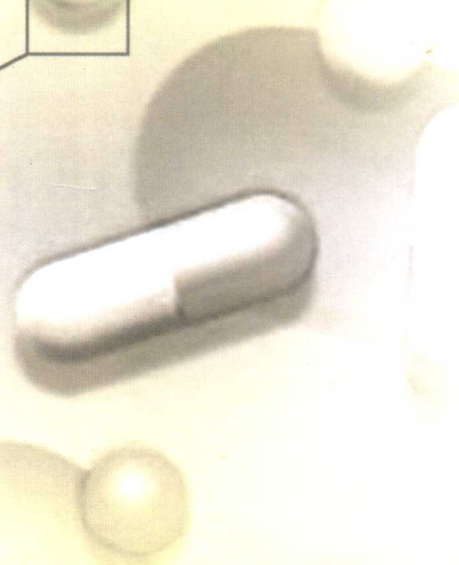
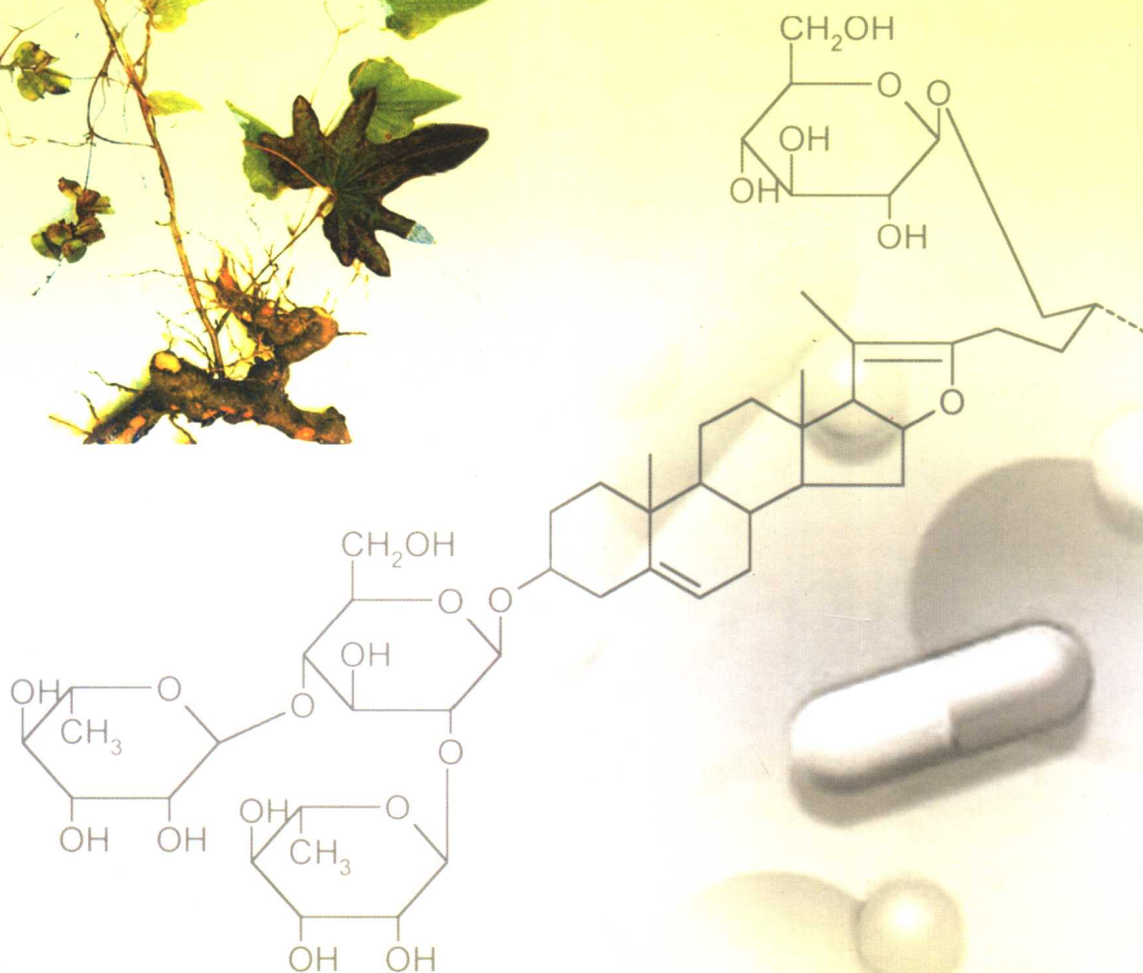


中国药用薯蓣资源植物 研究与产业化开发

中国科学院成都生物研究所
成都地奥制药集团有限公司

联合编写



科学出版社
www.sciencep.com

中国药用薯蓣资源植物 研究与产业化开发

中国科学院成都生物研究所
成都地奥制药集团有限公司 联合编写

科学出版社

北 京

Research and Industrial Development of Chinese Medicinal Plant Resources of *Dioscorea*

Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences
Chengdu Di'ao Pharmaceutical Group Co., Ltd.

Science Press
Beijing

内 容 简 介

本书介绍了四川薯蓣资源调查取得的重要成果。对中国几种主要药用薯蓣的甾体皂苷成分进行了分离鉴定；全面介绍了薯蓣引种驯化和规模化栽培研究成果及综合配套的薯蓣高产栽培技术体系；深入探讨了薯蓣组织培养快速繁殖和薯蓣细胞克隆技术研究；全面介绍了薯蓣资源综合利用研究取得的成果；对薯蓣防治心血管疾病药物“穿龙冠心宁”和“地奥心血康”的研究和产业化开发全过程进行了介绍；介绍了微生物技术在甾体转化中的成功应用，生产出蛋白同化激素药物“大力补”和高效皮质激素药物“倍他米松”；介绍了微生物技术在氢化可的松生产中的应用。

本书为从事资源植物的研究与开发，防治心血管疾病植物药的研究与开发的科研单位、大专院校、生产企业、管理部门和技术推广部门的人员提供科研、教学和生产的基本科学资料，具有较高的参考和使用价值。

图书在版编目(CIP)数据

中国药用薯蓣资源植物研究与产业化开发/中国科学院成都生物研究所，成都地奥制药集团有限公司联合编写. —北京：科学出版社，2006

ISBN 7-03-016551-9

I. 中… II. ①中…②成… III. ①薯蓣-药用植物-植物资源-资源开发②薯蓣-药用植物-技术开发 IV. R282.71

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 142309 号

责任编辑：马学海 盖 宇 李久进 沈晓晶/责任校对：林青梅

责任印制：钱玉芬/封面设计：高海英

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

科学出版社编务公司排版制作

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006 年 5 月第 一 版 开本：889×1194 1/16

2006 年 5 月第一次印刷 印张：14 1/4 插页：14

印数：1~1 300 字数：305 000

定价：100.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换〈科印〉)

《中国药用薯蓣资源植物研究与产业化开发》
编辑委员会

主 编 李伯刚

副主编 赵德华

编 者 徐成基 周正质 周 瑾 溥发鼎
杨顺楷 吴衍庸 毕世荣 陈庆恒
蒲自莲 赵佐成 曹亚玲 庄名扬

序

薯蓣入药，已有上千年历史。自古以来，我国对药用植物的研究与应用十分重视，在药用植物研究与应用方面成就辉煌，蜚声中外。中医中药乃为国粹，对民族繁荣贡献巨大。随着时代的进步和经济的发展，人们的生活质量和健康水平显著提高，对保健药品的需求与日俱增。因此，众多研究者在继承传统的基础上，应用先进的科学技术，孜孜不倦地从天然植物中寻找新药。

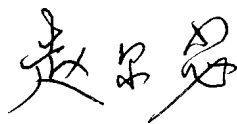
20 世纪 60 年代，由中国科学院和卫生部主办，在全国开展薯蓣资源调查。中国科学院成都生物研究所在调查工作结束后，对薯蓣资源进行了多学科综合性的基础研究、应用研究和产品开发，取得多项具有显示度的成果；建立了薯蓣植物资源、栽培、植物细胞、植物化学、甾体微生物、天然药物生产工艺、药理毒理、临床等研究与资源可市场化开发的新体系和新模式；培养了大批高级科技人才，形成了一支强有力的学术研究队伍和产业化开发的核心力量；创造了显著的社会效益和经济效益，为发展国民经济和保障人民身体健康做出了重大贡献。

科学研究是探索未知、创新的事业，道路崎岖，风险长存。只有目标明确、方法得当、无私无畏、不惧艰险、锲而不舍、顽强拼搏者，方有可能取得成果，做出贡献。中国科学院成都生物研究所和成都地奥制药集团有限公司的薯蓣资源研究者和开发者，正是这样的实践者。

这部著作系统地介绍了中国科学院成都生物研究所和成都地奥制药集团有限公司对中国薯蓣资源植物的研究与开发的一系列研究成果，全面反映了我国薯蓣甾体药源植物的研究现状和发展前景，对我国从事药用植物资源研究与开发的单位及其工作人员，具有一定的参考价值。

“他山之石，可以攻玉”。希望该书能在我国药用植物资源的研究与开发以及科研成果转化等方面，给人以启迪，让神州大地上绽放出更多、更加绚丽夺目的奇葩。这是我为该书作序的最终愿望！

中国科学院院士



前 言

数学、物理学和化学的高度发展促进了生命科学的突飞猛进,植物学随之进入“创新植物学时期”,一方面要不断深化对自然界植物生命现象的认识,另一方面则应更注重植物学研究成果的开发与应用。自1968年以来,中国科学院成都生物研究所和成都地奥制药集团有限公司对薯蓣资源的研究与产业化开发已持续36年,研制成功“地奥心血康”等治疗心血管疾病的药物并在国内外销售,原本生自山野的薯蓣资源已造福人类,同时也积累了丰硕的科学资料和论著。为总览该项目的研究概况,便于交流,特将36年来取得的研究成果总结整理汇集成书,以促进我国薯蓣资源的深入研究与产业化开发,使薯蓣资源更好地为发展国民经济和保障人民身体健康做出新的贡献。

薯蓣属根茎组植物中所含薯蓣皂苷元(又称皂素),具有甾体化合物的基本骨架,经化学和生物学手段加以修饰,能合成多种甾体激素药物。1936年,藤井胜也等从薯蓣山萇中分离得到第一个薯蓣皂苷元(diosgenin);1947年,Marker等用化学法对薯蓣皂苷水解,以微生物法在其甾体皂苷元C-11位引进羟基成功,从而使薯蓣皂苷元成为合成甾体激素药物的原料,开创了以植物原料进行甾体药物合成的先例。现在薯蓣皂苷元已成为合成甾体激素类药物的主要原料,约占所需甾体皂苷元总量的70%。甾体激素类药物广泛用于避孕、抗炎、抗风湿、心脏病、抗肿瘤、止血、抗过敏等方面,需求量大,因而国内外对薯蓣资源植物的研究与开发极为重视,甾体激素药物工业已迅速发展成为仅次于抗生素药物的一项新兴产业。

利用薯蓣皂苷元合成甾体激素类药物迄今已半个多世纪。我国甾体激素药物工业始建于20世纪50年代,此前激素类药物一直依靠进口。由于薯蓣皂苷元是合成多种甾体类药物的原料,随着市场对避孕药等甾体类药物需求量的大幅度增加,对薯蓣皂苷元的需求量同样大幅度增加,这引起国家有关部门和科技人员的高度重视。中国科学院成都生物研究所对中国药用薯蓣资源植物的研究与产业化开发,正是在这样的历史条件下启动的。

1965年,国家科学技术委员会(现国家科学技术部)、化工部和卫生部联合下达在全国范围内开展薯蓣资源调查的任务,由中国科学院和卫生部主办,在各省区组织薯蓣资源调查队,弄清全国薯蓣资源的种类、分布和蕴藏量。四川省政府下文,四川薯蓣资源调查任务由中国科学院成都生物研究所承担,并负责组织实施。1968~1970年,调查了四川14个地区(州),132个县(包括重庆市辖区),基本查清了四川含薯蓣皂苷元植物的种类、分布及蕴藏量等。四川有薯蓣属根茎组植物共8种1亚种,占全国17种1亚种1变种的47.4%,其中2种1亚种为中国特有种。四川是中国含薯蓣皂苷元植物的分布中心,除川西北高原的部分地区及成都平原外,各地都有分布,且皂苷元含量较高。全世界薯蓣属植物平均薯蓣皂苷元含量1%以上的有41种,中国有10种1亚种1变种,四川就有8种1亚种,占该属的22%,占中国的75%,为开展薯蓣属植物的研究、良种选

育和开发利用提供了丰富的种质资源。中国的甾体激素药物工业和甾体皂苷药物工业主要是利用穿龙薯蓣、柴黄姜、黄山药和盾叶薯蓣,这几种薯蓣在四川都有分布。四川薯蓣属根茎组植物的蕴藏量占全国相同种类蕴藏量的12%。

经过薯蓣资源调查,四川薯蓣资源调查队编制出《1:2 000 000 四川薯蓣资源及蕴藏量分布图》、《四川薯蓣资源图集》、《四川含薯蓣皂甙元植物的地理分布规律与生态环境分析》、《薯蓣皂甙元含量和质量与生态环境关系的探讨》^①等,向国家提交调查报告63份,为国内薯蓣皂素生产企业开发利用四川薯蓣资源,为中国科学院成都生物研究所对薯蓣资源的系统研究和深度开发,提供了科学依据。

根据四川丰富的薯蓣资源、区域地理和具备的多学科优势,中国科学院成都生物研究所从实践中探索出一条学科发展与资源开发利用相结合的新路;即不满足于完成项目任务,而是在薯蓣资源调查的基础上,进行薯蓣甾体皂苷药物研究和薯蓣甾体激素药物研究。围绕以薯蓣为原料的药物研究,为解决薯蓣资源渐近枯竭的问题,开展了薯蓣引种驯化栽培、组织培养快速繁殖、化学成分、综合利用等发展资源的研究工作,并将其成果进行产业化开发。既发展学科,又为生产服务,为经济建设服务,为人民身体健康服务,形成科技、生产、市场相结合的完整体系。

1969年,按照四川省科学技术委员会的要求,在四川梓潼县建立薯蓣栽培试验基地,引种栽培盾叶薯蓣。然后在四川绵阳、德昌、茂县等地引种栽培盾叶薯蓣、小花盾叶薯蓣、黄山药等,在茂县建薯蓣种质资源圃。经过30多年的深入研究,弄清了含薯蓣皂甙元植物的生长发育规律、产量与质量构成因素及其与环境条件相适应的调控途径;面向规模化生产,不断总结栽培盾叶薯蓣、小花盾叶薯蓣、黄山药、穿龙薯蓣的高产、优质、低耗的理论与措施,建立了综合配套的薯蓣高产栽培技术体系。先后在四川、云南、贵州、江西、浙江、安徽、湖南、湖北、河南、河北、甘肃、陕西、广西、海南、重庆等省、自治区、直辖市,通过各种方式推广薯蓣人工栽培,减少对生物多样性有负面影响的不利因素,促进生物多样性的保护和持续利用,使我国以薯蓣为原料的药物工业有了充足的原料供应,取得显著社会效益。

“十五”期间,中国科学院成都生物研究所承担国家重点科技项目(攻关)“中药现代化与产业化开发”的子专题“泸定药用薯蓣(黄山药)规范化种植技术研究与种植基地建设示范”,制定出黄山药规范化种植条例,为黄山药产业化、规范化种植奠定了基础,为薯蓣药业现代化起到一定的推动作用。为了推进中药现代化、产业化、国际化,推动中药产品以药品的身份进入欧盟国家医药市场,成都地奥制药集团有限公司制定了《药用植物——穿龙薯蓣优化种植生产管理规范条例》,并已提供给了欧盟。

为了筛选培育高含量皂素的薯蓣品种,快速繁殖优良薯蓣种质资源,继薯蓣资源的引种栽培后,成都生物研究所还进行了薯蓣组织培养快速繁殖研究,承担国家自然科学基金任务,进行了高含量薯蓣皂素植株的细胞克隆研究。在国内首次成功地将盾叶薯蓣幼茎、幼叶所形成的愈伤组织进行扩大培养提取出皂苷元;选出18个优良薯蓣细胞克隆系,为实现工业化生产薯蓣皂苷或皂苷元积累了科学资料,提供了技术储备。

1971年,四川省科学技术委员会下达薯蓣植物综合利用研究任务,进行了预发酵提

^① 皂甙现称皂苷,但对以前出版的文献均保留原样。

高薯蓣皂苷元得率及薯蓣淀粉的综合利用研究。建立的薯蓣皂苷元生产新工艺,平均得率比直接酸水解工艺提高 39.8%,其色泽、熔点等均达到工业生产标准。薯蓣根茎中所含 30%~50%的淀粉还可用来生产乙醇,其酒糟还可生产蛋白饲料。这种将上一道生产工序产生的有机废渣无害化、资源化,就是资源节约,既综合利用了资源,又保护了环境,走循环经济的道路。重庆市永川柏林酒厂多年来应用这项技术,获得较好的社会效益。

中国科学院成都生物研究所在进行沼气(CH_4)发酵研究中发现,薯蓣加入发酵液中会抑制甲烷产生,只产生氢(H_2)和二氧化碳(CO_2),及少量的氮(N_2)和氧(O_2),不产生甲烷。于是,从中分离出产氢细菌,进而进行薯蓣厌氧发酵产氢的研究。氢气被认为是“二级”能源受到重视。以盾叶薯蓣粉为基质,接种产氢菌进行厌氧发酵,可以获得氢气,氢含量为 50%~58%。用产氢后的薯蓣渣提取薯蓣皂苷元,其得率提高 40%,用酸量减少 1/2,对环境友好。

为了发挥四川薯蓣资源优势,1969 年,四川省科学技术委员会要求进行薯蓣甾体激素药物研究。中国科学院成都生物研究所用薯蓣皂素生产的甲基睾丸素为基质,用微生物脱氢技术将其转化,成功地合成出蛋白同化激素药物“大力补”,填补了我国甾体激素药物一项空白。临床试验证明,“大力补”对治疗因放疗、化疗引起的人体白细胞减少症的有效率达 77%。将“大力补”用于养蚕业,还可提高蚕丝产量与质量。

从 1974 年开始,中国科学院成都生物研究所与上海第十二制药厂合作,利用微生物和化学方法相结合的新工艺,成功地生产出高效皮质激素药物“倍他米松”,产品质量达到药典标准。该项新工艺先后在上海、天津、沈阳、浙江、大同和四川等地的制药企业推广应用,不仅满足了国内市场对“倍他米松”的需求,还使我国由进口变为出口,产生了显著的社会经济效益。

在甾体 C 环碳 11 位 β -羟基化研究中,中国科学院成都生物研究所近年已取得突破性进展,即以薯蓣皂素为半合成原料,经双烯/氧桥—沃氏/开环—脱溴/上碘—置换多步化学合成,制得化合物 S 乙酸酯(RSA),再将 RSA 经微生物氧化,即 RSA 的碳 11 位 β -羟基化,生成目标产物“氢化可的松”。数十年来我国在该步的转化率低,得率只有 43%~45%,而国外产物得率为 60%~70%,此项研究得率已达到 60%,跻身世界甾体药业先进行列。

据前苏联文献报道,莫斯科的医疗单位进行了穿龙薯蓣治疗心血管疾病试验。中国科学院成都生物研究所的试验也表明,我国的穿龙薯蓣同样有抗心血管疾病的生理活性,且在我国资源丰富。1972 年,四川省科学技术委员会下达任务,以穿龙薯蓣为原料,研究治疗冠心病的药物。在十几家药理、临床单位的积极协作配合下,取得突破性进展,1976 年研制成功治疗冠心病的新药“穿龙冠心宁”。经四川省卫生厅批准,在四川省科学技术委员会和中国科学院成都生物研究所领导的重视支持下,扩大中试车间,增加设备投资,正式批量生产,向国外出口。成都五七制药厂生产的“穿龙冠心宁”在国内销售,由于疗效显著,病员求索,很快畅销全国,供不应求,成为医院门诊不可或缺的药物。这是国内外首次利用薯蓣资源研制成功的治疗冠心病的药物。中国科学院成都生物研究所又无偿将该药物生产技术交给陕西凤翔县化工厂和辽宁营口制药厂,并派科技人员帮助他们生产“穿龙冠心宁”。

1982年,中国科学院成都生物研究所参加中国科学院重大科研项目“治疗心血管疾病植物药物的研究”,经过5年努力,从薯蓣属植物黄山药中提取的甾体皂苷精制而成的纯中药制剂——“地奥心血康”,对心血管疾病有很好的疗效,经22项药理及毒理实验,利用多种动物模型和给药途径,进行多层次、多指标的综合研究,经北京、上海、广东、四川等12个省、直辖市的55所条件较好的医院对1884例患者临床观察表明:“地奥心血康”对冠心病、心绞痛有显著疗效,能明显改善心肌缺血和冠心病并发症,作用快而持久,安全无毒,使用方便,长期服用对患者的肝、肾功能和造血功能未见异常变化或不良反应。1988年获卫生部颁发的新药证书,成为我国新药评审办法颁布后第一个中药二类新药,并建立了一套先进的高纯度(90%以上)薯蓣甾体皂苷工业化生产新工艺和生物化工工程,加快了我国中药生产现代化进程。

1988年,在中国科学院和四川省科学技术委员会、四川省卫生厅等各级政府支持下,中国科学院成都生物研究所创办药厂生产销售“地奥心血康”。投放市场后,一直供不应求,畅销全国29个省、自治区、直辖市的9000多家医院,并远销德国、美国、日本、加拿大等国和东南亚地区。截至2005年,累计给国家和地方上缴各种税费18亿元,连续8年综合经济效益位居四川省同行业的第一位,连续7年利税总额居全国同行业前列。“地奥心血康”的产业化带动了胶囊厂、纸箱厂、印刷厂、广汉生物制药厂等一批相关产业的发展,为1万多人提供了就业机会,也促进了一些山区经济的发展,使农民增加了收益,社会效益和经济效益十分显著。

薯蓣皂苷元有抗心肌缺血的功能,但因其水溶性很差,影响功能的发挥。2002年,地奥制药集团进行了薯蓣皂苷元衍生物合成研究,得到11个新化合物。这些化合物的水溶性均有所增加,经动物试验均具有抗心肌缺血的生理活性,可用于预防心肌缺血。这项研究对薯蓣皂苷元的开发利用具有重要意义。

自1968年至今,中国科学院成都生物研究所和成都地奥制药集团有限公司在薯蓣资源的研究与产业化开发这个大课题方面,由于领导和职工对事业的无限热情和艰苦奋斗的精神,力排干扰,坚持工作,不懈努力,海纳百川,不断创新,取得一系列有显示度的成果;并开拓出崭新的学术区域,交班接力,持续不断,逐渐深入,已形成一个薯蓣资源研究与产业化开发的完整体系,其特点是:

(1)建立起薯蓣植物资源、栽培、植物细胞、植物化学、药理、临床、甾体微生物、天然药物生产工艺的研究和资源可市场化开发利用的新体系和新模式,形成了一个强有力的学术研究和开发利用的核心,为进一步开展植物资源的研究和开发,树立了一个成功的典范。

(2)对薯蓣资源进行了全面系统深入的研究,对薯蓣资源有了更深入的认识,取得了丰硕的成果。在科学意义上,发现了薯蓣中的一些新化合物,发现薯蓣有新的生理活性,发现薯蓣是制取氢(H_2)能源的原料;研制出治疗心血管疾病的新药“地奥心血康”和“穿龙冠心宁”,为进一步开展科学研究和开发工作提供科学依据,有力地推动了学科发展。在开发意义上,薯蓣属根茎组植物过去只是用来生产薯蓣皂苷元,作为合成甾体激素药物的原料。而该项研究还将薯蓣中所含的薯蓣甾体皂苷,研制成治疗心血管疾病的药物,开辟了薯蓣作为药源的新用途,在薯蓣资源的开发利用上具有里程碑的意义。而薯蓣中所含的淀粉也是宝贵的资源,可以用来生产乙醇。所以,该项研究不仅拓展了

薯蓣的药用价值,也提高了薯蓣的经济价值。

(3) 基础研究、应用研究与开发工作紧密结合,不仅在学术上有重大突破,并且使研究成果迅速得到转化和应用,促进了以薯蓣为原料的皂素工业、甾体激素药物工业和薯蓣皂苷药物工业的发展。同时,由于进行薯蓣引种栽培试验的成功和推广,薯蓣栽培的规模化生产、规范化种植,使薯蓣资源得到了合理的保护和有力的发展,使薯蓣资源真正成为可持续利用的再生资源,使一些地区的农业产业结构得到调整,农民增加了收入,也使以薯蓣为原料的药物工业得以可持续发展。

(4) 坚持产、学、研一体化。把开发工作与产业化紧密结合,利用先进的研究手段,外引内联,跨行业,多学科,在不同阶段发挥各自优势,相互连接成为一个功能协调、目标一致的有机整体,实现科技与产业结合;不仅较快地把实验室的样品通过中试和工业化试验变为产品,还迅速地与市场结合,开发为人们需要的、不可或缺的药品,为科研成果的迅速转化提供了经验。同时,培养了大批年轻有为的高级科技人才,大大增强了研究和开发实力。

(5) 追求技术进步,广泛吸取国内外对植物资源研究与开发的经验,建立了一套先进的甾体皂苷工业化生产新工艺和生物化工工程,使高纯度甾体皂苷的日产规模由千克级,发展为吨量级水平,且生产工艺简便易行、成本低廉、对环境友好,为我国甾体皂苷药物工业的发展奠定了坚实的基础,为我国中药生产现代化的快速发展起到巨大的推动作用。

(6) 科研人员从研究转入产业化开发,现代化的高技术与市场开拓相结合,不仅使高科技成果迅速转变成实际生产力,创造了很好的效益和经验,还进一步拓宽了科学研究领域,加深了对薯蓣资源的研究和开发,取得了新的重大的科研成果;并且为我国创建了一门新兴的天然药物产业——薯蓣皂苷药物工业,创造了巨大的社会效益和经济效益,为发展国民经济做出了重大贡献。

在贯彻邓小平同志关于“发展高科技,实现产业化”的重要科技方针过程中,中国科学院成都生物研究所和成都地奥制药集团有限公司的科技人员,发扬艰苦创业、勇于创新的精神,不断向新的目标攀登,把科研工作向国民经济的主战场转移,使科技人员得到锻炼,形成一批具有现代知识、管理才能和改革精神的优秀科技实业家,建一流企业,创一流产品,在发展高新技术产业中做出了重大贡献,先后受到四川省、中国科学院和国家的多次奖励。

中国科学院成都生物研究所、成都地奥制药集团有限公司对薯蓣资源的研究与开发,还在不断深入;由薯蓣属根茎组植物的研究开发,拓宽到利用薯蓣属块茎组植物治疗糖尿病的研究;由薯蓣属植物的宏观研究进入分子生物学的研究,为研究新药奠定了良好的基础。

在薯蓣资源的研究与开发中,虽然成效显著,但还有一些科学技术问题值得进一步研究,例如:

(1) 进一步研究我国薯蓣植物的生理活性、有效成分及结构转化,开发薯蓣的多种用途,深入开展薯蓣皂苷和皂苷元的综合利用研究。

(2) 扩大薯蓣对疾病治疗范围的研究,加强薯蓣对脑血管系统、消化系统疾病的治疗探索。

(3) 我国甾体激素药物种类少，远落后于欧美，研究和开发工作需进一步加强，以推动我国甾体激素药物工业的发展。

(4) 用生物技术培育薯蓣新品种，扩大其数量，提高其质量。

(5) 进一步完善我国薯蓣种类基因库的建设。

36 年来，在中国薯蓣资源的研究与产业化开发过程中，中国科学院成都生物研究所和成都地奥制药集团有限公司，得到了各级党、政和上级领导机关的帮助、支持和鼓励；四川薯蓣资源调查，薯蓣植物化学成分研究，薯蓣栽培试验，薯蓣皂苷药物“穿龙冠心宁”、“地奥心血康”的药理、临床研究，甾体激素药物的微生物转化研究等方面，承国内多所高等院校，医疗、医药、卫生、农业、企业等单位及科技人员的通力协作，该项目的各个方面才有所创获。在此，向所有参加过该项目的单位和工作人员，领导、支持和帮助过该项目的同志，一并表示衷心的感谢和诚挚的敬意。

在本书的编著过程中，获得成都地奥制药集团有限公司和中国科学院成都生物研究所的资助，得到中国科学院成都生物研究所、成都地奥制药集团有限公司的领导和中国科学院成都生物研究所科技处、情报中心、天然产物研究中心等有关部门的大力支持及热情帮助，在此表示衷心的感谢和诚挚的敬意。

本书基本反映了 1968 年以来，各个时期薯蓣资源研究与开发的发展历史和研究成果，在此一一呈献给读者，希望能有参考价值。由于本书涉及的学科多，历时久远，疏漏或不当之处在所难免，敬请读者赐正。

编 者

2005 年 6 月于成都

目 录

序

前言

第 1 章 四川薯蓣资源调查研究	1
1.1 四川薯蓣资源调查任务的来源及调查队的组成	1
1.2 薯蓣资源的调查方法	2
1.3 四川薯蓣属根茎组植物的种类分布	2
1.3.1 穿龙薯蓣	3
1.3.2 柴黄姜	3
1.3.3 盾叶薯蓣	3
1.3.4 小花盾叶薯蓣	5
1.3.5 黄山药	5
1.3.6 三角叶薯蓣	6
1.3.7 叉蕊薯蓣	7
1.3.8 蜀葵叶薯蓣	8
1.3.9 山萆薢	8
1.4 四川薯蓣属根茎组植物的地理分区	8
1.4.1 盆地区(包括盆地边缘山地)	9
1.4.2 川西南横断山区	9
1.5 四川薯蓣属根茎组植物的薯蓣皂苷元含量及纯度鉴定	9
1.6 四川薯蓣属根茎组植物的蕴藏量	10
1.7 四川薯蓣属根茎组植物的系统发育分析	11
1.8 四川薯蓣资源调查是大协作的成果	12
1.9 薯蓣属根茎组植物的细胞学资料	13
1.10 叉蕊薯蓣 6 个居群的染色体数目及等位酶研究	14
1.10.1 材料和方法	15
1.10.2 结果和分析	16
1.10.3 讨论	18
1.10.4 小结	19
1.11 结语	19
参考文献	20
第 2 章 中国主要药用薯蓣植物化学成分的研究	22
2.1 穿龙薯蓣甾体皂苷成分的分离鉴定	22
2.1.1 结晶 Da-I	23

2.1.2	结晶 Db-II	23
2.1.3	结晶 Dc-III	23
2.1.4	穿龙薯蓣中的新化合物	25
2.2	黄山药中水难溶性甾体皂苷成分的分离鉴定	27
2.2.1	黄山药中水难溶性成分 Dp-b 结构鉴定	27
2.2.2	黄山药中水难溶性成分 Dp-c 结构鉴定	27
2.2.3	黄山药中水难溶性成分 Dp-1 结构鉴定	27
2.2.4	黄山药中水难溶性成分 Dp-3 结构鉴定	27
2.2.5	黄山药中水难溶性成分 Dp-4 结构鉴定	28
2.3	黄山药中水溶性甾体皂苷成分的分离鉴定	29
2.3.1	黄山药甾体皂苷的提取、分离流程(见图 2-10)	30
2.3.2	黄山药甾体皂苷 Dp-A、Dp-E、Dp-F 的分离	30
2.3.3	黄山药甾体皂苷 Dp-A、Dp-E、Dp-F 的理化及图谱数据	30
2.3.4	黄山药甾体皂苷 Dp-A、Dp-E、Dp-F 的结构鉴定	30
2.4	盾叶薯蓣甾体皂苷成分的分离鉴定	32
2.4.1	盾晶 I 的鉴定	32
2.4.2	盾晶 II 的鉴定	33
2.4.3	盾晶 III 的鉴定	33
2.4.4	盾晶 IV 的鉴定	34
2.5	小花盾叶薯蓣甾体皂苷成分的分离鉴定	34
2.5.1	皂苷 I 的鉴定	34
2.5.2	皂苷 II 的鉴定	34
2.5.3	皂苷 III 的鉴定	35
2.5.4	皂苷 IV 的鉴定	35
2.6	叉蕊薯蓣甾体皂苷成分的分离鉴定	36
2.6.1	叉蕊皂苷 I	36
2.6.2	叉蕊皂苷 II	36
2.6.3	叉蕊皂苷 III	36
2.6.4	叉蕊皂苷 IV	38
2.7	结语	39
	参考文献	39
第 3 章	药用薯蓣植物的引种驯化栽培试验和规模化农业栽培示范	40
3.1	药用薯蓣植物引种驯化、栽培试验和规模化种植概况	40
3.1.1	国外药用薯蓣植物引种和规模化栽培概况	40
3.1.2	国内药用薯蓣植物引种试验和规模化栽培概况	41
3.2	中国科学院成都生物研究所薯蓣引种栽培试验和规模化农业栽培示范	42
3.2.1	药用薯蓣植物种质资源的收集和保存	42
3.2.2	盾叶薯蓣、小花盾叶薯蓣的引种驯化试验和农业栽培示范	42
3.2.3	黄山药引种栽培试验	48

3.2.4	我国几种主要药用薯蓣植物的规模化农业栽培试验示范	56
3.2.5	薯蓣的有性种子繁殖	63
3.2.6	穿龙薯蓣优化种植生产管理规范条例(GAP SOP)	67
3.2.7	穿龙薯蓣的 DNA 指纹图谱鉴定	77
3.2.8	黄山药规范化种植与种植基地建设示范	79
3.3	薯蓣栽培技术在全国推广	84
3.4	结语	85
	参考文献	86
第 4 章	薯蓣植物组织培养和细胞培养技术	88
4.1	目的意义	88
4.2	国外研究动态	89
4.3	国内研究动态	89
4.4	薯蓣植物组织培养	90
4.4.1	黄山药的组织培养和快速繁殖技术	90
4.4.2	菊叶薯蓣无菌短枝扦插繁殖技术	91
4.5	薯蓣植物细胞的大规模培养技术	91
4.5.1	盾叶薯蓣愈伤组织扩大培养技术	92
4.5.2	高含量薯蓣皂素植株的细胞克隆	93
4.6	盾叶薯蓣细胞培养毛状根的诱导	97
4.7	结语	97
	参考文献	98
第 5 章	薯蓣资源综合利用的研究	99
5.1	预发酵生产薯蓣皂素新工艺研究	100
5.2	穿龙薯蓣总皂苷水解条件的优化研究	100
5.2.1	实验方法	101
5.2.2	实验结果	102
5.2.3	讨论	103
5.3	薯蓣酸水解滤液(薯蓣淀粉已水解成糖)发酵产乙醇试验	103
5.4	薯蓣酒糟发酵生产饲料菌蛋白	104
5.5	薯蓣产氢的研究	104
5.5.1	产氢细菌的分离鉴定研究	104
5.5.2	薯蓣厌氧发酵产氢及提取皂素的研究	106
5.6	薯蓣霉变对薯蓣皂苷元的含量及质量的影响研究	110
5.7	薯蓣皂素生产新工艺在全国推广	111
5.8	结语	112
	参考文献	112
第 6 章	薯蓣甾体皂苷药物的研究	114
6.1	引言	114
6.2	穿龙薯蓣及其“穿龙冠心宁”药物的研究	114

6.2.1	前苏联对穿龙薯蓣的研究	114
6.2.2	“穿龙冠心宁片”及“川生冠心灵胶囊”的生产工艺流程	115
6.2.3	中国科学院成都生物研究所生产“川生冠心灵胶囊”产生的效益	116
6.2.4	“穿龙冠心宁”生产工艺改革的研究	117
6.2.5	“穿龙冠心宁”药物的急性毒性研究	117
6.2.6	“穿龙冠心宁”的药效学研究	117
6.2.7	“穿龙冠心宁”的临床研究	120
6.3	黄山药及其“地奥心血康”药物的研究	121
6.3.1	“地奥心血康”化学成分的结构特点	121
6.3.2	“地奥心血康”化学成分的结构鉴定	121
6.3.3	“地奥心血康”制备工艺的研究	126
6.3.4	薯蓣甾体皂苷的毒性试验及安全性评价	127
6.3.5	黄山药总皂苷药效学研究	134
6.3.6	“地奥心血康”药代动力学初步研究	159
6.3.7	“地奥心血康”的临床研究	160
6.4	“地奥心血康”剂型改革的研究	164
6.4.1	“地奥心血康”片剂、口服液、颗粒剂研究	164
6.4.2	“地奥心血康”滴丸研究	164
6.4.3	“地奥心血康”软胶囊研究	165
6.5	“地奥心血康”复方和单体研究	165
6.5.1	不同复方配伍的研究	165
6.5.2	“地奥心血康”单一成分(伪原薯蓣皂苷)的研究	166
6.6	扩大“地奥心血康”原料药来源的研究	166
6.6.1	选题的目的和依据	166
6.6.2	制备工艺	167
6.6.3	黄山药与穿龙薯蓣化学成分对比研究	167
6.6.4	急性毒性研究比较	167
6.6.5	主要药效学研究比较	168
6.7	薯蓣科植物淮山药的生物活性研究	169
6.8	黄山药中水难溶性甾体皂苷成分的药理研究	169
6.9	叉蕊薯蓣和三角叶薯蓣的生物活性研究	169
6.9.1	抗心肌缺血作用	170
6.9.2	叉蕊薯蓣对心肌梗死指数、血清酶和 LPO 的影响	170
6.9.3	结论	171
6.10	薯蓣皂苷元衍生物的研究	172
6.10.1	薯蓣皂苷元丁二酸单酯氨基酸盐的合成及其动物实验——薯蓣皂苷元衍生物的研究 I	172
6.10.2	薯蓣皂苷元氨基酸酯的合成及其动物实验——薯蓣皂苷元衍生物的研究 II	174
6.11	黄山药和穿龙薯蓣甾体总皂苷治疗心血管疾病的作用机理研究	176

6.11.1	抗氧化、抗自由基作用	176
6.11.2	钙拮抗作用	177
6.11.3	保护心肌细胞	177
6.11.4	微量元素对心肌细胞的影响	178
6.11.5	抑制血小板功能及代谢的影响	178
6.11.6	调血脂和防止动脉粥样硬化斑块的形成	179
6.11.7	改善血液流变学各项指标	179
6.11.8	运用基因芯片技术研究“地奥心血康”治疗心血管疾病的分子机理	179
6.12	科技人员建成制转入产业化开发取得显著社会效益	181
6.13	结语	183
	参考文献	185
第 7 章	薯蓣甾体激素药物合成中的微生物转化研究	189
7.1	背景	189
7.2	微生物法转化大力补(Dianabol)的研究	190
7.2.1	转化条件	191
7.2.2	30 L 罐试验	193
7.2.3	脱氢酶活力测定和脱氢终点的测定方法	194
7.2.4	提取结晶	194
7.2.5	产物鉴定	195
7.2.6	带甲基睾丸素非纯品的分离纯制	195
7.2.7	大力补的抗辐射效果及其在蚕业方面的应用	196
7.2.8	讨论	196
7.3	倍他米松中间体格式物微生物脱氢的研究	196
7.3.1	菌种的筛选	197
7.3.2	发酵条件对脱氢的影响	198
7.3.3	产品的提取与鉴定	201
7.3.4	300 L 罐试验	202
7.3.5	讨论	203
7.4	在四川推广倍他米松合成工艺	203
7.5	甾体 C 环碳 11 位的羟基化	204
7.5.1	11 α -羟基化	204
7.5.2	11 β -羟基化	204
7.6	结语	205
	参考文献	205

图版