

木鳖子化学成分、毒理与药理作用研究进展

赵芳惠^{1,2}, 侯小涛^{1,3,4}, 郝二伟^{1,2,3}, 梁云飞⁵, 杜正彩^{1,2,3*}, 邓家刚^{1,2,3*}

- (1. 广西中药药效研究重点实验室, 南宁 530200,
2. 广西中医药大学 广西中医药科学实验中心, 南宁 530200;
3. 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 南宁 530200;
4. 广西中医药大学 药学院, 南宁 530200;
5. 广西梧州制药(集团)股份有限公司, 广西 梧州 543000)

[摘要] 木鳖子是一味传统的有毒中药,始载于北宋《开宝本草》,具有消肿散结,攻毒疗疮的功效,用于治疗疮疡肿毒,乳痈,秃疮等。主要分布在广西、广东等中国南方地区,泰国、越南等东南亚国家也有分布。目前研究表明从木鳖子中提取分离得到的化学成分丰富,主要包括萜类、甾醇类、挥发油类、脂肪酸类等成分。其中已鉴定的萜类化合物30种、挥发油成分102种、植物甾醇6种和脂肪酸类19种。毒理学研究表明,木鳖子水提物及醇提物均含有一定的毒性,毒性随着含油量的增大呈现降低趋势,目前文献报道的主要有毒成分是木鳖子素和木鳖子皂苷类。药理学研究表明,木鳖子除了具有基于传统功效的抗癌、抗炎、抗菌等药理作用外,还具有抗溃疡、抗氧化、调节免疫等多种药理作用。近几年对木鳖子的研究报道不断增多,通过查找中国知网,万方,PubMed,Web of Science等数据库1964—2019年的国内外相关文献,对木鳖子化学成分,药理作用,毒理研究等方面进行归纳总结,为今后对木鳖子的深入研究应用提供参考。

[关键词] 木鳖子; 化学成分; 药理作用; 毒性

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0222-14

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192307

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190820.1108.004.html>

[网络出版时间] 2019-08-20 13:38

Chemical Constituents, Toxicology and Pharmacological Effect of Momordicae Semen

ZHAO Fang-hui^{1,2}, HOU Xiao-tao^{1,3,4}, HAO Er-wei^{1,2,3}, LIANG Yun-fei⁵,
DU Zheng-cai^{1,2,3*}, DENG Jia-gang^{1,2,3*}

- (1. Guangxi Key Laboratory for Pharmacodynamics Research of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanning 530200, China; 2. Guangxi Scientific Experimental Center of TCM, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;
3. Guangxi Collaborative Innovation Center of Study on Functional Ingredients of Agricultural Residues, Nanning 530200, China;
4. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;
5. Guangxi Wuzhou Pharmaceutical Company Limited, Wuzhou 543000, China)

[Abstract] Momordicae Semen a traditional toxic Chinese medicine, which was first recorded in *Kaibao Bencao* of the Northern Song Dynasty. It has the effects in reducing swelling, dispersing knot, and attacking sores.

[收稿日期] 20190524(011)

[基金项目] 广西科技重大专项(桂科AA17202040-2);广西中药药效研究重点实验室项目(17-259-20);广西中医药大学2019年研究生区级创新科研项目(YCSW2019169,YCSZ20190022)

[第一作者] 赵芳惠,在读硕士,从事中药理论与药效筛选研究,E-mail:1140876603@qq.com

[通信作者] *邓家刚,博士生导师,教授,从事中药理论与药效研究,E-mail:dengjg53@126.com;

*杜正彩,硕士,副主任药师,从事中药药效筛选及新产品开发研究,E-mail:duzhengcai8@163.com

It is mainly distributed in South China, such as Guangxi and Guangdong. It is also distributed in Southeast Asian countries, such as Thailand and Vietnam. The present study showed abundant chemical components extracted from *Momordicae Semen*, including steroids, sterols, volatile oils and fatty acids. Among them, 30 terpenoids, 102 compounds in volatile oil, 6 sterols and 19 fatty acids have been identified. Aqueous extracts and alcohol extracts of *Momordicae Semen* have the toxicity, and the toxicity decreases with the increase of oil content. The main toxic components reported in the literatures are cochinchinin and saponins. Pharmacological studies have shown that in addition to its traditional anti-cancer, anti-inflammatory, antibacterial and other pharmacological effects, *Momordicae Semen* also exhibited many pharmacological effects, such as anti-ulcer, anti-oxidation and immune regulation. In recent years, there have been increasingly more research reports on *Momordicae Semen*. By studying relevant domestic and foreign literatures from 1964 to 2019 in China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, PubMed and Web of Science, chemical constituents, pharmacological effects and toxicological research of *Momordicae Semen* were summarized, which will provide reference for further research and application of *Momordicae Semen* in the future.

[Key words] *Momordicae Semen*; chemical composition; pharmacological action; toxicity

木鳖子为葫芦科苦瓜属植物木鳖的干燥成熟种子,主要分布在广西、广东、等中国南方地区,地方习用名有木必子、藤桐子、鸭鳖子等,泰国、越南等东南亚国家也有分布^[1]。木鳖子始载于北宋《开宝本草》《本草纲目》《蒙药学》等蒙医药专著亦有记载。2015年版《中国药典》记载木鳖子性苦,味甘,凉,有毒。归肝、脾、胃经。具有消肿散结,攻毒疗疮的功效,用于治疗疮疡肿毒,乳痈,秃疮等^[2]。木鳖子有毒,临床多有误食木鳖子引起的急性中毒事件^[3];但其果实营养丰富,在越南、泰国等东南亚国家则可作为水果和蔬菜食用^[4-5];木鳖果果皮和假种皮中富含类胡萝卜素^[6-8],能用于妇女及儿童干眼病和夜盲症的预防和治疗^[9-10]。近年来,国内外对木鳖子的研究不断增多,为了能更好地开发利用这一丰富的中药资源,本文查阅 1964—2019 年的国内外文献,对木鳖子化学成分,药理作用,毒理研究等方面进行归纳总结,为今后对木鳖子的深入研究应用提供参考。

1 化学成分

木鳖子含有多种化学成分,目前研究发现主要包括萜类、脂肪酸类、挥发油类、甾醇类等成分,此外还含有蛋白质和生物碱类等。

1.1 萜类 目前研究发现木鳖子中含有大量的萜类化合物,主要是齐墩果烷型五环三萜类皂苷及其苷元,皂苷类是木鳖子主要活性成分及毒性成分。具体结构见表 1 和图 1,2。

1.2 甾醇类 植物甾醇在植物界分布广泛,是植物细胞的重要组成。对人体具有重要的生理作用,是甾体药物和维生素的重要生产原料。日本学者久保田合彦等从木鳖子中发现了 α -菠菜甾醇(32)^[33-34]。

阚连娣等^[29]和巢志茂^[30]首次从木鳖子脂肪油的不皂化物中分离鉴定出了 3 种甾醇类化合物分别为 β -谷甾醇(33),豆甾-7-烯-3- β -醇(34)和豆甾-7,22-二烯-3- β -醇(35)。范戎从木鳖子皂苷的半水解产物中分离了胡萝卜苷(daucosterol)(36)^[16,35-36]。刘涛等^[21]分离了豆甾-4-烯-3- β -6- α -二醇(37)。具体结构见图 3。

1.3 脂肪酸类 木鳖子种仁中含有大量的脂肪油,其含量在 40% 以上,目前研究发现了木鳖子脂肪油中的 19 种脂肪酸成分,包括了 9 种饱和脂肪酸和 10 种不饱和脂肪酸,见表 2。

1.4 挥发油类 林杰等^[42]和邢炎华等^[43]对木鳖子挥发油化学成分进行分析,共鉴别出了 102 种化合物。木鳖子中的挥发性成分以脂肪族化合物居多,主要包括烷烃类、醇类、酯类、醛类、酮类等,其主要成分见表 3。

1.5 其他类 木鳖子中还含有海藻糖^[44]、木鳖子糖蛋白^[45]、氨基酸及蛋白质等。Yeung^[46]从木鳖子根中分出 1 种具有引产活性的木鳖根蛋白。Bolognesi 等^[47]从木鳖子中分离出相对分子质量为 30 000 的木鳖子根蛋白的异构体。郑硕等^[48]和王秀琴等^[49]对木鳖子进行分离纯化得到相对分子质量为 29 000,含大量天冬氨酸的单链核糖体失活蛋白——木鳖子素。刘涛等^[21]从木鳖子中分离得到正二十七烷,18-三十五酮。邢炎华等^[50]首次从木鳖子中分离出木鳖子总碱,且发现酸水提取总生物碱的含量最高。2018 年,王梦月等^[51]对木鳖子脂溶性成分进行分析,发现了新的天然产物 5-(1'-hydroxypentyl)-5H-furan-2-one,从乙酸乙酯部位发现

表 1 木鳖子中的主要萜类化合物

Table 1 Main terpenoids in Momordicae Semen

No.	化合物	参考文献
1	木鳖子皂苷 I (momordica saponin I)	[11-15]
2	木鳖子皂苷 II (momordica saponin II)	[11, 15]
3	3-O-β-D-glucofuranosiduro-6,3-lactone-gypsogenin	[16]
4	3-α-L-rhamnopyranosyl-(1→3)-6'-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin	[16]
5	3-O-6'-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin	[11, 16]
6	阿江榄仁酸 (arjunolic acid)	[16-17]
7	丝石竹酸 (gypsogenic acid)	[18-19]
8	3-O-6'-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-28-O-methyl-gypsogenin	[11, 16]
9	3-O-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin	[11, 16]
10	oleragenin	[16, 20]
11	丝石竹皂苷元 (gypsogenin)	[11, 16]
12	齐墩果酸 (oleanolic acid)	[16, 18, 21-23]
13	常春藤皂苷元 (hederagenin)	[16, 20]
14	3-O-6'-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-quilliac acid	[11, 16]
15	3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-6'-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin	[11, 16]
16	3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-6-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-quilliac acid	[11, 16]
17	3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-[β-D-galactopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucuronopyranosyl-quilliac acid	[16, 24]
18	3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-[α-L-rhamnopyranosyl(1→3)]-6'-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin	[11, 16]
19	3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-6'-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-28-O-β-D-galactopyranosyl-gypsogenin	[11, 16]
20	α-D-galactopyranosyl-gypsogenin	[16, 25]
21	3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-[α-L-rhamnopyranosyl(1→3)]-6'-O-methyl-β-D-glucuronopyranosyl-quilliac acid	[11, 16]
22	木鳖子酸 (momordic acid)	[26]
23	3,29-di-O-(p-methoxy)benzoylmultiflora-8-ene-3α,29-diol-7-one	[27]
24	3-O-β-D-galactopyranosyl(1→2)-[α-L-rhamnopyranosyl(1→3)]-β-D-glucuronopyranoside	[28]
25	quilliac acid glycoside	[28]
26	栝楼仁二醇 (C ₃₀ H ₄₈ O ₂)	[29-30]
27	异栝楼仁二醇 (C ₃₀ H ₄₈ O ₂)	[29-30]
28	5-脱氢栝楼仁二醇 (C ₃₀ H ₄₆ O ₂)	[29-30]
29	7-氧代二氢栝楼仁二醇 (C ₃₀ H ₅₀ O ₂)	[29-30]
30	β-香树素 (β-amyrin)	[31-32]
31	熊果酸 (uosolic acid)	[21]

了 viscumamide 和 clavatustide C, 为一环五肽, 首次从陆生生物中发现。

2 毒理学研究

木鳖子是一味传统常用的有毒中药, 历代对其毒性均有明确的记述, 如《本草纲目》中明确记载: “木鳖子、有大毒, …… 今见毒狗者, 能毙之于顷刻。” 由于木鳖子的毒性较大, 因此, 有关其毒性研究也备受关注。木鳖子的水浸出液、乙醇-水浸出液和乙醇浸出液对狗、猫及兔等麻醉动物有降压作用,

其毒性较大, 无论静脉或肌肉注射, 动物均于数日内死亡^[52]。郑蕾等^[53]发现木鳖子水提物毒性较大, 腹腔注射半数致死量 (LD₅₀) 为 146.17 mg·kg⁻¹ 和口服给药 LD₅₀ 为 4.03 g·kg⁻¹。肖琛闻^[54]对木鳖子乙醇提取物进行急性毒性试验, 其静脉注射 LD₅₀ 为 108.05 mg·kg⁻¹, 肌肉注射 LD₅₀ 为 178.09 mg·kg⁻¹。向丽华等^[55]用木鳖子水提物 (临床用量的 25, 50, 100 倍 3 个剂量) 给大鼠灌胃 3 个月, 结果发现大鼠心脏、脾脏、肺、睾丸指数发生了

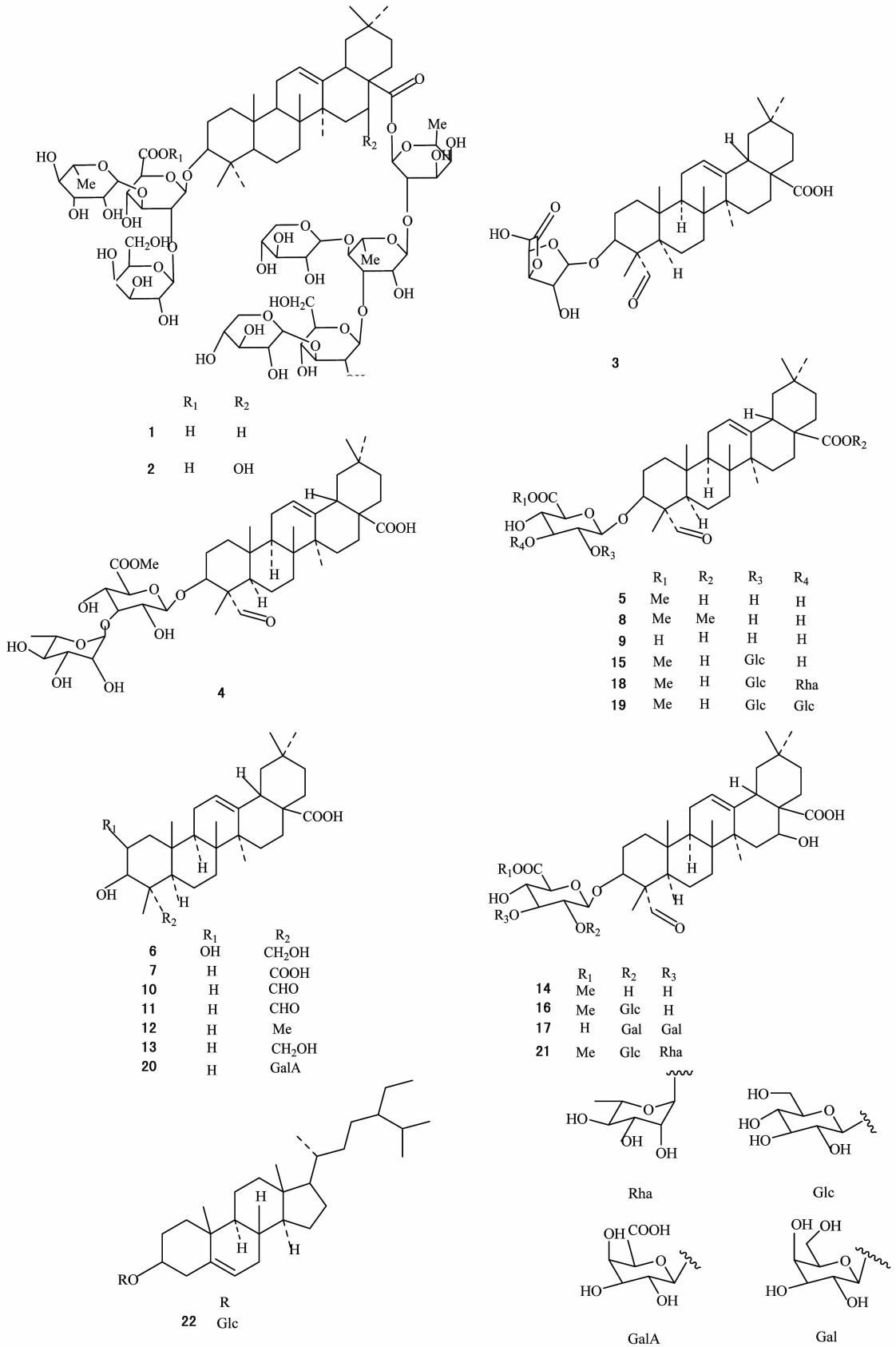


图 1 木鳖子中萜类化合物结构式 I

Fig.1 Structural formula I of terpenoids in Momordicae Semen

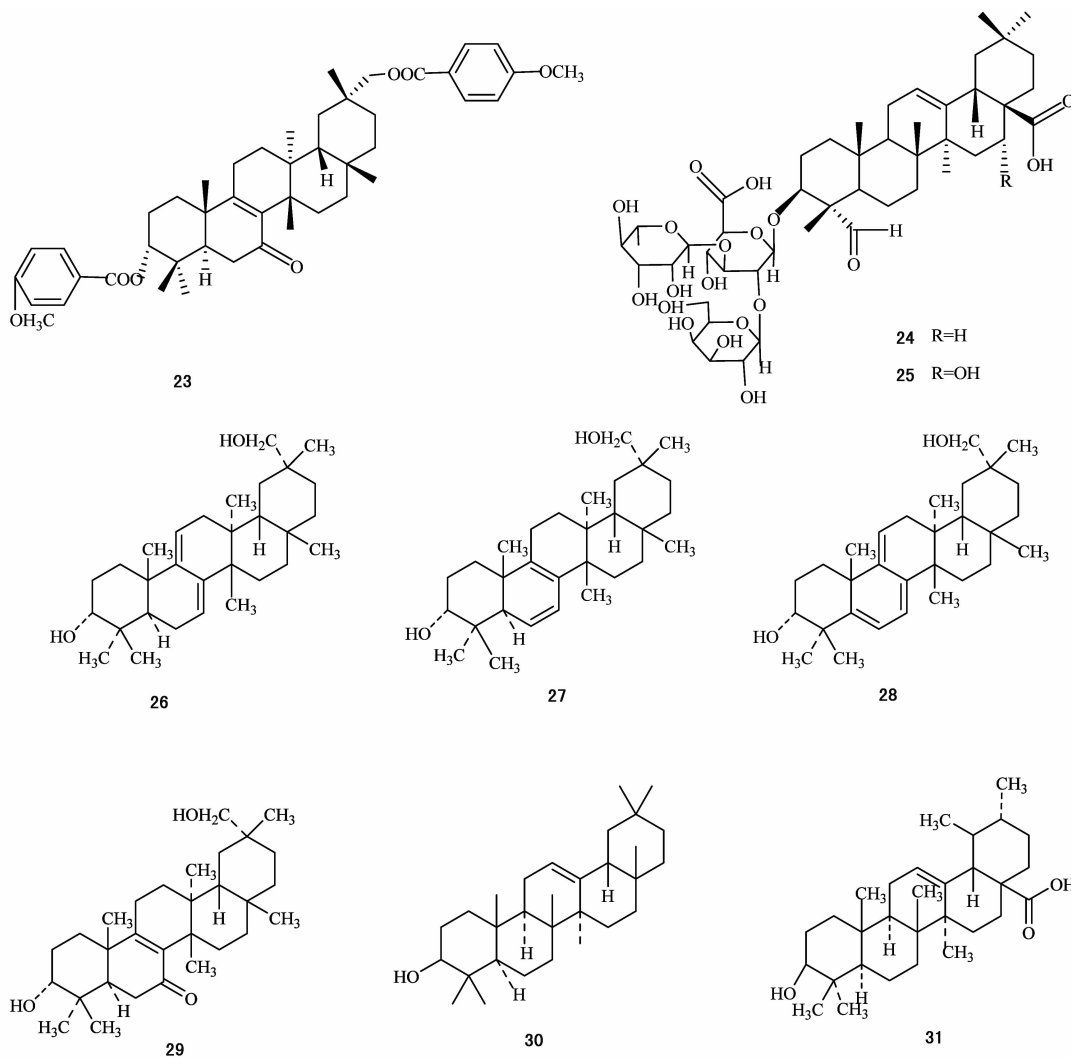


图 2 木鳖子中萜类化合物结构式 II

Fig. 2 Structural formula II of terpenoids in Momordicae Semen

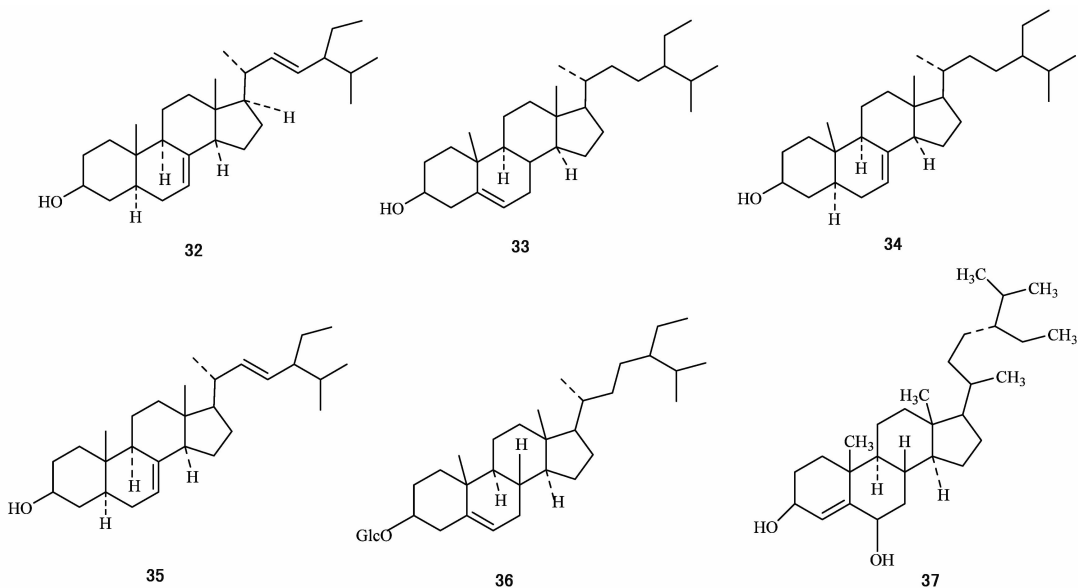


图 3 木鳖子中甾醇类化合物结构式

Fig. 3 Structural formula of sterols in Momordicae Semen

表 2 木鳖子种仁中脂肪酸类化合物

Table 2 Fatty acid compounds in seeds of *Momordicae Semen*

No.	化合物	参考文献
38	癸酸 (methyl caprate)	[37-38]
39	十六烷酸 (棕榈酸) (methyl palmitate)	[37-40]
40	十七烷酸 (methyl margarate)	[37-38]
41	10,13-十八碳二烯酸 (亚油酸) (10, 13-octadecadienoic acid methyl ester)	[37-40]
42	9-十八碳烯酸 (油酸) (methyl oleate)	[37-40]
43	十八烷酸 (硬脂酸) (methyl stearate)	[21-22], [37-40]
44	11-二十碳烯酸 (methyl aldrichate)	[37-38], [41]
45	二十烷酸甲酯 (花生酸) (methyl arachidate)	[37-39]
46	十五酸 (C ₁₅ H ₃₀ O ₂)	[38]
47	十九酸 (C ₁₉ H ₃₈ O ₂)	[39]
48	二十二酸 (C ₂₂ H ₄₄ O ₂)	[38]
49	11-十六碳烯酸 (C ₁₆ H ₃₀ O ₂)	[38]
50	2-乙基-环丙烷辛酸 (C ₁₇ H ₃₂ O ₂)	[38]
51	(Z)-13-十八碳烯酸 (C ₁₈ H ₃₄ O ₂)	[38]
52	(Z,Z)-9,12-十八碳二烯酸 (C ₁₈ H ₃₂ O ₂)	[38]
53	10-十九烯酸 (C ₁₉ H ₃₆ O ₂)	[38]
54	α-亚麻酸 (C ₁₈ H ₃₀ O ₂)	[39]
55	5,8,11,14-二十四烷四烯酸 (C ₂₄ H ₄₀ O ₂)	[39]
56	α-桐酸 (C ₁₈ H ₃₀ O ₂)	[40]

表 3 木鳖子挥发油中各类化合物

Table 3 Various compounds in volatile oil of *Momordica cochinchinensis*

No.	结构类型	化合物	参考文献
57	烷烃类	芹子烷 (selinane)	[42]
58		十六烷 (hexadecane)	[42]
59		2-甲基十六烷 (2-methylhexadecane)	[42]
60		十五烷 (pentadecane)	[42]
61		二十八烷 (octacosane)	[42]
62		十四烷 (tetradecane)	[42]
63		十三烷 (tridecane)	[42]
64		2,6,10-三甲基十五烷 (2,6,10-trimethylpentadecane)	[42]
65		3,8-二甲基癸烷 (3,8-dimethyl decane)	[42]
66		1,2,4-三乙基环己烷 (1,2,4-triethenyl cyclohexane)	[42]
67		2,6,10-三甲基十二烷 (2,6,10-trimethyl dodecane)	[42]
68		1,2-二甲基环氧乙烷 (2,3-dimethyloxirane)	[43]
69		2-甲氧基-1,3-二氧戊烷 (2-methoxy-1,3-dioxolane)	[43]
70		1,1-二乙氧基乙烷 (1,1-diethoxy-Ethane)	[43]
71		2-乙氧丙烷 (2-ethoxypropane)	[43]
72		2-乙氧基丁烷 (2-ethoxy-Butane)	[43]
73		1,1-二乙氧基戊烷 (1,1-diethoxypentane)	[43]

续表 3

No.	结构类型	化合物	参考文献
74		1-(1-乙氧基乙氧基)戊烷 [1-(1-ethoxyethoxy) pentane]	[43]
75		1-(1-乙氧基乙氧基)-丁烷 [1-(1-ethoxyethoxy)-butane]	[43]
76		1,1,2-三甲基-3-亚甲基环丙烷 [1,1,2-trimethyl-3 methylenecyclopropane]	[43]
77	醇类	正丁醇 (1-butanol)	[42-43]
78		1-戊醇 (1-pentanol)	[42-43]
79		5-壬醇 (5-nonanol)	[42]
80		2-戊醇 (2-pentanol)	[43]
81		2-庚醇 (2-heptanol)	[43]
82		1,3-丁二醇 (1,3-butanediol)	[43]
83		2,5-二甲基-3-己醇 (2,5-dimethyl-3-hexanol)	[42]
84		糠硫醇 (2-furfuryl thiol)	[42]
85		2-氟-4-甲氧基苯甲醇 (2-fluoro-4-methoxy benzyl alcohol)	[42]
86		3-甲氧基-1,2-丙二醇 (3-methoxy-1,2-propanediol)	[43]
87		2-甲基-1-丁醇 (2-methyl-1-pentanol)	[43]
88		5-甲基-5-壬醇 (5-methyl-5-nonanol)	[43]
89		1-(1-甲基乙氧基)-2-丙醇 [1-(1-methylethoxy)-2-propanol]	[43]
90		5-乙基-2-庚醇 (5-ethyl-2-heptanol)	[43]
91		2,4-二甲基-4-辛醇 (2,4-dimethyl-4-octanol)	[43]
92	酮类	4-辛酮 (4-octanone)	[42]
93		5-壬酮 (5-nonanone)	[42]
94		5-癸酮 (5-decanone)	[42]
95		2-己酮 (2-hexanone)	[42]
96		侧柏酮 (thujone)	[42]
97		5-十一烷酮 (5-undecanone)	[42]
98		3-乙基环戊酮 (3-ethyl cyclopentanone)	[42]
99		6-(5-甲基呋喃-2-基)-己-2-酮 [6-(5-methyl-furan-2-yl)-hexan-2-one]	[42]
100		(R)-(+) -3-甲基环戊酮 [(R)-(+) -3-methyl cyclopentanone]	[42]
101		2,3-二氢-3,5-二羟基-6-甲基-4(H)吡喃-4-酮 (2,3 dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-Pyran-4-one)	[43]
102		2,6-二甲基-3,5-庚二酮 (2,6-dimethyl-3,5-heptanedione)	[43]
103	醛类	己醛 (hexanal)	[42]
104		壬醛 (nonanal)	[42]
105		戊醛 (pentanal)	[43]
106		正己醛 (hexanal)	[43]
107		丙酮醛 (methylglyoxal)	[43]
108		庚醛 (heptanal)	[43]
109		3-羟基丁醛 (3-hydroxybutana)	[43]
110		(E,E)-2,4-壬二烯醛 [(E,E)-2,4-nonadienal]	[42]
111		2-乙基己烯醛 (2-ethylhexenal)	[42]
112		反-2-辛烯醛 [(E)-2-octenal]	[42]
113		5-甲基-2-(1-甲基乙基)-2-己烯醛 (2-isopropyl-5-methylhex-2-enal)	[42]
114		2-丙基-2-庚烯醛 (2-propyl-2-heptenal)	[42]
115		2-丁基-2-辛烯醛 (dimethylec closiloxane)	[42]
116		2-丁基-2-辛烯醛 (2-butyl-2-octenal)	[42]

续表 3

No.	结构类型	化合物	参考文献
117		甘油缩甲醛 (1,3-dioxan-5-ol)	[43]
118	烯烃类	4-十三烯 (4-tridecene)	[42]
119		1-甲基环癸烯 (1-methyl cycloundecene)	[42]
120		1-甲基-3-异丙基-1-环己烯 (1-methyl-3-isopropyl-1-cyclohexene)	[42]
121	酯类	甲酸己酯 (hexyl formate)	[42]
122		甲酸戊酯 (2-chlorobenzal chloride)	[43]
123		丁酸庚酯 (heptyl butyrate)	[42]
124		丁酸-2-甲基庚酯 (heptyl ester-2-methyl butanoic acid)	[42]
125		丁二酸单甲酯 (butanedioic acid monomethyl ester)	[43]
126		2-丁基-3-甲基乙酯 (2-butanol-3-methylacetate)	[43]
127		戊酸-2-甲基丁酯 (2-methylbutyl ester pentanoic acid)	[42]
128		戊酸戊酯 (amyl valerate)	[42]
129		戊酸乙酯 (ethyl valerate)	[43]
130		4-羟基辛酸 γ -内酯 (octano-1,4-lactone)	[42]
131		己酸戊酯 (amyl caproate)	[42]
132		乙酸戊酯 (1-acetoxypentane)	[43]
133		乙烯二乙酯 (1,1-ethanediol diacetate)	[43]
134		丙二醇甲醚醋酸酯 (1-methoxy-2-propyl acetate)	[43]
135		乙酸乙酯 (ethyl acetate)	[43]
136		苯乙酸基- α -3,4-反(三甲基硅氧基)三甲基硅酯 [benzeneacetic acid- α -3,4-tris(trimethylsilyl)oxy-trimethylsilyl ester]	[43]
137	酸类	戊酸 (pentanoic acid)	[42]
138		己酸 (hexanoic acid)	[42]
139		庚酸 (heptylic acid)	[42]
140		乳酸 (2-hydroxypropanoic acid)	[43]
141		异硫氰酸 (isothiocyanato cyclohexane)	[42]
142		3-甲基丁酸-2-乙基己酸 (3-methylbutyl-2-ethylhexanoate)	[42]
143		2-乙基丁酸 (2-ethylbutyric acid)	[43]
144	呋喃类	5-甲基-2-乙基呋喃 (5-methyl-2-ethyl furan)	[42]
145		2-己酰呋喃 (2-hexanoylfuran)	[42]
146	酸酐类	十二烯基丁二酸酐 [(2-dodecen-1-yl) succinic anhydride]	[42]
147		3,3-二甲基戊二酸酐 (3,3-dimethylglutaric anhydride)	[42]
148	酚类	2,6-二叔丁基对甲苯酚 (butylated hydroxytoluene)	[42]
149		4-丙基间苯二酚 (4-propylresorcinol)	[42]
150	环烷烃类	4-甲基-1,3-二氧己环 (4-methyl-1,3-dioxane)	[43]
151		1,3-二氧戊环 (1,3-dioxolane)	[43]
152	噻吩类	3-乙基噻吩 (3-ethyl-thiophene)	[42]
153	吡啶类	2,6-二氯-3-硝基吡啶 (2,6-dichloro-3-nitropyridine)	[42]
154	吡嗪类	2-异丙基-3-甲氧基吡嗪 (2-isopropyl-3-methoxy pyrazine)	[42]
155	喹啉类	4-烯丙氧基-2-氯喹啉 (4-allyloxy-2-chloroquinazoline)	[43]
156	胺类	<i>N,N</i> -二甲基甲胺 (trimethyl amine)	[42]
157	醚类	乙烯基正丁醚 [1-(ethenyloxy)-butane]	[43]
158	噻唑类	苯并噻唑 (benzothiazole)	[42]

明显变化,表明木鳖子对这些器官可能有潜在的慢性毒性风险。

木鳖子毒性随着含油量的增大呈现降低趋势^[56]。2009 年,姜仁辉^[14]研究发现木鳖子种皮和木鳖子油无明显毒性,表明木鳖子的毒性成分可能以水溶性的木鳖子皂苷为主。木鳖子皂苷注射于大鼠静脉出现血压下降,呼吸短暂兴奋,心搏加快,对豚鼠回肠则能加强乙酰胆碱的作用,对离体蛙心和兔十二指肠则呈抑制作用^[57]。汪斌等^[58]用木鳖子总皂苷给小鼠灌胃,小鼠单次灌胃给药的 LD₅₀ 为 1.490 g·kg⁻¹,于智敏等^[59]对小鼠进行毒性研究,发现静脉注射木鳖子皂苷半数致死量为 32.35 g·L⁻¹,腹腔注射则为 37.34 g·L⁻¹。郑硕等^[48]研究发现木鳖子素有很强的细胞毒性,能强烈地抑制细胞蛋白质的合成,小鼠腹腔注射木鳖子素 LD₅₀ 为 16 mg·kg⁻¹,中毒动物安静衰竭死亡。

3 药理作用

3.1 基于传统功效的药理研究

3.1.1 消肿散结——抗癌药理作用 消肿散结是木鳖子的主要功效之一。因此,木鳖子不仅在临床上常用于治疗各种肿瘤,而且对木鳖子抗癌作用的研究报道逐渐增多,证实了木鳖子提取物或单体化合物能够抑制黑色素瘤、食管癌、乳腺癌等多种癌细胞的增殖,主要是通过调控细胞凋亡相关蛋白水平和细胞生长凋亡的相关通路而发挥抗癌作用。耿艺曼等研究发现木鳖子水提物^[60-61]、乙醇提物^[62-63]及其单体化合物对羟基桂皮醛^[64-68]均能抑制黑色素瘤 B16、D24 细胞的增殖。研究发现木鳖子单体化合物(对羟基桂皮醛)通过诱导分化作用体外抑制食管癌细胞增殖,体内可抑制裸鼠食管癌移植瘤的生长^[69-71]。木鳖子乙醇提物^[72-73]、水提物^[74]及木鳖子丝石竹皂苷元^[15,75]对肺癌细胞(A-549)产生增殖抑制作用并诱导细胞凋亡。体外实验研究发现木鳖子乙醇提取物^[76]和木鳖子乙酸乙酯提取部位^[77-78]能明显的抑制乳腺癌细胞(MDA-MB-231)的生长,Petchsak 等^[79]发现木鳖果假种皮提取物能诱导人 MCF-7 乳腺癌细胞的凋亡。木鳖子乙醇提取物还可通过诱导胃癌细胞凋亡和对细胞周期的阻滞而发挥抗胃癌的作用^[80-81]。木鳖果水提取物能抑制结肠 26-20 和 HepG2 癌细胞的增殖^[82]。齐墩果烷型木鳖子皂苷,体外对艾氏腹水癌细胞有细胞毒作用,体内对小鼠及肝实体癌有抑制作用^[83]。

3.1.2 攻毒疗疮——抗炎、抗菌药理作用 木鳖子的另一个传统功效是攻毒疗疮,可用于各种热毒

引起的疮疮痈疽,相当现代医学的多种感染性、炎症性疾病。药理研究证实,木鳖子皂苷具有抗炎作用,对大鼠口服或皮下注射木鳖子皂苷,能显著抑制角叉菜胶引起的足踝浮肿^[57]。从木鳖子中分离出了一种皂苷类化合物 Quillaic 酸糖苷,通过抑制炎症介质白细胞介素(IL)-6,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达及一氧化氮(NO)合成而发挥抗炎的作用^[28,84]。木鳖子不同含油量对木鳖子的抗炎作用也有较大的影响。孙付军等^[85-86]发现木鳖子霜在 20% 含油量时抗炎、镇痛等药效学作用最为明显。Tsoi 等^[87]从木鳖子中分离的胰凝乳蛋白酶抑制剂具有抗炎活性,抑制了中性粒细胞和巨噬细胞的过氧化氢的产生。有临床报道木鳖子对治疗产妇产后乳汁淤积性乳腺炎^[88]、人神经性皮炎^[89]和甲沟炎^[90]等有一定的疗效。

木鳖子提取物对白色念珠菌、化脓链球菌等多种真菌的生长起抑制作用。研究发现木鳖子皂苷、木鳖子及其制霜品水提物能显著抑制白色念珠菌的生长,对金黄色葡萄球菌也具有一定的抑制作用^[91-93]。木鳖子汤剂及粉剂均能抑制葡萄球菌及化脓链球菌的生长,但无杀菌作用^[94]。木鳖子丙酮提取物能抑制孢子萌发^[95]。木鳖子煎剂对嗜热链球菌生长也有一定的抑制作用^[96]。实验研究表明,木鳖子水提物对白色念珠菌等真菌有较强的生长抑制作用,说明木鳖子中的抑菌物质主要是水溶性的^[56]。

木鳖子抗病毒的研究报道较少,目前研究发现木鳖子具有抗乙型肝炎病毒和甲型流感病毒(H₃N₂)的作用。在植物毒素蛋白抗乙型肝炎病毒的体外研究中发现木鳖子素有一定的抗乙型肝炎病毒的作用^[97]。Oyuntsetseg 等^[98]研究发现木鳖子水提取物在体外高浓度使用时显著降低了甲型流感病毒 H₃N₂ 的传染性,木鳖子中可能含有直接抗病毒活性物质,有望成为新型抗病毒药物的来源。

3.2 基于拓展药理作用研究

3.2.1 免疫调节作用 木鳖子醇提取物和木鳖子皂苷具有免疫调节的作用,常与各种动物疫苗联用增强疫苗的疗效,发挥免疫佐剂的作用。研究发现木鳖子醇提取物对牛用口蹄疫疫苗、鸡禽流感疫苗和鸡传染性法氏囊疫苗均具有显著的免疫佐剂作用,提高疫苗免疫效果^[99-102]。研究发现木鳖子醇提取物与油乳起协同作用,促进了口蹄疫疫苗和特异性免疫球蛋白 G(IgG)及亚型在豚鼠体内的产生,免疫增强作用较显著^[103-105]。Kedsirin^[106]发现木鳖子

皂苷可作为口服佐剂提高小鼠皮下注射口蹄疫疫苗(FMD)产生的免疫应答。罗江华等^[107-108]发现木鳖子皂苷的免疫活性随着极性的增加而增强。Tsoi 等^[87]从木鳖子中分离的胰凝乳蛋白酶抑制剂能刺激免疫系统中脾细胞、淋巴细胞的增殖并参与细胞的分化。

3.2.2 抗溃疡 国外学者研究发现,木鳖子提取物还具有抗溃疡作用,主要是抗胃溃疡和十二指肠溃疡等。Mook 等^[109]发现在乙酸诱导的胃溃疡大鼠模型中,木鳖子乙醇提取物通过增强血管生成和血管生成生长因子的表达来加速胃溃疡的愈合。木鳖子乙醇提取物通过抑制促炎细胞因子、5-脂氧合酶(5-LOX)和激活降钙素基因相关肽等对乙醇诱导的大鼠胃损伤模型起保护作用^[110]。木鳖子乙醇提取物对阿司匹林、双氯芬酸等非甾体类抗炎药所致大鼠急性胃损伤具有一定的胃保护作用^[111]。还有研究发现木鳖子提取物可一定程度减缓老年大鼠胃的老化,对胃起到一定的保护作用^[112]。木鳖子提取物通过抑制胞质磷脂酶 a2 /5-脂氧合酶,激活谷氨酰胺半胱氨酸合成酶,抑制半胱氨酸诱导的十二指肠溃疡^[113]。

3.2.3 抗氧化作用 木鳖种子和木鳖果的提取物及某些部位具有较明显的抗氧化活性。2017 年,邢炎华等^[114]通过实验研究首次证明木鳖子生物碱部位提取物具有一定的抗氧化活性。张丹等^[115]用高效液相色谱(HPLC)测定加入木鳖子乙醇提取液前后苯甲酸改变量,间接测定木鳖子提取液对羟基自由基的抗氧化活性,发现木鳖子提取液有一定的抗氧化活性。国外学者,研究发现木鳖子果实富含类胡萝卜素和酚类化合物,抗氧化活性高。木鳖子果皮、果肉和假种皮的提取物均含有一定的抗氧化活性,抗氧化能力与成熟度有关^[8,116]。

3.2.4 降血糖和神经保护作用 除了上述药理作用外,木鳖子还具有降血糖和神经保护等药理作用。范戎^[16]研究发现木鳖子皂苷有弱的促进脂肪细胞摄取葡萄糖的活性,具有一定的降糖作用。木鳖子皂苷可抑制小肠刷状缘葡萄糖转运系统来抑制葡萄糖吸收^[117]。Jung 等^[118]研究发现从木鳖子乙醇提取物中分离出的皂苷对顺铂诱导的 I α -pk1 肾细胞损伤具有保护作用。木鳖子还具有神经保护作用, Mazzo 等^[119]发现木鳖子水提取物发挥神经生长因子的模拟作用,以提高周围和中枢神经系统损伤的恢复。

4 小结与展望

近几年对木鳖子的研究报道不断增多,本文查阅 1964—2019 年的国内外文献,对木鳖子化学成分、毒理研究和药理作用等方面进行归纳总结,为木鳖子深入研究应用提供参考。在化学成分研究方面,木鳖子含萜类化合物 30 种、挥发油成分 102 种、植物甾醇 6 种和脂肪酸类 19 种;在药理研究方面,从抗癌、抗炎、抗溃疡等 7 个方面进行了概括,从外文文献中发现了木鳖子提取物具有抗病毒、抗溃疡作用,而中文文献未见相关报道。

木鳖子是一味使用历史悠久的传统常用有毒中药,但对其毒理学研究较少。目前文献主要报道了木鳖子提取物急性毒性,但不同文献毒理学研究结果(LD₅₀值)存在较大的差异,这个可能与木鳖子的来源产地、提取方法、实验方案等因素有关。目前,文献报道其主要的有毒成分是木鳖子素和木鳖子皂苷类,但其具体的毒性物质基础、靶器官与中毒机制尚未研究清楚,有待于进一步的系统深入研究,为木鳖子临床安全有效用药提供科学依据。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部药政管理局,中国药品生物制品检定所. 中药材手册[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1990:267-268.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2015 年版. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:59-60.
- [3] 唐维骏,卜炳光,归旺发. 木鳖子急性中毒五例抢救分析[J]. 中国全科医学,2009,12(22):2061-2062.
- [4] Vuong L T, Franke A A, Custer L J, et al. *Momordica cochinchinensis* Spreng. (gac) fruit carotenoids reevaluated[J]. J Food Compos Anal, 2006, 19(6/7): 664-668.
- [5] Vuong L T. Gac : a fruit from heaven [J]. Vietnam J, 2005, 5(3): 1-22.
- [6] 李明月,陈嘉景,程运江,等. 木鳖果生物学性状观察及其类胡萝卜素组分分析[J]. 中国南方果树, 2017, 46(5): 57-62.
- [7] Kubola J, Siriamornpun S. Phytochemicals and antioxidant activity of different fruit fractions (peel, pulp, aril and seed) of Thai gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng) [J]. Food Chemistry, 2011, 127(3): 1138-1145.
- [8] Aoki H, Kieu N T M, Kuze N, et al. Carotenoid Pigments in GAC Fruit (*Momordica cochinchinensis* SPRENG) (Food & Nutrition Science) [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2002, 66(11): 2479-2482.

- [9] Müller-Maatsch J, Sprenger J, Hempel J, Carotenoids from gac fruit aril (*Momordica cochinchinensis* [Lour.] Spreng.) are more bioaccessible than those from carrot root and tomato fruit [J]. *Food Res Int*, 2017, 99 (2): 928-935.
- [10] Vuong L T, Dueker S R, Murphy S P. Plasma beta-carotene and retinol concentrations of children increase after a 30-d supplementation with the fruit *Momordica cochinchinensis* (gac) [J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75 (7): 872-879.
- [11] Iwamoto M, Okabe H, Yamauchi T, et al. Studies on the constituents of *Momordica cochinchinensis* Spreng. I. Isolation and characterization on the seed saponins, momordica saponins I and II [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33 (2): 464-478.
- [12] 商慧娟. 中药木鳖子的化学成分研究及木鳖子药材、新药痛必治的质量标准研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2000.
- [13] 郭明全, 宋凤瑞, 商慧娟, 等. 电喷雾多级串联质谱快速鉴定木鳖子皂苷 [J]. *质谱学报*, 2002, 23 (3): 135-140.
- [14] 姜仁辉. 木鳖子皂苷分离纯化、鉴定及活性研究 [D]. 山东: 山东大学, 2009.
- [15] 林志燕. 中药木鳖子抗肿瘤物质基础研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [16] 范戎. 木鳖子和防城茶的化学成分及生物活性研究 [D]. 云南: 云南中医学院, 2015.
- [17] Bisoli E, Silva G, Hamerski L, et al. Bioactive pentacyclic triterpenes from the stems of *Combretum laxum* [J]. *Molecules*, 2008, 13 (11): 2717-2728.
- [18] WANG J, REN H, XU Q L, et al. Antibacterial oleanane-type triterpenoids from pericarps of *Akebia trifoliata* [J]. *Food Chem*, 2015, 4 (168): 623-629.
- [19] Wrigh M E, Byrd J, HE C N, et al. Synthesis of cyclocaric acid A and comparison to material from *Cyclocarya paliurus* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 6 (77): 2566-2569.
- [20] Mithofer A, Jakupovic J, Weiler E W. A triterpenoid glycoside from *Spinacia oleracea* [J]. *Nat Prod Lett*, 1999, 1 (14): 5-10.
- [21] 刘涛, 石军飞, 吴晓忠. 蒙药木鳖子的化学成分研究 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2010, 32 (4): 390-393.
- [22] 石军飞. 蒙药木鳖子的化学成分研究 [D]. 内蒙古: 内蒙古医学院, 2008.
- [23] 黄艳萍, 宋家玲, 吴继平, 等. 凉粉草化学成分分离鉴定 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (6): 77-81.
- [24] YAO S, LUO J G, HUANG X F, et al. Application of preparative high-speed counter-current chromatography/
- preparative high-performance liquid chromatography mode in rapid separation of saponins [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 1 (865): 69-77.
- [25] Abubakirov N K., Amanmuradov K. Vaccaroside, a triterpene glycoside from *Saponaria vaccaria* [J]. *Zh Obsheh Khimii*, 1964, 5 (34): 1661-1665.
- [26] Murakami T, Nagasawa H, Itokawa H, et al. The structure of a new triterpene, momordic acids, obtained from *Momordica cochinchinensis* sprenger [J]. *Tetrahedron Lett*, 1966, 7 (42): 5137-5140.
- [27] MING D S, LI H H, ZHONG L C. A new multiflorane triterpenoid ester from *Momordica cochinchinensis* Spreng [J]. *Nat Prod Res*, 2001, 15 (2): 139-145.
- [28] Jung K, Chin Y W, Kd Y, et al. Anti-inflammatory properties of a triterpenoidal glycoside from *Momordica cochinchinensis* in LPS-stimulated macrophages [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35 (1): 8-14.
- [29] 阙连娣, 胡全, 巢志茂, 等. 木鳖子脂肪油不皂化物质的化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31 (17): 1441-1444.
- [30] 巢志茂. 木鳖子脂肪油不皂化物质的化学成分研究 [C]// 中华中医药学会中药化学分会学术研讨会, 2006.
- [31] 赵文杰, 王磊, 徐飞飞, 等. 木鳖子种子油不皂化物成分分析 [C]// 中国化学会全国应用化学年会, 2011.
- [32] 余邦良, 刘寿柏, 黄内利, 等. 眼树莲的化学成分分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23 (16): 96-100.
- [33] 久保田彦彦, 佐藤三知子, 村上孝夫, 等. 木别子サネニンの药理作用について [J]. *薬学雑誌 (日)*, 1971, 91 (2): 174.
- [34] 张楷承, 姚芳, 曹雨诞, 等. 京大戟的化学成分分离及其对斑马鱼胚胎的毒性 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (16): 21-27.
- [35] 李文武, 丁立生, 李伯刚. 兰麻根化学成分初步研究 [J]. *中国中药杂志*, 1996, 7 (21): 427-430.
- [36] 殷启蒙, 王润坤, 胡琛, 等. 斑叶兰化学成分分离鉴定 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (2): 181-185.
- [37] SHANG H J, YUAN C F, WANG Y G, et al. Studies on fatty acid composition in the oil of *Momordica cochinchinensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2000, 5 (10): 9-10.
- [38] 丁旭光, 张捷莉, 郑杰, 等. 中药木鳖子中脂肪酸的气相色谱-质谱联用分析 [J]. *时珍国医国药*, 2005, 16 (3): 202-203.
- [39] 李现城, 赵文杰, 王宏雁. 木鳖子种仁油的理化特性分析测定 [J]. *科技资讯*, 2011, 5 (28): 225-225.
- [40] 黄民权. 木鳖子种仁油中特殊脂肪酸成分的研究 [J]. *广西植物*, 1986, 3 (4): 57-59.

- [41] WANG W, NIU Z D, WANG Y Q. Studies on fatty acid composition in the oil of *Momordica cochinchinensis* [J]. Chin Trad Herb Drugs, 2000, 31(10): 727.
- [42] 林杰, 卢金清, 江汉美, 等. HS-SPME-GC-MS 联用分析木鳖子挥发性成分 [J]. 中药材, 2014, 37(12): 2231-2233.
- [43] 邢炎华, 周蕊, 高忠彦. 木鳖子挥发油化学成分 GC-MS 分析 [J]. 中医药通报, 2016, 15(4): 56-58.
- [44] 中尾万三. 木鳖子の一成分に就て [J]. 薬学雑誌 (日), 1919, 453(10): 897.
- [45] Stirpe F, Barbieri L, Gromo G. Ribosome inactivating proteins for use in immunotoxins [J]. Eur Pat Apple EP, 1990, 3(11): 390.
- [46] Yeung H W. Isolation and characterization of an abortifacient protein, Momorcochin, from root tubers of *Momordica cochinchinenses* (Family Cucurbitaceae) [J]. Int Peptide Protein Res, 1987, 30(1): 135.
- [47] Bolognesi A, Barbieri L, Camicelli D, et al. Purification and properties of a new ribosome-inactivating prote in with RNAN-glycosidase activity suitable for immunotoxin preparation from the seeds of *Momordica cochinchinensis* [J]. Biochim Biophys Acta, 1989, 993(2/3): 287.
- [48] 郑硕, 李格娥. 木鳖子素的纯化和性质研究 [J]. 生物化学与生物物理学报 (英文), 1992, 3(4): 311-316.
- [49] 王秀琴, 李檀, 白宗利, 等. 木鳖子素的分离与纯化 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(1): 78-79.
- [50] 邢炎华, 张彦民. 不同提取方法对木鳖子总碱的影响 [J]. 医学信息, 2014, 4(5): 88-89.
- [51] 王梦月, 詹志斌, 熊英, 等. 木鳖子脂溶性成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1175-1181.
- [52] 宋立人. 现代中药学大辞典 [M]. 上册. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 349-351.
- [53] 郑蕾, 杨若飞, 杨甫, 等. 木鳖子提取物对小鼠急性毒性实验研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(12): 2242-2290.
- [54] 肖琛闻. 木鳖子皂甙及油佐剂混合物的免疫佐剂作用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [55] 向丽华, 陈燕萍, 张智, 等. 24 味有毒中药长期毒性实验对大鼠脏器指数的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(1): 47.
- [56] 韩丽丽. 木鳖子制霜工艺及机理研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [57] 杨仓良, 潘志强, 李遇春, 等. 毒药本草 [M]. 中国中医药出版社, 1993: 1037-1038.
- [58] 汪斌, 程德怀, 黄带, 等. 木鳖子中总皂苷的提取分离工艺及其急性毒性的研究 [J]. 安徽医药, 2011, 15(2): 147-149.
- [59] 于智敏, 王克林, 李海玉. 常用有毒中药的毒性分析与配伍宜忌 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2005.
- [60] 韩丽娜. 木鳖子醇提物抑制小鼠黑素瘤 B16 细胞增殖及其机制的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [61] LE A, Huynh T, Parks S, et al. Bioactive composition, antioxidant activity, and anticancer potential of freeze-dried extracts from defatted gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng) seeds [J]. Medicines, 2018, 5(3): 83-85.
- [62] 韩丽娜, 赵连梅, 胡彩霞, 等. 木鳖子醇提物抑制小鼠黑素瘤 B16 细胞体内外侵袭转移的实验研究 [J]. 肿瘤, 2010, 30(12): 1015-1021.
- [63] HE L, QIAO H, JIANG H, et al. The inhibitory role of B7-H4 in antitumor immunity: association with cancer progression and survival [J]. Clin Dev Immunol, 2011, 2011(9): 3330-3334.
- [64] 耿艺曼, 赵连梅, 朱秀丽, 等. 木鳖子对羟基桂皮醛对黑素瘤 B16 细胞分化的影响及其机制 [J]. 中草药, 2013, 44(14): 1951-1956.
- [65] 于向艳, 崔雯萱, 孙士萍, 等. 木鳖子对羟基桂皮醛对小鼠黑素移植瘤生长的抑制作用及机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1740-1745.
- [66] 赵连梅, 耿艺曼, 孙士萍, 等. 木鳖子单体化合物对羟基桂皮醛诱导小鼠黑素瘤 B16 细胞的分化及其机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(3): 282-287.
- [67] 赵连梅, 韩丽娜, 耿艺曼, 等. 木鳖子醇提物诱导小鼠黑素瘤 B16 细胞分化的作用机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(4): 381-386.
- [68] ZHU D, QU L, ZHANG X, et al. Icaritin-mediated modulation of cell cycle and p53 during cardiomyocyte differentiation in embryonic stem cells [J]. Eur J Pharmacol, 2005, 514(2): 99-110.
- [69] 崔雯萱, 武一鹏, 魏思思, 等. 木鳖子单体化合物对羟基桂皮醛对食管癌移植瘤的抑制作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(2): 145-150.
- [70] 马鸣. 木鳖子对羟基桂皮醛通过调控 cAMP-RhoA-MAPK 途径诱导食管鳞状细胞癌分化作用研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [71] 戴素丽, 吴昊, 赵日晷, 等. 对羟基桂皮醛诱导食管癌 Kyse30 细胞分化及其作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 610-618.
- [72] SHEN Y, MENG L, SUN H, et al. *Cochinchina momordica* seed suppresses proliferation and metastasis in human lung cancer cells by regulating multiple molecular targets [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(1): 149-166.
- [73] Jae S Y, Hyun-Soo R, Seul L, et al. Antiproliferative effect of *Momordica cochinchinensis* seeds on human lung

- cancer cells and isolation of the major constituents[J]. Braz J Pharmac, 2017, 27(3):329-333.
- [74] 张群,张真真,段永建,等.木鳖子水煎液抗肿瘤作用的研究[J].河南大学学报:医学版,2017,36(4):229-234.
- [75] FAN R, CHENG R R, ZHU H T, et al. Two new oleanane-type triterpenoids from methanolized saponins of *Momordica* semen[J]. Nat Prod Commun, 2016, 11(6):725-728.
- [76] 孟琳懿.木鳖子提取物抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖的作用及分子机制[D].上海:第二军医大学,2012.
- [77] 郑蕾,何昊,方怡,等.木鳖子抗肿瘤有效作用部位筛选及作用机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(9):152-157.
- [78] ZHENG L, ZHANG Y, LIU Y, et al. *Momordica cochinchinensis* Spreng. seed extract suppresses breast cancer growth by inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4):6300-6310.
- [79] Petchsak P, Sripanidkulchai B. *Momordica cochinchinensis* aril extract induced apoptosis in human MCF-7 breast cancer cells [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(13):5507-5513.
- [80] 潘乐.LC-MS法辅助木鳖子抗肿瘤活性提取物的筛选及研究[D].上海:复旦大学,2010.
- [81] LIU H R, MENG L Y, LIN Z Y, et al. *Cochinchina momordica* seed extract induces apoptosis and cell cycle arrest in human gastric cancer cells via *parp* and *p53* signal pathways [J]. Nutr Cancer, 2012, 64(7):1070-1077.
- [82] Tien P G, Kayama F, Konishi F, et al. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by water extract of *Gac* fruit (*Momordica cochinchinensis* Spreng) [J]. Int J Oncol, 2005, 26(4):881-889.
- [83] 陈执中.木鳖子大黄甘草及其复方制剂抗癌研究应用进展[J].中国民族民间医药,2007,6(2):63-66.
- [84] YU J S, Kim J H, Lee S, et al. Src/Syk-targeted anti-inflammatory actions of triterpenoidal saponins from *Gac* (*Momordica cochinchinensis*) seeds [J]. Am J Chin Med, 2017, 45(3):1-15.
- [85] 孙付军,路俊仙,崔璐,等.不同含油量木鳖子霜抗炎镇痛作用比较[J].时珍国医国药,2010,21(5):1084-1085.
- [86] 孙付军,路俊仙,崔璐,等.不同含油量木鳖子霜毒效关系研究[J].辽宁中医杂志,2010,7(5):946-948.
- [87] Tsoi Y K, Ng T B, Fong W P. Immunomodulatory activity of a chymotrypsin inhibitor from *Momordica cochinchinensis* seeds [J]. J Pept Sci, 2010, 12(9):605-611.
- [88] 扈菊英.木鳖子仁加食醋外敷治疗乳汁淤积性乳腺炎患者的护理[J].护理学杂志,2007,22(12):50.
- [89] 李子怡.木鳖子陈醋可治神经性皮炎[J].农村百事通,2015,5(10):67.
- [90] 张海燕,孙敏敏.木鳖子油治疗甲沟炎[J].中国民间疗法,2017,25(10):53.
- [91] 路俊仙,孟蔚,张才波,等.木鳖子制霜前后的体外抑菌作用研究[J].现代中药研究与实践,2009,10(6):33-35.
- [92] 欧阳录明,黄晓敏,吴兴无,等.中草药体外抗白色念珠菌的实验研究[J].中国中医药信息杂志,2000,7(3):26-27.
- [93] 姜仁辉.木鳖子皂苷分离纯化、鉴定及活性研究[D].济南:山东大学,2009.
- [94] 张应烙,尹彩萍.15种中药提取物对几种植物病原菌抑菌活性的初步研究[J].西北农林科技大学学报:自然科学版,2005,33(21):175-177.
- [95] 张应烙,尹彩萍,赖伟明,等.10种中药提取物的离体抑菌活性测定[J].河南农业科学,2005,34(6):49-51.
- [96] 吴国娟,张中文,李焕荣,等.中草药对奶牛乳房炎6种致病菌的抑菌效果观察[J].北京农学院学报,2003,18(3):195-198.
- [97] 杨生,黄继强,梁勇,等.单磷酸阿糖腺苷交联物及植物毒素蛋白抗乙型肝炎病毒的体外研究[J].解放军医学杂志,1995,20(3):196-199.
- [98] Oyuntsetseg N, Khasnatinov M A, Molor-Erdene P, et al. Evaluation of direct antiviral activity of the Deva-5 herb formulation and extracts of five Asian plants against influenza A virus H3N8 [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14(1):235.
- [99] Zahid I R. 木鳖子提取物对于口蹄疫、禽流感及法氏囊疫苗的免疫佐剂作用研究[D].杭州:浙江大学,2007.
- [100] Rajput Z I, XIAO C W, HU S H, et al. Enhancement of immune responses to infectious bursal disease vaccine by supplement of an extract made from *Momordica cochinchinensis* (Lour.) Spreng. seeds [J]. Poult Sci, 2010, 89(6):1129-35.
- [101] Iqbal R Z, Arijio A G, Mohammad S N. Improvement of the efficacy of influenza vaccination (H5N1) in chicken by using extract of *Cochinchina momordica* seed (ECMS) [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2007, 8(5):331-337.
- [102] XIAO C, BAO G, HU S. Enhancement of immune responses to Newcastle disease vaccine by a supplement

- of extract of *Momordica cochinchinensis* (Lour.) Spreng. seeds [J]. *Poult Sci*, 2009, 88 (11): 2293-2297.
- [103] XIAO C, Rajput Z I, LIU D, et al. Enhancement of serological immune responses to foot-and-mouth disease vaccine by a supplement made of extract of cochinchina momordica seeds[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14 (12): 1634-1639.
- [104] 刘迪文. 不同品系豚鼠对木鳖子提取物免疫增强作用的反应[J]. *中国预防兽医学报*, 2008, 30 (11): 897-900.
- [105] 陈婉君, 刘迪文, 胡松华. 木鳖子提取物对 Asia I-O 型口蹄疫双价灭活苗的免疫佐剂作用[J]. *中国兽医学报*, 2008, 28 (1): 51-54.
- [106] Kedsirin S. 木鳖子皂苷对口蹄疫疫苗的免疫增强作用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2009.
- [107] 罗江华, 胡松华, 肖琛闻. 木鳖子不同皂甙组分免疫佐剂作用的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2008, 42 (3): 4-7.
- [108] 罗江华. 木鳖子不同皂苷组分免疫佐剂作用的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [109] Mook K J, Nayoung K, Bongcheol K, et al. Enhancement of gastric ulcer healing and angiogenesis by *Cochinchina* \r, *Momordica* \r, seed extract in rats [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25 (6): 875-881.
- [110] KANG J M, Kim N, Kim B, et al. Gastroprotective action of *Cochinchina momordica* seed extract is mediated by activation of CGRP and inhibition of cPLA (2)/5-LOX pathway[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54 (12): 2549-2560.
- [111] Lim J H, Kim J H, Kim N, et al. Gastroprotective effect of cochinchina momordica seed extract in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute gastric damage in a rat model[J]. *Gut Liver*, 2014, 8 (1): 49-57.
- [112] Jo H J, Kim N, Nam R H, et al. The effect of *Cochinchina momordica* seed extract on gastric acid secretion and morphologic change in aged rat stomach. [J]. *Gut Liver*, 2013, 7 (5): 560-568.
- [113] Choi KS, Kim E H, HONG H, et al. Attenuation of cysteamine-induced duodenal ulcer with *Cochinchina momordica* seed extract through inhibiting cytoplasmic phospholipase A2/5-lipoxygenase and activating gamma-glutamylcysteine synthetase[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 (3): 13-22.
- [114] 邢炎华, 钱昆蝶, 侯少平. 木鳖子生物碱部位提取物抗氧化活性研究[J]. *陕西农业科学*, 2017, 63 (12): 52-53.
- [115] 张丹, 潘乐, 江峥, 等. 木鳖子提取液抗氧化活性的分析[J]. *复旦学报: 医学版*, 2010, 37 (3): 319-321.
- [116] Sareeya R, Thanagon K, Maneerat C, et al. Anti-oxidant activity of accelerated solvent extraction from different fractions of Thai Gac fruit (*Momordica cochinchinensis* Spreng) [J]. *Thai J Pharma Sci*, 2018, 42 (5): 37-40.
- [117] Matsuda H, Murakami T, Shimada H, et al. Inhibitory mechanisms of oleanolic acid 3-O-monodesmosides on glucose absorption in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20 (6): 717-719.
- [118] Jung K, Lee D, Yu J S, et al. Protective effect and mechanism of action of saponins isolated from the seeds of gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng.) against cisplatin-induced damage in LLC-PK1 kidney cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 35 (8): 1466-1470.
- [119] Mazzio E, Georges B, Mctier O, et al. Neurotrophic Effects of Mu Bie Zi (*Momordica cochinchinensis*) seed elucidated by high-throughput screening of natural products for ngf mimetic effects in PC-12 cells [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40 (10): 2102-2112.

[责任编辑 周冰冰]