

植物药有效成分的研究与开发

韩公羽 沈企华 编著



杭州大学出版社

R931.71

HG Y

Y411P/13

植物药有效成分的研究与开发

韩公羽 沈企华 编著



A0049701



杭州大学出版社

植物药有效成分的研究与开发

韩公羽 沈企华 编著

*

杭州大学出版社出版

(杭州天目山路 34 号)

*

浙江省新华书店经销

浙江上虞科技外文印刷厂印刷

850×1168 毫米 1/32 5.25 印张 131 千字

1991 年 8 月第 1 版 1991 年 8 月第 1 次印刷

印数: 0001—1000

ISBN 7-81035-096-2/R·002

定 价: 3.00 元

目 录

第一章 概况.....(1)

一、国内研究与开发.....(2)

1. 镇痛药(5)
2. 肌松药(5)
3. 止血药(5)
4. 抗菌、抗病毒药(6)
5. 抗肝炎药(6)
6. 解蛇毒药(7)
7. 抗肿瘤药(7)
8. 计划生育植物药有效成分(8)
9. 心血管药(8)
10. 免疫药(8)

二、国外研究与开发.....(9)

1. 日本(9)
2. 德国(9)
3. 美国(11)
4. 英国(12)
5. 法国(12)
6. 意大利(13)
7. 苏联(13)
8. 匈牙利(14)
9. 南斯拉夫(15)
10. 捷克斯洛伐克(15)
11. 罗马尼亚(16)
12. 印度(16)
13. 巴基斯坦(17)
14. 泰国(18)
15. 印度尼西亚(18)
16. 非洲(19)
17. 危地马拉(20)
18. 尼加拉瓜(21)
19. 巴西(22)

第二章 植物药有效成分的研究和天然药品的开发.....(25)

一、以药用植物为基原的药品开发.....(25)

(一)开发程序.....(25)

(二)分离活性物质的一般方法.....(26)

(三)分离生物活性天然物质的实例.....(27)

1. 黄连素(27)
2. 消旋四氢巴马汀(28)
3. 杜鹃类药物(28)
4. 全叶青兰(29)
5. 曙罗素(29)

二、药用植物活性成分的提取、分离、精制、生产及临

床应用.....(30)

(一)用水作为溶剂提取分离有效成分.....(30)

1. 从黄柏中提取小檗碱(30)
2. 从三颗针中提取小檗碱

- (31) 3. 无味黄连素的制备(33) 4. 小檗胺(34) 5. 药根碱(35) 6. 巴马汀(36) 7. 四氢巴马汀(37) 8. 汉防己甲素(39) 9. 芸香甙(41) 10. 黄芩甙(42) 11. 鹤草酚(43) 12. 秦皮乙素(44) 13. 岩白菜素(45) 14. 大黄素葡萄糖甙(46) 15. 大黄素(47) 16. 甘草酸(48) 17. 樟柳碱(49)

(二) 新的活性成分开发举例..... (50)

1. 青蒿素(50) 2. 穿心莲内酯类化合物(51) 3. 3-乙酰乌头碱(53) 4. 暗罗素(54) 5. 东风桔黄酮(58) 6. 假鹰爪根的黄酮类化合物(59) 7. 毛叶假鹰爪叶的黄酮类化合物(60) 8. 中药知母的成分与活性研究(61) 9. 中药附子的成分与活性研究(63)

第三章 抗菌、抗炎及抗肿瘤植物药的研究与开发..... (67)

一、抗菌植物药的研究与开发..... (67)

(一) 抗菌植物药的种类及分布..... (67)

(二) 抗菌植物药的活性成分与结构类型..... (68)

(三) 结束语..... (71)

二、抗炎植物药的研究与开发..... (71)

(一) 抗炎植物药的种类及分布..... (73)

(二) 关于抗炎药活性的检定方法..... (74)

(三) 以不同炎症模型证明的活性成分..... (75)

(四) 结束语..... (77)

三、抗肿瘤植物药的研究与开发..... (77)

(一) 关于抗肿瘤植物药的筛选概况..... (78)

(二) 抗肿瘤植物药的种类及分布..... (79)

(三) 抗肿瘤植物药的活性成分与结构类型..... (80)

(四) 关于抗肿瘤效果的检定方法..... (83)

(五) 结束语..... (84)

第四章 药用植物黄酮类成分的研究与开发..... (87)

一、概况	(88)
二、黄酮类化合物的结构类型	(88)
三、黄酮类在植物药成分中的重要性	(91)
四、黄酮类的理化性质	(92)
五、黄酮类的提取分离与结构测定	(94)
六、黄酮类化合物的生物活性	(94)
1. 对心血管系统的作用(94)	2. 对血液系统的作用(97)
3. 对呼吸系统的影响(98)	4. 对消化系统的作用(99)
5. 对酶的影响(100)	6. 雌激素样作用(101)
7. 抗菌与抗病毒及抗肿瘤作用(101)	8. 代谢(102)
七、结束语	(103)

第五章 中药单方及复方的常用成药 (108)

一、中药单方	(108)
1. 菊花(108)	2. 决明子(109)
3. 栀子(109)	4. 玄参(110)
5. 白头翁(110)	6. 黄柏(110)
7. 龙胆草(110)	8. 金银花(111)
9. 蒲公英(111)	10. 马齿苋(111)
11. 紫草(111)	12. 虎耳草(112)
13. 大黄(112)	14. 火麻仁(112)
15. 番泻叶(112)	16. 麦芽(112)
17. 苍术(113)	18. 白豆蔻(113)
19. 车前草(113)	20. 半夏(114)
21. 百部(114)	22. 佛耳草(114)
23. 木蝴蝶(114)	24. 胖大海(115)
25. 苦楝子(115)	26. 芍药(115)
27. 益母草(116)	28. 王不留行(116)
29. 仙鹤草(116)	30. 三七(116)
31. 白芨(117)	32. 侧柏叶(117)
33. 当归(117)	34. 党参(117)
35. 太子参(118)	36. 黄芪(118)
37. 五味子(118)	38. 使君子(118)
39. 雷丸(119)	40. 南瓜子(119)
41. 鸦胆子(119)	42. 槟榔(120)
43. 大蒜(120)	44. 木芙蓉(120)
45. 青蒿(121)	
二、中药复方的常用成药	(121)
1. 羚羊感冒片(121)	2. 牛黄解毒片(121)
3. 黄连上清	

片(121) 4. 桑菊感冒片(122) 5. 银翘解毒丸(122) 6. 六神丸(122) 7. 铁笛丸(123) 8. 桔红丸(123) 9. 麻仁丸(123) 10. 六味地黄丸(123) 11. 香连丸(124) 12. 行军散(124) 13. 七厘散(124) 14. 十灰散(124) 15. 锡类散(125) 16. 冰硼散(125) 17. 人參大補膏(125) 18. 伤湿止痛膏(125) 19. 硝砂膏(125) 20. 卧龙丹(126) 21. 小活络丹(126) 22. 紫雪丹(126) 23. 六神曲(126) 24. 午时茶(127) 25. 半夏露(127)

三、结束语.....(127)

第六章 药用植物、生药质量评价的现代技术.....(130)

一、概述.....(130)

二、几种常用中药的质量评价.....(132)

1. 甘草(132) 2. 芍药(134) 3. 桂皮(136) 4. 当归(137)
5. 人參(133) 6. 黄芩(140) 7. 川芎(141) 8. 柴胡(141)
9. 地黄(142) 10. 大黄(143) 11. 厚朴(144) 12. 黄连
和黃柏(145) 13. 附子(145) 14. 蜂王漿(146)

第七章 药用植物的资源开发.....(151)

一、含小檗碱的资源植物.....(152)

二、含巴马汀的资源植物.....(154)

三、浙江野生杜鹃花属的药用植物.....(155)

四、药用植物的组织培养.....(157)

1. 药用植物组织培养概况(157) 2. 活性成分高生产性细胞株的选择(158) 3. 人为变异株诱导的选择(158) 4. 植物细胞的固定化(159)

第一章 概 况

植物药包括植物性生药、中药和民间传统草药。所谓生药,从广义来说,就是“得自天然界的粗药物”。根据这个定义,凡是能作为药用的天然物,包括动物、植物、矿物都是生药,它们在自然界普遍存在。我国中医用的生药叫做中药,其他各国也利用生药在各自的传统医药中发挥作用。

中国古代的本草书《神农本草经》,记载了365种生药,分上、中、下三类,上药120种,中药120种,下药125种。上药为君药养命,可以多服久服,用现代术语,是保健药之类。药用人参、甘草、枸杞等都属于此类。中药为臣药养性,也用于治疗,但不可多服久服,此类有当归、芍药、桔梗等。下药为佐使药,治病为主,当然不可多服久服。一般认为上药安全,副作用少,外行也会应用。下药多是剧毒药,认为只有经验丰富的传统医生可用,常常应用于危急病人。此外,欧洲开发的药品,剧毒的为多。

《神农本草经》是公元1世纪左右整理的,被认为是神农在山野尝百草、调查药效后写成的,是当时集生药知识的大成。《神农本草经》没有传到现代,公元500年左右陶弘景增补《神农本草经》,并加以注解,出版《神农本草经集注》,由此详知《神农本草经》的内容。该书首先直接引用前人的文章,最后陈述著者的见解。此后,关于本草(生药)书籍陆续刊行的有659年《新修本草》,739年《本草拾遗》,1106年《证类本草》,1117年《本草衍义》,1108年《大观本草》,1116年《政和本草》等。特别有名的是明朝(1590年)李时珍著的《本草纲目》,记载生药1892种,并对大多数生药进行了详细的注释,为后世许多人所利用,在现代也是新药开发的宝库。

我国目前使用的生药、药用植物制剂,大多为祖国传统医药学所继承下来的,成为现代中西医结合治病的主要药物^[1~3]。有关单位对这许多生药以及各地的民间药编写了药物志,1977年出版的《中药大辞典》,其中收载生药 5767 种;同年《中华人民共和国药典》发表,其中收载生药约 800 种,1985 年经修订后的中国药典仍收载有 506 种,1990 年新版中国药典一部,经补充收藏 784 种。

中药包括植物药、动物药和矿物药,以植物药为主;民间药的生药称为草药,两者合起来称为中草药。《中药大辞典》、《中华人民共和国药典》中收载的大部分是草药。1975 年出版的《全国中草药汇编》上、下两册,共收载中草药 2200 种左右。1986 年出版的《植物药有效成分手册》,共收载有效成分 1375 个,反映了中药近代的研究进展和世界药用植物资源的研究开发情况。

一、国内研究与开发^{[4,5]①②③}

自 17 世纪以后,物理学、化学、生物学等学科日益发展,药学也不例外,特别是制药技术和分析方法发展十分迅速,并且还对一些药物进行了生物活性试验。

18 世纪末,从植物中分离出有机酸和其它成分。

19 世纪初期,从植物和生药中分离出生物碱并证明为有效成分,而且对其生物活性的研究亦取得了不少成就,使药物科学的内容大大地丰富起来了。当时有关化学药物、生药、药剂、药理和药物治疗的知识都包括在“药理学”一门学科中。到了 19 世纪中叶,

① 赵守训:我国近代中草药化学药物研究进展。中国药学会中药和天然药物化学学术会议资料,1983 年 10 月(广西南宁)。

② 方起程:同上会议资料(第三集)。

③ 赵守训:中国天然药物的研究和发展。第四届国际中草药学术讨论会报告摘要,1990 年 5 月 18 日(日本岐阜)。

药物化学、生药学、药剂学和药理学从“药理学”中分离出来，成为独立的学科。

药用植物的化学研究是植物化学学科的一个组成部分。植物化学于18世纪在西方萌芽并逐渐发展，至19世纪已是有机化学中的一个内容丰富的分支学科。但对药用植物的系统研究，在我国始于本世纪20年代，那时有几位先驱化学工作者开始进行提取分离其化学成分的工作。然而，我国在这方面的研究，却有着得天独厚的基础，历代文献资料的不断积累和总结，大量的中草药成为“祖国医药学的宝库”，举世无匹。

我国在20年代开始研究中药麻黄和当归的化学成分与药理，对当归虽然在药理方面的研究颇为精详，可是在化学方面未能确定其有效成分，而麻黄及其有效成分麻黄素的研究，引起了各国学者的注意。

30年代主要研究中药防己和贝母，但对其化学和药理上的问题却没有解决。

40年代，特别注意对抗疟和抗阿米巴病的特效中药研究，如对常山、鸦胆子等的研究成为40年代一大特色。进行了生药、化学、药理、寄生虫和临床方面的研究。

全国解放后，开始了一个新的时代，新中国重视中医药研究，从中央到地方先后建立了一批医学科学研究机构，扩大了研究队伍，加强了化学与药理的配合，使一些化学研究机构也从事部分中草药化学研究工作。50年代打下了一些基础，特别是在联系实际方面，发现了几种有用的药物，如四氢巴马汀（即延胡索乙素）有镇痛作用，加兰他敏有治疗肌无力作用，均已用于临床。

60年代，由于国家十年科学规划的制定，促进了中草药研究工作的迅速发展。近二十多年来，化学工作者与药理学和医学工作者更密切配合，使得研究中草药有效成分已逐渐成为我国研究中草药的特点。这一时期，化学工作者重视通过临床治疗与民间

经验的调查研究,选择确具疗效的中草药为研究对象,而临床医生也主动提出研究对象,要求化学工作者协作,逐渐形成化学研究与药理研究和临床治疗配合的综合研究方式。由于有效中草药在临床上已应用数千年,故以毒性不大的中草药提取到的各化学部位,只要通过一般毒性试验即可临床应用。如垂盆草甙、穿心莲内酯等就是通过这一方式分离到有效成分的。

另一方面,新的提取分离技术与结构测定技术的应用与逐步普及,大大促进了我国药用植物化学研究工作的发展。

60年代初,用氧化铝层析法分离强心甙;用离子交换法分离南瓜子氨基酸、还分离了麦角生物碱;用聚酰胺层析法分离黄酮类化合物。现在这些分离方法已普遍得到运用。过去常用纸层析,目前已普遍使用薄层层析方法。有的还采用制备型薄层层析进行分离,使含量极少、性质相近的化合物能很好分离。在挥发性成分方面采用气相色谱进行研究。

从70年代开始,我国应用了低压柱层析、高效液相色谱与干柱层析,在分离技术上有了提高。今天,进一步发展起来的高效薄层层析与制备型高效液相色谱,现在已在一些单位中应用。

80年代,应用大孔树脂和制备型高效液相色谱仪分离水溶性成分或难获得结晶的化合物也在全国范围内逐步推广。

在结构测定方面,核磁共振氢谱、碳谱与质谱的运用已日益普及,X-衍射技术也已开始运用。由于新技术的应用,使新结构研究工作的报道日益增多。

现在已进入90年代,对植物药有效成分的研究,贯注着微量成分和水溶性成分的分离及结构测定,新的化合物的相继发现,为合成新药提供先导体的趋势正方兴未艾。

下面仅就建国40年来,国内药用植物化学成分研究中具有生物活性并已搞清结构的化合物,结合我们工作中的实际情况,举一些代表性的例子,以药效加以归纳分类^[8~15]。

1. 镇痛药

- (1) 巴马汀(palmatine)
- (2) 四氢巴马汀(延胡索乙素 tetrahydropalmatine)
- (3) 左旋四氢巴马汀(颅痛定 rotundine)
- (4) 青风藤碱(sinomenine)
- (5) 山乌龟碱(dicentrine)
- (6) 木防己碱(trilobine)
- (7) 茵芋碱(skimmianine)
- (8) 白藜碱(dictamine)
- (9) 3-乙酰乌头碱(3-acetyl aconitine)
- (10) 瑞香内酯(daphnetin)
- (11) β -谷甾醇(β -sitosterol)
- (12) 丹皮酚(paeonol)
- (13) 獐牙菜苦甙(swertiamarin)等。

2. 肌松药

- (1) 汉己松(tetrandrine dimethiodide)
- (2) 傣己松(又称雅红隆素 yahanolonine)
- (3) 蝙蝠葛苏林碱(daurisoline)
- (4) 左旋筒箭毒次碱(*l*-bebeerine)
- (5) 轮环藤碱(cycleanine)
- (6) 异粒枝碱(isochondrodendrine)
- (7) 毒藜碱(anabasine)等。

3. 止血药

- (1) *d*-儿茶素(*d*-catechine)
- (2) 佛手柑内酯(bergapten)
- (3) 丁香甙(救必应乙素 syringin, liqustrin, lilacin)
- (4) 三七止血成分田七氨酸(dencichine)
- (5) 绿原酸(chlorogenic acid)等。

4. 抗菌、抗病毒药

- (1) 百里香酚(thymol)
- (2) 香芹酚(carvacrol)
- (3) 广藿香酮(pogostone)
- (4) 鹿蹄草素(pyrolin, toluhydroquinone)
- (5) 大黄素(emodin)
- (6) 原儿茶酸(四季青甲素 protocatechuic acid)
- (7) 绿原酸(chlorogenic acid)
- (8) 没食子酸(gallic acid)
- (9) 丁二酸(succinic acid)
- (10) 香草酸(vanillic acid)
- (11) 穿心莲内酯类(andrographolide A,B,C,D)
- (12) 金粟兰内酯(chloranthalactone)
- (13) 暗罗素(zincpolyanemine)
- (14) 甘草苯并呋喃(licobenzofuran)
- (15) 大蒜辣素(allicin)
- (16) 紫金牛酚(ardisinol)
- (17) 岩白菜素(bergenin)
- (18) 黄花香茶菜的新二萜类(adenanthine)
- (19) 香茶菜醛(isodonal)
- (20) 大叶香茶菜庚(rabdophylling G)
- (21) 青蒿酸
- (22) 双聚原矢车菊甙元(dimercyanidin)等。

5. 抗肝炎药

- (1) 垂盆草甙(sarmentosin)
- (2) γ -五味子素(γ -schisandrin) 及五味子丙素(schisandrin C)等7个化合物
- (3) 五味子酯甲(schisantherin A)

- (4) 田基黄甙(queracetin-7-rhamnoside)
- (5) 水飞蓟素(silymarin, silybin)
- (6) 葫芦素(cucurbitacin)
- (7) 紫草素(shikonin)
- (8) 齐墩果酸(oleanolic acid)
- (9) 绿原酸(chlorogenic acid)等。

6. 解蛇毒药

- (1) 延胡索酸(fumaric acid)
- (2) 琥珀酸钠盐(sodium succinate)
- (3) 对羟基苯甲酸(*p*-hydroxybenzoic acid)
- (4) 醋酸钠(sodium acetate)
- (5) 原儿茶酸(protocatechuic acid)
- (6) *L*-苹果酸(*L*-malic acid)等。

7. 抗肿瘤药

- (1) 喜树碱(camptothecine)
- (2) 秋水仙碱(colchicine)
- (3) 三尖杉酯碱(harringtonine)
- (4) 海内粗榧碱(hainanolide)
- (5) 靛玉红(indirubin)
- (6) 野百合碱(monocrotaline)
- (7) 冬凌草素(oridonin)
- (8) 莪术醇(curcumenol)
- (9) 马蔺子甲素(pallasone)
- (10) 雷公藤内酯类(triptolide)
- (11) 美登素(maytansine)
- (12) 小檗胺(berbamine)
- (13) 鬼臼毒素(podophyllotoxin)
- (14) 云南白药(Yunnan paiyao)

(15) 大叶香茶菜庚素(rabdophylling G)

(16) 藤黄酸(gambogic acid)

(17) 两面针碱(nitidine)等。

8. 计划生育植物药有效成分

(1) 天花粉蛋白(trichosanthin)

(2) 芫花酯甲、乙、丙(yuanhuadine A,B,C,)

(3) 棉酚(gossypol)

(4) 土槿皮酸甲、乙、丙(pseudolaric acid A,B,C,)

(5) 皂甙类(saponins)

(6) 甘遂大戟脑

(7) 槐角黄酮甙等。

9. 心血管药

(1) 川芎嗪(tetramethyl pyrazine)

(2) 丹参酮(tanshinone)

(3) 黄酮类(flavonoids)

(4) 双香豆素(dicoumarin)

(5) 白花前胡素(praeruptorin)

(6) 新爵床素(neojusticin)等。

10. 免疫药

(1) 黄芪多糖(astragalan)

(2) 刺五加多糖(PES-W, PES-A, PES-B)

(3) 阿魏酸(ferulic acid)

(4) 小檗胺(berbamine)

(5) 商陆皂甙(phytolaccatoxin)

(6) 芒果甙(mangiferin)

(7) 肉桂二萜类化合物

(8) 银耳孢糖等。

二、国外研究与开发

1. 日本^[18~21]

日本在植物药研究方面处于沟通东西方医药的特殊地位。吸收西方的新技术、新方法及应用分子生物学、分子药理学的成就，来研究药用植物和中药，同时注意吸收中医中药的传统经验和理论。对常用中药进行较深入的研究，并有专门研究中药的科学机构。

① 用现代技术分离化学成分，强调植物化学研究与药理、临床相结合，故对有效成分研究占有很大的比重。目前是通过分离鉴定，制定标准，以鉴别生药及其制剂质量的真伪优劣。同时纯化有效成分，测定化学结构，进行人工合成或结构改造，以期寻找更好的新药。也有提取有效成分或有效部位制成制剂用于临床。

② 对单味中药和方剂的研究，按中医用药的辩证论治特点，开展对中药药效与机体机能状态关系的研究，从而阐明中医中药的用药原理。

③ 用现代科学(如生物化学、分子生物学、免疫学等学科中的新技术、新方法)研究中药的作用机制，以证实中药的药效，并开辟新的临床应用，创制新药。如人参、甘草、黄芩等的研究。

④ 以药用植物为对象进行药理活性的筛选，寻找新药，如对艾滋病方面的研究。

⑤ 在慢性病方面，不断从中医治疗上总结经验，试图从中药中寻找更好的治疗慢性病和肿瘤的药物。

2. 德国^[22~25]

(1) 德国西部在化学成分分离的新技术、新方法，生物合成和生源以及组织培养等方面开展了不少工作。在治疗肝病药物方面进行了许多研究。在临床上发现水飞蓟 (*Silybum marianum*)

和朝鲜蓟(*Cynara scolymus*)合用,疗效可以大大提高。同时发现一些羟基桂皮酸类衍生物,如阿魏酸、咖啡酸、3,4-二甲氧基桂皮酸、绿原酸、朝蓟素等均有促进胆汁分泌的作用。并从银杏叶中提取治疗冠心病的药物。他们对中医药的治疗经验也比较重视。在植物组织培养方面,萝芙木碱的生产已初见成效。关于植物化学有关的研究概况如下:

① 慕尼黑大学药物研究所,1968年以前重点研究黄酮类化合物的提取分离、结构测定以及全合成。以后研究范围逐步扩大到生物碱、木脂体、内酯和多糖等,可以说凡有生物活性的成分都研究。但主要研究方向是寻找强心甙、治肝炎药、细胞毒成分、抗病毒药以及镇静止痛药。研究材料多数采自热带、亚热带地区的植物。

② 图平根大学药物研究所,其中的药物生物研究室主要研究方向是组织培养和细胞培养。首创利用组织培养方法应用于药物的生产。如洋地黄、人参、长春花的组织培养等。

③ 萨伦特大学生药和分析植物化学研究所,在层析法研究方面不断取得进展。如梯度层析及流体提取的研究。

(2) 德国东部有几百应用药用植物的历史。品种已有500种左右,常用的量大、面广的60多种,绝大部分为欧洲品种,如欧蜀葵、缬草、洋甘菊等。大规模用机械化种植、收割和加工的品种约15种,小规模家种生产的约15种,采集野生的36种。有一些需要进口。出口的有十多种。

制药联合企业年产值50~60亿马克,其中药用植物产品约占18%。使用量大的洋甘菊(*Matricaria chamomila*),主要用其花瓣。干花中含1%挥发油,常以茶剂应用。年需干花200吨。该品在捷克、南斯拉夫、意大利广泛作消炎剂使用。其次是薄荷。对世界20多种薄荷进行研究。其中欧薄荷(*Mentha piperita*)的挥发油含量最高。欧蜀葵(*Althaea officinalis*)作为止咳化痰