

• 专 论 •

我国中药新药创制的多样性探讨

谢晶曦¹, 刘延泽^{2*}

1. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100105

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

摘 要: 一个新药的创制是一个漫长而复杂的过程, 涉及到许多领域和方方面面, 也有许多途径和突破口。在突出创新药物中的“创 (creation)”字的前提下, 从传统中药、民间草药、有效成分、结构改造及仿生合成、代谢产物、关键技术等方面对与中药相关的创新药物进行了探讨, 以期对中药创新药物的研发有所参考与启发。

关键词: 创新药物; 传统中药; 民间草药; 有效成分; 结构修饰

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)08-1473-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.08.001

Discussions on diversity of new drug creation in China

XIE Jing-xi¹, LIU Yan-ze²

1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science/Peking Union Medical College, Beijing 100105, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science/Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: It is a long journey to create a new medicine from discovering the lead to market, which deal with various fields and aspects. There are also many ways and entrances or starting points for the creation of a new medicine. In this article, the following aspects including the ways from traditional Chinese materia medica, folk herbal medicine, active components, and structure modification involved in new medicine creation were discussed. Biomimetic syntheses, metabolites, and key technologies to affect the creative medicine were also summarized based on author's experiences. It is expected to be referenced information and inspired for the colleagues.

Key words: creative medicine; Chinese materia medica; folk herbal medicine; active components; structure modification

按照中华人民共和国国务院第 360 号令公布、自 2002 年 9 月 15 日起施行的《中华人民共和国药品管理法实施条例》^[1]和国家食品药品监督管理局颁布的《药品注册管理办法》^[2]规定:“新药”是指未曾在中国境内上市销售的药品,“新药申请”是指未曾在中国境内上市销售药品的注册申请。根据这一规定,不仅任何传统意义上的原创、仿制、修饰、组合等从未在中国上市的药物均作为新药,各种境外药品、境内已上市但改变剂型、改变给药途径、改变适应症,甚至改变工艺的都要按新药的要求进

行管理和申请。就目前执行的 11 类中药新药而言,主要包括来自于中药、天然药物中提取的有效成分及其制剂(有效成分),来源于植物、动物、矿物等药用物质制成的制剂(有效提取物),中药材代用品(新资源),中药材新的药用部位制成的制剂(新部位),中药、天然药物中提取的有效部位制成的制剂(有效部位),中药、天然药物制成的复方制剂(新制剂),中药、天然药物制成的注射剂(注射剂),改变国内已上市药品给药途径的制剂(新途径),改变国内已上市药品剂型的制剂(新剂型)及改变国

收稿日期: 2016-12-15

作者简介: 谢晶曦(1924—), 1984 年国家第一批有突出贡献的中青年专家, 1999 年获中国科学技术发展基金会、药学会颁发的药学会发展奖(药物化学), 领导创制的 3 个一类新药——用于微循环障碍的山莛苈碱、用于青光眼治疗的樟柳碱和治疗肝炎的联苯双酯均收录于《中国药典》。E-mail: jxxie2013@163.com

***通信作者** 刘延泽(1957—), 研究员、教授, 哈佛医学院讲师, *Chinese Herbal Medicines* 编辑, 主要研究方向为天然产物化学、新药发现、中草药快速提取技术、大健康产品。Tel: (010)57833035 E-mail: yzliu@implad.ac.cn

内已上市药品工艺的制剂(新工艺)等。化学药(化学药品)和生物制品均仿此进行分类注册与管理。药物都是为适应特定疾病而诞生的,有了疾病就要有相应的药物,有了药物还要有更好的药物,创新药物就是在这样的矛盾和互相影响中不断发展、推陈出新的。完成一个创新药物涉及到许多方面,但起决定因素的是源头,即一个有效的化学成分或一个好的处方,在“药物发现”中起关键作用,有了这一决定性的源头,之后的各种评价就变得相对顺理成章,就像有了一个优良树苗将会成长为一棵参天大树。我国具有历史悠久的传统药物使用经验,原料来源最为丰富和具有多样性,理论体系最为完整,在阴阳平衡的理论指导下,其治疗范围可以说几乎覆盖所有方面,为现代的创新药物提供了巨大的物质基础保障和理论体系的支撑作用。本文将在突出创新药物中的“创(creation)”字的前提下,结合笔者在新药创制方面60余年的经验与体会,从传统中药、民间草药、有效成分、结构改造、仿生合成、代谢产物及关键技术7个方面对与中药相关的新药创制进行探讨,以期对创新药物的研发有所参考与启发。

1 传统中药的宝库作用

我国具有使用历史最为悠久、资源最为丰富、理论体系最为完整的传统药物优势。《中药大辞典》^[3]所记载的6 008种药物材料、《中国药典》2015年版^[4]收录的2 603种药材及其有关制剂及各种中草药手册、地方标准、中成药手册、《中药志》《新华本草》、各种民间秘方验方手册等数万条目的记录为新药发现提供了巨大的宝库。从传统中药这一宝库中研发新药可从以下几个方面考虑。

1.1 从中药的功能出发

传统中药的使用有单味药(单方)、小复方(2~10味药)、大复方(10~20味药)及超大复方(20味药以上),为了研究方面的可行性和当前新药管理的要求,一般选取历史记载悠久、疗效确切的典型单味药和小复方进行研究,如寻找抗癌药可根据中医对肿瘤形成与发展的认识,从清热解毒药、活血化瘀药、补气扶正药(调节免疫药)及有毒中草药(以毒攻毒)4个方面寻找^[5],如青黛、鸭胆子、半枝莲、龙葵、蒺藜、姜黄、莪术、人参、黄芪、斑蝥、狼毒等。中医认为肿瘤和癌症的发生均是由机体功能失调、阴阳失衡引起,因此对其治疗也是通过辨证而采用上述不同治则的。由生黄芪、生薏苡

仁、制半夏等组成的扶正抗癌冲剂添加土茯苓和茯苓形成的双苓扶正抗癌胶囊^[6]对小鼠移植肿瘤、移植肝癌具有抑制作用,能够促进不同状态下小鼠的免疫功能。复方红豆杉胶囊^[7]是典型的传统中医药理论结合现代科技成果所创制的现代抗癌方剂,主要由红豆杉、西洋参、石斛、绞股蓝、甘草等中药组成,具有益气养阴、补血生津、解毒抗癌的功效。方中以含有近年国际公认的抗癌成分紫杉醇的红豆杉为君药,以滋阴补气、扶正固本的西洋参、石斛为臣药,绞股蓝为现代发现的富含人参皂苷的温补草药,起到了佐药的作用,临床与药理研究证实对多种肿瘤均有很好的抑制作用。在传统中医药理论指导下,已成功研发出由金银花、板蓝根、栀子、黄芩有效成分黄芩苷、水牛角(禁用犀角的代用品)、珍珠母、胆酸及猪去氧胆酸组成的清开灵口服液、胶囊、软胶囊、注射剂及泡腾片等系列清热解毒、镇静安神制剂,其中清开灵注射剂具有清热解毒、醒神开窍、镇惊安神、化痰通络的功效,1992年12月被国家中医药管理局指定为全国中医医院急诊科室必备中成药^[8];由金银花、黄芩和连翘提取制成的双黄连口服液、片剂、栓剂、颗粒剂、粉针剂等疏风解表、清热解毒制剂^[9];由丹参、三七、降香、冰片等单用或配方制成的用于活血化瘀的复方丹参片、滴丸、注射剂、颗粒剂、粉针剂、口含片等广泛用于临床^[10];由山楂、决明子、泽泻、荷叶、何首乌、花生叶、红曲米等不同组方制成的血脂宁、血脂灵、血脂康等调血脂药品基本涵盖了当前的调血脂天然药物^[11];以元胡的止痛特性配伍专攻头面疼痛的白芷研发的元胡止痛口服液、元胡止痛片、元胡止痛胶囊及元胡止痛软胶囊为进一步创新止痛药物提供了借鉴^[12];天麻为偏攻上焦的平肝息风药,与川芎配伍组成的天舒胶囊用于活血平肝、通络止痛^[13];四物汤(当归、熟地、白芍、川芎)^[14]、四君子汤(党参、炒白术、茯苓、炙甘草)、七宝美髯制剂(制何首乌、当归、黑芝麻、炒补骨脂、酒蒸枸杞子、炒菟丝子、茯苓、酒蒸牛膝)等均有潜在的研究价值。

1.2 从单味药或复方出发

中药复方的基本原则是按“君、臣、佐、使”组成,但有时是“身兼数职”(少于3味药的小复方),也有“数身兼一职”(多种药物同时起到君、臣、佐、使的作用),所以才有了单方和不同大小的复方。从复杂的中药成分来说,每个单方本身就是一个很大

的复方,这也是对于中药研究者一直在追求真实、探索明白的原因和动力所在。《中国药典》2010 年版所载的用于瘀血闭阻所致的胸痹及冠心病心绞痛的丹参片,由一味丹参经 90%乙醇水回流提取制得;用于解痉止痛、增强脑及冠脉血流量的愈风宁心片和胶囊由单味葛根粉与其 80%~90%乙醇水回流提取物制成;用于散瘀止血、消肿止痛的三七片是由全三七细粉与适量辅料压制而成;用于清热解毒、凉血消肿的穿心莲片由一味穿心莲的 85%乙醇水热浸提取制成;用于活血止痛、化瘀止血的藏药独一味片和胶囊是由独一味地上部分的水煎煮提取物制成;用于清热利尿、通淋排石的石淋通片由广金钱草水煎煮液经乙醇沉淀除杂后的提取物制成;用于平肝息风、止痉的全天麻胶囊与三七片相似,由天麻一味细粉装填胶囊而成,相当于传统的散剂;用于除湿解毒、收敛生肌的老鹳草软膏由老鹳草经水煎醇沉后浓缩至膏,再加辅料制成。这些仅是《中国药典》收录的部分单味药制剂,其工艺的基本原理有些是简单仿照传统的水煎煮,有些则参考了现代认识到的有效成分的性质而采用了不同浓度乙醇提取或再加醇沉除杂的工艺,有些则直接打粉压片或填装胶囊,工艺与质量标准粗糙简单,有很大的提升空间。

2 民间草药的重要意义

常用药材或饮片不过 600 种,其中最常用者不超过 200 种。所以,无论是从《中药大辞典》所收录的 6 008 种,还是《中国药典》2015 年版收录的 2 603 种药材和饮片、提取物和制剂来看,草药的数量与品种占有绝对的多数。尽管我国已历经几次中药材普查、民间单验方调查,但与民间实际存在的草药数量和使用经验相比都相差甚远。因此,从民间草药和使用经验方面发现新的治疗药物和创新药物具有重要意义。新中国成立初期,百废待兴,药物工作者承担着“继承、发扬、提高”和创制更多新药的重任,尤其是 20 世纪 70 年代以来,通过大量调查,以民间草药和地方使用经验为切入口,发现并研制成功了几乎涵盖各个治疗领域的中药制剂或有效成分制剂。

2.1 山莨菪中山莨菪碱的发现及新药 654-2 的研制

20 世纪 60 年代,青海省曾误将山莨菪 *Anisodus tanguticus* (Maxim.) Pascher 根作为利尿药商陆 *Phytolacca acinosa* Roxb 外销使用,结果在河南等省发生多起托品样中毒症状,经过研究,从中

发现一个比阿托品 (atropine, 1) 多 1 个羟基的化合物,命名为山莨菪碱 (anisodamine, 2),之后合成了其消旋体消旋山莨菪碱 [(±)-anisodamine], 称为 654-2^[15-16],作为抗胆碱药,主要用于解除平滑肌痉挛、胃肠绞痛、胆道痉挛以及有机磷中毒等,至今仍在临床上发挥着不可或缺的重要作用。

2.2 满山红祛痰有效成分的发现及新药研发

满山红为杜鹃花科杜鹃花属植物兴安杜鹃 *Rhododendron dauricum* L. 的干燥叶,始载于《东北常用中草药手册》,民间用于治疗急、慢性支气管炎及哮喘,且镇咳、祛痰效果较好^[17]。临床和动物实验均表明其中的杜鹃素和鹃花醇 (matteucinol, 3) 具有良好的祛痰作用,且优于化学药必消痰,由对-羟基苯甲醛开始经 8 步反应合成成功^[18]。以满山红为原料制成的满山红油胶囊、消咳喘、映山红片、复方满山红糖浆、止咳喘冲剂、复方满山红胶囊、复方满山红片等临床用于急慢性支气管炎、哮喘等病^[19]。其中满山红油胶囊被收录于《中国药典》2010 年版。

2.3 鸦胆子中苦木内酯类化合物的发现及抗肿瘤药开发

鸦胆子为苦木科鸦胆子属植物鸦胆子 *Brucea javanica* (L.) Merr. 的种子、种仁或榨油后的鸦胆子霜。鸦胆子主要分布在福建、两广、海南及云南等省,最早药用出自《本草纲目拾遗》,有毒,民间用其治疗痢疾、疟疾、疣、鸡眼、痔疮及滴虫性阴道炎等。20 世纪 50 年代将鸦胆子提取物用于鸡疟疾实验中,发现治疗疟疾的有效剂量接近致死量,而终止研究。20 世纪 70 年代分离筛选发现鸦胆子种仁具有抗艾氏腹水癌和 Lewis 肺癌的作用,从中分离得到鸦胆子甲素 (胡萝卜苷)、乙素 (brucein D)、丙素 (brucein E),鸦胆子酚 I (brusatol), 鸦胆子酚 II (brucein A) 和鸦胆子苷 A (bruceoside A, 4)^[20-21]。经药理实验发现,鸦胆子酚 (含苷) 在 MTT 法抗癌筛选中,抗癌活性最强。除鸦胆子甲素外,这些化合物均为苦木内酯类化合物。鸦胆子苷 A、B 具有明显的抗艾氏腹水癌、瓦克 256 肉瘤以及 P388 淋巴白血病的作用。同时,鸦胆子苷 A、B 和鸦胆子素 E 均能明显抑制组织培养中的 P388 淋巴白血病细胞的 RNA 和蛋白质合成。10%的鸦胆子静脉乳 80 mL 与生理盐水混合静滴配合化疗或放疗,用于肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤,效果均显著 ($P<0.05$) 或极显著 ($P<0.001$), 优于单纯化疗或单纯放疗^[22]。

2.4 罗布麻的利用价值不可估量

罗布麻 *Apocynum venetum* L. 为夹竹桃科抗逆性很强的多年生宿根草本植物, 主要野生在盐碱荒地、沙漠边缘、河流两岸、冲积平原、湖泊周围及戈壁荒滩上。罗布麻不仅为高级纤维植物, 也是一种很好的药用植物。作为一种草药自 1977 年起被收录于历版《中国药典》, 全草具有平肝安神、清热利水的作用, 用于治疗肝阳上亢、肝火上炎证之头痛、头胀、眩晕、心悸、失眠等症。叶中含有槲皮素、异槲皮苷、金丝桃苷、芸香苷、右旋儿茶素等黄酮类化合物及长链脂肪酸酯、鞣质、多糖、三萜、香豆素等。根中含有强心成分加拿大麻苷 (cymaritin), K-毒毛旋花子次苷- β (K-strophanthin- β , 5) 及毒毛旋花子苷元 (strophanthidin), 故显示有一定的心脏毒性。罗布麻被列为可用于保健食品物品名单, 由其单独或与其他材料配伍制成的保健茶、降压片等用于高血压的保健与治疗。另外, 该植物的花可提取精油, 叶可制作降压药品和保健茶, 根提取物可用作强心剂, 茎皮作为具保健作用的高级天然纤维可制作高档服饰, 可谓全身是宝, 具有重要开发利用价值^[23]。

2.5 其他民间草药

此外, 从河南民间使用唇形科香茶菜属植物冬凌草 *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara 治疗食管癌及咽喉疾病的经验出发, 不仅从该植物发现了冬凌草甲素 (oridonin, 6) 等大量香茶菜二萜类化合物及其抗癌活性, 还带动了对香茶菜属植物研究的蓬勃发展, 发现了数百个结构新颖的活性二萜^[24], 研发出了各种冬凌草片剂、胶囊、保健茶、冲剂、糖浆及香茶菜属植物有关的药品与保健品。

华山参为茄科泡囊草属植物漏斗泡囊草 *Physochlaina infundibularis* Kuang 的干燥根, 主要分布于陕西秦岭中部到东部、河南西部和南部及山西南部等地, 具有温肺祛痰、平喘止咳、安神镇惊的功效, 用于寒痰喘咳、惊悸失眠, 民间用作治疗哮喘、肺癆的特效药。20 世纪 70 年代在寻找抗哮喘药物时发现该植物除含有香豆素、黄酮、木脂素、酚酸等成分外, 尚含有东莨菪碱、山莨菪碱、莨菪碱等具解痉作用的莨菪碱类化合物^[25], 经提取其总生物碱制成的华山参片已收录在《中国药典》2015 年版, 另外尚有华山参滴丸和气雾剂等。

从民间使用芫花 *Daphne genkwa* Sieb. et Zucc. 根外用引产的启发, 带来了具有强抗白血病活性的芫花二萜原酸酯类化合物的深入研究与利用^[26]; 对

民间用于治疗疼痛、跌打损伤、风湿性关节炎和支气管炎等症的草药祖师麻 *Daphne giraldii* Nitsche 的研究, 成功开发出了以瑞香素等香豆素类成分为主的祖师麻注射剂、祖师麻片及祖师麻膏药等^[27]; 对民间用于治疗精神分裂症的桑寄生科桑寄生属植物马桑寄生 *Loranthus parasiticus* (L.) Merr. 的研究, 从中发现了结构特殊的多环氧倍半萜内酯类化合物马桑毒素 (coriamyrtin)、羟基马桑毒素 (tutin) 及马桑宁 (corianin, 7) 等^[28-29]; 对菊科植物灯盏花 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz. 全草的研究, 已经开发出了用于心脑血管系统疾病及糖尿病、肾病、颈性眩晕及老年性疾病治疗的灯盏花素注射液、灯盏花素滴丸、灯盏花素片、灯盏花素分散片及灯盏花颗粒等新药, 具黄酮葡萄糖醛酸苷结构的灯盏花乙素 (野黄芩苷、breviscapine、scutellarin、4',5,6-三羟基-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷, 8) 为其主要有效成分。

半个多世纪以来, 尚对不少民间草药如通关藤 *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn.、三颗针 *Berberis* spp.、白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd.、羊栖菜 *Sargassum fusiforme* (Harv.) Setchel、飞扬草 *Euphorbia hirta* L.、滇鸡血藤 *Kadsura interior* A. C. Smith 等进行了多方面综合研究, 从中发现了不少极有价值的活性成分及临床价值, 并开发出了一系列新中药制剂。但是, 这些与我国草药的总数相比仍是微不足道的极少数, 只要坚持正确方向, 利用现代科学技术, 就一定能从民间草药中创造出新药。

3 天然成分的引领作用

以天然药物为起源的新药发现一般是首先选择某特定功能的中药或民间草药, 在生物活性指导下分离有效成分, 或进行某一类或某几类成分的系统分离, 然后再筛选各化合物的目标生物活性而确定有效成分, 进而发展成为新的天然药物。

3.1 五味子中联苯环辛烯型木脂素的发现及引领作用

五味子为五味子科五味子属的北五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill 的成熟果实, 因其成熟果实同时兼具酸、苦、甘、辛、咸 5 味而得名。《本草纲目》载五味子“酸咸入肝而补肾, 辛苦入心而补肺, 甘入中宫益脾胃”。20 世纪 70 年代发现民间用其改善肝炎病人的异常肝功能有效, 后经降转氨酶活性指导下的化学分离, 从中得到联苯环辛烯型木脂素类的五味子甲素 (deoxy-schizandrin)、乙素 (schizandrin B) 及五味子丙素 (schizandrin C, 9)。活性筛选证实五味子丙素具有

较强的降转氨酶活性,在对其进行全合成过程中,发现其中1个新中间体具有较好的活性,且合成步骤相对简单,通过进一步的系统研究,成功开发出完全自主知识产权的新药联苯双酯(DDB)^[30]。在五味子丙素及联苯双酯的引领下,至今已开发出了作用更好的双环醇等新药,相信在此领域仍有更大的新药开发价值^[31]。

3.2 莨菪烷类生物碱的研究引领系列新药研发成功

颠茄的英文名 belladonna 在意大利语中意为漂亮女人,公元前即因其扩瞳作用在化妆品中使用,后发现其有效成分为被称作托品烷类生物碱的消旋莨菪碱,即阿托品(1)。该成分主要存在于颠茄、莨菪、山莨菪、曼陀罗、洋金花等茄科植物中,其天然与合成品被 WHO 列为必须药品。20 世纪 70 年代从青海产唐古特山莨菪 *Anisodus tanguticus* (Maxim.) Pascher 中分离出来的山莨菪碱(2),具有胆碱能神经阻滞作用,可用于治疗急性微循环障碍性疾病,经化学研究证明山莨菪碱为 6(S)-羟基莨菪碱。为了满足当年抢救急性中毒性痢疾并发休克患儿的需求,对山莨菪碱进行了全合成研究并取得成功^[32],为了显示与天然品的区别,将合成的消旋山莨菪碱定名为 654-2,作为一种我国自主研发的新药,至今在临床多个领域发挥重大作用。在对唐古特山莨菪化学成分研究中还分离得到另一含氧桥的衍生物樟柳碱(anisodine, 10),该化合物中枢作用较强,毒性远比阿托品、东莨菪碱和山莨菪碱小,临床上用于脑缺血昏迷病人的催醒和治疗各种急性瘫痪、血管神经性头痛等中枢神经性病变。为了解决天然资源问题,经过反复修改合成路线最终成功合成并作为又一国产新药投入生产^[33]。上海第二医学院在寻找小儿退烧药安乃近的代用品时,从民间秘方包公藤草药中分出包公藤甲素,实验中意外发现其有缩瞳作用。之后与中国医学科学院药物研究所合作测定其化学结构式为 2-羟基-6-乙酰氧基-N-去甲基托品烷,与莨菪类化合物抗胆碱作用相反,具有拟胆碱能作用。经全合成成功研发成为治疗青光眼的新药包公藤甲素(baogongteng A, 11)。

3.3 乌头碱类成分对新药研发的引领作用

中药的毒性与生物活性就像双刃剑同处在一个矛盾统一体中,因乌头及其有关的中药发生的临床中毒病例从未间断,但对乌头碱类成分的深入研究也为新药开发带来很多机会,不断取得新的突破。乌头碱(aconitine, 12)在强心、镇痛、抗肿瘤、

调节免疫等方面已显示了良好的疗效,高乌甲素(lappaconitine, 刺乌头碱、拉帕乌头碱, 13)^[34]、3-乙酰乌头碱(3-acetylaconitine, 14)^[35]及乌头注射液^[36]等作为新药或在研新药用于癌痛、炎症、肿瘤等方面发挥着重要作用。其中半合成的 3-乙酰乌头碱对小鼠的镇痛效果强于吗啡和高乌甲素。二萜乌头碱类成分主要存在于毛茛科乌头属 *Aconitum* L. 和翠雀属 *Delphinium* L., 结构多变、构效关系复杂、活性强且与毒性关系微妙。因此,从上述植物中寻找新的活性成分、对已有量较高的成分进行结构修饰、利用其他成分的配伍减毒作用等方面研发新药仍具有很大潜力。

3.4 其他成分

芫花 *Daphne genkwa* Sieb. et Zucc. 中芫花酯甲(yuanhuacine, 15)等二萜原酸酯类化合物的深入研究带来了引产药物芫花萜膜^[37]和抗癌及镇痛方面药物的研究^[38]。自冬凌草为代表的唇形科香茶菜属植物中二萜冬凌草甲素(6)发现以来,由于骨架及功能基团多变,结构多样化,目前此类化合物的总数已达 900 余种^[24],也带来了此类骨架成分新药研发的蓬勃发展;活血化瘀中药丹参 *Salvia miltiorhiza* Bunge. 中脂溶性有效成分丹参酮 II_A(tanshinone II_A, 16)^[39]等丹参酮类化合物和水溶性有效成分丹酚酸 B(salvianolic acid B, 17)^[40]等酚酸类化合物带来了活血化瘀方面系列新药的发展。异黄酮类化合物的分子具有与甾体激素相似的空间结构,并因而具有类似的雌激素样作用。所以,来自于葛根、大豆、三叶草等植物中的异黄酮类化合物在女性保健品开发方面一直是比较活跃的领域之一。以葛根 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 制备而成的愈风宁心片^[41]和由葛根素(puerarin, 18)^[42]制成的葛根素注射剂用于辅助治疗冠心病,心绞痛,心肌梗死,视网膜动、静脉阻塞及突发性耳聋等发挥了重要作用,并在解酒方面将发挥重要作用^[43];主要来自于大戟科植物的二萜大戟醇(euphorbol, 19)具有很强的毒性和皮肤刺激性,并有皮肤致癌作用,由于结构复杂,至今尚未全合成研究成功。通过对此类化合物深入的构效关系研究及结构修饰,相信能够像芫花中二萜原酸酯一样在抗肿瘤药物研发方面产生一定影响;雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 为卫矛科雷公藤属植物雷公藤的根,主产于福建、浙江、安徽、河南等地,具有祛风除湿、通络止痛、消肿止痛、解毒杀虫的功效,

临床上用其治疗麻风反应、类风湿性关节炎、肿瘤及炎症等，但因强毒性而对其应用须非常谨慎。雷公藤的主要有效成分为雷公藤甲素（雷公藤内酯醇，triptolide, **20**）等多环氧二萜类化合物，具有抗氧化、抗类风湿、抗老年痴呆、抗癌等功效。由雷公藤单一或混合有效成分制成的制剂雷公藤多苷片用于风湿热痹、毒邪阻滞所致的类风湿性关节炎、肾病综合征、白塞氏三联症、麻风反应及自身免疫性肝炎等，雷公藤甲素目前也正在进行新药开发研究^[44]。

银杏内酯注射液的主要成分为白果内酯(bilobalide, **21**)、银杏内酯 A (ginkgolide A, **22**)、银杏内酯 B (ginkgolide B, **23**) 和银杏内酯 C (ginkgolide C, **24**) 等^[45]，具有活血化瘀、通经活络的功效，主要用于瘀血阻络所致的缺血性中风所致头晕目眩、口舌歪斜、言语蹇涩、肢体麻木、头痛及半身不遂等，作为一类具多功能基二萜内酯类化合物的代表在新药研发方面具有深入开发前景。化合物 **1**~**24** 的结构见图 1。

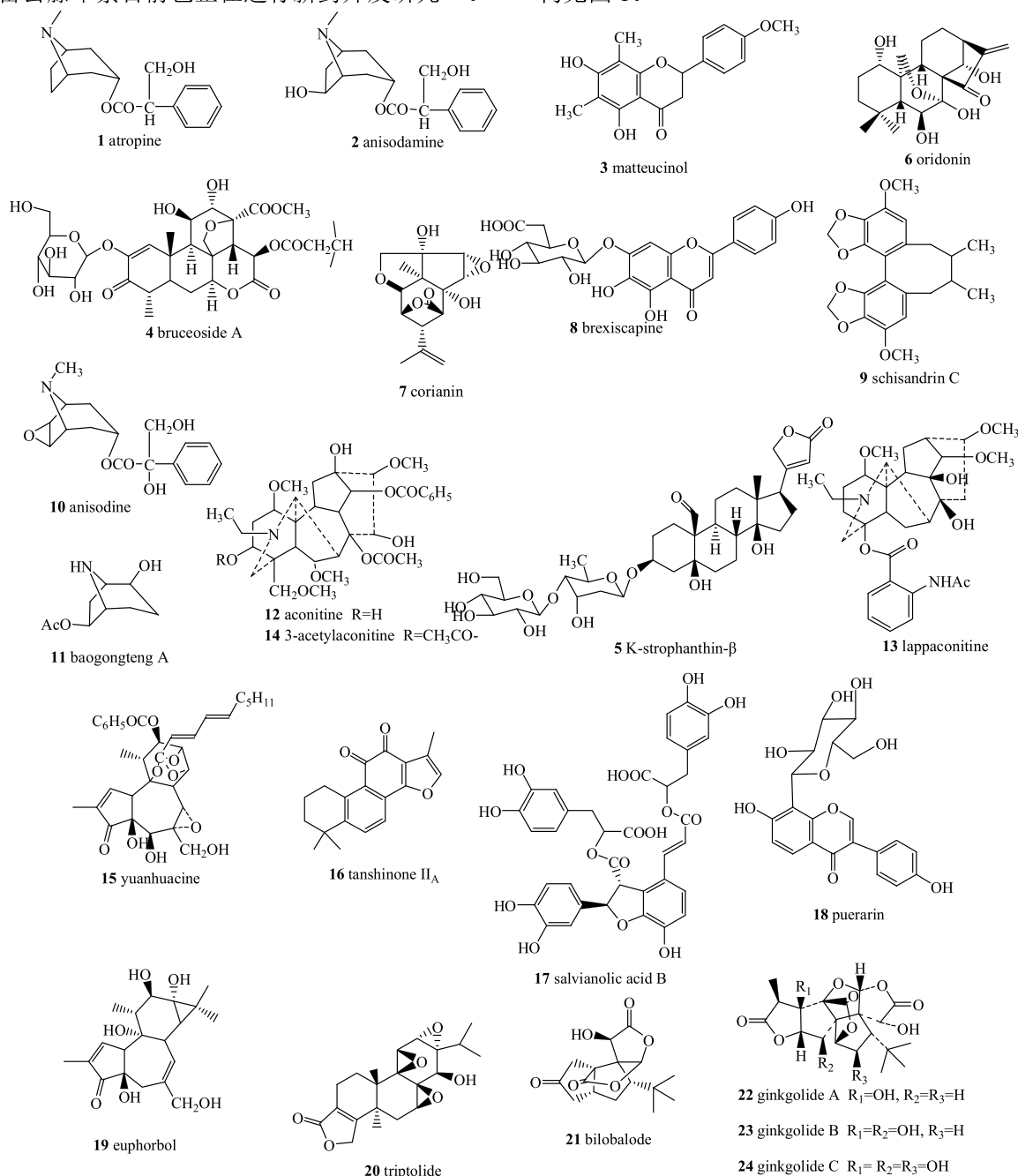


图 1 代表性化合物 **1**~**24** 的结构

Fig. 1 Structures of compounds **1**—**24**

4 结构改造的优化作用

如果所获得的生物活性和安全性足够好,无论是已知化合物或新化合物,均可直接向单一成分的新药成药方面进行系统研究;如果活性不强、毒性太大、吸收不好、水溶性或脂溶性太强或太弱而影响吸收等,均为进一步的结构改造或优化带来机会。实现结构改造或优化可以从全合成开始制备一系列衍生物,也可以通过已有分子结构上的功能基进行改变而实现。

4.1 紫杉醇的结构优化

紫杉醇 (taxol, paclitaxel, **25**) 由美国癌症研究中心于 20 世纪 60 年代从太平洋紫杉 (又称短叶红豆杉) *Taxus brevifolia* Nutt. 中发现^[46-47], 作为 WHO 的必须药品用于治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌和胰腺癌等, 由于其活性突出、结构复杂, 从而吸引了全球有机化学家的极大兴趣, 自 1994 年先后由美国化学家 Holton 和 Nicolaou 研究组完成其全合成后, 之后又有多个研究组以不同路线合成成功, 而对于其结构改造和构效关系的研究一直非常活跃。该化合物分子中可以发生修饰的功能基有 10 余处之多^[48], 其中含 2'-羟基的 C₁₃-α 酯键侧链、C-2 和 C-4 酯基、四元氧环、及刚性 [6.8.6] 环系结构对抗癌活性极为重要。多希 (多西) 紫杉醇 (docetaxel, **26**) 是一种新型紫杉醇类抗肿瘤药物^[49], 与紫杉醇的区别仅在于 C-13 侧链上的酰胺基团, 但其在肿瘤细胞内作用时间更长, 且因此对肿瘤细胞的破坏力也更强。不少文献对紫杉醇的 6 条代表性全合成路线、10 处结构修饰的关键基团^[48]及多希紫杉醇的合成与应用等进行了较详细描述。

4.2 青蒿素的结构优化及系列新药研发

倍半萜内酯类化合物青蒿素 (qinghaosu, artemisinin, **27**) 来自于黄花蒿 (青蒿, *Artemisia annua* Linn.) 的全草, 作为我国政府行为下协作攻关创新的抗疟疾新药, 几十年来仍在世界范围内发挥着巨大作用, 屠呦呦教授因其在青蒿素发现过程中的突出贡献及多年持续性研究而获得 2016 年诺贝尔生理或医学奖^[50]。在结构修饰方面与紫杉醇显著不同的是该化合物分子中除具有过氧桥和醚键及内酯键的环系 [7.6.6] 结构外, 可变动的取代基较少, 并且过氧桥被证明为必须基团。所以, 虽然曾对 C-4 和 C-11 位甲基进行过系列修饰, 但目前发展成为新药的衍生物主要是在 C-12 羰基的改变。首先由羰基的还原得到的双氢青蒿素 (dihydroarte-

misinin, **28**) 其药效高于青蒿素 10 倍^[51]。C-12 羰基被还原成羟基后不但效果提升, 更为之后的结构修饰打开了方便之门。双氢青蒿素与丁二酸酐反应得到的琥珀酸半酯——青蒿琥酯 (artesunate, **29**) 不仅可以通过口服与直肠给药, 还可利用其水溶性制成注射剂给药, 到体内迅速转换成效果更强的双氢青蒿素而发挥作用。目前已完成新药研究并上市的衍生物尚有蒿甲醚 (artemether, **30**)、蒿乙醚 (artemotol, **31**) 等。进一步的结构修饰和筛选指标的变化将会带来新药发现的机会。

4.3 西地那非类药物的结构优化

西地那非 (sildenafil, **32**) 是于 1998 年 4 月在美国首次上市的第 1 个口服抗阳痿药, 是在研发治疗心血管疾病药物时的意外发现。许多研究证明一氧化氮 (NO) 是引起海绵体平滑肌松弛和勃起的主要介质。在人海绵体组织和血管平滑肌中存在有磷酸二酯酶 (PDEV), 这种酶能使 cGMP 水解为 GMP, 从而阻断使阴茎勃起的 NO-cGMP 途径。西地那非为 PDEV 的选择性抑制剂, 因而能够增强在性刺激下 NO 释放并引起阴茎勃起生理反应。通过结构修饰, 将分子中哌嗪环上的甲基替换为乙基研制成功的伐地那非 (vardenafil, **33**) 显示出了更为突出的优点, 与前者相比, 用量少 (只需 20 mg, 而西地那非需要 120~150 mg)、起效快 (15~30 min)、副作用小 (不足 2% 的人会略感轻微头痛)、可溶于水和乙醇, 是目前世界上在勃起功能障碍症 (ED) 治疗领域最新的三大药物之一。另一个即是 21 世纪初问世, 结构有较大不同的吡唑类生物碱它达那非 (tadalafil, cialis, **34**), 除具有起效快、用量小 (20 mg) 的特点外, 作用持久, 使用更为方便, 副作用更小^[52-55]。该化合物的出现, 为该领域的新药研发及从天然产物或中药中寻找更好的先导化合物给予了巨大的促进作用。

4.4 白桦酯酸的结构优化及抗肿瘤药物研制

白桦酯酸 (betulinic acid, **35**) 为植物中较为普遍存在的一种三萜酸, 自 20 世纪 90 年代中期发现其可以选择性地杀死人类黑色素瘤细胞而不杀伤健康细胞的活性而受到瞩目, 之后在筛选抗 HIV 药物时发现其对 HIV-1 感染有抑制作用。由于其分子中具有 C-3 游离羟基和 C-28 游离羧基及 C-20 双键, 故通过在这 2 个位置引入不同基团及 C-20 氢化对其进行结构修饰。其中在 C-3 位引入的二甲基琥珀酯基形成的 DSB [3-O-(3,3'-dimethylsuccinyl)-

betulinic acid, PA-457, 36] 及同时 C-20 氢化的衍生物, 它们的 EC_{50} 均比原化合物提高近 5 000 倍^[56], 治疗指数 (TI) 分别达到 20 000 和 14 000。目前已进入临床研究阶段, 有望成为新的治疗艾滋病 (AIDS) 的药物。

4.5 其他天然先导化合物的结构优化

喜树碱 (camptothecin, 37) 与紫杉醇为同一研究组于 20 世纪 60 年代从珙桐科植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 的树皮和茎中发现的, 在初步临床试验中显示了很强的抗癌活性, 但由于其水溶性差和副作用强而被迫进行结构改造, 合成了数千个衍生物。其中有 3 个已被开发成抗肿瘤药 Erinotecan、Belotecan 和 Topotecan^[57-58], 目前仍有不少衍生物在进行新药成药性研究。齐墩果酸 (oleanolic acid)、白藜芦醇 (resveratrol)、姜黄素 (curcumin)、小檗碱 (berberine)、川芎嗪 (ligustrazine) 等作为植物来源的先导化合物均带来了一系列新药的研发成功。

5 仿生合成的前景巨大

任何一个天然产物在生物体内的形成无论经历多少步骤, 都是在由酶参与的温和条件下进行的。所以, 如果能够阐明某一特定天然分子在体内的形成过程, 那么就可以仿照天然条件利用酶生物技术合成该特定分子。这样既可避免酸、碱、有机试剂、光、热等对自然造成的危害和过度消耗, 也为终极目标绿色化学的发展起到重要作用。抗早孕双唑啉生物碱月橘烯碱 (yuechukene, 38) 的仿生合成使复杂的分子变得极为简单^[59]; 人参皂苷、三七皂苷的生物转化使量低、活性强、获得困难的目标成分的获得变得容易^[60-61]; 鞣质酶对可水解鞣质中葡萄糖端基没食子酸的选择性水解不仅应用于结构测定, 对定向形成有用鞣质分子也具有重要作用。此外, 在青蒿素的生物合成途径与转化、紫杉醇的生物转化、甘草酸类化合物的生物转化、雷公藤二萜类化合物的生物转化、罗汉果皂苷的生物转化、黄芩苷等黄酮类化合物的生物转化等领域均已取得重要进展且前景巨大。

尽管目前已经根据化学和生物的原理能够推测出一些天然产物生物合成的构件和解释部分生物合成途径, 但距离实际应用相差甚远。如果能够在分离天然产物的同时, 注意发现其系列衍生物, 尤其是它们的前体化合物, 找到其互相转化的生物原理和酶参与过程, 那么就可逐步将温和的生物反应条

件应用到特定天然活性化合物的制备反应中, 使绿色化学不断得到扩大应用。

6 代谢产物的重要启发

对于多数活性化合物或治疗性药物的认识首先是从体外实验开始, 然后再进行动物及人体疗效试验等。也就是说, 多数情况下得到的只是现象或经过体内复杂过程后表现出来的综合结果。比如, 有些分子本身是无效的, 但进入人体经特定酶作用后产生活性分子而发生作用; 有些则是体外效果很好, 但在被吸收之前就被胃酸等破坏而失去作用; 有些分子是先分解再吸收入血, 有些则是先吸收入血后再代谢分解; 对肠道菌群代谢作用^[62]的研究有利于发现真正的活性分子和制备更有效的制剂; 对乌头碱的代谢产物分析有利于认识其毒性发生机制及更好地利用其毒性与活性的双刃剑作用; 对多糖的代谢产物分析有利于阐明多糖类化合物调节机体免疫作用的机制及开发寡糖类新药; 对皂苷类成分的代谢产物分析不仅可以阐明该类成分发生溶血作用的机制, 对开发结构更为合理的苷元和/或寡糖皂苷类新药具有重要意义。不少可水解鞣质类化合物被发现具有抗肿瘤、抗病毒、抗脂质过氧化作用, 尤其是具大环结构的可水解鞣质奥诺新 B (oenothein B, 39), 无论先给药还是后给药均对小鼠肿瘤产生突出的抗增殖作用^[63-64], 但对可水解鞣质类化合物的代谢多年来几乎一无所知, 从而阻碍了鞣质类化合物的成药性发展。最近, 对石榴皮中鞣质类化合物的家兔代谢产物的分析虽然仅检测到几个代谢后的小分子片段尿石素等, 但对于此类成分是很好的尝试^[65]。代表性化合物 25~39 的结构见图 2。

7 结语

一个新药的创制是一个漫长而复杂的过程, 涉及到许多领域和方方面面, 也有许多途径和突破口, 以上实例仅是百花园里的几朵红花绿叶, 还有无数个花蕾或幼苗需要发现、浇灌和护理。在笔者从事药物研究的 60 余年中虽然与团队取得了一些成果, 但更多的还是通过这一过程所得到的经验和感悟。受天然先导化合物的启发, 通过严谨周密的结构修饰、生物效应评价肯定其成药价值后, 为适应临床使用的要求, 多种剂型的研发也很重要, 如普通口服的片剂、胶囊、滴丸等、用于快速起效的注射剂、含化剂, 用于长效的缓释制剂, 外用的贴膜剂、栓剂等; 为了提高疗效, 降低毒性或副作用, 参考中

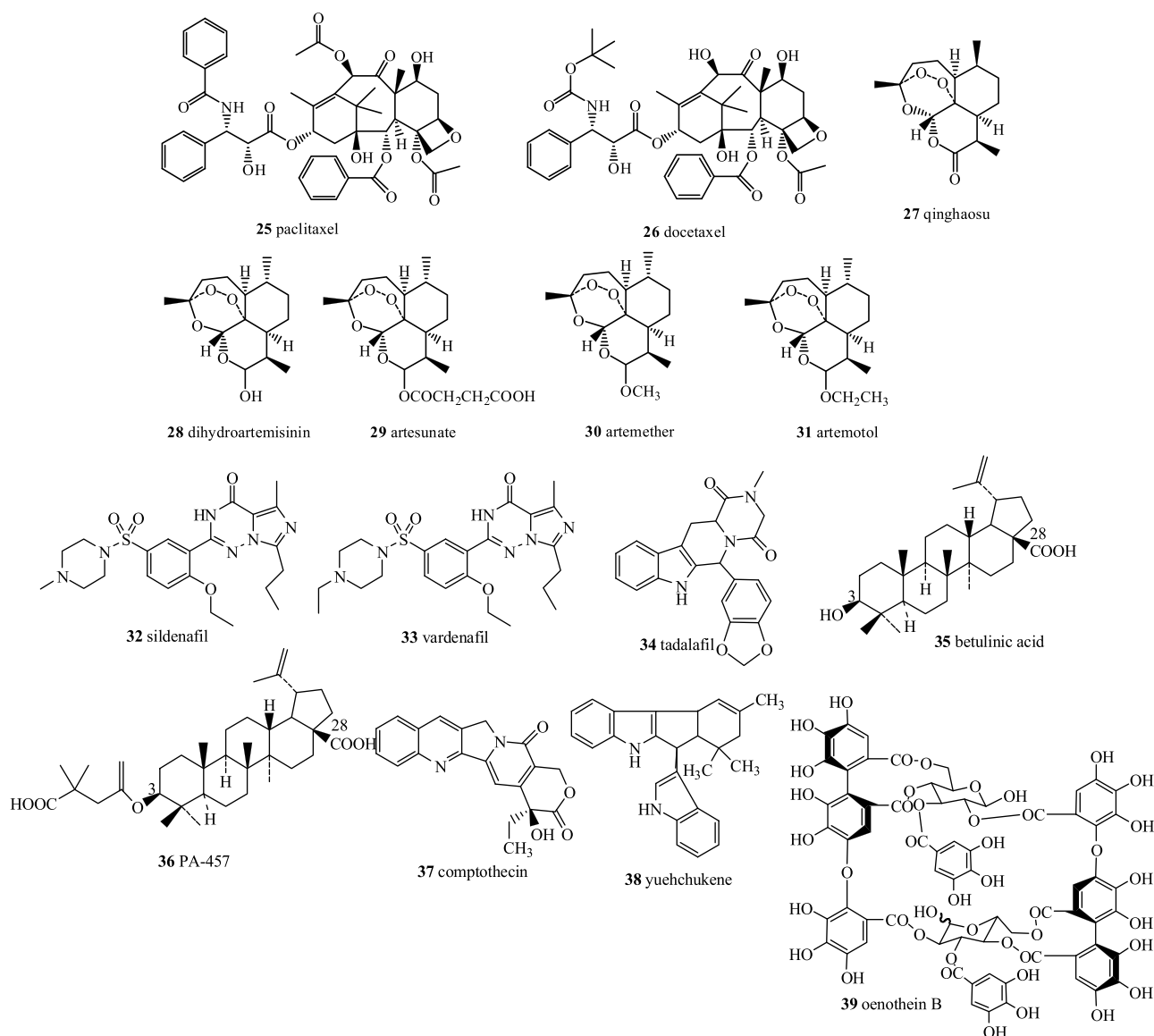


图 2 代表性化合物 25~39 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 25—39

医传统用药的 2 种或 2 种以上药物的混合制剂技术也具有很大前景，配伍合理会在药效方面起到相加或相乘的协同作用，在毒副作用方面可以起到相克或相减作用。目前临床使用的合成山茛菪碱(654-2)为 4 个光学异构体的混合物，其中 6R 构型的一对异构体无效，对其进行专属合成或有效拆分将会显著减少用量，降低副作用；联苯双酯和双环醇理论上存在阻转光活异构体，课题组曾将联苯双酯拆分到左、右旋光的一对阻转异构体，由于联苯的 2 个邻位是位阻较小的次甲二氧基，在室温下较快地自行消旋，因此对其进一步拆分的研究已无必要。尽管多数药物分子在生物体内的作用是有专属性的，但有些分子则是通过多个不同受体而发挥不同作

用。意外发现的西地那非通过抑制 PDEV 而在治疗阳痿方面发挥的作用远远超过其治疗心血管疾病的初衷，说明一药（化合物）多筛的意义不容忽视。

要充分发挥关键技术在创新药物研发过程中的促进作用。就天然产物提取而言，传统上使用的水煎煮因温度、时间和水质的影响而使药材本身的成分往往发生不可预测的变化，从而对成药的质量产生很大影响。利用快速的组织破碎提取技术^[66]不仅可以获得传统提取时间的 2 h 左右缩短至 1 min，还可获得常规方法难以得到的成分；丹参的水煎煮液的 HPLC 表现十分复杂，但由组织破碎提取技术获得的提取物主要成分为丹酚酸 B。旋转逆流色谱分离技术通过多年的实践，正在从高速（旋转）、微量、

分析为主的形式走向低速(旋转)、常量至大量及规模生产。基于分子印迹的亲分离技术(膜分离技术)的发展将从复杂天然产物中快速筛出目标分子。超微分析技术不仅应用于分子结构的测定,在药物代谢的在体监测方面将发挥越来越大的作用。此外,在药物初筛方面,受体结合、一药多(指标)筛、多药一筛(定向)的高通量筛选技术使大海捞针似的新药(苗头)发现成为现实。

我国既具有世界上独一的自然药物宝库,又有多年积累的现代药物发现技术,只要能把握好已确立的正确方向,紧紧抓住世界前沿技术与动向,掌管与协调好人、财、物力,持之以恒,做精做透,就一定能在不长的时间内占居国际药物创新前沿。

参考文献

- [1] 中华人民共和国药品管理法实施条例 [S]. 2002.
- [2] 药品注册管理办法 [S]. 2014.
- [3] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [5] 刘延泽, 陈士林, 马培, 等. 中草药中发现新抗癌药物的途径 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(4): 323-337.
- [6] 陈华圣, 许爱华, 王正兵, 等. 双苓扶正抗癌胶囊对小鼠肝癌的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(1): 45-46.
- [7] 李静. 复方红豆杉胶囊治疗肝癌40例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(5): 56.
- [8] 范建华. 清开灵注射液临床和药理研究进展 [J]. 中医药导报, 2011, 17(2): 96-97.
- [9] 张立明, 郑传丽, 权洪峰, 等. 双黄连口服液质量标准研究 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(3): 44-45.
- [10] 张伯礼, 高秀梅. 复方丹参方的现代研究——组分配伍研制现代中药的理论与实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [11] 贾丽丽, 陈方红, 李艳婷, 等. 中医药治疗高脂血症的临床研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(11): 180-181.
- [12] 潘小康. 元胡止痛片的化学成分研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [13] 范震宇. 天舒胶囊效应部位组的探索性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [14] 高月, 杨明会, 马百平. 四物汤现代研究与应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [15] 谢晶曦, 周瑾, 贾效先, 等. 山莨菪碱的全合成 [J]. 药学报, 1980, 15(7): 403-409.
- [16] 郑长胜, 谢晶曦. 消旋山莨菪碱的新合成方法 [J]. 中国医药工业杂志, 1989, 20(3): 99-104.
- [17] 赵宝琴, 高陆. 满山红化学成分和药理学研究进展 [J]. 人参研究, 2015(1): 42-44.
- [18] 谢晶曦, 王琳, 刘春雪, 等. 祛痰活性物质——鵝花醇 (Matteucinol) 的合成 [J]. 中国医学科学院学报, 1986, 8(2): 84-87.
- [19] 张朝坤. 中药满山红的质量及应用研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [20] 谢晶曦, 姬政. 中药鸦胆子化学成分的研究 I. 鸦胆子甲、乙和丙素的分离与鉴定 [J]. 药学报, 1981, 16(1): 53-55.
- [21] 林爱秋, 刘寿荣, 姬政, 等. 中药鸦胆子化学成分的研究 II. 鸦胆子酚 I、II 和甙 IV 的分离与鉴定 [J]. 北京师范大学学报, 1982, 18(3): 71-73.
- [22] 唐晓玲, 唐敏. 鸦胆子油乳剂在肿瘤治疗中的应用研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(4): 430-432.
- [23] 任辉丽, 曹君迈, 陈彦云, 等. 罗布麻的研究现状及其开发利用 [J]. 北方园艺, 2008(7): 87-90.
- [24] 孙汉董, 许云龙, 姜北. 香茶菜属植物二萜化合物 [M]. 北京: 科学出版社, 2001.
- [25] 赵森森, 俞桂新, 王峥涛. 华山参化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 938-941.
- [26] Zhang S X, Li X N, Zhang F H, *et al.* Preparation of Yuanhuacine and relative daphne diterpene esters from *Daphne genkwa* and structure-activity relationship of potent inhibitory activity against DNA topoisomerase I [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(11): 3888-3895.
- [27] 康阿龙, 李伟, 孙成荣, 等. 祖师麻的化学成分及制剂学研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2011, 26(6): 479-482.
- [28] 四川医学院药系, 中国医学科学院药物研究所. 马桑寄生的化学研究 [J]. 中草药通讯, 1977, 8(6): 6-10.
- [29] 四川医学院药系, 中国医学科学院药物研究所. 马桑寄生的化学研究 [J]. 中草药通讯, 1977, 8(7): 11-15.
- [30] 谢晶曦. 中药五味子与抗肝炎新药联苯双酯的研究 [A] // 中国药学年鉴 (1983—1984) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985.
- [31] 常俊标, 宋传君. 五味子活性成分及化学合成 [M]. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 2012.
- [32] 谢晶曦, 刘春雪, 贾效先, 等. 山莨菪碱 (Anisodamine) 的全合成研究 [J]. 科学通报, 1975, 20(4): 197-198.
- [33] 谢晶曦, 周瑾, 张纯贞, 等. 樟柳碱全合成研究的新进展 [J]. 中国医学科学院学报, 1982, 4(2): 92-96.
- [34] 辛蕊华, 程富胜, 胡振英, 等. 高乌甲素的研究概况 [J]. 中兽医医药杂志, 2009, (2): 74-76.
- [35] 沙静姝, 毛洪奎. 3-乙酰乌头碱 (新乌宁痛) [J]. 中国药理学杂志, 1992, 27(8): 503-504.

- [36] 王景毅, 车金峰, 王 峰. 乌头注射液治疗肝癌临床疗效分析 [J]. 黑龙江中医药, 2001, 30(6): 29-30.
- [37] 李培全, 张建国, 汪利强, 等. 芫花萜引产药膜的研制及应用 [J]. 中国医院药学杂志, 1985, 5(4): 31-32.
- [38] 李玲芝, 宋少江, 高品一. 芫花的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(9): 587-592.
- [39] 李玉萍, 顾 兵, 刘建涛, 等. 丹参酮 II_A 的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1770-1772.
- [40] 林 超, 刘兆国, 钱 星, 等. 丹酚酸 B 在心血管疾病中药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(4): 449-452.
- [41] 李 铮, 傅欣彤, 郭洪祝. 愈风宁心片 HPLC 特征图谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(11): 2046-2050.
- [42] 许丽佳, 刘 婧, 邹 亮. 葛根素注射剂的安全性研究进展 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2014, 33(3): 2018-210.
- [43] 周吉银, 周世文. 葛根总黄酮及葛根素解酒的药理研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(9): 1280-1282.
- [44] 张 迪, 凌 雪, 濮社班, 等. 雷公藤甲素研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2014, 33(3): 27-31.
- [45] 林 悦, 武宇明. 银杏内酯中枢作用的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2009, 11(2): 11-14.
- [46] Kingston D G I. The chemistry of taxol [J]. *Pharmacol Ther*, 1991, 52(1): 1-34.
- [47] 吴秀兰, 贾 艳, 朱 波, 等. 天然抗癌药物紫杉醇的研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2014, 33(5): 42-46.
- [48] 王峰鹏. 现代天然产物化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009.
- [49] 李 鹏, 李春香, 李 想. 多烯紫杉醇的合成工艺研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(5): 356-360.
- [50] 张铁军, 王于方, 刘 丹, 等. 天然药物化学史话: 青蒿素——中药研究的丰碑 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3351-3361.
- [51] 屠呦呦. 青蒿及青蒿素类药物 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2009.
- [52] Daugan A, Grondin P, Ruault C, *et al.* The discovery of tadalafil: a novel and highly selective PDE5 inhibitor. 1: 5,6,11,11a-tetrahydro-1*H*-imidazo [1',5':1,6] pyrido [3,4-*b*] indole-1,3(2*H*)-dione analogues [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(21): 4525-4532.
- [53] Shi X X, Liu S L, Xu W, *et al.* Highly stereoselective Pictet-Spengler reaction of *D*-tryptophan methyl ester with piperonal: convenient syntheses of cialis (Tadalafil), 12a-*epi*-cialis, and their deuterated analogues [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19(4): 435-442.
- [54] Salloum F N, Chau V Q, Hoke N N, *et al.* Phosphodiesterase-5 inhibitor, tadalafil, protects against myocardial ischemia/reperfusion through protein-kinase g-dependent generation of hydrogen sulfide [J]. *Circulation*, 2009, 120(11 Suppl): 31-36.
- [55] Ring B J, Patterson B E, Mitchell M I, *et al.* Effect of tadalafil on cytochrome P450 3A4-mediated clearance: studies *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(1): 63-75.
- [56] 徐 军, 王晋萍, 钱辰旭, 等. 白桦脂酸的研究进展 [J]. 生命科学, 23(5): 503-510.
- [57] 杨士平, 李庆国. 喜树碱及其衍生物的历史回顾及展望 [J]. 化学, 2009, 67(1): 45-60.
- [58] 李明宗. 喜树碱衍生物的合成及其抗肿瘤活性的研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2009.
- [59] 谢晶曦, 谢 兰, 顾治平, 等. 九里香抗生育活性物质-月橘烯碱的仿生合成研究 [J]. 药学报, 1988, 23(10): 732-738.
- [60] 郭从亮, 崔秀明, 杨晓艳, 等. 人参皂苷生物转化研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3899-3904.
- [61] Dong H J, Jiang B H, Han Y, *et al.* Transformation of compound K from saponins in leaves of *Panax notoginseng* by immobilized β -glucanase [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(1): 41-47.
- [62] Wang Y, Shou J W, Jiang J D. Metabolism of Chinese materia medica in gut microbiota and its biological effects [J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(2): 109-115.
- [63] Miyamoto K, Nomura M, Sasakura M, *et al.* Antitumor activity of oenothien B, a unique macrocyclic ellagitannin [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1993, 84(1): 99-103.
- [64] Ramstead A G, Schepetkin I A, Quinn M T, *et al.* a cyclic dimeric ellagitannin isolated from *Epilobium angustifolium*, enhances IFN γ production by lymphocytes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50546.
- [65] 周本宏, 涂 杰, 金 龙, 等. 石榴皮鞣质在大鼠体内的代谢产物分析 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(10): 821-824.
- [66] 刘延泽. 植物组织破碎提取法及闪式提取器的创制与实践 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(6): 401-407.