



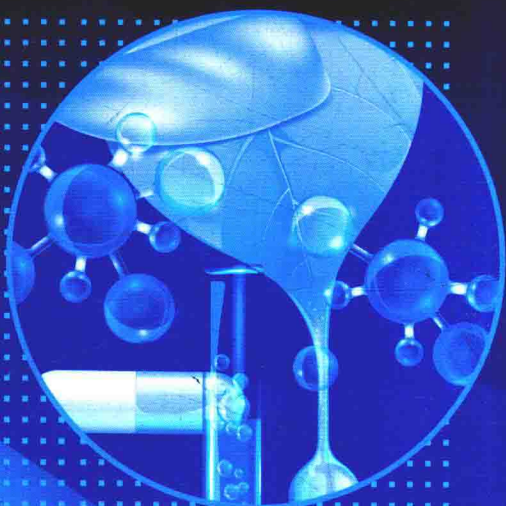
普通高等教育“十三五”规划教材

天然药物化学

杨俊杰 吕平 主编



TIANRAN YAOWU HUAXUE



化学工业出版社

十三五

普通高等教育“十三五”规划教材

天然药物化学

杨俊杰 吕平 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书体现了培养具有较强社会适应能力和竞争能力的高素质应用型人才的培养目标,重点突出实践能力的培养。其内容包括绪论、天然药物化学成分的提取与分离、糖类和苷类、醌类、苯丙素类、黄酮类、萜类和挥发油类、皂苷类、强心苷类、生物碱类、其他类、植物提取物、天然药物活性成分的研究等内容。根据当前天然药物化学的发展趋势,在传统教学内容中增添了海洋天然药物、中药标准提取物等内容,紧跟学术研究前沿,同时又与生产一线接轨。

本书可作为应用型本科、高职高专院校制药工程、药学、中药及相关类专业的教材,也可供执业药师考试、自学、成人教育等参考。

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学/杨俊杰,吕平主编. —北京:化学工业出版社, 2018.7

ISBN 978-7-122-32120-6

I. ①天… II. ①杨…②吕… III. ①生物药-药物化学 IV. ①R284

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第096820号

责任编辑:蔡洪伟

文字编辑:陈雨

责任校对:边涛

装帧设计:王晓宇

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)

印刷:北京市振南印刷有限责任公司

装订:北京国马印刷厂

787mm×1092mm 1/16 印张16 $\frac{3}{4}$ 字数444千字 2018年9月北京第1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:42.00元

版权所有 违者必究

编写人员名单

主 编 杨俊杰 (信阳农林学院)

吕 平 (天津职业大学)

副 主 编 白润娥 (河南农业大学)

史文玉 (天津职业大学)

姜 华 (河南科技大学)

参 编

孙 萌 (信阳师范学院)

吴汉夔 (安阳师范学院)

陈 重 (信阳农林学院)

丁 辉 (黄河科技学院)

郝鹏飞 (南阳理工学院)

曹卫忠 (天津渤海职业技术学院)

前言

随着高等教育进入以结构调整、质量提升为核心的内涵式发展阶段，以本科教育为主，面向区域经济社会，以学科为依托，以应用型专业教育为基础，以社会人才需求为导向，培养高层次应用型人才的应用型本科教育应运而生。为了适应制药类专业应用型本科教育的快速发展和教学改革的需要，加强教材建设，提高教材质量，由化学工业出版社策划组织，由全国多所高等院校合作编写本书，供制药技术及其相关专业使用，也可供教学科研参考。

本书共有 13 个部分，包括绪论、天然药物化学成分的提取与分离、糖类和苷类、醌类、苯丙素类、黄酮类、萜类和挥发油类、皂苷类、强心苷类、生物碱类、其他类、植物提取物、天然药物活性成分的研究。

本书在内容编写方面紧扣应用型本科教育制药类专业培养目标，以“应用型”为需求，以岗位为导向，突出实用性。编写过程中紧跟天然药物化学研究前沿。在原有天然药物化学成分分类的基础上，增加海洋类药物。针对目前中药标准提取物的兴起和不断发展壮大，专门增加中药标准提取物章节，弥补了传统教学对新兴产业的不足。

本书绪论、项目 1 由杨俊杰编写，项目 2 由吕平、史文玉和曹卫忠共同编写，项目 3 由白润娥编写，项目 4 和项目 9 由姜华编写，项目 5 由陈重编写，项目 6 由吴汉夔编写，项目 7 和项目 8 由孙萌编写，项目 10 由丁辉编写，项目 11 和项目 12 由郝鹏飞编写。

由于编者水平有限，本书不足之处在所难免，真诚希望读者批评指正。

编者

2018 年 2 月

绪论	1	1.3.3 凝胶色谱	32
任务 0.1 天然药物化学研究的目的 与意义	2	1.3.4 大孔树脂色谱	34
0.1.1 促进天然药物的开发和利用	2	1.3.5 离子交换色谱	35
0.1.2 控制天然药物及其制剂的质量	3	1.3.6 高效液相色谱	38
0.1.3 探索天然药物预防、治疗 疾病的机理	3	1.3.7 气相色谱	39
任务 0.2 天然药物化学发展沿革	4	技能实训 1.1 薄层色谱练习	40
0.2.1 初步形成时期	5	技能实训 1.2 纸色谱练习	41
0.2.2 快速发展时期	5	技能实训 1.3 柱色谱练习	41
0.2.3 全面飞跃发展时期	5	项目小结	42
0.2.4 高速发展全盛时期	6	复习思考题	42
0.2.5 我国天然药物化学研究 的发展概况	6	项目 2 糖类和苷类	43
任务 0.3 天然药物化学各类成分简介	7	任务 2.1 糖类	43
0.3.1 天然药物化学成分的分类	7	2.1.1 结构与分类	44
0.3.2 天然药物化学成分的简介	7	2.1.2 理化性质	48
技能实训 天然药物化学实验的基本要求	9	2.1.3 检识	49
项目小结	10	任务 2.2 苷类	50
复习思考题	10	2.2.1 分类	50
项目 1 天然药物化学成分的提取与分离 ..	11	2.2.2 理化性质及检识	52
任务 1.1 天然药物化学成分的提取	11	任务 2.3 糖类和苷类的提取分离	55
1.1.1 溶剂提取法	11	2.3.1 糖类的提取分离	55
1.1.2 水蒸气蒸馏法	14	2.3.2 苷类的提取分离	56
1.1.3 超声波提取法	14	任务 2.4 苷类的结构研究	57
1.1.4 微波提取法	15	2.4.1 组成苷的苷元和糖的鉴定	57
1.1.5 超临界萃取技术	16	2.4.2 确定苷键的构型	58
任务 1.2 天然药物化学成分的分离	17	2.4.3 确定糖和糖之间、糖与苷元之 间的连接位置	61
1.2.1 系统溶剂法	17	2.4.4 苷中糖与糖之间连接 顺序的确定	61
1.2.2 两相溶剂萃取法	17	任务 2.5 苷类实例——氰苷	62
1.2.3 结晶法	19	2.5.1 主要化学成分的结构、性质	62
1.2.4 沉淀法	20	2.5.2 苦杏仁苷的提取分离方法	62
1.2.5 膜分离法	21	技能实训 黄芪多糖的提取分离	63
1.2.6 升华法	21	项目小结	65
1.2.7 分馏法	21	复习思考题	65
任务 1.3 色谱分离法	22	项目 3 醌类	66
1.3.1 吸附色谱	22	任务 3.1 醌类的生物活性及结构类型	67
1.3.2 分配色谱	29	3.1.1 生物活性	67

3.1.2 结构类型	67	5.1.1 生物活性	110
任务 3.2 醌类的理化性质	71	5.1.2 结构类型	111
3.2.1 一般性状	71	5.1.3 存在形式	114
3.2.2 升华性	71	任务 5.2 黄酮类的理化性质	114
3.2.3 溶解性	71	5.2.1 性状	114
3.2.4 酸碱性	72	5.2.2 溶解性	115
任务 3.3 醌类的提取与分离技术	73	5.2.3 酸碱性	116
3.3.1 提取技术	73	5.2.4 显色反应	116
3.3.2 分离技术	74	任务 5.3 黄酮类的提取与分离技术	118
任务 3.4 醌类的检识技术	75	5.3.1 提取技术	118
3.4.1 化学检识技术	75	5.3.2 分离技术	119
3.4.2 色谱检识技术	78	任务 5.4 黄酮类的检识与结构测定	122
3.4.3 波谱检识技术	78	5.4.1 色谱技术检识黄酮类化合物	122
3.4.4 检识实例——大黄酚的 结构测定	82	5.4.2 波谱技术测定黄酮类 化合物结构	123
任务 3.5 醌类中药实例	82	任务 5.5 黄酮类实例	128
3.5.1 大黄	82	5.5.1 黄芩	128
3.5.2 丹参	84	5.5.2 银杏	129
技能实训 虎杖中蒽醌的提取分离与检识 ..	85	5.5.3 葛根	130
项目小结	87	技能实训 槐米中芸香苷及槲皮素的提取 分离与检识	131
复习思考题	87	项目小结	133
项目 4 苯丙素类	88	复习思考题	133
任务 4.1 简单苯丙素	89	项目 6 萜类和挥发油类	134
4.1.1 结构分类	89	任务 6.1 萜类	134
4.1.2 提取分离	90	6.1.1 结构和分类	135
任务 4.2 香豆素	90	6.1.2 理化性质	143
4.2.1 概述	90	6.1.3 提取分离	145
4.2.2 结构与分类	91	6.1.4 检识与结构测定	146
4.2.3 理化性质	93	6.1.5 提取分离实例	146
4.2.4 提取分离	96	任务 6.2 挥发油类	148
4.2.5 检识	97	6.2.1 概述	148
4.2.6 中药实例	97	6.2.2 组成与分类	148
任务 4.3 木脂素类	99	6.2.3 理化性质	149
4.3.1 结构类型	100	6.2.4 提取分离技术	150
4.3.2 理化性质	104	6.2.5 鉴定	153
4.3.3 提取分离	104	6.2.6 中药实例	154
4.3.4 检识	104	技能实训 丁香中挥发油的提取分 离与检识	156
4.3.5 中药实例	105	项目小结	158
技能实训 4.1 秦皮中七叶苷、七叶内酯的 提取、分离和鉴定	106	复习思考题	158
技能实训 4.2 补骨脂中补骨脂素和异补骨脂 素的提取、分离和鉴定 ..	107	项目 7 皂苷类	159
项目小结	108	任务 7.1 概述	159
复习思考题	108	7.1.1 生物活性	160
项目 5 黄酮类	109	7.1.2 结构类型	161
任务 5.1 黄酮类的生物活性及结构类型 ..	110	任务 7.2 皂苷类的理化性质	164

7.2.1 性状及溶解性	164	9.2.3 吡啶衍生物	191
7.2.2 表面活性作用	164	9.2.4 萜萜烷衍生物	192
7.2.3 溶血作用	164	9.2.5 喹啉类生物碱	193
7.2.4 沉淀反应	165	9.2.6 异喹啉类生物碱	193
7.2.5 水解反应	165	9.2.7 吲哚酮类生物碱	194
7.2.6 颜色反应	165	9.2.8 喹唑啉类生物碱	194
任务 7.3 皂苷类的提取分离	166	9.2.9 咪唑类生物碱	194
7.3.1 提取技术	166	9.2.10 吲哚类生物碱	195
7.3.2 分离技术	167	9.2.11 嘌呤类生物碱	195
7.3.3 检识技术	168	9.2.12 大环类生物碱	195
任务 7.4 中药实例	170	9.2.13 萜类生物碱	195
7.4.1 甘草	170	9.2.14 甾体类生物碱	196
7.4.2 人参	172	任务 9.3 生物碱的理化性质	196
技能实训 穿山龙中甾体皂苷元的提 取分离与检识	174	9.3.1 性状	196
项目小结	176	9.3.2 旋光性	197
复习思考题	176	9.3.3 溶解性	197
		9.3.4 酸碱性	198
		9.3.5 沉淀反应	201
		9.3.6 显色反应	201
项目 8 强心苷类	177	任务 9.4 生物碱的提取与分离技术	202
任务 8.1 强心苷类的结构与分类	178	9.4.1 提取技术	202
8.1.1 强心苷元部分	178	9.4.2 分离技术	203
8.1.2 糖部分	178	任务 9.5 生物碱的检识与结构测定	205
任务 8.2 强心苷类的理化性质	180	9.5.1 检识	205
8.2.1 性状	180	9.5.2 结构测定	207
8.2.2 溶解性	180	任务 9.6 生物碱实例	208
8.2.3 水解性	181	9.6.1 麻黄	208
任务 8.3 强心苷类的提取分离	181	9.6.2 喜树	210
8.3.1 提取技术	182	9.6.3 黄连	211
8.3.2 分离技术	182	9.6.4 苦参	213
任务 8.4 强心苷类的检识	183	9.6.5 川乌	214
8.4.1 化学检识技术	183	9.6.6 洋金花	216
8.4.2 色谱检识技术	184	9.6.7 防己	218
任务 8.5 中药实例——毛花洋地黄	185	技能实训 9.1 盐酸小檗碱的提取分 离与检识	218
8.5.1 成分介绍	185	技能实训 9.2 防己中粉防己碱的提取 分离与检识	221
8.5.2 提取工艺	185	项目小结	223
技能实训 夹竹桃强心苷的提取 分离与鉴定	186	复习思考题	223
项目小结	187		
复习思考题	188		
		项目 9 生物碱类	189
		任务 9.1 概述	189
		9.1.1 定义	190
		9.1.2 分布与存在形式	190
		9.1.3 生物活性	190
		任务 9.2 生物碱的分类	190
		9.2.1 有机胺类生物碱	190
		9.2.2 吡咯烷类生物碱	191
		9.2.3 吡啶衍生物	191
		9.2.4 萜萜烷衍生物	192
		9.2.5 喹啉类生物碱	193
		9.2.6 异喹啉类生物碱	193
		9.2.7 吲哚酮类生物碱	194
		9.2.8 喹唑啉类生物碱	194
		9.2.9 咪唑类生物碱	194
		9.2.10 吲哚类生物碱	195
		9.2.11 嘌呤类生物碱	195
		9.2.12 大环类生物碱	195
		9.2.13 萜类生物碱	195
		9.2.14 甾体类生物碱	196
		任务 9.3 生物碱的理化性质	196
		9.3.1 性状	196
		9.3.2 旋光性	197
		9.3.3 溶解性	197
		9.3.4 酸碱性	198
		9.3.5 沉淀反应	201
		9.3.6 显色反应	201
		任务 9.4 生物碱的提取与分离技术	202
		9.4.1 提取技术	202
		9.4.2 分离技术	203
		任务 9.5 生物碱的检识与结构测定	205
		9.5.1 检识	205
		9.5.2 结构测定	207
		任务 9.6 生物碱实例	208
		9.6.1 麻黄	208
		9.6.2 喜树	210
		9.6.3 黄连	211
		9.6.4 苦参	213
		9.6.5 川乌	214
		9.6.6 洋金花	216
		9.6.7 防己	218
		技能实训 9.1 盐酸小檗碱的提取分 离与检识	218
		技能实训 9.2 防己中粉防己碱的提取 分离与检识	221
		项目小结	223
		复习思考题	223
		项目 10 其他类	224
		任务 10.1 有机酸	224
		10.1.1 结构与分类	225
		10.1.2 理化性质	225
		10.1.3 提取分离	226
		10.1.4 检识方法	226
		10.1.5 中药实例——金银花	226
		任务 10.2 鞣质	227

10.2.1	结构与分类	228	11.2.3	分析检测技术	241
10.2.2	理化性质	229	11.2.4	植物提取物标准化的现状	241
10.2.3	提取分离	229	任务 11.3	植物提取物实例	242
10.2.4	检识方法	230	11.3.1	银杏提取物	242
10.2.5	中药实例——五倍子	231	11.3.2	大豆异黄酮	243
任务 10.3	氨基酸和蛋白质	231	11.3.3	当归提取物	244
10.3.1	氨基酸	231	11.3.4	贯叶连翘提取物	244
10.3.2	蛋白质	232	11.3.5	月见草提取物	245
任务 10.4	海洋天然药物	232	项目小结	246	
10.4.1	简介	232	复习思考题	246	
10.4.2	海洋天然药物研究概况	232			
10.4.3	海洋天然药物的主要 化学类型	233	项目 12 天然药物活性成分的研究	247	
任务 10.5	动物药	235	任务 12.1	天然药物活性成分的研究过程	247
10.5.1	基本概况	235	任务 12.2	天然药物活性成分的研究方法	247
10.5.2	常用动物药举例	235	12.2.1	选定目标	247
任务 10.6	矿物药	237	12.2.2	天然药物化学成分的预试验	249
10.6.1	简介	237	12.2.3	中药活性成分的筛选	250
10.6.2	矿物药的成分及检测	237	任务 12.3	天然药物有效成分结构测定 和结构修饰	252
项目小结	238		12.3.1	天然药物有效成分结构测 定的一般步骤	252
复习思考题	238		12.3.2	天然药物有效成分结构测 定的主要方法	252
			12.3.3	结构改造	253
项目 11 植物提取物	239		技能实训	天然药物化学成分预试验	255
任务 11.1	植物提取物概述	239	项目小结	257	
11.1.1	植物提取物的定义	239	复习思考题	257	
11.1.2	植物提取物的分类	240	参考文献	258	
任务 11.2	植物提取物发展状况	240			
11.2.1	行业发展概况	240			
11.2.2	提取技术	241			

绪论

知识目标

- 熟悉天然药物化学的研究对象、任务和目的，天然药物化学成分种类；
- 了解国内外研究天然药物化学有效成分的概况和发展趋势；
- 掌握有效成分、无效成分、有效部位、有效部位群的概念。

技能目标

- 能够正确区分天然药物化学中的有效成分和无效成分。

知识点

- 天然药物化学； 有效成分； 无效成分； 天然药物化学成分的分类。

案例导入

疟疾与青蒿素

2015年，我国科学家屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖，以表彰她在青蒿素(artemisinin)上的伟大贡献，成为我国首位获得该奖的科学家。斯坦福大学教授露西·夏皮罗在评价屠呦呦教授的贡献时说：“屠呦呦的这一发现，在100多个国家拯救了无数人的生命，尤其是儿童的生命！”据世界卫生组织最新的统计数据，世界上约有2.5亿人感染疟疾，将近100万人因感染疟原虫而死亡。如果没有屠呦呦发现的青蒿素，那么2.5亿疟疾感染者中将有更多的人无法生存下来。而这一发现的灵感起源于我国古代东晋时期名医葛洪所著的《肘后备急方》，是古老的中医药给人类的一份礼物。青蒿素是天然药物化学研究的杰出成果，是我国科学家在疟疾治疗上对人类的巨大贡献。

天然药物化学是运用现代科学理论与方法研究天然药物化学成分的一门学科。其研究对象是天然药物中具有生物活性或者能够预防、治疗疾病的化学成分，即有效成分。研究内容包括各类天然药物化学成分的化学结构、理化性质、提取、分离、检识以及结构鉴定。

天然药物是药物的一个重要组成部分。自古以来，人类在长期与疾病作斗争的过程中，对天然药物的应用积累了丰富的经验。在我国，天然药物主要指中药，是我国民族医学的重要组成部分，也是全人类的宝贵财富。

天然药物来自植物、动物、矿物等自然界中存在的有药理活性的天然产物，并以植物来源为主，种类繁多。我国明代李时珍所著《本草纲目》中记载1892种，现代出版的《中药

大辞典》中记载中药多达 6008 种。随着科学技术的进步和人们对天然药物研究的不断深入,天然药物的种类也在不断增加。在过去的几十年间,大约 1 万多种海洋天然产物被发现,其中有重要生物活性并已申请专利的新化合物约 300 多种。伴随生命科学的发展,许多内源性生理活性物质也正在不断地揭示出来,同时人们运用细胞、酶、受体等分子水平以及基因调控等现代手段构建的新的生物活性测试体系被广泛应用,将来会有更多天然药物被发现和应用。

天然药物化学成分复杂,其中具有生物活性的称为有效成分,无生物活性的称为无效成分,如普通的蛋白质、糖类、油脂、树脂以及叶绿素等。但是有效成分和无效成分的划分不是一成不变的。一些过去认为是无效成分的化学物,如多糖、多肽、鞣质等,现代研究发现具有新的生物活性,而过去认为的有效成分,经过进一步的深入研究,其用途和药效发生了改变。例如,麝香中抗炎的有效成分过去认为是麝香酮(musk ketone),所以人工麝香的主要成分是化学合成麝香酮,而近些年研究发现,抗炎的有效成分是多肽(polypeptide)。天然药物中的有效成分很少是单一成分,大多是同一类型的多种成分,或者多个成分类型。人们把主要有效成分或者结构近似的一类成分称为“有效部位”,如总黄酮、总皂苷、总生物碱等。主要有效部位合称为“有效部位群”。

任务 0.1 天然药物化学研究的目的是与意义

0.1.1 促进天然药物的开发和利用

(1) 扩大药源, 寻找替代品

天然药物来源于天然产物的提取和分离,而天然产物往往会受到土壤、气候、生长环境等多种因素制约,直接影响到天然药物的开发和推广。通过天然药物化学成分的研究,可以确定其有效成分的结构、理化性质和鉴别方法,可以从近缘关系的科属植物或者其他植物中寻找替代品,从而扩大药源。例如小檗碱(berberine)最初从毛茛科黄连中提取,后来从小檗科、芸香科、防己科等植物中分离得到,目前小檗碱提取物主要来自小檗科的三颗针和芸香科的黄柏,而不是黄连。具有抗癌活性的石蒜碱(galanthidine)、伪石蒜碱(pseudolycorine)及抗胆碱酯酶药加兰他敏(galanthamine)最初从石蒜科石蒜属几种植物的鳞茎中提取,后来发现水仙属水仙中也含有此成分,后者成为新的原料来源。

(2) 结构改造或合成, 降低毒副作用并提高疗效

古柯叶中有效成分古柯碱(erythroxyline)具有很强的局部麻醉作用,但毒性大,容易成瘾。后来经过结构改造,合成了普鲁卡因(procaine),其结构比古柯碱简单,毒性远低于古柯碱,成为目前临床广泛使用的麻醉药。山油柑碱(acronine)来源于瑞香科植物山油柑或包瑞山油柑等植物,对目前临床使用的化疗药物不敏感的髓性白血病 C-1498、浆细胞骨髓瘤 X-5563 等多种肿瘤均有抑制作用,但溶解性差,采用胶囊给药后,药效不稳定。后来将其做成乙酰山油柑碱过氯酸盐,溶解度增加 100 倍,药效也比原来稳定很多。由秋水仙碱(colchicine)结构改造得到的秋水仙酰胺,抗癌效果不变,但毒性仅为原来的 1/10~1/20。

(3) 制备制药原料和中间体, 开发新药

从天然药物中提取制备制药的原料和中间体,可以缩短生产周期,降低生产成本。例如从薯蓣科多种植物中提取的薯蓣皂苷类成分是合成甾体类药物的原料。

从天然药物中筛选生物活性成分和先导物用于研制新药是世界各国新药研究中公认的有效途径之一,已经取得许多重大成果。

从天然药物中筛选具有生物活性的成分是国内外新药研发的重要途径之一。有些有效成分由于生物活性不太强,或者毒副作用较大,或者结构复杂,或者药用资源太少等因素,不能直接开发成新药,可以通过结构改造、化学合成等方法来完成。例如,抗癌活性显著的紫杉醇(paclitaxel),最初发现存在于美国太平洋西北沿岸的红豆杉树皮中,但是生长得十分缓慢,数量有限且其中有效成分的含量非常低,治疗一个病人需要6棵百年树龄的红豆杉,且美国严禁砍伐。后来在我国云南发现了具有同样药用价值的中国红豆杉,由于保护不力,滥砍盗伐严重,几乎造成原始红豆杉林灭绝。现在紫杉醇以及它的抗癌同源衍生物可以通过其前体进行化学半合成制得。

0.1.2 控制天然药物及其制剂的质量

(1) 天然药物及其制剂的质量控制

天然药物特别是植物药,其质量受到品种、产地、栽培条件、采收、贮藏、加工等因素影响,所含有效成分含量差异很大,例如甘肃产的当归和云南产的当归,山西产的黄花蒿和广西产的黄花蒿等。即使同一品种,采收季节、采收时期不同,含量也不同,例如麻黄中的麻黄碱(ephedrine)在春季含量较低,8~9月含量最高,随后又逐渐降低;曼陀罗中的莨菪碱(hyoscyamine),清晨叶片中含量最高,傍晚根中含量最高。因此,只有对天然药物中有效成分进行有效控制,才能确保药物的有效性。如果能确定其有效成分,则应以其有效成分为指标,建立定性鉴别和含量测定的方法,以此来控制质量;如果其有效成分还不清楚,可以采用该主要化学成分或标志性化学成分为指标进行。

天然药物制剂中,除了可以控制有效成分外,如果有效成分含量过低,还可以控制有效部位,例如总皂苷、总生物碱等。

由于天然药物成分复杂,单一的指标难以全面控制其质量,近些年,我国逐步采用指纹图谱来控制天然药物和制剂的质量。常用的有红外指纹图谱、高效液相指纹图谱、气相指纹图谱等。制剂中注射剂首先采用了气相指纹图谱技术来控制质量。

(2) 天然药物制剂过程质量监控

天然药物制剂过程中采取的提取、分离、浓缩、干燥、灭菌等步骤都和其化学成分的理化性质密切相关。只有在原料药的化学成分性质清楚的情况下,才能有针对性地进行制剂工艺、剂型的设计,参数的优化。

0.1.3 探索天然药物预防、治疗疾病的机理

(1) 揭示天然药物的药物代谢及疗效作用机理

通过采用科技手段对天然药物有效成分在人体内进行吸收、分布、代谢等过程进行追踪,可以揭示其药效学机理。如芍药中主要有效成分为芍药苷(paeoniflorin),具有镇痛、镇静、解痉等作用,经人肠道厌氧型细菌代谢,产生芍药苷代谢素(paeonimetabolin)-I以及微量的芍药苷代谢素-II和芍药苷代谢素-III等。现代药理学试验表明主要发挥生物学效应的为芍药苷代谢素-I。研究证明含有白芍的药物,如芍药甘草汤、四物汤以及单品芍药苷等,经口服给药后,发挥疗效的主要活性成分均为芍药苷代谢素-I。

传统中药人参,药理学研究已经证明其主要有效成分人参皂苷(ginsenoside)具有增强免疫力、延缓衰老、抗肿瘤等多种生物活性。但早期的研究表明人参皂苷等在体内的生物利用度非常低,和其药效作用不相符。后来研究证明:原人参三醇型皂苷经过肠道代谢降解为M8和M11,后又代谢为M4,原人参二醇型皂苷先代谢为M1,后转化成M12,这些代谢产物能够进入血液中发挥生物活性。从而证实了人参的药理作用机理。

(2) 探索中药防病治疗疾病的原理、阐明中药的药效物质基础及复方配伍机理

近些年关于中医药的争议不断，焦点就是中医药是如何治疗疾病的。如何用现代科学手段来阐述中医药治病救人的机理，是关系到中医药存亡的关键所在。通过对中药进行有效成分的研究，不仅可以阐明中药产生功效的究竟为何物，也为探索中药防治疾病的原理提供了前提和物质基础。

① 迄今为止一些常用中药的药效物质基础已经基本阐明。中医认为麻黄具有发汗解表、宣肺平喘、利水消肿的功效。现代研究表明，其发汗散寒的有效成分是挥发油成分 α -松油醇(α -terpineol)，其平喘的有效成分是麻黄碱(ephedrine)和去甲麻黄碱(norpseudoephedrine)，其利水的有效成分则是伪麻黄碱(pseudoephedrine)。车前子具有利水通淋、渗湿止泻、清肝明目、清热化痰的功效，现代研究发现，其主要有效成分是类叶升麻苷(acteoside)，它具有血管紧张素酶抑制活性和利尿作用。

② 对于中药的化学成分与中药药性之间的关系探讨。研究发现，温热药附子、吴茱萸、细辛、丁香等都含有消旋去甲乌药碱，此成分为 β -受体激动剂，具有加强心肌收缩力，加快心率，促进脂肪、糖代谢等一系列作用，这些作用与热性药的药性基本一致，故推测去甲乌药碱可能是“热性”中药的物质基础。

③ 复方配伍是中医用药的特点之一。中药配伍中可能存在一种中药有效成分与它种中药有效成分在药理作用方面的相互作用，也可能存在着一种中药有效成分与它种中药有效成分之间产生物理的或化学的相互作用。一般来说，后者常发生在中药方剂的煎煮或其他剂型制备过程中，从而使方剂中的有效成分无论在质的方面还是在量的方面都与单味药有所改变。

生脉散为中医古典精方，古代医家用于抢救热伤元气、脉微欲绝等危重病人。经研究，其三味药单用均不如复方。以红参-麦冬-五味子(1:3:1.5)水煎，发现生成一种新物质，经结构测定为5-羟甲基糠醛(5-HMF)，该物质在三味药中只有五味子少量含有，药效试验表明5-HMF具有抗心肌缺血作用，可代表生脉散的疗效。

甘草与甘遂属于中药“十八反”之一。现代研究表明，煎煮过程中，甘草的有效成分甘草皂苷(glycyrrhizin)能够增加甘遂毒性成分的溶出，使其毒性增加。人参白虎汤中人参或知母单用都可降低血糖，而两者同用降糖作用不如单用，但与无降糖作用的石膏配伍反而能增强降糖作用。

目前，尚有许多复方配伍机理未能说明，还需要进一步深入研究。

任务 0.2 天然药物化学发展沿革

人类对天然药物的发现和利用有着相当长的历史，在寻觅和利用天然产物的过程中，发现了天然药物。伴随着人类的进步，人们逐渐有意识地对天然药物进行加工和利用。早在2000多年前，人们就利用大米或其他粮食为原料，煮熟后加麦芽作为糖化剂制造出饴糖。我国明代医书《医学入门》(1575)就记载了用发酵法从五倍子中制备没食子酸，明代《本草纲目》(1596)中记载了升华法提纯樟脑的过程。

西方国家对有机化学成分的研究起源于18世纪。瑞典药剂师卡尔·威尔海姆·舍勒(Carl Wilhelm Scheele)是近代有机化学的奠基人之一。1768年，他从植物中发现酒石酸，并于1769年化学合成得到，成为现代有机化学研究的开端。19世纪初，法国药学家Derosone(1804)和德国药学家Serturmer(1805)先后自鸦片中提取分离得到镇痛有效成分吗啡(morphine)，拉开了天然药物化学现代研究的序幕。

经过200多年的发展，天然药物化学的发展取得了显著的进步，取得了众多重大成果。

人们对天然药物化学的研究，可划分为以下几个阶段。

0.2.1 初步形成时期

18世纪初到19世纪末，是天然药物化学研究的初步形成时期。此时期的研究技术简单、设备简陋，分析所需要样品量大，发展缓慢。

(1) 提取分离技术简单

此时期内主要采用的是基本的化学分离手段，如简单的萃取、蒸馏、结晶和升华等。例如，从尿液中提取尿素和尿酸（1775），从葡萄汁中分离酒石酸（1776），从酸奶中提取乳酸（1780），从甘蔗中提取蔗糖（1780），从鸦片中提取吗啡（1805），从金鸡纳树皮中提取奎宁（1820），从类脂中提取胆固醇（1825）等。

(2) 分析鉴定方法简单、精确度差

此时期的化学家创建元素分析法，能够测定天然药物的组成和含量，进而确定分子式和分子量，并通过化学降解和人工合成方法确定其分子结构。

(3) 实现了简单天然产物的人工合成

人们通过化学反应，能够合成简单的天然产物。如尿素（1828）、乙酸（1845）、油脂（1854）、糖类（1861）。

0.2.2 快速发展时期

20世纪的前50年，是天然药物化学研究的快速发展时期。新概念、新理论、新技术不断地被建立和完善。这门学科得到了划时代的发展。

(1) 提取分离技术有了重大进展

此时期内，天然药物化学的分离技术有了重大进展，理论日臻成熟。蒸馏原理、精馏原理、相似相溶原理、分配定律、离子交换、酸碱理论、络合理论、电泳等理论和技术已经广泛应用于天然药物化学研究中。

(2) 仪器设备先进、精密，分析微量化

此时期内，渗漉、蒸馏、精馏装置更加先进，吸附色谱、分配色谱、离子交换色谱、电泳和电渗析等技术开始应用于天然产物的提取和纯化；红外、紫外、核磁共振、X射线衍射、质谱等分析测试手段开始应用于分子结构的鉴定。例如，用柱色谱分离胡萝卜素和叶绿素（1931），流动液相色谱、吸附色谱、薄层色谱和纸色谱（1938）以及气相色谱（1952）陆续问世。

过去在测定一个化合物结构时，往往需要用化学的方法进行降解或制成适当的衍生物进行比较才有可能予以确认，一般需要至少几百毫克甚至几克的纯物质，这给含量普遍很低的天然化合物的研究带来了很大的不便。到了1930年，由于微量元素分析法的导入，试样量降至毫克水平，推进了天然成分的分析工作。随着红外光谱、核磁共振、质谱等新技术问世，结构研究工作趋向微量、快速和正确。新技术的应用使研究中药化学成分周期大大缩短。

(3) 大量新的天然药物化学成分被发现

此时期内，天然药物化学研究取得了众多成果。如发现了青霉素（1929），并且确定了其结构式（1954）；发现了性激素（1929~1935）、副肾上腺素（1932）、胆酸（1932）、胆固醇（1932）、链霉素（1944）、引诱激素（1939）、 β -蜕皮素（1943）、甲壳脱皮激素（1943）、链霉素（1939）、保幼激素（1944）等。

0.2.3 全面飞跃发展时期

20世纪70年代末，天然药物化学研究进入全面飞跃发展时期。

(1) 提取分离技术更加完善、效率显著提高

各种先进仪器配套联用,如高效液相色谱、气质联用、液质联用等先进技术应用于天然药物研究中。分析水平从微量级(百万分之一)降低到超微量级(千万分之一)。过去鉴定一种新的化学成分需要数月甚至数年,现在缩短为数天或数小时,研究周期大大缩短。

(2) 大量微量成分被发现

从水稻中发现了细胞分裂素(1963),并确定了其结构(1966);发现了酵母酶抑制剂(1969)、植物激素(1970,含量仅为百万分之一)、活性激素(1979)等。

0.2.4 高速发展全盛时期

自20世纪80年代以来,天然药物化学研究进入高速发展全盛时期。

(1) 分析检测仪器更为先进

随着计算机技术的飞速发展,各种先进的分离技术被应用于天然药物化学研究中。如提取分离中应用到各类精密先进的制备气相色谱、制备液相色谱、超临界萃取技术等;结构鉴定中,四大波谱技术档次更高、精密度更好。样品仅需数毫克,分析时间只需要数小时乃至数分钟就可完成。

(2) 研究对象更为广泛

人们将研究对象扩大到地球的各个角落,从平原到高寒高海拔地区,从陆地到海洋,从近海区到深海区。目前全世界37万多种植物中,开发的仅有5%;150多万种动物中,开发的仅有2%~4%;200多万种海洋生物中,开发的仅有1%~2%。近些年,海洋药物研究逐渐兴起,潜力巨大。

(3) 现代科技手段极大地推动了天然药物化学的研究与发展

特异性有机金属试剂的合成和高选择性反应的研究与开发,促使了高生物活性、高选择性及具有特殊功能的天然药物化学成分的全面人工合成。例如,新型碱(NaH, BuLi)、金属有机催化剂(Pa-Ph₃, Cu-Li)、Corey氧化剂(PCC)、2-碘酰基苯甲酸(2-iodoxybenzoic acid, IBX)、高效还原剂(H₃BLi)等。

生物合成和仿生合成等现代技术的应用,极大地促进了天然药物化学成分的合成途径开发。构效与活性关系的深入研究,使活性成分的筛选更具有针对性。

0.2.5 我国天然药物化学研究的发展概况

我国近现代对中药化学成分研究,开始于20世纪20年代,以麻黄碱的研究为代表。30年代从延胡索中分离出延胡索乙素(消旋四氢帕马汀, *dl*-四氢掌叶防己碱, *dl*-tetrahydropalmatine)、丁素(*l*-四氢黄连碱, *l*-tetrahydrocoptisine)、戊素(*dl*-四氢黄连碱 *dl*-tetrahydrocoptisine)等止痛成分。50年代建立大型天然麻黄素提取工业。据统计,我国科技工作者在80年代从中药中分离出800余个新成分,90年代以来每年约有100多种新成分被分离发现。例如:从陈皮中筛选出平喘作用的川陈皮素(nobiletin);橙皮苷(hesperidin);从紫金牛中分离出的岩白菜素(bergenin)可以替代磷酸可待因(codeine phosphate);在五味子化学结构的基础上合成出的联苯双酯(bifendate),是我国首创的一种治疗肝病的新药;从青蒿中分离出的青蒿素是一种新型的速效、低毒抗疟新药,为人类做出巨大贡献;从马桑寄生中分离出的马桑毒素(coriamyrtin)、羟基马桑毒素(tutin)可以治疗精神分裂症。从中药中筛选出一批对肿瘤具有显著疗效的药物,如从喜树根和果实中分离出的喜树碱(camptothecin)对肠胃道和头颈部癌等有较好的疗效;存在秋水仙属植物的鳞茎和种子中的秋水仙碱(colchicine)对乳腺癌具有一定疗效;莪术挥发油中分离出的莪术醇(curcumenol)和莪术二酮(curdione)对治疗宫颈癌有效;从青黛分离出的靛玉红(indirubin)可

治疗慢性粒细胞白血病；斑蝥中提取的斑蝥素可延长原发性肝癌患者的生存期。对于至今人类还无法攻克的艾滋病（HIV），有科学家把希望寄托在中药上。研究发现，天花粉中的提取物 GLQ223 不会损伤健康细胞，但能选择性地杀伤已被 HIV 感染的细胞，并有抑制病毒复制的作用；羊栖菜中所含褐藻硫酸酯多糖（fucoidan）对 HIV 具有明显的抑制作用；中科院昆明研究所在中药抗艾滋病的研究中发现 150 多种中药具有抗艾滋病活性，选用其各自的有效部位，组成了“SH 复方”制剂，经过临床应用，取得了良好的效果。

综上所述，天然药物化学成分的研究，为人类的健康事业做出了巨大的贡献，发展前景非常广阔。

任务 0.3 天然药物化学各类成分简介

植物在生长期，受到环境等因素的影响，在自身新陈代谢过程中，形成和积累不同的化学物质。下面就已知的天然药物化学成分做简单介绍。

0.3.1 天然药物化学成分的分类

天然药物化学可划分为有效成分和无效成分。有效成分按照酸碱性可分为酸性成分、碱性成分、两性成分、中性成分。无效成分按照极性可分为脂溶性杂质和水溶性杂质。

0.3.1.1 有效成分

(1) 酸性成分

酸性成分包括：结构中含有酚羟基的化合物，如黄酮、醌类、苯丙素（香豆素、木脂素）及其苷类等；结构中含有羧基的化合物，如有机酸、葡萄糖醛酸等。

(2) 碱性成分

碱性成分主要指生物碱。

(3) 中性成分

中性成分指分子结构中既无碱性基团也无酸性基团的化合物，如萜类和挥发油、甾体等。

(4) 两性成分

两性成分结构中既有碱性基团也有酸性基团，例如氨基酸、蛋白质等。

0.3.1.2 无效成分

(1) 脂溶性杂质

脂溶性杂质包括：蜡，一种高级不饱和脂肪酸（ $C_{16} \sim C_{30}$ 碳）和高级一元醇结合的酯；脂肪油，不饱和脂肪酸（链长短不一）与丙三醇形成的甘油酯，通常称为混合甘油酯；叶绿素及胡萝卜素；等等。

(2) 水溶性杂质

水溶性杂质包括：多糖类，如淀粉、纤维素、树胶、果胶、黏液质等；多元酚类化合物，如鞣质。

0.3.2 天然药物化学成分的简介

(1) 糖类

糖类是中药中普遍存在的成分类型，包括单糖、低聚糖、多糖。单糖是糖的基本单位；低聚糖是由 2~9 个单糖脱水缩合而成的化合物。多糖是由 10 个至上千个单糖脱水缩合而成的高聚物。

(2) 苷类

苷是中药化学成分的一种存在状态。经水解后可产生糖和非糖两个部分。非糖部分叫苷元。苷具亲水性，苷元具亲脂性。

(3) 醌类

醌类化合物是中药中一类具有醌式结构的化学成分，主要分为苯醌、萘醌、菲醌和蒽醌四种类型。在中药中以蒽醌及其衍生物尤为重要。

(4) 苯丙素类

苯丙素是天然存在的一类苯环与三个直链碳连接（ C_6-C_3 基团）构成的化合物。包括简单苯丙素、香豆素、木脂素类、黄酮类等。

(5) 黄酮类

以黄酮（2-苯基色原酮）为母核而衍生的一类黄色色素。其中包括黄酮的同分异构体及其氢化的还原产物，即以 $C_6-C_3-C_6$ 为基本碳架的一系列化合物。黄酮类化合物在植物界分布很广，在植物体内大部分以与糖结合成苷类或碳糖基的形式存在，也有以游离形式存在的。天然黄酮类化合物母核上常含有羟基、甲氧基、炔氧基、异戊烯氧基等取代基。由于这些助色团的存在，该类化合物多显黄色。又由于分子中 γ -吡酮环上的氧原子能与强酸成盐而表现为弱碱性，因此黄酮类曾被称为黄碱素类化合物。

(6) 萜类和挥发油类

萜类化合物就是指存在于自然界中、分子式为异戊二烯单位的倍数的烃类及其含氧衍生物。这些含氧衍生物可以是醇、醛、酮、羧酸、酯等。萜类化合物广泛存在于自然界，是构成某些植物的香精、树脂、色素等的主要成分。如玫瑰油、桉叶油、松脂等都含有多种萜类化合物。另外，某些动物的激素、维生素等也属于萜类化合物。

挥发油为一类可随水蒸气蒸馏出来的与水不混溶的油状液体的总称。具有香味或特殊气味的中药往往都含有挥发油。挥发油具亲脂性。

(7) 生物碱类

生物碱为一类存在于生物体内分子中含有氮原子的有机化合物的总称；一般具有碱性，可与酸成盐。游离生物碱具亲脂性；生物碱盐具亲水性。

(8) 甾体类

甾体是以环戊烷并多氢菲为基本母核的化合物。母核有四个环（A、B、C、D），像“田”字，并且在 C^{10} 和 C^{13} 处各有一个角甲基，在 C^{17} 处有一侧链，这样在母核上的三个侧链像“≡”字，“甾”字十分形象地表示了这类化合物。

(9) 三萜类

三萜类化合物是由数个异戊二烯去掉羟基后首尾相连构成的物质，是大部分含 30 个碳原子、少部分含 27 个碳原子的萜类化合物。三萜类成分（又叫灵芝酸）在自然界分布很广，鲨鱼油、甘草、五味子的有效成分中都有三萜类物质。

(10) 有机酸

广义的有机酸泛指分子中有羧基的化合物。在植物中多以金属离子或生物碱盐的形式存在。按分子大小又分为小分子有机酸和大分子有机酸。前者极性大，具亲水性；后者极性小，具亲脂性。

(11) 树脂

树脂为植物组织中树脂道的分泌物。性脆，受热时先软化而后变为液体，燃烧时发生浓烟并有明火。树脂具亲脂性。按结构又分为树脂酸（主要为二萜酸、三萜酸及其衍生物）、树脂醇（分子中具羟基）、树脂烃（为一类结构复杂的含氧中性化合物）。