

“十二五”江苏省高等学校重点规划教材



教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会推荐教材

天然药物化学

第三版

宋晓凯 ○ 主编

吴立军 ○ 主审



化学工业出版社

“十二五”江苏省高等学校重点规划教材

教育部高等学校制药工程专业教学
指导分委员会推荐教材

天然药物化学

第三版

宋晓凯 主编

吴立军 主审



化学工业出版社

· 北京 ·

天然药物化学是运用现代科学理论与方法研究天然药物中化学成分的一门学科。主要研究各类天然药物化学成分的结构特点、物理化学性质、提取分离方法以及主要类型化学成分的结构鉴定等。

《天然药物化学》共 10 章。第 1 章总论, 介绍天然药物化学的基本知识以及工业化新技术; 第 2~9 章分别介绍各主要类型化学成分的结构特点、理化性质、提取分离方法, 有些章节结合实例介绍了工业化新技术; 第 10 章介绍天然药物研究与开发的一般程序。

《天然药物化学》可作为高等学校药学、制药工程及相关专业的教材, 也可作为相关专业的成人教育以及生产、科研人员的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

天然药物化学/宋晓凯主编. —3 版. —北京: 化学工业出版社, 2016. 1

教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会推荐教材

ISBN 978-7-122-25191-6

I. ①天… II. ①宋… III. ①生物药-药物化学-高等学校-教材 IV. ①R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 221433 号

责任编辑: 何丽 徐雅妮

装帧设计: 关飞

责任校对: 蒋宇

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印装: 高教社 (天津) 印务有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 19 字数 487 千字 2016 年 1 月北京第 3 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 39.00 元

版权所有 违者必究

前言

《天然药物化学》第三版教材在第二版基础上修订编写。

第二版教材出版后的5年中，经国内各高校制药工程专业使用，反映良好。于2011年评为江苏省高等学校精品教材，2014年评为“十二五”江苏省高等学校重点教材（修订）立项建设。

第三版与第二版教材相比，主要补充了如下内容：

第一章增加了分子蒸馏技术及其应用、离子液体萃取技术及其应用、真空气流细胞破壁技术及在中药成分提取前处理中的应用；

第五章增加了木脂素的提取分离与结构解析实例；

第六章增加了 NOESY 技术在倍半萜内酯化合物结构鉴定中的应用实例；

第七章增加了液-质联用技术鉴定三萜皂苷类成分的应用实例；

第十章增加了化学蛋白质组学技术及在天然生物活性成分筛选与新药开发中的应用。

本教材由宋晓凯教授主编，吴立军教授主审。参加编写工作的还有陈虹教授、周晶教授、李宁生教授级高工、潘勤教授级高工。此外，天津医科大学张瑶舒教授也参加了部分编写及修订工作。

本教材主要适用于高等学校药学、制药工程专业的本科生使用，也可作为制药企业、药物研究科研人员参考。

本教材修订过程中，始终得到化学工业出版社和有关院校专家和同行的热情鼓励与支持，提出了许多宝贵意见和建议，在此一并表示衷心的感谢。

限于编者水平和能力，书中不当之处敬请读者指正。

编者

2015年9月

第二版前言

《天然药物化学》第二版在第一版教材的基础上修订编写。

本版与第一版教材相比，重点在第一、六、九、十章的内容方面进行了部分的修改、调整和补充。对一些内容进行了必要的删减，同时补充了一些新的内容。例如，介绍了近几年来新出现的气-质联用技术、液-质联用技术的基本原理及应用。在第六章，介绍了气-质联用技术分析及应用实例；在第九章，介绍了液-质联用技术分析及应用实例等。此外，对近年来国际上有关新药开发方面的新理论、新技术也进行了一定补充。

第一版教材出版后的6年中，经国内各高校制药工程专业使用，反映良好。教材获第八届中国石油和化学工业优秀教材二等奖。还被作为教育部制药工程专业教学指导分委员会的推荐教材之一。

《天然药物化学》主要适用于制药工程专业的本科学生使用，也可作为制药企业、药物研究机构科研人员参考。

本教材由宋晓凯教授任主编，吴立军教授任主审。参加编写工作的还有陈虹教授、周晶教授、凌宁生教授级高工、潘勤教授级高工。此外，天津医科大学张瑶舒教授也参加了部分编写及修改工作。

本教材编写过程中，始终得到化学工业出版社和有关院校专家和同行的热情鼓励与支持，提出了许多宝贵意见和建议，在此一并表示衷心的感谢。

限于编者水平和能力，书中不当之处敬请读者指正。

编者

2010年3月

中国加入 WTO 后, 医药行业面临前所未有的挑战和机遇。挑战来自于国外对化学合成药知识产权的保护, 使中国今后继续走仿制国外化学合成药的道路受阻; 机遇来自于中国是传统中医药大国, 拥有悠久的中医药发展历史, 对天然药物的应用积累了丰富的经验, 从而为创制拥有中国自主知识产权的中药新药提供了难得的有利时机。从事中药研制开发、生产需要具备一定的天然药物化学知识, 然而, 目前尚缺乏适合制药工程专业学生使用的《天然药物化学》教材, 因此我们编写了这本教材。

近些年来, 天然药物化学研究进展很快, 许多提取、分离、鉴定的新技术、新方法不断涌现, 为天然药物化学增添了新的内容。本教材与其他版本教材相比, 兼顾制药工程专业学生的特点, 在保持天然药物化学课程体系的基础上, 酌情增加了一些对天然药物相对成熟的工业化提取、分离的理论和技術。

为保证本教材编写质量, 编委会先后召开多次工作会议, 制订教材编写提纲, 确定教材编写内容, 多次征求国内天然药物化学领域著名专家吴立军教授的意见。力求编写内容符合制药工程专业学生知识结构, 循序渐进、深入浅出, 使全书内容形成有机整体。本书也可作为相关专业和成人教育教材, 以及生产、科研人员的参考书。

本教材由宋晓凯教授担任主编, 吴立军教授担任主审。参加编写工作的还有陈虹教授、周晶教授、凌宁生教授级高工、潘勤博士。此外, 天津医科大学药学院张瑶舒副教授参加了第 3、8、9 章的部分编写及修改工作。各章编写人员分别是: 第 1、9 章宋晓凯; 第 2、5 章潘勤; 第 3、8 章周晶; 第 6、7 章陈虹; 第 4、10 章凌宁生。

限于编者水平和能力, 书中不当之处敬请读者指正。

编者

2004 年 5 月

目 录

天然药物化学

第 1 章 总论	1
1.1 绪论	1
1.1.1 天然药物化学研究的内容及其意义	1
1.1.2 国内外天然药物化学研究概况	2
1.1.3 生物多样性、化学结构与活性多样性	6
1.2 生物合成途径与生物转化	7
1.2.1 主要的生物合成途径	9
1.2.2 生物转化研究的进展	12
1.3 天然药物提取分离方法	14
1.3.1 天然产物有效成分的传统提取、分离与精制方法	14
1.3.2 提取及分离技术的发展	17
1.4 结构研究方法	29
1.4.1 化合物的纯度测定	29
1.4.2 结构研究的主要程序	30
1.4.3 结构测定常用的波谱分析	31
参考文献	41
第 2 章 糖和苷	43
2.1 糖和糖苷类结构类型与分类	43
2.1.1 单糖及其立体化学	43
2.1.2 低聚糖	47
2.1.3 多聚糖类	48
2.1.4 苷类	49
2.2 糖链和糖苷键的降解	51
2.2.1 酸催化水解	51
2.2.2 酸催化甲醇解	51
2.2.3 碱催化水解	51
2.2.4 酶催化水解	51
2.2.5 氧化开裂法	52
2.3 糖和苷的提取分离	52
2.3.1 糖的提取分离	52

2.3.2	苷的提取分离	53
2.3.3	多糖提取分离实例	54
2.4	多糖的纯度鉴定与结构测定	54
2.4.1	多糖的纯度鉴定	54
2.4.2	多糖的相对分子质量测定	54
2.4.3	多糖的结构鉴定	55
2.4.4	多糖的纯度鉴定与结构测定实例	55
2.4.5	核磁共振技术在糖类化合物化学结构研究中的应用	55
2.5	多糖的生物活性	58
	参考文献	58
第3章	醌类化合物	60
3.1	醌类化合物的结构与分类	60
3.1.1	苯醌类	60
3.1.2	萘醌类	61
3.1.3	菲醌类	62
3.1.4	蒽醌类	63
3.2	醌类化合物的理化性质与呈色反应	66
3.2.1	理化性质	66
3.2.2	呈色反应	68
3.3	醌类化合物的提取与分离	70
3.3.1	醌类化合物的提取	70
3.3.2	醌类化合物的分离	71
3.4	醌类化合物的色谱鉴定	74
3.4.1	薄层色谱	74
3.4.2	纸色谱	75
3.4.3	高效液相色谱	75
3.5	醌类化合物的结构测定	75
3.5.1	紫外光谱	75
3.5.2	红外光谱	76
3.5.3	核磁共振谱	77
3.5.4	质谱	78
3.5.5	结构鉴定实例	78
	参考文献	80
第4章	黄酮类化合物	81
4.1	黄酮类化合物的结构分类与生物活性	81
4.1.1	黄酮类化合物生物合成的基本途径	81
4.1.2	结构分类及其结构类别间的生物合成关系	82
4.1.3	黄酮类化合物的生物活性	83
4.2	黄酮类化合物的理化性质及显色反应	86
4.2.1	性状	86

4.2.2	溶解性	87
4.2.3	酸性与碱性	87
4.2.4	显色反应	87
4.3	黄酮类化合物的提取与分离	90
4.3.1	提取	90
4.3.2	分离	93
4.4	黄酮类化合物的检识与结构鉴定	97
4.4.1	色谱法在黄酮类化合物鉴定中的应用	98
4.4.2	紫外及可见光谱在黄酮类化合物鉴定中的应用	99
4.4.3	核磁共振在黄酮类化合物结构鉴定中的应用	103
4.4.4	质谱在黄酮类结构测定中的应用	112
4.4.5	黄酮类化合物在结构研究中的注意事项	117
4.5	结构研究实例	119
	参考文献	120
第5章	苯丙素类	122
5.1	苯丙酸类	122
5.2	香豆素类	124
5.2.1	香豆素的结构类型	124
5.2.2	香豆素的化学性质	126
5.2.3	香豆素的提取分离	128
5.2.4	香豆素的波谱学性质	129
5.2.5	香豆素的生理活性	130
5.3	木脂素	130
5.3.1	木脂素的结构类型	132
5.3.2	木脂素的理化性质	135
5.3.3	木脂素的波谱学性质	135
5.3.4	木脂素的提取分离	136
5.3.5	木脂素的生理活性	139
	参考文献	140
第6章	萜类和挥发油	142
6.1	萜类的生源学说	142
6.1.1	经验的异戊二烯法则	143
6.1.2	生源的异戊二烯法则	143
6.2	萜类的结构类型及重要化合物	144
6.2.1	单萜	144
6.2.2	环烯醚萜	149
6.2.3	倍半萜	152
6.2.4	二萜	157
6.2.5	二倍半萜	160
6.2.6	四萜类	161

6.3 萜类化合物的理化性质	161
6.3.1 萜类化合物的物理性质	162
6.3.2 萜类化合物的化学性质	162
6.4 萜类化合物的提取分离	165
6.4.1 萜类的提取	165
6.4.2 萜类的分离	166
6.4.3 提取分离实例	167
6.5 萜类化合物的结构测定	170
6.5.1 紫外光谱	170
6.5.2 红外光谱	170
6.5.3 质谱	171
6.5.4 核磁共振谱	171
6.5.5 NOESY 技术在结构鉴定中的应用	171
6.6 挥发油	173
6.6.1 挥发油的组成和分类	174
6.6.2 挥发油的性质	175
6.6.3 挥发油的提取	175
6.6.4 挥发油的分离	176
6.6.5 挥发油成分的鉴定	178
参考文献	182
第7章 三萜及其苷	183
7.1 三萜类化合物的生物合成	183
7.2 四环三萜	186
7.2.1 达玛烷型	186
7.2.2 羊毛脂烷型	188
7.2.3 甘遂烷	190
7.2.4 环阿屯烷	190
7.2.5 葫芦烷	191
7.2.6 楝烷型	192
7.3 五环三萜的结构类型	193
7.3.1 齐墩果烷型	193
7.3.2 乌苏烷型	197
7.3.3 羽扇豆烷型	199
7.3.4 木栓烷型	200
7.4 理化性质	200
7.4.1 状态	200
7.4.2 溶解度	200
7.4.3 颜色反应	201
7.4.4 溶血作用	201
7.4.5 沉淀反应	202

7.5 提取分离	202
7.5.1 三萜化合物的提取与分离	202
7.5.2 三萜皂苷的提取与分离	202
7.5.3 提取分离三萜皂苷实例	203
7.6 结构测定	208
7.6.1 紫外光谱	208
7.6.2 质谱	209
7.6.3 核磁共振谱	214
7.7 生物活性	215
7.7.1 肝损伤的保护作用	215
7.7.2 抗炎活性	215
7.7.3 抗肿瘤活性	215
7.7.4 免疫调节作用	216
7.7.5 对心血管系统的作用	216
7.7.6 抗菌和抗病毒活性	216
7.7.7 抗生育作用	216
参考文献	217
第8章 甾体及其苷类	218
8.1 C₂₁甾类化合物	219
8.1.1 C ₂₁ 甾类结构特点及类型	219
8.1.2 C ₂₁ 甾类性质与检识	222
8.1.3 C ₂₁ 甾类的提取与分离	223
8.2 强心苷	223
8.2.1 强心苷的结构与分类	223
8.2.2 强心苷的理化性质	228
8.2.3 强心苷的波谱性质	232
8.2.4 强心苷的提取与分离	233
8.2.5 强心苷的检识	237
8.3 甾体皂苷	238
8.3.1 甾体皂苷的结构与分类	238
8.3.2 皂苷的理化性质	241
8.3.3 甾体皂苷元的波谱性质	243
8.3.4 甾体皂苷的提取与分离	244
8.3.5 皂苷的鉴定	247
参考文献	248
第9章 生物碱	250
9.1 生物碱的生物合成	251
9.1.1 希夫碱形成反应	251
9.1.2 Mannich碱形成反应	251
9.1.3 酚的氧化偶合反应	252

9.2 生物碱的分类	252
9.2.1 有机胺类	252
9.2.2 吡咯衍生物	252
9.2.3 吡啶衍生物	253
9.2.4 萸荭烷衍生物	253
9.2.5 喹啉衍生物	254
9.2.6 异喹啉衍生物	254
9.2.7 菲啶衍生物	256
9.2.8 吲啶酮衍生物	257
9.2.9 吲哚衍生物	257
9.2.10 咪唑衍生物	257
9.2.11 喹唑酮衍生物	258
9.2.12 嘌呤衍生物	258
9.2.13 甾体生物碱	258
9.2.14 萜生物碱	258
9.2.15 大环生物碱	259
9.2.16 其他类型生物碱	259
9.3 理化性质	260
9.3.1 一般性质	260
9.3.2 碱性	261
9.3.3 沉淀反应	264
9.3.4 显色反应	265
9.4 生物碱的提取与分离	266
9.4.1 生物碱的提取	266
9.4.2 生物碱的分离	266
9.5 生物碱的结构测定	268
9.5.1 光谱法在生物碱结构测定中的应用	268
9.5.2 生物碱结构测定的实例	271
9.5.3 液-质联用技术分析延胡索中的生物碱类成分实例	274

第 10 章 天然药物的开发设计

10.1 天然药物开发的一般程序	277
10.1.1 样品的选择与制备	278
10.1.2 活性筛选	278
10.1.3 活性跟踪	278
10.1.4 结构改造和构效关系研究	278
10.2 天然活性化合物的分离研究方法	280
10.2.1 两种不同的方法与思路	280
10.2.2 从中药或天然药物中追踪分离活性化合物的两个实例	280
10.2.3 追踪分离天然活性化合物时的注意事项	282
10.3 化学蛋白质组学技术	284
10.3.1 化学蛋白质组学技术简介	284

10.3.2 亲和色谱技术简介	286
10.3.3 基于化学蛋白质组学技术的天然生物活性成分筛选及新药开发	286
10.4 天然化合物的化学修饰或结构改造	287
参考文献	290

1.1 绪论

1.1.1 天然药物化学研究的内容及其意义

天然药物化学是运用现代科学理论与技术研究天然产物中生物活性物质的一门学科，主要研究其生物活性物质的化学结构、理化性质、提取分离、结构鉴定、生理活性、药物开发等方面的基本理论和实验技术。

天然药物是从植物、动物、矿物、微生物、海洋生物等天然资源中开发出来的药物，是药物的一个重要组成部分，是我国新药研究和开发重点。自古以来，人类为维护身体健康和生存繁衍，在获取食物和与疾病作斗争同时，发现了治疗疾病的植物（草药）和一些动物、矿物，因而有“药食同源”或“医食同源”之公论。远古时代，人类在寻找食物时意外地发现服用某些植物和动物后会引起不同的生理反应，在以身试药、日积月累大量实践经验后，开始利用这些天然物质来治疗疾病，经过无数次的试验和失败，终于发现了药物。在我国，天然药物又称中草药，更具有自己的特色，与中医一起构成了中华民族文化的瑰宝，是中华民族五千年来得以繁衍昌盛的一个重要原因，也为人类的繁衍昌盛做出了巨大贡献，因此是全人类的宝贵文化遗产。

早在数千年前，我国就有神农氏尝百草的传说，汉代的《神农本草经》记载 365 种药物，主要是植物药，也有动物药和矿物药；明代李时珍编写的《本草纲目》共 52 卷，收载天然药物达 1892 种，处方 12000 多条；清代赵学敏编写的《本草纲目拾遗》又补充 1021 种。

天然药物一直是人类获得药物的主要途径，天然药物之所以能防病治病，其物质基础在于所含的有效成分。然而，一种天然药物往往含有结构、性质不相同的多种成分。动、植物药及微生物药的主要类型有生物大分子、初级代谢物、次级代谢物、最终代谢物、动植物体及部分真菌体。植物药是从植物的根、茎、花、皮、叶或果实中制取的药物。例如，从银杏叶中分离银杏黄酮，从麻黄草中分离麻黄碱，从卡瓦胡椒根中分离卡瓦内酯，从马钱子中分离土的宁及从金鸡纳树皮中分离奎尼丁等。

大多数动、植物药针对性强，毒副作用小，是临床药品的主要来源之一。例如，中药麻黄（*ephedra sinica* 的地上全草）中就含有左旋麻黄素（*l*-ephedrine）等多种生物碱类物质，以及挥发油、淀粉、树脂、叶绿素、纤维素、草酸钙等其他成分；中药甘草（*glycyrrhiza uralensis* 的根及茎）中则含有甘草酸（*glycyrrhizin*）等多种皂苷以及黄酮类、淀粉、

纤维素、草酸钙等成分。以上两例中，左旋麻黄素具有平喘、解痉作用，甘草酸则具有消炎、抗过敏、治疗胃溃疡的作用，分别被认为是麻黄及甘草中的代表性有效成分。

全世界有近 25 万种植物，其中仅有不到 10% 被测过某种生物活性，而被高通量筛选过的更是微乎其微。以我国为例，我国的天然资源极其丰富，迄今已发现 3 万多种高等植物，其数量仅次于巴西和哥伦比亚，居世界第 3 位，其中 50% 以上是特有品种。我国药用植物及中药材种类繁多，新版《中药大辞典》收录 12807 种中药材，其中药用植物 11146 种（分布在 383 科、2309 属中），动物药 1581 种，矿物药 12 类 80 种。此外，其他民族地区尚有藏药 2294 种，蒙药 1342 种，傣药 1200 种，苗药 1000 种，维药 600 种，彝药及羌药各百余种。

我国利用海洋药物有悠久的历史，目前已有 700 多个中成药组方中有海洋生物。在全球现有的 3 百万至 5 百万种物种当中，海洋物种占据近一半。海洋生物作为天然药物的巨大资源，基本未被开发（关于海洋天然产物的文献报道多以细胞毒性为主，其目的在于用简单的细胞毒检测作为抗肿瘤活性的模型）。在目前陆地植物发现新骨架化合物几率急剧下降的形势下，海洋生物成为作用机制新颖、化学结构多样化的新药和先导化合物的来源。近年来，由于超微量物质的分离及结构测定技术有了突飞猛进的发展，占地球表面积 2/3 的海洋中所含生物资源正在得到逐步的开发，在对海洋动植物的研究中发现了许多结构新颖并具有较强生物活性的化合物。比如在海洋生物中已发现有多肽类、大环内酯类、萜类、聚醚类等 2000 多种生物活性物质，从中发现了一批重要的抗癌、抗病毒活性物质，显示出海洋药物研究利用具有十分广阔的前景。

随着社会的进步、人类生活水平的不断提高，对于新药的需求正在不断增长。首先是因为传染病的有效控制使人类的疾病谱发生明显变化。近年来，一些引起人类死亡或者严重地影响患者生活质量的主要病种疾病，诸如微循环系统疾病、糖尿病及其并发症、恶性肿瘤、肝炎、老年性痴呆、心血管疾病和神经精神疾病等难于找到有效药物。其次，近年来由于世界各国之间的交往不断增加，一些原先在偏僻落后的地区内局部流行的病毒性疾病开始向外扩散。其中以艾滋病（HIV）最为严重，已在全世界范围内肆虐猖獗。这些病毒性疾病由于缺乏有效防治手段，对人类危害极大。天然产物由于其结构的多样性，被认为是寻找有效抗 HIV 药的重要资源。新近研究证明，从药用植物中分离出的萜烯类、酚类及一些稀有多糖类可以有效抑制 HIV 的复制。天然药物的研究和开发对于疑难杂症的防治具有重要意义。

1.1.2 国内外天然药物化学研究概况

50 多年来，我国以中草药为原料开发出了 40 多种特有新药，如黄连素、四氢帕马丁、东莨菪碱、莨菪碱、樟柳碱、石杉碱甲、芫花酯甲、靛玉红、天麻素、草乌甲素、蒿甲醚及丹参酮 II A 等。尤其是近 10 多年来，国内外天然药物研究与开发取得了长足进展。2001 年版美国药典已正式收载银杏、月见草油、卡瓦内酯、金丝桃素、人参、 β -七叶皂苷等 20 多种畅销的药材及其制剂的质量标准，表明药用植物及天然药物已开始被美国官方认可，揭开了天然药物发展史上新篇章。

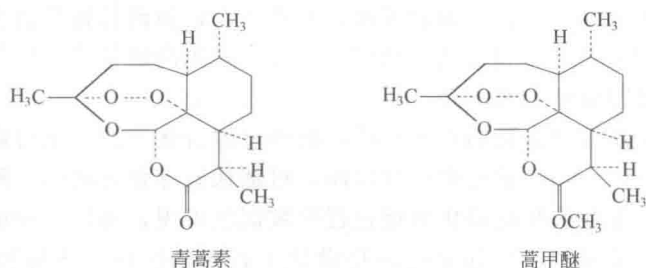
发达国家在研制化学合成药物方面保持领先的同时，同时对中草药和各国的传统医药、民间医药正在加紧研究。美国国立癌症研究所（NCI）在 1986 年开始了一项世界范围的植物药研究计划，寻找有效的抗癌新药和抗 HIV 药。到 1992 年，NCI 已从收集到的 23000 多种样品中发现 3 种在体外试验中具有抗 HIV 病毒作用的化合物。英国近年来从雪莲花属植物中获得的加兰他敏正在进行临床试验，有可能成为治疗早老性痴呆症的有效药物。仅从不完整的资料统计，在美国出售的药品中，有近 1/4 的药品至少含有一种来自植物的活性成

分。据美国《Annual Reports of Medicinal Chemistry》报道,1984~1995年FDA批准的64种抗菌新药中,61%来源于天然产物或是以天然产物为先导物的合成产物。1989~1995年FDA批准临床观察的299种抗癌药中,61%是天然产物。1994年供临床使用的87种抗癌药中,62%为天然产物。镇痛药河豚毒素及贝类毒素等海洋药物取得了良好的进展。另外,可直接杀伤肿瘤细胞和具有免疫调节作用的苦马豆素也进入临床试验阶段。继紫杉醇(taxol)之后,又将掀起新类型有效成分的研究热潮,研究水平不断提高,多由化学基础研究向应用研究发展,其特点是化学与活性紧密结合、加大筛选力度、以数量保质量,主要寻找一些治疗重要疾病,(如肿瘤、艾滋病、心脑血管病、神经系统疾病和免疫性疾病等)的有效成分。

海洋、地区、民间及其天然资源的研究与开发扩大了新药的来源。为了得到结构新颖的化合物,已有越来越多的人将注意力转向以前较少研究的领域。①中国海域辽阔,生物物种丰富。海洋生物中发现了多种结构新颖的化合物,其中不少有很好的生物活性。②各地区均有特产药材或植物,立足于本地资源的开发研究,补充了新化合物和部分活性化合物的来源。③民间药用资源是中药的宝库之一,各少数民族积累了不少天然药物用药经验。深入研究其活性成分,极有可能发现治疗疑难病症的新药。④苔藓植物是高等植物中最低级的类群,全世界约有2300种,我国约有2100种。近年来对苔藓的研究发现,其具有大量的高活性抗霉菌、抑制肿瘤生长等活性的结构新颖的化合物。

随着科学技术的发展,一些过去未知的植物微量成分被不断发现,其中不乏具有较强生物活性的成分,如人参和三七中的环肽,可能是一类新型活性成分;天然活性化合物由于来源问题和本身存在的副作用而很难直接成为药物,需要以其为先导化合物进行修饰乃至全合成。因而小分子化合物在快速成药方面具有明显的优势。对于某些资源有限的天然药物,结构简单的已可用全合成的方式来生产,较为复杂的则能通过结构改造变成比较容易合成的衍生物。一些植物含有高活性的化合物,但含量极微,若开发利用,天然资源很快就会枯竭。其合成、半合成及生物合成技术的研究是解决供需矛盾的途径之一,如抗癌药物紫杉醇、长春新碱、高效乙酰胆碱酯。对有效成分进行化学结构的改造,从而改变药物的性质(理化特性、生物利用度、治疗指数等),产生高效低毒的新药,这对于天然药物的化学研究具有十分重要的意义。

例如,20世纪70年代我国从中草药黄花蒿中发现的新抗疟疾药青蒿素(artemisinin)为蒿属植物的生物活性成分,是公认的抗疟物质,青蒿素的独特结构于1972年通过X射线衍射分析证明,并于1983年被合成。它对于抗氯喹的疟原虫株有特效,但是在水、油中都不溶解,无法用于临床。但我国科研人员以其为先导物通过结构改造合成了300多种衍生物,其中合成了蒿甲醚和蒿乙醚,发现蒿甲醚和蒿乙醚这两种化合物不仅溶于油,抗疟效果还分别提高14倍和3倍。目前蒿甲醚已开发成为可以肌肉注射的针剂,并作为一类新药上市,它尤其适用于恶性脑性疟疾的抢救。



有些天然药物结构十分复杂,含量低、毒副作用大,但以其为先导物可合成结构简单、毒副作用小的产物。例如以*d*-筒箭毒碱为先导物合成的十烃双胺就是一个成功的实例,后

者与 *d*-筒箭毒碱一样, 具有肌肉松弛作用。有些天然材料中有效成分含量极低, 需采用化学合成或现代生物技术制备。如要获得 1mg 人脑激素需要 10 万只羊脑垂体为原料, 而采用基因重组技术, 1L 培养液即可获得 1mg 人脑激素。此外, 某些植物作为药用已有较长的历史, 经研究发现了其化学成分的新活性, 为这些植物增加了新的用途。另外有些天然成分活性低, 或者抗菌谱窄、耐药性强、稳定性差, 或者副作用大, 需采用相应技术进行结构修饰, 克服其缺陷。

天然药物化学的发展为新药开发提供了化学多样性基础, 新的天然药物的开发也取得了许多卓越的成就。在科学技术飞速发展、化学药物占主导地位的今天, 天然药物仍是活性成分或先导化合物发现的重要途径, 也是新药发现的重要途径之一。新药研究出现回归自然趋向的主要原因是由于人们对药物安全性的重视, 使开发高效低毒的新药的难度越来越大, 研究成本急剧上升。相比之下, 来自植物的天然产物中开发新药的成功率要高得多, 开发时间也大为缩短, 财力及人力投入也相应减少, 并且可以解决一些环保问题。目前临床使用的药物 50% 以上直接或间接来源于天然产物。

现代科学给天然药物的开发利用带来巨大变化, 天然活性化合物结构修饰、合成、半合成及生物合成技术研究提供了不依赖自然资源的新药。首先, 由于化学的发展, 许多天然药物的有效成分被提纯和鉴定, 以有效单体为原料的制剂逐步取代了把药材经过初步加工制成的丸丹膏散。这样不仅克服了生药含量不稳的问题, 而且使药效明显提高, 还减小了副作用。根据部分药用植物有效成分的化学结构可以设计和构建新化合物, 并采用相应技术获得毒副作用低而疗效好的新药。目前临床上应用的抗癌、抗感染及抗病毒药物中, 约 60% 是天然产物或以天然物为先导物合成的产物, 如雷帕霉素、紫杉醇衍生物等。有价值的、来自植物前体的药物可通过化学合成、生物催化或生物转化得到。其中著名的例子就是来自罂粟属植物的吗啡、可待因; 来自金鸡纳树皮的奎宁; 来自颠茄属植物的阿托品等。从加利福尼亚紫杉树 (*taxusbrevifolia*) 中分离获得的紫杉醇 (taxol) 可通过增加微管聚集降低微管降解速率而影响肿瘤细胞有丝分裂, 被用于治疗乳腺癌和卵巢癌。紫杉醇及其前体也可通过细胞培养方式获得。在发现紫杉醇后的几年内, 许多植物来源的抗癌药物相继开发研究出来。

目前, 天然药物化学研究依其目的不同可分为三个方面。①以阐明药用生物有效成分, 获得具有新结构的化合物或具有生物活性的单体为目的, 进行提取分离条件、结构鉴定、一般活性研究。②对于自然资源有限的活性化合物及其前体, 以解决来源为目的进行半合成及生物转化研究。③以获得高效低毒的创新药为目的, 以天然活性化合物为先导物, 合成一系列结构类似物, 进行构效关系研究。

国内外研究经验表明, 来自于天然产物的先导化合物很有希望成为治疗疑难病症的新药, 而且天然产物药理筛选的命中率比合成化合物高。天然先导化合物的发现为新药的目标化合物提供了结构模式, 从天然结构活性成分出发, 经结构修饰、类似物的合成及系统的活性研究, 总结结构与活性 (毒性) 的相关性, 并作为设计新药目标化合物的基础, 是国际上研究天然活性成分的主要思路和方法。目前, 国际上采用高通量筛选的先进技术, 目标就是寻找有效成分或先导物进而创制新药。

高通量筛选是发现新化合物的重要途径, 而通过组合化学技术则可以天然产物为前体合成大量化合物, 建立用于筛选的有机化合物库, 可加快先导化合物的发现进程。在多数情况下, 有活性的化合物先在最初的随机筛选过程中被偶然发现, 经进一步的研究判断其是否可以产生先导化合物, 再采用早已建立的药物设计工具来确证这一先导物的结构与活性的关系, 从而最终发现具有活性的药物。

近年来, 在成分分离方面, 现代分离分析技术和基于结构鉴定的光谱技术及活性检测技