

胡椒属植物药理作用的研究概况

枉 前,张恩娟(第三军医大学新桥医院药学部,重庆 400037)

摘要 胡椒属植物化学成分丰富,包含了生物碱、黄酮、木脂素、挥发油及脂肪酸类等成分。在我国该属药物长期主要以通经络、祛风湿的作用入药,而近年来国内外对该属植物的化学成分和药理作用都作了大量的研究,发现其具有广泛的药理作用。本文结合新的研究进展,从胡椒属植物抗血小板聚集、抗炎、抗感染等方面回顾和介绍胡椒属在药理方面的研究进展。

关键词 胡椒属;海风藤;化学成分;药理研究

中图分类号:R931.71

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)03-0139-04

胡椒属(*Piper*)为胡椒科(*Piperaceae*)中最大的属。在我国本属植物有60多种,其中20多种入药,具有较广泛的分布,主要位于我国东南至西南各省区。民间多用作活血止痛和抗风湿性疾病药物,其中以海风藤使用较为广泛。海风藤的原植物,主要有风藤(*Piper kadsura*)、石楠藤(*Piper wallichii*)、山蒟(*Piper hancei*)和毛蒟(*Piper puberulum*)等^[1]。国内外对数十种胡椒属植物的化学成分和药理作用作了大量的研究,分离了生物碱、黄酮、木脂素、挥发油及脂肪酸类等多种化合物,并发现该属植物具有非常广泛的药理作用,现对该属植物主要药理活性研究综述如下。

1 抗血小板活性作用

20世纪70年代,药理研究发现石楠藤的提取物可以抑制血小板聚集,改善血流动力学,增加冠脉流量,改善心肌缺血和提高心肌耐缺氧的能力^[2]。不久Chang等从台湾产植物风藤中分离出了天然的血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)受体拮抗剂海风藤酮(kadsurenone),后北京医科大学也从风藤中发现了具有PAF拮抗活性的多种苯吡啶类新木脂素^[3],PAF是一种内源性的脂质因子,具有广泛的生物活性,是至今发现的最强的血小板聚集诱导剂。国内外学者对该属植物进行了大量的抗PAF活性成分筛选。李长龄等^[4]发现,山蒟的醇提取物有抑制PAF诱导的血小板聚集作用。韩桂秋等^[5]从石楠藤中分离到了3种PAF受体拮抗剂活性成分。沈志强等^[6]对12种滇产胡椒属植物的药理研究表明,所有醇提取物均能明显抑制PAF诱导的血小板聚集,其中部分醇提取物如短蒟(*Piper mulle-*

sua)等对花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)引起的血小板聚集也有显著的拮抗作用,因而推断可能存在PAF受体拮抗以外的其他机制。有研究发现,从醉椒(*P. methyssticum*)中分离的(+)-kavain能够通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的活性而降低血小板的聚集^[7]。Hua等^[8]对piperbetol, methylpiperbetol, piperol B, piperol A与银杏内酯B抑制PAF诱导的血小板聚集活性进行比较,银杏内酯B的活性分别为前4者的2.8, 1.2, 22.8和1.4倍。但前4者对ADP、AA及cAMP引起的血小板聚集均无明显抑制作用,表明其作用具有选择性。而吴庆立等研究发现风藤、石楠藤、山蒟和毛蒟对ADP诱导的血小板聚集也有明显的抑制作用^[11]。

2 抗炎作用

胡椒属植物,尤其是海风藤类药材的抗炎作用明显。吴庆立等研究发现,风藤和山蒟对巴豆油引起的炎症有较强的抑制作用,毛蒟次之,石楠藤的作用不明显^[11]。体外实验表明,胡椒属植物能通过影响炎性进程中一些关键酶的活性和炎性因子的释放来起到抗炎作用。风藤提取物对环氧化酶-1(cyclooxygenase, COX-1)具有剂量依赖性的抑制作用,与阿司匹林表现出了相同的抑制强度($IC_{50} = 251 \mu\text{g/mL}$),对磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)和脂肪氧化酶(12-lipoxygenase, 12-LO)也显示了较强的抑制作用, (IC_{50} 分别为 $147 \mu\text{g/mL}$, $85 \mu\text{g/mL}$)。同时对COX-2也有一定的抑制作用($IC_{50} = 631 \mu\text{g/mL}$)^[9]。Stohr等^[10]发现*P. sarmetosum*的正己烷提取浸膏有抑制COX-1及5-LO作用, IC_{50} 分别为19, $10 \mu\text{g/mL}$ 。由风藤中分离得到的化合物piperlactam S,能够抑制植物凝血素(phytohemagglutinin, PHA)刺激的T细胞增殖,机理

是阻止 T 细胞由 G 期向 S 期转化。同时 piperlactam S 能够抑制 T 细胞的炎性因子如 IL-2、IL-4、INF- γ 等的 mRNA 表达,以及减少 c-fos 蛋白的合成^[11]。近期有学者通过体外研究表明 19 种胡椒属植物提取成分能通过抑制 COX-1 和 5-LO 减少前列腺素 (prostaglandin, PG) 和白细胞三烯 (leukotriene) 的生物合成^[12],这 19 种胡椒属植物包括风藤、石楠藤、山茛和海南茛等 18 种在中国有分布。Hashimoto 等^[13]从醉椒中分离出了具有抑制 TNF α 释放作用的化合物 5,6-Dehydrokawain 和 yango-min,分析了其结构并成功实现了合成。

3 镇痛和镇静作用

对风藤、石楠藤、山茛和毛茛作小鼠扭体法实验证明,1/5LD₅₀的剂量均有明显的镇痛作用,以热板法实验,风藤和山茛表现了明显的镇痛作用。贺启芬等将 *Piper arboricola* 的挥发油、碱性和酸性部分,小鼠热板法均显镇痛作用,从中提取分离出的 3,4-二甲氧基苯丙酸及 3,4-二甲氧基苯丙酰氨单体,亦有镇痛作用,尤以后者更好。在此基础上,对后者进行药理研究,发现它镇痛、镇静作用虽不及吗啡、氯丙嗪,但毒性低,副作用小,且无成瘾性^[14]。McFerren 等^[15]对卵叶胡椒碱 (piperovatine) 的研究发现,从 *Piper piscatorum* 中发现的具有镇痛等神经系统作用的卵叶胡椒碱,其机理是增加细胞内钙离子浓度,其过程与副交感神经系统无关。有报道^[15]*P. nigrum* 的乙醇提取物以 2g/kg 剂量给小鼠灌胃,发现有抗惊厥、镇静、镇痛作用。对醉椒提取物的研究也发现有类似活性,其作用机制可能是通过影响脑内多巴胺水平^[16]。

4 抗感染作用

抗感染作用是胡椒属植物研究的热点之一,已发现其多种化学成分具有抗细菌、真菌和抗病毒的活性。

胡椒属具有抗微生物作用的成分较多,多为生物碱和黄酮类。Alberto 等^[17]报道来自 *Piper hispidum* 的化合物 N-[7-(3',4'-methylene-dioxyphe-nyl)-2(Z),4(Z)-heptadienoyl] pyrrolidine 有抑制分支孢子菌属 *Sphaerospermum* 活性。Renata 等^[18]发现从 *Piper arboreum* 中分离的 5 种酰胺类化合物和从 *Piper tuberculatum* 中分离的 8 种化合物具有抗分支孢子菌属活性。Danelutte 等^[19]从 *Piper crassinervium* 分离得到了可抑制分支孢子菌属和 *C. sphaerospermum* 的黄酮类和二氢黄酮类化合物。Pradhan 等^[20]从 *Piper nigrum* L. 中分离得到对金葡

菌、沙门氏杆菌和大肠杆菌有抑制作用的酚类化合物 3,4-dihydroxyphenyl ethanol glucoside 和 3,4-dihydroxy-6-N-(ethylamino) benzamide。Wiert 等^[21]报道胡椒属 *Piper stylosum* 的提取物具有广谱的抗菌活性。Orjala^[22]等报道从 *Piper aduncum* 中分离得到 5 种抗微生物活性的化合物。Lopez^[23]等发现 5 种从 *Piper lanceaeifolium* 中得到的苯甲酸衍生物具有抗白色念珠菌的作用,其中,黄酮类化合物 pinoembrin chalcone 的 90% 抑菌浓度为 100 μ g/mL。最近 *Piper regnellii* 的乙酸乙酯提取物也发现对金黄色葡萄球菌、细小杆菌有抑制作用,90% 抑菌浓度 (MIC) 为 1 000 μ g/mL;对金黄色葡萄球菌和粘草杆菌的 MIC 为 15.62 μ g/mL。

Lohezic 等^[25]报道从印度尼西亚植物 *Piper aduncum* 中发现了对于脊髓炎病毒有抑制作用的成分。

5 抗氧化作用

Nakatani^[26]等报道从 *Piper nigrum* 中分离得到的 5 种化合物,从 *P. retrofractum* 中分离得到的 7 种化合物及从 *P. baccatum* 分离得到的 2 种化合物都具有较强的抗氧化作用,其作用均强于天然抗氧化剂维生素 E。其中 feruperine 与人工合成的抗氧化剂丁羟茴醚 (BHA) 的抗氧化强度相似。Lei 等^[27]也发现 *Piper betle* 提取物具有抗氧化和抗血小板聚集活性。由风藤中分离得到的化合物 piperlactam S,发现可对铜诱导的 LDL 过氧化有抑制作用,对 H₂O₂/FeSO₄ 介导的血管内皮氧化损伤也有较好的保护作用,由于 LDL 过氧化和血管内皮损伤是动脉粥样硬化病理过程中的重要因素,提示了其可能对动脉粥样硬化具有防治作用^[28]。

6 抗肿瘤作用

1969 年, S. Takshashi 从风藤中分离出一个已知的环氧化合物 futoxide,该化合物被证实具有显著的抗癌活性,近年来的研究发现 futoxide 也存在于石楠藤、山茛和 *Piper clarkii* 中^[1]。Min 等^[29]发现 *Piper longum* 中的萜萘酰胺 (piperlonguminine) 对 α -黑色素细胞激素刺激的 B16 黑色素瘤细胞的黑素生成有抑制作用。Murakami 等^[30]通过对马来西亚 114 种植物提取物的抗 EB 病毒活性筛选后发现,包括 *Piper betle* 的叶提取物在内的几种植物提取物在 200mg/mL 的浓度下对促癌剂 12-O-hexadecanoylphorbol-13-acetate (HPA) 诱导的拉吉细胞 (Raji cell) 内 EB 病毒活性具有最为显著的抑制作用,提示了其抗 EB 病毒所致肿瘤的作用。

7 其他药理作用

Zhi 等^[31]报道 *P. nigrum* 的果实的水提取物 (0.1mg/mL) 对小鼠黑素细胞生长有近 3 倍的促进作用,其主要成分胡椒碱也对其生长有显著作用,均可使黑素细胞的树突增多变长。两者的活性可被蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的选择性抑制剂 - RO23128220 阻滞,表明作用与 PKC 有关。

胡椒属的杀虫作用主要包括两个方面:一方面用作抗寄生虫的药物如从 *Piper longum* 中得到的 pippali rsayana 对贾第鞭毛虫病表现了很好的治疗作用^[32],另一方面作为天然的对人体无害的植物杀虫剂,得到了更多的研究与应用。

此外,胡椒属植物及化学成分还具有降血糖、降血脂、抗疲劳、紫外线防护等多种药理作用。

8 结语

胡椒属植物具有复杂的化学成分和广泛的药理作用,以往对胡椒属植物的认识多局限于祛风湿和通经络作用,随着更多的活性成分和药理作用的发现,胡椒属植物在心血管系统、神经系统、感染和肿瘤方面开始显现出了令人欣喜的作用。已有的研究结果提示我们:

8.1 胡椒属植物在临床上的应用还比较局限,虽然在心血管和其他方面的应用已见报道,但我国还主要以海风藤用于风湿性疾病的治疗,这和我国有丰富的胡椒属植物资源以及该属植物广泛的药理活性不相符。对其更进一步的研究也会有利于胡椒属植物在多方面临床应用和更有效利用该属丰富的植物资源。

8.2 自 PAF 受体拮抗活性成分在胡椒属植物中被发现,而 PAF 被证明具有广泛的生物活性,胡椒属植物因此开始受到广泛的关注,其中木脂素类化合物的研究更是成为热点。但许多研究表明,胡椒属植物的药理作用并不局限于 PAF 拮抗作用,而和更多药理活性有关的生物碱类、黄酮类以及挥发油类化合物的研究还很缺乏。对胡椒属植物的有效化学成分筛选,已取得了许多进展,分离得到了并合成了许多有效的化合物,但胡椒属植物的化学成分分离和药理作用研究还远未结束,对其进一步的研究也必将会有更多结构新颖、活性强、机理独特的新型药物被发现和开发。

参考文献:

[1] 蔡少青,王 璇. 常用中药材品种整理与质量研究北方编(第六册)[M]. 北京医科大学出版社,2003:455.
[2] 李英衡. 海风藤的药理初步研究(四) - 防止去甲肾上腺素

引起的心肌坏死[J]. 第三军医大学学报,1979,(2):3.
[3] 马 迎,韩桂秋,王银叶. 海风藤中有 PAF 拮抗活性的苯骈呋喃类新木脂素[J]. 药学学报,1993,28(5):370.
[4] 李长龄,马 建,王银叶. 山萘醇提取物抗血小板活化因子作用的初步研究[J]. 北京医科大学学报,1987,19(5):337.
[5] 韩桂秋,黄 葵,魏丽华,等. 石楠藤 PAF 受体拮抗剂活性成分分离与鉴定(1)[J]. 北京医科大学学报,1987,19(4):243.
[6] 沈志强,陈植和,段 理. 滇产胡椒属植物醇提取物抗血小板活性研究[J]. 天然产物研究与开发,1999,11(2):27.
[7] Johannes G, Anne B, Petra W, et al. Antithrombotic action of the kava pyrone (+)-kavain prepared from *Piper methysticum* on human platelets[J]. *Planta Medica*, 1997, 63(1): 27.
[8] Hua WZ, YUAN YJ, Ding GC, et al. Piperbetol, methylpiperbetol, piperol A and piperol B: a new series of highly specific PAF receptor antagonists from *P. betle* [J]. *Planta Medica*, 1997, 63(4): 296.
[9] Rachel WL, G David L, Stephen PM, et al. Anti-inflammatory activity of Chinese medicinal vine plants[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, 85(1): 61.
[10] Stohr JR, Xiao PG, Bauer R. Isobutylamides and a new methylbutylamide from *Piper sarmentosum*[J]. *Planta Med*, 1999, 65(2): 175.
[11] Kuo YC, Yang NS, Chou CJ, et al. Regulation of cell proliferation, gene expression, production of cytokines, and cell cycle progression in primary human T lymphocytes by piperlactam S isolated from *Piper kadsura*[J]. *Mol Pharmacol*, 2000, 58(5): 1057.
[12] Joehen RS, PG Xiao, Rudolf B. Constituents of Chinese *Piper* species and their inhibitory activity on prostaglandin and leukotriene biosynthesis *in vitro* [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2001, 75(2-3): 133.
[13] Hashimoto T, Sukanuma M, Fujiki H, et al. Isolation and synthesis of TNF-alpha release inhibitors from Fijian kava (*Piper methysticum*) [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(4): 309.
[14] McFerren MA, Cordova D, Rodriguez E, et al. In vitro neuropharmacological evaluation of piperovatine, an isobutylamide from *Piper piscatorum* (Piperaceae) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 83(3): 201.
[15] Hu SL, Ao P, Tan HG. Pharmacognostical studies on the roots of *P. nigrum* L[J]. *Acta Horti*, 1996, 426: 175.
[16] Baum SS, Hill R, Rommelspacher H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats[J]. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 1998, 22(7): 1105.
[17] Alberto CA, Vanderlan DSB, Maria CMY, et al. Antifungal amide from leaves of *Piper hispidum*[J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 637.
[18] Renata V da S, Hosana M, Deboni N, et al. Antifungal amides from *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum*[J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(5): 521.
[19] Danelutte AP, Lago JH, Young MC, et al. Antifungal flavanones and prenylated hydroquinones from *Piper crassinervium* Kunth [J]. *Phytochemistry*, 2003, 64(2): 555.

是钙离子拮抗剂、作用于交感神经系统药和 ACEI。钙离子拮抗剂广泛应用于高血压、冠心病、脑血管病的治疗,被《中国高血压防治指南》列为第一线抗高血压药^[3],为高血压合并糖尿病首选治疗药。糖尿病用药中胰岛素、阿卡波糖、二甲双胍使用较多。

3.4 在此次调查中发现,合用6种以上药物的占62.4%,其中7~9种有210条,占总数的28.00%;10~12种有180条,占总数的24.00%。尽管老年人往往同时患有几种疾病,仍应避免同时给予太多的药物,宜视病情轻重缓急施治,以减少不良反应,因为药物不良反应的发生率与用药的种类往往呈正相关。有统计资料表明^[4],应用单种药物不良反应发生率为10.8%,而如同时应用6种药物,不良反应发生率将上升到27%。

3.5 通过 PASS 软件系统审查发现的用药错误,实际执行中并未导致不良反应发生(待研究)。但对于 PASS 的提示,医生还是应该给与足够重视。部分不合理用药医嘱,如“静推氯化钾注射液”,是由

于医生电脑输入错误造成,但实际并未执行。

总之,老年人比一般人群使用更多的药物,且常是混合使用,因而面临着发生更多不良反应的危险,因此,开具处方时,应复习患者的用药史,注意老年人个体差异、疾病特点,选用药物时应权衡利弊,注意药代动力学、药效动力学和老年人的用药特点,应尽量将药物不良反应减少到最低限度,以发挥药物应有的作用,从而达到预期的效果。

参考文献:

- [1] 丛骆骆,袁孝曾,汪洋,等.老年患治疗药物利用的研究及处方分析[J].航空航医药,1998,9(3):127.
- [2] 邹豪,邵元福,朱才娟,等.医院药品 DDD 数排序分析的原理及利用[J].中国药房,1996,7(5):215.
- [3] 中国高血压防治指南起草委员会编.中国高血压防治指南[J].高血压杂志,2000,8(2):103.
- [4] 郭秀芳,史艳光.对15000张老年患者处方中不合理用药的分析[J].中国医院用药评价与分析,2002,2(1):6.

收稿日期:2005-07-22

(上接第141页)

- [20] Pradhan KJ, Variyar PS, Bandekar JR. Antimicrobial activity of novel phenolic compounds from green pepper *Piper nigrum* L[J]. *Lebensm. Wiss. u. Technol*, 1999, 32, 121.
- [21] Wiart C, Hannah NA, Yassim M, et al. Antimicrobial activity of tiger's betel (*Piper porphyrophyllum* N. E. Br., Piperaceae) [J]. *Phytother Res*, 2004, 18(9): 783.
- [22] Orjala J, Erdelmeier CA, Wright AD, et al. Five new prenylated p-hydroxybenzoic acid derivatives with antimicrobial and molluscicidal activity from *Piper aduncum* leaves [J]. *Planta Med*, 1993, 59(6): 546.
- [23] Lopez A, Ming DS, Towers GH. Antifungal activity of benzoic acid derivatives from *Piper lanceaeifolium* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(1): 62.
- [24] Pessini GL, Dias FBP, Nakamura CV, et al. Antibacterial activity of extracts and neolignans from *Piper regnellii* (Miq.) C. DC. var. *pallescens* (C. DC.) Yunck [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2003, 98(8): 1115.
- [25] Lohezic LDF, Bakhtiar A, Bezin C, et al. Antiviral and cytotoxic activities of some Indonesian plants [J]. *Fitoterapia*, 2002, 73(5): 400.
- [26] Nakatani N, Inatani R, Ohta H, et al. Chemical constituents of peppers (*Piper* spp.) and application to food preservation: naturally occurring antioxidative compounds [J]. *Environ Health Perspect*, 1986, 67(8): 135.
- [27] Lei D, Chan CP, Wang YJ, et al. Antioxidative and antiplatelet effects of aqueous inflorescence *Piper betle* extract [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(7): 2083.
- [28] Tsai JY, Chou CJ, Chen CF, et al. Antioxidant activity of piperlactam S: prevention of copper-induced LDL peroxidation and amelioration of free radical-induced oxidative stress of endothelial cells [J]. *Planta Med*, 2003, 69(1): 3.
- [29] Min KR, Kim KS, Ro JS, et al. Piperlonguminine from *Piper longum* with inhibitory effects on alpha-melanocyte-stimulating hormone-induced melanogenesis in melanoma B16 cells [J]. *Planta Med*, 2004, 70(12): 1115.
- [30] Murakami AA, Li AM, Mat-Salleh K, et al. Screening for the in vitro anti-tumor-promoting activities of edible plants from Malaysia [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2000, 64(1): 9.
- [31] Zhi XL, Hoult JRS, Dorothy CB, et al. Stimulation of mouse melanocyte proliferation by *Piper nigrum* fruit extract and its main alkaloid, piperine [J]. *Planta Medica*, 1999, 65(7): 600.
- [32] Agarwal AK, Tripathi DM, Sahai R, et al. Management of giardiasis by a herbal drug *Pippali Rasayana*: a clinical study [J]. *J Ethnopharmacol*, 1997, 56(3): 233.

收稿日期:2005-12-8