

## 雷公藤及其有效成分治疗甲状腺相关眼病的临床及作用机制研究进展

屈之榆<sup>1,2</sup>, 王 菲<sup>1,2</sup>, 王 萍<sup>1</sup>, 燕树勋<sup>1,2,3\*</sup>

1. 河南中医药大学第一附属医院 内分泌科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000

3. 河南中医药大学 肥胖及代谢病研究所, 河南 郑州 450000

**摘要:** 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是一种与甲状腺功能障碍和自身免疫关系密切的眼眶炎性疾病, 目前其发病机制尚未完全阐明, 常规治疗存在不良反应大、耐药率高等问题。通过从理论、临床、机制、临床应用安全性、纳米剂型 5 个方面, 系统综述雷公藤及其有效成分治疗 TAO 的研究进展。理论探析显示, 雷公藤祛风除湿、舒筋通络、活血止痛与 TAO 肝郁气滞、脾虚湿困、瘀血阻络的病因病机相契合。临床研究证实, 雷公藤单用或联合甲巯咪唑、强的松等药物, 均可以较好地改善 TAO 患者的临床症状。机制研究进一步揭示, 雷公藤及其有效成分治疗 TAO 的作用涉及抑制炎症和免疫反应, 及抗纤维化作用等通路。临床应用安全性方面, 通过调整剂量、剂型、炮制方式、配伍等方式可减轻其不良反应。在剂型改进方面, 纳米递药系统通过靶向策略, 显著提升雷公藤活性成分在病变部位的靶向富集与治疗选择性, 是实现其临床增效减毒的关键途径。雷公藤及其有效成分在理论、临床、机制和安全性层面均显示出治疗 TAO 的良好潜力, 结合现代纳米技术等剂型改良, 有望为 TAO 的中医药防治提供具有前景的新策略。

**关键词:** 甲状腺相关眼病; 雷公藤; 免疫抑制; 抗炎; 抗纤维化; 减毒增效

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)10-4008-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.028

## Research progress on *Tripterygium wilfordii* and its active ingredients in treatment of thyroid-associated ophthalmopathy

QU Zhiyu<sup>1,2</sup>, WANG Fei<sup>1,2</sup>, WANG Ping<sup>1</sup>, YAN Shuxun<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Obesity and Metabolic Disease Institute, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

**Abstract:** Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an orbital inflammatory disease closely related to thyroid dysfunction and autoimmunity. The pathogenesis of TAO has not been fully elucidated yet. The conventional treatments have problems such as significant adverse reactions and high drug resistance rates. Through a systematic review of the research progress of *Tripterygium wilfordii* and its active components in the treatment of TAO from five aspects: theory, clinical practice, mechanism, clinical application safety, and nano-formulation, this paper explores the potential of *Tripterygium wilfordii* and its active components in treating TAO. The theoretical analysis shows that *Tripterygium wilfordii*'s functions of dispelling wind, removing dampness, relaxing muscles and tendons, and promoting blood circulation and relieving pain are in line with the pathogenesis of TAO, which involves liver depression, spleen deficiency, and blood stasis blocking the meridians. Clinical studies have confirmed that *Tripterygium wilfordii* alone or in combination with methimazole, prednisone, etc., can effectively improve the clinical symptoms of TAO patients. Mechanism research further reveals that the effects of *Tripterygium wilfordii* and its active components in treating TAO involve inhibiting inflammatory and immune responses, as well as anti-fibrotic effects, etc. In terms of clinical application safety, adverse reactions can be alleviated by

收稿日期: 2025-11-11

基金项目: 中原英才计划-中原医疗卫生领军人才 (FCZX038); 河南省自然科学基金资助项目 (252300420619, 262300421584, 262300422236); 中华中医药学会临床医案专项课题 (45); 河南省卫健委国家中医药传承创新中心联合共建科研专项 (2024ZXZX1175); 郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划 (2024YLZDJH080, 2025YLZDJH313)

作者简介: 屈之榆, 博士研究生, 住院医师, 从事中西医结合临床防治内分泌疾病研究。E-mail: qzy961030@163.com

\*通信作者: 燕树勋, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治内分泌代谢疾病研究。E-mail: yanshuxun982001@126.com

adjusting dosage, formulation, processing methods, and compatibility. In terms of formulation improvement, the nano-delivery system, through targeted strategies, significantly enhances the targeted enrichment and therapeutic selectivity of active components of *Tripterygium wilfordii* in the lesion site, which is a key approach to achieving clinical enhancement of efficacy and reduction of toxicity. In summary, *Tripterygium wilfordii* and its active components show good potential in treating TAO in terms of theory, clinical practice, mechanism, and safety. Combined with modern nanotechnology and other formulation improvements, this may provide a promising new strategy for the traditional Chinese medicine prevention and treatment of TAO.

**Key words:** thyroid-associated ophthalmopathy; *Tripterygium wilfordii* Hook F.; immunosuppression; anti-inflammatory; anti-fibrotic; synergistic

甲状腺相关性眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 又称为 Graves 眼病, 表现为眼球突出, 眼睑或结膜的充血、水肿, 斜视复视, 畏光迎风流泪等眼部症状, 严重者致盲, 对患者的视功能和心理健康产生不良影响<sup>[1]</sup>。据统计, 我国约有 TAO 患者 700 多万例, 近年来发病率不断增长<sup>[2]</sup>。在现行治疗方案中, 糖皮质激素疗法虽占据主导地位, 但面临治疗失败及激素治疗不良反应等局限性<sup>[3]</sup>。尽管国际指南将免疫抑制剂纳入推荐方案, 但受限循证医学证据层级不足及临床实践数据欠缺, 其应用范围仍较局限<sup>[4]</sup>。中医药作为传承数千年的医学体系, 凭借其整体观念与辨证施治原则在 TAO 防治领域展现出独特优势<sup>[5]</sup>。雷公藤是我国一种传统中草药, 是卫矛科雷公藤属植物的根、花及叶, 又被称为南蛇藤、断肠草等, 其包含二萜类、三萜类、倍半萜类、生物碱类等活性物质, 从雷公藤中提取出的主要功能活性成分含有雷公藤多苷、雷公藤甲素 (triptolide, TP)、雷公藤红素 (celastrol, CeT) 等, 其药理作用包括调节免疫、抗氧化、抗炎、抗癌等<sup>[6]</sup>。目前广泛用于各种自身免疫性疾病或炎症性疾病中, 如类风湿关节炎、肾炎和甲状腺相关性眼病等<sup>[7]</sup>。且雷公藤对自身免疫类疾病无激素类相关不良反应, 但雷公藤已知的胃肠道反应、肝肾毒性、生殖毒性等不良反应也限制了其应用的普遍性。本研究通过系统整合国内外雷公藤治疗 TAO 的理论基础、临床试验与基础研究成果, 深入剖析当前研究进展中的关键问题, 为优化雷公藤防治 TAO 的临床应用策略与创新研究方向提供理论支撑。

## 1 雷公藤及其有效成分治疗 TAO 的中医理论探析

TAO 在中医古籍中对应多种病名, 如“鸬眼凝睛”“目珠子突出”“突起睛高”“鱼睛不夜”“状若鱼胞”“珠突出眶”“睛凸”“神珠自胀”等, 现代中医学将其归属于“癭病眼病”范畴<sup>[8]</sup>。中医理论认为, TAO 的发病根本在于五脏功能失调, 与肝关系

最为直接。《太平圣惠方》言: “明孔遍通五脏, 脏气若乱, 目患即生; 诸脏既安, 何辄有损”, 《证治准绳·七窍门·五轮》中论目“窍于肝, 主于肾, 用于心, 运于肺, 脏于脾”, 说明五脏精微物质通过经络上濡于目, 其状态直接影响目之健康。《诸病源候论》中强调了肝脏对于目的重要性, 曰: “目, 肝之外候也, 脏腑阴阳之精华, 宗脉之所聚”, 在五脏之中, 肝与 TAO 的发病关系尤为密切。

癭病眼病的核心病因病机在于火邪、血瘀与痰瘀互结。在病情发展前期, 火邪是最主要致病因素。如《诸病源候论》所述: “凡人风热痰饮渍于脏腑, 阴阳不和, 肝气蕴积生热, 热冲于目, 使目睛疼痛, 热气冲击其珠子, 故令脱出”, 此即风热入脏, 肝经郁热, 灼伤目络, 导致目珠突出<sup>[9]</sup>。在病情发展中期, 血瘀是重要环节。《证治准绳·七窍门》详述其演变: “初起不过红赤, 次后紫胀, 及后则白珠皆胀起, 甚则胀为形如虾座。盖其病乃血灌睛中, 瘀塞不通, 在珠则白轮涌起, 鸬眼凝睛等恶证出也”。此过程清晰表明, 由热壅湿滞, 渐致血行不畅, 瘀血阻络, 使局部由红转紫, 肿胀加剧, 疾病加重。在病情发展后期, 往往出现痰湿、血瘀凝聚眼眶, 日久痰瘀互结的病机。肝气乘脾, 脾虚聚湿成痰, 脏腑功能失调、气血津液运行障碍, 痰瘀互结于目络以致眼球外突、眼睑浮肿<sup>[10]</sup>。《审视瑶函》描述其状: “此症气轮肿起, 不紫不赤, 或水红, 或白色, 状若鱼胞”。

雷公藤是一种传统中药, 关于雷公藤的首载有 2 种说法, 一是首载于《本草纲目拾遗》, 二是首载于《神农本草经》, 药用历史悠久, 其味苦, 性寒, 有大毒<sup>[11]</sup>。《滇南本草》记载其“入肝脾二经, 行十二经络”, 临床应用广泛, 有“一味雷公藤, 功盖百药”的说法<sup>[12]</sup>。雷公藤具有清热解毒、祛风除湿、舒筋活血通络、消肿止痛、杀虫止痒之功效。结合 TAO 的中医病因病机来看, 雷公藤的多种功效恰好对应其不同阶段的病机演变: 其苦寒清热的功效,

可清肝经郁热、解火毒上攻,适用于疾病初期火邪壅盛、热冲目珠之证;其活血通络、消肿止痛的功效,适合疾病中期血瘀阻络、目珠紫胀的病理环节,有助于疏通目络、消散瘀滞;其祛风除湿、通络散结的功效,可应对后期痰湿凝滞、痰瘀互结之病势,促进痰瘀化解,改善眼球突出、眼睑浮肿等临床表现。由此可见,雷公藤的功效主治,可应对 TAO 由热致瘀、由瘀成痰的病机全程,为 TAO 的防治提供了有力支持。

## 2 雷公藤及其有效成分治疗 TAO 的临床研究

临床研究表明,雷公藤及其活性成分在治疗 TAO 中展现出显著疗效和良好的安全性<sup>[13-15]</sup>。其治疗作用主要体现在:有效改善核心体征,显著降低患者的突眼度;提升患者主观感受与生活质量,有效缓解患者自觉症状;降低治疗风险,减少不良反应的发生;整体安全性良好<sup>[16]</sup>。具体而言,多项临床研究证实雷公藤多苷的联合用药方案具有优越性:雷公藤多苷治疗甲亢突眼疗效显著,治疗后血三碘甲状原氨酸、甲状腺素、抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺微粒体抗体、循环免疫复合物均降至正常范围,雷公藤多苷对甲亢突眼有免疫调节作用<sup>[17]</sup>。雷公藤治疗 TAO 效果确切且不良反应较少<sup>[18-19]</sup>。雷公藤多苷的使用可提高临床治疗效果,可减少甲巯咪唑和泼尼松等药物的用量,且未见不良反应<sup>[20]</sup>。

### 2.1 联合肾上腺皮质激素类药物治 TAO

在联合用药方面,雷公藤与肾上腺皮质激素的配合使用显示出独特优势。雷公藤多苷联合中小剂量醋酸泼尼松片治疗 TAO 复发率低,不良反应少,优于单用足量醋酸泼尼松片<sup>[21]</sup>。雷公藤多苷联合糖皮质激素,可进一步提高临床总有效率、改善患者生活质量和突眼度,同时减少不良反应,安全性好<sup>[22]</sup>。雷公藤多苷联合小剂量强的松治疗 TAO 可获得较好的近期疗效,不良反应小,安全性明显优于大剂量强的松<sup>[23]</sup>。雷公藤多苷比大剂量糖皮质激素对活动性中重度 TAO 更有效、更安全<sup>[24]</sup>。

### 2.2 联合抗甲状腺药物治疗 TAO

雷公藤与抗甲状腺药物的联合应用同样取得良好效果。雷公藤多苷联合甲巯咪唑对甲亢突眼进行治疗,能够有效改善患者的突眼度<sup>[25]</sup>。雷公藤多苷联合他巴唑治疗 TAO,具有不良反应小、疗效满意等优点,治疗组肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、 $\gamma$  干扰素明显降低,IL-10 明显增高<sup>[26]</sup>。

### 2.3 联合肾上腺皮质激素及抗甲状腺药物治疗 TAO

在三药联合方案中,雷公藤也显示出重要价值。雷公藤多苷联合甲巯咪唑与醋酸泼尼松片治疗甲亢突眼患者,效果显著优于对照组,能调节甲状腺功能并降低突眼度<sup>[27]</sup>。雷公藤多苷、他巴唑与强的松联合治疗甲亢突眼有显著疗效<sup>[28-30]</sup>。雷公藤多苷联合他巴唑、强的松治疗甲亢突眼征疗效显著,治疗组有效率明显高于对照组,可更好地改善甲亢患者突眼症状<sup>[31-34]</sup>。雷公藤多苷联合甲巯咪唑、强的松用于甲亢突眼的治疗具有显著疗效,疗效显著优于对照组<sup>[35]</sup>。

### 2.4 联合肾上腺皮质激素及生长抑素类药物等治疗 TAO

在更复杂的联合方案中,雷公藤也展现出良好前景。TAO 早期应用生长抑素、雷公藤多苷联合糖皮质激素及利尿剂,疗效显著,可以相应的减少糖皮质激素的剂量,不良反应较小,较快改善眼部症状,缩短病程<sup>[36]</sup>。甲泼尼龙联合生长抑素、雷公藤多苷总体有效率为 73.6%,不良反应的发生主要为一过性,给予对症支持治疗后不良反应可缓解,是甲状腺相关眼病安全有效的治疗方案<sup>[37]</sup>。

### 2.5 联合抗类风湿关节炎类药物治 TAO

值得注意的是,雷公藤与其他类别药物的联合也取得积极成果。雷公藤多苷联合 99 锝-亚甲基二膦酸盐治疗甲状腺相关眼病,疗效确切,能有效改善患者自觉症状及突眼体征<sup>[38]</sup>。雷公藤多苷联合云克可缩小 TAO 患者眼球后软组织周长及面积<sup>[39]</sup>。

### 2.6 联合其他药物治疗 TAO

在其他联合用药探索中,雷公藤多苷联合环磷酰胺与泼尼松治疗甲亢突眼,其总有效率显著高于对照组,能更有效地促进眼球突出度下降并提高临床疗效<sup>[40-41]</sup>。雷公藤多苷联合西替利嗪治疗 TAO 安全有效<sup>[42]</sup>。雷公藤多苷联合 <sup>131</sup>I 治疗 TAO 疗效显著,不良反应少、复发率低、优于泼尼松联合 <sup>131</sup>I 治疗组<sup>[43]</sup>。雷公藤多苷联合左甲状腺素、泼尼松疗效显著优于对照组<sup>[44]</sup>。

综上,雷公藤在 TAO 治疗中具有多方面的优势,如减少糖皮质激素和抗甲状腺药物的用量,有助于降低长期使用这些药物带来的不良反应;雷公藤不良反应少,这在与大剂量激素对比时尤为突出;雷公藤具有免疫调节作用,对治疗 TAO 的自身免疫病理机制有对应性。但目前关于雷公藤治疗 TAO 的临床

研究也有一定的局限性：缺乏大样本的临床研究及长期随访数据，因此可能存在偏倚。因此，在未来的临床研究中，需要更多大规模、多中心、随机对照试验来确认雷公藤的长期疗效和安全性；未来可进一步探索雷公藤与新兴疗法，如生物制剂或靶向药物的组合，以提升治疗效率并减少耐药性；TAO 治疗常涉及眼科、内分泌科等多学科合作，雷公藤联合方案可纳入综合管理路径，结合生活方式干预或中医药理论，以提升整体治疗效果；同时，应探索雷公藤在 TAO 不同进展阶段的应用价值。

### 3 雷公藤及其有效成分治疗 TAO 的机制研究

TAO 作用机制复杂，与甲状腺的自身免疫反应高度相关，通常伴有甲状腺功能亢进<sup>[45]</sup>。临床普遍认为 TAO 发病与辅助性 T 细胞（T helper 17 cell, Th17）、调节性 T 细胞（regulatory T cells, Treg）、成纤维细胞等细胞因子引起机体的免疫、炎症反应或纤维化等机制相关<sup>[46]</sup>；当免疫系统攻击眼部周围组织时，由于炎症浸润、脂肪组织增大、眼外肌增粗等病理改变而出现眼球突出、上睑退缩、眼睑组织水肿及眼外肌功能障碍等典型症状<sup>[47-48]</sup>。但 TAO 的确切发病机制至今仍未完全阐明。

#### 3.1 免疫抑制

TAO 由机体的细胞免疫和体液免疫共同介导，且细胞免疫占主导<sup>[49]</sup>。Th17 与成纤维细胞的增殖分化密切相关，浸润眼眶结缔组织，发生眼眶周围组织重塑和纤维化，促进各种炎症因子和透明质酸的积累，从而表现为眼外肌受累，Treg 可调节并控制自身免疫<sup>[50-51]</sup>。Th17/Treg 失衡是 TAO 发生的重要机制，其失衡程度可反映疾病的严重程度<sup>[52]</sup>。研究发现，雷公藤及其活性成分可通过调节 Th17/Treg 平衡等途径改善自身免疫状态，从而缓解 TAO 进展。王欣之等<sup>[53]</sup>研究发现给予小鼠 TP 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  后，可显著促进 Th17 比例增加，抑制 Treg 占比，提示 TP 具有调控 Th17/Treg 平衡的作用。黄慧<sup>[51]</sup>研究发现经免疫抑制治疗 TAO 后的血清细胞间黏附分子-1、血管内皮生长因子水平与治疗前相比均显著降低，且临床活动性评分也显著降低。雷公藤能够抑制成纤维细胞的增生、抑制  $\gamma$  干扰素刺激后透明质酸和 I 型胶原蛋白的合成及 CD40 的过度表达<sup>[48,54-55]</sup>。综上，多项实验研究证实，雷公藤的活性成分能够通过促进 Th17/Treg 平衡、抑制成纤维细胞活性和透明质酸积累及抑制炎症与免疫反应等多层次作用，改善 TAO 相关的自身免疫系统失衡，从而缓解疾病进展。

#### 3.2 抗炎

活动期 TAO 以显著的眼部炎症反应为特征，临床表现为眼球突出、眼睑挛缩、结膜充血等症状<sup>[56]</sup>。其炎症机制涉及：促进免疫细胞活化与炎症因子释放，激活的 B 细胞、T 细胞等免疫细胞分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等关键炎症因子，驱动局部炎症反应<sup>[57]</sup>。TAO 患者中 Th17 异常高表达，其标志性细胞因子 IL-17A 蛋白可进一步促进 IL-6、IL-8 等促炎因子分泌，且其表达水平与疾病严重程度呈正相关<sup>[58]</sup>。雷公藤的抗炎机制针对上述病理环节，通过多通路发挥干预作用，首先靶向眼眶成纤维细胞：通过抑制炎症因子分泌、降低炎症因子表达，进而诱导成纤维细胞凋亡等多种通路去实现抗炎的目标<sup>[59]</sup>。雷公藤可以调控炎症反应的核心调控通路——核因子- $\kappa\text{B}$ （nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ）信号通路<sup>[60-61]</sup>；通过调控 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路降低巨噬细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-12 等促炎因子的分泌，从而抑制全身及局部炎症级联反应<sup>[62]</sup>。综上，雷公藤通过协同抑制炎症因子释放、调控关键信号通路（如 NF- $\kappa\text{B}$ ）及干预眼眶组织重塑，显著缓解活动期 TAO 的炎症症状与病理进展。

#### 3.3 抗纤维化

目前研究认为，TAO 的核心发病机制与炎症反应及其后续引发的纤维化与组织重塑过程密切相关。疾病进展涉及多种分子与细胞机制的共同参与，包括脂肪生成、成纤维细胞增殖、肌纤维母细胞分化、氧化应激、内质网应激、透明质酸和糖胺聚糖在细胞外基质中的积累等，活化的成纤维细胞是 TAO 的显著病理特征之一，促甲状腺激素受体和胰岛素样生长因子-1 受体的自身抗体与细胞因子共同作用，激活成纤维细胞内多条信号通路，进而驱动其合成大量透明质酸，吸收水分引起组织水肿和体积增大；分化为脂肪细胞或肌成纤维细胞，分别导致脂肪增生和组织纤维化；分泌更多炎症介质，形成并维持一个自我放大的炎症循环<sup>[63-67]</sup>。研究发现，TP 能够显著抑制 TAO 中转化生长因子- $\beta$ 1（transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1）诱导的纤维化相关标志物的表达，如纤连蛋白、结缔组织生长因子、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、基质金属蛋白酶组织抑制物-1，同时下调磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）信号通路相关蛋白的表达，表明 TP 可通过多种途径抵抗 TAO 中的眼外肌纤维

化, 其中 PI3K/Akt 通路发挥作用<sup>[68]</sup>。另有研究表明, TP 可通过抑制 M2 巨噬细胞的极化和 TGF-β1 诱导的上皮-间质转化/内皮-间质转化来减弱视网膜下纤维化, 提示 TP 对视网膜下纤维化具有治疗潜力<sup>[69]</sup>。由此可知 TAO 的核心发病机制之一是炎症反应驱动的纤维化和组织重塑, 而雷公藤及其活性成分通过抑制 PI3K/Akt 等纤维化相关通路展现出治疗潜力。

综上所述, 雷公藤是通过一个多靶点、协同作

用的网络来抑制 TAO 的病理进程的, 对免疫、炎症和纤维化等关键环节产生作用。基于当前机制研究的进展, 未来雷公藤在 TAO 治疗领域的探索可以从以下几个方向深入开展: 利用 TAO 患者的原代眼眶成纤维细胞进行验证, 确保研究结果对该疾病的直接相关性; 深入探索不同雷公藤活性成分在 TAO 治疗中的协同关系; 基于其多靶点特性, 设计与新型生物制剂或其他小分子靶向药的联合方案, 以期实现更高效、更安全的治疗 (图 1)。

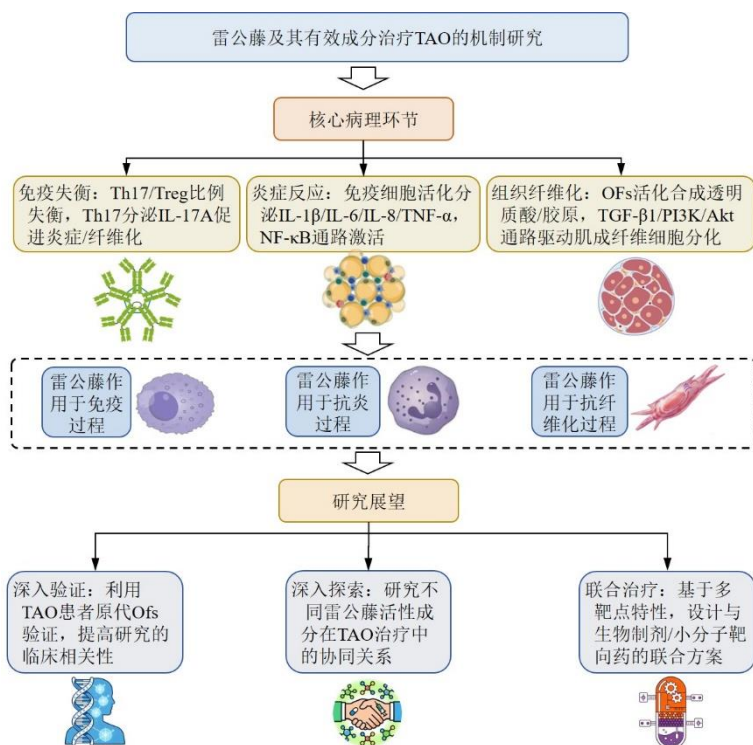


图 1 雷公藤及其有效成分治疗 TAO 的机制研究

Fig. 1 Mechanistic study of *Tripterygium wilfordii* and its active components in treatment of TAO

#### 4 雷公藤治疗 TAO 的减毒增效方法

临床证据表明, 雷公藤在使用过程中可表现出显著的毒副作用, 主要包括药物性肝损伤、胃肠损害 (呕吐纳差、腹胀腹泻等)、肾毒性 (少尿、蛋白尿等, 甚则肾衰) 和生殖系统损害 (女性月经不调或经闭, 男性少精或无精等) 等。李雨蔓等<sup>[70]</sup>通过分析 2004—2019 年雷公藤在河南省的相关不良反应事件, 发现雷公藤片剂的不良反应以恶心、呕吐为主, 其发生率与年龄、剂量和剂型均相关; 不良反应的总体预后良好, 痊愈、好转患者构成比为 97.54%, 未见死亡事件; 雷公藤滴丸剂和栓剂的毒副作用发生率均较片剂低。

研究表明, 雷公藤可通过降低剂量, 改变剂型

和炮制方式, 与其他药配伍等减轻不良反应。中药炮制是公认的药物减毒方式之一, 动物实验发现, 与生品相比, 雷公藤可通过蒸制、莱菔子或甘草炮制等方式改善小鼠肝脏系数、肝肾功能指标, 降低肝肾毒性<sup>[71]</sup>。甘草具有解毒作用, 其有效成分甘草酸可通过抑制 TP 的溶解而显著降低药物肝毒性<sup>[72]</sup>。金钱草对雷公藤诱导的肝肾毒性有显著的保护作用, 对肝脏的解毒作用可能与抑制肝脂质过氧化相关<sup>[73]</sup>; 其次也可降低小鼠血清铬、尿素氮水平, 逆转肾损伤<sup>[74]</sup>。同时, 雷公藤可配伍黄芪<sup>[75]</sup>、白芍<sup>[76]</sup>、地黄<sup>[77]</sup>、淫羊藿等降低不良反应。

综上所述, 雷公藤在临床中有明确的不良反应, 炮制和配伍是雷公藤减毒的主要方法。结合目

前雷公藤的临床及机制研究进展,在未来的研究当中可以深入探索其毒性的内在分子机制,以高效低毒为目标,对雷公藤核心活性成分进行结构修饰,追求在保留治疗活性的同时降低毒性。

## 5 雷公藤纳米递药系统的构建与应用研究

雷公藤及其有效成分由于其水溶性差、不良反应、治疗窗口狭窄及严重毒性影响肝脏、肾脏、脾脏和生殖系统,其临床应用有限<sup>[78]</sup>。为提升其疗效与安全性,靶向药物递送系统(targeted drug delivery systems, TDDS)成为一种可行的策略。其中,纳米药物递送系统(nanotechnology-enabled drug delivery systems, NDDS)作为TDDS的重要实现形式,能够借助增强渗透与滞留效应实现药物在靶部位的被动富集<sup>[79-80]</sup>。此外,通过主动靶向策略,药物可更精确地作用于肿瘤组织微环境或细胞表面特异性受体,从而更高效地杀伤癌细胞<sup>[81-82]</sup>。被动TDDS主要包括聚合物胶束、脂质体、固体脂质纳米颗粒、高分子纳米颗粒(聚合物纳米颗粒)、纳米凝胶、蛋白质颗粒和刺激响应式纳米颗粒<sup>[83-84]</sup>。而主动靶向则通过在纳米载体表面修饰特定配体,使其能够识别并结合靶细胞上过表达的受体,进而通过受体介导的内吞作用实现纳米颗粒在细胞内的选择性积累<sup>[85-86]</sup>。主动靶向策略具有双重优势:一方面能够将药物集中递送至特定部位,减少在非靶器官中的蓄积,从而降低全身毒性并提高治疗效果;另一方面,若与刺激响应系统联用,还可实现药物在靶点的精确积累与可控释放,进一步增效减毒<sup>[87]</sup>。

多项研究证实,纳米递药系统在改善雷公藤有效成分的递送方面具有显著优势。如Xu等<sup>[88]</sup>采用TP负载聚合物胶束,在提升肿瘤蓄积的同时未抑制免疫活性;Mei等<sup>[89]</sup>制备的TP固体脂质纳米粒在抗炎实验中显示出肝毒性显著降低;Yu等<sup>[90]</sup>设计的光激活脂质体通过协同光动力疗法,增强了对肝癌的治疗效果;Chen等<sup>[91]</sup>将TP脂质体水凝胶与微针贴片相结合,用于类风湿关节炎,实现了持续透皮释药与关节靶向递药;Zhang等<sup>[92]</sup>通过将CeT、卵磷脂、甲酸钠及大豆油乙醇的混合物分散到水中,成功构建了负载CeT的脂质体纳米颗粒,该体系在模拟生理条件下释放率保持在0.2%以下,有助于提高口服生物利用度;Liu等<sup>[93]</sup>则利用聚乳酸纳米粒及与姜黄素共载的纳米系统,在减轻肾毒性、增强抗肿瘤协同效应方面取得进展;Fan等<sup>[94]</sup>通过高压

均质法将CeT封装在乳化牛血清白蛋白(lactosylated bovine serum albumin, Lac-BSA)中,形成CeT-Lac-BSA纳米颗粒,与游离CeT相比,该纳米颗粒显著提高了细胞摄取,增强了肠道吸收,并增加了肝脏积累;此外,多种刺激响应型纳米载体(如pH/氧化还原双敏感体系)及主动靶向系统(如叶酸修饰、半乳糖修饰的TP纳米颗粒)也在提高肿瘤选择性蓄积、控制释药及降低系统毒性方面表现出良好潜力<sup>[95-96]</sup>。上述研究表明,纳米递送系统能有效改善雷公藤有效成分的药动学行为,实现靶向递药、减毒增效,也为中药现代化与纳米医学的交叉融合提供了重要参考。

目前TAO临床治疗仍面临药物靶向性不足、局部浓度低及全身不良反应明显等问题。纳米递药系统凭借其可调控的粒径、表面修饰灵活性及智能释药特性,为TAO的精准治疗提供了新策略。被动靶向纳米载体可借助眼眶炎症性病变区域增强的血管通透性与滞留效应,实现药物在眼眶组织的选择性蓄积。主动靶向纳米系统能够进一步提高药物在病变部位的浓集,并促进细胞内吞,从而增强抗炎、抗纤维化疗效,同时减轻对正常组织的毒性。未来研究可着眼于开发针对TAO关键病理靶点的多功能纳米递药系统,实现抗炎、免疫调节与抗纤维化的协同治疗;系统评估纳米递药系统在TAO治疗中的安全性、有效性及长期效应,从而为TAO的精准医学治疗提供具备转化潜力的新途径。

## 6 结语

本文系统阐明了雷公藤及其有效成分通过多靶点机制——免疫调节、抗炎、抗纤维化在治疗甲状腺相关眼病中展现出显著临床疗效,尤其在联合用药中能增效减毒。尽管其存在肝、肾及生殖毒性等安全性挑战,但通过剂型改良、中药炮制与配伍等策略可有效控制风险。综上,雷公藤是治疗TAO的潜力药物,未来研究可致力于进行大规模、多中心、随机对照试验;建议利用蛋白质组学、代谢组学等组学技术及网络药理学方法,系统性地挖掘雷公藤治疗TAO的未知靶点和通路;应致力于结构优化以开发低毒衍生物、雷公藤纳米制剂等精准治疗策略,和积极探索联合用药方案等,以充分发挥其治疗价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Ferrari S M, Paparo S R, Ragusa F, *et al.* Chemokines in

- thyroid autoimmunity [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(2): 101773.
- [2] Hoang T D, Stocker D J, Chou E L, et al. 2022 update on clinical management of Graves disease and thyroid eye disease [J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2022, 51(2): 287-304.
- [3] 李阳. 吗替麦考酚酯联合甲强龙在治疗活动性中重度甲状腺相关眼病中的临床疗效分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [4] Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101388.
- [5] 李会敏, 魏军平, 韦茂英, 等. 基于“玄府郁闭-眼部微循环障碍”探讨甲状腺相关眼病 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(5): 107-110.
- [6] Song C Y, Xu Y G, Lu Y Q. Use of *Tripterygium wilfordii* Hook F for immune-mediated inflammatory diseases: Progress and future prospects [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(4): 280-290.
- [7] 陈亦霞, 罗悦, 吴宁玲. 雷公藤在眼科的药理作用及临床应用现状 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2023, 33(2): 185-188.
- [8] 刘祥秀, 李红, 孔德明. 癩病中医名词术语规范化研究探讨 [J]. *贵阳中医学院学报*, 2015, 37(3): 5-8.
- [9] 孙文英, 师宜鹏, 张丰, 等. 眼珠突高源流考略 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2023, 33(12): 1150-1154.
- [10] 朱明悦, 邵迎新. 导师从痰瘀论治甲状腺相关眼病经验 [J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 44(4): 117-119.
- [11] 高伟, 刘梦婷, 程琪庆, 等. 雷公藤的本草考证 [J]. *世界中医药*, 2012, 7(6): 560-562.
- [12] 赵沛东, 郭闫闫, 任相阁, 等. 雷公藤及其活性成分治疗糖尿病肾病的作用机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(7): 352-362.
- [13] 姜淼, 张海波, 丁樱. 雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(3): 59-63.
- [14] Liu X W, Gao C H, Liu X L, et al. Efficacy and safety of *Tripterygium glycosides* for Graves ophthalmopathy: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(50): e18242.
- [15] 姚骥如, 孙莹, 罗顺葵, 等. 雷公藤多苷的临床应用进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(3): 179-182.
- [16] 周培培. 雷公藤制剂治疗甲状腺相关性眼病的 Meta 分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [17] 王晓敏, 王晓玲. 雷公藤多苷治疗甲亢突眼的临床研究 [J]. *江苏中医*, 1995, 16(10): 41-42.
- [18] 王坚, 王扬天, 邵加庆, 等. Graves 眼病部分免疫抑制剂疗效探讨 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(2): 125-127.
- [19] 王坚, 王扬天, 邵加庆, 等. Graves 眼病免疫治疗探讨 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2003, 24(2): F002.
- [20] 张建飞, 孔园珍, 潘红珍. 雷公藤多苷治疗甲亢突眼临床疗效观察 [J]. *中国农村卫生事业管理*, 2014, 34(6): 761-762.
- [21] 罗嘉, 黄佳, 叶茂. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病的疗效观察 [J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(5): 174-176.
- [22] 文雅雅, 傅洁, 周卫东. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗甲状腺相关性眼病疗效的 Meta 分析 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13(34): 140-144.
- [23] 何晓惠, 孔德明. 雷公藤多苷联合小剂量强的松治疗 Graves 眼病 23 例疗效观察 [J]. *新中医*, 2010, 42(8): 65-66.
- [24] 叶小珍. 霉酚酸酯或雷公藤多苷靶向治疗活动性中重度甲状腺相关性眼病的疗效性和安全性的随机对照研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [25] 马雏凤, 王永胜. 雷公藤多苷联合甲巯咪唑治疗甲亢突眼的临床效果 [J]. *世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊*, 2016, 16(75): 104.
- [26] 许建平, 许晨, 陈俊, 等. Graves 眼病外周血细胞因子水平与雷公藤多苷干预的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(3): 544-547.
- [27] 聂梅. 雷公藤多苷联合甲巯咪唑、醋酸泼尼松片治疗甲亢突眼患者的疗效评价 [J]. *黑龙江中医药*, 2021, 50(3): 162-163.
- [28] 常昕昱. 雷公藤多苷联合他巴唑与强的松治疗甲亢突眼的效果观察 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17(21): 167-168.
- [29] 林豫路. 雷公藤多苷联合他巴唑与强的松治疗甲亢突眼 122 例 [J]. *中国药物经济学*, 2012, 7(5): 119-120.
- [30] 吴健婷. 雷公藤多苷联合他巴唑强的松治疗甲亢突眼临床分析 [J]. *当代医学*, 2012, 18(22): 79-80.
- [31] 李小利, 马涛. 甲亢突眼征患者应用雷公藤多苷联合他巴唑与强的松治疗的临床效果 [J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(22): 75-76.
- [32] 敖文. 他巴唑与强的松、雷公藤多苷联用治疗甲亢突眼征患者的疗效观察 [J]. *中国民康医学*, 2015, 27(13): 95-96.
- [33] 廖学东. 他巴唑强的松与雷公藤多苷联用治疗甲亢突眼的疗效观察 [J]. *中国保健营养*, 2012, 22(10): 1514-1515.
- [34] 张志宇, 王俊宏. 雷公藤多苷联合他巴唑强的松治疗甲亢突眼 [J]. *医药论坛杂志*, 2010, 31(8): 110-111.
- [35] 迟鹏威. 雷公藤多苷联合甲巯咪唑、强的松治疗甲亢突眼的临床分析 [J]. *北方药学*, 2017, 14(9): 34-35.
- [36] 曹萌萌, 孙良阁. 生长抑素、雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病的临床分析 [J]. *河南医学研究*, 2013, 22(3): 340-342.
- [37] 岳筱, 王妍妍, 杨阳, 等. 糖皮质激素联合生长抑素、雷公藤多苷治疗甲状腺相关眼病临床疗效及安全性分析 [J]. *河南医学研究*, 2017, 26(1): 31-33.
- [38] 田梅玲. 雷公藤多苷联合<sup>99</sup>钼-亚甲基二膦酸盐治疗甲状腺相关眼病疗效观察 [J]. *实用中西医结合临床*,

- 2020, 20(5): 17-18.
- [39] 韩冬, 陆从庆, 徐同道, 等. 云克联合雷公藤多苷对 Graves 眼病眼球后软组织周长及面积的影响 [J]. 贵州医药, 2014, 38(9): 809-810.
- [40] 胡青, 杨美东. 雷公藤多苷联合泼尼松与环磷酰胺治疗甲亢突眼的效果 [J]. 中外医学研究, 2024, 22(36): 17-20.
- [41] 刘博. 中医药治疗 Graves 眼病的中医证型及用药规律分析 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [42] 苟晓燕, 程刚. 西替利嗪联合雷公藤多苷治疗甲状腺相关性眼病 24 例 [J]. 中国药业, 2012, 21(18): 85-86.
- [43] 王伟, 杨宾, 孙浩杰, 等. <sup>131</sup>I 联合雷公藤多甙治疗 Graves 眼病 [J]. 中华核医学杂志, 2004, 24(3): 166-167.
- [44] 薛峰, 张文娟. 应用雷公藤多甙治疗甲亢突眼的症状转归分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(46): 214.
- [45] Wang F, Li C Y, Li S X, *et al.* Selenium and thyroid diseases [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1133000.
- [46] Neag E J, Smith T J. 2021 update on thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *J Endocrinol Investig*, 2022, 45(2): 235-259.
- [47] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, *et al.* Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 615993.
- [48] 燕树勋, 陈如泉. 雷公藤甲素对球后成纤维细胞的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(11): 1432-1433.
- [49] Taylor P N, Zhang L, Lee R W J, *et al.* New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 104-116.
- [50] Sun A Q, Ye H J, Xu Z H, *et al.* Serelaxin alleviates fibrosis in thyroid-associated ophthalmopathy via the Notch pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8356.
- [51] 黄慧. Graves 眼病患者检测血清 VEGF、HA、bFGF、sICAM-1 的临床意义及免疫治疗研究 [D]. 南京: 南京大学, 2011.
- [52] 王萍, 符宇, 蒋敏敏, 等. Th17 和 Treg 细胞及其平衡对甲状腺相关眼病的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(7): 1137-1142.
- [53] 王欣之, 农程, 江振洲, 等. 雷公藤甲素对脾脏 Th17/Treg 细胞的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3330-3334.
- [54] 燕树勋, 王颖. 雷公藤甲素对 IFN- $\gamma$  刺激后人眼球后成纤维细胞的影响 [J]. 眼科新进展, 2009, 29(6): 416-419.
- [55] 陈如泉, 燕树勋, 华川, 等. 雷公藤甲素对自身免疫性甲状腺病及相关眼病作用机制研究 [Z]. 武汉: 湖北省中医院, 2007.
- [56] Cui X J, Wang F T, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1062045.
- [57] Rotondo Dottore G, Torregrossa L, Caturegli P, *et al.* Association of T and B cells infiltrating orbital tissues with clinical features of Graves orbitopathy [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(6): 613.
- [58] Fang S J, Huang Y Z, Wang N J, *et al.* Insights into local orbital immunity: Evidence for the involvement of the Th17 cell pathway in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1697-1711.
- [59] Li H, Yuan Y F, Zhang Y L, *et al.* Celestrol inhibits IL-1 $\beta$ -induced inflammation in orbital fibroblasts through the suppression of NF- $\kappa$ B activity [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2799-2806.
- [60] Yu H, Lin L B, Zhang Z Q, *et al.* Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 209.
- [61] 张国玉. 基于网络药理学的雷公藤干预 Graves 眼病潜在靶点预测及作用机制分析 [J]. 河南中医, 2022, 42(6): 866-872.
- [62] 陈曦, 李洪锦, 连侃, 等. 雷公藤抗炎作用相关信号转导机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 184-187.
- [63] Chiu H I, Wu S B, Tsai C C. The role of fibrogenesis and extracellular matrix proteins in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3288.
- [64] Starkey K J, Janezic A, Jones G, *et al.* Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases *ex vivo* and indicates adipogenesis in progress *in vivo* [J]. *J Mol Endocrinol*, 2003, 30(3): 369-380.
- [65] Valyasevi R W, Erickson D Z, Harteneck D A, *et al.* Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor 1 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(7): 2557-2562.
- [66] Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, *et al.* Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(9): 3428-3431.
- [67] Prabhakar B S, Bahn R S, Smith T J. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy [J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(6): 802-835.
- [68] Jiang M M, Wang P, Yu D D, *et al.* Network pharmacology and experiments verify the effect of triptolide on extraocular muscle fibrosis [J]. *PLoS One*, 2025, 20(11): e0336487.
- [69] Lai K B, Li Y Q, Li L H, *et al.* Intravitreal injection of triptolide attenuates subretinal fibrosis in laser-induced murine model [J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153747.
- [70] 李雨蔓, 陈世伟, 夏旭东, 等. 2004—2019 年河南省雷公藤制剂不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 988-994.
- [71] 肖丽涓, 毛泽玲, 黄枚, 等. 3 种炮制方法对雷公藤肝肾毒性的减毒作用 [J]. 福建中医药, 2024, 55(1): 35-37.

- [72] 赵明洪, 卢天明, 刘莉, 等. 甘草减轻雷公藤多苷片所致肝损伤的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 24-31.
- [73] 陈文娟, 吴晶金. 雷公藤毒性及中药配伍减毒研究进展 [J]. 中成药, 2023, 45(2): 499-503.
- [74] 宋玲玲, 王君明, 弓明珠, 等. 金钱草降低雷公藤致小鼠肾毒性的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 50-54.
- [75] 张维钲, 祁晓鸣, 左玉芹, 等. 黄芪-当归配伍调节 Keap1/Nrf2/PGC-1 $\alpha$  信号抑制雷公藤甲素肝脏毒性的作用及机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6378-6386.
- [76] 肖芳, 管咏梅, 陶玲, 等. 雷公藤配伍白芍对雷公藤提取物透皮吸收的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 34-39.
- [77] 陈琪, 周静威, 孙满强, 等. 地黄水提取物减轻雷公藤甲素所致肝脏氧化应激损伤的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2241-2245.
- [78] Li X J, Jiang Z Z, Zhang L Y. Triptolide: Progress on research in pharmacodynamics and toxicology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 67-79.
- [79] Wen Y, Meng W S. Recent *in vivo* evidences of particle-based delivery of small-interfering RNA (siRNA) into solid tumors [J]. *J Pharm Innov*, 2014, 9(2): 158-173.
- [80] Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging *in vivo* [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 71-79.
- [81] Zrazhevskiy P, Sena M, Gao X H. Designing multifunctional quantum dots for bioimaging, detection, and drug delivery [J]. *Chem Soc Rev*, 2010, 39(11): 4326-4354.
- [82] Wang Y C, Liu X W, Wang X M, *et al.* Redox-responsive self-assembly PEG nanoparticle enhanced triptolide for efficient antitumor treatment [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 12968.
- [83] Sun R, Dai J Y, Ling M J, *et al.* Delivery of triptolide: A combination of traditional Chinese medicine and nanomedicine [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 194.
- [84] He P, Sun J, Tan J, *et al.* From physicochemical constraints to clinical prospects of celastrol: Challenges and nano delivery strategies [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 10907-10931.
- [85] Tiwari P, Yadav K, Shukla R P, *et al.* Surface modification strategies in translocating nano-vesicles across different barriers and the role of bio-vesicles in improving anticancer therapy [J]. *J Control Release*, 2023, 363: 290-348.
- [86] Xu Y N, Fourniols T, Labrak Y, *et al.* Surface modification of lipid-based nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(5): 7168-7196.
- [87] Zhao Z M, Ukidve A, Kim J, *et al.* Targeting strategies for tissue-specific drug delivery [J]. *Cell*, 2020, 181(1): 151-167.
- [88] Xu L Y, Chen H B, Xu H B, *et al.* Anti-tumour and immuno-modulation effects of triptolide-loaded polymeric micelles [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(3): 741-748.
- [89] Mei Z N, Li X K, Wu Q R, *et al.* The research on the anti-inflammatory activity and hepatotoxicity of triptolide-loaded solid lipid nanoparticle [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(4): 345-351.
- [90] Yu L, Wang Z J, Mo Z M, *et al.* Synergetic delivery of triptolide and Ce6 with light-activatable liposomes for efficient hepatocellular carcinoma therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 2004-2015.
- [91] Chen G, Hao B H, Ju D H, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of triptolide-loaded liposome hydrogel patch under microneedles on rats with collagen-induced arthritis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(6): 569-576.
- [92] Zhang X W, Zhang T P, Zhou X T, *et al.* Enhancement of oral bioavailability of tripterine through lipid nanospheres: Preparation, characterization, and absorption evaluation [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(6): 1711-1719.
- [93] Liu M X, Dong J, Yang Y J, *et al.* Effect of poly(D,L-lactic acid) nanoparticles as triptolide carrier on abating rats renal toxicity by NMR-based metabolic analysis [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2008, 8(7): 3493-3499.
- [94] Fan N, Zhao J, Zhao W, *et al.* Celastrol-loaded lactosylated albumin nanoparticles attenuate hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Control Release*, 2022, 347: 44-54.
- [95] Xu C, Song R J, Lu P, *et al.* pH-triggered charge-reversal and redox-sensitive drug-release polymer micelles codeliver doxorubicin and triptolide for prostate tumor therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7229-7249.
- [96] Zhang Y Q, Shen Y, Liao M M, *et al.* Galactosylated chitosan triptolide nanoparticles for overcoming hepatocellular carcinoma: Enhanced therapeutic efficacy, low toxicity, and validated network regulatory mechanisms [J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2019, 15(1): 86-97.

[责任编辑 赵慧亮]