基于 CiteSpace 的雷公藤红素知识图谱分析

温乐乐[1]，叶　梓[1]，江丽洁[1]，胡琳娜[1]，孔伟华[1]，王　璐[2]，沈晓霞[1]，刘巨钊[1]，秦路平[1*]，崔　琦[1*]

1. 浙江中医药大学药学院，浙江 杭州　311402
2. 西湖大学，浙江 杭州　310030

摘　要：目的　对近年来雷公藤红素相关研究现状及研究热点进行可视化分析，为今后该领域的研究和理论发展提供建设性的参考。**方法**　检索中国知网（CNKI）和 Web of Science（WOS）自 2000 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日发表的雷公藤红素的相关文献，应用 CiteSpace 6.1.R4 软件对作者、机构合作网络，关键词共现、聚类、突现、时间线以及高被引文献进行可视化分析。**结果**　与雷公藤红素相关的文献检索结果分别纳入 674 和 1 147 篇中、英文文献，发文量总体呈阶梯式上升趋势。中文核心作者为张振海、陈彦、瞿鼎，外文核心作者为 Gao Wei、Su Ping、Huang Luqi；国内外机构合作较为频繁，关于雷公藤红素的国内外研究主要集中在药理作用、给药系统、生物合成等方面。**结论**　雷公藤红素近 20 年来研究热度不断上升，抗肿瘤、抗炎、抗肥胖等药理作用成为雷公藤红素的主流研究热点，给药系统、生物合成等将是雷公藤红素未来新的研究方向。

关键词：雷公藤红素；文献计量学；CiteSpace；数据挖掘；抗肿瘤；抗炎；抗肥胖；给药系统；生物合成

中图分类号：G350；R284　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2024)11 - 3789 - 16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.11.021

Knowledge mapping analysis of celastrol based on CiteSpace

WEN Lele[1], YE Zi[1], JIANG Lijie[1], HU Linna[1], KONG Weihua[1], WANG Lu[2], SHEN Xiaoxia[1], LIU Juzhao[1], QIN Luping[1], CUI Qi[1]

1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China
2. Westlake University, Hangzhou 310030, China

Abstract: Objective　To analyze and visualize the research status and hotspots related to celastrol in recent, and provide constructive reference for future research and theoretical development in this field. **Methods**　Searching the literature related to celastrol published on China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Web of Science (WOS) from January 1, 2000 to June 30, 2023, and CiteSpace 6.1.R4 software was applied to visualise and analyse the authors, institutional collaborative networks, keyword co-occurrences, clustering, bursting, timeline, and highly cited literature. **Results**　The results of the literature search related to celastrol included 674 and 1147 Chinese and English literature, respectively, and the number of publications generally showed a stepped-up trend. The Chinese core authors are Zhang Zhenhai, Chen Yan, and Qu Ding, and the foreign core authors are Gao Wei, Su Ping, and Huang Luqi. Cooperation between domestic and foreign institutions was more frequent. Researches on celastrol at home and abroad mainly focus on pharmacological effects, drug delivery systems and biosynthesis. **Conclusion**　In the past 20 years, the research heat on celastrol has been increasing, antitumour, anti-inflammatory, anti-obesity and other pharmacological effects have become the mainstream research hotspots of celastrol, and the drug delivery system and biosynthesis will be the new research direction of celastrol in the future.

Key words: celastrol; bibliometrics; CiteSpace; data mining; antitumor; anti-inflammatory; anti-obesity; drug delivery system; biosynthesis

收稿日期：2023-11-10

基金项目：国家自然科学基金项目（82204552）；中国博士后科学基金项目（2021M692893）；浙江省中医药科技计划项目（2023ZR079）；浙江省大学生新苗人才计划（2023R410043）

作者简介：温乐乐，本科在读，研究方向为中药学。E-mail: 2392662366@qq.com

***通信作者：**秦路平，博士，教授，研究方向为中药资源及品质评价。E-mail: lpqin@zcmu.edu.cn

崔　琦，博士，助理研究员，研究方向为中药学。E-mail: zcmucq@163.com

雷公藤红素（celastrol）主要来源于卫矛科雷公藤属的雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f.，同时也存在于南蛇藤、独子藤等植物中[1]，蜂蜜中也有发现[2]。雷公藤多生于背阴多湿的山坡、山谷、溪边灌木林中，主要分布于中国东南沿海等地，朝鲜、日本亦有少数分布。雷公藤始载于《本草纲目拾遗》，在我国具有悠久的药用历史，以根入药，味苦、辛，性凉，有大毒，具有祛风、解毒、杀虫的功效。现代医学研究发现，雷公藤对肿瘤、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、免疫性肾病等多种疾病的治疗效果显著，是较为可靠的免疫抑制类中药，被称为“中草药免疫剂”[3]。从雷公藤根部提取出的雷公藤总苷包含多种活性单体成分，其药理活性良好，素有“中草药激素”之称[4]。雷公藤红素是首个从雷公藤根皮中分离得到的天然活性产物，是一种具有醌甲基结构的去甲木栓烷型五环三萜（图 1），具有抗肿瘤、抗炎、抗风湿、抗肥胖等作用，常用于治疗各种肿瘤、类风湿关节炎、2 型糖尿病等[5-6]。

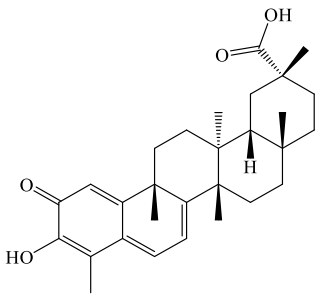

图 1　雷公藤红素化学结构

Fig. 1　Chemical structure of celastrol

文献计量学是一门定量分析知识载体的交叉科学，是集数学、统计学、文献学为一体，注重量化的综合性知识体系。通过使用 CiteSpace 软件对文献进行可视化分析，能够准确把握研究现状，探索新的研究方向。雷公藤红素自 2007 年被 *Cell* 杂志列为最有可能、最值得开发为现代药物的 5 种天然化合物之一以来[7]，备受关注。本研究采用文献计量学方法，对现存的中英文有关雷公藤红素文献进行可视化处理，旨在呈现相关知识的结构、规律和分布等情况，形成对雷公藤红素的全面认知，有利于解读当前雷公藤红素的研究现状和未来发展趋势，帮助研究者更清晰、透彻地理解雷公藤红素发展现状，并为该领域的今后研究提供有价值的参考依据。

1　资料与方法

1.1　数据来源

在中国知网（China National Knowledge Infrastructure，CNKI）数据库和 Web of Science（WOS）数据库，分别以“雷公藤红素”和“celastrol”为检索词进行文献检索，检索年限为 2000 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日，分别得到中文文献 744 篇、英文文献 1 254 篇。

1.2　数据筛选

人工剔除掉数据库中的重复文献、图书、报纸文章、会议论文、成果报告以及不相关的内容。

1.3　数据可视化

将 CNKI 及 WOS 的文献分别以 Refwork 及文本格式导出，并以 download_*.txt 命名。使用 CiteSpace 6.1.R4 对得到的数据进行去重、格式转化。设置 CiteSpace 的参数：（1）时间分区（time slicing）：时间段为 2000 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日，时间切片为 1；（2）节点类型（node types）：分别选择“作者（author）”“研究机构（（institution）”“关键词（keyword）”进行分析；（3）阈值选择（selection criteria）：g-index（k＝25），Top N＝50，Top N%＝10.0%；（4）剪切方式（pruning）：“作者”“研究机构”分析选择“pathfinder”“pruning sliced networks”，“关键词”分析选择再加上“pruning the merged network”。对转化的数据进行可视化分析，探究其发文量、作者共现性、研究机构共现性、关键词共现性、关键词爆发时间、关键词聚类、研究方向等。

2　结果与分析

2.1　发文趋势

分析相关论文的发文趋势有助于了解该学科的研究现状、成长速度及未来发展方向。本研究旨在深入了解雷公藤红素的发展状况，通过对 CNKI 和 WOS 数据库中的中英文文献进行系统统计，时间跨度覆盖了 2000 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日，筛选去重后获得了中文文献 674 篇、英文文献 1 147 篇。从图 2 中可以清晰地观察到，近 20 年来雷公藤红素相关文献的年发文量经历了不同的阶段，整体趋势呈现出稳定增长，同时英文文献的数量明显高于中文文献。具体而言，可将发文量的变化分为 3 个主要阶段。第 1 阶段跨越了 2000—2007 年，这一时期的发展相对平稳，研究逐渐积累。第 2 阶段，从 2008—2017 年，呈现了渐进的增长态势，显示了

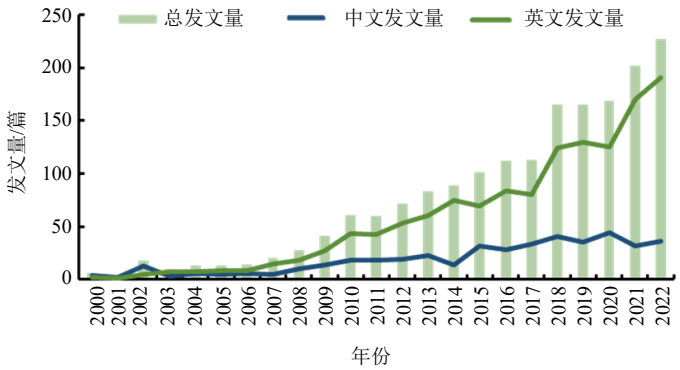

图 2　雷公藤红素研究在中英文数据库中 2000—2023 年的发文量

Fig. 2　Annual publications of celastrol research in Chinese and English databases from 2000 to 2023

雷公藤红素领域受到持续关注并逐渐成熟。第 3 阶段自 2018—2022 年，是一个迅猛增长的时期，且为该领域的广泛研究爆发期。需要注意的是，由于本研究截至 2023 年 6 月 30 日，数据统计仅覆盖到 112 篇，因此出现下降趋势，但并不影响前述趋势的有效性。第 2 阶段的增长可能与 2007 年 *Cell* 杂志将雷公藤红素列为最有可能也最值得开发为现代药物的 5 种天然化合物之一，引发广泛关注有关[7]。总地来看，雷公藤红素相关文献的年发文量呈现出上升的趋势，背后的原因可能是随着中医药现代化进程的发展推动，中医药的认可度不断提升，相关领域的研究与应用蓬勃发展。作为具有巨大潜力的天然活性成分，雷公藤红素受到越来越多研究者的关注和探索。这一趋势有望在未来继续，为该领域的研究提供有力支持。

2.2　国家、机构、作者分析

2.2.1　国家分布情况　分析文献作者所在国家的分布情况有助于了解各国对雷公藤红素的研究热度，同时也有助于研究雷公藤红素的植物基原和国家影响因素。全球范围内，共有 59 个国家和地区参与雷公藤红素的研究，发文量前 12 的国家见图 3。中国的发文量远超其他国家和地区，这可能是因为雷公藤红素主要来源于雷公藤或南蛇藤的根皮、茎和叶，且雷公藤属于中国传统中药，故相较于其他国家，中国对雷公藤红素的研究投入相对更多，也更关注其潜在应用和价值。此外，美国和韩国也在雷公藤红素研究中发挥了重要作用，分别贡献了 220 篇和 63 篇文献。这表明雷公藤红素的研究具有国际性的合作和影响，不仅受到中国的关注，还在全球范围内也引起了广泛兴趣。综上所述，各国在

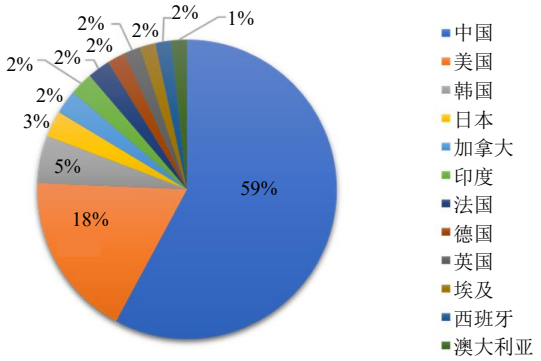

图 3　雷公藤红素全球发文量前 12 的国家

Fig. 3　Top 12 countries in number of celastrol publications

雷公藤红素研究领域的贡献不仅反映了该领域的热度，还反映了雷公藤红素作为一种有潜力的天然活性成分的国际重要性。

2.2.2　作者合作网络　在 CNKI 数据库中，共有 674 篇文献涵盖了 503 位作者，其中发文最多的作者是张振海（7 篇）。作者合作网络见图 4-A，共包含 503 个节点和 638 条连线，密度为 0.005 1。张振海、陈彦和瞿鼎等作者构成了 1 个核心的合作团队，专注于雷公藤红素给药系统及抗癌药理作用的研究。总体而言，其他作者尚未形成规模较大且完整的合作研究团队，这可能不利于雷公藤红素研究的协作发展。在 WOS 数据库中，共有 1 147 篇文献涵盖了 405 位作者，其中发文最多的作者是 Gao Wei（17 篇），主要关注雷公藤红素的生物合成研究。作者合作网络如图 4-B 所示，包含 405 个节点和 371 条连线，密度为 0.004 5。Gao Wei、Su Ping 和 Huang Luqi 等作者构成了另 1 个核心合作团队，在研究雷公藤红素药理作用的同时，更加侧重雷公藤红素的生物

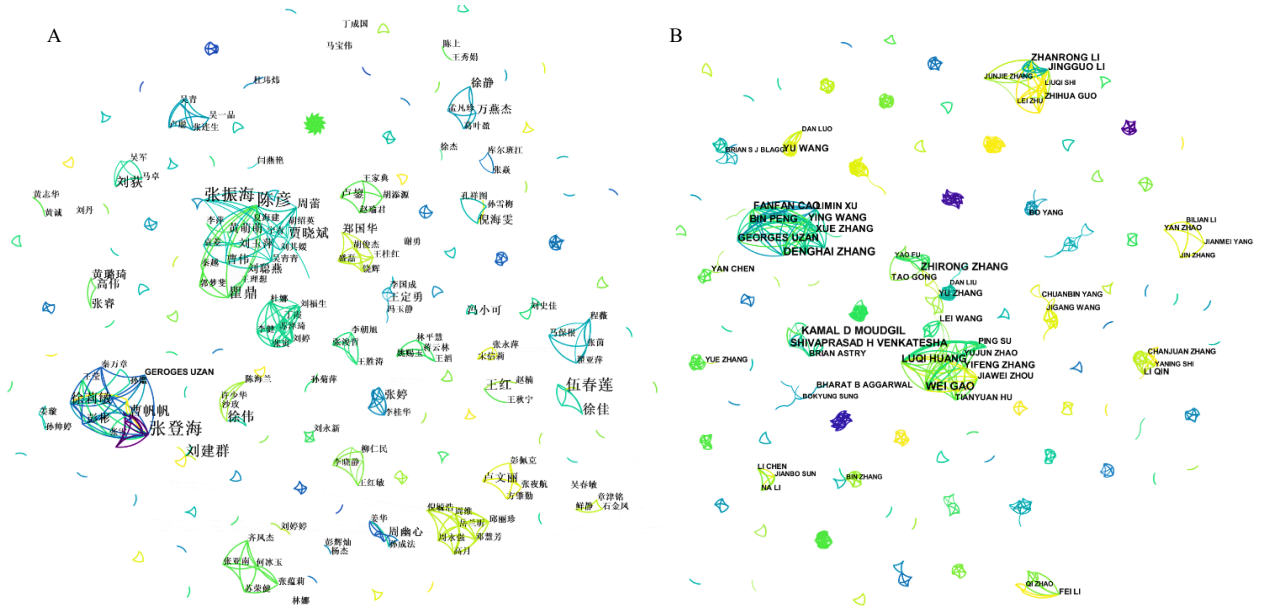

图 4　中文文献作者（A）和英文文献作者（B）共现图谱

Fig. 4　Co-occurrence map of Chinese (A) and English (B) literature authors

合成研究。总体上看，其他作者合作研究团队已有雏形，预示着雷公藤红素的研究具有巨大的发展潜力和希望。

2.2.3　机构合作网络　CNKI 数据库中发文量最多的机构是南京中医药大学（7 篇）和南京中医药大学附属中西医结合医院（7 篇），其次是苏州大学附属第一附属医院（6 篇）。推测可能是由于江苏省为雷公藤主要产地之一，且该地机构对雷公藤红素研究较为重视。中文文献研究机构合作网络见图 5-A，包含 409 个节点和 211 条连线，说明尚未形成完善的合作机构团队，机构间的合作研究较少，有待加强各机构间的团队合作以推动相关研究。WOS 数据库中发文量最多的机构是 Chinese Academy of Sciences（56 篇），其次是 Sichuan University（30 篇）、China Academy of Chinese Medical Sciences（29 篇）。英文文献研究机构合作网络见图 5-B，包括 405 个节点和 371 条连线，密度为 0.004 5。英文文献发表机构间的合作在上述机构的带领下，形成了庞大且完整的机构合作网络，有利于机构间的相关经验交流与合作互补，进而促进雷公藤红素的研究发展。

2.3　关键词分析

关键词是文献的总结凝练，通过分析关键词能够快速地了解论文主旨，有效掌握研究热点和研究方向。

2.3.1　关键词共现分析　对 CNKI 数据库中雷公藤红素相关文献的关键词进行可视化共现分析，结果如图 6-A 所示。该关键词共现图谱中包含 276 个节点和 403 条连线，排名前 30 的高频关键词见表 1。通过分析共现图谱和高频关键词可知，与雷公藤红素相关的前 5 高频关键词为凋亡、雷公藤、细胞凋亡、雷公藤甲素、增殖，出现频率分别为 41、34、30、24、19 次。这表明药理作用、活性成分、化合物来源均是当下研究的热点。出现频率前 30 的关键词可分为 6 个大类。（1）药理作用：药理作用是雷公藤红素研究的重点内容，相关高频关键词共有 17 个，包括药理作用、作用机制、多发性骨髓瘤、凋亡、细胞凋亡、增殖、乳腺癌、小胶质细胞、胶质瘤、抗肿瘤、肝癌、细胞增殖、细胞周期、内皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、代谢组学。说明中文文献中药理作用研究的热点是抗肿瘤、抗炎、抗风湿。（2）化学成分：探究雷公藤红素相类似的化学成分是对雷公藤红素研究的拓展，相关高频关键词有 5 个，包括雷公藤红素、雷公藤甲素、含量测定、化学成分和雷公藤次碱。雷公藤甲素、雷公藤次碱与雷公藤红素均为雷公藤总苷的组成成分，具有相似的化学结构和药理活性，可以为新药源的开发提供思路。（3）植物基原：植物基原的探寻是雷公藤红素研究工作的重要部分，相关高频关键词有 3 个，包括雷公藤、昆明山海棠、南蛇藤。雷公藤红素主要来自于雷公藤，探究雷公藤红素的植物基原可以拓展其获取途径，选取质最优、量最大的基原植物进行培养，丰富雷公藤红素资源。（4）研究方

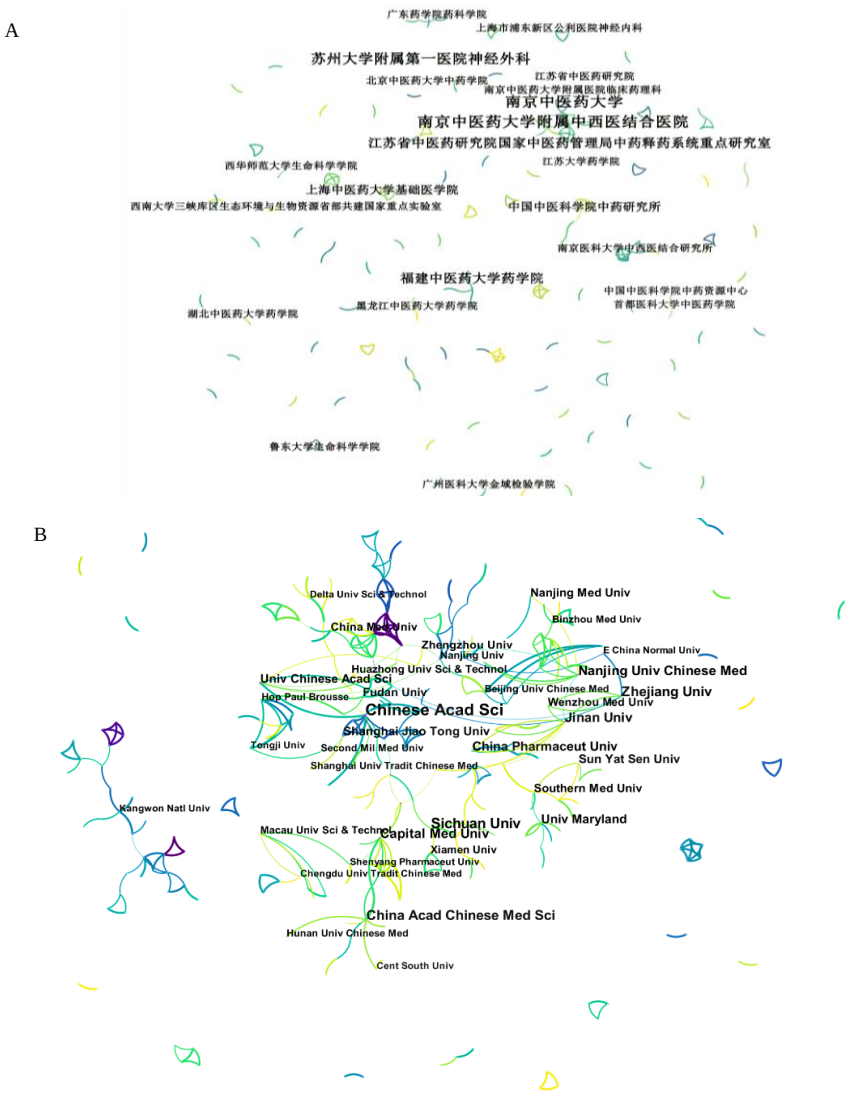

图 5　中文文献发文机构 (A) 和英文文献发文机构 (B) 共现图谱

Fig. 5　Co-occurrence map of institutions in Chinese (A) and English (B) literature

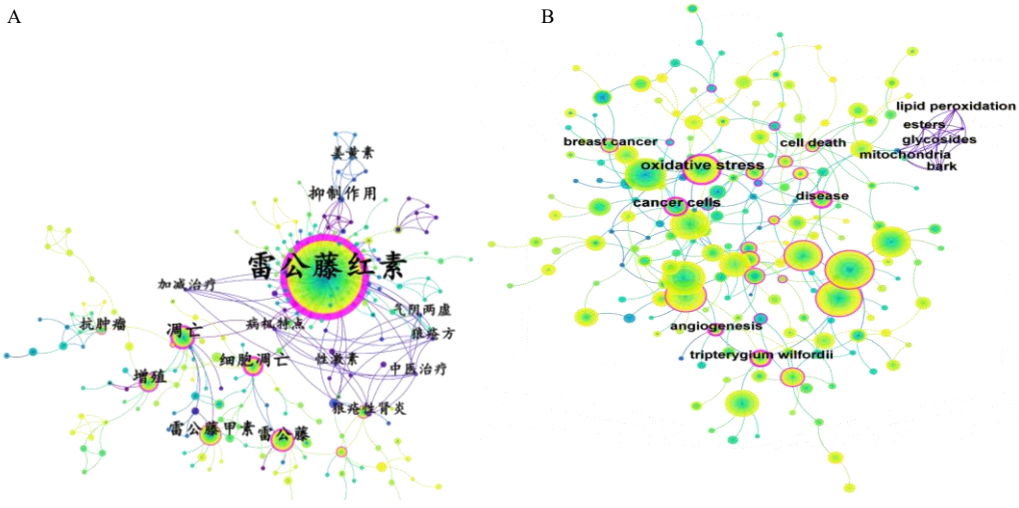

图 6　中文关键词 (A) 和英文关键词 (B) 共现图谱

Fig. 6　Co-occurrence map of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

表 1 CNKI 中的关键词频次

Table 1 Frequency of keywords in CNKI

序号	频次	年份	关键词	序号	频次	年份	关键词
1	385	2000	雷公藤红素	16	5	2009	多发性骨髓瘤
2	41	2000	凋亡	17	5	2004	化学成分
3	34	2000	雷公藤	18	4	2004	成纤维细胞
4	30	2000	细胞凋亡	19	4	2009	药理作用
5	24	2002	雷公藤甲素	20	4	2015	雷公藤次碱
6	19	2000	增殖	21	4	2018	巨噬细胞
7	14	2004	中药	22	4	2014	中医药
8	9	2012	作用机制	23	4	2016	乳腺癌
9	8	2008	含量测定	24	4	2020	小胶质细胞
10	7	2022	分子对接	25	4	2002	胶质瘤
11	7	2009	抗肿瘤	26	4	2019	昆明山海棠
12	6	2019	细胞增殖	27	4	2021	肝癌
13	6	2009	细胞周期	28	3	2018	代谢组学
14	5	2002	综述	29	3	2014	体外释放
15	5	2003	内皮细胞	30	3	2004	南蛇藤

法：研究方法的选择对研究结果有巨大影响，相关高频关键词有 2 个，包括分子对接、综述。说明前人对雷公藤红素的总结阐述较多，倾向于用分子对接的方法进行研究。（5）中药：雷公藤红素主要来源于中国传统药材雷公藤，相关高频关键词有 2 个，包括中药、中医药。表明雷公藤红素研究的背景与传统中药的关联。（6）给药系统：雷公藤红素的给药系统是近年来的新兴热点，对应的相关高频关键词为体外释放。雷公藤红素具有良好的抗肿瘤、抗风湿、抗炎活性，但其人体吸收率较低。以何种方式更好地利用雷公藤红素，成为目前亟待解决的问题。

对 WOS 数据库中雷公藤红素相关文献的关键词进行可视化分析，如图 6-B 所示，该关键词共现图谱包括 204 个节点和 294 条连线，节点数量较中文文献略少，排名前 30 的高频关键词见表 2。通过分析共现图谱和高频关键词可知，英文研究中频率前 5 的关键词是 activation、celastrol、expression、apoptosis、NF-κB，出现频率分别为 213、187、184、179、143 次。说明英文文献同样注重雷公藤红素的药理作用。可以大致分为 5 个大类。（1）药理作用：药理作用是雷公藤红素研究的重点内容，相关高频关键词共有 21 个，包括 activation、expression、apoptosis、NF-κB、growth、inhibition、cells、oxidative stress、inflammation、cancer、induction、mechanisms、obesity、rheumatoid arthritis、down regulation、pathway、disease、cancer cells、proliferation、therapy、autophagy。说明英文文献中涉及的雷公藤红素药理作用主要包括抗肿瘤、抗肥胖、抗炎、抗风湿。与中文文献相比，英文文献雷公藤红素相关药理作用关键词更多，种类也更丰富。除此之外，英文文献与通路相关的高频关键词多于中文文献，说明对雷公藤红素在细胞层面通过信号通路对机体产生影响的研究更多。（2）化学成分：化学成分是雷公藤红素研究的基础，相关高频关键词有 4 个，包括 celastrol、triptolide、identification、triterpene。相较于中文文献稍少，但是提到了雷公藤红素所属的三萜类成分。同时中文文献侧重报道雷公藤红素的含量测定，而英文文献侧重于雷公藤红素的检测鉴定。（3）研究方法：研究方法的选择是雷公藤红素研究中必不可少的一环，出现 3 个高频关键词，分别为 *in vitro*、design、mice。相较于中文文献采用软件手段的分子对接和综述，英文文献更倾向于使用动物实验相关研究手段，2 种研究方式各有优劣，应取长补短。（4）给药系统：给药系统是雷公藤红素近年来的研究热点，出现 1 个相关高频关键词，为 nanoparticles。相较于中文文献报道的体内释放，英文文献显示已经形成较成熟的纳米给药系统。（5）植物基原：植物基原是雷公藤红素探究的重要部分，

表 2 WOS 中的关键词频次

Table 2 Frequency of keywords in WOS

序号	频次	年份	关键词	序号	频次	年份	关键词
1	213	2008	activation	16	53	2012	rheumatoid arthritis
2	187	2008	celastrol	17	47	2011	down regulation
3	184	2009	expression	18	46	2010	pathway
4	179	2009	apoptosis	19	42	2009	disease
5	143	2009	NF-κB	20	38	2018	nanoparticles
6	141	2009	growth	21	37	2008	*Tripterygium wilfordii*
7	131	2010	inhibition	22	36	2009	cancer cells
8	131	2009	cells	23	36	2018	triptolide
9	125	2009	*in vitro*	24	33	2016	design
10	110	2009	oxidative stress	25	33	2016	identification
11	102	2010	inflammation	26	33	2013	proliferation
12	65	2010	cancer	27	32	2008	mice
13	65	2009	induction	28	32	2018	therapy
14	59	2010	mechanisms	29	32	2010	triterpene
15	54	2016	obesity	30	32	2017	autophagy

出现 1 个相关高频关键词，为 *Tripterygium wilfordii*，与国内研究相比，国外在植物基原方面研究较少，这可能是因为中药材雷公藤主产于中国，国内研究有地理优势和历史渊源。这些关键词共现和高频关键词分析有助于更深入地了解英文文献中对雷公藤红素研究的关注点和趋势，为未来的研究提供了重要线索。

2.3.2 关键词热点聚类分析 将关系较为紧密的关键词进行聚类分析，有助于将研究热点可视化呈现。“聚类#”后的数字越小，说明该类研究的规模越大。本研究将 CNKI 检索到的与雷公藤红素相关的关键词进行可视化聚类分析，见图 7-A。此聚类模块值（Q）＝0.762 5，Q＞0.5，平均轮廓值（S）＝0.980，S＞0.7，说明聚类结果合理显著。将 7 个聚类模块分为 3 大类。（1）药理作用：该大类包含了聚类#0（凋亡）、聚类#2（增殖）、聚类#5（抗肿瘤）、聚类#6（抑制作用）4 个小聚类，主要反映了雷公藤红素在抗肿瘤药理作用方面的研究。研究表明雷公藤红素对肺癌、肝癌、胃癌、宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、黑素瘤、神经胶质瘤等多种肿瘤细胞具有良好的抑制作用[8]。Ni 等[9]发现，雷公藤红素能够下调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）和生存素（survivin）的表达，并有效阻断 p65 亚基的核转位，通过上调 p27 表达、调控核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB），诱导肿瘤细胞周期阻滞和凋亡，从而达到抗肿瘤作用。梁柳春等[10]发现，雷公藤红素还有抗炎及免疫抑制、抗肥胖、神经保护等药理作用。（2）药物资源：该大类包括聚类#1（雷公藤）、聚类#3（中药）。雷公藤甲素主要来源于雷公藤和南蛇藤等传统中药，这些药材一直以来都在中医药中有着重要的地位。（3）化学成分：该大类包括聚类#4（雷公藤甲素），是雷公藤总苷的主要成分之一，雷公藤总苷被称为“中草药激素”，其组成成分还包括雷公藤晋碱和雷公藤次碱等萜类活性成分，具有治疗类风湿性关节炎、糖尿病肾病、紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮等疾病的功效[11]。这些聚类分析结果有助于更清晰地了解雷公藤红素研究的热点和不同方向，为未来的研究提供了重要的指导。

将 WOS 数据库中雷公藤红素相关文献关键词进行可视化聚类分析，见图 7-B，Q＝0.766 9，Q＞0.5，S＝0.893，S＞0.7，说明聚类结果合理显著，具有实际意义。将 10 个聚类分为药理作用、药物资源 2 大类。（1）药理作用：该大类包括聚类#0（oxidative stress）、聚类#1（extracellular vesicles）、聚类#2（rheumatoid arthritis）、聚类#3（endoplasmic reticulum stress）、聚类#4（expression）、聚类#5（breast cancer）、聚类#7（inhibition）、聚类#9（activation）、聚类#10

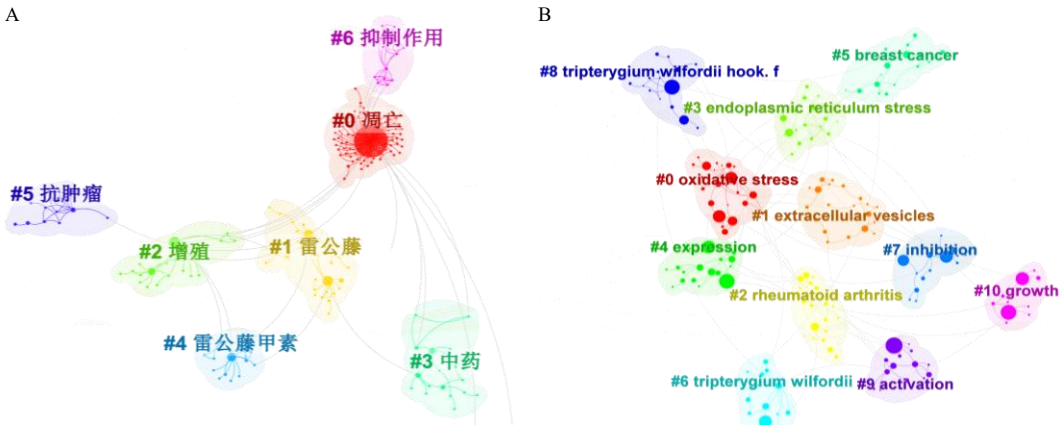

图 7　中文关键词 (A) 和英文关键词 (B) 热点聚类可视化

Fig. 7　Visualisation of Chinese (A) and English (B) keywords hotspot clustering

（growth）。这些关键词反映了英文文献中对雷公藤红素药理作用的研究广泛。研究表明，雷公藤红素在抗肿瘤、抗炎、抗风湿等领域有着丰富的研究内容。与中文文献相比，英文文献在雷公藤红素药理作用领域的研究范围更广泛，研究方向更多元化。（2）药用植物资源：该大类包括聚类#6（*Tripterygium wilfordii*）和聚类#8（*Tripterygium wilfordii* Hook. f.），二者含义相同，均代表雷公藤，为其拉丁名的不同写法。这表明中英文文献在药物资源领域研究报道均较为深入，同时药物基原在国内外均有较高关注度。

2.3.3　聚类热点时间分析　为了更好地展示不同时间段的热门研究方向，将图 7-A 的中文关键词聚类图转化为关键词聚类时间线图（图 8）时间线图聚焦于不同聚类在时间维度上的分布，有利于发现不同时期的研究热点。由图 8 可知，2007 年以前以雷公藤红素的聚类#5（抗肿瘤）和聚类#6（抑制作用）研究为主；2007 年以后，聚类#0（凋亡）、聚类#1（雷公藤）、聚类#2（增殖）、聚类#3（中药）、聚类#4（雷公藤甲素）相关研究逐渐增多，且聚类#0（凋亡）的研究持续时间较长，表明这一方向的研究在不同时期都备受关注。将图 7-B 的英文关键词聚类图转化为关键词聚类时间线图（图 9）。由图 9 可知，在 2007 年以前，WOS 数据库中雷公藤红素相关的研究数量和方向较 CNKI 数据库更多，如聚类#10（growth）和聚类#9（activation），且全部 11 个聚类研究持续性均较好。总体上相较于雷公藤红素相关中文文献关键词聚类时间线图，英文的时间线图聚类更多，分布更密集，每个聚类持续时间

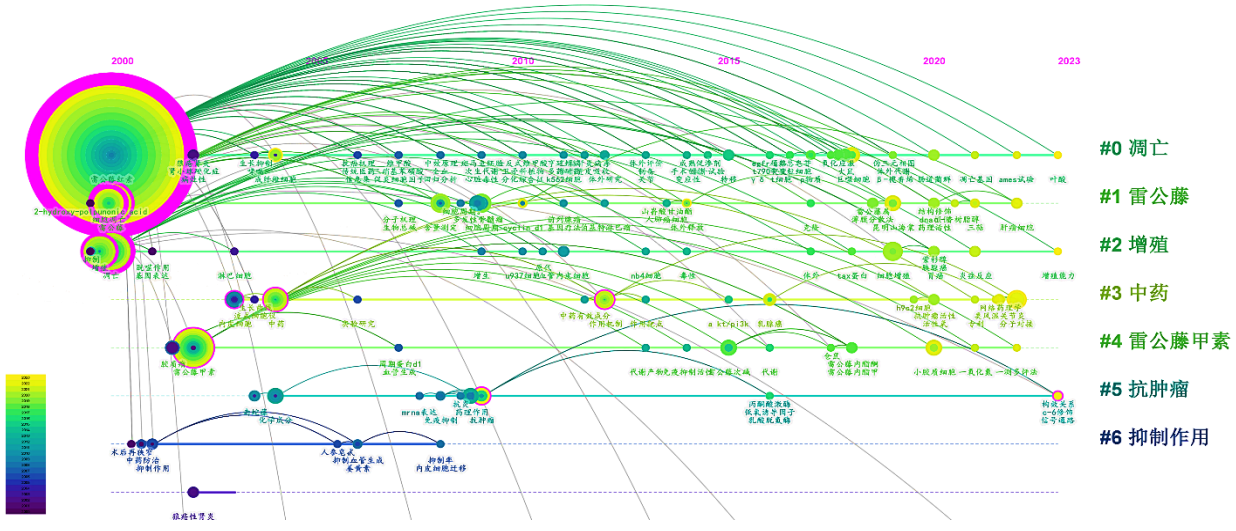

图 8　雷公藤红素中文文献关键词聚类时间线图

Fig. 8　Time line diagram of keyword clustering of celastrol in Chinese literature

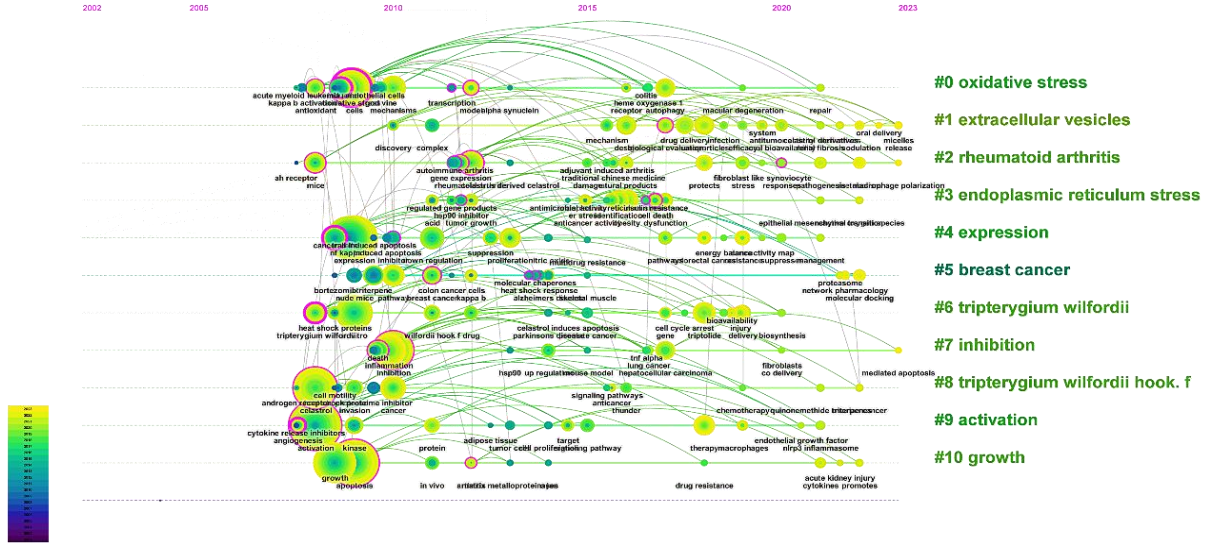

图 9　雷公藤红素英文文献关键词聚类时间线图

Fig. 9　Time line diagram of keyword clustering of celastrol in English literature

更长。这些时间线图提供了关于雷公藤红素研究的时间演变趋势的重要信息，有助于更全面地了解不同时期的研究热点和发展方向。

2.3.4　关键词突现分析　关键词突现分析是将某段时间内频次变化高的关键词筛选出来，展现关键词出现的起止年份以及突变强度，可以清晰地表现出研究热点和发展趋势，预测雷公藤红素未来发展情况。WOS 数据库中的雷公藤红素研究突现关键词更全面，更具有代表性，故以 WOS 数据库中英文研究关键词突现图为例分析雷公藤红素研究热点的变化。如图 10 所示，共包含 25 个突现关键词。其中强度最大的是“triterpene”，为 10.7，持续时间为 2010—2014 年。2007 年雷公藤红素被 *Cell* 期刊列为最有可能也是最值得开发为现代药物的 5 种天然化合物之一，其主要药效基团是位于 A/B 环上的醌甲基等结构。雷公藤红素所属三萜类化合物存在于大多数植物体内，具有多种生物活性，这也可能是“triterpene”关键词强度很

Top 25 keywords with the strongest citation bursts

keywords	year	strength	begin	end	2002—2023
triterpene	2010	10.70	2010	2014	
nude mice	2009	9.28	2009	2014	
heat shock	2009	7.52	2009	2016	
god vine	2010	6.98	2010	2014	
kappa b activation	2008	6.61	2008	2011	
nf kappa b	2009	6.54	2009	2013	
autoimmune arthritis	2012	6.38	2012	2015	
drug delivery	2018	6.35	2020	2021	
gene expression	2012	5.69	2012	2016	
proteasome inhibitor	2010	5.62	2010	2011	
induced apoptosis	2010	5.59	2010	2013	
inhibitor	2010	5.55	2014	2016	
hepatocellular carcinoma	2017	5.55	2017	2018	
death	2010	5.42	2014	2015	
kinase	2009	5.37	2009	2015	
delivery	2019	5.06	2019	2023	
signalling pathway	2015	4.95	2015	2019	
cancer cells	2009	4.93	2009	2018	
alzheimers disease	2014	4.85	2014	2016	
heat shock response	2014	4.77	2014	2015	
prostate cancer	2015	4.69	2015	2016	
stress	2019	4.69	2019	2021	
triptolide	2018	4.48	2018	2020	
suppression	2013	4.47	2013	2018	
complex	2011	4.38	2011	2016	

图 10　WOS 中雷公藤红素研究突现关键词

Fig. 10　Keywords highlighted for study of celastrol in WOS

高的原因之一。

持续时间最长的突现关键词是“cancer cells”，从 2009 年持续到 2018 年。这说明雷公藤红素自被发现以来，其抗肿瘤作用一直备受关注，作为热点研究方向经久不衰。同时突现关键词中还有“heat shock”“kappa b activation”“inhibitor”等与抗肿瘤相关。雷公藤红素已被发现对肺癌、肝癌、胃癌、宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、黑素瘤、神经胶质瘤等多种肿瘤细胞具有良好的抑制作用。“drug delivery”和“delivery”分别成为 2018 年和 2019 的突现关键词，说明在雷公藤红素药理作用研究较为完善的基础上，大量学者开始关注给药系统的研究。尽管雷公藤红素具有良好的药理活性，但其口服生物利用度较低，毒性较大，导致其临床应用受到限制，因此给药系统成为近年来新的研究热点。靶向叶酸受体和线粒体的载体雷公藤红素聚酰胺-胺树枝状聚合物、透明质酸包被的线粒体靶向脂质体、尺寸可控的雷公藤红素纳米颗粒等相关研究陆续出现，能够在降低雷公藤红素自身毒性、提高口服生物利用度的同时，丰富雷公藤红素给药系统[12-14]。这些研究进展为雷公藤红素更广泛的应用提供了可能性。

2.4 高被引文献分析

文献引用量是反映当前研究情况和未来发展方向的重要指标。CNKI 数据库中引用次数排名前 10 的雷公藤红素相关文献见表 3。其中被引频次最多的是出自《中华肿瘤杂志》的“雷公藤红素抑制血管生成的实验研究”，被引 170 次，该研究通过测定雷公藤红素对血管内皮细胞株增殖的影响，观察其对血管内皮细胞株迁移、小管形成和鸡胚尿囊膜血管生成的影响，发现雷公藤红素可以抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和小管形成，并具有抑制鸡胚尿囊膜血管生成的作用，该研究说明雷公藤红素具有明显抑制血管生成的作用。抗肿瘤作为雷公藤红素最重要的药理作用之一，除了被引频次第 1 的文献外，被引频次第 2、5 的文献“雷公藤红素抑制血管内皮细胞株增殖的体外研究”和“雷公藤红素对 U937 细胞 Notch 1、NF-κB 信号蛋白通路的调控作用”都与抗肿瘤作用相关，说明雷公藤红素抑制肿瘤生长的作用及其机制一直是研究的重点方向。

被引频次排第 4 的文献是出自《中华结核和呼吸杂志》的“雷公藤红素抑制支气管哮喘小鼠气道炎症的实验研究”，共被引用 61 次。该研究发现雷公藤红素可减少哮喘模型小鼠肺组织炎性细胞浸润，降低肺组织干细胞因子蛋白表达强度，证实雷公藤红素具有支气管抗炎作用。另外 2 篇文献“雷公藤红素对小鼠的免疫抑制作用及其对 *IL-6* mRNA 表达影响的研究”和“雷公藤红素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞中 RANKL、OPG 及炎性因子表达的影响”同样涉及雷公藤红素的抗炎作用和作用机制。

出自《中草药》的“HPLC 法测定雷公藤及其片剂中雷公藤红素”一文中建立了快速高效的雷公藤红素 HPLC 测定方法，为进一步研究雷公藤红素的化学成分提供了理论基础。“环境胁迫对雷公藤中雷公藤红素含量的影响”则探讨了水分、光照、土壤氮含量的轻度胁迫对雷公藤幼苗中雷公藤红素含

表 3 CNKI 被引量前 10 的雷公藤红素相关文献

Table 3 Top 10 cited literature related to celastrol in CNKI

序号	论文题目	作者	文献出处	发表时间	被引量
1	雷公藤红素抑制血管生成的实验研究[15]	黄煜伦等	中华肿瘤杂志	2003-09-23	170
2	雷公藤红素抑制血管内皮细胞株增殖的体外研究[16]	周幽心等	实用癌症杂志	2004-11-30	70
3	雷公藤红素对斑马鱼胚胎心脏毒性的初步研究[17]	王思锋等	中国药理学通报	2009-05-20	68
4	雷公藤红素抑制支气管哮喘小鼠气道炎症的实验研究[18]	刘瑞麟等	中华结核和呼吸杂志	2004-03-30	61
5	雷公藤红素对 U937 细胞 Notch 1、NF-κB 信号蛋白通路的调控作用[19]	王晓南等	癌症	2010-04-05	54
6	HPLC 法测定雷公藤及其片剂中雷公藤红素[20]	夏焱等	中草药	2005-08-12	52
7	雷公藤红素对小鼠的免疫抑制作用及其对 IL-6 mRNA 表达影响的研究[21]	李孟秋等	中国临床药理学与治疗学	2008-02-26	48
8	雷公藤红素的研究进展[22]	陈铭祥等	中成药	2010-03-20	47
9	雷公藤红素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞中 RANKL、OPG 及炎性因子表达的影响[23]	冯小可等	南京医科大学学报：自然科学版	2013-06-15	44
10	环境胁迫对雷公藤中雷公藤红素含量的影响[24]	杜玮炜等	植物生态学报	2009-01-31	44

量的影响，为提高雷公藤药材品质提供参考。“雷公藤红素的研究进展”为综述性论文，内容丰富广泛，涵盖了雷公藤红素提取工艺、含量分析、药理活性等多项内容。该文被引量较多，较为经典，对雷公藤未来的研究具有参考意义。

WOS 数据库中引用量前 10 的英文文献如表 4 所示。被引频次最多的文献是 2010 年在 *Cancer and Metastasis Reviews* 杂志发表的“Regulation of survival，proliferation，invasion，angiogenesis，and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals”，被引用 170 次。该研究探索了饮食与健康之间的联系，对饮食习惯预防癌症进行着重分析，讨论包含雷公藤红素在内的香料、豆类、水果、坚果、蔬菜等食物通过调节炎症途径影响肿瘤细胞的生存、增殖、侵袭、血管生成和转移。该文献阐述了肿瘤形成的原因和抑制肿瘤的方式，有助于更好地理解雷公藤红素的抗肿瘤作用。值得一提的是，英文文献被引频次第 2、4、5、6、8、10 亦与雷公藤红素抗肿瘤的药理作用相关，且多数提到了抗肿瘤通路，说明雷公藤红素抗肿瘤研究一直是一个备受关注且不断深入的研究热点。

“Treatment of obesity with celastrol”揭示了雷公藤红素通过增强瘦素敏感性，抑制食物摄入，阻断能量消耗的减少，从而显著减轻了高瘦素血症饮食诱导的肥胖小鼠体质量，该文献被引频次排名第 3 位。肥胖一直是人类长期面临的问题之一，也是雷公藤红素未来研究方向之一。“Celastrols as inducers of the heat shock response and cytoprotection”被引 342 次，该研究发现雷公藤红素能够刺激基因转录，该功能类似于热应激的动力学激活热休克转录因子，从而对致命细胞应激表现出细胞保护作用。该研究表明雷公藤红素有望成为一类新的热休克反应调节剂。排名第 5 的文献“Chemical and biological approaches synergize to ameliorate protein-folding diseases”被引 313 次，该研究证明通过使用小分子蛋白稳定调节因子，可以增强先天细胞蛋白稳态，有望改善功能性蛋白失调性疾病。雷公藤红素在增强蛋白稳定性方面的应用可能会对此领域产生积极的影响。

3 讨论

3.1 研究热点与趋势

3.1.1 雷公藤红素药理作用研究 雷公藤红素的药理作用研究是当今十分重要的热点研究方向。由表 5 可知，WOS 数据库中排名前 30 的研究方向中，药理作用相关研究热度明显突出，发文量高达 376 篇，远超其他研究方向。雷公藤红素具有广泛的药理活性，包括抗肿瘤、免疫抑制、抗炎、抗肥胖、降血糖、神经保护等[9,33]，其中以雷公藤红素的抗肿瘤药理活性研究最为广泛和深入。雷公藤红素通常

表 4 WOS 被引量前 10 的雷公藤红素相关文献

Table 4 Top 10 cited literature related to celastrol in WOS

序号	论文题目	作者	文献出处	时间	被引量
1	Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals[25]	Gupta S C, *et al.*	*Cancer Metast Rev*	2010	596
2	Celastrol, a triterpene extracted from the Chinese "Thunder of God Vine," is a potent proteasome inhibitor and suppresses human prostate cancer growth in nude mice[6]	Yang H J, *et al*.	*Cancer Res*	2006	555
3	Treatment of obesity with celastrol[26]	Liu J, *et al*.	*Cell*	2015	498
4	Molecular understanding and modern application of traditional medicines: Triumphs and trials[7]	Corson T W, *et al*.	*Cell*	2007	468
5	Gene expression signature-based chemical genomic prediction identifies a novel class of HSP90 pathway modulators[27]	Hieronymus H, *et al*.	*Cancer Cell*	2006	461
6	Naturally occurring NF-kappaB inhibitors[28]	Nam N H	*Mini-Rev Med Chem*	2006	384
7	Celastrols as inducers of the heat shock response and cytoprotection[29]	Westerheide S D, *et al*.	*J Biol Chem*	2004	342
8	A novel Hsp90 inhibitor to disrupt Hsp90/Cdc37 complex against pancreatic cancer cells[30]	Zhang T, *et al*.	*Mol Cancer Ther*	2008	328
9	Chemical and biological approaches synergize to ameliorate protein-folding diseases[31]	Mu T W, *et al*.	*Cell*	2008	313
10	Triterpenoids as new promising anti-cancer drugs[32]	Petronelli A, *et al*.	*Anti-Cancer Drug*	2009	312

表 5 WOS 前 30 热门雷公藤红素研究方向

Table 5 Top 30 popular celastrol research directions of WOS

序号	研究方向	发文量/篇	序号	研究方向	发文量/篇
1	pharmacology pharmacy	376	16	engineering	22
2	biochemistry molecular biology	223	17	endocrinology metabolism	20
3	chemistry	166	18	general internal medicine	20
4	oncology	123	19	physics	18
5	cell biology	106	20	physiology	18
6	research experimental medicine	104	21	genetics heredity	16
7	science technology other topics	95	22	food science technology	15
8	plant sciences	69	23	cardiovascular system cardiology	14
9	materials science	56	24	microbiology	12
10	biotechnology applied microbiology	46	25	polymer science	12
11	immunology	46	26	pathology	11
12	integrative complementary medicine	46	27	life sciences biomedicine other topics	9
13	neurosciences neurology	35	28	hematology	7
14	toxicology	35	29	nutrition dietetics	7
15	biophysics	33	30	environmental sciences ecology	6

通过以下 3 个方面发挥对肿瘤的抑制作用：（1）抑制肿瘤细胞增殖并促进肿瘤细胞凋亡。一般来说，雷公藤红素通过上调 p27 水平，调节 NF-κB 来有效阻断 p65 亚基的核转位，诱导肿瘤细胞周期停滞和凋亡，从而达到抗肿瘤的效果[6]。（2）抑制肿瘤细胞迁移。Si 等[34]研究发现雷公藤红素可以下调环形 RNA 狭缝制导配体 3（circRNA slit guidance ligand 3，circ_SLIT3）在肝癌细胞中的表达，circ_SLIT3 直接与 miR-223-3p 相互作用，发挥吸附作用从而进一步降低 C-X-C 趋化因子受体 4（C-X-C chemokine receptor 4，CXCR4）的表达，在体内外共同发挥抗肿瘤作用。（3）抑制肿瘤血管生成，黄煜伦等[15]通过 MTT 法测定出雷公藤红素可以降低血管内皮细胞株存活数，并抑制肿瘤细胞迁移。

雷公藤红素的抗炎和免疫抑制作用一直是备受关注的研究领域。雷公藤红素在多种炎症性疾病的治疗中显示出潜在的疗效。（1）细菌性肺炎：雷公藤红素抑制炎症相关细胞因子如诱导型一氧化氮合酶（induced nitric oxide synthase，iNOS）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和角化细胞源性细胞因子（keratinocyte-derived chemokine，KC）的表达，减弱 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinases，MAPK）和丝裂原活化蛋白激酶激活蛋白激酶-2（mitogen activated protein kinase-activated protein kinase-2，MK2）的磷酸化，从而达到抗炎作用[35]。（2）类风湿关节炎：Yang 等[36]采用雷公藤红素治疗关节炎模型小鼠，发现雷公藤红素可以通过抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR），上调自噬来改善类风湿关节炎。（3）炎症性肠炎：雷公藤红素通过增加激活的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8（cysteine aspartate protease-8，Caspase-8）和抑制蛋白激酶 3 混合谱系激酶结构域样蛋白途径，抑制肠上皮坏死，治疗肠炎[37]。这些研究成果强调了雷公藤红素在抗炎和免疫抑制方面的潜在应用，为炎症性疾病的治疗提供了新的可能性。这也进一步强调了雷公藤红素作为一种有着广泛应用前景的生物活性分子的重要性。

雷公藤红素抗肥胖研究也受到越来越多的关注，其可通过 4 种方式产生抗肥胖作用[38]。（1）减轻下丘脑内质网应激促进瘦素敏感性来预防肥胖：研究发现雷公藤红素是一种强效瘦素增敏剂，可抑制高瘦素血症肥胖小鼠的食物摄入，导致其体质量显著减轻，这证实了雷公藤红素作为瘦素增敏剂通过调节瘦素信号通路来预防肥胖的作用。（2）调节脂肪组织和肌肉中的热休克因子 1 和过氧化物酶体

增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α（heat shock factor-1 and peroxisome proliferator-activitated receptor γ coactivator-1γ，HSF1-PGC1α）轴对抗肥胖：雷公藤红素通过激活脂肪组织和肌肉中的细胞热传感器即热休克转录因子 1，调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α 依赖性代谢程序，从而对抗肥胖。（3）通过核内受体 77（nuclear receptor 77，Nur77）介导的自噬减轻炎症以预防肥胖：研究发现慢性炎症在肥胖和相关代谢紊乱疾病的发展中起着关键作用，抑制过度激活的炎症被认为是治疗肥胖的一种潜在策略。Nur77 是核受体家族 4A（nuclear receptor family 4A，NR4A）孤儿核受体亚家族的一员，在炎症性疾病和癌症中具有显著的抗炎作用，是雷公藤红素的直接靶点。雷公藤红素诱导 Nur77 依赖性线粒体自噬，通过拮抗 NF-κB 通路，抑制过度激活的炎症来预防肥胖。（4）通过 Toll 样受体 4（toll-like receptor 4，TLR4）/NF-κB 信号通路逆转胰岛素抵抗：研究表明脂肪组织中 TNF-α 的上调可降低胰岛素敏感性，TNF-α 的中和可防止高脂肪饮食引起的胰岛素抵抗，因此 NF-κB 信号通路被认为是胰岛素抵抗的有效治疗靶点。雷公藤红素通过抑制 TLR4/NF-κB 通路，能够逆转高脂肪饮食引起的肥胖、胰岛素抵抗和肝脏炎症[38]。这些发现突显了雷公藤红素在抗肥胖领域的潜在应用，为肥胖相关疾病的治疗提供了新的机会。雷公藤红素的多途径抗肥胖作用使其成为引人瞩目的候选药物。

3.1.2 雷公藤红素给药系统研究 雷公藤红素的给药系统是近年来的研究热点。雷公藤红素具有良好的抗肿瘤、抗炎、抗肥胖等药理活性，是非常优秀的天然活性药物。但雷公藤红素具有口服利用度差、水溶性低、靶向性不足、一定生物毒性等缺点，临床转化尚未实现。寻找雷公藤红素合适的给药系统成为当今亟待解决的问题。Li 等[39]为了将雷公藤红素用于黑色素瘤的治疗，将雷公藤红素与二嵌段聚合物甲氧基聚（乙二醇）-β-聚（*L*-赖氨酸）化学偶联，开发了自组装两亲聚合物/雷公藤红素前药纳米颗粒。与单用雷公藤红素相比，纳米颗粒制剂具有增强渗透性和滞留性效应，可以减少肿瘤生长并降低毒性，这证实了功能化纳米颗粒介导的药物靶向具有成为一种安全有效的工具的潜力。Gong 等[40]开发了雷公藤红素负载的棕榈酸修饰的牛血清白蛋白纳米颗粒和牛血清蛋白纳米颗粒，用于治疗大鼠类风湿性关节炎。与雷公藤红素牛血清蛋白纳米颗粒相比，棕榈酸修饰的雷公藤红素牛血清白蛋白纳米颗粒能以较低的剂量显著改善炎症症状，且毒性作用较小。这些研究表明，通过合适的给药系统可以显著增强雷公藤红素的治疗效果，降低毒性，为其临床应用提供支撑。这一领域的不断创新和发展将有望提高雷公藤红素的药物传递效率，并为患者提供更安全、更有效的治疗选项。

3.1.3 雷公藤红素生物合成研究 雷公藤红素属于五环三萜，具有良好的生物活性。由于其出色的治疗潜力和独特的化学结构，雷公藤红素的生物合成具有重要价值，许多研究学者致力于雷公藤红素合成途径的探究。2015 年首次实现了雷公藤红素的全合成，为获取雷公藤红素开辟了新的途径。雷公藤红素及其他三萜类化合物都是通过细胞质中的甲羟戊酸途径合成的。最初，乙酰辅酶 A 通过一系列催化反应，生成异戊烯焦磷酸和二甲基烯丙基焦磷酸，分别成为 2 种途径的底物，进而反应形成雷公藤红素前体物质木栓酮，这是构建醌-甲酰胺三萜类化合物的重要支架，通过具有不同功能的细胞色素 P450 在萜类骨架的不同位置进行氧化修饰，最终合成出雷公藤红素[36]。但由于雷公藤红素水溶性差和口服生物利用度低，即使表现出优异的生物活性，其临床应用也受到限制，因此合成了多种结构修饰的雷公藤红素衍生物以改善其性能。Feng 等[41]研究发现，雷公藤红素衍生物的 C-29 羧基和 C-3 羟基经 1,2,3-三唑氮修饰后，明显具有更强的抗胶质瘤细胞增殖活性。这些研究为进一步优化雷公藤红素及其衍生物的性能以及扩大其临床应用提供了有益线索。

3.2 雷公藤红素研究中相关问题的建议

3.2.1 雷公藤红素自身毒性研究较少 雷公藤红素具有极其良好的抗肿瘤、抗炎、抗肥胖活性，其药理作用及其机制方面的研究已发表了大量文献，研究得较为透彻。但是雷公藤红素存在口服利用度低、自身毒性强等问题，相关解决方法的研究相对较少。王思锋等[17]研究发现，较高剂量的雷公藤红素会导致斑马鱼胚胎出现心脏线性化、心膜出血、心血细胞堆积等问题，说明雷公藤红素具有一定的心脏毒性。李雅静等[42]通过 qRT-PCR 和 Western blotting 检测雷公藤红素影响下人肝内胆管上皮细胞凋亡相关基因和蛋白表达情况，发现雷公藤红素能上调相关基因和蛋白的表达水平，影响胆管细胞活力，促使其凋亡，产生胆管毒性。雷公藤红素自身毒性是限制其临床应用的重要因素之一，应当加

强对雷公藤红素毒性的深入研究，筛选安全的临床使用剂量，降低潜在的临床风险，同时这些研究也将推动给药系统研究领域的发展，为更有效地应用雷公藤红素提供有力支持。

3.2.2 对雷公藤红素来源不够重视　虽然人工生物合成雷公藤红素的技术已经诞生，但目前从植物中通过有机溶剂提取和超临界 CO_2 萃取仍是获取雷公藤红素的主流方式。目前国内对雷公藤红素植物基原的研究较多，国外相关研究较少。原因可能是雷公藤红素主要来源于传统中药雷公藤，其主要分布于中国东南沿海。调查发现昆明山海棠、南蛇藤、独子藤中也富含该化合物，具有作为雷公藤红素天然来源的潜力。作为药理活性良好的三萜类化合物，雷公藤红素开发潜力巨大。应该积极探索更多潜在的雷公藤红素资源，这将为深入研究其药理活性以及推广其临床应提供坚实的基础。这项工作有望为雷公藤红素的应用和开发开辟新的途径，从而更好地满足医药领域对这一重要化合物的需求。

3.2.3 雷公藤红素治疗阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是新的研究热点　AD 是世界上最常见的神经退行性疾病之一，且逐年呈现低龄化趋势，迫切需要寻找新型有效药物来治疗这一疾病。但目前可用于治疗 AD 的药物非常有限，大多数药物仅能够适度缓解症状，并会产生副作用，因此寻找新型有效的 AD 药物有望成为近年来的研究热点。在这一背景下，Yang 等[43]研究发现，雷公藤红素可以增强小鼠大脑重点转录因子（transcription factor EB，TFEB）介导的自噬发生，降解磷酸化的蛋白质聚集体，并减轻过表达 P301S 突变 Tau 蛋白的转基因小鼠（PS19 转基因小鼠）和携带三重转基因小鼠——3xTg-AD 小鼠的记忆功能障碍和认知缺陷，改善 AD 模型小鼠的记忆力，是预防或治疗 AD 的潜力药物。然而，尽管取得了这些令人鼓舞的结果，仍需要对雷公藤红素在预防或治疗 AD 方面进行更深入的研究，包括作用机制、药动学、毒性和临床疗效等方面，以确保其安全性和有效性。进一步的研究将有望为 AD 患者提供更多治疗选择，改善其生活质量，并为寻找治愈 AD 的方法迈出重要的一步。

4　展望

本研究基于文献计量学的方法，采用 CiteSpace 对雷公藤红素领域 2000—2023 年中英文文献研究进行作者、机构、关键词的可视化分析，得出以下结论：（1）随着中医药现代化的逐步推进，雷公藤红素的研究受到了日益高度的重视，全球范围内雷公藤红素的研究水平不断提高、研究层次不断深入；（2）虽然英文发文量更多，但中国作者占比仍然较高，中国学者对雷公藤红素的研究更广泛、更深入；（3）雷公藤红素的药理作用是其最热门的研究方向，近年来生物合成和给药系统的研究也逐步引起人们的重视，正在成为新的研究热点；（4）中英文作者之间合作较多，具有良好的合作氛围；中文文献发表机构尚未形成有效的合作网络，而英文文献发表机构形成了较广泛的合作网络，打破合作壁垒更有利于全面深入的研究；（5）通过对雷公藤红素进行关键词聚类分析，中英文文献分别得到 7 个、11 个聚类，涉及药物资源、药理作用等多个方面，反映了该领域研究的多元性和潜在的研究方向。

雷公藤红素的药理作用已有大量理论和实践基础，特别是抗肿瘤、抗炎和抗肥胖部分均取得了显著的进展。未来可以预见，雷公藤红素可能在阿尔茨海默症的干预、治疗和抗氧化等领域具有深入研究的价值。尽管雷公藤红素研究已取得显著进展，但在成药性方面仍存在一些问题，阻碍了其临床上市的进程。（1）低口服生物利用度：意味着体内吸收和分布受到限制，难以实现在临床中的有效治疗；（2）安全性问题：高剂量下可能引发心脏和其他有害效应；（3）生产与供应：大规模生产和供应仍面临挑战，需要建立可持续的生产方法。此外，近年来对雷公藤红素给药系统和生物合成的研究不断深入，有望在不久的将来提供更安全、有效的方式来利用雷公藤红素。通过进一步深入的毒性和安全性评估将有助于确定雷公藤红素的安全剂量范围和潜在风险，进行更多的临床研究以验证其治疗作用的安全性和有效性。开发更为有效的生产工艺以提高产量并降低成本，确保供应充足，加强国际合作加速雷公藤红素的研究与开发，制定国际标准和指南以确保药物质量和安全性。此外，生物合成研究也将为雷公藤红素的资源储备和广泛供应奠定坚实的基础。虽然雷公藤红素具有巨大的作为现代药物的潜力，仍需要克服一系列技术和安全性的挑战，才能将其成功引入临床中，不断的研究、合作以及持续的改进工作将有助于充分发挥雷公藤红素的药理活性和潜力。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1]　许启荣, 周琼, 张紫萍, 等. 正交试验优化独子藤果实

中雷公藤红素的醇提工艺 [J]. 中国药房, 2017, 28(19): 2677-2679.

[2] 段苏然, 周一冉, 宋纯艳, 等. QuEChERS-超高效液相色谱-质谱联用法检测蜂蜜中雷公藤甲素和雷公藤红素及其热稳定性研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(13): 5170-5176.

[3] 孔菲菲, 许东丰, 张悦, 等. 雷公藤经皮给药制剂研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(4): 205-208.

[4] 燕树勋, 王颖, 彭扣芝, 等. 雷公藤治疗自身免疫性甲状腺疾病 [J]. 中医学报, 2010, 25(3): 576-577.

[5] 蒋红霞, 伍秋珊, 刘莉, 等. 雷公藤三萜类成分及其药理活性研究进展 [J]. 中成药, 2022, 44(4): 1223-1231.

[6] Yang H J, Chen D, Cui Q C, *et al*. Celastrol, a triterpene extracted from the Chinese “Thunder of God Vine,” is a potent proteasome inhibitor and suppresses human prostate cancer growth in nude mice [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4758-4765.

[7] Corson T W, Crews C M. Molecular understanding and modern application of traditional medicines: Triumphs and trials [J]. *Cell*, 2007, 130(5): 769-774.

[8] Kashyap D, Sharma A, Tuli H S, *et al*. Molecular targets of celastrol in cancer: Recent trends and advancements [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 128: 70-81.

[9] Ni H W, Zhao W Z, Kong X T, *et al*. NF-kappa B modulation is involved in celastrol induced human multiple myeloma cell apoptosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95846.

[10] 梁柳春, 杨亚玺, 郭夫江. 雷公藤红素药理作用及结构修饰研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(10): 622-635.

[11] 姬翔宇, 张子雯, 陈姿伊, 等. 一测多评法同时测定雷公藤药材及制剂雷公藤多苷片中 7 个质控成分 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5338-5347.

[12] 荆紫琪, 王雪, 闫天月, 等. 靶向叶酸受体和线粒体的载雷公藤红素 PAMAM 纳米递药系统构建及体外抗炎作用 [J]. 药学学报, 2023, 58(3): 550-559.

[13] Liu Y L, Li J B. Self-assembling nanoarchitectonics of size-controllable celastrol nanoparticles for efficient cancer chemotherapy with reduced systemic toxicity [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 636: 216-222.

[14] Xiao S M, Huang S Y, Yang X J, *et al*. The development and evaluation of hyaluronic acid coated mitochondrial targeting liposomes for celastrol delivery [J]. *Drug Deliv*, 2023, 30(1): 2162156.

[15] 黄煜伦, 周幽心, 周岱, 等. 雷公藤红素抑制血管生成的实验研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(5): 17-20.

[16] 周幽心, 孙成法, 许期年, 等. 雷公藤红素抑制血管内皮细胞株增殖的体外研究 [J]. 实用癌症杂志, 2004, 19(6): 564-566.

[17] 王思锋, 刘可春, 王希敏, 等. 雷公藤红素对斑马鱼胚胎心脏毒性的初步研究 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(5): 634-636.

[18] 刘瑞麟, 刘忠令, 李强, 等. 雷公藤红素抑制支气管哮喘小鼠气道炎症的实验研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(3): 165-168.

[19] 王晓南, 吴青, 杨旭, 等. 雷公藤红素对 U937 细胞 Notch 1、NF-κB 信号蛋白通路的调控作用 [J]. 癌症, 2010, 29(4): 422-428.

[20] 夏焱, 王文燕, 张彦文, 等. HPLC 法测定雷公藤及其片剂中雷公藤红素 [J]. 中草药, 2005, 36(8): 1154-1156.

[21] 李孟秋, 窦洁, 杜伟, 等. 雷公藤红素对小鼠的免疫抑制作用及其对 IL-6 mRNA 表达影响的研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(2): 158-163.

[22] 陈铭祥, 冯玉静, 王定勇, 等. 雷公藤红素的研究进展 [J]. 中成药, 2010, 32(3): 473-476.

[23] 冯小可, 谈文峰, 王芳, 等. 雷公藤红素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞中 RANKL、OPG 及炎性因子表达的影响 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(6): 759-765.

[24] 杜玮炜, 姚小洪, 黄宏文. 环境胁迫对雷公藤中雷公藤红素含量的影响 [J]. 植物生态学报, 2009, 33(1): 180-185.

[25] Gupta S C, Kim J H, Prasad S, *et al*. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(3): 405-434.

[26] Liu J L, Lee J, Salazar Hernandez M A, *et al*. Treatment of obesity with celastrol [J]. *Cell*, 2015, 161(5): 999-1011.

[27] Hieronymus H, Lamb J, Ross K N, *et al*. Gene expression signature-based chemical genomic prediction identifies a novel class of HSP90 pathway modulators [J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(4): 321-330.

[28] Nam N H. Naturally occurring NF-kappaB inhibitors [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2006, 6(8): 945-951.

[29] Westerheide S D, Bosman J D, Mbadugha B N A, *et al*. Celastrols as inducers of the heat shock response and cytoprotection [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(53): 56053-56060.

[30] Zhang T, Hamza A, Cao X H, *et al*. A novel Hsp90 inhibitor

to disrupt Hsp90/Cdc37 complex against pancreatic cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(1): 162-170.

[31] Mu T W, Ong D S, Wang Y J, *et al*. Chemical and biological approaches synergize to ameliorate protein-folding diseases [J]. *Cell*, 2008, 134(5): 769-781.

[32] Petronelli A, Pannitteri G, Testa U. Triterpenoids as new promising anticancer drugs [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(10): 880-892.

[33] 张丽心, 胡晓龙, 汪豪. 雷公藤红素的结构修饰及药理活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 212-222.

[34] Si H L, Wang H L, Xiao H J, *et al*. Anti-tumor effect of celastrol on hepatocellular carcinoma by the circ_SLIT3/miR-223-3p/CXCR4 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1099-1111.

[35] Chen Z X, Yang X Y, Zhang L, *et al*. Celastrol alleviates LPS-induced inflammation in BMDMs and acute lung injury in mice via inhibition of p-38 MAPK/MK2 signaling [J]. *Eur J Inflamm*, 2021, 19: 20587392211020569.

[36] Yang J J, Liu J Y, Li J, *et al*. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis by inducing autophagy via inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109241.

[37] Lu Y, Liu Y, Zhou J W, *et al*. Biosynthesis, total synthesis, structural modifications, bioactivity, and mechanism of action of the quinone-methide triterpenoid celastrol [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 1022-1060.

[38] Lan G C, Zhang J, Ye W B, *et al*. Celastrol as a tool for the study of the biological events of metabolic diseases [J]. *Sci China Chem*, 2019, 62(4): 409-416.

[39] Li J R, Jia Y X, Zhang P, *et al*. Celastrol self-stabilized nanoparticles for effective treatment of melanoma [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 1205-1214.

[40] Gong T, Tan T T, Zhang P, *et al*. Palmitic acid-modified bovine serum albumin nanoparticles target scavenger receptor-A on activated macrophages to treat rheumatoid arthritis [J]. *Biomaterials*, 2020, 258: 120296.

[41] Feng Y, Wang W B, Zhang Y, *et al*. Synthesis and biological evaluation of celastrol derivatives as potential anti-glioma agents by activating RIP1/RIP3/MLKL pathway to induce necroptosis [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 229: 114070.

[42] 李雅静, 李森, 吴建芝, 等. 雷公藤红素对胆管细胞的毒性作用及机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3700-3707.

[43] Yang C B, Su C F, Iyaswamy A, *et al*. Celastrol enhances transcription factor EB (TFEB)-mediated autophagy and mitigates Tau pathology: Implications for Alzheimer's disease therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1707-1722.

[责任编辑　潘明佳]