

花椒化学成分、药理作用研究进展 及质量标志物预测分析

贺梦媛¹, 张 兵², 徐 桐¹, 董 萍¹, 薛 晴¹, 于小钧¹, 高 鹏¹

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东省食品药品审评查验中心, 山东 济南 250013)

[摘要] 通过对花椒化学成分、药理作用及质量控制研究现状进行综述, 发现花椒的化学成分主要有挥发油、生物碱、酰胺、香豆素、木质素等, 药理作用主要包括抗炎镇痛、抗氧化、杀虫、抗肿瘤等。目前花椒的质量控制多集中在指纹图谱、含量测定等方面, 缺乏从质量标志物角度对花椒质量的评估。从亲缘性及成分特有性、成分可入血、复方配伍功效、成分有效性及成分可测性五个方面对花椒的质量标志物进行预测分析, 认为芳樟醇、 α -山椒素、羟基- α -山椒素、羟基- β -山椒素、茵芋碱可作为花椒的质量标志物。参考文献 53 篇。

[关键词] 花椒; 化学成分; 药理作用; 质量控制; 质量标志物

[中图分类号] R284.1; R285

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2022)12-1351-08

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.12.019

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of Huajiao (Zanthoxyli Pericarpium) and Predictive Analysis of Quality Markers

HE Mengyuan¹, ZHANG Bing², XU Tong¹, DONG Ping¹, XUE Qing¹, YU Xiaojun¹, GAO Peng¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250013, China)

Abstract Through reviewing the research status of chemical constituents, pharmacological effects and quality control of Huajiao (Zanthoxyli Pericarpium), it is found that the chemical constituents of Zanthoxyli Pericarpium mainly include volatile oil, alkaloids, amides, coumarins, lignin, etc.. The pharmacological effects mainly include anti-inflammation, easing pain, antioxidation, insecticidal, anti-tumor, etc.. At present, the quality control of Zanthoxyli Pericarpium is mainly focused on fingerprint, content determination and other aspects, lacking the quality evaluation from the perspective of quality markers. In this paper, the quality markers of Zanthoxyli Pericarpium were predicted and analyzed from the following five aspects: plant phylogenetics and constituent specificity, constituent dissolved in blood, compound effect, effectiveness of constituent and constituent measurability. It is concluded that linalool, α -capsicum, hydroxy- α -capsicum, hydroxy- β -zanthoxylin and yintarosine can be used as quality markers of Zanthoxyli Pericarpium. There are 53 references.

Keywords Huajiao (Zanthoxyli Pericarpium); chemical constituents; pharmacological effects; quality control; quality markers

[收稿日期] 2021-12-01

[基金项目] 国家重大科技专项课题项目(编号:2018ZX09721-004)

[作者简介] 贺梦媛(1997-), 女, 山东泰安人, 2020 年硕士研究生, 研究方向: 中药制剂学。邮箱: h15628842390@163.com, 电话: 15628842390。

花椒为芸香科植物青椒 *Zanthoxylum schinifolium* Sieb. et Zucc. 或花椒 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. 的干燥成熟果皮。根据产区, 花椒主要分为秦

椒、蜀椒等,《中药大辞典》将秦椒、蜀椒合称为花椒。1975 年版《全国中草药汇编》将青椒纳入花椒项下,之后《中华人民共和国药典》一直将青椒收录于花椒项下^[1]。花椒性温味辛,具有温中止痛、杀虫止痒的功效,经典名方大建中汤将花椒作为君药,以发挥温中止痛的功效。本文综述花椒化学成分、药理作用及质量控制的研究进展,并对花椒的质量标志物进行预测分析,为花椒质量评价的建立及其复方制剂开发提供参考。

1 化学成分

花椒中的化学成分主要有挥发油类、生物碱类、酰胺类、香豆素、木质素等。

1.1 挥发油类

挥发油是花椒的活性成分之一,其种类复杂多样,具有萜类、醇类、酯类等结构。曲培艺等^[2]采用气相色谱-质谱(GC-MS)法测定出花椒中 22 个挥发油成分,其中 4-萜烯醇的含量最为丰富,占 19.92%,其

次为 β -水芹烯,占 13.87%。孟永海等^[3]采用 GC-MS 法对水蒸气蒸馏法提取的花椒挥发油进行鉴定,结果表明乙酰丁香酮为挥发油主成分,占 12.71%,其次为(-)-4-萜品醇,占 11.91%。综合目前研究报道,已发现的花椒挥发油主要化学成分信息见表 1。

花椒挥发油提取方面,左喜钊等^[5]采用正交试验法对花椒挥发油的提取工艺进行研究,发现料液比为 1:50 g/mL、40 °C 下超声 90 min 可以得到最大提取率,该条件适用于工业化生产。韩胜男等^[6]采用水蒸气蒸馏法提取花椒挥发油,并通过星点设计-响应面法对提取条件进行优化,发现采用料液比 1:12 g/mL,冷浸 2.5 h 后提取 4.7 h,得油率 9.284%。

1.2 生物碱类

花椒中的生物碱含量丰富,按照母核结构划分可以分为喹啉、异喹啉、苯并菲啶衍生物和喹诺甾衍生物四大类。1982 年 Jonas 等^[7]从花椒属 *Zanthoxylum arborescens* 中分离得到茵芋碱、8-(2-异戊烯氧

表 1 花椒挥发油化学成分信息表

主要成分	化学名	分子式
3-侧柏烯(3-Thujene) ^[2]	2-甲基-5-(1-甲基乙基)双环[3.1.0]己烯	C ₁₀ H ₁₆
α -蒎烯(α -Pinene) ^[2]	2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-2-烯	C ₁₀ H ₁₆
桉稀(Sabinene) ^[2]	1-异丙基-4-亚甲基双环[3.1.0]己烷	C ₁₀ H ₁₆
β -蒎烯(β -Pinene) ^[2]	6,6-二甲基-2-亚甲基二环[3.1.1]庚烷	C ₁₀ H ₁₆
月桂烯(Myrcene) ^[2]	7-甲基-3-亚甲基-1,6-二烯	C ₁₀ H ₁₆
α -水芹烯(α -Phellandrene) ^[2]	2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1,3-环己二烯	C ₁₀ H ₁₆
α -松油烯(α -Terpinene) ^[2]	1-甲基-4-异丙基-1,3-环己二烯	C ₁₀ H ₁₆
邻伞花烃(α -Cymene) ^[2]	2-异丙基甲苯	C ₁₀ H ₁₆
β -水芹烯(β -Phellandrene) ^[2]	3-亚甲基-6-丙烷-2-基环己烯	C ₁₀ H ₁₆
桉油精(Cineol) ^[2]	1,8-环氧-P-薄荷烷	C ₁₀ H ₁₈ O
γ -松油烯(γ -Terpinene) ^[2]	1-甲基-4-(1-异丙基)-1,4-环己二烯	C ₁₀ H ₁₆
2-萜烯(2-Carene) ^[2]	3,7,7-三甲基双环[4.1.0]庚烯	C ₁₀ H ₁₆
芳樟醇(Linalool) ^[2]	3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇	C ₁₀ H ₁₈ O
4-萜烯醇(4-terpineol) ^[2]	4-甲基-1-(1-甲基乙基)-3-环己烯-1-醇	C ₁₀ H ₁₈ O
1-methyl-4-(1-methylethyl)-,trans- ^[2]	反式-1-甲基-4-(1-甲基乙基)	C ₁₀ H ₁₈ O
1-methyl-4-(1-methylethyl)-,cis- ^[2]	顺式-1-甲基-4-(1-甲基乙基)	C ₁₀ H ₁₈ O
(R)-1-methyl-4-(1-methylethyl) ^[2]	(R)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)	C ₁₀ H ₁₈ O
3-Cyclohexen-1-methanol ^[2]	3-环己烯-1-甲醇	C ₁₀ H ₁₈ O
α -萜品醇(alpha-Terpineol) ^[2]	2-(4-甲基-3-环己烯基)-2-丙醇	C ₁₀ H ₁₈ O
异松油烯(terpinolene) ^[4]	1-甲基-4-(1-甲基亚乙基)环己烯	C ₁₀ H ₁₆
对伞花烃(p-Cymene) ^[4]	4-异丙基甲苯	C ₁₀ H ₁₄
(S)-(-)-柠檬烯((S)-(-)-Limonene) ^[4]	(S)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)环己烯	C ₁₀ H ₁₆
乙酸香叶酯(Geranyl acetate) ^[4]	2,6-二甲酯-2,6-辛二烯-8-乙酸酯	C ₁₂ H ₂₀ O ₂
乙酰丁香酮(Acetosyringone) ^[3]	3',5'-二甲氧基-4-羟基苯乙酮	C ₁₀ H ₁₂ O ₄
(-)-4-萜品醇((-)-Terpinen-4-ol) ^[3]	(-)-1-异丙基-4-甲基-3-环己烯-1-醇	C ₁₀ H ₁₈ O

基)-4,7-二甲氧基糠醛[2,3-b]喹啉及其同分异构体、8-羟基-4,7-二甲氧基咪唑喹啉、去甲茵芋碱、白鲜碱、 γ -法加林 7 个喹啉类生物碱,此后研究者又陆续从花椒中分离出 24 个喹啉类生物碱。异喹啉类生物碱包括鹅掌楸碱、小檗红碱等,喹诺酮衍生物类生物碱有青花椒碱等。罗建成等^[8]采用 BP 神经网络(BP)结合遗传算法(GA)对花椒生物碱的提取工艺进行优化,发现乙醇浓度 84%,料液比 1:16 g/mL,72 °C 下提取 90 min,生物碱提取率为 0.4612 mg/g。张丙云等^[9]采用双水相萃取体系,设置花椒与正丙醇-磷酸氢二钾比例为 22:1,在 250 W 超声功率下提取 46 min,生物碱提取率为 18.87 mg/g。

1.3 酰胺类

花椒中的酰胺类成分是花椒的麻味物质基础,也是花椒的特征性成分,以山椒素类成分含量丰富。

Adesina 等^[10]在正丁醇相和乙酸乙酯相中发现了 α -山椒素、羟基- α -山椒素、 β -山椒素、羟基- β -山椒素、 γ -山椒素、羟基- γ -山椒素。Simeon^[11]从花椒中分离出 N-甲基,N-(3,4-亚甲基二氧基苯基乙基),3',4'-二甲氧基肉桂酰胺,N-(3,4-亚甲基二氧基苯基乙基)-3',4'-二甲氧基肉桂酰胺和 N-(3,4-二甲氧基苯基乙基),3',4'-亚甲基二氧基肉桂酰胺 3 种不饱和和芳香族酰胺类化合物。Ren 等^[12]从花椒果皮中提取出一种新化合物柄果花椒酰胺(podocarpamide)。Ross 等^[13]采用核磁共振谱、2D 核磁共振谱和 X 射线晶体学方法从花椒中分离出 3-Methoxyaegeline、3-Methoxy-7-acetylaegeline、3-Methoxy-7-cinnamoylaegeline 3 种化合物。Ross 等^[14]利用 1D、2D 核磁共振和质谱分析仪、红外分析仪、旋光仪、圆二色谱分析仪从花椒中分离出具有抗疟原虫活性的 syncarp amide。Zhu 等^[15]用氯仿萃取花椒的 60%乙醇提取物,利用质谱检测出花椒中 4 种新的酰胺类物质,命名为花椒酰胺 A、花椒酰胺 B、花椒酰胺 C、花椒酰胺 D。Djeukeu 等^[16]从花椒根部甲醇提取物中分离出一种新型芳香酰胺,并将其命名为 tessamide。程应锋等^[17]建立了用紫外分光光度计测定花椒总酰胺含量、用高效液相色谱法(HPLC)测定羟基- α -山椒素含量的方法,之后根据花椒总酰胺、羟基- α -山椒素和提取物质量采用 Plackett-Burman 设计和 Central-Composite Design 效应面法优化提取工艺,最终确定 65 目花椒在 32 °C 下用 19 倍量的 80%甲醇浸提 4 h,并设置每分钟 50 转的搅拌速度,可获得较高提取率。

2 药理作用

2.1 抗炎镇痛

韦琳等^[18]通过网络药理学研究发现花椒中的香草木宁碱、茵芋碱、香叶木素、 β -谷甾醇和槲皮素可通过作用于雌激素受体(ER)、雄激素受体(AR)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 γ (PIK3CG)、凝血酶原(F2)、人丁酰胆碱酯酶(BCHE)5 个靶点起到降低炎症因子水平的作用,并用花椒挥发油提取物和二氯甲烷提取物进行小鼠耳肿胀实验,发现两种提取物均可下调 PIK3CG、磷酸化核因子激活的 B 细胞 κ -轻链增强子(p-NF- κ B)、磷酸化-丝裂原活化蛋白激酶 p38 抗体(p-p38 MAPK)蛋白的表达,具有良好抗炎效果。沈景寿^[19]发现花椒新伤油剂通过减少腓骨中段闭合性骨折小鼠 5-羟色胺分泌,抑制神经节中辣椒素受体(TRPV1)、蛋白激酶 D1(PKD1) mRNA 基因的表达而发挥镇痛作用。袁娟丽^[20]探究了花椒挥发油对二甲苯引起的小鼠耳肿胀的炎症治疗效果和对醋酸灌胃、肉芽肿、热刺激引发疼痛的镇痛效果,发现花椒挥发油具有明显的抗炎效果,对醋酸引起的小鼠腹痛有明显的治疗作用,对滤纸性肉芽肿和热刺激引发的疼痛没有明显的治疗效果。Hu 等^[21]发现花椒可以通过抑制人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中核因子激活的 B 细胞 κ -轻链增强子 p65(NF- κ B p65)和 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)的磷酸化来抑制人骨形态发生蛋白-2(BMP-2)诱导的炎症反应和 p65 的异常核易位,降低白细胞介素-1 α (IL-1 α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,而且花椒可阻断由 BMP-2 引起的细胞间紧密连接蛋白 VE-cadherin 和紧密连接蛋白 Occludin 表达抑制作用,有望成为脊柱融合过程中 BMP-2 诱导炎症反应的治疗药物。

2.2 抗氧化

贺宇等^[22]测定出花椒水提液中多酚含量为 176.0 μ g/mL,且水提液对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)、羟自由基和亚硝酸盐的清除能力强于抗氧化剂 2,6-二叔丁基对甲酚。陈静等^[23]分别用无水乙醇、50%乙醇和蒸馏水为溶剂,提取青花椒和红花椒的抗氧化成分,发现在 0.3~0.7 mg/mL 浓度范围内青花椒 50%乙醇提取物还原能力最强,量效关系明显;0.5~2.5 mg/mL 范围内红花椒 100%乙醇提取物的 DPPH 清除效果最强;抗脂质过氧化方面,100%乙醇和水提取青花椒效果最好。青花椒与红花椒的

不同溶剂提取物抗氧化效果不同,且在抗脂质氧化和清除 NO 方面优于维生素 C。

2.3 杀虫

寇芸芸等^[24]研究花椒石油醚、80%乙醇、甲醇提取物的杀虫效果,发现正丁醇萃取 80%乙醇提取液对赤拟谷盗的半数致死量为 1.09 g/mL,而花椒石油醚提取部分对赤拟谷盗的趋避率为 93.62%,趋避活性最强。

2.4 抗肿瘤

Li 等^[25]发现花椒中的木脂素和香豆素类成分可降低 HL-60 人急性早幼粒细胞白血病细胞的增殖,其半数致死量为 4.62~5.12 $\mu\text{mol/L}$,还可抑制 PC-3 型前列腺癌细胞和 SNU-C5 型大肠癌细胞的增殖,半数致死量分别为 4.39 $\mu\text{mol/L}$ 和 6.26 $\mu\text{mol/L}$,而且花椒中的香豆素还可以通过下调 p-ERK 1/2、MAPK、p-AKT、c-myc 表达介导结肠直肠癌、前列腺癌、骨髓性白血病 3 种癌细胞的凋亡。Tian 等^[26]考察了两个产地的 3 种花椒对胃癌细胞(SGC-7901)、宫颈癌细胞(Hela)、大肠腺癌细胞(HT29)和肝癌细胞(Hep-G2)的影响,发现 3 种花椒对以上 4 种癌细胞均有抑制作用,且胃癌细胞更敏感,但对肝癌细胞抑制效果较差;进一步分析发现季铵型生物碱是最有效的抗癌活性抑制剂,可能与其含量丰富且容易透过癌细胞壁,并能吸引癌细胞 DNA 上的负电子有关。

3 花椒质量控制现状

产地、种类及加工方式均对花椒的成分产生影响,目前花椒的质量控制多集中在指纹图谱、含量测定等方面,缺乏从质量标志物角度对花椒质量的评估。

2020 版《中华人民共和国药典》规定花椒中挥发油的含量不得少于 1.5%,单纯从花椒挥发油含量方面不能对花椒进行全面的质控。张萌萌等^[27]用 HPLC 建立了不同产地花椒的指纹图谱,并对两个主要成分的含量进行控制。马青琳等^[28]建立了花椒水提液的指纹图谱,找出 6 个共有峰。邹传宗等^[29]采用 GC-MS 技术对甘肃产伏椒和葡萄椒的挥发油成分进行鉴别,并测定各成分的相对含量。司昕蕾等^[30]采用 GC-MS 技术测定了甘肃陇南花椒挥发油中柠檬烯、芳樟醇的含量,分别为(0.37%±0.04%)和(1.07%±0.16%)。

4 质量标志物预测分析

4.1 基于亲缘性及成分特有性的质量标志物预测

分析

花椒为芸香科植物青椒 *Zanthoxylum schinifolium* Sieb. et Zucc.或花椒 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. 的干燥成熟果皮。我国花椒分布广泛,自东北南部起南至五岭北坡均有花椒的分布。根据古籍记载,花椒根据产地主要分为秦椒和蜀椒两种,而青椒则近代才被纳入花椒项下。青椒与花椒主要的挥发油种类不同,乙酸芳樟酯、柠檬烯、芳樟醇是花椒挥发油的主要成分;芳樟醇、柠檬烯、桉烯为青椒挥发油的主要成分。宋丽等^[31]对青椒和花椒指纹图谱进行研究,发现不同产地花椒之间化学成分相似,不同产地青椒之间化学成分相似,但花椒与青椒成分差别较大,并定出花椒中的 9 个共有峰用于区别花椒和青椒。花椒中的挥发油、酰胺类物质是花椒的特征性成分,也是活性成分,不同产地花椒挥发油的含量差别较大。魏泉增等^[32]采用 GC-MS 法测定出花椒挥发油中的 77 个成分,并采用主成分分析法确定乙酸芳樟酯和乙酸松油酯可以作为区分不同产地花椒的标志物。杨青青等^[33]用 HPLC 联合 MS 对金阳和江津两个产地的青花椒进行成分鉴别,通过主成分分析和偏最小二乘判别分析确定羟基- α -山椒素、蔗糖、L-精氨酸、L-赖氨酸等作为两地青花椒鉴别标志物。吴振等^[34]采用电感耦合等离子体原子发射光谱法测定产自陕西韩城、四川汉源、四川茂汶、甘肃武都的红花椒和产自云南昭通、贵州关岭、四川金阳、四川汉源、重庆江津的青花椒中 21 种无机元素的含量,发现不同产地花椒中 Al、Ca、Na、K、Fe、Mg、Mn 的含量均较高,通过主成分分析、偏最小二乘判别分析确定 Al、B、Cd、Cu、Mn、Ni、Se、Cr 是花椒的特征性元素,可很好地对青花椒和红花椒以及不同产地的花椒进行区分。

综上,基于亲缘性及成分特有性,可将乙酸芳樟酯、柠檬烯、芳樟醇、桉烯、羟基- α -山椒素、Al、B、Cd、Cu、Mn、Ni、Se、Cr 作为花椒质量标志物。

4.2 基于入血成分的质量标志物预测分析

Iwabu 等^[35]对服用过大建中汤人群的血浆和尿液成分进行分析,在血浆中检测出羟基- α -山椒素、羟基- β -山椒素,且这两种化学成分在服药后 0.5 h 出现最大值,在尿液中检测出上述两种化学成分的葡萄糖醛酸结合物。Rong 等^[36]发现皮下注射花椒提取物,羟基- α -山椒素、羟基- β -山椒素、羟基- γ -山椒素的绝对生物利用度分别为 100.2%、76.2%、90.3%,

且临床疗效优于静脉注射给药,并且采用超高效液相色谱串联质谱法建立了同时测定血浆中羟基- α -山椒素、羟基- β -山椒素、羟基- γ -山椒素含量的方法。Lin 等^[37]采用超高压液相色谱-飞行时间质谱仪(UPLC-Q-TOF-MS)对大鼠口服花椒提取物后血浆中的生物碱成分进行测定,结果测出 18 种生物碱类成分,之后建立了超高效液相色谱质谱联用/质谱(UPLC-MS/MS)法同时测定二氢白屈菜红碱、氯化两面针碱、白屈菜赤碱、血根碱、鹅掌楸碱、茵芋碱、崖椒碱 8 种生物碱的方法。其中茵芋碱含量低,但最大血浆药物浓度却高达 $(377.90 \pm 52.65) \text{ ng/mL}$ 。

综上,基于入血成分,羟基- α -山椒素、羟基- β -山椒素、羟基- γ -山椒素、茵芋碱可以作为花椒质量标志物。

4.3 基于复方配伍的质量标志物预测分析

中药复方配伍是根据药性、病证,在一定的中医药理论指导下将两种或两种以上药材配合使用的用药方式,目的为相互配合提高疗效或减轻偏性,相互补充以全面治疗疾病。

《金匱要略》记载的大建中汤主治虚寒腹痛,花椒在其配伍中作为君药,具有温暖脾胃、散寒除湿等功效,因此可以将花椒中具有温暖脾胃、散寒除湿功效的成分作为质量标志物。《伤寒论》中记载乌梅丸具有温脏安蛔的作用,临床上用于治疗蛔厥、口干烦渴、腹泻、痢疾等病症,方中花椒为臣药,味辛,可刺激蛔虫,同时温脏祛寒,因此可将花椒中具有杀虫、温暖脾胃功效的成分作为质量标志物。许润春等^[38]将川乌与花椒挥发油制备成凝胶贴膏剂,方中应用花椒挥发油可增强川乌凝胶贴膏的镇痛效果,因此花椒中具有镇痛作用的成分也应被纳入质量标志物。

综上,从复方配伍考虑,应与温暖脾胃、散寒除湿、杀虫、镇痛等功效有关的成分作为花椒的质量标志物。

4.4 基于成分有效性的质量标志物预测分析

临床应用中药的目的是治疗疾病,因此有效性应作为质量标志物预测的核心,从化学成分入手发现成分与传统功效及现代药理作用的关系,是质量标志物分析的要求。

4.4.1 化学成分与传统功效 花椒的传统功效是现代临床应用的参考,2020 版《中华人民共和国药典》记载花椒具有温中止痛、杀虫止痒功效,可用于

治疗脘腹冷痛、呕吐泄泻、虫积腹痛、湿疹等病症。有研究发现花椒麻素主要通过作用于神经系统起到镇痛作用^[39]。石雪萍等^[40]研究发现花椒生物碱可以减轻二甲苯导致的小鼠耳肿胀,且能缓解小鼠的瘙痒症状,与其传统的止痛、止痒功效一致。

4.4.2 化学成分与归经 2020 版《中华人民共和国药典》记载花椒“辛,温。归脾、胃、肾经”。方国珊^[41]采用 HPLC 测定花椒麻素在大鼠体内的分布,发现花椒麻素在大鼠胃和小肠中浓度最高,其次在肝脏、脾脏、前列腺中具有较高浓度分布,与花椒传统归经理论基本相符。

4.4.3 化学成分与现代药理作用 现代药理学研究发现,花椒具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、镇痛、杀虫等作用。王进^[42]研究发现顶坛花椒的乙酸乙酯提取部分祛除 DPPH 自由基、羟自由基能力良好,且还原能力强,并用质谱法对羟基- β -山椒素进行指认。磷脂酰肌醇 3-激酶/苏氨酸激酶(PI3K/AKT)信号通路对细胞生长发育及抗氧化物诱导的细胞凋亡具有重要的调控作用。Li 等^[43]发现羟基- α -山椒素可以通过上调 PI3K/AKT 通路中的磷酸化-磷脂酰肌醇 3 激酶(p-PI3K)、苏氨酸激酶(Akt)和磷酸化-苏氨酸激酶(p-Akt)蛋白表达,上调 Bcl-2 的抗凋亡蛋白表达,下调凋亡蛋白中天冬氨酸蛋白水解酶-3(caspase-3)和兔抗人单克隆抗体(Bax)的表达起到抗氧化作用。丁雄等^[44]发现不同产地花椒挥发油均具有抑菌效果,且以芳樟醇含量丰富的花椒抑菌效果最为明显。Tsunoaki 等^[45]发现羟基- α -山椒素可抑制痛觉感受器上电压门控钠通道的兴奋性,起到镇痛作用。Lennertz 等^[46]发现羟基- α -山椒素具有麻痹作用。Navarrete 等^[47]利用蛔虫致死实验对花椒的有机试剂提取物进行分离,发现 α -山椒素是唯一活性化合物,提示 α -山椒素具有杀虫功效。Murugan 等^[48]发现茵芋碱对金黄色葡萄球菌具有较强的抑制作用,可作为治疗金黄色葡萄球菌的天然替代药物。Zuo 等^[49]发现茵芋碱可以抑制非小细胞肺癌进展,且具有浓度依赖关系。

综上,基于成分有效性,花椒挥发油中的芳樟醇,花椒麻素中的羟基- α -山椒素、羟基- β -山椒素、 α -山椒素,生物碱中的茵芋碱,均可作为花椒质量标志物。

4.5 基于成分可测性的质量标志物预测分析

筛选质量标志物的最终目的是建立中药材、中

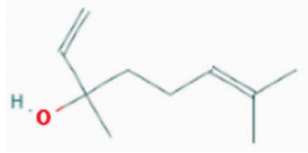
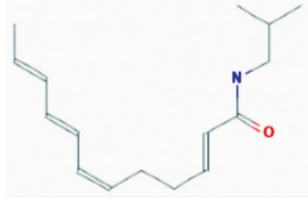
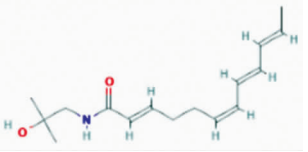
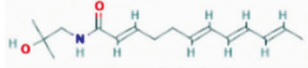
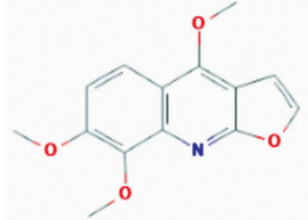
药饮片以及中药制剂的质量标准,因而化学成分的可测性是质量标志物确定的必备条件。脱聪聪等^[50]采用 GC-MS 法从甘肃陇南大红袍花椒挥发油中分离出 62 种成分,并鉴别出其中 50 种,包括蒎烯、月桂烯、 γ -松油烯、柠檬烯、芳樟醇等,且进行了含量测定。齐景梁等^[51]采用 HPLC 和紫外-可见分光光度法同时测定花椒中羟基- α -山椒素和羟基- β -山椒素的含量,这种测定方法避免了因两种成分结构转换产生的检测误差。张萌萌等^[52]采用 HPLC 建立了四川、陕西、甘肃 16 批次花椒的指纹图谱,发现 16 批次成分的相似度大于 0.9,羟基- α -山椒素含量为 0.323%~1.570%,羟基- β -山椒素含量为 0.03%~0.622%。李文萍^[53]建立了采用 HPLC 技术测定甘肃产竹叶椒根中茵芋碱和白鲜碱含量的方法,可以准确快速地测定茵芋碱含量。

综上,芳樟醇、 α -山椒素、羟基- α -山椒素、羟基- β -山椒素、茵芋碱可作为花椒的质量标志物,具体信息见表 2。

5 结论

花椒作为药食两用的药材之一,在生活及方剂中广泛应用,具有温中止痛、杀虫止痒的功效,现代药理学研究表明其具有抗炎镇痛、抗氧化、杀虫、抗肿瘤等作用。现阶段对花椒的质量控制较为单一,不能反映不同基源、不同产地花椒的特征,且不能反映疗效,与临床应用脱离。因此,需要确定一系列综合指标控制花椒质量。笔者根据质量标志物的选择原则,以有效性为核心,并结合亲缘性、成分特有性、入血成分、复方配伍功效、成分可测性,最终分析确定芳樟醇、 α -山椒素、羟基- α -山椒素、羟基- β -山椒素、茵芋碱可作为花椒质量标志物。

表 2 根据质量标志物选择原则分析确定的花椒质量标志物信息

中文名称	外文名称	分子式	CAS	结构图
芳樟醇	Linalool	$C_{10}H_{18}O$	78-70-6	
α -山椒素	α -sanshool	$C_{16}H_{25}NO$	504-97-2	
羟基- α -山椒素	Hydroxy- α -sanshool	$C_{16}H_{25}NO_2$	83883-10-7	
羟基- β -山椒素	Hydroxy- β -sanshool	$C_{16}H_{25}NO_2$	97465-69-5	
茵芋碱	Skimmianine	$C_{14}H_{13}NO_4$	83-95-4	

[参考文献]

- [1] 刘飞,潘欢欢,梅国荣,等. 花椒品种沿革及商品药材调查研究[J]. 中药材,2016,39(7):1673-1677.
- [2] 曲培艺,郁洁雯,王琳. 花椒挥发油组分的气相色谱-质谱分析[J]. 广东化工,2020,47(18):166-167.
- [3] 孟永海,史连宏,杨欣,等. 花椒挥发油成分 GC-MS 分析[J]. 化学工程师,2015,29(4):26-28.
- [4] 丁雄,刘娜,赵毅,等. 不同产地花椒挥发油 GC-MS 成分分析及抑菌试验研究[J]. 时珍国医国药,2020,31(12):2993-2996.
- [5] 左喜钊,宋安琪,揭晶. 正交试验优选花椒挥发油超声提取工艺[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(22):179-180,182.
- [6] 韩胜男,李妍,张晓杭,等. 花椒挥发油的提取工艺优化及抗肿瘤活性分析[J]. 食品科学,2014,35(18):13-16.
- [7] JONAS A G, MATTHEWR R, FRANK R S. Old and new alkaloids from *Zanthoxylum arborescens*[J]. J Org Chem, 1982,47(13):2648.
- [8] 罗建成,李杰,王莹,等. 花椒生物碱提取工艺条件的优化[J]. 食品研究与开发,2015,36(17):74-77.
- [9] 张丙云,魏俊青,郭涛,等. 超声辅助双水相体系提取花椒果皮总生物碱研究[J]. 食品工业科技,2015,36(1):202-206.
- [10] ADESINA S K, OLATUNJI O A, AKINWUSI D D. New constituents of *Zanthoxylum rigidifolium* root.[J]. Die Pharmazie, 1986,41(10):747.
- [11] SIMEON A. Three new amides from *Zanthoxylum rubescens*[J]. Planta Med, 1989,55(3):324-330.
- [12] REN L J, XIE F Z, XIE J X. Chemical structure of podocarpamide isolated from *Zanthoxylum podocarpum* hemsl[J]. Acta Pharm Sin B, 1989,24(1):67-70.
- [13] ROSS S A, AL-AZEIB M A, KRISHNAVENI K S. Alkamides from the leaves of *Zanthoxylum syncarpum*[J]. J Nat Prod, 2005,68(8):1297-1299.
- [14] ROSS S A, SULTANA G N, BURANDT C L. A new antiplasmodial(+)-norepinephrine derivative from *Zanthoxylum syncarpum*[J]. J Nat Prod, 2004,67(1):88-90.
- [15] ZHU L J, REN M, YANG T C, et al. Four new alkylamides from the roots of *Zanthoxylum nitidum*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2015,17(7):711-716.
- [16] DJEUKU C K, KENMOGNE A K, AZEBAZE A G B, et al. A new aromatic amide from the roots of *Zanthoxylum tessmannii*(rutaceae)[J]. Chem Biodivers, 2019,16(4):180.
- [17] 程应锋,杜远东,赵重博,等. 多指标综合评价法优化陕西花椒提取工艺研究[J]. 陕西农业科学,2020,66(10):1-7,38.
- [18] 韦琳,宗伟,曾庆鸿,等. 花椒抗炎镇痛网络药理学分析及实验验证研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(12):3034-3042.
- [19] 沈景寿. 花椒新伤油剂外敷治疗大鼠闭合性骨折早期基于 TRPV1 通路的镇痛机制研究[D]. 成都:成都体育学院,2020.
- [20] 袁娟丽. 花椒挥发油的抗炎、镇痛作用[J]. 中药材,2010,33(5):794-797.
- [21] HU T, LUO Z, LI K, et al. *Zanthoxylum nitidum* extract attenuates BMP-2-induced inflammation and hyperpermeability[J]. Biosci Rep, 2020;40(10):98.
- [22] 贺宇,贺泽民,薛雅荣,等. 花椒水提液的体外抗氧化活性研究[J]. 河南工业大学学报(自然科学版),2016,37(5):87-90.
- [23] 陈静,陈志宏,张余,等. 青红花椒提取物体外抗氧化性质分析[J]. 中国调味品,2018,43(9):62-66,72.
- [24] 寇芸芸,陈新,王旭,等. 花椒提取物的杀虫活性研究[J]. 食品研究与开发,2015,36(7):1-4.
- [25] LI W, SUN Y N, YAN X T, et al. Coumarins and lignans from *Zanthoxylum schinifolium* and their anticancer activities[J]. J Agric Food Chem, 2013,61(45):10730-10740.
- [26] TIAN Y, ZHANG C, GUO M. Comparative study on alkaloids and their anti-proliferative activities from three *Zanthoxylum* species[J]. BMC Complement Altern Med, 2017,17(1):460.
- [27] 张萌萌,李朝敏,吴博,等. 花椒 HPLC 指纹图谱建立及指标性成分的测定[J]. 中国调味品,2019,44(3):152-155,184.
- [28] 马青琳,刘晓美,李亚男,等. 花椒水提取物 HPLC 指纹图谱研究[J]. 山东中医杂志,2019,38(9):876-882.
- [29] 邹传宗,盛巧娟. 两种花椒挥发油成分比较[J]. 陕西农业科学,2020,66(2):44-46,55.
- [30] 司昕蕾,蔡秀荣,曹瑞,等. 基于 GC-MS 技术对甘肃陇南大红袍花椒挥发油柠檬烯 芳樟醇含量的测定[J]. 中国现代中药,2019,21(2):173-175,193.

- [31] 宋丽,刘友平. 花椒与青椒 HPLC 指纹图谱的比较研究[J]. 中药材,2012,35(1):39-42.
- [32] 魏泉增,王磊,肖付刚. GC-MS 分析不同产地花椒挥发性成分[J]. 中国调味品,2020,45(3):152-157.
- [33] 杨青青,王智荣,彭林,等. 基于代谢组学分析两种产地青花椒中的非挥发性成分差异[J]. 食品与发酵工业,2021,47(12):216-223.
- [34] 吴振,李红,杨勇,等. 基于无机元素的花椒产地溯源和品种聚类分析[J]. 食品科学,2019,40(16):213-219.
- [35] IWABU J,WATANABE J,HIRAKURA K,et al. Profiling of the compounds absorbed in human plasma and urine after oral administration of a traditional Japanese (kampo) medicine, daikenchuto [J]. Drug Metab Dispos,2010,38(11):2040-2048.
- [36] RONG R,CUI M Y,ZHANG Q L,et al. Anesthetic constituents of *Zanthoxylum bungeanum maxim.*:a pharmacokinetic study[J]. J Sep Sci,2016,39(14):2728-2735.
- [37] LIN Q Y,PU H L,GUAN H D,et al. Rapid identification and pharmacokinetic studies of multiple active alkaloids in rat plasma through UPLC-Q-TOF-MS and UPLC-MS/MS after the oral administration of *Zanthoxylum nitidum* extract[J]. J Pharm Biomed Anal,2020,186:113232.
- [38] 许润春,贺亚男,裴瑾,等. 川乌-花椒挥发油凝胶贴膏的成型工艺及配伍增效机制研究[J]. 中草药,2020,51(6):1517-1529.
- [39] YANG X,AGRIC J. Aroma constituents and alkylamides of red and green Huajiao(*Zanthoxylum bungeanum* and *Zanthoxylum schinifolium*)[J]. Food Chem,2008;56(5):1689.
- [40] 石雪萍,张卫明,张鸣镝,等. 花椒总生物碱镇痛、抗炎、止痒作用研究[J]. 中国野生植物资源,2011,30(1):46-49.
- [41] 方国珊. 花椒麻素在大鼠体内的代谢动力学研究[D]. 重庆:西南大学,2014.
- [42] 王进. 顶坛花椒抗氧化活性成分研究[D]. 贵州:贵州师范大学,2015.
- [43] LI R L,ZHANG Q,LIU J,et al. Hydroxy- α -sanshool possesses protective potentials on H_2O_2 -stimulated PC12 cells by suppression of oxidative stress-induced apoptosis through regulation of PI3K/Akt signal pathway[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,9(13):3325-3340.
- [44] 丁雄,刘娜,赵毅,等. 不同产地花椒挥发油 GC-MS 成分分析及抑菌试验研究[J]. 时珍国医国药,2020,31(12):2993-2996.
- [45] TSUNOZAKI M,LENNERTZ R C,VILCEANU D,et al. A 'toothache tree' alkylamide inhibits $A\delta$ mechanonociceptors to alleviate mechanical pain[J]. J Physiol,2013;591(13):3325-3340.
- [46] LENNERTZ R C,TSUNOZAKI M,BAUTISTA,D M,et al. Physiological basis of tingling paresthesia evoked by hydroxy- α -sanshool[J]. J Neurosci,2010,30(12):77.
- [47] NAVARRETE A,HONG E. Anthelmintic properties of α -sanshool from *Zanthoxylum liebmannianum* [J]. Planta Med,1996,62(3):250-251.
- [48] MURUGAN N,SRINIVASAN R,MURUGAN A,et al. Glycosmis pentaphylla(Rutaceae):a natural candidate for the isolation of potential bioactive arborine and skimmianine compounds for controlling multidrug-resistant staphylococcus aureus[J]. Front Public Health,2020,8:176.
- [49] ZUO Y S,PU J,CHEN G M,et al. Study on the activity and mechanism of skimmianine against human non-small cell lung cancer[J]. Natural Product Research,2019,33(5):33.
- [50] 脱聪聪,丁旭,周韬,等. 甘肃陇南大红袍花椒芳香油成分分析及其抑菌活性[J]. 食品工业科技,2020,41(5):227-231,238.
- [51] 齐景梁,高必兴,周娟,等. 高效液相色谱法和紫外-可见分光光度法测定竹叶花椒中 2 种主要成分的含量[J]. 中国药业,2021,30(1):52-56.
- [52] 张萌萌,李朝敏,吴博,等. 花椒 HPLC 指纹图谱建立及标志性成分的测定[J]. 中国调味品,2019,44(3):152-155,184.
- [53] 李文萍. HPLC 同时测定甘肃产竹叶花椒根中白藜碱和茵芋碱含量[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(2):91-93.