

专 论

责编 董锡裕

343 植物资源、植物化学与新药开发

孙汉董

(中国科学院昆明植物研究所 昆明 650204)

摘 要 中国有 30 000 种高等植物,50%以上为特有种,其中约有 11 000 种药用植物,遍布全国各地。本文描述了我国丰富的药用植物资源,阐述了天然药物、植物资源和植物化学之间的相互关系,讨论了如何将资源转化为经济优势、进一步开发和利用我国药用植物资源等问题。

关键词 药用植物 植物化学 新药开发

我国是世界上植物资源最为丰富的国家之一,约有 30 000 余种高等植物,仅次于巴西和哥伦比亚,居世界第 3 位。我国有着从热带、亚热带、温带至寒带的多种植物资源,其中特有种占 50%以上,其丰富的生物多样性是世界上其它国家所不及的,蕴藏着巨大的开发利用潜力。现就天然药物的研究与开发、植物资源及植物化学间的关系论述如下。

1 丰富的药用植物资源

我国丰富的药用植物资源是几千年来中华民族用来防病治病、保障健康、民族繁衍的重要物质基础。在长期防病、治病实践中积累和创造了丰富的内容和经验,形成了独特、完整的中医药理论体系。我国药用植物有 11 000 余种,其种类和数量均为世界之最,从这些资源中研制和开发新的药物,前景十分广阔。但如何发挥我国这一资源优势,研制和开发新的药物,为人类健康作出更大贡献,产生重大的经济和社会效益,是一个值得认真探讨的问题。

西药为人类医疗保健做出的巨大贡献是毋庸置疑的。但生产时往往带来严重的环境污染,而且成本较高,副作用也较大,尤其对冠心病、关节炎等慢性病的治疗副作用尤为明显。随着自我保健意识的提高,人类要求回归大自然的呼声日益高涨,以天然植物为原

料的药物在世界各国日益受到人们的青睐。据统计,美国市场上有 25%的医药品含有植物提取物或来自高等植物的活性成分,已形成 200 多亿美元的市场。来自 90 种植物的 119 种化合物已成为一些国家常用的重要药物。在这 119 种药物中,约 74%是从传统药用植物中经活性成分分离和化学研究发现的。如众所周知的抗疟药奎宁分离自金鸡纳 *Cinchona officinalis* 的树皮,止咳和止痛药可待因和吗啡分离自罂粟 *Papaver somniferum*,具镇静和降压的利血平分离自印度蛇根草 *Rauwolfia serpentina*,具强心作用的洋地黄毒苷分离自紫花洋地黄 *Digitalis purpurea* 等。现在,西方一些大的制药公司,如葛兰素-威康(Glaxo-wellcome)、德国的赫司特(Hoechst)、美国的默克(Merck)、孟山都(Monsanto)和杜邦(Dupont)等公司都已系统地开展了植物活性成分的筛选,美国的夏玛制药公司(Shaman Pharmaceuticals)更把他们发现新药的部分项目建立在传统民族药植物学信息上。

新中国成立以来,我国的医药工业(合成药)得到了迅速发展,但在医药市场上,以中草药为主的药品仍占一半左右,在农村,约有 60%以上的人口仍应用中草药防病治病。经过 40 多年的努力,我国以植物为原料的制药

工业得到了蓬勃发展,我国1300余家药厂目前生产的植物天然有效成分及其衍生物制品已达400余种,以有效部位生产的植物药品约800种,另外有200余种中草药有效成分经化学、药理研究和临床试用,并经全面鉴定后已制成了500余种各种制剂药物,复方植物药则更多。特别值得提出的是,经我国科学家对中草药有效成分的研究,创制了一批我国特有的40余种新药,如黄连素(抗肠道炎症药)、延胡索乙素(即四氢巴马汀,镇痛镇静药物)、东莨菪碱(麻醉前用药)、丁公藤碱(治疗青光眼)、莨菪碱和樟柳碱(新型胆碱神经阻滞剂)、石杉碱甲(增强记忆,治疗重症肌无力和老年痴呆)、天花粉蛋白(引产、抗早孕)、芫花酯甲(引产,安全指数高)、靛玉红(抗白血病)、天麻素和豆腐果苷(镇静、安眠)、草乌甲素(镇静、安眠、偏头痛)、丹参酮ⅡA磺酸盐等。然而由于种种原因,这些植物新药至今没有走向世界,大都以低价的植物原料出口。据统计,1990年世界中草药贸易额为48亿美元,我国只占1/10左右。在国际市场上,植物药以及以植物为原料制成的药品成交额为300多亿美元,而我国中药的出口仅占世界贸易额的3%~4%左右,没有竞争力。迄今为止,只有天津天士力制药有限公司生产的天士力复方丹参滴丸(治疗心血管疾病药物)于1997年12月通过了美国FDA的新药临床研究预审,成为我国以药物形式出口美国的第一个中药。

世界卫生组织(WHO)为了实现人人享有健康保健的目标,提出大力发展传统医药的战略,并于1978年制定了传统医学规则,正式确定了传统医药的地位。另外,自90年代初期美国国会通过了鼓励“另类医药”(Alternative Medicine,又译为替代医药)法案,并成立了“另类医药办公室”,目前已在FDA内部进入最后审核阶段。“另类医疗”概念已愈来愈被美国人民接受,来自亚洲或欧洲的天然中草药,已成为健康食品市场的新宠。对此,FDA近年来终于配合作出澄清法规的积

极行动,将草药纳入正规药品管理,中药亦可望从过去的“食品补充剂”范畴,名正言顺地晋升“药物”之行列。在植物药的开发中,国际市场上首推德国,在德国以草药为治疗手段的临床医师高达70%,部分草药治疗费已被列入政府或保险公司的医疗费用。在“德国药品目录”(Rote lister)收录的药品中近40%是以植物为原料来源的。法国也于1987年成立了中医研究院,中药消费量不断增加。以上,特别是WHO的人人享有保健的宏伟计划和人类回归自然的要求和我国政府近年来对开发新药的高度重视和投入,为我国丰富的中草药走向世界提供了难得的机遇。

2 植物化学与新药

解放以来,特别是改革开放20余年来,我国天然产物(主要是以植物为研究对象)化学的研究取得了较大的发展,天然产物化学领域(包括化学与药学)是与国外学术交流、人员交流最为活跃的学科之一,这对提高我国研究水平、队伍的成长起到了重要作用。随着国民经济实力的不断提高,不少单位购置了现代化的分离分析设备、新材料、新试剂,引进了一批新技术,这些都为我国天然产物化学的研究与开发奠定了必要的物质基础。目前,我国在天然产物化学研究中,每年约发现100~300个新天然化合物,发表200~400篇论文,其研究水平大体上已接近或相当于国外同行的水平。

植物化学的主要任务之一就是分析和认识被研究植物所含的次生代谢物质,即所含的化学成分,为植物资源的开发利用提供科学依据。植物化学的大部分研究成果与药物开发密切相关,为我国以植物为原料的新药开发作贡献。然而,由于我国现行的科研体制和财力不足等问题,致使化学研究与活性筛选和药理研究的联系不紧密,严重制约了我国新药的发现与开发。要将植物化学的研究成果尽快和尽可能转化为有效药物,需要多学科紧密配合,首先是与药理学家合作,没有新的药理模型的不断建立与发展就没有

新药的出现。为什么我国拥有如此丰富的药用植物资源,除了抗疟新药青蒿素及其衍生物外,没有在国际上取得更多引人注目的、突破性的进展?究其原因,是我们的药理跟不上和财力不足。因此,在植物化学和新药的开发上,我们多以跟踪研究为主,自主的、创新性的研究与报道不多,这将在相当一段时间内严重影响我国新药的研究与开发。

3 加强学科交叉,创制新药

要将有用的、有明显疗效的药用植物资源转化为新药,从事药用植物研究与开发的化学家、药理学家、临床学家、制剂学家和植物资源学家必须要共同协作,通力配合,方能达到创新与开发的目的,为此,提供下列一些思路供参考。

3.1 植物化学要与药理学密切结合

研究一种有疗效的药用植物或一个中药复方方剂时,要与药理学家紧密配合,最好在药理筛选指导下认识研究对象的化学物质基础。许多药物的药效不一定就是某一或某几个有效成分所致,而往往是各类化合物的协同作用结果。大多数中草药不可能像西药(合成药)那样只含有单一的有效成分,而是含有多种成分,这些成分可以发挥协同作用。某些药用植物的确含有特效的单一有效成分。因此,在研究有明确疗效的药用植物时,不能片面追求单一有效成分,而应实事求是地去提高疗效,研制出有客观质量标准的药物。例如,从黄花蒿 *Artemisia annua* 中分离得到了治疗恶性疟疾的高效、速效新药青蒿素(artemisinin);从短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* 的茎皮中发现了有独特抗癌机理的抗癌新药紫杉醇(taxol);从治疗慢粒白血病的复方“当归芦荟丸”中分离得到了活性成分靛玉红(indirubin)等。而对中风或脑栓塞引起的偏瘫有特效的灯盏细辛 *Erigeron breviscapus*,以前的研究认为其主要活性成分为黄芩苷(scutellarin),近年来经我们研究组仔细研究,除了黄芩苷之外,所含的酚性成分和其它小分子化合物也是不可忽略的活性成分。因

此,灯盏细辛的药理作用是多种成分的协同作用。如果只以黄芩苷为主要活性成分开发这味药,一方面造成植物资源的浪费,另一方面是所开发的药物不能完全代表原植物固有的疗效。这也就是为什么我们过去在研究某些有效药用植物时,为了追求单一活性成分,反复分离来分离去,化学成分上是认识了不少,但其活性却越来越低,陷入茫然之中,如对抗癌药复方天仙抗癌胶囊的活性成分研究即是如此。

3.2 植物资源开发和应用必须与化学和药理紧密结合

在药用植物资源的开发上,由于与其它学科的紧密配合不够,更主要是资金投入不足,致使我们近年来在新的药物资源发掘与开发上取得的突破性成果不多,大多是“跟踪性”研究。如银杏为原产我国的孑遗植物,当德国发现了其叶提取物中的黄酮类化合物和银杏内酯(ginkgolides)对外周循环系统失调和脑缺血后遗症有显著疗效、并已有药品大量上市时,我国才掀起了银杏研究热。又如德国发现了贯叶连翘 *Hypericum perforatum* 中的金丝桃素(hypericin)类化合物具有较好的抗抑郁和抗病毒等作用,于是在我国也掀起了研究金丝桃植物资源和金丝桃素类化合物的热潮。近10年来在我国炒作的红豆杉研究与开发热亦是如此。这不是说人家发现的我们不可借鉴和利用,而是说明由于我国在这方面的投入不足和学科交叉配合不够,再加上技术条件跟不上,而不能对药用植物资源的开发作出更多开创性工作。

3.3 植物药推向市场的关键是质量控制

没有反映药效的化学成分作物质基础和没有稳定的质量控制标准的植物药难以推向市场,更谈不上走向世界。美国FDA官员称:往后中药在进行临床实验时,毋须证明内含成分的单独作用,但要有符合科学的质量标准并证明药物的确切疗效。如近年来在美国和欧洲市场上十分畅销的10种植物药的销售额占植物药总销售额的55%左右,这些

药物都有明确的质控标准和确切疗效。它们是紫锥菊,具增强机体免疫能力,用于预防和治疗感冒;大蒜,具有降压、降低胆固醇和甘油三酯、提高体内高密度脂蛋白以及抗菌、抗血栓等作用;白毛茛、人参,可促进身体正常化,增强身体承受紧张的能力,并能降低体内低密度脂蛋白;银杏,可促进血液循环、增强记忆以及减缓老年性痴呆的恶化程度;锯齿棕,用于治疗良性前列腺肥大,疗效显著,副作用很小;芦荟,可用作消炎药、抗病毒剂和结痂剂;麻黄,用于治疗哮喘和感冒,亦可用来减肥;刺五加和大果越桔。其中紫锥菊的各种提取物经大量临床证明对健康是有益的,对1280例患支气管炎儿童的临床观察,紫锥菊汁液的疗效远好于抗生素。其化学成分含有烷基酰胺、有机酸、糖蛋白和多糖等,均对促进免疫系统有贡献。它的水溶性部分主要含4-O-甲基-葡萄糖醛酸阿拉伯糖基木聚糖和酸性阿拉伯糖基鼠李糖基半乳聚糖,具有免疫刺激活性。其醇溶性成分具有促进吞噬细胞生长的作用,其主要的活性成分为2,3-二咖啡酰基丁二酸(cichoric acid)。以上这些例子对进一步深入研究与开发我国的药物资源是有借鉴意义的。

4 植物资源的合理开发、利用与保护

4.1 植物资源深层次的、有效的、合理的开发必须与植物化学紧密结合

只有通过化学研究,才清楚如何利用,并设计出最大限度、最有效利用其资源的生产工艺以减少资源的浪费。如以葛根总异黄酮为原料制成的治疗脑血管疾病的有效药物“愈风宁片”,存在有效成分含量低、剂量较大等缺点。后经深入研究,采用药效学跟踪的方法,得到了有效组分。新研制的治疗脑血栓新药“脑络安康”具有了口服剂量小、吸收好、生物利用度高、药效增强、毒性降低等优点,突出了抗凝血治疗血栓病的作用,从而提高了该药的附加值。

4.2 引种驯化栽培是植物资源得以持续开发利用的重要方面

现在,只要发现了某一植物资源有用、且社会上有需求,在经济利益的驱动下,就会遭到过度采伐。在目前条件下用法律禁止资源的过度采伐较为困难,问题在于如何引导人们合理开发、种植与保护。一种有用资源发现后最终目的是要得到开发利用,不能因保护资源而不开发,但不能放任自流,乱采滥伐。不能为了赚钱,不管有无开发条件就一窝蜂地上,否则势必造成资源的极大浪费。如红豆杉,除了茎皮含有抗癌成分紫杉醇外,其枝叶亦含有可供生产的紫杉醇和其它紫杉烷类化合物,但生产者只利用了茎皮,而将枝叶大量浪费了。另外,不是有组织、有计划地采伐和种植,而是采取杀鸡取卵的办法,造成了资源极大的破坏。又如盛产于我国西北地区的甘草,在商业利益的驱动下被任意乱采,近10多年来,资源锐减,并对当地已恶化的沙丘生态造成了更大的破坏。不搞引种和集约化栽培,将面临药源匮乏的境地。

4.3 利用现代生物技术,如植物组织细胞培养和快速繁殖等技术获得新资源

必须对有用植物资源进行种质资源保存,否则某些资源的开发利用将成为无本之木。在细胞大量培养方面,紫草素(shikonin)的生产早已在日本实现了商业化,黄连素、松萝酸(usnic acid)等也已达到了商业化的程度,只是因天然来源成本较低,暂时无商业化价值。我国在人参、三七和三分三等药用植物的细胞培养方面也取得了一定进展。

4.4 一些珍稀、濒危资源的开发利用要与植物分类学紧密结合,以期从其近缘植物或植物学的进化关系上得到可供开发利用的新资源

60年代,前苏联科学家曾报道过从鸭跖草科蓝耳草属 *Cyanotis* 植物中发现过昆虫蜕皮激素,在这一线索指导下,我国科研人员从云南产露水草,即珠丝毛蓝耳草 *Cyanotis arachnoidea* 中发现了高含量的蜕皮激素(β -ecdysone),并已广泛应用于我国养蚕业,促进了蚕桑业的发展。

总之,为了充分发挥我国丰富药用植物资源的优势,将资源优势转化为经济效益和社会效益,植物资源学、植物化学、药物化学、药理学、临床学、制剂学和工艺学等多学科必须紧密结合,共同努力,通力合作,这样才能不断有所为,也才有可能开发出我国自己创新的药物,为我国和世界人民的健康作出贡献。

(1999-07-21 收稿)

· 作者简介 ·

孙汉董 男,研究员,药学博士(日本京都大

学),博士生导师。1939年生,1962年毕业于云南大学化学系,同年到中国科学院昆明植物研究所从事植物化学研究至今。1980~1982.1988年分别到日本德岛大学和京都大学留学。长期从事天然香料和药物的化学及生理活性成分研究。他的研究组曾对110余种植物的化学成分进行了研究,共分离鉴定了800余个化合物,其中新发现的化合物350余个。在国内外学术刊物上共发表论文300余篇,其中60多篇被引用(据SCI)。有19项科研成果获国家、科学院和省部级奖励。在国内外申请发明专利11项,均已公开。培养博士生12名,硕士生14名,在读博士生5人。

344 白叶藤属植物化学成分与药理活性研究概况

张庆英 张乃霞 赵玉英 程铁明*

(北京医科大学天然药物化学研究室 北京 100083)

摘要 综述了迄今为止白叶藤属植物化学成分和药理活性的研究概况。

关键词 白叶藤属 化学成分 药理活性

萝藦科白叶藤属 *Cryptolepis* 植物全球有12种,分布于亚洲和非洲热带地区。我国有白叶藤 *C. sinensis* (Lour.) Merr 和古钩藤 *C. buchananii* Roem. et Schult 2种,产于我国南部和西南部。目前世界上只对古钩藤、血红白叶藤 *C. sanguinolenta* (Lindl.) Schlechter 和 *C. triangularis* N. E. Br. 等3种植物的研究最为广泛,本文对该属植物的化学成分和药理活性研究概况综述如下。

1 化学成分

迄今为止从白叶藤属植物中分离得到的天然化合物主要有生物碱和强心苷,另外还从古钩藤中得到一个酮基脂肪酸 9-氧-顺-12-烯-十八烯酸^[1]。

1.1 生物碱类

从白叶藤属植物分离鉴定了18个生物碱(见图1),2个为分自古钩藤的吡啶类生物

碱的葡萄糖酯和酯苷,其它16个都是从血红白叶藤中分离得到的(其中白叶藤碱从 *C. triangularis* 中也曾分离得到)。除 homocryptolepine^[7] 和 cryptospirolepine^[5,8,10] 为含吡啶并苯并氮杂萜骨架外,其它骨架都为吡啶并喹啉结构。5-N 一般被甲基取代,11-C 则有多种取代基。另外,还分离出9个生物碱结构尚未鉴定^[5,10]。

1.2 强心苷类

到目前为止,从白叶藤属植物中分离鉴定了3个甲型强心苷类化合物,其中沙门苷元(sarmentogenin)和2个苷(buchanani 和 cryptosin)均是从古钩藤中分离得到的(见图2)。

2 药理活性

对白叶藤属植物药理活性的研究目前还仅限于血红白叶藤一种植物。在加纳该植物

* 北京医科大学生物有机系