

全国卫生院校高职高专教学改革实验教材

天然药物化学

(药学类各专业用)

□ 主编 李淑惠



高等教育出版社

全国卫生院校高职高专教学改革实验教材

天然药物化学

(药学类各专业用)

主 编 李淑惠

副主编 张须学 杨宏健

编 者 (以姓氏拼音为序)

程晓卫 南阳医学高等专科学校

火跃芳 盐城卫生职业技术学院

李淑惠 长春医学高等专科学校

李新莉 陕西省中医学校

王天玲 定西卫生学校

杨宏健 怀化医学高等专科学校

张须学 南阳医学高等专科学校

高等教育出版社

内容提要

本书主要介绍了天然药物中主要化学成分的结构类型、理化性质,提取分离和结构鉴定的基础理论、基本方法与技术。全书共分十二章:第一、二章叙述学习本学科的目的、意义和天然药物化学成分提取分离及鉴定的基本方法与技术;从第三章起对天然药物中的各类化学成分进行分章叙述;第十二章讨论天然药物活性成分的研究途径及方法。

本书各章开篇有学习要点和案例,章后附有思考题,可供读者了解本章学习重点,掌握学习方法。书后附有主要参考文献及常用天然药物化学成分名词的汉英索引,备读者查阅。

本书系全国高等职业教育药学类各专业的教学用书。也可供自学及函授等大专层次的药学相关专业人员选用。

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学/李淑惠主编. 北京:高等教育出版社,2005.11

药学类各专业用

ISBN 7-04-017979-2

I. 天... II. 李... III. 药物化学-高等学校:技术学校-教材 IV. R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第112124号

策划编辑 瞿德兹 席雁 责任编辑 应丽贞 封面设计 张楠 责任绘图 杜晓丹
版式设计 王莹 责任校对 王雨 责任印制 杨明

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100011
总机 010-58581000
经销 北京蓝色畅想图书发行有限公司
印刷 北京市联华印刷厂

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>

开本 787×1092 1/16
印张 17.5
字 数 430 000

版次 2005年11月第1版
印次 2005年11月第1次印刷
定价 29.10元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 17979-00

前 言

为积极推进高职高专课程和教材改革,开发和编写反映新知识、新技术、新工艺、新方法,具有职业教育特色的课程和教材,针对高职高专培养应用型人才的目标,结合教学实际,高等教育出版社组织有关专家、教师及临床一线人员编写了此套高职高专教学改革实验教材。

本书主要介绍天然药物化学成分的结构、性质、有效成分提取分离和鉴定的基础理论、基础知识和基本技术。教材从教学改革需要出发,融传授知识、培养能力、提高素质为一体,重视培养学生创新、获取信息及终身学习的能力。全书共分十二章:第一、二章概述本学科研究概况和天然药物化学成分提取分离及鉴定的基本方法与技术,内容上充分体现新技术、新工艺;第三章至第十一章对各类化学成分进行分章叙述,重点突出天然药物活性成分提取分离与鉴定的方法和技术;第十二章讨论天然药物活性成分的研究途径及方法。书后附有主要参考文献及常用天然药物化学成分名词的汉英索引,备读者查阅。

通过本学科的学习,可为从事天然药物真伪鉴别、加工炮制、贮藏保管及天然药物化学成分提取分离工艺和质量标准控制的设计及中药制剂的质量分析等工作提供科学依据,也为从事中药制剂和天然药物化学成分的科学研究工作奠定基础。

本书各章开篇有学习要点和案例,章后附有思考题,可使读者尽快掌握学习重点,引发学习兴趣,加深对学习内容的理解。在教学中要从专业培养目标和学生的实际情况出发,突出重点、突破难点,注重理论联系实际,培养学生独立思考、分析问题和解决问题的能力。本书在教学学时安排上,可根据本地区、本专业教学计划及学生来源、基础知识掌握的实际情况,适当调整,教学课时建议见书后所附。

本书由李淑惠(第一章),杨宏健(第二章和第十一章),干天玲(第三章、第六章和第八章),李新莉(第四章和第五章),程晓卫(第七章),张须学(第九章和第十二章),火跃芳(第十章)等同志共同编写。在编写过程中参考并引用了大量以往本、专科教材和文献,对原作者谨致谢意。教材的出版也得到了编者所在单位的大力支持和高等教育出版社瞿德兹同志、席雁同志的鼎力相助,在此一并表示诚挚的感谢。

为实践药学高等职业教育教材改革,体现课程特色,本书在编写上做了一些尝试,但由于编者对高等职业教育的理解及学术水平和能力有限,加之编写时间仓促,书中错误或不当之处在所难免,敬请广大读者予以斧正。

编 者

2005年3月30日

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E-mail: dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	3	二、两相溶剂萃取法	26
第一节 天然药物化学研究的内容和目的	4	三、沉淀法	28
第二节 天然药物化学研究概况	8	四、结晶与重结晶法	29
第三节 天然药物中各类化学成分简介	9	五、透析法	30
一、有机酸	10	六、升华法	31
二、鞣质	10	七、分馏法	31
三、植物色素	13	第三节 天然药物化学成分色谱分离法	31
四、树脂	13	一、吸附色谱法	32
五、氨基酸、蛋白质和酶	14	二、分配色谱法	35
六、天然药物化学成分的溶解性能	16	三、聚酰胺色谱法	36
思考题	17	四、离子交换色谱法	38
第二章 提取分离鉴定方法与技术	18	五、大孔吸附树脂法	39
第一节 天然药物化学成分的提取方法与		六、凝胶色谱法	40
技术	18	七、高效液相色谱法	41
一、溶剂提取法	19	八、气相色谱法	41
二、水蒸气蒸馏法	22	第四节 天然药物中有效成分结构测定的基	
三、超临界流体提取法	23	本步骤	41
第二节 天然药物化学成分分离、鉴定的基本		一、鉴定天然药物中有效成分的一般步骤	42
方法与技术	25	二、天然药物化学成分结构测定波谱法简介	43
一、系统溶剂分离法	25	思考题	50

第二篇 各 论

第三章 糖和苷类	55	二、分离	71
第一节 糖和苷的结构与分类	56	第四节 鉴定	71
一、糖的结构类型与分类	56	一、糖的化学鉴定	71
二、苷的结构类型与分类	62	二、糖的色谱鉴定	72
第二节 糖和苷的理化性质	66	三、苷类结构测定	73
一、糖的性质	66	第五节 提取分离实例	75
二、苷的性质	66	一、苦杏仁	75
三、苷键的裂解	67	二、黄芪	76
第一节 植物多糖的提取与分离	70	思考题	77
一、提取	71	第四章 黄酮类化合物	79

第一节 结构与分类	80	思考题	119
一、黄酮苷元的结构和分类	80	第六章 香豆素和木脂素类	121
二、黄酮中糖的结构和分类	83	第一节 香豆素的结构与分类	122
第二节 理化性质	83	一、简单香豆素类	122
一、性状	84	二、呋喃香豆素类	123
二、溶解性	84	三、吡喃香豆素类	123
三、酸碱性	85	四、其他香豆素类	124
四、显色反应	85	第二节 香豆素的理化性质	125
第三节 提取与分离	87	一、性状	125
一、提取	87	二、溶解性	125
二、精制	88	三、与碱的作用	125
三、分离	89	四、荧光性	125
第四节 鉴定	91	五、显色反应	126
一、色谱法在黄酮类化合物鉴定中的应用	91	第三节 香豆素的提取与分离	127
二、波谱法在黄酮类化合物结构测定中的		一、提取	127
应用	92	二、分离	128
第五节 提取分离实例	97	第四节 香豆素的鉴定	128
一、槐米	97	一、薄层色谱法	128
二、黄芩	98	二、纸色谱法	129
三、葛根	99	第五节 木脂素	129
四、银杏叶	100	一、结构与分类	129
思考题	101	二、理化性质	133
第五章 醌类化合物	103	三、提取与分离	134
第一节 结构与分类	104	四、鉴定	134
一、苯醌类	104	第六节 实例	135
二、萘醌类	104	一、秦皮	135
三、菲醌类	105	二、补骨脂	136
四、蒽醌类	105	三、厚朴	136
第二节 理化性质	107	四、五味子	137
一、性状及升华性	107	思考题	137
二、溶解性	107	第七章 皂苷	139
三、酸碱性	107	第一节 结构与分类	140
四、显色反应	109	一、甾体皂苷(中性皂苷)	140
第三节 提取与分离	111	二、三萜皂苷(酸性皂苷)	141
一、游离醌类的提取与分离	111	第二节 理化性质	143
二、蒽醌类化合物的提取与分离	112	一、性状	143
第四节 鉴定	113	二、溶解性	144
一、色谱法鉴定蒽醌类化合物	113	三、表面活性作用(发泡性)	144
二、波谱法在蒽醌类结构测定中的应用	114	四、溶血性	144
第五节 实例	117	五、皂苷的水解	145
一、大黄	117	第三节 提取与分离	146
二、丹参	118		

一、提取	146	第二节 理化性质	181
二、精制与分离	146	一、性状	181
第四节 鉴定	147	二、碱性	181
一、发泡试验	147	三、溶解性	186
二、溶血试验	147	四、沉淀反应	187
三、显色反应	148	五、显色反应	187
四、色谱鉴定	148	第三节 提取与分离	188
第五节 结构测定	149	一、生物碱的提取	188
一、甾体皂苷	149	二、生物碱的纯化	190
二、三萜皂苷	150	三、生物碱的分离	190
第六节 实例	150	第四节 鉴定	193
一、人参	150	一、色谱鉴定	193
二、甘草	152	二、化学法鉴定	195
三、穿山龙	154	第五节 实例	196
四、柴胡	155	一、麻黄	196
思考题	157	二、黄连	198
第八章 强心苷	159	三、苦参	202
第一节 结构与分类	160	四、洋金花	204
一、强心苷元的结构类型	160	五、防己	207
二、强心苷中糖的结构类型	161	六、川乌(附子)	209
三、强心苷元与糖的连接方式	162	思考题	210
四、强心苷的结构与强心作用的关系	163	第十章 萜类和挥发油	213
第二节 理化性质	164	第一节 萜类	214
一、性状	164	一、概述	214
二、溶解性	164	二、结构与分类	216
三、水解性	164	三、萜类化合物的理化性质	224
第三节 提取与分离	167	四、提取分离实例	225
一、提取	167	第二节 挥发油	228
二、分离	167	一、概述	228
第四节 鉴定	168	二、化学组成	229
一、理化鉴定	168	三、理化性质	230
二、色谱鉴定	169	四、提取与分离	231
第五节 实例——毛花洋地黄	170	五、挥发油成分的鉴定	235
一、去乙酰毛花洋地黄苷内(西地兰)的 提取	172	六、实例	236
二、地高辛的提取	173	思考题	240
思考题	174	第十一章 海洋天然药物	242
第九章 生物碱	176	第一节 大环内酯类	243
第一节 结构与分类	177	第二节 聚醚类	244
一、识别下列结构	177	第三节 氨基酸及肽类	246
二、分类	178	第四节 多糖类	247
		一、多糖的提取纯化	248

二、多糖提取实例	249	思考题	250
第五节 前列腺素类似物	249		

第三篇 天然药物活性成分的研究

第十二章 天然药物活性成分的研究途径及方法	253	三、天然药物活性成分的筛选	259
第一节 天然药物活性成分的研究途径	254	四、天然药物化学成分的提取、分离	260
第二节 天然药物活性成分的研究方法	254	五、天然药物化学成分的鉴定和结构测定	262
一、调查研究	255	第三节 天然药物活性成分研究实例	263
二、天然药物化学成分预试验	256	思考题	263
主要参考文献	264		
教学课时建议表	265		
天然药物化学成分名称汉英索引	266		

第一篇

总 论

第一章

绪 论



学习要点

本章主要介绍天然药物化学研究的内容、目的和学习的意义；简述天然药物化学研究概况；重点介绍天然药物中存在的一般化学成分。本章学习要点为：

1. 掌握天然药物化学研究的内容、目的和学习的意义；
2. 掌握天然药物化学的概念及相关名词；
3. 了解天然药物化学研究概况及研究进展；
4. 熟悉天然药物中一般化学成分的基本结构、溶解性及特性。



案 例

应用中药防治疾病在我国已有两千多年的历史，尤其一些老年人或患有慢性疾病的患者，许多人愿服用中药制剂。那么中药防治疾病的物质基础是什么？这些物质具有什么样的化学结构和性质？它们的制备原理、贮存保管注意事项及鉴别方法等，这些问题就是本学科所要研究的内容。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，人们更加重视预防、保健、治疗、康复相结合的模式，尤其在临床实践中人们逐步认识到化学药物毒副作用大，药源性疾患逐渐增多，而天然药物毒副作用小，特别是对那些疑难杂症，中医药更有其独特效果。当前，应用天然药物防治疾病已受到世界各国的普遍关注。让我们为探究天然药物中的有效成分及制备原理，为获得更多维护人类健康的知识，为加速实现我国中药现代化，开始本课程的学习。

天然药物化学是研究天然药物化学成分的一门学科。天然药物是药物的重要组成部分，主要来源于植物、动物、矿物、微生物及海洋生物等，并以植物来源为主。天然药物资源种类约有一万余种，我国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。人类自古以来，在与自然界的抗衡中，为了求得生存，尝试着自然界中的各种物质，逐渐积累并不断总结出了运用天然药物治疗疾病的丰富经验。在我国，天然药物又称为中草药，中草药防病治病已有数千年历史，它与中医形成了具有一定特色的医疗体系，是中华民族文化的宝贵财富。

第一节 天然药物化学研究的内容和目的

天然药物化学是应用现代化学理论、方法与技术研究天然药物中化学成分的学科。其研究内容主要包括:天然药物中各类化学成分的结构类型、理化性质、提取分离的方法与技术以及各类型化学成分的结构鉴定等知识。此外还研究天然药物活性成分结构修饰的技术路线,并对中药制剂进行分析。

天然药物中往往含有多种乃至上百种化学成分,其中某些化学成分经药理实验证明具有生物活性,并且在临床上可防治疾病,即具有医疗价值,通常称为有效成分或活性成分,无生物活性的则称为无效成分。有效成分在化学上能用分子式和结构式表示,是具有一定物理常数的单体化合物。而具有生物活性的混合成分称为有效部位。

天然药物防治疾病的物质基础是其所含有的活性成分,通常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。例如天然药物鸦片中就含有多种不同临床用途的生物活性成分:吗啡(morphine)生物碱具有显著的镇痛作用,罂粟碱(papaverine)具有强的解痉作用,而可待因(codeine)具有显著的止咳作用;又如麻黄中含有麻黄碱(*l*-ephedrine)、伪麻黄碱(*d*-pseudo-ephedrine)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,麻黄中除含有麻黄碱等有效成分外,还含有挥发油、淀粉、树脂、叶绿素、纤维素、草酸钙等其他成分。

一般认为天然药物中的蛋白质、多糖、淀粉、树脂、叶绿素、纤维素等成分是无效成分或者杂质。但根据临床用途不同,有时有效与无效的划分是相对的,如大黄中含有蒽醌苷及鞣质等活性成分,其中蒽醌苷具致泻作用,鞣质具收敛作用,当临床上用其发挥致泻作用时,鞣质视为杂质而被除去。但在中药地榆、五倍子中鞣质则被认为是有效成分。另外随着科学技术的发展,对天然药物中活性成分的不断开发,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。如多糖类成分,以往在提取分离中多被视为无效成分而除去,但近年来研究发现黄芪多糖可提高人体的免疫功能;香菇多糖(lentinan)具有明显抑制实验动物肿瘤生长的作用。因此,要真实反映天然药物在临床上的生物活性,必须对天然药物有效成分进行全面系统地研究。研究天然药物有效成分有以下几方面的意义和目的。

(一) 去粗取精,改进剂型,实现中药现代化

药物剂型对临床疗效有着重要的影响,制剂的有效性、安全性、合理性,反映了医药水平和用药效果。天然药物传统的制备方法大多用水煎或用酒浸泡来提出有效成分,一般用原药粉直接制成各种剂型,如汤剂、丸剂、散剂等,这些剂型无效成分掺杂较多,常常是服用量大、疗效较低,且携带不便。传统剂型已不能完全适应现代医学防治疾病的需要。现代医学要求必须研究中药的有效成分,即根据药材中有效成分(或部位)的溶解性及其他特殊性能,经现代科学技术进行提取分离,去粗取精,有目标地寻找活性单体,将有效成分(或部位)用新技术加工成现代药物剂型,如注射剂、口服剂、滴丸剂、冲剂、胶囊剂等。可降低服药量,减少毒、副作用,提高药物生物利用度,进而提高临床疗效,实现中药现代化。从天然药物中提取有效成分并制成制剂的例子很多,

例如,从青蒿中分得的青蒿素,经结构改造后,已制成油溶性(蒿甲醚)和水溶性(青蒿琥酯)等多种剂型,是我国研制开发的一种新型抗疟疾药物;从爵床科穿心莲属植物一见喜中分离出的穿心莲内酯,已制成水溶性注射剂,在临床上具有较强的抗炎活性。从有效部位或标准提取物中生产药品的例子,如抗菌作用很好的中药“银黄注射液”是从金银花(主要有效成分是绿原酸)和黄芩(主要有效成分是黄芩苷)两味中药中提取的有效部位加工而成的制剂。

天然药物中的有效成分,大多含量低,一般小于1%,有些甚微,如抗癌药长春花中含有的长春碱为4/(10万),长春新碱为1/(100万)。因此必须改进传统剂型,使之达到三小(剂量小、体积小、毒性小)、三效(高效、速效、特效)。从而使其携带、服用方便。

(二) 为天然药物的采集、贮藏提供科学依据

天然药物中有效成分的含量常受该药材的产地、采收季节、加工方法及贮藏条件等诸多因素的影响,制剂的质量及临床疗效也随有效成分的变化而改变。例如,曼陀罗中的生物碱,早晨叶片中含量最高,傍晚根中含量最高;麻黄中的麻黄碱在春季含量较低,从夏季至秋季含量逐渐增高,到九月份,含量至顶峰,随后含量又逐渐降低;青蒿抗疟有效成分青蒿素,在7月中旬至8月中旬花前盛叶期含量最高。

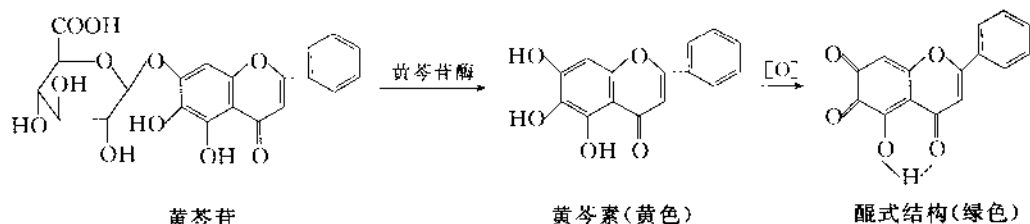
天然药物在贮藏过程中,其有效成分的含量常受温度、日光、空气及微生物等环境的影响,必须了解天然药物中各类化学成分的结构及理化性质,并根据其特性选择合适的贮藏保管条件。例如含有脂肪油、挥发油类成分的药材,置较高温度下,易发生“泛油”现象,并氧化变质,所以应贮藏于阴凉处。仅以天然药物的质量为标准,不以有效成分的含量为依据,可导致药理学、药效学和临床研究的不正确结论。因此,根据天然药物中有效成分的理化性质,进行合理采集和选择良好的贮藏环境至关重要。

(三) 合理炮制,控制天然药物及其制剂的质量

中药炮制是中药学传统制药技术,药材经炮制后,由于加热、水浸及酒、醋、药汁等辅料的处理,使药材的药性、气味及理化性质等产生不同程度的变化,以达到增强疗效,降低毒、副作用,便于加工贮藏及易于制剂和服用等目的。如中药草乌中含剧毒成分乌头碱,药材经高温处理后,可使乌头碱水解成毒性小的乌头原碱,以降低草乌的毒性。另外某些药物经不同炮制方法可发挥多方面疗效,例如,酒制大黄泻下作用减弱,清热、消炎、活血化瘀作用增强;蜜制大黄适用于老年体弱的便秘;大黄炭适用于体内出血;石灰制大黄则适用于外伤出血;醋制大黄特别适用于活血化瘀。但传统炮制法往往没有客观一致的标准,如炒黄、炒焦等只是根据操作人常年的工作经验来判断,所得炮制品的质量难以规范。只有在清楚中药有效成分的基础上,用现代实验技术和方法对其进行定性定量分析,才能有效地控制炮制品的规格质量。

研究中药炮制前后化学成分的变化,有助于阐明炮制原理,改进和完善传统炮制方法和技术。例如,醋制元胡是根据其镇痛有效成分生物碱在酸性环境下成盐易于煎出的原理;何首乌生品有润肠、解疮毒作用,而制品则有补肝肾益骨作用。这是由于生首乌中含有具致泻作用的蒽醌苷,而制首乌中蒽醌苷水解成为游离蒽醌衍生物,故无泻下作用;生首乌的含糖量为5.8%,而制

首乌的含糖量为 10.84%。成分分析阐明了何首乌的炮制原理。又如抗菌消炎药黄芩,其传统炮制方法有冷浸和蒸煮两种,经对这两种炮制产品研究发现,其抗菌消炎有效成分黄芩苷的含量有明显不同,分析原因为:黄芩冷浸炮制时,黄芩苷易被存在于同一植物体内的共存酶水解成苷元黄芩素,导致抗菌活性下降,并且黄芩素因具邻位酚羟基易氧化为醌式结构而显绿色;而黄芩蒸煮炮制时,快速加热可破坏其共存酶的活性,防止黄芩苷酶解,使药材保持黄色,疗效不变。成分分析结果与药理活性实验结果相符,同时也为传统的论点“黄芩应以黄为佳”提供了科学的理论依据。



研究天然药物中的有效成分,根据其理化性质进行合理炮制或以有效成分为对照品,对药材进行定性和定量测定,可有效地控制天然药物及其制剂的质量,确保临床疗效,如上述“银黄注射液”可用紫外分光光度法或高效液相色谱法测定黄芩中黄芩苷(baicalin)和金银花中绿原酸(chlorogenic acid)的含量,以控制注射剂的质量。

(四) 开辟药源,降低成本

天然药物中的有效成分决定了其药用价值,若药源缺乏,可根据此天然药物中有效成分的化学结构和理化性质,分析、寻找其近缘植物或其他动植物中或同一植物的不同部位是否也含有此类成分,从而开辟和扩大药源。例如,抗菌消炎有效成分小檗碱(即黄连素),最初是从毛茛科植物黄连中分离得到,但黄连生长缓慢而资源有限,供不应求。根据小檗碱理化特性,经寻找发现小檗属的三颗针,防己科的古山龙,芸香科的黄柏等植物中也含有此成分,开辟了提取小檗碱的广阔药源,从而使该类有效成分的成本有所降低,目前三颗针、黄柏已成为提取小檗碱的主要原料。又如通过对人参不同部位进行有效成分测定,发现在人参根中含有的有效成分人参皂苷,在人参茎、叶中也含量丰富。由此提示对同一植物不同部位有效成分的研究,可更合理地使用药材,扩大药源。

对天然药物化学成分进行研究,有利于探寻药用植物之间的亲缘关系,并为开发新的药物资源提供科学依据。近年来提出的化学植物分类学,就是依据植物化学成分来进行分类的,是植物研究的一个发展方向,另外从植物的代谢产物(化学成分)的分布规律,研究植物的自然分类系统也是一个新课题。近年来有关这方面研究的文献很多,研究的范围也越来越广。

(五) 探索中药防病、治病原理

在明确天然药物中有效成分的结构及性质的基础上,运用现代科学技术观察该成分在人体内的吸收、分布和排泄过程,进一步研究有效成分化学结构、理化性质与生物活性之间的关系,可

阐明中药防治疾病的作用原理。以往用传统剂型研究天然药物作用原理,虽然也能在药理或临床上探索天然药物对机体的作用机理,但由于各种成分之间的相互影响,各种成分的含量也不稳定,最终很难得出明确的结果,同时由于其有效成分不明确,也就难以从分子水平测定药物在机体内的吸收、分布和排泄。若分离出有效成分,就可以研究其化学结构与疗效和毒性之间的关系,结果明确可靠。如名贵中药人参,具有滋补强壮、安神益智、生津、补气之功效,为探明其有效成分作用机制,用现代提取分离技术,从人参提取物中分离出人参皂苷、多糖等其他成分,经药理活性实验,显示该类成分具有促进血清、肝脏、骨髓等部位中核糖核酸、脱氧核糖核酸、蛋白质、脂质和糖的生物合成作用,并能提高机体的免疫能力。

中药主要以复方用药,复方中所含有的多种有效成分,是临床上发挥多种疗效的物质基础。如麻黄汤中含麻黄、桂枝、杏仁、甘草。现已知麻黄平喘的有效成分是麻黄碱;桂枝挥发油中的镇痛、解热有效成分是桂皮醛(cinnamaldehyde);苦杏仁镇咳的有效成分是苦杏仁苷;甘草解毒有效成分是甘草酸(glycyrrhetic acid)。这些有效成分发挥复合及协同作用,从而发挥了麻黄汤治疗头项强痛、恶寒、发热、咳嗽等功效。中药复方的作用机制非常复杂,尚有很多问题需要深入探索,如复方的实验设计、病理模型、药理指标及化学成分之间的变化等等。目前,我国已启动了多项中药复方研究课题,在阐明中药防治疾病的作用机制上将会有更大的突破。

(六) 改造结构,化学合成

开发天然药物有效成分的另一途径,是将有效成分的化学结构作为合成现代药物的先导化合物,进行人工合成和结构改造,研制高效低毒的更为理想的合成药物,以扩大药源。至今人工合成生产天然药物有效成分的例子很多,如咖啡中的有效成分咖啡碱(caffeine)目前已采用人工合成方法大量生产。再如麻黄中的麻黄碱,洋金花中的阿托品,天麻中的天麻苷,茶叶中的咖啡因,川芎中的川芎嗪(tetramethylpyrazine),黄连中的小檗碱,紫杉中的紫杉醇等主要有效成分,都已用人工合成或半合成的方法获得。

在修饰有效成分部分结构,开发高效低毒新药物方面取得的进展有:香菇中的香菇嘌呤具有降低胆固醇的生物活性,若将香菇嘌呤分子中的羧基转变为酯的结构,其降低胆固醇的活性可提高10倍;哌替啶为吗啡镇痛作用的合成代用品,它既保留了吗啡镇痛有效的结构部分,又比吗啡的成瘾性小得多;植物古柯叶中的有效成分古柯碱(cocaine)虽有很强的局部麻醉作用,但是毒性较大,久用易成瘾,以古柯碱为先导化合物进行结构改造,合成了普鲁卡因(procaine),不但结构较古柯碱简单,毒性也远远降低,成为目前临床广泛使用的局部麻醉药物;另外,天然药物长春花中的抗癌活性成分长春碱(vinblastine,简称VLB)和长春新碱(醛基长春碱, vincristine,简称VCR),在原植物中含量分别为十万分之四和百万分之一,其中长春碱的抗癌活性较低且毒性较大,而长春新碱疗效强且毒性低,长春新碱可用于治疗小儿白血病,临床用量只有长春碱的1/10,据此可采用控制性氧化反应,将长春碱转变为醛基长春碱,而应用于临床。

我国天然药物资源极为丰富,天然药物化学研究的领域是多方面的,许多问题还需要我们探索和研究。只有充分利用各种学科的新成就,建立各种新方法,才能加速前进的步伐,使天然药物化学更好地为人类健康服务。

第二节 天然药物化学研究概况

据史料记载,从天然药物中提取活性成分始于19世纪,第一个天然活性成分是1805年由德国药师塞图尔(Serttmer)从阿片中提取的吗啡碱,此后的100多年中从天然药物中相继发掘了大量的天然活性成分,如吐根碱(emetine)、奎宁(quinine)、马钱子碱(strychnine)、咖啡因、阿托品(atropine)、洋地黄毒苷(digitoxin)、毒毛旋花子苷(strophanthoside)等,以生物碱居多,都具有显著的生物活性,多数至今仍用作药物。天然药物化学的发展经历了约200年的历史,早年由于提取、分离及分析方法落后,单体成分的分离、纯化只能用分馏及重结晶等技术,所以发展速度缓慢。近30年来,随着现代科学的发展,新技术的应用,天然药物化学的研究得到了迅速发展,各种色谱技术先后应用于天然药物化学成分的分析研究中,已由常规柱色谱发展到快速低压色谱、逆流液滴分溶色谱(DCCC)、高效液相色谱(HPLC)、气相色谱等。同时,红外光谱、核磁共振谱、质谱等波谱新技术的应用,使化学成分的结构研究工作趋向微量、快速和准确。从而使微量天然新化合物的分离纯化简便易行。新技术的兴起使研究天然药物化学成分的周期大大缩短。如1805年从阿片中提取得到吗啡碱以后,1925年才阐明其化学结构,1952年得以全合成成功,从吗啡的分离、纯化,到结构确定至人工合成共用了近150年的时间;而镇静降压活性成分利血平,1952年从萝芙木中分离、确定结构,到1956年就已人工合成,前后只用了几年的时间。另外再以生物碱类成分为例,1952年以前100多年中仅发现950种新生物碱,1952—1962年的10年间发现新生物碱1107种,而1962—1972年的10年间发现新生物碱3443种,又比前十年超出了3倍之多。目前,生物碱类成分总数已达到1万多种。此外研究工作的深度与广度也得到拓展,机体内源性生物活性物质,微量、水溶性及大分子等过去难以提取纯化的物质均已进入研究阶段。

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,最初研究麻黄素,进行了异构体分离、盐类制备及药理实验等方面的研究,使麻黄碱成为世界性常用药物。近半个世纪以来,我国陆续生产了麻黄素、小檗碱(berberine)、芦丁(rutin)、加兰他敏(galanthamine)、山道年(santonin)、咖啡因等天然药物。并从延胡索中发现了天然的延胡索乙素(消旋四氢掌叶防己碱);1957年用化学降解等方法,从粉防己中分离并证明了防己诺林碱和粉防己碱的结构;对过去依赖进口的去乙酰毛花洋地黄苷丙(西地兰,cediland)、地高辛(digoxin)、阿托品、秋水仙碱(colechin)等也先后研制投产,薯蓣皂苷元的工业生产及其资源开发研究更取得了巨大的成就,不仅保证了国内需要,还可大量出口。

20世纪50年代,国外科学家先后从印度萝芙木中获得降压成分利血平(reserpine),及从长春花中获得抗癌活性成分长春碱和长春新碱,发现这两个很有价值的药物,引起了国际科学界对民间植物药和植物成分研究的重新重视。据不完全统计,迄今已对300余种中药进行了较系统的化学药理研究,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,广泛用于临床。例如,①作用于中枢神经的药物:山莨菪碱(anisodamine)、樟柳碱(anisodine)均为胆碱受体阻滞剂,山莨菪碱用于抢救各种中毒性休克,樟柳碱用于治疗血管性神经性头痛;罗痛定(rotundine)有镇痛、安定、催眠、肌松等神经药理作用。②抗癌药:高三尖杉酯碱对急性粒细胞白血病有较好治疗效果;从中国紫杉中分离得到了高纯度的紫杉醇,临床上用于治疗卵巢癌、