

胡椒的化学成分与药理作用研究进展

于岚¹, 郝正一¹, 胡晓璐¹, 曹宗喜², 曹兵^{2*}, 吴霞^{1*}

(1. 首都医科大学 中医药学院, 北京 100069;

2. 海南省农业科学院 畜牧兽医研究所, 海口 571100)

[摘要] 胡椒为胡椒科胡椒属植物胡椒的干燥近成熟或成熟果实,既是重要的香辛料,也是一味传统的中药,在世界范围内广泛应用,具有温中散寒、下气、消痰的功效。胡椒中主要含有以胡椒碱为主的酰胺类生物碱和以单萜、倍半萜类化合物为主的挥发油成分,具有抗癌、抗氧化、抗菌、抗炎、降糖、抗抑郁等广泛的生物活性。笔者通过查阅、整理国内外近5年有关胡椒的文献资料,对胡椒果实、梗、叶、花等不同部位所含化学成分以及药理作用的相关研究进行总结和分析,发现其作为药食同源的中药具有良好的药物开发潜力,可为胡椒的后续研究和深度利用提供参考。

[关键词] 胡椒; 药食同源; 不同部位; 酰胺类生物碱; 萜类; 药理作用; 调味品

[中图分类号] R22;R28;R96;R914;R24;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)06-0234-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192149

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190717.1107.007.html>

[网络出版时间] 2019-07-19 15:26

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of Piperis Fructus

YU Lan¹, HAO Zheng-yi¹, HU Xiao-lu¹, CAO Zong-xi², CAO Bing^{2*}, WU Xia^{1*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Hainan Academy of Agricultural Sciences, Haikou 571100, China)

[Abstract] Piperis Fructus is the dried nearly ripe or ripe fruit of Piperaceae, which is an important spice material and a traditional Chinese medicine (TCM), it is widely used in the world. It is recorded to possess the efficacy of warming spleen and stomach for dispelling cold, depressing Qi and dissolving phlegm. Piperis Fructus mainly contains amide alkaloids with piperine as the main ingredient and volatile oil dominated by monoterpenoids and sesquiterpenoids, which have a wide range of biological activities, such as anti-cancer, anti-oxidation, anti-inflammatory, etc. By referring to relevant papers at home and abroad, the researches on chemical compositions from different parts and pharmacological effects of Piperis Fructus in recent 5 years were summarized and analyzed. It was found that Piperis Fructus has great potential for drug development as a TCM with homology of medicine and food, which can provide a reference for further research and comprehensive utilization of Piperis Fructus.

[Key words] Piperis Fructus; homology of medicine and food; different parts; amide alkaloids; terpenoids; pharmacological effects; condiments

[收稿日期] 20190509(031)

[基金项目] 海南省重点研发计划社会发展项目(ZDYF2018137);北京高等学校高水平人才交叉培养“实培计划”毕业设计(科研类)项目

[第一作者] 于岚,在读硕士,从事中药学研究,Tel:010-83950347,E-mail:yulan_0126@163.com

[通信作者] *吴霞,博士,教授,从事天然药物学研究,Tel:010-83911671,E-mail:wuxia6710@163.com;

*曹兵,研究员,从事热带植物资源育种研究,Tel:0898-65335266,E-mail:hn8931@163.com

胡椒为胡椒科胡椒属植物,又名古月、黑川、白川,素有“香料之王”的美誉,是世界上重要的香辛料作物之一,也是我国和印度传统医学广泛使用的香辛料药物之一。胡椒的干燥近成熟或成熟果实为 2015 年版《中国药典》收载品种,具有温中散寒、下气、消痰的功效,临床用于治疗胃寒呕吐、腹痛泄泻、食欲不振、癫痫痰多^[1]。在《卫生部药品标准》维吾尔药分册中近 15% 的维药成方制剂用到了白胡椒或黑胡椒,蒙药分册中胡椒也常作为成方制剂的臣药^[2-3]。胡椒原产于东南亚,现广泛种植于热带地区,我国海南、福建、广东、广西及云南等省区均有栽培,其中海南省是主产区,种植面积和产量均占 80% 以上,为海南的特色农产品之一^[4]。但是胡椒加工产品多为初级产品,导致胡椒产品附加值低,这

也限制了胡椒产业的发展。近年来,国内外学者对胡椒的化学成分及药理作用进行了较多研究。本文通过查阅近 5 年来的文献,拟对胡椒的化学成分、药理作用进行综述,以期为其进一步研究与开发提供参考。

1 化学成分

近年来的研究发现胡椒果实、叶、根、茎和花中含有多种成分,主要包括酰胺类生物碱、挥发油、有机酸、木脂素、酚类及微量元素等,其中生物碱与挥发油是其最主要的活性成分。

1.1 生物碱^[5-13] 生物碱是胡椒中重要的一类活性成分,其中胡椒碱含量最高、活性最广。目前从胡椒中分离得到的酰胺类生物碱成分见表 1 和图 1。

表 1 胡椒中酰胺类生物碱成分

Table 1 Amide alkaloids in *Piperis Fructus*

化合物	中英文名称	参考文献
1	胡椒碱 piperine	[7]
2	胡椒新碱 piperanine	[5]
3	<i>N</i> -哌啶-7-(3,4 亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> -庚三烯酰胺 piperettine	[7]
4	胡椒油碱 A piperolein A	[8]
5	<i>N</i> -哌啶-9-(3,4 亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,8 <i>E</i> -壬二烯酰胺 pipernonaline	[7]
6	<i>N</i> -哌啶-9-(3,4 亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,8 <i>E</i> -壬三烯酰胺 dehydropipernonaline	[7]
7	胡椒油碱 B piperolein B	[7]
8	<i>N</i> -哌啶-11-(3,4 亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,10 <i>E</i> -十一碳二烯酰胺 piperchabamide B	[8]
9	<i>N</i> -哌啶-13-(3,4 亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>E</i> -十三碳三烯酰胺 piperchabamide C	[7]
10	<i>N</i> -哌啶-13-(3,4 亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,12 <i>E</i> -十三碳二烯酰胺 (2 <i>E</i> ,12 <i>E</i>)- <i>N</i> -piperidine-trideca-2,12-dienamide	[8]
11	胡椒林碱 piperilyn	[7]
12	胡椒内酰胺-C5:1(2 <i>E</i>) piperolactam C5:1(2 <i>E</i>)	[11]
13	胡椒内酰胺-C7:3(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i>) piperettyline	[8]
14	piperolactam C7:2(2 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)	[11]
15	piperolactam C7:1(6 <i>E</i>)	[11]
16	piperolactam C9:3(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)	[7]
17	piperolactam C9:2(2 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)	[11]
18	piperolactam C9:1(8 <i>E</i>)	[8]
19	胡椒内酰胺-C13:3(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>E</i>) brachyamide A	[13]
20	胡椒内酰胺-C10:1(9 <i>E</i>) isopiperolein B	[12]
21	荜茇明宁碱 piperlonguminine	[6]
22	二氢荜茇明宁碱 dihydropiperlonguminine	[5]
23	<i>N</i> -异丁基-9-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,8 <i>E</i> -壬三烯酰胺 retroftactamide A	[7]
24	<i>N</i> -异丁基-11-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,10 <i>E</i> -十一碳三烯酰胺 retroftactamide B	[8]
25	<i>N</i> -异丁基-11-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> -十一碳二烯酰胺 dihydropipericide	[9]

续表 1

化合物	中英文名称	参考文献
26	<i>N</i> -异丁基-13-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>E</i> -十三碳三烯酰胺 guineenisine	[7]
27	<i>N</i> -异丁基-15-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,14 <i>E</i> -十一碳三烯酰胺 brachystamide B	[8]
28	<i>N</i> -反式-阿魏酰基哌啶 <i>N-trans-feruloyl</i> piperidine	[11]
29	阿魏波因 feruperine	[8]
30	去氢阿魏波因 dihydroferuperine	[11]
31	1-桂皮酰基哌啶 1-cinnamoyl piperidine	[10]
32	<i>N</i> -5-(4-羟基苯)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> -戊二烯酰基吡咯烷 <i>N</i> -5-(4-hydroxyphenyl)-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> -pentadienyl	[11]
33	<i>N</i> -反式阿魏酰基酪胺 <i>N-trans-feruloyl</i> tyramine	[8]
34	<i>N</i> -反式阿魏酰基-3-甲氧基酪胺 <i>N-trans-feruloyl</i> -3-methoxyl tyramine	[8]
35	1-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,13 <i>Z</i>)十八烷三烯酰基]哌啶 1-(octadeca-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,13 <i>Z</i> -tirenyl) piperidine	[13]
36	1-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,13 <i>Z</i>)十八烷三烯酰基]吡咯 1-(octadeca-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,13 <i>Z</i> -tirenyl) pyrrolidine	[13]
37	1-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>Z</i>)十八烷三烯酰基]哌啶 1-(octadeca-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>Z</i> -tirenyl) piperidine	[13]
38	1-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>Z</i>)十八烷三烯酰基]吡咯 1-(octadeca-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>Z</i> -tirenyl) pyrrolidine	[13]
39	1-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)癸二烯酰基]吡咯 sarmentin	[9]
40	1-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)十二烷二烯酰基]吡咯 1-(dodeca-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> -dienyl) pyrrolidine	[11]
41	<i>N</i> -异丁基-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,13 <i>Z</i> 三烯十八酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,13 <i>Z</i>)- <i>N</i> -isobutyl-octadeca-2,4,13-tirenamide	[13]
42	<i>N</i> -异丁基-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,15 <i>Z</i> 三烯二十酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,15 <i>Z</i>)- <i>N</i> -isobutyl-eicosa-2,4,15-tirenamide	[13]
43	<i>N</i> -异丁基 2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,14 <i>Z</i> 三烯二十酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,14 <i>Z</i>)- <i>N</i> -isobutyl-eicosa-2,4,14-tirenamide	[13]
44	墙草碱 pellitorine	[8]
45	<i>N</i> -异丁基-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> -二烯十二酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -isobutyl-dodeca-2,4-dienamide	[7]
46	<i>N</i> -异丁基-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> -二烯十六酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -isobutyl-hexadeca-2,4-dienamide	[11]
47	<i>N</i> -异丁基-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,10 <i>Z</i> -三烯十六酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,10 <i>Z</i>)- <i>N</i> -isobutyl-hexadeca-2,4,10-trienamide	[8]
48	<i>N</i> -异丁基-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> -二烯十八酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N</i> -isobutyl-octadeca-2,4-dienamide	[13]
49	<i>N</i> -异丁基-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>Z</i> -三烯十八酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,12 <i>Z</i>)- <i>N</i> -isobutyl-octadeca-2,4,12-trienamide	[7]
50	<i>N</i> -异丁基-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,10 <i>E</i> -三烯二十二酰胺 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,10 <i>E</i>)- <i>N</i> -isobutyl-docosa-2,4,10-trienamide	[11]
51	chabamide	[12]

1.2 挥发性成分 胡椒的辛辣之味主要是通过其挥发性成分体现的,胡椒鲜果及其加工品、胡椒叶、胡椒花、胡椒梗中均含有大量挥发性成分,且挥发性成分主要以单萜、倍半萜类化合物为主,此外,还含有有机酸和脂肪类化合物。由表 2 可知,胡椒的果实、梗、叶和花中均含有 *D*- α -蒎烯, β -蒎烯, β -石竹烯, β -榄香烯,*D*-大根香叶烯,左旋- β -蒎烯等成分,这些成分中有些具有很好的生物活性, β -石竹烯具有局麻和抗炎活性, β -榄香烯为非细胞毒性的抗肿瘤药物^[14-18]。对胡椒鲜果进行油炸处理后其挥发性物质中单萜类物质增多,而倍半萜类物质明显减少^[19]。采用固相微萃取 (SPME) 与气质联用技术直接测定黑胡椒挥发油,所用的提取和分析时间分别为 2~10 min 和 2.1 min,与传统使用 Clevenger 装置水蒸气蒸馏法获得胡椒挥发油的提取和分析时间

(2 h 和 15 min) 相比,效率得到很大的提高,而且获得的单萜和倍半萜类成分相似^[18]。胡椒精油具有较强的抗氧化作用,是食品行业广泛应用的食品添加剂,还可用于理疗保健,具有较大的需求量。通过对胡椒不同部位所含挥发性成分种类的归纳与总结,可为合理开发、利用胡椒资源提供参考。

1.3 其他成分 在胡椒果实和胡椒叶中还分离到了木脂素类、三萜类、黄酮类等其他类化合物,例如 (-)-kusunokinin^[6], 萜澄茄脂素,裂榄宁^[10], 月桂酸,棕榈酸^[11], (-)-3,4-二甲氧基-3,4-次甲二氧基萜澄茄素,二羟基苯乙酸葡萄糖苷^[20], 5,7-二甲氧基黄酮 (5,7-dimethoxyflavone, DMF)^[21], 扁柏脂素,野漆树苷^[22]。

2 药理作用

2015 年版《中国药典》记载胡椒在秋末至次春

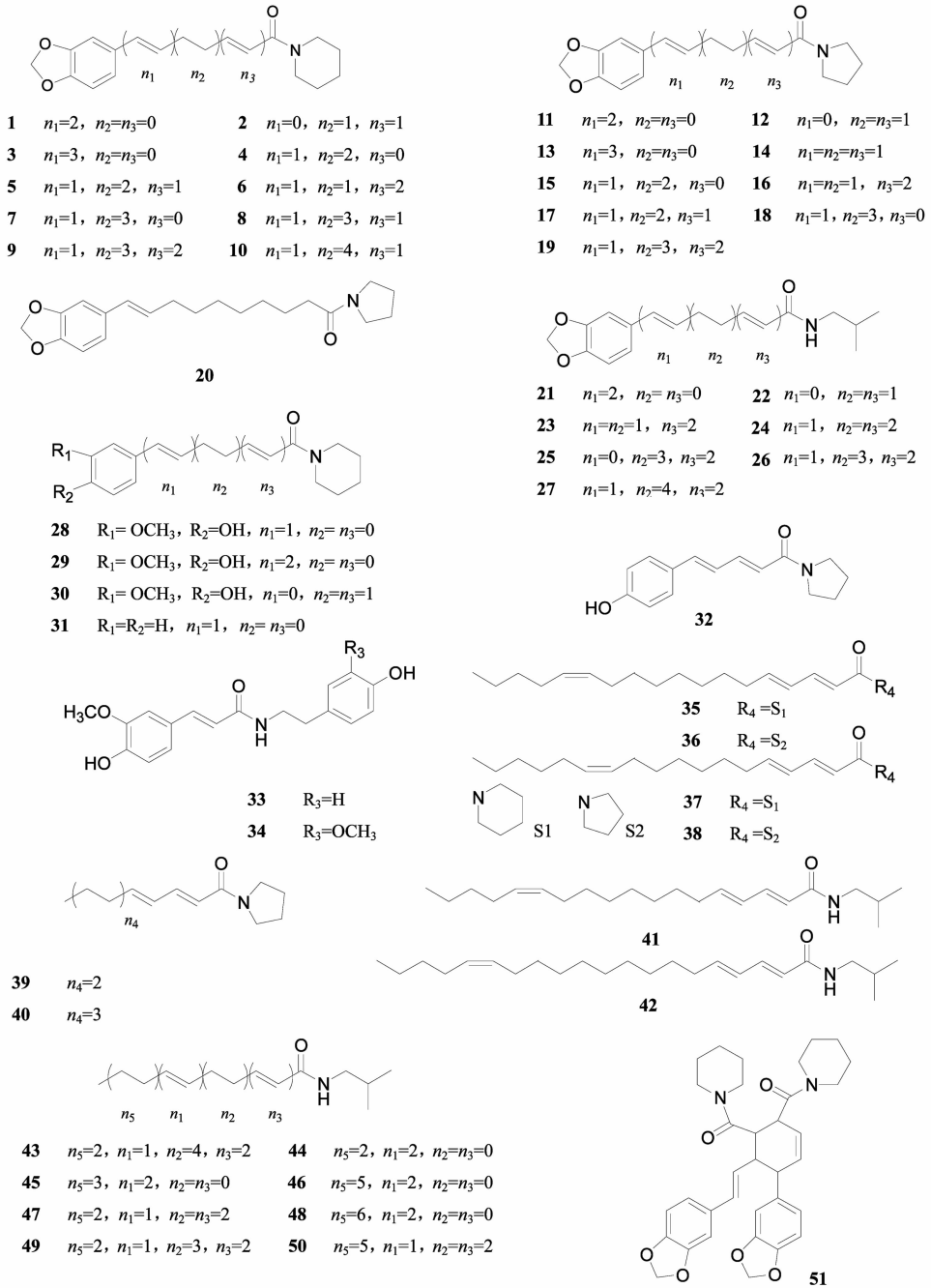


图 1 胡椒中酰胺类生物碱成分的结构式

Fig.1 Structural formulas of amide alkaloids in Piperis Fructus

果实呈暗绿色时采收,晒干为黑胡椒,在果实变红时采收,用水浸渍数日擦去果肉晒干为白胡椒。黑胡椒和白胡椒作为胡椒果实均含有丰富的胡椒碱及其类似物,该类成分具有广泛的生物活性。近年来,对胡椒茎叶的生物活性也开展了一些研究,现将其主要生理功能进行总结与分析。

2.1 抗癌作用 胡椒的主要活性成分为胡椒碱,其质量分数处于 2% ~ 4%,该成分能通过影响凋亡信号的激活和抑制细胞周期的进程,抑制多种类型癌

细胞的增殖和存活^[23]。例如胡椒碱能抑制大鼠脑胶质瘤细胞 C6 的生长,且具有浓度和时间依赖性^[24],对宫颈癌 HeLa 细胞具有较好的细胞毒性,通过分子对接研究预测胡椒碱可能是表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶的抑制剂^[25]。胡椒碱通过降低磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)的表达来抑制前列腺癌 DU145 细胞的增殖和迁移,进而诱导其凋亡^[26]。由于胡椒碱对 P-糖蛋

表 2 胡椒果实、梗、叶和花中所含的萜类化合物

Table 2 Terpenoids in fruits, stalks, leaves and flowers of *Piperis Fructus*

化合物	中英文名称	胡椒果	胡椒梗	胡椒叶	胡椒花
1	<i>D</i> -香芹烯 <i>D</i> -limonene	+	+	-	-
2	β -松油烯 β -terpinene	+	+	-	-
3	桉叶油醇 cineole	+	+	-	-
4	<i>D</i> - α -蒎烯 <i>D</i> - α -pinene	+	+	+	+
5	β -蒎烯 β -pinene	+	+	+	+
6	α -柠檬醛 α -citral	+	+	-	-
7	β -月桂烯 β -myrcene	+	+	-	-
8	β -柠檬醛 β -citral	+	+	-	-
9	(+)-香茅醛 (+) citronellal	+	+	-	-
10	β -石竹烯 β -caryophyllene	+	+	+	+
11	莰烯 camphene	+	+	-	-
12	松油醇 terpineol	+	+	+	-
13	水芹烯 phellandrene	+	+	+	-
14	罗勒烯 ocimene	+	+	-	-
15	β -榄香烯 β -elemen	+	+	+	+
16	葎草烯 humulene	+	+	-	-
17	3-侧柏烯 3-thujene	+	+	-	-
18	<i>D</i> -大根香叶烯 <i>D</i> -germacrene	+	+	+	+
19	3-薷烯 3-carene	+	+	-	-
20	反式-松香芹醇 <i>trans</i> -pinocarveol	+	+	-	-
21	α -环氧蒎烷 α -pinene oxide	+	+	-	-
22	异戊酸香叶酯 geranylisovalerate	+	+	-	-
23	喇叭茶醇 ledol	+	+	-	-
24	左旋- β -蒎烯 (1 <i>S</i>)-(1)- β -pinene	+	+	+	+
25	香茅醇 citronellol	+	+	-	-
26	香叶醇 geraniol	+	+	-	-
27	顺马鞭草烯醇 <i>cis</i> -verbenol	+	+	-	-
28	杜松烯 cadinene	+	+	-	-
29	桉烯 sabinene	+	-	-	-
30	红没药烯 bisabolene	+	-	-	-
31	芫荽醇 linalol	+	+	-	-
32	萜品烯-4-醇 terpinenol-4	+	-	-	-

注: +. 可检测到; -. 未检测到。

白活性具有抑制作用,能够逆转癌细胞的多药耐药性(MDR),可作为多种化疗药物的生物增强剂。LI等^[27]研究发现,胡椒碱和辣椒素可协同增强抗癌药物阿霉素对人克隆结肠腺癌 Caco-2 细胞和白血病

CEM/ADR5000 细胞的细胞毒性。胡椒中的(-)-kusunokinin 和 piperlonguminine 对乳腺癌细胞(MCF-7,MDA-MB-468)和结肠直肠癌 SW-620 细胞也具有较好的抗癌活性^[6]。

由于胡椒碱在胡椒中含量较高,一些研究者对含有胡椒碱的胡椒乙醇提取物(PNE)和去除胡椒碱的胡椒乙醇提取物(PFPE)的生物活性进行比较研究,发现 PFPE 依然具有较好的抗肿瘤活性。PNE 富含酰胺类生物碱,对人乳腺癌细胞 MCF-7 具有细胞毒性和抗增殖作用,可以抑制埃利希氏腹水癌荷瘤小鼠的肿瘤生长,延长其生存时间,其机制可能是由于活性氧自由基(ROS)的过度生成导致氧化应激,从而影响 G₁/S 细胞周期阻滞的关键蛋白,进而引发细胞凋亡^[28]。PNE 对大肠癌细胞系(HCT-116,HCT-15 和 HT-29)的细胞毒作用具有剂量依赖性,说明胡椒可作为一种新的治疗结肠癌的药物进行研发^[29]。SRIWIRIYAJAN 等^[30]用 PFPE 进行 *N*-亚硝基脲诱导的乳腺肿瘤发生大鼠的抗癌活性研究,结果表明 PFPE 给药组的肿瘤生长较空白组缓慢,急性毒性研究表明其具有较低的毒性。DENG 等^[31]研究表明 PFPE 可以抑制肿瘤细胞的侵袭、迁移和血管生成,通过促进 ROS 的生成提高癌细胞间的应激水平。说明胡椒碱,PNE 以及 PFPE 都显示了较好的抗癌活性,在开发安全性高的抗癌药物方面具有较大的应用潜力。

2.2 抗氧化作用 研究发现胡椒果实的不同加工品种和胡椒的不同部位均具有较好的抗氧化作用。黑胡椒的不同溶剂提取物均具有一定的抗氧化活性并呈现明显的量效关系,其中 60% 乙醇和正丁醇提取物对氧自由基的清除作用强于相同浓度的阳性药维生素 C(VC)^[32]。黑胡椒的超临界 CO₂ 萃取物富含胡椒碱、石竹烯等成分,可以不同程度地提高酵母细胞在四氯化碳(CCl₄),过氧化氢(H₂O₂)和硫酸镉(CdSO₄)氧化应激胁迫下的存活率,较明显地降低酵母细胞内的氧化和脂质过氧化水平,其作用机制可能与基因 *ctt1* 编码的过氧化氢酶有关^[33]。另外,从胡椒叶中分离得到的扁柏脂素、野漆树苷也具有较高的抗氧化活性,且胡椒叶乙醇提取物的抗氧化活性高于胡椒鲜果、白胡椒和黑胡椒^[22],我国作为胡椒种植大国,尤其海南省每年就有大量的胡椒叶有待开发利用,胡椒叶的抗氧化作用为其综合利用提供了科学依据。

2.3 抗菌作用 植物来源的抗菌剂及天然防腐剂是指以天然产物为研究载体,有较高的安全性和环

境相容性,近年来被广泛的关注^[34]。胡椒中的生物碱及挥发油具有较强的抑菌作用。邹兰等^[35-36]对 PNE 的不同溶剂萃取物进行了抑菌机制研究,结果表明采用胡椒提取物的乙酸乙酯萃取部位处理枯草芽孢杆菌、石油醚萃取部位处理大肠埃希氏菌和金黄色葡萄球菌后,胞外丙酮酸含量增高,转氨酶活性显著增强,推测其可能通过影响菌株的正常生理代谢过程中能量供给和关键物质的合成导致菌体衰亡,从而抑制细菌生长。黑胡椒的水解产物对金黄色葡萄球菌、蜡芽芽孢杆菌、大肠埃希氏菌、克雷伯氏肺炎菌、伤寒沙门氏菌、绿脓杆菌等表现出了较强的抗菌活性^[37]。采用胡椒叶和胡椒梗的水提取物分别与 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ AgNO}_3$ 水溶液按体积比 1:9 混合制成的复合纳米银溶液,与单纯的纳米银溶液和抗生素抗菌作用比较,对农作物病原菌 *Citrobacter freundii* 和 *Erwinia cacticida* 具有较好的抑菌活性,这不仅是纳米技术在农业领域中的有益尝试,也是对胡椒叶和梗资源的进一步扩大利用^[38]。胡椒梗中的挥发油对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的抑制作用与胡椒果中的挥发油相当,这为胡椒梗的综合利用提供了科学依据^[17]。

2.4 抗炎与免疫调节作用 PNE 对卵清蛋白致哮喘小鼠的气道炎症有较好的改善作用,PNE 可以调节辅助性 T 细胞 (Th) 2/Th17 和调节性 T 细胞 (Treg)/Th17 等淋巴细胞比例的平衡,减少血清中总免疫球蛋白 E (IgE),抗卵清蛋白 IgE 以及抗卵清蛋白 IgG₁ 的水平,减少血清中组胺释放,而且免疫组化结果表明,给予 PNE 的小鼠炎症细胞的纤维化和浸润得到了改善。体外实验结果表明 PNE 使大鼠腹膜肥大细胞脱颗粒失活而抑制过敏反应^[39]。HOU 等^[40]采用脂多糖 (LPS) 诱导的人结肠癌细胞系 (SW480, HT-29 和 Caco-2) 模拟人肠道感染细菌发生炎症,探讨胡椒碱抗肠炎的作用。结果表明胡椒碱可以抑制 LPS 刺激导致 SW480, HT-29 细胞分泌炎症因子白细胞介素 (IL)-8 含量的增加,通过拮抗病原体诱导肠上皮细胞表达抗菌肽防御素,进而发挥其抗肠炎的作用,这一作用可能与抑制 p38 促分裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路活化有关。胡椒碱可以抑制多克隆和抗原特异性的小鼠 T 淋巴细胞的增殖而不影响细胞的活力,抑制 T 淋巴细胞进入细胞周期的 S 期和 G₂/M 期,并降低 G₁ 期细胞周期蛋白 D3, 周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4 和 CDK6 的表达,而且还可以抑制 CD25 的表达,减少 γ -干扰素, IL-2,

IL-4, IL-17A 的合成。胡椒碱通过对 T 淋巴细胞增殖相关的多个关键信号通路的抑制作用,发挥其在治疗 T 淋巴细胞介导的自身免疫和慢性炎症疾病上的抗炎作用^[41]。胡椒中的另一个化合物 guineensine 也具有较好的抗炎作用,是迄今为止报道的最有效的天然内源性大麻素摄取抑制剂,为了评价内源性大麻素在炎症和疼痛缓解中的作用,采用急性炎性疼痛和内毒素血症小鼠模型,探讨 guineensine 的抗炎镇痛作用。结果表明该成分能够抑制内毒素血症中促炎细胞因子的产生,并且其抗炎和急性镇痛作用呈现显著的剂量依赖性^[42]。

2.5 对中枢神经系统的调节保护作用 胡椒还具有抗惊厥、抗抑郁等生理活性,近年来的研究表明,胡椒及其所含的酰胺类成分在神经退行性疾病方面显示了较好的神经保护作用。PNE 可以显著改善氯化铝诱导的阿尔茨海默症大鼠的学习和记忆缺陷,与抗胆碱酯酶活性和预防神经变性有关^[43]。胡椒果实的甲醇提取物可以通过减弱大鼠杏仁核中氧化应激水平从而改善 β -淀粉样蛋白 1-42 诱导的阿尔茨海默症大鼠的焦虑和抑郁^[44]。胡椒碱能显著减少岗田酸诱导磷酸化 Tau (p-Tau) 过度表达的 PC12 痴呆细胞模型中的 p-Tau 水平,减少细胞外乳酸脱氢酶 (LDH) 的水平,缓解细胞损伤^[45]。胡椒碱, piperettine 和 piperettyline 均对乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和丁酰胆碱酯酶 (BChE) 具有双重抑制作用, feruperine 对 BChE 抑制作用最强。结果表明这些酰胺类化合物有可能成为治疗阿尔茨海默病的候选药物^[8]。胡椒中的 piperettine 和 piperylin 可以增加小鼠神经瘤母细胞 Neuro-2a 中脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达,并且 piperylin 能促进维甲酸诱导的神经突生长,表明其对 BDNF 表达失调导致的抑郁症具有一定的治疗作用^[7]。另外,白胡椒乙醇提取物还具有一定的抗惊厥作用^[46]。

2.6 降血脂和降糖作用 胡椒在传统医学上常用于治疗血脂异常、糖尿病和高血压。PARIM 等^[47]采用高脂饮食诱导的肥胖大鼠模型研究了胡椒不同溶剂提取物的降脂作用,结果表明大鼠口服胡椒乙酸乙酯和水提取物可以显著降低体质量、脂肪百分比,并可改善高脂饮食诱发的高脂血症。胡椒的主要成分胡椒碱作为 THP-1 巨噬细胞中的胆碱酯酶诱导剂,可以增强胆碱酯酶的活性并具有剂量依赖性。同时,胡椒碱可上调胆固醇转运关键蛋白三磷酸腺苷 (ATP) 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1) 的表达水平,推测其可能是通过干扰钙蛋白酶介导的

ABCA1 的降解途径而发挥显著的抑制活性,这个新的生物活性使胡椒碱成为治疗和预防动脉粥样硬化的候选药物^[48]。胡椒碱在糖尿病的补充和替代疗法上具有广泛的应用。胡椒碱能够显著降低四氧嘧啶诱发的亚急性糖尿病小鼠的血糖水平。另外,胡椒碱的快速升血糖作用可以改善通常的降糖药物的副作用,其与常用降糖药物联合使用可以减少低血糖等不良反应的发生^[49]。

2.7 杀虫作用 由于杀虫剂的大量使用,许多昆虫都表现出了抗药性,而植物源杀虫剂具有多靶标性、低毒性以及快速的生物降解能力,能够防止耐药性的产生,是合成杀虫剂的良好替代品。SINGH 等^[50]采用幼虫浸泡试验通过半数致死浓度(LC₅₀)和 95% 致死浓度(LC₉₅)等指标对胡椒的乙醇和水提取物的杀虫作用进行评价,结果发现 PNE 可以有效地控制小亚璃眼蜚 *Hyalomma anatolicum*。胡椒挥发油可以抑制 96% 微小牛蜱 *Rhipicephalus microplus* 的产卵,并显示出剂量依赖性,从而推测其能降低微小牛蜱的繁殖力^[51]。PNE 具有杀灭埃及伊蚊幼虫的作用,其中所含的油酸是灭蚊的有效成分^[52]。另外,已有文献报道胡椒属不同植物及胡椒不同溶剂提取物均具有抗利什曼原虫的活性。胡椒果的正己烷提取物及 PNE 通过诱导杜氏利什曼原虫 *Leishmania donovani* 前鞭毛体的自噬导致细胞死亡,而且对宿主的肝、肾没有毒性。因此,胡椒可以作为潜在的安全有效的抗利什曼原虫的候选药物,对目前抗利什曼病的治疗药物具有良好的辅助作用^[53]。

3 小结

胡椒不仅是调味品,也是一味具有广泛药理作用的中药,含有丰富的以胡椒碱为主的酰胺类成分,具有抗癌、抗氧化、抗菌、抗炎、抗抑郁、降血脂和杀虫等作用,作为药食同源的传统中药具有应用历史悠久和安全性好的特点,是开发药物和功能食品很好的潜在资源。随着胡椒产业的发展,对胡椒的研究也在不断深入。目前化学成分研究多以胡椒果实为主,而对胡椒叶、梗、花等部位的研究仅限于挥发性成分的分析,还有待于进一步研究。海南作为我国胡椒的主产地,在胡椒的种植和加工过程中,胡椒叶、梗、果皮等部位作为废弃物丢弃,不仅造成了很大的浪费,还可能对生态环境造成污染,提示废弃物资源化具有很大的利用价值,应加强这些部位的酰胺类生物碱成分及其在抗癌、抗菌、杀虫等方面的研究,阐明其发挥功效的物质基础及作用机制,为合理开发和利用胡椒资源提供科学依据,也为提高中

药资源的综合利用价值,延伸资源经济产业链,促进中药资源优势转化为经济优势和生态优势提供引导和借鉴。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册[M]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,1999.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·蒙药分册[M]. 北京:化学工业出版社,1998.
- [4] 邬华松,杨建峰,林丽云. 中国胡椒研究综述[J]. 中国农业科学,2009,42(7):2469-2480.
- [5] LIU H L, LUO R, CHEN X Q, et al. Identification and simultaneous quantification of five alkaloids in *Piper longum* L. by HPLC-ESI-MSⁿ and UFLC-ESI-MS/MS and their application to *Piper nigrum* L. [J]. Food Chem, 2015, 117:191-196.
- [6] SRIWIRIYAJAN S, SUKPONDMAB Y, SRISAWAT T, et al. (-)-Kusunokinin and piperloguminine from *Piper nigrum*: an alternative option to treat breast cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92:732-743.
- [7] YUN Y S, NODA S, TAKAHASHI S, et al. Piperine-like alkamides from *Piper nigrum* induce BDNF promoter and promote neurite outgrowth in Neuro-2a cells [J]. J Nat Med, 2018, 72(1):238-245.
- [8] TU Y B, ZHONG Y J, DU H J, et al. Anticholinesterases and antioxidant alkamides from *Piper nigrum* fruits [J]. Nat Prod Res, 2016, 30(17):1945-1949.
- [9] NICOLUSSI S, VIVEROS-PAREDES J M, GACHET M S, et al. Guineensine is a novel inhibitor of endocannabinoid uptake showing cannabimimetic behavioral effects in BALB/c mice [J]. Pharmacol Res, 2014, 80:52-65.
- [10] 王勇,魏娜,李洪福,等. 海南黑胡椒超临界萃取物中化学成分的 GC-MS 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):121-123.
- [11] 韦琨,窦德强,裴玉萍,等. 胡椒的化学成分、药理作用及与卡瓦胡椒的对比[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5):328-333.
- [12] NGO Q M, TRAN P T, TRAN M H, et al. Alkaloids from *Piper nigrum* exhibit anti-inflammatory activity via activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. Phytother Res, 2017, 31(4):663-670.
- [13] BELTRÁN L R, DAWID C, BELTRÁN M, et al. The effect of pungent and tingling compounds from *Piper nigrum* L. on background K⁺ currents [J]. Front

- Pharmacol, 2017, 8: 408.
- [14] 张伟, 张娟娟, 尹震花, 等. HS-SPME-GC-MS 法检测并鉴定胡椒叶和果实中的挥发性成分[J]. 中国药房, 2017, 28(6): 820-822.
- [15] 穆晗雪, 惠阳, 林婧, 等. 不同方法提取胡椒叶挥发油 GC-MS 分析[J]. 广东化学, 2017, 44(6): 25-26.
- [16] 穆晗雪, 惠阳, 林婧, 等. 不同方法提取胡椒花挥发油气质联用成分分析[J]. 广州化工, 2017, 45(3): 72-74.
- [17] 王延辉, 师邱毅, 孙金才, 等. 胡椒梗中挥发性成分提取及其抑菌效果研究[J]. 安徽农业科学, 2016, 44(7): 52-56.
- [18] JELEN H H, GRACKA A. Analysis of black pepper volatiles by solid phase microextraction-gas chromatography: a comparison of terpenes profiles with hydrodistillation [J]. J Chromatogr A, 2015, 1418: 200-209.
- [19] 杨继敏, 朱科学, 谷凤林, 等. 油炸处理对胡椒鲜果中精油成分的影响[J]. 农学学报, 2016, 6(6): 36-44.
- [20] 梁永焯. 胡椒对葛根、厚朴有效成分的药动学影响研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [21] 张青. 胡椒有效成分(DMF)对人卵巢癌干细胞样细胞侵袭、转移及 Snail 蛋白表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [22] 张水平, 谷凤林, 贺书珍, 等. 胡椒叶抗氧化能力分析及其活性成分分离鉴定[J]. 现代食品科技, 2015, 31(2): 63-69.
- [23] RATHER R A, BHAGAT M. Cancer chemoprevention and piperine: molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Front Cell Dev Biol, 2018, 6: 10.
- [24] 王新灵, 渠海, 孙德梅, 等. 胡椒碱的提取、纯化及其抗癌活性的研究[J]. 化学通报, 2016, 79(7): 657-661.
- [25] PAARAKH P M, SREERAM D C, SHRUTHI S D, et al. *In vitro* cytotoxic and *in silico* activity of piperine isolated from *Piper nigrum* fruits Linn. [J]. In Silico Pharmacol, 2015, 3(1): 9.
- [26] ZENG Y, YANG Y. Piperine depresses the migration progression via downregulating the Akt/mTOR/MMP9 signaling pathway in DU145 cells[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6363-6370.
- [27] LI H M, KRSTIN S, WANG S H, et al. Capsaicin and piperine can overcome multidrug resistance in cancer cells to doxorubicin[J]. Molecules, 2018, 23(3): E577.
- [28] DE SOUZA GRINEVICIUS V M, KVIECINSKI M R, SANTOS MOTA N S, et al. *Piper nigrum* ethanolic extract rich in piperamides causes ROS overproduction, oxidative damage in DNA leading to cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 189: 139-147.
- [29] PRASHANT A, RANGASWAMY C, YADAV A K, et al. *In vitro* anticancer activity of ethanolic extracts of *Piper nigrum* against colorectal carcinoma cell lines [J]. Int J Appl Basic Med Res, 2017, 7(1): 67-72.
- [30] SRIWIRIYAJAN S, TEDASEN A, LAILERD N, et al. Anticancer and cancer prevention effects of piperine-free *piper nigrum* extract on *N*-nitrosomethylurea-induced mammary tumorigenesis in rats [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2016, 9(1): 74-82.
- [31] DENG Y, SRIWIRIYAJAN S, TEDASEN A, et al. Anti-cancer effects of *Piper nigrum* via inducing multiple molecular signaling *in vivo* and *in vitro* [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 188: 87-95.
- [32] 李利华. 黑胡椒提取物的抗氧化活性研究[J]. 中国调味品, 2016, 41(9): 36-39.
- [33] 张玲玲, 张鹏, 李士明, 等. 酿酒酵母检验黑胡椒挥发油抗氧化活性研究[J]. 食品科学, 2016, 37(23): 51-56.
- [34] 黄梅, 谭余庆, 罗俊, 等. 植物类中药抗细菌耐药性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 218-244.
- [35] 邹兰, 胡月英, 陈文学. 黑胡椒提取物对枯草芽孢杆菌生理代谢的影响[J]. 食品工业科技, 2015, 36(23): 148-151.
- [36] 邹兰, 胡月英, 陈文学. 黑胡椒石油醚相提取物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌机制研究[J]. 食品科技, 2018, 43(6): 245-249.
- [37] DE QUEIROZ CANCIAN M A, DE ALMEIDA F G, TERHAAG M M, et al. *Curcuma longa* L. -and *Piper nigrum*-based hydrolysate, with high dextrose content, shows antioxidant and antimicrobial properties [J]. LWT-Food Sci Technol, 2018, 96: 386-394.
- [38] PAULKUMAR K, GNANAJOBITHA G, VANAJA M, et al. *Piper nigrum* leaf and stem assisted green synthesis of silver nanoparticles and evaluation of its antibacterial activity against agricultural plant pathogens [J]. Sci World J, 2014, doi: 10.1155/2014/829894.
- [39] BUI T T, PIAO C H, SONG C H, et al. *Piper nigrum* extract ameliorated allergic inflammation through inhibiting Th2/Th17 responses and mast cells activation [J]. Cell Immunol, 2017, 322: 64-73.
- [40] HOU X F, PAN H, XU L H. Piperine suppresses the expression of CXCL8 in lipopolysaccharide-activated SW480 and HT-29 cells via downregulating the mitogen-activated protein kinase pathways [J]. Inflammation, 2015, 38(3): 1093-1102.

- [41] DOUCETTE C D, RODGERS G, LIWSKI R S, et al. Piperine from black pepper inhibits activation-induced proliferation and effector function of T lymphocytes[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(11):2577-2588.
- [42] REYNOSO-MORENO I, NAJAR-GUERRERO I, ESCAREÑO N, et al. An endocannabinoid uptake inhibitor from black pepper exerts pronounced anti-inflammatory effects in mice[J]. J Agri Food Chem, 2017, 65(43):9435-9442.
- [43] SUBEDEE L, SURESH R N, JAYANTHI M K, et al. Preventive role of Indian black pepper in animal models of Alzheimer's disease[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(4):FF01-FF04.
- [44] HRITCU L, NOUMEDEM J A, CIOANCA O, et al. Anxiolytic and antidepressant profile of the methanolic extract of *Piper nigrum* fruits in beta-amyloid (1-42) rat model of Alzheimer's disease[J]. Behav Brain Funct, 2015, 11:13.
- [45] 赵贤武, 黄丽平, 邓敏贞, 等. 高良姜、胡椒和槟榔有效成分对岗田酸诱导 p-tau 细胞模型的作用研究[J]. 中医学报, 2017, 32(11):2176-2180.
- [46] 赵晋炜, 程景民. 18 种单味中药提取物抗惊厥作用的药效学比较研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(5):593-596.
- [47] PARIM B N, HARISHANKAR N, BALAJI M, et al. Effects of *Piper nigrum* extracts; restorative perspectives of high-fat diet-induced changes on lipid profile, body composition, and hormones in Sprague-Dawley rats[J]. Pharm Biol, 2015, 53(9):1318-1328.
- [48] WANG L M, PALME V, ROTTER S, et al. Piperine inhibits ABCA1 degradation and promotes cholesterol efflux from THP-1-derived macrophages[J]. Mol Nut Food Res, 2017, doi:10.1002/mnfr.201500960.
- [49] ATAL S, VYAS S, PHADNIS P. Bio-enhancing effect of piperine with metformin on lowering blood glucose level in alloxan induced diabetic mice[J]. Pharmacognosy Res, 2016, 8(1):56-60.
- [50] SINGH N K, SAINI S P S, SINGH H, et al. *In vitro* assessment of the acaricidal activity of *Piper longum*, *Piper nigrum*, and *Zingiber officinale* extracts against *Hyalomma anatolicum* ticks[J]. Exp Appl Acarol, 2017, 71(3):303-317.
- [51] VINTURELLE R, MATTOS C, MELONI J, et al. *In vitro* evaluation of essential oils derived from *Piper nigrum* (Piperaceae) and *Citrus limonum* (Rutaceae) against the tick *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (Acari: Ixodidae)[J]. Biochem Res Int, 2017, doi:10.1155/2017/5342947.
- [52] SANTIAGO V S, ALVERO R G, VILLASEÑOR I M. *Aedes aegypti* larvicide from the ethanolic extract of *Piper nigrum* black peppercorns[J]. Nat Prod Res, 2015, 29(5):441-443.
- [53] CHOUHAN G, ISLAMUDDIN M, WANT M Y, et al. Leishmanicidal activity of *Piper nigrum* bioactive fractions is interceded via apoptosis *in vitro* and substantiated by Th1 immunostimulatory potential *in vivo* [J]. Front Microbiol, 2015, 6:1368.

[责任编辑 刘德文]