

基于谱效关系的吴茱萸酒制前后治疗痛经的药效物质基础研究

刘叶倩,龙红萍,黄玲格,冯 敏,龚 珊,陈春茗,任卫琼*

湖南中医药大学第一附属医院,长沙 410007

摘要:基于谱效关系探究吴茱萸(*Euodiae Fructus*)酒制前后治疗痛经的药效物质基础。利用 UPLC-Q-TOF-MS 技术分析大鼠灌胃吴茱萸生品、酒制品后的入血成分。建立痛经大鼠模型,以扭体次数、扭体潜伏期、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、PGF2 α 为指标评价其治疗痛经的作用;运用灰色关联度和熵权法分析吴茱萸酒制前后入血成分与治疗痛经作用的谱效关系。结果从不同批次的吴茱萸生品和酒制品血清样品中检测到 12 个共有峰,并鉴定出 5 个入血成分;吴茱萸能减少痛经大鼠扭体次数、延长扭体潜伏期 ($P < 0.01$),降低血清中 PGF2 α 、TNF- α 含量,上调 PGE2 水平 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),吴茱萸酒制品的效果较生品强 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);谱效关联结果表明,酒制后 7-羟基香豆素、柠檬苦素的关联度综合得分明显上升,且与酒吴茱萸治疗痛经疗效增强呈正相关。本研究初步明确了吴茱萸酒制前后治疗痛经的体内药效物质基础,为酒吴茱萸的临床应用提供了实验依据。

关键词:吴茱萸;入血成分;酒制吴茱萸;UPLC-Q-TOF-MS;谱效关系

中图分类号:R248.1

文献标志码:A

文章编号:1001-6880(2026)9-1999-10

DOI:10.16333/j.1001-6880.2026.9.014

CSTR:32307.14.1001-6880.2026.9.014

Pharmacodynamic material basis of *Euodiae Fructus* before and after wine-processed in the treatment of dysmenorrhea based on spectrum-effect relationship

LIU Ye-qian, LONG Hong-ping, HUANG Ling-ge,
FENG Min, GONG Shan, CHEN Chun-ming, REN Wei-qiong*

The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: The study aims to investigate the pharmacodynamic material basis of *Euodiae Fructus* before and after wine-processed in treating dysmenorrhea based on spectrum-effect relationship. UPLC-Q-TOF-MS was used to analyze the blood-absorbed components of *Euodiae Fructus* and its wine-processed product. The dysmenorrhea rat model was established. The treatment of dysmenorrhea was evaluated using the writhing times, writhing latency, tumor necrosis factor- α (TNF- α), prostaglandin E2 (PGE2) and PGF2 α as indicators. Grey relational degree and entropy weight method were applied to analyze the spectrum-effect relationship between blood-absorbed components and analgesic efficacy. The results showed that 12 common peaks were detected from these serum samples of different batches *Euodiae Fructus* and its wine-processed product, and 5 of these common peaks were identified. *Euodiae Fructus* effectively reduced the writhing times, prolonged the writhing latency ($P < 0.01$), downregulated the contents of serum PGF2 α and TNF- α , and upregulated the level of PGE2 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Wine-processed *Euodiae Fructus* had better than *Euodiae Fructus* ($P < 0.01$). The results of spectrum-effect relationship indicated that the correlation degree score of 7-hydroxycoumarin and limonin significantly increased after wine-processed, and show positive correlation with the treatment of dysmenorrhea after wine-processed. This study initially clarified the pharmacodynamic material basis of *Euodiae Fructus* before and after wine-processed in the treatment of dysmenorrhea, which provided an experimental basis for the clinical application of wine-processed *Euodiae Fructus*.

收稿日期:2025-12-16 接受日期:2026-05-18

基金项目:湖南省中医药管理局科研项目(B2024043);湖南中医药大学校院联合基金(2025XYLH019)

* 通信作者 Tel:86-731-8560362; E-mail:renweiqiong1@126.com

Key words: Euodiae Fructus; blood-absorbed components; wine-processed Euodiae Fructus; UPLC-Q-TOF-MS; spectrum-effect relationship

吴茱萸为芸香科植物 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.、石虎 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的干燥成熟果实,具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效^[1]。现代药理学研究表明,吴茱萸含有生物碱、黄酮、萜类等成分,具有抗炎镇痛、抗肿瘤、保护胃肠道等作用,临床常用于治疗疼痛、癌症、胃溃疡等疾病^[2,3]。吴茱萸的炮制品种类较多,如甘草制、黄连制、醋制、姜制、酒制等。酒吴茱萸是除甘草制吴茱萸外,临床研究和使用较多的炮制品^[4]。《备急千金要方》记载“吴茱萸三两,以清酒三升渍一宿,煮如蚁鼻沸……可治腹中疾痛”^[5]。南宋陶弘景的《本草经集注》中提到“酒主行药势,杀邪恶气”^[6]。由此推测酒制可增强吴茱萸止痛的作用。

痛经是临床中常见的妇科疾病,主要表现为经期或行经前小腹疼痛、坠胀、腰酸等不适症状^[7]。前期课题组通过研究吴茱萸生品和酒制品对痛经大鼠血管内皮因子及前列腺素的影响,发现吴茱萸酒制品治疗痛经的效果强于生品^[8]。但单纯的药效学评价或者化学成分研究难以全面反映吴茱萸酒制前后治疗痛经的药效物质基础。体内谱效关系作为一种将中药入血成分与药效相结合的研究方法,通过量化分析炮制前后入血成分与药效之间的相关性,评估不同的入血成分对于药效的贡献程度,从而明确导致炮制前后药效改变的化学成分^[9]。由此,本研究运用 UPLC-Q-TOF-MS 技术分析大鼠灌胃吴茱萸生品、酒制品后的入血成分;以痛经大鼠为模型,评价吴茱萸酒制前后治疗痛经的作用;结合灰色关联度法和熵权法分析吴茱萸酒制前后治疗痛经的谱效关系,为吴茱萸酒制前后治疗痛经的体内药效物质基础和临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 药材

吴茱萸生品(编号为:S1~S5)由湖南衡岳中药饮片有限公司提供,具体样品信息见表1,经湖南中医药大学第一附属医院制剂中心张裕民主任药师鉴定为芸香科植物疏毛吴茱萸 *E. Rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的干燥成熟果实。吴茱萸酒制品(编号为:J1~J5)委托湖南衡岳

中药饮片有限公司参照《河南省中药饮片炮制规范》2005 版^[10]酒吴茱萸项下规定炮制,取净吴茱萸,加黄酒拌匀,闷透,置锅内,用文火炒至裂开为度,取出,放凉。另规定每 100 kg 净吴茱萸,用酒 12 kg。

表 1 吴茱萸的样品信息

Table 1 Sample information of Euodiae Fructus		
样品编号 Sample number	批号 Batch number	样品来源 Sample source
S1	23100906	湖南衡岳中药饮片有限公司
S2	23090103	湖南衡岳中药饮片有限公司
S3	23070105	湖南衡岳中药饮片有限公司
S4	23050201	湖南衡岳中药饮片有限公司
S5	23030204	湖南衡岳中药饮片有限公司

1.2 动物

109 只 SPF 级 SD 雌性大鼠,体质量 180~200 g,8~10 周龄,购自湖南斯莱达克景达实验动物有限公司(动物许可证:SCXK(湘)2019-0004)。饲养环境:温度 20±2℃,湿度 50%±5%,光/暗周期 12 h/12 h 循环。本研究所开展的动物实验符合湖南中医药大学第一附属医院动物伦理委员会的审批要求,编号:ZYFY20230925-001。

1.3 试剂与仪器

去氢吴茱萸碱对照品(纯度:98%,批号:67909-49-3,宝鸡辰光生物科技有限公司);7-羟基香豆素对照品(纯度≥98%,批号:923A025,北京索莱宝科技有限公司);咖啡酸(纯度:99.7%,批号:110885-201703,中国食品药品检定研究所);金丝桃苷(纯度≥98%,批号:Q6112C185,上海吉至生化科技有限公司);柠檬苦素(纯度>98%,批号:1180718,成都德丹生物科技有限公司);大鼠肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)、前列腺素 F2α(prostaglandin F2α,PGF2α)ELISA 试剂盒(批号:2501R16、2501R19、2501R30,江苏亚非生物科技有限公司);苯甲酸雌二醇(2 mg/mL,B240701,宁波三生生物公司);缩宫素注射液(10 IU/支,240533,上海全宇生物公司);罗通定片(30 mg/片,C230801,云鹏医药集团)。

安捷伦 1290UPLC-6540Q-TOF-MS 质谱系统

(美国安捷伦科技公司);AP135W 型电子天平(日本岛津公司);MK3 型多功能酶标仪(赛默飞世尔科技有限公司);H1850R 型高速离心机(湖南湘仪仪器有限公司);SK5200 型超声提取仪(上海科导超声仪器有限公司)。

1.4 水提取物制备

5 批吴茱萸生品与酒制品各称取 200 g,分别加入 10 倍量蒸馏水浸泡 30 min,煎煮 1 h 后趁热过滤,滤渣再加入 8 倍量蒸馏水,加热 40 min,过滤,合并滤液,浓缩干燥后得到吴茱萸生品与酒制品干膏。

1.5 吴茱萸生品、酒制品入血成分分析

1.5.1 对照品溶液制备

取去氢吴茱萸碱、柠檬苦素、7-羟基香豆素、咖啡酸、金丝桃苷对照品各 0.5 mg,精密称定,置于 10 mL 容量瓶中,加甲醇超声溶解,过滤,得到 5 个对照品储备液。进样前,分别从上述对照品储备液中各吸取 0.1 mL 于进样瓶中,配制成混合对照品溶液。

1.5.2 大鼠分组及给药

经 7 d 适应性饲养后,44 只 SPF 级 SD 大鼠随机分为 11 组,每组 4 只:正常组、5 组吴茱萸生品组(S1、S2、S3、S4、S5)、5 组吴茱萸酒制品组(J1、J2、J3、J4、J5)。将吴茱萸生品、酒制品干膏加蒸馏水稀释成 2.7 g/kg(按照临床常用剂量换算成大鼠灌胃的生药剂量)的混悬液,即临床 3 倍等效剂量灌胃给药,正常组大鼠灌胃等体积生理盐水,连续给药 7 d,每日 2 次。

1.5.3 供试血清样品制备

末次给药 1 h 后经腹主动脉采血,静置 2 h 后离心,收集血清。各组取血清 2000 μ L,分别加入甲醇 3 倍量,涡旋 3 min 后,冰浴离心,于浓缩仪中挥干上清液,再取甲醇 200 μ L 复溶,离心,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,取上清液。

1.5.4 色谱和质谱条件

色谱条件为安捷伦 ZORBAX EclIPse Plus C18 色谱柱(3.0 mm $\times$ 100 mm,1.8 μ m),流动相为 A 相(乙腈)-B 相(含有 0.05 mmol/L 甲酸铵的纯水),流速 0.4 mL/min,洗脱程序为梯度洗脱(0 ~ 10 min,5% A $\rightarrow$ 15% A;10 ~ 20 min,15% $\rightarrow$ 35% A;20 ~ 30 min,35% A $\rightarrow$ 65% A;30 ~ 40 min,65% A $\rightarrow$ 85% A;40 ~ 50 min,85% A $\rightarrow$ 95% A)后运行 5 min,进样量:2 μ L。质谱条件采用电喷雾离子化(ESI),正、负离子扫描模式,一级质谱扫描检测范围: m/z 100 ~ 1 700,干燥气体为 N_2 ,流速:6.8 L/min,温度:325

$^{\circ}$ C;鞘气温度:350 $^{\circ}$ C;毛细管电压:4.0 kV,一级碰撞电压:150 V;二级质谱扫描范围: m/z 50 ~ 1 000,二级碎裂电压:10、20、40 V。在正负离子模式下,应用安捷伦 Qualitative Analysis 工作站中的 MFE 功能,获取各组血清样品精准分子量、保留时间等信息,再结合前期体外化学成分和对照品信息进行比对。

1.6 吴茱萸酒制前后治疗痛经的药效作用

1.6.1 吴茱萸生品、酒制品和罗通定片混悬液的制备

根据课题组前期研究结果^[8],以吴茱萸高剂量镇痛效果最佳,故本实验取上述吴茱萸生品和酒制品干膏适量,加蒸馏水超声溶解混匀,制备 2.7 g/kg 的生吴茱萸和酒吴茱萸混悬液;另取罗通定片适量,制备 32.4 mg/kg 的罗通定混悬液,4 $^{\circ}$ C 冷藏备用。

1.6.2 动物分组、造模及给药

参考痛经大鼠造模方法^[11],将 65 只 SD 雌性大鼠随机分为 5 组:正常组、模型组和罗通定组各 5 只、吴茱萸组和吴茱萸酒制品组每组 25 只。除正常组注射等体积生理盐水外,其余各组大鼠皮下注射苯甲酸雌二醇,第 1 d、第 10 d 的造模剂量为 10 mg/kg,中间第 2 ~ 9 d 的造模剂量调整为 5 mg/kg,连续 10 d。从造模第 5 日起各给药组给予相对应的药物混悬液,正常组与模型组给予等体积生理盐水。末次给药后 30 min,再腹腔注射 2 U 缩宫素,观察并记录各组大鼠首次出现扭体反应的时间,以及 30 min 内累计发生的扭体反应次数。

1.6.3 生化指标检测

扭体实验观察结束后,根据各组大鼠体重给予戊巴比妥进行麻醉,经腹主动脉采血,离心,分离血清,备用。运用 ELISA 技术测定各组大鼠血清中 PGF2 α 、PGE2、TNF- α 的含量。

1.6.4 统计学分析

运用 SPSS27.0 软件分析各组数据,结果以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

1.7 吴茱萸酒制前后治疗痛经大鼠的谱效关系研究

1.7.1 灰色关联度分析

采用 EXCEL 软件分别对药效学指标和共有峰面积的数据进行均值化处理。母序列为吴茱萸生品、酒制品治疗痛经大鼠的药效学指标,子序列为吴茱萸生品、酒制品入血成分的共有峰峰面积,根据公式计算痛经药效指标与入血成分共有峰峰面积的关联系数和关联度。

1.7.2 熵权法计算灰色关联度综合得分

运用极差法对吴茱萸酒制前后治疗痛经的关联度数据进行标准化处理。根据相关公式,计算各指标在各峰值下的比重,信息熵和信息熵冗余度,最后结合各指标权重得到药效关联度综合得分。

2 结果

2.1 吴茱萸酒制前后入血成分分析

通过 UPLC-Q-TOF-MS 分析正、负离子模式下 5 批吴茱萸生品和酒制品的入血成分,共检测到 12 个共有峰,入血成分总离子流图如图 1、2 所示。为进一步排除内源性物质干扰,在正、负离子模式下采集空白血清总离子流图(见图 3A、3B),通过安捷伦色谱峰提取功能,对比空白血清与含药血清在相同保留时间下是否出现同个色谱峰,以此排除干扰。同时根据离子色谱图中提供的保留时间、精准分子量、碎片离子等质谱信息,与前期研究结果^[8]和对照品

色谱图(见图 3C)比对后,鉴定出 5 个入血成分(见表 2)。并以手动积分的方式获得 12 个共有峰的峰面积值(见表 3)。

2.2 吴茱萸酒制前后对痛经大鼠镇痛活性的影响

2.2.1 吴茱萸酒制前后对痛经大鼠扭体反应的影响

如图 4 所示,模型组大鼠的扭体反应较正常组更为明显。与正常组比较,模型组大鼠的扭体次数显著增多,潜伏期显著缩短($P < 0.01$);与模型组比较,吴茱萸生品组的扭体次数有所减少,但未见显著差异性,扭体潜伏期明显延长($P < 0.01$);吴茱萸酒制品组的扭体次数减少,扭体潜伏期明显延长($P < 0.01$);阳性药罗通定组的扭体次数减少,扭体潜伏期延长($P < 0.01$);与生品组比较,吴茱萸酒制品组的扭体次数明显减少,潜伏期显著延长($P < 0.01$)。

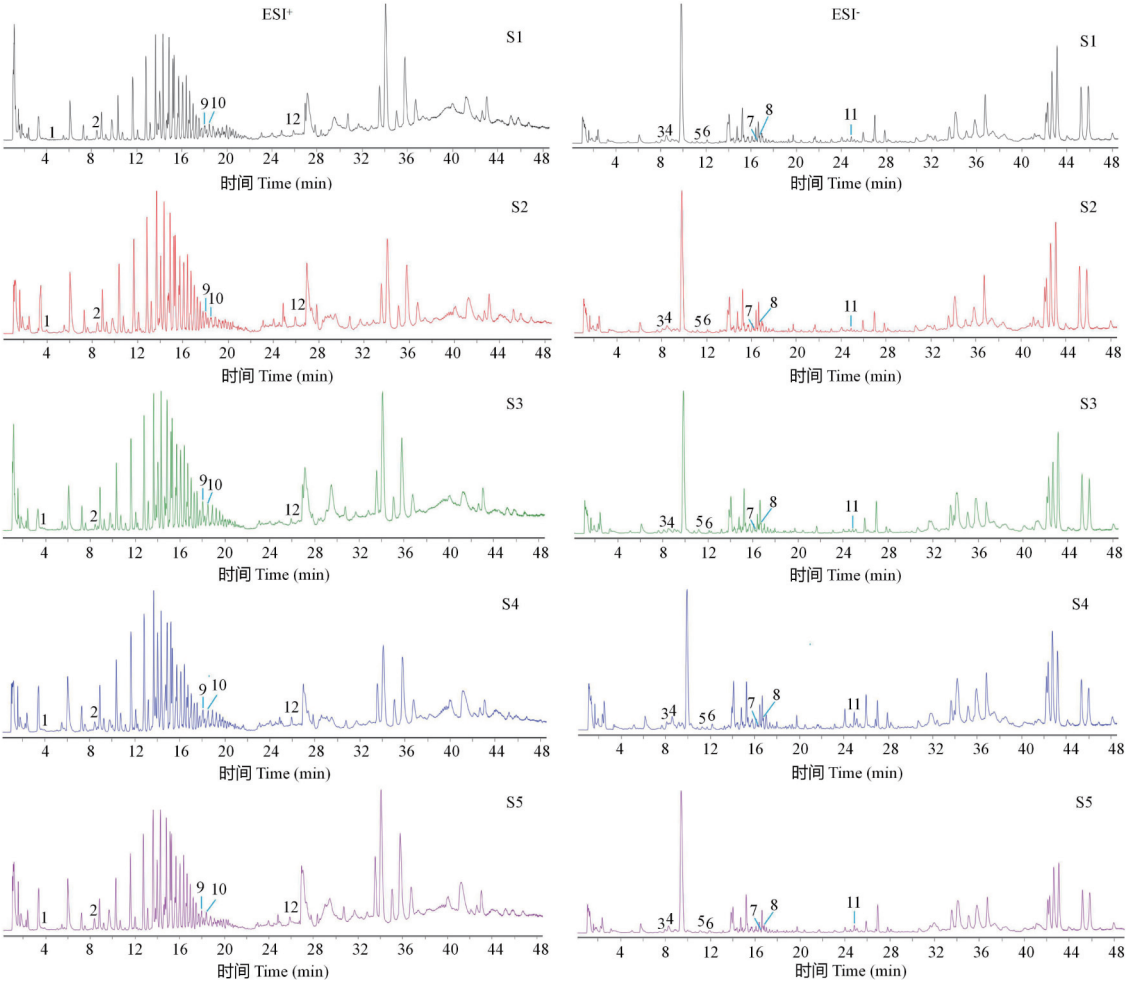


图 1 正、负离子模式下吴茱萸生品入血成分总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatogram of the blood-absorbed components of Euodiae Fructus in positive and negative ion modes

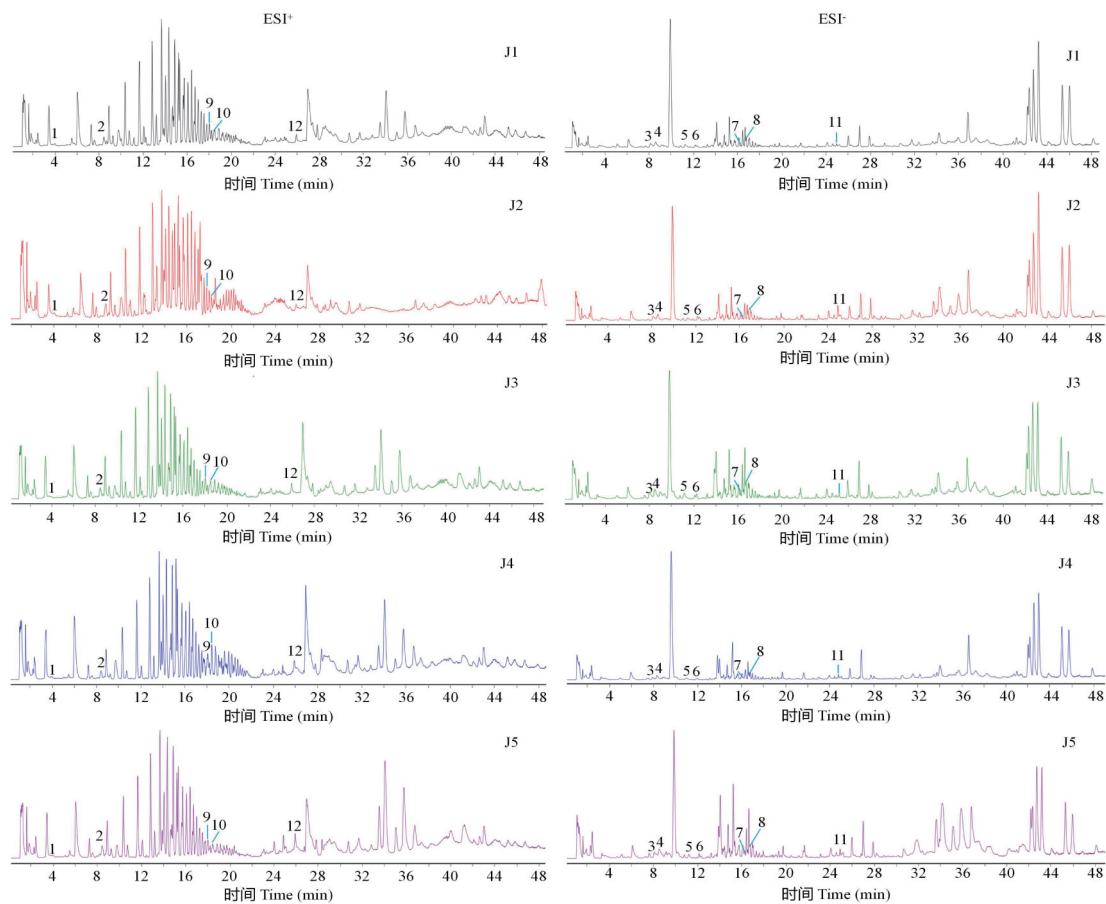


图 2 正、负离子模式下吴茱萸酒制品入血成分总离子流图

Fig. 2 Total ion chromatogram of the blood-absorbed components of wine-processed Euodiae Fructus in positive and negative ion modes

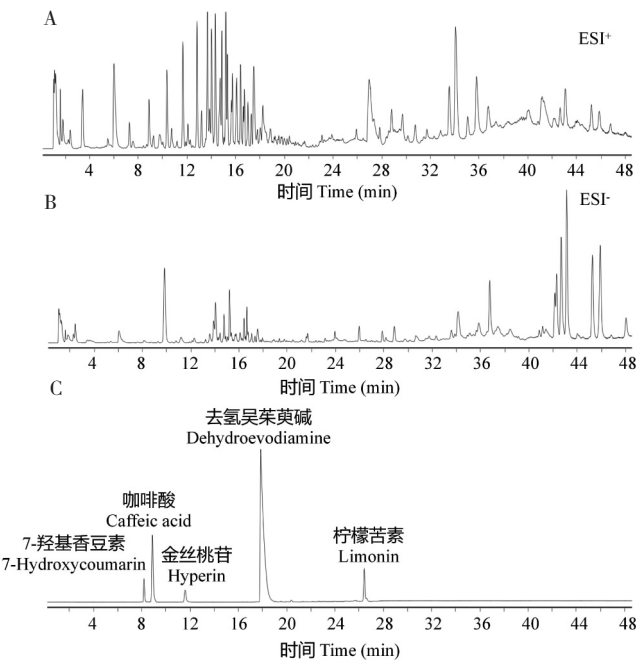


图 3 空白血清 (A、B) 及对照品 (C) 总离子流图

Fig. 3 Total ion chromatogram of the blank serum and reference substance

表 2 吴茱萸生品和酒制品 5 个入血成分的鉴定信息

Table 2 Identification information of five blood-absorbed component from Euodiae Fructus and wine-processed Euodiae Fructus								
序号 No.	保留时间 <i>t_R</i> (min)	化合物 Compound	离子模式 Ion mode	测定值 Measured value	分子式 Molecular formula	误差 Error ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 Secondary fragment ion (<i>m/z</i>)	来源 Source
2	8.327	7-羟基香豆素 7-Hydroxycoumarin	[M + H] ⁺	163.038 9	C ₉ H ₆ O ₃	0.01	135.043 7、121.050 9	生品/酒制品
3	8.653	咖啡酸 Caffeic acid	[M-H] ⁻	179.035 2	C ₉ H ₈ O ₄	-0.71	179.035 2、135.045 2	生品/酒制品
5	11.436	金丝桃苷 Hyperin	[M-H] ⁻	463.088 9	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	-1.15	271.029 4	生品/酒制品
10	18.532	去氢吴茱萸碱 Dehydroevodiamine	[M + H] ⁺	302.129 1	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O	-0.74	286.202 1	生品/酒制品
12	26.566	柠檬苦素 Limonin	[M + H] ⁺	471.201 3	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	-0.35	425.196 0、161.059 4	生品/酒制品

注:所有入血成分均通过与对照品对比鉴定。
Note: All blood-absorbed components are identified by comparison with reference substance.

表 3 吴茱萸生品和酒制品的 12 个共有化合物峰面积

Table 3 Peak areas of 12 common compounds of raw and wine-processed Euodiae Fructus											
序号 No.	保留时间 <i>t_R</i> (min)	吴茱萸生品 Euodiae Fructus					吴茱萸酒制品 Wine-processed Euodiae Fructus				
		S1	S2	S3	S4	S5	J1	J2	J3	J4	J5
1	4.054	10 022.63	22 939.45	14 337.68	13 610.28	14 921.28	25 202.53	28 601.72	19 334.52	26 545.63	25 813.11
2	8.327	70 621.47	70 519.47	37 430.19	60 211.19	80 064.56	72 552.36	84 519.47	75 317.01	64 692.41	80 259.21
3	8.653	30 328.29	30 104.09	35 577.99	40 601.85	31 465.73	35 306.22	34 815.74	41 125.1	30 558.21	40 355.22
4	9.334	40 023.02	39 365.54	31 792.78	75 990.17	45 858.03	35 325.73	40 189.49	55 370.88	34 245.45	50 096.91
5	11.436	30 746.85	30 209.21	35 755.01	31 054.13	31 642.82	34 758.59	34 927.07	44 269.28	30 629.94	40 969.44
6	12.446	31 877.44	30 277.39	30 597.72	49 549.69	31 767.51	32 136.99	33 267.75	41 120.92	28 938.53	43 647.75
7	16.321	5 371.62	5 078.37	5 118.05	5 070.12	2 489.59	5 271.62	5 224.20	6 132.27	5 222.89	5 700.64
8	17.484	19 927.06	21 186.77	20 940.75	22 742.68	18 365.89	21 950.06	23 727.94	25 318.4	21 225.73	22 030.97
9	18.187	83 010.59	85 255.58	94 720.83	89 619.65	80 066.78	86 773.22	91 529.97	85 990.11	91 372.72	81 141.18
10	18.532	82 443.56	80 912.92	89 793.78	84 691.38	80 652.75	84 150.85	82 611.03	84 363.20	99 870.58	79 404.83
11	25.417	37 544.98	30 104.89	31 029.62	85 771.30	60 853.77	31 441.32	81 961.48	34 776.39	38 771.30	65 396.17
12	26.566	41 401.08	75 696.44	42 926.38	77 605.09	80 250.58	79 631.68	70 141.80	85 575.42	86 392.35	90 518.67

2.2.2 吴茱萸酒制前后对 TNF-α、PGE2、PGF2α 含量的影响

如图 5 所示,与正常组比较,模型组大鼠血清中 TNF-α、PGF2α 含量显著升高 ($P < 0.01$), PGE2 含量降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,吴茱萸生品组中 PGE2 含量升高 ($P < 0.01$), TNF-α、PGF2α 在给药后有所降低,但未见差异;吴茱萸酒制品组中 TNF-α、PGF2α 含量降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), PGE2 含量显著升高 ($P < 0.01$);阳性药罗通定组中 TNF-

α、PGF2α 水平明显降低 ($P < 0.01$), PGE2 的含量增加 ($P < 0.01$);与生品组比较,吴茱萸酒制品组中 TNF-α 含量降低 ($P < 0.05$), PGE2 含量显著升高 ($P < 0.01$)。

2.3 吴茱萸酒制前后治疗痛经大鼠的谱效关系

运用灰色关联度法分别对吴茱萸生品和酒制品中 12 个共有峰的峰面积与痛经药效指标扭体次数、扭体潜伏期、TNF-α、PGE2、PGF2α 的关联度进行分析,结果见表 4、5。

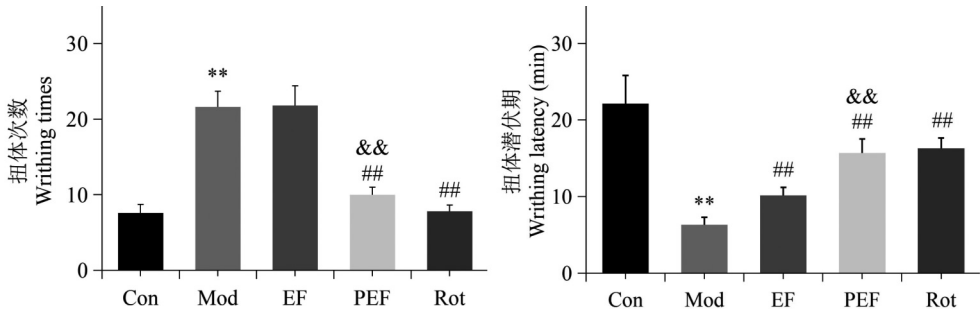


图4 吴茱萸酒制前后对痛经大鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 4 Effect of Euodiae Fructus before and after wine-processed on writhing response in rats with dysmenorrhea($\bar{x} \pm s, n = 5$)
注:Con. 正常组;Mod. 模型组;EF. 吴茱萸生品组;WEF. 吴茱萸酒制品组;Rot. 罗通定组。与 Con 组比较, ** $P < 0.01$;与 Mod 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与 EF 比较, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$, 下同。Note:Con. Control group;Mod. Model group,EF. Euodiae Fructus group,WEF. Wine-processed Euodiae Fructus group,Rot. Rotundine group. Compared with Con group, ** $P < 0.01$;Compared with Mod group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Compared with EF group, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$, the same below.

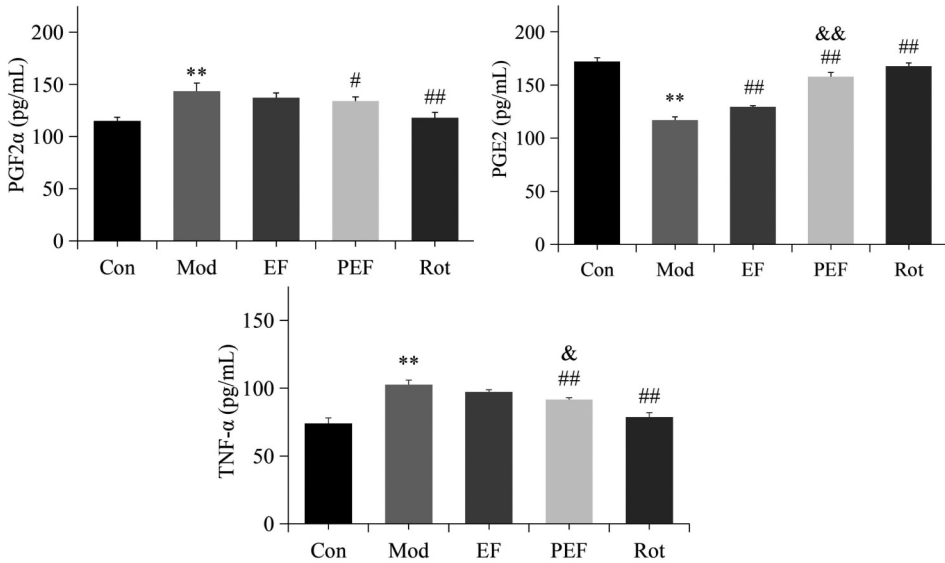


图5 吴茱萸酒制前后对痛经大鼠 TNF-α、PGE2、PGF2α 含量影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 5 Effect of Euodiae Fructus before and after wine-processed on TNF-α, PGE2, PGF2α in rats with dysmenorrhea($\bar{x} \pm s, n = 5$)

以表4、5的吴茱萸生品和酒制品的灰色关联度为基础,按照熵权法计算得到各入血成分色谱峰与痛经药效指标的关联度综合得分(见表6),结果显示:与生品比较,吴茱萸酒制后峰2、12的排序上升了7位,峰1的排序上升了5位,峰4的排序上升了1位,结果表明上述4种入血成分对吴茱萸酒制后治疗痛经作用的增强影响较大,以峰2、12最为明显。与对照品比对后,峰2为7-羟基香豆素,峰12为柠檬苦素。

3 讨论与结论

本研究运用 UPLC-Q-TOF-MS 技术对 5 个不同批次的吴茱萸生品和酒制品含药血清进行分析,从

中检测到 12 个共有峰,与对照品比对后,鉴定出 5 个入血化合物。吴茱萸是温经止痛的良药,临床常用于治疗痛经。因此,本实验以痛经大鼠作为实验模型,以扭体次数、扭体潜伏期、TNF-α、PGE2、PGF2α 为药效学指标^[12-14],评价吴茱萸酒制前后治疗痛经的药效差异。实验结果发现,与正常组比较,模型组大鼠的扭体次数明显增多,扭体潜伏期缩短, TNF-α、PGF2α 含量明显增加, PGE2 含量降低;给药后,与模型组比较,吴茱萸生品和酒制品组的扭体次数减少,扭体潜伏期延长,血清中 TNF-α、PGF2α 含量降低, PGE2 含量升高,且酒制品的治疗痛经的效果优于生品。

表 4 吴茱萸生品入血成分与治疗痛经药效学指标的关联度

Table 4 Correlation degree between blood-absorbed components of Euodiae Fructus and pharmacodynamic indicators of treating dysmenorrhea

峰号 Peak number	灰色关联度 Grey correlation degree				
	扭体次数 Writhing number	扭体潜伏期 Writhing latency	TNF- α	PGE2	PGF2 α
1	0.775 2	0.759 4	0.756 2	0.766 3	0.748 1
2	0.698 4	0.701 7	0.702 0	0.702 3	0.673 0
3	0.785 3	0.807 2	0.775 9	0.786 0	0.807 4
4	0.662 1	0.665 7	0.660 0	0.664 2	0.674 5
5	0.871 2	0.942 4	0.875 9	0.887 7	0.892 1
6	0.736 0	0.713 0	0.723 5	0.721 7	0.739 6
7	0.690 0	0.698 8	0.699 4	0.707 1	0.703 3
8	0.889 4	0.798 2	0.848 9	0.873 3	0.865 2
9	0.889 4	0.872 9	0.875 0	0.880 3	0.884 4
10	0.891 5	0.879 4	0.910 8	0.918 5	0.917 8
11	0.538 5	0.544 7	0.510 4	0.507 7	0.512 6
12	0.616 9	0.584 1	0.585 0	0.586 1	0.584 1

表 5 吴茱萸酒制品入血成分与治疗痛经药效学指标的关联度

Table 5 correlation degree between blood-absorbed components of wine-processed Euodiae Fructus and pharmacodynamic indicators of treating dysmenorrhea

峰号 Peak number	灰色关联度 Grey correlation degree				
	扭体次数 Writhing number	扭体潜伏期 Writhing latency	TNF- α	PGE2	PGF2 α
1	0.891 7	0.837 7	0.866 7	0.844 5	0.856 7
2	0.839 4	0.864 9	0.815 5	0.821 8	0.795 2
3	0.741 6	0.789 5	0.759 3	0.792 3	0.801 9
4	0.614 6	0.669 8	0.632 9	0.663 7	0.672 2
5	0.713 3	0.782 0	0.718 4	0.748 9	0.758 0
6	0.663 2	0.713 3	0.672 8	0.707 6	0.715 4
7	0.820 8	0.842 3	0.826 9	0.862 4	0.858 0
8	0.870 3	0.862 9	0.849 9	0.892 2	0.835 5
9	0.925 4	0.860 0	0.908 8	0.900 2	0.900 3
10	0.833 2	0.799 4	0.842 5	0.853 1	0.880 0
11	0.462 2	0.498 8	0.473 4	0.484 5	0.475 5
12	0.810 4	0.828 1	0.796 9	0.820 7	0.861 9

中药炮制理论认为由炮制引发的药性功效变化与其化学成分及含量的改变密切相关^[6]。吴茱萸酒制后治疗痛经的效果优于生品,可能是酒制后吴茱萸中某些成分或含量发生变化,导致镇痛疗效的

增加。为进一步明确吴茱萸酒制前后入血成分变化与治疗痛经药效变化的相关性,本实验以谱效关联为研究方法,结合灰色关联度和熵权法进行分析。结果显示,酒制后,峰1、2、4、12的关联度综合得分

表6 吴茱萸生品和酒制品入血成分与痛经药效指标灰色关联度综合得分

Table 6 Comprehensive Score of the grey correlation degree between the blood-absorbed components and the dysmenorrhea efficacy indicators of raw and wine-processed *Euodiae Fructus*

峰号 Peak number	生品关联度得分 Correlation score of <i>Euodiae Fructus</i>	排名 Ranking	酒制品关联度得分 Correlation Score of wine-processed <i>Euodiae Fructus</i>	排名 Ranking	变化 Variation
1	0.530 9	6	0.542 5	1	5 ↑
2	0.457 7	9	0.527 5	2	7 ↑
3	0.578 4	5	0.490 1	7	2 ↓
4	0.433 3	10	0.481 3	9	1 ↑
5	0.690 0	1	0.503 1	5	4 ↓
6	0.504 2	7	0.485 5	11	4 ↓
7	0.460 4	8	0.489 2	8	-
8	0.607 7	4	0.478 2	10	6 ↓
9	0.666 1	3	0.522 4	3	-
10	0.671 4	2	0.500 8	6	4 ↓
11	0.297 3	12	0.476 0	12	-
12	0.358 6	11	0.520 7	4	7 ↑

上升,以峰2、12最为明显,且与酒吴茱萸治疗痛经疗效增强呈正相关。经与对照品比对后,鉴定峰2为7-羟基香豆素,峰12为柠檬苦素。实验研究表明^[15,16]7-羟基香豆素和柠檬苦素均具有抗炎镇痛的药理作用。课题组前期^[17]通过体外细胞实验也验证了7-羟基香豆素和柠檬苦素能有效调节PGE2、NO和ET-1含量,抑制痛经小鼠平滑肌细胞收缩。因此,认为7-羟基香豆素和柠檬苦素可能为吴茱萸酒制前后治疗痛经的主要药效物质。

综上,本实验通过体内谱效关系初步明确了吴茱萸酒制前后治疗痛经的药效物质基础,为酒吴茱萸的临床应用提供了理论依据。同时,我们计划将在后续研究中引入代谢组学等方法,进一步系统地表征吴茱萸酒制前后入血成分的差异响应,以更加全面地揭示吴茱萸酒制前后治疗痛经药效差异的物质基础。

数据可用性声明: 本篇论文的关联数据可在ScienceDB数据库(<https://doi.org/10.57760/sciencedb.nprd.00036>)中访问获取。

参考文献

1 Xu SY, Liu SL, Yin SS, et al. Research advances in antitumor pharmacological activities and mechanisms of evodiamine [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2025, 56: 3390-3400.

2 Ni XT, Li ZX, Chen C, et al. Research progress in chemical constituents and biological activities of *Euodiae Fructus* [J]. Cent South Pharm (中南药学), 2022, 20: 657-667.

3 Tang CJ, Li YL, Wang SS, et al. Textual research and pharmacological research progress on *Euodiae Fructus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2024, 55: 5723-5734.

4 Yang WH, Lyu WS, Sun DM, et al. Study on the changes of components in *Euodiae Fructus* and prepared *Euodiae Fructus* by UPLC fingerprint combined with multivariate statistical analysis [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2022, 34: 1301-1310.

5 Zhang M, Qiao RF, Zhong ML, et al. Evolution history, current status and prospect of the processing of *Euodia rutaecarpa* [J]. West China J Pharm Sci (华西药学杂志), 2021, 36: 228-232.

6 Qin HY, Zhao XJ, Shao BM, et al. Development and application of wine in traditional Chinese medicine [J]. Chin Pharm (中国药师), 2024, 27: 520-528.

7 Zhang ZL, Wang WR, Lin XY, et al. Effects of tetrahydropalmitate on endometriosis dysmenorrhoea in SD rats based on EGFR/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Chin J Clin Pharm (中国临床药理学杂志), 2025, 41: 381-386.

8 Liu YQ, Li H, Gong S, et al. Analgesic activity and pharmacodynamic material basis of *Euodiae Fructus* before and after wine-processed on dysmenorrhea mice [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2021, 43: 484-3489.