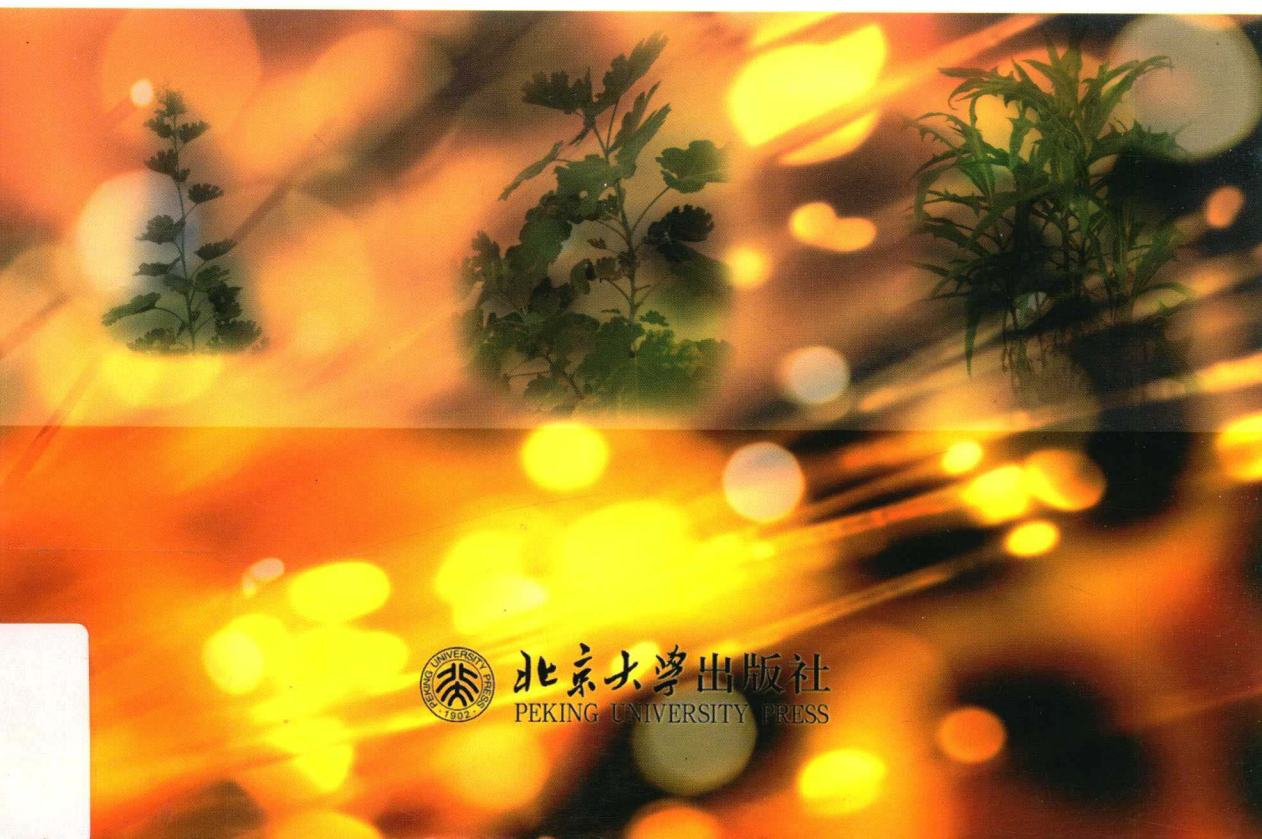
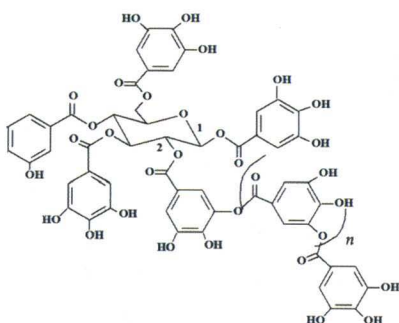
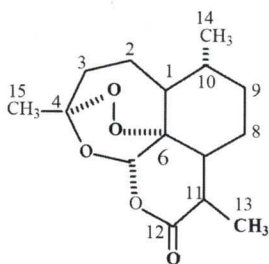


Natural Medicochemistry 天然药物化学

魏雄辉 张建斌◎编著



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS

R28K
20135

阅 览

天然药物化学

魏雄辉 张建斌 编著



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学/魏雄辉,张建斌编著. —北京:北京大学出版社,2013.8

ISBN 978-7-301-23092-3

I. ①天… II. ①魏… ②张… III. ①生物药-药物化学-高等学校-教材 IV. ①R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 199813 号

书 名:天然药物化学

著作责任者:魏雄辉 张建斌 编著

责任编辑:郑月娥

标准书号:ISBN 978-7-301-23092-3/O · 0950

出版发行:北京大学出版社

地 址:北京市海淀区成府路 205 号 100871

新浪微博:@北京大学出版社

电子信箱:zye@pup.pku.edu.cn

电 话:邮购部 62752015 发行部 62750672 编辑部 62767347 出版部 62754962

印 刷 者:北京大学印刷厂

经 销 者:新华书店

787 毫米×1092 毫米 16 开本 26.75 印张 插页 1 667 千字

2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 次印刷

定 价:68.00 元

未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书之部分或全部内容。

版权所有,侵权必究

举报电话:010-62752024 电子信箱:fd@pup.pku.edu.cn

作者简介

魏雄辉,理学博士,北京大学化学与分子工程学院副教授,主要从事抗癌与致癌机理的研究和天然抗癌药物筛选、环境污染控制与“三废”治理的研究,曾获江西省技术发明一等奖。同时开办高科技公司,从事天然药物的提取、分离、纯化、鉴定、药理、毒理和药物筛选的研究,拥有丰富的实际药物开发经验。

内容简介

本书主要讲述如何运用近代科学技术和方法研究天然药物中的化学成分(主要是活性成分),适合作为高校化学、药学及相关专业本科高年级学生“药物化学”或“天然产物化学”课程的教材。

全书共分13章,内容主要涉及:(1)天然药物中各类化学成分的分类、理化性质、提取、分离、精制和结构鉴定,及消化、吸收、循环和代谢;(2)天然药物中各类化学成分的结构特征、理化性质与药理、毒理的关系,即破译我国传统中药的治病原理,为中药现代化奠定一些理论基础;(3)对活性成分进行结构修饰,以便提高疗效;(4)着重讲述甙类、黄酮类、醌类、萜类、挥发性油、甾体和生物碱等物质的结构特征、提取、分离、检测和结构鉴定的基本原理和基本方法、新技术和新方法的应用,并讲述一些天然物质的药理和毒理,及它们的协同作用;(5)天然药物活性成分的研究途径和方法。

前 言

本人承担北京大学化学与分子工程学院“天然药物化学”课程的教学任务已经有十多年的时间。所采用的教材是由杨其菴主编、中国医药科技出版社 1996 年出版的《天然药物化学》。本人认为杨其菴老师的《天然药物化学》从结构到内容上都比较 good，所以我在编写本书时，保留了其中的部分内容。

杨其菴老师的《天然药物化学》对天然化学物质的分类、提取、分离、纯化和鉴定介绍较为系统，但对天然化学物质的有关药理、毒理、构效关系和药物的作用机制介绍不多。

在教学过程中笔者发现，天然化学物质的分类、提取、分离、纯化和鉴定等内容，对于北京大学化学与分子工程学院的学生来说较为容易。学生经常和我交流，希望掌握天然化学物质的一些有关吸收、循环、代谢、药理、毒理、构效关系和药物的作用机制方面的知识；同时，希望了解和研究传统中医药理论与天然药物化学成分相互关系，及中药现代化的研究方向和研究内容。学生的这些想法都非常好！他（她）们的观点也非常符合我的想法。因此，多年来，笔者一直在收集、整理相关资料，为编写本书做了一些准备。

本书在编写过程中，在杨其菴老师的《天然药物化学》的基础上增加了一些新的内容之外，还补充了天然化学物质的一些有关吸收、循环、代谢、药理、毒理、构效关系和药物的作用机制方面的知识；同时，初步探讨了有关传统中医药理论和天然药物化学成分相互关系，内容涉及中药现代化的研究方向和研究内容。

我的博士研究生张建斌（现为内蒙古工业大学化工学院副教授，食品与生物工程系主任）和孙少阳（在读博士生）参与了本书的资料收集、整理和撰写工作；中国人民解放军总医院耳鼻喉肿瘤研究专家（临床外科医生）刘良发教授也参与了本书的修改和整理工作。已经出站的博士后姚广涛、潘志、张正付及部分已经毕业的硕士研究生的一些科研成果也充实了本书的内容。我身边的工作人员李小燕、于学春、张洪、户春、王萍萍、陈井轩、朱海新等参与了本书的文字录入、化学结构式绘制和处理、图片绘制和处理，以及校正等工作。十多年来，我的爱人邹美华牺牲了自己的事业，专心致志地看管好孩子，勤勤恳恳地打点好家庭。正是由于她无私的支持和帮助，才使我能够全身心地从事教育、科研和开发等工作。在此向她（他）们一并致谢。

由于本人的能力和水平有限，本书中难免会有一些谬误之处，敬请读者予以批评和指正。

魏雄辉

2013 年 3 月 28 日

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 天然药物化学研究的内容和目的	(1)
第二节 天然药物化学研究的概况	(4)
第三节 天然药物化学成分简介	(11)
第二章 消化、吸收、循环和代谢	(23)
第一节 消化	(23)
第二节 吸收	(25)
第三节 循环	(33)
第四节 代谢	(36)
第三章 提取、分离、纯化和鉴定	(60)
第一节 天然产物有效成分的提取	(60)
第二节 天然产物有效成分的分离	(70)
第三节 天然产物有效成分的纯化	(89)
第四节 天然产物化学成分结构测定	(91)
第四章 天然产物结构测定中常用的波谱技术	(93)
第一节 光学光谱分析的基本原理	(93)
第二节 紫外吸收光谱	(95)
第三节 红外吸收光谱	(101)
第四节 核磁共振	(108)
第五节 质谱	(129)
第五章 甙类	(144)
第一节 甙的结构与分类	(144)
第二节 甙的理化性质	(147)
第三节 甙的生物活性	(150)
第四节 甙的结构测定	(156)
第六章 黄酮类化合物	(161)
第一节 黄酮类化合物的结构与分类	(161)
第二节 黄酮类化合物的理化性质	(167)
第三节 黄酮类化合物的生物活性	(170)
第四节 黄酮类化合物的提取与分离	(172)
第五节 黄酮类化合物的鉴定与结构测定	(178)
第七章 醌类化合物	(190)
第一节 醌类化合物的结构类型	(190)
第二节 醌类化合物的理化性质	(199)

第三节	醌类化合物的生物活性	(201)
第四节	醌类化合物的提取与分离	(213)
第五节	醌类化合物的鉴定与结构测定	(216)
第八章	苯丙素酚类	(220)
第一节	苯丙烯及其衍生物	(221)
第二节	香豆素	(224)
第三节	木脂素	(232)
第九章	萜类化合物	(239)
第一节	单萜及其重要化合物	(244)
第二节	倍半萜	(251)
第三节	二萜类及二倍半萜	(260)
第四节	三萜	(264)
第五节	四萜和多萜	(280)
第十章	挥发油	(282)
第一节	挥发油的组成	(283)
第二节	挥发油的理化性质	(284)
第三节	挥发油的生物活性	(285)
第四节	挥发油的提取与分离	(286)
第五节	挥发油的鉴定	(290)
第十一章	甾体及其甙类	(294)
第一节	C ₂₁ 甾类化合物	(295)
第二节	强心甙	(296)
第三节	甾醇类	(307)
第四节	甾体皂甙	(311)
第五节	甾体化合物及其甙的生物活性	(320)
第十二章	生物碱	(331)
第一节	生物碱的结构类型和生物活性	(331)
第二节	生物碱的理化性质	(352)
第三节	生物碱的提取与分离	(359)
第四节	生物碱的鉴定与结构测定	(368)
第五节	生物碱各论	(372)
第十三章	天然药物活性成分的研究	(389)
第一节	天然药物活性成分研究的途径	(389)
第二节	天然药物活性成分的研究方法	(390)
第三节	新药申报流程	(411)
附录	缩写词	(414)
	主要参考书目	(419)

第一章 | 绪 论

药物是对疾病具有预防、治疗和诊断作用或用以调节机体生理功能的物质。目前,临床上应用的药物大部分是化学药物,根据其来源的不同可以分为无机药物、合成药物和天然药物三大类。无机药物主要是由矿物质经过加工制得;合成药物是由化工原料合成而得;天然药物是从动物、植物、矿物和海洋生物中提取出来的没有发生化学分子结构变化的化学物质或化学物质的混合物,或是微生物产生的化学物质。天然药物资源种类有几万种,其中有药用价值的有八千多种,是药物的重要组成部分。我国天然药物资源非常丰富,中草药、民族药品种繁多,祖国医药学为中草药的应用积累了极其丰富的经验。目前应用的天然药物有五六千种,常用的天然药物约七八百种,主要来源于植物、动物、矿物和海洋生物等。

第一节 天然药物化学研究的内容和目的

天然药物化学是运用近代科学技术和方法研究天然药物中的化学成分(主要是活性成分)的一门学科,主要研究天然药物中各类化学成分的结构特征、理化性质、提取分离与精制的方法及结构鉴定,探讨活性成分的化学结构、理化性质与药理和毒理的关系,揭示代谢机制,修饰结构,以便提高疗效。

我国传统的中医药及其药方,是劳动人民几千年来在实际生产和生活中根据天然物质对人体疾病的治疗效果和应用方式,及治疗不同病症所使用的天然物质的种类,利用古代的一些辩证思想进行推演、归纳、总结和积累,而演化出来的一门经验学科。因缺乏现代医学科学的元素,阻碍了中医药学科的发展。因此,对传统中医药及其处方或方剂进行成分分析、鉴定,揭示传统中医药及其处方或方剂的有效化学成分的防病、治病的基本原理和机制,使其在分子水平上指导中医药处方和药物的配伍,使我国传统的中医药学加速现代化,也是天然药物化学的研究范畴。

天然药物所含化学成分的种类繁多,具有生物活性的天然化学成分称为有效成分,无生物活性的天然化学成分称为无效成分。若药理和临床上有效,经纯度检查是混合物,则称为有效部位。有效成分在化学上能用分子式和结构式表示,有明确的物理常数和化学性质。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,鸦片中的吗啡生物碱具有显著的镇痛作用,罂粟碱具有很强的解痉作用,而可待因具有显著的止咳作用,这三种有效成分具有不同的临床用途。有效成分是天然药物防病治病的物质基础,但有效和无效的划分是相对的,随着科学技术的发展,对天然药物化学成分研究逐步深入,原来认为无生物活性的化合物,如一些脂肪、蛋白质、多糖、无机元素等,有的现已被证明具有生物活性。因此,进行天然药物有

效成分的研究,必须缜密地、系统地、全面地进行,才能真实地反映天然药物原有的生物活性。研究天然药物有效成分有以下几方面的目的和意义:

一、控制天然药物及制剂的质量

天然药物防病治病的作用与有效成分的含量有关,而含量受产地、采收季节、加工方法、储存条件的影响,故临床疗效也有所不同,制剂的质量难于稳定。例如,曼陀罗早晨叶片中生物碱含量最高,傍晚根中生物碱含量最高;麻黄在春季麻黄碱含量较低,八九月份含量最高,随后含量又逐渐降低。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。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,则可有效地控制药品的质量,确保临床疗效。例如,从珙桐科喜树中分离喜树碱,从颠茄、曼陀罗中分离莨菪碱(阿托品),从穿心莲分离出穿心莲内酯,做成制剂,即是成功的实例。也有提取有效部位或标准提取物用来生产药品,如银黄注射液,即是由金银花、黄芩两味中药中提取的有效部位配制而成。还有用紫外分光光度法测定黄芩的有效成分黄芩甙和金银花中有效成分氯原酸的含量,来控制注射剂的质量,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。

二、减低原植物毒性,提高疗效

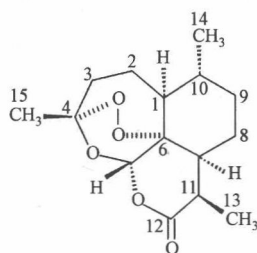
寻找有效部位以至有效成分,除去植物中无效或有毒成分,以降低其毒性,提高疗效。例如,从长春花提取的抗癌有效成分长春碱(VLB)和长春新碱(VCR),在原植物中含量分别为十万分之四和百万分之一,其中长春新碱用来治疗小儿白血病,每周注射的剂量为1mg(即相当于1kg原植物)。若制成粗制剂则注射困难,而且毒性大、疗效差,后经提取,药品毒性降低,临床疗效增强。

三、扩大天然药物的资源

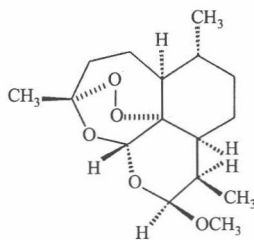
天然药物的有效成分经分离后,根据理化性质和鉴别方法,再进一步检测其他天然药物是否也存在此成分,如含有此成分,就可扩大此有效成分的药物资源。这类研究成功的实例很多,例如小檗碱最早是从毛茛科植物黄连中分离得到,后来在小檗科、防己科、芸香科和罂粟科等其他植物中也得到分离;具有抗癌活性的石蒜碱、伪石蒜碱及抗胆碱酯酶药加兰他敏,原是从石蒜科石蒜属石蒜、紫花石蒜、红花石蒜等植物的鳞茎中获得,后来研究发现从我国福建漳州(闻名于世的水仙产地)的水仙属水仙中也可获得。

四、进行有效成分的化学合成或结构改造

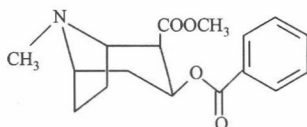
天然药物有效成分可作为现代药物合成的先导化合物,改造其化学结构往往可得到更为理想的合成药物。如从青蒿(黄花蒿)中分离出抗疟有效成分倍半萜过氧化物青蒿素,试验证明对耐氯喹疟原虫有极高的血中杀灭裂殖体作用,后来采用结构修饰方法合成了抗疟效果更好的甲基还原青蒿素(蒿甲醚)。古柯叶中有效成分古柯碱虽有很强的局部麻醉作用,但是毒性较大,久用容易成瘾,以古柯碱为先导化合物进行结构改造,合成了普鲁卡因,不但结构较古柯碱简单,毒性也远低于古柯碱,已成为目前临床广泛使用的局部麻醉药。



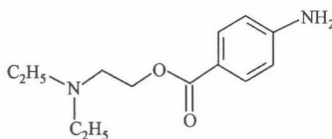
青蒿素



甲基还原青蒿素



古柯碱



普鲁卡因

五、探索天然药物治病的原理

研究天然药物作用原理对发掘、整理、提高宝贵的祖国医药宝库具有一定的意义。用原始剂型或有效部位虽然也能在药理或临床上探索天然药物的作用效果,但由于其化学成分复杂、不稳定,以及成分之间的相互影响,难以得出明确的结果,也就难以测定药物在机体内的吸收、分布和排泄。如果分离出有效成分,就可以研究其化学结构与疗效、毒性的关系,研究结果方能明确可靠。

六、研究天然药物,加速中医药学的现代化

古代劳动人民在长期的实践活动中发现,有些植物食用后对人体有害,有些植物对人体有益,进而有意识地加以利用,逐渐积累了一些药物知识。经过长期的实践经验总结出了以《神农本草经》等为代表的医学著作,并将药分为上药、中药和下药,又叫君、臣、佐使。上药为君,一百二十种,主养命以应天,无毒,多服久服不伤人,可轻身益气,延年不老;中药为臣,一百二十种,主养性以应人,无毒有毒,斟酌其宜,可遏病补虚羸;下药为佐使,一百二十五种,主治病以应地,多毒,不可久服,可除寒热邪气,破积聚愈疾。用药犹如立人之制:若多君少臣,多臣少佐,则气力不足;君臣佐使,以相宜摄:有单行者,有相须者,有相使者,有相畏者,有相恶者,有相反者,有相杀者,凡此七情,合和视之;当用相须相使者良,勿用相恶相反者;若有毒宜制,可用相畏相杀者,不尔,勿合用者。

这充分体现了我国传统的中医药及其药方,是几千年来劳动人民在实际生产和生活中根据天然物质对人体疾病的治疗效果和应用方式,进行归纳、总结、积累,根据治疗不同病症所使用的天然物质的不同种类,进行归类,并根据古代的一些哲学理论和辩证思想,尤其是阴阳学说进行推演,而演化出来的一门经验总结学科;是把人体当作一个体系或不可分割的整体(试验对象或“黑箱”)来进行观察和进行处方用药的,然后观察病人的综合感觉,并根据用药后的感觉进一步对处方或方剂进行调整,是一种完全“黑箱法”的经验体验的总结加古代辩证法的推演辩证的实验科学,是一种典型的“综合治疗”加“个体治疗”方式相结合的治疗方法,符合未来医疗科学的发展方向,比西方医学更为合理。

由于科学技术发展的限制,我们的祖先无法了解每种天然物质中所含的具体的有效成分是什么,所以只能根据实践经验,记录每种天然物质对人体的作用,即把每种具体的天然物质作为一个单体物质,以不同的单体物质进行配伍,组成药方,利用药物的协同作用,达到综合治疗的目的。但是,每种具体的天然物质含有许多不同的化学物质,有的无效,甚至有害,将其作为一个单体物质缺乏现代医学科学的元素,从而阻碍了中医药学科的发展。因此,需要对传统中医药及其处方或方剂进行成分分析、鉴定,揭示传统中医药及其处方或方剂的有效化学成分防病、治病的基本原理和机制,尤其是协同作用的机制,使其在分子水平的基础上,指导中医药处方和药物的配伍,推进和加速我国传统中医药学的现代化。

第二节 天然药物化学研究的概况

要了解天然药物化学研究的发展状况,首先要了解我国中医药,尤其是中草药的发展过程。中药是我国传统药物的总称。中药的认识和使用是以中医理论为基础,具有独特的理论体系和应用形式,充分反映了我国历史、文化、自然资源等方面的特点。由于其来源以植物性药材居多,使用也最普遍,所以自古以来相沿把药学称为“本草”。本草典籍和文献资料十分丰富,记录着我国人民发明和发展医药学的智慧和卓越贡献,并较完整地保存和流传下来,成为中华民族优秀文化宝库中的一个重要内容。及至近代,随着西方医药学在我国的传播,本草学遂逐渐改称为“中药学”。中药学是研究中药基本理论和各种中药的来源、采制、性能、功效、临床应用等知识的一门学科,是我国医学的重要组成部分。

在原始时代,劳动人民由于采食植物和狩猎,得以接触并逐渐了解一些植物和动物及其对人体的影响,不可避免地会引起某种药效反应或中毒现象,甚至造成死亡,因而使人们懂得在觅食时有所辨别和选择。这些经验启示人们对某些自然物的药效和毒性作用予以注意。我国古籍中记述的“伏羲氏尝百药而制九针”,“神农尝百草之滋味……一日而遇七十毒”的传说生动形象地概括了药物知识萌芽的实践过程。古人经过无数次有意识的试验、观察,逐步形成了最初的药物知识。

猿人和最早的人类用以充饥的食物,大多是植物类,因此,最先发现的也是植物药。在渔猎生产和生活开始以后,人类才有可能接触较多的动物及其肉类、甲壳、骨骼、血液、脂肪及内脏等,并逐渐掌握了某些动物类药物的医疗作用。直至原始社会的后期,随着采矿和冶炼的兴起,又相继发现了矿物药。在这一时期,人们从野果与谷物自然发酵的启示中,逐步掌握了酒的酿造技术。至殷商时期,酿酒业已十分兴盛。酒不仅是一种饮料,更重要的是具有温通血脉、行药势和作为溶媒等多方面的作用,故古人将酒誉为“百药之长”。

随着文字的创造和使用,药物知识也由口耳相传发展为文字记载。文物考古表明,在数千年的钟鼎文中,已有“药”字出现。《说文解字》将其训释为:“治病草,从草,乐声”,明确指出了“药”即治病之物,并以“草”(植物)类居多的客观事实。

西周时已有了专业的“医师”。《诗经》中涉及的植物和动物共 300 多种。《山海经》载有 100 余种动物和植物药,并记述了它们的医疗用途。20 世纪 70 年代初出土的帛书《五十二病方》载方约 300 个,涉及药物 240 余种,对炮制、制剂、用法、禁忌等皆有记述,说明中药的复方应用具有悠久历史。

西汉时期已有药学专著出现,如《史记·扁鹊仓公列传》载名医公乘阳庆曾传其弟子淳于

意《药论》一书。从《汉书》中的有关记载可知,西汉晚期不仅已用“本草”一词来指称药物学及药学专著,而且拥有一批通晓本草的学者。

通过境内外的交流,西域的红花、大蒜、胡麻,越南的薏苡仁等相继传入我国,边远地区的麝香、羚羊角、琥珀、龙眼等药源源不断地进入内地,都在不同程度上促进了本草学的发展。

现存最早的药学专著是《神农本草经》(简称《本经》),并非出于一时一人之手,而是经历了较长时期的补充和完善过程。其成书的具体年代虽尚有争议,但不会晚于公元2世纪。《本经》原书早已遗失,目前的各种版本均系明清以来学者考订、整理、辑复而成。其“序例”部分,言简意赅地总结了药物的四气五味、有毒无毒、配伍法度、服药方法、剂型选择等基本原则,初步奠定了药学理论基础。各论载药365种,按药物有毒无毒、养身延年与祛邪治病的不同,分为上、中、下三品,即后世所称的“三品分类法”,又叫君、臣、佐使。《本经》中每药之下,依次介绍正名、性味、主治功用、生长环境,部分药物之后还有别名、产地等内容。所记各药功用大多朴实有验,历用不衰,如黄连治痢,阿胶止血,人参补虚,乌头止痛,半夏止呕,茵陈退黄……。《本经》系统地总结了汉以前的药学成就,对后世本草学的发展具有十分深远的影响。

魏晋南北朝时期,由于战乱,“文籍焚靡,千不遗一”,后人对这一时期本草学的了解还很不全面。但是,此间留下的本草书目仍有近百种之多。重要的本草著作,除《吴普本草》、《李当之药录》、《名医别录》、《徐之才药对》外,首推梁·陶弘景所辑《本草经集注》(原书无标题,该题目为后人所习用)。该书约完成于公元500年左右,“序例”部分首先回顾本草学的发展概况,接着对《本经》序例条文逐一加以注释、发挥,具有较高的学术水平。针对当时药材伪劣品较多的状况,补充了大量采收、鉴别、炮制、制剂及合药取量方面的理论和操作原则,还增列了“诸病通用药”、“解百毒及金石等毒例”、“服药食忌例”等,极大丰富了药学总论的内容。各论部分,首次按药物自然属性进行分类,将所载730种药物分为玉石、草木、虫兽、果、菜、米食及有名未用七类,各类中又结合三品分类安排药物顺序。为便于保存文献资料的原貌,陶氏采用朱写《本经》文,墨写《别录》文,小字作注的方式;对于药性,又以朱点为热,墨点为冷,无点为平。该书较全面地搜集、整理了古代药物学的各种知识,反映了魏晋南北朝时期的主要药学成就,标志着综合本草模式的初步形成。

南朝刘宋时期雷敦著《炮炙论》,叙述药物通过适宜的炮制,可以提高药效,减轻毒性或烈性,收录了300种药物的炮制方法。该书是我国第一部炮制专著,标志着本草学新分支学科的产生。

隋唐时期,医药学有较大发展。由于政权统一,版图辽阔,经济发达,同海外经济、文化交流的发展,相继从海外输入的药材品种亦有所增加,丰富了我国药学宝库,各地使用的药物总数已达上千种。另一方面,由于长期分裂、战乱等多种原因造成的药物品种及名称混乱,加之《本草经集注》在一百多年来的传抄中出现了不少错误,因此对本草学进行一次大规模的整理,既是当时的迫切需要,也是本草学发展的必然结果。唐显庆二至四年(公元659年)颁行了由李勣、苏敬等主持编纂的《新修本草》(又称《唐本草》)。该书的完成,依靠了国家的行政力量和充分的人力物力,是我国历史上第一部官修本草。全书卷帙浩博,收载药物共844种。书中还增加了药物图谱,并附以文字说明,这种图文并茂的对照方法,开创了世界药学著作的先例。形式和内容都有崭新的特色,反映了唐代药学的高度成就,对后世药学的发展也有深远影响。该书于公元731年传入日本,并广为流传。日本古书《延喜式》还有“凡医生皆读苏敬新修本草”的记载。

开元年间(公元713—741年),陈藏器编著成《本草拾遗》。作者深入实践,不仅增补了大

量民间药物,而且辨识品类也极为审慎。陈氏又将各种药物功用概括为十类,即宣、通、补、泻、轻、重、滑、涩、燥、湿,为中药按临床功效分类的先河。

唐代已开始使用动物组织、器官及激素制剂。《唐本草》记载了用羊肝治夜盲症和改善视力的经验;《本草拾遗》记录了人胞作为强壮剂的效力;《千金方》记载用羊膈(羊的甲状腺)和鹿膈治甲状腺病。公元前就有酵母制剂的记载,在唐代已普遍应用于医药,如《千金方》和甄权的《药性论》都对神曲的性质功用有了明确的叙述。

唐至五代时期对某些食物药和外来药有了专门的研究。由孟诜原著,经张鼎改编增补而成的《食疗本草》,全面总结了唐以前的营养学和食治经验,是这一时期最有代表性的食疗专著。李珣的《海药本草》,则主要介绍海外输入的药物及南药,大量扩充了本草学的内容,也反映了唐代对外来药的引进状况和认识水平。

宋代由于经济、文化、科学技术、商业和交通的进一步发展,尤其是刻雕版印刷技术的应用,为宋代本草学术的发展提供了有利的条件。本草书籍的修订,仍沿唐代官修形式的先例由国家行政指令进行编撰。公元973—974年刊行了《开宝本草》,1060年刊行了《嘉祐补注本草》,1061年刊行了《本草图经》。《本草图经》又叫《图经本草》,附有900多幅药图,是我国现存最早的版刻本草图谱。私人撰述的书籍,如唐慎微的《经史证类备急本草》(后世简称《证类本草》),则在此基础上研究整理了大量经史文献中有关药学的资料,内容丰富,载药总数已达1500多种,并在各药之后附列方剂以相印证,医药结合紧密。许多宋代以前的本草资料后来已经失传,也依赖此书的引用得以保存下来。该书不但具有很高的学术和实用价值,而且还具有很高的文献价值。

国家药局的建立是北宋的一大创举,也是我国乃至世界药学史上的重大事件。1076年,在京城开封开设由国家经营的熟药所,其后又发展为修合药所(后改名为“医药和剂局”)及出卖药所(后改名为“惠民局”)。药局的产生促进了药材检验、成药生产的发展,带动了炮制、制剂技术的提高,并制定了制剂规范,《太平惠民和剂局方》即是这方面的重要文献。

“秋石”是从人尿中提取的性激素制剂,它的制备方法最早见于《苏沈良方》。《宝庆本草折衷》则有“猪胆合为牛黄”的记载。此外,宋代用升华抽取龙脑、樟脑,蒸馏法制酒等,都反映出了这一时期的中药制剂所取得的成就。

宋代本草著作的大量刊行和方兴未艾的药理研究,为后人留下了丰富的药学文献,并扩展了金元医家的学术视野。他们不再承袭唐宋的本草学风,改变了以资料汇集整理、药物品种搜寻和基源考证为重点的做法,编纂药书,不求其赅备,而多注重于实用。因此,金元两代没有出现一种有代表性的大型综合本草。这一时期的本草,一般出自医家之手,内容简要,具有明显的临床药理学特征。如刘完素的《素问药注》、《本草论》,张元素的《珍珠囊》、《脏腑标本药式》,李东垣的《药类法象》、《用药心法》,王好古的《汤液本草》,朱丹溪的《本草衍义补遗》等。上述本草的主要特点有二:一是发展了医学经典中有关升降浮沉、归经等药物性能的理论,使之系统化,并作为药物记述中的重要内容;二是大兴药物奏效原理探求之风。他们在宋人基础上,以药物形、色、气、味为主干,利用气化、运气和阴阳五行学说,建立了一整套法象药理模式。这一努力的结果丰富了中药的药理内容,但其简单、机械的推理方式又给本草学造成了一些消极后果。

元代忽思慧所著《饮膳正要》是饮食疗法的专门著作,记录了不少回、蒙民族的食疗方药和元蒙宫廷食物的性质及有关膳食的烹饪方法,至今仍有较高的参考价值。

元代中外医药交流更加广泛,在药物相互贸易中,政府还派遣人员去各国采购。阿拉伯人、法兰西人开始来华行医。回回药物院的建立,更促进了中国医药和阿拉伯医药的交流。

明代,随着医药学及其知识和技术的进一步发展和积累,沿用已久的《证类本草》已不能满足时代的要求。弘治十六年(1503年),刘文泰奉敕修订该书,花费两年时间编成《本草品汇精要》42卷,收药1815种,分名、苗、地、时、收、用、质、色、味、性、气、臭、主、行……24项记述。这种分项解说的体例是该书的一大特色,但分项过于繁杂,反而招致一些混乱。该书绘有1385幅精美的彩色药图和制药图,是古代彩绘本草之珍品。该书是我国封建社会最后一部大型官修本草,但书成之后存于内府而未刊行流传,故在药史上未产生什么影响,1936年始由商务印书馆据故宫旧抄本铅印出版。

明朝伟大的医药学家李时珍(1518—1593年),花费毕生的精力,亲历实践,广收博采,实地考察,对本草学进行了全面的整理总结,历时27年编成了《本草纲目》。全书52卷,约200万字,收药1893种(新增374种),附图1100多幅,附方11000余首。“序例”部分对本草史和中药基本理论进行了全面、系统的总结和发挥。“各论”分水、火、土、金石、草、谷、菜、果、木、服器、虫、鳞、介、禽、兽、人等16部,以下再分为60类。各药之下,分正名、释名、集解、正误、修治、气味、主治、发明、附方诸项,逐一介绍。《本草纲目》集我国16世纪以前药学成就之大成,在训诂、语言文字、历史、地理、植物、动物、矿物、冶金等方面也有突出的成就。该书17世纪末传播至海外,先后有多种文字的译本,对世界自然科学也有举世公认的卓越贡献。

明朝时期的专题本草也取得了瞩目成就。1406年朱棣撰《救荒本草》选择可供灾荒时食用之物414种,记述其名称、产地、形态、性味良毒、食用部位和加工烹饪方法等,并精心绘制成图,在医药、农学、植物学方面均有较高价值。15世纪中期,兰茂实地调查和搜求云南地区药物400余种,辑为《滇南本草》,是我国现存内容最丰富的古代地方本草。李中立编著的《本草原始》偏重于原药材的产地、形态和名称及其气味、主治、采摘、修治和附方的研究。缪希雍编著的《炮制大法》则是明代影响最大的炮制专著。

明朝时期人工栽培的药物已达200余种,种植技术也有很高的水平,如川芎茎节的无性繁殖,牡丹、芍药的分根繁衍。《本草蒙筌》所载五倍子制百药煎(没食子酸),早于欧洲200余年。约为17世纪的著作《白猿经》所记的用新鲜乌头制取冰晶状的“射罔”,实为乌头碱的结晶。比欧洲人在19世纪初叶从鸦片中提炼出号称世界第一生物碱——吗啡,还要早100多年。

此外,卢复历时14年,以《本草纲目》和《证类本草》资料为主,于1626年辑成《神农本草经》3卷,为该书现存最早的辑复本。

清代研究本草之风盛行。一是由于医药学的发展,有必要进一步补充修订《本草纲目》的不足,如赵学敏《本草纲目拾遗》;二是配合临床需要,以符合实用为原则,撷取《本草纲目》精粹,编撰成简要性本草,如汪昂《本草备要》、吴仪洛《本草从新》、黄宫绣《本草求真》等;三是受考据之风影响,从古代文献中重辑《神农本草经》,如孙星衍、顾观光等人辑本,或对《本经》进行注释发挥,如张璐《本经逢原》、邹澍《本经疏证》等。

《本草纲目拾遗》(1765年)共10卷,载药921种,其中新增药物716种,补充了马尾连、金钱草、鸦胆子等大量疗效确切的民间药,鸡血藤、胖大海、冬虫夏草、银柴胡等临床常用药,同时收录了金鸡纳(奎宁)、香草、臭草等外来药,极大丰富了本草学的内容。同时,它对《本草纲目》已载药物备而不详的加以补充,错误之处加以订正。该书不但总结了我国16~18世纪本草学发展的新成就,还保存了大量今已散失的方药书籍的部分内容,具有重要文

献价值。书中还记录了一些其他方面的自然科学成就,如用强水制铜版的方法,即首见于此书中。

《本草求真》(1769年)载药520种,“上编”分述药物的气味、功能、禁忌、配伍和制法等,“下编”阐述脏腑病证主药、六淫病证主药、药物总义等内容。由于该书以临床实用为宗旨,正文药物分为补、涩、散、泻、血、杂、食物7类,每类又分若干子目。为了便于检索,书末附“卷后目录”,按药物自然属性分归类药。该书采用的按药物主要功效进行分类的方法,不仅较《本经》“三品”分类、陈藏器“十剂”分类更为先进,而且对当代临床中药学的功效分类亦有重要影响。

其次,清代的大批草药专著也为综合本草提供了新的内容。仅《本草纲目拾遗》引用,就有《百草镜》、《草药书》、《采药志》、《草宝》、《山海草函》、《李氏草秘》等十余种。其他专著引用的还有《生草药性备要》、《草药图经》、《草本便方》及《天宝本草》等。

清代专题类本草门类齐全,其中也不乏佳作。如张骞《修事指南》,为炮制类专著;郑肖岩《伪药条辨》,为优秀的辨药专书;唐容川《本草问答》、徐灵胎《医学源流论》中的10余篇药理论文,都属药理专著;章穆的《调疾饮食辨》、丁其誉的《类物》、王孟英的《随息居饮食谱》等,则属较好的食疗专著。

辛亥革命以后,西方文化及西方医药学在我国进一步传播,这对我国的社会及医药事业的发展产生了重大影响。随之出现了一股全盘否定传统文化的思潮,中医药学的发展受到阻碍。但是,在志士仁人的努力下,本草学以其顽强的生命力,在继承和发扬方面均有新的发展。

随着中医学校的建立,涌现了一批适应教学和临床运用需要的中药学讲义,如浙江兰溪中医学校张寿颐的《本草正义》、浙江中医专门学校何廉臣的《实验药理学》、上海中医专门学校秦伯未的《药理学》、天津国医函授学校张锡钝的《药物讲义》等。这些中药讲义,对各药功用主治的论述大为充实,其中尤以《本草正义》的论述和发挥最为精辟中肯。

药学辞典类大型工具书的出现,是民国时期本草学中的一件大事。其中成就和影响最大者,当推陈存仁的《中国药学大辞典》(1935年)。本书收录词目4300条,汇集古今有关论述,资料繁博,方便查阅,虽有不少错讹,仍不失为近代第一部具有重要影响的大型药学辞书。

本草学的现代研究亦开始起步。植物学、生药学工作者对确定中药品种及资源调查方面做了大量工作。许多药理学工作者则致力于中药化学及药理学研究。在当时条件下,多是进行单味药的化学成分和药理作用研究,但取得的成就和对本草学发展所做的贡献应当得到充分肯定。

新中国成立以来,政府高度重视中医药事业的继承和发扬,并制定了一系列相应的政策和措施。随着现代自然科学技术和国家经济的发展,本草学也取得了前所未有的成就。

从1954年起,各地出版部门根据卫生部的安排和建议,积极进行中医药文献的整理刊行。在本草方面,陆续影印、重刊或校点评注了《神农本草经》、《新修本草》(残卷)、《证类本草》、《滇南本草》、《本草品汇精要》、《本草纲目》等数十种重要的古代本草专著。20世纪60年代以来,对亡佚本草的辑复也取得了突出成绩,其中有些已正式出版发行,对本草学的研究具有重大意义。

当前涌现的中药新著,不仅数量多,而且门类齐全,从各个角度将本草学提高到崭新的水平。其中最能反映当代本草学学术成就的有各版《中华人民共和国药典》、《中药志》、《全国中草药汇编》、《中药大辞典》、《原色中国本草图鉴》等。《中华人民共和国药典》以法典的形式确

定了中药在当代医药卫生事业中的地位,也为中药材及中药制剂质量的提高、标准的确定起了巨大的促进作用。《中药大辞典》由江苏新医学院编纂,分上、下册和附编三部分。该书收罗广泛,资料丰富,查阅方便,非常实用。

20 世纪 50 年代以来,政府先后数次组织各方面人员对中药资源进行大规模调查。在此基础上,编写了全国性的中药志及一大批药用植物志、药用动物志及地区性的中药志,使目前中药的总数达到 8000 种左右。普查中发现的国产沉香、马钱子、安息香、阿魏、萝芙木等,已经开发利用,并能在相当程度上满足国内需求,不再完全依赖进口。

从中医和中药学发展的全过程来看,由于科学技术发展的限制,我们的祖先无法了解每种天然物质中所含的具体的有效成分是什么,所以只能根据实践经验,记录每种天然物质对人体的作用,即把每种具体的天然物质作为一个单体物质,以不同的单体物质进行配伍,组成药方;药方的目的是利用药物之间的协同作用,达到综合治疗的目的;但是,把每种具体的天然物质作为一个单体物质,其中含有许多不同的化学物质,有的无效,甚至有害;因此,缺乏现代医学科学的元素,从而阻碍了中医药学科的发展。

在中医学和中药学的发展过程中,人们对天然药物中的化学成分、相互作用和相互转化的认识,也在不断地积累。例如,公元前 12 世纪使用大麦发芽制造饴糖。晋代葛洪所著的《抱朴子》中描述了化学反应的可塑性,“丹砂烧之成水银,积变又还成丹砂(即把红色的硫化汞加热分解出汞,再把汞与硫化汞升华,成为红色的硫化汞)”。南朝宋药学家雷敫所编的《炮炙论》(公元 470 年),已经运用了丰富的天然药物化学方法。明朝《本草纲目》中记述五倍子,有“看药上长起长霜,药则已成矣”的记载,而“长霜”即没食子酸形成之意,这是世界上最早制得有机酸的记载。《本草纲目》中还详尽记载了用升华法制备樟脑的过程,欧洲直至 18 世纪下半叶才提取出了樟脑的纯品。

在欧洲,1769 年瑞典药师、化学家 Scheele,将酒石(酒石酸氢钾)转化为钙盐,再用硫酸分解制备酒石酸,揭开了从天然药物中分离有机化学成分的序幕。1804—1806 年,法国药师 Derosne 和德国药师 Sertuner 自鸦片分离出吗啡,1925 年阐明其化学结构,1952 年全合成成功,从吗啡的分离、纯化,到结构确定、人工合成,共花费了 150 年的时间。但 1952 年 Muller 等发现从蛇根草中分离的生物碱利血平有镇静降压作用,经分离、结构确定,到 1956 年 R. B. Woodward 合成利血平,前后只用了几年的时间。自 20 世纪 50 年代末期从长春花中发现抗癌成分长春碱以来,国际科学界越来越重视对天然药物成分的研究。总之,由于各种分离和鉴定方法趋于快速、微量,使天然药物成分的研究有了很大的发展。以生物碱为例,1952 年以前 100 多年中仅发现 950 种新生物碱,1952—1962 年发现新生物碱 1107 种,而 1962—1972 年发现的新生物碱达 3443 种。目前,生物碱类成分的总数已达 1 万种左右。

随着科学的发展、新技术的应用,各种色谱分离方法先后应用于天然药物成分的分离研究,由常规的柱色谱发展到应用低压的快速色谱、逆流液滴分溶色谱(DCCC)、高效液相色谱(HPLC)和气相色谱等,应用的载体有氧化铝,正相与反相色谱用的各种硅胶,用于分离大分子化合物的各种凝胶,分离水溶性成分的各种离子交换树脂、大孔吸附树脂等,从而使含量很低的化合物也可得到分离。如从美登木中分离得到的抗癌活性成分美登素类化合物含量在千万分之二以下。尤其超临界萃取技术的出现,使天然药物化学成分的提取、分离和纯化变得更加迅速、便捷、高效,并保证了天然药物中原始化学成分不会发生变化,使得对天然化学物质成分的认识更加具体、真实、完整。

经典的结构研究是用化学降解方法,按化学原理逻辑地推断其结构,其所耗费的时间长。20 世纪 70 年代以来,质谱与核磁共振技术的应用,特别是核磁共振二维和三维技术,以及质谱中的快原子轰击(FAB-MS)技术、二级电离(SIMS)技术、场解析质谱(FD-MS)等等,结合紫外光谱与红外光谱往往能很快地确定相对分子质量(以下简称“分子量”)在 1000 以下化合物的结构。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。例如沙海葵毒素($C_{129}H_{223}N_3O_{54}$,分子量 2677)那样复杂的结构,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。

我国科学家在 20 世纪 20 年代才着手运用近代化学方法研究天然药物,研究始于麻黄素。通过异构体的分离、盐类制备及药理研究,使麻黄碱成为世界性常用药物。30 年代对延胡索、防己、贝母的研究也很有成就,首次从延胡索中发现了天然的消旋四氢掌叶防己碱(延胡索乙素),防己中发现了防己诺林碱和粉防己碱。40 年代,主要研究了常山的抗疟有效成分常山碱,并和国外学者共同研究取得了一定的成绩。在这一阶段,我国科研工作者虽在艰苦的条件下工作,却仍给我国天然药物化学的现代化研究工作奠定了基础。

新中国成立以后,根据我国植物资源丰富的特点,陆续生产了麻黄碱、芸香甙(芦丁)、洋地黄毒甙、咖啡因、小檗碱(黄连素)、粉防己碱、加兰他敏、山道年等天然化学药物,对原先依赖进口的异羟基洋地黄毒甙(狄戈辛)、去乙酰毛花洋地黄甙 C(西地兰)、麦角新碱、秋水仙碱、东莨菪碱、阿托品、长春碱等也先后研制投产并能自给。1957 年,我国科研工作者首次运用化学降解等方法,确定了防己诺林碱的结构;1961—1962 年,从南瓜子中提出了抗血吸虫活性成分南瓜子氨酸,确定其结构并进行了合成;1963 年,通过化学降解结合核磁共振谱等确定了一叶萩碱的结构;1964 年,确定了青风藤碱的结构。这些都是我国早期天然化合物结构研究中的突出成就。

近年来,我国广泛应用现代设备及新技术,加快了天然药物化学研究的步伐。20 世纪 80 年代从天然药物研究中发现的新的天然化合物已有 800 多个,90 年代每年研究发现 100 多个新的天然化合物。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:如羟基喜树碱用作抗癌药;高三尖杉酯碱用作抗白血病药;包公藤甲的苯甲酸盐溶液可用于瞳孔收缩(其治疗指数高于毛果芸香碱)和治疗青光眼;天花粉蛋白用于中期孕妇引产,与前列腺素等合用可用于抗早孕;芫花酯甲,羊膜腔注射 $70\mu\text{g}$ 即能引产,且副作用小,安全指数高;棉酚是新型治疗男性不育的化合物;新型抗疟疾新药青蒿素及其类似物甲基还原青蒿素则已引起国际重视,是国际公认的从中药发掘出的新型良药;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,许多研究工作的水平已达到或接近世界先进水平。

近三十年来,我国天然药物化学研究成绩显著,与国外学术交流较为频繁。这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到重要的作用。可以预计,随着我国改革与开放,国民经济迅速发展,近代分离分析设备和新技术的引进必将加快研究的步伐,提高研究的水平,加速我国传统中医和中药的现代化,使天然药物化学为人类做出更大的贡献。

但不管怎样,笔者认为:天然药物化学研究的首要 and 主要任务应该是为我国传统中医和中药服务,即实现中医药的现代化。中医和中药的现代化包含如下内容:

(1) 详细剖析和仔细辨认传统中医学中的“病因”和“病征(证)”,并与现代病理学建立准确的对应或对等关系,了解和确认传统中医所述的每种“病征(证)”是现代医学中所述的何种病症,并研究其病因和病理机制。