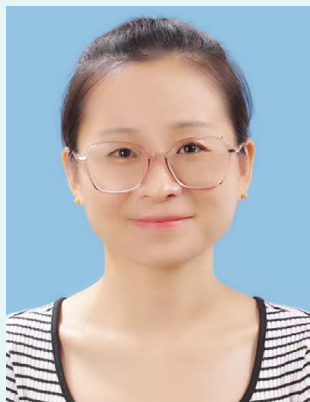


大自然的馈赠——紫杉醇

文 / 北京京煤集团总医院 王丽丽
首都医科大学附属北京中医医院 王宏蕾



王丽丽，北京京煤集团总医院药事部副主任药师，肿瘤专业临床药师，现任临床药学组长、机构办秘书及药事部助理；硕士研究生，2013年毕业于北京中医药大学临床中药学专业。擅长消化肿瘤和疼痛药物的治疗管理，以及药物和医疗器械临床试验的管理。参与市级及院级课题多项，发表论文10余篇。曾获“药师进万家科普宣教能力人才培养公益活动”北京市第三分区优秀奖。

自然界是一座巨大的宝库，有的因为使用价值而被人们熟知，有的因为食用价值而被人们铭记，有的则因为药用价值而被人们认识……人们很早就认识到某些植物具有对抗疾病的功效，许多现代药物的发现也都源于对植物的深入研究，如作为西药鼻祖的吗啡、阿司匹林等。可以说，植物为现代药物的研发提供了不竭动力和源泉。

但是，从植物中发现有药用价值的物质是一个漫长的过程，从最初发现及开始研究，到最终获得并临床应用，中间可能需要经历一二百年。今天，以紫杉醇这种来源于植物红豆杉的化疗药物为例，我们就来了解一下其中的曲折与不易。

一、植物中的活化石

红豆杉也称紫杉、赤柏松，为红豆杉科红豆杉属一种常绿乔木或灌木，植株高可达30米。其种子成熟后，外面有鲜红色的杯状假种皮包被，宛如南国的“相思豆”，故

得名“红豆杉”。根据生长地区及形态特征的不同，全世界范围内共有红豆杉11种，分布于北半球的温带至热带地区，我国有5种（4种及1变种），分别是西藏红豆杉、云南红豆杉、东北红豆杉、红豆杉及南方红豆杉。

红豆杉是第四纪冰川后遗留下来的56种濒危物种植物中最珍稀的药用植物之一，在地球上已有近250万年的历史，被称为植物界的“活化石”。在自然条件下，红豆杉生长速度缓慢、再生能力差，一般成树要生长近百年时间，自然分布极少。因此，全球42个分布有红豆杉的国家均称它为“国宝”，将之列为国家一级重点保护植物；与此同时，联合国也明令禁止采伐。1994年，野生红豆杉被列为中国一级珍稀濒危保护植物，成为名副其实的“植物大熊猫”。

红豆杉也是我国传统的中药材，其果实、树皮、树根、枝叶均可入药。根据其药效功用和历代文献

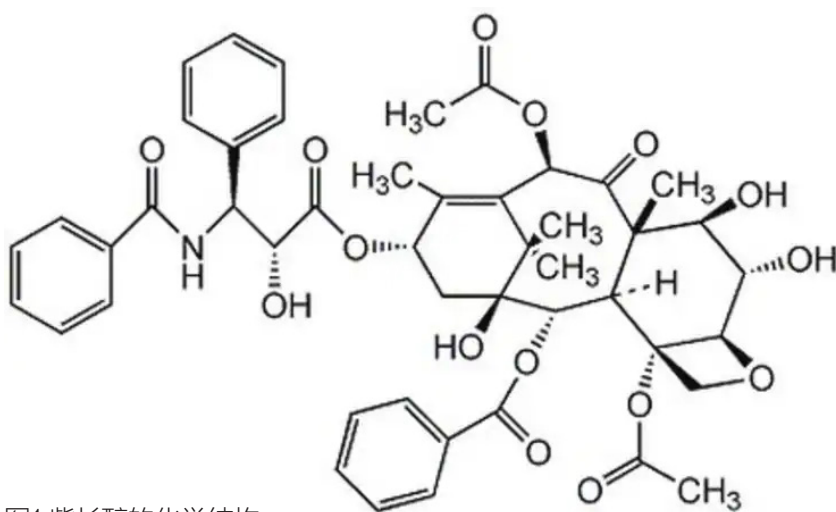


图1 紫杉醇的化学结构

的记载加以规范、归纳，红豆杉的性味和归经可概括为：味甘、微苦，性平，入肺、胃、大肠经。红豆杉在古代有紫杉、杉、赤杉等名称，《本草纲目》记载：“煮水浸捋脚气肿满。服之，治心腹胀痛，去恶气。治风毒奔豚，霍乱上气，并煎汤服。”参阅相关文献，可将红豆杉的功效归纳为解毒散积、活络止痛、利尿消肿、化食驱虫。主治包括：①用于毒邪内蕴所致的各种疾患。②用于脾胃升降失常所致的胃脘疼痛、大便秘结。③消食和胃，用于治疗气滞血瘀所致的食积、纳呆。本品可与山楂、神曲、麦芽等配伍使用。④改善睡眠、调节血压，用于肝胃不和所致的急躁易怒、失眠多梦、胸闷闷痛、头痛、牙疼、痛经等病症。⑤具有通经利尿之功，用于治疗水肿、糖尿病等病症。⑥用于痔疮肿痛出血。本品可与龙胆草、黄连等配伍使用。⑦用于治疗蛔虫病、绦虫病。本品具有驱虫之功效，可与使君子、南瓜子、槟榔配伍使用。⑧用于治疗牛皮癣等皮肤病。

二、紫杉醇的发现

1856年，德国科学家从欧洲红豆杉的叶中提取出一种白色混合物——taxine，自此开启了关于红豆杉药用价值的现代研究。1958年，美国国立癌症研究所（NCI）与美国农业部（USDA）联合启动了一个项目，由农业部负责向NCI提供植物样本用于抗癌药物的筛选。1962年，就职于农业部的植物学家Barclay从美国华盛顿采集了太平洋红豆杉植物样本，并将其送到NCI进行有效成分的提取和活性筛选。就此样本，研究人员于1964年发现红豆杉树皮样品对KB细胞有毒性，进一步的重复实验证实该提取物具有抗癌活性。之后，美国北卡罗来纳州三角研究所的Wall博士与Wani博士开始用活性追踪实验对太平洋红豆杉树皮进行有效成分的提取和分离工作；在1966年9月，他们分离提纯得到了一个有抗肿瘤活性成分，并于1967年6月将该单体成分命名为紫杉醇（Taxol）。

虽然研究人员通过分离得到了紫杉醇，但它的结构却一直无法确定——直到1971年Wall博士与Wani博士以及美国杜克大学的晶体学家McPhail博士利用核磁共振技术和单晶X衍射，才最终确定了紫杉醇的化学结构。紫杉醇的结构分为两部分：基本骨架部分是一个紫杉烷类的三环二萜；侧链包括三个芳香环和一个环氧丙烷环（图1）。如此复杂的结构，也只有大自然才能创造！

自此，针对紫杉醇的研究开始集中到抗癌活性上。临床前的试验陆续证明，紫杉醇具有良好的抗癌活性；研究人员还相继发现紫杉醇对KB细胞、白血病、肉瘤癌、黑色素瘤B16等具有很好的活性。1979年，美国分子药理学家Horwitz博士揭示了紫杉醇的抗肿瘤作用机制：紫杉醇能与微管蛋白结合并促进聚合，抑制癌细胞有丝分裂，进而有效阻止癌细胞增殖。紫杉醇是第一个被发现能与微管蛋白聚合体相互作用的药物，其特殊的抗肿瘤机制使紫杉醇成为非常有潜力的抗肿瘤候选药物。经过动物毒理实验及相关临床试验的研究，1992年，美国FDA批准紫杉醇用于晚期卵巢癌的治疗。此后，紫杉醇在中国、英国、法国、日本等40多个国家获批上市，被誉为“抗癌三大首选药”之一。

三、紫杉醇的合成

天然紫杉醇的来源有限，促进了紫杉醇的人工合成。由于早期紫杉醇需从来源稀少的太平洋红豆杉中提取而来，而紫杉醇在红豆杉树



皮中的含量极低,大约13.6 kg树皮才能提取出1 g左右的紫杉醇,相当于治疗一个卵巢癌患者需要3~12棵百年以上的红豆杉,这对紫杉醇的来源提出了挑战。为避免红豆杉资源的枯竭和大肆砍伐红豆杉对环境的破坏,世界各国化学家开始寻找可以替代天然紫杉醇的合成方法,不再依赖红豆杉。

紫杉醇的化学结构十分复杂,这决定了紫杉醇的合成绝非一朝一夕之事。经过一代代科学家持续不断的努力,最终探索发现了多种合成紫杉醇的方法,主要有全合成、半合成和生物合成法。其中,由于紫杉醇全合成方法步骤多、产率低、反应条件苛刻等,导致成本高而无法实现商业化生产。真正让紫杉醇化学合成进入工业化生产的方法是半合成途径。1988年,法国科学家首次报道了以一种叫10-DAB的物质为原料半合成紫杉醇的研究成果。依托这一研究,美国施

贵宝公司在获得美国FDA批准后,开始利用半合成方法生产紫杉醇,并决定在1994年底停止从树皮中萃取生产紫杉醇。

以上两种方法在一定程度上都依赖于红豆杉资源,为了打破这个僵局,科学家们还在开辟生物合成的新途径,即利用生物工程手段大量培养可以生产紫杉醇的红豆杉植物或细胞,或者通过基因操作提高紫杉醇合成酶编码基因的表达从而提高紫杉醇的产量,但均未实现突破。2024年1月26日,学术期刊*Science*在线发表了我国科学家的最新研究成果:研究发现了紫杉醇生物合成途径中的两个缺失的关键酶,阐明了关键结构分子(紫杉烷氧杂环丁烷)的形成机制,打通了紫杉醇生物合成途径。该研究是植物代谢生物学与合成生物领域的重大突破,为利用合成生物学技术实现紫杉醇的绿色可持续生产奠定了基础。

四、对紫杉醇的探索仍在继续

紫杉醇具有良好的抗肿瘤特性,在癌症的治疗中一直发挥着举足轻重的作用,广泛应用于乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌等的治疗,是恶性肿瘤化学治疗的基石性药物。不过,由于紫杉醇的水溶性差,传统紫杉醇注射剂往往以聚氧乙烯蓖麻油和无水乙醇的混合液作为溶剂以增加溶解性,但易引起过敏反应。因此,科研人员一直在探索各种新型制剂,比如,现国内外已经成功研制多种紫杉醇新型释药系统,如注射用紫杉醇脂质体、注射用白蛋白结合型紫杉醇、注射用胶束化紫杉醇等。新型制剂在改善治疗效果、方便临床用药方面作用显著,同时也减轻了传统剂型的毒副作用。随着药剂学技术的不断发展,相信会有更多新型紫杉醇制剂进入临床,为患者带来福音。

张瑜与王