加强我国植物化学研究

周　俊*　郝小江

(昆明植物研究所　昆明　650204)

摘要　植物化学是研究植物次生代谢产物的化学,是天然有机化学的重要组成部分。建议我国植物化学应加强三方面的研究:(1) 生物活性成分研究;(2) 利用优势建立有我国特色的植物化学;(3) 密切与相关学科渗透交叉促进植物化学发展。

关 键 词　植物化学,建议

植物化学一般是研究植物次生代谢产物的化学,研究对象通常是一些分子量在 2 500 以下的小分子。它是天然有机化学的重要组成部分,是植物资源合理利用的基础,是与植物学许多学科密切相关的学科。

植物化学的研究是有机化学发展史的起点,现在广泛应用的层析技术、微量分析技术、旋光现象、立体化学、专一性和立体选择性合成等,都和植物化学的研究发展密切相关。

植物资源的利用,本质上是植物化学成分及其功能的利用,植物小分子如药物、天然农药、香料、天然色素、功能食品的利用,涉及到人类生活的各个方面。

植物小分子的多样性是令人惊奇的,以今天技术而言,用足够量的样品(以千克计)可以从一种植物中分离鉴定数百种小分子。有人推测一种植物可能发现二至三千种小分子,而且其分布有一定的规律性。这无疑对植物的分类、系统进化和生态学研究有促进作用,于是化学分类学、化学系统学和化学生态学应运而生。这类规律的总结和地理分布相结合是形成资源植物学理论的一个重要方面。

我国对植物小分子的利用有悠久历史,在周代和周代以前就有用植物做酒、醋和染料的记载,药用化学成分如樟脑、乌头类型生物碱的分离皆早于欧洲。遗憾的是和其它学科一样没有发展成为近代科学。我国近代植物化学的研究始于 20 世纪 30 年代麻黄素的研究,建国后有了长足发展,近 20 年发展尤为迅速,有诸多综述,作者也对曾建国 50 年来的进展作过简要回顾。从中可以看出,在植物化学成分的分离和结构测定方面我国已接近国际水平。

我国植物化学的发展差距或主要问题是:植物化学和生物活性的研究脱节,或者说和它的用途发现脱节,其次是植物化学研究和我国丰富的植物资源种类特别是药用植物应用的历史经验相结合方面缺乏深度和广度。再次是和植物学相关学科的交叉渗透不够。

基于上述,建议我国植物化学应加强以下三方面的研究:

---

* 中国科学院院士
收稿日期: 2000 年 8 月 22 日

1 加强生物活性成分研究

植物化学成分应用很广,从植物药和植物杀虫药中发现生物活性成分并进而发现药用先导化合物,这是植物化学发展的主流。即使如香料、饮料、天然色素等领域近年也以发现对健康有益的功能化学成分为主要研究方向。因此可以认为植物化学主要是研究、发现生物活性成分的化学。

从最近 10 年国际植物化学发展趋势看,脱离生物活性的纯植物化学成分研究已经日趋萎缩,围绕重大疾病寻找生物活性成分是最主要趋势。现择要介绍这方面若干成就。

在抗癌活性成分方面,熟知的植物抗癌药如长春新碱(vincristine)及其同系物、紫杉醇(taxol)的衍生物、鬼臼毒素(podophyllotoxin)的衍生物、喜树碱(camptothecine)的衍生物,由于抗癌机制独特,其结构修饰的工作至今仍很活跃。抗癌药近年的热点是番荔枝素(annonaceous acetogenine),其抗癌活性很强,尚未进入临床。番荔枝科的另一类成分苯乙烯内酯如 GC-51,同样有其独特抗癌活性,国内正在研发。豆科的 swainsonine 除抗癌活性外还具有免疫调节作用,已进入一、二期临床。上述成分都是以活性追踪发现的。我国从复方抗癌临床研究中还独立发现了新药靛玉红(indirubin)。在抗艾滋病药物方面,已发现逾百种植物成分有抗人体艾滋病病毒 HIV 活性,进入一、二期临床的仅有山竹子科植物 Calophyllum anigerum 的 calanolide A,作用靶点为 HIV-RT,毒副作用低于 AZT 等合成药物,此成分是美国 NCI(美国国立癌症研究所)通过活性筛选发现的,最近中国科学院昆明植物研究所罗仕德等根据中草药抗艾滋病活性筛选结果,结合中医去邪扶正原则组成复方 SH,经泰国小样本临床预示有较好效果。如进一步临床证实其活性,将是一个有效而价廉并适合第三世界使用的治疗艾滋病药物。在治疗神经系统疾病药物方面,我国发现的石杉碱甲(huperzine A)是一个新奇的治疗早老性痴呆的胆碱酯酶抑制剂,已批准用于临床,国内外都在进行合成和结构修饰研究。促智药黄皮酰胺(clausenamide)是我国发现,其结构简化物 KMBZ- 009 已完成临床前大部分工作。寻找吗啡戒断药意义重大,茜草科的 mitragynine 是吲哚生物碱,其化学结构与吗啡相差较远,但活性与吗啡相当,作用于吗啡受体 μ 亚型,已被作为先导化合物研究,能否应用关键是成隐性问题。

植物化学与生物活性相结合的途径(或称研究体系)应为:

植物溶剂划分的提取物 —活性初筛→ 活性部位 —→ | 液-质联用 / 液-核磁联用 / 微量快速活性筛选 | → | 结构确证 / 计算机检索 / 活性确证 |

—→ 先导化合物 —修饰、合成→ 目标化合物

这是植物化学发展的主要趋势。上述植物活性成分的研究体系,在我国大部分地区即使京、沪等大城市也没有或几乎没有建成。这一脱节现象的产生有其客观条件的限制及体制和政策上的多种原因(如:机构分割、职称、研究生培养等),但急功近利也是重要障碍之一。

2　利用我国植物种类多和药用植物经验丰富的优势建立有我国特色的植物化学

我国高等植物近 3 万种, 仅少于巴西和哥伦比亚, 但气候带类型的多样性为巴西和哥伦比亚所没有。特别是药用植物, 使用的悠久历史和丰富经验以及复方的独特功效为世界罕见。

我国特有植物多, 加快对特有科属和部分特有种的植物化学研究尤为紧迫。随着改革开放和旅游业的发展, 已很难防止植物外流, 有些我国特有单种科植物, 如马尾树、伯乐树已经外流并在植物化学研究中有重要发现。特有植物喜树很早到了国外, 并被发现抗癌成分喜树碱, 进而开发成两种抗癌药。因此应努力加强特有植物的植物化学研究而使之成为我国的植物化学特色。

据我国中药普查, 仅药用高等植物就有一万余种, 即每三种植物即有一种可药用, 以我国现有人力和财力尚无法逐一研究。若从中精选 2 000 种有应用背景的进行植物药用活性追踪的植物化学研究, 并与美国 NCI 对各地普采普筛的模式相比, 可能会事半功倍, 这样能加速建立有我国特色的植物化学。我国在植物药研究上的重要发现, 如青蒿素、石杉碱甲、靛玉红、五味子素、黄皮酰胺、丹参素和草乌甲素多半是先有应用背景然后研究发现的。这类研究在美国是由政府每年投资数亿美元支持进行的。我国虽可走应用背景的捷径, 但在没有像国外那样大制药企业支持的情况下, 若得不到国家支持则无法进行。

中药复方的使用最具我国特色, 因为有些复方已临床使用了数百年乃至千余年并确有疗效。根据几个复方的化学和药理研究结果, 可以合理推测它们的物质基础是组合天然化学库, 作用机理是多靶作用机制。为使研究简化, 作者等用临床使用近 20 年由三味药组成的生脉散注射液进行化学和活性的研究, 已初步表明为多靶作用。将三、五味中药组成的复方制剂当作一种植物药分离鉴定其化学成分在技术上已无困难, 但复方的活性靶点与一般筛药靶点有所不同, 要摸索建立。毫无疑问复方研究是最具我国特色的植物活性成分研究。

针对加入 WTO 后我国制药工业面临的严峻形势, 在创新药物体系中实施中药现代化有重要意义。但各地实施中出现了一些令人担忧的现象, 如不及时纠正, 可能成了“变味”的中药现代化。

3　密切与相关学科渗透交叉促进植物化学发展

50 年代中期植物化学与植物分类、系统进化、生态和地理分布相结合取得了长足进步。以植物系统进化为例, 植物小分子研究为它们的发展提供了重要证据和建议, 已为系统进化学者广泛应用并至今不衰。生物大分子研究的蓬勃发展特别是对遗传最基本物质 DNA 研究的突破性进展, 无疑将有力地推动系统进化问题的解决, 它具有用样少和方法快速的特点。我国在这方面也已取得了成绩。但正如许多介绍所指出, 目前尚无人力和财力对各种代表植物进行全基因组测序, 现用的各种方法都有一定局限性。《密苏里植物园年刊》80 卷 3 期由 Chase 等 42 位学者联名发表了一篇长文, 他们对 499 种种子植物代表类群质体基因 rbcL 核苷酸序列进行了分析, 其中一个重要论点是石竹亚纲为单系, 是菊亚纲和蔷薇亚纲的姐妹群。根据我们对石竹科和蕃荔枝科的均环肽等次生代谢产物长达 10 年研究, 我们及其它学者从两科 12 个

属共发现 90 余个均环肽。两科环肽结构如此相似, 似有理由支持 Takhtajan 石竹类群与木兰亚纲(包括蕃荔枝科) 相关这一看法。近日我们在石竹科和木兰科又发现了一类由 13 碳组成的不常见的复杂降倍半萜衍生物, 虽然石竹科和番荔枝科有各自的特有成分, 但二者有联系的环肽证据是不容忽视的。诚然分类和系统化学是无限综合(unending synthesis) 的学科, 各方面资料证据都能对它的发展有所贡献。

植物次生代谢产物的多样性, 必然有它们的合成酶和相关基因, 黄酮类化合物既有日益增加的药用价值(银杏、葛根) 又是形成花卉颜色所必需, 黄酮的合成酶已基本清楚, 调控合成酶的结构基因也有较多发现, 利用基因工程改变花卉颜色已有可能。玫瑰类植物无蓝色基因, 除有分类学意义外, 蓝玫瑰的诞生已指日可待。其它小分子如植物生长素和细胞分裂素等无疑也和生物大分子相关。

小分子生产的生物技术和它在有机合成化学中的作用已为大家熟知, 尤其是后者一直长盛不衰。

参考文献

1 周俊, 谭宁华. 中国植物化学的回顾与展望. 化学通报, 1999, 12: 468 —471.

2 Lee K-H. Molecular Modifications of Lead Compounds to Develop Potent Antitumor and Anti-HIV Agents. Abstracts of 2000 UNESCO Regional Symposium on Chemistry of Medicinal Plants, Kunming, China, March 17– 19, 2000. 14 —26.

3 Alali F Q. Liu X-X., Mclaughlin J L. Annonaceous Acetogenins: Recent Progress. J. Nat. Prod., 1999, 62: 504 —540.

4 Matthee G., Wright A D., Konig G M. HIV Reverse Transcriptase Inhibitors of Natural Origin. Planta Med., 1999, 493 —506.

5 Tang X-C., He X-C., Bai D-L. Huperzine A: A Novel Acetylcholinesterase.

6 Chase M W. *et al*. Phylogenetics of Seed Plants: An Analysis of Nucleotide Sequences from the Plastid Gene rbcL. Ann. Missouri Bot. Gard., 1993, 80: 528 —580.