DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.010

中药手性成分的研究进展

周梦娇,朱叶寒,汤露环,吴梦茹,陈妍妍,徐振娜,姚雅琦,李遇伯
(天津中医药大学中药学院,天津市中药功效物质重点实验室,天津 301617)

摘要:目的 手性是自然界中的一种普遍现象,很多中药成分都具有手性中心,且药物的药理活性与手性结构密切相关。近几年,大量中药手性药物在临床上使用,"手性"无疑在中药安全使用中引起广泛关注。由此可见,研究中药手性成分的存在形式以及作用机制,对中药的药理、药效的深入探究至关重要,对中药领域的药物研发以及中药的安全使用具有重大意义。归纳中药手性成分的研究现状、存在特征、生物活性、毒性等方面的研究进展,以期为中药手性成分的活性评价,以及中药质量标准的提升提供参考。

关键词:中药;对映体;手性成分;毒性;活性
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0058-09

Research Progress on Chiral Components of Traditional Chinese Medicine

ZHOU Mengjiao, ZHU Yehan, TANG Luhuan, WU Mengru, CHEN Yanyan, XU Zhenna, YAO Yaqi, LI Yubo
(School of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,
Tianjin Key Laboratory of Therapeutic Substance of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract: Chirality is a common phenomenon in nature. Many components of traditional Chinese medicine have chiral centers, and the pharmacological activity of drugs is closely related to the chiral structure. In recent years, a large number of traditional Chinese medicine chiral drugs have been applied to the clinic. Undoubtedly, "chirality" has attracted wide attention in the safe use of traditional Chinese medicine. From this, it can be seen that studying the forms and mechanisms of chiral components in traditional Chinese medicine is crucial for in-depth exploration of its pharmacology and efficacy. And it is of great significance for drug development and safe use in the field of traditional Chinese medicine. In order to have a better understanding of chiral components, this paper summarized the research progress on research status, the characteristics of the existence, biological activity, toxicity and other aspects of chiral components of traditional Chinese medicine, for the purpose of providing references for the activity evaluation of chiral components of traditional Chinese medicine and the improvement of quality standards of traditional Chinese medicine.

Keywords: traditional Chinese medicine; enantiomer; chiral component; toxicity; activity

手性是指化合物的不对称性,是实物与镜像不能重合的性质,是自然界中广泛存在的一种自然现象。手性成分在中药中广泛存在,如生物碱[1]、黄酮类[2]、氨基酸[3]、糖苷[4]等化合物结构中都含有一个或多个手性中心。由于手性中心的存在,在立体选择性作用下,手性药物对映体间的药理活性往往表现出质和量的差异,从而在药效学、药代动力学和毒理学等方面有很大差异。由此可见,关注中药成分的手性特性对中药使用的安全性、有效性具有重要意义,研究药物的手性性质至关重要。基于上述原因,本文就中药手性成分的存在情况、生物活性、毒性等方面的研究现状进行综述,以期对中药中手性化合物的进一步研究提供参考与思路。

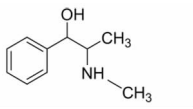
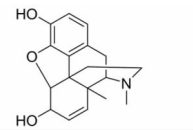
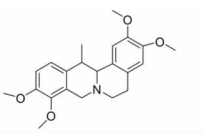
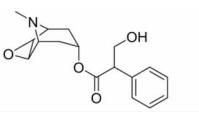
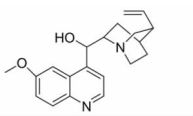
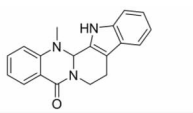
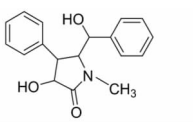
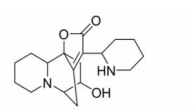
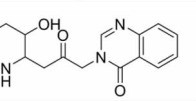
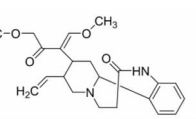
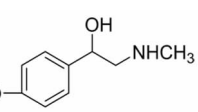
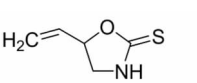
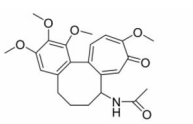
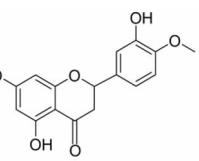
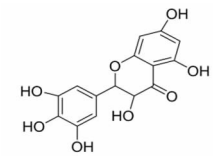
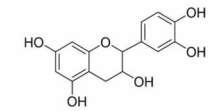
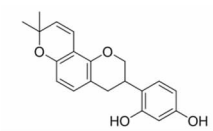
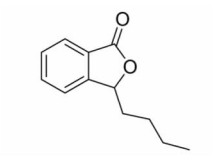
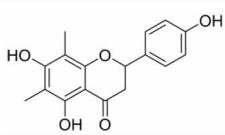
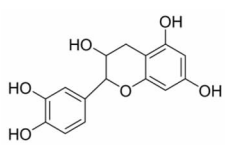
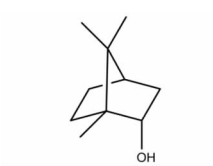
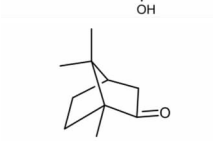
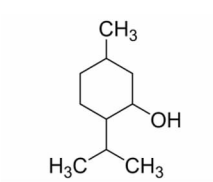
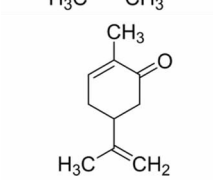
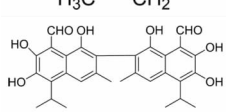
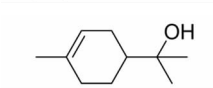
基金项目:国家自然科学基金项目(82204760)
作者简介:周梦娇(2000-),女,山东济南人,硕士在读,研究方向:药物分析。
通讯作者:姚雅琦(1992-),女,河北张家口人,讲师,硕士研究生导师,博士,研究方向:药物分析学。E-mail: yaopharmacy@163.com。
李遇伯(1978-),女,河北保定人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:药物分析学、中药学。E-mail:yaowufenxi001@sina.com。

1 中药手性成分的研究现状

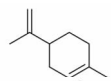
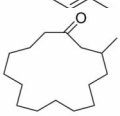
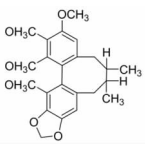
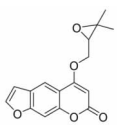
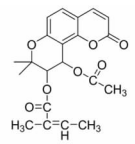
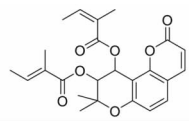
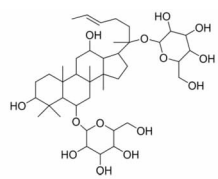
手性是地球上生命的基础,临床上超过60%的药物都具有手性结构,毫无疑问,对手性药物的深入研究有着广阔的应用价值以及发展前景。研究表明,手性成分在中药中广泛存在,很多常见药材如麻黄、薄荷、板蓝根、吴茱萸、钩藤等中都存在手性药物分子。当前已经从多种中药中成功获得很多著名手性成分,如青蒿素[5]、一叶萩碱、红景天苷、喜树碱、黄皮酰胺、长春西汀等,源自于中药的手性药物在临床手性药物中占据了一席之地。尤其是屠呦呦先生从黄花蒿中提取出的青蒿素,引起世界的轰动,让世界看到了中医药的价值。

然而,由于中药成分复杂、含量差异大,很难提取得到足够量的手性化合物进行研究,此外,中药本身处理过程复杂多样,在处理过程中可能会发生构型转换从而使药效发生改变,使得中药手性成分的研究存在一定的困难。甚至仍有错误观点认为中药手性成分是单一构型,对某些药物的药理学研究仍是按照消旋体或者混合物的形式进行测定的,而单个对映体和外消旋体的药理学和毒理学之间的显著差异尚未得到证实。因此,

表 1 常见手性成分结构式

化合物类型	化合物名称	植物来源	结构构型	参考文献
生物碱类	麻黄碱	麻黄		[6]
	吗啡	罂粟		[7]
	延胡索乙素	延胡索		[8]
	东莨菪碱	颠茄		[9]
	奎宁	金鸡纳树		[10]
	吴茱萸碱	吴茱萸		[11]
	黄皮酰胺	黄皮叶		[12]
	一叶萩碱	一叶萩(叶底珠)		[13]
	常山碱	常山		[14]
	去氢钩藤碱	钩藤		[15]
	辛弗林	枳实、柑橘		[16]
	告依春	板蓝根		[17]
	秋水仙碱	秋水仙		[18]
黄酮类	橙皮素	橙类、柠檬、荆芥、猪殃殃、佛手等		[19]
	二氢杨梅素	藤茶		[20]
	儿茶素	茶叶		[21]
	光甘草定	光果甘草		[22]
	芹菜甲素	芹菜		[23]
	杜鹃素	满山红、照山白		[24]
	表儿茶素	儿茶 Acacia catechu		[21]
萜类	冰片	植物樟/艾纳香		[25]
	樟脑	植物樟		[26]
	薄荷醇	薄荷		[27]
	香芹酮	莳萝草/薄荷/茴芹		[28]
	棉酚	棉花		[29]
	α-松油醇	油樟		[28]

续表 1 常见手性成分结构式

化合物类型	化合物名称	植物来源	结构构型	参考文献
	柠檬烯	薄荷		[28]
大环酮类	麝香酮	麝香		[30]
木脂素	五味子乙素	北五味子		[31]
香豆素类	氧化前胡素	前胡		[32]
	白花前胡甲素	白花前胡		[33]
	白花前胡乙素	白花前胡		[33]
甾体皂苷类	人参皂苷	人参		[34]

很多研究人员致力于中药手性成分的药理活性、作用机制以及分离合成方法构建的研究。当前,对中药中生物碱、黄酮类手性成分研究较为透彻,已成功提取分离或合成多种手性成分并深入探索出活性或毒性差异。对手性成分的开发与使用具有指导性意义。然而,仍有很多手性成分并没有得到较为深入的研究,尤其是对多手性成分。深入探索透彻研究中药手性成分仍是目前的热点。

2 手性成分在中药材中的存在情况差异

为了对中药中的手性成分有更深入地了解,首先要明确其在中药中的存在情况。通过对中药材中手性成分的提取分析,我们发现中药中大多数手性化合物是多种对映体共存的,如当归中的氧化前胡素[35],吴茱萸中的吴茱萸碱[36],棉籽仁中的棉酚[37],艾纳香中的冰片[25],板蓝根中的告依春[38]等。进一步研究发现,有些手性成分由非酶促反应生成,因此在天然状态下以外消旋体的形式存在,如天然棉酚一般以(-)-棉酚和(+)-棉酚的混合物外消旋体(±)-棉酚形式存在;也有些成分在天然状态下存在含量差异,且其含量易受地域差异、采摘时间和加工方法等因素影响[39],会出现成分来源不同含量具有差异的情况,如相对于(-)-白花前胡丙素,前胡中的(+)-白花前胡丙素的含量更高。不同厂家板蓝根药材中R-告依春的含量均明显高于S-告依春[40]。新疆种植的棉花品种等绝大多数棉花品种中(+)-棉酚含量大于(-)-棉酚,部分品种中(+)-棉酚占绝对优势,占总量的 80% 以上[41]。在植物樟中冰片主要以(+)-冰片的形式存在,而在艾纳香中(-)-冰片含量居多。(+)-柠檬烯广泛存在于柑橘类果实,如橘子、橙子、柚子的果皮中。(-)-柠檬烯主要存在于薄荷等植物精油中,而(±)-柠檬烯存在于云南松油等精油中[28]。

当然,也有某些化合物虽然具有手性中心,但是由植物体内的酶催化而生成,因此在中药中仍以单一对映体的形式存在。如从罂粟中所提取的天然吗啡即是(-)-吗啡,薄荷醇在自然界中主要以(-)-薄荷醇的形式存在,从芹菜籽中提取得到的芹菜甲素为(-)-芹菜甲素,具有一个手性中心的橙皮素在自然界中主要以 S-对映体的形式存在。但上述情况仍是少数,且很多化合物的单一构型不稳定,同时提取过程中的酸碱度、光照度、温度等条件会对手性化合物的旋光性产生影响,导致构型转变形成外消旋体。如天然存在于植物中的(-)-莨菪碱不稳定,可以快速转变为(+)-莨菪碱,直到形成外消旋体,因此我们提取得到的都是消旋莨菪碱,也就是阿托品。东莨菪碱与阿托品类似,在制备提取过程中也会发生外消旋化,从而使药效降低。有研究表示东莨菪碱在中性偏酸性、低温、避光条件下更加稳定,而在强酸或碱性、温度超过 80 ℃、光照度增加的条件下易发生降解和变旋,且相同条件下,东莨菪碱在高浓度比低浓度时更容易发生变旋反应[42]。钩藤碱和异钩藤碱是一对差向异构体,有研究发现异钩藤碱在加热或一定酸碱条件下会异构化成活性较弱的钩藤碱。二氢杨梅素是一种二氢黄酮醇类化合物,也称为蛇葡萄素,具有两个手性中心,自然界中主要以(2R,3R)-二氢杨梅素的形式存在,然而,在提取过程中易受高温、金属离子、碱性条件等因素的影响而发生消旋化[20,43]。基于上述情况,了解中药手性成分的含量差异对这些成分的进一步研究具有重要意义。见插页Ⅻ图 1。

3 中药手性成分活性差异研究

中药材中的手性分子本身具有旋光性,现已发现很多不同对映体之间的药效活性存在普遍差异[44-45]。为了提高中药使用的安全性、有效性,研究对映体间的活性差异已成为目前中药手性成分的研究热点。见插页Ⅻ图 2。

3.1 体内过程差异 药物进入体内后与机体内的具有高度立体特异性的代谢酶及血浆蛋白或转运蛋白等相互作用,使手性药物对映体在药代动力学方面具有立体选择性[46],即不同的对映体在吸收、分布、代谢、排泄过程中存在手性差异。研究表明,相对于二氢杨梅素消旋体,(2R,3R)-二氢杨梅素的代谢更加缓慢[47]。通过测定吴茱萸碱对映体对人血清蛋白(Human Serum Albumin,HSA)和 α_1-酸性糖蛋白(Alpha-1 Acid Glycoprotein,AAG)的结构适应性发现,R-吴茱萸碱与 HSA 和 AAG 的结合效果更好[48]。在小鼠和人肝脏微体中,没有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate,NADPH)再生系统的情况下,(-)-白花前胡甲素的代谢能力更强。在对儿茶素对映体的活性进行测定时发现,(-)-儿茶素的生物利用度低于(+)-儿茶素。对氧化前胡素进行立体选择性药代动力学研究发现,在体内(-)-氧化前胡素的最大浓度(Maximum Concentration,C_{max})和浓度-时

间曲线下面积(Area Under the Concentration - time Curve,AUC)值高于(+)-对映体且代谢速率快于(+)-对映体,表现出明显的立体选择性药代动力学特征[35]。有学者研究了橙皮素 S-和 R-构型的动力学差异,发现二者在代谢、转运和生物活性方面的确存在差异,但差异相对较小[49],这表明使用外消旋橙皮素进行实验所得结果可以代表天然存在的 S 型对映体的实验结果。也有研究对比了延胡索乙素(Tetrahydropalmatine,THP)对映体药代动力学差异[8],发现 THP 对映体在大鼠肝微粒体中主要被细胞色素 P450 3A1/2(Cytochrome P450 3A1/2,CYP3A1/2)和细胞色素 P450 1A2(Cytochrome P450 1A2,CYP1A2)代谢,其中 CYP3A1/2 对(+)-THP 的代谢能力更强,而 CYP1A2 对(-)-THP 的代谢能力更强[50];在人肝微粒体中主要被 CYP3A4 和 CYP1A2 代谢,但 CYP1A2 对(+)-THP 的代谢能力强于(-)-THP[51]。当药苦苷在体内发挥抗炎等药效作用的实体可能为其代谢物 R-双羟基龙胆二醇(R-gentiandiol,RG)与 S-双羟基龙胆二醇(S-gentiandiol,SG),李鹏宇等发现,当药苦苷大鼠给药后,血中 RG 和 SG 浓度迅速达峰,且 RG 的最大血药浓度及 AUC 均明显大 SG[52]。

3.2 活性强度差异 手性药物的药理作用是通过与体内大分子之间的严格手性匹配与分子识别实现的,也就是在人体内,药物通过与具有特定物理形态的受体反应起作用。中药手性成分的对映体中,当只有一种更合适与受体或活性部位结合时,就会出现活性强度差异。通过对映体活性强度测定,发现某些对映体之间会出现一种对映体有活性,而另一种无活性的情况。如(-)-吗啡有镇痛的活性,而(+)-吗啡并没有。表儿茶素一种从金荞麦中提取的活性物质,黄梅芳等发现(-)-表儿茶素可通过抑制 mTOR 信号通路诱导 A549R 细胞自噬和凋亡改善放疗敏感性,即可作为放疗增敏剂,但(+)-表儿茶素并未发现具有该活性。通过对薄荷醇活性测定,发现(-)-薄荷醇具有抗抑郁[53]和治疗牛皮癣[54]的作用,而(+)-薄荷醇没有。(-)-THP 通过抑制 α4β2-nAChRs 减少人体对尼古丁的依赖性[55],并可以通过阻断 DA2 受体来减少甲基苯丙胺和阿片类药物的成瘾作用[56-57],且对细胞色素 P450 2D6(Cytochrome P450 2D6,CYP2D6)的酶活性有抑制作用。然而目前并没有发现(+)-THP 有上述作用,不仅如此,(+)-THP 还常被认为会导致大脑多巴胺的耗竭。(-)-儿茶素可以抑制克钦样因子 7(Kruppel-like factor 7,KLF7)的表达,增加 3T3-L1 细胞中脂联素蛋白的表达和分泌,而(+)-儿茶素并未发现具有该抑制作用。XIAO 等发现在一叶萩碱对映体中,只有(-)-一叶萩碱可通过刺激 mTOR 显示出抗抑郁活性[58]。与(+)-黄皮酰胺相比,(-)-黄皮酰胺可有效增强人类的认知能力,治疗神经退行性疾病中的记忆障碍[12],且樟脑具有很强的镇静作用[59]。

除上述情况外,更多的是对映体之间均有活性,只是活性强度存在差异。(1R,2S)-麻黄碱和(1S,2S)-伪麻黄碱是中草药麻黄的主要有效成分,是一对对映体,有研究发现伪麻黄碱对心血管和中枢神经兴奋作用明显弱于麻黄碱。表儿茶素能够减少氧化应激和炎症,从而改善大脑功能的能力,且相对于(-)-表儿茶素,(+)-表儿茶素减轻氧化应激的能力更强[60]。通过对 THP 两种对映体的药效活性测定可知,(-)-THP 的镇痛活性远高于(+)-THP。(2R,3R)-二氢杨梅素的抗炎活性优于其消旋体[61]。M 受体阻断剂阿托品其左旋体的散瞳效力比右旋体强 100 倍,就这点而言制药行业更倾向于得到纯的阿托品左旋体。北五味子中的五味子乙素具有手性中心,其中,(-)-五味子乙素在增强细胞谷胱甘肽(Glutathione,GSH)和保护肝细胞免受氧化损伤方面,对心肌细胞 GSH 和热休克蛋白(Heat Shock Proteins,Hsp)产生的增强作用以及对氧化损伤的保护作用方面都比(+)-五味子乙素更强。且使用(-)-五味子乙素可增加多巴胺能细胞对百草枯(Paraquat,PQ)诱导的氧化应激的抵抗力[62],并且可显著降低 3-硝基丙酸(3-Nitropropionic Acid,3-NP)刺激 PC12 细胞的坏死和凋亡程度[63]。药理学检测发现 S-(+)-吴茱萸碱对瞬时受体电位香草酸 1 型(TRPV1)的作用效力大于 R 构型[11]。麝香酮是麝香的主要成分,相对于 S-麝香酮,R-麝香酮有更强的动物麝香特征,其香味饱满且强烈,香气阈值也更低,且 R-型对人类感知麝香气味受体 OR5AN1 有更好选择性,因此 R-型香味更加强烈[64]。相较于(+)-一叶萩碱,(-)-一叶萩碱的中枢兴奋作用更强。在人肝微粒体中,(+)-薄荷醇的底物亲和力高于(-)-薄荷醇。(+)-白花前胡丙素扩张血管的活性优于其对映体(-)-白花前胡丙素[65]。有研究表明异钩藤碱具有比其差向异构体钩藤碱更好降压效果[66]。通过探究芹菜甲素对映体对大鼠短暂性局灶性脑缺血诱导的细胞凋亡的影响,发现相对于(+)-芹菜甲素,(-)-芹菜甲素可显著减少细胞色素 c 的释放,降低胱天蛋白酶-3 的激活,抑制短暂性局灶性脑缺血后的 DNA 断裂[67-68]。

3.3 活性作用差异 手性药物对映体之间的作用靶点如受体、酶或离子通道不同,会导致其生物活性产生很大的差异,中药中的手性成分也不例外,有时体现为对映体之间产生相反的活性,如(-)-辛弗林是肾上腺素 α-受体激动剂,(+)-辛弗林可能具有拮抗作用[69-70]。(1S,2S)-伪麻黄碱对 CYP1A1/2、细胞色素 P450 2E1(Cytochrome P450 2E1,CYP2E1)活性一定抑制作用,而(1R,2S)-麻黄碱对细胞色素 P450 2C(Cytochrome P450 2C,CYP2C)、CYP1A1/2 活性有一定诱导作用。

有时体现为对映体之间产生不同类型的药理活性。如奎宁为抗疟药,而奎尼丁则为抗心律失常药。(1R,2S)-麻黄碱是拟肾上腺素药,临床用于治疗支气管哮喘、过敏性反应等疾病,而(1S,2S)-伪麻黄碱则是拟交感神经药。BAIS 等报道(-)-儿茶素具有化感作用,而(+)-儿茶素显示出抗菌活性[71]和抑制小鼠肠道肿瘤形成的作用。通过对冰片对映体进行活性检测,发现(+)-冰片对雄性具有更强的性信息素活性[72],长期抗癫痫效果更好[73],且与顺铂联合应用可降低肿瘤体积和质量,增强肿瘤抑制作用,减轻顺铂对体内肝肾的损伤[74],而(-)-冰片则可以更好促进蛇床子素的胃肠道吸收,抑制其代谢[75],对脑血管疾病也有较好治疗潜力,是人中性粒细胞功能的新型调节剂[76],并且表现出良好的细菌黏附抑制作用[77]。有研究发现异钩藤碱可保护神经细胞免受铁过载诱导的铁死亡[78],而钩藤碱则具有抗凝作用,能够抑制血管平滑肌细胞增殖,并具有抗内毒素血症作用[67]。(+)-薄荷醇和(-)-薄荷醇是目前具有重要工业价值的化合物,但二者气味存在极大差异。相对于(+)-薄荷醇,(-)-薄荷醇气味更优、品质更佳,并且具有清凉止痒、杀菌镇痛、促渗透的疗效,临床上被广泛使用。此外,(-)-薄荷醇可与瞬时受体电位感受器亚家族 M 成员 8(TRPM8)结合,具有冷却作用,而

(+)-薄荷醇则会引起皮肤刺激;(-)-薄荷醇可显著增强 MB(美托洛尔游离碱)的渗透作用,且对 S-MB 的渗透增强作用显著高于 R-MB。(-)-一叶萩碱可抑制肺癌 A549 细胞的增殖,并诱导其自噬,且可以通过上调自噬基因 Beclin 1 从而诱导人结肠癌 SW-480 细胞自噬性凋亡;而(+)-一叶萩碱能够抑制小鼠黑色素瘤 B16 细胞增殖。(-)-氧化前胡素可抑制脂多糖活化小鼠腹膜巨噬细胞中一氧化氮的产生,而(+)-氧化前胡素通过增加 H_2S(硫化氢)的生成,介导小鼠阴茎海绵体的松弛作用[79]。

当然,也存在某些特殊情况,对映体能够通过不同的靶点发挥相同的活性作用。麻黄碱和伪麻黄碱均可通过激动大鼠肛尾肌 α_1 和 α_2 受体而产生正向肌力作用,其中伪麻黄碱是以促进神经末梢释放去甲肾上腺素的间接作用方式发挥作用,而麻黄碱则直接激动大鼠肛尾肌 α_1 和 α_2 受体而发挥作用。YOSHIKI TAKAI 等发现(-)-薄荷醇和(+)-薄荷醇都可作用于神经元中表达气味的受体,但两者激活的受体不完全相同,因此会产生不同香气[80]。人参皂苷 20(R)-Rg3 和 20(S)-Rg3 均具有抑制血小板聚集的作用,但 20(S)-Rg3 对花生四烯酸诱导的血小板聚集有较强的抑制作用,而 20(R)-Rg3 则是对胶原诱导的血小板聚集有抑制作用[34]。八氢姜黄素对(3R,5S)-八氢姜黄素[(3R,5S)-octahydrocurcumin,Meso-OHC]和(3S,5S)-八氢姜黄素[(3S,5S)-octahydrocurcumin,(3S,5S)-OHC]均具有抗 APAP 诱导的肝损伤作用,主要机制为抑制 CYP2E1 酶、激活 Keap1-Nrf2 抗氧化应激通路、抑制 NFκB(p65)炎症通路的活化,其中 Meso-OHC 和(3S,5S)-OHC 均可与 CYP2E1 酶活性部位结合,但结合部位和结合能有所不同;Meso-OHC 激活 Keap1-Nrf2 抗氧化应激通路的作用强度优于(3S,5S)-OHC;(3S,5S)-OHC 抑制 NFκB(p65)炎症通路的作用强度优于 Meso-OHC。黄豆苷元的体内代谢产物雌马酚可与雌激素受体结合,发挥雌激素的功效,其中 S-雌马酚与雌激素受体 β 的结合能力较强,而 R-雌马酚更倾向于与雌激素受体 α 结合[81]。

4 中药手性成分的毒性差异研究

手性药物进入体内后,不仅会导致活性差异,也有可能会引起不良影响甚至是不良反应。自手性药物使用以来,不断发生对人体产生不良影响的实例,其中最著名的就是沙利度胺事件,这使得科学家们更加关注手性药物不同对映体之间的毒性问题。中药中很多致毒成分都具有手性中心,研究化合物毒性与手性之间的联系同样有重要意义。

研究发现,手性药物产生毒性一方面原因可能是对映体之间的药代动力学性质不同,如对薄荷醇对映体进行毒性研究发现,0.7~1.3 mmpl/L 的(+)-薄荷醇对大鼠肝细胞 DNA 有损害作用,会导致基因突变。另有文献表明(-)-薄荷醇对妊娠期小鼠具有毒性,虽然其对受精卵着床、母亲及胎儿的生命均没有影响,但在软组织和骨骼组织发现了多处异常情况,即(-)-薄荷醇对小鼠没有生殖毒性但是有发育毒性。(-)-香芹酮具有遗传毒性[82],且(-)-香芹酮通过上调藻毒素转运基因 mcy H 的表达,促进藻毒素 Microcystin-LR 的产生和释放而产生的生态毒性大于(+)-香芹酮。另一方面的原因可能是对映体之间的药理作用的性质和程度不同。研究人员通过对比 S-麝香酮和 R-麝香酮对斑马鱼的心脏毒性发现,在相同浓度下 R-麝香酮对斑马鱼的心脏和甲状腺系统的毒性更强且 R-麝香酮能够引起心包水肿,而 S-麝香酮不能[30]。临床上常用的冰片为(-)-冰片、(+)-冰片以及合成冰片(也称为异冰片,为消旋体),具有毒性,可刺激胃肠道、兴奋中枢神经,出现恶心、呕吐、意识丧失症状。分离后对其对映体进行毒性检测发现,在三种冰片中,(+)-冰片毒性作用最小[83]而异冰片的毒性作用最大[77]。

5 单一构型获取方式

就上文所述,对中药有效成分进行相关的手性研究是十分必要的,而建立高效的单一对映体的获取方法是对其进行药理活性、药动学等手性研究的前提。目前获取单一对映体的方法主要有三种:不对称合成、手性源合成和色谱法[84-86],其中色谱法简单快速、分离效果好,因而应用最为广泛,特别是高效液相色谱法最为常用[70],如当归单萜酮[87]、THP[88]、人参皂苷[89]、Kwangsine A-C[44]、橙皮素[90]、儿茶素[21]、二氢杨梅素[91]、石杉碱甲[92]、杜鹃素[24]等都可通过适当的手性固定相得到良好的分离。然而该方法中所使用的手性柱价格比较昂贵,因此近几年也有研究人员采用毛细电泳法[93-94]对秋水仙碱[95]、THP[96]、儿茶素[97]、去氢钩藤碱等化合物进行手性分离并得到了良好的分离效果。

然而,由于中药成分含量低、提取困难且成本较高。因此,除了研究对映体的分离方法,很多研究学者也将目光放在了高效合成路线的构建上。近几年研究人员通过不对称合成方法成功合成(-)-薄荷醇[98-100],钩吻素子对映体(+)-Koumine、(-)-Koumine[101],20S-喜树碱[102],(+)-丹参素[92]以及(1S,2S,4S)-β-榄香烯[103]。也有研究表示可以从一个容易制备的手性中间体出发,经过 18 步快速全合成得到(-)-吗啡[104]。李闯创和杨玉荣课题组皆采用价廉易得的原料,成功获得了秋水仙碱的 S 型对映体[18,105]。Dino Berthold 等人通过铑催化的不对称氢胺化反应成功合成生物碱(-)-狭叶花椒碱[(-)-angustureine]和(-)-古巴里碱[(-)-cuspareine][106]。此外,研究人员通过多种方式引入手性源[107-108],可以直接、高效获得(-)-加兰他敏,解决了直接在天然植物中提取困难、代价昂贵的问题。不对称合成及手性源合成的发展为中药手性成分的获取提供了更多可能性和新思路。当然,合成方法构建成功的前提是要透彻研究手性成分在中药中的存在情况以及手性中心位置。显然,基于中药手性成分活性、毒性差异,发展高效不对称催化合成新反应和新方法具有非常重要的意义和价值,但也面临巨大的挑战。

6 小结与展望

手性结构的存在能与作用靶点特异性结合,减少不必要的不良反应,在新药研发领域具有巨大的潜力。目前,从中药中分离拆分、手性合成等技术趋于成熟。但由于中药成分错综复杂,难以从中提取获得足够量的单一成分进行下一步研究,甚至很多中药手性成分并没有被发现,更不必说活性毒性的具体研究。

因此,在往后的研究中,研究者的目光可以放在发现更多中药有效成分的手性特征上,透彻研究手性化合物之间的活性、毒性等差异,对每一个单一对映体的生物活性、毒性进行准确评估,最大限度增加中药的有效性以及降低药物带来的不良反应,极大地促进高效低毒新药的研发。另外,结合中药本身特点,聚焦于更加合理高效的手性分离、手性合成等技术的发展,设计新型高效的手性固定相、手性配体及催化剂,以实现减少提取分离合成过程中杂质干扰以及降低成本的目的。再者,

配伍是中医用药的主要形式,各单味药配伍后可能会使化学成分发生变化,有效成分之间的相互作用,手性成分的异构转化等因素均有可能影响药效。且结合前文,不同产地的药材含有的手性成分的含量存在一定差异,配伍使用后也可能会引起药效差异。因此,也可将重点放在研究手性成分在配伍环境中的存在形式、含量特点等方面,由此可进一步揭示配伍的科学性以及为手性成分单体使用提供安全保障。

参考文献

[1] CHANG Y, BAI M, ZHANG X, et al. Neuroprotective and acetylcholinesterase inhibitory activities of alkaloids from Solanum lyratum Thunb.: An in vitro and in silico analyses [J]. Phytochemistry, 2023, 209: 113623.

[2] ARES A M, BERNAL J, JANVIER A, et al. Chiral and achiral separation of ten flavanones using supercritical fluid chromatography. Application to bee pollen analysis [J]. J Chromatogr A, 2022, 1685: 463633.

[3] CARENZI G, SACCHI S, ABBONDI M, et al. Direct chromatographic methods for enantioresolution of amino acids: recent developments [J]. Amino Acids, 2020, 52(6-7): 849-862.

[4] 张雪,朱子豪,章博,等. 纤维素键合手性固定相法分离 5 种黄烷酮糖苷类药物异构体 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(10): 903-907.

[5] MA N, ZHANG Z, LIAO F, et al. The birth of artemisinin [J]. Pharmacol Ther, 2020, 216: 107658.

[6] ZHANG Y, TAN X, WU H, et al. Rapid detection of chiral drug ephedrine using erythrosin B for the resonance Rayleigh scattering probe [J]. Luminescence, 2021, 36(2): 425-430.

[7] UCHIDA K, YOKOSHIMA S, KAN T, et al. Total synthesis of (+/-)-morphine [J]. Org Lett, 2006, 8(23): 5311-5313.

[8] DU Q, MENG X, WANG S. A Comprehensive review on the chemical properties, plant sources, pharmacological activities, pharmacokinetic and toxicological characteristics of tetrahydropalmatine [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 890078.

[9] ZHANG S, LI L, LI D, et al. Catalytic regio- and enantioselective boracarboxylation of arylalkenes with CO(2) and diboron [J]. J Am Chem Soc, 2024, 146(5): 2888-2894.

[10] SHIOMI S, MISAKA R, KANEKO M, et al. Enantioselective total synthesis of the unnatural enantiomer of quinine [J]. Chem Sci, 2019, 10(41): 9433-9437.

[11] DE PETROCELLIS L, SCHIANO MORIELLO A, FONTANA G, et al. Effect of chirality and lipophilicity in the functional activity of evodiamine and its analogues at TRPV1 channels [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(10): 2608-2620.

[12] CHU S, LIU S, DUAN W, et al. The anti-dementia drug candidate, (-)-clausenamide, improves memory impairment through its multi-target effect [J]. Pharmacol Ther, 2016, 162: 179-187.

[13] LIU C J, FAN X D, JIANG J G, et al. Potential anticancer activities of securinine and its molecular targets [J]. Phytomedicine, 2022, 106: 154417.

[14] 李燕,刘明川,金林红,等. 常山化学成分及生物活性研究进展 [J]. 广州化工, 2011, 39(9): 7-9.

[15] 张燕,张锁,魏玮,等. 建立 2D-HPLC 同时检测钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱的方法 [J]. 四川精神卫生, 2022, 35(5): 424-428.

[16] ZHANG Y, WANG S, LUO J, et al. Preparative enantioseparation of synephrine by conventional and pH-zone-refining counter-current chromatography [J]. J Chromatogr A, 2018, 1575: 122-127.

[17] NIE L X, WU Y L, DAI Z, et al. Antiviral activity of Isatidis Radix derived glucosinolate isomers and their breakdown products against influenza A in vitro/ovo and mechanism of action [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112550.

[18] LIANG X, LI L, WEI K, et al. Gram-scale, seven-step total synthesis of (-)-colchicine [J]. Org Lett, 2021, 23(7): 2731-2735.

[19] KRUK J, BARANOWSKA I, BUSZEWSKI B, et al. Flavonoids enantiomer distribution in different parts of goldenrod (Solidago virgaurea L.), lucerne (Medicago sativa L.) and phacelia (Phacelia tanacetifolia Benth.) [J]. Chirality, 2019, 31(2): 138-149.

[20] 甘小娜,李廷钊,李波. 二氢杨梅素异构体手性分析及其在线抗氧化活性研究 [J]. 分析科学学报, 2023, 39(1): 87-92.

[21] TERASHIMA H, SEKI M, WATANABE S, et al. Chiral separation of catechin and epicatechin by reversed phase high-performance liquid chromatography with β-cyclodextrin stepwise and linear gradient elution modes [J]. J Chromatogr A, 2022, 1673: 463029.

[22] 章烨雯,陈荣,吕其壮,等. R-光甘草定的不对称合成 [J]. 精细化工, 2021, 38(4): 860-864.

[23] 刘杰,冯玉玲,孟庆秘,等. 左旋芹菜甲素的化学合成[C]//中国化学会全国有机合成化学与过程学术讨论会, 2010.

[24] 晏堂,楼丽,张苏霞,等. 杜鹃素对映体的分离及其在中药材中的含量测定 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 80-87.

[25] MEI Y, LI L, FAN L, et al. The history, stereochemistry, ethnopharmacology and quality assessment of borneol [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 300: 115697.

[26] POUDEL D K, ROKAYA A, OJHA P K, et al. The chemical profiling of essential oils from different tissues of Cinnamomum camphora L. and their antimicrobial activities [J]. Molecules, 2021, 26(17): 5132.

[27] TIAN Y, XU Z, LIU Z, et al. Botanical discrimination and classification of Mentha plants applying two-chiral column tandem GC-MS analysis of eight menthol enantiomers [J]. Food Res Int, 2022, 162(Pt A): 112035.

[28] 毛悦,汪薇,白卫东,等. 手性萜类香料化合物制备的研究进展 [J]. 中国调味品, 2023, 48(5): 208-213.

[29] LIN J L, FANG X, LI J X, et al. Dirigent gene editing of gossypol enantiomers for toxicity-depleted cotton seeds [J]. Nat Plants, 2023, 9(4): 605-615.

[30] LI M, YAO L, CHEN H, et al. Chiral toxicity of muscone to embryonic zebrafish heart [J]. Aquat Toxicol, 2020, 222: 105451.

[31] LI D, LENG A, QI Y, et al. Simultaneous quantification of Schisandrin B enantiomers in rat plasma by chiral LC-MS/MS: Application in a stereoselective pharmacokinetic study [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 159: 186-191.

[32] DUGO P, RUSSO M, SARÒ M, et al. Multidimensional liquid chromatography for the determination of chiral coumarins and furocoumarins in Citrus essential oils [J]. J Sep Sci, 2012, 35(14): 1828-1836.

[33] XU X, LI T, JIA J, et al. Analysis of chemical components of Chinese medicine Ligustici Radix by achiral-chiral liquid chromatography-predictive multiple reaction monitoring [J]. Se Pu, 2021, 39(6): 642-651.

[34] PENG M, YI Y X, ZHANG T, et al. Stereoisomers of saponins in panax notoginseng (Sanqi): a review [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 188.

[35] TANG L, WANG Y, YANG J, et al. Enantioseparation and determination of oxypeucedanin and its application to a stereoselective anal-

ysis in Angelica Dahuricae Radix and pharmacokinetic study of rats [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2022, 1207: 123355.

[36] NGUYEN N V, LEE K R, LEE Y J, et al. Chiral high - performance liquid chromatographic separation of evodiamine enantiomers and rutaecarpine, isolated from Evodiae fructus [J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 81 - 82(7): 151 - 159.

[37] LIU Y, WANG L, ZHAO L, et al. Structure, properties of gossypol and its derivatives - from physiological activities to drug discovery and drug design [J]. Nat Prod Rep, 2022, 39(6): 1282 - 1304.

[38] NIE L, DAI Z, MA S. Stereospecific assay of (r) - and (s) - goitrin in commercial formulation of radix isatidis by reversed phase high - performance liquid chromatography [J]. J Anal Methods Chem, 2017, 2017: 2810565.

[39] 王艳霓,毛卓炯,刘亚平,等. 枳壳一体化鲜品中不同产地主要成分含量差异 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(4): 149 - 152.

[40] 蔡雪萍,朱乃军,钱啸,等. 超高效合相色谱法拆分及测定板蓝根中(R,S) - 告依春对映异构体含量 [J]. 中国药业, 2022, 31(2): 61 - 64.

[41] 姚军,李海芳,何晓文,等. HPLC 法测定复方醋酸棉酚片中棉酚异构体含量 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(10): 1732 - 1736.

[42] 何易雯,付传香,惠爱玲,等. 东莨菪碱旋光稳定性的研究 [J]. 安徽化工, 2018, 44(5): 19 - 21.

[43] 王晨光. 基于药代动力学性质的藤茶中二氢杨梅素构型和晶型研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2017.

[44] CHEN Y, CAO N, LV H, et al. Anti - inflammatory and cytotoxic carbazole alkaloids from Murraya kwangsiensis [J]. Phytochemistry, 2020, 170: 112186.

[45] HU Y L, XU T Q, YIN W J, et al. Diverse dihydroagarofuran sesquiterpene derivatives from the stem and branch of Tripterygium wilfordii [J]. Fitoterapia, 2022, 160: 105205.

[46] KIM D, PARK M, HALEEM I, et al. Natural product ginsenoside 20(S) - 25 - methoxyl - dammarane - 3β, 12β, 20 - triol in cancer treatment: a review of the pharmacological mechanisms and pharmacokinetics [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 521.

[47] WANG C, XIONG W, REDDY PERUMALLA S, et al. Solid - state characterization of optically pure (+) Dihydromyricetin extracted from Ampelopsis grossedentata leaves [J]. Int J Pharm, 2016, 511(1): 245 - 252.

[48] DOMONKOS C, FITOS I, VISY J, et al. Role of the conformational flexibility of evodiamine in its binding to protein hosts: a comparative spectroscopic and molecular modeling evaluation with rutaecarpine [J]. Phys Chem Chem Phys, 2014, 16(41): 22632 - 22642.

[49] BRAND W, SHAO J, HOEK - VAN DEN HIL E F, et al. Stereoselective conjugation, transport and bioactivity of s - and R - hesperetin enantiomers in vitro [J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(10): 6119 - 6125.

[50] ZHAO M, LI L P, SUN D L, et al. Stereoselective metabolism of tetrahydropalmatine enantiomers in rat liver microsomes [J]. Chirality, 2012, 24(5): 368 - 373.

[51] SUN S Y, WANG Y Q, LI L P, et al. Stereoselective interaction between tetrahydropalmatine enantiomers and CYP enzymes in human liver microsomes [J]. Chirality, 2013, 25(1): 43 - 47.

[52] 李鹏宇,崔芙岩,黄金月,等. 大鼠灌胃当药苦苷后血浆中含氮代谢物 R - gentiandiol 和 S - gentiandiol 药代动力学研究 [J]. 海南医学院学报, 2023, 29(6): 422 - 427, 437.

[53] ZHU S M, XUE R, CHEN Y F, et al. Antidepressant - like effects of L - menthol mediated by alleviating neuroinflammation and upregulating the BDNF/TrkB signaling pathway in subchronically lipopolysaccharide - exposed mice [J]. Brain Res, 2023, 1816: 148472.

[54] WANG Z, SUN Y, LOU F, et al. Targeting the transcription factor HES1 by L - menthol restores protein phosphatase 6 in keratinocytes in models of psoriasis [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 7815.

[55] HUANG Y B, MA Z G, ZHENG C, et al. Levo - tetrahydropalmatine inhibits α4β2 nicotinic receptor response to nicotine in cultured SH - EP1 cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(4): 889 - 896.

[56] LIU L, LIU M, ZHAO W, et al. Levo - tetrahydropalmatine: A new potential medication for methamphetamine addiction and neurotoxicity [J]. Exp Neurol, 2021, 344: 113809.

[57] LIU J, DAI R, DAMIESCU R, et al. Role of Levo - tetrahydropalmatine and its metabolites for management of chronic pain and opioid use disorders [J]. Phytomedicine, 2021, 90: 153594.

[58] XIAO H, ZHANG Q, ZHONG P, et al. Securinine promotes neuronal development and exhibits antidepressant - like effects via mTOR activation [J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(19): 3650 - 3661.

[59] OSHIMA T, ITO M. Sedative effects of l - menthol, d - camphor, phenylethyl alcohol, and geraniol [J]. J Nat Med, 2021, 75(2): 319 - 325.

[60] NAVARRETE - YAÑEZ V, GARATE - CARRILLO A, AYALA M, et al. Stimulatory effects of (-) - epicatechin and its enantiomer (+) - epicatechin on mouse frontal cortex neurogenesis markers and short - term memory: proof of concept [J]. Food Funct, 2021, 12(8): 3504 - 3515.

[61] LIN Y, FAN J, RUAN L, et al. Semi - preparative separation of dihydromyricetin enantiomers by supercritical fluid chromatography and determination of anti - inflammatory activities [J]. J Chromatogr A, 2019, 1606: 460386.

[62] LAM P Y, KO K M. (-)Schisandrin B ameliorates paraquat - induced oxidative stress by suppressing glutathione depletion and enhancing glutathione recovery in differentiated PC12 cells [J]. Biofactors, 2011, 37(1): 51 - 57.

[63] LAM P Y, KO K M. Beneficial effect of (-)schisandrin B against 3 - nitropropionic acid - induced cell death in PC12 cells [J]. Biofactors, 2012, 38(3): 219 - 225.

[64] AHMED L, ZHANG Y, BLOCK E, et al. Molecular mechanism of activation of human musk receptors OR5AN1 and OR1A1 by (R) - muscone and diverse other musk - smelling compounds [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(17): E3950 - E3958.

[65] 许霞,李婷,曹丽波,等. 利用非手性 - 手性色谱 - 预测多反应监测法分析中药前胡化学成分 [J]. 分析化学, 2020, 48(12): 1717 - 1727.

[66] 谢国旺,滕明刚,刘家芳,等. 钩藤碱与其类似物药理研究进展 [J]. 江西化工, 2023, 39(2): 19 - 27.

[67] 刘西良,龚美玲,李清华,等. 中药源手性药物研究进展与述评 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(2): 1 - 10.

[68] CHANG Q, WANG X L. Effects of chiral 3 - n - butylphthalide on apoptosis induced by transient focal cerebral ischemia in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(8): 796 - 804.

[69] 张超. 个青皮中 L - 辛弗林的提取分离与其肾上腺素 - α 受体激动剂活性研究 [D]. 杭州:浙江工商大学, 2010.

[70] 李依璠,刘龙婵,李林楠,等. 手性分离方法及在中药手性成分研究中的应用 [J]. 药学学报, 2023, 58(6): 1566 - 1576.

[71] ABDELBAKY A S, MOHAMED A, ALHARTHI S S. Antioxidant and antimicrobial evaluation and chemical investigation of rosa gallica var. aegyptiaca leaf extracts [J]. Molecules, 2021, 26(21): 6498.
[72] WATANABE K, SHIMIZU N. Identification of a sex pheromone of the chrysanthemum lace bug Corythucha marmorata (Hemiptera: Tingidae) [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7302.
[73] WANG Y, QIU X Y, LIU J Y, et al. (+)-Borneol enantiomer ameliorates epileptic seizure via decreasing the excitability of glutamatergic transmission [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(8): 1600-1611.
[74] LI J, YUAN J, LI Y, et al. d-Borneol enhances cisplatin sensitivity via autophagy dependent EMT signaling and NCOA4-mediated ferritinophagy [J]. Phytomedicine, 2022, 106: 154411.
[75] LUO D D, CHEN X Y, ZHANG Z B, et al. Different effects of borneol and borneol on the pharmacokinetics of osthole in rats following oral administration [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(6): 4239-4246.
[76] SCHEPETKIN I A, ÖZEK G, ÖZEK T, et al. Neutrophil immunomodulatory activity of (-)-borneol, a major component of essential oils extracted from grindelia squarrosa [J]. Molecules, 2022, 27(15): 4897.
[77] MA R, LU D, WANG J, et al. Comparison of pharmacological activity and safety of different stereochemical configurations of borneol: L-borneol, D-borneol, and synthetic borneol [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164: 114668.
[78] ZHAO H, LI X, YANG L, et al. Isorhynchophylline relieves ferroptosis-induced nerve damage after intracerebral hemorrhage via miR-122-5p/TP53/SLC7A11 pathway [J]. Neurochem Res, 2021, 46(8): 1981-1994.
[79] SEVIN G, ALAN E, DEMIR S, et al. Comparative evaluation of relaxant effects of three prangos species on mouse corpus cavernosum: Chemical characterization and the relaxant mechanisms of action of P. pabularia and (+)-oxypeucedanin [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114823.
[80] TAKAI Y, TOUHARA K. Enantioselective recognition of menthol by mouse odorant receptors [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2015, 79(12): 1980-1986.
[81] 窦宇琪,陈博天,马德福. 外消旋雌马酚及其对映异构体的肿瘤预防研究进展 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(6): 707-713.
[82] 严大为,李睿,陆诚玮,等. 食品添加剂 L-香芹酮的吸入遗传毒性评价 [J]. 食品安全导刊, 2023(18): 83-88.
[83] NI X, YIN X, QI C, et al. Cardiotoxicity of (-)-borneol, (+)-borneol, and isoborneol in zebrafish embryos is associated with Na(+)/K(+)-ATPase and Ca(2+)-ATPase inhibition [J]. J Appl Toxicol, 2023, 43(3): 373-386.
[84] 汤露环,官容丽,李遇伯,等. 手性分离技术分离中药对映异构体的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 844-851.
[85] ALKADI H, JBEILY R. Role of chirality in drugs: an overview [J]. Infect Disord Drug Targets, 2018, 18(2): 88-95.
[86] GRYBINIK S, BOSAKOVA Z. An overview of chiral separations of pharmaceutically active substances by HPLC (2018-2020) [J]. Monatsh Chem, 2021, 152(9): 1033-1043.
[87] 夏召,陈有哲,雷小强,等. 当归头水提取物中的单萜类成分 [J]. 药学学报, 2023, 58(6): 1641-1649.
[88] 刘娟汝,耿昭,苟琰,等. 基于指纹图谱结合对映异构体比值法对元胡止痛片进行质量分析 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(8): 1472-1481.
[89] DUAN Y, YANG J, XIE J B, et al. Simultaneous quantitative analysis of nine saponins in Gynostemma pentaphyllum before and after heat processing based on UPLC-Q-Trap-MS [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2021, 46(20): 5314-5319.
[90] ZAID M E A, BELBOUKHARI N, SEKKOUM K, et al. Synthesis and chiral separation of some 4-thioflavones [J]. J Chromatogr Sci, 2021, 59(9): 856-862.
[91] UMAIR M, JABBAR S, SULTANA T, et al. Chirality of the biomolecules enhanced its stereospecific action of dihydromyricetin enantiomers [J]. Food Sci Nutr, 2020, 8(9): 4843-4856.
[92] JIANG F, QI B, DING N, et al. Lycopodium alkaloids from Huperzia serrata [J]. Fitoterapia, 2019, 137: 104277.
[93] AL-SULAIMI S, KUSHWAH R, ABDULLAH ALSIBANI M, et al. Emerging developments in separation techniques and analysis of chiral pharmaceuticals [J]. Molecules, 2023, 28(17): 6175.
[94] FANALI S, CHANKVETADZE B. Some thoughts about enantioseparations in capillary electrophoresis [J]. Electrophoresis, 2019, 40(18-19): 2420-2437.
[95] MENÉNDEZ-LÓPEZ N, VALIMAÑA-TRAVERSO J, CASTRO-PUYANA M, et al. Enantiomeric separation of the antiuremic drug colchicine by electrokinetic chromatography. Method development and quantitative analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 138: 189-196.
[96] YAN B, HUANG Z A, YAHAYA N, et al. Enantioselective analysis in complex matrices using capillary electrophoresis-mass spectrometry: A case study of the botanical drug Corydalis Rhizoma [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2020, 1152: 122216.
[97] YANG L, ZHAO X, CHAI Y, et al. Preparation and evaluation of chiral open-tubular columns supported with zeolite silica nanoparticles and single/dual chiral selectors using capillary electrochromatography with amperometric detection [J]. J Chromatogr A, 2021, 1651: 462298.
[98] 夏美芳,陆黄鹏,章梦帅,等. L-薄荷醇的合成研究进展 [J]. 浙江化工, 2020, 51(12): 22-25.
[99] YOU X, CAI Y, XIAO C, et al. Stereoselective synthesis of 2-deoxythiosugars from glycals [J]. Molecules, 2022, 27(22): 7979.
[100] 张其忠,毛海舫,张贵,等. L-薄荷醇工业化生产的现状与进展 [J]. 香料香精化妆品, 2023(3): 115-120.
[101] 刘雪艳. 钩吻素子的合成研究进展 [J]. 中外医疗, 2021, 40(25): 193-198.
[102] 王建新,桂琳琳,王晓季,等. 喜树碱的全合成研究进展 [J]. 江西科技师范大学学报, 2020(6): 104-108.
[103] CHEN W, FENG Z, LIU Q. Asymmetric total synthesis of (1S,2S,4S)-β-elemene [J]. RSC Adv, 2022, 12(13): 8249-8255.
[104] UMIHARA H, YOKOSHIMA S, INOUE M, et al. Total synthesis of (-)-morphine [J]. Chemistry, 2017, 23(29): 6993-6995.
[105] CHEN B, LIU X, HU Y J, et al. Enantioselective total synthesis of (-)-colchicine, (+)-demecolcinone and metacolchicine: determination of the absolute configurations of the latter two alkaloids [J]. Chem Sci, 2017, 8(7): 4961-4966.
[106] BERTHOLD D, BREIT B. Asymmetric total syntheses of (-)-angustureine and (-)-cuspareine via rhodium-catalyzed hydroamination [J]. Org Lett, 2020, 22(2): 565-568.
[107] ZHANG Q, ZHANG F M, ZHANG C S, et al. Catalytic asymmetric total syntheses of (-)-galanthamine and (-)-lycoramine [J]. J Org Chem, 2019, 84(19): 12664-12671.
[108] 王巍,姜芳,朱文韬,等. 化学-酶法合成(-)-加兰他敏的研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(12): 909-914.

中药手性成分的研究进展

(正文见 58－65 页)

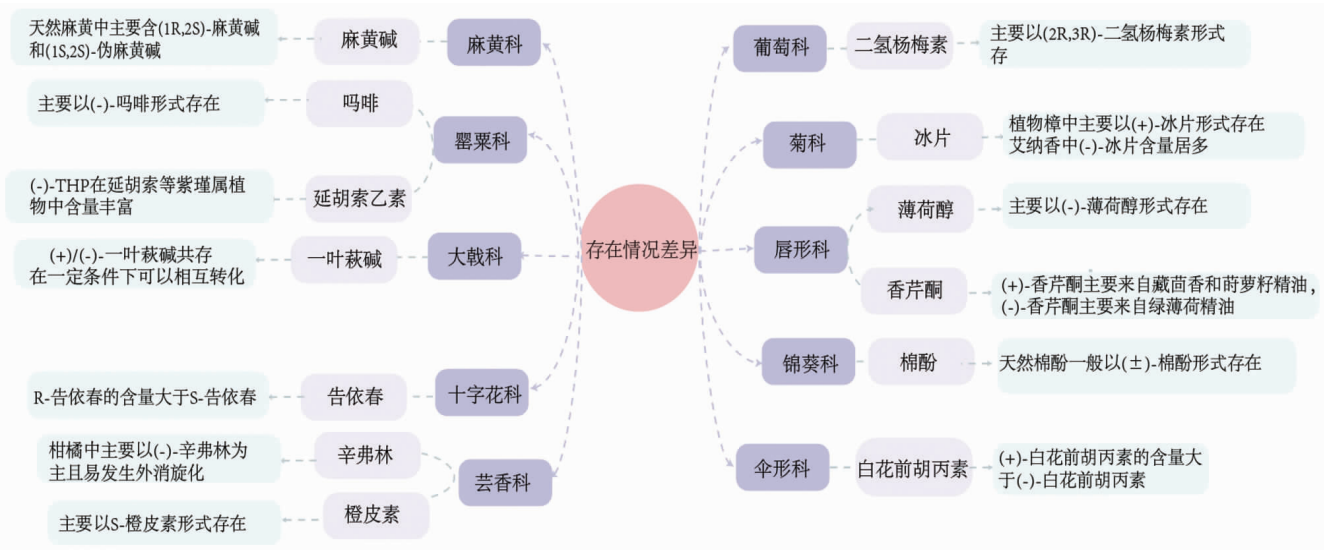


图 1 手性成分在中药材中的存在情况差异

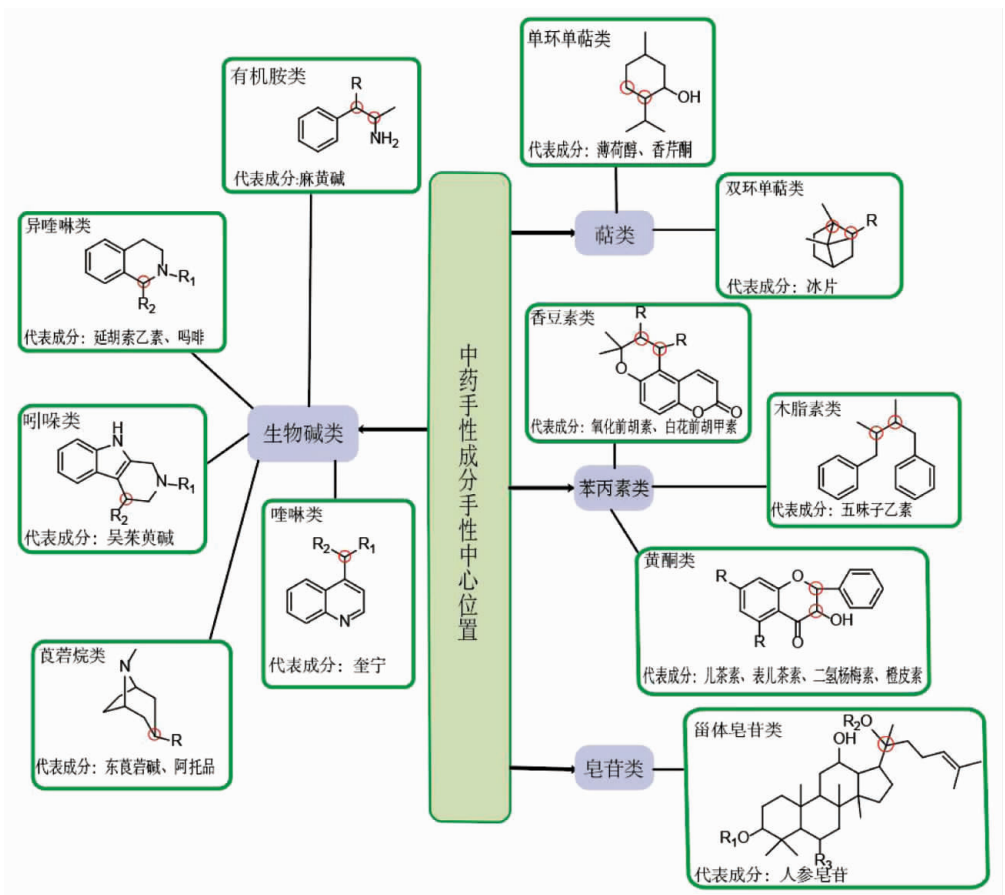


图 2 中药手性成分母核手性中心位置