

72%, 韩国占 18%)。由于土地、生产成本等方面的原因, 韩国的人参(即高丽参)生产在不断萎缩, 2004 年的人参生产面积比 2000 年减少了 30% 以上。许多韩国人参种植者正在积极向中国谋求发展。这将为我国的人参产业带来新的发展机遇。

2.4 中国人参在药食同源、化工应用方面发展空间巨大: 韩国人参在食品领域已经广泛利用, 其人参食品、饮品、化妆品、保健品等产品种类繁多, 琳琅满目。另的人参业 2002 年卫生部发布的 5 关于进一步规范保健食品原料管理的通知^[5]中, 人参被列入 5 可用于保健食品的物品名单^[6]中, 将人参局限于保健品使用范围, 限制了在食品中的应用^[6]。几年来, 经多方努力在国家标准委员会批准的将于 2009 年 5 月 1 日起实施的 11 项人参相关标准中, 明确人参属药食同源类产品, 看到了人参进入食品的希望。

3 中国人参价值类比探讨

3.1 类比法计算中国人参实际价值: 类比法是将一类事物的某些相同方面进行比较、计算, 以另一事物已知的正确或谬误证明这一事物的正确或谬误; 或者说, 对于正在销售的新产品, 由于没有销售资料, 或者销售资料不全, 很难进行分析判断, 就可运用类似产品的历史资料, 进行比照分析^[7]。以 2007 年韩国人参产业相关数据为参照, 类比中国人参 2007 年实际存在的价值。2007 年, 韩国人参产值为 220 亿元人民币, 产量为 2 060 t, 中国人参产量 8 200 t, 假定我国人参在国际市场上与韩国人参单价相同。根据中国人参存在价值 = (韩国人参产值 @ 中国人参总产量) / 韩国人参总产量, 得出中国人参存在价值为 875 亿元人民币。

由于 2007 年中国人参的总产值为 50 亿元, 故中国人参还有 825 亿元的增值空间。中国人参业相对韩国参业应有 169 亿元增值税没有得到(/ 169 亿元 0 增值税是用增加值生产法与增值税直接法相结合运算所得), 169 亿元增值税相当于吉林省 2007 年一般性财政收入(649.27 亿元) 的 25%。

3.2 类比法计算中国人参潜在价值: 假定 2007 年中国人口平均实现人参产值与韩国相同。按中国人口 13 亿, 韩国人口 0.48 亿计算, 韩国人参人均实现产值是中国的 119 倍。如果

中国人参人均产值达到韩国人参业的水平, 那么中国人参业 2007 年的理想产值 5 958 元。如果中国人象韩国人那样消费人参, 那么中国人参市场相对韩国人参市场的饱和度只有 15% (饱和度 = 实际人参存在价值 / 理想人参存在价值)。

3.3 市场模拟类比法计算中国人参理想价值: 模拟市场类比法是从产品在市场上被承认的价格开始计算, 向成本链的各个环节进行核算, 从而计算出产品的成本。以韩国人参国际价格为基准, 假定世界每人每天可食用原生态人参 3 g, 并处于理想状态, 90% 以上人都服用人参。根据公式: $A_3 = K_2 @ 365 @ T_1 @ T_2 @ T_3 @ 90\%$, 得出在理想状态下, 人参被食用的潜在价值高达 5 万亿元, 如果将这些人参进行深加工, 产值可达 455 万亿元以上(韩国人参综合价格为 107 万元/kg, 是红参价格的 89 倍)。式中 A_3 为世界上有 90% 的人口每人每天服用人参 3 g 所能发生的理想年产值; K_2 为世界人口数 60 亿; T_1 为专家建议每人每天可食用人参的基本量 3~ 5 g, 取下限值; T_2 为 2007 年韩国人参国际市场价格; T_3 为中国人参占世界人参的比例 72%。

4 结语

人参可以广泛地应用在食品、医疗、保健、化妆品等领域, 因此世界需求人参的量很大。本文应用类比法, 通过与韩国人参进行比较, 中国人参实际存在价值很大, 年可实现产值近千亿元, 实现增值税 160 亿元以上。 / 药食同源⁰ 是中国人参发展的必然走向, 我国应着力扶持这一产业发展。

参考文献:

- [1] 黎 阳, 张铁军, 刘素香, 等 1 人参化学成分和药理研究进展 [J] 中草药, 2009, 40(1): 164 附 2
- [2] 韩 冬, 张铁军, 唐 铨, 等 1 人参皂苷的药理学研究进展 [J] 中草药, 2009, 40(2): 附 2 附 3
- [3] 第二十一届中国抚松长白山人参节论文集 [C] 1 抚松: 第二十一届中国抚松长白山人参节, 2007
- [4] 吉林省地方志编纂委员会编 长白山志 [M] 长春: 吉林人民出版社, 2002
- [5] 5 中国药典 6 [S] 1 一部, 2005
- [6] 陈士林, 肖培根 1 中药资源可持续利用发展导论 [M] 北京: 中国医药科技出版社, 2006
- [7] 吴泗宗主编 市场营销学 [M] 北京: 清华大学出版社, 2005

抗癌植物药紫杉醇研究进展与动态

赵 锐¹, 赵玮玮^{*}

(1. 吉林人参研究院, 吉林 通化 134001; 2. 贵州遵义医学院, 贵州 遵义 563003)

紫杉醇 (paclitaxel, 商品名 Taxol) 是一种在红豆杉科 (Taxaceae L) 红豆杉属 (Taxus L) 生长缓慢的长绿乔木中分离提取到的天然化合物。紫杉醇是目前全世界公认治疗

肿瘤的有效药物, 也是全球抗癌药物研究的热点。近年来, 紫杉醇无论在药理活性、分离测定方法、提取纯化技术、化学结构修饰、类似物的化学结构及其生物活性和主要活性物质

* 收稿日期: 2008 10 05

作者简介: 赵 锐 (1952), 博士, 吉林长春人, 吉林人参研究院特聘研究员、首席专家、院长助理、重点实验室主任, 主要从事天然药物化学研究。 Tel: 13810906988 E-mail: cngin_seng@yahoo.com.cn, mrzhr@126.com

的人工合成或半合成,还是新的药物制剂与剂型及其类似物的开发与利用等方面的研究,都取得了巨大的进展。

早在 1856 年 Lucas 就从浆果红豆杉的叶中提取到过粉状紫杉碱(taxus),但当时未引起人们的注意。100 年后的 1958 年美国国家癌症研究会(NCI)耗资 250 亿美元,历时 20 多年(1958) 1980 年),对 3 500 余种植物中的 11 万多个化合物的抗癌活性进行了筛选。1971 年从短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nuttl 的树皮中首次分离得到紫杉醇,并证实了其抗癌活性。1975) 1976 年通过药理实验证明紫杉醇对 B16 黑色素瘤及人体肿瘤裸鼠异种移植瘤(乳腺癌、肺癌及结肠癌)有活性。到 20 世纪 70 年代末,证明其活性机制为在细胞增殖期的 G₂ 期,抑制纺锤体和纺锤丝的形成,从而抑制有丝分裂,阻止癌细胞的增殖。紫杉醇的这种独特的药理作用加快了其临床研究的步伐,1982 年 N 期临床试验开始,1989 年完成 0 期临床试验,1990 年进入 0 期临床试验,并证实了对卵巢癌和乳腺癌的疗效。1992 年 12 月 29 日美国食品药品监督管理局(FDA)和加拿大政府正式批准紫杉醇用于治疗卵巢癌,1993 年 12 月批准用于治疗乳腺癌。1993 年 11 月该产品被法国政府批准上市。随后,陆续在瑞典、奥地利、丹麦、德国、卢森堡、希腊、比利时、葡萄牙、南非、新西兰、以色列、俄罗斯、西班牙、瑞士、澳大利亚、荷兰、挪威、英国、巴西等多个国家上市。目前,紫杉醇已经成为全世界癌症治疗药中被人们广泛认可的最有效的治疗药物。

1 紫杉醇的抗癌活性的构效关系

到目前为止,人们已经从红豆杉属植物中分离得到紫杉烷类化合物 300 多个,大多具有三环或四环骨架,属二萜类化合物,少数化合物含有 N 侧链。

紫杉醇的分子式为 C₄₇H₅₁NO₁₄,相对分子质量为 853.92。紫杉醇的化学结构见图 1。

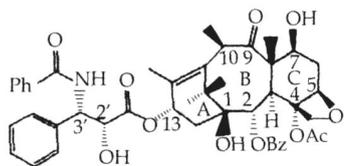


图 1 紫杉醇结构式

Fig. 1 Structure of paclitaxel

1.1 C₁₃ 位侧链的化学结构对抗癌活性的影响:紫杉醇分子中的 C₁₃ 侧链本身并无活性,但对于整个紫杉醇分子却是活性必要基团。将 C₁₃ 位构型由 A 改为 B,则活性下降近 20 倍,若侧链与 C₁₄ 位连接,则细胞毒作用较紫杉醇降低 10 倍。C_{2c}(R) 和 C_{2c}(S) 是活性的必需构型,同时 C_{2c} 位的游离羟基也是必要的。C_{2c} 羟基被 B 氨基丙基或琥珀酸酐基取代,则水溶性增强,但活性下降;用叔丁基二甲基硅保护 C_{2c} 羟基,或使侧链另一部分的酰胺环合成唑啉酮,则其失去活性;C_{2c} 苯基若被甲基取代则活性降低 19 倍;C_{2c} 羟基若被 NH₂ 基取代,活性消失。C₁₃ 侧链的自由度很大,它是决定药物分子与微管蛋白有效结合的重要因素之一。研究证实,消除 C₄OAc、C₃Ph 和 C₂OBz 中的任何一个基

团,其活性都显著降低,说明疏水基团是发挥药效的必要部分。在人体内(相当于极性环境中)紫杉醇及其类似物分子中的 C₁₃ 侧链、C₄OAc、C₃Ph 和 C₂OBz 基组成疏水区,疏水区形成/ 伞型腔穴,成为紫杉醇与微管蛋白有效结合的位点,处于蛋白质的核心位置;而由 C_{2c} 苯基和 C_{2c} 羟基经肽末端以及蛋白质的极性功能团部分与 C_{2c} 羟基之间直接作用稳定了药物-蛋白质络合物;亲水区则位于结合位点的外面,接近于水介质,所以,C_{2c} 或 C_{2c} 连接的官能团是影响分子性质,如水溶性、电离常数等的重要因素,也是药效团的必要组成部分。

1.2 C₂OBz 对抗癌活性的影响:大量的研究证实,去掉 C₂OBz 后,紫杉醇的活性基本丧失。当苯基换成对位苯基取代时,活性显著降低。

1.3 C₄、C₅、C₂₀ 位上的 B 氧杂环丁基对抗癌活性的影响:研究表明,当四元氧环打开,形成 D 裂环紫杉醇时,其细胞毒作用和稳定微管活性丧失。当四元氧环打开后与 2A OH 形成具有 2OH 基的呋喃环时,活性显著降低。

1.4 C₇OH 对抗癌活性的影响:C₇OH 的乙酰化物、木糖苷产物和差向异构体的活性均不及紫杉醇;C₇ 位与 C₁₉ 甲基形成环丙烷,则活性仅为紫杉醇的 1/2;若 C₇OH 氧化成酮,或将 C₇ 和 C_{2c} 羟基同时氧化成酮,则活性显著降低;但 C₇ 位去羟基后,其体外活性是紫杉醇的 40 倍。

1.5 C₁₀ 乙酰氧基对抗癌活性的影响:研究者分别合成了 10 去乙酰氧基紫杉醇和 10 去乙酰氧基紫杉醚,并发现 10 去乙酰氧基紫杉醇对促进微管聚合速度比紫杉醇快,但抑制人结肠癌细胞活性与紫杉醇相似;而 10 去乙酰氧基紫杉醚比紫杉醚活性高 300 倍。研究证明,紫杉醇的 C₁₀ 乙酰氧基水解为 C₁₀ 羟基对活性无大影响。

2 紫杉醇提取分离、纯化与检测

由于紫杉醇与大量的紫杉烷类化合物结构非常相似,所以,其提取分离与检测一直广受关注。

含有紫杉醇的样品通常先用甲醇、乙醇、二氯甲烷-甲醇或醋酸乙酯-丙酮等进行萃取。Mattina 等^[1]报道用 C₁₈ 固相萃取法(solid phase extraction, SPE)从植物中大量分离收集紫杉烷类化合物。Jennings^[2]采用超临界流体萃取法(supercritical fluid extraction, SFE)提取紫杉醇,回收率达 85% 以上。另外,柱切换技术(column switching techniques)、半制备薄层(TLC)技术、超声技术、膜分离技术和离子交换技术等均被用于紫杉醇与紫杉烷类化合物的提取中。紫杉醇与紫杉烷类化合物的分离纯化方法有很多。早期 Witherup 等^[3]在氰基和苯基柱上较好地分离了紫杉醇与 6 个紫杉烷类化合物。Harvey^[4]用 C₁₈ 填料开发了一种高效的微型柱用于分离紫杉醇和 cephalomannine。Kopycki^[5]用 PFP(Gu2rosil G Taxil)柱对紫杉烷类化合物进行了很好地分离。目前,大工业生产中广泛采用的方法主要是色谱法,包括正相色谱、反相色谱、高速逆流色谱(HSCCC)等。我国采用反相制备色谱技术,可年产紫杉醇 120 kg。定量方面,Chan^[6]和 Hempel^[7]用毛细管电泳法(capillary electrophoresis, CE)对

紫杉醇进行了定量分析。Heaton^[8]和 Jagot^[9]采用超临界色谱(supercritical fluid chromatography, SFC)对紫杉醇进行了定量分析。Jaziri 等^[10]用酶标法(ELISA)对紫杉醇进行了分析检测,检测限可达 0.6 ng/mL。Rizzo^[11]用 C₈ 柱准确地定量了血液中的紫杉醇。

3 紫杉醇的半合成

关于紫杉醇的合成,1994 年美国科学家 Nicolaou^[12]与 Holton^[13]小组先后用不同的路线全合成了紫杉醇,但都不能工业化生产。到目前为止,全世界还没有能够进行工业化合成生产紫杉醇的可行路线。因此,人们把目光集中投入到紫杉醇的半合成上。

根据紫杉醇的化学结构与生物活性的构效关系,大多数科学家均用 10DAB 做半合成的前体材料。1988 年 Potier 等用欧洲红豆杉针叶中分离的 10DAB 作原料,经过 C₂OH 保护,C₁₀OH 乙酰化,C₁₃ 位与保护侧链酯化以及最后水解得到紫杉醇。Nicolaou^[12]和 Holtong^[13]从巴卡亭开始半合成了紫杉醇和多烯紫杉醇。目前,半合成的紫杉醇已被批准在多个国家上市。

4 结语

目前,在紫杉醇的药理活性、分离测定方法、提取纯化技术,紫杉醇系列化合物的化学结构及其生物活性、化学结构改造和主要活性物质的人工合成及半合成,新的药物制剂与剂型,紫杉醇类似物的开发与利用等方面,都取得了巨大的进展。特别是在紫杉醇的化学结构与其药理活性的构效关系上,获得了重要成果。我国大规模工业化反相制备色谱填料的大批量生产,也必将有力地推动紫杉醇提取分离与应用工业的迅速发展。

参考文献:

- [1] Mattina M J I, Macechern G J. Extraction, purification by solid phase extraction and high performance liquid chromatographic analysis of taxanes from ornamental Taxus needles [J] J Chromatogr, 1994, 679(2): 2691

- [2] Jennings D W I. Supercritical extraction of taxol from the bark of Taxus brevifolia [J] J Supercrit Flu, 1992, 5(1): 11
- [3] Witherup K M, Look S A, Stasko M W, et al. Taxus spp. Needles contain amounts of taxol comparable to the bark of Taxus brevifolia: analysis and isolation [J] J Nat Prod, 1990, 53(5): 1249
- [4] Harvey S D, Campbell J A, Kelsey R G, et al. Separation of taxol from related taxanes in Taxus brevifolia extracts by isocratic elution reverse phase microcolumn high performance liquid chromatography [J] J Chromatogr, 1991, 58(7): 300
- [5] Kopycki W J, Elshohly H N, Chesney M J. HPLC determination of taxol and related compounds in Taxus plant extracts [J] J Liq Chromatogr, 1994, 17(12): 2569
- [6] Chan K C. Separation of taxol related compounds by micellar electrokinetic chromatography [J] J High Resolut Chromatogr, 1994, 17(1): 511
- [7] Hempel G. Determination of paclitaxel in biological fluids by micellar electrokinetic chromatography [J] J Chromatogr, 1996, 745(12): 173
- [8] Heaton D M. Application of supercritical fluid extraction and supercritical fluid chromatography to the production of taxanes as anticancer drugs [J] J High Resolut Chromatogr, 1993, 16(4): 666
- [9] Jagota N K. Supercritical fluid chromatography of paclitaxel [J] J Chromatogr, 1996, 721(2): 315
- [10] Jaziri M, Homes J. Enzyme immunoassay methods for the in vitro detection of secondary plant products [J] In Vitro, 1991, 27(3): 291
- [11] Rizzo J, Riley C, Hoff D V, et al. Analysis of anticancer drugs in biological fluids: determination of taxol with application to clinical pharmacokinetics [J] J Pharm Biomed Anal, 1990, 8(2): 159
- [12] Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J, et al. Total synthesis of taxol [J] Nature, 1994, 367: 630
- [13] Holtong R A, Somozza C, Kim H B, et al. First total synthesis of taxol [J] J Am Chem Soc, 1994, 116: 1597

5 中草药6杂志售过刊信息

5 中草药6杂志编辑部尚存部分过刊合订本,包括:1974-1975 年、1976 年、1979 年、1988-1993 年(80 元/年)、1996、1997 年(110 元/年)、1998 年(120 元/年)、1999 年(135 元/年)、2000 年(180 元/年)、2001-2003 年(200 元/年)、2004 年(220 元/年)、2005 年(260 元/年)、2006 年(280 元/年)、2007 年(280 元/年)、2008 年(280 元/年)。1996 年增刊(50 元)、1997 年增刊(45 元)、1998 年增刊(55 元)、1999 年增刊(70 元)、2000 年增刊(70 元)、2001 年增刊(70 元)、2002 年增刊(65 元)、2003 年增刊(65 元)、2004 年增刊(65 元)、2005 年增刊(65 元)、2006 年增刊(65 元)、2007 年增刊(65 元)、2008 年增刊(55 元)。欢迎订购。订阅者请直接与 5 中草药6杂志编辑部联系。

电话:(022) 27474913 23006821

传真:(022) 23006821

E-mail: zcyzbbj@sinac.com