



从天然产物创制新药的发展趋势

于德泉

(中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

[摘要] 文章展望了从天然产物中创制新药的发展趋势。单味中草药有效成分的研究重点将转向瞄准质控的中药复方化学成分研究。进入 21 世纪, 中国天然药物研究要在国际上占有重要位置, 突破口便是中药复方现代化, 其关键之一便是化学(有效)成分研究。从中草药中发现有效成分或先导物必须采用化学成分与生物活性研究融为一体的机制, 采用高通量筛选, 目标就是寻找有效成分或先导物进而创制新药。长短结合, 正确处理知识创新和新药开发的关系。知识创新须体现在创制新药的应用基础研究中, 是产生巨大效益的理论基础; 短程开发是知识累积水平的体现, 是科研经费的必要补充和保证。改革传统天然产物化学研究模式, 实施以当代最先进大型谱仪为先导的天然产物研究战略。

[关键词] 天然产物; 创制新药; 中草药化学成分; 波谱技术; 高效色谱与质谱联用; 高效色谱与核磁共振联用

从天然产物中寻找生物活性成分和先导物, 以研究创制新药, 是世界各国新药研究科学工作者公认的有效途径之一, 已取得许多重要成果。仅从不完的资料统计, 在美国出售的药品中, 有近 1/4 的药品至少含有一种来自植物的活性成分。在 1984~1995 年间, 世界各国来源于天然产物(主要是植物)的抗癌药和抗炎免疫药占 60% 以上, 可见天然产物化学研究对新药的研究与开发的重要意义^[1]。目前世界各国新药创制工作者仍在继续积极开展研究, 正在掀起新的天然产物研究高潮, 以寻找防病治病新的有效成分^[2]。1994 年在加拿大召开的国际天然产物研究学术会议^[3], 1996 年在美国和 1998 年在北京召开的 20 届和 21 届 IU-PAC 国际天然产物化学学术讨论会, 论文内容多集中于围绕一些主要疾病寻找新的有效成分^[4,5]。继 Taxol 之后, 又将掀起新类型有效成分的研究热潮, 研究水平不断提高, 多由化学基础研究向应用研究发展, 其特点是化学与活性紧密结合, 加大筛选力度, 以数量保质量, 主要寻找一些治疗重要疾病的有效成分, 如肿瘤、Aids 病、心脑血管病、

神经系统疾病和免疫性疾病等^[6]。

从药物所的工作实践分析, 建所 40 年来研究成功不少新药, 取得不少重要成果, 其中绝大多数(可能 70%~80%)是直接来源于天然产物, 或者以天然产物为先导物衍变而来。可见以天然产物为重点来研究开发新药的重要性, 也充分证明药物所自建所以来所制定的研究方向——以天然产物为重点, 从中草药化学成分中创制新药的正确性。而且实践证明哪个时期这个方向把握得好, 成绩就显著, 所以必须坚持以中草药有效成分为重点创制新药这个方向。我们在中草药有效成分研究中所采取的研究路线、使用的技术方法与世界发达国家比较, 总的来看基本上是接轨的, 有近似之处, 但我们有自己的特色。总结过去, 着眼未来, 进入新世纪我国应如何从天然产物中寻找生物活性成分, 进而创制新药, 实现新药研究领域的知识创新和技术创新。

1 单味中药有效成分研究重点应转向中药复方有效成分研究

研究中药的化学成分, 特别是有效成分是一个

系统工程,必须花大力气多学科同心协力紧密合作进行研究。在单味药的化学成分研究的同时,要加紧中药复方有效成分的研究。在今后一段时期内,要尽快地将中药复方有效成分的研究列为天然产物研究的重点。笔者认为单味药与复方没有严格界限。从化学成分讲,单味药也是多种成分的“复方”。所以不要有恐惧感!用一句通俗的话讲,单方、复方只不过是音乐中的小合奏和大合奏而已。研究中药复方,化学成分研究是基础。中药单味药的化学成分经过几十年的研究,尤其是近10多年来,国家自然科学基金作为重点课题连续资助,对常用中药化学基础进行了比较系统的研究,大多数单味中药的化学成分基本清楚,这给中药复方的有效成分研究奠定了良好基础。进入21世纪,中药复方有效成分研究是摆在天然产物研究专家面前的重大研究课题。这是历史赋予的重任,也是一种挑战,必须提高认识,统一筹划,加强管理,具体组织落实。中国天然药物研究要在国际上占有重要位置,突破口便是中药复方现代化,中心环节便是复方化学成分研究。21世纪是中药现代化的世纪,中药复方必须现代化,并走出国门^[7]。作为在天然产物研究方面具有雄厚实力的药物研究单位,在中药复方现代化的研究中,应当发挥自己的优势,做出新的贡献。这里的关键问题是必须有一支较稳定的多学科相结合的科研队伍,立志献身于中药复方的研究事业。抓住这个方向,组织好队伍,选好课题,坚持做下去,一定会做出成绩。在当前阶段,笔者认为寻找能表达中药复方药理活性指标的研究是很关键的。这个问题必须解决好,否则难于进行复方有效成分研究。笔者认为,只要坚持以中医理论为指导,紧密与现代药理学技术方法相结合,反复实践,不断总结,深入探索,终究会找到能反映复方作用的活性指标。在此基础上,化学与药理等学科的工作者融为一体密切配合,目标明确,协同攻关,定会做出成绩。中医药事业是伟大的事业,是老祖宗留下的宝贵遗产,必须发扬光大,走向世界。21世纪中药复方现代化研究定会结出硕果,走出国门,造福全人类。

2 研究中草药有效成分必须采用化学成分与生物活性研究融为一体的机制

研究中草药化学成分,从中寻找有效化合物或

先导物,必须强调活性研究的重要性。因此从立题到分离得到单体化合物,要切实加强活性测定工作。要以活性为导向,化学与活性密切结合,融为一体,解决学科之间的矛盾,大家要有一个共同的目标,即寻找新药,要为创制一类新药贡献毕生。这是老话题,说起来简单,但做好很难,需用体制加以保证。生物活性模型(方法)的建立对寻找新药是非常关键的,要把它放在头等重要位置,一定要加强并落实活性测定工作,它是寻找新药基础的基础。具体做法笔者认为要建立新药活性研究(筛选)综合学科组,统一组织,落实任务,可参考当年“523科研组”研究抗疟药的做法,组织有关专业的多学科人才,通盘考虑。要研究建立针对与主要研究方向相应的多种生物活性测定模型(方法),体外与体内结合,方法要简便易行,周期短,可靠性高。要做好活性测定工作,以数量保质量,定出具体指标,以经济为杠杆,有奖有罚。

样品采集是另外一个重要问题,也要统一规划,制定具体实施方案。要根据祖国医学记载的主要用途,结合植物科属,化学成分和我国资源分布情况,有计划、有重点、按步骤地系统采集样品。样品来之不易,务必珍惜。在制备活性测定样品时要仔细考虑提取流程和条件,选用恰当的溶剂,以免漏掉活性成分,这方面我们有沉痛的教训!因此面对植物样品的提取加工,必须慎重考虑用何种溶剂,何种提取流程以及选择哪些部分,以何种剂型提供进行活性测定。在进行有效成分研究中,必须采用活性跟踪法,我们在进行抗疟药有效成分研究中,就是采用活性跟踪法,否则就很难想像是否能找到鹰爪素和青蒿素。中国的药用植物资源极为丰富,这是我们的优势,而且绝大部分尚未进行活性成分研究,其中必蕴藏着很多可研制成新药的化学成分,国外学者非常羡慕我们这一点。只要我们加强领导,认真研究,坚持不懈,定会发现第二个青蒿素,鹰爪素,樟柳硷,联苯双酯,或者其他更有效的一类新药,使我们的新药创制在世界上占有一席之地。

3 长短结合正确处理知识创新和新药开发的关系

新药研究工作中,应用基础研究和新药开发的关系必须正确处理,这个问题实际是战略战术,远程和近期的问题。要从战略高度长远的观点对待知

识创新或应用基础研究；从战术角度近期利益做好新药开发工作，二者要协调统一，长短结合。基础研究要着眼于知识创新，寻找研制一类新药；并提供新药开发的课题，为开发工作提供基础。开发工作要紧密结合市场，尽快产生社会效益与经济效益，从而为新药的基础研究提供物质的和资金的保障，使基础研究能连续不断地进行并向高水平发展，以便能研制出更多更好的新药占领国际市场。如此使基础研究和开发工作相互促进，形成良性循环。为了确保基础研究工作顺利开展，必须用政策加以保证，充分调动和发挥药物研究人员的自主性和能动性，切忌干好干坏一个样。研究单位要为科研人员创造优良的条件，多造就一些骨干课题组和学术带头人。学术带头人或课题负责人应具备求真务实和高效率的科研作风，肩上要有二种压力：一是带领青年科技工作者出论文，而且是高水平的论文，提高学术水平，在国内外能占有一定学术地位，成为名符其实的新世纪学术带头人；二是出经济效益，要选好课题，研制出新药，尤其是国家一类新药，创造财富，产生社会效益和经济效益。从立题到出论文要始终关注论文向应用的转化问题。科学研究归根结底是要创造效益。出论文和出效益都要有指标，便于监督检查和奖惩。这样必将培养出优秀的科研队伍，也必将做出突出的科研成果，药物研究将走上兴旺发达之路。

4 技术创新改革传统的天然产物化学研究模式，制定和实施以当代先进的大型谱仪为先导的天然产物研究战略

21世纪是信息时代，各行各业都要跟上信息时代的发展。目前的天然产物化学研究程序是，化学预试、分离纯化、结构鉴定（测定）、合成或衍生化等，足有百年历史。对每一种中草药的化学成分，都要从头到尾做一遍。这种做法存在以下问题：

样品用量大，一般以 kg（公斤）计算，甚至更多，周期长，耗资大，做一种植物的化学成分研究，通常要以年计算时间；对研究结果心中没底，能分离到多少种成分把握不大，多者可分到数十种，少者则几种，与运气和条件有关，能否找到新化合物或者有效成分则更没把握，盲目性大。有时在初筛中有活性，但做到最后，得到的单体成分则

很少显有活性，即使采用活性跟踪法，也往往找不到有效成分。况且有效成分一般都含量低，在分离过程中，极易损失，结果常常是好者能发表几篇论文，差者则虚度年华。这样一种传统的天然产物化学研究程序已延续数十年，甚至百年，已不能适应当前发展的需要，必须改革。近年来由于超高灵敏度大型谱仪 LC-MS/MS 和 LC-NMR 的出现，给改革传统的天然产物化学研究模式提供可能^[8]。从 LC-MS/MS 和 LC-NMR 中可得到某种中草药里所含化学成分的种类数目，结构类型，复杂程度，以及生物活性等多种信息。以此为先导，可制定研究战略，确定深入研究目标和重点。这种研究模式的先进性在于：样品用量大大减少，可能以 g（克）计算足矣；研究周期大大缩短，最多以月计足矣；信息具有高度的可靠性和准确性，盲目性大大降低，从而可有针对性地进行深入研究；找到有效成分或新化合物的机率大大提高，可以在短时间内鉴定出绝大多数化合物的结构；活性测定必须与超微量先进生物实验技术相结合，可借鉴组合化学的活性测定手段。

从某种意义上说，这种新的研究模式不妨看成是天然产物的“组合化学”。可以设想，根据这种研究模式，将来大量的研究工作是分析获取所得到的化学结构和生物活性信息，从而确定深入研究的方向，提出具体的研究目标，加快寻找有效成分或新化合物的速度。这是一种超微量、快速、准确、高效的研究路线，不仅适用于一般中草药化学成分研究，更重要的是也适用于中药复方化学成分研究，在 21 世纪的天然产物化学研究中必将会发展壮大，取代传统的研究程序。

事物总在不断发展，长江后浪推前浪。药物研究科学工作者进入新世纪必将创制出更多更好新药，为人类的保健事业做出更大贡献。

参考文献

- [1] Baker J T. J. Nat. Prod., 1995, 58:1325~1357
- [2] Shu Tuezhong. J. Nat. Prod., 1998, 61:1053~1071
- [3] Proceedings of International Congress on Natural Products Research. July 31 to August 4, 1994, Halifax, Canada
- [4] Proceedings of 20th IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products, September 15 ~ 20, 1996, Chicago, USA
- [5] Proceedings of 21st IUPAC Symposium on the Chem-

- istry of Natural Products, October 11~16, 1998, Beijing
China
- [6] Proceedings of UNESCO Regional Symposium on Drug
Development from Medicinal Plants. October 25~27,
1996, Hangzhou, China
- [7] 全球华人中药现代化学术研讨会论文集, 1998, 7月
10~12日, 中国南京
- [8] Vogler B. J. Nat. Prod., 1998, 61:175~178

Prospect in Creating New Drugs from Chinese Herbal Medicine

Yu Dequan

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and
Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*)

[Abstract] The search for bioactive constituents or leading compounds from natural sources especially from Chinese herbal medicine has proved to be one of the most effective ways for the development of new drugs. This paper describes the progress in creating new drugs based on researches on natural products chemistry for many years and some interesting new trends emerging from recent literature.

The key point of study on the chemical constituents of individual Chinese herbal medicine has to be shifted to composite Chinese medicine especially for quality control in the future. The main theme of modernization for Chinese traditional medicine in the coming century will be the comprehensive study of the chemical constituents of composite Chinese medicine. Study on the bioactive principle of Chinese herbal medicine involves an integration of chemical study and bioassay with high throughput screening. It should be emphasized that the investigation of bioactive compounds for creating new drugs is the major task of the whole field. An intimate combination of basic study and drug development should be accomplished under a well-warranted policy. Natural product research should be featured by the application of modern spectroscopic techniques, such as HPLC/MS/MS and HPLC/NMR and so on.

[Key words] natural product research; creating new drug; chemical constituent of Chinese herbal medicine; modern spectroscopic technique; HPLC/MS/MS; HPLC/NMR

周廉院士当选中国材料研究学会理事长

1999年11月13日至14日在北京举行了中国材料研究学会第三届全国会员代表大会, 来自全国高等院校、科研院所、管理部门和工业企业界的有关材料领域的中国材料研究学会会员代表出席了会议。会议由学会第二届理事会理事长、中国工程院院士李恒德先生主持, 理事会秘书长李成功教授在大会上作了“中国材料研究学会第二届理事会工作报

告”。大会按程序进行了中国材料研究学会理事会的换届选举工作, 正式成立了中国材料研究学会第三届理事会。中国工程院化工、冶金与材料工程学部、西北有色金属研究院周廉院士当选为中国材料研究学会第三届理事会理事长, 并在闭幕式上作了报告。

(高战军)