

案例版



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、
医药营销等药学类专业使用

天然药物化学

主编

杨世林

热娜·卡斯木



科学出版社

www.sciencep.com



中国高等医药院校药学专业及相关专业教材
全国高等医药院校药学专业教材

主编：王健、王健、王健、王健、王健
副主编：王健、王健、王健、王健、王健

天然药物化学

主编：王健
副主编：王健、王健、王健、王健、王健

高等教育出版社
www.hep.com.cn

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版TM

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等
药学类专业使用

天然药物化学

科学出版社
北京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学:案例版 / 杨世林,热娜·卡斯木主编. —北京:科学出版社,2010.6
(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-03-027471-7

I. 天… II. ①杨… ②热… III. 生物药-药物化学-医学院校-教材 IV. R284
中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 081545 号

策划编辑:周万灏 李国红 / 责任编辑:周万灏 李国红 / 责任校对:陈玉凤
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

装 订 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 6 月第 一 版 开本:787 × 1092 1/16

2010 年 6 月第一次印刷 印张:33

印数:1—4 000 字数:930 000

定价:58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前言

人类应用药物的历史起源于天然药物。随着化学、生物学等自然科学的发展和技术进步,天然药物逐步与巫术、占卜、迷信以及宗教信仰等剥离开来,并逐渐形成现代化学药物。同时,人类对天然药物的科学认识逐步深化,描述和应用逐步规范。天然药物化学是一门运用现代科学技术和方法研究天然药物中活性物质和有效成分提取、分离、结构鉴定及构效关系的学科,是药学专业学生的重要专业课程。目前,天然药物化学已成为一门跨学科、跨研究领域,解决中药现代化瓶颈问题的重要学科。

本教材是由科学出版社组织编写的案例版全国高等医药院校规划教材之一。其编写指导思想是坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,以教育部制定的教学大纲为基础,强调培养目标与用人要求相结合,充分体现案例教学特色、保障教材的高水平和高质量。在不改变现有教学体制和教学核心内容的前提下,在内容和编写方式上力求新颖,增加了如下几部分内容:

1. 学习目标 在每章的开始均给出该章的学习目标,使学生能够在开始学习之前就明确要达到的目标。在学习结束后还可以对照目标,检查自己是否达到了目标要求。

2. 案例 为真实或模拟案例,用于引导教学或学生自学。这些案例来源于实际工作,与教学核心内容紧密结合,是理论知识的载体和引导,能够传递前人的经验、教训和见识;案例描述后根据案例情况,提出相关问题,启发学生思维,学生通过案例分析获得的技巧可以在今后的工作中借鉴、应用和发挥;同时作为教材,保留本学科教学大纲规定的全部理论知识内容,并结合理论知识对案例进行相应的分析和总结。这样,既可激发学生的学习兴趣,又能理论联系实际、提高学习效率。

3. 视窗 在正文中,根据内容需要灵活地插入一些视窗,介绍本学科最新进展、历史经典发现及重要贡献、重要人物介绍及重要的概念、术语等。丰富教学内容,增强学习乐趣。

4. 英文小结 每章内容后均给出该章内容的英文小结,使学生能够进一步熟悉和掌握本章关键名词术语和内容的英文表述方法,为进一步阅读相关文献奠定基础。

5. 推荐进一步阅读文献书籍 为对本章内容感兴趣的学生提供适合于进一步学习的文献书籍。

为了最大限度地满足不同学校的授课需要,本书在内容上力求宽泛,各校可根据不同授课需求对内容进行适当取舍。本教材既可满足案例教学的需要,又能满足传统讲授的需要,后者可将案例作为补充,供学生自学。这种编写模



式的出发点就是坚持教学以学生为中心,在突出“基础理论、基本知识和基本技能”教学的基础上,强化创新能力和实践能力的培养。

本教材分上、中、下三篇。上篇为总论,共4章,在介绍天然药物化学学科的建立与发展、天然产物生物合成的基础上,着重介绍天然药物化学成分提取分离、结构鉴定等共性技术与方法。中篇为各论,共11章,以生物合成来源为依据将各类成分划分为10章,重点介绍各类成分的分布、基本骨架类型、理化性质及其与结构的关系、谱学特征,结合实例介绍提取分离和结构鉴定方法;最后介绍海洋天然产物的研究进展。每章都列出了重要的参考文献,供读者进一步参考使用。下篇为新药研发,共3章,着重介绍天然药物化学在新药研发中的应用,包括研发程序、策略及临床应用的天然药物。

本教材编委会由长期工作在教学、科研一线的19位教师组成,由杨世林(苏州大学药学院、江西中医学院药学院,第1章)、杨学东(天津大学药物科学与技术学院,第1、3、4章)、吴振(厦门大学医学院药学系,第2、14章)、臧志和(成都医学院药学院,第5章,第1~3节)、封士兰(兰州大学药学院,第5章,第4~6节)、马忠俊(浙江大学药学院,第6章)、王健慧(徐州医学院药学院,第7章)、舒晓宏(大连医科大学药学院,第8章)、沈志滨(广东药学院,第9章,第1~4节)、王冬梅(中山大学药学院,第9章,第5节)、热娜·卡斯木(新疆医科大学药学院,第10章,第1~5节)、胡君萍(新疆医科大学药学院,第10章,第6节)、郭增军(西安交通大学医学院药学系,第11章)、许琼明(苏州大学药学院,第12章)、郭远强(南开大学药学院,第13章)、史清文(河北医科大学药学院,第15章)、都述虎(南京医科大学药学院,第16、17章)、典灵辉(广东医学院药学院,第16章)、李劲平(中南大学药学院,第18章)分别承担相应编写工作,杨世林、热娜·卡斯木担任主编,杨学东、史清文、封士兰和沈志滨担任副主编,杨学东兼任秘书。

在编写过程中,承蒙科学出版社和兄弟院校同行的热情支持和帮助,提出了很多宝贵意见和建议,编者所在院校的教师、研究生和本科生也对教材的编写提供了许多帮助和有益的建议。在此一并表示衷心的感谢。

尽管我们进行了认真细致的编写工作,但因编者学术水平和编写能力有限,不当之处在所难免,敬请广大师生和读者予以指正。

编 者

2010年5月

目 录

前言

上篇 总 论

第1章 绪论	(1)	第2节 天然药物的提取方法	(34)
第1节 天然药物化学的概念和主要 研究内容	(1)	第3节 经典的分离纯化方法	(40)
第2节 天然药物化学发展概况	(5)	第4节 色谱分离方法	(45)
第3节 天然药物化学研究的发展趋势	(9)	第5节 天然药物分离策略	(65)
第2章 生物合成	(13)	第4章 天然药物的结构研究	(72)
第1节 生物合成概述	(13)	第1节 结构研究的主要方法和基本 程序	(72)
第2节 主要的生物合成途径	(19)	第2节 质谱法	(79)
第3节 生物合成实例	(26)	第3节 核磁共振谱	(86)
第3章 天然药物的提取分离方法	(31)	第4节 紫外-可见吸收光谱和红外 光谱	(95)
第1节 天然药物的提取分离过程	(32)	第5节 旋光光谱和圆二色谱	(99)

中篇 各 论

第5章 糖和苷	(106)	第5节 醌类化合物的生物活性 ...	(215)
第1节 糖和苷的分类	(106)	第9章 黄酮类化合物	(218)
第2节 糖的性质	(116)	第1节 概述	(218)
第3节 多糖的提取分离	(122)	第2节 黄酮类化合物的结构与分类	(220)
第4节 苷键的裂解	(126)	第3节 黄酮类化合物的理化性质	(227)
第5节 糖的鉴定和波谱特征	(132)	第4节 黄酮类化合物的提取与分离	(231)
第6节 糖链结构的测定	(140)	第5节 黄酮类化合物的检识与结构 鉴定	(235)
第6章 脂肪酸与聚酮	(151)	第10章 萜类和挥发油	(259)
第1节 脂肪酸类化合物	(151)	第1节 概述	(259)
第2节 聚酮类化合物	(160)	第2节 萜类的结构类型及重要代 表物	(262)
第7章 苯丙素类	(166)	第3节 萜类化合物的理化性质 ...	(277)
第1节 苯丙酸类	(166)	第4节 萜类化合物的提取分离 ...	(281)
第2节 香豆素类	(171)	第5节 萜类化合物的检识与结构 测定	(284)
第3节 木脂素	(180)		
第8章 醌类化合物	(192)		
第1节 醌类化合物的结构类型 ...	(192)		
第2节 醌类化合物的理化性质 ...	(201)		
第3节 醌类化合物的提取分离 ...	(205)		
第4节 醌类化合物的结构测定 ...	(208)		



第6节 挥发油	(285)	第2节 生物碱的化学结构及分类	(385)
第11章 三萜及其苷类	(298)	第3节 生物碱的理化性质	(397)
第1节 概述	(298)	第4节 生物碱的提取分离	(405)
第2节 三萜类化合物的生物合成	(299)	第5节 生物碱的结构测定	(410)
第3节 三萜的结构分类	(301)	第14章 肽及氨基酸衍生物	(419)
第4节 三萜皂苷的理化性质和化学反应	(312)	第1节 概述	(419)
第5节 三萜皂苷的提取分离	(314)	第2节 肽的结构与分类	(420)
第6节 三萜及其皂苷的结构解析	(318)	第3节 肽的理化性质与提取分离	(426)
第7节 三萜及其皂苷的生物活性	(325)	第4节 肽的结构测定	(431)
第8节 三萜皂苷的研究进展	(331)	第5节 重要多肽及氨基酸衍生物	(435)
第12章 甾体及其苷类	(336)	第15章 海洋天然产物	(441)
第1节 概述	(336)	第1节 概述	(441)
第2节 甾体化合物	(339)	第2节 大环内酯类化合物	(444)
第3节 强心苷类	(340)	第3节 聚醚类化合物	(448)
第4节 甾体皂苷	(366)	第4节 肽化合物	(456)
第13章 生物碱类化合物	(381)	第5节 前列腺素类化合物	(461)
第1节 概述	(381)	第6节 生物碱及其他类化合物	(463)

下篇 新药研发

第16章 天然药物研究开发的程序	(473)	第2节 天然药物研究开发策略	(483)
第1节 天然药物研究开发概述	(473)	第18章 临床应用的天然药物	(498)
第2节 天然药物研究开发程序	(478)	第1节 萜类药物	(498)
第17章 天然药物研究开发的策略	(482)	第2节 生物碱类药物	(504)
第1节 概述	(482)	第3节 黄酮类药物	(513)
		第4节 木脂素类药物	(515)
		第5节 有效部位药物	(516)

上篇 总论

第1章 绪论



学习目标

1. 掌握天然药物化学的学科性质、研究内容和在药学中的作用和地位
2. 明确学习天然药物化学的目的和意义
3. 了解天然药物化学的发展概况、主要研究方法和研究方向

第1节 天然药物化学的概念和主要研究内容

一、天然药物与天然药物化学

天然药物指来源于天然资源的药物,包括作为药物使用的生物体(如植物、动物、昆虫及微生物等)及其部位、生物提取物与榨出物及从中分离得到的纯化合物,即天然化学药物。天然药物是药物的重要组成部分,亦是创新药物和先导物的重要来源。天然药物化学(medicinal chemistry of natural products)是运用现代科学理论、方法和技术研究天然药物中化学成分、寻找药效成分的一门学科。其研究内容主要包括各类天然药物化学成分(主要是生理活性成分或药效成分)的结构特征、理化性质、提取分离和纯化方法、结构鉴定、生源途径、药效与生理活性、全合成、结构修饰改造和构效关系等。在现代药物研究发现的进程中,几乎每个影响重大的药物都包含着天然药物化学家的研究成果。

天然药物之所以能够防病治病,其药效物质基础就是其中所含的有效成分。然而,除天然化学药物外,一种天然药物中往往含有结构、性质不尽相同的多种成分。但是,并不是所有这些成分都具有预防和治疗疾病的作用。天然药物中所含有的化学成分通常划分为有效成分、有效部位和无效成分或杂质。有效成分(effective constituent)是指天然药物中那些对于某种疾病具有明确治疗作用的单一成分(单体化合物),它们通常具有确定的分子组成和结构并具有一定的理化常数。有效部位(effective fraction, or part)或称为有效部分是天然药物中具有治疗作用的一类或数类化学成分的总称,它们可以是诸如总黄酮或总生物碱等某一大类成分,也可以是经提取分离得到的某个极性部分。无效成分(ineffective constituent)指与有效成分共存的其他成分,这些成分通常不具有药效作用或其他毒副作用。有些天然药物除有效成分和无效成分外还含有某些能够产生不良反应的成分,称为毒副作用成分,无效成分和毒副作用成分均属于杂质,需要尽可能地去除。此外,天然药物化学中经常使用生物活性成分(bioactive constituent)的概念,它是指针对某种生物活性评价方法具有活性的单一成分。中药中的生物活性成分既包括有效成分,也包括与治疗目的无关但能够影响机体功能的无效成分及毒副作用成分。



视窗:麻黄和鸦片中的化学成分

中药麻黄(*ephedra* or *ma huang*)包括多种麻黄属植物的全株或地上部分,通常作为解热、发汗、平喘药物。麻黄含有生物碱及挥发油、淀粉、树脂、叶绿素、纤维素、草酸钙等非生物碱类成分。总生物碱含量为0.5%~2.0%,其中左旋麻黄碱[(-)-ephedrine]占30%~90%,还含有其非对映异构体右旋伪麻黄碱[(+)-pseudoephedrine]及其类似物左旋去甲麻黄碱[(-)-norephedrine]和右旋去甲伪麻黄碱(norpseudoephedrine, cathine)等结构相关成分。现代药理研究表明左旋麻黄碱是麻黄的主要有效成分,具有解热、平喘、解痉作用。非生物碱类成分则是无效成分或杂质,在生产过程中应设法除去。

中药鸦片(opium)是罂粟(*Papaver somniferum*)未成熟蒴果切开后的流出物经风干得到的乳状物。从古代起鸦片就被药用,具有止痛、催眠(麻醉)和镇咳作用,也曾用于治疗重症腹泻和痢疾。鸦片中总生物碱含量约为25%,种类超过40种。其中吗啡(morphine, 4%~21%)、可待因(codeine, 0.8%~2.5%)、罂粟碱(papaverine, 0.5%~2.5%)、蒂巴因、那可丁、那碎因等六种生物碱成分几乎占了总生物碱的全部。吗啡具有强效镇痛作用和麻醉作用,是鸦片镇痛和催眠的主要有效成分。可待因具有显著的镇咳作用,其镇痛效果是吗啡的1/10,因此可待因是鸦片镇咳的主要有效成分,是镇痛作用的次要有效成分。罂粟碱几乎没有镇痛或催眠作用,但它具有解痉和扩张血管活性,可用于治疗胃痉挛和支气管痉挛。这三种不同作用的有效成分,分别代表了鸦片的主要治疗作用。特别需要指出的是将鸦片用作止泻药原本是利用了吗啡致便秘的副作用;然而,对于止泻而言,原本的副作用变成了主要作用。

中药的临床治疗作用完全由其所含的有效成分所决定,若一种中药含有多种具有治疗作用的有效成分,则该中药可用于多种临床用途;反之,则提示我们该中药可能含有多种类型的有效成分。有效成分和无效成分的划分是相对的,这首先体现在“有效”的概念是针对特定疾病的治疗作用;其次,同类成分对于不同中药而言情况可能完全不同,如鞣质在中药中通常被认为是无效成分,尤其在中药注射剂中因其能聚合产生沉淀使患者疼痛难忍而属于毒副作用成分,在生产中应尽量除去。但在地榆、五倍子等中药中,它们又是具有收敛、止血和抗菌消炎作用的有效成分。再者,随着研究水平的不断提高和研究的不断深入,对于中药有效与无效成分的认识会更加明确,一些原来被认为是无效成分的药理作用会被不断发现,化学成分间是否存在协同作用会被逐步阐明。对于中药复方而言,有些成分虽然没有特定的疗效,但是可能起到增效减毒的作用,或者有助于药效成分的溶出或稳定。这些都应该引起足够的重视。

二、天然药物化学成分的类别

天然药物化学成分的类别几乎涵盖了所有种类的有机化合物。其分类方法有多种,可根据其化学结构、生理活性、来源、生源关系或生源结合化学等进行分类。

化学结构分类法主要依据分子的骨架结构(skeletal structure)进行分类。包括开链脂肪族化合物类(如脂肪酸、糖类及绝大多数氨基酸等)、脂环化合物类(如萜类、甾体及某些生物碱等)、芳环化合物类(如酚类、醌类等)、杂环化合物(如生物碱、黄酮类、核酸等)。这种分类方法只关注化合物的结构,不能反映天然化合物间的内在联系。

生理活性分类法依据化合物所具有的生理活性进行分类,是一种常用的分类方法。典型的例子包括激素、维生素、强心甘等。显然,这样划分的每类化合物中结构种类繁多、生源关系复杂。

来源分类法依据植物分类法将化合物按其植物来源进行分类。动物和部分微生物通常将其最终代谢产物排出体外,而植物多将其储存于体内。许多类别的植物化学成分常存在于特定的植物种、属、族或科中,而每个植物中也常含有许多结构类似的成分。例如,从罂粟未成熟蒴果中获得的鸦片含有40多种生物碱,这些生物碱几乎来源于同一前体化合物。因此该类化合物成为罂粟属植物的特征成分,被统称为鸦片生物碱。类似的例子很多,如人参皂苷、银杏黄酮、麦角生物碱、乌头生物碱、云芝多糖、天花粉蛋白等。来源分类法对于化合物类别和来源描述简洁,但这仅是粗略分类,不能确切反映植物成分存在的内在本质,即生源和化学上的关联。

天然化合物,尤其是来源于植物的天然有机化合物都是生物体内的代谢产物(metabolites),大多是在体内酶的参与下经不同途径的生物合成而来。生物合成中,首先形成不同的骨架,然后或同时进行氧化、还原、脱羧、羟化、甲基化、异构化等酶促反应对骨架进行结构修饰,由此产生种类繁多、结构复杂的天然化学成分。因此,我们可以将植物来源的天然有机化合物按其生物合成来源(生源, biogenesis)进行分类。植物体经光合作用产生的糖类是所有植物成分的生物合成的根本,由此可直接产生核酸、多糖、苷类糖基部分等。由桂皮酸和乙酸-丙二酸途径产生黄酮、鞣质等酚类,由氨基酸途径产生肽类、蛋白质和生物碱等,由乙酸-丙二酸途径产生脂肪酸和聚酮类,由甲戊二羟酸途径产生萜类和甾体成分等。基于生源的分类不仅简便实用,而且成功地简化了对复杂结构的理解。

生源结合化学分类法是将生源分类法和化学结构分类法相结合的分类方法。与上述4种分类法相比,这种方法能够更好地反映天然化合物的生源和化学本质及其相互关系,被广泛采用。这也是本书采用的分类方法。本书将分为10章分别介绍糖和苷、脂肪酸和聚酮、苯丙素类、醌类化合物、黄酮类化合物、萜类和挥发油、三萜及其苷、甾体及其苷、生物碱、肽与氨基酸衍生物。海洋天然产物单列一章进行介绍。

三、天然药物化学在药学中的作用与地位

(一) 研究开发新药

从药物发展的历史来看,天然药物占有非常重要的地位。自1803年从鸦片中发现镇痛药物吗啡(morphine)开始至20世纪60年代前,几乎所有的临床药物都是来自天然产物或天然产物衍生物,如奎宁、利舍平、阿托品、青霉素、长春碱、长春新碱和利血平等。1826年,德国默克(Merck)公司开始生产第一个商业化天然化学药物吗啡;而阿司匹林(aspirin)作为第一个半合成天然化学药物由德国拜耳(Bayer)公司于1899年上市。纵观国内外创新药物的研制可以看出,既可以从天然药物中寻找有效成分,直接开发成新药;也可以活性成分作为先导化合物(leading compound),经过结构修饰制备有效衍生物,从中发现新药;还可以根据生物活性成分的结构进行人工合成或受天然产物结构的启发进行人工设计和合成。例如,青蒿素(qinghaosu, artemisinin)是我国科学家从黄花蒿(*Artemisia annua* L.)中分离出并开发成功的抗恶性疟疾药物,后经结构修饰,相继开发成功双氢青蒿素(dihydroartemisinin)、蒿甲醚(artemether)和青蒿琥酯(artesunate),现已有多种制剂用于临床,为人类健康做出了重要贡献。

天然化合物特有的化学结构多样性(chemical diversity)和生物活性多样性(biodiversity),决定了从天然化合物中发现活性先导物进而研发创新药物的成功概率。不论是复杂的二萜化合物紫杉醇(paclitaxel)还是环状低聚肽类化合物环孢素A(cyclosporin A),都是天然药物化学研究使其成为现实的临床治疗药物。天然化合物结构的复杂多样不仅为合成药物研究提供了合成目标,而且往往会使天然化合物具有独特的生理活性和新的作用机制,而这些新机制的研究大大促进了药理学研究的发展并加快了新药的诞生。



目前,以先导化合物寻找和新药研发为目的的天然药物化学研究依然以植物为主要研究对象。全球范围内高等植物约有近 50 万种,药用植物约 14 500 种,约 5% 的高等植物进行过药理筛选。我国植物资源丰富,仅种子植物就有 25 700 余种,药用植物约 11 800 种,具有巨大的研究和开发价值。其次,海洋中蕴藏着极为丰富的生物资源,从海洋生物中已发现了许多具有独特化学结构和生物活性的天然化学成分。近年来对海洋药物的研究日益增加并逐步成为研究热点,这对天然药物化学研究而言是另一座巨大的天然宝库。此外,针对微生物及其发酵产物的天然药物化学研究也是一个热点。

除天然化学药物外,从包括中药在内的天然药物中开发有效部位新药越来越受到重视。从本质上讲,有效部位仍属于提取物,是从一味药材或复方中提取的一类或几类化学成分组成的混合物,而且这一类或几类化学成分应该是该药材或复方治疗相应疾病的有效成分。有效部位新药不仅能体现中药多成分、多靶点、多途径发挥药效的特点,也使药物的主要有效成分相对清楚且含量占主导地位、药理作用和临床疗效增强,同时有利于质量控制水平提高。因此,近年来成为中药、天然药物新药开发的重要方向之一。如银杏叶提取物由德国施瓦伯公司(Dr. Williar Schwabe AG)于 1965 年首次注册上市,但疗效和质量控制水平不够理想。2006 年 10 月,美国 FDA 批准绿茶有效部位 kunecatechins 新药 Veregen® 软膏用于治疗外生殖器和肛周疣(尖锐湿疣)。

随着我国医药行业与国际接轨,世界各国对知识产权的严格保护使我国新药的研究与开发已由过去的药物仿制(me-too drug or mimic drug)转向新药创新(de novo drug)。我国已把从中药、天然药物中创制新药作为一项基本国策,这是摆在医药科技工作者面前的一项艰巨而光荣的任务。

(二) 探索中医药预防和治疗疾病的物质基础及作用机制

中医药有着悠久历史,有其存在的客观必然性及科学性。应用天然药物化学研究方法与技术可以探索阐明中医药预防和治疗疾病的物质基础,即中草药中所含的相关生物活性成分。研究方式有多种,通常是在生物活性筛选指导下,采用现代提取分离技术和结构鉴定技术获取药效成分,进而利用药理或体外分子生物学实验,阐明药效成分的作用机制。这不仅对探索中医药学理论具有重要意义,而且还会推动研制具有自主知识产权的新药。

单味中草药的研究是中药复方研究的基础,自我国开展天然药物化学研究伊始至今,单味与中药复方活性成分的研究一直是研究重点内容。中药复方是中医药防治疾病的主要手段,其疗效在中医长期的临床实践中得到了充分验证,体现出其科学性。随着中药复方药效物质基础研究的不断开展和逐步深入,中药复方不同化学层次的配伍规律、药效和作用机制的不断探索,使我们可以现代科学的层次上阐释中药复方的药效成分及作用机制,并使其应用达到安全、有效和质量可控。

(三) 解决中药现代化的关键问题

我国虽然是中药大国,中药材拥有量居世界之首,但目前中成药及制剂在国际医药市场上占有率不高,主要以原药材出口为主。与之形成鲜明对比的是以我国原药材为原料生产的所谓“洋中药”的进口却呈逐年增加趋势。原因是多方面的,其中如何控制中药的质量是一个必须解决的问题,这就取决于我们对药效物质和毒副作用成分的认识。中药所含化学成分复杂,影响因素众多,由于对其药效成分及其影响因素一时难以认清,如何以现有研究确定的有效成分或特征成分为指标来实现对中药质量的真正控制成为难题。要解决这些问题,天然药物化学研究对于中药药效物质的阐明具有举足轻重的作用,是中药现代化的关键,已经在中药资源开发及其品质评价、中药材规范种植(GAP)、中药炮制、中药制剂工艺、中药质量控制及中药标准的制定以及开发中药或植物药新资源等方面得到广泛应用。



第2节 天然药物化学发展概况

人类发展和进化的历史也是一部人类与疾病斗争的历史。在人类与疾病的长期斗争中,不断尝试使用从自然界得到的各种天然产物(包括植物、动物和矿物等)来治疗疾病,经过世世代代的积累和发展逐渐形成具有各民族或区域特色的天然药物。世界文明古国(古中国、古埃及、古希腊、古印度等)都对天然药物的发展做出了重要贡献。本节将对天然药物化学的研究概况进行简要介绍。

一、天然药物化学的产生和发展

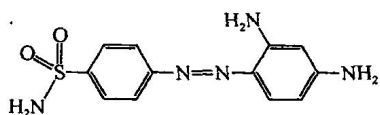
天然药物化学的产生和发展经历了传统医药学发展的萌芽期、与有机化学相伴的形成和发展期及现代方法学和研究体系的建立和蓬勃发展期。

传统医药学的产生和发展对天然药物化学的产生起到了关键作用。人类对植物的认识和应用形成了已存在几千年的传统医药学体系的基础。公元前2600年,两河流域(Mesopotamia)的苏美尔人(Sumerian)最早以楔形文字记载了用作药物的30种动物、植物和矿物。埃及著名的《爱氏本草》(Ebers Papyrus)成书于约公元前1550年,描述了约800种供药用的植物、动物、矿物及巫术。我国的中医药记载跨越了几个世纪,最早的《五十二病方》可追溯到公元前1100年,记录了52种疾病的280余首药方,涉及包括植物、动物和矿物在内的240多种草药。公元前300年的《神农本草经》记录的草药多达365种。至明代(公元1518~1593),李时珍整理编写的鸿篇巨著《本草纲目》(Compendium of Materia Medica)收录了1898种草药和8160个处方,对东南亚、日本等国的草药研究产生了深远影响。印度的本草著作《阿育吠陀》(Ayurveda)写于公元前1000年,记录了2000多种草药,包括植物药、动物药和矿物药。古希腊对草药的理性发展做出了相当多的贡献。哲学家兼自然科学家狄奥弗拉斯特(Theophrastus,公元前约300年)首创植物的系统分类学,在其著作中涉及500多种野生和栽培植物并探讨了其药用价值。医师迪奥斯科里德斯(Dioscorides,公元100年)出版的《药物论》(De Materia Medica)收录了600种药用植物并记录了相应的采集、储存和使用方法。该书成为欧洲早期重要的医药经典著作,作者也被公认为生药学的奠基人。古罗马医师盖伦(Galen,公元130~200年)在罗马行医并教授医药学,出版了不下30本专业著作并以其复杂的处方和配制药物制剂(盖仑制剂, Galenicals)应用于临床医疗而闻名,对世界的医药学发展贡献巨大。直到20世纪50年代,盖仑制剂多发展成制剂成品药并逐渐应用天然和合成化学药物。由此可以看出,作为传统药物,人类使用天然药物的历史可谓源远流长。传统药物的发展和壮大促成了天然药物化学的萌芽。

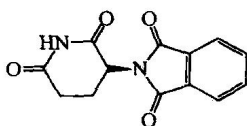
随着化学的产生和发展,对植物开展化学研究成为人类早期科学研究的热点之一。18世纪后期,瑞典化学家舍勒(Scheele)运用酸碱化学反应从多种植物中分离得到酒石酸等多种有机酸,促成了天然有机化学和植物化学的形成和随后的研究高潮。19世纪初德国药师Sertürner从鸦片浸液中分离得到强镇痛成分吗啡(morphine),激发起人们从各种植物中获取生物碱的热情,形成了生物碱研究的一个辉煌时期。因此,吗啡的发现被认为是天然药物化学的开端。随着有机化学和天然药物化学的逐步发展,诸如吐根碱(emetine)、土的宁(strychnine)、奎宁(quinine)、咖啡因(cafeine)、小檗碱(berberine)、莨菪碱(hyoscyamine)等重要生物碱和诸如瑞香苷(daphnin)、苦杏仁苷(amygdalin)、甘草甜素(glycyrrhizin)和洋地黄毒苷(digitoxin)等重要苷类化合物逐渐被发现,并积累了一定的物理化学性质及活性数据。当时的欧洲科学界流行“生命力学说”,认为有机化合物只能依靠具有生命力的动植物来制造。1828年德国化学家维勒(Friedrich Wöhler)采用无机物成功合成了有机化合物尿素(脲),动摇了

“生命力学说”的基础,破除了思想禁锢,标志着有机合成化学的开始。随后,合成的有机化合物不断出现,彻底推翻了“生命力学说”,促进了有机化学和天然药物化学的迅速发展。生物碱类成分的提取分离、结构鉴定及其合成研究为有机化学和天然药物化学创立了许多新的研究方法和技术,许多萜类、黄酮、香豆素、皂苷、甾醇等类成分相继被发现,极大地促进了天然药物化学的发展。

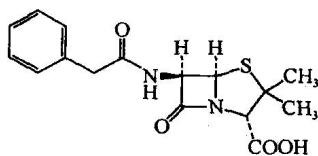
1933~1935年,德国科学家合成了磺胺米柯定(sulfamidochrysoidine),即轰动一时的红色“百浪多息”(prontosil),Gerhard Domagk 证明它具有治疗葡萄球菌和链球菌病的惊人效力并因此荣获1939年诺贝尔医学奖。随后,人们合成了上千种磺胺类化合物并开发成大量磺胺类药物,其他的合成药物也相继上市,使这一时期成为合成化学药物的黄金时代,而天然药物化学研究进入低潮。然而,在此类合成药物上市高潮中,一些较严重的药源性药害不断涌现,如氨基比林、甘二醇、非那西汀、己烯雌酚等均造成严重后果。特别是1959~1962年发生的震惊世界的德国“反应停”(沙立度胺)事件,即造成了20世纪60年代初数以万计的短肢畸胎儿(“海豹儿”)。当年的“反应停”是胺胺嘧啶酮(thalidomide)的外消旋化合物,用于治疗妊娠呕吐;随后的研究发现其*R*异构体具有良好的镇静和止吐作用,而*S*异构体则具有强烈的致畸作用。



磺胺米柯定



(S)-胺胺嘧啶酮



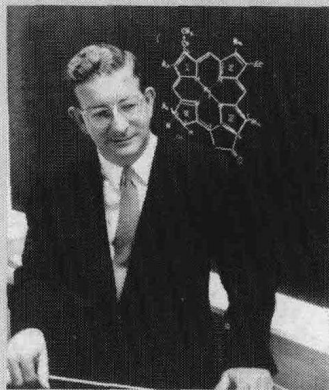
青霉素G

由于这些事件,世界各国纷纷加强了对合成药物的监管,特别加强了新药研究中药物毒性(包括致畸、致癌、致突变)的实验要求,新药上市数量急剧下降。同时,药害的不断发生促使人们重新重视具有千百年临床实践的天然药物,促使天然药物化学研究迅速发展。在这一时期,青霉素(penicillin)于1929年被英国细菌学家Fleming发现,经过艰难的研发过程后于1944年成功上市,开启了药物发展史上的抗生素时代。在随后的近20年内出现了青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类等近百种抗生素,逐步成为抗感染类药物的主流药品。

1952年从印度民间草药蛇根木(*Rauwolfia serpentina*)的根中发现利血平(reserpine)并将其开发成为具有较高疗效的镇静、降压药。其结构于1954年被阐明,1956年完成全合成,标志着现代天然药物化学研究和兴盛的开始。1958年美国科学家从长春花(*Catharanthus roseus*)中分离出具有抑制肿瘤细胞微管聚合活性的长春碱(vinblastine),1961年又分得长春新碱(vincristine)。两者分别于1960年和1963年作为抗肿瘤新药上市并于1964年确定结构。长春新碱的上市给制药企业带来了3000万美元的年销售收入。1966年从喜树(*Camptotheca acuminata*)中发现具有抗肿瘤活性的喜树碱(camptothecin)并确定其结构。1969年又发现10-羟喜树碱(10-hydroxycamptothecin),利用10-羟喜树碱分别于1985年和1989年半合成了伊立替康(irinotecan)和托泊替康(topotecan)并先后作为新药上市。1972年从卵叶美登木(*Maytenus ovatus*)果实中发现含量仅千万分之一的微量成分美登木碱(maytansine),其抗癌活性强、毒性低,曾轰动全球。20世纪最令人瞩目的抗癌药物紫杉醇(paclitaxel, Taxol®)于1969年从短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)的树皮中分离得到并于1971年确定其化学结构。在此时期,全球对紫杉烷类成分及相关资源进行了广泛深入的研究。1992年美国FDA批准其用于临床治疗对常规化疗无效的卵巢癌和乳腺癌,1996年半合成的多烯紫杉醇(docetaxel, Taxotere®)获准上市,其毒性小于紫杉醇。

视窗:伍德沃德(Robert B. Woodward)的杰出贡献

伍德沃德是20世纪杰出的有机化学家。在波谱学、合成、结构测定、生源理论以及有机化学理论方面都取得了里程碑式的成就。其最重要的贡献包括: Woodward 规则(1940~1942), 即估测共轭烯和烯酮最大紫外吸收的经验规律, 将紫外光谱应用于结构分析, 证实了利用物理方法比化学方法更有利于揭示物质结构; 解决了许多重要天然有机化合物的结构问题, 如青霉素(1945)、番木鳖碱(士的宁, 1948)、棒曲霉素(1949)、土霉素和金霉素(1952)、碳霉素(1956)、胶霉素(1958)、竹桃霉素(1960)、链黑霉素(1963)、河豚毒素(1964)等; 合成了胆固醇和可的松(1951)、羊毛甾醇、士的宁和麦角酸(1954)、利舍平(1956)、叶绿素(1960)、四环素(1962)、秋水仙碱(1963)、头孢菌素(1965)、维生素B₁₂(1972)等20余种复杂有机化合物并应用于生产, 具有现代合成化学的最高水平; 总结出甾体类(1953)和大环内酯类(1956)的生源途径; 总结了环化反应与分子对称性间的规律, 提出分子轨道对称性守恒原理, 即伍德沃德-霍夫曼(Woodward-Hoffmann)规则。1965年由于他在天然有机化合物结构和合成方面的卓越成就, 而获得诺贝尔化学奖。



近代分离、分析和结构鉴定技术的发展以及化学与生物学、医学的密切结合, 使天然药物化学研究得到迅猛发展。微量、痕量及某些类别的难分离成分的分离已不成问题, 复杂化学成分的结构鉴定技术已取得突破性进展。

二、我国天然药物化学研究概况

视窗:我国天然药物化学与药理研究的先驱者——赵承嘏和陈克恢先生



赵承嘏(1885~1966), 有机化学家。1925年任北京协和医学院药物化学教授兼药理系代主任时开始中草药研究, 成为我国中草药研究的先驱者。1955年选聘为中国科学院院士(学部委员)。赵承嘏系统研究了30多种中草药化学成分, 建立了一套系统研究整理祖国医药的科学方法; 在生物碱的分离结晶方面有独到之处, 得到了许多新生物碱结晶, 其中部分推荐临床使用。分离所得的延胡索乙素已正式列入药典, 在临床上作为镇痛镇静剂使用; 分离所得常山碱丙素, 具有高出奎宁148倍的抗疟活性; 所分离的钩吻素乙, 可作为生理试验试剂等。还曾解决了青霉素钾盐结晶的方法, 使青霉素得以顺利投产; 指导设计试验了一套局部麻醉药普鲁卡因的合成工艺; 为发掘和提高祖国的医药学实业做出了卓越的贡献。



陈克恢(1898~1988),药理学家,中药药理学研究的创始人,“1972年被选为国际药理联合会(IUPHARM)名誉主席”。由于幼年常于中药房里玩耍,很早就有志于中药研究。在长达30多年的中药研究中,先后对肉桂、麻黄、蟾酥、汉防己、元胡、吴茱萸、贝母、百部、夹竹桃和羊角拗等中草药开展药理和化学研究。他的突出贡献是1923~1925年任北京协和医学院药理系助教时与同事施密特(Carl F. Schmidt)共同从中药麻黄中分离出左旋麻黄碱,首先发现其多方面的生理活性并应用于治疗支气管哮喘、干草热和其他过敏性疾患。在此基础上,他们又合成了一系列结构与麻黄碱相似的化合物,发现许多新药,成为以天然产物为先导化合物开发新药的范例。50年代他在磺胺、麦角、雌激素、多种抗生素方面作了大量工作,还发现了解救急性氰化合物中毒的方法并被沿用至今。一生发表论文350余篇。

我国天然药物化学研究始于20世纪20年代。我国天然药物化学先驱赵承嘏先生最先在北京协和医学院开始运用近代化学方法研究中草药,先后对延胡索、防己、贝母等30多种中草药进行研究,分离出多种生物碱,开发出我国第一个镇静药延胡索乙素(四氢巴马丁)并沿用至今。1923年,陈克恢从麻黄(*Ephedra sinica*)中分离出麻黄碱纯品,并于1923~1930年证实其平喘作用。麻黄碱作为第一个治疗哮喘病的药物不仅首开一大类 β -阻滞剂药物的先河,而且奠定了我国天然麻黄碱制药工业的基础。此外,庄长恭、朱子清等在我国天然药物化学创立时期都做出了重要贡献。在最初的30~40年中,我国科学家在中草药有效成分和药理研究方面进行了艰难的开创性工作。

新中国成立后,天然药物化学处于一个特殊而重要的发展时期。20世纪50~80年代,全国范围内进行的大规模“中草药运动”和延续至今的“中药现代化”进程使我国天然药物化学研究领域出现空前的繁荣,先后研制出青蒿素、山莨菪碱、樟柳碱、联苯双酯等一批重要的天然创新药物,对我国创新药物的发展具有深远影响。汪猷、黄鸣龙、高怡生、许植方、曾广方、姜达衢、黄量、梁晓天等50年代留学归国学者与先辈们一起成为我国天然药物化学的奠基者和开拓者。值得指出的是这一时期的研究成就都是运用经典方法与技术完成的。进入20世纪80年代,我国天然药物化学进入蓬勃发展时期。研究单位之多、技术装备之强以及人力物力投入之大都是前所未有的。研究力量和研究水平与国外基本相当,而天然药物的合成水平以及新技术、新方法研究等均较落后。1982年刘嘉森等从千层塔(*Huperzia serrata*)分出石杉碱甲(huperzine A),20世纪80年代被批准临床用于治疗重症肌无力,90年代开发成功用于治疗早老性痴呆症。石杉碱甲的研发成功是这一时期天然创新药物研究成就的突出代表。但这一时期创新药物的数量较70~80年代少,值得深思。

我国天然药物化学工作者为新中国医疗卫生事业做出了重要贡献,取得了令人瞩目的成绩。首先,利用我国丰富的药用资源开发生产出麻黄碱、芦丁、洋地黄毒苷、咖啡因、小檗碱、粉防己碱、加兰他敏、山道年等天然化学药物。其次,通过仿制逐步减少对地高辛、麦角新碱、秋水仙碱、阿托品、东莨菪碱、长春碱、长春新碱等药品的进口依赖,实现了自给自足;对于合成激素的原料药薯蓣皂苷元不仅实现了自给,而且大量出口。通过对民间草药的研究,开发出罗通定、岩白菜素、天花粉素、川楝素、鹤草酚、羟喜树碱等。利用我国传统中草药研制出青蒿素、三尖杉碱、山莨菪碱、天麻素、靛玉红、齐墩果酸、石杉碱甲、川芎嗪等。此外,通过天然药物的结构修饰和改造生产出抗痢灵、常咯啉、联苯双酯、双环醇等。

第3节 天然药物化学研究的发展趋势

目前,天然药物化学仍处于蓬勃发展阶段。天然药物的分离纯化、结构鉴定、结构修饰改造和构效关系研究等,促进了活性天然化合物作用机制和生物学意义的研究;同时作用机制和生物学意义的阐明对天然药物化学研究起着导向作用。对于许多民族传统医药学前所未有的重视程度,各种生物学评价方法的层出不穷,计算机与网络的广泛普及和多方位数据信息库的开发,加上组合化学、高通量筛选和计算机辅助药物设计的配套,使天然药物化学研究达到了前所未有的高度。

在自然界蕴含的生物资源中寻找天然药物或先导化合物始终是天然药物化学的重要研究领域,也是推动天然药物化学不断发展的重要动力。传统用药经验与现代药理活性相结合是引领天然药物化学研究揭示传统药物复杂本质的重要手段;以抗微生物为导向寻找高效、低毒、广谱、抗耐药的先导化合物依然是天然药物化学研究的重要内容;作为药物筛选模型,细胞体系介于整体动物模型和生物功能分子模型之间,不但具有必要的复杂性,而且具有较强的实验可操作性。细胞中包含了化合物可能发挥作用的大多数分子靶点,更能反映化合物的整体作用效果,可在较大程度上避免活性漏筛现象,所以,以细胞活性为导向的天然药物化学研究越来越受到重视。随着分子生物学和分子药理学的快速发展,各种疑难疾病的相关分子机制和治疗药物的分子机制不断被阐明。功能基因组学、蛋白质组学、代谢组学和系统生物学等新型学科的兴起,极大促进了生物功能大分子作用靶点的研究。以这些作用靶点以及高通量筛选技术(high through put screening, HTS)为导向的天然药物化学研究将成为研究的主流,这将为揭示传统药物的复杂作用机制创造条件。

色谱、光谱和波谱技术的发展为微量、复杂天然化合物的分离纯化和结构鉴定提供了保障。色谱技术的发展极大地推动和加快了复杂天然药物的分离纯化进程,已成为天然药物化学研究中分离纯化的必要手段。天然药物的分离也从常规的溶剂分离、色谱分离向高效自动化方向发展,不但极大地提高了分离效率,而且使以前难以分离的水溶性和大分子成分以及复杂样品中的微量成分的分离成为现实。同时,在天然药物结构鉴定中,耗时、费样品和复杂的化学方法已被快速、微量、简便的物理方法(波谱法)替代。目前,高效液相色谱(HPLC)、离心分配色谱(centrifugal partition chromatography, CPC)、超临界流体色谱(supercritical fluid chromatography, SFC)、高速逆流色谱(high speed countercurrent chromatography, HSCCC)等色谱技术已得到广泛应用;高分辨质谱(HRMS)、二维核磁共振谱(2D-NMR)及单晶X-射线衍射结构分析方法已日趋普及。这些技术的普及应用为微量(μg 级)复杂天然药物和生物大分子的结构鉴定提供了高效率的研究手段。以最早研究的吗啡(morphine)为例,1804~1806年发现,1925年提出正确结构,1952年人工全合成,总共用了约150年时间;而利舍平(reserpine)从1952年发现,经结构确定到1956年完成人工全合成,只用了约5年时间。对于相对分子量高达2680、共含有64个不对称碳原子的岩沙海葵毒素(分子式为 $\text{C}_{129}\text{H}_{223}\text{N}_3\text{O}_{54}$)的庞大分子,从1974年分离得到纯品(60kg原料得到几个毫克)到1981年确定其平面结构,前后才用了不到10年时间。若能得到良好的单晶,采用X-射线单晶衍射的方法可在几天之内确定整个分子的化学结构。

此外,色谱-波谱联用技术[气相色谱-质谱(GC-MS)、液相色谱-质谱(HPLC-MS)、逆流色谱-质谱(HSCCC-MS)、液相色谱-核磁共振(HPLC-NMR)等]的发展为复杂混合样品的快速在线分离、分析创造了条件。高通量活性筛选技术与现代分离纯化技术和结构鉴定技术相结合应用于天然药物化学研究,改变了传统的天然药物化学研究模式,加快了天然药物的研究步伐。

天然化合物全合成是天然药物化学与有机合成化学的交叉研究领域,对天然化合物的结构确定和解决活性化合物资源缺乏具有重要意义。在天然药物化学研究的早期,全合成的目的主要是为了结构确证;随着分离和结构鉴定技术的进步,不断发现具有强活性的微量天然成分,解