

## ·天然药物进展·

## 中药和天然药防治肿瘤等的开发研究近况

第二军医大学药学院(上海 200433) 廖叶登 梁华清

随着保护知识产权形势的发展和药品专利法的实行,长期以仿制为主的我国医药工业将受到很大冲击。估计在2000—2004年国际新药市场亦将受到严重影响,因此迫切要求研究新药开发的途径。据报道美国一般通过5000—10000个化合物的药理筛选和初步毒理测定,有10个化合物可进入临床前研究,经临床研究后只有一个可成为新药上市,平均需耗时12年,耗资2.3亿美元,说明新药研究具有一定的机遇性。加强对生化机理、耐药机理及分子生物学方面的研究,建立新方法和新模型,以减少新药开发的盲目性,加快新药开发速度是十分必要的。另一条研究开发新药的有效途径是从中药和天然药着手,中药疗效已获得国际医药界的一致肯定。美、日、德等国纷纷投入巨资开发中草药,以弥补化学药品的不足,全球约170余家药公司,40多个研究团体正在从事天然植物药品的开发研究,其项目共有500多种。我国亦十分重视中药和天然药的开发研究,并已取得了一些可喜的成果。如抗疟药青蒿素的研究,我国处于国际领先地位,青蒿素已出口国际市场。中期引产药天花粉蛋白的研究成功,标志我国生物大分子晶体结构研究已进入世界先进行列,美国已将天花粉蛋白用于治疗艾滋病。下面就近年来中药和天然药在防治肿瘤,艾滋病和老年性痴呆等方面的开发研究作一简要介绍。

## 一、防治肿瘤

美国以寻找抗肿瘤植物药为重点,美国国立肿瘤研究所(NIC)已筛选过67000个粗

制剂,2万多种植物,发现了不少抗肿瘤植物成分,如美登素(maytansine)、鸦胆丁(bruceantin)、高三尖杉碱(homoharringtonine)、玫瑰树碱(allipticine)等。最近美国Bristol-Myers Squibb公司与NIC协议共同研究开发紫杉醇(toxol)。

紫杉醇为二萜类衍生物,是从短叶红豆杉(*taxus brevifolia*)树皮中分离得到的,抗癌活性成分,收率0.01%,针叶中含量为树皮的1/8。紫杉醇Ⅱ期临床试验对晚期卵巢癌、黑色素瘤等取得了良好效果,目前NIC正在主持紫杉醇用于卵巢癌等许多实体瘤的Ⅲ期临床试验。紫杉醇抗癌作用机理独特,当细胞分裂时,细胞中微管蛋白(tubulin)聚合成构架组织/framework)状小微管,而紫杉醇能阻断此过程逆转,将癌细胞限制在构架组织内而死亡。因此紫杉醇正引起人们兴趣,国际市场供不应求。phosphor-en公司正在用欧洲紫杉树针叶制备一种相关物taxolene。加利福尼亚基地的植物种植公司San Carlos已经通过植物组织培养技术生产紫杉醇,从植物根、茎、叶中分离出细胞,并用发酵工艺使它在培养基中生长,以刺激细胞产生大量紫杉醇,据说今后两年可望扩大生产。紫杉科紫杉醇属植物共有九种,我国有四种是:东北红豆杉 *Taxus cuspidata* sieb. et Zucc 产于吉林、辽宁;云南红豆杉 *T. wallisiana* AUCC 产于云南、西藏;红豆杉 *T. chinensis* (pilg.) Rehd. 产于山西、湖北、陕西、四川;南方红豆杉 *T. mairei* (Lemé et Lévl) S. Y. Hu, 产于我国南方各省。我国也曾研究过许

多来源于天然产物的抗癌活性成分,如长春碱(vincristine)、羟基喜树碱(hydroxycamptothecine)、冬凌草素(Rubescensin)及靛玉红(Indirubin)等。靛玉红最先是当从当归芦荟丸中筛选出有抗白血病作用的中药青黛,进一步研究发现青黛抗白血病活性成分为靛玉红。我国还对中药鸦胆子油乳剂抗肿瘤进行了多学科,高层次的大协作攻关研究,取得了重大进展,为中西医结合治疗晚期肿瘤带来了希望,鸦胆子油乳剂抗癌活性成分主要是油酸,可抑制癌细胞 DNA 的生物合成,并能提高病人干扰素水平,降低体内脂质过氧化反应,经万例治疗,效果明显,现已由延安地区制药厂投产。河南医学院用冬凌草防治食管癌亦取得良好效果。

另一类值得研究开发的抗肿瘤有效成分是多糖。多糖是一类非特异免疫增强剂,能刺激网状内皮系统,提高宿主对癌细胞的特异抗原免疫反应力;并能使机体巨噬细胞数量和吞噬功能剧增,从而使化疗药物疗效成倍增强。日本较早重视多糖的开发研究。我国对多糖的开发研究虽起步较晚,但在研究其作用机理时紧密与中医药理论相结合,进展亦较快。云芝多糖(PSK)是近年来颇引人注目的癌免疫化疗药物,对肿瘤有明显抑制作用,且抗癌谱广。日本从真菌云芝(*Plysticus versicolor*)开发的云芝多糖商品名叫 Carbocrin 和 Etol,是日本第二个销售量较大的药品,1988 年上半年平均每月销售额为 42 亿日元(3400 万美元)。lg/1 包,售价 1000 日元,用于消化道癌、肝癌、乳癌等。我院、上海华师大、上海农科所等单位正在进行云芝多糖的开发研究,我们从东北产云芝中研制成的云芝多糖胶囊,多糖含量高于国内同类产品。由裂褶菌 *Schizophyllum Commune* 分得的裂褶菌多糖(SPG),能显著抑制肿瘤生长,提高细胞免疫功能,日本早已制成注射剂上市 20 mg/2 ml,售价 9500 日元,治疗子宫癌。香菇多糖(LNT)通过增强机体免疫力或作为干扰素诱生剂达到抗肿瘤作用。小鼠

1 mg/1 kg 对 S180 抑制率达 98.6%,日本已制成注射剂上市 1 mg/1 小瓶,售价 9500 日元,治疗胃癌。人参多糖(GSP),猪苓多糖(PVPS 或称 757)具有免疫促进作用和抗肿瘤活性,与免疫抑制剂环磷酰胺或氟尿嘧啶等使用,具有抗肿瘤转移与放疗增敏作用。其它如黄芪多糖(APS)、刺五加多糖(AS-PS)、茯苓多糖(PPS)、灵芝多糖(GLPS)、银耳多糖(TFPS)、虫草多糖(CSPS)、猴菇菌多糖(HEPS)等在抗癌、抗放、增强免疫功能方面都尚在开发利用中。多糖作为免疫增强剂没有直接的细胞毒作用,临床使用时,不论注射,口服或其它给药途径基本上无副作用。我国多糖资源十分丰富,开发利用有极大潜力。

## 二、防治艾滋病

艾滋病(Acquired Immunodeficiency Syndrome),简称 AIDS 为艾滋病毒(HIV)引起的获得性免疫缺陷综合症。其蔓延速度之快,临床症状之复杂和死亡率之高居然是可怕的癌症所不能匹敌,被视为“超级癌症”、“世界瘟疫”,从而引起各国医药学家的的高度重视。目前防止艾滋病药物只有叠氮胸苷(AZT)和膦甲酸钠(foscarnet)获准上市,其它尚处于开发研究阶段。艾滋病疫苗的研究虽取得一定进展,但离实际应用尚存在距离。为此各国越来越重视从中药和天然药中开发研究防治艾滋病的药物。

### (一)抗 HIV 的中药和天然药

天花粉蛋白中药天花粉是葫芦科植物栝楼(*Trichosanthes kirilowii*)的块根,从天花粉提取的天花粉蛋白(GLQ 223, Trichosanthin alpha,为早期引产有效成分)在体外选择性杀伤被 HIV 侵犯的 T 细胞和巨噬细胞,并对正常的 T 细胞有保护作用,以免受 HIV 感染。作用机理被认为是 GLQ 223 通过切开核糖体,消灭艾滋病毒感染细胞,从而抑制艾滋病毒的进一步扩散。

甘草甜素是从中药甘草中提取的甘草酸的钠盐或铵盐,体外 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  时可抑制

HIV 98%,若引进硫酸基效果可提高四倍,其作用可能为抑制某种酶。另有报道 1,4-甘草耳酮、甘草异黄酮、licochlone A 及 glycycomarin 亦有抑制 HIV 增殖作用。日本某医院采用甘草液和叠氮胸苷合用治疗艾滋病取得良好效果。

棉酚无论消旋体或左旋或右旋体均有抗 HIV 作用。大豆中三萜皂甙 soybean saponin B-1, saponin B-2 以及三萜 Suifapatri-noside I 和 II 均有抑制 HIV 作用。

日本楠木等从 50 种黄酮抑制逆转录酶 (RT) 试验中发现以下 8 种黄酮对 HIV 具有抑制活性,它们是黄芩甙元 (balcalein)、木犀草素 (luteolin)、槲皮素 (quercetin)、槲皮万寿菊素 (quercetagetin)、杨梅树皮素 (Cirsimaritin)、木犀草素-7-葡萄糖甙 (luteolin-7-glucoside)、formononetin 及 Crisimaritin 等。特别是前两种活性最高。从中药连翘 *Hypericum erectum* Thumb 及觉叶连翘 (*H. parboratum* L.) 中分得的金丝桃素 (hypercin) 可明显抑制 HIV 病毒的成熟,现正准备进入临床试验。最近报道从五龙爪 (*Ipomoea carriall.*) sweet 中分得两种木脂体 (-)-arctigenin 和 (-)-trachelogenin 对 HIV 有抑制作用。

美国 Morroll DOW 公司正在开发对艾滋病有治疗作用的生物碱栗精胺 (Castanospermine), 是从澳洲栗树 *Castanosperma australa* 中分出的一种亲脂性生物碱,它是一种糖基化抑制剂,能抑制 HIV 病毒颗粒装配及成熟,干扰 HIV 蛋白的加工及 HIV 外膜蛋白糖基化的完成,据报道该生物碱的 6-0-乙酰基及 7-0-乙酰基衍生物抗病毒作用更强。

最近 Tan 等报道用逆转录酶筛选 100 多种天然产物,发现原小檗碱型生物碱,非洲防己碘化物、异喹啉生物碱 O-methylpsychotrine sulfat 及苜蓿基非啉类生物碱 fagaromine chloclide 对 HIV 亦有抑制活性。其它秋水仙碱、罂粟碱亦有抑制活性。

经试验发现有抑制 HIV 活性的中药及

植物提取物有:紫花地丁,夏枯草,穿心莲,牛蒡子,黄连,淫羊藿,紫草,金银花,千里光,狗脊,猫爪草,螃蟹菊及大蒜提取物,贯仲水提取物,山椒水提取物。

(二)增强和调节免疫功能的中药和中药方剂

已有报道分别应用小柴胡汤和人参汤分别治疗五例艾滋病毒携带者及艾滋病患者,发现这两种方剂对抑制 T 细胞, NK 细胞及辅助 T 细胞都有增强作用。其它如扶正固体的十全大补汤,八味地黄丸和活血化瘀方剂桃红四物汤,大黄牡丹皮汤综合应用能明显提高艾滋病患者 T<sub>4</sub> 细胞的数量和质量。近有由南宁市药检所以人参、白术、当归、柴胡、防风、五味子等 14 味中药制成的方剂“爱滋宁制剂”专利产品。由杭州新星制药厂研制的艾滋宁口服液在坦桑尼亚治疗艾滋病取得进展。另外现代研究表明对免疫系统有很好增强作用和调节作用的中药有人参,黄芪,五味子,川芎,苍术、刺五加等。从其中研究开发防治艾滋病的药物是大有希望的。

(三)改善症状,延长生存期及降低发病率的中药

研究开发改善艾滋病患者症状,延长生存期及降低发病率临床上是十分必要的。非洲某地区应用健脾补肾,调理气血方药给 HIV 携带者预防治疗。观察一年发病率仅为 1%,而对对照组发病率达 8%。美国亦报道给 HIV 携带者长期服用补中益气的知柏地黄丸,有明显预防艾滋病发作的作用。因此可以期待以祖国医药理论通过一定的临床实践,将会开发对艾滋病患者的症状改善,生存期延长以及降低携带者发病率的中药。

防治艾滋病药物的开发研究,正在世界各国广泛开展,当前艾滋病已成为全球性恶性传染病,患者及病毒携带者逐年急剧增加,尽管我国是艾滋病发病率最低的国家之一,但最近性病在我国再次流行,是可以导致艾滋病传入我国的重要因素,并已引起我国医药学家及卫生防疫部门的高度重视。而向国

际市场的我国医药工业,应结合我国的实情、充分发挥祖国医药的特点与优势,从中药和天然药中开发防治艾滋病的药物,定能取得可观的成效。

### 三、防治老年性痴呆

老年性痴呆(Alzheimer 氏症,阿尔茨海默氏病)是困扰世界各国的重大社会问题,随着世界人口平均寿命的提高,在出现社会老龄化的同时,老年性痴呆发病率亦越来越高。据美国统计每年有 12 万人死于老年性痴呆,占死亡原因的第四位。我国 60 岁以上老人现为 9100 万,到本世纪末将达 1.3 亿,预计痴呆病患者应在 1 千万左右,这将是一个严重的社会问题和家庭问题。未来 21 世纪人类最大的敌人将是老年性痴呆,预防和治疗老年性痴呆已成为当务之急,目前防治老年性痴呆药物的研究开发已日趋活跃,在中药和天然药方面已显出特有的优势。

石杉碱甲和石杉碱乙 是从石杉科石杉属植物蛇足石杉(*Huperzia Serrate* (Thunb. Trev) 或从华南马尾杉 *phleymarinus foridi* (Baker ching) 中分得的两个生物碱。对老龄大鼠、正常大鼠和实验性损害大鼠明暗辨别,学习和记忆保持及再现具有促进作用。实验表明,石杉碱甲或乙均能明显促进空间的辨别学习,并能显著预防由于 CO<sub>2</sub> 引起的短时识别障碍,促进记忆保持和记忆再现。实验证明石杉甲或乙是强效的胆碱酯酶抑制剂,比毒扁豆碱强三倍。用石杉碱甲治疗 100 例老年性记忆功能减退患者,用双盲法用 10 词提醒测定与海特琴对照,结果石杉碱 30 $\mu$ g 肌注后 1—4 h 小鼠记忆功能明显改善,作用持续时间达 6h,无明显副作用。优于海特琴 600  $\mu$ g 肌注。

芹菜甲素 从芹菜子挥发油中分离得到的芹菜甲素对大鼠学习记忆有增进作用,跳台试验表明,芹菜甲素能增加大鼠记忆功能。

银杏叶及其提取物 银杏叶提取物在缺氧下保护脑细胞,并有抗凝及清除自由基作

用,其口服液或片剂治疗脑血管供血不足引起的眩晕,头痛,记忆减退、智力下降,脑血管引起的后遗症都有较好效果,为评价其作用,对 54 名原发性痴呆患者进行 3 个月双盲试验,将患者分成二组,分别口服银杏提取物和安慰剂,剂量 40 mg $\times$ 3,共 12 周,以患者的 3 项识别测验综合评价,治疗组比安慰组有显著改善。

自六十年代以来国内外学者对银杏的化学成分,药理作用及其开发应用做了大量研究工作,明确其活性成分为黄酮类和银杏内酯。八十年代以来,西德、日本和法国等国学者纷纷将其有价值的研究成果申请专利,其内容不仅限于药品,还涉及卫生保健品和化妆品。近年来西德 Soberlie.me 制药公司开发的银杏提取物复方制剂 Hevert 成为西德最畅销的药品,Hevert 复方制剂有滴剂和注射液两种,滴剂每 100 ml 含银杏提取液 50 mg,胶态金 12 ml,乙醇 37%;注射剂每安瓿 2 ml,含银杏提取液 1ml,胶态金 1ml。适用于糖尿向患者对吸烟过量者由于血管硬化或损伤而致大脑血流障碍,动脉硬化的预防和治疗。最近德国研究人员的临床试验显示,银杏叶的特殊提取物 LE—1370,可以改善脑供血不足患者的脑功能和症状。用于蛛网膜下出血手术患者,也能改善注意力和语言短期记忆。LI—1370 用于变性和血管性痴呆以及器质性脑综合症患者,也有值得注意的改善,他们发现银杏叶的这种特殊提取物对脑电图频谱警戒觉部分有加强作用。最近德国 Schwahe 公司和 Montana 公司又连续申请了四项关于新工艺提取银杏叶的专利。我国银杏叶资源丰富,但尚未大力开发利用,国外以低廉价格大量从我国进口原料和粗提物,以生产银杏叶制剂,再以高价进入市场。因此我们应加强对银杏叶的开发研究。

日本应用黄连解毒汤或当归芍药散治疗老年性痴呆,取得明显效果。当归芍药散是由当归,芍药,茅术,泽泻,茯苓和蛇床茎的提取物制成粉剂,片剂或胶囊。

刺玫瑰果浸膏粉 刺玫瑰果为蔷薇科野生植物的果实,实验表明,本品能明显提高感觉,运动,平衡及思维记忆等功能,尤以思维记忆功能显著,对中老年人的智能有提高作用,对周脑动脉硬化随增令发生的脑实质性退行性变化引起的老年综合症,经用刺玫瑰果浸膏粉后可恢复脑功能。

大豆磷脂 是从大豆中提取的一类营养价值极高的保健品,主含磷脂酰胆碱(PC,又名卵磷脂),磷脂酰乙醇胺(PE,又名脑磷脂)及磷脂酰肌醇等三种成分。老年性痴呆患者在补充含 PC 的保健品后,能改善神经功能

障碍及紊乱,增强记忆力。卵磷脂若与胆碱脂酶抑制剂联用,能使记忆功能明显改善。另据报道,卵磷脂若与蛋氨酸合用,有助于防止老年性痴呆症的发展。

由于目前对老年痴呆在诊断,分类和病因等方面仍处于研究认识阶段,特别是对发病原因了解不够清楚,影响了其治疗药物的开发深度,预计近期内此种状况不会改变。但目前开发的药物凭借其健脑益智作用和对痴呆症状的改善,仍然受到临床和市场的欢迎,总之防治老年性痴呆的中药和天然药是一个值得大力研究开发的领域。

## ·文摘·

### 替马沙星(Temafloxacin)撤出世界市场

逸水易 摘译

1992年6月5日,Abbott实验室宣布自愿将其广谱喹诺酮类新药替马沙星撤出世界市场。1992年1月30日FDA批准了替马沙星,用于治疗呼吸道、皮肤和尿路感染。

据FDA称,自从该产品上市已报道了大约50种严重不良反应,包括三例死亡病例。

与该药有关的不良反应包括严重的低血糖,伴有肾功能减退的老年病人尤易发生;全血贫血和其他血细胞异常;过敏反应等。

FDA正劝告购买了此药的病人咨询其医生并把未用的部分送回购买点。

[American Pharmacy 《美国药学杂志》,1992;NS32(8):9]