

天然药物化学与药物管理

薛天乐 贾德文 曾嘉 主编



非外借

云南出版集团公司
云南科技出版社

天然药物化学与药物管理

薛天乐 贾德文 曾 嘉 主编

云南出版集团公司
云南科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

天然药物化学与药物管理 / 薛天乐, 贾德文, 曾嘉

主编. — 昆明 : 云南科技出版社, 2017.11

ISBN 978-7-5587-0971-5

I. ①天… II. ①薛… ②贾… ③曾… III. ①生药学—药物化学—研究②药品管理—研究 IV. ①R284 ②R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 298087 号

责任编辑: 王建明 蒋朋美

封面设计: 瑞天书刊

责任印制: 叶水金

责任校对: 翟 苑

云南出版集团公司

云南科技出版社出版发行

(昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码: 650034)

北京虎彩文化传播有限公司印刷 全国新华书店经销

开本: 710mm×1000mm 1/16 印张: 20 字数: 260 千字

2018 年 7 月第 1 版 2018 年 7 月第 1 次印刷

定价: 98.00 元

天然药物化学与药物管理

编委会成员

主 编：薛天乐

贾德文

曾 嘉

副主编：黄东伟

前言

天然药物化学与天然有机化学均是有机化学的分支和前沿学科。由于当今世界高新科技突飞猛进的发展及学科之间相互渗透,向天然药物化学在低碳环保科学、分子生命科学、生物工程学、无公害的医药科学和现代农业化学等方面提出了严峻的要求,从而也促进和推动了这一学科快速发展,一个研究和开发天然药物的化学热潮正在兴起,一些不同类型的大专院校纷纷新建或增设这门专业学科,以适应现代人类社会发展的需求。

药事管理是药学的重要内容,它是指药事活动主体依法对药学事业中各环节活动进行的综合管理,包括对药品研究、生产、流通、使用、监督管理以及药学教育等环节的系统管理。

通过学习,理解药学事业发展对推动社会与经济发展的作用,掌握药事管理的研究对象和任务,熟悉医药产业发展目标和国家医药发展政策导向,推动我国药学事业由医药大国向医药科技强国发展的战略,从而培养学生对药学事业的热爱,充分认识药事管理的重要性和意义,为深入学习本课程奠定基础。

本书共十七章,合计 26 万字。由来自亳州职业技术学院的薛天乐担任第一主编,负责第一章至第五章的内容,合计 6 万字以上。由来自微山县第四人民医院(微山县两城中心卫生院)的贾德文担任第二主编,负责第七章至第十二章的内容,合计 11 万字以上。由来自广东药科大学的曾嘉担任第三主编,负责第十三章至十七章的内容,合计 6 万字以上。由来自金华职业技术学院的黄东纬担任第一副主编,负责第六章的内容,合计 1 万字以上。

本书在编写过程中,参阅、借鉴和节录了有关专著、教材和文献内容;在此一并致以深切的谢意。由于编者水平有限,本书难免存在不足之处,敬请各位读者批评、指正。

目 录

第一章 天然药物化学绪论	1
第一节 天然药物化学研究的内容及意义	1
第二节 天然药物化学发展概况	7
第二章 天然产生化学成分的生物合成	14
第一节 一次代谢与二次代谢	14
第二节 主要的生物合成途径	16
第三章 天然药物的提取分离法	21
第一节 天然药物有效成分的提取方法	21
第二节 天然药物有效成分的分离精制方法	28
第四章 天然化合物的结构研究方法	52
第一节 结构研究的一般程序	52
第二节 波谱分析在结构测定中的应用	56
第五章 天然药物的研究开发	69
第一节 天然药物研究开发的途径与程序	69
第二节 天然药物生物活性成分的研究方法	71
第三节 天然先导化合物的结构优化	80
第六章 药学基础	81
第一节 药物对机体的作用	81
第二节 机体对药物的作用	90
第三节 影响药物作用的因素	100
第七章 药物经济学研究	106
第一节 药物经济学的概念	106
第二节 药物经济学研究的设计与分析	108
第三节 药物经济学研究的意义	111
第八章 药典概况和药品管理	113
第一节 药典内容	113
第二节 药品质量标准的主要内容	120
第三节 药品质量控制的法令性文件	133
第九章 药物分析概况	135
第一节 药物分析的性质、任务与发展	135
第二节 药物分析的效能指标	137

第三节 药物分析的统计学知识	140
第十章 药物的鉴别	143
第一节 概述	143
第二节 方法与原理	151
第十一章 药事管理	162
第一节 药事管理概述	162
第二节 药事管理学科的发展、性质和内容	168
第三节 药事管理学科与《药事管理学》课程	180
第四节 药事管理研究特征与方法类型	186
第十二章 国家药物政策与药品监督管理	194
第一节 药品	194
第二节 国家药物政策	204
第三节 药品监督管理	216
第十三章 药学、药师和药学职业道德	228
第一节 药学职业	228
第二节 药师	235
第三节 药师法	241
第四节 药学职业道德	249
第十四章 临床药学概论	259
第一节 什么是临床药学	259
第二节 护理工作与临床药学	263
第十五章 给药互利的基本原理	268
第一节 药物的体内过程	268
第二节 剂量——效应关系	277
第三节 给药与血药浓度	285
第十六章 给药方案的执行和拟定	289
第一节 给药途径	289
第二节 肠道给药	292
第三节 注射给药	296
第十七章 护理工作与合理用药	298
第一节 给药时间对疗效的影响	298
第二节 合并用药对疗效的影响	302
第三节 药物对检查的干扰	304

第一章 天然药物化学绪论

第一节 天然药物化学研究的内容及意义

天然药物是药学学科发展的基石，人类应用天然药物有着悠久的历史。自古以来，在人类获取食物和与疾病作斗争的过程中，通过以身试药以及历代经验积累，逐渐发展形成了具有各民族和区域特色的天然药物，为人类的繁衍昌盛作出了巨大的贡献。在人类日益倡导“回归自然”和“绿色运动”的今天，天然药物在世界范围内更加受到关注。

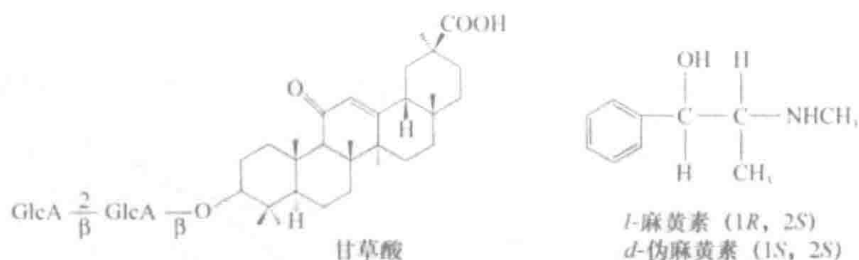
一、天然药物化学的概念和研究内容

天然药物通常指来源于自然界中具有防治疾病作用的物质，可以是单一化学成分，也可以是多组分物质，其来源包括植物、动物、矿物和微生物。天然药物化学（*medicinal chemistry of natural products*）是运用现代科学理论和方法研究天然药物中化学成分、寻找防治疾病的活性物质或有效成分的一门学科。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，物理化学性质，提取、分离和纯化方法，结构鉴定，生物合成径，以及有效成分的半合成或全合成、结构修饰改造和构成关系等。

天然药物是一个广义的概念，具有悠久用药历史的植物药均属于天然药物的范畴。天然药物是药物的重要组成部分，之所以能够防治疾病，其物质基础在于所含的有效成分。然而天然药物的化学成分多数极其复杂，一种天然药物往往含有结构、性质不尽相同的多种成分，但并不是所有成分都具有防治疾病的作用。

天然药物中所含有的化学成分通常被划分为有效成分、有效部位和无效成分或杂质。有效成分一般指天然药物中经动物试验验证或临床上能够起到防治疾病作用的化学成分；有效部位一般指天然药物中经动物试验验证或临床上具有防治疾病作用的一类或几类化学成分组成的混合物，它们可以是诸如总生物碱、总皂苷等某一大类成分，也可以是经提取分离得到的某个极性部分；而与有效成分共存的其他成分则一般视为无效成分。如中药甘草含有甘草酸等多种皂苷以及黄酮类、淀粉、纤维素、草酸钙等成分。甘草酸具有抗炎、抗过敏、治疗胃溃疡等作用，被认为是甘草的代表性有效成分。在以甘草为原料的制剂中，应以有效成分甘草酸为指标性成分进行质量控制，而甘草中含有的淀粉、纤维素、草酸钙等则是无效成分或者杂质，在加工过程中应设法除去，以得到有效成分。

需要强调指出的是：第一，在中草药及其他天然药物中，真正搞清有效成分的品种并不多，多数情况下获得的只是经过体内或体外生物活性试验证明对机体只有一定生理活性的成分，它们并不一定是真正代表天然药物临床疗效的有效成分。



第二，一种天然药物往往含有多种有效成分，故可有多种临床用途。例如中药麻黄中含有麻黄碱（*l*-ephedrine）、伪麻黄碱（*d*-pseudoephedrine）等多种有机胺类生物碱，其中麻黄碱具有平喘、解痉作用，而伪麻黄碱则有升压、利尿作用，是麻黄中具有不同药理作用的有效成分。又如重要鸦片中的吗啡（morphine）具有镇痛作用，罂粟碱具有解痉作用，而可待因（codeine）具有止咳作用，这三种不同作用的有效成分，分别代表了鸦片不同的临床用途。

第二，有效成分和无效成分的划分是相对的，“有效”的概念针对的是

某种特定疾病的治疗作用，同类成分在不同中药中的情况可能完全不同。

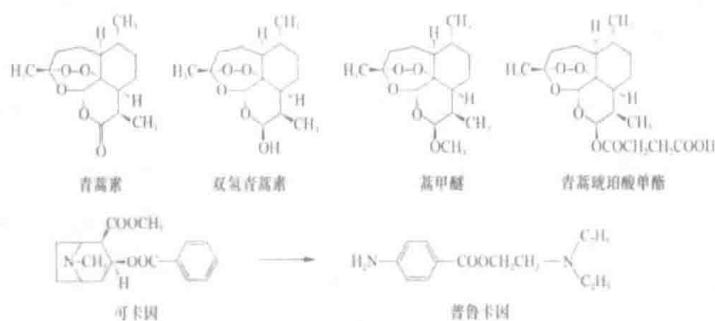
例如鞣质，在多数中药中被认为是无效成分，尤其在重要注射剂小，因能聚合产生沉淀将使患者疼痛难忍则属于毒副作用成分，在生产中应尽量除去。但在地榆、大黄、五倍子等中药中，它们又是具有收敛、止血和抗菌消炎作用的有效成分。而且，随着研究的不断深入，一些原来认为的无效成分的药理作用被不断发现，如鹧鸪菜中的氨基酸具有驱虫活性，天花粉中的蛋白质具有引产活性，香菇多糖具有协同抗肿瘤活性。

第三，天然药物中的一些无效成分，虽然本身没有特定的疗效，但有的可能起到减毒增效的作用，有的可能有利于有效成分的溶出或中药制剂的稳定，在研究中同样不可忽视。

二、天然药物化学在药学研究中的作用与地位

1. 寻找药物分子或先导化合物，研究开发新药

天然药物是人类预防和治疗疾病的重要物质来源，不仅世界各国传统医学中使用的药物均属于天然药物，而且现代医学临床使用的许多化学药物最初也是从药用植物中开发出来的，如吗啡、奎宁、利血平、青霉素、长春碱、紫杉醇等。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；还可以根据活性成分的结构进行人工设计和（或）人工合成。如青蒿素（qinghaosu, arteannuin, artemisinin）是我国科学家从菊科植物黄花蒿中分离得到的抗恶性疟疾的有效物质，具有高效低毒的特点，但在水和油中均难溶解，生物利用度低，影响其治疗作用，经过结构修饰和改选，相继开发成功双氢青蒿素（dihydroarteannuin）、蒿甲醚（artemether）和青蒿琥酯单脂（artesunate），现已有多种研制用于临床，为人类健康做出了重要贡献。又如早期由南美洲古柯树叶中分离得到的可卡因（cocaine）具有局部麻醉作用，但毒性大且有成瘾性，其水溶液在制剂过程中常出现加热灭菌导致水解而失效，经过结构改造，获得了优良的局部麻醉药物普鲁卡因（procaine）。



在寻找新的先导化合物或开发新药的过程中,植物依然是天然药物化学研究工作者主要的研究对象。世界范围内高等植物约有近 50 万种,药用植物约 14500 种,其中仅约 5% 的高等植物进行过药理筛选。我国幅员辽阔,复杂的地形、地貌特征和气候条件孕育生长了大量珍贵的生物资源,已证实的药用植物约 11800 种,其中不少为我国特有植物,为发现生物活性成分、筛选先导化合物提供了极其有利的自然条件。我国各民族在长期与疾病作斗争的过程中,积累了宝贵的医学经验,传统中药、民族药、民间药是祖国医药学的重要宝库,从中研究开发新药前景广阔。

海洋占地球表面积的 71%,其中蕴藏着极为丰富的生物资源。海洋生物生存在高压、高盐、低温、缺氧、低营养、无光照的生长环境,使其次生代谢产物往往具有不同于陆生生物的独特新颖的化学结构,并表现出各种各样的生物学活性,成为一个潜在的巨大药物宝库。近年来,对海洋生物活性物质的研究日益增加,已逐渐成为天然药物研究的热点领域。此外,从菌类、微生物及其发酵产物等天然资源中寻找生物活性成分或先导化合物也是天然药物化学工作者关注的热点。除了从天然药物中发现生物活性成分或先导化合物,开发成单一成分的药物外,天然药物,特别是中药中开发有效部位新药也是天然药物化学工作者重要的研究任务和方向。有效部位药物不仅仍然具有传统中药多成分、多靶点、多途径协同作用发挥药效的特点,而且经过精制,除去无效成分,药理作用和临床疗效增强,服用剂量降低,达到了化学成分相对清楚、质量稳定可控的目的,符合中药现代化的发展趋势。

2. 探索天然药物防治疾病的物质基础及作用机制

应用天然药物化学的研究方法与技术可以探索包括中药在内的天然药物

预防和治疗疾病的物质基础,即相应的生物活性成分。研究方法有很多,目前较为常用的是针对某种疾病选择合适的生物活性筛选体系,在其指导下综合运用现代提取分离和结构鉴定技术追踪分离获得药效成分,进而采用药理实验或体外分子生物学实验阐明药效成分的作用机制。在此基础上,可以进一步研究有效成分的化学结构和生物活性之间的相关性,还可以应用现代科学技术,观察有效成分在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程。中药和天然药物中的成分,由于具有比化学药更好的生物顺应性,在体内更易发生代谢,一些情况下其代谢产物才是真正的活性成分。如黄芩苷在体内水解成黄芩素后才可被吸收,番泻苷在体内真正发挥作用的是代谢产物大黄酸蒽酮。上述工作不仅对探索中药、天然药物防治疾病的作用基础和作用机制具有重要意义,还将有助于推动初有自主知识产权的新药研究与开发。中药复方是中医药防治疾病的主要手段,是在中医理论的指导下组合而成的,强调整体调节作用,其疗效在长期临床实践中已得到充分验证。研究复方中的药效物质是中药复方研究的核心,采用现代细胞、分子和基因水平的研究方法探索中药复方不问化学层次的配伍规律、药效和作用机制,将有助于揭示中药复方多成分、多靶点、多途径协同作用防治疾病的科学内涵,使其达到安全、有效和质量可控。

3. 开辟中药和植物药新资源

随着我国医疗卫生事业的发展,中药的需求量日益增大,供需矛盾导致的过度采伐造成一些中药材资源严重匮乏,甚至有濒临灭绝的危险。通过天然药物化学的研究方法,确定某种中药材所含的有效成分,就可以根据有效成分的化学结构和性质,在其他植物中寻找该成分,从而获得临床用药和工业生产的代用品,开辟新的药用资源。如具有抗菌消炎作用的小檗碱(盐酸称黄连素),最初是从毛茛科植物黄连中发现的,但黄连资源较为紧缺、供不应求,后来发现小檗科的三颗针、芸香科的黄柏等植物中也含有此成分。因此,三颗针等成为制药工业上提取小檗碱的主要原料。

4. 解决中药现代化的瓶颈问题

我国中药材拥有量居世界前列,但中成药及制剂在国际医药市场的占有率却很低,而国外以我国药材为原料生产的“洋中药”在我国的销售却呈逐年增

加的趋势。究其原因,我国传统中药药效成分复杂、制剂质量不稳定、剂型服用不便等问题有待解决。天然药物化学的学科知识在与上述问题相关的中药质量控制、中药炮制、中药制剂、中药资源开发及品质评价、药材规范种植等各个领域的研究中发挥着举足轻重的作用。

天然药物发挥防病治病的作用,取决于有效成分的存在及其含量的多少,而含量又受其品种、产地、采收季节、储存条件等因素的影响,其结果就合影响到临床疗效。例如汉防己中的有效成分生物碱的含量与产地有关,北京地区出产的汉防己中生物碱的含量为1%,而浙江出产的汉防己中生物碱的含量可达2%~3%。若仅以药材的重量作为标准,而不考虑有效成分的含量,必然难以保证制剂质量和临床疗效。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分析,则可有效控制制剂的质量,确保临床疗效。如银黄注射液,由金银花和黄芩两味中药提取的有效部位配制而成,其质量控制方法就是测定制剂中绿原酸(金银花中的有效成分之一)和黄芩苷(黄芩中的有效成分之一)的含量。

中药炮制是根据中医临床用药理论和药用配制的需要,将药材进一步加工的传统技术,是祖国医药遗产的组成部分,其目的是消除和降低药物的毒性和副作用,改变药性,提高疗效。但传统炮制法没有客观标准可循,往往不同操作的人有不同的经验和方法,所得产品很难一致。例如中药黄芩,因其有小毒,需炮制后再作药用,炮制方法有冷浸法和热蒸法两种。药理实验表明,热蒸法的疗效优于冷浸法。其原因为有效成分黄芩苷在冷浸法炮制时容易被存在于同一植物中的酶水解为苷元,水解后苷元又容易被氧化变为带有绿色的物质,使其药理作用降低。因此黄芩的炮制以热蒸为宜,可破坏其共存酶的活性,使药材保持黄色为佳,并使药材软化容易切片,天然药物化学的研究结果为黄芩的炮制提供了科学依据。中药的传统剂型如丸、散、膏、丹、汤剂等,虽然几千年来在保障我国人民健康方面发挥了重大的作用,但已不能完全适应现代临床被用的需要。应在研究天然药物有效成分的基础上,对其进行提取分离、去粗取精、加工成现代药物剂型,如片剂、胶囊剂、注射剂等,从而满足临床用药安全、高效、便携、易服的需要。

第二节 天然药物化学发展概况

早在公元前，四大河流域文化发达地区的人民就开始了应用天然药物的漫长历史，经过不断的尝试和世代的积累、发展，在天然药物应用方面获得了丰富的经验，保留下来很多宝贵的医药学遗产。

一、天然药物化学的产生和发展

人类应用天然药物的历史可谓源远流长。早在公元前 2600 年，两河流域的苏美尔人最早以楔形文字记载了用作药物的 30 种动物、植物和矿物。欧洲草药医学的创立者之一戴奥斯柯瑞迪（Pedanius Dioscorides）出版的《药理学》一书，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，成为欧洲早期里要的医药经典著作。我国数千年前就有神农尝百草的传说；汉代的《神农本草经》记载了 365 种药物，其中主要是植物药、动物药和矿物药；明代李时珍整理编写的《本草纲目》共 52 卷，收录了 1892 种草药；清代赵学敏的《本草纲目拾遗》又补充了 1021 种，对东南亚、日本等国的草药研究产生了深远的影响。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。

18 世纪后期，瑞典化学家舍勒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。19 世纪初德国药剂师 Sertner 从鸦片中首次分离出单体化合物吗啡，开创了从天然药物中寻找活性成分的先河，也是天然药物化学初级阶段开始形成的标志。随着有机化学和天然药物化学的逐步发展，诸如吐根碱、马钱子碱、土的宁、奎宁、麻黄碱、咖啡因、阿托品、洋地黄毒苷和苦杏仁苷等具有生物活性的单体化合物陆续从植物中被发现。

20 世纪 50 年代，磺胺类化合物等合成药物得到爆发性发展，使这一时期成为化学合成药物的黄金时代，而天然药物化学研究进入低潮。然而，一些

较严重的药源性损害不断涌现，其中影响最大的是 20 世纪 60 年代初震惊世界的德国“反应停”事件，造成万例以上的短肢畸胎。当年的“反应停”是沙利度胺（thalidomide）的外消旋化合物，用以治疗妊娠呕吐，随后的研究发现其 R 型异构体具有良好的镇静和止吐作用，而 S 型异构体则具有强烈的致畸作用。由此，各国纷纷加强药品监管，严格新药研究中对毒性实验的要求，导致新药上市数量急剧减少，研究费用增加，于是人们开始重新重视经千百年临床实践检验的天然药物。而青霉素的偶然发现和成功上市不但扩大了天然药物的研究范同，同时也加快了其发展速度。

1952 年从印度民间草药蛇根木的根中发现了具有较高治疗指数的降压药利血平（reserpine），1954 年确定其结构，1956 年完成全合成，被认为是现代天然药物化学研究兴盛的开始。1958 年美国科学家从长春花中发现具有抑制肿瘤细胞微管聚合活性的长春碱（vinblastine），随后又发现了长春新碱（vincristine），1963 年投入市场，给美国制药企业带来了 3000 万美元的年销售收入。1969 年美国科学家从太平洋红豆杉中分离得到紫杉醇，1971 年确定结构，1992 年美国 FDA 批准其用于临床治疗卵巢癌和乳腺癌，紫杉醇被誉为 20 世纪最令人瞩目的抗肿瘤药物。

二、我国天然药物化学发展概况

我国古代本草著作中记载着许多关于中药、天然药物化学成分研究的描述。例如，明代李挺的《医学入门》（1575 年）记载了用发酵法从五倍子中制备没食子酸的全过程，是世界上最早制得的有机酸，比瑞典化学家舍勒的发明早了二百多年。又如关于樟脑的记载在我国最早见于 1170 年洪遵著的《集验方》一书，《本草纲目》中很详细地描述了用升华法制备、纯化樟脑的过程，后由马可·波罗传到欧洲，而欧洲直到 18 世纪下半叶才提取出樟脑纯品。由此可见，古代中国的医药化学与其他自然科学一样，在世界处于领先地位，故有“医药化学源于中国”的高度评价。

尽管我国中医药理论博大精深、蕴涵丰富并且有着悠久的历史，但直到 20 世纪 20 年代，我国天然药物化学先驱赵承嘏先生等科学家才开始运用近代化学方法研究中药、天然药物，先后对延胡索、防己、贝母等多种中药中的

有效成分进行研究，其中成就最大的是对麻黄碱的研究。1923 年，我国现代药理学先驱陈克恢先生从麻黄中分离出麻黄碱纯品，并通过药理作用和临床疗效的研究证实其具有平喘作用，使麻黄碱成为世界范围治疗哮喘病的常用药物，同时奠定了我国天然麻黄碱制药工业的基础。在最初的三四十年中，我国科学家虽然在中草药有效成分和药理作用方面开展了一些艰苦的工作，但突破性成果不多。

新中国成立后，“中西医结合创造新医学、新药学”和“中药现代化”的号召推动天然药物化学进入了蓬勃发展的新时代。一方面，我国科学家利用丰富的药用植物资源生产出麻黄素、芦丁、洋地黄毒苷、小檗碱等天然化学药物。另一方面，逐步实现了地高辛、阿托品、长春碱、长春新碱等依赖于进口的药物的自给自足；对于合成激素的原料药薯蓣皂苷元，则不仅满足国内需求，还有大量出口。

在天然创新药物的研发方面，从民间草药中开发出岩白菜素、川楝素、鹤草酚、羟基喜树碱等；利用我国传统种草药研制出青蒿素、三尖杉酯碱、山莨菪碱、齐墩果酸、石杉碱甲等，还通过结构修饰和改造生产出常咯啉、联苯双酯等、对我国创新药物的发展产生深远的影响。此外，我国的小檗碱、四氢帕马丁、山莨菪碱、天麻素、咖啡因等一些天然药物已经能够实现工厂半合成、全合成供药。

三、天然药物化学研究的发展趋势

随着现代科学技术的进步，天然药物化学得到了长足的发展。过去，一个天然化合物从天然药物中分离、纯化，到确定结构需要很长的时间，测定一个化合物的结构时，往往需要用化学方法进行降解或制成适当衍生物进行比较才可能确认，因此对样本的需求量较大，一般需要至少几百毫克甚至几克的纯化合物，十几毫克乃至几十毫克的物质往往难以确定结构。以吗啡为例，1804—1806 年由德国学者发现，1925 年提出结构，1952 年人工合成。其间经历了约 150 年的时间。

近几十年来，随着各种新的色谱学分离技术和光谱学分析鉴定方法的不断发现和利用，天然药物化学的研究速度和水平得到了很大的提高。仅以生

生物碱类成分为例,从第一个生物碱吗啡分离出来到确定结构的 150 年间发现生物碱的总数为 950 种,1952—1962 年 10 年间发现的新生物碱的总数为 1107 种,而 1962—1972 年发现新生物碱 3443 种,又是前 10 年的 3 倍,1972—1987 年发现新生物碱 4500 多种。目前生物碱总数已超过 1 万种。

色谱技术的发展极大地推动和加快了复杂天然产物的分离纯化进程,过去由于技术手段限制研究甚少的水溶性成分、不稳定成分、微量成分以及生物体内源性生理活性物质的研究方法日趋成熟,一些具有较强生物活性的物质逐渐被发现。如从药用植物瑶山润楠茎枝的乙醇提取物中分离得到 1 个与腺苷偶联的微量三萜苷类成分,体外抗炎活性试验显示其具有显著的抑制大鼠巨噬细胞释放活性。而蚕蛾醇的分离鉴定可以作为超微量生理活性物质研究的一个典型例子,研究者从 50 万只蚕蛾中才得到 12mg 蚕蛾醇 NABS 衍生物,这种雌性微量的信息素即对蚕的雄性成虫具有明显的诱引活性。

在天然化合物的结构鉴定中,随着高分辨质谱(HR-MS)、二维核磁共振(2D-NMR)、X 射线单晶衍射等在仪器性能和测试技术方面的不断完善,化学方法已降至次要地位,成为辅助手段,只需要几毫克的样品量就可以借助仪器完成结构测定工作。

相对分子质量在 1000 以下的大多数天然化合物甚至单用 NMR 技术就可以决定其结构,有的微量成分,相对分子质量虽然很大,结构也相当复杂,但如果能够培养好的单晶,单独采用 X 射线单晶衍射的方法就可以确定其分子结构。沙海葵毒素(palytoxin)的结构确定就是一个典型的例子,沙海葵毒素分子式 $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$, 平均相对分子质量高达 2580, 含有 64 个不对称碳原子,如此复杂的庞大分子,从 1974 年分离得到纯品(60kg 原料得到几毫克)到 1981 年确定其平面结构仅用了不到 10 年的时间。

在自然界蕴涵的生物资源中寻找天然药物分子或先导化合物始终是天然药物研究的领域,结构新颖的活性天然化合物一直是创新药物先导化合物的主要来源之一。

色谱一波谱联用技术[液相色谱—质谱(HPLC-MS、HPLC-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,可以在微克级水平高效、快速的识别、鉴定并有针对性地获