

香椿树皮的亲脂性成分研究

罗晶*, 伍振峰, 万娜, 詹娟娟, 吴司琪, 杨明

(江西中医药大学, 南昌 330004)

摘要 采用硅胶、反相、凝胶柱色谱和制备薄层色谱等方法对香椿树皮 95% 乙醇提取物进行分离纯化, 共得到 10 个化合物, 应用光谱技术和理化常数对照等方法对其结构进行鉴定, 分别为白桦脂酸(1), 豆甾烷-3,6-二酮(2), 豆甾-4-烯-3-酮(3), 7 β -羟基谷甾醇(4), 6-羟基豆甾-4-烯-3-酮(5), 豆甾-4-烯-3 β ,6 β -二醇(6), 过氧化麦角甾醇(7), 7-methoxy-2-(3,4-methylenedioxyphenyl) benzofuran-5-carboxylate(8), 铁屎米-6-酮(9), α -acetylamino-phenylpropyl α -benzoylamino phenylpropionate(10)。所有化合物均为首次从该植物中分离得到。

关键词 香椿; 亲脂性成分; 结构鉴定

中图分类号 R284 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)06-0683-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160609

引用本文 罗晶, 伍振峰, 万娜, 等. 香椿树皮的亲脂性成分研究[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(6): 683-687.

Cite this article as: LUO Jing, WU Zhenfeng, WAN Na, et al. Lipophilic constituents from the stem bark of *Toona sinensis* [J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(6): 683-687.

Lipophilic constituents from the stem bark of *Toona sinensis*

LUO Jing*, WU Zhenfeng, WAN Na, ZHAN Juanjuan, WU Siqi, YANG Ming

Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract Ten compounds were isolated from the 95% ethanol extract of the stem bark of *Toona sinensis* by silica gel, ODS Sephadex LH-20 column chromatographies and preparation TLC methods. Their structures were elucidated by spectroscopic methods and chemical properties as betulinic acid(1), stigmastane-3,6-dione(2), stigmast-4-en-3-one(3), 7 β -hydroxysitosterol(4), 6-hydroxystigmast-4-en-3-one(5), stigmast-4-ene-3 β ,6 β -diol(6), ergosterol peroxide(7), 7-methoxy-2-(3,4-methylenedioxyphenyl) benzofuran-5-carboxylate(8), canthin-6-one(9), and α -acetylamino-phenylpropyl α -benzoylamino phenylpropionate(10). All compounds were isolated from *T. sinensis* for the first time.

Key words *Toona sinensis*, lipophilic constituents, structural elucidation

The study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81360630)

香椿 *Toona sinensis* (Juss.) M. Roem. 为楝科 (Meliaceae) 香椿属落叶乔木, 主要分布于东亚与东南亚地区, 素有“中国桃花心木”之称, 始载于《唐本草》, 已有两千多年的栽培历史^[1]。香椿为著名的药食两用木本植物, 其根皮、树皮、芽、叶、果实均可作为中药。中医认为香椿味苦涩、性温、无毒, 具有祛风利湿、止血止痛的功能^[2], 香椿叶和果实可治疥疮、丝虫病、风寒感冒、胃肠塞滞、脘腹

胀闷、风湿性关节炎等症; 椿皮具有除热、燥湿、止血等功效; 椿芽可以预防高血压、冠心病和动脉硬化, 并能降低血浆胆固醇中的饱和脂肪酸^[3], 香椿中丰富的维生素 C、胡萝卜素等有助于增强机体免疫功能, 并有润滑肌肤的作用, 是保健美容的良好食品。

香椿含有萜类、黄酮类、多酚类、木脂素类、甾体类等化学成分, 以黄酮类为主要活性成分, 现代

药理学研究表明香椿的多种提取物具有抗氧化、杀菌、抗炎、降血糖、抑制血小板聚集等作用^[4]。为进一步阐明香椿的药效物质基础,寻求具有生物活

性的天然产物,本研究对香椿树皮化学成分进行了进一步研究,从中分离出 10 个化合物,所有化合物均为首次从该植物中分离得到。

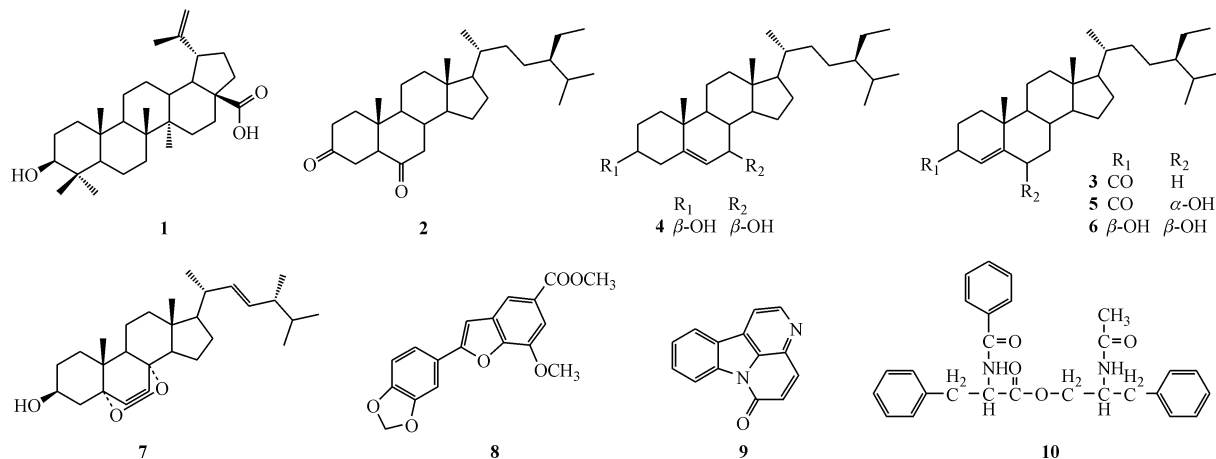


Figure 1 Chemical structures of compounds 1-10 from the stem bark of *Toona sinensis*

1 材料

香椿干燥树皮 2014 年 7 月购买于安徽亳州药材市场,经中国药科大学濮社班副研究员鉴定为香椿 *Toona sinensis* (Juss.) M. Roem. 的树皮,凭证标本存于中国药科大学天然药物化学研究室 (No. 20140720)。

薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工有限公司);柱色谱硅胶 100~200 目和 200~300 目 (青岛海洋化工厂);羧甲基纤维素钠 (国药集团化学试剂有限公司);反相柱色谱 ODS-A (孔径 12 nm, 半径 50 μm, 日本 YMC 公司);葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 (美国 GE Healthcare 公司);其余所用试剂均为市售分析纯。

紫外分析用 ZF-1 型三用紫外分析仪 (上海顾村光电仪器厂);核磁共振使用 Bruker AV-500 型核磁共振仪测定 (TMS 为内标);ESI-MS 使用 Agilent 1100 Series LC/MSD Trap SL 质谱仪 (美国安捷伦科技有限公司) 测定。

2 提取与分离

香椿干燥树皮 25.0 kg, 粉碎后用 4 倍体积的 95% 乙醇回流提取 4 次, 每次 3 h, 提取液减压浓缩成浸膏, 将所得浸膏用水分散悬浮, 用石油醚和水饱和正丁醇分别萃取 3 次, 减压回收溶剂, 得石油醚萃取物 448.0 g, 正丁醇萃取物约 3.0 kg。

石油醚萃取物 448.0 g, 通过硅胶柱色谱法, 采用石油醚-乙酸乙酯系统和二氯甲烷-甲醇系统梯度洗脱, 得到 7 个组分, 其中第 2、4、5 个组分再经硅胶柱色谱、ODS 柱色谱、Sephadex LH-20 柱色谱、制备薄层色谱等方法分离纯化, 得到化合物 1 (5.0 mg)、2 (143.4 mg)、3 (330.2 mg)、4 (13.5 mg)、5 (4.2 mg)、6 (5.0 mg)、7 (24.5 mg)、8 (4.6 mg)、9 (16.6 mg)、10 (11.1 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1 白色粉末 (氯仿), ESI-MS m/z : 455.3 [M - H]⁻. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.63 (1H, br. s, H-29a), 4.50 (1H, br. s, H-29b), 1.59 (3H, s, H-30), 0.87 (3H, s, H-27), 0.81 (3H, s, H-25), 0.70 (3H, s, H-24), 0.59 (3H, s, H-23). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C: 177.3 (C-28), 150.3 (C-20), 109.6 (C-29), 76.8 (C-3), 55.4 (C-17), 54.9 (C-5), 49.9 (C-9), 48.5 (C-18), 46.6 (C-19), 42.0 (C-14), 40.2 (C-8), 38.5 (C-4), 38.2 (C-1), 37.6 (C-13), 36.7 (C-10), 36.3 (C-22), 33.9 (C-7), 31.7 (C-16), 30.1 (C-15), 29.2 (C-21), 28.1 (C-23), 27.1 (C-2), 25.1 (C-12), 20.4 (C-11), 18.9 (C-30), 17.9 (C-6), 15.9 (C-26), 15.8 (C-25), 15.7 (C-24), 14.4 (C-27)。上述波谱数据与文献^[5]基本一致, 故鉴定该化合物为白桦脂酸 (betulinic acid)。

化合物 **2** 白色针晶(氯仿), ESI-MS m/z : 451.3 $[M + Na]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 0.94 (3H, s, H-19), 0.91 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-21), 0.83 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, H-29), 0.82 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-26), 0.79 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-27), 0.67 (3H, s, H-18)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C : 211.2 (C-3), 209.1 (C-6), 57.6 (C-5), 56.7 (C-14), 56.1 (C-17), 53.6 (C-9), 46.7 (C-7), 45.9 (C-24), 43.1 (C-13), 41.3 (C-10), 39.5 (C-12), 38.2 (C-1), 38.1 (C-8), 37.4 (C-2), 37.1 (C-4), 36.1 (C-20), 33.9 (C-22), 29.3 (C-25), 28.1 (C-16), 26.2 (C-23), 24.1 (C-15), 23.2 (C-28), 21.8 (C-11), 21.1 (C-29), 19.9 (C-26), 19.1 (C-27), 18.8 (C-21), 12.6 (C-19), 12.1 (C-18)。上述波谱数据与文献[6]基本一致,故鉴定该化合物为豆甾烷-3,6-二酮(stigmastane-3,6-dione)。

化合物 **3** 白色针晶(氯仿), ESI-MS m/z : 435.4 $[M + Na]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 1.75 (3H, s, H-19), 0.90 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-21), 0.84 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, H-29), 0.83 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-26), 0.80 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-27), 0.70 (3H, s, H-18)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C : 199.7 (C-3), 171.8 (C-5), 123.7 (C-4), 55.9 (C-17), 55.8 (C-14), 53.8 (C-9), 45.8 (C-24), 42.4 (C-13), 39.6 (C-10), 38.6 (C-12), 36.1 (C-20), 36.1 (C-1), 35.7 (C-8), 35.6 (C-22), 33.9 (C-2), 33.0 (C-6), 32.0 (C-7), 29.1 (C-25), 28.2 (C-16), 26.0 (C-23), 24.2 (C-15), 23.1 (C-28), 21.1 (C-11), 21.0 (C-26), 19.8 (C-27), 19.0 (C-21), 18.7 (C-19), 12.0 (C-29), 12.0 (C-28)。上述波谱数据与文献[7]基本一致,故鉴定该化合物为豆甾-4-烯-3-酮(stigmast-4-en-3-one)。

化合物 **4** 白色针晶(氯仿), ESI-MS m/z : 453.4 $[M + Na]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 5.30 (1H, s, H-6), 1.05 (3H, s, H-19), 0.92 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-21), 0.85 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-29), 0.83 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-26), 0.81 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-27), 0.69 (3H, s, H-18)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C : 146.3 (C-5), 125.5 (C-6), 73.5 (C-7), 71.5 (C-3), 55.8 (C-14), 55.5 (C-17), 48.4 (C-9), 45.9 (C-24), 43.0 (C-13), 41.8 (C-4), 41.0 (C-8), 39.3 (C-12), 37.0 (C-1), 36.5 (C-10), 36.2 (C-

20), 34.0 (C-22), 31.5 (C-2), 29.3 (C-25), 28.7 (C-16), 26.5 (C-23), 26.0 (C-28), 23.2 (C-15), 21.2 (C-11), 19.9 (C-26), 19.3 (C-19), 19.1 (C-27), 18.9 (C-21), 11.9 (C-29), 11.7 (C-18)。上述波谱数据与文献[8]基本一致,故鉴定该化合物为7 β -羟基谷甾醇(7 β -hydroxysitosterol)。

化合物 **5** 白色粉末(氯仿), ESI-MS m/z 451 $[M + Na]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 5.81 (1H, s, H-4), 4.34 (1H, br. s, H-6), 1.37 (3H, s, H-19), 0.91 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-21), 0.84 (3H, t, $J = 6.3$ Hz, H-29), 0.83 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-26), 0.80 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-27), 0.73 (3H, s, H-18)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C : 200.5 (C-3), 168.5 (C-5), 126.5 (C-4), 73.4 (C-6), 56.2 (C-17), 56.0 (C-14), 53.8 (C-9), 46.0 (C-24), 42.6 (C-13), 39.7 (C-12), 38.7 (C-7), 38.1 (C-10), 37.2 (C-1), 36.2 (C-20), 34.4 (C-2), 34.0 (C-22), 29.8 (C-8), 29.3 (C-25), 28.3 (C-16), 26.2 (C-23), 24.3 (C-15), 23.2 (C-28), 21.1 (C-11), 19.9 (C-19), 19.6 (C-26), 19.1 (C-27), 18.8 (C-21), 12.1 (C-18), 12.1 (C-29)。上述波谱数据与文献[9]基本一致,故鉴定该化合物为6-羟基豆甾-4-烯-3-酮(6-hydroxystigmast-4-en-3-one)。

化合物 **6** 白色针晶(氯仿), ESI-MS m/z : 453.4 $[M + Na]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 6.03 (1H, s, H-4), 4.60 (1H, br. s, H-3), 4.56 (1H, s, H-6), 1.56 (3H, s, H-19), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 0.90 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, H-29), 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-27), 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-26), 0.74 (3H, s, H-18)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C : 147.6 (C-5), 130.4 (C-4), 74.2 (C-6), 68.0 (C-3), 57.0 (C-17), 56.9 (C-14), 55.5 (C-9), 46.5 (C-24), 43.3 (C-13), 41.2 (C-12), 40.7 (C-7), 38.2 (C-10), 37.8 (C-1), 36.9 (C-20), 34.7 (C-22), 31.4 (C-8), 30.6 (C-2), 29.9 (C-25), 29.0 (C-16), 26.9 (C-23), 25.1 (C-15), 23.9 (C-28), 22.2 (C-19), 21.8 (C-11), 20.5 (C-26), 19.7 (C-27), 19.5 (C-21), 12.7 (C-29), 12.6 (C-18),。上述波谱数据与文献[10]基本一致,故鉴定该化合物为豆甾-4-烯-3 β ,6 β -二醇(stigmast-4-ene-3 β ,6 β -diol)。

化合物 **7** 白色针晶(氯仿), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 6.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-7),

6.24 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-6), 5.21 (1H, dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz, H-23), 5.12 (1H, dd, $J = 15.3, 7.2$ Hz, H-22), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 0.90 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-28), 0.87 (3H, s, H-19), 0.83 (3H, d, $J = 4.8$ Hz, H-26), 0.81 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-27), 3.96 (1H, m, H-3), 0.79 (3H, s, H-18)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_c : 135.5 (C-6), 135.3 (C-22), 132.4 (C-23), 130.8 (C-7), 82.2 (C-5), 79.5 (C-8), 66.5 (C-3), 56.2 (C-17), 51.7 (C-14), 51.1 (C-9), 44.6 (C-13), 42.8 (C-24), 39.8 (C-20), 39.4 (C-12), 37.0 (C-4), 37.0 (C-10), 34.8 (C-1), 33.1 (C-25), 30.2 (C-2), 28.7 (C-16), 23.5 (C-11), 20.9 (C-21), 20.7 (C-15), 20.0 (C-27), 19.7 (C-26), 18.2 (C-19), 17.6 (C-28), 12.9 (C-18)。上述波谱数据与文献[11]基本一致,故鉴定该化合物为过氧化麦角甾醇(ergosterol peroxide)。

化合物 8 白色针晶(氯仿), ESI-MS m/z : 325.0 [M - H]⁻。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 7.91 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-6), 7.49 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-4), 7.42 (1H, dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, H-6'), 7.33 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2'), 6.89 (1H, s, H-2), 6.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 6.02 (2H, s, -OCH₂O), 4.07 (3H, s, 5-COOCH₃), 3.94 (3H, s, 7-OCH₃)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_c : 167.5 (C-1''), 157.4 (C-2), 144.9 (C-7), 148.5 (C-4'), 148.3 (C-3'), 126.1 (C-5), 124.2 (C-1'), 119.7 (C-6'), 116.0 (C-4), 107.6 (C-6), 108.8 (C-5'), 105.8 (C-2'), 101.5 (-OCH₂O-), 100.9 (C-3), 56.2 (OCH₃-7), 52.3 (OCH₃-5)。上述波谱数据与文献[12]基本一致,故鉴定该化合物为 7-methoxy-2-(3,4-methylenedioxyphenyl) benzofuran-5-carboxylat。

化合物 9 黄色针晶(氯仿), ESI-MS m/z : 243.1 [M + Na]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 8.78 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-2), 8.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-8), 8.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-11), 7.99 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-4), 7.91 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-1), 7.66 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-9), 7.49 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-10), 6.95 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-5)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_c : 159.5 (C-6), 145.8 (C-2), 139.6 (C-4), 139.4 (C-16), 136.2 (C-13), 132.0 (C-14), 130.9 (C-9), 130.3 (C-15), 129.0 (C-5), 125.7 (C-10), 124.4 (C-12), 122.7 (C-11), 117.3 (C-

8), 116.4 (C-1)。上述波谱数据与文献[13]基本一致,故鉴定该化合物为铁屎米-6-酮(canthin-6-one)。

化合物 10 白色针晶(氯仿), ESI-MS m/z : 467.2 [M + Na]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H : 7.71 (2H, m, H-2'', H-6''), 7.52 (1H, m, H-4''), 7.44 (2H, m, H-3'', H-5''), 7.39 ~ 7.19 (5H, m, H-2-6), 7.17 (2H, m, H-3', H-5'), 7.14 (1H, m, H-4'), 7.06 (2H, m, H-2', H-6'), 6.77 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-10), 5.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-10'), 4.75 (1H, m, H-8'), 4.34 (1H, m, H-8), 3.92 (1H, dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, H-9a), 3.80 (1H, dd, $J = 11.2, 4.1$ Hz, H-9b), 3.22 (1H, dd, $J = 13.7, 5.0$ Hz, H-7a), 3.05 (1H, dd, $J = 14.3, 8.8$ Hz, H-7b), 2.76 (2H, m, H-7'), 2.03 (3H, s, CH₃C=O)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_c : 131.9 (C-4''), 129.3 (C-2, -6), 129.1 (C-2', -6'), 128.8 (C-3, -5), 128.6 (C-3', -5', -3', -5''), 127.1 (C-4, -2'', -6''), 126.7 (C-4'), 64.6 (C-9'), 55.0 (C-8), 49.4 (C-8'), 38.4 (C-7), 37.4 (C-7')。上述波谱数据与文献[14]基本一致,故鉴定该化合物为 α -acetylamino-phenylpropyl α -benzoylamino phenylpropionate。

参考文献

- [1] Wang ML, Tu BK, He D. Advances on chemical components of *Toona sinensis* [J]. *Hubei Fore Sci Technol* (湖北林业科技), 2006, **140**(4): 38-40.
- [2] Chen YL, Ruan ZP, Lin LS, et al. Advances on chemical components and pharmacological effects of *Toona sinensis* [J]. *J Changzhi Med Coll* (长治医学院学报), 2008, **22**(4): 315-317.
- [3] Peng FR, Liang YW. Biological characteristics and development prospect of *Toona sinensis* [J]. *Chin Fore Sci Technol* (林业科技开发), 2005, **19**(3): 3-6.
- [4] Zhang F, Wang HY, Wang L, et al. Research advances in chemical constituents and biological activities of triterpenoids from *Toona* [J]. *Prog Mod Biomed* (现代生物医学进展), 2013, **13**(27): 5387-5392.
- [5] Zhu H, Tu PF, Chen Q, et al. Studies on chemical constituents of cytotoxicity portion in bark of *Reevesia longipetiolat* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, **34**(11): 976-978.
- [6] Wei K, Li W, Koike K, et al. Spectral assignments and reference data [J]. *Magn Res Chem*, 2004, **42**: 355-359.
- [7] Prachayasittikul S, Suphapong S, Worachartcheewan A, et al. Bioactive metabolites from *Spilanthes acmella* Murr [J]. *Molecules*, 2009, **14**(2): 850-867.
- [8] Feng JT, Shi YP. Steroids from *Saussurea ussuriensis* [J].

Pharmazie,2005,60(6):464-467.

[9] Wu SH,Shen YM,Chen YW,et al. Studies on chemical constituents from stem bark of *Trewia nudiflora*[J]. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志),2008,33(13):1566-1568.

[10] Zhao CC,Wang JH,Li W,et al. Studies on the chemical constituents of fructus *Ailanthi altissimae*[J]. *Chin J Med Chem*(中国药物化学杂志),2003,13(4):211-214.

[11] Shen YX,Rong XG,Gao ZH. Studies on the chemical constituents of *Shiraia bambusicola*[J]. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志),2002,27(9):674-676.

[12] Jaime R M,Eliseo A. 2-Arylbenzofuran neolignans from the bark of *Nectandra purpurascens*(Lauraceae) [J]. *Nat Prod Commun*,2010,5(7):1063-1066.

[13] Tang JG,Shao HJ,Liu JK. Chemical constituents of *Russula virescens*[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2008,39(12):1776-1778.

[14] Xiao YQ,Li L,You XL,et al. A new compound from *Gastrodia elata* Blume. [J]. *J Asian Nat Prod Res*,2002,4(1):73-79.

· 新药信息 ·

未来 5 年最畅销的降血压药物

1. Opsumit 马西替坦

Actelion 制药公司的 Opsumit(通用名 Macitentan,马西替坦)是一种双效内皮素(ERA)受体拮抗剂,能够松弛肺动脉并降低血压,作为每日一次口服的药物,用于肺动脉高压(PAH)的治疗。在 Opsumit 之前 Actelion 已经有一款 PAH 口服药物 Tracleer,目前仍然是 Actelion 销售额最高的药物,但是 Tracleer 的专利已经于 2015 年到期了,销售额正在大幅下滑。Opsumit 可以看作是 Tracleer 的升级版,相比于服用 Tracleer 它省去了每月一次的肝功能检测,Opsumit 的安全性和疗效已在迄今规模最大、开展时间最长的 PAH 临床试验 SERAPHIN 中得到证实。鉴于 Tracleer 的峰值年销售额曾经超过 15 亿美元,Opsumit 的预期应该不低于 Tracleer,2015 年销售额达到 4.97 亿美元,预计 2020 年将超过 13 亿美元。

2. Olmetec 奥美沙坦酯

Olmetec 通用名奥美沙坦酯,是一种血管紧张素 II 受体阻断剂,血管紧张素是一种肽类激素,可以引起血管收缩,从而导致血压升高,它是高血压蛋白酶-血管紧张素系统的重要组成部分,血管紧张素 II 与其受体是传递血管收缩的主要信号通路,因此是降血压药物研发的一个重要的靶点。该药由日本的第一三共制药生产,峰值销售额曾超过 27 亿美元,不过随着 2016 年美国专利的到期,此药将丧失大部分的销售,不过好在日本市场还可以支撑一下,2015 年销售额 24.4 亿美元,预测 2020 年销售额 4.4 亿美元。

3. Diovan 缬沙坦

诺华的 Diovan 也是一种血管紧张素 II 受体阻断剂,而且是选择性的对 I 型受体进行阻断,通用名缬沙坦。除了用于治疗高血压外,它还可以用于充血性心力衰竭等其他疾病。Diovan 是史上最畅销的降血压药物,其峰值年销售额曾经超过了 60 亿美元,2015 年销售额为 12.8 亿美元,预测 2020 年销售额 8 亿美元。

4. Norvasc 络活喜

Norvasc 通用名氨氯地平,是一种长效的血管选择性钙离子通道阻滞剂,钙离子在细胞运动中是不可缺少的元素,钙离子通道分布在血管壁、心肌细胞中,当钙离子通道打开后,钙离子进入细胞,引起细胞的收缩,而血管壁细胞的收缩引起血压升高,Norvasc 就是通过阻止钙离子通道而起到降压的作用。Norvasc 曾经是辉瑞最畅销的药物之一,峰值年销售额接近 50 亿美元,但是随着专利在 2007 年到期,销售额也是迅速下滑,2015 年销售额“仅”为 9.9 亿美元,预测 2020 年销售额 8.4 亿美元。

5. Seloken 美多心安

Seloken 通用名美托洛尔,是一种选择性的 β1 受体拮抗剂,用于治疗高血压、心律不齐等心血管疾病,此药既有口服型也有静脉注射型,通常每日服药两次,此药位于 WHO 的基础药物名单中,2007 年专利到期,2008 年销售额因此下降到 8 亿美元,有意思的是 2009 年销售额又突然反弹到 14 亿美元,那一年究竟发生了什么使一个掉进专利悬崖的药又蹦了出来? 值得销售人员仔细地研究一下,不过从那以后就没有再反弹回去,2015 年销售额 7.1 亿美元,预测 2020 年销售额 7 亿美元。

(资料来源:药渡)