

· 综述 ·

花椒属植物中生物活性成分研究近况

王宇¹, 巨勇^{1*}, 王钊²

(1. 清华大学 化学系生命有机磷教育部重点实验室, 北京 100084; 2. 清华大学 生物科学与技术系中药研究室, 北京 100084)

摘要: 综述了近 10年来花椒属 (*Zanthoxylum* L.) 植物中发现的新化合物及其生物活性研究概况, 并且简单讨论了化合物结构同生物活性之间的关系。

关键词: 花椒属; 化学成分; 生物活性; 构效关系

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)07-0666-05

Recent progress in bioactive constituents from plants of *Zanthoxylum* L.WANG Yu¹, JU Yong¹, WANG Zhao²

(1. Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry, Ministry of Education, Department of Chemistry;

2. Laboratory of Chinese Materia Medica, Department of Biological Sciences

and Technology, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Key words *Zanthoxylum* L.; chemical constituents; bioactivity; structure-activity relationship

花椒属 (*Zanthoxylum* L.) 属芸香科 (Rutaceae), 此属植物全世界约有 250种, 我国约有 45种, 其果实、根、茎、叶均作药用, 具有镇痛、麻醉、抑菌、杀虫、抗癌等功效。有关该属植物的形态组织学研究和前期化学成分研究已有报道^[1,2]。本文就近 10年来该属植物中的生物活性成分研究情况予以介绍。

1 花椒属植物中发现的新化合物

近年来从花椒属植物中发现的新化合物主要有生物碱、酰胺、木脂素、香豆素及三萜、甾醇、烃类和黄酮等成分。

1.1 生物碱: 生物碱类化合物具有多种特殊而显著的生理作用, 主要有抑制血小板凝集, 细胞毒活性, 抑制 DNA 异构酶和选择性抑菌作用。结构见图 1(1~24)^[3-15], 其中青花椒碱 (schinifoline) (1) 是第一个从花椒属植物中发现的 4-喹啉酮类生物碱^[3]; simulanoquinoline (2) 是天然存在的二聚生物碱中第一个发现是由二氢苯并菲啶 (dihydrobenzo [c] phenanthridine) 和 2-羟基喹啉 (2-quinolone) 之间通过碳-碳键连接形成的生物碱^[4]。

1.2 酰胺: 酰胺类化合物是花椒属植物中常见的生物活性成分, 近期发现的新化合物的结构见图 1(25~34)^[16-20]。

1.3 木脂素: 木脂素 (lignans) 是一类在生物体内由双分子苯丙素衍生物聚合而成的化合物。主要生物活性有抗癌、致泻、强壮、杀虫、毒鱼及肌肉松弛等作用。其分子中常有多个不对称碳原子, 遇酸碱易异构化, 生物活性常和该化合物的构型有关。从该属植物中发现的新的木脂素见图 1(35~

40)^[20-24]。

1.4 香豆素: 香豆素 (coumarin) 是邻羟桂皮酸的內酯, 具有芳香甜味。香豆素在植物体内低浓度时刺激发芽和生长, 高浓度时则抑制发芽和生长。香豆素在动物体内有毒性, 抗菌, 毒鱼, 平滑肌松弛, 抗凝血和光敏等生理作用。从该属植物中发现的新的香豆素见图 1(41~48)^[25-26], 其中 43~45 能够抑制血小板凝集。

1.5 黄酮: 黄酮类化合物 (flavonoids) 是植物中常见的一类生物活性成分。近年来从花椒属植物中发现的新的黄酮见图 1(49~51)^[24,27], 其中 49 具有抑制血小板凝集的作用^[23]。

1.6 其他类型的化合物: 90年代以来从花椒属植物中新发现的其他类型的各种化合物结构见图 1(52~55)^[23,24,28]。

2 花椒属植物成分的生物活性及构效关系研究

2.1 驱虫作用: 花椒属植物中的很多品种都具有驱除肠内寄生虫的作用, 如秦椒 *Zanthoxylum piperitum* DC., *Z. limonella*, 花椒 *Z. bungeanum* Maxim 等^[29]。花椒油中含有的 ascaridole 是一种应用广泛的驱虫剂。Andress N 等人在研究了 *Z. liebmannianum* 后, 证明其水提液能够减少绵羊肠道中线虫虫卵的数量, 同时生物活性实验表明, 花椒属植物普遍含有的酰胺 α -anshool 对蛔虫有致命的毒性^[29]。

2.2 杀虫作用: 路纯明等人对花椒挥发油组分进行分离和鉴定, 证明其中含有的 β -水芹烯 (β -phellandrene) 和里哪醇 (linalool) 具有较好的杀灭拟谷盗成虫的作用^[30]。

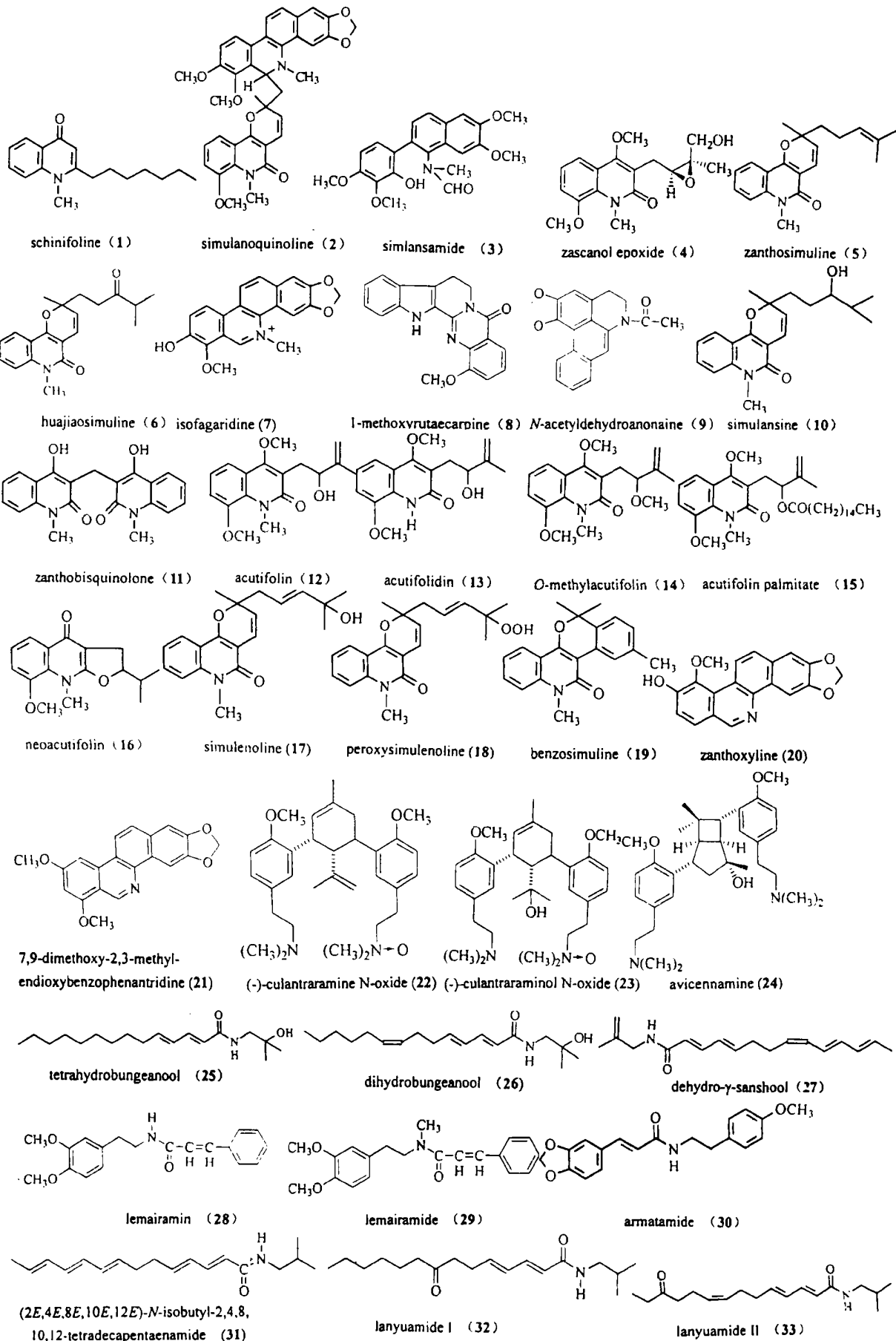
2.3 抗菌作用: 花椒对几种储藏霉菌, 如玉霉、储藏曲霉和

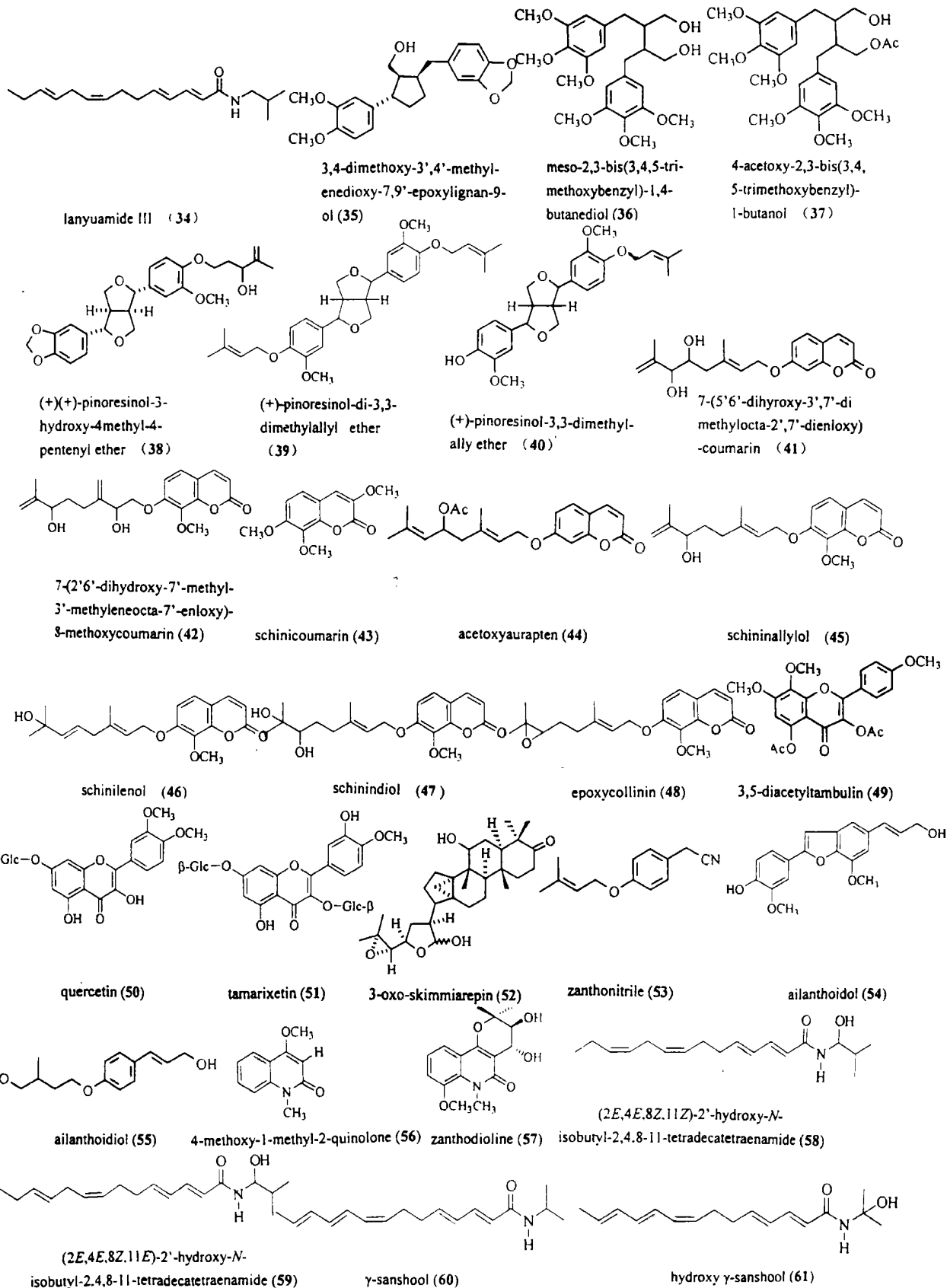
* 收稿日期: 2001-12-25

基金项目: 国家自然科学基金 (20172033)

作者简介: 王宇 (1978-), 女, 2001年清华大学化学系本科毕业, 获理学学士学位。现在美国俄亥俄州立大学攻读化学生物学博士学位。

* 通讯作者 Tel (010) 62772259





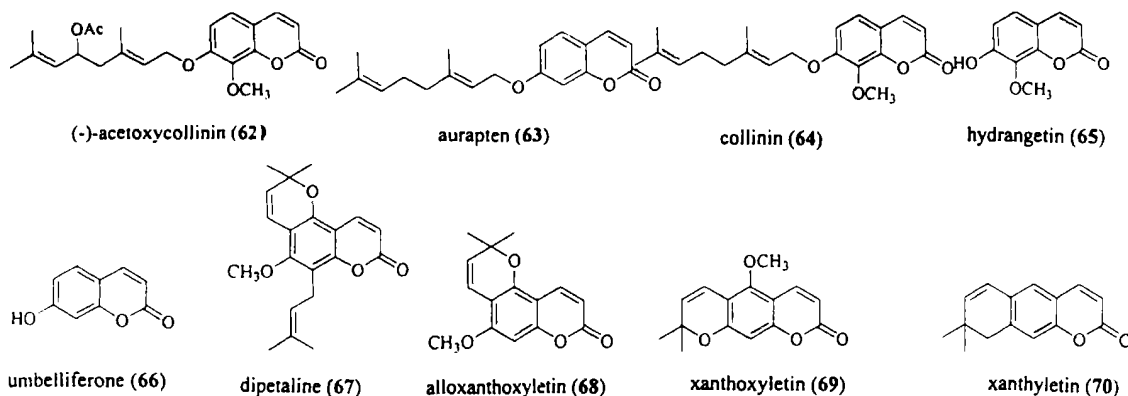


图 1 近年来从花椒属植物中发现的新化合物及生物活性成分

青霉等都有抑制效果。花椒属植物中含有的苯并菲啶生物碱,如 chelerythrine 和 dihydrochelerythrine 等,大多具有抗菌活性和细胞毒(cytotoxic)活性从香椒子 *Z. schinifolium* Sieb. et Zucc. 中首次分离到的青椒碱(1),对革兰氏阳性菌有很好的选择抑制活性^[3]。

2.4 抑制血小板凝集作用:花椒属植物中含有的生物碱很多都具有抑制血小板凝集的活性,根据结构不同,这种抑制作用也表现出较大的差异。Sheen W S 等人发现吡啶类生物碱 1-羟基吴茱萸次碱,吴茱萸次碱和 1-甲氧基吴茱萸次碱(1-methoxyrutaecarpine 8)具有体外抗血小板凝集因子(PAF)作用。这 3 种生物碱对于由 AA(arachidonic acid)诱导的血小板聚集的抑制作用比由胶原蛋白(collagen)诱导的血小板聚集的抑制作用强,但由于它们对由胶原蛋白诱导的血小板聚集也有抑制作用,所以它们的抗 PAF 机制可能与阿司匹林不同^[8,31]。

Chen I S 等人研究了野花椒 *Z. simulans* Hance,发现其中含有的阿朴啡类生物碱 *N*-acetyldehydroanonaine, *N*-acetylanonaine 和 *N*-acetylnornuciferine^[9,10,12];喹诺酮类生物碱 simulenoline, benzosimuline, zanthobungeanin, edulitine, huajiaosimuline^[12];喹啉类生物碱 γ -fagarine, skimmianine, robustine^[12];苯并菲啶类生物碱 decarine 以及吡啶酮类生物碱 arborinine^[12]等都具有抗血小板凝集的作用。其中只有 huajiaosimuline 可以抑制由凝血酶(thrombin)诱导的血小板凝集。值得注意的是,4-methoxy-1-methyl-2-quinolone (56)能够有选择地抑制由 AA 诱导的血小板凝集。而喹诺酮类生物碱 peroxysimulenoline(18)和 zanthodioline(57),根本不抑制血小板凝集;simulenoline(17)和 benzosimuline(19)虽然具有抑制 PAF 的活性,但是不具有选择抑制性。造成活性差异的原因可能是喹诺酮类生物碱中吡喃环的存在^[12]。此外,chelerythrine, dictamine^[36]和 avicine pseudocyanide^[32] 也具有很强的抑制血小板凝集活性。

酰胺也是花椒属植物中所含的一类抗 PAF 物质。Chen I S 等人研究发现 lanyuamide I(32), lanyuamide II(33), tetrahydrobungeanol (25), (2*E*, 4*E*, 8*Z*, 11*Z*) 及 (2*E*, 4*E*, 8*Z*, 11*Z*)-2'-hydroxy-*N*-isobutyl-2, 4, 8-11-tetradecatrienamamide (58, 59), γ -sanshool (60) 和 hydroxy γ -sanshool (61)是全缘叶花椒 *Z. integrifolium* (Merr.) Men. 中主要

抗血小板凝集成分。后 4 种酰胺的活性实验数据还表明连在 5 位上的碳链中双键数越多,抗血小板凝集活性越低^[24]。

Shen W S 等人从橐叶花椒 *Z. ailanthoides* Sieb. et Zucc. 中得到的 dihydroalataamide 对由 AA 诱导产生的血小板凝集具有选择抑制性,而 *N*- ρ -coumaroyltyramine 能够显著地抑制 DAP 诱导的血小板凝集^[28]。

除生物碱和酰胺外,花椒属植物中含有的其他类型的化学成分对血小板的凝集也有一定的抑制作用。如 *Z. integrifolium* 含有的黄酮 3, 5-diacetyltambulin (49), prudemestine^[24], *Z. simulans* 中含有的香豆素 aesculetin dimethyl ether^[12], *Z. schinifolium* 中含有的香豆素 schinicomarin (43), acetoxyaauraptin (44), schininallyol (45), (-)-acetoxycollinin(62), auraptin(63), collinin (64)等都具有抗血小板凝集的作用。生物活性实验表明,auraptin 和 collinin 的抑制活性更高,而从同种植物中得到的香豆素 hydrangetin (65)和 umbelliferone(66)则不具有抑制血小板凝集的作用。通过比较发现,7 位萜烯基或氧化萜烯基的存在,使得香豆素抑制血小板凝集的活性得以提高^[26]。

2.5 细胞毒活性:在 Chen I S 等人的实验中 simulenoline (17), benzosimuline(19)和 huajiaosimuline 表现出很强的细胞毒活性,其中 huajiaosimuline 的活性大大强于前两者^[12]。从北美花椒 *Z. americanum* Mill 中分离到的 4 个香豆素: dipetaline (67), alloxanthoxyletin (68), xanthoxyletin (69), xanthyletin (70), 它们均具有不同程度的细胞毒活性,其中含异戊二烯基的香豆素(67)活性最强。它们能够阻断胸苷进入白血病细胞(HL-60)进而抑制 DNA 的合成。通过比较发现,4 个香豆素中含有异戊二烯基对活性的贡献比甲氧基的贡献更大,而且角形骨架的吡喃香豆素活性明显高于线形骨架的吡喃香豆素^[33]。

2.6 抑制 DNA 异构酶:DNA 异构酶在 DNA 合成复制过程中具有重要作用,直接影响到细胞的生长和分裂,因此 DNA 异构酶抑制剂的研究对于开发抗癌药物具有重大意义。从花椒属植物中分离得到的 isofagaridine(7), nitidine, chelerythrine 等化合物具有对 DNA 异构酶的抑制作用^[7]。另外,香豆素 collinin 和苯并菲啶类生物碱 oxynitidine 具有抑制乙肝病毒(HBV)DNA 复制的功能^[25]。该属植物成分中

某些化合物具有对 DN A 异构酶的抑制作用,可能是其细胞毒活性的主要机制。

3 结语

由以上研究结果可以看出,花椒属植物在我国资源丰富,其生物活性成分种类繁多,各类生物活性化合物的构效关系研究尚属起步,有待进一步深入而系统的研究。

参考文献:

- [1] 熊泉波,施大文.花椒及其同类品的形态组织学研究[J].药学学报,1991,26(12): 938-947.
- [2] 孙小文,段志兴.药用植物研究进展[J].药学学报,1996,31(3): 231-240.
- [3] 刘锁兰,魏璐雪,王 动,等.青花椒化学成分的研究[J].药学学报,1991,26(11): 836-840.
- [4] Wu S J, Chen I S. Alkaloids from *Zanthoxylum simulans*[J]. Phytochemistry, 1993, 34(6): 1659-1661.
- [5] Wu S J, Chen I S, Chern C Y, et al. Structure and synthesis of simulansamide, A platelet aggregation inhibitor from *Zanthoxylum simulans* [J]. J Chin Chem Soc, 1996, 43(2): 195-198.
- [6] Brader G, Wurz G, Greger H, et al. Novel prenylated 2-quinolinones from east Asian *Zanthoxylum* species [J]. Liebigs Ann Chem, 1993, (4): 355-358.
- [7] Fang S D, Wang L K, Hecht M S. Inhibitors of DN A topoisomerase I isolated from the roots of *Zanthoxylum nitidum* [J]. J Org Chem, 1993, 58(19): 5025-5027.
- [8] Show W S, Tsai I L, Teng C M, et al. Indolopyridoquinazoline alkaloids with antiplatelet aggregation activity from *Zanthoxylum integrifolium* [J]. Planta Med, 1996, 62(2): 175-176.
- [9] Chen I S, Wu S J, Leu Y L, et al. Alkaloids from root bark of *Zanthoxylum simulans* [J]. Phytochemistry, 1996, 42(1): 217-219.
- [10] Chen I S, Wu S J, Lin Y C, et al. Dimeric 2-quinolone alkaloid and antiplatelet aggregation constituents of *Zanthoxylum simulans* [J]. Phytochemistry, 1994, 36(1): 237-239.
- [11] Arruda S P M, Fernandes B J, Silva M F G F, et al. Quinolone alkaloids from *Zanthoxylum acutifolium* [J]. Phytochemistry, 1992, 31(10): 3617-3619.
- [12] Chen I S, Tsai I W, Teng C M, et al. Pyranoquinoline alkaloids from *Zanthoxylum simulans* [J]. Phytochemistry, 1997, 46(3): 525-529.
- [13] Moura N F, Ribeiro H B, Machado E C S, et al. Benzophenanthridine alkaloids from *Zanthoxylum rhoifolium* [J]. Phytochemistry, 1997, 46(8): 1443-1446.
- [14] Sukari M A, Salim W S W, Ibrahim N H, et al. Phenanthridine alkaloids from *Zanthoxylum myriacanthum* [J]. Fitoterapia, 1999, 70: 197-199.
- [15] Thuy T T, Porzel A, Ripperger H, et al. Bishordeninyl terpene alkaloids from *Zanthoxylum avicennae*[J]. Phytochemistry, 1999, 50(5): 903-907.
- [16] Xiong Q B, Shi D W, Yamamoto H, et al. Alkylamides from pericarps of *Zanthoxylum bungeanum* [J]. Phytochemistry, 1997, 46(6): 1123-1126.
- [17] Adesina S K, Olugbade T A, Akinwusi D D, et al. New amides from *Zanthoxylum lemairei* pericarps [J]. Planta Med, 1997, 63(3): 286-287.
- [18] Kalia N K, Singh B, Sood R P. A new amide from *Zanthoxylum armatum* [J]. J Nat Prod, 1999, 62(2): 311-312.
- [19] Kashiwada Y, Ito C, Katagiri H, et al. Amides of the fruit of *Zanthoxylum* spp. [J]. Phytochemistry, 1997, 44(6): 1125-1127.
- [20] Chen I S, Chen T L, Lin W Y, et al. Isobutylamides from the fruit of *Zanthoxylum integrifolium* [J]. Phytochemistry, 1999, 52(2): 357-360.
- [21] Cuca L E, Martinez J C, Monache F D. 7,9'-epoxy lignan and other constituents of *Zanthoxylum culantrillo* [J]. Phytochemistry, 1998, 47(7): 1437-1439.
- [22] Ngouela S, Tsamo E, Connolly J D. Lignans and other constituents of *Zanthoxylum heitzii* [J]. Phytochemistry, 1994, 37(3): 867-869.
- [23] Arruda M S P, Fernandes J B, Vieira P C, et al. Protolimonoid and lignans from *Zanthoxylum petidare* [J]. Phytochemistry, 1994, 36(5): 1303-1306.
- [24] Chen I S, Chen T L, Chang Y L, et al. Chemical constituents and biological activities of the fruit of *Zanthoxylum integrifolium* [J]. J Nat Prod, 1999, 62(6): 833-837.
- [25] Chang C T, Doong S L, Tsai I L, et al. Coumarins and anti-HBV constituents from *Zanthoxylum schinifolium* [J]. Phytochemistry, 1997, 45(7): 1419-1422.
- [26] Chen I S, Lin Y C, Tsai I L, et al. Coumarins and antiplatelet aggregation constituents from *Zanthoxylum schinifolium* [J]. Phytochemistry, 1995, 39(5): 1091-1097.
- [27] Xiong Q B, Shi D W, Mizuno M. Flavonol glucosides in pericarps of *Zanthoxylum bungeanum* [J]. Phytochemistry, 1995, 39(3): 723-725.
- [28] Sheen W S, Tsai I L, Teng C M, et al. Norneolignan and phenyl propanoid from *Zanthoxylum ailanthoides* [J]. Phytochemistry, 1994, 36(1): 213-215.
- [29] Navarrete A, Hong E. Anthelmintic properties of a-sanshool from *Zanthoxylum liebmannianum* [J]. Planta Med, 1996, 62(3): 250-251.
- [30] 路纯明,卢奎,严以谨,等.花椒挥发油组分的分离鉴定及其对杂拟谷盗成虫毒性测定的初步研究[J].中国粮油学报,1995(6): 70-74.
- [31] 陈聪颖,陆阳.全缘花椒中抗 PAF 的吲哚生物碱[J].中草药,1997,28(4): 253.
- [32] Ko F N, Hsiao G, Chen I S, et al. Inhibition of collagen-induced platelet aggregation and adhesion by a pseudocyanide derivative of avicine isolated from *Zanthoxylum integrifolium* Merr. [J]. Biochem Pharmacol, 1993, 46(7): 1165-1173.
- [33] Ju Y, Still C C, Sacalis J N, et al. Cytotoxic coumarins and lignans from extracts of the northern Prickly Ash (*Zanthoxylum americanum*) [J]. Phytother Res, 2001, 15(5): 441-443.

敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本,包括:1974-1975年,1976年,1979年,1985-1994年(80元/年);1995-1997年(110元/年);1998年(135元);2000年(180元);2001年(200元);1996年增刊(50元);1997年增刊(45元);1998年增刊(70元);2000年增刊(70元);2001年增刊(70元)。欢迎来函来电订购,电话:022-27474913;022-23006821(传真)。