



高等学校新世纪系列教程
New Century Series Textbook of University

高锦明 主编

植物化学



科学出版社
www.sciencep.com

高等学校新世纪系列教程
New Century Series Textbook of University

植物化学

高锦明 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书主要介绍了植物化学研究的历史、现状、进展和次生代谢产物的生物合成、植物化学成分基本提取技术和方法,以及核磁共振等新技术在天然产物结构分析中的应用;植物化学成分的存在与分布、结构和性质、提取分离工艺、结构鉴定、药理、生物活性和应用;现代生物技术和有机合成在活性成分研究与开发中的应用。本书在系统阐述植物化学基本理论、基本知识和基本技能的同时,既结合了大量天然有机化合物的提取分离及结构鉴定实例,又将国内外植物化学研究的重要成就和最新进展贯穿全书的始终。全书分三篇,共14章。

本书可作为高等院校天然药物化学、资源植物化学、生物技术与工程、制药工程、食品科学与工程、林产化工、植物保护、药学和中药学等专业的教材,也可作为有关科研、生产企业等科技人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

植物化学/高锦明主编. —北京:科学出版社, 2003
(高等学校新世纪系列教程)
ISBN 7-03-011259-8

I. 植… II. 高… III. 植物学:生物化学-高等学校-教材
VI. Q946

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第015399号

责任编辑:高素婷 沈红芬 曾美玉 / 责任校对:钟洋
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:张放

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

*

2003年4月第一版 开本:787×1092 1/16
2003年4月第一次印刷 印张:25 1/2
印数:1—4 500 字数:600 000

定价:38.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

高等学校新世纪系列教程

《植物化学》编委会

主 编	高锦明				
副主编	廖蓉苏	高黎明	张鞍灵	淡 海	
参 编	徐怀德	梁淑芳	汪玉秀	王冬梅	杨征敏
主 审	朱 玮				

前 言

21 世纪是生命科学的世纪。当今世界高新技术发展突飞猛进，各学科相互渗透、相互交叉日益深入，化学和生物学之间更是如此。近 10 年来植物化学研究的迅猛发展，让人感觉到一门新的学科已经诞生，并直接影响着生药学、药物化学、生物学、生物化学等其他生命学科的发展。

随着社会的进步和人类自我保健意识的提高，对天然产品的需求越来越大，其中以植物为原料的药品、化妆品、农药等越来越受到人们的青睐，各个国家和地区的政府、科研机构以及高等院校均投入了大量的人力和财力，在植物化学领域开展全方位的深入研究，所涉及的内容从植物药和植物源农药，到特殊油脂、特殊精油、香料、饮料、天然色素、功能食品等。植物资源的开发利用已显现出巨大的应用价值和市场潜力，尤其是从药用植物中发现生物活性成分，进而发现药用先导化合物，更有不可估量的前景。

我国有丰富的植物资源，其丰富的生物多样性是世界上其他国家所不及的。有效利用我国丰富的植物资源，研制开发出对人类健康有用的产品，会产生重大的经济和社会效益。近 20 年来，我国植物化学有了快速发展，其研究水平大体上已接近或相当于国外同行的水平，植物化学也因之成为综合性院校和农林、医药院校中许多专业本科生和研究生的必修课程。《植物化学》一书正是在这种形势下应运而生的。

本书以国内外植物化学研究的重要成就和最新进展贯穿始终，在介绍植物化学研究的历史、现状、进展以及生物合成的同时，系统阐述了植物化学成分基本提取技术和方法，以及核磁共振等新技术在天然产物结构分析中的应用；在此基础上，以植物化学成分的存在与分布、结构和性质、提取分离、结构鉴定、药理、生物活性及应用为主线，依据物质结构和性质的关系，结合大量天然有机化合物的提取分离及结构鉴定实例，合理设计和详尽介绍了各类植物化学成分提取分离工艺、结构鉴定的思路和方法以及生物活性和可能的应用，并以生物合成为基本线索，结合生源学说，揭示某些成分间的内在联系；随后，介绍了现代生物技术和有机合成在活性成分研究与开发中的应用。本书力求内容翔实、实例新颖、信息量大，以满足不同层次、不同专业读者的需要。希望本书的出版，能对人类更加合理、有效地利用生物资源以及推动生命科学及相关学科的发展，起到积极作用，做出应有的贡献。

本书分三篇，共十四章，分别由西部植物化学国家工程研究中心与西北农林科技大学、北京林业大学、西北师范大学等三所高等院校的 10 位教师共同编写：高锦明（第一、二、六、十、十四章），淡海（第十一章），梁淑芳（第三章），徐怀德（第五章），廖蓉苏（第七章），杨征敏（第八章），张鞍灵（第九章），高黎明（第十二章），汪玉秀（第四章），王冬梅（第十三章），最后由朱玮审阅，高锦明定稿。

在编写过程中得到西部植物化学国家工程研究中心、西北农林科技大学生命科学学院有关领导和同志们的关心和大力支持，中国科学院昆明植物研究所植物化学及西部植

物资源可持续利用国家重点实验室的周俊院士、孙汉董研究员、郝小江研究员、刘吉开研究员以及中国科学院上海有机化学研究所资源化学与甾体化学联合实验室田伟生研究员也给予了许多帮助，深表感谢。

由于本书是在比较短的时间内完成的，因而要使其成为一本优秀的教科书和参考书，还需做长期的努力。诚恳地希望读者为本书提出宝贵的意见和建议。

编 者

2002年10月

目 录

前言

上篇 总 论

第一章 绪论	1
第一节 植物化学及其研究与应用发展概况	1
第二节 植物化学成分的生物合成	14
第二章 植物化学成分提取分离和结构测定方法	19
第一节 植物化学成分提取分离方法	19
第二节 植物化学成分结构研究方法	36
第三节 天然有机化合物绝对构型测定方法	50

中篇 各 论

第三章 糖及苷类	57
第一节 糖及苷类的结构类型	57
第二节 糖类的化学反应	67
第三节 糖苷键的裂解	70
第四节 糖及苷类的提取与分离	75
第五节 糖类的结构鉴定方法	78
第六节 糖类的生物活性及开发利用	86
第四章 氨基酸、环肽及蛋白质	89
第一节 氨基酸	89
第二节 环肽	98
第三节 蛋白质	103
第五章 醌类化合物	109
第一节 醌类的结构和分类	109
第二节 醌类的理化性质与检识	118
第三节 醌类的提取分离	119
第四节 醌类的结构测定	121
第五节 醌类的生物活性	128
第六章 苯丙素类化合物	129
第一节 简单苯丙烷类	129
第二节 香豆素类	133
第三节 木脂素类	142
第七章 黄酮类化合物	156
第一节 黄酮类的结构类型及其分布	156
第二节 黄酮类的理化性质与检识	165
第三节 黄酮类的提取和分离	170

第四节	黄酮类的结构研究方法	175
第五节	黄酮类的生物活性及开发利用	191
第八章	鞣质	194
第一节	鞣质类的结构与分类	195
第二节	鞣质类的理化性质	201
第三节	鞣质类的提取和分离	204
第四节	鞣质类的结构研究方法	208
第五节	鞣质的开发利用	213
第九章	萜类化合物及精油	217
第一节	萜类化合物的结构类型	219
第二节	萜类化合物的理化性质与检识	240
第三节	萜类化合物的提取分离	241
第四节	萜类化合物的结构鉴定方法	245
第五节	精油	248
第十章	三萜类化合物	255
第一节	四环三萜类化合物	257
第二节	五环三萜类化合物	263
第三节	三萜类理化性质与显色反应	267
第四节	三萜类提取与分离	268
第五节	结构鉴定方法	272
第六节	生物活性及开发利用	280
第十一章	甾体类化合物	282
第一节	C-27 甾体皂苷类化合物	284
第二节	强心苷类化合物	302
第三节	其他甾体化合物	314
第十二章	生物碱类化合物	318
第一节	生物碱的结构类型	319
第二节	生物碱的理化性质与检识	340
第三节	生物碱的提取分离方法	343
第四节	生物碱的结构鉴定方法	348
第五节	生物碱的生理活性及应用	355
下篇 生物技术与化学合成概论		
第十三章	生物技术在植物化学研究中的应用	359
第一节	植物次生代谢物的调控技术	360
第二节	植物细胞工程	367
第三节	植物细胞发酵工程	377
第四节	微生物工程	380
第十四章	有机合成在植物化学研究中的应用	386
第一节	天然产物的全合成	386
第二节	天然产物的半合成	389
第三节	天然活性成分结构改造及构效关系	390
第四节	天然活性成分的仿生合成	393
参考文献		396

上 篇 总 论

第一章 绪 论

我国为世界上植物资源最丰富的国家之一，高等植物近 3 万种，仅次于巴西和哥伦比亚，特别是药用植物，约有 11 140 余种，其资源利用的悠久历史和丰富经验，以及复方的独特功效为世界罕见。如此巨大的资源宝库亟待发掘、整理和提高，以便为开发植物药、功能食品、保健化妆品等提供更为丰富的物质基础。

第一节 植物化学及其研究与应用发展概况

一、植物化学的研究内容与任务

植物化学是植物学与有机化学相结合而形成的一门交叉学科，它是天然有机化学的重要组成部分，是植物资源合理利用的基础，也是与植物学等许多学科密切相关的学科。此学科运用有机化学的知识与方法，对植物的化学成分，主要是具有生理活性的植物次生代谢产物进行提取分离、结构鉴定、化学合成与结构改造，揭示植物次生代谢产物的生物合成、分布、功能与用途。

目前，植物化学研究范围在不断扩大，例如英国创办的《Phytochemistry》杂志（这是惟一用植物化学命名的国际性杂志，已出版了 61 卷）将现代植物化学分为四大类：①植物化学；②植物生物化学；③植物分子生物学；④化学生态学。这说明植物化学工作者已体会到，单是植物成分的分离和结构研究并不能解决植物本身的动态功能问题，实际上后三类领域的研究工作日益增加，可谓是植物化学研究的新增长点。而与第一类研究内容相关的领域也越来越多，例如德国的《Planta Medica》杂志收集了药用植物方面的许多研究工作，所涉及的领域除天然产物化学外，还包括药理、分子生物学、临床、生物化学、生理学和体外生物技术以及分析等。此外，美国的《Journal of Natural Products》杂志主要涉及天然产物化学。这与我国一些药物研究机构的工作内容基本一致。实际上植物化学在很大程度上就是研究植物体中有药用价值的生物或生理活性成分，因此从一定意义上讲，植物化学也就是研究药用植物的化学。

从药用植物中寻找新的天然药物，筛选生理活性物质作为合成药物的先导化合物或目标化合物，是当今国际植物化学最引人注目的主要研究内容之一。植物化学与生物活性相结合的研究体系见图 1-1。

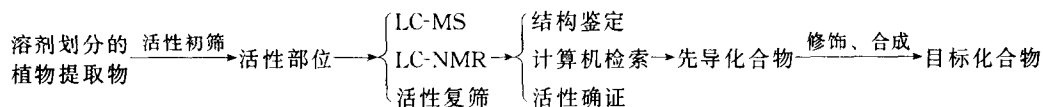
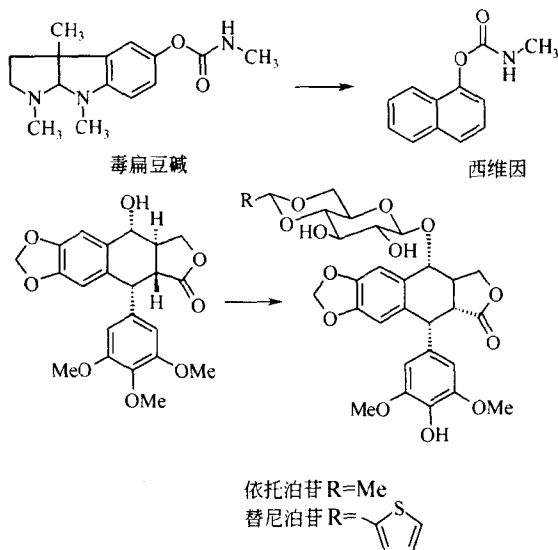


图 1-1 植物化学与生物活性相结合的研究体系

这方面最具代表性的成功例子很多，例如，以毒扁豆碱发展而来的氨基甲酸酯类杀虫剂西维因等，以鬼臼毒素研究开发的半合成抗癌药物依托泊苷（VP-16, etoposide）和替尼泊苷（VM-26, teniposide）等。



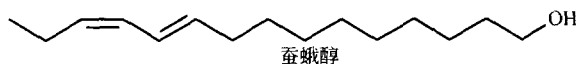
植物化学成分应用很广，从最近 10 年国际植物化学发展趋势看，脱离生物活性的纯植物化学成分研究已经日趋萎缩，围绕重大疾病寻找生物活性成分是最主要的趋势，而从植物药和植物杀虫药中发现生物活性成分并进而发现药用先导化合物，则是植物化学发展的主流。即使香料、饮料、天然色素等领域，近年也以发现对健康有益的功能化学成分为主要研究方向。

许多药用化学成分作为药品一直沿用至今，而且有些化合物在相当长的一个历史时期内还难以用合成药物代替，有些生物活性天然化合物则是现代合成药物的先导化合物。其中，从古柯叶中得到的可卡因（cocaine）为先导化合物合成的普鲁卡因（procaine）等一系列局麻药可算是这方面工作的一个突出典型。

过去 50 年特别是近 20 年我国药用植物化学有了快速发展，已成为在药学及化学领域中与国外人员交往最为频繁、学术交流最为活跃的一个学科。这对提高我国在该领域的研究水平，促进研究队伍的成长起到了重要的作用。随着我国经济实力的增强，HPLC、GC、MS、NMR、X 射线单晶衍射等一批近代分离分析设备、新材料、新试剂、新技术的引进也为药用植物化学研究工作的开展奠定了必要的物质基础，从而使国内药用植物化学研究工作的步伐大大加快，每年约发现 100~300 个新天然化合物，发表 200~400 篇论文，其研究水平已接近或相当于国外同行的水平，植物化学也因之成

为农林、医药院校中许多专业的必修课程。

目前,科学工作者的注意力主要集中在那些微量甚至超微量的活性成分,包括水溶性的、不稳定的成分以及生物体内源性生理活性物质,企图从中发现新的化合物或者新的骨架类型。科学技术的进步使得人们已有可能实现这个目标。蚕蛾醇(bombykol, 10E, 12Z-hexadien-1-ol)可作为超微量生理活性物质分离、鉴定的一个最有代表性的例子。姚新生院士从50万只蚕蛾中得到12 mg的蚕蛾醇 NABS 衍生物,这是一种雌性信息素,其 10^{-10} $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的超微量浓度即对蚕的雄性成虫有明显的诱引活性。



然而与发达国家相比,我国植物化学的发展仍存在相当大的差距。周俊院士认为目前的主要问题在于:植物化学和生物活性的研究脱节,或者说和其用途脱节;其次是植物化学研究和我国丰富的植物资源种类,特别是药用植物应用的历史经验相结合方面缺乏深度和广度;再次是与植物学相关学科的交叉渗透不够。

因而我国药用植物化学应加强以下三方面的研究:①生物活性成分研究;②利用优势建立有我国特色的植物化学;③密切与相关学科渗透交叉促进植物化学发展。与此同时,要不断引进国际新技术、新仪器,如色谱、质谱、核磁联用等,运用活性追踪分离技术,进行先导化合物的结构修饰、合成和仿生合成。此外,其研究领域不应局限于植物药,要同时进行新天然农药、特殊油脂、特殊精油、功能食品和保健化妆品等的研究,并注意与植物相关学科如分类学、生态学等交叉,这对于促进我国药用植物化学的发展无疑是至关重要的。

二、植物化学发展简史

科学技术都是从探索自然规律、经济建设的需要等实践中产生的。通过实践积累了丰富的感性认识,经过去粗取精、去伪存真和由表及里的认识过程,逐步上升成为理性认识,反过来又指导实践,如此往复循环,不断得到发展。植物化学的发展过程,也是如此。

根据国外文献一般记载,从天然药物中分离所含的有机化学成分,是以瑞典药师、化学家舍勒(K. W. Schelle, 1742~1786) 1769年将酒石(酒石酸氢钾)转化为钙盐,再用硫酸分解制得酒石酸作为开端。随后,舍勒又用类似方法从天然物中得到了苯甲酸(1775)、乳酸(1780)、苹果酸(1785)、没食子酸(1786)等有机酸类物质。但古代中国早在这之前就有了明确的记载。例如,明代李挺的《医学入门》(1575)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,并硃、曲和匀,如作酒曲样,入瓷器遮不见风,候生白取出”。《本草纲目》第三十九卷中则有“看药上长起长霜,药则已成灾”的记载。这里的“生白”、“长霜”均为没食子酸生成之意,是世界上最早制得的有机酸,比舍勒的发明早了200年。又如,樟脑的记载在中国最早见于1711年洪遵著的《集验方》一书,后由马可·波罗传至西方。《本草纲目》第三十四卷中详尽记载了用升华法等制备、纯化樟脑的过程。但欧洲直至18世纪下半叶才得到樟脑纯品。由此可见,古代中国的医药化学与其他自然科学一样,当时在世界上也居于领

先地位，故有“医药化学来源于中国”的高度评价，这是作为后人的我们应当引以自豪的。尽管我国对植物小分子的利用有悠久历史，在周代和周代以前就有用植物做酒、醋和染料的记载，药用化学成分如樟脑、乌头类型生物碱的分离皆早于欧洲，但遗憾的是和其他学科一样没有发展成为近代科学。

19世纪初至中期，化学已有相当基础。当时主要是利用化学方法提取天然药物中的有效成分，例如吗啡、可卡因、土的宁、奎宁、阿托品等，供临床应用。通过对天然药物中有效成分的研究不仅可更准确地进行药理试验和临床应用，而且还可较精确地测定其理化性质和化学结构，进而利用化学合成方法大量制取。

我国近代植物化学研究始于20世纪20年代末，有几位有机化学家开始投身于中草药化学成分的提取、分离研究。由赵承嘏开创，先后有老一辈化学家庄长恭、黄鸣龙、朱任宏、高怡生、曾广方、朱子清等几位有机化学家开始投身于中草药化学成分的提取、分离研究。但实际上可称为植物化学家者仅赵承嘏、曾广方二人，庄（主要工作为甾体合成）、黄（主要工作为甾体半合成与反应）二人则为有机化学家。赵、曾两位科学家先后对30多种中草药进行过化学成分分析，他们对麻黄、延胡索、防己、贝母、钩吻、常山等中药中的生物碱类化合物进行了大量研究。以溶剂或酸提取，以结晶法纯化，或通过盐的形成而纯化。纯化后以分子式、物理常数和衍生物的分析数据与物理常数的对比来确定化合物为已知或未知。当时结构研究被视为艰巨的工作而不敢轻易尝试。多种未知物中只有延胡索乙素被黄鸣龙证明是四氢巴马叮，这是我国药用植物化学首例结构鉴定成果，其研究工作是在德国实验室进行的，且为已知化合物。另外一项研究是解决了常山碱的部分结构，其母核被证明是喹啉酮。曾广方则是一位生药学家兼化学家，他在日本读学位期间证明了中药芫花中的中性化合物芫花素的结构是一新黄酮类化合物，并进行了全合成。这是一项在当时被公认为出色的研究工作。庄长恭与高怡生等曾对汉防己新生物碱——防己诺林碱进行了结构研究，并证明为脱甲基汉防己碱，直到20世纪50年代初才证明甲基脱去的位置。这一成就在当时也受到很大的重视。值得提及的是，30年代初我国对碳、氢、氮分析是采用原始的利比许和杜马法，样品量需100mg以上，30年代中期庄长恭先生才从奥地利Pregl实验室掌握了碳、氢、氮的微量分析法，并购得了一套仪器，使样品需要量降到5mg以下。这可以说是我国有机化学，包括植物化学从量变到质变的阶段。在提取、分析常山中含量较小的新生物碱时，就是在使用该法的基础上，进行了部分结构研究。这个时期可以说是我国植物化学研究的萌芽时期。随后，朱子清先生以经典方法研究了西贝素的结构。尽管由于条件所限，无论在化学研究还是在活性研究方面都不够深入，但这些科学家为建国后的植物化学发展做出了承前启后的卓越贡献。

植物化学的发展与50年代这一学科打下的坚实基础和本学科的旺盛生命力密切相关，也离不开新技术、新方法的发展。各种层析技术应用用于分离提纯，各种光谱和物理方法应用于结构阐明。

20世纪50年代以前，以经典方法分离到数千种植物成分，并以化学降解和合成确定其结构。众所周知，那时植物成分的化学结构类型已基本确定并能合理分类；生源学说也初步形成，如萜类的异戊二烯理论、甾体的醋酸理论、生物碱的氨基酸理论等。更

由于维生素的发现,甾体在医药工业上的应用,多种生物碱如吗啡、奎宁的应用以及多种有实际应用的植物成分,赋予本学科旺盛的生命力。

50年代以后,由于新技术和新方法的应用,使植物化学成分的分离提纯和结构鉴定有了长足的发展。其特点之一就是结构研究的深度体现在重视绝对构型的确定,大部分有意义的新结构都实现了全合成,使结构得到定论;另一特点是植物学家、生物学家重视了将化学手段用于植物分类、植物的生理及生物化学研究,从而使植物化学逐渐形成了学科特色而与有机化学和非植物的生物化学有所区别。

在应用方面,普遍重视了化学分离与生物鉴定和医药学的配合,有目的地寻找生理活性物质。特别是近年来,对治疗肿瘤、心血管疾病、艾滋病等药物的探索,以及从这些生理活性物质的结构出发,为人工合成类似物开辟了道路。典型的例子如利血平、长春碱类、三尖杉酯碱类、喜树碱类和美登素类等。

近年来,国际上开展了对海洋植物的化学研究,并发现了不少新的结构类型,以达到生产有效成分工厂化的目的。同时,对生物合成的理论也进行了深入研究。

目前,所发现的大量新成分仍属小分子物质,这依然是植物化学工作者应该追求的目标,而且这些化合物往往具有潜在的应用价值。与此同时,利用先进的分离技术、结合灵敏的生物活性筛选,开展了对生理活性物质的寻找工作,使得过去无法获得也不愿意探索的植物微量成分的研究得以重视。此外,近年来的受体研究、免疫研究往往涉及蛋白质和多糖等大分子化合物,虽然也能依据其生理活性加以收集,但从化学角度来看,这些物质的提取、分离、结构研究仍是一项需要长年累月进行的繁重工作。

从以上所述可以看出,近年来植物有效成分的提取、分离、结构研究,由于方法技术的进步,逐渐成为常规工作。因此,以化学为主的植物化学工作者,逐渐要向合成工作转移。因为植物生理有效成分的含量往往极少,这是难以深入进行生物学研究和不易推广应用的主要原因。而天然有效产物的化学结构又是合成有效衍生物的重要“模板”,事实上多种天然有效产物已被类似物所取代。因此,合成工作本身除了作为最后确定结构的强有力手段外,更重要的是其实用性。

三、新中国成立后我国植物化学的发展与成就

新中国成立50多年来,我国在植物化学研究和开发方面取得了显著的成就,仅就其主要代表性成果简介如下。

从抗疟药青蒿素(qinghaosu)的发现到其衍生物蒿甲醚(artemether)成药是我国化学界和药学界50年来团结协作的最佳体现,是我国第一个得到国际认可的药物。芍药苷(paeoniflorin)的研究阐明了临床应用芍药治疗冠心病的部分物质基础。鹰爪甲素(yingzhaosu A)具有抗疟作用,卫茅科植物的杀虫活性和昆虫拒食作用的倍半萜国内也有较多研究。香茶菜属植物的二萜研究首先发现于河南产的治疗食道癌的冬凌草,其化学研究主要由中国科学院昆明植物研究所孙汉董等完成,除大量新化合物外,还发现了若干新奇类型。丹参的抗菌消炎活性成分——二萜醌类和穿心莲抗炎活性成分——二萜内酯曾吸引了国内许多植物化学家参与研究。国内曾对瑞香科和大戟科二萜原酸酯的抗癌和引产活性成分进行了广泛研究,但国外报道了此类化合物有辅致癌作用,从而有可

能限制其应用。抗癌活性成分紫杉醇 (taxol) 及其衍生物, 在国内找到了可用的植物原料, 并发现较多新化合物, 但其活性均低于紫杉醇。土槿皮的抗菌成分二萜酸土槿皮酸 (pseudolaric acid) 是一类具有新奇结构的化合物。二萜生物碱的新结构研究始于 1979 年, 其后北京、上海、昆明、成都等地开展了深入的化学和应用研究, 有些已开发成镇痛药, 有些正研制成抗心律失常药。此类成分的化学研究也包括蔷薇科绣线菌属植物。此外, 对唇形科的二萜成分及杀虫活性也进行了研究。楝科植物驱虫成分川楝素 (toosendanin) 的研究是三萜成分较早的研究。用反相材料分离鉴定三七皂苷, 并用¹³C NMR 谱、苷化位移效应研究其结构是国内配糖体 (或称苷) 领域里的最早工作。由此我国开始了广泛的糖苷化学研究, 特别是对五加科达玛烷型皂苷和毛茛科齐墩果烷型皂苷等成分的研究。

我国为发展甾体药物合成的需要, 进行了大量的薯蓣资源植物化学研究, 发现了澳洲茄碱 (solasodine)、薯蓣皂苷元 (diosgenin)、海柯皂苷元 (hecogenin)、替告皂苷元 (tigogenin) 等, 尤以盾叶薯蓣为最佳原料。C-27 甾体苷的深入化学研究有重楼和百合科植物等, 其中重楼的偏诺皂苷元 (pennogenin) 苷已研制成妇科用药, 还有薯蓣科的黄山药和蓼科的蒺藜都研制成功了以甾体苷为主成分的治疗心血管的药物。在 C-21 甾体苷方面主要集中于萝藦科多种植物的化学研究, 并发现了几个新奇类型苷和应用用于治疗癫痫的药物青阳参。在黄杨科甾体生物碱方面也有较多发现, 特别是在化学上证明了甾体 A 环有船式构象的存在。在蜕皮激素资源植物寻找方面发现了高含量 β -蜕皮激素的植物露水草, 使我国成为国际上工业生产蜕皮激素的惟一国家。

我国还从著名的唐古特山莨菪中分离出的治疗休克的山莨菪碱 (anisodamine) 和樟柳碱 (anisodine)。同时在丁公藤中发现了另一类治疗青光眼的丁公藤碱 II (erycibe alkaloid II), 找到了 20 世纪 60 年代初发现的降压药利血平 (reserpine) 的理想国产资源萝芙木, 应用至今。在抗癌药长春花生物碱的生产工艺方面经改进后应用于生产。我国首先自主研制成功了治疗慢性粒细胞白血病的药物靛玉红 (indinbin), 以靛玉红为先导化合物, 进行化学修饰, 进一步找到了疗效更好、毒性较小的新抗癌药异靛甲。从胡椒中分离出的胡椒碱, 经结构改造得到具有抗癫痫作用的抗痫灵。在异喹啉生物碱研究方面, 目前应用最广泛的是抗菌药黄连素 (berberine)、镇痛药颠通定 (L-rotundine)。莲心碱 (liensinine) 具有弱的降压作用, 是 50 年代应用化学降解确定的一个新生物碱。在石蒜生物碱方面发现了治疗重症肌无力的加兰他敏 (galanthamine) 的新资源, 正式用于治疗老年痴呆症。对美登木素 (maytansine)、喜树碱 (camptothecine)、三尖杉酯碱 (harringtonine)、长春新碱 (vincristine) 及其同系物等抗癌生物碱药物, 国内进行了包括合成在内的大量研究, 后三者已应用于临床, 为国外的结构修饰及新药开发提供了有益的启示, 但遗憾的是我国在喜树碱的结构改造方面未能进行深入研究。近 20 年来在生物碱研究方面一项杰出的成果是从石杉中发现了新生物碱石杉碱甲 (huperzine A), 这是一种新的治疗早老性痴呆的胆碱酯酶抑制剂, 国内外都在对其进行合成和结构修饰研究。促智药黄皮酰胺 (clausenamide) 的结构简化物 KMBZ-009 已完成临床前大部分工作, 对寻找吗啡戒断药意义重大, 茜草科的 mitragynine 是吲哚生物碱, 其化学结构与吗啡相差较远, 但活性与吗啡相当, 作用于吗啡受体 μ 亚型, 已被作为先导

化合物研究, 能否应用关键是成瘾性问题。抗癌活性很强的番荔枝内酯 (annonaceous acetogenine) 是近年的研究热点, 但尚未进入临床。番荔枝科的另一类成分苯乙烯内酯如 GC-51, 同样有其独特抗癌活性, 国内正在研发。

不常见的氨基酸类化合物使君子氨酸 (quisqualic acid) 和南瓜子氨酸 (cucurbitine) 是国内发现的两个新的具有驱虫活性成分。90 年代以后, 我国还开始了植物环肽的研究, 目前已有较多的新发现。

近年来, 发现丹参中治疗心血管疾病的水溶性有效成分是丹酚酸 (salvianolic acid) 等, 为中药丹参应用奠定了基础。鹤草酚 (agrimophol) 具有驱绦虫作用。木脂素方面突出的研究工作是五味子中的木脂素, 具有降低血清谷丙转氨酶活性, 其合成类似物联苯双酯已用于肝炎治疗。植物抗癌药如鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 的衍生物, 由于抗癌机制独特, 其结构修饰的工作至今仍很活跃。由海风藤中分离得到的海风酮 (kadsurenone) 具有较强的抗血小板活化因子活性。葛根的异黄酮类成分已开发成心脑血管药物。对著名中药天麻的研究发现了新的酚类成分, 主成分天麻素 (gastrodin), 近年已用于临床治疗偏头痛。

随着中草药研究的开展, 新型结构的有效成分将不断被发现, 进而合成其衍生物或类似物, 阐明药理作用和构效关系, 必将为我国药用植物化学的发展开拓更广阔的领域。新中国以来, 我国创制的新药 (不含制剂) 约 140 余种, 其中半数以上是中草药的有效成分及其衍生物。因此, 应继续发扬我国天然药物资源丰富的优势, 加强多学科的合作和综合研究, 以加快我国新药研究的步伐。

四、植物化学的主要研究领域及其作用

(一) 植物化学在新药研发中的作用

自古以来, 植物就是人类获取药物的主要源泉, 19 世纪初对鸦片中镇痛成分吗啡和金鸡纳树皮中抗疟成分的研究, 揭开了药用植物化学的序幕。

植物药要走向世界, 尚有大量工作要做, 包括化学和药理方面深入细致的工作和工艺规范化工作。例如, 欲了解中药复方制剂的稳定性、控制其质量、说明其功能, 就必须知道其有效成分。因此, 研究药用植物有效成分, 对新药研究与开发, 特别是对加入 WTO 后我国在创新药物体系中实施中药现代化有重要意义。

1. 研究探索植物药的有效成分

新药研制一般是根据疾病的发病机制确定药物作用的靶点, 建立相应的新药筛选模型, 筛选不同来源的化合物, 发现先导化合物, 然后将其开发成新药。筛选模型建立的关键是寻找、确定和制备药物作用靶标。

新药的药效学试验最终离不开整体动物试验, 但发现新药的关键步骤——活性成分筛选则不同。传统的药物发现是在动物模型上进行筛选, 只能是小规模筛选, 劳动密集耗费时间, 不能提供分子靶和作用机制的知识, 还有可能使先导化合物漏掉, 不能给第二代药物的寻找提供指导, 而体外测定筛选可克服上述传统整体动物模型筛选的全部弱点。此外, 动物模型筛选需大量的样品, 而从药用植物中分离出的样品、化学合成出的化合物往往是极微量的, 整体动物给药不可能, 而做体外测定几毫克样品即可完成。

可见, 没有新的筛选模型则没有新药, 因此开发简单、快速、高选择性、高灵敏度的体外生物活性筛选 (bioassay) 系统, 是发现新药的起点。

用现代科学方法研究复方植物药的药理机制, 阐释中医药理论, 是继承发展祖国医药学重要内容之一。从分子水平上来阐释有效成分作用机制是核心问题, 问题的关键是要确定有效成分, 确定有效成分的分子结构。只有在有效成分分子结构明确以后, 才能探索分子水平的药理。

不妨以日本学者木村正康关于芍药甘草汤的研究为例, 来说明如何从分子水平上进行中药复方机制和组方原则的阐释研究, 以作为借鉴。

木村正康所采取的研究途径是: 以小鼠横膈膜上神经肌肉接合部的阻滞为药理模型, 确定有效成分为芍药苷 (paeoniflorin) 和甘草苷 (甘草酸, glycyrrhizin)。研究发现, 在低浓度时这两种成分单独均不在小白鼠横膈膜上显示神经肌肉接合部位阻滞效果, 但是合并给药却出现显著的阻滞效果。也就是说, 出现这两种成分的药理协同作用, 并发现芍药苷与甘草苷的混合比例为 1:2 时协同作用最强。该比值正符合复方生药的比值。分子药理学研究表明芍药苷在细胞膜附近对钙离子通道产生阻滞作用, 而甘草苷阻滞细胞膜对钾离子的通道, 由于细胞膜上这两种离子通道被阻滞的共轭作用使协同关系得以成立而产生镇痉镇痛效果。由此可见, 研究路线是首先建立药理模型, 凭此找出有效成分及各成分之间的协同作用, 从而说明复方组方的配伍原则, 进一步从分子水平阐明复方的药理机制。此方剂具有极好的镇痉镇痛效果, 对四肢肌肉的痉挛尤为有效。

可见确立药理模型是开展复方研究的第一步。复方药理研究在方法学上要求中西药汇通融合, 各取所长, 药理模型建立后, 即可在其指导下开展化学工作。有关复方植物药的化学研究工作主要应解决下列一些问题: 复方的化学成分的分离、提纯、鉴定, 并制备一定数量供药理研究者进行药理试验以确定有效成分; 测定有效成分的分子结构和物理性质; 配合药理提供主要有效成分及辅助成分以确定相互作用; 煎煮和炮制过程中的化学变化, 检验新生成的成分; 测定方剂的稳定性, 制定方剂质量控制方法, 药代动力学分析。

复方植物药药理研究, 若忽视有效成分分子结构的基础工作, 则使研究内容缺乏物质基础, 使工作难以深入, 只能停留于传统方剂水平。我国著名中药药理专家周金黄在其《从传统中医中药向现代中医中药前进的思路》一文中, 指出: “由于中药的基础研究配伍不足, 即中药方剂的提取和纯化与药理研究未能向临床医学家提供现代中药有效成分与方剂, 大多数临床中药疗效观察仍停留在传统方剂 (学) 水平上。”复方植物药化学工作不仅在于从单味中草药中分离出主要成分、确定其分子结构, 并须确定有效成分及其分子结构。化学成分与有效成分在意义上是有区别的, 后者需要细致的药理研究来确定。有效成分分子结构确定以后, 还须揭示出各化学成分之间可能存在的相互作用 (如协同作用、拮抗作用等) 以及炮制、煎制过程中的动态化学变化、新复合物的生成等。比起分离鉴定一种单味药的化学成分来说, 其工作量要大得多, 也复杂困难得多。应当强调的是, 化学工作必须与药理工作紧密配合, 并在药理指导下进行, 才能有针对性而不致失之盲目。

复方植物药的使用最具我国特色，而复方研究则是最具我国特色的植物活性成分研究。因为有些复方已临床使用了数百年乃至千余年并确有疗效。根据几个复方的化学和药理研究结果，可以合理推测它们的物质基础是组合天然化学库，作用机制是多靶作用机制。为使研究简化，周俊等用临床使用近 20 年由三味药组成的生脉散注射液进行化学和活性的研究，已初步表明为多靶作用。将三五味中药组成的复方制剂当做一种植物药分离鉴定其化学成分在技术上已无困难，但复方的活性靶点与一般筛药靶点有所不同，要摸索建立。

如何从复方研究发现新药，从“当归芦荟丸”的研究而发现新抗癌药物异靛甲则是我国新药开发最成功的典范。

可以相信，只要有组织有计划地发展我国植物药，使之走向世界、赶超世界水平是可望可及的。当然，回顾所进行的工作，尚有不足之处，如植物药有效成分研究偏重于单味药化学成分，对复方有效成分、成分间相互作用、动态变化等均尚未涉及；在中药药理研究方面多侧重疗效药理，与植物化学工作很少联系匹配，以致难以深入达到分子水平。

2. 控制植物药及其制剂的质量

没有反映药效的化学成分作物质基础和没有稳定的质量控制标准的植物药难以推向市场，更谈不上走向世界。美国 FDA 官员称：往后中药在进行临床实验时，毋须证明内含成分的单独作用，但要有符合科学的质量标准并证明药物的确切疗效。如近年来在美国和欧洲市场上十分畅销的 10 种植物药的销售额占植物药总销售额的 55% 左右，这些药物都有明确的质控标准和确切疗效。例如，紫锥菊（提高机体免疫能力）、银杏（可促进血液循环）、锯齿棕（治疗良性前列腺肥大）及麻黄等。植物药之所以能够防病、治病，其物质基础在于所含的有效成分及其含量。植物药作为一种天然药物，其品种、产地、采收季节、储存条件、品种变异或退化等生态环境及人工条件都可明显地影响药物有效成分的生物合成、积累，临床疗效也随之不同，制剂质量也不易稳定。例如，中药甘草（*Glycyrrhiza uralensis*）的根及根茎中则含有甘草酸等多种皂苷以及黄酮类等成分，其中甘草酸则具有抗炎、抗过敏、治疗胃溃疡的作用，被认为是甘草中的代表性有效成分。以甘草为原料做成的浸膏或制剂，其质量常以甘草酸的含量为基准进行控制。甘草酸的钠、钾盐及铵盐目前均已作为正式药品收载在许多国家的药典上。

据统计，2002 年上半年，我国中药出口达到 2.71 亿美元，比 2001 年同期的 2.5 亿美元增长 8.3%；中成药保健品出口 4880 万美元，同比增长 15.9%，是 1996 年以来出口增长幅度最大的半年。中药材出口金额最大，达 1.84 亿美元，占出口总额的 67.9%，同比增长 7.6%；药用植物提取物出口 3820 万美元，同比增长 2.7%。可以预测，药用植物提取物将成为出口重点，但目前仍缺乏产品质量保证体系，仅是低价竞争。

（二）植物化学在植物源农药研发中的作用

到目前为止，尚未见有植物源农药的确切定义。植物源农药，顾名思义，是指那些源于植物的一类农药，即以植物体本身或以植物中可作为“农药”的各种生理活性物质