

一点。超临界 CO₂ 萃取技术产业化呼唤标准化工作要尽快跟上。

6.3 夹带剂使用范围越来越宽,装置的腐蚀问题应引起重视。不锈钢设备的腐蚀常常为局部腐蚀,当处于钝态和活态边缘,在含有卤素离子的夹带剂中可能产生孔蚀,在含有对应力腐蚀敏感离子(如 Cl⁻、OH⁻等)的夹带剂中,受应力的部分(如焊缝附近)则可能产生应力腐蚀。

6.4 工业化生产不同于实验室试验,应将生产过程的实况记录和设备运行记录分开,做好技术档案和使用管理档案工作。

6.5 生产过程中,为了防止高压系统降压时 CO₂ 中的微量水分或杂质因节流降温结冰而造成堵塞,工艺条件的选择要全面权衡,设置合理。生产中系统压力不正常往往是堵塞造成的。

超临界 CO₂ 萃取法工艺简单,生产中工人们往往也简单地看待操作的严格性,因而造成生产水平波动,产品质量不稳定。如变温分离过程,在某一压力范围内,溶质的气压起主导作用,温度升高,溶解度增加;在某一压力范围内,超临界流体的密度起主导作用,温度升高,溶解度变小,这就要求操作者正确掌握某一产品的工艺流程。

超临界 CO₂ 萃取在中草药应用上有潜在前景,已有一些文章做过综述,笔者也进行过 10 多味中草药的提取和分离,总的来说,中草药成分中低极性化合物如酯、醚、内酯和含氧化合物较易萃取,尤其是如下几个方面应加大力度:1)具有手性碳原子的某些天然化合物,由于他们具有光学活性,在提取与分离过程中,遇酸或碱后容易发生异构化。其结果不仅改变了其旋光性,而且其生理活性也难免受到影响,这些化合物如果是偏脂性的,就比较适宜用超临界 CO₂ 萃取,例如中草药中(及海洋生物中)许多单萜类化合物均属此列。2)从自然界植物中提取具有抗癌作用的有效成分意义重大,采用超临界 CO₂ 萃取将会更有利于保持其生理活性,例如自鬼臼属植物中提取鬼臼毒脂素;从温莪术中提取榄香烯;从长春花中提取新长春碱等等,它们都具有抑制癌细胞增殖的作用。3)中草药成分复杂,同一味药中的各化学成分的极性、沸点、分子量、溶解度等特性有所不同,如何采用超临界 CO₂ 萃取技术进行分馏萃取、反向萃取和拓宽夹带剂范围,做到充分利用中草药资源是大有文章可做的。

(1998-06-17 收稿)

天然药物抗癌有效成分研究进展

上海医药工业研究院(200437) 聂 纯*

摘 要 恶性肿瘤是目前危害人民生命和健康的严重疾病之一,而化学合成的抗癌药多半也对人体正常细胞产生毒副作用,因此从天然动、植物中寻找毒性低、疗效高的抗癌活性成分仍是近年来国内、外科学工作者研究的热点之一。作者综述近年来国内、外从天然产物中发现的抗癌有效成分的药理作用和临床应用情况,从而显示出从天然产物中开发抗癌新药的巨大潜力。

关键词 天然产物 有效成分 抗癌作用 临床应用

据世界卫生组织(WHO)统计资料表明, 700 万人,已成为仅次于心血管病的人类第二杀手。而化学合成的抗癌药多半也对人体

* Address: Nie Chun, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai

的正常细胞产生毒副作用。因此从天然动、植物中寻找毒性低、疗效高的抗癌活性成分仍是近年国内、外科学工作者研究的热点之一。这种研究从 50 年代以后开始盛行,1958~1980 年美国国家癌症协会(NCI)策划并实施了从 35 000 多种植物中筛选安全有效的抗癌新药计划;日本、韩国、德国等国也进行了大量的研究,取得了令人鼓舞的结果。我国的中医药经过几千年的医疗实践证实,在世界上逐渐被更多的人所认识和利用,正在发挥着自己的优势,近几年来在中药抗癌有效成分及其制剂的研究方面也取得了长足的进展。笔者综述近年来国内、外从天然产物中发现的抗癌有效活性成分的药理作用和临床应用情况,从而显示出从天然产物中开发抗癌新药的巨大潜力。

1 紫杉醇及其类似物

紫杉醇被当今世界上公认为广谱、活性最强的抗癌药物,尤其是对子宫癌、卵巢癌、乳腺癌具有特殊的疗效,它的问世被誉为 90 年代国际上抗癌药三大成就之一^[1]。紫杉醇是 70 年代由 Wani 等人从短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt. 树皮中提取分离出来的一种结构复杂的二萜类化合物,其抗癌机制在于它能作用于细胞有丝分裂过程中形成纺锤体的微管蛋白,促进微管聚合并抑制其解聚,因此是一种非常具有发展前途的抗癌新药。据 NCI 观测,在今后的 10~15 年内,紫杉醇将成为抗癌的主要药品之一。红豆杉属植物在全世界存在有 11 种,由于紫杉醇抗癌作用的发现,使得该属植物成为天然产物化学家的研究热点,迄今为止共分离出 170 多种紫杉醇的类似物,仅在近 6 年间就分离出 115 种。但药理学证明,在众多的类似物中,具有抗癌活性的仅为分子中含有 C₅、C₄、C₂₀ 位的环氧丙烷结构的 10 余种,其中紫杉醇的活性最强。近年来,我国学者徐学民等^[2]从四川产的云南红豆杉 *T. yunnanensis* 的树皮中分得一个具有较强生物活性的新紫杉烷类似物,命名为紫杉次碱(taxotine)。经用 ³H-

TDR 掺入法测定该化合物对 P₃₈₈ 淋巴细胞白血病 DNA 合成的抑制强度比平行操作的对照品紫杉醇大 6.5 倍(紫杉次碱的 IC₅₀ 1.12 μg/mL,紫杉醇的 IC₅₀ 为 7.4 μg/mL)。

由于紫杉醇主要从红豆杉植物的茎皮中分得,含量十分低,为了解决紫杉醇来源困难问题,因此有关专家在紫杉醇的全合成和半合成方面做了大量的工作。泰索帝(taxotere)^[3]为其半合成的衍生物。其前体是 10-去乙基-baccatin III,是从欧洲紫杉 *T. baccata* 针叶中提取的无活性化合物。它在结构上与紫杉醇有两点不同,一是第 10 位碳上的 baccatin 环,二是 3' 位上的侧链。taxotere 在敏感细胞中抑制微管解聚的作用为紫杉醇的 2 倍。在动物和人癌细胞株中的杀伤作用为紫杉醇的 1.3~2 倍。自 1990 年在欧洲开始临床研究以来,目前正在欧、美、日进行 II 期临床试用,剂量为 75~100 mg/m²,静脉滴注 1 h,每周 3 次。由于本品易溶于水,所以不用特别的胶管,也不需要先给抗过敏药。初步观察对乳腺癌、卵巢癌、肺癌均有效,被称为第二代紫杉醇类抗癌新药,引起广泛重视。

2 喜树碱及其衍生物

喜树碱(camptothecin,简称 CPT)是从广泛分布在我国南方和印度的喜树 *Camptotheca caacuminata* Decsne 的根、皮、茎和种子中分得的生物碱。1966 年美国北卡罗来纳大学、伊利诺伊大学和 NCI 的研究人员首次从喜树茎中提取分离得该生物碱并确定了它的化学结构。由于该生物碱在体外对 HeLa 细胞和 L₁₂₁₀ 细胞及啮齿类动物显示较强的抗癌活性,引起人们的极大关注。70 年代进入临床应用后,由于其对消化系统和泌尿系统的毒性和副作用太大,几乎使其临床研究陷于停顿。1985 年美国 Hisang 等发现喜树碱抗癌机制是抑制拓扑异构酶 I (topo I),这一重大发现使它又重新受到广泛的重视。此后几年中,美、日、英、加拿大等国合成了数百个喜树碱的衍生物,有的已经或者即将进入临床研究。喜树碱终于成为继紫杉醇之后的

第二个从植物提取衍生的抗癌药物,成为又一个世界性的热门课题^[4]。

依莲洛特肯(irinotecan,CPT-11)为喜树碱的半合成品,其化学结构为7-乙基-10(哌啶基-1-哌啶基)-羧氧喜树碱,其水溶性优于喜树碱。由日本 Yakult-Daiichi 公司开发,对小鼠 S₁₈₀、Lewis 肺癌、胰癌 O₃、黑色素瘤 B₁₆、结肠癌 38 及多种人癌裸鼠移植瘤均有效。用量 100 mg/m²·周或 350 mg/m²·3 周,临床上对非小细胞肺癌、结直肠癌、卵巢癌、淋巴瘤等有效^[5]。

拓朴特肯(topotecan,TPT),又一喜树碱的半合成品,其化学结构为(S)-9-二甲氨基-10-羟基喜树碱盐酸盐。对一系列小鼠肿瘤均有明显抗癌作用。对 P₃₈₈白血病、Lewis 肺癌能治愈。对小鼠结肠癌 38 及 51、5076 网状细胞肉瘤、乳癌 16/C 及人结肠癌裸鼠移植 HT29 等均很有效。用量 1.5 mg/(m²·d)×5,静滴。临床上对非小细胞肺癌、前列腺癌、卵巢癌、结直肠癌有效^[6]。

美国超基因公司(Super Gen)最近又从中国喜树中新获得一种抗癌有效成分(类似 CPT-11 和 TPT),命名为 RFS-2000,也是拓朴异构酶 I 抑制剂,据说这是又一个紫杉醇,用它治疗胰腺癌(一种死亡率极高的癌症),确诊后存活时间平均为 4~5 个月。目前 RFS-2000 已给 60 名胰腺癌患者使用,结果较为乐观,存活率提高了 1 倍,该药口服副作用很小。该公司还对 42 名各种固体瘤患者进行试用,认为该药将全面超过紫杉醇,预测 2 年内将 RFS-2000 推向市场^[7]。

3 苦参生物碱及吗特灵注射液

苦参为豆科植物 *Sophora flavescens* 的干燥根,在《本草疏经》中已被记载能“治症瘕结聚”。经现代科学研究证实:苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxy-matrine)、槐果碱(sophocarpine)、槐定碱(sophordine)和苦参总碱均有较好的抗癌活性,对 S₁₈₀ 实体瘤均有不同程度的抑制作用,其中各单体生物碱的抑瘤率均在 35% 以上。由以上 4 种单体生

物碱经不同比例混合的 C 碱,剂量在 113 mg/(kg·d),连续腹腔给药 10 d 后,对 S₃₇、U₁₄ 等实体瘤的抑制率均在 40% 以上。氧化苦参碱对荷 ECA、S₁₈₀ 小鼠的生命延长率达 128.94%,与丝裂霉素 C 的作用基本相同^[8]。李雪梅等又研究了苦参碱的异构体槐果碱、槐定碱对 Lewis 肺癌等多种动物移植性肿瘤的作用,其抑制率为 30%~60%^[9]。苦参及其生物碱的抗癌作用机制表明,苦参生物碱对肿瘤细胞不仅有直接的杀伤作用,还有诱导某些肿瘤细胞向正常细胞分化和促凋亡作用。另外,苦参生物碱在抗肿瘤的同时,对正常细胞不产生破坏作用,同时还能升高白细胞,提高机体免疫功能,这是众多化疗药物所不能及的。

吗特灵注射液是一种以苦参碱和氧化苦参碱为主要成分的抗癌新药,黄曙等^[10]单独使用吗特灵注射液治疗 38 例中、晚期胃癌患者,并与优福定片(UFT)、丝裂霉素针(MMC)联合治疗的 37 例中、晚期胃癌患者作了对比,吗特灵注射液有效率为 42.6%,而对照组有效率为 40.5%,两组比较无显著差异。临床结果还表明吗特灵注射液对缓解中、晚期胃癌患者的症状和体征改善和提高生存质量有效,且对局部组织和其它重要脏器无严重损害,同时还能升高白细胞,提高机体免疫功能,是一种安全有效的抗癌新药。

4 榄香烯及其静脉注射乳剂^[11]

榄香烯(elemene)是从姜科植物莪术中提取出来的抗癌有效成分,祖国医学认为:莪术有行气破血、消积止痛、抗肿瘤的功效。80 年代,我国研究人员从莪术挥发油中分离得到 β-榄香烯,并发现榄香烯腹腔注射对小鼠艾氏腹水癌及大鼠的吉田肉瘤腹水型、网织细胞肉瘤腹水型、还有部分实验肉瘤及白血病均有明显的抑制作用,其抑制率和生命延长率在 75% 以上。同时它对多种肿瘤细胞的 DNA、RNA 及蛋白质合成呈抑制作用,可使癌细胞核酸含量下降,DNA 融点及荧光强度增加,从而影响 DNA 功能。榄香烯除有抑癌

作用外,还可能改变或增强瘤细胞的免疫原性,从而诱发或促进机体对肿瘤细胞的排斥反应。目前临床使用的制剂是以 β -榄香烯为主要成分,同时含少量 α -及 γ -榄香烯及其它萜烯类化合物制成的静脉注射乳剂。该制剂被研究者认为具有很强的杀灭肿瘤细胞和抑制肿瘤生长作用,且有定向分布“导弹”样功能。榄香烯静脉注射乳剂用于恶性胸水患者313例,有效率达77.6%,其中有120例复查胸水癌细胞,87例转阴,转阴率为72.5%。治疗恶性腹水患者171例,有效率达66.1%,治疗后49例复查腹水癌细胞,19例转阴,转阴率达38.8%。榄香烯静脉注射乳剂治疗化疗失败的晚期非小细胞肺癌,可使多数病人治疗后精神、体力、睡眠和食欲得到改善,生存质量提高。

5 鸦胆子油及其静脉注射乳剂

鸦胆子油为苦木科植物 *Brucea javanica* 的成熟果实——鸦胆子经石油醚提取的脂肪油。动物实验证明,鸦胆子油对小鼠腹水癌有明显的抑制作用,对肉瘤 S_{37} 的抑制率为56%~61%,对宫颈鳞癌 U_{14} 的抑制率为42%。鸦胆子油乳剂对体外培养的前列腺癌细胞的生长和DNA合成有明显的抑制作用。南勋义等^[12]应用鸦胆子油乳剂进行前列腺体内注射加静脉滴注治疗中、晚期前列腺癌患者33例,治疗1~3个疗程,6个月复查,所有病例前列腺癌结节全部消失。3年生存期随访共27例,26例仍生存,占有所有病人的78%,所有病人治疗后精神良好,体重、食欲增加,疼痛明显减轻或消失,可自主活动,无放、化疗等引起的副作用,且疗效显著优于目前治疗前列腺癌的其它疗法。

6 薏苡仁油及康莱特注射液

薏苡仁为禾本科薏苡属植物 *Coix lachrymajobi* 的种子,《本草纲目》载薏苡仁有补益中气,消症散结的功效。薏苡仁油为其脂肪油,对小鼠艾氏腹水癌,子宫颈癌-14(U-14)与HCA实体瘤均有明显的抑制作用。康莱特注射液为薏苡仁油加天然乳化剂、

等渗液而制成的静脉注射乳剂。与一般抗癌药不同的是,康莱特注射液具有明显的双向抗癌治疗作用,不仅具有显著的抑杀癌细胞,抗癌细胞转移作用,同时能整体性地提高机体免疫功能,保证正常组织细胞功能,并兼有抑制癌痛,抗癌症恶病质的作用。据卫生部临床药理基地多家医院二期、三期临床试验结果表明^[13]:康莱特注射液对肺癌、肝癌、胃癌等恶性肿瘤均有良好的治疗作用。联合放、化疗有增敏和减毒作用,而且明显地降低和防止化疗所引起的骨髓抑制、白细胞下降、肝肾功能损害等毒副作用及不良反应。

7 槐耳多糖及槐耳冲剂^[14]

槐耳又名槐栓菌 *Trametes robinophila* Murr.,是寄生在中回槐 *Sophora japonica* 上的一种药用真菌。其抗癌主要活性成分是多糖蛋白(PS-T),其化学结构为由6种单糖即L-岩藻糖、L-阿拉伯糖、D-木糖、D-甘露糖、D-半乳糖、D-葡萄糖组成的杂多糖结合18种氨基酸构成的蛋白质。动物试验证明:槐耳热水浸出物灌胃对小鼠肉瘤 S_{180} 的抑瘤率为25%~46%,腹水型 S_{180} 的生命延长率为38%。总多糖腹腔给药抑瘤率为37.1%~48%,生命延长率为50%。PS-T灌胃抑瘤率38%,腹腔给药为38%~40.1%。免疫试验表明,槐耳可明显促进机体免疫功能。

槐耳冲剂为槐耳菌质经热水提取所得的槐耳清膏(相对体积质量比1.33以上)加上赋形剂后制成的干颗粒,已被卫生部批准为一类中药新药,经6个医院临床应用405例肝癌病人(其中50例设甲基斑蝥胺对照组)的结果表明:槐耳冲剂能显著减轻肝区疼痛,消除腹胀乏力,改善黄疸,消退腹水,增加体重。405例中,部分缓解11例,稳定266例,稳定率68.4%。半年生存率67.9%,一年生存率44.7%,未见明显毒副作用。与甲基斑蝥胺对照组各治疗50例,比较各项指标,槐耳冲剂均明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

8 马蔺子甲素^[15]

中药马蔺子为鸢尾科植物马蔺 *Iris pal-lasii* var. *chinensis* (Fisch) Koidz 的成熟种子。马蔺子中含有马蔺子甲、乙、丙素 (iris-guinone A、B、C), 为新型醌类结构化合物。系统药理研究证明, 马蔺子甲素具有显著的抗癌作用和放射增敏作用, 又无骨髓抑制的作用。马蔺子甲素腹腔注射 3~7 mg/kg, 对小鼠宫颈癌 U₁₄ 的抑制率为 40.5%~65% ($P < 0.01$)。灌胃 200 mg/kg 对小鼠肉瘤的抑制率为 41.8% ($P < 0.01$)。腹腔注射 5 mg/kg 对小鼠腹水型肝癌 (HepA) 和艾氏腹水癌 (EAC) 的生命延长率分别为 158% 和 83.3%。马蔺子甲素 10 mg/kg 对 EAC 细胞的直接作用观察 (腹腔注射给药), 证明对癌细胞有直接杀伤作用, 对癌细胞的分裂增殖亦有抑制作用。马蔺子甲素胶囊用于肺癌放疗患者, 其中 11 例药物合并放疗 (简称用药组), 单放疗组 107 例 (对照组), 同时进行疗效观察, 按实体瘤客观疗效标准评定, 用药组完全缓解 (CR) 为 45%, 对照组为 23%, 总有效率用药组为 70%, 对照组为 41% ($P < 0.01$)。马蔺子甲素胶囊用于食管癌患者, 其中用药组 101 例, 对照组 95 例, 结果用药组完全缓解率为 73%, 对照组为 47% ($P < 0.01$)。按 50% 肿瘤消失所需平均照射量计算, 其增敏比为 1.74。并对骨髓造血功能有一定的保护作用。

9 复方海藻多糖^[16]

由昆布多糖、海带多糖、羊栖菜多糖、海藻子多糖, 辽西钺木多糖和刺五加多糖等 8 种多糖组成。对艾氏腹水癌有显著的抑制作用, 对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有强大的对抗作用。对网状组织白血病小鼠的生存期有显著的延长作用。对于因接种肿瘤细胞后引起的小鼠胸腺萎缩和肾上腺萎缩有显著的对抗作用。该药

安全有效, 系为有前途的抗癌制剂。

目前, 世界上从高等植物中筛选出的抗癌活性成分已达 6.7 万种, 另外动物、海洋生物中也存在有大量的抗癌活性成分, 为恶性肿瘤的治疗开辟了广阔的天地。我国也已对 28 余科属, 3 000 种以上的中草药进行了抗肿瘤筛选, 其中有效的在 200 种左右。大量的研究工作证明从天然动、植物药中筛选抗肿瘤药的命中率要比合成药高得多。另外, 由于天然药物的毒副作用小, 促进人们产生“回归大自然”的想法, 所以筛选天然抗肿瘤药倍受人们重视, 特别是从中草药中寻找抗癌药的工作正方兴未艾。我国不但有丰富的中药资源, 而且有中医理论作指导, 因此从天然产物中寻找有效的抗癌新药前景广阔。

致谢: 本文承蒙上海医药工业研究院药理室主任刘全海研究员审阅。

参考文献

- 1 方起程, 等. 中草药, 1997, 28 (增刊): 1
- 2 徐学民, 等. 中草药, 1998, 29 (6): 361
- 3 Denis J N, et al. J Am Chem Soc; 1988, 110: 5917
- 4 董锡裕, 等. 中草药, 1996, 27 (4): 243
- 5 Van Warmerdam L J C, et al. J Clin Oncol, 1995, 13 (7): 1768
- 6 Perez S R, et al. J Clin Oncol, 1996, 14 (2): 503
- 7 陕西医药总公司情报站. 医药动态, 1997, (6): 23
- 8 李光荣, 等. 中西医结合杂志, 1982, 2 (1): 42
- 9 李雪梅, 等. 中国药理学报, 1984, 5 (2): 125
- 10 黄 曙, 等. 中国中西医结合杂志, 1997, 17 (6): 364
- 11 杨 骅, 等. 中华肿瘤杂志, 1996, 18 (3): 169
- 12 南勋义, 等. 中国中西医结合杂志, 1996, 16 (4): 227
- 13 刘嘉湘, 等. 中药新药与临床药理, 1995, 6 (4): 17
- 14 庄 毅, 等. 中国药理学杂志, 1998, 33 (5): 273
- 15 李德华, 等. 中国肿瘤临床, 1997, (3): 4
- 16 易杨华, 等. 华东地区第 14 次天然药物化学学术研讨会论文集. 上海. 1998: 5

(1998-06-22 收稿)

欢迎订阅 1999 年《中草药》杂志!