

胡椒碱的药理作用及机制研究进展[△]

林思*,秦慧真,邓玲玉,张淼,谢凤凤,李泽宇,朱华[#](广西中医药大学广西壮瑶药重点实验室,南宁530200)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)13-1653-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.13.20



摘要 胡椒碱是存在于胡椒科植物胡椒 *Piper nigrum* L. 中的一类酰胺类生物碱成分,具有保护心血管系统、调节糖脂代谢、抗肿瘤、改善神经系统疾病、抗炎等药理作用。本文通过对胡椒碱近几年的药理作用及机制的相关研究进行归纳总结发现,胡椒碱可通过减轻炎症反应和氧化应激水平,发挥保护心血管系统的作用;可通过抗炎、抗氧化作用改善线粒体功能,进而调控糖脂代谢;可通过介导 Wnt/ β -catenin、NF- κ B/Nrf-2/KeAP-1/HO-1、PI3K/Akt、TGF- β 1/Smad2/ERK1/2 等信号通路,发挥抗肿瘤作用;可通过抑制自噬效应、减轻炎症反应、提高抗氧化能力、抑制神经元细胞凋亡、调控神经中相关蛋白的表达,发挥改善神经系统疾病的作用;还能通过抑制 NF- κ B 等信号通路活性,降低炎症相关蛋白的表达,发挥抗炎作用。但胡椒碱的作用机制并不完善,多数研究均停留在药效层面或某个信号通路及某个靶点上,不能从整体角度阐明其发挥药理作用的相关信号通路与具体作用靶点之间的相互联系。后续可深入明确胡椒碱具体作用靶点并进行临床相关试验研究,为胡椒碱的临床应用提供支撑。

关键词 胡椒碱;酰胺类生物碱;药理作用;心血管;抗肿瘤

Research progress of pharmacological action and mechanism of piperine

LIN Si, QIN Huizhen, DENG Lingyu, ZHANG Miao, XIE Fengfeng, LI Zeyu, ZHU Hua (Guangxi Key Laboratory of Zhuang and Yao Ethnic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

ABSTRACT Piperine is a kind of amide alkaloids presenting in *Piper nigrum* L., which has the pharmacological action such as protecting cardiovascular system, regulating glucose and lipid metabolism, anti-tumor, improving nervous system diseases, anti-inflammation and so on. This paper summarized the pharmacological action and mechanisms of piperine in recent years and found that piperine, as the main active ingredient of *P. nigrum*, could protect the cardiovascular system by reducing inflammation and oxidative stress; improve mitochondrial function through anti-inflammatory and antioxidant effects, thereby regulate glucose and lipid metabolism; play an anti-tumor role by mediating the signaling pathways of Wnt/ β -catenin, NF- κ B/Nrf-2/KeAP-1/HO-1, PI3K/Akt, TGF- β 1/Smad2/ERK1/2; improve neurological diseases by inhibiting autophagy, relieving inflammation, improving antioxidant, inhibiting neuronal apoptosis and regulating the expression of related proteins in neurons; play an anti-inflammatory effect by inhibiting the activity of NF- κ B and other signaling pathways and reducing the expression of inflammation-related proteins. However, the mechanism of action of piperine is not perfect, and most of the studies have been confined to the pharmacological level or a certain signaling pathway and a certain target, without being able to elucidate the interconnection between the relevant signaling pathway and the specific target from a holistic perspective. In the follow-up, the specific targets of piperine can be identified and clinical trials can be carried out to provide support for the clinical application of piperine.

KEYWORDS piperine; amide alkaloids; pharmacological action; cardiovascular; anti-tumor

[△] 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.82060695);广西壮瑶药重点实验室项目(No.桂科基字[2014]32号);广西壮瑶药协同创新中心区域发展项目(No.桂教科研[2014]13号);广西第八批自治区特聘专家项目(No.桂人才通字[2019]13号)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中药鉴定与分析。E-mail: 1751493407@qq.com

[#] 通信作者 教授,博士生导师,博士。研究方向:中药及民族药的鉴定与开发。E-mail: zhuhuagx@163.com

胡椒碱(piperine, PIP)是胡椒科植物胡椒 *Piper nigrum* L. 中含量最高、活性最广的一种酰胺类生物碱成分^[1]。PIP作为胡椒的主要活性成分,在2020年版《中国药典》(一部)中规定,其在胡椒干燥品中含量不低于3.3%^[2]。现代药理研究表明,PIP具有保护心血管、调节糖脂代谢、抗肿瘤、改善神经系统疾病、抗炎等药理作用^[3-4]。近年来,有关PIP的研究日益增多,其药理作用

及相关机制逐渐被广大学者关注。基于此,笔者以“胡椒碱”“药理作用”“piperine”“pharmacological action”等作为关键词,在中国知网、PubMed、万方、维普网等数据库组合查询2019—2021年发表的相关文献,对PIP的药理作用及机制进行归纳总结,以期为其进一步开发利用提供参考。

1 PIP保护心血管系统的作用及机制

磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路是调控细胞生长、存活和凋亡的重要信号通路之一。PIP可通过激活PI3K/Akt信号通路,逆转由内质网应激引起的大鼠心肌细胞凋亡^[5];可通过上调PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)信号通路,抑制ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的发展^[6]。进一步研究发现,PIP还可通过调节微小RNA(miR)-383/RP105/Akt信号通路,保护缺血再灌注损伤引起的心肌细胞凋亡^[7]。缺血再灌注后多数受损细胞会发生死亡或凋亡,由线粒体途径诱发的细胞凋亡与心肌缺血再灌注损伤密切相关,而B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)是线粒体途径凋亡的重要调控因子^[8]。在异丙肾上腺素诱导的心肌缺血模型大鼠中,PIP可下调促凋亡蛋白的表达,上调抑凋亡蛋白的表达,维持线粒体钙稳态,抑制心肌细胞凋亡,从而减轻心肌缺血^[9]。另一项研究发现,PIP可通过调节胱天蛋白酶3(caspase-3)、Bcl-2、Bax/Bcl-2蛋白的表达,改善链脲佐菌素诱导的糖尿病心肌病,恢复心肌功能,改善心脏标志物心钠肽、脑钠肽和心肌肌钙蛋白的表达水平,降低心肌氧化-亚硝化应激水平和心肌Na⁺-K⁺-ATP酶浓度^[10]。由此可见,调控抑凋亡蛋白和促凋亡蛋白水平是PIP缓解心肌缺血再灌注损伤的另一重要途径。研究报道,PIP可抑制缺氧诱导因子1 α 、血管内皮生长因子、核因子E2相关因子2(nuclear factor-E2-related factor2, Nrf2)、核因子 κ B(nuclear factor κ -B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶的表达,改善异丙肾上腺素诱导的心肌梗死^[11]。同时,PIP能明显改善心肌功能,减轻阿霉素导致的心肌损伤,其作用机制可能是通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- γ),降低心肌氧化应激和炎症反应,提高心肌细胞活力^[12]。Dey等^[13]探讨PIP对高脂饮食致雄性Wistar大鼠心肌组织氧化应激损伤的保护作用,结果发现,经PIP干预后,大鼠心肌组织中器官特异性标志物和氧化应激生物标志物的水平均明显降低,心肌组织氧化应激损伤得以改善。此外,PIP还可抑制内皮细胞向成纤维细胞转化,发挥抗心

肌纤维化的作用^[14]。

由此可知,PIP可通过减轻炎症反应和氧化应激水平,发挥保护心血管系统的作用。

2 PIP调节糖脂代谢的作用及机制

血糖是维持机体各组织器官生命活动的主要能量来源,血糖值偏低或偏高都是血糖代谢异常的表现,故保持血糖在正常水平范围尤其重要。肝糖原合成功能下降,可导致血糖升高从而诱发2型糖尿病^[15]。PIP通过保护游离的氨基、巯基,减少 β -淀粉样蛋白聚集体的形成,从而预防糖化白蛋白引起的红细胞氧化损伤,进而预防糖尿病并发症的发展^[16]。有研究报道,PIP能显著降低谷氨酸钠诱导的糖尿病模型小鼠血清中半乳糖3和白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)水平,下调脂肪组织中促炎因子mRNA水平和M1样极化标志物黏附分子整合素的水平,这提示PIP可通过抗炎作用发挥治疗糖尿病的作用^[17]。

肝脏是调控血糖浓度最主要的器官,PIP可通过上调肝脏B类I型清道夫受体和小肠三磷酸腺苷结合盒转运子G8的表达,改善小鼠的脂质代谢^[18]。由于机体自身可储存的肝糖原有限,多摄入的糖则转变为脂肪。相关研究发现,PIP能明显改善胰岛素抵抗模型大鼠的糖脂代谢异常,增加模型大鼠肌肉线粒体DNA的拷贝数和PPAR- γ 辅激活因子1 α mRNA的表达,改善线粒体功能^[19]。另外,PIP可通过抑制巨噬细胞在脂肪组织和胰岛中的聚集及M1样极化,减轻肥胖模型小鼠的巨噬细胞炎症,改善胰腺 β 细胞的去分化和功能障碍,进而延缓肥胖相关糖尿病的发展^[20]。相关研究发现,PIP可降低3T3-L1细胞中PPAR- γ 、胆固醇调节元件结合蛋白1c、脂肪合成酶、转录因子CCAAT增强子结合蛋白和3-羟[基]-3-甲戊二酸单酰辅酶A还原酶的表达水平,上调解偶联蛋白1的表达水平,从而显著抑制3T3-L1细胞的分化、脂滴沉积和甘油释放^[21]。

由此可知,PIP可能是通过抗炎、抗氧化作用改善线粒体功能,从而调控糖脂代谢。

3 PIP的抗肿瘤作用及机制

PIP对结肠癌、卵巢癌、白血病等均具有抑制作用。研究表明,PIP可通过诱导人结肠癌SW480细胞自噬和上调p53信号通路活性,抑制SW480细胞的增殖、迁移和侵袭^[22]。PIP与塞来昔布联合使用可致人结肠癌HT-29细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),激活胱天蛋白酶活性,促进细胞凋亡,其作用机制可能与下调分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路有关^[23]。Rehman等^[24]通过实验评估了PIP对结肠癌模型大鼠肿瘤的抑制作用,结果显示,PIP可通过抑制

NF- κ B/Nrf2/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路, 阻断下游炎症因子[如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-1 等]的释放, 降低脂质过氧化水平, 从而发挥抗结肠癌作用。PIP 可抑制卵巢癌 OVACAR-3 细胞增殖, 将细胞周期阻滞于 G₂/M 期, 并诱导细胞凋亡, 其作用机制与抑制 PI3K/Akt/糖原合成酶激酶 3 β 信号通路有关^[25]。同时, PIP 可通过下调 P-糖蛋白、外排转运蛋白、乳腺癌耐药蛋白、III 型胶原 α 1 链和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 诱导基因的表达, 上调受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 K 的表达, 增强紫杉醇和拓扑替康对卵巢癌耐药细胞的毒性作用^[26]。PIP 还能抑制白血病细胞(K562、HL60)的增殖并诱导其凋亡, 其作用途径与线粒体途径密切相关, 可通过上调 Bax、caspase-3、caspase-9 及 ROS 的表达, 下调 Bcl-2 蛋白的表达, 来诱导 K562、HL60 细胞的凋亡, 并将细胞周期阻滞于 S 期^[27-28]。

相关研究表明, PIP 作用于胃癌 HGC-27 细胞后, 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活性, 进而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭^[29]。Chen 等^[30]研究了 PIP 对胃癌 SNU-16 细胞的影响, 体外实验结果表明, PIP 可抑制 SNU-16 细胞增殖, 并促进其凋亡; 体内实验结果表明, PIP 可显著缩小肿瘤体积, 作用机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。另有研究发现, PIP 可通过介导信号传导与转录激活因子 3/锌指转录因子(STAT3/Snail) 信号通路, 逆转大肠癌上皮细胞-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程, 抑制大肠癌细胞的迁移和侵袭^[31]; 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 剂量依赖性地下调基质金属蛋白酶 2、血管内皮生长因子的表达, 降低人骨肉瘤 U2OS、143B 细胞的存活率和侵袭力^[32]; 还可抑制 TGF- β 1/Smad2/细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路活性, 下调金属蛋白酶家族相关蛋白的表达, 逆转 EMT 过程, 进而有效抑制人肺癌 A549 细胞的增殖^[33]。另有研究表明, PIP 对乳腺癌^[34]、胰腺癌^[35]、宫颈癌^[36]、胶质母细胞瘤^[37]等均具有一定疗效, 能浓度依赖性地抑制肿瘤细胞的增殖、迁移, 并诱导细胞凋亡, 进而发挥抗肿瘤作用。

由此可知, PIP 对多种肿瘤细胞均具有抑制作用, 其机制主要是通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞自噬、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭等发挥抗肿瘤作用, 涉及的分子机制主要包括调控 Wnt/ β -catenin、NF- κ B/Nrf-2/KeAP-1/HO-1、PI3K/Akt、TGF- β 1/Smad2/ERK1/2 等信号通路。

4 PIP 改善神经系统疾病的作用及机制

神经系统疾病在临床上表现为中枢神经系统、周围神经系统的感觉、运动、意识功能的障碍, 严重影响人类躯体功能和生活质量^[38]。相关研究发现, PIP 对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、亨廷顿病等常见神经退行性疾病具有改善作用^[39]。Li 等^[40]通过模拟 PD 模型发现, PIP 能激活嘌呤能受体 P2X-配体门离子通道 4(P2RX4) 促进自噬, 降低神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞的存活率, 减轻 Thy1-SNCA 转基因小鼠的嗅觉障碍和迟发性运动障碍, 通过促进人突触核蛋白的降解发挥改善 PD 的作用。另外, PIP 还能通过脑肠轴的传导抑制自噬水平, 从而抑制促炎因子的释放, 减缓 PD 的发生^[41]。相关研究发现, PIP 与槲皮素联合使用后, 可对鱼藤酮诱导的 PD 模型大鼠表现出较好的抗氧化、抗炎和神经保护作用^[42]。

AD 是以认知障碍(记忆障碍、学习障碍等)为主要特征的慢性神经退行性疾病, 减轻炎症反应是改善及治疗 AD 的重要途径之一^[43]。实验证明, PIP 可降低链脲佐菌素诱导的散发性 AD 模型小鼠的氧化与亚硝化应激水平, 恢复海马区神经传递和减少神经炎症^[44], 降低 β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1、衰老素蛋白 1、凋亡蛋白酶激活因子、caspase-3 和过氧化氢酶基因的表达, 改善小鼠的认知能力^[45]。Wang 等^[46]研究发现, PIP 能减轻 D-半乳糖所致的小鼠氧化应激、神经炎症反应和认知障碍, 其作用机制与调节蛋白激酶 C/PI3K/Akt 信号通路, 逆转糖原合成酶激酶 3 β 的激活有关。其次, PIP 能改善海马脱髓鞘模型大鼠的记忆能力和髓鞘修复能力, 具体表现为抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 降低损伤区 TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B 的 mRNA 表达水平和胶质细胞的活化, 升高 IL-10、叉头状转录因子 3、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和髓鞘碱性蛋白的 mRNA 表达水平, 增强海马组织中 Nrf2、HO-1 的表达能力和总抗氧化能力^[47]。抑制神经元凋亡是缓解 AD 的又一重要途径, PIP 对永久性大脑中动脉闭塞模型大鼠梗死灶周围大脑皮层神经细胞凋亡具有保护作用, 可明显减少大鼠神经功能缺损及脑梗死面积, 并抑制 Bax、caspase-3 等凋亡相关蛋白的表达^[48]。

PIP 在抗抑郁方面有着独特的优势, 可通过抑制氧化应激和上调 BDNF 表达来实现抗抑郁作用^[49]。BDNF 广泛分布于中枢神经系统中, 主要参与认知及情绪功能障碍的发病过程。有研究表明, PIP 和姜黄素联用可减轻抑郁症模型大鼠的抑郁、焦虑症状, 其作用机制可能与上调海马和杏仁核脑区中的 BDNF、酪氨酸蛋白激酶

受体B蛋白的表达有关^[50]。此外,PIP对创伤性脑损伤也具有一定改善作用,可通过减轻脑水肿程度,抑制细胞因子活性,下调TNF- α 、IL-1 β 、BDNF的表达,降低海马胶质细胞中胶质纤维酸性蛋白的反应性,从而抑制颅脑损伤所致的癫痫^[51]。PIP还是多发性硬化症(一种中枢神经系统常见的慢性炎症性疾病)的潜在治疗药物,可通过阻止炎症细胞浸润至中枢神经系统,避免髓鞘和血脑屏障被破坏,从而对实验性变态反应性脑脊髓炎表现出较好的预防和治疗作用^[52]。

由此可知,PIP可用于改善神经系统疾病,具体作用机制可能是通过抑制自噬效应、减轻炎症反应、提高抗氧化能力、抑制神经元细胞凋亡、调控神经元中相关蛋白表达等发挥作用。

5 PIP的抗炎作用及机制

炎症是机体对外界有害刺激引起的适应性反应,可通过NF- κ B信号通路、Janus蛋白酪氨酸激酶(JAK)/STAT信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路等介导炎症因子的分泌,参与多种疾病如结肠炎、皮炎、乳腺炎等的发生发展。体外实验研究发现,PIP对中波紫外线诱导的角质形成细胞损伤具有保护作用,其作用机制可能与抑制磷酸化p38蛋白和c-Jun氨基末端激酶、激活蛋白1的活性及环氧化酶2/前列腺素E₂、iNOS的合成有关^[53]。Choi等^[54]利用偏苯三酸酐诱导特异性皮炎小鼠模型,并采用PIP进行干预,结果发现,PIP可通过抑制信号传导及转录激活蛋白6/GATA结合蛋白3/IL-4信号通路介导的免疫反应,降低炎症相关因子的表达来改善小鼠特异性皮炎症状。相关研究发现,在脂多糖诱导的炎症模型小鼠中,PIP可通过降低小鼠巨噬细胞J774.1中细胞间黏附分子1的表达,进而减轻脂多糖引起的炎症反应^[55]。另外,PIP还可通过抑制TNF- α 、IL-1 β 和NF- κ B的表达和髓过氧化物酶的活性来改善乳腺炎^[56]。Guo等^[57]以2,4,6-三硝基苯磺酸诱导结肠炎模型大鼠,灌胃PIP后,大鼠结肠畸变得以改善;其作用机制可能是通过抑制NF- κ B抑制蛋白 α (inhibitor α of NF- κ B, I κ B α)/NF- κ B信号通路的活性,激活紧密连接蛋白1和胞质紧密黏连蛋白1抗体等的表达,进而发挥改善结肠炎的作用。

由此可知,PIP可通过抑制NF- κ B等信号通路的活性,降低炎症相关蛋白的表达,从而发挥抗炎作用。

6 其他作用及机制

PIP还可降低肥大细胞内钙离子浓度,抑制细胞因子和趋化因子的释放,下调磷脂酶C γ 1、蛋白激酶C、三磷酸肌醇受体、p38、Akt和ERK的磷酸化水平,并作为特异性拮抗剂与MAS相关G蛋白偶联受体X2相结合,发挥抗过敏反应^[58]。实验发现,PIP具有一定的镇痛作

用,在非压缩性腰椎间盘突出模型大鼠中,PIP可通过升高miR-520a、IL-10、TGF- β 1的表达,抑制p65、IL-1 β 、TNF- α 的表达,发挥改善大鼠腰椎间盘突出中的作用^[59]。在抑菌作用方面,PIP可通过破坏细胞膜的完整性来抑制白色念珠菌的生长,进而达到抑菌效果^[60];可显著降低金黄色葡萄球菌中 α 溶血素的表达,从而抑制金黄色葡萄球菌的生长^[61]。PIP还具有成骨作用,可呈浓度依赖性地增强成骨细胞碱性磷酸酶的活性,促进成骨细胞的分化,其具体作用机制与增强Wnt/ β -catenin信号通路有关^[62]。研究表明,PIP可通过缓解氧化应激、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡等,改善肝功能^[63]。另外,PIP还可通过提高胰腺腺泡细胞存活率,减少胶原沉积,抑制促炎症细胞因子、趋化因子的表达和TGF- β /Smad信号通路活性,改善慢性胰腺炎所致胰腺纤维化^[64]。

7 不足与展望

PIP作为胡椒的主要活性成分,可通过减轻炎症反应和氧化应激水平,发挥保护心血管系统的作用;可通过抗炎、抗氧化作用改善线粒体功能,进而调控糖脂代谢;可通过介导Wnt/ β -catenin、NF- κ B/Nrf-2/KeAP-1/HO-1、PI3K/Akt、TGF- β 1/Smad2/ERK1/2等信号通路,发挥抗肿瘤作用;可通过抑制自噬效应、减轻炎症反应、提高抗氧化能力、抑制神经元细胞凋亡、调控神经元中相关蛋白的表达,发挥改善神经系统疾病的作用;还能通过抑制NF- κ B等信号通路活性,降低炎症相关蛋白的表达,发挥抗炎作用。

虽然PIP在药理作用方面已有较多研究,但其作用机制并不完善,且多数研究均停留在药效层面或某个信号通路及某个靶点上,不能从整体角度阐明其发挥药理作用的相关信号通路与具体作用靶点之间的相互联系。例如,在文献梳理过程中,笔者发现PI3K/Akt信号通路与心肌缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、AD等多种疾病的发生均密切相关,这提示不同疾病相关靶点之间存在一定的联系。因此,后续PIP的相关研究可基于网络药理学及分子对接等技术,构建“成分-靶点-疾病”的相互作用网络,对PIP的具体靶点和信号通路等进行全面深入的分析,充分明确其药理作用机制。

综上所述,PIP具有广泛的药理作用,是心血管疾病、神经性疾病等的潜在治疗药物。后续可深入明确PIP具体作用靶点并进行临床相关试验研究,为PIP的临床应用提供支撑。

参考文献

- [1] 于岚,郝正一,胡晓璐,等.胡椒的化学成分与药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(6):234-242.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2020年

- 版.北京:中国医药科技出版社,2020:254.
- [3] 廖红波,刘屏,胡园,等.胡椒碱的抗抑郁及神经保护作用研究[J].中国中药杂志,2009,34(12):1562-1565.
- [4] 刘红,赵建平,谭乐和.胡椒碱的研究进展[J].中国调味品,2008,33(10):33-36.
- [5] LI YP, CHEN Z, CAI YH. Piperine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 374.
- [6] 王俊如,张树,姚卫云,等.胡椒碱抗ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化活性及作用机制[J].中国药理学通报,2021,(12):1659-1665.
- [7] GUO X, HU S, LIU J J, et al. Piperine protects against pyroptosis in myocardial ischaemia/reperfusion injury by regulating the miR-383/RP105/AKT signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1):244-258.
- [8] SIJ Q, LI L, HAN Z W, et al. GPER agonist G1 suppresses neuronal apoptosis mediated by endoplasmic Reticulum stress after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(7):1221.
- [9] VISWANADHA V P, DHIVYA V, SOMASUNDARAM B, et al. The role of mitochondria in piperine mediated cardioprotection in isoproterenol induced myocardial ischemia[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(26):2975-2989.
- [10] WANG Y, SUN H, ZHANG J W, et al. Streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats: ameliorative effect of PIPERINE via Bcl2, Bax/Bcl2, and caspase-3 pathways[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(12):2533-2544.
- [11] VISWANADHA V P, DHIVYA V, BEERAKA N M, et al. The protective effect of piperine against isoproterenol-induced inflammation in experimental models of myocardial toxicity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885:173524.
- [12] YAN J, XU S C, KONG C Y, et al. Piperine alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating PPAR- γ in mice[J]. *PPAR Res*, 2019, 2019:2601408.
- [13] DEY T, GHOSH A, MISHRA S, et al. Attenuation of arsenic induced high fat diet exacerbated oxidative stress mediated hepatic and cardiac injuries in male Wistar rats by piperine involved antioxidative mechanisms[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 142:111477.
- [14] 李亚彭,高路,史慧婷,等.胡椒碱抑制内皮细胞向成纤维细胞转化[J].中华心血管病杂志,2019,47(7):554-560.
- [15] 凌叶盛,余舒杰,周彬,等.红景天多糖对糖尿病模型小鼠肝脏信号通路PI3K/AKT/GSK3 β 影响的实验研究[J].中国中医药科技,2018,25(6):812-814.
- [16] TUPE R S, BANGAR N, NISAR A, et al. Piperine exhibits preventive and curative effect on erythrocytes membrane modifications and oxidative stress against *in vitro* albumin glycation[J]. *J Food Biochem*, 2021, 5:e13846.
- [17] LIU C L, YUAN Y T, ZHOU J, et al. Piperine ameliorates insulin resistance via inhibiting metabolic inflammation in monosodium glutamate-treated obese mice[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1):152.
- [18] HOU X M, ZHANG C X, WANG L M, et al. Natural piperine improves lipid metabolic profile of high-fat diet-fed mice by upregulating SR-B1 and ABCG8 transporters[J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(2):373-381.
- [19] 杨艳敏,张克交,张彦栋,等.胡椒碱和萜苈宁对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢及线粒体DNA拷贝数的影响[J].中华中医药杂志,2021,36(5):2508-2514.
- [20] YUAN Y T, ZHOU J, HU R X, et al. Piperine protects against pancreatic β -cell dysfunction by alleviating macrophage inflammation in obese mice[J]. *Life Sci*, 2021, 274:119312.
- [21] ORUGANTI L, REDDY SANKARAN K, DINNUPATI H G, et al. Anti-adipogenic and lipid-lowering activity of piperine and epigallocatechin gallate in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2021:1-8.
- [22] 邵忆闵,吴湧.胡椒碱对人结肠癌SW480细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用[J].世界华人消化杂志,2021,29(12):639-646.
- [23] SRIVASTAVA S, DEWANGAN J, MISHRA S, et al. Piperine and Celecoxib synergistically inhibit colon cancer cell proliferation via modulating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021, 84:153484.
- [24] REHMAN M U, RASHID S, ARAFAH A, et al. Piperine regulates nrf-2/keap-1 signalling and exhibits anticancer effect in experimental colon carcinogenesis in wistar rats[J]. *Biology*, 2020, 9(9):302.
- [25] QIU M, XUE C, ZHANG L. Piperine alkaloid induces anti-cancer and apoptotic effects in cisplatin resistant ovarian carcinoma by inducing G2/M phase cell cycle arrest, caspase activation and inhibition of cell migration and PI3K/Akt/GSK3 β signalling pathway[J]. *J BUON*, 2019, 24(6):2316-2321.
- [26] WOJTOWICZ K, STERZYŃSKA K, ŚWIERCZEWSKA M, et al. Piperine targets different drug resistance mechanisms in human ovarian cancer cell lines leading to increased sensitivity to cytotoxic drugs[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):4243.
- [27] BANERJEE S, KATIYAR P, KUMAR V, et al. Black pepper and piperine induce anticancer effects on leukemia cell line[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(2):169-182.

- [28] LI N, WEN S Y, CHEN G H, et al. Antiproliferative potential of piperine and curcumin in drug-resistant human leukemia cancer cells are mediated via autophagy and apoptosis induction, S-phase cell cycle arrest and inhibition of cell invasion and migration[J]. *J BUON*, 2021, 26(3):1181.
- [29] 郭丽, 韩晨阳. 基于 Wnt/ β -catenin 信号对胡椒碱抗肿瘤作用机制的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(13):1627-1632.
- [30] CHEN H Y, SHENG H Q, ZHAO Y S, et al. Piperine inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human gastric cancer cells by downregulating phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e928403.
- [31] SONG L Y, WANG Y, ZHEN Y H, et al. Piperine inhibits colorectal cancer migration and invasion by regulating STAT3/Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42(10):2049-2058.
- [32] QI Y B, YANG W, SI M, et al. Wnt/ β -catenin signaling modulates piperine-mediated antitumor effects on human osteosarcoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5):2202-2208.
- [33] MARQUES DA FONSECA L, JACQUES DA SILVA L R, SANTOS DOS REIS J, et al. Piperine inhibits TGF- β signaling pathways and disrupts EMT-related events in human lung adenocarcinoma cells[J]. *Medicines (Basel)*, 2020, 7(4):19.
- [34] FATTAH A, MOROVATI A, NIKNAM Z, et al. The synergistic combination of cisplatin and piperine induces apoptosis in MCF-7 cell line[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(5):1037-1047.
- [35] 钟大仓, 陈超, 李桐, 等. 胡椒碱诱导人胰腺癌 PANC-1 细胞凋亡的 Caspase 3/Bax/Bcl-2 信号通路机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(14):1687-1691.
- [36] JAFRI A, SIDDIQUI S, RAIS J, et al. Induction of apoptosis by piperine in human cervical adenocarcinoma via ROS mediated mitochondrial pathway and caspase-3 activation[J]. *EXCLI J*, 2019, 18:154-164.
- [37] JEONG S, JUNG S, PARK G S, et al. Piperine synergistically enhances the effect of temozolomide against temozolomide-resistant human glioma cell lines[J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1):791-800.
- [38] 李越峰, 司昕蕾, 牛江涛, 等. 脑源性神经营养因子及其酪氨酸激酶受体 B 信号通路在神经性疾病研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(9):1121-1125.
- [39] SALMAN M, TABASSUM H, PARVEZ S. Piperine mitigates behavioral impairments and provides neuroprotection against 3-nitropropionic acid-induced Huntington disease-like symptoms[J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(1):100-109.
- [40] LI R L, LU Y Q, ZHANG Q D, et al. Piperine promotes autophagy flux by P2RX4 activation in SNCA/ α -synuclein-induced Parkinson disease model[J]. *Autophagy*, 2022, 18(3):559-575.
- [41] 黄丽平, 钟晓琴, 罗青, 等. 胡椒碱对帕金森痴呆模型小鼠小肠部位的自噬作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(21):5238-5247.
- [42] SHARMA S, RAJ K, SINGH S. Neuroprotective effect of quercetin in combination with piperine against rotenone- and iron supplement-induced Parkinson's disease in experimental rats[J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(1):198-209.
- [43] 社会枝. 斯皮诺素通过减轻炎症改善阿尔茨海默病[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(9):658.
- [44] WANG C, CAI Z X, WANG W, et al. Piperine attenuates cognitive impairment in an experimental mouse model of sporadic Alzheimer's disease[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 70:147-155.
- [45] KUMAR S, CHOWDHURY S, RAZDAN A, et al. Down-regulation of candidate gene expression and neuroprotection by piperine in streptozotocin-induced hyperglycemia and memory impairment in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11:595471.
- [46] WANG C, CAI Z X, WANG W, et al. Piperine regulates glycogen synthase kinase-3 β -related signaling and attenuates cognitive decline in D-galactose-induced aging mouse model[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 75:108261.
- [47] ROSHANBAKSH H, ELAHDADI SALMANI M, DEHGHAN S, et al. Piperine ameliorated memory impairment and myelin damage in lysocethin induced hippocampal demyelination[J]. *Life Sci*, 2020, 253:117671.
- [48] HUA S Y, LIU J Y, ZHANG Y W, et al. Piperine as a neuroprotective functional component in rats with cerebral ischemic injury[J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(11):3443-3451.
- [49] 胡瑛瑛, 毛庆秋, 钟晓明, 等. 胡椒碱对 NMDA 诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用[J]. *江苏医药*, 2020, 46(1):8-12.
- [50] 潘建萍, 何春明, 钟禹霖, 等. 姜黄素和胡椒碱复方改善大鼠抑郁症的机制[J]. *中国药物经济学*, 2020, 15(7):45-48.
- [51] SONG Y B, CAO C Y, XU Q Y, et al. Piperine attenuates TBI-induced seizures via inhibiting cytokine-activated reactive astrogliosis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:431.
- [52] LIU Z H, HU Q, WANG W Y, et al. Natural product piperine alleviates experimental allergic encephalomyelitis in

- mice by targeting dihydroorotate dehydrogenase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177:114000.
- [53] JAISIN Y, RATANACHAMNONG P, WONGSAWATKUL O, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of piperine on UV-B-irradiated human HaCaT keratinocyte cells[J]. *Life Sci*, 2020, 263:118607.
- [54] CHOI D W, JUNG S Y, SHON D H, et al. Piperine ameliorates trimellitic anhydride-induced atopic dermatitis-like symptoms by suppressing Th2-mediated immune responses via inhibition of STAT6 phosphorylation[J]. *Molecules*, 2020, 25(9):2186.
- [55] GHOLIJANI N, HASHEMI E, AMIRGHOFRAN Z. Piperine from black pepper decreased the expression of intercellular adhesion molecule-1 in macrophages[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2021, 20(2):201-205.
- [56] YU S, LIU X, YU D, et al. Piperine protects LPS-induced mastitis by inhibiting inflammatory response[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87:106804.
- [57] GUO G, SHI F, ZHU J, et al. Piperine, a functional food alkaloid, exhibits inhibitory potential against TNBS-induced colitis via the inhibition of I κ B- α /NF- κ B and induces tight junction protein (claudin-1, occludin, and ZO-1) signaling pathway in experimental mice[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(4):477-491.
- [58] QIAO C C, HU S L, CHE D L, et al. The anti-anaphylac-
toid effects of piperine through regulating MAS-related G protein-coupled receptor X2 activation[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(6):1409-1420.
- [59] YU J W, LI S, BAO L D, et al. Piperine treating sciatica through regulating inflammation and miR-520a/P65 pathway[J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(6):412-421.
- [60] THAKRE A, JADHAV V, KAZI R, et al. Oxidative stress induced by piperine leads to apoptosis in *Candida albicans*[J]. *Med Mycol*, 2021, 59(4):366-378.
- [61] 刘宗争, 邓旭明, 王建锋. 胡椒碱抑制金黄色葡萄球菌 α 溶血素的表达研究[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2019(19):129-132.
- [62] 侯鸣夷, 殷浩, 贺学军. 胡椒碱对成骨细胞成骨分化的影响[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(4):15-22.
- [63] MORSY M A, YOUNIS N S, EL-SHEIKH A A K, et al. Protective mechanisms of piperine against acetaminophen-induced hepatotoxicity may be mediated through TGFBRAP1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(19):10169-10180.
- [64] CHOI J W, LEE S K, KIM M J, et al. Piperine ameliorates the severity of fibrosis via inhibition of TGF- β /Smad signaling in a mouse model of chronic pancreatitis[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4):3709-3718.

(收稿日期:2022-01-07 修回日期:2022-05-15)

(编辑:唐晓莲)

(上接第1646页)

- [34] STELMACH I, PODLECKA D, SMEJDA K, et al. Pediatric asthma caregiver's quality of life questionnaire is a useful tool for monitoring asthma in children[J]. *Qual Life Res*, 2012, 21(9):1639-1642.
- [35] BATTULA M, ARUNASHEKAR P, NAGARAJAN V P. A prospective study to assess the quality of life in children with newly diagnosed asthma and their caregivers using the pediatric asthma quality of life questionnaire[J]. *J Prim Care Community Health*, 2020, 11:1272.
- [36] AKIKI Z, HALLIT S, LAYOUN N, et al. Validation of the St George's respiratory questionnaire and risks factors affecting the quality of life of Lebanese COPD and asthma patients[J]. *J Asthma*, 2019, 56(11):1212-1221.
- [37] HABIB S S, ALSUHAIM M, ALZHRANI A, et al. Relationship of asthma control test scores with pulmonary function tests, quality of life and adiposity in asthmatic children[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1):345-351.
- [38] MONTEIRO F P, SOLÉ D, WANDALSEN G. Quality of life of asthmatic children and adolescents: portuguese translation, adaptation, and validation of the questionnaire "Pediatric Quality of Life (PedsQL) Asthma Module"[J]. *J Asthma*, 2017, 54(9):983-989.
- [39] 刘燕茹. 中文版PedsQL™量表在评价健康儿童和哮喘儿童健康相关生命质量中的应用[D]. 重庆:重庆医科大学, 2011.

(收稿日期:2021-12-13 修回日期:2022-04-24)

(编辑:刘明伟)