除快和毒副作用强等缺点, 限制了雷公藤甲素的临床应用。新型给药系统是靶向递送雷公藤甲素的理想载体, 能够将其有效运送至肿瘤组织, 提高对肿瘤的治疗效果, 新型给药系统在改善雷公藤甲素溶解度、降低其毒副作用、提高生物利用度等方面有良好的应用前景。综述近 10 年来基于脂质体、聚合物胶束、纳米粒的雷公藤甲素抗肿瘤新型给药系统的研究进展, 以期为雷公藤甲素新型给药系统在抗肿瘤药物的开发和应用等方面提供参考。

关键词: 雷公藤甲素; 新型给药系统; 抗肿瘤; 脂质体; 聚合物胶束; 纳米粒

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)05-1269-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.05.034

Research progress on new drug delivery system of triptolide for anticancer therapy

SONG Ji-zheng¹, LIU Yu-ling¹, LIN Long-fei¹, MA Hong-xing^{1,2}, FU Sai¹, WANG Xiu-qing¹, LI Hui¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Jilin Agricultural University, Changchun 130000, China

Abstract: Triptolide had broad-spectrum and high-efficient anti-cancer activity, however, its clinical application was limited by the poor water solubility, *in vivo* rapid elimination, and strong toxicities and side effects. New drug delivery system was the ideal vehicle for targeted delivery of triptolide, which can effectively deliver triptolide to the cancer tissue, and increase the efficiency of tumor therapy. New drug delivery system had great application prospect in improving solubility of triptolide, reducing side effect, and increasing bioavailability. This article reviewed the research progress of new drug delivery system of triptolide based on liposome, polymer micelle and nanoparticle in the past decade, providing some references for the development and application of new drug delivery system of triptolide.

Key words: triptolide; new drug delivery system; antitumor activity; liposome; polymeric micelle; nanoparticle

雷公藤甲素 (triptolide, TP) 是雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的药效成分之一, 是一种 γ -内酯松香烷型的三环氧基二萜内酯类化合物^[1-3], 结构见图 1。TP 纯品为无色针状晶体^[4-5], 分子式为 C₂₀H₂₄O₆, 相对分子质量为 360.4, 熔点 226~228 °C^[5-6], 难溶于水, 溶于甲醇、醋酸乙酯、氯仿等, 表观油水分配系数为 0.58, pH 变化对其理化性质影响不大^[2,7]。根据生物药剂学分类系统 (BCS) 的分类原则, TP 属于 BCS II 类^[8]。TP 生物

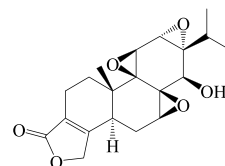


图 1 雷公藤甲素结构

Fig. 1 Structure of triptolid

活性广泛, 具有抗肿瘤、抗炎、免疫抑制、抗生育、抗囊肿等作用^[9]。目前, 临床使用的含 TP 的制剂主要有雷公藤片、雷公藤多苷片和昆明山海棠片等,

收稿日期: 2018-10-19

基金项目: 国家中药标准化项目 (ZYBZH-C-JL-25); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助 (ZXKT17006); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助 (ZXKT17050)

作者简介: 宋基正 (1989—), 男, 在读博士, 研究方向为中药新剂型研究与新药开发。Tel: 18810970468 E-mail: songjizheng345@163.com

*通信作者 李 慧, 女, 博士生导师, 研究员, 研究方向为中药新剂型研究与新药开发。Tel: (010)64087670 E-mail: lihuiyiren@163.com

存在转氨酶升高、急性肾衰竭、血小板下降、心衰等不良反应^[10]。为改变 TP 水溶性较差、体内消除快以及毒副作用强的现状,新型给药系统受到研究者的广泛关注,成为 TP 抗肿瘤制剂研究的热点^[11-12]。本文针对近 10 年 TP 在新型给药系统方面的研究进展进行综述,以期为其在这方面的深入研究和开发提供参考。

1 限制 TP 临床应用的因素

1.1 水溶性较差

TP 在纯水中的溶解度为 21.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$,属于几乎不溶或不溶的药物^[13-14]。在临床研究中,具有疏水特性的药物会引起生物利用度低、吸收差、血药浓度难以达到治疗浓度等问题。为提高血药浓度而增加剂量则可能会导致毒副作用的产生,而且会使制剂难度上升^[15]。

1.2 体内消除快

药物的消除速率能够影响其生物利用度。TP iv 给药 5 min 后,血浆样品就会出现 TP 代谢产物,给

药 4 h 后,血液中检测不到 TP 原药^[16]。药动学研究显示 TP 主要通过粪便、尿液和胆汁 3 种途径排泄,并且 48 h 内 TP 几乎没有被重吸收^[17]。药物分布到各脏器后,TP 原药会被迅速转化或消除^[18]。

1.3 毒副作用强

TP 的致死剂量小且具有剂量依赖性^[19-20],昆明种小鼠的急性毒性实验结果显示,TP 的半数致死量(LD₅₀)为 0.83 mg/kg。TP 的组织选择性较差,iv 给药后,迅速分布到全身,肺、肝和肾中药物浓度最高^[21-23]。近年来针对 TP 多器官毒性的病理学表现、作用机制以及剂量开展了广泛的研究,TP 毒性的病理学表现及其作用机制的相关研究见表 1,不同动物模型组织器官发生毒性病理变化与剂量的关系见表 2。

如表 2 所示,不同给药途径、给药时间和剂量的 TP 会引发体内靶器官的多种毒副作用,如果能够降低 TP 的上述毒性,特别是避免免疫抑制作用,将有利于 TP 在抗肿瘤治疗中的应用。

表 1 雷公藤甲素毒性的病理学表现及其作用机制

Table 1 Pathological manifestations and mechanism of triptolide toxicity

器官或系统	病理学表现	作用机制
肝脏	肝细胞索排列紊乱,中性粒细胞和淋巴细胞炎症浸润,可见坏死灶;肝细胞内骨架结构发生异常 ^[24]	细胞色素 P450 酶系代谢异常、氧化应激、免疫介导 ^[25-27]
肾脏	多肾小管上皮细胞凋亡、坏死,肾小管发生阻塞 ^[28]	活性氧(ROS)增加,超氧化物歧化酶(SOD)减少,促凋亡蛋白表达水平上升,抗凋亡蛋白表达水平下降 ^[29]
心脏	急性心肌损伤,损伤程度与剂量相关 ^[30]	线粒体损伤和细胞膜破坏 ^[31]
生殖系统	青春期性腺发育障碍,生殖细胞活性降低,严重时产生不孕不育 ^[32-33]	抑制睾丸生精细胞增殖活性,降低酸性磷酸酶活性,血清抑制素 B 下降,阻碍精子成熟,干扰排卵和阻碍卵子成熟,降低卵母细胞存活率 ^[34-35]
免疫系统	抑制细胞免疫和体液免疫 ^[36-37]	抑制 T 细胞活化,诱导 T 细胞凋亡,激活抑制性 T 淋巴细胞,抑制 B 细胞的增殖及抗体的形成,干扰 B 细胞表面受体表达 ^[38]

2 TP 新型给药系统

新型给药系统在实现靶向给药、缓释给药、降低不良反应、提高难溶性药物溶解度与生物利用度等方面表现出良好的应用前景。因此,为降低 TP 毒副作用,提高疗效,更有效地发挥其抗肿瘤活性,近年来国内外研究者开展了一系列有关 TP 抗肿瘤新型给药系统的研究,主要包括脂质体、聚合物胶束和纳米粒,本文主要对这 3 类 TP 新型给药系统的研究内容进行综述研究,所涉及的载体材料及其

体内外药效学评价进行总结,见表 3。

2.1 TP 脂质体

脂质体具有类似细胞膜的双分子层结构,生物相容性较好,有助于提高药物稳定性、靶向递送药物、降低毒性、改变药物在体内的分布。

采用磷脂、胆固醇制备的 TP 非功能型脂质体表现出良好的缓释性能,并且能够降低对免疫细胞的抑制作用^[55]。居星耀^[43]研究了 TP 脂质体对小鼠体质量的影响及其抑瘤率,发现与原药相比,TP

表 2 雷公藤甲素毒性的病理学表现与剂量的关系

Table 2 Relationship between pathological manifestations and dose of triptolide toxicity

毒性	动物模型	给药途径	剂量/(mg·kg ⁻¹)	病理学表现	参考文献
肝毒性	BALB/C 小鼠	ip	1.0	肝细胞水样变性、空泡化、坏死，血浆天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 升高	39
	C57BL/6 小鼠	ig	0.6	肝细胞鼓胀、中心坏死，炎性细胞浸润，血浆 AST 和 ALT 升高	25
	Wistar 大鼠	尾 iv	0.1、0.3	部分肝脏出现瘀血，没有明显的肝组织变性和坏死，血浆 AST 上升	20
生殖毒性	SD 大鼠	ig	0.1、0.2、0.4 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，给药 90 d	雌二醇和黄体酮减少，卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 增加，延长发情周期，减少卵巢和子宫的相对质量	40
	Wistar 大鼠	尾 iv	0.1、0.3	生精细胞的细胞质空泡化，细胞核发生固缩，精子的尾巴变短而且不规则	20
	Wistar 大鼠	ip	0.025、0.05、0.1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，给药 30 d	生精细胞及精子数量减少，畸形率增加	41
心脏毒性	SD 大鼠	ig	0.6、1.2、2.4	心电图改变，心肌肿胀，空泡变性，细胞发生溶解和收缩	31
免疫毒性	SD 大鼠	ig	0.2、0.4 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，给药 28 d	脾脏相对质量增加，脾窦发生阻塞	42
	Wistar 大鼠	尾 iv	0.1、0.3	脾脏质量、脾脏体积和脾脏指数增加	20
	SD 大鼠	ig	1.2、2.4	脾脏发生出血、瘀血、组织结构发生松散；脾脏的红髓、白髓界限模糊；脾淋巴细胞减少、坏死	17
肾毒性	SD 大鼠	ip	1	肌酐、尿素氮水平上升	29
	SD 大鼠	ip	1	刷状缘消失，肾小管上皮细胞从基底膜剥脱，肾小管阻塞	28

脂质体对小鼠的体质量变化影响较小，而抑瘤率为 TP 原药的 1.98 倍，提示脂质体可能有助于降低 TP 的毒副作用，增加对肿瘤的治疗效果。

经过抗体修饰的主动靶向 TP 脂质体能够特异性地作用于肿瘤细胞，增加肿瘤细胞内部的药物浓度来提高治疗效果^[56-57]。例如，多种实体瘤细胞表面都会过量表达的碳酸酐酶 IX (CA IX) 蛋白，将其抗体修饰到脂质体表面，可以提高 TP 脂质体对肺癌细胞的靶向性，使肺癌细胞原位移植裸鼠的生存时间由 45 d 增至 90 d，并且降低肿瘤细胞密度^[45]。为增加对肺癌细胞的渗透能力，Lin 等^[46]在 CA IX 抗体修饰脂质体的基础上，又修饰了穿膜蛋白 33 (CPP33)，与 CA IX 修饰的脂质体和 TP 原药相比，双抗体修饰 TP 脂质体不仅能更有效地抑制肺癌细

胞增殖，而且可以渗透到实体瘤模型核心部位。

2.2 TP 聚合物胶束

聚合物胶束是由两亲性嵌段共聚物在水中自组装形成的一种热力学稳定的胶体溶液。普朗尼克 P105 (Pluronic P105) 分子中聚氧乙烯 (PEO) 嵌段形成的亲水壳能够减少胶束与血浆蛋白结合，降低清除速率。与 TP 原药体内快速清除不同，TP-P105 胶束给药 16 h 后依然可以在血液中检测到 TP，延长 TP 的体循环时间^[49]。甲氧基聚乙二醇-聚乳酸 (mPEG-PLA) 胶束不仅可以靶向递送 TP 提高抗肿瘤药效而且能够降低其毒副作用，有研究^[47-48]发现，TP-mPEG-PLA 给药后肿瘤细胞外 LDH 的含量高于 TP 原药，提示 mPEG-PLA 能够增强 TP 对细胞膜的破坏性。在体内抗 S₁₈₀ 腹水瘤实验中，该制剂不仅

表 3 雷公藤甲素新型给药系统体内外药效学评价

Table 3 *In vivo* and *in vitro* pharmacodynamics of new drug delivery system for tripterine

雷公藤甲素 递送体系	载体材料	体外药效评价			体内药效评价				参考 文献
		肿瘤细胞模型	IC ₅₀ 值	作用	动物模型	剂量	给药途径	药效	
脂质体	磷脂-胆固醇	—	—	—	肝癌 H22 细胞原位移植小鼠	50、200 mg·kg ⁻¹ , 10 d	经皮给药	系统毒性 ↓	43
	卵磷脂-胆固醇丁二酸复合物	—	—	—	肝癌 H22 细胞原位移植小鼠	2、4、6 μg·只 ⁻¹ , 连续给药 14 d	iv	抑制率 ↑, 系统毒性 ↓	44
	CAIX 修饰的磷脂	低氧诱导的 A549 肺癌细胞	14.67 μmol·L ⁻¹	细胞摄取 ↑, 实体瘤渗透 ↑, 抑制细胞活力, IC ₅₀ 值 ↓	人肺癌 A549 细胞异种移植裸鼠	0.15 mg·kg ⁻¹ , 每周给药 2 次, 总计 8 次	肺部给药	抑瘤率 ↑, 生存时间 ↑, 体质量稳定增加, 肿瘤细胞密度 ↓, 肝毒性 ↓	45
	CA IX/PPP33 修饰的磷脂	低氧诱导的 A549 肺癌细胞	—	抑制肿瘤细胞侵袭, 促进细胞凋亡, 实体瘤渗透 ↑	人肺癌 A549 细胞异种移植 BALB/C nu/nu 裸鼠	0.3 mg·kg ⁻¹ , 每天 1 次, 总计 4 次	肺部给药	抑瘤率 ↑, 体质量稳定增长	46
聚合物胶束	PEG2000-PCL2000	—	—	—	小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞原位移植 C57BL/6 小鼠	0.3 mg·kg ⁻¹ , 每天 1 次, 总计 5 次	iv	体质量稳定增长, 肿瘤体积 ↓, 生存时间 ↑, 抑制肿瘤血管生成, VEGF mRNA 表达水平 ↓	47
	mPEG-PLA	白血病细胞和 HT29 人结肠癌细胞	—	抑制肿瘤细胞活性, 破坏细胞膜完整性, 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡, Caspase-3/7 表达 ↑	—	—	—	—	48
	mPEG-PLA	A2780 卵巢癌细胞	—	抑制肿瘤细胞增殖	腹水瘤 S ₁₈₀ 细胞原位移植昆明小鼠	37.5、75.0、150.0 μg·kg ⁻¹ , 每天 1 次, 总计 6 次	iv	抑瘤率 ↑, 实体瘤核心区坏死 ↑, 免疫抑制率 ↓	44
	Pluronic P105	SKOV3 卵巢癌细胞	—	抑制肿瘤细胞增殖, 阻滞细胞周期, 抑制侵袭和转移, Caspase-3/7/9 活性 ↑, NF-κB 活性 ↓	—	—	—	—	49
	octadecylamine、(API-ASP) ₁₀ 、F127	HCCLM3 和 HepG2 肝癌细胞	4.7 ng·mL ⁻¹	抑制肿瘤细胞增殖, Caspase-3/9 活性和表达量 ↑, 阻滞细胞 S/G ₂ 周期, ROS ↑	人肝癌 HCCLM3 细胞异种移植 BALB/C 裸鼠	6.5 μL·g ⁻¹	iv	抑瘤率 ↑, 生存率 ↑	50
	octadecylamine、(API-ASP) ₁₀ 、FA-F127	Bel-7404 和 MIHA 肝癌细胞	—	抑制肿瘤细胞增殖, 阻滞细胞 G ₂ /M 周期, 基因 CKS2 和 AURKA 表达水平 ↑	肝癌 Bel-7404 细胞原位移植裸鼠	—	iv	抑瘤率 ↑, 生存率 ↑	51
	mPEG-亚油酸	—	—	—	肝癌 H22 细胞原位移植小鼠	7 mg·kg ⁻¹	iv	抑瘤率 ↑, 体质量无显著变化	52
固体纳米粒	丝蛋白	PANC-1 和 MIA PaCa-2 胰腺癌细胞	3.80、4.75 μmol·L ⁻¹	肿瘤细胞摄取能力 ↑, 抑制肿瘤细胞增殖, 抑制集落形成, 诱导细胞凋亡	—	—	—	—	53
	mPEG-s-s-C16/卵磷脂/PLGA	KB 细胞	—	诱导细胞凋亡, 抑制细胞活力	肝癌 H22 细胞原位移植 BALB/C 雌性裸鼠	200 μL·只 ⁻¹ , 6 d 给药 1 次, 总计 3 次	iv	抑瘤率 ↑	54

“—” 表示文献未提及; ↑ 表示增加; ↓ 表示作用降低
 “—” not mentioned in the literature; ↑ increase; ↓ reduce

可以提高 TP 的肿瘤抑制率,还能够有效避免免疫抑制作用。急性毒性实验证明 mPEG-PLA 能够扩大 TP 的治疗窗,改善用药安全问题^[19]。综上, mPEG-PLA 有希望成为一种理想的靶向给药系统。

上述非功能型胶束通过延长循环时间和被动靶向作用改善了 TP 消除快和毒性大的缺点,但也存在一些不足之处,如释放位置不具有选择性、释放速率不受控制等,因此,研究人员基于肿瘤微环境特点,设计了一系列环境响应型聚合物胶束,主要包括还原敏感和 pH 敏感 2 种类型。(1) 还原敏感型聚合物胶束:将维生素 E 和 TP 用二硫键连接制成 TP 前药,然后载入聚乙二醇(PEG)-亚油酸聚合物胶束。一方面二硫键能够响应肿瘤组织的还原性环境释放药物,降低对正常组织器官的损伤;另一方面利用亚油酸与维生素 E 良好的相容性,提高载药量^[52]。(2) pH 敏感型聚合物胶束:基于肿瘤微环境具有较低 pH 值的特点,可以将酸敏感基团化学键合至载体材料表面,构建 pH 敏感型载药系统。段炼^[50]使用十八烷胺、L-天冬氨酸-β-苄酯、1-(3-氨基丙基)咪唑合成了 octadecylamine-p(API-ASP)₁₀ 材料,其咪唑结构能够在弱酸性条件下发生质子化,导致胶束易膨胀破裂而释放 TP,而在中性条件下保持相对稳定。实验数据显示, TP(API-ASP) 胶束在 pH 6.0 时累积释放率为 80%,而 pH 7.4 时累积释放率不到 10%。为更有效地提高制剂对肿瘤细胞的选择性, Ling 等^[51]使用叶酸修饰的 F127 和 octadecylamine-p(API-ASP)₁₀ 制成 TP 混合胶束,使其同时具有主动靶向和 pH 响应释药 2 种功能。与单一功能胶束相比,多功能 TP 聚合物混合胶束的体内外抗肿瘤药效更强。

2.3 TP 纳米粒

纳米粒是以天然或合成的高分子材料为载体,将药物溶解、吸附或包裹于材料中制成粒径 10~100 nm 的固态胶体载药微粒^[58]。TP 丝蛋白纳米粒具有 pH 响应释放和靶向能力,有利于维持 TP 在肿瘤组织中的浓度,减少药物在正常组织中的分布,提高其抗肿瘤药效。其 pH 响应药物释放机制可能与结构中的羧基能够在弱酸性环境中与质子结合,使丝蛋白表面和内部的负电荷消失,导致纳米粒聚合状态被破坏有关;也可能与药物理化性质差异引起的药物与丝蛋白之间静电作用大小不同有关^[59]。

采用微乳法制备的 TP 固体脂质纳米粒在体外释放实验中具有显著的两相释放特点,有助于 TP

快速达到治疗浓度,并维持稳定。体内药动学参数显示, TP 原药组的达峰时间(t_{\max})和半衰期($t_{1/2}$)分别为 0.200 h 和 0.706 h,而 TP 固体脂质纳米粒能够将 t_{\max} 和 $t_{1/2}$ 推迟 1 倍,有助于降低其毒性和消除速率,增加治疗指数^[53,60]。固体脂质纳米粒除具有物理稳定性高、药物泄露少、缓释性好的特点外,还有毒性低、不使用有机溶剂、易于大规模生产的特点^[59]。

3 结语与展望

TP 新型给药系统在药物递送方面已经有了广泛而深入的研究,如脂质体、聚合物胶束、纳米粒等在改善 TP 的溶解度、增加稳定性、降低毒副作用、提高靶向性和生物利用度、增强疗效等方面取得了较大的进展。目前,大部分 TP 新型给药系统的研究还处于基础研究阶段,尚未进入临床使用阶段,主要是由于其包封率低、制备工艺复杂、长期储存物理化学稳定性不佳等原因造成的。此外,载体材料的安全性、药物释放机制、体内靶向性及药动学特征等问题还需进一步研究。目前,对 TP 新型给药系统的研究以注射剂为主,也有 TP 口服制剂和吸入制剂的研究报道,以期增加患者用药顺应性。相信随着制剂技术的日臻完善,TP 新型给药系统将为肿瘤患者提供一个新的选择。

参考文献

- [1] 侯海荣,何秋霞,李晓彬,等.雷公藤的效/毒物质基础研究进展[J].现代医药卫生,2018,34(7):1018-1020.
- [2] 薛璟.雷公藤主成分肠吸收动力学研究[D].南京:南京中医药大学,2010.
- [3] 张纬江,张若楠,潘德济,等.雷公藤二萜成分研究[J].上海医科大学学报,1986,13(4):267-272.
- [4] 陈玉,杨光忠,赵松,等.雷公藤二萜成分研究[J].林产化学与工业,2005,25(2):35-38.
- [5] 郭舜民,夏志林,齐一萍,等.雷公藤甲素的半合成研究[J].中国药科大学学报,1999,30(1):15-17.
- [6] 贾力.雷公藤属植物的化学、药理和临床应用[J].中国药学杂志,1985,20(2):101-105.
- [7] 薛璟,贾晓斌,谭晓斌,等.雷公藤甲素表观油水分配系数的测定及其对吸收预测的研究[J].中国药学杂志,2009,44(20):1560-1563.
- [8] 王秀清,刘宇灵,林龙飞,等.中药相关生物药剂学分类系统的发展、检测方法及应用[J].中草药,2018,49(12):2742-2748.
- [9] 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.
- [10] 杨冬梅,刘俊.雷公藤多苷临床应用及不良反应的

- 研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(20): 2185-2190.
- [11] 陈 昊, 顾一煌. 近 10 年雷公藤甲素减毒研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 109-110.
- [12] 徐宇虹, 曹 婧. 肿瘤靶向药物输送载体研究的分析和展望 [J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(6): 494-503.
- [13] 傅 玉, 林 箐, 张志荣. 雷公藤甲素及其氨基葡萄糖结合物的表观溶解度、表观油水分配系数和解离常数的测定 [J]. 华西药学杂志. 2017, 32(4): 369-371.
- [14] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [15] Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, *et al.* Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications [J]. *Int J Pharm*, 2011, 420(1): 1-10.
- [16] 孙帅婷, 金 艺, 袁 波, 等. 雷公藤甲素和雷公藤红素在大鼠体内的代谢产物分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(3): 274-280.
- [17] Shao F, Wang G, Xie H, *et al.* Pharmacokinetic study of triptolide, a constituent of immunosuppressive chinese herb medicine, in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(4): 702-707.
- [18] Song W, Liu M, Wu J, *et al.* Preclinical pharmacokinetics of triptolide: A potential antitumor drug [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(0): 1-8.
- [19] Xu L, Qiu Y, Xu H, *et al.* Acute and subacute toxicity studies on triptolide and triptolide-loaded polymeric micelles following intravenous administration in rodents [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 57: 371-379.
- [20] Zhang L, Wang T, Li Q, *et al.* Fabrication of novel vesicles of triptolide for antirheumatoid activity with reduced toxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 2663-2673.
- [21] 林君容, 林 兵, 宋洪涛. 雷公藤甲素与雷公藤红素的体内药动学研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(3): 528-532.
- [22] 余 炜. 雷公藤内酯醇在大鼠体内药代动力学及组织分布研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2007.
- [23] Xi C, Peng S, Wu Z, *et al.* Toxicity of triptolide and the molecular mechanisms involved [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 531-541.
- [24] 刘泽洲, 许可嘉, 张天娇, 等. 雷公藤甲素诱导小鼠急性肝损伤的形态学研究 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(17): 3207-3211.
- [25] Wang X, Jiang Z, Cao W, *et al.* Th17/Treg imbalance in triptolide-induced liver injury [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93: 245-251.
- [26] Zanger U M, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. *Pharmacol Therap*, 2013, 138(1): 103-141.
- [27] 魏 婕, 顾一煌, 李广林, 等. 雷公藤甲素肝毒性作用机制研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2012, 31(9): 693-695.
- [28] Yang F, Ren L, Zhuo L, *et al.* Involvement of oxidative stress in the mechanism of triptolide-induced acute nephrotoxicity in rats [J]. *Experim Toxicol Pathol*, 2012, 64(7/8): 905-911.
- [29] Yang F, Zhuo L, Ananda S, *et al.* Role of reactive oxygen species in triptolide-induced apoptosis of renal tubular cells and renal injury in rats [J]. *J Huazhong Sci Technol: Med Sci*, 2011, 31(3): 335-41.
- [30] 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.
- [31] 王 茜, 黄光照, 郑 娜, 等. 雷公藤甲素致大鼠急性心肌损伤的初步探讨 [A] // 第五届全国雷公藤学术会论文集 [C]. 泰宁: 中国中西医结合学会, 2008.
- [32] 莫玉洁, 朱建华. 雷公藤甲素抗雄性生育作用研究进展 [J]. 科技信息, 2013(2): 503-506.
- [33] 许永亮. 雷公藤甲素抗生育作用研究进展 [J]. 海峡药理学, 2015, 27(11): 11-13.
- [34] Ma B, Qi H, Li J, *et al.* Triptolide disrupts fatty acids and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) levels in male mice testes followed by testicular injury: A GC-MS based metabolomics study [J]. *Toxicology*, 2015, 336: 84-95.
- [35] Singla N, Challana S. Reproductive toxicity of triptolide in male house rat, *Rattus* [J]. *Sci World J*, 2014, doi:10.1155/2014/879405.
- [36] 窦 洁, 李孟秋, 陈 松, 等. 雷公藤甲素对小鼠免疫功能抑制作用 [J]. 药物生物技术, 2007, 14(6): 429-431.
- [37] 耿兴超, 洪 敏, 宋 莹, 等. 雷公藤甲素对 Wistar 大鼠免疫毒性相关基因表达的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(6): 870-875.
- [38] 王宝娟, 付 滨, 张童燕, 等. 雷公藤甲素免疫调节机制研究进展 [J]. 河北中医, 2015, 37(3): 463-465.
- [39] Li J, Shen F, Guan C, *et al.* Activation of Nrf2 protects against triptolide-induced hepatotoxicity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100685.
- [40] Dhar P, Singla N. Effect of triptolide on reproduction of female lesser bandicoot rat, *Bandicota bengalensis* [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2014, 37(4): 448-458.
- [41] 黄郑隼, 阙慧卿, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇对雄性大鼠的生殖毒性及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4655-4659.

- [42] Liu L, Jiang Z, Liu J, *et al.* Sex differences in subacute toxicity and hepatic microsomal metabolism of triptolide in rats [J]. *Toxicology*, 2010, 271(1/2): 57-63.
- [43] 居星耀. 雷公藤甲素脂质体制备及体内抗肿瘤实验研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2007, 24(4): 271-274.
- [44] Wang Y, Liu T, Li H. Enhancement of triptolide-loaded micelles on tumorigenicity inhibition of human ovarian cancer [J]. *J Biomat Sci Polymer Ed*, 2016, 27(7): 545-556.
- [45] Lin C, Wong B, Chen H, *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.
- [46] Lin C, Zhang X, Chen H, *et al.* Dual-ligand modified liposomes provide effective local targeted delivery of lung-cancer drug by antibody and tumor lineage-homing cell-penetrating peptide [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 256-266.
- [47] Xu L, Chen H, Xu H, *et al.* Anti-tumour and immuno-modulation effects of triptolide-loaded polymeric micelles [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(3): 741-748.
- [48] Zheng S, Low K, Wagner S, *et al.* Cytotoxicity of triptolide and triptolide loaded polymeric micelles *in vitro* [J]. *Toxicol Vitro*, 2011, 25(8): 1557-1567.
- [49] 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.
- [50] 段 炼. pH 刺激响应型纳米雷公藤载体药物的制备及对肝癌的治疗研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [51] Ling D, Xia H, Park W, *et al.* pH-sensitive nanoformulated triptolide as a targeted therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(8): 8027-8039.
- [52] Wang Y, Liu X, Wang X, *et al.* Redox-responsive self-assembly PEG nanoparticle enhanced triptolide for efficient antitumor treatment [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12968.
- [53] 张 聪. 雷公藤甲素脂质纳米粒研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [54] Wu B, Lu S T, Zhang L J, *et al.* Codelivery of doxorubicin and triptolide with reduction-sensitive lipid-polymer hybrid nanoparticles for *in vitro* and *in vivo* synergistic cancer treatment [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 1853-1862.
- [55] 王淑娟. 雷公藤甲素脂质体的制备及质量的初步研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2010.
- [56] Wickens J M, Alsaab H O, Kesharwani P, *et al.* Recent advances in hyaluronic acid-decorated nanocarriers for targeted cancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(4): 665-680.
- [57] 高彩芳, 梁剑铭, 秦 晶, 等. 共载紫杉醇和纳米银的叶酸-白蛋白纳米粒的制备和体外评价 [J]. *中草药*, 2018, 49(12): 2786-2792.
- [58] 杨 明. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [59] Ding B, Wahid M A, Wang Z, *et al.* Triptolide and celastrol loaded silk fibroin nanoparticles show synergistic effect against human pancreatic cancer cells [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(32): 11739-11753.
- [60] Zhang C, Peng F, Liu W, *et al.* Nanostructured lipid carriers as a novel oral delivery system for triptolide: Induced changes in pharmacokinetics profile associated with reduced toxicity in male rats [J]. *Int J Nanomed*, 2014, 9: 1049-1063.