

中草药现代研究

(第一卷)

中国医学科学院药物研究所 编著

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中草药现代研究 第一卷/中国医学科学院药物研究所编著.
-北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995
ISBN 7-81034-438-2

I. 中… I. 中… III. 中草药-研究-成果 IV. R28
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 006624 号

中草药现代研究 (第一卷)

中国医学科学院药物研究所

宋振玉 主编

责任编辑:沙世炎

*

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社出版

四方计算机照排中心排版

北京昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 印张 28.75 彩插 2 页 千字 714

1995 年 5 月第一版 1995 年 5 月北京第一次印刷

印数: 1—3000

ISBN 7-81034-438-2/R·437

定价: 60.00 元

《中草药现代研究》编辑委员会

主 编 宋振玉
副主编 周同惠 方起程 巢心明
编 委 (按姓氏笔划排列)
于德泉 方起程 朱蔚华 朱英和
刘耕陶 宋振玉 宋万志 冯孝章
何丽一 周同惠 张均田 赵知中
梁晓天 徐承熊 韩 锐 黄 量
巢心明 钮心一 谢明智 谢晶曦
雷海鹏 鲁桂琛 黎莲娘

序

中国医学科学院药物研究所建所以来，遵循医药科学要为发展国民经济、防治疾病、保护人民健康服务的方针，通过艰苦奋斗，辛勤工作，努力提高学术水平，使药物研究取得较大的进展和显著成绩。三十多年来在研制和寻找防治危害人民健康最严重的疾病和计划生育急需的新药及继承发扬中国医药学方面获得了一批重要成果，研制出新药 60 多种，获得部级以上科技成果奖 120 余项，与此同时还培养出一批科学人才，创造出较大的社会和经济效益，为提高人民健康水平，发展药学科学事业作出了贡献。

他们在继承我国传统医药学遗产的基础上，运用现代科学技术，吸取国际药学研究的新方法和新技术，对中草药进行了发掘、研究、整理和提高，不仅弘扬了祖国医药学，并从中研制出一批新药，发挥了防治疾病的作用，走出了一条适合于我国国情和具有我国特色的新药研究途径。

为了总结这方面的经验，他们将这些年来的研究工作以学术著作的方式，加以编印，分卷出版，本书将以中草药品种为单元，分别阐述围绕该药各学科综合研究的内容。此书的出版对促进我国药学科学的学术交流提供有益的参考和借鉴，发挥积极的作用。为此，特为之作序。

陈敏章

1994 年 6 月

前 言

中国医学科学院药物研究所建所以来，已走过 30 多年的漫长岁月，在一批有志于创建我国医药科学事业的科技工作者的努力下，从无到有，从小到大，走过了艰辛的创业之路，并探索出一条符合我国特色的药物科研道路，他（她）们按照“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高”的精神，在研究其他药物的同时，把重点放在研究我国几千年来与疾病斗争有丰富经验的中医药和民间药上，用现代科学知识和方法来发掘、整理和研究，并努力把它的水平提高到新的水平，经过多年实践，取得了一些成果和经验，证明这条道路是符合我国国情，是发展我国药学事业及创制具有我国特色的防治疾病新药的有效途径。这些成绩的取得，得到国内外同行的重视和肯定。

我们从调查和整理我国传统中药和民间行之有效的民间药入手，对数十种中草药用现代科学技术开展了生物学、化学、药理学、生物化学、农学等学科的综合研究。对其化学成分进行分离提取、结构鉴定、药理作用及作用原理的研究，明确了其物质基础，肯定了疗效。有的还进行了人工合成，结构改造，从而创制出多个来源于中草药又高于母体结构（或先导化合物）的新药。如治疗心血管疾病药物降压灵、黄夹甙、当归素；神经系统和促进微循环药物山莨菪碱、樟柳碱；抗肿瘤药物三尖杉酯碱类及靛玉红、甲异靛；治疗气管炎药物杜鹃素、止咳酮；有男性节育药前途的新药棉酚；抗肝炎药物联苯双酯等。对一些依靠野生资源或栽培落后的珍稀贵重中药进行了引种驯化和栽培技术的研究，提高了产量和质量，如天麻、黄连、人参等。对来源于稀有野生动物的贵重中药麝香，在弄清成分及作用的基础上，研制出了人工代用品。对我国珍贵的药用真菌类中药如麦角、灵芝、冬虫夏草等用现代生物技术发酵培养的方法生产，从而开辟了广泛的用途。以上这些研究，无疑对发扬和发展我国医药科学事业作出了积极的贡献。

回顾我们走过的道路和所取得的成功经验及存在的问题，我们有责任遵循实事求是的科学态度，将我们的研究历程用学术著作的方式，编纂成书，陆续付印，以献给为这一事业而奉献的创业者和建设者，献给陆续参加到这一事业中来的的新一代建设者，也将此谨献给全国的同行和关心我们的事业的国内外朋友，通过交流，增进了解，获得提高，共同为药学事业的发展 and 进步而努力奋斗。

我们将已经研究过的中草药，选择其中较重要的品种，总结其研究成果，分卷编印，第一卷共收集十六个品种，均由原来主要科研工作者撰写，以拉丁学名首字为前后次序编排。今后将陆续编印其他品种。

由于大部分工作是较早完成的，其中血压单位原用 mmHg，放射性原用 Ci 或 mCi 等，全部改为 Kpa 或 Bq 有困难，故保持原状。

书中难免有错误之处，欢迎各界朋友指正。

《中草药现代研究》编委会

1994 年 6 月

目 录

中国医学科学院药物研究所建所以来在中草药研究方面的主要进展	张均田 (1)
第一章 附 子	(21)
第一节 附子的植物学	(21)
第二节 中国乌头属和翠雀属植物的化学	(23)
第三节 去甲乌药碱(附子一号)的合成	(38)
第四节 附子的药理	(38)
第五节 去甲乌药碱(附子一号)的临床	(46)
第二章 蜜环菌	(48)
第一节 蜜环菌的植物学	(49)
第二节 蜜环菌的发酵生产技术	(54)
第三节 蜜环菌的化学	(56)
第四节 蜜环菌的药理	(67)
第五节 蜜环菌的临床	(75)
第三章 细叶小檗	(78)
第一节 细叶小檗的植物学	(78)
第二节 细叶小檗的化学	(81)
第三节 细叶小檗有效成分的分析方法	(83)
第四节 细叶小檗的药理	(85)
第五节 小檗胺的临床	(89)
第四章 冬虫夏草	(91)
第一节 冬虫夏草的生物学特性	(92)
第二节 冬虫夏草菌的发酵生产技术	(94)
第三节 冬虫夏草及人工虫草化学成分	(99)
第四节 发酵虫草菌丝体的质量分析	(103)
第五节 冬虫夏草及人工发酵虫草菌的药理	(105)
第六节 冬虫夏草及人工发酵虫草菌的临床	(112)
第五章 猫眼草	(114)
第一节 猫眼草的植物学	(114)
第二节 猫眼草的化学	(114)
第三节 猫眼草的药理与临床研究	(117)
第六章 天麻	(120)
第一节 天麻的植物学和生物学特性	(120)
第二节 天麻的栽培技术	(127)

第三节	天麻的化学	(135)
第四节	天麻的药理作用	(140)
第七章	秦艽	(145)
第一节	秦艽的植物学	(145)
第二节	秦艽的化学	(149)
第三节	秦艽的药理	(150)
第八章	棉酚	(156)
第一节	陆地棉的植物学	(157)
第二节	棉酚的化学	(157)
第三节	棉酚的质量和含量分析方法	(164)
第四节	棉酚的药理	(171)
第五节	棉酚的组织形态和组织化学研究	(179)
第六节	棉酚做为男性节育药在人体的试用	(183)
第七节	棉酚在妇科临床的试用	(187)
第九章	云南蕊木	(188)
第一节	云南蕊木的植物学	(188)
第二节	云南蕊木的化学	(189)
第三节	云南蕊木的药理	(200)
第十章	麝香	(204)
第一节	麝香的动物学	(205)
第二节	麝香的化学	(206)
第三节	麝香的药理	(209)
第四节	人工麝香的药理	(217)
第十一章	青黛(靛玉红原料)	(227)
第一节	青黛的植物学	(227)
第二节	青黛的化学	(229)
第三节	靛玉红及甲异靛的含量测定及质量规格	(239)
第四节	靛玉红及甲异靛的药理	(243)
第五节	靛玉红及甲异靛的临床	(255)
第十二章	葛根	(258)
第一节	葛根的植物学	(258)
第二节	葛根的化学	(260)
第三节	葛根有效成分的分析	(267)
第四节	葛根的药理	(273)
第五节	葛根的临床	(285)
第六节	葛根有效成分的药代动力学	(290)
第十三章	萝芙木	(306)
第一节	萝芙木的植物学	(306)
第二节	萝芙木的化学	(312)

第三节	萝芙木有效成分的含量测定	(318)
第四节	萝芙木的药理	(320)
第五节	萝芙木的临床	(325)
第十四章	满山红(兴安杜鹃)	(327)
第一节	满山红的植物学	(328)
第二节	满山红中有效成分的分离和鉴定	(328)
第三节	杜鹃素和止咳酮的合成	(335)
第四节	杜鹃素的分析	(339)
第五节	满山红中几个成分的药理	(346)
第十五章	五味子与联苯双酯	(349)
上部	五味子	(350)
第一节	五味子的植物学	(350)
第二节	五味子的化学	(352)
第三节	五仁醇的药理和临床	(367)
第四节	五味子成分的药理作用	(372)
下部	联苯双酯	(378)
第一节	五味子丙素及其衍化物的化学和药理	(378)
第二节	联苯双酯的化学	(382)
第三节	联苯双酯的质量控制标准和定量分析方法	(389)
第四节	联苯双酯的制剂	(391)
第五节	联苯双酯的代谢	(399)
第六节	联苯双酯的药理	(403)
第七节	联苯双酯的临床	(404)
第十六章	黄花夹竹桃	(408)
第一节	黄花夹竹桃的植物学	(409)
第二节	黄花夹竹桃的化学	(409)
第三节	黄花夹竹桃有效成分的含量测定	(426)
第四节	黄花夹竹桃的药理	(436)
第五节	黄花夹竹桃的临床	(443)
附录:		
彩色图谱(1~16)		
中草药标本画的科学性与艺术性		(446)

中国医学科学院药物研究所建所以来 在中草药研究方面的主要进展

张均田

(中国医学科学院药物研究所所长)

建所三十余年来,我所始终以创制新药为主要目标。研究途径包括化学合成、真菌发酵和从中草药及其他天然产物中提取、分离有生物活性的物质。后者是主要的研究途径,理由是:我国有丰富的植物资源,尤其是中医药的使用已有两千多年的历史,形成了独特的理论体系,积累了丰富的临床经验。我所科技人员几十年的实践说明,用现代理论和技术方法从中草药中发掘新药,可以减少盲目性,提高命中率,走我国自己发展新药的道路上。本文重点介绍中草药化学和药理学研究的主要进展。

一、作用于神经系统的药物

(一)中麻药 中药麻醉在我国早有记载,但已失传。1970年,徐州医学院采用中药麻醉进行外科手术获得成功。此后,几十万例的临床实践证明,中药复合麻醉安全简便,效果可靠,兼有抗休克作用,在一些急腹症、中毒性、出血性和创伤性休克及高原情况下,均可顺利地进行手术。

但最初的中麻药剂型系由洋金花、乌头、当归、川芎组成的口服汤剂或粗提注射剂,无法控制制剂质量,有的病人迅即苏醒,有的深睡几天不醒。我们通过化学分析和动物试验,证明中麻药有效成分为洋金花中的东莨菪碱,而且必须与冬眠合剂或氯丙嗪合并应用,才能导致外科手术所需的麻醉。我们还研究了用离子交换树脂提取分离东莨菪碱和采用圆心纸层控制制剂质量等方法,保证了临床用药剂量的准确和麻醉的安全、可靠。

(二)中枢抑制药 灵芝是中医的一味珍贵的滋补药,有“仙草”之称。我们研究证明,它有较强的中枢作用:1. 抑制小鼠自主活动。协同利血平和氯丙嗪的抑制作用以及完全对抗苯丙胺的兴奋作用;2. 延长戊巴比妥钠睡眠时间;3. 对化学药物如菸碱、戊四唑所致小鼠惊厥死亡和消炎痛、洋地黄毒甙所致小鼠中毒死亡有一定保护作用;4. 减少毛果芸香碱引起的流涎过多;5. 提高小鼠耐受缺氧能力;6. 用蒙古沙鼠做试验,灵芝注射液有抗脑缺血作用,且使缺血脑皮层内 PGI_2/TXA_2 比值升高。

值得指出的是,进行性肌营养不良和萎缩性肌强直症,国内外迄今无有效治疗药物。我们用灵芝制剂治疗这两种疾病,取得一定疗效,症状改善有效率约50%。鉴于进行性肌营养不良症病人血清醛缩酶明显升高,我们用皮下注射2,4-二氯苯氧乙酸使小鼠产生高醛缩酶血症作为指标,寻找灵芝治疗肌病的有效成分。结果从薄盖灵芝中分离出的尿嘧啶及尿嘧啶核苷有明显降低醛缩酶的作用。临床也初步证明尿嘧啶核苷是灵芝治疗肌病的有效成分之一。此外,对皮炎、硬皮病、红斑性狼疮和斑秃等也有一定疗效。实验还证明,五味子、僵蚕、天麻、石菖蒲等均有中枢镇静、抗惊厥等作用。

(三)抗癫痫药 我国民间把榨芹菜子汁用于治疗癫痫流传至今,我所于1979年从芹菜(*Apium graveolens* Linn)种子分得芹菜甲素(3-n-butylphthalide)、乙素,随后合成了一系列衍生物。经筛选发现ABP抗小鼠最大电休克的作用比芹菜甲素强十余倍,其 ED_{50} :22 mg/kg,

约为 LD₅₀ 的 1/15。有趣的是，芹菜甲素对多种癫痫模型有效，是一广谱抗痫药，但 ABP 仅能拮抗最大电休克，对其它癫痫几无作用。

给小鼠、大鼠单次或多次给药，无中枢镇静作用，也不影响学习、记忆过程，相反，有一定改善学习、记忆的作用。ABP 不影响脑内兴奋性和抑制性氨基酸的含量，对中枢 GABA_A，GABA_B 和苯二氮草受体无特异性结合。神经递质测定结果表明，ABP 不改变脑内去甲肾上腺素 (NE) 水平，但显著地增加 5-羟色胺 (5-HT) 和多巴胺 (DA) 含量。二者含量分别于 ip 药物后 30 分钟和 60 分钟开始增加，持续 2~4 小时，表明 ABP 是通过 5-HT 系统启动，而由 5-HT 和 DA 系统维持药物的抗癫痫作用。5-HT 和 DA 均为抑制性递质，可用来解释 ABP 的抗痫作用机制。最近研究表明，ABP 对小鼠中脑动脉结扎所致脑缺血有减轻神经症状和缩小脑梗塞面积的作用。

ABP 抑制大鼠脑突触体对钙的摄取和小鼠尾动脉条对高 K，ABP，Bay K8644 引起的收缩。利用膜片钳技术进一步观察到，ABP 可抑制人神经瘤细胞电压依赖性钙通道。以上证据表明，ABP 系一钙通道拮抗剂，既可用于解释抗癫痫作用，也有助于解释抗脑缺血作用。

(四) 抗胆碱药 青藏高原地区民间有使用唐古特山莨菪治疗各种疼痛的经验，但如用量过大，便出现阿托品样中毒的副作用。据此，我们从该植物地上部分分离出两种新的托品类生物碱——山莨菪碱和樟柳碱。山莨菪碱的化学结构与阿托品相似，只是托品环上多一个羟基；樟柳碱的结构与东莨菪碱相似，只是侧链上多一个羟基。

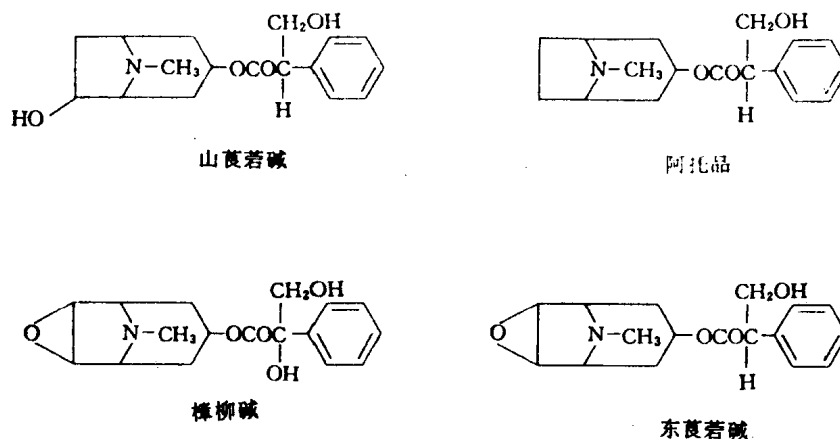


图 1 山莨菪碱和樟柳碱结构

药理实验表明，山莨菪碱的中枢作用较阿托品弱 6~20 倍；樟柳碱的中枢作用比东莨菪碱弱，而与阿托品相近。山莨菪碱和樟柳碱的解平滑肌痉挛作用与阿托品相当但抑制唾液分泌及扩瞳作用则比阿托品弱。在相同剂量下，三者均能对抗有机磷 (DFP、敌百虫、E605) 的毒性，提高对小鼠的半数致死剂量，其中以樟柳碱最显著。静脉注射对小鼠的急性毒性以阿托品最大，山莨菪碱东莨菪碱次之，樟柳碱最小。樟柳碱用于治疗血管神经性头痛，眼底血管痉挛性疾患，有机磷农药中毒和预防眩晕等均有较好效果。山莨菪碱用于抢救各种中毒性休克 (中毒性痢疾、暴发性流脑、出血性肠炎等)，配合其他治疗措施，可显著降低病人的死亡率。两种药物都有改善微循环的作用。

山莨菪碱和樟柳碱已人工合成成功，前者并已投入工业生产。

(五) 致痉剂 (+)-北美黄连碱 ((+)-hydrastine) 是从直茎紫堇 (*Corydalis*

stricta) 分得的一种苯酞异喹啉类生物碱, 它与市面上已出售的(-)-北美黄连碱为一对对映异构体, 具有相同的 1S, 9R 构型。生物活性试验表明, 它在小鼠的致惊作用强度是荷包牡丹碱 (bicuculline) 的 2 倍, 同时证明, (+)-北美黄连碱对 GABA_A 受体的亲和力大于荷包牡丹碱, 二者的 ID₅₀ 分别是 2.37 和 19.7mol/L, 前者比后者约强 8 倍。但 (+)-北美黄连碱对 GABA_B 受体无特异性结合, 说明它对 GABA_A 受体的结合具有较好的选择性。此外, 它较之荷包牡丹碱更易溶于酸水且在水溶液中相对稳定, 故此化合物完全可以取代荷包牡丹碱, 成为 GABA 受体研究中的一个很有价值的工具药。

二、改善学习、记忆的药物

全世界人口老龄化的趋势日益严重, 世界 50 亿人口中, 约有 4 亿人已进入老年, 在未来的 50 年内, 老人的数目将成倍增长。记忆障碍是老年人常见的临床症状, 也是年龄老化的一个主要标志。不仅老年, 中青年和儿童也存在不同形式的学习、记忆障碍性疾患。现将本所已研究的几种易化学习、记忆的药物综述于下:

(一) 中枢兴奋剂 一叶秋碱 是从植物一叶秋 (*Securinega suffruticosa Rehd*) 叶中分得的一种生物碱, 我们对一叶秋碱和土的宁影响小鼠记忆过程进行了研究比较, 结果表明, 一叶秋碱可促进正常小鼠的学习和提高记忆再现力, 对酒精造成的记忆获得障碍和记忆再现不良有显著改善作用。但未观察到土的宁对学习、记忆的易化作用。存在于植物中的一叶秋碱有一对异构体即 L-和 D-一叶秋碱, 后者毒性远低于前者, 但同样有较好易化学习、记忆的作用。经研究, 现已阐明一叶秋碱是通过兴奋中枢和拮抗中枢 GABA 受体而对记忆过程起到促进作用。

另一个更为常用的中枢兴奋剂是咖啡因, 它对学习、记忆的作用已有大量文章报道。中国预防医学科学院食品卫生监测研究所和我所共同对咖啡因和含有咖啡因的可口可乐的行为学效应进行了比较深入的研究。对不同种属、不同年龄的大、小鼠一次或短期内多次给予时, 咖啡因 2mg/kg 或含等量咖啡因的可口可乐对小鼠被动回避反应的记忆获得无明显作用。咖啡因 20, 40, 60mg/kg 或相当于等量咖啡因的可口可乐对记忆获得有一定阻抑作用, 但不影响记忆的巩固和再现过程。咖啡因 2, 20 和 40mg/kg 及相当于此含量的可口可乐对化学物品损害的记忆获得, 巩固和再现有不同程度的改善作用。说明咖啡因和可口可乐对动物学习、记忆的作用取决于给药前动物的神经功能状态和所给剂量的大小。给乳鼠饮用咖啡因或可口可乐连续 6 周, 不影响小鼠生长发育, 也不影响回避性条件反射和全脑 DNA, RNA 和蛋白质的含量。脑内单胺类神经递质也无明显改变。实验发现对行为有影响的最低有作用的咖啡因剂量为 20mg/kg 或含等量咖啡因的可口可乐, 相当于成年人每天饮用 44~46 瓶。

人参作为药用, 在我国已有几千年的历史, 中医认为, 人参具滋补强壮作用, 有益智延年的功效。包天桐和 Saito 曾报道红参可改善小鼠因应激引起的学习和记忆获得障碍。高木敬次郎发现人参皂甙 Rg₁ 能使小鼠爬杆试验的辨别力增强, Y 迷宫试验的潜伏期、奔跑时间和达到正确反应的时间均缩短。Brekman 证明, 服用人参可提高人的思维和增强活力。我们采用多种方法和模型观察了人参对小鼠学习、记忆的影响。因三七含有许多与人参相同或相似的化学成分, 也一并加以研究比较。采用一次性训练的被动回避性条件反应和水迷宫法, 观察到人参根 20% 醇提取物可拮抗 M-胆碱阻滞剂和戊巴比妥钠造成的记忆获得不良, 还可改善环己酰亚胺和亚硝酸钠造成的记忆巩固障碍以及 40% 乙醇引起的记忆再现困难。三七也可拮抗樟柳碱所致的记忆获得不良和改善亚硝酸钠造成的记忆巩固, 但对戊巴比妥钠引起的学习

和记忆获得不良和酒精引起的记忆再现困难则无作用。可见，人参和三七均可提高小鼠学习效应和改善记忆力，但人参明显优于三七。进而对人参和三七中所含的 5 种化学成分——三醇甙、二醇甙、Rg₁、Rb₁ 和 Re 对学习、记忆的影响进行研究比较，证明 Rg₁ 促进记忆的获得、巩固和再现；Rb₁ 则主要改善记忆的获得和再现。为阐明人参易化记忆的机制，我们观察了 Rg₁ 和 Rb₁ 对 NE 系统、Ach 系统、5-HT 系统、ACTH 和蛋白质合成以及 7 种受体等的影响，结果如下：(1) Rg₁ 和 Rb₁ 在易化记忆的剂量下，不影响痛阈，对中枢神经系统无兴奋或抑制作用，也无肾上腺素样作用，可排除情绪、注意、觉醒、运动活动水平和应激等因素对药物易化记忆作用的干扰。(2) Rg₁ 和 Rb₁ 可显著增加动物脑内 M-胆碱受体的密度，增加突触体对³H-胆碱的摄取，Ach 的合成和释放。(3) Rg₁ 和 Rb₁ 降低脑内 5-HT 的含量和/或减缓 5-HT 的更新。5-HT 引起脑基底动脉的收缩能被 Rg₁ 和 Rb₁ 所拮抗。(4) Rg₁ 和 Rb₁ 可增加血浆内 ACTH 的水平和促进脑内蛋白质的生物合成。(5) Rb₁ 可抑制 Vit C-NADPH 和 Fe——半胱氨酸引起的肝、脑微粒体脂质过氧化，清除棉酚-NADPH 系统形成的氧自由基并能增加过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性。(6) 幼鼠饮用含 Rg₁ 和 Rb₁ 水 4 周，可促进身体和脑的发育如增加脑重、脑皮层厚度和海马区的突触数。

由以上结果可见，Rg₁ 和 Rb₁ 通过多重机制而起到易化学习、记忆的作用，主要是：中枢 M-胆碱受体的向上调节和脑内 Ach，5-HT 等神经递质水平及其比例的变动，脑内新蛋白质的合成，脑皮层厚度和突触数的增加，ACTH 的分泌释放增加以及分子自由基形成的减少和清除。人参易化记忆及其作用机制的研究标志着我国记忆药理学达到了一个新的水平。

脑复康(piracetam)问世后曾被誉促智药(nootropil)，我所从芸香科植物黄皮[*Clausena lansium* (Lour.) Skells] 第一次分离出含有脑复康药效基因的化合物，称之为黄皮酰胺(clausenamide)，我所和德国拜耳公司均已证明它的促智作用大大优于脑复康，近三年来，我所从化学和促智作用机制等方面进行了较深入地研究，并取得极有意义的结果。

黄皮酰胺对缺氧所致记忆巩固障碍有明显改善作用，3 mg/kg 口服给药即可看出明显效果，30mg/kg 可完全拮抗缺氧所致的记忆巩固障碍。我所已人工合成成功黄皮酰胺，进而拆分为(－)和(＋)异构体并确定了它们的绝对构型，采用水迷宫回避性条件反射等方法，对(±)和(－)黄皮酰胺及脑复康的作用进行了比较，(－)黄皮酰胺易化记忆过程的有效剂量为 5~10 mg/kg，(±)黄皮酰胺和脑复康的有效剂量各为 100 mg/kg 和 500 mg/kg，应用微机分子模型分析方法，以两分子距离的平方根(RSM)来表示两化合物药效基因之间的重叠情况(数字越小表示重叠越好)分析表明(－)黄皮酰胺与脑复康的 RSM 为 0.29，脑复康的 RSM 为 0.78，从疏水性基团来分析，(－)黄皮酰胺除有与脑复康相似的亲水性基团外，也有较多的亲脂性基团，正是由于(－)黄皮酰胺的亲脂性，使它易于通过脑血屏障到达靶点发挥作用。

用电生理学、生化学和形态学等方法对黄皮酰胺的促智作用机制进行了研究分析，证明黄皮酰胺通过增加神经细胞内钙和释放兴奋性氨基酸引发一系列生理事件，最终导致 LTP(长时程突触效能增强)和学习、记忆的形成。这一独特的作用机制尚未见文献报道，有重要的理论意义，标致着我国促智药研究已达到一个新的高度。

三、抗癌药

1972 年，美国 Powell 报道三尖杉酯类生物碱有抗肿瘤作用，但未见其详细药理和临床资料。我们与解放军 187 医院协作，从海南岛特产的三尖杉科植物海南粗榧的树皮中分离出 14

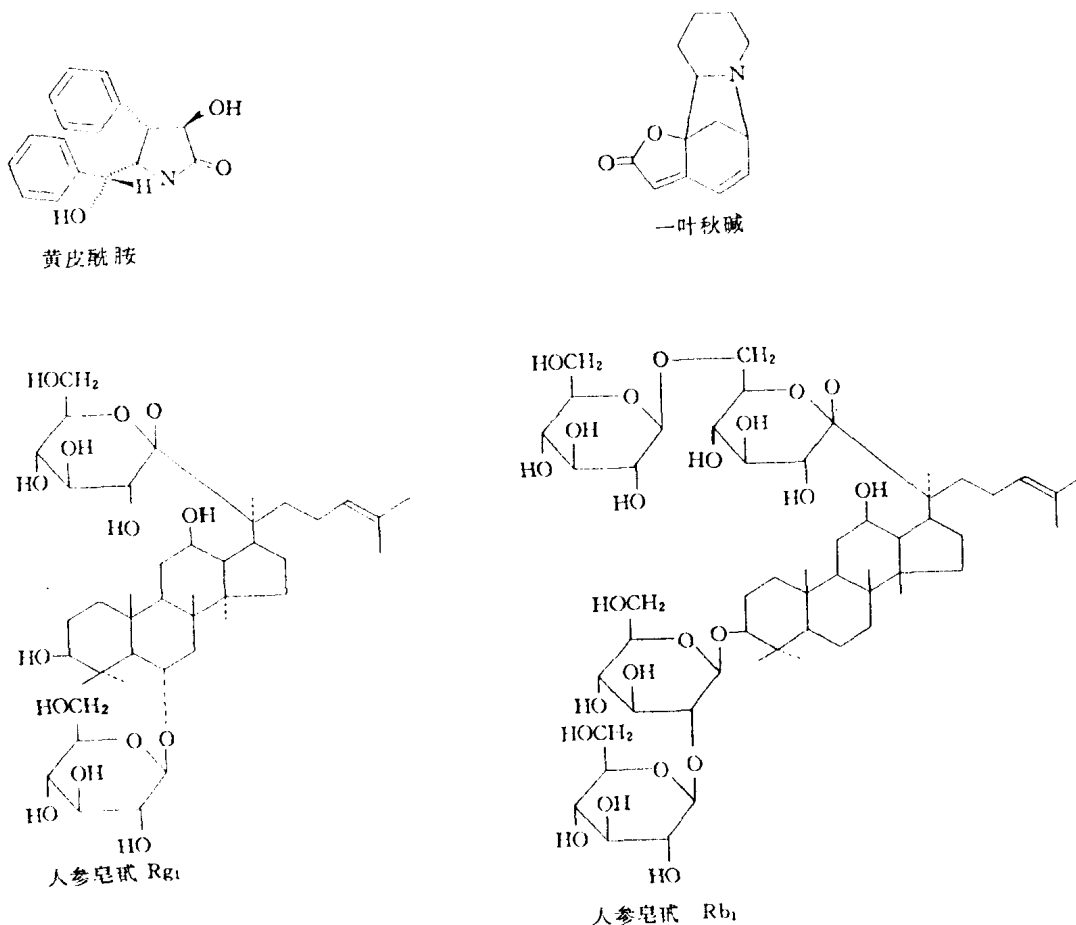


图2 几种促智药结构

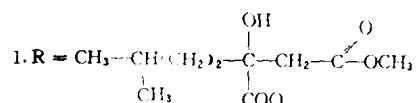
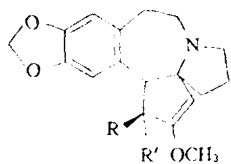
种生物碱，其中 12 种结构已经鉴定，如图 3 所示：

这些生物碱的结构分别属于三尖杉碱类（1~10）和高刺桐碱类（11~12）两种类型，12 是一种新生物碱。

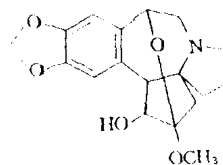
动物试验表明，三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱、异三尖杉酯碱和脱氧三尖杉酯碱有抗癌活性。三尖杉酯碱在 1~2mg/kg 剂量下，可使移植性网织细胞白血病 L615、淋巴白血病 L7212、L615 耐 6-MP 株小鼠的生命明显延长，对小鼠 S180、大鼠 W256 和 Lewis 肺癌也有明显抑制作用。进一步研究证明，三尖杉酯碱是一个蛋白质和脱氧核糖核酸合成抑制剂，是一种细胞周期非特异性杀伤剂。

另外，从海南粗榧中分出的两种非生物碱，命名为海南粗榧内酯及海南粗榧内酯醇。前者已证明对多种动物肿瘤和四种病毒有明显抑制作用。根据 X 线衍射，光谱分析和化学性质，其结构已被证明见图 4。三尖杉酯碱试治 74 例白血病患者，24 例完全缓解，38 例部分缓解，10 例无效。用于治疗 47 例急性粒细胞白血病，13 例完全缓解，占 27%；26 例部分缓解，总缓解率达 86.1%。

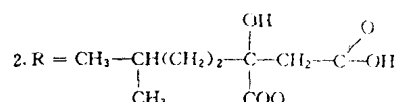
三尖杉酯碱在植物中含量很低。我们研究了三尖杉酯碱的半合成和全合成并获得成功。高三尖杉酯碱的半合成也取得成功。



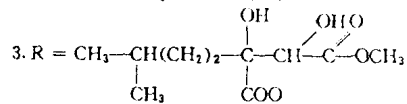
$R' = \text{H}$ 脱氧三尖杉酯碱



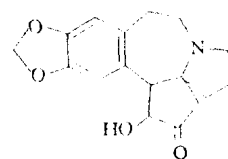
9. 桥氧三尖杉碱



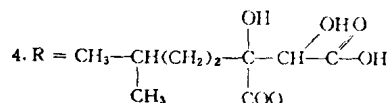
$R' = \text{H}$ 去羧甲基脱氧三尖杉酯碱



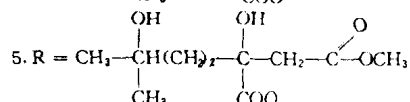
$R' = \text{H}$ 异三尖杉酯碱



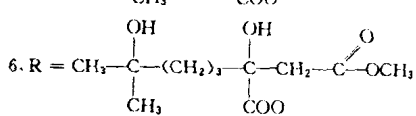
10. 脱甲基三尖杉酯碱



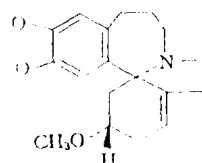
$R' = \text{H}$ 去羧甲基异三尖杉酯碱



$R' = \text{H}$ 三尖杉酯碱



$R' = \text{H}$ 高三尖杉酯碱



11. 3-表西哈天里辛碱

7. $R = \text{OH}$ $R' = \text{H}$

三尖杉碱

8. $R = \text{H}$ $R' = \text{OH}$

表三尖杉碱

12

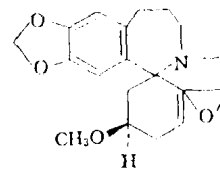
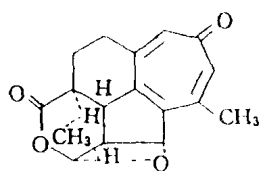
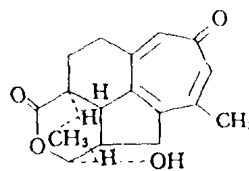


图 3 三尖杉酯类生物碱结构



海南粗榧内酯



海南粗榧内酯醇

图 4 海南粗榧内酯及海南粗榧内酯醇结构

青黛治疗慢性粒细胞白血病有一定疗效，但服用量大，并有腹痛、腹泻、甚至血便等副作用。中国医学科学院血液学研究所等单位从青黛中分离出靛玉红并证明它是抗癌活性成分。我所与成都中医学院和北京染料厂利用靛兰和合成靛兰的中间体吡啶酚钾盐溶液为原料，经两步反应获得该药，总收率达 59.1%。靛玉红经皮下注射或口服给药，对大鼠 W256 和小鼠 Lewis 肺癌均有明显抑制肿瘤生长的作用，抑制率介于 40~60% 之间。毒性研究表明，给大鼠灌胃给药，剂量高达 400mg/kg，连续一个月，未见任何毒性反应，病理检查也无形态异常。狗口服剂量为临床用量的 5~10 倍，即 20~40mg/kg，连续 2~3 个月，也未见任何毒性反应。从靛玉红治疗慢粒病人的初步结果来看，在脾脏缩小程度、脾脏缩小开始时间，最好疗效发生时间等方面均与已知药马利兰相似。但无明显抑制骨髓作用，可能为治疗慢粒开辟新的途径。有鉴于此，我所合成了一系列衍生物，从中找到甲异靛 (methyloindigotin)，其抑制动物白血病的作用明显比靛玉红强，对胃肠道的刺激作用则明显比靛玉红小。口服后从胃肠道吸收快，血药浓度峰值高，血药有效浓度维持时间长，近百例临床试用观察到，治疗效果明显优于靛玉红。

紫三醇 (taxol) 是从紫杉 (*Taxus brevifolia*) 树皮中分得的一种结构复杂的二萜类化合物，是当前世界上最关注的抗癌新药。在分离的几十种化合物中，以紫三醇和 cephalomannine 的活性最强，体外试验表明，它们抑制 A2780, HL-60, HCT-8, KB 和 MCF-7 等瘤细胞的有效浓度介于 0.3~0.5mg/ml，体内试验证明对肉瘤-180 和黑色素瘤 B-16 的生长有明显抑制作用。流式细胞分光光度计研究表明，紫三醇使大多数瘤细胞停留在 G₂+M 期，而 G₁ 期几乎消失。此外，紫三醇促进微管蛋白聚合和保持微管稳定。

我所还研究观察了人参皂甙 Rh₂ 对小鼠黑色素瘤 B-16 细胞生长和分化的影响。试管内 Rh₂ 浓度为 10 mg/ml 时可抑制 B-16 细胞生长，经 Rh₂ 处理的 B-16 细胞，黑色素的合成和合成黑色素的限速酶-酪氨酸的活性均见增加，B-16 细胞的形态学也有显著改变，即低浓度时 (2.5 mg/ml)，细胞变大和细长，而在高浓度 (10 mg/ml) 时细胞呈网状结构，有许多黑色素颗粒出现，生长变缓慢。流式细胞分光光度法证明，Rh₂ 阻止瘤细胞于 G₁ 期。以上结果提示，Rh₂ 是一有效的瘤细胞分化剂。

四、防治心血管病药物

以前降压药萝芙木碱和强心药都靠进口，从 1955 年起，我们从同科属植物中提制降压药和强心药获得成功。

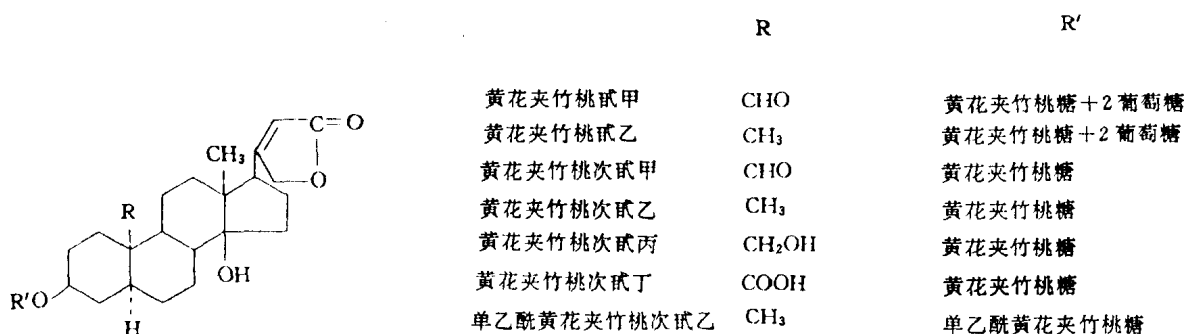


图 5 黄花夹竹桃中七种强心甙结构

我们从黄花夹竹桃的果仁中分离出七种强心甙，其中之一为新强心甙——黄花夹竹桃次甙丁，黄夹甙口服制剂可代替地高辛，注射剂可代替毒毛旋花子甙-K。

我所从两广和云南找到三种萝芙木资源。中国萝芙木除含利血平外还分离出生物碱四十余种，其中一部分和外国萝芙木提出的生物碱不同。给高血压狗口服国产萝芙木根的总生物碱，可使血压显著下降，心率减慢，作用比同样剂量的印度萝芙木总生物碱稍强。国产萝芙木根的总生物碱治疗高血压病人，得到满意的降压效果。

高血压病人虽可服药降压，但往往仍有头痛、头晕等症状，不少病人还伴有颈项强痛。根据《伤寒论》记载指出，用中药葛根治疗上述症状，收到较好效果。用它治疗心绞痛、偏头痛、突发性耳聋等，效果也较满意。因此，我们对葛根进行了系统的研究。

用柱色谱方法从葛根乙醇浸膏中分离出四个部分，结构见图 6。

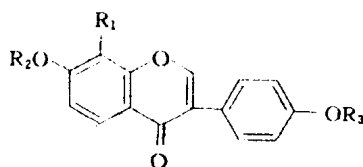


图 6 葛根黄酮结构

1. $R_1=R_2=R_3=H$ 大豆甙元
 2. $R_1=R_3=H$ $R_2=$ 吡喃葡萄糖 大豆甙
 3. $R_2=R_3=H$ $R_1=$ 比喃葡萄糖 葛根素
 4. $R_1=H$ $R_2=R_3=$ 葡萄糖 大豆甙元 4', 7-二葡萄糖甙
- * 是一种新成分，其中大豆甙元已经人工合成，并已由药厂试产

麻醉犬静脉注射葛根总黄酮（包括上述四种成分）及葛根素有短暂的降压作用。口服葛根浸膏对高血压犬有轻度降压作用，对乙酰甲胆碱的降压反应和去甲肾上腺素的升压反应均有减轻作用，使血压保持比较平稳。用电磁流量计测定器官血流量的方法证明，颈动脉内注射总黄酮或葛根素，均引起脑血管扩张，脑血流量增加。改善脑循环可能是缓解高血压症状和治疗突发性耳聋的原因之一。葛根总黄酮和葛根素对心脏血流动力学及正常和急性心肌梗塞的心肌代谢的影响的实验证明，它们能降低血压，减慢心率，增加冠脉流量，降低心肌氧消耗，增加血氧供应，降低缺血心肌乳酸的产生。上述作用可能是葛根缓解心绞痛的基础。

目前用于临床的葛根制剂有酒浸膏，大豆甙元及葛根素注射液三种。酒浸膏及大豆甙元及大豆甙元口服疗效为：高血压症状缓解率约 90%；心绞痛症状缓解率 80~85%，ECG 改善率 40~50%；突发性耳聋 100 例用葛根片治疗后，听力曲线上升有效率为 76%，而应用维生素 B₁ 和 ATP 对照（94 例病人），听力曲线上升有效率仅 49%；偏头痛症状缓解率儿童为 92% 左右，成人约为 80%。最近，葛根素用于治疗眼底视网膜动静脉栓塞取得很好效果。

临床证明中医“活血化瘀”药对血栓闭塞性脉管炎、冠心病、脑血栓等血管性疾病有较好的疗效。我所观察了二十余种活血化瘀药对镇痛、外周血流量和血小板聚集等的影响，并比较其作用的强度和特点（表 1）。

（一）镇痛作用 给小鼠分别口服 23 种活血化瘀药，1 小时后腹腔注射醋酸，观察动物发生扭体反应的次数，并与对照动物比较。结果说明，化瘀止痛药的作用最强，疼痛抑制率为 50%；活血化瘀药和破血散结药的疼痛抑制率超过 20%，养血活血药不及 10%。

表 1 活血化淤药分类

类型	药 物
养血活血	当归 鸡血藤 白芍 赤芍 丹参
活血化淤	川芎 红花 益母草 蒲黄 苏木 山楂
化淤止痛	乳香 没药 元胡 血竭 郁金 五灵脂
破血散结	三棱 莪术 刘寄奴 桃仁 水蛭 穿山甲

(二)增加外周血流量 将药物直接注入狗的股动脉,然后用电磁流量计记录给药后 10 分钟狗的股动脉血流量的变化。每一药物进行 3~4 次实验,求其均值。结果表明,除苏木外,都有不同程度的增加血流量和减少血管阻力的作用,尤以破血散结药物作用最强,其血流量(峰值)增加约 300%。

(三)抑制血小板聚集作用 观察各药在同一浓度(100 mg/ml)在试管内对 ADP 诱导的大鼠血小板聚集性的影响。结果表明,养血活血和活血化淤类药对血小板聚集有一定抑制作用,抑制率分别为 40 和 20%。

中医认为,活血化淤药有疏通血脉、祛除淤血和镇痛等作用。在镇痛方面,以活血止痛类药物较强。在祛淤活血方面,破血药比活血药性峻烈。上述实验结果与中医看法相吻合。

活血化淤类药物解除血管平滑肌痉挛及改善局部组织缺血的机制,可能因药而异。我们初步研究了当归类药物的扩血管原理与受体的关系,结果表明,当归注射剂的扩血管作用不是通过肾上腺素能 β 受体的兴奋,也非由于 α 受体的阻断,而是与胆碱能受体和组织胺受体的兴奋有关。

羟苯氨酮(oxyphenamone)是一来源于天然产物经结构改造的氨基酮类新化合物。给离体大鼠心脏灌注羟苯氨酮 0.1~1 μ mol/L 时,心肌收缩加强,冠脉血管扩张,心率轻度减慢,其 ED₅₀ 约为 10 μ mol/L,羟苯氨酮(1~100 μ mol/L)剂量依赖性地增加豚鼠乳头肌和左房肌张力,并减慢右房频率。羟苯氨酮非竞争性地拮抗 KCL, 5-HT 和 CaCl₂ 致狗冠状动脉,基底动脉和肠系膜动脉的收缩,显示它有松弛血管平滑的作用。上述作用在心衰动物显得更加明显。结果提示,羟基氨酮的作用机制不同于现有药物-强心甙、儿茶酚胺和磷酸二酯酶抑制剂。

五、作用于肝脏的药物

近年来,临床证明五味子粉剂或蜜丸治疗病毒性或化学性肝炎有效,特别是降低血清谷丙转氨酶(SGPT)作用明显。

动物试验证明,五味子果仁的醇提物(AEKFS)对肝脏有多方面的药理活性:(1)降低因四氯化碳、硫代乙酰胺、乙炔雌二醇环戊醚等引起的 SGPT 增高;(2)减少四氯化碳所致的肝脂肪堆积;(3)明显减轻四氯化碳引起的肝损伤程度(主要是局灶性和弥漫性肝细胞坏死);(4)促进肝糖元和血清蛋白质的合成;(5)促进部分切除肝脏后的再生能力;(6)增强肝脏代谢戊巴比妥的酶活性。

我们从 AEKFS 中分离出七个活性成分(图 7)均系联苯环辛烯类衍生物,其中五味子丙素、五味子醇乙、五味子酯甲及酯乙为新成分。七种成份都有降低 SGPT、促进肝糖元生成和延长戊巴比妥睡眠时间的作用。五味子酯乙降 SGPT 作用最强,五味子醇乙促进肝糖元生成作用最显著,五味子丙素延长戊巴比妥睡眠时间作用最突出。