

# 花椒属植物抗肿瘤活性成分研究进展

马丽梅<sup>1,2</sup>, 杨军丽<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>中国科学院兰州化学物理研究所 中国科学院西北特色植物资源化学重点实验室 甘肃省天然药物重点实验室, 兰州 730000;  
<sup>2</sup>中国科学院大学, 北京 100049

**摘要:**花椒属植物是一类具有药用和食用价值的植物资源,从该属植物中分离得到的化学成分主要有挥发油、生物碱、酰胺、木脂素、香豆素等。本文主要介绍这些化学成分的抗肿瘤活性,为进一步从花椒属植物中提取与鉴定抗肿瘤活性成分提供理论依据。

**关键词:**花椒属;抗肿瘤;化学成分

中图分类号:Q94

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)2-0334-08

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.2.018

## Research advance on anti-tumor components of *Zanthoxylum* genus

MA Li-mei<sup>1,2</sup>, YANG Jun-li<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>CAS Key Laboratory of Chemistry of Northwestern Plant Resources and Key Laboratory for Natural Medicine of Gansu Province, Lanzhou Institute of Chemical Physics (LICP), Chinese Academy of Sciences (CAS), Lanzhou 730000, China;

<sup>2</sup>University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

**Abstract:** The *Zanthoxylum* plants have the important food and medicine function. The major bioactive ingredients identified from this genus contain the alkaloids, amides, lignans, and coumarins. Herein, the anti-tumor activity of these components were summarized and discussed, which will provide a theoretical basis for the discovery and identification of further anti-tumor natural compounds from *Zanthoxylum*.

**Key words:** *Zanthoxylum* L.; chemical constituents; anti-tumor

芸香科(Rutaceae)花椒属(*Zanthoxylum* L.)植物在全世界约有250种,广泛分布于亚洲、非洲、大洋洲和北美洲的热带和亚热带地区<sup>[1]</sup>。世界上栽培花椒属植物的国家主要是中国、日本和韩国,其中以中国栽培面积最大、产量最高<sup>[2]</sup>。我国有39种、14变种,在全国地区均有种植<sup>[1]</sup>。花椒属植物的化学成分主要包括挥发油、生物碱、酰胺、木脂素、香豆素、黄酮类和脂肪酸<sup>[3]</sup>,研究证明其化学成分具有多种生物活性。本文就花椒属植物中的抗肿瘤活性成分作系统的综述和讨论,并对其抗肿瘤活性成分的深入研究进行展望。

### 1 挥发油

花椒属植物挥发油是一类具有芳香气味的挥发

性油状成分,主要成分有醇类,如芳樟醇、松油醇和沉香醇等;烯炔类,如柠檬烯、蒎烯、月桂烯、松油烯、罗勒烯、侧柏烯和丁香烯等;酮类,如胡椒酮和薄荷酮等;另有醛类、酯类、芳烃和环氧化合物等<sup>[4]</sup>。

Han等<sup>[5]</sup>采用水蒸气蒸馏法从青椒(*Z. schinifolium* Sieb. et Zucc.)或花椒(*Z. bungeaum* Maxim.)果皮中提取的挥发油对宫颈癌细胞系HeLa、肺癌细胞系A549和白血病细胞系K562的生长均具有抑制活性,IC<sub>50</sub>值分别为11.2±0.2、6.26±0.05、1.37±0.03 mg/mL。另有研究表明花椒挥发油还以剂量依赖的方式对人肺癌细胞A549<sup>[6]</sup>、人永生表皮细胞HaCaT<sup>[7,12]</sup>、人肝癌细胞HepG2<sup>[8,9]</sup>、肾上腺嗜铬细胞瘤PC12<sup>[10]</sup>、人胃癌细胞SGC7901<sup>[11]</sup>、人乳腺癌细胞MFC7和宫颈肿瘤细胞Hela<sup>[12]</sup>增殖有抑制并诱导凋亡的作用;此外,*Z. bungeaum* Maxim.种子油还可通过阻滞细胞G1期和诱导细胞凋亡抑制黑色素瘤细胞A375的侵袭和增殖,对A375细胞有选择性抑

收稿日期:2019-09-17 接受日期:2020-01-16

基金项目:国家自然科学基金(81673325,81711540311,21705156);甘肃省重点研发计划国际科技合作专项(18YF1WA127);中国科学院百人计划人才项目

\*通信作者 Tel:86-931-4968385; E-mail: yangjl@licp.cas.cn

制活性<sup>[13]</sup>,即花椒挥发油具有良好的体外抗肿瘤作用。同时,Yuan等<sup>[14]</sup>研究发现,*Z. bungeaum* Maxim.果皮挥发油不仅在体外对小鼠肝癌细胞 H22 具有一定的抑制活性,也在体内对该肿瘤生长起到了抑制作用。另外, Da Silva 等<sup>[15]</sup>评价了花椒(*Z. rhoifolium*)叶子精油的抗肿瘤活性,体外试验显示精油对 A549、HeLa 和人结肠腺癌细胞系 HT29 均具有抑制作用,ED<sub>50</sub>值分别为 82.3、90.7、113.6 μg/mL。

Zhang 等<sup>[16]</sup>也用水蒸气蒸馏法从箬欏花椒(*Z. avicennae* (Lam.) DC.)叶中提取挥发油并进行成分分析,含量较高的组分分别为芳樟醇(24.36%)、β-榄香烯(12.03%)、(E)-2-己烯-1-醇(11.73%)、石竹烯氧化物(10.84%)等,其抗癌活性研究发现,该挥发油对肺腺癌细胞 SPCA1、肝癌细胞 BEL7402、胃癌细胞 SGC7901 和白血病细胞 K562 等四种肿瘤细胞株均具有抑制活性,其中对 K562 的抑制活性最强,其 IC<sub>50</sub>值为 1.76 μg/mL。

此外,研究证明花椒属植物 *Z. xanthoxyloides* Lam. 和 *Z. leprieurii* Guill. & Perr.<sup>[17]</sup>的果实精油对人胶质母细胞瘤细胞系 T98G、人乳腺癌细胞系 MDA-MB231、人恶性黑色素瘤细胞 A375 和人结肠癌细胞系 HCT116 均具有抑制作用。针对以上四种肿瘤细胞,*Z. xanthoxyloides* Lam. 果实精油的 IC<sub>50</sub>分别为 35.4 ± 4.9、18.2 ± 1.5、47.6 ± 4.3、22.8 ± 3.3 μg/mL;*Z. leprieurii* Guill. & Perr. 的果实精油的 IC<sub>50</sub>分别为 89.6 ± 8.8、76.0 ± 11.1、96.8 ± 6.3、92.5 ± 9.0 μg/mL。其主要成分细胞毒性实验研究表明,这两种植物精油的抗癌活性差异可能与其香叶醇和香茅醇的含量的有关。根据以上研究表明花椒属植物挥发油中含有抗癌活性成分,值得进一步深入研究。

## 2 生物碱

花椒属植物中普遍含有生物碱,按母核可分为异喹啉类、喹啉类、苯并菲啶类和喹诺酮类等 4 大类<sup>[18]</sup>,且生物碱被认为是花椒属植物中最有开发前景的生物活性成分。

Tian 等<sup>[19]</sup>研究并发现三种花椒属植物 *Z. ailanthoides*、*Z. simulans* 和 *Z. chalybeum* 的生物碱总提取物对四种肿瘤细胞系,即胃肿瘤细胞 SGC7901、宫颈肿瘤细胞 Hela、结肠肿瘤细胞 HT29 和肝肿瘤细胞 HepG2,均具有抑制活性,在 200 μg/mL 的浓度下,其抑制率为 60.71% ~ 93.63%。针对三种生物碱

总提物的成分分析表明苯并菲啶类生物碱均存在于三种花椒属植物中,且含量较高,即三种植物的抗肿瘤活性可能来源于苯并菲啶类生物碱。

花椒属植物 *Z. nitidum* 的化学成分多样,且生物碱是该植物中的主要化学成分,其药理作用最为显著,可抑制肿瘤细胞株的增值,诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞的侵袭和转移,即具有抗肿瘤活性<sup>[20]</sup>。Hu 等<sup>[21]</sup>从 *Z. nitidum* 根的乙醇提取物中分离得到 3 种吡喃甘露糖苷吡啶生物碱(1~3),体外细胞实验显示,这 3 种生物碱对 8 种人类肿瘤细胞 A-549、BGC-823、HCT15、HeLa、HepG2、MCF-7、SGC-7901、SK-MEL-2 均表现出细胞毒性,IC<sub>50</sub>分别介于 18.11 ~ 21.04、23.47 ~ 28.12、9.21 ~ 12.75 μmol/L 之间;另有研究发现从 *Z. nitidum* 分离的 nitidum(4)、chelerythrine(5) 和 isofagaridine(6) 可通过抑制 DNA 拓扑异构酶 I,从而发挥抗肿瘤活性<sup>[22]</sup>。

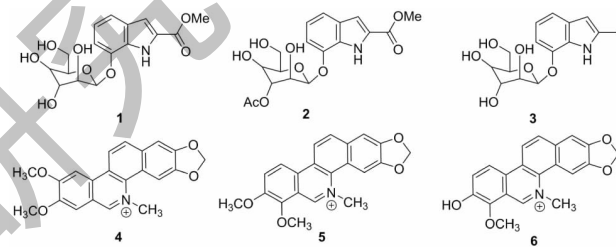


图 1 化合物 1~6 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds 1-6

其中,氯化两面针碱(4)是一种苯丙氮杂菲类生物碱<sup>[23]</sup>,在体外呈浓度依赖性显著抑制人口腔鳞癌细胞 KB、其耐药株 KBV200 细胞的生长,IC<sub>50</sub>分别为 2.36 和 2.43 mg/L<sup>[24]</sup>。此外,在体内外对小鼠腹水型 H22 肝癌也有抑制作用,在体外其剂量为 2.5 mg/kg 时,癌细胞死亡率 11.38%;在体内可延长小鼠寿命<sup>[25]</sup>。同时,还可抑制人肺癌 SPC-A-1、舌癌 Tca8113<sup>[26]</sup>、人肾细胞癌细胞 786-O 和 A498<sup>[27]</sup>的增殖,诱导人肝癌细胞 SMMC7721 细胞<sup>[28,29]</sup>、MG63 细胞凋亡<sup>[30]</sup>,对 A549 细胞也有杀伤作用<sup>[31]</sup>。另有研究证明其具有对肿瘤细胞的广谱性抑制作用,并且体内实验也表明了这一点,即氯化两面针碱在体内体外均有明显的抗肿瘤活性<sup>[32]</sup>。

Liu 等<sup>[33]</sup>从 *Z. nitidum* 的根中鉴定出新的 STAT3 途径抑制剂生物碱 angoline(7),其可以抑制 STAT3 磷酸化及其靶基因表达,从而抑制人癌细胞的生长,IC<sub>50</sub> = 3.14 ~ 4.72 μmol/L。这意味着氯化

两面针碱可以作为潜在抗癌剂开发并值得进一步研究,即有望成为一种广谱性抗癌药物。

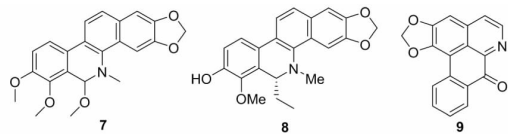


图2 化合物7~9的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of compounds 7-9

Zhao 等<sup>[34]</sup>从 *Z. nitidum* 的甲醇提取物中分离鉴定了生物碱 6S-10-O-demethylboconoline (8), 并发现这种生物碱和鹅掌楸碱 (liriodenine, 9) 对人结肠癌细胞 HT29、A549 和 MDA-MB-231 均具有一定的细胞毒活性,其  $IC_{50}$  分别为 27.37、24.10、33.58  $\mu\text{mol/L}$  和 9.12、6.05、11.35  $\mu\text{mol/L}$ ,即化合物 9 比 8 具有更加高效的抑制作用。

此外,Louis 等<sup>[35]</sup>从 *Z. buesgenii* 分离得到的苯并菲啶生物碱 (buesgenine (10)、isofagaridine (11)) 和咪喃并喹啉生物碱 (maculine (12)、kokusaginine (13)),对阿霉素耐药的白血病细胞 CEM/ADR5000 有较好的抑制作用,而对正常肝细胞 AML12 的毒性通常较低,同时,化合物 10 和 11 对白血病 CCRF-CEM 癌细胞均具有显著的抑制活性,其  $IC_{50}$  值分别为 0.24 和 0.30  $\mu\text{mol/L}$ ,即可进一步研究具有强活性的抗癌活性成分。

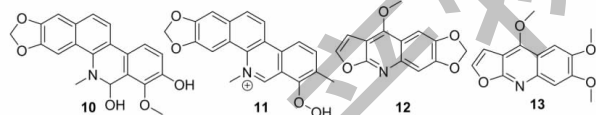


图3 化合物10~13的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of compounds 10 - 13

Chen 等<sup>[36]</sup>从 *Z. simulans* 根皮中分离得到的化合物 zanthosimuline (14) 和 huajiaosimuline (15) 均是吡喃喹啉类生物碱,通过对癌细胞 BC1、HT1080、Lu1、Mel、Col2、KB、KBV1、P388、A431、LNCaP、ZR-75-1 和 U373 细胞的毒性实验研究发现:14 对以上细胞均具有毒性;而 15 仅对 Mel、KB、KBV1、P388 和 ZR-75-1 细胞具有毒性,且 15 对乳腺癌细胞 ZR-75-1 和对长春花碱耐药的 KBV1 显示出较强的毒性, $ED_{50}$  值分别为 11.1 和 4.0  $\mu\text{mol/L}$ ,这可能是侧链的氧化基团增加了其细胞毒性。另外,Wang 等<sup>[37]</sup>从其根皮中分离得到 5 种吡啶酮生物碱:去甲异蜜茛萸碱 (normelicopidine, 16)、去甲蜜茛萸碱

(normelicopine, 17)、蜜茛萸碱 (melicopine, 18)、异蜜茛萸碱 (melicopidine, 19) 和蜜茛萸生碱 (melicopicine, 20),研究发现这 5 种生物碱对两种前列腺癌细胞 PC-3M 和 LNCaP 均表现出一定的细胞毒性,但 normelicopidine 的活性最强, $IC_{50}$  值分别为 12.5 和 21.1  $\mu\text{g/mL}$ 。即可进一步研究对其他肿瘤细胞的毒性,以获得高效的广谱性抗肿瘤化学成分。

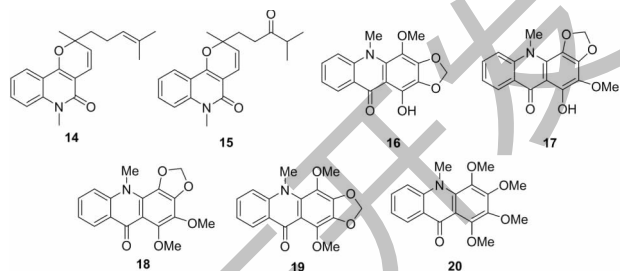
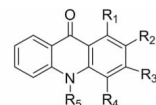


图4 化合物14~20的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of compounds 14-20

Ngoumfo 等<sup>[38]</sup>从 *Z. lepreurii* Guill. et Perr. 根和果实中共提取得到 12 种生物碱类化合物,其中 4 种吡啶酮生物碱:3-羟基-1-甲氧基-10-甲基-9-吡啶酮 (21)、1-羟基-3-甲氧基-1-甲基-9-吡啶酮 (22)、1-羟基-2,3-二甲氧基-10-甲基-9-吡啶酮 (23)、1,3-二羟基-2-甲氧基-10-甲基-9-吡啶酮 (24),研究表明以上 4 种生物碱对肺癌细胞 A549、大肠癌细胞 DLD1 均表现出抑制作用,其  $IC_{50}$  在 27 ~ 77  $\mu\text{mol/L}$  之间。



21  $R_1 = \text{OMe}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{OH}; R_4 = \text{H}; R_5 = \text{Me}$

22  $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{OMe}; R_4 = \text{H}; R_5 = \text{Me}$

23  $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{OMe}; R_3 = \text{OMe}; R_4 = \text{H}; R_5 = \text{Me}$

24  $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{OMe}; R_3 = \text{OH}; R_4 = \text{H}; R_5 = \text{Me}$

图5 化合物21~24的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of compounds 21-24

Silva 等<sup>[39]</sup>研究探讨了从 *Z. stelligerum* 中提取的生物碱 (dihydrochelerythrine, 25) 对细胞活力的作用,结果表明其作为一种化学增敏剂,对胶质瘤细胞 C6 具有选择抑制效果,即可将其运用于胶质母细胞瘤中的化学疗法和免疫疗法中。

Han 等<sup>[40]</sup>从 *Z. ailanthis* Sieb 的丁醇提取物中分离出的三种四氢原小檗碱 (26 ~ 28) 对 G-四链体有显著的稳定作用,即可能是 *Z. ailanthis* 中最有效的 G-四链体配体,说明有可能从其中提取广谱性的抗癌药物。

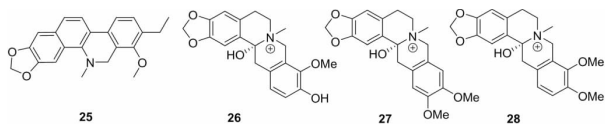


图6 化合物 25~28 的化学结构

Fig. 6 The chemical structures of compounds 25-28

另外,Chen 等从 *Z. pistaciiflorum* Hayata 分离出的 skimmianine (29)、1-羟基吴茱萸次碱(1-hydroxyrutaecarpine, 30)和崖椒碱( $\gamma$ -fagarine, 31)对 P388、A549 和 HT29 细胞系均表现出明显的体外抗肿瘤作用,ED<sub>50</sub> 值在 0.12 ~ 24.5  $\mu$ g/mL 之间<sup>[41]</sup>。

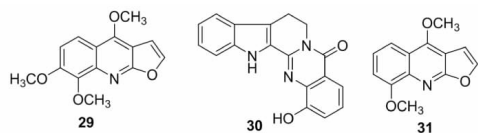


图7 化合物 29~31 的化学结构

Fig. 7 The chemical structures of compounds 29 - 31

### 3 酰胺类

酰胺类物质是花椒属植物中主要的化学成分之一,也是重要的生物活性成分之一,其大多为链状不饱和脂肪酸酰胺,是花椒呈麻味的主要成分,有些具有强烈的刺激性,其中以山椒素类为代表,其他则为连有芳环的酰胺<sup>[42]</sup>。

Stephanie 等<sup>[43]</sup>从 *Z. zanthoxyloides* 果实中分离出的三种烷酰胺类化合物,在癌细胞毒性评估中发现 zanthoamide G (32) 对人乳腺癌细胞 MCF7 细胞具有一定的细胞毒性,IC<sub>50</sub> = 153.6  $\pm$  32.7  $\mu$ mol/L。另外,也有研究发现从 *Z. piperitum* 种子中分离出五种直链脂肪酸酰胺中的单羟基山椒素(33~35)对人肺癌 A549 细胞系有细胞毒性,LC<sub>50</sub> 分别为 56、16 和 55 mg/mL<sup>[44]</sup>。

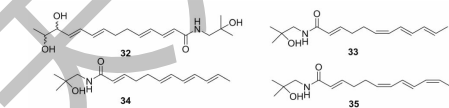


图8 化合物 32~35 的化学结构

Fig. 8 The chemical structures of compounds 32-35

### 4 木脂素

木脂素是由苯丙素双分子聚合形成并广泛存在于植物中的一类天然化学成分,其分子中含有多个不对称碳原子,遇酸碱易异构化。由于其具有重要的生理活性而引起了人们的关注,并且可以从许多

个花椒属植物中分离出来。花椒中的木脂素几乎均为双环氧木脂素,即是属 I 型(左旋异构体)的二苯基双联四氢呋喃衍生物<sup>[45]</sup>。

Mukhija 等<sup>[46]</sup>从花椒属(*Z. alatum* Roxb.) 茎皮的石油醚提取物中提取的木脂素(sesamin (36)、kobusinsin (37)、4'-O-demethyl magnolin (38))在人肺癌细胞系 A549 和胰腺癌细胞系 MIA-PaCa 中发挥抗癌活性,其 IC<sub>50</sub> 分别为 37.46  $\pm$  1.097、34.71  $\pm$  2.331、26.47  $\pm$  1.871 mg/mL; 34.04  $\pm$  1.7621、32.86  $\pm$  2.0271、21.72  $\pm$  1.5071 mg/mL,即化合物 38 的抑制活性最强,是最具有发展成为新的抗癌药物的成分。

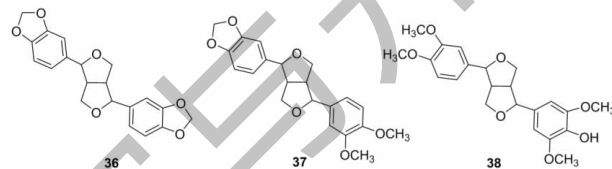


图9 化合物 36~38 的化学结构

Fig. 9 The chemical structures of compounds 36-38

Su 等<sup>[47]</sup>从花椒属(*Z. planispinum*) 根中分离得到了木脂素类化合物:bizanthplanispine A (39)、bizanthplanispine B (40)、zanthpodocarpin A (41)、zanthpodocarpsins B (42) 和 planispine A (43),其细胞毒性实验结果显示:化合物 39~42 可以显著地降低人宫颈癌细胞 HeLa 的增殖,IC<sub>50</sub> 介于 15.00 ~ 26.44  $\mu$ g/mL 之间;化合物 43 对人白血病细胞 HL-60 和人前列腺细胞 PC-3 的抑制活性最强,IC<sub>50</sub> 分别为 4.90 和 23.45  $\mu$ g/mL。从 *Z. pistaciiflorum* 分离出的化合物((-)-hinokinins (44) 对 P-388、A-549 和 HT-29 细胞系均表现出明显的抑制作用,ED<sub>50</sub> 分别为 5.87、6.61 和 3.52  $\mu$ g/mL; 而化合物 xanthoxylyol (45) 仅对 P-388 细胞系有强抑制作用,ED<sub>50</sub> 为 4.85  $\mu$ g/mL<sup>[41]</sup>。

### 5 香豆素

香豆素是一类具有芳香甜味的顺式邻羟基肉桂酸的内酯,香豆素类化合物广泛分布于植物界。花椒属植物中的香豆素主要类型有简单香豆素和吡喃香豆素两类,其中后一类可看成是香豆素苯环上的异戊烯基和邻羟基环合而形成的,其余还有呋喃香豆素类。

香豆素类化合物是椿叶花椒(*Z. schinifolium*) 茎的主要成分,Li 等<sup>[48]</sup>从 *Z. schinifolium* 茎的甲醇提取物中分离得到的 12 种香豆素类中,化合物

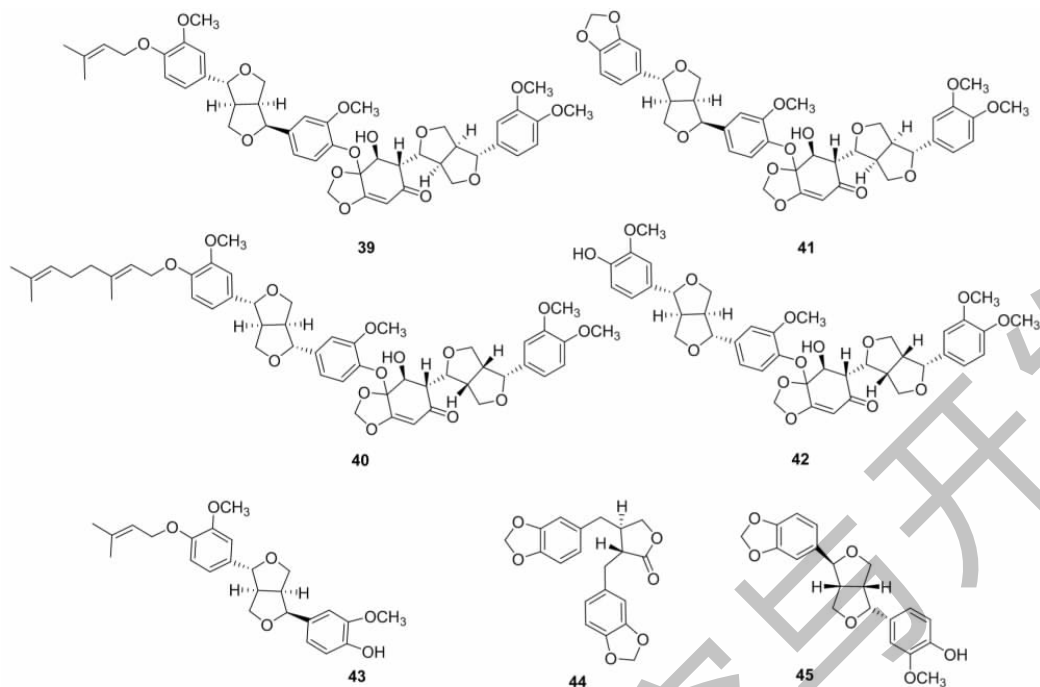


图 10 化合物 39~45 的化学结构

Fig. 10 The chemical structures of compounds 39-45

collinin (46)、8-methoxyanisocoumarin H (47) 和 acetoxyschinifolin (48) 能诱导人急性早幼粒细胞白血病细胞 HL-60、前列腺癌细胞 PC-3 和结肠直肠癌细胞 SNUC5 凋亡, 其  $IC_{50}$  介于 4.39 ~ 6.26、5.02 ~ 33.5、5.12 ~ 35.11  $\mu\text{mol/L}$  之间, 即化合物 collinin (46) 对以上细胞均具有强细胞毒性, 基于其与 47 和 48 的分子结构比较 (如图 11), 其 R 位可能是活性官能团。

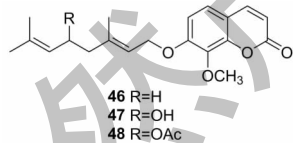


图 11 化合物 46~48 的化学结构

Fig. 11 The chemical structures of compounds 46-48

另外, 从食茱萸 (*Z. ailanthoides* Sieb. & Zucc.) 茎皮的石油醚中分离出的香豆素 (luvetin, 49), 以剂量依赖性方式抑制人肺癌细胞 A549 细胞的生长,  $IC_{50}$  值为 4.28  $\mu\text{g/mL}$  [49]。

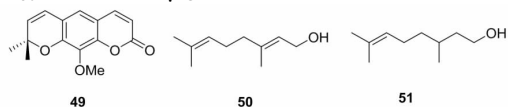


图 12 化合物 49~51 的化学结构

Fig. 12 The chemical structures of compounds 49-51

## 6 其他

Yang 等 [50] 通过水提醇沉法提取的蚬壳花椒 (*Z. dissitum* Hemsl.) 果皮多糖在体外对人肿瘤细胞 Hela 和 SMMC-721 的增殖均表现出抑制活性, 其  $IC_{50}$  分别为 460.9 和 425.6  $\mu\text{g/mL}$ ; 体内实验表明, 蚬壳花椒果皮多糖高 (1.5 g/kg)、中 (0.75 g/kg)、低 (0.375 g/kg) 剂量组均能抑制荷瘤小鼠瘤块的生长, 抑瘤率依次为 41.55%、34.96%、33.71%, 即蚬壳花椒果皮多糖在体内外均有明显的抗肿瘤活性, 且毒副作用小, 可增强免疫功能。Jim 等 [51] 从 *Z. piperitum* 中分离出糖蛋白 (20 mg/kg) 能诱导穿孔素和粒酶 B 的分泌以及增强 NK 细胞的活性, 从而达到抗肝癌细胞 HCC 的作用, 即其可能具有预防肝癌发生的潜在药用价值。

另外, 香叶醇 (gerantol, 50) 和香茅醇 (citronellol, 51) 是 *Z. xanthoxyloides* 精油中的主要成分, 研究表明这两种化合物对人胶质母细胞瘤细胞系 T98G、人乳腺癌细胞系 MDA-MB231、人恶性黑色素瘤细胞系 A375 和人结肠癌细胞系 HCT116 均有显著抑制肿瘤细胞生长的作用, 针对以上肿瘤细胞, 香叶醇的  $IC_{50}$  分别为  $10.8 \pm 1.4$ 、 $21.6 \pm 1.0$ 、 $3.6 \pm 0.1$  和  $6.2 \pm 0.4$   $\mu\text{g/mL}$ ; 香茅醇的  $IC_{50}$  分别为  $18.2 \pm 3.3$ 、 $10.7 \pm 0.6$ 、 $8.9 \pm 0.4$  和  $13.5 \pm 1.0$   $\mu\text{g/mL}$  [17]。

## 7 结语

目前,肿瘤是严重威胁人类健康和生命的重大疾病之一,而临床治疗肿瘤的化学药物耐药性差,缺乏理想的抗肿瘤药物,因此寻找高效低毒的抗肿瘤药物是化学法治疗肿瘤的关键<sup>[52]</sup>。天然产物化学成分结构多样,是抗肿瘤药物活性成分的重要来源,如喜树碱、长春新碱和紫杉醇等都来自于天然产物<sup>[53]</sup>。近年来,国内外学者开始关注花椒属植物的研究和开发,对花椒属各个种植物的果实、茎、叶、根等各部位的抗肿瘤活性成分已进行了大量的研究,已发现花椒属植物中多种成分均具有抗肿瘤活性,即具有开发为新的广谱性抗肿瘤药物的巨大潜力。但对花椒属植物功效成分的分析依然停留在基础性研究上,如发现 *Z. armatum* DC 的叶提取物诱导细胞毒性以及对化学治疗药物(顺铂,丝裂霉素 C 和喜树碱)效率增加的影响<sup>[54]</sup>,而具体生物活性成分及其构效关系尚不明确,需进一步研究。我国的花椒属植物资源丰富,其化学成分复杂,生理活性广泛,因此花椒属植物的抗肿瘤药物有着巨大的开发潜力和深远的研究意义。

## 参考文献

- 1 Flora of China Editorial Committee of Chinese Academy of Sciences. Flora of China (中国植物志) [M]. Beijing: Science Press, 1997, 43: 2.
- 2 Bi J, et al. Advances in research on chemical active components and development and utilization of *Zanthoxylum* [J]. J Forestry Eng (林业科技开发), 2008, 3: 9-13.
- 3 Wang Y, et al. Recent progress in bioactive constituents from plants of *Zanthoxylum* L. [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2002, 07: 93-97.
- 4 Bowers WS, et al. Insect repellents from the Chinese prickly ash *Zanthoxylum bungeanum* [J]. J Nat Prod, 1993, 56: 935-938.
- 5 Han SN, et al. Extraction and antitumor activity of essential oil from *Zanthoxylum bungeanum* seeds [J]. Food Sci (食品科学), 2014, 35: 13-16.
- 6 Zang LJ, et al. The anti tumor effect of *Zanthoxylum Maxim* and its mechanism of essential oil of *Zanthoxylum Maxim* [J]. J Snake (蛇志), 2006, 3: 183-186.
- 7 Li KY, et al. *Zanthoxylum bungeanum* essential oil induces apoptosis of HaCaT human keratinocytes [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186: 351-361.
- 8 Paik SY, et al. The essential oils from *Zanthoxylum schinifolium* pericarp induce apoptosis of HepG2 human hepatoma

cells through increased production of reactive oxygen species [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28: 802-807.

- 9 Zhang XX, et al. The study of apoptosis and mechanism induced by *Zanthoxylum bungeanum* Maxim extracts in hepatocellular carcinoma cells [J]. J Mod Oncol (现代肿瘤医学), 2017, 25: 14-17.
- 10 Huang HC, et al. Lethal effect of *Zanthoxylum Maxim* volatile oil on pheochromocytoma cells [J]. Heilongjiang Med J (黑龙江医药), 2010, 23: 514-515.
- 11 Li PA, et al. Study on the effect of *Pericarpium zanthoxyli* extracts on proliferation and apoptosis of SGC-7901 cell [J]. Anhui J Agr Sci (安徽农业科学), 2011, 39: 12091-12092.
- 12 Wang F, et al. Study of extraction methods on component composition, biology activity of *Zanthoxylum bungeanum Maxim*. essential oil [J]. Food Res Dev (食品研究与开发), 2017, 38: 65-68.
- 13 Pang W, et al. Anticancer activities of *Zanthoxylum bungeanum* seed oil on malignant melanoma [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 229: 180-189.
- 14 Yuan TN, et al. Primary study of the anti-tumor effect and its mechanism of *Zanthoxylum in vivo* and *in vitro* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2008, 19: 2915-2916.
- 15 Da Saliva SL, et al. Chemotherapeutic potential of the volatile oils from *Zanthoxylum rhoifolium* Lam leaves [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 576: 180-188.
- 16 Zhang DS, et al. Study on the chemical components, antimicrobial and antitumor activities of the essential oil from the leaves of *Zanthoxylum avicennae* [J]. J Chin Med Mater (中草药材), 2012, 35: 1263-1267.
- 17 Fogang HPD, et al. Characterization and biological activity of essential oils from fruits of *Zanthoxylum xanthoxyloides* Lam. and *Z. leprieurii* Guill. & Perr., two culinary plants from Cameroon [J]. Flavour Frag J, 2012, 27: 171-179.
- 18 Sun XW, et al. Research progress on medicinal plants of *Zanthoxylum* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 1996, 3: 231-240.
- 19 Tian YQ, et al. Comparative study on alkaloids and their anti-proliferative activities from three *Zanthoxylum* species [J]. BMC Complem Altern M, 2017, 17: 16.
- 20 Huang Q, et al. Progress on anti-tumor effect of *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC. [J]. Anti-tumor Pharm (肿瘤药), 2011, 1: 482-485.
- 21 Hu J, et al. Cytotoxic mannopyranosides of indole alkaloids from *Zanthoxylum nitidum* [J]. Chem Biodivers, 2014, 11: 970-974.
- 22 Fang SD, et al. Inhibitors of DNA topoisomerase isolated from

- the roots of *Zanthoxylum nitidum* [J]. J Org Chem, 1993, 58: 5025-5027.
- 23 Huang ZX, et al. Study on anti-tumor active ingredients of *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC. [J]. Acta Chem Sin (化学学报), 1980, 6: 535-542.
- 24 Wang BL, et al. Effect of nitidine chloride on cell cycle of KB and KBV200 and its mechanism [J]. J Guangxi Med Univ (广西医科大学学报), 2007, 2: 220-222.
- 25 Liu LM, et al. Inhibitory effect and mechanism of nitidine chloride on ascitic-fluid type hepatocarcinoma H22 in mice [J]. Chin Pharm Bull (中国药理学通报), 2008, 10: 1392-1394.
- 26 Qin SH, et al. Apoptosis of lung cancer SPC-A-1 and tongue cancer Tca8113 cells induced by nitidine chloride *in vitro* [J]. Chin Pharm Bull (中国药理学通报), 2007, 2: 279-280.
- 27 Fang ZQ, et al. Nitidine chloride induces apoptosis and inhibits tumor cell proliferation via suppressing ERK signaling pathway in renal cancer [J]. Food Chem Toxicol, 2014, 66: 210-216.
- 28 Li DN, et al. Nitidine chloride-induced apoptosis of human hepatoma cell SMMC-7721 [J]. J Xi'an Jiaotong Univ: Med Sci (西安交通大学学报: 医学版), 2009, 30: 40-43.
- 29 Liu HG, et al. Study on apoptosis and mechanism of human hepatoma cell line SMMC-7721 induced by nitidine chloride [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2009, 31: 1279-1281.
- 30 Xu Q, et al. Nitidine chloride-induced apoptosis of human osteosarcoma cells and its mechanism [J]. J South Med Univ (南方医科大学学报), 2011, 31: 361-364.
- 31 Yuan Y, et al. Inhibitory action of nitidine and zanthobungeanine lung adenocarcinoma A549 cell [J]. Anti-tumor Pharm (肿瘤药学), 2011, 1: 30-36.
- 32 Liu LM, et al. Anti-tumor effect of nitidine chloride *in vitro* and *in vivo* [J]. Chin J Pharmacol Toxicity (中国药理学与毒理学杂志), 2009, 23: 214-218.
- 33 Liu JW, et al. Angoline: a selective IL-6/STAT3 signaling pathway inhibitor isolated from *Zanthoxylum nitidum* [J]. Phytomedicine, 2014, 21: 1088-1091.
- 34 Zhao LN, et al. Chemical and cytotoxic constituents of *Zanthoxylum nitidum* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2018, 43: 4659-4664.
- 35 Louis PS, et al. Cytotoxic benzophenanthridine and furoquinoline alkaloids from *Zanthoxylum buesgenii* (Rutaceae) [J]. Chem Cent J, 2014, 8: 5.
- 36 Chen I S, et al. Chemical and bioactive constituents from *Zanthoxylum simulans* [J]. J Nat Prod, 1994, 57: 1206-1211.
- 37 Wang C, et al. Acridone alkaloids with cytotoxic and antimalarial activities from *Zanthoxylum simulans* Hance [J]. Phycog Mag, 2014, 10: 73-76.
- 38 Ngoumfo RM, et al. *In vitro* cytotoxic activity of isolated acridones alkaloids from *Zanthoxylum lepreurii* Guill. et Perr [J]. Bioorgan Med Chem, 2010, 18: 3601-3605.
- 39 Silva TCC, et al. Specific cytostatic and cytotoxic effect of dihydrochelerythrine in glioblastoma cells: role of NF-kappa B/ beta-catenin and STAT3/IL-6 pathways [J]. Anti-Cancer Agent Me, 2018, 18: 1386-1393.
- 40 Han T, et al. Separation of the potential G-quadruplex ligands from the butanol extract of *Zanthoxylum ailanthoides* Sieb. & Zucc. by countercurrent chromatography and preparative high performance liquid chromatography [J]. J Chromatogr A, 2017, 1507: 104-114.
- 41 Chen JJ, et al. Cytotoxic constituents from the stem bark of *Zanthoxylum pistaciiflorum* [J]. J Chin Chem Soc, 2004, 51: 659-663.
- 42 Liu FQ, et al. Research on optimization of extraction process of typical amides in *Zanthoxylum bungeanum* [J]. Chin Condiment (中国调味品), 2017, 42: 25-29.
- 43 Guetchueng ST, et al. Zanthoamides G-I: three new alkaloids from *Zanthoxylum zanthoxyloides* [J]. Phytochem Lett, 2018, 26: 125-129.
- 44 Jang KH, et al. New polyunsaturated fatty acid amides isolated from the seeds of *Zanthoxylum piperitum* [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31: 569-572.
- 45 Liu YY, et al. Advances in chemical composition and biological activity of *Zanthoxylum* L. [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm (中国民族民间医药), 2012, 21: 28-30.
- 46 Mukhija M, et al. Bioactive lignans from *Zanthoxylum alatum* Roxb. stem bark with cytotoxic potential [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152: 106-112.
- 47 Su GY, et al. Bioactive lignans from *Zanthoxylum planispinum* with cytotoxic potential [J]. Phytochem Lett, 2015, 11: 120-126.
- 48 Li W, et al. Coumarins and lignans from *Zanthoxylum schinifolium* and their anticancer activities [J]. J Agr Food Chem, 2013, 61: 10730-10740.
- 49 Cao XL, et al. Isolation of anti-tumor compounds from the stem bark of *Zanthoxylum ailanthoides* Sieb. & Zucc. by silica gel column and counter-current chromatography [J]. J Chromatogr B, 2013, 929: 6-10.
- 50 Yang L, et al. Antitumor activity of polysaccharide from prickly ash [J]. J Chin Med Pharmacol (中医学报), 2012, 40: 34-37.