

抗肿瘤植物药

及其有效成份

赵长琦 许有玲 编著



中国中医药出版社

抗肿瘤植物药及其 有效成分

赵长琦 许有玲 王亚洲 编著

中国中医药出版社

• 北京 •

图书在版编目(CIP)数据

抗肿瘤植物药及其有效成分/赵长琦等编著. -北京:中国中医药出版社,1996.8
ISBN 7-80089-543-2

I. 抗… II. 赵… III. ①肿瘤-植物药-成分②抗癌药:植物药-成分 IV. R979.1
中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 17341 号

内 容 简 介

本书主要叙述了 200 余种具有抗肿瘤作用的植物药及其 340 余种有效成分。并对国内外应用植物药抗肿瘤的研究历史、现状和研究方法进行了论述,是一本较为系统的关于抗肿瘤药源植物的参考书。可供医药院校药学专业,综合大学植物专业及相近专业和从事于抗肿瘤中草药研究的有关人员阅读参考。

中国中医药出版社出版

发行者:中国中医药出版社

(北京市朝阳区东兴路七号 电话:64151553 邮码:100027)

印刷者:北京密云华都印刷厂印刷

经销者:新华书店总店北京发行所

开 本:787×1092 毫米 16 开

字 数:378 千字

印 张:15.5

版 次:1997 年 5 月第 1 版

印 次:1997 年 5 月第 1 次印刷

册 数:2000

书 号:ISBN7-80089-543-2/R · 543

定 价:18.50 元

前 言

肿瘤是一种常见病、多发病,它严重威胁着人类的健康和生命。所以,征服肿瘤,造福于人类,已成为广大医药学者的重要研究课题。为此,世界各国投入巨大的人力、物力,进行着国际间多学科的广泛协作,力求减轻或缓解其患者的病痛,直至征服肿瘤。毋庸置疑,经过多少代医药工作者不懈的努力,恶性肿瘤已从“不治之症”的恐怖状态,达到今天大体可治愈三分之一以上的效果。当然这主要得力于现代医药学的发展。然而,近年来,手术切除和放射治疗效果大有驻足不前之势,使不少专家学者强调,若非出现重大突破,那么这两种局部治疗大有到了发展极限之势。所以,人们注重于全身作用的化学药物治疗。但是,化疗药物的临床应用,几乎无一超出细胞毒的范围,这种无法回避的有时是十分严重的毒副作用,大大限制它的广泛应用和疗效的发挥,更何况占肿瘤绝大部分的实体瘤,迄今化疗效果尚多不理想,因此,对无细胞毒副作用的生物大分子免疫型肿瘤抑制剂和来自天然、疗效确切的生物活性成分的研究就备受关注,并取得一定的进展,这些给人们预防和征服肿瘤无疑带来希望的曙光。

祖国传统中医药学,以其用法精良、组方严谨、科学内涵极其丰富等优点而著称于世。在肿瘤的预防和治疗中,它既考虑到整体,又考虑到局部,在某些方面有着其它疗法所不及的优点。传统医学的精髓之一是中药学,而中药在临床上发挥疗效的物质基础是其中所含的化学成分。例如现代药理实验证明,青黛应用于临床治疗肿瘤的有效成分是靛玉红,三尖杉中的有效成分是其中的生物碱类,栝楼根的有效成分是天花粉蛋白,香菇的有效成分是香菇多糖等等。所以,研究传统中医药的抗肿瘤作用及其机理,就必须深入研究其中的活性成分,使我国传统医药学这一宝贵遗产,更趋于现代化、科学化。

本书正是基于这一点,在前人研究抗肿瘤中药的基础上,作者侧重点是其中的活性成分,除对约 200 余种药理试验已证明具有抗肿瘤作用的中草药,进行了简单的形态、生长环境描述外,对其中所含的 300 余种抗肿瘤活性成分的中、英文名称,主要有效成分的结构式,原植物中存在部位和现代药理学研究等进行了重点描述。并附列出主要参考文献。但愿这本书对广大从事于这方面研究的工作者能起到一些有益作用。

本书在编写过程中,承蒙李广民教授、刘诗峰教授、任毅副教授等老师们的热心斧正和几届毕业学生的大力协助,本书得以早与读者见面是中国中医药出版社大力协助的结果,在此表示衷心的感谢。

作 者

一九九五年十二月

序

人类即将跨入 21 世纪。在新的世纪里,科学家们预测:人的生活质量将有很大的提高,但一些严重危害人类健康的疾病,诸如肿瘤、爱滋病和心脑血管疾患等仍将是下个世纪初人类的主要杀手。因此,寻找防治这些疾病的有效药物依然是全球所普遍关注的热点。

现在,赵长琦、许有玲、王亚洲三位学者,不畏艰难,悉心研究,立足于具有我国特色和优势的传统中医药,编写出版了这部《抗肿瘤植物药及其有效成分》的专著,的确在预防和征服肿瘤方面做了件大好事。

我有幸先睹,感到这部著作有以下特点:

首先是取材“精”。书中所收集的资料,均是近年来在防治肿瘤方面的一些新进展,特别是有关抗肿瘤植物药的化学及抗癌药理作用方面阐述更为详细,并附有参考文献供进一步查考。

其次是结构“新”。书中将每一味抗癌中药与其抗癌活性成分紧密地结合在一起,有利于医生在临床使用或科研人员研制抗癌药物时,有更多的科学数据可供参考。

最后是思路“广”。书中从我国传统中医药防治肿瘤的历史开始,结合了近代寻找抗肿瘤药的方法,并探讨了抗癌活性成分在植物界的一些分布规律,力图将传统与现代两方面的长处能够较好地结合起来。

总之,本书是有关防治肿瘤植物药方面的一部很好的参考专著,我愿意积极向广大读者推荐,以期这部著作能在保障人民健康方面发挥出更大的作用。

中国工程院院士

世界卫生组织传统医学合作中心主任

肖培根教授

中国医学科学院药用植物研究所名誉所长

一九九六年十月卅一日

目 录

总 论

一、抗肿瘤植物研究的历史	(1)
1. 我国古代医药学文献中有关肿瘤的论述	(1)
2. 国内外抗肿瘤植物研究的历史与现状	(2)
二、抗肿瘤植物药研究及筛选方法	(4)
1. 抗肿瘤植物药的筛选	(4)
(1) 根据古今记载临床有效方剂进行筛选	(4)
(2) 依植物亲缘关系以及可能存在的近似化学成分进行筛选	(4)
(3) 依据生理、药理、药性等方面进行筛选	(5)
2. 筛选方法	(5)
(1) 应用肿瘤系统筛选	(5)
A. 体外试验法	(5)
B. 体内试验法	(5)
(2) 应用非肿瘤系统筛选	(5)
A. 细胞核分裂抑制法	(5)
B. 细胞生长发育抑制法	(5)
3. 筛选方法的改进	(6)
三、抗肿瘤药物的分类	(6)
1. 以药物来源分类	(7)
(1) 金石矿物类药物	(7)
(2) 动物类药物	(7)
(3) 真菌类药物	(7)
(4) 植物类药材	(7)
A. 裸子植物各科中最具重视的抗肿瘤活性成分及其分布	(8)
B. 被子植物各科中最具重视的抗肿瘤活性成分及其分布	(9)
2. 按其具有抗肿瘤活性的化合物类型来分	(11)
(1) 生物碱类化合物	(11)
A. 有机胺类	(11)
B. 吡咯衍生物类	(11)
C. 吡啶衍生物类	(11)
D. 喹啉及异喹啉衍生物类	(11)
E. 吡啶酮衍生物类	(11)
F. 吡啶衍生物类	(11)

G. 喹啉衍生物类	(12)
H. 嘌呤衍生物类	(12)
I. 甾体生物碱类	(12)
J. 大环生物碱类	(12)
(2) 萜类化合物	(12)
A. 单萜类化合物	(12)
B. 倍半萜类化合物	(12)
C. 二萜类化合物	(12)
D. 三萜及其甙类化合物	(17)
(3) 甾体及其皂甙类	(17)
(4) 多糖类	(17)
A. 真菌类多糖	(18)
B. 植物多糖	(18)
(5) 植物毒蛋白及多肽蛋白	(18)
(6) 氨基酸类	(18)
(7) 维生素类	(19)
四、我国在抗肿瘤药物研究中的成就	(20)
五、我国应用传统中药方剂抗肿瘤研究的现状及展望	(21)
六、抗肿瘤植物药研究展望	(22)

各 论

二 画		大 蒜	(41)
		女 贞	(43)
七叶一枝花	(25)	三 七	(44)
刀 豆	(26)	三尖杉	(45)
八角莲	(26)	三颗针	(49)
人 参	(27)	千里光	(50)
了哥王	(32)	广豆根	(51)
三 画		马利筋	(52)
		马 蔺	(53)
川 乌	(34)	马兜铃	(55)
川 芎	(35)	山油柑	(56)
土贝母	(36)	四 画	
土荆皮	(37)	天门冬	(57)
大叶猪屎豆	(38)	天南星	(58)
大尾摇	(39)	毛叶香茶菜	(58)
大 麻	(40)	云 芝	(61)
大麻药	(41)		

巴 豆	(62)
木防己	(63)
无花果	(64)
丹 参	(66)
瓦 松	(67)
五味子	(67)
中国粗榧	(69)
长春花	(70)
化香树	(73)

五 画

东北贯众	(74)
丝 瓜	(75)
冬虫夏草	(75)
白 芷	(77)
白花丹	(78)
白 英	(79)
白屈菜	(80)
白首乌	(81)
甘 草	(82)
甘 蔗	(84)
龙 葵	(85)
石 蒜	(87)
仙鹤草	(90)

六 画

红车轴草	(91)
多序岩黄芪(红芪)	(91)
红 萱	(92)
红景天	(93)
地不容	(94)
地胆草	(95)
百 合	(97)
百眼藤	(98)
竹 柏	(99)
老鸦瓣	(100)
西班牙菜蓟	(101)

七 画

杏	(102)
苏 木	(103)
苏 铁	(104)
灵 芝(赤芝)	(104)
赤 芍	(105)
沙地柏	(106)
芫 花	(107)
吴茱萸	(108)
芸 香	(109)
芦 荟	(110)
芦 笋(石刁柏)	(111)
两面针	(111)
补骨脂	(113)
尾穗苋	(114)

八 画

茄	(115)
刺五加	(117)
刺 犁	(118)
肿节风	(119)
罗汉松	(120)
罗布麻	(121)
金灯笼	(122)
金线吊乌龟	(122)
苦豆子	(124)
苦 参	(126)
枇 杷	(128)
齿果酸模	(129)
冬凌草	(129)
乳酱大戟	(132)
黄花蒿	(133)
青 藤	(134)
败 酱(异叶败酱)	(134)

九 画

茶	(135)
香叶天竺葵	(136)

香唐松草	(137)
香菇	(138)
枸杞	(140)
胡芦巴	(141)
胡桃	(142)
胡桃楸	(143)
胡萝卜	(144)
郁金	(145)
茯苓	(146)
绞股兰	(149)
茵陈蒿	(151)
骆驼蓬	(152)
苈草	(153)
茴香	(154)
茜草	(154)
前胡	(155)
鸦胆子	(156)
相思子	(159)
姜黄	(160)
美登木	(161)
洋葱	(163)

十 画

桃	(164)
桑	(165)
窝儿七	(167)
桃儿七	(167)
高山唐松草	(169)
莪术	(170)
葛苣	(172)
粉防己	(173)
柴胡	(174)
莱菔	(175)
臭椿	(176)
栝楼	(177)

十一画

梅	(178)
常山	(178)

甜瓜	(179)
甜菜	(181)
黄瓜	(181)
黄芪	(183)
黄连	(184)
猪苓	(185)
梧桐	(186)
野梧桐	(187)
猕猴桃	(188)
莱菔	(189)
菰蓝	(190)
续随子	(191)
假酸浆	(192)

十二画

菟丝子	(192)
掌叶大黄	(193)
落羽杉	(195)
棉花	(196)
菱角	(197)
紫杉	(198)
紫菀	(200)
紫草	(201)
喜树	(202)
葱莲	(205)
蓖麻	(206)

十三画以上

槐树	(207)
瑞香狼毒	(208)
雷公藤	(209)
漆姑草	(211)
罌粟	(212)
酸模	(213)
缬草	(213)
槲寄生	(214)
薏苡仁	(215)
藤黄	(217)
藜芦	(218)

藿 香..... (219)

索 引

1. 化学成分中文名索引 (220)
2. 化学成分英文名索引 (225)
3. 植物拉丁名索引 (229)

总 论

一、抗肿瘤植物研究的历史

1、我国古代医药学文献中有关肿瘤的记述

传统中医学，是我国劳动人民几千年来与自然界作斗争，与疾病作斗争，求生存的经验总结，是我国历代医药学家智慧的结晶，它有着系统的理论知识与丰富的临床经验。在我国历代医药学文献中记叙了大量对肿瘤的理论认识和治疗方药，其中有一些至今仍然指导着中医药研究和临床应用，并取得肯定的疗效。

早在殷周时代，古人对肿瘤就有所发现，殷墟甲骨文上已记有“瘤”的病名，两千多年前的《周礼》一书中已载有专治肿瘤一类疾病的医生，当时称为“疡医”，负责治疗“肿疡”。说明公元前十一世纪对肿瘤已有了认识，至今在日本、朝鲜仍将肿瘤称为“肿疡”。

中国现存最早的医书《灵枢经》中就有瘤的分类记载，并提到瘤的起因是由于“营卫不通”、“寒气客于肠外与卫气相搏”，“邪气居其间”。这些邪气在不同的部位，发为不同的肿瘤，如筋瘤、昔瘤、肠瘤、骨疽、肉疽等。（《灵枢·刺节真邪篇七十五》）汉代著名医学家华佗在《中藏经》中指出：“夫痈疽疮肿之所作也，皆五脏六腑蓄毒不流则生矣，非独因荣卫壅塞而发者也。”（论痈疽疮肿第四十一）认为肿瘤的发病是由脏腑“蓄毒”所生，不单是因为营卫之气的壅塞而引起。隋代巢元方所著《诸病源候论》不但分门分类记叙了许多肿瘤疾病和所属的症状，如“癰疽”、“积聚”、“食噎”、“反胃”、“瘰癧”、“缓疽”等病症，而且还论述了这些病症的成因和病机。唐代著名的《千金要方》、《外台秘要》均载有治瘤方药。公元1117年，宋代编著《圣济总录》更进一步阐述：“瘤之为义，留滞而不去也。气血流行不失其常，则形体和平，无或余赘。及郁结壅塞，则乘虚投隙，瘤所以生。”这里指出了肿瘤发生的内因是由于气血流行失常、郁结壅塞，形成了余赘所致。

宋代东轩居士《卫济宝书》（公元1171年）中第一次使用“𤿓”字，并作了描述，但从其描述的情况来看，与恶性肿瘤并不完全相符，虽然用了“𤿓”字。但很可能是痈疽的一种，而宋、元两代医学家论述乳癌时均用“岩”字。宋人窦汉卿《疮疡经验全书》对乳癌描述说：“捻之内如山岩，故名之，早治得生，迟则内溃肉烂见五脏而死”。直到明代才开始用“癌”字来统称乳癌及其他恶性肿瘤，“癌”字是从𤿓即岩字演变而来，故可通用。明申斗垣《外科启玄》中有“论癌发”的记述，对癌的发生发展与预后有较详细的论述。明清以来，随着祖国医药学对癌证认识的日趋深入，对肿瘤的病因病理、辨证治疗等均有更多的论述，分类更细，名称亦更杂，同一癌症常有多种命名，而同一名称又包括癌瘤及非肿瘤性疾病在内。由于历史条件所限，不能象现代肿瘤学及肿瘤病理学那样分类确切清楚，了解全面，有时把恶性肿瘤与良性肿瘤、肿瘤与非肿瘤性疾病混杂一起，但是在数百年前，甚至上溯到一、二十个世纪，祖国医学文献有如此丰富而详细的有关肿瘤病因、发病学、病理生理学、症候学及治疗学的记载是难能可贵的，在人类医学史上应占有光辉的一页。

从浩瀚的中医药文献中可以看到：我国劳动人民对于肿瘤的认识，起始于很早的殷周时代，在以后的时代，人们对于肿瘤的防治和治疗，则遵循着传统中医药的理论经验。

2、国内外抗肿瘤植物研究的历史与现状

肿瘤是危及人类生命的首要顽敌，每年全世界死于癌症的人成千上万，为了攻克这一世界性难题，各国每年投入大量的人力、物力进行着国际间多学科的广泛协作，从事抗癌药物的研究开发。经过近百年的努力，癌症从“慢性死亡”的可恐怖状态能达到今天大体可治愈1/3以上的成果，这当然主要得力于现代医学的发展。然而，近数十年来手术切除和放射治疗效果的驻足不前之势，使不少学者发出若非出现重大突破，那么这两种局部治疗法则大有发展到了极限之慨，所以人们重望于全身作用的化学药物治疗和传统药物治疗就是很自然的了，但是，迄今的所有抗肿瘤化疗药物，几乎无一超出细胞毒作用的范围，这种无法回避的，有时是十分严重的毒副作用，大大限制了它的广泛应用和疗效的发挥，更何况占癌症绝大部分的实体癌，迄今化疗效果尚多不理想。因此，对毒付作用小，来自天然的抗肿瘤药物的研究就备受关注，特别是对来自于高等植物中的抗肿瘤活性成分研究更是方兴未衰，先后发现数十科、几百种具有抗肿瘤作用的植物，为实验研究和临床治疗肿瘤提供了充分的依据。

从天然产物中寻找具有抗肿瘤活性成分，最早可追溯于1820年从植物秋水仙中分得的秋水仙碱。尽管嗣后筛选了一系列类似物，但由于治疗指数狭窄，未能达到预期的结果。自本世纪四十年代，发现氮芥的抗癌作用后，人们围绕着其活性化学集团——氯乙基，先后合成过成千上万种化合物。相继又围绕此后发现的抗代谢药进行了大量的人工合成，这就是迄今用于化学药物抗癌的近50种药物。然而，在60年代前后，回顾走过的路程发现，这种在已知结构上进行的人工合成药物几乎都有不同程度的副作用，这些情况，促使药物研究包括抗癌药物的筛选和临床研究的相当大一部分力量转向对自然界天然药物的研究和筛选，这在60年代乃至目前为一大趋向。早在1937年，美国就成立国立肿瘤研究所(NCI)，其任务为提供、促进和协调有关抗肿瘤成分的研究，当时发现美洲鬼臼(*Podophyllum peltatum*)及西藏鬼臼(*P. emodi* Wall)中的鬼臼树脂所具有的阻止细胞有丝分裂作用，类似于秋水仙碱(Colchicine)，其中主要成分为鬼臼毒(Podophyllotoxin)，脱甲基鬼臼毒(Demethylpodophyllotoxin)、 α -足叶草脂素(α -peltatin)、 β -足叶草脂素(β -peltatin)。到1955年美国又成立国立肿瘤化疗中心(CCNCS)，协调肿瘤化疗工作。从1961年起系统地进行植物提取物的筛选，参加大量植物样品筛选的单位，尚有亚利桑那大学、三角研究所和国立肿瘤研究所。所用植物样品主要由美国农业部提供。50年代末，从民间传统治疗糖尿病药物，夹竹桃科植物长春花[*Catharanthus roseus* (Linn.) G. Don]中得到长春花碱(Vinblastine)和长春新碱(Vincristine)，并投入临床抗癌，获得良好的疗效。这方面研究更令人鼓舞，相继又有不少有抗癌活性的植物成分发现，如从鲍尔山油柑(*Acromychia baueri* Schott)中得到山油柑碱(Acromycin)，从喜树中分离得到活性成分喜树碱(Camptothecin)。因此在五、六十年代，乃至70年代，国内外投入相当的人力、物力，在寻找植物抗肿瘤成分，美国CCNSC曾报导，广泛筛选高等植物282科，约4.8万个提取物，低等植物99科，约1千个提取物，其中160个科中的植物提取物有活性，从59个科中分离得到活性物质的结晶，在这方面做了大量工作的美国威斯康星大学Kupchan S. M教授，他研究的植物超过500种，从中分离得到抗肿瘤有效成分逾150种，新成分达40余种。日本、东欧及前苏联等对抗肿瘤植物药的研究也投入了不少的力量。西欧各国为了促进抗肿瘤药物研究的发展，早在60年代初，就成立了“欧洲肿瘤治疗协作组织(EORTC)，分工协作，工作进展很快。它们建立了统一的化合物库，设在意大利的Mario Negri药理研究所，筛选工作主要在该所及法国“癌及免疫遗传研究所”

进行。从五十年代至今,我国学者在这方面亦作了大量工作,分别用不同的肿瘤组织或细胞作为抗肿瘤药物筛选的靶细胞,寻找具有活性的化学成分。通过各地有关机构的共同努力,筛选过数千种药物和上百个方剂,筛选出了一些具有抗肿瘤活性的中草药,如冬凌草素类等,同时对一些传统方剂的有效成分、作用机制等方面也进行了研究。

这些工作,对于我们研究天然产物的生理活性,起到不小的推动作用,但有不少化学成分,临床前研究结果较满意,但作用于人体即临床,相当一部分表现出很大的毒性或疗效不确切,很难发展成为临床用药。如1980年《Recent Result in Cancer Research》报道,已向FDA申请临床评介的植物药中,14种植物药,6种因毒性太大或疗效不确切而放弃,5种进入Ⅱ期临床,2种进入Ⅰ期临床,1种已临床应用并有商品生产,见表1。

表1 已向FDA申请临床评介的植物药

名 称	申请年份	现 状
1. 娃儿藤碱 (tylophorine)	1965	已放弃, 人体毒性不能控制
2. 肥皂草属皂草甙	1965	已放弃, 无疗效
3. 拉帕醇 (Lapachol)	1967	已放弃, 无疗效
4. 喜树碱 (Camptothecine)	1968	第Ⅱ期临床试验
5. 山油柑碱	1969	已放弃, 无疗效
6. 吐根碱	1969	已放弃, 活性不够
7. 长春新碱	1960	临床应用, 有商品
8. 唐松草碱 (Thalicarpine)	1971	Ⅱ期临床试验
9. 鬼臼毒噻苷 (VM-26)	1972	Ⅱ期临床试验
10. 鬼臼乙叉苷 (VP-16)	1972	Ⅱ期临床试验
11. d-汉防己甲素	1973	已放弃, 无疗效
12. 美登木素	1975	Ⅱ期临床
13. 鸦胆子丁	1977	Ⅰ期临床
14. Indicine-N-Oxide	1978	Ⅰ期临床

这种情况又促使人们从对各种天然药物或提取成分的盲目普遍筛选, 转变成在民间药或称为传统药中发掘。显而易见, 传统药物是千百年来, 人们以自己的身体为实验观察对象, 而筛选出来的。如果其中的有效成分得到肯定, 当其进入临床时, 不象在进行体外筛选动物实验而来的那些药物那样, 往往并不存在无法逾越的毒副作用的鸿沟, 而且命中率也比原来的盲目普遍过筛要高。在这方面, 我们有得天独厚的丰富文献资料资源和天然资源, 我们的中草药资源可称世界之冠, 既然国外都在抗肿瘤药物的研制上转向世界各地的传统民间药, 尤其重视具有悠久历史的传统中医学, 那我们就更应珍惜、继承和发展这一国宝, 使其更好

地为人类服务。

二、抗肿瘤植物药研究及筛选方法

抗肿瘤植物的研究,过去传统的方法已很难适应科学技术的发展,所以到今天,对于抗肿瘤植物的研究及筛选,已趋于更科学化和现代化。建国以来,特别是70年代至今,国内外在寻找抗肿瘤传统药方面做了大量的工作,为实验研究以及临床工作提供了重要的参考资料。

1、抗肿瘤植物药的筛选

对抗肿瘤植物药的筛选,目前多从以下三方面着手:

(1) 根据古今记载有效方剂进行筛选

据古今记载临床有效方,即发掘和整理传统医药资料,收集整理民间治疗肿瘤的单秘验方中的单味药或复方进行筛选。例如:冬菱草,原是河南济源县一带民间治疗食道癌、贲门癌的草药,经研究对HeLa细胞和人体食管癌细胞有明显的细胞毒作用,对肉瘤180,艾氏腹水癌等动物瘤株有明显的抑制作用。临床治疗食管癌、贲门癌100例,有效率分别为35%和40%。对食管上皮细胞重度增生有效率为91%,进一步研究,从中分离出一种二萜类抗肿瘤成分冬菱草素(rubescetin)。当归芦荟丸,临床具有泻肝作用。中国医学科学院等单位试用其治疗白血病,收到良好的效果,所以对其进行拆方研究,寻找其活性成分,先从方中除去麝香后,疗效依然,但去掉青黛及芦荟,则无一例有效,后用青黛,芦荟合剂治疗7例,均有良效,再用小鼠L₇₂₁₂进行筛选,证明青黛是抗白血病的活性成分,临床用单味青黛治疗慢性粒细胞白血病效果肯定,进一步研究发现青黛的有效成分为靛玉红,从而研制出这一抗慢性粒细胞白血病的 effective 新药。

(2) 依生物亲缘关系以及可能存在的近似化学成分进行筛选

依生物亲缘关系以及可能存在的近似化学成分进行筛选,寻找活性成分,这方面做了大量工作。南京药学院抗肿瘤中药科研小组根据秋水仙碱对细胞有丝分裂有抑制作用,番红花中存在一种核分裂毒,瓜蒌对肿瘤有抑制作用等,曾对百合科、鸢尾科、葫芦科的中草药进行了筛选。刘世赓等根据具有抗肿瘤作用的长春花生物碱、马兜铃酸等,对夹竹桃科、马兜铃科植物进行了筛选等等。这些筛选,都是应用人体肿瘤病理模型或动物试验为指标,来测试近级缘植物的提取物对试验动物的活性,但这些提取物有相当一部分是混合物,很难确定其中的主要有效成分。

70年代后期到今天,随着科学技术的发展,分析测试手段发生了巨大的变化,这些为深入研究抗肿瘤植物药的有效成分,提供了更微量、更迅速、更准确的保证。如对苦木苦素类成分的研究,自从1975年,Kupchan首次从苦木科鸦胆子属(*Brucea*)植物抗痢鸦胆子*B. antidysenterica* Mill中分得苦木苦味素类成分鸦胆丁(20, bruceantin),并发现此种化合物具有显著的抗肿瘤活性以来,人们根据亲缘关系相近的植物具有相似的化学成分的理论,已经从苦木科16属35种植物中得到了约140个苦木苦味素(quassinoids, simaroubolides或amarolids)类成分。其中,有30个化合物具有不同程度的抗肿瘤活性。苦木苦味素类是迄今所知仅发现于苦木科植物中的一类专属性较强的化合物,这又是一门新兴学科——植物化学分类学的重要依据。另一方面,萜类(terpenes)物质,在自然界中分布广泛,种类繁多,至1991年,已发现的萜类化合物已超过22000种,但其具有抗肿瘤活性的,则主要是二萜类(diterpenoids),约百余种,目前已发现含有抗肿瘤活性的二萜植物,主要分布在卫矛科、苦木科、瑞香科、唇形科、罗汉松科、大戟科、杉科、茜草科等。如雷公藤素类(triptolides)、苦

木素类 (holacanthone)、瑞香素 (mezerin)、冬凌草素 (oridonin) 等均主要分布在这几个科中。其中, 苦木科中以鸦胆子属为最多, 而唇形科则主要分布在香茶菜属。

(3) 依据生理、药理、药性进行筛选

依据生理、药理、药性进行筛选, 宋鸿钊曾用紫草临床上治疗绒毛膜上皮癌, 显效率达 80%, 认为在紫草中可能有一种能抗促性激素及某些脑下垂体激素的物质而选择紫草进行抗肿瘤试验, 结果较为满意。另一方面, 药物对肿瘤的治疗作用, 除直接作用于瘤细胞外, 宿主的免疫监视系统也起着相当重要的作用。因此近年, 抗肿瘤药物的药理研究有从化学药物治疗向免疫治疗发展的趋向, 例如, 相当一部分的多糖类, 都是基于这一观点而应用于临床。香菇多糖、茯苓多糖、银耳多糖、黄芪多糖、枸杞子多糖等, 这些多糖类, 一部分是直接作用于肿瘤组织的靶细胞, 另一部分则是通过提高机体免疫力起作用。

2、筛选方法

抗肿瘤植物的筛选方法多种多样, 但大致可分为两类: ①应用肿瘤系统进行筛选; ②应用非肿瘤系统进行筛选。

(1) 应用肿瘤系统筛选

A. 体外试验法: 经常采用瘤细胞损害的直接观察和肿瘤细胞的体外培养, 这种方法简便, 可供大规模筛选, 在六、七十年代, 国内对抗肿瘤植物的筛选多采用此方法, 它能直接观察到细胞形态的变化, 不需要特殊设备, 而且药物直接作用于瘤细胞。如: 美兰法、荧光染色法、有氧细胞呼吸法等。所采用的瘤细胞, 多以肿瘤组织通过离体培养的瘤组织细胞, 如人体鼻咽癌 KB 细胞、大鼠瓦克癌瘤 W₂₅₆、小鼠艾氏腹水癌 S—180、小鼠白血病 P₃₈₈, L₁₂₁₀, Lewis 肺癌、食管癌细胞株 Ecalog。

B. 体内试验法: 体内筛选抗肿瘤植物药最常用的方法是小白鼠移植性肿瘤进行体内筛选, 经过体外初筛有一定抗肿瘤作用的植物药再用此法复筛。这种方法是最常用也是公认的常规筛选法。通常采用的动物移植性瘤谱有: 艾氏腹水型 (EAC), 艾氏癌皮下型 (ESC), 肉瘤 180 (S—180), 肉瘤 37 (S—37), 子宫颈癌 14 (U—14), 小白鼠白血病 L₆₁₅、L₁₂₁₀, 吉田肉瘤, 肉瘤 AK, 黑色素瘤, 瓦克癌 (W₂₅₆), 腹水型肝癌 (H. S)。这种方法, 优点在于移植性肿瘤动物接种后, 可以使一群动物有同样的肿瘤, 生长速度较一致, 个体差异较少, 对宿主的影响也类似, 所以, 易于客观判断疗效, 但这种肿瘤速度快, 增殖比率高, 与人体的实体瘤差别较大。

(2) 应用非肿瘤系统筛选

运用生长旺盛的正常分裂细胞, 胚芽性组织及微生物等作为抑制细胞分裂有效药物的筛选, 常用下列方法:

A. 细胞核分裂抑制法: 临床有效的抗肿瘤药物大都对生长、繁殖旺盛的分裂细胞有较强的抑制作用, 选择性的抑制核酸的合成, 有人利用药物对这类组织较为敏感的特点, 建立了抗肿瘤药物初选的实验方法, 如精原细胞法。此法筛选出的药物大都可以抑制核酸代谢, 如喜树碱, 能阻止纺锤体形成; 长春新碱或秋水仙碱, 抑制蛋白质合成。而通过体内代谢转化然后起作用的药物可能漏筛。

B. 细胞生长发育抑制法: 常用胚胎发育抑制法, 如早先用的较多的, 绿豆发芽抑制法, 螺胚胚径测量法。这两种方法有一定的重复性和规律性, 但也存在着一定的局限性, 所以近年来应用较少。

抗肿瘤药物的筛选方法种类繁多，单独任何一种方法都难以保证不漏筛，应根据实际情况，对筛选方法进行适当的选择和组合。体外试验及非肿瘤系统筛选的使用方法简便，快速，用量量少，短时间内可做大量样品观察。但这种方法不能完全代替体内试验法，因为体外试验及非肿瘤系统假阳性较多，不能显示特异的肿瘤抑制作用，有些药物必须经过体内代谢后才变为有活性的，这样就有漏选的可能。不同药物有不同的抗瘤谱，不同实验模型对药物反应不一致，因此，目前尚未发现一种可以代替实验肿瘤模型，也没有任何一种肿瘤模型单独反映出所有药物的抗肿瘤作用，而且药物的疗效研究必须密切结合临床。

3: 筛选方法的改进

对于来自天然的抗肿瘤药物筛选，多年来主要采用以上两种方法，相当一部分存在着盲目性。这方面，美国向以盲目筛选而著称。过去每年筛选 50,000 余种植物或其提取物，耗资巨大，但命中率不高，能进入临床试用者只有 0.03%。据报道：美国农业部设有“药用植物资源研究室”，专门负责向国立肿瘤研究所提供样品，其样品来源不限于本国，也来自签有合同的 60 个国家。对于高等植物已有报道：筛选过 40,000 余种，约占其总数的 1/10。一个植物有效成分，从化合物的筛选、制备到药理毒理学研究的整个临床前研究阶段，要耗资约 39 万美元。因此，美国近年在研究策略上有明显转变，即由盲目多筛改为有目的地选筛。每年过筛样品数量减少 2/3 左右，目前每年过筛合成的化合物约 15,000 种，提纯的植物成分 400 余种。动物模型也由过去初筛用的白血病 L_{1210} 、肉瘤 180、癌 755 三种改为 P_{388} 白血病的一种。因为近年来研究表明，只用 P_{388} 一种模型可选出 96% 初筛有效的化合物，而肉瘤 180 及癌 755 皆对鞣质、植物固醇、植物蛋白等成分敏感，容易出现假阳性。复筛时扩大瘤谱采用 L_{1210} 、Lewis 肺癌、结肠癌 26 及黑色素瘤 B_{16} 。进一步研究时用人体的肿瘤无胸腺小鼠异种移植株，常用瘤株为乳腺癌 (MX-1)、结肠癌 (CX-1) 及肺癌 (LX-1)。其中以 MX-1 最敏感。美国 NCI 标准筛选流程及方法，详见图 1。

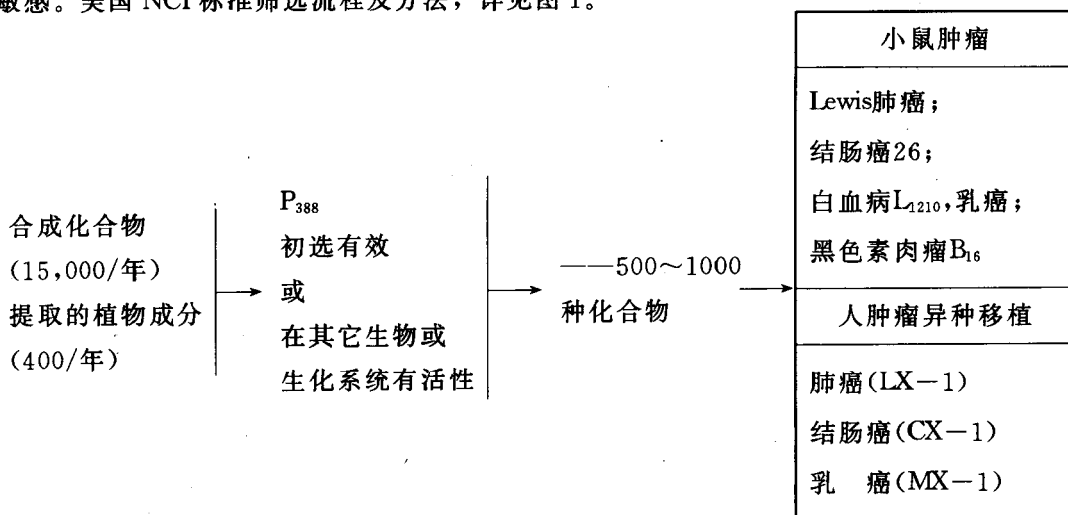


图1 美国NCI标准筛选流程及方法

三、抗肿瘤药物的分类

对于传统药物，以其来源来分主要分为：金石矿物类药物，动物类药物，植物类药物。以其功效来分，主要分为：清热解毒药、软坚散结药、化痰理气药、活血化瘀药、祛湿利水药、

消肿止痛药、扶正补虚药等。对于抗肿瘤药物的分类，时常也采用这种分类法。下面主要介绍以抗肿瘤药物的来源和抗肿瘤成分的类型来分类的情况：

1. 以药物来源分类

(1) 金石矿物类药物

许多治疗肿瘤的方药及单方、偏方、验方中都用此类药物。其中常用的有砒、轻粉、白矾、硃砂、硼砂、火硝、雄黄、章丹以及铅、铜、铁、姜石等。有些要经过炼丹升华之后应用。这类药物在一般情况下，用于配制丸、散、膏、丹，不作汤剂，在外治法中占重要地位，局部应用可起到化腐、蚀疮、解毒、消瘤作用。个别偏方亦有用于内服以攻癌者，如三仙丹（水银、白矾、火硝炼成），临床上看到一些含有砷、汞、铅的药物，大量应用时，引起剧烈的恶心呕吐，腹泻等毒副反应，甚至对心、肝、肾等脏器功能有一定的损害，有的长期小剂量内服，亦可能积蓄中毒。总之，金石类药物对某些肿瘤细胞及组织可能有细胞毒或腐蚀作用，故以外用为宜。各地用以治疗宫颈癌、皮肤癌等的外用药，就有用这类药物的。如北京中医医院治疗宫颈癌的制癌粉副号、河南鹿邑县医院治疗皮肤鳞状细胞癌的皮肤净、湖南中医学院附属医院用五虎丹（水银、白矾、青矾、牙硝、食盐炼成）治疗皮肤癌，以及信枣散（白砒、大枣）治疗宫颈癌、唇癌、皮肤癌等，均收到一定的效果。

(2) 动物类药物

这类药物包括各种大小动物及动物制品。用于抗癌及具有一定抑制癌细胞生长的虫类药物也不少，有些则用于改善症状，减轻疼痛等。有关昆虫类抗肿瘤药材，蒋三俊在 90 年曾对我国具有抗肿瘤作用的昆虫类药材进行了考查，共考查了 77 种，其分属蜚蠊目等 18 目，14 科，入药以虫体或以昆虫病理产物，生理产物，虫巢等，并对其种名、入药类别及功用等进行了叙述。另一部分则是某些高等动物的组织或分泌物，如麝香、牛黄、熊胆等。动物类药物传统多做散剂、丸剂或片剂。其成分是多样的，近年对其中的活性成分也有研究，如：斑蝥，其抗肿瘤主要活性成分为斑蝥素（Cantharidin）。有关其理化性质，及抗肿瘤作用有许多报道。

(3) 真菌类药物

绝大多数属真菌类，担子菌纲，其中相当一部分是食用菌。近年来，对食用菌类活性成分的研究，也日趋活跃，特别是其多糖成分的抗肿瘤作用，近年来研究更热。陈锡林等学者根据多年研究收集到 80 种抗肿瘤菌类药，选出临床上常用种类的近代研究，就其在临床上的应用，进行了综述。林杰则较广泛的收集了我国抗肿瘤食用菌约 100 种。吕居娴等收集了具有抗肿瘤活性的真菌 212 种。为开展抗肿瘤药用真菌的研究，提供了较丰富的资料。

(4) 植物类药材

这是应用最多、最广泛的一类药物，从天然产物中寻找抗肿瘤活性成分，主要集中在这类药材中。有资料报道：在种子植物中，已筛选了 67500 个以上的植物提取物，它们代表 317 科，4716 属，20525 种植物，约占种子植物 9% 的种，39% 的属和 83% 的科，对于已筛选过的 67500 种植物提取物，有 2787 种对用来筛选的一种或一种以上的肿瘤瘤株显示肯定的活性，这些植物分属于 189 科，1225 属，2127 种植物，就可用于筛选的总属数和种数而言，裸子植物只占被子植物的一小部分，但具抗肿瘤活性的提取物却比被子植物高，有关被子植物和裸子植物筛选及活性的结果见表 2：