

花椒中的异丁基酰胺化合物及其对 HT22 海马神经元铁死亡的抑制作用研究

张凯峰,贺鹏杨,何达海*

西南民族大学药学院,成都 610041

摘要:对四川泸定县花椒的化学成分进行研究,以期寻找新的先导化合物。采用硅胶柱色谱、高效液相色谱等方法从花椒的 70% 盐酸水提取物中分离并鉴定了 8 个异丁基酰胺类化合物。通过高分辨质谱、核磁共振谱与文献对照,它们被鉴定为花椒素 A(1)、hydroxy- α -sanshool(2)、tetrahydrobungeanol(3)、hydroxy- γ -isosanshool(4)、hydroxy- γ -sanshool(5)、bungeanol(6)、 γ -sanshool(7)、isobungeanol(8) 和 β -谷甾醇(9)。化合物 1 为首次从该植物中分离得到。化合物 3 对 erastin 诱导的小鼠海马神经元细胞系 HT22 细胞铁死亡具有明显的抑制作用,IC₅₀ 为 4.08 μ M。

关键词:花椒;异丁基酰胺;小鼠海马神经元细胞系;铁死亡

中图分类号:R284.2

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)1-0018-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.1.003

Study on isobutyl amide compounds from *Zanthoxylum bungeanum* and their activities against ferroptosis in HT22 hippocampal cells

ZHANG Kai-feng, HE Peng-yang, HE Da-hai*

College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

Abstract:The chemical constituents of *Zanthoxylum bungeanum* collected in Luding County of Sichuan Province were investigated in order to develop new lead compound. Eight isobutyl amide compounds were isolated and identified from 70% hydrochloric acid extract of *Z. bungeanum* by silica gel column chromatography and high performance liquid chromatography. They were elucidated as zanthoxylumol A(1), hydroxy- α -sanshool(2), tetrahydrobungeanol(3), hydroxy- γ -isosanshool(4), hydroxy- γ -sanshool(5), bungeanol(6), γ -sanshool(7), isobungeol(8), and β -sitosterol(9) by high resolution mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. Compound 1 was isolated from this plant for the first time. Compound 3 demonstrated good inhibitory effect on the hippocampal neuron cell line HT22 erastin-induced ferroptosis with IC₅₀ to be 4.08 μ M.

Key words:*Zanthoxylum bungeanum*; isobutyl amide; HT22; ferroptosis

花椒 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim 为芸香科花椒属植物,在中国分布广泛,主要集中在云南、贵州、四川、西藏等省区,是传统的调味品及中药材。四川花椒用于治疗腹痛、腹泻和温脾胃^[1,2]。现代药理学研究表明:花椒具有包括抗肿瘤、抗炎、治疗 I-型糖尿病等广泛生物活性^[3-5]。花椒果实为食用和中药材取材部位,其化学成分丰富,文献报道有异丁基酰胺类化合物^[6-9]、生物碱类^[10]、木脂素^[11]、香

豆素^[12]、黄酮^[12]、精油^[13]等。其中的异丁基酰胺类化合物为其主要成分之一。因此,花椒中异丁基酰胺类化合物的结构分析以及活性研究,对花椒的食用安全和用药安全具有重要意义。

泸定县位于四川省西部,二郎山西麓,该地区土壤、日照、热量条件适宜花椒生长。本课题旨在深入研究该地区出产花椒的主要成分之一的异丁基酰胺类化合物,为其质量控制提供物质基础,提升其食用科学性和用药安全,从而提高其附加值,为当地花椒种植户增加收入,提高他们的种植积极性。

我们从泸定县花椒的酸水浸提物中共分离并鉴定了 8 个异丁基酰胺类化合物和 β -谷甾醇,其中化

收稿日期:2019-07-23

接受日期:2019-11-20

基金项目:中央高校项目(2018NQ53);大学生创新项目(S201910656114)

* 通信作者 E-mail:dahaihe2007@yeah.net

合物 **1** 虽然已经被合成出来,但作为天然产物尚属首次。为了探究所分离得到的化合物的生物活性,化合物 **2** ~ **8** 对 erastin 诱导的小鼠海马神经元细胞系 HT22 细胞铁死亡的抑制作用,IC₅₀ 为 4.08 μM。

1 仪器与材料

质谱(HR-ESI-MS)则使用 Waters Vion IMS QT-of;核磁共振为 Bruker,400 和 600 MHz,以 Methanol-d₄ 或 CDCl₃ 为溶剂,TMS 为内标;制备色谱仪为江苏汉邦 DAC80,色谱柱为 30 × 250 mm,薄层层析(TLC)硅胶(GF₂₅₄)和柱层析硅胶(200 ~ 300 目,青岛海洋化工有限公司)用于柱色谱。反相色谱柱(Cosmosil 75,C₁₈-OPN)为 Nacalai Tesque 公司产品。葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 购自于当地代理商。TLC 显色剂用 Wagner 试剂(碘 1 g 和碘化钾 10 g 溶于 50 mL 水中,加热,加冰醋酸 2 mL 用水稀释到 100 mL)和硫酸香草醛试剂(香草醛 0.5 g 溶于 100 mL 硫酸-乙醇(1:1)溶液)。实验室所用的有机溶剂以及其它耗材等,从成都金牛化工试剂公司购买。

花椒原料于 2018 年 9 月采自四川省甘孜州泸定县,经王晓玲教授鉴定为 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim,样本存放于西南民族大学少数民族药物标本馆(编号 Zb-2018-1)。

2 分离与提纯

将自然阴干的 5 kg 花椒粉碎(5 ~ 10 目),用 1.5 L 70% 乙醇水(盐酸调节 pH = 3)常温浸提 24 小时。抽滤得总浸提液,真空浓缩出去大部分乙醇,氨水调节 pH = 9 ~ 10,用石油醚和乙酸乙酯依次萃取,分别得石油醚萃取物 80 g 和乙酸乙酯萃取物 330 g。石油醚萃取物用硅胶柱色谱常压分离,石油醚-乙酸乙酯(4:1→5:1)梯度洗脱,得 Zb-P-1 ~ Zb-P-8 共 8 个部分,Zb-P-4 继续用硅胶柱色谱分离,石油醚-乙酸乙酯 4:1 等度洗脱,得化合物 **9**(0.3 g);Zb-P-6 用制备液相分离,色谱柱为 Φ 30 × 250 mm,流动相 A(甲醇),流动相 B(水),洗脱条件为 0 ~ 15 min(A 60% ~ 95%),15 ~ 18 min(A 95% ~ 100%),18 ~ 23 min(A 100%),流速为 35 mL/min,检测波长为 254 nm,得化合物 **7**(12 mg);Zb-P-7 制备液相分离,方法同上,得到化合物 **6**(20 mg)。乙酸乙酯萃取物用硅胶柱色谱(Φ 10 × 100 cm)氯仿-甲醇(12:1→5:1→1:1)梯度洗脱,得到 Zb-E-1 ~ Zb-E-11 共 11 个部分,硅胶柱色谱分离 Zb-E-2,石油醚-乙酸乙酯 1:2 等度洗脱,得化合物 **3**(5 mg);样品 Zb-E-3 用硅胶柱色谱(Φ 8 × 80 cm),乙酸乙酯-甲醇 20:1

等度洗脱得到 Zb-E-3-1 ~ Zb-E-3-4 共 4 个部分,Zb-E-3-1 继续用硅胶柱色谱分离,石油醚-乙酸乙酯 1:2 等度洗脱得到化合物 **2**(8 mg)、**5**(6 mg)和 **8**(6 mg);Zb-E-6 硅胶柱色谱分离,方法同样品 Zb-E-3-1 的分离,得到化合物 **4**(9 mg);样品 Zb-E-7 用硅胶柱色谱分离,然后用高效液相色谱分离(方法同上述液相色谱方法)的混合物同分异构体 Zb-E-725,高效液相色谱(甲醇-水 35%)等度洗脱得到同分异构体 **1b**(混有 **1a**)和化合物 **1a**(2 mg)。

3 活性测试

3.1 细胞培养

HT22 细胞置于含 5% CO₂、37 °C 恒温箱中,使用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养。

3.2 CCK-8 实验

参考文献^[14]方法略做修改,HT22 细胞以 10 000 个/孔的密度接种于 96 孔板中,孵育过夜后,加入 5 μM 的化合物,预处理 4 h。随后加入 1 μM 的 Erastin,继续处理 24 h。每孔中加入 CCK-8 试剂 10 μL,培养箱内,37 °C 孵育 1 h,酶标仪上读取 450 nm 处的吸光值。细胞存活率每组按照以下公式计算。实验重复 3 次。

$$\text{细胞存活率} = \frac{(\text{处理组} - \text{空白对照组})}{(\text{对照组} - \text{空白对照})} \times 100\%$$

3.3 细胞形态学观察

在 96 孔板中种植 HT22 细胞,当细胞密度长到约为 60% ~ 70% 时,预处理药物 4 h,再加入 1 μM Erastin 作用 24 h 后,在倒置显微镜下观察相关细胞的形态,并拍照记录。实验重复 3 次。

3.4 统计学分析

所有数据应用 GraphPad Prim 6.0 统计学软件进行分析。

4 结构与鉴定

化合物 **1** 浅黄色油状物;紫外 254 nm 有暗斑;Wagner 试剂呈阳性;HR-ESI-MS:*m/z* 292. 223 7 [M + Na]⁺ (calculated for C₁₆H₃₁NO₂Na, 292. 224 7), *m/z* 253. 231 2 [M-OH]⁺ (calculated for C₁₆H₃₀NO, 253. 223 2);¹H NMR(600 MHz, CD₃OD)显示两个乙烯基质子 δ: 6. 79(1H, dt, *J* = 7. 0, 15. 3 Hz, H-3), 5. 98(1H, dt, *J* = 1. 4, 15. 3 Hz, H-2), 一个氨基取代次甲基 3. 25(1H, s, H-1'), 一个甲基 0. 89(1H, t, *J* = 7. 0 Hz, H-12);¹³C NMR(150 MHz, CD₃OD) δ: 167. 8(s, C-1), 144. 7(d, C-3), 123. 2(d, C-2), 70. 2(s, C-2'), 49. 7(d, C-1'), 31. 2(t, C-6), 29. 2(t, C-

8), 29.1 (t, C-10), 29.0 (t, C-9), 28.8 (t, C-7), 28.1 (t, C-5), 25.8 (q, C-3', C-4'), 22.3 (t, C-11), 13.0 (q, C-12)。上述数据与文献^[15]报道合成化合物数据基本一致,化合物的被证实为(2*E*)-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-dodec-2-enamide, 该化合物被 Menozzi-Smarrito 等^[14]首先合成出来。通过 SCIFinder 检索显示,该化合物作为天然产物尚属首次^[15,16],命名为花椒素 A (zanthoxylumol A)。

化合物 2 浅黄色油状物;紫外 254 nm 有暗斑;Wagner 试剂呈阳性;HR-ESI-MS: m/z 286.178 3 [M + Na]⁺ (calculated for C₁₆H₂₅NO₂Na, 286.177 7), m/z 246.184 5 [M-OH]⁺ (calculated for C₁₆H₂₄NO, 246.185 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.19 (6H, s, Me-3' and Me-4'), 1.78 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-12); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 167.6 (s, C-1), 143.7 (s, C-3), 133.3 (s, C-9), 131.9 (s, C-10), 129.5 (d, C-11), 129.2 (d, C-7), 129.1 (d, C-6), 125.1 (d, C-8), 123.7 (d, C-2), 70.2 (s, C-2'), 49.7 (d, C-1'), 31.8 (t, C-4), 26.2 (t, C-5), 25.9 (q, C-3', C-4'), 17.0 (q, C-12)。上述数据与文献^[9]报道基本一致,主要差异原因在于溶剂效应,文献所用的氘代溶剂为氯仿,而我们用的氘代溶剂为甲醇。故鉴定化合物 2 为 hydroxy- α -sanshool。

化合物 3 浅黄色油状物;紫外 254 nm 有暗斑;Wagner 试剂呈阳性;HR-ESI-MS: m/z 318.242 1 [M + Na]⁺ (calculated for C₁₈H₃₃NO₂Na, 318.240 3), m/z 278.248 6 [M-OH]⁺ (calculated for C₁₈H₃₂NO, 278.247 8); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.15 (1H, dd, $J = 10.5, 15.1$ Hz, H-3), 6.01 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H-2), 1.20 (6H, s, Me-3' and Me-4'), 0.92 (3H, t, Me-14); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 168.2 (s, C-1), 142.8 (d, C-5), 141.2 (d, C-3), 128.4 (d, C-4), 121.5 (d, C-2), 70.3 (s, C-2'), 49.8 (s, C-1'), 32.6 (t, C-6), 31.7 (t, C-12), 29.3 (t, C-8), 29.2 (t, C-9), 29.0 (t, C-10), 28.9 (t, C-11), 28.6 (t, C-7), 25.8 (q, C-3', C-4'), 22.3 (t, C-13), 13.0 (q, C-14)。上述数据与文献^[9]报道一致,故鉴定化合物 3 为 tetrahydrobungeanol。

化合物 4 浅黄色油状物;紫外 254 nm 有暗斑;Wagner 试剂呈阳性;HR-ESI-MS: m/z 312.194 1 [M + Na]⁺ (calculated for C₁₈H₂₇NO₂Na, 312.193 4); m/z 272.201 01 [M-OH]⁺ (calculated for C₁₈H₂₆

NO, 272.200 8); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 168.1 (s, C-1), 141.8 (d, C-5), 141.0 (d, C-3), 132.1 (d, C-8), 131.7 (d, C-12), 131.3 (d, C-9), 131.1 (d, C-10), 130.1 (d, C-11), 128.8 (d, C-13), 128.3 (d, C-4), 121.8 (d, C-2), 70.3 (s, C-2'), 49.7 (d, C-1') 32.5 (t, C-6), 31.8 (t, C-7), 25.8 (q, C-3', C-4'), 16.9 (q, C-14)。上述数据与文献^[9]报道一致,故鉴定化合物 4 为 hydroxy- γ -isosanshool。

化合物 5 浅黄色油状物;紫外 254 nm 有暗斑;Wagner 试剂呈阳性;HR-ESI-MS: m/z 312.194 1 [M + Na]⁺ (calculated for C₁₈H₂₇NO₂Na, 312.193 4), 离子峰 m/z 272.201 0 [M-OH]⁺ (calculated for C₁₈H₂₆NO, 272.200 8); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 168.1 (s, C-1), 141.8 (d, C-5), 141.0 (d, C-3), 133.2 (d, C-11), 131.9 (d, C-12), 129.4 (d, C-9), 129.3 (d, C-8), 129.1 (d, C-13), 128.9 (d, C-4), 125.2 (d, C-10), 121.8 (d, C-2), 70.3 (s, C-2'), 49.7 (d, C-1'), 32.6 (t, C-6), 26.7 (t, C-7), 26.0 (q, C-3', C-4'), 17.0 (q, C-14)。上述数据与文献^[9]报道一致,故鉴定化合物 5 为 hydroxy- γ -sanshool。

化合物 6 浅黄色油状物;紫外 254 nm 有暗斑;Wagner 试剂呈阳性;HR-ESI-MS: m/z 314.208 9 [M + Na]⁺ (calculated for C₁₈H₂₉NO₂Na, 314.209 0), m/z 274.217 22 [M-OH]⁺ (calculated for C₁₈H₂₈NO, 274.216 5); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 168.1 (s, C-1), 142.0 (d, C-5), 141.0 (d, C-3), 131.3 (d, C-11), 128.8 (d, C-9), 128.6 (d, C-4), 128.3 (d, C-12), 126.8 (d, C-8), 121.8 (d, C-2), 70.3 (s, C-2'), 49.8 (d, C-1'), 32.5 (t, C-6), 26.2 (t, C-7), 25.8 (q, C-3', C-4'), 25.0 (t, C-10), 20.1 (t, C-13), 13.2 (q, C-14)。上述数据与文献^[9]报道一致,故鉴定化合物 6 为 (2*E*, 4*E*, 8*Z*, 11*Z*)-2'-hydroxy-*N*-isobutyl-2, 4, 8, 11-tetradecatetraenamide (bungeanol)。

化合物 7 浅黄色油状物;紫外 254 nm 有暗斑;Wagner 试剂呈阳性;HR-ESI-MS: m/z 296.199 4 [M + Na]⁺ (calculated for C₁₈H₂₇NONa, 296.198 4), m/z 274.217 22 [M + H]⁺ (calculated for C₁₈H₂₈NO, 274.216 5); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 167.1 (s, C-1), 141.5 (s, C-5), 140.6 (d, C-3), 133.2 (d, C-11), 131.9 (d, C-12), 129.4 (d, C-9), 129.3 (d, C-8), 129.1 (d, C-13), 128.9 (d, C-4), 125.2 (d, C-10), 122.0 (d, C-

2), 46.7 (d, C-1'), 32.6 (t, C-6), 28.4 (d, C-2'), 26.8 (t, C-7), 19.2 (q, C-3', C-4'), 17.1 (q, C-14); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.3 (s, C-1), 141.8 (d, C-5), 140.0 (d, C-3), 133.4 (d, C-11), 131.8 (d, C-12), 130.0 (d, C-9, C-13), 129.5 (d, C-8), 128.7 (d, C-4), 125.4 (d, C-10), 122.2 (d, C-2), 46.9 (d, C-1'), 33.0 (t, C-6), 28.6 (d, C-2'), 27.1 (t, C-7), 20.1 (q, C-3', C-4'), 18.3 (q, C-14)。上述数据与文献^[9]报道一致,故鉴定化合物 **7** 为 γ -sanshool。

化合物 8 浅黄色油状物;紫外 254 nm 有暗斑;Wagner 试剂呈阳性;HR-ESI-MS: m/z 314.208 9 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Na}$, 314.209 0), m/z 274.217 22 [$\text{M}-\text{OH}$]⁺ (calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}$, 274.216 5);显示其中含有化合物 **5**; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 168.1 (s, C-1), 142.0 (d, C-5), 141.0 (d, C-3), 132.0 (d, C-11), 128.8 (d, C-9), 128.5 (d, C-4), 128.3 (d, C-12), 127.0 (d, C-8), 121.8 (d, C-2), 70.3 (s, C-2'), 49.8 (d, C-1'), 32.6 (t, C-6), 29.9 (t, C-10), 26.2 (t, C-7), 25.8 (q, C-3', C-4'), 20.1 (t, C-13), 12.9 (q, C-14)。上述数据与文献^[9]报道一致,故鉴定该化合物为 (2*E*, 4*E*, 8*Z*, 11*E*)-2'-hydroxy-*N*-isobutyl-2, 4, 8, 11-tetradecatetraenamide (isobungeanol)。

化合物 9 白色针状晶体;喷洒硫酸香草醛试剂加热显暗红色; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.53 (1H, m, H-3), 5.37 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-6), 1.03 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-21), 0.87, 0.84, 0.82 (3 \times 3H, s, Me-26, 27, 29), 0.70

(3H, s, Me-18); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 37.3 (t, C-1), 31.7 (t, C-2), 71.8 (d, C-3), 42.3 (t, C-4), 140.8 (s, C-5), 121.7 (d, C-6), 31.9 (t, C-7), 31.9 (t, C-8), 50.1 (d, C-9), 36.5 (s, C-10), 21.1 (t, C-11), 39.8 (t, C-12), 42.3 (s, C-13), 56.1 (d, C-14), 24.3 (t, C-15), 28.3 (t, C-16), 56.8 (d, C-17), 11.9 (q, C-18), 19.4 (q, C-19), 36.2 (d, C-20), 18.8 (q, C-21), 34.0 (t, C-22), 26.1 (t, C-23), 45.8 (d, C-24), 29.2 (d, C-25), 19.8 (q, C-26), 19.0 (q, C-27), 23.1 (d, C-28), 12.0 (q, C-29)。上述数据与文献^[17]报道一致,故鉴定化合物 **9** 为 β -为谷甾醇。

5 HT22 铁死亡抑制活性测试结果

化合物 **1** 的量太少,没有进行生物活性测试。化合物 **2** ~ **8** 接受了对 HT22 小鼠海马神经元铁死亡抑制活性测试。

HT22 细胞板培养 24 h 后,普通倒置显微镜下观察发现未加入 Erastin 的正常 HT22 细胞贴壁生长,细胞呈两极或多极,突起明显,突起之间相互交织成网状,细胞膜光滑且完整,胞体折光性强(图 1A)。加入 1 μM Erastin 诱导细胞损伤 24 h 后,细胞生长被抑制,诱导损伤后形态学显示,胞体轴突减少,细胞皱缩,胞质凝聚,细胞间连接减少,细胞贴壁不紧,胞体折光性下降有明显的收缩(图 1B);同样损伤后,采用 5 μM 的化合物 **3** 干预 24 h,对比发现化合物 **3** 组与空白对照组(图 1B)相比,细胞数目回升,细胞形态改善,细胞的收缩程度也有所恢复,胞体折光性增强(图 1C)。阳性对照组的细胞形态具有显著的改善(图 1D)。

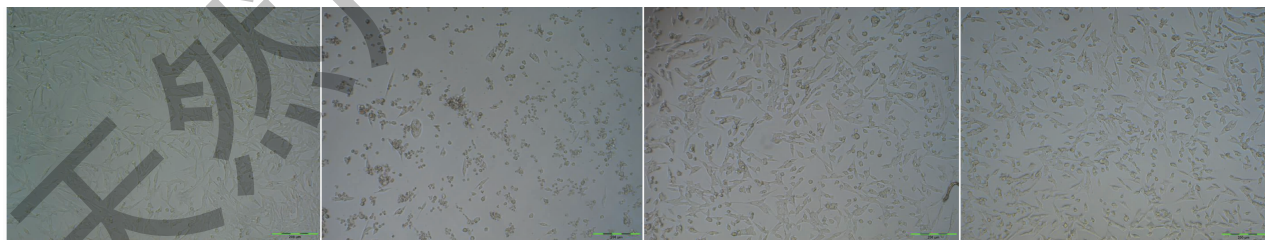


图 1 HT22 细胞形态学观察

Fig. 1 Morphological observation of HT22 cells

注: A 为正常细胞; B 为 Erastin (1 μM) 组; C 为 Erastin (1 μM) + 化合物 **3** (5 μM) 组; D 为 Erastin (1 μM) + Ferrostatin-1 (0.5 μM) 组。Note: A represents normal; B represents Erastin (1 μM) group; C represents Erastin (1 μM) + compound **3** (5 μM) group; D represents Erastin (1 μM) + Ferrostatin-1 (0.5 μM) group.

给予已损伤细胞不同浓度化合物 **3** (1、2、5、10、20 μM) 干预, CCK8 检测其细胞存活率。结果显示, Erastin (1 μM) 损伤, 化合物 **3** (1、2、5、10、20 μM) 干

预 24 h 后, 细胞的存活率分别为 9.84%、34.65%、65.71%、73.40% 和 71.28%。阳性对照化合物 Ferrostatin-1 (0.1、0.2、0.5、1、2 μM) 干预时细胞的存

活率分别为 5.45%、20.95%、48.96%、86.85% 和 102.06%。上述实验结构显示化合物 **3** 干预组随浓

度的升高(图 2),可以逆转 Erastin 损伤造成的 HT22 细胞存活率的浓度依赖性下降。

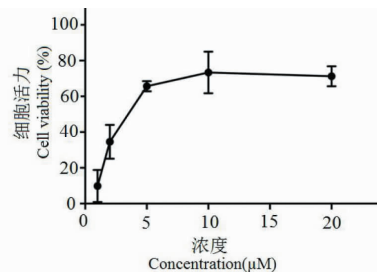
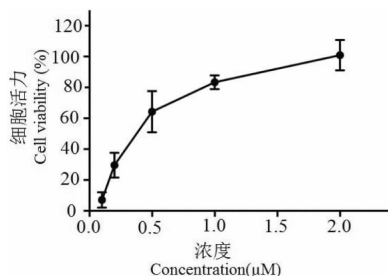


图 2 细胞存活率与化合物 **3** 浓度依赖关系

Fig. 2 Cell viability dependent on the concentration of compound **3**

注:A 为阳性对照;B 为化合物 **3**。Note: A represents positive control; B represents compound **3**.

化合物 **3** 在本实验中显示出较强的 Erastin 诱导的铁死亡抑制活性,以 Ferrostatin-1 为阳性对照 (IC_{50} 为 $0.35 \mu\text{M}$),其 IC_{50} 为 $4.08 \mu\text{M}$ 。其余化合物均没有活性。

6 结论

本文总共从花椒中分离并鉴定了 9 个化合物,其中 8 个为异丁基酰胺类化合物。异丁基酰胺类化合物 **2**~**8** 首次接受了对 HT22 小鼠海马神经元铁死亡抑制活性测试。其中化合物 **3** 表现出较强的抑制活性,为异丁基酰胺类化合物的活性筛选提供了新方向,同时也为海马神经元细胞铁死亡抑制剂的筛选提供了新的植物源。此外,花椒提取物,尤其是花椒中的异丁基酰胺类化合物,可能在神经保护用药开发中的具有良好前景。

参考文献

- 1 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China; Vol I (中华人民共和国药典: 第一部) [M]. Beijing: Chian Medical Science Press, 2015: 159-160.
- 2 Mizutani K, Fukunaga Y, Tanaka O, et al. Amides from hua-jiao, pericarps of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim [J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36: 2362-2365.
- 3 Dossou KS, Devkota KP, Morton C, et al. Identification of CBI/CB2 ligands from *Zanthoxylum bungeanum* [J]. J Nat Prod, 2013, 76: 2060-2064.
- 4 Devkota KP, Wilson J, Henrich CJ, et al. Isobutylhydroxyamides from the pericarp of Nepalese *Zanthoxylum armatum* inhibit NF1-defective tumor cell line growth [J]. J Nat Prod, 2013, 76(1): 59-63.
- 5 Yang SY, Tai BH, Song SB, et al. NF- κ B activation and

PPAR transactivational effects of a new aliphatic acid amide from pericarps of *Zanthoxylum piperitum* [J]. Bull Korean Chem Soc, 2014, 35: 2361-2366.

- 6 Bader M, Stark TD, Dawid C, et al. All-trans-configuration in *Zanthoxylum* alkylamides swaps the tingling with a numbing sensation and diminishes salivation [J]. J Agr Food Chem, 2014, 62: 2479-2488.
- 7 Chen J, Zhang T, Zhang Q, et al. Isobutylhydroxyamides from Sichuan pepper and their protective activity on PC12 cells damaged by corticosterone [J]. J Agr Food Chem, 2018, 66: 3408-3416.
- 8 Wang Y, Li CH, Luo B, et al. Isobutylhydroxyamides from *Zanthoxylum bungeanum* and their suppression of NO production [J]. Molecules, 2016, 21(10): 1416.
- 9 Xiong Q, Shi D, Yamamoto H, et al. Alkylamides from pericarps of *Zanthoxylum bungeanum* [J]. Phytochemistry, 1997, 46: 1123-1126.
- 10 Wu R-r, Tian S-y, Chen Y, et al. Studies on chemical constituents and bioactivities of alkaloids from *Zanthoxylum schinifolium* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2019, 50: 1305-1309.
- 11 Chen Y, Hu Y, He H-w, et al. Chemical constituents from barks of *Zanthoxylum planispinum* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2013, 44: 3429-3434.
- 12 Zhang J, Zhao L, Shi B, et al. Study on the chemical constituents of pericarps of *Zanthoxylum bungeanum* [J]. West China J Pharm Sci (华西药理学杂志), 2016, 31: 109-112.
- 13 Ma J, Li M, Ning LP, et al. Chemical constituents of essential oils from branches and leaves of *Zanthoxylum armatum* DC. and their effects on adenosine diphosphate induced platelet aggregation [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2019, 31: 1552-1558.