

管上皮显著增厚，棘细胞大量增加，基底细胞不活跃，有的基底细胞在原位已转变为棘细胞（图左侧靠中部），基底细胞无增生现象，已受到抑制。MVP组 HE $\times 480$

图 6 维生素A引起的前胃上皮的棘皮症。

图 7 食管上皮的棘皮症，基底细胞显著

受到抑制。

图 8 单独由亚硝胺诱发的、一个生长旺盛的乳头状瘤，MC组 $\times 57$ 。

图 9 一个显著受到维生素A抑制的乳头状瘤。瘤体小，乳头数大为减少，乳头上皮变薄，角化层丢失，瘤子有干枯和倒伏

的趋势。MVP组 HE $\times 99$

图 10 一个受到维生素A抑制的乳头状瘤。瘤体积小，乳头数少。乳头上皮呈显著的棘皮症。瘤基部粘膜下有同瘤体积不相称的巨大和扩张的血管，瘤两侧上皮呈现显著的棘皮症。MVP组 HE,  $\times 96$ 。

图 11 显著受到VA抑制的乳头状瘤。瘤体积小，呈倒伏状，基底部两侧上皮显著棘皮症改变。

图 12 一个乳头状瘤的癌变部分（箭头）未受VA的影响。

## 三尖杉属植物抗癌成分化学 研究的进展概况

全国三尖杉研究协作组

三尖杉属植物是我国特产树种。据文献记载及中国科学院植物研究所调查，三尖杉科(Cephalotaxaceae)仅有三尖杉属(Ge-phalotaxus)1属约10种、若干变种，主产亚洲大陆，中国有以下8种，4变种：

1. 贡山三尖杉 *Cephalotaxus lanceolata* Feng
2. 三尖杉 *C. fortunei* Hook. f.
- 2a 高山三尖杉 *C. fortunei* var. *alpina* Li
- 2b 园果三尖杉 *C. fortunei* var. *globosa* Siy Hu
- 2c 绿背三尖杉 *C. fortunei* var. *concolor* Franch
3. 中华粗榧 *G. sinensis* (Rehd et Wils) Li
- 3a 园果粗榧 *G. sinensis* var. *globosa* Cheng et C. S. Choa

4. 海南粗榧 *G. hainanensis* Li

5. 台湾三尖杉 *G. wilsoniana* Hayata

6. 西双版纳三尖杉 *G. mannii* Hook.

f

7. 篦子三尖杉 *G. oliveri* Mast

8. 薄叶篦子杉 *G. tenuifolia* Cheng et L. K. Fu.

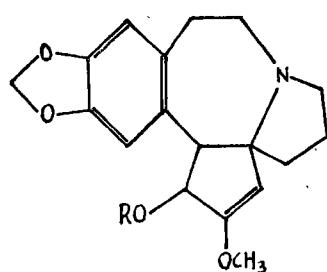
分布在山东鲁山、秦岭以南广大地区内，其中以三尖杉、中国粗榧和篦子三尖杉分布地区广、资源丰富。

我国民间用三尖杉和粗榧果实做为消积、润肺和驱虫药。近年，根据民间应用于治疗肿瘤及实验研究结果，三尖杉属生物碱制剂国内许多单位正进行临床试用观察，有一定疗效，值得重视。

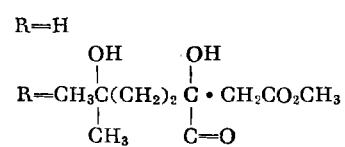
1963年美国 Paudler等从日本粗榧(*Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea*)和三尖杉(*C. fortunei*)的枝叶中分到主要生物

碱—三尖杉碱 (Gephalotaxine) (I), 1969~1972年 Powell 等报导从日本粗榧中又分到十多种生物碱, 其中 4 种三尖杉碱 (I) 的酯类化合物: 三尖杉酯碱 (Harringtonine) (II)、高三尖杉酯碱 (Homoharringtonine) (III)、

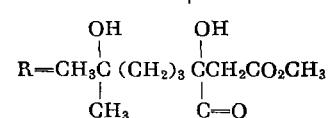
异三尖杉酯碱(Isoharringtonine)(IV)和脱氧三尖杉酯碱(Deoxyharringtonine)(V),对小鼠白血病P-388有明显疗效,对L-1210有一定疗效,颇引起人们的注意。



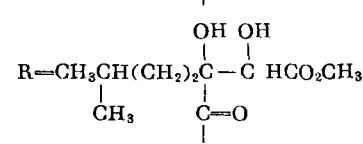
## I 三尖杉碱



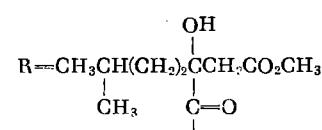
## II 三尖杉酯碱:



### III 高三尖杉酯碱:



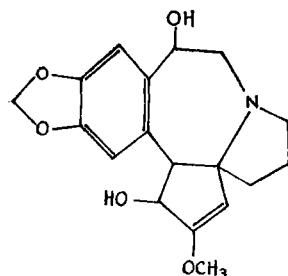
#### IV 异三尖杉酯碱



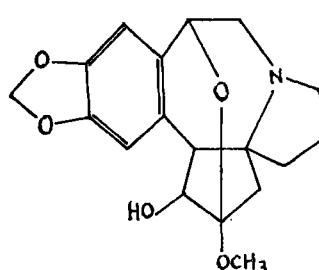
## VI 乙酰三尖杉酯碱



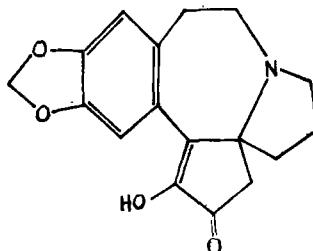
## VII 羟基三尖杉碱



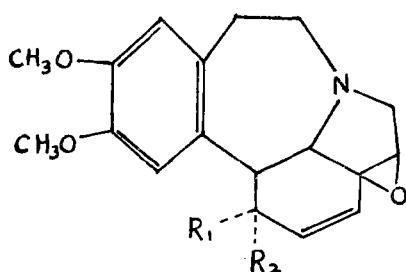
### IV 桥氧三尖杉碱



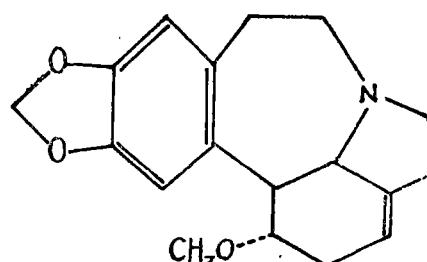
## IX 脱甲基三尖杉碱：



### X 台湾三尖杉碱：



XI表一台湾三尖杉碱：



XII 表一西哈灭里辛

$$\mathbf{R}_1 = \text{OCH}_3 \quad \mathbf{R}_2 = \text{H}$$

$$R_1=H \quad R_2=OCH_3$$

1971年以来,遵照毛主席关于“中国医药学是一个伟大的宝库,应当努力发掘,加以提高”的教导,我国福建、广东、浙江、上海、天津、北京等省市有关单位对三尖杉属植物开展了植物化学、药理和临床试用的研究,取得了显著的进展,本文根据全国三尖杉协作组第一至三次会议交流资料,将有关植物化学部分做一综述,供有关方面参考。

全国三尖杉协作组各有关单位,分别对三尖杉、中国粗榧和海南粗榧中的生物碱进行系统地化学分离和鉴定,其中化学结构已鉴定者12种(表1)。从海南粗榧中分得4种具抗癌活性的酯类生物碱(Ⅱ—V)与国外报导从日本粗榧中分得的完全一致。从三尖杉中分得2种有效酯碱(Ⅱ、Ⅲ)。中国粗榧中的有效成分正在分离中。脱氧三尖杉酯碱(V)已完成半合成。从国产三尖杉属植物中

表1 几种三尖杉属植物中的生物碱

生 物 碱	结 构 式	三 尖 杉	海 南 粗 楤	中 国 粗 楤
三尖杉碱 Cephalotaxine	I	+	+	+
三尖杉酯碱 Harringtonine	II	+	+	
高三尖杉酯碱 Homoharringtonine	III	+	+	
异三尖杉酯碱 Isoharringtonine	IV		+	
脱氧三尖杉酯碱 Deoxyharringtonine	V		+	
(+)乙酰三尖杉酯碱 (+)Acetylcephalotaxine	VI	+		
羟基三尖杉碱 Hydroxycephalotaxine	VII	+		+
桥氧三尖杉碱 Drupacine	VIII		+	+
脱甲基三尖杉酮碱 Desmethylcephalotaxinone	IX	+		
台湾三尖杉碱 Wilsomine	X			+
表一台湾三尖杉碱 Epiwilsonine	XI	+		+
表一西哈灭里辛 Epischelhammericine	XII		+	

分得的4种酯碱经动物抗癌筛选有效,其中含三尖杉酯碱(Ⅱ)、高三尖杉酯碱(Ⅲ)、异三尖杉酯碱(Ⅳ)的制剂已推荐临床试用于急性白血病和淋巴瘤,初步观察有一定疗效。脱氧三尖杉酯碱(V)因量少,未进行临床观察;其中合成品动物试验有一些疗效,可望推荐临床。三尖杉、海南粗榧和中国粗榧中生物碱的分离分别叙述如下。

## 几种三尖杉中生物碱的分离和鉴定

福建、上海、天津、广东和浙江等有关单位,分别对福建、江西、安徽、广东和浙江产的几种三尖杉中生物碱进行了研究,共分得10种生物碱,其中6种经元素和光谱分析确定为已知生物碱,1种为新生物碱IV—(+)-乙酰三尖杉碱(表1),另3种为未知生物碱。

1. 福建三尖杉中生物碱的分离:福州地区协作组对福建省三尖杉品种和资源做了调查,并对福清和永太县产三尖杉中生物碱含量进行了测定,总碱含量一般在0.15~0.5%,含10个以上生物碱斑点。用乙醇渗滤、酸-碱有机溶剂提取总碱,通过氧化铝柱层析得到三尖杉碱。上海药物研究所、上海南昌制药厂、福建省医药研究所等从福建三尖杉的总碱中用pH梯度分离结合氧化铝柱层析,共分得9种生物碱。方法:将总碱用5%盐酸溶解、逐渐加饱和碳酸钠水溶液,依次到pH6、7、8和9以上,分别用氯仿提取,所得提取液用薄层层析检查,相同者合併处理。

(1) pH6~7部位,溶于无水乙醇制备盐酸盐,得表一台湾三尖杉碱盐酸盐结晶。母液浓缩放置得三尖杉碱-2盐酸盐。(2)pH8部位,通过氧化铝柱层析,用氯仿洗脱,分别得到(+)-乙酰三尖杉碱、三尖杉碱、三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱的混合物、三尖杉碱-

15 和脱甲基三尖杉酯碱。三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱混合物在 pH 5 磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲溶液和氯仿中经 40 支管逆流分配得三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱。(3)pH 9 以上部位,溶于无水乙醇,得三尖杉碱结晶。

含有上述三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱两种成分(约 1:3)的“三尖杉酯碱-H”,已由上海第十制药厂制成针剂,经上海、福州、常州等地临床单位试用于白血病和恶性淋巴瘤,有一定疗效。

**2. 广东三尖杉:** 广东省佛山制药厂采用常规方法从广东三尖杉树干中分到总生物碱后通过氧化铝柱层析,乙醚冲洗得三尖杉碱结晶。天津药物研究所、佛山制药厂从三尖杉碱母液中按 pH 梯度法分成 pH 6、7、8、9 四部分,取 pH 7~8 部分氧化铝柱层析,用乙醚或氯仿冲洗,得三尖杉酯碱部分,经反复层析纯化后,经薄层层析、红外、紫外、磁核和质谱等分析证明主要为三尖杉酯碱。由广州第五制药厂制成注射液供临床试用。

**3. 浙江三尖杉:** 浙江省三尖杉研究协作组从临安地区产三尖杉的根、树皮、枝叶中提取总生物碱,临床试用于白血病有一些疗效。总碱经梯度分离后,通过干装氧化铝柱层析用氯仿冲洗,得含酯碱部位,并制得高氯酸盐结晶。经质谱等分析证明含三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱(约 2:1),上述酯碱已通过动物实验后应用于临床治疗急性白血病,有一定疗效。此外,还分得三尖杉碱、羟基三尖杉碱和表-台湾三尖杉碱等单体。酯碱部位经质谱等分析提示存在一种分子量为 559 的生物碱,该碱正在分离中。

**4. 江西、安徽三尖杉:** 1971~1972 年上海药物所从江西庐山产三尖杉枝叶中提取总碱(0.07~0.7%),按 pH 梯度分离和制盐法,得到三尖杉碱、羟基三尖杉碱,脱甲基三尖杉酯碱和表-台湾三尖杉碱。中国科学院植物研究所和天津药物研究所从安徽太

平县产三尖杉枝叶中分得三尖杉碱和表-台湾三尖杉碱和另一生物碱,熔点 215°C。最近对安徽黄山产三尖杉枝叶和树皮中的生物碱做了较仔细的分离,已鉴定的生物碱有:三尖杉碱、羟基三尖杉碱、脱甲基三尖杉酯碱、三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱和表-台湾三尖杉碱等 6 种,其余生物碱正在分离和鉴定中。

## 海南粗榧中生物碱的分离和鉴定

海南粗榧,别名红壳松,产广东海南岛。1971~1972 年解放军 187 医院从海南粗榧树皮中提得总生物碱(1~1.5%)通过氧化铝柱层析得到三尖杉碱结晶。去除大部分三尖杉碱的总碱制成红碱Ⅲ号注射液,对动物肿瘤有抑制作用,临床试用于白血病疗效较好。1973 年以来在 187 医院工作的基础上,中国医学科学院药物研究所、上海药物研究所和天津药物研究所等单位均进行过化学分离和抗癌筛选,证明海南粗榧总碱较三尖杉碱毒性显著增加,治疗剂量小、疗效明显。天津药物研究所将总碱用制备性硅胶 G 板层分离,刮取洗脱,得到对小鼠白血病-615 有明显疗效部分。上海药物研究所将树皮总碱按 pH 梯度法分离后,取 pH 7~8 部位经氧化铝和硅胶柱反复层析、用红外光谱和质谱等分析,初步鉴定为三尖杉碱、三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱、脱氧三尖杉酯碱和异三尖杉酯碱,同时证明枝叶总碱(0.16%)亦含有酯类生物碱。

中国医学科学院药物研究所和解放军 187 医院等研究了海南粗榧中的生物碱。树皮干粉用乙醇浸取,去醇后水液加酸溶解,或将生药粉直接用稀酸浸取,酸水溶液通过阳离子交换树脂交换,氨水碱化氯仿提取得纯化总生物碱。总碱用 pH 5 磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液与氯仿中经逆流分配分离和氧化铝、硅胶柱层析,得 9 种生物碱,其中 8 种

经元素和光谱分析鉴定为：三尖杉碱、三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱、异三尖杉酯碱、脱氧三尖杉酯碱、桥氧三尖杉碱、脱甲基三尖杉酮碱和3-表-西哈灭里辛。另一生物碱分子量为327。4种酯类生物碱(Ⅱ-V)均已得到结晶性纯品，并经抗癌筛选对小鼠白血病615等有效。其中三尖杉酯碱和异三尖杉酯碱均过渡到临床试用，对白血病有一定疗效。

中国科学院植物研究所测定了1972年6月采集的海南粗榧中各部位的总碱含量：树茎皮0.76%，叶、根皮0.20~0.21%，小枝、茎、根木质部0.16~0.18%。中国医学科学院药物研究所和热带林业科学研究所等于1973年6~7月对海南粗榧资源做了调查，并对采自尖峰岭天池附近不同年龄植株中的总生物碱(A)和三尖杉酯碱+高三尖杉酯碱(Ⅱ+Ⅲ)的含量进行了测定。总碱经碱性硅胶G薄层分离(在适当条件下Ⅱ和Ⅲ能分开)，刮取酯碱部位，加变色酸试剂，在570毫微米处比色测定。含量按三尖杉酯碱计算：14~16厘米胸径植株树皮，A，1.81~1.97%；Ⅱ+Ⅲ，0.36~0.53%。胸径33~43厘米植株树皮，A，1.23~1.53%；Ⅱ+Ⅲ，0.14~0.38%。同一植株(胸径33厘米)以树皮(A，1.53；Ⅱ+Ⅲ，0.38)、根皮(1.53；0.18)含量最高；根木质部(0.45；0.18)、茎木质部(0.30；0.11)次之；小枝和叶含量甚少。结果表明：幼、成龄树(10~15年生)可有较高含量，对扩大栽培、解决药材资源有一定意义。

## 中国粗榧中生物碱的分离和鉴定

中国科学院植物研究所对1972~1973年采集的江西庐山、江苏宜兴、安徽太平和贵州梵净山产中国粗榧枝叶中的生物碱进行了含量测定，分别为0.27；0.29；0.46和

0.34%。并与江苏省常州市第一人民医院、常州中药厂等单位协作，对江苏南部产中国粗榧枝叶中的生物碱进行了系统的化学分离和鉴定，同时观察了总碱的临床疗效。经元素和光谱分析已初步鉴定的生物碱有：三尖杉碱、羟基三尖杉碱、桥氧三尖杉碱、脱甲基三尖杉酮碱、台湾三尖杉碱和表-台湾三尖杉碱。其他生物碱正在分离和鉴定中。

兰州大学化学系从甘肃天水产中国粗榧中分到三尖杉碱和台湾三尖杉碱。

## 化学合成

由于三尖杉酯碱具有明显的生理活性和抗癌作用，但在植物中含量较少，而含量约占总碱50%的三尖杉碱为低效化合物。因此以三尖杉碱为原料进行酯类生物碱的半合成或制备其类似物，就引起人们的广泛兴趣。1973年11月兰州大学化学系报告了脱氧三尖杉酯碱的半合成尝试。1974年10月上海药物研究所报告半合成脱氧三尖杉酯碱成功。此外，上海药物研究所、天津药物研究所、中国医学科学院药物研究所、广东省医药工业研究所等单位已经制备了一批三尖杉碱的酯类化合物，进行抗癌筛选，上述工作正在进行中。由于三尖杉碱原料较丰富，此类半合成工作有希望获得疗效高，毒性小的药物供临床试用。

## 结语

三尖杉属植物为我国特有树种，资源丰富，民间曾用于治疗肿瘤。近年提取到抗癌有效生物碱成分，经药理抗癌筛选已过渡到临床试用，并显示出一定的苗头。全国三尖杉协作组各有关单位，在社会主义大协作中，作出了不少成绩。这项工作还在继续，并集中力量加强植物资源调查、化学分离和结构分析、药理研究和临床观察，进一步扩大三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱制剂的临床试用。

### 参 考 资 料

1. 全国三尖杉研究协作组 第一次会议交流资料 1973年1月, 福州。
2. 全国三尖杉研究协作组第二次会议交流资料 1973年9月, 福州。
3. 全国三尖杉研究协作组 第三次会议交流资料

1974年10月, 常州

4. Paudler, W. W. 等 J. Org. Chem. 28:2194, 1963。
5. Powell, R. G. 等 (a) Tetrahedron Lett. 1969, 4081, (b) Phytochemistry 11, 1467, 1972, (c) J. Pharm. Sci. 61, 1227, 1972。

## 三尖杉属植物生物碱的临床研究

全国三尖杉研究协作组

三尖杉属植物共9种(见表一), 除柱冠日本粗榧产于日本和西双版纳三尖杉亦分布到印度喜马拉亚地区外, 全部产于我国。故可认为系我国特产树种。在我国分布较广, 资源丰富<sup>(1)</sup>。

表一 三尖杉属植物

1. 贡山三尖杉	<i>Gephalotaxus lanceolata</i> Feng
2. 三尖杉	<i>Gephalotaxus fortunei</i> Hook. f.
3. 中华粗榧	<i>Gephalotaxus sinensis</i> (Rehd et Wilts) Li
4. 海南粗榧(红壳松)	<i>Gephalotaxus hainanensis</i> Li
5. 台湾三尖杉	<i>Gephalotaxus wilsoniana</i> Hayata
6. 西双版纳三尖杉	<i>Gephalotaxus mannii</i> Hook. f.
7. 蕈子三尖杉	<i>Gephalotaxus oliveri</i> Mast
8. 薄叶三尖杉	<i>Gephalotaxus tenuifolia</i> Cheng et L K Fu
9. 柱冠日本粗榧	<i>Gephalotaxus harringtonia</i> (Forbes) Koch cv. <i>fastigiata</i>

从三尖杉属植物中可分离到多种生物碱, 其中有些已经实验研究证明有抑制肿瘤生长的作用。虽然国外也对三尖杉属植物生物碱作过一些植物化学及动物抑瘤试验, 但迄今为止未见有临床研究的报告。我国的科学工作者, 在毛主席革命路线指引下, 实行各地区、多学科社会主义大协作, 对三尖杉

属植物中三尖杉、中华粗榧、海南粗榧三个种, 在植化、合成、药理等方面进行了较深入研究的基础上, 作了临床研究。现将临床研究情况作一综合报导。

### 一、三尖杉属植物总生物碱的临床观察

#### 1. 三尖杉总生物碱的疗效观察

福州地区肿瘤防治协作组<sup>(2)</sup>应用三尖杉总生物碱(福建制剂)治疗恶性肿瘤157例。多数病例每天200~300毫克, 分2~3次肌注, 总量3000毫克以上, 最高一例已达26克。肺癌併胸腔积液病者可併用腔内注射。结果如表二:

从表二中可看出, 三尖杉总生物碱对恶性淋巴瘤疗效较好, 有些病例治疗后肿物迅速明显缩小, 症状缓解, 一例已随访1年9个月无复发。对肺癌亦有一定疗效, 有效率36.6% (11/30例)。4例急性白血病(急粒2例, 急淋、急单各1例)均获部份缓解。

苏州医学院血液病研究室<sup>(3)</sup>曾用三尖杉总生物碱(福建制剂)总量400毫克治疗急淋一例, 获“血象进步”(白细胞计数降至正常或正常以下, 但分类中原始及幼稚白细胞之减少未达部分缓解标准)。江苏省吴县东山人