

植物化学进展及在我国的研究状况

周 俊 杨崇仁

(昆明植物研究所 昆明 650204)

提要 开发有我国特色、有自己产权的新药,是具有战略意义的工作,在这方面植物化学是大有作为的。本文简要介绍了植物化学的主要研究领域及其意义,我国植物化学的研究现状并对我国植物化学的发展提出了具体建议。



植物化学是植物学与有机化学相结合而形成的一门交叉学科,它是以植物为研究对象,运用有机化学的基础和手段,对植物的化学成分,主要是次生代谢产物进行提取分离、结构测定、化学修饰与合成,揭示植物次生代谢产物的形成、功能、分布和用途,特别是它们生物活性方面的用途。一种植物的次生代谢产物有百余种之多,发现它们的用途并保持次生代谢产物存在植物的永续利用是一项重要任务。所以植物化学不仅是植物资源开发利用的基础,也是植物多样性保护的一个重要方面。

近 20 年来,随着分离技术的进步,各种分离材料(如:键合硅胶、树脂、凝胶等)和分离手段(如:快速层析、高压液相层析、离心层析、逆流滴液分配层析等)的开发和应用,使植物中含量较微的成分以及过去很难分离的水溶性成分等得以发现;而质谱和核磁共振技术的应用,特别是近年发展起来的核磁共振二维谱技术以及快速原子轰击质谱(FAD-MS)、场解吸质谱(FDMS)、二级电离质谱(SIMS)等技术的应用,配合化学转化及降解反应,以及红外、紫外光谱和 X 衍射技术的应用等,使化学结构研究周期大大缩短,准确性不断提高。有些分子量在 2,000 左右的复杂结构化合物,即使只有几十毫克样品,甚至几毫克样品,也能在不长时间内阐明其化学结构。这不仅为生理活性物质的发现提供了基础,也为研究植物生命过程中的化学现象创造了条件。

由于植物化学不仅涉及到植物生物学的各个领域,而且与植物资源多方面的开发利用息息相关,因此 30 年来是国际上很活跃的研究领域之一。英国创办的国际性刊物 Phytochemistry,1961 年全年发表论文仅 40 篇,而 1991 年发表论文达 960 篇;每年举行的各种与植物化学有关的国际会议约在十个以上;甚至传统的国际植物学大会,也将“植物化学与天然产物”列为专题,估计全世界每年研究植物种类约 1,000 种以上,发现新化合物数千个;研究的对象有逐步向发展中国家和热带地区植物转移的趋势,由于对这些国家和地区的植物化学成分研究不够,发现有用化学成分或活性成分的概率较大,因而特别受到欧、美、日等发达国家重视。

一、植物化学的主要研究领域及其意义

(一)植物化学与新药开发

自古以来,植物就是人类获取药物的主要源泉,19 世纪初对鸦片中镇痛成分吗啡和金鸡纳树皮中抗疟成分的研究,揭开了药用植物化学的序幕。从植物中寻找新的天然药物,筛选生理活性物质作为合成药物的先导化合物(lead compound)或目标化合物(target compound),是当今植物化学的主要内容之一。

没有新的筛选模型就没有新药。生物活性筛选系统包括分子水平、亚细胞水平、细胞水平和组织、器官水平的初筛模型以及整体动物实验的药理模型。开发简单、快速、高选择性、高灵敏度的生物活性筛选(BIOASSAY)系统,是发现新药的起点。当然大多数生物活性筛选需要生物化学家和药理学家进行。近年,国外不少的植物化学实验室相继建立了一此简易、快速的被称为“Bench top”的初筛模型,也能加快生理活性物质的发现。

植物化学的研究成果广泛应用于医药是众所周知的,现代医药工业中仍有约 25% 的药物来源于植物成分或其衍生物。近年国际上十分重视抗癌、治疗老年痴呆和骨质疏松症、抗爱滋病以及心血管疾病系统天然药物和筛选。现举若干“热点”新药,说明植物化学在新药开发中的作用和意义:

1. 紫杉醇 1964 年美国发现北美产的太平洋紫杉(*Taxus brevifolia*)茎皮提取物对白血病细胞有细胞毒活性。1971 年发表了抗癌活性成分紫杉醇(taxol)的化学结构。1977 年发现紫杉醇具有稳定微小管蛋白(microtubulin)的活性,可抑制小管蛋白的解聚作用,使细胞的装配和折分失去时空上的控制,阻断细胞复制。这一特殊的生理活性使紫杉醇成为抗癌活性物质研究的热点,通过临床前和临床研究。1992 年底紫杉醇已被美国 FDA 批准用于卵巢癌治疗,对乳腺癌及某些肺癌治疗亦有成功可能。尽管紫杉醇新资源新用途的寻找成为人们注意的焦点,寻找紫杉烷类化合物和半合成紫杉醇原料用于合成类似物以开发新抗癌药物已吸引了上百位科学家参与。近年我国也有 10 余个单位近百位各种专业人员不完全必要地“一窝风”而上。近年法国发现的一个类似物 Taxotere,被认为比紫杉醇有更大的临床应用前景。

2. 银杏内酯 银杏(*Ginkgo biloba*)为原产我国的孑遗植物,现已种植于世界各地,但主要资源仍在我国。60 年代欧洲用银杏叶的提取物治疗外周血液循环系统失调和脑缺血后遗症,现在生产有 4 种制剂,在那里风行程度超过人参,长期以来一直认为其有效成分是黄酮类化合物。数年前发现银杏叶制剂 GBE761 有抗血小板活化因子(PAF)引起的血小板凝集作用,现有研究表明黄酮类化合物虽然可能清除自由基方面有作用,但为非主要活性成分,而主要活性成分是银杏内脂(ginkgolides),后者 1932 年就已分离得到,1967 年才阐明其复杂的倍半萜三内酯结构。银杏内脂 B 具有抗血栓形成和溶血栓活性、支气管松弛作用以及与免疫抑制剂的协同作用。银杏制剂已用作外周血管疾病和大脑功能不全的治疗药物。

3. 喜树碱 1966 年美国学者从引种在美国的我国喜树(*Camptotheca acuminata*)中分离到抗癌活性成分喜树碱(camptothecin)之后,一度引起重视。我国在 70 年代亦进行了大量研究,并曾将 10-羟基喜树碱在临床上应用,表明此衍生物较喜树碱好。近年发现喜树碱对拓扑异构酶(topoisomerase)有显著抑制活性、阻断 RNA 和 DNA 合成,遂又引起重视,并将注意力放在高效低毒类似物的合成上,现已合成约 150 多个类似物,其中有一、二个衍生物可望用于临床。

(二)植物化学与轻工食品

除了医药品之外,植物的次生代谢产物还被广泛地应用于人类生活的各个领域。如:香料、

油脂色素、甜味剂、食品添加剂和强化剂等等,植物化学研究不断地为这些领域提供新的资源并产生很大的经济效益。在此我们指出要对我国当前流行的保健食品、保健药有一个科学的分析,应该说有不少产品不是基于植物化学研究和生理功能研究而生产的,故有整顿之必要。

(三)植物化学与农业

1. 植物生长调剂 植物的各个生长发育阶段,包括发芽、生根、生长及开花结果等具有调节作用的物质很多是次生代谢产物。现在从植物中发现赤霉素已达 60 余种;苗长素(auxin)、脱落酸(abscisic acid)、油菜激素(brassinolide)的发现和运用,均引人注目。

植物体可向外环境排出特定的代谢产物,并直接或间接地影响其它植物的生长发育,这种现象称为植物间的他感作用(allelopathy)。他感作用对植物群落中物种的构成和群落的迁移有重要影响。近年已发现一些具有他感抑制活性的萜类和酚类化合物。

2. 植物的拒毒素 病原菌引起农作物和森林树种的大量破坏,植物与病原菌的相互作用在生物学上是错综复杂的。由于病原菌感染而导致植物体形成的植物拒毒素(phytoalexin)(或植物防卫素)就是二者相互作用的一类天然化学物质。迄今已从豆科、茄科等植物中发现 100 多种植物拒毒素。植物拒毒素及其形成机理的研究,不仅有利于阐明植物病害的作用机理,对新一代农药的发现与开发亦有重要意义。

3. 植物的昆虫激素及杀虫剂 某些昆虫激素在昆虫中含量很微,近 20 多年来陆续发现植物中广泛存在着若干具有昆虫激素活性的物质,有些含量甚高而且易得,有些是理想的半合成原料。这就为研究昆虫激素提供了新的天然来源,也从分子水平上为植物与昆虫间的生态相关提供了化学基础。由此而展开的脱皮激素、性引诱剂、驱避剂、吞噬剂、拒食剂以及昆虫毒杀剂等的筛选与研究,也正为当前新一代天然农药开发的一个热点。除鱼藤酮和除虫菊酯常用的天然杀虫剂外,近年对楝科、卫茅科等植物中杀虫成分的研究也很引人注目。

(四)植物化学与生物技术

1. 次生代谢产物的生物合成 研究植物次生代谢产物的生源途径,探讨从前体经过中间体直至形成最终产物的历程以及反应机制,对揭示植物的生命现象有重要意义。也可供植物化学结构推导和仿生模拟反应与合成参考。50 年代对大多数化合物类型的生源途径已有初步假设,同位素标记法的应用为生物合成的研究提供了有力的武器,但进展仍较缓慢。80 年代以来,随着植物生物技术的发展,以及核磁共振、质谱等新技术的应用,为生物合成的深入研究开辟了广阔的前景。

2. 次生代谢产物的生物工程 通过植物细胞大量培养技术生产有用化学物质正变为现实。这一技术为工业生产有用的天然产物提供了可能性,并有可能发展为新的产业。目前在培养细胞的细胞株筛选、培养条件的调控、固定化培养以及诱导因子和前体的加入等方面已积累了不少经验;个别研究成果如紫草素已投放市场。我国对三分三、三七、人参等药用植物的细胞培养也取得一定成果。

3. 次生代谢产物的生物转化 植物有用成分的生物转化是利用培养的植物细胞、组织、微生物以及外加酶系统作为生物反应器(bioreactor),使外源底物结构转化的生理生化过程。近年来,利用植物培养细胞进行生物转化研究很活跃,用人参、紫草、甘草、长春花等的培养细胞,进行了多种植物成分的羟基化、氧化、还原、配糖化、水解、异构化、酯化、环氧化等结构的转化;利用毛状根培养物和粗酶系统作为生物反应器的研究亦有进展。例如:用人参毛状根实现

了强心甙和甘草酸的配糖化和结构转化;利用粗酶进行配糖体的糖基转移反应等。

(五)植物化学与分类学、系统学和生态学

植物次生代谢产物的形成和积累在本质上是由基因所调控的,因此,这些生物分子在植物界的分布有助于揭示各类群植物间的亲缘关系和系统演化。植物化学不仅能对植物分类和系统提供补充和旁证,同时也是寻找植物资源的有效工具。60年代从国产薯蓣属植物中筛选薯蓣皂甙的资源植物和从萝芙木属植物中寻找到治疗高血压药物利血平的国产资源,就是成功的实例。近年,在寻找紫杉醇新资源研究中,仅发现红豆杉属和南红豆杉属有紫杉醇及类似物,而红豆杉科其它属未发现此类成分,这就为红豆杉科的分类和系统筛选提供了重要研究资料。

植物化学生态学是近十多年来形成的新学科,研究次生代谢产物在不同生态环境下积累和形成的规律以及与其它生物(真菌、昆虫)的相互关系。上述这些要求植物化学使用微量分析技术,这样才可能进行特征化学成分的量化比较。

(六)植物化学与有机化学

今天植物化学仍然是天然有机化学的主要内容之一。早期对植物天然香料如萜类,天然染料如靛蓝、茜草素以及天然药物吗啡、奎宁等的结构和合成研究曾经推动了有机化学的发展。植物化学提供的数以万计的大量有机分子,不仅大大丰富了天然有机化学的内容,而且为有机化学的结构修饰与改造、合成提供了大量的模型化合物。植物化学的提取分离、结构测定和化学降解反应等,也为有机化学不断提供新方法、新技术乃至新理论。

二、我国植物化学研究现状

我国有生长各种气候带植物的复杂自然条件,可以说在世界上绝无仅有,仅高等植物就有近三万种,其中,三分之二分布于西南地区,云南省的种类约占全国一半,为植物化学研究提供了丰富对象。祖国医药的悠久历史和民间丰富的传统经验,也是世界罕见。这些为植物化学的发展提供了有利的客观条件。

早在30年代,我国老一代科学家等就开始研究常用中药的化学。他们为我国天然有机化学和植物化学的发展作出了极其卓越的贡献,这是我们永志不忘的。通过几代人的努力,目前我国已形成了一支颇有特色的植物化学科学研究队伍。除中国科学院有关研究所外,大专院校、医药卫生部门以及有关的产业部门也有一支从事植物化学研究的重要力量。

近十多年来我国植物化学研究取得了飞速的发展,全国植物化学研究及技术人员估计已超过2,000人。植物成分的提取分离和结构解析的技术设备大大改善,实验水平明显提高,从植物中发现的新化合物已达2,000个以上。在植物药的开发现取得不少的成就。通过对中草药有效成分的研究,对一些著名中药,例如:人参、三七、天麻、五味子、丹参、青蒿等进行了较为深入的化学研究;创制了一批新药,如:黄连素、延胡素乙素、樟柳碱、青蒿素、天麻素、三尖杉脂碱、丹参素、冬凌草素、五味子素等等,有的还进行了全合成。为我国医药工业的发展作出了重要贡献。

此外,在香料、油脂、天然农药、食品添加剂以及化妆品原料等植物资源的开发和利用方面,也形成了特色,取得了社会效益和经济效益。

与此同时,在植物化学成分的结构改造、半合成与合成、植物化学分类、植物次生代谢产物的细胞大量培养以及植物化学生态学等方面,亦有不少研究。

然而,我国的植物化学研究与世界先进水平相比还有很大差距,有的研究领域还属空白。

三、关于发展我国植物化学的建议

近十多年来,我国植物化学有了飞速的发展,但发展中也有许多问题亟待解决:

一是和应用结合不紧。从我国发表的植物化学论文可以看出,大部分是发表新化学成分,这些成分有无用途或活性则很少研究甚至没有研究,这里有体制方面原因,如在投资方面,欧美是由国家或大公司进行这种风险投资,在我国则尚未形成这种机制,又如将发现新成分多少与职称待遇挂钩过紧,结果费时费钱的风险研究就较少有吸引力;和应用结合不紧的另一因素是我国植化工作者仍在沿用十多年前国际上植物化学研究的做法,没有或没完全认识到当今植物化学的主要趋势是寻找有用或具活性的植物化学成分。

二是对一些“热点”的植物化学成分,特别是国际上的“热点”,不必要地吸引了过多植物化学家参与,结果在同一水平上“重复”、“竞争”,造成了人力与物力的很大浪费。

三是我国植物化学研究的广度和深度不够,就广度说,前述好多方面我们仍属空白或近似空白。就深度说,结构修饰或半合成等等,我国植物化学家则很少研究。

基于上述,我们提出以下建议:

(一)建立一种植物化学与应用紧密结合的机制。要强调植物化学研究的应用性,主要是追踪发现有用或活性成分,测定结构,发现特点,然后综合评价,搞好开发工作。已有用途记载的植物,例如中草药,则适当筛选模型验证其用途,以此指导植物化学的分离与结构研究。为此要鼓励一些大型企业(例如大药厂)投资建立筛选模型,并与分散在各单位的植物化学工作者进行各个层次的合作。现在国家筹建的筛选中心由于资金有限,也要与企业、植物化学研究单位进行多种形式的合作。现阶段由于我国多数企业的短期行为尚没有建立这种合作的紧迫性,从发展来看,企业与研究单位的结合是一种必然趋势。

(二)应在我国植物资源种类丰富、植物学学科力量强并已有植物化学研究基础的地区建立植物化学国家重点实验室,以开放流动机制吸引和培养人才,从事植物化学的基础和应用基础研究。除天然药外,他们的研究面要广些,要起到能推动植物学有关学科发展的作用,要能够推动与农业、轻工食品和生物技术相关学科的发展。由于我国财力有限,有相当一部分省区,一时无力拥有很多大型仪器,国家重点实验室应担负起推动他们发展并为其服务的任务。

(三)前已述及我国从事植物化学研究的人和部门都较多,如何分工协调,使之各具特色,团结一致面向 21 世纪的挑战,避免重复和浪费,这是一个急需解决而又较难解决的问题,国家有关部门和国家自然科学基金应在宏观和投资上加以调控,使之有助于这一问题逐步解决。

周俊 研究员,1932 年生。1951 年毕业于华东药专专科学校高级药剂职业科,1958 年毕业于华东化工学院化学制药专业。1958 年至今在中国科学院昆明植物研究所从事植物化学及植物资源研究。曾任该所副所长和所长,现为博士生导师,兼任植物化学开放研究室学术委员会主任,中国植物学会副理事长。他在国内较早地开展了植物甾体、三萜、配糖体等植物化学研究。在植物资源方面系统地研究了一些植物类群中有益物质积累和亲缘系统地理分布的关系。曾获国家自然科学奖三、四等奖各一次,省部级奖 15 次。