

雷公藤甲素改善胰岛素抵抗的药理作用研究进展

韩秀媛¹, 王志新², 李洪英², 袁梦梦², 刘文山^{2,3}, 丁传华², 郭锡春^{2,3*}

1. 山东第二医科大学附属第一医院 医院感染管理办公室, 山东 潍坊 261041

2. 山东第二医科大学附属第一医院 药学部, 山东 潍坊 261041

3. 神经与肿瘤药物研发全国重点实验室, 山东 潍坊 261041

摘要: 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病及其相关并发症的重要病理机制之一。雷公藤甲素为雷公藤中分离得到的二萜内酯类成分, 其改善胰岛素抵抗的作用机制涉及抗炎作用、改善氧化应激、改善脂代谢、调节免疫功能、调节糖代谢和减轻内质网应激。总结了雷公藤甲素改善胰岛素抵抗的药理作用及其分子机制的研究进展, 为雷公藤甲素的药理深度开发和胰岛素抵抗相关代谢性疾病的防治提供了参考。

关键词: 雷公藤甲素; 胰岛素抵抗; 抗炎作用; 氧化应激; 脂代谢; 免疫功能; 糖代谢; 内质网应激

中图分类号: R285.2; R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)03-0839-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.044

Research progress on pharmacological effects of triptolide in improvement of insulin resistance

HAN Xiuyuan¹, WANG Zhixin², LI Hongying², YUAN Mengmeng², LIU Wenshan^{2,3}, DING Chuanhua², GUO Xichun^{2,3}

1. Department of Infection Management, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261041, China

2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261041, China

3. State Key Laboratory of Neurology and Oncology Drug Development, Weifang 261041, China

Abstract: Insulin resistance is one of the key pathological mechanisms underlying type 2 diabetes and its related complications. Triptolide, a diterpenoid lactone isolated from *Tripterygii Radix et Rhizoma* exerts its effect on improving insulin resistance through mechanisms involving anti-inflammatory effects, alleviation of oxidative stress, improvement of lipid metabolism, regulation of immune function, modulation of glucose metabolism, and reduction of endoplasmic reticulum stress. This article summarizes the pharmacological effects and molecular mechanisms of triptolide in ameliorating insulin resistance, providing insights for the in-depth pharmacological development of triptolide and the prevention and treatment of metabolic disorders associated with insulin resistance.

Key words: triptolide; insulin resistance; anti-inflammatory effect; oxidative stress; lipid metabolism; immune function; glucose metabolism; endoplasmic reticulum stress

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病及其相关并发症的重要病理机制之一, 是机体对胰岛素敏感性降低、葡萄糖摄取利用障碍的关键病理生理状态, 是导致 2 型糖尿病、肥胖症、代谢综合征等重大公共健康问题的核心发病机制^[1-2]。该病症的发生、发展受到遗传、环境、生活方式的共同影响。随着全球生活方式的转变和人口老龄化趋势加剧, 胰岛素抵抗的患

病率呈现持续上升态势, 不仅直接导致血糖稳态失调, 还与血脂代谢异常、高血压等心血管风险因素密切相关, 对人群健康水平和生活质量造成了严重威胁^[3]。雷公藤甲素为雷公藤中分离得到的二萜内酯类成分, 因其显著的抗炎、免疫调节和抗肿瘤活性受到学界关注^[4]。研究显示雷公藤甲素能有效降低血糖、改善脂质代谢紊乱, 并缓解胰岛素抵抗相

收稿日期: 2025-11-09

基金项目: 山东省自然科学基金联合基金 (ZR2022LSW016); 潍坊市卫生健康委员会科研项目 (WFWSJK-2024-072, WFWSJK-2025-056); 神经与肿瘤药物研发全国重点实验室开放课题 (SKLSIM-F-2024113)

作者简介: 韩秀媛, 女, 副主任药师, 研究方向为医院感染管理与临床药学。E-mail: hxy21001@163.com

*通信作者: 郭锡春, 男, 主管药师, 研究方向为医院药学与临床药学。E-mail: gxch3803@163.com

关的慢性低度炎症状态和氧化应激损伤^[5-6], 展现了其在改善胰岛素抵抗方面的应用前景。然而雷公藤甲素因其潜在的肝肾毒性和生殖毒性而备受关注, 这为其临床转化应用带来了重要挑战。现有研究多集中于雷公藤甲素对胰岛素信号转导、炎症因子和氧化应激反应的调控作用, 而在精准分子靶点、复杂调控网络、安全性控制、临床转化证据方面仍存在明显不足^[7]。雷公藤甲素改善胰岛素抵抗的作用机制涉及抗炎作用、改善氧化应激、改善脂代谢、调节免疫功能、调节糖代谢和减轻内质网应激。本文总结了雷公藤甲素改善胰岛素抵抗的药理作用及其分子机制的研究进展, 为雷公藤甲素的药理深度开发和胰岛素抵抗相关代谢性疾病的防治提供了参考。

1 抗炎作用

胰岛素抵抗的发生、发展与炎症反应的激活存在密切关系。研究显示, 雷公藤甲素能够有效抑制核因子- κ B (NF- κ B) 等关键炎症信号通路的活化, 进而显著降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素 (IL) -6 等促炎细胞因子的水平, 这一作用有助于增强胰岛素信号的传导效率, 并对延缓胰岛素抵抗的发展产生积极影响^[8]。

在细胞层面, 给予雷公藤甲素处理后, 可观察到 NF- κ B 的核转位受到抑制, 进而减少炎症因子的转录和释放。特别是在脂肪细胞模型中, 雷公藤甲素能够显著降低 TNF- α 和 IL-6 的分泌水平, 改善细胞周围的炎症微环境, 有效减轻了炎症对胰岛素信号通路的干扰。在动物实验方面, 对于高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠模型, 经雷公藤甲素干预后, 小鼠肝脏和脂肪组织中的炎症因子表达明显下降, 组织炎症浸润程度显著减轻。治疗组小鼠的胰岛素敏感性得到显著改善, 血糖和胰岛素水平趋于正常范围。这一结果提示雷公藤甲素通过抑制炎症反应改善了胰岛素信号转导, 进而缓解了胰岛素抵抗^[9]。雷公藤甲素的抗炎作用在糖尿病并发症研究中同样显示出应用价值。在糖尿病肾病模型中, 雷公藤甲素能够有效抑制高糖环境诱导的氧化应激和炎症损伤, 改善肾小管上皮细胞功能, 降低尿微量白蛋白排泄水平, 减轻肾脏组织结构损伤。研究表明, 雷公藤甲素可上调脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达, 同时下调 miR-155-5p 水平, 从而减轻肾小管细胞的炎症损伤, 这为其在糖尿病肾病治疗中的应用开辟了新的思路^[10]。

除了对 NF- κ B 通路的直接调控, 雷公藤甲素在其他炎症相关信号通路中也表现出多重调节作用。研究发现, 雷公藤甲素能够通过丝裂原活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (MAPK/mTOR) 通路影响脂肪细胞的功能, 进而改善其对胰岛素的敏感性, 这一机制为其在糖代谢中的作用提供了新的视角。Grotsky 等^[11]研究发现, 饮食诱导的 C57BL/6 肥胖小鼠连续 10 周给予最高 10 μ g/kg 雷公藤甲素治疗后, 能够减轻胰岛素抵抗和糖尿病的发展, 且这一效果不依赖于食物摄入、体质量或能量消耗的改变, 表明其主要通过减少脂肪组织炎症来改善胰岛素敏感性。该研究强调了慢性炎症在肥胖与糖尿病之间的核心地位, 揭示了雷公藤甲素通过抗炎途径改善胰岛素敏感性的机制。研究还发现, 雷公藤甲素对 MAPK 信号通路具有调节作用, 该通路在炎症和胰岛素抵抗中也扮演着重要角色。

雷公藤甲素通过抑制 NF- κ B、MAPK 等多条炎症信号通路减少促炎因子的产生和释放, 改善胰岛素靶器官的局部微环境, 在缓解胰岛素抵抗过程中发挥着重要的抗炎作用。然而, 目前对于其抗炎作用的具体分子机制仍需进一步研究, 这将为开发基于雷公藤甲素的治疗胰岛素抵抗相关疾病的新策略提供更坚实的理论基础。

2 改善氧化应激

氧化应激是糖尿病及其并发症发生、发展的另一关键机制。在高血糖条件下, 自由基的生成显著增加, 引起细胞和组织损伤, 并进一步加剧胰岛素抵抗。雷公藤甲素能够促进多种抗氧化蛋白的表达, 包括超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等。这些酶能够有效清除体内积累的自由基, 从而减轻氧化应激程度, 改善细胞微环境。

在高脂饮食诱导的胰岛素抵抗动物模型中, 雷公藤甲素的干预显著提高了动物肝脏和脂肪组织中的 SOD、CAT、GSH-Px 活性, 同时降低了氧化应激标志物丙二醛 (MDA) 的含量, 证实其具有增强机体抗氧化能力、改善氧化应激状态的作用。在 2 型糖尿病肾病模型中, 肾脏组织和相关细胞中 SOD 活性升高, MDA 水平下降, 而过氧化物酶体酶 (PRDX2) 表达上调, 进一步说明雷公藤甲素能有效缓解糖尿病相关组织中的氧化应激反应^[12]。细胞实验结果显示, 雷公藤甲素可调节线粒体功能。经其处理的 L-O2 细胞表现出线粒体膜电位降低,

提示线粒体活性受到抑制,从而减少活性氧(ROS)的生成。伴随细胞内谷胱甘肽(GSH)含量的降低,抗氧化物质消耗增加,可能有助于清除积累的自由基,进而降低氧化应激水平^[13]。此外,雷公藤甲素还能抑制 ROS 的产生,并通过调节 Ca^{2+} 浓度等机制保护胰岛 β 细胞免受氧化损伤。

在分子机制层面,雷公藤甲素能够激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)-抗氧化反应元件(ARE)信号通路。该通路通过促进 Nrf2 向细胞核内转移使其与 ARE 结合,从而启动包括 SOD、CAT 和 GSH-Px 在内的多种抗氧化基因的表达,增强细胞的抗氧化防御能力。如在 2 型糖尿病小鼠模型中,雷公藤甲素显著提高了耳蜗毛细胞中 Nrf2 及其下游因子硫氧还蛋白(Trx)的表达水平,同时抑制凋亡相关蛋白 cleaved-Caspase-3,最终减轻氧化应激诱导的细胞损伤^[14]。

另外,雷公藤甲素还能够通过抑制氧化应激相关的炎症信号通路间接缓解氧化应激对胰岛素信号传导的干扰^[15]。氧化应激与炎症反应密切相关,两者常形成恶性循环:过度的氧化应激激活炎症信号通路,而炎症又会进一步加剧氧化应激。雷公藤甲素通过抑制如 NF- κ B 等关键炎症通路的活化,减少炎症因子的释放,从而打破这一循环,对改善胰岛素抵抗具有积极意义。

3 改善脂代谢

肥胖作为胰岛素抵抗的重要风险因素,其病理过程中常伴随着脂质代谢紊乱,这一过程在胰岛素抵抗的发生、发展中具有关键作用。研究表明,雷公藤甲素能够有效调节脂质代谢,减少异常脂质沉积,并有助于维持内质网稳态。雷公藤甲素通过抑制脂肪合成相关基因的表达促进脂肪酸的氧化分解,从而改善脂代谢紊乱状态,最终缓解胰岛素抵抗。

李雪丽等^[16]使用 5、10、20、40 μ mol/mL 雷公藤甲素对 3T3-L1 脂肪细胞和 RAW264.7 巨噬细胞作用时发现,该成分能够有效抑制脂肪细胞中 AMPK α 的表达及其磷酸化水平,同时增强 mTOR 的磷酸化程度。这一双重调节作用导致脂肪细胞在炎症状态下分泌的调节正常 T 细胞表达和分泌因子、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等趋化因子显著减少,从而有助于缓解肥胖相关的慢性脂肪组织炎症。Li 等^[17]进一步指出,雷公藤甲素以剂量相关方式(使用 20、100 μ g/kg 雷公藤甲素干预 C57/BL6 小鼠)减轻主动脉弓缩窄术诱导的心肌重构,抑制

NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体和下游炎症介质,其抗炎特性与对心血管系统的保护作用相关。通过抑制炎症反应,雷公藤甲素能够改善脂质代谢状态,降低循环血脂水平,对代谢综合征患者产生积极影响。在分子机制层面,雷公藤甲素能够有效改善糖尿病肾病模型中的脂质代谢紊乱,这一作用与其抗炎、肾脏保护机制密切相关。研究表明,雷公藤甲素可以通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子- κ B 这一关键炎症信号通路显著减轻肾脏的炎症反应和足细胞损伤,进而修复肾功能。在动物实验中,雷公藤甲素能够显著降低模型小鼠的血清总胆固醇和三酰甘油水平,同时伴随着蛋白尿的减少和血清白蛋白的升高。这证实了其改善脂代谢的效益并非孤立发生,而是源于其对肾脏整体病理状态,特别是对足细胞的保护,从而纠正了因肾功能损伤所继发的脂质代谢异常^[18-19]。另一项研究发现,使用 60 μ g/kg 雷公藤甲素干预小鼠后,能降低睾丸组织内 PPAR α 和 PPAR β/δ 的蛋白表达水平,同时干扰左旋肉碱介导的脂肪酸胞质-线粒体转运过程,最终导致脂肪酸 β -氧化效率降低^[20]。值得一提的是,有研究发现雷公藤甲素能够调节肠道菌群的组成,加速肠道菌群的恢复^[21]。这为理解雷公藤甲素可能通过肠道菌群-宿主互作调节脂质代谢和胰岛素抵抗提供了新的思路。

4 调节免疫功能

雷公藤甲素已被证实具有广泛的免疫调节活性。雷公藤甲素不仅能有效抑制自身免疫反应,减少免疫细胞对胰岛 β 细胞的攻击,进而保护胰岛功能,并改善胰岛素抵抗,还在多种糖尿病实验模型中表现出显著的免疫抑制效果。另有研究发现,雷公藤甲素处理可明显降低非肥胖糖尿病小鼠的糖尿病发病率,并显著延长移植胰岛的存活时间^[22]。

在作用机制方面,雷公藤甲素通过多种途径调控免疫反应。研究证实,雷公藤甲素能够抑制 T 细胞增殖,降低炎症细胞因子水平,表明其免疫调节功能部分源于对 T 细胞活性和炎症反应的抑制^[23]。进一步分析显示,雷公藤甲素可减少脾脏和移植胰岛内 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞及其活化亚群(CD69⁺)的比例,同时促进 T 细胞凋亡,并伴随 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的激活。在信号通路层面,雷公藤甲素通过抑制蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化和 NF- κ B 的活化阻断 T 细胞的免疫激活和炎症进程,从而系统减轻胰岛和脂肪组织所受的免疫损伤。

雷公藤甲素还对炎症因子表达具有调控作用。雷公藤甲素能减轻糖尿病小鼠肾小管上皮细胞损伤,并降低氧化应激和炎症因子水平,作用机制包括抑制信号通路、下调炎性细胞因子水平、上调抗炎细胞因子水平、抑制 NO 的产生以及环氧化酶-2 (COX-2) 表达等^[24]。Gao 等^[10]使用 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 雷公藤甲素 ig 干预糖尿病肾病小鼠的研究发现,雷公藤甲素抑制 miR-155-5p 表达并上调 BDNF,从而缓解糖尿病相关的肾小管损伤,说明其在免疫调节中兼具抗炎和细胞保护功能。

另有实验采用高脂饮食诱导的肥胖 C57BL/6J 小鼠模型,持续 10 周给予低剂量雷公藤甲素。结果表明,尽管动物体质量、身体组成和能量代谢参数未发生显著变化,但胰岛素敏感性和葡萄糖耐量均得到明显改善。从机制上看,雷公藤甲素主要靶向短半衰期促炎 mRNA,显著抑制脂肪组织中 TNF- α 、IL-6 等关键炎症介质的表达,从而缓解局部和全身性炎症状态^[25]。值得注意的是,在 TNF- α 表达被有效抑制的同时,COX-2 和 IL-17A 的表达仍维持在较高水平,提示 TNF- α 是连接炎症和胰岛素抵抗的关键负向调控因子,而 COX-2、IL-17A 可能具有一定代谢保护作用^[26-27]。在分子层面上,雷公藤甲素能够通过促进 RNA 聚合酶 II 和核因子 κB (NF- κB) 发生蛋白酶体依赖性降解,进而广泛抑制炎症相关基因的转录过程^[28-29]。

5 调节糖代谢

葡萄糖作为维持机体正常代谢功能的关键能量底物,其稳态维持至关重要。在胰岛素抵抗和相关代谢性疾病等病理状态下,糖代谢通路常出现异常活化,并伴随葡萄糖利用障碍的发生。雷公藤甲素在糖代谢调控方面具有潜在作用,其机制可能涉及胰岛素敏感性的改善。

在细胞层面,雷公藤甲素对葡萄糖代谢的调节作用表现出多靶点特性。Xi 等^[30]使用 1.2 mg/kg 雷公藤甲素对心肌细胞葡萄糖摄取的影响时发现,雷公藤甲素通过激活 p53 蛋白抑制 IKK β -NF- κB 信号通路,进而下调葡萄糖转运蛋白 GLUT1、GLUT4 的表达,最终减少细胞对葡萄糖的摄取。这一结果表明,雷公藤甲素在特定组织中可能通过干预葡萄糖转运过程参与代谢调节。Hamdi 等^[31]使用 50、100、150 nmol/L 雷公藤甲素干预非小细胞肺癌细胞系 (NCI-H460、H1299) 中的研究进一步证实,雷公藤甲素不仅可降低细胞对葡萄糖的摄取能力,还可引

起 *c-Myc*、*HKII*、*NRF2* 等糖代谢相关基因表达下调。此外,雷公藤甲素能够诱导线粒体功能紊乱,减少细胞内乳酸生成,从而影响整体糖代谢流^[32]。

尽管上述研究多基于肿瘤模型,但其结论为理解雷公藤甲素在胰岛素抵抗背景下调控糖代谢的机制提供了重要线索。胰岛素抵抗的核心病理环节之一是葡萄糖转运和利用障碍,因此探究雷公藤甲素是否能够通过调节上述信号通路和关键蛋白恢复胰岛素敏感组织(如骨骼肌、脂肪和肝脏)的糖代谢平衡将成为未来研究的重点方向。需要特别指出的是,雷公藤与肠道菌群有着密切的联系,其主要成分雷公藤甲素、雷公藤红素都可以通过调节肠道菌群来发挥作用^[33-35],而直接支持雷公藤甲素通过此途径改善糖代谢的研究尚属缺乏。因此,辨析不同成分的特有作用机制,并进一步探究雷公藤甲素在体内是否会间接影响菌群-宿主互作,对于全面阐释其药理作用和临床价值具有重要意义。

6 减轻内质网应激

内质网应激是肥胖和糖尿病等代谢性疾病中常见的病理生理改变,与胰岛素抵抗的发生、发展密切相关。在内质网应激状态下,未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网腔内异常积聚,导致其功能紊乱,进而干扰胰岛素信号的正常传导。研究表明,内质网应激通过激活未折叠蛋白反应、炎症信号通路多种途径损害胰岛 β 细胞功能,并诱发外周组织胰岛素抵抗,是推动糖尿病进展的重要机制^[36-37]。除直接干扰胰岛素信号转导外,内质网应激还可通过多重机制作用于外周靶组织,进一步加剧胰岛素抵抗状态^[38-39]。以肝脏为例,内质网应激与肝脏胰岛素抵抗的形成密切相关。后者会引起糖脂代谢紊乱,导致高血糖和肝内脂质沉积等现象,最终形成代谢恶性循环^[40]。

雷公藤甲素被发现能够有效缓解内质网应激,降低内质网应激相关分子的表达水平,并减少脂质在内质网内的异常蓄积。这一作用有助于恢复内质网稳态,减轻其对胰岛素信号通路的干扰,从而改善胰岛素抵抗^[41]。在机制层面,雷公藤甲素通过调控 BIP、p-eIF2 α 和 ATF4 等内质网应激关键蛋白的表达以减轻应激反应。在 IgA 肾病模型中,这些蛋白的表达水平与疾病严重程度呈正相关,而雷公藤甲素干预可显著抑制其表达,进而抑制系膜细胞的增殖。此外,雷公藤甲素还能通过抑制 eIF2 α /ATF4 通路介导的内质网应激进一步下调细胞周期关键

调控因子 cyclin D1 的表达,从而抑制细胞增殖。另有研究显示,在滑膜成纤维细胞中,雷公藤甲素可通过阻断 cGAS/STING 信号通路抑制炎症因子的释放和炎症介质的产生,这也可能是其抗炎作用的一部分^[42]。

7 结语

雷公藤甲素作为一种具有多靶点药理活性的天然产物,在改善胰岛素抵抗方面展现出广阔的应用前景。其作用机制涉及抗炎、改善氧化应激、调节脂质和糖代谢、调控免疫功能以及缓解内质网应激等多个方面。然而,各机制之间的相互关联和协同作用尚未完全阐明。如在胰岛素抵抗的发生、发展中,炎症反应、氧化应激与脂代谢紊乱之间存在复杂交互影响,而雷公藤甲素如何精确调控这一复杂网络,目前仍缺乏系统深入的研究。值得注意的是,雷公藤甲素存在一定的毒性风险,如肝肾损伤、生殖毒性等。因此在临床应用中需严格把控剂量和疗程,避免不良反应的发生。同时,开发新型制剂技术和递送系统以提升其生物利用度和安全性,也是当前研究的重要方向。

展望未来,一方面应加强对雷公藤甲素改善胰岛素抵抗机制的深度研究,综合运用多组学技术,全面解析其在细胞、组织和整体水平上对复杂信号网络的调控机制,明确各机制间的内在联系,为深入理解胰岛素抵抗的发病机制和药物干预靶点提供更坚实的理论基础。另一方面,大力开展高质量的临床试验,设计严谨的研究方案,严格筛选研究对象,密切监测药物疗效和安全性指标,以明确雷公藤甲素在人体中的真实效果和安全性,为其临床应用提供可靠依据。此外,深入研究雷公藤甲素的量效关系,制定科学合理的用药方案,将有助于更好地发挥其治疗优势,为胰岛素抵抗相关疾病的治疗开辟新的途径。

综上所述,雷公藤甲素在改善胰岛素抵抗方面具有显著的研究价值和应用潜力,然而其在安全性、有效性和临床转化等方面仍面临挑战,需通过多学科交叉和系统深入研究推动其在代谢性疾病治疗中的科学应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 宋姗姗. 基于 AMPK/PGC-1 α 信号通路探讨电针调控骨骼肌纤维类型转化对胰岛素抵抗的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.

- [2] Yang W B, Jiang W, Guo S D. Regulation of macronutrients in insulin resistance and glucose homeostasis during type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4671-4680.
- [3] Zhao X F, An X T, Yang C Q, *et al.* The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1149239.
- [4] 陈鑫, 张永萍, 徐剑, 等. 雷公藤甲素的现代研究进展 [J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(5): 85-89.
- [5] 靳会欣, 庞国勋, 赵彩霞. 雷公藤甲素药理作用及分子水平机制研究进展 [J]. 河北医药, 2017, 39(12): 1884-1888.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] Fan D P, Guo Q Q, Shen J W, *et al.* The effect of triptolide in rheumatoid arthritis: From basic research towards clinical translation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 376.
- [8] 张慧宇, 于婧文, 白振军, 等. 雷公藤甲素调节小胶质细胞极化反应保护损伤的神经元 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(33): 5342-5347.
- [9] Yuan K, Li X H, Li Q Y, *et al.* Application and mechanisms of triptolide in the treatment of inflammatory diseases-A review [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1469.
- [10] Gao J, Liang Z, Zhao F, *et al.* Triptolide inhibits oxidative stress and inflammation via the microRNA-155-5p/brain-derived neurotrophic factor to reduce podocyte injury in mice with diabetic nephropathy [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12275-12288.
- [11] Grodsky L, Wilson M, Rathinasabapathy T, *et al.* Triptolide administration alters immune responses to mitigate Insulin resistance in obese states [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4): 395.
- [12] 姚晶瑞, 姜埃利, 王立华, 等. 雷公藤甲素上调 PRDX2 抑制 2 型糖尿病肾病的氧化应激状态 [J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(5): 466-470.
- [13] 周静, 张磊, 吴瑕, 等. 雷公藤甲素对 L-O2 细胞凋亡及 Caspase-3、ATPase、MMP、Ca²⁺ 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 72-75.
- [14] 扶玉珍, 姚方辉. 雷公藤甲素对 2 型糖尿病小鼠耳蜗毛细胞的保护作用 [J]. 解剖学杂志, 2021, 44(1): 35-39.
- [15] Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF- κ B signaling pathway [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 901-910.
- [16] 李雪丽, 刘钊. 雷公藤甲素通过调控 AMPK/mTOR 通路抑制脂肪细胞和巨噬细胞炎症机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(12): 24-29.
- [17] Li R J, Lu K Y, Wang Y, *et al.* Triptolide attenuates pressure

- overload-induced myocardial remodeling in mice via the inhibition of NLRP3 inflammasome expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 69-75.
- [18] 任凌燕, 朱鸣, 朱华艳, 等. 雷公藤甲素通过调控 Toll-样受体 (TLR) /核因子 κ B(NF- κ B) 信号通路对糖尿病肾病模型小鼠足细胞的作用研究 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2020, 30(3): 191-195.
- [19] 石晶, 郭兆安. 雷公藤甲素保护糖尿病肾病足细胞机制研究近况 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(10): 2491-2493.
- [20] Ma B, Qi H 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.
- [21] Wu H, Rao Q, Ma G C, *et al*. Effect of triptolide on dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis and gut microbiota in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1652.
- [22] Huang H S, Lin G J, Chu C H, *et al*. Triptolide ameliorates autoimmune diabetes and prolongs islet graft survival in nonobese diabetic mice [J]. *Pancreas*, 2013, 42(3): 442-451.
- [23] 陈学勋, 孙己晶, 刘叶伟, 等. 雷公藤甲素通过 PD-1/PD-L1 信号通路缓解肾移植急性排斥反应的作用 [J]. *中成药*, 2019, 41(11): 2777-2781.
- [24] 姜淼, 张海波, 张霞, 等. 雷公藤甲素在炎症性疾病中的作用及机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(5): 31-35.
- [25] Martens C R, Bansal S S, Accornero F. Cardiovascular inflammation: RNA takes the lead [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 129: 247-256.
- [26] Pan Y, Cao S R, Tang J Q, *et al*. Cyclooxygenase-2 in adipose tissue macrophages limits adipose tissue dysfunction in obese mice [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(9): 1-16.
- [27] Bechara R, McGeachy M J, Gaffen S L. The metabolism-modulating activity of IL-17 signaling in health and disease [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20202191.
- [28] Vispé S, DeVries L, Créancier L, *et al*. Triptolide is an inhibitor of RNA polymerase I and II-dependent transcription leading predominantly to down-regulation of short-lived mRNA [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(10): 2780-2790.
- [29] Zeng R, Zeng L L, 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 Technol Med Sci*, 2011, 31(4): 446-451.
- [30] Xi Y, Zhang Y H, Pan J, *et al*. Triptolide dysregulates glucose uptake via inhibition of IKK β -NF- κ B pathway by p53 activation in cardiomyocytes [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 318: 1-11.
- [31] Hamdi A M, Jiang Z Z, Guerram M, *et al*. Biochemical and computational evaluation of triptolide-induced cytotoxicity against NSCLC [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1557-1566.
- [32] Cheng Y S, Chen G J, Wang L, *et al*. Triptolide-induced mitochondrial damage dysregulates fatty acid metabolism in mouse sertoli cells [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 292: 136-150.
- [33] 吴昊, 于小红, 王焕君, 等. 雷公藤对右旋葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响 [J]. *中草药*, 2020, 51(2): 387-396.
- [34] Song W, Liu M L, Wu J J, *et al*. Preclinical pharmacokinetics of triptolide: A potential antitumor drug [J]. *Curr Drug Metabol*, 2019, 20(2): 147-154.
- [35] 胡维岳. 雷公藤红素对大鼠肥胖的治疗作用及机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [36] 谢燕, 秦虹. 慢性内质网应激在 2 型糖尿病发生发展中的研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(2): 145-148.
- [37] 韦茂英, 任静, 李宇思, 等. 内质网应激在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2023, 23(2): 166-171.
- [38] 兰晋杰, 张海生. 内质网应激相关信号通路在胰岛素抵抗中的作用 [J]. *中国医药科学*, 2024, 14(16): 22-25.
- [39] 靳欢欢, 孙婷婷, 任丽珏, 等. 内质网应激在间歇低氧所致肝脏胰岛素抵抗中的作用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(12): 1880-1885.
- [40] 武丹阳, 吴军华, 王福艳. 内质网应激与肝脏胰岛素抵抗 [J]. *生命的化学*, 2020, 40(4): 548-554.
- [41] 蓝志欣. 雷公藤甲素调控内质网应激抑制 IgA 肾病系膜细胞增殖 [D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [42] 许阿兰, 龙瑛婕, 王祥, 等. 雷公藤甲素对类风湿性关节炎患者滑膜成纤维细胞 cGAS-STING 信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 1087-1090.

【责任编辑 解学星】