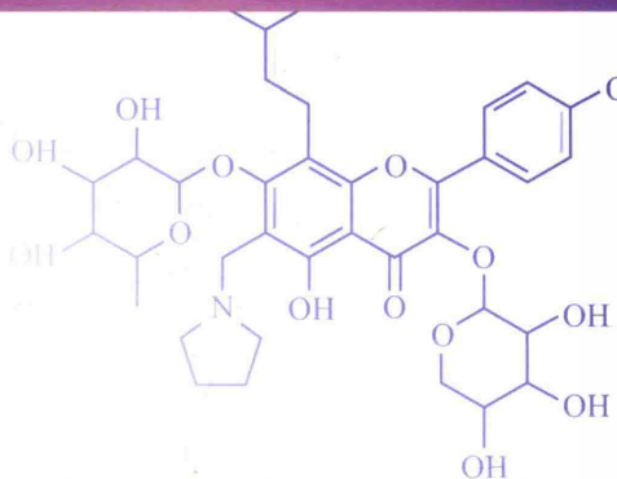


药物原理概论

INTRODUCTION TO DRUG PRINCIPLE

尹述凡 / 编著



四川大学出版社

药物原理概论

INTRODUCTION TO DRUG PRINCIPLE

尹述凡 / 编著



四川大学出版社

内容提要

本书从药物的研究、发现、生产、临床应用与分类管理等角度出发，特别结合了中药、中成药的应用，比较系统地阐述了药物发展与研究的现状、基本规律和原理。全书分上篇药物学基础知识、下篇药物学应用与实践，共 15 章，主要内容包括药物定义和起源、作用机制、影响药物发挥药效的因素、药物效应动力学、药物代谢动力学、药物制备工艺、质量控制、药物手性、新药设计与发现等药物学基础知识和实践，同时涉及有关化学药、中药、OTC 药物、保健品、绿色医药等重要概念，对药源性疾病、药物经济学等热点和焦点问题进行讨论，力求内容科学实际、深入浅出和通俗易懂。

本书可供从事药物研究、开发、生产、销售、应用以及教学等其他相关专业的人员阅读参考，也可作为非专业的普通读者作为了解药物概况的入门浏览用书。

Abstract

The book gives a systematic overview of the current status, basic rules and principles of drugs, with a starting point of its different aspects of research, discovery, production, clinical application and classification management, especially the application of traditional Chinese medicine. It consists of 15 chapters and is divided in two parts. The first part is the basic knowledge of pharmacology, and the second part, the application and practice of pharmacology. The main contents include the definition and origin of drugs, the mechanism of action, the factors affecting the drug efficacy, the pharmacokinetics, the preparation process, the quality control, the drug chirality, the design and discovery of new drugs. At the same time, it involves the discussion of the important concepts of western medicine, traditional Chinese medicine, OTC drugs, nutritional supplements, green medicine, drugs and addiction, as well as some hotly discussed issues and focus topics regarding of drug-induced diseases, medicine economics and so on.

The book can be used as a reference for those who are engaged in drug research, development, production, marketing, application, teaching, or other related professionals. It can also be used as an introductory book for non professional readers to learn and understand the general information of drugs.

序

药学和医学一样，既是一门比较特殊的专业学科，更是一项与亿万民众生命健康密切相关的事业。所以，能够运用比较通俗和浅显易懂的描述，通过易于接受或者主动参与的方式，来向非医药专业的学生，甚至普通民众介绍药学科学的历史和基础知识，宣传与推广其前沿成果及其应用，是一种非常有益的尝试，同时也能达到传播科学思想，普及科学方法，弘扬科学精神，以及普及社会教育的目的。

尹述凡教授在其大学公选课教案的基础上，结合自己多年来在药物学领域科研、教学和医药生产经营管理中的实践经验，以及指导研究生团队科研工作时，快速使非医药学背景的研究生了解和熟悉药物研究特点的教学体会，悉心编著了本书。通过对本书的阅读与学习，一方面可以速览药物学的概貌，了解其发展历程、研究方式、成果与前景，另一方面也可以启迪心智，拓宽视野。特别对于青年学生，可以开阔眼界，促进潜在能力和个性特长的挖掘与发展。当然，对于那些有志于了解或者研究药物及其课题的人员，这也是一本值得推荐的参考书籍。

窦后松

2018年5月

于四川大学华西校区

前 言

在物换星移的历史长河中，药物伴随着人类进步的征程，已经成为人类生存、繁衍、战胜疾病和保障生命健康的重要手段，并且发挥着无可替代的作用，包括不断探索生命的质量与意识的极限。当然，药物也不是万能的，不能包治百病，甚至在很多情形下，我们还无法用清晰和透彻的科学原理解释它们的作用机理。因此，我们需要理性地、客观地看待药物，科学地对待它、研究它。药物就是一类特殊的商品，药物的世界也是一个特殊的世界，同时这个世界也在不断地变化着、发展着，因此，人类对药物的认知是一个渐进的过程，而且这个过程或许永远不会停歇。在这个过程中，闪耀着无数科学思想的火花，折射了历史变迁、人文精神及社会万象，它们都可以带给我们一些有益的启迪。

本书是在为大学本科生公选课教学备案的基础上整理集成的，其目的是让读者，特别是非医药专业学生，能在较短的时间里，通过对本课程的学习，对药物以及药物学科所涉及的各个方面，诸如研究、开发、生产和临床应用等，有一个简明而较为全面的了解。同时，由于社会进步和经济增长以及随即带来的环保、资源、人口总量、老龄化程度加快以及可持续发展等问题，人们对健康、医疗和药物的关注也会越来越密切。因此，作者在写作中尽可能地采用通俗易懂的语言描述，尽量避开过于专业化的术语，删繁就简，希望可以达到既能深入阐述药物研究的发展，又能以科普的方式对药物原理进行诠释的目的。

编 者

2018 年 3 月

目 录

第一章 药物的定义和起源	(1)
第一节 什么是药物	(1)
第二节 药物的起源与发展	(5)
第三节 药物的起名	(18)
第四节 药物是如何分类的	(23)
第二章 药物发现	(29)
第一节 经验与偶然发现	(29)
第二节 药理模型及其筛选	(30)
第三节 天然产物中的分离与提取	(32)
第四节 合理设计与定向合成	(33)
第五节 利用毒副作用的途径	(42)
第六节 基于代谢途径的发现	(45)
第七节 手性药物的开发	(47)
第八节 中药活性成分的结构修饰与改造	(48)
第三章 阿司匹林：一个还算完整的精彩故事	(54)
第一节 植物提取物的有效成分：药物的来源之一	(54)
第二节 对社会历史、政治和文化的渗透	(56)
第三节 药物分子结构改造的必要性	(58)
第四节 工业化生产的意义	(60)
第五节 药物的另一面：副作用与不良反应	(66)
第六节 相克：药物之间的相互作用之一	(70)
第七节 合理搭配：复方药物的优势	(71)
第八节 临床应用的范围被不断改写	(72)
第九节 非处方药：或是药物滥用的捷径	(74)
第十节 阿司匹林长盛不衰的原因	(75)
第四章 药物的作用机理	(77)
第一节 药物小分子和生物大机体	(77)
第二节 药物是如何发挥作用的	(78)

第三节 药物作用的机理各不相同	(84)
第四节 为什么有不同的给药途径	(91)
第五节 什么是药物的安全性和有效性	(94)
第五章 影响药物发挥药效的因素	(101)
第一节 来自药物自身的原因	(101)
第二节 患者的机体状态	(108)
第三节 使用药物的方法与环境	(112)
第四节 药物之间、药物与食品之间的相互作用	(120)
第六章 机体对药物的“反”作用	(127)
第一节 基本概念及其应用	(127)
第二节 药物进入细胞的跨膜转运	(130)
第三节 什么是药物的吸收	(141)
第四节 体内药物是如何分布的	(143)
第五节 药物在体内的消除	(145)
第七章 什么是手性药物	(151)
第一节 历史上的海豹儿事件	(151)
第二节 立体化学和手性	(153)
第三节 药物的对映异构体	(166)
第四节 获得手性药物的途径	(172)
第八章 药物设计：新药发明的一种途径	(179)
第一节 药物的分子结构是决定药效的根据	(179)
第二节 药物的构效关系	(183)
第三节 药物作用的靶标或受体	(193)
第四节 新药：从概念到上市	(209)
第五节 GLP、GCP、R&D 和新药研究的法规	(211)
第六节 仿制药与原研药	(214)
第九章 药物是怎样生产出来的	(218)
第一节 药品生产的一般工艺流程	(218)
第二节 产品最后的终点检验有什么缺陷	(222)
第三节 GMP 的概念与实践	(224)
第四节 生产计划考虑的原材料因素与 GAP	(229)
第五节 药品的质量标准与参数	(231)
第六节 药品的商业环节与 GSP	(233)
第十章 药物能引起哪些常见的疾病	(237)
第一节 什么是药物引起的疾病	(237)
第二节 引起药源性疾病的主要因素	(238)

第三节	有哪些常见的药源性疾病·····	(241)
第四节	DIDs 的类型及其诊断方法·····	(243)
第五节	如何避免或减轻药源性疾病的影响·····	(246)
第十一章	药物没有神话·····	(253)
第一节	没有包治百病的神药·····	(253)
第二节	药物不会对每个人都有效·····	(255)
第三节	药物和长生不老·····	(258)
第四节	让人变得“聪明”的药物·····	(268)
第五节	药物不能打广告·····	(271)
第六节	药物、保健食品和营养补充剂·····	(273)
第十二章	药品与毒品的距离·····	(277)
第一节	药品与毒品的距离·····	(277)
第二节	药物的滥用与分级管理·····	(278)
第三节	药物的成瘾性及其机制·····	(284)
第四节	脱毒与药物拮抗剂·····	(286)
第五节	什么是高警示药品·····	(290)
第六节	易制毒化学品的管制·····	(291)
第七节	哪些药品需要实行特殊管理·····	(292)
第十三章	西药和中药：谁能胜出·····	(296)
第一节	西药中药，各有千秋·····	(296)
第二节	化学药：化学合成能够不加控制吗·····	(297)
第三节	研究中药有效活性成分的意义·····	(299)
第四节	神衰果素：中药神经药理成分的改造实例·····	(302)
第十四章	绿色是药物的本色·····	(306)
第一节	寂静的春天·····	(306)
第二节	E 因子和具有污染性的产业·····	(311)
第三节	未见文献报道的陌生来客·····	(313)
第四节	从出生到死亡·····	(315)
第五节	绿色医药的使命·····	(318)
第十五章	药物也要“算账”：药物经济学·····	(322)
第一节	药物经济学的概念和发源·····	(322)
第二节	药物经济学的基本方法与步骤·····	(324)
第三节	药物经济学中的成本·····	(328)
第四节	宏观和微观的角度：如何测算·····	(331)
第五节	药价，还是药价：不是结语的结语·····	(336)
参考文献	·····	(338)

第一章 药物的定义和起源

第一节 什么是药物

什么是药物？你熟悉药物吗？

其实，不管你是否知道或者熟悉药物，药物这个特殊的产物，都构成了一个特殊的世界，不管是过去、现在还是将来，一直都在影响着我们的生活。什么是药物，什么可以用作药物呢？通俗地理解，药物就是能治疗疾病的物质。显然，这还不够准确，如果追溯历史，那答案就更是五花八门，莫衷一是，当然就更不怎么靠谱。

先来看几个例子，或许会颠覆你对药物的惯常概念。

临床上有一种病原体引起的感染叫作艰难梭菌感染（CDI），是一种世界性疾病，临床表现为腹泻、肠梗阻及中毒性巨结肠症状等，属于复发率较高的一种难治性疾病。艰难梭菌（*Clostridium difficile*），也称难辨梭菌或者难辨梭状芽胞杆菌（*C. Diff*），是一种革兰阳性菌，也是一种厌氧性细菌，一般寄生在人的肠道内。据称，该菌最早发现于1935年，1977年发现其与在临床长期过度使用某些抗生素（如氨苄青霉素、头孢霉素和氯林可霉素）等有关；也有报道认为，质子泵抑制剂（PPI）可能是引起艰难梭菌致病的一种独立危险因素^[1]，从而引发伪膜性肠炎（PMC）、抗生素性腹泻（ADD）与肾盂肾炎、脑膜炎、腹腔和阴道感染、菌血症与气性坏疽等多种疾病。艰难梭菌是一种顽固的难以控制的“超级病菌”，其相关性腹泻（CDAD）传播途径主要为接触性传播，一般经过数日或数周的潜伏期后暴发，住院患者尤其容易感染。曾有研究结果发现，未带菌入院患者在住院期间感染艰难梭菌的概率竟达到21%以上。国外疾控中心认为，虽然感染可以得到控制甚至治愈，但细菌留下的毒素仍可能严重破坏肠道，临床一般只能用手术切除坏死部分。而且这类感染性疾病的发病率在2000年到2010年已经翻倍。如果没有有效的治疗，大量患者通常会在感染后一个月内丧命。最新报道显示，全美每年有45万人被感染，其中至少有2.9万人死亡，每年为此耗费的治疗费用达到32亿美元^[2]。艰难梭菌的产毒株有两种，即A（Tcd A）和B（Tcd B），共同的致病机制主要是通过单葡萄糖基化反应，与苏氨酸残基作用，灭活鸟苷三磷酸酶等作用，在肠道引起细胞坏死、组织损伤，从而导致腹泻及结肠炎等发生^[3]。

虽然临床上采用了甲硝唑（metronidazole）、万古霉素（vancomycin）等其他非 β -内酰胺类抗生素进行治疗，不过效果并不理想。特别是随着疗程变长，效果明显减退。而且

一旦出现耐药性 (drug resistance), 即便增大用药剂量, 效果也不明显。不过有一种你可能想象不到的方法正在临床上使用, 即所谓的“粪移植” (fecal microbiota transplantation, FMT), 那是使用人的粪便重建肠道菌群来治疗疾病的方法。国外对粪移植最早的研究论文发表在 1958 年, 将健康人的粪便通过灌肠、结肠镜等途径给患者使用^[4]。临床上可将冰冻大便做成 1.6 克左右的胶囊制剂供患者口服, 囊壳采用肠溶材料, 因此内容物不会在胃内崩解溶出。已经证实, 服用这种大便胶囊能够达到灌肠治疗艰难梭菌感染的等同效果。8 周内, 20 名患者中有 18 名服用 30 或 60 粒大便胶囊后腹泻完全缓解, 取得了显著的疗效。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 也发布了一项公示^[5], 认为人类粪便可以作为一种药物使用。不过要求临床在采用这个方法前, 必须提出新药研究使用申请, 要按照药物研究的规定程序进行使用, 以确保用药的安全性。对此, FDA 解释说, 监管、标准化和商业化的鼓励政策都是为了让粪移植更加安全。据悉, 2012 年首项多中心研究表明 FMT 对复发性难辨梭菌感染 (RCDI) 患者的治愈率高达 98%; 2013 年的一项随机对照临床试验表明 FMT 治疗 RCDI 的疗效明显优于抗生素组; 对重型 CDI, 84% 的患者在首次接受 FMT 后症状能获得缓解, 且 90 天内无复发。即便复发, 92% 的患者再次接受 FMT 治疗后仍可获得治愈^[6]。临床上认为人类肠菌群是一种虚拟器官 (virtual organ), 细菌代谢所产生的生物活性物质和免疫系统存在密切的联系。粪移植方法的临床和基础研究的有效性, 已经说明了粪便 (所含的肠菌群) 这类药物对宿主生理功能会产生重要的有益影响。

话说回来, 这种人的粪便胶囊, 已经颠覆了既往的哪怕是 FDA 对药物描述的精准概念。根据 FDA 的定义, 药物应该是指临床上用于疾病诊断、治愈、缓解、治疗和预防的物质 (articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease), 这个定义的背后应该包括制备稳定、质量可控且成分明确等一系列严格的规范和项下要求。而大便胶囊则不太可能有可控、稳定的制备条件, 还是没有明确成分的混合型物质, 但其在临床上的有效使用, 充分体现了一种以医学应用与实践为准绳的务实精神。由于粪便具有多样性, 不同的人肠道中有不同类型、不同比例的细菌种群和代谢物质等, 所以, 也不可能采用规范药物那样严格的标准对待大便胶囊。为了防止个性化处理粪便带来的不可控风险, 临床上也探索了粪便的质量监控方法。例如, 通过十多项血液和大便指标来检测粪便提供者是否携带传染性疾病, 同时还要排除其他慢性疾病 (如代谢综合征、自身免疫性疾病和消化道疾病等)。采集的样品要经过离心、过滤等一系列除杂过程, 并需要符合长期冷冻保存的条件, 这样才能尽可能保证给临床提供一种准标准化的治疗药物。

从上述例子来看, 药物这个概念也是在发展和变化中的一个动态的概念。

当然, 回溯祖国医学的发展历史, 时至今日, 粪便作为药物已不新鲜, 也确实有不少动物的粪便早已成为治病的药物。由于这些粪便具有一定的医疗价值, 考虑到人文因素, 其在作为药物时还有一些别称。比如把蝙蝠的粪便叫“夜明砂”, 鸽子的粪便叫“左盘龙”, 人尿垢叫“白秋霜”。有种鼯鼠 (寒号虫) 的干燥粪便被称为“五灵脂”, 中医认为其味甘、性温, 入肝经, 有通利血脉、活血散瘀、消肿止痛的功效, 主治血滞、经闭、腹痛, 至今仍是临床一线的镇痛中成药五灵止痛胶囊中的主要有效组分。家蚕的干燥粪便名

“蚕砂”，中医认为其味甘、辛，性温，入肝、脾、胃经，有燥湿、祛风、和胃化浊和活血止痛的功效，常用于风湿痹痛、头风、头痛、皮肤瘙痒、风疹、烂弦风眼。国内一些地方山区出产的传统“虫茶”，其实是一种叫作化香夜蛾幼虫排出的粪便，内含单宁及多种维生素和微量元素，能助消化、止腹泻，对于牙龈出血、痔出血也有一定疗效。此外，野兔的干燥粪便称为“望月砂”，野猪粪便经密闭煅烧炭化后，称为“黑冰片”，干牛粪还有“百草灵”的称号。有没有使用人的粪便呢？《本草纲目》（公元1518—1593年，李时珍著）中的“人部”也写尽了人体可入药的组织器官及分泌物，如头发、头垢、耳屎、膝头垢、爪甲、牙齿、人尿、乳汁、经水、人血、精液、脐带和人胆等，就还真有粪便。如“人中黄”及其制备工艺，就是使用人的粪便，具有清热凉血、泻火解毒的功效。有没有疗效，暂不在此讨论，限于时代，当时没有理化科技手段与技术的支撑，可能难度会更大。

另外一个例子，可能也是一个突破传统药物概念与范畴的发现。据称，这种药物服用后，可以提升人的公义之心，增强其道德感，让人更富有“同情心”，这种药物就是托卡朋（Tolcapone，图1-1）。其分子结构相当简单，分子量也小，其作用机制主要是通过延迟神经递质多巴胺在脑前额叶皮层里的生物转化（即延迟代谢时间），从而维持或者持续延长多巴胺在这个部位的生物效应，而这个重要的部位或区域已经被证实与人脑调节复杂的思想

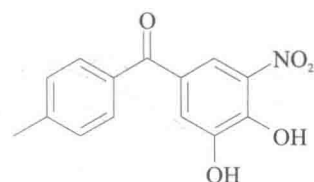


图 1-1 托卡朋

和控制或克制情绪的功能密切相关。实验结果显示，通过调整或改变这一区域神经递质的化学平衡，该药物可以促使人们更加公平正义地分配包括金钱财物在内的社会资源。

由35名志愿者参与了一个双盲对照试验^[7]（以后章节会讨论），证实了通过改变人脑中特定的神经化学递质与传播途径，将影响受试者（可能也存在某种固定的个性因素）的公平意识，也进一步解释了人脑中社会道德观念与药物分子或递质在生物学上的联系。当然，从药物的传统定义或概念来看，这已经远远超出或者“跨界”了。不过，托卡朋在临床上通常还是以口服制剂100mg/s的规格，作为一种治疗原发性帕金森病的辅助用药。

再看一个安慰剂（placebo）的例子。安慰剂通常被认为是一种“模拟药物”。虽然在临床上争议很大，特别是近现代医学出于伦理道德的角度以及尽早治疗等临床观念，认为使用安慰剂是不太妥当的做法，但在临床也确实使用过，现在也仍在部分药物的临床试验中作为对照药物使用。相关研究的结果表明，安慰剂效应并非纯粹出于心理作用，尽管患者期待或者暗示药物起作用的心理也会相应引发生理上的部分条件反射，在某些镇痛的实验中，安慰剂也的确能促使大脑分泌缓解疼痛的化学递质^[8]。

安慰剂在外观形态上相同于试验药物或者对照药物，其物理特性如形状、大小、颜色、剂型、重量、味道和气味都要尽可能相同，甚至连外盒包装、内装规格以及大小尺寸都一样，但不含有任何有效成分。一般是由无活性成分的糖类、糊精或淀粉组成的与试验药物形态一致的固体制剂，也包括空白溶媒或生理盐水（0.9%氯化钠溶液）组成的口服液、注射剂或其他剂型。安慰剂也曾单独使用于某些特殊情况，如没有必要进行药物治疗又需要缓解患者的不稳定情绪时。那么，是不是可以说，安慰剂就是一种“假药”，或者说就是一种无药理活性的伪药剂。

安慰剂效应 (placebo effect) 除了指使用安慰剂后的有效性之外, 也泛指在接受未被证明有效的治疗方法后出现的部分症状改善。可以脱离药物单独使用, 也可以在任何治疗过程中配合使用, 包括在药物治疗、手术和心理治疗等多种过程中。Placebo 源于拉丁文, 原意是 I shall please, 可理解为“我会愉快”。据说最早将安慰剂引入医学实践的是英国人卡伦 (Cullen), 其将 Placebo 定义为无特定疗效的方法或药物。但安慰剂进入现代医学临床, 通常认为获益于美国人比奇 (H. K. Beecher), 第二次世界大战时期, 比奇是一名麻醉师。据说在一次战斗中, 由于镇痛剂已经用完, 当伤员忍不住伤痛时, 护士只能使用普通的等渗盐水, 并告诉伤员现在给他注射的正是一种强效镇痛剂。不过注射后, 部分伤员居然真的感觉疼痛止住了。这给现场的比奇留下了很深的印象。此后, 比奇开展了一系列新的测试实验, 用以检验安慰剂的疗效。1955 年, 他发表了《强大的安慰剂》^[9]一文, 文中总结了数十个常规药物与安慰剂的临床实验结果。后来, 安慰剂逐渐为临床所接受。不过, 由于争议很大, 作为治疗方式, 临床上已经基本上不再使用了。但在进行新药临床试验时, 特别是双盲、多中心试验中所使用的所谓的空白对照 (制剂), 本身也算是一种安慰剂。

此外, 我们还要介绍另一种药物, 这就是灸法 (moxibustion) 所用的药物, 目前国内这种疗法应用得是很普遍的。中医认为, 人体大概有 361 个穴位 (acupuncture point), 灸法治疗就是采用预制好的灸柱或艾草在人体体表的特定部位 (即穴位) 上进行烧灼、熏熨, 利用这种燃烧产生的热对穴位的刺激, 来达到预防或治疗疾病的目的。灸法所用中药材以艾草较多, 故又称艾灸。最新中国药典收藏的这种药物, 也按国药准字号管理, 是标准的药物范畴, 还是很有意思的。

实际上, 艾灸采用特殊的给药方式, 主要通过对穴位进行温热刺激发挥治疗效果, 选择艾叶可能是由于艾叶容易燃烧又持续不熄, 气味芬芳, 以及易于加工储存等特点。给药方式为“直射灸法”, 以局部皮肤“红晕”为度, 这或者也是现代西方医学不太能够理解的地方。如此分析, 可能所有复方里面数十味药材的意义就似乎不那么重要了。因为按理化原理, 燃烧过程中应有数百度的高温, 几乎有效活性成分都可能会被破坏、被碳化, 少量芳香油或其他挥发性成分或多或少会经此途径在机体表面发生渗透, 这或许仍需要实验验证, 但这也是药物。

讨论到这里, 谈及什么是药物, 从不同角度来理解, 或许结论截然不同。比如患者、患者亲属、医生等, 可能都会有不一样的看法。更不用说在历史漫长的演变过程中, 从不同的社会及其经济形态, 不同的种族, 不同的信仰, 甚至不同的目的等出发进行探讨, 林林总总, 无法统一标准答案。这倒也不奇怪, 因为药物及其应用, 本身就是一种实践或者实用的概念。药物只是手段, 能治病才是目的。尤其对于民众而言, 大可不必拘泥于严谨的定义。当然, 对于药物行业及其管理部门来说, 就不一样了, 毕竟关乎生命健康。最新版《中国药典》(2015 版) 对药物下的定义: “药物指能影响机体生理、生化和病理过程, 用以预防、诊断、治疗疾病和计划生育的化学物质。”而《中华人民共和国药品管理法》又是这样表述的: “药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病, 有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质, 包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药

品等。”

事实上，药物对于我们每一个人而言，都是再熟悉不过的了，药物早已深深地渗透到我们的生活中。随便举几个药物的名字，都可谓妇孺皆知，如阿司匹林（aspirin）片、阿莫西林（amoxicillin）胶囊、止咳糖浆和板蓝根颗粒等。因此，我们会在第三章专门以阿司匹林的经典故事来以管窥豹，看看一个药物自身应该具备什么样的特质，如何对社会生活方方面面产生影响。

第二节 药物的起源与发展

说到药物的起源或发端，实际上就是去追溯药物发展的历史，这一过程会带给我们很多的启示，以及很多值得总结的经验与教训。几乎对所有学科而言，这都是有益的，药物学也不例外。人类最初是怎么知道使用药物的？药物这个概念又是如何形成的？或许已经说不清楚了。对药物发展史这一课题，长期以来，虽然大的阶段划分或者里程碑式的时期，中外的观点尚未达成统一。但还是可以大致划分成三个时期，即草药、神和巫术比较盛行的蒙昧时期或称草本时期；经验缺乏但发展迅猛的近代时期；发现、设计与开发药物途径多样化的现代时期。特别是现代，由于植物药、化学药、生物药、疫苗药物以及基因工程药物等多样化多组分共存的特点，而且大多数小分子合成药物至今仍然在临床上广泛使用，所以，还是将其包容在现代时期里。我们试着综合一下，结合一般的共识，力求简明扼要对药物的起源与发展做一番回顾。

一、蒙昧时期（草本时期）

蒙昧时期草药、神和巫术等比较盛行。

中外对于药物发端与起源等问题，认识比较相似，即认为药物的发明和使用，基本上都起源于神或者巫术。中国自古以来就有“神农尝百草”，传说这位有名的神农氏，就是中华民族的祖先炎帝。古籍《淮南子·修务训》记载，其“尝百草之滋味”，并教导民众尝药材识药性，被尊为药祖；《史记·补三皇本纪》也说“神农氏……始尝百草，始有医药”。也有说药物起源与巫术相关，主要根据众多古史名籍中的记录，如《说文解字》《山海经》等，都记载了诸如巫彭、巫始等巫医的事迹。时间上，就算药物使用始于中国原始社会末期的神农氏时代，距今至少也有六七千年了，也有说在公元前 27 世纪左右，原始人类就开始使用药物了。西方有关药物使用的记载也大都与宗教和古代神话相关，其推崇上帝不仅创造了人，也教会了人类使用药物，传说古希腊的太阳神阿波罗（Apollon），也是一位法力无边的医药之神。显然，这类神话传说或许是原始人类在这个时期，把所有的不可知、不可解释的现象，归结于那些超自然的神力的结果。其实这些神力或许很多都来源于原始人类丰富的想象力。

如同一部人类发展史，谈到药物的历史，也可以从古中国、古埃及、古希腊、古罗马、古印度等国家的药物文献进行研究。其国外比较著名的有《汉穆拉比法典》（The

Code of Hammurabi)、《埃伯斯纸草书》(Le papyrus Ebers)和《阿育吠陀》(Ayurveda)等;中国的文献则包括《黄帝内经》《神农本草经》《伤寒杂病论》《金匱要略》《雷公炮炙论》《本草经集注》《千金要方》和《本草纲目》等,这些文献既有历史研究价值,也有医学参考价值。从人物进行研究则有希波克拉底(Hippocrates)、底奥斯考里德(Dioscoriaes)、张仲景、华佗、孙思邈和李时珍等在医药方面做出卓越贡献的人物。

实际上,药物的起源、应用和发展,包括“药物”本身的概念也都是动态的,是随着人类社会的发展而发展的,是在人类了解、适应和征服自然的漫长过程中逐步形成的,是在人类的无数次生产实践活动中积累起来的。一般认为,推动整个世界文明发展的主题之一是如何扩大食物来源及如何能更健康长寿,这可以贴切地诠释这个时期社会进步的本质。具有上述功效的植物药物的发现与应用,主要依赖于当时人类在生存活动中的偶然发现和长期观察,即便在今天的药物化学研究活动中,二者仍然是被普遍应用的。所以,最初药物使用是和大自然中的草木相关的,古代欧洲称药物为“Drug”,就是指“干燥草木”;中国的“藥”字,从“艸”从“乐”,意为解除疾病,恢复快乐。那时候,大都是将植物提取物作为药用,虽然其中的许多种类在今天看来可能仅仅是安慰剂而已,但是,其中的部分产品还是确有一定疗效的。在各地文化中,药物的使用几乎都伴随一些宗教色彩和巫术的成分,并借此来强调这种药物的神奇疗效和施用者的神力。

不可否认,草药处方很多都是由一些民间医生甚至所谓巫师发现或者发明的,他们对不同的植物以及同种植物的不同部位进行鉴别和分离,从而找到其中具有药用价值的部分。比如说,枸杞具有滋肾、润肺、补肝、明目等作用,是一味临床应用广泛的补药,而枸杞的地下根皮则有凉血除蒸、清肺降火等疗效,主要用于虚劳潮热盗汗、肺热喘咳以及高血压、糖尿病等。通常,在炮制过程中,天然植物的加工大多通过切断、碾碎、浸泡和蒸煮等手段,这种粗糙的提取过程得到的基本上是很多结构和性质都截然不同的化学成分的混合物,而真正有疗效的,可能只是其中的一种或者若干种。事实上,有些古代的药方不过是普通的汤剂,或许并没有什么实际疗效,不过,当中还是有许多今天临床上发挥重要作用的药物,虽然这些汤药的药理作用至今也未能得到确证,但是并不影响它们的应用与推广。例如,来源于植物罂粟中的鸦片,文献记载,公元前1500年古埃及便开始使用了,可以说是世界上最古老的药物之一,过去在欧洲和亚洲,往往被用于镇痛和作为麻醉剂使用。据悉在南美,当地人在身体感到疲惫时,常咀嚼灌木古柯的叶子,因为这种叶子可以增加人的耐力和抵御饥饿。现在从古柯叶中分离出来的可卡因被用作中枢神经兴奋剂。金鸡纳树皮的故事,几乎也是行业中流传最广的植物药应用的经典实例之一,多年来其中提取的金鸡纳碱(奎宁)一直被用来治疗高烧和疟疾等疾病。吐根的根茎被用作催吐药,后来也证实,其催吐成分是一种生物碱,即吐根碱,可以用来治疗痢疾和高热。在古代,药剂的配制和服用方法往往都是由一些巫医、采药人或巫师等谨慎地保护起来的,只有在他们认为合适的时候,才会传给他们的继承人。据说这些“医生”们为了凸显他们的神威,经常在给患者服用药物时,刻意增加一些带有神秘色彩的宗教仪式等,甚至同时燃烧一些有致幻作用的植物,使其在常人看来更加神秘。也正是这一原因,使得这些人成了普通人眼中威力无穷、无所不能的“神人”,这些宗教活动在当时也是被公认的不容忽视的一部分。

二、近代时期

公元 1600—1935 年，时光之轮转入了经验虽然缺乏但发展较迅猛的近代时期。有关近代、现代的历史分期，似乎并没有严格意义年代上的界定。各种分期的观点与主张，从不同的研究角度出发，各有其道理。我们则趋向于把这段时期作为药物史的一个特殊阶段，因为这段时期，也算得上整个人类发展中最有成就的时期之一。在这个时期里，近代化学、物理、生物和医学等学科迅猛发展，极大地推动了药物学的快速发展，一直影响今天的医学和药学，为现代医药学的成长和建设奠定了坚实的基础。

这段时期，兴起于意大利的文艺复兴运动（14 世纪至 16 世纪），开启了人类历史崭新的一幕，为人类带来了一场前所未有的文化革命与科技革命，而且成就斐然。例如，波义耳（Boyle）的元素学、华伦海特（Fahrenheit）的实用温度计、琴那（Jenner）的牛痘预防天花、科赫（Koch）等的病原细菌学、巴斯德（Pasteur）的免疫学以及著名的巴氏灭菌法等。普利斯特里（Priestley）、李比希（Liebig）和席勒（Schiele）等大量科学家投身医学和药物学的研究中，都取得了极其丰富的实践经验和成果。这些革命性的科技成果对推动药物学进步的作用是巨大的，也可以说其构建了近现代药物发展的基石。此外，我们还要特别地提到化学合成或有机合成这项里程碑式的革命性技术，以及其对药物发展的特殊贡献。

什么是有机合成或者药物合成？通俗地讲，就是利用某种化合物（原料）分子所具备的化学性质，与另一种或几种化合物或者自身分子，经过一步或者多步化学反应，去制备我们预期的产物或者药物的技术过程。

一般认为，有机合成的历史始于 1828 年，德国人乌勒（Wohle）在其实验室用无机化合物氰酸铵（ammonium azanide）成功制备有机化合物尿素（carbamide）的实验。这个实验的结果直接推翻了所谓“自生力”或“生命力”理论，打破了无机物与有机物的界限，并且揭示出“理论上在实验室里可以合成出所有的有机物”这样的真理。1856 年，英国人帕金（Perkin）合成了第一种人工合成染料木槿紫（mauvein，又叫苯胺紫，图 1-2），普遍认为，这是工业有机合成产业的开端，也是又一个具有里程碑意义的事件。

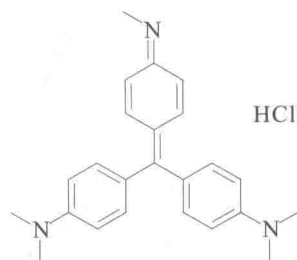


图 1-2 木槿紫

随着煤焦油产业的快速发展，大量的有效药物相继问世，如乙醚、氯仿和苯酚等，还有硝酸甘油、乙酰氨基酚、非拉西丁和阿司匹林等药物。在这个时期里，还有一位具有突出影响力的科学人物，那就是保罗·埃利希（Paul Ehrlich）。他首先发明了化学疗法，即化学治疗。他认为可以使一个有毒物质的毒性具有选择性，使之只作用于病原微生物而不作用于正常人体，最终将其用于治疗疾病。1907 年，保罗通过对含砷杀虫剂的结构研究，发现了毒性更低，可用于治疗梅毒等感染的药物砷凡钠明（neoarsphenamine，图 1-3），并因此获得了 1908 年的诺贝尔医学或生理学奖。自此，人们意识到，药物的作用目标应该是某些特定的细胞，化学治疗的原则应该具有选择性，即一些药物通过化学设计，选择

性地只与某些病原微生物作用。从此，药物的选择性毒性或选择性活性原理被作为药物设计的基本原则之一，也一直是药物化学研究的主流课题。但在当时，药物选择性研究还达不到今天的高水平，毒物与药物之间的区别通常很小。药物发挥毒副作用还是治疗作用通常取决于它的使用剂量。当然，这种通过控制剂量来达到治疗疾病的方式，即便是在今天，也是被普遍认同的。

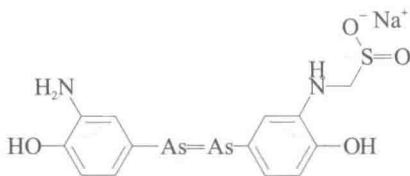


图 1-3 肿凡钠明

巴比妥类这种以丙二酰脲经典环状结构为特征的药物和局部麻醉药物也是在 20 世纪初研制出来的。如图 1-4 所示，苯巴比妥 (phenobarbital)、异戊巴比妥 (amobarbital) 等作为催眠或镇静药，在临床上一直使用到 20 世纪 50 年代。局部麻醉药是在发现了可卡因 (cocaine) 的局部麻醉作用后，在对其结构简化的类似物研究过程中发展起来的，其中普鲁卡因 (procaine) 是这类局麻药中最重要的一个药物，它作为牙科手术的局麻药应用了近 60 年。这类药物的成功研制，也逐渐确立了药物化学研究中的一个重要的研究方法，即复杂的天然产物的结构简化法。

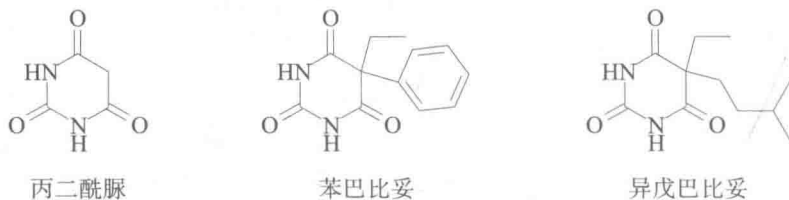


图 1-4 丙二酰脲、苯巴比妥和异戊巴比妥

其实早在 19 世纪，随着化学这门自然科学的诞生，化学家们就已经发明了很多的实用方法，用以从复杂的混合物中分离和纯化出具有显著生物活性的单一成分或者化合物。随着实验室分析方法与合成工艺的日渐成熟与发展，对一些简单的化合物，人们已经逐渐能够确定其分子式和结构，还能以其作为参照物对其类似物进行合成。同时，随着药物分子结构、官能团和相关有机合成方法的逐步确定，人们已经能够根据预想的方式来合成所需化合物或改变化合物的分子结构。借此，能够以更加科学的方式，对传统的草药和汤药进行更广泛、更深入的研究。从此，古老的药物逐渐不再仅仅以混合物的方式用于疾病的治疗，活性成分 (active ingredients) 的概念逐步确定下来。

在当时，活性成分主要指那些存在于植物或草药或其混合的提取物中具有某种特定生物活性的化合物。在 19 世纪，被分离出来的活性成分有烟碱 (nicotine)、番木鳖碱 (strychnine)、咖啡因 (caffeine)、吐根碱 (ipecac alkali)、秋水仙碱 (colchicine)、可待因 (codeine)、阿托品 (atropine) 和毒扁豆碱 (poisonlentils) 等。其中咖啡因是一种典型的大脑皮层兴奋药物，具备 (单) 酰脲结构，安全范围比较窄，量效关系明显。上述活