

药物考 ——发明之道

JIE JACK LI [美] / 原著 邓卫平 游书力 / 译



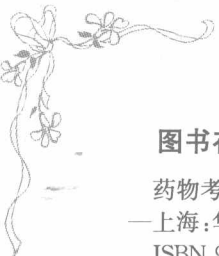
药物考

——发明之道

原著 [美] Jie Jack Li
邓卫平 游书力 译

 华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS





图书在版编目(CIP)数据

药物考——发明之道/[美]李(Jie Jack Li)著;邓卫平、游书力译.

—上海:华东理工大学出版社,2007.11

ISBN 978-7-5628-2183-0

I. 药... II. ①杰... ②邓... ③游... III. 药物-研制-医学史-世界
IV. R97-091

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 153801 号

著作权合同登记号:“图字:09-2007-151号”

© 2006 by Oxford University Press[®]

"Laughing Gas, Viagra, and Lipitor was originally published in English in 2006. This translation is published by arrangement with Oxford University Press and is for sale in the Mainland (part) of The People's Republic of China only."

本书为牛津大学出版社授权的独家简体中文译本,翻印必究。

药物考——发明之道

原著 [美]Jie Jack Li 邓卫平 游书力 译

责任编辑 / 荣国斌

责任校对 / 张波

封面设计 / 王晓迪

出版发行 / 华东理工大学出版社

地址:上海市梅陇路 130 号,200237

电话:(021)64250306(营销部)

传真:(021)64252707

网址:www.hdlgpress.com.cn

印刷 / 上海展强印刷有限公司

开本 / 890 mm×1240 mm 1/32

印张 / 8.5

字数 / 243 千字

版次 / 2007 年 11 月第 1 版

印次 / 2007 年 11 月第 1 次

印数 / 1—4050 册

书号 / ISBN 978-7-5628-2183-0/R·15

定 价 / 28.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

译者的话

2000年6月26号,这一世纪交替的特殊时刻,美国总统与包括中国专家在内的人类基因组的科学家们宣布人类基因草图绘制完毕,这表明人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)已初步完成,与人类基因组计划密切相关的创新药物研究也随之步入了后基因组时代。

但是,在过去的一个世纪甚至更长的历史时期,有关药物发现和发展的历史不会因此而被世人所遗忘,相反更引起人们揭开药物发展历史神秘面纱的兴趣。由 Jie Jack Li 所著的“Laughing gas, Viagra, and Lipitor: The Human Stories Behind The Drugs we Use”(直译为:“笑气,伟哥和阿伐他汀,药物发现背后的故事”,现译为:《药物考——发明之道》)一书正是在这一背景下出版的。我们受华东理工大学出版社的委托,承担了该书的翻译工作。在翻译过程中,我们不断体会到该书的魅力,因为它不只是一本以名人轶事为集合的作品,而且还巧妙地从历史的角度叙述了很多在药物发展中所牵涉的政治阴谋、人际关系、商业机密和科学哲理。最值得一提的是,本书的作者 Jie Jack Li 曾是一位在辉瑞公司工作的药物化学家,通过密切地参与研究以及与 Viagra(伟哥)、Lipitor(阿伐他汀)等“重磅炸弹”药物的研究专家一起讨论,他收集了大量的第一手材料和轶事,以及很多现在正在使用的重要药物的最新信息,将其一一展现在读者的眼前。

本书按药物类型分八个章节叙述了它们各自的发展历史,其中包括著名的麻醉剂“笑气”、改善性功能药物“伟哥”,以及降胆固醇药“阿伐他汀”。因此,我们极力推荐,在创新药物研究处于起步阶





段的中国,我们更有必要学习这本充满神奇历史的著作,要以史为鉴,吸取精华,从而为祖国的创新药物研究发展做出一定的贡献。因此,我们非常希望读过此书的朋友将获益匪浅。

本书可以成为所有具有一定文化程度的朋友的科普读物,也可作为药学、制药工程专业本科生和研究生的课外读物,以及所有对药物有兴趣,或欲从事与药物相关领域的专业人员的学习参考书(读者若有兴趣了解书中涉及的药物分子的结构式,可发电子邮件与我们联系)。

药物的命名并无统一标准,涉及商品名、药物分子结构俗名、通用名、处方用名等等。本书以商品名或药品生产公司所用的通用名的音译中文为准(见附录)进行翻译介绍。

本书由华东理工大学荣国斌教授策划引进中文版权,他对翻译工作提出了许多积极的建议并校阅了所有的译文。在翻译和校改过程中,也得到了杜文婷老师,以及研究生冯玉兰、董金东、郑晓建、周懿悦等同学的大力协助,在此一并表示感谢。

本书涉及与药学领域相关的众多交叉学科,并涉及了世界上很多国家的人名、地名和一些历史事件,尽管我们已经作了很大的努力,但由于受水平限制,错误、疏漏和不当之处在所难免,欢迎广大读者批评指正。

邓卫平、游书力

weiping_deng@ecust.edu.cn

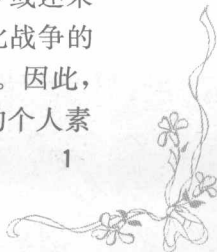
2007年于华东理工大学

及上海有机化学研究所

序 (I)

凡是对医学的发展史以及许多极为重要药物的产生过程充满好奇并渴望了解的人而言,阅读此书将会获益良多。这本最新出版的书是由 Jie Jack Li 编写的,在分子医学和化学领域中,他堪称是一位作品丰富,风趣幽默的作者。倘若读者中,恰巧有人有志于从事药物研发或正准备开始从事这项事业,通过阅读此书,他/她将受益匪浅。本书中所涉及的许多历史事件都包含了大量很有价值的历史教训和非凡见解。这些“财富”是那些科学家们在药物科学领域或现在所谓的分子医学领域中经过多年系列的研究总结积累而成。这些故事不仅揭示了药物发现过程的复杂性和不可预测性以及面临的种种挑战,同时也揭示了成功所不可或缺的两个因素:人的智慧和人的素养。我发觉这是一次令人鼓舞、引人入胜而又能拓宽视野的阅读经历。对于那些渴望更多了解医学知识,了解如何创造、发现以及想了解药物发现中的运气(好和坏)的人来说,我无法想象不去和他们共同分享阅读此书所带来的那种获益匪浅的感觉会怎样。

人们很难想象,发现一种重要的新型治疗试剂是何等的困难(而且现在发现一种新药的成本极为昂贵)。那些毕生都致力于研究的人,大部分都没有这么幸运。选择一个能使自己获得成功的研究目标是极其不易的。人体的极其复杂性(尤其从分子的角度来看),我们对分子生物科学领域中深奥知识的匮乏,以及缺少或还未发现更强有力的科研工具这三方面的因素凑在一起,就好比战争的硝烟蒙住了我们的视线,使我们在探索新发现时困难重重。因此,为了获得成功,我们所需要的不仅仅是敏锐的智慧和出色的个人素





养,还需尽可能地使自己观察敏锐、感觉灵敏以及具有良好的科学直觉。

本书向我们清晰地展示了一幅隐藏在成功背后的人为因素的画卷。同时,阅读此书还会使人乐趣盎然,心情愉悦。即将拜读此佳作的读者们(包括广大非此领域的普通读者),会和我感同身受,从中获得快乐和满足,因为他们同样会为前沿研究工作的内在魅力所着迷。

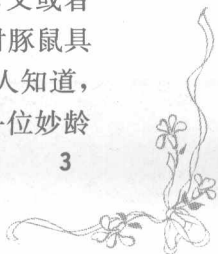
科里*

* 科里(E. J. Corey),哈佛大学教授,1991年诺贝尔化学奖得主。

序(Ⅱ)

历经百年,在人们对抗疾病的过程中,科学技术突飞猛进,那些让我们的祖先几乎致命的疾病,对我们已不再是威胁。然而,对绝大多数生活在现代社会中的人而言,科学革新的进程仍然非常神秘,他们对药物的认知水平仅仅停留在医生开的处方药或药房购买的片剂或各种液体剂型上。笑气,万艾可(伟哥),立普妥(阿伐他汀)——此书叙述的药物发现背后所发生的故事恰好填补了这一空白。

纵览这一系列发人深省又富含娱乐性的篇章,我们不难发现, Jie Jack Li 博士把读者带入了一次有关药物发展历史的无与伦比的奇妙旅程。这次旅程向我们传达了这样一个信息:即新事物的发现过程既蕴含着丰富的科学知识,又涉及参与其中的许多人物以及围绕着他们所产生的一连串的戏剧性事件。本书中的每个部分都体现了参与药物发现的幕后人员身上所具有的聪明才智,工作热情以及人性的弱点。这些人员不仅包括早期从事药物发现的先驱者,还涉及当今制药公司旗下的具有英雄色彩和里程碑意义的研究团队的努力,而公司所招揽的这些研究团队的成员都属于包括合成化学、生物学、药物动力学、药物代谢学和毒理学在内的各学科领域的专家。在阅读每篇章的过程中,尤为引人注目的是那些令人惊奇的运气在药物发现过程中所扮演的角色,这种运气却又让人感觉有点泄气。比如,如果弗莱明在休假过程中将培养皿密封住,又或者在豚鼠身上进行首次青霉素的体内研究的话(因为青霉素对豚鼠具有毒性),那么,将会有多少人死于细菌感染呢?又有多少人知道,用于治疗先天性的心脏衰竭的洋地黄的发现,仅仅是源于一位妙龄



女子对花的热爱？

上述这些问题仅仅是本书中所隐藏着的众多“财富”的冰山一角。我衷心祝贺 Li 博士编写了一本如此独树一帜的著作，阅读它是一种曼妙的感受。毫无疑问，它的出版对于那些孜孜不倦致力于发现各种疾病治疗方法的科学家们和渴望从事这种崇高事业的学子们是一种莫大的鼓舞。

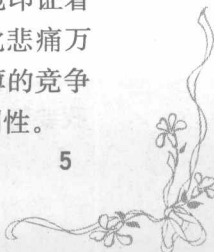
巴兰*

2005 年 4 月于加利福尼亚州圣地亚哥

* 巴兰(P. S. Baran), 美国 Scripps 研究所研究员。

前 言

这是一本介绍药物发现历史的书。但更为重要的是,本书的着眼点却在药物发现者的身上,此书彰显了药物发现者所迸发出的智慧火花,同时也客观地揭示了他们人性上的弱点,以使读者客观而全面地了解药物发现的历史。也许可以被视为前辈中最伟大的有机化学家 E·费歇尔,曾经这样说过:“科学不是一个抽象的事物,而是人们通过努力所创造出的产物。科学的发展,与那些致力于其中的人的性格和命运密切相关。”J·勃洛诺夫斯基在他的著作《人类的崛起》中曾这样写道:“是人发现了新事物,而不仅仅依靠思维,所以这些新事物总是充满着活力与朝气并体现出发现者的个人魅力。”当我着手编写此书时,并不打算写一本学术性质的图书。药物史中各种主题内容在专门的领域里已经被广泛地报道过了。相反,我想讲述的是围绕药物发现者所发生的各种故事,将写作重点放在发现者身上:描述他们的志向和活力,他们的辛劳和沮丧,他们的希望与恐惧,以及他们所遭受的失败与成功。药物发现的历史中充满了因药物发展获得巨大突破而挽救数百万人的生命的例子。莫顿发现的麻醉剂乙醚,弗莱明发现的抗生素青霉素,班廷发现的用于治疗糖尿病的胰岛素只是浩如烟海的药物发现史的冰山一角。但是,这些药物发现者们为人类创造了巨大的福祉。如果没有青霉素,我们当中 75% 的人将不复存在,也无法阅读本书,因为我们的父母或祖父母将可能死于感染。而另一方面,我们也不断地印证着人性的弱点。一些科学家遭受误解,被世人憎恶,以致为此悲痛万分,他们当中有些人从合作伙伴变成了科研事业中尖酸刻薄的竞争对手。这样的事例比比皆是,所以现实远比小说更富有戏剧性。





我始终相信,如果拥有足够的时间,人类能够攻克任何医学难题。例如,20年前,当艾滋病大肆猖獗时,人类的未来看起来岌岌可危。而如今,随着 HIV 蛋白酶抑制剂的出现和抗病毒药逆转录酶抑制剂的发展,使得感染艾滋病是可以为我们所控制的,而不再是一份死亡判决书。

在准备这份手稿期间,我十分有幸地能与一些科学家进行沟通和交流。他们曾在我们目前所用的一些药物的发现过程中扮演过重要角色。他们是: Steven J. Brickner 和 Michael R. Barbachyn (利奈唑胺); Carl Djerassi (炔诺酮), V. Craig Jordan (他莫昔芬), Bruce D. Roth (阿伐他汀), Nicholas Terrett (伟哥); Joseph Vacca (佳息患); Robert Vince (赛进) 和 Jürg Zimmermann (格列卫)。这些著名药物的发现过程伴随着种种传奇和谬误。这些药物发现者的看法,使得本书的内容准确而翔实。因为,只有正确的历史内容,才能称得上是真正的历史。

药物发现的过程中经常涉及许多学科领域研究人员的互相合作——团队合作至关重要。在这篇手稿中,我经常将重点放在药物发现的关键人物身上。但这并不意味着抹杀了团队合作在成功道路上所起到的不可或缺的重要作用。

在准备这份手稿期间,哈佛大学的科里教授和 Scripps 研究所的巴兰教授这两位学术友人,给予了我莫大的帮助和热切的鼓励,在此我深表感激。科里教授是诺贝尔化学奖得主,他通读了整篇手稿后,提出了许多非常宝贵的批评和建议。我在工业界的友人们: Danielle Mills, Lorna H. Mitchell, Bruce D. Roth, Dennis Vargo, 他们校对了整篇手稿并且在科学知识和英语语言表达方面提出了许多建议和修改。Roth 和 Vargo 博士,这两位制药工业领域的资深人士,提供了对药物发现的深入见解。我的朋友和同事也参与校对了部分手稿,他们是: Narendra Ambhaikar, Emily Andrews, Noah Burns, Michael DeMartino, Ben Hafensteiner, Douglas S. Johnson, Marc Klinger, David Lin, Carlo Lanza, Dan O'Malley, Thomas Peterson, Derek A. Pflum, Jeremy Richter, Jacob Schwarz。在此,我要特别感谢牛津大学出版社的 Jeremy A. Lewis, 他为该书编写

的每个阶段提供了莫大的帮助。另外,辉瑞公司非常友好地授权我们在书中使用 Robert Thom's 的肖像。该肖像来自于 Warner-Lambert 公司在 1999 年出版的名为 Pictorial Annals of Medicine and Pharmacy(医药编年影集)一书。该版权于 2000 年被辉瑞公司获得。最后,我要感谢那些为本书提供了相关邮票的各个独立的邮政机构,邮票的版权依然为他们所有。



免责声明

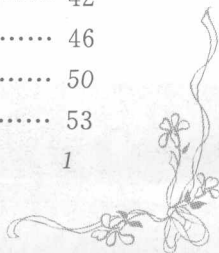
本书所提到的任何词语都无意于影响各个商标的有效性。其中有关某些具体的公司、机构以及药物的描述未得到作者和出版者的授权,另外此书中所提及的任何公司、组织以及机构也没有得到它们的授权。作者在本书中所作的陈述仅代表个人观点而与其雇主或公司无关。此书是对药物发现历史的记述,而无意给出有关个人健康和一些药物相关问题的建议。若有用药需求,请咨询您的医生和/或药剂师。

伟哥和立普妥都是辉瑞公司的商标。所有本书中所提及的商标都在书的附录中列出。



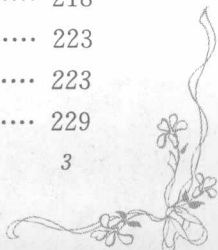
目 录

1 抗癌药物	1
癌症的产生	1
化学疗法	6
氮芥	6
顺铂	8
长春花碱	10
紫杉醇	12
代谢拮抗剂	16
反应停	18
激素疗法	20
蛋白酶抑制剂 单克隆抗体	23
赫赛汀	26
艾比特思	28
阿瓦斯汀	30
蛋白酶抑制剂 小分子化合物	32
易瑞沙	33
它赛瓦	34
格列卫	35
2 抗菌药物	42
李斯特和石炭酸	42
埃尔利希的魔弹	46
多马克和磺胺药	50
弗莱明、弗洛里、钱恩和青霉素	53



	瓦克斯曼、斯卡兹和链霉素	62
	达伽、柯诺瓦和四环素	68
	喹诺酮类、利奈唑胺和更多的药物	70
3	心血管药物	75
	哈维与血液循环	76
	索伯雷、诺贝尔和硝化甘油	78
	维特宁和洋地黄	82
	沃格尔和利尿剂	85
	蛇毒和血管紧张素转化酶抑制剂	87
	布莱克和 β -受体阻断剂	91
	弗兰克斯泰因和钙离子阻断剂	94
	远藤彰和他汀类药物	97
4	性和药物	105
	春药	105
	植物天然产物	106
	动物天然产物	109
	合成春药	110
	伟哥和勃起障碍药物	111
	药丸	115
	艾滋病药物	121
	HIV	121
	抗病毒药物	123
	HIV 蛋白酶抑制剂	126
5	精神药物	131
	酒精	131
	咖啡因	133
	斯顿巴赫、安定和镇静剂	135
	抗抑郁药	139
	凯德和锂元素	141
	克莱恩、异烟酰异丙胍和单胺氧化抗抑郁剂	144
	库恩、丙咪嗪和三元环抗抑郁剂	146

盐酸氟西汀和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	148
安定药	152
氯丙嗪	153
氟哌啶醇	155
非典型性精神药	158
非法药物的滥用	160
LSD	161
安非他明	162
摇头丸	164
海洛因	165
6 糖尿病药物	167
认识糖尿病	167
胰岛素的发现	172
胰岛素的余波	180
口服糖尿病药	184
磺酰脲类	185
缩二胍类	187
四氢噻唑二烷酮类	187
7 麻醉药物	189
麻醉史	189
维尔斯和笑气——一氧化二氮	191
郎、莫顿、杰克逊及醚发现的争议	196
辛普森和氯仿	203
拜耳、费歇尔和巴比妥类药	208
柯勒、可卡因和局麻药	212
今日麻醉剂	216
8 抗炎药物	217
可的松	218
非甾体抗炎药	223
阿司匹林	223
布洛芬	229





西乐葆	232
抗哮喘药	234
氟替卡松	234
施立稳	236
顺尔宁	237
生物制剂	239
作者感言	244
导师和学生的关系	244
仿制药	244
机遇和不懈坚持	246
创新	247
附录 药品的商品名、通用名及其生产公司	249