

# 雷公藤红素用于脑卒中治疗的研究进展

朱容慧<sup>1</sup>, 陈 俐<sup>2,3</sup>, 陈 阳<sup>2,3</sup>, 黄 玥<sup>2,3</sup>, 郑云华<sup>2,3</sup>, 仇 滔<sup>2,3</sup>



1. 仁寿县人民医院药剂科 (四川眉山 620599)
2. 西南交通大学附属医院医院质量评价与病案管理部 (成都 610014)
3. 成都市第三人民医院医院质量评价与病案管理部 (成都 610014)

**【摘要】**雷公藤红素提取自传统中药雷公藤,是一种具有广泛药理学活性的中药单体,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、神经保护等疗效。研究发现雷公藤红素不仅与肥胖、肿瘤、心血管疾病密切相关,也在脑血管系统中通过调控多种信号通路发挥神经保护等作用。目前,脑卒中有效的治疗药物仍然很有限,但随着对雷公藤红素研究的深入,其在脑卒中的治疗潜力受到了越来越多的关注,尤其在缺血性及出血性卒中的研究中呈现出良好疗效。因此,本文首次对雷公藤红素的脑卒中治疗作用及所涉及的潜在机制进行系统的总结,以期雷公藤红素的神经保护作用相关研究提供进一步方向和参考。

**【关键词】**雷公藤红素; 药理作用; 脑卒中; 缺血性卒中; 出血性卒中

## Research progress of celastrol in the treatment of stroke

ZHU Ronghui<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>2,3</sup>, CHEN Yang<sup>2,3</sup>, HUANG Yue<sup>2,3</sup>, ZHENG Yunhua<sup>2,3</sup>, QIU Tao<sup>2,3</sup>

1. Department of Pharmacy, Renshou People's Hospital, Meishan 620599, Sichuan Province, China
2. Department of Quality Evaluation and Medical Record Management, the Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610014, China
3. Department of Quality Evaluation and Medical Record Management, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610014, China

Corresponding author: QIU Tao, Email: 13125549713@163.com; ZHENG Yunhua, Email: zhengyunhua@swjtu.edu.cn

**【Abstract】**Celastrol is extracted from the traditional Chinese medicine Tripterygium wilfordii Hook. f.. It is a kind of traditional Chinese medicine monomer with extensive pharmacological activity and has anti-tumor, anti-inflammation, anti-oxidation and neuroprotective effects. Studies have found that celastrol is not only closely related to obesity, tumor and cardiovascular diseases, but also plays a neuroprotective role in the cerebrovascular system by regulating various signaling pathways. At present, effective drugs for stroke are still limited, but with the deepening of the research on celastrol, its therapeutic potential in stroke has received more and more attention, especially in ischemic and hemorrhagic stroke, which has shown good therapeutic effects. Therefore, this is the first time to systematically summarize the

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202312187

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研项目(18PJ392); 四川省医院协会医院管理科专项资金项目(YG2342); 成都市第三人民医院内科研项目(CSY-YN-01-2023-052)

通信作者: 仇滔, 硕士, 主任医师, Email: 13125549713@163.com

郑云华, 硕士, 卫生管理师, Email: zhengyunhua@swjtu.edu.cn

therapeutic effects of celastrol on stroke and the underlying mechanisms involved, in order to provide further directions and references for the neuroprotective effects of celastrol.

**【Keywords】** Celastrol; Pharmacological mechanisms; Stroke; Ischemic stroke; Hemorrhagic stroke

雷公藤红素 (celastrol) 是从中药雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 中提取得到的五环三萜类化合物, 其分子式为  $C_{29}H_{38}O_4$ , 分子量为 450.61。研究发现雷公藤红素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、代谢调节以及神经保护等多种生物学活性, 其在肝纤维化、缺血性卒中、慢性肾病、结肠直肠癌等不同组织器官疾病的研究中显示出良好的治疗作用, 成为当前多种疾病治疗药物研发关注的重点<sup>[1-5]</sup>。

作为一种严重威胁人类健康的脑血管疾病, 脑卒中具有病程长、预后差、死亡率及致残率高等特点, 给患者的生理、心理及经济带来了沉重负担, 成为世界范围内重大的医疗和公共卫生问题<sup>[6-7]</sup>。研究发现, 雷公藤红素不仅可以调控心肌纤维化、高血压、糖尿病等心血管疾病, 在脑血管疾病如脑卒中中也展现出良好的疗效<sup>[8]</sup>。脑卒中作为世界范围内造成人类残疾和死亡的第二大原因, 其中约 87% 的卒中病例为血管阻塞造成的缺血性卒中, 其余为血管破裂造成的出血性卒中<sup>[9]</sup>。脑卒中的临床治疗选择非常有限, 虽然大量研究在基础实验阶段证明了药物的有效性, 然而临床试验的失败使得脑卒中治疗药物的研究进展缓慢<sup>[10-11]</sup>。因此, 亟需开发新的药物为该病的治疗提供更佳选择。而作为一种可透过血脑屏障的药物, 雷公藤红素是否对脑卒中具有神经保护作用引起了研究者的关注<sup>[12]</sup>。本文首次对雷公藤红素对缺血性及出血性卒中的保护作用及可能涉及的机制进行总结, 旨在为雷公藤红素在卒中治疗中的开发应用提供理论依据。

## 1 脑卒中的病理机制研究

当前的机制研究发现脑卒中病理机制复杂, 多种生物标志物及信号通路均参与疾病的发生发展, 明确其发病机制对于发掘脑卒中治疗靶点、开发治疗药物及明确治疗药物作用机制等方面具有重要意义。在脑卒中相关的疾病如缺血性卒中、脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemic-reperfusion injury, CIRI)、出血性卒中的研究中, 神经炎症、氧化应

激、细胞凋亡等被证明是引起神经损伤的重要病理过程, 也是当前以上疾病研究重点关注的方向<sup>[13]</sup>。

### 1.1 神经炎症

神经炎症是指神经系统在缺血、出血等病理因素刺激下免疫细胞激活并浸润脑组织导致大量炎性介质产生, 引起血脑屏障破坏及脑细胞损伤, 最终造成严重的神经功能障碍<sup>[14]</sup>。研究证明, 多个靶点及分子途径均参与诱发脑卒中相关神经炎症。各种促炎因子如白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) 等被证明具有诱发炎症加重缺血性卒中、CIRI、出血性卒中神经损伤的作用<sup>[15]</sup>。高迁移率族蛋白-1 (high mobility group protein B1, HMGB1) /TLR<sup>[16]</sup> 及核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路<sup>[17]</sup> 也与脑卒中神经炎症的发生密切相关。在脑卒中的刺激下, 小胶质细胞等脑细胞高表达 HMGB1, 其可通过与 NF- $\kappa$ B 相互作用或诱导 IL-1 $\beta$  等促炎因子表达而引发炎症反应。此外, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路<sup>[18]</sup> 及该通路中的丝裂原活化蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 等被证明可通过调节促炎因子表达、促进小胶质细胞炎症表型极化等增强脑卒中过程的神经炎症<sup>[19]</sup>。以上靶点或信号通路与脑卒中相关的神经炎症关系密切, 是药物研究中重点关注的机制靶点。

### 1.2 氧化应激

氧化应激是在各种病理因素作用下机体产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 引起机体抗氧化和氧化平衡被打破, 导致蛋白质、脂质、核酸等重要的细胞组分受损, 造成组织器官功能障碍的病理过程<sup>[6]</sup>。研究发现, 氧化应激是缺血性卒中、CIRI 及出血性卒中关键的病理过程, 调控与氧化应激相关的信号通路可在以上疾病中起到神经保护作用<sup>[20-21]</sup>。参与氧化应激调

控的靶点及信号通路众多, 其中, 核因子- $\kappa$ B 相关因子 2 (nuclearfactor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2) / 血红素加氧酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1) 信号通路是机体抗氧化信号传导的重要分子途径, 存在于细胞质的 Nrf2 在大量 ROS 刺激下被活化进入细胞核, 与抗氧化元件结合后调节下游基因 HO-1 的表达, 起到增强抗氧化物质如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 降低氧化物质 ROS 及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平的作用<sup>[8]</sup>。在缺血性及出血性卒中、CIRI 等神经系统疾病中激活 Nrf2/HO-1 信号通路被证明可产生抗氧化应激作用, 减轻神经损伤及神经功能障碍<sup>[22-23]</sup>。

氧化应激和炎症间存在密切的互作关系, 在多种疾病中两者互相促进推动疾病的进程。研究发现某些靶点或信号通路共同参与了氧化应激和炎症的发生发展<sup>[24]</sup>。Nrf2/HO-1 信号通路除了可调控氧化应激外, 在多种中枢神经系统疾病中亦可发挥减轻神经炎症的作用<sup>[25-26]</sup>。此外, HMGB1/NF- $\kappa$ B 信号通路不仅与神经炎症密切相关, 在脑卒中的研究中也证明与机体氧化应激调控相关, 抑制 HMGB1/NF- $\kappa$ B 信号通路可起到减轻脑组织氧化损伤的作用<sup>[27]</sup>。总之, 与氧化应激相关的通路众多且其在多种疾病中发挥重要调控作用, 基于此的药物靶点及机制研究有广阔的发掘空间。

### 1.3 细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis) 是指细胞为维持内环境的稳定, 通过基因的激活、表达以及调控等自主控制的程序性死亡<sup>[28]</sup>。脑部供血中断后的死亡类型主要分为坏死和凋亡, 两者含义不同, 坏死为一种细胞溶解形式的死亡, 其特征为促炎细胞内容物释放和质膜丧失等不可调控的细胞死亡; 细胞凋亡主要是半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase) 介导的细胞死亡, 通过抑制 Caspase 核心通路, 最终形成坏死小体引发细胞死亡<sup>[29]</sup>。研究表明, 小胶质细胞肿瘤抑制素 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) / 白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33)<sup>[30]</sup>、Nrf2/HO-1<sup>[2]</sup>等信号通路在缺血性卒中中引起炎症和细胞凋亡; 氧糖剥夺 (oxygen glucose deprivation, OGD) 通过抑制 circDLGAP4, 在 CIRI 中发挥氧化应激和凋亡的作用<sup>[31]</sup>; 也有研究证明, 受体相互作用蛋

白 3 (receptor-interacting protein 3, RIP3) / 混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed-lineage kinase domain-like protein, MLKL) 信号通路介导的坏死性凋亡与出血性卒中密切相关<sup>[32]</sup>。综上, 以上信号通路和靶点在脑卒中的疾病发生与进程中发挥重要的凋亡调控作用, 研究与抗凋亡相关的药物和机制具有重要作用。

## 2 雷公藤红素治疗脑卒中的作用

### 2.1 缺血性卒中

当前临床上缺血性卒中的治疗方法非常有限, 唯一被 FDA 批准的治疗药物为组织型纤溶酶原激活剂 (tissue-type plasminogen activator, tPA), 然而该药必须在发病后 4.5 h 的时间窗内使用。据统计, 全球范围内在治疗时间窗内接受静脉溶栓治疗的缺血性卒中患者比例不足 5%, 可见研发新的行之有效的缺血性卒中治疗药物迫在眉睫<sup>[9, 33]</sup>。近年来, 雷公藤红素用于缺血性卒中治疗的研究进展见表 1。早期的一项在永久性大脑中动脉阻塞 (permanent middle cerebral artery occlusion, pMCAO) 大鼠模型中进行的研究首次证明了雷公藤红素可以减轻脑缺血性损伤, 该作用可能与药物下调了皮层中磷酸化氨基末端蛋白激酶 (phosphorylated c-Jun N-terminal kinase, p-JNK)、p-c-Jun 及 NF- $\kappa$ B 的表达相关<sup>[17]</sup>。随后另一项研究再次验证了雷公藤红素对 pMCAO 大鼠的神经保护作用可能与下调 p-p38、p-JNK 及 NF- $\kappa$ B 的表达相关<sup>[34]</sup>。Jiang 等<sup>[30]</sup>的研究进一步对雷公藤红素在脑缺血模型中的作用机制进行挖掘, 发现雷公藤红素可通过激活 ST2/IL-33 信号通路, 促进小胶质细胞向 M2 型极化, 从而减轻脑缺血引起的神经炎症和细胞凋亡。此外, 最新的研究发现雷公藤红素在脑缺血损伤中的抗炎和抗凋亡作用还可能与其激活 Nrf2/HO-1 信号通路相关, 该研究还提出雷公藤红素在脑缺血损伤中可抑制由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) /Caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡<sup>[2]</sup>。综上, 以上研究证明了雷公藤红素具有治疗缺血性卒中的作用, 且这一作用与药物对缺血脑组织炎症、细胞凋亡、细胞焦亡等病理过程的调控相关 (图 1)。此外, 雷公藤红素对缺血性卒中病理过程的调控涉及不

表1 雷公藤红素在缺血性卒中中的治疗作用

Table 1. The therapeutic effect of celastrol in ischemic stroke

研究疾病	动物/细胞	造模方式	药物作用	作用机制	参考文献
缺血性卒中	雄性SD大鼠	pMCAO	改善神经功能; 减少脑梗死体积	下调p-JNK、p-c-Jun、NF- $\kappa$ B的表达	[17]
缺血性卒中	雄性SD大鼠	pMCAO	改善神经功能; 减少脑梗死体积; 减轻脑水肿	下调p-p38、p-JNK、NF- $\kappa$ B的表达	[34]
缺血性卒中	雄性SD大鼠/原代神经元、原代小胶质细胞	pMCAO/OGD	减轻神经炎症; 减少神经元凋亡	激活ST2/IL-33信号通路, 促进小胶质细胞向M2型极化	[30]
缺血性卒中	雄性C57BL/6小鼠/BV2细胞	pMCAO/OGD	减轻神经炎症; 抗凋亡; 抗焦亡	激活Nrf2/HO-1信号通路; 抑制NLRP3/caspase-1信号通路	[2]

注: pMCAO: 大脑中动脉阻塞; OGD: 氧糖剥夺。

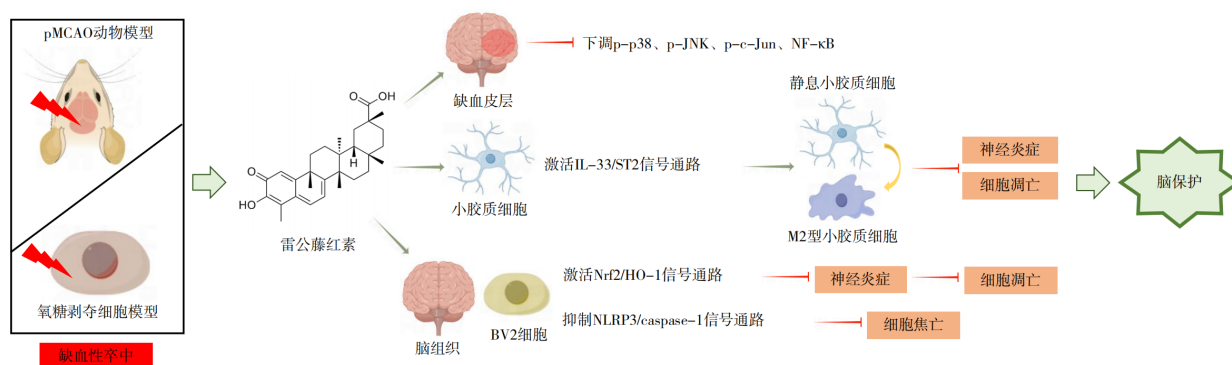


图1 雷公藤红素用于缺血性卒中的药理机制

Figure 1. Pharmacological mechanism of celastrol in ischemic stroke

同的作用机制, 如下调 p-p38、p-JNK 及 NF- $\kappa$ B 的表达、激活 ST2/IL-33 和 Nrf2/HO-1 信号通路、抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路等。当然, 当前的研究尚且有限, 未来深入探索雷公藤红素发挥神经保护作用的机制有助于为该药在脑卒中治疗领域的进一步开发应用提供理论基础。

## 2.2 脑缺血再灌注损伤

恢复脑组织的血供是缺血性卒中的重要治疗方法, 但脑缺血后的再灌注过程因炎症因子大量释放、氧化应激增强等一系列病理过程造成组织细胞的进一步损害, 即 CIRI<sup>[35-36]</sup>。近年来雷公藤红素在 CIRI 中的作用受到越来越多关注, 相关研究见表 2。Zhang 等<sup>[27]</sup>证明了雷公藤红素可通过抑制 HMGB1/NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗炎和抗氧化应激的作用, 减轻短暂性全脑缺血再灌注 (transient global cerebral ischemia reperfusion, tGCIR) SD 大鼠的神经损伤。此外, 雷公藤红素在局灶性 CIRI 的研究中同样被证明具有抗炎和抗氧化应激的作用。张朝弘等<sup>[37]</sup>的研究证明

雷公藤红素在 CIRI 中可通过减轻炎症反应发挥保护作用, 其作用机制可能与药物抑制脑组织 NF- $\kappa$ B 活性、减少人 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  的含量相关。胡高峰等<sup>[38]</sup>的研究发现雷公藤红素可通过提升短暂性大脑中动脉阻塞 (transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO) 大鼠血清及脑组织中 SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的活性, 降低 MDA 的含量进而发挥抗氧化应激作用。另一项研究结果验证了雷公藤红素在 CIRI 中的抗氧化效应, 并证明了该效应与雷公藤红素激活实验动物脑组织 Nrf2/HO-1 信号通路相关<sup>[39]</sup>。近期发表的一项研究亦针对于 Nrf2 这一靶点探索了雷公藤红素在局灶性 CIRI 中的抗氧化作用机制, 该研究发现雷公藤红素可通过与神经前体细胞表达发育进行性下调基因 4 (neuronally expressed developmentally downregulated 4, Nedd4) 直接结合抑制 Nedd4 催化的 Nrf2 的泛素化, 从而上调星形胶质细胞 Nrf2 的表达起到抗氧化作用<sup>[40]</sup>。

表2 雷公藤红素在脑缺血再灌注损伤中的治疗作用

Table 2. The therapeutic effect of celastrol in CIRI

研究疾病	动物/细胞	造模方式 (体内/体外)	药物作用	作用机制	参考文献
tGCIR损伤	雄性SD大鼠	4-VO	减轻神经炎症; 抗氧化应激	抑制HMGB1/NF- $\kappa$ B信号通路	[27]
CIRI	雄性SD大鼠	tMCAO	减轻神经炎症	抑制NF- $\kappa$ B活化, 减少TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 的产生	[37]
CIRI	雄性SD大鼠	tMCAO	抗氧化应激	提升SOD及GSH-Px的活性, 降低MDA的含量	[38]
CIRI	雄性C57BL/6小鼠	tMCAO	抗氧化应激	激活Nrf2/HO-1信号通路	[39]
CIRI	雄性C57BL/6小鼠/原代神经元、 原代星形胶质细胞	tMCAO/OGD	抗氧化应激	与Nedd4结合以抑制Nedd4催 化的Nrf2的泛素化, 上调星形 胶质细胞Nrf2水平	[40]
CIRI	雄性C57BL/6小鼠	tMCAO	调节脂代谢	逆转CIRI引起的鞘磷脂和甘油 磷脂代谢紊乱	[41]
CIRI	雄性C57BL/6小鼠	tMCAO	抑制糖酵解	抑制HIF-1 $\alpha$ /PDK1信号通路	[42]
CIRI	雄性C57BL/6小鼠/原代神经元、 原代星形胶质细胞、BV2细胞	tMCAO/OGD	改善神经功能; 减少脑梗死体积	影响脑组织lncRNAs和mRNAs 表达	[43]
CIRI	HBMECs	OGD	抗氧化应激; 抗凋亡	调circDLGAP4/miR-6085/ GDF11信号通路	[31]
CIRI	雄性SD大鼠	tMCAO	抗炎; 抗凋亡; 抑制血管新生	-	[44]
CIRI	雄性SD大鼠	tMCAO	抑制小胶质细胞活 化; 抗炎; 抗凋亡	-	[45]

注: tGCIR: 短暂性全脑缺血再灌注; 4-VO: 四血管阻塞; CIRI: 脑缺血再灌注损伤; tMCAO: 短暂性大脑中动脉阻塞; OGD: 氧糖剥夺; HBMECs: 人脑微血管内皮细胞。

除了引起炎症及氧化应激外, CIRI 造成的糖脂代谢紊乱在疾病的病程进展中也起着重要作用。雷公藤红素在高脂血症、结肠炎等疾病模型中被证明可参与代谢的调控, 其能否通过调节代谢在 CIRI 中起作用成为了新的研究方向<sup>[5, 46]</sup>。Liu 等<sup>[41]</sup>通过脂质组学的研究方法证明了雷公藤红素对 tMCAO 小鼠的神经保护效应可能与其对脑组织鞘磷脂和甘油磷脂代谢途径的调节作用有关。此外, 后续的研究发现雷公藤红素还可通过调控糖代谢减轻 CIRI, 该效应可能与药物抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ ) / 丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 信号通路从而显著抑制糖酵解, 使得小鼠脑组织乳酸生成减少、ATP 水平和葡萄糖含量增加有关<sup>[42]</sup>。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 被证明在缺血性卒中的发生发展中起关键作用, Liu 等<sup>[43]</sup>以此为研究方向进行探索, 研究结果证明了雷公藤红素对 CIRI 的保护作用可能与药物影响 tMCAO 小鼠脑组织中 lncRNAs 及信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的表达相关。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类保守的内源性非编码 RNA, 其可作为微小 RNA (microRNA, miRNA) 的海绵影响基因的转录后调控, 多项研究发现 circRNA 及 miRNA 参与中枢神经系统疾病的病理过程, 在包括 CIRI 在内的疾病中起到保护或损伤的作用<sup>[47-49]</sup>。但目前仍没有研究明确雷公藤红素与非编码 RNA 相互作用对下游相关基因表达的影响, 因此雷公藤红素在 CIRI 中对非编码 RNA 的调控作用及其产生的效应仍需通过进一步的研究给出参考。对 OGD

的人脑微血管内皮细胞 (HBMECs) 进行研究的显示, 雷公藤红素可减弱 OGD 对 HBMECs 中 circDLGAP4 的抑制作用, circDLGAP4 可作为 miR-6085 的海绵与其相互作用, 增加 miR-6085 靶基因 GDF11 的表达, 在 OGD 的 HBMECs 中发挥抗氧化应激和抗凋亡的活性<sup>[31]</sup>。杨雪莲等<sup>[44]</sup>的研究也关注到雷公藤红素对 CIRI 后脑血管的影响, 该研究发现雷公藤红素在 tMCAO 大鼠脑组织中具有双重效应, 一方面药物可通过抗炎和抗凋亡作用减轻神经损伤, 另一方面该药可抑制血管新生, 可能对脑缺血后侧支循环的恢复造成影响, 但就脑缺血急性期而言, 雷公藤红素对血管新生的抑制作用并未对其神经保护作用造成显著影响。tPA 作为唯一被 FDA 批准用于缺血性卒中治疗的药物, 其对中枢神经系统的作用呈现出双面性, 其既可通过溶栓作用治疗缺血性卒中, 又可通过引起炎症、细胞凋亡等造成神经系统损

伤<sup>[50]</sup>。研究发现雷公藤红素除了对 CIRI 具有直接的保护作用外, 在脑缺血再灌注过程中其与 tPA 联用可通过抑制 tPA 引起的小胶质细胞活化、炎症反应及细胞凋亡从而降低 tPA 的神经毒性<sup>[45]</sup>。综上, 当前的研究证明了雷公藤红素可通过抑制 NF- $\kappa$ B 活化、抑制 Nedd4 催化的 Nrf2 的泛素化、抑制 HIF-1 $\alpha$ /PDK1 信号通路、影响脑组织 lncRNAs 和 mRNAs 等的表达发挥抗炎、抗氧化应激、抗凋亡及调节糖脂代谢等多重作用, 在 CIRI 中展现了良好的疗效 (图 2)。此外, 由当前研究可见雷公藤红素可与某些信号通路的重要靶点直接结合从而阻断或诱导一系列级联反应, 最终在疾病治疗中发挥积极作用。因此, 对雷公藤红素的化学结构进行深层次分析, 充分探究及预测其与脑卒中病理机制相关靶点可能结合的位点, 对评估该药对脑卒中的确切疗效及未来建立安全有效的用药机制有重要意义。

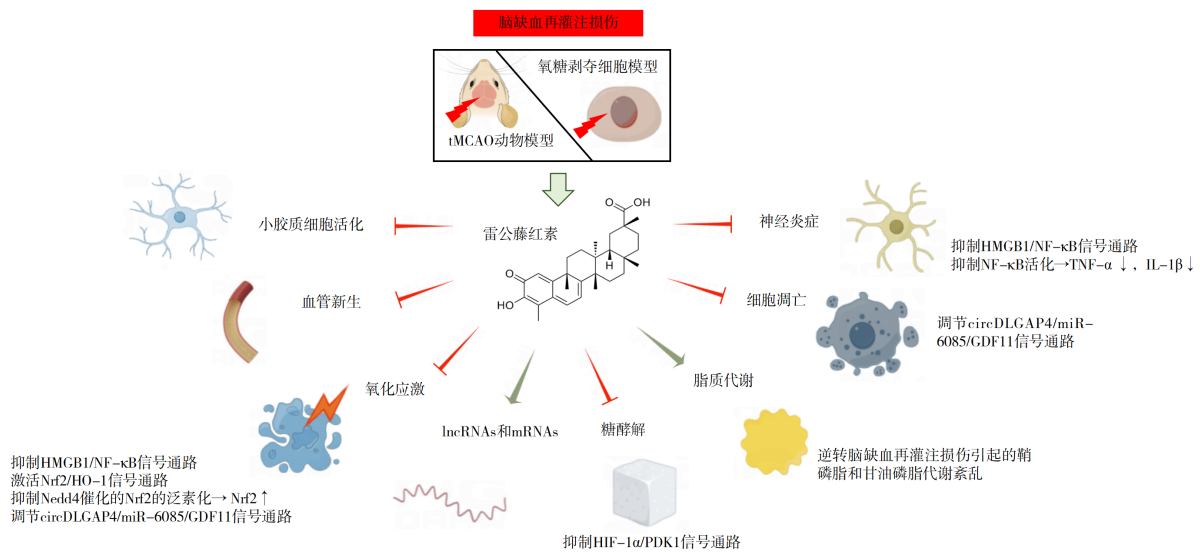


图2 雷公藤红素用于脑缺血再灌注损伤中的药理机制

Figure 2. Pharmacological mechanisms of celastrol in CIRI

### 2.3 出血性卒中

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 是各种原因引起脑血管破裂, 血液流至蛛网膜下腔引起的出血性卒中, 该病在脑卒中的发生中仅占 5%, 但其造成的死亡率非常高, 据统计动脉瘤出血后患者死亡率约为 50%, 大概八分之一的 SAH 患者在院外死亡, 故该病的预防和治疗在临床广受关注<sup>[51-52]</sup>。Xu 等<sup>[32]</sup>首次证明了雷公藤红素在 SD 大鼠血管内穿孔模型中可减轻 SAH 引起的脑肿胀及神经功能损伤, 其产生神经

保护作用可能与抑制基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 的表达和减轻神经炎症从而保护血脑屏障完整性相关。此外, 坏死性凋亡 (necroptosis) 作为一种不依赖于 Caspase 途径的细胞死亡方式被证明在脑卒中的疾病进展中起重要作用, RIP3/MLKL 信号通路为诱发坏死性凋亡的重要信号通路<sup>[53-54]</sup>。基于此, Xu 等<sup>[32]</sup>的研究结果还证明了雷公藤红素的神经保护作用与药物抑制 RIP3/MLKL 信号通路介导的坏死性凋亡相关。然而, 当前雷公藤红素用于 SAH 治疗的

研究非常有限, 基于 SAH 病理机制的前期研究成果, 雷公藤红素是否能通过调控其他与 SAH 损伤相关的靶点或通路起到减轻 SAH 损伤的作用是极具前景的研究方向。

### 3 雷公藤红素的毒性研究

除了药物的治疗作用外, 药物的安全性同样也是药物研究重点关注的问题。雷公藤红素被证明对多种疾病具有治疗潜力, 然而由于其对心脏、肝脏、生殖系统等多个器官系统的毒性作用限制了该药的进一步研究与临床转化<sup>[55]</sup>。因此, 对雷公藤红素毒性作用及所涉及机制的深入研究有利于寻找降低药物毒性的策略、促进雷公藤红素未来的临床使用。

早前的报道初步研究了雷公藤红素的肝脏毒性, 发现雷公藤红素可通过抑制心脏内向整流钾通道 2.1 (inwardly-rectifying potassium channel 2.1, Kir2.1) 和人类 ether-a-go-go 相关基因 (human ether-a-go-go related gene, hERG) 钾通道导致 QT 间期延长<sup>[56]</sup>。随后 Zhao 等<sup>[57]</sup>再次验证了雷公藤红素的肝脏毒性与其阻断 hERG 钾通道有关。此外, 细胞凋亡被证明在雷公藤红素相关的肝脏毒性中发挥作用<sup>[58]</sup>。新近发表的研究则对此进行进一步探讨, 发现雷公藤红素可剂量依赖性地造成小鼠左心室扩张、心肌间质纤维化、心肌细胞肥大等心功能障碍, 降低新生大鼠心室肌细胞活性并促进其凋亡, 结果证明雷公藤红素诱导的肝脏毒性可能与其激活内质网应激介导的心肌细胞凋亡有关<sup>[59]</sup>。

雷公藤红素是雷公藤主要的肝毒性成分之一, 在体内外实验中被证明可直接或间接引起肝损伤<sup>[60]</sup>。雷公藤红素的毒性作用与其在肝细胞中的直接蓄积有关, 此外, 该药还可通过抑制细胞色素酶 CYP450 活性影响雷公藤甲素的代谢进而加重其肝毒性<sup>[61]</sup>。一项代谢组学研究结果揭示了雷公藤红素的肝毒性还可能与其抑制过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ 、上调 IL-6 信号传导与活化转录因子 3 信号通路有关<sup>[62]</sup>。

除了引起心脏及肝毒性外, 雷公藤红素的生殖毒性也是备受关注的问题。早前的研究发现雷公藤红素可时间依赖性、不可逆性地抑制生精细胞  $Ca^{2+}$  电流, 显著抑制孕酮激发的精子顶体反应, 以此发挥抗生育作用<sup>[63]</sup>。近年的

研究发现雷公藤红素可显著降低睾丸间质细胞 (TM3 细胞) 和睾丸支持细胞 (TM4 细胞) 的活性, 此研究再次证明了雷公藤红素对生殖系统的损害作用<sup>[64]</sup>。总之, 雷公藤红素对各组织器官的毒性作用不容忽视, 目前相关研究有限, 需要设计更多实验探索其毒性作用所涉及的机制, 为进一步发掘降低雷公藤红素毒性的策略提供参考。

### 4 结语

目前研究表明, 雷公藤红素可通过调控多个靶点及信号通路在脑卒中发挥神经保护作用。但由于脑卒中涉及氧化应激、兴奋性氨基酸毒性、神经炎性以及神经细胞死亡等复杂的病理过程, 相互间级联性损伤也由复杂的信号网络引起, 因此, 卒中由多种危险因素、疾病过程和机制引起。此外, 虽然已有 Xiao 等<sup>[65]</sup>开展的雷公藤红素降低先兆子痫患者高血压的临床试验, 但当前仍缺乏雷公藤红素在卒中病人中的临床研究, 仍需更多深层次的基础研究及临床试验为雷公藤红素的药代动力学、安全性、有效性等提供充足的证据来促进该药未来的临床应用与转化。虽然大量研究证明了雷公藤红素在疾病治疗中的价值, 然而其稳定性差、生物利用度低、治疗窗窄和细胞毒性等副作用限制了该药的临床使用<sup>[66-67]</sup>。值得一提的是, 研究者们目前已通过构建不同的递药系统来提高雷公藤红素的稳定性与生物利用度, 增加其组织器官靶向性、增强药物疗效, 为解决雷公藤红素实际应用存在的问题提供思路<sup>[68-70]</sup>。因此, 未来如何开发出在脑卒中等神经系统疾病中的雷公藤红素应用价值, 如何降低雷公藤红素的细胞毒性并提高疗效也是值得研究的方向。所以, 亟需积极开展高质量的基础和临床研究, 为雷公藤红素在脑卒中的预防与用药治疗寻找到有力的证据。

### 参考文献

- 1 Wang Y, Li C, Gu J, et al. Celastrol exerts anti-inflammatory effect in liver fibrosis via activation of AMPK-SIRT3 signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 941-953. DOI: 10.1111/jcmm.14805.
- 2 Cao F, Wang Y, Song Y, et al. Celastrol treatment ameliorated acute ischemic stroke-induced brain injury

- by microglial injury inhibition and Nrf2/HO-1 pathway activations[J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 1076522. DOI: [10.1155/2023/1076522](https://doi.org/10.1155/2023/1076522).
- 3 Yang X, Chen A, Liang Q, et al. Up-regulation of heme oxygenase-1 by celastrol alleviates oxidative stress and vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 172: 530-540. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.020](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.020).
  - 4 Xu H, Zhao H, Ding C, et al. Celastrol suppresses colorectal cancer via covalent targeting peroxiredoxin 1[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 51. DOI: [10.1038/s41392-022-01231-4](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01231-4).
  - 5 Zhang T, Zhao Q, Xiao X, et al. Modulation of lipid metabolism by celastrol[J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(3): 1133-1144. DOI: [10.1021/acs.jproteome.8b00797](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00797).
  - 6 虞莉莎, 刘新靓, 宋康, 等. 中国脑卒中环境危险因素的系统评价 [J]. *医学新知*, 2023, 33(3): 173-208. [Yu LS, Liu XL, Song K, et al. Environmental risk factors for stroke in China: a systematic review[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(3): 173-208.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202209017](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202209017).
  - 7 Katan M, Luft A. Global burden of stroke[J]. *Semin Neurol*, 2018, 38: 208-211. DOI: [10.1055/s-0038-1649503](https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503).
  - 8 Hu X, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 449-471. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.116.308427](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308427).
  - 9 Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6-S16. DOI: [10.1212/WNL.0000000000012781](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012781).
  - 10 周莎莎, 陈向凡, 陈霞. 依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的成本-效用分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(1): 68-74. [Zhou SS, Chend XF, Chen X. Cost-utility analysis of edaravone dexborneol for acute ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(1): 68-74.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202305025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202305025).
  - 11 郭年凤, 费菲, 李佳丹. 丁苯酞联合尤瑞克林治疗急性心源性脑卒中患者的有效性和安全性研究 [J]. *中国药师*, 2023, 26(12): 420-427. [Guo NF, Fei F, Li JD. Study on the efficacy and safety of butylphthalide in combination with eurekaclin in the treatment of patients with acute cardioembolic stroke[J]. *China Pharmacist*, 2023, 26(12): 420-427.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202311097](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202311097).
  - 12 de Angelis M, Schriever SC, Kyriakou E, et al. Detection and quantification of the anti-obesity drug celastrol in murine liver and brain[J]. *Neurochem Int*, 2020, 136: 104713. DOI: [10.1016/j.neuint.2020.104713](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104713).
  - 13 Zhao Y, Zhang X, Chen X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2): 15. DOI: [10.3892/ijmm.2021.5070](https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070).
  - 14 Oo TT. Ischemic stroke and diabetes: a TLR4-mediated neuroinflammatory perspective[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2024-03-28. DOI: [10.1007/s00109-024-02441-9](https://doi.org/10.1007/s00109-024-02441-9).
  - 15 Zhao J, Liu S, Li K, et al. RBM3 promotes anti-inflammatory responses in microglia and serves as a neuroprotective target of ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2024-02-22. DOI: [10.1007/s12035-024-04052-4](https://doi.org/10.1007/s12035-024-04052-4).
  - 16 Albaqami FF, Abdel-Rahman RF, Althurwi HN, et al. Targeting inflammation and oxidative stress for protection against ischemic brain injury in rats using cupressuflavone[J]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(1): 101933. DOI: [10.1016/j.jsps.2023.101933](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101933).
  - 17 Li Y, He D, Zhang X, et al. Protective effect of celastrol in rat cerebral ischemia model: down-regulating p-JNK, p-c-Jun and NF-κB[J]. *Brain research*, 2012, 1464: 8-13. DOI: [10.1016/j.brainres.2012.04.054](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.04.054).
  - 18 Wang J, Ding X, Li C, et al. Early exercise intervention promotes myelin repair in the brains of ischemic rats by inhibiting the MEK/ERK pathway[J]. *Transl Neurosci*, 2024, 15(1): 20220335. DOI: [10.1515/tmsci-2022-0335](https://doi.org/10.1515/tmsci-2022-0335).
  - 19 Wang L, Qu Z, Sun Q, et al. 4-hydroxysesamin, a modified natural compound, attenuates neuronal apoptosis after ischemic stroke via inhibiting MAPK pathway[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2024, 20: 523-533. DOI: [10.2147/NDT.S444760](https://doi.org/10.2147/NDT.S444760).
  - 20 Tao T, Liu M, Chen M, et al. Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: Challenges and prospective[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107695. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2020.107695](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107695).
  - 21 Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, et al. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions[J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1204-1229. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.121.319949](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319949).



- 22 Wang L, Zhang X, Xiong X, et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2377. DOI: [10.3390/antiox11122377](https://doi.org/10.3390/antiox11122377).
- 23 Duan C, Wang H, Jiao D, et al. Curcumin restrains oxidative stress of after intracerebral hemorrhage in rat by activating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 27(13): 889226. DOI: [10.3389/fphar.2022.889226](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.889226).
- 24 Koutsaliaris IK, Moschonas IC, Pechlivani LM, et al. Inflammation, oxidative stress, vascular aging and atherosclerotic ischemic stroke[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(34): 5496-5509. DOI: [10.2174/0929867328666210921161711](https://doi.org/10.2174/0929867328666210921161711).
- 25 Sun Y, Zhu H, Zhao R, et al. Remote ischemic conditioning attenuates oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway in MCAO mice[J]. *Redox Biol*, 2023, 66: 102852. DOI: [10.1016/j.redox.2023.102852](https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102852).
- 26 Wei C, Kong Y, Li G, et al. Nicotinamide mononucleotide attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 717. DOI: [10.1038/s41598-017-00851-z](https://doi.org/10.1038/s41598-017-00851-z).
- 27 Zhang B, Zhong Q, Chen X, et al. Neuroprotective effects of celastrol on transient global cerebral ischemia rats via regulating HMGB1/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 847. DOI: [10.3389/fnins.2020.00847](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00847).
- 28 Saadh MJ, Faisal A, Adil M, et al. Parkinson's disease and microRNAs: a duel between inhibition and stimulation of apoptosis in neuronal cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2024-03-23. DOI: [10.1007/s12035-024-04111-w](https://doi.org/10.1007/s12035-024-04111-w).
- 29 Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 107-120. DOI: [10.1038/cdd.2011.96](https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96).
- 30 Jiang M, Liu X, Zhang D, et al. Celastrol treatment protects against acute ischemic stroke-induced brain injury by promoting an IL-33/ST2 axis-mediated microglia/macrophage M2 polarization[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 78. DOI: [10.1186/s12974-018-1124-6](https://doi.org/10.1186/s12974-018-1124-6).
- 31 Liu C, Gu J, Yu Y. Celastrol assuages oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced damage in human brain microvascular endothelial cells through the circDLGAP4/miR-6085/GDF11 pathway[J]. *Metabolic brain disease*, 2023, 38(1): 255-267. DOI: [10.1007/s11011-022-01106-1](https://doi.org/10.1007/s11011-022-01106-1).
- 32 Xu H, Cai Y, Yu M, et al. Celastrol protects against early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats through alleviating blood-brain barrier disruption and blocking necroptosis[J]. *Aging*, 2021, 13(12): 16816-16833. DOI: [10.18632/aging.203221](https://doi.org/10.18632/aging.203221).
- 33 Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(4): 165260. DOI: [10.1016/j.bbadis.2018.09.012](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.012).
- 34 乔会敏, 董梅, 陈林玉, 等. 雷公藤红素下调 p-p38、p-JNK、NF- $\kappa$ B 减轻脑梗死后的炎症反应 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(5): 274-279. [Qiao HM, Dong M, Chen LY, et al. Down-regulation of p-p38, p-JNK, and NF- $\kappa$ B by tetrahydrocurcumin attenuates inflammatory responses after cerebral infarction[J]. *Journal of Brain and Neurological Diseases*, 2021, 29(5): 274-279.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotol-LYSJ202105003.htm>.
- 35 Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 14. DOI: [10.3390/ijms23010014](https://doi.org/10.3390/ijms23010014).
- 36 Li M, Tang H, Li Z, et al. Emerging treatment strategies for cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neuroscience*, 2022, 507: 112-124. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2022.10.020](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.10.020).
- 37 张朝弘, 刘丹彦. 雷公藤红素后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后脑组织 NF- $\kappa$ B 及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2015, 40(1): 37-41. [Zhang ZH, Liu DY. Effect of triptolide on NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in cerebral tissue after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2015, 40(1): 37-41.] DOI: [10.13406/j.cnki.cyx.000109](https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.000109).
- 38 胡高峰, 黄诚, 程魁红, 等. 雷公藤红素通过抑制氧化应激对脑缺血再灌注损伤的保护研究 [J]. *赣南医学院学报*, 2018, 38(10): 968-971,984. [Hu GF, Huang C, Cheng KH, et al. Protective effect of tripterygium on cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress[J]. *Journal of Gannan Medical College*, 2018, 38(10): 968-971,984.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5779.2018.10.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5779.2018.10.003).

- 39 刘茂竹. 雷公藤红素通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路调节氧化应激减轻小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- 40 Hong Z, Cao J, Liu D, et al. Celastrol targeting Nedd4 reduces Nrf2-mediated oxidative stress in astrocytes after ischemic stroke[J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(2): 156-169. DOI: [10.1016/j.jpha.2022.12.002](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2022.12.002).
- 41 Liu M, Chen M, Luo Y, et al. Lipidomic profiling of ipsilateral brain and plasma after celastrol post-treatment in transient middle cerebral artery occlusion mice model[J]. *Molecules* 2021, 26(14): 4124. DOI: [10.3390/molecules26144124](https://doi.org/10.3390/molecules26144124).
- 42 Chen M, Liu M, Luo Y, et al. Celastrol protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice by inhibiting glycolysis through targeting HIF-1/PDK1 axis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7420507. DOI: [10.1155/2022/7420507](https://doi.org/10.1155/2022/7420507).
- 43 Liu J, Guo X, Yang L, et al. Effect of celastrol on LncRNAs and mRNAs profiles of cerebral ischemia-reperfusion injury in transient middle cerebral artery occlusion mice model[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 889292. DOI: [10.3389/fnins.2022.889292](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.889292).
- 44 杨雪莲, 蔡丽瑛, 顾夏菊, 等. 雷公藤红素对大鼠脑缺血后血管新生和神经保护作用的机制研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(8): 67-72, 77. [Yang XL, Cai LY, Gu XJ, et al. Effect of tripterygium on angiogenesis and neuroprotection after cerebral ischemia in rats[J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 52(8): 67-72, 77.] DOI: [10.16305/j.1007-1334.2018.08.020](https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2018.08.020).
- 45 杨雪莲, 孙鑑, 赵泽飞. 雷公藤红素联合 tPA 在大鼠脑缺血再灌注损伤时的作用研究 [J]. *世界临床药物*, 2013, 34(6): 342-346. [Yang XL, Sun J, Zhao ZF. Effect of tripterygium combined with tPA on cerebral ischemia-reperfusion injury in rat [J]. *World Clinical Medicine*, 2013, 34(6): 342-346.] DOI: [CNKI:SUN:GWHH.0.2013-06-009](https://doi.org/CNKI:SUN:GWHH.0.2013-06-009).
- 46 Wang R, Gu X, Dai W, et al. A lipidomics investigation into the intervention of celastrol in experimental colitis[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(5): 1436-1444. DOI: [10.1039/c5mb00864f](https://doi.org/10.1039/c5mb00864f).
- 47 Akhter R. Circular RNA and Alzheimer's disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 239-243. DOI: [10.1007/978-981-13-1426-1\\_19](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1426-1_19).
- 48 He L, Zhang F, Zhu Y, et al. A crosstalk between circular RNA, microRNA, and messenger RNA in the development of various brain cognitive disorders[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 960657. DOI: [10.3389/fnmol.2022.960657](https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.960657).
- 49 Yang B, Zang L, Cui J, et al. Circular RNA TTC3 regulates cerebral ischemia-reperfusion injury and neural stem cells by miR-372-3p/TLR4 axis in cerebral infarction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 125. DOI: [10.1186/s13287-021-02187-y](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02187-y).
- 50 Kidwell CS, Latour L, Saver JL, et al. Thrombolytic toxicity: blood brain barrier disruption in human ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(4): 338-343. DOI: [10.1159/000118379](https://doi.org/10.1159/000118379).
- 51 Fuentes AM, Stone McGuire L, Amin-Hanjani S. Sex differences in cerebral aneurysms and subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2022, 53(2): 624-633. DOI: [10.1161/STROKEAHA.121.037147](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037147).
- 52 van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage[J]. *Lancet*, 2007, 369(9558): 306-318. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6).
- 53 Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121. DOI: [10.1038/s41423-020-00630-3](https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3).
- 54 钟伟杰, 刘文武, 李轶. 坏死性凋亡与脑卒中的研究进展 [J]. *解剖学杂志*, 2022, 45(3): 269-272. [Zhong WJ, Liu WW, Li Y. Research progress of necrotic apoptosis and stroke[J]. *Journal of Anatomy*, 2022, 45(3): 269-272.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1633.2022.03.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1633.2022.03.015).
- 55 Hou W, Liu B, Xu H. Celastrol: progresses in structure-modifications, structure-activity relationships, pharmacology and toxicology[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 189: 112081. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.112081](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112081).
- 56 Sun H, Liu X, Xiong Q, et al. Chronic inhibition of cardiac Kir2.1 and HERG potassium channels by celastrol with dual effects on both ion conductivity and protein trafficking[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(9): 5877-5884. DOI: [10.1074/jbc.M600072200](https://doi.org/10.1074/jbc.M600072200).
- 57 Zhao W, Xiao L, Pan L, et al. Cardiac toxicity of *Tripterygium wilfordii* Hook F. may correlate with its inhibition to hERG channel[J]. *Heliyon*, 2019, 5(10): e02527. DOI: [10.1016/j.heliyon.2019.e02527](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02527).
- 58 Liu C, Zhang C, Wang W, et al. Integrated metabolomics and network toxicology to reveal molecular mechanism of

- celastrol induced cardiotoxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 383: 114785. DOI: [10.1016/j.taap.2019.114785](https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114785).
- 59 Chen Z, Zhuang Z, Meng C, et al. Induction of the ER stress response in NRVMs is linked to cardiotoxicity caused by celastrol[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(8): 1180–1192. DOI: [10.3724/abbs.2022104](https://doi.org/10.3724/abbs.2022104).
- 60 Li M, Luo Q, Chen X, et al. Screening of major hepatotoxic components of *Tripterygium wilfordii* based on hepatotoxic injury patterns[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 9. DOI: [10.1186/s12906-023-03836-w](https://doi.org/10.1186/s12906-023-03836-w).
- 61 Jin C, Wu Z, Wang L, et al. CYP450s-activity relations of celastrol to interact with triptolide reveal the reasons of hepatotoxicity of *Tripterygium wilfordii*[J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2162. DOI: [10.3390/molecules24112162](https://doi.org/10.3390/molecules24112162).
- 62 Dai M, Peng W, Zhang T, et al. Metabolomics reveals the role of PPAR $\alpha$  in *Tripterygium Wilfordii*-induced liver injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115090. DOI: [10.1016/j.jep.2022.115090](https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115090).
- 63 Bai J, Shi Y, Fang X, et al. Effects of demethylzeylasteral and celastrol on spermatogenic cell Ca<sup>2+</sup> channels and progesterone-induced sperm acrosome reaction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 464(1): 9–15. DOI: [10.1016/s0014-2999\(03\)01351-7](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01351-7).
- 64 Ge J, Qian Q, Gao Y, et al. Toxic effects of tripterygium glycoside tablets on the reproductive system of male rats by metabolomics, cytotoxicity, and molecular docking[J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154813. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.154813](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154813).
- 65 Xiao S, Zhang M, Liang Y, Wang D. Celastrol synergizes with oral nifedipine to attenuate hypertension in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled, and double blinded trial[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(9): 598–603. DOI: [10.1016/j.jash.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.07.004).
- 66 Yusri MAA, Sekar M, Wong LS, et al. Celastrol: a potential natural lead molecule for new drug design, development and therapy for memory impairment[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 1079–1096. DOI: [10.2147/DDDT.S389977](https://doi.org/10.2147/DDDT.S389977).
- 67 Song J, He GN, Dai L. A comprehensive review on celastrol, triptolide and triptonide: insights on their pharmacological activity, toxicity, combination therapy, new dosage form and novel drug delivery routes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114705. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.114705](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114705).
- 68 Guo C, Diao N, Zhang D, et al. Achyranthes polysaccharide based dual-responsive nano-delivery system for treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123677. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2023.123677](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123677).
- 69 Zhang X, Xu X, Wang X, et al. Hepatoma-targeting and reactive oxygen species-responsive chitosan-based polymeric micelles for delivery of celastrol[J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 303: 120439. DOI: [10.1016/j.carbpol.2022.120439](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120439).
- 70 Wang N, Li Y, He F, et al. Assembly of celastrol to zeolitic imidazolate framework-8 by coordination as a novel drug delivery strategy for cancer therapy[J]. *Pharmaceuticals* 2022, 15(9): 1076. DOI: [10.3390/ph15091076](https://doi.org/10.3390/ph15091076).

收稿日期: 2023 年 12 月 27 日 修回日期: 2024 年 04 月 02 日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳