

全国高职高专药品类专业“十二五”规划教材
供高职高专药学类专业及相关医学专业使用

天然药物化学

第2版

主 编 罗永明

副主编 宋玉霞 郭琦丽

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 芳 (甘肃医学院)

王翰华 (浙江医药高等专科学校)

刘亮亮 (山西职工医学院)

孙艺方 (咸阳职业技术学院)

宋玉霞 (河西学院医学院)

陈 杰 (江西中医药大学)

罗永明 (江西中医药大学)

骆 航 (永州职业技术学院)

徐 珍 (山西职工医学院)

郭琦丽 (江西卫生职业学院)

黄玉香 (泉州医学高等专科学校)

程 斌 (浙江医药高等专科学校)

再版说明

为适应我国高职高专药品类专业教材建设及改革需要,全面贯彻落实国务院及教育部等相关文件精神,第四军医大学出版社邀请全国 50 余所院校,于 2011 年共同编写出版了“全国高职高专药品类专业‘十二五’规划教材”,全套教材共包含 18 个科目。

2013 年,本套教材中的《药物化学》等 9 种教材入选教育部“十二五”职业教育国家规划选题立项教材。经过所有编写人员的共同努力,上述教材均通过了教育部专家委员会审定,正式被确立为教育部“十二五”职业教育国家规划教材,并于 2014 年 8 月出版发行。同年底,我社在深入调研及广泛征集各参编院校意见的基础上,决定对剩余的 9 种教材进行改版。

本次改版充分考虑教学对象的职业特点,并严格依据“十二五”职业教育国家规划教材的修订要求进行,改版教材具有以下特点:

1. 适应教学改革需求,依然坚持“实用为主,必需、够用为度”的原则,教材的广度、深度和难度符合学生的实际情况和专业、职业需要。

2. 在广泛、深入调研的基础上,总结和汲取了一版教材的编写经验和成果,尤其是对一些不足之处进行了修改和完善,力争实现“求实创新、精益求精、彰显特色”的目标。

3. 依据最新版《中国药典》《国家基本药物目录》《国家非处方药目录》等权威性著作,使药物名称、化学名词、专业术语规范统一,物理量及单位均采用国际单位制和国家标准。

4. 参照了《高等职业学校专业教学标准(试行)》《药品管理法》《国家执业药师资格考试大纲》,确保教材内容与岗位实际有效衔接,满足社会对药学专业学生职业能力的

需求。

全套教材于 2015 年 7 月正式出版发行。

全国高职高专药品类专业“十二五”规划教材 建设委员会

主任委员 徐世义

副主任委员 罗永明 陈佑泉 李群力 刘 伟
刘志华

委 员 (按姓氏笔画排序)

石 静 朱祖余 任云青 刘 敏
刘书华 刘庚祥 杨 红 杨美玲
张中社 张知贵 屈玉明 祝 玲
徐丽萍 郭晓华 彭学著 蒋爱民
魏庆华

前 言

进入 21 世纪以来,我国高等教育事业得到了巨大的发展,不仅学生数量快速增加,学校数量和层次也得到了很大的发展,尤其是高等职业教育事业快速发展,职业教育体系建设稳步推进。2014 年国务院颁布了《关于加快发展现代职业教育的决定》,提出了改革创新高等职业教育的政策、方向和措施。教材建设是提高高等职业教育教学质量的重要内容之一,加强高职特色鲜明的教材建设与改革刻不容缓。

本书编写思路是以科学发展观为指导,以适应 21 世纪高职高专院校“推进素质教育,培养创新人才”的需要,正确把握天然药物化学的教学内容与培养模式的改革方向,充分总结和吸收以往教学经验和科研成果,借鉴不同版本教材的优点,体现高等职业教育的培养特色。在编写过程中,既注重基础知识和基本理论的掌握,又注重基本技能和综合应用。强调将基础知识、能力培养、素质提高融为一体,力争做到深入浅出,深浅适度,重点突出,简明实用,以适应岗位和职业的需求,适应培养应用型人才的需要。全书按药学类专业所需知识和技能组成教材结构,着重介绍各重要天然药物化学成分的结构、性质、提取分离和结构测定等的基本原理、基本知识和基本技能,设计了学习目标、课堂互动、实例解析、知识链接、考点链接和综合测试六个模块,结合天然药物化学研究新进展,反映新的学科研究成果,拓展学生知识面,启发创新思维。在保证知识的系统性、完整性基础上,尽可能使介绍的内容能符合实际工作应用的需要。使基础知识、基本理论和基本操作的培养贯穿于教材始终,做到了理论与实际的有机结合。本教材适用对象以高职高专学生为主,同时也可作为成人本科教育和自学用参考教材。

在编写过程中,得到了各编者所在院校及第四军医大学出版社的热情鼓励和大力支持,在此一并表示诚挚的感谢。

为了使本书体现高职高专药学类专业教育的特色,我们做了种种努力,但鉴于学术水平和编写能力有限,难免有不当和谬误之处,敬请读者予以指正。

编 者

2015 年 4 月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 天然药物化学研究的作用和意义	(2)
第三节 天然药物化学的研究进展与发展趋势	(6)
第四节 天然药物化学成分的主要类型简介	(8)
第二章 天然药物化学成分提取分离和鉴定的方法与技术	(11)
第一节 天然药物化学成分的提取方法	(11)
第二节 天然药物化学成分的分离方法	(17)
第三节 天然药物化学成分的鉴定方法	(35)
第三章 糖和苷	(41)
第一节 糖类	(41)
第二节 苷类	(50)
第四章 香豆素与木脂素	(67)
第一节 香豆素	(67)
第二节 木脂素	(73)
第五章 醌类	(80)
第一节 醌类化合物的结构与分类	(80)
第二节 醌类化合物的理化性质	(84)
第三节 醌类化合物的提取与分离	(87)
第四节 醌类化合物的色谱检识	(91)
第六章 黄酮类	(94)
第一节 黄酮类化合物的结构与分类	(94)
第二节 黄酮类化合物的理化性质	(97)
第三节 黄酮类化合物的提取与分离	(101)
第四节 黄酮类化合物的鉴定	(105)
第七章 萜类和挥发油	(123)
第一节 萜类	(123)
第二节 挥发油	(131)
第八章 皂苷类	(148)
第一节 皂苷类化合物的结构与分类	(148)
第二节 皂苷类化合物的理化性质	(153)
第三节 皂苷类化合物的提取与分离	(155)
第四节 皂苷类化合物的检识	(160)

第九章 强心苷类	(164)
第一节 强心苷类化合物的结构与分类	(164)
第二节 强心苷类化合物的理化性质	(169)
第三节 强心苷类化合物的提取与分离	(173)
第四节 强心苷类化合物的检识	(177)
第十章 生物碱	(180)
第一节 生物碱类化合物的结构与分类	(180)
第二节 生物碱类化合物的理化性质	(185)
第三节 生物碱的提取与分离	(192)
第四节 生物碱的检识	(197)
第五节 研究实例	(198)
第十一章 其他成分	(214)
第一节 鞣质	(214)
第二节 有机酸	(218)
第三节 多糖	(221)
第四节 氨基酸、蛋白质、酶	(222)
第五节 动物药活性成分	(225)
第十二章 天然药物化学的研究与应用	(230)
第一节 天然药物化学在新药研发中的应用	(230)
第二节 天然药物化学在药物生产中的应用	(237)
第三节 天然药物化学在质量控制中的应用	(238)
实验	(244)
实验一 大黄中游离蒽醌的提取、分离与鉴定	(244)
实验二 槐米中芦丁的提取、分离与鉴定	(247)
实验三 八角茴香中挥发油成分的提取、分离与鉴定	(252)
实验四 防己中生物碱的提取、分离与鉴定	(254)
实验五 天然药物化学成分的预试验	(260)
模拟测试卷	(265)
参考答案	(268)
参考文献	(270)

第一章 绪 论

学习目标

- ☆ 掌握:天然药物化学的定义和主要研究内容。
- ☆ 熟悉:天然药物化学的研究对象和意义。
- ☆ 了解:天然药物化学的研究进展与发展趋势。

第一节 概 述

天然药物是指植物、动物和微生物等自然界中存在的、具有药理活性的天然产物。其种类繁多,以植物来源为主,是药物的重要组成部分。自古以来,人类在与疾病作斗争的过程中,不断积累了丰富的天然药物应用经验,形成了传统医药学。在中国,天然药物主要是中草药,具有数千年的应用历史,是中华民族文明的结晶。《神农本草经》记载药物 365 种,明代的《本草纲目》记载药物 1892 种,迄今记载天然药物最全的《中华本草》共收录中草药达 8980 种。这些天然药物的应用,为民族的生存和繁衍起着不可替代的作用,为保障人民的身体健康做出了巨大的贡献。

天然药物化学是运用现代科学理论与方法研究天然药物中化学成分的一门学科。天然药物之所以能够防病治病,其物质基础就是其中所含的化学成分。天然药物中具有生物活性、能起防病治病作用的单一化学成分称为有效成分,如小檗碱、麻黄碱、芦丁等。不具有生物活性、不能起防病治病的化学成分称为无效成分,如普通的蛋白质、糖类、油脂等。需要特别指出的是:有效成分与无效成分的划分是相对的,一些曾被认为是无效成分的物质,如多糖、蛋白质等,通过深入研究也发现其中不少具有重要的生物活性。天然药物中的化学成分十分复杂,从化学上,一种天然药物含有多种结构类型的化学成分,而且每一种结构类型的化学成分的数目是很多的;从生物活性上,一种天然药物具有多方面的药效通常含有多种有效成分,且某一方面的药效通常含有一种以上的有效成分。天然药物中复杂的化学成分构成了其多方面临床功效或多种药理作用的物质基础。另外,常将含有一种主要有效成分或一组结构相近有效成分的天然药物提取分离部分称为有效部位,如人参总皂苷、银杏总黄酮、苦参总碱等,这些有效部位中含有少量的其他杂质。

天然药物化学的研究对象是天然药物中防治疾病的物质基础——化学成分。主要

研究天然药物中化学成分(主要是有效成分)的结构分类、理化性质、提取分离、结构测定等方面的理论知识和实践技术。由于天然药物中化学成分十分复杂,各种成分种类繁多,化学结构、含量差别大,理化性质迥异,所以天然药物中化学成分的提取、分离和精制,是一项十分艰巨而细致的工作。

第二节 天然药物化学研究的作用和意义

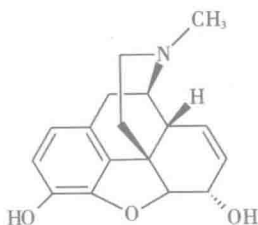
一、新药研制的重要途径

天然药物曾经是药物的唯一来源,但随着化学合成药物的发展,天然药物与化学合成成为发现新药的两个不同途径,彼此相辅相成,缺一不可。由于天然药物结构的多样性和作用机制的独特性是化学合成药物无法取代的,所以天然药物化学对于药物发现的先导作用无法估量。许多重要的药物如紫杉醇、长春碱等,若没有天然药物化学的介入,很难想象能够被发现,因此天然药物化学过去是、现在仍然是药物发现的重要途径。据统计,目前天然药物约占全部药物的30%,其中处方药占到50%以上。美国FDA近十年批准的新药中,天然药物及其半合成或类似物的比例接近40%。天然药物化学在新药研究与开发中的重要作用主要体现在以下几个方面:

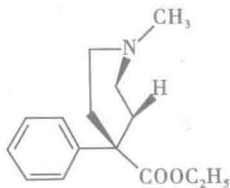
1. 将天然药物中提取分离得到的有效成分直接研制出新药。如青蒿素、麻黄素、黄连素、阿托品、利血平、洋地黄毒苷等药物,就是从其原植物中提取分离出来制成制剂供临床使用。这些直接来源于天然药物有效成分的药物疗效好、毒副作用小,在植物中含量较高,仍然是临床的常用药物。

2. 有些从天然药物中提取出来有效成分的药物,其化学结构比较简单,可以用化学合成方法大量生产,供临床使用。如麻黄素、阿托品、天麻素等药物。

3. 将天然药物有效成分作为先导化合物开发新药。有些天然药物的有效成分生物活性不太强,或毒副作用较大,或结构太复杂,或药源太少,或溶解度不够好等,可以将其作为先导化合物,进行结构修饰或结构改造,通过对其衍生物进行生物活性的筛选,寻找疗效更好、毒副作用更小、制备更容易、使用更方便的药物。如吗啡是从鸦片分离出来的一个具有很强的麻醉、镇静、镇痛、镇咳作用的单体药物,但其成瘾性极大,在临床上被严格限制使用。通过对吗啡进行结构修饰和结构改造,发现一系列疗效好、成瘾性小的药物,如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。又如青蒿素是从中药青蒿中提取分离出来的抗疟疾的有效成分,但青蒿素在水和油中的溶解度均不好,临床使用不方便,影响疗效。通过化学结构修饰,将青蒿素结构中的羰基还原成羟基,再制备成水溶性的青蒿琥酯单酯钠和油溶性的蒿甲醚,这两个青蒿素的衍生物都有速效、低毒、溶解性好、生物利用度高、便于临床使用等优点,目前已应用于临床。



吗啡



哌替啶

4. 扩大药源。有些有效成分在天然药物中含量少,或该天然药物资源有限、产量小、价格高,可以从其他植物中寻找其代用品,扩大药源,大量生产供临床使用。如黄连素是黄连中的有效成分,临床用量很大,用黄连来提取黄连素生产成本高。通过天然药物化学研究发现三颗针、黄柏、古山龙等植物均含有黄连素,现用来作为生产黄连素的原料。

二、中药现代化的基础

通过天然药物化学成分的研究,阐明中药的有效成分,搞清中药作用的物质基础,明确中药防病治病的机制,为中医药传统理论提供科学依据;为中药的生产、加工、临床应用奠定了现代科学基础。不仅促进了中药新药的开发,也促进了中药药性、复方配伍原理、炮制机制等方面的现代研究,并指导中药的规范化种植、现代制剂开发和质量控制体系的构建,有力地推进了中药的现代化。

(一) 阐明中药作用的物质基础

天然药物化学的研究涉及中医药现代研究的核心——物质基础。通过对中药的有效成分化学结构、理化性质及其与生物活性之间关系的研究,从而阐明中医药防治疾病的作用原理,为中医药理论提供科学依据。迄今为止,许多中药,特别是常用中药的化学成分已经被较为深入地进行了研究,其防病治病的物质基础——有效成分已经被阐明。如麻黄是发汗散寒、宣肺平喘、利水消肿的常用中药。麻黄的主要平喘有效成分是麻黄碱,具有松弛支气管平滑肌、收缩血管、兴奋中枢等作用;麻黄挥发油有抗病毒作用,挥发油中的松油醇能降低小鼠体温,是麻黄中起发汗散寒作用的有效成分。黄连是清热燥湿、泻火解毒的常用中药,其主要成分是小檗碱,小檗碱有明显的抗菌作用,是黄连清热解毒的有效成分。这些有效成分的确定,为中药的临床应用提供了科学的依据。

(二) 揭示中药药性的现代科学内涵

近年来,在中药的药性理论的研究中,通过系统研究中药的物质基础与中药药性之间的关系,总结出一些中药药性的化学表征规律,初步揭示药性理论的现代科学内涵。如“热性”中药附子、细辛、吴茱萸、蜀椒、高良姜、丁香等都含有强心活性成分消旋去甲基乌药碱,陈皮、青皮中含有新福林,麻黄中含有麻黄碱,这三个化学成分与肾上腺素一样,都具有儿茶酚氨的类似结构,具有拟肾上腺素样的生物活性,从而提出具有儿茶酚胺基本结构的中药化学成分为“热性”中药的物质基础。

有些学者测定了一些中药有效成分在动物体内的分布情况,并与中药“归经”理论相联系,初步得出一些结果。川芎嗪是川芎的有效成分,川芎嗪在动物体内主要分布在

肝脏和胆囊中,与川芎归肝、胆经相符。中药冰片是一单体物质,在动物体内可在很短的时间内穿过血脑屏障,在中枢神经内蓄积的时间较长,含量较高,这一结果与冰片的“开窍”作用相一致。

(三) 阐明中药复方配伍的机制

中药在临床上大多是以复方的形式应用。中药复方的配伍不是同类药物的简单累加,也不是不同药物的随机并列,而是根据病症的不同和治则的变化,按照中药配伍理论优化组合而成。中药通过配伍,可以提高和加强疗效,降低毒性和副作用,适应复杂多变的病情,或改变药效。其根本原因是复方中各味中药有效成分的复合作用,使中药复方通过多靶点、多途径发挥复合疗效。如麻黄汤中含麻黄、桂枝、杏仁、甘草。现已知麻黄碱为麻黄平喘的主要成分,桂皮醛为肉桂挥发油中镇痛、解热的成分,杏仁苷为杏仁中镇咳的成分,甘草中所含有的甘草酸及甘草次酸具有解毒、抗菌、抗炎等作用。这均与麻黄汤证所指的头颈强痛、恶寒、发热、咳嗽是相符的。当然,大多中药复方并不是单味药有效成分的简单加和,而可能存在着一种中药的有效成分与他种中药的有效成分之间产生物理或化学的相互作用。一般来说,在中药复方的煎煮或制剂过程中,有效成分无论在质与量等方面都产生了很大的变化。

中药复方中各药味的配伍有可能出现的物理变化是溶解度的改变,从而对药效产生相应的影响。如很多含柴胡的方剂常配伍人参,经研究证明,柴胡的主要有效成分是柴胡皂苷 A、D 等,它们的水溶性较差,用水煎煮时溶出率较低。但与人参配伍后,因人参中的有效成分人参皂苷类有助溶作用,可使柴胡皂苷的溶出率有较大的提高,从而提高了临床疗效。甘草与甘遂配伍是中药“十八反”之一,在煎煮过程中,甘草中的有效成分甘草皂苷能增加甘遂的毒性成分甾萜类成分的溶出率,使其毒性增加,故甘草不宜与甘遂配伍是有道理的。

中药复方中各药味的配伍产生化学变化的情况也比较多。含生物碱的中药与含大分子酸性成分的中药配伍时,往往会因它们之间产生难溶性物质而使生物碱在煎煮液中的含量降低。如黄连与吴茱萸配伍,煎煮液中来源于黄连的小檗碱含量较单味黄连液降低 37%,是小檗碱和吴茱萸中的黄酮类化合物生成沉淀而致。四逆汤由附子、干姜、甘草等三味中药组成,其煎液的毒性比单味附子的煎液毒性要小得多,表明干姜、甘草与附子配伍,可减低附子的毒性。进一步研究发现,是由于附子中有毒性的乌头碱与甘草皂苷生成了难溶于水的物质,使煎液中乌头碱的溶出率降低的结果。因此,对中药复方进行系统的有效成分研究,是阐明中药复方配伍理论的重要途径。

(四) 阐明中药炮制的原理

中药炮制是我国传统中医学的一门独特的制药技术。很多中药在临床使用前都要经过炮制,以达到提高疗效、降低毒副作用等目的。研究中药炮制前后有效成分的变化,有助于揭示中药饮片炮制的原理,简化、规范炮制过程,控制炮制品的质量。如乌头为剧毒药,其毒性成分为乌头碱等双酯型生物碱。将乌头用蒸、煮等方法进行炮制,乌头碱等化合物的酯键水解,生成毒性较低的醇类生物碱,如乌头原碱。制乌头的毒性大大降低,但仍保留了镇痛消炎的作用。又如延胡索的有效成分为生物碱类化合物,用水煎煮溶出量甚少,醋炒后其生物碱与醋酸形成易溶于水的醋酸盐,使水煎液中总生物碱

溶出量增加,从而增强延胡索的镇痛作用。

(五) 促进中药制剂的现代化

传统中药剂型主要是汤、膏、丹、丸、散,这些传统制剂已经不能适应现代医学防病治病的需要。要研制中药的新制剂和新剂型,提高临床疗效,就要在有效成分研究的基础上,去粗存精,去伪存真,用新技术加工成现代新剂型。主要涉及以下几个方面:

1. 以主要有效成分为指标,研究设计中药新剂型。中药的有效成分或有效部位的溶解性、酸碱性、挥发性、稳定性、生物利用度等的性质是中药制剂剂型选择的主要因素。如果它们的水溶性较好,可制成注射液、口服液、颗粒剂等,如黄连注射液、丹参注射液、生麦口服液、板蓝根颗粒剂等;如果它们难溶于水,可考虑制成片剂、胶囊剂、滴丸等,如复方丹参滴丸等。

2. 根据中药有效成分或有效部位的理化性质,研究制订合理可行的制剂工艺。中药制剂的制备工艺应选择适当的溶剂和提取分离方法、确定被提取中药材的颗粒大小、溶剂的用量、提取的温度、时间、次数等因素,把中药有效成分最大限度地提取分离出来,将杂质最大限度地除去。

3. 中药有效成分的理化性质是影响中药制剂稳定性的关键因素。在中药制剂整个制备加工及贮存放置过程中,有的中药有效成分易受光、热、空气、温度、酸碱度等影响,可能会发生水解、聚合、氧化、酶解等反应,使有效成分破坏,产生化学变化,导致中药制剂变色、混浊、沉淀等,使药效降低,甚至产生毒副作用。因此,应针对有效成分的稳定性特点,通过采用适当的剂型、调整合适的 pH 值、制备衍生物或采用适当的包装等方法,防止有效成分的破坏,提高中药制剂的稳定性。

(六) 提升了中药质量控制水平

中药的有效成分受品种、产地、栽培条件、采收季节、贮存条件、加工方法等各种自然及人工条件的影响而产生变化,常使中药材和中药制剂的质量不稳定,最终可能导致临床疗效不稳定。因此,建立科学的中药质量标准对于保证临床用药的安全有效、提高中医药的国际地位,促进中药的现代化具有重要意义。中药质量标准必须建立在系统的中药化学成分研究基础上,以活性为先导,筛选、分离、鉴定与疗效相关的具有种属专一性的化学成分,建立以中药的有效成分为核心的中药质量控制的指标体系和检测方法。如何首乌的质量控制指标原来是采用大黄素,现在采用与其药效相关,且有高度专属性与活性相关性的二苯乙烯苷;山茱萸原来采用熊果酸,如今修订为马钱苷。这些专属性强的有效成分质量控制指标的应用,提升了中药质量控制的技术水平,有效地保证了中药的质量。另外,中药具有多成分、多功效的特点,因此单一的指标成分往往具有很大的片面性。需要用代表不同药效特征的多个有效成分来全面反映其内在质量,建立多指标的中药质量控制体系。尤其在中药复方制剂的质量控制中,应尽量选用组方中的君药、主要臣药以及贵重药、毒剧药中有效成分、有效部位作为检测的对象。如龟龄集胶囊由人参、鹿茸、海马等 20 味中药组成,其中人参是君药,也是贵重药,故选用人参的有效成分人参皂苷的苷元人参二醇和人参三醇作为鉴别对象,用薄层色谱鉴别。如果中药制剂中的有效成分含量低,可选用有效部位来进行检测,如总黄酮、总生物碱、总皂苷等。

三、相关学科的重要基础

天然药物化学是化学与生物学、医学的深度交叉学科,其研究成果必将促进相关学科的发展。如天然药物的化学成分大多属于有机化学的范畴,天然药物化学研究涉及的复杂新颖结构分子及对其理化性质与生物活性之间的认识,极大地丰富了有机化学的学科知识,成为有机化学的重要学科分支和应用领域。又如天然药物化学的研究奠定了植物化学分类学的基础。植物化学分类学是研究与植物亲缘关系有关的特征分子,从化学成分的角度来解释植物的亲缘关系,从分子水平探索生物的进化。如龙脑香科的达玛烷衍生物是该科的化学特征,在 3 属 80 种植物研究中证明每个属均含一种或几种达玛烷衍生物,特别是龙脑香醇酮是该科所有植物的树脂的主要成分,而从其他任何科中都未分离到这种化合物。在被子植物中,中央种子目是根据甜菜拉因类是否存在为标准来划分。尤其在药用植物学中,种内变异现象较普遍,同种植物由于化学成分的差异可分为多个化学型(chemotype),如薄荷、苍术、菖蒲、草珊瑚等多种中药材都有化学型的研究报道,是直接影响药材质量和疗效的重要因素。但它们在形态上并无区别,经典分类学已无能为力,通过天然药物化学成分的研究,为药用植物的化学分类、优良性状品种的定向选育以及资源的开发利用提供科学的依据。此外,天然药物化学的研究对食品科学、精细化工、植物农药等学科及领域都有重要的促进作用。

第三节 天然药物化学的研究进展与发展趋势

人类在与疾病作斗争的过程中,不断积累了丰富的天然药物应用经验,逐步掌握了从各种天然物质中提取药用成分来治疗疾病的技术,明代李挺的《医学入门》(1575 年)中就记载了用发酵法从五倍子中得到没食子酸的过程。从天然药物中提取有效成分始于 19 世纪初,第一个药物有效成分是 1806 年由德国药师塞图尔从鸦片中提取分离出具有镇痛镇咳作用的有效成分吗啡,开创了从天然药物中提取分离有效成分的历史。成为天然药物化学学科发展的里程碑。此后药物有效成分不断地从药用植物中被分离出来用于临床,如番木鳖碱、奎宁、咖啡因、阿托品等,其以生物碱居多,都具有显著的生物活性,许多至今仍作为药物应用于临床。

20 世纪 50 年代以前,天然药物化学的研究方法落后,发展速度缓慢。提取分离有效成分的方法主要是溶剂法、沉淀法、结晶法等,只能提取分离出含量高、性质稳定、易于结晶的天然药物化学成分,如吗啡、小檗碱、芦丁等。化学结构测定方面主要是应用降解、转化、合成等化学方法,花费的时间长,需要的样品量大。如 1806 年提取分离出吗啡的单体后,直到 1925 年才确定其化学结构,1952 年才完成化学全合成的工作,前后花费了近 150 年的时间。20 世纪 50 年代以后,随着科学技术的进步,天然药物化学的研究方法和手段得到了迅速发展。尤其是各种色谱法应用于天然药物化学成分的研究和生产,使提取分离的能力得到了很大的提高。如美登木碱在美登木中的含量仅为千万分之二,也能被成功地提取分离出来。核磁共振、质谱、红外光谱、紫外光谱等波谱技术广

泛应用于天然药物化学成分的结构测定后,使结构测定工作趋向微量、快速和准确。研究周期大大缩短。此外研究工作的深度与广度也得到拓展,微量、水溶性及大分子的化学成分的研究有了很大的进展,成为天然药物化学研究的新领域。

新中国成立以来,我国的天然药物化学的研究取得了令国际医药界瞩目的成就。陆续进行了麻黄碱、小檗碱、芦丁、加兰他敏、山道年、咖啡因等药物的工业生产,对过去依赖进口的西地兰、地高辛、阿托品、秋水仙碱等也先后研制投产,薯蓣皂苷元的工业生产及资源开发研究更取得了巨大的成就,不仅保证了国内需要,还有大量出口。发现了众多有生物活性的天然药物化学成分,其中很多已开发成新药,广泛用于临床。如胆碱受体阻断药山莨菪碱、樟柳碱,抗癌药高三尖杉酯碱、10-羟基喜树碱,心、脑血管药蝙蝠葛碱、芹菜甲素、丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹酚酸 C 等,抗疟疾药青蒿素及其衍生物等。特别是近 20 年来,我国天然药物化学的研究处于日新月异、蓬勃发展阶段。在天然药物化学成分的分离、分析方面,新方法、新技术不断涌现。如高效液相色谱、高速逆流色谱、凝胶渗透色谱、大孔树脂色谱、亲和色谱、毛细管电泳、超临界流体色谱等。高效液相色谱-质谱、高效液相色谱-核磁共振联用等快速、高效、微量的分离与检测一体化的方法和手段正在建立和完善。

天然药物化学的发展趋势主要体现在以下几个方面:

1. 有效成分的研究范围和内容大为扩展。研究领域不仅包括植物、动物,还将涉及微生物和海洋生物;研究内容除提取分离、结构测定外,还涉及天然药物化学成分的合成和结构修饰、作用机制、代谢研究、新资源的开发、生物合成途径中酶的研究和关键酶的克隆等。生物技术的参与,对天然药物化学的发展产生了革命性的影响。

2. 生物活性跟踪分离方法成为研究天然有效成分的主流。研究工作将选用多指标活性筛选体系,以其为导向分离得到真正代表天然药物临床疗效的有效成分。并且充分考虑化学成分的内体代谢过程;注意人体内源性环境对天然药物化学成分的影响;快速、微量、智能化的提取分离和结构鉴定技术的广泛采用,促进天然药物化学研究的不断深入。

3. 天然药物作为新药的重要来源受到更多的重视。虽然天然物直接药用的可能性会越来越小,但通过天然药物化学的研究,迅速地确定新的先导物的结构,将成为新药研究的优先任务。将更加重视文献和临床信息的收集、分析与信息库的建立。各种生物学评价的方法(细胞、受体、酶、基因切换、放射性配体活性评价等)层出不穷,通过高度选择的、全自动化、在生物遗传工程、酶、受体基础上的高通量筛选技术的广泛采用,基于分子水平建立起来的生物活性检测系统,对天然产物进行广泛筛选,许多生物活性的先导物将不断被发现。

4. 多学科的理论 and 技术的集成应用。随着现代药理学、毒理学、分子生物学、计算机化学、组合化学等理论及相关技术的发展,改进先导物药效、毒性和药物动力学等性质的结构优化将越来越重要,天然药物的新药开发手段也不断现代化。通过结合药理学和毒理学研究,在了解天然药物的化学成分活性、毒性、作用机制及其构效关系的基础上,利用分子图形学、图形工作站系统等寻找分子活性部位、优化结构、优势构象、活

性强弱不同的化合物间立体结构的同一性与差异,及活性结构的拓扑特性、药效基团和活性规律;利用计算机辅助设计高活性分子,研究分子的三维结构和活性的关系,并模拟高生物活性的分子结构,实现活性分子的设计和结构优化,使得结构改造、化合物的合成更具有方向性。使天然药物化学的研究达到一个崭新的高度,成为创新药物研究开发的重要源泉。

此外,中药复方化学物质基础研究也是天然药物化学研究的热点,应用现代化学、分子生物学、信息学等学科的先进技术来研究中药复方化学物质基础,建立定量组效关系,通过多变量解析,阐明复方中多个化学成分与中药药效之间的关系;应用高通量筛选技术对复方配伍的化学成分进行多模型、多靶点的筛选等将取得突破性进展,成为我国创新药物研究的优势和特色。

第四节 天然药物化学成分的主要类型简介

来自自然界的化学成分既包括组成生物体的化学物质,也包括生物体新陈代谢过程中的一系列产物,以及生命活动的作用物质,因此天然药物化学成分结构复杂、数量繁多。通常可根据其化学结构、生理活性、来源、生源关系和生源结合化学结构进行分类。现将常见类型的天然药物化学成分简述如下,详细内容参见本书有关章节。

1. 生物碱 是存在于生物体内的一类含氮有机化合物,通常具有碱的性质,能与酸结合生成盐。生物碱具有多样而显著的生物活性,是天然药物化学重要的研究领域之一。

2. 糖和苷类 糖类是植物中普遍存在的化学成分,糖类又可分为单糖、低聚糖、多糖等,是植物中极性较大的化学成分,除多糖外,其他都易溶于水。天然药物中常见的多糖有淀粉、菊糖、果胶、树胶和黏液质等,是由十个以上单糖通过苷键聚合而成的高分子化合物,无一般单糖的性质,在天然药物化学成分的提取和精制中通常作为杂质而被除去。

苷类是指糖或糖的衍生物与非糖物质(称为苷元或配基)通过糖的端基碳原子连接而成的化合物。通常也是一类极性较大的化合物,能溶于水、甲醇和乙醇等极性溶剂,而难溶于三氯甲烷、苯和乙酸乙酯等低极性溶剂;而苷元则大多难溶于水,易溶于有机溶剂。

3. 醌类 是分子中具有醌式结构的一类化合物,其中蒽醌类化合物数量较多。天然存在的醌类化合物母核上常具有酚羟基,呈一定的酸性,在植物体内以游离形式和糖结合成苷的形式存在。

4. 苯丙素类 是以苯丙基为基本骨架单位的一类化合物。其典型的化合物有香豆素和木脂素类。香豆素类具有苯并 α -吡喃酮母核,具有内酯环的性质。环上常常有羟基、烷氧基、苯基和异戊烯基等取代基,其中异戊烯基的活泼双键与苯环上的邻位羟基可形成呋喃环和吡喃环的结构。木脂素是一类由苯丙素氧化聚合而成的结构多样的天然产物,多数呈游离状态,只有少数与糖结合成苷而存在。分子中具有手性碳,故大多具

有光学活性。游离的木脂素亲脂性较强,成苷后的木脂素极性增大,水溶性也增加。木脂素类结构类型多样,生物活性显著。

5. 黄酮类 是指两个苯环通过中间三碳链连接而成的一类化合物。该类化合物在植物体中多数与糖类结合成苷而存在,部分以游离状态存在。天然黄酮类化合物母核上常含有羟基、甲氧基、羟氧基、异戊烯氧基等取代基。这些助色团的存在,使该类化合物多显黄色。因分子中多具有酚羟基,故显酸性。黄酮类化合物在植物界分布广泛,生物活性多样。

6. 萜类 是指由甲戊二羧酸衍生而成的一类化合物。该类化合物基本母核的组成符合 $(C_5H_8)_n$ 的通式,并可分为单萜、倍半萜、二萜、三萜等。萜类化合物在自然界分布广泛,种类繁多且生物活性多样。游离的萜类化合物亲脂性较强,但苷化后也具有一定的亲水性。单萜和倍半萜类是植物挥发油的主要组成成分。

7. 甾体化合物 是指结构中具有环戊烷骈多氢菲母核的一类化合物。根据其17位的侧链,又可分为若干类型,如17位的侧链是不饱和内酯环为强心苷类,17位的侧链具含氧螺杂环为甾体皂苷类,17位的侧链为脂肪烃时为植物甾醇等。甾体化合物是自然界广泛存在的一类化学成分,种类很多,生物活性不同,对动植物的生命活动起着重要的作用。游离的甾体化合物通常是亲脂性的,而苷化后也具有较强的亲水性。甾体皂苷的水溶液多具有发泡性、溶血性。

8. 有机酸 是指分子结构中具有羧基(不包括氨基酸)的一类酸性有机化合物。有机酸在植物体内大多与钾、钠、钙、镁离子及生物碱结合成盐而存在,常见的有柠檬酸、苹果酸、琥珀酸等。一般低级脂肪酸易溶于水、乙醇等,难溶于有机溶剂,高级脂肪酸及芳香酸较易溶于有机溶剂而难溶于水,有机酸盐一般溶于水而难溶于有机溶剂。

9. 鞣质 又称单宁或鞣酸,是一类分子较大,结构复杂的多元酚类化合物。鞣质具有较强的极性。在提取天然药物有效成分时,常作为杂质而被除去。

10. 氨基酸、蛋白质和酶 分子中含有氨基和羧基的化合物称为氨基酸,构成生物有机体蛋白质的氨基酸大多是 α -氨基酸。氨基酸一般易溶于水,难溶于有机溶剂。氨基酸在等电点时,在水中的溶解度最小,因此,可利用调节等电点的方法对氨基酸类化合物进行分离。蛋白质是由 α -氨基酸通过肽链结合而成的一类高分子化合物,由于组成氨基酸的不同和空间构型的不同形成多种蛋白质。蛋白质大多能溶于水成胶体溶液。高温、强酸、强碱和浓醇等因素可导致蛋白质变性。酶是生物体内具有催化能力的蛋白质,它的催化作用具有专一性,通常一种酶只能催化某一种特定的反应,如蛋白酶只能催化蛋白质分解成氨基酸,脂肪酶只能水解脂肪成为脂肪酸和甘油。植物中所含的苷类往往与某种特殊的酶共存于同一组织的不同细胞中,当细胞破裂,酶与苷接触时即可使苷发生水解。

除了上述类型化合物以外,植物中还有一些数量较少化合物的结构类型。另外需要说明的是,近年来从微生物和海洋生物中分离得到许多结构新颖的天然化合物,其结构类型还无法按照上述类别进行归类。



综合测试

一、选择题

- 有效成分是指
 - 需要提取的成分
 - 含量高的化学成分
 - 具有某种生物活性或治疗作用的成分
 - 主要成分
- 苷元通常能溶解于下列哪些溶剂
 - 甲醇
 - 乙醚
 - 三氯甲烷
 - 水
- 下列哪个化学成分不是有效成分
 - 人参皂苷 Rb_1
 - 小檗碱
 - 青蒿素
 - 苯丙氨酸
- 植物挥发油的主要组成成分是
 - 单萜
 - 倍半萜
 - 二萜
 - 三萜
- 苷类通常能溶解于下列哪些溶剂
 - 石油醚
 - 正丁醇
 - 水
 - 甲醇
- 黄酮类化合物母核上常显酸性是因为结构中含有
 - 羟基
 - 甲氧基
 - 羟氧基
 - 异戊烯氧基
- 多糖是单糖通过苷键聚合而成的高分子化合物,组成的单糖个数是
 - 2个
 - 4个
 - 9个
 - 10个以上
- 天然药物中常见的多糖有
 - 单宁
 - 淀粉
 - 果胶
 - 黏液质
- 甾体化合物的结构母核是
 - 含 A、B、C、D 四个环
 - E 环和 F 环以螺缩酮形式连接
 - 环戊烷骈多氢菲
 - E 环是吡喃环, F 环是呋喃环
- 我国天然药物化学领域开发的创新药物有
 - 山道年
 - 青蒿素
 - 地高辛
 - 紫杉醇
- 中药复方的配伍导致有效成分发生下列哪些变化
 - 物理变化
 - 化学变化
 - 数量变化
 - 含量变化
- 下列药物来源于天然药物的是
 - 青蒿素
 - 磺胺
 - 阿托品
 - 利血平
- 从天然药物中提取的第一个药物有效成分是
 - 奎宁
 - 咖啡因
 - 番木鳖碱
 - 吗啡
- 常用于化学成分结构测定的波谱技术有
 - 核磁共振谱
 - 质谱
 - 色谱
 - 荧光谱
- 天然药物化学成分通常可根据下列哪些性质进行分类
 - 化学结构
 - 生理活性
 - 生源关系
 - 颜色

二、简答题

- 天然药物化学研究的主要内容有哪些?
- 天然药物化学在促进中药现代化方面有哪些主要作用?

(罗永明)

第二章 天然药物化学成分提取分离和鉴定的方法与技术

学习目标

- ☆ 掌握:天然药物化学成分提取分离和鉴定的常用方法,能熟练运用溶剂提取法、萃取法、结晶法、沉淀法、色谱法等操作技术进行天然药物化学成分的一般提取分离。
- ☆ 熟悉:常用提取溶剂的种类及性质、常用色谱分离及鉴定方法的原理及适用范围,能结合实际选择合适的方法对天然药物化学成分进行提取、分离和鉴定。
- ☆ 了解:天然药物化学成分的常用波谱鉴定方法。

天然药物大多来源于自然界,其化学成分十分复杂,既有有效成分,也有无效成分。天然药物中的有效成分研究,必须首先从天然药物中化学成分的提取分离开始,得到单体化合物,才能进一步进行结构鉴定、活性筛选、药效学和毒理学等研究。所以,提取、分离和纯化天然药物中的化学成分,并进一步测定其化学结构是天然药物化学研究的核心,也是进行结构改造、化学合成及构效关系研究的前提。只有搞清楚天然药物的有效成分,才能有效地指导中药材的引种栽培、产品的质量控制、制药工艺及中药制剂稳定性的改良,研究药物在生物体内的代谢和生物利用度,探讨和提高药物的临床疗效,从天然药物中发现具有生物活性的先导化合物,进而研制出具有自主知识产权的创新药物。

近年来,由于新技术、新方法不断涌现和应用,天然药物化学成分的提取分离方法也日臻成熟与完善,尤其是色谱技术在 20 世纪得到充分的发展和波谱技术普遍应用,使天然药物中化学成分的提取、分离和结构鉴定工作有了根本性的改变。

第一节 天然药物化学成分的提取方法

一、溶剂提取法

溶剂提取法是根据天然药物中各种成分在溶剂中的溶解性质,选用对有效成分溶解度大,对不需要成分溶解度小的溶剂,而将有效成分从药材组织内溶解出来的方法。