



普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

天然药物化学

主编 黄静 袁叶飞



科学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

天然药物化学

主 编 黄 静 袁叶飞
副主编 汤海峰 廖尚高 薛培凤 郭增军
编 者 (按姓氏笔画排序)

王建忠 四川大学
刘艳霞 陆军军医大学
张 卉 西安交通大学
陈东林 四川大学
袁叶飞 西南医科大学
徐国波 贵州医科大学
郭增军 西安交通大学
谢 静 成都医学院
薛培凤 内蒙古医科大学

邓 君 西南大学
汤海峰 空军军医大学
张 帆 川北医学院
陈韩英 石河子大学
热娜·卡斯木 新疆医科大学
高建萍 内蒙古医科大学
黄 静 四川大学
廖尚高 贵州医科大学

科学出版社

北 京

内 容 简 介

《天然药物化学》是科学出版社组织编写的系列药学本科教材中的一册。从天然药物中发现创新药物是新药创制的重要途径,作为一门专业基础课程的教材,本教材着重天然药物化学研究的基础原理、基础知识和基础应用的介绍,同时也注重最新发展的理论和技术的介绍。本教材遵循由浅入深、循序渐进、层次有序、简繁适当和简明扼要的原则,即有利于课堂教学,也有利于学生自学。

本教材供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等药学相关专业本科生使用,也可作为药学相关从业人员的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学 / 黄静, 袁叶飞主编. —北京: 科学出版社, 2018.1

普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校药学类系列规划教材
ISBN 978-7-03-055079-8

I. ①天… II. ①黄… ②袁… III. ①生药学-药物化学-医学院校-教材 IV. ①R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 267533 号

责任编辑: 周 园 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

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>

河北锐文印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018 年 1 月第一次印刷 印张: 21 1/2

字数: 606 000

定价: 75.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

专家委员会

主任委员 张志荣 四川大学华西药学院

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

于 超 重庆医科大学

王玉琨 空军军医大学

刘卫东 陆军军医大学

宋流东 昆明医科大学

胡华强 中国科技出版传媒股份有限公司

傅 强 西安交通大学

委 员 (按姓氏笔画排序)

叶 云 西南医科大学

包保全 内蒙古医科大学

李 莉 新疆医科大学

沈祥春 贵州医科大学

张立明 宁夏医科大学

张仲林 成都医学院

陈 文 石河子大学

陈朝军 内蒙古医科大学

周旭美 遵义医学院

周春阳 川北医学院

胡昌华 西南大学

饶高雄 云南中医学院

贺 耘 重庆大学

顾 健 西南民族大学

柴慧芳 贵阳中医学院

黄 园 四川大学华西药学院

傅超美 成都中医药大学

鼓 芳 大理大学

谭钦刚 桂林医学院

前 言

《天然药物化学》是科学出版社组织编写的系列药学本科教材中的一册。从天然药物中发现创新药物是新药创制的重要途径之一。作为一门专业基础课程的教材，本教材着重天然药物化学研究的基础原理、基础知识和基础应用的介绍，同时也注重最新发展的理论和技术的介绍。本教材遵循由浅入深、循序渐进、层次有序、简繁适当和简明扼要的原则，既有利于课堂教学，又有利于学生自学。

本教材由黄静教授和袁叶飞教授担任主编，汤海峰教授、廖尚高教授、薛培凤教授和郭增军教授担任副主编。编写任务分工如下：由 17 位活跃在教学一线的老师分工合作完成，第一章黄静，第二章邓君，第三章陈东林，第四章廖尚高、徐国波，第五章刘艳霞，第六章陈韩英，第七章袁叶飞，第八章热娜·卡斯木，第九章高建萍、薛培凤，第十章郭增军、张卉，第十一章王建忠，第十二章黄静、张帆，第十三章汤海峰，第十四章薛培凤、高建萍，第十五章谢静。王建忠副教授担任秘书。

本教材在编写过程中，得到了科学出版社、四川大学及兄弟院校同行老师们的关心和大力支持，提供了许多宝贵的建议和意见，对此表示衷心的感谢！

尽管编者尽了最大努力，但限于编者的学术水平和编写能力，不足之处在所难免，恭请广大师生和读者不吝指正。

编 者
2017 年 3 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 天然药物化学的发展简史	1
第二节 天然药物化学的定义及研究内容	5
第三节 天然药物化学的发展趋势	7
第二章 天然产物的主要生物合成途径	12
第一节 植物的代谢与产物	12
第二节 主要的生物合成途径	13
第三节 植物化学分类	22
第三章 提取分离方法	27
第一节 天然产物提取分离的方法设计	27
第二节 天然产物的提取技术与方法	28
第三节 天然产物的分离技术与方法	32
第四章 天然产物结构研究技术与方法	45
第一节 天然产物结构研究的一般程序	45
第二节 天然产物结构研究中的主要波谱技术	47
第五章 糖类化合物	63
第一节 单糖的立体化学	63
第二节 糖类化合物的分类	65
第三节 糖的化学性质	73
第四节 苷键的裂解	75
第五节 糖的提取分离方法	79
第六节 糖的 NMR 性质	81
第七节 糖链的结构测定	83
第六章 苯丙素类化合物	89
第一节 概述	89
第二节 简单苯丙素类化合物	90
第三节 香豆素类化合物	92
第四节 木脂素类化合物	103
第七章 黄酮类化合物	112
第一节 黄酮类化合物的结构与分类	112
第二节 黄酮类化合物的理化性质	119
第三节 黄酮类化合物的提取和分离	123
第四节 黄酮类化合物的检识与结构测定	125
第八章 醌类化合物	135
第一节 醌类化合物的结构类型	135

第二节 醌类化合物的理化性质	140
第三节 醌类化合物的提取分离	143
第四节 醌类化合物的结构测定	145
第九章 萜类和挥发油	153
第一节 概述	153
第二节 萜类化合物的分类	154
第三节 萜类化合物的理化性质	163
第四节 萜类化合物的提取与分离	164
第五节 萜类化合物的结构研究	167
第六节 挥发油	169
第十章 三萜及其苷类化合物	178
第一节 结构与分类	178
第二节 三萜及其苷类化合物的理化性质	185
第三节 三萜及其苷类化合物的提取分离方法	186
第四节 三萜类化合物的结构鉴定	189
第十一章 甾体及其苷类化合物	195
第一节 甾类的结构分类和生物合成途径	195
第二节 强心苷类化合物	196
第三节 甾体皂苷	208
第四节 其他甾类化合物	215
第十二章 生物碱	221
第一节 概述	221
第二节 生物碱的生源及分类	224
第三节 生物碱的理化性质	235
第四节 生物碱的提取分离方法	242
第五节 生物碱的结构鉴定	246
第十三章 海洋天然药物	255
第一节 概述	255
第二节 海洋天然产物的结构类型	259
第三节 海洋药物的生物活性	276
第四节 海洋药物的研究实例	280
第十四章 天然抗生素类化合物	285
第一节 概述	285
第二节 天然抗生素类化合物的分类	288
第三节 天然抗生素类化合物的提取分离	303
第十五章 天然药物的发现及研发	308
第一节 概述	308
第二节 天然候选药物的发现	310
第三节 新药研发的一般程序	313
汉英对照索引	316

第一章 绪 论



学 习 要 求

掌握：天然药物化学的定义和研究内容。

熟悉：天然药物化学在新药研究中的作用。

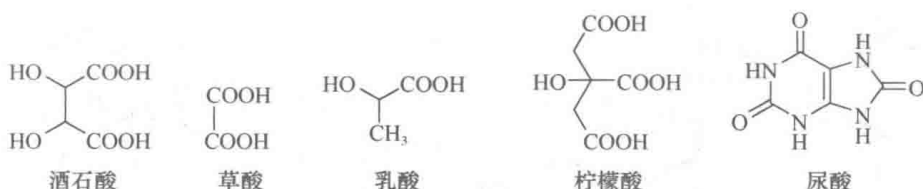
了解：天然药物化学的历史、现状和发展趋势。

第一节 天然药物化学的发展简史

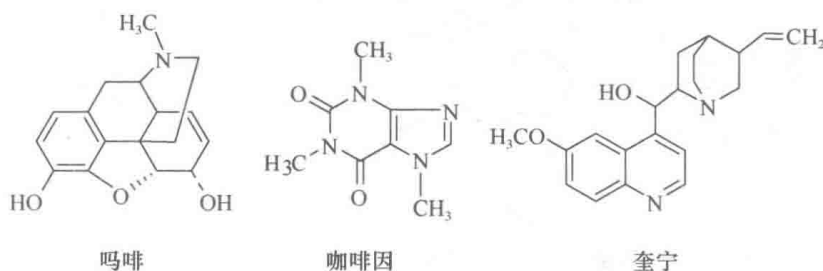
在人类的历史长河中，同各种疾病做斗争就始终伴随着人类的进步。从人类文明出现（尼罗河、底格里斯-幼发拉底河、印度河和黄河流域为四大古文明），就有了应用以植物为主的天然药物治疗疾病的记载。可以说天然药物为全人类的身体健康和繁衍生息做出了突出贡献。中华文明是四大古文明中唯一保留至今的文明体系，其独具特色的中医学体系是中华文明的重要组成部分，是在世界上具有重要影响的文化瑰宝。

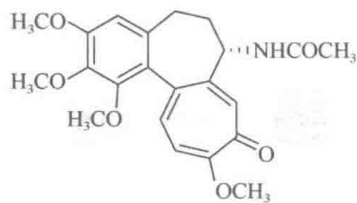
一、国外天然药物化学的发展简史

18 世纪后半叶瑞典化学家舍勒 (K.W.Scheele) 从多种植物中分离得到酒石酸 (tartaric acid, 1770 年)、草酸 (oxalic acid, 1776 年)、乳酸 (lactic acid, 1780 年)、尿酸 (uric acid, 1780 年) 和柠檬酸 (citric acid, 1784 年) 等多种有机酸，为有机化学和植物化学的形成奠定了基础。

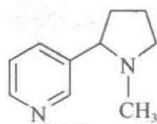


19 世纪初德国学者 Sertürner 从鸦片 (opium) 中分离得到吗啡 (morphine, 1806 年)，开始了以生物碱为重点的研究，被认为是天然药物化学发展的开端。19 世纪，在生物碱 (alkaloids)、萜类 (terpenes) 和维生素 (vitamins) 等化学成分的提取、分离、结构测定及合成等领域都取得了重大进展，相继发现了吗啡、咖啡因 (caffeine, 1819 年)、奎宁 (quinine, 1820 年)、秋水仙碱 (colchicine, 1820 年) 和烟碱 (nicotine, 1828 年) 等化学成分，其中有许多成分至今仍应用于临床。





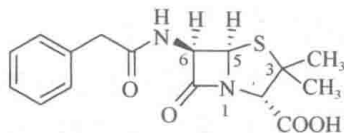
秋水仙碱



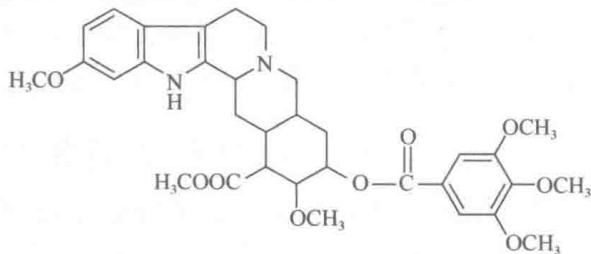
烟碱

20 世纪是天然药物化学高速发展的时期。特别是第二次世界大战以后，天然药物化学迎来了发展的黄金时期。各国新药研究快速发展，各种新药纷纷上市，这期间发现的具有代表性的天然产物有青霉素（penicillin，1928 年）、利血平（reserpine，1952 年）、长春碱（vinblastine，1958 年）、长春新碱（vincristine，1960 年）、美登碱（maylasine，1962 年）、紫杉醇（taxol，1971 年）和青蒿素（artemisinin，1979 年）等。

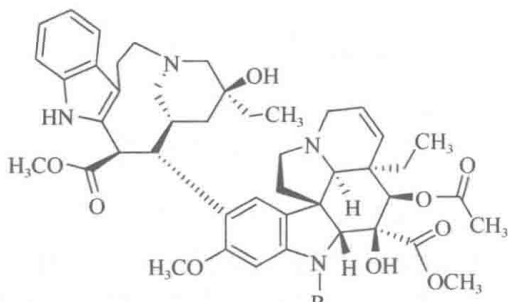
每个代表性天然产物的发现，均促进合成药物研究的大发展。在这期间，抗生素和化学合成药的发展特别迅速，合成抗生素和合成新药纷纷上市，市场份额快速扩大，迅速超越了天然药物的份额，大有取代天然药物的趋势。但是，沙利度胺事件[联邦德国于 1956 年上市的合成镇静药沙利度胺（thalidomide），商品名为反应停，用以缓解妊娠反应，至 1962 年，就已发现导致了数千例海豹胎]震惊了全世界。人们提出了“回归大自然”的口号，又将目光重新转向天然来源的药物研发，认为天然药物经过长时间的临床验证，是全人类的宝贵遗产，从其中发现和发展新药风险小、成功率高，又掀起了天然药物化学研究的新热潮。



青霉素

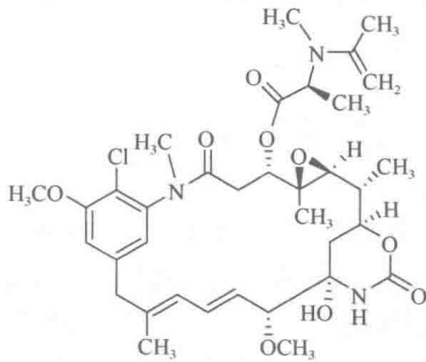


利血平

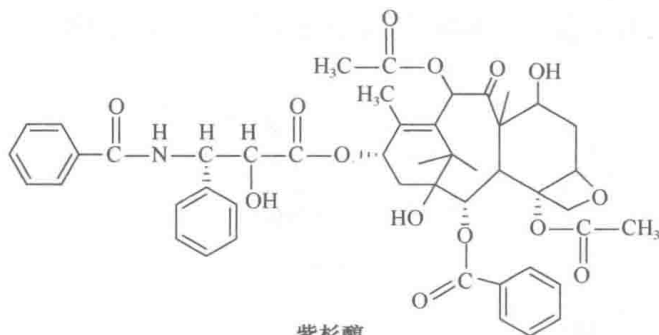


长春碱R = CH₃

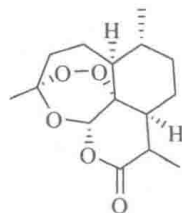
长春新碱R = CHO



美登碱



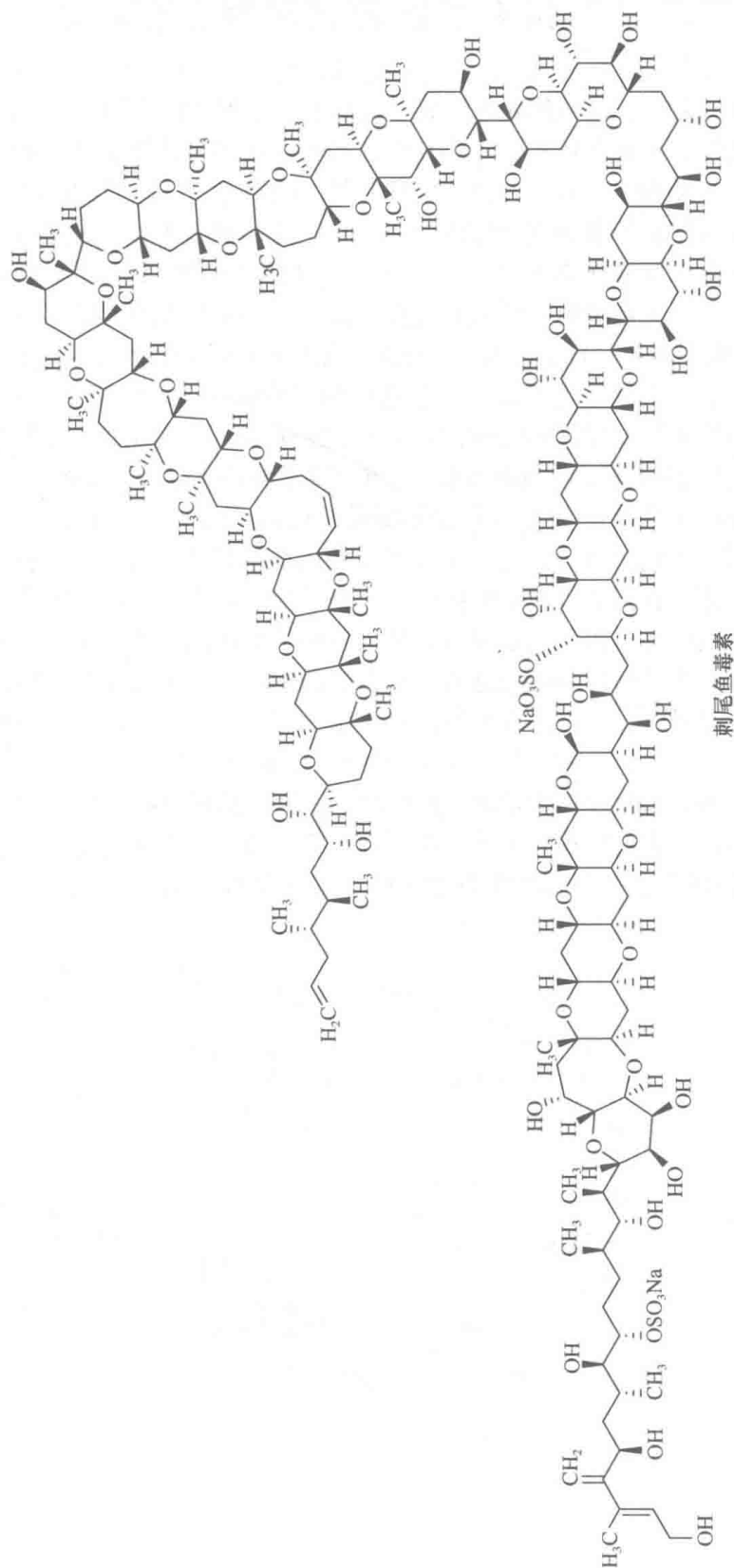
紫杉醇



青蒿素

随着相关学科研究技术的不断发展和天然药物化学学科的不断进步，天然药物化学研究水

平和研究效率不断提高。过去一个天然化合物从提取分离、结构测定，到人工合成需要很长时间。以吗啡为例，从 1806 年发现，1925 年提出正确结构，1952 年全合成成功，共花费了近 150 年的时间。而利血平从 1952 年提取分离、结构测定，到 1956 年人工全合成成功只花了 5 年时间。而最为突出的例子是刺尾鱼毒素 (maitotoxin, MTX)，是 1975 年从海洋微藻岗比毒甲藻 (*Gambierdiscus toxicus*) 中分离得到的微量水溶性成分，分子式为 $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$ ，相对分

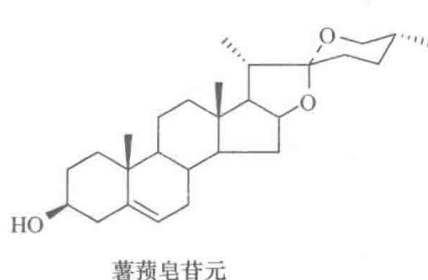
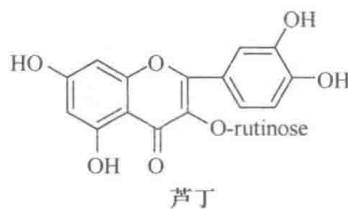
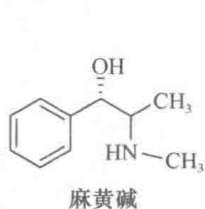


子质量为 3422, 含有 32 个醚环、28 个羟基及 2 个硫酸基, 具有极为强烈毒性 ($LD_{50} = 0.05 \mu\text{g/kg}$), 是非蛋白毒素中毒性最强的成分, 其毒性比河豚毒素 (tetrodotoxin) 强近 200 倍, 1mg MTX 可致 100 万只小鼠于死地。从 1975 年分离得到几个毫克的纯品, 到 1993 年确定结构只用了不到 20 年的时间, 充分体现了近代天然药物化学的发展水平。

二、我国天然药物化学的发展简史

我国天然药物的使用历史悠久, 而且有良好的传承, 形成了独具特色的中医药体系。其中, 在长期的临床使用过程中, 对中药的化学成分也有了一定程度的认知, “中药处方” “中药炮制” 及 “炼丹术” 的发展, 实际上就是对中药化学成分的一种早期认知实践。992 年的《圣惠方》中就记载了以五倍子粗粉为原料, 经酒曲发酵制得 “白霜” (没食子酸); 1575 年, 明朝的《医学入门》也收录了发酵法制备没食子酸的制备方法。这是世界上最早制得有机酸的文字记载, 比瑞典化学家舍勒的发明要早 200 多年。1596 年, 明朝的医药巨著《本草纲目》中很详细地记载了应用升华法制备、纯化和精制樟脑的过程, 后由马可波罗传到欧洲。1765 年的《本草纲目拾遗》中有记载: 取新鲜草乌汁, 经沉淀, 过滤, 清液置碗中日晒蒸发, 至瓶口现 “黑沙点子”; 再放炉内低温蒸发, 直到下层为稠膏, 上层现白如 “砂糖状” 的结晶 (乌头碱), 该结晶 “上箭最快, 到身数步即死”。欧洲则是直到 1833 年才发现乌头碱, 1860 年才制得其结晶。从上述历史可以看出, 天然药物化学在我国起步最早。英国著名科学家李约瑟 (Joseph Needham, 1900—1995) 曾评述 “医药化学源于中国”。但遗憾的是, 进入 19 世纪, 正值西方现代科学技术高速发展期间, 我国遭受了鸦片战争, 之后进入了半殖民地半封建社会时期, 科学技术停滞不前, 逐渐落后于西方国家。直到 20 世纪 20 年代, 才重新开始对中药进行一些研究。其中最为突出的研究是对麻黄碱的研究, 为我国建立自己的天然麻黄碱制药工业奠定了基础。

新中国成立后, 天然药物的研究进入了一个崭新的时代。我国天然药物化学工作者充分利用我国中药和天然药物资源丰富的优势, 建立了一批天然来源的药物生产工业, 如麻黄碱 (ephedrine)、芦丁 (rutin)、咖啡因、小檗碱 (berberine) 和薯蓣皂苷元 (diosgenin) 等, 不仅解决了我国的需求, 而且还能大量出口。同时, 在天然药物化学研究方面也取得了很好的成绩, 特别是抗疟药青蒿素的发现, 挽救了数百万人的生命。屠呦呦教授因在青蒿素研究中的突出贡献, 获得了 2015 年度诺贝尔奖生理学或医学奖和 2016 年度中国国家最高科学技术奖。



第二节 天然药物化学的定义及研究内容

一、天然药物化学的定义

目前应用于临床的药物主要有三大来源：一是来源于自然界的药物，谓之天然药物；二是来源于人工合成的药物，谓之化学（合成）药物；三是来源于生物技术的药物，谓之生物药物。近年来，随着生物技术的迅猛发展，源于生物技术的生物药物研发逐渐形成了一种趋势。但是，来源于自然的天然药物研究仍然是创新药物研究的重要途径之一。

天然药物化学（natural medicinal chemistry）就是一门应用现代科学技术和方法，研究天然药物中活性成分，进而发现并创制新药的学科。其研究的最终目的就是天然药物活性成分中发现具有药用价值的化合物，进而创制新药。天然药物化学的相关研究均是围绕着这一最终目的而展开的。

天然药物化学主要涉及以下三个关键内容。一是现代科学技术和方法，主要涉及各种色谱技术、波谱技术、生物活性测定技术、半合成或全合成技术等。二是天然药物，即研究的主要对象，一般是泛指世界各民族历史上使用过或正在使用的各种天然药物，包括动物药或植物药，其中植物药的数量最多。在我国，由于中医药的体系比较系统和完整，临床应用经验丰富，天然药物的来源主要为中草药；近年来，人们又将目光投向了资源更加丰富、具有更多生物多样性的海洋生物。三是活性成分，即天然药物中所含有的、具有某种对人类疾病病症具有一定预防、缓解或治疗作用的化学成分。

二、天然药物化学的主要研究内容

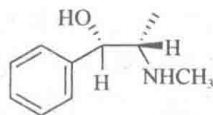
天然药物化学学科主要研究内容可以概括为，一是天然药物中活性成分的提取分离；二是活性成分的化学结构确定；三是活性化学成分的结构部分修饰或者全合成等。

（一）天然生物活性成分的分类

天然药物化学研究的最终目的是发现有药用价值的天然化合物，为创新药物研发奠定基础。这就需要从天然化合物的生物活性角度进行分类，以便集中资源进行创新药物研究。

1. 有效成分（effective constituents） 是指具有与天然药物（药用植物）或传统中草药的临床功效一致或相似或密切相关的化学成分，是天然药物发挥临床疗效的物质基础。

例如，中药麻黄（*ephedrae herbal*）的全草，一般作为发汗、平喘和解热的药物，其中的左旋麻黄碱（*L*-ephedrine）具有平喘、解痉作用，被认为是麻黄的有效成分。



左旋麻黄碱

2. 生物活性成分（bioactive constituents） 是指具有一定生物活性（体外、体内）的化学成分，但这种生物活性不局限于是否与相应的药物植物或传统中药临床功效有关系。例如，中药前胡（*Peucedanum praeruptorum* Dunn）的根具有散风清热、降气化痰的功效，而其中的白花前胡丙素[（+）-*praeruptorin* A]具有钙离子拮抗作用，能扩张管状动脉血管，虽然这和前胡的传统功效关系不大，但可以认为是中药前胡中的生物活性成分。生物活性成分虽然不能完全解释天然药物的临床功效，但为发现具有新活性的天然药物分子奠定了基础，也是天然药物化学研究中很重要的成分。

3. 非活性成分（inactive constituents） 是指既没有发现与天然药物临床功效相关的活性，又暂时未发现其他明显生物活性成分，但这类成分从天然有机化学的角度仍具有一定意义。特别是对一些骨架独特、结构新颖的天然分子，有机化学家对其的合成途径和全合成也有浓厚的兴趣。况且虽然暂时未发现这些分子的生物活性，但随着科学的不断进步，新靶点的不断发现，将来完全有可能挖掘出重要的生物活性，提高其药用价值。

值得注意的是,天然生物活性成分的分类是一个相对的分类方法,随着人们认知程度的加深及相关技术水平的提高,过去被认为是无效成分的物质,有可能被发现具有新的作用,而成为有效成分。

(二) 天然药物中活性成分的提取分离

天然药物中活性成分的提取、分离、纯化是天然药物化学研究中基础的、重要的一部分工作。由于来源于自然界的天然药物中所含有的化学成分的数量繁多、结构类型迥异,其中既有维持天然药物本身生长、繁殖所必需的一次代谢产物,也有为了适应环境、防御病虫害等,经过复杂的生物化学反应而产生的二次代谢产物。因此,如何高效、快速地提取分离出各种化学成分成为天然药物化学研究过程中工作量最大、最繁复的工作。得益于各种色谱技术的高速发展,高效、快速地分离纯化各种各样的化学成分已经不是很困难的工作了。但是,并不是所有天然药物中的化学成分都具有活性,而要寻找到其中具有活性的化学成分,仍然十分具有挑战性。与药理活性筛选相结合,在药理活性筛选指导下的提取分离也就成为天然药物化学研究中一种较普遍的研究模式。随着计算机技术的发展,计算机辅助药物设计,特别是以已知靶点为中心,对获得的天然化学成分进行快速模拟活性筛选,也成为一种新的模式。

(三) 活性成分的化学结构确定

天然药物中活性成分化学结构的确定,曾经是十分困难的工作,当时主要依靠化学方法,包括化学降解、衍生物制备、化学反应等进行结构确定,费时费力,有些需要花费数十年甚至上百年的时间才最终完成。例如,土的宁(strychnine),从1819年分离得到,到1946年最终确定其化学结构,经历了127年的时间。现在,随着各种波谱技术,特别是核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)技术和质谱(mass spectrum, MS)技术的飞速进步,大多数化合物的结构确定已经变得容易多了。但是,需要注意的是,波谱技术并不能解决所有结构确定中的问题,必要时,仍然需要相关的化学研究的辅助。活性成分化学结构的确定是天然药物化学研究中的一项核心工作,需要有完整的图谱、数据及科学严谨的逻辑推理。如果结构确定错误,将使后续的工作变得毫无意义。

(四) 化学成分结构的部分修饰或者全合成

直接从天然药物中获得的天然活性成分中,有相当一部分化学成分或多或少的具有某些生物活性,其中少数的化学成分具有很强的生物活性,且其化学结构新颖、独特,被称之为“明星分子”。“明星分子”会引起全球化学和药学工作者的特别关注,对其开展多角度、多层次的研究。还有一些成分具有比较明显的生物活性,具有被开发成为药物的潜力,则被称为“先导化合物”。人们常常会以“先导化合物”为基础,寻找和确定“先导化合物”的药效基团,在保障药效基团的同时,对其他结构部位进行结构修饰或改造,期望获得活性更强、安全性更好的化合物。

在上述的研究中,一旦某种化合物被确定进入创新药物研发程序,则被称为“候选药物”。“候选药物”的开发则需要按照国家的药物研发程序严格有序地进行试验。各个国家的具体药物研发程序上的规定可能略有不同,但其根本目标都是一致的,即通过严格试验确定“候选药物”的三性:安全性、有效性和质量可控性。

天然来源的化合物一旦被选为“候选药物”,同样需要确定“三性”,但同时,需要考虑其来源问题。如果天然来源不足以提供,则需要考虑其他方式解决:①人工栽培或寻找替代资源(新资源);②化学半合成或全合成;③生物技术。例如,紫杉醇是最早从太平洋红豆杉(*Taxus brevifolia*)树皮中发现的一种二萜类化学成分,最终被开发成抗肿瘤创新药物。由于太平洋红豆杉资源有限,人们从其同属的植物中寻找,结果发现云南红豆杉(*T. yunnanensis*)、东北红豆杉(*T. cuspidata*)和曼地亚红豆杉(*T. madia*)等植物中均含有紫杉醇,且含量更高,故目前这些植物均成为了提取紫杉醇的新资源。与此同时,人们也开展了紫杉醇的全合成研究,到目前为止,已有多条合成路线取得成功,只是鉴于成本较高,尚未进入实际应用。此外,利用微生物发酵方式制备紫杉醇的研究也已经取得成功,并已经实际应用。

天然产物的全合成研究,不仅是解决其来源问题,而且一些结构新颖、独特的化合物本身会对全合成方法学提出挑战,这对发展化学合成技术也具有十分重要的意义。

(五) 天然产物的生物合成及与共生菌相关性研究

除上述的研究外,天然活性成分在植物体内的形成过程也是天然药物化学研究的内容之一。人们好奇:为什么不同的天然药物中会产生不同的化学成分?化学成分在植物体内起什么样的作用?化学成分是怎样在植物体内形成的?哪些因素可以影响化学成分,等等。

基于上述的好奇,科学家首先提出一些假说,推测植物体内化学成分的产生并不是偶然的,一定与植物的生长、繁衍以及适应环境有关,而且是一种“主动模式”。因此,天然产物的生物合成研究正在形成热潮,科学家们从基因和酶的角度展开了相关研究,不断地揭示在基因的调控下和各种酶的作用下,天然化学成分经过复杂的酶化学过程而生成。天然产物的生物合成途径研究可为人为定向调控提供理论基础,最终达到更高效地利用天然资源的目的。

由于植物在生长代谢过程中,与许多微生物共生共存。天然化学成分是植物的直接代谢产物,还是微生物的代谢产物,或者是两者共同作用的产物?基于这样的推理,科学家们开展了对植物共生菌代谢产物的研究,一些研究结果表明,人们已经发现的天然化学成分中,确有部分成分是与共生菌有着密切的关系。植物共生菌代谢产物的研究,可为实现生物工程化的天然产物生产提供理论基础,同时还可能获得一些结构新颖、具有特殊活性的天然产物。

三、天然药物化学与相关学科的关系

(一) 天然药物化学与近似学科

与天然药物化学相近或类似的学科有中药化学、植物化学、天然有机化学等。

1. 中药化学 (chemistry of traditional chinese medicine) 是应用化学理论和技术阐明传统中药的科学内涵,明确中药临床治疗疾病的有效物质基础,诠释物质基础与中药性味、归经等关系的一门学科。与天然药物化学比较,在概念、研究内容和研究目的有明显不同。但就在化学成分的提取分离、结构测定、活性筛选等方面的研究手段和技术方法方面两者则是完全一致的。

2. 植物化学 (phytochemistry) 是研究植物代谢产物的成分、结构、分布规律,是植物学与有机化学相结合而形成的一门交叉学科。与天然药物化学比较,植物化学关注的范围更加广泛,如研究对象植物种类并不仅限于是否为药用植物;再如化学成分的应用价值也不仅限于药用价值等。植物化学研究化学成分对植物生长、发育、繁衍、进化等过程中所起作用,研究植物成分的生物合成途径,研究植物成分与植物的亲缘关系等,都是明显不同于天然药物化学研究的内容。

3. 天然有机化学 (natural organic chemistry) 是以天然来源的有机化合物为研究对象的有机化学的一个分支学科。与天然药物化学比较,天然有机化学更侧重于化学,特别是自然界中所提供的多手性中心的、环系复杂的新奇化学结构,可为有机合成提供模板,用以探索新的合成方法和技术。当然,在天然产物的提取分离纯化,结构确定等方面,两者没有差异。

(二) 天然药物化学与相关学科的关系

严格意义上,天然药物化学是多学科交叉的一门学科,在学科分类上,应归属于药物化学。因此,有机化学、分析化学、物理化学、药用植物学、生药学和波谱分析等均是天然药物化学的基础。而药理学、药剂学和药物化学则是天然药物化学后期研究中所必然涉及的学科。

第三节 天然药物化学的发展趋势

随着气候、环境、社会、经济和饮食等因素变化的影响,人类的疾病谱也发生着很大的变

化。免疫功能障碍性疾病、环境污染疾病、肿瘤、药源性疾病、外伤及营养过剩或营养不良性疾病、老年性疾病明显增加。疾病的治疗也逐渐从生物学模式向社会生物学模式转变,从单纯治疗型模式向预防-治疗型模式转变。

一、天然药物逐渐受到国际社会的重视

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 在 1976 年召开的第 29 届世界卫生大会上通过的第 72 号决议中,首次强调了传统医药对人类健康做出了巨大贡献,并在以后的各次会议及相关的专业会议上一再强调开发应用传统药,加强传统药的管理和安全性研究,呼吁各成员方予以重视。WHO 与美国的依利诺斯大学药学系合作开展“药学科学合作研究计划”并建立了草药库。1997 年出版了《WHO 草药汇编》,收录了全球不同地区广泛使用的草药。欧洲于 1997 年创建了草药制品工作组 (Herbal Medicine Product Work Group, HMPWG),对植物药在欧洲的使用进行协调,欧洲科学协会于 1997 年 6 月出版了《欧洲科学协会植物治疗专集》,共 5 卷,每卷收载 10 个品种,以指导保健医生、企业管理人员及患者合理用药,并详细描述草药的临床用途、剂量、不良反应、禁忌及其他特殊注意事项,作为欧洲药典的补充。美国于 1994 年 12 月,由美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 和美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 组织在华盛顿首次召开由国家举办的“植物在美国卫生保健中的作用”国际研讨会,就植物药的疗效、安全使用、质量保证、法律管理与市场情况进行专题讨论,而且在 1996 年 6 月在华盛顿召开全美医科大学医学教育会议,讨论了将传统医药纳入大学教育的问题。一些大的制药公司如 AHP、Pfizer、Twinlab、Rexall、Chatsworth、California-based Mased Matro Inc. 等介入植物药的研究与开发,将有力地推动美国植物药向规范和高技术化发展。

中医药是中华民族的瑰宝,是我国独特的卫生资源、潜力巨大的经济资源、具有原创优势的科技资源、优秀的文化资源和重要的生态资源。2016 年 12 月 25 日,第十二届全国人民代表大会常务委员会第二十五次会议审议通过我国第一部《中医药法》,将于 2017 年 7 月 1 日正式实施,标志着我国中医药将在法律体系下更有序、更健康、更快速的发展。

二、天然药物化学的发展趋势

自 1806 年从鸦片中发现第一个药物吗啡以来,世界范围内在临床上应用的很多化学药物最初都是从药用植物中通过提取分离、结构测定并结合生物活性发现其药用价值,然后按照新药开发的要求和程序,通过大量的研究工作和临床试验,最终发展成新药。例如,青霉素、紫杉醇和青蒿素等药物的发现,均为经典案例。

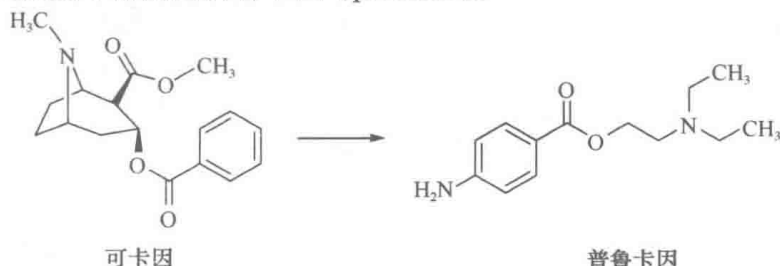
但是,传统的以提取、分离、结构确定和活性测定为基本程序的天然活性成分的发现,存在周期长、费时费力、盲目性大和成效低等缺点,正在被新技术和新模式所取代。活性成分发现的新模式主要体现在以下三个方面。

1. 研究对象的扩展 (新资源) 过去的天然药物研究主要是以陆生植物为主要研究对象,经过百年来的研究积累,希望继续发现结构新颖、活性更强的天然产物变得越来越困难。因此,科学家们正在将目光扩展至以前较少关注的新资源上,如高大乔木、低等生物、动物内源性物质、极端环境生物和海洋生物等。其中海洋生物是重要的新资源。

海洋约占地球表面积的 71.2%,占生物圈 (biosphere) 体积的 95%,是迄今所知最大的生命栖息地。多种多样的海洋生态环境造就了海洋生物的多样性、复杂性和特殊性,种类达 30 多门超过 40 万种,生物总量占地球总生物量 (biomass) 的 87%。一些结构特殊的海洋天然产物的发现,如短裸甲藻毒素 (brevetoxin, 1981)、岩沙海葵毒素 (palytoxin, 1982)、软海绵素 (halichondrin, 1985) 及刺尾鱼毒素 (maitotoxin, 1975 年发现,1993 年确定结构),给人们提供了无限的遐想,“向海洋要药 (drugs from the sea)”的宣言,揭开了海洋药物研究与开发的帷幕。

2. 天然活性成分的结构修饰 19~21 世纪, 人们在对天然药物的化学成分研究中, 已经积累了大量的有一定生物活性的成分。但是, 由于受到活性测定方法的限制, 或者这些活性成分本身存在活性强度不高、安全性较差、溶解性能不佳等的不足, 人们对这些活性成分的认识还远远不足。如何利用最新的活性测定方法进行重新筛选, 或者通过结构改造等获得更具成药性的分子, 则是创新药物研究的另一条重要途径。

实际上, 进行结构改造获得更具有成药性的创新药物, 本就是目前国内外新药创制的主要途径之一。例如, 从植物古柯 [*Erythroxylum novogranatense* (Morris) Hier.] 叶中分离得到可卡因, 经过结构改造成为了麻醉药普鲁卡因 (procaine)。



再如青蒿素, 经结构改造后, 获得的双氢青蒿素 (dihydroartemisinin)、蒿甲醚 (artemether) 和青蒿琥酯 (artesunate) 衍生物, 具有比青蒿素更强的抗疟活性, 而且有利于制剂。



3. 生物转化 作为天然药物化学研究的主要对象为各种自然生长的植物。科学家已经发现, 植物生长过程中离不开各种微生物, 微生物对植物代谢具有重要意义。因此, 植物共生微生物 (共生菌)、土壤微生物的代谢或转化成为天然药物化学研究的内容之一。

不断有研究证明, 原型药物在进入人或动物体内后, 会受到人或动物的代谢系统以及微生物的影响而发生转化。而转化后的成分才是真正起作用的药物形态。因此, 人或动物的体内转化、肠内微生物转化研究也是天然药物化学研究的内容之一。

4. 计算机辅助模拟活性筛选 从天然药物中获得的化学成分数量已经很多, 对获得的化学成分逐一进行多种活性筛选显然是不现实的。随着生物技术的发展, 科学家已经发现了许多人体内的靶点、激酶、信号通路等。采用计算机对靶点、激酶、信号通路进行模拟已经实现, 以这些靶点、激酶、信号通路作为模板, 对天然产物与靶点之间的空间、结合位点进行模拟分析, 可以作为一种初步判断试验化合物是否具有某种活性的方法。该方法在计算机上进行, 并不实际耗费样品, 对初步了解某种化合物的可能活性具有一定的指导意义。随着靶点发现数量的增加, 其筛选功能也将进一步加强。

三、我国天然药物化学的发展趋势

多年来, 我国的新药研究以仿制为主, 具有自主知识产权的创制药物很少, 特别是获得国际公认的创新药物更是屈指可数。在世界药品市场上, 据统计, 1997 年全世界药品市场总值近 3000 亿美元, 其中, 美国占近 30%, 欧洲近 28%, 亚洲近 26% (日本占 20%, 韩国、中国等近 6%)。我国的药品研究与发达国家之间尚存在不小的距离。

我国新药研发目前面临着由仿制向创制的根本性转变。

中医药是我国独具特色的医药体系, 对中国人民的防病治病起到了重要作用。其中中药 (民

族药)是中医药防病治病的重要工具。但是,由于中药(民族药)在临床上的使用多是以复方形式,其所含化学成分和其作用机制都十分复杂,目前尚难以进行合理的解释和阐明。持续对中药(民族药)的研究是我国天然药物化学研究发展的重点。

(一) 中药和天然药物的物质基础的阐明

中药(民族药)在临床使用中,有直接使用的中药材,有经过加工炮制后的中药饮片,有单味药,更有复方药。其一,每味中药都是一个复杂的成分体系,含有数目繁多、结构多样的化学成分;以中药的有效部位(effective fraction)为主要原料制成的中药制剂,比直接使用中药饮片的中药制剂,从技术层面上提升了一步,但其中的有效成分仍然并不十分清楚;其二,中药(民族药)的临床作用机制并不清楚;其三,中药(民族药)的安全性并不是如一般人所认为的十分安全,中药(民族药)导致的安全事件时有发生。由中药(民族药)为原料制成的中成药制剂,也存在着制剂稳定性较差、质量标准制定困难等问题。

要有效地解决上述的难题,首先需要解决的就是确定中药(民族药)中的有效成分。确定中药(民族药)中的有效成分,不仅可以明确中药(民族药)的作用机制,还可以以有效成分为指针,指引中药(民族药)的研究与开发,指引复方的合理组成、生产工艺的优化、质量标准的制订、剂型的选择等,并对指导临床上更安全的使用中药(民族药)都具有非常重要的意义。此外,确定中药(民族药)中的有效成分,也对发现“先导化合物”,筛选“候选药物”,最终达到创制新药具有非常重要的意义。

(二) 建立新的实验验证评价体系

我国天然药物研究的主要对象是中药(民族药)。中药(民族药)的临床应用是以中医理论为指导的应用体系,而中医的理论体系更注重临床应用的观察和总结,并没有建立起相应的实验验证体系。因此,在传统的对中药(民族药)的研究中,存在着注重追求分离的新化合物数目,追求发表论文的倾向。同时,化学成分的活性测试体系都是借鉴于西医学的实验验证体系。这样的评价体系并不能真正反映中药(民族药)的临床疗效,产生了评价与临床脱节的现象,这也是阻碍中药(民族药)发展的瓶颈问题。

要解决上述问题,需要有打破传统固有思维模式的胆识,多学科协同,充分利用现代高新分析技术、基因组学、蛋白组学、代谢组学等系统生物学的技术,建立起与中药临床应用一致的实验评价体系。

(三) 化学成分之间相互作用的研究

复方中药是中药(民族药)临床应用最主要的形式。表面上看是多种单味药按“君臣佐使”进行的配伍。许多单味药在使用之前,需要进行炮制。复方中药本身也可被视为是化学成分的配伍。因此,对于中药复方这样的复杂体系,化学成分之间相互作用的问题成为不可避免、也不可忽视的问题。

1. 中药炮制的研究 中药炮制是中国人民在长期的天然药物应用实践中,逐渐总结出来的一种增强药效、降低毒性、改变药性的加工方式。中药炮制过程中,必然会导致其中的化学成分发生改变。对中药在炮制前后的化学成分的变化情况进行研究,不仅可以证明或否定炮制的科学性,也可以为真正的药效成分研究提供有力线索。

2. 复方中药化学成分间的相互作用研究 化学药物之间存在增效、拮抗甚至产生严重毒副作用已经是公认的事实。作为复杂化学成分的集合,单味中药或复方中药中的化学成分存在着相互作用,也是顺理成章的。开展单味中药或复方中药中的化学成分间的相互作用研究,不仅可以揭示中药配伍的内在合理性或不合理性,当然也可以从另一角度阐明中药的药效物质基础,为中药更合理的应用提供科学基础和指导。