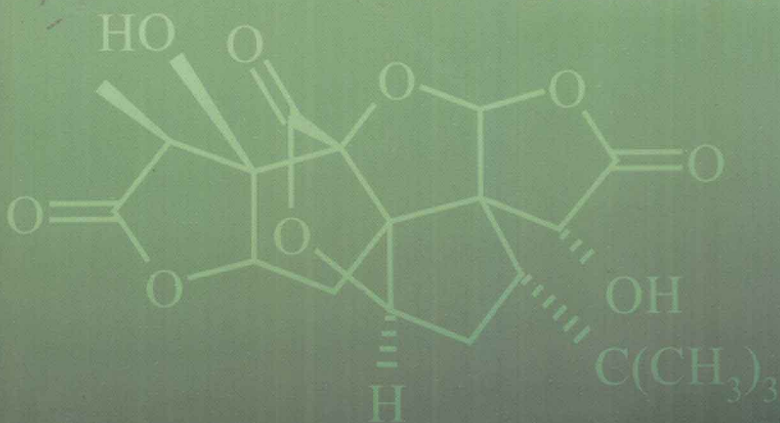




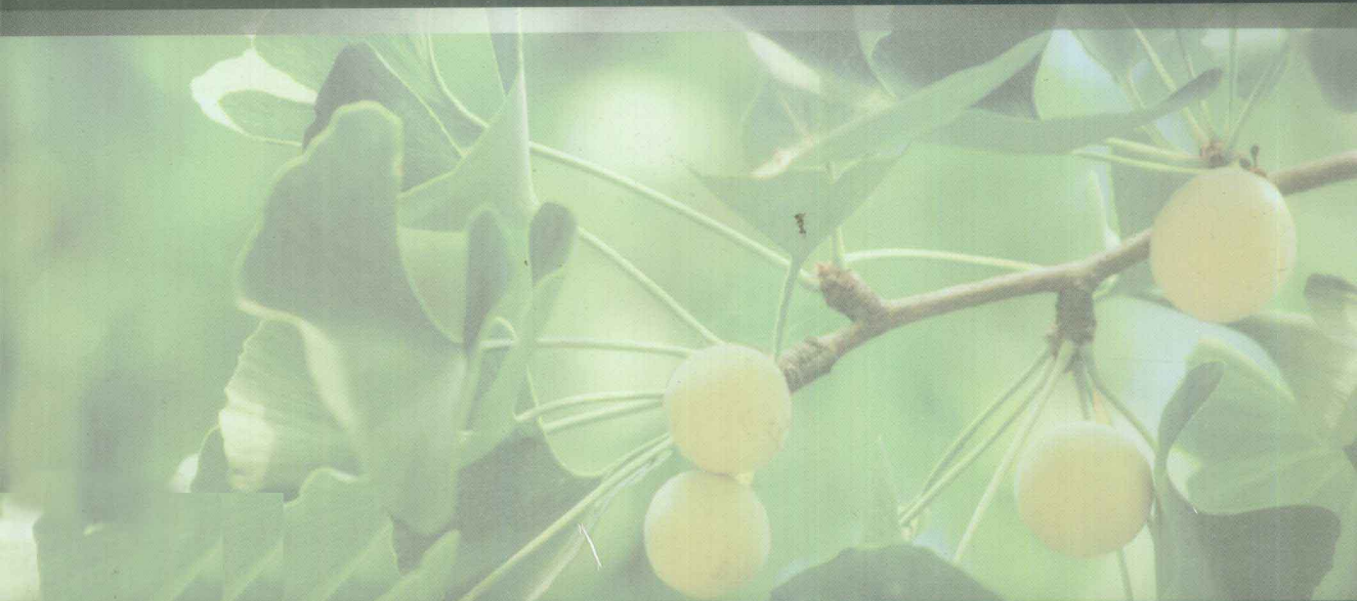
普通高等教育“十二五”规划教材
国家精品课程配套教材

植物化学

(第二版)



高锦明 主编



科学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材
国家精品课程配套教材

植 物 化 学

Phytochemistry

(第二版)

高锦明 主编



科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

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,既结合了大量植物化学成分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 15 章。上篇为总论部分,主要介绍了植物化学研究的历史、现状、进展,以及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、核磁共振等新技术在其结构分析中的应用;中篇为各论部分,主要介绍了植物各类典型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、生物活性和现代应用,并专门开设了一章介绍海洋水生植物的化学研究概况;下篇为生物技术与化学合成概论部分,主要涉及现代生物技术和有机合成在活性成分研发中的应用。

本书可作为高等院校应用化学、生物科学、生物技术、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高年级本科生和相关专业研究生的教材,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. —2 版. —北京:科学出版社,2012
ISBN 978-7-03-033283-7
(普通高等教育“十二五”规划教材·国家精品课程配套教材)

I. ①植… II. ①高… III. ①植物生物化学-高等学校-教材
IV. ①Q946

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 004854 号

责任编辑:丛楠 刘晶 / 责任校对:张怡君
责任印制:张克忠 / 封面设计:谜底书装

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>

骏立印刷厂印刷

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

2012 年 3 月第 二 版 印张:23 1/2

2012 年 3 月第一次印刷 字数:585 000

定价:48.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《植物化学》编写委员会

主 编 高锦明

副主编 张继文 秦建春

参 编 (按姓氏笔画排序)

王冬梅 王俊儒 张秀云 张 强

周立刚 耿会玲 夏志华

序

植物化学是植物学与有机化学等多种学科相结合而形成的一门交叉学科,是天然有机化学或天然产物化学的重要组成部分,是在分子水平上揭示植物奥秘的学科,也是植物资源合理利用的基础。我国是世界上植物资源最丰富的国家之一,在植物资源的利用和开发上有着悠久的历史和丰富的经验。在科学技术迅猛发展的今天,如何以现代科学技术进一步深入认识我国的植物资源,并为其发掘、合理而持续利用提供科学依据,植物化学是不可缺少的学科分支。

新中国成立以来,特别是近30年来,我国在植物化学研究和开发方面取得了骄人的成就,很多高校和研究所都逐渐形成了自己的研究团队和研究领域,在人才的培养和研究成果方面都取得了显著的成就。但是,长期以来,一直没有就“植物化学”这门分支学科的、专门编著的教材,不利于学生的系统学习。

高锦明教授主编的《植物化学》教材为国家级精品课程《植物化学》专用教材。该书以植物次生代谢产物和生物活性为主线,密切跟踪联系国内外最新研究成果,系统地介绍了植物次生代谢产物的提取分离、结构鉴定和生物活性,探讨了生物技术和有机合成在植物化学研究中的应用。该书结构合理,内容丰富,实例新颖,信息量大;同时,将传统与现代结合,理论联系实际,注重学科交叉,深入浅出,便于高年级本科生和研究生的系统学习,亦可作为天然产物、生物资源等相关领域科研工作者的的重要参考书。因此乐为本书作一短序,向各位读者们推荐。

中国科学院院士

中国科学院昆明植物研究所

植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室

孙小汉 敬

2011年11月11日

前 言

《植物化学》第二版是编者在 2003 年科学出版社的第一版教材的基础上编写的。第一版教材出版 8 年来,国内外植物化学也有了快速发展,取得了不少新的研究成果。

本版与前版教材相比,在内容、章节安排和编写等方面对第一版进行了修改和调整。例如,增加了第十三章海洋植物化学,每章补充了习题;此外,有些章节还增添了新的研究成果。在编写、修订过程中,力求内容翔实、信息量大,每章内容衔接密切,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,作出应有的贡献。

本书由高锦明教授担任主编。全书分三篇,共 15 章,分别由西北农林科技大学、中国农业大学、吉林大学等三所高等院校的 10 位教师共同编写:高锦明(第一章),周立刚(第十四章),王俊儒(第二章),秦建春(第四、五、六章),张继文(第十二、十三章),耿会玲(第十五章),王冬梅(第七、十一章),张秀云(第八、九章),夏志华(第十章)及张强(第三章)。

编写过程中得到西北农林科技大学研究生院有关领导的关心和大力支持,以及中国科学院昆明植物研究所孙汉董院士、台湾大学药学院李水盛教授、科学出版社在编写过程中给予的帮助、支持,提出了很多宝贵的意见和建议,在此深表感谢。

尽管我们尽了最大努力,但由于学术水平及编写能力有限,本书中存在的不足之处在所难免,敬请广大师生与读者予以指正。

编 者

2011 年 11 月

第一版前言

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,作出应有的贡献。

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

序
前言
第一版前言

上 篇 总 论

第一章 绪论..... 1	第一节 植物化学成分提取分离方法..... 18
第一节 植物化学的研究与发展概况..... 1	第二节 植物化学成分结构测定方法..... 32
第二节 植物化学成分的生物合成..... 13	第三节 天然有机化合物绝对构型测定方法..... 45
习题..... 17	习题..... 49
第二章 植物化学成分提取分离和结构测定方法..... 18	

中 篇 各 论

第三章 糖及苷类..... 50	第三节 醌类的提取分离..... 107
第一节 糖及苷类的结构类型..... 50	第四节 醌类的结构测定..... 109
第二节 糖类的化学反应..... 59	第五节 醌类的生物活性..... 115
第三节 苷键裂解..... 62	习题..... 116
第四节 糖及苷类的提取与分离..... 66	第六章 苯丙素类化合物..... 117
第五节 糖类的结构鉴定方法..... 68	第一节 简单苯丙烷类..... 117
第六节 糖类的生物活性及开发利用..... 76	第二节 香豆素类..... 119
习题..... 78	第三节 木脂素类..... 128
第四章 氨基酸、环肽及蛋白质..... 79	习题..... 140
第一节 氨基酸..... 79	第七章 黄酮类化合物..... 141
第二节 环肽..... 87	第一节 黄酮类的结构类型及其分布..... 141
第三节 蛋白质..... 92	第二节 黄酮类的理化性质与检识..... 150
习题..... 97	第三节 黄酮类的提取和分离..... 154
第五章 醌类化合物..... 98	第四节 黄酮类的结构研究方法..... 159
第一节 醌类化合物的结构和分类..... 98	第五节 黄酮类的生物活性及开发利用..... 172
第二节 醌类的理化性质与检识..... 106	

习题.....	174	第四节 三萜类提取与分离.....	241
第八章 鞣质	175	第五节 结构鉴定方法.....	245
第一节 鞣质类的结构与分类.....	176	第六节 生物活性及开发利用.....	252
第二节 鞣质类的理化性质.....	182	习题.....	253
第三节 鞣质类的提取和分离.....	184	第十一章 甾体类化合物	254
第四节 鞣质类的结构研究方法	187	第一节 C-27 甾体皂苷类化合物	256
第五节 鞣质开发利用.....	192	第二节 强心苷类化合物.....	272
习题.....	194	第三节 其他甾体化合物.....	283
第九章 萜类化合物及精油	195	习题.....	285
第一节 萜类化合物的结构类型	197	第十二章 生物碱类	286
第二节 萜类化合物的理化性质与 检识.....	216	第一节 生物碱的结构类型.....	287
第三节 萜类化合物的提取分离	217	第二节 生物碱的理化性质与检识	306
第四节 萜类化合物的结构鉴定方法	220	第三节 生物碱的提取分离方法	309
第五节 精油.....	223	第四节 生物碱结构鉴定方法.....	314
习题.....	228	第五节 生物碱的生理活性及应用	321
第十章 三萜类化合物	229	习题.....	323
第一节 四环三萜类化合物.....	231	第十三章 海洋植物化学	324
第二节 五环三萜类化合物.....	237	第一节 海洋植物.....	324
第三节 三萜类理化性质与显色反应	240	第二节 海洋植物化学.....	325
		习题.....	330

下篇 生物技术与化学合成概论

第十四章 生物技术在植物化学研究中的 应用	331	第十五章 有机合成在植物化学研究中的 应用	356
第一节 植物次生代谢物的调控技术	332	第一节 天然产物的全合成.....	356
第二节 植物细胞工程.....	338	第二节 天然产物的半合成.....	358
第三节 植物细胞发酵工程.....	347	第三节 天然活性成分结构改造及 构效关系.....	360
第四节 微生物工程.....	350	第四节 天然活性成分的仿生合成	363
习题.....	355	习题.....	364
主要参考文献	365		

上篇 总论

第一章 绪论

我国是世界上植物资源最丰富的国家之一,有高等植物约 3 万种,仅次于巴西和哥伦比亚,特别是药用植物,有 11 146 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 植物化学的研究与发展概况

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,与植物学等许多学科密切相关。该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,欧洲植物化学会与北美植物化学会共同创办的 *Phytochemistry* 杂志(这是唯一用植物化学命名的国际性杂志,目前已出版了 72 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及分析等。此外,美国创办的 *Journal of Natural Products* 杂志主要刊登植物、动物、海洋生物及微生物等方面的天然产物。这些研究范围与我国一些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,是当今植物化学的主要内容之一。植物化学与生物活性相结合的研究体系见图 1-1。

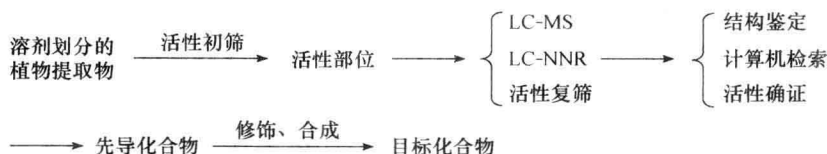
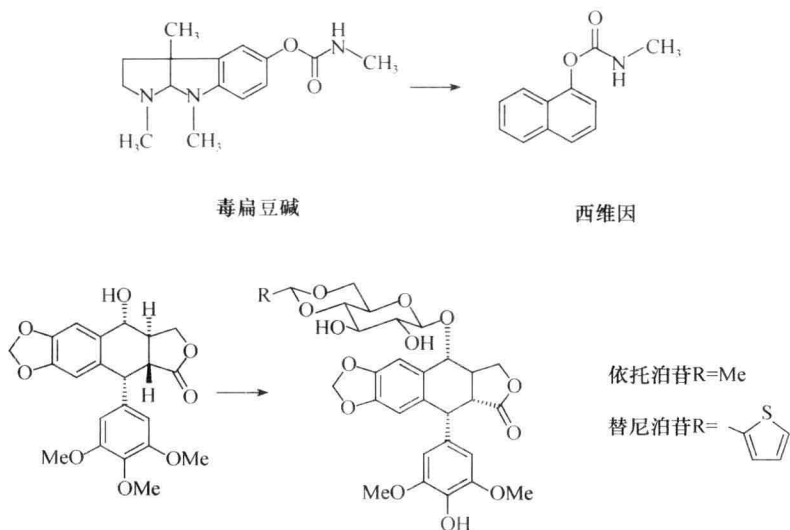


图 1-1 植物化学与生物活性相结合的研究体系

这方面的成功例子很多,有代表性的如由毒扁豆碱发展而来的氨基甲酸酯类杀虫剂西维因等、以鬼臼毒素为先导化合物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,从近 10 年来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)可以作为先导化合物合成普鲁卡因(procaine)等一系列局部麻醉药,算是这方面工作的一个突出典型。

近 10 年来,我国植物化学发展迅速,已成为在药学及化学领域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。由于新型高效分离材料和以高效液相色谱(HPLC)为代表的分析分离技术的快速发展和广泛应用,以及二维核磁共振(2D-NMR)、高效液相色谱与固相微萃取和核磁共振联用(LC-SPE-NMR)、高效液相色谱与质谱联用(以 LC-MS/MS 为主)及 X 射线衍射分析等现代波谱技术的使用,大大加快了我国植物化学研究工作的步伐,其研究水平已达到国外同行的水平,植物化学也因此成为农林、医药院校中许多专业的必修课程。

与发达国家相比,我国植物化学的发展仍存在一定的差距。周俊院士认为,目前的主要问题在于:首先,植物化学与生物活性的研究脱节,或者说与它的用途脱节;其次,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,植物化学与植物学相关学科的交叉渗透不够。

因此,我国植物化学应加强以下三个方面的研究: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、系统学等交叉,这对于促进我国植物化学的发展无疑是至关重要的。

二、植物化学发展简史

科学技术都是在探索自然规律、满足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,如此循环往复,不断得到发展。植物化学的发展过程也是如此。

根据国外文献的一般记载,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 年)1769 年将酒石(酒石酸钾)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 年)、乳酸(1780 年)、苹果酸(1785 年)、没食子酸(1786 年)等有机酸类物质。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》卷 39 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》卷 34 下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为豪的。尽管我国对植物小分子的利用有着悠久历史,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、乌头类生物碱的分离皆早于欧洲,但遗憾的是,和其他学科一样,我们没有将它发展成为近代科学。

19 世纪初期至中期,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,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,不仅可以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,当时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。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,或通过盐的形成来纯化,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。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。另外一项研究成果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类新黄酮类化合物,并进行了全合成。这是一项在当时被公认为非常出色的研究工作。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,但这些科学家为新中国成立后的植物化学发展作出了卓越贡献。

植物化学的发展与其在 20 世纪 50 年代打下的坚实基础和本学科的旺盛生命力密切相关,当然也离不开新技术、新方法的发展。各种层析技术应用于分离提纯,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、多种生物碱如吗啡和喹啉的应用,以及多种有实际应用的植物成分,赋予本学科以生命力。

20 世纪 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,使结构得到确证。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、植物的生理及生化研究,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。出色的例子如利血平、长春碱类、三尖杉酯碱类、喜树碱类和美登木素类等。

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,以达到工厂化生产有效成分的目的。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,难以深入进行生物学研究且不易推广应用。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,更重要的是它的实用性。

三、新中国成立后我国植物化学的发展与成就

新中国成立 60 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。

中国中医科学院研究员屠呦呦在 20 世纪 60 年代至 80 年代期间,发现了青蒿素(*artemis-*

inin 或 arteannium) 及其抗疟功效, 开创了人类抗疟之路的一个新的里程碑, 为人类作出了巨大的贡献, 挽救了数百万人的生命, 并得到了世卫组织和世界医学界的肯定和高度赞赏, 并因此于 2011 年 9 月获得拉斯克临床医学奖, 这是中国生物医学界迄今为止获得的世界级最高级大奖。从抗疟药青蒿素的发现到其衍生物蒿甲醚(artemether) 成药, 是我国化学界和药学界团结协作的最佳体现, 也是我国第一个得到国际认可的化学药物。

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。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管癌的冬凌草, 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助致癌作用, 从而有可能限制其应用。抗癌活性成分紫杉醇(paclitaxel, 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。国内对卫茅科植物中具有杀虫活性和昆虫拒食作用的倍半萜也有较多研究, 同时还研究了唇形科的二萜成分及杀虫活性。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 ^{13}C 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, 特别是五加科达玛烷型皂苷和毛茛科齐墩果烷型皂苷等研究。

新中国成立后, 为发展我国甾体药物合成技术, 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, 薯蓣科的黄山药和蒺藜科的蒺藜都被开发成为以甾体苷为主成分的心血管疾病治疗药物。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唯一国家。

从唐古特山莨菪中分离出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)、镇痛药颅通定(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。另外, 在吲哚生物碱的新颖结构及药理活性方面取得重要进展。

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30年来,在生物碱研究方面一项杰出的成果是从中草药石杉中发现了新生物碱石杉碱甲(huperzine A),这是一种新奇的乙酰胆碱酯酶抑制剂,国内外都在对其进行合成和结构修饰研究,目前在临床上用于治疗良性记忆障碍,改善记忆能力。现在石杉碱甲的一种衍生物已在欧洲和美国开展临床实验用于治疗阿尔茨海默病。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,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的成分。20世纪90年代以后,我国开始了植物环肽领域的研究,已有较多的新发现,特别是在茜草科类型环肽的研究中取得新突破。

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的作用,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PAF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主成分天麻素(gastrodin),近年已用于临床治疗偏头痛。

近30多年来,中国科学院昆明植物研究所孙汉董研究组在国际上率先系统研究了唇形科香茶菜属植物对映-贝壳杉烷类二萜化合物,共分离鉴定了500余个化合物,并开展了抗肿瘤细胞毒活性筛选方面的研究,通过对川藏香茶菜甲素、乙素以及毛萼乙素的深入研究,取得了一些突破性的研究结果,为该属植物中二萜类化合物生物活性研究奠定了坚实的药理、药效学基础。目前国内外已从该属植物中分离鉴定了700余个化合物,且多具抗癌、抗炎、抗病毒和抗菌等生物活性。此外,孙汉董院士的研究团队对10余种五味子科药用植物的化学成分和生物活性进行了系统的研究,从中发现了800多个化合物,包括260余个新化合物,有些化合物显示出抗艾滋病等疾病的应用前景。首次发现了10种新骨架类型的10余个结构新奇、高氧化度的多种骨架类型的三萜、降三萜化合物。

国内首次发现传统中药白前和白薇中双裂孕烷甾体glaucogenin C及其苷类化合物选择性地抑制 α -正链RNA病毒如植物病毒烟草花叶病毒(TMV)、动物(人)病毒辛德比斯病毒(SINV)等,且对病毒宿主没有毒性,并认为病毒亚基因组RNA可以作为发现抗病毒药物的新靶点;对虎皮楠生物碱进行了系统深入的研究,揭示了青叶胆(*Swertia mileensis*)的抗乙肝病毒HBV环烯醚萜类活性成分,为扩大青叶胆的临床用途以及从传统中药中发现作用机制新颖的抗HBV药物提供了重要的化学和药理学基础;对葫芦科药用植物活性化学成分进行了研究;对麻楝属植物中的phragmalin柠檬苦素成分及其生物活性进行了研究;对苔类植物中的双联苣类化合物及其生物学活性进行了研究,它们是一类重要的新药研究先导化合物。

此外,在高等真菌次生代谢产物与生物活性研究方面取得重要进展;重要天然产物的生物转化研究取得重要进展。

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,必将为我国植物化学的发展开拓更广阔的领域。新中国成立以来,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,加强多学科的协作和综合研究,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及工艺规范化工作。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. 研究探索植物药的药理机制 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。

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,动物模型筛选需较大的样品,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,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及其分子结构。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理和组方原则的阐释研究。

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,而甘草苷在细胞膜对钾离子通道产生阻滞作用,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