

# 从草乌化学研究开发的新药思考中药现代化的方法

王锋鹏\*

(四川大学华西药学院天然药物系 成都 610041)

**摘 要** 本文从药用草乌研究开发的 3 类新药镇痛药、抗心律失常药和强心药受到的启发,提出中药现代化的方法之一是以特定的药理活性为指标,深入细致地研究中药的活性成分。

**关键词** 中药现代化 草乌 镇痛药 抗心律失常药 强心药

**中图分类号**: R284; R962 **文献标识码**: A **文章编号**: 1005-281X(2009)01-0063-03

## A Deliberation on Methodology of Modernization of Traditional Chinese Medicines Based on the Research and Development of New Drugs from "Cao Wu"

Wang Fengpeng\*

(Department of Medicinal Natural Products, West China College of Pharmacy,  
Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract** In the paper, a deliberation on methodology of modernization of the traditional Chinese medicines based on the research and development of the new drugs from "Cao Wu" is described. This deliberation suggests a method to study meticulously and deeply the active components of the traditional Chinese medicines using the specific pharmacological models as index.

**Key words** modernization of traditional Chinese medicines; Cao Wu; analgesics; antiarrhythmics; cardiacs

### Contents

- 1 Introduction
- 2 Analgesics lappaconitine, 3-acetylaconitine, and bulleyaconitine A
- 3 Antiarrhythmic drugs lappaconitine and guar-fu base A
- 4 Candidate cardiac agent *dl*-demethylcoclaurine

### 1 引言

近十多年,在国内开展与发表了许多有关创新药物与中药现代化的研究与文章。关于天然创新药物,2006 年本人曾与梁晓天院士应中国药科大学 70 周年校庆邀请,写了一篇“天然创新药物研究的思考”文章,发表在同年《中国天然药物》第 4 卷增刊上<sup>[1]</sup>。提出“以仿为主,仿创结合是现阶段我国天然

药物研究开发的正确方针;结构修饰和类似合成是创制新的天然药物的最有效途径之一;结构修饰的最重要原则是最小变动原则”以及“要特别重视氮原子的作用”的观点。而对于中药现代化,本人极少发表什么见解,原因是缺乏科学的实践。这次王夔院士主编的《化学进展》决定就中药现代化编辑出版专刊,且由姚新生院士担任执行主编,足见该刊对我国中药现代化的重视程度。盛情难却,现仅就从药用草乌的化学研究开发的新药所受到的启发,谈点个人对中药现代化的粗浅认识。

药用草乌是指毛茛科植物乌头 (*Aconitum camichaeli* Dobx) (野生种)、北乌头 (*A. kusnezoffii* Rehb) 或其它多种同属植物的块根。除了乌头、北乌头外,乌头属 (*Aconitum* L.) 植物以草乌之称药用者不下 76 种<sup>[2]</sup>。乌头又称川乌头,其子根称为附子。

收稿: 2008 年 10 月(特约)

\*通讯联系人 e-mail: wfp@scu.edu.cn

而北乌头我国药典又称其为草乌。川乌、北乌头和附子都是药典收载的著名中药,应用历史悠久。重要的药用草乌尚有雪上一枝蒿、铁棒槌、麻布七、曲芍等。川乌、北乌头以及许多药用草乌都具有祛风湿、温经止痛的功效,主用于风寒湿痹、关节疼痛、心腹冷痛、寒疝作痛和麻醉止痛。而附子则具有回阳救逆、补火助阳,逐风寒湿邪,用于亡阳虚脱、肢冷脉微、寒湿痹痛等证症。显然,二者功效用法迥然不同。

近半个世纪以来,对草乌同属(乌头属)或同科相近属(如翠雀属 *Delphinium* L., 飞燕草属 *Consolida* L.) 约 100 多种植物中生物碱成分进行了比较充分的研究。从中分出约 900 多个二萜生物碱<sup>[3]</sup>。从而为草乌类药材的质量评价以及新药的研究开发奠定了坚实的基础。这里,首先概括地讨论从草乌化学研究开发的数种新药。

## 2 镇痛药高乌甲素、3-乙酰乌头碱和草乌甲素

高乌头(*A. sinomontanum*)主产于我国西北地区,民间多用于止痛。1973年兰州部队某医院用于癌症止痛。1978年西北师范学院韦璧瑜发现其有效成分为高乌甲素(lappaconitine, 1)<sup>[4]</sup>。差不多同时,日本学者 Hikino 等<sup>[5]</sup>也报告了中乌碱(mesaconitine)的镇痛作用。所有这些都最终导致草乌类镇痛新药的成功开发。韦璧瑜与中科院上海药物研究所唐希灿等人合作,于1981年开发成无成瘾性镇痛药高乌甲素氢溴酸盐用于临床治疗种种疼痛<sup>[6]</sup>。高乌甲素是第一个从草乌研究开发的镇痛药,其镇痛特点是起效慢,但作用持续时间较长。小鼠腹腔给药(6mg/kg)其镇痛作用强度相当于吗啡碱(7.5mg/kg)<sup>[6]</sup>。

伏毛铁棒槌(*A. flavum* Hand. -Mazz)块根也是我国西北地区民间用于止痛的一种草乌。解放军第六医院将其总碱制成针剂,用于临床止痛有效率达92.7%。后与唐希灿等人合作,研究开发出又一种新的镇痛药3-乙酰乌头碱(3-acetylaconitine, 2)<sup>[7,8]</sup>。

草乌甲素(crassicauline A, 3)是我和方起程教授于1981年从云南云龙县产的粗茎乌头(*A. crassicaule*)根中分出的新生物碱<sup>[9]</sup>。5年后,罗士德和陈维新从同属植物滇西喇叭(*A. bulleyanum* Diels)又分出同一化合物,但却命名为堵拉碱甲(bulleaconitine A, 3)<sup>[10]</sup>。后来罗士德等与唐希灿等人合作开发成又一无成瘾性镇痛药草乌甲素(bulleaconitine A)<sup>[11]</sup>。

## 3 抗心律失常药高乌甲素和关附甲素

1977年前苏联学者 Dzhakhangirov 和 Sadridinov<sup>[12]</sup>首次报告分自草乌中的二萜生物碱纳哌林(napelline)和圆叶乌头碱(heteratisine)具有抗心律失常作用。此后,展开了大量的结构修饰、活性筛选和构效研究。从对约180个天然二萜生物碱及其合成类似物的抗心律失常活性的筛选研究中,发现了9个具有显著活性的化合物(表1)<sup>[13]</sup>。并最终将高乌甲素(商品名:阿兰比宁 Alapiinin)开发成新的抗心律失常药物<sup>[14]</sup>。阿兰比宁具有显著而持久的抗心律失常和抗纤颤作用。

表 1 具有显著抗心律失常作用的二萜生物碱

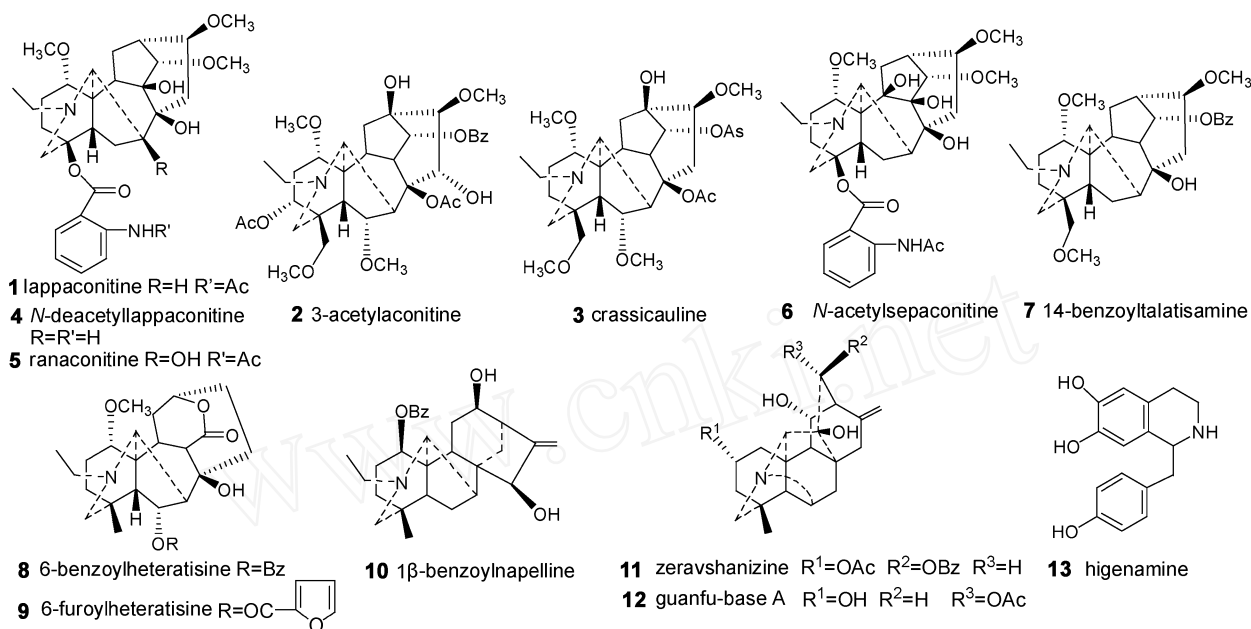
Table 1 Diterpenoid alkaloids possessing high antiarrhythmic effects)

compound	iv, mg/kg (rat)		LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
	LD <sub>50</sub>	ED <sub>50</sub>	
高乌甲素 (lappaconitine, 1)	5.9	0.05	118.0
N-去乙酰高乌甲素 (N-deacetylappaconitine, 4)	7.3	0.05	146.0
冉乌碱 (ranaconitine, 5)	6.2	0.05	124.0
N-acetylsepaconitine (6)	15.0	0.07	214.3
14-苯甲酰塔拉萨敏 (14-benzoyltalatisamine, 7)	25.0	0.26	96.2
6-benzoylheteratisine (8)	5.0	0.035	142.9
6-furoylheteratisine (9)	16.0	0.07	231.4
1-benzoylnapelline (10)	30.0	0.24	133.3
zeravshanizine (11)	34.1	0.5	68.0

1981年我国学者刘静涵等<sup>[15]</sup>也报告了从中药关白附子(黄花乌头 *A. coreanum*)中分出的主成分关附甲素(guanfu-base A 12)对乌头碱引起的大鼠室性心律失常和电刺激以及引起的家兔心室纤颤具有保护作用。其后,一系列研究<sup>[16]</sup>进一步得到证实,并最终开发成抗心律失常一类新药。

## 4 候选强心药消旋去甲乌药碱

寻找附子强心成分一直是国内外学者们十分关注的课题。1976年日本学者小管卓夫从日本乌头(*A. japonicum*)中分出微量强心成分消旋去甲乌药碱(higenamine, dl-demethylcoclaurine, 13),引起国际上强烈的反响<sup>[17]</sup>。1975—1981年医科院药物研究所与北京阜外医院的研究人员合作开发消旋去甲乌药碱。1981年黄龙珍等完成其合成<sup>[18]</sup>。后来,陶忠华等又发展了4步简化合成的新工艺<sup>[19]</sup>。临床试研究(1980—1984)发现,它适用于缓慢性心律失常



和低排血量的心脏病患者,其副反应要比异丙肾上腺素少<sup>[20]</sup>。而陶忠华等的专利又将其确定为冠心病的早期诊断剂<sup>[21]</sup>。但是,至今未能从国产附子中分离出有效的强心成分<sup>[22]</sup>。相信通过持续不断的研究,最终将能够从国产附子中分出强心成分。

显然,以上新药的成功研制均是以按特定的药理活性为指标研究活性物质所得的结果。这些研究不仅提供有价值的新药,而且推动了中医传统理论的发展。草乌及其所含的生物碱成分具有多种重要的药理活性<sup>[23]</sup>。可以预期,今后应用同样的方法,也很可能从草乌中发现与以往不同的药理活性成分。由此可以得出结论,以特定的药理活性为指标,深入细致地对中药的活性物质进行研究,应是首先坚持并遵循的中药现代化的方法学。

### 参 考 文 献

- [1] 王锋鹏 (Wang F P), 梁晓天 (Liang X T). 中国天然药物 (Chinese Natural Medicines) (增刊) (Supplement), 2006, 4: 1—4
- [2] 肖培根 (Xiao P G), 王锋鹏 (Wang F P), 高峰 (Gao F) 等. 植物分类学报 (Acta Phytotaxonomica Sinica), 2006, 44 (1): 1—46
- [3] 王锋鹏主编 (Ed. Wang F P). 生物碱化学 (Chemistry of Alkaloids). 北京: 化学工业出版社 (Beijing: Chemistry Industry Press), 2008. 410
- [4] 韦璧瑜 (Wei B Y), 孔宪武 (Kong X W), 赵志远 (Zhao Z Y) 等. 中药通报 (Zhongyao Tongbao), 1981, 6 (2): 26—28
- [5] Hikino H, Ito T, Sato H, et al. J. Pharm. Dyn., 1979, 2, 78—83
- [6] 安书麟 (An S L). 药学通报 (Yaoxue Tongbao), 1984, 19 (1): 26
- [7] 畅行若 (Chang X R), 王洪诚 (Wang H C), 刘力敏 (Liu L M) 等. 药学学报 (Acta Pharmaceutica Sinica), 1981, 16 (6): 474—476
- [8] 唐希灿 (Tang X C), 冯洁 (Feng J). 中国药理学报 (Acta Pharmacologica Sinica), 1981, 2 (1): 82—84
- [9] Wang F P, Fang Q C. Planta Medica, 1981, 4: 375—379
- [10] 罗士德 (Luo S D), 陈维新 (Chen W X). 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1981, 39 (8): 808—810
- [11] 唐希灿 (Tang X C). 新药与临床 (J. New Drugs and Clinical Remedies), 1986, 5 (2): 120—121
- [12] Dzhakhangirov F N, Sadridinov F S. Dokl. Akad. Nauk. USSR, 1977, (3): 50—51
- [13] Dzhakhangirov F N, Sultankhodzaev M N, Tashkhodzhaev B, et al. Chem. Nat. Compounds, 1997, 33: 190—202
- [14] Dzhakhangirov F N. Allapinin—the New Antiarrhythmic Drug. Tashkent: FAN, 1993. 4
- [15] 后德辉 (Hou D H), 李玲 (Li L), 刘静涵 (Liu J H) 等. 南京药学院学报 (J. Nanjing Coll. Pharm.), 1981, (2), 68—71
- [16] 王锋鹏主编 (ed. Wang F P). 生物碱化学 (Chemistry of Alkaloids), 北京: 化学工业出版社 (Beijing: Chemistry Industrial Press), 2008. 425
- [17] Kosuge T, Yokota M. Chem. Pharm. Bull., 1976, 24 (2): 176—178
- [18] 黄龙珍 (Huang L Z), 张德勇 (Zhang D Y), 王存英 (Wang C Y). 药学报 (Acta Pharm. Sinica), 1981, 16 (12): 931—933
- [19] 葛大伦 (Gao D L), 陶忠华 (Tao Z H). CN1539823A, 2004
- [20] 曾云贵 (Zeng Y G). 中草药现代研究, 中国医学科学院药物研究所编著 (Modern Research of Traditional Chinese Medicines, ed. by Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences), 第1卷 (Vol. 1). 北京: 北京医科大学/中国协和医科大学联合出版社 (Beijing: Beijing Medical University/Chinese Union Medical University Press), 1995. 2: 38—48
- [21] 陶忠华 (Tao Z H), 刘秀杰 (Liu X J), 史蓉芳 (Shi R F) 等. CN1178704A, 1998
- [22] 陈迪华 (Chen D H), 梁晓天 (Liang X T). 药学报 (Acta Pharm. Sinica), 1982, 17 (10): 792—794
- [23] 林凌云 (Lin L Y), 陈巧鸿 (Chen Q H), 王锋鹏 (Wang F P). 华西药理学杂志 (West China J. Pharm. Sci.), 2004, 19: 200—205