

吴茱萸毒性研究

李兰霞, 陈 烁, 杨连升, 刘静蕊, 高莹莹, 王海波, 杨志欣*

黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年11月13日; 录用日期: 2023年12月7日; 发布日期: 2023年12月15日

摘 要

吴茱萸临床应用广泛, 但其毒性在古代本草典籍及药典中均有记载, 本篇文章通过查阅吴茱萸毒性研究的相关文献, 对其毒性物质基础及作用机制进行整理归纳, 为吴茱萸在临床上的安全使用提供参考。

关键词

吴茱萸, 毒性, 物质基础, 作用机制

Study on the Toxicity of Fructus Evodiae

Lanxia Li, Shuo Chen, Liansheng Yang, Jingrui Liu, Yingying Gao, Haibo Wang, Zhixin Yang*

College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 13th, 2023; accepted: Dec. 7th, 2023; published: Dec. 15th, 2023

Abstract

Although Fructus Evodiae is frequently used in clinical settings, Chinese pharmacopoeias and Ancient Agrostology Books note that it is hazardous. By reviewing pertinent literature on its toxicity study, this article provides a summary of the poisonous substance base and mechanism of action, as well as references for its safe clinical use.

Keywords

Euodiae Fructus, Toxicity, Material Basis, Mechanism of Action

*通讯作者。



1. 引言

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸(*Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.)、石虎(*Evodia rutaecarpa* (Juss.) (Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang.)或疏毛吴茱萸(*Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinier* (Dode) Huang.)的干燥近成熟果实[1]。其性味辛苦，热，有小毒；具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻等功效。可用于厥阴头痛、寒山腹痛、寒湿脚气、经行腹痛、脘腹胀痛、呕吐吞酸等症状。现有大量研究显示吴茱萸具有抗炎、抗溃疡、镇痛、止泻、输张血管及降压等药理作用[2]-[7]。

但吴茱萸毒性在古代典籍也有记载[8]，《神农本草经》中记载，此药味辛、温，有小毒；《本草纲目》曰：“辛，温，有小毒”；权曰：辛、苦，大热，有毒；《名医别录》载“大热，有小毒”；《药性论》云“味苦、辛，大热有毒”；《开宝本草》曰：“味辛、温，大热，有小毒”；《珍珠囊补龙药性赋》言：“味苦、辛，气热，有小毒”；《汤液本草》述：“气热，味辛、苦，气味俱厚，阳中阴也。辛温大热，有小毒”。且吴茱萸临床应用不良反应在近几年也有相应报道[9]。有研究发现高剂量的吴茱萸不同提取部位会对大鼠造成不同程度的肝损伤[10]，心脏、肾脏等也是吴茱萸毒性的疑似靶器官[11]，吴茱萸水煎液氯仿提取部分[12]、醇提物[13]、挥发油成分[14]对肝脏均有损伤，但具体哪些成分对肝脏有毒性作用还需进行深入研究。

2. 吴茱萸致肝毒性

药物性肝损伤为用药时，由于药物本身或药物的代谢产物，或因用药者的特殊体质对药物的超敏感性或者耐受性下降而引起的肝脏损伤。近年来，中药引起肝损伤的关注逐渐增多[15] [16] [17] [18]，也有学者发现肝脏是吴茱萸毒性靶器官之一[19]，李文兰等利用 UPLC-Q-TOFMS (超高效液相色谱 - 四极杆 - 飞行时间质谱)发现吴茱萸碱、吴茱萸次碱、辛弗林、芦丁、绿原酸、柠檬苦素、金丝桃苷等均为是吴茱萸肝毒性部位化学成分及入血成分[20]；同时又有研究[21]表明以上物质均为吴茱萸水提组分，且都与吴茱萸肝毒性相关性较强；刘舒凌等通过建立吴茱萸水提物指纹图谱并采用灰色关联度分析法及偏最小二乘回归分析法分析了其水提物中 27 个共有峰与正常人体肝细胞 L02 的谱 - 毒关系，发现对肝细胞 L02 抑制率的灰色关联度分析中的关联度大于 0.8、偏最小二乘回归分析中回归系数 > 0 且 VIP 值 > 1 重叠的共有峰 13 个，表明这些峰所指代的化学成分与吴茱萸肝毒性相关性较强，其中峰 12、峰 9、峰 19、峰 5、峰 17 分别为咖啡酸、绿原酸、去氢吴茱萸碱、新绿原酸、金丝桃苷。同时有研究表示吴茱萸各个提取部位均对大鼠的肝脏能造成不同程度的损伤，结果显示五种不同提取部位肝毒性强度为：石油醚部位 > 正丁醇部位 > 水部位 > 氯仿部位 > 乙酸乙酯部位[10]。

2.1. 吴茱萸致肝毒性物质基础研究

2.1.1. 生物碱类

生物碱是生物有机体中含有负氧化态氮原子且普遍存在的一种非初级代谢产物，生物碱大多呈碱性，能与酸成盐且多具有显著活性，主要分布于植物界且绝大多数存在于双子叶植物中。生物碱种类繁多，按化学结构分类有：吡啶类、异喹啉类、哌啶类、莨菪烷类、咪唑类生物碱等。

1) 吲哚类生物碱

从吴茱萸中分离得到的吡啶类生物碱包括吴茱萸碱、吴茱萸次碱、二氢吴茱萸碱、去氢吴茱萸碱及其他化合物 10 余种, 其中吴茱萸碱和吴茱萸次碱是重要的有效成分[22]。

高亚东[23]通过研究发现吴茱萸碱具有肝毒性作用, 在研究中作者使不同浓度的吴茱萸碱作用于 HepG2 细胞, CCK-8 法(细胞增殖及毒性检测法)用于检测细胞存活率, 结果显示吴茱萸碱使 HepG2 细胞地存活率下降, 其之间关系存在着时间和剂量依赖关系。吴茱萸碱是吴茱萸的药理活性成分, 推测其也可能是肝毒性成分。在吴茱萸次碱肝肾毒性初步探究实验中, 作者使用含有不同浓度吴茱萸次碱的培养液处理 HL7702 细胞或(与)HEK293 细胞, 观察吴茱萸次碱对肝肾细胞活力、形态的影响, 结果显示吴茱萸次碱对 HL7702 细胞或 HEK293 细胞活力具有一定抑制作用, 且抑制程度与剂量呈一定依赖性; 但细胞形态在倒置显微镜观察下并无明显变化。研究结果最终表明吴茱萸次碱对肝肾具有一定毒性[24]。

2) 喹诺酮类生物碱

有学者[13]早期在给大鼠灌胃吴茱萸 50%乙醇提取物 14d 观察肝组织病理改变的研究实验中发现, 用药组大鼠肝损伤较对照组更明显, 后期又利用了超高效液相色谱 - 四极杆 - 飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOFMS)法, 根据谱效关系, 研究发现吴茱萸新碱和二氢吴茱萸新碱为其潜在的肝毒性成分, 且二者皆为吴茱萸生物碱种的主要活性成分[20]。

2.1.2. 萜类

从吴茱萸中分离出的萜类化合物主要以苦味素为主[25]。从吴茱萸中分离得到并且已明确知晓其准确结构的苦味素类化合物均为柠檬苦素类[26], 为吴茱萸另一种重要成分。

1) 柠檬苦素

魏舒婷通过大鼠的不同给药方式来讨论吴茱萸不同成分对肝损伤的作用, 结果显示吴茱萸碱、吴茱萸次碱腹腔注射比口服给药增加了其体内暴露量, 但肝损伤并未增加; 柠檬苦素腹腔注射后肝损伤强度明显升高, 表示柠檬苦素具有明显肝毒性[27]。

2.1.3. 挥发油

吴茱萸富含挥发油成分, 其中主要成分为吴茱萸烯和吴茱萸内酯[26]。王锐运用自制的“同时蒸馏 - 萃取”装置提取得到吴茱萸中的挥发油, 再利用毛细管气相色谱分离出多种成分[20], 通过质谱法检测出其中部分成分, 结果显示其中吴茱萸烯相对含量最高[28]。同时有研究已经证明吴茱萸挥发油是产生肝毒性的主要物质基础[29]。孙蓉[14] [30]等用小鼠对挥发油肝毒性“量 - 时 - 毒”之间的关系进行了研究, 发现吴茱萸挥发油在单次给药剂量为 $1.35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 小鼠肝损伤程度各不相同, 在给药 8 h 小时到达毒性高峰并持续约 72 h; 肝组织病理学形态检测显示吴茱萸挥发油组分用药 8~72 h 后, 肝组织收到明显损害。该研究提示单次给小鼠灌胃一定剂量的吴茱萸挥发油能引起小鼠急性肝损伤, 且肝损伤随着给药时间地延长逐渐恢复, 表示具有一定的可逆性; 其肝损伤程度存在剂量依赖关系, 具有一定的“量 - 时 - 毒”关系。同时, 黄伟[14]对挥发油反复给予灌胃所致肝毒性的研究中发现多次给小鼠灌服一定剂量的吴茱萸挥发油能引起明显的肝损伤, 且表现出一定的“量 - 时 - 毒”关系。

2.1.4. 黄酮类

吴茱萸中含有的黄酮类成分主要为黄酮及其苷类。芦丁、绿原酸、金丝桃苷、槲皮素等均为吴茱萸水提取物中分离鉴定出来的黄酮类化合物[31]。刘舒凌等制备了 16 批不同产地吴茱萸的水提取物, 再利用超高效液相色谱建立指纹谱图得到 27 个峰, 实验中指出 9 种成分, 含有黄酮类五种: 金丝桃苷(峰 17)、芦丁(峰 16)、新绿原酸(峰 5)、隐绿原酸(峰 10)、绿原酸(峰 9); 作者采用灰色关联度分析及偏最小二乘回归分析法结合分析, 发现峰 17 (金丝桃苷)、峰 9 (绿原酸)、峰 5 (新绿原酸)等 13 个峰均为肝毒性相关峰[17]。

2.2. 吴茱萸致肝毒性机制研究

吴茱萸致肝损伤机制可能与过氧化损伤、炎症反应因子介导、线粒体损伤、药物-蛋白质加合物的形成等相关[27]。

2.2.1. 过氧化损伤

在正常生理状况下,动物体在代谢过程中会产生活性氧自由基,可被活性氧体系所清除,以维持体内氧化与抗氧化反应之间的动态平衡[32]。当体内自由基生成较多或者活性氧清除剂(如 SOD<超氧化物歧化酶>、GSH<谷胱甘肽>等)活性有所下降时,自由基便可以和生物膜的磷脂、酶和膜受体相关的不饱和脂肪酸等大分子物质发生过氧化反应,致使体内氧化物含量上升,如丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS),形成细胞的过氧化损伤[33]。

吴茱萸水提物和挥发油均可使小鼠血中和肝组织内 MDA、NO (一氧化氮)、NOS (一氧化氮合酶)含量增加,同时 SOD、GSH 和 GSH-Px (谷胱甘肽过氧化酶)活性下降,提示吴茱萸导致肝损伤的途径与脂质过氧化有关[34] [35] [36]。

2.2.2. 炎症反应

炎症反应实质是机体与制炎因子进行抗争的反应。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6 (IL-6)等都是参与炎症反应的细胞因子-即炎症因子。AST 多存在于肝细胞的线粒体中,肝细胞损伤导致肝细胞膜的通透性增加,细胞内 AST 便可进入血液当中,血清中 AST 含量会升高;ALT 主要存在于多种细胞当中,特别是肝细胞内 ALT 浓度比血清中水平高的 1000~3000 倍,所以当肝细胞受损时血清中其含量明显升高[32]。但 AST 与 ALT 均缺乏特异性,AST 及 ALT 均为肝功能检查中的重要项目,均可作为肝组织受损的标志,但不能作为特异性指标[37]。

周璐等通过研究不同剂量吴茱萸水煎液对小鼠肝脏损害的毒性机制发现高剂量吴茱萸引起血清 ALT、AST 显著增高,炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量显著升高;提示其引起肝毒性的机理与炎症因子生成和释放有关[28]。通过对不同吴茱萸炮制品肝毒性影响的比较研究,刘舒凌发现生吴茱萸、甘草制吴茱萸及盐制吴茱萸对 TNF- α 、IL-1 β 均有一定的促进作用, TNF- α 、IL-1 β 的水平均显著升高[38]。廖文强[39]等用吴茱萸水提物和醇提物连续灌胃小鼠 15d 后,发现吴茱萸水提物和醇提物均可致小鼠肝脏磷酸化 Erk1/2 表达量显著上调,活化 Erk1/2 可诱导细胞可产生 TNF- α 。通过以上研究均可发现,吴茱萸肝毒性或与炎症反应因子的产生有关。

2.2.3. 线粒体损伤

吴茱萸水提物显著降低 ATP 含量和线粒体膜电位,增加肝脏线粒体膜通透性,使细胞色素 C 进入细胞质数量增加,电镜下观察线粒体发生肿胀,其空泡样变面积增大,说明吴茱萸水提物对线粒体有明显的影响[40]。在 Cai Q 的研究中,他们通过口服吴茱萸水提液 15 天,从大鼠肝脏中分离线粒体,研究了吴茱萸诱导氧化应激和线粒体通透性转化(MPT)的能力。试验最终表明,吴茱萸水提液可诱导大鼠线粒体氧化损伤,导致线粒体肿胀、空泡化、MPT 孔洞打开、线粒体电位降低,说明吴茱萸诱导 MPT,最终导致 ATP 耗竭和 CytC 释放,触发细胞死亡信号通路[41]。

2.2.4. 药物-蛋白质加合物的形成

活性代谢物(RMs)在药物性肝损伤中起着重要作用,吴茱萸中所含化学成分吴茱萸次碱具有仲胺结构,可被激活为 RMs。吴茱萸碱很容易被氧化成环氧结构与 GSH 结合,如果 GSH 被消耗殆尽,可能会产生一定的肝损伤[42]。且已经有研究报道具有仲胺结构的化学物质在代谢时会产生 RMs,引起药物性肝损伤[43]。

3. 吴茱萸致肾毒性

3.1. 吴茱萸致肾毒性物质基础研究

生物碱

周倩等[44]采用 MTT 法检测吴茱萸中 4 种组分对人胚肾细胞(HEK-293)体外活性的影响, 以及利用倒置相差显微镜观察给药后的细胞形态。结果发现给予不同浓度吴茱萸碱、吴茱萸次碱, 其对肾细胞活力都具有不同程度的降低作用, 且用量越高, 细胞活力降低愈明显; 辛弗林在给药后细胞活力并未见明显变化。肾细胞在给予不同浓度吴茱萸碱之后, 肾细胞不同程度减少, 细胞形态发生大量变圆发亮、死亡等变化; 但在给药吴茱萸次碱及辛弗林之后肾细胞形态并未发生明显变化。即表示吴茱萸碱和吴茱萸次碱对人胚肾细胞有一定毒性, 但辛弗林暂未显示出肾细胞毒性。张茜等[24]也使用人正常肝细胞(HL7702)、人胚胎肾细胞(HEK293)在吴茱萸次碱对肝肾毒性的初步研究中发现大剂量的吴茱萸次碱对在肝、肾部位均有不同的毒性作用。

3.2. 吴茱萸致肾毒性机制研究

左金丸中潜在肾毒性成分的发现及其机制研究中, 作用利用体内实验发现: ① 吴茱萸碱诱导肾细胞死亡可能是通过诱导细胞内钙离子超载调控 P13K/AKT/mTOR 相关通路实现的; ② 吴茱萸碱可能通过影响机体代谢相关途径, 该研究通过对吴茱萸碱处理后的小鼠血浆代谢组学分析发现, 小鼠血浆中的醛固酮通路中皮质醇和可的松的含量显著降低, 表明吴茱萸处理后对小鼠体内糖皮质类激素代谢水平有明显作用。上述研究发现表明吴茱萸引起的肾损伤, 可能与其能够诱导细胞凋亡 Bax 和 Bcl-2 的相关蛋白表达有关[45]。

4. 吴茱萸致心脏毒性

4.1. 吴茱萸致心脏毒性物质基础研究

有研究[11]通过大鼠经口重复给药吴茱萸醇提物, 判定毒性靶器官, 大鼠器官解剖经电镜检查显示, 高剂量组大鼠心脏病变较重, 心肌细胞肌丝紊乱、内质网扩张、线粒体肿胀, 且恢复期无明显好转; 中低剂量组无异常, 但恢复期病变加重。实验结果显示心脏为可疑靶器官。邓银华[46]通过体内和体外实验探讨了吴茱萸碱对心脏的毒性, 实验结果显示一定浓度的吴茱萸碱能够降低心肌细胞的生存活力。实验同时利用斑马鱼进行体内实验, 观察了吴茱萸碱对其心脏细胞形态、心率及心律的影响。在体和离体试验最后得到结果: 本研究结果表明, 暴露于 $354 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ 吴茱萸碱 24 h 可导致显著的心脏毒性, 暴露于 $38 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ 时即可影响心脏发育, 吴茱萸碱对心脏具有一定的毒性。

4.2. 吴茱萸致心脏毒性机制研究

同时邓银华[46]在上述研究中还发现, 吴茱萸碱可导致 MDA 水平和 SOD 活性降低, 即预示着吴茱萸碱的心脏毒性与氧化应激损伤有极大相关性。用 MDA 含量评价脂质过氧化程度, 并以 SOD 为主要的抗氧化酶, 在细胞对抗 ROS 所致细胞损伤起着重要的作用, 上述研究结果显示, 心肌细胞于浓度为 $31.3\sim 250 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的吴茱萸碱中暴露 24 h 后, MDA 含量和 SOD 活性均显著降低, 心肌细胞受到氧化应激损伤。

5. 吴茱萸致遗传毒性

吴茱萸致遗传毒性物质基础研究

国内吴茱萸遗传毒性研究研究相对较少, 仅有杨秀伟等[47]利用 Ames 试验、小鼠精子畸变试验及小

鼠骨髓细胞微核实验,对吴茱萸水提物和70%乙醇提取物急性毒性及致突变性进行了研究,发现其并不具有遗传毒性。

后夏祺悦等[48]选择使用Ames试验、体外CHL细胞染色体畸变试验和小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验,对吴茱萸及其重要组分吴茱萸碱、吴茱萸次碱和柠檬苦素的遗传毒性进行了研究,发现在此次实验条件下吴茱萸醇提物不具有遗传毒性。但在体外试验中,吴茱萸次碱和柠檬苦素有致突变性。而产生以上差异的原因作者认为有以下三种情况:① 体内外试验生物系统、代谢途径等的差异:活性代谢产物能于体内快速且高效地解毒,但在体外却不能;受试物在体内能快速并且高效地被排出体外。② 该实验体外采用的主要成分给药,而体内采用的吴茱萸醇提物给药,且药物经口服给药,生物利用度低,则体内试验中主要成分含量相对体外实验较低,并未达到最高微核试验的最高剂量要求,实际的血药浓度和到达靶组织的浓度达不到体外的给药浓度。③ 吴茱萸醇提物各个组分直接可能通过其相互作用降低了毒性。

6. 结语

中药毒性一直是中药临床用药及中药制剂持续关注的问题。吴茱萸历史悠久,药理作用广泛,其毒性也在古代本草经典著作中有所记载,本篇文章对吴茱萸引起肝毒性、肾毒性、心脏毒性及遗传毒性物质基础及作用机制进行了总结概括,对吴茱萸安全用药具有一定积极作用。但其神经性毒性及遗传毒性机制国内外研究较少,有待进行进一步深入研究。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [2] 孔奕丹, 齐英, 崔娜, 张志宏, 孙延平, 曾元宁, 王长福, 匡海学, 王秋红. 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.
- [3] 张文动. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱对慢性痛模型小鼠的镇痛作用研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [4] 张永锋. 吴茱萸碱抗溃疡性结肠炎及其介导的结直肠癌的影响及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [5] 高振雷. 吴茱萸化学成分及药理作用研究概况[J]. 科学技术创新, 2020(13): 53-54.
- [6] 毛佳, 资晓飞, 谭超, 傅纛. 吴茱萸碱抗肿瘤作用研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 62(3): 84-87.
- [7] 姬文慧, 华宇, 王海琴, 金辉华, 方宁远, 王占成. 吴茱萸贴敷穴位在心血管疾病治疗中的临床应用[J]. 上海医药, 2021, 42(12): 40-44.
- [8] 裴相俊. 吴茱萸临床量效关系及运用特点研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [9] 蔡雪映, 孟楠, 杨冰. 服用吴茱萸过量致中毒1例分析[J]. 北京中医, 2006, 25(3): 171-172.
- [10] 任晓静, 李明, 张逊, 等. 吴茱萸不同提取部位致大鼠肝毒性研究[J]. 吉林中医药, 2020, 40(4): 510-513.
- [11] 刘颖, 杨润芳, 夏祺悦, 等. 吴茱萸醇提物重复给药的靶器官毒性研究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(14): 2600-2603, 2644.
- [12] 祝靓靓, 杨东旭, 刘昕, 等. 吴茱萸果实的肝脏毒性研究及毒性部位初步探索[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1810-1813.
- [13] 孙向明, 宋辉, 丁晶鑫, 等. 吴茱萸醇提物多次给药致大鼠肝毒性研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2017, 33(3): 257-259, 271.
- [14] 黄伟, 孙蓉, 李晓宇. 吴茱萸挥发油多次给药致小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究[C]//2013中国药学会大会暨第十三届中国药师周. 2013中国药学会大会暨第十三届中国药师周论文集: 2013年卷. 南宁: 中国药学会, 2013: 1-12.
- [15] 彭朋, 元唯安. 中药药源性肝毒性的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1783-1792.
- [16] 李芝奇, 范琦琦, 陈美琳, 等. 中药肝毒性的物质基础与作用机制研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(13): 4082-4095.
- [17] 郭兆娟, 张晶璇, 涂灿, 等. 关于中药潜在肝毒性若干问题的思考[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5399-5402.

- [18] 李芝奇, 赵霞, 徐玥, 等. 中药肝毒性评价的现状与挑战[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4827-4835.
- [19] 周绮, 张茜, 金若敏. 吴茱萸致小鼠肝毒性时效、量效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 232-235.
- [20] 李文兰, 孙向明, 陈晨, 等. 基于 UPLC-Q-TOF MS 的吴茱萸致肝毒性部位及入血成分分析[J]. 质谱学报, 2017, 38(3): 282-293.
- [21] 刘舒凌, 王剑, 刘雯, 等. 吴茱萸水提物体外肝毒性的谱-毒关系研究[J]. 中国药房, 2022, 33(1): 32-37.
- [22] 黄小龙, 沈冰冰, 梁雪娟, 等. HPLC-Q-TOF-MS/MS 快速鉴别吴茱萸中的生物碱类组分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 102-108.
- [23] 高亚东, 朱安, 李璐迪, 等. 吴茱萸碱对 HepG2 细胞毒性及其机制[J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(6): 1107-1114.
- [24] 张茜, 周绮, 金若敏, 等. 吴茱萸次碱对肝肾毒性的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 221-225.
- [25] 倪晓婷, 李兆星, 陈晨, 等. 吴茱萸的化学成分与生物活性研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20(3): 657-667.
- [26] 鲁燕侠, 蔺之遥, 逯振宇, 等. 吴茱萸的化学成分及临床应用[J]. 解放军药理学学报, 2002, 18(4): 218-220.
- [27] 魏舒婷, 刘元乾, 黄坚, 等. 吴茱萸化学成分、药效及肝毒性的研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3580-3585, 3592.
- [28] 王锐, 倪京满, 马星. 中药吴茱萸挥发油成分的研究[J]. 中国药学杂志, 1993(1): 16-18, 60.
- [29] 尹利顺, 孙蓉. 吴茱萸挥发油化学成分与药理毒理研究进展[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(3): 162-164.
- [30] 孙蓉, 黄伟, 吕丽莉. 吴茱萸挥发油单次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 55-58.
- [31] 刘珊珊. 吴茱萸水溶性成分及其品质评价研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 首都医科大学, 2016.
- [32] 刘传梦, 方静, 王元霞, 等. 中草药相关肝损伤机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 177-181.
- [33] 孙蓉, 李素君, 黄伟, 等. 氧化损伤相关指标在中药肝毒性损伤机制中作用与研究进展[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(1): 80-81.
- [34] 李晓宇, 吴晓文, 窦立雯, 等. 吴茱萸挥发油多次给药致小鼠肝毒性氧化损伤机制研究[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(1): 16-19.
- [35] 周璐, 姚广涛, 曹智丽, 等. 吴茱萸水煎液致小鼠肝毒性机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 269-272.
- [36] 黄伟, 孙蓉. 吴茱萸水提组分多次给药致小鼠肝毒性氧化损伤机制研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 114-116.
- [37] 陈世佳. 血清 ALT、AST、GGT 检测在肝脏疾病诊断中应用[J]. 中外医疗, 2019, 38(5): 190-192.
- [38] 刘舒凌, 张晟瑞, 韦慧, 等. 炮制降低吴茱萸肝毒性作用的初步研究[J]. 中药材, 2018, 41(3): 570-575.
- [39] 廖文强, 李波, 李莉, 等. 吴茱萸致小鼠肝毒性分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4865-4868.
- [40] 蔡卿嫣. 吴茱萸水提物的大鼠肝毒性及其线粒体损伤机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [41] Cai, Q., Wei, J., Zhao, W., et al. (2014) Toxicity of Evodiae fructus on Rat Liver Mitochondria: The Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Permeability Transition. *Molecules*, 19, 21168-21182. <https://doi.org/10.3390/molecules191221168>
- [42] Zhang, F.L., He, X., Zhai, Y.R., et al. (2015) Mechanism-Based Inhibition of CYPs and RMs-Induced Hepatotoxicity by Rutaecarpine. *Xenobiotica*, 45, 978-989. <https://doi.org/10.3109/00498254.2015.1038742>
- [43] Feng, S. and He, X. (2013) Mechanism-Based Inhibition of CYP450: An Indicator of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Current Drug Metabolism*, 14, 921-945. <https://doi.org/10.2174/138920021131400114>
- [44] 周倩, 金若敏, 姚广涛. 吴茱萸中 4 种单体成分致肾细胞毒性的初步研究[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 1-5.
- [45] 杨春启, 连闻雨, 林毅, 等. 基于 HK-2 细胞的左金丸中生物碱类组分体外毒性筛选及机制初探[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(1): 110-118.
- [46] 邓银华, 陈丽, 彭敏, 等. 吴茱萸碱对心脏毒性的体内和体外实验研究[J]. 中国药师, 2021, 24(4): 653-657.
- [47] 杨秀伟. 吴茱萸水和 70% 乙醇提取物的急性毒性和遗传毒性试验[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(11): 1317-1321.
- [48] 夏祺悦, 刘燕萍, 杨润芳, 等. 吴茱萸及其主要成分的遗传毒性研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(2): 145-150, 154..