

雷公藤甲素防治子宫内膜癌的药理作用研究进展

陈 丹, 许波群*

南京医科大学第二附属医院 妇产科, 江苏 南京 210000

摘 要: 子宫内膜癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤, 目前临床对子宫内膜癌治疗以化疗、激素、靶向治疗为主。雷公藤甲素是由雷公藤中提取的环氧二萜内酯化合物, 可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤血管形成、克服化疗耐药性限制子宫内膜癌的生长, 发挥有效的抗肿瘤活性。总结了雷公藤甲素防治子宫内膜癌的药理作用研究进展, 为雷公藤甲素临床防治子宫内膜癌提供参考。

关键词: 雷公藤甲素; 子宫内膜癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞侵袭; 细胞转移; 血管形成; 化疗耐药性

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)06-1587-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.040

Research progress on pharmacological effects of triptolide in prevention and treatment of endometrial cancer

CHEN Dan, XU Boqun

Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Abstract: Endometrial cancer is a common malignant tumor of the female reproductive system. At present, the clinical treatment of endometrial cancer mainly includes chemotherapy, steroids, and targeted therapy. Triptolide is an epoxy diterpenoid lactone extracted from *Tripterygium Radix et Rhizoma*, and can limit the growth of endometrial cancer and exert effective anti-tumor activity by inhibiting tumor cell proliferation, promoting tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell invasion and metastasis, inhibiting tumor angiogenesis, overcoming chemotherapy resistance. This article summarizes the pharmacological research progress of triptolide in prevention and treatment of endometrial cancer, providing reference for the clinical prevention and treatment of endometrial cancer with triptolide.

Key words: triptolide; endometrial cancer; cell proliferation; cell apoptosis; cell invasion; cell metastasis; angiogenesis; chemotherapy resistance

子宫内膜癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤, 好发于中老年女性, 以子宫内膜细胞异常增生后癌变为主要特征, 近年来发病率持续上升, 且年轻化趋势^[1]。目前临床对子宫内膜癌治疗以化疗、激素、靶向治疗为主, 常用药物包括铂类药物、多柔比星脂质体、拓扑替康、吉西他滨、孕激素、细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4/6 抑制剂、程序性细胞死亡蛋白 1 及其配体 (PD-1/PD-L1) 抑制剂、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 靶向药物等^[2]。由于子宫内膜癌的分型复杂, 与患者疗效转归和预后关系密切, 然而仅少部分医院可开展分子分型检测, 造成精准治疗难以普及^[3]。随着子宫内膜癌发病率

的增加, 约一半的患者经一线化疗后常出现化疗耐药或靶向治疗耐药, 限制了常规药物的治疗效果, 药物长期使用所带来的不良反应也是一个不容忽视的问题^[4]。寻找更佳有效和安全的抗子宫内膜癌药物对改善患者预后具有重要临床意义。雷公藤甲素是由雷公藤中提取的环氧二萜内酯化合物, 具有抗炎、抗病毒、抗纤维化、抗类风湿、抗痴呆、抗氧化、免疫调节、抗肿瘤等多种活性, 临床常用于类风湿、白血病、多种癌症的治疗^[5]。近年来雷公藤甲素在子宫内膜癌治疗方面的优势获得广泛关注。雷公藤甲素可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤

收稿日期: 2025-04-17

基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目 (H2023113)

作者简介: 陈 丹 (1997—), 女, 住院医师, 硕士, 研究方向为妇科内分泌、妇科肿瘤及盆底功能障碍性疾病。E-mail: 15797899163@163.com

*通信作者: 许波群 (1977—), 女, 主任医师, 硕士, 研究方向为妇科内分泌、妇科肿瘤及盆底功能障碍性疾病。E-mail: boqun_xu@njmu.edu.cn

血管形成、克服化疗耐药性限制子宫内膜癌的生长,发挥有效的抗肿瘤活性。本文总结了雷公藤甲素防治子宫内膜癌的药理作用研究进展,为雷公藤甲素临床防治子宫内膜癌提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 阻滞细胞周期

细胞周期阻滞是调控细胞增殖的核心机制之一,在子宫内膜腺癌中,异常的细胞周期进程驱动肿瘤恶性增殖,靶向周期相关蛋白或信号通路,抑制关键检查点(G_1/S 、 S 、 G_2/M),可诱导细胞周期阻滞,从而抑制癌细胞生长^[6]。Ni 等^[7]使用 5、40、80 ng/mL 雷公藤甲素干预人子宫内膜癌细胞系 HEC-1B 72 h 发现,雷公藤甲素可阻滞肿瘤细胞周期,显著抑制肿瘤细胞生长,抑制率可高达 50%。10、20、40、80、160 ng/mL 雷公藤甲素干预人子宫内膜腺癌细胞株 HHUA 72 h 发现,雷公藤甲素可通过将细胞阻滞于 S 期,以浓度和时间相关抑制细胞增殖,发挥抗子宫内膜癌活性^[8]。蔡玉等^[9]研究还发现,5 ng/mL 雷公藤甲素干预 72 h 将人子宫内膜癌细胞株 HEC-1B 细胞阻滞于 S 期,40、80 ng/mL 雷公藤甲素干预 72 h 可将细胞阻滞于 G_2/M 期,呈时间相关抑制人子宫内膜癌细胞生长。40 nmol/L 雷公藤甲素干预 72 h 后,可通过阻滞细胞周期,提高 S 期的细胞和降低 G_2/M 期的细胞,以时间相关抑制子宫内膜癌 KLE 细胞的细胞增殖^[10]。

1.2 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与调控细胞存活、增殖和代谢,Akt 通过磷酸化抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β),减少 Cyclin D 的降解,驱动 S 期基因表达,mTOR 促进 Cyclin D、c-Myc 等关键周期蛋白的翻译,加速 G_1/S 期进程^[11]。2、8、32、128 nmol/L 雷公藤甲素干预 72 h,可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的磷酸化,阻断下游促存活蛋白的表达,将子宫内膜癌 Ishikawa 细胞阻滞于 S 期和 G_2/M 期,还能上调 LC3II 的表达,激活自噬性死亡,以浓度和时间相关降低细胞的增殖^[12]。

2 促进肿瘤细胞凋亡

2.1 抑制 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路的活化可促使下游 Bad、半胱天冬酶(Caspase)-9 等促凋亡蛋白失活,阻断线粒体凋亡途径,还能激活 mTOR 表达,促进细胞存活^[13]。10、20、40、80 ng/mL 雷公藤甲素干预 72 h

可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路下调 Akt 的磷酸化,阻断下游促生存信号通路,以浓度相关促进人子宫内膜癌细胞 HEC-1B 的细胞凋亡^[14]。

2.2 调控信号转导和转录激活因子 3(STAT3)/PD-L1 信号通路

STAT3/PD-L1 信号通路通过抑制线粒体凋亡途径和增强免疫逃逸靶向抑制 STAT3/PD-L1 的活性,可上调促凋亡蛋白的表达,解除对凋亡通路的抑制作用,促进肿瘤细胞 DNA 损伤,加快细胞凋亡^[15]。汪洁等^[10]使用 40 nmol/L 雷公藤甲素干预子宫内膜癌 KLE 细胞 72 h 的研究发现,雷公藤甲素可调控 STAT3/PD-L1 信号通路,显著抑制 p-STAT3、IRF-1、PD-L1 蛋白相对表达量,促进 γ H2AX 磷酸化(DNA 双链断裂标志),引发 DNA 损伤,时间相关提高 KLE 细胞的凋亡率。

2.3 靶向调控 LncRNA CCAT1/Caspase-3 通路

LncRNA CCAT1 通过吸附 miRNA、表观遗传抑制或干扰蛋白活性等多种机制,抑制 Caspase-3 的活化,阻碍肿瘤细胞凋亡,靶向 CCAT1-Caspase-3 轴,可逆转凋亡抵抗,为癌症治疗提供新方向^[16]。李林等^[17]使用 25、50、100 μ g/kg 雷公藤甲素 ip 治疗 HEC-1A 细胞建立的子宫内膜癌移植瘤小鼠 15 d 发现,雷公藤甲素通过调控 LncRNA CCAT1/Caspase-3 通路下调 LncRNA CCAT1 表达,激活凋亡相关蛋白 Caspase-3 的活性,促进细胞凋亡,提高局部肿瘤坏死面积,以浓度相关降低肿瘤质量,提高抑瘤率。蔡玉等^[8]研究发现,40、80、160 ng/mL 雷公藤甲素干预 72 h 可促使人子宫内膜腺癌细胞株 HHUA 细胞凋亡,倒置显微镜下可见细胞变圆、漂浮,死亡细胞随剂量增加而增多,通过促进细胞凋亡发挥抗子宫内膜癌的作用。

2.4 下调 B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)的表达

Bcl-2 是典型的抗凋亡蛋白,主要位于内质网膜、线粒体膜上,靶向抑制 Bcl-2 的表达,可改变线粒体通透性,促进细胞色素的释放,激活 Caspase-9,执行细胞凋亡程序^[18]。Wang 等^[19]使用 10~320 nmol/L 雷公藤甲素干预人子宫内膜癌细胞系 HEC-1B 72 h 的研究发现,雷公藤甲素可下调 Bcl-2 的表达,而对 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bax)无明显影响,促进细胞色素 C 释放至胞质,激活 Caspase-3/9 的活性,改变线粒体膜的通透性,显著促进细胞凋亡,且对 p53 表现出非相关性,排除 p53 通路的促凋亡主导作用,对克服 p53 基因突变的癌症具有

积极意义。2、4、8 $\mu\text{g/kg}$ 雷公藤甲素 ip 治疗人子宫内膜癌移植瘤小鼠 15 d 的研究发现, 48 h 后细胞出现圆形化、脱落和凋亡小体, 通过下调 Bcl-2 的表达, 激活线粒体和死亡受体通路, 促进细胞凋亡, 其作用与顺铂相当, 且未出现顺铂引起的小鼠体质量下降^[7]。仲剑等^[20]使用 2、4、8 $\mu\text{g/kg}$ 雷公藤甲素 ip 治疗子宫内膜癌细胞移植瘤裸鼠 15 d 的研究发现, 雷公藤甲素可通过下调 Bcl-2 的表达, 诱导肿瘤细胞凋亡, 发挥抗子宫内膜癌的作用。10~160 nmol/L 雷公藤甲素干预 72 h 可通过激活 Caspase 相关的线粒体途径, 诱导 Caspase-3/9 活化, 下调 Bcl-2 的表达, 促使细胞色素 C 的分泌, 以浓度相关和时间相关促使人子宫内膜癌细胞 HEC-1B 的细胞凋亡, 发挥抗癌活性^[21]。

3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

基质金属蛋白酶 (MMP)-2/MMP-9 通过降解基底膜 IV 型胶原促进肿瘤侵袭和转移, 其高表达与子宫内膜癌分化程度低、肌层浸润深和不良预后相关^[22]。40 ng/mL 雷公藤甲素可下调 MMP-2/MMP-9 活性, 以时间相关降低人子宫内膜腺癌细胞 HEC-1B 的侵袭指数, 阻断基底膜的降解, 降低子宫内膜癌细胞侵袭和转移^[23]。

4 抑制肿瘤血管形成

VEGF 是调控肿瘤血管生成的关键因子, 通过结合受体 VEGFR-1/2 激活下游信号, 诱导内皮细胞增殖、迁移和血管通透性增加, 为肿瘤提供营养支持^[24]。2、4、8 $\mu\text{g/kg}$ 雷公藤甲素 ip 治疗人子宫内膜癌细胞 HEC-1B 移植瘤裸鼠 15 d 发现, 雷公藤甲素可通过 VEGF 的表达降低肿瘤血管形成, 限制营养供应, 以限制裸鼠子宫内膜肿瘤的体积, 限制肿瘤的生长^[20]。Ni 等^[7]使用 40~80 ng/mL 葛根素干预 72 h 可通过下调 HEC-1B 细胞构建异种移植瘤裸鼠肿瘤组织中 VEGF 的表达, 抑制血管生成, 发挥抗子宫内膜癌的作用。

5 克服化疗耐药性

子宫内膜癌可通过药物外排、抑制凋亡、DNA 修复、促生存通路激活等多种机制对顺铂、紫杉醇等常规化疗药物产生耐药性, 限制了常规化疗药物的疗效^[25]。de Haydu 等^[26]研究发现, 50 nmol/L 雷公藤甲素干预 48 h 对铂敏感子宫内膜癌 EC 细胞具有显著的细胞毒性, 56 nmol/L 雷公藤甲素对铂耐药性的子宫内膜癌 EC 细胞也具有显著的细胞毒性, 在 100 nmol/L 时对两种细胞均发挥完全抑制作用,

证实雷公藤甲素可用于铂耐药性的子宫内膜癌。

6 结语

雷公藤甲素可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤血管形成、克服化疗耐药性多机制、多靶点地发挥抗子宫内膜癌的作用。目前雷公藤甲素用于子宫内膜癌以细胞和动物实验为主, 在人体的药理作用还需进行人体试验进行验证。目前雷公藤甲素用于子宫内膜癌现有研究主要聚焦于细胞增殖、细胞凋亡等, 是否通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰或非编码 RNA (如 miRNA) 调控子宫内膜癌进展尚缺乏系统性研究。上述多数研究采用皮下移植瘤模型, 未模拟子宫内膜癌原位生长和转移微环境, 可能低估肿瘤耐药性和免疫互作的影响。传统给药方式可能导致非特异性分布, 增加全身毒性, 雷公藤甲素针对子宫内膜癌局部递送 (如宫腔给药) 的剂型研究匮乏, 同时雷公藤甲素水溶性差、代谢快的问题在子宫内膜癌模型中未得到针对性解决, 影响疗效稳定性。未来研究者可通过转录组、蛋白质组和代谢组学解析雷公藤甲素对子宫内膜癌的全局调控网络, 挖掘新靶点。也可以积极开发雷公藤甲素宫腔内缓释制剂 (如水凝胶、纳米微粒), 提高药物在子宫内膜病灶的富集, 减少全身暴露。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李小毛. 子宫内膜癌的临床诊治进展 [J]. 广东医学, 2012, 33(8): 1185-1187.
- [2] 马阿影, 谢淑武, 周洁芸, 等. 子宫内膜癌药物治疗研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(10): 1062.
- [3] 夏玲芳, 朱俊, 吴小华. 2023 年 ESMO 妇科肿瘤治疗最新进展及展望 [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(11): 969-980.
- [4] Fontana F, Anselmi M, Limonta P. Molecular mechanisms of cancer drug resistance: emerging biomarkers and promising targets to overcome tumor progression [J]. *Cancers*, 2022, 14(7): 1614.
- [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] Zhang M, Lu Q, Hou H, *et al.* Garcinol inhibits the proliferation of endometrial cancer cells by inducing cell cycle arrest [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(2): 630-640.
- [7] Ni J, Wu Q, Sun Z H, *et al.* The inhibition effect of triptolide on human endometrial carcinoma cell line HEC-

- 1B: A *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(11): 4571-4576.
- [8] 蔡玉, 孙志华, 吴强, 等. 雷公藤甲素对子宫内膜癌细胞株 HHUA 体外抑制作用的研究 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2009, 1(2): 88-91.
- [9] 蔡玉, 孙志华, 吴强, 等. 雷公藤甲素对人子宫内膜癌细胞株 HEC-1B 的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(4): 282-285.
- [10] 汪洁, 杨彩凤, 吴亚凡, 等. 雷公藤甲素通过 STAT3/PD-L1 通路介导子宫内膜癌 KLE 细胞 DNA 损伤诱导细胞凋亡的作用机制研究 [J]. 中医药导报, 2022, 28(3): 13-17.
- [11] Chen J, Zhao K N, Li R, *et al.* Activation of PI3K/Akt/mTOR pathway and dual inhibitors of PI3K and mTOR in endometrial cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(26): 3070-3080.
- [12] 关崇丽, 郑婧, 王惠玲. 雷公藤甲素对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(7): 1706-1710.
- [13] Madanes D, Bilotas M A, Bastón J I, *et al.* PI3K/AKT pathway is altered in the endometriosis patient's endometrium and presents differences according to severity stage [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(5): 436-440.
- [14] 黄晓昊, 孙志华, 吴强. 雷公藤甲素对离体子宫内膜癌细胞株增殖及凋亡信号通路 PI3K/PKB 的影响 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2010, 30(7): 910-913.
- [15] Chen Y, Li F, Li D, *et al.* Atezolizumab and blockade of LncRNA PVT1 attenuate cisplatin resistant ovarian cancer cells progression synergistically via JAK2/STAT3/PD-L1 pathway [J]. *Clin Immunol*, 2021, 227: 108728.
- [16] Treeck O, Skrzypczak M, Schüler-Toprak S, *et al.* Long non-coding RNA CCAT1 is overexpressed in endometrial cancer and regulates growth and transcriptome of endometrial adenocarcinoma cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 122: 105740.
- [17] 李林, 魏旭静, 代丽丽, 等. LncRNA CCAT1 在子宫内膜癌组织的表达意义以及雷公藤甲素的干预作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(15): 1853-1857.
- [18] Samani S M, Bojnordi T E, Zarghampour M, *et al.* Expression of p53, Bcl-2 and Bax in endometrial carcinoma, endometrial hyperplasia and normal endometrium: A histopathological study [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(7): 999-1004.
- [19] Wang X F, Zhao Y B, Wu Q, *et al.* Triptolide induces apoptosis in endometrial cancer via a p53 independent mitochondrial pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1): 39-44.
- [20] 仲剑, 孙志华, 吴强, 等. 雷公藤甲素对人子宫内膜癌抑制作用的裸鼠体内研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(6): 775-778.
- [21] 王晓菲, 吴强, 孙志华, 等. 雷公藤甲素通过依赖于 caspase 的线粒体途径促进子宫内膜癌细胞凋亡 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(2): 168-171.
- [22] Weigel M T, Krämer J, Schem C, *et al.* Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 160(1): 74-78.
- [23] 黄晓昊, 周雪. 雷公藤甲素抑制子宫内膜癌细胞 HEC-1B 侵袭转移的初步研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(10): 1392-1395.
- [24] Dobrzycka B, Terlikowski S J, Kowalczyk O, *et al.* Serum levels of VEGF and VEGF-C in patients with endometrial cancer [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22(1): 45-51.
- [25] Moxley K M, McMeekin D S. Endometrial carcinoma: A review of chemotherapy, drug resistance, and the search for new agents [J]. *Oncologist*, 2010, 15(10): 1026-1033.
- [26] de Haydu C, Ramakrishnan V, Oleas J M, *et al.* New use of triptolide for endometrial cancers and evaluating effectiveness in platinum resistance *in vitro* [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(3): 626.

【责任编辑 解学星】