

• 专论与综述 •

21 世纪植物药的开拓与创新探讨

方圣鼎¹, 陈仁通²

(1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 2. 福建省中医药研究院, 福建 福州 350003)

摘要: 根据我国的实际情况, 对 21 世纪植物药的开拓与创新进行了探讨, 其中综述了植物药的过去和现状, 提出了植物药的创新途径并讨论了它的生物筛选、萃取和分离方法。利用我国中医药的传统优势与现代科学技术密切地结合起来是开拓新植物药的重要途径。同时还叙述了其发展趋势和展望。

关键词: 植物药; 中医药; 天然产物

中图分类号: R28

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)10-1571-04

A survey on exploitation and development of phytomedicine in 21st Century

FANG Sheng-ding¹, CHEN Ren-tong²

(1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China;

2. Fujian Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China)

Key words: phytomedicine; Chinese traditional medicine; natural product

我国植物资源十分丰富, 且种类繁多, 高等植物包括苔藓植物、蕨类植物、裸子植物和被子植物约有 3 万种^[1]。目前《中华本草》所记载的中药总数已达 8 980 种^[2]。而历史上最大的一部方书《中医方剂大辞典》记载的历代方剂高达 96 592 首^[3]。这为我国研制新药提供了极其有用的资料与信息。植物在生态环境中, 为了生存与防御, 其中的次生代谢产物(天然产物)是千变万化的。目前已鉴定的化合物就已超过 10 万种^[4], 主要属于生物碱、萜类及酚类 3 种类型。其中生物碱是植物次生代谢产物中的主要类型, 它具有穿透细胞膜的作用, 往往具有很高的生理活性, 如 1806 年从鸦片中分得镇痛成分吗啡, 在临床上一直使用至今; 1810 年从金鸡纳树皮中发现抗疟成分奎宁; 1820 年从植物秋水仙中分得对肿瘤有效的成分秋水仙碱; 20 世纪 70 年代初, 从长春花中分出抗癌成分长春碱及长春新碱已用于治疗癌症。萜类化合物中较突出的有紫杉醇, 它是二萜类化合物, 是一种抗癌药物; 青蒿中青蒿素具有极强的抗疟活性, 其甲醚衍生物青蒿甲醚也已成为抗疟药物; 毛地黄中强心成分是二萜苷, 其成分西地兰和狄戈辛是治疗心脏病药物。酚类包括黄酮类、原花色素类、鞣质及碳环芳香族酚性化合物, 存在于茶叶、大蒜、洋葱、大豆、芹菜、各种浆果及柑桔属植物等很多植物中^[5], 由于具有抗氧化作用, 能有效地减少机体内自由基的活动, 有助于延缓衰老及防止病变。

当前科学与技术知识的发展越来越快, 近 10 年来所积累的知识已超过以往几个世纪。数字化信息的计算、储存和处理能力惊人, 给人类带来了微电子革命和电信革命。近年

来, 人类基因组图谱获悉以及不断地完善和认识, 使它和微电子革命和电信革命一样, 给开拓创新药物带来了革命, 它冲击着传统的医药学研究模式, 不断地开拓出新技术和新方法。因此运用近代科学知识和方法, 研究中医药理论、中药中的有效成分、药理作用机制及其应用是开拓创新药物的主要途径, 这也与发展国民经济息息相关。

1 开拓与发展天然药物途径

从天然产物中开拓与创新药物的途径可以从以下几个方面来进行探讨。

1.1 着手于经验总结。我们的祖先在长期的实践中有过很多的总结性著作, 除了常用的中药以外, 同时还有民间流传的民间药物、民族药物及一些古方、传统名方、秘方、验方, 以及古今中外文献资料, 这是开拓新植物药的主要源头, 应将传统优势与现代科技结合起来搞创新。青蒿的抗疟作用在古书中就有记载, 从而开发出有效成分青蒿素, 进一步制成青蒿甲醚用于治疗脑性疟疾^[6]。

1.2 植物种类繁多, 有着不同的科属体系, 相同的科属其成分的基本化学骨架往往是相同的。例如, 防己科的千金藤属植物中主要活性成分为异喹啉类生物碱, 彼此具有相同的基本化学骨架, 但成分并非完全一致, 具有镇静、镇痛作用。再则亲缘植物科属亦含有相同化学结构类型的成分。如果从植物中取得的活性先导化合物确定结构后, 不妨从植物科属体系中寻找类似化学结构成分进行生理性比较。

值得注意的是植物成分与其生长环境密切相关。不同的植物部位如花、果、叶、茎、枝、皮及根, 有时其成分差异很大。

收稿日期: 2005-02-13

作者简介: 方圣鼎(1935—), 男, 原中国科学院上海药物研究所研究员, 研究领域为药用天然产物化学, 主要从事植物中药用成分的研究与开发。 E-mail: sdfang@yahoo.com

例如,玄参科含植物毛花洋地黄的叶是提取强心药西地兰和狄戈辛的原料,一天中早晨与傍晚所含的量差异很大。抗癌植物药长春碱和长春新碱是从夹竹桃科植物长春花中提取出来的,主要存在于叶与茎中,而且在花期后10月初量最高,根部分量极微。治疗肝炎植物药垂盆草,有效成分为垂盆草苷,它是在5月份花期后逐渐形成至10月初最高,主要集中在茎部位。所以在采集植物材料时不仅要考虑植物品种而且要考虑植物的采集季节和部位。

1.3 从植物中寻找合成有效成分的前体化合物,进行人工半合成,结构改造及类似物合成。众所周知,植物中的甾体皂苷是合成甾体激素类药物的重要原料。1967年美国三角研究所Wall等从太平洋浆果紫杉 *Taxus baccate* 树皮中分离出抗癌成分紫杉醇,1971年确定它的化学结构,1983年开始临床试用。由于它在树皮中的量仅万分之一,从植物中提取足够的量供应临床试验,这将是一项艰巨的工作。根据1989年美国国家癌症研究所的临床试验计划,需要 2.7×10^4 kg 树皮来提取紫杉醇,这要剥离9 000棵老龄的太平洋浆果紫杉树皮,也意味着这些树木死亡,严重地影响生态环境。于是着手从植物中寻找前体化合物,发现从欧洲浆果紫杉的针和叶中可以分离出0.1%的10-脱乙酰紫杉素Ⅱ(10-deacetyl baccatin Ⅱ)作为前体来合成紫杉醇^[7]。这样对生态环境没有太大的影响,使紫杉醇作为治疗乳腺癌、卵巢癌和肺癌成为可能。1992年美国食品与药品管理局批准该药上市。

1.4 利用生物基因工程改良植物品种,以及利用组织培养和发酵等技术来提高活性成分的量。亦可利用这些技术从同科属及其亲缘植物着手,提供材料,进行广泛的生物筛选来寻找生理活性物质。利用植物细胞培养与植物组织培养来获得原料,是目前比较普遍采用的方法。紫杉醇可依靠植物细胞培养产生,当然用生物合成亦可获得紫杉醇^[8]。除了紫杉醇外,其他如吗啡生物碱、黄连素、人参皂苷、长春新碱、喜树碱、美登素等许多植物中的有效成分可以采用植物组织和植物细胞培养而获得^[9]。

1.5 改变天然活性成分的化学结构来提高疗效及实用性。小檗科植物鬼臼含有抗癌成分鬼臼毒素,由于毒性太大,实际应用受阻。然而它的衍生物 etoposide(VP16)及其磷酸盐可克服这一弊端,作为抗癌药物销售于市场。木兰科植物五味子果实中降低谷丙转氨酶的主要活性成分是五味子酯甲,用于治疗肝炎,然而在合成酯甲过程中所得到的中间体联苯双酯其疗效优于酯甲,从而开发出新药,药品名为联苯双酯,用于降低肝炎患者的谷丙转氨酶。

1.6 老药新用途。这是当前小型企业首选的药物创新途径。因为这些企业资金有限,设备、人力不足。开发一个完全创新的药物需要8~9年甚至更长的时间,不仅周期长、投资大,而且风险也大,这是小型企业无法承受的。而寻找老药的新作用,不仅周期短、投资小而且风险也小,可以减少临床前包括毒性、安全性在内的很多试验。例如抗菌药物黄连素用于治疗痢疾杆菌的肠道感染,后来发现它对心血管疾病有辅助的治疗作用。最近报道,它可降低血小板聚集率,抑制醛糖还

原酶,能防治糖尿病并发症^[10]。

1.7 海洋生物、低等生物、真菌和动物的内源性物质以往没有引起足够的重视,客观条件不够完善是因素之一。如采集材料、处理等的难度较陆地上大,对海洋中动植物的分类研究远不如陆地动植物清楚。尽管如此,自1960年以来已进行了广泛的药效成分研究,这一领域里的化学成分结构千差万别,生理活性独特,因此开展这方面的药物研究对发掘新药具有重大的意义。

1.8 关注植物中的大分子成分,如蛋白质、多肽、多糖、酶及鞣质等。以往由于分离及测定这些成分的手段存在着一定难度,所以对这些成分的研究无论是深度还是广度上都不够。尽管如此,还是做了不少工作。如发现黄芪中抗免疫作用的成分是多糖,茯苓多糖、香菇多糖均具有抗癌活性;天花粉是葫芦科植物栝楼的根为外用引产药物,其中天花粉蛋白为有效成分,用于中期妊娠引产,并用以治疗恶性葡萄胎及绒癌。当前生物技术发展惊人,有力地促进了植物大分子药物的开发,前景广阔。

1.9 植物中的水溶性成分、不稳定成分、微量成分以及生物内源性生理活性成分应引起关注。以往由于分离上存在一些难度,注意得不多,但往往活性成分却具有这些特点,也就是说未发现的活性成分还很多,潜力也很大。

1.10 盲目生物筛选。广泛收集植物材料或天然产物根据锁定的生物靶标进行筛选往往会收到意外的效果。目前生物筛选主要从基因表达、诱变和克隆(复制)3方面考量来建立测定方法^[11]。机器人所承担的高通量筛选,日筛选实力超过几万药次,大型的可达几十万药次,不过制备样品要耗费些时间,这就提供了盲目生物筛选的客观条件,所以盲目生物筛选是可取的。

1.11 组合制剂。根据天然产物的特点,组成复方制剂,目的在于提高疗效,减少副作用,这在药物上已有很多先例。例如,美国默克(Merck)生产的高血压药物 Hyzaar,是 Losartan 钾盐和双氢克尿噻组合而成。前者是血管紧张肽(AT₁型)拮抗剂,后者是利尿剂。当然中成药中大多是复方制剂,缺少有效成分鉴定标准,这亟待作进一步探讨。用于人体服用的治疗或保健药物一定要有活性成分的质量控制标准,以确保疗效。

综上所述,目的是要找到有效的先导化合物,然后进行修饰确定候选化合物,但作为植物药不一定是单一化合物。由于多数植物所含有效成分不高,而且不是一种,而是多种,有效成分之间彼此有互补的作用,特别是多味复方。同时有效成分量低,则在大量提取分离纯化时工序太多,周期长,成本高,不切实际,假使量在千分之一以上则可考虑工业化,如黄连素。另外若量低,但它具有奇特的疗效,亦可考虑,如抗癌药长春新碱和紫杉醇等。因此可以从高度集中有效成分的部位提取制成制剂来使用。但作为有效物质,必须具有测定有效成分的方法,确保产品质量稳定。

2 萃取分离技术

萃取的目的是将植物成分原封不动地从植物中提取出

来。在研究植物药的初级阶段,萃取与分离的目的有二:其一,供生物测试;其二,去粗取精,纯化有效物质,通常是提取分离较多量的有效部位或有效成分供进一步生物测试及研究化学结构用。供生物测试的提取分离方法过去一直沿用生物测试的结果来跟踪有效成分。尽管生物测试的手段不断地在改进,其结果的灵敏度、准确度以及精确度也有所提高,但还是有遗漏的,加上在跟踪分离技术上的落后,所以往往是事倍功半。由于近年来信息技术、色谱技术与波谱技术的迅速发展,在寻找生理活性成分时,生物测试与化学成分分析可以同时进行来弥补不足。

复杂部位中有效成分的化学分析可以通过色谱技术与波谱技术获得数据,然后通过天然产物的化学数据库检索来确认未知或已知的有效化合物,作进一步提取分离及生物验证,大大提高了准确度,并缩短了周期,提高了工作效率。鉴定天然化合物首先要有它的理化常数及其波谱数据或标准品作为对照。建立天然化合物数据库十分必要,它可以提供天然产物的各种化学与谱学数据和标准品,将为研究和发发展天然产物提供极大的方便,这使生物测试与化学成分分析同时运作成为现实。

在大量提取方面有2个因素需要考虑,一是工业化,二是实验室条件下进行提取分离,其目的是进一步研究化学结构及生物作用机制。目前应用较多的超临界流体萃取技术是新一代化工分离技术。它是超临界状态下的流体作为溶剂,利用该状态下流体所具有的高渗透能力和高溶解能力萃取分离混合物的过程。它综合了萃取和蒸馏的两种功能和特点,由于其操作温度低、无毒、传质性较好、工艺流程简单、无易燃易爆危险、无三废、能耗低等传统分离技术不可比拟的优点,已广泛应用于医药、化妆品、香料、色素、食品等行业。故在制备提取植物成分用来生物测定时也应加以重视。

目前科学家已致力于用新技术分离复杂的混合物,包括生物机制研究中所要阐明的物质。分离技术的主要方法是色谱法、离心法、膜过滤技术、电泳法(毛细管电泳和凝胶电泳)和尼切(Niche)技术(如GC-TOF-MS)。其中色谱技术在2003年技术市场占有率近47%,估计至2008年在美国生物技术分离系统市场中的占有率会增长11%,达36亿美元^[12]。近年来高效液相色谱技术发展,主要在于高分子填料不断地微粒化,可达纳米级水平,以及手性填料的不断改进和完善,同时检测手段及数据处理系统有突破性进展。目前5 cm长的色谱柱,内装1.7 μm 大小的填充料,完全可以取代常用的15 cm长的色谱柱,内装5 μm 大小的填充料,不仅缩短时间,减少溶剂损耗,而且提高了分离度。提高柱温,可以减少溶剂的黏度,有利于加快流速,增强样品峰的高度,提高了分离度和灵敏度,使色谱周期更短。采用高炭(Hypercarbon)柱,柱温可增至200 $^{\circ}\text{C}$ 。

3 植物药的发展趋势

信息技术、材料科学与生命科学是21世纪的三大前沿科学。医学与药学是生命科学的一个重要分支,也是不可缺少的组成部分。中国在开拓植物药治疗疾病方面已作出了不

可磨灭的贡献。1945—1965年可以说是药物发现的黄金岁月,即抗感染磺胺类药物、抗生素及甾体激素类药物问世,以及癌症治疗药物迅速发展。发现植物药的最高峰期是20世纪50年代末至60年代初。从植物中提取的抗癌药物如长春碱和长春新碱都在这一时期问世,与此同时美国加大力度从植物中寻找抗肿瘤药物,美国国家肿瘤研究所(NCI)曾从世界各地收集了近6万种植物和海洋生物,并从贮存14万种化合物中找出235种关键化合物,后来利用其本身及其结构有关的衍生物开发出抗癌药物。随后相继开发出紫杉醇及喜树碱药物,并发现了从卫矛科植物美登木中所分得一个柄型大环酰胺化合物美登素具有很强的抗癌活性。这表明从天然产物开拓药物具有巨大的潜力。

据报道1981—2002年,从美国出版的《天然产物杂志》中统计共发表了877种新的小分子化合物,其中61%与天然产物有关,涉及治疗主要疾病的降胆固醇类和血管紧张肽转化酶的抑制剂。抗生素类中78%及抗肿瘤药物中74%均来自天然产物或其衍生出来的化合物。显而易见,天然产物占了优势,其不仅为人类治疗疾病提供了药物,还为生理活性化学结构提供了信息,发展了有机化学。所以一直充满活力的天然产物领域是科学家关注的焦点^[13]。

尽管20世纪80年代后开始进入生物技术年代,但天然药物和中药产业同生物药物一样已经成为21世纪最具发展空间的高增值产业。人类现代化的保养方式是回归自然,因此促使传统中医药发展跨入崭新的阶段。美国是全球最发达的国家,但药用植物资源贫乏,90%以上来自国外,所以对它来说,从植物中寻找药用成分的研究是一项耗资大、成本高、周期长、回报率低的工作。可能从经济上考量,近几年来几家主要大的医药企业如默克(Merck)、施贵宝(Squibb)、辉瑞(Pfizer)、礼来(Eli Lilly)、强生(Johnson & Johnson)和先灵(Schering)等相继关闭了天然产物研究与开发部门。而中国植物资源非常丰富,并有中医药治疗和防病的实践经验,同时东方的传统中医药是研究新药的重要信息,并且有优秀的人才资源,廉价的劳动力市场,因此具备了快速发展的良好机遇和基础条件。目前西方国家在开拓药物上的投资越来越昂贵,相对来说中国已构成了廉价的药物开发市场,今后会有越来越多的国外药和制造商进驻中国,因此在21世纪中国将成为世界上最大的创新药物基地之一。这对中国研究创新与发展和开拓植物药市场是极大的良好机遇。

4 展望

随着人类社会的进步和人们对医疗保健日益需求,促使医药工业不断革新与发展,制药工业是当今增长最快的产业之一。医药工业的迅速发展与现代科学技术发展休戚相关,在新世纪,国际上研制药物的新理论、新技术和新工艺将会进一步发展。

2001年人类基因组框架图的完成将为寻找新药开辟新的起点。通过解析人体基因的碱基对序列,搞清基因编码产生的蛋白质的功能,揭示基因碱基对序列对蛋白质产生的影响,进而解决新药研究中正确靶标的关键所在,从而为癌症、糖尿病

和痴呆症等疑难疾病找到专一的有效防治药物提供可能。药物治疗上的魔术弹头包括靶技术在内的技术将不断发展。人类疾病的死亡率将不断降低,延缓衰老,寿命会不断延长。

电脑技术在制药工业中普遍应用的基础上,会加强自动化控制系统,即智能化给药系统。近年来对手性药物在新药创制中越来越被重视,合成药追求单一映体已是一种发展趋势,它在新世纪初叶将会占据化学合成药的主导地位。因有药效的化合物,旋光活性、立体构型及构象对生理活性具有明显的差别。而天然产物大部分是手性,不存在这些问题,反过来可作为合成的先导化合物,这是天然产物在20世纪中的优势所在。

由于人口增长以及科学的进步给人类社会创造了财富,但也会给人们的身体健康带来影响。如在农业上过多地依赖农药;工业的突飞猛进,废气排放增加,使生态环境不断恶化,植物的次生代谢产物也随着变化。因此在21世纪通过植物细胞或组织培养的生物工程取得原料势在必行。由于科学的进步和发展同时也导致人类疾病谱的变化,因此今后在发达国家中对人类生命危害最大的不是传统的传染病,而是非传染性疾病,包括肥胖症、糖尿病、高血压、动脉硬化、心脏病、代谢性疾病、肿瘤、抑郁症和自身免疫性疾病等,以及不可预测与预防的严重自然灾害所造成的各种流行性疾病,所以要加快对急需药物的开发及战略性创新。植物药在其中将大有作为,这是由于人类疾病的预防与治疗均可从植物中找到有效物质,它是开拓药物的重要信息。

在21世纪,医学上将形成结合医学新的医学模式,传统中医药将扮演重要而且是不可缺少的角色,若植物药没有完善的质量标准加以控制,那么传统中医药将失去光彩。因此任何植物药必须是质量可控,这样才能使疗效稳定。

21世纪纳米科技在生物医学方面将发挥重要作用。纳米技术与药学结合所产生的纳米药学是21世纪崭新的前沿科学^[4]。用纳米技术开发的纳米药品具有一系列独特的性能和广阔的应用前景。控释药的一个重要方向是将药物粉末或溶液包埋在直径为纳米级的微粒中,以纳米微粒作为药物载体,将会大大提高疗效,减少副作用。由于纳米微粒比红细胞还小许多,可以在血液中自由运行,因而在疾病的诊断

和药物治疗中将发挥独特的作用。

21世纪是世界制药工业充满生机和剧烈竞争的世纪,由于植物中的生理活性物质可以作为开拓药物的先导化合物,因此它在生命科学中占有独特的地位而引起世界各国科学家的高度重视。从事植物药事业的人们要万众一心,加倍努力,以只争朝夕的精神,研究与创新,应用近代药理学的新理论和新技术,把我国的传统药学提高到一个崭新的水平。

References:

- [1] Beijing Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences. *Sinica Iconographia Cormophytology 1, Editorial Illustration* (中国高等植物图鉴1编写说明) [M]. Beijing: Scientific Press, 1995.
- [2] Editorial Board of China Herbal, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China. *China Herbal* (中华本草) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999.
- [3] Peng H R. *Dictionary of Chinese Traditional Medicine Prescriptions* (中医药方剂大辞典) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.
- [4] Wink M. *Functions of Plant Secondary Metabolites and Their Exploitation in Biotechnology* [M]. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1999.
- [5] Felton M J. Now for antioxidants. Liquid chromatography is one of the top tools for analyzing reactive compounds in foods and health products [J]. *Today's Chem Work*, 2004, 12(8): 20-24.
- [6] Li Y, Yu P L, Chen Y X, et al. Studies on analogs of artemisinin 1. The synthesis of ethers, carboxylic ester and carbonates of dihydroartemisinin [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1981, 16: 429-439.
- [7] Denis J N, Greene A E. A highly efficient practical approach to natural taxol [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 5917-5919.
- [8] Hezari M, Ketchum R E. Taxol production and taxadiene synthase activity in *Taxus canadensis* cell suspension cultures [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1997, 337(2): 185-190.
- [9] Masanaru M. *Plant Tissue Culture: An Alternative for Production of Useful Metabolite* [M]. Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome, 1994.
- [10] Wang J X. Clinical survey of therapeutic diabetes using berberine [J]. *Hebei J Tradit Chin Med* (河北中医), 1990, 12(3): 10.
- [11] Devlin J P. *High Throughput Screening: The Discovery of Bioactive Substance* [M]. New York: Marcel Dekker Publisher, 1997.
- [12] Cleaves K S. Biotechnology separations, separation technology is engineering for the life sciences [J]. *Today's Chem Work*, 2004, 12(1): 17.
- [13] Cutler H G, Cutler S J. *Biologically Active Natural Products: Pharmaceuticals* [M]. Florida: CRC Press, 1999.
- [14] Muller R H. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy: Rationale for development and what we can expect for the future [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 3.

欢迎订阅 2006 年《中国海洋药物》杂志

《中国海洋药物》杂志是由中国科协主管、中国药学会主办、国内外公开发行的全国性科技核心期刊。2001年杂志影响因子在全国1372种科技期刊中居药理学类第一名,并由国内学术成果权威评价检索机构中国科学文献计量评价中心向杂志颁发了3种国家级火炬计划项目收录认定证书。同时还因严格、准确执行《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》而荣获执行优秀奖。

本刊设有研究报告、研究简报、综述、海药临床、海药鉴定、资源开发、海药养殖、水产品综合利用、海洋功能食品、新技术介绍等栏目,可为从事医药卫生、海洋、水产、营养、化学等方面的专业人员提供帮助和参考。

本刊为双月刊,56页,每期订价7.50元,全年45.00元,国内邮发代号24-57。

国外发行:中国国际图书贸易总公司(北京399信箱,100044),欢迎广大作者、读者到当地邮局订阅。

地址:青岛市莱芜二路2号甲 邮编:266003 电话:(0532)88083130 传真:(0532)88083130

E-mail: qdhaiyao@public.qd.sd.cn