

大村智:对中国很友好的科学家

“拯救2亿人口光明的化学家”



800篇科学论文, 编辑了7本专著, 参编了30部其它书籍

2005年当选为首批中国工程院外籍院士
Avermectin是20世纪自青霉素发现以来对人类贡献的最重大发明之一

伊维菌素:高尔夫球场的发现

默克公司捐赠了超过7亿片伊维菌素药片。WHO1988年调查:默克公司的壮举, 每年救助了数以千万的生命, 使得60万人免于失明(1987-2003).



Satoshi Omura Max Tishler H. B. Woodruff W. C. Campbell Roy Vagelos NPC



河盲症患者 河盲症患者 象皮病 患者

伊维菌素:大地的礼物

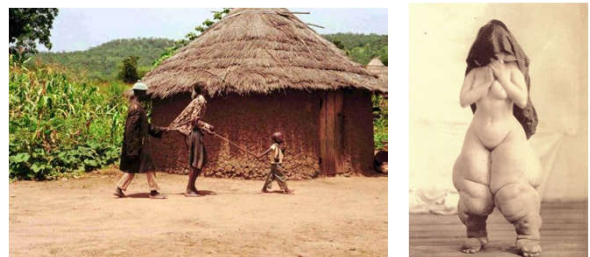


大村智在世界卫生组织总部雕像前的照片

雕像表现了一个小男孩正带领着一位患河盲症而失明的成年人, 这一切因为特效药伊维菌素而成为过去。

Satoshi Omura. Microbial metabolites: 45 years of wandering, wondering and discovering. Tetrahedron 2011, 67: 6420-6459.

河盲症与橡皮肿



长期以来, 在非洲与南美洲流行着一种可怕的致盲疾病, 医生们对此束手无策, 直到1981年大村智和威廉·坎贝尔发现了改变历史的药物伊维菌素。

记住大村常对年轻学者说:“没钱的话就贡献智慧, 连智慧都没有, 就多流汗吧”



在西非一些地域, 有10%的人口, 以及接近半数的40岁以上的成年男人是盲人。另外30%的总人口都有不同程度的视力问题, 大多数年幼的孩子都有剧烈的皮肤瘙痒, 皮肤结节、脱色等等症状。受影响的国家大约有36个, 近两亿人口生活在此病流行地区。


病人买不起的新药, 开发还是放弃?




Roy Vagelos
诺贝尔和平奖候选人

河盲症(River Blindness), 即盘尾丝虫病(Oncocerciasis), 在非洲30个国家及6个拉美国家流行, 是这些国家主要导致失明的病。世界卫生组织(WHO)估计约有2000~3000万患者, 其中30万患者因该病而失明。该病是由沿河流繁殖的黑蝇(Blackfly)叮咬而传播。

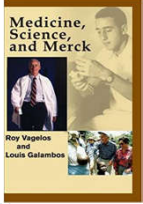
The Father of Pharmaco-Philanthropy



P. Roy Vagelos



The Vagelos Education Center at Columbia University




Medicine, Science, and Merck
Roy Vagelos and Louis Galambos

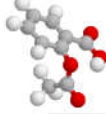
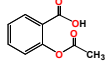
希腊裔美国人Dr. Pindaros Roy Vagelos医生与生物化学科学家，1975年进入默沙东负责新产品研发并在1985年升任首席执行官。Vagelos领导默沙东的10年间，默沙东的销售额从41亿美元一路攀升至105亿美元，成为了当时全球排名第一的制药企业。Vagelos还开发了全球第一个他汀类药物产品洛伐他汀以及一款治疗非洲河盲症的抗寄生虫药物，他是雅克波斯心目中的英雄，药物界慈善家。

柳树皮“煮”出的故事



百年老药的传奇 Small Molecules Big Impact



Sir John Vane 1982 NP





Aspirin





每年销售4.5万吨
20世纪——阿司匹林的世纪

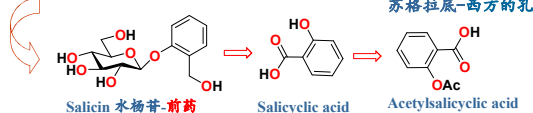
柳树皮的故事—阿司匹林



A organic compounds is recognizable by name to the average citizen.



Socrates, 前469-399年
苏格拉底-西方的孔子



Salicin 水杨苷-前药
Salicylic acid
Acetylsalicylic acid

1826年意大利人Brugnatelli和Fontana发现柳树含有水杨苷，1829年法国化学家Henri Leroux改进了提取技术，从1.5公斤的柳皮中提取30克的水杨苷

1838年意大利Raffaele Piria
1814-1865

1853年法国化学家Charles F. Gerhardt
1897年合成乙酰水杨酸，1899年上市

“Take two Aspirin and call me in the morning”

阿司匹林: 早期天然产物研究最成功的范例

德国总理认为阿司匹林和计算机、汽车并列，是德国三大支柱之一





1828年，慕尼黑药理研究所的化学家Johann A. Buchner成功从柳树皮中提取到一种淡黄色的晶体，这就是水杨苷

1853年，French chemist Charles F. Gerhardt (1816-1856) synthesized impure acetylsalicylic acid.

水杨酸到乙酰水杨酸(阿司匹林)只有短短一步要走，这一步，是由霍夫曼(Felix Hoffmann)完成的。
October 10, 1897

Salicin 水杨酸苷



Johann Andreas Buchner (1783-1852)



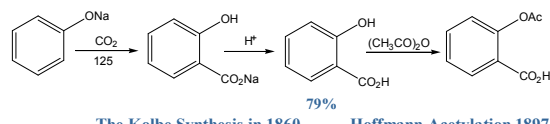
**Salicin 水杨酸苷
1828 前药**




How White Willow Bark Benefits the Skin—Anti-aging and Helps cleanse oily skin, smoother, softer skin, Antioxidants

Miracle Tree: 6 Health Benefits Of Willow Bark To Get You Chomping At The Bit


Kolbe Process for Salicylic Acid




The Kolbe Synthesis in 1860
Hoffmann Acetylation 1897




Hermann Kolbe (1818-1884)



Felix Hoffmann (1868-1946)


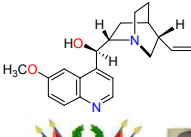



Friedrich Bayer





奎宁 Quinine

一个意外成就一个翻天覆地的发现

Pierre Pelletier
法国数学家、医学家

秘鲁国徽

Quinine was first isolated Pierre Joseph Pelletier and Joseph Bienaimé Caventou in 1820 and the structure determination took over 100 years. 1944 Total Synthesis was achieved by Woodward, at 27 years old. “奎宁”(Quinine)这个词在秘鲁文字中是树皮的意思。

奎宁—19世纪中西医学的分水岭





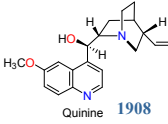


Pierre Joseph Pelletier


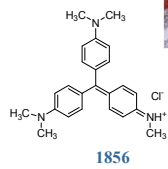
直到19世纪，化学领域和提取工艺的突飞猛进，使人们逐渐确认金鸡纳树皮中的有效抗拒成分—奎宁。奎宁的发现和成功提取见证了19世纪中西医学的划分。在此之前，虽然西医的解剖学、生理学已远远超前于中国，但单就治疗而言，西医并不比中医更有办法。

奎宁的合成与苯胺紫

合成奎宁开启的染料时代—也间接影响了医学和磺胺药物的发现



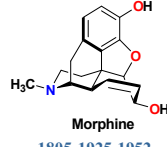
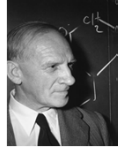
A.W. von Hofmann (1818-1892) William Perkin (1838-1907)

法国皇后 Eugenie
1856

“快乐的植物”与“吗啡”

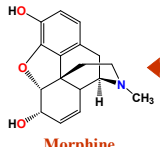


天然药物化学的开始

Morphine: Dose-control Medicine Carl Wilhelm Scheele
Felix Hoffmann 海洛因Heroin “白色瘟疫” Robert Robinson 1947
Gates

吗啡于1805年分离得到(标志着天然药物化学的诞生)，分子结构直到1925年才由牛津大学的Sir Robert Robinson (1886-1975)通过一系列的降解实验得出。1955年X-衍射证实。吗啡的人工合成于1952年被美国罗切斯特大学的Marshall D. Gates首先实现(JACS 1952, 74, 1109)。大名鼎鼎的海洛因就是由吗啡衍生而来的，比吗啡毒性更强更具有成瘾性的产物—二乙酰吗啡。

吗啡 (Morphine): 天使的礼物还是恶魔的诱惑?

Morphine Drugs Will Destroy You Friedrich Sertürner

早在公元前4000年就把鸦片用作麻醉药，到公元前3400年，在两河流域的人们已经大面积地种植这种作物了，给它“快乐植物 (joy plant)”“忘忧药”的美名。1805年德国药剂师F.W. Sertürner，第一次分离出了纯吗啡。他用希腊神话中的梦神吗啡斯 (Morpheus) 的名字来命名这种新化合物为“吗啡”。

人们试图解开鸦片之谜的努力成了有机化学发展的一个重要动力。这也推动了整个药物化学的发展。

吗啡和生物碱





Morpheus, Greek god of dreams
摩尔莆神 (睡梦之神) Carl F. W. Meissner (1792-1853)
Named Alkaloids in 1819

生物碱-植物来源的、有药理活性的含氮化合物。
Alkaloids are a class of naturally occurring organic compounds that mostly contain basic nitrogen atoms.
The boundary between alkaloids and other nitrogen-containing natural compounds is not clear-cut.

Die Erde trägt verschiedene Pflanzenfamilien, so enthält das Morphinum von dem Weg gehend kein unbekanntes mit dem bekannten Saffran. Die Pflanzenfamilien zu erörtern, so dass auch ebenfalls die Aufklärung des Saffrans in der Jahr 18, ignoriert und nur wenige Jahre Pelletier und Caventou befragt, die den letzten bekannten Saffran ich noch als einen Alkaloiden, welche sich in der Art zu unterscheiden, dem Saffranfarbstoff, und durch eine Alkaloid-Gruppe enthalten.

Man erzählt die, indem man das Saffran mit richtig weissen Alkaloid erörtern, diese hat gelinder Weisse verdrängt, aber was einer Saffran mündlich ist, das ist derjenige Saffran mit Wasser behandelt, die Saffran Alkaloid Saffran, und enthält die alkaloidischen Saffran, die auch die jüngste Verfolg erörtern, das Saffranfarbstoff zu die, die man erörtern, die diese Saffran bildet, und in gelinder Weisse erörtern.

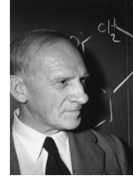
Die auf dem An erörtern Stoff finden eine so sehr schwierig, welche Früchte, Saffran herzustellen die auch, diese alle Saffran, Saffran, selbst auch alle sehr schwierige Saffran, Eingebung im Saffran Saffran, die noch erörtern, wie man kann

一场改变帝国的命运也 改变世界格局的战争-鸦片战争

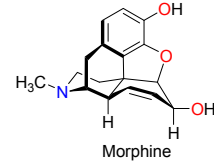


药品或多或少都具有毒性，药品或毒品的区别在于使用者选择的剂量。
烟榻上的民族：被毒品改变的历史——
鲁迅也无奈地指出：“外国用鸦片医病，中国却拿来当饭吃。”

吗啡 Morphine



1947年Nobel Prize



Marshall D. Gates, Jr.
(1915-2003)

吗啡的分子结构直到1925年才由牛津大学 Robert Robinson (1886-1975)通过一系列的降解实验得出。1955年X-衍射证实。吗啡的人工合成于1952年被美国罗切斯特大学的化学教授盖茨 (Marshall D. Gates)首先实现(JACS 1952, 74, 1109)。高怡生 1950



学习中药天然药物化学

重要吗？



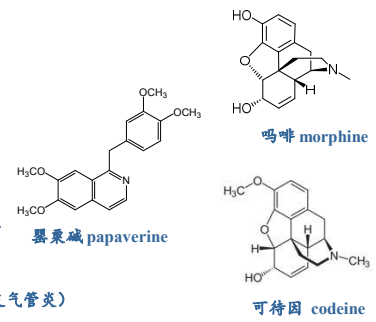
为什么葛洪没有发现青蒿素？
为什么Fleming没有搞出青霉素？



吗啡与可待因、罂粟碱

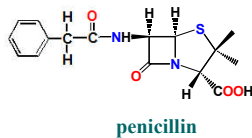


罂粟 *Papaver somniferum* L.



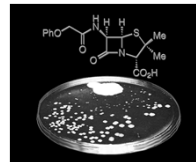
吗啡-镇痛
罂粟碱-解痉（胃肠挛、支气管炎）
可待因-止咳

Alexander Fleming and Penicillin



来自微生物的药物 Penicillin: The Magic Bullet

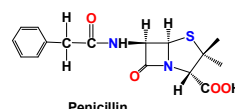
完全改变了人类与传染病生死搏斗的历史



Alexander Fleming 1945 NP



Ernst Boris Chain

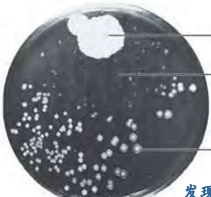



Robison and Woodward



Howard Walter Florey

Penicillium Fungi





发现青霉素的那个培养基


1928年9月的一天早晨，度假回来的Fleming偶然发现在贴有葡萄球菌的标签的培养基发了霉，长出一团青色的霉花，在其周围还有一小圈空白的区域，原来生长的葡萄球菌消失了。Fleming意识到这种青霉菌有可能就是葡萄球菌的克星。

Penicillium notatum

War and Penicillin



Penicillin helped win World War II



提取分离纯化的重要性

为什么Fleming没有得到青霉素？“神奇药物”应该提早10年问世？




Alexander Fleming
1881 - 1955

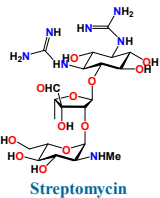


Ernst Chain 1906-1979


“抗生素”之父: Selman A. Waksman



“土壤之人” S. A. Waksman



Streptomycin

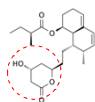


Albert Schatz

链霉素是第一个氨基糖苷类抗生素，是第一个用于肺结核治疗的药物，结核相当于现在的癌症，它发现改变了现代医学的进程。Waksman isolated it in 1942-3 and received Nobel Prize in 1952. K. A. Folkers determine its structure in 1948.

美伐他汀—洛伐他汀—利比妥


制药历史上销售最好的药物




Mevastatin 1976 Jap
Lovastatin 1978



Atorvastatin (Lipitor) FDA approval 1996



Bruce D. Roth
130 亿美元


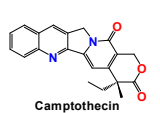
Penicillium citrinum



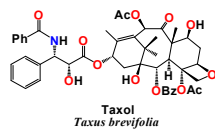
达藤 章 博士
Lasker Award 2008

“War on Cancer”

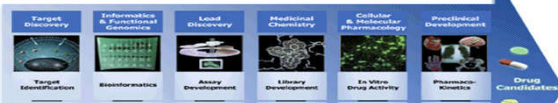
President Richard Nixon declared "war on cancer" in Dec 23, 1971

Camptothecin
Camptotheca acuminata



Taxol
Taxus brevifolia



1958年美国NCI耗资250亿美元，历时20多年(1958-1980年)，对3500余种植物中的11万多个化合物的抗癌活性进行了筛选。

Richard Nixon 1971 “National Cancer Act”

Yew Tree: A Tree of Life

红豆杉: 希望之树



紫杉醇不仅是科学家打开生命大门的一把钥匙，而且还是医院治疗癌症的一线药物——肿瘤药目录表里第一个抗癌药就是紫杉醇

The National Historic Chemical Landmarks



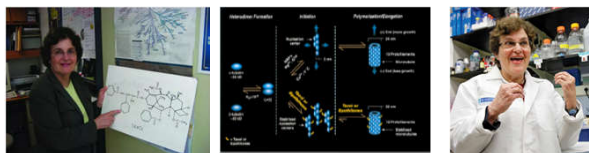
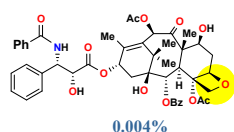
Dr. Monroe E. Wall

Dr. Mansukh C. Wani

紫杉醇的发现者Wall博士和Wani博士

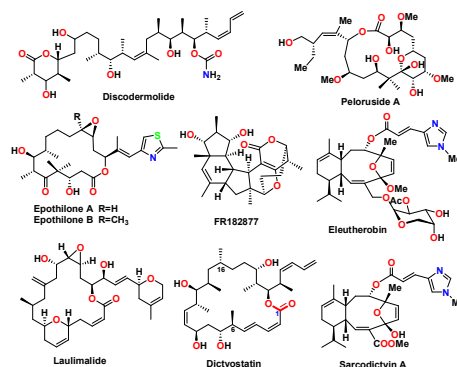
Taxol® (紫杉醇®)

The last line of defense in advanced cancer



Susan Band Horwitz, 2019年盖尔德纳国际奖获得者

Microtubule-stabilizing Agents from Nature



Race to Synthesize Taxol Ends in A Tie—Science 1994

Yeast
Drammensky

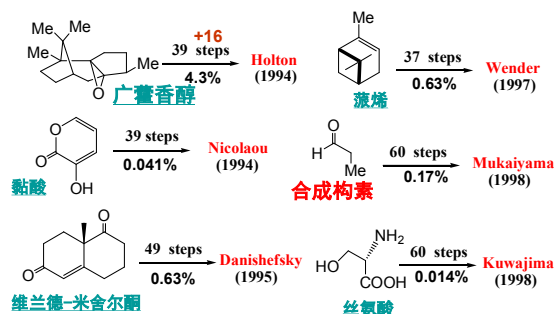
Holton approach to Hiner

J. Am. Chem. Soc., 116: 1597-1598. 引用688

Nature, 1994, 367: 630-634. 杨震 IF = 36.28 引用856

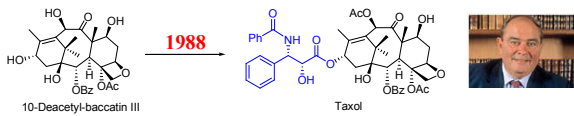
Total Synthesis of Taxol®

原料、总产率和反应条件 1971-Present



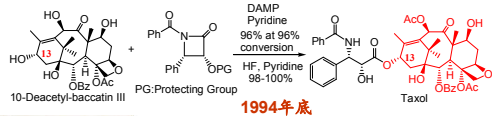
2008年Takahashi (高桥)用了48步收率0.0070%

法国“化学之家”主席 Pierre Potier



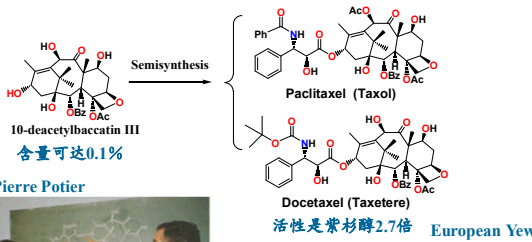
Pierre Potier教授也是中法科技交流的先驱者，1976、80年应我国政府邀请访问中国

Largest pay-offs and Richest Prof. Holton



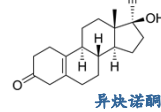
Taxol—the world's best-selling anti-cancer drug by 1994, generating world-wide sales approaching \$10 billion by 2000. Holton's work generated around \$350,000,000 for the university, which is still the largest income royalty ever generated by a university-licensed technology in the United States.

Semi-synthesis of Taxol

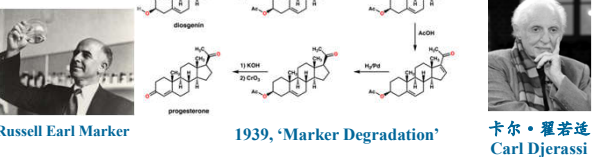
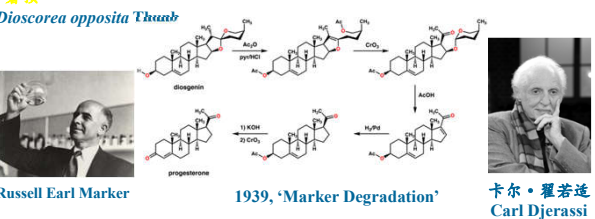
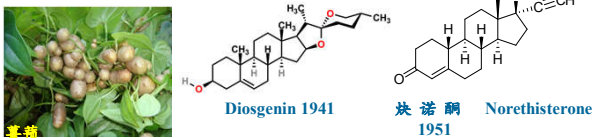


甾体化合物 Steroids—Keys to Life

甾体药物的研究在制药工业史中前所未有的最大最集中的研究



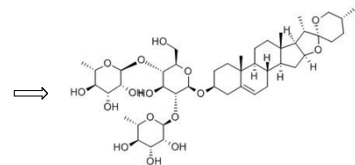
Diosgenin 薯蓣皂苷元与避孕药



薯蓣皂苷 Dioscin



薯蓣 *Dioscorea althaeoides*




薯蓣皂苷 Dioscin
可的松、避孕药
山药“白人参”之称

Pill 1960

Drug Name: Norethynodrel/mestranol
Trade Name: Enovid
Use: Hormone
Use: Birth Control (1st oral contraceptive)


CC12CCC3C4C1CC(=O)CC[C@]34C

Norethynodrel (progestin)



CC12CCC3C4C1CC(=O)CC[C@]34C

Mestranol (estrogen, demethylated in liver)



避孕药—改变了整个世界的发明



Luis Miramontes

CC12CCC3C4C1CC(=O)CC[C@]34C

Norethisterone (NET)





NET was synthesized for the first time by chemists Luis Miramontes, Carl Djerassi, and George Rosenkrantz at Syntex in Mexico City in 1951.
2003年放诺酮被评为影响人类历史的17个分子之一



George Rosenkrantz



Carl Djerassi



Margaret H. Sanger



Katharine D. McCormick



Gregory G. Pincus



张明觉

所有明星药物之母——避孕药



张民觉 1908-1991



William Fisher McCaughey



格雷戈里·平卡斯
Gregory Goodwin Pincus



玛格丽特·桑格(Margaret Sanger)



凯瑟琳 Katherine McCormick



John Rock

《时代》：美国历史上最具影响力的20大人物

2012年7月26日





Margaret Sanger 第10位



影响人类历史进程的100名人排行榜
格雷戈里·平卡斯 第82位



Albert Einstein 第11位



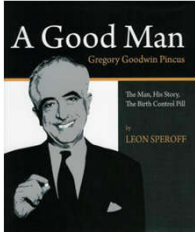
James Watson 第14位





Steve Jobs 第17位

Father of the Pill—Gregory G. Pincus

A Good Man—Gregory Goodwin Pincus (1903-1967)
格雷戈里·平卡斯是美国生物学家，他在研制口服避孕药中起了重要作用。在影响人类历史进程的100名人排行榜中排名第82位。







Gregory Pincus

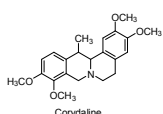
我国中药天然药物化学发展史

Who paved the way in this field in our country?



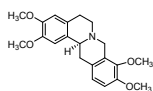
延胡索 *Corydalis yanhusuo*
本草纲目：用之中的，妙不可言
延胡素有止痛作用，有效成分是什么？

中国第一个化学博士：赵承嘏



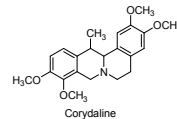
延胡索甲素, 延胡索碱
corydaline 紫堇碱

1. Chu T. T. (朱子清), Chou T. Q. (赵承嘏). Study of Gelsemine. I. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1940, 62: 1955-1957.
2. Chou T.Q., Chu T. T. Study of Gelsemine. II. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, 63: 827-828.
3. Chou T.Q., Chu T.T. The Preparation and Properties of Peimine and Peiminine. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, 63: 2936-2938.
4. Chu T.T. Chou T.Q. Conversion of Peimine into Peiminine and Vice Versa. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69: 1257.

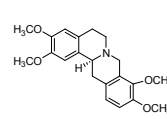


罂粟科植物延胡索 (元胡)
Corydalis yanhusuo W.T. Wang

赵承嘏的代表作—延胡索的研究



延胡索甲素, 延胡索碱
corydaline 紫堇碱



延胡索乙素-颅痛定



中草药成分化学研究的开拓者和奠基人



赵承嘏 (1885-1966)
1914 日内瓦大学



朱子清 (1900-1989)
1933 伊利诺大学



曾广方 (1902-1979)
1931 东京大学



陈克敏 (1898-1988)
1923 威斯康辛大学



张昌绍 (1906-1967)
1940 伦敦大学



庄长恭 1894-1962
1924 芝加哥大学



许植方 (1897-1982)



姜达衢 1905-1987
1938 柏林大学



朱任宏 (1900-1924)
东南大学



梅城夫 (1900-1992)
1926 金陵大学

1. Chu T.T (朱子清). Abbaueversuche in der Brucin-Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1935, 517: 290-294.
2. Chu T.T. (朱子清), Chou T.Q. (赵承嘏). Study of Gelsemine. I. *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62: 1955-1957.
3. Chou T.Q. (赵承嘏), Chu T.T. (朱子清). Study of Gelsemine. II. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, 63: 827-828.
4. Chou T.Q. (赵承嘏), Chu T.T. (朱子清) The Preparation and Properties of Peimine and Peiminine. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, 63: 2936-2938.
5. Chu T.T. (朱子清), Chou T.Q. (赵承嘏). Conversion of Peimine into Peiminine and Vice Versa. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69: 1257-1259.
6. Jang CS(张昌绍), Fu, FY(傅丰永), Wang CY(王进英), Huang KC(黄琪章), Lu G and Chou TC(周廷冲). Ch'ang shan, a Chinese antimalarial herb. *Science*, 1946, 103: 59.
7. Jang CS(张昌绍), Fu FY(傅丰永), Huang KC(黄琪章) and Wang CY (王进英). Pharmacology of ch'ang shan (*Dichroa febrifuga*), a Chinese antimalarial herb. *Nature*, 1948, 161: 400-401.

中草药成分化学研究的开拓者—赵承嘏



W.H. Perkin, Jr (1860-1929)



赵承嘏 (1885-1966)



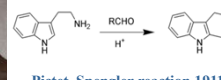
Sir Robert Robinson (1886-1975)



Sir W. N. Haworth (1883-1950)



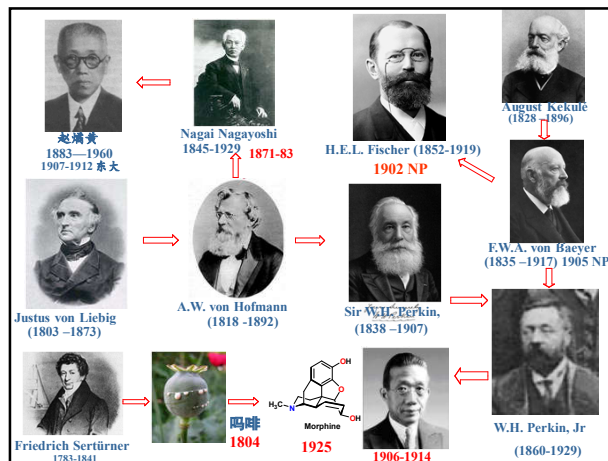
Amé Pictet (1857-1937)



Louis Fieser 1899-1977



Chaim Weizmann (1874-1952)



中草药成分化学研究的奠基人 我国微量分析的创始人之一朱子清



Roger Adams (1889-1971) 1933伊利诺大学 贝母素甲 (Peimine) 朱子清

Fritz Pregl 1923 NP Heinrich O. Wieland 1927 NP 邢其毅 1911-2002 贾志建 1958

O=C1[C@@H]2[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2[C@@H](O)[C@H]1O

中草药成分化学研究的奠基人 我国最早研究黄酮的专家曾广方

《药学报》的创刊人之一



1931年获博士学位 1932年 荜花素 Genkwainin Sir Robert Robinson (1886-1975) 1947 NP

曾广方早在1928年就开始从事中药成分化学研究，系统地研究了含黄酮类成分的植物药，发现了许多新化合物。值得提到的是，他从中药补骨脂中发现了一种带有异戊烯基的双氢黄酮及查尔酮化合物，并用化学降解、波谱法及全合成方法阐明其结构式，这远早于印度科学家的的工作。

陈克恢—中药药理学一代宗师



Ephedrine Pseudoephedrine

中药的有效成分具有内源性肾上腺素和去甲肾上腺素的类似功能，开创了交感神经受体外源性药物，惊动了世界医药界。

陈克恢与凌汝洁

对我国药理学的发展做出开拓 和奠基性贡献的张昌绍教授



John H. Gaddum (1900-1965) 张昌绍(1906-1967, Ch'ang-Shaw Jang) 陈冲

CC1=CC=C(C=C1)N(C)C2=CC=CC=C2

Febrifugine

常山乙碱的抗疟作用远强于奎宁，可惜因催吐和肝毒性的副作用。 *Science* 1946, 103: 59

客从何处来-张昌绍

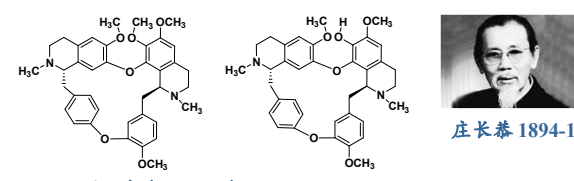
<http://tv.cntv.cn/video>
2014-5-19 陈冲-外公张昌绍的叛逆事迹



Henry Hallett Dale (1875-1968, 1936 NP) Ulf von Euler (1905-1983, 70 NP) John H. Gaddum (1900-1965)

1939-1941年，张昌绍发表六篇与肾上腺素能传递有关文章。1940年代中期才由瑞典的Ulf von Euler (1905-1983) 搞清楚，获1970年诺贝尔奖。

防己碱 (tetrandrin)

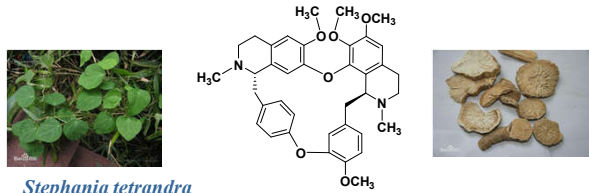


防己碱 (tetrandrin) 防己诺林 (fangchinolin)

汉肌松 (碘化二甲基防己碱)

我国防己科植物粉防己的根中分离得到的**汉防己甲素 (Tetrandrine)**，经季铵化制成**汉肌松 (Tetrandrine Dimethiodide)**，具有明显的骨骼肌松弛作用，而对呼吸肌无明显影响，能较好地克服腹部手术时中药麻醉肌肉松弛不足的缺点。

汉防己碱 (tetrandrin)



Overcoming cross multi-drug resistance of all anti-cancer agents.
The third generation potent p-glycoprotein pump inhibitors.
Inhibitory effect on Ebola virus埃博拉病毒 infection.

Tetrandrine: Shows Promise for Blocking Ebola Virus

Tetrandrine 粉防己碱
Science, 2015, 347, 995-8

埃博拉 Ebola virus

Berberine 小檗碱

黄连素



Berberine, as a phytochemical component of some medicinal Chinese herbs (most frequently *Berberis vulgaris*), is an isoquinoline alkaloid with many therapeutic effects including anti-viral, anti-microbial, anti-diarrhea, antiinflammatory and anti-tumor effects. Berberine has some significant effects on type 2.

老年痴呆症-阿尔茨海默病 (AD)



阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征，病因迄今未明。65岁以前发病者，称早发性痴呆；65岁以后发病者称老年性痴呆。我国有阿尔茨海默病患者800万左右，占世界总病例数的1/4，且每年仍以30万新发病例的速度增长。

石杉碱甲(huperzine A)—新一代乙酰胆碱酯酶抑制剂

Huperzia serrata
蛇足石杉, 千层塔

中科院上海药物所刘焘森研究员

Huperzine A
Phase I in USA
石杉碱甲 (双益平)

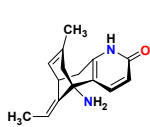
Phytochemistry 2008, 69, 2022-2028.

In vitro production of huperzine A

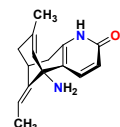
石杉碱甲——“植物中的黄金”

石杉碱甲 (双益平) —— 强效的可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂，临床主要用于重症肌无力的治疗，能改善老年性记忆功能减退，是治疗阿尔茨海默病的一个有前景的药物。

Huperzine And Selagine



1 (-)-Huperzine A
化学学报 1985,44, 1035



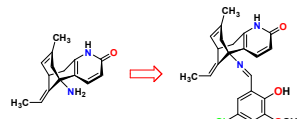
2 (-)-Selagine
Tetrahedron Lett. 1960, 1 (31): 26-33

1986年中科院上海药物所刘嘉森、俞超美等人从石松科植物千层塔 *Huperzia serrata* 的酚性部分获得的生物碱石杉碱甲1。早在1960年Karel Wiesner从小叶石杉(*Lycopodium selago* L.)得到少量的卷柏石松碱2。1989年Wiesner的学生Ayer与Valenta看到两个结构的差异，即惊又疑，因2的样品已经用完，千方百计又从加拿大偏远山头找到一些植物，分离出少量卷柏石松碱2，发现过去的结构有误。证实该化合物2就是石杉碱甲1。

Huperzine And Schiperine



俞超美



(-)-Huperzine A

“希普林”(schiperine)

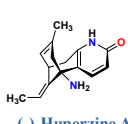


朱大元

石杉碱甲 迄今是从自然界中发现的最强效、高选择性新乙酰胆碱酯酶抑制剂，已成功开发应用于治疗早老性痴呆症。

石杉碱甲的故事—促智新药石杉碱甲

科技部网页



(-)-Huperzine A



(-)-Selagine



俞超美(1951—)，浙江省新昌人，博士，加拿大卫生部药品质量管理局资深评审专家。1976年浙江医科大学药学专业毕业，分配到浙江医学院药物研究所从事新药研究。1985年2月赴加拿大新布朗斯维克大学学习，获博士学位。

- 1) 俞超美, 沈文照, 韩锦文, 陈幼春, 朱元龙. 草蛇足草生物碱的研究. 药学学报 1982, 17(10): 795-797.
- 2) 刘嘉森, 俞超美, 周有作, 韩燕艺, 吴凤梧, 戚宝凤, 朱元龙. 化学学报1985, 44, 1035.
- 3) Liu, J.-S.(刘嘉森); Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F. *Can. J. Chem.* 1986, 64: 837.

石杉碱甲研发大事记

1971年，浙江省卫生实验院（现浙江省医学科学院）药物研究所开展民间中草药调查和整理中，发现蛇足草在浙南地区用于治疗跌打损伤。1972年，该院药物所药剂室沈文照同志负责对蛇足草化学成分的研究。1981年，俞超美在中科院上海药物所作短期的访问和工作。从沈文照馈赠的72克蛇足草非酚性总碱中分得五个结晶性生物碱，其中三个被鉴定。1982年3月17日从浙江省卫生实验院送往上海药物所的几个柱层析粗分到单体并被进一步证明具有显著的乙酰胆碱酯酶抑制活性，代号为“317”，后命名为“石杉碱甲”。经研究员刘嘉森确证为新生物碱。

	生产批次							
	830321-1	830321-2	830324-1	830324-2	830325-1	830325-2	831230-1	831230-2
生物 (kg)	75	75	62.7	62.7	60	60	34.4	34.4
酚性碱 (g)	30.5	39.8	30.5	31.5	26	25	11	10.5
石杉碱甲 (g)	7.05	8.72	5.0	5.5	6.61	6.46	3.13	5.53
得率 (%)	0.0094	0.0116	0.0081	0.0088	0.0110	0.0108	0.009	0.0103

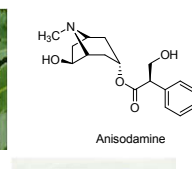
石杉碱甲研发大事记

- 1987年，获国家发明二等奖。
- 1996年，石杉碱甲片获批准上市治疗阿尔茨海默病。
- 1998年，石杉碱甲化学与药理研究项目获中科院自然科学一等奖。
- 1998年，获世界华人发明博览会银奖。
- 2001年，石杉碱甲化学与药理研究项目获国家自然科学基金二等奖。
- 2007年，获中国药学会特别贡献奖。

山茛菪碱—654-1



Anisodus tanguticus



Anisodamine



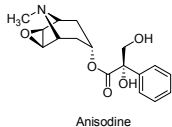
方超程 研究员



樟柳碱 Anisodine—抗胆碱药



Anisodus tanguticus



Anisodine

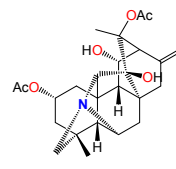
樟柳碱的中枢作用较强，毒性远比阿托品、东莨菪碱和山莨菪碱小，临床上用于脑缺氧昏迷病人的催醒和治疗各种急性瘫痪、血管神经性头痛等中枢神经性病变。作为国产新药投入生产。

谢晶曦, 王琳, 刘永建, 尚天民, 谢凤翔, 葛文伦. 樟柳碱的化学结构. 科学通报, 1975, 20(1):52-53.

盐酸关附甲素



关白附子



抗心律失常一类新药
Guanfu-base A 1981



刮骨疗毒

冷兵器时代，乌头都是使用最广泛的军用毒药



刘静彦



王峰鹏



唐希灿



朱任宏

2005年8月获得国家一类新药证书

关附甲素注射液

盐酸关附甲素注射液是中科院上海药物研究所和中国药科大学共同研发的抗心律失常一类新药，从中药关白附子的根块中提取分离得到的二萜类生物碱。



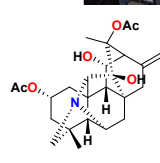
关白附子



2005年8月获得国家一类新药证书



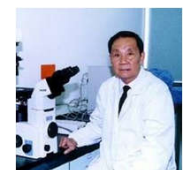
刘静彦教授



Guanfu-base A

唐希灿 院士

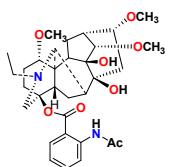
1957年，唐希灿毕业于北京大学人体及动物生理专业，之后进入上海药物研究所开始神经药理研究。60年代，在胥彬研究员指导下，开始对石蒜科植物中分离到的生物碱加兰他敏进行药理研究，证实它是一种胆碱酯酶抑制剂，并成功开发出国产新药“加兰他敏”，用于治疗重症肌无力、小儿麻痹后遗症等疾患产生的肌无力，使国内临床用药不再依赖进口。借对石杉碱甲的作用机理研究，2001年，唐希灿当选为中国工程院院士。



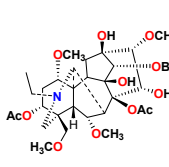
唐希灿 神经药理学专家

有关石杉碱甲的研究已在国内外的学术期刊上系统地发表了62篇论文

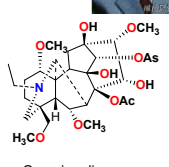
唐希灿与乌头生物碱开发



Lappaconitine
高乌甲素



3-Acetylaconitine
3-乙酰乌头碱



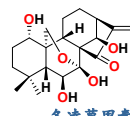
Crassicauline
草乌甲素

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。
1981年开发出又一种新的镇痛药3-乙酰乌头碱。
1986年又开发成又一无成瘾性镇痛药草乌甲素。
2010年广州白云山制药总厂聘请中国工程院院士唐希灿为首席科学家

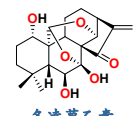
冬凌草—中国的世界的‘绿色抗生素’



Radosia rubescens



冬凌草甲素



冬凌草乙素



孙汉董 院士



唇形科香茶菜属 (*Isodon*) 是重要的药用植物类群，富含较强抗肿瘤活性的对映——贝壳杉烷二萜。“香茶菜属植物二萜及其抗癌活性研究”从35种该属植物中发现了450个新化合物，发表论文140余篇。

冬凌草甲素和其衍生物



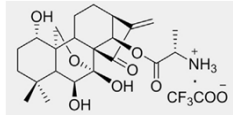
孙汉董院士



冬凌草
Ramosla rubescens



冬凌草甲素
Rubeseinsine A



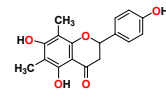
HAO472

As one of the major milestones achieved, L-alanine-(14-oridonin) ester trifluoroacetate (HAO472) was recently advanced into a Phase I human clinical trial.

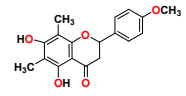
杜鹃素 Farrerol



满山红 即 杜鹃花
Rhododendron dauricum



Farrerol



Mattheucinol 鸢尾花醇



具有祛痰功效药物

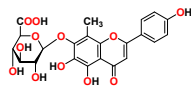


梁晓天

灯盏乙素



Erigeron breviscapus
灯盏细辛 (灯盏花)



Scutellarin
灯盏乙素



孙汉董 院士

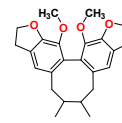


孙汉董, 赵勤实. 防治心脑血管疾病药物——灯盏细辛醇的研究与开发. 化学进展, 2009, 21(1):77-83.

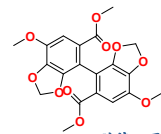
联苯双酯 (Bifendate, DDB)



五味子 *Schisandra chinensis*



五味子丙素 schisandrins C
(陈廷楠 黎遂娘)



联苯双酯



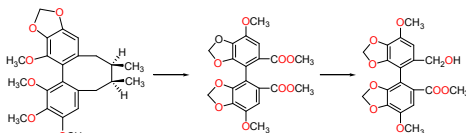
刘耕涛: 联苯双酯, 1994年当选为中国工程院院士

中国医学科学院药物研究所著名药理学
家刘耕涛院士和药物化学家张纯良研究
员等领衔自主创新。(医药卫生学部)



国家科技进步二等奖

中国一类新药之辉煌-双环醇



五味子丙素
Schisandrins C

联苯双酯
刘耕涛 1982

双环醇
2001-11-8



国际金质奖



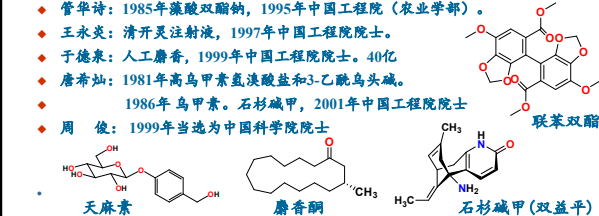
五味子 *Schisandra chinensis*



谢晶曦 研究员

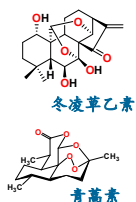
院士与中药新药的研究、开发

- 刘耕涛: 联苯双酯, 1994年当选为中国工程院院士 (医药卫生学部)。
- 管华诗: 1985年藻酸双酯钠, 1995年中国工程院 (农业学部)。
- 王永炎: 清开灵注射液, 1997年中国工程院院士。
- 于德荣: 人工麝香, 1999年中国工程院院士。40亿
- 唐希灿: 1981年高乌甲素氢溴酸盐和3-乙酰乌头碱。
1986年乌甲素。石杉碱甲, 2001年中国工程院院士
- 周俊: 1999年当选为中国科学院院士



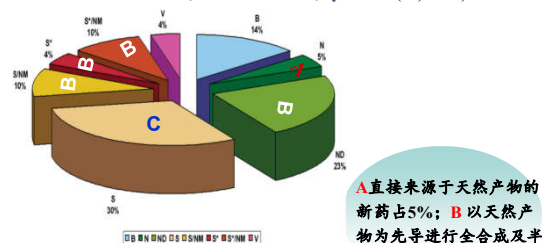
院士与中药新药的研究、开发

- ◆ 孙汉董：“冬凌草片”，“注射用灯盏细辛酚”。
- ◆ 2001年中国科学院院士。
- ◆ 张伯礼：复方丹参滴丸，2005年中国工程院院士。
- ◆ 李大鹏：康莱特注射液，2007年中国工程院院士。
- ◆ 吴以岭：通心络，连花清瘟 2009年中国工程院院士。
- ◆ 屠呦呦：青蒿素唯一世界公认，诺贝尔奖获得者。
- ◆ 岳建民：2017年中国科学院院士。



天然产物为新药研究提供重要的先导结构

All new chemical entities, 01/1981-06/2006, by source (N) 1184

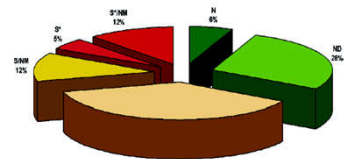


A 直接来源于天然产物的新药占5%；B 以天然产物为先导进行全合成及半合成的新药占47%。

J. Nat. Prod. 2007, 70, 461-477

天然产物在药物发现中的作用

- All small molecule new chemical entities by Source (01/1981-06/2006)
- 1940-2014年的70余年间，FDA等组织共批准了175个新的抗癌药物，其中天然产物或与天然产物密切
- 相关的药物共131个，
- 占到了75%。



Newman D. J. (NCI)



Gordon M. Cragg

N: Natural product
 ND: Semi-synthetic NP
 S*: Made by total synthesis, but the pharmacophore from NP
 NM: NP mimic

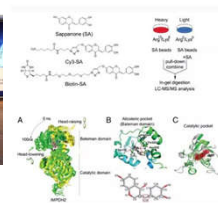
中药的现代化和国际化



中药始祖《神农本草经》



果德安教授：中药国际化的拓荒者



标准如同音符一样，是全世界共通的“语言”。实现了现代中药标准的现代化、国际化，用国际标准化与世界对话，从分子水平阐明中药组分和作用靶点，把“丸散膏丹、神仙难辨”演绎成为“现代中药、数字解析”，打开了中医药神秘的“黑匣子”。丹参、灵芝、三七等7种中药的药材、粉末、提取物等26个标准被《美国药典》收录，桔梗、钩藤两个中药标准载入《欧洲药典》，开创了中药标准国际化的先河。

《不忘初心——屠呦呦》



楼之岑院士和屠呦呦



追求不忘初心，科研自有灵魂

不忘初心，仁者无敌



1981年8月，为了深入研究恶性疟疾的发热规律，李国桥将带有恶性疟原虫的病人血液注入自己体内，以身试药。

“时代楷模” 中药现代化的奋进者王逸平



中药现代化的
奋进者

中国医学科学院中药研究所研究员
王逸平

“普通人能够做到的只是平凡，他超越了寻常境界，真正体现了中医药
独特的只有不平凡，真正有民族特色的中医药现代化的事。”

中国传统药物—中药

一个充满无穷魅力的研究领域



我们共同努力
让中药走向世界



河北医科大学
HEBEI MEDICAL UNIVERSITY

明德博學
行方智圓

谢谢大家



药学院405室 QQ 46897262, Tel 86261270
<http://202.206.48.213:8091/>