

辣椒素药理活性及其药物代谢动力学的研究进展

蒋 能^{1,2}, 汤春丽², 吴慧娴^{1,2}, 颜志明^{1*}¹广西医科大学药学院; ²广西医科大学附属肿瘤医院药剂科, 南宁 530021

摘要:辣椒素家族是辣椒中含量很高的活性成分,具有抗氧化、抗肿瘤、抗胃肠道溃疡、减肥及镇痛等方面的药理作用。研究表明,辣椒素的药理活性取决于剂量、给药途径和不同组织中的半衰期等药代动力学性质。不同剂量的辣椒素具有抗癌(20~50 mg/kg)与促癌(≥ 100 mg/kg),防治胃肠道溃疡(< 50 mg/kg)与引起胃肠道溃疡(> 100 mg/kg)的双向作用;透皮给药的长效止痛作用;在体内肝、肾、肠、肺及血液等不同部位较短的半衰期限制其在体内的临床使用。本文综述辣椒素家族成分的结构特点和辣椒素的主要药理活性及药物代谢动力学性质方面的研究,而许多研究表明辣椒素具有较短的半衰期和低的生物利用度等代谢方面缺陷,这可能是阻碍其体内临床应用的主要原因,增强活性和克服代谢缺陷的辣椒素类似物或许是开发新一代辣椒素药物的方向。

关键词:辣椒;辣椒素;药理活性;药物代谢动力学

中图分类号:R284;R961

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2022)9-1597-10

DOI:10.16333/j.1001-6880.2022.9.017

Research progress on the pharmacological activity and pharmacokinetics of capsaicin

JIANG Neng^{1,2}, TANG Chun-li², WU Hui-xian^{1,2}, YAN Zhi-ming^{1*}¹School of Pharmacy, Guangxi Medical University;²Department of Pharmacy, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: The capsaicin family is a high content of active ingredients in peppers, and has pharmacological effects in anti-oxidation, anti-tumor, anti-gastrointestinal ulcer, weight loss and analgesia. Studies have shown that the pharmacological activity of capsaicin depends on the pharmacokinetic properties such as dose, route of administration and half-life in different tissues. Different doses of capsaicin have bidirectional effects on anti-cancer (20-50 mg/kg) and cancer-promoting (≥ 100 mg/kg), prevention and treatment of gastrointestinal ulcers (< 50 mg/kg) and promotion of gastrointestinal ulcers (> 100 mg/kg); long-acting analgesic effect of transdermal administration; the shorter half-life in different parts of the body such as liver, kidney, intestine, lung and blood restrict its clinical use in the body. This article reviews the structural characteristics of the capsaicin family and the main pharmacological activity and pharmacokinetic properties of capsaicin, while many studies have shown that the short half-life and low bioavailability of capsaicin may be the main reasons that hinder the clinical application *in vivo*. Capsaicin analogues with enhancing activities and overcoming metabolic defects may be the direction of developing a new generation of capsaicin drugs.

Key words: *Capsicum annuum* L.; capsaicin; pharmacological activity; pharmacokinetics

辣椒(*Capsicum annuum* L.)为木兰纲、茄科,辣椒属一年或有限多年生草本植物,其作为药食两用植物在世界上被广泛使用。药用部分为果实,具有

温中散寒,下气消食的功效。辣椒具有多种活性成分:辣椒素、辣椒酯和类胡萝卜素等。辣椒素类家族主要包括辣椒素,二氢辣椒素,高辣椒素,高二氢辣椒素,降二氢辣椒碱,辣椒素酯,二氢辣椒素酯,降二氢辣椒素酯,辣椒素- β -D-吡喃葡萄糖苷,二氢辣椒素- β -D-吡喃葡萄糖苷等(见图1)。辣椒素是辣椒中含量很高具有辛辣味成分,具有镇痛、抗氧化、心肌保护、抗肿瘤、产热、减肥等广泛的药理作用^[1-4],

收稿日期:2022-01-10 接受日期:2022-05-16

基金项目:中央引导地方科技发展专项(ZY20198020);广西自然科学基金杰出青年基金(2022GXNSFFA035030);国家自然科学基金面上项目(31970371);广西科技基地与人才专项(桂科AD21220076)

*通信作者 Tel:86-771-53401433;E-mail:zhiming_yan@126.com

其中有部分药理作用的发挥依赖于辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)。如 2020 年 7 月 Averitas Pharma 的 Qutenza (辣椒素) 8% 贴剂, 已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准, 用于治疗成人足部糖尿病周围神经病变 (dia-

betic peripheral neuropathy, DPN) 相关的神经性疼痛, 缓解时间长达 3 个月, 这是继 2009 年治疗带状疱疹后神经痛相关神经性疼痛扩大适应症的里程碑事件。

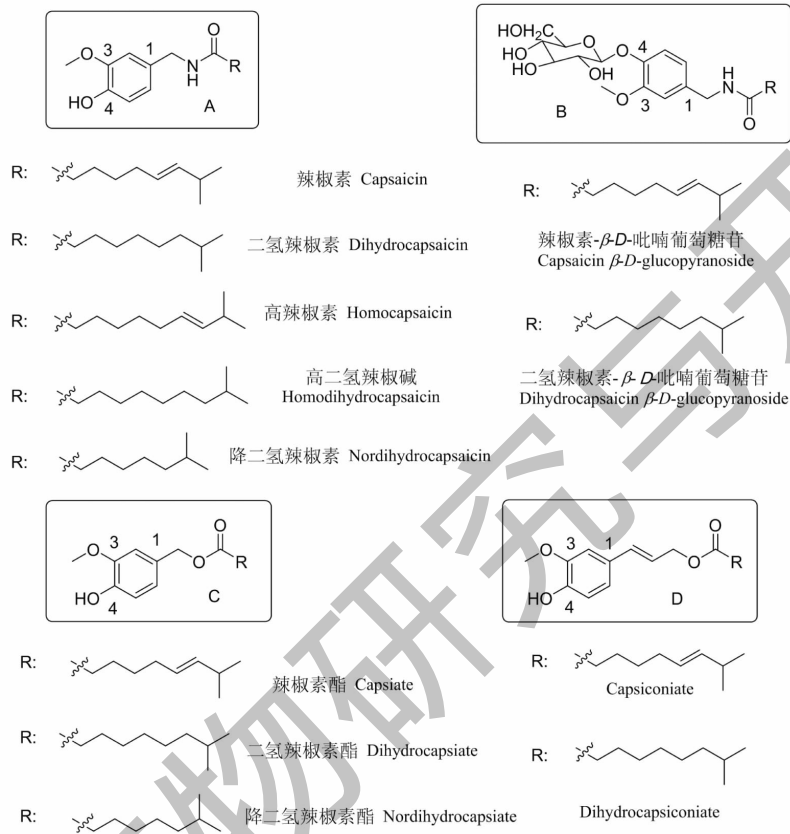


图 1 辣椒中辣椒素和辣椒酯类物质结构

Fig. 1 The structure of capsaicin and capsaicin esters in pepper

此外, 辣椒素家族中的辣椒酯具有类似的药理活性, 但是没有辛辣的刺激性^[4-7], 这提示可以通过寻找或合成辣椒素的类似物来克服辣椒素自身方面的缺陷, 进而有利于新一代辣椒素药物的开发。本文就辣椒素的结构、药理活性及其代谢动力学性质进行综述。

1 辣椒素

1.1 辣椒素的结构和理化性质

辣椒中的辣椒素家族包含有辣椒素、二氢辣椒素、高辣椒素、高二辣椒素、辣椒素- β -D 吡喃葡萄糖苷等化合物 (见图 1)。辣椒素 (反式-8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺) 是分子式为 $C_{18}H_{27}NO_3$, 无色具有疏水性 (亲酯) 的结晶状物质 (见图 2), 是由香草胺和脂肪酸缩合形成的酰胺类的化合物。辣椒素的熔点

为 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 沸点 $210\sim 220\text{ }^{\circ}\text{C}$, 易溶于乙醇、乙醚、苯以及氯仿, 微溶于二硫化碳。此外, 辣椒素可被水解为香草基胺和癸烯酸, 因其具有酚羟基而呈弱酸性, 所以可溶于碱水中并可以与斐林试剂发生成色反应。辣椒果实中存在多种辣椒素类似物, 和辣椒素结构相比, 其结构上的差异主要体现在 3 (疏水侧链) 和 1 (芳香环) 上的 4 位取代 (图 1A 和 1B)。根据辣椒素激动剂构效关系可以将辣椒素结构划分为三部分: 1 (芳香环); 2 (酰胺键); 3 (疏水侧链) (见图 2)。芳香环上 3、4 位的取代基是重要的活性基团, 特别是 4 位上的酚羟基, 是激动剂 H 供体/受体的关键激活部位^[8,9]。疏水侧链 (饱和或不饱和的烷基链、取代苄基等) 是活性重要基团, 有利于活性提高。芳香环 4 位上酚羟基被疏水基团取代也能提

高化合物的活性^[10,11]。

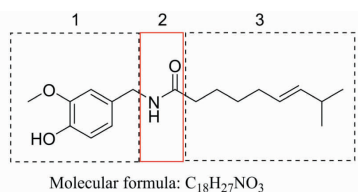


图2 辣椒素分子区域

Fig. 2 Molecular area of capsaicin

1.2 辣椒素及类似物的构效关系研究

树脂毒素(resiniferatoxin, RTX), 是辣椒素(capsaicin)的超能类似物, 可激活辣椒素受体(TRPV1)^[12]。辣椒素受体, 是一种非选择性阳离子通道, 具有高Ca²⁺渗透性, 在感觉神经元和高级脑结构中大量表达, 参与疼痛处理和神经源性炎症反应等^[13]。具有刺激性的天然产物辣椒素和树脂毒

素具有类似的结构, 同是辣椒素受体的高效配体。Walpole等^[11]对其类似物的构效关系进行了研究, 将分子细分为三个结构区域, 分别为A、B和C, α 、 β 和 γ (见图3)。在测镇痛活性的细胞功能实验中, 研究这两类结构的构效关系。辣椒素A区苯环上的3位和4位上的取代对活性的影响很大; 然而树脂毒素相应位置上的取代对活性的影响并不大。树脂毒素 β 区上的酯键比辣椒素B区上的酰胺键对受体的作用更强。树脂毒素 γ 区上的结构变化及活性的关系表明, 五元的双萜环是决定其对受体亲和力的重要结构因素。结合下文介绍的辣椒素代谢情况, 辣椒素的C区末端是主要代谢的位点, 推测是导致半衰期小、生物利用度低等方面的原因。因此, 对辣椒素的C区进行结构修饰是提高活性及类药性的新研究方向。

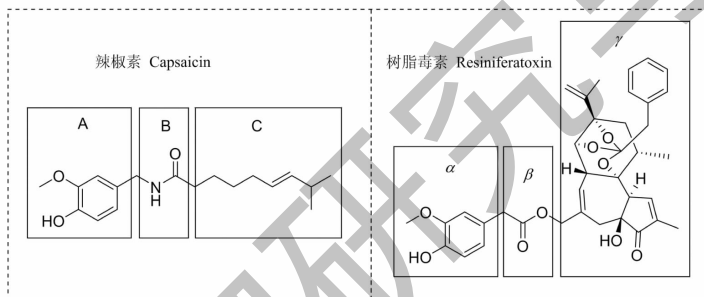


图3 辣椒素和树脂毒素构效关系结构区域

Fig. 3 Structure region of the structure-activity relationship between capsaicin and resin toxin

1.3 辣椒素的药理作用

辣椒素因具有药理相关的生物学效应而被广泛研究, 这些药理作用主要包括抗氧化作用、抗肿瘤作用、镇痛作用、对胃肠道系统的有益作用, 以及心血管保护、抗菌、产热和增强免疫系统功能等其他作用, 因此辣椒素及辣椒素类似物可能具有预防癌症、防治消化性溃疡、缓解疼痛、减轻体重的潜在临床价值。

1.3.1 辣椒素的抗氧化作用

Salimath等^[14]首先报道辣椒素在红细胞膜上的抗脂质过氧化作用。随后, 辣椒素在小鼠肝脏的抑制脂质的过氧化作用得到了进一步的证实^[15]。辣椒素抑制Cu²⁺诱导的人源低密度脂蛋白的脂质过氧化作用相继报道, 研究表明它具有抗氧化及氧化导致人源低密度脂蛋白损伤的保护作用^[16]。辣椒素抗ADP/Fe²⁺诱导的小鼠肝脏线粒体脂质过氧化作用, 显著强于抗氧化剂维生素E^[17-19]。食物中的

辣椒素(含量0.015%)或者辣椒提取物能够减轻氧化应激, 对抗氧化物和抗氧化酶的消耗, 并降低升高的脂质氧化物(如malondialdehyde, MDA)含量^[20,21]。辣椒的抗氧化作用在诱导小鼠的血细胞或肝脏中产生有益的影响, 食物中的辣椒素成分能对抗细胞内活性氧自由基不断消耗硫醇和谷胱甘肽等有益物质^[22]。血胆固醇过高诱导的血细胞中谷胱甘肽还原酶活性偏低也能被食物辣椒中的辣椒素(0.015%)所拮抗, 且类似地, 血胆固醇过高诱导的肝脏抗氧化酶(谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽转化酶和超氧化物歧化酶等)活性降低都能被食用辣椒所拮抗^[22]。此外, 辣椒素的类似物也表现出类似的抗氧化活性, 如二氢辣椒素、9-羟基辣椒素等^[19,23]。辣椒素还可清除活性氧自由基(1,1'-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH), 研究表明辣椒素和活性氧自由基(DPPH)相互作用, 香兰素及其相对应的羧酸类化合物是辣椒素主要的分解产物, 暗

示辣椒素苜位的碳和活性氧自由基(DPPH)相互作用^[18]。结合本课题组报道的芳香环上甲氧基及羟基取代的抗氧化活性构效关系研究^[24,25],推测辣椒素及其类似物的抗氧化活性强弱是由苯环上邻位的甲氧基和羟基所决定。此外,抗氧化作用与许多疾病密切相关,例如,连续4周服用辣椒素可提高成年男性和女性血清脂蛋白对氧化的抵抗力,辣椒素的抗氧化特性使其在治疗心血管疾病方面具有额外优势^[26],且目前研究发现辣椒素可通过降低线粒体氧化应激水平而减轻心脏缺血再灌注损伤,并可通过进一步激活TRPV1以抑制肾脏缺血再灌注损伤后肾组织线粒体的脂质过氧化反应,提高肾组织的抗氧化应激能力,改善肾脏缺血再灌注损伤^[27]。因此,寻找抗氧化活性更强的辣椒素类似物是很必要的,结合本课题组报道的芳香环上甲氧基及羟基取代的抗氧化活性构效关系^[24-25]以及所综述的辣椒素和类似物构效关系进行分析,有助于寻找抗氧化活性更强的辣椒素类似物。

1.3.2 辣椒素对肿瘤的作用

辣椒素类物质具有促进肿瘤的转移和抗肿瘤的双重作用,取决于这类物质的给药剂量及药物在体内的暴露时间^[28,29],这与辣椒素的代谢性质密切相关。长时间的高浓度给药剂量(≥ 100 mg/kg)能促进前列腺癌、肝癌、胃癌和十二指肠癌的发展及乳腺癌的转移^[28]。大剂量的辣椒素促进肿瘤发展的报道较少。与此相反的是,低剂量的辣椒素(20~50 mg/kg)具有抗肿瘤和作为化疗药物的增敏^[30,31]作用。体内、外研究表明,辣椒素能诱导多种肿瘤细胞株的凋亡。辣椒的提取物及辣椒素单体抗小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤表现出较强的活性^[32,33]。在联合用药方面,作为营养物质联合其他标准化疗药物(比如顺铂)治疗多种肿瘤^[34,35]达到较好效果,如辣椒素能增强顺铂诱导胃癌细胞凋亡作用,同时减轻顺铂导致肾毒副作用^[36-38]。此外,在中国和日本,辣椒素用于治疗白血病的临床研究方面也有报道^[39,40]。总之,辣椒素具有促进肿瘤和抑制肿瘤的双重作用,因此在开发新一代辣椒素类似物的过程中,这种双重作用应该得到足够的重视。此外,辣椒素可以通过直接诱导肿瘤细胞凋亡、作为化疗药物的增敏剂、降低化疗毒副作用等发挥其抗肿瘤作用。

1.3.3 辣椒素对消化道溃疡的作用

目前,胃部的幽门螺旋杆菌感染导致胃酸分泌

过多,过量的胃酸破坏胃粘膜被认为是胃溃疡主要的致病因素。胃酸分泌过多和胃粘膜血流减少是溃疡形成的重要原因^[41]。虽然一直认为胃肠溃疡患者应该避免服用具有辛辣刺激性的辣椒,但是研究表明适量的辣椒并非溃疡形成的原因反而是有益的物质^[42]。跟辣椒素对肿瘤的双重作用类似,长时间的高浓度给药剂量(> 100 mg/kg)能促进消化性溃疡的发生^[26,42]。低剂量的辣椒素(< 50 mg/kg)并没有刺激酸性物质的分泌反而抑制酸性物质的分泌,刺激碱性和胃肠黏膜保护物质的分泌并且增加胃黏膜血流量,防治溃疡的形成与发生^[43]。一项流行病学调查研究表明,相比日常饮食吃辣椒习惯的印度安人和马来西亚人,没有辣椒饮食习惯的新加坡华人患消化道溃疡的概率是印度安人和马来西亚人的三倍^[44]。辣椒素具有抑制胃泌素的释放,刺激生长激素抑制素的释放和抑制生理胃酸释放的作用。磷酸二酯酶抑制剂是强效的血管舒张剂,它可能通过提高环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平来发挥抗溃疡作用。辣椒素除了增加胃黏膜血流量外,它还通过抑制磷酸二酯酶从而发挥其消化道的保护作用,不少研究证明辣椒这一潜在的保护作用^[41,45]。从流行性调查到机制的研究均表明低剂量的辣椒素可以防治胃肠道溃疡。

1.3.4 辣椒素的止痛作用

辣椒素的止痛作用被广泛的研究和应用。以辣椒素为主要成分的外用膏剂被广泛应用于骨关节炎、类风湿性关节炎、拉伤和扭伤等方面的止痛。辣椒素用于制成局部药膏和高剂量的皮肤贴剂(商标名为Qutenza),以减轻外周神经疼痛,如带状疱疹引起的带状疱疹神经痛^[46]、成人足部糖尿病周围神经病变相关的神经性疼痛。辣椒素浓度在0.025%~0.075%之间的乳膏可以暂时缓解轻度到中度的肌肉和关节疼痛,如关节炎、简单的背痛、拉伤和扭伤伴随的红肿症状^[47]。辣椒素制成的霜用于治疗牛皮癣,能有效的减轻瘙痒和炎症^[41]。辣椒素是“Adlea”药物的关键成分,作为一种长效的术后或者骨关节炎的镇痛药,目前正在三期临床试验阶段^[48]。非处方辣椒素药霜显示出中等到较差的止痛效果,这可能与低剂量、皮肤吸收性差及依从性等因素相关。最近研制的高剂量贴剂和特定位点注射辣椒素可用于快速起病的长期止痛。大量荟萃分析表明低浓度辣椒素配方具有安全性及一定的止痛效

果,但是需要每天反复给药^[41]。辣椒素浓度为 8% 高浓度贴片(商品名为 QutenzaTM)在神经性疼痛患者贴 60 min,可以产生有效的疼痛缓解效果长达 12 周,这由辣椒素在皮肤中的长半衰期决定。这种高浓度辣椒素贴片的优点是:药效时间长和全身效应风险低^[49,50]。目前认为辣椒素体内止痛的分子机制是通过辣椒素受体(TRPV1)起作用^[51]。事实上,辣椒素受体也是一种多觉型伤害性感受器(TRPV1),表现出动态阈值激活,在炎症情况下,感受器的阈值偏低,起到止痛的作用^[13]。外用辣椒素的镇痛作用机理被认为是辣椒素可以消耗 P 物质,可以通过减轻皮肤的敏感性和使伤害性感受器去功能化从而达到止痛效果。然而,辣椒素的止痛作用和机制需要进行更广泛、更深入的研究,且辣椒素的刺激性限制了其在临床试验中的使用,因此非刺激性辣椒素类似物的表征和合成研究仍需进一步开展,以扩展其临床应用。

1.3.5 辣椒素的其他方面药理作用

据报道,辣椒素具有直接和间接的抗菌作用,可作为广谱抗菌剂,其体外抗菌效能取决于剂量和细菌的种类及菌株^[52,53]。从辣椒果粉中分离出的辣椒素对 16 株临床相关的多重耐药革兰氏阳性(各种耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)和革兰氏阴性(大肠杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和变形杆菌)菌均有较强抗菌活性,最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)分别为 256 mg/L 和 512 mg/L,且对枯草芽孢杆菌的 MIC 低至 128 mg/L^[54]。辣椒素是导致环丙沙星耐药性的 NorA 外排泵的新型抑制剂,联合用药可显著降低环丙沙星对金黄色葡萄球菌的 MIC,并延长环丙沙星的抗生素后效应,降低病原体的侵袭力,从而降低其体外毒力^[53,55]。除了直接的抗菌特性外,在细菌感染期间,辣椒素具有间接的疾病缓解作用,如辣椒素通过抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达,对实验性幽门螺杆菌诱导的慢性胃炎发挥抗炎作用^[53]。大量研究表明,辣椒素是治疗细菌感染(甚至是由多药耐药菌株所引起)的有前途的抗生素非依赖性辅助选择,治疗细菌感染时可降低抗生素的剂量,将有助于降低患者出现耐药性和副作用的风险,但目前关于辣椒素的抗菌效应评估数据绝大多数来自体外实验,还需要在体内进一步验证,并揭示潜在的分子机制。

此外,辣椒素可以适度增加能量消耗,调节血脂

谱,同时促进脂肪氧化和减少食欲等,可有效控制代谢综合征及其相关疾病,如肥胖、血脂异常、糖尿病和并发症,降低心血管疾病死亡风险^[56-58]。辣椒素可促进自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞由合成表型向收缩表型转化,恢复动脉管壁的正常生理功能,降低自发性高血压大鼠的血压^[59]。辣椒素是 TRPV1 通道的天然特异性激动剂,膳食辣椒素活化 TRPV1 刺激胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 的分泌,升高胰岛素水平,并改善胰岛素抵抗和瘦素抵抗,起到提高糖耐量和降低血糖浓度的作用,进而维持血糖稳定等^[60,61]。有研究发现,辣椒素具有免疫调节特性,能通过 TRPV1 激活树突状细胞^[62],且辣椒素在体内、动物模型中激活抗肿瘤免疫反应方面也取得令人振奋的结果^[63]。众所周知,白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)以脂肪的形式储存能量,而棕色脂肪细胞通过燃烧脂肪以促进产热,进而促进能量消耗,而最近的研究表明,WAT 的褐化可能是改善新陈代谢的一种新策略^[64]。Baskaran 等^[65]首次报道辣椒素可通过激活 TRPV1 依赖性机制诱导 WAT 褐变,增加能量消耗,从而对抗肥胖。体内外研究表明,辣椒素可能通过上调 TRPV1 介导的骨骼肌脂肪酸氧化和线粒体呼吸相关基因过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α , PGC-1 α) 的表达,促进线粒体的生物合成,增加氧化纤维,提高运动耐力和能量代谢,并防止高脂饮食引起的代谢紊乱,为控制代谢性疾病和增强运动耐力提供一种新的治疗策略^[66]。总之,辣椒素类化合物还具有抗菌,加强能量代谢、抑制肥胖、降糖、增强免疫系统功能和增强运动耐力等其他方面的作用。

1.4 辣椒素的代谢动力学性质

肝脏:早期研究证实,大多数辣椒素在肝脏中代谢。不同实验室利用肝微粒体和 S9 组分研究了辣椒素的体外肝脏代谢。辣椒素在大鼠和人肝微粒体中的代谢速度均快于相应的 9 000 g 上清液(S9 馏分)。Chanda 等^[67]观察到辣椒素在大鼠和人微粒体中 20 min 内完全代谢。肝脏代谢产物以 16-羟基辣椒素最为丰富,其次是 16,17-脱氢辣椒素。在人类肝微粒体中,5 个检测代谢产物含量最多的是 16-羟基辣椒素、17-羟基辣椒素和 16,17-脱氢辣椒素(见图 4)。与肝微粒体相比,S9 中辣椒素的代谢较慢,得到不同的代谢产物。Chanda 等^[67]报道大鼠 S9 中

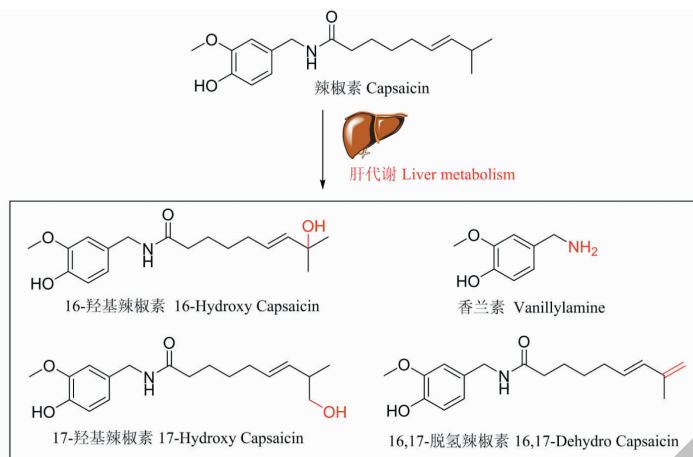


图4 辣椒素在老鼠和人的肝脏中的代谢产物

Fig. 4 Metabolites of capsaicin in the liver of mice and humans

检测到的主要代谢物为香草胺、16-羟基辣椒素和16,17-脱氢辣椒素^[36]。相反,Reilly等^[68]在S9^[37]中未检测到任何香草胺或香草醛代谢物。Reilly等出版的书^[68]中提到,辣椒素在肝中代谢产物为结构新颖的化合物5,5'-双辣椒素被检测到^[37]。这是一个有趣的发现,因为5,5'-双辣椒素和4'-O-5-过氧化酶介导的辣椒素类代谢物^[39]通常是双腺苷醚代谢产物。Reilly等^[68]数据表明P450酶可以氧化辣椒素生成自由基中间体。Chanda等^[67]未检测到双辣椒素代谢物。这种现象或许能被不同的实验条件解释,相比Chanda课题组,Reilly等^[68]使用高达100 μmol/L浓度的辣椒素孵育60 min。同样,Reilly等^[68]在双辣椒素实验中使用的辣椒素浓度为500 μmol/L^[37]。如此高浓度的辣椒素可能影响了代谢途径,因为有报道称辣椒素可以抑制人P450的一些CYP同工酶^[34,42]。采用Wistar大鼠肝脏提取物体外研究了二氢辣椒素的肝脏代谢^[43,44]。将二氢辣椒素代谢成香草胺和8-甲基壬酸,香草胺随后转化为香草醛。

肠道:采用大鼠外翻肠囊^[46]进行辣椒素的体外肠吸收实验。结果表明,辣椒素被肠组织、空肠和浆膜液吸收。Kawada等^[69]通过胃、空肠和回肠^[44]结扎环的方式研究辣椒素的代谢。1 mmol/L辣椒素在1 h内迅速在胃肠腔内吸收;胃吸收率为50%,空肠吸收率为80%,回肠吸收率为70%。这说明辣椒素在空肠和回肠的吸收较胃好。用二氢辣椒素重复了此类研究,得到类似的结论^[44]。

皮肤:辣椒素在皮肤上代谢很缓慢,在患者皮肤

上代谢时间约20 h,其主要的代谢产物为香草胺和香草酸^[67]。市场上含辣椒素的霜剂是皮肤给药途径,辣椒素的转运依赖于油乳中辣椒素的含量,遵循一级动力学规律穿透皮肤屏障^[70]。辣椒素在皮肤上较好的代谢性质是其局部用药的基础。

此外,研究表明口服辣椒素在胃肠道中能快速吸收。吸收方式与转运蛋白无关,是一种被动转运过程^[71]。Suresh等^[72]于2010年报道辣椒素在纯种白化大鼠中的代谢分布情况。按照30 mg每公斤灌胃,用高效液相分析辣椒素在肝、肾、肠和血液中的分布情况。1 h后在血液和肠中检测出峰浓度^[72]。肝和肾的峰浓度分别是在3 h和6 h检测到。在灌胃1 h后,把分布在肝、肾、肠和血液中的辣椒素浓度加起来,得到24.4%辣椒素原型分布在这些组织中。尽管如此,在24 h后24.4%的辣椒素原型下降到1.24%,48 h后下降到0.057%。4天后没有检测到辣椒素原型^[73]。上述结果表明辣椒素在上述组织中快速代谢。将驯化的老鼠分成12组,每组8只^[74,75]。实验方法参考张于2010年报道的文献^[76]。阳性对照组按照10 mg/kg给药(乙醇为溶剂),称为辣椒素组。阴性对照组只灌胃相对应的乙醇,称为乙醇组。辣椒素组和乙醇组分别在1、2、4、6、8 h后进行安乐死。每只老鼠的肺、肝、血液和肾组织在液氮中保存,分别取50 mg的各种组织提取100 μg蛋白,分析组织蛋白中辣椒素的含量。1 h后辣椒素在血清中明显检测到。肝、肺、肾在给灌胃2 h检测到高浓度的辣椒素。肺在灌胃后的1~8 h能检测到高浓度的辣椒素原型。相比之下,肝、肾

和血液在灌胃后的 8 h 未能检测到辣椒素(见图 5)^[74,76]。其他的研究也表明辣椒素在肺的代谢慢于在肝和血液中的代谢^[68]。

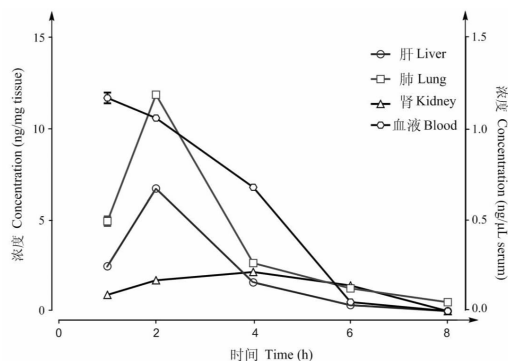


图 5 裸鼠体内不同器官辣椒素的代谢及分布情况

Fig. 5 Metabolism and distribution of capsaicin in different organs in nude mice

二氢辣椒素以 20 mg 每千克的灌胃给药在老鼠中进行了研究。研究表明二氢辣椒素的代谢产物为:香兰素醇(37.6%),香兰素酸(19.2%),香兰素胺(4.7%),代谢产物以独自形式或者相应的葡萄糖苷酸的形式存在。此外,在尿液中检测到 8.7% 的二氢辣椒素原型。二氢辣椒素的在不同器官中的代谢强弱:肝 > 肾 > 肺 > 脑^[26,77]。研究结果和上文中研究报道一致表明辣椒素在肺中代谢慢于肝。

Chaiyasit 等^[78]进行了辣椒素在人体代谢中的研究。12 名健康志愿者以胶囊的形式口服给药(每位志愿者服 5 g)。第一小时,每 10 min 取血一次;第二小时开始每 15 min 取血一次。辣椒素在人体血液中的半衰期为 25 min,血浆中的峰浓度为 45 min,为 2.5 ng/mL (~8.2 nmol/L)。在 105 min 后,在志愿者血液中未检测到辣椒素。

1.5 食用辣椒或者辣椒素的安全性及毒副作用

辣椒素在全球范围内广泛应用,但辣椒素的食用及局部应用是否完全安全一直存在争议。流行病学数据和基础研究结构相矛盾,辣椒素可以作为致癌物质或者防癌物质。对食用辣椒安全性评价没有广泛性,具有一定的局限性,研究表明,在印度人群中辣椒的摄入量是正常人群的几倍,辣椒对生长、器官重量、氮平衡和血液化学成分都没有不良影响^[41]。哺乳动物实验表明,辣椒素在小鼠体内、生殖细胞都没有致突变作用。辣椒素面霜多年来一直在临床上使用以缓解各种疼痛。研究表明,长期局部应用辣椒素会促进肿瘤促进剂(如阳光)治疗小

鼠的皮肤癌变^[79]。尽管动物研究显示没有或副作用很小,但是辣椒素强的刺激性及全身的不良反应引起关注。辣椒素会引起皮肤刺痛,如果大量摄入,会引起恶心、呕吐、腹痛和烧灼性腹泻,眼睛接触会产生剧烈的撕裂、疼痛、结膜炎和睑痉挛,刺激黏膜、可引致严重胃炎及腹泻等。辣椒是药食两用植物,尽管其主要成分辣椒素类化合物具有广泛药理活性,但是其安全性及毒副作用不容忽视。

2 结语

辣椒是药食两用植物,富含大量辣椒素家族类成分,在世界上被长期广泛食用。辣椒素家族类成分引起化学家、药物学家和生物学家们的兴趣和广泛关注。辣椒素作为局部止痛药被广泛使用外,研究表明辣椒素具有广泛的抗氧化、抗肿瘤、胃肠道疾病及抑制肥胖等方面的药理作用。辣椒素的药理活性跟剂量、给药途径和不同组织中的半衰期等药代动力学性质密切相关,它在肿瘤和胃肠道溃疡上的双重作用跟给药剂量密切相关,低剂量的辣椒素在防治胃溃疡方面具有较好的疗效。辣椒素在肺和皮肤上较长的代谢半衰期意味着它在肺或者皮肤上的作用效果会更好。尽管如此,辣椒素具有代谢不稳定和半衰期短等缺点是全身用药面临的主要挑战,目前还没有口服或者全身注射用的辣椒素类药物上市。对辣椒素类结构的理化性质、生物活性和代谢动力学方面的分析,新一代辣椒素的发展方向为:利用结构修饰或者寻找辣椒素家族的其他类似成分以克服辣椒素的半衰期短等问题;合成辣椒素的类似物并对其活性和药物代谢动力学进行研究,分析其结构-活性及结构-性质关系,最终获得副反应小、活性强及半衰期长的辣椒素类似物。因此,开发结构新颖的辣椒素类似物或将是新一代辣椒素药物研究的方向。

参考文献

- 1 Cunha MR, et al. Peppers: a "hot" natural source for antitumor compounds[J]. *Molecules*, 2021, 26:1521-1542.
- 2 Reyes-Escogido MDL, et al. Chemical and pharmacological aspects of capsaicin[J]. *Molecules*, 2011, 16:1253-1270.
- 3 Higashiguchi F, et al. Purification and structure determination of glucosides of capsaicin and dihydrocapsaicin from various *Capsicum* fruits[J]. *J Agr Food Chem*, 2006, 54:5948-5953.
- 4 Dong XR, et al. Progress in the chemical research of capsaicinoids in *Capsicum frutescens* L. [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2004, 16:486-489.

- 5 Fayos O, et al. Assessment of capsaicinoid and capsinoid accumulation patterns during fruit development in three chili pepper genotypes (*Capsicum* spp.) carrying pun1 and pamt alleles related to pungency [J]. *J Agr Food Chem*, 2019, 67: 12219-12227.
- 6 Tanaka Y, et al. Assessment of capsiconinoid composition, nonpungent capsaicinoid analogues, in capsicum cultivars [J]. *J Agr Food Chem*, 2009, 57: 5407-5412.
- 7 Xin JY, et al. Research progress of capsates [J]. *Food Sci (食品科学)*, 2013, 34: 352-357.
- 8 Nanok K, et al. α -Glucosidase, α -amylase, and tyrosinase inhibitory potential of capsaicin and dihydrocapsaicin [J]. *J Food Biochem*, 2019, 44: 13099-13109.
- 9 Katritzky AR, et al. Model compounds of caged capsaicin; design, synthesis, and photoreactivity [J]. *J Org Chem*, 2003, 68: 9100-9104.
- 10 Basith S, et al. Harnessing the therapeutic potential of capsaicin and its analogues in pain and other diseases [J]. *Molecules*, 2016, 21: 966-994.
- 11 Walpole CSJ, et al. Similarities and differences in the structure-activity relationships of capsaicin and resiniferatoxin analogues [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 2939-2952.
- 12 Hsieh YL, et al. P2X3-mediated peripheral sensitization of neuropathic pain in resiniferatoxin-induced neuropathy [J]. *Exp Neurol*, 2012, 235: 316-325.
- 13 Aiello F, et al. Design and synthesis of new transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV1) channel modulators; identification, molecular modeling analysis, and pharmacological characterization of the N-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)-4-(thiophen-2-yl) butanamide, a small molecule endowed with agonist TRPV1 activity and protective effects against oxidative stress [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2016, 7: 737-748.
- 14 Salimath BP, et al. Dietary components inhibit lipid peroxidation in erythrocyte membrane [J]. *Nutr Res*, 1986, 6: 1171-1178.
- 15 Srinivasan K. Antioxidant potential of spices and their active constituents [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2014, 54: 352-372.
- 16 Naidu KA, et al. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by active principles from spices [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 229: 19-23.
- 17 Kursunluoglu G, et al. The investigation of the antitumor agent toxicity and capsaicin effect on the electron transport chain enzymes, catalase activities and lipid peroxidation levels in lung, heart and brain tissues of rats [J]. *Molecules*, 2018, 23: 3267-3281.
- 18 Kogure K, et al. Mechanism of potent antiperoxidative effect of capsaicin [J]. *BBA-Gen Subjects*, 2002, 1573: 84-92.
- 19 Ochi T, et al. Antioxidant activity of a new capsaicin derivative from *Capsicum annuum* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 1094-1096.
- 20 Kempaiah RK, et al. Influence of dietary curcumin, capsaicin and garlic on the antioxidant status of red blood cells and the liver in high-fat-fed rats [J]. *Ann Nutr Metab*, 2004, 48: 314-320.
- 21 Nakagawa H, et al. Capsaicin, transient receptor potential (TRP) protein subfamilies and the particular relationship between capsaicin receptors and small primary sensory neurons [J]. *Anat Sci Int*, 2006, 81: 135-155.
- 22 Kempaiah RK, et al. Antioxidant status of red blood cells and liver in hypercholesterolemic rats fed hypolipidemic spices [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2004, 74: 199-208.
- 23 Guevara L, et al. Identification of compounds with potential therapeutic uses from sweet pepper (*Capsicum annuum* L.) fruits and their modulation by nitric oxide (NO) [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4476-4499.
- 24 Jiang N, et al. Design of a structural framework with potential use to develop balanced multifunctional agents against Alzheimer's disease [J]. *RSC Adv*, 2015, 5: 14242-14255.
- 25 Jiang N, et al. Design, synthesis and evaluation of multifunctional salphen derivatives for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 87: 540-551.
- 26 Batiha GE, et al. Biological properties, bioactive constituents, and pharmacokinetics of some *Capsicum* spp. and capsaicinoids [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 5179-5214.
- 27 Liao PL, et al. Protective effect of capsaicin on renal ischemia-reperfusion injury and the correlation with TRPV1 pathway [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2018, 30: 1614-1620.
- 28 Bley K, et al. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40: 847-873.
- 29 Popescu GDA, et al. The effects of capsaicin on gastrointestinal cancers [J]. *Molecules*, 2020, 26: 94-111.
- 30 Sayeed MA, et al. Use of potential dietary phytochemicals to target miRNA: promising option for breast cancer prevention and treatment? [J]. *J Funct Foods*, 2017, 28: 177-193.
- 31 Aggarwal BB, et al. Potential of spice-derived phytochemicals for cancer prevention [J]. *Planta Med*, 2008, 74: 1560-1569.
- 32 Lau JK, et al. Capsaicin induces apoptosis in human small cell lung cancer via the TRPV6 receptor and the calpain pathway [J]. *Apoptosis*, 2014, 19: 1190-1201.
- 33 Li L, et al. The impact of TRPV1 on cancer pathogenesis and therapy: a systematic review [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 2034-2049.

- 34 Valentovic MA, et al. Nutrition, oxidative stress and cancer [M]. London: United Kingdom: Bentham Press Inc, 2012.
- 35 Li Z, et al. Pre-incubation with human umbilical cord derived mesenchymal stem cells-exosomes prevents cisplatin-induced renal tubular epithelial cell injury [J]. Aging (Albany NY), 2014, 12: 18008-18018.
- 36 Jung SH, et al. Capsaicin ameliorates cisplatin-induced renal injury through induction of heme oxygenase-1 [J]. Mol Cells, 2014, 37: 234-240.
- 37 Valentovic MA, et al. Resveratrol attenuates cisplatin renal cortical cytotoxicity by modifying oxidative stress [J]. Toxicol Vitro, 2014, 28: 248-257.
- 38 Funes SC, et al. Naturally derived heme-oxygenase 1 inducers and their therapeutic application to immune-mediated diseases [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1467-1488.
- 39 Ito K, et al. Induction of apoptosis in leukemic cells by homovanillic acid derivative, capsaicin, through oxidative stress: implication of phosphorylation of p53 at Ser-15 residue by reactive oxygen species [J]. Cancer Res, 2004, 64: 1071-1078.
- 40 Bao Z, et al. Capsaicin induces cytotoxicity in human osteosarcoma MG63 cells through TRPV1-dependent and -independent pathways [J]. Cell Cycle, 2020, 18: 1379-1392.
- 41 Srinivasan K. Biological activities of red pepper (*Capsicum annum*) and its pungent principle capsaicin: a review [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2016, 56: 1488-1500.
- 42 Mzsik G, et al. Interdisciplinary review for correlation between the plant origin capsaicinoids, non-steroidal antiinflammatory drugs, gastrointestinal mucosal damage and prevention in animals and human beings [J]. Inflammopharmacology, 2009, 17: 113-150.
- 43 Luo XJ, et al. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650: 1-7.
- 44 Kang JY, et al. Chili-Protective factor against peptic ulcer [J]. Digest Dis Sci, 1995, 40: 576-579.
- 45 Guo T, et al. Synergistic activity of capsaicin and colistin against colistin-resistant acinetobacter baumannii: *in vitro/vivo* efficacy and mode of action [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 744494.
- 46 Derry S, et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 4: CD007393.
- 47 Derry S, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adult [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1: CD007393.
- 48 Remadevi R, et al. Adlea (ALGRX-4975), an injectable capsaicin (TRPV1 receptor agonist) formulation for longlasting pain relief [J]. Idrugs, 2008, 11: 120-132.
- 49 Anand P, et al. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch [J]. Brit J Anaesth, 2011, 107: 490-502.
- 50 Lo-Vecchio S, et al. Sensory defunctionalization induced by 8% topical capsaicin treatment in a model of ultraviolet-B-induced cutaneous hyperalgesia [J]. Exp Brain Res, 2021, 239: 2873-2886.
- 51 Knotkova H, et al. Capsaicin (TRPV1 agonist) therapy for pain relief [J]. Clin J Pain, 2008, 24: 142-154.
- 52 Mokhtar M, et al. Antimicrobial activity of selected polyphenols and capsaicinoids identified in pepper (*Capsicum annum* L.) and their possible mode of interaction [J]. Curr Microbiol, 2017, 74: 1253-1260.
- 53 Füchtbauer S, et al. Antibacterial properties of capsaicin and its derivatives and their potential to fight antibiotic resistance—a literature survey [J]. Eur J Microbiol Immunol, 2021, 11: 10-17.
- 54 Oyedemi BO, et al. Capsaicin and gingerol analogues inhibit the growth of efflux-multidrug resistant bacteria and R-plasmids conjugal transfer [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 245: 111871.
- 55 Kalia NP, et al. Capsaicin, a novel inhibitor of the NorA efflux pump, reduces the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus* [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67: 2401-2408.
- 56 Sanati S, et al. A review of the effects of *Capsicum annum* L. and its constituent, capsaicin, in metabolic syndrome [J]. Iran J Basic Med Sci, 2018, 21: 439-448.
- 57 Ludy MJ, et al. The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans [J]. Chem Senses, 2012, 37: 103-121.
- 58 Whiting S, et al. Could capsaicinoids help to support weight management? A systematic review and meta-analysis of energy intake data [J]. Appetite, 2014, 73: 183-188.
- 59 Xie MW, et al. Effect of capsaicin and irbesartanon phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells in spontaneously hypertensive rats [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30: 1312-1318.
- 60 Lee E, et al. Transient receptor potential vanilloid type-1 channel regulates diet-induced obesity, insulin resistance, and leptin resistance [J]. FASEB J, 2015, 29: 3182-3192.
- 61 Wang P, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis [J]. Diabetes, 2012, 61: 2155-2165.

- 62 Basu S, et al. Immunological role of neuronal receptor vanilloid receptor 1 expressed on dendritic cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 5120-5125.
- 63 Beltran J, et al. Immunotherapy of tumors with neuroimmune ligand capsaicin[J]. J Immunol, 2007, 178: 3260-3264.
- 64 Bartelt A, et al. Adipose tissue browning and metabolic health [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10: 24-36.
- 65 Baskaran P, et al. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173: 2369-2389.
- 66 Luo Z, et al. TRPV1 activation improves exercise endurance and energy metabolism through PGC-1 α upregulation in mice [J]. Cell Res, 2012, 22: 551-564.
- 67 Chanda S, et al. *In vitro* hepatic and skin metabolism of capsaicin[J]. Drug Metab Disposition, 2008, 36: 670-675.
- 68 Reilly CA, et al. Metabolism of capsaicin by cytochrome p450 produces novel dehydrogenated metabolites and decreases cytotoxicity to lung and liver cells [J]. Chem Res Toxicol, 2003, 16: 336-349.
- 69 Kawada T, et al. Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1984, 72: 449-456.
- 70 Wang YY, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluations of topically applied capsaicin and nonivamide from hydrogels [J]. Int J Pharm, 2001, 224: 89-104.
- 71 O'Neill J, et al. Unravelling the mystery of capsaicin; a tool to understand and treat pain [J]. Pharmacol Rev, 2012, 64: 939-971.
- 72 Suresh D, et al. Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats [J]. Indian J Med Res, 2010, 131: 682-691.
- 73 Rollyson WD, et al. Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery [J]. J Control Release, 2014, 196: 96-105.
- 74 Stover CA, et al. Capsaicin: a novel dietary therapeutic agent in human small cell lung cancers [J]. FASEB J, 2013, 27: 1166. 1.
- 75 Rollyson W, et al. The anti-cancer dietary compound capsaicin shows higher bioavailability in the lung than other organs [J]. Faseb J, 2014, 28: 644. 2.
- 76 Zhang L, et al. Quercetin aglycone is bioavailable in murine pancreas and pancreatic xenografts [J]. J Agr Food Chem, 2010, 58: 7252-7257.
- 77 Kawada T, et al. Formation and metabolism of pungent principle of *Capsicum* fruits. Part XIV. *In vivo* and *in vitro* metabolism of dihydrocapsaicin, a pungent principle of hot pepper, in rats [J]. Agr Biol Chem Tokyo, 1985, 49: 441-448.
- 78 Chaiyasit K, et al. Pharmacokinetic and the effect of capsaicin in *Capsicum frutescens* on decreasing plasma glucose level [J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92: 108-113.
- 79 Bode AM, et al. The two faces of capsaicin [J]. Cancer Res, 2011, 71: 2809-2814.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

昆明医科大学药学院

西南交通大学生命科学与工程学院

西南交通大学期刊社