

吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析

刘 丽¹, 张笑敏^{2#}, 许 浚^{3,4}, 张纪红¹, 张铁军^{3,4}, 陈常青^{3,4*}, 刘昌孝^{3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 河北省中医院, 河北 石家庄 050000

3. 天津药物研究院 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300462

4. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

摘 要: 吴茱萸是我国常用的大宗中药材, 资源丰富且分布较广, 具有广阔的开发利用前景。吴茱萸中化学成分类型丰富, 包括生物碱、苦味素、挥发油、黄酮等类成分, 传统认为生物碱和苦味素为其主要药效成分。对其化学成分、药理作用综述的基础上, 根据中药质量标志物(Q-marker)理论, 从生源途径、化学成分与传统功效、传统药性、新的临床用途、毒性、可测成分、入血成分及不同配伍环境几方面对吴茱萸 Q-marker 成分进行预测分析, 为明确吴茱萸 Q-marker 和制定科学的质量标准提供基础。

关键词: 吴茱萸; 生物碱; 苦味素; 挥发油; 质量控制; 质量标志物

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)10-2689-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.10.012

Chemical components and pharmacological action for *Euodiae Fructus* and predictive analysis on its Q-marker

LIU Li¹, ZHANG Xiao-min², XU Jun^{3,4}, ZHANG Ji-hong¹, ZHANG Tie-jun^{3,4}, CHEN Chang-qing^{3,4},
LIU Chang-xiao^{3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China

3. Tianjin Center for New Drug Evaluation and Research, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin, 300462, China

4. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: *Euodiae Fructus* is one of the most commonly used traditional Chinese medicinal materials with rich resource and wide distribution. It has broad prospects for development and utilization. The chemical constituents of *Euodiae Fructus* are abundant, including alkaloids, bitter principles, volatile oils, flavonoids and so on. Traditionally, the alkaloids and bitter principles are considered as its main pharmacodynamic components. Based on the review of its chemical composition and pharmacological action of herbal medicine, according to the theory of quality marker, the quality maker of *Euodiae Fructus* were predicted from the aspects of source, chemical composition and traditional efficacy, traditional medicinal properties, new clinical uses, and toxicity, measurable ingredients, blood-entering ingredients and different compatible environments, which provide a basis for defining quality markers and formulating scientific quality standards of *Euodiae Fructus*.

Key words: *Euodiae Fructus*; alkaloids; bitter principles; volatile oil; quality control; quality marker (Q-marker)

吴茱萸 *Euodiae Fructus* 是典型的多基原中药之一, 《中国药典》2015 年版收载其为芸香科 (Rutaceae) 植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.、石虎 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var.

收稿日期: 2019-11-05

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81830111)

作者简介: 刘 丽 (1993—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药质量研究。Tel: 18202660271 E-mail: 15084882605@163.com

*通信作者 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

陈常青, 男, 研究员, 主要从事中药研究。E-mail: chencq@tjipr.com

#并列第一作者, 张笑敏 (1991—), 女, 研究方向为医院中药学。Tel: 15612081561 E-mail: 459956868@qq.com

officinalis (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实。其味辛、苦，性热，有小毒，具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效，主要用于治疗厥阴头痛、寒疝腹痛、寒湿脚气等^[1]。吴茱萸主要分布在中国的贵州、四川、湖南、湖北、江西、广西、安徽和浙江等省^[2-5]，现代药理研究表明其具有镇痛抗炎、抗菌、降压、抗肿瘤、抗胃溃疡、松弛血管及调节物质代谢等作用^[6]。吴茱萸主要成分为生物碱、苦味素、挥发油及黄酮等，其现行标准收载于《中国药典》2015 年版一部，包括对吴茱萸碱、吴茱萸次碱、柠檬苦素的含量测定^[1]，但存在质控指标单一等问题。随着对吴茱萸化学成分、药理作用及临床研究的逐步深入，其活性部位及有效成分的研究也受到关注。本文对吴茱萸化学成分、主要药理活性进行综述，并对

吴茱萸质量标志物 (Q-marker) 成分进行预测分析，为其质量控制研究及 Q-marker 的选择提供依据。

1 化学成分

吴茱萸中化学成分类型较多，包括生物碱、苦味素、挥发油、黄酮、酚酸及其衍生物、蒽醌等类成分，其中生物碱、苦味素类含量较高，为其主要活性成分。

1.1 生物碱类

目前已从吴茱萸中分离鉴定出多种生物碱，按化学结构可以分为吲哚喹啉类生物碱、喹诺酮类生物碱及其他类生物碱。目前得到的吲哚类生物碱有 16 个^[7-11]，主要由莽草酸途径及氨基酸途径合成而来，其化合物名称见表 1，结构见图 1。喹诺酮类生物碱 17 个^[12-14]，是以 4-酮羧基喹诺酮为母核，1、2 位被取代产生的一系列同系物，其化合物名称见表 2，结构见图 2。另外还有吴茱萸呋喃喹啉碱甲

表 1 吴茱萸中吲哚类生物碱

Table 1 Indole alkaloids in *Euodiae Fructus*

编号	化合物名称	取代基	文献
1	吴茱萸碱 (evodiamine)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = Me$	7
2	7β-羟基吴茱萸碱 (7β-hydroxyevodiamine)	$R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = Me$	7
3	羧基吴茱萸碱 (carboxyevodiamine)	$R_1 = H, R_2 = COOH, R_3 = Me$	7
4	二氢吴茱萸次碱 (dihydrorutaecarpine)	$R_1 = R_2 = R_3 = H$	7
5	N ¹⁴ -甲酰二氢吴茱萸次碱 (N ¹⁴ -formyldihydrorutaecarpine)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = CHO$	7
6	吴茱萸次碱 (rutaecarpine)		7
7	7β-羟基吴茱萸次碱 (7β-hydroxyrutaecarpine)	$R = OH$	8
8	雷特西宁 (rhetsinine)		7
9	N,N-二甲基-5-甲氧基色胺 (N,N-dimethy-5-methoxytryptamine)		7
10	吴茱萸酰胺甲 (goshuyuamide-I)		9
11	吴茱萸酰胺乙 (goshuyuamide-II)		9
12	吴茱萸酰胺 (evodiamide)	$R = Me$	9
13	去甲吴茱萸酰胺 [N-(2-methylaminobenzoyl)-tryptamine]	$R = H$	9
14	β-咔啉 (β-carboline)		10
15	1,2,3,4-四氢-1-酮基-β-咔啉 (1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-β-carboline)		10
16	丙酮基吴茱萸碱 (acetonylevodiamine)		11

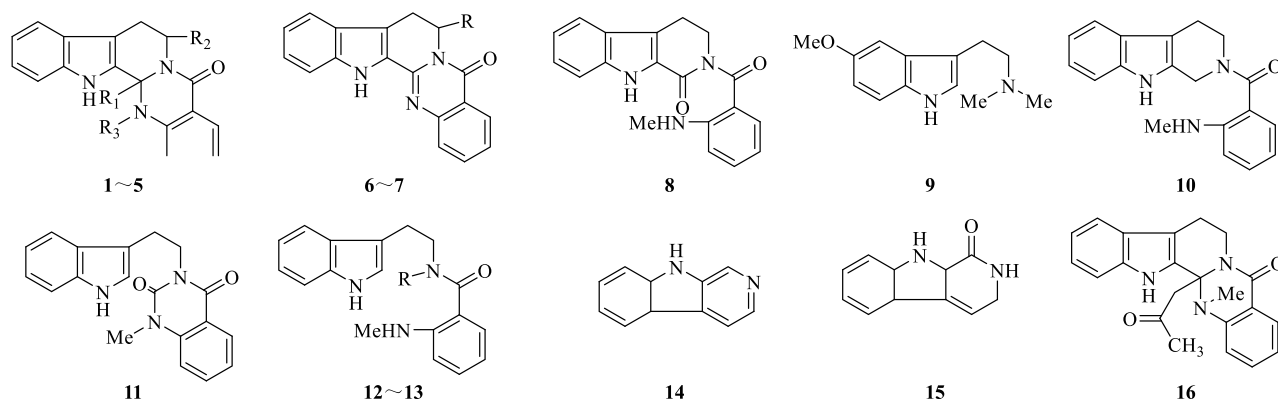


图 1 吴茱萸中吲哚类生物碱结构

Fig. 1 Structures of indole alkaloids in *Euodiae Fructus*

表 2 吴茱萸中喹诺酮类生物碱
Table 2 Quinolone alkaloids in *Euodiae Fructus*

编号	化合物名称	取代基	文献
17	吴茱萸卡品碱 (evocarpine)	$R_1 = C_{13}H_{25}^{\Delta 8}, R_2 = Me$	12
18	二氢吴茱萸卡品碱 (dithdroevocarpine)	$R_1 = C_{13}H_{27}, R_2 = Me$	12
19	1-甲基-2-壬基-4(1H)-喹诺酮 [1-methyl-2-nonyl-4(1H)-quinolone]	$R_1 = C_9H_{19}, R_2 = Me$	12
20	1-甲基-2-十一烷基-4(1H)-喹诺酮 [1-methy-2-undecyl-4(1H)-quinolone]	$R_1 = C_{11}H_{23}, R_2 = Me$	12
21	1-甲基-2-十五烷基-4(1H)-喹诺酮 [1-methy-2-pentadecyl-4(1H)-quinolone]	$R_1 = C_{15}H_{31}, R_2 = Me$	12
22	1-甲基-2-[(Z)-6-十一烯基]-4(1H)-喹诺酮 (1-methy-2-[(Z)-6-undecenyl]-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{11}H_{21}^{\Delta 6}, R_2 = Me$	12
23	1-甲基-2-[(Z)-6-十五烯基]-4(1H)-喹诺酮 (1-methy-2-[(Z)-6-pentadecenyl]-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{15}H_{29}^{\Delta 6}, R_2 = Me$	12
24	1-甲基-2-[(Z)-10-十五烯基]-4(1H)-喹诺酮 (1-methy-2-[(Z)-10-pentadecenyl]-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{15}H_{29}^{\Delta 10}, R_2 = Me$	12
25	1-甲基-2-[(6Z,9Z)-6,9-十五烷二烯基]-4(1H)-喹诺酮 (1-methy-2-[(6Z,9Z)-6,9-pentadecadienyl]-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{15}H_{27}^{\Delta 6,9}, R_2 = Me$	12
26	1-甲基-2-[(4Z,7Z)-4,7-十三烷二烯基]-4(1H)-喹诺酮 (1-methy-2-[(4Z,7Z)-4,7-tridecadienyl]-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{13}H_{23}^{\Delta 4,7}, R_2 = Me$	12
27	1-甲基-2-十二烷基-4(1H)-喹诺酮 (1-methyl-2-dodecyl-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{12}H_{25}, R_2 = Me$	13
28	1-甲基-2-[(Z)-5-十一碳烯基]-4(1H)-喹诺酮 (1-methyl-2-[(Z)-5-undecenyl]-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{11}H_{21}^{\Delta 5}, R_2 = Me$	13
29	1-甲基-2-[(Z)-7-十三碳烯基]-4(1H)-喹诺酮 (1-methyl-2-[(Z)-7-tridecenyl]-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{13}H_{25}^{\Delta 7}, R_2 = Me$	13
30	1-甲基-2-[(Z)-9-十五碳烯基]-4(1H)-喹诺酮 (1-methyl-2-[(Z)-9-pentadecenyl]-4(1H)-quinolone)	$R_1 = C_{15}H_{23}^{\Delta 10}, R_2 = Me$	13
31	2-十三烷基-4(1H)-喹诺酮 [2-tridecyl-4(1H)-quinolone]	$R_1 = C_{13}H_{27}, R_2 = H$	13
32	3-二甲代烯丙基-4-甲氧基-2-喹诺酮 (3-dimethylallyl-4-methoxy-2-quinolone)		13
33	2-羟基-4-甲氧基-3-(3'-甲基-2'-丁烯基)-喹诺酮		14

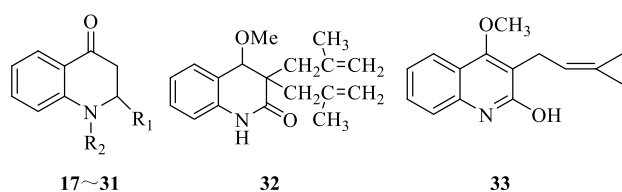


图 2 吴茱萸中喹诺酮类生物碱结构

Fig. 2 Structures of quinolone alkaloids in *Euodiae Fructus*

(4,8-dimethoxy-7-(3-methyl-2,3-epoxybutoxyl)-furo[2,3-b]-quinoline)、DL-脱氧肾上腺素(DL-synephrine)、DL-去甲基乌药碱(higenamine)、N-甲基酰胺(N-methylanthranlylamide)、辛弗林(sinephrine)、对羟福林(synephrine)、吴茱萸黄碱(evoxanthine)、小檗碱(berberine)等其他类生物碱^[15-16]。生物碱类成分是吴茱萸的主要活性成分,其含量与吴茱萸的疗效呈正相关。

1.2 苦味素类

苦味素类化合物是吴茱萸苦味药性和药理活性

的主要物质基础,在吴茱萸中含量较高。已经分离鉴定的苦味素类化合物大多属于柠檬苦素类化合物(limonoids),柠檬苦素类化合物是一类含有4,4,8-三甲基-17-呋喃基三萜基本骨架结构的化合物^[17-18]。吴茱萸中苦味素类化合物名称见表3^[12,14,19-20],结构见图3。

1.3 黄酮类

从吴茱萸中分离得到的黄酮苷类化合物主要有黄酮、黄酮醇、二氢黄酮等类成分,其化合物名称见表4,结构见图4。

1.4 挥发油

吴茱萸富含挥发油,王锐等^[30]运用毛细管气相色谱法分离出84种挥发油成分,质谱法鉴定出63种成分,其中月桂烯含量最高。吴茱萸挥发油不稳定,在空气中放置时间稍长或温度较高时颜色变深,黏度变大,芳香气味减弱,分离出来的色谱峰的数目及相对含量都有很大变化。吴茱萸挥发油主要成

表3 吴茱萸中苦味素类化合物

Table 3 Limonins in *Euodiae Fructus*

编号	化合物名称	取代基	文献
34	柠檬苦素 (limonin)	R = H	12
35	12 α -羟基柠檬苦素 (12 α -hydroxylimonin)	R = OH	12
36	吴茱萸苦素 (rutaevine)	R ₁ = R ₂ = H	12
37	吴茱萸苦素乙酸酯 (rutaevincacetate)	R ₁ = H, R ₂ = Ac	12
38	格罗苦素甲 (graucin A)	R ₁ = OH, R ₂ = H	12
39	吴茱萸内酯醇 (evodol)	R = H	12
40	12 α -羟基吴茱萸内酯醇 (12 α -hydroxyevodol)	R = OH	12
41	黄柏酮 (obacunone)		12
42	罗旦梅交酯 (jangomolide)		12
43	6 α -乙酰氧-5-表柠檬苦素 (6 α -acetoxv-5-epilimonin)	R = α -OAc	12
44	6 β -乙酰氧-5-表柠檬苦素 (6 β -acetoxv-5-epilimonin)	R = β -OAc	12
45	降柠檬苦素 (calodendrolide)		14
46	吴茱萸塔宁 (evolimorutanin)		19
47	6 α -乙酰氧基-12 α -羟基吴茱萸内酯醇 (6 α -acetoxyl-12 α -hydroxyevodol)		20

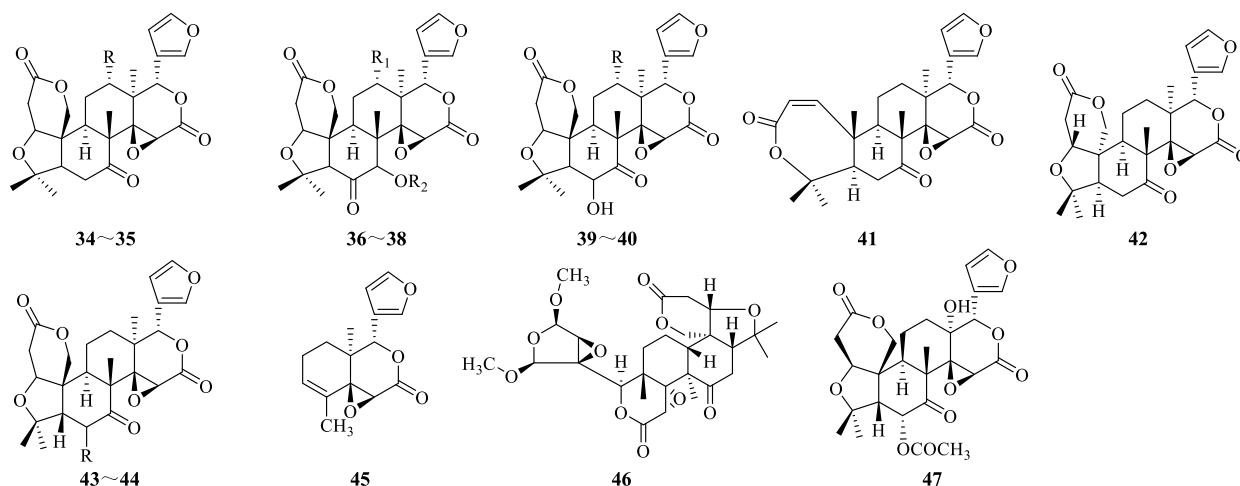


图3 吴茱萸中苦味素类结构

Fig. 3 Structures of bitter principles in *Euodiae Fructus*

表4 吴茱萸中黄酮类化合物

Table 4 Flavonoids in *Euodiae Fructus*

编号	化合物名称	取代基	文献
48	槲皮素 (quercetin)	R = H	21
49	槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖苷 (quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside)	R = Glc	22
50	槲皮素-3-O- α -D-吡喃阿拉伯糖苷 (quercetin-3-O- α -D-arabinopyranoside)	R = Ara	22
51	金丝桃苷 (hyperoside)	R = Gal	23-24
52	淫羊藿苷 (epimidoside)		25
53	phellodensin F		25
54	儿茶素 (catechin)		25
55	cinchonain		25
56	异鼠李素 (isorhamnetin)	R ₁ = R ₂ = R ₃ = H	21
57	异鼠李素-3-O- β -D-半乳糖苷 (isorhamnetin-3-O- β -D-galactoside)	R ₁ = R ₂ = H, R ₃ = Gal	23-24
58	异鼠李素-3-O-芸香糖苷 (isorhamnetin-3-O-rutinoside)	R ₁ = R ₂ = H, R ₃ = Rut	26
59	柠檬黄素-3-O- β -D-葡萄糖苷 (limocitrin-3-O- β -D-glucopyranoside)	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = H, R ₃ = Glc	27
60	柠檬黄素-3-O-芸香糖苷 (limocitrin-3-O-rutinoside)	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = H, R ₃ = Rut	26
61	苜蓿素-7-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (tricin-7-O- β -D-glucopyranoside)	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = Glc	25
62	柯伊利素-7-O-芸香糖苷 (chrysoeriol-7-O-rutinoside)	R ₁ = H, R ₂ = Rut	28
63	香叶木苷 (diosmin)	R = Rut	28
64	香叶木素-7-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (diosmetin-7-O- β -D-glucopyranoside)	R = Glc	28
65	橙皮苷 (hesperidin)		29

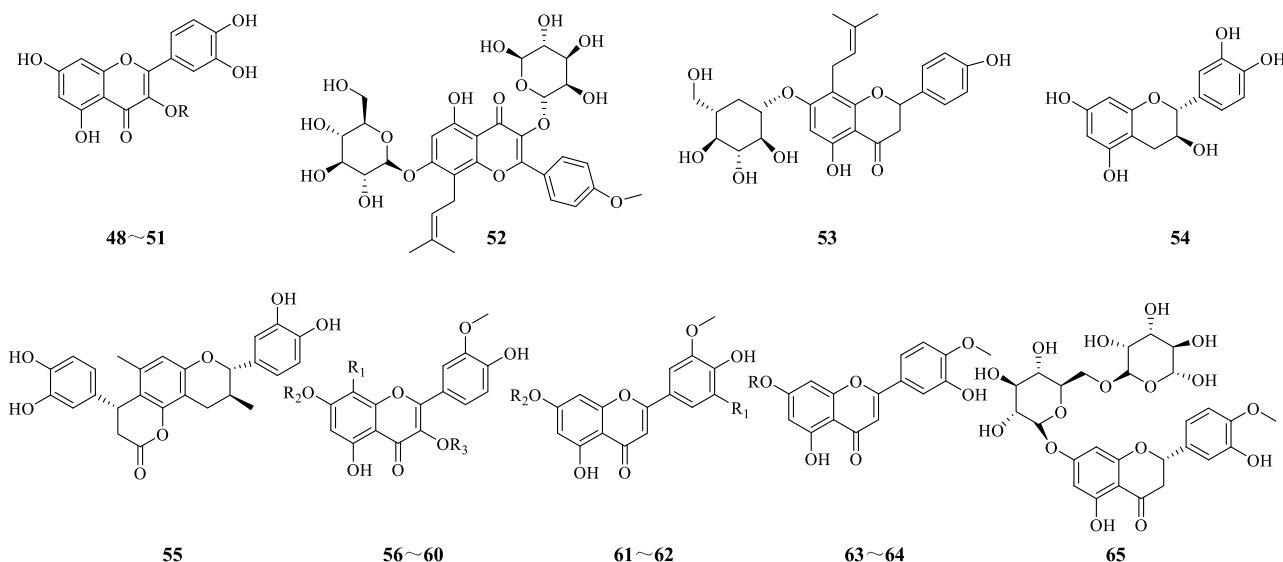


图 4 吴茱萸中黄酮类化合物结构

Fig. 4 Structures of flavonoids in *Euodiae Fructus*

分是月桂烯（占挥发油总量的 45.37%），也含有 β -侧柏烯、柠檬烯、 α -罗勒烯、顺式- β -罗勒烯、反式- β -罗勒烯、 β -榄香烯、 δ -榄香烯、反式-石竹烯、 α -佛手柑油烯、 β -反-金合欢烯、律草烯、别香橙烯、 β -库米烯、 β -甜没药烯、 δ -葑烯茄烯、 γ -榄香烯、石竹烯氧化物、吴茱萸烯等^[31-33]。

1.5 酚酸及其衍生物

目前从吴茱萸中分离得到的酚酸类化合物主要为酚酸及衍生物，其衍生物中酚酸酯类较多，如咖啡酸、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、阿魏酸、对羟基桂皮酸、3-*O*-阿魏酰基奎尼酸甲酯、反式咖啡酸甲酯、对香豆酸甲酯等^[31,33-36]。

1.6 苯丙素类

吴茱萸中的苯丙素类化合物包括苯丙素苷类，如紫丁香苷^[33]、松柏苷^[34]、新吴茱萸苷^[35]等及香豆素类，如 7-羟基香豆素^[35]。

1.7 蒽醌类

目前从吴茱萸中分到的蒽醌类化合物有大黄酚、大黄素、大黄素甲醚等^[37]。

1.8 其他类

上述化合物类型是从吴茱萸中分离得到的主要化合物类型。另外，吴茱萸中还含有甾体类，如胡萝卜苷、 β -谷甾醇、核苷酸 c-GMP 和 18 种氨基酸类化合物，包括天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸、丝氨酸、光氨酸等。另外吴茱萸中还有钾、钠、钙、镁、铁、锰、铜、锌、钴等微量元素及脂肪酸类化合物。

2 主要成分的药理作用

生物碱和苦味素是吴茱萸中最主要的 2 类活性成分，其中吴茱萸碱和吴茱萸次碱的活性表现在强心、舒张血管、增加组织器官血流量、抗菌、保护胃黏膜、抗炎镇痛、抑制肿瘤等方面；去氢吴茱萸碱有血管舒张作用。多种喹诺酮生物碱能选择性抑制幽门螺杆菌，作用与阿莫西林相似，有抗蠕虫作用。柠檬苦素的活性表现在镇痛、增加组织器官血流量、抑制肿瘤等方面。

2.1 吴茱萸碱

2.1.1 抗肿瘤作用 研究发现吴茱萸碱可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡坏死起到抗肿瘤作用。朱丽红等^[38]研究发现吴茱萸碱能抑制人肝癌 HepG2 细胞的生长及诱导其凋亡，流式细胞仪检测吴茱萸碱作用 24、36 h 出现亚二倍体凋亡峰，使细胞周期阻滞于 G₂/M 期。Wang 等^[39]发现吴茱萸碱能引起黑色素瘤 A357-S2 细胞核转录因子- κ B (NF- κ B) 易位，用泛素-蛋白酶体抑制剂 MG132 预处理后，吴茱萸碱在 24 h 引起更多的 A357-S2 细胞死亡。MG132 能减少胞外调节蛋白激酶 (ERK) 磷酸化，激活 Caspase-3，上调 Fas-L 表达，下调 Bcl-2 表达，提示吴茱萸碱诱导 A357-S2 细胞凋亡的作用与 Caspase 有关，并能通过泛素-蛋白酶体途径增强。吴茱萸碱能够剂量依赖性的降低未分化的甲状腺癌 (ARO) 细胞增殖率，将细胞阻滞在 G₂/M 期。Zhang 等^[40]研究发现，吴茱萸碱浓度为 60 mmol/L 时，能阻滞体外结肠癌 Lovo 细胞停留在 S

期, 并引起细胞凋亡, 同时 Caspase-8、Caspase-9 和 Caspase-3 被激活。在体内实验中发现, 吴茱萸碱治疗后的荷瘤鼠肿瘤组织中 Tunel 阳性细胞数增加^[41]。这些结果表明吴茱萸碱通过 Caspase 凋亡通路和阻滞癌细胞停留在 S 期, 在离体和在体 2 个方面抑制人结肠癌细胞增殖。除 Caspase 依赖性通路, Yang 等^[42]的研究表明, 吴茱萸碱可有效抑制白细胞介素-6 (IL-6) 诱导的 STAT3 705 位酪氨酸 (Tyr705) 的活化, 从而抑制 HepG2 细胞生长。研究发现吴茱萸碱通过磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 通路, 增加吉西他滨对胰腺癌的治疗效应^[43]。

吴茱萸碱还能够抑制肿瘤细胞侵袭和转移。Ogasawara 等^[44]研究发现, 在含有吴茱萸碱的纤维素结合板上培养肿瘤细胞时, 其扩散受到明显抑制, 这种作用与顺铂产生的抑制作用相当。肿瘤的生长和侵袭扩散都依赖血管生成, 抑制血管生成能减少肿瘤细胞侵入循环系统的机会。Shyu 等^[45]发现, 局部运用吴茱萸碱能抑制鸡绒毛膜尿囊血管生成。基因检测表明, 吴茱萸碱能抑制内皮细胞血管生成, 抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 与内皮细胞血管生成有关的分裂素活化蛋白激酶 (MAPK、ERK1/2) 基因的表达。给予人重组 VEGF 能引起人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 微管形成和 ERK 磷酸化, 部分抑制吴茱萸碱的作用。实验结果表明, 吴茱萸碱是一种潜在的血管生成抑制剂。

2.1.2 对心血管系统的作用 吴茱萸碱能够剂量依赖性地增强豚鼠离体心房收缩力, 加快收缩频率, 对豚鼠离体心房的兴奋作用与激活辣椒素受体 (VR1) 促进降钙素基因相关肽 (CGRP) 释放有关。吴茱萸碱能防止心脏过敏性损伤, 能够显著增加冠脉流出液中 CGRP 的含量, 改善心脏功能, 还能抑制窦性心动过速。吴茱萸碱对心脏过敏性损伤的保护作用与 CGRP 的释放有关。

肿瘤坏死因子超家族成员 14 (TNFSF14) 在人类动脉硬化斑中表达增高并具有诱导巨噬细胞内基质金属蛋白酶活性的能力。Heo 等^[46]在研究中发现, 吴茱萸碱能够降低 TNFSF14 诱导的活性氧 (ROS)、IL-6、IL-8 的产生, 抑制 CC 趋化因子受体 1 (CCR1)、CCR2、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达及 ERK1/2 和 p38MAPK 的磷酸化。还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶抑制剂 AEBSF 能阻断 TNFSF14 诱导的 CCR1、CCR2、ICAM-1 及 MAPK 的激活, 提示吴茱萸碱通过减少 ROS 的产生抑制 NADPH 氧

化酶的激活, 从而抑制 TNFSF14 诱导的 CCR1、MAPK 等的激活。

吴茱萸碱可浓度依赖性地抑制苯肾上腺素引起的血管收缩反应, 其抑制作用在血管内皮完整时较强, 说明吴茱萸碱的血管舒张作用呈部分内皮依赖性。其中对强直性收缩 (慢收缩, 由 Ca^{2+} 内流引起) 的抑制作用较位相收缩 (快收缩, 由 Ca^{2+} 释放引起) 强。

2.1.3 抗炎、镇痛作用 Lin 等^[47]研究发现吴茱萸碱通过介导 Akt 和 p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K) 的去磷酸化而抑制低氧诱导的环氧化酶-2 (COX-2) 表达。吴茱萸碱能显著抑制醋酸引起的小鼠扭体次数, 给予吴茱萸碱的小鼠离体回肠丧失了对感觉神经刺激的反应, 而保留了迷走神经刺激的反应, 说明吴茱萸碱通过使感觉神经脱敏而发挥镇痛作用。

2.1.4 其他作用 研究发现吴茱萸碱可以降低肥胖大鼠体质量和 Lee's 指数、内脏脂肪质量和内脏脂肪质量指数, 并降低肥胖大鼠血清总胆固醇和三酰甘油水平, 逆转肥胖并发的血管肥厚^[48]。体外实验中, 吴茱萸碱能抑制 3T3-L1 和 C3H10T1/2 等脂肪细胞的分化。db/db 小鼠连续 ip 吴茱萸碱 14 d, 小鼠体质量减少, 附睾白色脂肪组织与体质量比值显著降低。吴茱萸碱还能改善脂肪和糖原沉积引起的肝损伤。

吴茱萸碱可以通过降低细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 相关途径的活性, 直接作用于大鼠肾上腺皮质束网带细胞而抑制皮质酮的分泌^[49]。有研究表明吴茱萸碱能够有效降低睾酮的基本水平, 抑制弗司扣林引起的睾酮释放, 还能抑制 cAMP 依赖性蛋白激酶激活剂 8-Br-cAMP 和雄甾烯二酮引起的睾酮释放^[50]。

2.2 吴茱萸次碱

2.2.1 对心脏的作用 正常大鼠和自发性高血压大鼠 (SHR) 用吴茱萸次碱预处理后, 缺血-再灌注引起的心功能下降、对血管舒张剂的反应性下降、肌酸激酶分泌增加等损伤都显著减轻。其机制被证明为通过刺激 CGRP 的释放从而发挥了对缺血再灌注损伤的保护作用^[51]。

对心肌细胞进行缺氧复氧处理, 发现缺氧复氧导致心肌细胞活力下降, 乳酸脱氢酶浓度升高并诱导心肌细胞凋亡。如果在缺氧复氧处理前 1 h 向细胞培养基中加入吴茱萸次碱 1、10 $\mu\text{mol/L}$ 进行预处理, 发现缺氧复氧对心肌细胞的损伤明显减弱。因

此认为吴茱萸次碱能缓解缺氧复氧所致的心肌细胞损伤,其机制是抑制了 NADPH 氧化酶-ROS 通路^[52]。

2.2.2 对血管和血压的作用 吴茱萸次碱可减少 ROS 的产生和 NADPH 氧化酶的激活,从而抑制 TNFSF14 诱导的单核细胞迁移及抑制 CCR1、CCR2、ICAM-1、ERK 和 p38MAPK 的激活,而单核细胞的迁移及 CCR1、CCR2、ICAM-1、ERK、p38MAPK 等的激活在动脉粥样硬化的发生机制中扮演重要角色。因此,吴茱萸次碱具有作为一种新的抗动脉粥样硬化药物的潜质^[46]。

研究发现,吴茱萸次碱能有效降低大鼠的血压及逆转其肠系膜血管的肥大增生。其原因是吴茱萸次碱能促进 CGRP 的合成与释放,并且上调 CGRP mRNA 的表达^[53]。吴茱萸次碱在降低自发性高血压大鼠血压的同时还能发挥抗血小板作用,此作用机制可能是通过 CGRP 的增加而抑制了血小板相关组织因子 (IF) 的释放^[54]。

2.2.3 抗炎作用 以中性粒细胞及小胶质细胞为实验对象,发现吴茱萸次碱能发挥抗炎作用。其可能的机制是通过抑制 NADPH 氧化酶或 NO 合成酶^[55]。吴茱萸次碱或以其为主要成分的提取物对病原微生物诱发的炎症也可能产生抑制作用^[56]。

2.2.4 对胃黏膜损伤的保护作用 吴茱萸次碱能明显抑制阿司匹林诱发的大鼠胃粘膜溃疡指数增高及 H⁺反扩散。吴茱萸次碱在发挥胃粘膜保护作用的同时,大鼠血液中 CGRP 含量增加,并且预先给予辣椒素受体阻断剂后这一保护效应会被抑制。由此可见,吴茱萸次碱对胃黏膜的保护作用也由 CGRP 介导^[57]。

2.3 去氢吴茱萸碱

去氢吴茱萸碱有舒张血管作用,能抑制胆碱酯酶活性,抑制干扰素 (IFN)、脂多糖 (LPS) 诱导的鼠巨噬细胞 NO 生成,降低麻醉小鼠的血压^[58]。去氢吴茱萸碱对阿尔茨海默病 (AD) 模型大鼠的空间记忆障碍及 tau 蛋白过度磷酸化具有预防作用,其机制可能是减少脑组织海马 β 淀粉样肽的产生和增强机体的抗氧化作用^[59-60]。

2.4 柠檬苦素

苦味素类化合物的生物活性有诸多综述报道,柠檬苦素作为植物中重要的具有高度生物活性的次生代谢产物越来越受到科学家们的关注,其抗肿瘤、抗炎、镇痛、抗菌、神经保护、护肝等作用得到广泛的研究^[61]。

2.5 其他成分

吴茱萸挥发油具有镇痛、抗菌、促进交感神经-肾上腺机能等作用^[62]。吴茱萸卡品碱可抑制多核巨噬粒细胞中白三烯素的合成^[63]。

3 Q-marker 的预测分析

吴茱萸是多基原药材,《中国药典》2015 年版收载其为芸香科植物吴茱萸、石虎或疏毛吴茱萸的干燥近成熟果实,规定了吴茱萸碱和吴茱萸次碱的总量不得少于 0.15%,柠檬苦素不得少于 0.20%。其质量检测指标仅为 2 种生物碱和柠檬苦素,检测指标单一,不能体现吴茱萸的整体性价值。刘昌孝院士提出中药 Q-marker 的新概念,中药 Q-marker 是存在于中药材和中药产品 (中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等) 中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[64-67]。因此,通过文献分析,对吴茱萸的 Q-marker 进行预测,有利于建立吴茱萸药材科学的质量控制方法。

3.1 基于原植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-marker 预测分析

吴茱萸来源于芸香科吴茱萸属 *Evodia* J. R. et G. Forst. 多种植物,吴茱萸属植物种类较多,全世界有 150 余种,主要分布于亚洲、非洲东部及大洋洲。我国该属植物约 20 种 5 变种,多数分布于长江中下游及秦岭以南地区,如安徽、浙江、广东、广西、贵州、陕西、甘肃、云南等地。吴茱萸属分为 3 个组:吴茱萸组 Sect. *Evodia*、喙果组 Sect. *Evodioceras* Dode、四数花组 Sect. *Tetradium* (Lour. Engl. 芸香科植物普遍含挥发油,含有 300 多种生物碱,其中将近半数的生物碱是该科植物所特有,不少属、种含有其他科罕见的苦味素。《中国药典》收载含柠檬苦素成分的常用中药有吴茱萸、黄柏、陈皮、青皮、枳实、枳壳和橘核等。吴茱萸含有多种化学成分,包括生物碱、苦味素、挥发油、多糖、黄酮、甾体 (β -谷甾醇)、氨基酸及微量元素等。其中生物碱、苦味素类成分是其活性成分,且挥发油类成分含量较高。

目前从吴茱萸属植物中分离出生物碱类成分有 104 个,主要有吲哚类、喹诺酮类、咪唑啉类和吡啶酮类生物碱及其他类生物碱。吴茱萸、疏毛吴茱萸和石虎都含有吴茱萸次碱、吴茱萸碱、7 β -羟基吴茱萸次碱、N¹⁴-甲酰二氢吴茱萸次碱、去氢吴茱

萸碱, 根据已有吲哚类生物碱生源合成途径, 推测它们可能的生源合成关系^[11], 见图 5。

柠檬苦素类成分是芸香科植物的特征性成分之一^[68-69]。柠檬苦素类化合物为含有呋喃环且高度氧化的四环三萜类的植物次生代谢物质, 是植物中重要的具有高度生物活性的次生代谢产物^[70], 在芸香科植物中主要分为苷元型柠檬苦素类、糖苷型柠檬苦素类和降解型柠檬苦素类^[71]。吴茱萸中主要为苷元型柠檬苦素类和降解型柠檬苦素类。

柠檬苦素类化合物的存在形式有苷元和配糖体 2 种, 苷元不溶于水且是引起苦味的主要原因, 而糖苷具有良好的水溶性且几乎没有苦味。柠檬苦素类化合物在无损坏的果实中以无苦味的柠檬苦素 A-环内酯 (limonoate Aring lactone, LARL) 形式存在, 果实受到损伤或榨汁后, 在酸性条件下, 经过柠檬苦素 D-环内酯水解酶 (limonin Dring lactone hydrolase, LDRLase) 的催化作用, LARL 迅速转化为具有强烈苦味的柠檬苦素^[72]。生物合成柠檬苦

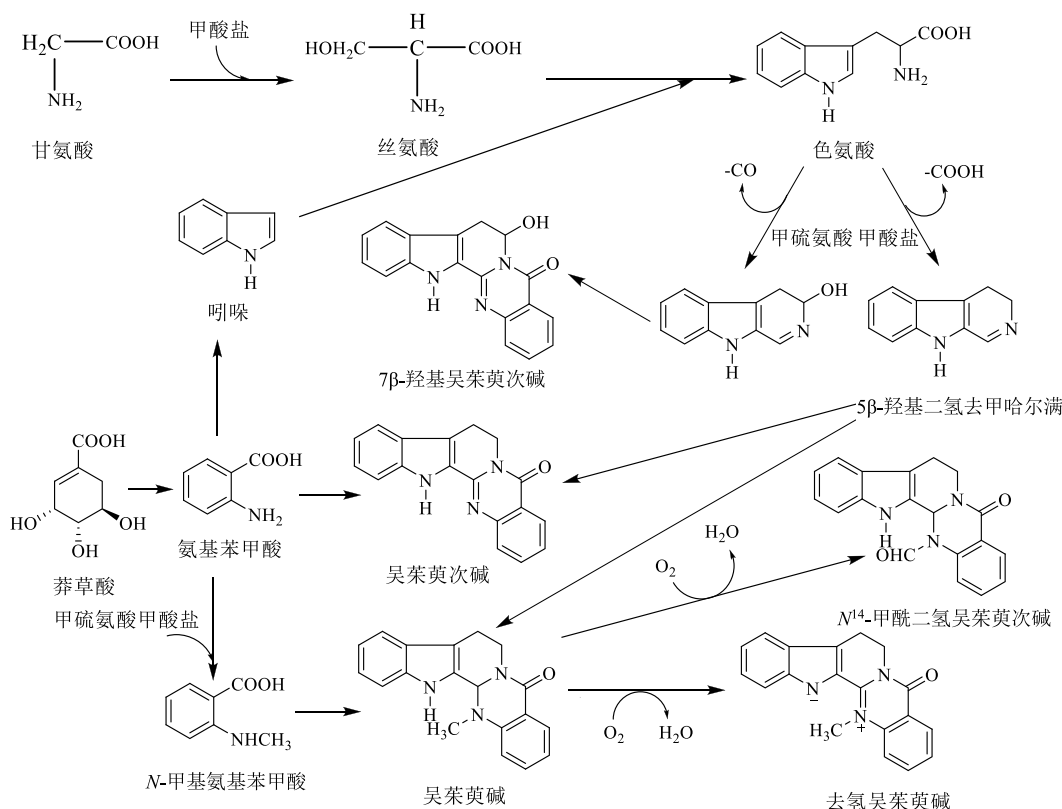


图 5 化合物 1~5 可能的生物合成途径

Fig. 5 Possible biosynthetic pathway of compounds 1—5

素的前体物质是乙酰辅酶 A, 其通过 3 步生物合成途径生成甲羟戊酸。再经过 3 个步骤得到二磷酸异戊酯 (IPP) 或其异构体二甲基烯丙基二磷酸酯 (DMAPP)。3 个 C5 单位的 IPP/DMAPP 提供碳以构成法呢基二磷酸酯 (FPP) 的支架, 后者的 2 个 C15 单元最终得到角鲨烯 (SQ)。由 SQ 合成诺米林后可以经过 4 条途径得到柠檬苦素类化合物, 这 4 条途径分别是柠檬苦素类群合成途径、卡拉敏类群合成途径、宜昌根辛类群合成途径和醋酸酯类群合成途径^[73]。吴茱萸中柠檬苦素可能是经柠檬苦素类群合成途径得到, 生物合成途径^[74]见图 6。

3.2 基于化学成分与有效性相关证据的 Q-marker 预测分析

Q-marker 是评价和控制中药有效性的主要指标, 因此必须与有效性密切相关。通过文献分析发现吴茱萸含有生物碱、苦味素、挥发油、多糖、黄酮、甾体 (β-谷甾醇)、花色苷、氨基酸及微量元素等成分, 根据 Q-marker 的定义和要求, 可从以下 4 个方面与有效性进行相关分析, 以进一步确定 Q-marker。

3.2.1 成分与传统功效的相关性 传统功效 (功能主治) 是中药有效性的概括, 也是临床用药的依据。

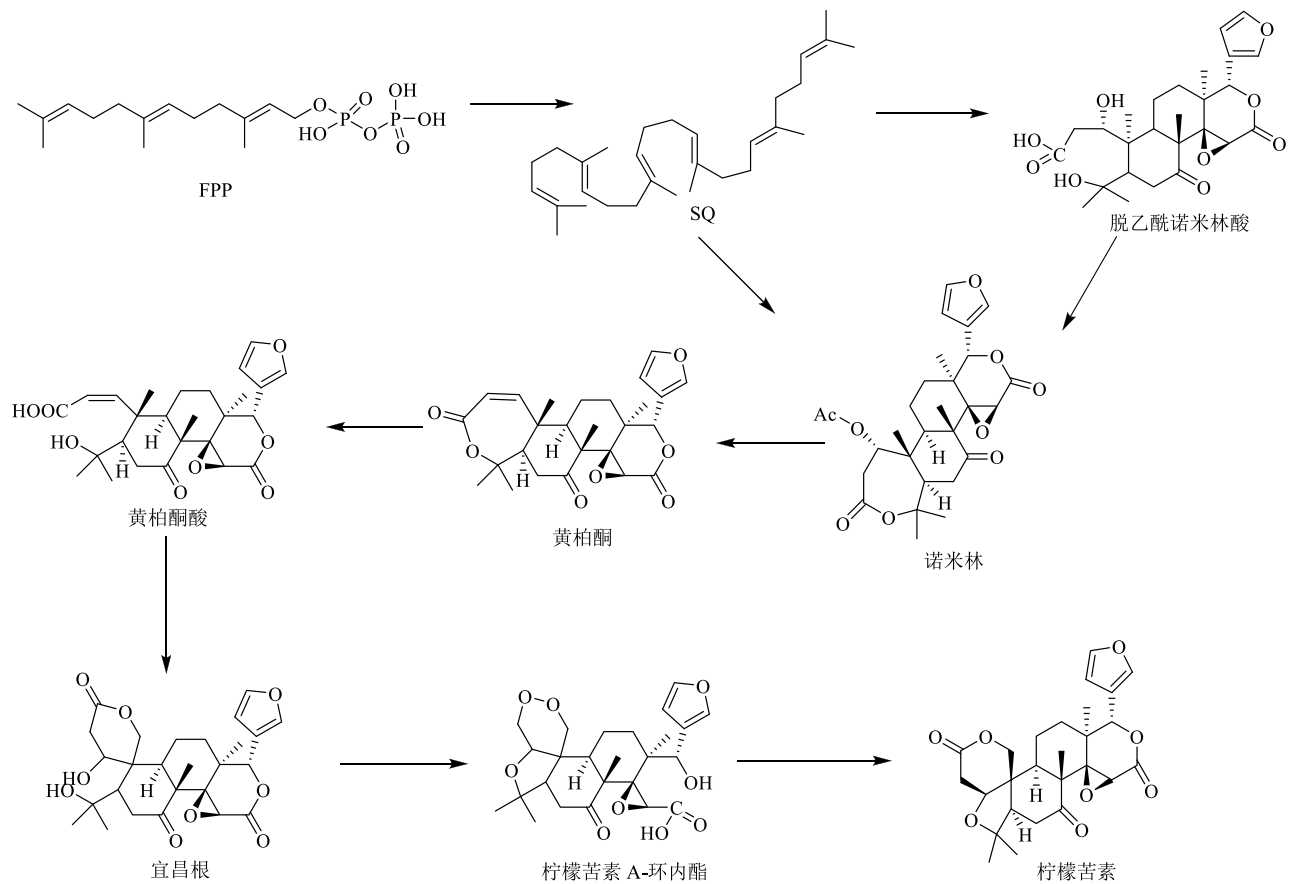


图 6 柠檬苦素可能的生物合成途径

Fig. 6 Possible biosynthetic pathway of limonins

吴茱萸首载于《神农本草经》，被列为中品，以后历代本草著作中多有记载。《中国药典》2015 年版一部收载吴茱萸具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效，用于厥阴头痛、寒疝腹痛、寒湿脚气、经行腹痛、脘腹胀痛、呕吐吞酸、五更泄泻等。吴茱萸水提物主要对胃肠道有影响，具有镇痛抗炎的作用。吴茱萸生物碱具有镇痛抗炎、收缩子宫、止泻止呕等药理作用。吴茱萸内酯（柠檬苦素）具有镇痛抗炎、抑菌、止泻止呕等药理作用。这些药理作用均与吴茱萸的传统功效有一定的相关性，生物碱、苦味素类成分是吴茱萸传统功效的主要药效物质基础，可作为吴茱萸 Q-marker 选择的依据。

3.2.2 成分与传统药性的相关性 中药的性味归经是中药的基本属性，也是临证治法、遣药组方的重要依据，因此，也应作为 Q-marker 确定的依据之一。《中国药典》2015 年版收载吴茱萸性味为辛、苦，热，归肝、脾、胃、肾经。根据中药药性理论，“辛味、苦味”的物质基础首先应具有辛味、苦味的味觉特征；同时，还应具有辛味、苦味的功能属性。

诸多文献记载，吴茱萸功效的发挥与其性味有关。如《本草纲目》载：“茱萸，辛热能散能温，苦热能燥能坚，故所治之证，皆取其散寒温中、燥湿解郁之功而已”。《本草便读》亦云：“吴茱萸，辛苦而温，芳香而燥，本为肝之主药，而兼入脾胃者，以脾喜香燥，胃喜降下也”。中药的“五味”功效中辛“能散、能行”，苦“能泄、能燥、能坚”。前人对辛味、苦味常用中药化学成分总结归纳推测，挥发油类和萜类成分可能决定中药的辛味^[75-76]。苦味中药主要含有生物碱、苷类、黄酮和苦味素 4 类化学成分，其中生物碱与苦味素是组成苦味药味感的主要来源。有研究表明生物碱类成分是热性中药吴茱萸药性的物质基础^[77-79]。根据以上分析，吴茱萸中的生物碱、苦味素、挥发油类成分应是其“性味”的主要物质基础，也应是 Q-marker 的主要选择。

3.2.3 成分与新的药效用途的相关性 吴茱萸生物碱具有双向调节血压的作用，临床常用于治疗高血压^[80]。不同类型的生物碱、不同剂量及剂型、不同作用时间、对不同种属的动物产生的作用不同，既

具有升压作用也具有降压作用。吴茱萸生物碱类降低血压的主要成分有吡啶类的吴茱萸碱、吴茱萸次碱、去氢吴茱萸碱及喹诺酮类的吴茱萸新碱等。吴茱萸碱可影响醛固酮释放,使内皮细胞及平滑肌细胞舒张,达到降压作用^[81]。吴茱萸次碱能促进 CGRP 释放,激动辣椒素,从而起到舒张血管及降压作用。去氢吴茱萸碱能降低血压,同时减慢心率。其降压作用的相关机制包括钾离子通道活性、 $\alpha 1$ 阻滞等^[82]。吴茱萸新碱有降血压功效,有研究证明吴茱萸新碱为血管紧张素 II 受体拮抗剂。以上研究表明吴茱萸生物碱是治疗高血压的主要药效物质基础,可作为 Q-marker 的选择对象。

3.2.4 成分与毒性的相关性 中药的毒性有狭义和广义之分,《内经》认为“药即为毒”,中药之毒即中药之效,提出了毒的广义概念;而近现代药性理论所谓之“毒”,一般指其毒副作用和毒性反应,是毒的狭义概念。现代研究发现,有毒中药的药效物质可能同时也是毒性物质^[83]。

自《名医别录》首次记载吴茱萸“大热,有小毒”,后世诸多本草都指出其具有“小毒”。《中华本草》《中国药典》2015 年版也均谓其有“小毒”。临床上因服用了未治透的吴茱萸、生品吴茱萸、超剂量服用或因配伍不当而产生中毒的报道时有发生^[84]。现代研究表明吴茱萸的主要毒性靶器官为肝脏,吴茱萸能引起动物肝脏指数升高而导致肝血清酶丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、炎症因子水平升高和自由基的损伤^[85]。黄伟等^[86-87]研究发现吴茱萸不同组分均具有毒性,不同组分对小鼠急性毒性强度为挥发油 > 全组分 > 醇提组分 > 水提组分,由此可知,吴茱萸成分中挥发油的毒性作用较显著,其毒性表现以肝损伤为主,机制可能与氧化应激和炎症反应有关^[88]。王亮等^[89]研究确认 3-*O*-反式-咖啡酰葡萄糖酸、4-*O*-反式-咖啡酰葡萄糖酸、2-*O*-反式-咖啡酰葡萄糖酸为吴茱萸水煎液的肝毒 Q-marker。周倩等^[90]初步证实吴茱萸碱、吴茱萸次碱和吴茱萸内酯对人胚肾细胞 HEK293 有一定的毒性作用,这表明吴茱萸碱、吴茱萸次碱和吴茱萸内酯可能具有肾毒性且是吴茱萸的毒性物质基础。因此,可选择生物碱、苦味素、挥发油作为与吴茱萸毒性相关的 Q-marker。吴茱萸成分中生物碱、苦味素、挥发油类是其药效物质基础,亦是其毒性物质基础。对于功效成分与毒性成分相同的化学成分存在“量-效”与“量-毒”的关系,应选择恰当的临

床应用有效剂量窗和毒性安全窗,以保证临床能够更加安全、有效、合理地使用吴茱萸。

3.3 基于化学成分可测性的 Q-marker 预测分析

化学成分的可测性也是 Q-marker 确定的重要依据。《中国药典》2015 年版规定了吴茱萸中吴茱萸碱、吴茱萸次碱及柠檬苦素的测定方法和限度要求。尹元元等^[91]采用 HPLC 双波长检测法对 5 种 18 批吴茱萸类药材同时进行 7 个成分的含量测定,该 7 个成分有效的覆盖了柠檬苦素、吡啶类生物碱及喹诺酮类生物碱等吴茱萸主要成分。赵梦瑶等^[92]采用反相液相色谱 (RP-LC) 同时测定吴茱萸中 6 种生物碱 (去氢吴茱萸碱、吴茱萸酰胺甲、5-羟基吴茱萸碱次碱、*N*¹⁴-甲酰二氢吴茱萸次碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱) 的含量。胡传芹等^[93]建立反相高效液相色谱-二极管阵列检测 (RP-HPLC-DAD) 法同时测定经典名方吴茱萸汤中 7 个生物碱 (去氢吴茱萸碱、10-羟基吴茱萸次碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱、1-甲基-2-正壬基-4(1*H*) 喹诺酮、吴茱萸卡品碱和二氢吴茱萸卡品碱) 和 2 个黄酮苷 (异鼠李素-7-*O*-芸香糖苷和香叶木素-7-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷) 的含量。苏秀丽等^[94]采用 UPLC-ESI-Q-TOF-MS 法对吴茱萸大极性部位的化学成分进行分析,共鉴定出 25 种成分,其中包括 17 种生物碱、6 种黄酮。王锐等^[32]采用毛细管气相色谱法测定了吴茱萸的挥发油组成成分。甄攀等^[95]以硝酸铝-亚硝酸钠分光光度法测定总黄酮含量。综上所述,吴茱萸中生物碱、挥发油、黄酮类成分均可通过一定的分析方法进行定量检测。这些成分与其有效性密切相关,是其可能的主要药效物质基础,可作为其 Q-marker。宜根据不同化学成分的差异,建立专属性测定方法,为质量评价标准的建立提供科学依据。

3.4 基于入血化学成分 Q-marker 预测分析

药物经一定的传输途径,入血、代谢、分布并产生特异性的生物效应。因此,入血成分及其代谢产物才是最终的“效应成分”。血中的效应成分是中药 Q-marker 确定的重要依据。程宇欣等^[96]采用 UHPLC-QTOF-MS 技术,对吴茱萸水提物的主要成分及给药后大鼠体内的原型成分及其代谢产物进行分析。吴茱萸水提物的主要成分有酚酸、黄酮苷、柠檬苦素和生物碱。生物碱、黄酮和酚酸存在于血浆、尿液和粪便中,柠檬苦素主要存在于尿液和粪便中。

文献报道^[97-98]大鼠服用吴茱萸水/醇提物后,在

血浆中检测到吴茱萸卡品碱、二氢吴茱萸卡品碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱、去氢吴茱萸碱和 N^{14} -甲酰二氢吴茱萸次碱生物碱类原型成分及 7 个生物碱羟基化或葡糖醛酸化的代谢产物。研究表明, 吴茱萸的入血成分有吴茱萸卡品碱、二氢吴茱萸卡品碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱、去氢吴茱萸碱、 N^{14} -甲酰二氢吴茱萸次碱, 可将此类成分作为筛选 Q-marker 的重要参考。

3.5 基于不同配伍中表达组分的 Q-marker 预测分析

复方是中药临床运用的主要形式, 同一种药材在不同复方中发挥的作用及其药效物质基础不同。因此, 应从处方配伍环境出发确定 Q-marker。吴茱萸具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效。吴茱萸的应用始于汉代张仲景所著《伤寒论》中的吴茱萸汤, 由吴茱萸、生姜、大枣及人参 4 味药材组成, 其中吴茱萸为君药, 在临床上能够起到降逆止呕等作用。现代药学研究证实, 吴茱萸汤能够较好地抗消化道溃疡、止泻止呕及镇静止痛等。药对配伍是中药复方配伍的精髓。黄连-吴茱萸药对是寒热配伍的经典药对。最著名的方剂为元代朱震亨在《丹溪心法》中记载的左金丸, 由黄连和吴茱萸按照质量比 6:1 配伍组成, 常用于治疗胃炎、消化性溃疡、呕吐、便秘、痢疾等疾病^[99], 能发挥抗炎镇痛等作用。左金丸的主要药效物质基础为黄连生物碱、吴茱萸生物碱和苦味素。吴茱萸中的多种成分对胃肠道都有调节作用。吴茱萸碱有抑制大鼠胃排空和肠推进的作用, 吴茱萸次碱可抑制小鼠胃肠道蠕动, 吴茱萸烯及吴茱萸苦素可以增强肠胃的消化功能, 吴茱萸挥发油可以抑制肠内异常发酵^[100]。吴茱萸生物碱与柠檬苦素均具有抗炎镇痛作用。现代临床应用吴茱萸配伍治疗脾胃功能失调相关疾病时, 应将其降逆止呕成分作为方剂配伍 Q-marker 的选择参考; 在抗炎镇痛时, 应将散寒止痛成分作为方剂配伍 Q-marker 的选择参考。中药多以配伍形式应用于临床, 针对不同病症所选用不同的方剂配伍治疗, 故选择不同的 Q-marker 作为中药方剂配伍质控指标更具有现实意义。

综合分析, 吴茱萸中的生物碱、挥发油、柠檬苦素类成分应是其“性味”的主要物质基础, 与其有效性密切相关, 是其可能的主要药效物质基础, 可作为 Q-marker 进行选择。宜进一步聚焦其所含生物碱类成分化学物质组的深入研究, 探寻不同基原吴茱萸的差异, 建立专属性的测定方法, 提高质量

评价和质量控制的科学性。

4 结语

吴茱萸是我国常用的大宗中药材, 其药材基原植物、自然资源丰富且分布较广, 具有广阔的开发利用前景。各地吴茱萸生活环境差异较大、生态条件复杂、栽培广泛等表明药用植物次生代谢产物积累可能受环境条件和种植水平等客观因素影响较大。本文从本草考证、资源分布、化学成分、药理作用 4 个方面对吴茱萸药材的研究现状进行了总结。在对化学成分、药理作用综述的基础上, 以中药 Q-marker 的理论为指导, 根据吴茱萸属植物亲缘学关系, 结合有效成分、可测成分、入血成分及不同配伍环境, 对吴茱萸 Q-marker 的筛选和确定进行了文献分析, 为 Q-marker 的选择提供了科学依据。后期将通过网络药理学、代谢组学及药动学等生物效应评价手段对吴茱萸的药效进行评价, 以期探索功效与物质基础的关系, 并将滋味(气味)表达与功效含义综合分析, 使药味的表征更具说服力, 为吴茱萸 Q-marker 的确定提供参考。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1997.
- [3] 梁 飞. 道地药材考 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [4] 胡安徽. 历史时期贵州吴茱萸产地分布初探 [J]. 中国野生植物资源, 2016, 35(4): 63-66.
- [5] 徐 菲, 成雨竹, 曹 亮, 等. 吴茱萸药材石虎变种不同产地含量分析及适宜产区规划 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(5): 21-24.
- [6] 杨志欣, 孟永海, 王秋红, 等. 吴茱萸药理作用及其物质基础研究概况 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11): 2415-2417.
- [7] 小菅卓夫. 吴茱萸的化学和药理 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1986, 8(1): 17.
- [8] 唐元清, 冯孝章, 黄 量. 吴茱萸化学成分的研究 [J]. 药学报, 1996(2): 151-155.
- [9] Shoji N, Umeyama A, Iuchi A, et al. Two novel alkaloids from *Evodia rutaecarpa* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52(5): 1160-1162.
- [10] 左国营, 何红平, 王斌贵, 等. 吴茱萸果实的一种新吡啶啉生物碱——丙酮基吴茱萸碱 [J]. 植物分类与资源学报, 2003, 25(1): 103-106.
- [11] 杨秀伟, 张 虎, 胡 俊. 疏毛吴茱萸化学成分的研究 [J]. 热带亚热带植物学报, 2008(3): 244-248.

- [12] Tohru S, Toshio M, Masanori K, *et al.* Limonoids and quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa* Benth [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(11): 4453-4461.
- [13] Tang Y Q, Feng X Z, Hhuang L, *et al.* Quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(3): 719-722.
- [14] 尹元元, 刘珊珊, 韩利文, 等. 吴茱萸生物碱类化学成分及其抗血管生成活性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 45-53.
- [15] 鲁燕侠, 蔺兴遥, 逯振宇, 等. 吴茱萸的化学成分及临床应用 [J]. 解放军药学报, 2002, 18(4): 218-220.
- [16] 张恒斌. 吴茱萸化学成分及测定方法研究进展 [J]. 中国现代中药, 2008, 10(11): 9-10.
- [17] 王松林, 彭 荣, 崔 榕, 等. 类柠檬苦素生物转化与脱苦研究进展 [J]. 食品科学, 2015, 36(9): 279-283.
- [18] 韩学青, 朱启华, 王少驰, 等. 柠檬苦素类似物的生物活性和构效关系研究进展 [J]. 药学进展, 2015, 39(10): 775-780.
- [19] 尹元元. 吴茱萸化学成分及质量控制研究 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [20] 李 琼, 唐春萍, 柯昌强, 等. 吴茱萸中一个新柠檬苦素化合物的分离鉴定 [J]. 应用技术学报, 2018, 18(1): 14-18.
- [21] 胡传芹, 杨鑫宝, 杨秀伟, 等. 吴茱萸中的黄酮苷类化合物 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2571-2575.
- [22] Xu M L, Li G, Moon D C, *et al.* Cytotoxicity and DNA topoisomerase inhibitory activity of constituents isolated from the fruits of *Evodia officinalis* [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(7): 541-547.
- [23] Yang X W, Teng J. Chemical constituents of the unripe fruits of *Evodia rutaecarpa* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(1): 20-23.
- [24] 潘浪胜, 吕秀阳, 吴平东. 吴茱萸中二种黄酮类化合物的分离和鉴定 [J]. 中草药, 2004, 35(3): 25-26.
- [25] 饶高雄, 胡之璧, 宋纯清. 小粒吴茱萸的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(1): 28-30.
- [26] 赵 楠, 李达翊, 李占林, 等. 吴茱萸化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(2): 103-109.
- [27] 龚慕辛, 宋亚芳, 王智民, 等. 吴茱萸化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(6): 792-794.
- [28] 刘珊珊. 吴茱萸水溶性成分及其品质评价研究 [D]. 北京: 首都医科大学, 2016.
- [29] 张晓拢, 经雅昆, 彭四威, 等. 吴茱萸的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(4): 470-474.
- [30] 王 锐, 倪京满, 马 星. 中药吴茱萸挥发油成分的研究 [J]. 中国药理学杂志, 1993, 28(1): 16-18.
- [31] 戴云华, 马云淑, 赵春景, 等. 中药温里药的挥发油化学成分研究 [J]. 云南中医学院学报, 1991, 14(3): 27-35.
- [32] 滕 杰, 杨秀伟, 陶海燕, 等. 疏毛吴茱萸果实挥发油成分的气-质联用分析 [J]. 中草药, 2003, 34(6): 27-28.
- [33] 娄方明, 李群芳, 黄燮南, 等. 固相微萃取-气相色谱-质谱联用分析吴茱萸挥发油成分 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(7): 1248-1253.
- [34] 刘珊珊, 周兴清, 梁彩霞, 等. 吴茱萸水提取物化学成分研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8), 221-227.
- [35] 赵 楠, 李占林, 李达翊, 等. 吴茱萸中 1 个新的苯丙素苷类化合物 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 15-18.
- [36] 龚小见, 周 欣, 蔡宗苇, 等. 黔产吴茱萸化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(2): 177-179.
- [37] 盖 玲, 饶高雄, 宋纯清, 等. 石虎化学成分研究 [J]. 药学报, 2001, 36(10): 743-745.
- [38] 朱丽红, 刘小东, 谭宇蕙, 等. 吴茱萸碱对人肝癌细胞 HepG2 的生长抑制及诱导凋亡作用 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(1): 68-71.
- [39] Wang C, Li S, Wang M W. Evodiamine-induced human melanoma A375-S2 cell death was mediated by PI3K/Akt/caspase and Fas-L/NF- κ B signaling pathways and augmented by ubiquitin-proteasome inhibition [J]. *Toxicol Vitro*, 2010, 24(3): 898-904.
- [40] Zhang C, Fan X, Xu X, *et al.* Evodiamine induces caspase-dependent apoptosis and S phase arrest in human colon lovo cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(8): 766-776.
- [41] 张 醇. 吴茱萸碱抑制人结肠癌 Lovo 细胞生长的实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2010.
- [42] Yang J, Cai X, Lu W, *et al.* Evodiamine inhibits STAT3 signaling by inducing phosphatase shatterproof 1 in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(2): 243-251.
- [43] Wei W T, Chen H, Wang Z H, *et al.* Enhanced antitumor efficacy of gemcitabine by evodiamine on pancreatic cancer via regulating PI3K/Akt pathway [J]. *Inter J Biol Sci*, 2012, 8(1): 1-14.
- [44] Ogasawara M, Matsubara T, Suzuki H. Inhibitory effects of evodiamine on *in vitro* invasion and experimental lung metastasis of murine colon cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(8): 917-920.
- [45] Shyu K G, Lin S, Lee C C, *et al.* Evodiamine inhibits *in vitro* angiogenesis: Implication for antitumorigenicity [J]. *Life Sci*, 2006, 78(19): 2234-2243.
- [46] Heo S K, Yun H J, Yi H S, *et al.* Evodiamine and rutaecarpine inhibit migration by LIGHT via suppression of NADPH oxidase activation [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(1): 123-133.

- [47] Liu Y N, Pan S L, Liao C H, *et al.* Evodiamine represses hypoxia-induced inflammatory proteins expression and hypoxia-inducible factor 1 α accumulation in RAW264.7 [J]. *Shock*, 2009, 32(3): 263-269.
- [48] 石海莲, 郑沁乐, 吴大正. 吴茱萸碱对肥胖并发血管肥厚的作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(12): 1687-1692.
- [49] Yu P L, Chao H L, Wang S W, *et al.* Effects of evodiamine and rutaecarpine on the secretion of corticosterone by zona fasciculata-reticularis cells in male rats [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(2): 469-475.
- [50] Lin H, Tsai S C, Chen J J, *et al.* Effects of evodiamine on the secretion of testosterone in rat testicular interstitial cells [J]. *Metab Clin Exper*, 1999, doi: 10.1016/S0026-0495(99)90241-X.
- [51] Li D, Zhang X J, Chen L, *et al.* Calcitonin gene-related peptide mediates the cardioprotective effects of rutaecarpine against ischaemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Exper Pharmacol Physiol*, 2009, 36(7): 662-667.
- [52] Bao M H, Dai W, Li Y J, *et al.* Rutaecarpine prevents hypoxia-reoxygenation-induced myocardial cell apoptosis via inhibition of NADPH oxidases [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(3): 177-186.
- [53] Qin X P, Zeng S Y, Li D, *et al.* Calcitonin gene-related peptide-mediated depressor effect and inhibiting vascular hypertrophy of rutaecarpine in renovascular hypertensive rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50(6): 654-659.
- [54] Li D, Peng J, Xin H Y, *et al.* Calcitonin gene-related peptide-mediated antihypertensive and anti-platelet effects by rutaecarpine in spontaneously hypertensive rats [J]. *Peptides*, 2008, 29(10): 1781-1788.
- [55] Ko H C, Wang Y H, Liou K T, *et al.* Anti-inflammatory effects and mechanisms of the ethanol extract of *Evodia rutaecarpa* and its bioactive components on neutrophils and microglial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 555(2/3): 211-217.
- [56] 刘彦昌, 刘 枣, 干 信, 等. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱提取条件及其抑菌试验研究 [J]. 中国酿造, 2009(1): 64-67.
- [57] Wang L, Hu C P, Deng P Y, *et al.* The protective effects of Rutaecarpine on gastric mucosa injury in rats [J]. *Planta Medica*, 2005, 71(5): 416-419.
- [58] 崔晓秋. 吴茱萸化学成分研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2004.
- [59] 彭均华. 去氢吴茱萸碱在 Alzheimer 样 tau 蛋白过度磷酸化中的保护作用及其机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [60] 张常娥, 王晓丽, 赵灿国, 等. 去氢吴茱萸碱对 D-半乳糖大鼠学习记忆障碍的预防作用及其机制 [J]. 广东医学, 2012, 33(16): 2395-2397.
- [61] 尤文挺, 王 洒, 何 龙, 等. 柠檬苦素单体的药理活性研究进展 [J]. 中药材, 2017, 40(1): 242-246.
- [62] Xu H Y, Zhang T J, Xiao X F, *et al.* Simultaneous analysis of thirteen bioactive components in *Evodia rutaecarpa* and its varieties by HPLC-DAD-MS [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 112-117.
- [63] Adams M, Kunert O, Haslinger E, *et al.* Inhibition of leukotriene biosynthesis by quinolone alkaloids from the fruits of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Planta Med*, 2004, 70(10): 904-908.
- [64] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [65] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [66] 张铁军, 许 浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [67] 张铁军, 许 浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [68] 杨武亮, 杨世林, 黄加龙, 等. 高效液相色谱法测定不同产地枳壳中柚皮苷和新橙皮苷 [J]. 中草药, 2006, 37(12): 1888-1889.
- [69] 施学骄, 刘友平. 不同产地枳实、枳壳中柠檬苦素含量比较研究 [J]. 中国食品添加剂, 2011, 28(5): 125-128.
- [70] 张霞忠, 王 丹, 董垠红, 等. 中心组合设计优化超声提取柠檬籽中的柠檬苦素 [J]. 中成药, 2016, 38(7): 1500-1504.
- [71] 向 羽. 柚类果实柠檬苦素类化合物组分鉴别、分离纯化及生物活性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [72] 李一兵, 龚桂芝, 彭祝春, 等. 不同甜橙品种果汁中柠檬苦素含量的变化 [J]. 食品与发酵工业, 2017, 43(2): 201-205.
- [73] 孟 鹏. 金柑柠檬苦素类化合物的提取纯化、结构鉴定及生物活性研究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2013.
- [74] Lv M, Xu P, Tian Y, *et al.* Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Dictamnus* (Rutaceae) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 17(1): 247-263.
- [75] 傅 睿. 中药药性理论辛味功效及物质基础研究思路初探 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 55-56.
- [76] 孙玉平, 张铁军, 曹 煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [77] 董文博, 王雪莹, 杨 洲. 柠檬苦素的性质及其生理功能的研究进展 [J]. 食品与发酵科技, 2012, 48(2): 1-4.

- [78] 张静雅, 曹 煌, 许 浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [79] 谢一辉, 张雨恬, 罗金荣, 等. 热性中药吴茱萸药性成分研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(7): 77-80.
- [80] 林晶晶, 王 静, 沈 涛. 吴茱萸生物碱类对心血管的药理作用研究进展 [J]. 中国临床研究, 2015, (10): 135-136.
- [81] 张秋方, 杨奕樱. 吴茱萸碱药理作用的研究近况 [J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 34(1): 36-38.
- [82] 杨志欣, 孟永海, 王秋红, 等. 吴茱萸药理作用及其物质基础研究概况 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11): 2415-2417.
- [83] 徐 颖, 钟 恋, 刘玉杰, 等. 中药饮片炮制规范化研究的思考. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 355-356.
- [84] 朱兰兰, 黄 伟, 黄幼异, 等. 基于功效和物质基础的吴茱萸毒性研究思考 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(6): 366-369.
- [85] 刘 颖, 杨润芳, 夏祺悦, 等. 吴茱萸醇提物重复给药的靶器官毒性研究 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(14): 2600-2603.
- [86] 黄 伟, 赵 燕, 孙 蓉. 吴茱萸不同组分对小鼠急性毒性试验比较研究 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(3): 129-134.
- [87] 黄 伟, 孙 蓉. 吴茱萸水提组分多次给药致小鼠肝毒性氧化损伤机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 114-116.
- [88] 周 璐, 姚广涛, 曹智丽, 等. 吴茱萸水煎液致小鼠肝毒性机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 269-272.
- [89] 王 亮, 孙凯滨, 吴晓文, 等. 吴茱萸水煎液肝毒质量标志物确认研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4547-4555.
- [90] 周 倩, 金若敏, 姚广涛. 吴茱萸中 4 种单体成分致肾细胞毒性的初步研究 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 1-5.
- [91] 尹元元, 闫利华, 张启伟, 等. 吴茱萸及其习用品药材中 7 个成分的 HPLC 含量测定 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 39(14): 2693-2698.
- [92] Zhao M Y, Yang X W. Optimization of the extraction conditions and simultaneous quantification by RP-LC of six alkaloids in *Evodiae Fructus* [J]. *Chromatographia*, 2008, 67(7/8): 543-550.
- [93] Hu C Q, Yang X W. Simultaneous determination of seven alkaloids and two flavonoid glycosides in Wuzhuyu decoction by RP-HPLC-DAD [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2012, 21(4): 338-344.
- [94] 苏秀丽, 印 敏, 徐 曙, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析吴茱萸化学成分 [J]. 中成药, 2017, 39(6): 1223-1227.
- [95] 甄 攀, 梁惠花, 王治宝, 等. 吴茱萸炮制品中总黄酮的含量及其清除羟自由基的作用研究 [J]. 中成药, 2005, 27(9): 1041-1044.
- [96] 程宇欣, 陈两绵, 王智民, 等. UHPLC-QTOF-MS 法分析鉴定吴茱萸水提物在大鼠血浆、尿液和粪便中的原形成分及其代谢产物 [J]. 药学学报, 2017, (7): 1157-1164.
- [97] Yang S, Tian M, Yuan L, *et al.* Analysis of *E. rutaecarpa* alkaloids constituents *in vitro* and *in vivo* by UPLC-Q-TOF-MS combined with diagnostic fragment [J]. *J Anal Methods Chem*, 2016(5): 1-10.
- [98] Azuma K, Ippoushi K, Nakayama M, *et al.* Absorption of chlorogenic acid and caffeic acid in rats after oral administration [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(11): 5496-5500.
- [99] 杨宏博, 肖小河, 赵艳玲, 等. 黄连、吴茱萸药对的研究进展 [J]. 中国药房, 2010, 21(15): 1432-1434.
- [100] 赵 平, 许 浚, 张铁军, 等. “病-证-方-药”结合探析左金丸配伍的科学内涵 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3380-3385.