

## · 中药现代化论坛 ·

## 中草药化学成分的研究

杨秀伟

(北京大学药学院天然药物学系 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京 100083)

**摘要:**“中草药”是“中药”和“草药”的合成词,虽然“中药”和“草药”就其本质来讲皆源于天然的植物、动物和矿物以及人工创造的生物材料和仿生材料,但两者药用含义有很大的区别。“中药”是以中医药理论为指导使用的药物,有坚实的临床基础和确切的疗效,亦有源于临床实践的独特理论体系。尽管西方药理学发展迅速并逐渐取代了世界上大多数国家的民族药理学,但中药依然显示出强大的生命力,并正以历史上未曾有过的速度发展,因此,应坚信中草药中存在疾病预防和康复的物质基础。为了揭示中草药的物质基础,即中草药化学成分,人们尝试了许多方法和途径,各有长短,系统性分析和总结这些方法和途径对于中草药化学成分的深入研究和中草药资源的可持续利用皆有重要意义。

**关键词:**中药;草药;化学成分

**中图分类号:**R28

**文献标识码:**A

**文章编号:**0253-2670(2007)07-0961-09

## Studies on chemical constituents in Chinese herbal medicine

YANG Xiu-wei

(Department of Natural Medicines and the State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs,  
School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China)

**Abstract:** The word of named “Chinese herbal medicine” (CHM) is a compound word or an expression which has included the combined meaning of traditional Chinese medicinal materials (TCMM) and herbal medicine (HM). The contained entitative means for TCMM and HM are far different in medicinal use, though they are both the origin from plants, animals, some minerals, and a few artificial biomaterials or biomimetic materials. TCMM has been used under the guidance of the traditional Chinese medicine (TCM) theories and has its firm clinical foundation, significant therapeutic effect, and unique system of theory based on the clinical practice. Although the western modern medicine has developed promptly and superseded the national and folk medicines gradually among most countries, TCMM still stands steadily and is bursting with great vitality in the pharmaceutical field all over the world. Nowadays, it is developing more rapidly than at any other times in the past. Therefore, it is in the full conviction that the substantial basis and active chemical constituents or components are present in CHM used for the prevention, cure, and healing of various diseases. It is this conviction that leads us to study the chemical constituents or components exhaustively in order to deeply reveal them by a variety of assessment methods and ways which possess the merits and demerits during the tentative use for a long time. So it is very important to systematically summarize and develop these methods and ways for further research of the chemical constituents and sustained utilization of the biological resources of CHM.

**Key words:** traditional Chinese medicinal materials (TCMM); herbal medicine (HM); chemical constituent

“中草药”是“中药”和“草药”的合成词,虽然“中药”和“草药”就其本质来讲皆源于天然植物、动物和

矿物以及人工创造的生物材料和仿生材料,但两者药用含义有很大的区别。“中药”是以中医药理论为

收稿日期:2007-03-07

作者简介:杨秀伟(1958—),男,吉林省长春市人,日本国立富山医科药科大学药理学博士,北京大学药学院教授、博士研究生导师,天然药物及仿生药物国家重点实验室研究员,天然药物化学专业,主要从事有生物活性和毒性天然化合物的研究及其化学结构的生物转化。 Tel:(010)82805106 E-mail:xwyang@bjmu.edu.cn

指导,千百年来人种药理学(ethnopharmacology)临床实践的辉煌沉淀。“草药”的药用依据包括:①根据系统生物学的观点,同源科、属、种、生物(包括器官、组织等)药用价值相近;②民间传说或土著民族习用;③生物活性的现代筛选(包括整体筛选和离体筛选)等。无论是“中药”还是“草药”,唯物论者认定其存在疾病预防、治疗和康复的物质基础。古有“炼丹术”,今有化学成分研究,都反映了中草药的预防、治疗和康复疾病的物质基础是化学物质,至于这些化学物质所起的作用是“君”、“臣”、“佐”、“使”的关系,还是其他方式的“相互作用”,则是生物医学复杂体系和中草药复杂体系中的科学问题。因此,中草药化学成分的研究既是基础科学问题,亦是中草药现代研究的核心问题。中草药化学成分是中草药有效性、效应性/毒性的载体,而作用的化学实体或是原形,或是其代谢产物,或是诸多化学成分共同作用或相互作用。综观世界范围内中草药(或传统药物)化学成分的研究,其方法主要有以下几个方面。

### 1 基于动植物化学成分研究方法的中草药化学成分研究

生命有机体内存在可以分类、但难以计数的化学物质,构成了生命的化学世界。这些化学物质既然可以分类,就有某些共同的属性,这是动植物化学成分研究的基础。因此,动植物化学工作者们最简单的思维模式是依据其化学成分的物理性质和化学性质进行分离,然后逐个研究、认识、再归类,包括化学结构、物理和化学常数、生物活性等。沿袭这种模式,中草药化学成分的研究取得了巨大成绩,一系列基本的、新颖的化学结构被阐明,丰富了生命中化学世界结构多样性的认知,孕育了它们可能各具特色的生物活性——生物活性多样性,为人类利用这些动植物带来了无限商机。在基于动植物化学成分研究方法的中草药化学成分研究中,基本的程序是从总提取物开始,然后根据其中化学物质在两相中的分配系数进行固-液萃取或液-液萃取,萃取的目标化学物质可以是原形化学物质,亦可以是其人工衍生物。随后利用各种色谱技术对萃取组分中的化学物质进行纯化分离,得到单一化学成分,最终确定化学结构。如吗啡碱、麻黄碱、秋水仙碱等是较早发现的有生物活性的化学成分,随后发现的有生物活性的还有长春花碱、紫杉醇、喜树碱,以及根据鬼臼毒素结构改造的抗癌药物依托泊苷(etoposide, vepeside, VP 16-213, 足叶乙苷, 鬼臼乙叉苷)和替尼泊苷(teniposide, VM-26, vumon, 鬼臼甲叉苷, 威猛)等。

这种模式是研究中草药化学成分的最基本的模式,无法摆脱,以下叙述的几种模式皆潜移默化地渗透着这种模式的影子。

### 2 基于生物亲缘关系的中草药化学成分研究

经典的生物类群分类将生物分成界、门、纲、目、科、属、种等,从上到下有一定的亲缘关系。科、属内物种亲缘关系越近,所存在的化学物质的亲缘关系亦越近。如自 1890 年研究人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 化学成分开始,科学家们已从生长在大洋彼岸的西洋参 *P. quinquefolium* L.、三叶人参 *P. trifolium* L. 到生长在欧亚大陆的人参、三七 *P. pseudo-ginseng* Wall. var. *notoginseng* (Burk.) Hoo et Tseng、喜马拉雅人参 *P. pseudo-ginseng* Wall. ssp. *himalaicus* var. *angustifolius* 中分离得到原人参二醇型皂苷和原人参三醇型皂苷,它们同分类为人参属(*Panax* L.)。又如分类为七叶树属(*Aesculus* L.)的生长在欧洲的欧洲七叶树 *Aesculus hippocastanum* L. 种子中含有丰富的有生物活性的七叶树皂苷(escins)<sup>[1]</sup>,籍此为线索,从生长在我国中华七叶树 *A. chinensis* Bunge<sup>[2~4]</sup>、天师栗 *A. wilsonii* Rehd.<sup>[5]</sup>、浙江七叶树 *A. chinensis* Bunge var. *chekiangensis* (Hu et Fang) Fang<sup>[6]</sup>和长柄七叶树 *A. assamica* Griff.<sup>[7]</sup>等种子中也分离到大量的七叶树皂苷。同属且生长在日本的日本七叶树 *A. turbinata* Bl.<sup>[8~10]</sup>、生长在美国得克萨斯州的红色七叶树 *A. pavia* L.<sup>[11]</sup>、生长在印度和尼泊尔的印度七叶树 *A. indica* L.<sup>[12,13]</sup>等虽然生长地域不同、生态环境各异,但皆以七叶树皂苷为主要成分。泽泻科(*Alismataceae*) 4 个属植物进化层次依次为刺果泽泻属(*Echinodorus* Rich.)→慈姑属(*Sagittaria* L.)→泽泻属(*Alisma* L.)→泽苔草属(*Caldesia* Parl.),典型的主要成分结构如图 1 所示。这些范例皆基于生物亲缘关系来研究其化学成分,寻找有用类型的化学物质。

### 3 基于生物合成途径的中草药化学成分研究

动植物体内存在的有机化合物一般可分为初级代谢物(primary metabolites, organism metabolites)和次级代谢物(secondary metabolites)。次级代谢物有些情况下并非是其生长发育所必需的小分子有机化合物。此外,它们的产生和分布通常有种属、器官组织和生长发育期的特异性,是动植物在长期进化过程中对生态环境适应的结果之一,对动植物在其生态系统中的生存起重要作用(如抗虫、抗病、异株相克、吸引昆虫授粉、与共生微生物相互作用

用等)。在器官组织特异性上,如对生物碱来说,从木质部鉴定出的类型有烟碱类和莨菪烷类生物碱,而从韧皮部鉴定出的有喹诺里西啉(quinolizidine)、吡咯里西啉(pyrrolizidine)、乌头碱(aconitine)和多羟基(polyhydroxy)类生物碱等<sup>[14]</sup>。虽然动植物次级代谢物种种类繁多,化学结构迥异,但其在代谢链条上有相互关系或有因果关系。如图 2 所示,7β-羟基吴茱萸碱(7β-hydroxyrutaecarpine)、吴茱萸次碱

(rutaecarpine)、吴茱萸碱(evodiamine)、去氢吴茱萸碱(dehydroevodiamine)和 N-甲酰基二氢吴茱萸次碱(N-formyldihydrorutaecarpine)的生物合成链条上,即有相互关系亦有因果关系。人参中丙二酰基人参皂苷(malonylginsenosides)Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>、Rc 和 Rd 亦是典例之一。现已从含有黄酮苷类化合物的草药中寻找到了许多葡萄糖基 C<sub>6</sub>-OH 与丙二酸缩合成酯的天然产物。

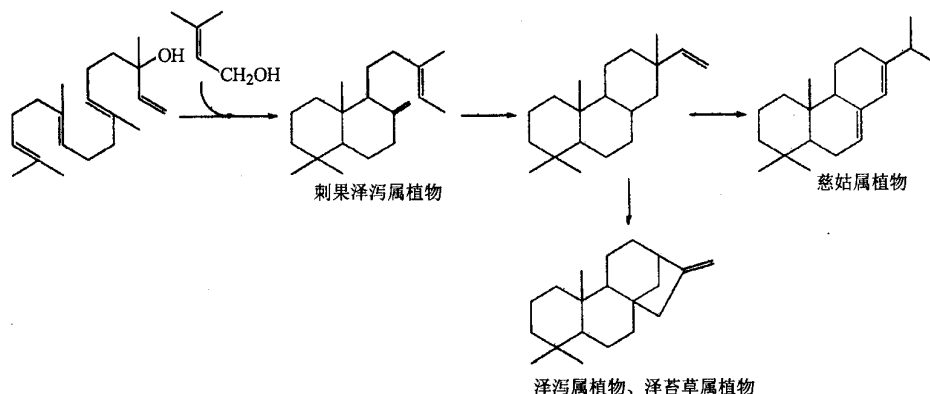


图 1 刺果泽泻属、慈菇属、泽泻属和泽苔草属植物中主要的典型化合物类型

Fig. 1 Type of main components in plants of *Echinodorus* Rich., *Sagittaria* L., *Alisma* L., and *Caldesia* Parl.

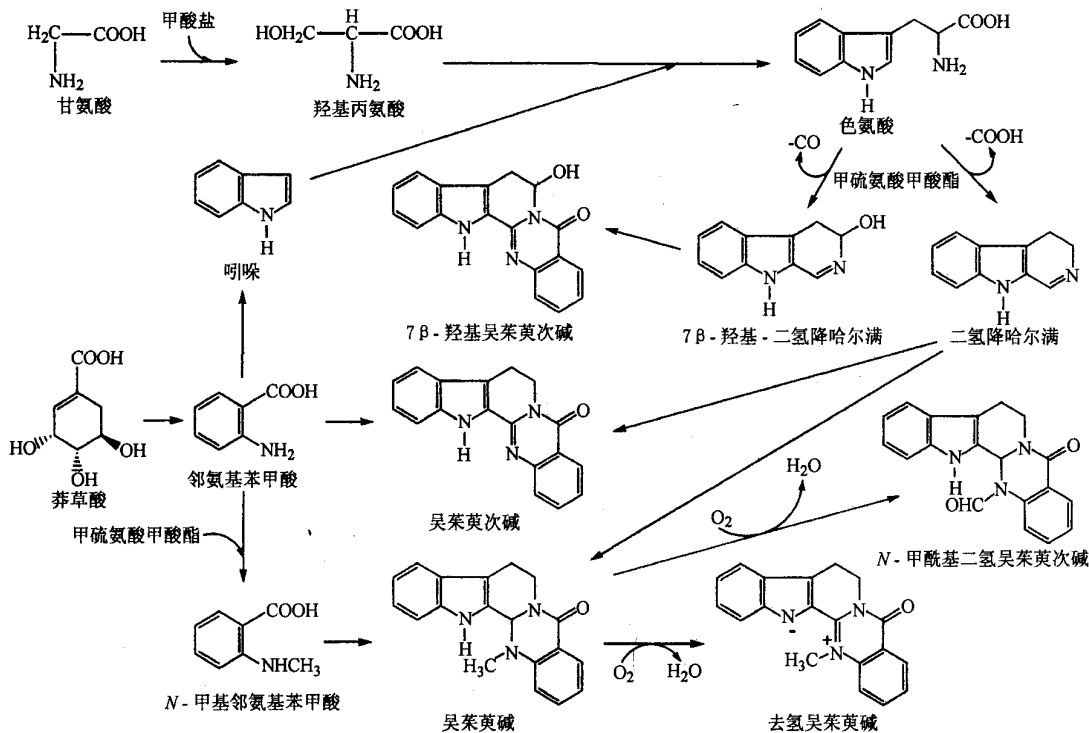


图 2 吴茱萸中吲哚类生物碱可能的生物合成途径

Fig. 2 Biosynthetic pathway of indole alkaloids in *Evodia rutaecarpa*

#### 4 基于动植物代谢组学的中草药化学成分研究

生物代谢组学的概念起源于微生物<sup>[15]</sup>,其后是植物<sup>[16]</sup>。以植物为例,植物代谢组学是对植物的某一

组织或细胞在特定生理时期内所有代谢物进行定性、定量分析,用来观察植物在环境条件改变下的代谢物变化(包括代谢物种类与量的变化),根据相关联代谢

物质和量的变化来推测相应的代谢途径和代谢网络。其特点是以组群指标分析为基础,以高通量检测和数据处理为手段,以信息建模和系统整合为目标,从宏观角度研究生物机体的生化变化,最终达到监控和评价基因功能<sup>[17]</sup>。植物代谢产物是基因表达的最终产物,基因表达上微小的变化亦可导致代谢物的大幅度改变。但已有的一些研究结果表明即或个体中每种代谢物的量变化较大,其各组间的比值亦能保持稳定,提示植物中的代谢物虽然种类繁多,但互相关联;植物利用复杂、精细的机制来维持体内主要代谢物相对稳定,构建了一个天然组合化学库。从药用植物利用价值上考虑,保证了其药效的稳定或固有性。因此,利用植物代谢组学对代谢途径一系列底物、产物、中间体和关键酶的研究成果,大大缩短了中草药有效化学成分研究的周期。如从代谢组学的观点出发,采用 LC-MS 对中药黄芩进行研究,发现 2 000 个化学成分,鉴定了其中 781 个化学结构<sup>[18]</sup>,为其药效物质基础的研究提供了线索。

在植物药化学成分关键酶上,已明确的有黄酮合成酶 [flavone synthase (酶基因家族: 2-氧代戊二酰酯依赖性二氧化加氧酶 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases)]、乙酰辅酶 A: 苄醇乙酰基转移酶 [acetyl-CoA: benzylalcohol acetyl transferase (酰基转移酶 acyl transferases)]、S-腺苷甲硫氨酸: 水杨酸甲基转移酶 [S-adenosylmethionine; salicylic acid methyl transferase (羧甲基甲基转移酶 carboxymethyl methyltransferases)]、DIBOA 羟化酶 [DIBOA hydroxylase (细胞色素 cytochromes P450)]、矮牵牛花 *Petunia An9* 基因 [谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione-S-transferases)]、小檗碱桥环酶 [berberine bridge enzyme (亚甲基桥环形成酶 methylene bridge-forming enzymes)]、异黄酮还原酶 [isoflavone reductase (还原型烟酰胺腺苷二磷酸依赖性脱氢酶 NADPH-dependent dehydrogenases)]、(异)丁香酚-O-甲基转移酶 [(iso) eugenol-O-methyltransferase (O-甲基转移酶 O-methyl transferases)]、萜合成酶 [stilbene synthase (多酮合成酶 polyketide synthases)] 和芳樟醇合成酶 [linalool synthase (萜合成酶 terpene synthases)]。明确这些酶的器官、组织、亚细胞、细胞核等的定位和活跃条件等,对于在特定部位、不同环境条件、不同生长发育期寻找所期待的有效成分具有重要意义。

## 5 基于生物活性的中草药化学成分研究

研究中草药化学成分的目的是阐明其生物活性 (包括有效性和毒性) 物质基础,因此以简单、灵敏、可靠的生物活性测定为指导的分离,在分离的每一阶段对所得组分进行生物活性测定,追踪其活性部位至活性单体。本法目标明确,易从大量的天然产物中“锁定”目标化合物。传统的生物活性测试模型主要为离体器官和整体动物,近年来发展的高通量筛选应用分子、细胞水平的生物活性筛选方法,通过自动化手段对大量的样品进行生物活性检测,每天可检测数千份甚至上万份样品。高通量分离和制备、高通量结构鉴定与高通量生物活性筛选相结合的中草药生物活性成分研究方法加快了中草药化学成分研究的步伐。高通量分离技术包括平行分离色谱、序列分离色谱和串联色谱技术等,亲和色谱法显示了在中草药生物活性成分研究上的诱人前景<sup>[19]</sup>。在本法应用上有 3 个值得注意的问题: ① 中草药提取物 (即或粗提物和各组分) 成分复杂,检测中容易出现假阳性结果,不宜直接用于高灵敏、微量的高通量生物活性筛选。可先采用按极性分离的梯度洗脱或通过不同色谱填料的串联使用和自动化控制技术把中草药提取物快速分离成数个含有不同成分或类群的部位,而后直接用于高通量活性筛选,指导生物活性成分的进一步分离。所得到的活性成分群 (或单体) 亦可与色谱-波谱技术联用,直接快速鉴定其中化学成分的结构或获取有价值的结构信息,指导下一步的研究。② 即使严格按照生物活性测试指导分离,最后亦可能得不到有生物活性的化合物或其生物活性减弱。从假阳性中鉴别出真正的苗头化学物质可采用在检测前剔除蛋白质、多糖、鞣质、脂肪酸、脂质等。③ 按照生物活性测试指导分离,但最后得不到有生物活性的化合物不等于假阳性,相反,提供了化合物之间可能存在相互作用或整体条件下的代谢活化等重要信息。

## 6 基于用途的中草药化学成分研究

目前已知微生物次生代谢产物达 1 500 余个,动物次生代谢产物达 2 500 余个。最多的是植物,预计超过 20 万个<sup>[20]</sup>,如已统计的近 5 万个次生代谢产物中生物碱  $1.2 \times 10^4$  个、萜类  $3 \times 10^4$  个、苯丙素类 2 500 个、其他 2 500 个<sup>[14]</sup>。仅在拟南芥 *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. 中预测可达 5 000 余个,目前初步阐明的达 10% 左右<sup>[21]</sup>。理论上计算,自然界药性 (drug-like) 化合物的数量是  $1 \times 10^{63}$  个。若将它们按每个化合物用一个分子的质量来计算,可能生成类药性化合物的质量总和将是  $1 \times 10^8$  个太阳

的质量,此谓自然界的化学空间。迄今可以查到类药性化合物的数量为 $1 \times 10^7$ 。因此,从开发与利用的实用角度出发,基于用途来研究中草药化学成分是一条捷径之路,如含有紫杉醇类资源植物化学成分的研究。1958年美国NCI发起一项历史20余年的筛选3.5万多种植物提取物的计划,1963年筛选到短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt. 皮提取物,并入选进一步研究,1964年通过KB细胞毒实验证明其抗肿瘤活性,1966年用Walker 26、P1534和L1210等白血病模型在体证明其抗白血病活性,1969年确定了紫杉醇为其活性成分,1971年报道了紫杉醇的化学结构,1974年用恶性黑色素瘤B16进行研究,1977年正式开始临床前确定,1978年和1979年相继报道了其对迅速分裂的肿瘤细胞有丝分裂纺锤体毒性机制和稳定微管、防止微管解聚的作用。1980年确定了紫杉醇的剂型和进行毒性研究,1983—1987年和1987—1989年分别完成了I期和II期临床试验,1990年转入III期临床试验,1992年12月29日美国FDA批准紫杉醇用于治疗晚期卵巢癌。其间,美、日、法、德、中等国的药理学家和药物化学家进行了大量研究,引发了对欧洲红豆杉 *T. baccata* L. (分布于欧洲至非洲的阿尔及利亚、伊朗北部和喜马拉雅山)、短叶红豆杉(阿拉斯加东部海岸至Monterey海湾、加利福尼亚)、加拿大红豆杉 *T. canadensis* Marsh(加拿大纽芬兰省至马尼托巴省、新斯科舍省南部,从美国新英格兰山地至弗吉尼亚州西部和肯塔基州东北部、印第安纳州中西部、伊利诺斯州北部和衣阿华州的东北部)、红豆杉 *T. chinensis* (Pilger) Rehd. (甘肃南部、陕西南部、湖北西部、四川、浙江)、南方红豆杉 *T. chinensis* (Pilger) Rehd. var. *mairei* (Lemée. et Lévl.) Cheng et L. K. Fu(台湾、福建、浙江、安徽、江西、湖南、湖北、陕西南部、四川、云南、贵州、广西和广东)、东北红豆杉 *T. cuspidata* Sieb. et Zucc. (美国蒙大那州、日本、朝鲜半岛,中国黑龙江东南部、吉林东北部和辽宁东部)、杂种红豆杉 *T. media* Rehd. (加拿大)、西藏红豆杉 *T. wallichinana* Zucc. (西藏、云南和西双版纳)和云南红豆杉 *T. yunnanensis* Cheng et L. K. Fu(云南西北部和西藏雅鲁藏布江流域)等化学成分的研究,迅速变成了自发的国际联合行动。研究表明:欧洲红豆杉、短叶红豆杉、杂种红豆杉的针叶和树皮中紫杉醇的量分别为0.0043%和0.0068%、0.0110%和0.0030%、0.0130%和0.0350%,红豆杉、南方红豆杉、东北红豆杉和云南红豆杉等枝叶

中紫杉醇的量分别为0.0025%、0.0030%、0.0038%和0.0100%。由于资源和紫杉醇量的限制,与紫杉醇相伴而存在的一系列衍生物的结构得到确定并进行了相互转化研究。以紫杉醇生产为中心,红豆杉的胚胎、芽、根、愈伤组织、细胞悬浮、体细胞胚胎发生及胚性细胞悬浮、细胞固定化等培养和基因工程、人工栽培等相继展开。其他的研究如麻黄根与麻黄素、喜树的果与茎皮、人参与绞股蓝、贝母与平贝、乌头与附子等。

## 7 基于“循证药理学”的中草药化学成分研究

传统药理学(包括中药学)是人种药理学的辉煌结晶,几世纪以来一直直接用于人体疾病的防治和康复,甚至在现代意义上的筛选开始之前就已经成功地完成了为各种应用目的的临床试验,只是规范化与不规范化的临床试验的区别,带有明显的时代性和特色标准性。按现代药理学标准,多需科学“循证”。在“循证中药学”(evidence-based science of Chinese materia medica)研究中,随着人们现代科学意识的增强,对中药中存在疾病防治和康复的化学物质基础的认识渐于趋同。在中药体系中,无论是藏药,还是蒙药、维药、苗药、彝药,也都存在科学“循证”的问题。因此,“循证中药学”研究将带动中药化学成分的研究。实际上,在“循证中药学”或“循证药理学”的概念出现之前,科学工作者对传统药物物质基础的研究多半属于科学“循证”的范畴,只因传统医学理论的药效学模型发展滞后于物质基础研究方法、手段的发展,客观上出现脱节。在该方面的研究,如从人参中寻找活血化瘀物质基础证据,从马钱子、乌头、附子、蟾酥等中寻找毒性物质基础证据,从麻黄根和麻黄草寻找两者作用不同的物质基础证据,从云南白药中寻找止血单味药之一七叶一枝花进而发展到治疗“漏漏”的新药“宫血宁”等。

服用蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. 可引发病人的外周胆碱能副作用,提示该植物内存在兴奋胆碱能功能的有效成分;从中纯化出的石杉碱甲和石杉碱乙是迄今在植物内发现的强效、高选择性的新一代乙酰胆碱酯酶抑制剂,可用于治疗老年性痴呆。近年国内临床研究发现石杉碱甲对多发梗死性痴呆、血管性痴呆、弱智等的学习、记忆障碍亦有治疗作用。鬼臼 *Sinopodophyllum emodi* (Wall.) Ying 中医用于除风湿、利气血、通筋骨、治咳嗽。目前有许多国家使用鬼臼治湿疣,我国也不例外。2002年美国疾病控制中心提出的治疗湿疣指导方针,就包括应用鬼臼治疗方法。二十五味鬼臼丸是

传统的藏医古验方,详载于贡智元旦嘉措所著《藏医临床札记》一书,是藏医治疗各种妇科疾病的首选药物。“循证”化学物质基础研究表明,鬼臼中的鬼臼毒素(podophyllotoxin)为有效成分,鬼臼素外用通过抑制人乳头瘤病毒感染细胞的有丝分裂增殖过程,使之坏死脱落,从而起到治疗尖锐湿疣的作用。鬼臼毒素亦是毒性成分,1820年至1942年的《美国药典》记载着鬼臼树脂(podophyllin,北美鬼臼 *Podophyllum peltatum* L. 根和根茎的乙醇提取物)作为泻药和利胆药使用,当发现了其严重的胃肠毒性作用后,于1942年从《美国药典》中剔除。鬼臼毒素在毒性剂量下从黏膜表面吸收,产生恶心、呕吐、腹泻,谵妄、昏呆和昏迷;小鼠口服鬼臼毒素的LD<sub>50</sub>为90 mg/kg,腹腔注射的LD<sub>50</sub>为5~30 mg/kg;小鼠腹腔注射鬼臼毒素葡萄糖苷的LD<sub>50</sub>大于200 mg/kg<sup>[22]</sup>。但鬼臼毒素有良好的抗肿瘤作用,后经结构改造成依托泊苷和替尼泊苷在癌症治疗和抗病毒上有许多优越性,其毒副作用与原形药物不同。

#### 8 基于炮制方法的中草药化学成分研究

炮制是中药的再加工过程,已有的研究表明中药炮制不仅是一个简单的物理化学过程,亦蕴涵复杂的化学过程。由于外源提供了热能或化学反应溶剂条件等,使本来就具有化学结构多样性的中药成分更加复杂化。当然,不能排除向趋同物质结构转化的可能,使复杂体系简单化。白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 为常用中药,炮制方法有炒、麸炒轻品、麸炒黄品和麸炒焦品。与生白术比较,炮制品中白术内酯 I 的量明显高于生品,麸炒黄品的量最高;麸炒轻、麸炒黄中白术内酯 III 的量升高,麸炒焦中量有所下降;麸炒轻中白术内酯 II 的量基本不变,炒黄、麸炒黄、麸炒焦中量略有增加,存在苍术酮向白术内酯 I、II 和双白术内酯的转化。但炒制时间长、温度过高,则使白术内酯 III 的量下降,转化为白术内酯 II。从生物活性试验结果推论白术内酯是白术健脾、运脾的有效成分之一<sup>[23]</sup>。蒸制和硫磺熏制都对菊花化学成分有很大影响,硫磺熏制白芍还有新化合物生成<sup>[24~26]</sup>。马钱子 *Strychnos nuxvomica* L. 砂炒不但使马钱子碱(brucine)、土的宁(strychnine)转化为马钱子碱 N-氧化物(brucine N-oxide)、土的宁 N-氧化物(strychnine N-oxide),而且还能产生相应的裂环化合物异马钱子碱(isobrucine)、异土的宁(isostrychnine)、异马钱子碱 N-氧化物(isobrucine N-oxide)、异土的宁 N-氧化物(isostrychnine N-oxide),马钱子碱还能转化为 2-

羟基-3-甲氧基土的宁(2-hydroxy-3-methoxystrychnine)<sup>[27]</sup>。生物活性试验结果表明,这些转化是毒性降低的过程。以这些转化结果为线索,发现生品马钱子中亦含有微量的异马钱子碱、异马钱子碱 N-氧化物和异土的宁 N-氧化物<sup>[28]</sup>,但没有发现其他的转化产物。本项研究说明炮制品化学成分的研究结果可指导生品化学成分的研究。

#### 9 基于复方配伍规律的中草药化学成分研究

中药复方是指在辨证审因决定治法之后选择合适的药物,酌定用量,按照组成原则妥善配伍而成的一组药物,有其规律性或逻辑性及严密性,君、臣、佐、使分明,君药有不可替代的作用,其他药味左右逢源。在由附子(君药)、甘草和干姜组成的四逆汤的研究中,对附子与甘草、附子与干姜和 3 味药配伍前后主要有效成分进行定性、定量分析的结果表明,附子与干姜配伍时,有毒的乌头碱类成分量升高;附子与甘草配伍时,乌头碱类量降低<sup>[29]</sup>。证明中医“附子无干姜不热,得甘草则缓”的理论具有科学性。利用电喷雾串联质谱技术从四逆汤中检测到了苯甲酰单酯型、双酯型和脂类生物碱等 18 种二萜生物碱,并明确其中苯甲酰乌头原碱等单酯型生物碱是四逆汤中的主要生物碱成分<sup>[30]</sup>。此与生品附子中生物碱的组成比例不同,苯甲酰乌头原碱和乌头原碱两类水解产物毒性极小,但仍有药理活性。

基于复方配伍规律的中草药化学成分研究的基本思路是在中草药功效归类和某一或某些中药在复方中出现的频度研究的基础上进行取舍,确定目标药物;或者通过拆方研究寻找方中主要作用药物进行研究。目前比较成功的案例全是当归芦荟丸治疗慢性粒细胞白血病的研究和癌灵 1 号的研究<sup>[31]</sup>。当归芦荟丸有泻肝作用,治疗慢性粒细胞白血病有效。从方中去除麝香,疗效不减;去除青黛或芦荟,无一有效;再用白血病小鼠 L-7212 筛选,发现抗白血病作用的是青黛一味中药。深入研究发现青黛中的有效成分为靛玉红,又经结构修饰优化成异靛甲。异靛甲疗效更高,毒性更小。民间用于治疗淋巴结核与癌症的有效验方中多含有砒石、砒霜、轻粉、蟾酥等药物,在癌灵 1 号注射液研究中,将原方分成两组进行体外抗肿瘤实验。第一组由砒霜、轻粉组成(癌灵 1 号注射液);第二组由砒霜、蟾酥组成(癌灵 2 号注射液)。癌灵 1 号和 2 号皆有抑瘤活性,但连续注射 1 号常出现蛋白尿,有肾脏损害发生,故去除轻粉;注射癌灵 2 号血压即刻升高,临床表现剧烈头痛,可能是蟾酥的作用,故去掉蟾酥。结果只保留了砒霜,通

过化学提纯  $As_2O_3$  成为“以毒攻毒”的癌灵 1 号注射液,从实验和临床观察其疗效并无降低。通过分子生物学研究证明,  $As_2O_3$  能诱导肿瘤细胞分化和凋亡,从而使  $As_2O_3$  治疗白血病得到了国际上的认可,确定了砒霜治疗白血病的地位。

### 10 基于体内过程的中草药化学成分研究

中草药化学成分产生生物活性包含了原形化合物或其人体内的代谢产物及其诸种化学物质的相互作用,近年来越来越多的研究表明人体内环境对中草药化学成分的活化在其产生生物活性方面起着重要作用<sup>[32]</sup>。人参皂苷化合物 K 在肝脏的脂肪酸酯代谢产物生物活性的揭示,证明人参中的人参皂苷  $Rb_1$ 、 $Rb_2$ 、 $Rc$  和  $Rd$  (包括丙二酰基  $Rb_1$ 、 $Rb_2$ 、 $Rc$  和  $Rd$ ) 等皆是人参的生物活性物质<sup>[33]</sup>。在毒性成分研究方面,自 20 世纪 70 年代黄樟醚(safrole)的基因毒性机制(图 3)被提出以后,引起了对一系列具有烯丙基结构的苯丙素类化合物的广泛研究,如甲基丁香酚(methyleugenol)、爱草脑(estragole)、榄香脂素(elemicin)和肉豆蔻醚(myristicin)等。由于爱草脑存在于许多香料中,备受重视,并提出了基因毒性机制<sup>[34]</sup>。上述其他具有烯丙基结构的苯丙素类化合物亦有相同的基因毒性机制,其共同的特点是经肝脏细胞色素 P450(CYP450)药物代谢酶作用产生 1'-羟基代谢产物,后者与肝脏 DNA 形成共价结合物而导致基因毒性。人体 CYP450 亚家族中有此作用的可能是 CYP2E1 和 CYP2C9<sup>[35,36]</sup>。服用这些苯丙素类化合物或含有这些化合物的中草药及其制剂的本身即可诱导这些酶的活性。但是,具有丙烯基结构的苯丙素类化合物如异黄樟醚(isosafrole)、茴香脑(anethole)和甲基异戊丁香酚(methylisoeugenol)因不能被代谢为 1'-羟基代谢产物,故不呈现基因毒性<sup>[37]</sup>。这些研究工作带动了对具有潜在致基因毒性和致癌性危险的烯丙基结构类天然产物的广泛筛查。有许多中草药中含有这类化合物,如细辛、石菖蒲、八角茴香、肉豆蔻<sup>[32,38]</sup>等,应予以警惕。马兜铃酸性肾病<sup>[32,38]</sup>的发现,带动了对含有马兜铃酸类化合物的中草药化学成分的深入研究。此外,基于体内过程的中草药化学成分的研究<sup>[39]</sup>,有助于确定中草药中的前药(prodrug)和类药(drug-like)。

### 11 基于结构性质的中草药化学成分研究

生物按精细的生物合成途径产生次生代谢产物,为寻找有用的天然化合物提供了理论依据。但是,这些次生代谢产物的结构还可能受环境条件的影响而发生一定的变化,转化为其他的化合物。如已

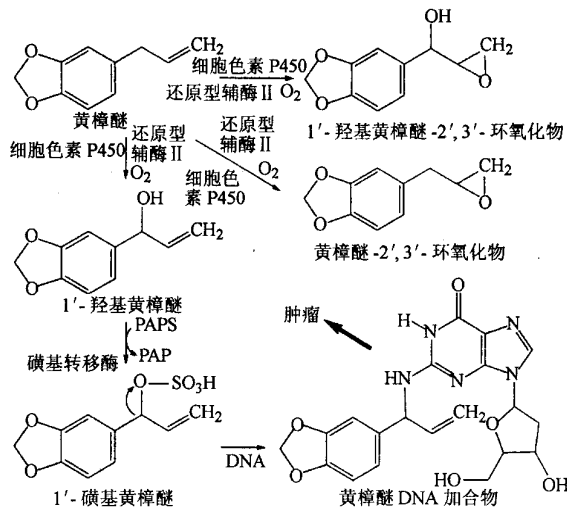


图 3 黄樟醚的基因毒性作用物质的产生机制

Fig. 3 Mechanism on transforming safrole into safrole DNA adduct

知降三萜类化合物柠檬苦素(limonin)的呋喃醚环在紫外线照射下可转化为呋喃内酯环。迄今,已从中药吴茱萸中分离得到了许多柠檬苦素类化合物,如吴茱萸内酯醇(evodol),推测吴茱萸中可能亦含有相应的呋喃内酯环类化合物。以此结构性质为依据,现已从疏毛吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 和吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. 中寻找到了相应的化合物石虎柠檬素 A(shihulimonin A)和吴茱萸内酯素(evodirutaenin)<sup>[40]</sup>。

### 12 结语

中草药与一般的动植物不同,基本上属于先是有一定的药用价值,然后进行化学成分研究。西方国家青睐中草药的原因之一在于从经过了人种药理学实践总结出来的中草药中能够寻找到目标性强的生物活性化合物。由于中药的传统用药习惯为口服,推测中药中的活性物质多为小分子化合物,因为诸如多肽、多糖等经过消化道时将发生不同程度的降解或代谢,大分子鞣质和木质宁不能被吸收,能进入体循环的基本上属于小分子化合物。回顾近 20 多年来国际上新药研制的历史,1981—2002 年上市的 877 种小分子新化学实体药物中来源于天然产物的就占 61%,其中 6%直接来源于天然产物,27%系天然产物的衍生物,5%系天然产物药效团的合成物,23%是根据天然产物结构进行模拟设计的合成物<sup>[41]</sup>。在 2000—2002 年,全世界 35 个新药中,与天然产物相关的新药分别为当年上市新药总数的 40%(2000 年)、24%(2001 年)和 26%(2002 年);15 个上市,15

个进入 III 期临床<sup>[42]</sup>。其中,美国、欧洲和日本的 15 个新药中,抗疟新药蒿乙醚(arteether)是以青蒿中的青蒿素(artemisinin)为先导半合成的;治疗轻中度阿尔茨海默病新药加兰他敏(galantamine)是从雪花莲和水仙中提取的;遗传性 I 型酪氨酸血症治疗新药尼替西农(nitisinone)是从桃金娘科植物橙色红千层 *Callistemon citrinus* (Curt.) Skeels 中分离得到的薄子木酮(leptospermane)为先导合成的。小分子化合物依然是今后创新药新研发的主体,而中草药是难得的天然资源。回顾近 10 年来的中药现代化研究,由于大多没有明确的分子靶点,有些作用机制尚不清楚,所以基本上是在一些疾病模型上部分验证了其治疗作用;许多中药的研发无法依照现代创新药物从先导物发现、优化到候选药物的主要历程进行,系统性构效关系的研究亦几乎不能进行;缺乏系统性临床前吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADMET)研究,大多口服中药在基本的生物利用度都不清楚的情况下即进入了临床研究,导致临床表现不稳定。采取科学的方法系统性研究中草药化学成分,有助于上述缺憾的改观。中草药有效成分和有毒成分不清,是限制中药现代化的关键瓶颈问题之一。回顾我国中草药化学成分的研究,已有较长的历史;涉及中药多,中药涉及提取多。但是,研究者往往热衷于新化合物的发现,忽视对其深入探讨。如我国科学家发现的青蒿素,疗效更高的衍生物的研究在我国比较少见;喜树碱是在我国特有植物喜树中发现的新抗癌成分,我国最早用于临床,但研究其衍生物并将其研制成新药的则是国外的研究机构,产品的原料喜树碱又取自我国或由全合成得到;长春花碱及其类似物的研究在我国亦不多见,值得反省。由于从中草药中发现高活性新化合物的几率越来越小,以已知活性成分为先导物在新药研发中所占的比例越来越大,是值得重视的方向。近年来,科学家在中草药来源的新药的研究领域取得了显著进展,由中草药提取物制成的某些药物已逐渐被各国接受。我国一些特有的中草药已被用于制药并在国际市场上市。这些皆为中草药化学成分的研究提供了良机。以中草药生物活性成分研究结果为依据,集约化开发与利用中草药资源,对其可持续性利用有重要意义。

#### References:

[1] Yoshikawa M, Murakami T, Yamahara J, et al. Bioactive saponins and glycosides. XI. Horse chestnut. (2): Structures of escins-III b, N, V, and VI and isoescins I a, I b, and V, acylated polyhydroxyoleane triterpene oligoglyco-

- sides from the seeds of horse chestnut tree (*Aesculus hippocastanum* L., Hippocastanaceae) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46(11): 1764-1769.
- [2] Yang X W, Zhao J, Cui Y X, et al. Anti-HIV-1 protease triterpenoid saponins from the seeds of *Aesculus chinensis* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(11): 1510-1513.
- [3] Zhao J, Yang X W. Four new triterpene saponins from the seeds of *Aesculus chinensis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5(3): 197-203.
- [4] Zhao J, Yang X W, Hattori M. Three new triterpene saponins from the seeds of *Aesculus chinensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(5): 626-628.
- [5] Yang X W, Zhao J, Ouyang S H. Studies on triterpenoid saponins from seeds of *Aesculus wilsonii* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(5): 389-391.
- [6] Guo J, Yang X W. Studies on the triterpenoid saponins of the seeds of *Aesculus chinensis* Bunge var. *chekiangensis* (Hu et Fang) Fang [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2004, 13(2): 87-91.
- [7] Liu H W, Yao X S, Wang N L, et al. A new triterpenoid saponin isolated from the seeds of *Aesculus assamica* Griff. [J]. *Chin Chem Lett*, 2006, 17(2): 211-214.
- [8] Zhao J, Yang X W. Studies on the chemical constituents of Japanese buckeye seed (*Aesculus turbinata*) Part I. Isolation and identification of escins I a and I b [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(5): 327-332.
- [9] Yang X W, Zhao J, Hattori M. Studies on the chemical constituents of Japanese buckeye seed (*Aesculus turbinata*) Part I. Isolation and identification of escin N c and isoescin I a, I b [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(9): 648-651.
- [10] Kimura H, Ogawa S, Jisaka M, et al. Identification of novel saponins from edible seeds of Japanese horse chestnut (*Aesculus turbinata* Blume) after treatment with wooden ashes and their nutraceutical activity [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2006, 41(5): 1657-1665.
- [11] Zhang Z Z, Li S Y, Zhang S M, et al. Triterpenoid saponins from the fruits of *Aesculus pavia* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(8): 784-794.
- [12] Singh B, Agrawal P K, Thakur R S. Aesculside A, a new triterpene glycoside from *Aesculus indica* [J]. *Planta Med*, 1986, 52(5): 409-410.
- [13] Singh B, Agrawal P K, Thakur R S. Aesculside B, a new triterpene glycoside from *Aesculus indica* [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(5): 781-783.
- [14] De Luca V, St-Pierre B. The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis [J]. *Trends Plant Sci*, 2000, 5(4): 168-173.
- [15] Tweeddale H, Notley-McRobb L, Ferenci T. Effect of slow growth on metabolism of *Escherichia coli*, as revealed by global metabolite pool ('Metabolome') analysis [J]. *J Bacteriol*, 1998, 180: 5109-5116.
- [16] Trethewey R N, Krotzky A J, Willmitzer L. Metabolic profiling: A rosetta stone for genomics? [J]. *Curr Opin Plant Biol*, 1999, 2: 83-85.
- [17] Fiehn O, Kopka J, Dormann P, et al. Metabolite profiling for plant functional genomics [J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18: 1157-1161.
- [18] Murch S J, Rupasinghe H P, Goodenow D, et al. A metabolomic analysis of medicinal diversity in Huang-qi (*Scutellaria baicalensis* Georgi) genotypes: discovery of novel compounds [J]. *Plant Cell Rep*, 2004, 23(6): 419-425.
- [19] Yang X W, Hao M R, Hattori M. *Metabolite Analysis for*



- Chemical Constituents of Traditional Chinese Medicines* (中药成分代谢分析) [J]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2003.
- [20] Dixon R A, Strack D. Phytochemistry meets genome analysis, and beyond [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62: 815-816.
- [21] Bino R J, Hall R D, Fiehn O, et al. Potential of metabolomics as a functional genomics tool [J]. *Trends Plant Sci*, 2004, 9(9): 418-425.
- [22] Yang X W. Studing on the scientific probleme in complex system of traditional Chinese medicines — Toxic probleme arises from traditional Chinese medicines [A]. *Frontier for Drug Research* (药学前沿) [M]. Vol 2003. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishion House, 2004.
- [23] Li W, Wen H M, Cui X B, et al. Process mechanism of *Atractylodes macrocephala* and conversion of sesquiterpenes [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2006, 31(19): 1600-1603.
- [24] Yang X W, Han M H, Tao H Y, et al. GC-MS Analysis of essential oil from anthodiums of *Chrysanthemum morifolium* processed by microwave-airflow and steam calefaction [J]. *China Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2007, 32(3): 227-231.
- [25] Wang Y J, Guo Q S, Yang X W, et al. GC-MS Analysis of essential oil from the xiaoboju processed by the aeration-desiccation and the sulfur-burnin fumigation [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2007, 32(9): 808-813.
- [26] Wang Q, Liu R X, Guo H Z, et al. Study on influence of processing methods on chemical constituents in *Radix Paeoniae alba* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2006, 31(17): 1418-1421.
- [27] Cai B C, Yang X W, Hattori M, et al. Processing of *Strychnos nux-vomica* (I). Four new alkaloids from the processed seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Shoyakugaku Zasshi*, 1990, 44(1): 42-46.
- [28] Yang X W, Yan Z K, Cai B C. Studies on the alkaloids constituents of the seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1993, 18(12): 739-740.
- [29] Zhang Y, Wang C H, Li D K. Studies on the ingredients combination of Sini decoction [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1996, 18(12): 9-11.
- [30] Wang Y, Song F R, Jin D M, et al. Studies on the *Aconitum* alkaloids in the Sini concoction by electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 2004, 25(1): 85-89.
- [31] Yang X W. Studing on the scientific probleme in complex system of traditional Chinese medicines — Studies on the effective and toxic-invited constituents of traditional Chinese medicines [A]. *Frontier for Drug Research* (药学前沿) [M]. Vol. 2004. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishion House, 2005.
- [32] Yang X W. *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity and Activity of the Chemical Constituents in Traditional Chinese Medicines* (中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2006.
- [33] Yang X W. Relationship between confirmation of Chinese materia medica bioactive constituents and intra-intestinal and intra-hepatic behavior of Chinese materia medica active constituents [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(Suppl.): 1-5.
- [34] Rietjens I M C M, Martena M J, Boersma M G, et al. Molecular mechanisms of toxicity of important foodborne [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49: 131-158.
- [35] Liu T Y, Chung Y T, Wang P F, et al. Safrole-DNA adducts in human peripheral blood—an association with areca quid chewing and CYP2E1 polymorphisms [J]. *Mutat Res*, 2004, 559: 59-66.
- [36] Ueng Y F, Hsieh C H, Don M J, et al. Identification of the main human cytochrome P450 enzymes involved in safrole 1'-hydroxylation [J]. *Chem Res Toxicol*, 2004, 17: 1151-1156.
- [37] Hasheminejad G, Caldwell J. Genotoxicity of the alkenylbenzenes alpha-and beta-asarone, myristicin and elimicin as determined by the UDS assay in cultured rat hepatocytes [J]. *Food Chem Toxicol*, 1994, 32(3): 223-231.
- [38] Wang Y, Yang X W, Tao H Y, et al. GC-MS Analysis of essential oils from seeds of *Myristica fragrans* in Chinese market [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(4): 339-342.
- [39] Yang X W. Discovery strategy for toxic-invited constituents and toxic-effective substances on Chinese material medica based on the processes of metabolism and disposition in intrabody [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2007, 22(2): 67-72.
- [40] Teng J, Yang X W. A new limonoid from the fruits of *Evoida rutaecarpa* (Juss.) Benth. [J]. *Pharmazie*, 2006, 61(12): 1038-1040.
- [41] Newman D J, Cragg G M, Snader K M. Natural product as sources of new drugs over the period 1981-2002 [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(7): 1022-1037.
- [42] Butler M S. The role of natural product chemistry in drug discovery [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 2141-2153.

## 敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本,包括:1974-1975年、1976年、1979年、1985-1994年(80元/年),1995-1997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)。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)。欢迎订购。订购者请直接与《中草药》杂志编辑部联系。

电话:(022) 27474913 23006821

传真:(022) 23006821

E-mail: zcyzzbjb@tjipr.com