

• 专论 •

国内外天然药物研究的发展现状和趋势

萧 伟^{1,2}, 陈凤龙¹, 章晨峰^{1,3}, 徐振秋¹, 杨妍妍¹, 陶永华¹, 尚 强¹, 王振中^{1,2*}

(1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046;

3. 中国药科大学, 江苏 南京 210009)

摘 要: 阐述了我国及欧美、日韩等国在天然药物领域的发展现状, 并通过对我国天然药物研究与发展存在问题的分析, 结合天然药物的发展趋势, 提出了天然药物未来的研究趋势与方向, 以及研究的思路与方法。

关键词: 天然药物; 发展现状; 研究; 趋势

中图分类号: R283; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)11-1681-07

Actuality and new trend on research of natural medicines in China and overseas

XIAO Wei^{1,2}, CHEN Feng-long¹, ZHANG Chen-feng^{1,3}, XU Zhen-qiu¹, YANG Yan-yan¹,

TAO Yong-hua¹, SHANG Qiang¹, WANG Zhen-zhong^{1,2}

(1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China; 2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 3. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: The actuality of natural medicines in China, Europe, America, and Korea were explained, and analyzing existing problems of research and development of the natural medicines in China combining development trend of natural medicines, research trend, future direction, thought and methods for research of natural medicines were put forward in the paper.

Key words: natural medicines; actuality; research; new trend

广义的天然药物主要是指来源于动植物及其他生物, 具有明确治疗作用的单一成分或多组分药物, 包括来源于植物(包括中草药)、微生物、海洋生物、内源性生物活性物质等的药物^[1]。

许多天然来源的化合物已被发现具有独特的生理活性, 在此基础上一大批具有特殊治疗作用的药物被开发出来。天然活性物质往往具有结构新颖、活性高、不良反应少的特点, 是制药工业中新药研发的重要来源, 也是我国研制具有自主知识产权药物的主要源泉。因此, 21 世纪天然药物的研究将成为一个热点。

1 天然药物研究现状

1.1 我国天然药物研究现状: 几十年来, 我国对天然药和进行了大量研究。据 1978—2005 年国内论文统计, 研究的各种植物共有 1 000 余种, 从中分离纯化和鉴定了一大批天然化合物, 其中发现新化合物 2 000 多种, 鉴定已知化合物 10 000 余种, 发表论

文近万篇。近十几年来, 我国发现了一批新结构化合物在心脑血管疾病、抗肿瘤、抗炎、免疫等方面具有一定活性。在国内外新药研究的历史上, 天然创新药物的研究成为药物研究领域新的突破口。如对紫杉醇和辣椒碱的研究分别发现了作用于微管的抗癌新靶点和镇痛新靶点辣椒碱受体。近些年来, 我国在创新药物研究方面取得的有影响的重要成果主要来自于天然药物的研究, 如我国首创的抗疟天然药物青蒿素及其衍生物在国际上产生了巨大的影响; 新型抗早老性痴呆药物石杉碱甲, 成为该研究领域国际关注和追踪研究的一个热点。我国国家自然科学基金资助的天然药物化学研究项目大多是以寻找新的活性物质或资源为目的, 开展创新药物的基础研究, 主要针对癌症、艾滋病、溃疡、老年痴呆症、动脉粥样硬化、脂质过氧化等目前国内外尚无特效药物的疾病, 寻找具有治疗作用的活性物质。此外, 还包括寻找和发现具有抗血小板活化因子、抗内毒

收稿日期: 2009-05-06

作者简介: 萧 伟, 男, 博士, 研究方向为中药新制剂的研究与开发。 Tel: (0518) 85522009 E-mail: xmb@kanion.com

* 通讯作者 王振中 Tel: (0518) 85521956 E-mail: wzzhz-nj@163.net

素、抗乙型肝炎、抗癫痫、抗真菌等作用的有效成分,以及蛋白激酶 C 特异性抑制剂、降血糖及促进骨折愈合成分等。我国对天然药物的研究主要有以下几个方向。

1.1.1 生物活性成分的研究:天然成分的提取、分离、结构鉴定及药理作用的研究在天然药物研究中占较大比重。其中,既有在传统中药原有药用功能的基础上进行活性成分提取、分离的研究工作,也有在主要活性成分已清楚的传统中药中,发现新的活性成分并进行提取、分离的研究工作。对上述两类工作中得到的化合物单体进行结构鉴定,并选用适当的药理模型开展进一步试验,进行活性评价及作用机制探讨,寻找作用靶点。将药物结构和作用机制有机地结合起来,以阐明其活性,为新药研发奠定基础。

植物化学成分的研究在天然药物活性成分研究中也占较大比例,包括地产药材化学成分的提取分离、结构鉴定,以搞清所含有的成分类型;活性化合物的合成研究旨在探索产量极微而生物活性强、疗效好的化合物的合成或半合成方法,以解决天然动植物资源有限、供需不足的矛盾。

1.1.2 构效关系的研究:这是天然药物研究的又一重点内容。主要有天然药物单体化合物的构效关系研究,以及把构效关系研究与生物活性成分研究结合起来的研究工作。其目的在于以活性成分为先导物,合成一系列同类化合物,用适当的药理模型筛选,以期得到高效低毒的新药;或者根据构效关系研究的结果,利用计算机分子模拟与辅助设计的方法设计高活性分子,利用 X 衍射研究分子的立体结构参数,发现化合物基团的改变对化合物立体构象、物理化学性质、分子内张力以及生物活性的影响。构效关系的研究中还包括应用计算机分子图形学及计算化学进行综合性研究,分析比较活性分子与弱活性乃至无活性分子的构象差异,与疗效确定的先导物进行比较,探讨生物分子的活性构象,并逐步进行优化,寻找新型高活性、低毒药物。

1.1.3 分离方法的研究:一种先进的技术方法的突破,往往可以极大地推进该学科的发展。寻找简单易行、选择性强、可定向分离目标化合物的方法,是天然药物研究的重要内容之一。天然药物的一般研究路线为:提取→粗分离(不同极性的几个部分)→药理筛选→分离活性部位(或单体)→结构鉴定→构效关系研究/药理作用(机制)研究。随着科学技术的发展,在这个过程中除了使用植物化学研究常用

的提取分离技术和结构鉴定技术外,许多新的、精密的、准确的分离方法不断出现,质谱和核磁新技术近年也有较大发展。这些方法和技术的研究,使得许多结构复杂的微量成分也可获得纯品并确定其化学结构,这极大地丰富了天然药物的来源。

1.2 国际天然药物研究现状:国际天然药物市场是一个正在发展并拥有巨大增长潜力的市场,天然药物已成为新药研究的源泉。目前,在全世界 25 万种高等植物中开发利用和研究过的不超过 10%,但制成的植物药已超过 4 000 种,总产值达上百亿美元,预计到 2050 年全球常用植物药将达 6 000 种^[2,3],这显示了国际市场上天然药物发展的广阔空间。

美国、英国、德国、法国是发达国家中开发天然药物的“领头羊”。据统计,目前进入美国市场销售的天然植物制剂(包括药品与保健品及食品添加剂)已达上百种之多,其中包括越橘(酸果蔓)、松果菊、莴苣菜、菊苣、贯叶连翘、白毛茛、松针、当归、白桦叶、西芹、麻黄、生姜、山楂、甘草、穿心莲、葡萄、绿茶、银杏和人参等植物的提取物。据统计,世界市场上年销售额超过 1 亿美元的天然药物有:银杏叶制剂 20 亿美元,阿片类镇痛药(来自罂粟花)15 亿美元,紫杉醇(来自太平洋紫杉)9~10 亿美元,地高辛及其衍生物(来自毛地黄)2 亿美元,麦角碱类 1.5 亿美元,长春花提取物制剂 1.2 亿美元,麻黄碱 1.1 亿美元。近几年,人参提取物、七叶皂苷、葡萄籽黄酮、白藜芦醇等也已成为国际市场的宠儿。欧洲民间素有服用贯叶连翘花治疗抑郁症的悠久传统,德国一些公司在 20 世纪 90 年代,将贯叶连翘花、叶提取物加工制成口服片,迄今已有数百万人服用,未见有不良反应的报道。一旦金丝桃素以药品名义上市,其销售额将很快突破 5 亿美元,成为新一代天然抗抑郁药^[4]。

1.2.1 欧盟:欧盟天然药物市场是世界最大的天然药物市场之一,近几年欧盟天然药物市场发展要快于化学药品,天然药物销售市场年均增长速度达 10%。德国是天然药物品种最多的国家之一,德国的天然药物市场规模居欧洲首位,人均年草药消费额为 14.4 英镑,约占欧洲天然药物市场的 50%。德国药用植物达 900 余种,生产天然药物在 20 000 种以上,占市售药品 140 000 种的 1/7。其中 500 种为单方制剂,2 000 种为复方制剂。天然药物在德国主要用于神经系统疾患、妇科疾病、免疫促进剂、关节炎、风湿病、改善大脑功能、增强记忆力、强身健体、抗疲劳和心脑血管疾病等。其销售额较高的天

然药物制剂有银杏叶(治心脑血管病),年销售量7.5亿美元;欧七叶树(治静脉曲张),年销售量1.0亿美元;山楂(抗血管动脉粥样硬化),年销售量0.5亿美元;荨麻(治前列腺肥大、头痛和关节炎),年销售量0.3亿美元;贯叶金丝桃(抗抑郁症),年销售量0.3亿美元;紫锥菊(免疫促进剂),年销售量1.0亿美元;缬草(镇静剂),年销量0.5亿美元。

法国是欧盟的第二大天然药物市场,天然药物有广泛的群众基础与舆论支持,植物药销售额年增长率为10%。市场上有印度、中国、非洲、德国和本国的天然药物,主要用于慢性病的治疗。最受欢迎的是用于减肥(约2亿法郎)、催眠、治疗紧张、循环及消化系统疾病、疼痛、便秘和风湿病的植物药。主要剂型有胶囊、茶剂、粉剂以及新出现的精细微胶囊(将极小油滴包入小珠内再放进胶囊中)、纯新鲜植物悬浮液等。营养品和化妆品公司提供的植物提取液占有很大的比例。

英国是欧洲第三大天然药物市场,整个市场值可达2.25亿英镑。天然药物在英国属于非处方药产品,其中大蒜的市场增长较快,估计市场规模已达600万英镑,其他增长较快的产品有月见草油、止痛药、止咳制剂、治疗风湿痛及皮肤病的药物。目前生产厂家正在开发的新产品领域有降胆固醇的替代性药物、免疫促进剂、银杏提取液。近年来英国一些大的制药公司开始注意天然药物产品的潜力,有的设立天然药物部门,有的以开发天然药物产品为目标,制定研究和开发战略决策,有的已开始研制天然药物复方制剂作为新药的开发。

1.2.2 美国:由于美国民众对天然药物的需求不断增加,近几年美国的草药和天然药物销售额大幅攀升。天然药物产品在美国已被广泛用于医疗与保健的各个方面,故销售额较难精确统计。据美国医学会会刊(JAMA)1998年发表的市场调查报告显示,1997年天然药物的销售额为120亿美元,1994—1999年年增长率为15%~20%,为各工业部门之首。美国《营养业学报》的市场调查报告显示,2000年全美饮食补充剂的销售额为168亿美元,其中天然药物的年销售额占25%,达41亿美元。美国政府的联邦贸易委员会(Federal Trade Commission)估计的数据更高,该委员会认为,美国人每年使用天然药物减肥的费用就高达50~60亿美元,美国纽约一咨询公司的市场调研显示1994、1995与1996年天然药物物的销售额分别为50、58及65亿美元。至于其年增长率,综合各个媒体的统计,一般认为在

12%~16%。美国 *Nutrition Business Journal* 杂志报道2001年美国天然与传统健康业相关产品销售额达260亿美元,仅植物提取物及其制剂销售额就达51亿美元。在所有食品补充剂销售额中,植物药的增长率明显高于其他补充剂。美国植物协会统计的数据表明最常用天然药物有26种,主要应用于增强免疫系统、改善人体血液循环特别是大脑的供血、降低胆固醇、减肥、提高机体耐力、促进妇女生理平衡、延缓衰老、减轻情绪紧张与精神抑郁等。最畅销者为银杏、贯叶连翘、狭叶紫锥花、人参、大蒜、锯叶棕、卡瓦胡椒等。

近年来,由于包括天然药物在内的产品在美国销售市场良好,刺激食品补充剂生产公司大量涌现。据不完全统计,在美国有超过1500个企业生产食品补充剂,美国一些传统大型化学制药公司也相继进入这个高速发展的高利润领域,其中拜耳(Bayer)、华纳兰伯特(Warner-Lambert)、美国家用产品公司(AHP)等,在1998年已先后建立生产天然药物的生产线。AHP的子公司Whitehall-Robins已用Centrum(善存)品牌,推出银杏、大蒜、人参、贯叶连翘等6种产品;百灵佳英格翰公司早在1996年就组建法码顿公司,专门从事银杏和人参的药物生产。这些新进入的大型制药公司,资本雄厚,设备先进,研究开发力量强大,有可能很快改变美国天然药物生产的整个面貌。不过,与化学合成药物公司不同,美国生产天然药物的公司80%属于小型公司,95%销售额均在2000万美元以下,996家公司的销售总和仅占全部天然药物销售额的20%。

1.2.3 日本、韩国:日本40%的医师开汉方药和天然药物,35%病人接受天然药物的治疗,特别是许多天然药物制成的保健品,如花粉、小麦胚芽制品及杜仲叶红茶等已成为许多家庭的必备之品。1993年日本政府为特殊保健品用食品(FOSHU)制定了一系列规定之后,保健品天然药物市场走上正规,每年销售额稳定在60~80亿美元左右。日本政府批准适用“国民健康保险制度”的中药有大约140种。据《日经》杂志调查结果表明,已取得医师资格的15万临床医师中,有69%使用汉方制剂。使用频率较高的15种是小柴胡汤、六味地黄丸、葛根汤、小青龙汤、加味道遥散、当归芍药散、桂枝茯苓丸、大柴胡汤、肾气丸、补中益气汤、五苓散、柴朴汤、柴胡桂枝汤、柴苓汤、麦门冬汤。在日本预防和治疗下列病症的汉方药将得到优先开发和使用:①抗过敏;②活血化瘀,改善全身或局部血液循环;③增加和改善免疫

功能;④抗衰老、延年益寿;⑤降压、降脂和防治心脑血管疾病;⑥防治糖尿病及其并发症;⑦改善学习记忆,防治老年性痴呆;⑧增进视力,防治白内障及眼科病;⑨减肥和美容;⑩镇静安神、抗抑郁。

日本各汉方制剂企业都把建立销售网,占领市场作为首要任务,一般从事经营活动的人数要大于从事生产的人数。医疗用汉方制剂基本由制药厂家直接或通过中介批发商间接卖给医院。此外,还有由制药厂直接或中介服务机构以药箱形式分发给各家庭,定期由专业人员检查使用情况。目前日本6万家药店中,经营汉方制剂的达80%以上。

韩国从制度上同样重视传统医学和现代医学,并重视天然物新药的开发。韩国的天然物新药开发政策是在如下情况下实施的:第一,在传统医药领域拥有相对的优势;第二,相比新药开发主流趋势的化学合成药,基于天然活性成分物质的新药开发成功率更高;第三,天然物新药开发属于高附加值领域,有利于确保国家竞争力。韩国的天然药物开发主要在天然物科学研究所、药学大学、企业研究所里进行。20世纪90年代以后,韩国药天然药物研究得到了政府的经费支持,最主要的有科学技术部的“G7项目(先导技术开发事业)”和保健福祉部的“保健医疗技术研究开发事业”。韩国政府发表了“天然物新药研究开发促进法”(2000年)和相关实施令(2000年),并制定了第一个5年计划——“天然物新药研究开发促进计划(2000—2005年)”。韩国的“天然物新药研究开发促进计划”从2000年开始正式实施。该计划的主要内容是至2010年开发5种以上的天然物新药,实现天然药物国家战略层次上的产业化。其最核心内容还是天然物新药开发,而天然药物产业升级为国家战略产业是新药开发的最终目标。“天然物新药研究开发促进计划”确定了第一阶段(2001—2005年)、第二阶段(2006—2007年)、第三阶段(2008—2010年)、最终(2010年以后)等4个阶段性目标。

韩国“天然物新药研究开发促进计划”领域重点课题可以概括为发展天然物科学、促进天然物新药开发、开发世界级天然物新药等。其中发展天然物科学部分包括人才培养、扩建设施、挖掘产学研合作项目、建立天然物成分数据库、制定政府相关制度、实施国际化等建设天然药物平台相关的领域。促进天然物新药开发部分主要集中于实现产业化、提升产业体研究能力、毒性试验、临床前试验、创新药开发技术等实质性的新药开发技术和产业化。开

发世界级天然物新药部分包括持续开发新药候选物质、剂型研究及具体的工程研究、临床试验、新药开发、开拓世界市场等新药产业化所需的具体程序。以上天然物新药开发工作主管部门为韩国保健福祉部,而合作部门包括教育人力资源部、产业资源部、科技部、海洋水产部、农林部、食品医药品安全厅等。实质性的研究参与机关包括各级大学、研究所、企业研究所等;专门研究机关包括汉城大学天然物科学研究所等;事业管理机关为韩国保健产业振兴院^[5]。

韩国自20世纪70年代建立起自己的成药工业,共建成中药厂80个,占全部中西药厂总数的22.2%。自1992年以来,已逐步实施了中药制剂生产的GMP标准。中成药进口较少,出口很大,主要以牛黄清心丸、高丽参制剂为主。最著名的制药企业有:Dong-A、Dong-wha、GreenGrossKorea、YounyJin、YuhanCorp以及钟根堂公司等。韩国1985~1989年对中国80余个古方、验方进行研究,经韩国研究开发的“牛黄清心丸”及同类产品每年产值达0.7亿美元。中成药产值达4.8亿美元,加上中成药保健食品,韩国中药市场在10亿美元以上。

1.2.4 印度:印度也是世界传统医学大国之一。印度传统医学主要包括 Ayurveda、Unani 和 Siddha。为了提高传统印药的质量和水平以及公众对这些产品的信心,印度目前正在推出一套管理传统药物的措施,包括 Ayurvedic medicines(印度药草疗法用药),称之为 ISM(印度医药体系)。政府管理部门正努力建立一套管理所有生产 ISM 药物的注册制度,要求制造商提供有关其产品的定性、定量研究资料,ISM 药物的质量控制将由经资格认定的私人化验室担任。药用植物委员会将负责监管这些新法规的实施。印度卫生行政部门对天然药物的使用早已有明文规定,有专门的药典——《传统印度医药药典》。印度医药和顺势疗法的市场规模每年约10亿美元左右,国内几家大型天然药物生产厂家年产值约3亿美元。目前占世界草药市场份额的1.5%。

从国际天然药物研究发展情况看,天然药物正受到世界各国民众的接受和认可,世界天然药物市场正在迅速扩大,增长速度明显超过化学药物。

2 我国天然药物研究存在的问题

我国生物资源的多样性和特殊性,为我国创新药物研究提供了得天独厚的资源。我国加入 WTO 后,国际组织、国外制药行业、国外科研机构参与我国资源研究的形式、内容、力度都有了很大的扩展,生物资源研究的这种国际化趋势将对我国自主知识

产权创新药物的研究产生重要影响。近几年,虽然药物设计和合成药物在西方制药界仍占主导地位,但仔细分析 2000 年美国 FDA 批准的 35 个新的化学和生物药物,仍有 1/3 的药物是来源于天然药物。由此可以看出,包括中药在内的天然药物的研究不仅在我国非常重要,在西方发达国家也受到高度重视。目前已有欧美发达国家在我国设立了天然资源的研发中心,利用我国的人才和资源优势,加上先进技术和雄厚的资金,加速天然药物的研究,有可能进一步拉大我国与发达国家在新药研究方面的差距。我国加入 WTO 后,创造和维护自主知识产权已显得越来越重要。中药的临床经验以及传统中医药理论是一个丰富的宝库,经过多年积累,我国已从特有的中草药中发现了大量有一定药理作用和临床疗效的活性化合物,但由于多年来普遍存在只注重天然原型成分的研究而不重视其衍生物及构效关系、结构优化研究的倾向,迄今为止,我国对于这些活性先导化合物的大规模结构修饰研究工作并不多见,这严重影响了自主知识产权的延伸和覆盖。

我国天然药物成分的研究中,化学研究与生物学研究脱节,未能形成有机的整体。传统天然药物的有效性主要依据长期的民间临床应用经验,而不是依据现代活性或药理筛选。目前天然药物化学研究普遍比较注重天然原型化学成分的研究和新成分或新结构的发现,而对人(实验动物)体内作用及有效代谢产物的研究则比较薄弱,从而难以发现真正具有特点、有可能发展为新药的天然活性物质,研究的效率不高^[6~7]。

目前我国在天然产物化学的基础研究和应用研究方面与国际研究水平相比还有较大的差距,尤其是在学科高速发展和相互交叉更为广泛和深入的今天更是如此,具体体现在如下 4 个方面^[9]。

2.1 天然产物化学研究缺乏深度和广度:天然产物的化学研究多数停留在提取分离、结构鉴定、发表论文阶段,如青蒿素由我国科学家发现,以其为基础,探索疗效更高、溶解度更好的类似物研究缺乏深度。又如喜树碱是从我国特有的植物中发现的新抗癌成分,我国最早将其用于临床治疗,但是其类似物的研究,并使其成为新药的大多是国外的研究机构,而产品的原料喜树碱又取自我国或由全合成得到。

2.2 未能广泛展开结构修饰、构效关系及与生命大分子的作用机制等方面的深入研究:目前的研究对象多数局限于陆生植物,而对发现新颖结构、高活性和新作用机制化合物几率高的生物资源如海洋动植

物、真菌、微生物、有毒生物、濒危生物以及其他天然药用资源(如昆虫、两栖及爬行运动)涉及较少。

2.3 天然药物的合成研究重视不足:由于天然药物全合成的工作难度高、工作周期长、投资强度大等原因,国内对于天然药物的合成研究正逐渐减少,对于结构复杂的天然药物的发现与全合成更少有问津,而新药研发是一个漫长的付出过程,国外在这方面往往能坚持做下去。此外,目前普遍存在一个客观情况是,很多科研单位,只考虑生存经费的问题而不是潜心研究新药,一些科研人员把很多精力放在如何能多发表论文上,只应付目前的问题,这将严重阻碍对结构新颖、生物活性显著、有可能开发成为具有自主知识产权新药的天然药物的发现。

2.4 天然产物化学研究中多学科交叉和配合没有得到应有的重视:天然药物研究的相关学科(化学、生物、药理和资源等)缺乏相互协调与合作。现在各领域的研究人员都是独打天下,研究力量没有很好的配合,优势没有得到很好的发挥,造成了人力、物力、财力的分散和浪费。

3 天然药物未来的研究趋势与方向

目前我国天然药物研究依目的不同可分为 3 个方面:①以阐明药用生物有效成分,获得具有新结构的化合物或具有生物活性的单体为目的,进行提取分离、结构鉴定的一般活性研究;②以解决自然资源有限的活性化合物或其前体的来源为目的,进行半合成及生物转化研究;③以获得高效低毒的创新药为目的,以天然活性化合物为先导物,合成一系列结构类似物进行构效关系研究等。由此可见,我国天然药物研究已经从最初对天然来源活性化合物被动全盘地接受到积极主动地改进,研究也在不断深入。天然药物研究应以创制新药为目标,知识产权的保护和市场竞争的形势迫使我国必须将创新药物研究放在重要位置。我国天然药物资源丰富、经济基础相对比较薄弱,从天然产物中寻找创新药物,适合现阶段国情。国内外研究经验表明:天然先导化合物很有希望成为治疗疑难病症的新药,而且天然产物药理筛选的命中率比合成化合物高。而且天然先导化合物的发现为新药的目标化合物提供了结构模式。从天然结构活性成分出发,经结构修饰、类似物的合成及系统的活性研究,总结结构与活性(毒性)的相关性,作为设计新药目标化合物的基础,是国际上研究天然活性成分的主要思路和方法^[10~16]。

3.1 加强天然药物基础研究:从资源可持续利用的战略角度考虑,开展规模、系统、规范的化学成分研

究,分离鉴定大量的化合物,建立具有一定规模的天然产物样品库,为活性筛选提供资源,并建立这些化合物活性及化学结构信息库,强调知识产权保护的重要性,积极申请各类发明专利,这是我国天然药物研究的重要任务。我国是天然药物及其原料的生产大国之一,也是天然药物的消费大国之一,完成上述工作对于我国天然药物研究具有重大而深远的意义。

3.1.1 加强单一活性成分的研究:单味中草药的化学成分,特别是有效成分的研究,是研究复方有效成分和开发新药的基础。研究对象的选择更应注意验方、单味药、民间药、民族药、稀有植物药等,从中发现活性显著的单一成分的可能性更大。一旦发现单一活性成分即可进行新药的基础和开发研究,使其尽快成为具有自主知识产权的创新药物。

3.1.2 有效利用天然活性先导化合物:从活性物质中选择有特色、作用靶点明确的天然活性物质,通过系统的构效关系和结构优化研究,为研究开发新药提供目标化合物或候选药物分子。在先导化合物的基础上进行系统的化学和生物学的结构修饰,运用组合化学、生物技术转化、酶或微生物转化方法,合成和建立天然活性物质类似物的化合物库,从中研发新药。这种研究路径相对于盲目合成、随机筛选的一般化学合成药物研究方式,不仅可以节省大量的人力、物力,提高新药研发的成功率,还可向我国的高通量药物筛选系统提供强大的样品库支撑。

3.1.3 天然药物的生物学研究:分离尽可能多的成分包括水溶性和脂溶性成分、量较少的成分,进行多靶点筛选,筛选策略应充分考虑传统药物一药多靶、多药一靶、多药多靶的特点。在计算机辅助药物设计技术平台上进行基于结构的虚拟筛选,获取尽可能多的生物活性和化学结构多样性的信息,强调化学研究与生物学研究紧密结合,利用现代提取、分离、鉴定技术阐明可进行入生物体内的各种结构类型的化合物及可吸收成分,研究天然药物(包括中药复方)各成分吸收、代谢、分布、排泄的体内过程,动态变化以及种族之间的差异。天然药物研究及创新药物的研发是多学科参与的系统工程,生物资源学、药学、化学、分子生物学、中医药学、医学、数学、物理学等学科的交叉渗透已成共识。我国未来的天然药物研究,要更多地借鉴不同领域和学科的思维模式、研究思路,加强交叉渗透,建设多学科专业人员结合的研究队伍,形成特色鲜明的天然药物研究体系,在天然药物基础研究和创新药物的开发研究中取得新的突破。

3.2 积极开展中药复方的药效与物质基础研究:中药复方的独特疗效是通过其多种有效成分的综合作用产生的,复方药物中的君、臣、佐、使可明显影响彼此在体内(血清)化学成分的药动学参数,并与疗效和不良反应密切相关。研究复方中的药效物质是中药复方研究的核心,揭示中药复方药效物质基础,阐明中药复方药效作用机制及处方配伍关系,将是 21 世纪天然药物研究的重要内容,由于分子生物学和分子药理学等新型学科的出现,使这一问题的解决成为可能。中药复方药效的特点是药效物质多成分、多途径、多靶点的整体调节。分子生物学已经阐明许多生物大分子如酶、受体等与疾病的发生密切相关,这些生物大分子在人体生命活动中起着十分重要的作用,往往也就是药物作用的靶点。中药复方的众多药效物质可能作用于不同的靶点而起到整体协同作用。因此,在未来的天然药物研究中,发展先进的有效部位提取技术有着十分重要的意义。目前,我国的中药产业已开始推广诸如大孔树脂分离、超临界流体萃取、膜分离技术等现代中药提取、分离、纯化技术。另外,以现代分析技术为依托的指纹图谱是一种新的中药质量控制模式,它不要求弄清全部的成分,而是从色谱(波谱)指纹图谱的整体特征来综合地对中药的质量进行评价。加上一定的量化参数还可以大致评价中药产品的稳定性和一致性^[17]。这样,指纹图谱就可作为中药复方制剂质量控制的评价方法。

3.3 加强学科间理论和技术的结合,促进天然药物的深入研究:新药研究是多学科合作的系统工程,而天然药物与药物分析、药物化学、生药学、分子生物学、生物工程学、微生物学、药理学、毒理学均有密切的关系,其发展必须充分利用相关学科的理论、方法与技术进行综合研究。如利用细胞和组织培养技术对植物的分生组织进行离体培养和植物的无性繁殖,从中生产某类化合物;利用代谢产物的发酵和转化器官的扩增生产活性成分;利用基因工程研究找出形成植物活性成分的“关键酶”,再选择合适的载体、受体的适当部位和适当发育时期予以表达以提高某类成分的量;利用转基因生物(如转基因大肠杆菌、酵母菌等)作为反应器以生产外源基因编码的产物;利用生物转基因技术对一些天然先导化合物的结构进行修饰,得到不依赖自然资源的目标或前体化合物等。天然活性产物构效关系的研究需要药理学和毒理学的配合,以了解化合物的活性、毒性及其作用机制,为活性分子的设计提供依据。在活性分

子的设计方面,利用分子图形学及各种软件包、图形工作站系统等寻找分子活性部位、优化结构、优势构象、活性强弱不同的化合物间立体结构的同一性与差异及活性结构的拓扑特性、药效基团和活性规律;利用计算机辅助设计高活性分子,研究分子的三维结构和活性的关系,并提出相应的活性分子的结构模型,使其结构改造、化合物的合成更具有方向性^[18]。相信随着现代分离技术和基于结构鉴定的光谱技术及活性检测技术的飞速发展以及国家、地区、民族间文化交流的扩大,我国天然药物研究必将取得辉煌成果,传统的中药和复方制剂必将被赋予新的生命力而大放异彩。

参考文献:

- [1] 刘 屏,陈 凯.我国天然药物研究的现状与未来[J].中国药物应用与监测,2007,3:1-2.
- [2] 佚 名.中药化学制药工业发展重点[J].中国医药市场信息,2004(3):81-82.
- [3] 李红珠,郑 军.欧美植物药市场给中药走出国门的启示[J].中国医药情报,2002,8(2):481-483.
- [4] 严令耕.中药走向世界之思考[J].中医药管理杂志,2004,14(2):37-38.
- [5] 韩国保健产业振兴院.第二次天然物新药研究开发促进计划[R].2006.
- [6] Wang M W, Hao X J, Chen K X. Biological screening of natural products and drug innovation in China[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, 362: 1093-1105.
- [7] 郝小江.具有自主知识产权新天然药物的研究与开发[J].中国科学院院刊,2003,6:429-430.
- [8] 董丽丽.国外天然药物发展概况及其对我国中药现代化的借鉴意义[D].沈阳:沈阳药科大学,2005.
- [9] 李玉衡.天然药物是国内创新药研制的突破口——专访我国著名天然药物化学专家、中国工程院院士于德泉教授[J].首都医药,2008,6:34-36.
- [10] 虞 忠,卞 鹰,胡元芳,等.我国中药占国际市场份额的测算及相关概念辨析[J].中国药房,2006,5:328-331.
- [11] 赵守训.国外天然药物化学进展[A].中国科学技术协会2004年学术海南分会年会“中国生态药业与药谷建设”论文集[C].2004.
- [12] 于德泉.展望从天然产物创新药物研究[J].中国医学科学院学报,2002,24(4):335-338.
- [13] 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.
- [14] 方圣鼎,陈仁通.21世纪植物药的开拓与创新探讨[J].中草药,2005,36(10):1571-1574.
- [15] 赵 锐.谈谈天然药物与中药的新产品开发[A].2001年全国药用植物与中药院士论坛及学术讨论会论文集[C].2001.
- [16] 郭爱华.天然药物的研究方向探析[J].山西中医学院学报,2006,7(2):42-43.
- [17] 赵 昱,胡秀强.天然药物研究开发的未来发展趋势[J].浙江大学学报,2002,31(6):480-482.
- [18] 丁玉玲.现代药物制剂中的高新技术[J].中国药学杂志,1998(32):677-678.

海洋天然产物化学研究的历史回顾

史清文,霍长虹,李力更,张媛丽

(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:近年来海洋天然产物越来越引起科学家们的注意,在辽阔的海洋中存在着众多超出想象的结构新颖的化合物。在药物研究中,海洋天然产物已成为发现重要先导药物的主要源泉。现将海洋天然产物化学的发展历史进行简要的回顾。

关键词:海洋天然产物化学;海洋药物;历史回顾

中图分类号:R282.77 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2009)11-1687-09

History retrospection on chemistry research of marine natural products

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

(Department of Medicinal Natural Product Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: Marine natural products have captured the attention of natural products chemists in recent

收稿日期:2009-05-15

作者简介:史清文(1964—),男,河北沧县人,现为河北医科大学药学院副院长,天然药物教研室主任,博士生导师,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。已主持完成了国家“863”课题和国家留学基金委课题各1项。主要研究方向为天然产物中活性成分的研究。已在国际专业杂志上发表论文80余篇。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(第一研究人)及河北省中医药学会科学技术一等奖(第一研究人)等。
Tel:(0311)86265634 E-mail:shiqingwen@hebm. edu. cn