

吴茱萸化学成分和药理作用研究进展

詹雪, 牟钰, 张雪涟, 唐健元*
(成都中医药大学附属医院, 成都 610075)

[摘要] 吴茱萸作为临床常用的传统中药,在治疗胃肠疾病、头痛、呕吐等方面应用广泛,具有重要的药用价值。传统医学认为其具有温中散寒、降逆止呕及疏肝止痛等功效,常用于寒凝肝胃及胃肠功能紊乱相关疾病的治疗。近年来,随着中药现代研究的不断深入,关于吴茱萸化学成分及药理作用的研究逐渐增多。研究表明,该药材中已分离鉴定出多种化学成分,主要包括生物碱、萜类、酚类、甾体类及挥发油等结构类型,其中生物碱类和萜类成分研究较为集中。相关研究提示,吴茱萸及其部分活性成分在抗炎、抗肿瘤、心脑血管保护及代谢综合征干预等方面具有一定药理活性。然而,目前相关研究仍多集中于少数代表性成分,对其整体药效物质基础及作用机制的系统认识仍有待进一步深化,在体内药效学研究、临床评价及毒理学研究等方面亦需进一步完善。该文在系统梳理吴茱萸主要化学成分的基础上,对其药理作用研究进展进行综述,以期为该药材的进一步研究及合理开发利用提供参考。

[关键词] 吴茱萸; 化学成分; 药理作用; 作用机制; 毒性与安全性

[中图分类号] R277; R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)17-0335-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260543

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260317.1010.001>

[网络出版日期] 2026-03-17 11:08:30 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Chemical Constituents and Pharmacological Effect of Euodiae Fructus: A Review

ZHAN Xue, MOU Yu, ZHANG Xuelian, TANG Jianyuan*

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] Euodiae Fructus, a commonly used Chinese medicinal herb, has been widely used to treat gastrointestinal disorders, headaches, and vomiting, possessing significant medicinal value. According to traditional Chinese medical theory, Euodiae Fructus has the following effects; warming the middle to disperse cold, suppressing adverse Qi to relieve vomiting, and soothing the liver to alleviate pain. It is commonly used to treat diseases associated with cold stagnation in the liver and stomach, as well as gastrointestinal dysfunction. In recent years, as modern research on traditional Chinese medicine has advanced, increasing attention has been paid to the chemical constituents and pharmacological effects of Euodiae Fructus. Studies have isolated and identified various chemical constituents in this herb, including alkaloids, terpenoids, phenols, steroids, and volatile oils. Among them, alkaloids and terpenoids have been most extensively investigated. Studies suggest that Euodiae Fructus and some of its active constituents exhibit anti-inflammatory, anti-tumor, cardiovascular and cerebrovascular protective, and metabolic syndrome-regulating effects. However, current studies mainly focus on a few representative constituents. A systematic understanding of the overall bioactive material basis and mechanisms of action of this herb still requires further investigation. Additionally, more *in vivo* pharmacodynamic studies, clinical evaluations, and toxicological assessments are needed. This article summarizes recent advances in the pharmacological effects of Euodiae Fructus based on a systematic review of its major chemical constituents, aiming to provide a reference for further research and the rational development and utilization of this medicinal herb.

[Keywords] Euodiae Fructus; chemical constituent; pharmacological effect; mechanism of action; toxicity and safety

吴茱萸为临床常用的传统中药,药用历史悠久,最早载于《神农本草经》,被列为“中品”,并被《中华人民共和国药

典》(2025年版)收载。该药材来源于芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* 及其2个变种——石虎品 (*E. rutaecarpa*

[收稿日期] 2026-01-14

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2025YFC3507901)

[第一作者] 詹雪,博士,从事中医药防治肿瘤病证的临床研究, E-mail: zhanxue@stu.cdutcm.edu.cn

[通信作者] *唐健元,博士,研究员,从事中医药肿瘤防治、中药监管科学研究, E-mail: jyt20230509@163.com

var. *officinalis*)和疏毛品(*E. rutaecarpa* var. *bodinieri*),以其干燥近成熟的果实为药用部位。传统上,吴茱萸广泛用于治疗寒凝肝胃、呕吐泄泻、头痛、口疮等症,具有温中散寒、降逆止呕、疏肝止痛等功效,至今仍被广泛应用于多种中成药和经典方剂中。

随着中药现代化进程的加快,吴茱萸的化学成分和药理作用研究日益深入。现代研究提示,吴茱萸及其代表性活性成分在抗炎、抗肿瘤、心脑血管保护及代谢综合征相关干预等方面具有一定药理活性,但现有证据主要来源于体外与动物实验,其临床相关性仍需在规范研究设计与循证证据基础上进一步评估。与此同时,现有研究在活性成分层面多集中于少数生物碱类化合物,整体作用机制尚不清晰,毒性及临床转化评价亦相对不足,亟需通过系统梳理相关研究进展,为其后续高质量研究与合理应用提供参考。

因此,本文拟在梳理吴茱萸药材基础属性的基础上,系统总结其化学成分与药理作用的最新研究进展,重点分析代表性活性成分的作用机制与研究趋势,并对当前研究中存在的问题进行归纳,以期吴茱萸的进一步基础研究、毒理机制探讨及临床应用开发提供理论依据和研究参考。

1 化学成分

目前,从吴茱萸中已分离并鉴定出240余种化学成分,结构类型较为丰富,主要包括生物碱类(约133种)、萜类化合物(约36种)、甾体类化合物(约5种)、酚类化合物(约51种)及其他结构类型化合物(约15种)等。其主要化学成分及相关信息汇总见增强出版附加材料。需要指出的是,尽管已报道成分数量较多,但不同成分在研究深度和药理学证据方面存在差异。综合现有研究,生物碱类与萜类成分的研究最为集中,其中吴茱萸碱、吴茱萸次碱、脱氢吴茱萸碱及柠檬苦素等成分在多类药理作用研究中被反复报道,可作为后续药理作用与机制讨论的重要线索;而甾体、酚类、挥发油及其他类成分虽可进一步丰富化学成分谱系,但其明确药理作用与作用机制证据仍相对有限,有待进一步系统研究。下文将按结构类型对主要成分进行分类介绍,并在保证信息完整的基础上突出研究重点。

1.1 生物碱 生物碱类成分是吴茱萸中研究最为深入的一类化学成分,也是目前认为与其多种药理作用关联度较高的物质基础之一。现有研究显示,吴茱萸中的生物碱结构类型多样,主要可分为吲哚类和喹诺酮类两大类,为后续药效物质基础与作用机制研究提供了重要化学依据。

截至目前,已从吴茱萸中分离出53种吲哚类生物碱,其中以吴茱萸碱、吴茱萸次碱、去氢吴茱萸碱为代表,具有较强的药理活性,广泛参与其抗炎、抗肿瘤、神经调节等作用机制^[1-2]。其中,吴茱萸碱、吴茱萸次碱等生物碱类成分及柠檬苦素等其他代表性活性成分为研究较为集中的对象,其化学结构见增强出版附加材料。喹诺酮类生物碱已鉴定出73种,该类化合物的典型结构特征为 α -位取代的饱和或不饱和脂肪烃基,其中1-甲基-2-十一烷基-4(1H)-喹诺酮为具有代表性的结构类型^[3]。此外,吴茱萸中还检测到其他结构类型的生物碱,包括小檗碱、辛弗林、咖啡因等,丰富了其化

学成分的多样性^[4]。

1.2 萜类化合物 萜类化合物是吴茱萸中另一类研究较为集中的成分类型,目前已鉴定36种,包括25种柠檬苦素类、10种三萜类及1种二萜类。其中,柠檬苦素类为该化合物的主要代表,柠檬苦素因在抗炎、抗肿瘤等研究中被较多关注,可视为萜类成分中的研究热点分子之一。早在1988年,Tohru等学者首次从吴茱萸果实中分离出7种已知柠檬苦素类化合物,包括柠檬苦素、吴茱萸苦素等,并首次报道出4种新结构,如12 α -羟基柠檬苦素、6 α -乙酰氧基-5-表柠檬苦素等^[5]。1991年,又从该药材中分离出3种柠檬苦素类葡萄糖苷,如柠檬苦素17- β -D-葡萄糖苷等^[6]。近年来,随着研究的深入,进一步从吴茱萸中发现了吴茱萸红素^[7]、石虎柠檬苦素A^[8]、6 α -乙酰氧基-12 α -羟基吴茱萸内酯^[9]等3种新化合物,并鉴定出12种已知柠檬苦素类成分,不断丰富吴茱萸萜类物质的结构类型与药理基础。

1.3 类固醇化合物 尽管甾体类化合物在植物中广泛存在,但吴茱萸果实中甾醇类成分数量相对较少,目前仅鉴定出5种具有典型甾体结构的化合物,且其药理机制相关研究报道有限,本文仅对代表性成分予以概述。2010年,研究者采用甲醇提取法首次从吴茱萸中分离得到 β -谷甾醇、豆甾醇、 β -羟基豆甾-5-烯-7-酮及3 β -羟基豆甾-5,22-二烯-7-酮等^[10];此后,又通过95%乙醇提取从果实中获得一种新型甾体类化合物“当归素”^[11]。进一步扩展了吴茱萸中甾体类成分的种类。

1.4 酚类化合物 酚类成分在吴茱萸中报道数量较多,但其药理研究深度整体弱于生物碱与萜类。现有研究提示部分黄酮/黄酮醇类成分具有一定抗炎、抗氧化及抗肿瘤潜力,但其关键靶点与作用机制仍需进一步明确。

目前从吴茱萸中共鉴定出51种酚类化合物,包括黄酮类、酚酸及苯丙素苷等。其中,已知黄酮类化合物有27种,可进一步分为以下3类:(1)黄酮类:如苜蓿素-7-O- β -D-葡萄糖苷、异鼠李素-7-O- β -D-葡萄糖苷等^[12-13];(2)黄酮醇类:包括异鼠李素、槲皮素及其衍生物,已被证实具有较强的抗炎、抗氧化及抗肿瘤活性^[14-15];(3)二氢黄酮类:如黄柏素、藜香附苷B、橙皮苷等^[11-12,16]。此外,吴茱萸中还富含多种酚酸类成分,如咖啡酸、阿魏酸^[11]。研究者还鉴定出多种咖啡酰葡萄糖酸衍生物,包括反式咖啡酰-6-O-D-葡萄糖酸甲酯及其2种已知结构:反式咖啡酰-6-O-D-葡萄糖内酯与反式咖啡酰-6-O-D-葡萄糖^[17]。进一步研究还发现4种新的咖啡酰葡萄糖酸(如2-O-反式咖啡酰葡萄糖酸等)及3种已知化合物(如绿原酸及其衍生物)^[18]。此外,还检测到反式咖啡酸甲酯、对羟基肉桂酸、反式阿魏酰葡萄糖酸、3,4-二羟基苯甲酸等酚酸类成分,并从中分离出一种新型苯丙素苷——9-O-阿魏酰-4-O- β -D-葡萄糖苷^[17]。同样地,研究还从吴茱萸果实中提取得到大黄酚、大黄素、大黄酸^[17]及异香草醛等酚类物质,进一步丰富了其化学成分类型。

1.5 挥发油 挥发油是吴茱萸的重要化学组成之一,具有成分复杂、挥发性强的特点。基于气相色谱-质谱法(GC-MS)等分析方法,吴茱萸挥发油中可检出多种单萜、倍

单萜及酯类等成分,其中 β -月桂烯、 β -罗勒烯、 α -水芹烯、 γ -蒎品烯及芳樟醇等为相对丰度较高的代表性成分^[11,19]。总体而言,挥发油成分可能参与吴茱萸部分药理效应,但其明确靶点与机制研究仍相对不足。

1.6 其他化合物 除上述主要成分外,吴茱萸果实中还检测到多种其他结构类型的化合物,如丁香苷、松柏苷、柠檬酸、4-甲氧基苄醇、肌醇及邻苯二甲酸二丁酯等^[20]。此外,还发现多种脂肪酸及其衍生物,包括2-十五烷酮、1-十八烷醇、正二十七烷醇和甘油1-十八酸酯等^[21]。进一步研究从吴茱萸中分离出3种新型酯苷类成分:芸香苷A、B、C^[22],以及2种新的 γ -内酯衍生物,命名为吴茱萸内酯A和吴茱萸内酯B^[23],进一步丰富了该药材的化学成分谱系。鉴于该类成分药理学证据相对有限,本文以概述其结构类型与代表性发现为主,相关药效与机制仍需后续研究进一步明确。从吴茱萸中分离出的化学成分总结及吴茱萸碱、吴茱萸次碱和柠檬

苦素的化学结构见增强出版附加材料。

2 药理作用

作为传统药用植物,吴茱萸已被大量实验证实具有多种显著药理活性,涵盖抗肿瘤、抗菌、抗炎、杀虫、镇痛及止泻作用等。早期相关研究多从整体提取物层面展开,提示其具有一定的综合药效基础。随着化学成分研究的不断深入,越来越多的证据表明,吴茱萸的药理作用与其所含多种活性成分密切相关,且不同成分在作用类型和分子机制上呈现出一定的侧重。

综合现有研究,吴茱萸的主要药理活性多与生物碱类和萜类成分相关,其中吴茱萸碱、吴茱萸次碱、脱氢吴茱萸碱及柠檬苦素等成分的研究较为系统。下文将围绕不同药理作用类型,在概述相关研究结果的基础上,结合代表性活性成分,对其可能的作用机制进行归纳分析。其主要药理作用及作用机制概况如图1所示。

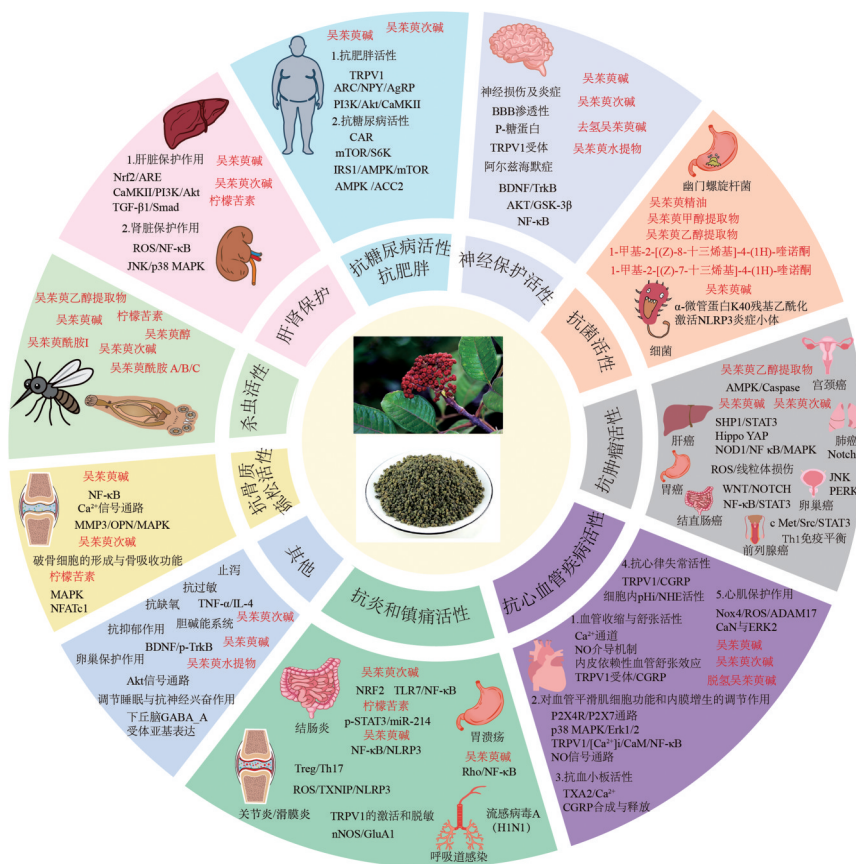


图1 吴茱萸的药理作用及作用机制

Fig. 1 Pharmacological effects and mechanisms of Euodiae Fructus

2.1 抗炎和镇痛活性 吴茱萸在传统应用中常用于多种炎症及疼痛相关疾病,如胃溃疡、溃疡性结肠炎、痢疾、头痛及痛风等,提示该药可能具有一定的抗炎和镇痛作用^[24]。结合现代药理学研究结果,该类作用与吴茱萸所含多种活性成分密切相关,尤其是生物碱类成分在其中发挥重要作用。

从作用机制角度来看,炎症反应的发生与发展往往伴随核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的异常激活及多种促炎细

胞因子的持续释放[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)和白细胞介素-6(IL-6)等],针对该关键信号轴的干预被认为是调控炎症反应的重要途径之一^[25]。现有研究显示,吴茱萸及其部分活性成分可在不同程度上影响上述炎症相关信号过程,从而在炎症反应调控及疼痛缓解中发挥作用。

在已报道的活性成分中,吴茱萸碱、吴茱萸次碱及柠檬

苦素被认为是其抗炎和镇痛作用的重要物质基础。围绕上述成分,相关研究从炎症信号通路调控、炎症介质释放及感觉神经功能调节等方面,对其作用机制进行了较为系统的探索。

2.1.1 抗炎活性 研究表明,吴茱萸提取物及其活性成分具有显著的抗炎与抗氧化作用,涉及多通路、多靶点调控机制^[25]。吴茱萸水提物可增强胃黏膜屏障功能,提高胃黏膜一氧化氮(NO)含量,从而对乙醇诱导的胃黏膜损伤具有保护作用^[26]。KO等^[27]研究指出,吴茱萸70%乙醇提取物能有效抑制佛博尔酯(PMA)与*N*-甲酰-*L*-甲硫氨酸-*L*-亮氨酸-*L*-苯丙氨酸(fMLP)诱导的中性粒细胞活性氧(ROS)生成,表现出显著抗氧化能力。此外,吴茱萸及其活性成分可抑制甲型H1N1流感病毒(H1N1)诱导的正常T细胞表达和分泌的调节因子(RANTES)及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)生成,阻断白细胞募集,改善病毒感染相关炎症反应^[28]。

在具体活性成分中,吴茱萸次碱通过抑制RAW264.7细胞中花生四烯酸释放与前列腺素生成发挥抗炎作用^[29]。同时,次碱通过调节Toll样受体7(TLR7)/NF- κ B信号轴并纠正辅助性T细胞17(Th17)细胞因子失衡,显著改善银屑病皮损^[30],并能通过激活核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路缓解葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的溃疡性结肠炎^[31]。

柠檬苦素亦展现出抗炎潜力,可通过抑制磷酸化信号转导及转录激活因子3(p-STAT3)/微小RNA-214(miR-214)信号通路缓解小鼠结肠炎症状^[32]。

吴茱萸碱是目前研究最为深入的活性成分之一,可通过Rho GTP酶(Rho)/NF- κ B信号通路增强抗炎和抗氧化能力,在胃溃疡模型中表现出组织保护作用^[33]。同时,吴茱萸碱还能抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子表达,并调控NF- κ B及NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体激活,显著改善DSS诱导的小鼠结肠炎及其他急性炎症反应^[34]。其对痛风性关节炎(GA)的干预作用与滑膜炎抑制及调节性T细胞(Treg)/Th17免疫平衡调节有关^[35]。

2.1.2 镇痛活性 研究显示,吴茱萸具有镇痛作用,机制多与抗炎通路、感觉神经调节等密切相关。研究表明,吴茱萸70%甲醇提取物(50、200 mg·kg⁻¹)可显著缓解醋酸诱导的小鼠扭体反应,其镇痛效应可能与炎症介质抑制有关^[36]。此外,活性成分柠檬苦素在体内表现出剂量依赖性镇痛作用,进一步支持吴茱萸提取物中活性成分具有中枢镇痛潜力^[37]。机制上,吴茱萸碱可通过抑制辣椒素诱导的阳离子通道电流,显著减轻热痛觉敏感,其机制与瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)受体的激活与脱敏调控密切相关^[38]。

现有研究表明,吴茱萸的抗炎与镇痛作用可能具有一定共同的机制基础,主要涉及炎症反应相关环节的综合调控^[25]。其可通过调控NF- κ B及其下游炎症因子的表达、影响炎症小体活化及氧化应激过程发挥抗炎作用,并可能通过调节TRPV1等感觉神经相关受体参与镇痛效应。其中,NF- κ B相关信号通路在现有研究中受到较多关注,提示其可能是吴茱萸发挥抗炎作用的重要机制之一。然而,由于不同研究在实验模型、给药方案及评价指标等方面存在一定差

异,其具体作用机制及关键作用靶点仍需进一步深入研究。

2.2 抗肿瘤活性 吴茱萸的抗肿瘤作用是近年来研究较为集中的方向之一。现有研究表明,该类作用主要与其所含生物碱类成分相关,其中吴茱萸碱和吴茱萸次碱被认为是发挥抗肿瘤效应的重要物质基础^[39]。围绕上述成分,相关研究从肿瘤细胞增殖、凋亡调控及肿瘤相关信号通路干预等方面,对其作用机制进行了系统的探索。

2.2.1 吴茱萸碱的抗肿瘤作用及机制 越来越多的证据表明,吴茱萸碱在体内外模型中均具有显著抗肿瘤性。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,吴茱萸碱可通过下调黏蛋白1胞质结构域(MUC1-C)和程序性死亡配体1(PD-L1)表达,减少T细胞凋亡并增强分化簇8阳性T淋巴细胞(CD8⁺T)细胞功能,在H1975异种移植瘤及Lewis肺癌模型中显著抑制肿瘤生长^[40]。

在肝细胞癌(HCC)中,吴茱萸碱可抑制IL-6诱导的信号转导及转录激活因子3(STAT3)激活,降低Janus激酶2(JAK2)、Src酪氨酸激酶(Src)和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)的磷酸化水平,并通过Src同源区2结构域含量蛋白酪氨酸磷酸酶1(SHP-1)负向调控STAT3信号,抑制细胞增殖、诱导凋亡并引起细胞周期停滞^[41]。此外,其还可通过调控Hippo信号通路(Hippo)-Yes相关蛋白(YAP)通路抑制HCC生长,并在人肝癌细胞系(HepG2)异种移植瘤模型中显著延缓肿瘤进展^[42]。

在人胃癌BGC-823细胞中,吴茱萸碱通过诱导ROS过量产生、线粒体损伤及钙离子(Ca²⁺)超载,促进细胞凋亡^[43]。在胰腺癌中,其与吉西他滨联合应用可协同抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)和NF- κ B信号通路,显著提高肿瘤细胞凋亡率^[44]。在结直肠癌(CRC)中,吴茱萸碱通过抑制分泌型糖蛋白(Wnt)信号通路和Notch信号通路,阻断癌症干细胞(CSC)维持所必需的关键通路^[45];同时,还可通过调节肠道菌群组成,增加双歧杆菌和乳酸菌丰度,抑制结肠炎相关肿瘤发生^[46]。

此外,在前列腺癌LNCaP和PC-3细胞中,吴茱萸碱可诱导G₂/M期阻滞并促进细胞凋亡,显著抑制肿瘤细胞增殖^[47]。在卵巢癌细胞中,吴茱萸碱通过激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)和蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)信号通路,诱导线粒体膜电位(MMP)丧失,从而触发凋亡并导致G₂/M期阻滞^[48]。

2.2.2 吴茱萸次碱的抗肿瘤作用 吴茱萸次碱同样表现出免疫调节依赖的抗肿瘤活性。在非小细胞肺癌模型中,可通过上调C-X-C基序趋化因子配体10(CXCL10)和C-C基序趋化因子配体5(CCL5)、激活干扰素基因刺激因子(STING)信号通路,同时降低PD-L1蛋白水平并增强CD8⁺T细胞浸润,从而增强抗肿瘤免疫效应^[40]。在结直肠癌中,吴茱萸次碱可通过抑制NF- κ B/STAT3信号通路,抑制肿瘤细胞增殖与迁移^[49]。此外,其还可通过调节辅助性T细胞1(Th1)免疫平衡、提高分化簇19阳性(CD19⁺)、分化簇4阳性(CD4⁺)和CD8⁺T细胞水平,有效抑制前列腺肿瘤进展^[50];并通过上调肿瘤蛋白p53(p53)和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白

(Bax)、下调Bcl-2蛋白表达,显著抑制人食管鳞状细胞癌细胞系CE81T/VGH的增殖^[51]。

吴茱萸的抗肿瘤作用整体呈现多通路干预的特点,现有研究多集中于其代表性生物碱成分。研究结果显示,吴茱萸碱可通过诱导肿瘤细胞周期阻滞与凋亡、抑制多条肿瘤相关信号通路,从而发挥抑制肿瘤生长的作用;吴茱萸次碱除直接作用于肿瘤细胞外,还在部分研究中表现出免疫调节相关的抗肿瘤效应。总体来看,该领域研究已形成一定机制线索,但不同肿瘤模型和实验体系之间的异质性较大,体内有效暴露及转化相关证据仍需进一步完善。

2.3 抗菌和抗真菌活性 吴茱萸作为传统中药,具有良好的抗菌与抗真菌作用,在中医临床中常用于治疗腹泻、脚气病、口腔溃疡等感染相关疾病。现代研究表明,吴茱萸乙醇提取物在Muller-Hinton肉汤中孵育24 h后,能显著抑制金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、大肠埃希菌、变形杆菌及铜绿假单胞菌生长,其最低抑菌浓度(MIC)为0.25~1.0 g·L⁻¹^[52]。此外,95%甲醇提取物对幽门螺杆菌(ATCC 49503)也显示出良好的抑菌活性,MIC值为25 mg·L⁻¹^[53]。LIU等^[54]进一步发现,吴茱萸精油对枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌具有较强的抑菌作用,其最大抑菌圈直径分别达到17.9 mm和12.2 mm,MIC值为3.2~6.4 g·L⁻¹。在活性成分研究方面,吴茱萸碱可通过促进 α -微管蛋白K40残基乙酰化,激活NLRP3炎症小体,增强机体对细菌感染的先天免疫应答能力^[55]。提示其在调控宿主免疫防御机制中亦具有潜在应用价值。

吴茱萸的抗菌和抗真菌作用研究目前以体外实验为主,多数结果提示其对部分病原微生物具有一定抑制活性。在活性成分层面,部分甲基喹诺酮类生物碱对幽门螺杆菌等显示出相对明确的抑制作用,且可能具有一定选择性优势。此外,少量研究提示吴茱萸碱可能通过调节宿主免疫相关过程参与抗感染防御。总体而言,该领域研究在评价方法和模型选择上尚不统一,体内感染模型及作用机制仍有待进一步深入。

2.4 抗心脑血管疾病活性 心脑血管保护作用是吴茱萸较为重要的药理效应之一。现有研究表明,该类作用主要与其所含生物碱类成分密切相关,其中吴茱萸碱、吴茱萸次碱及脱氢吴茱萸碱的研究较为深入^[56]。围绕上述成分,相关研究从血管张力调节、血小板功能抑制及心肌保护等方面,对其作用机制进行了探讨^[57]。

2.4.1 血管收缩与舒张活性 吴茱萸可通过激活 α_1 -肾上腺素能受体及5-羟色胺受体介导大鼠主动脉血管收缩反应,并参与细胞膜Ca²⁺通道调控^[58]。吴茱萸碱可通过NO介导机制诱导血管舒张;而脱氢吴茱萸碱与吴茱萸次碱表现出部分内皮依赖性血管舒张效应,其作用可能涉及:内皮依赖通路激活、 α_1 受体阻断作用、钾离子(K⁺)通道激活及Ca²⁺通道抑制^[59]。此外,吴茱萸碱可激活TRPV1受体,促进降钙素基因相关肽(CGRP)释放,在离体血管环及体内模型中均显示出显著的降血压与血管扩张活性^[60]。

2.4.2 对血管平滑肌细胞功能和内膜增生的调节作用 吴茱萸碱可抑制人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中嘌呤能P2X

受体4(P2X4R)与嘌呤能P2X受体7(P2X7)通路的异常上调,减轻高游离脂肪酸高糖环境诱导的氧化应激与炎症反应^[61-62]。同时,吴茱萸碱可通过阻断p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)/ERK1/2信号激活,减少ROS生成,抑制血管平滑肌细胞(VSMCs)迁移,从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[63]。吴茱萸次碱则通过激活TRPV1/细胞内钙离子浓度([Ca²⁺]_i)/钙调蛋白(CaM)/NF- κ B信号轴,调控连接蛋白43(Cx43)表达,从而提高单核细胞抗黏附性^[64],防止氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的VSMCs功能障碍^[65]。此外,吴茱萸次碱还能通过激活NO信号通路,上调ATP结合盒转运蛋白A1(ABCA1)和清道夫受体B1(SR-BI)表达,促进胆固醇逆向转运,抑制动脉粥样硬化^[66]。

2.4.3 抗血小板活性 吴茱萸水提物在1 000 mg·L⁻¹质量浓度下可显著抑制胶原诱导的血小板聚集反应,其抑制效应与100 μ mol·L⁻¹阿司匹林相当^[67]。吴茱萸碱在体内也具有显著抗血小板活性,其机制涉及抑制血栓烷生成及磷脂酰肌醇分解^[68]。进一步研究表明,吴茱萸碱可抑制多种激动剂诱导的人血小板聚集,降低血栓素A₂(TXA₂)生成及胞内Ca²⁺动员水平^[69]。此外,其还能促进自发性高血压大鼠CGRP合成与释放,并抑制血小板源性组织因子(TF)释放,进而表现出降压及抗血栓效果^[70]。

2.4.4 抗心律失常活性 吴茱萸碱及吴茱萸次碱可通过激活TRPV1,促进CGRP释放,在豚鼠离体右心房中产生正性肌力与正性变时效应^[71]。脱氢吴茱萸碱(0.1~0.3 μ mol·L⁻¹)则通过抑制钠离子电流(INa)、瞬时内向电流(Iti)和并部分抑制钙离子电流(ICa),减轻钙超载,从而抑制心肌细胞触发性心律失常^[72]。

2.4.5 心肌保护作用 吴茱萸碱可通过激活CGRP释放、抑制TNF- α 表达,在过敏性心脏损伤与心肌缺血-再灌注损伤模型中展现出良好的心肌保护作用^[73]。此外,吴茱萸碱对高血压性心肌肥厚的保护作用,可能与抑制NADPH氧化酶4(Nox4)/ROS/去整合素样金属蛋白酶17(ADAM17)信号轴有关^[74]。吴茱萸次碱可促进NO生成、降低Ca²⁺浓度、抑制钙调神经磷酸酶(CaN)与ERK2信号,从而显著缓解血管紧张素II诱导的心肌肥大^[75]。同时,吴茱萸碱与次碱可抑制转化生长因子- β (TGF- β)经典及非经典信号通路,阻止心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化,从而在防治心肌纤维化中发挥积极作用^[76]。

现有研究表明,吴茱萸在心脑血管保护方面具有协同作用特征,涉及血管调控、抗血小板聚集及心肌保护等方面^[77]。在血管调控层面,其作用与血管舒张反应及感觉神经相关机制密切相关;在抗血栓和心肌保护方面,则可能通过抑制氧化应激、炎症反应及纤维化相关信号发挥作用。总体来看,该领域研究线索较为丰富,但不同研究在模型、剂量及给药途径方面存在差异,系统药代与长期安全性证据仍需进一步补充。

2.5 神经保护活性 现代药理学研究表明,吴茱萸及其活性成分在多种神经系统相关疾病中展现出显著的神经保护作用,涵盖缺血性神经损伤、神经病理性疼痛、神经炎症及神

经退行性疾病等多个方面^[78]。吴茱萸甲醇提取物在脑缺血动物模型中可显著缓解缺血性神经损伤,并有效改善认知功能障碍^[79]。在马丁-达比犬肾细胞(MDCK)来源的MDCK-pHaMDR细胞模型中发现吴茱萸碱和吴茱萸次碱具有良好的血脑屏障(BBB)渗透性,而去氢吴茱萸碱则表现为中等渗透性,其穿透能力可能与P-糖蛋白介导的外排机制密切相关,三者均能缓解过氧化氢(H₂O₂)诱导的氧化损伤,提示其具备抗氧化及神经保护潜力^[80]。此外,吴茱萸碱及吴茱萸次碱可作用于TRPV1受体,有效缓解小鼠外周神经损伤或炎症诱导的机械性痛觉过敏和焦虑样行为^[81]。

在阿尔茨海默病动物模型中,吴茱萸水提物可改善小鼠在Morris水迷宫实验中的学习与记忆能力,机制涉及上调脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体原肌球蛋白受体激酶B(TrkB)的表达,减少A β 蛋白沉积,显著提高海马区NeuN阳性神经元数量^[82]。同时,吴茱萸碱也能显著改善转基因AD小鼠的认知功能障碍,其作用机制可能与增强Akt/糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)信号通路活性、抑制NF- κ B信号活性、从而抑制胶质细胞活化及神经炎症有关^[83]。但目前相关研究仍主要基于体外实验和动物模型,其具体作用靶点、机制完整性及临床相关性尚需进一步验证。

2.6 抗肥胖和糖尿病活性 近年来,代谢综合征发病率不断上升,已成为全球范围内影响人类健康的重要公共卫生问题。研究表明,吴茱萸及其活性成分,尤其是吴茱萸碱和吴茱萸次碱,在代谢调控方面展现出显著潜力^[84]。其作用机制主要包括抑制食欲、促进能量消耗、改善胰岛素抵抗、调节脂质合成与糖异生过程等多个环节。因此,吴茱萸在代谢综合征的防治中具有较高的研究与应用价值,相关作用机制值得深入探索。但现有证据仍以动物实验为主,其长期干预效果、安全性及与临床代谢调控之间的关联仍需进一步系统研究。

2.6.1 抗肥胖活性 吴茱萸碱和吴茱萸次碱可通过调控多种中枢与外周机制发挥抗肥胖作用:(1)在中枢作用方面,两者可抑制下丘脑弓状核(ARC)中神经肽Y(NPY)及刺豚鼠基因相关蛋白(AgRP)表达,提高循环瘦素水平,从而降低食物摄入量,抑制体重增加^[85]。(2)在外周能量代谢方面,吴茱萸碱作为TRPV1激动剂,可促进能量消耗和产热,防止内脏脂肪堆积^[86]。同时,其可在3T3-L1脂肪细胞中激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),调控Ca²⁺依赖的PI3K/Akt/钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMKII)信号通路,从而促进脂联素多聚化^[87]。

2.6.2 抗糖尿病活性 吴茱萸碱和次碱可通过多靶点机制调控糖脂代谢,改善2型糖尿病相关病理:(1)在高脂血症HepG2细胞模型中,两者可激活组成型雄甾烷受体(CAR),发挥抗脂肪生成与抗糖异生作用;同时在体内模型中也通过CAR依赖机制改善葡萄糖耐量,从而缓解高血糖与2型糖尿病^[88]。(2)在肥胖/糖尿病小鼠模型中,吴茱萸碱显著抑制脂肪组织哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/核糖体蛋白S6激酶(S6K)信号通路,改善葡萄糖耐量;同时减少3T3-L1脂肪细胞中胰岛素受体底物1(IRS1)丝氨酸磷酸化,增强AMPK

活性、抑制mTOR信号,改善胰岛素抵抗^[89]。(3)此外,吴茱萸碱还可在骨骼肌细胞中促进AMPK和乙酰辅酶A羧化酶2(ACC2)的磷酸化,从而降低血糖水平,提高胰岛素敏感性^[90]。

2.7 杀虫活性 随着对环境友好型农业投入的不断增长,植物源性天然杀虫剂因其低毒、可降解和生态安全性而受到广泛关注。研究表明,吴茱萸及其活性成分具有良好的杀虫及驱虫活性,吴茱萸乙醇提取物对白鱼体内的小林三代虫(单殖吸虫)表现出明显的驱杀作用,48 h暴露后EC₅₀为40.9 mg·L⁻¹,提示其对寄生虫具备显著干预效应^[91]。此外,吴茱萸碱和吴茱萸次碱对白腹果蝇幼虫也具有显著毒性,其LC₅₀值分别为0.30和0.28 mmol·L⁻¹饮食浓度^[92]。活性成分中,吴茱萸碱、次碱、吴茱萸酰胺I、柠檬苦素和吴茱萸醇的LC₅₀值分别为12.51、17.02、26.16、32.43和52.22 mg·L⁻¹,提示多种成分对蚊虫均具有协同或互补的毒杀作用^[93]。此外,吴茱萸未成熟果实挥发油对白粮害虫也表现出一定杀虫活性,其主要成分 β -月桂烯、 β -罗勒烯及 α -苯环烯对玉米象鼻虫和赤拟谷盗LC₅₀值分别为15.61、19.78和47.96 mg·L⁻¹^[19],为后续开发植物源杀虫剂提供了理论基础。

2.8 肝肾保护作用 研究表明,吴茱萸及其活性成分对肝脏与肾脏均具有一定的保护作用,主要通过调控氧化应激、炎症反应及细胞凋亡相关信号通路实现器官功能的维护与修复^[94]。

在肝脏保护方面,吴茱萸次碱可显著抑制ROS生成,从而缓解肝细胞氧化损伤,其机制与CaMKII/PI3K/Akt及Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)信号通路激活密切相关,能够增强Nrf2转录活性并促进其下游血红素加氧酶-1(HO-1)表达^[95]。在四氯化碳(CCl₄)诱导的肝纤维化小鼠模型中,吴茱萸碱可明显减轻肝组织病理损伤,减少肝纤维化胶原沉积,其机制是通过抑制TGF- β ₁/Smad信号通路,下调TGF- β ₁、p-Smad2/3及 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达,从而延缓肝纤维化进程^[96]。此外,柠檬苦素在对乙酰氨基酚(APAP)诱导的肝毒性模型中,能通过上调沉默信息调节因子1(SIRT1)表达,激活Nrf2抗氧化通路,并抑制NF- κ B介导的炎症反应,从而显著缓解肝脏损伤^[97]。

在肾脏保护方面,吴茱萸碱可通过抑制脂多糖(LPS)诱导的ROS生成,降低NF- κ B活性与肾脏炎症水平,同时改善血清尿素氮(BUN)与肌酐(Cr)指标,提示其具有良好的抗炎与保肾效果^[98];吴茱萸次碱则通过抑制JNK/p38 MAPK信号通路,调控氧化应激水平,从而有效改善肾缺血-再灌注损伤所致的功能障碍^[99]。

2.9 抗骨质疏松作用 近年来研究发现,吴茱萸及其代表性活性成分在调控骨代谢、延缓骨质疏松方面具有显著作用,主要通过抑制破骨细胞生成、促进骨形成及调控骨矿化相关信号通路等机制发挥作用。

吴茱萸次碱可有效下调活化T细胞核因子胞质1(NFATc1)的蛋白表达,并抑制破骨细胞分化相关信号通路的磷酸化过程,从而显著抑制破骨细胞的形成与骨吸收功能^[100]。吴茱萸碱则通过抑制NF- κ B受体活化因子配体

(RANKL)诱导的ERK激活、Fos原癌基因蛋白(c-Fos)表达及NFATc1活化,干预破骨细胞分化过程,主要涉及NF- κ B与Ca²⁺信号通路的调控机制^[101]。此外,柠檬苦素在卵巢切除(OVX)诱导的骨质疏松大鼠模型中也具有良好的抗骨质疏松作用,其机制涉及调控MAPK、NFATc1等关键信号分子^[102]。

2.10 其他活性 除主要药理作用外,吴茱萸及其活性成分还具有止泻、抗过敏、抗缺氧、抗抑郁、抗病毒及生殖系统保护等多种生物活性。(1)止泻与胃肠功能调节作用:研究表明,吴茱萸对腹泻与便秘均有改善作用,动物实验中其半数抑制剂量(ID₅₀)分别为(76±17) mg·kg⁻¹和(54±7) mg·kg⁻¹^[24],提示其具有双向调节胃肠功能的潜力。(2)抗过敏作用:吴茱萸碱及吴茱萸次碱可抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞中TNF- α 与白细胞介素-4(IL-4)的合成,对免疫球蛋白E(IgE)介导的过敏反应具有一定抑制作用,显示出治疗过敏性疾病的潜力^[103]。(3)抗缺氧作用:吴茱萸碱在氰化钾(KCN)诱导的缺氧小鼠模型中表现出良好的抗缺氧活性,相关机制可能与胆碱能系统的调控密切相关^[104]。(4)卵巢保护作用:吴茱萸水提物可通过激活Akt信号通路,减轻4-乙烯基环己烯二环氧化物(VCD)诱导的卵巢损伤,改善卵巢早衰及不孕状态,在女性生殖健康方面具有潜在价值^[105]。(5)调节睡眠与抗神经兴奋作用:吴茱萸提取物及吴茱萸碱在咖啡因诱导的小鼠睡眠中断模型中可显著改善睡眠结构并抑制异常兴奋行为,其机制与调控下丘脑 γ -氨基丁酸A型(GABA_A)受体亚基表达密切相关^[106]。

3 总结与展望

本文系统综述了吴茱萸药材的化学成分及其药理作用的最新研究进展,为其基础研究和临床应用提供了重要的理论依据。研究表明,吴茱萸中已分离鉴定出约240种化合物,涵盖生物碱、萜类、类固醇、酚类及挥发油等多个结构类型,其中,生物碱和萜类被认为是其主要药效物质,尤以吴茱萸碱、吴茱萸次碱、脱氢吴茱萸碱和柠檬苦素等代表性成分在多种内外实验中展现出良好的药理活性与较低毒性,显示出较高的药用开发价值^[107]。

吴茱萸作为常用中药材,具有广泛的药理作用,包括抗肿瘤、抗菌、抗炎、杀虫、心脑血管保护、神经保护、抗肥胖、抗糖尿病等。鉴于吴茱萸兼具多靶点药理活性与成分复杂性的特点,其安全性与临床转化相关问题同样值得重点关注。为更系统地评估其潜在风险与转化可行性,以下将从毒性作用特征及药代动力学与生物利用度2个方面,对现有研究证据进行归纳总结。

3.1 毒性作用类型、安全剂量与风险提示 现有研究显示,吴茱萸具有“小毒”属性,其安全性受成分构成、给药剂量、暴露时程及炮制方式共同影响。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)建议剂量为2~5 g,但目前质量标准主要规定了指标成分下限,对上限与毒性阈值的约束仍不足,导致安全窗界定尚不统一^[108]。近年来,许多研究表明,过度使用吴茱萸可能导致恶心、呕吐、腹痛、腹泻和视力模糊等毒性症状,并对人体造成肝脏和肾脏损伤^[109]。据报道,吴茱萸及其

代谢产物在高剂量下会引起肝损伤并诱发心律失常,从而导致心脏损伤。

需要指出的是,目前关于吴茱萸“安全剂量范围”的证据尚不一致。不同研究在动物模型、给药途径、制剂类型、暴露周期及评价终点等方面差异较大,导致结果可比性与可外推性受限。因此,基础研究中的给药剂量不宜直接等同于临床用量,尤其不宜将高剂量短期实验结果直接外推至长期临床应用场景。基于现有证据,临床与研究应用中建议坚持“规范剂量、短疗程、重监测”原则:严格控制剂量在《中国药典》推荐范围内,避免长期连续或超剂量用药;对肝肾功能异常、心律失常高风险及合并多药治疗人群,应强化风险分层与随访监测;同时关注其对药物代谢酶可能产生的影响,警惕潜在药物相互作用风险。

3.2 药代动力学与生物利用度研究现状 现有证据显示,吴茱萸药代动力学与生物利用度研究主要围绕吴茱萸碱、吴茱萸次碱及脱氢吴茱萸碱展开,整体呈现“吴茱萸碱口服暴露低、脱氢吴茱萸碱相对较高、制剂可改善吸收”的特征:吴茱萸碱在大鼠口服生物利用度约为0.1%,提示体内暴露受限;而脱氢吴茱萸碱在自由活动大鼠中的平均口服生物利用度为15.35%,并以葡萄糖醛酸化结合代谢为主^[110]。机制上,吴茱萸次碱在人肝微粒体中可发生多位点羟化,涉及细胞色素P450 1A2(CYP1A2)、细胞色素P450 2D6(CYP2D6)、细胞色素P450 3A4(CYP3A4)等同工酶,且存在对多种细胞色素P450(CYP)的抑制及潜在机制性抑制风险,提示其药物相互作用不可忽视^[111]。提取物研究显示,不同纯度吴茱萸提取物可提高吴茱萸碱与吴茱萸次碱体内暴露,且已建立对吴茱萸汤“7种生物碱+2种黄酮”的同步药动力学分析方法^[112]。在提高生物利用度方面,固体分散体和磷脂复合物等策略可显著提升溶出与体内暴露(如相对生物利用度上升)^[113]。总体而言,当前证据仍以动物和体外研究为主,人体PK/绝对生物利用度与临床转化证据仍明显不足。

总体来看,吴茱萸活性成分的系统药代参数、组织分布特征及“剂量-暴露-效应/毒性”关系尚未完全建立。未来研究有必要在完善关键成分吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特征的基础上,结合制剂优化与递送系统改进,提高体内有效暴露水平,为其循证研究与转化应用提供更加可靠的药代学依据。

尽管吴茱萸的传统功效已在一定程度上得到现代药理研究的支持,但目前的研究仍存在以下问题与挑战,未来亟需从以下几个方面加以突破:(1)作用机制研究仍有待深化:现有研究多集中于吴茱萸碱和吴茱萸次碱,主要围绕其对NF- κ B、STAT3、PI3K/Akt等经典信号通路的调控作用展开,而在更为具体的靶点层面,不同活性成分的作用选择性及其对应的直接或间接分子靶点尚缺乏系统阐明。此外,对于脱氢吴茱萸碱、吴茱萸新碱及其他潜在活性成分,其可能参与的靶点、信号通路及在整体药效中的相对贡献仍认识不足,有待在后续研究中进一步深入探讨。(2)体内研究和临床验证不足:大多数研究仍停留在体外实验或基础药效观察,缺乏系统的体内药效学研究、剂量-反应关系验证及标准化动

物疾病模型实验。后续有必要在充分的体内药效学与安全
性证据基础上,优先开展严格设计的临床研究,以进一步评
估其有效性与风险获益。(3)药代动力学与生物利用度证据
仍有限:现有研究提示部分代表性成分存在水溶性差、生物
利用度受限等问题,其关键药代参数及剂量-暴露-效应关系
尚需系统建立。(4)毒性谱与安全窗尚待明确:吴茱萸相关毒
性作用类型及安全剂量范围缺乏统一结论,潜在药物相互作
用风险亦需关注,有必要通过规范毒理学与风险评估研究进
一步完善安全性证据。

综上所述,吴茱萸及其代表性活性成分在各类疾病相关
模型中显示出一定药理潜力,但现阶段证据仍以体外与动物
实验为主,临床有效性、安全性与药物相互作用风险尚缺乏
高质量循证数据支持。未来研究应在明确药效物质基础的
同时,进一步完善体内药效学与药代动力学评价,建立剂量
—暴露—效应关系,并结合规范化毒理学与长期安全性研
究,为后续开展严格设计的临床研究提供依据。在循证证据
逐步完善的基础上,方可审慎推进其在临床合理应用与现代
制剂开发中的转化探索。

〔利益冲突〕 本文不存在任何利益冲突。

〔参考文献〕

- [1] 杨秀伟,滕杰. 吴茱萸化学成分的研究[J]. 中国药学:英文版,2007,16(1):20-23.
YANG X W, TENG J. Chemical constituents of the unripe
fruits of *Euodiae Fructus*[J]. J Chin Pharm Sci, 2007, 16(1):
20-23.
- [2] SU X L, XU S, SHAN Y, et al. Three new quinazolines from
Euodiae Fructus and their biological activity[J]. Fitoterapia,
2018, 127: 186-192.
- [3] HAN X H, HONG S S, LEE D, et al. Quinolone alkaloids
from *Evodiae Fructus* and their inhibitory effects on
monoamine oxidase [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30 (4) :
397-401.
- [4] 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.
GONG X J, ZHOU X, CAI Z W, et al. Studies on chemical
constituents of *Euodiae Fructus*[J]. China J Chin Mater Med,
2009,34(2):177-179.
- [5] SUGIMOTO T, MIYASE T, KUROYANAGI M, et al.
Limonoids and quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa*
Benth[J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36(11):4453-4461.
- [6] OZAKI Y, MIYAKE M, MAEDA H, et al. Limonoid
glucosides in *Tetradium rutaecarpa* [J]. Phytochemistry,
1991,30(7):2365-2367.
- [7] WU W S, CHIEN C C, LIU K H, et al. Evodiamine prevents
glioma growth, induces glioblastoma cell apoptosis and cell
cycle arrest through JNK activation [J]. Am J Chin Med,
2017,45(4):879-899.
- [8] YANG X B, QIAN P, YANG X W, et al. Limonoid
constituents of *Euodia rutaecarpa* var. *bodinieri* and their

inhibition on NO production in lipopolysaccharide-activated
RAW264. 7 macrophages[J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15
(10):1130-1138.

- [9] 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.
LI Q, TANG C P, KE C Q, et al. A new limonoid from the
fruits of *Euodiae Fructus*[J]. J Technol, 2018, 18(1): 14-18.
- [10] WANG T Y, WU J B, HWANG T L, et al. A new quinolone
and other constituents from the fruits of *Tetradium ruticarpum*
effects on neutrophil pro-inflammatory responses [J]. Chem
Biodiversity, 2010, 7(7):1828-1834.
- [11] 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.
ZHANG X L, JING Y K, PENG S W, et al. Chemical
constituents from the nearly ripe fruits of *Evodia rutaecarpa*
(Juss.) Benth[J]. Nat Prod Res Dev, 2013, 25(4):470-474.
- [12] 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.
ZHAO N, LI D H, LI Z L, et al. Isolation and identification of
the chemical constituents from the fruits of *Euodia rutaecarpa*
[J]. J Shenyang Pharm Univ, 2016, 33(2): 103-109.
- [13] HU C Q, YANG X B, YANG X W, et al. Flavonoid
glycosides from dried and nearly ripe fruits of *Euodiae Fructus*
[J]. China J Chin Mater Med, 2012, 37(17):2571-2575.
- [14] SURVAY, UPADHYAYA C P, KUMAR B, et al. New genera
of flavonols and flavonol derivatives as therapeutic molecules
[J]. J Korean Soc Appl Biol Chem, 2011, 54(1): 1-18.
- [15] CARULLO G, CAPPELLO A R, FRATTARUOLO L, et al.
Quercetin and derivatives: Useful tools in inflammation and
pain management[J]. Future Med Chem, 2017, 9(1): 79-93.
- [16] LIANG X G, LI B, WU F, et al. Bitterness and antibacterial
activities of constituents from *Euodiae Fructus* [J]. BMC
Complement Altern Med, 2017, 17(1): 180.
- [17] 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.
ZHAO N, LI Z L, LI D H, et al. A new phenylpropanoid
glycoside from *Euodia rutaecarpa* [J]. Chin Tradit Herbal
Drugs, 2015, 46(1): 15-18.
- [18] WANG L, WANG D J, GUO W, et al. Four new
caffeoylgluconic acid positional isomers from the fruits of
Euodiae Fructus[J]. J Asian Nat Prod Res, 2019, 21 (11) :
1104-1111.
- [19] LIU Z L, DU S S. Fumigant components from the essential oil
of *Euodiae Fructus* Hort unripe fruits[J]. E-J Chem, 2011, 8
(4):1937-1943.
- [20] ZHAO M Y, YANG X W. Two new acylgluconic acids from
the nearly ripe fruits of *Euodiae Fructus*[J]. J Asian Nat Prod
Res, 2008, 10(7-8):769-773.
- [21] 王奇志,梁敬钰,陈军. 吴茱萸化学成分研究 II [J]. 中国药
科大学学报,2005,36(6):520-522.
WANG Q Z, LIANG J Y, CHEN J. Chemical constituents of
Euodiae Fructus [J]. J Chin Pharm Univ, 2005, 36 (6) :

- 520-522.
- [22] HE W, JIANG Y, ZHAO M B, et al. Ruticarpides A-C, three new ester glycosides from the fruits of *Tetradium ruticarpum* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2017, 19(7):659-665.
- [23] XIN X L, SHAO B, LI Y, et al. New chemical constituents from the fruits of *Tetradium ruticarpum* [J]. Nat Prod Res, 2022, 36(7):1673-1678.
- [24] YU L L, LIAO J F, CHEN C F. Anti-diarrheal effect of water extract of *Evodiae Fructus* in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2000, 73(1-2):39-45.
- [25] LIAO J F, CHIOU W F, SHEN Y C, et al. Anti-inflammatory and anti-infectious effects of *Euodiae Fructus* (Wuzhuyu) and its major bioactive components [J]. Chin Med, 2011, 6(1):6.
- [26] YU X, WU D Z, YUAN J Y, et al. Gastroprotective effect of *Fructus Evodiae* water extract on ethanol-induced gastric lesions in rats [J]. Am J Chin Med, 2006, 34(6):1027-1035.
- [27] KO H C, WANG Y H, LIOU K T, et al. Anti-inflammatory effects and mechanisms of the ethanol extract of *Euodiae Fructus* and its bioactive components on neutrophils and microglial cells [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 555 (2/3):211-217.
- [28] CHIOU W F, KO H C, WEI B L. *Euodiae Fructus* and three major alkaloids abrogate influenza A virus (H1N1)-induced chemokines production and cell migration [J]. J Evid-Based Complement Altern Med, 2011, doi: 10. 1093/ecam/nep238.
- [29] WOO H G, LEE C H, NOH M S, et al. Rutaecarpine, a quinazolinocarboline alkaloid, inhibits prostaglandin production in RAW264. 7 macrophages [J]. Planta Med, 2001, 67(6):505-509.
- [30] LI Y J, ZHANG G Y, CHEN M L, et al. Rutaecarpine inhibited imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis via inhibiting the NF- κ B and TLR7 pathways in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109:1876-1883.
- [31] ZHANG Y B, YANG T T, SUN D X, et al. Rutaecarpine inhibits KEAP1-NRF2 interaction to activate Nrf2 and ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 148:33-41.
- [32] LIU S J, ZHANG S F, LV X Y, et al. Limonin ameliorates ulcerative colitis by regulating STAT3/miR-214 signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75:105768.
- [33] ZHAO Z Y, GONG S L, WANG S M, et al. Effect and mechanism of evodiamine against ethanol-induced gastric ulcer in mice by suppressing Rho/NF- κ B pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1):588-595.
- [34] SHEN P, ZHANG Z C, ZHU K P, et al. Evodiamine prevents dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via the regulation of NF- κ B and NLRP3 inflammasome [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 110:786-795.
- [35] ZHANG H, YIN L, LU M, et al. Evodiamine attenuates adjuvant-induced arthritis in rats by inhibiting synovial inflammation and restoring the Th17/Treg balance [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(6):798-806.
- [36] MATSUDA H, WU J X, TANAKA T, et al. Antinociceptive activities of 70% methanol extract of *evodiae fructus* (fruit of *Euodiae fructus* var. *bodinieri*) and its alkaloidal components [J]. Biol Pharm Bull, 1997, 20(3):243-248.
- [37] MATSUDA H, YOSHIKAWA M, IINUMA M, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of limonin isolated from the fruits of *Euodiae fructus* var. *bodinieri* [J]. Planta Med, 1998, 64(4):339-342.
- [38] IWAOKA E, WANG S L, MATSUYOSHI N, et al. Evodiamine suppresses capsaicin-induced thermal hyperalgesia through activation and subsequent desensitization of the transient receptor potential V1 channels [J]. J Nat Med, 2016, 70(1):1-7.
- [39] GUO W, HUANG J H, WANG N, et al. Integrating network pharmacology and pharmacological evaluation for deciphering the action mechanism of herbal formula Zuojin pill in suppressing hepatocellular carcinoma [J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1185.
- [40] JIANG Z B, HE Q H, KANG L P, et al. Rutaecarpine suppresses non-small cell lung cancer progression through activating the STING pathway and elevating CD8⁺ T cells [J]. Chem Biol Drug Des, 2025, 105(2):e70070.
- [41] YUN U J, BAE S J, SONG Y R, et al. A critical YAP in malignancy of HCC is regulated by evodiamine [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3):1855.
- [42] ZHAO S, XU K, JIANG R, et al. Evodiamine inhibits proliferation and promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via the hippo-yes-associated protein signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 251:117424.
- [43] LIU L P, SUN X D, GUO Y L, et al. Evodiamine induces ROS-dependent cytotoxicity in human gastric cancer cells via TRPV1/Ca²⁺ pathway [J]. Chem Biol Interact, 2022, 351:109756.
- [44] 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]. Int J Biol Sci, 2012, 8(1):1-14.
- [45] KIM H, YU Y, CHOI S, et al. Evodiamine eliminates colon cancer stem cells via suppressing notch and wnt signaling [J]. Molecules, 2019, 24(24):4520.
- [46] ZHU L Q, ZHANG L, ZHANG J, et al. Evodiamine inhibits high-fat diet-induced colitis-associated cancer in mice through regulating the gut microbiota [J]. J Integr Med, 2021, 19(1):56-65.
- [47] KAN S F, HUANG W J, LIN L C, et al. Inhibitory effects of evodiamine on the growth of human prostate cancer cell line LNCaP [J]. Int J Cancer, 2004, 110(5):641-651.
- [48] CHEN T C, CHIEN C C, WU M S, et al. Evodiamine from *Euodiae Fructus* induces apoptosis via activation of JNK and PERK in human ovarian cancer cells [J]. Phytomedicine, 2016, 23(1):68-78.
- [49] CHAN S X, SUN R, TU X C, et al. Rutaecarpine suppresses

- the proliferation and metastasis of colon cancer cells by regulating the STAT3 signaling[J]. *J Cancer*, 2022, 13(3): 847-857.
- [50] LIN J Y, YE H T. Rutaecarpine administration inhibits cancer cell growth in allogenic TRAMP-C1 prostate cancer mice correlating with immune balance *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111648.
- [51] WANG L Y, YE H S L, HSU S T, et al. The anti-proliferative and apoptotic effects of rutaecarpine on human esophageal squamous cell carcinoma cell line CE81T/VGH *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2843.
- [52] THUILLIE N, FILLE M, NAGL M. Bactericidal activity of herbal extracts [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2003, 206(3): 217-221.
- [53] YANG J Y, LEE P, KIM J B. Effect of Evodia Fructus methanol extract on virulence-related genes' expression of *Helicobacter pylori* [J]. *Korean J Clin Lab Sci*, 2019, 51(3): 316-322.
- [54] LIU S S, LIU Z X, WEI H, et al. Chemical compositions, yield variations and antimicrobial activities of essential oils from three species of Euodia Fructus in China [J]. *Ind Crop Prod*, 2019, 138: 111481.
- [55] LI C G, ZENG Q Z, CHEN M Y, et al. Evodiamine augments NLRP3 inflammasome activation and anti-bacterial responses through inducing α -tubulin acetylation [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 290.
- [56] 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.
- [57] JIA S J, HU C P. Pharmacological effects of rutaecarpine as a cardiovascular protective agent [J]. *Molecules*, 2010, 15(3): 1873-1881.
- [58] WANG X K, WANG Y G, ZHAN H L, et al. Comprehensive study of Euodia Fructus-induced contraction on blood vascular *in vivo* and *in vitro* [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(1): 65-73.
- [59] CHIOU W F, LIAO J F, SHUM A Y, et al. Mechanisms of vasorelaxant effect of dehydroevodiamine: A bioactive isoquinazolinocarboline alkaloid of plant origin [J]. *J Cardiovasc Pharm*, 1996, 27(6): 845-853.
- [60] MA J J, CHEN L, FAN J B, et al. Dual-targeting rutaecarpine-NO donor hybrids as novel anti-hypertensive agents by promoting release of CGRP [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 168: 146-153.
- [61] LV Q L, XUE Y, LI G D, et al. Beneficial effects of evodiamine on P2X (4)-mediated inflammatory injury of human umbilical vein endothelial cells due to high glucose [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 1044-1049.
- [62] XUE Y, GUO T, ZOU L F, et al. Evodiamine attenuates P2X (7)-mediated inflammatory injury of human umbilical vein endothelial cells exposed to high free fatty acids [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, doi: 10.1155/2018/5082817.
- [63] GE X, CHEN S Y, LIU M, et al. Evodiamine inhibits PDGF-BB-induced proliferation of rat vascular smooth muscle cells through the suppression of cell cycle progression and oxidative stress [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4551-4558.
- [64] WANG M L, WU Y S, YU Y R, et al. Rutaecarpine prevented ox-LDL-induced VSMCs dysfunction through inhibiting overexpression of connexin 43 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 84-92.
- [65] PENG W J, LIU Y, YU Y R, et al. Rutaecarpine prevented dysfunction of endothelial gap junction induced by Ox-LDL via activation of TRPV1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 756: 8-14.
- [66] XU Y N, LIU Q, XU Y, et al. Rutaecarpine suppresses atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice through upregulating ABCA1 and SR-BI within RCT [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(8): 1634-1647.
- [67] HIBINO T, YUZURIHARA M, TERAOKA K, et al. Goshuyuto, a traditional Japanese medicine for migraine, inhibits platelet aggregation in guinea-pig whole blood [J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108(1): 89-94.
- [68] SHEU J R, HUNG W C, WU C H, et al. Antithrombotic effect of rutaecarpine, an alkaloid isolated from Euodia Fructus, on platelet plug formation in *in vivo* experiments [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110(1): 110-115.
- [69] SHEU J R, KAN Y C, HUNG W C, et al. The antiplatelet activity of rutaecarpine, an alkaloid isolated from Euodia Fructus, is mediated through inhibition of phospholipase C [J]. *Thromb Res*, 1998, 92(2): 53-64.
- [70] 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.
- [71] KOBAYASHI Y, HOSHIKUMA K, NAKANO Y, et al. The positive inotropic and chronotropic effects of evodiamine and rutaecarpine, indoloquinazoline alkaloids isolated from the fruits of Euodia Fructus, on the guinea-pig isolated right atria: Possible involvement of vanilloid receptors [J]. *Planta Med*, 2001, 67(3): 244-248.
- [72] LOH S H, TSAI Y T, LEE C Y, et al. Antiarrhythmic effects of dehydroevodiamine in isolated human myocardium and cardiomyocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 753-762.
- [73] YI H H, RANG W Q, DENG P Y, et al. Protective effects of rutaecarpine in cardiac anaphylactic injury is mediated by CGRP [J]. *Planta Med*, 2004, 70(12): 1135-1139.
- [74] ZENG S Y, YANG L, LU H Q, et al. Rutaecarpine prevents hypertensive cardiac hypertrophy involving the inhibition of Nox4-ROS-ADAM17 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4196-4207.
- [75] HE N, GONG Q H, ZHANG F, et al. Evodiamine inhibits

- angiotensin II -induced rat cardiomyocyte hypertrophy [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(5): 359-365.
- [76] WU Q Q, XIAO Y, JIANG X H, et al. Evodiamine attenuates TGF- β_1 -induced fibroblast activation and endothelial to mesenchymal transition [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 430 (1/2): 81-90.
- [77] 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 Exp Pharmacol Physiol, 2009, 36 (7): 662-667.
- [78] YANG C Q, WU X J, JIANG Z Y, et al. Evodiamine rescues lipopolysaccharide-induced cognitive impairment via C/EBP- β -COX2 axis-regulated neuroinflammation [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 300: 139597.
- [79] LEE B, CHOI E J, LEE E J, et al. The neuroprotective effect of methanol extract of Gagamjungjihwan and Fructus Euodiae on ischemia-induced neuronal and cognitive impairment in the rat [J]. J Evid-Based Complement Altern Med, 2011, doi: 10.1093/ecam/nep028.
- [80] ZHANG Y N, YANG Y F, YANG X W. Blood-brain barrier permeability and neuroprotective effects of three main alkaloids from the fruits of *Euodia rutaecarpa* with MDCK-pHaMDR cell monolayer and PC12 cell line [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 82-87.
- [81] ZHANG W D, CHEN X Y, WU C, et al. Evodiamine reduced peripheral hypersensitivity on the mouse with nerve injury or inflammation [J]. Mol Pain, 2020, doi: 10.1177/1744806920902563.
- [82] CAI A, XIAO L, ZHOU Y P, et al. Effect of Euodiae Fructus (Juss) Benth extract on Alzheimer disease in mice [J]. Trop J Pharm Res, 2020, 19(4): 823-828.
- [83] YUAN S M, GAO K, WANG D M, et al. Evodiamine improves cognitive abilities in SAMP8 and APP (swe)/PS1 (Δ E9) transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(3): 295-302.
- [84] UENG Y F, JAN W C, LIN L C, et al. The alkaloid rutaecarpine is a selective inhibitor of cytochrome P450 1A in mouse and human liver microsomes [J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(3): 349-353.
- [85] SHI J H, YAN J Q, LEI Q, et al. Intragastric administration of evodiamine suppresses NPY and AgRP gene expression in the hypothalamus and decreases food intake in rats [J]. Brain Res, 2009, 1247: 71-78.
- [86] KOBAYASHI Y, NAKANO Y, KIZAKI M, et al. Capsaicin-like anti-obese activities of evodiamine from fruits of Euodiae Fructus, a vanilloid receptor agonist [J]. Planta Med, 2001, 67 (7): 628-633.
- [87] LIU L H, XIE J Y, GUO W W, et al. Evodiamine activates AMPK and promotes adiponectin multimerization in 3T3-L1 adipocytes [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16(11): 1074-1083.
- [88] YU L S, WANG Z T, HUANG M M, et al. Evodia alkaloids suppress gluconeogenesis and lipogenesis by activating the constitutive androstane receptor [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(9): 1100-1111.
- [89] WANG T, KUSUDO T, TAKEUCHI T, et al. Evodiamine inhibits insulin-stimulated mTOR-S6K activation and IRS1 serine phosphorylation in adipocytes and improves glucose tolerance in obese/diabetic mice [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83264.
- [90] NIE X Q, CHEN H H, ZHANG J Y, et al. Rutaecarpine ameliorates hyperlipidemia and hyperglycemia in fat-fed, streptozotocin-treated rats via regulating the IRS-1/PI3K/Akt and AMPK/ACC2 signaling pathways [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(4): 483-496.
- [91] LIAN K Q, ZHANG M L, ZHOU L L, et al. Screening of Chinese medicinal herbs for anthelmintic efficacy against *Gyrodactylus kobayashii* (Monogenea) in goldfish (*Carassius auratus*) [J]. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 2020, 26 (3): 357-363.
- [92] MIYAZAWA M, FUJIOKA J, ISHIKAWA Y. Insecticidal compounds from *Evodia rutaecarpa* against *Drosophila melanogaster* [J]. J Sci Food Agric, 2002, 82 (13): 1574-1578.
- [93] LIU Z L, LIU Q Z, DU S S, et al. Mosquito larvicidal activity of alkaloids and limonoids derived from Euodiae Fructus unripe fruits against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) [J]. Parasitol Res, 2012, 111(3): 991-996.
- [94] LI X J Y, GE J D, ZHENG Q, et al. Evodiamine and rutaecarpine from *Tetradium ruticarpum* in the treatment of liver diseases [J]. Phytomedicine, 2020, 68: 153180.
- [95] 王鹏, 赵芳菲, 陈俊潘, 等. 不同比例甘草炮制吴茱萸毒性剂量下对小鼠肝脏氧化应激及自噬影响的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 188-196.
- WANG P, ZHAO F F, CHEN J P, et al. Comparison of effect of Euodiae Fructus processed with different proportions of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma on oxidative stress and autophagy in mouse liver under toxic dose [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(16): 188-196.
- [96] YANG D M, LI L, QIAN S J, et al. Evodiamine ameliorates liver fibrosis in rats via TGF- β_1 /Smad signaling pathway [J]. J Nat Med, 2018, 72(1): 145-154.
- [97] YANG R Y, SONG C Q, CHEN J X, et al. Limonin ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity by activating Nrf2 antioxidative pathway and inhibiting NF- κ B inflammatory response via upregulating Sirt1 [J]. Phytomedicine, 2020, 69: 153211.
- [98] SHI Y, HUA Q J, LI N, et al. Protective effects of evodiamine against LPS-induced acute kidney injury through regulation of ROS-NF- κ B-mediated inflammation [J]. Evid-Based Complement Altern Med, 2019, 2019(1): 2190847.
- [99] WANG C H, HAO Z Y, ZHOU J, et al. Rutaecarpine alleviates renal ischemia reperfusion injury in rats by

- suppressing the JNK/p38 MAPK signaling pathway and interfering with the oxidative stress response [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(1): 922-928.
- [100] FUKUMA Y, SAKAI E, KOMAKI S, et al. Rutaecarpine attenuates osteoclastogenesis by impairing macrophage colony stimulating factor and receptor activator of nuclear factor κ B ligand-stimulated signalling pathways [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, 45(8): 863-865.
- [101] JIANG L, ZHAO X Y, PEI J J, et al. Daily chemical evodiamine from Chinese prickly ash attenuates osteoclast differentiation through RANKL induced NFAT pathways [J]. J Funct Foods, 2017, 37: 594-602.
- [102] LEE D H, JEON E J, AHN J, et al. Limonin enhances osteoblastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss [J]. J Funct Foods, 2016, 23: 105-114.
- [103] SHIN Y W, BAE E A, CAI X F, et al. *In vitro* and *in vivo* antiallergic effect of the fructus of Euodiae Fructus and its constituents [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(1): 197-199.
- [104] YAMAHARA J, YAMADA T, KITANI T, et al. Antianoxic action of evodiamine, an alkaloid in Euodiae Fructus fruit [J]. J Ethnopharmacol, 1989, 27(1/2): 185-192.
- [105] NAM E Y, KIM S A, KIM H, et al. Akt activation by Evodiae Fructus extract protects ovary against 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced ovariotoxicity [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 733-739.
- [106] KO Y H, SHIM K Y, LEE S Y, et al. Evodiamine reduces Caffeine-induced sleep disturbances and excitation in mice [J]. Biomol Ther (Seoul), 2018, 26(5): 432-438.
- [107] YAN Q, YONG X H, YIN M, et al. Phytochemical and chemotaxonomic study on *Evodia rutaecarpa* and *Evodia rutaecarpa* var. *bodinieri* [J]. Biochem Syst Ecol, 2022, 104: 104472.
- [108] HAO Y L, QI J W, HUANG X G, et al. Euodiae Fructus: A review of botany, application, processing, phytochemistry, quality control, pharmacology, and toxicology [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1509032.
- [109] TESCHKE R. Traditional Chinese medicine induced liver injury [J]. J Clin Transl Hepatol, 2014, 2(2): 80-94.
- [110] SHYR M H, LIN L C, LIN T Y, et al. Determination and pharmacokinetics of evodiamine in the plasma and feces of conscious rats [J]. Anal Chim Acta, 2006, 558(1/2): 16-21.
- [111] UENG Y F, DON M J, JAN W C, et al. Oxidative metabolism of the alkaloid rutaecarpine by human cytochrome P450 [J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(5): 821-827.
- [112] XU S X, PENG J, LI Y J, et al. Pharmacokinetic comparisons of rutaecarpine and evodiamine after oral administration of Wu-Chu-Yu extracts with different purities to rats [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2): 395-400.
- [113] XU H, ZHANG T, YANG H, et al. Preparation of evodiamine solid dispersions and its pharmacokinetics [J]. Indian J Pharm Sci, 2011, 73(3): 276-281.

[责任编辑 孙丛丛]