

第一章 药物化学概述

第一节 药物化学的研究对象和任务

具有治疗、预防和诊断疾病或调节机体生理功能、符合药品质量标准并经政府有关部门批准的化合物，称为化学药物。化学药物一般分为无机药物、合成有机药物、天然药物三类。

药物化学的研究对象是化学药物。研究内容包括化学药物的化学结构、理化性质、化学制备，化学结构与药效的相互关系，药物作用的化学机制，以及寻找新药的途径和方法。早期的药物化学以化学学科为主导，主要研究化学药物的性质、制备方法和质量检测等内容，是应用化学的一个分支学科，也是研究化学药物的一门综合性学科。现代药物化学则是以化学学科与生物学科互相渗透为主要特征的一门综合性学科。其主要任务是创制新药，发现具有进一步研究开发前景的先导化合物。研究内容包括：基于生命科学研究揭示的药物作用靶点（受体、酶、离子通道、核酸等），参考天然底物的结构特征，设计新的药物分子，以寻找选择性地作用于靶点的新药；通过各种途径和技术寻找先导化合物，如内源性活性物质的发掘，天然有效成分或现有药物的结构改造和优化，活性代谢物的发现；利用其它现代科技的发展成果，进一步提高新药研究水平和速度，如计算机辅助药物设计和构效关系研究，现代信息技术在药物化学研究中的应用等等。

总之，药物化学既要研究化学药物的结构、性质及其变化的规律，又要研究药物用于人体所引起的生理生化效应以及构效关系，其主要任务是寻找和创制新药。

基于药物化学的研究对象和学科特点，它的任务有如下三个方面：

第一，为有效利用现有化学药物提供理论基础。

深入研究药物的理化性质和化学结构的关系，不仅可以确保药物质量，还为剂型的选择、临床合理用药以及药物的分析检验奠定化学基础。药物在机体内的代谢过程及代谢产物的确定，以及药物作用机制的了解，既为剂型制备，也为药物的化学结构修饰提供重要依据。在药物质量控制方面，紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱及质谱已成为必不可少的检测依据，创制新药更需“四谱”以确定其化学结构，现代药物分析是依赖于化学药物的结构与理化性质的规律的。因此，提供现有化学药物有效利用的化学基础是药物化学的一项基本任务。

第二，为化学药物的生产提供经济合理的方法和工艺。

研究药物合成路线及生产工艺条件，提高合成设计水平，研制新原料、新工艺、新技术、新方法和新试剂是药物化学另一项基本任务。提高产品质量和产量，降低生产成本，获取更高经济效益是化学药物生产的中心环节。将药物化学的研究成果运用于药物生产实践，已形成药物化学的一个新的分支学科——化学制药工艺学。在总结过去有机合成实践经验的基础上，借助电子计算机，可提供一条或几条经济合理的合成路线，在有机合成设计基础上，发展药物合成设计，已成为现实。在复杂天然有机化合物的合成中已取得显著成效，在药物合成实践中也获得适合生产的有效合成路线（如维生素A）。近十年来的发展，药物合成设计已形成化学制药工艺学中的另一个新兴分支学科。

第三，探索研究开发新药的途径和方法，创制新的化学药

物。这是药物化学的另一项重要任务，也是当今药物化学的首要任务。

综合运用化学学科、生物学科等众多学科的知识 and 理论，研究化学结构和生物活性之间的关系，通过多种途径和方法来寻找、创制新药。例如，通过模型化合物（先导化合物， lead compound），即具有特定生理活性的化合物，可作为进行结构修饰和结构改造的模型，从而获得预期药理作用的药物。模型化合物可由多种途径获得，但随机筛选与意外发现已经不再是发掘模型化合物的途径和方法，而有目的、有设想地采用新的检测方法对天然产物中活性成分进行提取分离，乃是获得模型化合物的主要途径。代谢过程和生命基础过程的研究、受体契合方法和现知药物的总结性研究，为寻找新药开辟了新的途径。药物设计已由定性研究转入定量研究，运用电子计算机进行新药设计已经显示出诱人的前景。受体模拟模式的合成及应用，并与立体图形学相结合也已成为人们关注的新课题。因此，研究与创制和发掘新药有关的化学规律和方法已经成为当今药物化学研究的主要内容和重点任务。国外药物化学一词的英语已由 Pharmaceutical Chemistry 转变为 Medicinal Chemistry，近年又提出 Pharmacology，甚至直接使用“新药设计”（Drug Design）一词，反映了药物化学的发展趋势。

上述三项任务中，前两项任务是关于已知药理作用并在临床应用的药物的合成、分离提取、分析确证、质量控制以及化学结构改造的研究，有人称为普通药物化学（Pharmaceutical Chemistry），它回答的问题是如何得到安全有效的药物，侧重于现有药物的实际应用；第三项任务是研究化合物的结构和（或）理化性质同机体相互作用的关系，即结构-活性关系，简称构效关系（structure - activity relationships），并通过研究化合物与生物体相互作用的物理或化学过程，从分子水平上解析药物的作用机制（mechanism of action）和作用方式（mode of action）。为

了与普通药物化学相区别，称作高等药物化学（Medicinal Chemistry），它回答的问题是怎样发现安全有效的新药。

上述研究内容是相互联系、相辅相成的。其目的是深入了解和有效利用现有的药物，并预见和寻找更优良的新药。只有创制更多更好的新药，才有第二项任务——制造化学药物的实现，第一项任务也才能付诸实施，将原料药物作成合乎临床需要的制剂，为防病治病和人民健康事业服务。由此可见，创制新药的能力和水平从根本上体现药物化学的发展和进步。

第二节 药物化学的起源和沿革

人类早期应用的化学药物是从矿物、植物、动物等天然药物中提炼出来的。而化学药物真正成为能防治疾病的一类主要药物，并形成了应用化学的一个重要分支学科——药物化学，这是以近代医学、化学、生物学的发展及化学工业的建立为基础的。

一、药物化学的起源

化学药物起源于古代的炼丹术。中国的炼丹术起始于3 000年前的周代，当时已有关于石胆（胆矾，硫酸铜）、丹砂（朱砂，硫化汞）、雄黄（硫化砷）、矾石（硫酸钾铝）、磁石（氧化铁）制取方法和治病的记载。秦汉时期，由于统治阶级追求长生不老，炼丹术风行一时。到了汉代，炼丹术进一步得到发展。这一时期，魏伯阳所著《周易参同契》成为当今世界上保存下来的最早的炼丹术著作。书中既阐述了炼丹的指导思想，同时记载了许多有价值的古代化学知识和较多的药物，如汞、硫黄、铅、胡粉、铜、金、云母、丹砂等。

经过两晋、南北朝二百多年的延续，到了唐代，炼丹术进入鼎盛时期。这一时期出现几位有代表性的炼丹家，如葛洪、陶弘景、孙思邈等。葛洪是晋代一位著名的炼丹家。他一生著

作颇多，其中《抱朴子·内篇》是他的主要炼丹著作，记载了较完整的炼丹资料，可以说他是中国古代制药化学的奠基人。

到了宋末至元代，炼丹术转向从植物寻找长生不老药。

据统计，中国古代炼丹术所涉及的化学药物有 60 余种。炼丹工具和设备也多种多样，炼丹方法大致有加热法、升华法、蒸馏法、沐浴法、溶液法等多种。

中国的炼丹术大约于唐朝传到了阿拉伯，并与古希腊传来的炼金术相融合，从而形成了阿拉伯的炼金术。阿拉伯炼金术的进步之处，在于它不只囿于追求黄金，而具有相当浓厚的学术气息，因而有不少重大的化学发现。如扎比尔·伊本·海扬（Jabir Ibn Hayyan, 721 ~ 815 年），他提出金属可以互相转变，还广泛应用蒸馏方法于物质变化之中。他最早制备出来的硝酸，就是应用蒸馏方法的结果。阿卜·阿里·伊本·西那（Abu Ali Ibn Sina, 980 ~ 1037 年）将无机矿物分为石、可溶物、硫和盐四类，提出带有原性说和四元素色彩的炼金术学说。

欧洲的炼金术源自 12 世纪，英国人罗哲·培根（Roger Bacon, 1214 ~ 1294 年）的《炼金术原理》为代表性的炼金术著作，认为“炼金术是叙述制备某些灵药的科学”。欧洲炼金术有其荒诞的一面，但一些炼金术士在实际操作过程中，完成了不少化学转变，积累了一些化学知识和实验方法。

上述炼丹术和炼金术涉及到许多化学药物的制备过程和相关知识，尽管是原始的、简单的，但是对药物化学的发展起到了奠基石的作用。

二、药物化学学科的建立及发展

人类应用矿物、植物和动物等天然产品防治疾病的历史，可追溯至数千年前。但作为一门科学却始于 19 世纪。19 世纪

初至中期，由于自然科学和技术的发展，化学已有相当基础。当时药物化学的主要方向是利用化学方法提取天然药物中的有效成分，例如吗啡、可卡因、土的宁、奎宁、阿托品、尿素等，供临床应用。通过对天然药物中有效成分的研究，不仅可以更准确地进行药理试验和临床应用，而且还可较精确地测定其理化性质和化学结构，进而利用化学合成方法大量制取化学药物。

19 世纪中期以后，由于染料等化学工业的发展，许多药物转以煤焦油产品或染料工业的中间体或副产品为原料，进行大规模的生产，因而促进了化学药物的发展。例如安替匹林、阿司匹林和非那西丁等解热镇痛药，苯酚、萨罗和木溜油酚等消毒药，水合氯醛等催眠药，亚硝酸酯类血管扩张药等化学药物，都是这个时期发现的。但这些药物的应用多凭医生的实践经验在临床上取得治疗效果，而有意识地开辟化学治疗领域，当首推德国药物学家培利希（P. Ehrlich, 1854 ~ 1915 年），他于 19 世纪末产生了化学治疗的思想，即制造对人无害而能杀死细菌的化学药物。化学治疗概念的确立，为一系列化学治疗药物的发展奠定了基础，例如早期含金属的有机药物用于锥虫病、阿米巴病和梅毒等传染病的治疗，后来发展成为治疗疟疾、寄生虫病和细菌性传染病的药物。可以说化学治疗概念的确立，标志着药物化学学科的建立。

随着人类社会的进步和自然科学的发展，药物化学经历了由低级到高级，由经验性的试验到科学的合理设计的发展历程。大致可分为 3 个阶段：发现阶段、发展阶段和设计阶段。

（一）发现阶段

发现阶段自 19 世纪末至 20 世纪 30 年代。其特征是从动植物体内分离、纯制和测定许多天然产物，如生物碱、苷（甙）类化合物等。这些天然产物具有某种生理或药理活性，

直接被用作药物。与此同时，某些天然的和合成的有机染料和中间体，用于致病菌感染的治疗，发现一些合成的化合物具有化学治疗作用，被用于临床。然而，在这个阶段，只局限于对已有物质的研究、寻找和发现可能的药用价值。随着天然药物和合成药物数量的增加和临床应用的扩大，在药物化学结构的研究中，人们想到这些药物分子中，哪些组成或基团是有效的必要结构？而具有类似或较简便结构的化合物是否也有效用？为什么某些药物会产生同样效用，而另一些又具有其他效用？在这些思路的启发下，开始探索药物的药效基团（*pharmacophore*）、作用机制、受体概念和相互关系等。例如 1868 年 Brown 和 Fraser 发现四甲基季铵盐和四乙基季铵盐对神经节阻断作用的差异，第一次提出化学结构和生理活性有一定的联系。他们试图用数学表达式来反映一族化合物的结构和活性间的关系，可以认为这是定量构效关系的启蒙研究。1885 年 Ehrlich 提出了药物作用的侧链学说，1878 年 Langley 首先提出受体（*receptor*）概念，提出了著名的 *Corpora non agunt nisi fixata*（药物只有结合后才可起效）的论断，被认为是现代化学治疗（*chemotherapy*）和分子药理学（*Molecular Pharmacology*）的始点。后来 Langmuir 用电子等排概念（*isosterism*）解释有机化学和药物化学中的构-性和构-效关系等等。

这些思想和学说，对后来药物化学理论具有开拓性的影响。可是在当时的条件下，由于科学技术水平的限制，仅依据零星的药理和化学实验，对于上述问题的认识，仅单纯用有效基团的概念，如所谓催眠基、麻醉基、杀虫基等来解释其药理作用，只孤立地注意基团的特殊效应，而忽略了分子结构的整体性，把复杂的生理作用与染料生色基团产生颜色的性质相提并论，显然过于简单。因而这些理论未能进一步深入、系统地研究和获得卓有成效的应用。

(二) 发展阶段

发展阶段大致在 20 世纪 30 年代到 60 年代。这一阶段合成药物大量涌现，内源性生物活性物质的分离、测定和活性的确定，酶抑制剂的联合应用等，可称为药物发展的“黄金时期”。

这一时期药物研究的中心转向许多产生同样药理作用的化合物中寻找产生效应的共同基本结构，进而应用药物化学的一些基本原理，例如同系原理和异构原理、同型原理、电子等排原理和拼合原理等，来改变基本结构上的取代基团，或扩大基本结构的范围，其研究结果获得了较多的有效药物。例如普鲁卡因类局部麻醉药的基本结构是从可卡因的结构演变而来。以后，在其他某些类型的药物中也发现具有这种基本结构，如抗组胺药、抗惊厥药、磺胺药、巴比妥类催眠药和拟交感神经药等。在具有基本结构的药物中，同类型药物的相对强度或毒性的大小，大多由基本结构上各种取代基的性质来决定。

20 世纪 30 年代中期，Domagk 首次将百浪多息（prontosil）用于临床治疗细菌感染，开创了现代化学治疗的新纪元，由此开发出数十个临床应用的磺胺药。1940 年青霉素的疗效得到了肯定，是治疗学上的一个极其重要的发现，从此以青霉素为代表的抗生素以及此后的半合成抗生素的研究得到蓬勃发展。

磺胺药物和抗生素药物发展很快，品种不断增加，治疗范围日益扩大。

1940 年 Woods 和 Fildes 发现磺胺类药物的抗菌作用是由于竞争性抑制细菌所需的对氨基苯甲酸，使细菌不能生长繁殖的结果，从而建立了抗代谢学说。这一学说不仅能够阐明一些药物的作用机制，而且为寻找新药开拓了新的途径和方法。应用抗代谢学说发现了一些抗肿瘤药、利尿药、抗疟药、长效磺

胺和甲氧苄胺嘧啶 (TMP) 等。

随着药物化学的进展和药物数量的增多,通过对药物基本结构的研究,确定具有药理效用的母体作为先导化合物 (lead compound),进而对先导化合物进行结构改造,寻找疗效更好的化学药物,这是至今仍沿用的新药研究方法之一。30~40年代发现的化学药物最多。这一时期是药物化学发展史上的丰收时代。

进入50年代以后,化学和生物科学的进展以及各种新技术的应用,大量新药在临床上广泛使用,不仅增加了人们与疾病作斗争的武器,而且药物在机体内的作用机制和代谢变化规律逐步得到阐明,导致联系生理、生化效应和针对病因寻找新药,改变了过去单纯从药物的显效基团或基本结构出发寻找新药的方法。例如,利用潜效 (latention) 和前药 (prodrug) 概念设计能降低毒副作用和提高选择性的新化合物。自1952年发现氯丙嗪后,导致一系列能够影响神经活动的安定药和单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂的合成,为精神病和神经官能症的化学治疗开拓了途径,精神神经疾病的治疗取得突破性的进展。

60年代,吲哚类化合物的抗炎作用引起人们的重视,发现了非甾体抗炎药吲哚美辛,非甾体抗炎药成为新药研究的活跃领域,一系列抗炎新药先后上市。

在抗生素大量使用和生产的基础上,发现了6-氨基青霉烷酸 (6-APA) 和7-氨基头孢霉酸 (7-ACA),为半合成一系列耐酶、耐酸和广谱的 β -内酰胺抗生素开拓了道路。青霉素的研究,尤其是半合成青霉素的研究有了较快的发展,其他抗生素药物也陆续被发现。

60年代后期,人们对受体的深入研究,尤其是许多受体亚型的发现,促进了受体激动剂和拮抗剂的发展。寻找特异性地仅作用于某一受体亚型的药物,可提高其选择性,减少毒副

作用。如 β 和 α 肾上腺素受体及其亚型阻断药是治疗心血管疾病的常用药物，组胺 H_2 受体阻断药可用于治疗胃及十二指肠溃疡。内源性脑啡肽类对阿片受体有激动作用，因而呈现镇痛活性。后来的研究发现阿片受体有多种亚型（如 μ ， κ ， σ ， δ ， ϵ 等），为设计特异性镇痛药开拓了新的途径。

酶是具有高度特异性的蛋白质，生命活动过程许多是由酶催化的生化反应，因此酶具有重要的生理生化活性。随着对酶的结构（特别是三维结构）、功能和活性部位的深入研究，以酶为靶点进行的酶抑制剂研究取得很大进展。例如 70 年代中期发展起来的血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂卡托普利、依那普利等已成为治疗高血压、心力衰竭的重要药物。3-羟基-3-甲戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂对防治动脉粥样硬化、降血脂有较好疗效噻氯匹定可抑制血栓素合成酶，用于防治血栓形成。

离子通道类似于活化酶，存在于机体的各种组织，参与调节多种生理功能，是药物作用的另一个重要靶标自 60 年代末、70 年代初人们发现维拉帕米等药物可作用于血管平滑肌的钙通道，起到钙拮抗作用以后，导致一系列钙拮抗剂（calcium antagonists）的问世，这是重要的心脑血管药物，其中二氢吡啶类（如硝苯地平、尼卡地平等）的研究较为深入，品种较多，各具药理特点。

60 年代兴起了药物构效关系的研究。1964 年，美国 Hansch 和日本 Fujita 等先后提出了定量构效关系（QSAR）假说及其数学模型——Hansch 线性多元回归模型，将化合物的结构信息、理化参数与生物活性进行分析计算，研究结构与药效之间的量变规律，为药物设计、指导先导化合物结构改造提供了理论依据。Free 和 Wilson 提出了 Free - Wilson 加合模型，将药物的生物活性看作为母体化合物的生物活性与各取代基的生物活性贡献之和。1976 年，Kier 和 Hall 又提出了分子连接指

数的方法。这些学说和方法的出现，使构效关系的研究由定性的认识发展为定量的研究，为新药分子的设计，预测化合物的生物活性提供了新的手段。

(三)设计阶段

20 世纪 70~90 年代，新理论、新技术以及相关学科间的交叉渗透形成的新兴学科，有力地促进了药物化学的发展。这一时期，是药物化学承前启后、继往开来的关键时期，药物化学研究的显著特点是多学科性和综合性。借助于体内微量的生理活性物质，进行结构修饰，寻找疗效好、毒副作用低的药物。分子生物学研究成果及生物技术的发展，一方面为新药的发现提供了新的作用靶点，另一方面也提供了一些生物制品药物。药物设计经历了由定性研究到定量研究，发展到合理的药物设计。

80 年代化学治疗药物的重大发展是氟喹诺酮的研究。80 年代初期，诺氟沙星正式用于临床后，迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮，相继合成了一系列抗菌药物。这些抗菌药和一些抗生素的问世，成为合成抗菌药发展史上的重要里程碑。

体内微量的生物活性物质对调节体内机能和维持生命起着非常重要的作用，因此寻找内源性活性物质是药物化学研究的重要内容之一。对体内活性物质的认识，最早是从激素、氨基酸、前列腺素、脑啡肽开始的，以这些物质作为先导化合物，进行结构修饰，可以找到一些活性独特的药物。近年来，发现体内的许多活性多肽和细胞因子，80 年代初从鼠心肌匀浆中分离出的心房肽（心钠素，ANF）具有很强的利尿、降压和调节心律作用。内皮舒张因子（EDRF）亦是同时期证实由内皮细胞分泌具有舒张血管作用的物质，其化学本质是一氧化氮（NO）它是调节心血管系统、神经系统和免疫系统功能的细胞信使分子，参与机体的多种生理作用。在此基础上开展 NO

供体和 NO 合成酶抑制剂的研究，成为当前心血管系统药物研究的热点和前沿。

分子生物学、分子遗传学和分子细胞生物学的发展揭示了疾病发生与发展的过程和本质，为人们深刻认识疾病提供了理论基础，也为药物研究提供了新的作用靶点，从而促进了新药研究的发展。例如在抗肿瘤药物的研究方面，80 年代后期发现了 DNA 拓扑异构酶在肿瘤的复制、转录中起到关键作用，从而发现了一批 DNA 拓扑异构酶抑制剂；80 年代还发现肿瘤细胞能诱导血管生成及促进血流供应以维持肿瘤的快速生长，以抑制新血管在肿瘤内的生长，从而达到抑制肿瘤生长、防止肿瘤扩散和转移为目的的血管生成抑制剂的研究，在 90 年代有了重大进展。

生物技术（生物工程）是近 20 年来发展起来的高新技术，医药生物技术已成为新药研究的重要手段，并逐渐成为新兴产业和新的经济增长点。在 90 年代以来上市的新药中，生物技术产品已占有较大的比重，并且有迅速上升的趋势。生物技术的发展，不仅可以改造传统生产工艺，使产量提高，成本下降，使结构复杂的多肽和蛋白质生物药物的生产成为可能，促进医药工业的发展；而且运用克隆、基因重组和基因表达等生物技术，可以找到人体内引起疾病的基因或药物作用的基因片段，分离、纯化这些基因，并使之表达成蛋白质或受体，为新药研究提供新的靶点，一大批生物技术药物已上市应用。

药物设计在经历了定性、定量研究之后，借助于相关学科研究成果和先进技术，在 80 年代后期出现了合理药物设计（rational drug design）。它依据生物化学、酶学、分子生物学及分子遗传学等领域的研究成果，针对这些基础研究所揭示的包括酶、受体、离子通道及核酸等潜在的药物作用靶位，以及对其结构、功能的深入了解，并参考内源性配体或天然底物的化学结构特征设计新的药物分子，以发现选择性作用于靶位的新

药，减少盲目性，提高新药研究的水平。在合理药物设计发展进程中，生命科学和计算机科学的进展，分子力学和量子化学向药学科学的渗透以及许多新颖的实验技术如 X 衍射、生物核磁共振、分子图形学等的应用，为研究药物和生物大分子的三维结构、药效构象以及二者的作用模式，探索构效关系提供了进一步的理论依据和先进手段，使药物设计更趋于合理化，加快了先导化合物的发现和优化工作，使新药研究进入了一个新的发展阶段。

组合化学（Combinatorial Chemistry）是在固相合成方法基础上发展起来的一项新技术，在 90 年代获得较快发展。在构建新化合物分子的过程中，由于构建分子的化学原料的不同或由于所合成的化合物取代基及取代位置的不同，通过设计，利用固相合成的手段，在同一时间内合成大量不同结构顺序或不同取代基及不同取代位置的化合物，建立分子多样性的化学库。这样的化学库，再使用高通量筛选（high throughput screening）技术，进行大范围、快速、高效的活性筛选，以寻找新的药物。组合化学这一新的技术将在新药寻找、结构优化过程中发挥越来越大的作用。

第三节 药物化学在药学科学中的地位 及与相关学科的交叉渗透

药学科学是医学门类中的一级学科，但其研究内容已经超出了医学科学的范畴。它是以化学和生物学（医学）为基础的一门综合性应用学科，其主要特点是既要研究作为药物的各种物质及其变化的基本规律，又要研究药物与生物体（主要是人体）之间相互作用和变化的规律，它的任务是研究、制造和合理使用药物，为人类健康服务。

药学科学是建立在数学、物理学、化学和生物学等自然科

学的基础之上，并由若干个二级学科构成的，其中包括无机化学、分析化学、有机化学、物理化学、药物化学、生物化学、解剖生理学、药理学、药剂学、药物分析学等。在这些学科中，除了基础学科以外，就其功能和承担的主要任务来说，药物化学研究药物的来源问题，药剂学研究药物的使用形式和途径问题，药理学则研究药物与人体关系问题，也即药效与毒副作用问题。药物化学、药剂学和药理学是构成现代药学的三大支柱，所以，药物化学是药学科学的主干学科之一。

药学科学的主要任务是为人类提供疗效好、毒副作用小的各类药物，同时还要提供合理使用这些药物的途径和方法，以治疗、预防和诊断疾病或调节机体生理功能，达到治病强身的目的。作为药物，首先要有原料，才能在此基础上研制成不同的药物制剂，然后用于人体。在药物体系中，提供原料药物是源头。药物化学的主要任务就是研究制造原料药物，特别是创制更多更好的新药，因此，药物化学在药学科学领域处于带头学科的地位。

药物化学作为研究化学药物的一门综合性应用学科，与化学和生物学的各个分支学科有着密切的联系。近年来，随着计算机科学和生命科学的迅速发展，许多相关学科逐步向药物化学学科渗透，药物化学的研究内容进一步深化和扩展，药物化学学科的综合性和边缘性就更加突出。

有机化学和药物化学的关系十分密切。有机化学的结构理论、反应机制和合成工艺，不仅是化学药物合成的理论依据，而且可以应用于药物分子和机体内生物大分子间相互作用和构效关系研究，所以，有机化学无论对早期的药物化学还是对现代药物化学来说，都是药物化学的理论基础和密切相关的重要学科。

物理化学和物理有机化学涉及的能量过程和分子的结构参数，量子化学计算药物分子的轨道参数、能量和电荷密度，成

为药物分子结构的重要表达方式，是药物设计的理论基础。

生物学是药物化学的重要基础，特别是以探索研究开发新药途径和方法，创制新的化学药物为当今首要任务的现代药物化学，与生物科学的关系越来越密切、越来越重要。

药理学、毒理学和药物代谢动力学为评价药物的活性、安全性和在体内的处置过程，提供动物模型、试验方法和数据，得出量-效关系和时-效关系，可借以探究药物作用的理化本质和作用机制。

生理学和病理学揭示正常组织器官同病态的组织、器官之间结构与功能的变化和差异，这些差异为合理地设计新药，尤其是设计具有特异选择性作用的新药，提供生理学和生物化学依据。

分子生物学是在分子水平上研究生物大分子的结构与功能，以阐明生命现象的一门科学。它揭示生命过程的奥秘，对一些严重危害人类生命和健康的疾病的发病机制、基因和细胞的结构信息等的深刻认识，为有目的地设计新药提供了可靠的理论依据。

分子生物学和分子药理学的应用和发展，受体的亚型和新的受体不断被发现和克隆表达，有关它们的生化、生理、药理性质也相继被阐明，为新药设计提供了更准确的靶点。近年来，孤儿受体（orphan receptor）特别是孤儿 G 蛋白偶联受体（GPCR）的发现，以及逆向分子药理学（reverse molecular pharmacology）方法的应用，将提供更多、更精确的新药作用靶点，使新药研究的模式发生了很大变化，新药研究的水平得到进一步提高。

生物技术是以生命科学为基础，并应用工程学原理，按照定向设计，对生物进行控制和改造或模拟生物体的特征和功能，进行产品生产和社会服务的综合性技术体系。以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程为主体的现代生物技术应用

于新药研究和医药工业生产，为药物化学开辟了极为广阔的前景。例如，应用基因重组技术可以创造自然界没有的新化合物，扩大新药筛选资源；应用基因工程技术以制取稀少难得的生理活性物质，使之成为新药；可以研制灵敏度很高的诊断用药；可以创建新药筛选新模型，改进新药筛选方法。现代生物技术应用于传统制药工艺，可提高产品收率和产品质量，还可使难于进行的化学反应通过基因克隆技术增强表达，放大应用，特别是在手性化合物的合成，多肽、蛋白质、酶和多糖的生产方面显示出极大的优越性。

药物化学学科由经验性的试验阶段发展到科学的合理设计阶段，除了生物科学的迅速发展为新药研究提供理论依据和技术支撑外，另一个重要支柱是计算科学的发展，计算机技术的广泛运用为新药研究提供了十分重要的技术手段。随着分子模拟、计算机辅助药物设计的进展，生物信息学、化学信息学及高通量筛选和组合化学等新药研究新理论、新技术的建立和发展，各种信息数据库和信息技术的建立和应用，计算科学在药物化学研究中的地位显得越来越重要。

第四节 药物化学对医疗保健 及国民经济的作用

药物是人们防治疾病、调节机体功能、延年益寿、提高生命质量的物质基础，在人类医疗保健事业中具有十分重要的作用。从历史上看，一些重要化学药物的发现和应用曾经挽救了许多人的生命。例如，磺胺类药物的发现和应用，使当时死亡率很高的细菌传染病如肺炎、脑膜炎、败血症等得到有效控制，开创了化学治疗的新纪元。青霉素的疗效得到肯定，是治疗学上又一个极其重要的发现，从此以青霉素为代表的抗生素以及此后的半合成抗生素得到蓬勃发展，在抗感染治疗中发挥

巨大作用。

再如结核病，曾在欧亚大陆肆虐，夺去了大批人的生命，人们对它束手无策，被称为可怕的“白死病”。自发现链霉素开始，治疗结核病有了有效药物，以后又发明了异烟肼和对氨基水杨酸钠，形成配套治疗结核病的三种有效药物，疗效高达90%左右。链霉素的发现是结核病治疗的划时代事件。

心血管疾病是当代严重危害人类生命和健康的最主要疾病之一，与其相关的死亡率居各病之首。由于心力衰竭治疗药、抗高血压药、抗心律失常药、降血脂药、抗血栓药等各类心血管药物的问世，此类疾病的治疗在多方面取得了重大进展。

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的常见病和多发病，人类因恶性肿瘤而引起的死亡率居所有疾病死亡率的第二位。治疗恶性肿瘤有手术治疗、放射治疗和药物治疗等多种方法，但是在很大程度上仍以药物治疗（化学治疗）为主要手段。自20世纪40年代氮芥用于治疗恶性淋巴瘤起，几十年来化学治疗有了很大进展，各种类型的抗肿瘤新药不断上市，并由单一的化学治疗发展到联合治疗和综合化疗，能够成功地治愈肿瘤或明显地延长病人的生命，抗肿瘤药物在肿瘤治疗中占有越来越重要的地位。

医药工业的发展为人类提供了与疾病作斗争的武器。据统计，现今常用的化学药物约1850种，尽管对不少疾病的治疗药物还很不理想，但是基本上做到了各种常见病都有了治疗用药。

由于医药科学技术的进步，社会经济的发展，人类健康水平已得到很大提高。以我国为例，新中国成立以来，特别是改革开放以来，我国传统疾病死亡率已从首位降到第10位；黑热病、血吸虫病、地方性甲状腺病及克山病等地方病有的已经消灭，大部分得到控制；心血管疾病的死亡率已由40%降低到10%；婴儿死亡率已由原来的200‰降低至13‰（城市）