

【综述】

雷公藤甲素抗肿瘤药理作用的研究进展

黄宇, 马全鑫, 凌云*

浙江中医药大学 动物实验研究中心, 浙江 杭州 310053

摘要: 雷公藤甲素是从中药雷公藤中提取的一种具有多种生物活性的天然产物, 是雷公藤片、雷公藤多甙片等制剂的主要有效成分, 临床多用于抗炎及免疫抑制。药理研究表明雷公藤甲素还具有广谱、高效的抗肿瘤活性, 作用机制涉及诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、逆转肿瘤细胞多药耐药等多个方面。综述了雷公藤甲素对消化系统、生殖系统、血液系统、呼吸系统肿瘤的抗肿瘤作用及相关机制的研究进展, 为加速其抗肿瘤新药研发提供理论依据。

关键词: 雷公藤甲素; 抗肿瘤; 作用机制; 细胞凋亡

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 02-0328-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.033

Research progress on pharmacological effects of triptolide against tumor

HUANG Yu, MA Quanxin, LING Yun

Laboratory Animal Research Center, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Triptolide, extracted from Chinese herb *Tripterygium wilfordii*, is a natural product with multiple biological activities, which is the main effective component in preparations of *T. wilfordii* tablets and *T. wilfordii* polyglycoside tablets used for anti-inflammatory and immunosuppression in clinic. Pharmacological studies show that triptolide has a broad spectrum and high efficient antitumor activity. The mechanism of action involves inducing apoptosis, blocking cell cycle and reversing multidrug-resistance of tumor cells. This review summarizes the research progress of antitumor activities and related mechanisms of triptolide in the digestive system, reproductive system, hematological system, respiratory system, so as to provide a theoretical basis for speeding up the development of new antitumor drugs.

Key words: triptolide; antitumor; mechanism of action; cell apoptosis

雷公藤甲素 (triptolide) 又称雷公藤内酯醇, 是从卫矛科植物雷公藤中提取的一种环氧二萜内酯化合物, 是雷公藤提取物的主要活性成分, 具有抗炎^[1]、抗生育^[2]、免疫抑制^[3]等多种药理活性。近年来雷公藤甲素的抗肿瘤活性成为研究热点, 越来越引起国内外研究者的广泛关注, 且其抗肿瘤作用呈现出广谱、高效的特点, 但对于不同类型的肿瘤, 雷公藤甲素的抑制效应与作用途径存在较大的差异^[4]。因此, 比较研究雷公藤甲素对各类型肿瘤细胞系的抑制作用及内在机制, 对进一步推动其新药研制及开发应用均具有重要的意义。通过查阅近年来发表的相关文献, 本文就雷公藤甲素对消化系

统、生殖系统、血液系统、呼吸系统肿瘤的抗肿瘤作用及其机制进行综述。

1 消化系统肿瘤

雷公藤甲素对肝癌、结肠癌、胰腺癌、胃癌等消化系统肿瘤有抑制作用。

1.1 肝癌

对于人肝癌 HepG₂ 细胞, 雷公藤甲素作用 48 h 的生长抑制最明显, 半数有效浓度 (IC₅₀) 为 50 nmol/mL^[5]。雷公藤甲素对人肝癌 MHCC97H 细胞的体外侵袭和转移能力具有抑制作用, 体外用 50 nmol/L 雷公藤甲素处理后, Western blot 实验结果表明, 随着时间的延长, p-p38 表达量逐渐升高,

收稿日期: 2017-08-16

基金项目: 浙江中医药大学校级科研基金项目 (2016ZG18)

第一作者: 黄宇 (1986—), 男, 工程师, 研究方向为临床前药效学评价。Tel: 13777436821 E-mail: soososo@163.com

*通信作者: 凌云, 男, 博士, 研究方向为药理学。E-mail: lingyun0244808@163.com

p-ERK1/2 表达量逐渐减少,提示其可能通过改变 ERK 和 p38 相关信号通路来实现对肝癌细胞侵袭与转移能力的抑制^[6]。

有研究报道,不同浓度雷公藤甲素(0.0032、0.016、0.08、0.4、2 g/L)处理 HepG₂ 细胞,与空白组比较,0.016~2 g/L 的雷公藤甲素可降低细胞中超氧化物歧化酶(SOD)的活力,0.08~2 g/L 可降低细胞中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活力,同时免疫荧光检测结果显示自噬相关蛋白 LC3 II 与 Beclin1 的表达与雷公藤甲素浓度呈正相关,表明雷公藤甲素可造成肿瘤细胞过氧化损伤并进一步导致细胞自噬过度激活,从而促进 HepG₂ 细胞的凋亡^[7]。

赵东晓等^[8]报道,低浓度(12.5 ng/mL)雷公藤甲素可以明显增强顺铂对 HepG₂ 细胞的细胞毒作用,并通过下调 P 糖蛋白的表达逆转 HepG₂ 细胞的顺铂耐药。

1.2 结肠癌

刘娟娟等^[9]发现作用 72 h 后,雷公藤甲素对人结肠癌 HT29 和 SW480 细胞的 IC₅₀ 分别为 13.415.1 nmol/L,抑制作用明显强于同浓度 5-氟尿嘧啶(5-Fu)和阿霉素;其增殖抑制的可能机制为:抑制 cyclinA1、LEF/TCF 的表达,抑制 β -连环蛋白(β -catenin)入核与 ERK1/2 等的磷酸化以及促进 p21 表达,阻断 CDK4/CDK6 的功能等。

赵林等^[10]用 40 nmol/L 雷公藤甲素作用 HCT116 细胞 0、3、6、12、24 h 后发现,LC3-II 蛋白的相对表达水平升高并呈时间相关,表明其可通过上调结肠癌 HCT116 细胞中 LC3-II 蛋白的表达,促进 HCT116 细胞产生自噬。

1.3 胰腺癌

乔志新等^[11]研究发现 12.5、25、50 nmol/L 雷公藤甲素对胰腺癌 BxPC-3 和 PANC-1 细胞均具有显著抑制作用,72 h 处理后,25、50 nmol/L 的雷公藤甲素诱导 BxPC-3 细胞凋亡率分别为 35.94%和 49.63%,而 PANC-1 细胞凋亡率分别为 25.5%和 57.4%;其可诱导增强胰腺癌细胞内活性氧(ROS)的产生,明显降低细胞的跨膜电位,上调促凋亡蛋白 Bax 的表达,同时下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,共同促进胰腺癌细胞的损伤与凋亡。

骆锦彬等^[12]报道,雷公藤甲素对人胰腺癌 AsPC-1 细胞抑制作用只在 0~50 nmol/L 范围内呈浓度正相关;Western blot 结果显示,相较于对照组,SRp20 蛋白在雷公藤甲素诱导 AsPC-1 细胞凋亡中

的表达水平明显降低,且在 6.25~50 nmol/L 内具有量效与时间相关性,证实 SRp20 蛋白在雷公藤甲素促进 AsPC-1 细胞凋亡过程中具有密切相关性。雷公藤甲素对 AsPC-1 细胞的抑制作用还可能是通过影响 GSK-3 β 信号通路中 p-GSK-3 β 蛋白表达而实现^[13]。

另有研究发现,雷公藤甲素可削弱多种胰腺癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的耐受性^[14],显著增强 TRAIL 对胰腺癌细胞的敏感性,为胰腺癌的治疗提供了新的可能途径。另一方面,雷公藤甲素还可通过上调 miR-142-3p 的表达,抑制 HSP70 的过表达^[15],来实现诱导胰腺癌细胞凋亡。

1.4 胃癌

不同浓度(50、70、100 nmol/L)的雷公藤甲素能有效抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖,流式细胞仪检测结果显示,雷公藤甲素能使 SGC-7901 细胞周期阻滞在 S 期;Western blot 检测结果显示,与对照组相比,雷公藤甲素能明显下调 ER α 蛋白的表达,表明其抑制 SGC-7901 细胞增殖的机制可能与下调 ER α 蛋白的表达有关^[16]。

余炜等^[17]将人胃癌 SGC-7901 细胞经 12.5、25、50、100 nmol/L 雷公藤甲素处理 48 h 后,进行 Western blot 检测,结果发现与对照组相比,雷公藤甲素处理组的钙粘附蛋白 E(E-cadherin)水平升高,钙粘附蛋白 N(N-cadherin)和波形蛋白(vimentin)水平降低;qPCR 检测发现,与对照组对比,不同浓度雷公藤甲素作用 48 h 后 Snail1、Twist 的转录水平均降低,提示雷公藤甲素可抑制 SGC-7901 细胞的上皮细胞-间充质转化(EMT)过程。此外,雷公藤甲素还可通过抑制 p53 依赖性 MDM2 蛋白的过表达诱导胃癌细胞凋亡^[18]。

2 生殖系统肿瘤

雷公藤甲素对乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌等生殖系统肿瘤有抑制作用。

2.1 乳腺癌

梅怡等^[19]研究发现,雷公藤甲素对乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖抑制率呈明显剂量相关,其半数抑制浓度(IC₅₀)约 20 ng/mL。姚方辉等^[20]通过对三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 研究发现,用 12.5、25、50 nmol/L 雷公藤甲素处理后,细胞凋亡率从 3.40%分别上升至 10.12%、53.61%、60.22%;同时,p53 与 Bax 蛋白表达显著升高,Bcl-2 蛋白表

达下降,且均呈现浓度相关,提示 p53 线粒体凋亡途径在雷公藤甲素促进乳腺癌细胞凋亡过程中具有重要作用。

雷公藤甲素可显著降低乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞中 B4GalT5 的表达,使侧群(side population, SP)细胞、CD44⁺CD24⁻/LOW 干细胞比例减少,影响 MCF-7/ADM 细胞划痕愈合、双层软琼脂克隆形成、微球体生长,从而影响乳腺癌干细胞干性;并进一步抑制 β -连环蛋白的表达,使乳腺癌干细胞无法通过 Wnt/ β -catenin 通路实现自我更新和分化功能^[21-22]。

2.2 子宫内膜癌

王晓菲等^[23]报道雷公藤甲素对子宫内膜癌 HEC-1B 细胞生长的抑制作用表现为时间和浓度相关。雷公藤甲素质量浓度在 40 ng/mL 对 HEC-1B 细胞的 24 h 增殖抑制率为 3.71%,72 h 增殖抑制率为 28.22%。Western blot 检测结果显示,雷公藤甲素作用后,其蛋白激酶 B (Akt) 磷酸化程度降低。表明 PI3K/Akt 信号通路是雷公藤甲素发挥肿瘤增殖抑制作用的重要途径^[24],通过降低其活性,减少 Akt 磷酸化蛋白等磷酸化下游产物的表达合成,从而促进诱导凋亡的作用。

蔡玉等^[25]报道雷公藤甲素在较低浓度(5 ng/mL)时将 HEC-1B 细胞阻滞在 S 期,较高浓度(40、80 ng/mL)时将 HEC-1B 细胞阻滞在 G₂/M 期,提示不同浓度雷公藤甲素的作用机制可能存在差异。

2.3 卵巢癌

雷公藤甲素可显著抑制卵巢癌细胞株 A2780、SKOV-3 的增殖,且随着浓度的增大、时间的延长,其抑制率升高,呈量-效、时-效关系,相比传统化疗药物顺铂、丝裂霉素和紫杉醇,其具有更强的抗肿瘤活性^[26]。

3 血液系统肿瘤

雷公藤甲素对白血病、淋巴瘤等血液系统肿瘤有抑制作用。

3.1 白血病

姚根宏等^[27]将不同浓度雷公藤甲素作用于急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞后,发现其 IC₅₀ 为 4 μ g/L。用 25、50、100 nmol/L 的雷公藤甲素分别处理人急性髓系白血病 HL-60 细胞 24 h 后,细胞凋亡率分别为 7.73%、56.25%、77.43%,呈现明显的浓度相关;同时流式细胞术检测结果表明雷公藤甲素对 HL-60 细胞周期中的 G₁ 期具有阻滞作用^[28]。

焦晓琳等^[29]用 20、40 nmol/L 雷公藤甲素作用于伊马替尼耐药的慢性粒细胞白血病 K562/G01 细胞 24 h 后,发现 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、鼠双微体 2(MDM2) mRNA 表达下降,p53 mRNA 表达上调,说明雷公藤甲素通过影响 XIAP-MDM2-p53 信号通路相关基因的表达来抑制伊马替尼耐药 K562/G01 细胞的增殖并促进其凋亡。Li 等^[30]报道,雷公藤甲素可以通过抑制 miR-21,上调 PTEN 表达水平,进而发挥抑制 K562/A02 细胞增殖并促进其凋亡的作用。

刘蕾等^[31]研究发现,在人单核巨噬细胞株 U937 细胞中,雷公藤甲素可浓度与时间相关地激活 ROCK1 蛋白,提高其下游作用底物肌球蛋白轻链(MLC)和肌球蛋白磷酸酶结合亚基(MYPT)分子磷酸化水平,进一步研究表明,雷公藤甲素介导的 ROCK1 激活依赖于胱天蛋白酶-3(caspase-3)活性而非 Rho A 蛋白活性。

3.2 淋巴瘤

雷公藤甲素质量浓度在 0~20 ng/mL 可降低人 Burkitt 淋巴瘤 Raji 细胞中 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B 的表达并呈浓度相关,从而维持 DNA 结合抑制因子(inhibitor of DNA binding, ID)4 的去甲基化状态,恢复 ID4 基因的表达,诱导 Raji 细胞凋亡^[32]。

龙聪等^[33]报道,雷公藤甲素能特异性地抑制卡波氏肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)阳性的原发性渗出性淋巴瘤(PEL)细胞(BC-3、BCBL-1、JSC-1 细胞)的增殖,均呈现为浓度-时间相关,3 种细胞经雷公藤甲素处理 24 h 后的 IC₅₀ 值分别为 108.3、143.3、153.9 nmol/L;运用 NOD/SCID 小鼠腹腔接种 BCBL-1 细胞建立淋巴瘤模型,治疗组每天 ip 给予 0.4 mg/kg 雷公藤甲素,连续 21 d,结果显示与对照组比较,雷公藤甲素处理后小鼠腹水量明显减少;Western blot 结果表明,雷公藤甲素治疗组小鼠腹水细胞中 LANA1 表达水平降低,而 caspase-3 的表达水平增加;免疫组化分析结果表明,雷公藤甲素处理组小鼠脾脏中 LANA1 阳性细胞数量较对照组明显减少。

4 呼吸系统肿瘤

雷公藤甲素对肺癌、鼻咽癌等呼吸系统肿瘤有抑制作用。

4.1 肺癌

宋岚等^[34]研究表明雷公藤甲素可以显著抑制

人肺腺癌细胞 A549 的增殖, 呈剂量相关; 同时证实, 线粒体信号通路参与了雷公藤甲素诱导的 A549 细胞凋亡。MTT 实验发现雷公藤甲素作用 A549 细胞 24、48、72 h 后, 其 IC_{50} 分别为 190.81、150.32、73.86 nmol/L^[35]。

在 2、10 μ mol/L 雷公藤甲素作用下, 顺铂对肺癌 A549/DDP 细胞的增殖抑制率较对照组明显提高, 所产生的逆转倍数 (RF) 分别为 2.09 倍和 2.93 倍; 流式细胞术检测结果显示, Rh-123 荧光强度较对照组分别提高 1.38 倍和 2.88 倍, 而 P-糖蛋白 (P-gp) 表达下调, 分别为对照组的 57.1% 和 32.1%, 表明雷公藤甲素明显提高 A549/DDP 细胞的顺铂敏感性; 通过抑制肿瘤细胞对抗肿瘤药物的外排过程, 提高药物敏感性, 降低细胞 MDR1 和 LRP 的表达等途径逆转肺癌 A549/DDP 细胞的多药耐药^[36]。

4.2 鼻咽癌

王秀等^[37]报道, 雷公藤甲素对鼻咽癌 CNE-2Z 细胞具有显著的抑制作用, 且该作用呈现时间 - 剂量相关, 其通过诱导细胞凋亡来实现肿瘤抑制作用, 诱导细胞凋亡的机制可能与其诱导氧化应激, 升高 ROS 水平及抑制 Akt 有关。CNE-2Z 细胞经过 2、4、8 ng/mL 雷公藤甲素处理后, 其凋亡率分别为 10%、14.32%、16.72%。

张伟英等^[38]体内研究结果表明, 雷公藤甲素治疗组鼻咽癌移植瘤较小, 与对照组相比有显著性差异 ($P < 0.05$); Western blot 结果显示治疗组 Bcl-2、p-p65、血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 表明雷公藤甲素可抑制 p65 的磷酸化过程, 减少入核 p65 数量, 下调 Bcl-2、VEGF 等多种核转录因子 κ B (NF- κ B) 的下游靶基因的表达, 诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞抗血管生成并进一步促进其凋亡。

5 其他系统肿瘤

雷公藤甲素对膀胱癌和骨肉瘤也有抑制作用。

5.1 膀胱癌

卜强等^[39]研究报道, 雷公藤甲素可与吡柔比星形成协同效应, 抑制人膀胱癌 T24 细胞的生长: 40 nmol/L 雷公藤甲素作用于 T24 细胞 24 h 后, G_1 和 G_2 期细胞所占的比例增加, S 期细胞数量则下降, 使细胞周期阻滞于 G_1 期和 G_2 期; 雷公藤甲素给药组中增殖细胞核抗原 PCNA 蛋白的相对表达量 (0.854) 与空白对照组 (1.120) 相比, PCNA 蛋白的表达量明显下调 ($P < 0.05$)。此外, 雷公藤甲素

还能逆转膀胱癌 T24R2 细胞的顺铂耐药, 协同增强顺铂的抗肿瘤作用^[40]。

5.2 骨肉瘤

雷公藤甲素对骨肉瘤细胞 MG63、U2OS 及 UMR-106 细胞的增殖具有显著抑制效应, 其 IC_{50} 值为 100 nmol/L^[41], 并呈一定的浓度相关。Western blot 结果表明, 随着雷公藤甲素的浓度增加, 在 UMR-106 细胞中, caspase-3 剪切体和 Bax 的表达水平逐渐增高, caspase-3 前体和 Bcl-2 的表达水平逐渐降低。

体内研究结果显示, 雷公藤甲素对裸鼠骨肉瘤移植瘤的生长有抑制作用, 与对照组比较, 给药组骨肉瘤瘤体显著缩小 ($P < 0.01$); 免疫组化检测表明, 雷公藤甲素能够上调 Bax, 同时下调 Bcl-2 在骨肉瘤组织中的表达。雷公藤甲素对骨肉瘤 MG63 细胞的抑制作用涉及两条信号通路的激活过程: DR-5/p53/Bax/caspase-9/caspase-3 信号通路及 DR-5/FADD/caspase-8/lysosomal/cathepsinB/caspase-3 信号通路^[42]。

6 结语

雷公藤甲素是从中药雷公藤中提取分离的有效成分之一, 应用历史悠久, 植物资源丰富。在抗肿瘤药理方面, 首先被发现的是其抗白血病活性, 并作为抗白血病药物申请了专利, 随着一些新的作用靶点的发现^[43], 雷公藤甲素在抗血液肿瘤方面具有独特的研究前景。

同时, 体内外研究表明, 雷公藤甲素对胰腺癌、乳腺癌、白血病、淋巴瘤、前列腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌等各类肿瘤细胞均具有明显的抑制增殖作用, 呈现出广谱的抗肿瘤活性。雷公藤甲素的抗肿瘤机制可能与诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、逆转肿瘤细胞多药耐药、抑制肿瘤细胞迁移侵袭能力及调控影响多种肿瘤信号通路等方面有关。

但与现有部分抗肿瘤天然化合物相比, 雷公藤甲素具有较大的毒性, 这就制约了其临床应用, 有研究发现雷公藤甲素对生殖系统毒性很明显^[44]。所以, 以雷公藤甲素作为先导化合物, 进行结构修饰与优化, 从而开发出更高效低毒的雷公藤甲素衍生物已经成为国内外研发的重要方向之一。搞清楚其体内的药动学过程对于规避其毒副作用有益, 与其他成分的配伍减毒以及新剂型的研究也具有重要的现实意义。相信随着雷公藤甲素抗肿瘤作用分子

机制的进一步阐明,以及增效减毒方法的开发,其在抗肿瘤领域将有非常广阔的开发应用前景。

参考文献

- [1] 陈晓昱. 雷公藤甲素对 MIA 模型大鼠膝关节炎 c-Jun、MMP-9 表达及血清炎性标志物的影响 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(11): 1293-1296.
- [2] 张俊鹏, 张宝婵, 李瑞明, 等. 雷公藤甲素对大鼠睾丸和附睾的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(11): 2258-2260.
- [3] 周 铭, 马丽华, 崔 颖, 等. 雷公藤甲素对类风湿关节炎患者外周血 T 细胞的免疫抑制作用 [J]. 中国药房, 2014, 25(47): 4441-4443.
- [4] 骆永伟, 施 畅, 廖明阳, 等. 雷公藤甲素抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(16): 2024-2026.
- [5] 尹 亮, 王 亮, 蒋维维, 等. 雷公藤甲素对人肝癌细胞株 HepG₂ 体内外作用的研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2011, 31(2): 170-174.
- [6] 陈永安, 程 蕾, 苗洁琼, 等. 雷公藤甲素抑制人肝癌 MHCC97H 细胞侵袭转移的实验研究 [J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(2): 22-24.
- [7] 刘春晖, 周玲玲, 马可迅, 等. 从自噬角度研究雷公藤甲素引起 HepG₂ 细胞肝毒性的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 99-103.
- [8] 赵东晓, 陈弘磊, 孟冠敏, 等. 低浓度雷公藤甲素联合顺铂对肝癌细胞 HepG₂ 活性的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(5): 366-369.
- [9] 刘娟娟. 雷公藤甲素抑制结肠癌细胞增殖的机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [10] 赵 林, 吴 鹏, 章平贵, 等. 雷公藤甲素对人结肠癌 HCT116 细胞增殖、自噬和凋亡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(10): 1399-1404.
- [11] 乔志新, 贺 敏, 李伟静, 等. 雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡 [J]. 生物技术通讯, 2013, 24(4): 519-522.
- [12] 骆锦彬. SRp20 蛋白与雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡的相关机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- [13] 毛振江, 李国庆, 黄 靓. GSK-3 β 在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(2): 256-260.
- [14] Chen Z Y, Sangwan V, Banerjee S, et al. Triptolide sensitizes pancreatic cancer cells to TRAIL-induced activation of the death receptor pathway [J]. Cancer Lett, 2014, 348(1/2): 156-166.
- [15] MacKenzie T N, Mujumdar N, Banerjee S, et al. Triptolide induces the expression of miR-142-3p: a negative regulator of heat shock protein 70 and pancreatic cancer cell proliferation [J]. Mol Cancer Therap, 2013, 12(7): 1266-1275.
- [16] 肖婧薇, 江振洲, 刘 晶, 等. 雷公藤甲素对人胃癌细胞株 SGC-7901 增殖的抑制作用及其机制 [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1174-1176.
- [17] 余 炜, 谢瑞祥, 陈 娟, 等. 雷公藤内酯醇对胃癌细胞增殖、凋亡及上皮间质转化的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10): 883-888.
- [18] Wang B Y, Cao J, Chen J W, et al. Triptolide induces apoptosis of gastric cancer cells via inhibiting the overexpression of MDM2 [J]. Med Oncol, 2014, 31(11): 270.
- [19] 梅 怡, 史永照, 冯 雯, 等. 雷公藤甲素对乳腺癌细胞 P53、P73 基因甲基化的影响以及对细胞增殖的抑制作用 [J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(4): 380-384.
- [20] 姚方辉. 雷公藤甲素对三阴性乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响的实验研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- [21] 李 猛. 雷公藤甲素对人乳腺癌干细胞干性的影响与初步机制研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.
- [22] Shao H M, Ma J H, Guo T H, et al. Triptolide induces apoptosis of breast cancer cells via a mechanism associated with the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Exper Therap Med, 2014, 8(2): 505-508.
- [23] 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.
- [24] 黄晓昊. 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 [D]. 南京: 南京医科大学, 2010.
- [25] 蔡 玉, 孙志华, 吴 强, 等. 雷公藤甲素对子宫内 膜癌细胞株 HEC-1B 的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(4): 282-285.
- [26] 吴沁航, 符士源. 雷公藤甲素抗卵巢癌的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(6): 1049-1052.
- [27] 姚根宏, 栾建凤, 叶 东, 等. 雷公藤甲素对急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(3): 506-509.
- [28] 环 飞, 胡艳辉, 秦 珩, 等. 雷公藤甲素对白血病 HL-60 和 Jurkat 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2015, 35(1): 36-39.
- [29] 焦晓琳. 雷公藤甲素诱导 K562/G01 细胞凋亡的 MDM2-P53 机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [30] Li H, Hui L L, Xu W L, et al. Triptolide modulates the sensitivity of K562/A02 cells to adriamycin by regulating miR-21 expression [J]. Pharmaceu Biol, 2012, 50(10): 1233-1240.
- [31] 刘 蕾. 雷公藤甲素通过 Caspase-3 介导的 ROCK1 活化和 MLC 磷酸化诱导人白血病细胞凋亡 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [32] 蔡静怡, 梁 亮, 王 巍, 等. 雷公藤内酯醇对淋巴瘤 Raji 细胞 ID4 基因及 DNA 甲基转移酶表达的影响 [J].

- 现代肿瘤医学, 2017, 25(2): 198-200.
- [33] 龙 聪. 雷公藤甲素对原发性渗出性淋巴瘤细胞的影响及分子机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [34] 宋 岚, 徐朝军, 张彩平, 等. 雷公藤甲素对人肺腺癌 A549 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(11): 1275-1278.
- [35] 王 伟, 王 坤. 雷公藤甲素通过 ERK 通路诱导肺癌 A549 细胞自噬 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(9): 1551-1555.
- [36] 王中华. 雷公藤甲素对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用及机制 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(1): 26-31.
- [37] 王 秀, 张竞竞, 张 配, 等. 雷公藤甲素诱导鼻咽癌细胞凋亡作用 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1147-1150.
- [38] 张伟英. 雷公藤甲素联合照射抑制鼻咽癌细胞的作用及机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [39] 卜 强, 曾明辉, 蒋 华, 等. 吡柔比星联合雷公藤甲素对人膀胱癌 T24 细胞生长的影响 [J]. 肿瘤, 2014, 34(6): 514-518.
- [40] Ho J N, Byun S S, Lee S, et al. Synergistic antitumor effect of triptolide and cisplatin in cisplatin resistant human bladder cancer cells [J]. J Urol, 2015, 193(3): 1016-1022.
- [41] 石倩玮, 李曙光, 李 俊, 等. 雷公藤甲素抗骨肉瘤细胞的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 659-663.
- [42] Zhao X W, Zhang Q, Chen L. Triptolide induces the cell apoptosis of osteosarcoma cells through the TRAIL pathway [J]. Oncol Rep, 2016, 36(3): 1499-1505.
- [43] 陈将华, 郑维威, 姜旭东, 等. 雷公藤甲素通过抑制逆转录病毒 HERV-K Np9 基因转录诱导人急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞凋亡 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(5): 702-706.
- [44] 黄郑隼, 阙慧卿, 朱 惠, 等. 雷公藤甲素对生殖系统毒性的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 224-227.