

· 综述 ·

## 中药川楝子研究进展

李振华<sup>1,2</sup>, 鞠建明<sup>1\*</sup>, 华俊磊<sup>1,2</sup>, 石慧慧<sup>1</sup>

(1. 江苏省中医药研究院 中药分析与代谢组研究室, 南京 210028;

2. 南京中医药大学 药学院, 南京 210046)

**[摘要]** 通过对近年来国内外川楝子相关研究文献的整理和分析,分别概述了川楝子化学成分、药理作用及其毒性与代谢组学的最新研究进展。据统计,到目前为止从川楝子中共分离鉴定了挥发油类成分 42 个,楝烷型三萜及柠檬苦素类化合物 6 个,黄酮类化合物 9 个,其他成分 33 个。川楝子的药理活性研究包括驱蛔杀虫、抗肿瘤、抗病毒、呼吸抑制、抗氧化、抑制破骨细胞、镇痛等作用。川楝子具有一定的药物毒性,作者从吸收与代谢角度阐明了川楝子配伍减毒机制,揭示了其配伍减毒的合理性和科学内涵。川楝子作为传统中药临床应用十分广泛,目前国内外对其药理作用的研究主要集中在楝烷型三萜及柠檬苦素类化合物,但对于其药效物质基础的系统研究则较为有限。为使川楝子安全、有效的应用于临床,建议将血清药物化学和 PK/PD 结合进行综合分析,寻找其体内药效物质基础。

**[关键词]** 川楝子; 化学成分; 药理作用; 毒性; 配伍减毒; 代谢组学

**[中图分类号]** R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)01-0219-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015010219

**Research Advances of Toosendan Fructus** LI Zhen-hua<sup>1,2</sup>, JU Jian-ming<sup>1\*</sup>, HUA Jun-lei<sup>1,2</sup>, SHI Hui-hui<sup>1</sup>  
(1. Department of Pharmaceutical Analysis and Metabolomics, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** By reviewing the literatures in recent years, the latest progress on chemical components, pharmacology, toxicity studies and metabonomics of Toosendan Fructus have been arranged and analysed. The previous researchs have shown that toosendanin, isolated from Toosendan Fructus, have certain toxicity. The summary not only illustrated the compatibility attenuated mechanism of Toosendan Fructus based on absorption and metabolism, but also revealed its rational and scientific connotations of compatibility. As a traditional Chinese herb Toosendan Fructus has been extensively applied in clinics. However, the current researchs about pharmacological effect of Toosendan Fructus are focused on its neem alkyl-type triterpenoids and limonoids compounds. So far, there is limited systemic research on therapeutic material basis of Toosendan Fructus. In order to ensure its safe and effective application in clinics, the therapeutic basis *in vivo* should be sought by comprehensive analysis using serum chemistry combined PK/PD studies.

**[Key words]** Toosendan Fructus; chemical constituents; pharmacology; toxicity; compatibility attenuated; metabonomics

川楝子为楝科 Meliaceae 植物川楝 *Melia toosendan* 的干燥果实(又名金铃子等),冬季果实成熟时采收,为传统理气、驱虫药,主产于四川、贵州、湖南、湖北等地,入药以四川

产为道地药材,所以称川楝子。《本草纲目》记载该药性味苦寒,有小毒,并有酸味;入肝、胃、小肠经。2010 年版《中国药典》记载其功能主治为疏肝泄热、行气止痛、杀虫,用于肝

**[收稿日期]** 20140215(011)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81102467);天然药物活性组分与药效国家重点实验室开放课题(SKLNMKF201208-1)

**[第一作者]** 李振华,在读硕士,从事现代中药制剂工艺与质量控制研究,Tel:18252066785, E-mail:kimi06@163.com

**[通讯作者]** \*鞠建明,博士,研究员,硕士生导师,从事现代中药制剂工艺与质量控制研究,Tel:025-85639640, E-mail:jjm405@sina.com

郁化火,胸胁、脘腹胀痛、疝气疼痛、虫积腹痛;收录有川楝子和炒川楝子2个炮制品<sup>[1]</sup>。近年来,对于川楝子的研究主要侧重于三萜类成分川楝素的药理作用及其配伍减毒。本文就近年来川楝子的化学成分、药理作用及配伍减毒机制等方面取得的研究进展进行整理,为进行川楝子体内药效物质基础研究提供参考。

## 1 化学成分研究

川楝子中主要成分是三萜类、挥发油、黄酮类、脂肪酸、酚酸类和多糖等化合物,而一直以来对三萜类化合物的研究较多,主要涉及对此类化合物的提取、鉴定及药理作用的研究,近年来对川楝子其他活性成分的研究也日益增多。

**1.1 挥发油** 挥发油是一类具有生物活性的物质,孙毅坤等<sup>[2]</sup>采用GC-MS法从川楝子挥发油中分离出61个峰,经过质谱数据系统检索、人工谱图解析并查对有关资料,对基峰、质荷比和相对丰度等方面进行直观比较,鉴定出42个挥发油类化合物。其中,己酸(19.63%),亚麻酸乙酯(6.45%),棕榈酸(6.44%),棕榈酸乙酯(4.61%),亚油烯酸乙酯(4.28%),亚麻酸(2.93%),油酸(2.72%),异龙脑(2.32%),龙脑(1.16%)9个成分含量相对较高为其挥发油的主要成分。郭惠等<sup>[3]</sup>对川楝子石油醚提取部位进行了分析,并检测出46种化学成分,以4-(4-乙基环己基)-1-戊烷基环己烯及双环[10.1.0]十三(碳)-1-烯为主要成分,而且存在着少量的胺和甾烷等。

研究表明,川楝子生品和炮制品中挥发油的含量、种类都存在很大程度的不同。生品中挥发油主要成分包括饱和有机酸、醇类、醛酮类、酯类,炮制品挥发油相对于生品挥发油种类明显减少,而饱和有机酸的相对含量明显增加。炮制后生品中含量较高的呋喃丹类化合物(氨基甲酸酯类农药)消失了,可能与其炮制减毒存在一定的相关性<sup>[4]</sup>。

**1.2 楝烷型三萜和柠檬苦素类化合物** 川楝子中的三萜类成分具有一定的昆虫拒活活性,而从川楝树皮中较早分离出的楝烷型三萜类化合物为川楝素(toosendanin),异川楝素(iso-toosendanin), $\Delta^{5,6}$ -异川楝素,这3个化合物之后也被证实同样存在于川楝子中<sup>[5-6]</sup>。

张琼等<sup>[5,10]</sup>利用硅胶柱色谱及制备型高效液相色谱等方法对川楝子的乙酸乙酯提取物进行分离纯化,得到了3个柠檬苦素类化合物,而M1(24, 25, 26, 27-tetranorapotirucalla-(apoeupha)-1 $\alpha$ -tigloyloxy-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxyl-12 $\alpha$ -acetoxyl-14, 20, 22-trien-21, 23-epoxy-6, 28-epoxy)为一新化合物。

**1.3 黄酮类化合物** 早期对川楝子黄酮类化合物的研究主要集中在其总黄酮药理活性,而对总黄酮中具体成分的研究未见报道。近年来的研究对川楝子中黄酮类化合物进行了鉴定,明确了其具体成分:李丰等<sup>[7]</sup>从川楝子分离得到了大豆苷元(daidzein),山奈酚(kaempferol);宋先亮等<sup>[8]</sup>明确了川楝子中含有芦丁、黄酮醇类及桑色素;陈敏等<sup>[9]</sup>从川楝子的正丁醇层中分离得到了高北美圣草素;谢帆等<sup>[10]</sup>从川楝子乙酸乙酯层中分离得到了槲皮素、槲皮苷、异槲皮苷等。

**1.4 甾体类化合物** 早前的研究发现川楝子中含有甾体类

化合物,而近几年的研究表明这些化合物主要是甾醇及其衍生物。周英等<sup>[4]</sup>从川楝子三氯甲烷层中分离得到了甾醇和 $\beta$ -谷甾醇,而甾醇为首次从该植物中分离得到;孙毅坤等<sup>[2]</sup>从川楝子中分离到了胡萝卜苷。

**1.5 酚酸及木脂素类化合物** 谢帆等<sup>[10]</sup>采用硅胶、凝胶柱色谱等方法对川楝子的化学成分进行了分离,运用波谱分析技术和理化常数对照等方法对化合物结构进行鉴定,得到了4种酚酸类化合物:香草酸(vanillic acid),原儿茶酸(proto catechuic acid),异香草酸(isovanillic acid),对羟基苯甲酸(*p*-hydroxybenzoic acid);及表松脂醇, clemaphenol A, medioresinol, (±) balanophonin, evofolin-B 5种木脂素类化合物。

**1.6 其他类化合物** 昌军等<sup>[11]</sup>从川楝子水溶性成分中分离出了2个新的化合物:川楝苷A[3-甲氧基-5-羟基-9-(1'-*O*- $\beta$ -D-葡萄糖)-苏式-苯丙三醇]和川楝苷B[4-羟基-7, 8-(2', 1'-*O*- $\beta$ -D-葡萄糖)-苯丙三醇];而桂皮酸、东莨菪内酯、2-甲氧基-5-羟基苯甲醛、川楝黄素D<sub>1</sub>及川楝黄素D<sub>4</sub>是从川楝子的脂溶性部位中分离得到<sup>[2]</sup>。李丰等<sup>[7]</sup>将川楝子70%乙醇浸提后,运用多种色谱分离方法进行分离纯化,根据理化性质和波谱数据进行结构鉴定从川楝子中分离得到了阿魏酸(ferulic acid),咖啡酸(caffeic acid), clematine。

陈敏等<sup>[9]</sup>从川楝子的醇浸膏中得到了近10余种化合物:正三十一烷(I),正二十八烷醇(II),硬脂酸(III),亚油酸(IV),异香草醛(V),香草醛(VI),印楝醛(VII),琥珀酸(VIII)。周英等<sup>[4]</sup>,从川楝子乙醇提取物的三氯甲烷萃取层中分离得到了三十烷-15-醇(1), $\Delta^{5,6}$ -异川楝素(2),壬酸十五醇酯(3),己酸十三烷-(12-甲基)-2-醇酯(4)。

## 2 川楝子药理作用研究

**2.1 驱蛔杀虫作用** 川楝素是川楝子驱蛔的有效成分。它比川楝子乙醇提取物的作用强。低浓度川楝素对整条猪蛔虫有明显的兴奋作用,表现为自发性活动增强,间歇地出现异常的剧烈收缩,运动规律破坏(活动增强与减弱交替),持续10~24h,最后渐转入痉挛性收缩;研究表明此浓度川楝素对蛔虫神经、肌肉所致兴奋作用不被阿托品所阻断,提示川楝素并非拟胆碱类药,可以认为川楝素是对蛔虫肌肉的直接作用;而较高浓度的川楝素对猪蛔虫特别是头部的神经节有麻痹作用<sup>[12]</sup>。有学者认为,川楝素是一种有效的神经肌肉接头阻断剂,其作用部位在突触前神经末梢,作用方式是抑制神经诱发的乙酰胆碱释放,这可能是川楝素驱蛔的作用原理之一<sup>[13]</sup>。

川楝素具有杀虫的效果,经研究表明川楝素可以治疗鸡球虫病、驱棉铃虫、与大蒜合用治疗蛭虫病<sup>[14-16]</sup>。张世璇等<sup>[17]</sup>对川楝素的杀虫活性进行了研究,以小菜蛾和蚜虫进行测定和跟踪试验发现其具有很高的杀蚜虫活性。Xu H等<sup>[13]</sup>以川楝素为参照,试图通过半合成的方法找出更好的杀虫剂,他们合成了12个川楝素28位酰氧基的衍生物,用粘虫考察这些衍生物的杀虫效果,其中有些显示了比川楝素更好的杀虫效果,得出28位的丁酰氧基和苯丙烯氧基是川

楝素发挥杀虫效果的主要活性部分。

**2.2 对神经肌肉接头的作用** 熊春生等<sup>[18]</sup>用电子显微镜观察了小鼠在不同时间给以川楝素和肉毒毒素后膈肌神经肌肉接头超微结构的改变。结果表明:川楝素对小鼠神经肌肉接头的亚显微结构有明显的的作用,表现在突触间隙宽度增加和突触小泡数目减少,但两类变化似乎不同时出现在一个接头。而给川楝素后立即或 1 h 后给肉毒毒素,其改变与单给川楝素的小鼠相似,主要表现是突触小泡明显减少,长管形泡较多,髓膜样或自噬体结构经常可变等变化<sup>[19]</sup>。

现已证明,川楝素是一种有效的神经肌肉接头传递阻断剂,其作用部位在突触前神经末梢,作用方式是抑制刺激神经诱发的乙酰胆碱释放,它可阻断神经肌肉接头间正常传递功能,对其他神经系统未见明显影响<sup>[20]</sup>。

另外还有研究表明,川楝素不仅影响神经肌肉接头的乙酰胆碱的释放,而且也可作用于多种突触的递质的共同结构,通过干扰那些参与囊泡融合的蛋白从而阻遏正常的胞吐。由此可以肯定川楝子中的主要成分川楝素对神经肌肉接头超微结构的改变作用,从而影响相关递质的产生和释放,进一步影响该神经系统,并且是一种强累积性药物<sup>[18]</sup>。

**2.3 呼吸抑制作用** 田文浩等<sup>[20]</sup>对大白鼠进行试验发现,川楝素对膈神经和膈肌有放电作用,对呼吸中枢有抑制作用,而较大剂量会引起大白鼠的呼吸衰竭,主要是由于它对中枢的抑制作用。通过进一步试验验证,发现在其呼吸受到抑制的同时,呼吸中枢发出的节律性放电和与其同步的肌点活动一起消失,而刺激膈神经活动正常,说明此时神经肌肉接头仍能传递兴奋。由此说明,川楝素引起的呼吸抑制作用主要在呼吸中枢,而不是在神经肌肉接头,即其对神经肌肉接头的作用无关。

实验表明,川楝素能抑制大鼠呼吸,肌肉注射川楝素后 1 h 或静脉注射后 10 min,呼吸变慢,此后呼吸中枢发出的节律性发电与其同步的肌电活动一起逐渐消失;肌肉注射后 2 h,静脉注射后 30 min 呼吸停止。此时刺激膈神经,膈肌尚能活动,说明神经肌肉接头仍然能传递兴奋。这也进一步说明川楝素引起呼吸抑制作用主要在呼吸中枢<sup>[21]</sup>。

**2.4 抗肉毒作用** 川楝素具有显著的抗肉毒作用。在特定的试验条件下,川楝素显著延长肉毒中毒小鼠对间接刺激收缩反应的麻痹时间,与川楝素本身的麻痹时间相近,未见相互协同增强阻遏的现象<sup>[18]</sup>。还有报道,甘草酸铵与川楝素配制成合剂时对于治疗肉毒中毒兔显示有协同作用<sup>[22]</sup>。

近年来,我国学者对川楝素抗肉毒作用的机制进行了研究。Zhou J Y 等<sup>[23]</sup>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 SNAP-25 免于被酶解。川楝素对 BoNT 轻链的阻断源自于川楝素处理细胞后,毒素引起的通道出现概率降低 50%,通道形成被延缓,形成的通道电导较小。电导降低部分表示毒素形成的孔道变小,以致 BoNT 的轻链不能通过孔道进入胞浆,从而不能接近其底物蛋白。

**2.5 对心血管的作用** 川楝素可以使离体蛙心收缩节律异常,持续 1 h 之后可以自动恢复,静脉注射川楝素对家兔心血管系统无明显影响<sup>[24]</sup>;另外,川楝素可能同时抑制心肌的延迟整流  $K^+$  电流(ik),其正性肌力作用是继发于 APD 的延迟及 ISI 的失活减慢<sup>[25]</sup>。

**2.6 对消化系统的作用** 川楝素可以使离体和在位的兔肠的肌张力增加,并且在较高浓度时还可使肠肌呈痉挛性收缩,同时这种作用并不被阿托品所阻断,可被抑制组胺释放的苯海拉明对抗,由此提示川楝素对肌肠有组胺样或/和组胺释放作用<sup>[26]</sup>。

**2.7 抗菌、消炎、镇痛及抗病毒作用**

**2.7.1 抗菌、消炎、镇痛作用** 体外法实验研究表明,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。此外,从油中分离出的成分有明显的抗关节炎药理活性,具有明显抗组胺作用<sup>[27]</sup>。

纪青华等<sup>[28]</sup>采用小鼠扭体法、热板法对川楝子不同炮制品进行了镇痛作用研究,结果表明川楝子不同炮制品都有显著镇痛作用。以小鼠由巴豆油所致的耳肿进行抗炎作用比较,结果表明各炮制品均具有抗炎作用,其中以盐制品镇痛抗炎作用最强。

**2.7.2 抗病毒作用** 近年来有学者报道川楝素有抑制丙肝病毒(HCV)活性。Watanabe T 等<sup>[29]</sup>发现川楝素能特异性地抑制 HCV-J6/JFH 感染的细胞中 HCV 的复制( $EC_{50}$  20.6 nmol·L<sup>-1</sup>, 50% 细胞毒浓度 > 3 μmol·L<sup>-1</sup>, 选择性指数 > 146),且能与 α-干扰素(α-IFN)协同地抑制 HCV 的复制,提高 α-IFN 抗病毒能力。虽然川楝素不激活 α-IFN 通路,但是它能显著增加 STATs 磷酸化水平以及增加干扰素刺激元件、刺激基因表达以及调控因子 9 的表达水平。川楝素这一作用机制为鉴定新的治疗丙肝病毒感染的分子靶点提供了重要依据。

Tian L 等<sup>[30]</sup>研究川楝子提取物治疗 H1N1 病毒病毒感染的模型老鼠的疗效,结果表明其能显著降低老鼠的死亡率,延长感染老鼠的寿命。具体机制为抑制神经氨酸酶活性,从而抑制病毒繁殖,提示川楝子具有抗 H1N1 病毒的作用。

**2.8 抗肿瘤作用** 近年来,我国学者对川楝素的抗肿瘤作用进行了广泛的研究,发现川楝素具有诱导细胞分化、抑制多种肿瘤细胞增生和凋亡作用,具有广谱抗肿瘤效果,是一个有希望的抗癌候选药物。它能够抑制多种人源肿瘤细胞如 PC3 细胞(前列腺癌),SMMC-7721, Hep3B 和 BEL7404 细胞(肝癌),SH-SY5Y 和 U251 细胞(中枢神经系统肿瘤),K562 和 HL-60 细胞(白血病细胞),U937 细胞(组织细胞淋巴瘤),A-549 细胞(肺癌),MDA-MB-468 细胞(乳腺癌),PC12 细胞(肾上腺髓质嗜铬细胞瘤)等细胞的增殖,且这种抑制作用呈时间依赖和浓度依赖关系,有较低的 IC<sub>50</sub> 值,最低浓度达到 5.4 × 10<sup>-9</sup> mol·L<sup>-1</sup><sup>[31]</sup>。另外,有文献报道,从川楝子中提取纯化的可溶性多糖 pMTPS-3 具有较好的抗肿瘤作用<sup>[32]</sup>。川楝子抗肿瘤作用可能是其能够阻滞细胞周期、

诱导细胞凋亡相关<sup>[33]</sup>。

**2.9 抗氧化作用** 贺亮等<sup>[34]</sup>分别利用醇提和水提的方法,分别从川楝子中获得了总黄酮和总多糖,再将两种提取物,利用过硫酸铵/NINININ-四甲基乙二胺体系检测超氧自由基;利用 FENTON 反应检测羟自由基的消除率,结果证明在适宜浓度下,总黄酮和总多糖均表现出较强的消除自由基能力,从而证明具有抗氧化能力。

**2.10 抑制破骨细胞** 周英等<sup>[35]</sup>以活性为导向,利用 TRAP 染色法测定川楝子提取物各部位及各组分抑制破骨细胞的活性。结果显示川楝子活性部位及活性组分对 EANKL 诱导的破骨细胞有很强的抑制活性,抑制率 > 95%,由此说明川楝子活性部位及活性组分有很好的抑制破骨细胞的活性。这一作用为把川楝子开发成防治骨丢失性疾病的药物和从传统中药中提取有效成分防治骨丢失性疾病预防提供有力依据。

### 3 毒性研究

**3.1 对肝肾的影响** 可发生急性中毒性肝炎;出现转氨酶升高、黄疸、肝大叩痛。川楝子可使肝脏中 TNF- $\alpha$  水平升高,并使肝组织 NF- $\kappa$ B, ICAM-1 的表达增强,通过炎症反应加重肝细胞的损伤,最后导致肝损伤。川楝子所致大鼠肝损伤机制可能与氧化应激与炎症反应有关,并可引起内脏出血,造成循环衰竭,肾脏亦可造成损害,出现蛋白尿等<sup>[36]</sup>。

赵筱萍等<sup>[37]</sup>使用荧光探针 FDA 标记的 HepG2 细胞模型及细胞荧光显微图像自动分析法,对川楝子的 23 个化学组分进行快速筛查,发现 5 个组分具有明显毒性。对其中的 2 个组分进行液质联用分析,推测鉴定了 10 个化学成分,制备并鉴定出其中 3 个成分的分子结构 (meliaseenin B, trichilin D, 1-O-tigloyl-1-O-debenzoylohchinal)。进一步实验研究发现,这 3 个成分对 HepG2 细胞呈量-毒关系,提示川楝子中这些成分可能引起肝毒性。

**3.2 对肌肉的影响** 服用后可能会导致肌无力症状的出现,但停药后症状会予以消除<sup>[30]</sup>。

**3.3 胃肠道的刺激** 大量服用 1~2 h 内出现消化不良反应,胃肠道刺激症状、腹痛、恶心、呕吐、腹泻。

**3.4 对神经、呼吸中枢的影响** 对神经系统有抑制作用,神昏、嗜睡、烦躁;呼吸困难,甚至呼吸中枢麻痹而死亡<sup>[38]</sup>。

**3.5 妊娠毒性** 川楝素的毒性除了神经肌肉系统症状,还有较强的妊娠毒性。王小娟等<sup>[39]</sup>研究川楝素的致流产作用及机制中,用 ELISA 方法分析血清和子宫组织中 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的水平,用免疫组学分析法检测子宫内 T 淋巴细胞,结果发现川楝素的致流产作用呈剂量依赖性,随着注射剂量的增加,小鼠的流产率逐渐上升。川楝素能显著提高小鼠血清和子宫组织中 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  水平及增加子宫内 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量,推测川楝素的妊娠毒性与子宫内免疫性指标改变有关。

### 4 川楝子配伍减毒机制与代谢组学研究

川楝子具有一定的毒性,这在临床上也得到了佐证,因而近几年来研究如何达到减毒增效、安全合理用药及其配伍减毒机制就成为了重点。

齐双岩等<sup>[40]</sup>比较了不同药性的中药与川楝子配伍应用后对川楝子的减毒作用,结果表明与川楝子组比较,白芍或小茴香能显著降低其所致的小鼠血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT),天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平的升高。从而确定了收散配伍的川楝子-白芍与寒温配伍的川楝子-小茴香对川楝子的肝毒性减毒作用较为显著。

此外,齐双岩<sup>[41]</sup>进一步探讨了白芍与川楝子配伍的减毒作用机制,采用 SD 大鼠随机分组后,分别单次灌服蒸馏水或川楝子、川楝子+白芍,结果显示白芍与川楝子配伍后,能够减弱肝组织 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平的提高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );能增强抗肝组织 NF- $\kappa$ B, ICAM-1 的蛋白表达 ( $P < 0.01$ );能够调节肝组织 Caspase-3, Bcl-2 的基因表达。通过以上指标变化得知白芍能对抗川楝子导致的肝损伤,其减毒机制是该药可以减轻肝组织炎症反应,并与调节肝细胞坏死相关基因 Caspase-3, Bcl-2 的表达有关。

最近对白芍配伍川楝子减毒的代谢组学研究结果也表明:白芍能减轻川楝子所致肝肾毒性<sup>[39]</sup>。白芍为补血养肝之药,在中医临床应用广泛,其主要成分白芍总苷具有保肝护肾作用。从大鼠尿样的<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学分析,配伍组代谢物水平与川楝子组比较变化缓和,说明白芍对肝肾具有保护作用,验证了白芍配伍减毒的物质基础。

### 5 总结和展望

综上所述,挥发油类、酚酸类和楝烷型三萜类化合物是川楝子的主要化学成分,而主要活性成分是川楝素。现在的药理作用研究表明川楝素药理作用广泛,驱蛔杀虫、抗肿瘤作用尤为明显,后者也是近年来研究的重点。

作为常用中药,无论是对川楝子化学成分、药理作用的研究,还是其在临床上的应用都极为广泛,但对于川楝子而言其主要活性成分是川楝素,有毒成分也是川楝素,那么这之间的平衡应该如何把握,如何做到将其合理、安全的运用于疾病的治疗中这依然需要进一步的研究,而配伍减毒将是一个很好的途径;川楝子的炮制品很多,但对于炮制前后多指标成分的含量变化,以及其炮制机制需要更深入的研究;临床上存在着将川楝子和苦楝子混用的情况,二者能否互用,有必要进行更为深层次的研究。

#### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:190.
- [2] 孙毅坤,雷海民,魏宁漪,等. 川楝子挥发油化学成分的 GC-MS 分析[J]. 中国中药杂志,2004,29(5):475-477.
- [3] 郭惠,熊邦虎,赵行,等. 川楝子活性成分石油醚提取与 GC-MS 分析[J]. 西南民族大学学报:自然科学版,2007,33(5):1113-1116.
- [4] 周英,王慧娟,郭东贵,等. 川楝子化学成分的研究(I)[J]. 中草药,2010,41(9):1421-1423.
- [5] 张琼,李青山,梁敬钰,等. 川楝子中的柠檬苦素成分研究[J]. 药学学报,2010,45(4):475-478.
- [6] Zhou J B, Tadera K, Minami Y, et al. New limonoids

- from melia toosendan [J]. Biosci Biotech Biochem, 1998, 62:496-501.
- [7] 李丰,朱训,陈敏,等. 川楝子化学成分研究[J]. 中药材, 2010, 33(6):910-913.
- [8] 宋先亮,张嘉. 川楝子黄酮类化合物成分分析[J]. 北京林业大学, 2011, 31(1):101-103.
- [9] 陈敏,胡芳,赵致,等. 川楝子化学成分研究(III)[J]. 中药材, 2011, 34(12):1879-1882.
- [10] 谢帆,张勉,余泊阳,等. 川楝子的化学成分研究[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(14):1066-1069.
- [11] 昌军,宣利江,徐亚明. 川楝子中两个新的苯丙三醇甙[J]. 植物学报, 1999, 41(11):1245-1247.
- [12] 李志敏,左新,王兆炜,等. 川楝素驱猪蛔虫体外杀虫试验研究[J]. 中国兽药杂志, 2008, 42(3):28-31.
- [13] Xu H, Zhang J L. Natural products-based insecticidal agents 9 design, semisynthesis and insecticidal activity of 28-acyloxy derivatives of toosendanin against *Mythimna separata* Walker *in vivo* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(7):1974-1977.
- [14] 刘志丽,刘雪梅,王艳霞. 川楝子合大蒜治蛭虫病 89 例[J]. 中医外治杂志, 1999, 9(2):55-58.
- [15] 李小平,吕小军. 川楝果实提取物对棉铃虫杀虫活性初探[J]. 淮北煤炭师院学报, 2003, 24(4):35-39.
- [16] 李宗波,孔德江,栋易. 川楝子治疗鸡球虫病的药效研究[J]. 畜牧兽医杂志, 2010, 29(6):9-13.
- [17] 张世琰,陈玉,杨光忠,等. 川楝子杀虫成分及其活性探索(II)[J]. 华中师范大学学报, 1997, 31(1):73-76.
- [18] 熊春生,王宏霞,李予川. 川楝素与肉毒素在神经肌肉接头两者相互作用的超微结构观察[J]. 药理学学报, 1985, 20(7):495-498.
- [19] 黄世楷. 川楝素对小白鼠神经肌肉接头的超微结构的影响[J]. 生理学报, 1980, 32(4):385-389.
- [20] 田文皓,王忠兴,魏乃森. 川楝素对呼吸中枢的抑制作用[J]. 生理学报, 1980, 32(4):338-342.
- [21] 施玉梁. 刺激频率、温度、钙离子对川楝素阻遏接头传递作用的影响[J]. 生理学报, 1981, 33(2):141-144.
- [22] 李培忠,邹镜,缪武阳. 川楝素对肉毒中毒动物的治疗效果[J]. 中草药, 1982, 13(6):28-32.
- [23] Zhou J Y, Shi Y L. Inhibition of botulinum toxin's association with rat brain synaptosomes by toosendanin, an antibotulismic triterpenoid [J]. Nerve Regen Res, 2006, 12:489-496.
- [24] 吕键,高晓东,汤树生. 川楝素对豚鼠乳头状肌电和域特性的影响[J]. 河南医科大学学报, 1995, 28(14):289-292.
- [25] Li M F, Shi Y L. Toosendanin inhibits pore formation of botulinum toxin type A at PC12 cell membrane [J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27:66-74.
- [26] 王应斌,穆仙丽,宿永成. 蒙药川楝子的药理作用研究概况[J]. 中国民族医药杂志, 2002, 8(4):54-58.
- [27] Zhang Q, Shi Y, Liu X T, et al. Minor limonoids from *Melia toosendan* and their antibacterial activity [J]. Planta Med, 2007, 73(12):1298-1301.
- [28] 纪青华,陆逸林. 川楝子不同炮制品镇痛抗炎作用研究[J]. 中成药, 1999, 21(4):181-184.
- [29] Watanabe T, Sakamoto N, Nakagawa M, et al. Inhibitory effect of a triterpenoid compound, with or without alpha interferon, on hepatitis C virus infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55:2537-2540.
- [30] Tian L, Wang Z, Wu H, et al. Evaluation of the anti-nucuratinidase 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):534-537.
- [31] Jianming Ju, Zhichao Qi, Xueting Cai, et al. The apoptotic effects of toosendanin are partially mediated by activation of deoxycytidine kinase in HL-60 cells [J]. PloS One, 2012, 36(7):789-796.
- [32] He Y J, Wang J, Liu X L, et al. Toosendanin inhibits Hepatocellular Carcinoma cells by inducing mitochondria-dependent apoptosis [J]. Planta Med, 2010, 13(3):1447-1451.
- [33] 刘小玲,王进,张伶,等. 川楝素提取物诱导 K562 细胞凋亡的实验研究[J]. 重庆医科大学, 2010, 41(3):426-431.
- [34] 贺亮,宋先亮,殷宁,等. 川楝子总黄酮和多糖提取及其抗氧化活性研究[J]. 林产化学与工业, 2007, 27(5):78-82.
- [35] 周英,郭东贵,王慧娟,等. 川楝子抑制破骨细胞活性组分的研究[J]. 中药材, 2009, 32(9):1433-1436.
- [36] 熊彦红,齐双岩,金若敏,等. 川楝子对大鼠肝毒性的时效和量效关系研究[J]. 江苏中医药, 2008, 40(7):83-88.
- [37] 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):1820-1823.
- [38] 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):1276-1280.
- [39] 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.
- [40] 齐双岩,金若敏,梅彩霞,等. 川楝子减毒配伍规律初探[J]. 四川中医, 2009, 27(2):9-13.
- [41] 齐双岩,金若敏,梅彩霞,等. 白芍对川楝子减毒作用机制研究[J]. 中成药, 2011, 33(3):404-407.

[责任编辑 邹晓翠]