

苏怀德主编

药物研究史选讲

R9-09
SHD

北京医科大学联合出版社
中国协和医科大学

药物研究史选讲

主 编

苏 怀 德

主 审

何 端 僧 程 铁 明

编 者

(按内容顺序排列)

苏怀德 程铁明 李继松 岳保珍 徐 成 诚静容 田多贤 张建生 郑俊华
陈雅妍 傅贻柯 侯新朴 王 夔 李仁利 刘维勤 王春光 张礼和

(北京医科大学 药学院)

王 祖 沂

(北京医科大学 精神卫生研究所)

张 能 荣

(北京市中药科学研究所)

沈 家 祥

(国家医药管理局)

北 京 医 科 大 学

中国协和医科大学

联合出版社

内 容 简 介

《药物研究史选讲》是介绍药物研究历史上若干重大事件的书籍。编者结合自身长期教学与科研工作的体会,介绍有关药物研究的历史过程、时代背景、成功经验、失败教训以及从事研究人员思想方法和研究方法对后人的启迪。本书在叙述药物研究历史成就的基础上,着重介绍在分子水平上现代研究新药所取得的成果,并探讨未来药物研究的新趋势。阅读本书可获得许多有关药物发展的历史知识,从中吸取经验教训,学习药物研究的思维方法,提高专业思想和研究水平。本书主要作为医科、药科学生选修课教材,也可供医药科研、教学、临床医护人员,医药卫生管理人员以及其他对科技史感兴趣的人员参考。

药物研究史选讲

苏怀德 主编

刘耐龄 责任编辑

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社出版

(社址:北京医科大学院内)

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经销

怀柔东晓印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/16 印张: 13

字数: 308 千字

1992年9月第1版 1992年9月第1次印刷

印数: 1—2000册

ISBN7—81034—122-7/R·122

定价: 9.80元

前 言

1986年秋,我院首次开设了“药物研究史”选修课。该课程是根据当时在世的名誉院长、我国药学界老前辈薛愚教授的倡议而组织的。由于薛老年事已高,遂由刘维勤教授负责具体工作。经自愿报名并自选讲题,有十八位教师参加二十一讲。听众以药学院各专业各年级学生为主。该课程得到院校领导的大力支持和鼓励,收效良好。课后进行了总结、考试。由于当时刘教授因病住院,遂责成苏怀德老师负责继续进行。此后进一步统一了开课目的、要求、调整充实了讲题与内容。1987年10月第二届全国高等药学教育研究论文报告会在成都召开,会上我院代表简单介绍了开设本课的尝试,与会兄弟院校代表纷纷予以鼓励,并希望尽快形成教材,以便交流。又经过三年多的努力,这个集体创作才得以和大家见面。

开设本课的动因是这样的。从多年教学实践及毕业生工作后所反映的问题中,教师们普遍感到,介绍科学成就的书籍应该不仅叙述人类思维有限的结果,而且应把读者引导到研究工作过程的本身中去,告诉读者怎样逐步克服困难,怎样寻求正确的方法和答案。这一部分对培养学生的能力甚至更为重要。但现行教材由于受学时和学科的限制,主要传授的只能是人类已有的成就,是知识的总结。而这些知识是如何得到的,同学们却缺乏了解。实际上人类为获取这些知识花费了巨大的代价。许多搜集研究过程都充满了艰辛。虽然有些研究取得了成功和荣誉,但道路却坎坷不平。药物研究中的失败更是远多于成功。今日所使用的各种药物,不及所研究过的样品的百分之一。各种失败既不能发表,其资料更鲜为人知,他们用血汗换来的教训也因之湮没无闻。而人类历史不断发展,总是前后相继的,前人的经验教训、研究方法和思维方法,他们本身所具备的品质以及各自所处历史环境对他们的作用,对后人都是值得深思和记取的。这些内容原课程容纳不了,教师们又深感有责任加以传授,因此必须联合不同学科,从新的角度另外组织课程。这一设想一经提出即得到热烈响应。学院的领导同志、老教授们及一部分中青年教师都踊跃地报了选讲题目,并且按基本要求完成了讲稿。

各编写人员在有关领域都有长期的研究或教学经历,不但掌握了丰富的文献材料,熟悉其历史过程和重要人物,而且自身的研究工作也充满着艰辛与欢乐。因而能深刻体会每一成就的来之不易。这样,编写者们虽然讲的是“史”,但又融进了自己的心得体会与思想感情,有的则更是讲的就是自身的研究历程和思想。这些都是极为宝贵的。

编写讲义的共同要求是:1. 介绍药物研究史上若干成功与失败的典型事例,使读者明瞭重要史实,温故知新。2. 分析有关研究人员的思想方法及研究方法及其在研究过程中所起的作用。3. 总结出足供借鉴的经验教训。经过编审们的共同努力,每篇讲题都基本上体现了上述三方面要求。但由于各自的角度不同,写作风格各异,心得体会也有区别。况且涉及药学各个专业领域,因而各篇文章之间很难做到文字长短、写作风格等整齐划一。我们商定:文责自负。同时各文中所提到的各种评价、观点也均非定论,更不意味

着取得全书编、审人员的一致同意，而仅是一家之言，有助于学术园地的百花齐放、百家争鸣而已。

为了使各讲之间的内在联系更为清晰，现将各讲按其内容性质和时间顺序分为四部分安排。但由于各部分特点不同、内容多寡不一因而篇幅上相差较大。而且“选讲”也只是选择了药物研究史上的一部分事件而已。今后还拟逐步编写更多的讲题，待时机成熟时编印第二册以供广大医药院系师生及其他对此有兴趣的读者阅读。

由于作者众多，内容涉及面很广，编写又很仓促，加之编审者水平有限，错漏之处定乎难免，深望读者批评指正。

苏怀德

1991.9

目 录

前 言

第一部份 化学药物研究的成功与失败

- 1 细心与协作精神的胜利——青霉素的发现过程…………… (3)
- 2 化学治疗的里程碑——磺胺类药物的发现与深入研究…………… (13)
- 3 功夫不负苦心人——瓦克斯曼发现链霉素的过程…………… (20)
- 4 精神病的治疗和精神药理学的发展概况…………… (29)
- 5 消炎痛的发现…………… (35)
- 6 甾体抗生育药的诞生…………… (44)
- 7 抗癌药物的研究和发展…………… (49)
- 8 从反应停事件中吸取教训…………… (58)

第二部份 中药研究与我国医药工业的发展

- 9 中草药的基源植物问题…………… (69)
- 10 继承与发扬相结合——中药麻黄的研究过程与启迪…………… (77)
- 11 大黄的古今纵横…………… (83)
- 12 从天然牛黄到人工牛黄…………… (95)
- 13 祖国医药宝库的一颗明珠——莨菪碱类药物的系列研究…………… (105)
- 14 我国药物生产工艺研究和化学制药工业的崛起…………… (114)

第三部份 药剂学研究的发展事例

- 15 从片剂看药物剂型的发展…………… (125)
- 16 脂质体载药…………… (133)

第四部份 从分子水平研究新药

- 17 顺铂——多学科探索的成果…………… (142)
- 18 甲氰咪胍的发现…………… (149)
- 19 善于借鉴 不断奋斗——甲硫丙脯酸系列降压药的研究过程…………… (158)
- 20 药物与核酸化学…………… (167)
- 21 基因工程与制药工业…………… (174)
- 22 在分子水平上认识生物调控和药物作用机理——从cAMP的发现到对蛋白激酶系统的全面研究…………… (181)
- 23 药物研究的过去与未来…………… (196)

第一部分

化学药物研究的成功与失败

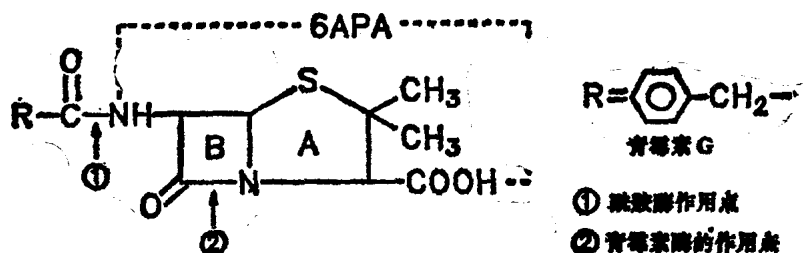
日本科学史专家汤浅光朝曾研究发现,从16世纪以来,世界科学活动中心按以下顺序转移:意大利—英国—法国—德国—美国。每一阶段大约经历一百年左右(在德国的时期大约为1820年至1920年)。由于世界资本主义的发展,工业和科学技术相互促进,使得自然科学有了长足的进步。至18世纪下半叶,近代医学开始形成专门分科并得到系统发展,至19世纪下半叶,基本上形成了比较完整的现代医学科学体系。以药物来说,19世纪以前基本上是药理学阶段,是利用天然药物的经验时期。19世纪前半叶,化学家开始研究天然药物的有效成分。19世纪后半叶开始研究数种天然药物成分的药理作用。进入20世纪,化学家更进一步运用化学武器模拟合成天然药物成分或干脆合成原本在自然界不存在的物质,而这些化学合成方法则主要是在染料化学、炸药、高分子化学发展的基础上形成的。因而合成、发展出一大批化学药物。另一方面又因农业的需要,促进了土壤微生物学的发展,给抗生素药物的研究打下了基础。因而形成了20世纪前半叶药物研究的三大方面,即天然药物、合成药物、抗生素。众多优良药物纷纷被推上临床,可以治愈过去无法控制的烈性传染病、一般病原微生物的感染以及神经系统疾病等等,于是形成了药物发展史上的黄金时期。美国学者G. T. Smith则认为从1860年巴斯德发现细菌以及药理学诞生开始至1953年瓦特生提出DNA双螺旋模型止可算是第一次药学革命。青霉素的发现,磺胺药的合成,链霉素的分离成功都发生在这一时期。而且因其突出贡献,分别在1939, 1945, 1952短短的十余年之内,三次获诺贝尔奖,今日仍在临床广为使用的数百种药物或它们的先驱都是在这阶段发现、合成或奠定基础的。可见药物研究在这一阶段盛况是空前的。但这一阶段发展虽迅速,却还不够成熟。例如发明磺胺药的杜马克,他本身毕业于德国基尔医学院,毕业后又专任病理学教学和科研工作,并曾在一家染料厂主持探索新的染料和药物,做过不少动物实验。但他使用的术语却是“消毒试验”,而非“抗菌试验”。可见认识上还是比较粗疏的。同时这一阶段对新药的研究尚未形成系统的概念,因而即便是获诺贝尔奖的青霉素、磺胺药、链霉素等,在它们进入临床之前,并未进行过像现代新药审评办法中所要求的各种临床前研究,制剂也十分粗糙。当时的重点是有特定疗效、一般急性毒副作用可以忍耐就投入临床试用了。至于长期毒性、特殊毒性、药代动力学等当时既没有这种认识,也无力进行试验。因此许多著名临床常用药物都难以得到完整详尽的研究资料。人们都沉浸在发展新药的热潮之中,对新药可能出现的问题则警惕不够。最后由于反应停的出现,导致大量

畸形胎儿，震动了全世界，形成了有史以来最大的药害惨案才使人们头脑开始清醒，总结经验教训，制订新药研究和审评法规，使研究工作转入新阶段。因此第一次药学历命时期也就结束了。本篇所选八讲，其事件均出自这一时期，由于药物研究中失败的过程殊少记录，因此从教训方面总结只选讲了“从反应停事件中吸取教训”一讲。其它七讲可以说都是这一时期研究成功的、有代表性的药物研究过程，其中的经验教训是很值得后人记取的。

1 细心与协作精神的胜利——青霉素的发现过程

青霉素 (penicillin) 是一个重要抗生素。它由青霉菌 (*Penicillium notatum*, *P. chrysogenum* 等) 的培养液中提得。由这些培养液中提取的青霉素主要含有 F、G、X、K 和双氢 F 等五种。其中以青霉素 G (苄青霉素, Benzyl-penicillin) 较稳定, 抗菌作用因而较强, 产量也较高, 故最常用。

青霉素的基本化学结构如下:



青霉素 G 是一种不稳定的有机酸, 难溶于水, 其 K^+ 、 Na^+ 盐性质稳定, 易溶于水。G 的抗菌效价用国际单位 (u) 表示, 1u 相当于 $0.6\mu\text{g}$ 的钠盐或 $0.625\mu\text{g}$ 的钾盐, 1mg 青霉素 G 钠盐相当于 1667u, 钾盐相当于 1595u, 1mg 普鲁卡因青霉素 G 等于 1000u。

青霉素 G 抗菌作用很短, 低浓度抑菌, 高浓度可杀菌。大多数球菌如溶血性链球菌、肺炎球菌、葡萄球菌、脑膜炎球菌等对青霉素均极敏感。G⁺杆菌 (如破伤风杆菌、白喉杆菌、炭疽杆菌及产气荚膜杆菌等), 螺旋体 (如钩端螺旋体、回归热螺旋体及梅毒螺旋体) 以及放线菌对青霉素都敏感。但 G⁻杆菌对青霉素 G 的敏感性很低, 需要很大剂量。

青霉素除过敏反应外, 毒性很低。在重病下, 一日滴注可达 2000 万 u 之多仍然安全。

这样有效而安全的抗生素几十年来一直在临床上广泛使用着。它的发现不但开创了抗生素研究的新纪元, 也将临床治疗提高到一个新水平。因此, 三位发现者同时获得 1945 年度诺贝尔医学奖。他们的功绩将永远为人们所称颂。他们发现青霉素过程中所获得的成功经验, 以及他们表现出的科学家的优秀品质, 都是值得我们认真研究吸取, 虚心学习的。

1.1 青霉素的发现

青霉素最初是由英国细菌学家 Alexander Fleming 于 1928 年发现的。Fleming 于 1881 年 8 月 6 日生于苏格兰, 1906 年于伦敦大学 St. Mary's 医学院毕业后立即在该校附属医院开始工作。1922 年, 他发现人的眼泪和唾液里含有一种能灭菌的物质, 他称之为溶菌酶 (lysozyme)。但限于当时的条件和知识, 他无法了解其性质和结构。因此, 只好停止对该酶的研究, 且一放就是二十年。

发现溶菌酶后, 他就集中精力, 想改进技术, 以便得到不同细菌的纯培养物, 从而区别不同的细菌。他用了许多琼脂培养皿, 在工作过程中, 难免要开启许多次。1928 年夏天,

又热又湿的空气中到处都有霉菌孢子。它们落入培养皿而且生长是很自然的事。其中有一只平皿内的霉菌很有点特别，它竟使周围的细菌遭到破坏，即霉菌四周的细菌不能生长，培养基面干干净净。在较远的地方，细菌就照常生长（图1.1）。

就是这个平皿，启发了Fleming，他立刻开始制备这种霉菌的新培养物。

Fleming后来回忆说：大家一直想要找出一种有力的治疗法，可以在人体里击败细菌，可是总没有成功。当我看到平皿里的细菌的灭亡时，并没有想到我已经得到了线索；只不过这培养物的样子非常奇怪，使我覺得不该马虎。因此，我就拿这奇怪的霉菌来做纯培养了。Fleming当时和别的细菌学家一样，对霉菌的知识并不渊博，不过他已经知道这是青霉属的一种，因为早在1911年，霉菌学家Westling就已发现并命名了 *Penicillium notatum*，根据研究溶菌酶的经验，他意识到这霉菌一定产生了一种抗菌物质。按惯例，1929年，他将这种抗菌物质取名为penicillin，正如根据digitalis取名digitalis，aloes取名aloin一样。（虽然抗生素antibiotics一词早在1889年就出现了，但这对他的工作没有实际影响）

细心的Fleming不但拍了照，保留了这原始的培养皿，而且立即制备了纯培养的新的霉菌。以后他又在霉菌周围划线，接种了不同细菌。线条呈放射状。所用的技术就和研究溶菌酶时一样简单。结果发现接近霉菌处有的菌生长，有的却不生长。霉菌周围可以隐约看到有亮黄色物质渗入培养基中（图1.2）。

他把该霉菌种入液体培养基中，再将细菌种入培养液时，也是有的细菌生长培养肉汤变混浊，有的就不生长，肉汤仍然清亮。他将培养液稀释到1000X，对葡萄球菌仍有抑菌作用，比苯酚作用还要强，苯酚只能稀释到300倍。

经研究他发现，凡是G⁺细菌几乎都受这种霉菌的影响，如：葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌等，而G⁻细菌如伤寒、痢疾、流感杆菌等却不受影响。

在Maclean的帮助下，他检查了一百位在伦敦大学的健康人。其中第一组十个医学生，第二组十个口腔学生，第三组十位护士等等，都没有鼻咽疾病。但当取咽喉分泌物加含青霉素的培养液时，却长出了流感杆菌。这证实了他的假设，即比他早50多年就已发现的流感杆菌在健康人身上存在。但在有其它细菌制约而且身体健康时不会致病。在培养物中当有青

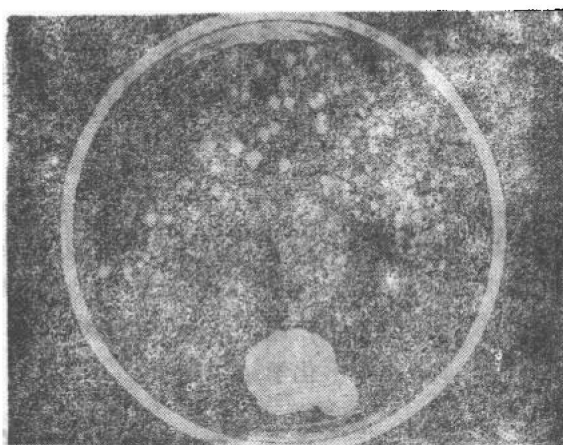


图1.1 Fleming发现青霉菌的原始平皿

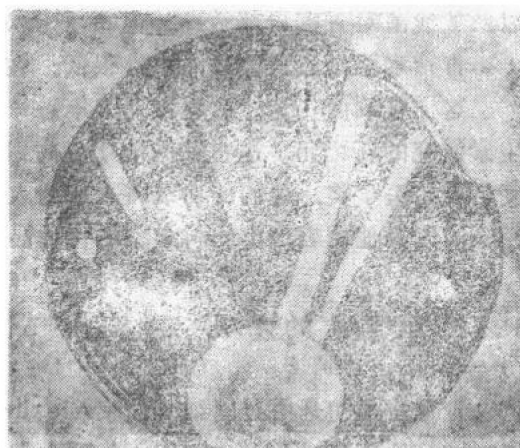


图1.2 青霉菌对不同细菌的抑制作用

平皿中的青霉菌为 *P. notatum*。接种的各种细菌培养物呈放射状，从左至右依次为葡萄球菌、链球菌、白喉杆菌、痘苗杆菌、大肠杆菌和伤寒杆菌。

霉菌抑制了其它细菌时，流感杆菌就生长了。同样在人体，当身体虚弱时，它也会乘虚而起。

Fleming将这些结果写成文章，发表在英国实验病理学杂志上 (Fleming A. Brit. J. Exp. Path. 1929; 10: 226-236), 题名: On antibacterial action of the cultures of penicillium with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 他希望引起同仁们的重视。但当时医学界对此发现虽然惊奇，却不相信有什么实用性。因此多数人并不感兴趣。在一次细菌学家参加的会议上，他又报告了他的发现，所以说听众中只有十个人在听，其余的人都睡着了。

Fleming继续艰苦奋斗。他没有经费，没有必要设备，只有一间小而古老的细菌学实验室。他辛辛苦苦得到的一点点青霉素培养液只够做点动物实验。他静脉注射 20ml 培养液给兔子，证明不比纯肉汤更毒，腹腔注射 0.5ml 给 20g 重的小鼠也没有产生中毒现象。给大面积皮肤感染的病人反复冲洗（每小时一次达一整天）也没有发现刺激性。他的好友 Raistrick 及其同事们对此深信不疑且很感兴趣。1930年，他们得到了纯培养物，并证明在 Czapek-Dox 培养基上可产生 penicillin。该培养基是只含无机盐和葡萄糖的简单合成培养基。他们还证明在酸性条件下，可用乙醚提出青霉素，不过大部分遭到破坏。除了细菌学方法以外，他们没有试验提取物效价的方法。因此在他们提到粗提物想请求临床试验时，医生们总是拒绝。1932年，他们发表了研究成果后只好转移阵地。尽管 Raistrick 是位化学家兼生物学家，也只能罢手。另一位细菌学家 Roger Reid，在美国宾州学院工作，他研究了数十个霉菌，但在他的试验条件下，连青霉素都不曾生产。此后几年也就再无人问津了。

不久，第二次世界大战爆发，抗菌药品成了医药界注意的中心，凡是能抢救伤员性命、减少感染丧命的一切药品，无不受到注意和支持。因此青霉素又从文献中被捡了出来。

牛津大学病理学教授 Florey 曾研究过溶菌酶，且一直认为值得继续研究。当他的两个助手 Leslie Falk (美国人) 和 Ernest Chain (英籍德人) 在研究溶菌酶时，青菌素的问题正受到人们的注意。战事日紧，对强有力的抗菌物质的急需，愈来愈迫切了，他们自然地讨论起青霉素来。他们决定再培养 Fleming 发现的青霉菌。在牛津，他们既有完善的设备，又有大量的经费，而且人材济济，帮助解决这个问题的科学家多到 20 余人。病理学家、生化学家、细菌学家、医学家分工合作，努力一年，大获成功，奠定了青霉素的治疗学基础。

第一步，浓缩青霉素。在低温下用酸性乙醚快速提取。他们浓缩到 1 000 倍以上，而且得到干燥品，这样产品就相对稳定了。但第一年所得，1g 中仅含 5 万单位。

第二步，试验干燥品对各种细菌的作用。当稀释到 1:1 000 000 时仍有抑菌作用。而粗培养液只能稀释到 1:1 000。同时还证明其效力在有血液存在时不受干扰。

第三步，试验毒性。即便很浓，对动物或白血球也无毒性。给小鼠注射链球菌、葡萄球菌（8只注射葡萄球菌，其中4只给青霉素，4只对照）和 V. Septique, Cl. Septium (败血型弧菌)。给小鼠青霉素几毫克，另一些对照。对照组 17 小时后即死亡，而给药组均存活。1940年 Chain 等发表了这些成果，证实青霉素是强有力的化疗药物，接着，便开始了新的工作。

第四步，药理研究。牛津学者们做了药理试验，证实青霉素口服不被吸收。用兔和猫

做试验，静脉注射后药物迅速从肾脏排泄。故欲维持体内药量，必须多次注射。随后试用在人体，结果虽不理想，但仍足够证明它具有明显的治疗性质。1941年，Abraham等人将第一批临床结果和提取方法发表在 *Lancet* 杂志上 (Abraham E P, et al. *Lancet* 1941; 2: 1777)。

第五步，批量生产青霉素。在牛津大学病理实验室建立了一个小工厂以生产小量供临床和化学实验用的青霉素。但时值第二次世界大战，英国制药工业很难进行新药实验，故1941年6月Florey和Hentley前往美国（美当时尚未参战），提供全部材料，以争取支持。经美国国立研究会权威 Richards 等人研究试用，取得较好的临床效果后，他们就给予支持。Merck等公司的工厂开始制造治疗用青霉素，而且从以下几个方面加以改进。

培养基：美国北方研究实验室将原始培养基加以丰富，加入玉米浆，青霉素产量增加¹⁰倍。

培养方法：开始仍然沿用1928~1929年用瓶子平面培养的方法。北方研究所研究发酵玉米，生产葡萄糖颇有经验。因此建议加入玉米浆，并用发酵罐试验。后来发现如用液体培养基和发酵罐立体培养，通气搅拌，可减少许多操作而且产量更高，因而现在被普遍采用。

产生菌的选择：开始一直用1928年发现的那种霉菌孢子，后来发现它不纯，而从一个孢子培养出菌落，结果更好。通过检查大量来源不同的霉菌，从好的菌落中挑出更好的，再用紫外线照射，从 *P. notatum* 得到突变株 No. 832，产量更高 (图1.3)。

1943年又发现了 *P. Chrysogenum* 菌种，它更优秀，经选育处理后即大量使用。

与此同时，英国也在加紧研究。Howard Florey爵士和Florey夫人生产了一定量青霉素，并处理了一些病人，结果极好。Fleming自己在1942年夏也用浓青霉素治疗了一个病人。该中年人，患链球菌性脑膜炎，已濒临死亡，用过磺胺药治疗无效。链球菌对青霉素敏感，Florey将自己全部贮存的青霉素友好地给了Fleming，第一例终获成功。以后用肌注和鞘内注射均使病人脱险。这些戏剧性结果引起供应大臣 (The Minister of Supply) 的注意，他立即召开了有科学家和工业实业家参加的会议，这就形成了青霉素委员会 (The Penicillin Committee)，委员长为

Henry Pale爵士 (the Presidency of Sir Henry Pale)。从此促进了青霉素在英国的生产以及与美国的自由交流。大洋两岸实验室和工厂之间的紧密协作成为进一步推动大规模生产的主要因素。英国由于劳动力和某些材料的缺乏，速度落后于美国。

青霉素的单位：早期只用稀释法表示强度。但在逐步提取浓缩过程中，产生了用单位简明地表示强度的想法。开始，牛津学者人为地规定溶于50ml肉汤中的青霉素如果恰能抑制试验葡萄球菌的生长，就是一个单位，也叫牛津单位 (Oxford Unit)。取得纯青霉素进行对比试验后，国际会议正式确定了一牛津单位所含的青霉素值。用作标准的青霉

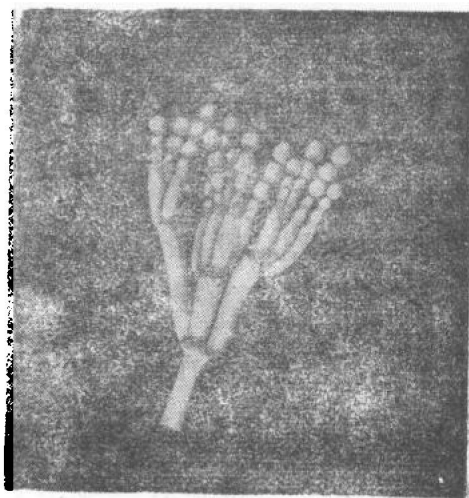


图1.3 *P. notatum* 的典型孢子和部分菌丝体

素G钠盐0.0006mg是一单位，该样品已保存在英国国立医学研究所。由于早期大量文献使用此种单位，为方便起见，至今未改用重量单位。

1.2 青霉素的化学研究

最早的青霉素液含量不超过20u/ml，改进后可达100u/ml。牛津学者首次用于治疗，经过浓缩的青霉素也只有1~5%的纯度，而第一篇关于化学的报道早在1932年即已出现(Clutterbuck PW, Lovell R and Raistrick H. Biochem J 1932; 26: 1907. London School of Hygiene)。他们发现青霉素是酸，用有机溶媒易从水溶液中提出，在弱酸中或加热均易破坏，这些成为以后提取的基础。

早在1940年，Abraham和Chain等就已认识到青霉素极不稳定，易被某种酶（他们称之为青霉素酶）所破坏，后来弄清这正是某些细菌抗药的原因。因此，在弄清化学性质、结构的基础上，即开始研究合成青霉素的问题。1957年，青霉素的全合成才获得成功。

1942年初，青霉素可达到200u/ml。很昂贵，10万单位要\$20。到1943年，产量大增，1944年，10万单位只需\$2.25了。

1.3 青霉素的药理研究

1929年Fleming即已发现青霉菌培养液对人体无毒，对动物也无毒。1945年以前，牛津学者及美国学者对青霉素上市前做过的实验药理学研究包括：

1. 急性毒性：1943年Hamre等用小鼠测定。但因制品严重不纯，未获满意结果。如静注9 000u/kg致死，此样品纯度为90u/mg，而纯度为500u/mg的样品给小鼠静注却不致死。不同产品的毒性变化很大。1944年，Welch等证明纯青霉素钠的毒性并不大于含有同样重量钠的乙酸钠的毒性。不同盐的毒性完全取决于离子，其顺序从小到大为 $\text{Na}^+ < \text{Li}^+ < \text{NH}_4^+ < \text{Sr}^{2+}$ （锶） $< \text{Ca}^{2+} < \text{Mg}^{2+} < \text{K}^+$ 。它们都有同样的治疗活性，尽管 Ca^{2+} 盐比 Na^+ 毒性大六倍，但其对60kg的男子致死剂量超过10 000 000u，因此仍不必担心。

在动物体测不出LD₅₀。不过豚鼠较小鼠敏感。

2. 对人体的毒性：没有查到对骨髓、肝、肾或其它器官有损害的病例。最常见的是注射疼痛，但它与纯度成反比。175u/mg最痛，1 127u/mg皮下注射也不比前者肌注更痛。

由于不纯，而且在同一部位连续肌肉注射两天（每天3~4次）以上，则易因杂质刺激形成炎症，病菌感染而致发热，鞘内注射引起脑膜刺激，过量损害脑脊髓。

1944年认识到过敏反应的事实，且已知可用皮肤试验来检查过敏与否。从144名治疗者中发现有5%的病人是过敏的（肌肉注射纯青霉素）。而且也已知通过多次肌肉注射可以诱导过敏，但至1945年仍认为过敏问题并不妨碍治疗。

3. 不同注射方式血药浓度的测定：Fleming等比较了皮下(H)、肌肉(m)和静脉(V)不同注射方式的血药浓度，如图1.4、图1.5所示。要维持0.05u/ml血浓度以上才有抑菌作用。皮下注射吸收慢，持续时间较长，但有效期与给药量不成比例。如肌注10 000u，维持2小时，故每天应给120 000u，25 000u/3小时，每日200 000u；100 000u/4小时每日600 000u；滴注一日100ml含100 000u也可维持抑菌浓度。若以0.05u/ml计，对60kg成人，平均只需约350u，但由

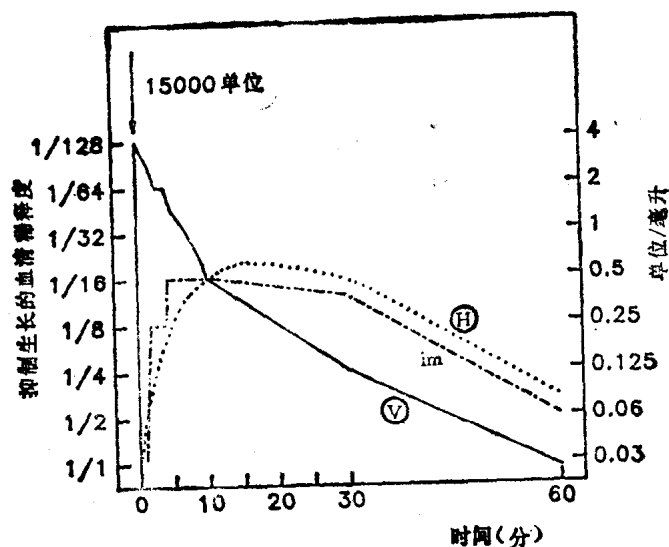


图1.4 注射15 000u后的血清抑菌效力

于肾脏排泄很快,故药量必须50倍此量以上。

单次肌注后的血药浓度表明可暂时获高浓度,这比连续用药有时更有用。

Fleming曾试验过,每10分钟静脉注射15 000u,连续四次,血药浓度可达30u/ml,但尿排出可达400u/ml。每15分钟肌注同样剂量,可使血药浓度达到2u/ml。注射停止,血药浓度就象单次注射一样下降,因此好象正常肾在治疗用药情况下对青霉素的排出是无限的。这样一来就达不到积累效应。

皮下注射由于疼痛无法实用,但受试32名男子中,30名给15 000u,在2.5小时后血中仍可测得,而肌注时,同样剂量,13名病人中只有7名可在血中测得。

滴注时的血药浓度,从几个试验者测得的数据如下:

u/小时给予	所测得的血药浓度 (u/ml)	试验作者与年份
3 750	0.06	Fleming等: 1944年
4 700	0.125	
7 000	0.25	
10 000	0.10—0.40	Goerner: 1945年
20 000	0.23—0.35	
25 000	0.50	
40 000	1.0	Smith Harford等: 1945年
100 000	2—3	

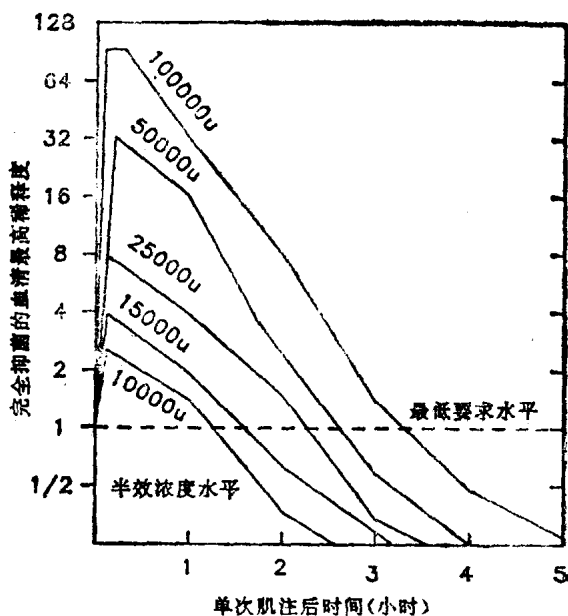


图1.5 肌注不同量青霉素后血清浓度的变化

4. 体内的分布: Florey等在1941年即研究了青霉素吸收后的分布, 认为极易在尿、胆汁中测得, 在唾液中有, 但脑脊液、胰液中未见. 开始他们用猫和兔试验, 后Rammelkap等在人体也得到证实, 并进一步发现红细胞中的含量只有血浆中的10%. 孕妇产前给予大剂量, 则可透过胎盘.

青霉素不能进入脑脊液. McDermott等检查了70个病人, 一次肌注300 000u, 血药浓度可达10u/ml, 而脑脊液中只有痕迹量可检出(当患脑膜炎时可以测到该药.) Fleming首先作了鞘内注射, 证明是安全的. 4 000u单次注射, 可维持适当浓度至24小时.

没有证据表明肝、肾、胆等破坏青霉素. 已证实在37℃血液中, 青霉素丧失其活性.

肾排泄, 注射青霉素60%自肾排泄, 而且主要部分均在注射后第一小时内即被排出. 如果肌注100 000u, 则在1 500ml尿中, 可达40u/ml. 尿道感染的常见细菌是粪链球菌(*Str. faecalis*)和普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*), 有效浓度3~8u/ml即可. 肾炎病人排泄减慢, 肌注45 000u, 可维持对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)有效血浓度达4天. 故定期测肾炎病人的血药浓度是必要的. 维持长时间高浓度可能有害.

Florey曾从病人尿中提取青霉素并重复使用, 其纯度更好.

延长治疗作用的研究: 当时考虑到两种方法: 延长肾排泄时间或减慢吸收.

已知青霉素通过肾小管排泄, 故拟用其他通过肾小管排泄的药物以减低青霉素的排泄速度. 碘可特(对氨基马尿酸, Diodrast)第一个被研究. 证明其用量保持血药浓度10μg/100ml时, 可延迟青霉素的排泄, 此药本身无毒. 也曾试验苯甲酸(benzoic acid), 它在肝中转变成马尿酸(hippuric acid), 具有同样的作用.

延迟吸收: 用青霉素钙盐溶于花生油中, 300 000u/ml(钙盐纯度达1 000u/mg)皮下注射1ml可维持20小时, 血中浓度可测. 该制剂很稳定. 肌注吸收快一些. 也曾试用5%葡萄糖代替生理盐水, 以及加入肾上腺素等.

口服: 由于胃酸破坏, 口服青霉素很不稳定. 但口服5倍量, 可产生与注射相似的结果.

从上述材料可知, 当时对青霉素所做实验药理学研究仅仅是最起码的必须研究的内容. 当时的条件和认识使他们不可能按今天的新药研究规程进行系统研究. 但很幸运, 他们居然成功了. 美国在1943年, 英国在1944年, 都已建起了发酵工厂, 开始大量生产青霉素, 并提得纯品供临床使用. Chain在1943年还确定了它的分子结构. 青霉素一经用于临床, 立刻大显奇效, 引起世界震惊, 被誉为科学上的一项奇迹, 是二次大战中与原子弹和雷达并驾齐驱的三大发明之一. 因而Fleming, Florey和Chain三人同获1945年度诺贝尔医学生理学奖. Chain 1961年5月30日在中国医学科学院还曾以“化学微生物学在医学中的成就”为题, 阐述了青霉素的发现史(图1.6, 1.7, 1.8).

有了发现青霉素的成功经验, 很快就发现了一大批极有用的抗生素. 1944年Waksman从十万份样品中筛选出了链霉素(后来也因此获1953年诺贝尔奖), 紧接着是氯霉素、土霉素、金霉素、四环素等的发现, 抗生素的黄金时代, 新药研究的黄金时代都相继到来.

总的来说, 青霉素的成功发现可以归于以下几点:

1. 是当时形势发展之必然. 当时霉菌分类和医学微生物学的发展已使人们对微生物间的相互作用有了一定的认识. 而大量传染病, 战伤的高死亡率, 又产生了对抗菌药的迫切需要. 在客观需要与可能的推动之下, 必定使一些科学家对有关问题注意起来.



图1.6 Fleming在伦敦圣玛丽医院实验室中

2. 良好的科学训练和品德是他们能抓住这种当时不少人都会碰到的机遇,这是取得成功的内因。当时的科学家都面对着那种形势,但只有他们取得了成功。这与他们的主观条件分不开。Fleming是细菌学家,1922年即已发现溶菌酶,通过对溶菌酶的研究,打下了很好的研究基础,同时也培养起优良的研究作风。正如他在接受诺贝尔奖仪式上致答辞时所说:“虽然溶菌酶在实际治疗学方面并不引人注目,但它对我有重要的用处。因溶菌酶而发展起来的那些技术,在1928年发现青霉素后派上了用场”。他在第一次世界大战中即以中尉军衔参加了皇家军医部队,对创伤细菌学的研究成绩卓著。战争快结束时晋升为上校。但由于对战伤感染致死的深刻印象,使其1919年复员后立志继续研究细菌引起疾病的秘密,因而在1928年夏发现污染霉菌菌落时,在深感意外的同时,立即拍照记录并抓住不放。如果他漫不经心,一定会随便将平皿清洗了事。1929年,当他发表了关于青霉素的论文之后,英国一位显贵曾写信建议他申请制造的专利权,但他回信说:“为了我自己和我一家人的荣华富贵,而有意无意地危害无数人的生命,我不忍心。”当1945



图1.7 Florey在牛津大学病理系门口



图1.8 Chain在牛津大学病理系实验室中
左侧的立柱为分离青霉素用的层析柱

年他接受诺贝尔奖时,他说:“我在最初的出版物中,或许本可声称,作为对文献认真研究和深思的结果,我已得出了结论,即已从霉菌得到了有价值的抗生素,并且已着手研究这个问题。但那将是不真实的。我宁愿告诉你们真实的情况,即青霉素的发现始于对一个现象的意外观察。而我唯一的功劳仅仅是没有忽视观察。”这些都可见他的正直与谦虚。

对研究工作满腔热忱,对实现既定目标充满信心,志在必得,坚持不懈是青霉素研究者们共有的品质。Florey是病理学家,早就对天然抗菌物质感兴趣。从1930年开始研究溶菌酶的抗菌性质。鉴于战时的急需,他们决定检查有关抗菌物质研究的文献,自然对青霉素很有兴趣。因此,从1938年起就开始合作研究,1941年当英国没有条件时,他又设法到美国去,以取得支持继续研究。为了实地了解青霉素在战场上的应用情况,Florey还亲赴北非和苏联考察。Chain在获奖后则继续研究化学合成。

3. 不同学科紧密协作。1945年当他们获奖时,诺贝尔评奖委员会的贺词就曾强调指出这是“不同科学方法为了共同目标而协作的杰出范例”。Fleming说:“要是我是一名临床医师,那么无疑我就会更多更广泛地将它用于治疗了。而事实上,当我获得一些活性青霉素时却很难找到一位合适的病人来进行实验。而且,由于青霉素不稳定,当有了合适的病例时,往往却又没有了青霉素。”“我们是细菌学家而不是化学家,我们的相对简单的操作是不中用的。”幸亏不少化学家、生物学家、生物学家以及临床学家热心参与,紧密合作,仅当时的牛津集团就有二十余位不同专业的人员参加,再加上英国政府的支持,制药厂商的努力,才使得研究工作进展迅速并取得成果。Florey认为:“化学家和经过生物学训练或具有生物学知识的行家之间的成功合作是非常关键之处,这也是在此之前对大批已知抑制剂的科研成果甚少的原因之所在”。

(苏怀德)