

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。

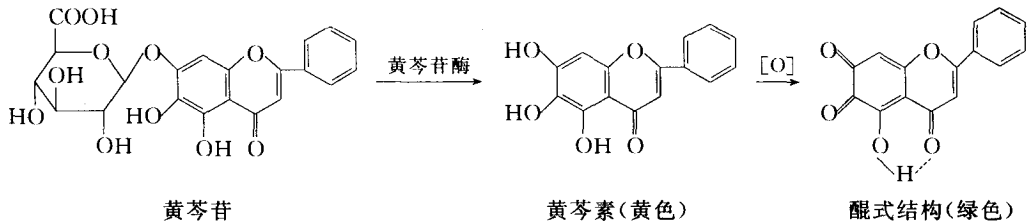
天然药物在贮藏过程中，其有效成分的含量常受温度、日光、空气及微生物等环境的影响，必须了解天然药物中各类化学成分的结构及理化性质，并根据其特性选择合适的贮藏保管条件。例如含有脂肪油、挥发油类成分的药材，置较高温度下，易发生“泛油”现象，并氧化变质，所以应贮藏于阴凉处。仅以天然药物的质量为标准，不以有效成分的含量为依据，可导致药理学、药效学和临床研究的不正确结论。因此，根据天然药物中有效成分的理化性质，进行合理采集和选择良好的贮藏环境至关重要。

（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，而制品则有补肝益肾作用。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离、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(colchicine)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、

乳腺癌、食管癌；羟基喜树碱 10-hydroxy-camptothecine) 作为治疗消化道癌、肺癌等的新药，已在全世界推广。③ 心、脑血管药物：蝙蝠葛碱 dauricine) 抗心率失常；芹菜甲素 (apigenin A) 对局部脑缺血有明显改善作用；丹参中的水溶性成分丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹酚酸 C 等有显著的抗脑缺血、抗血栓、脑保护等作用。④ 作用于肝脏的药物：从北五味子分离得到的五味子丙素 (wu-weizisu C) 有较强的降血清谷丙转氨酶的作用。⑤ 作用于免疫系统的药物：灵芝多糖能使免疫抑制剂、抗肿瘤药引起的免疫功能抑制和衰老所致的免疫功能障碍明显恢复；临床研究已肯定雷公藤甲素 triptolide) 等成分对风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病有独特治疗作用。⑥ 抗生育药：天花粉蛋白用于中期孕妇引产，与前列腺素合用可用于抗早孕；棉酚是新型男性不育化合物。⑦ 抗疟疾药：青蒿素 artemisinin) 及其衍生物对脑型疟疾效果显著，且作用快、毒性低，是国际公认的从天然药物中发掘出的抗疟疾良药。⑧ 抗衰老痴呆药：人参皂苷 (ginsenosides) Rg₁ 和 Rb₁，有抗细胞凋亡作用，能改善记忆。

美国国立肿瘤研究所和国立肿瘤化疗服务中心自 1957 年从美国、墨西哥、巴基斯坦、西班牙、捷克斯洛伐克、土耳其、乌拉圭等国家的植物中大量筛选抗癌活性成分，并总结出五类最有希望的抗癌活性成分：大环化合物、生物碱、二萜、木脂素、苦木素类 和最有希望的 23 个科的植物。筛选中还发现一些菌类植物和禾本科植物的多糖化合物，对实验动物肿瘤具有很好的抑制生长的作用。日本对一系列植物药的提取物进行了抗癌活性筛选，发现近百种植物药提取物 (5 mg/mL) 对宫颈癌细胞培养的抑制率超过 90%，并发现一些中药对癌细胞和正常细胞的细胞培养具有明显的选择性毒性。

中国的天然药物资源极为丰富，据统计植物类药有 11146 种，动物类药有 1581 种，矿物类药有 80 种。我国海域辽阔，生物物种丰富，近年来，在海洋生物中发现了多肽类、大环聚酯类、萜类、聚醚类等两千多种具生物活性的化合物，从中发现了一批重要的抗癌、抗病毒活性物质，显示出海洋药物利用的广阔前景；我国约有 2100 种苔藓植物，近年来的研究发现，苔藓中具有大量的抗真菌、抑制肿瘤生长等活性的结构新颖的化合物。地区、民间药用资源是我国中药的宝库之一，积累了不少天然药物用药经验，深入研究其活性成分，极有可能发现治疗疑难病症的新药。随着生命科学的进步，许多内源性生物活性物质不断揭示出来。在此基础上，人们运用新的生物活性测试体系进行广泛筛选，还将会发现更多的新的天然药物。随着中国加入 WTO 国家、地区、民族间交流日益增强，科学技术与医药实践不断进步和发展，由此而加速的中药现代化进程，将使天然药物的品种和数目不断扩大。

新药研究是多学科合作的系统工程，天然药物化学与分析化学、药物化学、生药学、分子生物学、生物工程、微生物学、药理学、药物分析等学科均有密切的联系，其发展依赖于相关学科的理论、方法和技术，各学科相互依存，共同发展。

天然药物化学的发展实践证明天然传统药物历来就是创新药物研究开发的重要源泉。天然药物化学的研究为新药开发提供了多样性的化学物质基础，结合现代分离、分析技术和新设备的开发，天然药物化学的研究工作必将迅猛发展，为促进人类的健康事业作出贡献。

第三节 天然药物中各类化学成分简介

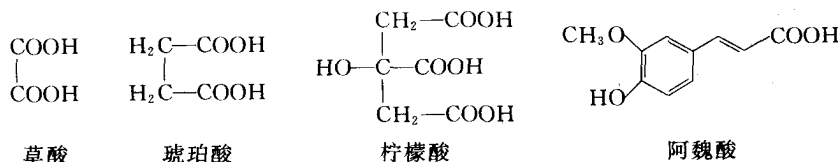
天然药物中的化学成分颇为复杂，通常含有糖类、氨基酸、蛋白质、酶、油脂、蜡、树脂、鞣质、

色素、无机盐等，有的还含有生物碱、苷类、挥发油、有机酸、维生素等。其中生物碱、苷类、挥发油、有机酸和氨基酸等多具有明显的生物活性，是天然药物中的有效成分。而糖类、树脂、鞣质、蜡等，一般临床用途不大，通常视为无效成分，但在提取有效成分或制备制剂时，往往必须考虑到它们的存在和影响。因为药材中若含有多糖类（淀粉、黏液质等），通常在加热提取时易糊化，且不易过滤；制剂中若含有蛋白质，贮藏时易腐败或产生沉淀等。现将本教材中未列入专章介绍的各类化学成分及其理化特性简要介绍如下。

一、有机酸

有机酸 (organic acid) 是指分子结构中具有羧基 ($-\text{COOH}$) 的一类酸性有机化合物 (不包括氨基酸)。其广泛分布于植物界，是植物体中糖类生化分解的中间产物，该类成分通常聚积于细胞内，参与植物的新陈代谢，也是果实中酸味的来源。所以具有酸味的果实中有机酸含量一般较高。在植物体中有机酸一般与钾、钠、钙、镁等阳离子或生物碱结合成盐、脂肪、蜡、酯等状态存在，部分以游离状态存在。

有机酸按结构可分为脂肪酸、芳香酸等；按官能团可分为饱和酸、不饱和酸、羟基酸或酚酸、酮酸等。按羧基数目多少可分为单羧基酸 (阿魏酸、抗坏血酸等)、二羧基酸 (琥珀酸、苹果酸、草酸等)、三羧基酸 (柠檬酸、乌头酸) 等。



天然药物中以有机酸作为活性有效成分的药物，如抗坏血酸 (维生素 C) 是人体不可缺少的成分；水杨酸有解热镇痛作用；缬草酸有镇静作用；大枫子油中的脂肪酸是治疗麻风病的有效成分；土槿皮中的土槿皮酸具有抗真菌作用；咖啡酸有较好的止血作用；茵陈中的氯原酸有抗菌、利胆、升高白血球等作用。

有机酸具有一般羧酸的性质，八个碳以下的低级脂肪酸及不饱和脂肪酸常温时多为液体。有机酸的溶解度与结构有关，在水中的溶解度随有机酸分子中极性基团 (如羧基、羟基等) 的增加而增大。一般有机酸能溶于乙醇或乙醚等有机溶剂，但难溶或不溶于石油醚。有机酸显酸性，能与碱金属、碱土金属结合成盐，其一价金属盐易溶于水，而二价或三价金属盐较难溶于水，可利用此性质从中药中提取分离有机酸。芳香族有机酸一般难溶于水，易溶于乙醇和乙醚，具有挥发性，能随水蒸气蒸馏，可用水蒸气蒸馏法分离。游离状态的有机酸，可用有机溶剂直接提取。有机酸对金属容器有一定的腐蚀性，在制备含有有机酸较多的天然药物时，不宜采用金属容器，以防容器被腐蚀，导致制剂变色、变味。

二、鞣质

鞣质 (tannin) 又称单宁或鞣酸 (tannic acid)，是存在于植物中的一类相对分子质量较大、较

复杂的多元酚类化合物。因其可与蛋白质结合成不溶于水的沉淀，即能与生兽皮中的蛋白质结合而形成致密、柔韧、不易腐败又难以透水的皮革，所以称为鞣质。

鞣质广泛分布于植物界，一般多年生草本植物的根、茎、叶、树皮及果实中含量较高。鞣质具有收敛、止血作用，内服可治疗胃肠道出血、腹泻等病症，外用于灼伤、创伤的创面，可使创面表面渗出物中的蛋白质凝固，形成痂膜，防止细菌感染，保护创面，也可用作生物碱及重金属的化学解毒剂。

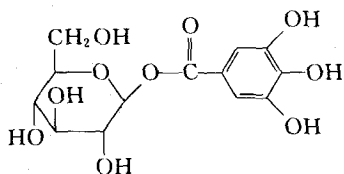
（一）鞣质的结构及分类

根据鞣质的化学结构，一般分为可水解鞣质和缩合鞣质两大类。

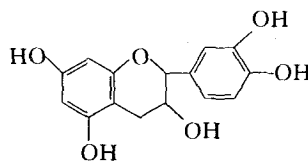
可水解鞣质的结构中具酯键和苷键，易被酸、碱、酶或水煮沸所水解，而失去鞣质的特性。水解产物主要有酚酸类和糖或多元醇。天然药物五倍子、大黄、地榆、石榴皮及桉叶中含有此类鞣质。

缩合鞣质的化学结构较为复杂，为黄酮醇类化合物的多聚合物，一般由多个儿茶素（黄烷-3-醇）聚合而成，即儿茶素苯核之间通过碳-碳键相连，不具有酯键和苷键，所以用酸处理或久置均不能水解，但可缩合为高分子不溶于水的产物“鞣红”（tannic acids）。

自然界中的缩合鞣质比可水解鞣质分布得更广泛，天然药物中以鞣质作为有效成分的，大多数属于此类，如儿茶、虎杖、槟榔、桂皮、橘皮、钩藤等均含有缩合鞣质。地榆中除含有可水解鞣质外还同时含有缩合鞣质。



没食子酰-β-D-葡萄糖苷(可水解鞣质)



儿茶素(缩合鞣质的基本母核)

（二）鞣质的理化性质

1. 性状 多为无定形粉末，具有吸潮性，味涩。
2. 溶解性 可溶于水、乙醇、丙酮、乙酸乙酯等极性较大的有机溶剂，不溶于无水乙醚、氯仿、苯等极性较小的有机溶剂，可溶于乙醚和乙醇的混合溶剂。
3. 还原性 鞣质为强的还原剂，制剂时其水溶液特别是碱性水溶液易氧化使溶液颜色变深，或缩合产生“鞣红”沉淀，或与有效成分结合形成沉淀，这也是制剂在灭菌及贮存过程中变混浊和析出沉淀以及久置变色的一个重要原因，故在制剂过程中，一般视为杂质除去。
4. 与蛋白质作用 鞣质能与蛋白质形成不溶性鞣酸蛋白，蛋白质中的酰基结构与鞣质分子中的酚羟基发生氢键缔合，产生大分子的鞣酸蛋白。利用此性质可除去药液中的鞣质。若注射液中含有一定量的鞣质，肌肉注射后可引起局部组织产生硬结、造成疼痛或使组织坏死，静脉注射甚至可致凝血。

5. 与重金属盐作用 鞣质的水溶液能与重金属盐（如醋酸铅）反应生成不溶性沉淀。

6. 与三氯化铁的作用 鞣质的水溶液可与三氯化铁反应生成绿黑或蓝黑色溶液或沉淀。所以提取含有鞣质的中药时不能用铁制容器。

7. 与生物碱的作用 鞣质的水溶液可与生物碱反应生成不溶或难溶性沉淀，所以可作为生物碱的沉淀试剂。据此临床上常将鞣质作为生物碱或重金属中毒的解毒剂。

8. 可水解鞣质与缩合鞣质的鉴别方法 可水解鞣质与缩合鞣质可用以下几种方法作初步鉴别 见表 1-1。

表 1-1 可水解鞣质与缩合鞣质的鉴别

试剂	可水解鞣质	缩合鞣质
与稀酸共沸	无沉淀	暗红色鞣红沉淀
加溴水	无沉淀	黄色或橙红色沉淀
新制石灰水	青灰色沉淀	棕或棕红色沉淀

以上能与鞣质生成沉淀或产生颜色变化的试剂，均可用于鞣质的鉴别。

（三）除去鞣质的方法

根据鞣质的理化性质，归纳出以下几种除去中药制剂中鞣质的常用方法。

1. 明胶沉淀法 利用蛋白质与鞣质在水溶液中形成鞣酸蛋白的原理除去鞣质。天然药物的水提取液，加 4% 明胶水溶液，至沉淀完全，过滤，滤液减压浓缩至小体积，加 3~5 倍乙醇，使过量明胶沉淀，然后滤去沉淀。如果过量明胶尚未除尽，可将滤液浓缩后，再用乙醇沉淀一次。也可以将加明胶沉淀后的混悬液，于水浴上加热，不断搅拌，沉淀逐渐凝结，将上清液倾出，减压浓缩，再按前述方法除去过量明胶。

2. 生物碱沉淀法 药材的水提取液，加入生物碱（如 1.5% 咖啡碱或吡啶等）水溶液至沉淀完全，过滤，滤液碱化后用氯仿振摇萃取，以除去滤液中过量的生物碱。其水层即为除去鞣质的药液（注意水溶液中其他成分能否被氯仿提出）。沉淀中的生物碱和鞣质可回收，将生物碱与鞣质生成的沉淀置空气中自然干燥或低温烘干，磨细，热溶于 50% ~ 55% 甲醇中，用氯仿振摇萃取，生物碱进入氯仿层。也可采用索氏提取器，以氯仿抽提生物碱。

3. 醋酸铅沉淀法 醋酸铅分为中性醋酸铅和碱式醋酸铅，中性醋酸铅可与酸性或酚性物质结合成不溶性铅盐，因此可沉淀有机酸、蛋白质、氨基酸、黏液质、鞣质、酸性皂苷、树脂、部分黄酮苷等。碱式醋酸铅沉淀范围更广，除上述能沉淀的物质外，还可沉淀某些苷类、糖类及一些生物碱等碱性物质。

用醋酸铅沉淀法除鞣质的同时也除去了其他一些成分（或杂质），因此在应用时要注意其他成分的损失。

4. 石灰法 在天然药物水提取液中加入氢氧化钙，鞣质可与钙离子结合产生沉淀，过滤即可。或在提取前将药材拌入石灰乳，使鞣质与钙结合成不溶性化合物，再选用适宜的溶剂提出有效成分，而鞣质留在药渣中，不被提出。

除鞣质的方法很多，除以上介绍的几种方法外，还有聚酰胺法、氨水沉淀法等，无论哪一种方法都应根据具体的制剂要求来选择。

三、植物色素

植物色素是指普遍分布于植物界的有色物质，如叶绿素类、叶黄素类、胡萝卜素类、黄酮类及醌类化合物等。

高等植物中的叶绿素，是绿色植物进行光合作用的主要物质。植物的地上部分，所呈现出的绿色，就反映了叶绿素的存在。叶绿素的基本骨架是四个吡咯以四个亚甲基连接成环状的一类卟啉类结构。叶绿素的衍生物具有抗菌、消炎等功效，可防治贫血、溃疡、微生物感染及口腔疾病等，因此放入牙膏中，具有除臭效果，亦可用于烧、烫伤软膏中。

胡萝卜素类几乎存在于整个植物界，是重要天然色素之一，如胡萝卜根、南瓜、橘属植物的果皮中含有大量的胡萝卜素，在绿色植物的叶片中也广泛分布。胡萝卜素是由 4~8 个异戊二烯分子组成的多萜烯类（共轭多烯）化合物。胡萝卜素是维生素 A 的前体，服用后在人体内转变为维生素 A，可用于防治维生素 A 缺乏症，也是合成维生素 A、维生素 E 的原料。近年来研究发现胡萝卜素具有抗氧化、防治肿瘤及增强免疫等新的生物活性。

按色素的溶解性质，通常将色素分为水溶性色素和脂溶性色素。

1. 水溶性色素 常以溶解状态存在于植物花瓣的细胞液中。主要为黄酮衍生物，如花色素、花黄素等。该类色素可溶于水、乙醇，不溶于乙醚、氯仿等小极性有机溶剂。

2. 脂溶性色素 主要存在于植物根（胡萝卜）、叶、果实及黄色花冠中。如叶绿素、叶黄素、胡萝卜素等。脂溶性色素不溶于水，难溶于甲醇、乙醇，易溶于小极性有机溶剂及脂肪油中。但叶绿素和叶黄素可溶于乙醇。

四、树脂

树脂是植物在生长期产生（或受伤后分泌）的一类化学成分复杂的混合物。常与挥发油、树胶、有机酸等混合存在。与挥发油混合存在的称为油树脂，如松油脂；与树胶混合存在的称为胶树脂，如藤黄；与有机酸共存的称为香树脂，如安息香；与糖结合成苷而存在的称为糖树脂，如牵牛子树脂；若树脂与挥发油和树胶同时混存的称为油胶树脂，如阿魏；不含或含少量其他成分的树脂称为单树脂，如松香、血竭等。树脂主要分布于松柏科、豆科、伞形科及安息香科等植物的树脂道中。

树脂在医疗和化学工业上有一定的用途。如藤黄是一种缓泻药，也是黄色染料；牵牛子树脂可用作泻药，外用可杀菌、防腐，阿魏有镇静祛风、镇痛祛痰功效，乳香、没药有兴奋、活血、收敛、防腐作用，用于局部抗感染及活血；松香常被用作硬膏剂的原料；血竭可治疗跌打损伤，疮疡不敛等。

（一）树脂的化学组成及分类

树脂的组成成分主要为脂肪族、芳香族、二萜、三萜衍生物等，其主要为萜类的氧化产物。根

据树脂的化学组成，通常将其分为酸类、醇类、酯类和烃类。

1. 树脂酸类 主要为二萜酸、三萜酸及其衍生物，多为芳香酸（苯甲酸、水杨酸）。一般为游离状态，具有酸和酚的化学性质。如乳香酸、没药酸等。
2. 树脂醇类 含有醇羟基和酚羟基，如没药萜醇、树脂鞣酚等，具有鞣质的性质。
3. 树脂酯类 树脂醇与树脂酸化合而成的酯，如松香酸。
4. 树脂烃类 属于氧化程度较小的中性树脂成分，结构中不含有酸、醇、醛、酮、酯等基团，故性质稳定，类似于烃，如血竭树脂。

（二）树脂的一般性质

树脂多为无定形、有光泽的块状物，质脆易碎；受热时先变软而后熔融，最后成为黏稠的液状物；燃烧时产生浓烟及明亮的火焰，火焰呈黑色（药膏状）。

树脂的密度一般大于水。其具有类似脂肪的性质，不溶于水和酸水，可溶于乙醇、乙醚、氯仿等有机溶剂，松香可溶于石油醚。酸性树脂能溶于碱性水溶液中，加酸酸化又析出（用于除杂质）。

五、氨基酸、蛋白质和酶

（一）氨基酸

氨基酸(amino acids)是广泛存在于动植物体内的一类含氮有机化合物，它的分子中同时含有氨基（ $-\text{NH}_2$ ）和羧基（ $-\text{COOH}$ ）两个官能团，因此将其看成是氨基取代的羧酸，称为氨基酸。

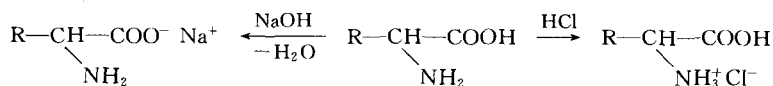
动植物体内的氨基酸依其来源分为两类，一类由蛋白质水解而得，是构成生物有机体蛋白质的氨基酸，称蛋白质氨基酸，约有 20 种。此类氨基酸中有十几种对动物的生长必不可少，其中大部分已应用于临床，如精氨酸、谷氨酸用于治疗肝昏迷；组氨酸用于治疗胃及十二指肠溃疡和肝炎；赖氨酸大量用于强化食品和饲料。天然药物半夏、天南星、地黄、垂盆草等植物中都发现有多种蛋白质氨基酸。

另一类是从自然界中分离出来的游离氨基酸，称天然游离氨基酸，这类氨基酸现已发现有 300 余种，它们大部分是从微生物代谢产物、海洋生物及动植物体中分离而来，其中半数以上来源于植物。很多天然游离氨基酸具有生物活性，如使君子果仁中的使君子氨酸（quisqualic acid）是驱蛔虫的有效成分；南瓜子中的南瓜子氨酸（cucurbitine），动物试验证明具有明显抑制血吸虫生长发育的作用。

氨基酸是没有挥发性的黏稠液体或结晶固体，固体熔点较高，多数没有确切的熔点，而是分解点。一般氨基酸易溶于水，难溶于有机溶剂。水溶性在 10% 以上的有丙氨酸、精氨酸、甘氨酸、丝氨酸、羟基脯氨酸等。

根据分子中氨基和羧基数目的不同，又将氨基酸分为中性氨基酸、酸性氨基酸和碱性氨基酸。由于氨基酸分子中同时具有碱性的氨基和酸性的羧基，所以具有两性电解质性质，当溶液的

pH 变化时，溶液中的离子状态也发生变化，在酸性水溶液中氨基酸上的 -NH_2 与 H^+ 结合而带正电荷；在碱性溶液中，氨基酸上的 -COOH 与 OH^- 结合生成水而带负电荷。此时，若溶液中通以电流，则酸性溶液中的氨基酸向阴极移动，而在碱性溶液中的氨基酸则向阳极移动，当溶液 pH 达到某一定值时，氨基酸不向任何电极移动，此时溶液的 pH 就是该氨基酸的等电点。



等电点是氨基酸的一个重要物理常数，不同的氨基酸有不同的等电点。中性氨基酸的等电点在 5~6.3 左右，酸性氨基酸的等电点在 2.8~3.2 左右，碱性氨基酸的等电点在 7.6~10.8 之间。在等电点时，氨基酸的溶解度最小，根据这一性质可用电泳法分离氨基酸。

（二）蛋白质和酶

1. 蛋白质 (proteins) 蛋白质是动、植物细胞的重要组成成分，细胞内除水外，80% 的物质是蛋白质。蛋白质是由 20 多种 α -氨基酸通过肽链结合而成的一类高分子化合物，其分子常由数百个氨基酸分子组成。蛋白质的结构主要取决于这 20 多种氨基酸的排列次序（序列），即一个氨基酸的羧基与另一个氨基酸的氨基脱水缩合形成肽键（ -CO-NH- ）的多肽链状结构。若氨基酸的个数在 100 以上（相对分子质量大于 10000 的），一般称为蛋白质，低于 100 个氨基酸单位的，常称为多肽。多肽性质比较稳定，不易变性，加热不凝固，并且由于相对分子质量比较小，能透过半透膜。蛋白质在植物体内多以胶体溶液或糊粉粒形式作为营养成分贮存，供植物发芽、生长的需要。因此，在植物的根、种子等器官中多含有蛋白质。

大多数蛋白质能溶于水，有些需在弱酸、弱碱性溶液中才能溶解，不溶于有机溶剂，只有少数蛋白质能溶于稀乙醇。蛋白质性质很不稳定，其水溶液加热或加入 2~3 倍量乙醇，或加入鞣质、苦味酸、硅钨酸等生物碱沉淀试剂，或加入醋酸铅等重金属盐类，均可使蛋白质产生不可逆的沉淀反应，称为蛋白质的变性作用，沉淀的蛋白质称为变性蛋白质。在蛋白质水溶液中加入硫酸铵、硫酸钠等盐类至饱和亦能使蛋白质析出沉淀，这种现象叫做盐析，用盐析所得的蛋白质不变性，可用于蛋白质的提取和纯化。

天然药物中的蛋白质通常认为是无效成分（即作为杂质），在提取、分离有效成分时，常利用蛋白质的变性原理将其除去。

2. 酶 (enzymes) 酶是一类具有催化效能的活性蛋白质，是生物体内生物化学反应的催化剂。一切生物化学反应都是在酶的影响下进行的。酶的催化作用具有专属性，通常一种酶只能催化某一种特定的反应，如蛋白酶仅使蛋白质水解；淀粉酶只能促使淀粉水解；脂肪酶只水解脂肪；麦芽糖酶可水解 α -苷键，对 β -苷键无效；苦杏仁酶则相反，可水解 β -苷键，对 α -苷键无效。植物体中若含有苷类成分，往往也同时含有可水解该苷的酶，二者通常共存于同一组织不同的细胞中，当细胞破裂，酶与苷接触，在温度和湿度适宜的情况下，即可使苷水解。因此在中药的提取过程中，必须注意到酶的活性，除少数中药需要保存或利用酶的活性外，一般都要破坏酶的活性，以防中药有效成分受到影响。酶属于蛋白质，具有与蛋白质相似的性质，能溶于水，在加热或用强酸、强碱、乙醇等处理时，易变性凝固而失去活性。

在天然药物中，蛋白质和酶是普遍存在的一类化学成分，但作为有效成分应用于临床的却为数不多。随着现代科学技术的发展，近年来研究发现许多植物中的蛋白质及某些酶具有生物活性，如栝楼根中的抗原性植物蛋白，称为“天花粉素”，临床肌注用于中期引产，尚可治疗恶性葡萄胎和绒癌，天花粉素还具有抗病毒活性及抑制艾滋病毒的作用；牛黄多肽具有收缩平滑肌和降低血压的作用；蜂蜜毒和水蛭分泌的多肽类成分具抗凝血功能；多花紫茉莉和纪氏云实中含有抗肉瘤-180 的活性蛋白质；苦瓜中含有降血糖的多肽类活性成分；番木瓜中的木瓜酶，可驱除肠内寄生虫；凤梨中的凤梨酶又称菠萝酶，具有消化蛋白质的作用，可抗水肿、抗炎，驱除肠道寄生虫。

六、天然药物化学成分的溶解性能

天然药物中各种化学成分的类型很多，各类化学成分的溶解性能也不尽一致，一些大类化学成分的溶解性能，将在以后各章节中详细讨论，现仅就天然药物中一般化学成分的溶解性能归纳如下 见表 1-2。

表 1-2 天然药物中一般化学成分的溶解性能

溶解性 成分类别	溶剂					备注
	水	乙醇	氯仿	石油醚		
淀粉	—, +	—	—	—		溶于热水呈胶状
菊糖	—, +	—	—	—		溶于热水成糊状
黏液质	+	—	—	—		水中形成胶浆
树胶	+	—	—	—		水中膨胀成胶体
纤维素	—	—	—	—		
有机酸	+	+		—		一价盐易溶于水, 二、三价盐较难溶于水
鞣质	+	+	—	—		
水溶性色素	+	+	—	—		
脂溶性色素	—	±	+	+		叶绿(黄)素可溶于乙醇
树脂	—	+	+	—		酸性树脂可溶于碱水
氨基酸	+	+	—	—		
蛋白质和酶	+	—	—	—		热水中凝固

- 注：1. “+”表示溶解；“—”表示不溶；“±”表示难溶或部分溶解。
2. 表中各类成分的溶解性能是指较纯的成分在较纯的溶剂中的溶解性能。
3. 乙醇溶剂通常是指浓度为 95% 的乙醇。

天然药物中某些成分能否溶于特定的溶剂，受很多因素的影响，如溶剂的量、加热时间、加热温度及成分本身是否与其他成分共存等。溶剂用量加大，本来难溶的成分也可能被溶解出来；各类成分共存可产生增溶或助溶现象；有些成分在植物体内以结合物形式存在，而改变了本身的溶解性能等。例如游离的生物碱不溶于水，但生物碱在植物体内往往与有机酸结合，常以生物碱盐的形式存在，所以可用水或酸水从植物中直接提取生物碱；又如叶绿素可溶于石油醚，但植物中的叶绿素常与蛋白质结合，因而用石油醚不能从植物中直接提得叶绿素，若在石油醚中加入甲

醇，因甲醇可使其结合物分解，所以用含甲醇的石油醚溶剂可直接从植物中提得叶绿素。综上所述，各类化学成分的溶解性能，要视该成分的纯度、存在状态及溶剂性质等情况而定，所以从天然药物中提取、分离各类化学成分时，必须通过实践来选择最合适的条件。

思 考 题

一、解释下列名词

天然药物化学 有效成分 有效部位 鞣质

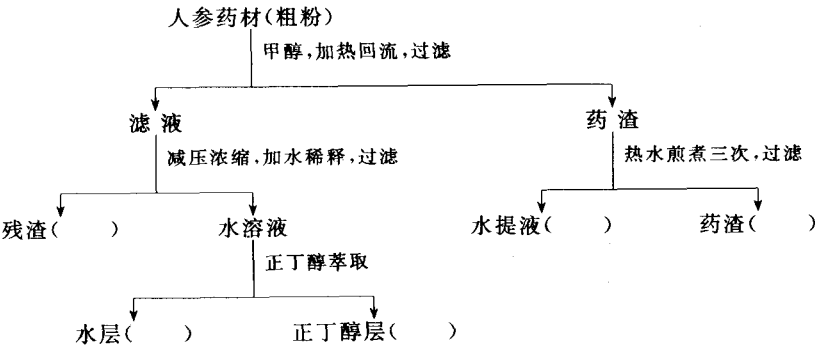
二、简要回答下列问题

- 1. 天然药物化学研究的主要内容有哪些？
- 2. 学习天然药物化学，即研究天然药物中的有效成分有什么意义？
- 3. 简述天然药物化学研究概况（阅读思考题）。
- 4. 天然药物中通常含有哪些化学成分？
- 5. 植物中普遍存在的水溶性成分有哪些？
- 6. 植物中的化学成分通常不溶于醇的成分有哪些？
- 7. 有机酸在植物体内一般以什么状态存在？
- 8. 鞣质如何分类？各类型的结构特点是什么？
- 9. 除去中药制剂中鞣质的方法有哪些？
- 10. 如何区分可水解鞣质与缩合鞣质？

三、综合应用题

东北名贵中药人参具有镇静、安神、益智、增强免疫及抗疲劳等多种功效，其有效成分主要为人参皂苷、人参多糖等，另外人参药材中还含有多肽、氨基酸、脂肪酸、树脂、植物纤维等其他成分。现设计提取、分离工艺如下，试根据各成分的溶解性能，预计各成分可能出现在哪个部位，将序号填入括号内。

- 人 参 皂 苷 ② 人 参 多 糖 ③ 多 肽 ④ 氨 基 酸
- 脂 肪 酸 ⑥ 树 脂 ⑦ 植 物 纤 维



（李淑惠）