有个梦想叫魔球

寻找魔球.indd 1 2015/9/16 20:26:16

1 故事从鸦片开始

这是一部制药业的历史，因此先从“药物”的英文单词说起。

药物的英文是 drug，但是在美国，更常用的则是 medicine。drug 和 medicine 虽然说的是同一类事物，但 drug 还包括了那些让人成瘾的东西。美国司法部下属的一个机构叫 Drug Enforcement Administration（DEA，缉毒局），这个机构和隶属于健康和福利部的 Food And Drug Administration（FDA，食品药品监督管理局）并非机构重叠。FDA 的职能之一是药品监管，而 DEA 的职能，从它的中文名称上就能看出来——缉毒局，它是美国联邦政府禁毒行动的主管部门。同样，如果你看到 drug dealer 这个词，说的不是卖药的，而是指毒品贩子。

英语没有像汉语一样为毒品专门定义一个词，这不是因为懒惰，而是因为从很久很久以前开始，直到毒品的成瘾性被确切地研究明白为止，这期间药品和毒品都是人类的 drug。现代制药业正是从毒品提纯开始的，当然，那时候毒品还属于药物。

1804 年 2 月 20 日，德国人弗雷德里希·塞尔吐纳（Friedrich Serturner）从鸦片中提纯出一种晶体成分，他为之起名为 morphine，意思是 Morpheus（古希腊的神话中的梦神）。这是因为鸦片在当时是一种常用的止痛药，其效果通常是通过让人昏昏入睡来实现的。

morphine 的中文名字很响亮——吗啡。现代制药业就是从这一天开始

寻找魔球.indd 2 2015/9/16 20:26:16

的，到 2014 年就整整 210 年了。210 年间，一种又一种药物，使得制药业成为一个庞大的帝国。这个帝国是耸立在那些让人类享有安全有效药物的巨人们的肩膀上的，而这本书写的，就是这些巨人的故事。

现今很多药物的来源都可以追溯到远古。吗啡来自于鸦片，鸦片正是人类最古老的药物之一。

远古时，人们用某些植物、矿物、动物的成分治病疗伤。至于为什么用这些东西，谁也说不清楚，估计是人们观察到生病的动物吃某种植物或矿物后好转，或是源于神农尝百草式长期的实践活动。这些植物中有很多是今天药物的来源，罂粟就是其一。

人类使用罂粟作为食物、麻醉药及用于宗教仪式的历史非常久远，起码开始于新石器时代。旧大陆的新旧文明中，除了中华文明外，均用罂粟果实的乳汁干燥后的产物——鸦片作为镇痛药物。

中华文明虽然相对封闭，但与外界也有接触。传说中华佗的麻沸散很可能就是罂粟或鸦片，华佗本人很可能是来自印度的医者。由于各种阴差阳错，鸦片直到 15 世纪才传入中国。从 17 世纪开始，对华鸦片贸易越来越兴盛，随着鸦片使用率的上升，其成瘾性也显现出来。为了消除对华贸易的巨额逆差，英国政府利用东印度公司在印度种植罂粟和生产鸦片并大力对华出口。十八十九世纪之交，在鸦片贸易上，中英之间已是山雨欲来风满楼。

而十八十九世纪之交，也是医学的一个分水岭。英国的乡村医生爱德华·琴纳发明了可以预防天花的牛痘苗，开启了医学现代化之门。

在普鲁士的帕德博恩，二十出头的医学生塞尔吐纳并没有感受到时代大潮，他一门心思考虑的是药剂师怎样解决鸦片剂量的难题。

和中国人将鸦片吞云吐雾，追求精神享受不同，欧洲人用鸦片是为了止痛。鸦片是天然产物，来自罂粟果的果浆，因此鸦片成品之间差别很大。吸食无所谓，药用则不然，鸦片过量是会死人的。

塞尔吐纳其实并不能算是医学生，他只是药店的一个学徒。塞尔吐纳

寻找魔球.indd 3　2015/9/16 20:26:16

进了药学这个门也是无奈，他父亲是位建筑师，为帕德博恩的威廉王子效力，威廉王子还是塞尔吐纳的教父，塞尔吐纳从小的志愿是子承父业，没想到15岁的时候父亲去世，威廉王子很快也去世了，塞尔吐纳顿时失去了靠山，建筑师干不成了，他必须找个谋生的职业。

当年受高等教育的机会不是一般人可以得到的，很多职业都采取传统的学徒方式。在医学领域，医学院毕业的医生是上等人，看病动口不动手，外科医生是学徒出生，药剂师也是学徒出身。塞尔吐纳家里有关系，他便到宫廷药师克拉默手下当学徒，四年之后出师。下一步是给药剂师当助手，不过需要经过考试，塞尔吐纳通过了考试，成为药剂师的助手，就在这时，他开始琢磨鸦片如何纯化。

塞尔吐纳尝试着用热水溶解鸦片膏，这真让他蒙对了。与用冷水相比，有机分子更可能被热水溶解。用热水溶解之后，他加入氨水使溶解物形成沉淀，这样就获得了第一个从天然物中提取的化学成分。他认为这是鸦片中使人入睡的成分，因此取古希腊神话中梦神的名字，将之命名为吗啡。不同鸦片中的吗啡含量不一，比例从4%到23%不等。

上面这些事情说起来就几句话，实际上，塞尔吐纳为此花了一年半的时间。他利用业余时间私下进行试验，在得到吗啡后，他先做动物实验，在小鼠和狗身上观察效果，然后做人体试验。参加人体试验的是他找来的几位朋友，加上他自己。他们试验吗啡的剂量，发现0.5克吗啡可以让人产生欢快的感觉，再吃0.5克就犯晕并十分疲倦，第三剂吃下去出现呕吐、头痛等症状。那几位朋友拒绝再试下去了，塞尔吐纳只好自己坚持下去，幸好没有成瘾，他也没有发现吗啡的成瘾性。

1806年，塞尔吐纳发表了两篇关于吗啡的报告，但没有引起任何反响。1809年，已经成为药剂师的塞尔吐纳发表了一篇详细报告，开始受到重视。1817年，德国矿物学学会授予他荣誉会员，其后，多所大学授予他荣誉学位。

塞尔吐纳只是在自己的药店里卖吗啡，并没有将之商业化。他的时间都花在做各种研究上，连药店都主要由老婆经营。有人则比他更有商业头脑。

寻找魔球.indd 4 2015/9/16 20:26:16

达姆斯塔特的默克药店是一家百年老店，1668 年，弗雷德里希·默克（Friedrich Merck）盘下一间药店，这是默克家族涉足医药业之始。当年药店在卖药的同时也制作药物并提供给其他药店，因此默克药店是最早的化学和制药公司。1816 年，这家药店传到了伊曼纽尔·默克（Emanuel Merck）手中。

伊曼纽尔·默克虽然也跟着父亲做学徒，但在此之前他在柏林和维也纳受过正规的药学教育。1827 年，默克药店开始分离吗啡和其他生物碱，卖给其他药店、化学家和医生。它不仅卖大包装，还制成片剂、粉末、糖浆出售，成为一个真正的药厂。通过吗啡的商业化，默克药店淘到了第一桶金，同时他们自己也进行研究。1848 年，伊曼纽尔·默克的儿子、师从著名化学家尤斯蒂斯·李比希和奥古斯特·霍夫曼的乔治·默克从吗啡的母液中分离出罂粟碱。

1855 年伊曼纽尔·默克去世时，默克药厂已经成为有 50 位雇员规模的企业。伊曼纽尔·默克死后，默克药厂由他的三个儿子继承，生意不断扩大。1891 年，乔治·弗雷德里希·默克受家族派遣，抵达纽约，成立美国分公司——E. Merck 公司，公司名字中的 E 就是为了纪念伊曼纽尔·默克。“一战”开始后，美国默克分公司和德国总公司分离，1953 年成为美国最大的制药公司。为和原默克公司区分，E. Merck 公司的中国名字叫默沙东，现为全球七大药厂之一，同时也是美国第二大药厂。

第一个真正意义上的药物吗啡不仅催生了现代制药业，也直接催生了当代制药业的巨无霸之一。而下一个药物，则有更多的故事。

寻找魔球.indd 5　2015/9/16 20:26:16

2 金鸡纳霜是个宝

默克药厂是现代制药业的第一家名副其实的药厂，但并非现代制药业的第一家药厂，这第一家药厂是法国巴黎的一家药厂，其拥有者是巴黎药学院的教授皮埃尔·佩尔蒂埃（Pierre Pelletier）和他的助手约瑟夫·卡文图 (Joseph Caventou)。

就在塞尔吐纳的吗啡纯化的功绩终于得到医学界认可的 1817 年，佩尔蒂埃和医学院的教授弗朗索瓦·莫然蒂（Francois Magendie）从生长在南美的吐根中分离出吐根碱，这是一种催吐剂。之后，佩尔蒂埃和卡文图在设在巴黎一家药店后面的实验室里继续研究从其他植物中分离生物碱。他们分离出了马钱子碱等生物碱，随后，把注意力放在了金鸡纳树树皮上。

1638 年，西班牙王国秘鲁总督钦康的夫人在利马患上疟疾，总督的医生胡安·德·维格听说过印第安人用产自安第斯山北部的金鸡纳树的树皮治疗发热，建议试一下，总督马上派人到 800 千米外的罗克莎把金鸡纳树的树皮取回来，维格将之研磨成粉末，加在葡萄酒中，让总督夫人服下，她的疟疾居然奇迹般地痊愈了。

在民众的要求下，总督从罗克莎买来大批的金鸡纳树皮，磨成粉后由总督夫人亲自分发给民众，此物被称为总督夫人粉。耶稣会在派驻利马的医生阿格斯提诺·萨鲁曼布雷诺（Agostino Salumbrino）的帮助下，建立了

寻找魔球.indd 6 2015/9/16 20:26:16

从利马到欧洲的金鸡纳树皮商业通道，控制了金鸡纳树皮，将之制成粉在欧洲出售，获利极其丰厚，这种药被称为“耶稣会粉”。

金鸡纳树皮粉和鸦片膏存在着同样的问题，即剂量很难掌握。而且金鸡纳树皮粉比鸦片的剂量问题还严重，如果其剂量过大会导致疟疾病情加重，而剂量太小则没有作用。此外由于疟疾流行严重，金鸡纳树皮粉价格昂贵，市场上有很多用柳树皮粉冒充的假货，虽然里面的阿司匹林有退热效果，但不能对付疟疾。更重要的是，各种金鸡纳树的树皮中的抗疟疾的有效成分不一，有些根本没有，即便有，也要在合适的时候采制。

1685 年英国国王查尔斯二世得疟疾后，马上服用下金鸡纳树皮粉，这粉不是假货，但里面没有有效成分，4 天后国王陛下驾崩了。8 年后，清朝康熙皇帝也得了疟疾，各种方法医治无效后，洋传教士进献金鸡纳树的树皮粉，即“金鸡纳霜”，由宫中的疟疾病人试用有效后，才给康熙服用，很快就治好了疟疾。

金鸡纳树皮粉成了包治各种发烧的灵药。美国第一任总统乔治·华盛顿年轻的时候染上疟疾，一生中经常发作。每次发作他都服用金鸡纳树皮粉，而且在出现其他的发热症状时也会服用。

1737 年，法国探险家查尔斯·孔达米纳（Charles Condamine）发现了金鸡纳树皮粉中的有效成分。

1820 年，佩尔蒂埃和卡文图成功地从金鸡纳树皮粉中分离出抗疟有效成分——奎宁。1826 年，他们从 150 吨金鸡纳树皮中提纯出 1800 千克奎宁，他们的药房和实验室就是现代制药业的第一个药厂。

奎宁的成功分离，解决了疟疾治疗中的剂量和效果问题。一直到“二战”，奎宁一直是唯一有效的抗疟药物。有了奎宁这个指标，就可以辨别出金鸡纳树皮粉中的假货和低效货，选取奎宁含量高的作为原料。

奎宁的出现，还使得欧洲人终于敢挺进非洲内陆。从大航海时代起，欧洲人只在非洲海岸落脚，不敢深入内陆，其原因就是以疟疾为首的热带传染病太可怕了。16 世纪 70 年代，欧洲人打算夺取非洲的金矿，结果士兵

寻找魔球.indd 7　2015/9/16 20:26:16

大半死于疟疾，马匹大半死于昏睡病，剩下的被疟疾折磨得有气无力，全被还处于铁器时代的非洲人给打死了。1569 年前往赞比西河的葡萄牙传教士和军人大部分死于恶性疟。1841 年托马斯·巴克斯顿率领的 159 人的几内亚探险队的 80% 的人患疟疾，而 1825 年去冈比亚探险的 108 名欧洲人中有 88 人死于疟疾。在非洲定居的欧洲人在一年内的死亡率超过了 50%。有了奎宁，欧洲人终于占据了非洲。

奎宁虽好，还得依靠上好的金鸡纳树皮。金鸡纳树是野生的，经过几百年的采集，总的趋势在减少之中，人们担心总有一天金鸡纳树会灭绝。从 1848 年开始，欧洲人把金鸡纳树的种子带出南美，在亚洲和荷兰东印度殖民地种植成功，但这些金鸡纳树的树皮中所含奎宁的量很低，无法替代南美的原产金鸡纳树皮。

1865 年，英国商人查尔斯·列格从他的印第安仆人曼纽尔·印克瑞·马纳米那里拿到几磅罕见的金鸡纳树种。马纳米因为落水被列格所救，自愿当仆人，在玻利维亚花了 5 年时间采集这种树种。列格将之偷运出境，交给在伦敦的哥哥乔治。乔治·列格找到英国政府，希望政府买下这些种子，但英国政府在此之前已经花钱买了几次金鸡纳树种，全是低产品种，这次决定不再上当了。列格只好找别人，最后荷兰政府出钱，用 20 美元一磅的价格买下了这些种子。由于南美各国严禁偷运金鸡纳树种出境，马纳米被玻利维亚官方逮捕，受尽酷刑而死。

因为爪哇的纬度和气候与安第斯山的气候接近，荷兰人经过三十年的努力将金鸡纳树在爪哇种植成功。到 1930 年，爪哇产的奎宁占据了全球市场的 97%。

在此期间，为了解决金鸡纳树灭绝的危险，有人灵机一动，有没有可能人工合成奎宁？科学的进步在很大程度上来源于这种脑筋急转弯。

寻找魔球.indd 8 2015/9/16 20:26:16

3 想制药，先染料

这件事还得从法国人说起。19 世纪上半叶的科学是法国人的天下，在当时的显学化学领域人才辈出。1832 年，法国化学家皮埃尔·罗比凯（Pierre Robiquet）从鸦片中分离出另外一种生物碱，取名可待因，它来自希腊语，意思是果尖。可待因在不同的鸦片中的含量为 1%~3%。可待因可以直接从鸦片中提取，常用的方法是从吗啡中提取。可待因问世后，成为鸦片类药物中使用最多、也是使用最广的一种药物。

罗比凯是氨基酸研究的先驱，1806 年，他作为尼古拉斯·沃克兰（Nicolas Vauquelin）的助手，一起分离出第一种氨基酸——天冬酰胺。

19 世纪之前，用于染衣服的都是天然染料。有的很昂贵，有的提取过程很复杂，而且很多在洗涤过程或者在日晒条件下不稳定。比如被称为泰尔紫的紫色取自贝类的腺黏液，制作过程极为复杂，导致价格非常昂贵。

红色来自生长在中亚和埃及的茜草，后来发现茜草很适合在荷兰生长，并成为当地的一个经济支柱。1826 年，罗比凯从茜草根中获得两种有染色能力的物质，其中一种非常稳定，他将其命名为茜草色素（alizarin）。

茜草色素被发现后，一直处于沉睡状态，直到 30 年后的 1856 年，一位 18 岁的年轻人重新拾起罗比凯的染料研究。

威廉·珀金（William Perkin）15 岁时入读在伦敦的皇家化学学院，师

寻找魔球.indd 9 2015/9/16 20:26:16

从该学院第一任院长、德国化学家奥古斯特·霍夫曼。霍夫曼的老师是尤斯蒂斯·李比希，在李比希手下，霍夫曼进行煤焦油的有机成分研究。

1792 年，煤气灯出现后取代了蜡烛，使得煤气生产一下子成为大工业，也因此出现了煤焦油。煤焦油这种废料越来越多，就有人打起了变废为宝的念头。通过加热和提炼，从煤焦油中提取出各种新的化学物，英国医生李斯特用于消毒的苯酚就是这类化学物。现代化工业就是从提炼煤焦油开始的，这些含碳的化学物很快被用在各个方面。

霍夫曼有一个假说，既然奎宁已经被分离出来了，就有可能被化学合成，其手段可以从煤焦油提取中找。这个任务交给了珀金。

珀金经过很多次实验，一直没有成功。1858 年复活节期间，霍夫曼回德国度假，珀金在自己公寓里面继续试验，发现苯胺在瓶子底部形成沉淀，用酒精溶解后出现漂亮的紫色，他称之为苯胺紫（mauveine）。

对于合成奎宁的研究来说，这个发现没有任何意义，但珀金喜欢绘画和摄影，对色彩非常有兴趣，发现这个现象后，他索性不搞人工奎宁了，和朋友一起搞起合成染料来。由于这件事与人工奎宁研究无关，珀金就在自己家里干，瞒着霍夫曼。

珀金他们继续试验，发现苯胺紫可以使丝绸着色，且在洗涤过程中很稳定，在日光下也很稳定，觉得可以将苯胺紫作为染料商业化。1859 年 8 月，18 岁的珀金申请专利。

珀金很有商业头脑，也很会经营，很成功地推动了苯胺紫的商业化。1862 年皇家博览会上，维多利亚女王就穿了一件这种紫色的丝裙，在国际上引起轰动，化学染色剂一下子火爆起来，珀金也因此暴富。

1868 年，珀金发现可以从蒽（anthracene）中提取茜草色素，可是等他在 1869 年 6 月 26 日去申请专利的时候，却发现有人已经提前一天申请了。德国 BASF 公司的化学家也发现了这种方法，并于 6 月 25 日在英国申请了专利。

珀金发现苯胺紫，在德国引起了强烈的反响，1865 年 BASF 公司成立，

寻找魔球.indd 10 2015/9/16 20:26:16