

花椒属植物抗感染作用研究进展

娄京荣^{1,2}, 郑重飞², 李莹², 王文雪^{1,2}, 齐超^{1,2}, 姚庆强^{2*}

1. 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250200

2. 山东省医学科学院药物研究所 国家卫生部生物技术药物重点实验室 山东省罕见病重点实验室, 山东 济南 250062

摘要:芸香科花椒属 *Zanthoxylum* 植物在我国有 50 余种, 是十分重要的中药, 具有多种药理活性, 尤其是抑制病原微生物和寄生虫生长作用, 可以作为抗感染药物的来源。对近年来花椒属植物抗感染性作用成分的研究进展进行综述, 所涉及的感染性病原体包括细菌、真菌、病毒、寄生虫, 以期寻找结构新颖和具有新的作用机制的抗感染药物提供参考。

关键词:花椒属; 抗细菌; 抗真菌; 抗病毒; 抗疟疾

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)22-5477-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.036

Progress on anti-infectious activities of plants from genus *Zanthoxylum*

LOU Jing-rong^{1,2}, ZHENG Zhong-fei², LI Ying², WANG Wen-xue^{1,2}, QI Chao^{1,2}, YAO Qing-qiang²

1. School of Medicine and Life Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Jinan 250200, China

2. Key Laboratory for Biotech-Drugs of Ministry of Health, Key Laboratory for Rare & Uncommon Diseases of Shandong Province, Shandong Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

Abstract: There are more than 50 species of *Zanthoxylum* (Rutaceae) plants in China, which are very important Chinese materia medica and natural medicines. It has a variety of pharmacological activities, among which one of the important activities is to inhibit the growth of pathogenic microorganisms and parasites, which can be used as the source of anti-infection drugs. This paper reviews the progress on anti-infective activities of the plants of genus *Zanthoxylum* in recent years, covering infectious pathogens from bacteria, fungi, viruses to parasites, in order to provide references for the search of novel structural compounds and anti-infective drugs with new mechanisms.

Key words: *Zanthoxylum* L.; antibacteria activity; antifungus activity; antiviral activity; antiparasites activity

感染性疾病是由病原微生物(细菌、真菌、病毒)和寄生虫所致。近年来随着抗菌药物的长期使用,细菌、真菌耐药性问题日益突出,多药耐药菌、超级细菌日益威胁着人类生命安全。食源性寄生虫病相关疫情增多,发病率大幅增加。因此寻找结构新颖和具有新的作用机制的抗感染药物以满足临床治疗的需要依然是一个迫切的任务。

中医药的临床应用已有几千年的历史,中药疗效确切、来源广泛、活性物质多样,其中一些中药组分或其单体成分具有抗感染作用^[1-2]。因此从中药和天然药物中寻找新的抗感染药物是一个可行的途径。芸香科(Rutaceae)花椒属 *Zanthoxylum* L. 植物约 250 种,主要分布于东亚和北美,我国有 50

余种,南北均产。该属植物具有多种药理活性,其中抑制病原微生物和寄生虫生长尤为显著。本文对近年来花椒属植物抗感染性作用成分的研究进展进行综述。

1 抗细菌作用

1.1 革兰阳性菌

1.1.1 金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) 金黄色葡萄球菌是医院和社区获得性感染的重要病原菌。随着抗菌药物的广泛应用,耐药菌株也随之增多,特别是 MRSA 增加了治疗难度,导致临床可用药物减少,研发新抗金黄色葡萄球菌药物很有必要。

来源于花椒属的多种有效部位和单体成分对金

收稿日期: 2018-03-22

作者简介: 娄京荣,在读硕士,从事天然药物化学研究。Tel: 18765803359 E-mail: al247775897@126.com

*通信作者 姚庆强,研究员,硕士生导师,主要从事天然药物化学研究。Tel: (0531)82595867 E-mail: yao_imm@163.com

黄色葡萄球菌有不同程度的抑制作用,有些成分的活性强度可与临床常用抗菌药相当。

花椒 *Z. bungeanum* Maxim.^[3-7]、青花椒 *Z. schinifolium* Sieb. et Zucc.^[6]、藤椒 *Z. armatum* DC.^[6]、肖花椒 *Z. zanthoxyloides* Lam. et Watson^[8]、*Z. xanthoxyloides* Waterm.^[9-10]、*Z. leprieurii* Guill. et Perr.^[10]、筋樨花椒 *Z. avicennae* Lam 叶^[11]、翅花椒 *Z. alatum* Roxb.^[12]、花椒水与醇提物^[5]、花椒叶提取物^[13]、蚬壳花椒 *Z. dissitum* Hemsley 中性亲脂性成分^[14]、竹叶椒 *Z. piperitum* DC. 片^[15]、花椒籽中分离出的抗菌肽^[16-17]对金黄色葡萄球菌生长均表现出抑制作用。从 *Z. budrunga* Wall.^[18]叶与树干中得到的石油醚、甲醇、三氯甲烷3个部分对金黄色葡萄球菌均有抑制作用。

花椒属植物中分离出的一些单体化合物对金黄色葡萄球菌也有抑菌作用。从两面针 *Z. nitidum* (Roxb.) DC. 根^[19]中提纯的茵芋碱、8-甲氧基二氢白屈菜红碱、8-甲氧基-9-羟基白屈菜红碱、鹅掌楸碱和两面针碱对金黄色葡萄球菌都有抑制作用,其中茵芋碱抑制效果与磺胺甲恶唑相当。鹅掌楸碱对 β -内酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类、大环内酯类、利福平和四环素等金黄色葡萄球菌耐药菌也有较强的抑制效果。从两面针^[20]中获得的 artanin (Ar)、异茴芹内酯(Is)、珊瑚菜内酯(Ph)、5-geranyloxy-7-methoxy-coumarin (Gwm)对多种 MRSA 都有抑制作用。Gwm 对 MRSA098、MRSA234 效果好;Ar 对 MRSA098、MRSA135 效果好;Ph 对 MRSA098 效果好。从 *Z. rhetsa* Roxb.^[21]提取的化合物 zanthorhetsamide、*N*-(4-甲氧基乙基)苯甲酰胺、阿拉塔酰胺、二氢白屈菜红碱、6-丙酮二基-二氢白屈菜红碱、细辛脂素、霍斯菲尔德碱、5,7,8-三甲氧基香豆素、白鲜碱对金黄色葡萄球菌效果较好,其中二氢白屈菜红碱对 MRSA 活性较好。从 *Z. rhoifolium* Lam^[22]中提取的二氢白屈菜红碱、博落回醇碱、白屈菜赤碱、花椒素、勒欐碱对金黄色葡萄球菌有抑制作用。从 *Z. clavaherculis* L.^[23]中提取的白屈菜赤碱对大环内酯类耐药金黄色葡萄球菌 RN4220 [Msr (A)]、耐四环素金黄色葡萄球菌 XU212 [Tet (K)]、大环内酯类耐药金黄色葡萄球菌 1199-B [Nor (A)]、氟喹诺酮类耐药金黄色葡萄球菌 ATCC25923 都有较好的抑制效果。白屈菜赤碱对 Msr (A) 的活性优于诺氟沙星、红霉素,对 Tet (K) 的活性优于红霉素、四环素,对 Nor (A) 的活性优于诺氟沙星、

四环素,对 ATCC25923 的活性优于诺氟沙星。

1.1.2 表皮葡萄球菌 *Staphylococcus* 和白色葡萄球菌 *Staphylococcus albus* 表皮菌是医院内感染的重要病原菌。白色葡萄球菌可致新生儿白色葡萄球菌败血症、白色葡萄球菌肺炎、猪白色葡萄球菌性皮炎、脓疱疹、心脏瓣膜手术后心内膜炎。

花椒精油与花椒水提物^[16]对表皮葡萄球菌有明显的抑制作用且精油效果更好。从 *Z. rhoifolium*^[22]中提取的二氢白屈菜红碱、博落回醇碱、白屈菜赤碱、花椒素、勒欐碱对表皮葡萄球菌有抑制作用。从 *Z. hyemale* A. St. Hill^[24]的新鲜幼叶、新鲜成叶、果与花中提取的精油对表皮葡萄球菌有抑制作用,其中果与花中提取的精油抑菌效果最好。花椒毒酚对白色葡萄球菌最小杀菌浓度为 2 $\mu\text{g/mL}$ ^[25]。通过水蒸气蒸馏法、微波炉萃取法得到的野花椒 *Z. simullans* Hance 提取物对白色葡萄球菌有抑制作用,水蒸气蒸馏法得到的提取物比微波炉萃取法效果更好^[26]。

1.1.3 蜡样芽孢杆菌 *Bacillus cereus frankland* 大多数蜡样芽孢杆菌会产生毒素,对人体产生不同程度的危害,在夏秋季极易引发食物中毒。*Z. xanthoxyloides*^[9-10]和 *Z. leprieurii* 精油^[10]对蜡样芽孢杆菌有抑制效果。*Z. budrunga*^[18]叶与树干的石油醚、三氯甲烷、甲醇3个部分提取物对蜡状芽孢杆菌均有抑制作用,尤其是树干的三氯甲烷提取部位与卡那霉素作用相当。汉源花椒精油^[3]对蜡状芽孢杆菌有抑制作用,其中最小抑菌浓度(MIC)为 2.5 mg/mL。

1.1.4 结核杆菌 *Tubercle bacillus* 结核分枝杆菌又称结核杆菌,是引起结核病的病原菌。我国结核病患者人数超过千万,且 25% 的结核病患者具有传染性,已成为社会公共卫生问题。

Z. leprieurii^[27]对利福平耐药菌株、异烟肼耐药菌株、结核杆菌具有强的抑制作用,并且发现甲醇提取部分比三氯甲烷提取部分活性更强。Huang 等^[28]发现屏东花椒 *Z. wutaiense* Chen 甲醇提取物对结核分枝杆菌 H37Rv 体外 MIC 为 21.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$,从甲醇提取物中分离出的 methyl-7-methoxyanodendroate、7-methoxywutaiifuranal、白鲜碱、5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxybenzofuran、methyl-demethoxywutaiensate、 γ -崖椒碱、wutaiensal、缬草酸对结核杆菌的 MIC 为 30~50 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。Huang 等^[29]又从屏东花椒中分离出化合物 demethoxywutaiensal、8-methoxywutaiipyranol、

wutaipyranol A, 均表现出抗结核分枝杆菌活性, MIC 分别为 52.4、55.6、45.8 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, 对照药物为乙胺丁醇, MIC 为 6.25 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。从 *Z. capense* Thunb.^[30] 中获得的化合物德卡林碱、norchelerythrine、6-丙酮二基二氢氯化两面针碱、zanthocapensol 对结核分枝杆菌 H37Ra ATCC 25177 与 H37Rv ATCC 27294 抑制效果最好, 而化合物 (-)-芝麻素、(-)-细辛脂素、(-)-savinin 对结核分枝杆菌 H37Ra ATCC 25177 与 H37Rv ATCC 27294 抑制效果最好。

1.2 革兰阴性菌

1.2.1 大肠杆菌 *Escherichia coli* 大肠埃希菌通常称为大肠杆菌, 可引起腹泻、便血、溶血尿毒综合征。

花椒^[5-7,31-32]、箬欖花椒叶^[11]、青花椒与藤椒^[6]、*Z. rhoifolium*^[22]、花椒醇^[5]与花椒叶^[13]提取物、花椒总生物碱^[33]、花椒麻素和花椒挥发油^[34]对大肠杆菌都有抑制作用。竹叶椒片^[35]对大肠杆菌所致慢性盆腔炎有明显治疗作用。

从 *Z. hyemale*^[24] 的新鲜幼叶、新鲜成叶、果与花中提取的精油对大肠杆菌都有抑制作用, 其中果中提取的精油效果最好, MIC 为 1.25 mg/mL。Z. *tessmannii* Engl.^[36] 的根、树干、叶粗提物对大肠杆菌 AG100、MC4100、W3110 都有抑制效果, Z. *tessmannii* 树干提取物对大肠杆菌 W3110 抑制效果最好, Z. *tessmannii* 叶提取物对大肠杆菌 MC4100 抑制效果最好。Z. *budrungea*^[18] 叶与树干的石油醚、三氯甲烷、甲醇部分的提取物对大肠杆菌都有效果, 其中树干三氯甲烷部位效果最好, 抑菌圈为 20 cm, 而对照药物卡那霉素抑菌圈为 25 cm。

从 *Z. rhoifolium*^[22] 中提取得到化合物白屈菜赤碱对大肠杆菌有强抑制作用, MIC 为 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 效果优于氨苄西林 (MIC 为 3.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 而阿奇霉素 MIC 为 1.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。从 *Z. rhetsa*^[21] 中获得的单体化合物 zanthorhetsamide、N-(4-甲氧基乙基) 苯甲酰胺、阿拉塔酰胺、二氢白屈菜红碱、6-丙酮二基-二氢白屈菜红碱、细辛脂素、horsfieldine、5,7,8-三甲氧基香豆素、白鲜碱对大肠杆菌 TISTR 780 有抑制作用。

1.2.2 铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* 铜绿假单胞菌是一种常见的革兰阴性条件致病菌, 占院内感染的 30% 以上, 对多种抗菌药物耐药。

花椒醇提取物与精油^[5]、肖花椒^[8]、翅花椒^[12]精油对铜绿假单胞菌有抑制作用。从 *Z. hyemale*^[24]

的新鲜幼叶、新鲜成叶、果与花中提取的精油对铜绿假单胞菌抑制效果明显, MIC 分别为 1.25、1.25、2.5、5 mg/mL。Z. *tessmannii*^[36] 的根、树干提取物对绿脓杆菌 PA01 有较好的抑制效果, 从中分离得到的氯化两面针碱、buesgenin 对绿脓杆菌 PA01 和 PA124 有较好抑制效果。

1.2.3 肺炎克雷伯菌 *Klebsiella Pneumoniae* 肺炎克雷伯菌又名肺炎杆菌, 是重要的条件致病菌。近 10 年来, β -内酰胺类抗生素为主的各种抗菌药的耐药性不断增强, 导致了各种难治性感染。

花椒醇提取物与精油^[5]、肖花椒和 *Z. lepreurii* 精油^[8]、Z. *budrungea* 叶与树皮的石油醚和三氯甲烷提取物^[18]、Z. *tessmannii*^[36] 的根提取物对肺炎克雷伯菌抑制效果明显。从 *Z. hyemale*^[24] 的新鲜幼叶、新鲜成叶、果与花提取的精油对肺炎杆菌都有抑制作用, 其中果提取精油抑菌效果最好, MIC 与最小致死浓度 (MLC) 均为 0.67 mg/mL。马建凤^[37] 用萃取法和回流法分别得到两面针石油醚、三氯甲烷、醋酸乙酯及水部位, 发现各部位对肺炎克雷伯菌都有抑制效果, 且回流法得到的三氯甲烷部位效果更好, MIC 为 0.313 mg/mL。

从 *Z. rhoifolium*^[22] 中提取得到的二氢白屈菜红碱、双氢两面针碱、博落回醇碱、白屈菜赤碱、茵芋碱、 γ -崖椒碱、氯化两面针碱、花椒素、勒欖碱及其甲醇提取物、二氯甲烷提取物对肺炎杆菌都有抑制效果, 抑制效果最好的是白屈菜碱, MIC 为 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 优于对照药品氯霉素 (3.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

1.2.4 沙门菌 *Salmonella* 沙门菌是一类重要的食源性致病菌, 全球每年因感染沙门菌而患胃肠炎的患者约 9 380 万人, 死亡人数高达 15 万人^[38]。

从青花椒籽中提取出的花椒籽蛋白^[16-17]和蜆壳花椒^[14]中性亲脂性成分对沙门菌有抑制效果。从 *Z. hyemale*^[24] 的新鲜幼叶、新鲜成叶、果与花中提取的精油对沙门菌有抑制作用, 果实中提取的精油效果最好, MIC 为 5 mg/mL。Z. *lepreurii* 和肖花椒精油^[8] 对伤寒沙门菌抑制作用优于对照药物卡那霉素, 3 者 MIC 分别为 0.25、0.25、0.52 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 。通过萃取法与回流法得到的两面针^[37]石油醚、三氯甲烷、醋酸乙酯、水 8 个部分对伤寒沙门菌均有抑制作用, 其中回流法得到的三氯甲烷部位效果最好, MIC 为 0.313 mg/mL。

从 *Z. rhetsa* 分离出的阿拉塔酰胺、二氢白屈菜红碱、zanthorhetsamide、N-(4-甲氧基乙基) 苯甲酰

胺、6-丙酮二基-二氢白屈菜红碱、细辛脂素、horsfieldine、5,7,8-三甲氧基香豆素、白鲜碱对鼠伤寒沙门菌有抑制效果^[21]。从 *Z. rhoifolium*^[22] 中分离到的白屈菜赤碱、2,3-二氢白屈菜红碱衍生物对沙门菌有抑制效果, MIC 分别为 25、50 $\mu\text{g/mL}$ 。

1.2.5 志贺菌属 *Shigella Castellani* 志贺菌属细菌通称痢疾杆菌, 可导致细菌性痢疾(菌痢), 全球每年的病例超过 1.6 亿, 并导致 100 万患者死亡, 其中绝大多数为 5 岁以下的儿童。

Z. budrunga^[18] 叶与树干的石油醚、三氯甲烷、甲醇 3 个部位提取物对痢疾杆菌 *Shigella dysenteriae*、鲍志贺菌 *Shigella boydii*、福氏志贺氏菌 *Shigella flexneri* 都有抑制作用, 其中抑菌效果最好的是三氯甲烷部位, 而叶的三氯甲烷提取物对痢疾杆菌效果最好, 抑菌圈为 20 mm, 树干的三氯甲烷提取部位对志贺杆菌、鲍志贺菌、弗志贺菌抑制效果最好, 抑菌圈分别是 13、13、15 mm。

从 *Z. rhoifolium*^[22] 中分离得到的白屈菜赤碱、2,3-二氢白屈菜红碱衍生物对宋内氏志贺氏菌 *Shigella sonnei* 有抑制作用, MIC 均为 25 $\mu\text{g/mL}$ 。

1.2.6 产气肠杆菌 *Enterobacter aerogenes*、阴沟肠杆菌 *Enterobacter cloacae*、摩摩根菌 *Morganella Fulton* *Z. tessmannii* 的根、树干、叶甲醇提取物^[36] 对产气肠杆菌、阴沟肠杆菌等多种菌株有抑制效果, 不同部位抑菌作用强度和选择性差异较大, 根提取物抑菌效果最好。从 *Z. rhoifolium*^[22] 中得到的白屈菜赤碱、2,3-二氢白屈菜红碱衍生物对产气肠杆菌都有抑制作用, 白屈菜赤碱效果更好, MIC 为 50 $\mu\text{g/mL}$, 与氨比西林相当。白屈菜赤碱对阴沟肠杆菌抑制效果较好, MIC 为 1.5 $\mu\text{g/mL}$, 对比药物氨比西林 MIC 为 3.12 $\mu\text{g/mL}$, 阿奇霉素 MIC 为 1.55 $\mu\text{g/mL}$ 。白屈菜赤碱、2,3-二氢白屈菜红碱对摩根菌 MIC 分别为 12.5、25 $\mu\text{g/mL}$, 而氨比西林、阿奇霉素 MIC 分别为 0.77、3.12 $\mu\text{g/mL}$ 。

2 抗真菌作用

2.1 曲霉属 *Aspergillus*

曲霉属真菌共有 250 余种, 其中烟曲霉 *Aspergillus fumigatus* 是一种常见条件致病菌, 侵袭性曲霉病是由烟曲霉等引起的最严重的疾病。

花椒^[7,31,34]精油部分与花椒总生物碱^[33]对黑曲霉菌 *Aspergillus niger* 有抑制作用。*Z. leprieurii* 和 *Z. xanthoxyloides* 根与树干提取物^[39]、*Z. budrunga*^[18] 叶与树皮的石油醚、三氯甲烷、甲醇提取物对烟霉菌

都有抑制效果。麻琳等^[6]研究表明汉源红花椒、江津青花椒、峨眉山藤椒精油对黑曲霉有抑制作用, 其中红花椒精油对黑曲霉的抑制效果最好, 抑菌圈为 24 mm, MIC 为 1.25 mg/mL 。*Z. xanthoxyloides* 和 *Z. leprieurii* 提取物^[10]对烟曲霉菌有明显的抑制作用, 其中 *Z. xanthoxyloides* 效果更好, 抑菌圈为 (25.0 ± 1.2) mm, 而灰黄霉素抑菌圈为 (22.0 ± 0.5) mm。Diéguez-Hurtado 等^[40]发现厚皮花椒 *Z. elephantiasis* Macf.、*Z. fagara* (L.) Sargent 提取物对黑曲霉、黄曲霉都有抑制作用, 其中厚皮花椒效果更好, 对黑曲霉的作用效果与制霉素相当, 而对黄曲霉的作用效果优于制霉素。

从 *Z. usambarensis* (Engl.) Kokwaro^[41]根、茎的二氯甲烷部位提取的吡巴啉生物碱铁屎米酮对黑曲霉、黄曲霉都有抑制作用, MIC 为 25、50 $\mu\text{g/mL}$ 。从 *Z. chiloperone* Mart. ex Engl var. *angustifolium* (Engl.) Chodat & Haslerr^[42]分离出的铁屎米酮、5 甲基铁屎米酮对烟曲霉、黑曲霉、土曲霉 *Aspergillus terreus* 都有抑制作用, 其中铁屎米酮效果更好, MIC 分别为 56.1、12.8、12.8 $\mu\text{g/mL}$, 但效果劣于对比药物酮康唑, MIC 分别为 45.9、5.3、5.3 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.2 酵母菌属

2.2.1 新型隐球菌 *Cryptococcus neoformans* 新型隐球菌是人类的致命性真菌之一, 每年新发感染高达 100 万例, 近 60 万人死于隐球菌感染^[43]。隐球菌性脑膜炎即使接受两性霉素 B 治疗, 急性脑膜炎病死率仍高达 35%~40%^[44]。

从 *Z. chiloperone* var. *angustifolium*^[42]分离出的铁屎米酮、5 甲基铁屎米酮及 *Z. xanthoxyloides* 茎皮和根的提取物对新型隐球菌有一定的抑制作用^[39]。从 *Z. rhoifolium* 分离获得呋喃喹啉类生物碱、苯并吡啶类生物碱, 抗菌活性实验结果显示, 勒欖碱对新型隐球菌有抑制作用, 白屈菜赤碱作用强度与制霉菌素相当^[22]。

2.2.2 白色念珠菌 *Candida albicans*、热带念珠菌 *C. tropicalis*、皮状丝孢酵母 *C. dermatitis*、光滑念珠菌 *C. glabrata*、热带念珠菌 *C. tropicalis* 花椒精油^[31]、厚皮花椒提取物^[40]对白色念珠菌有较好的抑制效果, MIC 分别为 25、8 $\mu\text{g/mL}$ 。从 *Z. hyemale*^[24]的新鲜幼叶、新鲜成叶、果与花提取的精油对白色念珠菌有抑制效果, 且抑制效果最好的是果实精油, MIC 为 10 mg/mL 。*Z. leprieurii* 叶、根、树干提取物与 *Z. xanthoxyloides* 树干提取物^[39]对白色念珠菌

都有抑制作用。

从 *Z. chiloperone* var. *angustifolium*^[42] 中分离得到的生物碱类化合物铁屎米酮对白色念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌有明显抑制作用。从 *Z. fagara*^[45] 中分离出的酰胺化合物 *N*-isobutyl-(2*E*,4*Z*)-octa-2,4-dienamide 与苯丙素类化合物 cuspidiol 对白色念珠菌有抑制作用。从 *Z. rhoifolium*^[22] 中分离得到呋喃喹啉类生物碱、苯并啡啶类生物碱，并通过对白屈菜赤碱结构修饰获得另一个苯并啡啶类生物碱 2,3-二氢白屈菜红碱衍生物，白屈菜赤碱对白色念珠菌均显示很好的抑制活性，而 2,3-二氢白屈菜红碱衍生物对白色念珠菌和热带念珠菌均显示较好的抑制活性，但活性不如前者，两者的活性均弱于制霉菌素。

2.3 镰刀菌属 *Fusarium*

镰刀菌属是一种条件致病菌，现已成为白血病患者侵袭性真菌感染中仅次于曲霉属真菌的主要病原菌，对常用的抗真菌药物敏感性较低。

箬欏花椒精油^[46]对禾谷镰刀菌 *F. graminearum*、尖孢镰刀菌 *F. oxysporum*、施瓦贝禾谷镰刀菌 *F. graminearum* schwabe 有抑制作用，郑楠楠^[47]发现箬欏花椒乙醇提物、醋酸乙酯部位、正丁醇部位、20%甲醇水部位、40%甲醇水部位、60%甲醇水部位对尖孢镰刀菌抑制效果好，40%甲醇水部位效果最好，MIC 均为 3.91 $\mu\text{L/mL}$ 。

2.4 毛癣菌属 *Trichophyton*

毛癣菌造成的皮肤感染最为常见，其中须癣毛癣菌 *T. mentagrophyte* 是临床上常见的皮肤癣菌。

厚皮花椒、*Z. martinicense* (Lam.) DC 与 *Z. fagara* 提取物对须毛癣菌都有抑制作用，效果最好的是 *Z. fagara*，抑菌圈为 13 mm^[40]。*Z. lepreurii* 和 *Z. xanthoxyloides* 的叶、树干、根提取物^[39]对须毛癣菌、红色毛癣菌 *T. rubrum* 都有抑制作用，抑制效果最好的为 *Z. xanthoxyloides* 树干部，抑菌率分别为 75%、90%。从 *Z. chiloperone* var. *angustifolium*^[42] 中分离出的铁屎米酮、5-甲基铁屎米酮对毛癣菌属有较好抑制效果。

3 抗病毒作用

从青椒^[48]中得到化合物光叶花椒酮碱和 collinin 表现出抗乙肝病毒活性，其半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 17.1、30.8 $\mu\text{g/mL}$ 。从两面针^[49]中分离出的白鲜碱、5,6-二氢-6-甲基光叶花椒酮碱和 5-甲氧基白藜碱均有抗乙肝病毒活性，其中后 2 个化合物

抗病毒效果优于拉米夫定，有望进一步开发研究。

花椒对猪繁殖与呼吸综合征病毒有明显抑制作用，选择指数 (SI) 为 5.2^[50]。

椿叶花椒 *Z. ailanthoides* Sieb. et. Zucc. 和兰屿花椒 *Z. integrifolium* Merr.、箬欏花椒树干部位有明显的抗人类免疫缺乏病毒 (HIV) 作用，并且从中分离出抗 HIV 有效成分德卡林碱与 γ -崖椒碱^[51]。

青花椒种子精油对猫杯状病毒、鼠诺如病毒都有抑制活性，且对猫杯状病毒的抑制效果显著，可以有效地抑制病毒进攻宿主细胞^[52]。

Z. coreanum Nakai、青花椒、藤椒、秦椒 (竹叶椒)^[53]对流感病毒 A/WS 都有效果，其中藤椒果实与叶提取物、秦椒叶提取物对 A/WS 的 IC₅₀ 分别是 (8.88 $\pm$ 0.32)、(8.18 $\pm$ 1.47)、(8.89 $\pm$ 0.26) $\mu\text{g/mL}$ 。秦椒叶提取物、藤椒茎与叶提取物、*Z. coreanum* 树干提取物对流感病毒 A/PR/8 显示抑制效果，秦椒与藤椒叶提取物对 A/PR/8 的 IC₅₀ 分别为 (9.28 $\pm$ 0.22)、(9.02 $\pm$ 0.18) $\mu\text{g/mL}$ 。秦椒叶和藤椒果实提取物对流感病毒 B/Lee/40 有抑制作用，秦椒叶提取物对 B/Lee/40 的 IC₅₀ 为 (0.44 $\pm$ 0.06) $\mu\text{g/mL}$ 。而奥司他韦只对 A/WS 有效果，IC₅₀ 为 (65.3 $\pm$ 15.2) $\mu\text{g/mL}$ 。

4 杀原虫、寄生虫作用

4.1 杀虫、抗疟

疟疾是由疟原虫引起的一种传染病。截至到 2015 年，全球约有 30.2 亿具有疟疾危险性的高危人群。虽然人类在长期实践过程中筛选了大量防治疟疾的药物，但是自 20 世纪 50 年代末抗氯喹恶性疟迅速扩散蔓延，抗药性程度不断增加，我国的海南、云南和广西等省、自治区也有抗药性疟疾的流行^[54]，因此寻找新的抗疟药以便应对这种抗药性疟疾仍然是一项十分重要的工作。

Z. heitzii Aubrév. et Pellegr^[55]茎皮对冈比亚按蚊的成虫与幼虫有明显的抑制作用，*Z. heitzii* 中 caryophyllene oxide、二氯化两面针碱、芝麻素、墙草碱混合液对冈比亚按蚊的成虫有明显的抑制作用，比单体化合物抑制效果好，而墙草碱对幼虫效果较好。墙草碱是很好的冈比亚按蚊成虫与幼虫抑制剂。*Z. heitzii*^[56]中的墙草碱、heitziquinone、二氯化两面针碱对疟疾寄生虫有明显作用，其中二氯化两面针碱作用效果最好。

来源于 *Z. lemairei* (De Wild.) P. G. Waterman^[57]的单体 10-*O*-demethyl-17-*O*-methylisoarnottianamide

(DM)、氯化两面针碱、6-acetonyl-*N*-methyl-dihydrodecarine (MD) 与白屈菜赤碱对冈比亚按蚊成虫与幼虫有明显的抑制作用, 其中化合物 DM、MD 效果最好, 以上化合物可以作为对人体伤害较小的自然杀虫剂。

4.2 肠道寄生虫

花椒油、花椒煎剂、花椒鸡蛋可以治疗胆道蛔虫, 花椒油配合大黄可以治疗蛔虫性肠梗阻^[58-63]。

4.3 螨虫

花椒精油^[64]对 2 种人体蠕形螨具有较强的抑杀作用, 并且对皮脂蠕形螨的抑杀作用明显强于毛囊蠕形螨, 由此可见应用花椒精油治疗人体蠕形螨病具有较好的应用前景。花椒精油^[65]对脓疱、丘疹、结节、炎性皮损、螨虫感染有作用, 且花椒精油对脓疱、丘疹、结节、炎性皮损的治疗效果优于新肤螨灵, 花椒精油对痤疮、酒糟鼻有效率达 100%, 且对螨性脱发的治疗效果优于新肤螨灵, 而且与硫磺香皂相比, 花椒霜剂对酒糟鼻、痤疮、脱发的治疗效果更好。

5 结语

天然产物化学成分种类繁多, 结构新颖, 是创新药物及先导化合物的重要来源之一^[66-67]。目前, 抗生素主要来源于细菌代谢产物, 对于其他的天然药物的抗菌活性成分研究还不深入, 有很大的潜力。

花椒属植物资源丰富, 文献报道表明花椒属植物总提物、有效部位和一些单体成分在体外实验中显示了显著的抗感染性病原体活性, 对有些病原体的作用甚至强于临床常用抗菌药, 有些成分对常见的抗感染药耐药的病原体也显示一定的作用, 因此本属植物值得进一步深入研究, 并有望开发出新型抗感染药物。

参考文献

- [1] 韩飞, 幸仁汇, 陈琳琦, 等. 中药抗细菌耐药性的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 813-817.
- [2] 刘云宁, 李小凤, 班旭霞, 等. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展 [J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 1012-1017.
- [3] 祝瑞雪, 曾维才, 赵志峰, 等. 汉源花椒精油的化学成分分析及其抑菌作用 [J]. 食品科学, 2011, 32(17): 85-88.
- [4] 王瑶, 陈宇航, 庞雯文, 等. 花椒提取物对致痤疮菌的抑菌活性研究及机制初探 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(9): 1692-1697.
- [5] 刘光涛, 郝凯, 范春晓, 等. 花椒与野菊花抑菌作用比较研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(6): 9-11.
- [6] 麻琳, 何强, 赵志峰, 等. 三种花椒精油的化学成分及其抑菌作用对比研究 [J]. 中国调味品, 2016, 41(8): 11-16.
- [7] 干信, 吴士筠, 高雯琪. 花椒挥发油抑菌作用研究 [J]. 食品科学, 2009, 30(21): 128-130.
- [8] Misra L N, Wouatsa N A V, Kumar S, *et al.* Antibacterial, cytotoxic activities and chemical composition of fruits of two cameroonian *zanthoxylum* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(1): 74-80.
- [9] Ngassoum M B, Essia-Ngang J J, Tatsadjieu L N, *et al.* Antimicrobial study of essential oils of *Ocimum gratissimum* leaves and *Zanthoxylum xanthoxyloides* fruits from Cameroon [J]. *Fitoterapia*, 2003, 74(3): 284-287.
- [10] Tatsadjieu L N, Ngang J J E, Ngassoum M B, *et al.* Antibacterial and antifungal activity of *Xylopia aethiopica*, *Monodora myristica*, *Zanthoxylum xanthoxyloides* and *Zanthoxylum leprieurii*, from Cameroon [J]. *Fitoterapia*, 2003, 74(5): 469-472.
- [11] 张大帅, 钟琼芯, 宋鑫明, 等. 箭欏花椒叶挥发油的 GC-MS 分析及抗菌抗肿瘤活性研究 [J]. 中药材, 2012, 35(8): 1263-1267.
- [12] Guleria S, Tikku A K, Koul A, *et al.* Antioxidant and antimicrobial properties of the essential oil and extracts of *Zanthoxylum alatum* grown in north-western Himalaya [J]. *Sci World J*, 2013, doi: 10.1155/2013/790580.
- [13] 龚晋文, 胡变芳, 闫林林, 等. 花椒叶提取物抑菌效果的初步研究 [J]. 广东农业科学, 2011, 38(24): 57-58.
- [14] 马英姿, 王平, 袁园, 等. 蚬壳花椒中性亲脂性成分的抑菌活性及其化学成分 [J]. 林业科学, 2010, 46(2): 162-165.
- [15] 程体娟, 田金徽, 于颖, 等. 竹叶椒片的急性毒性和抗菌作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19(1): 44-45.
- [16] 姜太玲. 花椒籽蛋白抗菌肽的制备及其性质研究 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2015.
- [17] 姜太玲, 吴红洋, 申光辉, 等. 花椒籽蛋白抗菌肽的抑菌作用及其稳定性研究 [J]. 现代食品科技, 2015, 31(8): 129-135.
- [18] Islam A, Sayeed A, Bhuiyan M S A, *et al.* Antimicrobial activity and cytotoxicity of *Zanthoxylum budrunga* [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(4): 428-430.
- [19] 叶玉珊, 刘嘉炜, 刘晓强, 等. 两面针根抗菌活性成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1546-1551.
- [20] Zuo G Y, Wang C J, Han J, *et al.* Synergism of coumarins from the Chinese drug *Zanthoxylum nitidum* with antibacterial agents against methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(14): 1814-1820.
- [21] Tantapakul C, Phakhodee W, Ritthiwigrom T, et al. Antibacterial compounds from *Zanthoxylum rhetsa* [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(7): 1139-1142.
- [22] Tavares L D C, Zanon G, Weber A D, et al. Structure-activity relationship of benzophenanthridine alkaloids from *Zanthoxylum rhoifolium* having antimicrobial activity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97000.
- [23] Gibbons S, Leimkugel J, Oluwatuyi M, et al. Activity of *Zanthoxylum clavaherulis* extracts against multi-drug resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (mdr-MRSA) [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(3): 274-275.
- [24] Simionatto E, Porto C, Dalcol I I, et al. Essential oil from *Zanthoxylum hyemale* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(8): 759-763.
- [25] 刘建新, 连磊凡, 张文平. 花椒毒酚体外抗菌实验的研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1087-1088.
- [26] 沈 慧, 吴奶珠, 周先礼, 等. 山东产野花椒挥发油抑菌活性的研究 [J]. 陕西农业科学, 2009, 55(5): 62-64.
- [27] Bunalema L, Fotso G W, Waako P, et al. Potential of *Zanthoxylum lepreuri* as a source of active compounds against drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, doi: 10.1186/s12906-017-1602-x.
- [28] Huang H Y, Ishikawa T, Peng C F, et al. Constituents of the root wood of *Zanthoxylum wutaense* with antitubercular activity [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1146-1151.
- [29] Huang H Y, Ishikawa T, Peng C F, et al. Secondary metabolites from the root wood of *Zanthoxylum wutaense* and their antitubercular activity [J]. *Chem Biodiv*, 2011, 8(5): 880-886.
- [30] Luo X, Pires D, Aínsa J A, et al. *Zanthoxylum capense* constituents with antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro and ex vivo within human macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(1): 417-422.
- [31] 郭红祥, 刘全军, 张慧珍, 等. 花椒精油杀虫活性物质的初步分离及抑菌作用 [J]. 江西农业学报, 2008, 20(1): 39-40.
- [32] 弭向辉, 龚祝南, 张卫明, 等. 花椒挥发油的提取、分离和抗菌实验 [J]. 南京师大学报: 自然科学版, 2004, 27(4): 64-67.
- [33] 谢 辉, 邵建明, 王冠蕾. 花椒总生物碱抑菌作用 [J]. 承德石油高等专科学校学报, 2013, 15(1): 24-26.
- [34] 刘庆庆, 任文瑾, 吕 娇, 等. 花椒精油灌胃剂量对去势大鼠肠道健康的影响 [J]. 食品科学, 2013, 34(17): 241-245.
- [35] 孙晓玮, 程体娟, 罗慧英, 等. 竹叶椒片对大肠杆菌所致大鼠慢性盆腔炎的治疗作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(7): 804-807.
- [36] Tankeo S B, Damen F, Awouafack M D, et al. Antibacterial activities of the methanol extracts, fractions and compounds from *Fagara tessmannii* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.04.041.
- [37] 马建凤. 两面针药材抑菌“谱-效”的关系研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2010.
- [38] 张 萍, 冯 芳. 沙门氏菌的检测技术和方法的研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(5): 1834-1841.
- [39] Ngono Ngane A, Biyiti L, Amvam Zollo P H, et al. Evaluation of antifungal activity of extracts of two Cameroonian Rutaceae: *Zanthoxylum lepreurii* Guill. et Perr. and *Zanthoxylum xanthoxyloides* Waterm. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 70(3): 335-342.
- [40] Diéguez-Hurtado R, Garrido-Garrido G, Prieto-González S, et al. Antifungal activity of some Cuban *Zanthoxylum* species [J]. *Fitoterapia*, 2003, 74(4): 384-386.
- [41] He W, Van P L, De K N, et al. Chemical constituents and biological activities of *Zanthoxylum usambarense* [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(1): 678-680.
- [42] Thouvenel C, Gantier J C, Duret P, et al. Antifungal compounds from *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium* [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(6): 678-680.
- [43] Park B J, Wannemuehler K A, Marston B J, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS [J]. *Aids*, 2009, 23(4): 525-530.
- [44] Sloan D. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis [J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(14): 1291-1302.
- [45] Chaaib F, Queiroz E F, Ndjoko K, et al. Antifungal and antioxidant compounds from the root bark of *Fagara zanthoxyloides* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(4): 316-320.
- [46] Lin Y, Han W, Ge W C, et al. Chemical composition of the volatile oil from *Zanthoxylum avicennae* and antimicrobial activities and cytotoxicity [J]. *Pharmacog Magazine*, 2014, 10(Suppl 1): S164-S170.
- [47] 郑楠楠. 箭欐花椒的生物学评价研究 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [48] Chang C T, Doong S L, Tsai I L, et al. Coumarins and anti-HBV constituents from *Zanthoxylum schinifolium* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 45(45): 1419-1422.
- [49] Mi O, Mi S C. Effects of oils and essential oils from seeds of *Zanthoxylum schinifolium* against foodborne viral surrogates [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,

- 2014, 2014(8): 135797.
- [50] 贺晶晶, 代飞燕, 李文贵, 等. 天然中草药提取物抗猪繁殖与呼吸综合征病毒活性研究 [J]. 云南农业大学学报, 2013, 28(4): 494-499.
- [51] Cheng M J, Lin C F, Wang C J, *et al.* Chemical constituents from the root wood of *Zanthoxylum Integrifolium* [J]. *J Chin Chem Soc*, 2013, 54(3): 779-783.
- [52] Yang G, Chen D. Alkaloids from the roots of *Zanthoxylum nitidum* and their antiviral and antifungal effects [J]. *Chem Biodiv*, 2008, 5(9): 1718-1722.
- [53] Choi H J, Song J H, Kwon D H, *et al.* Antiviral activity of *Zanthoxylum* species against influenza virus [J]. *Korean J Med Crop Sci*, 2008, 16(4): 273-278.
- [54] 魏晓莉, 时云林. 疟原虫抗药性的遗传学研究进展 [J]. 军事医学, 2000, 24(3): 225-228.
- [55] Moussavi N, Malterud K E, Mikolo B, *et al.* Identification of chemical constituents of *Zanthoxylum heitzii*, stem bark and their insecticidal activity against the malaria mosquito *Anopheles gambiae* [J]. *Parasite Vectors*, 2015, doi: 10.1186/s13071-015-1113-x.
- [56] Goodman C D, Austerheim I, Mollard V, *et al.* Erratum to: Natural products from *Zanthoxylum heitzii* with potent activity against the malaria parasite [J]. *Malaria J*, 2016, doi: 10.1186/s12936-016-1608-8.
- [57] Talonsi F M, Matasyoh J C, Ngoumfo R M, *et al.* Mosquito larvicidal activity of alkaloids from *Zanthoxylum lemairei*, against the malaria vector *Anopheles gambiae* [J]. *Pesticide Biochem Physiol*, 2011, 99(1): 82-85.
- [58] 吴玉华, 朱如明. “花椒油”治疗胆道蛔虫症 [J]. 新疆中医药, 1989(2): 25-26.
- [59] 雷农生. 大黄花椒油治愈蛔虫性肠梗阻 [J]. 四川中医, 1985(8): 40.
- [60] 刘连源, 刘守锴. 花椒炒鸡蛋治疗胆道蛔虫病 [J]. 新中医, 1976(3): 41.
- [61] 孙淑珍. 花椒煎鸡蛋治胆道蛔虫 26 例, 男 10 例, 女 11 例, 其中儿童 5 例, 均取得疼痛消失、排出蛔虫效果 [J]. 实用中医内科杂志, 1990, 4(1): 46.
- [62] 曹玉和. 花椒油与左旋咪唑治疗胆道蛔虫 40 例疗效观察 [J]. 四川医学, 2000, 21(5): 445.
- [63] 张慧中. 花椒油治疗 8 例儿童蛔虫团肠梗阻的临床观察 [J]. 中医杂志, 1966(4): 21.
- [64] 蒋丽艳, 刘继鑫, 张 浩, 等. 花椒挥发油对两种人体蠕形螨的体外抑杀作用 [J]. 热带病与寄生虫学, 2009, 7(1): 78-79.
- [65] 袁方曙, 郭淑玲, 韩玉敏, 等. 花椒挥发油乳霜剂治疗蠕形螨病疗效观察 [J]. 中国病原生物学杂志, 2003, 16(1): 58-60.
- [66] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(3): 629-661.
- [67] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(3): 311-335.