

川楝子的化学成分、药理作用及其毒性研究进展

李海波¹, 马森菊², 石丹枫², 王振中¹, 姚新生², 于洋^{2*}, 肖伟^{1*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

2. 暨南大学中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632

摘要: 川楝子作为传统中药, 广泛应用于驱虫, 是天然的杀虫剂。川楝子化学成分丰富, 主要含有柠檬苦素型三萜、木脂素、黄酮、甾体、有机酸等成分, 其具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌、消炎镇痛、抗病毒、驱虫等广泛的药理作用, 但由于川楝子有肝毒性、妊娠毒性等使其应用受到一定的限制。对川楝子的化学成分、药理作用和毒性研究进展进行综述, 为其进一步的开发研究和临床应用提供科学依据。

关键词: 川楝子; 柠檬苦素型三萜; 木脂素; 黄酮; 甾体; 驱虫; 抗肿瘤; 抗氧化; 抗菌; 消炎镇痛; 抗病毒; 肝毒性

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)15-4059-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.15.027

Research progress on chemical constituents, pharmacological action and toxicity of *Melia toosendan*

LI Hai-bo¹, MA Sen-ju², SHI Dan-feng², WANG Zhen-zhong¹, YAO Xin-sheng², YU Yang², XIAO Wei¹

1. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Abstract: As a traditional Chinese medicine, *Melia toosendan* is widely used as a natural deworming agent. *M. toosendan* is rich in chemical components, including limonoid-type triterpenes, lignans, flavonoids, steroids, organic acids and so on. Its pharmacological activities are mainly anti-tumor, anti-oxidation, anti-bacterial, anti-inflammatory and analgesic effects, antiviral, deworming. The application of *M. toosendan* is limited due to its hepatotoxicity, pregnancy toxicity and so on. In this paper, the chemical constituents, pharmacological activities and toxicity of *M. toosendan* were reviewed, which will provide scientific basis for its further development research and clinical application.

Key words: *Melia toosendan* Sieb. et Zucc.; limonoid-type triterpenes; lignans; flavonoids; steroids; expelling parasite; antitumor; anti-oxidant; antibacterial; antiphlogistic and analgesic; antiviral; hepatotoxicity

《中国药典》2015年版^[1]规定川楝子为楝科(Meliaceae)楝属 *Melia* L. 植物川楝 *Melia toosendan* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果实, 又名川楝、金铃子、川楝实等。川楝子含三萜、木脂素、黄酮、甾体、有机酸等多种化学成分, 具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌、消炎镇痛、抗病毒、驱虫等广泛的药理作用。其生于土壤湿润、肥沃的杂木林和疏林内, 主产于甘肃、湖北、四川、贵州和云南等省, 其他省区亦有广泛栽培。本文就川楝子的化学成分、药理作用及毒性进行综述, 为其进一步的开发研究和临床应

用提供科学依据。

1 化学成分

川楝子中含有多种类型的化合物, 包括三萜、木脂素、黄酮、甾体、有机酸及其他类成分, 主要成分为柠檬苦素型三萜。

1.1 三萜类

三萜类化合物是川楝子中报道最多的一类化学成分, 也是其主要的活性成分, 至今已经从川楝子中分离得到 170 个三萜类化合物, 其中以柠檬苦素型三萜居多。

收稿日期: 2019-12-27

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81630097); 热毒宁注射液标准化建设(ZYBZH-C-JS-31)

作者简介: 李海波(1985—), 女, 福建省宁德市人, 高级工程师, 博士, 研究方向为中药及天然药物的活性成分研究。

E-mail: lihaibo1985124@sina.com

*通信作者 于洋, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药及天然药物活性成分研究。Tel: (020) 5225849 E-mail: 1018yuyang@163.com

肖伟, 研究员级高级工程师, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型的研究与开发。

Tel: (0518) 85521956 E-mail: xw_kanion@163.com

1.1.1 甘遂烷型三萜 甘遂烷型三萜具有环戊烷骈多氢菲的基本母核,一般 17 位上有 8 个碳原子组成的侧链,母核上一般有 5 个甲基,即 4 位有偕二甲基,10 位和 14 位各有 1 个甲基(10 β 、14 β),另 1 个甲基连接在 13 位上(13 α),C-17 侧链为 α 构型。具体化合物名称及结构见表 1 和图 1。

1.1.2 达玛烷型三萜 Fang 等^[2]从川楝子果实中分离到 1 个达玛烷型三萜 12 β ,20 β -dihydroxydammar-

24-en-3-one (40),其结构特点是 4 位有偕二甲基,8 位和 10 位各有 1 个 β -构型的角甲基,13 位上连有 β -H, C-17 侧链为 β -构型。

1.1.3 柠檬苦素型三萜 柠檬苦素类成分是一类高度氧化的具有 4,4,8-三甲基-17-呋喃甾体骨架的化合物或其衍生物的总称。在生源上,柠檬苦素是由 Δ^7 -tinucallol 或者 Δ^7 -euphol 经过降解失掉 C-17 侧链末端的 4 个碳原子衍生而来,因此这类化合物又称

表 1 川楝子中的甘遂烷型三萜类化合物

Table 1 Tirucallane-type triterpenes from *M. toosendan*

编号	化合物	CAS 号	参考文献
1	25- <i>O</i> -甲基苦楝酮二醇 (25- <i>O</i> -methylmelianodiol)	2077183-37-8	2
2	苦楝酮二醇 (melianodiol)	32764-64-0	2
3	21 α -甲基苦楝酮二醇 (21 α -methylmelianodiol)	956104-89-5	2
4	21 β -甲基苦楝酮二醇 (21 β -methyl-melianodiol)	956104-90-8	2
5	21 α ,25-二甲基苦楝酮二醇 (21 α ,25-dimethylmelianodiol)	413614-51-4	2
6	21 β ,25-二甲基苦楝酮二醇 (21 β ,25-dimethylmelianodiol)	413614-49-0	2
7	21-氧代苦楝酮二醇 (21-oxo-melianodiol)	32764-65-1	2
8	(3 <i>S</i> ,21 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,23-epoxy-21,25-dimethoxytirucall-7-ene-3,24-diol	2077117-35-0	2
9	苦楝子三醇 (meliantriol)	25278-95-9	2
10	meliasenin S	1383711-85-0	2
11	meliasenin T	1360950-60-2	2
12	21-氧代苦楝子三醇 (21-oxo-meliantriol)	1444235-80-6	2
13	meliasenin Q	1255705-35-1	3
14	meliasenin R	1255705-26-0	3
15	(21 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-21,23-epoxy-24-hydroxy-21-methoxytirucalla-7,25-dien-3-one	2077078-98-7	2
16	(21 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-21,23-epoxy-21,24-dihydroxytirucalla-7,25-dien-3-one	2077078-99-8	2
17	meliasenin B	1221262-77-6	4
18	toosendanin acid A	1050570-27-8	2
19	苦楝萜酸甲酯 (methyl kulonate)	22611-37-6	2
20	3 β ,16 β -dihydroxyeupha-7,24-dien-21-oic acid methyl ester	50430-57-4	2
21	十二烷酸 (azedarachic acid)	245072-64-4	5
22	meliasenin E	1221262-80-1	6
23	苦楝皮萜酮 (kulinone)	21688-61-9	3
24	toosendansin D	1802166-82-0	7
25	meliasenin I	1255705-27-1	3
26	meliasenin J	1255705-28-2	3
27	meliastatin 3	481067-01-0	3
28	meliasenin K	1255705-29-3	3
29	meliasenin L	1255705-30-6	3
30	meliastatin 5	481067-04-3	3
31	meliasenin M	1255705-31-7	3
32	meliasenin N	1255705-32-8	3
33	meliasenin O	1255705-33-9	3
34	21- <i>O</i> -acetyl toosendantriol	101242-49-3	8
35	meliasenin P	1255705-34-0	3
36	脂苦楝子醇 (lipomelianol)	102087-46-7	9
37	苦楝子醇 (melianol)	16838-01-0	9
38	苦楝子酮 (melianone)	6553-27-1	9
39	turraeanthin	5532-42-3	9

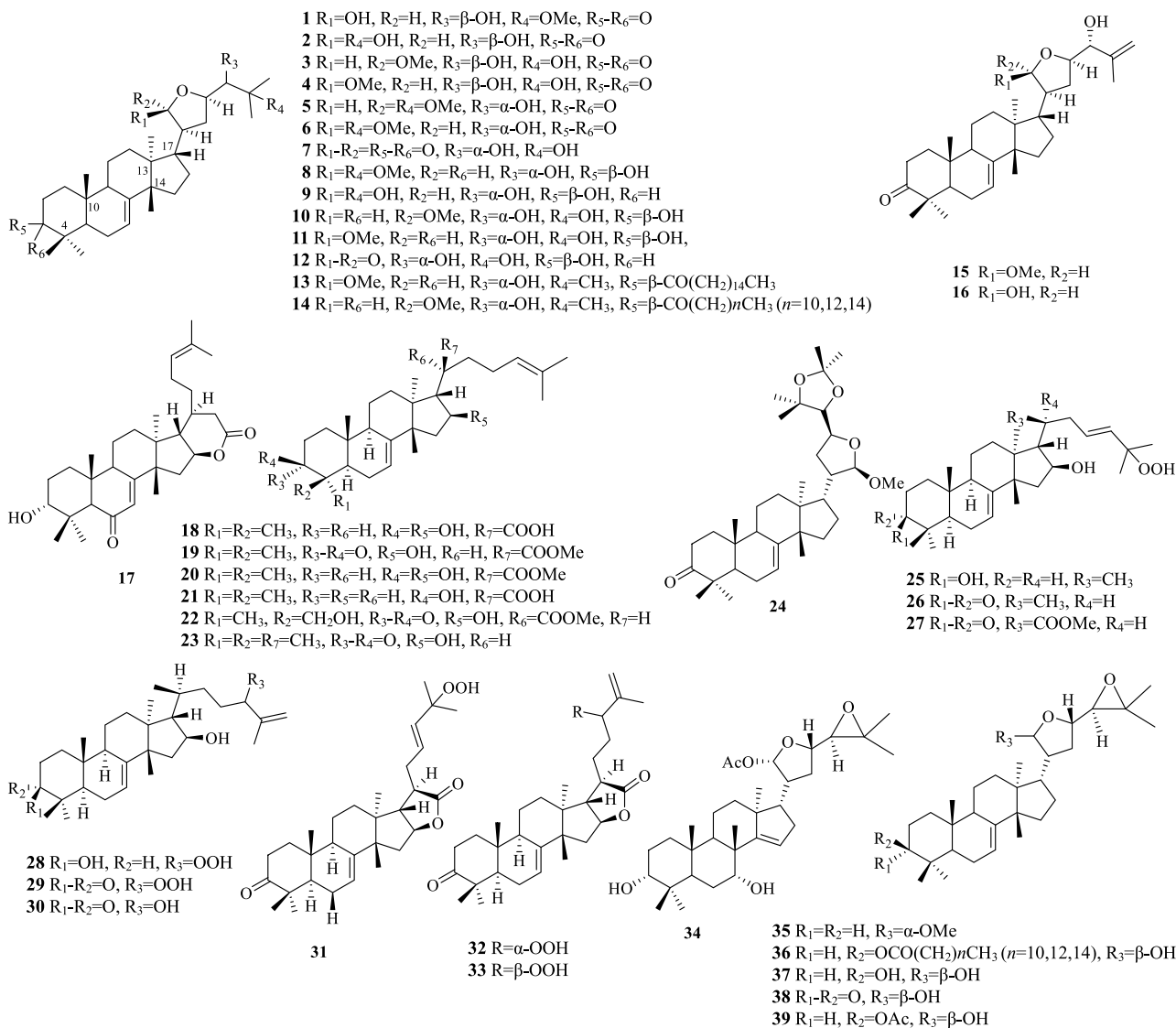


图 1 川楝子中甘遂烷型三萜类化合物结构

Fig. 1 Structures of tirucallane-type triterpenes in *M. toosendan*

为四降三萜 (hetranortriterpenoids)。根据其结构, 将其分为四环完整型 (表 2 和图 2) 和 C 环开环型 (表 3 和图 3)。

1.2 木脂素类

木脂素是一类由 2 分子苯丙素衍生物即 (C₆-C₃ 单位) 聚合而成的天然化合物, 通常所指其二聚体, 少数见三聚体、四聚体, 多数呈游离状态, 少数与糖结合成苷。川楝子中木脂素类化合物包括四氢呋喃类、苯并呋喃类、双四氢呋喃类等, 化合物名称及结构见表 4 和图 4。

1.3 黄酮类

川楝子含有以 2-苯基色原酮为母核的黄酮类化合物, 部分化合物与糖结合成苷, 也有游离体, 包

括二氢黄酮、黄酮醇、异黄酮等 (表 5 和图 5)。

1.4 甾体类

川楝子中还有少数甾体类化合物, 此类化合物具有环戊烷多氢菲的基本骨架结构, 4 个环有不同的稠合方式, 此外在环戊烷多氢菲母核上通常有 2 个角甲基 (C-10, C-13) 和 1 个含有不同碳原子数的侧链或含氧基团如羟基、羰基等 (C-17), C-3 位有羟基取代也可与糖结合成苷, 见表 6 和图 6。

1.5 有机酸类

川楝子中还含有部分有机酸类化合物。其所含的酸性成分多为含羟基和羧基等酸性基团的小分子化合物, 也可与葡萄糖基结合成糖苷, 化合物名称及结构见表 7 和图 7。

表 2 川楝子中四环完整柠檬苦素型三萜类化合物

Table 2 Four holonomic rings limonoid-type triterpenes from *M. toosendan*

编号	化合物	CAS 号	参考文献	编号	化合物	CAS 号	参考文献
41	(13 α ,17 α)-3 α ,7 α -di(acetyloxy)-21,23-epoxy-4,4,8-trimethyl-24-nor-5 α -chola-14,20,22-trien-1 α -ol	20090-04-4	7	71	trichilin J	160955-45-3	10
42	deoxyhavanensin-7-acetate	534600-73-2	7	72	trichilin K	169056-24-0	10
43	24-nor-5 α ,13 α ,17 α -chola-14,20,22-triene-3 β ,7 α -diol,21,23-epoxy-4,4,8-trimethyl-3-acetate	30317-18-1	7	73	trichilin L	169056-25-1	10
44	1,2-dehydromeldenin	227288-20-2	7	74	1- <i>O</i> -acetyltrichilin H	181799-11-1	10
45	(+)-nimocinol	95260-96-1	7	75	meliatoosenin E	1355996-99-4	14
46	印苦楝酮 (azadirone)	25279-67-8	10	76	toosendanal	244179-29-1	17
47	trichilinin E	220698-25-9	2	77	meliarachin K	1334481-73-0	6
48	1-cinnamoyltrichilinin	117869-72-4	11	78	meliarachin G	1334481-69-4	6
49	trichilinin D	220698-24-8	5	79	12-dehydroneoazedarachin D	1429746-96-2	6
50	meliatoosenin K	1314643-37-2	12	80	(2 <i>S</i>)-19,29-epoxy-29- <i>O</i> -methyl-1 α ,3 α ,7 α ,29-tetrahydroxymeliacane-11,15-dione-3-acetate	1429665-35-9	6
51	trichilinin B	117842-13-4	10	81	meliatoosenin H	1355997-02-2	14
52	trichilinin C	172670-52-9	10	82	meliatoxin B1	87617-81-0	16
53	14,15-deoxy-11-oxohavanensin-3,12-diacetate	1627899-12-0	13	83	12-hydroxyamoorastatone	174513-13-4	10
54	12 α -hydroxymeliatoosenin	1628026-28-7	13	84	异川楝素 (isotoosendanin)	97871-44-8	10
55	meliatoosenin I	1355997-03-3	14	85	neoazedarachin A	207447-73-2	10
56	meliatoosenin J	1355997-04-4	14	86	neoazedarachin B	207447-74-3	10
57	3-deacetyl-1,6-diacetylsendanin	1613615-06-7	5	87	neoazedarachin D	207447-75-4	10
58	12- <i>O</i> -acetyltrichilin B	95360-12-6	15	88	butenolide	1558056-69-1	10
59	meliarachin C	1334481-65-0	6	89	meliatoosenin F	1355997-01-1	14
60	川楝素 (toosendanin)	58812-37-6	6	90	toosendone	1019856-10-0	18
61	29 β -川楝素 (29 β -toosendanin)	66052-49-1	6	91	acetyltrichilenone	42483-64-7	10
62	trichilin H	156250-68-9	16	92	trichilenone	23599-56-6	10
63	12-hydroxyamoorastatin	71590-47-1	10	93	7-acetylneotrichilenone	18046-82-7	10
64	azedarachin A	157622-62-3	10	94	neotrichilenone	18046-81-6	10
65	12- <i>O</i> -acetylazedarachin A	157750-73-7	10	95	[C(<i>S</i>),1 α ,3 α ,4 β ,5 α ,7 α ,12 α ,13 α ,17 α]-24-norchola-15,20,22-triene-4-carboxaldehyde-1,3,7,12,15-pentakis(acetyloxy)-21,23-epoxy-19-hydroxy-4,8-dimethyl-11-oxo-cyclic-4,19-acetyl acetal	220629-07-2	10
66	azedarachin B	197457-99-1	10				
67	12- <i>O</i> -acetylazedarachin B	163634-39-7	10				
68	sendanin	62078-28-8	10				
69	trichilin B	77210-33-4	10				
70	trichilin I	160955-44-2	10				

1.6 其他类

此外,川楝子中还含有链状烷烃类、醇类、醚类等成分,亦可与糖结合成苷。化合物名称及结构见表 8 和图 8。

2 药理活性

近年来,川楝子被发现具有抗肿瘤、抗阿尔茨海默病(AD)、抗氧化、抗炎、抗菌、抗肉毒等生物活性。从川楝子中分离到的化合物活性研究表明,其主要活性成分是三萜类化合物,具体单体化合物的活性见表 9。

2.1 抗肿瘤活性

大量的研究发现川楝素具有广谱抗肿瘤效果,

能够抑制多种人源肿瘤细胞增殖,包括人肺癌细胞^[33] [抑制转化生长因子- β (TGF- β 1) 诱导的上皮间质转化、迁移、入侵、黏附]、人胃癌细胞^[34] (抑制 p38 MAPK 通路)、恶性胶质瘤^[35] (感应雌激素受体 β 和 p53)、乳腺癌细胞^[36] [逆转磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 抑制剂阿霉素的耐药性],诱导细胞凋亡^[37] (抑制 Akt/GSK-3 β / β -catenin 信号通路)、结肠癌细胞 SW480 和 CT26^[38] [增加线粒体膜通透性释放细胞色素 C,诱导 Caspase-9 活性,进而激活 aspase-3 和 poly (ADP-ribose) 聚合酶的裂解]、HL-60 细胞^[39-40] (激活脱氧胞苷激酶、JNK 信号通路)、肝癌细胞^[41] (诱导线粒体依赖性细胞凋亡)、组织细胞淋巴瘤

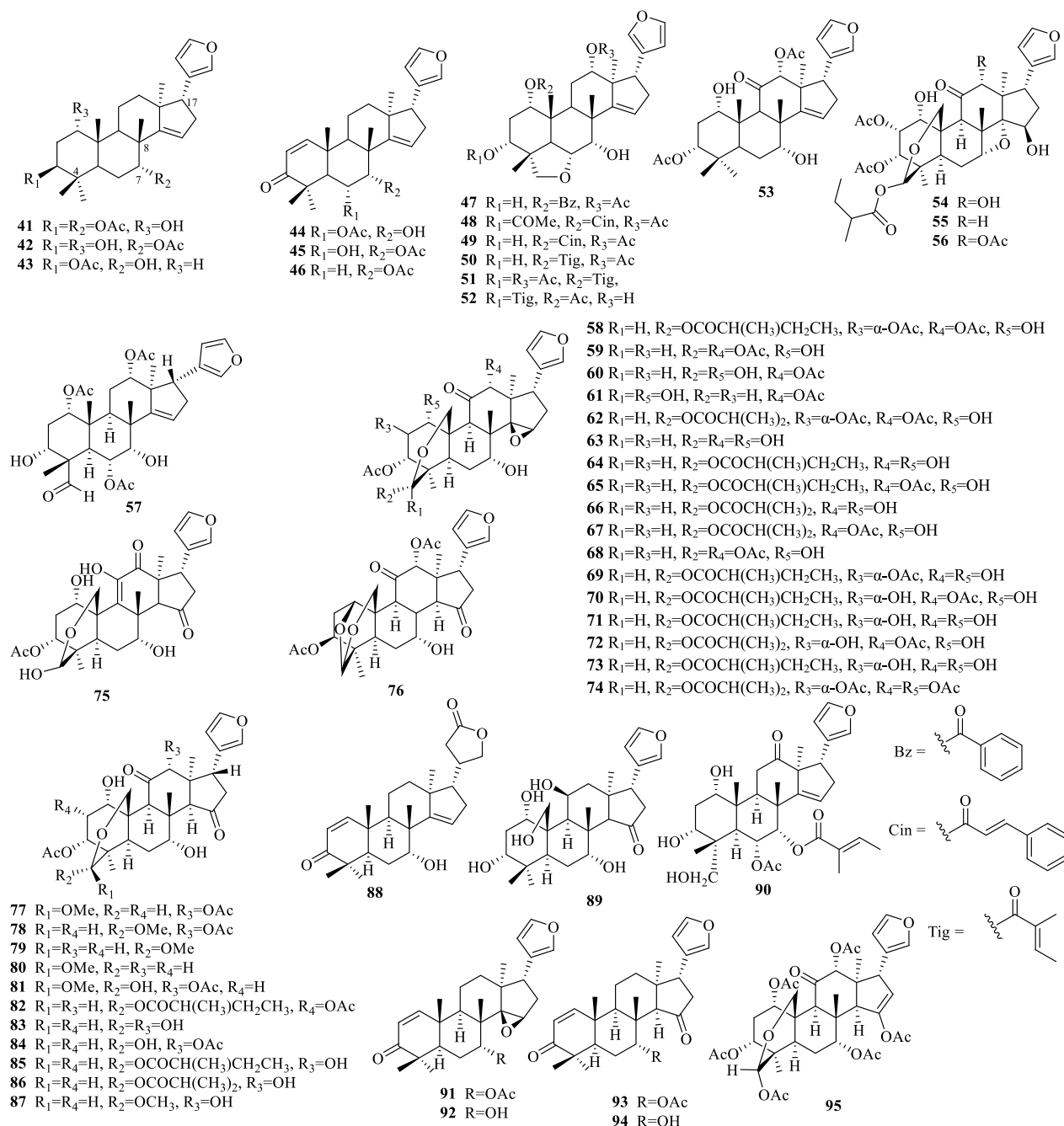


图 2 川楝子中四环完整柠檬苦素型三萜类化合物的结构

Fig. 2 Structures of four holonomic rings holonomic limonoid-type triterpenes in *M. toosendan*

U937 细胞^[42]（导致细胞在 S 期的剂量和时间依赖性积累）等。还有研究表明，与阿霉素相比，川楝素对人癌细胞体外生长具有更敏感的抑制作用^[43]，且呈时间和浓度依赖关系。川楝素通过抑制癌细胞在体内和体外的增殖和诱导癌细胞凋亡发挥抗癌作用^[44]。

2.2 抑制脂肪形成活性

Chen 等^[45]研究发现川楝素通过降低脂肪细胞脂质的积累，下调脂肪形成相关转录因子的表达，

抑制脂肪生成酶和脂肪细胞因子的表达以及激活 wnt/ β -catenin 信号通路来抑制脂肪的形成。

2.3 抗氧化活性

采用亚硝酸盐自由基清除法、2,2-二苯基-1-苦基肼（DPPH）自由基清除法、超氧化物自由基清除法和羟基自由基清除法对川楝子多糖体外抗氧化活性进行了评价，结果均表明川楝子多糖具有较强的抗氧化活性^[46-47]。

表 3 川楝子中 C 环开环柠檬苦素型三萜类化合物

Table 3 C ring opening limonoid-type triterpenes from *M. toosendan*

编号	化合物	CAS 号	参考文献
96	12-ethoxynimbolin E	1941147-56-3	13
97	12-ethoxynimbolin F	1940196-25-7	13
98	1 α -benzoyloxy-3 α -acetoxyl-7 α -hydroxy-12 β -ethoxynimbolin	1239945-88-0	13
99	nimbolin B	76689-93-5	13
100	toosendansin C	1802166-81-9	13
101	toosendansin B	1802166-80-8	7
102	1 α ,3 α -dihydroxyl-7 α -tigloyloxy-12 α -ethoxynimbolin	1613615-07-8	15
103	1 α ,7 α -ditigloyloxy-3 α -acetoxyl-12 α -ethoxynimbolin	1613615-08-9	15
104	12-O-ethyl-1-deacetylnimbolin B	1033203-59-6	19
105	12-O-ethyl-nimbolin B	1383604-86-1	15
106	12 α -1-O-tigloyl-1-O-deacetyl-nimbolin B		20
107	12 β -1-O-tigloyl-1-O-deacetyl-nimbolin B	1426089-45-3	20
108	12 α -nimbolin A		20
109	12 β -nimbolin A	220698-26-0	20
110	1-deacetylnimbolin B	76689-98-0	20
111	nimbolin D	269741-52-8	6
112	meliatoosenin L	1355997-05-5	14
113	meliatoosenin M	1355997-06-6	14
114	meliatoosenin N	1355997-07-7	14
115	meliatoosenin O	1239945-87-9	14
116	12-O-ethylnimbolin B		21
117	12-O-methy-1-O-tigloyl-1-O-deacetylnimbolin B	1383604-85-0	21
118	12-O-ethy-1-deacetylnimbolin B		21
119	1 α -benzoyloxy-3 α -acetoxyl-7 α -hydroxyl-12 α -ethoxyl nimbolin	1613615-09-0	22
120	12-ethoxynimbolin B	1019854-60-4	18
121	12-ethoxynimbolin C	1019854-61-5	18
122	12-ethoxynimbolin D	1019854-62-6	18
123	12-O-methylvolkensin	244179-69-9	17
124	nimbolin C	269741-37-9	17
125	1-deacetylnimbolin A	220698-27-1	23
126	1 α ,7 α -dihydroxyl-3 α -acetoxyl-12 α -ethoxynimbolin		24
127	toosendansin A	1802166-79-5	13
128	1-O-tigloyl-1-O-debenzoylohchinal	122688-84-0	19
129	印楝醛 (ohchinal)	67023-79-4	7
130	3-deacetylsalannin	1110-56-1	5
131	3-deacetyl-4-demethylsalannin	1621682-24-3	5
132	ohchinin	67023-80-7	5
133	ohchinin acetate	67023-81-8	5
134	1-O-decinnamoyl-1-O-benzoylohchinin	1429747-00-1	5
135	印楝沙兰林 (salannin)	992-20-1	6
136	3-O-deacetyl-3-O-tigloylsalannin	310904-28-0	6
137	1-O-decinnamoyl-1-O-Z-cinnamoylohchinin	768396-29-8	6

续表 3

编号	化合物	CAS 号	参考文献
138	1- <i>O</i> -decinamoyl-1- <i>O</i> -benzoylohchinin acetate	67023-77-2	6
139	1- <i>O</i> -cinnamoyl-1- <i>O</i> -debenzoylohchinal	1383604-87-2	21
140	ohchinolide	1429747-02-3	5
141	1-decinnamoyl-1-benzoylohchininolide	1429747-04-5	5
142	23-methoxyohchininolide A	1429747-06-7	5
143	23-methoxyohchininolide B	1429747-08-9	5
144	23-hydroxyohchininolide	1429747-10-3	5
145	1- <i>O</i> -decinamoyl-1- <i>O</i> -benzoyl-23-hydroxyohchininolide	1429747-12-5	6
146	3-deacetyl-28-oxosalannin	1621682-25-4	5
147	1-decinnamoyl-1-benzoyl-28-oxoohchinin	1429747-18-1	5
148	3-deacetyl-4'-demethyl-28-oxosalannin	1429747-20-5	5
149	1- <i>O</i> -decinamoyl-1- <i>O</i> -benzoyl-28-oxoohchinin	1429747-18-1	6
150	1-detigloylohchinolal	1621682-26-5	5
151	mesendanin E	1239041-22-5	5
152	ohchinolal	86160-86-3	5
153	1- <i>O</i> -detigloyl-1- <i>O</i> -benzoyloh-chinolal	768396-28-7	6
154	1- <i>O</i> -detigloyl-1- <i>O</i> -cinnamoyloh-chinolal	768396-29-8	6
155	3- <i>O</i> -acetylohchinolal	200353-18-0	25
156	21-hydroxyisoohchininolide	1429747-14-7	6
157	17-defurano-17-oxoohchinin	1429747-16-9	6
158	meliatoosenin P	1355997-08-8	14
159	meliatoosenin Q	1355997-09-9	14
160	meliatoosenin R	1355997-10-2	14
161	meliatoosenin S	1355997-11-3	14
162	12-ethoxynimbolinin A	1019854-59-1	18
163	spirosendan	220137-96-2	23
164	nimbolidin B	76689-94-6	10
165	nimbolidin C	169056-26-2	10
166	nimbolidin D	169056-27-3	10
167	nimbolidin E	169056-28-4	10
168	nnimbolidin F	200399-46-8	10
169	ohchinolide B	71902-49-3	10
170	ohchinolide C	200399-45-7	10

2.4 治疗神经退行性疾病

Cho 等^[48]发现川楝子醇提物 ID1201 可以改善 5×FAD 小鼠（携带 5 个家族性基因突变的 APP/PS1 转基因 AD 模型小鼠）的空间学习障碍，降低淀粉样蛋白的水平，可能具有潜在的治疗阿尔茨海默病的作用。小胶质细胞的过度活化可能是神经退行性疾病的发病机制之一。Li 等^[49]发现 12β-1-*O*-tigloyl-1-*O*-deacetyl-nimbolinin B (TNB) 能显著抑制脂多糖 (LPS) 刺激的小胶质细胞中 NO 和 TNF-α 的产

生，抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、TNF-α、环氧合酶-2 (COX-2) 和白细胞介素-1β (IL-1β) 的基因表达，抑制细胞内活性氧的生成，减弱 NF-κB 的核易位，抑制 LPS 刺激的 BV-2 细胞中 c-jun N 端激酶 (JNK) 的活化，降低活化小胶质细胞在共培养体系中对海马细胞 HT-22 的细胞毒性，表明 TNB 是小胶质细胞介导炎症的有效抑制剂。Park 等^[50]发现川楝子醇提物 ID1201 通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 通路，具有抗淀粉样变作用。

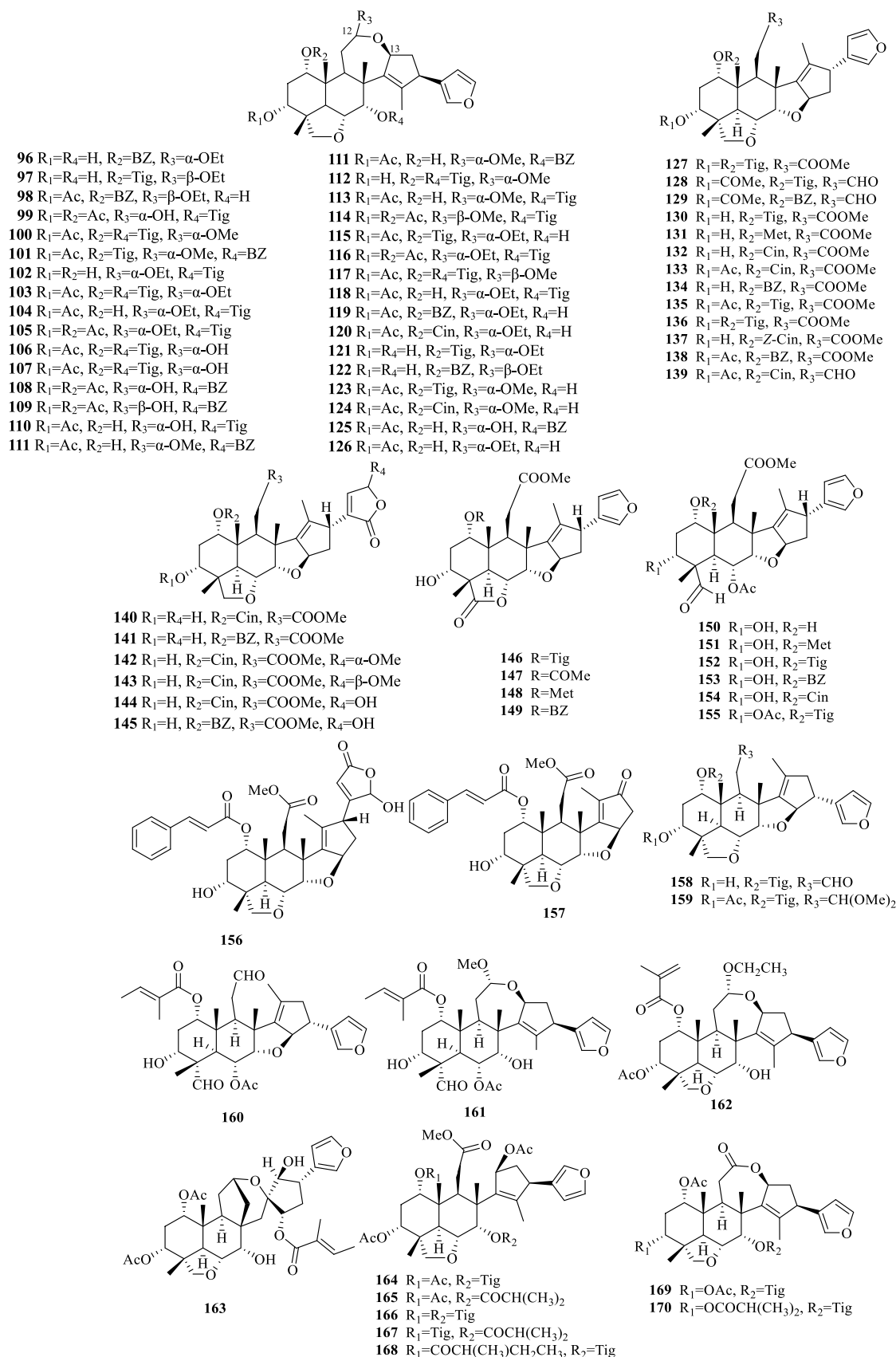


图 3 川楝子中 C 环开环柠檬苦素型三萜类化合物的结构

Fig. 3 Structures of C ring opening limonoid-type triterpenes in *M. toosendan*

表 4 川楝子中的木脂素类化合物

Table 4 Lignans from *M. toosendan*

编号	化合物	CAS 号	参考文献
171	<i>threo</i> -guaiacyloxyglycerol- β -O-4'-coniferyl aldehyde ether	1954754-09-6	26
172	<i>erythro</i> -guaiacyloxyglycerol- β -O-4'-coniferyl aldehyde ether	1954754-12-1	26
173	<i>threo</i> -guaiacyloxyglycerol- β -O-4'-guaiacyl aldehyde ether	1954754-13-2	26
174	<i>erythro</i> -guaiacyloxyglycerol- β -O-4'-guaiacyl aldehyde ether	1954754-15-4	26
175	<i>threo</i> -guaiacyloxyglycerol- β -O-4'-coniferyl ether	117703-32-9	27
176	<i>erythro</i> -guaiacylglycerol-8'-vanillin ether	79389-53-0	27
177	<i>threo</i> -guaiacylglycerol-8'-vanillin ether	524937-13-1	27
178	<i>erythro</i> -guaiacylglycerol-8'-(4-hydroxymethyl-2-methoxyphenyl) ether	144877-72-5	27
179	<i>threo</i> -guaiacylglycerol 8'-(4-hydroxymethyl-2-methoxyphenyl) ether	524937-14-2	27
180	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,3-diguaiacyl-4-hydroxyl tetrahydrofuran	1954754-22-3	26
181	<i>trans</i> -2-guaiacyl-3-hydroxymethyl-5-(<i>cis</i> -3'-hydroxymethyl-5'-formyl-7'-methoxybenzofuranyl)-7-methoxybenzofuran	1954754-18-7	26
182	<i>erythro</i> -guaiacylglycerol- β -O-4'-(+)-5,5'-dimethoxylariciresinol ether	1954754-20-1	26
183	meliasendanin A	1820034-02-3	27
184	meliasendanin C	1820034-04-5	27
185	meliasendanin B	1820034-03-4	27
186	<i>threo</i> -dihydroxydehydroconiferyl alcohol	1803414-99-4	27
187	meliasendanin D	1820034-05-6	27
188	1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[3-[(1 <i>E</i>)-3-hydroxy-1-propenyl]-5-methoxyphenoxy]-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,3-propanediol	847476-37-3	27
189	(+)-pinioresinol	487-36-5	27
190	clemaphenol A	362606-60-8	3
191	皮树脂醇 (medioresinol)	40957-99-1	28
192	evafolin B	1961305-60-1	27
193	(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,8' <i>S</i>)-3,3'-dimethoxy-4,4',9-trihydroxy-7,9'-epoxylignan-7'-one	252333-76-9	27
194	表松酯醇 (epipinioresinol)	24404-50-0	28
195	($\pm$)-balanophonin	80286-36-8	28

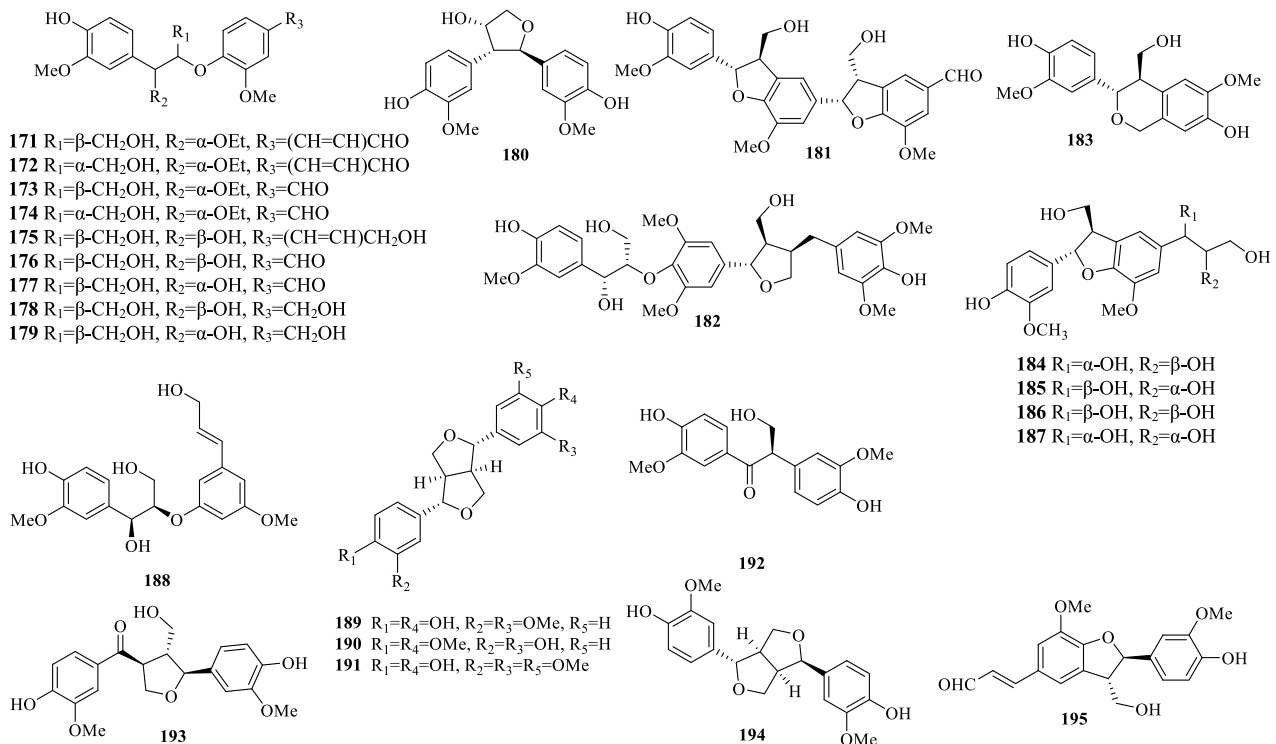


图 4 川楝子中木脂素类化合物的结构

Fig. 4 Structures of lignans in *M. toosendan*

表5 川楝子中的黄酮类化合物
Table 5 Flavonoids from *M. toosendan*

编号	化合物	CAS 号	参考文献
196	高北美圣草素 (homoeriodictyol)	446-71-9	29
197	clematine	150172-22-8	30
198	槲皮素 (quercetin)	117-39-5	28
199	山柰酚 (kaempferol)	520-18-3	30
200	异槲皮苷 (isoquercitrin)	21637-25-2	28
201	芦丁 (rutin)	153-18-4	28
202	大豆苷元 (daidzein)	486-66-8	30

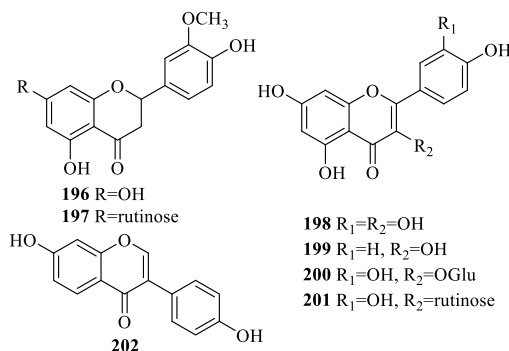


图5 川楝子中黄酮类化合物的结构

Fig. 5 Structures of flavonoids in *M. toosendan*

表6 川楝子中的甾体类化合物
Table 6 Steroids from *M. toosendan*

编号	化合物	CAS 号	参考文献
203	(20 <i>S</i>)-5-stigmastene-3 β ,7 α ,16 β ,20-tetrol	1255520-83-2	3
204	(20 <i>S</i>)-5-ergostene-3 β ,7 α ,16 β ,20-tetrol	1242442-54-1	3
205	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	83-46-5	3
206	7 α -羟基谷甾醇 (7 α -hydroxysitosterol)	34427-61-7	3
207	7 β -羟基谷甾醇 (7 β -hydroxysitosterol)	15140-59-7	3
208	(22 <i>E</i> ,24 <i>S</i>)-5 α ,8 α -epidioxy-24-methylcholesta-6,22-dien-3 β -ol	55722-34-4	3
209	(22 <i>E</i> ,24 <i>S</i>)-5 α ,8 α -epidioxy-24-methylcholesta-6,9,22-trien-3 β -ol	78342-38-8	3
210	豆甾醇 (stigmasterol)	83-48-7	30
211	daucosterine	474-58-8	3

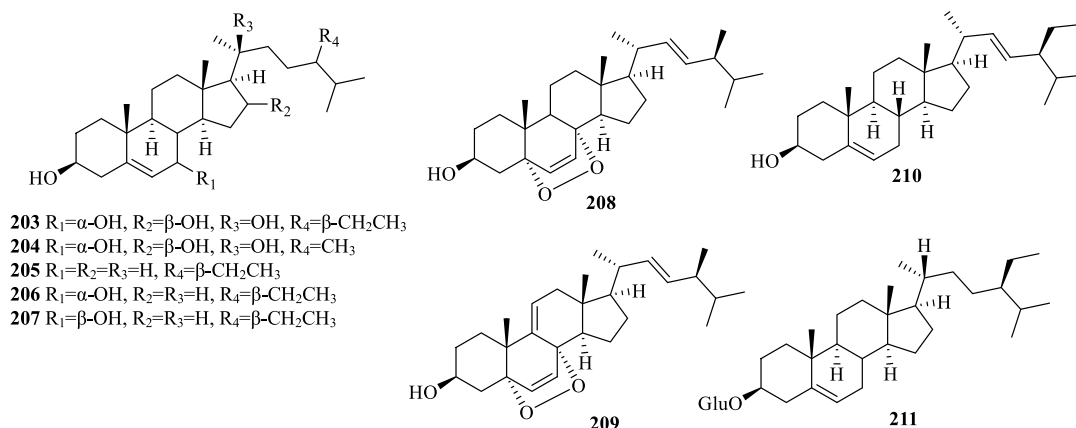


图6 川楝子中甾体类化合物的结构

Fig. 6 Structures of steroids in *M. toosendan*

2.5 抗炎镇痛

Xie 等^[51]采用小鼠扭体法、热板法对川楝子醇提物进行抗炎镇痛作用研究,结果表明川楝子醇提物具有明显的抗炎镇痛作用。向晓雪等^[52]采用热板法、辐射热刺激法及电刺激法观察川楝子醇提物对小鼠感觉神经的影响,发现其可提高小鼠热痛阈值及尾痛阈值;运用在体间接检测法,考察川楝子醇提物对大鼠坐骨神经的神经传导速度(NCV)的影

响,结果表明其能延缓大鼠神经传导速度。电镜结果表明川楝子醇提物可导致大鼠坐骨神经髓鞘纤维脱髓鞘,雪旺氏细胞数目减少。程蕾等^[53]采用冰乙酸或甲醛致痛复制小鼠疼痛模型、角叉菜胶致足肿胀和二甲苯致耳肿胀等炎症模型研究川楝子醋酸乙酯、石油醚、80%乙醇及水提取物的镇痛和抗炎等作用,发现川楝子醋酸乙酯提取液有明显的抗炎、镇痛作用,但是川楝子水提物无明显镇痛和抗炎作用。

Table 7 Organic acids from *M. toosendan*

编号	化合物	CAS 号	参考文献
212	硬脂酸 (stearic acid)	57-11-4	29
213	亚油酸 (linoleic acid)	60-33-3	29
214	琥珀酸 (succinic acid)	110-15-6	29
215	toosenoside A	1820034-06-7	27
216	阿魏酸 (ferulic acid)	1135-24-6	30
217	咖啡酸 (caffeic acid)	331-39-5	30
218	香草酸 (vanillin acid)	121-34-6	29
219	原二茶酚 (protocatechuic acid)	99-50-3	30
220	丁香酸 (syringic acid)	530-57-4	28
221	异香草酸 (isovanillic acid)	645-08-9	28
222	对羟基苯甲酸 (<i>p</i> -hydroxybenzoic acid)	99-96-7	28
223	异香草醛 (isovanillin)	621-59-0	29
224	香草醛 (vanillin)	121-33-5	29
225	对羟基苯甲醛 (<i>p</i> -hydroxybenzaldehyde)	123-08-0	28
226	松柏醛 (coniferyl aldehyde)	458-36-6	28

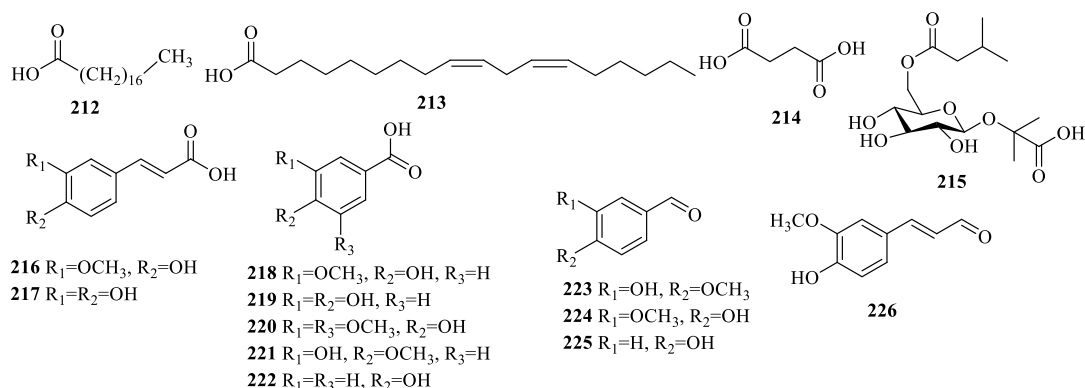


Fig. 7 Structures of organic acids in *M. toosendan*

Table 8 Other constituents from *M. toosendan*

编号	化合物	CAS 号	参考文献
227	正三十一烷 (<i>n</i> -hentriacontane)	630-04-6	29
228	正二十八烷醇 (octacosyl alcohol)	557-61-9	29
229	三十烷-15-醇 (15-triacontanol)	31849-26-0	31
230	meliadanoside A	286369-46-8	31
231	meliadanoside B	286369-47-9	31
232	5-羟甲基糠醛 (5-hydroxymethylfurfural)	21300-07-2	28
233	cirsiumaldehyde	7389-38-0	28

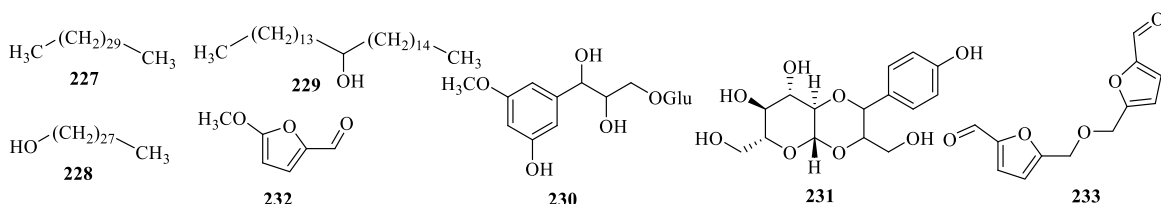


Fig. 8 Structures of other constituents in *M. toosendan*

表 9 川楝子中化合物的活性报道

Table 9 Activity reports of compounds in *M. toosendan*

名称	结构类型	活性类型	活性结果	参考文献
meliasenin I	甘遂烷型三萜	细胞毒	对人骨肉瘤 U20S 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞的半抑制浓度 (IC ₅₀) 分别为 9.5、11.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin J	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 U20S 细胞、MCF-7 细胞的 IC ₅₀ 分别为 14.3、1.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin K	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 U20S 细胞、MCF-7 细胞的 IC ₅₀ 分别为 7.3、2.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin L	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 U20S 细胞、MCF-7 细胞的 IC ₅₀ 分别为 9.5、9.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin M	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 MCF-7 细胞的 IC ₅₀ 为 16.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin N	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 U20S 细胞、MCF-7 细胞的 IC ₅₀ 分别为 8.8、3.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin O	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 U20S 细胞、MCF-7 细胞的 IC ₅₀ 分别为 23.9、2.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin P	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 MCF-7 细胞 IC ₅₀ 为 6.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin Q	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 U20S 细胞 IC ₅₀ 为 3.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
meliasenin R	甘遂烷型三萜	细胞毒	对 MCF-7 细胞 IC ₅₀ 为 28.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3
trichilin E	柠檬苦素型三萜	细胞毒	对人肝癌 HepG2 细胞、人胃癌 SGC7901 细胞的 IC ₅₀ 均为 6.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	2
meliarachin C	柠檬苦素型三萜	细胞毒	对人早幼粒急性白血病 HL60 细胞的 IC ₅₀ 为 0.65 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	6
12-hydroxyamoorastatin	柠檬苦素型三萜	拒食性	对斜纹夜蛾幼虫的最低抑菌浓度 (MIC) 为 3 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	10
trichilin B、1-O-tigloyl-1-O-debenzoylchinal、12-ethoxynimbolinin A、nimbolidin C、trichilin D	柠檬苦素型三萜	酶活性	抑制核转录因子- κB (NF- κB) 活化	32
异川楝素、川楝素、trichilin H、meliatoosenin K、14,15-deoxy-11-oxohavanensin-3,12-diacetate、12-O-acetylarachin B	柠檬苦素型三萜	酶活性	在 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时显著增强肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的 NF- κB 荧光素酶活性	32
3-deacetyl-4'-demethyl-28-oxosalannin	柠檬苦素型三萜	细胞毒	对人胃癌 AZ521 细胞、HL60 细胞的 IC ₅₀ 分别为 6.9、2.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	5-6
1 α ,3 α -dihydroxyl-7 α -tigloyloxy-12 α -ethoxynimbolinin、12-O-ethyl-1-deacetylnimbolinin B	柠檬苦素型三萜	神经突促生长活性	明显增强神经 PC12 细胞中神经生长因子 (NGF) 介导的神经突触生长	15
12-ethoxynimbolinin C	柠檬苦素型三萜	抗菌	对牙龈卟啉单胞菌的 MIC 为 15.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	18
1 α ,7 α -dihydroxyl-3 α -acetoxyl-12 α -ethoxynimbolinin	柠檬苦素型三萜	抗菌	对牙龈卟啉单胞菌的 MIC 为 15.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	24
meliasendanin A	木脂素	抗氧化	ABTS 自由基清除法测定其抗氧化活性 (IC ₅₀ = 62.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	27
(+)-pinoresinol	木脂素	抗氧化	ABTS 自由基清除法测定其抗氧化活性 (IC ₅₀ = 45.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	27

2.6 抗菌

Caboni 等^[54]采用 LC-Q-TOF、MS/MS 方法检测川楝子醇提物的抗真菌活性, 双苯二氮法研究了抗菌活性, 结果表明其对结核分枝杆菌有抑制作用。Zhang 等^[20]通过体外实验研究发现川楝子的水提取物对堇色毛菌、奥杜盎氏小孢子菌、白色念珠菌、金黄色葡萄球菌有抑制作用。Jiang 等^[55]用川楝子树皮和果实醇提取物对黑曲霉和木霉菌的抑菌活性进行了

研究, 发现树皮提取物的抑菌活性高于果实提取物, 树皮乙醇提取物的抑菌活性最强, 对 2 种真菌的 MIC 均为 0.5%, 而树皮甲醇提取物的 MIC 为 2%。

2.7 抗肉毒

Shi 等^[56]发现尽管川楝素与肉毒杆菌神经毒素 (BoNT) 有相似的作用, 但在体内和体外均有显著的抗肉毒神经毒素作用, 通过阻止 BoNT 接近其酶底物 SNARE 蛋白来实现。Zhou 等^[57]研究发现川楝

素对 BoNT 轻链的内肽酶活性无直接影响,以温度、浓度和突触活动依赖的方式抑制 BoNT/A 和 BoNT/C 与突触体的结合,阻断 BoNT 轻链与其酶解底物的接近,保护 SNAP25 免于被酶解。

2.8 钙通道激动剂

Li 等^[58-60]用全细胞膜片钳法研究发现川楝素的长期作用会诱导 Ca^{2+} 内流的持续增加且呈剂量-时间依赖性,而短暂作用会诱导分化的 NG108-15 细胞 Ca^{2+} 内流不可逆增加,并发现这种作用是通过 L 型钙通道实现的。

2.9 杀虫、拒食性

川楝素对亚洲玉米螟、白脉粘虫、斜纹夜蛾、小水稻叶夜蛾、橘二叉蚜、粘虫、小菜蛾、菜青虫、甘蓝夜蛾、黄守瓜成虫、苹果卷叶蛾、樱桃实蜂、樱桃叶蜂有拒食、毒杀活性和防治效果,通过选择性作用于突触前的神经肌肉传递阻断剂对害虫的化学感受器或中性神经系统的双重作用来干扰昆虫的正常行为,引起害虫的拒食反应^[61]。Xie 等^[62]对锈蚀谷物甲虫、象鼻虫和红粉甲虫进行了研究,发现川楝素能将甲虫击退 50%~98%,表明川楝素具有杀虫、拒食的作用。

2.10 抑制肠酯酶活性

Feng 等^[63]通过体外实验发现川楝子提取物能明显抑制斜纹夜蛾幼虫和成年候群蝗虫的中肠酯酶活性,但对桃蚜的全身酯酶活性没有抑制作用。张兴等^[64]研究了用川楝素处理后甘蓝五龄幼虫几种酶系的活性,发现喂养 48 h 后,幼虫中肠混合功能氧化酶活性降低 50%。

2.11 神经突触传递阻滞剂

周培爱等^[65]用川楝素灌流蟋蟀腹班神经节,以 12 次/min 的频率刺激双侧尾须神经,用甘露醇间隙法和在腹神经上记录诱发电位,观察到在川楝素作用下诱发反应逐渐减小,最终消失。证明川楝素对蟋蟀腹班神经节的突触传递有阻断作用,这种阻断作用是不可逆的。

2.12 抗病毒

Jin 等^[66]利用流感 A/PR/8/34 和 H3N2 病毒对犬肾细胞 MDCK 进行电磁场预处理、共处理和后处理,确定川楝子醇提物是否具有抗病毒活性,结果发现川楝子醇提物通过影响病毒进入、诱导 RNA 聚合酶复合物 PA 蛋白和 Mx1 等途径抑制甲型流感病毒感染。Tian 等^[67]采用感染甲型流感病毒的小鼠模型来评价川楝子水提物对甲型流感病毒的抑制作

用,研究发现川楝子通过降低病毒复制和细胞病变效应(CPE),对甲型流感病毒表现出抗病毒作用。

2.13 抗色素沉着

Nakajima 等^[68]研究发现川楝子提取物通过阻断黑素细胞内 PKC 活性来减轻内皮素-1 刺激的人类表皮细胞色素沉着。

3 毒性研究

3.1 肝毒性

Zheng 等^[69]用循环外泌体 miRNA 谱分析得到 64 个差异表达的外泌体 miRNA,显示川楝子水提物诱导的肝脏功能障碍可能与细胞凋亡、线粒体功能障碍和细胞周期失调有关。Yu 等^[70]通过实验发现川楝素被 CYP3A4 激活,川楝素的生物活化可能是其毒性的原因。赵筱萍等^[71]使用荧光探针 FDA 标记的肝癌 HepG2 细胞模型及细胞荧光显微图像自动分析法,筛选并鉴定出其中 3 个成分(meliasenin B、trichilinin D、1-O-tigloyl-1-O-debenzoylohcinal)。进一步研究发现,这 3 个成分对 HepG2 细胞呈量-毒关系,提示川楝子中柠檬苦素类可能是引起肝毒性的主要成分。Zhang 等^[72]通过实验发现川楝素通过线粒体功能障碍和半胱天冬酶激活导致原发性大鼠肝细胞死亡,活性氧的生成和 MAP 激酶的激活可能参与了这一过程。

3.2 肌无力

川楝子服用后可能会导致肌无力症状,但停药后症状会消除^[68]。

3.3 呼吸抑制

川楝子对神经系统有抑制作用,嗜睡烦躁、呼吸困难,甚至呼吸中枢麻痹而死亡^[53]。

3.4 妊娠毒性

王小娟^[73]用 ELISA 方法分析小鼠血清和子宫组织中 γ 干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,用免疫组学分析法检测子宫内膜 T 淋巴细胞,结果发现川楝素的致流产作用呈剂量依赖性,随着剂量的增加,小鼠的流产率逐渐上升。

动物实验显示,猪对川楝子较为敏感,食用 150~200 g 可中毒死亡。牛、羊、兔、鸟类等食后 1 h 出现中毒症状,多在 24 h 内死亡。成年果子狸食用 250 g 短时间内便出现中毒症状^[74]。小鼠 ig 给予生川楝子 80%乙醇提取物(39.5 g 相当于 1 kg 原生药)的最大耐受量为 122 g/kg,大鼠单次 ig 给予川楝子乙醇提取物后,可对肝脏、肾脏产生毒性,且随着剂量增加毒性增强^[75]。

临床应用发现,应用常规剂量川楝子一般无严重反应。但长期、过量服用可引起中毒甚至死亡。有患者口服 200 g 未炮制川楝子的水煎液(300 mL)约 30 min 后出现恶心、呕吐、听力障碍、视物模糊、口干、心慌、燥热、小便不畅等临床症状^[76]。儿童服用川楝素片 0.3~0.4 g 可发生中毒,服用 2~4 g 即可引起死亡^[77]。川楝子中毒主要为中枢抑制以及对肝脏的毒性作用。尸检可见胃、小肠的炎症以及肝肾组织血管扩张、脂肪变性、肺内淤血等^[78]。

川楝素被认为是川楝子的主要药效物质基础,但也可能是其主要毒性成分。小鼠口服急性毒性试验显示,异川楝素毒性远较川楝素高,其半数致死量(LD₅₀)为川楝素的 20%^[79]。目前研究认为川楝子的毒性机制可能是毒性蛋白和川楝素类化合物,通过炮制其毒性降低。在不能分离药效-毒性的前提下,严格控制剂量是行之有效的方法。

4 结语

综上所述,川楝子的化学成分丰富,随着研究的深入也有越来越多的成分被发现,其中其主含成分是川楝素,也是药典的质控指标,但是川楝素也有可能是其主要的毒性成分。如何合理地应用该药材,把控其药效-毒性之间的剂量关系是不容忽视的问题。川楝子经过炮制后毒性降低,但其炮制后各成分的含量变化以及炮制减毒的机制还有待进一步深入研究。

参考文献

[1] 中国药典[S].一部.2015.

[2] Zhou F, Ma X H, Li Z J, *et al.* Four new tirucallane triterpenoids from the fruits of *Melia azedarach* and their cytotoxic activities [J]. *Chem Biodiv*, 2016, 13(12): 1738-1746.

[3] Wu S B, Su J J, Sun L H, *et al.* Triterpenoids and steroids from the fruits of *Melia toosendan* and their cytotoxic effects on two human cancer cell lines [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(11): 1898-1906.

[4] 杨茗,李甫,万丽,等.炒川楝子的化学成分[J].应用与环境生物学报,2014,20(2):245-248.

[5] Pan X, Matsumoto M, Nakamura Y, *et al.* Three new and other limonoids from the hexane extract of *Melia azedarach* fruits and their cytotoxic activities [J]. *Chem Biodiv*, 2014, 11(7): 987-1000.

[6] Akihisa T, Pan X, Nakamura Y, *et al.* Limonoids from the fruits of *Melia azedarach* and their cytotoxic activities [J]. *Phytochemistry*, 2013, 89: 59-70.

[7] Chen L, Zhang J X, Wang B, *et al.* Triterpenoids with

anti-tobacco mosaic virus activities from *Melia toosendan* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 97: 204-210.

[8] Nakanishi T, Inada A, Nishi M, *et al.* The structure of a new natural apotirucallane-type triterpene and the stereochemistry of the related terpenes. X-ray and carbon-13 NMR spectral analyses [J]. *Chem Lett*, 1986, 15(1): 69-72.

[9] Nakanishi T, Inada A, Lavie D. A new tirucallane-type triterpenoid derivative, lipomelianol from fruits of *Melia toosendan* Sieb. et Zucc [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34(1): 100-104.

[10] Nakatani M. Limonoids from *Melia toosendan* (Meliaceae) and their antifeedant activity [J]. *Heterocycles*, 1999, 50(1): 595-609.

[11] 陈琳,穆淑珍,晏晨,等.川楝子中的化学成分研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(18):90-95.

[12] 张琼,李青山,梁敬钰,等.川楝子中的柠檬苦素成分研究[J].药学报,2010,45(4):475-478.

[13] Zhang Q, Zhang Y G, Li Q S, *et al.* Two new nimbolinin-type limonoids from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Helv Chim Acta*, 2016, 99(6): 462-465.

[14] Zhang Y, Tang C P, Ke C Q, *et al.* Limonoids from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Phytochemistry*, 2012, 73: 106-113.

[15] Zhang Q, Li J K, Ge R, *et al.* Novel NGF-potentiating limonoids from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 90: 192-198.

[16] Tada K, Takido M, Kitanaka S. Limonoids from fruit of *Melia toosendan* and their cytotoxic activity [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51(6): 787-791.

[17] Nakatani M, Fukuman Y, Sakumoto T. Nimbolinins, C-seco limonoids from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Heterocycles*, 2000, 53(3): 689-695.

[18] Zhang Q, Shi Y, Liu X T, *et al.* Minor limonoids from *Melia toosendan* and their antibacterial activity [J]. *Planta Med*, 2007, 73(12): 1298-1303.

[19] Xie F, Zhang C F, Zhang M, *et al.* Two new limonoids from *Melia toosendan* [J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(2): 183-186.

[20] Su S, Shen L, Zhang Y, *et al.* Characterization of tautomeric limonoids from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Phytochem Lett*, 2013, 6(3): 418-424.

[21] Hu J F, Fan H, Wang L J, *et al.* Limonoids from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Phytochem Lett*, 2011, 4(3): 292-297.

[22] Zhang Q, Liang J Y, Li Q S, *et al.* New limonoids from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Chin Chem Lett*, 2010, 21(7): 838-841.

[23] Nakatani M, Shimokoro M, Zhou J B, *et al.* Limonoids from *Melia toosendan* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52(4):

- 709-714.
- [24] Zhang Q, Zheng Q H, Liang J Y, *et al.* Two new limonoids isolated from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(9): 692-696.
- [25] Zhou J B, Minami Y, Yagi F, *et al.* Ring C-seco limonoids from *Melia toosendan* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 46(5): 911-914.
- [26] Wang H, Geng C A, Xu H B, *et al.* Lignans from the fruits of *Melia toosendan* and their agonistic activities on melatonin receptor MT1 [J]. *Planta Med*, 2015, 81(10): 847-854.
- [27] Wang L, Li F, Yang C Y, *et al.* Neolignans, lignans and glycoside from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 99: 92-98.
- [28] 谢 帆, 张 勉, 张朝凤, 等. 川楝子的化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(14): 1066-1069.
- [29] 陈 敏, 胡 芳, 李 丰, 等. 川楝子化学成分研究 (III) [J]. 中药材, 2011, 34(12): 1879-1881.
- [30] 李 丰, 朱 训, 陈 敏, 等. 川楝子化学成分研究 [J]. 中药材, 2010, 33(6): 910-912.
- [31] Chang J, Xuan L, Xu Y. Two new phenylpropanetriol glycosides in the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Acta Bot Sin*, 1999, 41(11): 1245-1248.
- [32] Zhu G Y, Bai L P, Liu L, *et al.* Limonoids from the fruits of *Melia toosendan* and their NF- κ B modulating activities [J]. *Phytochemistry*, 2014, 107: 175-181.
- [33] Luo W, Liu X, Sun W, *et al.* Toosendanin, a natural product, inhibited TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition through ERK/Snail pathway [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(10): 2009-2020.
- [34] Zhou Q, Wu X, Wen C, *et al.* Toosendanin induces caspase-dependent apoptosis through the p38 MAPK pathway in human gastric cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 261-266.
- [35] Zhang S, Cao L, Wang Z R, *et al.* Anti-cancer effect of toosendanin and its underlying mechanisms [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(3): 270-283.
- [36] Kai W, Yating S, Lin M, *et al.* Natural product toosendanin reverses the resistance of human breast cancer cells to adriamycin as a novel PI3K inhibitor [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 152: 153-164.
- [37] Wang G, Feng C C, Chu S J, *et al.* Toosendanin inhibits growth and induces apoptosis in colorectal cancer cells through suppression of AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1767-1774.
- [38] Tang X L, Yang X Y, Kim Y C, *et al.* Protective effects of the ethanolic extract of *Melia toosendan* fruit against colon cancer [J]. *Indian J Biochem Bio*, 2012, 49(3): 173-181.
- [39] Ju J, Qi Z, Cai X, *et al.* The apoptotic effects of toosendanin are partially mediated by activation of deoxycytidine kinase in HL-60 cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): 525-536.
- [40] Ju J, Qi Z, Cai X, *et al.* Toosendanin induces apoptosis through suppression of JNK signaling pathway in HL-60 cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(1): 232-238.
- [41] He Y, Wang J, Liu X L, *et al.* Toosendanin inhibits hepatocellular carcinoma cells by inducing mitochondria-dependent apoptosis [J]. *Planta Med*, 2010, 76(13): 1447-1453.
- [42] Zhang B, Wang Z F, Tang M Z, *et al.* Growth inhibition and apoptosis-induced effect on human cancer cells of toosendanin, a triterpenoid derivative from Chinese traditional medicine [J]. *Invest New Drug*, 2005, 23(6): 547-553.
- [43] Kim H M, Oh G T, Han S B, *et al.* Comparative studies of adriamycin and 28-deacetyl sendanin on *in vitro* growth inhibition of human cancer cell lines [J]. *Arch Pharm Res*, 1994, 17(2): 100-103.
- [44] Liu X, Wang H, Zhang L, *et al.* Anticancer effects of crude extract from *Melia toosendan* Sieb. et Zucc on hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(5): 362-369.
- [45] Chen T, Cheng X, Wang Y, *et al.* Toosendanin inhibits adipogenesis by activating Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-12.
- [46] Xu L, Yu J, Wang X, *et al.* Microwave extraction optimization using the response surface methodology of Fructus *Meliae toosendan* polysaccharides and its antioxidant activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118: 1501-1510.
- [47] He L, Ji P, Gong X G, *et al.* Physico-chemical characterization, antioxidant and anticancer activities *in vitro* of a novel polysaccharide from *Melia toosendan* Sieb. et Zucc fruit [J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 49(3): 422-427.
- [48] Cho W H, Park J C, Kim D H, *et al.* ID1201, the ethanolic extract of the fruit of *Melia toosendan* ameliorates impairments in spatial learning and reduces levels of amyloid beta in 5XFAD mice [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 583: 170-175.
- [49] Li T, Zhang F L, Hao L L, *et al.* 1-O-tigloyl-1-O-deacetyl-nimbolinin B inhibits LPS-stimulated inflammatory responses by suppressing NF- κ B and JNK activation in microglia cells [J]. *Pharmacol Sci*, 2014, 125: 364-374.
- [50] Park H, Yoo J S, Kim J Y, *et al.* Anti-amyloidogenic effects of ID1201, the ethanolic extract of the fruits of

- Melia toosendan*, through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 37(2): 513-520.
- [51] Xie F, Zhang M, Zhang C F, *et al*. Anti-inflammatory and analgesic activities of ethanolic extract and two limonoids from *Melia toosendan* fruit [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(3): 463-466.
- [52] 向晓雪, 唐大轩, 熊静悦, 等. 川楝子对神经系统的作用及机理探讨 [J]. *中药材*, 2013, 36(5): 767-771.
- [53] 程 蕾, 雷 勇, 梁媛媛, 等. 川楝子不同提取部位药效及毒性的比较研究 [J]. *中药材*, 2007, 30(10): 1276-1279.
- [54] Caboni P, Ntalli N. LC-Q-TOF characterization of the antimycobacterial melia azaderach fruit extract [A] // 246th ACS national meeting & exposition [C]. Indianapolis: American chemical society, 2013.
- [55] Jiang P, Ye H, An X. Studies on extraction of extractives from *Melia Azedarach* L. and its bacteriostatic activity [J]. *Chem Ind Forest Prod*, 2004, 24(4): 23-27.
- [56] Shi Y L, Li M F. Biological effects of toosendanin, a triterpenoid extracted from Chinese traditional medicine [J]. *Progr Neurobiol*, 2007, 82(1): 1-10.
- [57] Zhou J, Shi Y. Inhibition of botulinum toxin's association with rat brain synaptosomes by toosendanin, an antibotulismic triterpenoid [J]. *Neural Regen Res*, 2006, 1(6): 489-492.
- [58] Li M F, Shi Y L. The long-term effect of toosendanin on current through nifedipine-sensitive Ca^{2+} channels in NG 108-15 cells [J]. *Toxicon*, 2005, 45(1): 53-60.
- [59] Li M F, Shi Y L. Toosendanin, a triterpenoid derivative, acts as a novel agonist of L-type Ca^{2+} channels in neonatal rat ventricular cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 501(1/3): 71-78.
- [60] Li M F, Wu Y, Wang Z F, *et al*. Toosendanin, a triterpenoid derivative, increases Ca^{2+} current in NG 108-15 cells via L-type channels [J]. *Neurosci Res*, 2004, 49(2): 197-203.
- [61] 董育新, 吴文君. 植物杀虫剂毒理学研究新进展 [J]. *昆虫知识*, 1997, 34(2): 112-116.
- [62] Xie Y S, Fields P G, Isman M B, *et al*. Insecticidal activity of *Melia toosendan* extracts and toosendanin against three stored-product insects [J]. *J Stored Prod Res*, 1995, 31(3): 59-174.
- [63] Feng R Y, Chen W K, Isman M B. Synergism of malathion and inhibition of midgut esterase activities by an extract from *Melia toosendan* (Meliaceae) [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 1995, 53(1): 34-41.
- [64] 张 兴, 赵善欢. 川楝素对菜青虫体内几种酶系活性的影响 [J]. *昆虫学报*, 1992, 35(2): 171-177.
- [65] 周培爱, 罗林儿, 柏冬林, 等. 川楝素对蜚蠊第VI腹神经节突触传递的阻断作用 [J]. *北京大学学报: 自然科学版*, 1987, 35(2): 71-76.
- [66] Jin Y H, Choi J G, Cho W K, *et al*. Ethanolic extract of melia fructus has anti-influenza A virus activity by affecting viral entry and viral RNA polymerase [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1-10.
- [67] Tian L, Wang Z, Wu H, *et al*. Evaluation of the anti-neuraminidase activity of the traditional Chinese medicines and determination of the anti-influenza A virus effects of the neuraminidase inhibitory TCMs *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 534-542.
- [68] Nakajima H, Wakabayashi Y, Wakamatsu K, *et al*. An extract of *Melia toosendan* attenuates endothelin-1- stimulated pigmentation in human epidermal equivalents through the interruption of PKC activity within melanocytes [J]. *Arch Dermatol Res*, 2011, 303(4): 263-276.
- [69] Zheng J, Yu L, Chen W, *et al*. Circulating exosomal microRNAs reveal the mechanism of *Fructus Meliae Toosendan* induced liver injury in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-14.
- [70] Yu J, Deng P, Zhong D, *et al*. Identification of amino acid and glutathione N-conjugates of toosendanin: Bioactivation of the furan ring mediated by CYP3A4 [J]. *Chem Res Toxicol*, 2014, 27(9): 1598-1609.
- [71] 赵筱萍, 葛志伟, 张玉峰, 等. 川楝子中肝毒性成分的快速筛查研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(11): 1820-1822.
- [72] Zhang Y, Qi X, Gong L, *et al*. Roles of reactive oxygen species and MAP kinases in the primary rat hepatocytes death induced by toosendanin [J]. *Toxicology*, 2008, 249(1): 62-68.
- [73] 王小娟. 川楝子毒性及配伍减毒的代谢组学研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.
- [74] 刘进辉, 李文平, 屈孝初, 等. 果子狸川楝子中毒试验 [J]. *中国兽医科技*, 1996, 26(5): 41-42.
- [75] 唐大轩, 熊静悦, 梁娅君, 等. 川楝子对大鼠完全急性毒性作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(10): 2387-2389.
- [76] 卓长贵, 高 英, 张雪美. 川楝子口服过量致中毒 1 例 [J]. *中国社区医师: 医学专业*, 2005, 7(13): 60.
- [77] 杜贵友, 方文贤. 有毒中药现代研究与合理应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [78] 陈修平, 王金华, 杜冠华. 川楝子毒的历史认识与现代研究 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(4): 189-191.
- [79] 谢晶曦, 袁阿兴. 异川楝素的化学结构及其活性 [J]. *中国药理学杂志*, 1984, 19(6): 49.