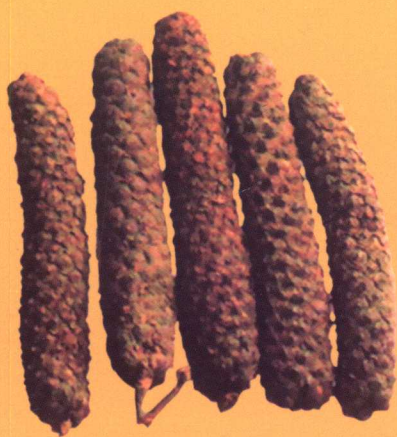
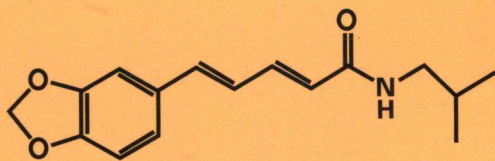


蒙药降脂成分萆薢宁的发现

博·格日勒图 著



萆薢 *piper longum linn*



萆薢宁 *piper longuminine, GBN*



科学出版社

蒙药降脂成分萆芩宁的发现

博·格日勒图 著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

为发现具有降血脂作用的新型药用化合物,以传统蒙药为研究对象,进行十多年的筛选和较系统的研究,在国内外首次发现蒙药常用药材葶苈中一种天然化合物胡椒基戊二烯异丁酰胺(GBN)具有显著的降血脂药物活性,没有明显的毒副作用,具有潜在的开发价值。本书较系统地介绍了天然化合物GBN(葶苈宁)的提取、分离和结构确定、化学合成、质量控制、药理毒理、作用机理和药代方面的基础研究与评价工作,为研发我国具有自主知识产权的降血脂创药,提供了一种新型药用化合物和崭新的研究途径。在蒙药研究领域,首次应用现代科学技术系统地验证了传统蒙药具有降血脂药效的物质基础和科学原理,向世人证明了传统蒙药固有的药用价值。

本书适合高等院校药用植物、植物化学的师生,医药企业的科技人员,以及从事新药研究、蒙医药研究的人员阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

蒙药降脂成分葶苈宁的发现 / 博·格日勒图著. —北京: 科学出版社, 2014. 1

ISBN 978-7-03-039368-5

I. ①蒙… II. ①博… III. ①蒙药-降血脂药-化学-成分-研究 IV. ①R291.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第308598号

责任编辑: 霍志国 / 责任校对: 桂伟利

责任印制: 赵德静 / 封面设计: 铭轩堂

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014年1月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2014年1月第一次印刷 印张: 14

字数: 290 000

定价: 88.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

作者简介



博·格日勒图（全名：博日吉汗格日勒图，英文名：Gereltu Borjihan），蒙古族，博士，教授。1957 年出生在内蒙古镶黄旗，祖籍内蒙古哲里木盟。目前，任内蒙古大学教授、博士生导师，是内蒙古大学蒙药化学研究所和内蒙古自治区蒙药化学重点实验室的创建人，内蒙古自治区蒙药化学和新药研究创新团队领军人才，内蒙古蒙医药工程协会副会长。

1975 年在内蒙古镶黄旗苏吉队下乡，担任民办教师三年；1978 年 3 月考入内蒙古师范大学化学系，1982 年毕业后留校任教；1986 年在北京大学化学系访学一年；1990 年作为国家教育部公派访问学者赴英国兰卡斯特大学访学一年半；1996 年赴日本东京大学攻读博士学位，1999 年获博士学位后回国来到内蒙古大学执教。2000 年至今，一直从事蒙药与新药研究工作，承担国家“重大新药创制”等重大科研项目，获得药用化合物的发明专利 6 项、发表学术论文 60 多篇、培养国内外博士和硕士研究生 60 多名，组织、参加了 6 届在中、蒙、俄三国轮流召开的国际蒙药学术研讨会和多次国内学术会议，在国际蒙药领域学术交流、科技合作、人才培养、社会服务等方面做了大量工作。基于对国际蒙药发展的贡献和蒙药研究科技成果，2009 年荣获蒙古国政府科技功勋奖，2010 年入选内蒙古自治区“草原英才”，2011 年获得内蒙古自治区五一劳动奖章。

2002 年开始研究降血脂传统蒙药及葎苳。2004 年第一次发现传统蒙药葎苳中的葎苳宁（以下简称 GBN）具有降血脂活性。2006 年获得国家发明专利《胡椒酰胺类化合物在制备降血脂药物或保健品中的应用》（ZL 200410096611.7），2009 年在 *Phytotherapy Research* 上发表了题为“Antihyperlipidemic compounds from the fruit of *Piper longum* L.”的学术论文。2012 年探索 GBN 的降血脂机理，在 *Pharmazie* 上发表了研究结果。完成了 GBN 的化学合成，确认了合成 GBN 的降血脂药效和安全性。2013 年在 *Phytochemistry Letters* 上公布了研究结果“The preparation and antihyperlipidaemic assay of piperlonguminine *in vivo*”。2013 年完成 GBN 药代动力学研究，在 *Biomedical Chromatography* 上发表了题为“LC analysis and pharmacokinetic study of synthetic piperlonguminine in rat plasma after oral administration”的论文。

致 谢

本书介绍的研究工作得到了内蒙古自治区党委、政府和内蒙古大学的大力支持，并且在国家科技重大项目“重大新药创制”专项、国家和自治区自然科学基金项目的资助，以及“211工程”和“草原英才”工程的资助下，我和我的团队成员、合作者，以及历届国内外学生，边学边干，团结奋斗，共同取得的创新成果。今天总结工作、介绍成绩之时，我向支持我们科研工作的各级领导、科技人员和历届研究生表示衷心的感谢！

前 言

无论是发达国家，还是发展中国家，人类在面对全球变暖、土地荒漠化、环境污染等自然环境改变的同时，还要面对因经济社会的不断发展而给人类健康带来的新的挑战。现代社会人们的生活节奏加快，饮食起居等生活习惯正在发生改变。越来越多的人逐渐发现不知何时体内血脂已经过多、血压也过高了，心脑血管相关疾病患者人数变得十分庞大。世界心脑血管疾病引起的死亡人数在所有疾病死亡人数中最多，超过了任何天灾人祸所导致的死亡人数总和。在全球范围内，心脑血管疾病患者人数居高不下的现实，极大地影响着人们的身心健康，对整个经济和社会发展产生了普遍的消极影响。因此，重视高血脂问题，防治心脑血管疾病，是世界各国确保国民健康的重大医药问题，也是当今时代赋予医药科技工作者的艰巨任务。

现代临床医学证明，服用降血脂药物是降低血脂、减轻动脉粥样硬化病变的发展、减少心脑血管疾病的发病率和死亡率的主要医疗手段。美国调查机构认为，可供治疗药物品种越多，人们的人均寿命会越长。目前，心脑血管疾病患者人数逐年增多，说明目前常用的降血脂药物在控制心脑血管疾病发展趋势方面仍然存在问题。在国内外医药市场上，目前还没有我国自主发明的降血脂一类创新药。因此，为了我国能够早日研发出更加安全有效的降血脂创新药这一重大新药创制目标，相关科技人员最重要、也最艰难的第一步工作是进行“大海捞针”式地筛选和探索新型药用化合物，这是新药创制的基本前提和基础工作。

发现有开发价值的药用化合物，研制有市场的创新药是周期长、投资大、有风险的工作，即使研究很顺利，也需要 10 ~ 15 年的努力，以及上亿元的科研经费，这是很多企业难于介入新药创制的主要原因。但是，今天的科学家不进行新药的原始发明，将永远不会从今天的药物仿制大国转变成明天的药物创新强国。在新型药用化合物的筛选和发现方面，国内外学者从不同角度利用不同方法，筛选和探索新型药用化合物。其中我国最典型的实例是青蒿素的发现。笔者作为内蒙古大学的科技人员，很自然地把研究工作的出发点定在传统蒙药，希望从传统蒙药无数天然化合物中筛选和寻找出具有降血脂作用的药用化合物。经过十多年的不懈努力和刻苦钻研，首次发现蒙药葶苈中的一种天然成分葶苈宁具有显著的降血脂药物活性，而且没有明显的毒副作用。之后，进一步完成了葶苈宁的结构确定、化学合成、质量控制、药理毒理、作用机理和药代方面的基础研究与评价

工作,为研发我国具有自主知识产权的降血脂创新药,提供了一种新型药用化合物和崭新的研究途径。同时,首次应用现代科学技术系统地验证了传统蒙药具有降血脂药效的物质基础和科学原理,向世界证明了传统蒙药的医疗和药用价值。本书的基本内容是对笔者相关研究成果的介绍和主要研究成果的集中展现。

笔者及其团队经过十多年的努力,创建了“内蒙古大学蒙药化学研究所”,建成了“内蒙古自治区蒙药化学重点实验室”,以此为平台,在“蒙药化学”学科建设和人才培养方面开展了大量工作,在国际蒙药领域的学术交流、科技合作、人才培养方面做了一些开创性工作,得到了国内外同行的认可。

在过去的十多年中,得到内蒙古自治区党委、政府和内蒙古大学的大力支持,在国家科技部重大项目“重大新药创制”专项、国家和内蒙古自治区自然科学基金的资助下,以及“211工程”和“草原英才”等工程的支持下,笔者和研究所全体同仁、合作者,以及历届国内外的学生,边学边干,团结奋斗,在降血脂蒙药研究方面取得了突破性成果,获得了6项发明专利和一系列基础研究创新成果。在此总结科研工作,介绍研究成果的时候,向支持笔者及其团队的各级领导和朋友们表示衷心的感谢!

包括蒙药创新药在内的新药研发工作,所需经费多、耗时长、工作繁重,要求严苛,而且数年看不到具体成果,看不到所研发新药的生产、上市。研究所的年轻学生们虽然不是药学专业的学生,但是他们勇于接受挑战,愉快地接受了蒙药研究任务,并很快学习和掌握了药物研究技术和生物评价方法,较好地完成了研究任务。为此,笔者向历届学生的辛勤劳动和取得的进步表示真诚的谢意、衷心的祝贺!

在蒙药活性成分降血脂天然化合物——萆薢宁研究方面,得到了许多专家的建议和帮助。其中,降血脂蒙药研究初期,吴恩巴雅尔教授、那生桑教授、王逸平教授、瓜生敏之教授给予了热心帮助,为本项目的启动奠定了良好的基础,在这里表示诚挚的谢意!

撰写本书的基本思路是从药用植物化学及生物学层面,向国内外新药研究者和相关从业人员介绍蒙古族降血脂传统药物的化学成分及其生物活性,从物质的分子与基因水平上揭示、验证传统蒙药降血脂物质基础和作用机理。撰写本书的基本愿望是让更多的人了解蒙药,关心和支持蒙医药创新,同时,为研发我国降血脂一类创新药提供新的思路和科学依据。

目 录

作者简介

致谢

前言

第1章 绪论	1
1.1 蒙药萆薢降血脂成分研究意义	1
1.1.1 防治心脑血管疾病, 研制降血脂创新药, 是当今重大医药课题	1
1.1.2 为研制降血脂一类创新药, 研究降血脂蒙药成分很有必要	2
1.2 降血脂蒙药萆薢活性成分研究现状	4
1.2.1 首次把蒙药研究到分子与基因水平, 阐明活性物质及作用机理, 发现和确认了新型降血脂药用化合物	4
1.2.2 国内外研究蒙药萆薢活性成分和萆薢宁的基本情况	6
1.2.3 国内外降血脂化学药物研究的基本现状	8
1.3 传统蒙药的研究与创新	10
1.3.1 传统蒙医药学及其基本特色的几点认识	10
1.3.2 现代蒙医药学的建设是传统蒙医药学发展的时代要求之一	12
1.3.3 现代蒙医医院的建设是蒙医药学发展的重要途径之一	13
1.3.4 发展蒙药院内制剂是民族医药发展的最佳途径之一	13
1.3.5 研发一类创新药的前提是发现新的药用化合物	14
1.4 蒙医药发展的阶段性成果与进展	16
1.4.1 蒙医医药管理和发展得到法制保障	16
1.4.2 现代蒙医医院的建设推动了自治区医药事业新发展	16
1.4.3 蒙医药传统文化和古籍文献研究出版方面取得成果	17
1.4.4 蒙医药科技人才和研究生教育取得了突破性进展	17
1.4.5 用现代科学系统地研究和揭示蒙药降血脂物质基础和原理	17
1.4.6 传统蒙药及蒙药现代化的国际学术交流日益活跃	18
参考文献	18
第2章 蒙药萆薢降血脂化合物的发现	21
2.1 传统蒙药和萆薢降血脂药效	21
2.1.1 苏荣扎布的心脏病蒙药与萆薢降血脂活性	21
2.1.2 药用植物活性成分的研究与创新药研发	22

2.2	蒙药苳菱降血脂化合物的发现	23
2.2.1	降血脂蒙药苳菱的天然化合物	23
2.2.2	蒙药苳菱降血脂天然化合物的发现	24
2.3	蒙药苳菱化学成分及活性研究现状	25
	参考文献	29
第3章	蒙药苳菱有效成分及分子结构	31
3.1	蒙药苳菱降血脂活性物质的提取	32
3.1.1	苳菱乙醇提取物的制备实验方法	32
3.1.2	苳菱乙醇提取物的初次分离实验	32
3.2	用 HPLC 分离苳菱乙醇提取物降血脂活性组分 (F4+5)	32
3.2.1	用制备型 HPLC 分离活性组分 F4+5	32
3.2.2	HPLC 条件	34
3.3	苳菱乙醇提取物组分 F4+5 中天然化合物分子结构	34
3.3.1	苳菱啉	34
3.3.2	苳菱宁	36
3.3.3	胡椒碱	37
3.4	苳菱乙醇提取物 F3 中天然化合物分子结构	39
3.4.1	pellitorine	39
3.4.2	guineensine	40
3.4.3	piperide	40
3.5	测定分子结构所用的主要仪器设备	41
	参考文献	42
第4章	蒙药苳菱化学成分降血脂活性评价	43
4.1	苳菱乙醇提取物的降血脂作用的确认	43
4.1.1	苳菱乙醇提取物血脂评价动物实验方法	43
4.1.2	苳菱乙醇提取物的高脂动物实验与结果	45
4.1.3	组分 F3、F4+5 降低血清胆固醇作用的验证实验	48
4.1.4	组分 F3、F4+5 降低三酰甘油作用的验证实验	49
4.2	苳菱天然产物 GBL、GBN 和 GBO 调节血脂作用的动物实验及结果	49
4.2.1	GBL、GBN 和 GBO 的高脂动物模型实验	49
4.2.2	GBN、GBL 和 GBO 对大白鼠血清总胆固醇的影响	50
4.2.3	GBN、GBL 和 GBO 对大白鼠血清三酰甘油的影响	50
4.2.4	有关 GBN、GBL 和 GBO 活性研究的讨论	51
第5章	苳菱宁的合成及降血脂作用评价	52
5.1	胡椒酸的合成及分子结构确定	53

5.1.1	胡椒酸钾的制备	53
5.1.2	胡椒酸的制备	53
5.1.3	胡椒酸分子结构确定	53
5.2	胡椒酸乙酯的合成及分子结构确定	54
5.3	萆薢宁的合成及分子结构确定	56
5.4	萆薢宁的降血脂活性评价	59
5.4.1	评价萆薢宁降血脂作用的大白鼠高血脂模型实验	59
5.4.2	萆薢宁的大白鼠高血脂模型实验结果	60
第6章	制备萆薢宁的新工艺研究	63
6.1	萆薢宁的合成工艺改进	63
6.1.1	萆薢宁的合成实验	63
6.1.2	萆薢宁合成单因素平行实验	64
6.1.3	单因素平行实验的验证实验	65
6.1.4	扩大量反应产率和产品纯度	65
6.2	萆薢宁制备中副产物的回收	66
第7章	GBN 降血脂作用机理探讨	67
7.1	GBN 对高脂大鼠血脂代谢基因水平的影响	67
7.1.1	GBN 对 HLP 大鼠肝组织血脂代谢相关基因的 GO 功能分析	67
7.1.2	大鼠血脂代谢靶基因的分析与讨论	73
7.2	GBN 对 HLP 大鼠肝脏血脂相关基因及蛋白表达的影响	75
7.2.1	GBN 对大鼠肝组织血脂代谢相关基因表达的影响	75
7.2.2	GBN 对大鼠肝组织 LDLR、CYP7A1、LCAT 在蛋白水平上的影响	79
7.2.3	GBN 调节大鼠血脂代谢分子水平的机制探讨	80
7.3	GBN 对 AS 家兔抗氧化酶类活性的影响	84
7.3.1	材料与方法	84
7.3.2	实验方法	85
7.3.3	实验结果	85
7.3.4	讨论	90
7.4	GBN 对 HLP 和 AS 家兔主动脉 LOX-1、VCAM-1 基因表达的影响	92
7.4.1	材料与方法	93
7.4.2	实验结果	94
	参考文献	97
第8章	萆薢宁药代动力学初步研究	102
8.1	萆薢宁的药代动力学实验	102
8.1.1	仪器和色谱条件	102
8.1.2	原液的制备和样本的验证	103

8.1.3	精密度和回收率	103
8.1.4	动物和分组	103
8.1.5	血浆样品的采集	103
8.1.6	组织分布研究的采样	104
8.1.7	尿液和排泄物的收集	104
8.1.8	血浆、组织、尿液和粪便中提取样品	104
8.2	药代动力学实验数据与结果	105
	参考文献	111
第9章	苾芩宁原料药的质量分析	112
9.1	苾芩宁的理化常数与性质	112
9.1.1	性状	112
9.1.2	溶解度	113
9.1.3	熔点及热分析谱	114
9.1.4	X射线粉末衍射法	115
9.1.5	紫外吸收系数	116
9.2	GBN 的鉴别	117
9.2.1	紫外光谱 (UV)	117
9.2.2	红外光谱 (IR)	118
9.2.3	薄层色谱 (TLC)	118
9.2.4	高效液相色谱法 (HPLC)	120
9.2.5	核磁共振谱 (NMR)	120
9.3	GBN 的有关物质检查	121
9.3.1	氯化物	121
9.3.2	硫酸盐	122
9.3.3	干燥失重	122
9.3.4	炽灼残渣	123
9.3.5	重金属	123
9.3.6	有关物质的检查方法建立	124
9.4	GBN 的含量测定	135
9.4.1	对照品的制备及其研究	135
9.4.2	原料药的含量测定	135
9.5	GBN 的稳定性研究	137
第10章	苾芩宁固体分散片的制备	139
10.1	固体分散技术介绍	139
10.1.1	固体分散技术	139
10.1.2	固体分散载体材料	140

10.2 固体分散体的制备	143
10.2.1 实验材料及仪器	143
10.2.2 固体分散体的制备	144
10.2.3 溶出介质的选择	144
10.2.4 GBN 在各介质中的平衡溶解度测定	146
10.2.5 溶出率实验	147
10.2.6 溶出率测定与结果	148
10.3 固体分散体的物相鉴定	150
10.3.1 差示扫描量热法测试	150
10.3.2 X 射线衍射法测试	152
10.3.3 红外光谱测试	155
10.3.4 环境扫描电镜	156
参考文献	161
第 11 章 萆薢宁光异构体的结构表征及活性比较	164
11.1 光诱导异构体的分析	164
11.1.1 GBN 光诱导降解物的液质联用分析	164
11.1.2 异构体产生的动态变化分析	171
11.1.3 通过正交实验探索 GBN 光异构产生的影响因素	172
11.2 GBN 光诱导异构体的分离	177
11.2.1 分离方法	177
11.2.2 结构分析	179
11.2.3 讨论	183
11.3 异构体的细胞毒性实验比较	184
11.3.1 体外细胞实验原理	184
11.3.2 实验方法	184
11.3.3 结果与讨论	185
11.4 异构体对 GBN 降血脂药效的影响	186
11.4.1 实验动物、试剂仪器	186
11.4.2 结果分析	187
参考文献	191
后记	192

第 1 章 绪 论

1.1 蒙药萆薢降血脂成分研究意义

1.1.1 防治心脑血管疾病，研制降血脂创新药，是当今重大医药课题

无论是发达国家，还是发展中国家，随着经济和社会的逐步发展和生活习惯不断改变，人们不仅切身感受到了自然生态和生活环境中出现的明显变化，而且越来越多的人逐渐发现不知何时体内血脂已经过多了、血压也太高了，身边心脑血管疾病患者人数变得越来越多的，因此人们不得不开始重视高血脂引起的健康问题。

世界卫生组织 (<http://www.who.int/healthinfo>) 公布 2008 年全球死亡人数为 5700 万人，其中 1730 万人死于心脑血管疾病，约占 31%。人体血液胆固醇高是引起心脑血管疾病的主要病因，美国成年人中 50.7% 胆固醇高于正常值，我国成年人中 25.0% (2 亿多人) 处于高血脂状态。高血脂相关的心脑血管疾病导致的死亡人数最多，超过了任何天灾人祸致死人数。在全球范围，心脑血管疾病患者人数居高不下的现实，极大地影响着人们的身心健康，对整个经济和社会发展产生了普遍的消极影响。因此，重视高血脂问题，防治心脑血管疾病，是世界各国确保国民健康的重大医药问题，也是当今时代赋予医药科技工作者的艰巨任务。

高血脂可以引起动脉粥样硬化，导致相关的心脑血管疾病的发生，包括高脂血症、冠心病、高血压、脑卒中、高血糖等疾病。血脂升高初期，人们感受不到明显的疼痛或不良反应，因此很多人不太重视。当高血脂引起血压升高，进一步影响到心脏时，人们才切身体会到健康有了问题，于是开始注意治疗和保健了。现代临床医学证明，服用降血脂药物是降低血脂、减轻动脉粥样硬化病变的发展、减少心脑血管疾病的发病率和死亡率的主要医疗手段。美国调查机构认为，可供治疗药物越多，人们的人均寿命会越长。很多肿瘤、糖尿病以及感染疾病的患者，由于使用了适合自己的药物，寿命得到了延长。目前，我国心脑血管疾病患者人数逐年增多，说明目前常用的降血脂药物在控制心脑血管疾病发展趋势方面仍然存在问题。因此，研究和开发更加安全有效的降血脂创新药，是关系到人们身心健康和经济社会发展的重大课题。

研究和开发降血脂创新药的最根本问题是探索和发现我国具有知识产权的新型药用化合物。如果没有长期而艰巨的探索和基础研究,不可能发现新型药用化合物,也永远无法研制一类创新药。从事创新药研究是周期长、投资大、有风险的工作,即使研究很顺利,没有 10~15 年的努力,科学家很难见到科技成果的产业化,企业家也看不到明显的经济效益。这是我国许多科技人员和多数企业家目前不愿意从事创新药研究与产业化的主要原因。如果今天的科学家不进行新药的原始发明,我国将永远不会从今天的药物仿制大国,转变成明天的药物创新强国。具有知识产权的重大新药创制是涉及人们安康和国家安全的战略性问题。

因此,研究降血脂传统蒙药及活性成分,努力探索和发现新的降血脂药用化合物、系统地研究和评价其成药性,是降血脂新药创制的基础性研究工作,也是本书中介绍的基本研究内容和科研成果。

1.1.2 为研制降血脂一类创新药,研究降血脂蒙药成分很有必要

1. 探索新型药用化合物,研发创新药物的挑战与风险

研发创新药的基本任务是通过大量的探索和筛选实验,发现有开发价值的药用化合物。这是一项以原始发明为目标的基础研究工作,能否获得新的药用化合物是能否进行新药创制的根本问题。

这种科技创新是无法预设的探索过程,其目标明确,但其结果不可预测。这就是新药研发具有的风险之一。

新药上市销售,每一个环节都需要投入巨额的资金,尤其在其研发环节的投入更是惊人。一个新药从实验室走上药店的时间平均为 10~13 年;每 5000 个化学分子中,有 250 个可进入临床前试验,10 个进入临床试验,而最终通过审查上市的仅有 1 个。所有这些,使一个新药的平均研发成本高达 8.7 亿欧元。在国外,新药研发的主体是医药大企业。例如,辉瑞公司为研发一种创新药物持续进行了十多年的研究工作、投资数亿美元。在我国,目前多数医药企业相对规模小、效益差,不具备从事基础研究和长期投入大额资金的条件。我国医药企业还没有发展成为新药研究和投资的主体。国内很多医药大企业仍处于仿制为主的被动局面。因此,在新药原始创新方面,目前科研院所、高等院校仍然是药物创新的科技主力军,政府是基础研究和前期投资的主体,如国家“重大新药创制”专项,就是为了发展医药产业的需要,建设国家药物创新体系,增强医药企业自主研发能力和产业竞争力而设立的重大项目。

我国民族药物,无论是中药还是蒙药,一般由数种药材组成一个处方,一般用处方药治疗疾病。数种药材含无数种不同化合物,这些不同化合物的混合物有

疗效,分离出一种化合物往往没有任何药物活性。因此,无论是从大量合成化合物,还是从植物中发现和筛选单一的药用化合物都是像“沙里淘金”一样十分艰难。我国新药研究历史上,曾经动员全国的医药科技力量,研究上千种中药和民族药材,发现了一类药用化合物青蒿素。遗憾的是当时由于发表了论文,没有获得专利。可喜的是由于青蒿素的实际疗效,屠呦呦女士获得了国际大奖,得到了应有的认可和荣誉。创新药的原始发明和自主开发之路十分艰难,而且路途遥远。但是,中国的药物应该主要靠自己来解决,只有自主创新,我国才能从仿药大国走向制药强国。

2. 研究蒙药降血脂成分,促进蒙药创新发展的实践与成果

我国传统药物,包括中药、蒙药、藏药及维药等传统民族药物都有悠久的历史。从古到今,各族人民为了更好地生存和发展,在抵御疾病、维护健康的实践中,从无数的动植物等天然物质中筛选出具有医药价值的药材,在长期的治疗实践中,摸索出适合本民族自然和社会环境的医疗方法,逐步形成了具有完整理论体系和丰富临床实践经验的传统医学体系。千百年来,包括蒙医药在内的民族传统医药为各民族的繁衍昌盛和社会进步做出了重要贡献。

在研发天然药物,争取新药创制方面,与西方发达国家相比,我们的研究条件可能有所不足,但是,我们的祖先留下了宝贵的传统药物和理论体系,使我们的研究工作可以拥有更多的临床知识和更好的课题选择机会。例如,青蒿素就是从中药黄花蒿中分离出来的抗疟一类创新药物。这种原始发现的成功实例,在我国确实极为稀少。但是,这种原始发现和成功的希望,不是没有可能。

本书中介绍的传统蒙药降血脂活性成分研究,是一项基础性研究工作。但是,这项以探索与发明为目标的实验室研究工作的具体成果形式,不完全限于申请专利和发表论文,更重要的是可以为新药创制提供新的药用化合物和指出新的研究途径。通过研究传统蒙药活性成分,可以研发更加安全有效、更符合国内外药物要求的降血脂新型蒙药。通过进一步研究传统蒙药活性成分,还可以为我国研发具有自主知识产权的降血脂一类创新药,提供有开发价值的新型降血脂药用化合物和基础知识。

笔者及其团队通过十多年的潜心研究,在国内外首次发现传统蒙药萆薢中的胡椒基天然化合物及其显著的降血脂药效,且该化合物没有明显的毒副作用。2006年这一发现获得国家发明专利,2009年入选国家“重大新药创制”专项,获得经费资助。这项研究工作,作为传统蒙药活性成分的基础研究课题,以新型药用化合物的探索 and 发现为目的的研究项目,已取得了突破性的创新成果,达到了预期目标。这项蒙药研究工作,不仅取得了直接的科技创新成果,而且对整个

蒙药发展工作,包括蒙药研究、学科建设、人才培养、国际学术交流与发展都起到了积极的促进作用。

本书中介绍的降血脂化学成分及生物医药性质的发现和验证历时十多年,属于原始发明和创新成果。这些探索性基础研究工作的科技成果意义可以归纳如下。

(1) 通过十多年的研究,第一次应用现代科学技术手段系统地揭示了蒙药萆薢具有降血脂活性的物质基础,发现和确认了降血脂药用化合物萆薢宁,阐述了蒙药萆薢降血脂的科学原理。向世人证实了传统蒙药的医学价值,指出了传统蒙医药的传承与发展的科学价值,为宣传蒙医药、推进蒙医药事业发展提供了新的科学依据。

(2) 第一次通过研究传统蒙药,为研发我国具有自主知识产权的降血脂创新药,提供了有价值的药用化合物新品种和新的研究思路与方法。2006 年获得天然萆薢酰胺的发明专利;2009 年在世界上首次报道了萆薢酰胺合成方法及降血脂活性。在降血脂药物研究领域,增加了新的研究发现,跨出了原有的他汀类、贝特类、烟酸类、不饱和脂肪酸类、多糖类药物等研究范围。

(3) 在十多年的研究与探索过程中,在蒙药研究领域,2000 年在国内外首次建立了“内蒙古大学蒙药化学研究所”,2004 年建成了“内蒙古自治区蒙药化学重点实验室”,提出了“蒙药化学学科”的学科概念。从 2002 年开始,培养了首批蒙药化学博士研究生。至今,在国内外合作培养的蒙药领域博士、硕士研究生和国外留学生 70 多名。自 2005 年,在中、蒙、俄三国轮流召开 6 届国际蒙药学术研讨会,在国际蒙药领域学术交流、科技合作、人才培养等方面做出一些开创性工作,得到了国内外同行的肯定。

1.2 降血脂蒙药萆薢活性成分研究现状

1.2.1 首次把蒙药研究到分子与基因水平,阐明活性物质及作用机理,发现和确认了新型降血脂药用化合物

在内蒙古自治区人民政府和内蒙古大学的支持下,笔者和蒙药化学研究所全体成员,在国内外第一次把蒙药萆薢系统地研究到分子水平,首次发现萆薢中的降血脂活性物质萆薢宁(胡椒基戊二烯异丁酰胺, piperlonguminine, GBN, 图 1-1),确定其分子结构、完成化学合成、质量控制、药理毒理、作用机理和药代方面的初步研究和评价工作,为研发我国具有自主知识产权的降血脂作用的一类创新药提供了有价值的新型药用化合物。

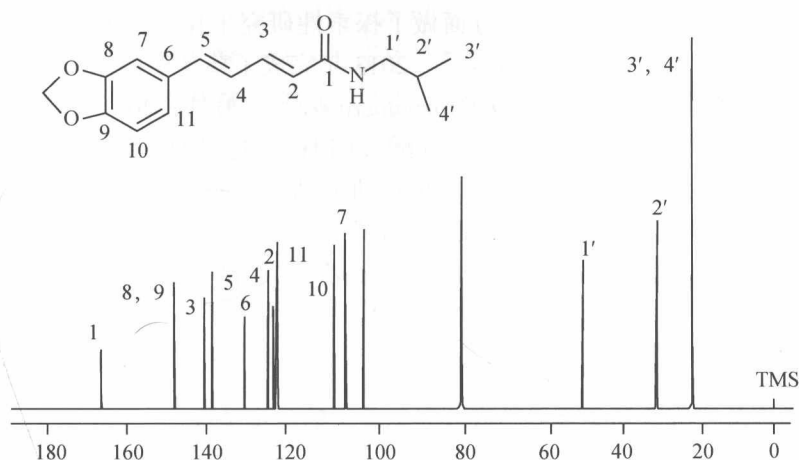


图 1-1 草茛宁的分子结构及其核磁共振图谱

药用植物草茛 (*Piper longum* Linn) 是蒙药中常用的药材之一。蒙药处方中, 含草茛药材处方较多, 这也是蒙药特点之一。蒙药草茛主要活性成分是胡椒碱 (piperine, GBO), 《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》) 中用胡椒碱作草茛质量标准。胡椒碱的第一个活性成分是 *N*-环己基-胡椒基戊二烯酰胺, 有降血脂作用, 但是具有刺激性和很强的麻辣味; 蒙药草茛第二个活性成分是 *N*-异丁基-胡椒基戊二烯酰胺 (草茛宁, piperlonguminine, GBN)。胡椒碱和草茛宁的分子结构相同之处是两个分子都有胡椒基戊二烯酰胺结构, 不同之处是草茛宁的胺基团部分是 *N*-异丁基, 也就是 *N*-异丁基-胡椒基戊二烯酰胺 (GBN)。笔者及其团队发现胡椒碱 (GBO) 和草茛宁 (GBN) 分子结构的相同性, 在生物医药方面显示都有降血脂作用。但是, 官能团的不同表现为草茛宁没有刺激性和麻辣味。蒙药草茛活性物质的分子结构与药物活性之间存在的关系, 提示我们有必要进一步研究草茛活性成分的结构特性和药物活性, 努力发现有价值的降血脂药用化合物。蒙古族传统药中发现具有降血脂疗效显著, 毒副作用极小的天然化合物的研究成果, 完全证明了传统蒙药具有降血脂疗效的物质基础。

笔者从 2002 年开始研究我国国医大师苏荣扎布教授治疗心脏病的传统蒙药处方中的常用药材草茛。2004 年首次发现蒙药材草茛中胡椒基戊二烯酰胺类化合物有一定的降血脂作用。其中草茛宁的降血脂作用最显著, 而且毒性不明显。该发现于 2006 年获得国家发明专利^[1], 2009 年在 *Phytotherapy Research* (《植物药疗法研究学报》) 上发表学术论文^[2]。

在国家和内蒙古自治区科技项目资助下, 进一步研究了具有降血脂作用的天然产物草茛宁。完成了天然产物草茛宁的化学合成, 确认了合成草茛宁的降血脂作用, 该研究结果 2013 年发表于 *Phytochemistry Letters* (《植物化学快报》)^[3];