

- [7] 周延峰,刘朝霞,李秀荣.消瘤方治疗非小细胞肺癌的临床观察[J].2006,30(5):358-360.
- [8] 徐凯,刘丽荣,白建平,等.慈仁胶囊治疗 IIIb、IV 期非小细胞肺癌近期疗效观察[J].2006,25(5):312-315.
- [9] 林丽珠.益气除痰法提高老年肺癌生存期的前瞻性研究及预后分析[D].广州:广州中医药大学,2006;30-68.
- [10] 田建辉,刘苓霜,李春杰,等.扶正解毒方对原发性非小细胞肺癌患者生存质量的影响[J].上海中医药大学学报,2007,21(5):34-37.
- [11] 李红梅,梁慧.肺复方治疗中晚期非小细胞肺癌 36 例总结[J].湖南中医杂志,2008,24(2):9-10.
- [12] 黎壮伟,陈锐深,张广丽,等.仙鱼汤配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].辽宁中医杂志,2008,35(4):550-551.
- [13] Liu LS, Liu JX, Li CJ, et al. Clinical effect of yiqi yangyin jiedu decoction in treating patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2008, 28(4): 352-355.
- [14] 朱琳.老年中晚期非小细胞肺癌化疗与华蟾素治疗的对比研究[D].大连:大连医科大学,2009;1-37.
- [15] 张炳谦,闵天劳,伍千国.复方乌骨藤汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].临床医学,2010,30(3):117-119.
- [16] 赵镜平.艾迪注射液治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].中国现代医生,2010,48(2):49-50.
- [17] 林丽珠,郑心婷.辨证与辨病结合治疗老年非小细胞肺癌的近期疗效观察[J].中药新药与临床药理,2011,22(1):120-122.
- [18] 贾学科,胡立新,刘建国,等.慈桃软坚胶囊对非小细胞肺癌抑瘤作用的临床研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(16):265-266.
- [19] 张圣林,刘春丽,梁君伟,等.康莱特注射液治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].中国热带医学,2012,12(5):607-608,614.

(收稿日期:2014-07-10)

(本文编辑:蒲晓田)

# 

乔佛晓 禹玉洪 李燕

【摘要】 由于不良反应较少,中草药在人类健康中的应用越来越多。用于治疗各种疾病的传统中草药数以万计。在这些中草药中,胡椒科植物在治疗人类多种疾病中具有重要作用。荜茇作为传统中草药至今还用于治疗各类疾病如:抗癌、保肝、抗氧化、抗炎、免疫调节、扩张冠状动脉血管、抗菌、抗血小板、抗生育、抗高血脂、减肥、止痛、杀虫、辐射防护、抑制黑色素生成、保护心肌、抗抑郁、抗真菌、抗阿米巴等药理学作用。荜茇及主要有效成分胡椒碱、荜茇环碱和荜茇宁的安全性较好。本文主要综述荜茇的植物化学、药理学作用及安全性方面的研究进展。由于荜茇具有中药的商业、经济及药用价值,对荜茇的详细研究非常有意义。

【关键词】 荜茇; 化学成分; 药理作用; 安全性

【中图分类号】 R285.5 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.04.038

**Overview of pharmacological action and toxic effects of *Piper Longum*** QIAO Fo-xiao, YU Yu-hong, LI-Yan. Beijing Pharmaceutical Research Institute of Yabao pharmaceutical, Yabao Pharmaceutical Group co., LTD, Beijing 101111, China

Corresponding author: LI-Yan, E-mail: yanli@imm. ac. cn; YU Yu-hong, E-mail: yyh100218@sohu. com

【Abstract】 Chinese herbal medicine is used more and more in human health, due to fewer adverse reactions. Thousands of plants have been used traditionally to treat various diseases. Among them, plants in *Pipraceae* play an important role in the treatment of many human diseases. *Piper longum* L., as a tradi-

基金项目:国家自然科学基金(2011ZX09201-201);山西省基础研究项目(2011011035-5)

作者单位:101111 北京,亚宝药业集团亚宝药业北京药物研究院(乔佛晓、禹玉洪);中国医学科学院协和药物研究所(乔佛晓、李燕)

作者简介:乔佛晓(1985-),女,博士,副研究员。研究方向:药理学和药物代谢动力学。E-mail:qiaofoxiao1985@163.com

通讯作者:李燕(1954-),女,博士,研究员,博士生导师。研究方向:肝脏分子药理学和药物代谢动力学。E-mail:yanli@imm. ac. cn;禹玉洪(1972-),博士,研究员。研究方向:中药制剂。E-mail:yyh100218@sohu. com。李燕、禹玉洪并列为本文通讯作者。

tional Chinese herbal medicine, so far has been used for the treatment of various diseases such as: cancer, protecting liver, anti-oxidant, anti-inflammatory and immune regulation, dilating the coronary vessels, anti-bacterial, anti-platelet, anti-hyperlipidemic, relieving pain, insecticidal, protecting radiation, inhibiting melanin generation, protecting myocardial, anti-depression, anti-fungal, anti-amiba and other pharmacological effect. *Piper longum* L. and its main active components piperine and piperlongumine have better safety. This study provides detailed information about the *Piper longum* L., including phytochemistry, pharmacological profile and safety profile. In view of the commercial, economic, and medicinal importance of the *Piper longum* L., it is useful for researchers to study the plant in detail.

**【Key words】** *Piper longum* L.; Chemical constituents; Pharmacological effects; Safety profile

荜茇(派珀茇),是一种庭院种植的藤类开花水果,它通常经干燥后用作香料。荜茇是天葵的近亲,有黑色、绿色或白色的果实,它们具有相似的辛辣味。荜茇中的生物碱—胡椒碱是其产生辛辣味的主要成分。荜茇具有增强食欲,驱逐胃肠中气体的作用<sup>[1]</sup>。

荜茇的入药部位是干燥近成熟或成熟果穗,味辛大温,无毒,归胃、大肠经。温中散寒,下气止痛,为镇痛健胃药,用于胃寒引起的腹痛、呕吐酸水、腹泻、冠心病、心绞痛、神经性头痛及牙痛等。温中下气、补腰脚、杀腥气、消食、除胃冷、阴疝和胸腹痛。治霍乱冷气、心痛血气、水泻虚痢、呕吐反酸、产后泻痢,与阿魏合用更好。与诃子、人参、桂心、干姜合用治脏腑虚冷肠鸣、又治头疼、鼻塞、压痛。

荜茇价格低廉,容易获得,并且现代药理学研究表明其对多种疾病如癌症、炎症、抑郁症、糖尿病、肥胖症有效,且对外界因素诱导的肝毒性具有保护作用<sup>[2]</sup>。本文主要综述了荜茇在药学和药理学中研究的最新进展。

这篇综述的文献来自期刊图书馆和网络数据库,搜索引擎,网站<sup>[3-6]</sup>和书籍。

1 主要成分

荜茇果实中含有大量的生物碱和相关化合物,其中最丰富的是胡椒碱、其次为甲基胡椒碱、荜茇环碱(pipernonaline)、胡椒亭碱(piperettine)、细辛素(asarinine)、异丁基酰胺生物碱墙草碱(pellitorine)、荜茇十一碳三烯哌啶(piperundecalidine)、荜茇明宁碱(piperlongumine)、荜茇宁(piperlongumine)、假荜茇酰胺A(retrofractamide A)、pergumidiene、brachystamide-B、二甲氧基荜茇明碱二聚体(desmethoxypiplartine)、N-异丁基癸二烯酰胺(N-isobutyldeca-dienamide)、brachyamide-A、brachystine、胡椒酰胺(pipercide)、piperderidine、荜茇酰胺

(longamide)、荜茇壬三烯哌啶(dehydropipernonaline)、哌啶、四氢胡椒碱。荜茇根中含有胡椒碱、荜茇酰胺(pipererlongumine)、四羟基荜茇明宁碱(tetrahydropiperlongumine)、三甲肉桂酰哌啶和荜茇宁。新发现的化学成分有1-(3,4-亚甲二氧苯基)-1E-十四碳烯(1-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-1E-tetradecene)、3-( $\gamma$ 3,4'-甲叉二氧基苯基)-丙烯醛(3-(3',4'-methylenedioxophenyl)-propenal)、胡椒酸(piperic acid)等<sup>[1-2]</sup>。本文综述了荜茇的主要成分生物碱类及木质素、酯类、挥发油类、有机酸类的相关成分,对胡椒碱成分的详细了解有利于对中药荜茇的应用价值的开发研究。

1.1 木脂素类

荜茇果实中主要的木脂素类成分有:芝麻素(sesamin)、pulvatiolol、辛夷脂素(fargesin)<sup>[1-2]</sup>。

1.2 酯类

荜茇果实中的主要酯类成分有十三烷基-双氢-香豆素(tridecyl-dihydro-p-coumarate)、反式香豆素二十烷酯(eicosanyl-(E)-p-coumarate)和顺式-十八碳烯酸-丙三醇单酯(Z-12-octadecenoic-glycerol-monoester)<sup>[1-2]</sup>。

1.3 挥发油类

荜茇果实挥发油中含有多种成分。除挥发性的胡椒碱外,另外三种主要成分分别是:石竹烯(caryophyllene)、十五烷(pentadecane)(这两种化合物的含量大约为17.8%)和bisabolone(含量为11%)。其它化合物有侧柏酮(thujone)、异松油烯(terpinolene)、姜烯(zingiberene)、对伞花烃(p-cymene)、对甲氧苯乙酮(p-methoxyacetophenone)、二氢香芹醇(dihydrocarveol)和维生素A及E<sup>[1-2]</sup>。

1.4 有机酸类

荜茇中的主要有机酸类:棕榈酸(palmitic acid)和四氢胡椒酸(tetrahydro piperic acid)<sup>[1-2]</sup>。关于其它化合物的报道如表1所示<sup>[7-16]</sup>。

表 1 苳茛中所含有机酸类化合物

研究编号	报道的化合物	苳茛部位	参考文献
1	假苳茛酰胺 C(Retrofractamide C)、piperolein B、苳茛环碱(pipernonaline)、脱氢苳茛环碱(dehydropipernonaline)、(2E,4Z,8E)/N/[9/(3,4/ methylenedioxyphenyl)/2,4,8/nonatrienoyl]、哌啶(piperidine)	果实	[ 7]
2	胡椒碱(Piperine)	果实	[8]
3	(2E,4E)/N/isobutyl/eicosa/2,4/dienamide、(2E,4E,14Z)/N/isobutyl/eicosa/2,4,14/trienamide、(2E,4E,12Z)/N/isobutyl/ocatadeca/2,4,12/trienamide、胡椒新碱(piperanine)、墙草碱(pellitorine)	果实	[9]
4	异二氢苳茛明宁碱(Isodihydropiperlonguminine)	干燥果实	[10]
5	哌啶(Piperidine)	果实	[11]
6	苳茛酰胺(Piperlongumine)	果实	[12]
7	胡椒酸甲酯(Methylpiperate)	果实	[13]
8	苳茛十八碳三烯哌啶(Piperoctadecalidine)	果实	[14]
9	3',4',5'-三甲氧基肉桂酸酯(3',4',5'-trimethoxy cinnamate)	果实	[15]
10	长柄胡椒碱(Sylvatin)、消旋双异桉脂素((+)-diaeudesmin)和芝麻素(sesamin)	种子	[16]

2 药理学作用现代研究

现代药理学研究表明,苳茛具有抗癌、保肝、抗氧化、抗炎、免疫调节、扩张冠状动脉血管、抗菌、抗血小板、抗生育、抗高血脂、减肥、止痛、杀虫、辐射防护、抑制黑色素生成、保护心肌、抗抑郁、抗真菌、抗阿米巴等药理学作用。本文全面综述了苳茛的药理学作用,有助于对其药用价值的进一步研究与开发。

2.1 抗氧化作用

苳茛根的石油醚提取物和胡椒碱均可以降低脂质过氧化水平并维持谷胱甘肽含量<sup>[17]</sup>。谷胱甘肽是体内主要的自由基清除剂。谷胱甘肽可以保护血红蛋白不受过氧化氢、自由基等氧化从而使它持续正常发挥运输氧的能力;抑制乙醇侵害肝脏所产生的脂肪肝;对于放射线、放射性药物所引起的白细胞减少等症状,有强有力的保护作用;能与进入人体的有毒化合物、重金属离子或致癌物质等相结合,并促进其排出体外,起到中和解毒作用。谷胱甘肽不仅能消除人体自由基,还可以提高人体免疫力。说明苳茛根提取物具有抗氧化作用。

2.2 抗肿瘤作用

文献报道苳茛提取物(10 毫克/剂量/动物)和胡椒碱(1.14 毫克/剂量/动物)均可以抑制道尔顿腹水瘤在 小鼠体内的进程,延长小鼠寿命<sup>[18]</sup>。250 μg/ mL胡椒碱对道尔顿淋巴瘤腹水和埃利希腹水癌细胞具有细胞毒性<sup>[19]</sup>。胡椒碱和苳茛提取物在体内外均对道尔顿腹水瘤具有抑制作用,然而对于其抑制肿瘤生长的机制还没有报道,还需要做进一步研究。

2.3 肝脏保护作用

研究者通过四氯化碳诱导啮齿类动物急性肝损伤模型,并从形态学、生物化学和肝组织切片几个方面考察苳茛果实提取物的肝保护作用。结果表明苳茛提取物可以通过抑制肝脏纤维化刺激肝脏再生,而对肝脏的急性损伤和肝硬化没有保护作用。胡椒碱则在体内和体外均对叔丁基过氧化氢和四氯化碳诱导的肝损伤及肝毒性具有保护作用<sup>[20-21]</sup>。

2.4 抗炎、止痛及免疫调节

苳茛果实水煎液对交叉莱胶诱导的大鼠水肿具有显著的抗炎作用<sup>[15, 22]</sup>。苳茛根粉末水悬液(200、400 及 800 mg/kg)灌胃给予小鼠或大鼠评价它的止痛作用。在大鼠中评价动物对热刺激的反应时间,在小鼠中评价其对化学刺激的扭体数。400 及 800 mg/kg的苳茛粉末与非甾体类抗炎药的止痛作用相似。40 mg/kg 的布洛芬及 800 mg/kg 的苳茛粉均可以使化学刺激的扭体指数降低 50%。各剂量条件下的苳茛根粉可使大鼠热刺激的反应时间降低 6%,而喷他佐辛则可以 100% 抑制小鼠对热刺激的反应。这些结果说明苳茛具有微弱的阿片类而不是非甾体类抗炎药的止痛剂<sup>[23]</sup>。小鼠凝血效价、巨噬细胞迁移指数和吞噬指数实验表明苳茛果实具有特异性和非特异性的免疫调节作用。将苳茛水煎剂应用于肠兰伯氏鞭毛虫感染的小鼠,发现其具有激活巨噬细胞的作用,并可以增加巨噬细胞的迁移指数和吞噬指数,说明其具有免疫调节作用<sup>[24]</sup>。炎症是十分常见而又重要的基本病理过程,体表的外伤感染和各器官的大部分常见病和多发病(如疖、痈、肺炎、肝炎、肾炎等)都属于炎症性疾病。而苳茛果实具有抗炎、止

痛及增强免疫调节作用。因此,科研工作者可以展开其对于炎症性及相关疾病的治疗作用研究。

## 2.5 抗菌、抗阿米巴及杀虫作用

苳芨的石油醚提取物和乙酸乙酯提取物对多种微生物具有抑制作用<sup>[25]</sup>。研究表明苳芨果实在体外具有抑制痢疾阿米巴病原虫作用,并且对体内实验性盲肠阿米巴病原虫感染也具有保护作用。苳芨果实的乙醇提取物及胡椒碱对大鼠感染阿米巴的有效率分别为 90% 和 40%<sup>[26]</sup>。苳芨乙醇提取物可以剂量依赖性的杀灭埃及伊蚊(出血热及出血热病菌携带者)。并且苳芨乙醇提取物局部用药后对母蚊具有杀灭作用<sup>[27]</sup>。苳芨的乙醇提取物具有抗伊蚊幼虫的作用<sup>[11,28]</sup>。因此,苳芨具有抗痢疾,抑制出血热及其它传染性疾病传播的潜在作用。

## 2.6 抗血小板聚集、抗高血脂、舒张冠状动脉及心脏保护作用

用家兔清洗血小板实验评价从苳芨果实中提取的四种生物碱类提取物胡椒碱酸铵、苳芨环碱、苳芨十八碳三烯哌啶及苳芨酰胺的抗血小板作用。结果表明四种生物碱均可以通过胶原、花生四烯酸和血小板激活因子而不是凝血酶,剂量依赖性的抑制家兔血小板聚集<sup>[29]</sup>。苳芨果实乙醇提取物中的苳芨酰胺、苳芨环碱及胡椒碱是其主要的抗高血脂成分。它们在体内具有明显的抗高血脂作用,且与抗高血脂药辛伐他汀的抗高血脂作用相当<sup>[30]</sup>。苳芨壬三烯哌啶是从苳芨果实中分离出来的成分,并且具有诱导冠状动脉舒张的作用<sup>[31]</sup>。在 Wistar 大鼠体内从生化改变、组织过氧化损伤和抗氧化剂水平几个方面评价苳芨甲醇提取物对阿霉素诱导的心脏毒性保护作用。结果发现:给予阿霉素大鼠的心脏病理学组织出现退行性改变和细胞浸润,而预先给予苳芨甲醇提取物的大鼠再给予阿霉素后则可以减少这些病变的强度。说明,苳芨甲醇提取物可以通过抗氧化降低阿霉素诱导的氧化应激,并降低其心脏毒性<sup>[32]</sup>。根据苳芨中生物碱的抗血小板聚集及抗高血脂作用,可以进一步开发研究其用于心脑血管疾病的药用价值。

## 2.7 抗糖尿病作用及减肥作用

苳芨根水提物在链脲佐菌素诱导的大鼠糖尿病模型中具有抗糖尿病及抗高血脂的活性。研究者采用链脲佐菌素(50 mg/kg b. w)诱导 Wistar 大鼠糖尿病模型。用空腹血糖水平来衡量葡萄糖氧化酶和过氧化物酶活性;糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、超低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白

胆固醇来评价血清生化参数;分别以谷丙转氨酶、谷草转氨酶及碱性磷酸酶为肝功能生物标记物,以血浆尿素水平及肌酐水平为肾功能生物标记物评价苳芨根水提物在糖尿病模型中的作用。结果发现苳芨根水提物(200 mg/kg)灌胃给药 6 小时后具有明显的抗糖尿病活性。相同剂量给予糖尿病大鼠 30 天后,给予苳芨根水提物糖尿病大鼠的空腹血糖及异常糖尿病血脂与未经治疗的糖尿病大鼠相比均显著降低;并且与未经治疗组相比,给予苳芨根水提物可以提高糖尿病大鼠的肝肾功能。说明苳芨根水提物不仅具有抗高血糖及高血脂的活性,还对糖尿病诱导的肝肾损伤具有保护作用<sup>[33]</sup>。

甘油二酯酰基转移酶辅酶 A 已成为肥胖症的靶点。含有哌啶基团的化合物被认为是甘油二酯酰基转移酶辅酶 A 的潜在抑制剂<sup>[34]</sup>。苳芨中的主要成分生物碱中大多均含有哌啶基团,故苳芨具有抑制肥胖的作用。因此,苳芨不仅具有抗糖尿病的作用,并且还可以通过抑制肥胖的发生,对糖尿病的发病具有预防作用。

## 2.8 抗癫痫及抗抑郁作用

在小鼠中用戊四唑、土的宁及 4-氨基吡啶制作癫痫模型,考察苳芨水提物是否具有抗癫痫作用。结果表明 250 mg/kg 和 500 mg/kg 剂量组具有对抗戊四唑诱导的癫痫作用,而对土的宁及 4-氨基吡啶诱导的癫痫没有对抗作用。苳芨水提物治疗组小鼠大脑内的  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)较模型组中的低,这清楚地证明了苳芨水提物通过 GABA 机制发挥其抗癫痫作用<sup>[35]</sup>。胡椒碱在毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫模型中具有抗癫痫作用。腹腔注射 2.5、5、10 和 20 mg/kg 胡椒碱 30 分钟后注射 350 mg/kg 毛果芸香碱,胡椒碱可以显著延长首次癫痫发作潜伏期,并减少癫痫发作致死动物数,并且在阿托品与胡椒碱(2.5、10 mg/kg)联合应用组中的抗癫痫作用进一步增加。地西洋(可以与 GABA 受体结合,腹腔注射 0.2 或 0.5 mg/kg)与胡椒碱(1 或 2 mg/kg)联合用药可以显著延长毛果芸香碱诱导的癫痫潜伏期,这说明胡椒碱的抗癫痫作用与 GABA 能系统密切相关。

进一步的研究发现,胡椒碱的抗癫痫作用可以被氟马西尼(苯二氮卓受体拮抗剂)阻断。给予 350 mg/kg 毛果芸香碱后未经治疗动物的纹状体中多巴胺水平降低,二羟基苯乙酸和高香草酸水平升高,而给予毛果芸香碱后经胡椒碱治疗动物纹状体

中的这些物质没有受到影响。而且胡椒碱可以显著增加纹状体内的 GABA、甘氨酸及牛磺酸水平,还可以逆转毛果芸香碱诱导的脑内及血清中亚硝酸盐含量升高。在毛果芸香碱诱导的癫痫动物模型中,海马部位的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)- $\alpha$  阳性细胞数目增加,而在提前给予胡椒碱治疗动物的海马中却没有观察到这种现象。总之胡椒碱的抗癫痫作用与其抗炎作用、抗氧化作用及诱导 TNF- $\alpha$  含量降低密切相关。

另外一项研究报道了在小鼠中胡椒碱对不同亚型兴奋性氨基酸受体的拮抗作用,结果发现胡椒碱可以显著抑制在小鼠脑室内注入阈剂量的红藻氨酸诱导的癫痫,而对由 L-谷氨酸、门冬氨酸和胍丁二酸诱导的癫痫没有对抗作用。在脑室注入阈剂量(1 nmol)的红藻氨酸(诱导慢性癫痫)前 1 小时腹腔注射胡椒碱混悬液,结果发现胡椒碱阻断癫痫的 ED<sub>50</sub> 值(95% 可信区间)是 46(25 ~ 86) mg/kg<sup>[36]</sup>。另外,胡椒碱对抑制性氨基酸及对 GABA 能系统的作用也参与其抗癫痫作用<sup>[37]</sup>。

另外胡椒碱可以显著增加抗癫痫药苯妥英的 AUC<sub>(0~12 h)</sub>(0 至 12 小时平均血药浓度时间曲线下面积)、C<sub>max</sub>(观测到的峰浓度)、K<sub>a</sub>(吸收速率常数),而对 K<sub>el</sub>(消除速率常数)和 t<sub>max</sub>(观测到的峰浓度所对应的时间)没有显著影响。这些结果说明胡椒碱可以通过增加吸收的方式显著提高苯妥英生物利用度<sup>[38]</sup>。因此,胡椒碱可以通过增加苯妥英的生物利用度而增强其抗癫痫作用。

此外,荜茇果实乙醇提取物中的哌啶和胡椒碱是单胺氧化酶抑制剂,因此荜茇果实还具有抗抑郁的药理学作用<sup>[39]</sup>。

## 2.9 防辐射作用及抑制黑色素作用

研究者在瑞士小鼠中评价了荜茇乙醇提取物的抗辐射作用,结果表明:该提取物可以使受辐射小鼠体内的谷胱甘肽丙酮酸转氨酶、碱性磷酸酶及肝脏和血清中的脂质过氧化水平升高。该提取物还可以恢复谷胱甘肽水平,为受辐射的动物提供保护作用<sup>[40]</sup>。荜拨宁酰胺可以抑制由  $\alpha$ -黑色素细胞-刺激素、3-异丁基-1-甲基黄嘌呤或原卟啉 IX 诱导的 B16 黑色素瘤细胞黑色素产生。cAMP 蛋白结合原件是酪氨酸酶的一个关键激活因子,荜茇宁可以通过它来调节黑色素因子信号转导通路,并抑制酪氨酸酶的表达来抑制黑色素产生<sup>[8]</sup>。荜茇的防辐射及抑制黑色素生成作用,为其作为保健品的开发提供了

依据。

## 3 荜茇的安全性

在急性毒性实验中,没有发现胡椒碱有致死作用,并且在药理药效研究中给予受试动物 3 ~ 5 mg/kg 剂量条件下,没有观察到任何病态症状<sup>[41]</sup>。因为荜茇广泛用于烹饪和传统医学中,一般假定在中等剂量下安全。单剂量口服(3 g/kg)和慢性毒性的动物实验研究发现给药 90 天仍未发现有不良反应。从荜茇果实中提取分离的主要有效成分胡椒碱、荜茇环碱和荜茇宁在小鼠中的 LD<sub>50</sub> 值分别为 56.2  $\pm$  3.0 mg/kg、110.1  $\pm$  7.8 mg/kg 和 115.3  $\pm$  9.5 mg/kg。

## 4 结论

荜茇对多种疾病如癌症、炎症、抑郁症、糖尿病、肥胖症和肝毒性具有较好的疗效。此外,荜茇还具有抗感染、心脏保护及抗辐射所致的损伤作用,并且没有看到关于荜茇及其高剂量提取物的有关致死报道。因此,推断荜茇不仅对多种疾病有效,而且还安全无毒。荜茇容易获得、价格便宜、不良反应少。因此,在本文收集的荜茇的活性作用基础上,可以科学地开展与之相关的其它药理学活性研究。

## 参 考 文 献

- [1] Kirtikar K R, Basu B D. Indian Medicinal Plants [J]. Mumbai, India: Orients Longman, 1980, 8 (2): 21-25.
- [2] Rastogi R P, Malhotra B N. Compendium of Indian Medicinal Plants [J]. CDRI, Lucknow and New Delhi, India: Nisc, 1993, 4 (2): 504-506.
- [3] Science Direct [DB/OL]. Amsterdam, 1995 [2013-12-20]. <http://www.sciencedirect.com/>
- [4] National Institutes of Health [DB/OL]. Bethesda, Maryland, America, National Center for Biotechnology Information, 1992 [2013-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [5] Scirus search engine [DB/OL]. Elsevier Science. [2013-12-20]. <http://www.scirus.com/srsapp/>
- [6] Google scholar [DB/OL]. Google, 2004 [2013-12-20]: [www.google.co.in](http://www.google.co.in)
- [7] Lee S W, Rho M C, Park H R, et al. Inhibition of diacylglycerol acyltransferase by alkamides isolated from the fruits of Piper longum and Piper nigrum [J]. J Agric Food Chem, 2006, 54 (26): 9759-9763.
- [8] Hong S S, Han X X, Oh G J, et al. Piperine from the fruits of Piper longum with inhibitory effect on monoamine oxidase and antidepressant-like activity [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2005, 53 (7): 832-835.
- [9] Sun X X, Hodge J J, Zhou Y, Nguyen M, et al. The eapopotassium

- channel binds and locally activates calcium/calmodulin-dependent protein kinase II [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:10206-10208.
- [10] Sunila E S, Kuttan G. Immunomodulatory and antitumor activity of *Piper longum* Linn. and piperine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 90 (2):339-346.
  - [11] Yang Y C, Lee S G, Lee H K, et al. A piperidine amide extracted from *Piper longum* L. fruit shows activity against *Aedes aegypti* mosquito larva [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 19 (50):3765-3767.
  - [12] Chatterjee A, Dutta C P. Alkaloids of *Piper longum* Linn. I. Structure and synthesis of piperlongumine and piperlonguminine [J]. *Tetrahedron*, 1967, 272 (23):1769-1771.
  - [13] Lee S A, Hwang J S, Han X H, et al. Methylpiperate derivatives from *Piper longum* and their inhibition of monoamine oxidase [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31 (2):679-682.
  - [14] Park B S, Son D J, Park Y H et al. Antiplatelet effects of acidamides isolated from the fruits of *Piper longum* L [J]. *Phyto-medicine*, 2007, 14 (11):853-855.
  - [15] Kumar S, Arya P, Mukherjee C, et al. Novel aromatic ester from *Piper longum* and its analogues inhibit expression of cell adhesion molecules on endothelial cells [J]. *Biochemistry*, 2005, 6 (44):15944-15952
  - [16] Dutt C P, Banerjee N, Roy D N. Lignans in the seeds of *Piper longum* [J]. *Phytochemistry*, 1975, 14:2090-2093.
  - [17] Natarajan K S, Narasimhan M, Shanmugasundaram K R, et al. Antioxidant activity of a salt/spice/herbal mixture against free radical induction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 105 (1):76-83.
  - [18] Anuradha V, Srinivas P V, Rao J M. Isolation and synthesis of isodihydropiperlonguminine [J]. *Nat Prod Res*, 2004, 18 (4):247-251.
  - [19] Pradeep C R, Kuttan G. Effect of piperine on the inhibition of lung metastasis induced B16F/10 melanoma cells in mice [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19 (8):703-708.
  - [20] Koul IB, Kapil A. Evaluation of the liver protective potential of piperine, an active principle of black and long peppers [J]. *Planta Med*, 1993, 59 (13):413-419.
  - [21] Christina A J, Saraswathy G R, Robert S J, et al. Inhibition of CCl<sub>4</sub> induced liver fibrosis by *Piper longum* Linn [J]. *Phytomedicine*, 2006, 13 (2):196-198.
  - [22] Choudhary G P. Mast cell stabilizing activity of *piper longum* Linn [J]. *Indian J Allergy Asthma Immunol*, 2006, 20 (5):112-6.
  - [23] Vedhanayaki G, Shastri G V, Kuruville A. Analgesic activity of *Piper longum* Linn. root [J]. *Indian J Exp Biol*, 2003, 41 (8):649-651.
  - [24] Tripathi D M, Gupta N, Lakshmi V, et al. Antigiardial and immunostimulatory effect of *Piper longum* on giardiasis due to *Giardia lamblia* [J]. *Phytother Res*, 1999, 13 (11):561-565.
  - [25] Ali A M, Alam N M, Yeasmin M S, et al. Antimicrobial screening of different extracts of *Piper longum* Linn [J]. *Res J Agr Bio Sci*, 2007, 3 (2):852-857.
  - [26] Ghoshal S, Lakshmi V. Potential antiamoebic property of the roots of *Piper longum* Linn [J]. *Phytother Res*, 2002, 16 (7):689-691.
  - [27] Choochote W, Chaithong U, Kamsuk K, et al. Adulticidal activity against *Stegomyia aegypti* (Diptera: Culicidae) of three *Piper* spp [J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2006, 48 (1):33-37.
  - [28] Chaithong U, Choochote W, Kamsuk K, et al. Larvicidal effect of pepper plants on *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) [J]. *J Vector Ecol*, 2006, 31 (1):138-144.
  - [29] Iwashita M, Saito M, Yamaguchi Y, Takagaki R, Nakahata N. Inhibitory effect of ethanol extract of *Piper longum* L. on rabbit platelet aggregation through antagonizing thromboxane A<sub>2</sub> receptor [J]. *Phytomedicine*, 2007, 30 (7):1221-1225.
  - [30] Jin Z, Borjihan G, Zhao R, et al. Antihyperlipidemic compounds from the fruit of *Piper longum* L [J]. *Phytother Res*, 2009, 23 (8):1194-1196.
  - [31] Shoji N, Umeyama A, Saito N, et al. Ohizumi Dehydropipernonaline, an amide possessing coronary vasodilating activity, isolated from *Piper longum* L [J]. *J Pharm Sci*, 1986, 75 (12):1188-1189.
  - [32] Wakade A S, Shah A S, Kulkarni M P, et al. Protective effect of *Piper longum* L. on oxidative stress induced injury and cellular abnormality in adriamycin induced cardiotoxicity in rats [J]. *Indian J Exp Biol*, 2008, 46 (7):528-533.
  - [33] Shaik A N, Ramesh B K, Swapna S, et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of *Piper longum* root aqueous extract in STZ induced diabetic rats [J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2013, (13):37-46
  - [34] Lee S A, Hong S S, Han X H, et al. Piperine from the fruits of *Piper longum* with inhibitory effect on monoamine oxidase and antidepressant/like activity [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53 (7):832-835.
  - [35] Cruz G M P, Felipe C F B, Scorza F A, et al. Piperine decreases pilocarpine-induced convulsions by GABAergic mechanisms [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2013, 104:144-1453.
  - [36] Juvekar M R, Kulkarni M P, and Juvekar A R. Anti-stress, neurotropic and anticonvulsant potential of fruit extracts of *Piper longum* L. [J]. *Planta Medica*, 2008, (74):244-249.
  - [37] Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, et al. Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy [J]. *Phytotherapy Research*, 2006, 20 (8):683-687.
  - [38] Hooge R D, Pei Y Q, Raes A, et al. Anticonvulsant activity of piperine on seizures induced by excitatory amino acid receptor agonists [J]. *Arzneimittel Forschung*, 1996, 46 (6):557-560.
  - [39] Lee S A, Hwang J S, Han X H, et al. Methylpiperate derivatives from *Piper longum* and their inhibition of monoamine oxidase [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31 (12):679-681.
  - [40] Sunila E S, Kuttan G. Protective effect of *Piper longum* fruit ethanol extract on radiation induced damages in mice: a preliminary study [J]. *Fitoterapia*, 2005, 76 (7):649-665.
  - [41] Chanda D, Shanker K, Pal A, et al. Safety evaluation of Trikatu, a generic Ayurvedic medicine in Charles foster rats [J]. *J Toxicol Sci*, 2009, 34 (9):99-101.

(收稿日期:2014-02-13)

(本文编辑:蒲晓田)