

去氢吴茱萸碱的药理作用研究进展



李江发*, 彭昊, 江译奇, 宋文祥

桂林医学院附属医院肝胆胰外科, 广西桂林 541001

摘要: 去氢吴茱萸碱是一种中药单体, 它通过从吴茱萸这味中药中分离提取来的, 可以起到抑制炎症反应, 减轻氧化应激的作用。去氢吴茱萸碱在神经系统具有抗遗忘作用; 去氢吴茱萸碱能够减轻记忆功能障碍, 机制也许是激活抗氧化应激和抑制脑组织 $A\beta$ 的生成; 去氢吴茱萸碱与乙酰胆碱酯酶结合是较为稳定的, 有望成为治疗 AD 的潜在药物; 去氢吴茱萸碱在心血管系统具有降低血压和减慢心率的作用; 去氢吴茱萸碱在胃部疾病中具有保护胃黏膜, 改善胃溃疡的作用; 去氢吴茱萸碱能够减轻关节炎; 去氢吴茱萸碱具有抗肿瘤的作用。也有研究显示去氢吴茱萸碱在肝脏有关疾病方面发挥一定的作用, 具体机制不完全清楚。我们拟检索去氢吴茱萸碱相关文献, 对去氢吴茱萸碱的对于相关疾病药理研究进展作一综述。

关键词: 去氢吴茱萸碱; 药理作用; 研究进展

DOI: [10.57237/j.cmrd.2023.02.002](https://doi.org/10.57237/j.cmrd.2023.02.002)

Research Progress in Pharmacological Action of Dehydroevodiamine

Li Jiangfa*, Peng Hao, Jiang Yiqi, Song Wenxiang

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China

Abstract: Dehydroevodiamine is a traditional Chinese medicine monomer extracted from the herb *Fructus officinalis*, which can inhibit inflammation and reduce oxidative stress. Dehydroevodiamine has anti-amnesia effect in nervous system. Dehydroevodiamine can reduce memory dysfunction, perhaps by activating antioxidant stress and inhibiting the production of brain $A\beta$. The combination of acetylcholinesterase with dehydroevodiamine is relatively stable, which is expected to be a potential drug for the treatment of AD. In the cardiovascular system, dehydroevodiamine can lower blood pressure and slow down the heart rate. In gastric diseases, dehydroevodiamine has the effect of protecting gastric mucosa and improving gastric ulcer. dehydroevodiamine can reduce arthritis; dehydroevodiamine has antitumor effect. Some studies have also shown that dehydroevodiamine plays a role in liver-related diseases, but the mechanism is not completely clear. We intend to search the literature related to dehydroevodiamine officinalis and review the pharmacological research progress of dehydroevodiamine officinalis on related diseases.

Keywords: Dehydroevodiamine; Pharmacological Effect; Research Progress

基金项目: 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金 (TQGB20210052);
广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z20200013, Z20200261).

*通信作者: 李江发, 247546160@qq.com

收稿日期: 2022-12-11; 接受日期: 2023-04-20; 在线出版日期: 2023-04-25

<http://www.chmedrd.com>

1 引言

去氢吴茱萸碱 (Dehydroevodiamine, DHED) 是一种中药单体；它是从吴茱萸这味中药中分离出来的[1, 2]。通过使用细胞培养研究和与人类疾病有关的动物模型，已经确定了 DHED 具有抗心律失常、降血压[3]。DHED 是一种新型的血管保护碱[2]，还具有新的抗胆碱酯酶和抗遗忘活性[4]、预防认知障碍及神经元损伤[5]等作用。已有研究表明 DHED 抑止脂多糖引起的小鼠巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶-2、前列腺素和 NF- κ B 的表达发挥抗胃溃疡里面炎症反应及氧化应激之作用[6, 7]，一些研究内容显示 DHED 拥有抑止炎症发生及氧化应激的效果[8]。研究表明，DHED 稳定性好，口服之后能够快速吸收，表明其具备优秀的吸收和生物使用度[9]。现将国内外去去氢吴茱萸碱的相关研究进展进行综述。

2 DHED 在神经系统疾病中的作用

DHED 以剂量依赖性和非竞争性的方式抑制乙酰胆碱酯酶活性，具有新的抗胆碱酯酶和抗遗忘活性。DHED 的 IC₅₀ 值为 37.8 microM。单次给予大鼠 DHED (6.25 mg/kg) 可显著逆转被动回避试验中东莨菪碱诱导的记忆损伤。DHED 的抗遗忘作用比 FDA 批准的仅有医治阿尔茨海默病有效的他克林更强。DHED 的这种有效的抗遗忘作用被认为是由于抑制乙酰胆碱酯酶和已知的脑血流增强的联合作用[4]。DHED 能够通过血脑屏障，改善过氧化氢引起的损伤[10]。AHED 与乙酰胆碱酯酶结合是较为稳定的，有望成为治疗 AD 的潜在药物[11]。反复注射 DHED (10 mg/kg p.o.) 可明显改善东莨菪碱 (1 mg/kg i.p.) 引起的空间工作记忆损伤。此外，DHED 对大鼠单侧电解法损伤嗅内皮层 (EC) 和大脑中动脉闭塞后记忆损伤和脑组织组织学变化的影响。在被动回避试验中，EC 损伤或缺血性损伤后，每日 1 次 DHED (6.25 mg/kg i.p.) 连续 7 天，可明显改善由 EC 损伤和大脑中动脉闭塞引起的认知障碍。组织学分析显示，dhed 处理缺血大鼠海马区 (CA1) 和 ec 损伤大鼠齿状回及海马区 (CA1 和 CA3) 神经元损失明显低于未处理组。缺血损伤前 30min 单次给予 DHED (6.25 mg/kg i.p.)，6h 后梗死面积明显减少，提示 DHED 不仅能够控制阿尔茨海默病型痴呆，而且也可以调控血管性痴呆[5]。DHED 能够抑制 GSK-3 的高度激活，调整大鼠蛋白的过度磷酸化和空间记忆短

处[12]。DHED 能抑制蛋白的过度磷酸化，其潜在机制可能与 PP-2A Tyr307 位点抑制磷酸化的减少有关[13]。DHED 显著改善东莨菪碱和 β -淀粉样肽 (25—35) 诱导的健忘症，可能是一种新的有效的改善 β -淀粉样蛋白型健忘症配体[14]。Ki Young Shin 等研究发现 [15]DHED 能够改善记忆损伤大鼠认知功能：DHED (10 mg/kg, p.o.) 和多奈哌齐 (1 mg/kg, p.o.) 能够调整东莨菪碱引起的大鼠空间记忆障碍，此外，DHED 能显著升高 α β 1-42 灌胃模型大鼠的学习记忆本领。DHED 降低神经毒性和 A β 诱导的活性氧的产生；DHED 降低了初级皮层神经元细胞内钙水平。其研究结果表明，DHED 通过其抗氧化活性、抑制神经毒性和细胞内钙离子对认知功能障碍具有很强的保护作用。因此，DHED 也许是一个要紧的医治记忆不好症状的东西。DHED 能够减轻记忆功能障碍，机制也许是激活抗氧化应激和抑制脑组织 A β 的生成[16, 17]。羧脱氢吴茱萸胺 盐酸 (cx-DHED) 是 DHED 的衍生物，可改善记忆障碍，羧基改性提高了其在水中的溶解度，表明其生物利用度高于 DHED [18]。这些研究显示 DHED 在神经系统相关疾病中具有一定的调节作用，具有一定临床应用价值。

3 DHED 在心脏相关疾病中的作用

DHED 能降低麻醉大鼠的血压并伴有心动过缓，其降压作用可能是通过合成前列腺素介导的[3]。DHED 具有减压和降低心率作用，其降压作用可以是由于抑制心脏的原因；并且它对后躯肌肉具备扩张血管的效果[19]。内皮依赖性、 α -肾上腺素受体阻滞、K⁺通道激活、Ca²⁺通道阻滞等多种作用机制可能参与了 DHED 的血管舒张作用[20]。在人心脏，DeHE 可以通过降低 Na(+)和 Ca(2+)向内电流，而增加静息 pH 值和 Na(+)-H(+)交换器活性来对抗由强心剂引起的心律失常[21]。DHE 被鉴定为体外有效的 hERG 通道阻断剂；在动物模型中，DHE 可引起心律不齐扭转[22]。DHE 具有剂量依赖性致心律失常作用：在犬心室心肌细胞中，DHE 剂量依赖性地延长动作电位持续时间 (APD)，DHE 的甲醇提取物可剂量依赖性地延长 APD；应注意 DHED 引起心律不正常的功能[23]。这些研究显示 DHED 在对于心脏作用有利有弊，需要区别对待。

4 DHED 在胃相关疾病中的作用

左金方用于治疗胃肠道疾病很有长的历史了, DHED 使其主要代表成分[24]。Jian-Xia Wen 等[8]研究表明, DHED 对慢性萎缩性胃炎大鼠具有治疗作用: 主要表现在下调血清生化指标和减轻胃组织的组织损伤; 此外, DHED 还能增加 GES-1 细胞的增殖, 改善 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 诱导的胃上皮细胞损伤和线粒体功能障碍; DHED 还能抑制 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 诱导的 GES-1 细胞的迁移和侵袭; 细胞代谢组学分析表明, DHED 对 GES-1 细胞的保护作用主要与调节炎症代谢产物和能量代谢相关途径有关。

DHED 能够通过 Rho/NF- κ B 信号通路改善大鼠胃溃疡[7]。Ying Wei 等[25]研究发现脱氢吴茱萸通过抑制 ERK 和 p38 信号通路改善吡啶美辛诱导的胃损伤: DHED 减轻了 IDO 诱导的食物摄入量减少、体重减轻和胃损伤, 使胃 pH 和粘膜厚度恢复正常。此外, DHED 可下调 MPO、TNF- α 、IL-6 的表达, 上调 IL-10 的表达, 减轻炎症所致的损伤, 创造愈合环境。此外, DHED 对 ERK 和 p38 的磷酸化有明显的抑制作用, 对 JNK 无明显的抑制作用。

5 DHED 在关节炎中的作用

Yufang Dai 等[26]研究发现 DHED 对免疫性关节炎大鼠具备非常好的医治效果, 显着改善关节肿胀, 控制滑膜翳增生, 降低关节评分: DHED 治疗降低了佐剂关节炎大鼠促炎因子的表达, DHED 处理可减少免疫性关节炎大鼠踝关节组织中 MMP-1 和 MMP-3 的合成。在体外实验中, DHED 抑制细胞增殖、mRNA 转录、促炎因子 il-1 β 和 IL-6 的蛋白合成以及基质金属蛋白酶 MMP-1 和 MMP-3 的表达; 此外, DHED 减轻了 TNF- α 处理的 MH7A 细胞中 p38、JNK 和 ERK 蛋白的磷酸化水平。结果表明, DHE 能明显改善 AIA 大鼠关节红肿症状。同时, DHE 可抑制 MH7A 关节炎滑膜成纤维细胞中促炎因子 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-17 (IL-17) 的血清水平, 以及基质金属蛋白酶 1 (MMP-1) 和基质金属蛋白酶 3 (MMP-3) 的相对 mRNA 表达。DHE 通过减轻炎症和抑制成纤维细胞异常增殖在 RA 的治疗中发挥作用。

6 DHED 在抗肿瘤方面的作用

Hee Dong Jeon 等[27]研究证实 DHED 对结直肠癌

转移有潜在的治疗作用: DHED 抑制 HCT116、CT26、SW480 和 LoVo 细胞的活力; DHE 治疗通过减少 cyclin B1/CDK1 和 caspase 依赖性细胞凋亡导致 G2/M 阻滞; 它还通过调节 LC3-II 和 beclin-1 的活动来引起自噬; 此外, DHED 通过调节 EMT 标志物的表达降低了 CRC 细胞的迁移和侵袭能力; 口服 DHED 可抑制 CT26 细胞的体内肺转移。有发现 DHE 对肿瘤血管生成有调节作用, 并能抑制 hif-1 α 介导的 VEGF 信号通路相关基因和蛋白的表达。

7 DHED 在肝脏相关疾病中的作用

DHED 属一种 AhR 激活剂[28], 在使用的剂量下, DHED 没有肝毒性; 然而, DHED 以芳香烃受体激活依赖的方式破坏胆汁酸稳态[1]。结果表明, DHE N-14 原子上的甲基及其药代动力学行为是芳基烃受体激活的主要决定因素, 提示在临床应用 EF 和 DHE 时应注意监测其对胆汁酸代谢的影响。采用全局代谢组学方法分析小鼠胆囊的代谢物。DHE 处理 21 d 可显著提高未结合胆汁酸胆酸、 ω -胆酸、牛磺胆酸和牛去氧胆酸水平, 而 α -胆酸和 β -胆酸水平略有升高。此外, DHE 可以通过激活芳基烃受体, 调节 CYP7A1 或胆盐输出泵 (BSEP) 的诱导。

8 结论

DHED 具有抑制炎症作用, 在多种疾病方面具有显著的调节作用。在部分疾病作用机制方面还不清楚, 有待进一步研究。

参考文献

- [1] Zhang Y, Yan T, Sun D, *et al.* Structure-Activity Relationships of the Main Bioactive Constituents of *Euodia rutaecarpa* on Aryl Hydrocarbon Receptor Activation and Associated Bile Acid Homeostasis [J]. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 2018, 46 (7): 1030-1040.
- [2] Tian KM, Li JJ, Xu SW. Rutaecarpine: A promising cardiovascular protective alkaloid from *Evodia rutaecarpa* (Wu Zhu Yu) [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 541-550.
- [3] Xu SB, Huang YM, Lau CN, *et al.* Hypotensive effect of dehydroevodiamine from *Evodiae Fructus* [J]. *Am J Chin Med*, 1982, 10 (1-4): 75-85.

- [4] Park CH, Kim SH, Choi W, *et al.* Novel anticholinesterase and anti-amnesic activities of dehydroevodiamine, a constituent of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Planta medica*, 1996, 62 (5): 405-409.
- [5] Park CH, Lee YJ, Lee SH, *et al.* Dehydroevodiamine. HCl prevents impairment of learning and memory and neuronal loss in rat models of cognitive disturbance [J]. *Journal of neurochemistry*, 2000, 74 (1): 244-253.
- [6] Noh EJ, Ahn KS, Shin EM, *et al.* Inhibition of lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression by dehydroevodiamine through suppression of NF-kappaB activation in RAW 264.7 macrophages [J]. *Life sciences*, 2006, 79 (7): 695-701.
- [7] 万军, 包奇昌. 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2020, 51 (18): 4698-4703.
- [8] Wen JX, Tong YL, Ma X, *et al.* Therapeutic effects and potential mechanism of dehydroevodiamine on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis [J]. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 2021, 91: 153619.
- [9] Yan R, Wang Y, Shen W, *et al.* Relative determination of dehydroevodiamine in rat plasma by LC-MS and study on its pharmacokinetics [J]. *Journal of chromatographic science*, 2012, 50 (7): 582-585.
- [10] Zhang YN, Yang YF, Yang XW. 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]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2018, 98: 82-87.
- [11] Ahmad SS, Khan MB, Ahmad K, *et al.* Biocomputational Screening of Natural Compounds against Acetylcholinesterase [J]. *Molecules*, 2021, 26 (9).
- [12] Peng JH, Zhang CE, Wei W, *et al.* Dehydroevodiamine attenuates tau hyperphosphorylation and spatial memory deficit induced by activation of glycogen synthase kinase-3 in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 52 (7): 1521-1527.
- [13] Fang J, Liu R, Tian Q, *et al.* Dehydroevodiamine attenuates calyculin A-induced tau hyperphosphorylation in rat brain slices [J]. *Acta pharmacologica Sinica*, 2007, 28 (11): 1717-1723.
- [14] Wang HH, Chou CJ, Liao JF, *et al.* Dehydroevodiamine attenuates beta-amyloid peptide-induced amnesia in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 413 (2-3): 221-225.
- [15] Shin KY, Kim KY, Suh YH. Dehydroevodiamine. HCl enhances cognitive function in memory-impaired rat models [J]. *The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 2017, 21 (1): 55-64.
- [16] 康文静, 梁冰, 李淑芳, *et al.* 去氢吴茱萸碱及盐酸小檗碱对 D-半乳糖致衰老模型小鼠学习记忆的影响 [J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41 (4): 372-374.
- [17] 张常娥, 王晓丽, 赵灿国, *et al.* 去氢吴茱萸碱对 D-半乳糖大鼠学习记忆障碍的预防作用及其机制 [J]. *广东医学*, 2012, 33 (16): 2395-2397.
- [18] Kang S, Ha S, Park H, *et al.* Effects of a Dehydroevodiamine-Derivative on Synaptic Destabilization and Memory Impairment in the 5xFAD, Alzheimer's Disease Mouse Model [J]. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 2018, 12: 273.
- [19] Yang MC, Wu SL, Kuo JS, *et al.* The hypotensive and negative chronotropic effects of dehydroevodiamine [J]. *Eur J Pharmacol*, 1990, 182 (3): 537-542.
- [20] Chiou WF, Liao JF, Shum AY, *et al.* Mechanisms of vasorelaxant effect of dehydroevodiamine: a bioactive isoquinazolinocarboline alkaloid of plant origin [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, 27 (6): 845-853.
- [21] Loh SH, Tsai YT, Lee CY, *et al.* Antiarrhythmic effects of dehydroevodiamine in isolated human myocardium and cardiomyocytes [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2014, 153 (3): 753-762.
- [22] Hamburger M. HPLC-based activity profiling for pharmacologically and toxicologically relevant natural products - principles and recent examples [J]. *Pharmaceutical biology*, 2019, 57 (1): 328-334.
- [23] Baburin I, Varkevisser R, Schramm A, *et al.* Dehydroevodiamine and hortiamine, alkaloids from the traditional Chinese herbal drug *Evodia rutaecarpa*, are IKr blockers with proarrhythmic effects in vitro and in vivo [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 150-163.
- [24] Qian P, Zhang YB, Yang YF, *et al.* Pharmacokinetics Studies of 12 Alkaloids in Rat Plasma after Oral Administration of Zuojin and Fan-Zuojin Formulas [J]. *Molecules*, 2017, 22 (2).
- [25] Wei Y, Ren S, Wang J, *et al.* Dehydroevodiamine ameliorates indomethacin-induced gastric injury via inhibition of ERK and p38 signaling pathway [J]. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 2021, 93: 153764.
- [26] Dai Y, Sheng J, He S, *et al.* Dehydroevodiamine suppresses inflammatory responses in adjuvant-induced arthritis rats and human fibroblast-like synoviocytes [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (1): 268-279.

- [27] Jeon HD, Han YH, Mun JG, *et al.* Dehydroevodiamine inhibits lung metastasis by suppressing survival and metastatic abilities of colorectal cancer cells [J]. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 2022, 96: 153809.
- [28] Liu Y, Chen Y, Zhu R, *et al.* Rutaecarpine Inhibits U87 Glioblastoma Cell Migration by Activating the Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Pathway [J]. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2021, 14: 765712.

作者简介

李江发

1985 年生, 博士, 副主任医师, 研究方向: 外科学.

E-mail: 247546160@qq.com