


全国高职高专药学类专业规划教材

天然药物化学

主编 杨宏健

 科学出版社
www.sciencep.com

全国高职高专药学类专业规划教材

天然药物化学

主 编 杨宏健

副主编 徐一新

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 剑 (九江学院医学院)

付雪艳 (宁夏医学院)

郭向群 (楚雄医药高等专科学校)

黄太国 (信阳职业技术学院)

李 收 (枣庄科技职业学院)

陶 锋 (浙江医学高等专科学校)

田仁君 (四川中医药高等专科学校)

吴方评 (怀化医学高等专科学校)

徐一新 (上海职工医学院)

许玲玲 (金华职业技术学院医学院)

杨 勇 (怀化医学高等专科学校)

杨宏健 (怀化医学高等专科学校)

于永军 (沧州医学高等专科学校)

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)

内 容 简 介

天然药物化学是应用现代科学理论、方法与技术研究天然药物中化学成分的科学。

本书较全面地对天然药物有效成分的提取和分离方法进行了概述,对天然药物中各类成分的结构类型、理化性质、提取分离和检识的方法进行了详述;并较详细地介绍了天然药物活性成分的研究方法;同时根据目前发展对海洋天然药物和中草药标准提取物进行了简介。本书在编写中力求深入浅出,既借鉴了其他版本教材的编写经验,又整理、增添了大量最新研究成果。

本书可供高职高专药学、中药专业的教师、学生使用,可供中药研发和生产的专业技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学/杨宏健主编. —北京:科学出版社,2009

全国高职高专药学类专业规划教材

ISBN 978-7-03-025895-3

I. 天… II. 杨… III. 生药学-药物化学-高等学校:技术学校-教材
IV. R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 197820 号

责任编辑:王佳家/责任校对:刘亚琦

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>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年12月第一版 开本:787×1092 1/16

2009年12月第一次印刷 印张:26 1/4

印数:1—4 000 字数:624 000

定价:39.80元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

编写说明

《天然药物化学》是根据教学需要新增的4门药学高职高专课程教材之一。

本教材在内容、章节组织和编写等方面紧扣高职高专药学专业培养目标,坚持“三基”、“五性”原则,与国内现行的执业药师制度接轨,突出实用性。编写过程中力求取材适当,循序渐进,密切联系生产实际。本教材对原普通高等专科学校教材《天然药物化学》内容进行了调整和增补,将第七章萜类化合物与第八章挥发油合并成一章,根据当前天然药物化学的发展趋势增添了海洋天然药物、中草药标准提取物两章。在继承原有教材的基础上,各章节新添了不少最新科研成果,内容上突出化合物的性质、提取分离及检识知识,在介绍各类型的化合物时,以具有生物活性的化学成分为主。为使学生具备一定独立研究开发的能力,第12章较详细地介绍了天然药物活性成分的研究方法。另外,天然药物的波谱鉴定,虽不是专科教育的重点,但为使教材内容保持系统性,本书也适当增加了一些这方面的内容。

本书编写任务由杨宏健(怀化医学高等专科学校,第1章)、徐一新(上海职工医学院,第2章)、田仁君(四川中医药高等专科学校,第3章)、付雪艳(宁夏医学院,第4章)、于永军(沧州医学高等专科学校,第5章)、许玲玲(金华职业技术学院医学院,第6章)、黄太国(信阳职业技术学院,第7章)、郭向群(楚雄医药高等专科学校,第8章)、李收(枣庄科技职业学院,第9章)、吴方评(怀化医学高等专科学校,第10章)、陈剑(九江学院医学院,第11章)、陶锋(浙江医学高等专科学校,第12章)、杨勇(怀化医学高等专科学校,第13章)担任;实验指导任务分别由于永军、郭向群、许玲玲、吴方评、陈剑、陶锋、杨勇担任。全部文稿经主编统一整理、校对。

编写药学教育高职高专教材,是当前药学教育事业发展的新需要,本书在编写内容上做了一些新尝试。在编写过程中参考并引用了大量以往本、专科教材和专著,对原作者谨表谢意。本教材的出版得到了编者所在单位大力支持和科学出版社的鼎力相助,在此一并谨致谢意!

由于成书时间仓促,编者水平有限,书中不当之处在所难免,敬请同仁及使用本教材的师生指正,不胜感激。

杨宏健
2009年6月

目 录

第1章 绪论	1
第1节 天然药物化学研究的内容和目的	2
一、促进天然药物的开发和利用	2
二、控制天然药物及其制剂的质量	3
三、探索天然药物治疗的原理	3
第2节 天然药物化学发展简史	4
第3节 天然药物中各类化学成分简介	6
一、有机酸	6
二、氨基酸、蛋白质和酶	6
三、鞣质	7
四、树脂	11
五、油脂和甾醇	12
六、植物色素	13
第2章 天然药物化学成分的提取分离与鉴定	17
第1节 提取方法与技术	18
一、溶剂提取法	18
二、水蒸气蒸馏法	21
三、超临界流体萃取法	22
第2节 分离方法与技术	23
一、系统溶剂分离法	23
二、两相溶剂萃取法	25
三、沉淀法	28
四、结晶法	29
五、透析法	30
六、升华法	30
七、分馏法	31
八、色谱法	31
第3节 色谱分离法	31
一、吸附色谱法	32
二、分配色谱法	39
三、离子交换色谱法	41
四、凝胶色谱法	42
五、大孔吸附树脂法	45
六、高效液相色谱法	46
七、气相色谱法	48
第4节 结构测定方法	48

一、结构测定的一般步骤	49
二、结构测定波谱分析法简介	50
第3章 糖和苷	61
第1节 糖类	61
一、糖的结构类型	62
二、糖的理化性质	68
三、提取分离实例	70
第2节 苷类	71
一、苷类的结构和分类	71
二、苷的理化性质	74
三、苷的提取与分离	77
四、苷类的结构测定	78
五、提取分离实例	79
第4章 黄酮类化合物	82
第1节 黄酮类化合物的结构类型	84
一、黄酮苷元的结构和分类	84
二、黄酮苷的结构和分类	90
第2节 黄酮类化合物的理化性质与显色反应	91
一、理化性质	91
二、显色反应	92
第3节 黄酮类化合物的提取与分离	94
一、黄酮类化合物的提取	94
二、黄酮类化合物的精制	95
三、黄酮类化合物的分离	95
第4节 黄酮类化合物的鉴定与结构测定	98
一、色谱法在黄酮类化合物鉴定中的应用	98
二、波谱法在黄酮类化合物鉴定中的应用	100
三、提取分离实例	109
第5章 醌类化合物	118
第1节 醌类化合物的结构类型	119
一、苯醌类	119
二、萘醌类	119
三、菲醌类	120
四、蒽醌类	121
第2节 醌类化合物的理化性质	123
一、物理性质	123
二、化学性质	124
第3节 醌类化合物的提取与分离	128
一、醌类化合物的提取	128
二、醌类化合物的分离	128
第4节 醌类化合物的鉴定与结构测定	130
一、色谱法在醌类化合物鉴定中的应用	130

二、波谱法在醌类化合物结构测定鉴定中的应用	131
三、提取分离实例	134
第6章 苯丙素类化合物	142
第1节 香豆素类	143
一、香豆素类的结构类型	143
二、香豆素类的理化性质	147
三、香豆素类的提取分离方法	150
四、香豆素类化合物的色谱检识	153
五、香豆素类化合物的结构鉴定	154
六、含香豆素中药实例	155
第2节 木脂素类	157
一、木脂素的结构类型	157
二、木脂素的理化性质	162
三、木脂素的提取分离方法	163
四、木脂素的鉴定	165
五、提取分离实例	165
第7章 萜类和挥发油	170
第1节 概述	170
一、萜的含义和分类	170
二、萜类化合物的生源关系	171
三、萜类化合物的主要理化性质	173
四、萜类化合物的波谱分析	175
第2节 萜类化合物结构类型及其重要化合物	176
一、单萜类	176
二、环烯醚萜	181
三、倍半萜	185
四、二萜	189
五、其他萜类	193
六、提取分离实例	196
第3节 挥发油	197
一、概述	197
二、挥发油的组成	198
三、挥发油的性质	199
四、挥发油的提取与分离	200
五、挥发油的鉴定	205
第8章 三萜及其苷类	214
第1节 概述	214
第2节 结构与分类	217
一、四环三萜	217
二、五环三萜	220
第3节 理化性质与显色反应	222
一、理化性质	222

二、显色反应	224
第4节 提取与分离	225
一、提取方法	225
二、三萜皂苷的分离	226
第5节 鉴定及结构测定	227
一、色谱鉴定	227
二、波谱法在三萜皂苷结构测定中的应用	229
三、三萜皂苷提取分离实例	229
第9章 甾体及其苷类	239
第1节 甾体化合物	240
一、 C_{21} 甾体化合物	240
二、海洋甾体化合物	242
第2节 强心苷	244
一、结构与分类	244
二、构效关系	247
三、理化性质	248
四、提取分离	254
五、鉴定	255
六、提取分离实例	257
第3节 甾体皂苷	260
一、结构与分类	260
二、理化性质	263
三、提取分离	265
四、鉴定	266
五、提取分离实例	267
第10章 生物碱	270
第1节 概述	270
第2节 生物碱的结构与类型	271
一、有机胺类生物碱	271
二、氮杂环衍生物类生物碱	272
三、甾体生物碱	276
四、其他类	277
第3节 生物碱的理化性质	280
一、物理性质	280
二、化学性质	281
第4节 生物碱的提取与分离	286
一、总生物碱的提取	286
二、生物碱的分离	288
三、生物碱提取分离的实例	293
第5节 生物碱的鉴定与结构测定	300
一、色谱法在生物碱鉴定中的应用	300
二、生物碱的结构测定	301

第 11 章 海洋天然药物	308
第 1 节 概 述	308
第 2 节 大环内酯类化合物	312
一、简单大环内酯化合物	312
二、内酯环含有氧环的大环内酯	313
三、多聚内酯类	313
四、其他大环内酯类	314
第 3 节 聚醚类化合物	315
第 4 节 氨基酸及肽类化合物	317
第 5 节 多糖类	319
第 6 节 前列腺素类似物	321
提取分离实例	321
第 12 章 天然药物活性成分的研究	325
第 1 节 天然药物的研究开发程序	325
第 2 节 天然药物中活性成分的研究方法	326
一、调查研究	326
二、天然药物化学成分预试验	328
三、天然药物化学成分提取分离的一般步骤	333
四、天然药物活性成分的筛选	336
五、天然药物活性成分的鉴定	341
第 3 节 天然化合物的结构修饰和结构改造	341
第 13 章 中草药标准提取物	346
第 1 节 中草药标准提取物的概念、类型及特点	347
一、中草药标准提取物的概念	347
二、中草药标准提取物的类型	347
三、中草药标准提取物的特点	348
第 2 节 中草药标准提取物的国内外发展概况	349
第 3 节 中草药标准提取物的制备	350
一、中草药标准提取物的制备技术与设备	350
二、中草药标准提取物生产中的分析技术	350
三、中草药标准提取物的质量标准	351
第 4 节 几种常见的中草药标准提取物简介	352
一、贯叶连翘提取物	352
二、葡萄籽提取物	354
三、刺五加提取物	355
四、紫锥菊提取物	355
五、黄芩提取物	356
六、银杏叶提取物	357
七、甘草提取物	357
八、水飞蓟提取物	358
实验指导	359
实验室守则	359

实验一 槐花米中芸香苷的提取、分离与检识	360
实验二 大黄中羟基蒽醌类化合物的提取、分离与检识	364
实验三 三颗针中小檗碱的提取、分离与检识	366
实验四 粉防己生物碱和防己诺林碱的提取、分离与检识	369
实验五 八角茴香挥发油的提取与检识	373
实验六 天然药物化学成分预试验	375
实验七 牛黄解毒片的薄层色谱鉴别	378
参考文献	381
附录一 常用检识试剂的配制和应用	383
附录二 天然药物化学成分汉英索引	394
《天然药物化学》教学基本要求	402
目标检测选择题参考答案	409

第1章 绪论



学习目标

1. 掌握天然药物化学及相关名词的概念
2. 掌握天然药物化学研究的内容、目的和学习的意义
3. 理解天然药物中一般化学成分的基本结构和相关性质
4. 了解天然药物化学发展简史



应用中草药防病治病在我国已有悠久的历史,它与中医一起形成了独具特色的医疗体系,许多患有慢性疾病的患者或老年人,都愿意服用中药制剂。随着社会科学的发展,人类医学模式已由“生物医学”向“生物心理社会医学”模式转变,人们更加注重人与环境和谐发展,更加重视预防、保健、治疗、康复相结合的模式,尤其在长期的临床实践中,人们逐步认识到化学药物毒副作用大,而天然药物毒副作用小,特别是对那些疑难杂症,中医药更具有独特效果。目前,使用天然药物防病治病已受到世界各国的普遍关注。

思考题:

1. 中草药防病治病的物质基础是什么?
2. 有哪些因素可以使这些物质发生变化从而影响临床疗效?
3. 这些物质具有什么样的化学结构和性质?

案例 1-1

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。其研究内容包括各类天然药物的化学成分(主要是生理活性成分或药效成分)的结构特征、理化性质,提取分离的方法以及主要类型化学成分的结构鉴定等。

天然药物是药物的一个重要组成部分。人类自古以来,在与疾病作斗争的过程中,通过以身试药等,对天然药物的应用积累了丰富的经验。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国民族文化的瑰宝,是中华民族五千年来得以繁衍昌盛的一个重要原因,也是人类的宝贵遗产。

天然药物来自植物、动物、矿物和微生物,并以植物来源为主,种类繁多。以中草药为例,《本草纲目》(明·李时珍)中就记载 1892 种。《本草纲目拾遗》(清·赵学敏)又补充 1021 种。随着科学技术的进步,医疗实践的发展以及国家、地区、民族间的文化交流扩大,这个数字还会不断增加。例如,占地球表面积 2/3 的海洋中所含的生物资源正在不断地得到开发、出现了许多可喜苗头。又如,随着生命科学的进步,人体自身机能调节系统的不断阐明,许多内源性生理活性物质也正在不断地被揭示出来。在此基础上,人们运用细胞、酶、受体等分子水平乃至基因调控建立起来的新的生物活性测试体系进行广泛筛选,将会发现更多、更新的天然药物。

第1节 天然药物化学研究的内容和目的

一、促进天然药物的开发和利用

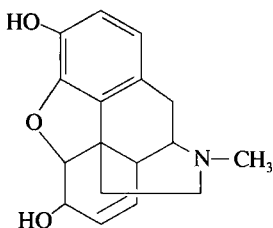
天然药物的开发和利用,可概括为开辟和扩大天然药物资源;减低原植物毒性,并提高疗效;提取制药原料和中间体;对天然化合物的研究导致化学合成或结构改造等几个方面。

当从某一天然药物或中药中分离出一种有效成分后,可根据此有效成分的理化性质和鉴别方法,从亲缘科属植物,甚至从其他科属植物中寻找同一有效成分,从而扩大此有效成分的药物资源。例如,小檗碱(berberine)最早是从毛茛科植物黄连(*Coptis chinensis* Franch.)中分离得到的,后来在小檗科、防己科、芸香科和罂粟科等其他植物中也分离得到;通过对人参有效成分的研究,发现它含有10多种人参皂苷,且人参茎、叶中也含丰富的人参皂苷,从而丰富了人参皂苷的资源。

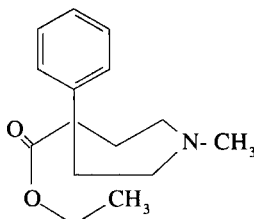
从天然药物中寻找有效部位以至有效成分,除去植物中无效而有毒成分,以降低其毒性,提高疗效。例如,从长春花提取的抗癌有效成分长春碱(vinblastine或vincalukoblastine,简称VLB)和长春新碱(vincristine或leurocristine,简称VCR或LCR),在原植物中含量分别为十万分之四和百万分之一。其中长春新碱用来治疗小儿白血病,每周注射的剂量为1mg。若制成粗制剂注射很困难,而且毒性大疗效差,后经提取有效成分后,药品毒性降低、临床疗效较好。

从天然药物中提取制药原料及中间体进行半合成,可以缩短生产周期,降低生产成本,如我国薯蓣属近90种植物均含有甾体皂苷元类成分,是生产激素的甾体原料;从锡生藤(*Cissampelos pareira* L.)的根茎中提取海牙亭(hayatine),可作为肌肉松弛药哌肌松的半合成原料。

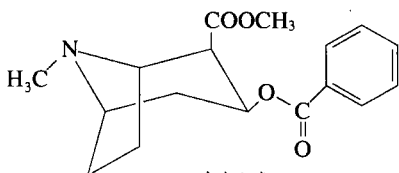
天然药物有效成分可作为现代合成药物的先导化合物,进行结构修饰或结构改造,并最终开发成为新药。例如,山油柑碱(acronycine)是抗肿瘤药物,溶解性差,采用胶囊剂口服给药,很难得到稳定的药效。将其做成乙酰山油柑碱过氯酸盐,溶解度增加100倍,已能满足临床应用。从秋水仙碱(colchicine)结构改造所得秋水仙酰胺抗癌效果不变,而毒性降为原药的1/10~1/20;吗啡(morphine)的合成代用品哌替啶(pethidine),保留了其镇痛作用,其成瘾性却比吗啡小;古柯叶中有效成分古柯碱(cocaine)有很强的麻醉作用,但毒性大,易于成瘾,以古柯碱为先导化合物合成了局麻药普鲁卡因(procaine)。



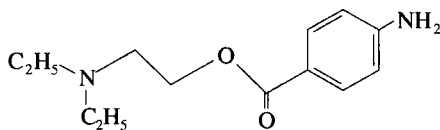
吗啡



哌替啶



古柯碱



普鲁卡因

二、控制天然药物及其制剂的质量

天然药物能够防病治病,其物质基础是所含的有效成分,而有效成分的含量受天然药物产地、采收季节、加工方法、储存条件的影响有所变化,故临床疗效往往随之不同,制剂的质量也难稳定。例如,麻黄(*Ephedra sinica* Stapf)中麻黄碱(ephedrine)在春季含量较低,8、9月含量最高,随后含量又逐渐降低;吴茱萸[*Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.]样品中所含吴茱萸碱(evodiamine)含量高低与品种无关,而与产地有关;娥氏小檗中小檗碱在果落期最高,开花期次之,营养期最低;贯叶连翘(*Hypericum perforatum* L.)不同部位中含金丝桃素(hypericin)、黄酮类等成分,金丝桃素以花的含量为最高,茎叶次之,带花全株、带蕾全株与嫩株含量依次降低;黄酮也以花中的含量最高,茎叶中含量相对较低。若单以天然药物的重量作为标准,不以有效成分的含量为依据,在进行药理学和临床研究时,是得不出科学结论的。

天然药物及其制剂的真伪鉴别和质量控制是保证其充分发挥药效的关键,如果从天然药物中分离出有效成分作为对照品,对药材进行定性和定量测定,则可有效地控制药品的质量,确保临床疗效,如药典规定洋金花(*Datura metel* L.)含生物碱以莨菪碱(hyoscyamine)计算,不得少于0.3%,比以形态为主的质量标准更为科学和客观,又如用有效部位或标准提取物来生产药品的银黄注射液,即是由金银花(*Lonicera japonica* Thunb.)、黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)两味中药提取的有效部位配制而成;再如用紫外分光光度法测定银黄口服液中黄芩苷(baicalin)和氯原酸(chlorogenic acid)的含量以控制其质量,银杏叶的标准提取物的质量要求是总黄酮含量达到24%,内酯含量为6%,都是天然药物研究的成功实例。

三、探索天然药物治疗的原理

对有疗效的天然药物,如果弄清了有效成分,就有利于进一步探讨其作用原理、结构与疗效、毒性之间的关系,以及在人体内的吸收、分布、代谢等过程,从而达到以现代药理学表述天然药物功效的目的,如芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)具有镇痛、镇静、解痉作用,其主要成分为单萜类芍药苷(paeoniflorin)。芍药苷经人肠道厌氧性细菌代谢,可产生两个主要的代谢产物:7(S)-芍药苷代谢素-1[7(S)-paeonimetabolin-1]和7(R)-芍药苷代谢素-1。药理学试验证明芍药苷代谢素-1是芍药苷发挥其生物学效应的主要形式。且研究表明:无论是单味芍药或是由芍药组成的复方如芍药甘草汤、当归芍药散或是纯品芍药苷,只要口服给药必然要被代谢成芍药苷代谢素-1而发挥作用。

驰名中外的传统中药人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.),药理学筛选已证明其药物作用的可靠性。但近代药理学和药物动力学研究证明人参的有效成分人参皂苷的生物利用度极低,如人参皂苷-Rb₁(ginsenoside-Rb₁)。由于口服给药在血液中检测不出人参皂苷-Rb₁等原形皂苷,故有人对人参的作用产生质疑。近年来科学工作者将人参有效成分之一的人参皂苷-Rb₁与人肠内细菌在体外共温孵,得到命名为M1或化合物K(C-K)的代谢产物。科学工作者发现,无论是给大鼠灌胃人参皂苷-Rb₁(200mg/kg)还是灌胃C-K(56.2mg/kg),在血浆中均检出C-K的存在。分子生物学研究证明,C-K不影响抗凋亡蛋白Bcl-2,但通过使细胞色素c进入胞浆、激活半胱天冬酶-3(caspase-3)、调节细胞周期相关分子如细胞周期因子D或细胞周期因子依赖性激酶抑制剂使肿瘤细胞的生长停止在G₁期,从而诱导如白血病HL-60、Lewis肺癌、B16-BL6黑色素瘤等肿瘤细胞的凋亡。

用现代科学方法探索中药治病的原理,让中药为世界医学所接受是当前医药工作者一项重

大任务,如中药界既不能抛弃传统医学中使用有毒药物的经验和原则,也未能说清楚药物中夹杂的有毒成分、含量和毒性反应的表现。因此毒性成分问题一直影响中药向世界发展。最近毒理学和药理学对极低剂量有毒物质生物效应的研究(如 Hormesis 现象)提示,只要有有毒物质使用得当,它们能够表现特殊的药效。20 世纪 70 年代我国医生用砒霜静脉注射和用雄黄口服治疗白血病实际有效,但当时医学界不能接受。20 世纪 90 年代我国科学家报告砒霜、雄黄和雌黄诱导白细胞凋亡。这次,因实验是科学设计的,实验条件是严格控制的,提出的实验结果是客观可靠的,解释是现代西方医学能理解的。世界医学在实验和临床结果面前,不但接受了砷化合物(砒霜、雄黄和雌黄)治疗早幼粒细胞白血病的效果,而且了解了中医用药的经验和准则。因而,砒霜作药物治疗白血病吸引了很多人用西方药理学方法进行研究证明、阐述砷化合物的作用机理,使世界承认了这个事实,也使他们从新的角度理解了中医的治疗原则。



我国在应用中药防病治病过程中,积累了丰富的临床用药、药材采收加工、中药炮制和中药制剂质量控制的经验,如很多含柴胡的方剂常配伍人参,提高了临床疗效;甘草与甘遂不宜配伍,配伍后甘遂的毒性增加,其配伍是中药“十八反”之一,又如乌头为剧毒药,将其用蒸、煮等方法进行炮制后,其毒性却大大降低;延胡索用醋炒后,则增强其镇痛作用的效果。再如在采收药材时,强调原产地和采收季节等。你能否应用所学的知识进行阐述?

视觉互动

第 2 节 天然药物化学发展简史

从天然药物中分离所含有有机化学成分,国外文献一般记载,系瑞典药师、化学家舍勒(K. W. Schelle)于 1769 年将酒石(酒石酸氢钾)转化为钙盐,再用硫酸分解成酒石酸。后来,舍勒又用类似方法从天然药物中得到了苯甲酸(1775 年)、乳酸(1780 年)、苹果酸(1785 年)、没食子酸(1786 年)等有机酸类。但古代中国早在这之前就有了明确记载。例如,明代李挺的《医学入门》(1575 年)中记载了用发酵法从五倍子中得到没食子酸的过程。书中谓“五倍子粗粉,并矾、曲和匀,如作酒曲样入瓷器遮不见风,候生白取出”。这里的“生白”为没食子酸生成之意。《本草纲目》(1596 年)详细记载了用升华法等制备、纯化樟脑的过程,而欧洲直至 18 世纪下半叶才提出樟脑纯品。可见,古代中国的医药化学与其他自然科学一样,在世界上居于领先地位,故有“医药化学源于中国”的高度评价,这是作为后人的我们引以为自豪的。

科学技术的进步加快了天然药物化学的发展。过去,一个天然化合物从天然药物中分离、纯化、到结构确定、人工合成需要很长的时间。1804~1806 年,法国药师 Derosne 和德国药师 Sertuner 自鸦片中分离出吗啡,1925 年阐明其化学结构,1952 年全合成成功,总共花了约 150 年的时间。而利血平(reserpine)从发现、确定结构,到人工全合成,前后只用了几年时间(1952~1956 年)。近 30 年来,由于各种色谱技术及谱学技术的进步及广泛应用,天然药物化学的发展取得了显著的进步,研究水平大大提高,速度大大加快。许多过去不敢涉足的领域,如机体内源性生理活性物质,微量、水溶性、不稳定的成分以及大分子物质都已提到了研究日程。以生物碱为例,1952~1962 年中发现的新生物碱的数目(1107)就已超过了在此之前 100 年中发现的总数(950),而 1962~1972 年发现的新生物碱数(3443)又比前 10 年超出了 2 倍多。目前生物碱类成分总数已达 1 万多个。

经典结构测定,用化学降解或制成适当衍生物进行比较才有可能予以确认,经历的时间长。

现在,由于质谱与核磁共振技术的应用,特别是近年来发展起来的核磁共振二维和三维技术,以及质谱中的快原子轰击(fast atom bombardment, FAB)技术,二次离子质谱(secondary ion mass spectrometry, SIMS)技术,场解析质谱(field desorption-MS, FD-MS)等,结合紫外与红外光谱往往能很快地确定相对分子质量在1000以下的化合物的结构。如果配合一些必要的化学转化或降解反应则准确度更高,能测定的化合物分子量更大。例如,岩沙海葵毒素(palytoxin, PTX)复杂的结构,也能运用上述波谱技术配合一些降解反应,在较短的时间内就可以确定。

自20世纪50年代先后从印度萝芙木中获得降压成分利血平,从长春花中获得抗癌活性成分长春碱和长春新碱以来,国际科学界对民间植物药和植物成分的研究引起了重新重视。迄今,已对300余种中药进行较系统的化学成分、药理作用研究,发现了600余种有生物活性的单体化合物,其中近100种已开发成为新药而广泛应用于临床。例如,①作用于中枢神经的药物:山莨菪碱(anisodamine)、樟柳碱(anisodine);②作用于免疫系统的药物:灵芝多糖(ganoderma lucidum polysaccharide)、雷公藤甲素(triptolide);③作用于心、脑血管药物:丹参酚酸A(salvianolic acid A)、丹参酚酸B(salvianolic acid B)、丹参酚酸C(salvianolic acid C)、芹菜甲素(apigenin A)、蝙蝠葛碱(dauricine);④作用于肝脏的药物:五味子丙素(wuweizisu C);⑤抗疟疾药:青蒿素(artemisinin);⑥抗癌药:高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、紫杉醇(taxol)、羟基喜树碱(10-hydroxy-camptothecine);⑦抗生育药:天花粉蛋白(trichosanthin)、棉酚(gossypol);⑧抗老年痴呆药:人参皂苷-R_{g1}和-R_{b1}。

我国有丰富的天然药物资源,在临床应用上更有丰富的经验,是一个亟待发掘、整理、提高的巨大宝库。运用近代化学方法研究天然药物,始于20世纪20年代。建国前,因受到整个国家经济实力及科学技术综合发展水平等条件的限制,天然药物化学研究基本上没有突破,更没有建立起天然药物化学制药工业。临床应用的麻黄碱等药物只能依赖进口,但含麻黄碱的中药麻黄等药材资源却大量出口。新中国成立后,根据我国植物资源丰富的特点,陆续生产了麻黄碱、芸香苷(芦丁, rutin)、洋地黄毒苷(digitoxin)、咖啡因(caffeine)、小檗碱、西地兰(cedilanid)等十几种天然化学药物,甾体激素类药物的原料——薯蓣皂苷元的工业生产及其资源开发研究取得了巨大的成就,不仅保证了国内需要,还有大量出口。

近年来我国广泛应用现代设备及新技术,有力促进了天然药物研究的步伐。20世纪80年代从天然药物研究中发现新的天然化合物已有800多种,90年代每年研究发现一百多种新的天然化合物。我国科学家通过中草药的研究阐明了许多中草药的有效成分,创造了一批新药。据1981年的统计资料表明新中国成立以来共研制新药104种,其中来自植物、动物有效成分及成分结构改造的有61种,占新药总数的58.6%。创制的新药64种,有18种是中草药新发现的有效成分。另有些新药是中草药有效成分的衍生物,如青蒿素甲醚、丹参酮II A磺酸钠盐、 β -甲基地高辛、溴化异丙东莨菪碱等。我国已发现含量极微的美登素类抗癌物质,并进行了结构研究。我国天然药物化学研究已逐步转向微量的、有生物活性的与有应用前景的化合物,许多研究工作的水平已达到或接近世界先进水平。

近十几年来,随着对外开放政策的贯彻执行,我国科学界与国外同行间的学术交流被大大地推动了。天然药物化学是药学及化学领域与国外人员交往最为频繁、学术交流最为活跃的一个学科。这些交流对提高我国天然药物化学的研究水平,促进研究队伍的成长起重要作用。国家经济实力增强,HPLC(高效液相色谱)、GC(气相色谱)、MS(质谱)、NMR(核磁共振谱)等一批现代分离分析设备、新材料、新试剂、新技术的引进也为天然药物化学研究工作的开展奠定了必要的物质基础。这必将加快我国天然药物化学研究工作的步伐,提高研究水平,使天然药物为人类的健康事业作出更大的贡献。

第3节 天然药物中各类化学成分简介

天然药物的化学成分极为复杂,往往一种中草药含有多种化学成分。但并非所有的成分都有生物活性。通常把具有生理活性,能用分子式和结构式表示,并具有一定的物理常数(如熔点、沸点、旋光度、溶解度等)的单体化合物,称为有效成分。一般对尚未提纯为单体化合物而含有效成分的混合物,称为有效部分或有效部位。而与有效成分共存的其他化学成分,视为无效成分。现把中草药中所普遍含有的,本书未列入专章介绍的各类成分、理化性质简述如下。

一、有机酸

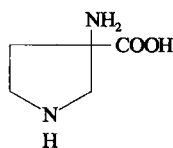
有机酸是指含羧基($-\text{COOH}$)的酸性有机化合物。它广泛地存在于植物界。有机酸在植物体中游离存在的不多,一般都与钾、钙、镁等金属离子或生物碱结合成盐;或与甘油结合成酯;或与高级一元醇结合成蜡。一般低级脂肪酸易溶于水、乙醇等,难溶于亲脂性有机溶剂;高级脂肪酸及芳香酸较易溶于有机溶剂而难溶于水。在含有机酸的提取液中加入乙酸铅、碱式乙酸铅或氢氧化钙,常可产生铅盐或钙盐的沉淀。

某些有机酸具有一定的生理活性,如水杨酸具有解热止痛作用;L-抗坏血酸(维生素C)是人体必不可少的,广泛存在于蔬菜和水果。3,7,11-三甲基十二烷酸能完全抑制人体内胆甾醇的合成,是一种有发展潜力的防治动脉硬化的药物。氯原酸具有广泛的抗菌作用但在体内能被蛋白质灭活,并具有抗病毒、抗诱变剂和抗肿瘤活性,其反式异构体可作为昆虫卵刺激剂,并对幼虫生长有限制作用。

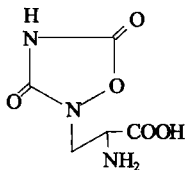
二、氨基酸、蛋白质和酶

(一) 氨基酸

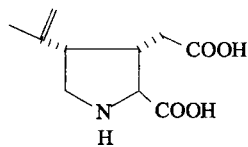
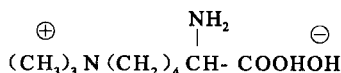
分子中含有氨基的羧酸称为氨基酸。氨基酸根据分子中氨基与羧基的相对位置,可分为 α 、 β 、 γ 、 ω 氨基酸等。根据氨基酸的来源分为蛋白质氨基酸和天然氨基酸,前者约20多种,后者目前已发现有300余种。依其氨基、羧基数量及酸碱性又可分为中性氨基酸、碱性氨基酸和酸性氨基酸。



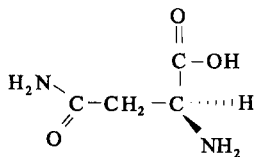
南瓜子氨基酸



使君子氨基酸

 α -海人草酸

昆布氨基酸



天门冬酰胺

氨基酸为无色结晶,大部分溶于水,难溶于乙醚、苯、石油醚等有机溶剂。熔点为200~300℃。因具有两性的性质,能成内盐,在等电点时,氨基酸溶解度最小,因此可用调节等电点的方

法对氨基酸进行分离和提纯。如地黄、板蓝根含的精氨酸;黎豆含有治疗帕金森病的 $L-3,4$ -二羟基苯丙氨酸(L -多巴);海人草中海人草酸,使君子中使君子氨基酸、南瓜子中南瓜子氨基酸都有驱虫作用;田七中田七氨酸有止血、收缩血管和抑制由肾上腺诱导的脂肪分解作用。天冬、棉根皮中提出的天冬素(天门冬酰胺)有较好的镇咳作用,海带和褐藻中的昆布氨基酸有降血压的作用。

(二) 蛋白质和酶类

蛋白质是由 α -氨基酸通过肽键结合而成的一类高分子化合物,是生物体内一切组织的基本组成部分。由 100 个以上的氨基酸结合时,通常称为蛋白质,低于 100 个氨基酸单位时,常称为多肽。氨基酸分子中大多含不对称碳原子,故均具有光学活性,其旋光几乎都呈左旋。

蛋白质具有胶体性质,不透过半透膜。在水溶液中,蛋白质可被乙醇、硫酸铵或氯化钠的浓溶液沉淀,沉淀出的蛋白质还可溶于水。当蛋白质加热至一定温度时(煮沸)或与强无机酸或碱作用时,产生不可逆的沉淀反应,称为蛋白质的变性作用,沉淀的蛋白质称为变性蛋白质。变性蛋白质的溶解度,对酶反应的敏感性、生物活性以及分子的构型等都有改变。

蛋白质可与重金属盐类如氯化高汞、硫酸铜、乙酸铅等,酸性沉淀试剂如三氯乙酸、苦味酸、鞣酸、硅钨酸等产生沉淀。

天花粉蛋白质有引产作用,临床肌注用于中期妊娠引产,并用于治疗恶性葡萄胎和绒癌,近期研究表明,天花粉蛋白还具有较好的抗病毒活性,对艾滋病病毒具有抑制作用。牛黄中含降压作用的蛋白质成分,多花紫茉莉中含抗肉瘤-180 的蛋白质,苦瓜中含胰岛素(多肽),具有显著的降血糖作用,临床上用来治疗糖尿病。

苦瓜种子中的一种凝集素(苦瓜甙)已被证明具有抑制生育,致流产和胚胎毒性。该凝集素为 α -苦瓜蛋白和 β -苦瓜蛋白,一种单链糖蛋白,可引起人的中期流产。

链接

酶是一类具有催化效能的蛋白质。催化效能很高,同时具有很高的专一性,包括立体异构的专一性,如麦芽糖酶水解 α -糖苷键对 β -糖苷键无效。植物中的苷类往往与某种特殊的酶共存在同一组织不同细胞中,当细胞破裂,酶与苷接触,在温度和湿度适当的情况下,立即使苷水解。

三、鞣质

鞣质又称单宁或鞣酸,是存在于植物界中的一类结构比较复杂的多元酚类化合物。能与蛋白质结合形成不溶于水的沉淀。鞣质具有收敛性,内服用于治疗肠炎和水泻。外用于创伤、烧伤的创面,可使表面渗出物中的蛋白质凝固,形成痂膜,保护创面,防止细菌感染。有些鞣质具有抗肿瘤的作用;贯众鞣质对多种流感病毒均有较强的抑制作用;鞣质的强还原性,在生物体内可清除超氧自由基,达到延缓衰老的作用。鞣质分为可水解鞣质、缩合鞣质和新型鞣质三大类。

(一) 可水解鞣质

是由酚酸和多元醇通过苷键或酯键连接而成的化合物,易被酸、碱或酶催化水解。根据水解后产生酚酸的种类将可水解鞣质分为没食子酸鞣质和鞣花酸鞣质两类。

1. 没食子酸鞣质 水解后产生没食子酸、糖或没食子酸的缩合物,常见有间-双没食子酸、