

极

DRUG
DISCOVERY
A Brief History

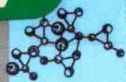
简

新药发现史



彭雷◎编著

清华大学出版社



极

新药发现史

DRUG
DISCOVERY
A Brief History

简



清华大学出版社
北京

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

极简新药发现史/彭雷编著. —北京:清华大学出版社,2018

ISBN 978-7-302-47231-5

I. ①极… II. ①彭… III. ①新药—药学史—世界 IV. ①R97-091

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第122626号

责任编辑:胡洪涛 王 华

封面设计:蔡小波

责任校对:王淑云

责任印制:沈 露

出版发行:清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址:北京清华大学学研大厦A座 邮 编:100084

社总机:010-62770175 邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:北京嘉实印刷有限公司

经 销:全国新华书店

开 本:148mm×210mm 印 张:10.625 字 数:239千字

版 次:2018年1月第1版 印 次:2018年1月第1次印刷

定 价:49.00元

产品编号:075085-01

做药如做人，发现问题，创新性解决矛盾，是成为优秀人才的必要因素，也是药物发现、发明、应用于人类发展史的重要基础和全过程。简史不简，启示莫多！

周新华

中组部千人计划专家、嘉和生物药业有限公司首席执行官、沃森生物副总裁

中国医药科技成果转化中心主任、全国生物医药产业集群（园区）协同创新联盟秘书长

芮国忠

随着新药研发成本攀升、失败率增大，对药物创新和研发的产出率提出了更高要求和更严峻挑战。本书通过一百多个药物发现案例，揭示了药物发现的客观规律和价值规律，给当代科学界、工业界和投资界以很多启示和指导。

众多新药的发现，是近代科学兴起的重要组成部分。本书不但介绍了众多的新药发现创新案例，而且从近代科学发展的角度，阐述了新药发现过程中，新兴科学思想如何冲破旧的观念束缚，促使生命科学在短短一百多年的时间内发生了翻天覆地的变化。深入地说明了，新药发现对于人类历史有极为重要的意义。

杨青

药明康德集团执行副总裁、首席运营官

上海美迪西生物医药股份有限公司创始人，中组部千人计划专家

陈春麟

本书显而易见地把新药研究从传统经验发现，到现代化学、生物学及综合研究过程的具体新药案例呈献给读者，对现代新药研发具有启迪和指导意义，同时也彰显中华民族在人类进程中对新药研究的贡献，相信未来中国必定会在新药发现更显贡献力。相信这会是一本优秀读物，阅读本书会给新药研发工作者重要的启示，也为普通读者揭开新药研发的神秘面纱。

本书不仅仅是一本精彩的创新故事集。作者将基础研究、创新成果、产品市场有机地融合在一起，再现了近150个新药发现的历史。随着一次次思维火花迸发，一个个新药犹如一面面旗帜，被插在攀登科技高峰的路途上。高山仰止，更美的风景在最前沿。

王喆

上海长森药业董事长，中组部千人计划专家

114产学研协同创新服务平台创始人

史志东

技术转移的最高境界，是把创新思维从技术方转化至应用方。本书中大量新药成果转化案例，值得每一个技术经纪人细细品悟。

序 言

药物的概念，历经了古代、近代、现代几个历史阶段。新药发现，从古代的经验积累式的偶然发现，伴随近代化学技术、生物学技术发展，逐渐演变为化学、生物实验式的发现。今天，新药的发现不仅是免疫学、微生物学、化学、药理学、毒理学、医学等多种学科研究和应用的成果，而且也成为这些学科向前发展的重要推动力量。

而伴随着新药发现，制药技术、监管法规、健康理念也随之不断发展。新药发现的前端是蓬勃发展的科技体系，中间是高度发达的制药工业，后端是日益庞大的健康需求和医药市场。在今天，新药发现已经成为一个高度跨学科、跨行业、跨领域的概念。

新药发现，不但有科技、工业、市场等要素，更有许多人文、社会价值要素蕴含其中。毫不夸张地说，众多新药的发现，深刻地影响了近代以来的历史进程。而国家、政府层面的新药研究决策，也同样极大地影响了新药发现的进展。

爱因斯坦曾说：“提出一个问题往往比解决一个问题更为重要。”在今天，很多人把新药发现看成一项工程，分解为多个工序，按部就班地进行实验。但事实上无论事先的实验计划如何周密，实际的过程也往往会偏离原先计划的路径。我们仍然需要一双智慧的眼睛来发现问题。本书就有大量新药发现案例可以证明，发现问题的意识越强，越能在竞争中把握先机。

本书内容丰富，资料翔实。书中的内容建立在文献追溯基础上，没有因为要增加故事性而虚构情节，并且还特别涵盖了十余位国人及海外华人发现的新药，如陈克恢、李敏求、沈宗瀛、王振义、屠呦呦等，让大家了解到，在现代新药发现史上国人及海外华人做出的巨大贡献！

本书按历史时间顺序，沿着新药发现的脉络，不但介绍了新药从偶然现象、科学实验、临床治疗中被发现，还阐明部分新药发现的合作形式、上市途径，勾画出跨国制药企业伴随新药发现而不断扩张的发展路径。

由于具备上述特点，本书对于推动我国新药研究发展将是一本非常有用的参考资料；对于我国药学领域的广大青年同志了解药学学科发展历程、增进知识、启迪思路，将发挥重要作用。我相信，对于医药健康领域相关人士，本书都将是一本很值得阅读的优秀读物。

陳凱先

中国科学院院士
上海市科协主席

2017年9月

前 言

在古代，人们对药物的寻找、加工和应用，始终处在一个天然经验、简单技术水平上的阶段。虽然大部分药物来自植物和它们的简单提取物，并且药物研究对于植物学和动物学的发展有一定帮助，但对于大部分疾病，特别是传染病，医生们束手无策。

近代科学应用于新药开发后，以疫苗为代表的生物药出现，使得包括天花在内的令人闻之色变的传染病被攻克，大大提高人类健康水平。有机合成药物也开始从化学、染料工业中独立出来。新药也伴随着近代科学体系的形成而不断涌现。

全球知识传播体系伴随地理大发现和商品贸易形成，国家创新系统随着专利保护不断完善，使得现代医药领域在短短百年间出现分属数百个系列的数千个新药。这一波澜壮阔的新药发现历史使得整个人类社会出现了翻天覆地的变化。当代人可能会偶尔感慨，为什么眼下的医院连治个感冒也这么困难？但了解到新药发现的历史后，我们就能够明白以医药为代表的科学技术、工业体系乃至人们的观念取得了何等的进步！同时也认识到全球知识传播体系的形成和国家创新系统的建设是何等重要！

笔者在制药企业工作时便开始整理新药发现方面的资料，后来经常与院士、专家、留学人员接触，从他们那里得到了许多宝贵的资料，并陆续发表了一些文章。

虽然有介绍医药发展史的专业著作，但随着更多文献资料公开，一些新药发现与以前所述有所不同，且国外的新药发现专著不能及时与中国人见面。笔者一直在做这方面的尝试，并在科学网实名博客上发表了一些关于新药发现的文章，得到了读者的积极反馈，于是决心整理成册，以为为当代新药发现提供借鉴，也使更多的人了解新药发现的辉煌历程。

本书并未采用其他类似读物中常用的按照不同治疗类别分类叙述药物发现的模式。因为这种模式仅适合药物受体理论确立以后，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）正式建立解剖学治疗学及化学分类系统（ATC 代码系统, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System），新药发现才开始按照不同类别发展。所以本书采用了历史视角的架构与药物分类叙述结合的模式，以案例总结为主线，中间分阶段总结伴随新药发现而建立起来的现代科学体系，以及相应的工业体系。从而能够把波澜壮阔的新药发现史更加生动地呈现出来，让读者了解新药发现在人类历史上具有多么重要的意义！

作者

2017年10月

目录 Contents

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	001
从人痘到牛痘（近代免疫学的发轫）：天花疫苗的发现	003
引领潮流的伯明翰月光社与早期麻醉剂的发现	
乙醚（一氧化二氮、乙醚、氯仿）	008
睡梦之神与英雄——吗啡和海洛因的发现	013
染料工业先驱发现可待因	014
最早的滴眼液阿托品	015
治疗痛风的秋水仙碱和治疗疟疾的金鸡纳（奎宁）	017
陈克恢发现麻黄碱的抗哮喘作用	020
抗心衰药物洋地黄与早期药理学的建立	022
硝酸甘油：诺贝尔的师兄的贡献	025
瘴气理论的衰落与苯酚在手术消毒中的应用	026
粗心的助手帮助巴斯德发现鸡霍乱疫苗	033
两个小男孩与狂犬病疫苗的发现	034
参考文献	036

第2章

伴随药理学完善而渐兴起的新药发现	038
第一个安眠药：水合氯醛	038
解痉催眠药巴比妥：GMP（良好生产规范）的推手	040
阿司匹林——百年名药的“罗生门”	041
局麻药可卡因与弗洛伊德（精神分析学家）失之交臂	045
局麻药普鲁卡因是美国的抢仿品	046
科赫门下“三杰”与白喉抗毒素	047
花柳病终于有救了：埃利尔希团队发现“神奇子弹”砷凡纳明	050
切除术、结扎术与胰岛素的发现	052
从科研助手到领军人物：贝斯特在肝素发现中独当一面	056
非那西丁与扑热息痛（对乙酰氨基酚）：从辉煌到低谷的互换	058
第一个磺胺类抗生素：百浪多息	060
从溶菌酶到青霉素：新药发现需要有准备的头脑	063
原来风湿不是感染：可的松的发现与激素产业爆发	068
参考文献	071

第3章

第二次世界大战前后的新药发现	073
美国的拿来主义：阿的平、氯喹等抗疟药物的发现	073
人体会对药物起作用：抗心律失常药普鲁卡因胺的发现	076
师生关系从合作到敌对：链霉素的发现	078
四环素新药的发现和四环素诉讼：药企与政府对抗	082
从抗抑郁药到抗结核药：异烟肼的新疗效	085
抗生素短杆菌肽与诺贝尔奖技术——分配色谱法	086

从小女孩创口培养分离得到的抗生素杆菌肽	088
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	089
菲律宾土壤中发现的红霉素	090
河水中的抗菌物质：头孢菌素的发现	091
“二战”中德军的明星药：镇痛药物哌替啶（杜冷丁）	094
又为美国做嫁衣：德国合成的镇痛药美沙酮	095
一名博士生发现的经典麻醉剂：利多卡因	095
从降血压到治疗精神分裂：利血平的发现	096
从抗过敏药到治疗精神病药：氯丙嗪的发现	098
杨森制药的起家产品：氟哌啶醇	099
从抗结核到抗抑郁：异烟酰异丙肼的发现	100
从催眠到镇静再到抗抑郁：丙咪嗪的发现	102
电击动物模型与抗癫痫药物苯妥英钠的发现	103
甲苯丙醇对动物安定作用的启示：镇静药安宁 （甲丙氨酯）的发现	104
被遗落在实验架上一年的重磅新药：氟氮草 （苯氮草类药物）的发现	106
出自诺贝尔奖获得者之手：第一代抗组胺药 （芬苯扎胺、美吡拉敏）的发现	108
获得销售分成的新药：苯海拉明	109
从抗过敏药到晕车药：茶苯海明的发现	110
病毒发现者、培养者均获诺贝尔奖，除了疫苗发现者： 脊髓灰质炎疫苗的发现	111
病毒发现者亲自主导疫苗开发：麻疹疫苗的发现	118
从毒气到化疗药物，生化战争的副产品：氮芥的发现	119
肿瘤是不治之症？叶酸类似物甲氨蝶呤的发现	121

源于天然植物的降糖药：癸烷双胍	123
利尿药项目的失败产品：降糖药苯乙双胍	125
被遗忘二十余年的葡萄糖吞噬者：二甲双胍的发现	126
参考文献	127
第4章	
维生素的发现	130
营养素缺乏还是细菌致病：在爪哇国（岛）发现的维生素 B ₁	130
饮食实验确证了糙皮病病因：维生素 B ₃ （烟酸）的发现	133
后发现的 A 因子被列为维生素族第一位：	
维生素 A 的发现	136
荷兰猪动物模型的贡献：维生素 C 的发现	140
动物肝脏中发现的维生素 B ₁₂	144
晒太阳可以治病：维生素 D 的发现	147
参考文献	152
第5章	
新药发现的黄金时代	153
从治疗伤寒到降糖：第一代磺脲类降糖药的发现	
（氢磺丁脲、甲苯磺丁脲等）	153
引发出血的甜叶草：抗凝血药华法林的发现	155
口服避孕药的前生今世	157
来自文菜：万古霉素的发现	164
本可成为世界第一：我国发现的去甲万古霉素	165
走向医学应用的物理学：放射性药物的发现	166

战争致用工紧张，女科学家抓住机会获得诺贝尔奖：嘌呤结构类似物的发现（6- 巯基嘌呤、咪唑硫嘌呤和别嘌呤醇）	172
第一个明确的受体拮抗剂：抗心绞痛药普萘洛尔的发现	175
再接再厉，布莱克用药物构效理论发现胃溃疡治疗药西咪替丁	179
从抗微生物制剂到利尿药：汞剂被氯噻嗪类药物替换	181
细胞电生理作用研究的意外现象：抗肿瘤药顺铂的发现	182
从降糖茶到抗肿瘤药：长春碱的发现	184
沈宗瀛发现非甾体抗炎药吲哚美辛	185
从“冷宫”出来的“香饽饽”：抗炎药布洛芬的发现	186
从助孕剂到乳腺癌治疗金标准药的曲折历程：他莫昔芬的发现	188
开发肿瘤药时的意外发现：抗病毒药物碘脱氧尿苷（碘苷）的发现	191
一对师生发现的两个抗病毒药：阿巴卡韦和阿昔洛韦	192
从废品中发现的抗肿瘤药物：鬼臼酰乙肼及相似药	193
山德士公司自己开发上市：环孢素 A 的发现	195
参考文献	195
第6章	
当代抗微生物药物和抗肿瘤药物的发现	198
艾滋病终于有希望治疗了：齐多夫定的发现	198
不遵医嘱联合用药的患者：拉米夫定的发现	201
一大波抗艾药物问世，何大一提出“鸡尾酒”疗法	201
科学家与资本家的跨界转化：抗艾药恩曲他滨的发现	204
第一个抗流感病毒药可以治疗帕金森病：金刚烷胺的发现	206
被第二名抢了风头的第一名：扎那米韦的发现	207
在禽流感中独领风骚的奥司他韦	209
第一个喹诺酮类抗生素来自抗疟药氯喹：萘啶酸的发现	211

一个碳原子的差别：诺氟沙星与环丙沙星	213
旋光体的差别：氧氟沙星和左氧氟沙星	214
抗肿瘤药物的联合疗法提出	215
德彪公司的新模式：唤醒沉睡 10 余年的奥沙利铂	217
费城染色体与伊马替尼的发现	219
为一个新药成立一家企业：舒尼替尼的发现	221
王振义团队发现全反式维 A 酸治疗白血病	222
当中药遇到国际化：砷剂遗憾未能冲出国门	223
从抗真菌药到免疫抑制剂：西罗莫司（雷帕霉素）的发现	227
从土壤中发现的抗肿瘤药：萹环类抗肿瘤药	228
一个差点被放弃的课题带来数十亿美元市场：瑞林类药物的发现	230
引发植物保护组织抗议的新药：紫杉醇的发现	233
外科医生靠新药开发成为最富华人科学家：白蛋白紫杉醇的发现	236
改进传统中药工艺的成果：青蒿素的发现	237
续写“微生物猎手”传奇：伊维菌素的发现	240
参考文献	243

第7章

当代的药物发现	245
从抗感冒药到降压药：可乐定的发现	245
弗莱肯施泰因发现药物影响心肌细胞收缩：钙离子拮抗剂的发现	246
从蛇毒中发现的降压药：普利类药物	248
基于肾上腺素结构设计的抗哮喘类药物：沙丁胺醇的发现	253
来自加拿大蒙特利尔：孟鲁司特钠的发现	254
体内代谢的有效成分：抗过敏药非索非那定的发现	255
从麻醉剂出发：质子泵抑制剂奥美拉唑的发现	256

从青霉菌中筛选得到的降血脂类药：普伐他汀的发现	260
另一种细菌筛选得到的降脂药：洛伐他汀的发现	264
双药争锋：辛伐他汀与阿托伐他汀	265
原意降血脂：降糖药吡格列酮的发现	266
以发现者名字命名：降糖药维格列汀的发现	266
受到抗疟药根皮苷的启示：阿卡波糖的发现	268
来自蜥蜴毒液的降糖药：艾塞那肽的发现	269
通过缩血管缓解偏头痛：舒马曲坦的发现	270
改进方法检测 5-HT 受体激活：止吐药昂丹司琼的发现	271
P 物质类似物：止吐药阿瑞匹坦的发现	273
核心作用是五糖序列：抗凝血药低分子量肝素的发现	274
以妻子的名字命名：治疗多动症药物哌甲酯的发现	276
来自高加索雪莲：抗阿尔茨海默病药加兰他敏的发现	277
有效成分是溶剂：抗癫痫药丙戊酸钠的发现	278
以抗组胺药苯海拉明为基础：抗抑郁药氟西汀的发现	279
动物试验的副作用：增发药米诺地尔的发现	282
从工业水处理剂到抗骨质疏松药：阿仑膦酸钠的发现	284
临床副作用成为主要适应证：西地那非的发现	287
参考文献	289

第8章

现代生物药的发现	291
肾衰竭与促红细胞生成素	291
杜 - 邹合成法：重组人胰岛素的成功关键	292
命运多舛的塞特斯公司：重组干扰素与重组白介素 -2 的发现	294
上天眷顾细心的眼睛：链激酶的发现	298

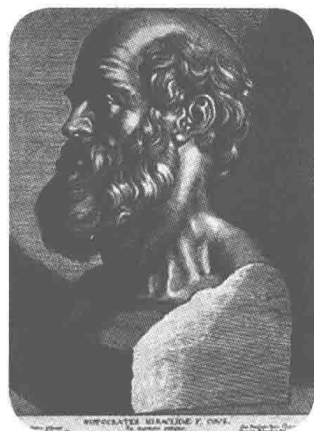
来自水蛭的抗凝药：重组水蛭素的发现	299
大肠杆菌基因重组表达系统遇到障碍：重组组织活化遗传因子（tPA）的发现	300
肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）单克隆抗体大放异彩： 英夫利昔单抗的发现	303
本科生也很强：人表皮生长因子受体 -2（HER-2）单抗药物 （曲妥珠单抗）的发现	306
实验记录很重要：人表皮生长因子受体 -1（HER-1）单抗药物 （西妥昔单抗）的发现	308
员工自由创新的回报：血管内皮细胞生长因子单抗药物 （贝伐珠单抗）的发现	310
从活疫苗到死疫苗再到基因工程疫苗：狂犬病疫苗的进展	312
希勒曼：开发 40 余种疫苗的大师	313
行万里路，采万人血：乙肝病毒（HBV）疫苗的发现	314
病毒致癌：人乳头瘤病毒（HPV）疫苗的发现	316
羊吃的是草，挤出来的是药：转基因药物进展	319
参考文献	321
结 语	323

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.historyinanehour.com/wp-content/uploads/2011/07/Hippocrates.jpg>