

# 前 言

天然药物历来是创新药物的重要源泉，在药学相关领域占据着不可替代的战略地位。从古至今，天然药物在抗肿瘤、抗感染以及心脑血管疾病及神经系统疾病等重大疾病的治疗中发挥关键作用。近年来，我国天然药物研究的国际影响力持续提升，已成为全球药物科学研究的重要力量之一。

随着现代药物科学的发展，传统天然药物正经历一场向高等天然药物的范式跃迁。高等天然药物是指以天然产物的化学骨架与生物活性为出发点，整合现代药物化学、分子药理学、结构生物学、合成生物学、计算化学及人工智能等多学科技术手段，经过结构优化、靶点确认、药效与安全性评估，最终获得的具有明确化学结构、清晰作用机制、优良药代动力学特征及良好临床疗效的创新药物。具体而言，高等天然药物这一范畴主要涵盖三类：直接从天然来源发现或结构修饰的活性单体；以天然产物为先导化合物，通过半合成、全合成或生物合成途径改造而来的新化合物；基于天然产物药效团进行人工智能设计获得的合成类似物。

药物科学的发展对教材的前沿性、系统性和学术深度提出了更高要求，而目前国内尚缺乏一套适合高年级本科生培养层次的天然药物高阶教材，使得高层次创新人才的培养质量在很大程度上受到制约。

有鉴于此，科学出版社启动了“十四五”普通高等教育本科规划教材的编写工作，《高等天然药物》应运而生。本教材立足于高年级本科生培养的实际需求，力图突破传统教材的编写范式，在内容编排与学术定位上体现进阶性、前沿性与交叉性。在编写体例上，本教材采用“总论—各论—案例”相结合的创新模式，以药物结构类型为章节划分基础，依次设置绪论以及糖类、苯丙素类、醌类、萜类、黄酮类、甾体类、生物碱类、海洋和抗生素类天然药物共十章内容。全书以阿卡波糖、鬼臼毒素、联苯双酯、多柔比星、青蒿素、紫杉醇、大麻二酚、芦丁、维生素 D<sub>3</sub>、吗啡、可卡因、奎宁、草乌甲素、阿糖胞苷、青霉素等具有里程碑意义的重要天然药物为线索，系统贯穿每一代表药物的发现及使用历程、体内过程、作用机制、临床应用、不良反应、禁忌证、结构改造与优化策略，力图呈现从天然产物到创新药物的研发链条，帮助学生建立从天然药物认知、结构改造与优化到新药创制的系统性认知框架。

本教材的编写队伍汇聚了国内著名高校和科研院所的多位专家。他们长期致力于科研一线，并持续承担教学工作，具有扎实的科研积累和丰富的教学经验。第一章由周先礼编写；第二章由刘小宇、陈其凤编写；第三章由蔡乐、王希

编写；第四章由詹固编写；第五章由高峰、黄帅、陈琳编写；第六章由李杰编写；第七章由陈丽霞编写；第八章由周先礼、邓梦仪编写；第九章由张吉发编写；第十章由郭晓强编写。周先礼担任主编。全体编委在繁忙的科研教学工作之余，倾注了大量心血，多次召开专题讨论会，对各章内容反复修订、逐字推敲，力求将前沿成果与教学需求深度融合，为高年级本科生奉献一部高水平的教学参考书。

《高等天然药物》的出版是一次有益的探索与尝试，旨在适应新形势下我国高水平人才培养的需求，推动天然药物领域高层次人才的成长，为重大新药创制发挥积极作用。本教材既可作为药学类相关专业本科生的教材，又可供研究生和科研工作者参考。由于编写时间和水平所限，书中难免存在不足之处，恳请各位老师、同行专家批评指正，以便再版时修订完善。



周先礼

西南交通大学 教授，博士生导师

2026年6月

# 目 录

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 第一章 绪论                  | 1  |
| 第一节 天然药物的发展历史           | 1  |
| 第二节 天然药物的研究现状           | 4  |
| 第三节 天然药物的发展趋势           | 7  |
| 一、扩大资源优势，兼顾可持续发展战略      | 7  |
| 二、多学科交叉融合助力新靶标、新机制的发现   | 7  |
| 三、人工智能赋能新药研发            | 9  |
| 四、合成生物学                 | 11 |
| 五、精准医疗开启新药研发新时代——个性化药物  | 12 |
| 参考文献                    | 13 |
| 第二章 糖类天然药物              | 14 |
| 第一节 糖类天然药物概述            | 14 |
| 第二节 阿卡波糖                | 14 |
| 一、发现及使用历程               | 14 |
| 二、体内过程                  | 15 |
| 三、作用机制                  | 16 |
| 四、临床应用                  | 16 |
| 五、不良反应                  | 17 |
| 六、禁忌证                   | 17 |
| 七、结构改造及构效关系             | 17 |
| 八、合成及工业生产               | 18 |
| 九、其他 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 | 18 |
| 第三节 磺达肝癸钠               | 22 |
| 一、发现及使用历程               | 22 |
| 二、体内过程                  | 23 |
| 三、作用机制                  | 24 |
| 四、临床应用                  | 24 |

|                |    |
|----------------|----|
| 五、不良反应         | 24 |
| 六、禁忌证          | 25 |
| 七、结构改造及构效关系    | 25 |
| 八、化学合成及工业生产    | 28 |
| 第四节 列净类药物      | 30 |
| 一、发现及使用历程      | 30 |
| 二、体内过程         | 30 |
| 三、作用机制         | 32 |
| 四、临床应用与不良反应    | 32 |
| 五、结构改造及构效关系    | 33 |
| 参考文献           | 38 |
| 第三章 苯丙素类天然药物   | 43 |
| 第一节 苯丙素类天然药物概述 | 43 |
| 第二节 鬼臼毒素       | 44 |
| 一、发现及使用历程      | 44 |
| 二、体内过程         | 45 |
| 三、作用机制         | 45 |
| 四、临床应用         | 46 |
| 五、不良反应         | 47 |
| 六、禁忌证          | 47 |
| 七、结构改造及优化      | 47 |
| 第三节 联苯双酯和双环醇   | 51 |
| 一、发现及使用历程      | 51 |
| 二、体内过程         | 52 |
| 三、作用机制         | 52 |
| 四、临床应用         | 53 |
| 五、不良反应         | 53 |
| 六、禁忌证          | 53 |
| 七、结构改造及优化      | 54 |
| 第四节 华法林        | 55 |
| 一、发现及使用历程      | 55 |
| 二、体内过程         | 57 |

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| 三、作用机制            | 57        |
| 四、临床应用            | 57        |
| 五、不良反应            | 59        |
| 六、禁忌证             | 59        |
| 七、结构改造及优化         | 59        |
| 参考文献              | 60        |
| <b>第四章 醌类天然药物</b> | <b>62</b> |
| 第一节 醌类天然药物概述      | 62        |
| 一、醌类药物分类          | 63        |
| 二、研究进展            | 68        |
| 第二节 多柔比星          | 73        |
| 一、发现及使用历程         | 73        |
| 二、体内过程            | 74        |
| 三、作用机制            | 74        |
| 四、临床应用            | 75        |
| 五、不良反应            | 75        |
| 六、禁忌证             | 76        |
| 七、结构改造及优化         | 76        |
| 第三节 维生素 K         | 79        |
| 一、发现及使用历程         | 79        |
| 二、体内过程            | 80        |
| 三、作用机制            | 80        |
| 四、临床应用            | 80        |
| 五、不良反应            | 81        |
| 六、禁忌证             | 81        |
| 七、结构改造及优化         | 81        |
| 第四节 丝裂霉素 C        | 84        |
| 一、发现及使用历程         | 84        |
| 二、体内过程            | 85        |
| 三、作用机制            | 85        |
| 四、临床应用            | 86        |
| 五、不良反应            | 86        |

|              |     |
|--------------|-----|
| 六、禁忌证        | 87  |
| 七、结构改造及优化    | 88  |
| 第五节 辅酶 Q10   | 89  |
| 一、发现及使用历程    | 90  |
| 二、体内过程       | 91  |
| 三、作用机制       | 91  |
| 四、临床应用       | 92  |
| 五、不良反应       | 92  |
| 六、禁忌证        | 93  |
| 七、结构改造及优化    | 93  |
| 参考文献         | 94  |
| 第五章 萜类天然药物   | 96  |
| 第一节 萜类天然药物概述 | 96  |
| 第二节 青蒿素      | 97  |
| 一、发现及使用历程    | 97  |
| 二、体内过程       | 98  |
| 三、作用机制       | 98  |
| 四、临床应用       | 100 |
| 五、不良反应       | 101 |
| 六、结构改造及优化    | 101 |
| 第三节 大麻二酚     | 106 |
| 一、发现及使用历程    | 106 |
| 二、体内过程       | 107 |
| 三、作用机制       | 107 |
| 四、临床应用       | 108 |
| 五、不良反应       | 108 |
| 六、禁忌证        | 108 |
| 七、结构改造及优化    | 109 |
| 第四节 紫杉醇      | 111 |
| 一、发现及使用历程    | 112 |
| 二、体内过程       | 112 |
| 三、作用机制       | 113 |

|              |     |
|--------------|-----|
| 四、临床应用       | 114 |
| 五、不良反应       | 114 |
| 六、禁忌证        | 114 |
| 七、结构改造及优化    | 115 |
| 八、化学合成       | 120 |
| 第五节 穿心莲内酯    | 123 |
| 一、发现及使用历程    | 124 |
| 二、体内过程       | 124 |
| 三、作用机制       | 125 |
| 四、临床应用       | 127 |
| 五、不良反应       | 127 |
| 六、禁忌证        | 128 |
| 七、结构改造及优化    | 128 |
| 第六节 雷公藤甲素    | 138 |
| 一、发现及使用历程    | 138 |
| 二、体内过程       | 139 |
| 三、作用机制       | 139 |
| 四、临床应用       | 140 |
| 五、不良反应       | 141 |
| 六、禁忌证        | 141 |
| 七、结构改造及优化    | 141 |
| 第七节 冬凌草甲素    | 148 |
| 一、发现及使用历程    | 149 |
| 二、体内过程       | 149 |
| 三、作用机制       | 150 |
| 四、临床应用       | 152 |
| 五、不良反应       | 152 |
| 六、禁忌证        | 152 |
| 七、结构改造及优化    | 153 |
| 第八节 丹参酮 II A | 159 |
| 一、发现及使用历程    | 160 |
| 二、体内过程       | 161 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 三、作用机制                   | 161 |
| 四、临床应用                   | 163 |
| 五、不良反应                   | 164 |
| 六、禁忌证                    | 164 |
| 七、结构改造及优化                | 165 |
| 第九节 人参皂苷 Rg <sub>3</sub> | 169 |
| 一、发现及使用历程                | 170 |
| 二、体内过程                   | 171 |
| 三、作用机制                   | 171 |
| 四、临床应用                   | 172 |
| 五、不良反应                   | 172 |
| 六、禁忌证                    | 173 |
| 七、结构改造及优化                | 173 |
| 参考文献                     | 177 |
| 第六章 黄酮类天然药物              | 186 |
| 第一节 黄酮类天然药物概述            | 186 |
| 第二节 灯盏花素                 | 187 |
| 一、发现及使用历程                | 187 |
| 二、体内过程                   | 187 |
| 三、作用机制                   | 188 |
| 四、临床应用                   | 188 |
| 五、不良反应                   | 188 |
| 六、禁忌证                    | 188 |
| 七、制备方法和结构修饰              | 189 |
| 第三节 大豆黄素                 | 189 |
| 一、发现及使用历程                | 190 |
| 二、体内过程                   | 190 |
| 三、作用机制                   | 190 |
| 四、临床应用                   | 191 |
| 五、不良反应                   | 191 |
| 六、禁忌证                    | 191 |
| 七、结构改造及优化                | 191 |



|           |     |
|-----------|-----|
| 八、制备方法    | 192 |
| 第四节 橙皮苷   | 192 |
| 一、发现及使用历程 | 193 |
| 二、体内过程    | 193 |
| 三、作用机制    | 193 |
| 四、临床应用    | 193 |
| 五、不良反应    | 194 |
| 六、禁忌证     | 194 |
| 七、结构改造及优化 | 194 |
| 八、制备方法    | 195 |
| 第五节 地奥司明  | 195 |
| 一、发现及使用历程 | 195 |
| 二、体内过程    | 196 |
| 三、作用机制    | 196 |
| 四、临床应用    | 196 |
| 五、不良反应    | 196 |
| 六、禁忌证     | 197 |
| 七、制备方法    | 197 |
| 第六节 芦丁    | 197 |
| 一、发现及使用历程 | 198 |
| 二、体内过程    | 198 |
| 三、作用机制    | 198 |
| 四、临床应用    | 198 |
| 五、不良反应    | 199 |
| 六、禁忌证     | 199 |
| 七、结构改造及优化 | 199 |
| 第七节 葛根素   | 200 |
| 一、发现及使用历程 | 200 |
| 二、体内过程    | 201 |
| 三、作用机制    | 201 |
| 四、临床应用    | 201 |
| 五、不良反应    | 202 |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| 六、禁忌证                  | 202 |
| 七、结构改造及优化              | 202 |
| 八、制备方法                 | 202 |
| 第八节 黄芩苷                | 203 |
| 一、发现及使用历程              | 203 |
| 二、体内过程                 | 204 |
| 三、作用机制                 | 204 |
| 四、临床应用                 | 205 |
| 五、不良反应                 | 205 |
| 六、禁忌证                  | 205 |
| 七、结构改造及优化              | 205 |
| 八、制备方法                 | 206 |
| 第九节 柚皮苷                | 206 |
| 一、发现及使用历程              | 206 |
| 二、体内过程                 | 207 |
| 三、作用机制                 | 207 |
| 四、临床应用                 | 208 |
| 五、不良反应                 | 208 |
| 六、禁忌证                  | 208 |
| 七、制备方法和结构修饰            | 208 |
| 第十节 石吊兰素               | 209 |
| 一、发现及使用历程              | 209 |
| 二、体内过程                 | 209 |
| 三、作用机制                 | 209 |
| 四、临床应用                 | 210 |
| 五、不良反应                 | 210 |
| 六、禁忌证                  | 210 |
| 七、制备方法和结构修饰            | 210 |
| 参考文献                   | 212 |
| 第七章 甾体类天然药物            | 216 |
| 第一节 甾体类天然药物概述          | 216 |
| 第二节 维生素 D <sub>3</sub> | 217 |

|                   |     |
|-------------------|-----|
| 一、发现及使用历程         | 217 |
| 二、体内过程            | 217 |
| 三、作用机制和临床应用       | 218 |
| 四、结构改造及优化         | 219 |
| 第三节 胆汁酸           | 222 |
| 一、发现及使用历程         | 222 |
| 二、胆汁酸的合成与改造及其药理活性 | 224 |
| 第四节 甾体激素          | 236 |
| 一、发现及使用历程         | 236 |
| 二、体内过程            | 238 |
| 三、作用机制            | 241 |
| 四、临床应用            | 247 |
| 五、不良反应            | 252 |
| 六、禁忌证             | 255 |
| 七、甾体激素的合成与结构改造    | 257 |
| 参考文献              | 264 |
| 第八章 生物碱类天然药物      | 270 |
| 第一节 生物碱类天然药物概述    | 270 |
| 第二节 吗啡            | 271 |
| 一、发现及使用历程         | 272 |
| 二、体内过程            | 272 |
| 三、作用机制            | 273 |
| 四、临床应用            | 273 |
| 五、不良反应            | 274 |
| 六、禁忌证             | 274 |
| 七、结构改造及优化         | 274 |
| 第三节 喜树碱           | 282 |
| 一、发现及使用历程         | 283 |
| 二、体内过程            | 284 |
| 三、作用机制            | 284 |
| 四、临床应用            | 285 |
| 五、不良反应            | 285 |

|                |     |
|----------------|-----|
| 六、禁忌证.....     | 285 |
| 七、结构改造及优化..... | 285 |
| 第四节 长春碱.....   | 292 |
| 一、发现及使用历程..... | 292 |
| 二、体内过程.....    | 293 |
| 三、作用机制.....    | 294 |
| 四、临床应用.....    | 294 |
| 五、不良反应.....    | 294 |
| 六、禁忌证.....     | 295 |
| 七、结构改造及优化..... | 295 |
| 第五节 可卡因.....   | 299 |
| 一、发现及使用历程..... | 299 |
| 二、体内过程.....    | 300 |
| 三、作用机制.....    | 301 |
| 四、临床应用.....    | 301 |
| 五、不良反应.....    | 301 |
| 六、禁忌证.....     | 302 |
| 七、结构改造及优化..... | 302 |
| 第六节 奎宁.....    | 306 |
| 一、发现及使用历程..... | 306 |
| 二、体内过程.....    | 307 |
| 三、作用机制.....    | 307 |
| 四、临床应用.....    | 308 |
| 五、不良反应.....    | 308 |
| 六、禁忌证.....     | 309 |
| 七、结构改造及优化..... | 309 |
| 第七节 阿托品.....   | 312 |
| 一、发现及使用历程..... | 312 |
| 二、体内过程.....    | 314 |
| 三、作用机制.....    | 314 |
| 四、临床应用.....    | 315 |
| 五、不良反应.....    | 315 |

|                   |     |
|-------------------|-----|
| 六、禁忌证.....        | 316 |
| 七、结构改造及优化.....    | 316 |
| 第八节 咖啡因.....      | 320 |
| 一、发现及使用历程.....    | 321 |
| 二、体内过程.....       | 322 |
| 三、作用机制.....       | 322 |
| 四、临床应用.....       | 322 |
| 五、不良反应.....       | 323 |
| 六、禁忌证.....        | 323 |
| 七、结构改造及优化.....    | 323 |
| 第九节 草乌甲素.....     | 325 |
| 一、发现及使用历程.....    | 326 |
| 二、体内过程.....       | 326 |
| 三、作用机制.....       | 326 |
| 四、临床应用.....       | 327 |
| 五、不良反应.....       | 328 |
| 六、禁忌证.....        | 328 |
| 七、结构改造及优化.....    | 328 |
| 第十节 麻黄碱.....      | 332 |
| 一、发现及使用历程.....    | 332 |
| 二、体内过程.....       | 333 |
| 三、作用机制.....       | 333 |
| 四、临床应用.....       | 333 |
| 五、不良反应.....       | 334 |
| 六、禁忌证.....        | 335 |
| 七、结构改造及优化.....    | 335 |
| 参考文献.....         | 343 |
| 第九章 海洋天然药物.....   | 348 |
| 第一节 海洋天然药物概述..... | 348 |
| 第二节 阿糖胞苷.....     | 348 |
| 一、发现及使用历程.....    | 349 |
| 二、体内过程.....       | 350 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 三、作用机制.....         | 350 |
| 四、临床应用.....         | 350 |
| 五、不良反应.....         | 351 |
| 六、禁忌证.....          | 351 |
| 七、制备方法与结构改造及优化..... | 352 |
| 第三节 甲磺酸艾日布林.....    | 353 |
| 一、发现及使用历程.....      | 354 |
| 二、体内过程.....         | 354 |
| 三、作用机制.....         | 354 |
| 四、临床应用.....         | 355 |
| 五、不良反应.....         | 355 |
| 六、禁忌证.....          | 355 |
| 七、结构改造及优化.....      | 356 |
| 八、制备方法.....         | 356 |
| 第四节 维布妥昔单抗.....     | 358 |
| 一、发现及使用历程.....      | 358 |
| 二、体内过程.....         | 359 |
| 三、作用机制.....         | 359 |
| 四、临床应用.....         | 360 |
| 五、不良反应.....         | 360 |
| 六、禁忌证.....          | 360 |
| 七、结构改造及优化.....      | 360 |
| 第五节 曲贝替定.....       | 362 |
| 一、发现及使用历程.....      | 362 |
| 二、体内过程.....         | 363 |
| 三、作用机制.....         | 363 |
| 四、临床应用.....         | 364 |
| 五、不良反应.....         | 364 |
| 六、禁忌证.....          | 365 |
| 七、结构改造及优化.....      | 365 |
| 八、制备方法.....         | 366 |
| 第六节 齐考诺肽.....       | 367 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 一、发现及使用历程.....           | 368 |
| 二、体内过程.....              | 368 |
| 三、作用机制.....              | 369 |
| 四、临床应用.....              | 369 |
| 五、不良反应.....              | 370 |
| 六、禁忌证.....               | 370 |
| 七、制备方法.....              | 370 |
| 第七节 EPA 与 DHA.....       | 371 |
| 一、发现及使用历程.....           | 372 |
| 二、体内过程.....              | 372 |
| 三、作用机制.....              | 373 |
| 四、临床应用.....              | 373 |
| 五、不良反应.....              | 373 |
| 六、禁忌证.....               | 374 |
| 七、结构改造及优化.....           | 374 |
| 八、制备方法.....              | 376 |
| 参考文献.....                | 377 |
| 第十章 抗生素类天然药物.....        | 381 |
| 第一节 抗生素类天然药物概述.....      | 381 |
| 一、 $\beta$ -内酰胺类抗生素..... | 381 |
| 二、氯霉素类抗生素.....           | 383 |
| 三、四环素类抗生素.....           | 384 |
| 四、氨基糖苷类抗生素.....          | 385 |
| 五、大环内酯类抗生素.....          | 386 |
| 六、林可酰胺类抗生素.....          | 387 |
| 七、糖肽类抗生素.....            | 388 |
| 第二节 青霉素.....             | 390 |
| 一、发现及使用历程.....           | 391 |
| 二、体内过程.....              | 391 |
| 三、作用机制.....              | 392 |
| 四、临床应用.....              | 393 |
| 五、不良反应.....              | 393 |

|                  |     |
|------------------|-----|
| 六、禁忌证.....       | 394 |
| 七、结构改造及优化.....   | 394 |
| 第三节 头孢氨苄.....    | 398 |
| 一、发现及使用历程.....   | 399 |
| 二、体内过程.....      | 399 |
| 三、作用机制.....      | 399 |
| 四、临床应用.....      | 399 |
| 五、不良反应.....      | 400 |
| 六、禁忌证.....       | 400 |
| 七、结构改造及优化.....   | 400 |
| 第四节 氯霉素.....     | 406 |
| 一、发现及使用历程.....   | 406 |
| 二、体内过程.....      | 407 |
| 三、作用机制.....      | 407 |
| 四、临床应用.....      | 407 |
| 五、不良反应.....      | 408 |
| 六、禁忌证.....       | 408 |
| 七、结构改造及优化.....   | 408 |
| 第五节 四环素.....     | 409 |
| 一、发现及使用历程.....   | 410 |
| 二、作用机制及临床应用..... | 410 |
| 三、结构改造及优化.....   | 411 |
| 第六节 多黏菌素 B.....  | 413 |
| 一、发现及使用历程.....   | 414 |
| 二、作用机制及临床应用..... | 415 |
| 三、结构改造及优化.....   | 416 |
| 第七节 链霉素.....     | 418 |
| 一、发现及使用历程.....   | 419 |
| 二、作用机制及临床应用..... | 420 |
| 三、结构改造及优化.....   | 421 |
| 第八节 红霉素.....     | 426 |
| 一、发现及使用历程.....   | 426 |



|                   |     |
|-------------------|-----|
| 二、作用机制及临床应用 ..... | 427 |
| 三、结构改造及优化 .....   | 429 |
| 第九节 林可霉素 .....    | 436 |
| 一、发现及使用历程 .....   | 436 |
| 二、体内过程 .....      | 436 |
| 三、作用机制 .....      | 437 |
| 四、临床应用 .....      | 437 |
| 五、不良反应 .....      | 437 |
| 六、禁忌证 .....       | 438 |
| 七、结构改造及优化 .....   | 438 |
| 第十节 万古霉素 .....    | 442 |
| 一、发现及使用历程 .....   | 444 |
| 二、体内过程 .....      | 444 |
| 三、作用机制 .....      | 444 |
| 四、临床应用 .....      | 445 |
| 五、不良反应 .....      | 445 |
| 六、结构改造及优化 .....   | 445 |
| 参考文献 .....        | 449 |



# 第一章 绪 论

## 第一节 天然药物的发展历史

天然产物是指自然界的植物、动物、微生物、矿物等的化学成分或其代谢产物，是历经千万年进化的结果。而天然药物是指来源于天然产物，在医学理论指导下使用的天然药用物质、天然提取物及复合物，其中植物来源占大多数。

人类研究天然药物已有几千年的历史，天然药物的发展史与人类文明的进步息息相关，其为人类的身体健康和生息繁衍做出了不可替代的贡献。在四大文明古国中，都有关于天然药物的记载和传说。在远古时代，人类有了身体上的痛苦或疾病，就开始从自然资源中寻找能缓解病痛的物质，这种物质就是最原始的药物。人类将积累的宝贵经验通过口耳相传、结绳契刻和文字记载等方式流传下来，逐渐形成了天然药物的相关知识，例如来自植物的阿片、杜仲、人参等，来自动物的牛黄、熊胆、麝香、鹿茸等，来自人体的紫河车等，来自矿物的炉甘石、雄黄、石膏、朱砂等。在 1899 年化学合成药物发明之前，天然药物是唯一用于治疗人类疾病的药物，许多天然药物沿用至今。

《黄帝内经》是我国古老的医药书籍，而国外有关药物的最早记载是 1769 年瑞典化学家卡尔·威尔海姆·舍勒 (C.W. Scheele) 将酒石酸氢钾转化为钙盐，再用硫酸分解制得酒石酸，至此拉开了天然有机化学的序幕。19 世纪初关于天然药物的研究主要围绕发现和分离化学成分进行。1803 年，德国药剂师弗里德里希·威廉·亚当·塞特纳 (F.W.A. Sertürner) 首次从罂粟中分离出单体化合物吗啡并成功应用于临床，开创了从天然产物中寻找活性成分的先河。这一伟大功绩不仅标志着人类开始将纯单体天然化合物用作药物，同时还为研究药物的作用机制奠定了基础，成为现代天然药物化学的开端。1817 年，法国药剂师皮埃尔·约瑟夫·佩利蒂尔 (P.J. Pelletier) 和约瑟夫·别奈梅·卡文图 (J.B. Caventou) 首次提取得到奎宁纯品，并敦促医学界对其进行治疗方面的应用研究。这是第一个单体化合物用于临床治疗，成为单体化合物天然药物应用于临床的一个新起点。随后，土的宁 (1818 年)、咖啡因 (1819 年)、阿托品 (1831 年)、乌头碱 (1833 年)、毒扁豆碱 (1846 年)、可卡因 (1859 年) 和麻黄碱 (1885 年) 等众多经典生物碱天然药物相继被发现。

疫苗是天然药物中的一个重要分支，它是利用病原微生物及其代谢产物，经

过人工减毒或灭活方法制成，用于预防疾病的主动免疫制剂。例如，天花是人类历史上最古老的传染病之一，由天花病毒引起，致死率高达 30%。1796 年，英国医生爱德华·詹纳（E. Jenner）发明了“牛痘接种术”，使得天花成为在世界范围内被人类消灭的第一个传染病。

1921 年胰岛素被发现，这是 20 世纪最重要的医学里程碑之一。在发现胰岛素之前，患上糖尿病无异于慢性死亡，死亡率接近 100%。1923 年，加拿大科学家弗雷德里克·格兰特·班廷（F.G. Banting）和英国生理学家约翰·詹姆斯·理查德·麦克劳德（J.J.R. Macleod）因发现胰岛素而获得诺贝尔生理学或医学奖。1965 年，我国科学家王应睐等首次成功合成牛胰岛素。时至今日，它仍是我国科学家最重要的标志性科学成就之一。

1928 年，英国细菌学家亚历山大·弗莱明（A. Fleming）发现了青霉素的抑菌现象，后来英国生物化学家恩斯特·伯利斯·钱恩（E.B. Chain）和澳大利亚病理学家霍华德·沃尔特·弗洛里（H.W. Florey）继续深入研究，获得了纯化的具有抗菌活性的青霉素。1945 年三人凭此获得诺贝尔生理学或医学奖。青霉素的发现使人类找到了一种具有强大杀菌作用的药物，结束了传染病几乎无法治疗的时代，从此进入合成新药和寻找抗生素新药的新时代。抗生素药物的来源丰富，可以从土壤和海洋等多样化环境中的天然产物获取，这也是临床使用抗生素的主要来源。然而，由于细菌耐药性的不断进化和传播，尤其是“超级细菌”的出现，传染病发病率和死亡率不断增加，治疗也变得更加具挑战性，抗生素耐药性成为一个重要的公共卫生问题。

1957 年上市的用于治疗妊娠反应的合成镇静药沙利度胺（商品名为“反应停”），在市场流通的 6 年内导致数千例畸形婴儿的出生，成为公认的史上最大药害事件之一。此后，科学家将研究重心转向天然药物，认为天然药物经过古今中外的临床验证，研发新药的风险较小，从而掀起了天然药物研究的新浪潮。

1958 年，加拿大化学家查尔斯·比尔（C. Beer）和医学家罗伯特·诺布尔（R. Noble）从长春花中发现抗癌新药长春碱。1961 年，美国礼来公司的戈登·H. 斯沃博达（G.H. Svoboda）等首次从长春花中分离得到抗癌效果更好的长春新碱。1966 年，美国国家癌症研究所（NCI）门罗·E. 沃尔（M.E. Wall）等首次在我国引种的喜树树皮和树干中发现喜树碱。1967 年，美国化学家瓦尼（M.C. Wani）和门罗·E. 沃尔首次从太平洋紫杉树皮和木材中分离到紫杉醇的粗提物，并在 1971 年确定了紫杉醇的化学结构。1992 年，紫杉醇被美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，一举成为万众瞩目的“抗癌明星”，它是迄今医药市场上最优秀的天然抗癌药物之一，目前仍是全球销量第一的植物抗癌药。

1980 年以后，受组合化学和高通量筛选技术的影响，天然产物在新药研究中

一度陷入低谷，众多药企认为从天然产物中发现新药耗时且成本高，于是对新技术投入了更多关注。然而，十几年的实践表明组合化学和高通量筛选并没有预期的高效和快捷，而天然产物的化学结构多样性、生物相关性和类药性是其他来源药物无法替代的。2000年后，随着核磁共振谱、质谱、单晶X射线衍射分析、高效液相色谱、超临界流体萃取和高速逆流色谱等技术的迅速发展，天然药物研究再次迎来高速发展时期。

我国是天然药物大国，运用天然药物治疗疾病的历史远远早于人类语言和文字的产生，并有悠久的历史记载。例如，唐朝苏敬等所著《新修本草》载入药物844种，全书共54卷，且图文并茂；明朝李时珍所著《本草纲目》系统记载药物1892种，其中新增药物374种，是我国古代药物学的集大成之作，清朝赵学敏所著《本草纲目拾遗》作为其重要补充，共收载药物921种，其中新增716种此前未被收录的民间及外来药物。这些历史记载的数据可以充分体现我国丰富的天然药物资源，以及我国古代人民利用天然药物治疗疾病的普遍性和系统性。尽管我国中医药理论博大精深、底蕴深厚并且历史悠久，但是受鸦片战争的影响，此后百余年间我国科学技术停滞不前，天然药物的研究也逐渐落后。直到1906年，我国天然药物化学先驱赵承嘏留学欧洲，师从第一个合成染料的化学家威廉·亨利·帕金(W.H. Perkin)和著名的天然产物化学家阿梅·皮克特(A. Pictet)，回国后他利用近代化学的技术和方法研究挖掘天然药物，拉开了我国现代天然药物研究的序幕。在赵承嘏、庄长恭、陈克恢、朱子清、张昌绍等老一辈科学家的努力下，我国在药物研究方面逐渐取得了举世瞩目的成绩。

1924年，陈克恢首先发现麻黄素的药理作用，为推动拟交感胺类化合物的化学合成奠定了基础，也为从天然产物中寻找开发新药发挥了典范作用。1937年，庄长恭、邢其毅、高怡生等率先从汉防己中分离提纯得到防己诺林碱。1954年，中国科学院药物研究所成功提取洋地黄毒苷，改变了国内完全依靠国外进口的状况。1959年，胥彬、金国章发现延胡索乙素具有镇痛和镇静作用，并将其发展为罗通定。

1965年，中国首先从茄科植物唐古特山莨菪中分离出山莨菪碱。1967年，中国启动开发新型抗疟药物的“523”项目，拉开了青蒿抗疟研究的序幕。2015年，屠呦呦因发现青蒿素获得诺贝尔生理学或医学奖，这是首次因发现具有重要治疗作用的植物来源天然药物而颁发的诺贝尔奖，将天然药物研究推向了新的高潮。这一成就不仅证明了中国传统医药的价值，还为世界带来了希望和福音。

1978年，周俊从天麻中发现用于镇静及治疗头痛的天麻素。1979年，安静娴团队首次完成小檗碱的全化学合成，并将其开发成药物。1982年，浙江医学研究院药物研究所和中国科学院上海药物研究所合作，从蛇足石杉中分离得到石杉碱甲。唐希灿等的深入研究，为石杉碱甲的抗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,

AD)作用提供了坚实的理论依据。此外,唐希灿从乌头属植物中成功开发出镇痛药高乌甲素和草乌甲素。1992年,中国医学科学院药物研究所从中药青黛中发现甲异靛,并将其开发成治疗慢性粒细胞白血病的药物。1994年,于德泉团队研制出人工麝香,从根本上解决了天然麝香长期供不应求的矛盾。

2006年,名为Veregen的植物药被美国FDA批准上市,这是50年来第一个被批准在美国上市销售的复方成分植物药,用于治疗尖锐湿疣,其所含药物组分为赛儿茶素(kunecatechins),是绿茶提取物的部分纯化组分,这一新药源自程书钧等在20世纪90年代的一项发明。2012年,名为Crofelemer(商品名为Fulyzaq)的植物药被美国FDA批准上市,其来源于巴豆属植物龙血巴豆(*Croton lechleri*)的红色胶乳,用于治疗艾滋病(AIDS)成年患者的非感染性腹泻。它是美国FDA批准的第二例植物药。2023年,美国FDA批准Filsuvez(桦树三萜,birch triterpene)凝胶上市,用于局部治疗6个月以上交界型大疱性表皮松解症和营养不良型大疱性表皮松解症患者的部分厚度伤口。王锋鹏和晁若冰发现附子中的中乌宁可用于治疗慢性心衰,2023年已完成I期临床试验。

## 第二节 天然药物的研究现状

按照来源,新药主要分为以下7类:天然产物、植物药(混合物)、天然产物衍生物、全合成的天然产物仿制品、药效团来自天然产物的全合成天然产物仿制品、生物药物(以多肽为主)和疫苗。其中,天然药物主要包括天然产物、植物药(混合物)和天然产物衍生物三大类。与合成药物相比,天然药物骨架类型更具多样性,官能团更丰富,立体构型更复杂,并且分子量和脂水分配系数范围更宽广,因此天然药物具有不可替代的生物学性质,长期占据生命科学领域和新药研发领域的重要地位。当下,科技发展逐渐成为医药行业茁壮成长的强大动力,尤其是生物技术、仪器技术、计算机技术、信息技术等的迅猛发展,让新药研发更加便捷高效。全球范围内的天然药物市场正在经历显著增长。目前全球25万种高等植物中,被开发利用和研究过的不超过10%,其他来源已开发成药比例更低,天然药物蕴藏的巨大潜力仍亟待开发和挖掘。单单制成的植物药就已超过4000种,总产值达上百亿美元,预计到2050年全球常用植物药将达6000种。在人类回归大自然的趋势下,全球范围内都开始重视天然药物的医疗价值和市场潜力,对包括中药在内的天然药物给予了更多的关注。天然药物在全球范围内的接受度日益提升,特别是欧美国家的态度出现了显著变化。这一转变推动了国际天然药物市场的迅猛扩张。据统计,全世界大约四分之三的人口依赖天然药物作为基础医疗保健手段。值得注意的是,全球植物药市场的增长速度明显超越了医药产品

市场总体的增长速度，在西方发达国家，植物药市场的年度增长率更是超过了30%，大大超过化学药品市场的年度增长率。新药研究出现回归天然药物趋势的主要原因是对于药物安全性的重视。目前开发高效低毒新药的难度越来越大，研究成本急剧上升，而回归自然，从天然产物中研制新药可以增加成药的概率并显著降低成本。

1981~2025 年，全球新药获得美国 FDA 批准的共计 2287 项，其中天然药物有 547 种，占比为 23.9%（图 1.1A）。从 2011 年起，天然药物在获批药物中的占比呈明显回升趋势，并持续至 2025 年。近 7 年（2019~2025 年）天然药物在所

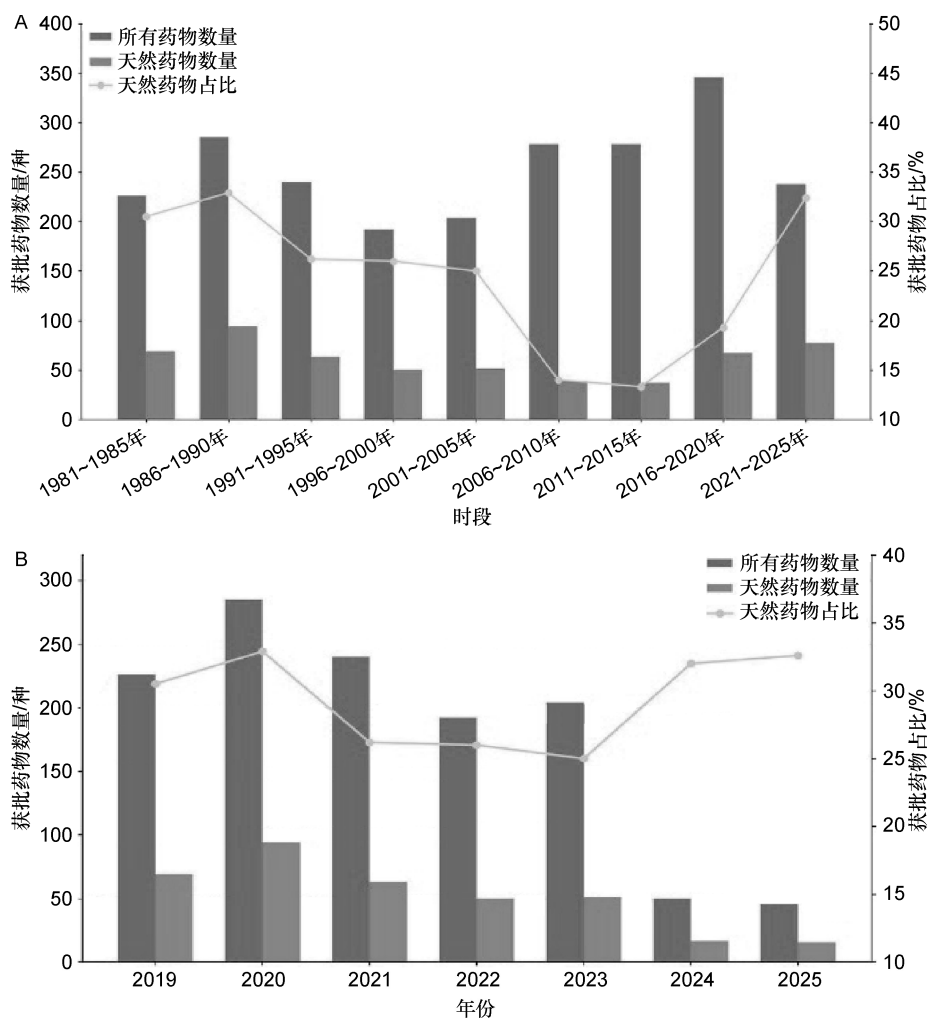


图 1.1 获得美国 FDA 批准的天然药物统计

A. 1981~2025 年获批药物数量及其占比； B. 2019~2025 年获批药物数量及其占比

有获批药物中的占比一直维持在 25%~35%(图 1.1B), 总体保持蓬勃发展的趋势, 足见天然药物是新药创制的重要源泉之一 (Newman and Cragg, 2020; Luo et al., 2024; Butler et al., 2026)。从天然药物获得美国 FDA 批准的情况来看, 研发企业多为国际制药公司 (图 1.2A), 以美国、英国、爱尔兰和德国的药企为龙头企业, 如雅培、辉瑞、阿斯利康、葛兰素史克、奥凯姆斯制药和拜耳等公司 (Schuhmacher et al., 2024)。近 7 年获批天然药物涉及的主要适应证类别包括肿瘤、感染、免疫调节、心血管疾病、皮肤病、神经中枢性疾病等。抗癌药物、神经中枢系统药物和抗感染药物位列前三, 分别占比 26%、22%和 13% (图 1.2B)。

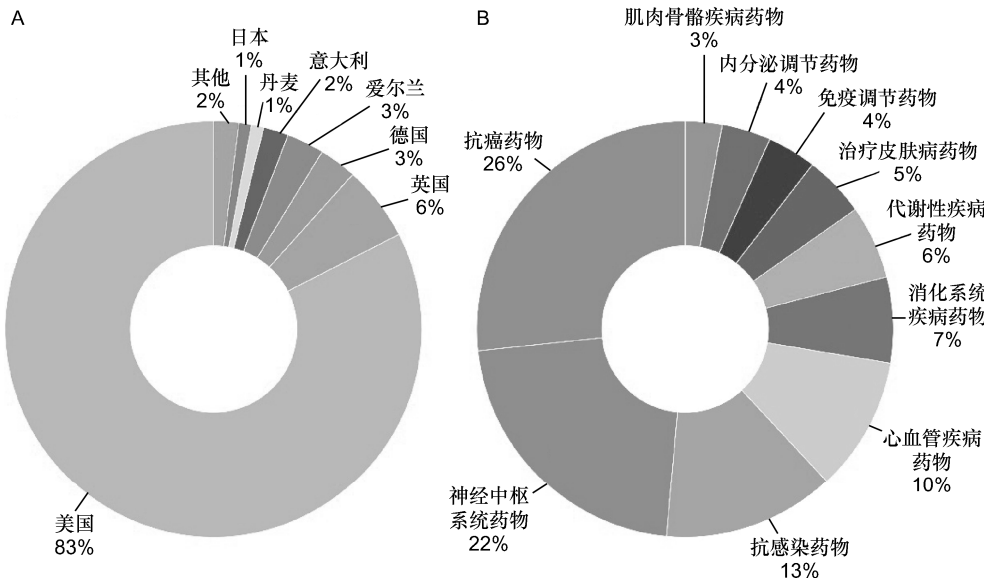


图 1.2 获批天然药物研发国家和适应证统计

A. 2019~2025 年获批天然药物研发国家及其占比; B. 2019~2025 年获批天然药物各类主要适应证及其占比

发展至今, 天然药物的研究内容除了传统的活性化合物发现外, 开始注重研究天然化合物与物种自然进化规律间的关系及其产生规律, 揭示天然药物对生命网络系统的调控规律和对疾病的作用靶标, 以此探究疾病的发生机制, 为人类疾病的诊断与治疗提供新方法或新药物。而我国天然药物资源丰富, 分布广泛, 种类繁多, 具有悠久的天然药物用药历史和丰富的用药经验, 形成了得天独厚的优势。随着人们健康意识的提高, 对天然药物的认可和需求不断增长, 为我国天然药物产业的发展提供了广阔的市场空间。加快促进有中国特色的天然药物传承创新发展, 进而推进健康中国的建设, 已成为我国医药卫生事业发展的重要战略部署内容之一。



### 第三节 天然药物的发展趋势

#### 一、扩大资源优势，兼顾可持续发展战略

随着全球健康观念的不断深化，天然药物因具有更低的副作用和更高的安全性，市场需求与日俱增。目前全球上市新药仍主要来自发达国家，更新速度快，而发展中国家的新药来源主要依靠进口或从发达国家购买专利。我国正处于从仿制药大国向仿创结合、创新驱动转型升级的关键阶段，天然药物资源正是打破这种医药市场垄断、助力转型成功的一把钥匙。

药用生物资源中所含化学成分十分复杂，每种中药材所含成分少则几十种，多则上百种。这些成分都是药用生物在特定的气候、土壤等生态环境条件下形成的代谢产物。我国幅员辽阔，生态环境多样，形成了具有不同遗传特征的药用生物类群，在开发和研究天然药物方面具有得天独厚的优势。第四次全国中药资源普查的结果显示，我国共有中药资源 18 817 种，其中我国特有的药用植物种类为 3151 种，需要保护的物种有 464 种。此外，这次普查还发现了新物种 196 种，其中约 100 种具有潜在药用价值，目前开发研究的比例尚不足 10%。因此，应扩大生药基源动物、植物、矿物和近缘物种化学成分的研究范围，并探讨其生物活性的差异，从中开发新的天然药物，实现资源的可持续利用，以保障人类健康所必需的物质基础。同时，应当注重野生资源的保护和可持续采集，发展人工种植和养殖，保障原料供应，推广生态种植和绿色加工技术，减少对环境的影响。中国作为天然药物大国，在今后的天然药物开发过程中，既要保护好天然生物多样性，又要充分利用好深厚的中医药理论，持续推进国际多学科合作，为新药开发做好引导，为天然药物的开发提供更广阔的平台。

#### 二、多学科交叉融合助力新靶标、新机制的发现

天然药物的开发仍然存在许多挑战，包括来源物质的多样性和复杂性，成分在不同地点和季节可能有所不同的不确定性，以及研制过程中需要使用复杂的技术和高昂的成本。然而，由于市场潜力巨大，许多公司和研究机构正在不断地克服这些困难，通过开发新技术和新方法，不断提高天然药物研制的效率和质量。基因组学、蛋白质组学、生物信息学、液相色谱-质谱联用技术及生物大分子相互作用分析技术等快速发展，使得从复杂的生物大分子体系中快速发现天然产物作用的特异性靶标成为可能。

后基因组时代的到来，催生了一批与天然药物研究相关的新技术，如基因芯

片技术、生物信息学技术和药物基因组学技术等。基因芯片是利用玻璃或纤维等介质，在其上制作有序的微阵列，然后将序列已知的 DNA 寡核苷酸或者 DNA 片段（称为探针）固定在预先设置好的点样区域，将经过荧光标记的样品 DNA 寡核苷酸/DNA 片段与芯片在一定条件下进行杂交，在杂交过程中由于碱基之间存在互补配对，样品将会和与其序列互补的固定序列形成杂交，从而冲掉未匹配的样品，对芯片进行杂交信号的扫描，用计算机进行扫描检测，记录下信号，然后用软件进行分析。通过检测分析，可以确定目标样品中某种序列的片段是否存在及其相对含量。基因芯片以高通量、多因素微型化和快速灵敏的特点而见长，能够针对多成分、多途径、多系统、多靶点的作用特点进行系统深入的研究，可用于探索天然药物的作用靶点与作用机制、确定天然药物的有效部位、鉴定药材以及新药筛选。

网络药理学是一个结合物理学、数学、医学、药理学、网络科学和计算系统生物学的综合研究领域，是一种新的有效方法。网络药理学强调对信号通路的多途径调节，提高药物的治疗效果，降低毒副作用，从理论上缩短药物开发时间，提高新药临床试验的成功率，节省药物的研发费用。网络药理学将生物学网络与药物作用网络整合，分析药物在网络中与节点或网络模块的关系，由寻找单一靶点转向综合网络分析。这种综合科学方法可以阐明器官、组织、细胞、蛋白质和基因等生物成分之间的相互作用，目的是确定药物活性成分和疾病之间的作用机制。迄今为止，网络药理学研究已经确定了不同药物的系统药理作用、活性化合物和核心靶点之间的作用机制（如细胞凋亡、增殖、氧化等）以及天然药物的多药理学性质，这些药物主要通过多种化合物和靶点之间的协同作用发挥疗效。

蛋白质组学是对蛋白质组进行系统性研究的学科。蛋白质组是指一个细胞、组织或生物体在特定时空条件下所表达的全部蛋白质，包括其所有亚型及各种翻译后修饰形式。蛋白质的表达、结构和功能研究分别称为表达蛋白质组学、结构蛋白质组学和功能蛋白质组学，是蛋白质组学的三个分支。国内外对蛋白质组学的研究越来越多，主要研究内容包括：对目标蛋白的定量、鉴别，确定其定位、反应等，以及明确各种蛋白质的主要功能。蛋白质组学的迅速发展为天然药物研究提供了新思想和新突破，应用前景十分可观。

液相色谱-质谱联用技术是将液相色谱的高效分离能力和质谱的高灵敏度检测能力相结合的分析技术，通常采用更短的色谱柱，可缩短出峰时间、提高样品的分离效果，同时样品前处理简单，分析过程可以获取物质的保留时间、分子量、含量等信息，重现性良好，可以有效分析天然药物，包括主要成分分析、指纹图谱分析、含量测定分析、药代学分析及非法添加化学药物的鉴定，加快天然药物新药开发，拥有十分广阔的前景。

自 20 世纪以来,动物模型逐渐被开发出来,随后被广泛应用于医学研究领域,极大地加深了人类对生理机制和疾病机制的理解。尽管如此,人类与其他动物在基因序列和生理构造上的本质差异,导致疾病表型存在差异,药效、毒性也存在差异,控制变量困难,仍然无法有效模拟人体的真实情况。类器官是指一类在体外构建的微型三维组织结构,通常来源于原代细胞或者干细胞(胚胎干细胞、诱导多能干细胞、成体组织干细胞),可分化和自组织形成具有人体相应器官的部分特定功能和结构,能够反映被模拟器官的显微解剖结构。类器官由于具有人源性,可模拟器官的发育和形成,在体外长期扩增中具有基因组稳定性,并且能够构建活体生物库进行高通量筛选,成为近年来备受关注的体外模型。目前已经有多种类器官系统,如乳腺类器官、胰腺类器官、胃肠系统类器官和肝类器官等,用于疾病模拟和机制研究、药物筛选、药物反应预测、毒性研究、生物标志物研究、诊断和个体化治疗。通过对比类器官模型获得的数据和临床研究结果发现,类器官可以快速获得研究结果并用于临床治疗方法和治疗剂量的选择。2022 年 9 月,美国参议院一致通过《美国食品药品监督管理局现代化法案 2.0》,该法案授权新药研发使用动物试验的某些替代方法,包括基于细胞的检测和计算机模型,其出发点在于将动物试验的替代方案纳入合规管理范畴,不再强制使用动物,为药物安全性和有效性测试提供了更多可能性。该法案并非全面禁止动物试验,而是为了促进替代方法成为新药研发的重要手段。类器官技术作为动物试验替代方法的一个主要途径,将会受到越来越多的重视。

综上所述,新技术与天然药物研发相关领域的结合日趋紧密,各学科、各技术交叉融合成为天然药物创新发展的先导力量。

### 三、人工智能赋能新药研发

人工智能(AI)是指通过计算机程序或系统来呈现人类思维和智能的技术。AI 通过抓取数据中存在的概念和关系,独立分析学习数据模式,从而达到模拟人类思维的目的。当前以机器学习与数据挖掘为两大技术核心的 AI,向医疗产业赋能,使医疗相关的生产活动表现出降本增效的效果,并对医疗相关产业链整体产生影响。

AI 可以用于药物分子设计、蛋白靶点结构预测、药物靶点相互作用预测、生物活性预测、构效关系分析、毒性预测、理化性质预测等新药发现过程(图 1.3),大大提升新药研发的效率,为降本增效提供了可能(Saldívar-González et al., 2022)。应用 AI 技术,可将前期研发时间缩短约一半,使新药研发的成功率从当前的 12%提高到 14%,每年为全球节约化合物筛选和临床试验费用约 550 亿美元。此外,AI 技术也可用于适应证预测、试验人群选择和招募、试验监测等临床试验

图 1.3 天然产物新药发现过程简图