

• 专论 •

天然药物化学研究与新药开发

史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王于方

(河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017)

摘要: 自从有人类历史以来, 天然药物一直是人类防病治病的主要来源。天然产物是自然界的生物历经千百年的进化过程通过自然选择保留下来的二次代谢产物, 具有化学多样性、生物多样性和类药性。临床上应用的许多药物都直接或间接来源于天然产物, 如天然产物可作为药物半合成的前体物、药物化学合成的模板以及为药物设计提供了新的思路。但是在 20 世纪 80~90 年代, 由于受高通量筛选和组合化学的影响, 天然药物的研究一度进入低谷。近 10 年来天然药物化学在新药研发中的作用又重新受到科学家的重视, 天然产物已成为发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的主要源泉之一。现就天然药物化学在新药开发中的作用进行了回顾与总结, 并对其前景进行了展望。

关键词: 天然药物化学; 新药研发; 回顾与展望

中图分类号: R28; R284

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)10-1583-07

Study on natural medicinal chemistry and new drug development

SHI Qing-wen, LI Li-geng, HUO Chang-hong, ZHANG Man-li, WANG Yu-fang

(Department of Natural Product Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences,

Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: From prehistoric time, humankind has used plants to alleviate and treat diseases. Natural products are secondary metabolites evolutionarily selected and prevalidated by nature after millions of years, displaying a unique chemical diversity and corresponding diversity of the biological activities as well as drug-like properties. A round half of the drugs currently in clinical use are of natural product origin, including directly and indirectly, such as semisynthesis, mimic synthesis or inspired drug design. Despite these successes, large pharmaceutical companies have embraced the era of combinatorial chemistry in favor of high-throughput synthesis and screening during 1980–1990's. Now the drug discovery industry is facing the considerable challenges, so more and more attention was refocused on the role of natural product chemistry for the new drug research and development (R & D) in the past 10 years. Natural products have become one of the most important resources of novel lead compounds especially for the critical diseases. This paper reviewed the roles of natural product chemistry in the new drug R & D, and discussed the prospect of natural product chemistry.

Key words: natural medicinal chemistry; new drug research and development (R & D); review and prospect

21 世纪是世界制药工业充满生机和剧烈竞争的世纪, 我国制药产业由于研发能力严重滞后等原

因, 许多制药公司面临生死存亡的关键选择。制药产业是国际公认的国际化朝阳产业, 药品是国际贸

①收稿日期: 2010-03-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81072551); 河北省自然科学基金项目(08B032, C2010000489); 河北省引进留学人员基金项目(2008-2010); 河北省科技厅基金项目(05089); 河北省中医药管理局基金项目(2006053); 河北医科大学教育科学研究重点课题(09zd17)

* 通讯作者 史清文(1964—), 男, 河北沧州人, 教授、博士生导师, 现任河北医科大学药学院副院长、天然药物教研室主任、中国药学会中药与天然药物专业委员会委员、河北省高校青年骨干教师、河北省三三三人才、河北医科大学学术带头人、省、校级精品课程《天然药物化学》负责人。主要研究方向为天然产物中活性成分研究, 已主持完成国家“863”课题和国家留学基金委课题各一项。在国际专业杂志上发表论文近百篇, 应邀为国际专著撰稿 4 篇。曾获第 9 届中国药学会-施维雅药物青年化学奖、2008 年度河北省自然科学二等奖(第一完成人)及河北省中医药学会科学技术一等奖(第一完成人)等。

Tel: (0311) 86265634 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

易交换量最大的 15 类产品之一,也是国际贸易中增长最快的 5 类产品之一。药物作为保障人类生命与健康的特殊商品,也决定了药物研发过程的复杂性和艰巨性,因此药物制造业成为高投入、高风险、高科技、长周期,但是高利润的产业。由于世界各国法律赋予新药的特殊地位使其在一定时期内具有垄断性质,同时新药开发并成功上市往往为药厂带来极其巨大的利润,所以开发新药是世界各大药企争取市场份额、扩大利润的重要途径,寻找新的先导化合物开发新药被各大制药企业视为生命线。即使在全球经济处于持续低迷时期,制药企业用于新药研发的投入仍然有不低于 16% 的年增长率。迄今为止,近三分之一的人类疾病还未找到非常理想的治疗药物,加上新的疾病不断出现以及人类对现有药物的耐药性不断加重,造成目前新药上市的速度几乎等于老药淘汰的速度,也使新药研发成为人类社会发展中长期而重要的任务。虽然在过去的几十年中以组合化学(combinatorial chemistry)、高通量筛选(high throughput screening, HTS)、靶向药物设计(study of targeted drugs)等为代表的新方法在新药开发中曾风靡全球,但令人遗憾的是这些新方法远远没有取得预期效果。目前合成药物开发难度越来越大,表现在开发费用激增、周期延长、成功率大幅下降、造成的环境污染越来越严重等,所以科学家又重新将新药开发的目光关注到天然产物上,尤其是天然抗癌药物紫杉醇(taxol)的发现更使科学家对从天然产物中发现新药充满了信心。地球上存在的 25~35 万种高等植物一直是药物的主要来源,至今世界上仍有约 75% 的人口主要依靠这些高等植物作为最基本医疗保健来源,植物提取物是国际天然医药保健品市场上一种新的产品形态^[1]。自然界的生物在其漫长的进化过程中合成了许许多多结构新颖、各异的次生代谢产物,这些次生代谢产物结构的多样性使其不仅具有各种各样不同的生物活性,还常常被发现具有全新的作用机制(*De novo* mechanism)。大自然中存在的数以百万计的植物、动物、微生物以及海洋生物等永远是新药研发的最重要源泉。现在科学家已逐渐认识到:当在药物研发过程中不知道从何处开始时,大自然不失为一个绝好的研发起点。

1 天然药物发展简要回顾

人类发展和进化的过程同时也是人类不断与疾病做斗争的过程。据记载人类利用天然产物作为药物已有几千年的历史,在远古时代,人类有了身体上

的痛苦或称谓“疾病”就开始从自然界中寻找被称为“药”的物质来缓解疾病带来的痛苦。这种来自自然界的可以缓解或治疗疾病的物质就是最原始的“药物”,并一代代流传下来,国外称之为“天然药物(natural medicines)”,我国称之为“中草药(Chinese herbal medicines)或中药(Chinese materia medica, CMM)”。无论哪种称谓都是指来源于自然界所有生物中的、具有明确治疗疾病作用的单一化学成分或多组分物质,包括来源于自然的植物、动物、微生物、海洋生物等的活性物质。在 20 世纪发明合成药物(synthetic medicines)即所谓“西药(western medicines)”之前,“天然药物”或“中草药”是唯一用于治疗人类疾病的药物,即使到今天世界上不少民族仍在使用^[2]。

1805 年 21 岁的德国药剂师 Friedrich Sertürner 从罂粟中首次分离出单体化合物吗啡(morphine),开创了从天然产物中寻找活性成分的先河。这一伟大功绩不仅是人类开始利用纯单体化合物作为药物的标志,也是天然药物化学初级阶段开始形成的标志。紧接着又陆续从植物中分离出吐根碱(emetine)、马钱子碱(brucine)、土的宁(strychnine)、金鸡纳碱(cinchonine)、奎宁(quinine)、咖啡因(caffene)、尼古丁(nicotine)、可待因(codeine)、阿托品(atropine)、可卡因(cocaine)和地高辛(digitoxin)等具有活性的单体化合物。但是,由于受到当时分离技术和结构鉴定技术限制,天然药物化学方面的研究进展相当缓慢,表现在主要集中在酸性或碱性等易于处理的成分的研究上。第二次世界大战期间,20 世纪伟大成就之一青霉素的偶然发现以及广泛应用不但扩大了天然药物的研究范围,同时也加速了其发展速度。到 20 世纪 90 年代,约 80% 的药物都与天然产物有关:有的直接来源于天然产物,有的通过对天然产物的结构修饰,有的受天然产物结构的启发而设计后人工合成。意义重大、标志性天然药物的发现包括:20 世纪 50 年代 Wall 博士从中国特有植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 中分离出抗癌活性成分喜树碱(camptothecin),后经结构修饰诞生抗癌药物 Irinotecan 和 Topotecan; 60 年代从植物中发现的抗癌药物长春碱(vinblastine)和长春新碱(vincristine)以及 1989 年美国批准上市的长春碱衍生物 vinorelbine; 美国 Merck 公司筛选开发并于 1987 年被批准上市的用于治疗高胆固醇血症和混合型高血脂症的药物洛伐他汀(lovastatin)也是来源于自然的、最成

功的、里程碑式的标志性天然药物之一,此药物的发现开辟了一种全新的治疗高血脂症的途径;90 年代从红豆杉中发现的抗癌药物紫杉醇(taxol)及其衍生物多烯紫杉醇(docetaxel)等,这些都是天然药物研究开发的成功例证。在商业方面,美国施贵宝(Bristol Myers Squibb)公司在 2000 年仅紫杉醇单一品种的销售额就高达 16 亿美元,2002 年加上多烯紫杉醇的销售额更是高达 30 亿美元,占当年抗癌药物销售总额的三分之一。

在中国,尽管中医药理论博大精深、蕴含丰富并且有着悠久的应用历史,但真正运用现代方法加以研究和开发却是在 20 世纪 20 年代由研究麻黄碱(ephedrine)开始的,这比西方要晚 100 年左右。1929 年我国现代药理学的鼻祖陈克恢通过研究阐明了麻黄 *Ephedra sinica* Stapf 中有效成分麻黄碱的药理作用和临床药效后,麻黄碱开始在世界范围内广泛用于治疗支气管哮喘。而最初得到麻黄碱单体并鉴定了其结构的是 1887 年日本生药学创始人长井长义博士。20 世纪 30 年代起,赵承嘏、庄长恭、朱子清等先辈们也开始运用现代科学方法研究延胡索、防己、贝母等中药的有效化学成分。

天然药物是人类预防和治疗疾病的重要物质来源,不仅世界各种传统医学中使用的药物均属于天然来源的物质,即使现代医学应用的化学药物中天然来源的化合物也超过了 30%,还有更多的药物是以天然产物为先导化合物经过结构修饰和改造产生的。目前国外以天然产物作为药物主要有两类:一类是单体成分,如吗啡、麻黄碱、青霉素、东莨菪碱、利血平、青蒿素、紫杉醇等;另一类是某一类混合成分,如银杏叶制剂等。1981—2002 年全世界推出的 877 个药物小分子新化学实体(new chemical entities)中,约有 61% 来源于天然产物或受天然产物的启发而合成的衍生物或类似物;而具体在抗菌药物和抗肿瘤药物方面,天然产物来源的药物更是分别高达 78% 和 74%^[3-11]。我国近 50 年来自行研究开发成功的新药 90% 以上与天然产物有关^[12]。

2 天然产物在新药开发中的作用

2.1 天然产物是最大最好的药物来源库:20 世纪 90 年代以组合化学为基础的高通量筛选逐渐成为世界大制药公司研发新药的主要途径,如 1998 年哈佛大学 Schreiber 研究团队采用组合化学的方法合成了 200 万个小分子,美国 Science 杂志曾将这项工作列为 1998 年十大科技成果之一。由于天然产物的发现很难满足高通量筛选对大量化合物的要求,

因此制药公司逐渐削减了对天然药物的研发力度和投资。遗憾的是高通量筛选并没有像科学家们期望的那样提供大量的候选药物。尽管现在许多制药公司仍然将组合化学作为筛选药物的主要化合物来源的方法,但实践证明组合化学作为新药筛选工具还有待进一步完善和发展,至少到目前为止还远远没有取得人们预期的成果,制药工业因此经受了严重的挫折,而面临着更严峻的挑战。在过去的 20 多年,全世界新化学实体的结构类型出现了令人担忧的下降,这与对从天然产物中开发药物的兴趣下降有直接的关系。基于这样一个不乐观的事实,加上天然产物本身具有结构多样化(chemical diversity)的优势以及近年来提取分离^[13]和结构鉴定技术的快速发展,大大提高了从天然产物中开发药物的速度和竞争力,全世界的科学家再次把目光投向了天然产物,相信大自然中肯定存在大量意想不到的化学结构新颖、生物活性多样、作用机制独特的物质。各大制药公司也重新开始重视从天然产物中筛选先导化合物(lead compounds),认为天然产物仍然是开发新药特别是发现新的药物先导化合物的最重要源泉,以天然产物作为先导化合物开发新药的成功事例屡见不鲜^[14-28]。正是受天然产物分子结构多样性的影响,科学家提出了定向多样性合成(diversity oriented synthesis)和绿色化学(green chemistry)的概念^[29-30]。发现具有生物活性的先导化合物是创新药物研究的前提,是影响创新药物周期的决定性因素。大自然中生物资源十分丰富,而伴随的次生代谢产物经过长时间的演化选择,其结构更是类型繁多,目前在已发现的天然产物中约 40% 的基本骨架类型在有机合成化合物库中从来就没有见到过,再加上天然产物具有生物活性多样性(biodiversity)的特点,很多天然产物分子本身就具有药的性质或可称之为“类药(drugs-like)”,大自然是最好的,甚至无穷无尽的天然化合物库。当然,天然产物作为药物也有其致命的瓶颈:一是结构相对复杂,不易进行结构修饰和全合成;二是在自然界中的量太低。

2.2 天然产物具有独特的生物活性机制:天然产物与生物体的相互作用具有其特殊性和复杂性,有的天然产物以单体原形形式在体内直接作用于特定靶点,有的进入体内经代谢后产生新的代谢产物然后再作用于特定靶点而发挥作用,还有的进入体内后通过调控内源性物质间接地发挥药理活性,或作用于不同的多个靶点(multi-targets)并发生协同作用(synergic effect)等^[31]。民间用于治疗慢性气管炎

的菊科植物艾 *Artemisia argyi* Lévl. et Van. 的主要有效成分 β -丁香烯就是在胃中代谢成 β -丁香烯醇而发挥活性作用; 石蒜 *Lycoris radiata* (L'Her.) Herb 中的加兰他敏(galanthamine)在人体内的代谢产物去甲基加兰他敏(CYP2D6 催化产物), 在选择性抑制乙酰胆碱酯酶(AchE)活性上比加兰他敏强 10 倍; 吗啡在体内的代谢产物吗啡-6- O - β -D-葡萄糖醛酸苷(morphine-6- O - β -D-glucuronide)脑室内给药的镇痛活性比原形化合物强 45 倍。这些原形化合物又称为前体效应物质(material of precursor effect), 类似于合成药物中的前药(pro-drug), 但又与前药有一定区别^[32]。再如紫杉醇、长春碱、喜树碱等天然药物全新作用机制的发现不仅给科学家带来了更大的惊喜, 还可以成为探索生命科学和药理学的工具, 进一步促进了对药物更深入的研究。

2.3 天然产物具有立体构型的优势: 药物的药效和毒性与其立体构型或构象有着密切的关系。众所周知麻黄碱和伪麻黄碱的立体构型不同药效也有明显差异; 从蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb.) Trv. 中分离得到的石杉碱甲 huperzine A, 为一种高效 AchE 抑制剂, 具有提高记忆效率的功能, 是治疗老年痴呆症的一个非常有前景的药物, 实验已经证明石杉碱甲的手性对其生物活性至关重要, $(-)$ -石杉碱甲抑制 AchE 活性的能力几乎是其外消旋混合物的 2 倍, 是 $(+)$ -石杉碱甲的 33 倍。受反应停事件(thalidomide incident)的影响, 近年来手性药物在新药创制中越来越被重视, 尤其在合成药物研发中手性异构体的合成已是一种必然的发展趋势, 并将在 21 世纪占据化学合成药的主导地位。天然产物绝大部分具有手性立体单一构型, 不存在外消旋混合物问题, 这也正是天然产物在 21 世纪药物开发中的优势之一。

3 天然产物化学研究的发展趋势

随着多学科的相互渗透与交叉, 天然产物研究与生物学研究越来越密切, 天然药物研究的对象也日益扩大。在过去的 100 多年间, 天然产物化学研究的对象主要是陆生植物资源。近 20 年来随着陆生资源的大幅减少、人口数量的迅速增加和科技水平的飞速发展, 人类面临的可持续发展与资源匮乏、环境恶化之间的矛盾日益突出, 以开发海洋资源为标志的“蓝色革命(blue revolution)”正在形成前所未有的浪潮。天然产物研究的对象从传统的陆生动物逐渐向海洋动植物、无脊椎动物、微生物等发展, 并且从近海生物向极地海洋生物延伸, 研究范围

也从传统的萜类、生物碱类、甾体类等向结构更为复杂的聚醚类、大环内酯类、前列腺素类、超级碳链化合物以及生物活性内源性物质如多糖、多肽等延伸。海洋天然产物独具的奇特而多元化的化学结构是陆生天然产物所无法比拟的, 其复杂程度甚至远远超出了科学家们的想象, 这些丰富多彩的海洋次生代谢产物已经成为研制开发新药的基础^[33-38]。

近年来由于提取分离和结构鉴定技术飞速发展, 使得以前由于技术手段限制研究甚少的微量成分、不稳定成分及水溶性成分的研究方法日趋成熟, 同时生物技术发展速度惊人, 对生物大分子药物的研究也起到了有力地促进作用, 海洋天然产物的研究与开发更是蒸蒸日上。科学家预言: 新一代抗癌药物很可能就来自于海洋。近年来对海洋天然产物的研究已取得了一定的成果, 目前大约有 45 个来自海洋的天然产物正在进行 I ~ II 期临床研究, 有的甚至已经被批准上市。来源于被囊动物红树海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 的 ecteinascidin 743 (Et-743, trabectedin) 对直肠癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等有显著的疗效, 2007 年 10 月欧盟已批准该药(商品名 Yondelis)用于晚期软组织肿瘤的治疗, 成为第一个现代海洋药物。1982 年从采集于加利福尼亚海湾的总合草苔虫中分离得到的第一个具有抗癌活性的大环内酯类化合物苔藓虫素(bryostatin 1)为特殊抗肿瘤药物, 作用于蛋白激酶 C(PKC), 对白血病病人血液中分离的急性白血病细胞、慢性淋巴细胞及 HL-260 白血病均有明显的诱导分化作用, 并抑制其生长, 目前已完成 80 多例 II 期临床研究。此类化合物除了直接杀死癌细胞外还能促进造血功能, 是一类极有希望的低毒性抗癌药物。脱氢膜海鞘素(dehydridemnin B, 商品名 Aplidin)是来自地中海海鞘 *Aplidium albicans* 的一种抗肿瘤环肽类化合物, 对甲状腺癌、直肠癌、结肠癌、淋巴瘤、肾癌等的体内外试验均表现出广泛的抗肿瘤活性, 其特点是可以直接杀死癌细胞, 活性甚至是紫杉醇的 80 倍, 且没有毒性。1991 年, Aplidin 进入到抗实体肿瘤和非霍奇金淋巴瘤的 I 期临床试验, 目前正在治疗前列腺癌和膀胱癌的 II 期临床试验。西班牙的 Pharma Mar 公司于 2000 年 2 月曾宣布 Aplidin 是第 2 个最有希望进入医药市场的海洋药物^[2, 3, 34-36]。部分进入 II 期临床研究的海洋天然产物的结构见图 1。

海洋生物种类繁多、数量庞大, 人们对海洋生物的研究还只是开始, 且相当有限。同时, 自然界还拥有数以百万计的昆虫和其他无脊椎动物, 它们的化

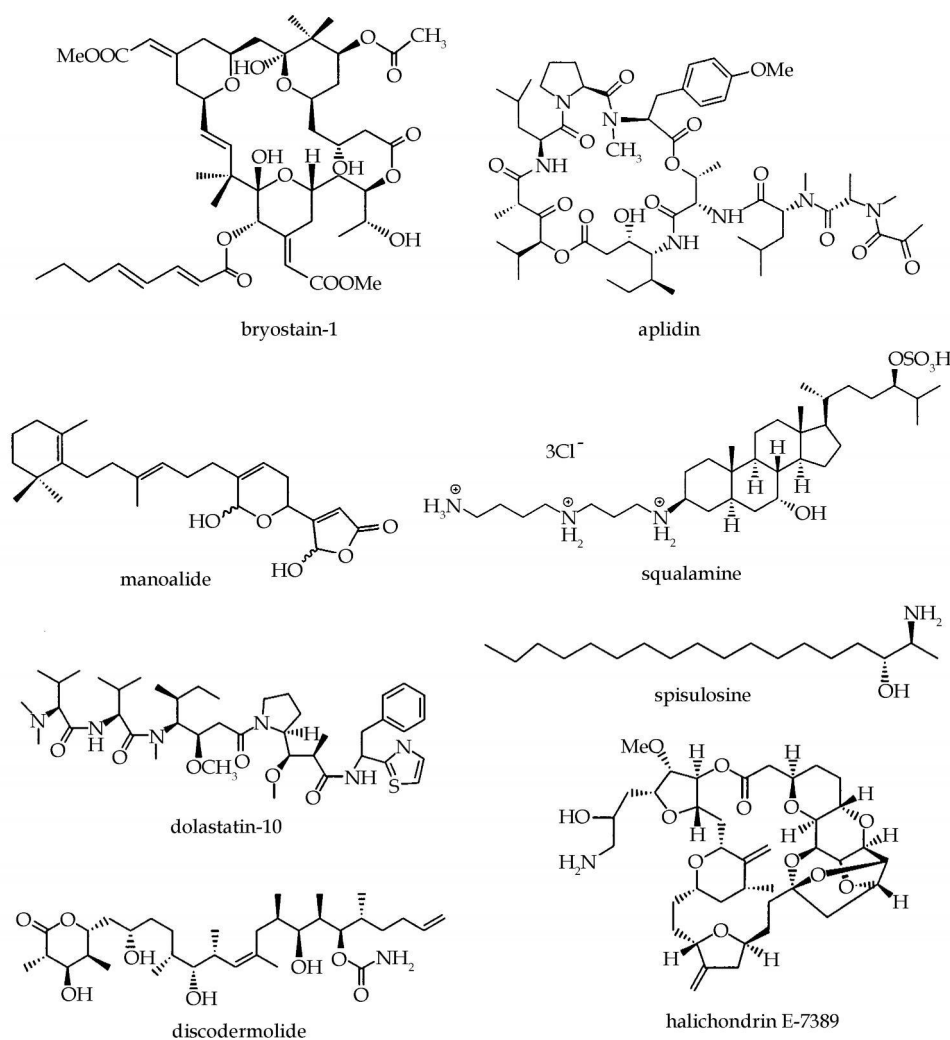


图 1 来自海洋的部分候选药物

Fig 1 Selected drug candidates from marine

学成分研究大部分是在化学生态学的名义下进行的,并没有和药物的发现联系在一起,更没有研究它们的生物活性与疾病的关系。这些工程浩大的研究工作都亟待科学家们去争分夺秒完成。

4 天然药物开发的策略

4.1 以化学研究为导向(chemical oriented)的天然产物活性成分研究:其突出特点是以化合物为核心,也就是最传统的研究天然产物化学的方法。采用这种策略的关键环节是获得尽可能多的不同类型的化合物。其研究程序通常是首先根据天然药物在传统医学或者民间应用情况,或者植物的亲缘关系等确定研究对象,有时也随机选取研究对象,如非洲热带雨林植物、高等真菌或微生物发酵产物等,再通过现代天然药物化学的研究方法从中获得各种类型的化合物,并进行结构鉴定和分析,以此作为物质基础,根据文献资料提供的信息等定向研究其生物活性,最终发现新药或先导化合物。这种研究方法在 20

世纪普遍使用并已经取得显著的成果。

4.2 以生物活性为导向(bioassay guided)的天然产物活性成分研究:实际上是活性评价与化学活性成分的分离相结合的策略,这是 20 世纪 80 年代以后发展起来的一种研究方法。采用这种策略的关键是必须对每一步骤的分离样品都要进行生物活性评价,活性筛选技术和高效快速筛选体系的建立和有效发挥功能将起到决定性作用^[38]。其研究程序是首先通过生物活性的指标跟踪化学成分分离纯化的整个过程,确定需要分离的部位或组分以便更有效地获得有效成分,然后针对具有活性的部位或组分进行有选择的分离,直至获得活性理想的化学成分。这种方法目的明确,强调并实现了化学研究与生物活性研究的密切结合。但此研究方法也有明显的缺点:活性评价与化学分离不能同步而制约研究进度;生物活性实验方法的灵敏度不够会导致有效成分的遗漏;随着分离纯化的进行发现生物活性下降甚至

最后分离得到的单体反而没有活性;工作量较大,不可能用多个活性指标去跟踪每一步骤分离的样品,如果仅用1~2个活性指标进行活性跟踪显然是不全面的。总的来说,这种研究方法过程比较长、工作效率低、劳动强度较大,还不能保证所筛选出的化合物可以直接作为新药或先导化合物,或申请专利。

无论采用上述哪种研究策略,都是相辅相成,都为了一个共同的目标:发现生物活性先导化合物。采用哪种研究策略要综合考虑具体条件进行设计并通过实践摸索^[39-41]。天然药物研究开发流程见图2。

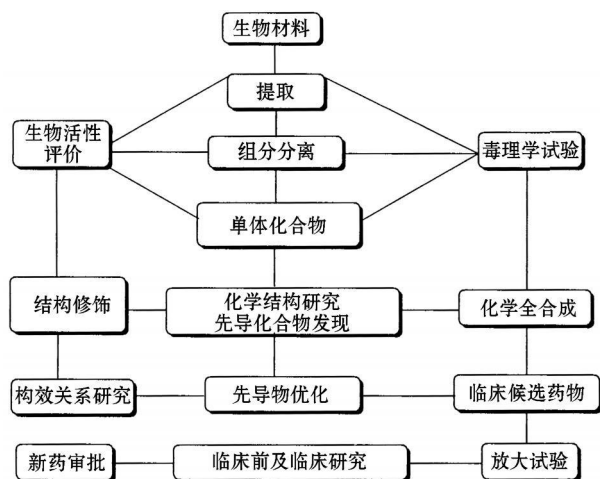


图2 天然药物开发流程

Fig 2 Flow chart for drug development from natural sources

5 结语

天然产物结构和生物活性的多样性不仅可以直接提供新药或药物先导化合物,更可以为化学合成和结构修饰提供灵感,天然产物在抗癌、抗感染、免疫和中枢神经系统药物等方面已经显示很大的优势^[42-43]。大自然是最优秀的合成化学家,仅以少数几个结构单元就可以合成数量无限、结构超出想象的、立体化学专一的天然化合物^[44-46]。相信在25~35万种高等植物特别是以前未被重视的高大乔木、低等植物、数以百万计的昆虫、微生物特别是极地地区的微生物、植物内生菌和海洋生物中很可能存在着大量的具有超强生物活性的药物或药物先导化合物;原来没有触及的生物如深海和极地地区的微生物、无脊椎动物以及微量的生物类毒素等将会提供一些结构新颖、生物活性独特的次生代谢产物,自然界中数量庞大的生物永远是人类开发新药的源泉。天然药物的研究与开发是一个复杂而富有挑战性的艰苦工作,有报道称开发一个药物目前平均需要10年的时间、8亿美元的投入和筛选至少5 000个化合物^[47]。目前大约有100个来源于天然产物的候选

药物在进行临床和临床前研究,相信在不远的将来会有更多、更好的天然药物造福人类^[48-57]。

目前我国陆地植物天然产物研究水平已与国际水平接近,但海洋天然产物的研究与国际水平还有相当大的差距,主要集中在海洋小分子化合物的研究方面,对结构复杂的大分子如聚醚、大环内酯、超级碳链化合物的研究基本还没有涉及,研究单位也只有少数几家,而且化学研究与生物学研究等学科互相脱节、未有形成有机整体。存在的问题具体表现有:追求新化合物的发现及论文的发表,而活性研究较少或研究不深入;研究对象偏倚,重视研究容易产生新化合物且前人研究少的冷僻植物,忽视临床疗效确切的常用中药和民间药物研究;缺少适合天然药物特点的生物活性筛选模型或筛选模型选择不合理;缺乏深入的化学生物学研究等工作等^[58]。我国是横跨热带、温带和寒带的大国,不仅陆地面积辽阔而且海岸线绵长,地形多变、气候条件复杂,孕育和生长了大量珍贵的生物资源,已经证实的药用植物有1.2万多种,为发现有效生物活性成分、筛选先导化合物提供了极其有利的自然条件。特别是中医药在我国有几千年的悠久历史,经过一代代人的实践应用和总结归纳,既有完整的理论体系又有临床经验,基本明确了部分动物、植物、矿物以及微生物等的药理效应和毒性反应,为筛选先导化合物提供了宝贵的信息和基础^[59-60]。

参考文献

- [1] 张成文,徐小琴,张小燕.新的经济环境下植物提取物行业动态[J].现代药物与临床,2009,24(1):1-7.
- [2] 杨秀伟.天然药物化学发展的历史性变迁[J].北京大学学报:医学版,2004,36(1):9-11.
- [3] Newman D J, Cragg G M. Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 1216-1238.
- [4] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 461-477.
- [5] Newman D J, Cragg G M, Snader K M. The influence of natural products upon drug discovery [J]. *Nat Prod Rep*, 2000, 17: 215-234.
- [6] Butler M S. The role of natural product chemistry in drug discovery [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 2141-2153.
- [7] Butler M S. Natural products to drugs: natural product compounds in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2005, 22: 162-195.
- [8] Koethn F E, Carter G T. The evolving role of natural products drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4: 206-220.
- [9] Firn R D, Jones C G. Natural products: a simple model to explain chemical diversity [J]. *Nat Prod Rep*, 2003, 20: 382-391.
- [10] Lahana R. How many leads from HTS? [J]. *Drug Discov Today*, 1999, 4: 447-448.

- [11] Strohl W R. The role of natural products in a modern drug discovery program [J]. *Drug Discov Today*, 2000, 5: 39-41.
- [12] 于德泉. 天然产物与创新药物研究开发 [J]. *中国天然药物*, 2005, 3(6): 321.
- [13] 刘明言, 王帮臣. 用于中药提取的新技术进展 [J]. *中草药*, 2010, 41(2): 169-175.
- [14] Li J W H, Vederas J C. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? [J]. *Science*, 2009, 325: 361-363.
- [15] Mohr J T, Krout M R, Stoltz B M. Natural products as inspiration for the development of asymmetric catalysis [J]. *Nature*, 2008, 455: 323-332.
- [16] Paterson I, Anderson E A. The renaissance of natural products as drug candidates [J]. *Science*, 2005, 310: 451-453.
- [17] Altmann K H, Gertsch J. Anticancer drugs from nature: natural products as a unique source of new microtubule stabilizing agents [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24: 327-357.
- [18] Saklani A, Kutty S K. Plant-derived compounds in clinical trials [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 161-171.
- [19] Cordell G A. Natural products in drug discovery—Creating a new vision [J]. *Phytochem Rev*, 2002, 1: 261-273.
- [20] Newman D J. Natural products as leads to potential drugs: an old process or the hope for drug discovery? [J]. *Med Chem*, 2008, 51: 2589-2599.
- [21] Harvey A L. Natural products in drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 894-901.
- [22] Butler M S. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25: 475-516.
- [23] Koehn F E, Carter C T. The evolving role of natural products in drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4: 206-220.
- [24] Gutierrez-Lugo M T, Bewley C A. Natural products, small molecules, and genetics in tuberculosis drug development [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 2606-2612.
- [25] Lam K S. New aspects of natural products in drug discovery [J]. *Trends Microbiol*, 2007, 15: 279-289.
- [26] Ganesan A. The impact of natural products upon modern drug discovery [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 13: 306-317.
- [27] Rishton G M. Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: past successes and present day issues [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(Suppl): 43D-49D.
- [28] Liu C X, Xiao P G, Peng Y, *et al*. Challenges in research and development of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1): 1-28.
- [29] Tan D S, Foley M A, Shair M D, *et al*. Stereoselective synthesis of over two million compounds having structural features both reminiscent of natural products and compatible with miniaturized cell-based assays [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 8565-8566.
- [30] Myers P L. Will combinatorial chemistry deliver real medicines? [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 1997, 8: 701-707.
- [31] 杨秀伟. 中草药化学成分的研究 [J]. *中草药*, 2007, 38(7): 961-969.
- [32] 杨秀伟. 基于体内过程的中药有效成分和有效效应物质的发现策略 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(5): 365-370.
- [33] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 海洋天然产物研究概述 [J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1031-1047.
- [34] Molinski T F, Dalisay D S, Lievens S L, *et al*. Drug development form marine natural products [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 69-85.
- [35] Haefner B. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates [J]. *Drug Discov Today*, 2003, 8(12): 536-544.
- [36] Hill R A. Marine natural products [J]. *Annu Rep Prog Chem Sec B*, 2004, 100: 169-189.
- [37] 崔萍, 霍长虹, 李力更, 等. 作用于微管的天然产物 [J]. *中草药*, 2010, 41(1): 139-147.
- [38] 杜冠华. 高通量药物筛选与中药现代化研究 [J]. *中成药*, 1999, 21(5): 268-270.
- [39] Chin Y W, Balunas M J, Chai H B, *et al*. Drug discovery from natural sources [J]. *AAPS J*, 2006, 8: E239-E253.
- [40] Potterat O, Hamburger M. Natural products in drug discovery—concepts and approaches for tracking bioactivity [J]. *Curr Org Chem*, 2006, 10: 899-920.
- [41] Tulpa M, Bohlin L. Rediscovery of known natural compounds: Nurisance or goldmine? [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 5274-5282.
- [42] Cordier C, Morton D, Murrison S, *et al*. Natural products as an inspiration in the diversity-oriented synthesis of bioactive compound libraries [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25: 719-737.
- [43] Mohr J T, Krout M R, Stoltz B M. Natural products as inspiration for the development of asymmetric catalysis [J]. *Nature*, 2008, 455: 323-332.
- [44] Walsh C T. The chemical versatility of natural product assembly lines [J]. *Accou Chem Res*, 2008, 41: 4-10.
- [45] Finn R D, Jones C G. Natural products: a simple model to explain chemical diversity [J]. *Nat Prod Rep*, 2003, 20: 382-391.
- [46] Pieters L, Vlietinck A J. Bioguided isolation of pharmacologically active plant components, still a valuable strategy for the finding of new lead compounds [J]. *J Ethnopharma*, 2005, 100: 57-60.
- [47] Balunas M J, Douglas Kinghorn A. Drug discovery from medicinal plants [J]. *Life Sci*, 2005, 78: 431-441.
- [48] Mann J. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 143-148.
- [49] Capon R J. Marine bioprospecting—trawling for treasure and pleasure [J]. *Eur J Org Chem*, 2001, 4: 633-645.
- [50] Grabowski K, Schneider G. Properties and architecture of drugs and natural products revisited [J]. *Curr Chem Biol*, 2007, 1: 115-127.
- [51] Galm U, Shen B. Natural product drug discovery: the times have never been better [J]. *Chem Biol*, 2007, 14: 1098-1104.
- [52] Paterson I, Anderson F A. The renaissance of natural products as drug candidates [J]. *Science*, 2005, 310: 451-453.
- [53] Lam K S. New aspects of natural products in drug discovery [J]. *Trends Microbiol*, 2007, 15: 279-289.
- [54] Newman D J, Cragg G M. Advanced preclinical and clinical trials of natural products and related compounds from marine sources [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11: 1693-1713.
- [55] Jones W P, Chin Y W, Kinghorn A D. The role of pharmacognosy in modern medicine and pharmacy [J]. *Curr Drug Targets*, 2006, 7: 247-264.
- [56] Pucheault M. Natural products: chemical instruments to apprehend biological symphony [J]. *Org Biomol Chem*, 2008, 6: 424-432.
- [57] Zhang M Q, Wilkinson B. Drug discovery beyond the 'rule of five' [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2007, 18: 478-488.
- [58] 史清文, 李力更, 王于方. 海洋天然产物研究与新药开发 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(3): 165-174.
- [59] 杜冠华, 刘艾林, 张莉, 等. 天然产物中先导化合物的快速发现技术 [J]. *中国天然药物*, 2005, 3(6): 328-331.
- [60] Wang M W, Hao X J, Chen K X. Biological screening of natural products and drug innovation in China [J]. *Phil Trans R Soc B*, 2007, 362: 1093-1105.