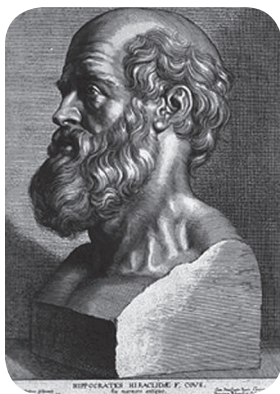


第 1 章

近代新药发现：从尝百草式的经验阶段到近代科学兴起

近代科学以前,新药发现多是偶然性的,以天然植物药为主,加工过程也简单。我国最早的药学著作成书于秦汉时期,托名神农氏编著的《本草》,其中多种药物至今仍在应用。当时的新药发现方式就是“尽可能小心”的人体试验,所谓的“神农尝百草”也同时存在,但更重要的是在患者身上看到疗效,而使用麻黄治疗哮喘就来自这本书的贡献^[1]。

人们就是通过这种不断尝试的方法,发现了最早的药物。公元前 5 世纪,古希腊医生希波克拉底(Hippocrates, 前 460—前 370, 编著了医生需要遵守的《希波克拉底宣言》(*Hippocratic Oath*), 其记载从柳树皮提取的苦



希波克拉底雕像

引自: <http://www.historyinanhour.com/wp-content/uploads/2011/07/Hippocrates.jpg>

味粉末可用来镇痛、退热。此后柳树提取物一直被收入西方药典，后来通过分析才知道其中含有阿司匹林（乙酰水杨酸）这种镇痛药成分。

在古代，烟草、咖啡、可可、茶等商品非常流行，成为世界贸易史上不可或缺的一部分。而这些商品中，均含有生物碱成分。生物碱的种类很多，各具有不同的结构式，彼此性质也有所差异。但生物碱均为含氮的有机化合物，有毒性或较强的药理作用。古人通过尝百草的方式，发现了各种含有生物碱的草药，用于治疗各类疾病。而从相应植物提取的乌头碱、筒箭毒碱则被涂于箭头和匕首，使攻击更具致命性。人类对生物碱在药学上的应用，可以追溯到文明史的开端。

第一个被全合成的生物碱是毒芹碱，由德国化学家阿尔伯特·拉登堡（Albert Ladenburg，1842—1911）在 1886 年实现。他用 2- 甲基吡啶与乙醛反应生成 2- 丙烯基吡啶，再用钠还原得到产物。而更复杂的奎宁的全合成则到了 1950 年左右才实现。

20 世纪，色谱法、分光法相继出现，生物碱的研究大大提速。到 2008 年，约有 12 000 种生物碱被发现。在对生物碱的研究过程中，大量合成技术、分离技术被发明，一些新的药品被发现。当时人们的化学和医药知识大大增多。许多化学家的工作，包括诺贝尔化学奖获得者的工作很大一部分涉及生物碱。

为预防天花，各国开始推广接种牛痘并建立严格的标准，开启了免疫学的经验阶段。巴斯德发现的减毒活疫苗进一步打开了免疫学发展的大门。在对霍乱的调查和防范中，建立起了统计学、流行病学，这为病因寻找做出了贡献。科赫的微生物病原寻找原则至今仍在应用。路易·巴斯德（Louis Pasteur，1822—1895）、罗伯特·海因里希·赫尔曼·科赫（Robert

Heinrich Herman Koch, 1843—1910) 等人, 还建立起了微生物学及细菌分类学, 为抗生素 (抗锥虫病的砷剂、抗梅毒的 606、抗细菌的磺胺) 的大量发现打下了基础。基于此, 我们的新药发现就从天花疫苗说起。

从人痘到牛痘 (近代免疫学的发轫) : 天花疫苗的发现

天花, 英文 smallpox, 意指小疹, 相对于梅毒 (great pox) 而言。前者的病因是天花病毒, 后者的病因是梅毒螺旋体。古代人们不知道二者病因, 因为天花主要患者是小孩子, 梅毒这种性病主要传染成人, 就有了这样两个名称。

这两种疾病的不同点是, 天花患者如果能够康复, 便可得到终身免疫力。美国首位总统乔治·华盛顿年轻时得过天花。而我国清朝的康熙皇帝, 因为得过天花, 而被选为皇位继承人。梅毒与天花不同, 患者如果没有相应的药物治疗, 度过潜伏期后会进行性发病。晚清的同治皇帝, 19 岁去世, 清朝皇室的官方说法是得了天花, 这一说法获得后来的一些历史和医学研究支持, 但许多人怀疑他得了梅毒。

天花疫情虽然有几千年的历史, 但世界各地的发病情况不同, 只是 16 世纪开始, 随着人类活动的世界化, 天花才开始肆虐。18 世纪, 英国移民把天花带到了澳大利亚, 最终传遍整个世界^[2]。天花病毒可通过接触传播、呼吸道传播, 从而引发恶性传染病, 并且天花病毒对外界环境的抵抗力强, 可以在患者痂皮和用过的被服上生存数月或更久。

中国从唐宋时代就有记载预防天花的种痘法, 具体方法是: 用棉花蘸取痘疮浆液塞入接种儿童鼻孔中, 或将痘痂研细, 用

银管吹入儿童鼻内，使人因吸入少量死病毒产生免疫抗体。后来又有医生用皮肤接种的方法。明清时期我国还有了专职的“痘医”。1568年，明朝著名小儿医生万全（1495—1580）出版《痘疹世医心法》，对中国古代的各类种痘方法做了总结。不过，因为古代的接种技术有限，难免混入活病毒并引起个别接种者感染天花致死，并且方法各不相同，没有统一标准，加上迷信和战乱，所以没有大规模推广。

中国的这些种痘方法后来通过丝绸之路传到东欧，1714年，君士坦丁堡医生伊曼纽尔·蒂莫尼（Emmanuel Timoni）在一篇杂志上发表了这一方法，引起了西欧的注意。蒂莫尼同时还为当时在土耳其的英国大使做翻译工作。大使的夫人玛丽·沃特利·蒙塔古（Mary Wortley Montagu）女士也注意到这一方法，并为自己的孩子接种，取得了成功。她于1717年写信回英国介绍这一方法，于是天花接种自18世纪20年代开始在英国逐渐施行^[3]。

但当时这一接种方法缺少相应的实施标准，有的医生在接种处让人流出血来，有的则使用接种物中活病毒过多，结果引起了部分死亡病例，其中还包括一位皇室成员，引起不少反对意见。但从统计学角度来看，英国社会显然认同了接种带来更多益处。1754年，皇家医学院把天花接种列入教学课程，使得英国成为当时天花接种最广泛的国家。

后来，外科医生佩特里亚克·罗伯特·萨顿（Patriarch Robert Sutton）改进了接种方法，使接种处皮肤损伤大大减轻，结果使接种方法更加安全。他主持一个家族诊所，并把自己的方法传授给儿子们。他们为几十万人做了接种，收入丰厚。当时还有医生在接种的同时注射其他物质，用以加强效果。这

种人痘接种方法英文是 **variolation**，因为天花的拉丁名称是 **variola**。

通过预防的方法，使人们摆脱了以往无法治疗的传染病，是近代医药学的最大成就。疫苗是将病原微生物（如细菌、立克次体、病毒等）及其代谢产物，经过人工减毒、灭活或利用基因工程等方法制成的用于预防传染病的自动免疫制剂。但最初的天花（人痘）接种方法并未涉及病毒培养等方面，而且全凭经验接种，效果不好，还会导致个别接种者死亡。

在社会对天花接种如此关注的氛围中，一些医生注意到牛痘与天花的关系，并有人进行了相应的牛痘接种以预防天花。西方人有喝牛奶的习惯，英国乡村还有一些专门的挤奶工，多是女性。她们在为患有牛痘的牛挤奶后，有可能感染牛痘病毒，使她们手上长出痘疹。许多人都注意到一个现象：得过牛痘的人不会得天花。英国军队也做过调查，发现骑兵部队中天花的发病率要明显低于其他军种。于是后来就发展了接种牛痘的免疫方法，即牛痘天花疫苗。

天花疫苗成为人类第一种疫苗有其必然性，其中一个重要的原因是，在动物之间有一种与天花病毒类似的传染病病毒——牛痘病毒。它在啮齿类动物之间特别容易传播，也会从动物传染到人。但是，这种牛痘的毒性弱，一般只引起人手上起一些痘疹，并会自愈。在动物身上，牛痘比起牛瘟这种在 2011 年绝迹的传染病危害轻得多。

1765 年，英国医生约翰·费卫斯特（**John Fewster**）在伦敦医学协会发表一篇文章，探讨了得过牛痘的人获得了对天花的免疫力。在 1790 年以前，至少有 6 个人发现了这一现象，不止一人使用牛痘病毒接种的方法预防天花，但都没有发表相关

的结果。

英国医生爱德华·詹纳（**Edward Jenner, 1749—1823**）原本研究动物学，并且第一个说明杜鹃鸟托卵寄生的特性。因为这一研究，他于**1788**年成为英国皇家学会会员。**1792**年，他又获得医学博士学位，并接受过天花接种的训练。

詹纳回到故乡开始行医，在当地大力宣传鼓励天花接种。当他向挤奶工人们介绍天花接种时，挤奶工们都说自己是受保护的，他由此开始了解牛痘与天花的关系。詹纳经过研究，推断这些牛痘使得人体对天花病毒产生了抵抗力，于是他开始考虑开发牛痘接种的方法，希望这一方法比原来的天花接种方法更安全有效。

1796年，一位挤奶工得了牛痘，她找到詹纳，请他治疗自己手上的痘疹。于是詹纳用她手上的牛痘来验证自己的设想。**5月14日**，詹纳为一名**8岁**小男孩詹姆斯·菲普斯（**James Phipps**，詹纳的管家的儿子）接种了牛痘。詹纳首先把挤奶工手上牛痘的脓液涂在一个木板上，然后划开小男孩两个手臂的皮肤，接种了脓液。随后小男孩出现发烧和躁动，但没有严重病况出现。等小男孩恢复正常后，詹纳又为这个男孩按通常接种方法接种了天花病毒，但小男孩没有出现任何症状；詹纳重复了一次后，认为小男孩已经对天花产生了抵抗力。

约翰·克林奇（**John Clinch**）医生，是詹纳的同班同学，两人同时受教于著名的外科医师约翰·亨特（**John Hunter**）医生。克林奇在**1796年12月1日**给詹纳写了封信，询问了相关情况，并开始按詹纳的方法进行试验。**1797**年，詹纳向皇家学会写信介绍自己的成果，并给学会主席写信要求进一步研究并推广这一方法。**1798**年，詹纳发表了自己的牛痘接种成果。

1800 年，这一成果被欧洲大部分国家得知，并被传播到美国。詹纳把这种牛痘接种方法称为 **vaccination**，因为牛的拉丁文是 **vacca**。后来巴斯德提议，用 **vaccination** 作为所有免疫的名称。

虽然部分医生和民众接受了这一免疫接种方法，但社会普遍对此持反对态度。甚至还有一种观念认为接种牛痘长大后会变成牛。另外，按照詹纳提出的一种方法，一人接种牛痘后，可以用生出的痘疹直接接触另一人的方法接种牛痘。但这种人与直接接法有传染梅毒的风险。后来，经过不断的完善和总结方法，到 1840 年，英国政府开始免费为民众实施牛痘接种免疫。

英国微生物学家悉尼·阿瑟·蒙克顿·科普曼（**Sydney Arthur Monckton Copeman, 1862—1947**）在参与疫苗接种评价和优化时，提出把相应的牛痘样品放在 50% 甘油三醇里，这样可以使疫苗产业化，而不必再现场制备、接种。这种方法在 1899 年被英国政府公开推广^[4]。

后因微生物学和显微镜的进步，观察到疫苗中存在细菌的情形，于 1925 年又出了相应的灭菌政策。提供天花疫苗的厂家使用多样的动物感染牛痘，有普通牛、羊、水牛，个别还用细胞培养或者鸡蛋胚胎培养法。20 世纪 40 年代末期，英国微生物学家莱斯利·哈罗德·科利尔（**Leslie Harold Collier, 1921—2011**）开发出一种热稳定的冻干粉剂，在疫苗的悬液中加入 0.5% 的苯酚和 5% 的蛋白胨，混合物可以保护疫苗在冷冻干燥过程中保持稳定。并在未来半年内保持免疫力。1960 年代，惠氏公司（**Wyeth**，于 2009 年合并到了辉瑞（**Pfizer**）公司）的本杰明·鲁宾（**Benjamin Rubin**）发明了一种分叉针，用于接种时浅表皮肤划擦。

1968 年，世界卫生组织发起了消灭天花的卫生运动，冻干粉和分叉针被大力推广。经过数年的努力，1977 年后，除了一次实验室事故外，再也没有天花病例出现。

现今仍有天花病毒毒株保存在个别实验室，只是为了科学研究和预防未知的生物恐怖袭击。

引领潮流的伯明翰月光社与早期麻醉剂的发现（一氧化二氮、乙醚、氯仿）

1775 年，英国化学家和自然哲学家约瑟夫·普里斯特利（Joseph Priestley, 1733—1804）发表了自己的著作《对不同气体的实验和观察（*Experiments and Observations on Different Kinds of Air*）》。其中包含了他制得的两种气体：氧气和一氧化二氮（或氧化亚氮）。

在氧气被人们发现以前，科学界普遍流行一种燃素理论：一切可燃的物质因有燃素存在所以燃烧，没有燃素则无法燃烧。但当时这一理论面临一个困境：有机物燃烧后重量降低，无机物（个别金属）燃烧后重量增加。虽然普里斯特利发现了氧气，但他仍然坚定支持燃素理论，并认为自己制得的氧气当中所含燃素极少，或不含燃素，所以无法燃烧。

法国科学家安托万·洛朗·德·拉瓦锡（Antoine-Laurent de Lavoisier, 1743—1794）重复他的实验后，指出氧气参与了燃烧，并于 1778 年正式命名氧气：oxygen。他通过密闭小室燃烧实验证实自己的燃烧理论。他还把化学从定性阶段引入定量阶段，最终引发所谓的第一次化学革命。

除了氧气引发的化学革命，普里斯特利于 1772 年合成的一

氧化二氮还引发了医学上麻醉药的使用。这种气体是他在铁屑中加入少量硝酸，然后加热制得的一种无色无味气体。

当时氢气、氧气等多种气体被发现和制备，引起了英国化学家托马斯·贝多斯（Thomas Beddoes, 1760—1808）的兴趣。他在 1786 年左右到达巴黎游学，与拉瓦锡成为朋友。当时很多人提出吸入某种气体可以治疗某种疾病等观点。贝多斯也计划研究各种气体对疾病的治疗效果，他还试验用牛呼出的气给患者，观察是否有疗效，结果引起当时很多人的反感。



月光会成员集会。月光会是一个致力于技术革新和科技发展的地方性学会组织，影响深远

引自：<http://lowres-picturecabinet.com.s3-eu-west-1.amazonaws.com/43/main/36/114918.jpg>

他邀请蒸汽机发明者瓦特为他制造了几种生产和储存气体的设备，并与瓦特一起发表了相关的结果。普里斯特利、詹姆斯·瓦特（James Watt, 1736—1819，发明了瓦特蒸汽机，为英国工业革命做出了突出贡献）和贝多斯三人都是伯明翰月光会（Lunar Society of Birmingham）成员，所以他们在研究中能

够互相帮助。

1794 年,贝多斯专门建立了一个“气体研究所”(Pneumatic Institution),研究气体的临床作用,即气体药物(pneumatic medicine)^[5]。1798 年,汉弗莱·戴维(Humphrey Davy, 1778—1829)开始担任气体研究所实验室主任。

戴维的自学能力很强,当他在一个外科医生手下当学徒时,就在药剂房中学习各种实验技能,并在亲戚家的阁楼里(父亲去世后住在亲戚家)做实验。在这期间他从亦师亦友的罗伯特·邓金(Robert Dunkin)这个“科学爱好者”那里学到很多东西。戴维本人能写诗,会作画,再加上化学方面的研究,名气开始传开。蒸汽机发明者瓦特的儿子,在当地做客时,曾指导戴维做实验。因为贝多斯于 1798 年到当地做客时,听说了 20 岁的戴维很有才华,便聘请他担任自己气体研究所实验室主任。

1799 年,戴维发表了几篇文章论述自己的研究成果,其中包括对一氧化二氮的研究。他加热硝酸铵,收集产生的一氧化二氮。当气体不纯时,人吸入就会生成少量硝酸损害呼吸道黏膜,但当纯度高时,吸入会产生兴奋感。他在动物身上、自己身上都得到了“具有麻醉效果”的结论,并提议把这一气体应用到手术麻醉中。但戴维很快离开了气体研究所,到伦敦皇家研究会工作。在那里他通过电化学方法,陆续发现了钠、钾、钡、钙、镁、镉等多种元素,后来又发明煤矿工人用的安全灯,成为名动一时的化学家。虽然他因为后期刻意压制自己的学生迈克尔·法拉第(Michael Faraday, 1791—1867)而饱受非议,但他毕竟发现了法拉第并破格提拔他为实验人员。

离开气体研究所后,戴维没有对一氧化二氮继续研究,但他的一些诗人朋友,包括塞缪尔·泰勒·柯尔律治(Samuel

Taylor Coleridge, 1772—1834, 英国湖畔派诗人), 都试用过这一气体。并且很快, 这一气体成为社会流行文化的一种, 人们称之为笑气, 因为它在一些人身上可以引起难以控制的狂笑, 成为人们在各类宴会场合寻欢作乐的道具之一。

1844 年 12 月 10 日, 美国 29 岁的牙科医生霍勒斯·威尔士 (Horace Wells) 和他的妻子一同到康涅狄格州的哈特福德去看一次舞台表演, 表演者让一名观众吸入笑气, 这名观众大笑大跳, 就连碰伤腿流血都没有受任何影响。威尔士问他伤口感觉, 对方说一点儿也不疼。第二天, 威尔士就使用笑气, 让助手给自己拔牙, 亲身体验了笑气麻醉效果。现代第一个麻醉药正式应用于临床。

查尔斯·托马斯·杰克逊 (Charles Thomas Jackson, 1805—1880) 是一位美国医生和科学家, 研究涉及医学、化学、矿物学、地理学等。他闻名科学界是由于卷入了几项争议, 而争议通常是以这种形式出现: 有人宣布自己最先发现了某种现象、作用或发明了某物后, 杰克逊就立即宣布自己才是最先发现的人, 其中包括: 硝化棉的发现 [发明者克里斯蒂安·弗里德里希·尚班 (Christian Friedrich Schönbein)], 电报的发明 [发明者塞缪尔·芬利·布里斯·摩尔斯 (Samuel Finley Breese Morse)], 胃的消化作用的发现 [发现者威廉·博蒙特 (William Beaumont)], 以及乙醚的麻醉效果的发现 [(发现者威廉·汤姆斯·格林·莫顿 (William Thomas Green Morton))]. 他还称自己最先阐述了一个矿产开发理论。

其实在杰克逊和莫顿关于乙醚麻醉作用的发现早晚争议之前, 美国医生克劳福德·威廉森·朗 (Crawford Williamson Long, 1815—1878) 已经进行了乙醚的麻醉手术, 但朗于 1849

年才发表自己的临床研究文章，比莫顿于 1846 年申请专利的时间要晚。虽然英国有医生于 1840 年就把乙醚与鸦片联用治疗疼痛，但现代一般认为于 1842 年进行了第一例麻醉手术的朗最先发现并在临床上应用了乙醚的麻醉作用^[6]。

用乙醚作为麻醉剂比一氧化二氮用起来方便得多，也能更好地控制给药剂量，所以很快传到了欧洲。但乙醚易发生爆炸，而且味道讨厌。爱丁堡大学的詹姆斯·辛普森（James Simpson）教授打算寻找一种新的麻醉剂来替代乙醚。他通过尝试的办法，终于在 1847 年发现氯仿也具有麻醉作用，因为氯仿气味好闻，所以更受大家欢迎。但因为氯仿的毒性非常强，很快出现了死亡病例。在 19 世纪 50 年代为英国维多利亚女王用氯仿麻醉分娩的麻醉师约翰·斯诺（John Snow, 1813—1858）在 1848 年发明了一个吸入装置，可以定量地吸入氯仿，大大减少了麻醉剂的副作用，死亡病例明显减少了。

约翰·斯诺去世后，英国医师约瑟夫·托马斯·克洛弗（Joseph Thomas Clover）成为世界最著名的麻醉医生。他本来是外科医生，后来因身体原因转为内科医生，最后专攻麻醉。并先后开发了一些器械，可以把三种麻醉剂或两种麻醉剂混合定量给药。他在 1871 年以前，完成过 1 万多例麻醉，从未出现死亡事故。当时欧洲的著名人物，如拿破仑三世、丹麦王后等，在做手术时，都聘请他来做专职麻醉师。

一氧化二氮于 1772 年合成，1844 年用于临床；乙醚于 1540 年被德国医生、植物学家瓦勒留斯·科杜斯（Valerius Cordus, 1515—1544）合成，300 年后才用于临床；氯仿于 1831 年被尤斯图斯·冯·李比希（Justus von Liebig, 1803—1873）等几个不同国家的化学家合成，十几年后就应用于临床。

1858 年成立于美国纽约的施贵宝（Squibb）公司，就生产这几种麻醉剂，并在美国内战中成为北方军的主要麻醉剂供应商。

其中一氧化二氮在今天的一些牙科诊所仍在使用，但不再当作麻醉剂使用，而是当作情绪缓解剂。乙醚和氯仿一直使用到 20 世纪初，才被更有效的麻醉剂取代。

睡梦之神与英雄——吗啡和海洛因的发现

德国化学家弗里德里希·威廉·亚当·塞特纳（Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, 1783—1841）于 1804 年左右从罂粟草（鸦片）中分离到纯的吗啡。这是第一个被分离的生物碱。当时塞特纳还是另一位药剂师的学徒，只有 20 岁。他把这一化合物给狗试验，然后又自己尝试，结果发现吗啡引起人和动物的睡眠。所以他借用希腊睡梦之神 **Morphus** 的名字，命名为吗啡 **morphium**，英文译为 **morphine**。1809 年，他自己开了一间药房行医，到 1815 年，吗啡已被广泛应用到临床。

1817 年，塞特纳公司（Sertürner and Company）成立，并以酏剂（有芳香味的水醇溶液，供口服）形式销售吗啡，用于镇痛。1827 年，德国默克（Merck）公司也把吗啡商品化，并把吗啡开发为其主打产品。1853 年左右，注射器出现，吗啡大多改为通过皮下注射给药。不过，很快被证明，吗啡比鸦片的成瘾性更大。

在圣玛丽医院医学院（St Mary's Hospital Medical School）工作的英国化学家查尔斯·罗默·奥尔德·莱特（Charles Romley Alder Wright, 1844—1894）是第一位报道钪化铝这一金属间化合物的人，其研究领域覆盖金属冶炼、氧化锰、三元

合金及化学动力学。并且他还是第一个合成海洛因的人。1874年，莱特一直想找一个吗啡替代药物，他尝试把各种酸与吗啡反应，效果均不佳，直到他把乙酸酐和无水吗啡加热数小时，得到了二乙酰吗啡。他把样品送到曼彻斯特的欧文斯学院（Owens College，即今天的曼彻斯特大学），请 F. M. 皮尔斯（F. M. Pierce）教授分析，后者观察到样品在狗和兔子身上出现一些惊恐、加快睡眠、瞳孔放大、流大量口水、易吐等症状，不过未进一步研究。

1895 年，德国拜耳公司（Bayer，德国著名制药企业）的费利克斯·霍夫曼（Felix Hoffmann，1868—1946）在亚瑟·艾兴格林（Arthur Eichengrün，1867—1949）指导下研究用吗啡制成可待因时，制成了二乙酰吗啡。拜耳公司迫不及待地把它作为非处方药推向市场，宣称它不会成瘾，并可以代替吗啡，用于止咳等疾病治疗。因为它能产生兴奋感，于是命名为海洛因（heroin），意指英雄。不过，很快发现海洛因具有更强的成瘾性。拜耳公司被迫于 1913 年将它退市。1914 年，美国出台法案，禁止所有的阿片类药物作为非处方药销售。

染料工业先驱发现可待因

法国化学家皮埃尔·让·罗比凯（Pierre Jean Robiquet，1780—1840）自己或与其他化学家合作，制备纯化了多个生物碱，他还是第一位分离到氨基酸的人。1803 年，他在另一位化学家实验室里工作，从芦笋（天冬）中提取天冬酰氨酸，即茜素。茜素自古就中亚、埃及、欧洲和中国被作为红色染料使用。1804 年，英国的乔治·菲尔德（George Field）发现用明矾水

溶液处理茜素后，茜素会发生色淀，变为不溶的固体染料，从而延长了它作为染料的使用寿命，用其他金属盐代替明矾，可以得到其他颜色的染料。

1826 年，已经成为巴黎药学院教授的罗比凯（Robiquet）确认并分离了茜草根含有的两种染料，即茜素红及紫茜素（羟基茜素）。这一发现促进了染料工业的进展，给他带来很大荣誉。1832 年，他在研究不同方法纯化吗啡时，在吗啡分离后的提取液中发现了可待因（codeine）^[7]，这一当今世界应用最广泛的阿片类镇痛药。

可待因的药效为吗啡的 8%~10%，但安全性高，成瘾性小，很快被推向市场。并在 20 世纪初成为临床镇痛、镇咳的首选药。并可以作止泻用。一开始，可待因需要从鸦片中提取，但后来大多通过用吗啡的 O-甲基化来合成。

最早的滴眼液阿托品

公元前 4 世纪，亚里士多德的学术继承人提奥弗拉斯特（Theophrastus，前 372—约前 287）记述了曼陀罗可以治疗外伤、痛风、失眠，当时人们还迷信地认为它是个有魔力的“爱情药水”，而其中就有阿托品的成分。埃及的一种植物——天仙子（henbane）的提取物中也含有阿托品。让恺撒和安东尼拜倒的埃及艳后克里奥佩拉，就用它来滴眼，使她的眼睛更诱人。文艺复兴时代，女性用颠茄类植物（atropa belladonna）的提取物来滴眼，所以后来有效成分被命名为阿托品（atropine）。

公元 1 世纪的古希腊医生佩达纽斯·迪奥斯科里季斯（Pedanius Dioscorides，40—90）发现用曼陀罗酿的葡萄酒有

麻醉作用，可用于治疗疼痛或失眠，以及手术前处理或烧灼。这些含有阿托品的提取物再结合鸦片用于治疗疾病的方法风行整个古代西方医学世界，直到近代才被乙醚、氯仿和其他现代麻醉剂取代。

发现苯酚（石炭酸）的德国化学家弗里德利布·费迪南德·伦格（Friedlieb Ferdinand Runge, 1795—1867）首先研究了阿托品的散瞳效应。后来药理学进一步发展，贝措尔德（Bezold）和布勒鲍姆（Bloebaum）于 1867 年发现了阿托品可以阻断迷走神经刺激对心脏的影响。1872 年，其他药理学家又发现它可以阻断鼓索神经刺激分泌唾液的效应，于是阿托品类生物碱的应用范围进一步拓展。

1831 年，德国药剂师海因里希·弗里德里希·格奥尔格·迈因（Heinrich Friedrich Georg Mein, 1799—1864）成功从植物中得到阿托品纯结晶^[8]。后来李比希（Liebig）在自己的生物碱著作中给出了一个不正确的阿托品分子式，但随后进行了修正。而首次合成阿托品是 1901 年由德国化学家里夏德·维尔施泰特（Richard Willstätter, 1872—1942，因研究植物色素于 1915 年获得诺贝尔化学奖）完成的。他首先合成托品酮，然后再合成阿托品硫酸盐。但他的合成工艺收率较低，合成托品酮工艺步骤以环庚酮作为起始原料，尽管路线中每一步的产率均较高，但由于步骤较多，使总产率大大降低，只有 0.75%。

第一次世界大战中，制药业无法满足托品酮的需求。1917 年，英国化学家罗伯特·鲁宾逊（Robert Robinson, 1886—1975，因研究植物染料和生物碱于 1947 年获得诺贝尔化学奖）发明了简单的托品酮合成法。该法是有机合成中的经典路线之一，仅以结构简单的丁二醛、甲胺和 3-氧代戊二酸为原料，在

仿生条件下，利用胺甲基化反应（Mannich 反应），仅通过三步反应（一锅反应）就合成了托品酮，而且产率达到 17%。

治疗痛风的秋水仙碱和治疗疟疾的金鸡纳（奎宁）

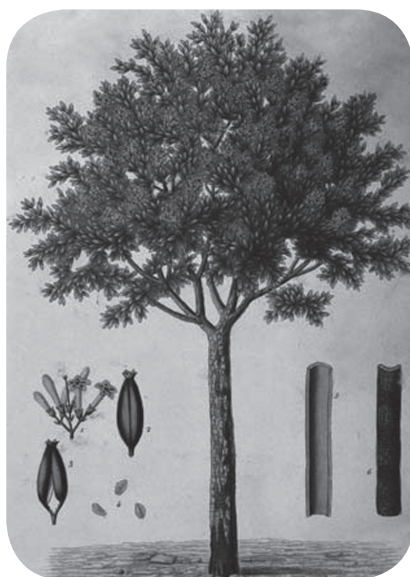
法国化学家约瑟夫·别奈梅·卡旺图（Joseph Bienaimé Caventou, 1795—1877）与发现可待因的皮埃尔·让·罗比凯同是巴黎药学院的教授。卡旺图与另外一位化学家皮埃尔·约瑟夫·佩尔蒂埃（Pierre Joseph Pelletier, 1788—1842）合作，一起研究植物和蔬菜中的生物碱。1817 年，两人分离得到叶绿素和吐根碱；1818 年，得到土的宁；1819 年，得到马钱子碱；1821 年，得到咖啡因。他们最重要的发现是在 1820 年从金鸡纳树皮中分离得到了奎宁。同年，他们又从秋水仙（autumn crocus, *colchicum autumnale*）中分离出了秋水仙碱^[9]。

公元前 1500 年的古埃及医学记载中就有秋水仙可以治疗风湿和水肿，公元 1 世纪的迪奥斯科里季斯（Dioscorides）在所著的《药物志》（*De Materia Medica*）中描述其可治疗痛风。从此这一植物的药理作用被越来越多的人认识。1618 年，《伦敦药典》（*London Pharmacopoeia*）中记述了这一药物。本杰明·富兰克林（Benjamin Franklin, 1706—1790，美国科学家、政治家）因为自己患有痛风，还把秋水仙带到北美去栽种。

1833 年，法国化学家 Ph.L. 热日尔（Ph.L. Geiger）分离到其中的活性物质，并起名秋水仙碱（colchicine）^[10]。这一药物很早就被广泛使用，并且一直未被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）审核过，直到 2006 年，FDA 开展一项对未批准药物的核查行动，秋水仙碱才获得

美国药品正式批文。因为这一核查行动由 URL 制药公司（URL Pharma）资助，所以该公司获得了秋水仙碱为期 7 年的市场独占权。

古罗马时期，疟疾流行，因此曾一度被称为“罗马热”。后来人们又以为这种疾病与空气有关，因此命名为 **malaria**（古意大利语的意思为“坏的空气”）。16 世纪，西班牙传教士发现美洲土著人使用一种树皮作为药材治疗热病，于是把它带回了欧洲。因这种新药治好了伯爵夫人 **Chinchón** 的病，于是就被命名为 **Cinchona**，中文译名金鸡纳。金鸡纳中的有效物质就是奎宁。后来清朝的康熙皇帝患疟疾，御医们束手无策，最后用了传教士进献的金鸡纳才痊愈。



金鸡纳树（花与树皮）

引自：<http://media.web.britannica.com/eb-media/30/144930-004-4732ED98.jpg>

西方人使用印第安人的方法，先把金鸡纳树皮干燥，然后研成粉末，溶入酒中饮用。1850 年后，这种预防疟疾的方法在西方开始流行。有了金鸡纳，欧洲探险家和劫掠者才能安全地深入非洲大陆。

奎宁虽然于 1820 年被成功分离，但它的合成太难了，所以使用的绝大多数奎宁都是提取的。1826 年，巴黎的佩尔蒂埃（Pelletier）等人在药剂房里开始大规模提取奎宁。他们从 150 吨金鸡纳树皮中提取了 1800 千克奎宁，开了制药工业中工业化大规模提取的先河。

1816 年，艾曼纽·默克（Emmanuelle Merck, 1794—1855）接管了家族自 1668 年就经营的药店，并开始扩大药品生产规模，成为默克公司的前身。除了生产当时流行的鸦片酊类药物外，他还生产片剂、粉剂、糖浆剂。随着生物碱的分离，他也把目光转向生物碱的生产。1848 年，他的儿子分离得到罂粟碱，把生意拓展到奎宁等药品。

拜耳公司的费利克斯·霍夫曼于 1897 年 8 月，在亚瑟·艾兴格林指导下进行合成奎宁的研究，不过在这一过程中，他合成了乙酰水杨酸（阿司匹林）这一百年名药（见阿司匹林一节）。

随着原料树木被过度砍伐，金鸡纳树越来越少，而防疟又是如此重要，秘鲁等金鸡纳树的产地开始限制出口，并严禁树种、树苗外运。荷兰商人通过走私树种，在爪哇等殖民地种植了大量金鸡纳树，最终占世界奎宁供应量的 97%。

1906 年，修建巴拿马运河的 26 000 名工人中，有 21 000 人因感染疟疾而住院。而主管部门引进奎宁控制疟疾后的 1912 年，在近 50 000 名工人中，住院者减少到 5600 人。第二次世

界大战中，德国占领了荷兰，日本也占领了东南亚，结果盟军得不到奎宁供应，在非洲和南太平洋作战的大量士兵感染疟疾，上万人因此丧生。

这也导致了第二次世界大战中交战各国投入巨资研制抗疟疾新药。

陈克恢发现麻黄碱的抗哮喘作用

《神农本草经》就记载了麻黄的止咳舒喘作用，可以说麻黄是中医对世界的一项贡献。自唐朝开始，日本就学习中医中药。但日本比中国更早接受了西方的影响，19世纪就派出大量留学生学习西方科技文化，并初步建成了现代科技体系。

长井长治（Nagai Nagayoshi，1844—1929）就是留学生中的一员。他在大阪时，就学习兰医（荷兰医学，天然草药和西方外科手术融合）。1871年，他被日本政府派到柏林留学，受到化学家奥古斯特·威廉·冯·霍夫曼（August Wilhelm von Hofmann，1818—1892，曾受教于李比希）的影响，于1873年学习有机化学。

1883年，他与德国妻子回到日本，并担任东京帝国大学化学系教授，开始了对中草药有效成分的研究，引起他注意的是麻黄这一药物。经过不断实验，他提取出了麻黄碱（ephedrine）。1885年，他又通过合成方法，合成了麻黄碱，并发表了研究成果。由他担任顾问的住友制药株式会社，最早生产并上市了这一药品，商品名借用了长井姓名中的“Nagai”向其致敬。麻黄碱在德国由默克公司上市，商品名为 Ephetonin。不过，由于他们当时的研究不够深入，所以主要适应证是用于扩瞳。长井长

治是日本第一届医药协会主席，他的儿子担任驻德国外交使节。1923 年，爱因斯坦夫妇访问日本时，就住在他家里。

就在 1923 年左右，中国药理学创始人——陈克恢（1898—1988）和北京协和医学院同事卡尔·F.施密特（Carl F. Schmidt, 1893—1988，从美国宾州大学到中国做研究）分离出了麻黄碱以及左旋麻黄碱，并研究了相应的药理作用。他们发现麻黄碱的作用与肾上腺素的作用类似，都能够对哮喘动物模型产生作用，并且麻黄碱还可以口服，相关文章于 1924 年发表^[11]。他们把样品提供给美国宾州大学的托马斯·G.米勒（Thomas G. Miller），米勒与梅奥医学中心（Mayo Clinic）的L.G.朗特里（L.G. Rowntree）一起研究麻黄碱治疗哮喘的作用，本品治疗哮喘的适应证于 1926 年被批准临床应用。之后，麻黄碱被广泛应用于支气管哮喘、百日咳以及很多过敏性疾病的治疗中。后来，陈克恢曾担任美国礼来公司（Eli Lilly and Company）药理部负责人，在众多新药发现中做出了贡献。



中国药理学创始人——陈克恢
（1898—1988）

引自：http://tech.gmw.cn/scientist/2015-08/25/content_16799439.htm

陈克恢经过研究发现，世界各地产的麻黄草，中国和东南亚地区产的含麻黄碱最多。而当时，因为主要来源仍是植物提取，而中国是主要原料产地，所以美国礼来公司就从中国进口。而治疗哮喘的作用被发现后，需求量大幅增加，麻黄出口从 1926

年的 4 吨，增长到 1928 年的 216 吨。直到第二次世界大战时，麻黄碱被合成，我国麻黄的出口才降下来。

抗心衰药物洋地黄与早期药理学的建立

“赫顿妈妈”（Mother Hutton）是一个英国什罗普郡的老妇人，她配制出多种草药茶（药），治疗心脏和肾脏疾病，包括“水肿”（由心衰引起）这一疾病。1776 年，牛津大学一个学院院长慕名前来请她为自己治疗，结果喝了她的草药茶后，没有多久院长的症状竟然消失了。这件事传到了院长的同乡威廉·维瑟林（William Withering，1741—1799）那里。

维瑟林出身医生世家，毕业于爱丁堡医学院。他的妻子是一种植物插画爱好者，在找他看病时相识，两人于 1772 年结婚。在妻子的影响下，维瑟林于 1776 年，出版了英国最早的植物志：《大不列颠自然植物志》（*The Botanical Arrangement of all the Vegetables Naturally Growing in Great Britain*）。同时，维瑟林还是一位化学家和地理学家，做了大量的化学实验，并对矿物有研究。在做科研时，维瑟林与科学、工业界人士交流加深，并加入了伯明翰月光社。

1776 年，维瑟林找到“赫顿妈妈”，买下了她治疗心衰的配方。这个配方含有 20 余种草药的复方。维瑟林经过实验，推断出洋地黄（foxglove）是这个复方的“活性”成分。随后的九年里，他小心翼翼地收集不同季节的洋地黄，并用洋地黄不同部位制成相应制剂。最后他才把洋地黄制剂（包含多种洋地黄化合物，如地高辛、洋地黄毒苷等）应用于治疗患者，并记录了 156 例临床案例，得到了洋地黄的最佳剂量和使用方法。1785 年，

维瑟林发表了自己的研究结果：《洋地黄组分研究及其医学应用》（*An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses*）。文中记录了他的临床病例，而其中一个病例是由内科医生、自然哲学家伊拉斯谟斯·达尔文 [Erasmus Darwin, 1731—1802, 伯明翰月光社的创始人之一，他的孙子查尔斯·罗伯特·达尔文（Charles Robert Darwin）提出了著名的生物进化论] 介绍的患者。同年，伊拉斯谟斯·达尔文撰文给伦敦内科医生学会，描述洋地黄治疗心衰的临床研究，虽然在文章最后他提到维瑟林已经用来治疗很多患者，但还是引起两人之间的争论。

维瑟林通过对洋地黄的研究，开启了近代药理学。而在此之前，瑞典病理、药理、毒理学家，著名医生约翰·雅各布·韦佛（Johann Jakob Wepfer, 1620—1695，对脑血管疾病有研究，最早提出脑卒中机制和应对方法）把动物实验用于检验药品、化合物的药理和毒理作用。他研究了毒芹、嚏根草、附子的毒性，并对砷、锑、汞在临床上的使用做出了警告。这一点是不容易的，因为当时人们正大量应用含有砷和汞的药品治疗疾病，后来治疗梅毒的“神奇子弹”砷凡纳明也是含砷化合物。韦佛（Wepfer）于 1679 年出版了相关的著作，药理学和毒理学人士均把他看作学科奠基人。

虽然实验动物的应用，大大开拓了药理研究领域，但当时的药物都是像洋地黄之类的混合物，且限于技术手段，对其体内代谢无从检测。所以当时只有模糊的论述，猜测某化合物作用于何种器官，产生何种作用。

公元 1 世纪前后的《神农本草经》记载了 300 多种药物，其中就包括大黄导泻、麻黄止喘等药理学记载。公元 77 年前后，希腊医生迪奥斯科里季斯（Dioscorides）编著的《药物志》—

书，记载了约 600 种生药，此书直至 15 世纪在药物学及植物学上仍占重要地位。许多药草名称仍沿用至今。但此后，无论是东方还是西方，药理学进展都不大。

随着西方世界的兴起，其医学和药学水平也随之提高。意大利生理学家费利切·丰塔纳（**Felice Fontana, 1730—1805**，还对物质固液气三态转变的作用力有研究）对千余种药物进行了毒性测试，认为天然药物都有活性成分，且选择性作用于某个部位。

而当 19 世纪初，吗啡、奎宁、可待因等生物碱相继被分离纯化并应用于临床后，可以通过检测血液中的这些物质，进一步研究其代谢、分布等药理作用。

德国药理学家鲁道夫·布赫海姆（**Rudolf Buchheim, 1820—1879**）于 1849 年被多帕特大学（**Dorpat University**）聘为药理学教授，第二年他在该大学建立了药理研究所。他通过建立生物活性测定方法、化合物定量测定方法，把药理学从实证研究推向科学分析。前文所说合成氯仿的化学家李比希已经建立了定量测定氮、氢、氧的化学方法，有机化学体系已经建成，为药理学的发展提供了技术基础。1856 年，布赫海姆出版了他的科研成果《药理学》。

他的学生奥斯瓦尔德·施米德贝格（**Oswald Schmiedeberg, 1838—1921**）建立了现代药理学。施米德贝格于 1866 年获得博士学位，论文是《血液中氯仿的测定》。他研究了透明质酸的成分，并探讨了其与胶原蛋白、淀粉样蛋白和硫酸软骨素的关系；发现聚氨酯有催眠效果；他还与学生汉斯·霍斯特·迈尔（**Hans Horst Meyer, 1853—1939**）合作，发现葡萄糖醛酸在细胞代谢中起到重要作用，同时参与软骨形成。1869 年，他发现蕈毒碱

可以对迷走神经产生类似电刺激的现象。在布赫海姆退休后，施米德贝格接替了他的位置。

斯特拉斯堡（Strasbourg）是原法国阿尔萨斯省的首府，1870 年普法战争，拿破仑三世令人大跌眼镜地遭到惨败，本人也被俘，为了镇压巴黎公社，新成立的法国梯也尔政府迅速与德国签订停战协议，把阿尔萨斯和洛林两个省割让给德国。1872 年，施米德贝格来到斯特拉斯堡大学（Strasbourg University）建立了一个更大的药理系。1883 年，施米德贝格出版了他修订过的《药理学》。他培养了众多学生，包括 20 多个国家的留学生，这些学生回国后大部分成为药理学教授，药理学也随着人才增多而在新药发现中发挥更大作用。

硝酸甘油：诺贝尔的师兄的贡献

法国化学家泰奥菲勒·朱尔·珀卢兹（Théophile-Jules Pelouze, 1807—1867）是一位工业化学家的儿子，珀卢兹除了化学外，还学习过一段时间的药学。他的研究领域众多，还曾与李比希合作开展酒醚方面的研究，虽然他没有独立做出大的成果，但与许多科学家一起出版了不少科技著作。

珀卢兹曾在多个大学执教，有一段时期，他在意大利都灵大学从事火药棉的研究工作。在他的指导和启发下，他的两个学生在炸药方面作出了创造性贡献。其中一个学生阿斯卡尼奥·索布雷罗（Ascanio Sobrero, 1812—1888）于 1947 年发明了硝酸甘油，但由于这种物质极不稳定、易于爆炸，索布雷罗把他的发明隐藏了一年左右才公开，后来又在给朋友的信中极力警告硝酸甘油的危险性。珀卢兹的另一个学生阿尔弗雷德·贝

恩哈德·诺贝尔（**Alfred Bernhard Nobel, 1833—1896**），在 19 世纪 60 年代进行了长期的实验，利用硝酸甘油研制出了稳定的炸药。在去世前，诺贝尔把自己财富捐献出来，成立了当今科学界的最高荣誉奖项——诺贝尔奖。

有学者发现在封闭实验室处理硝酸甘油及类似物时，会导致突发性剧烈头痛，这表明硝酸甘油具有某种形式的舒张血管作用。英国医生托马斯·劳德·布伦顿（**Thomas Lauder Brunton, 1844—1916**）是威廉·维瑟林（**William Withering**）的校友，当他还在爱丁堡医学院读书时，便写了一篇关于洋地黄的论文，并获得表彰。他使用亚硝酸异戊酯，希望通过其扩张血管的作用，使冠状动脉舒张以缓解心绞痛，这一方法获得了成功。

英国医生威廉·默雷尔（**William Murrell, 1853—1912**）尝试使用硝酸甘油，以缓解心绞痛，降低血压，并证明了头痛发生是因为硝酸甘油过量所致。他于 1878 年开始在临床上尝试用硝酸甘油治疗心绞痛^[12]，不过为了避免人们对于火药的恐惧，药物的名称改为 **glyceryl trinitrate**，而不是原来的 **nitroglycerin**。他于 1879 年在《柳叶刀》杂志发表了他的临床研究结果。

瘴气理论的衰落与苯酚在手术消毒中的应用

人们对于药物，往往有不科学的认识，如 1675 年，英国国王查尔斯二世颁布法令，禁止人们饮用咖啡，因为当局怀疑咖啡可能会导致不育。20 世纪初，美国还迫使可口可乐公司把可乐中的咖啡因去除。同时，一个新药出来后，都希望该药无所不治。很多 19 世纪的医药公司，都生产一些打着“提高健康、

减少疾病”的万灵药剂，如同中药的大力丸、福勒溶液之类的砷剂和美国的“微生物杀手（**Microbe's Killer**）酞剂”等。这是因为人们对疾病的病因没有科学的认识所致。

上文所述的约翰·斯诺（**John Snow**）除了在麻醉医学的贡献外，还大大促进了医学卫生学的发展。在相应的致病微生物被发现以前，对于霍乱、鼠疫这些疾病，科学界提出了一种“瘴气”理论，认为疟疾、霍乱、鼠疫等流行病都是由污染或有毒的“坏空气”而导致的疾病，疟疾（**malaria**）在古意大利语的意思即为“坏的空气”。这与古代中国的认识相同，我国古代也称疟疾为瘴气。西方一些支持这一理论的学者还进一步提出：所有不良气味都是疾病。不过，瘴气与现代所说的沼气是两个概念，前者是古时人们对流行病病因的假设，后者则是一种能源气体。

因为瘴气理论的流行，社会普遍认为提高公共卫生水平是消灭诸如霍乱、伤寒等流行病的必要手段。于是，1846年，英国通过了一部法案，支持民众挖井，并大力扩建下水道，力图把所有居民都包纳进去。又于1848年经由立法通过了一部公共健康法案。

约翰·斯诺经过思考，于1849年提出一种假设，认为是水中的病原引起了疾病，而不是所谓的瘴气。1854年，伦敦爆发一场霍乱，共夺去了1.5万人的生命。斯诺经过流行病学调查，发现这场霍乱起源于索霍（**SOHO**）地区的一处水井。他在地图上以水井为中心，标出了发生的病例地点，他通过调查为居民提供用水的两家水务公司：南瓦克与威克斯豪（**Southwark & Vauxhall**）公司和拉姆波斯水（**Lambeth water**）公司，发现前者从污染的水井中取水送入居民家中，导致了更大规模的发病

情况。相关部门立刻采取措施，大大降低了霍乱发病率。斯诺这一研究成为流行病学的开端。

1955 年，斯诺进一步提出，水中的病原被人吃进胃肠道后，在肠道大量繁殖，引起霍乱。但因为斯诺没有通过化学方法发现这个水井的水与其他水井的水有何不同，也没有在显微镜下发现致病菌，所以瘴气理论仍然占主导地位，支持者们辩称，就算不对那个被污染的水井采取措施，霍乱也会因为卫生情况改善而中止流行。

1866 年，英国伦敦又爆发一场霍乱，曾任英国国家人口统计局主管的威廉·法尔（William Farr, 1807—1883）发现从伦敦东部一个水库中用水的居民发病率远高于其他居民，于是立刻下令所有人用水必须煮过。这一命令被执行后，发病率迅速下降。经过这次事件，斯诺的理论得到更多重视。1875 年，英国新的公共卫生健康法涉及住房、通风、污水排放、饮水供应、阻挠行为、危险性贸易、触染性疾病等多种公共卫生问题，是当时世界上最高效、最全面的公共卫生法。

意大利解剖学家菲利波·帕奇尼（Filippo Pacini, 1812—1883）于 1831 年发现了环层小体，卵圆形或球形，直径为 1~4mm，广泛分布在皮下组织、肠系膜、韧带和关节囊等处，感受压觉和振动觉。1840 年后，他发表了研究结果，引起解剖学界的轰动，因此环层小体又被称为帕奇尼小体（Pacinian corpuscles）。1854 年，他从霍乱患者的粪便中分离得到病原，并在显微镜下观察到霍乱弧菌。虽然他今后不断提及这一发现（最后一次是在 1881 年），但没有影响到瘴气理论占统治地位的医学界。

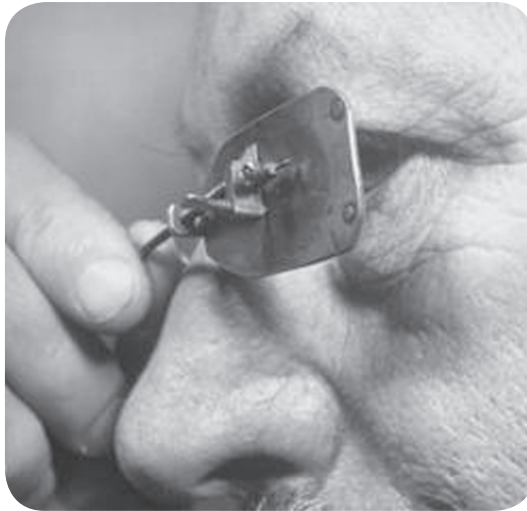
早在 1676 年，荷兰商人、科学家安东尼·菲利普斯·范·列

文虎克（Antonie Philips van Leeuwenhoek, 1632—1723）已经用自己研制的显微镜观察到了微生物。



列文虎克显微镜

引自：<http://www.quekett.org/wp-content/uploads/2015/09/replica-01.jpg>



列文虎克显微镜使用方法

引自：<http://physicsmuseum.uq.edu.au/van-leeuwenhoek-microscope-replica>

随后，大量的细菌被发现。但是，瘴气理论还有一个雄厚的理论基础——传自亚里士多德（Aristotle，前 384—前 322）的自

发理论。这一理论认为跳蚤可以从尘土中自发生长，自发理论还被用来解释腐肉可以长菌等现象，即生命可从没有生命的物质中自发生成。就像中国古代认为一些自然宝玉是吸收了日月精华而产生的，且具有灵气，如同孙悟空可以从石头中蹦出来。

因为自发理论在人们思想中根深蒂固，帕奇尼的发现没有人重视。国际卫生大会（**International Sanitary Conference**）在1851—1892年间召开7次讨论霍乱问题的会议，斯诺的理论和帕奇尼的发现都没有被列入讨论议程。瘴气理论和自发理论，仍大行其道，直到病原生物致病理论的建立，两种理论才逐渐失去市场。

病原生物致病理论自16世纪开始，就不断有人提出并用实验证实，直到意大利科学家阿戈斯蒂诺·巴西（**Agostino Bassi, 1773—1856**）于1803—1813年间，证实一种“蔬菜寄生虫”（其实是一种真菌）是造成蚕生病的病因。巴西又把这一现象推广到人，认为人的疾病、瘟疫也是由病原生物造成的，有力地支持了病原生物致病理论。

德国微生物学家费迪南德·尤利乌斯·科恩（**Ferdinand Julius Cohn, 1828—1898**）出生于一个富有的犹太商人家庭，在他获得植物学博士学位后，他的父亲于1849年为他买了一台当时最先进的显微镜，由奥地利著名的光学仪器专家西蒙·普罗素（**Simon Plössl, 1794—1868**）亲手制作，能够消除色差。用这台显微镜，科恩在植物和微生物领域取得了许多重要成果。1776年，科恩接待了一位自称有重大科学发现的乡间医生——罗伯特·科赫（**Robert Koch**），科赫向他清楚地展示：炭疽杆菌是炭疽病的病因，炭疽病菌的生活史是从杆菌-芽孢-杆菌的循环，芽孢可以放置较长时间而不死。而科赫用的显微镜只

是很一般的档次，是他妻子省吃俭用于 1773 年送给他的生日礼物。

经科恩的推荐和介绍，科赫的发现引起德国科学界的轰动。科赫也受邀到柏林继续开展微生物学研究。在柏林，科赫开发出细菌染色剂，优化了他的细菌摄影技术，发明了固体培养基，并且分离培养得到了结核杆菌。1884 年，科赫提出了微生物致病理论的核心原则：第一，这种微生物必须能够在患病动物组织内找到，而未患病的动物体内则找不到；第二，从患病动物体内分离的这种微生物能够在体外被纯化和培养；第三，经培养的微生物被转移至健康动物后，动物将表现出感染的征象；第四，受感染的健康动物体内又能分离出这种微生物。这四个原则一直应用到今天。1905 年，科赫获得诺贝尔生理学或医学奖。

1882—1883 年，科赫开始研究霍乱。当埃及发生霍乱流行时，他立即赶去，但到达时流行已停止了，于是他又赶往印度。在印度，他从霍乱患者的粪便中分离得到霍乱弧菌。1884 年，当他把这一结果发表后，科学界才重新认识到帕奇尼理论的正确性。

而法国科学家路易·巴斯德（Louis Pasteur）则是一位非凡的科学家。巴斯德本来是化学专业的，在化学家安托万·杰罗姆·巴拉尔（Antoine Jérôme Balard，1802—1876，溴元素的发现者之一）指导下从事化学研究，于 1848 年得出从酒糟中提取的酒石酸与从化学合成得到的酒石酸分子式相同，但旋光性相反，二者混在一起还有消旋性。

1854 年，巴斯德因对酒石酸旋光性研究被任命为里尔大学（University of Lill）科学院院长。里尔是法国酿酒业的中心，巴斯德的一个学生家里就生产酒，但当时他们家面临酒类储存



1857 年的巴斯德

引自: http://www.todayifoundout.com/wp-content/uploads/2015/10/Louis_Pasteur.png

一段时间就变酸的问题，学生的父亲请巴斯德帮忙解决。通过研究，巴斯德发现酵母通过发酵把糖转化为乙醇，而乳酸杆菌则会在酒溶液中大量繁殖使酒变酸。1858 年，他发表研究结果。然而，医学界仍然坚持自发理论，对巴斯德的发现持否定态度。还有人讽刺，说巴斯德作为一个化学研究人员，其在微生物领域的工作是不可信的。

巴斯德毫不气馁，决定把自己的理论付诸实践。经过反复实验，他发明了巴氏消毒法，在不影响酒的品质的情况下，通过适度加热杀死乳酸杆菌，从而使酒类长期保存（中国已经在 1117 年使用类似方法来解决酒类保存问题）。这一发明迅速推广，不但促使法国酒工业走向繁荣，还应用到了奶制品工业。他于 1865 年申请了专利。工业界以极大的热情迎接巴斯德的发明，科学界的观念也开始被改变了。

巴斯德的发现引起了英国外科医生约瑟夫·李斯特（Joseph Lister, 1827—1912）的注意。古代有很多外科医生不但没有消毒的概念，有时候还故意穿着沾染了几年污渍的手术服以显示自己经验丰富，这就使继发手术感染率大增。又由于当时没有抗生素有效地治疗感染，所以外科手术对很多人来说曾是一件很恐怖的事情，许多人因继发感染、坏疽而在痛苦中死去。

李斯特猜想外科手术中引发的伤口感染、坏疽也可能是病原微生物引起的。他于 1865 年开始在手术时采用苯酚进行消毒，取得了极大成功，大大减少了继发手术感染率。手术消毒理念迅速被医学界接受。这进一步打击了自发理论。

李斯特采用苯酚作消毒剂带来的巨大成功又反过来激发了巴斯德，使他也发明了一种乙醇消毒剂，降低了产褥热的死亡率。

粗心的助手帮助巴斯德发现鸡霍乱疫苗

巴氏消毒法取得巨大成功时，法国的养蚕业又受到困扰，巴斯德在法国农业部的指派下调查蚕大量死亡的病因。果然，巴斯德发现了一种使蚕生病的微生物，经过几年的研究，他发现这种微生物通过感染蚕的卵使蚕染病。

虽然一时找不到消灭它的办法，但巴斯德指导蚕农把染病的蚕处理，并销毁有可能沾染这种微生物的用品，用各种手段避免这种微生物在蚕之间的传染。于是，蚕病的损失减低了。

几次的成功，让巴斯德对微生物产生了极大兴趣，他已经注意到了阿戈斯蒂诺·巴西的病原生物致病理论，于是他把巴西的头像挂在自己办公室，定下了向微生物及传染病方向研究的目标。

他首先开始研究的是鸡霍乱这种动物疾病。他经过努力，成功地分离出了病菌，接下来打算用这种病菌制造疫苗，然而，直到 1880 年，经过许多次实验，总不能成功。1880 年夏天，巴斯德在外出度假前，交代自己的助手查尔斯·尚贝兰（Charles Chamberland, 1851—1908，后来发明高压釜和细菌过滤器）做一次病菌接种实验，但尚贝兰却径自去度假一个月。等尚贝兰

回到实验室后才用放置了一个月的鸡霍乱菌接种鸡，结果这次鸡虽然出现一些症状，却全部存活下来。尚贝兰认为是自己实验操作失误，但巴斯德要求他再接种一次新菌种，结果所有的鸡都没有发病，于是他们确信所有的鸡都产生了免疫力。

巴斯德意识到了这一发现的重要意义，立即做了相关的组合实验，证实放置一段时间的鸡霍乱病菌毒性降低，并可以作为一种很好的免疫剂。鸡霍乱疫苗研制成功了。随后，巴斯德又用类似方法发明了炭疽减毒疫苗。不过，有学者通过实验记录发现，炭疽疫苗的发现者有可能是法国的一位兽医让 - 约瑟夫 - 亨利·图桑（Jean-Joseph-Henri Toussaint, 1847—1890），他曾是巴斯德的仰慕者。他通过细菌培养，得到了炭疽杆菌并寄给了巴斯德，后者还首先通过氧化法得到了减毒活疫苗^[13]。

这两个疫苗的成功大大提振了巴斯德的信心，为他发明狂犬病疫苗奠定了实践和理论基础。

两个小男孩与狂犬病疫苗的发现

狂犬病在当时仍是不治之症，即便在 2010 年，全世界仍有 2.6 万人死于本病。在古代，人被疯狗咬过或被患者传染后，相当于判了死刑。我国晋朝医生、炼丹士葛洪（284—364）在《肘后备急方》中记载了一种治疗狂犬病的办法，有了一些免疫学的影子：杀死疯狗，用狗的脑子敷在被疯狗咬伤的患处，可以取得一些治疗效果。不过，从整个历史来看，只能采取两种办法：杀死疯狗，控制患了疯狗病的人，以免引发更多感染。

1804 年，德国科学家格奥尔格·戈特弗里德·青克（Georg Gottfried Zinke）率先用疯狗的唾液感染了兔子与鸡，揭开了科

学认识狂犬病的序幕。随后在 1813 年，两位法国医生弗朗索瓦·马让迪（**Francois Magendie**）与吉尔贝·布雷谢（**Gilbert Breschet**）用狂犬病患者的唾液感染了狗，证实了该病在人与动物身上发生类似病程。但人们对病因研究进展不大，医生针对疯狗咬伤束手无策，直到巴斯德改变了此类患者的命运。

巴斯德在鸡霍乱与炭疽疫苗上取得了巨大成功，激励他向寻找狂犬病疫苗进军。1880 年 12 月，他用骆驼毛刷在一个死于狂犬病的 9 岁幼童的口腔里获取了适量黏液，然后接种了两只兔子，不到两天，兔子就死了。巴斯德原以为狂犬病也是一种细菌性疾病，但他发现无法用患者的血液传染狂犬病，而且用一般细菌过滤的方法，无法过滤这种病原。他们在显微镜下看不到病原，一般的培养办法也无法培养出病原。但他们用脑组织与脑脊液培养病原取得了成功。这使他确信狂犬病是一种神经性疾病，病原集中在中枢神经系统。他们通过干化脊髓 5~10 天来弱化病毒的毒性，结果获得了减毒疫苗。

到了 1883 年，巴斯德实验室中已经有了四条对狂犬病毒免疫的狗，就是反复接种弱化病毒产生的结果。1885 年，巴斯德在国际医学会议上报告了他们的工作，除了没有在人身上试验外，他们在 50 条狗身上试验都取得了成功。随后，通过两个感染了狂犬病毒的小男孩，验证了狂犬病疫苗的成功。

第一个小男孩叫约瑟夫·迈斯特（**Joseph Meister**）。1885 年 7 月 6 日，巴斯德首次在迈斯特身上接种了他发明的减毒疫苗。小迈斯特于两天前被一条疯狗咬伤，多达 14 处，在当时，相当于被宣判死亡。巴斯德在征求两位医生的意见后，决定提前进行人体实验，将尚未成熟的疫苗技术用于迈斯特。他在 10 天内为迈斯特接种了 13 次疫苗。巴斯德早期的方式是渐次接种毒力

强的疫苗——最后接种的疫苗病毒株的效应本就可以引起狂犬病，经过免疫过程后，迈斯特没有发病，疫苗获得了成功。迈斯特后来成为巴斯德研究所的守夜人，直到逝世。

第二个小男孩叫让·巴蒂斯特·朱皮耶（Jean Baptiste Jupille），在治疗小男孩迈斯特 3 个月后，这位 15 岁的牧羊娃朱皮耶，因保护其他人而被疯狗严重咬伤。在巴斯德那里，勇敢的朱皮耶也被成功治愈。至今，巴斯德研究院仍树立着巴斯德和少年朱皮耶的雕像，传颂这个故事。

巴斯德发明狂犬病疫苗的消息迅速传遍全球，远至北美、俄罗斯，都把被疯狗或狼咬伤的患者送到巴黎救治。不过，当时有人指责，巴斯德本人并没有行医执照却治疗狂犬病患者，是不合法的。但当时巴斯德聘请了著名的儿科大夫全程密切监护。而且，疫苗挽救了这么多人的生命，没有多少人愿意难为这位科学伟人。

经过巴斯德、科赫等人的研究，微生物学成为一门重要的学科。病原生物致病理论也得到全面确立。微生物学的发展，不但使许多疫苗被开发出来，而且为后来的抗生素的发现打下了基础。制药业将在 20 世纪上半叶迎来抗生素的黄金时代。

参考文献

- [1] 尚志均.神农本草经校注[M].北京：学苑出版社，2008.
- [2] HAYS J N. Epidemics and pandemics: their impacts on human history[M]. Santa Barbara: ABC-CLIO,2005.
- [3] ABOUL-ENEIN,BASIL H, ROSS, et al. Smallpox inoculation and the Ottoman contribution: A Brief Historiography[J].Texas Public Health

Journal,2012,64(1):12-16.

- [4] COLLIER L H. The development of a stable smallpox vaccine[J].The Journal of hygiene,1955,53(1):76-101.
- [5] STANSFIELD D A,STANSFIELD R G. Dr Thomas Beddoes and James Watt: Preparatory work 1794-96 for the Bristol Pneumatic Institute[J]. Medical History,1986,30(3):276-302.
- [6] KRANTZ J C. The First Anesthetic.The Story of Crawford Long.by Frank Kells Boland[J]. The Quarterly Review of Biology,1951,16(26):541-544.
- [7] WAROLIN C. Pierre-Jean Robiquet[J].Rev Hist Pharm (Paris), 1999, 47 (321):97-110.
- [8] MEIN H F G. Ueber die Darstellung des Atropins in weissen Kristallen(On the preparation of atropine as white crystals)[J]. Annalen der Pharmacie,1831,6(1):67-72.
- [9] DELEPINE M. Joseph Pelletier and Joseph Caventou[J]. Journal of Chemical Education, 2015, 28(9):454-457.
- [10] GEIGER P L. Ueber einige neue giftige organische Alkalien[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2010, 7(3):269-280.
- [11] CHEN K K, SCHMIDT C F. The action of ephedrine, an alkaloid from Ma Huang[J].Proceedings of The Society for Experimental Biology and Medicine, 1924, 21:351-354.
- [12] MURRELL W. Nitro-Glycerine as a Remedy for Angina Pectoris[J]. The Lancet, 1879, 113(2894):225-227.
- [13] GEISON G L. The Private Science of Louis Pasteur[M]. Princeton: Princeton University Press, 1995.

第 2 章

伴随药理学完善而渐兴起的新药发现

发现洋地黄的伯明翰月光社成员威廉·维瑟林（William Withering）写出了英国第一本植物志，他的妻子也是一个植物爱好者。植物分类学隶属于启蒙运动的百科全书派，而维瑟林的研究，进一步推动了药理学的发展。药理学最终由德国的奥斯瓦尔德·施米德贝格（Oswald Schmiedeberg）建立起来，他培养的药理系毕业生成为德国制药工业的中坚力量。药理筛选动物模型为新药发现奠定了基础。

水合氯醛是在兔子身上验证的，苯巴比妥则利用了狗作为验证模型，百浪多息的发现得益于小鼠葡萄球菌感染模型，这些都离不开药理学的发展。除了药理筛选模型的增多，阿司匹林、苯佐卡因、普鲁卡因、磺胺类抗生素、可的松类激素的发现也离不开合成技术进步。胰岛素、肝素、青霉素被推向临床，得益于提取工艺优化及制药企业（简称药企）进行大生产工艺开发。

第一个安眠药：水合氯醛

水合氯醛（chloral hydrate）最早是在 1832 年，由德国化学家李比希使用氯气与乙醇反应生成的，他还发现在碱性环境

下，水合氯醛生成氯仿和甲酸。德国药理学家鲁道夫·布赫海姆（**Rudolf Buchheim**）在 1869 年之前就发现了水合氯醛的催眠作用，但布赫海姆的初衷是解决一些疾病中，患者血液呈现出碱性化的问题，他希望水合氯醛在碱性条件下生成的甲酸可以解决这一问题，但并没有达到目的，于是终止了这一研究。

德国药理学家奥斯卡·利布来希（**Oscar Liebreich**，1839—1908）在柏林大学病理研究所担任助教期间也研究化合物的催眠作用，他着眼于水合氯醛在碱性条件下生成的氯仿，希望观察到更好的催眠效果。他首先在兔子身上验证了自己的假设，然后设计了不同剂量的实验研究，相关结果于 1869 年发表。很快，水合氯醛被应用于临床的催眠和镇痛。并且它在水中和乙醇中都很稳定，所以被大量应用于临床。先灵（**Schering**）公司建设了一个工厂生产这一药品，商品名为 **Noctec**，作为瓶装溶液出售。这是临床上第一个被真正应用于催眠的药物，还可用于儿童，但使用者不能饮酒。短短几年，水合氯醛的需求量每年超过 1 吨。

不过，实验显示，虽然水合氯醛有催眠作用，但使用者的血液中氯仿成分非常低。发现胰腺降血糖作用的德国医生约瑟夫·冯·梅灵（**Joseph von Mering**，1849—1908）在研究巴比妥类催眠药物时对水合氯醛也做了研究。他推测水合氯醛的作用机制有可能是在血液中生成了三氯乙醇，三氯乙醇在血液中发挥了催眠作用，但这一推测直到 20 世纪 40 年代才被验证。1962 年，葛兰素史克推出了三氯乙醇的磷酸盐——磷酸三氯乙酯钠，用于催眠。

1962 年，好莱坞女明星玛丽莲·梦露（**Marilyn Monroe**）由于服用药物过量致死，当时就发现她饮酒的同时使用了水合

氯醛。另外，她胃内还有另一类药物——巴比妥类药。

解痉催眠药巴比妥：GMP（良好生产规范）的推手

1864年12月6日，德国化学家阿道夫·冯·拜耳（Adolf von Baeyer, 1835—1917，1905年诺贝尔化学奖获得者）利用动物的尿素与丙二酸二乙酯（苹果酸衍生酯）合成了巴比妥酸（barbituric acid）。但当时拜耳并未发现它有什么实用价值，于是把它放在了一边。

直到1903年，拜耳的学生，当时在拜耳公司担任顾问的化学家赫尔曼·埃米尔·路易·菲舍尔（Hermann Emil Louis Fischer, 1852—1919，1902年诺贝尔化学奖获得者）和上文提到的德国医学家梅灵[（Joseph von Mering），切除狗的胰岛后，得到了高血糖的狗，这导致后来胰岛素的发现]发现了二乙基乙酰脲（diethylacetylurea）可以非常有效地使狗进入睡眠状态。它是以乙醇钠为催化剂，通过冷凝的二乙基丙二酸乙酯与尿素反应而生成的。

作为医生的梅灵在寻找一个比水合氯醛更好的催眠药，他合成了一个对狗有催眠效果的化合物，但由于对化学不精通，所以他咨询了菲舍尔，请菲舍尔帮助确证自己所推测的化合物的结构是否正确，分析其化学性质，并进一步纯化它。菲舍尔精通碳水化合物，重复了他的实验，并合成了几个化学结构相关的药物，其中包括效果更好的二乙基巴比妥酸（5,5-diethylbarbituric acid）。然后菲舍尔和梅灵于1903年共同发表了结果，并且又以巴比妥（barbital）为名申请了专利^[1]。

1904年，拜耳公司把巴比妥作为镇静催眠药推向市场，

商品名为“Veronal”。1912 年，拜耳公司又推出了苯巴比妥（phenobarbital，商品名为 Luminal）。另外一个可溶的巴比妥盐则被先灵公司（Schering）以商品名 Medinal 推向市场。它一直应用到 20 世纪 60 年代，才被后来上市的苯二氮类药物取代。

巴比妥被推向市场后，一位年轻的医生阿尔弗雷德·豪普特曼（Alfred Hauptmann，德国神经学家）发现，癫痫患者服用本药后，癫痫发作次数明显减少了，它的效果远比溴化钾要好。但他也同时发现，患者一旦断药，癫痫发作会比以前更频繁。于是巴比妥类药物开始应用于解痉治疗。

在随后的应用过程中，临床医生们又发现，巴比妥还可以治疗新生儿黄疸。不过，这种用法于 20 世纪 50 年代光疗法被发现后终止。

另外，巴比妥药还因一起严重的药品安全事故促进了《良好生产规范》（GMP）颁布实施。1940 年 12 月，温斯洛普化学公司（Winthrop Chemical）在生产磺胺噻唑时，使用了未清洁的苯巴比妥生产设备，结果使得磺胺噻唑片中混有苯巴比妥，每片苯巴比妥剂量达到 350mg，这是引起成人嗜睡剂量的 2 倍。这一药物上市后导致数百人死亡，所引发的公众的强烈反应也加快了 GMP 的实施。

阿司匹林——百年名药的“罗生门”

早在公元前 5 世纪，古希腊医生希波克拉底已记载从柳树皮提取的苦味粉末可用来镇痛、退热。此后柳树皮提取物一直被收入西方药典。

英国一位传教士爱德华·斯通（Edward Stone，1702—

1768), 在一次乡间散步时, 疟疾发作的他感到身上有些难受, 便从身边一棵柳树上揭下一块树皮咀嚼, 希望柳树皮的苦味可以减少不适感。没想到过了一会儿真的有效了。那时人们已经知道金鸡纳树皮中的奎宁可治疗疟疾, 于是斯通设想柳树皮中也有治疗疟疾的物质, 并开始这方面的研究。斯通花了 5 年时间收集柳树皮, 提取有效成分并在人们身上验证。他于 1763 年, 分离得到了水杨酸溶液, 并写信向英国皇家学会主席介绍了自己的成果, 这封信后来被保留在英国的博物馆内。

1827 年, 柳树皮中的活性成分水杨苷被分离、纯化了出来。随后几年, 化学家在不同的植物中提取到了相应的水杨苷成分, 但提取工艺复杂, 并且产率很低。

1853 年, 曾在李比希实验室工作过的法国化学家查尔斯·弗雷德里克·热拉尔 (Charles Frederic Gerhardt, 1816—1856) 成功制备了乙酰水杨酸。他研究各种酸酐的合成与性能, 有一次他把乙酰氯与水杨酸钠混合加热, 得到一个新产物, 他称之为水杨酸乙酸酐, 但产物并不纯, 而且他没有进一步加以分析。1859 年, 化学家冯·希尔曼 (von Gilm) 用水杨酸和乙酰氯合成了纯的乙酰水杨酸。1869 年, 其他化学家重复了两人的实验后得出结论, 两个人得到的产物是相同的。但是, 这一物质的药理作用仍没有被发现。

19 世纪 80 年代, 德国的染料工业发展迅速, 并且煤焦油工业也开始发展, 大量化学物质被合成。其中不乏具有药理活性的新物质。卡乐公司的乙酰苯胺 (Antifebrine, 退热冰) 原本是一个染料衍生化合物, 1886 年偶然发现其有解热镇痛作用, 被推向药品市场后大卖。

这一药物鼓舞了化学家弗雷德里希·卡尔·杜伊斯贝

格 (Friedrich Carl Duisberg, 1861—1935)。杜伊斯贝格曾在阿道夫·冯·拜耳的实验室学习, 1883 年应聘到弗雷德拜耳公司 (Friedr. Bayer & Co., 即拜耳公司前身) 的法本沃克 (Farbenwerke) 染料工厂。在乙酰苯胺被发现之后, 他说服公司高层, 也开始进军解热镇痛药研究。很快, 在他的带领下, 1887 年, 解热镇痛药非那西丁 (phenacetin) 被研发出来, 接着镇静药索佛那 (sulfonal, 丙酮二乙基砒) 和甲基砒 (trional) 在 1888 年被推向市场。这些成功使杜伊斯贝格在拜耳公司一路升迁, 于 1890 年担任研究部门负责人, 并进入董事会。他于 1900 年担任公司 CEO。第一次世界大战后, 他主导拜耳公司等 5 家德国主要化学企业, 合并为 IG 法本 (IG Farben) 这一当时世界排名第四的大公司。

德国化学家费利克斯·霍夫曼 (Felix Hoffmann) 于 1894 年加入了拜耳公司, 1897 年 8 月, 他在药学部主管亚瑟·艾兴格林 (Arthur Eichengrün) 指导下进行合成奎宁的研究, 不过在这一过程中, 他在乙酸环境中乙酰化水杨酸, 合成了乙酰水杨酸 (阿司匹林) 这一百年名药。艾兴格林将包括水杨酸在内的几种化学品送到公司的药理组进行初步试验, 认为其中乙酰水杨酸的效果最佳。但是药理组负责人海因里希·德莱塞 (Heinrich Dreser, 1860—1924) 认为乙酰水杨酸对心脏有害, 拒绝进行临床试验。于是艾兴格林首先在自己身上进行试验, 觉得乙酰水杨酸无害, 然后递交给同事, 召集医生秘密地进行临床试验。试验的结果非常好, 但德莱塞仍认为该产品没有价值。

在拜耳公司研究负责人杜伊斯贝格的干预下, 公司才开始全面评估乙酰水杨酸。之后, 德莱塞改变了看法, 在 1899 年发表一篇介绍这个新药发现经过的文章, 并取名为阿司匹林

(Aspirin)，文章中既没有提艾兴格林，也没有提霍夫曼。当年，本品以瓶装粉剂上市，很快被推广到全世界^[2]。

德莱塞是三人中唯一一个从阿司匹林销售中获利的人。艾兴格林、霍夫曼和公司签的协议是他们将从他们发明的专利产品中获得专利费。而德莱塞和公司的协议是任何由他引进的产品他都能从销售中分成。不过，霍夫曼在阿司匹林上市后，从研发部门转到销售部门工作，并在 1934 年提出，自己研发阿司匹林是为了治疗老父亲的风湿病。这受到纳粹当局的吹捧，因为艾兴格林是犹太人，正受当局迫害。于是拜耳公司也把这个故事传遍全世界，以提高本品的销量。

艾兴格林还同时主持了另一个药品的研发，即银粒子蛋白 (silver proteinate，商品名为 Protargol)，通过银酸盐与白蛋白结合而成，用于染色。后来发现对细菌有作用，便用来治疗淋病，于 1897 年上市。

“二战”结束后，大约在 1949 年，艾兴格林提出自己是阿司匹林的发明人，但不久他就去世了。后来，英国医药史学家沃尔特·斯尼德 (Walter Sneader) 几经周折获得德国拜耳公司的特许，查阅了公司实验室的档案，宣布艾兴格林为发明人。

艾兴格林除参与新药开发，还与西奥多·贝克尔 (Theodore Becker) 一起，于 1903 年开发出第一个可溶性的醋酸纤维素。在阿司匹林上市后，他便转向研究塑料、油漆、人造纤维等。他在塑料注射成型技术方面也有贡献。

而拜耳公司是建于 1863 年的一家化工小公司，原来主要是生产染料。在 19 世纪 80 年代后期，拜耳公司转而研究化学制药，获得了巨大成功。不过，第一次世界大战对拜耳公司造成了不小的损失，美国没收了拜耳公司的海洛因、阿司匹林等商

标权。阿司匹林的生产原料之一苯酚（还可以应用于塑料、火药等工业）的主要供应商英国还对德国进行封锁，拜耳公司不得不利用德国间谍从美国以生产消毒剂名义进口原料。

第一次世界大战后，阿司匹林再度红火，还分销到中国市场。民国影星阮玲玉就做过阿司匹林的代言人，为其做广告。阿司匹林在中国取得不小的成功，1936年，拜耳公司还开始在上海生产阿司匹林。可以说，巴比妥、阿司匹林等药物的成功，奠定了拜耳公司在世界制药业的地位。



民国影星阮玲玉为阿司匹林代言。
图中英文指治疗头痛、流感、发热、
伤风

引自：<http://lxcn.dl.files.xiaomi.net/mfsv2/download/s008/v01Sgi0deTdQ/bBNPHCoMW6VZxh.jpg>

局麻药可卡因与弗洛伊德（精神分析学家）失之交臂

欧洲人发现美洲后，探险家们便注意到南美土人通过咀嚼古柯植物的叶子来提神。1855年，德国化学家弗里德里希·歌得克（Friedrich Gaedcke, 1828—1890）首次从古柯叶中提取出麻药成分，但并不纯。合成尿素的德国化学家弗里德里希·维勒（Friedrich Wöhler, 1800—1882）也对古柯叶子感兴趣，希望提取出相应的有效成分。他请一位探险家给他带回了一些古柯叶，然后交给自己的博士生阿尔伯特·奈曼（Albert Neiman, 1830—1861，他合成了芥子气这个用于“一战”的化学武器，也不幸地死于芥子气中毒）研究。1859年，奈曼精制出高纯

度的化合物，维勒品尝过后（在当时发现新化合物，很多化学家都会亲自品尝一下），感觉味苦且麻，把它命名为可卡因（cocaine），又称古柯碱。

其后，有人在酒中加入古柯叶提取物，最初的可口可乐当中（1886年的配方）也有古柯提取物。1884—1885年，好几组医生发现可卡因的麻醉和镇痛作用，其中还包括心理学家西格蒙德·弗洛伊德（Sigmund Freud, 1856—1939）。弗洛伊德的好友卡尔·科勒（Karl Koller, 1857—1944）也在寻找一种局麻药，希望用于眼科手术，他注意到了可卡因，并与德国默克公司联系，尝试把可卡因用于临床，取得了良好的效果。很快，可卡因被普及到临床中。

由于可卡因有成瘾性，水溶液不稳定，高压灭菌时易分解，以及资源有限，于是可卡因的临床应用就受到了限制。化学家们便对可卡因的结构进行研究和改造，以寻找更好的局部麻醉药。

局麻药普鲁卡因是美国的抢仿品

苯佐卡因（benzocaine）于1890年由德国化学家爱德华·里策特（Eduard Ritsert, 1859—1946）合成，并于1902年以“麻醉”（Anästhesin）为商品名上市。阿米洛卡因（amylocaine）是由巴斯德研究所埃内斯特·富尔诺（Ernest Fourneau, 1872—1949）于1903年发现，临床应用于脊髓麻醉^[3]。

德国化学家阿尔弗雷德·艾因霍恩（Alfred Einhorn, 1856—1917）于莱比锡（Leipzig）大学学习，后来曾于1882年加入慕尼黑大学阿道夫·冯·拜耳（Adolf von Baeyer）的研究团队。并一直在慕尼黑大学任职。在研究麻醉类药品时，艾

因霍恩于 1905 年首次合成了一个有效化合物，并以奴佛卡因（novocaine）为名申请了专利。

外科医生海因里希·布劳恩（Heinrich Braun，1862—1934）在莱比锡享有盛名，1901 年，他设计了一种混合多种麻醉气体的医疗器械，1903 年，他又发表文章，提议局部麻醉手术中可以把前列腺素作为血管收缩剂。艾因霍恩合成奴佛卡因后，请布劳恩实验。布劳恩发现奴佛卡因有很好的局部麻醉作用。从而，奴佛卡因很快被推向市场。

虽然奴佛卡因的麻醉效果不如可卡因，并且对少数患者有致过敏副作用，但安全性仍强于可卡因，并且没有成瘾性。艾因霍恩希望奴佛卡因可以取代普鲁卡因，但外科医生们仍然喜欢在手术中全身麻醉，但牙科和眼科医生对奴佛卡因青眼有加。

“一战”后期，美国对德国宣战，取消德国药企的相关专利。于是美国制药商立即开展了抢仿，把它以普鲁卡因（procaine）的名字上市。国内后来也采用了普鲁卡因的名字。普鲁卡因目前基本被利多卡因取代，但仍在口腔麻醉中使用。

科赫门下“三杰”与白喉抗毒素

德国微生物学家罗伯特·科赫（Robert Koch）自发现结核分枝杆菌后，就一直寻找相应的“疫苗或杀菌剂”，但总不能成功。不过，他的实验室聚集了大量被称为“微生物的猎手”的人才。科赫实验室中，以贝林、北里柴三郎、埃尔利希等三人最为优秀，他们开创了免疫学的新时代。

1889 年，上尉军医埃米尔·冯·贝林（Emil von Behring，1854—1917）被调往科赫实验室。出身贫困不得不学医，并担

任多年军医的贝林非常珍惜这次机会。他在科赫实验室的第一个同事是北里柴三郎（**Kitasato Shibasaburō, 1853—1931**）。

北里柴三郎于 1885 年受日本政府派遣到科赫实验室学习。1892 年回日本，并于 1894 年在香港与巴斯德研究所的亚历山大·耶尔森（**Alexandre Yersin, 1863—1943**）几乎同时发现了鼠疫的病原菌，但科学界把荣誉给了耶尔森。

1883 年，皮埃尔·保罗·埃米尔·鲁（**Pierre Paul Émile Roux, 1853—1933**）与亚历山大·耶尔森一起发现了白喉杆菌，并对其毒素做了研究。白喉毒素（**diphtheria toxin**）也相继被发现，只要有毒素作用于动物，不需要细菌，动物也会出现相应的症状。

在当时还没有办法培养厌氧菌，但北里柴三郎通过实验，于 1890 年成功地培养出了破伤风病原菌。这时贝林已经通过实验研究发现，小鼠对白喉病原体有抵抗力，而豚鼠对霍乱也有抵抗力。并且白喉杆菌 [可引起急性呼吸道疾病白喉（**diphtheria**）] 免疫动物后，动物血清中有一种抗菌物质（即抗体），于是科赫让两人合作。他们发现这是一种“抗毒素”物质，于是共同发表了一篇文章。贝林又单独发表一篇文章，阐明了他们发现的“抗毒素”。这些成果开创了免疫学的新时期^[4]。

同样在科赫实验室从事研究工作的保罗·埃尔利希（**Paul Ehrlich, 1854—1915**）也转向免疫学研究，并以植物毒素免疫动物，得到了动物血清中的“抗毒素”。埃尔利希曾经为科赫改进过细菌染色方法，赢得科赫的赏识。

因为贝林同科赫在抗毒素研究的专利权上产生分歧，结果离开了科赫实验室。一家染料企业赫希斯特公司（**Hoechst AG**，后来成为安万特的前身，即赛诺菲安万特的一部分）也在医药

产业上升之际进行转型。它已经资助科赫对结核疫苗和抗结核药物的研制，虽然不成功，但得知白喉抗毒素之后，该公司又与贝林签订合同，开发这类新药。

但贝林的工艺方法无法达到工业生产的要求，于是他邀请埃尔利希来帮忙。埃尔利希凭借自己在植物毒素免疫，以及化学方面的高超技能，通过把白喉菌反复注射到马的体内，得到了马免疫血清。**1894** 年，本品临床试验取得成功，赫希斯特公司随后把这一制剂作为治疗白喉的新药推向市场，这种新药在随后的一次白喉流行中获得极大成功。[第一个白喉抗毒素血清由巴斯德研究所的鲁（**Roux**）等人制备成功，虽然他们也是根据贝林等人的研究原理，但在贝林与埃尔利希成功之前，他们已经在 **300** 多位儿童身上得到了成功验证。]

1895 年，柏林设立了血清学研究所，埃尔利希担任第一届所长。然后埃尔利希开发出一种定量白喉抗毒素的方法，从而将其开发为一种注射制剂。使得血清抗毒素的产品质量变得稳定。不过，贝林和埃尔利希因为利益分配产生矛盾。两人从一开始的平均分配利益，变成埃尔利希只得到 **8%**，这伤害了两人之间的友谊。贝林因抗毒素的研究而获得了第一届诺贝尔生理学或医学奖（**1901** 年），并依靠与制药企业的合同变得富有。但遗憾的是，与贝林一起获得首届诺贝尔奖提名的北里柴三郎和埃尔利希却没有得到相应的回报。而科赫于 **1905** 年才获得诺贝尔奖。

贝林和埃尔利希虽然存在一些不快，但还是把友谊维持终生。另外，跨国生物制品药企杰特贝林（**CSL Behring**）的前身即为贝林创立。贝林诊断（**Behring Diagnostics**）公司是从赫希斯特分离出的一个公司，延续了贝林的名字。

花柳病终于有救了：埃尔利希团队发现“神奇子弹”砷凡纳明

保罗·埃尔利希（Paul Ehrlich）在研究免疫的工作中得到启发，他用亚甲蓝给活神经细胞染色，而不影响周边组织。所以他认为病原与抗毒素之间的关系，如同染料化合物的“侧链”，化合物侧链不同，就表现出不同的颜色和性状。而相应的病原则会引起生物产生相应的抗毒素（抗体），这就是所谓的“侧链”理论。

这在那个时期是一种很有见地的推测，但由于当时尚未发现抗体或受体，所以引起了同辈科学家的争议，他们认为埃尔利希过多地借用了有机化学的概念。但埃尔利希在后来的梅毒药物研究中，发挥了自己的“侧链”理论。因为免疫学的成就，埃尔利希获得了 1908 年诺贝尔生理学或医学奖。

20 世纪之前，梅毒没有有效的药物治疗。大哲学家卢梭就曾在《忏悔录》中描述自己在一次性行为后，因深信自己感染梅毒而陷入为期三周的极度恐惧状态。梅毒的起源有两种假说，一种是哥伦布从新大陆带回来的，另一种是本来就存在于欧洲，只是一直没有引起人们注意。首次有记录的梅毒的传播被发现是在 1495 年左右的意大利那不勒斯，由法国入侵士兵引起，也称“法国病”。在传入中国以后，被称为“花柳病”。许多历史人物，包括蒋介石都被怀疑患过梅毒。

1905 年在柏林一家医院里，植物学家弗里茨·里夏德·绍丁（Fritz Richard Schaudinn, 1871—1906）和皮肤病医生埃里克·霍夫曼（Erich Hoffmann, 1868—1959）从一位梅毒患者的样本中观察到了梅毒螺旋杆菌这一致病菌。

于是埃尔利希组织了一个包括保罗·卡勒（Paul Karrer, 1889—1971, 1937 年获得诺贝尔化学奖）以及卷入伦敦狗活体解剖事件（引起了动物保护者与医学界之间的长期冲突和司法纠纷）的亨利·哈利特·戴尔（Henry Hallett Dale, 1875—1968）在内的团队，通过筛选先导化合物的形式寻找治疗梅毒的药物。

因砷剂在当时非常流行，福勒溶液这种砷剂被写进多个国家的药典，甚至被当成万能药应用。1859 年，法国化学家、生理学家安托万·贝尚（Antoine Béchamp, 1816—1908, 发明贝尚还原反应，助推了染料工业进展。但反对巴斯德的病菌学，坚持“疾病自然生发说”。）在研究苯胺染料时，利用自己发明的贝尚还原反应，合成了对氨基苯肿（arsanilic acid）。经过检测发现它的毒性比福勒溶液要低得多，把它命名为 atoxyl。1905 年，英国的 H.W. 托马斯（H. W. Thomas）和 A. 布赖因（A. Breinl）用对氨基苯肿成功地治愈了动物的锥虫病（trypanosomiasis）。1906 年，罗伯特·科赫把它应用到人类锥虫病患者，取得了一定疗效，这是第一个有机砷药物。

鉴于这些，埃尔利希让工业化学家们合成多种有机砷的化合物，其中阿尔弗雷德·贝特海姆（Alfred Bertheim, 1879—1914）就把“对氨基苯肿”（atoxyl）进行了详细研究，提出了它的正确结构，并于 1906 年左右合成了砷凡纳明等大量有机砷化合物。不过，他们发现砷凡纳明对锥虫病没有效果。

埃尔利希等人把它们按结构分成类别，然后通过筛选先导化合物，并不断优化，接近自己的目标。这是历史上首次以团队的形式，运用类别筛选先导化合物的方法来发现新药。

埃尔利希的助手秦佐八郎（Sahachiro Hata, 1873—1938）

是位非常细心、专注的实验专家，他在北里柴三郎的推荐下从日本到德国学习。1909 年他在重复埃尔利希实验室以前的实验时，发现一种有机砷化合物可以选择性地杀死梅毒螺旋杆菌。这种化合物被命名为“606”，即砷凡纳明（arsphenamine）^[5]。606并非第六百零六次试验，而是第六类化合物的第六个。在此药物出现之前，梅毒的治疗主要是用汞化物，不但效果不显著，副作用也非常大。当606被开发出来后，很快被赫希斯特公司推向市场。商品名为洒尔佛散（Salvarsan）。虽然本品副作用也不小，但它治疗梅毒非常有效，被称为“神奇子弹（magical bullet）”。

埃尔利希还根据自己的化学结构理论，合成了一个有类似活性的易溶的同族化合物，使得它可以肌内注射。在青霉素出现之前，这两种砷化物就成为治疗梅毒的最主要药物。

切除术、结扎术与胰岛素的发现

德国病理研究所的医学生保罗·朗格汉斯（Paul Langerhans, 1847—1888）于 1868 年在显微镜下观察氯化金染色后的皮肤细胞，发现了不成熟的树突状细胞，后来以他的名字命名为朗格汉斯（Langerhans）细胞。第二年，他在研究胰腺细胞时，发现大量的胰岛细胞聚在一起，与周围分开形成岛状，后来称为朗格汉斯（Langerhans）岛。但当时大家都不明白这些细胞有什么功能。

在参与巴比妥药物的发现之前，德国医学家约瑟夫·冯·梅灵（Joseph von Mering）对胰腺很感兴趣，希望了解这一器官的功能。1889 年，他正在斯特拉斯堡大学，于是与同事德国

医学家奥斯卡·闵可夫斯基 [Oskar Minkowski, 1858—1931, 是数学家赫尔曼·闵可夫斯基 (Hermann Minkowski, 1864—1909) 的哥哥] 合作。两人为了研究人体胰腺的功能, 闵可夫斯基动手将一只狗的胰腺切除掉, 然后观察狗的变化。实验管理员发现, 实验场上一摊狗尿布满了苍蝇, 而旁边的一摊狗尿却一只苍蝇也没有。敏锐的科学思维使他们意识到这两摊狗尿的成分一定不同。经过分析, 发现那条被切去胰腺的狗尿中含有大量的糖分。这说明糖尿病与胰腺之间有某种关系。通过胰腺切除术, 科学家明白了胰腺的作用。

1901 年, 胰岛与糖尿病之间的确切关系已经得到了证实。但要从胰岛中分离出相应的有效成分分泌物并不容易, 因为胰腺分泌的胰液中的许多酶会破坏这种分泌物。第一个分离胰岛素的是罗马尼亚生理学教授尼古拉·保列斯库 (Nicolae Paulescu, 1869—1931)。他在 1916 年成功分离胰岛素, 但工作被第一次世界大战打乱, 他于战后 1921 年发表了相关文章。被“一战”打乱相关胰岛素工作的还有其他科学家, 否则很难说谁会最快把胰岛素推向市场。

1920 年 10 月, 加拿大一个小镇上的医生弗里德里克·班廷 (Frederick Banting, 1891—1941), 在参加完第一次世界大战后, 看到梅灵和闵可夫斯基关于胰腺与糖尿病关系的论文, 想要把胰岛的分泌物提取出来。他想到母校——多伦多大学, 那里的实验室设备先进、试剂齐全。于是, 便先后两次找他的老师约翰·麦克劳德 (John Macleod, 1876—1935) 教授, 请求在麦克劳德去苏格兰度假期间使用那里的实验室。

1921 年, 麦克劳德教授答应将实验室借他使用一个暑假, 并为他提供了 10 只狗和两个学生助手。因为班廷只需要一个

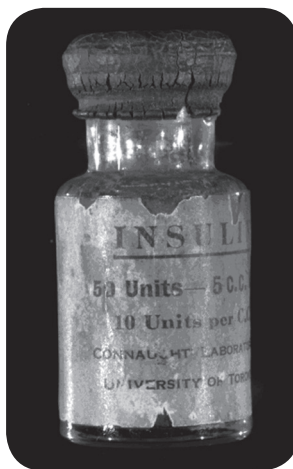
助手，所以查尔斯·赫伯特·贝斯特（**Charles Herbert Best, 1899—1978**）通过掷硬币选择的方式幸运地留下来。班廷分析了同行失败的原因后，设计了实验方案。为了停止胰腺外分泌部分泌酶类的工作，他把胰腺里的胰管结扎掉，然后再提取胰岛的分泌物。时间一天天过去了，可实验并没有取得进展。班廷重新审查了实验设计方案和操作方法，发现了失败的原因：胰腺里的胰管结扎不紧，造成胰腺外分泌部仍在分泌酶，从而影响了提取工作。

1921年7月27日，班廷重新又做了一次实验。他们结扎了几只狗的胰管，待7天后，这些狗的胰腺都萎缩了，并且失去了消化器官的功能，然而胰岛在外观上仍是完好的。他们从这些胰腺中分离出一种液体，注射给因切除胰腺而患糖尿病的狗，结果此提取物很快缓解了那只狗的糖尿病症状。胰管结扎术使胰岛素提取成功。

麦克劳德教授度假回来后，了解到他们的结果，但心存疑虑。当班廷重新为麦克劳德教授做了一次演示性的实验后，教授信服了，并表示要帮助班廷将实验进一步开展下去。他还为班廷提取的这个物质起名胰岛素（**insulin**）。而班廷也要求麦克劳德教授给自己和贝斯特发工资。

但班廷和贝斯特对胰岛素进行提取的工作进展很慢。擅长生物化学的詹姆斯·科利普（**James Collip, 1892—1965**）刚好从美国作为交流学者在多伦多大学生理系工作。于是麦克劳德教授邀请他参加改进提取、纯化胰岛素的工作，他们用乙醇提取法终于得到较纯的胰岛素。1922年利用胰岛素进行第一例临床试验，获得成功。班廷、贝斯特和科利普申请了专利，并以1美元的价格转让给了多伦多大学。

在口才较好的麦克劳德教授的宣传下，他们提取胰岛素的实验得到医学界承认。不过，他们希望在多伦多大学下属的康诺特实验室（Connaught Laboratories）进行大规模生产。康诺特实验室是由卫生系教授约翰·杰拉尔德·菲茨杰拉德（John Gerald FitzGerald, 1882—1940）创办于 1917 年。在此之前，他和妻子一起买马，生产马血清抗白喉毒素，后来把实验室捐献给了多伦多大学。因为这一实验室主要做公益性工作，所以发展一般，对胰岛素大生产显得力不从心。



康诺特实验室（Connaught Laboratories）生产的胰岛素。英文标示为 50 单位，每次 10 单位

引自：<http://www.tdiabetes.org/forum/uploads/default/original/3X/5/6/56a76c048ac6335a2ef34bbb38a2281107bc199c.jpg>

于是礼来公司参与进来，大大提高了胰岛素的产量和质量。

为了避免一家独大的情况，多伦多大学把胰岛素生产权授予多家企业，包括丹麦专门为此成立的诺和诺德公司。从此，大量上市的胰岛素使糖尿病成为一种可控疾病。

1923 年班廷和麦克劳德获得诺贝尔生理学或医学奖，这是加拿大人首次获得诺贝尔奖。当时，班廷准备放弃诺贝尔奖，因为奖金给了麦克劳德教授一份，而没给贝斯特，他认为贝斯特的工作被忽略了。经过劝说，当时 32 岁的班廷接受了奖金，然后把自己的奖金分给贝斯特一半。而麦克劳德也把奖金分给了科利普一半。因为班廷和麦克劳德之间的误会，麦克劳德无

心继续多伦多工作，他于 1928 年离开了加拿大。而贝斯特接替麦克劳德教授，成为多伦多大学生理学系教授，他成立了肝素研究团队，开发了肝素这种抗凝生物药。

从科研助手到领军人物：贝斯特在肝素发现中独当一面

1913 年，德裔美国外科医生里夏德·勒威森（Richard Lewisohn, 1875—1961）在美国芒特西奈医院（Mount Sinai Hospital）发明了一种新的抗凝血方法，他在血中加入柠檬酸物质，使得血液凝结时间延长，从而可以实施体外输血。他用这种方法，把自己的血输给患者，这是历史上第一次体外输血。

1916 年，约翰·霍普金斯（Johns Hopkins）大学的二年级学生杰伊·麦克莱恩（Jay McLean）在教授威廉·亨利·豪厄尔（William Henry Howell, 1860—1945）指导下研究抗凝血机制。他从狗的肝脏组织中提取了一种脂溶性的磷脂，而这种磷脂加入血液中，可以延长凝血时间，具有抗凝血效果。1918 年，豪厄尔把它称为肝素（heparin，肝脏的希腊文是 hepar）。1920 年后，麦克莱恩转做外科医生，但仍与豪厄尔合作抗凝剂的研究。豪厄尔又发现了一种水溶性的多糖类物质，也具有抗凝作用，他把这种物质也命名为肝素（heparin）。现在的肝素指多糖类的生物大分子物质。豪厄尔在很长一段时间研究肝素的临床应用，但他的产品因为纯度不够、副作用大，效果不明显。但仍然引起了一些药企和科学工作者的注意。

1928 年，因为与班廷不和，麦克劳德教授伤心地离开加拿大，接任多伦多大学生理系教授的正是查尔斯·赫伯特·贝

斯特 (Charles Herbert Best)。他当时还兼任了另一个职务：加拿大多伦多大学的康诺特医学研究实验室 (Connaught Medical Research Laboratories) 副主任。1929 年,瑞典科学家埃里克·约尔佩斯 (Erik Jorpes, 1894—1973, 发现胰岛素重结晶后可降低不良反应) 拜访了贝斯特, 并参观胰岛素生产线。他向贝斯特建议开发肝素。

在开发过胰岛素后, 贝斯特也希望找到一种新的生物活性物质开发成药品。因为肝素有抗凝作用, 但其生产工艺尚未建立, 难以大生产, 所以只能做科研用。同时, 相应的动物实验资料不全, 临床试验也未开展。贝斯特希望优化肝素生产工艺, 得到纯化肝素并进行临床试验, 争取能把它作为抗凝血药品推向市场。

于是他邀请有机化学家阿瑟·F. 查尔斯 (Arthur F. Charles, 1905—1972)、多伦多全科医院外科医师戈登·默里 (Gordon Murray, 1896—1976) 和参加过胰岛素工作的大卫·A. 斯科特 (David A. Scott) 加入自己的肝素研究团队。

他们首先开发从牛肝中提取肝素的工艺, 不过当年食品涨价, 牛肝的成本升高, 他们又转向尝试从牛肺和牛肠中提取肝素。这一工艺首先让原材料腐败, 然后再进行提取, 以提高产量。1933 年, 工艺成功了, 他们得到了结晶的肝素, 并把它制成盐溶液, 用来做动物实验。又经过两年的优化, 于 1935 年发布了肝素钠盐的工艺标准。同年, 临床试验开始, 证明了它的安全有效^[6]。1937 年, 肝素正式上市。

而埃里克·约尔佩斯也一直关注着肝素的生產情况。1936 年, 约尔佩斯在研究了肝素的結構后, 发表了相应的结果, 随后还发现肝素在肝脏、肺脏、肥大细胞中都存在。1937 年, 瑞

典维切姆制药公司（Vitrum AB）也把肝素推向市场，静脉注射使用。直到现在，肝素都在临床大量使用，不过，肝素的来源多为半合成。

非那西丁与扑热息痛（对乙酰氨基酚）：从辉煌到低谷的互换

美国化学家哈蒙·诺思罗普·莫尔斯（Harmon Northrop Morse, 1848—1920）最知名的成就是对渗透压的研究，但他留给后世最大的医学贡献是他合成了对乙酰氨基酸。1877年，他使对-硝基酚和冰醋酸在锡催化下反应合成了对乙酰氨基酚（paracetamol，也称 acetaminophen）。1878年，他又用对乙酰氨基酚与乙基碘以碳酸钾为催化剂进行，得到苯胺衍生物非那西丁（phenacetin）。

19世纪80年代，德国拜耳公司的科学家弗里德里希·卡尔·杜伊斯贝格（Friedrich Carl Duisberg）说服公司高层，也开始进军解热镇痛药研究。很快，在他的带领下，1887年，非那西丁被研发出来，成为一种畅销的解热镇痛药。这是第一个非阿片类的镇痛剂。

发现胰腺对血糖的作用后，临床药理学家约瑟夫·梅灵（Joseph Mering）将对乙酰氨基酚与非那西丁的临床效果做了比较，他于1893年发布一份报告，认为对乙酰氨基酚有产生高铁血红蛋白血症的倾向。于是非那西丁就迅速热卖，而对乙酰氨基酚则慢慢被遗忘。

澳大利亚医生哈利·约翰·克莱顿（Harry John Clayton, 1887—1928）把阿司匹林、非那西丁和咖啡因组合在一起，并

于 1918 年推向市场，即 APC（aspirin-phenacetin-caffeine）。当时多家药企生产非那西丁。此药曾在我国民间应用广泛，并且还有这样一句话，“感冒发烧，APC 一包”。

但因为非那西丁的副作用不断被报道，FDA 于 1983 年将其撤市。非那西丁从辉煌迅速走向谷底。罗氏（Roche）公司推出的原本含有非那西丁的散利痛（Saridon），也在 1981 年替换了相应成分，替换非那西丁的，居然是对乙酰氨基酚。从而这两个由莫尔斯合成的解热镇痛药新药，完成了从辉煌到低谷的互换。

与非那西丁同时用于临床的还有乙酰苯胺（即退热冰）。乙酰苯胺是第一个被发现具有镇痛和解热性质的苯胺衍生物，并迅速以商品名 Antifebrin 于 1886 年左右推向市场。随后有几位德国科学家研究，退热冰其实会在人体内代谢为对乙酰氨基酚，但未能引起人们的注意。后来因为乙酰苯胺的副作用而于 20 世纪 40 年代被撤市，但随后关于对乙酰氨基酚的研究得到了关注，使对乙酰氨基酚取得了巨大的成功。

几十年后，人们注意到阿司匹林的消化道副作用，如引起胃溃疡、胃肠出血等，有不少专家呼吁控制阿司匹林的使用。美国消化医学专家詹姆斯·罗斯（James Roth）博士就在全美巡回演讲，警告阿司匹林的副作用。再加上药物发现技术的增多，医药工业的发展，医药学界重新开始对解热镇痛类药物的研究有了兴趣。

1946 年美国止痛与镇静剂研究所（the Institute for the Study of Analgesic and Sedative Drugs）拨款给纽约市卫生局（New York City Department of Health）研究止痛剂的问题。伯纳德·布罗迪（Bernard Brodie，1907—1989）被分配研究非阿司匹林类退热剂为何产生高铁血红蛋白症（一种非致命的血液

疾病）这一副作用。布罗迪和他的实验技师、同事兼学生朱利叶斯·阿克塞尔罗德（Julius Axelrod, 1912—2004, 1970 年诺贝尔生理学或医学奖获得者）等人合作，发现对乙酰氨基酚的解热镇痛作用，而非那西丁与退热冰能够在人体内代谢为对乙酰氨基酚^[7]，相关结果于 1948 年发表。

1950 年，美国上市的一个镇痛剂 Triagesic（商品名），即包含乙酰氨基酚、阿司匹林和咖啡因，但个别患者中出现粒细胞缺乏症，随即被撤市。美国另一家制药企业，麦克尼尔（McNeil）制药公司对乙酰氨基酚产生了兴趣，并在实验中确证了相关的研究结果。于是他们聘请了詹姆斯·罗斯（James Roth）博士作为公司顾问，开始这一药物的研发。1953 年，麦克尼尔制药公司把仲丁比妥钠（sodium butabarbital）与对乙酰氨基酚的复方酞剂推向市场；1955 年春天，该公司又把对乙酰氨基酚的酞剂以商品名泰诺（Tylenol）推向市场。泰诺随即在美国取得了成功，成为最为畅销的解热镇痛药。1959 年，强生公司（Johnson & Johnson）收购了这家公司。

该药在英国也取得了成功，以必理痛（Panadol）为商品名，后来本品收归葛兰素史克公司。

第一个磺胺类抗生素：百浪多息

1909 年，维也纳大学一个叫保罗·杰尔莫（Paul Gelmo）的化学系学生合成了对氨基苯磺酰胺（sulfanilamide），他申报了专利并把研究结果写入了他的博士论文，但杰尔莫只是把它作为一种染料中间体来研究。

1932 年，拜耳公司的病理学和细菌学研究所研究主任杰拉

德·约翰内斯·保罗·多马克 (Gerhard Johannes Paul Domagk, 1895—1964), 以保罗·埃尔利希 (Paul Ehrlich) 发现洒尔佛散 (606) 的原理为基础, 对染料化合物进行筛选, 希望发现具有杀死细菌的化合物, 即潜在的抗生素。

他的同事约瑟夫·克拉雷 (Josef Klarer) 和弗里茨·米奇 (Fritz Mietzsch) 合成了 2,4-二氨基偶氮苯-4-磺酰胺 (sulfonamidochrysoidine) 等数千种染料化合物。多马克当时已经使用从患者身上得到的细菌, 建立了小白鼠的疾病模型。他首先通过细菌培养试验来验证这些化合物的抗菌性, 结果效果不佳。但当他把 2,4-二氨基偶氮苯-4-磺酰胺应用到动物模型后, 发现对感染链球菌的小白鼠疗效极佳。接着, 多马克 (Domagk) 又研究了 2,4-二氨基偶氮苯-4-磺酰胺的毒性, 发现小白鼠和兔子的耐受量为 500mg/kg 体重, 更大的剂量也只能引起呕吐, 说明其毒性很小, 使用相当安全。由于“一战”后, 拜耳公司合并入德国法本 (IG Farben) 公司, 所以 1932 年, 法本公司申报了本品的专利。

正在这时, 多马克的女儿因为手指被刺破, 感染上了链球菌, 病情危急。无可奈何之下, 多马克以自己的女儿作为人体实验对象, 用自己新发现的这种抗细菌药物挽救了爱女的生命。随后, 经过几年的临床试验研究, 1933 年, 该药物以 “Streptozon” 为名推向市场。在缺乏抗生素的当时, 它最初几年的表现相当神奇。1935 年, 本品更名为百浪多息 (Prontosil), 迅速普及到全世界, 挽救了美国总统富兰克林的儿子。

这样, 百浪多息作为人类征服链球菌引起的各类感染性疾病的第一个抗生素, 使得现代医学进入化学药物医疗的新时代。1939 年, 多马克被授予诺贝尔生理学或医学奖, 不过因为受到

纳粹阻挠（当年的和平奖被授予了一位正关在纳粹集中营的犯人，激怒了纳粹党人），直到“二战”结束后他才接受该奖^[8]。

一方面，拜耳公司对这个药物的市场前景充满了希望；另一方面，百浪多息的神奇，吸引了数百支科学家队伍参与到磺胺类药物的研究当中，不久，巴斯德研究所的雅克·特福（Jacques Tréfouël）和特蕾莎·特福（Thérèse Tréfouël）夫妇，及其同事丹尼尔·博韦（Daniel Bovet，1907—1992 年，1956 年诺贝尔生理学或医学奖获得者）等人揭开了百浪多息的作用原理，即百浪多息在体内能分解出磺胺——对氨基苯磺酰胺。磺胺与细菌生长所需要的对氨基甲酸在化学结构上十分相似，被细菌吸收而又不起养料作用，细菌就会死去，并且这种物质是无色的。

虽然百浪多息有专利，但磺胺的结构在 1909 年由杰尔莫公开过，所以大家纷纷开发相关的衍生化合物。众多第二代的磺胺类药物迅速被开发出来并推向市场。而随后青霉素这种比磺胺药物更有效、有更小副作用的药物被开发出来后，磺胺类药物的市场就小了。

有人认为德国拜耳公司，包括多马克等人，当时已经知道了对氨基苯磺酰胺的抗菌作用，但因为其专利已经在 1908 年被申报而转向合成新的、能够申报专利的百浪多息。不过，丹尼尔·博韦却对此持不同看法，他于 1988 年发表文章，称如果没有自己与巴斯德研究所同事们的研究，多马克等人是不了解对氨基苯磺酰胺的抗菌作用的。

1937 年，美国制药商 S. E. 麦森吉尔（S. E. Massengill）公司在制造磺胺制剂使用二甘醇作为溶剂，二甘醇的毒性已经为当时知道，但药剂师哈罗德·瓦特金斯（Harold Watkins）并

不知情。公司也未做任何动物实验。这种称为“磺胺酰剂”的药物于当年 9 月份被推向市场。导致了 100 多人的死亡。但由于无法可循，该公司仅受到了很小的处罚，不过化学工作者瓦特金斯因内疚而自杀。鉴于公众对此事件的强烈反应，美国于 1938 年通过了《食品、药品与化妆品法》。

1943 年，新开发出来的磺胺吡啶治愈了英国战时首相丘吉的疾病，但因为磺胺类药物是由德国科学家最先发现，所以英国报纸把这一功劳给了英国的发现：青霉素。

从溶菌酶到青霉素：新药发现需要有准备的头脑

1909 年，拉斯切斯可夫（Laschtschenko）首次描述了鸡蛋清有一定的抗菌作用，其他科学家还发现在人的唾液里也有抗菌物。但直到 1922 年，才由英国细菌学家亚历山大·弗莱明（Alexander Fleming, 1881—1955）对溶菌酶进行了系统研究，并正式命名为 lysozyme。

弗莱明有着坎坷的少年时代，他于 20 岁时才在做医生的兄长鼓励下学习医学。后来，虽然他取得了外科医师及独立开办诊所的资格，但在他参加的来福枪会朋友的说服下，转而从事细菌、免疫学工作，并在短时间内赢得了声誉。除了免疫接种、梅毒治疗方面的成绩，弗莱明还在“一战”中积极参加前线的求助工作，改正了以往伤口感染的处理方法。1922 年，弗莱明用一个重感冒患者的鼻黏液处理一个细菌培养基，结果发现溶菌酶的抗菌作用。虽然他后来从鸡蛋清中提出大量溶菌酶，但只对一部分致病性不强的细菌有效果，所以缺乏临床应用价值^[9]。

1928 年 7 月底，弗莱明计划与家人一起外出度假，他在出发前把所有葡萄球菌培养基放到了实验室的一个架子上。当弗莱明于 9 月 3 日回到实验室后，他注意到一个培养基上被污染了真菌，并且真菌周边的葡萄球菌被杀灭了。他立即兴奋地把这一结果展示给同事默林·普赖斯（Merlin Price）看，后者提醒他：“这和你发现溶菌酶抗菌类似。”（后来弗莱明把这个培养皿，捐献给大英博物馆收藏。）

于是弗莱明在一个干净的培养基上接种上这种真菌，随后他发现，不仅这种青霉菌具有强烈的杀菌作用，而且就连黄色的培养汤也有较好的杀菌能力。于是他推论，真正的杀菌物质一定是青霉菌生长过程中分泌的代谢物，他称之为青霉素（penicillin）。并且，即使这种物质被稀释 1000 倍，也能保持原来的杀菌力。

1929 年 2 月 13 日，弗莱明向伦敦医学院俱乐部提交了一份关于青霉素的论文^[10]。在这篇文章中，他阐明了青霉素的强大抑菌作用、安全性和应用前景。但在当时的技术条件下，即使对于专门的生物化学家来说，提取青霉素也是一个重大的难题。因为当时提取的青霉素杂质较多，性质不稳定，疗效不太显著。另外一个原因是，弗莱明并未在疾病动物模型上进行药效试验，他只是在健康动物身上验证了一下毒性，然后就开始用细菌培养的方式筛选青霉素对哪些细菌有效，所以未能充分认识到青霉素的医学价值。这些因素都延缓了青霉素的开发。在 1930 年就开始有医生把它尝试着应用到临床治疗感染，虽然有几例取得成功，但因为提取的青霉素不纯等原因，也出现几例失败。而后青霉素的研究就沉寂下来。

1938 年，在牛津大学威廉·邓恩爵士病理学院（Sir

William Dunn School of Pathology) 工作的澳大利亚裔学者厄恩斯特·鲍里斯·钱恩 (Ernst Boris Chain, 1906—1979) 计划研究溶菌酶的效能, 他在研究中再次发现了真菌分泌物的抗菌作用。幸运的是, 他的同事那里刚好有弗莱明研究青霉素用的真菌, 于是他开始接手青霉素的提取和药理作用研究。而学院的院长, 是同样来自澳大利亚的病理学教授霍华德·弗洛里 (Howard Florey, 1898—1968)。弗洛里在 1932 年就对青霉素有过一定的了解, 于是他建议钱恩调整研究计划, 重点关注青霉素这一抗菌物质。

到了 1939 年年底, 弗洛里等人通过改进提取方法, 终于成功地分离出像玉米淀粉似的黄色青霉素粉末, 并把它提纯为药剂。实验结果证明, 这些黄色粉剂稀释 3000 万倍仍然有效。它的抗菌作用比最厉害的磺胺类药物还大 9 倍, 比弗莱明当初提纯的青霉素粉末的有效率还高 1000 倍, 而且没有明显的毒性。有了初步的结果, 英国医学研究委员会为研究提供每年 300 英镑的资助, 美国洛克菲勒基金会也为研究提供每年 5000 美元的资助。

1940 年 8 月, 钱恩和弗洛里等人把对青霉素的重新研究的全部成果都刊登在《柳叶刀》杂志上^[11]。弗莱明看到了钱恩和弗洛里的报告, 立刻动身会见这两个人。并把自己培养了多年的青霉素产生菌送给了弗洛里。三人着手进一步把青霉素开发成药物, 但他们四处寻求支持, 都反响不佳。当时的欧洲, 第二次世界大战已经打响, 他们只得到美国的研究资助。

1941 年 12 月, 美国军方宣布把青霉素列为优先制造的军需品。随后人们发现了一种来源广泛又非常便宜的营养液。又在皮奥里亚的一家杂货店里腐烂的罗马甜瓜中, 找到了一种青霉菌。利用这个菌种, 科学家们培养出一种产量更高的真菌突

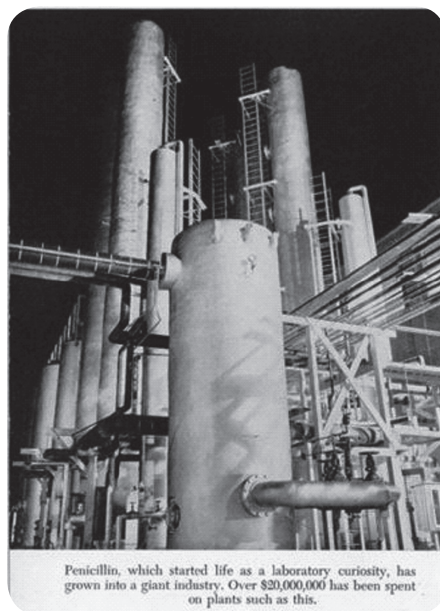
变种。当时为了大规模培养真菌，还发明了一种有两层楼高的巨大的容罐，里面装上 25 000 加仑营养汤，用巨大的搅棒在罐中不停地搅拌，使纯净的空气源源不断地通过容器内的营养汤。这样，真菌就不仅仅生长在营养汤的表面，而且也可以在全部营养汤内部生长。有了这三个方面的突破，青霉素的产量一下子提高了。



早期的青霉素生产设备

引自：http://www.mhs.ox.ac.uk/wp-content/uploads/science_penicillin1.jpg

有 11 家美国药厂参与了青霉素的开发工作，其中就包括辉瑞、礼来、美国默克（已经与德国默克分开）等公司。由于这项工作对拯救士兵的生命如此重要，所以它由战时生产部直接领导。而生产工艺改进措施对于青霉素生产率提高是极为明显的，1943 年的青霉素价格还是 20 美元一剂，到了 1946 年，其价格已经跌至 0.55 美元一剂。第二次世界大战后，美国成为世界制药工业的领导，到 20 世纪 40 年代末，美国几乎生产世界一半的药品，在药品国际贸易中占 1/3 多。



改进后的青霉素生产工厂

图中英文：青霉素生物从实验室制备开始，已经形成了一个巨大的工业，像这样一个生产车间约需要 2000 万美元

引自：<https://www.nlm.nih.gov/news/plant.jpg>

南京农业大学校长、中国微生物学家和农业教育家樊庆笙教授（1911—1998）于 1940 年赴美留学。1944 年 1 月，他随身带着刚在美国问世不久的三试管盘尼西林菌种，经印度沿驼峰路线飞越喜马拉雅山回到了中国。1944 年他在昆明西山极简陋的条件下，与朱既明合作，制造出中国第一批 5 万单位一瓶的盘尼西林制剂，并由他审定了中国学名——青霉素。在同一时期，从美国约翰·霍普金斯大学医学院获得博士学位的童村（1906—1994）于 20 世纪 40 年代获准在施贵宝等公司参观青霉素制造工艺。新中国成立后，童村任华东人民制药公司青霉

素实验所所长，他与上海药物所合作，研究提高青霉素发酵的产量，并解决了青霉素的分离、提纯、结晶等一系列问题，于1951年3月13日，试制成功青霉素钾盐结晶。在国内首先合成了青霉素G钾盐结晶，随后成功生产出青霉素。

原来风湿不是感染：可的松的发现与激素产业爆发

美国梅奥医学中心的风湿病学家菲利普·肖沃尔特·亨奇（Philip Showalter Hench，1896—1965）一生致力于风湿性关节炎的治疗。他在1930年左右就细心地发现得黄疸或怀孕的患者风湿病情会减轻，于是猜测关节炎不大可能是感染引起的疾病，而可能与内分泌有关，相应的治疗药物也应当是人体自身分泌的物质。

同在梅奥医学中心的化学家爱德华·卡尔文·肯德尔（Edward Calvin Kendall，1886—1972）也正在研究激素，他曾提纯了甲状腺素。塔德乌什·赖希施泰因（Tadeusz Reichstein，1897—1996，与同事合作，最先合成了维生素C）是波兰裔瑞典科学家，他曾研究过肾皮质激素并发表了相应结果。肯德尔参考了赖希施泰因的研究结果，并在亨奇的要求下制备了几种肾上腺分泌物，不过由于纯度不高而无法体现出疗效。

最后，美国默克公司参与进来，该公司的资深化学家刘易斯·萨雷特（Lewis Sarett，1917—1999）通过36步全合成反应，打通了可的松的合成工艺。在1948—1949年间，亨奇得到了纯度较高的可的松并进行临床试验，临床效果非常喜人。

由于发现用激素来治疗风湿性关节炎的方法，整个科学界为之震动。1950年，肯德尔、赖希施泰因和亨奇一起获得了诺

贝尔生理学或医学奖。其颁奖速度可与胰岛素相媲美。

虽然因可的松的副作用大而无法在临床推广，但用激素治疗免疫性疾病的疗法却从此被广泛应用，氢化可的松等相关衍生物也迅速被推向市场。

20 世纪 30 年代，随着可的松的发现，激素需要越来越迫切，但受限于生产技术，始终无法满足市场需求。珀西·拉万·朱利安（Percy Lavon Julian, 1899—1975）是一位非裔美籍科学家。他第一个合成了天然化合物毒扁豆碱〔又名依色林（eserine）〕用于治疗青光眼，还可作为解毒剂。他还在激素药物的大规模生产方面做出了贡献，为可的松及衍生物以及避孕药的工业化生产奠定了基础。

朱利安的祖父是被贩卖到美洲的黑奴，并曾因学习文化而被砍掉三个手指。他的家庭付出了许多努力，以使他能够进入接受黑人学生的迪堡（DePauw）大学接受高等教育。朱利安是在备受歧视的环境中读完大学的。因为皮肤颜色，他无法继续在他喜爱的化学专业取得博士学位。幸而他在 1929 年得到洛克菲勒基金会的支持，前往维也纳大学，师从埃斯特·史帕斯（Ernst Späth, 1886—1946，最先合成致幻剂——酶斯卡灵。“二战”中一无所有，朱利安为他办了葬礼）学习，并取得了博士学位。

1932 年左右，朱利安回到美国，成为迪堡大学的讲师。1935 年，他与皮克尔（Pikl）一起，完成了毒扁豆碱的全合成。他还提取了豆甾醇，期望作为合成激素的前体物质。1934 年，德国科学家验证豆甾醇的确可以通过有机化学反应转变为孕酮。

因为是黑人，他无法被提升为教授，杜邦公司也因肤色拒

绝录用他。他通过一次偶然机会，来到格利登（Glidden）公司，主持了从大豆中提取蛋白的工艺开发。他还把大豆蛋白的水解物加入水中，再利用一个充气阀门，制造出大量的泡沫，从而制成了消防用的泡沫灭火器。它对汽油、机油等引发的火灾非常有效，成为海军非常喜爱的灭火工具。

1940 年左右，他又利用这种泡沫技术，分离了植物中的甾醇化合物，并以此为基础合成人体性激素。当时的性激素产品主要由提取获得，非常珍贵和稀缺，因为他的工作，化学合成得到的公斤级的性激素成品被推向市场，使产品价格大大降低。

1949 年 9 月，朱利安宣布他以胆汁酸为原料，大大提高了可的松的产率。1953 年，辉瑞公司和先达（Syntex）公司从格利登公司获得了孕酮专利的许可。因为辉瑞公司已经开发出从微生物发酵制得的 11β -氧化物，把孕酮通过一步反应转化为 11β -氢化可的松的技术，而先达公司则可以把这一工艺放大。

先达公司的拉塞尔·马克（Russell Marker, 1902—1995）以墨西哥野生山药为原料，通过四步反应，将薯蓣皂甙元转换成孕酮（黄体酮），这种反应后来被命名为马克（Marker）分解反应。这对于所有的甾体激素，包括可的松和激素避孕化学品的大规模生产非常重要。

1952 年，普强（Upjohn）公司的 D.H. 彼得森（D.H. Peterson）和 H.C. 默里（H.C. Murray）使用根霉菌（Rhizopus），把孕酮氧化为一个更易于转变为可的松的化合物。

随着新技术的应用，类固醇激素的成本从每克 80 美元降低到 1955 年的每克 0.31 美元。因为高额利润，先灵、默克等公司也加入了这一行列。跨国公司通过相互协议，把价格稳定在每克 5 美元左右。

朱利安后来离开了格利登公司，自己开办一家企业，生产激素药物中间体。虽然他取得了一些成功，还把激素中间体的得率提高了 4 倍，但终归不是辉瑞公司与先达公司的对手。1961 年，他把公司拆分，以总额 230 万美元的价格出售给史克公司（Smith Kline，即 GSK 的前身之一），以及普强公司。

参考文献

- [1] COLLINS G W, LEECH P N. The indispensable uses of narcotics. Chemistry of barbital and its derivatives[J]. Journal of the American Medical Association,1931,96(22):1869-1871.
- [2] SNEADER W. The discovery of aspirin: a reappraisal[J]. Bmj Clinical Research,2000,321(7276):1591-1594.
- [3] LOFGREN N, LUNDQVIST B. Studies on local anaesthetics II[J]. Svensk Kem Tidskr,1946,58: 206-217.
- [4] GRUNDBACHER F J. Behring's discovery of diphtheria and tetanus antitoxins[J]. Immunol Today,1992,13(5):188-190.
- [5] EHRLICH P. Pro und Contra Salvarsan[J].Wien Med Wochenschr,1910,61:14-20.
- [6] MURRAY G D, BEST C H. The Use of Heparin In Thrombosis[J]. Annals of Surgery,1938-08,108(2):163-177.
- [7] BRODIE, B B, AXELROD J. The estimation of acetanilide and its metabolic products,aniline, N-acetyl p-aminophenol and p-aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissues[J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,1948,94(1):22-28.
- [8] KYLE R A, SHAMPO M A. Gerhard Domagk[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association,1982,247 (18):2581.

- [9] FLEMING A. On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions[J]. Proceedings of the Royal Society, 1922,93(653):306-317.
- [10] FLEMING A. Cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. Influenzae[J]. International Journal of Experimental Pathology,1929,10:226-36.
- [11] CHAIN E B, FLOREY H W, GARDNER AD, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent[J]. Lancet,1940,2: 226-228.

第 3 章

第二次世界大战前后的新药发现

早期药理学主要研究药物或毒物对动物的影响，以探索的方式发现药物可应用于人体的原理和基础，主要研究领域是天然物质，特别是植物提取物。至于以人体为研究对象，研究药物在体内的代谢途径、效应机制的现代药理学，则是通过技术进步，在“二战”中后期开始发展，并逐渐完善起来的。

精神病类药物、化疗药物、降糖药物以及更多的抗生素和疫苗在战后短时间内涌现出来。

美国的拿来主义：阿的平、氯喹等抗疟药物的发现

如果说药理学的建立是在 19 世纪的德国，那么药理学的革命是在 20 世纪的美国。詹姆斯·奥古斯丁·香农（James Augustine Shannon, 1904—1994）是前美国国立卫生研究院（National Institute of Health, NIH）院长。他于纽约大学医学院毕业后，留校研究肾功能，并开创了全新的肾生理学科。1943 年，香农担任起金水（Goldwater）纪念医院的研究负责人（隶

属纽约大学)，并在药理学家 E.K. 马尚（E.K.Mashall）的介绍下，接受美国政府的研究课题，从事抗疟疾药物的研究。

在第二次世界大战中，由于当时日本对美国宣战，并出兵占领了奎宁的主要产地——位于东南亚的荷属东印度群岛，美国急需新的抗疟疾药物。但以替代奎宁为目的开发的新药阿的平的治疗效果远不如奎宁，使美军战斗力大降，造成了大量不必要的非战斗减员。

美国抗疟疾药物研究计划开始于 1942 年，作为军事紧急计划推出，实施单位包括几十家大学、科研院所、企业和军事单位。他们共对 15 000 种药品做了筛选研究，除了在鸡、鸭、鼠上试验外，还把监狱犯人、梅毒患者拿来做人体验（因伦理问题引起后人批判）。而金水纪念医院是人体试验的地点之一，香农领导的第三医疗部发挥了重要作用，并促进了现代药理学的出现，进而促进更多新药被发现。

阿的平（quinacrine，商品名为 Mepacrine 或 Atebrine）首先由德国拜耳公司的科学家于 1931 年合成开发，并推向市场。随后美国也仿制了这一药品，在“二战”中大量分发给军队使用。但阿的平可引起黄疸等多种副作用，疗效也很差。

当时 E.K. 马尚已经开发出了一种通过测定患者血液药物浓度的方法精确衡量患者服药剂量。而在此之前，药物服用剂量判定主要基于疗效和不良反应的大小。香农等人接手抗疟疾药研究计划后，把其中一个方向定为提高阿的平的疗效。而检测阿的平的血药浓度成为一种研究途径。伯纳德·布罗迪和悉尼·伍登法兰（Sidney Udenfriend，1918—2001，后担任罗氏公司分子生物学负责人）被指派来从事这一研究。

两人首先通过阿的平的极性与代谢物不同的方法，而成功使用不同溶剂从血液中分离出阿的平，然后进行荧光光度法进行精确测量其浓度。使用这种方法，他们发现服用阿的平的狗的肌肉纤维中药物浓度是血浆中的 200 倍，而肝中浓度更高，达到 1000 倍。由于血液中药物浓度低，所以难以杀死血液中的疟原虫。虽然增加服用剂量会增加血药浓度，但带来的副作用却更加剧烈。于是他们通过试验，确定了新的给药方法：在首日给予大剂量，使血药浓度达到要求，然后持续给予小剂量维持这一浓度。在 1943 年春天时，他们制定了新的剂量表并予以推广。随着新的疗法被推广，美军对抗疟疾的抵抗力大大增加了。

氯喹是 1934 年由德国拜耳公司科学家汉斯·安德柴克（Hans Andersag, 1902—1955）与同事发现的，由于认为它对人体毒性太大，就没有进一步研究。这一化合物当时的编号为 SN7168。“二战”结束后，相关研究资料被美国没收，交给美国制药界和科学界研究，香农团队也参与了氯喹的研究，认为它使用安全。它于 1946—1947 年开始被用于临床，临床使用情况也显示它比阿的平疗效更好，副作用更少。

在“二战”期间抗疟疾药物研究计划中，金水纪念医院名声大显，做出了许多贡献，也为香农在战后获得了大量荣誉。而布罗迪等人也在这一过程中开创了药理学的新时代，那就是通过检测患者的血液中药物及其代谢产物的浓度来研究药物。这使得新药发现进入一个全新的时代。布罗迪等人对他们的工作方法做了总结，并写成一篇 45 页的论文发表，从而使新的药理方法在全世界传播开来。

人体会对药物起作用：抗心律失常药普鲁卡因胺的发现

伯纳德·布罗迪（**Bernard Brodie**）的技师、同事兼学生朱利叶斯·阿克塞尔罗德（**Julius Axelrod**，1970 年诺贝尔生理学或医学奖获得者）在加入金水纪念医院后，很快学会了布罗迪的一整套技术方法。当他研究止痛药“乙酰苯胺”的副作用时，布罗迪告诉他：“人体对药物产生作用。”后者认为人体把这一药品代谢后，其代谢物产生了副作用，这一代谢物很可能就是苯胺。两人的研究证实了这一点，同时也发现了它的镇痛有效成分：对乙酰氨基酚。除了对乙酰氨基酚外，他们又研究了多种药物，如安替比林、非那西丁、双香豆素、美沙酮等。

1905 年合成的普鲁卡因开始被用于治疗过敏和局部麻醉。布罗迪在研究了普鲁卡因在人体内的代谢物后，与美国施贵宝公司合作，合成了大量衍生物并进行筛选，最终得到抗心律不齐的普鲁卡因胺这种血药浓度相对稳定的药品。

新的药理研究方法，奠定了现代药理学的基础^[1]，大大加速了 20 世纪 50 年代的药物研发进展，医药工业在多个学科的支持下，以不可阻挡之势进入了为期 20 年左右的黄金时代。

布罗迪和阿克塞尔罗德的工作取得了大量的成就，当时只有硕士学位的阿克塞尔罗德曾经这样赞美布罗迪：“……能真正鼓励人，他让每一个实验都显得惊天动地……和他谈话会让你觉得自己的思路很伟大，自己正在搞伟大的科学。”而布罗迪的名言就是：“噢，让我们来试一下。”

布罗迪出生于英国，后随家庭移民到加拿大。在高中时，因与校长有矛盾而加入了军队，在军队时成为一名拳击手，并

获得了荣誉。拿着在军队里赌博赢来的钱，他加入了麦吉尔（McGill）大学，但学习仍无动力。直到大四时，他的化学教授 W. H. 哈彻（W. H. Hatcher）安排他做自己的实验助手，他的科学激情迸发了，为了实验，他可以废寝忘食，不眠不休直到实验顺利结束，他的学习成绩也从 C 一举变为 A。

科学家需要自由思考，他们用自己的知识结构建造了一个属于自己的思考世界。大多数时候，这个思考世界只能由他们本人来开发、改造。如果助手能够把自己的思路准确地进行实验验证，他们会觉得生活在天堂。但当助手自己选择一些方案并尝试，甚至在独立完成一些成果时，科学家的思维世界就受到了干扰。同样的事情发生在了布罗迪和阿克塞尔罗德之间。当后者完成肝微粒体酶的发现后，前者把自己的名字放在了文章的第一作者位置，并在其他场合宣扬自己在其中的功劳。两人最终因为肝微粒体酶系统的发现权属争议而分道扬镳。

随后，阿克塞尔罗德进入华盛顿大学，取得了博士学位。好笑的是，在他最拿手的药物代谢课上，他的考试成绩还不如其他学生。例如有一道关于安替比林代谢的多项选择题，教材采用他的研究成果作为标准答案，但他竟然做错了！由此可见，创新和应试的区别还是非常大的。毕业后，他前往香农担任院长的 NIH（1955—1967）任职，在神经药理学领域取得了更大成就。

老师与学生的竞争，在科学界里是永远也无法回避的话题。随着学生的声誉增长，师生的关系也趋于缓和。1967 年，布罗迪获得了拉斯克（Lasker）奖，鉴于他对于现代药理学的贡献，很多人认为他将被授予诺贝尔奖，但最终没能获奖。不过，阿克塞尔罗德在三年后被授予诺贝尔生理学或医学奖，而布罗迪

也出席了为阿克塞尔罗德举办的诺贝尔奖庆功宴，后者对前者的到来表示衷心感谢。两人毕竟谱写了一曲和谐的科学佳话。

但另一对师生就没有这么幸运地达成和解，他们因链霉素发现的权属闹上法庭。老师尽力抹杀学生的功劳，而学生也对老师做出各种反击，两人最终都未能原谅对方。他们就是下文要说的 1952 年诺贝尔奖获得者塞尔曼·亚伯拉罕·瓦克斯曼与他的学生艾伯特·沙兹。

师生关系从合作到敌对：链霉素的发现

塞尔曼·亚伯拉罕·瓦克斯曼（Selman Abraham Waksman, 1888—1973）是一位土壤微生物学家，自大学时代起就对土壤中的放线菌感兴趣，1915 年他还在罗格斯（Rutgers）大学进行本科学习时与其同事研究了灰色链霉菌。

人们注意到结核杆菌在土壤中会被迅速杀死的现象，这就成为研究抗结核药物的一个方向。1932 年，在罗格斯大学生物化学和微生物学系任教的威克斯曼受美国对抗结核病协会的委托，研究了 this 课题，他的结论是即便是土壤中的结核杆菌也保留着致病性。1939 年，在美国默克公司的资助下，瓦克斯曼领导其团队开始系统地研究是否能从土壤微生物中分离出抗细菌的物质。

1940 年，瓦克斯曼和同事 H. B. 伍德拉夫（H. B. Woodruff）分离出了他的第一种抗生素——放线菌素。它的毒性很强，直接作用于基因。通过综合研究后，FDA 于 1964 年批准美国默克把它作为一种抗肿瘤的化疗药物推出，这是第一种具有抗肿瘤效用的抗生素。

瓦克斯曼领导的学生最多时达到了 50 人，他们分工对 1 万多个菌株进行筛选。1942 年，瓦克斯曼分离出第二种抗生素——链丝菌素。链丝菌素对包括结核杆菌在内的许多种细菌都有很强的抵抗力，但是对人体的毒性也太强。在研究链丝菌素的过程中，瓦克斯曼及其同事开发出了一系列测试方法。

1942 年 5 月，艾伯特·沙兹（Albert Schatz，1920—2005）在罗格斯大学土壤学专业毕业后，来到瓦克斯曼的实验室，希望取得一个博士学位。在初到的 6 个月内，沙兹参与了延胡索酸及放线菌素、开放青霉素、链丝菌素的研究工作，虽然没有重要的进展，但他学会了一整套的实验技能。

1942 年 11 月，由于“二战”愈演愈烈，沙兹被征召入伍，作为空军医学部的细菌医师，在佛罗里达州的一个医院工作。他使用磺胺药、短杆菌肽类抗生素及新出现的青霉素为士兵治疗细菌感染。在此期间他利用习得的技能，在当地土壤及环境中分离细菌培养，还把两份样本寄给了瓦克斯曼。1943 年 6 月，沙兹因背部受伤而退出军队医院工作。

他重新来到瓦克斯曼的实验室工作，并接受了抗结核药物的研究工作。正在这时，梅奥医学中心的威廉·费尔德曼（William Feldman）主动与瓦克斯曼合作，开展抗结核药物的研究。而瓦克斯曼就把这一任务交给了沙兹。

沙兹称自己通过培养两种不同样品中的灰色链霉菌，这种菌与瓦克斯曼于 1915 年接触过的菌是不相同的，并且从这两种菌里，分离出对结核杆菌有特效的物质——链霉素。这正是两人日后争议的焦点所在。

沙兹所用的样品 H-37 结核杆菌是费尔德曼（Feldman）分离的，费尔德曼本人也在研究过程中被感染了结核病菌，所以

他警告瓦克斯曼等人，要格外小心。正是面临着这种危险，沙兹通过几个月的努力工作，终于发现了链霉素（streptomycin）^[2]。他本人还亲自制作了第一份临床样品，并治好了费尔德曼的结核病。

费尔德曼与时为胸科医生的同事 H. 科温·欣肖（H. Corwin Hinshaw）在梅奥医学中心进行链霉素抗肿瘤实验，他们首先在豚鼠上检验，55 天后豚鼠的结核被治愈，随后他们又在患者中进行了临床试验，最终证实了链霉素对结核的有效性。欣肖也因此获得诺贝尔奖提名。

根据瓦克斯曼和美国默克公司在 1939 年签署的资助协议，美国默克公司将拥有链霉素的全部专利。瓦克斯曼担心美国默克公司没有足够的实力满足链霉素的生产需要，觉得如果能让其他医药公司也生产链霉素的话，会使链霉素的价格下降。于是他向美国默克公司要求取消 1939 年的协议。美国默克公司的总裁乔治·默克（George Merck, 1894—1957）慷慨地同意了。默克公司在 1946 年把链霉素专利转让给罗格斯大学，只要求获得生产链霉素的许可。1946 年，沙兹获得了博士学位，在他离开罗格斯大学之前，他在瓦克斯曼的要求下，也将链霉素的专利权益无偿转交给罗格斯大学。

1946 年，军队率先开展链霉素治疗耐青霉素细菌感染的临床应用试验，但前两例患者一例死亡，一例眼盲，只有第三例患者——未来的参议院多数党领袖鲍勃·多尔（Bob Dole）成功痊愈了。多尔在 1969 年后长期担任参议员，并多次参与总统选举，虽然在 1996 美国总统选举败给了克林顿后正式退休，但 2007 年仍被小布什起用，调查沃尔特里德陆军医疗中心（Walter Reed Army Medical Center）的卫生问题。

军队开展的临床研究缺乏随机性，也没有设对照组。正式的链霉素的抗结核临床试验由医学研究理事会结核病研究中心（**Medical Research Council Tuberculosis Research Centre**）主持，于1946—1947年展开。该试验是随机、双盲并设有安慰剂对照，这也是第一个被认可的随机临床试验。临床结果表明链霉素对结核杆菌有效，本药随即进入临床。包括美国默克、施贵宝公司在内的多家药企同时生产。此时在施贵宝公司工作的香农（**James Augustine Shannon**，前NIH院长）主持了链霉素的生产工作。

美国默克公司的研究组长约翰·克拉克·希恩（**John Clark Sheehan**，1915—1982）解决了链霉素发酵后，发酵液中组胺杂质的问题，大大提高了制剂的纯度，降低了副作用。后来希恩到美国麻省理工学院（**Massachusetts Institute of Technology**，**MIT**）工作，在那里他第一次全合成了青霉素V，并开发了6-氨基青霉烷酸（**6-APA**）这一中间体，开启了抗生素的化工合成阶段。

罗格斯大学从药企处得到大笔专利收入，其中20%给了瓦克斯曼。当沙兹获悉这一消息后，向法庭起诉罗格斯大学和瓦克斯曼，要求分享专利收入。1950年12月，案件获得庭外和解。罗格斯大学发布声明，承认沙兹是链霉素的共同发现者。根据和解协议，沙兹获得12万美元的外国专利收入和3%的专利收入（每年大约1.5万美元），瓦克斯曼获得10%的专利收入，另有7%由参与链霉素早期研发工作的其他人分享。瓦克斯曼自愿将其专利收入的一半捐出来成立基金会资助微生物学的研究。

瓦克斯曼的另一位研究生休伯特·勒舍里耶（**Hubert**

Lecehevalier, 1926—2015), 分离得到新霉素 (neomycin), 两人联合署名的文章发表于 1949 年的 *Science* 杂志, 本品目前仍在临床被广泛应用。勒舍里耶还发现了加地霉素 (candicidin), 不过临床已经不再使用。

1952 年, 瓦克斯曼因链霉素获得诺贝尔生理学或医学奖。他与沙兹的关系更加恶化。而沙兹状告导师与母校的行为也不容于美国学术界, 他只得前往国外教学。两人之间终生也未产生宽容和谅解。

应当说, 瓦克斯曼实验室的设备、资源和技术为沙兹提供了发现链霉素的基础, 而沙兹的执着性格与忘我工作是发现链霉素的关键因素。争论的焦点在于链霉素是从沙兹培养的菌株中提取的还是从实验室原有菌株 (瓦克斯曼曾研究过, 但并未发现抗结核杆菌效应) 中提取的。无论是哪种, 沙兹的工作都是不可磨灭的。

但从传统上来说, 以前的发明、发现工作量较小, 并通常由获奖者一人完成, 即便有助手帮助, 获奖者也做了大量工作。完全不像今天的基因组计划一样, 涉及全世界的科学家参与。所以将诺贝尔奖授予瓦克斯曼一人, 也符合科学界这一保守的传统。

四环素新药的发现和四环素诉讼: 药企与政府对抗

四环素类抗生素, 是由金色链霉菌、龟裂链霉菌菌株产生的二氢化萘取代化合物家族。第一个四环素类药物是于 1945—1948 年左右被发现的。“二战”期间, 美军士兵征战世界各地的同时, 还负有另一任务, 把当地的土壤收集并运回美国, 统

交由美国氰胺公司立达（Lederle）实验室进行培养，并分离相应的菌种，用以发现新的抗生素。

立达实验室的顾问——植物生理学家本杰明·达格尔（Benjamin Duggar, 1872—1956）博士从一种名为金色链霉菌的土壤寄生菌分离获得氯四环素（chlortetracycline），因为其具有金色，所以被命名为金霉素（Aureomycin），这是人们发现的第一个四环素类抗生素。这一工作得到了发现磷酸肌酸和三磷酸腺苷（ATP）体内作用的印度生化学家亚乐帕拉科达·萨巴罗（Yellapragada Subbarow, 1895—1948，被认为首先合成了叶酸和甲氨蝶呤）的协助。

辉瑞公司原本是一家小药坊，在 19 世纪后期因为使用发酵工艺生产柠檬酸而获得成功。也正因为该公司的发酵技术，所以被美国任命为青霉素生产的指导单位。青霉素的成功造就了辉瑞公司的先进制药企业地位，激励该公司继续寻找更多的抗生素。

1950 年，辉瑞公司的芬利（Finlay）和同事用公司附近的土壤培养鞍裂链丝菌，然后从培养液中分离出土霉素 [氧四环素（terramycin）]^[3]。1950 年，哈佛大学的诺贝尔奖获得者罗伯特·伯恩斯·伍德沃德（Robert Burns Woodward, 1917—1979）确定了土霉素的化学结构，并申报了发酵法生产土霉素的专利。以劳埃德·希利亚德·康诺弗（Lloyd Hillyard Conover, 1923— ）为首的一个辉瑞公司 7 人团队，与伍德沃德合作两年，成功地研究出它的化学合成工艺，应用于工业大生产。

金霉素和土霉素都是天然产物，因为当时人们相信，细菌产生的抗生素是完美的，人工化学修饰后，反而可能破坏其效果。康诺弗尝试着将这两个抗生素结构优化，得到了四环素（tetracycline）。四环素是通过还原金霉素使其去氯得到的。在

今天,四环素的生产方法仍采用半合成,首先通过发酵得到前体,然后通过化学修饰得到终产物。

当时有多家美国制药企业把目光投向新生的四环素,争先申报专利,开发新产品。其中四环素的专利,除了辉瑞公司外,还有美国氰胺(American Cyanamid)公司和海登化学品(Heyden Chemicals)公司申报。他们之间的争议引起了著名的四环素专利诉讼,在这一过程中,为了保证自身的利益,各个公司先后达成谅解。因为专利申报优先权存在缺陷,辉瑞公司与美国氰胺公司(购买了海登化学品正在申报的四环素专利)达成协议,许可后者生产这一药品。随后,为了避免在官司中被法院判定专利无效,两家公司又允许百时美(Bristol-Myers)公司参与进来。

美国联邦贸易委员会发现了这一交叉许可,认为这是一垄断行为,随之对上述三家企业及其总裁提出了诉讼,但没有成功。为了达到使专利无效的目的,该委员会甚至针对相关专利的审查员进行受贿罪调查,但因制药企业的强大游说力量,最终仍没有影响到相关的专利有效性。本次诉讼在1982年以政府的失败而告终。

1967年,FDA批准了辉瑞公司的多西环素(doxycycline)。2005年,FDA又批准了辉瑞公司的新一代四环素:替加环素(tygacil)。辉瑞公司通过四环素类药品,大大提升了自身实力。

在1956年,有人发现了四环素会使牙齿变色的副作用,而在我国直至20世纪70年代中期才引起重视。因为儿童免疫力低,易感染,所以四环素类抗生素的广泛使用导致大量儿童出现四环素牙。主要表现为牙齿变黄,严重的引起牙釉质发育不良(牙齿表面不光滑,出现小凹陷)或牙齿畸形。

从抗抑郁药到抗结核药：异烟肼的新疗效

链霉素推向市场仅几个月的时间，具有抗药性的结核杆菌就被发现了。20 世纪 40 年代末期，英国 MRC 研究所发现链霉素与另一种抗结核药物——对氨基水杨酸联用的话，不但比二者单独使用更有效，且能够更好地防止病菌产生抗药性。

1944 年，瑞典药学家约尔延·埃里克·莱曼（Jörgen Erik Lehmann, 1898—1989，还合成了双香豆素这一抗凝药物）合成了对氨基水杨酸（PAS），这是第二个对结核分枝杆菌有效的抗生素。本品为对氨基苯甲酸（PABA）的同类物，通过对氨基水杨酸钠对叶酸合成的竞争性抑制作用而抑制结核分枝杆菌的生长繁殖。对氨基水杨酸口服用药的临床试验显示效果优异，甚至比链霉素更好。雅格布斯（Jacobus）医药公司于 1951 年将其以“Paser”为商品名推向美国市场。

布拉格的查尔斯大学（当时属德国）化学系的研究生汉斯·迈耶（Hans Meyer）和约瑟夫·马利（Josef Mally）于 1912 年写博士论文的时候，用乙基异烟酸和联氨合成了异烟肼（isoniazid）。当时作为最早的几个抗抑郁药物之一推向市场，但因为较强的肝脏毒性而被迫退市。

沃尔什·麦克德莫特（Walsh McDermott, 1909—1981）在 1934 年获得哥伦比亚医学博士学位后来到纽约医院做住院医师，主要治疗梅毒患者，他通过临床试验证实青霉素比砷化物治疗梅毒更有效。但他在工作的第二年被诊断患上了结核病，从而接受间断的治疗，也因此与结核结上不解之缘。他后来成为《结核病》杂志主编，他的研究团队在动物药理学研究中发现异烟肼对小鼠的结核很有效，并且联合治疗比单一用药更有效。

美国的罗氏公司、施贵宝公司和西德的拜耳公司的研究人员几乎同时注意到异烟肼可以抗结核，于是，三个公司在申报专利上产生了纠纷，结果专利局均未授权。异烟肼的临床试验于 1951 年在纽约开始。1952 年，异烟肼由罗氏公司首先在美国上市，商品名雷米封（Rimifon）。其工艺为通过 4- 甲基吡啶合成异烟酸，再进一步合成异烟肼，大大降低了成本。

但异烟肼不是作为单独用药，而是以联合用药（与链霉素合用）的方式上市的。临床医生又发现链霉素、对氨基水杨酸和异烟肼三种药物结合使用疗效大大提高，使大部分结核病患者得到治愈。得益于对异烟肼的研究，麦克德莫特（McDermott）本人的结核病也在联合疗法的治疗下大为好转，并于 1952—1972 年期间担任了《美国呼吸和急救杂志》（*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*）主编。

1957 年，意大利利比德（Lepetit）药业公司米兰研究所得到了一份来自法国维埃拉松树林的土壤样品，皮耶罗·森西（Piero Sensi）和玛莉娅·特蕾莎·坦巴尔（Maria Teresa Timbal）在样品中发现了一种新的细菌，而这种新细菌可以产生一类新的抗菌活性分子。他们给这类分子起名为利福霉素，并通过不断优化得到了利福平（rifamycin B）。这种药物具有较好的脂溶性，作用于 DNA 依赖的 RNA 多聚酶，并对结核杆菌有很好的疗效，增加了人们治疗结核的药物选择。

抗生素短杆菌肽与诺贝尔奖技术——分配色谱法

短杆菌肽是美籍法国科学家勒内·朱尔·迪博（René Jules Dubos, 1901—1982）最先发现的，它是最早的多肽抗生素。

迪博生于法国，1927 年获得罗格斯大学博士学位，然后加入了由洛克菲勒基金会支持的奥斯瓦尔德·西奥多·埃弗里 [Oswald Theodore Avery, 1877—1955, 于 1944 年与同事发现脱氧核糖核酸 (DNA) 是基因和染色体的构成物质] 的医学研究实验室，从事微生物学的研究。埃弗里 (Avery) 当时希望找到一种可以像土壤中微生物分解木头一样的物质来分解多糖，并希望这种物质会以这种机制杀死引起肺炎的微生物。

1939 年，迪博 (Dubos) 在洛克菲勒研究所的生物化学家罗林·霍奇基斯 (Rollin Hotchkiss) 的帮助下，分离了芽孢杆菌所分泌的、可以杀死或抑制革兰阳性菌的短杆菌素 (tyrothricin) 和短杆菌肽 (gramicidin)。1942 年，美国药企夏普多姆公司 (Sharp & Dohme, 后被美国默克公司收购，成为默沙东公司) 将短杆菌肽作为抗生素推向市场。直到今天，短杆菌肽仍然用于临床，国内由一家匈牙利药企进口。

阿彻·约翰·波特·马丁 (Archer John Porter Martin, 1910—2002) 于 1938 年加入位于英国纺织城市利兹 (Leeds) 的毛纺织工业研究所 (Wool Industries Research Institution)，从事维生素等相关的化学研究。1941 年，英国化学家理查德·劳伦斯·米林顿·辛格 (Richard Laurence Millington Syngé, 1914—1994) 也来到这里，两人一起合作，在研究分离氨基酸的过程中，发明了分配色谱法。他们使用硅柱作为固定相，用两种不同的流动相，分离相似的化学物^[4]。这一发明为分析化学提供了强有力的实验方法，也使两人共享了 1952 年的诺贝尔化学奖。1943 年，两人用这一方法，分离并鉴定了短杆菌肽的氨基酸序列。后来，弗里德里克·桑格 (Frederick Sanger, 1918—2013) 又通过优化的分配色谱法，确定了胰岛素的氨基

酸序列和相应基因（RNA 和 DNA）的序列，这些成果使他分别于 1958 年和 1980 年两次获得诺贝尔化学奖。

1942 年，迪博预言由于抗生素的应用会导致耐药菌的产生。他因对于抗生素的研究，还获得过诺贝尔奖的提名。同时迪博还是格言“放眼全球，立足当下”（Think globally, act locally）的创作者。1972 年他还担任了联合国在人类环境方面的顾问，就人类与自然环境的关系提出了一系列影响深远的观点。

从小女孩创口培养分离得到的抗生素杆菌肽

杆菌肽（bacitracin）是由枯草杆菌和地衣芽孢杆菌产生的环肽，是一种多肽抗生素。本品于 1945 年被约翰·T. 戈雷（John T. Goorley）报道。戈雷博士曾在宝威公司制药公司（Burroughs Wellcome Pharmaceutical Company）担任分析部门负责人，后自己创业。“二战”中他在军队中从事医学研究，获上尉军衔。在“二战”结束时，戈雷博士正研究如何重建截瘫患者的脊髓神经。他从一个胫骨骨折小女孩的创面组织中用肉汤培养基培养出一种杆菌，培养液中含有一种非常强的抗生素。

弗兰克·L. 梅勒尼（Frank L. Meleney，1889—1963，曾于“一战”时在洛克菲勒基金会支持下到中国北京做了 4 年外科医生）和巴尔比纳·A. 约翰逊（Balbina A. Johnson）等人对这种抗生素进行了研究。认为本品中性、溶于水、对热稳定，且安全无毒，因小女孩的名字叫崔茜（Tracy），所以他们把这一抗生素命名为 Bacitracin。相关文章发表于 1945 年的 *Science* 杂志^[5]。

本品中文译名使用学名杆菌肽。它于 1948 年被 FDA 批准。后来的应用中发现，本品对革兰阳性菌有效，但全身使用（口

服和注射）会产生较大的毒性，因此主要外用于皮肤感染或滴眼。

2010 年，美国批准本品可以通过肌肉注射，用于新生儿的葡萄球菌肺炎及脓胸症，但必须严密监视血药浓度。目前国内只有华北制药生产。

美国伊利诺伊州农场和南美委内瑞拉土壤中都发现的氯霉素

1949 年，氯霉素上市，这是第一个用合成方法大规模生产的抗生素。因为它是一种广谱抗生素，并且与四环素一样，易于生产，价格便宜，所以被广泛应用，特别是在第三世界国家。

大卫·戈特利布（David Gottlieb，1911—1982）是美国伊利诺伊州立大学的植物病理学教授，主要从事真菌生理学和植物抗生素的研究工作。他于 1947 年与同事，从伊利诺伊大学附近农场的一份土壤中得到一株链霉菌，通过培养成功分离出氯霉素。这一研究是在雅培、礼来以及帕克戴维斯公司资助下进行的^[6]。不过，当他们正在写论文时，帕克戴维斯公司资助的另一项目率先发表了同样结果。

耶鲁大学的保罗·伯克霍德（Paul Burckholder）在帕克戴维斯公司的资助下从土壤中培养细菌，在 7000 多份土壤中，他从一份南美洲委内瑞拉的土壤内培养得到委内瑞拉链霉菌（*Streptomyces venezuelae*）。他把菌种送到帕克戴维斯公司，而后公司的研究人员约翰·埃尔利希（John Ehrlich）和昆廷·巴茨（Quentin Bartz）在这一菌液中得到氯霉素^[7]，而他们的结果发表于 1947 年，为当时同时发现氯霉素中三个实验室中最先发表的。

当年，本品在玻利维亚开始治疗斑疹伤寒的临床试验，22 名服用本药的患者痊愈，而 50 名未使用本药的患者中有 14 人死亡。

氯霉素因在 1950 年被发现大量的副作用如贫血、白血病等而减少了应用范围。氯霉素不溶于水，它的静脉制剂是琥珀酸酯。氯霉素琥珀酸酯需要在体内通过水解转化为氯霉素才能发挥作用。水解的过程中会有约 30% 的剂量不能转化而在尿液中流失，所以血清内氯霉素的浓度只有口服的 70%。因而相比静脉注射，口服用药是首选。

因氯霉素副作用大，目前在发达国家，除外用或滴眼、滴鼻等途径外，本品已经被禁用。而许多发展中国家由于其成本效益高，仍然继续使用。世界卫生组织建议在低收入的国家将氯霉素油剂作为脑膜炎的一线治疗，并列入世界卫生组织的基本药物清单之内。1998 年，国际药房协会（International Dispensary Association）再将曾经停产的氯霉素油剂于马耳他推出，并于 2004 年 12 月在印度发售。

菲律宾土壤中发现的红霉素

红霉素是一个大环内酯类抗生素，最早从放线菌属（*saccharopolyspora erythraea*）的分泌物中发现，是一种碱性抗生素，最早由礼来公司上市。红霉素可以透过细菌细胞膜，与细菌核糖体的 50S 亚基成可逆性结合，抑制细菌蛋白质合成。红霉素的抗菌谱与青霉素相似，所以对青霉素过敏的患者可以使用本抗生素，多用于呼吸道感染的治疗，它对非典型微生物如支原体和军团菌也有效。

它的结构是一个包含 14 个酯的大环、10 个非对称中心和 2 个糖，是一个非常难合成的化合物。本品由诺贝尔奖获得者罗伯特·伯恩斯·伍德沃德（Robert Burns Woodward）和同事们合成，但在伍德沃德去世后公布。

1949 年，礼来公司收到了前员工——菲律宾科学家阿韦拉多·阿吉拉尔（Abelardo Aguilar）从当地寄来的一些土壤样品。公司的研究团队在詹姆斯·麦圭尔（James McGuire）和邦奇（Bunch）带领下，从样品中的一种链霉菌属（*Streptomyces erythreus*）菌株的分泌物中发现并分离了红霉素（erythromycin）。礼来公司就此申报了专利，并于 1953 年取得授权，专利号为 2 653 899。1952 年，本品正式上市，商品名为 Ilosone，取名于土壤样品所在地——菲律宾的 Iloilo。

1958 年 7 月，美罗药业在中国率先独立研制成功红霉素。

河水中的抗菌物质：头孢菌素的发现

头孢菌素化合物最初是于 20 世纪 40 年代，由意大利卡利亚里（撒丁岛首府）大学的医学教授朱塞佩·布罗楚（Giuseppe Brotzu, 1895—1976）从撒丁岛排污河中的顶头孢霉菌中提取出来的。“二战”结束时，意大利许多城市因为卫生条件落后而发生了伤寒流行，但卡利亚里有一个地区，虽然人们在一个排污的河流中游泳并吃河里的生鱼，却少有生病者。布罗楚注意到了这一情况，当时他已经了解到了青霉素，并对微生物学有一定研究。于是他怀疑河中有对抗病菌的物质，很可能由河中的微生物产生。于是他用琼脂糖培养基培养河水，并得到了一种顶头孢霉菌。

他发现这些顶头孢分泌一种物质，可以有效抵抗引致伤寒的伤寒杆菌。这种物质不稳定，并且难以纯化。他经过多次试验，使用过滤、离心、提取（水、乙酰、丙酮等多种溶剂），最后得到了一种混合状态的物质。他把包含了有效物质的混合物用于临床试验，得到了振奋的结果，特别是对于葡萄球菌感染及伤寒有特效。

由于缺乏经费，1948年布罗楚把自己的研究结果发表在一本小杂志上。但未能引起意大利科学家的注意。幸运的是，布罗楚把一份头孢制剂和相关说明送给了撒丁岛上的盟军军医布莱思·布鲁克（Blyth Brooke）（少校军衔），希望能够引起重视。布鲁克咨询了英国医学研究委员会，委员会中的一位学者推荐他们联系因发现青霉素而获得诺贝尔奖的科学家——霍华德·弗洛里（Howard Florey）。

1948年7月，弗洛里收到了布鲁克的信。当时弗洛里和他的团队正在进行筛选新型抗生素的研究，于是他立即联系布罗楚索取到了菌株，然后组织了牛津大学的盖伊·牛顿（Guy Newton，1919—1969）和爱德华·亚伯拉罕（Edward Abraham，1913—1999）等人开始研究。

经过6年的研究，他们发现了三种头孢类化合物：头孢菌素P、N、C，其中头孢菌素C引起了他们的兴趣。1957年，本丹·凯利（Bendan Kelly）和在克里夫登的同事们得到了一种突变菌株，可以大量产生头孢菌素C。

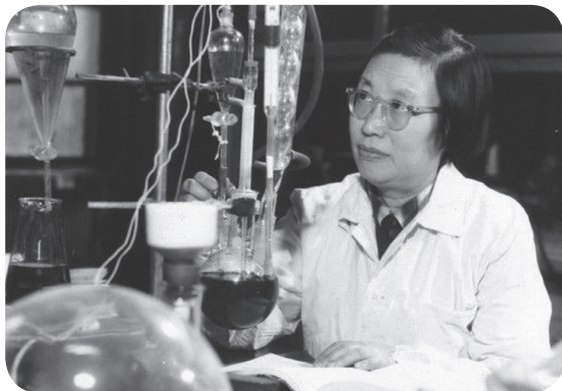
1959年，盖伊·牛顿和爱德华·亚伯拉罕使用多萝西·霍奇金（Dorothy Hodgkin，1910—1994）优化的X射线衍射晶体学方法，对新抗生素的化学结构进行了鉴定，并就头孢菌素C和头孢菌素的核心结构7-氨基头孢烯酸（简称7-ACA）申请了

专利。

通过专利许可费，两人得到了巨额的利润，而他们也把大部分利润捐献了出来，并设立了多个基金会从事慈善工作。到 20 世纪结束时，牛津大学已经得到了他们 3000 万英镑的捐赠，头孢菌素的专利许可费用总计达到了 1.5 亿英镑。

牛津大学成功提炼出对 β 内酰胺酶稳定的头孢菌素 C，但它却未有足够的效力用于临床。头孢菌素的核心是 7-氨基头孢烯酸（简称 7-ACA）是从头孢菌素 C 中衍生出来，并已证实与青霉素的核心（即 6-氨基青霉烷酸，6-APA）相似。葛兰素和礼来等药企加入进来，对 7-ACA 的旁链做出修改，以得出可以临床使用的抗生素。

第一类的头孢噻吩（cephalothin）便是由礼来公司于 1964 年上市，商品名 Keflin。葛兰素公司研发的头孢噻啉（cephaloridine）也于同年上市，虽然一度因为可以肌注、血药浓度高等原因更受欢迎，但因不宜口服等因素，逐渐让位，在今天主要作为兽药用于动物感染。



安静娴，中国制药工业企业第一位中国工程院院士，东北制药高级工程师
引自：http://news.xinhuanet.com/science/2015-07/17/134418063_14370220559131n.jpg

我国在 20 世纪 80 年代后才开始头孢类药物仿制，安静娴（1925—2015）院士在东北制药率先仿制成功头孢噻肟、头孢氨苄等药物，这才改写了进口头孢类药物的历史。

“二战”中德军的明星药：镇痛药物哌替啶（杜冷丁）

因为镇痛药，如吗啡、海洛因、丁丙诺啡等都有很强的成瘾性。所以各大药企都在寻找成瘾性不强的替代药品。德国希特勒由于要发动战争，所以在 1936 年发布了一个工业计划，增强工业自主能力，减少关键原料的进口。

制药工业在这种情势下开始加大力量合成新药，解决进口代替问题。而镇痛剂中的吗啡主要从鸦片中提取，但鸦片主要靠进口，所以 IG 法本公司（IG Farben industrie）原赫希斯特分部把主要精力转向阿片类药物的合成、研究。

1937 年，奥托·埃斯莱（Otto Eisleb）合成了编号为 8909 的化合物哌替啶（杜冷丁，Dolantin, Pethidine, Meperidine）。同事 O. 绍曼（O. Schaumann）发现了它具有比鸦片更强的镇痛作用。本品于 1939 年上市，正赶上德国侵略波兰。随着第二次世界大战如火如荼展开，鸦片供应来源减少，吗啡紧俏，军队对哌替啶的需求不断增加。1944 年，哌替啶的生产量达到 1699 千克（这是在盟军轰炸的情况下），全部供给德军。

“二战”结束后，德国所有专利都被盟国宣布无效，所有研究资料被盟国没收。美国商业情报局接收了 IG 法本公司的研究资料，这些资料的医药部分由美国医学会药学与化学分会负责。美国公司很快上市了自己的哌替啶。

又为美国做嫁衣：德国合成的镇痛药美沙酮

在哌替啶合成后不久，1938 年，IG 法本公司原赫希斯特分部的另外两位研究人员，马克斯·博克米尔（Max Bockmühl）和古斯塔夫·埃尔哈特（Gustav Ehrhart）合成了 10820 这一化合物，但镇痛效果不如哌替啶，因而这一化合物的专利直到 1941 年才申报。1942 年，他们把这一化合物（起名 Amidon）交给军队，研究其镇痛和解痉作用。很明显，战争阻碍了这一研究。直到战争结束，产品也未上市。

战争结束后，在从德国收缴的研究资料中，礼来公司发现了这一产品。陈克恢等人研究了它的药理作用，研究显示其成瘾性小，作用时间长，有镇痛和镇静等作用^[8]。礼来公司于 1947 年把它推向市场，商品名为 Dolophine，化学名为美沙酮（methadone）。

而战后，重新成立的赫希斯特公司，直到 1949 年才把它推向市场，商品名为 Palamidon。1953 年，根据西德与西方国家的协议，美沙酮专利重新生效，又引起了赫希斯特公司与礼来公司等企业的专利纠纷，直到 1957 年才达成谅解。

20 世纪 60 年代初期，临床又发现此美沙酮具有治疗海洛因依赖脱毒和替代维持治疗的药效作用，使其具有更大的临床意义。

一名博士生发现的经典麻醉剂：利多卡因

1943 年瑞典斯德哥尔摩大学的尼尔斯·洛夫格林（Nils Löfgren, 1913—1967）在研究麻醉类化合物时，与本特·伦德

奎斯特（Bengt Lundqvist）一起合成了利多卡因（lidocaine），当时前者还是一名博士生。伦德奎斯特首先在自己身上注射，感受到了它的麻醉效果。伦德奎斯特建议在卡罗林斯卡学院（Karolinska Institute）开展药理试验，接着他们把专利权卖给了瑞典当时一家制药企业：阿斯特拉公司（Astra AB）。该公司于1948年把利多卡因以商品名 Xylocaine 推向市场。同年，洛夫格林取得了博士学位，博士论文即是《利多卡因：一个新的合成药》（*Xylocaine: a New Synthetic Drug*）。

1949年，利多卡因开始被大规模推广，因其起效迅速，持续时间长，适用于浸润、阻滞和局麻，应用广泛，获得了巨大的商业成功。

另外，阿斯特拉公司还是瑞典青霉素的主要生产商。自此，该公司便把抗生素、麻醉剂定为企业发展的主要目标，取得了商业成功。

虽然制药企业后来陆续合成了几百种卡因类药物，但到目前用得较多的还是利多卡因。

从降血压到治疗精神分裂：利血平的发现

19世纪以前，人们对精神类疾病的治疗手段有限，很多人使用鸦片类物质、咖啡因、人参等提高精神兴奋；使用缬草、溴盐减轻焦虑；当时人们还使用电休克来治疗抑郁，但效果甚微。

在1843年，碳酸锂作为一种溶解膀胱结石的药品使用。后来不少临床医生又认为它可以治疗风湿、抑郁等多种疾病。20世纪40年代，澳大利亚精神病医生约翰·凯德（John Cade，

1912—1980) 发表文章称锂盐在治疗精神病患者时, 患者尿中尿素增多。他在豚鼠模型上试验, 发现使用碳酸锂后, 豚鼠进入嗜睡状态, 由此确定碳酸锂可以治疗躁狂、双相精神障碍。

对于抑郁症的治疗利于神经药理学的发展, 在 20 世纪 50 年代, 人们已经认识到多巴胺、去甲肾上腺素、血清素等物质在脑内存在, 并使用荧光光度法来测量这些物质及其代谢物, 人们还使用了大鼠、小鼠等动物模型以方便这方面的研究。这些研究最终使得新的治疗药物出现在临床上。

印度一种萝芙木属植物 *Rauwolfia serpentina*, 它的提取物被广泛用于治疗精神疾病、发热、蛇咬等, 甘地还用它作为镇静剂。从 1931 年开始, 人们对它进行研究, 先后分离了几种生物碱, 但均不是主要的有效物质。1949 年, 瑞士药企汽巴 (CIBA) 公司的埃米尔·施利特勒 (Emil Schlittler) 和约翰内斯·穆勒 (Johannes Muller) 等人对此进行了研究, 提取到了一种生物碱。药理部的胡戈·拜恩 (Hugo Bein) 发现它就是植物的有效成分, 命名为利血平^[9]。本品具有降血压效果, 但同时会产生抑郁的副作用。本品于 1956 年由伍德沃德全合成。

1950 年, 美国心血管专家罗伯特·华莱士·威尔金斯 (Robert Wallace Wilkins, 1906—2003) 把利血平引入到了美国, 用于治疗高血压。精神神经学家内森·舍伦贝格·克兰 (Nathan Schellenberg Kline, 1916—1983) 在 1952 年, 于纽约的罗克兰州立医院 (Rockland State Hospital) 开展了一项精神病学研究, 当时美国住院的精神病患者超过了 50 万人, 大大超出了医院承受能力。

克兰与同事一起对利血平这种药有了兴趣, 经过两年的临床试验, 医院里 70% 的精神分裂症患者的症状大为好转, 试验

的成功令精神医学界振奋。1954 年，本品正式被当作治疗精神分裂药推广使用。克兰去世后，罗克兰州立医院改名为内森·舍伦贝格·克兰精神研究所（Nathan S. Kline Institute (NKI) for Psychiatric Research）以纪念他。

从抗过敏药到治疗精神病药：氯丙嗪的发现

1947 年，法国罗纳普朗克实验室（Rhône-Poulenc Laboratories）公司在研究抗组胺类药物时合成了异丙嗪这个吩噻嗪衍生物。发现它有不错的镇静和抗组胺效果。

当时，巴黎的外科医生亨利·拉博里（Henri Laborit, 1914—1995）与麻醉医生皮埃尔·于格纳尔（Pierre Huguenard）在进行一项减少手术患者因麻醉而导致休克的研究。拉博里使用了通常对抗过敏的抗组胺药，其中就有异丙嗪，他发现这些镇静剂可以减少手术患者的不良反应，帮助患者恢复。于是他要求罗纳普朗克公司合成更好的化学结构类似物，以供进一步研究。于是公司的研究人员保罗·沙尔庞捷（Paul Charpentier）于 1950 年 11 月左右，合成了一系列化合物，其中就有编号为 RP4560 的氯丙嗪（chlorpromazine）。

1951 年，拉博里用新得到的氯丙嗪实验发现，当患者使用氯丙嗪后，手术就可以使用更少的麻醉剂，而患者术后也能得到更快的恢复。他认为这是由于药物使患者减少休克，从而能更好地忍受手术。1953 年，这一药品被推向市场，为手术合并用药。

但拉博里积极探索本药在精神病领域的应用前景。拉博里的一位同事把这一研究结果告诉了自己的亲戚——精神学家皮

埃尔·德尼凯（Pierre Deniker，1917—1998），后者立即对此产生了兴趣。在拉博里的建议下，1952年，让·德莱（Jean Delay）和德尼凯（Deniker）在巴黎圣安妮医院开展氯丙嗪治疗精神分裂病的临床试验。试验结果极为出色，那些躁狂的患者在服药后表现与常人无异。结果当年就发表了，在医学界引起了轰动。

拉博里和另外一位精神病医生在治疗一名患者时也获得了成功。20世纪60年代，拉博里又发现了羟丁酸的药理作用，将其引入到临床。

美国的史克公司（Smith Kline，GSK前身之一）于1952年从罗纳普朗克公司处获得了氯丙嗪的许可，用作一种止吐剂。当公司了解到法国的试验后，他们邀请了皮埃尔·德尼凯来公司指导，从事本品的学术推广活动。推广活动在全美获得了巨大的成功。

1954年，氯丙嗪的新适应证被FDA批准了。到1964年，全世界约5000万人使用了本药，期间也使史克公司利润翻了三番。也因此，西方开始了“精神病患者居家治疗（非住院）”运动。

杨森制药的起家产品：氟哌啶醇

1958年，一家比利时公司上市了新药氟哌啶醇，公司的创始人就是保罗·杨森（Paul Janssen，1926—2003）博士。杨森原本专业是化学，为了适应新药开发，他又取得了医学和药理学的学位。杨森博士在新药研发界是一位著名的人物，他带领团队先后开发了几十种新药，并获得过多次诺贝尔奖的提名。