

白鲜皮及其有效成分的药理作用研究进展

陈禹竹, 徐晓敏, 刘树民, 卢芳*

黑龙江中医药大学 中医药研究院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 白鲜皮来源于芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* 的干燥根皮, 具有清热燥湿、祛风解毒的功效。白鲜皮的化学成分丰富, 主要成分有生物碱类、柠檬苦素类、黄酮类等, 具有抗菌、抗炎、抗过敏、杀虫、抗肿瘤、保肝、改善心血管系统、神经保护等药理作用。对白鲜皮及其有效部位和单体成分(包括白鲜皮水提物、白鲜皮醇提物、白鲜皮煎剂、白鲜碱、枞酮、黄柏酮、柠檬苦素等)的药理作用进行总结和归纳, 为进一步深入的药理机制研究及开发利用提供理论依据。

关键词: 白鲜皮; 白鲜碱; 枞酮; 黄柏酮; 柠檬苦素; 抗菌; 抗炎; 抗肿瘤; 神经保护

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 02-0409-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.023

Research progress on pharmacological effects of *Cortex Dictamni* and its active ingredients

CHEN Yuzhu, XU Xiaomin, LIU Shumin, LU Fang

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: The *Cortex Dictamni* is the dried root bark of the *Dictamnus dasycarpus* in the rutaceae family. The *Cortex Dictamni* has the effect of clearing heat and dampness, dispelling wind and detoxifying. The chemical composition of *Cortex Dictamni* is abundant, the main components are alkaloids, limonins, flavonoids, etc., which have antibacterial, anti-inflammatory, anti-allergic, insecticidal, anti-tumor, liver protection, improve cardiovascular system, neuroprotection and other pharmacological effects. In this paper, the pharmacological effects of *Cortex Dictamni* effective parts and monomer components including *Cortex Dictamni* aqueous extract, *Cortex Dictamni* ethanol extracts, *Cortex Dictamni* decoction, dictamnine, fraxinellone, obacunone, limonin are summarized, so as to provide a theoretical basis for further in-depth mechanism research and guidance of clinical rational drug use.

Key words: *Cortex Dictamni*; dictamnine; fraxinellone; obacunone; limonin; antibiosis; anti-inflammatory; anti-tumor; neuroprotection

白鲜皮来自于芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* Turcz. 的干燥根皮, 该植物多分布于中国东北、华北、华东及河南、陕西、甘肃、四川、贵州等地。白鲜皮是常用中药, 首次记载于《神农本草经》, 具有清热燥湿、祛风解毒的功效, 用于治疗湿热疮毒、黄水淋漓、湿疹、风疹、疥癣疮癬、风湿热痹、黄疸尿赤等症^[1]。其入药可内服和外用, 常用于治疗荨麻疹、扁平疣、足癣、湿疹、妇科炎症及小儿哮喘^[2]。白鲜皮在临床上应用广泛, 可与苦参、徐长卿、蛇床子、蒺藜等配伍, 治疗皮肤科疾病; 可与白芷、蛇床子等配伍, 治疗带下病; 可与茵陈蒿、萆薢

等配伍, 治疗肝炎^[3]。

国内外学者从白鲜皮中分离鉴定出200余种化学成分, 主要包括生物碱类、柠檬苦素类、黄酮类、倍半萜及其苷类、甾体类等^[4]。现代药理研究表明白鲜皮有抗菌、抗炎、抗过敏、杀虫、抗肿瘤、保肝、改善心血管系统功能、神经保护等作用^[5-6]。近年来随着对白鲜皮新的药理作用不断挖掘, 为明确其发挥药效的物质基础, 进一步挖掘其药理作用机制, 本文综述了国内外对于白鲜皮及其有效成分(包括白鲜皮水提物、白鲜皮醇提物、白鲜皮煎剂、白鲜碱、枞酮、黄柏酮、柠檬苦素等)的药理作用研究, 以

收稿日期: 2023-09-08

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项2022年度项目(2022YFC3502104-03)

第一作者: 陈禹竹, 在读硕士, 研究方向为中药药性及药效物质基础。E-mail: 1546084321@qq.com

*通信作者: 卢芳, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药药性理论及药效物质基础。E-mail: lufang_1004@163.com

期为合理应用及后期深入研究提供参考。

1 抗菌

谈潘莉等^[7]采用M27-A2法确定了含生药1 g·mL⁻¹的白鲜皮流浸膏对白色念珠菌的最小抑菌浓度(MIC)为128 μg·mL⁻¹,在96孔板中接种100 μL一定浓度菌液于37 °C恒温培养,与空白对照组比较,白鲜皮流浸膏质量浓度在16~512 μg·mL⁻¹内,对白色念珠菌黏附均显示出显著的抑制效果。实时荧光定量(qRT-PCR)实验的结果进一步证实,白鲜皮流浸膏在256 μg·mL⁻¹作用下,白色念珠菌3(*ALS3*)基因表达有所下降,推测其可能通过抑制*ALS3*的表达,进而抑制cAMP依赖性蛋白激酶(Ras/cAMP)通路的功能。马炳阳^[8]将16种对白鲜皮水提物具有高敏感度的植物病菌分别接种到不同浓度的带药培养基中,每天观察1次,通过比较空白组、带药培养基组中植物病原真菌的菌落直径变化,发现2.00×10⁵ mg·L⁻¹白鲜皮水提物对所有测试的菌株均显示出抑制作用,其中对番茄灰霉病菌和人参枯萎病菌的效果最显著,抑制率分别为85.41%、83.64%。王麦玲等^[9]利用杀菌活性追踪技术,从白鲜皮石油醚提取物中成功分离出具有杀菌活性的栲酮和白鲜碱,两者对烟草赤星病菌孢子和玉米弯孢病菌的萌发均有明显的抑制效果。付永霞^[10]通过抑菌圈实验,证实白鲜皮75%醇提物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌有较好的抑制作用。

为探究白鲜碱对真菌细胞遗传物质的作用,王理达等^[11]通过激光扫描共聚焦显微镜进行观察并作出细胞扫描图像分析,与对照组比较,白鲜碱处理组细胞体积有所扩大,细胞内DNA和RNA含量也有所增加,说明白鲜碱直接或间接地干扰了真菌细胞形态和DNA的正常合成过程,导致其无法正常周期,进而抑制真菌细胞的生长,甚至启动细胞凋亡。刘登宇等^[12]通过高通量测序技术对红色毛癣菌进行转录组测序,结果表明,与对照组比较,白鲜碱25 μg·mL⁻¹组的差异基因总数达到890个,这些差异主要体现在细胞膜的结构、膜的固有成分、氧化还原酶的活性、对药物的反应以及细胞色素复合体等,进一步揭示了白鲜碱通过影响生物过程,破坏线粒体完整结构,调节还原型辅酶II氧化酶1(*Nox1*)基因,使红色毛癣菌等真菌产生氧化应激,影响菌体正常代谢及蛋白转运功能,从而发挥抑菌作用。

2 抗炎

有研究显示,从白鲜皮的95%乙醇水溶液液中分

离出24个化合物,其中dasycarine E、preskimmianine、4-甲氧基-1-甲基-喹啉-2-酮对脂多糖(LPS)诱导小鼠小胶质细胞(BV-2)生成一氧化氮(NO)表现出显著的抑制效果,半数抑制浓度(IC₅₀)值低于5.0 μmol·L⁻¹,(+)-7,8-二甲氧基桃金娘碱、白鲜碱、γ-荞麦碱、茵芋碱、3-喹啉羧酸、2,6-二氢-2,2,7-三甲基-5*H*-吡喃并[3,2*c*]喹啉-5酮、8-甲氧基-*N*-甲基弗林德斯新、8-甲氧基弗林德斯新、异白鲜碱显示出抗炎效果,IC₅₀值在7.8~28.4 μmol·L⁻¹^[13]。Yang等^[14]研究发现:与对照组比较,60 μg白鲜皮煎剂可显著改善1-氟-2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱导的小鼠皮肤结痂、鳞屑、瘀点和色素沉着等现象,并降低红斑指数,抑制表皮增生、角化过度 and 海绵样改变。体内实验显示,白鲜皮甲醇提取物显著抑制DNFB诱导的小鼠耳部增生、水肿、海绵症和免疫细胞浸润等反应,且小鼠耳部涂抹300 μg白鲜皮甲醇提取物比涂抹30 μg甲醇提取物的效果更明显,此外,白鲜皮甲醇提取物还减少了辅助T细胞1(Th 1)反应中γ干扰素(IFN-γ)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的产生,从而减少增生、水肿、海绵状组织和免疫细胞浸润^[15]。

Chen等^[16]研究白鲜皮80%乙醇提取物对特异性皮炎模型小鼠作用机制的实验中,发现0.6、1.2、2.4 g·kg⁻¹的白鲜皮醇提物可以剂量相关地抑制2,4-二硝基氯苯(DNCB)处理的小鼠背部皮肤中的p-p38表达,分别为对照组的22.4%、33.9%和53.8%,并可显著增加DNCB处理的小鼠背部皮肤中核转录因子κB抑制因子(IκB)的蛋白表达,增加为51.2%、62.5%和53.3%。与对照组比较,经白鲜皮醇提物2.4 g·kg⁻¹处理后,小鼠耳和背部皮肤的厚度分别减少35.4%和43.7%。其机制为通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子-κB(NF-κB)通路,增强filaggrin蛋白的表达,从而有效治疗特异性皮炎。Lin等^[17]研究显示在给药0.2、2.0 μg·mL⁻¹白鲜碱后,于24 h和48 h检查发现白鲜碱处理恶唑酮诱导的HaCaT细胞的存活率>90%,并且白鲜碱显著抑制了由恶唑酮引发活性氧(ROS)和线粒体ROS(mROS)过表达诱导的TNF-α和白细胞介素-1β(IL-1β)分泌及磷酸化NF-κB抑制因子(pIκB)和p 65表达升高。实验证明白鲜醇D、栲酮、dasylactone A 3种柠檬苦素类化合物能在蛋白水平以剂量相关方式降低LPS刺激的RAW 264.7细胞中白细胞介素-6(IL-6)、TNF-α、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)以及活化NF-κB和环氧合酶-2(COX-2)

的表达,从而表现出抗炎活性^[18]。

采用 qRT-PCR 法和蛋白质印迹 (Western blotting) 法检测 栲酮对 LPS 诱导的大鼠肺组织 iNOS 和 COX-2 在 mRNA 和蛋白表达上的影响,发现 6.25、12.5、25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的栲酮在蛋白水平呈剂量相关抑制 iNOS 和 COX-2 的表达。另外 12.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 栲酮可显著抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 依赖的荧光素酶活性增加、I κ B- α 磷酸化及降解、 κ B 抑制因子激酶 (IKK) 活性及细胞外调节蛋白激酶 (ERK 1/2) 磷酸化水平。表明栲酮通过抑制 RAW264.7 细胞中 IKK 活性和 ERK 1/2 的磷酸化,显著抑制 LPS 诱导的 iNOS 和 COX-2 的表达,从而减少 NO 和前列腺素 (PGE) 的产生,阻断 RAW264.7 细胞中 NF- κ B 的激活,来发挥抗炎作用^[19]。通过抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 染色确定 10~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 栲酮呈剂量相关地抑制破骨细胞的形成,且在 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,TRAP、组织蛋白酶 K 和基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9) 等破骨细胞生成相关标志物的表达水平显著降低,破骨细胞相关免疫球蛋白样受体 (OSCAR) 和降钙素受体的表达水平也有所降低。栲酮通过抑制 CD⁴⁺ T 细胞中白细胞介素-17 的产生、*rar* 相关孤儿受体 γ t 和磷酸化信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 的表达以及降低 CD¹⁹⁺ B 细胞中胞苷脱氨酶和 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白-1 的表达来发挥治疗作用^[20]。

白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和 TNF- α 是确定关节炎严重程度的主要分子标志物。为研究白鲜皮中三萜类化合物 dictabretol A 对胶原诱导的关节炎动物模型的疗效,每 2 天给予模型小鼠 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ dictabretol A 治疗,持续 3 周,观察到 IL-1 β 、TNF- α 和胶原特异性抗体 (IgG 1、IgG 2a) 的血清水平较对照组显著降低。在利用小鼠免疫细胞和脾细胞研究 dictabretol A 体外抗增殖作用实验时,发现 dictabretol A 通过阻断 Erk 1/2、NF- κ B 和细胞周期进程的 C-myc 轴,阻断细胞周期从 G₁ 期向 S 期转换,特异性地抑制淋巴细胞增殖,进而减轻胶原诱导的关节炎严重程度^[21]。

3 抗过敏

聂巧峰^[22]在研究白鲜皮提取物对由蛋清引发的大鼠足跖肿胀度影响时,发现白鲜皮提取物对炎症大鼠具有明显的抗炎效果,尤其以白鲜皮高剂量组 (10 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 效果最为显著,在给药后 3 h 内达到最大效应,抗炎效果持续 1 h 以上。白鲜皮提取物还显著抑制大鼠足肿胀炎症组织中前列腺素 2 (PGE₂)、组

织胺和 5-羟色胺 (5-HT) 的增多。张文娟^[23]研究白鲜皮单体提取物 (栲酮、白鲜碱和黄柏酮) 对磷酸组织胺致豚鼠瘙痒反应的影响,分别给药 0.1、0.2、0.4 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白鲜皮单体提取物浸膏,每天 2 次,持续 30 d。观察到各给药组豚鼠皮肤的表皮增厚、水肿、渗出明显减轻,还能改善毛细血管扩张、大量炎症细胞浸润等现象。梁秀宇等^[24]利用 DNCB 创建小鼠变应性接触性皮炎 (ACD) 动物模型,发现 0.02 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮水煎剂可有效缓解 DNCB 导致的小鼠耳部肿胀,通过酶联免疫吸附 (ELISA) 实验,观察到白鲜皮水煎剂可显著提高干扰素-C (IFN-C) 及可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R) 的水平,降低白细胞介素-4 (IL-4) 水平,说明白鲜皮水煎剂通过减少白细胞总数、调节细胞因子和受体来实现免疫调节作用。丛欢等^[25]建立 IV 型变态反应小鼠模型,探究白鲜皮提取物抗过敏作用,分别给予 10、5、2.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白鲜皮提取物,2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 地塞米松作为阳性对照药,于小鼠致敏前 1 d 进行 ig 给药,每天 1 次,7 d 后观察到 10 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白鲜皮提取物可明显减轻模型小鼠耳廓肿胀程度,推测白鲜皮提取物通过阻止效应期 T 细胞释放各种淋巴因子,显著抑制机体对过敏原的过度应激,从而对抗 IV 型变态反应。

有实验研究白鲜皮 70% 乙醇提取物在 200、500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量下可剂量相关地抑制化合物 48/80 引起的全身过敏反应。对化合物 48/80、组织胺和 5-HT 诱导的小鼠抓挠行为也有剂量相关的抑制作用。白鲜皮乙醇提取物也能抑制化合物 48/80、组织胺和 5-HT 引起的血管通透性增加。在体外研究中,100、300 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮乙醇提取物可抑制化合物 48/80 诱导的大鼠腹腔肥大细胞释放组织胺^[26]。赵夏等^[27]使用 C48/80 对大鼠嗜碱性细胞白血病细胞 (RBL-2H3) 进行处理后,出现细胞形状变圆、体积扩大、边缘不规则,细胞内部形成空泡以及着色加深等脱颗粒现象。而 0.05%、0.1%、0.2% 白鲜皮乙醇提取物能够显著抑制 RBL-2H3 脱颗粒并同时减少组织胺和 β -氨基己糖苷酶的释放,通过伊文思蓝染色技术,白鲜皮乙醇提取物可显著减少由组织胺导致的小鼠皮肤蓝染,说明白鲜皮乙醇提取物可通过抑制肥大细胞的功能来降低毛细血管通透性,从而缓解过敏反应引起的炎症。

在体外研究白鲜皮甲醇提取物对活化巨噬细胞释放组织胺和 β 氨基葡萄糖酶的影响及相关机制实验中,发现 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮甲醇提取物可降低 β -氨基己糖苷酶的水平,100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮甲醇提取物

可降低组织胺的水平,均呈剂量相关。其机制为白鲜皮甲醇提取物通过抑制P38 MAPK的磷酸化,防止肥大细胞脱颗粒^[15]。Chen等^[16]发现50、100、200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮提取物可诱导 β -氨基己糖苷酶释放量降低为对照组的36.3%、62.9%、86.3%,使抗原诱导的RBL-2H3细胞内游离 Ca^{2+} 水平降低为对照组的10.0%、67.9%、80.2%,并显著减弱二硝基苯-牛血清白蛋白(DNP-BSA)诱导的酪氨酸蛋白激酶(Lyn)和脾酪氨酸激酶(Syk)磷酸化。白鲜皮提取物通过减少肥大细胞内 Ca^{2+} 含量,诱导Lyn、Syk和磷脂酰肌醇- γ -酶(PLC γ)失活,从而抑制肥大细胞脱颗粒。

4 抗肿瘤

白媛媛^[28]采用四甲基偶氮唑盐比色法测定从白鲜皮中提取的8种化合物对人肺癌细胞株A549的细胞毒活性,结果发现dictamnin A、dictamnin B在48 h的 IC_{50} 值最高,分别为 (29.60 ± 1.78) 、 $(28.90 \pm 2.05) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,白鲜碱次之,栲酮无活性、其他化合物活性较弱。采用流式细胞术碘化丙啶(PI)染色法对细胞内DNA含量进行检测,发现dictamnin A、B作用后,A549细胞处于 G_1 期细胞数量分别为85.5%及85.1%,而对照组仅为70.1%,说明dictamnin A、B在A549细胞 G_1 期发挥作用,通过抑制DNA解旋酶及细胞染色体蛋白质的合成而导致其凋亡。虞姣姣^[29]通过细胞毒性检测实验(CCK-8)证实白鲜碱可抑制A549细胞、人肺腺癌细胞H1922、人肝癌细胞HepG2、人宫颈癌细胞HeLa和人肾癌细胞ACHN的增殖生长,以上癌细胞均具有酪氨酸激酶(c-Met)高表达,说明白鲜碱可直接作用于c-Met受体,负向调控B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、B淋巴细胞瘤-xL(Bcl-xL)以及髓系细胞白血病-1(Mcl-1)等抗凋亡基因的表达,发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。

梁采宇^[30]发现白鲜碱呈剂量相关地抑制人前列腺PC-3细胞增殖,且高剂量组($200 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)比低剂量组($100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)更能显著抑制PC-3细胞的迁移和侵袭能力,其机制可能与白鲜碱抑制Wnt/ β -catenin/Snail信号通路进而抑制PC-3细胞上皮-间充质转化有关。在研究黄柏酮对胰腺癌Panc-28细胞的毒性实验中,发现黄柏酮对Panc-28细胞增殖具有剂量和时间相关性,通过上调肿瘤抑制蛋白p53、促凋亡蛋白BCL2(Bax)和下调抗凋亡蛋白Bcl 2的表达,发挥细胞毒活性^[31]。Jung等^[32]通过细胞毒活性实验发现 $40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 黄柏酮使长春碱在人

表皮样癌细胞系(KB-3-1)和宫颈癌细胞(KB-V1)中的细胞毒活性分别增加4倍和16倍,使长春新碱对小鼠白血病细胞(L1210)的细胞毒活性增加10倍。黄柏酮还增强其他微管抑制剂如秋水仙碱和紫杉醇的细胞毒活性,但对其他类型的抗肿瘤药物无影响。

Xing等^[33]实验证明栲酮通过下调转录激活因子3(STAT 3)和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号通路抑制程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)的表达,进而抑制癌细胞的增殖。张娟娟等^[34]采用MTT比色法发现柠檬苦素显著抑制人肝癌细胞SMMC-7721增殖,且呈剂量相关,在48 h内,质量浓度 $80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的柠檬苦素对SMMC-7721细胞抑制率最高,为71.06%。

5 保肝

陆朝华等^[35]用不同质量浓度(0.1、1、10、100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)白鲜皮水提取物预处理肝非实质细胞,结果显示白鲜皮水提取物可显著抑制丙氨酸氨基转移酶(ALT)的释放,抑制率分别为34.5%、54.9%、65.0%、83.0%,且抑制作用受药物浓度和作用时间影响。Wu等^[36]采用MTT法检测肝星状细胞(HSC)的存活率,Annexin V染色法检测细胞凋亡,Western blotting法检测细胞蛋白表达,结果显示 $120 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮乙醇提取物可明显改善由四氯化碳(CCl_4)诱导的肝细胞脂肪变性、纤维增生和炎性细胞浸润,并显著降低肝羟脯氨酸含量,使脾脏和肝脏质量恢复至正常水平。用25、50、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮乙醇提取物处理大鼠肝星状细胞(HSC-T6)6 h,发现白鲜皮乙醇提取物剂量相关地诱导HSC-T6细胞的凋亡。 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮乙醇提取物可显著增强促凋亡蛋白Bad、胱天蛋白酶-3、pY转录激活因子1(pY-STAT 1)和多聚ADP核糖聚合酶(PARP)的表达,推断白鲜皮乙醇提取物可以通过激活转录激活因子1(STAT 1)选择性诱导活化的HSC凋亡,有利于肝纤维化的长期治疗。

人肝癌细胞系HepG2拥有大多数正常人类肝细胞的代谢特点,对于筛选和研究抗肝癌药物十分重要,么乃琦^[37]采用MTT法检测从白鲜皮中分离到的15种化合物对HepG2细胞的影响,分别把15种化合物配制成浓度为10、20、40、80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,加入经叔丁基过氧化氢(*t*-BHP)处理过的HepG2细胞中,以姜黄为阳性对照药,观察到当溶液浓度为 $80 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,黄柏酮半数效应浓度(EC_{50})值为 $53.23 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,对HepG2细胞的保护

作用最强。研究组通过免疫组织化学染色(IHC)法进行研究,结果发现与模型组比较,中、高浓度的黄柏酮组中谷胱甘肽过氧化物酶-4(GPx-4)阳性细胞的数量显著增加,通过体外 Western blotting 法评估转化生长因子(TGF)- β /Smad 信号通路和上皮间质转化(EMT)蛋白表达,观察到黄柏酮可有效抑制 TGF-受体、白细胞抑制因子(P-Smad)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的蛋白表达水平,显著升高(钙黏蛋白 E(E-cadherin)的蛋白表达水平,说明黄柏酮通过增强 GPx-4 信号、抑制 TGF- β /P-Smad 途径和 EMT 过程来减轻肝纤维化^[38]。

冉启琼等^[39]在研究枳酮对 CCl₄ 诱导的急性肝损伤模型小鼠保护作用的实验中,发现 25、50 mg·kg⁻¹ 枳酮羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)溶液可使小鼠血清 ALT 及天冬氨酸氨基转移酶(AST)数量显著降低。Sun 等^[40]在给 T 细胞相关肝炎模型小鼠 iv 刀豆蛋白 A(Con A) 8 h 后,发现与对照组比较,7.5 mg·kg⁻¹ 枳酮明显降低由 Con A 诱导的 ALT、AST 和乳酸脱氢酶(LDH)血清水平的升高,并减少肝脏坏死程度。枳酮在 3、10、30 μ mol·L⁻¹ 以浓度相关方式增加 Con A 激活的 CD⁴⁺ T 细胞的凋亡百分比;并增加 Con A 激活的 CD⁴⁺ T 细胞中 Fas 的表达,降低的 Con A 激活的细胞 FLICE 抑制蛋白(c-FLIP)表达。通过上调活化的 T 细胞 Fas 表达和下调 c-FLIP 表达,选择性地诱导 Con A 活化的 T 细胞凋亡,从而发挥治疗小鼠 T 细胞相关肝炎的作用。

6 保护心血管系统

徐明亮等^[41]分别给心肌缺血再灌注损伤模型大鼠 ig 给予 0.128、0.64、1.28 g·kg⁻¹ 白鲜皮水提物,每日 1 次、持续 15 d。结果显示白鲜皮中、高剂量均可明显降低缺血 30 min 和再灌注 120 min 时心电图 ST 段的抬高,降低血清丙二醛(MDA)水平,增加超氧化物歧化酶(SOD)活性,缩小心肌梗死面积。秦蒙等^[42]也通过测定载脂蛋白 E 基因缺损(Apo E^{-/-})模型小鼠血清中 SOD、MDA、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽-S 转移酶(GST)的活性变化,根据白鲜皮水提物作用后, Cu²⁺ 介导的人血清低密度脂蛋白(LDL)氧化滞留时间和达峰时间均明显延长,推测白鲜皮水提物通过抑制血清中脂质的过氧化从而抑制动脉粥样硬化早期病变。王丽丽^[43]在动物实验中观察到高、中、低剂量的白鲜皮水提物均能降低血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的量,并使高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的量升高。白鲜皮水提物可明显抑

制大鼠平滑肌细胞增殖和迁移能力,说明白鲜皮水提物通过降低血脂水平,以及抑制平滑肌细胞的增殖和迁移能力,抑制动脉粥样硬化晚期病变。

杨骥等^[44]通过 ELISA 法和硝酸还原酶法分别检测急性微循环障碍模型大鼠血清,对照组每日以 10 g·kg⁻¹ 0.9% 氯化钠溶液 ig 给药,治疗组每日以 2.5、5、10 g·kg⁻¹ 白鲜皮乙醇提取物 ig 给药,对照组和治疗组均在第 7 天腹部 sc 0.1% 肾上腺素 0.8 mL·kg⁻¹,造模完成后禁食,于次晨股静脉取血测相关指标。结果显示,与对照组比较,10 g·kg⁻¹ 白鲜皮乙醇提取物使内皮素-1(ET-1)降低,NO 增加,2.5、5、10 g·kg⁻¹ 乙醇提取物使 P-选择素、血管内皮生长因子(VEGF)均显著降低,说明白鲜皮乙醇提取物具有减少炎症介质对内皮细胞的黏附并保护血管内皮的作用。有研究表明,600 mg·kg⁻¹ 白鲜皮乙醇提取物可明显增加小鼠外周血白细胞和骨髓有核细胞的数量,显著降低血清中铁含量,从而缓解辐射对造血功能造成的损伤^[45]。兰玉艳等^[46]采用比色法考察白鲜皮乙醇提取物 12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 μ g·kg⁻¹ 对红细胞氧化损伤的影响,结果显示白鲜皮乙醇提取物明显改善红细胞自氧化溶血和 H₂O₂ 诱导的红细胞溶血的现象。此外,白鲜皮提取物还有降低毛细血管通透性、凝血、止血等作用^[47]。

7 神经保护

有研究发现 0.05、0.1 μ mol·L⁻¹ 黄柏酮、柠檬苦素、枳酮和 calodendrolide 可显著减弱由谷氨酸诱导的大鼠皮层细胞的神经毒性。浓度在 0.1 μ mol·L⁻¹ 时,以上化合物还能显著抑制谷氨酸损伤的皮层细胞中 Ca²⁺ 的增加、NO 的过量产生和细胞过氧化物的积累,并保护了 GSH 含量不受谷氨酸消耗的影响,恢复了谷氨酸降低的 SOD、GSH 还原酶(GR)和 GSH 过氧化物酶(GPx)活性。将大鼠皮质细胞培养物暴露于 100 μ mol·L⁻¹ 谷氨酸溶液,皮质细胞线粒体膜电位下降到 (175.4 $\pm$ 3.0) nm,为对照组细胞的 60%,而用浓度为 0.1 μ mol·L⁻¹ 4 种柠檬苦素类化合物处理大鼠皮层细胞,发现线粒体膜电位恢复至对照组细胞的 80%。说明从白鲜皮中分离的柠檬苦素类化合物黄柏酮、柠檬苦素、枳酮和 calodendrolide 可通过保护抗氧化防御系统,发挥对原代培养大鼠皮层细胞谷氨酸毒性的保护作用^[48]。

在 100~150 μ mol·L⁻¹ 浓度下,黄柏酮对谷氨酸诱导的神经毒性显示出有效的神经保护作用,并诱导小鼠海马 HT22 细胞中血红素氧合酶 1(HO-1)的

表达,对HO-1的诱导作用在 $150\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时最显著。在研究黄柏酮对HT22细胞中MAPK活化的影响实验时,通过Western blotting法对磷酸化ERK1/2、磷酸化c-Jun氨基末端激酶(JNK)和磷酸化p38特异抗体分析细胞提取物,观察到在处理HT22细胞30 min后,黄柏酮可激活p38 MAPK途径并增加p38 MAPK磷酸化,而在所有测试的时间段均未检测到JNK和ERK激酶的磷酸化。证明黄柏酮可通过p38 MAPK途径诱导HO-1表达,从而发挥细胞对谷氨酸诱导的氧化损伤的保护作用^[49]。

8 杀虫

赵立芳等^[50]采用药液浸虫法测定白鲜皮乙醇提取物对蟋蟀、蚱蜢的毒力,采用小叶蝶添加法测定三龄粘虫的生物活性,结果表明浓度为 $0.58\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 白鲜皮醇提取物对蟋蟀、蚂蚱的死亡率达100%,对三龄粘虫的拒食率和死亡率分别达87.8%和83.3%。白鲜皮醇提取物对亚洲玉米螟也显示出较强的拒食和毒杀活性,在测定浓度范围内,其拒食活性最高可达97.22%,当浓度为 $10\ \text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时其校正死亡率可达92.86%^[51-52]。卫粉艳等^[53]实验结果显示,白鲜皮杀虫作用的主要成分是桉酮。当桉酮浓度为0.11%时,在72 h内对三龄粘虫幼虫的拒食率和死亡率分别为80.4%和96.6%。桉酮对几种害虫的毒性实验表明,桉酮具有拒食活性、生长抑制和杀幼虫活性。桉酮对大多数鳞翅目幼虫具有较强的拒食和毒杀作用;桉酮浓度的增加可使粘虫化蛹率和羽化率均随之下降;桉酮可能通过破坏蛋壳、改变蛋黄蛋白质含量或降低内源激素比例显著延长褐飞虱的孵化历期^[54]。通过对东方第5龄幼虫的研究表明:桉酮破坏了球状细胞的结构,导致染色质浓缩,提高了蛋白酶(尤其是弱碱性胰蛋白酶)、羧酸酯酶和谷胱甘肽S-转移酶的活性。蛋白酶是昆虫中水解酶的主要组分,并且参与消化过程。因此昆虫会表现出典型的胃中毒症状,呕吐和腹泻,最终因为失水严重而导致死亡^[55-56]。

9 其他药理活性

有研究者用MTT法检测气道平滑肌细胞(ASMCs)增殖率,发现0、12.5、25、50、100、200、400 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白鲜皮水提取物和白鲜皮醇提取物以剂量相关方式抑制ASMCs增殖,并减少总细胞数。其治疗哮喘的机制可能与白鲜皮水提取物和白鲜皮醇提取物均能抑制ASMCs的增殖、迁移和金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达;白鲜皮水提取物和白鲜皮醇提取物均能显著抑制ASMCs中p38、Bcl-2和黏着斑激

酶(FAK)蛋白的表达;白鲜皮水提取物和白鲜皮醇提取物刺激ASMCs后, Ca^{2+} 内流引起ASMC松弛和气道扩张^[57]。韩淑慧^[58]利用BALB/c小鼠气管环检测气管张力,以及用膜片钳对急性分离的气道平滑肌细胞进行实验,发现白鲜碱呈剂量相关地抑制钙离子通道,最大舒张值为 $(93.72\pm 1.06)\%$, $190\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白鲜碱可抑制非选择性阳离子通道以及 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换体,发挥舒张气道平滑肌细胞异常收缩、扩张气管的作用。

朴玉姬^[59]观察白鲜皮醋酸乙酯萃取物对7种胃溃疡实验模型的治疗作用,结果显示 $0.003\ 6\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白鲜皮醋酸乙酯萃取物显著减少胃黏膜中的幽门螺旋杆菌数,能提高胃黏膜中SOD活力,提高NO、 PEG_2 的含量,减少MDA的含量,通过增加胃黏膜保护因子含量,降低胃黏膜侵袭因子含量,对实验性胃溃疡起到防治作用。冯静^[60]从白鲜皮醋酸乙酯提取物中分离纯化得到6种化合物,对其进行抗幽门螺旋杆菌活性研究,发现白鲜碱、8-羟基白鲜碱、黄柏酮以及吴茱萸内酯均表现出良好的体内外抗幽门螺杆菌活性。

从白鲜皮石油醚提取部位分离出5种化合物,采用对硝基苯基- α -D-吡喃葡萄糖苷法测定单体化合物活性,实验结果显示柠檬苦素、黄柏酮和白鲜碱均对 α -葡萄糖苷酶有较强的抑制作用,其 IC_{50} 均小于阳性对照药阿卡波糖,可作为抗糖尿病候选化合物^[61]。有研究证明黄柏酮具有通过骨形态发生蛋白2和 β -连环蛋白(β -catenin)途径促进成骨细胞分化和骨矿化的药理学和生物学活性,可用于治疗和预防骨质疏松症和牙周炎等骨疾病^[62]。Zheng等^[63]研究发现桉酮可以剂量相关地减轻叶酸诱导的小鼠肾纤维化,CUG结合蛋白1(CUGBP 1)是激活肾成纤维细胞所必需的,转化生长因子- β 通过p38和JNK信号传导选择性地诱导CUGBP 1的表达,显著抑制肾成纤维细胞的活化。此外,白鲜皮醇提取物还具有抑制酪氨酸酶活性的作用,因此可用于治疗黑色素过度沉淀等疾病和美白皮肤^[64]。

10 结语

白鲜皮作为清热燥湿、祛风解毒的常用中药,在中医临床上具有悠久的用药历史。笔者对白鲜皮及其有效成分的药理作用进行系统阐述,目前研究发现白鲜皮除了常见的抗菌、抗炎、抗过敏、抗肿瘤、抗氧化、保肝、改善心血管系统、保护神经等药理作用,还有治疗胃溃疡、哮喘、糖尿病、美白祛斑等潜在作用。其发挥药理作用的潜在活性成分为

白鲜碱、梣酮、黄柏酮、柠檬苦素、8-羟基白鲜碱、dictamnin A、dictamnin B、dictabretol A、calodendrolide等。

虽然白鲜皮化学成分丰富,药理作用多样,但在以下方面仍需深入探究:(1)近年来白鲜皮及含白鲜皮中成药致药物性肝损伤的报道越来越多^[65],白鲜皮有效成分白鲜碱、梣酮、黄柏酮、柠檬苦素等同时也是白鲜皮引起肝损伤的毒性成分,是什么原因导致同一成分既发挥药理作用,又可导致药物性肝损伤?白鲜皮药理作用与肝毒性是否存在剂量-时间毒效关系,还需要进一步深入研究。(2)目前的药理实验大多限于细胞水平和动物水平,缺少临床研究的数据支持,无法详细阐述药物在体内的生物转化过程,并且多数实验仅研究单一通路,对多通路作用机制的研究较少,因此,笔者认为针对中药“多成分、多靶点”的特征,应利用生物药理学等新方法与技术,通过大数据分析预判白鲜皮可能存在的药理作用,利用基因组学、代谢组学、蛋白组学及转录组学等研究思路,对实验数据进行整合分析,明确其药理机制及作用靶点,为后续研究指明方向。(3)目前对于白鲜皮的提取多为醇提物、水提物、石油醚提取物、醋酸乙酯提取物,但具体的药效物质基础与药理作用机制大多不明确,不同提取方式是否影响药理作用需后续考量。对于白鲜皮单体成分的研究,多集中在生物碱和柠檬苦素类,而黄酮类、倍半萜及其苷类、甾体类等其他成分鲜有报道,因此,加强白鲜皮其他化学成分研究,可作为未来研究的方向。

综上所述,后续应深入研究白鲜皮有效成分、药理作用机制、各通路靶点间相互关系及药物作用的量-时-毒-效关系,从而更加安全、有效、精准地发挥其药效,以期指导更合理的开发利用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2020.
Pharmacopeia of People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [2] 郭静,张毅.白鲜皮复方临床应用集萃[J].中医药学刊,2005,(3):513-514.
Guo J, Zhang Y. A collection of clinical applications of Baixian Peel Compound [J]. Arch Tradit Chin Med, 2005, (3): 513-514.
- [3] 张莉莉,温志歌,于同月,等.白鲜皮的临床应用及其用量探讨[J].吉林中医药,2021,41(2):252-255.
Zhang L L, Wen Z G, Yu T Y, et al. On the clinical application and dosage of densefruit pittany root-bark [J]. Jilin Tradit Chin Med, 2021, 41(2): 252-255.
- [4] 刘雷,郭丽娜,于春磊,等.白鲜皮化学成分及药理活性研究进展[J].中成药,2016,38(12):2657-2665.
Liu L, Guo L N, Yu C L, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological activity of *Cortex Dictamni* [J]. Chin Tradit Patent Med, 2016, 38 (12): 2657-2665.
- [5] 高丽娜,李睿超,周长征,等.白鲜皮化学成分及药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2022,47(14):3723-3737.
Gao L N, Li R C, Zhou C Z, et al. Chemical constituents and pharmacological effects of *Cortex Dictamni*: A review [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(14): 3723-3737.
- [6] 刘新月,陈乐乐,孙鹏,等.白鲜皮化学成分、药理作用和毒性研究进展及质量标志物预测分析[J].中国新药杂志,2023,32(08):799-805.
Liu X Y, Chen L L, Sun P, et al. Research progress on chemical composition, pharmacological effects and toxicity of *Cortex Dictamni* and prediction and analysis of quality markers [J]. Chin J New Drug, 2023, 32(08): 799-805.
- [7] 谈潘莉,曹毅,夏永良.白鲜皮提取物体外抗白念珠菌生物膜作用及相关基因的研究[J].中华中医药学刊,2015,33(5):1089-1092.
Tan P L, Cao Y, Xia Y L. Study on extraction of *Cortex Dictamni* against *Candida albicans* biofilms and related genes *in vitro* [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33 (5): 1089-1092.
- [8] 马炳阳.白鲜皮水提物的抑菌活性研究[D].长春:吉林农业大学,2016.
Ma B Y. Study on the antibacterial activity of water extracts from *Dictamnus dasycarpus* [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2016.
- [9] 王麦玲,张继文,钱勇,等.白鲜皮杀菌活性成分的研究[J].农药,2006(11):739-741.
Wang M L, Zhang J W, Qian Y, et al. The study on fungicidal activity of *Dictamnus dasycarpus* [J]. Agrochemicals, 2006(11): 739-741.
- [10] 付永霞.白鲜皮的抑菌作用[J].中国现代药物应用,2010,4(6):238-239.
Fu Y X. The antibacterial effect of *Dictamnus dasycarpus* [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2010, 4(6): 238-239.
- [11] 王理达,果德安,何其华,等.3种抗真菌生药活性成分对两种真菌细胞遗传物质的影响[J].药学报,2000(11):860-863.
Wang L D, Guo D A, He Q H, et al. Effects of three antifungal active ingredients on the genetic material of

- two fungal cells [J]. *Acta Pharm Sin*, 2000(11): 860-863.
- [12] 刘登宇, 高璐, 吴建美, 等. 基于高通量测序技术探究白鲜碱对红色毛癣菌体外抑菌作用 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(12): 2563-2570.
- Liu D Y, Gao L, Wu J M, et al. *In vitro* antibacterial activity of dictamnine against *Trichophyton rubrum* based on high-throughput sequencing [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(12): 2563-2570.
- [13] Gao P, Wang L, Zhao L, et al. Anti-inflammatory quinoline alkaloids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* [J]. *Phytochemistry*, 2020, 172: 112-260.
- [14] Yang B, Lee H B, Kim S, et al. Decoction of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. root bark ameliorates skin lesions and inhibits inflammatory reactions in mice with contact dermatitis [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(51): 483-487.
- [15] Kim H, Kim M, Kim H, et al. Anti-inflammatory activities of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. root bark on allergic contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(2): 471-477.
- [16] Chen Y, Xian Y F, Loo S, et al. Anti-atopic dermatitis effects of *Dictamni Cortex*: Studies on *in vitro* and *in vivo* experimental models [J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153-453.
- [17] Lin C Y, Hsieh Y T, Chan L Y, et al. Dictamnine delivered by PLGA nanocarriers ameliorated inflammation in an oxazolone-induced dermatitis mouse model [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 731-742.
- [18] Chen Y, Ruan J, Sun F, et al. Anti-inflammatory limonoids from *Cortex Dictamni* [J]. *Front Chem*, 2020, 8: 73.
- [19] Kim J H, Park Y M, Shin J S, et al. Fraxinellone inhibits lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by negatively regulating nuclear factor-kappa B in RAW 264.7 macrophages cell [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(6): 1062-1068.
- [20] Jung S M, Lee J, Baek S Y, et al. Fraxinellone attenuates rheumatoid inflammation in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 829.
- [21] Choi S P, Choi C Y, Park K, et al. Glabretal-type triterpenoid from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* ameliorates collagen-induced arthritis by inhibiting Erk-dependent lymphocyte proliferation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 178: 13-16.
- [22] 聂巧峰. 白鲜皮提取物对动物急性炎症的抗炎作用及机理探索 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- Nie Q F. Anti-inflammatory effect and mechanism exploration of extract from *Dictamnus dasycarpus* on acute inflammation in animals [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2006.
- [23] 张文娟. 白鲜皮提取物治疗慢性湿疹的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.
- Zhang W J. Experimental study on the treatment of chronic eczema with extracts from *Dictamnus dasycarpus* [D]. Chagnsha: Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 2011.
- [24] 梁秀宇, 关洪全, 刘文力, 等. 常用清热类中药抗IV型超敏反应的实验研究 [J]. *中医药学刊*, 2006(6): 1052-1054.
- Liang X Y, Guan H Q, Liu W L, et al. Experimental study on the anti type IV hypersensitivity reaction of commonly used heat clearing herbs [J]. *Acta Chin Med Pharm*, 2006 (6): 1052-1054.
- [25] 丛欢, 李磊. 白鲜皮提取物抗湿疹实验研究 [J]. *中国医学创新*, 2012, 9(12): 18-19.
- Cong H, Li L. Experimental study on the anti eczema effect of extracts from *Dictamnus dasycarpus* [J]. *Med Innov China*, 2012, 9(12): 18-19.
- [26] Jiang S, Nakano Y, Rahman M A, et al. Effects of a *Dictamnus dasycarpus* T. extract on allergic models in mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, 72(3): 660-665.
- [27] 赵夏, 马晓晨. 白鲜皮提取物抗过敏反应研究 [J]. *中医学报*, 2019, 34(3): 568-571.
- Zhao X, Ma X C. Study on anti-allergic reaction of *Densefruit pittany* root-bark [J]. *Acta Chin Med*, 2019, 34 (3): 568-571.
- [28] 白媛媛. 白鲜皮化学成分及药理活性研究 [D]. 济南: 济南大学, 2015.
- Bai Y Y. Study on the chemical constituents and pharmacological activities of *Dictamnus dasycarpus* [D]. Jinan: Jinan University, 2015.
- [29] 虞姣姣. 白鲜碱靶向c-Met抑制非小细胞肺癌发生发展的作用机理研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2023.
- Yu J J. Study on the mechanism of inhibiting the development of non small cell lungcancer by targeting c-Met with dictamnine [D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2023.
- [30] 梁采宇. 桦木酸、白鲜碱对前列腺癌骨转移的影响 [D]. 广州: 广州医科大学, 2022.
- Liang C Y. The effect of betulinic acid acid and dictamnine on bone metastasis of prostate cancer [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2022.
- [31] Murthy K N C, Jayaprakasha G K, Patil B S. Apoptosis mediated cytotoxicity of citrus obacunone in human pancreatic cancer cells [J]. *Toxicology Vitro*, 2011, 25(4): 859-867.
- [32] Jung H, Sok D E, Kim Y, et al. Potentiating effect of

- obacunone from *Dictamnus dasycarpus* on cytotoxicity of microtubule inhibitors, vincristine, vinblastine and taxol [J]. *Planta Med*, 2000, 66(1): 74-76.
- [33] Xing Y, Mi C, Wang Z, et al. Fraxinellone has anticancer activity *in vivo* by inhibiting programmed cell death-ligand 1 expression by reducing hypoxia-inducible factor-1 α and STAT3 [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 135: 166-180.
- [34] 张娟娟, 罗刚, 何蕊玲, 等. 柠檬苦素对人肝癌细胞 SMMC-7721 的体外抑制作用 [J]. *四川生理科学杂志*, 2007, (4): 157-160.
- Zhang J J, Luo G, He R L, et al. Inhibiting effects of limoninon human hepatocarcinoma cells SMMC-7721 *in vitro* [J]. *Sichuan J Phy Sci*, 2007, (4): 157-160.
- [35] 陆朝华, 曹劲松, 凡华, 等. 白鲜皮水提物改善迟发型变态反应性肝损伤的作用机理 [J]. *中国药科大学学报*, 1999(3): 52-55.
- Lu Z H, Cao J S, Fan H, et al. Mechanisms for improving the liver injury induced by delayed-type hypersensitivity by the aqueous extract from *Cortex Dictamni* [J]. *J China Pharm Univ*, 1999(3): 52-55.
- [36] Wu X X, Wu L M, Fan J J, et al. *Cortex Dictamni* extract induces apoptosis of activated hepatic stellate cells via STAT1 and attenuates liver fibrosis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(1): 173-178.
- [37] 么乃琦. 白鲜皮的保肝活性成分研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2013.
- Me N Q. Study on the liver protecting active constituents of *Cortex Dictamni* [D]. Yanji: Yanbian University, 2013.
- [38] Bai Y, Wang W, Wang L, et al. Obacunone attenuates liver fibrosis with enhancing anti-oxidant effects of GPx-4 and inhibition of EMT [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 31.
- [39] 冉启琼, 阮丽萍, 朱丹妮, 等. 改善桉酮的溶解度以提高其口服吸收分数和对小鼠急性肝损伤的保肝作用 [J]. *药理学学报*, 2007(6): 675-680.
- Ran Q Q, Ruan L P, Zhu D N, et al. Improving the solubility of fraxinellone to increase its oral bioavailability and hepatoprotective action against acute liver injury in mice [J]. *Acta Pharm Sin*, 2007(6): 675-680.
- [40] Sun Y, Qin Y, Gong F Y, et al. Selective triggering of apoptosis of concanavalin A-activated T cells by fraxinellone for the treatment of T-cell-dependent hepatitis in mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(11): 1717-1724.
- [41] 徐明亮, 王丽丽, 李琳, 等. 白鲜皮水提物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(1): 47-52, 97-98.
- Xu M L, Wang L L, Li L, et al. Protective effects of aqueous extract of *Cortex Dictamni* on myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2013, 21(1): 47-52, 97-98.
- [42] 秦蒙, 国汉邦, 许扬. 白鲜皮水提物对 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化早期病变形成的抑制作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2010, 18(3): 191-195, 281.
- Qin M, Guo H B, Xu Y. *Cortex Dictamni* inhibits formation of early atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2010, 18(3): 191-195, 281.
- [43] 王丽丽. 白鲜皮水提物抑制小鼠动脉粥样硬化晚期病变形成及对心肌细胞的保护作用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- Wang L L. Water extract of *Cortex Dictamni* inhibits the formation of late atherosclerosis and protects cardiomyocytes in mice [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2015.
- [44] 杨骥, 张毅, 杨雪. 白鲜皮对急性微循环障碍大鼠血管内皮分泌的细胞因子和黏附分子表达的影响 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2006(2): 80-82.
- Yang J, Zhang Y, Yang X. Detection of cytokines and adhesion molecules on vascular endothelial cell in acute microcirculation damaged sprague-dawley rats and the effects of *Cortex Dictamni* [J]. *Chin J Dermatovenereol Tradit West Med*, 2006(2): 80-82.
- [45] 兰玉艳, 李岩. 白鲜皮提取物对辐射损伤小鼠造血功能的保护作用 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2018, 19(2): 201-204.
- Lan Y Y, Li Y. Protective effect of extract from root-bark of densefruit pittany on hematopoietic function in irradiation injured mice [J]. *J Beihua Univ: Nat Sci Ed*, 2018, 19(2): 201-204.
- [46] 兰玉艳, 李岩. 白鲜皮提取物对红细胞氧化损伤的抑制作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(23): 5810-5813.
- Lan Y Y, Li Y. Inhibitory effect of extract from *Cortex Dictamni* on hydroperoxide-induced oxidation and auto-oxidation [J]. *Chin J Gerontol*, 2019, 39(23): 5810-5813.
- [47] 郭静. 白鲜皮提取物止血作用及其机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- Guo J. Study on the hemostatic effect and mechanism of extracts from *Dictamnus dasycarpus* [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2006.
- [48] Yoon J S, Yang H, Kim S H, et al. Limonoids from *Dictamnus dasycarpus* protect against glutamate-induced toxicity in primary cultured rat cortical cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 42(1): 9-16.
- [49] Jeong G S, Byun E, Li B, et al. Neuroprotective effects of constituents of the root bark of *Dictamnus dasycarpus* in mouse hippocampal cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33:

- 1269-1275.
- [50] 赵立芳, 何柱生, 张新利, 等. 白藜皮对几种害虫的毒杀作用 [J]. 农药, 2002(2): 24-25.
Zhao L F, He Z S, Zhang X L, et al. The toxic effect of *Dictamnus dasycarpus* on several pests [J]. Agrochemicals, 2002(2): 24-25.
- [51] 杜茜, 徐文静, 朱琳, 等. 白鲜皮对亚洲玉米螟杀虫活性初探 [J]. 中国生物防治, 2008, 24(S1): 39-41.
Du Q, Xu W J, Zhu L, et al. Bioactivity effect of *Dictamnus dasycarpus* on *Ostrinia furnacalis* [J]. Chin J Biol Control, 2008, 24(S1): 39-41.
- [52] 朱琳. 白鲜皮提取液在番茄叶霉病防治中的应用及其杀虫活性初探 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2008.
Zhu L. Preliminary Study on the application and insecticidal activity of *Dictamnus dasycarpus* extract in the control of tomato leaf mold [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2008.
- [53] 卫粉艳, 原春兰. 白鲜皮杀虫活性成分的分离与鉴定 [J]. 西北农业学报, 2006, (4): 93-95.
Wei F Y, Yuan C L. Isolation and Identification of pesticidal activity components in *Dictamnus dasycarpus* Turcz [J]. Acta Agric Boreali-Occid Sin, 2006, (4): 93-95.
- [54] Lü M, Wu W, Liu H. Insecticidal and feeding deterrent effects of fraxinellone from *Dictamnus dasycarpus* against four major pests [J]. Molecules, 2013, 18(3): 2754-2762.
- [55] Lü M, Wu W, Liu H. Effects of fraxinellone on the midgut ultrastructural changes of *Mythimna separata* Walker [J]. Pestic Biochem Physiol, 2010, 98(2): 263-268.
- [56] Lv M, Wu W, Liu H. Effects of fraxinellone on the midgut enzyme activities of the 5th Instar Larvae of Oriental Armyworm, *Mythimna separata* Walker [J]. Toxins (Basel), 2014, 6(9): 2708-2718.
- [57] Wei T, Liu L, Zhou X. *Cortex Dictamni* extracts inhibit over-proliferation and migration of rat airway smooth muscle cells via FAK/p38/Bcl-2 signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 1-8.
- [58] 韩淑慧. 瑞格列奈和白鲜碱舒张小鼠气道平滑肌的作用机理 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2021.
Han S H. The mechanism of relaxation of airway smooth muscle in mice by repaglinide and dictamnine [D]. Wuhan: South-Central Minzu University, 2021.
- [59] 朴玉姬. 白鲜皮乙酸乙酯萃取物抗实验性胃溃疡的研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2001.
Piao Y J. Study on the anti experimental gastric ulcer effect of ethyl acetate extracts from *Dictamnus dasycarpus* [D]. Yanji: Yanbian University, 2001.
- [60] 冯静, 汪治, 莫非, 等. 白鲜皮乙酸乙酯部位化学成分及其体外抗幽门螺杆菌活性研究 [J]. 山地农业生物学报, 2014, 33(2): 85-88.
Feng J, Wang Y, Mo F, et al. Chemical constituents from ethyl acetate extracts of *Cortex Dictamni* and their anti-*Helicobacter pylori* activity in vitro [J]. J Mountain Agric Biol, 2014, 33(2): 85-88.
- [61] 杨晓军, 艾凤凤, 蔺军兵, 等. 白鲜皮化学成分及其 α -葡萄糖苷酶抑制活性 [J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(1): 41-45.
Yang X J, Ai F F, Lin J B, et al. Chemical constituents extracted from *Dictamnus dasycarpus* and their α -glucosidase inhibitory activity [J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(1): 41-45.
- [62] Park K R, Kim S, Cho M, et al. Limonoid triterpene, obacunone increases runt-related transcription factor 2 to promote osteoblast differentiation and function [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2483.
- [63] Zheng B, Yuan M, Wang S, et al. Fraxinellone alleviates kidney fibrosis by inhibiting CUG-binding protein 1-mediated fibroblast activation [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 420: 115530.
- [64] 杨宇, 宋孟霜, 陈婕, 等. 白鲜皮抑制酪氨酸酶作用研究及其美白面膜制备 [J]. 广州化工, 2021, 49(12): 88-89, 124.
Yang Y, Song M S, Chen J, et al. Study on inhibition of *Cortex Dictamni* on tyrosinase and whitening mask preparing [J]. Guangzhou Chem Ind, 2021, 49(12): 88-89, 124.
- [65] 贾旭晨, 许妍妍, 李遇伯. 复方青黛制剂及单味药的毒性研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8282-8289.
Jia X C, Xu Y Y, Li Y B. Research progress on toxicity of Compound Qingdai preparation and single drug [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(24): 8282-8289.

[责任编辑 李红珠]