

# 取之于草 用之于药

## ——植物中提取的药用天然产物

田恬

《科技导报》编辑部, 北京 100081

**摘要** 中国科学家屠呦呦因发现青蒿素而获得2015年度诺贝尔生理学或医学奖。青蒿素作为药品,是一种典型的从植物中提取的成分单一、结构明确的天然产物。人类使用植物治疗疾病的历史非常悠久,天然产物已成为发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的主要源泉。综述了历史上和近年来从天然植物中提取并发展而来的一些药物,并对植物资源的利用进行了展望。

**关键词** 天然产物; 奎宁; 黄连素; 紫杉醇

2015年10月,中国科学家屠呦呦获得2015年度诺贝尔生理学或医学奖,理由是“发现一种治疗疟疾的新方法”。而屠呦呦发现的抗疟功臣则是——青蒿素。青蒿素作为药品,是一种典型的从植物中提取的成分单一、结构明确的天然产物。

天然产物通常指生物在进化过程中合成的多种次生代谢产物(通常指天然有机化合物)。天然产物的分子通常具有非常新颖的化学结构。而天然产物也无处不在,人类使用的草药也是因为其中的各种化学成分起作用,天然产物已成为发现、治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的主要源泉<sup>[1]</sup>。

人类使用植物治疗疾病的历史非常悠久,人类的祖先通过日积月累的经验,能够识别出一些天然植物对人体和动物的作用。但植物作为有机体,其成分非常复杂,相互之间作用也不同。随着人们发展出分析手段和化学理论,人们考虑到通过分离植物中的单一物质,也许对疾病的治疗会产生更大的收获。早在明代,《医学入门》中就记载了用发酵法从五倍子中得到没食子酸的过程,这是世界上最早从天然产物中分离得到的有机酸;《本草纲目》中详细记载了用升华法制备、纯化樟脑的过程。而1806年, Sertürner 从罂粟中首次分

离出单体化合物吗啡,也开创了从天然产物中寻找活性成分的先河,这一伟大功绩不仅是人类开始将纯单体天然化合物用作药物的一个标志,也意味着现代意义上的天然产物化学初级阶段开始形成<sup>[2]</sup>。

制药工业发展至今,为市场化一个名副其实的药品,需要进行严格的论证和试验,提供充足的依据。但这并不妨碍其中许多药物的灵感都来源于大自然,甚至来源于人类祖先那些久经风霜的经验。不同的是,现在的人们有着更先进的仪器设备,有更多的专业化人员,也有更系统的组织方式,相应地,也对新药的研发提出了更高的要求。本文列举了历史上和近年来从天然植物中提取并发展而来的一些药物,希望在总结前人工作的基础上,对植物资源的利用提出展望。

### 1 奎宁

奎宁(quinine)是非常著名的天然药物,曾经挽救了无数人的生命,甚至被认为影响了人类的发展进程和天然产物全合成进程的重大发现。而对疟疾的治疗在科学史上也留下了非常重要的记录,早在1902年,罗纳德·罗斯(Ronald Ross)因发现疟疾的传播机理而获得了诺贝尔生理学或医学奖<sup>[3]</sup>。

有关奎宁发现的流传说不一,大多认为可以追溯到17世纪,最早由印第安人使用金鸡纳树皮用来治疗寒热,时任西班牙驻秘鲁总督伯爵的夫人患上疟疾,服用金鸡纳树皮制成的土著药物而得到治愈,随后传入欧洲。在那时,人们首先将树皮晒干,再研磨成细粉,随后与液体(通常为酒)混合以供服用。直到1820年,法国研究人员佩雷蒂尔(Pierre Joseph Pelletier)和卡文顿(Joseph Bienaimé Caventou)才从金鸡纳树皮中提取出奎宁。“金鸡纳(cinchona)”正是欧洲人以伯爵夫人的名字命名的,而“奎宁”之名来源于印第安语 quina 或 quina-quina,意为“神圣的树皮”(图1)。

奎宁的化学结构十分复杂,1944年,Woodward等首次完成了奎宁的全合成<sup>[4]</sup>,而他们在该方法中首次提出的立体选择性反应并在合成中的应用,为日后人们在化工、医药等一系列产业中高效、精准地合成复杂有机分子奠定了基础,被认为开创和引导了有机合成化学理论和实际应用的里程碑式的飞跃发展。

但是,奎宁最为经济的方法仍是从金鸡纳树皮中进行提取。现代较为常规的分方法是研细的金鸡纳树皮与生石灰混合,用加热的高沸点石蜡油提

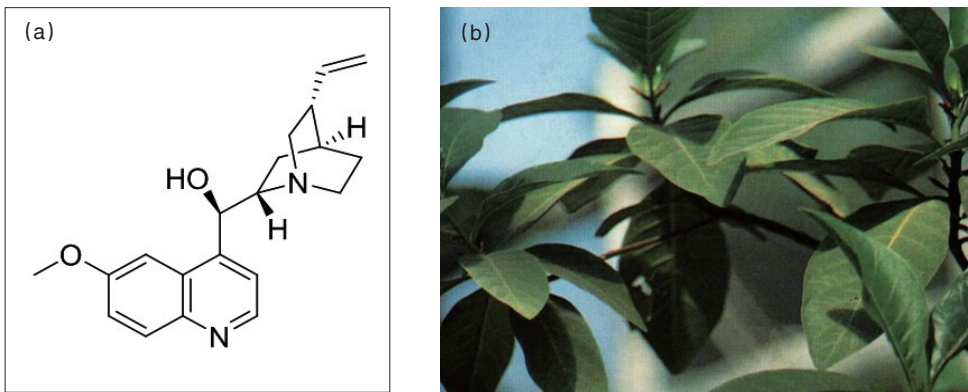


图1 奎宁结构式(a)及金鸡纳树(b)

取,随后用稀酸使奎宁结晶出来<sup>[5]</sup>。

第二次世界大战期间,美国 Sterling Winthrop 公司以奎宁为先导化合物,合成了衍生物氯喹用于亚热带地区和国家作战的军队,挽救了众多士兵的生命。氯喹解决了抗疟药物的来源和成本等问题,奎宁主要作用于寄生虫生命周期中的红内期,能通过多种途径杀灭各种疟原虫红内期裂殖体,有效控制症状<sup>[6]</sup>。

1957年,哥伦比亚和泰国相继发现耐受氯喹的恶性疟原虫,并且因为越南战争的爆发,耐药性疟原虫已成燎原之势。加之奎宁类药物的过量使用或个体特异质可导致中毒,引发低血糖或休克,因此用药期间常常需要监测血糖水平和电解质浓度等参数。卷入越南战争的美国、中国,纷纷开始寻求对付耐药性疟原虫的特效药物,也是在这种集中的挖掘之下发现了如今使用的青蒿素类抗疟药物,奎宁类药物逐渐在疟疾治疗中退居二线。

## 2 阿托品

阿托品(atropine)又称莨菪碱,广泛存在于颠茄、天仙子、曼陀罗及莨菪等茄科植物中,它能竞争性阻断M胆碱受体,对腺体、眼、平滑肌、心脏、中枢等有兴奋作用,用于内脏绞痛、麻醉前给药、虹膜睫状体炎、抗休克及有机磷酸酯类农药中毒的解救等,目前常用的是其盐类衍生物,硫酸

阿托品<sup>[7]</sup>。

在发现含有阿托品的茄科植物的同时,人们就已经开发出这类草药形形色色的用途。欧洲人记述曼陀罗可用于治疗受伤、痛风、失眠,还可作为催情药。随后,欧洲人经常结合使用茄科植物和鸦片作为术前麻醉剂。文艺复兴时期,女演员使用颠茄汁来放大她们的瞳孔,以增强艺术效果,因为当时将女人瞳孔大视为美丽。直到1833年,人们首次分离出了这些茄科植物中的活性成分阿托品,1901年Willstätter首先确定了它的化学结构<sup>[8]</sup>(图2)。

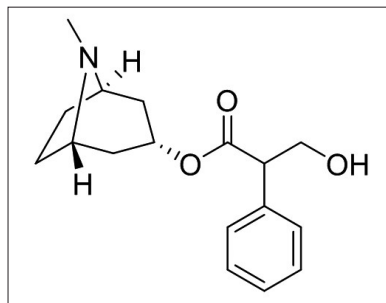


图2 阿托品结构式

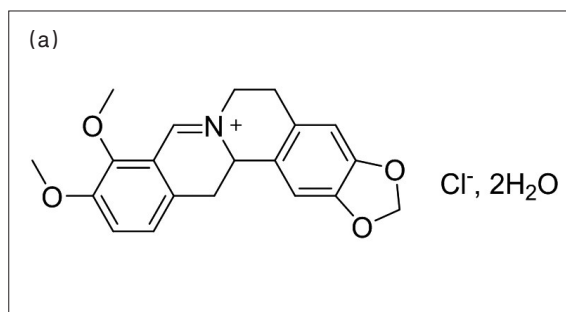


图3 常用活性成分盐酸小檗碱结构式(a)及中药黄连(b)

20世纪70年代,中国的阿托品生产一直是从植物颠茄中提取,但是产量低、成本高,为了改变这一困难处境,研究人员开始探索全合成阿托品的路线,从吡啶出发,通过电解、氢化、水解、缩合、再氢化得到中间产物托品醇,随后通过成盐、酯化、水解得到阿托品,再通过一步成盐反应,得到硫酸阿托品<sup>[9]</sup>,也是直到现在都最为常见的阿托品类药物。

但是作为一种M胆碱受体阻断剂,由于其为毒性药品,药理作用较窄,安全范围较小,从而限制其临床应用,但是经过研究人员的不断开发,目前的阿托品类药物已经有了多种剂型,包括有片剂、注射剂、滴眼剂、眼膏剂、膜剂、胶浆剂、凝胶剂、滴鼻剂等。多种剂型的改造使得这一类化合物在迅速起效、减轻副作用、延长药效、使用方便等方面取得一定进展。目前,片剂在临床上最常用于解除或缓解内脏绞痛,包括胃肠痉挛、肾绞痛、胆绞痛等,舌下给药具有方便、经济、安全的特点,可以代替目前临床上常用的肌肉注射、静脉注射的用药途径;滴眼剂主要是用于解除眼调节肌的调节痉挛(首选药物),预防青少年近视的有效方法之一;复方阿托品滴鼻剂可以改善鼻黏膜微循环,减轻鼻塞及改善局部营养<sup>[10]</sup>。

## 3 黄连素

黄连素作为一种植物源活性物质,在医药上被应用于治疗多种疾病。黄

连素又称小檗碱,广泛存在于三颗针、伏牛花、黄柏、南天竹等植物中,尤以黄连和黄柏中的含量为高。而黄连作为中国的特产药材之一,早在《神农本草经》一书中便有收录,“味苦寒。主热气,目痛,眦伤,泣出,明目,肠澼,腹痛,下利,妇人阴中肿痛。久服,令人不忘。”长期以来,中国人将其用来抗菌、消炎、止泻等(图3)。

虽然中国人对其有着很长时间的的应用,但是关于黄连素的提取却是由1826年夏瓦利埃和佩尔坦首次提取得到的。而由于黄连、黄柏中的黄连素含量较高,目前的提纯黄连素都是从这两种植物中进行。从黄连中提取黄连素,只要采用适当的溶剂(乙醇、水、硫酸等),通过连续抽提、浓缩再酸化就可以得到相应的盐类,其粗产品可以采用重结晶等方法进一步提纯。近年来,中外的研究人员都对黄连素掀起了浓厚的兴趣,已经把它和许多疾病联系起来,包括糖尿病、心脏病、癌症、精神疾病、消化道疾病甚至是艾滋病。

研究表明,黄连素对真菌、白色念珠菌、酵母菌、寄生虫和细菌或病毒感染具有一定的活性<sup>[11]</sup>,黄连素通过抑制微生物的糖代谢,使丙酮酸的氧化过程受到强烈抑制,而产生抗菌活性,黄连素也是一些滴眼液的成分之一,有证据表明它对沙眼有治疗作用;黄连素在心脑血管疾病方面也有着一定的应用,包括抗心律失常作用、抗心力衰竭、抗高血压、保护脑血管等;在血液系统方面,黄连素可以抗血小板聚集,对钙、钾离子通道进行调节作用,而对离子通道的调节可能与其治疗腹泻、抗心律失常和抑制肿瘤细胞增生的机理有关<sup>[12]</sup>。

目前,黄连素在中国的使用普遍是复方小檗碱成方与其他中药材的组方,仍然属于中药的范畴。虽然黄连素已经逐渐引起了研究人员的兴趣,但由于尚不确切了解作用机理,并且缺乏系统性的科学证据,将其作为现代药物在世界上并不十分认

可。有学者认为,黄连素可以抑制促炎性细胞因子,增加一种在多个方面都十分关键的蛋白——脂联素的表达,可能在一定程度上解释了它的多种效用。这是一个良好的开端,但还必须进行更为彻底和深入的研究。

#### 4 筒箭毒碱

筒箭毒碱(tubocurarine)是从南美洲防己科植物的皮中获得的一种生物碱。南美土著最早将数种植物制成的浸膏,涂于箭头,使中箭动物四肢麻痹不能动弹。因用竹筒装,故称筒箭毒,有趣的是,虽然这些动物的肉受到箭毒浸染,但土著居民吃下去却没有任何影响。原因是筒箭毒碱不能轻易跨越黏膜,不会被人体的消化道吸收。因此,要将筒箭毒碱对动物的麻醉作用移植到人体身上,只能通过胃肠外给药(肌肉注射或静脉注射)。之后,许多人曾私下使用筒箭毒碱,但缺乏统一的规范。药用筒箭毒碱系植物的流浸膏提取的生物碱,其右旋体具有活性,左旋体活性很低。

1942年,格里菲斯和约翰逊在蒙特利尔顺势疗法医院正式引入筒箭毒碱作为辅助麻醉剂。随后筒箭毒碱标准化地纳入复合麻醉(复合麻醉是指同时或先后应用两种以上麻醉药物或其他辅助药物,以达到完善的手术中和术后镇痛及满意的外科手术条件)的临床实践中,称为“利物浦技术(Liverpool technology)”<sup>[13]</sup>,在20世纪50和60年代成为英格兰的标准麻醉技术。今天的

麻醉技术尽管已经纳入了更新更安全的麻醉剂,但复合麻醉的核心原则一直沿用下来。

筒箭毒碱作为一种神经肌肉阻断剂,为非除极化型肌松药,又称竞争型肌松药(competitive muscular relaxants),此类药物与运动神经终板膜上的N2胆碱受体结合,能竞争性地阻断ACh的除极化作用,使骨骼肌松弛。筒箭毒碱曾广泛用于手术中的辅助麻醉,医用最常见为氯化筒箭毒碱。随着人们开发出更安全的麻醉剂,目前使用渐少。但在人类麻醉发展史中占有重要的地位。

#### 5 罂粟碱

罂粟碱提取于罂粟(*Papaver somniferum*),罂粟是鸦片和罂粟籽的来源,而鸦片中含有诸多活性成分,如吗啡、蒂巴因、可待因、罂粟碱和那可丁(图4)。人们早期用鸦片来治疗哮喘、胃病和视力不良。罂粟碱早在1848年由Georg Merck发现<sup>[14]</sup>。Georg Merck当时是著名化学家李比希(Justus von Liebig)和霍夫曼(August Hofmann)的学生,同时也是Emanuel Merck之子。而Emanuel Merck正是大型化工和制药企业默克(Merck)的创始人。可见天然提取物和制药工业早就联系在了一起。

罂粟碱的首次化学合成由Pictet等<sup>[15]</sup>在1901年完成。以邻苯二甲酸和3-甲氧基-4-羟苯甲醛作为起始化合物,通过缩合、氢化、环化反应,可以得到目标产物罂粟碱。

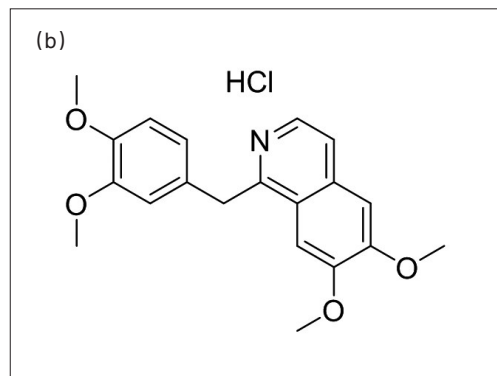


图4 罂粟果实(a)和盐酸罂粟碱(b)



罂粟碱作为一种阿片类生物碱,是非特异性的平滑肌松弛药,在内科、外科乃至皮肤科等诸多领域被广泛使用。它具有抗血管痉挛、扩张血管、镇痛、改善微循环、加速组织扩张作用,在皮肤科被用于抑制皮片挛缩,保护皮瓣血运,还可以治疗男性勃起功能障碍<sup>[16]</sup>。同时,它可作为手术中的脑和冠状血管扩张剂及平滑肌松弛剂。

但罂粟碱与其他阿片生物碱(吗啡等)的结构和药理作用不太相同,而具体的药理作用机制至今仍尚不完全清楚,目前明确的是它与磷酸二酯酶和钙离子通道有关。

罂粟碱具有成瘾性,不能大量、经常或长期摄入。罂粟碱的生产既可提取也可合成,但因鸦片中含有量低、产量少,国外已采用化学合成进行生产。中国医院常用药物为盐酸罂粟碱注射液,使用方法为肌内注射或静脉注射,用于治疗脑、心及外周血管痉挛所致的缺血、肾、胆或胃肠道等内脏痉挛。其他国家也有包含罂粟碱的注射或口服剂型。

## 6 麻黄碱/伪麻黄碱

草麻黄(*Ephedra sinica* Stapf.)为麻黄科麻黄属植物,在中国主产于东北、华北、西北、云南、西藏等区域。《中国药典:一部》(2010版)收载草麻黄、中麻黄、木贼麻黄为法定正品麻黄的基源植物。麻黄自汉朝以来就有记载,具有发汗、平喘、利尿等功效,多用于治疗外感风寒无汗之症、宣肺气而发汗解表的作用。麻黄含有多种生物活性物质,目前从中分离鉴定了生物活性物质、黄酮、有机酸等多类化学成分。麻黄碱和伪麻黄碱是其中重要的具有活性的成分<sup>[17]</sup>(图5)。

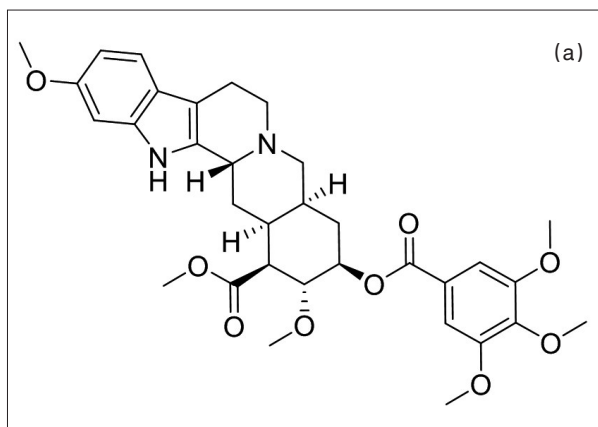
1885年,日本有机化学家长井长义从蛇麻黄中首次分离得到麻黄碱,并随后对其进行了化学合成和结构确证。20世纪20年代,默克公司开始上市销售麻黄碱药物,中国才开始大量工业化生产,1926—1928年,中国



图5 中药材麻黄

向西方的麻黄碱出口从4 t一跃升至216 t。如今麻黄碱作为原料药从麻黄属植物中的提取工艺已实现大规模生产,截至2007年,中国每年从3万 t麻黄中提取价值约为1300万美元的麻黄碱用于出口。伪麻黄碱是麻黄碱的异构体,目前的生产多采用微生物发酵提取,它也是中国重要的出口原料药。

麻黄碱和伪麻黄碱的主要作用机制多认为与去甲肾上腺素激活引起的肌肉收缩有关,肌肉收缩使得血管收紧,从而流入鼻腔、喉咙、鼻窦内部的液体减少,抑制了鼻黏膜的发炎与黏液的产生,减缓鼻塞等症状<sup>[18]</sup>。但与此同时,血管收缩会升高血压,引起交感神经兴奋,因此,麻黄碱类常常列于体育竞技中兴奋剂检测的名单上。2000年悉尼奥运会上,罗马尼亚体操运动员Andreea Răducan药检呈阳性后被取消金牌,仅因为她赛前吃了教练给的两片感冒药。伪麻黄碱可以通过简单的化学反应制备“冰毒”,受到安全条例的管制。制药行业亦开始逐渐在感冒药的配方中使用其他类似物替代伪麻黄碱。



(图片来源:中国植物图像库)  
图6 利血平结构式(a)及催吐萝芙木(b)

## 7 利血平

高血压患者可能会比较熟悉的一种降压药物利血平(reserpine)或者复方利血平,这种药物原本也是来自于植物提取。

数个世纪以来,印第安人用一种印度蛇根木的根来治疗精神失常、发烧和蛇咬。1931年,印度人发现这种蛇根木中的生物碱可以起到降血压和抗精神失常的作用。1952年,埃米尔从蛇根木中分离出这种生物碱——利血平,并于次年确证了其分子结构。1958年,伍德沃德首次完成了利血平的全合成<sup>[19]</sup>(图6(a))。

目前,利血平的工业化生产大多从催吐萝芙木(图6(b))中提取,传统的利血平提取方法是用苯为溶剂回流浸提,与别的强碱性生物碱初步分离后,将利血平转化为硫氰酸盐得以纯化。该工艺中有机溶剂用量大,毒性强,对环境污染严重,而且利血平转化为硫氰酸盐的操作较难控制,收率较低。现代提取工艺中也有用酸水法进行提取的,包括浸提、吸附洗脱、沉淀、提纯和结晶等步骤<sup>[20]</sup>。

利血平主要用于治疗高血压和严重躁动的精神障碍患者。它的作用机制是降低神经系统的活动,导致心跳减慢和血管放松,中国上市的单方药物有利舍平、利血平注射液等。但由于利血平直接作用于神经系统,大量服用片剂容易出现过度镇静、注意力不集中、抑郁可致自杀等一系列副作用,目前一般

不推荐为一线用药,并且常常与其他药物组方使用,作为各类复方利血平片。

## 8 紫杉醇

植物在癌症治疗的应用中有着很长的历史。但是,许多植物药所记述的疗效被贴上怀疑的标签,因为无论是民间医药还是传统医药,都不太可能对癌症这一特殊病种作出确切的定义。紫杉醇(paclitaxel)是近年来发现的最令人兴奋的抗癌天然分子之一。

紫杉醇的发现是在合理方式下不断努力的结果。1955年,美国国立癌症研究院(NCI)成立了一个抗癌化合物筛选中心,面向外部机构和企业,对其提交的化合物进行抗癌活性的筛选。尽管大部分化合物为化学合成的分子,但NCI也十分重视天然产物。从1960年起,NCI每年从大约1000种植物中采集样本进行筛选。1962年,一名植物学家在一次为期4个月的行程中采集了200余种植物的样本,其中包括一种太平洋杉树——太平洋红豆杉(图7)(*Taxus brevifolia*)的树皮。随后,NCI筛选中心对样本进行了大量筛选,最终在一份紫杉样本中发现细胞活性。

1966年,Wall等在著名的美国三角研究园(The Research Triangle Park)分离得到紫杉醇这一活性成分,并于1971年完成了它的结构确证。1979年,分子药理学家Horwitz揭示了它的作用机制,表明紫杉醇能够使细胞有丝分裂中的微管聚合并稳定下来,从而抑制了细胞的有丝分裂,而肿瘤细胞具有增生快速的特点,因此相对更容易成为该分子攻击的对象<sup>[21]</sup>。

紫杉醇的化学结构相当复杂,但由于临床试验表明其具有出色的疗效,因而对它进行化学合成引起了世界上许多学者的兴趣,有数据显示,截至1992年共有30余个研究组参与到紫杉醇的合成中,这在有机合成的历史中也属少见。在1994年首先由美国佛罗里达州立大学的化学家Holton和美国斯克瑞普斯研究所(The Scripps Research Institute, TSRI)的化学家Nicolaou两个研究组几乎同时报道完成了紫杉醇的全



图7 中国一级珍稀濒危保护植物——红豆杉

合成<sup>[22-24]</sup>,他们采用的分别是线性(先A环后AB环再ABC环系)和汇聚式(先分别合成A和C环,再组装在一起形成ABC环系)路线,代表了有机合成的不同策略。Holton研究小组是最早从事紫杉醇合成的研究小组之一。Holton法以价廉易得的樟脑(camphor)为起始原料,线性合成紫杉醇。

尽管1994年突破了紫杉醇的全合成,但植物提取显然是更为经济的工业化生产方法。1989年美国制药公司百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb, BMS)与政府合作开发紫杉醇并获得专利授权,该药物于1992年在美国上市并批准用于治疗卵巢癌,后于1994年批准用于乳腺癌。此后,紫杉醇成为医药界名副其实的“重磅炸弹”,年销售额超过10亿美元。不过,目前该药物的专利早已过期,各大药厂已经争相推出仿制药,紫杉醇的适应症也已经遍布肺癌、食管癌、头颈癌、精原细胞瘤、复发非何金氏淋巴瘤等等。为进一步改善该药物的疗效和安全性,人们还对该药物进行多方面的改进。对化学结构的改造成功开发出多西他赛和Cabazitaxel;与载体的结合开发出白蛋白结合型紫杉醇等。中国已上市有紫杉醇、多西他赛、紫杉醇脂质体和白蛋白结合型紫杉醇。

## 9 喜树碱

发现紫杉醇的科学家Wall等还还为人类贡献了另一个宝贵的抗癌天然产物分子——喜树碱(camptothecin)。但事实上,喜树碱产于中国的喜树(*Camptotheca acuminata*),是从其树皮和枝干中分离得到的,而喜树早期就被传统中医用于治疗癌症。

现代研究表明,喜树碱类衍生物能和Topo I-DNA可裂解复合物可逆性结合,形成稳定的CPT-Topo I-DNA三元结合体,从而稳定了可裂解复合物。结合体与复制酶作用,产生双链DNA的损伤,导致复制叉与结合体“碰壁”,形成不可修复的缺口,使DNA合成受到抑制,从而诱导细胞的凋亡。同时,喜树碱类衍生物诱导凋亡常伴有细胞周期阻滞,细胞在凋亡前,停止在某一周期,然后发生凋亡。细胞周期阻滞是对DNA出现缺口的响应,细胞为修复DNA缺口,须停在一定的周期,其主要为了防止将错误的遗传信息传递给子细胞。如果出现DNA缺口过多,超过细胞自身的修复能力,就会启动凋亡程序<sup>[25]</sup>。

1966年在NCI的抗癌分子筛选项目中,对天然产物的系统筛选发现了喜树碱这一活性分子,但随后NCI进行的I期临床试验中发现了喜树碱严重的膀

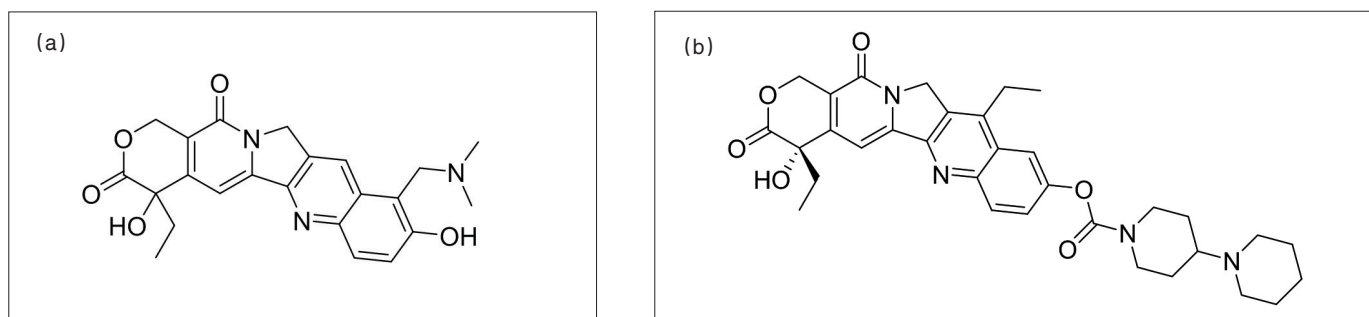


图8 喜树碱类似物拓扑替康(a)及伊立替康(b)

脱毒性,从而不得不放弃将这一分子直接作为药物的想法。但这并不能阻挠人们继续开发喜树碱类药物的决心。人们将这一分子进行结构改造,开发出了两个成药性更好的类似物——拓扑替康和伊立替康(图8)。该两种药物是目前广泛使用的化疗药物,经常与其他化疗药物和靶向药物联合使用,前者主要用于肺癌,后者主要用于大肠癌。它们的作用机制均为阻断DNA拓扑异构酶的活性,从而抑制癌细胞的生长。这两种药物均已在中国上市,工业上使用分离得到的喜树碱进行半合成。

## 10 美登素

美登素(maytansine)是美国 Kupchan 等经 10 年研究,于 1971 年首次由卫矛科美登木属植物美登木(*Maytenus ovatus hookeri* Loes.)中分得的抗肿瘤活性成份<sup>[26]</sup>。它在现代医药中的使用历史虽然不长,但具有重要的价值。美登素可以直接与微管蛋白结合,从而抑制微管的组装,引发微管裂解而破坏有丝分裂。药物学家采用化学手段,将其与一种靶向抗癌药物——曲妥珠单抗进行偶联。曲妥珠单抗会识别一种只

会在肿瘤细胞中高度表达的分子 HER 2,因此会带着美登素找准目标,只进入癌症细胞发挥作用,这样就很大程度上避免影响正常细胞的有丝分裂。临床试验初步证明了该手段的有效性,美国食品药品监督管理局(FDA)于 2013 年初批准了罗氏公司这种名为 Kadcyla 的药物,用于治疗 HER 2 阳性的晚期(转移性)乳腺癌。Kadcyla 具有很强的靶向性,符合精准医疗的理念,为天然产物分子在抗癌药物的研发中提供了新思路。但从最近的一些临床试验结果来看,该药物在其他种类的癌症上并未表现出较好的疗效,未来之路还需探索。

## 11 结论及展望

经过千百万年的进化和自然选择,大自然作为一个浑然系统维持着微妙的动态平衡。人类是大自然的一部分,人类的疾病源于自然,也是一种大自然的动态变化,因而在大自然中也有办法来克服这种扰动,以维持长久的平衡。人类从未曾停止过寻找和研究这些办法的努力,而日新月异的高新技术和多学科交叉应用的互助研究也正越来越吸引众多研究者对天然药物开

发的兴趣。

从上述的一些例子可以看到,世界上许多地区都包含丰富的药用植物资源,先人凭借经验的长期使用往往能为新药的发现和创制起到促进乃至关键作用。科学研究者对天然提取物的兴趣从未衰减,他们不仅局限于本土资源,也放眼全球植物资源,积极寻找新的活性物质。中国是传统医药的集大成者,世界上很少有其他种族和地区建立起如此庞大的医学理论体系,留下如此多的药物记载和医药著作。如有可能,中国广大医药工作者应将自己的工作与千百年来积淀下来的这些宝贵资源联系起来,寻求新的突破。

从天然产物中发现有价值的分子绝非易事,除了耐心与毅力,更需要系统的方法。即使获得了发现,在药物研发的路上也远不是终点。当今的药物研发是一个复杂艰难的过程,活性分子向药物的改造、专利保护、临床试验结果或是上市销售,无论哪一步存在缺陷,都无法取得药物创制的成功。相信随着对中国传统医药资源的深入研究,定能开发出更多让世界认可、并为人类福祉和中国经济做出贡献的新药。

## 参考文献

- [1] 郭瑞霞,李力更,王于方,等.天然药物化学史话:天然产物化学研究的魅力[J].中草药,2015,46(14):2019-2033.
- [2] 史清文,李力更,霍长虹,等.天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系[J].中草药,2011,42(8):1457-1463.
- [3] 郭瑞霞,李力更,付炎,等.天然药物化学史话:奎宁的发现,化学结构以及全合成[J].中草药,2014,45(19):2737-2741.
- [4] Woodward R B, Doering W E. The total synthesis of quinine[J]. Journal of the American Chemical Society, 1945, 67(5): 860-874.
- [5] Lewis R J Sr. Hawley's Condensed Chemical Dictionary 15th Edition[M]. New York: John Wiley & Sons Inc, 2007.
- [6] Achan J, Talisuna A O, Erhart A, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: Role in the treatment of malaria[J]. Malar J, 2011, 10(144): 1475-2875.
- [7] 王乃平,胡锦官,陈长勋.药理学[M].上海:上海科学技术出版社,2006.
- [8] Kennelly M. Neonatal Formulary: Drug use in pregnancy and the first year of life[J]. The Obstetrician & Gynaecologist, 2008, 10(2): 128-128.

- [9] 杭州第一制药厂. 硫酸阿托品合成工艺[J]. 医药工业, 1972(8): 15-17.
- [10] 覃志高, 陈志华, 李如栋. 硫酸阿托品剂型研究进展[J]. 中外医疗, 2009, 28(33): 168-169.
- [11] Birdsall T C, Kelly G S. Berberine therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants[J]. *Alternative Medicine Review*, 1997, 2(2).
- [12] Kalla G, Singhi M K. Cutaneous leishmaniasis in Jodhpur district[J]. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 1995, 62(3): 149-151.
- [13] Gray T C, Halton J. Technique for the use of  $\alpha$ -tubocurarine chloride with balanced anaesthesia[J]. *British Medical Journal*, 1946(2): 293-295.
- [14] Merck G. Preliminary notice of a new organic base in opium[J]. *Justus Liebigs Annalender Chemie*, 1848, 66: 125-128.
- [15] Galat A. Synthesis of papaverine and some related compounds[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1951, 73(8): 3654-3656.
- [16] 杨冰, 周庆元, 房卿. 罂粟碱的临床应用进展研究[J]. *航空航天医学杂志*, 2012, 23(4): 487-489.
- [17] 张丹, 邓安琪, 李志宏, 等. 草麻黄化学成分的研究[C]//第十五届中国科协年会第 21 分会场: 中药与天然药物现代研究学术研讨会论文集. 2013.
- [18] Drew C D, Knight G T, Hughes D T, et al. Comparison of the effects of D-(-)-ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1978, 6(3): 221-225.
- [19] Woodward R B, Bader F E, Bickel H, et al. The total synthesis of reserpine[J]. *Tetrahedron*, 1958, 2(1): 1-57.
- [20] 孙蕾, 冯蕾, 赵凤生. 利血平提取工艺的中试研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2007, 28(4): 244-244.
- [21] Cragg G M, Newman D J. Natural products: A continuing source of novel drug leads[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2013, 1830(6): 3670-3695.
- [22] Holton R A, Kim H B, Somoza C, et al. First total synthesis of taxol. 2. Completion of the C and D rings[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116(4): 1599-1600.
- [23] Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J, et al. Total synthesis of taxol[J]. *Nature*, 1994, 367(6464): 630-634.
- [24] Nicolaou K C, Dai W M, Guy R K. Chemistry and biology of taxol[J]. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1994, 33(1): 15-44.
- [25] 代鲁平, 宋春霞, 邵先祥, 等. 抗癌药物喜树碱类衍生物的研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2010(23): 1813-1815.
- [26] 白东鲁. 美登素全合成研究进展[J]. *有机化学*, 1981(1): 5-16.

(责任编辑 陈广仁)

