

# 香茶菜属萜类化合物免疫调节作用机制及开发应用<sup>Δ</sup>

杨海月\*, 刘 琴, 彭诗晴, 梁桂才, 何 丹, 李 涛, 姚 宏<sup>#</sup>(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院/北京大学肿瘤医院云南医院肿瘤生物治疗中心, 昆明 650118)

中图分类号 R967 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)22-2868-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.20



**摘 要** 香茶菜属植物是萜类化合物的重要来源,其成分具有丰富的结构多样性和显著的生物活性(如抗肿瘤、抗菌、消炎等),在免疫调节领域展现出巨大潜力。本文系统综述了香茶菜属萜类化合物免疫调节作用机制及开发应用的研究现状,结果显示该类化合物可通过调控核因子 $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶等关键炎症信号通路,阻断炎症因子的级联放大,减轻慢性炎症反应并纠正免疫失调;还可影响巨噬细胞的极化方向,动态调节T细胞不同功能亚群的平衡,恢复免疫稳态。其临床转化面临成药性较差、系统安全性数据匮乏、精准药效生物标志物缺失、临床试验设计复杂以及产业化路径不明等多重挑战。

**关键词** 香茶菜属;萜类化合物;免疫调节;分子机制;信号通路;结构修饰

## Immunoregulatory mechanisms, development and application of terpenoid compounds from the *Isodon* genus

YANG Haiyue, LIU Qin, PENG Shiqing, LIANG Guicai, HE Dan, LI Tao, YAO Hong (Cancer Biotherapy Center, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital/Peking University Cancer Hospital Yunnan, Kunming 650118, China)

**ABSTRACT** Plants of the *Isodon* genus are an important source of terpenoids, with their constituents exhibiting rich structural diversity and remarkable biological activities (such as anticancer, antimicrobial, and anti-inflammatory properties), demonstrating significant potential in the field of immunomodulation. This review summarizes recent advances in the immunomodulatory mechanisms, development and application of terpenoid compounds from the *Isodon* genus. It has been found that these compounds can modulate key inflammatory signaling pathways, such as nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) and mitogen-activated protein kinases (MAPKs), thereby blocking the cascade amplification of inflammatory factors, alleviating chronic inflammatory responses, and correcting immune dysregulation. Additionally, they can influence the polarization direction of macrophages and dynamically regulate the balance among different functional subsets of T cells, restoring immune homeostasis. Their clinical translation faces multiple challenges, including poor druggability, a lack of systematic safety data, the absence of precise pharmacodynamic biomarkers, complexities in clinical trial design, and unclear industrialization pathways.

**KEYWORDS** *Isodon* genus; terpenoids; immunomodulation; molecular mechanisms; signaling pathways; structural modification

香茶菜属(学名为 *Isodon*, 曾归名为 *Rabdosia*)隶属于被子植物唇形科(Lamiaceae),该属的多种植物是我国民间广泛使用的中药,有研究证明,香茶菜属植物具有清热解毒、活血化瘀、抗菌消炎、抗肿瘤和治疗肝炎的功效<sup>[1-2]</sup>。香茶菜属植物的化学成分多样,其中以二萜类化合物为主<sup>[3]</sup>,还含有三萜、甾醇、脂肪酸及少量黄酮、倍半萜等活性成分<sup>[4]</sup>,该属植物所含成分具有广泛的生

理活性。经筛选发现,香茶菜属植物中许多二萜类化合物具有细胞毒性与抗炎作用<sup>[5]</sup>,近年来,其富含的萜类化合物(尤其是二萜类)因显著的免疫调节活性而受到广泛关注<sup>[4,6]</sup>。

研究表明,香茶菜属萜类化合物(如冬凌草甲素、延命草素等)可通过影响核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)等信号通路<sup>[7]</sup>,调节巨噬细胞极化、T细胞分化及细胞因子分泌,在抗肿瘤免疫、自身免疫性疾病及抗炎中发挥重要作用<sup>[8-9]</sup>。此外,有学者基于纳米

<sup>Δ</sup>基金项目 国家自然科学基金项目(No.82350117);云南省科技计划项目(No.202403AC100022)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:植物天然化学产物的肿瘤免疫学机制及其在肿瘤治疗中的应用。E-mail:20231511@kmmu.edu.cn

<sup>#</sup> 通信作者 教授,博士生导师。研究方向:肿瘤生物治疗及细胞治疗。E-mail:yaohong20055@hotmail.com

递送系统、结构修饰等方法<sup>[10]</sup>,进一步提升了香茶菜属萜类化合物的生物利用度与靶向性,为新型免疫调节剂的开发提供了新的方向<sup>[11]</sup>。然而,目前针对香茶菜属萜类化合物免疫调控的分子机制网络尚未完全阐明,且临床转化仍面临挑战。为此,本文系统综述了香茶菜属萜类化合物免疫调节作用机制及临床转化的研究进展,以期免疫调节剂的开发提供参考。

1 香茶菜属植物的主要化合物

香茶菜属植物含单萜、倍半萜、二萜、三萜及酚性成分(黄酮、木质素、多元酚类化合物等),其中二萜类化合物具有多种结构类型,除富含对映-贝壳杉烷型二萜化合物(ent-kauranoids)外,还含有对映-赤霉素烷(ent-gibberellane)、异海松烷(isopimarane)、对映-海松烷(ent-pimarane)、松香烷(abietane)和半日花烷(labdane)等四环、三环、二环类二萜化合物。其中,以四环二萜类化合物最多,约占香茶菜属二萜类化合物总数的90%,而三环与二环类二萜化合物所占比例较低,合计约10%;值得注意的是,二环二萜类化合物目前只在帚状香茶菜(*I. scoparius*)中有发现<sup>[5,12-14]</sup>。

此外,香茶菜属植物也含有三萜类化合物,主要包括熊果酸(ursolic acid)、齐墩果酸(oleanolic acid)、 $\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)、豆甾醇(stigmasterol)、山植酸(maslinic acid)和白桦脂醇(trochol)等,这些成分协同贡献了其生物活性,包括抗肿瘤作用、免疫调节作用等<sup>[4,15]</sup>。

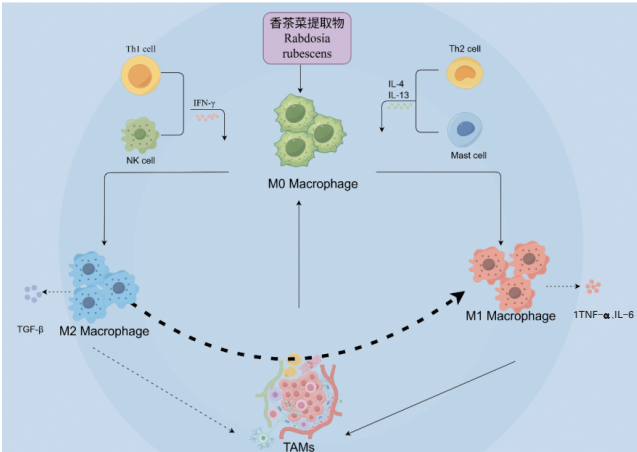
2 香茶菜属萜类化合物免疫调节作用及机制

香茶菜属萜类化合物通过干预关键免疫细胞的功能状态和调控核心信号通路,在维持机体免疫稳态中发挥重要作用。其核心机制体现为:通过对NF- $\kappa$ B、JAK/STAT等信号通路的调控,直接影响巨噬细胞与T细胞等免疫细胞的功能与分化,进而发挥多层次的免疫调节效应。

2.1 抑制NF- $\kappa$ B信号通路以减少促炎因子释放并调控巨噬细胞极化

NF- $\kappa$ B是免疫应答过程中的关键转录因子,其过度活化与慢性炎症及肿瘤发生发展密切相关<sup>[16]</sup>。巨噬细胞是免疫调节的关键靶点,其M1/M2型极化状态在免疫应答中起着重要作用<sup>[17]</sup>。研究表明,在脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞模型中,香茶菜属植物冬凌草提取物可通过激活沉默信息调节因子1/NF- $\kappa$ B/p53信号通路,促进肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)向M1型极化,并伴随M1型标志物肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介

素6(interleukin-6, IL-6)的表达上调,从而改善肿瘤免疫微环境<sup>[18]</sup>。此外,三叶香茶菜可通过抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B信号通路中TLR4 mRNA及NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达,而不影响髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88),从而经非MyD88依赖途径减少IL-1 $\beta$ 和IL-6等炎症因子的释放<sup>[19]</sup>。其作用机制往往延伸至NF- $\kappa$ B的上游,如通过抑制TLR4的表达与信号传导,协同削弱NF- $\kappa$ B信号通路的活化,并进一步抑制NOD样受体家族Pyrin结构域蛋白3炎症小体的激活<sup>[20]</sup>,有效限制促炎因子(如IL-1 $\beta$ 、IL-18)的成熟与释放,将过度活化的天然免疫反应控制在适度范围内,以维持机体的免疫稳态。这种多靶点、负向调控的特性,是其发挥免疫抑制效应的核心分子基础。综上,香茶菜属萜类化合物可通过抑制NF- $\kappa$ B信号,减少炎症因子释放,有效调控巨噬细胞极化,但其具体效应(促进M1型或M2型极化)取决于微环境条件和疾病类型。香茶菜属萜类化合物对巨噬细胞的作用机制见图1。



TGF- $\beta$ :转化生长因子 $\beta$ ;IFN- $\gamma$ :干扰素 $\gamma$ ;Rabdosia rubescens:冬凌草;Macrophage:巨噬细胞;Mast cell:肥大细胞。

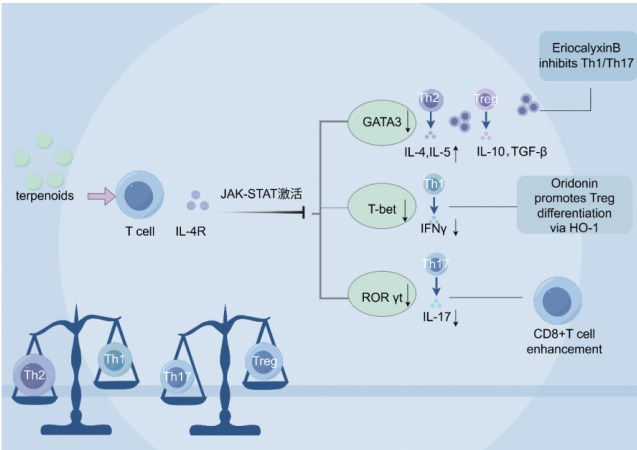
图1 香茶菜属萜类化合物对巨噬细胞的作用机制

2.2 激活JAK/STAT信号通路以调节T细胞亚群平衡

香茶菜属萜类化合物对适应性免疫的调节,集中体现为对T细胞不同功能亚群分化的调控,其中JAK/STAT信号通路是关键靶点。

T细胞是适应性免疫的关键,其不同功能亚群[辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)、Th2、Th17、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)及CD8<sup>+</sup>T细胞]的动态平衡对维持免疫稳态至关重要。香茶菜属萜类化合物可通过激活JAK/STAT信号通路,影响T细胞亚群关键转录因子的表达,如抑制T细胞中T盒蛋白(T-box expressed in T cells, T-bet)的表达以减少IFN- $\gamma$ 分泌、下调视黄酸相关孤儿受体 $\gamma$ t(retinoic acid receptor-related orphan recep-

tor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t)以减少IL-17产生、影响GATA结合蛋白3 (GATA binding protein 3, GATA3)以抑制IL-4分泌,从而协同调节T细胞亚群的平衡。在自身免疫性疾病中, Th1细胞过度活化可致组织损伤<sup>[21]</sup>。研究发现,在实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中,毛萼乙素能靶向激活JAK/STAT信号通路,抑制Th1与Th17细胞的分化,缓解自身免疫症状<sup>[22]</sup>;冬凌草甲素可显著促进CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> Treg细胞分化,并通过上调红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)等抗炎靶标来调节Th1/Th2平衡,有助于重塑免疫抑制微环境<sup>[23]</sup>。综合多项研究发现,香茶菜属萜类化合物能降低Th1和Th17细胞比例<sup>[22]</sup>,同时促进Treg和Th2细胞增殖与分化<sup>[24]</sup>,最终通过改善Th1/Th2和Th17/Treg的比例及CD8<sup>+</sup> T细胞的功能平衡,共同维持机体的免疫稳态,防止免疫系统失调。综上,香茶菜属萜类化合物可通过JAK/STAT信号通路,调控T细胞不同功能亚群的分化与平衡,这是其发挥免疫调节作用的核心机制之一。香茶菜属萜类化合物对T细胞的调节作用机制见图2。



Eriocalyxin B: 毛萼乙素; terpenoids: 萜类化合物; Oridonin: 冬凌草甲素。

图2 香茶菜属萜类化合物对T细胞的调节作用机制

### 2.3 激活MAPK信号通路以改善免疫细胞功能与肿瘤微环境

MAPK信号通路在炎症和免疫应答中通过分级磷酸化级联反应,调控细胞对外界刺激(如病原体、炎症因子)的响应,从而影响免疫细胞活化、分化及炎症因子释放<sup>[25]</sup>。研究发现,长叶香茶菜素A可通过激活JNK/MAPK信号通路,诱导活性氧产生,抑制食管鳞癌细胞增殖<sup>[26]</sup>。该过程可能改变肿瘤细胞的细胞因子分泌谱,从而影响肿瘤微环境中T细胞的功能或巨噬细胞的极化状态。冬凌草甲素可通过激活MAPK/p53信号通路,诱导肝癌细胞G<sub>2</sub>/M期停滞和凋亡<sup>[27]</sup>。而肿瘤细胞的凋亡,特别是免疫原性细胞死亡,会释放肿瘤抗原和危险

信号,可能间接激活树突状细胞,并促进CD8<sup>+</sup> T细胞的交叉活化,从而启动或增强抗肿瘤免疫应答。综上,香茶菜属萜类化合物可通过激活MAPK信号通路,改善免疫细胞功能及肿瘤免疫微环境。

## 3 未来研究方向与挑战

### 3.1 免疫药理活性与结构修饰

香茶菜属萜类化合物作为植物次级代谢产物,虽然具有良好的生物活性和广泛的药用潜力,但其在体内的溶解性和生物利用度普遍较低,这严重限制了其药用价值。药代动力学研究显示,香茶菜属萜类化合物的口服生物利用度受化学结构、分子量及极性等因素显著影响<sup>[28]</sup>。在黑色素瘤小鼠模型中,小鼠空腹状态下对香茶菜属萜类化合物的吸收率较高,该化合物能快速达到血浆峰浓度,随后在肝脏、肺部和脾脏等免疫器官中富集;值得注意的是,该实验条件下并未观察到显著的急性脏器毒性<sup>[29-30]</sup>。这提示了香茶菜属萜类化合物作为免疫调节剂具有潜在的体内安全性。

香茶菜属萜类化合物的组织分布特性与其自身的脂溶性/亲水性密切相关<sup>[31]</sup>。但其体内的溶解度和生物利用度普遍较低,为解决该问题,提高香茶菜属萜类化合物的水溶性和靶向性是未来研究的关键方向之一。具体策略包括:(1)结构修饰——引入极性基团或合成类似物,改善理化性质。例如,冬凌草甲素类似物OP16通过结构修饰,显著改善了其溶解性和生物利用度<sup>[32]</sup>。(2)载药系统——利用脂质体、纳米颗粒等药物递送系统,实现靶向释放和增效减毒<sup>[33]</sup>。例如,冬凌草甲素脂质体有效提升了其生物利用度和生物相容性<sup>[10]</sup>;此外,将活性成分装载于磁性纳米颗粒等新型载体中,不仅有望增强抗肿瘤效应,还能克服其组织渗透性差与靶向性不足的障碍<sup>[11]</sup>。(3)计算机辅助药物设计——应用分子对接、分子动力学模拟等技术,预测化合物与靶点的相互作用以及香茶菜属萜类化合物在体内的药代动力学行为,从而为其结构优化提供科学依据。

### 3.2 临床转化瓶颈

尽管香茶菜属萜类化合物在基础研究中展现出良好的免疫调节活性,但其临床转化仍面临多重挑战:(1)安全性数据不足——多数化合物缺乏系统的临床前毒理学与安全性评价,相关数据主要停留在细胞和动物水平。(2)临床试验设计复杂——需解决试验阶段、样本量、药效评估、剂量选择及对照组设置等关键问题,以确保结果科学可靠。(3)免疫标志物不明确——受化合物多样性及作用机制复杂性的影响,目前缺乏统一的免疫检测指标用于评估其疗效。(4)商业化路径不清晰——



市场准入、知识产权保护及规模化制备工艺等问题尚未得到系统解决。

#### 4 结语与展望

香茶菜属萜类化合物因其独特的化学结构和生物活性,在免疫调节领域展现出巨大潜力。当前研究表明,香茶菜属萜类化合物可通过减少促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等)释放、抑制关键炎症通路(NF- $\kappa$ B、JAK/STAT信号通路)活化、促进免疫稳态重建等方式实现协同免疫调节作用。其核心机制体现在香茶菜属萜类化合物对免疫细胞功能状态的综合调控:一方面,该类化合物可通过调控NF- $\kappa$ B、MAPK等关键炎症信号通路,阻断炎症因子的级联放大,减轻慢性炎症反应并纠正免疫失调;另一方面,该类化合物可影响巨噬细胞的极化方向(如诱导肿瘤相关巨噬细胞由M2型向M1型转化,或在特定炎症环境下促进M1型向M2型转化),并动态调节T细胞不同功能亚群(如Th1/Th2与Treg/Th17)的平衡,有助于重塑免疫应答格局、恢复免疫稳态。上述机制表明,香茶菜属萜类化合物可通过“多靶点、多通路”的协同作用,实现对先天性与适应性免疫系统的双重调节,展现出广阔的免疫治疗前景。

尽管相关研究取得一定进展,但以下关键问题仍需突破:(1)作用机制尚未系统阐明——现有研究多聚焦NF- $\kappa$ B、MAPK等经典信号通路,对JAK/STAT等重要信号通路及免疫调节的关联缺乏系统性探索。(2)直接作用靶点模糊——多数研究局限于细胞因子水平及通路激活状态,缺乏基于基因敲除、蛋白互作等技术对直接靶点的验证。

综上所述,香茶菜属萜类化合物凭借其多靶点、多通路的免疫调节特性,为突破当前免疫治疗领域存在的靶点单一、疗效不稳定等瓶颈提供了重要的天然药物资源,在肿瘤免疫治疗和抗病毒治疗等领域展现出成为新一代免疫治疗药物的巨大潜力。然而,其临床转化进展明显受限,主要归因于药物成药性(如低溶解性与低生物利用度)较差、系统安全性数据匮乏、精准药效生物标志物缺失、临床试验设计复杂以及产业化路径不明等。未来仍需依赖基础研究、药物工程、毒理学与临床医学的跨学科协同合作,共同构建一个涵盖“靶点发现-机制验证-结构修饰-递送优化-临床转化”的完整研发链条。

#### 参考文献

[1] DING C, PENG S Y, MENG J H, et al. Research progress on structures, activities, and biosynthesis of blazeispirol compounds from *Agaricus blazei*[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2024, 49(5):1144-1153.

[2] NIKIEMA W A, OUÉDRAOGO M, OUÉDRAOGO W P, et al. Systematic review of chemical compounds with immunomodulatory action isolated from African medicinal plants[J]. *Molecules*, 2024, 29(9):2010.

[3] HE H B, JIANG H, CHEN Y, et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2550.

[4] 赵向阳,汪正宇,方敏,等.唇形科香茶菜属植物香茶菜研究进展[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(10):173-176.

[5] 蒋华夷.帚状香茶菜中生物活性成分的挖掘及 rugosiformisin A 的全合成研究[D].昆明:云南大学,2018.

[6] 项昭保,金永生.蓝萼香茶菜二萜研究进展[J]. *重庆工商大学学报(自然科学版)*, 2020, 37(3):1-16.

[7] JENČA A, MILLS D K, GHASEMI H, et al. Herbal therapies for cancer treatment: a review of phytotherapeutic efficacy[J]. *Biologics*, 2024, 18:229-255.

[8] BALASUBRAMANIAM M, SAPUAN S, HASHIM I F, et al. The properties and mechanism of action of plant immunomodulators in regulation of immune response: a narrative review focusing on *Curcuma longa* L., *Panax ginseng* C. A. Meyer and *Moringa oleifera* Lam[J]. *Heliyon*, 2024, 10(7):e28261.

[9] CHOUDHARY S, KHAN S, RUSTAGI S, et al. Immunomodulatory effect of phytoactive compounds on human health: a narrative review integrated with bioinformatics approach[J]. *Curr Top Med Chem*, 2024, 24(12):1075-1100.

[10] WANG Y Y, WANG M, LIN F E, et al. Preparation, characterization, and evaluation of liposomes containing oridonin from *Rabdosia rubescens*[J]. *Molecules*, 2022, 27(3):860.

[11] SEGNEANU A E, MARIN C N, GHIRLEA I O, et al. *Artemisia annua* growing wild in Romania: a metabolite profile approach to target a drug delivery system based on magnetite nanoparticles[J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(11):2245.

[12] 陈素,文楚毛,袁芳,等.巴东冬凌草二萜成分的研究[C]//中国化学会第十二届全国天然有机化学学术会议论文摘要集.昆明,2018:297.

[13] 李恒,普建新,李捷.唇形科香茶菜属二萜类化合物分布规律[J]. *植物分类与资源学报*, 2013, 35(1):81-88.

[14] 刘洪川,项昭保,金永生,等.蓝萼香茶菜化学成分与结构修饰及抗肿瘤和抗肝炎病毒作用研究[C]//中国化学会第29届学术年会摘要集:第07分会:有机化学.北京,2014:242.

[15] 苏永庆,汤建,陈海生,等.蓝萼香茶菜萜类和黄酮类化

合物的研究新进展[J]. 中国野生植物资源, 2017, 36(3): 50-52, 77.

- [16] ELUARD B, THIEBLEMONT C, BAUD V. NF- $\kappa$ B in the new era of cancer therapy[J]. Trends Cancer, 2020, 6(8): 677-687.
- [17] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages[J]. Front Immunol, 2019, 10:1084.
- [18] LIU M R, ZOU G N, LU M Y, et al. Mechanism of *Rabdosia rubescens* extract against gastric cancer microenvironment by SIRT1/NF- $\kappa$ B/p53 pathway and promoting tumor-associated macrophage polarization[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 349:119935.
- [19] 覃乐, 陈勇, 黄桂东, 等. 三叶香茶菜提取物对肝星状细胞和肝细胞 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(20):2448-2453.
- [20] HUANG G D, ZHOU Z P, PANG Z, et al. Effect of *Isonodon ternifolius*-medicated serum on hepatic stellate cells based on TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2023, 48(14):3913-3921.
- [21] MUHAMMAD YUSOFF F, WONG K K, MOHD REDZWAN N. Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. Autoimmunity, 2020, 53(1):8-20.
- [22] LU Y, CHEN B, SONG J H, et al. Eriocalyxin B ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th1 and Th17 cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(6):2258-2263.
- [23] GUO J F, CHEN T, MA Z Y, et al. Oridonin inhibits 4T1 tumor growth by suppressing Treg differentiation via TGF- $\beta$  receptor[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88:106831.
- [24] NAJAR M, BOUHTIT F, RAHMANI S, et al. The immunogenic profile and immunomodulatory function of mesenchymal stromal/stem cells in the presence of *Ptychotis verticillata*[J]. Heliyon, 2024, 10(3):e24822.
- [25] ZHANG W, KAZEEM B B, YANG H T, et al. *Aeromonas sobria* regulates proinflammatory immune response in mouse macrophages via activating the MAPK, Akt, and NF- $\kappa$ B pathways[J]. Zhejiang Univ Sci B, 2021, 22(9): 782-790.
- [26] CHE Y, WANG J N, YUAN Z Y, et al. The therapeutic effects of longikaurin A, a natural ent-kauranoid, in esophageal squamous cell carcinoma depend on ROS accumulation and JNK/p38 MAPK activation[J]. Toxicol Lett, 2017, 280:106-115.
- [27] GUO L S, CHEN J, WANG Q Y, et al. Oridonin enhances  $\gamma$ -globin expression in erythroid precursors from patients with  $\beta$ -thalassemia via activation of p38 MAPK signaling[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(2):909-917.
- [28] DING C Y, ZHANG Y S, CHEN H J, et al. Novel nitrogen-enriched oridonin analogues with thiazole-fused A-ring: protecting group-free synthesis, enhanced anticancer profile, and improved aqueous solubility[J]. J Med Chem, 2013, 56(12):5048-5058.
- [29] LI X, ZHANG C T, MA W, et al. Oridonin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:645824.
- [30] DENG T H, WU J P, CHENG H B, et al. Research progress and molecular mechanism of oridonin in the treatment of malignant melanoma[J]. Front Oncol, 2025, 15:1606325.
- [31] XU W, SUN J, ZHANG T T, et al. Pharmacokinetic behaviors and oral bioavailability of oridonin in rat plasma[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(12):1642-1646.
- [32] PENG K Z, KE Y, ZHAO Q, et al. OP16, a novel ent-kaurene diterpenoid, potentiates the antitumor effect of rapamycin by inhibiting rapamycin-induced feedback activation of Akt signaling in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 140:16-27.
- [33] MIRANDA R S, DE JESUS B D S M, DA SILVA LUIZ S R, et al. Antiinflammatory activity of natural triterpenes: an overview from 2006 to 2021[J]. Phytother Res, 2022, 36(4):1459-1506.

(收稿日期:2025-07-09 修回日期:2025-10-28)

(编辑:邹丽娟)