

## 临床试验中的天然产物:抗寄生虫、抗病毒和神经系统药物

郑丹<sup>1</sup>, 韩力<sup>1</sup>, 黄学石<sup>1\*</sup>, 庾石山<sup>2\*</sup>, 梁晓天<sup>2</sup>

(1. 中国医科大学药学院, 辽宁 沈阳 110001; 2. 中国医学科学院·中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

**摘要:** 本文综述了从 1998 年到 2005 年底进行临床试验或注册的抗寄生虫、抗病毒和作用于神经系统的天然产物、半合成天然产物及天然产物衍生药物。

**关键词:** 临床试验; 天然产物; 抗寄生虫; 抗病毒; 神经疾病药物

中图分类号: R915 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2007)06-0576-07

## Natural products in clinical trials: antiparasitic, antiviral and neurological drugs

ZHENG Dan<sup>1</sup>, HAN Li<sup>1</sup>, HUANG Xue-shi<sup>1\*</sup>, YU Shi-shan<sup>2\*</sup>, LIANG Xiao-tian<sup>2</sup>

(1. School of Pharmaceutical Sciences, China Medical University, Shenyang 110001, China;

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** This paper describes natural products, semi-synthetic natural products and natural product-derived compounds used for treating antiparasitic, antiviral and neurological disease that were being evaluated in clinical trials or in registration from 1998 to the end of 2005.

**Key words:** clinical trials; natural products; antiparasitic; antiviral; neurological drug

天然产物 (NPs) 在药物发现过程中起着至关重要的作用。本文将介绍从 1998 年到 2005 年底进行临床试验的抗寄生虫、抗病毒和作用于中枢神经系统的天然产物及天然产物衍生药物。

### 1 抗寄生虫药物

目前有 3 个天然产物 (图 1) 活跃在抗寄生虫病的临床研究中。Fumagillin (1) 由 Sanofi-Aventis 开发用于治疗肠道小孢子虫病, 该药于 2002 年 3 月在法国被批准为急症病房婴儿用药。小孢子虫病是由孢子形成的单细胞寄生虫 *Enterocytozoon bieneusi* 引起的, 主要危害是引起免疫失调患者的慢性腹泻<sup>[1]</sup>。1 最初是在 1949 年从 *Aspergillus fumigatus* 中分离出来, 之后不久用于治疗肠道阿米巴病。后来

研究者发现 1 通过结合到甲硫氨酸氨基肽酶 2 (MetAP2) 来抑制血管生成, 并在 1998 年公布了 1 结合到 MetAP2 上的 X 射线晶体结构<sup>[2]</sup>。1 的最大生产商是 Chino, 它是 Sanofi-Aventis 在匈牙利的一个分机构。

OneWorld Health 研究所和 Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) 对广谱氨基糖苷类抗生素 paromomycin (2) 用于治疗印度和非州的利什曼病进行了临床试验研究<sup>[3]</sup>。2 是由 *Streptomyces rimosus* var. *paromomycinus* 产生的, 目前应用其口服制剂来治疗由肠道寄生虫引起的疾病。OneWorld Health 研究所在 2004 年 11 月完成其 III 期临床试验并于 2005 年在印度进行申报, 而 DNDi 在 2006 年第一季度结束其临床试验。

2003 年 5 月 Ranbaxy 研究室与 Medicines for Malaria Venture (MMV) 达成协议共同开发 trioxolane OZ-277 (3), 一种在青蒿素启发下研究得到的化合物, 可口服给药, 并且很容易大量地通过合

收稿日期: 2006-11-25.

基金项目: 辽宁省高等教育基金项目 (05L497).

\* 通讯作者 Tel: 86 - 24 - 23256666 - 5250,  
E-mail: xueshi\_huang@yahoo.com.cn  
Tel: 86 - 10 - 63165324,  
E-mail: yushishan@imm.ac.cn

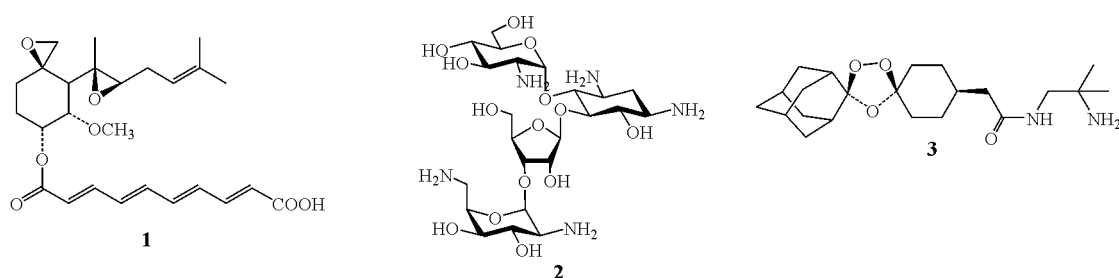


图 1 抗寄生虫药物(化合物 1~3)的结构

成方法得到原料。Ranbaxy已在 2004年 8月着手进行 I期临床试验<sup>[4]</sup>。

## 2 抗病毒药物

很多对人类健康危害极大的疾病是由病毒引起的,例如 HIV、HBV、HCV、埃博拉病毒、流感、登革热病、黄热病等。2003年爆发的非典型肺炎(SARS)显示出病毒的流行给人类带来的潜在的危险和破坏。在过去的 20年里抗病毒药物的发现取得了相当可喜的成绩,特别是在抗 HIV领域。除了开发小分子抗病毒药物外,疫苗也被广泛用于预防流感、麻疹、腮腺炎、脊髓灰质炎、天花等疾病。见图 2。

**2.1 三萜类** 目前处于评估阶段用于治疗 HIV最有前途的化合物之一是 PA-457 (4), 4是一个植物三萜类化合物白桦酸(5)的半合成衍生物,研究发现白桦酸是 HIV病毒复制的弱抑制剂。Panacos Pharmaceuticals在 2004年 3月获得批准,开始对 4进行抗逆转录酶病毒的 I期临床试验,并于同年 12月宣布 II期临床研究的计划。Panacos的研究人员已发现 4抗逆转录酶病毒的一个新的作用机制,即将 gag蛋白表达过程后期的一个步骤作为靶点<sup>[5]</sup>。这一发现激起了人们对以 4为代表的一类新型 HIV病毒抑制剂的极大兴趣。

**2.2 香豆素类** 1992年美国国家健康协会的一个分支机构——国家肿瘤协会的研究人员报告,他们从马来西亚沙捞越一带的 *Calophyllum lanigenum*植物中分离出一系列能够有效对抗 HIV-1的香豆素类化合物,并称其为 calanolides。这些化合物的开发权被授予 Sarawak Medichem Pharmaceuticals,这家公司通过将最有希望的候选药物 calanolide A (6)与其他抗 HIV药物联用进行 II期临床试验已取得了一定成果。由于 6的最初植物来源不容易得到而且产量很小,其临床前及临床研究都是采用全合成方法获得原料。研究发现 6对所有的 *Mycobacterium tuberculosis*(肺结核)菌株均有活性,包括一些对常

用抗肺结核药物耐受的菌株<sup>[6]</sup>。这一性质在所有抗病毒药物中是绝无仅有的,能够给感染 HIV和肺结核的患者提供更有效的治疗。相关的香豆素类化合物 calanolide B, dihydrocalanolide B和 oxocalanolide也正由 Sarawak Medichem Pharmaceuticals和 NCI进行临床前研究。

**2.3 核苷类** 目前 Valeant Pharmaceuticals International正在进行 viramidine (7)与聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b联用治疗慢性 HCV的 II期临床试验。7是一种前药,在肝中被腺苷脱氨酶转化成 ribavirin (8)。8和干扰素  $\alpha$ -2b联用是慢性 HCV的黄金疗法。在迄今为止的研究中,7比 8的安全性更好。事实上 7可以归属于 NPs衍生物的行列中,因为它与 8相关,而 8的结构是基于 20世纪 60年代从放线菌中分离出来的 pyrazomycin (9)和 showdomycin (10)两个核苷类抗生素。Valeant将 8的对映体 levovirin (11)的开发权授予了 Roche,但其临床研究在 2003年 10月就已停止<sup>[7]</sup>。

**2.4 生物碱类** 加拿大 Migenix公司已经开始对 MBI-3253(celegosivir) (12)用于治疗慢性 HCV的功效进行 II期临床试验评估。12最初是从澳大利亚的一种植物 *Castanospermum australe*中分离出的生物碱 castanospermine (13)的半合成衍生物<sup>[8]</sup>。Aventis将 12的开发许可授予了 Virogen Ltd. (UK),接着 Virogen Ltd.又将其转让给 Migenix,因为 Aventis曾应用 12来治疗 HIV并未获得成功。病毒颗粒的稳定、成熟、组装及分泌需要合适的结构蛋白的糖基化,因此糖蛋白加工对 HCV和其他有包膜的病毒至关重要。而 12是口服活泼的  $\alpha$ 葡萄糖苷酶抑制剂,这种哺乳动物酶能够影响糖蛋白加工的早期阶段<sup>[9]</sup>。12将与 8及干扰素联用来进行评估,因为它抑制哺乳动物酶而不是以病毒为靶点,这样会使由药物耐受引起病毒突变的可能性减小,所以与其他现有的抗病毒制剂相比具有潜在的优势。

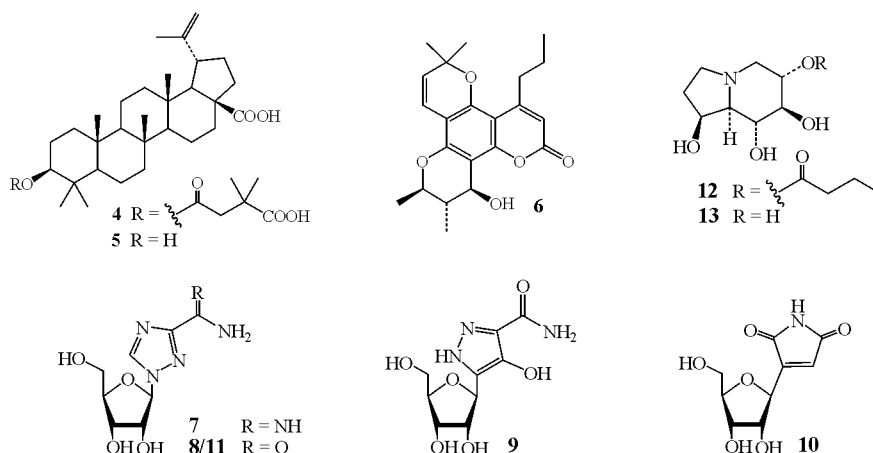


图 2 抗病毒药物 (化合物 4 ~ 13) 的结构

### 3 作用于神经系统的药物

最早用于治疗疼痛和中枢神经系统疾病的一些天然产物衍生药物包括从罂粟中得到的阿片生物碱,从真菌 *Claviceps purpurea* 中得到的麦角碱,从南美植物 *Erythroxylon coca* 中得到的生物碱如可卡因,从尼日利亚植物 *Physostigma venenosum* 中得到的毒扁豆碱。最近的报道有从石松科植物 *Huperzia sermta* 中得到的石杉碱,从 *Galanthus nivalis* 中得到用于治疗阿尔茨海默症的加兰他敏及从厄瓜多尔蛙 *Epipedobates tricolor* 中得到的烟碱型胆碱受体激动剂 epibatidine,正作为先导化合物开发用于减轻疼痛的药物。近期发表的综述详细介绍了关于中枢神经系统药物的发现<sup>[10-12]</sup>。见图 3~6。

**3.1 生物碱类** 吗啡是主要的阿片生物碱之一,作为镇痛剂和镇静剂已经应用了上千年。在人体内吗啡被代谢为吗啡-3-葡糖苷酸(M3G)和吗啡-6-葡糖苷酸(M6G),很容易被排泄掉。其中 M6G 显示出镇痛活性,而 M3G 则对阿片受体显示出很低的亲和力,因此没有镇痛作用。英国 CeNeS 公司在 2000 年 1 月从 Nycomed Amersham 获得 M6G 的有效合成路线及初步临床试验结果的使用权,并在 II 期临床试验中证明在快速减轻手术疼痛方面 M6G 能够产生与吗啡相当的效果。2004 年 9 月 CeNeS 公布了从 II 期临床试验初期得到的结果,表明与吗啡相比,应用 M6G 的患者术后出现恶心和呕吐的症状更少。这一研究还确定了 M6G 的有效剂量并支持了 I 期和 II 期临床试验研究中的发现,进一步的 III 期临床研究正在进行中<sup>[13]</sup>。

DA-5018 (14) 是辣椒碱的类似物,韩国 Dong-A

Pharmaceuticals 计划将其开发为一种非麻醉性镇痛药,目前已处于 II 期临床试验阶段。辣椒碱是一类天然产物,吃辣椒时辣椒碱通过结合到离子通道受体 VR1 而引起灼热感。以辣椒碱为主要成分的乳膏和贴剂可以局部应用减轻与骨关节炎、疱疹性神经痛、牛皮癣及糖尿病性神经痛等相关的疼痛。这方面的研究还有 AlgoRx 公司正在开发的两个辣椒碱制剂,在 II 期临床试验中用来治疗外科手术术后严重的疼痛,创伤后的神经痛及肌肉与骨骼疾病。

Devacade (15) 是口服的胆囊收缩素 A (CCK-A) 拮抗剂,ML 实验室已经对其治疗严重神经性疼痛的功效进行了 II 期临床试验并获得成功<sup>[14]</sup>。在 2004 年初,该实验室开始了 III 期临床研究,评估 15 加强阿片类药物缓解疼痛功能的可能性。Merck 公司以天然产物 asperlicin (16) 为先导化合物最早合成了 15。16 是一种从 *Aspergillus alliaceus* 中分离出来具有 CCK-A 拮抗作用的真菌代谢产物。Panos Therapeutics 最初从 Merck 获得许可开发 15,而之后不久又将其转让给了 ML 实验室。

河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) (17) 最初是 Yokoo 在 1950 年以天然结晶形式从日本河豚中分离出来的。此后,研究人员又从蜈蚣、蟹、虾虎鱼、蛙、蓝环章鱼等各种动物以及细菌中分离得到该化合物。尽管有人提出河豚毒素是通过细菌进入食物链的,但有迹象表明一些高等有机体也能产生该物质<sup>[15]</sup>。17 通过阻断钠离子通道来发挥其有效的生物活性,但不影响其他任何电压和递质激活的离子通道。加拿大 Wex Pharmaceuticals 开发 TTX 用来治疗癌症疼痛 (Tectin™) 和控制阿片剂停用症状

(Tetrodin<sup>TM</sup>)。已在加拿大完成的 Tectin<sup>TM</sup> IIa 期临床试验结果显示它能减轻 71% 癌症患者的慢性疼痛, 然而 IIb/III 期临床试验结果并不令人欣喜, Wex 公司将对 Tectin<sup>TM</sup> 的 IIb/III 期临床试验结果进行进一步分析, 并有可能改变 Tectin<sup>TM</sup> 的开发方案。Tetrodin<sup>TM</sup> 在加拿大进入 IIa 期临床试验阶段。Wex 也在对 17 作为全身麻醉剂和局部麻醉剂使用进行临床前研究。目前用于临床研究的 17 都是从河豚中分离得到的。

Phenserine (18) 为毒扁豆碱 (19) 的第三代衍生物, 是一种乙酰胆碱脂酶和  $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白 ( $\beta$ -APP) 抑制剂, Axonyx 正将其开发为治疗中等阿尔茨海默症的新药<sup>[16]</sup>。目前市场上没有一个 AChE 抑制剂能降低  $\beta$ -APP 的浓度, 如果 18 获得批准, 将成为阿尔茨海默症一个重要的新疗法。Axonyx 已经同时进行 IIb 和 III 期临床研究<sup>[16]</sup>。

石杉碱 (20) 是一种有效的 AChE 抑制剂, 最初从 *Huperzia sermta* 中分离出来, 它的发现给阿尔茨海默症患者带来了希望。石杉碱的一个前药 ZT-1 (21) 最早是在上海药物研究所由朱大元教授和他的同事合成, 目前正由 Debiopharm 对石杉碱进行治疗阿尔茨海默症的 II 期临床试验。

CEP-1347 (22) 是 K-252a (23) 的半合成衍生物。22 是 MLK 激酶的有效抑制剂<sup>[17]</sup>。有人提出 c-JNK 氨基端激酶能够导致神经元功能紊乱及随后并发死亡, 而 MLK 激酶则是活化 c-JNK 氨基端激酶的

关键参与者。另外, 研究已表明 22 能增强神经元的存活, 产生多巴胺。美国的 Cephalon 公司和丹麦的 H. Lundbeck A/S 公司正在对 22 进行 III 期临床试验来确定它在治疗由帕金森综合征引起的延缓无力方面的效果。现有药物都只能减轻该症状, 如果该研究结果证明 22 能有效抵抗帕金森综合征的发作, 则将成为该病治疗方法的革新。

瑞士的 Maas BiolAB 公司已经证明免疫抑制剂环孢菌素 A 通过抑制关键酶和自由基及保护线粒体可以保护或减少神经元细胞的死亡, 从而发挥其对中风、外伤和神经退化等疾病的神经保护作用<sup>[18]</sup>。临床前研究表明环孢菌素 A 是已知治疗中风和外伤性脑损伤的药物中最有效的神经保护剂, Maas BiolAB 正在对环孢菌素 A 在治疗中风和脑损伤方面的作用进行 IIa 期临床试验。环孢菌素 A 还在治疗阿尔茨海默症、帕金森综合征及肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS) 方面展现出希望<sup>[18]</sup>。

Lobeline (24) 是从南美植物 *Lobelia inflata* 中分离得到的一种吡啶类生物碱, 作为一种催吐剂和呼吸刺激剂已被应用了几百年, 最近又被作为一种戒烟剂使用。Yaupon Therapeutics 和 NIH 正在针对 24 作为甲基苯丙胺成瘾的药物疗法进行 I 期临床试验。临床前研究还暗示 24 对多动症 (ADHD) 的治疗有辅助作用<sup>[19]</sup>。

3.2 大麻醇类 大麻 (*Cannabis sativa*) 制剂具有良好的神经活性和减轻疼痛的功效, 已有上千年的应

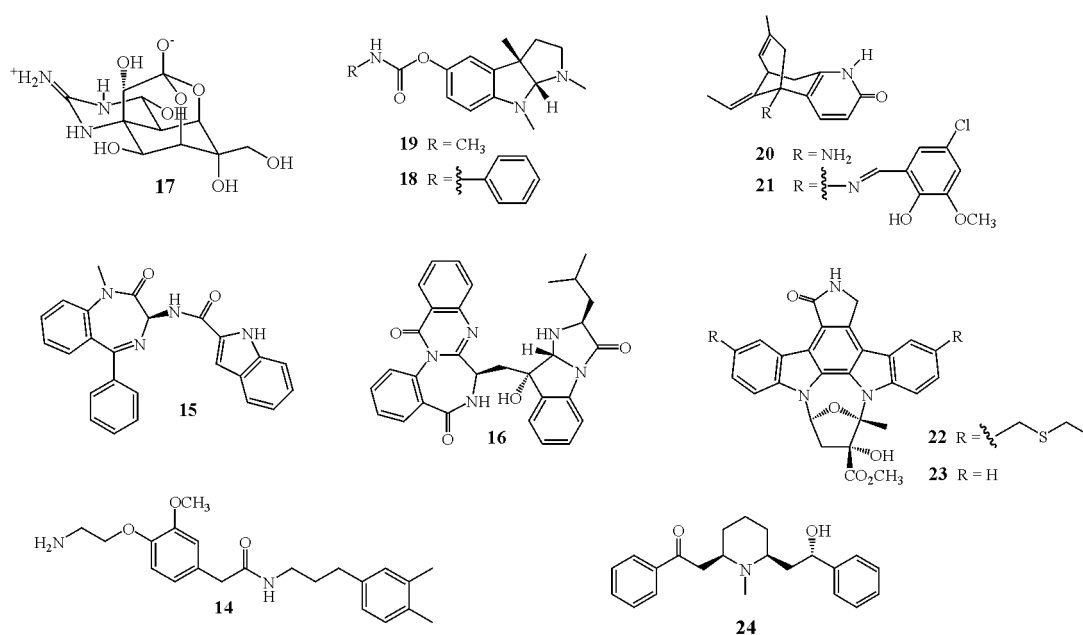


图 3 生物碱类神经系统药物 (化合物 14 ~ 24) 的结构

用历史,但在许多国家是不合法的,直到 1964 年其中一种最重要的活性成分  $\Delta^9$ -tetrahydro cannabinol (THC) (25) 的结构才被确定。1986 年推出的 dronabinol (Marinol) 就是 25 的合成产物,用于治疗癌症化疗引起的恶心、呕吐及艾滋病患者后期的食欲不振<sup>[20]</sup>。合成的 THC 类似物 nabilone (26) 于 1982 年上市,被作为抗呕吐剂和食欲促进剂使用。大麻醇的分子靶点是早已被广泛研究的大麻醇受体 CB<sub>1</sub> 和 CB<sub>2</sub>。GW Pharmaceuticals 一直在研究一种叫做 Sativex 的大麻提取物,它是以不同配比的 25 和大麻二酚 (27) 为主要成分的口腔喷雾制剂。Sativex 作为多发性硬化症和神经性疼痛的治疗药物正在英国和加拿大进行注册,其他各种治疗用途也已处于 II 期和 III 期临床试验阶段。Decanabinol (HU-211) (28) 是一个合成的右旋大麻素,它通过抑制 NMDA 谷氨酸盐受体而起到神经保护作用,还有抗炎和抗氧化活性。Phamos 公司已经在对 28 用于治疗严重的外伤性脑损伤进行 III 期临床评估。然而 2004 年 12 月 Phamos 却宣布初期临床测定结果表明其没有功效,于是打算继续开发 28 用于心脏外科手术的认知缺损。2002 年 6 月,Manhattan Pharmaceuticals 将 IP-751 (29) 的开发许可授予 Indevus Pharmaceuticals,期望将其开发成既可以治疗急性疼痛又可以治疗慢性疼痛的药物。29 能够抑制 COX-2 和其他炎症细胞因子,尤其是 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ , 并且对疼痛和炎症的多种临床前模型都有显著的活性。最近的研究表明 29 具有抑制过氧化物酶体增生生物激活受体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 的作用<sup>[21]</sup>。2002 年 12 月 29 的 II 期临床试验获得成功,结果表明它能够明显减轻神经性疼痛的程度,但其与安慰剂并没有明显的区别。Indevus 计划进一步开展 29 的附加临床试验<sup>[21]</sup>。

**3.3 肽类 芋螺毒素 (conotoxins)** 是一组由锥形贝壳产生的肽类物质,具有多种生物活性。Ziconotide (30) 是从 *Conus magus* 的毒液中分离出来的  $\omega$  芋螺毒素 MVIIA 的一个合成的衍生物。30 是一种 N 型钙离子阻断剂,由 Elan Pharmaceuticals 作为潜在的慢性疼痛治疗药物进行评估,并且在美国和欧洲已进入注册阶段。Cognetix 公司正着眼于开发芋螺毒素在治疗疼痛和中枢神经系统疾病领域的应用。其中最具有优势的候选化合物是 conatulakin G (31),它最初是从 *C. geogmphus* 中分离得到的一个十六氨基酸肽,能够结合到神经紧张肽受体上<sup>[22]</sup>。31 用于治疗脊椎损伤的 I 期临床试验已经完成。静脉传递 (IV) 和鞘内传递 (IT) 两项试验结果都未显示有严重的副作用,而且这些结果与临床前研究时得到的治疗指数是一致的。Cognetix 公司在 2005 年开展了 31 的 II 期临床试验。Cognetix 公司还对 conantokin-G (32) 进行了研究,该化合物也是从 *C. geogmphus* 中分离出来的 NR2B 亚型 NMDA 受体选择性抑制剂。针对其神经保护作用的 I 期临床试验正在进行当中,Cognetix 公司准备转让 32<sup>[22]</sup>。2004 年 7 月澳大利亚 Xenome 公司开始着手应用 Xen-2174 (33) 来治疗神经性疼痛的 I 期临床试验<sup>[19]</sup>。该化合物最初是从 *C. mamoreus* 中分离得到的一种十三个氨基酸的肽,并带有两个半胱氨酸桥,研究发现它能够抑制去甲肾上腺素载体 (NET),NET 是能够被抗抑郁药地昔帕明抑制的中枢神经系统药物作用靶点<sup>[23]</sup>。在临床前研究中,人们发现通过鞘内传递 (IT) 给予有神经性疼痛的大鼠 33 时,其缓解疼痛的效果优于吗啡<sup>[24]</sup>。 $\omega$  芋螺毒素 CVID (AM 336) (34) 起初是从 *C. catus* 中分离得到,其用于治疗神经性疼痛的 II 期临床试验已经完成。尽管报告指出 34 具有比 30 更好的治疗指数,但由于

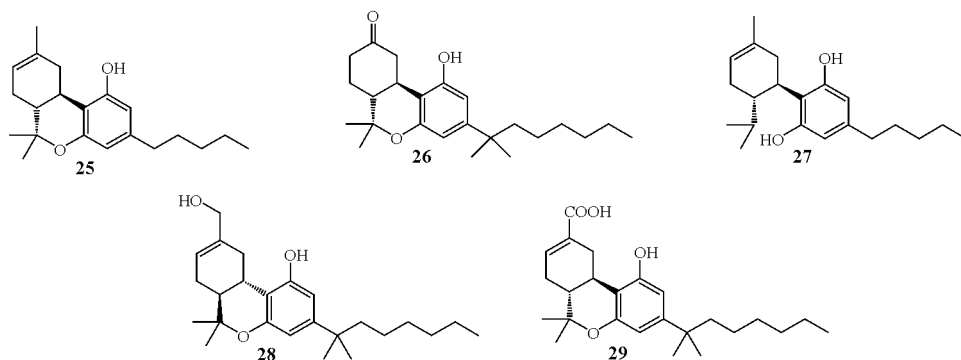


图 4 大麻醇类神经系统药物 (化合物 25 ~ 29) 的结构

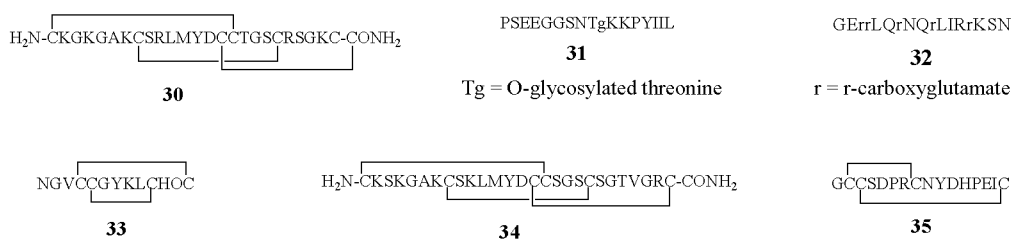


图 5 肽类神经系统药物 (化合物 30 ~ 35) 的结构

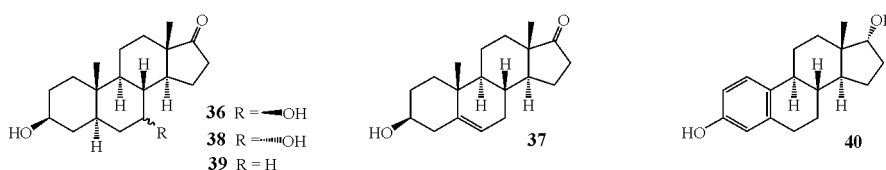


图 6 甾体类神经系统药物 (化合物 36 ~ 40) 的结构

Amrad 公司改变了项目的优先权, 暂停其对 34 的开发。ACVI (35) 是一个具有神经元烟碱型胆碱受体拮抗剂活性的  $\alpha$  芋螺毒素。澳大利亚 Metabolic Pharmaceuticals 公司正在对 35 治疗神经性疼痛这一应用进行临床前评估<sup>[19]</sup>。

**3.4 甾体类** 英国 Hunter-Fleming 公司正在对 HF-0220 (7 $\beta$ -OH-EPIA) (36) 在治疗急性和慢性神经退化疾病方面的功效进行 I 期临床试验<sup>[19]</sup>。去氢表雄酮 (DHEA) (37) 在脑中产生, 由脑中表达水平很高的细胞色素 P450 酶氢化成 7 $\alpha$  和 7 $\beta$  衍生物<sup>[25]</sup>。尽管这些 7 氢化甾体的作用现在并不清楚, 但研究发现 EPIA 的 7 $\beta$  (36) 和 7 $\alpha$  (38) 衍生物分别在 10 和 100 nmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 能够明显减轻神经毒性, 而 100 nmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 的 37, 39 和 40 在高缺氧及之后阶段均无活性<sup>[25]</sup>。除神经保护作用外, 36 在缺血性中风和心脏保护模型的体外临床前研究中也显示出希望<sup>[19]</sup>。另外, Migenix 已经完成 17 $\alpha$  雌二醇 (MX-459) (40) 用于治疗阿尔茨海默症的 I 期临床试验。

综上所述最近这一时期进行临床研究的抗寄生虫、抗病毒和作用于神经系统的天然产物和天然产物衍生药物还是从相对较老的模板衍生而来, 主要集中在对已知药物结构的改造和修饰, 以及增加现有药物的适应征方面。而随着分子生物学和 X 晶体衍射技术的发展, 对一些药物作用的细胞靶点包括酶和受体的三维结构以及活性中心的阐明必将推动这些领域药物的研究。

## References

- [1] Molina JM, Goguel J, Sarfati C, et al. Trial of oral fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis in patients with HIV infection [J]. *AIDS (London)*, 2000, 14: 1341 - 1348.
- [2] Klein CD, Folkers G. Understanding the selectivity of fumagillin for the methionine aminopeptidase type II [J]. *Oncol Res*, 2003, 13: 513 - 520.
- [3] Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis [J]. *J Infect Chemother*, 2004, 10: 307 - 315.
- [4] Haynes RK, Ho WY, Chan HW, et al. Highly antimalaria-active artemisinin derivatives: biological activity does not correlate with chemical reactivity [J]. *Angew Chem (German Ed)*, 2004, 43: 1381 - 1385.
- [5] Whelan J. Increasing the efficiency of small-molecule [J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9: 823 - 826.
- [6] Xu ZQ, Barrow WW, Suling WJ, et al. Anti-HIV natural product (+)-calanolide A is active against both drug-susceptible and drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 1199 - 1207.
- [7] Wu JZ, Lin CC, Hong Z, et al. Ribavirin, viremide and adenosine-deaminase-catalysed drug activation: implication for nucleoside prodrug design [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52: 543 - 546.
- [8] Whitby K, Taylor D, Patel D, et al. Action of celgosivir (6-O-butanoyl castanospermine) against the pestivirus BVDV: implications for the treatment of hepatitis C [J]. *Antiviral Chem Chemother*, 2004, 15: 141 - 151.
- [9] Asano N. Glycosidase inhibitors: update and perspectives

- on practical use [ J ]. *Glycobiology*, 2003, 13: 93R - 104R.
- [ 10 ] Clement JA, Yoder BJ, Kingston DGI. Natural products as a source of CNS-active agents [ J ]. *Mini Rev Org Chem*, 2004, 1: 183 - 208.
- [ 11 ] Fischer F, Matthisson M, Herrling P. List of drugs in development for neuroprotection disease [ J ]. *Neurodegenerative Dis*, 2004, 1: 50 - 70.
- [ 12 ] Levi MS, Brimble MA. A review of neuroprotective agents [ J ]. *Curr Med Chem*, 2004, 11: 2383 - 2397.
- [ 13 ] CeNeS. CeNes announces positive preliminary results with M6G from phase III trial in post-operative pain [ EB/OL ]. CeNeS, [ 2004-09-20 ]. <http://www.cenes.com>.
- [ 14 ] Herranz R. Cholecystokinin antagonists: pharmacological and therapeutic potential [ J ]. *Med Res Rev*, 2003, 23: 559 - 605.
- [ 15 ] Daly JW. Marine toxins and nonmarine toxins: convergence or symbiotic organisms [ J ]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 1211 - 1215.
- [ 16 ] Axonyx. Axonyx retains pharmaceutical special projects group LLC ( PSPG ) for the development and registration of phenserine [ EB/OL ]. Axonyx, [ 2004-10-26 ]. <http://www.axonyx.com>.
- [ 17 ] Saporito MS, Hudkins RL, Maroney AC. Progress in Medicinal Chemistry [ M ]. Vol 40. New York: Elsevier, 2002: 23 - 62.
- [ 18 ] Kam inska B, Gaweda-Wale rzych K, Zawadzka M. Molecular mechanisms of neuroprotective action of immunosuppressants-facts and hypotheses. [ J ]. *J Cell Mol Med*, 2004, 8: 45 - 58.
- [ 19 ] Butler MS. Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials [ J ]. *Nat Prod Rep* 2005, 22: 162 - 195.
- [ 20 ] Carlina EA. The good and the bad effects of ( - ) *trans*-delta-9-tetrahydrocannabinol (  $\Delta^9$ -THC ) on humans [ J ]. *Toxicon*, 2004, 44: 461 - 467.
- [ 21 ] Burstein SH, Karst M, Schneider U, et al. Ajulemic acid: a novel cannabinoid produces analgesia without a “ high ” [ J ]. *Life Sci*, 2004, 75: 1513 - 1522.
- [ 22 ] Malmberg AB, Gilbert H, McCabe RT. Powerful antinociceptive effects of the cone snail venom-derived subtype-selective NMDA receptor antagonists conantokins G and T [ J ]. *Pain*, 2003, 101: 109 - 116.
- [ 23 ] Bryan-Lluka LJ, Bonisch H, Lewis RJ. X-conopeptide Mr1A partially overlaps desipramine and cocaine binding sites on the human norepinephrine transporter [ J ]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 40324 - 40329.
- [ 24 ] Lewis RJ, Smith M, Alewood D, et al. Neuropathic Pain: Changing Paradigms in Diagnosis and Treatment [ C ]. Madrid: Spain, 2004: 10, 13 - 16.
- [ 25 ] Dudas B, Hanin I, Rose M, et al. Protection against inflammatory neurodegeneration and glial cell death by 7 $\beta$ -hydroxy epiandrosterone, a novel neurosteroid [ J ]. *Neurobiol Dis*, 2004, 15: 262 - 268.