

Part III-B: Medicine Outline

Lecture by 邓军

Note by THF

2024 年 10 月 9 日

目录

1 绪论	2
1.1 药学概念	2
1.2 药学的起源与发展	4
1.2.1 药学起源	4
1.2.2 现代药学发展	5
1.3 药学的任务	8
1.4 药学地位	8
1.5 总结	9
2 中药、生药与天然药物化学	9
2.1 中药的起源和发展	9
2.2 中药学	11
2.3 生药学	14
2.4 生药学研究内容和任务	16
2.5 鉴定生药	16
2.6 天然药物化学	18
3 药物化学	21
3.1 基本定义、研究内容和任务	21

3.1.1	基本定义	21
3.1.2	研究内容	23
3.1.3	研究任务	24
3.1.4	药化与其他学科的关系	24
3.2	药物化学的历史和现状	25
3.2.1	历史	25

课程简介

教师邮箱: jdeng@cqu.edu.cn

教师微信: ytyr88

教师电话: 18223244276

成绩组成 (100%) = 出勤, 课堂小测试 (<20%) + 课堂表现 (10%) + 课后作业 (10%) + 期末考试 (>60%)

缺勤三次取消成绩

教材需求: 药学概论第五版, 共 8 节

共 16 节课, 32 学时, 1-8 周

考试为闭卷考试, 有选择、名词解释、材料分析等题型

1 绪论

1.1 药学概念

Question. 什么是药物? 什么是药学?

东汉《说文解字》有“药, 治病草也”, 将药分作草、木、虫、石、谷五种药的定义广泛, 作动词为治疗, 作名词为花名、火药等

Notation. 今天所说的药物: 用于防病、治病、诊断疾病的物质

药物通常具有明确的适应症、禁忌症、用法和用量

药物的基本属性为安全性和有效性 (在一定剂量内)

在我国药品专指人用药品

Notation. 药品分为处方药 (R-receptor, Rx) 和非处方药 (over the counter, OTC), 红标 OTC/甲类 OTC 药物只能在医院与药房购买

Notation. 药物具有双重性: 治疗作用和不良反应

坏血病: 牙龈出血, 牙齿松动脱落, 手指关节肿痛等
林德发现维生素 C 可以治疗坏血病

Example. 维生素 C 适量摄入可以提升人体免疫力、治疗坏血病、缓解关节疼痛、预防癌症, 但过量摄入将导致一系列不良反应: 腹泻, 胃酸增加, 溶血等

Example. 肾上腺皮质分泌的可的松可以治疗炎症、免疫抑制等, 但过度使用会导致身体对类固醇的依赖加强、溃疡、免疫功能下降、骨质疏松等不良反应

Example. 吗啡由德国化学家 Serturmer 于 1805 年首次从鸦片中分离, 具有镇痛作用, 但大量长期使用成瘾, 吗啡双乙酰化后成为海洛因, 成瘾性更强

Question. 药物与保健食品的区别:

1. 保健食品是具有特定保健功能的**食品**, 不限定剂量, 包装管理为国食健字 G (J), 无药用价值, 无适应症
2. 药品包装管理为国药准字 H (或 Z,S,J,B,F)

Notation. 药学是以现代化学和医学为主要指导, 研究、开发、生产、销售、使用、管理用于预防、治疗、诊断疾病的药物的科学

药学的主要学科:

{
药物化学
药理学
药物分析学
药剂学
生药学
微生物与生化药学

Question. 药学与化学、医学的关系:

Notation. 研究药学要以化学为基础：人体本质上是化学物质的组合
研究药物要以临床医学为指导：先有病后有药
药学是医学和化学的桥梁

Example. 帕金森病的发病机理是缺少多巴胺（快乐因子），5-羟色胺用于抑制情绪：爱情催化剂

Example. 阿尔茨海默病由临床发现脑内胆碱是神经系统退化，因此研制乙酰胆碱酯酶抑制剂延缓

1.2 药学的起源与发展

1.2.1 药学起源

现代药学起源可追溯至远古时代

Example. 公元前 6 世纪通过酒曲治疗胃病，利用酵母菌促进消化，发展为如今的酵母片

Example. 现代黑猩猩学会利用特定植物来治疗肠道疾病

Notation. 最早记载人类医学活动：巴比伦时代（公元前 2600 年）

埃及的《Papyrus Ebers》记载于公元前 1500 年前，记录了 800 个处方，700 种药物

第一家私人药店：阿拉伯人于公元 8 世纪开创了**医药的分家**

第一个国家药店：北宋与公元 1076 年开办的熟药所

第一部官方组织编纂的药典：公元 659 年唐政府颁布《新修本草》或《唐本草》

第一个从植物中提取的活性成分：吗啡（1805 → 1809, 由德国药剂师 Sertuner 从鸦片中提取）

著名药学典籍：

Notation. 神农本草经：东汉出版，由多方补充而成，共三卷

收录 365 种药物（252 种植物药，67 种动物药，46 种矿物药）

Notation. 本草纲目：由李时珍在明代历时 30 年完成，成书于 1578 年，全书共 52 卷，约 190 万字

共收录 1892 种药物，11000 余处方，插图 1160 幅

李时珍对生物学、化学、矿物学、地质学也有贡献，是一个杰出的科学家，药学家

Notation. 现代医学之父：希波克拉底

古希腊医师，提出了“四体液学说”：人体由四属性的体液组成

提出了《希波克拉底誓言》：医学与药学学生入学

Notation. 盖伦：古罗马医师

主要贡献：提倡使用生药制剂（盖伦制剂，多为膏剂），强调按季节、地区和气候用药，在欧洲盛名

Notation. 阿维森纳：著有《医典》，是医学史上最著名的系统的医药学百科全书

与盖伦和希波克拉底共称为西方医学三巨匠

Notation. 药剂学之父：席勒/舍勒

制备 O_2 , Cl_2 ，发现众多金属元素，从自然界提取多种有机酸，开创了近代以天然药物为原料的药剂学基础

Notation. 药理学之父：施来台德勒

微生物学奠基者：巴斯德，发明了巴氏消毒法和微生物纯培养法，首次实现了手性化合物的分离

细菌学奠基者：科赫，主要研究结核杆菌，提出的方法用于验证细菌与病害的关系

巴斯德和科赫奠定了微生物学最基本的原理和方法，为微生物学发展指明了方向

1.2.2 现代药学发展

现代药学发展分为以下时期：

1. 古代至 19 世纪末：利用天然药物

2. 19 世纪末：药物合成（1910 年，德国科学家 Paul Ehrlich 合成 606 用于杀灭梅毒杆菌）

Notation. Paul Ehrlich (欧立希)：化学疗法的先驱，合成梅毒特驱药 606 并改进为 914

Notation. 百浪多息：一种磺胺染料，对链球菌和金黄色葡萄球菌感染有特效，是第一个对任何全身细菌性感染有效的化学治疗剂，由克拉尔于 1932 年合成，由多马克发现疗效

Notation. 法国夫妇特雷福埃尔发现百浪多息并不能在体外抗菌，其真正的抗菌物质是在人体内转换后的对氨基苯磺酰胺（磺胺），二人研究了相似的结构发现具有类似效果 (SD,ST,SMZ,SDM)，提出了构象关系理论

Notation. 西德公司生产的一对手性分子 (R/S)-Thalidomide 所组成的药物“反应停”，(R)-Thalidomide 有镇定疗效，(S)-Thalidomide 有生理毒性，产生了大量畸形胎儿

3. 20 世纪 40-60 年代：合成药物大量上市

4. 20 世纪 70 年代至今：生物药学时期（医学、化学、生物学、计算化学等相互结合，多学科交叉渗透）

Notation. 我国药学发展仅次于美国，是世界原料药生产的第二大国

我国 97% 以上的药物是外国研制，仅在国内仿制生产

1993 年转为以创新为主，仿制为辅

药物化学现状

1. 随机合成、逐个合成 → 计算机辅助设计、定向合成
2. 多步骤液相合成 → 一步固相合成

药物制剂现状

1. 一般制剂 → 缓释、控释、速释
2. 工艺为主 → 与生物相结合

Notation. 现在我国已生产 3000 余种制剂，中成药制剂 9600 余种

药理学现状

1. 新药筛选 → 高质量的机器人筛选、酶、细胞、受体筛选
2. 作用机理: 整体、器官、细胞 → 分子、量子水平

Notation. 陈克恢院士进行了对麻黄碱的研究, 成为中国药理学的奠基人
我国在心血管药理、神经药理、生化药理等一部分已达到国际先进水平

药物分析现状

1. 化学比色 → HPLC, GC (气相色谱), MS (质谱)
2. 对体内药物分析的灵敏度不断提高

Notation. 理化测试、分析仪器和计算机技术的发展大大促进了药物分析的发展

生物技术与生物制药现状

1. 广泛应用生物技术、转基因生产药物
2. 酶不断分离纯化
3. 基因治疗

抗生素现状

1. 单纯的开发抗菌药物 → 以微生物为主要来源的研究
2. 产生了酶抑制剂、免疫调节剂、受体阻断剂等

Notation. 1929 年亚历山大弗莱明发现了第一个抗生素: 青霉素 (盘尼西林)

中国抗生素历史:

1949 前 (完全依赖进口) → 抗日战争间 (汤飞凡开始研究) → 1950 (陈毅批准建立青霉素试验所) → 1950.9 (得到青霉素钾结晶) → 1953.5.1 (正式生产) → 氯霉素 (沈家祥) → 至今 (广开菌源, 应用新的筛选体系及基因工程技术)

中药与天然药物现状

1. 形态学、显微水平 → 化学、基因水平
2. 陆地药物 → 海洋药物

1.3 药学的任务

研究新药

原有的非主要致命性疾病成为主要致命疾病（癌症）

阐明药物的作用机理

Example. 消炎痛（吲哚美辛）：副作用胃溃疡

COX（环氧化酶）分为 COX1, COX2

COX1（结构型）：副作用胃溃疡

COX2（诱导型）：副作用心血管疾病

研究新的制剂

制定药品的质量标准、控制药品质量

开拓医药市场，规范药品管理

药物具有一般性（可以购买）和特殊性（使用不当将造成不可挽救的结果）

Notation. 研究过程的各种规范：

1. 药用植物栽培：GAP
2. 临床前研究：GLP
3. 临床研究：GCP
4. 生产：GMP (Good Manufacture Practice, 药品生产质量管理规范)
5. 销售：GSP

1.4 药学地位

1. “医药不分家”
2. “药食同源”
3. 药学是**独立的一级学科**

Notation. 研究一种新药需要 10-15 年，10-20 亿美元，途径临床前、临床 1、2、3 期，临床末期（4 期）、FDA 审核

药学“三高一长”：高技术、高投入、高风险、长周期

药学和其他学科的关联

表 1: 药学课程

专业基本课程	专业课程	拓展课程
化学	药工	药概
高数	药理	药剂
...

1.5 总结

{
药学的定义
研究任务
学科关系
药学地位

课后作业: 从以上四个方面谈谈对药学的认识, 500 字以上, 第 3 周周二前提交至 djyxgl@163.com

2 中药、生药与天然药物化学

2.1 中药的起源和发展

我国历史上的本草著作: 《神农本草经》、《唐本草》、《本草纲目》等

Notation. 《神农本草经》: 3 卷, 东汉 25-200 年, 载药 365 种

上药: 120 种为君, 养命以应天

中药: 120 种为臣, 养性以应人

下药: 120 种佐使, 治病以应地

Notation. 《本草纲目》: 1892 种药物, 11000 附方

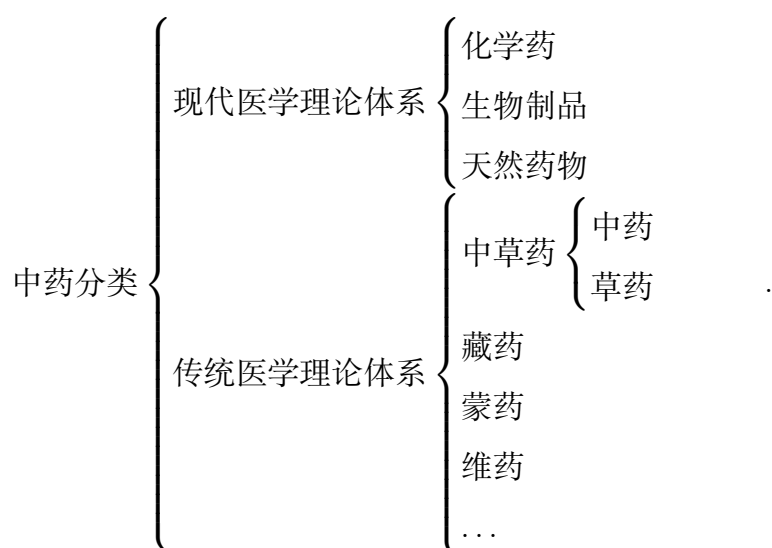
分为 16 部纲, 62 目, 参考书籍 800 余本

正名为纲，附释名为目，故命名为《本草纲目》

Example. 胎盘可入药

中药现代化：屠呦呦与青蒿素（由黄花蒿乙醚萃取而来）

Notation. 青蒿素可以杀疟虫的关键：过氧键



Definition. 中药：依据中医学理论和中医临床药物，应用于医疗保健的药物

Definition. 生药：来源于植物、动物和矿物的新鲜品或经过简单加工，直接用于医疗保健或作为医药用原料药的天然药物

表 2: 生药分类

植物生药	植物中制取	动物生药	动植物中制取	矿物生药
人参、洋地黄	淀粉、挥发油	水蛭	油脂、蜡	朱砂

Notation. 一些医用敷料、滤材以及具有杀虫作用的草也属于生药

Definition. 天然药物：在现代医学理论体系指导下，来自于天然植物、动物和矿物中的、非化学单体的药物（本质上为生药）

民族药用资源:

藏药: 2805 种

蒙药: 1340 种

壮药: 2076 种

维药: 1917 种

.....

Notation. 保护中药: 以保护求发展

就地保护、迁地保护结合

天然更生、人工培育结合

Notation. 中药资源创新:

1. 转基因植物生产活性物质 (转基因烟草、甘草等)

2. 细胞组织培养 (人参、三七、丹参等)

2.2 中药学

Definition. 中药学是研究中药的基本理论和各味中药的来源、性味、功效和应用方法的学科

Notation. 道地药材: 又称地道药材, 是指经过中医临床长期应用优选出来的产在特定领域, 疗效更好、质量更高, 具有较高知名度的药材, 如陈皮、四大怀药等

Notation. 四大怀药: 怀菊花、怀地黄、怀山药、怀牛膝

中药的采收

1. 植物药材的采收:

{	全草类: 生长、枝叶茂盛的花前期、刚开花时
	叶类: 开花蕾时
	花类: 开花时
	果实、种子类: 果实成熟后、将成熟时
	根茎类: 阴历二、八月
	树皮、根皮类: 清明至夏至期间剥皮

2. 动物药物的采收: 种类和部位不同, 采集事件不同

中草药贮存

Notation. 不科学保存可能出现的现象: 霉烂、虫蛀、变色、泛油等

中药的药性

Definition. 药性: 药物的性味和功能, 包含对机体的反应和对疾病的疗效, 包括四气、五味、升降沉浮、归经

表 3: 四气 (四性)

寒性	凉性	温性	热性
石膏、黄连、栀子		附子、干姜	
治疗热性病		治疗寒性病	
清热泻火、阴性		温里散寒、阳性	

辩证 {	气味、质地轻重 {	味属辛、甘; 气属温热, 阳性: 升浮
		味属苦、酸、咸; 气属寒凉, 阴性: 沉降
	受配伍的影响	
	受炮制的影响	

表 4: 五味 (药物作用的标志)

辛	甘	酸	苦	咸
发散、行气、行血	补益、和中	收敛、固涩	燥湿、泻降	软坚、泻下

表 5: 升浮沉降

升 (黄芪)	浮 (麻黄)	沉 (大黄)	降 (石决明)
发汗、升阳、散寒、催吐		降逆、清热、泻火、收敛	
阳性		阴性	

Definition. 归经: 药物对于机体某部分的选择作用
以脏腑、经络为基础

Notation. 寒性药物: 清肺热、心热、胃热 (清热)

炮制中药

炮制中药以中医基础理论位置的, 依据医疗、制剂和调剂的不同要求对原药材进行各种加工处理的总称

经过加工炮制后的中药称为**中药饮片**

Notation. 炮制中药的作用 (易考):

1. 降低、消除药物的毒性或副作用
2. 转变药物的功能
3. 增强疗效
4. 改变、增强药物作用的部位和倾向
5. 适应调剂制剂的需要
6. 保证药物纯度, 利于保存
7. 便于服用

Example. 马钱子中包含土的宁 (疗效好) 和马钱子碱 (有毒), 使用马钱子需要通过沙烫或油炙, 由于土的宁分解温度高达 286 摄氏度, 马钱子碱仅在 178 摄氏度分解, 因此可以去除毒性

Example. 麻黄：挥发油可治感冒，生物碱可治疗气管炎

通过使用蜂蜜炒制（蜜炙），可以使挥发油降低 $\frac{1}{2}$ ，生物碱含量不降，以此增强治疗气管炎的疗效

Example. 元胡：有效成分为生物碱，通过使用醋炒制，形成有机酸盐，提高提取率

Example. 黄柏树皮可入药，使用酒炙后治疗部位转变

Example. 石决明：为壳状，经煅烧、捣碎后质地疏松，药物易于溶出

Example. 动物类药物有腥味，通过酒炙可除去

中药配伍	{	单行：单味药
		相须：性能功效相类似的药物配合
		相使：一药为主另一药为辅
		相畏：药物的毒性或副作用可以被另一种药消除
		相杀：一种药能减轻另一种药的毒性
		相恶：在另一种药物下药效降低、消失
		相合：一种药使另一个药物毒性增强
		十八反：剧烈毒性
		十九畏：同上

2.3 生药学

Notation. 古代“生药”与“熟药”相对，均属中药

生药最早由德国提出 (pharmakognosie)，由日本翻译，1905 年由中国学者带回中国

生药分类:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{植物类} \left\{ \begin{array}{l} \text{全草} \\ \text{部分} \\ \text{渗出物} \end{array} \right. \\ \text{动物类 (同上)} \\ \text{矿物类} \end{array} \right. .$$

Notation. 生药发展分三个时期:

1. 有生药记载 (公元前 4000 ~ 4500 年) 到 19 世纪中叶: 研究医疗效用, 凭感官和实践经验

2. 近代商品生药学时期: 生药成为国际贸易的特殊商品, 研究内容为商品生药的来源 (生物、地理) 和鉴定商品生药的真伪、优劣, 研究手段主要为形态学、化学 (显微观察、定性定量方法), 标志为**吗啡的分离**

3. 20 世纪 60 年代至今 (现代生药学时期): 研究内容和研究手段增加, 形成了海洋生药学等新的学科

表 6: 近代生药提取物

年代	提取物	生药
1806	morphine	阿片
1816	emetine	吐根
1818	strychnine	番木鳖
1820	quinine,caffeine	金鸡纳树皮, 咖啡豆
1828	nicotnie	烟草
1829	atropine	颠茄根
1860	cocaine	古柯
1864	eserine	毒扁豆
1887	ephedrine	麻黄

生药学的发展方向:

{ 道地药材的研究、建立生产基地、制定生产标准
生药制剂科学研究
生药智能化
开发利用生药资源
细胞培养、细胞工程、基因工程利用

2.4 生药学研究内容和任务

准确识别、鉴定

大量同名异物、同物异名，掺假造假

同名：桂皮（肉桂/天竺桂的皮）

同物：三七

调查考证生药资源

未在古籍中记载而发现的新生药：长春新碱、紫杉醇、喜树碱

评价生药的品质，制定标准

生产规范化

执行 GAP 标准、实现生产规范化

Definition. 中药标准化: Traditional Chinese Medicines Standardization

包括中药材标准化（基础）、饮片标准化、中成药标准化

2.5 鉴定生药

基原鉴定

用分类学的方法把各种动植物来源鉴定清楚，确定学名和药用部位

Notation. 必须要用完整的标本

性状鉴定

利用看、摸、闻、尝等描述中药的性状

Example. 党参：皮松肉紧，似“狮子盘头”

松贝：如“怀中抱月”

海马：马头蛇尾瓦楞身

黄芪：菊花心

苍术：朱砂点

何首乌：云锦纹

显微鉴定

使用显微技术对细胞、组织进行观察

Notation. 组织鉴定：观察切片或磨片，适合于完整的药材或粉末特征相似的药材

粉末鉴定：观察粉末制片或解离片，观察分子及内涵物的特征，适合于破碎、粉末状的药材或中成药

理化鉴定

通过物理和化学的方法对生药所含成分的定性定量分析

Notation. 部分鉴定方法：

紫外分光光度法

红外分光光度法

高效液相色谱

气象色谱

荧光分析

质谱

DNA 分子鉴定

比较 DNA 的差异鉴别物种

Notation. 利用了:

{ 遗传稳定性
遗传多样性
化学稳定性

鉴定技术包含:

{ 杂交基础鉴定
聚合酶链式 PCR 分子标记
重复序列分子标记
mDNA 分子标记
DNA 序列分析

2.6 天然药物化学

Definition. 天然药物化学: 运用现代科学理论与方法研究天然药物化学成分的科学

研究内容: 天然药物中的化学成分 (活性成分/药效成分) 的结构特点、理化性质、提取分离方法、结构鉴定、合成途径

Example. 人参:

提取: 人参皂苷

结构鉴定: 人参皂苷类

结构鉴定 → 理化性质 → 提取分离方法

结构特点 → 生物合成路径

Notation. 苯丙素类: 一个苯环与三个直链连在一起形成单元 $C_6 - C_3$ 的化合物, 再分为苯丙酸类、香豆素类、本脂素类

Notation. 醌类: 通常由酚氧化而来, 分为: 苯醌、萘醌、菲醌、蒽醌等

Example. 苯醌: 辅酶类

萘醌: 胡桃醌

菲醌: 丹参醌 IIA

蒽醌: 大黄素

表 7: 天然药物化学成分的主要分类

化学结构	酸碱性	溶解性	有无活性	生物合成途径
$\left\{ \begin{array}{l} \text{苯丙素类} \\ \text{醌类} \\ \text{酮类} \\ \text{萜类} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{酸性} \\ \text{碱性} \\ \text{中性} \\ \text{两性} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{非极性} \\ \text{中等极性} \\ \text{极性} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{活性成分} \\ \text{无效成分} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{一次代谢} \\ \text{二次代谢} \end{array} \right.$

Notation. 黄酮类: 两个具有酚羟基的苯环通过中央三碳原子相互连接的化合物
 $C_6 - C_3 - C_6$

萜类: 甲戊二甲酸的衍生物且为 $(C_5H_x)_n$

甾体: 含环戊烷并多氢菲母核的化合物

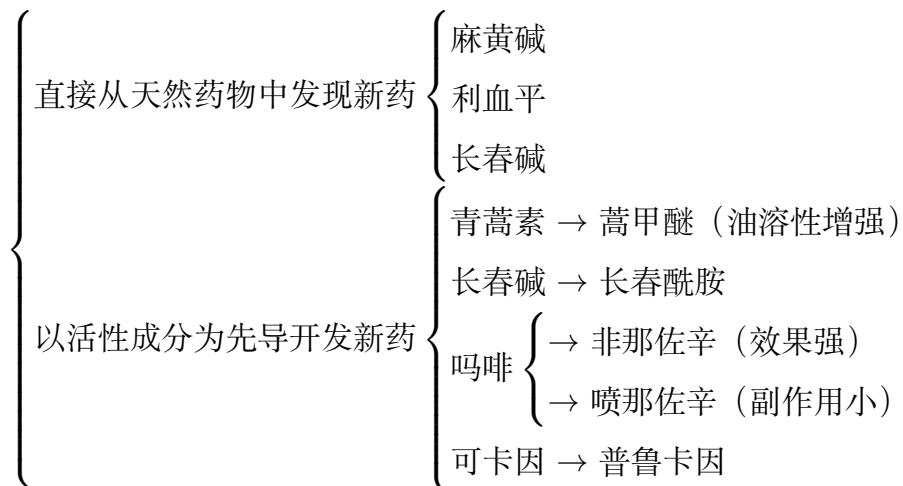
生物碱: 含氮原子, 多有复杂的环状结构、呈碱性, 可与酸成盐, 具有显著而特殊的生物活性

主要研究内容

1. 物理化学性质
2. 提取分离方法 (研发新药)
3. 结构鉴定 (IR、NMR、MR 等, 可以预测性质)
4. 生物合成途径 (仿生合成)

主要任务

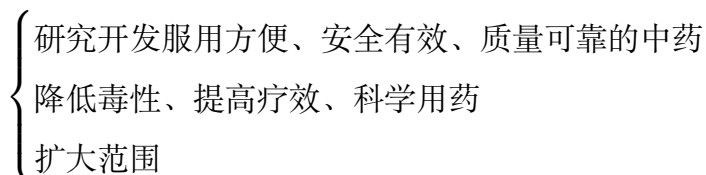
1. 研究开发创新药物:



Notation. 创新药物研究的一般过程:

原生物活性成分研究: 药效学筛选 → 粗分确定有效成分 → 分离追踪活性成分 → 确定活性单体结构 → 药理、毒理、临床评价 → 结构修饰
前体活性成分的研究

2. 推进中药现代化、使中药早日进入国际医药主流市场



Notation. 我国是最早进行天然药物化学研究的国家: 1575 年李挺著,《医学入门》, 五倍子 → 没食子酸

3. 天然产物的结构修饰

Example. 根皮苷 → 达格列净 → 列净类药物

作业: 中药的现代化-屠呦呦与青蒿素: 屠呦呦发现青蒿素及青蒿素药品的研制成功对整理发掘中药资源的启示

3 药物化学

3.1 基本定义、研究内容和任务

3.1.1 基本定义

Definition. 药物化学：关于药物发现、发展和确证，并在分子水平研究药物作用方式的一门学科

药物化学基于化学，涵盖生物学、医学和药学等学科

药物化学涉及的阶段：

1. 新药研究的发现阶段 (Discovery)
2. 新药研究的开发阶段 (Development)

Definition. 化学药物：已知确切结构的单一化合物

新药：新的化学实体 (New Chemical Entities, NCE)，指从前没有用于人体治疗并注定可用作处方药的产品

新分子实体 (New Molecular Entities, NME)：指具有某种生物活性的化学结构，由于活性不强、选择性低、吸收性差、毒性较大等特点不能直接药用，但可用对其进行改造优化修饰生产新的药物

药物研发基本流程：

药物发现阶段 → 临床前研究 → 临床研究 → 注册、营销

Definition. 靶点：药物的作用位置

$$\text{靶分子} \left\{ \begin{array}{l} \text{受体: 52\%} \\ \text{酶: 22\%} \\ \text{离子通道: 6\%} \\ \text{核酸: 3\%} \end{array} \right.$$

Definition. 受体 (Receptor) ↔ 配体 (Ligand)

受体：能与细胞外专一信号分子（配体）结合引起细胞反应的蛋白质

配体：在受体介导的内吞中，与细胞质膜受体蛋白结合，最后被吞入细胞的物质

Definition. 酶 (enzyme): 催化特定化学反应的蛋白质、RNA 或其复合体

酶抑制剂 (enzyme inhibitor): 特异性作用于酶的某些基团, 降低酶的活性或使酶完全丧失活性的物质

Notation. 酶能通过降低化学反应的活化能, 但不改变平衡点

酶的作用条件温和、专一性强、催化效率高

Definition. 抗原 (antigen): 一类能刺激机体免疫系统产生特异性免疫应答并能与相应免疫应答产物在体内外发生特异性结合的物质

抗体 (antibody): 机体由于抗原的刺激而产生的具有保护作用的蛋白质

Definition. 苗头化合物 (hit) 对特定靶标或作用环节具有初步活性的化合物

Notation. 苗头化合物的标准:

1. 与靶标的结合强度不低于 $10 \mu\text{mol/L}$
2. 有一定的水溶性, 溶解度不低于 $10 \mu\text{g/mL}$
3. 可穿越细胞膜
4. 细胞水平上显示生物活性
5. 无细胞毒性作用
6. 有化学稳定性
7. 可以制备获得
8. 具有知识产权的保护

Definition. 先导化合物 (lead compound): 具有一定的生物化学并可以进行修饰的化合物

Definition. 先导化合物优化 (optimization): 使化合物具有一系列药物特征的过程

Definition. 药物候选物 (drug candidate): 具有了药物的特征, 拟进行系统的临床前试验并进入临床研究的活性化合物

Notation. 药物候选物的特征:

1. 在动物上可以治疗某些人类疾病的适应症
2. 药物结合方式明确
3. 有合适的用药方式

4. 存在最大生物利用度
5. 分子可控、毒性耐受

Definition. 构效关系: 药物的化学结构与药理作用之间的特定关系, 是药物化学最基本的核心理论

3.1.2 研究内容

1. 基于生物学科研究揭示的潜在药物作用靶点, 参考内源性配体或已知活性物质的结构特征, 设计新的活性化合物分子
2. 化学药物的制备原理、合成路线及其稳定性
3. 研究化学药物和生物体相互作用的方式, 吸收、分布和代谢的规律和代谢产物
4. 研究化学药物的构效关系、构代关系、构毒关系
5. 寻找发现新药

Example. 立普妥 (Lipitor, atorvastatin calcium)

胆固醇的降低: 他汀类药物的合成

Notation. 血脂 (Blood-lipid): 血浆或血清中含的脂质, 以及与载脂蛋白所形成的各种可溶性脂蛋白

脂质包含胆固醇、胆固醇酯、甘油三酯和磷脂

Notation. 脂蛋白 (Lipoproteins): 含有乳糜颗粒、极低密度脂蛋白 VLDL、低密度脂蛋白 LDL、高密度脂蛋白 HDL

高浓度的胆固醇、低密度脂蛋白、载脂蛋白会促进动脉粥样硬化, 高密度脂蛋白、HDL-胆固醇或载脂蛋白 A 低于相应浓度也会导致相关疾病

Notation. 高血脂的标准: 血浆总胆固醇 $>5.7\text{mmol/L}$ 、甘油三酯 $>1.7\text{mmol/L}$
高脂血症是心脑血管病的主要病理基础

如何降低胆固醇含量: 抑制 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶的活性, 进而抑制胆固醇的合成

1973 年, Dr. Akira Endo 发现美伐他汀 (Mevastatin) 可以降低胆固醇 (第一个他汀类药物)

Notation. 美伐他汀从青霉菌中提取、有致癌效应

由美伐他汀所延伸的洛伐他汀活性更大、但毒性也更大

洛伐他汀：从红曲霉菌和土曲霉菌中提取

由洛伐他汀为前体，在体内代谢产生多种活性代谢物，再根据这些代谢物合成新的药物

Notation. 由某些活性化合物经过一次反应，得到的物质可能失去活性

人工合成他汀类化合物的需求：负责构效关系的基团保持不变

他汀类药物的构效关系：六元开环/闭环的一个基团

Notation. 辉瑞开发的阿伐他汀副作用最小，销售最好

他汀类药物的不良反应：

1. 肌毒性：与贝特类药物共用时更易导致横纹肌溶解
2. 会导致肝脏转氨酶升高

3.1.3 研究任务

1. 为有效利用现有化学药物提供理论基础
2. 为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺
3. 探索开发新药的途径和方法

Notation. 途径：

1. 意外发现
2. 筛选
3. 药物设计

设计的 4 个阶段：

1. 生物靶点的选择
2. 监测系统的确定
3. 先导化合物的发现
4. 先导化合物的优化

3.1.4 药化与其他学科的关系

药学同化学、生命科学同为药学各学科的基础

3.2 药物化学的历史和现状

3.2.1 历史

Notation. 药物化学的发展史是药物研究和开发的历史，是由粗到精、由盲目到自觉、由经验性的试验到科学合理的设计过程

{ 发现阶段：19 世纪末-20 世纪 30 年代
发展阶段：20 世纪 30 至 60 阶段 .

Notation. 发现阶段：

特征：从动植物中分离、纯化、测定

高光时刻：“神药”阿司匹林的合成

1884：合成氨基比林

1886：合成衍生物匹拉米洞

1886：发现苯胺、乙酰苯胺可镇痛

1887：合成衍生物非那西丁

去痛片/大白片：氨基比林 + 非那西丁 + 咖啡因 + 苯巴比妥

1856：提取古柯碱

1865：古柯碱水解得到爱康宁、苯甲酸、甲醇

1890：苯佐卡因合成，有局麻作用

1897：合成优卡因，麻醉效果比古柯碱好

1904：艾因霍恩合成普鲁卡因 <file:///home/thf/Papers/Others/Secure Hash Standard.pdf>

Notation. 发展阶段：

药物发展的黄金时期，与有机化学的理论和实验技术的发展密切相关

代表：

甾体激素类化合物 “四环素”