

良反应,可见其毒性极低^[7]

7 小结

木贼科植物约 30 种,但有关该科植物药理活性研究的报道迄今仅限于问荆、木贼、草问荆等几种植物。它们在治疗冠心病、高血压、高脂血症、糖尿病、肝炎及多种癌症等方面,显示了较强的药理活性,值得研究开发。

鉴于已报道的几种木贼科植物具有多方面药理活性,有必要结合化学研究对同科其它植物进行药理活性筛选,寻找类似或新的有效成分,以便更好地开发利用木贼科植物。

参 考 文 献

- 1 李淑惠,李德坤,李平亚,等. 中草药, 2000, 31(7): 附 12
- 2 常福文,苏云明,华英圣,等. 中西医结合杂志, 1985, (12): 744
- 3 苏云明,杨延秀,孙茂才,等. 中医学报, 1983, (2): 44
- 4 张世芳,何功倍,李乐真,等. 湖北中医杂志, 1982, (2): 43
- 5 西安医学院药理教研组. 陕西新医药, 1976, (6): 59
- 6 范乐明,蔡海江,陈毓华. 中国循环杂志, 1987, (2): 331

- 7 徐朝峰,边学义,由丽华,等. 中国中药杂志, 1993, (1): 52
- 8 孙国桢,赵更生,张万年,等. 陕西新医药, 1976, (5): 53
- 9 孙茂才,苏云明. 中医学报, 1979, (4): 1
- 10 常福久,闻杰,季宇斌,等. 中药药理与临床, 1992, 8(增刊): 23
- 11 杨波,苑艳光,张良. 佳木斯医学院学报, 1997, (6): 82
- 12 李淑玉,党月兰,王俊秋,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1992, (1): 67
- 13 徐朝峰,孙丽立,岳云来,等. 中草药, 1993, (8): 426
- 14 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海人民出版社, 1977: 945
- 15 林子森. 国外医学参考资料-药学分册, 1975, (3): 144
- 16 Mompon B, Fr Demande FR, 1988-08-1, Appl 87/1445
- 17 Ota M, Yokogawa Y, Tanaka N, *et al.* JP Appl 96/142, 297, 1996-05-13
- 18 Yoshida J, Kitamura K, Yokogawa Y, *et al.* JP Appl 95/196, 202, 1995-07-07
- 19 Mamedora K T, Gysejnova I D, *et al.* Dokl Akad Nauk Azerb, 1995-1996 (pub 1996), 51-52 175
- 20 清水岑夫. 国外医学 中医中药分册, 1995, (3): 34
- 21 Tamura K, Mizatani, K, Oda Mayuni, *et al.* JP Appl 96/329157, 1996-11-26

(1999-11-24收稿)

海洋药物的发展和应用前景

深圳海王药业有限公司 (518054) 李靖*
深圳源政药业有限公司 郑意端

摘 要 简要介绍了海洋药物的发展概况、发展前景及中国在海洋药物研究和开发方面的现状、水平和存在的问题,显示了海洋药物广阔的应用前景。
关键词 海洋药物 国内现状 应用展望

海洋生物的数量占地球生物种群数量的 80% 以上,在海洋复杂而恶劣的生态环境中,为了生存和发展,经过长期的进化,产生了与陆地生物不同的代谢系统和体内防御体系,存在大量的化学结构新颖、生物活性特异。陆地生物无法比拟的海洋生物活性物质^[1,2],因而吸引了众多科学家从海洋天然产物中寻求治疗药物。

1 海洋药物的国外发展概况

海洋天然产物的研究始于 1964 年日本学者对河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 的研究,而于 1968 年美国国家癌症研究院 (NIC) 对海洋生物资源的抗癌活性筛选使海洋药物的研究成为一个独立的领域^[3]。NIC 每年要研究和检测上万个不同的天然产物,其中 1/4 来自海洋生物。研究表明,从海洋植物

和动物中提取极有应用潜力的新化合物是真正可行的。如从海洋生物中分离获得一种头孢霉菌株,后经进一步的研究发展,采用半合成方法合成出系列的头孢类抗生素,其中头孢菌素钠 (cephalosporin sodium) 成为从海洋微生物中发现并开发成功的第一个“海洋新抗”,开创了开发海洋新抗生药的先例。从海绵中获得海绵尿嘧啶核苷 (spongouridine),后研究成功合成方法,获得有效抗癌药物阿糖胞苷 (arabinoside cytosine, Ara-C),目前在市场上获得广泛应用。但是由于条件所限,在深海对海洋生物取样存在着技术上的困难以及研究技术的限制,发现的药物种类远不如陆生的多,发展速度相形之下也比较缓慢^[4]。

直到 80 年代后期,在科技进步的推动下,先进

* Address: Li Jing, Shenzhen Neptunus Biotechnology Stock Co. Ltd., Shenzhen

李靖,女,1989年毕业于武汉大学生物系,硕士。主要从事新药的研究、开发和产业化,特别是海洋药物的开发。目前正在进行海洋 863 课题“牡蛎生物活性成分的提取及应用”的研究。作为项目经理负责的二类抗肿瘤新药“博宁”获广东省医药管理局科技进步一等奖和广东省优秀新产品一等奖。

设备不断问世,研究技术不断完善,再加上现代化的贮藏、药物制剂技术,尤其是现代生物工程技术,使海洋药物的广泛开发成为可能。近年来世界各国对海洋药物的研究与开发已获得不少具有突破性的成果,已从海藻、海绵、腔肠动物、被囊动物、棘皮动物和微生物体内分离得到多种新型化合物,主要生物活性表现在抗菌、抗病毒、止血、镇痛、抗炎、抗肿瘤和心血管等方面^[1,3-5]。如从海蛤 *Cyclina sinensis* 提取的蛤素 (mercenene) 有很好的抗癌作用^[3,4];存在于海鞘 *Trididemnum solidum* 中的膜海鞘素 (didemnin) 为强的抗肿瘤、免疫抑制剂^[4];从鲸鲨软骨中提取的 6-硫酸软骨素 (chondroitin sulfate A) 具有降血脂、抗动脉硬化的作用^[1]。另外尚有从黄海葵 *Anthopleura xanthogrammica* B 提取的新型强心药物海葵毒 (anthoplearin) A 和 B^[6,7],从鱼类提取的用于防治心血管疾病的廿碳五烯酸 (EPA) 和廿二碳六烯酸 (DHA)^[1,8,9]等。其中如膜海鞘素等已进入临床研究。

海洋中蕴藏着极其丰富的药用资源,当今世界各国有关专家和学者已将寻找新药的目光和研究的重点、方向逐步转向巨大的海洋,以开辟新的药源^[5]。目前工作多数由美、日、欧洲的科学家会同国外一些著名的大制药公司如史克、施贵宝等共同进行。从目前海洋生物药物开发情况来看,藻类及海绵、软体生物、藻苔虫等一系列海洋无脊椎动物和某些海洋植物最有可能成为 21 世纪新型海洋药物来源。人们期待从海洋中获得攻克疑难病症的海洋新药,更好地为人类服务。

2 海洋药物国内开发现状

2.1 发展现状及研究水平:海洋药物的应用在我国有着悠久的历史,我国最早的药物专著《神农本草经》载药 365 种,其中海洋药物约 10 种。直至李时珍《本草纲目》,药物总数达 1 892 种,其中海洋药物近 100 种。

我国海岸线长达 18 000 多 km,浩瀚辽阔,海洋生物资源及其丰富。80 年代开始,我国利用高科技手段陆续开发出一些海洋药物,包括河豚毒素、珍珠精母注射液(治疗子宫功能性出血)、刺参多糖钾注射液(抗癌)、海星胶代血浆、角鲨烯、褐藻淀粉硫酸酯、藻酸双酯钠 (polysaccharide sulfate, PSS)^[10]等。其中最引人注目的是我国首次提取成功的河豚毒素,可代替吗啡、杜冷丁等起止痛作用,不成瘾,并有镇痛、降压、抗心律失常等作用,藻酸双酯钠是我国首创的半合成海洋新药,经临床应用证明对缺血

性心脑血管疾病及高血粘度综合征的防治具有显著疗效。

90 年代之后,分离、提取技术更加成熟,现代研究手段更加先进,运用海洋生物工程技术先后发现甘糖酯 (propylene glycol mannurate sulfate, PGMS) 在治疗急性脑梗死方面取得满意的疗效,并具有抗凝、降血脂等作用;“海藻素 AP-Q”强心多肽的研究被列为国家“九·五”重点攻关项目;中山大学从 25 种软珊瑚及 5 种海绵中提取、分离、测定了 44 种新化合物结构,发现了一批具有显著药理作用的海洋天然化合物,分别具有抗肿瘤、解毒等作用,以及牡蛎等具有保健作用;福建海洋研究所首次发现一种具有广谱抗菌作用的海洋新抗生素。这些成果均居国内外领先水平,科研成果显著,并涌现出一批从事海洋医药、保健食品、新材料研究的专业技术人才。

目前最新的研究进展包括能高效表达螺旋藻蛋白、藻胆蛋白的大肠杆菌菌株的获得;从中华大蟾蜍中分离出 17 种化合物,其中部分为新发现的化合物,在国家“七·五”重点科技攻关成果鉴定会上被评为具有国际水平的一级成果;从螺旋藻中分离提取的多糖和蛋白对肿瘤细胞有一定的抑制作用和杀伤作用,并可提高机体的免疫功能等。

2.2 存在的问题:我国海洋药物的研究水平与国外相比差距并不太大,但从国内海洋药物的整体发展来看,多数科研成果仅停留在研究阶段,且基础研究为多,成果应用研究少,故难以向生产转化,虽然研究水平已属先进,某些成果亦为国内外领先,但科研与产业化脱节,产业化进程慢,无法产生预期效益。

这一方面是由于研究单位对于成果的转化不够重视,在产业化方面的研究力量投入太少,同时也与国内大型制药企业较少介入该领域有关。

3 展望

我国有 12 亿人口,是个医药品需求大国,医药市场巨大,但目前国内新药研究多以仿制国外药品为主。随着国内进一步改革开放及今后中国加入世贸组织,对于西药的仿制将越来越困难,同时企业将面临国外著名大制药公司的强力竞争(世界最大的 25 家制药企业已有 20 家在中国设立了合资厂),开发利用海洋生物资源,研制出具有我国特色的新药物具有重要意义。

今后除了要重视产业化的研究发展之外,我们尚可借助企业的优势,加上国内实力雄厚的科研院所,有目的、有针对性地开发出临床上急需的具有特

色的新产品。这将是一种行之有效的重要途径。目前国家正在进行这方面的工作,选择一些符合条件的大型制药企业作为海洋药物示范基地,参与海洋药物的开发和产业化,加速产业化进程。

另外,在我国中药宝库里大量的组方,若再配以海洋生物活性物质组成独特的配方,将会具有独到的治疗效果,由此制备成的新产品将具有非常鲜明的中国特色,有望为中国企业在世界制药领域争得一席之地。

参 考 文 献

- 1 石建功,范晓. 中国海洋药物, 1999, 18(3): 55
- 2 刘雪莉,钱伯初. 中国海洋药物, 1997, 16(1): 45
- 3 范晓,严小军,杜冠华,等. 中国海洋药物, 1999, 18(2): 42
- 4 关美君,丁源. 中国海洋药物, 1999, 18(1): 32
- 5 杜冠华,张均田. 中国海洋药物, 1999, 17(4): 48
- 6 傅宏征,张晓威,张礼和,等. 中国海洋药物, 1998, 17(1): 13
- 7 黄伟达,王维荣,王京端,等. 中国海洋药物, 1997, 16(4): 39
- 8 Holub B J. CM AJ, 1989, 141(15): 1063
- 9 Das G. Internl J Clin Pharmacol, 1989, 27: 569
- 10 欧阳玉林. 中国海洋药物, 1999, 18(4): 48

(2000-04-17收稿)

丹参对消化性溃疡的研究概况

沈阳药科大学药理学系 (110015) 张向荣* 潘卫三
大连医科大学组胚教研室 胡军

摘 要 概述丹参水溶性成分对消化性溃疡的药理作用机制及临床应用方面的研究

关键词 丹参 消化性溃疡 药理作用

丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 为唇形科鼠尾草属植物丹参的干燥根,是常用的活血化瘀中药。对许多疾病,如冠心病、脑血栓、肝炎、肝硬化等有显著的疗效。李和泉^[1]首先报道了丹参水煎液对大鼠药物性(利血平)胃溃疡有明显保护作用。自此,对丹参在胃酸分泌、胃粘膜保护等方面的作用有了多方面进展。笔者拟就这方面工作归纳如下:

1 抗消化性溃疡的有效成分

丹参的有效成分分脂溶性和水溶性两部分,前者为丹参酮类,主要有丹参酮 II-A、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 II-B、三氢丹参酮 I。后者主要是酚酸类,包括原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸甲酯、丹酚酸 A、迷迭香酸、丹酚酸 C 和 B^[2]。在筛选抗溃疡中草药的研究表明^[3],丹参水煎液具有抗大鼠实验性胃溃疡的作用,而丹参脂溶性部分无抗溃疡效应。提示丹参抗溃疡作用的有效成分是其水溶性部分。

2 作用机制

2.1 促进胃粘膜粘液分泌和溃疡边缘胃粘膜细胞 DNA 的合成: 在正常生理情况下,胃肠道的预防和攻击两种因素处于平衡状态,防御因子有胃粘膜血流量、胃粘膜屏障、粘液、碳酸氢盐屏障以及前列腺

素的保护作用。攻击因子有胃酸、胃蛋白酶原、十二指肠内容物的返流、药物、饮料及食物等。各种原因造成的攻击与粘膜防御机能平衡失调,从而引起消化性溃疡,自然人群中大约 10% 的人患过此病,5%~10% 的人胃粘膜反复发生溃疡。王国中^[4]等将 Wistar 大鼠制成乙酸胃溃疡模型,然后分为 3 组: 对照组,自由饮水 126 d; 西咪替丁组,溃疡制成后 1~5 d 自由饮用西咪替丁 (pH6.5) 2.4 g/L, 6~30 d 自由饮用 1.2 g/L, 31~126 d 停药,自由饮水; 丹参组,溃疡制成后 1~5 d 自由饮用 240 g/L 丹参水溶液, 31~126 d 停药,自由饮水。结果表明,大鼠乙酸胃溃疡愈合过程中凝胶层厚度、胃粘膜细胞增殖率,丹参组值均高于西咪替丁组,从 30~126 d 的对比值来看,丹参组高于西咪替丁组,表明丹参水煎液有促进溃疡愈合,防止溃疡复发的作用。

2.2 抗氧化作用和减轻细胞内钙超载: 体内实验证实,许多类型的胃、十二指肠溃疡与活性氧有关^[5],活性氧作为一种重要的毒害因素直接或间接损伤胃粘膜细胞。抗氧化剂对这类胃、十二指肠溃疡有一定保护作用^[6]。体内外实验均表明,丹酚酸 A、B、丹参素、迷迭香宁酸等对生物膜过氧化均有明显的保

* Address Zhang Xiangrong, Department of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang

张向荣 女, 1991年毕业于沈阳药学院制药系,获学士学位。1991年~1997年就职于辽宁省辽阳药厂,负责技术及质量检查工作,1996年晋升为工程师。2000年毕业于沈阳药科大学药理学系,获硕士学位,留校任教。主要研究主向: 中药新剂型及药代动力学研究。
潘卫三 男, 沈阳药科大学教授,药理学博士,研究生导师,从事药物新剂型开发与应用研究。