

[综述]

吴茱萸碱调控炎症反应和抗肿瘤效应在消化系统疾病中的研究进展

罗双阳<sup>1</sup>, 李玉洁<sup>2</sup>, 刘杰民<sup>3</sup>, 蔺晓源<sup>4\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 内蒙古自治区中医医院, 内蒙古呼和浩特 010020; 3. 贵州省人民医院, 贵州贵阳 550002; 4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007)

**摘要:** 吴茱萸碱是吴茱萸最重要的生物碱之一, 作为一种天然存在的吲哚类生物碱, 具有抗炎、抗氧化、镇痛等多元化的生物活性, 现广泛应用于多种临床疾病的治疗。近年来, 随着对吴茱萸碱研究的深入, 其在消化系统疾病中的作用机制得到了广泛关注。本文全面阐述了吴茱萸碱在食管、胃肠、肝胆等消化系统疾病中的作用机制研究概况, 发现吴茱萸碱通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路及其下游炎症因子等表达, 缓解消化系统疾病中的炎症反应, 促进消化道黏膜修复; 吴茱萸碱联合免疫治疗在晚期消化系统肿瘤中表现出协同增效作用, 其作用机制涉及 Hippo-YAP 等信号通路的抑制及肿瘤免疫微环境的重编程调节。表明吴茱萸碱对消化系统疾病的干预作用与其调控炎症反应、抗肿瘤效应密切相关, 可为深入研究吴茱萸碱的药理机制提供参考依据, 对吴茱萸碱的开发应用具有一定研究价值。

**关键词:** 吴茱萸碱; 食管疾病; 胃部疾病; 肠道疾病; 肝脏疾病; 胆道疾病; 胰腺疾病

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)02-0493-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.020

吴茱萸始载于《神农本草经》, 为芸香科植物吴茱萸、石虎或疏毛吴茱萸的干燥近成熟果实。8~11月果实尚未开裂时, 剪下果枝, 晒干或低温干燥, 除去枝、叶、果梗等杂质。具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的作用<sup>[1]</sup>。吴茱萸富含丰富的生物碱, 其中吴茱萸碱不仅作为主要的生物碱成分之一, 还以其在抗肿瘤领域的卓越药理学效应广受关注<sup>[2]</sup>。随着研究的深入, 吴茱萸碱在消化<sup>[3-8]</sup>、呼吸<sup>[9-10]</sup>、心血管<sup>[11]</sup>等疾病领域中的作用被逐渐揭示, 尤其在消化系统疾病领域。消化系统疾病作为临床高发性及广泛性疾病谱系, 其全球疾病负担持续攀升。数据显示, 全球每年因食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌导致的死亡病例超 400 万例<sup>[12]</sup>, 此类疾病不仅诱发多器官功能衰竭及代谢性恶病质等终末期并发症, 还因高昂的靶向治疗费用与姑息护理需求, 导致全球公共卫生系统的经济负担增加。因此, 基于吴茱萸散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效, 本文将围绕调控炎症反应和抗肿瘤效应, 对吴茱萸碱在食管疾病、胃肠疾病、肝胆疾病等消化系统疾病中的作用机制进行综述, 以期对吴茱萸碱在消化系统疾病中的进一步研究提供依据。

## 1 食管疾病

**1.1 反流性食管炎** 反流性食管炎是一种普遍且复杂的消化系统疾病, 在我国发病率高达 10%, 并呈现逐年递增趋势<sup>[13]</sup>。目前临床一线治疗方案以奥美拉唑为主, 但长期应用存在药物应答率下降、疗程延长、依从性降低等问题, 需探索更具持续性的治疗策略。研究发现, 吴茱萸碱在治疗反流性食管炎的持续时间上表现出优势, 相较于奥美拉唑具有明显优势<sup>[14]</sup>。吴茱萸碱通过多靶点作用机制发挥综合效果, 其药理学特性涵盖炎症调控、氧化应激平衡、黏膜修复促进、胃肠动力调节等。在分子机制层面, 吴茱萸碱通过双重调控机制发挥抗炎作用, 一方面抑制核转录因子 (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路, 降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ ) 等促炎因子水平; 另一方面调节缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 $\alpha$ ) 介导的缺氧应答, 抑制异常血管生成。此外, 其对消化道炎症的干预作用还体现在关键炎症介质的调控上, 包括降低环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导

**收稿日期:** 2025-05-08

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82460924); 湖南省自然科学基金 (2024JJ9435); 内蒙古自治区自然科学基金 (2024QN08057); 贵州省高层次创新型人才项目 (黔科合平台人才 [2020] 6016-2); 湖南省中医药科研计划基金 (B2024047); 湖南省教育厅科学基金项目 (24A0271); 长沙市自然科学基金 (kq2403098)

**作者简介:** 罗双阳 (1998—), 女, 硕士在读, 从事消化道炎症药理学研究。E-mail: 1729802470@qq.com

\* **通信作者:** 蔺晓源 (1985—), 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事脾胃病药理与临床研究。E-mail: ll.xx.yy.521@126.com

型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 活性及前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 水平<sup>[15-16]</sup>。在抗氧化机制方面, 吴茱萸碱通过有效调节氧化-抗氧化平衡系统改善反流性食管炎病理进程。临床观察显示, 反流性食管炎患者普遍存在氧化应激失衡现象, 而吴茱萸碱可抑制 NO 超载及脂质过氧化反应, 升高内源性抗氧化酶活性。实验表明, 这种抗氧化效应与其抑制 Toll 样受体信号转导和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 磷酸化过程密切相关。多重作用机制最终体现为食管黏膜屏障功能的修复增强, 不仅能有效控制急性期炎症反应, 还可阻断 Barrett 食管等癌前病变的发展进程<sup>[17-18]</sup>。综上所述, 吴茱萸碱通过多条信号通路协同作用形成的“炎症-氧化-黏膜修复”调控网络, 为反流性食管炎个体化治疗提供了新靶点。区别于传统抑酸药物的独特作用模式, 其对疾病慢性化进程的阻断作用, 值得在后续临床转化研究中深入探索。

**1.2 食管癌** 食管癌作为起源于食管上皮的致死性肿瘤类型, 每年约五十万例患者死亡, 占全部恶性肿瘤相关死亡病例的 5.3%<sup>[19]</sup>。在综合治疗方案中, 传统中药通过免疫调节、生存质量改善、协同抗肿瘤等作用途径, 凸显出独特的应用价值<sup>[20]</sup>。吴茱萸碱作为吴茱萸的主要活性成分, 属于具有广谱抗肿瘤效应的小分子生物碱类化合物。现有研究证实其可通过多维度作用干预肿瘤生物学进程, 包括阻滞肿瘤细胞周期进程、抑制增殖迁移活性、激活程序性死亡信号通路等<sup>[21]</sup>。吴茱萸碱能特异性诱导细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 通过降低 S 期细胞比例实现增殖抑制效应。Zhang 等<sup>[22]</sup> 系统阐释了吴茱萸碱对食管鳞癌的作用机制, 其通过抑制 E3 泛素化连接酶 CUL4A 活性, 稳定 p53 蛋白表达并激活 p21 转录, 最终导致细胞周期停滞于 M 期; 延长干预时间后, 吴茱萸碱可同时激活 Noxa 依赖的内源性凋亡信号通路与死亡受体 4 (death receptor 4, DR4) 介导的外源性凋亡途径。在联合治疗策略探索中, 吴茱萸碱与奥沙利铂联用显示出协同增效作用。实验数据显示, 无论药物浓度梯度如何设置, 吴茱萸碱联合奥沙利铂处理均能抑制食管癌细胞 TE1 的生长活力, 并呈现剂量依赖性<sup>[23]</sup>。这为食管癌的治疗提供了新的思路和方向。

## 2 胃部疾病

**2.1 胃溃疡** 胃溃疡作为消化系统高发疾病, 其发病原因涉及幽门螺旋杆菌感染、遗传易感性、不

良生活方式等多因素交互作用<sup>[24-25]</sup>。现有胃溃疡药物存在不良反应多、易复发、疗程长等不足。因此, 从中药中挖掘安全有效的抗胃溃疡药物成为当前研究的重要方向<sup>[26]</sup>。吴茱萸活性成分吴茱萸碱因其胃肠保护效应备受关注, 多项研究证实其对胃溃疡具有多靶点干预特性<sup>[27-28]</sup>。李有连等<sup>[29]</sup> 研究发现, 乙醇诱导胃溃疡大鼠体内 Janus 激酶 2 (janus kinase 2, JAK2) /信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路被活化, 吴茱萸碱可降低 JAK2、STAT3 的磷酸化水平, 表明吴茱萸碱通过阻断 JAK2/STAT3 信号通路减少炎症反应、氧化应激和细胞凋亡, 减轻组织损伤, 抑制胃溃疡的形成。这种保护作用还延伸至胃黏膜屏障修复层面, 吴茱萸碱可改善应激性胃溃疡大鼠的黏膜组织病理损伤, 其作用机制涉及刺猬蛋白 (Hedgehog) 信号通路关键节点的调控, 通过降低胶质瘤相关转录因子 (glioma-associated oncogene homolog, Gli) 1、Gli2、融合蛋白抑制因子 (suppressor of fused, Sufu)、PGE2、iNOS 等水平, 进而恢复胃黏膜氧化-抗氧化平衡系统<sup>[28]</sup>。提示吴茱萸碱通过多维度调节“炎症-氧化-细胞稳态”网络, 为胃溃疡治疗提供了具有转化潜力的候选药物。

**2.2 胃癌** 胃癌作为胃黏膜上皮源性恶性肿瘤, 全球发病率和死亡率分别位居恶性肿瘤第五位和第三位<sup>[30]</sup>。研究发现, 吴茱萸碱可通过交叉调控多条信号通路发挥抗胃癌效应。在人胃癌细胞 SGC-7901 模型中, 吴茱萸碱通过 MAPK 信号通路降低细胞周期调控蛋白表达并激活促凋亡蛋白表达, 从而抑制肿瘤细胞增殖活力并降低迁移能力<sup>[31]</sup>。另外, 其还能通过干预雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号级联反应增强 SGC-7901 细胞程序性死亡进程<sup>[7]</sup>。原伟伟等<sup>[32]</sup> 发现, 吴茱萸碱对人胃癌细胞 BGC-823 具有抑制作用, 其效果不仅体现在细胞增殖方面, 还能降低细胞的迁移和侵袭能力, 这一效应机制可能通过升高微小 RNA-143-3p 表达, 降低成纤维细胞生长因子 1 (fibroblast growth factor 1, FGF1) 表达来发挥调控作用, 进而干扰胃癌细胞的生物学行为, 抑制其恶性增殖、迁移和侵袭, 为胃癌的治疗提供新的思路和潜在的药物靶点。这些发现为吴茱萸碱在胃癌治疗中的潜在应用提供了科学依据。

## 3 肠道疾病

**3.1 溃疡性结肠炎** 溃疡性结肠炎是以肠道免疫

稳态失衡为特征的慢性炎症性疾病，其病理特征表现为结肠黏膜连续性炎症损伤<sup>[33-34]</sup>。研究表明，吴茱萸碱能够有效缓解溃疡性结肠炎的发生和发展，其通过抑制高迁移率族蛋白1 (high mobility group box 1, HMGB1) /Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF- $\kappa$ B信号通路，降低肠黏膜组织丙二醛水平，升高超氧化物歧化酶活性，从而抑制氧化应激反应。同时，吴茱萸碱可重塑促炎-抗炎因子平衡，降低TNF- $\alpha$ 、IL-6等促炎介质因子水平，升高IL-10等保护性细胞因子水平，从而修复结肠黏膜屏障结构<sup>[35]</sup>。吴茱萸碱对肠道微生物的调节作用为溃疡性结肠炎治疗提供了新视角。Wang等<sup>[36]</sup>发现，吴茱萸碱可用于调节嗜酸乳杆菌相对丰度，以增加肠道中醋酸盐的产生，从而预防或治疗溃疡性结肠炎。此外，吴茱萸碱还能够调控NF- $\kappa$ B、NOD样受体家族Pyrin结构域包含蛋白3 (NOD-like receptor family Pyrin domain containing protein 3, NLRP3)炎症小体等关键炎症信号通路，对葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎模型表现出潜在的保护作用<sup>[37]</sup>。杨哲等<sup>[38]</sup>研究表明，吴茱萸碱能够有效减轻由葡聚糖硫酸钠所造成的结肠组织损伤，通过抑制炎症反应和氧化应激反应，最终实现结肠组织形态和功能的双重改善。这些发现系统揭示了吴茱萸碱通过“免疫调节-氧化平衡-菌群干预”多维机制干预溃疡性结肠炎病程的分子基础。

**3.2 结肠直肠癌** 结肠直肠癌作为胃肠道高发恶性肿瘤，其发病部位涵盖结肠至直肠全段，具有高度侵袭性生物学特征。流行病学研究显示，全球及我国结肠直肠癌发病率与死亡率均呈持续增长趋势，且因早期症状隐匿且缺乏特异性，临床确诊时多已进展至中晚期，严重影响患者预后<sup>[39]</sup>。张超等<sup>[40]</sup>在结肠直肠癌小鼠模型中证实，吴茱萸碱能阻断IL-6R/STAT3信号轴抑制肿瘤血管新生，进而遏制肿瘤生长。进一步研究揭示，吴茱萸碱可靶向Hedgehog信号通路关键节点，抑制HCT-116细胞的克隆形成能力并诱导凋亡<sup>[41]</sup>。在转移抑制机制方面，周鹏等<sup>[42]</sup>发现，吴茱萸碱能降低SW480细胞迁移侵袭潜能，其作用机制与抑制核因子 $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$  (nuclear factor kappa-B inhibitor alpha, I $\kappa$ B $\alpha$ ) /NF- $\kappa$ B p65信号通路活化密切相关，表现为转移相关蛋白表达降低。张永锋<sup>[43]</sup>实验表明，吴茱萸碱能通过调节NF- $\kappa$ B、STAT3信号通路来抑制结肠直肠癌的发生。这些均为吴茱萸碱成为治疗结肠直肠癌的药物提供了实验和理论依据。

## 4 肝脏疾病

**4.1 乙型肝炎** 乙型肝炎是由乙型肝炎病毒所诱发的全球性传染病，不仅以其高发病率和死亡率令人瞩目，还因能引发肝脏炎性病变及多器官损伤而备受关注<sup>[44]</sup>。研究表明，乙型肝炎相关功能障碍与免疫紊乱、持续炎症、肝纤维化产生存在相关性<sup>[45-47]</sup>。因此针对免疫调节、抗炎及抗纤维化的多靶点干预策略具有重要临床价值。近年来，吴茱萸碱因其多效性药理作用成为肝病治疗研究热点。其通过协同调控炎症反应、氧化应激，在慢性肝病管理中展现出独特优势<sup>[48-49]</sup>。其作用机制可能涉及Fas/Fas配体 (Fas/Fas ligand, Fas/FasL)、蛋白激酶B (protein kinase B, Akt)、NF- $\kappa$ B p65、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38、c-Jun N端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)等信号通路<sup>[50-51]</sup>。王秀芳等<sup>[52]</sup>研究发现，吴茱萸碱能够通过抑制Fas/FasL信号通路，有效调节肝功能，进而抑制肝纤维化、氧化应激、炎症反应，减轻乙型肝炎大鼠的肝损伤程度。吴茱萸碱的多靶点调节，尤其是抑制Fas/FasL介导的细胞凋亡信号通路，为开针对发乙型肝炎治疗药物提供了新思路和方法。

**4.2 肝癌** 肝癌是一种全球常见的消化系统疾病，目前肝癌是发病率和死亡率增长最迅速的恶性肿瘤之一<sup>[53]</sup>。肝癌患者早期治疗首选根治性手术切除，由于术后复发率或转移率较高，仅不足30%的患者适合手术切除<sup>[54]</sup>。且超过半数患者就诊时已处于中晚期，不适宜接受根治性手术切除。赵爽等<sup>[55]</sup>发现，Hippo/YAP (Yes-associated protein, YAP)信号通路在肝癌形成中发挥着重要作用，吴茱萸碱可促进BEL-7402细胞的凋亡，其机制可能是激活Hippo信号通路，升高关键基因哺乳动物STE20样激酶2 (mammalian STE20-like kinase 2, MST2)、大肿瘤抑制激酶1 (large tumor suppressor kinase 1, LATS1)活性，进而抑制其下游效应分子YAP表达来发挥作用。郭星娴等<sup>[56]</sup>发现，p53可通过影响B细胞淋巴瘤2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、Bcl-2关联X蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)等蛋白表达，实现对细胞凋亡过程的调控作用。吴茱萸碱通过降低核苷酸结合寡聚化结构域蛋白1 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1, NOD1)表达，抑制NF- $\kappa$ B活性，激活p53信号通路，改变Bcl-2/Bax比值，诱导肝癌细胞HepG2、SMMC-7721凋亡。

## 5 胆道疾病

**5.1 胆囊癌** 胆囊癌是我国常见的消化系统疾病之一，近年来该病的发生率和死亡率均有上升趋势<sup>[57-58]</sup>。现阶段，胆囊癌主要采用手术治疗，但因其发病隐匿、病情进展迅速、手术切除率较低等特点，使该病在早期诊断及治疗方面没有取得有效进展<sup>[59]</sup>。因此，急需寻找一种有效治疗胆囊癌的方法。徐智等<sup>[60]</sup>研究了吴茱萸碱对缺氧微环境下胆囊癌细胞增殖以及 HIF-1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达的影响，结果发现，吴茱萸碱能抑制在缺氧微环境中胆囊癌细胞 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 蛋白表达，使肿瘤细胞无法适应缺氧环境，进而抑制其生长，促进细胞凋亡。这一发现为胆囊癌的治疗提供了新的方向，表明吴茱萸碱或其衍生物有可能成为治疗胆囊癌及其他实体肿瘤的有效药物。

**5.2 胆管癌** 胆管癌是源自胆道系统胆管上皮的一种恶性肿瘤，在消化道肿瘤中排名第五。其发病与多种因素有关，诸如原发性硬化性胆管炎、胆总管囊肿、胆总管结石、肝脏寄生虫感染等均是导致该病发生的重要原因<sup>[61]</sup>。Zhu 等<sup>[62]</sup>研究发现，吴茱萸碱能够抑制胆管癌细胞的增殖，并诱导其凋亡，还能减少胆管癌细胞的迁移和侵袭能力，抑制 IL-6 诱导的 STAT3 信号通路，这种抑制作用可能是通过升高 IL-6/STAT3 的负反馈调节因子水平来实现的。此外，吴茱萸碱能抑制携带 FK-1 异种移植物的裸鼠的肿瘤生长。

## 6 胰腺疾病

吴茱萸碱在胰腺疾病中的研究主要集中在胰腺癌，胰腺癌是一类恶性程度极高的消化系统肿瘤，难以早起发现且预后性差，目前发病率及死亡率在全球范围内均呈上升趋势，已成为严重的公共卫生问题<sup>[63]</sup>。王婷等<sup>[64]</sup>发现，吴茱萸碱能诱导胰腺癌细胞 miR-489 表达升高，从而抑制其靶基因乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase, LDHA) 表达，单独转染 miR-489mimics 后，胰腺癌细胞糖酵解、增殖、迁移、侵袭等能力受到抑制，Akt 信号通路被抑制。故吴茱萸碱能够诱导 miR-489 表达，从而抑制胰腺癌细胞的增殖和存活。陈辉等<sup>[65]</sup>探讨了吴茱萸碱对人胰腺癌细胞 SW1990 细胞株增殖及凋亡的影响，发现其能抑制 SW1990 细胞增殖，并呈浓度和时间依赖性，其作用机制可能是将胰腺癌细胞生长周期阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期。同时，吴茱萸碱还能激活半胱天冬酶 (cysteine aspartate-specific protease,

Caspase)-8 表达，并进一步活化 Caspase-3，促进肿瘤细胞的凋亡。Hong 等<sup>[66]</sup>发现，吴茱萸碱能抑制人胰腺癌细胞 PANC-1、SW1990 的增殖与克隆形成能力，并诱导细胞凋亡，其机制是通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt、MAPK/ERK 信号通路，以及抑制胰腺癌细胞中信号转导因子和转录激活因子的磷酸化来抑制自噬，从而诱导胰腺癌细胞凋亡，提示吴茱萸碱有效诱导胰腺癌细胞凋亡，抑制肿瘤生长和迁移。

详见图 1、表 1。

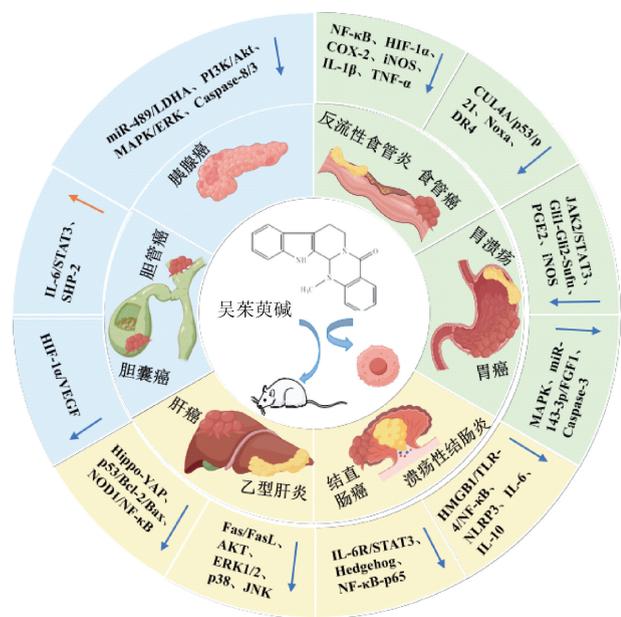


图 1 吴茱萸碱作用机制下消化系统疾病相关分子标记物环形图

## 7 结语与展望

吴茱萸碱是一种源自天然的多靶点小分子化合物，凭借其独特的药理特性在传统中药领域占据重要地位，并在消化系统疾病的治疗中展现出潜力。目前研究证实，吴茱萸碱主要通过调控炎症反应和抗肿瘤效应在消化系统疾病中发挥作用。炎症调控方面，吴茱萸碱通过抑制 NF- $\kappa$ B、MAPK、NLRP3 等信号通路及其下游炎症因子的表达，缓解消化系统疾病中的炎症反应，促进消化道黏膜修复；抗肿瘤机制方面，吴茱萸碱联合免疫治疗在晚期消化系统肿瘤中表现出协同增效作用，其作用机制涉及 JAK2、STAT3、ERK 等信号通路的抑制及肿瘤免疫微环境的重编程调节。这些发现不仅深化了对吴茱萸碱药理作用的理解，也为消化系统疾病的临床治疗提供了新的思路。

表 1 吴茱萸碱在消化系统疾病中的作用机制及研究概况

疾病名称	实验模型	用药剂量/方式	作用机制	文献
食管癌	BALB/c 裸鼠移植瘤模型	0.25、0.5、1 μmol/L, 腹腔注射	激活 Noxa 依赖性凋亡, 降低 CUL4A 活性	[22]
食管癌	TE1 细胞系	4 μg/mL, 体外干预	阻滞细胞周期于 G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期, 诱导细胞凋亡	[23]
胃溃疡	应激性胃溃疡大鼠模型	20 mg/kg, 灌胃	调节 Hedgehog 信号通路, 降低 Gli1、Gli2、Sufu 水平, 恢复胃黏膜氧化平衡	[28]
胃溃疡	乙醇诱导的大鼠胃溃疡模型	20、40 mg/kg, 灌胃	阻断 JAK2/STAT3 信号通路, 抑制炎症、氧化应激及细胞凋亡	[29]
胃癌	SGC-7901 细胞	1.5 μmol/L, 体外干预	抑制 mTOR 信号通路, 增强细胞凋亡	[7]
胃癌	SGC-7901 细胞	8、16、32 μmol/L, 体外干预	降低 MAPK 信号通路, 抑制细胞增殖及迁移	[31]
胃癌	BGC-823 细胞	0.2、4、8 μmol/L, 体外干预	升高 miR-143-3p 表达, 降低 FGF1 表达, 抑制细胞增殖、迁移及侵袭	[32]
溃疡性结肠炎	DSS 诱导的小鼠结肠炎模型	10、15、20 mg/kg, 灌胃	抑制 HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路, 降低丙二醛水平, 升高 SOD 活性	[35]
溃疡性结肠炎	DSS 诱导的小鼠结肠炎模型	20 mg/kg, 灌胃	调节肠道菌群, 增加嗜酸乳杆菌相对丰度, 促进醋酸盐生成	[36]
溃疡性结肠炎	DSS 诱导的小鼠结肠炎模型	20、40、80 mg/kg, 灌胃	调控 NF-κB、NLRP3 信号通路, 减轻氧化应激及炎症反应	[37]
结直肠癌	结直肠癌小鼠模型	15 mg/kg, 灌胃	阻断 IL-6R/STAT3 信号轴, 抑制肿瘤血管新生	[40]
结直肠癌	HCT-116 细胞	5、10、20 μmol/L, 体外干预	抑制 Hedgehog 信号通路, 诱导细胞凋亡	[41]
结直肠癌	SW480 细胞	0、0.375、0.75、1.5、3、6、12 μmol/L, 体外干预	抑制 IκBα/NF-κB p65 信号通路, 降低转移相关蛋白表达	[42]
乙型肝炎	乙型肝炎大鼠模型	5、10 mg/kg, 尾静脉注射	抑制 Fas/FasL 信号通路, 减轻肝纤维化及氧化应激	[52]
肝癌	BEL-7402 细胞系	16 μmol/L, 体外干预	激活 Hippo-YAP 信号通路, 升高 MST2、LATS1 表达, 降低 YAP 表达	[55]
肝癌	HepG2、SMC-7721 细胞	0.5、1 μmol/L, 体外干预	抑制 NOD1/NF-κB 信号通路, 激活 p53 信号信号, 调控 Bcl-2/Bax 比值	[56]
胆囊癌	胆囊癌细胞	100 μg/mL, 体外干预	降低 HIF-1α、VEGF 表达, 阻断缺氧适应性	[60]
胆管癌	裸鼠异种移植胆管癌模型	0、20、40 μmol/L, 腹腔注射	抑制 IL-6/STAT3 信号通路, 升高 SHP-2 水平, 诱导凋亡	[62]
胰腺癌	PANC-1 细胞	5 μmol/L, 体外干预	诱导 miR-489 表达, 抑制 LDHA/Akt 信号通路, 抑制糖酵解及增殖	[64]
胰腺癌	SW1990 细胞移植瘤模型	0.5、10、20、40、80 μmol/L, 腹腔注射	细胞周期阻滞于 G <sub>2</sub> /M 期, 激活 Caspase-8/Caspase-3 信号通路	[65]
胰腺癌	PANC-1、SW1990 细胞	10、20、30 mg/kg, 腹腔注射	抑制 PI3K/Akt、MAPK/ERK 信号通路, 抑制自噬, 诱导细胞凋亡	[66]

然而, 当前研究仍面临多重挑战。在机制层面, 吴茱萸碱通过瞬时受体电位通道调控胃肠动力, 并与肠神经-胶质-免疫网络形成动态互作。但现有研究多依赖离体模型或单一基因编辑技术, 难以解析活体状态下脑-肠轴双向调控中吴茱萸碱介导的神经递质-细胞因子级联反应网络。药动力学研究受限于其复杂的肝肠循环代谢特征, 活性代谢物的种属差异性与靶器官时空分布的检测盲区, 导致基于原型药物设计的制剂难以实现精准递送。虽多靶点特性赋予其复杂疾病干预优势, 但协同作用机制仍缺乏系统药理学模型的支撑, 关键调控节点及反馈通路的识别仍受限于还原论研究范式。安全性评估体系亟待升级, 现有毒理研究对肠道菌群稳态失衡、代谢适应性改变及肠黏膜屏障慢性损伤的风险评估仍存在方法学局限。

未来突破瓶颈需构建跨维度研究体系, 整合亚细胞活体成像与空间多组学技术, 动态解析吴茱萸碱对脑-肠轴、神经-免疫-内分泌网络的时序性调控; 开发仿生肠肝芯片耦合质谱成像技术, 实现药物代谢产物在靶器官的三维时空分布可视化, 建立神经-平滑肌-Cajal 间质细胞类器官模型, 结合光遗传探针阐明吴茱萸碱对胃肠起搏系统的多靶点协同调控机制; 安全性评价需创新引入菌群-宿主代谢互作模型, 整合肠屏障动态监测与人工智能毒性预测系统, 构建多维度风险评估矩阵。最终通过转化医学研究平台, 实现基础研究关键靶点与临床生物标志物的双向验证, 融合真实世界证据与循证医学研究数据, 实现突破精准治疗转化壁垒, 推动吴茱萸碱向消化系统疾病核心治疗策略的跨越式发展。

参考文献:

- [ 1 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.
- [ 2 ] 毛佳, 资晓飞, 谭超, 等. 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.
- [ 3 ] Sui H, Zhou L H, Zhang Y L, et al. Evodiamine suppresses ABCG2 mediated drug resistance by inhibiting p50/p65 NF- $\kappa$ B pathway in colorectal cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(6): 1471-1481.
- [ 4 ] Hu C Q, Gao X X, Han Y Y, et al. Evodiamine sensitizes BGC-823 gastric cancer cells to radiotherapy *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 413-419.
- [ 5 ] Shen H M, Zhao S, Xu Z P, et al. Evodiamine inhibits proliferation and induces apoptosis in gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(1): 367-371.
- [ 6 ] Wen Z Z, Feng S J, Wei L J, et al. Evodiamine, a novel inhibitor of the wnt pathway, inhibits the self-renewal of gastric cancer stem cells[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(6): 1657-1663.
- [ 7 ] 刘鑫, 杨丽, 毕莹, 等. 吴茱萸碱作用 mTOR 信号通路引起胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3262-3266.
- [ 8 ] 范春娇, 黄鹏, 黄贵华, 等. 吴茱萸碱抗消化系统肿瘤作用机制的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(10): 791-796.
- [ 9 ] Fang C S, Zhang J Q, Qi D, et al. Evodiamine induces G2/M arrest and apoptosis *via* mitochondrial and endoplasmic reticulum pathways in H446 and H1688 human small-cell lung cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115204.
- [ 10 ] Zou Y M, Qin X M, Xiong H, et al. Apoptosis of human non-small-cell lung cancer A549 cells triggered by evodiamine through MTDH-dependent signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(7): 5187-5193.
- [ 11 ] 刘磊, 彭琴, 吴泽明, 等. 吴茱萸碱对肿瘤血管增生的抑制作用及其机制[J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1305-1311.
- [ 12 ] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16.
- [ 13 ] 张婵萍, 胡婧, 谢杏芝, 等. 艾司奥美拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎效果及对血清 CGRP、IL-4、IL-17 水平的影响[J]. 浙江医学, 2021, 43(21): 2349-2352.
- [ 14 ] Shih Y S, Tsai C H, Li T C, et al. Effect of wu chu yu tang on gastroesophageal reflux disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 118-125.
- [ 15 ] Wen J X, Tong Y L, Ma X, et al. Therapeutic effects and potential mechanism of dehydroevodiamine on *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis[J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153619.
- [ 16 ] Fan X, Zhu J Y, Sun Y, et al. Evodiamine inhibits zymosan-induced inflammation *in vitro* and *in vivo*: Inactivation of NF- $\kappa$ B by inhibiting  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  phosphorylation[J]. *Inflammation*, 2017, 40(3): 1012-1027.
- [ 17 ] Majka J, Wierdak M, Brzozowska I, et al. Melatonin in prevention of the sequence from reflux esophagitis to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Experimental and clinical perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2033.
- [ 18 ] 姜正艳, 孙志广, 郑亮, 等. 中药调节炎症反应治疗食管反流病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(20): 264-273.
- [ 19 ] 王程浩, 韩泳涛. 2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 285-290.
- [ 20 ] 郑玉玲, 陈玉龙. 中医药治疗食管癌研究述评[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(3): 1-4.
- [ 21 ] Hu X, Li D H, Chu C, et al. Antiproliferative effects of alkaloid evodiamine and its derivatives[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3403.
- [ 22 ] Zhang L, Li L H, Chen X H, et al. Evodiamine inhibits ESCC by inducing M-phase cell-cycle arrest *via* CUL4A/p53/p21 axis and activating noxa-dependent intrinsic and DR4-dependent extrinsic apoptosis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154493.
- [ 23 ] 刘利琼. 吴茱萸碱联合常用化疗药物奥沙利铂等对消化道肿瘤细胞的作用及机制探讨[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [ 24 ] Wu C Y. Initiatives for a healthy stomach[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2019, 17(4): 628-635.
- [ 25 ] Zullo A, Fiorini G, Bassotti G, et al. Upper endoscopy in patients with extra-oesophageal reflux symptoms: A multicentre study[J]. *Ge Port J Gastroenterol*, 2020, 27(5): 312-317.
- [ 26 ] Ardalani H, Hadipanah A, Sahebkar A. Medicinal plants in the treatment of peptic ulcer disease: A review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(8): 662-702.
- [ 27 ] 王旭, 徐蓓蕾, 吴迪, 等. 不同配伍比例的黄连-吴茱萸药对研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 21-30.
- [ 28 ] 夏菁, 杨广林, 陈霞. 吴茱萸碱对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(18): 2806-2809.
- [ 29 ] 李有连, 张秉丽, 霍成英, 等. 吴茱萸碱对酒精性胃溃疡大鼠胃黏膜上皮细胞的保护作用[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(2): 184-189.
- [ 30 ] 黄俊旗, 郑水平. 中西医治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J]. 中国乡村医药, 2022, 29(17): 76-79.
- [ 31 ] 千维娜, 李治, 方瑜, 等. 吴茱萸碱通过 MAPK 信号通路抑制人胃癌细胞的体外实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(16): 1535-1542.
- [ 32 ] 原伟伟, 黄晋熙, 王程虎, 等. 基于 miR-143-3p/FGF1 信号轴吴茱萸碱对胃癌 BGC-823 细胞系增殖、迁移、侵袭的作用及机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(10): 1091-1095.
- [ 33 ] Tan H D, Chen W, Liu Q S, et al. Pectin oligosaccharides ameliorate colon cancer by regulating oxidative stress- and inflammation-activated signaling pathways[J]. *Front Immunol*,

- 2018, 9: 1504.
- [34] Du L L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4): 643-654.
- [35] 杨凌霞, 王伟, 刘萍, 等. 吴茱萸碱对溃疡性结肠炎大鼠 HMGB1/TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(1): 237-241.
- [36] 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.
- [37] Shen P, Zhang Z C, Zhu K P, et al. Evodiamine prevents dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via the regulation of NF- $\kappa$ B and NLRP 3 inflammasome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 786-795.
- [38] 杨哲, 孙荣蔚, 王赛男, 等. 吴茱萸碱对 DSS 诱导小鼠急性溃疡性结肠炎的保护作用研究[J]. 中国野生植物资源, 2021, 40(1): 1-8; 14.
- [39] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [40] 张超, 荣爱梅, 张磊, 等. 吴茱萸碱对结肠癌小鼠 IL-6R/STAT3 通路的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(1): 58-64.
- [41] 孙强, 刘茂伦, 杨寒, 等. 吴茱萸碱通过调控 Hedgehog 信号通路诱导结肠癌 HCT-116 细胞凋亡的研究[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 71-77.
- [42] 周鹏, 吕艳伟, 李静, 等. 吴茱萸碱通过 NF- $\kappa$ B-p65 信号通路抑制人结肠癌细胞 SW480 的迁移和侵袭[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(6): 549-555.
- [43] 张永锋. 吴茱萸碱抗溃疡性结肠炎及其介导的结肠癌的影响及机制研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2020.
- [44] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [45] Cacoub P, Asselah T. Hepatitis B virus infection and extrahepatic manifestations: A systemic disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(2): 253-263.
- [46] Feng R, Du W X, Lui P, et al. CAPN2 acts as an indicator of hepatitis B virus to induce hepatic fibrosis[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2428-2436.
- [47] Iannacone M, Guidotti L G. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(1): 19-32.
- [48] 杨春启, 连闻雨, 王宇光, 等. 吴茱萸碱药理与毒理研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20): 5218-5225.
- [49] 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.
- [50] Yang Y X, Ran X, Wang H F, et al. Evodiamine relieve LPS-induced mastitis by inhibiting AKT/NF- $\kappa$ B p65 and MAPK signaling pathways[J]. *Inflammation*, 2022, 45(1): 129-142.
- [51] Nareznai D, Konikov-Rozenman J, Petukhov D, et al. Matrix metalloproteinases retain soluble fasl-mediated resistance to cell death in fibrotic-lung myofibroblasts[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 411.
- [52] 王秀芳, 孙瑞青, 邓娟. 吴茱萸碱对乙型肝炎大鼠肝损伤的影响及其机制[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(6): 785-790.
- [53] 邵堂, 郑方澍, 吴军. 2012—2021年中国居民肝癌死亡率发展趋势研究[J]. 肝癌电子杂志, 2024, 11(3): 54-57.
- [54] Thomas M B, Jaffe D, Choti M M, et al. Hepatocellular carcinoma: Consensus recommendations of the national cancer institute clinical trials planning meeting[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25): 3994-4005.
- [55] 赵爽, 郭星娴, 周鹏, 等. 吴茱萸碱通过 Hippo-Yap 通路诱导人肝癌 BEL-7402 细胞凋亡的实验研究[J]. 中草药, 2019, 50(20): 4962-4968.
- [56] 郭星娴, 李晓朋, 吕晓婷, 等. 吴茱萸碱抑制 NOD1 通路诱导肝癌 HepG2 和 SMMC-7721 细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1588-1593.
- [57] Hundal R, Shaffer E A. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 99-109.
- [58] 阮戈. HIF-1 $\alpha$  在胆囊癌侵袭转移中的作用研究[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(8): 1004-1006.
- [59] 孙学军, 石景森, 王林, 等. 原发性胆囊癌诊治分析(附 1222 例报告)[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(2): 179-182.
- [60] 徐智, 刘春燕, 温娟, 等. 吴茱萸碱对缺氧微环境下胆囊癌细胞增殖及 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(17): 30-33.
- [61] Bekaii-Saab T S, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1111-1126.
- [62] Zhu B Q, Zhao L, Liu Y, et al. Induction of phosphatase shatterproof 2 by evodiamine suppresses the proliferation and invasion of human cholangiocarcinoma[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 108: 98-110.
- [63] Bray F, Laversanne M, Sung H Y A, et al. Global cancer statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [64] 王婷. 吴茱萸碱在胰腺癌细胞中诱导 miR-489 表达及其作用和机制研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2021.
- [65] 陈辉, 王兆洪, 陈龙, 等. 吴茱萸碱对人胰腺癌 SW1990 细胞株体内外增殖及凋亡的影响[J]. 温州医科大学学报, 2017, 47(6): 431-434; 440.
- [66] Hong Z, Wang Z H, 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.