DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.06.009

吴茱萸现代药理作用、剂型设计与临床外用研究进展

刘丽丽[1,2],尧章洪[1,2],李童[3],梁炎[2],陈丽华[2],管咏梅[2],朱卫丰[2]
(1.江西中医药大学药学院,江西 南昌 330004;2. 江西中医药大学,现代中药制剂教育部重点实验室,江西 南昌 330004;
3. 江西中医药大学,江西 南昌 330004)

摘要:吴茱萸为江西道地药材"三子一壳"之一,历史悠久,应用广泛。通过查阅历代本草著作梳理吴茱萸功效的历史沿革,在此基础上,以吴茱萸的现代研究为切入点,分别从现代药理作用、制剂设计、临床外用研究等方面进行文献分析。根据其研究现状,分析存在的问题。如吴茱萸现代药理作用研究聚焦于抗肿瘤、抗炎、保肝、抗阿尔茨海默病等,然目前的研究均以相应细胞模型作为研究对象,缺乏基于临床需求导向的真实世界研究;吴茱萸作为穴位贴敷之要药,常外用疗顽疾,可实现对多种神经系统疾病、心血管系统疾病和消化系统疾病的"内病外治";但目前临床外用研究报道多而散,多集中于一些病例报道,缺乏深入的机制探索,且尚未形成规范的治疗体系,缺乏对吴茱萸外用人用经验的规范化收集整理;针对其所含主要药效成分如吴茱萸碱、吴茱萸次碱、柠檬苦素等水溶性差、溶出慢和生物利用度低等问题,通过合理制剂设计如纳米制剂、磷脂复合物和包合物等,改善其生物利用度,有望将其开发成有效治疗肿瘤及炎症疾病的候选药物,但研究局限于新制剂与原药之间的生物利用度变化及制剂的质量评价研究,缺乏对相关疾病治疗效果的评价,制约了其新药创制过程。将近年来吴茱萸现代药理作用、相关剂型设计与临床外用进行系统文献梳理,以期为吴茱萸的深入系统研究及外用制剂开发奠定基础。

关键词:吴茱萸;现代药理作用;制剂设计;临床外用;研究进展
中图分类号:R282.7 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)06-0052-11

Research Progress in Modern Pharmacological Action, Formulation Design and Clinical Application of Wuzhuyu(Euodiae Fructus)

LIU Lili[1,2], YAO Zhanghong[1,2], LI Tong[3], LIANG Yan[2], CHEN Lihua[2], GUAN Yongmei[2], ZHU Weifeng[2]
(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China;
2. Jiangxi University of Chinese Medicine, Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, Jiangxi, China;
3. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

Abstract: Wuzhuyu(Euodiae Fructus) is one of the "three seeds and one shell" of Jiangxi's authentic medicinal materials, with a long history and wide application. The author reviewed the historical evolution of the efficacy of Wuzhuyu(Euodiae Fructus) by consulting the works of materia medica. On this basis, taking the modern research of Wuzhuyu(Euodiae Fructus) as the starting point, the literature analysis has been carried out from the aspects of modern pharmacological effects, preparation design and clinical external research. According to the current status of its research, the existing problems were analyzed. For example, the research on the modern pharmacological effects of Wuzhuyu(Euodiae Fructus) focuses on anti-tumor, anti-inflammatory, hepatoprotective, anti-Alzheimer's disease, etc., but now the research focuses on the corresponding cell model as the research object, and there is a lack of real-world research based on clinical needs. As an important medicine for acupuncture point application, Wuzhuyu(Euodiae Fructus) is often used externally to treat stubborn diseases, and can realize the "internal and external treatment" of a variety of nervous system diseases, cardiovascular system diseases and digestive system diseases. However, at present, there are many scattered clinical external use research reports, mostly focusing on some case reports, lacking in-depth mechanism exploration, and has not yet formed a standardized treatment system, and lacks a standardized collection and sorting of the experience of external use of Wuzhuyu(Euodiae Fructus). In view of the problems of poor solubility, slow dissolution and low bioavailability of the main pharmacodynamic components such as evodiamine, rutaecarpine and limonin, it is expected to be devel-

基金项目:国家自然科学基金项目(82360775)
作者简介:刘丽丽(1985-),女,江西九江人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药经皮给药。
通讯作者:朱卫丰(1969-),女,广东平远人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药新剂型与新技术。E-mail:zwf0322@126.com。

oped into a candidate drug for the effective treatment of tumors and inflammatory diseases through rational formulation design, such as nano - preparations, phospholipid complexes and inclusion complexes, but the research is limited to the bioavailability changes between the new preparation and the original drug and the quality evaluation of the preparation, and the lack of evaluation of the treatment effect of related diseases restricts the process of new drug creation. In this paper, the modern pharmacological effects, related dosage form design and clinical external use of Wuzhuyu (Euodiae Fructus) were systematically reviewed in recent years, in order to lay a foundation for the in - depth systematic research and development of topical preparations of Wuzhuyu (Euodiae Fructus).

Keywords: Wuzhuyu (Euodiae Fructus); modern pharmacological action; design of drug preparation; external clinical use; research progress

中药吴茱萸历史悠久，应用广泛，早在秦汉时期已被发现并用于疾病的治疗，其最早记载于《神农本草经》[1]中，列为中品，主温中下气，止痛，且在历代本草中均有记载。汉代首次提出吴茱萸温中散寒、降逆止痛之功用；魏晋唐时期着重于其温中降逆、止泻定痛之效，并于《名医别录》中首次提出祛痰消积功用；宋金元时期在原有的温中、止痛功效基础上突出逐瘀消癖之效；明清时期研究趋于成熟发展，强调开郁化滞、散寒降逆、助阳止泻的效用；这表明其功效始终围绕着温中、散寒与止痛，常用于脾胃虚寒与胃腹脘痛的治疗。

现代研究表明吴茱萸中化学成分类型丰富，包括生物碱、苦味素、挥发油、黄酮等成分[2]。目前研究发现[3]，吴茱萸共含有 222 种化合物，主要为生物碱类 106 个、萜类 46 个、黄酮类 22 个、挥发油类 14 个、苯丙素类 19 个、蒽醌类及甾醇类各 3 个、其他类 9 个。生物碱和苦味素为其主要药效成分，目前研究聚焦于吴茱萸碱、吴茱萸次碱，柠檬苦素，具有抗肿瘤、抗炎、保肝、抗阿尔茨海默病、抗肥胖和降血糖血脂等作用。吴茱萸临床应用广泛，疗效确切，通常以热敷或穴位贴敷等方式用于治疗失眠、头痛、高血压病和各种胃肠道疾病。本文从吴茱萸相关药理作用、吴茱萸及其成分剂型设计、临床外用等方面对其进行综述，为吴茱萸的深入系统研究及外用制剂开发提供参考。

1 药理作用研究

吴茱萸为传统经典中药，药用价值高，文献记载吴茱萸有温中散寒，助阳止泻功效，可用于治疗多种疾病。现代药理学研究表明，吴茱萸提取物中吴茱萸碱、吴茱萸次碱，柠檬苦素等化学成分有抗肿瘤、抗炎、保肝、抗阿尔茨海默病、降血糖等作用，吴茱萸常见化学成分结构图见图 1。

1.1 抗肿瘤作用

1.1.1 肺癌 肺癌是世界上发病率及病死率最高的恶性肿瘤，但当前治疗手段存在不良反应、肿瘤耐药等问题，亟需寻找新的药物和疗法。JIANG 等[4]研究发现吴茱萸碱以浓度依赖性升高 CD_8^+ T 细胞和下调 MUC1 - C/PD - L1 轴中 PD - L1 和 MUC1 - C 的表达增加 H1650 和 H1975 等非小细胞肺癌（NSCLC）细胞的细胞凋亡达到抗肺癌作用；LI 等[5]研究发现吴茱萸碱可显著减轻肺癌荷瘤小鼠的肿瘤重量并延迟肿瘤生长，减少增殖标志物（Ki - 67），并通过上调肺癌组织中 TRAF2、ASK1、JNK、p - JNK、裂解半胱天冬酶 12（Caspase - 12）、裂解半胱天冬酶 9（Caspase - 9）、裂解半胱天冬酶 3（Caspase - 3）、Bax 的蛋白表达和下调 Bcl - 2 的表达以诱导肺癌细胞凋亡；李彦明等[6]发现柠檬苦素可通过抑制 VEGF/VEGFR2 诱导的 MEK1/2、ERK1/2 磷酸化以抑制肺癌人类肺泡基底上皮（A549）细胞增殖和血管生成，诱导肺癌 A549 细胞凋亡。说明吴茱萸中活性成分主要以诱导细胞凋亡达到抗肺癌作用，具有成为肺癌治疗药物的潜力。

1.1.2 胃癌与结直肠癌 作为全球高发性消化系统恶性肿瘤，胃癌（GC）和结直肠癌（CRC）存在较难在前期发现和临床预后差等问题，目前较为常规的治疗方法较难达到治疗效果。LIU 等[7]研究发现吴茱萸碱可使剂量依赖性显著降低 BGC - 823 细胞的细胞活力，并通过 TRPV1/Ca^{2+} 途径诱导 ROS 依赖性细胞毒性，从多个方面达到抑制胃癌增长作用；YANG 等[8]研究表明，吴茱萸碱以浓度依赖性显著抑制 AGS 和 BGC - 823 等 GC 细胞增殖和凋亡，并通过促进 PTEN 的相对 mRNA 和蛋白表达，降低 EGF/PI3K 通路中 EGF、EGFR、PI3K、AKT、p - AKT 和 mTOR 等蛋白的表达达到抑制 GC 细胞的定向迁移和侵袭；熊伟等[9]发现柠檬苦素通过提高免疫功能和诱导凋亡以抑制 MFC 胃癌荷瘤模型小鼠肿瘤组织的生长，说明其在临床中治疗胃癌具有潜在价值。

KIM 等[10]发现吴茱萸碱可靶向作用于 HT29、SW480 和 HCT15 等结直肠癌细胞系细胞中可块状癌细胞（BCC）和癌症干细胞（CSCs），诱导细胞凋亡，并通过抑制控制 CSC 的关键信号通路中 WNT 和 NOTCH 信号传导达到抗结肠癌作用；ZHOU 等[11]研究表明吴茱萸碱可在 0.375 ~ 116.0 μmol · L^{-1} 和 24 ~ 72 h 内显著抑制 HT - 29 细胞和 HCT - 116 细胞等人结直肠癌细胞系细胞的增殖，并通过增加 NAD^+/NADH 的速率，激活

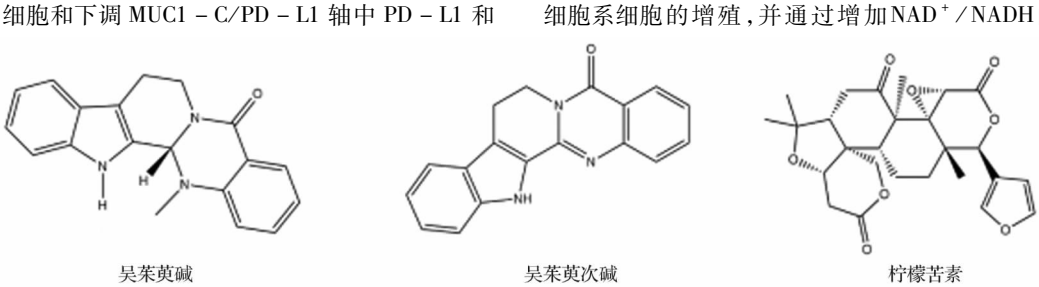


图 1 吴茱萸常见化学成分结构

Sirt9 来降低乙酰 - NF - κB p65 以下调 MMP - 1 来抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭;ZHAO 等[12]发现吴茱萸碱可在 24 ~ 72 h 以时间依赖性降低 HCT - 116 细胞的细胞活力,抑制细胞增殖并让 HCT - 116 细胞周期停滞,并通过下调 PGI、MMP3 和 p - STAT3 等使 JAK3/STAT2 通路失活以诱导 S 期细胞周期停滞和细胞凋亡,从而抑制 HCT - 116 细胞生长;CHAN 等[13]研究发现 Rut 可显著减小生成异种移植肿瘤的 BALB/c 裸鼠的肿瘤大小,并以浓度依赖性显著降低 HCT - 116 和 SW480 等结肠癌细胞系细胞的细胞活力并抑制细胞增殖、迁移和侵袭,同时通过上调 cleaved - Caspase3 的表达和下调 Bcl - 2 的表达以抑制 NF - κB/STAT3 信号传导,促进 HCT - 116 和 SW480 等结直肠癌细胞的凋亡;ISHAK 等[14]研究表明 LM 可通过增强 CD_8^+、CD_4^+ 和 CD_{19}^+ 改善适应性免疫应答和上调 Nrf2 与 SOD2 mRNA 表达减轻氧化应激等方式抑制小鼠的结直肠癌增长,使其趋向于正常水平。因此,吴茱萸中吴茱萸碱、吴茱萸次碱和柠檬苦素等活性成分在结直肠癌治疗中均能发挥极大作用,有望成为抗结直肠癌的药物。

1.1.3 肝癌 肝细胞癌(HCC)是一种具有强侵袭性的恶性肿瘤,而 Evo 和 LM 均具有潜在的治疗作用。HU 等[15]研究表明吴茱萸碱能够在 60 h 内浓度依赖性地抑制 HepG2 和 Hepa1 - 6 等 HCC 细胞系细胞的增殖,显著减小 Hepa1 - 6 荷肝小鼠肿瘤大小,并通过激活 WWOX 依赖性途径诱导抗肝癌活性;LE SHI 等[16]发现吴茱萸碱可通过抑制细胞侵袭和迁移并阻断血管生成等方式显著降低 BALB/c 裸鼠异种移植模型及 HepG2、SMMC - 7721、H22 等 HCC 细胞系细胞中血管的生成,达到抗肝癌作用;TANG 等[17]发现柠檬苦素通过升高 PI3K、MTORC2、p - PDK1、p - AKT 和 MAPKAP1,降低 p - PTEN 等水平激活 PI3K / AKT 信号传导,以此减弱 HCC 细胞的干性,达到促进肿瘤细胞进入细胞周期减弱分化能力,并可增加一定的化学耐药性,从而达到抗肝癌作用。因此,在未来肝癌治疗中,有望将吴茱萸碱和柠檬苦素作为靶向药物用以抑制肝癌细胞的增殖分化或抑制其活性达到较好治疗效果。

1.1.4 乳腺癌 乳腺癌(BC)是临床上常见的妇科恶性肿瘤,发病率与病死率较高。吴茱萸碱可选择性地激活 MCF7 和 MDAMB 231 等乳腺癌细胞系细胞的癌症干细胞样细胞(CS-LC)中 p53 和 p21,并减少 G1/S 中主要分子 Rb 失活,即通过 p53 - p21 - Rb 途径选择性靶向乳腺癌细胞,减少乳腺癌的复发性并降低其耐药性以达到抗乳腺癌作用[18];DU 等[19]研究发现吴茱萸碱在 15 ~ 60 μmol 内以及剂量依赖性对 MDA - MB - 231 细胞表现出抗细胞增殖、迁移和侵袭的能力,表明吴茱萸碱可通过抑制 MMP - 9、uPA 和 uPAR 的水平抑制肿瘤细胞增殖,通过下调细胞周期蛋白 D1 的表达和上调 CDK6 和 p27 的表达诱导 G0/G1 期阻滞,通过上调 Bax/Bcl - 2 比值诱导细胞凋亡,从而表现出抗肿瘤活性;XIONG YI 等[20]研究发现吴茱萸次碱通过上调 MDA - MB - 149 细胞中的 miR - 3 - 231p 显著抑制 BC 细胞增殖并促进细胞周期停滞,通过逆转 BC 细胞中 RU 介导的 miR - 149 - 3p/S100A4 轴以促进细胞凋亡、诱导细胞自噬和抑制血管生成,达到预防 BC 的恶性行为作用;CHEN JING 等[21]通过体内外实验发现柠檬苦素能有效抑制 VEGF 诱导的血管生成,其可能通过直接靶向 VEGFR2、抑制 ATP 与其结合口袋的结合以及拮抗 VEGFR2 介导的 STAT3 信号级联来发挥抗血管生成作用,从而抑制人乳腺癌细胞的血管生成和转移,发挥抗乳腺癌作用。

1.1.5 前列腺癌与卵巢癌 前列腺癌(CRPC)是临床上常见的恶性肿瘤,是男性死亡的主要原因,卵巢癌是妇科恶性肿瘤导致死亡的主要原因。LEI 等[22]发现吴茱萸碱通过诱导 DU145 细胞的细胞毒性抑制细胞增殖,调节 Cdc145c/CDK25/细胞周期蛋白 B1 信号通路阻滞 G2/M 细胞周期,上调 Bax/Bcl - 2 比值以诱导线粒体凋亡从而诱导细胞凋亡,并通过调节 PI3K/AKT/NF - κB 信号通路抑制前列腺癌增殖和迁移;HWANG 等[23]研究发现吴茱萸碱可显著抑制细胞生长和细胞增殖,阻滞细胞周期并诱导 PC - 3 和 DU145 细胞凋亡,其可能是通过消除 c - Met/Src/STAT3 信号轴的激活,从而发挥抑制肿瘤细胞存活、增殖作用。LIN 等[24]研究发现吴茱萸次碱通过调控同种异体 TRAMP - C1 前列腺癌小鼠体内 Th1 极化免疫平衡,显著减小其肿瘤体积和重量,抑制前列腺癌细胞生长。

MAO 等[25]表明吴茱萸碱可呈剂量依赖性诱导细胞凋亡来降低 SKOV - 3、A2780、A2780CP 和 ES - 2 等人卵巢癌细胞系细胞的细胞活力,诱导 G2/M 期阻滞和细胞凋亡,促进 miR - 152 - 3p 水平,抑制 NEAT225、CDK625 和 CDK25 的表达,即通过 NEAT1 - miR - 152 - 3p - CDK19 轴抑制卵巢癌;柠檬苦素通过激活 p53 诱导卵巢癌细胞凋亡,逆转卵巢癌细胞对顺铂的耐药性,能够显著降低 SKOV - 3、A2780 和 RMUG - S 等卵巢癌细胞系细胞的细胞活力,诱导其凋亡[26]。

1.1.6 鼻咽癌与口腔癌 鼻咽癌(NPC)和口腔舌鳞状细胞癌(OTSCC)是常见的恶性肿瘤,由于其生长部位限制,难以用手术治疗,因此化疗和放疗成为主要的治疗方法。PENG 等[27]研究表明吴茱萸碱可显著降低鼻咽癌细胞中 MMP - 2 的 mRNA 和蛋白水平及其活性抑制鼻咽癌细胞的迁移和侵袭;GAO 等[28]研究发现柠檬苦素显著且特异性地降低 NPC 细胞的侧群(SP)细胞的细胞活力、细胞干性、细胞迁移能力及其放射敏感性,达到抗肿瘤作用。

REN 等[29]发现吴茱萸碱可以显著降低 HSC - 1 细胞中 HMGB2/RAGE、MMP4 和 VEGF 的表达,同时显著降低转染裸鼠的肿瘤体积和重量,说明其通过抑制 HMBG1/RAGE 轴减少细胞增殖、侵袭和血管生成以抑制口腔鳞状细胞癌的增殖和侵袭;YANG 等[30]研究发现柠檬苦素通过促进 YAP 的核质易位,降低 YAP 蛋白表达,降低 YAP 转录调节活性,从而抑制 OTSCC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力以抑制 OTSCC。说明吴茱萸中吴茱萸碱和柠檬苦素等均可通过抑制细胞增殖和侵袭达到抗 NPC 和 OTSCC 作用,有望成为癌症化疗药物,作为代替手术治疗癌症的另一治疗方式。

1.1.7 其他肿瘤 KIM 等[31]研究发现用不同剂量的吴茱萸碱处理 TPC - 5 和 SW10 细胞等甲状腺癌细胞 48 h 后细胞活力降低,细胞毒性以剂量依赖性增强,同时 TPC - 5 和 SW10 细胞生长得到抑制,且增加 p21 和 p53 水平、降低 MMP - 2 和 MMP - 9 水平可抑制甲状腺癌细胞生长和迁移;ZHONG HONG 等[32]研究表明吴茱萸碱在 1 ~ 10 μmol 内可剂量依赖性地降低 SW1990 和 PANC - 1 等人胰腺癌(PC)细胞系的细胞活力,抑制 PC 细胞生长,同时通过抑制 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路中 AKT、ERK1/2 和 p38 等表达诱导 PC 细胞凋亡,并通过抑制 STAT3 的磷酸化来抑制 PC 细胞生长;CHIDAMBARA

M K N 等[33]通过 Caspase－3 的裂解、线粒体膜电位的降低和 pAKT、p53、VEGF 及 Caspase 等细胞凋亡相关蛋白的表达下降发现柠檬苦素可诱导细胞凋亡，显著抑制人胰腺（Panc－28）细胞的增殖。

综上所述，吴茱萸中生物碱类与苦味素类成分具有较为广泛的肿瘤抑制作用，可有效抑制肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌等多种癌细胞的生长，其主要通过诱导细胞毒性 T 淋巴（CD_8^+ T）细胞数量增长、诱导肿瘤细胞的细胞毒性以抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭、诱导肿瘤细胞凋亡、阻碍细胞生长周期，或通过逆转肿瘤的多药耐药等方式发挥作用，具体作用机制见插页Ⅻ图 2。

1.2 抗炎作用

现代药理学研究表明，吴茱萸中部分化学成分能够有效缓解或抑制炎症因子对机体的损伤与机体抗损伤反应的斗争过程达到抑制炎症作用，如吴茱萸碱、吴茱萸次碱及柠檬苦素均可通过抑制 NF－κB 途径抑制相关炎症因子的表达达到抗炎作用，其中吴茱萸碱还可通过调节肠道中相关菌群达到预防或治疗溃疡性结肠炎作用[34]，柠檬苦素可通过 Nrf2/ARE 途径改善肠道损伤和溃疡[35]，具有较广泛的抗炎作用，具体作用机制见表 1、插页Ⅻ图 3。

1.3 保肝作用

肝脏对人体代谢有着极其重要的作用，研究发现吴茱萸生物碱和柠檬苦素能够有效抑制肝损伤和肝纤维化，减轻肝毒性。吴茱萸碱通过下调 TGF－β1、p－Smad 2/3 和 α－SMA 的相对表达以抑制肝纤维化[50]；柠檬苦素通过抑制 Smad2/3 依赖性基因转录同时上调 Smad7 以抑制肝纤维化[51]；吴茱萸次碱能够通过抗氧化酶的活化介导以抑制对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤[52]；柠檬苦素还能够通过下调脂肪肝中成脂转录因子 FASN 和 SREBP1 的水平，下调巨噬细胞分泌的促炎因子 IL－6、IL－1β 和 TNF－α 的相对表达水平，上调肝脏中 NRF2/HO－1 信号通路来逆转谷胱甘肽的还原和活性氧的积累，达到保护脂肪肝的作用[53]，并通过激活 Nrf2 抗氧化途径和上调 Sirt1 抑制 NF－κB 炎症反应来减轻对乙酰氨基酚诱导的肝毒性[54]，通过 NLRP3/gasdermin D 信号通路来改善脂多糖诱导的肝毒性[55]。

1.4 抗阿尔茨海默病

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种不可逆的神经退行性疾病，也是目前临床上的高发病之一，其最常见的是以老年人为主的不可逆的、退行性改变的、发生于中枢神经系统的疾病，临床上常表现在记忆、语言、行为和认知功能发生障碍[56]。国内外研究发现，吴茱萸所含生物碱类和苦味素类成分能够治疗阿尔茨海默病。

吴茱萸碱可以通过多种方式缓解 AD 的病理症状，首先可通过独特的含氮碱基更容易地与 AChE 的一个特定位点结合，使其去磷酸化并降低其活性，确保 ACh 能够维持记忆功能；其次可通过激活 Nrf2/ARE 途径降低 MDA 含量，抑制氧化应激的不良反应；最后，还可以通过减少神经炎症（TNF－α、IL－1β 和 IL－6 水平）以此保护神经系统并达到抗 AD 作用[57]。研究发现，吴茱萸碱[58]和吴茱萸次碱[59]通过抑制 GSK－3β 活性降低 tau 的磷酸化及聚集的神经毒性，具有神经保护作用，说明其具有抗阿尔茨海默病的潜力。

表 1 吴茱萸抗炎作用机制

炎症类别	化学成分	作用机制	参考文献
溃疡性结肠炎	吴茱萸碱	通过调节嗜酸乳杆菌，以增加结肠炎肠道中乙酸盐的产生，从而预防或治疗溃疡性结肠炎	[34]
	吴茱萸次碱	通过调节 CGRP 的合成和释放干预溃疡性结肠炎	[35]
	柠檬苦素	通过下调 p－STAT3/miR－214 水平来改善溃疡性结肠炎	[36]
结肠炎	吴茱萸碱	通过诱导自噬体介导的炎症小体降解和抑制 NF－κB 途径抑制 NLRP3 炎症小体活化，协同作用于吴茱萸碱在结肠炎中的作用	[37]
慢性结肠炎	柠檬苦素	通过抑制内质网应激（ER）的 PERK－ATF4－CHOP 途径和 NF－κB 信号传导来缓解葡聚糖硫酸盐钠（DSS）诱导的慢性结肠炎	[38]
肺炎	吴茱萸碱	通过激活 apelin 途径减轻脂多糖诱导的肺部炎症和纤维化，达到抗炎作用	[39]
神经炎症	吴茱萸碱	通过调节 AKT/Nrf2/HO－1/NF－κB 信号轴来抑制过度激活的小胶质细胞引起的神经炎症	[40]
关节炎	吴茱萸碱	通过调节 Treg 和 Th17 细胞的异常分化，减少 IL－17 的产生并增加 IL－10 水平，抑制 Stat3 磷酸化并诱导 Stat5 磷酸化，达到抗关节炎的作用	[41]
骨关节炎	柠檬苦素	通过 Nrf2/HO－1/NF－κB 信号通路对骨关节炎发挥保护作用	[42]
肠炎	柠檬苦素	通过 Nrf2/ARE 途径改善肠道损伤和溃疡	[43]
炎症	吴茱萸碱	通过抑制核因子激活的 B 细胞的 κ－轻链增强（NF－κB）和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）途径抑制炎症	[44]
	吴茱萸次碱	通过下调 PI3K/AKT 和 MAPK 介导的 NF－κB 信号通路，抑制 Src/FAK 通路以达到抗炎作用	[45]
急性胰腺炎	吴茱萸次碱	通过抑制 MAPK 和 NF－κB 信号通路来改善急性胰腺炎；通过激活 VR1 上调内源性 CGRP 释放，改善胰腺组织的微循环，调节炎症因子的表达，以达到预防大鼠急性胰腺炎作用	[46－47]
	柠檬苦素	通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路改善两种小急性胰腺炎（AP）模型中的急性胰腺炎症状	[48]
乳腺炎	吴茱萸碱	通过抑制 AKT/NF－κB p65 和 MAPK 信号通路，即通过抑制 AKT、NF－κBp65、ERK1/2、p38 和 JNK 的磷酸化来抑制炎症，从而改善脂多糖诱导的乳腺炎	[49]

1.5 其他药理作用

吴茱萸中所含成分还具有镇痛、抗增殖、抗动脉粥样硬化、抗肥胖、降血糖和降血脂等作用，LIN 等[60－61]研究发现吴茱萸碱通过维持线粒体抗氧化功能来改善紫杉醇诱导的神经性疼痛（CINP），调节 nNOS，抑制 AMPA 受体 GluA1 的总蛋白表达及其在 Ser831 和 Ser845 处的磷酸化，抑制血清 NO 水平，降低 PAG 中 c－Fos 和 nNOS 的 mRNA/蛋白表达以达到镇痛作用。LI 等[62]研究发现吴茱萸次碱在一定范围内能够抑制 Ang Ⅱ诱导的 VSMC 增殖，吴茱萸次碱拮抗 Ang Ⅱ诱导的细胞一氧化氮（NO）含量和 NO 合成酶（NOS）活性降低，说明吴茱萸次碱对 Ang Ⅱ诱导的大鼠 VSMC 增殖有效；WANG L Y 等[63]研究

发现吴茱萸次碱显著抑制 CE81T/VGH 细胞生长，促进细胞 G_2/M 期停滞，并诱导细胞凋亡，达到抗增殖作用。具体药理作用及其作用机制见表 2。

表 2 吴茱萸其他药理作用及其相关机制

药理作用	相关成分	作用机制	参考文献
镇痛	吴茱萸碱	通过抑制炎症反应和维持线粒体抗氧化功能可改善紫杉醇诱导的神经性疼痛；通过调节 nNOS 和抑制 AMPA 受体 GluA1 的总蛋白表达及其在 Ser831 和 Ser845 处的磷酸化达到抑制偏头痛样疼痛作用	[60-61]
抗增殖	吴茱萸次碱	通过与调节 p81、Bax、Bcl-53 以及半胱天冬酶-2 和半胱天冬酶-9 的相关表达诱导细胞的凋亡并抑制其生长，表现出抗增殖作用；通过降低细胞 NO 含量和 NO 合成酶活性，调节 p81，Bax，Bcl-53 等表达到抗增殖作用	[62-63]
抗动脉粥样硬化	吴茱萸碱	通过抑制 PI3K/AKT 轴的活化来调节血管平滑肌细胞的增殖、迁移、炎症反应和氧化应激，从而抑制动脉粥样硬化的发生	[64]
	吴茱萸次碱	通过优先上调 ABCA1 表达来保护 ApoE 小鼠免于动脉粥样硬化	[65]
抗肥胖	吴茱萸碱	通过抑制脂肪细胞中的 mTOR-S6K 信号传导和 IRS1 丝氨酸磷酸化以改善葡萄糖耐量，预防肥胖或糖尿病状态相关的胰岛素抵抗作用	[66]
降血糖	吴茱萸次碱	通过调节肝脏中的 IRS-1/PI3K/AKT 信号通路和骨骼肌中的 AMPK/ ACC2 信号通路来改善大鼠的高脂血症和高血糖	[67]
降血脂	吴茱萸碱	通过促进 PPARγ-ABCG1 信号通路降低小鼠的血脂	[68]

2 剂型研究

吴茱萸药效成分在肿瘤、炎症和肝损伤等模型中均表现出显著活性，表明其具有广阔的应用前景，由于其活性物质口服生物利用度较差，采用制剂技术改善其生物利用度有望将其开发成有效治疗肿瘤及炎症疾病的候选药物。

中药制剂可以根据中药成分、性味归经和功效的差异进行合理剂型设计，由于吴茱萸味苦辛，故既可引药下行又可散中焦之寒。吴茱萸有小毒，也可通过制剂手段改善或者缓解吴茱萸的毒性；另一方面，鉴于吴茱萸碱、吴茱萸次碱和柠檬苦素等水溶性差、溶出慢和生物利用度低等问题，通过合理的制剂设计如纳米制剂、水凝胶、磷脂复合物、分散片、包合物等，改善溶解性并提高生物利用度[69]，相关剂型研究见表 3。

表 3 吴茱萸及其成分相关制剂研究

剂型	相关成分	制剂优点	参考文献
脂质体	柠檬苦素	增加药物的稳定性及溶解度，使药物具有一定的缓释作用，且抑制肿瘤细胞增殖效果优于原料药	[70]
纳米粒	吴茱萸碱	制剂理化性质较好，能有效改善保肝疗效，改善对小鼠急性肝损伤的保护作用；增强吴茱萸碱抗癌作用，增加细胞周期蛋白 B1 的表达，降低 β-肌动蛋白的表达；提高生物利用度，且效果优于原料药	[71-73]
纳米粒	吴茱萸次碱	制备成脂质立方液晶纳米粒，包封率高，疗效较原料药高	[74]
	吴茱萸碱衍生物	固体脂质纳米粒增加缓释效应，同时增加两种衍生物在胃肠道的吸收，提高生物利用度	[75]
纳米乳	吴茱萸碱	吴茱萸碱油包水型复合纳米乳可增强吴茱萸碱在胃和各个肠段中的吸收，提高吴茱萸碱在大鼠体内的生物利用度	[76]
	吴茱萸碱	较原料药更能促进药物的吸收，能明显提高吴茱萸碱的体外释放和大鼠口服生物利用度	[77]
	吴茱萸碱	水包油型复合物纳米乳最大累积释放率约为原料药的 2.61 倍，口服生物利用度为 7.35 倍，可极大提高生物利用度	[78]
	吴茱萸碱	吴茱萸碱负载油包水纳米乳液可增强原料药的理化性质和生物学特性，显著改善口服生物利用度，增加胃肠道的吸收	[79]
	吴茱萸碱	吴茱萸碱-磷脂纳米复合物的新型油包水纳米乳液可显著增强吴茱萸碱的胃肠道吸收和口服生物利用度，增强疗效并减少不良反应	[80]
纳米混悬剂	吴茱萸次碱	有效增加药物经皮渗透率	[81]
	柠檬苦素	大量提高其溶解度和溶出度	[82]
水凝胶	吴茱萸碱	制剂性能较优，24 h 累积释放率达 96.28%，与原料药比可显著增强体外经皮吸收	[83]
	吴茱萸碱	将基于微乳液的水凝胶作为透皮共递送载体，可有效改善吴茱萸碱镇痛作用，提高溶解度，有效增强小鼠疼痛模型的镇痛效果，并改善透皮通透性	[84]
磷脂复合物分散片	吴茱萸碱	制剂稳定性良好，能够有效提高体外累积释放率、体内胃黏膜累积渗透转运量、渗透速率、渗透通量及累积渗透量	[85]
	柠檬苦素	可有效改善柠檬苦素口服吸收，其油制剂稳定性良好，相对生物利用度可增加 5.98 倍	[86]
	吴茱萸碱衍生物	借助磷脂优势使两种药物更多聚集于内质网附近，诱导内质网应激发生，更好地增强药效	[87]
	吴茱萸碱	可快速释药、迅速镇痛、增强药效，同时可通过提高溶解度和溶出速率增加在胃内滞留时间，提高吸收速度并增强吸收效果，提高生物利用度	[88-89]
包合物	吴茱萸碱	吴茱萸碱制成吴茱萸碱羟丙基-β-环糊精包合物可使其具有更高的生物利用度	[90]
	吴茱萸次碱	羟丙基-β-环糊精为载体制备吴茱萸次碱包合物，可以有效提高水溶性和生物利用度	[91]
乳膏	柠檬苦素	乳膏色泽美，制剂工艺简单、质量可控，并可通过直接作用于痔疮部位让其更易发挥药效	[92]
	吴茱萸提取物	可有效避免口服产生的便秘、咳嗽等系统不良反应	[93-94]
贴剂	吴茱萸	可有效改善营养性肥胖小鼠脂质代谢及肠道菌群的影响，且效果较原药材优	[95]
	吴茱萸浸膏	可有效提高药物透皮吸收率，且再加酸贴后吴茱萸浸膏具有更好体外透皮释放性能	[96]

以上研究表明,纳米制剂、水凝胶制剂、磷脂复合物、分散片、包合物、乳膏、贴剂等均可增加吴茱萸生物碱和柠檬苦素等难溶性成分的溶解度和稳定性,增加其在体内外的吸收并提高生物利用度。同时,脂质体制剂还能通过稳定化合物、克服细胞和组织摄取的障碍以及增加药物在体内靶位点的生物分布,同时最大限度地减少全身毒性,提高治疗效果[97];纳米乳制剂能够赋予其缓释和靶向作用,并且有纳米乳粒径小而且均匀,黏度小等优点[98];纳米混悬剂可通过超粉碎或者控制析晶条件将吴茱萸和难溶性成分吴茱萸碱制成粒径较小的高度分散粒子群,形成稳定的纳米胶态分散体,以提高溶解度和溶出速率[99];水凝胶则可用于实现疾病引发的原位组装和水凝胶程序降解和随后的药物释放[100];制成磷脂复合物可在不改变原型药物化学结构的前提下,使其存在状态(晶型)、溶解度、油水分配系数等参数发生较大变化,同时由于其高度的生物相容性和膜渗透性,可以有效改善吴茱萸碱靶向性差的情况[101],有效促进其在胃内的吸收,提高口服吸收生物利用度[102];分散片可使绝大部分吴茱萸碱以微晶形式分散在载体中,有效增加其溶解度和溶解速率,提高生物利用度和功效[88];包合物能够通过形成的特殊络合物以增加吴茱萸中亲脂性物质的溶解性及稳定性,从而提高生物利用度;传统剂型乳膏剂和贴剂则能够有效避免口服产生的便秘、咳嗽等系统不良反应,同时提高吴茱萸提取物的透皮吸收,并使其更快地作用于病变部位。

3 临床外用

吴茱萸性热,味辛、苦,味辛则升,上治厥阴头痛,味苦则降,引药下行。在临床上吴茱萸常被制成外用制剂,如贴剂、乳膏剂等。作为穴位贴敷之常用药,吴茱萸调醋穴位贴敷涌泉穴可以引热下行治疗脾胃虚寒,又可升清降浊而达到治疗肝阳头痛的目的,而且吴茱萸在加热后更容易发挥其大热之性,将其有效成分进一步活化,并利用温热之力使药性更容易从脐腹部体表透入经络、血脉之中,从而达到温经通络、行气活血、散寒止痛之效。

近年来,吴茱萸穴位贴敷临床应用广泛,通过查阅中国知网数据库(CNKI)中吴茱萸临床外用相关文献,检索年限为 2012 年 12 月 31 日—2022 年 12 月 31 日,得到相关文献 820 篇,根据纳入排除标准筛选文献并进行查重,符合要求的文献共 232 篇,利用 CiteSpace 6.2.4.0 软件进行关键词的共现分析,结果见表 4、插页Ⅻ图 4、插页Ⅻ图 5。

表 4 吴茱萸临床外用关键词-出现频次一览表

序号	关键词	频次	序号	关键词	频次
1	吴茱萸	121	9	临床观察	10
2	穴位贴敷	43	10	护理	10
3	涌泉穴	31	11	穴位敷贴	9
4	胃肠功能	19	12	尿潴留	9
5	失眠	15	13	耳穴压豆	9
6	腹胀	13	14	化疗	8
7	便秘	12	15	高血压	8
8	神阙穴	12	16	穴位按摩	8

由以上检索结果可知,关键词“吴茱萸”出现的频次最高,为 121 次,其次便为“穴位贴敷/敷贴”,出现了 52 次;研究热点在 2013 年—2016 年为外敷、混合痔及高血压,2016 年—2018 年为热敷和穴位按摩,2018 年—2022 年为术后功能障碍、疗效观察和失眠。

吴茱萸临床外用领域研究整体分布较为分散,暂未形成核心研究团队,尚未形成规范的治疗体系。但研究发现吴茱萸在外用方面主要以穴位贴敷的方式治疗恶心呕吐、腹泻、便秘、胃肠功能障碍等消化系统疾病。吴茱萸在临床外用常用于治疗神经系统疾病、心血管系统疾病、消化系统疾病及其他疾病,能够有效治疗失眠、头痛、眩晕、高血压病、腹泻、便秘、恶心呕吐、术后胃肠道功能障碍等疾病。

4 总结与展望

吴茱萸化学成分种类繁多,药理作用较为广泛,其药效及质控成分吴茱萸碱、吴茱萸次碱和柠檬苦素均能通过调控或介导肿瘤细胞相关代谢途径以诱导癌细胞的凋亡,并通过多路径调节炎症通路达到抗炎作用,呈现广谱抗肿瘤及抗炎活性,但目前研究大部分均以体外细胞模型作为研究对象,缺乏临床试验数据,体内外相关性研究极少,建议今后加强在体研究,着重加强基于吴茱萸临床需求导向的真实世界研究,阐明其抗肿瘤及抗炎的作用靶点及作用机制,为其新药创制过程奠定基础。

在制剂设计方面,鉴于吴茱萸碱、吴茱萸次碱及柠檬苦素水溶性较差、生物利用度低、体内抗肿瘤活性不佳等问题,一方面通过将其设计成纳米粒、磷脂复合物等以提高溶解度及生物利用度,但研究均限于以制剂与原药之间的生物利用度变化与制剂的质量评价研究,缺少新制剂对疾病治疗效果的研究,限制了其新药创制进程。另一方面,以吴茱萸碱、吴茱萸次碱等为先导结构开展药物设计,通过骨架修饰策略、分子杂交策略、骨架跃迁策略以及改善其理化性质和材料包载策略对吴茱萸碱进行改造和优化,可大幅提升了抗肿瘤活性,目前基于肿瘤微环境开发具有肿瘤靶向性的吴茱萸碱衍生物成为研究热点[103]。

吴茱萸常作为穴位贴敷之要药,常通过穴位贴敷治疗多种疾病,但目前的研究多集中于相关的病例报道,缺乏深入的机制探索,且尚未形成规范的治疗体系,缺乏对吴茱萸外用人用经验的规范化收集整理。且穴位贴敷多集中于传统剂型,用醋调或姜汁调敷,建议在新型经皮给药技术的指导下,结合新剂型、新方法及新技术,推进其穴位贴敷的临床应用现代化。

综上所述,吴茱萸现代药理研究对相关疾病的致病机理与治病机制研究较为深入,但未能将现代药理研究、制剂设计与具体临床应用有机结合,建议未来可聚焦于吴茱萸及其成分的抗癌及抗炎作用,开发新型给药系统,深入研究其释药机制及药效等,以期为吴茱萸及其成分的新药开发奠定基础。

参考文献

[1] 顾观光. 神农本草经[M]. 北京:学苑出版社,2007:106-107
[2] 刘丽,张笑敏,许浚,等. 吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药,2020,51(10):2689-2702.
[3] 孔奕丹,齐英,崔娜,等. 吴茱萸化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2023,40(5):79-83,89.
[4] JIANG Z B,HUANG J M,XIE Y J,et al. Evodiamine suppresses non-small cell lung cancer by elevating CD8+ T cells and downregulating the MUC1-C/PD-L1 axis[J]. J Exp Clin Cancer Res,

2020,39(1):249.

[5] LI Y,WANG Y,WANG X,et al. Evodiamine suppresses the progression of non - small cell lung carcinoma via endoplasmic reticulum stress - mediated apoptosis pathway in vivo and in vitro[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2022,36:3946320221086079.

[6] 李彦明,郝雁冰,杨继雷,等. 柠檬苦素靶向 VEGF/VEGFR2 通路对肺癌 A549 细胞的增殖和血管生成的影响[J]. 中国药师,2020,23(1):18 - 23.

[7] LIU L,SUN X,GUO Y,et al. Evodiamine induces ROS - Dependent cytotoxicity in human gastric cancer cells via TRPV1/Ca2 + pathway [J]. Chem Biol Interact, 2022,351:109756.

[8] YANG R,WEN J,YANG T,et al. Evodiamine inhibits gastric cancer cell proliferation via PTEN - mediated EGF/PI3K signaling pathway [J]. Evid - based Compl alt, 2021,2021:5570831.

[9] 熊伟,韩华,陈华敏,等. 柠檬苦素对 MFC 胃癌荷瘤模型小鼠免疫功能及凋亡相关因子表达的影响[J]. 中国药房,2021,32(7):845 - 850.

[10] 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.

[11] ZHOU P,LI X P,JIANG R,et al. Evodiamine inhibits migration and invasion by Sirt1 - mediated post - translational modulations in colorectal cancer[J]. Anticancer Drugs, 2019,30(6):611 - 617.

[12] ZHAO L C,LI J,LIAO K,et al. Evodiamine induces apoptosis and inhibits migration of HCT - 116 human colorectal cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2015,16(11):27411 - 27421.

[13] CHAN S,SUN R,TU X,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.

[14] ISHAK N I M,MOHAMED S,MADZUKI I N,et al. Limonin modulated immune and inflammatory responses to suppress colorectal adenocarcinoma in mice model[J]. N - S Arch Pharmacol, 2021,394(9):1907 - 1915.

[15] HU C Y,WU H T,SU Y C,et al. Evodiamine exerts an anti - hepatocellular carcinoma activity through a WWOX - dependent pathway [J]. Molecules, 2017,22(7):1175.

[16] SHI L, YANG F, LUO F, et al. Evodiamine exerts anti - tumor effects against hepatocellular carcinoma through inhibiting β - catenin - mediated angiogenesis [J]. Tumour Biol, 2016, 37(9): 12791 - 12803.

[17] TANG Z,TANG Y,LI L,et al. Limonin provokes hepatocellular carcinoma cells with stemness entry into cycle via activating PI3K/Akt signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2019,117:109051.

[18] HAN S,WOO J K,JUNG Y,et al. Evodiamine selectively targets cancer stem - like cells through the p53 - p21 - Rb pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016,469(4):1153 - 1158.

[19] DU J,WANG X F,ZHOU Q M,et al. Evodiamine induces apoptosis and inhibits metastasis in MDA? MB - 231 human breast cancer cells in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2013,30(2):685 - 694.

[20] XIONG Y,XIONG C,LI P,et al. Rutaecarpine prevents the malignant biological properties of breast cancer cells by the miR - 149 - 3p/S100A4 axis[J]. Ann Transl Med, 2022,10(17):930.

[21] CHEN J,LIU B X,SHEN Q,et al. Limonin inhibits angiogenesis and metastasis of human breast cancer cells by suppressing the VEGFR2/IGFR1 - mediated STAT3 signaling pathway[J]. Transl Cancer Res, 2020,9(11):6820 - 6832.

[22] LEI Y,CHAN M,LIU H,et al. Evodiamine as the active compound of evodiae fructus to inhibit proliferation and migration of prostate cancer through PI3K/AKT/NF - κB signaling pathway [J]. Dis Markers, 2022,2022:4399334.

[23] HWANG S T,UM J Y,Chinnathambi A,et al. Evodiamine mitigates cellular growth and promotes apoptosis by targeting the c - Met pathway in prostate cancer cells[J]. Molecules, 2020,25(6):1320.

[24] LIN J Y,YEH T H. 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.

[25] MAO M,ZHENG X,SHENG Y,et al. Evodiamine inhibits malignant progression of ovarian cancer cells by regulating lncRNA - NEAT1/miR - 152 - 3p/CDK19 axis[J]. Chem Biol Drug Des, 2023,102(1):101 - 114.

[26] BAE J R,PARK W H,SUH D H,et al. Role of limonin in anticancer effects of Evodia rutaecarpa on ovarian cancer cells[J]. BMC Complement Med Ther, 2020,20(1):94.

[27] PENG X,ZHANG Q,ZENG Y,et al. Evodiamine inhibits the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells in vitro via repressing MMP - 2 expression[J]. Cancer Chemoth Pharm, 2015, 76(6):1173 - 1184.

[28] GAO L,SANG J Z,CAO H. Limonin enhances the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells via attenuating Stat3 - induced cell stemness[J]. Biomed Pharmacother, 2019,118:109366.

[29] REN L,LOU Y,SUN M. The anti - tumor effects of evodiamine on oral squamous cell carcinoma (OSCC) through regulating advanced glycation end products (AGE)/receptor for advanced glycation end products (RAGE) pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 5985 - 5995.

[30] YANG G,LI Z,CHEN L. Limonin suppresses the progression of oral tongue squamous cell carcinoma via inhibiting YAP transcriptional regulatory activity[J]. Tissue Cell, 2020,65:101346.

[31] KIM S H,KANG J G,KIM C S,et al. Evodiamine suppresses survival,proliferation,migration and epithelial - mesenchymal transition of thyroid carcinoma cells[J]. Anticancer Res, 2018,38(11): 6339 - 6352.

[32] HONG Z,WANG Z,ZHOU B,et al. Effects of evodiamine on PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways in pancreatic cancer cells [J]. Int J Oncol, 2020,56(3):783 - 793.

[33] CHIDAMBARA M K N,JAYAPRAKASHA G K,SAFE S,et al. Citrus limonoids induce apoptosis and inhibit the proliferation of pancreatic cancer cells[J]. Food Funct, 2021,12(3):1111 - 1120.

[34] WANG M X,LIN L,CHEN Y D,et al. Evodiamine has therapeutic efficacy in ulcerative colitis by increasing Lactobacillus acidophilus levels and acetate production [J]. Pharmacol Res, 2020, 159:104978.

[35] LUO D N,LI F J,ZOU Y Y. Therapeutic effects of rutaecarpine on dextran sodium sulfate - induced experimental colitis in mice[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2018,98(7):533 - 538.

[36] LIU S, ZHANG S, LV X, et al. Limonin ameliorates ulcerative colitis by regulating STAT3/miR-214 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105768.

[37] DING W, DING Z, WANG Y, et al. Evodiamine attenuates experimental colitis injury via activating autophagy and inhibiting NLRP3 inflammasome assembly[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 573870.

[38] SONG C, CHEN J, LI X, et al. Limonin ameliorates dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in mice by inhibiting PERK-ATF4-CHOP pathway of ER stress and NF-κB signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107161.

[39] YE C, ZHANG N, ZHAO Q, et al. Evodiamine alleviates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by activating apelin pathway[J]. Phytother Res, 2021, 35(6): 3406-3417.

[40] MENG T, FU S, HE D, et al. Evodiamine inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in BV-2 cells via regulating AKT/Nrf2-HO-1/NF-κB signaling axis[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(1): 115-127.

[41] 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.

[42] JIN J, LV X, WANG B, et al. Limonin Inhibits IL-1β-induced inflammation and catabolism in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis by activating Nrf2[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 7292512.

[43] JIA B, ZHAO L, LIU P, et al. Limonin ameliorates indomethacin-induced intestinal damage and ulcers through Nrf2/ARE pathway[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(2): e787.

[44] YANG J Y, KIM J B, LEE P, et al. Evodiamine inhibits helicobacter pylori growth and helicobacter pylori-induced inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3385.

[45] JAYAKUMAR T, LIN K C, CHANG C C, et al. Targeting MAPK/NF-κB pathways in anti-inflammatory potential of rutaecarpine: impact on Src/FAK-mediated macrophage migration[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 92.

[46] HUANG H, WANG M, GUO Z, et al. Rutaecarpine alleviates acute pancreatitis in mice and AR42J cells by suppressing the MAPK and NF-κB signaling pathways via calcitonin gene-related peptide[J]. Phytother Res, 2021, 35(11): 6472-6485.

[47] YAN L, LI Q F, RONG Y T, et al. The protective effects of rutaecarpine on acute pancreatitis[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3121-3126.

[48] XIA T, GU Y, SHEN J, et al. Limonin ameliorates acute pancreatitis by suppressing JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Environ Toxicol, 2021, 36(12): 2392-2403.

[49] YANG Y, RAN X, WANG H, et al. Evodiamine relieve lps-induced mastitis by inhibiting AKT/NF-κB p65 and MAPK signaling pathways[J]. Inflammation, 2022, 45(1): 129-142.

[50] YANG D, LI L, QIAN S, et al. Evodiamine ameliorates liver fibrosis in rats via TGF-β1/Smad signaling pathway[J]. J Nat Med, 2018, 72(1): 145-154.

[51] SHU G, DAI C, YUSUF A, et al. Limonin relieves TGF-β-induced hepatocyte EMT and hepatic stellate cell activation in vitro and CCl4-induced liver fibrosis in mice via upregulating Smad7 and subsequent suppression of TGF-β/Smad cascade[J]. J Nutr Biochem, 2022, 107: 109039.

[52] CHOI J H, JIN S W, LEE G H, et al. Rutaecarpine protects against acetaminophen-induced acute liver injury in mice by activating antioxidant enzymes[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(1): 86.

[53] LI Y, YANG M, LIN H, et al. Limonin alleviates non-alcoholic fatty liver disease by reducing lipid accumulation, suppressing inflammation and oxidative stress[J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 801730.

[54] YANG R, SONG C, CHEN J, et al. Limonin ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity by activating Nrf2 antioxidative pathway and inhibiting NF-κB inflammatory response via upregulating Sirt1[J]. Phytomedicine, 2020, 69: 153211.

[55] YANG R, YU H, CHEN J, et al. Limonin attenuates lps-induced hepatotoxicity by inhibiting pyroptosis via NLRP3/gasdermin D signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(3): 982-991.

[56] 刘莉, 王雪梅, 韩宇博, 等. 抗阿尔茨海默病的中药治疗及其作用机制研究概况[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2477-2480.

[57] FANG Z, TANG Y, YING J, et al. Traditional Chinese medicine for anti-Alzheimer's disease: berberine and evodiamine from Evodia rutaecarpa[J]. Chin Med, 2020, 15: 82.

[58] CHOU C H, YANG C R. Neuroprotective studies of evodiamine in an okadaic acid-induced neurotoxicity[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5347.

[59] ZHAO B, WANG Y, LIU R, et al. Rutaecarpine ameliorated high sucrose-induced alzheimer's disease like pathological and cognitive impairments in mice[J]. Rejuvenation Res, 2021, 24(3): 181-190.

[60] WU P, CHEN Y. Evodiamine ameliorates paclitaxel-induced neuropathic pain by inhibiting inflammation and maintaining mitochondrial anti-oxidant functions[J]. Hum Cell, 2019, 32(3): 251-259.

[61] LIN J, ZHANG X, LI C, et al. Evodiamine via targeting nNOS and AMPA receptor GluA1 inhibits nitroglycerin-induced migraine-like response[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 254: 112727.

[62] WANG L Y, YEH 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.

[63] LI Y J, ZHANG F, GONG Q H, et al. Rutaecarpine inhibits angiotensin II-induced proliferation in rat vascular smooth muscle cells[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(9): 682-687.

[64] ZHA Y, YANG Y, ZHOU Y, et al. Dietary evodiamine inhibits atherosclerosis-associated changes in vascular smooth muscle cells[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6653.

[65] LI Y, FENG T, LIU P, et al. Optimization of rutaecarpine as ABCA1 Up-regulator for treating atherosclerosis[J]. ACS Med Chem Lett, 2014, 5(8): 884-888.

[66] WANG T, KUSUDO T, TAKEUCHI T, et al. Evodiamine inhibits insulin-stimulated mTOR-S6K activation and IRS1 serine phospho-

rylation in adipocytes and improves glucose tolerance in obese/diabetic mice[J]. PLoS One, 2013,8(12):e83264.

[67] 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.

[68] HOU X,MALAINER C,ATANASOV A G,et al. Evodiamine lowers blood lipids by up-regulating the PPARγ/ABCG1 pathway in high-fat-diet-fed mice[J]. J Nat Prod, 2021,84(12):3110-3116.

[69] 黄秋妹,石茗,王珍,等. 吴茱萸碱制剂的研究进展[J]. 广东化工,2023,50(10):66-68,79.

[70] 李思敏,吴文瀚,高丽娜,等. 柠檬苦素脂质体的制备和制剂学评价[J]. 中草药,2019,50(24):5957-5962.

[71] 向晓燕. 吴茱萸碱复合富勒醇纳米粒的制备及肝保护作用评价[D]. 重庆:重庆医科大学,2020.

[72] 余忠姝. 新型吴茱萸碱纳米粒制备及质量初步评价[D]. 重庆:重庆医科大学,2018.

[73] ZOU L,CHEN F,BAO J,et al. Preparation,characterization,and anticancer efficacy of evodiamine-loaded PLGA nanoparticles[J]. Drug Deliv, 2016,23(3):908-916.

[74] 徐玲霞,冯文珍,申宝德,等. 吴茱萸次碱脂质立方液晶纳米粒包封率的测定方法研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(10):4373-4376.

[75] 杨兰,万坤,杨建波,等. 吴茱萸碱丁酰基衍生物固体脂质纳米粒的体外释放及在体胃肠吸收研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(5):724-728.

[76] 晏声蕾,胡江波,王薛,等. 吴茱萸碱油包水型复合纳米乳的药代动力学和在体肠吸收[J]. 第二军医大学学报,2017,38(2):249-252.

[77] 雷婷婷,张景勋,陈静,等. 吴茱萸碱新型纳米乳在大鼠体内的药代动力学及生物等效性[J]. 第二军医大学学报,2016,37(10):1256-1260.

[78] 胡江波,何丹,吴建勇,等. 复方吴茱萸碱纳米乳的体外释放和大鼠在体肠吸收的研究[J]. 华西药学杂志,2015,30(4):405-407.

[79] 石明芯,胡江波,王薛,等. 吴茱萸碱水包油型复合物纳米乳的体内外评价[J]. 中国药学杂志,2016,51(19):1678-1681.

[80] HU J,SUN L,ZHAO D,et al. Supermolecular evodiamine loaded water-in-oil nanoemulsions: enhanced physicochemical and biological characteristics[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2014,88(2):556-564.

[81] 周开花,欧水平,丁刚红,等. 吴茱萸次碱纳米混悬凝胶贴膏经大鼠神阙穴给药的药代动力学分析[J]. 遵义医科大学学报,2022,45(1):52-56.

[82] 王柯静,决利利,常宝珠,等. 柠檬苦素纳米混悬剂和冻干粉的制备及体外评价[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(13):1471-1478.

[83] 陈永顺,杨金霞,吴珍. 吴茱萸碱水凝胶贴剂的研制及质量评价[J]. 中国药师,2021,24(3):571-574.

[84] ZHANG Y T,LI Z,ZHANG K,et al. Co-delivery of evodiamine and rutaecarpine in a microemulsion-based hyaluronic acid hydrogel for enhanced analgesic effects on mouse pain models[J]. Int J Pharm, 2017,528(1-2):100-106.

[85] 宋朔尧,杨贵前,陶玲,等. 吴茱萸碱磷脂复合物自乳化药物递送系统的制备、表征及胃黏膜渗透性研究[J]. 中国药房,2022,33(9):1056-1061.

[86] 张伟利,李晓婷,决利利,等. 柠檬苦素磷脂复合物制备及其体内药动学研究[J]. 中成药,2023,45(4):1051-1057.

[87] 江雪均. 吴茱萸碱衍生物及其纳米制剂对 H1688 小细胞肺癌细胞株抗肿瘤作用研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2019.

[88] 陈佳. 吴茱萸碱分散片的研制[D]. 成都:成都中医药大学,2013.

[89] 曹蕾,盛蓉,宋英,等. 吴茱萸碱分散片的成型工艺研究[J]. 时珍国医国药,2015,26(8):1916-1918.

[90] 张雪,刘宏明,雷婷婷,等. 吴茱萸碱羟丙基-β-环糊精分子包合物的药代动力学[J]. 南方医科大学学报,2016,36(4):548-551.

[91] 严春临,张季,侯勇,等. 吴茱萸次碱羟丙基-β-环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(5):828-832.

[92] 刘史佳,戴国梁,程小桂,等. 柠檬苦素乳膏的制备与质量控制[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(20):8-11.

[93] 廖旋彦. 吴茱萸提取物软膏的制备及局部药动学研究[D]. 长沙:湖南师范大学,2014.

[94] 王婷,陈菲,李溯,等. 吴茱萸提取物乳膏镇痛作用及其机制探讨[J]. 中国药学杂志,2013,48(2):106-110.

[95] 司原成,任晨晨,陈波,等. 吴茱萸透皮贴剂贴敷神阙穴对营养性肥胖小鼠脂质代谢及肠道菌群的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(2):715-718.

[96] 都暖,张师愚,毛亚峰. 醋调吴茱萸贴剂制备及其体外透皮情况研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(20):16-18.

[97] GUIMARÃES D,CAVACO-PAULO A,NOGUEIRA E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications[J]. Int J Pharm, 2021,601:120571.

[98] CHEN H,KHEMTONG C,YANG X,et al. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs[J]. Drug Discov Today, 2011,16(7-8):354-360.

[99] LAWRENCE M J,REES G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2000,45(1):89-121.

[100] DOH H J,JUNG Y,BALAKRISHNAN P,et al. A novel lipid nanoemulsion system for improved permeation of granisetron[J]. Colloids Surface B, 2013,101:475-480.

[101] OLIVA N,CONDE J,WANG K,et al. Designing hydrogels for on-demand therapy[J]. Acc Chem Res, 2017, 50(4):669-679.

[102] LU M,QIU Q,LUO X,et al. Phyto-phospholipid complexes (phytosomes): A novel strategy to improve the bioavailability of active constituents[J]. Asian J Pharm Sci, 2019,14(3):265-274.

[103] 夏哲炜,孙驭航,黄天乐,等. 以天然产物吴茱萸碱为先导结构的抗肿瘤药物设计策略研究进展[J]. 药学学报,2024,59(3):532-542.

吴茱萸现代药理作用、剂型设计与临床外用研究进展

（正文见 52－60 页）

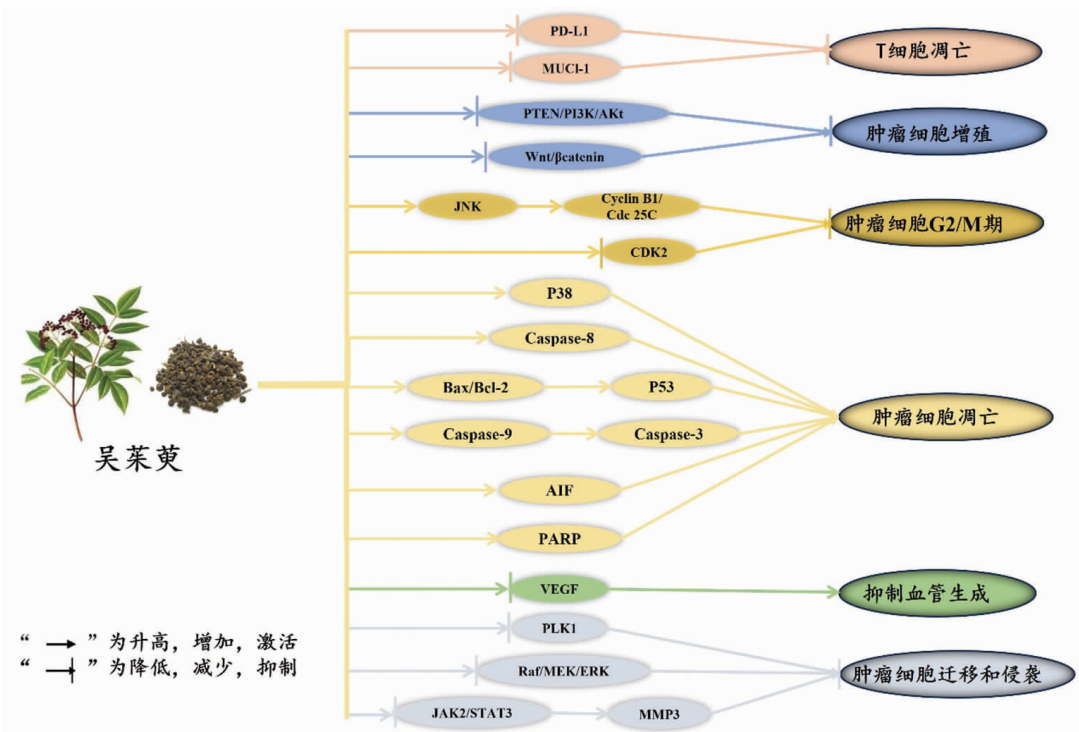


图 2　吴茱萸抗肿瘤作用机制

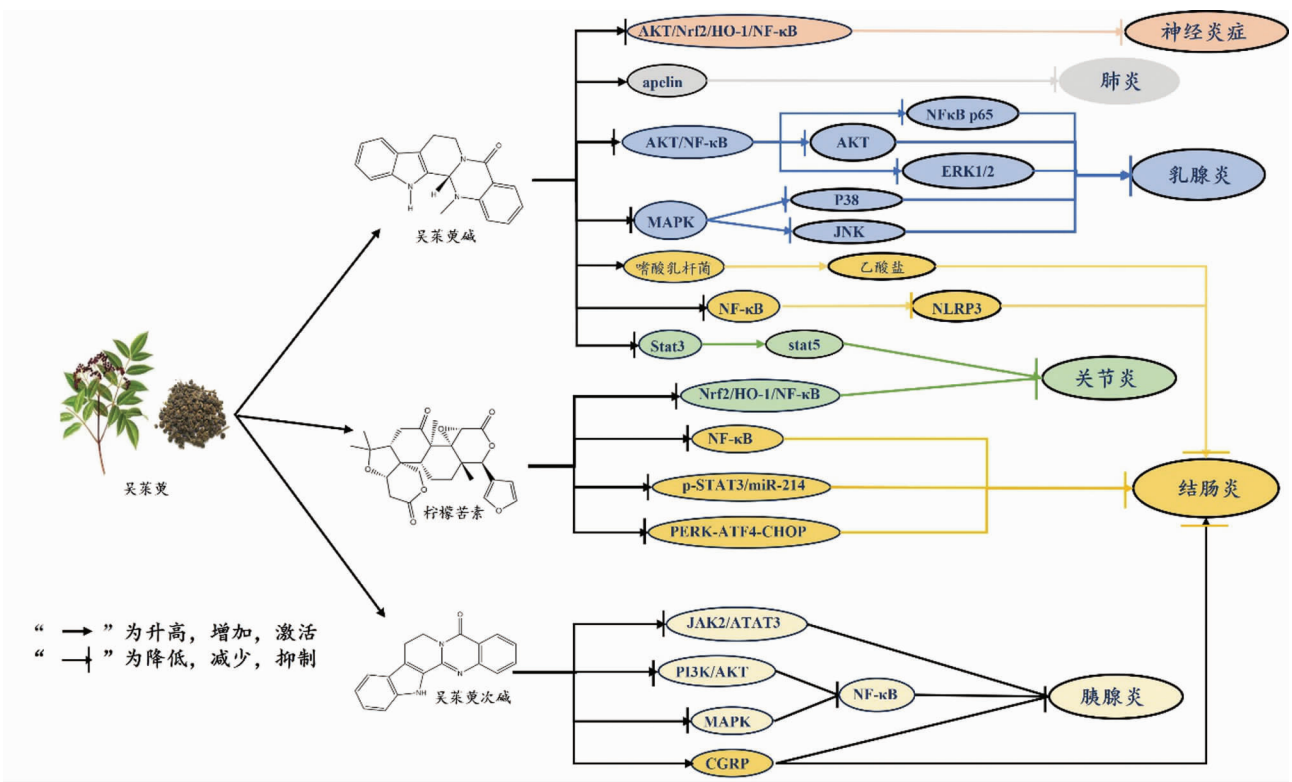
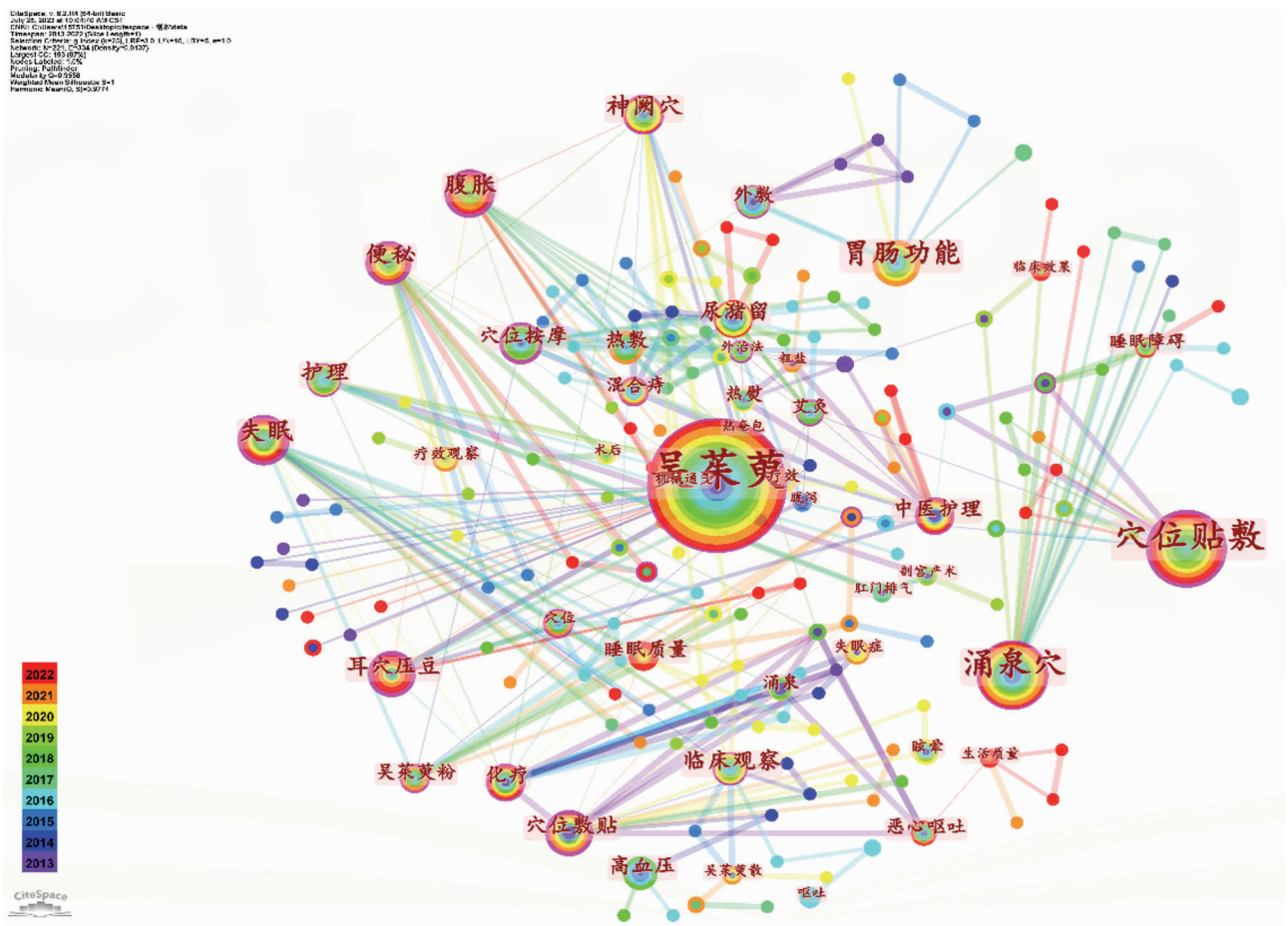


图 3　吴茱萸抗炎作用机制

关键词	年	数量	开始	结束	2013—2022
外敷	2013	1.63	2013	2016	
中医护理	2013	0.95	2013	2014	
腹泻	2014	1.55	2014	2015	
混合痔	2014	0.92	2014	2016	
高血压	2014	1.72	2015	2016	
热熨疗法	2015	0.95	2015	2016	
尿潴留	2014	0.79	2015	2016	
穴位按摩	2014	0.8	2016	2018	
热敷	2015	0.8	2016	2018	
术后	2018	1.17	2018	2020	
妊娠恶阻	2018	1	2018	2019	
疗效观察	2019	1.46	2019	2022	
满意度	2019	0.97	2019	2020	
剖宫产	2019	0.97	2019	2020	
睡眠质量	2018	1.85	2020	2022	
失眠症	2014	1.15	2020	2022	

图 4 吴茱萸临床外用关键词突现分析



注:图中圈越大代表出现频次越多。
图 5 吴茱萸临床外用关键词共现图谱