

生物活性 天然产物

NEW Natural Pro



西德] H. 瓦格纳

P. 沃尔夫 编

.71

内 容 简 介

1976 年在西德慕尼黑召开了有关药用植物的国际性学术会议。本书系该会议的学术论文集刊,由不同国家的科学家们报道了有关天然产物及植物药的最新研究进展情况。论文共 12 篇,主要介绍了近年来对具有生物活性的生物碱、萜类、皂苷、木聚糖、抗菌素等类化合物的研究进展,也介绍了从天然界寻找新药的途径、天然药物研究与新药合成的关系等。全书内容所包括的范围较广,针对性强,对医药卫生、植物化学、天然产物的有机化学、合成化学、药理学、微生物学等学科,特别是对中草药有效成分的科研工作者以及医药院校师生和药厂工作人员等均有参考价值。

H. Wagner and P. Wolff (Edit.)

NEW NATURAL PRODUCTS AND PLANT DRUGS WITH PHARMACOLOGICAL,
BIOLOGICAL OR THERAPEUTICAL ACTIVITY

Springer, 1977

生物活性天然产物

(原名: 具有药理、生物或治疗活性的
新天然产物和植物药)

〔西德〕H. 瓦格纳 P. 沃尔夫 编
中国科学院上海药物研究所 译
高怡生 校

责任编辑 王健秋
科学出版社出版
北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1981 年 6 月第 一 版 开本 787×1092 1/16
1981 年 6 月第一次印刷 印张 16 5/8
印数 0001—3,000 字数 379,000

统一书号 14031·28
本社书号 2103·14

定价: 2 55 元

译 者 的 話

天然产物有机化学的研究,早在四十年代即已盛极一时,天然产物的结构研究当时即已成为有机化学的重要领域之一。随着近代物理仪器分析,有机结构理论和分子生物学的发展,使这一学科在基础理论上,实验技术和实际应用方面均不断地取得突破。近代天然产物有机化学研究的特点,首先应十分重视其在生物学和临床治疗方面的生理活性,其次是分离分析技术的微量、快速化,以及各学科间的相互渗透。

1976年11月,在世界一些国家植物化学会的支持下,在德意志联邦共和国的慕尼黑召开了第一届药用植物研究国际会议,会上着重对具有药理学、生物学和治疗活性的新天然产物和植物药的近代科研成就,发展趋势和学科间的协调进行了讨论,本书即为这次国际会议大会综述报告集。

本论文集介绍了近年来对具有生物活性的生物碱、萜类、皂苷、木聚体、抗生素等类化合物的研究进展,介绍了从自然界寻找新药的途径,天然药物研究与新药合成的关系,以及一些国际上十分关注的研究课题,诸如抗肿瘤新药,新抗生素等方面的研究趋向。

中国医药学是一个伟大的宝库,我国拥有非常丰富的植物资源,并且已经建成了一支具有一定规模的科研队伍,为此我们翻译了本论文集,以供国内药用植物的研究与教学等工作者的参考。由于水平所限,书中缺点与错误一定很多,我们深切期望读者的批评和指正。

中国科学院上海药物研究所

1978年10月

序

世界上约有 600,000 种现存的植物,其中仅有 5% 经过化学与药理的特殊研究,这个事实向专门研究天然产物的化学家与药理专家提出了挑战。鉴于研究力量有限,经济来源不断地减缩,要应战就要有精密设计和改进分析的方法;要在较大范围内和互相交流的基础上,进行药用植物研究;要具备在科学上已被公认的筛选方法,并有较好的协作与广泛应用现代化文献的收集方法。因此,有必要在今后特别集中精力于指导新药发展的研究课题。

所有参加第一届药用植物研究国际会议的论文,可以反映这些努力与趋势。同时也可以看到在药用植物研究的一些领域中,目前已极为真实地和强有力地予以研究。他们研究的范围,从植物筛选、分离和阐明新成分的结构一直到天然产物最完善的治疗等方面。

从这次会议的报告中可以很清楚地看到,除各国国内植物化学学会以外,还需要有一个国际中心组织,以便世界上所有活跃在药用植物研究领域中的工作者都能参加。他们的目标是提供更理想、更合理的研究推动力,以解决一些专门的研究课题。

这次会议是在德国研究学会(波恩)及其它化学与制药工业单位热情帮助下召开的。

A. Wagner

P. Wolff

1977 年 6 月

目 录

译者的话	vii
序	viii

从药理筛选高等植物发现新药的问题与展望 N. R. Farnsworth A. S. Bingel

1. 引言	1
2. 从高等植物所得到药物的价值	1
2.1 植物药的商用价值	1
2.2 植物药作为治疗用药的重要性	2
2.3 植物来源的化学产品除药用外的其它用途	3
3. 推广植物药的冷淡态度	4
4. 目前世界研究植物药的水平	7
5. 植物提取物药理筛选中的问题	9
5.1 随机取样研究	9
5.2 选择含有特殊类型化合物的植物	10
5.3 根据几种综合标准来筛选植物	11
6. 高等植物提取物药理筛选中的一些问题	11
6.1 样品之间的差异	12
6.2 意料之外的剂量——反应相关性	12
6.3 同批植物不同样品间的差异	13
6.4 一种含有活性成分的提取物却得不到正结果	13
6.5 筛选植物提取物时要考虑的其他一些问题	14
7. 未来的展望	15
参考文献	15

天然产物筛选和评价的药理学方法 M. H. Malone

1. 初筛的理想要求	17
2. 药理初筛曾经应用的方法	18
2.1 单项技术——单一目标筛选	18
2.2 采用一组特异的方法进行筛选	18
2.3 单项技术——多种目标筛选	19
2.4 特异性和多种目标方法的结合	19
3. 多维性初筛方法	20
3.1 大鼠“希波克拉底”(Hippocratic)筛选	20
3.2 小鼠多维性筛选	27
3.3 小鼠和大鼠初筛方法的相对优点	28
4. 提取物和纯化合物的多维性第二期筛选	29
4.1 狗的药效学筛选	29

4.2 第二期评价的其他途径.....	31
5. 第三期评价.....	32
6. 附录——电子计算机化的“希波克拉底”评价的打印样本.....	32
参考文献.....	42

植物来源的抗肿瘤和细胞毒药物的最近实验与临床资料..... G. A. Cordell

1. 引言.....	46
2. 萜类.....	47
2.1 倍半萜类.....	47
2.2 二萜类.....	49
2.3 苦木内酯类.....	51
3. 杂类化合物类.....	51
4. 生物碱类.....	53
4.1 双稠吡咯啉生物碱类.....	53
4.2 异喹啉生物碱类.....	53
4.3 苯氮杂菲类.....	54
4.4 杂类生物碱类.....	55
4.5 单体吲哚生物碱类.....	56
4.6 喜树碱.....	58
4.7 三尖杉属生物碱类.....	59
4.8 二聚吲哚生物碱类.....	61
4.9 美登木素类.....	63
5. 总结.....	64
参考文献.....	65

抗生素领域的新进展..... C. H. Tamm

1. 引言.....	72
2. 乙酸盐/丙酸盐——衍生的代谢产物.....	74
2.1 四环素类.....	74
2.2 蒽环类.....	75
2.3 黄曲霉毒素类.....	75
2.4 大环内酯.....	76
2.5 松孢菌素族.....	77
2.6 聚醚.....	80
2.7 大环四重内酯.....	81
2.8 九元(丁烯)二酸酐.....	81
2.9 安莎霉素.....	82
2.10 卵假散囊菌素和假散囊菌亭类.....	83
3. 异戊间二烯化合物类代谢产物.....	84
4. 氨基酸衍生的代谢产物.....	88
4.1 青霉素和头孢霉素.....	88
4.2 其它天然的 β -内酰胺.....	89
4.3 环肽.....	89

5. 结论·····	90
参考文献·····	91
具有药理作用或生物活性的生物碱的化学进展·····	H. Achenbach
参考文献·····	115
具有药理或治疗作用的植物单萜、二萜和倍半萜·····	O. Sticher
1. 引言·····	120
2. 分类·····	120
3. 一般的生物性质·····	121
4. 单萜类·····	122
4.1 普通单萜类·····	123
4.2 环戊烷单萜类及其衍生物·····	126
5. 倍半萜和二萜类·····	135
5.1 抗炎剂和解痉剂·····	136
5.2 苦味质·····	137
5.3 抗肿瘤活性·····	138
6 结束语·····	143
参考文献·····	143
具有生物活性的皂苷·····	S. Shibata (柴田承二)
1. 引言·····	154
2. 甘草皂苷·····	154
2.1 甘草皂苷的皮质激素活性·····	155
2.2 甘草皂苷的抗炎活性·····	155
2.3 甘草皂苷的抗胃溃疡作用·····	156
2.4 甘草皂苷的代谢影响·····	156
3. 柴胡根及桔梗根皂苷·····	156
4. 远志根皂苷·····	159
5. 木通皂苷·····	160
6. 马栗皂苷, 马栗种子中的皂苷·····	160
7. 人参皂苷类·····	161
7.1 人参皂苷与皂苷配质及其类似物的化学研究·····	161
7.2 人参皂苷的药理及生化研究·····	163
7.3 竹节人参的药理研究·····	166
8. 酸枣仁皂苷·····	166
9. 结束语·····	167
参考文献·····	167
具有药理活性的天然二聚化合物·····	A. E. Schwarting
1. 定义和分类·····	172
2. 二聚化合物的形成·····	177
3. 药理和生理活性·····	178
3.1 木聚糖类·····	180

3.2 二聚光敏化剂	181
3.3 香豆素	182
参考文献	183
印度药用植物的化学和生物学研究	T. R. Govindachari
1. 引言	184
2. 生物碱类	184
2.1 娃儿藤生物碱类	184
2.2 钩枝藤生物碱类	185
2.3 散花巴豆生物碱类	186
2.4 臭马比木生物碱类	186
2.5 毛穗胡椒属的生物碱	187
2.6 一些防己科植物的生物碱	187
3. 含氧杂环	188
3.1 厚壳桂内酯和厚壳桂酮	188
3.2 苏仑素 A 和 B	189
3.3 葛藤块茎素	189
4. 萜类	190
4.1 雪松的倍半萜	190
4.2 沼菊素	190
4.3 拟万寿菊素类 A 和 F	190
4.4 鞘蕊花酮醇	191
4.5 黄独素	191
4.6 臭楝素	191
4.7 五层龙 (<i>Salacia prinosides</i> DC) 的三萜	191
5. 苷类	192
5.1 闭花木苷 (Cleistanthin)	192
5.2 牵牛苷 (Ipolearoside)	192
5.3 豆甾烷-7,22-二烯-3 β -氧-葡萄糖苷	193
5.4 黄芩次苷配质-5-葡萄糖醛酸苷	193
5.5 胡黄连的苷类	193
5.6 马利筋苷	193
5.7 厦塔维苷 I—IV (Shatavarin I—IV)	194
5.8 假虎刺 (<i>Carissa</i> sp.) 的苷类	194
5.9 黄花夹竹桃 (Peruvoside) 次苷-A	194
6. 其它	194
6.1 姜黄素 (Curcumine)	194
6.2 假紫草素 (Arnebin)	195
6.3 柿酚 (Diospyrol)	195
6.4 穆库尔没药 (<i>Commiphora mukul</i>) 的甾体成分	195
参考文献	196
有生物活性前途的新木聚糖类的化学	O. R. Gottlieb
1. 引言	200

2. 苯并呋喃新木聚糖类.....	201
2.1 二氢和四氢苯并呋喃	201
2.2 六氢苯并呋喃	207
3. 苯并二氧六环和其它新木聚糖类.....	208
4. 二环[3,2,1] 辛烷新木聚糖类.....	210
5. 新木聚糖类的生源.....	213
6. 结论.....	215
参考文献.....	215
作用于肝脏的天然产物.....	G.Vogel
参考文献.....	228
天然产物的结构改造与近代药物合成	P. W. Thies
1. 引言.....	232
2. 主要部分.....	233
2.1 甾体及前列腺素类	233
2.2 “化学治疗”	234
2.3 麦角类	236
2.4 鸦片类	239
2.5 大麻类	240
2.6 天然产物在用作药物合成的原料和生化模拟反应中的作用	241
参考文献.....	245
中文化合物索引.....	247
拉丁学名索引.....	251
英中对照索引.....	253

从药理筛选高等植物发现新药的问题与展望

N. R. Farnsworth A. S. Bingel

1. 引言

这次大会的参加者中很少在初步研究植物时没有失败的经验。有些植物据称有生物活性,但在动物实验中未能予以证实,或许在初步试验时有作用,却不能得到重复而令人懊丧。在研究过程中要制备适用于动物的提取物的准确剂量更是一个困难的问题。也很难解释为什么用植物活性提取物作动物实验时,不能像纯化合物那样得到一致的剂量-效应曲线。还有一个最棘手的问题就是研究一种可能有效的植物药可应用于临床需要很长的时间,而工业机构、基金委员会、研究院及政府机关等不能热情地提供足够的资金使研究进行到底。

我们猜想这次会议的组织者邀请我们来写这一本汇编目的有二: 第一,要实际证明此次会议用写文章来补充发言,能够避免以往一般会议常有的静默气氛;第二,希望我们能够对以往关于从高等植物寻找新药所提出的普遍性问题提供答案。我们可能提供有希望的直观方法但却不能提供可望的答案。这篇文章可以提供两个最重要的证据: 一、目前认为用植物产物作为药物是不重要的错误看法是没有根据的;二、以上这些悬而未决的问题不是真正无法克服。

2. 从高等植物所得到药物的价值

2.1 植物药的商用价值

由于不能统计到美国国外的数字,因此病人所用的药中究竟多少是植物药就不得而知。这些处方的货币价值也就难以估计。这里可以提出1973年美国公费药方中高等植物提取物价值约为 30 亿美元。

据最近的数据来看^[1],美国 1974 年国家(生产者水平)售出供人用的合法处方总值为 63 亿美元。同年全世界人用和兽用的总数为 113 亿美元。如果从消费者的角度来看人用与兽用的工业生产数字要双倍于此数。

我们分析了美国国家处方审查委员会的数据,包括美国公共药方的新旧处方,1973 年配出处方 15 亿 3 千 2 百万张^[2]其中 25.2% 含有一种以上的高等植物(种子植物)的活性成分。如果估计 1973 年平均每一处方价值为 4.13 美元^[2],那么全年公共药房所出售的药中从高等植物来源的总值则为 15 亿 9 千万美元。另外,微生物产品(包括抗生素、麦角生物碱、免疫性生物产品等)约占总处方的 13.3%,动物产品约占 2.7%。

要证明 1973 年的情况是否特殊,曾将美国国家处方审查委员会自 1959 年至 1973 年的每年数据用计算机分析。虽然处方总值在此 15 年间增加得惊人,但天然产物在处方中的百分比仍然很稳定(见表 1)。这主要说明两点:(1)天然产物市场在美国绝对稳定。(2)由于稳定,可以确信,医生们对于这些药很重视。

表 1 1959 年与 1973 年美国公共药房处方中天然产物数量比较

年 份	高 等 植 物	微 生 物 产 品	动 物 药	总 值
1959	25.5%	21.4%	2.3%	49.2%
1973	25.2%	13.3%	2.7%	41.2%

处方中天然产物的百分比确实从 1959 年的 49.2% 降到 1973 年的 41.2%,但从表 1 可看出下降的原因主要是微生物产品用量减少。所以可以这样说,1959 年到 1973 年美国所用的高等植物药的处方没有增减。很有趣的是这几年来没有引用新的高等植物药。我们认为事实上这几年高等植物在工业上和进一步深入的研究是在减少中,比较大的医药工业如企巴·斯密司克莱因、法国·立克尔、塞尔和礼来及其它医药公司的高等植物研究计划都在改变或减少。

国家处方审查委员会 1973 年的数字中^[3]指出 15 亿 3 千 2 百万张新旧处方是由美国公共药房发出的,每处方平均值 4.13 美元^[3]。1973 年总值为 63 亿 2 千 7 百万美元,按高等植物药占 25.2% 计算,那么,高等植物药值 15 亿 9 千 4 百万美元。

前面提到美国高等植物药值 30 亿美元是怎么得来的呢?估计除公共药房处方 15 亿 9 千 4 百万元外,应加上医院、国家机关和其它部门所用的数字,因此说每年 30 亿美元还是比较合适的。

无论美国或世界其它国家,未通过处方由个人得到的植物药的重要性和商品价值都无法估计且大得惊人。如果说,医药工业忽视植物资源的药物是因为用得少,治疗价值不大,医务界不肯接受,甚至说是因价格廉、利润低等等都是不公平的。

2.2 植物药作为治疗用药的重要性

为了说明高等植物药的重要性,将 1973 年国家处方委员会记录中的 12 种最普通的高等植物提取的纯化合物列于表 2。

分析 1973 年处方中,76 种已知结构的化合物是从高等植物中得到的。很多人都认为,已知结构的化合物目前应该由合成来生产,但事实上并不如此,76 种中只有 7 种是由合成生产的——如吐根碱、咖啡因、柯柯碱、茶碱、假麻黄碱、麻黄碱和罂粟碱。这并不意味着多数的天然产物药品都没有合成,事实上已能合成,可是,重要的药品如吗啡、可待因、阿托品和地高辛等实际上由工业合成还办不到。例如天然提取的商品利血平每克只要 0.75 美元,而经过多步骤较困难才能合成的利血平每克要 1.25 美元。这就不难看出应该用上述两条途径的哪一条来生产此药。

1973 年在 3830 万张的处方中(占总数的 2.5%)有 99 种不同的粗提取植物药或生药的各种提取物。现将处方中见到较多的列于表 3。

表2 美国1973年最常用的从高等植物提取的药用纯化合物

植物活性成分	处 方 总 数 ^{a)}	占处方总数的百分比
甾体(95%提取自地奥配质)*	225,050,000	14.69
可待因	31,099,000	2.03
阿托品	22,980,000	1.50
利血平	22,214,000	1.45
假麻黄碱 ^{b)}	13,788,000	0.90
麻黄碱 ^{b)}	11,796,000	0.77
莨菪碱	11,490,000	0.75
地谷辛	11,184,000	0.73
东莨菪碱	10,111,000	0.66
毛地黄毒苷	5,056,000	0.33
毛果芸香碱	3,983,000	0.26
奎尼定	2,758,000	0.18

a) 1973年处方总数为15亿3千2百万张;

b) 产品由合成而来,其它都从植物提取。

表3 1973年^{a)}处方中最常见的高等植物提取物

生 药 或 提 取 物	处 方 总 数	占总处方 ^{b)} 的百分比 (%)
颠 茄 (<i>Atropa belladonna</i>)	10,418,000	0.68
吐 根 (<i>Cephaelis ipecacuanha</i>)	7,047,000	0.46
阿 片 (<i>Papaver somniferum</i>)	6,894,000	0.45
罗 芙 木 (<i>Rauvolfia serpentina</i>)	5,822,000	0.38
鼠 李 皮 (<i>Rhamnus purshiana</i>)	2,451,000	0.16
洋 地 黄 (<i>Digitalis purpurea</i>)	2,451,000	0.16
橙双黄酮 (<i>Citrus</i> spp.)	1,379,000	0.09
藜 芦 (<i>Veratrum viride</i>)	1,072,000	0.07

a) 复方少于总处方数的2.0%^[3],从总的分析数据中除去,上列的药是标准剂型,不包括多成分或临时制备的处方。

b) 1973年总处方数为15亿3千2百万张。

只要翻开任何一本标准药理教科书看一看就可以得到一个概念:每一种药理分类都包括一种能将这有关分类的典型的药理作用表现出来的天然产物原型,这个天然产物多半是来自植物,见表4。

2.3 植物来源的化学产品除药用外的其它用途

许多天然药品来自高等植物,它们是药理学研究中的重要工具。有些已在表4中引述,其它如南美仙人掌毒碱(麦司卡林)和LSD衍生物用于精神失调的研究;各种毒素如河豚毒素用于神经传递的研究;塞克罗帕胺(cyclopamine)用于畸胎作用的研究;鬼笔碱(phalloidine)用于诱发肝脏毒性以及大戟二萜醇肉豆蔻酸乙醇酯(phorbol myristate acetate)

* 地奥配质(diosgenin)或译为薯蓣皂苷配基。——译者注

表 4 标准教科书中用以说明药理作用的典型植物成分

药 理 作 用 类 型	化 合 物 分 类	化 合 物 名 称
中枢性骨骼肌松弛	生物碱	紫堇碱
镇痛	生物碱	吗啡、可待因
平滑肌松弛	生物碱	罂粟碱
抗痛风	生物碱	秋水仙碱
中枢神经系统兴奋	单 萜	樟脑
	倍半萜	印防己毒素
	生物碱	土的宁、咖啡因
		柯柯碱、茶碱
局部麻醉	生物碱	可卡因
副交感神经抑制	生物碱	阿托品、东莨菪碱
拟副交感神经	生物碱	毛果芸香碱
		毒扁豆碱
外周性骨骼肌松弛	生物碱	d-南美防己碱
拟交感神经	生物碱	麻黄碱
神经节阻断	生物碱	尼古丁、山梗菜碱
强心	强心甘	毛地黄毒苷、地谷辛
抗心律不齐	生物碱	奎尼定
子宫兴奋	生物碱	金雀花碱、麦角碱
抗高血压	生物碱	利血平、藜芦碱
精神作用	生物碱	利血平
致泻	蒽 醌	蒽醌苷
	胶 浆	车前子、琼脂
	脂肪油	蓖麻油
抗疟	生物碱	奎宁
抗阿米巴	生物碱	吐根碱

则在可能致癌物或辅致癌物的研究中作为标准辅致癌物。

还有些有用的植物来源的化学物质如胭脂树素 (bixin) 可作为食品染色剂; 去甲二氢愈创酸用作猪油抗氧化剂; 香精油及其衍生的萜类用作香料和调味剂。这些物质的经济价值很难估计, 在世界范围内总计可达 10 亿美元以上。

有许多试验室认为在植物中寻找具有生物活性的新化学结构, 其目的就是为合成和母体相似或甚至较优越的类似物和衍生物提供模板, 这可能是一种令人钦佩的目标, 但实际上仅是对保障专利有好处。历史能证明经过结构改造的衍生物其药用价值超过母体的例子极为少数。

但也不能贬低像可卡因这样的模式化合物, 它为化学家提供生产有关局部麻醉药如普鲁卡因和类似物的线索, 还有许多合成的抗胆碱能药是从莨菪烷 (tropane) 母核设计而得, 并具有其特殊的优点。

最后, 绝对不能低估可作为半合成衍生物材料的植物来源化合物, 典型的例子如薯蓣皂苷配基可作为合成大部分现代药用甾体激素的主要原料。

3. 推广植物药的冷淡态度

虽然估计的数字不一, 大多数认为地球上高等植物约有 250,000—500,000 种, 经研究

过药理活性成分的还不及5% (或10—15%)。可是,还没有人适当地决定过一种植物应具备那些参数才算其药理有效成分已经过研究。由于试图估计有多少植物被作为新药的可能来源加以研究,作者用6年以上的时间,将全世界的化学成分和药理活性的文献用电子计算机计算编码,但尚未能作出合理的估计。

例如过去十余年被认为研究植物药理最多的是国立癌研究所(药物研究及应用推广分所),对大约20,525不同种植物进行动物抗癌活性的筛选^[4],其中90%对所选用的两种瘤谱没有抗癌作用,当然不能排除这些植物样品对其他疾病或另一情况下可能具有活性而被用作药物,因而只能说只有4—8%的高等植物曾研究过其抗癌活性,仍要考虑这些植物可能还具有其它重要的药物作用但尚未被发现。

推广应用新药在经济方面是一种赌博,做合成药呢还是做天然药物?由于估计和计算推广应用药物的价值比较复杂,所以很难决定多少数字。发现新的化合物要经费、临床前试验、临床评价、准备鉴定等都要经费,我们不能用美国医药工业所发表的数字7亿2千2百70万美元作为美国1974年总的研究与推广应用医用药物的预算指标^[1]。这个数字不仅是推广应用新药的预算,也是包括发展仿制性(“me too”)产品,以及新剂型等等的预算。如果用7亿2千2百70万美元这个预算数,而又只考虑到1973年推广19个新药上市的数量^[5],那么每种药物研究与推广费用要达3千8百万美元。但是如果要考虑上列所有的因素,每种药全部研究与推广到上市的费用只有2百50万到4百50万美元,这很明显医药工业所发表的研究与推广药物的经费总额与最初花在新药上还差得很远。

推广应用一种新药到能在市场出售的程度(包括上市剂型、临床试验等等)较保守的数值约为3百万美元。如果工业上对高等植物药的研究费用每年最多只有15万美元,那么每20年才能出售一种新的高等植物药。根据我们的经验,对于目前美国有3—4个药物机构能够较有意义地从事高等植物药的研究表示怀疑。我们再提出,每年15万美元的美国医药工业费用是比较宽裕的估计,如果在推广合成药上也是这么多经费,则将如何?

美国在1954年至1973年间有8种高等植物药用于处方:利血平、去甲氧利血平(deserpidine)、利血敏、金雀花碱、罗芙木全根、蛇根混合碱(alseroxylon)馏分产品、长春碱、长春新碱等。有些人可能提出:20年中研究新植物药的基金水平虽较低,但平均每二年半也能有一种高等植物药上市。根据上面的分析要每20年才能出一药,实际上是每二年半就出一种,研究和推广新的植物药的费用在这个范围内似乎就足够了。

为什么目前美国医药工业和政府机关对消费者的水平达30亿美元之巨的市场避而不干呢?简单的答案是由于过去几年较大部分的研究所花费的光阴、金钱和力量都没有得到结果,以下几个例子可以说明:

第一例:数年前,几所美国第一流研究机构中的一家决定要正式开始研究几种植物药。当时这个公司的职员中没有适当训练过的人才能承担这个计划,就从化学博士的名单中找到一位并指定他负责这个任务,这个人也有兴趣干天然产物化学这一行,他是优秀的有机化学家。当时决定他如果能和一个盛产医用草药的地区中训练有素的植物学家协作就会获得最好的效果。这位植物学家每月将许多种的植物直接运到此药物机构以便进行提取及广泛、大量的筛选工作,经过好多次的“筛选”,在动物模型上都不能重现原来当地工人所发现的药物活性作用。随着时间过去,药理工作者对于“又厚又粘又黑并将所用的针筒阻塞的提取物,更重要的还是大部分的药不能得到理想的作用”感到恼火。

大约两年之后,这个计划中断了,仅发表了几篇文章总结 100 多种植物的药理评定的结果。从文章中可看到,的确这些植物具有明显的药理作用。但很难希望在没有提出活性成分之前有一个制药机构肯为科学界提供资料。最后查明情况,由于粗提取物没得到完满的结果,药理学家没有同意协作,计划因而中断,化学家也发表他的资料。

事后与植物学家们交谈才知道,文章中所发表那么多具有活性的植物,只是暂时鉴定的品种,其中有许多认为是鉴定错误的。在发表之前没有很好地请植物学家们核对是否正确,即使药理学家都对于所发表的资料很感兴趣,但是结果可能导致完全失败。

第二例:美国另一个制药机构从查阅关于某些未开发国家的药用植物志而开始研究规划,凡有兴趣使用的植物就提出收集,每种一公斤作药理筛选之用,商业植物供应者,一般只通知植物学家收集植物,并给予拉丁名字及有关资料。大多数情况下,植物学家只按照当地多数土著所知的通俗名称(土语)来识别植物的拉丁名字,因此就派一名本地人去收集 2 公斤“capinuri 的树皮”(假设的例子)。

当地人采集了他们所认为是“capinuri”的植物,但是邻近的省份或村子的人可能就按他们所认为的“capinuri”去搜集了完全不同的植物。这是不难理解的,甚至在欧洲要人采集 2 公斤的“长春花”(“periwinkle”)也会在完全不相关的 4—5 种的植物中任选一种。采集到的“capinuri”就运到制药机构(没留标本),从这些“capinuri”提得有很好的药理效应的提取物。因此要求商业供应处再采集 500 公斤“capinuri”的树皮,还是通知上次联系的人(多半是在几个月或几年以后),也许这次是另一个当地人负责采集,同样也没留标本,提取之后经过试验发现没有原先找到的药理活性。

许多年前这个制药机构曾研究得 20 多种植物具有很好的药理作用,但是事后从再采集的植物中就不能重复以前的结果,对于这个神秘情况,该机构的负责人可以做出简单的答案,这说明了各批植物的生物效应不同,也说明植物-化学-药理试验情况和困难。如果有关部门能够小心地注意到所需要的标本加以鉴定采集相同的植物,那就可以避免以上的麻烦。

第三例:一个生动、不幸、且最浪费的例子,是一位医生向一个美国第一流的药物机构商洽要一笔 50 万元的款子,作为他要到一个原始森林地区考察当地草医将植物作为药用的情况。因为他是医生,可以确定对病人的诊断,并判断当地医生给病人处方所用的药的效果,当找到某种植物药认为是有效时,这位医生就可以大量收集这种植物运回药物机构。

由于这是一种新的尝试,因此这位医生就得到这笔款,动身到原始森林地区去。凡是他同意的事都做到,收集了大量的植物样品,每种都编号,压制成标本供以后植物学家鉴定,在叶子上写上了鉴定号码,标本弄干(叶子变脆),但等到树皮及标本(没有很好地包装)运到时,许多叶子压坏了,样本也认不出来,号码也看不清,所以这些样本等于没有鉴定,这个药物机构就不愿意进行试验,因为就是做出来也无法重复试验。又要从头收集起。

第四例:最近有一个美国药物机构,据一位国外的科学家谈到他在本国内指导研究一种民间土药发现有很好的药效。这个机构就去弄到一些这种植物做试验,但在他们试验室内不能重复这样的效果。为了再进一步证实,他们请了一所大学药理试验室重复这种试验,但这个试验室也不能证实它有任何的生物活性。此后一个美国较小的药厂从这种

植物中分离得活性成分,继之即将全厂二分之一的研究力量投入了这个工作(约40人),最后合成了这种成分和一些衍生物。

为什么这类工作有的成功有的失败?或许我们永远不得而知。作者冒昧的猜想是由于对待问题的态度不同而决定的,前些例子的人属于怀疑派,而后者对于问题的看法具有充分信心和远见。

有许多的例子可述,但限于篇幅只举这一些,可能这些例子已广为所知。行政方面在为着推动一种可能从植物中找到新药的计划拨款的态度是否勉强?。相反地,对从植物中发展新药,有广大的、新的可能性,抱有乐观的态度是否更理智呢?从而承担一个较大的任务,包括考虑较长远的时间和提供足够的经费,邀请各类不同的有正式训练的又对本地区一些问题较熟悉的专家们共同工作,就可以避免上述例子的重现。

4. 目前世界研究植物药的水平

到目前为止,没有人能够说出在某一年中植物、真菌及动物来源的新的化合物,与已知结构的化合物数字对比的准确数。由于作者在实验室用电子计算机从世界文献中统计收集天然产物的全面资料,因此能够准确地提供些饶有兴趣的数字。文献所概括的范围有化学文摘、生物学文摘及其他70余种现刊,报道大部分有关天然产物的资料,这些资料用电子计算机收集所有有关新的或旧的天然资源中,新的生物活性及从这些生物中提到生物活性物质。比较完整地收集所有关于从生物机体分离所得或找到的次级代谢产物的资料。可惜因为经费不足,没能收集初级代谢产物的资料,例如单糖、氨基酸、蛋白质和其他类似物,希望将来能够收集到。

1975年收集了约有一万篇论文,不包括1976年的文献,由于许多文献报道得不及时,因此1974年的占大部分,甚至有的是更早的文献。

表5 1975年从文献中收集由高等植物分离的已知结构化合物数

植 物 分 类	新 化 合 物	已 知 化 合 物
单子叶植物	97	277
双子叶植物	1,504	2,579
裸子植物	49	221
总 计	1,650	3,077

上面报道从1975年文献收集的不同类型生物所分离的新的或已知的化合物数字,通过色谱法鉴定的化合物但未分离的不包括在内。表5所示为1,650种新的结构化合物和3,077种已知结构的化合物。这些化合物是从双子叶、单子叶或裸子植物等高等植物中分离而得。

另外分得749种新的结构和888种已知结构的化合物(表6)。总的从不同类别植物中分离到而第一次测定结构的新化合物共2,399种以及3,965种已知结构的化合物。由于表5和表6所列的化合物有些是重复的,后者可能只有3,000—3,500种。

表 6 1975 年从文献中收集由低等植物和海生生物分离的已知结构化合物数

植 物 分 类	新 化 合 物	已 知 化 合 物
藻 类	29	90
苔 藓	17	32
地 衣	14	44
真菌与细菌	479	523
海 生 生 物	210	199
总 计	749	888

如果说这些化合物在商业上没有价值是不妥当的,因为 1975 年就有 400 种以上的专利是从高等植物分离的物质。

所发表已经合成的约有 1,000 种天然产物中有 275 种在 1975 年经过 X 线分析。

在 1975 年只有 325 种已知结构的从高等植物分离的化合物,它具有一种或一种以上对某些系统有生物活性才可能作为药物。其中 93 种是第一次报道的新结构化合物,232 种是已知结构(见表 7)。大部分的生物活性、植物成分是生物碱(73/325),其次是倍半萜(47/325)、双萜(26/325)、三萜皂素(22/325)、三萜皂苷配质(18/325)、黄酮体(18/325)、香豆素和蒽(每种 15/325)、甾体(77/325)和单萜(13/325)。

325 种化合物的不同类型生物活性见表 8。不同类型的化疗药如抗菌、抗原虫、抗真菌和抗病毒等叙述得较多,其次为肿瘤抑制剂和细胞毒剂,抗炎剂、肿瘤促进物质和/或辅助致癌物、降低胆固醇物质、降血糖物质、抗溃疡物质和有毒植物成分。

表 7 从 1975 年文献中查到的具有生物活性的植物产品类别^{a)}

化 合 物 种 类	总 数	新的化合物 ^{b)}	旧的化合物 ^{c)}	化 合 物 种 类	总 数	新的化合物 ^{b)}	旧的化合物 ^{c)}
生物碱	73	24	49	碳环化合物	5	0	5
倍半萜	47	19	28	苯衍生物	4	2	2
双萜	26	12	14	酯肪酸与脂	4	1	3
三萜皂素	22	2	20	异硫氰酸盐	2	0	2
三萜	18	5	13	噻吩	2	0	2
黄酮体	18	2	16	硫化物	2	0	2
香豆素	15	1	14	硝基衍生物	2	0	2
蒽醌	15	4	11	苯丙酸类衍生物	2	0	2
甾体 (sterols)	17	7	10	甾体皂素	2	0	2
单萜	13	1	12	强心甾	2	0	2
苦木内酯类 (simaroubolides)	9	8	1	氰基衍生物	1	1	0
霉酚酸	8	2	6	萘	1	0	1
氨基酸	8	0	8	咕吨酮	1	0	1
木聚体	6	2	4				

a) 总数 325 b) 总数 93 c) 总数 232

很难说明多少活性物质是由药厂实验室发表的,但较可靠的估计大约少于 10% 是由