

YAO WU DE FAXIAN YU FAMINGSHI

药物的发现与发明史

名誉主编 金 进

主 编 聂岁峰 李捷玮 王旭东



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

药物的发现与发明史

名誉主编 金 进

主 编 聂岁锋 李捷玮 王旭东

副主编 范 伟 蔡海敏

主 审 金 进 由品英



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

内 容 提 要

本书是一部全面、系统地介绍各类药物发现与发明历史的著作,详述了科学家们在药物的发现与发明上所作出的贡献。内容涵盖药物发现与发明的历史沿革,具体各种天然药物、微生物来源药物和生化药物发明历程,以及通过其他途径发现与发明的药物。本书在编写过程中,搜集查阅了大量的史实资料,内容丰富,具有鲜明的特色。

本书可帮助医药领域的读者找到一些规律,以启发药物科学工作者采用正确逻辑思维和有效、先进的工作方法,无论在新药研制的方向,先导化合物的筛选方法,样品的测试,临床前药理、毒理、药效、药剂等的药学研究和新药临床各期试验过程中,尽可能少走弯路,加速研制出更安全、有效和经济的新药,以造福人类。

图书在版编目(CIP)数据

药物的发现与发明史/聂岁锋,李捷玮,王旭东主编. —上海:第二军医大学出版社,2013. 11
ISBN 978-7-5481-0392-9

I. ①药… II. ①聂…②李…③王… III. ①药物—研制—药学史 IV. ①R97-09

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 050106 号

出 版 人 陆小新

责任编辑 高 标 庞素秋 刘 向

药物的发现与发明史

主编 聂岁锋 李捷玮 王旭东

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮政编码 200433)

电话/传真: 021-65493093

全国各地新华书店经销

上海华文印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/16 印张: 22.5 字数: 602 千字

2013 年 11 月第 1 版 2013 年 11 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5481-0392-9/R·1186

定价: 90.00 元

本书编委会

名誉主编
主 编
副主 编
主 审
编 委

金 进

聂岁锋

范 伟

金 进

李捷玮

蔡海敏

由品英

王旭东

(以姓氏笔画为序)

王 军

许 娜

李捷玮

范 伟

黄 发

舒小龙

王旭东

孙立光

杨少林

卓鲜花

曹小灵

赖伟华

刘 薇

李 泽

苏芋芳

聂岁锋

程 浩

蔡海敏

刘丽萍

李志超

吴 沙

徐嘉音

程贤才

戴 良

目 录

第一部分 历史沿革

第一章 绪论	(3)
第一节 为什么要研究药物的发现、发明史	(3)
第二节 药物发现的故事——引人深思	(4)
第三节 药物发现的偶然性与必然性	(8)
第四节 药物的安全性与有效性	(10)
第五节 药物使用潜在的复杂问题	(11)
第二章 公元前中国药物发现史	(14)
第一节 夏代以前	(14)
第二节 夏、商时期	(15)
第三节 西周春秋战国	(16)
第三章 中古期中国历代本草编著及用药概况	(21)
第一节 秦、汉、三国时期	(21)
第二节 两晋南北朝	(26)
第三节 隋唐五代	(29)
第四节 两宋金元	(35)
第五节 明代至鸦片战争前	(46)
第四章 鸦片战争以后至中华人民共和国成立(1949 年)以前	(63)
第五章 中华人民共和国成立以后(1949 年至今)	(74)
第六章 西方的医药发现史	(82)
第一节 希腊神医阿波罗	(82)
第二节 罗马帝国药物发现史简介	(82)
第三节 阿拉伯世界的医圣	(83)
第四节 药剂师之父	(83)
第五节 实验药理学的创立	(84)
第六节 19 世纪药物学的发展	(84)
第七节 20 世纪药物学的发展	(84)

第二部分 天然药物

第七章 植物化学成分药物	(87)
第一节 生物碱	(87)
第二节 植物药的重要性	(89)

第八章 系统医学	(92)
第九章 生物碱	(101)
第十章 非生物碱植物产品	(112)
第十一章 植物产品类似物和衍生自植物的化合物	(117)

第三部分 微生物来源药物

第十二章 抗生素	(145)
第十三章 抗生素类似物	(168)

第四部分 生化药物

第十四章 激素治疗的起源	(187)
第十五章 神经激素	(190)
第十六章 肽激素	(195)
第十七章 性激素	(200)
第十八章 肾上腺皮质激素	(203)
第十九章 前列腺素	(207)
第二十章 激素类似物	(209)
第二十一章 维生素	(236)
第一节 水溶性维生素	(236)
第二节 脂溶性维生素	(243)
第二十二章 抗代谢类药物	(249)
第二十三章 血液和生物制品	(264)
第二十四章 来自微生物药物的药效学	(276)

第五部分 其他来源药物

第二十五章 最早合成的药物和它们的同类物	(287)
第二十六章 来自染料筛选的药物	(299)
第二十七章 起源自有机化学产品筛选的药物	(320)
第二十八章 人类意外发现的药物	(341)
第二十九章 在实验室意外发现的药物	(345)
第三十章 结束的评论	(351)

第一部分

历史沿革



Basel, 1543 年(Andreas' Vesalius 的《人体结构》)

第一章 绪 论

药物的发现与发明史,几乎与人类的生存发展同步。人类的生、老、病、死,都离不开药物。医药的发展,促进了人类的健康,提高了生活质量,延长了人类的寿命。由此可见,药物发现对人类的生存、繁衍和发展做出了巨大的贡献,对社会的政治、经济、文化的发展也起到了一定的推动作用。有些国家和地区甚至把医药作为他们的支柱产业。

第一节 为什么要研究药物的发现、发明史

一、目的

(一) 总结药物发现、发明的经验和教训

研究药物发现、发明过程中成功或失败的经验教训,从中找到一些规律,以启发药物科学工作者在工作中采用正确的逻辑思维和有效、先进的工作方法,无论在新药研制的选择方向、先导化合物的筛选方法、样品的测试;临床前药理、毒理、药效、药剂等的药学研究和新药临床各期试验过程中,尽可能避免错误和少走弯路。加速研制出更安全、更有效和更经济的新药,以造福人类。但是在药物发现、发明的过程中,由于药物本身具有两重性:有效性和有害性,使药物在促进人类健康与发展的同时,亦发生过许多有害人类健康与民族生存的历史事件。20世纪欧洲的反应停(thalidomide)药害事件等告诉人们,为了开发更安全有效的新药,历史的经验教训必须汲取。这就是为什么要编写这本书的最主要目的与意义。

(二) 加速新的传染病、疑难病及现代生活方式病等所需治疗药物的开发

由于现代工业、农业、服务业等经济与科学技术的飞速发展,创造了巨大的社会财富,但也污染了环境使全球气温变暖,引起了各种自然灾害的频发,产生了过去从未发生过的新流行病、传染病以及现代生活方式病。如艾滋病、非典、禽流感、H1N1甲型流感、性病和精神、神经疾病等。另外大量使用抗生素药物而引起不少细菌、病毒、寄生虫的抗药性增强,需要更好的防治药物。还有疑难杂症如帕金森氏病、老年痴呆、红斑狼疮、肌硬化症、类风湿性关节炎等病尚无有效的治疗药物。通过研究药物的发现、发明史以推动上述疾病治疗药物的快速研发。

1. 减少创新药物扩散阻力与接受的阻力

1) 由于药物是一种特殊商品,直接消费者(患者)不能自己决定使用药品的品种,只有医师的处方才能确定用什么药、怎么用。尤其是新药,首先必须通过权威医学专家推荐,使一般医师充分认识到这种新药的有效性与安全性,才会开处方提供给患者使用。

2) 创新药物不仅科研时间长,且投入的资金巨大,成功的创新药必然成为贵重的专利药。例如治疗艾滋病的新药已上市多种,而急需这些新药的非洲、亚洲等发展中国家的人民则根本买不起这些药品。经济和社会发展到今天,利益和人性道德矛盾违反了药物发现、发明史的初衷。

3) 某些民族传统、生活习惯、宗教信仰及专横政权不科学的思维也能影响药物的发现发明及其推广。三国时期华佗的高超医术及“麻沸散”的发明,不仅在当时居世界先进水平,而且对后

代亦有深远影响,可惜被曹操杀害了;预防天花的牛痘苗早在 1796 年,已有英国的乡村医生琴纳发现并试验成功,但被医学权威封杀和教会造谣反对;性病的流行和吸烟、嗜酒的危害均是不良生活习惯引起的。宣传药物发现发明史以减少新药扩散与接受的阻力。并希望减少不良习惯的危害。

二、意义

(一) 理论对药物发现的指导意义

(1) 构效关系学说 很多药物的发现都与构效学说有关。抗生素中的青霉素、链霉素、四环素、头孢菌素等合成、半合成的衍生物、化学合成药物的类似物、植物化学提取物的类似物等发现的药物,大多数在构效关系理论指导下产生的。

(2) 叶酸代谢学说 催生了磺胺类系列药物。

(3) 细胞膜受体学说 指导下开发出的创新药物治疗病的有效性更好。

还有生化、生物和基因技术理论指导制剂技术。

(二) 合理药物设计对发现药物的意义

药物研究的设计从无序走向合理,从定性走向定量药物设计,不仅使试验的步骤科学合理也提高了实验的成功率,并使实验过程产生的问题充分地暴露并及时纠正。

(三) 药害事件的反思

1932 年德国人多马克发现磺胺类抗菌药——“百浪多息”,此后又有青霉素等发现。从那时开始,大量的化学治疗药物如雨后春笋般涌现,可以说是药物发现史的黄金时期。许多医学、化学和药物学家为药物的创新和发现作出贡献,而获得了诺贝尔医学奖。但在新药快速发展的过程中也存在一些隐患问题。1930 年代在欧洲发生的反应停(thalidomide)药害事件使上万例婴儿致畸,暴露出新药安全性测试不严,而造成药害不断发生。当时美国食品药品监督管理局(FDA)就因为反应停药物缺乏三致(致敏、致畸、致癌)测试资料而未批准进口。因此,美洲则避免了发生反应停药害事件。

第二节 药物发现的故事——引人深思

从药物的发现过程观察,不少药物的发现一般都是从偶然的机遇开始。但从药学史的研究分析,药物发现的过程是各式各样的,若没有科学态度与正确的科学方法以及各方面的合作,也没有认真的探索精神就不可能发现安全有效的优良药物。请看以下药物发现的故事,并作分析评价。

一、防治天花的药物——牛痘疫苗的发现

发现与发明牛痘疫苗预防和治疗天花的琴纳(Edward Jenner, 1749—1823 年),生于英国柏克莱的格罗彻斯特郡的一个牧师家庭里,从小喜爱医学,给当地的一位老医生当助手。之后到伦敦学医,得到医学学士学位后,仍回到故乡为农民看病。当时天花流行,麻脸是极为普遍的现象。但奇怪的是几乎所有挤牛奶的女工都没有麻子,因此被称为“漂亮的挤奶女郎”。早在琴纳学医的时候,他看到一个农妇被医生诊断为患了天花,但这个农妇说:“我已生过牛痘,不会再患天花了。”后来琴纳就注意观察,果然这个农妇没有得天花。他将这个问题请教伦敦的老师约翰·罕

特(John Hunter), 罕特鼓励他进行实验观察。从1788年期琴纳连续观察了8年确认牛痘可以预防天花。1796年5月14日, 琴纳公开的为一个8岁男孩非普斯(James Phipps)接种了从挤奶妇手上取来的牛痘浆。8周后他又给这个男孩接种了天花(病毒)。几个星期过去了, 这个男孩没有发病, 试验成功了。1807年琴纳得奖后拿出部分奖金为第一个接受他种痘的男孩非普斯盖了一栋房子, 他亲自在房前种了蔷薇花。在以后的2年内, 琴纳收集了23个成功的例子写了一篇论文《接种牛痘的原因和效果的调查》, 送给英国皇家医学会, 但被他们拒绝了, 因为当时医学界的权威都对种牛痘持怀疑态度。琴纳不得不自己出钱印刷论文并广为宣传。当时, 教会也出来反对种痘, 在教会出版的刊物上刊登攻击污蔑琴纳的文章和漫画。但是恰好在那一年, 天花又流行了, 种牛痘的人都得救了。在事实面前要求种牛痘的人越来越多。

1800年英国政府终于承认了琴纳的研究成果, 国王召见了琴纳, 1801年铸制了纪念章以表彰其功绩。1802年英国国会以人民的名义奖他10 000英镑。1805年伦敦市给予他荣誉市民的奖状。1807年英国国会再一次奖他20 000英镑。但琴纳放弃了在新建的种痘研究所工作的优厚待遇, 仍然回到乡村进行种痘试验。但在这样的科学事实面前当时英国社会仍然有一些人对琴纳的成功进行歪曲和毁谤。反对种牛痘的人一直没间断。但是, 琴纳种牛痘防治天花的方法传出了英国, 被全世界普遍接受。1805年牛痘接种传到了人痘接种法的发源地中国, 很顺利地得到推广。

1923年琴纳在74岁时去世。为了纪念他, 后人给他树立了一座雕像。琴纳曾预言牛痘疫苗能消灭天花, 但这个目标直到1979年才实现。

这个故事给我们指出了三点启示: ①一个伟大的科学家, 一定要有体会劳动人民的感情, 心甘情愿为他们解除病痛, 奉献毕生的精神; ②在医疗实践中发现对人类危害极大的疾病, 抓住这个问题, 深入进行探索研究, 锲而不舍; ③要坚决勇敢地与各种反科学的势力进行斗争, 用真理与科学回答谬误。

二、防治坏血病的药物——从发现到扩散、传播

古代在海上长途旅行, 坏血病对水手来说是比较战争、意外事故还可怕的凶手。1497年维斯科·德·盖姆(vesco. Da. Gamas)率领的船队绕好望角航行。160名船员有100人死于坏血病。1601年英国海军军官詹姆斯·兰开斯特(James Lancaster)指挥4艘船从英国航行到印度。他进行了一项实验以验证柠檬酸汁对预防坏血病的功效, 命令一艘船上的士兵每天喝3茶匙柠檬汁, 结果士兵大多保持健康状态; 而另外三艘船航行刚到行程的一半, 278人中就有10人死于坏血病。试验效果如此明显, 以致人们期望英国海军会很快采用柠檬汁来预防坏血病。然而, 这项防治坏血病的药物在发现后150年直到1747年, 一个英国海军医生林德(James lind)了解到兰开斯特的试验结果后, 进一步进行实验, 增加了其他水果和蔬菜来进行治疗。后来发现食用柑橘和柠檬能使坏血病的病情好转最快。1795年英国海军的高级将领对林德的试验高度重视, 认识到坏血病能丧失海军的战斗能力, 命令给英军水手每日供应酸橙汁, 使坏血病从英国海军消失。

一项药食同源的科学发现埋没了150年后才被一个医生认识, 又过了48年才被接受使用而造福人群, 这个故事怎能不令人深思?

三、治疗脚气病的药物发现

1895年艾克曼(C Eijkman)作为随军医生来到爪哇岛。岛上的荷兰官兵, 包括艾克曼本人都得了一种怪病——脚气病。因而大大地削弱了殖民军的战斗力。

艾克曼猜想脚气病可能是细菌引起的, 因其传染性很大。据此, 他反复用显微镜观察, 却一

无所获。自此以后他就用鸡做实验,他从欧洲运来一批健康的鸡,过了不久,这批鸡几乎全部得了脚气病且成批的死去,只有少数存活了下来。但奇怪的是这些幸存的病鸡,过了几个月,竟不知不觉的全部恢复了健康。

有一天艾克曼来到厨房,新来的厨师向他打招呼,巧的是那几只幸存的病鸡正是因为新厨师的到来才好起来的。经过深入调查,原来那个厨师贪财,把供应鸡饲料的钱中饱私囊,而用军医院食堂剩的白米饭喂鸡。新来的厨师忠厚老实他用领来的鸡饲料(杂粮)喂鸡,幸存的病鸡不治而愈。在事实面前,艾克曼分析脚气病可能与喂鸡的饲料有关,与鸡的营养条件有关,而否定了细菌感染的思路。于是,艾克曼进行了新的实验,他买来一批健康的鸡,分成两组,一组用白米喂养,另一组用鸡饲料(杂粮)喂养。3个月后,显示喂白米饭的鸡均患了脚气病,有的已经死了;另一组用鸡饲料喂养的都健康地活着。接下来,他把实验引向人体,给自己和其他患脚气病的患者吃一定量的杂粮。经过一段时间,脚气患者竟奇迹般地治愈了。依据实验的结果,艾克曼进一步分析认为,脚气病的病因是因为白米饭中缺少某种物质,而这种物质存在杂粮中,所以杂粮既能预防又能治愈脚气病。为了验证,艾克曼把米糠当作“药物”给脚气患者服用,患者也同样痊愈了。进一步他把米糠泡在水里,用过滤液治疗脚气病,同样也收到奇效。但是,限于当时的技术条件和科学水平,艾克曼未能把存在于杂粮和米糠中能防止脚气病的奇特物质提取出来。

后来,由日本生物化学家铃木岛村和荷兰化学家冯克(C Funk)分别用不同的方法进行鉴定、分离、提取,终于从1吨米糠中找到了那种能防治脚气病的物质,后被定名为维生素B₁。

四、青霉素从发现到实际应用的曲折过程

1. 走向成功的基础

弗莱明(A Fleming)1881年生于英格兰。1901年20岁的弗莱明以全英第一名的成绩考取并进入了在微生物学久负盛名的圣玛丽医学院,毕业后留在细菌学实验室。开始在医学院的免疫部门任职,他相信战胜疾病最好的方法是增强自身的免疫力,因此他想从人体中找到抗菌物质。

2. 发现了溶菌酶

1922年,弗莱明发现感冒后流出的鼻涕能够溶解细菌,他再用眼泪和唾液来试验,结果比鼻涕的效果更好。他认为眼泪和唾液中含有一种物质有灭菌作用,他命名为“溶菌酶”。后来经过多次试验,溶菌酶只对一种微生物有效;而对致病菌只有轻微的作用;特别对毒性强的葡萄球菌等一点作用都没有。这种现象促使弗莱明采用各种不同培养基的方法来寻找抗菌物质。

3. 青霉素的发现——一个偶然的機會

1928年夏天,弗莱明在暑假后回到实验室,发现未清洗的培养皿中青霉菌已生长的菌落附近发生部分溶解,他对这种现象产生了好奇,并深入进行研究。他将霉菌的孢子取出来单独培养,这种霉菌生长的很快,白白的像绒毛团,慢慢地变成暗绿色。弗莱明命名为青霉素(penicillin)。他进一步实验证明青霉素能杀死培养皿中的葡萄球菌、链球菌、炭疽杆菌和白喉杆菌。这些当时都是无有效药物治疗的凶狠致病菌。因此,弗莱明认为青霉素是值得进一步研究的课题。但是当时研究所长一致认为这方面的研究只是浪费时间,几乎不愿意提供任何仪器设备、资金和人才。弗莱明只能利用业余时间进行试验,由于条件的限制,青霉素进一步的分离提取未能成功,加上培养液中的牛心肌不易得到,实验只好停止。尽管遇到许多困难与阻力,弗莱明仍然认为青霉素很可能成为有用的药物。他给《英国实验医学杂志》写论文,但是科学家们对他的实验报告完全不感兴趣。

4. 弗洛利和钱恩对青霉素重新发现的重大贡献

弗莱明发现的青霉素被埋没了10年之久。第二次世界大战的爆发,客观上对抗菌药品的需求,又成了医药界注意的中心。1938年弗洛利和钱恩两人决定合作,探讨研究已有的所有抗菌药物。钱恩用了很长时间来查阅资料,第一次看到弗莱明有关青霉素的报告和罗斯特里克分离青霉素的报告,他们决定先集中力量研究青霉素。他们的计划受到英国几家组织和美国洛克菲勒基金会的支持。弗洛利研究青霉素的抗菌作用,钱恩和希特利从化学的角度研究青霉素的分离方法。

钱恩和同事们将罗斯特里克的方法加以改进,将培养液用乙醚提取后再溶入弱碱水溶液中,然后冷冻减压蒸发得到粉末状物,每克中约含青霉素5万单位(两年后达到16万单位/克。弗罗利将其稀释50万倍仍然有抑制葡萄球菌繁殖的能力)1939年后他们提取出足够做几次试验的青霉素,用8只大鼠做实验,先全部注射足以致死的细菌。4只用青霉素治疗,4只不给治疗。4只用青霉素治疗的全部存活,未治疗的全部在16小时内死亡。动物实验取得显著成功。

1940年弗罗利实验室已经有了足够提供临床试用的青霉素。他们共进行了5例临床试验。都是葡萄球菌、链球菌感染的患者,试验结果全部有效,但其中2例因其他原因死亡,3例治愈出院。他们的临床试验报告在英国医学杂志上刊登后,引起了各界的关注与兴趣。但在第二次世界大战期间的英国,无论医生还是药厂专家,既不能扩大生产,也无法临床使用。弗罗利只好向美国洛克菲勒基金会求助。后来,在美国伊利诺伊州皮奥利亚的国立研究所成立实验室专门研究青霉素。

在美国,对青霉素发现的贡献是改进培养皿为培养罐,采用能在液体内部发酵的深层发酵菌种和高产的黄青霉素突变菌株。一个偶然的机会,1943年夏天,在皮奥里亚市场上买来的一个发霉的甜瓜上得到一种菌株,它产生的青霉素是弗莱明发现的霉菌产生青霉素的50倍。1943年底,22家药厂生产的青霉素能治疗28000人,几乎全部用于军队伤员。1944年又有20家药厂参加生产,其中一家大厂年产1.5吨青霉素,可以治疗200万人。

青霉素的发现和研究进展是人类医药史上的巨大贡献,它拯救了千百万人的生命。开创了抗生素时代。1945年弗莱明、弗罗利和钱恩分享了诺贝尔医学和生理学奖。

五、中国古代炼丹为长生不老,但误服则导致中毒

中国最早一部有关炼丹术的著作《周易参同契》中介绍了炼丹所用的鼎炉以及当时所用的药物如汞、硫磺、铅、胡粉、铜、金、云母、丹砂等。后来,葛洪的《抱朴子》中也有炼丹术的论述,他的主要贡献之一是发展了炼丹术,可以看作是现代无机制药化学的先驱者。

历史上因服“丹石”中毒而死的人不计其数。因为“丹”的成分大都为汞、铅、砷等,其可溶解的盐类都有强烈的毒性,服用此类“丹”当然会中毒。而当时服用“丹”药的大都是帝王将相王公贵族,特别是唐朝从太宗、高宗、宪宗等十多位帝王皆因服“丹”中毒而死。唐朝韩愈对“丹”半信半疑,他曾写文章宣传戒服“丹”药,而孙思邈则直接提出反对服用。当时医药学家中许多人反对服用“丹”药,因为历史上已经积累了很多中毒的病例。李时珍在《本草纲目》水银项下写道:“神农本草经言其久服神仙”,甄权言其“还丹元母,抱朴子以为长生之道,六朝以下贪生者服者,致成废笃而丧厥躯,不知若干人矣。”

但是炼丹术从炼制不死的“仙丹神药”的迷信中解放出来后,就发展成为古代的制药化学,许多无机药物多是从炼丹术发展起来的。现在世界上公认炼丹起源于中国,并成为近代化学的前驱。

第三节 药物发现的偶然性与必然性

一、药物发现的偶然性

1. 从神农尝百草发现药物说起

从古代发现药物→近代→现代发现的药物,许多在开始时都带有一点偶然性。

中国古代传说“神农尝百草”一日而遇七十毒。把人类经过长期生产积累的知识归于“神农”一人,当然不符合实际,但也含有合理的部分,这反映了人们在采集食物的过程中积累了一些植物的知识:哪些有毒,哪些可以治病。通过渔猎、畜牧和制造工具等生产实践,人们还积累了关于动物药和矿物药的知识,药物治疗的知识就是这样被发现的。

2. 从近代和现代一些著名药物发现观察

从第二节药物发现的故事中,防治天花药物——牛痘苗的发现;防治坏血病药物——维生素C的发现;抗生素药物——青霉素的发现;特别是药食同源药物如维生素类药物,防治心脑血管病的银杏叶制剂等,均带有偶然性因素。

二、药物发现的必然性

1. 治疗疾病的需要

青霉素研究与开发成功,主要是为了满足第二次世界大战抢救伤员的需要。牛痘苗的发现与使用,虽然遇到医学权威的反对和宗教界的阻挠,但是由于天花病的流行,许多人还是自愿要求接种牛痘苗。

2. 预防疾病的需要

有些病一旦感染就非常凶险,死亡率高,难于治疗。如狂犬病、天花、破伤风、伤寒、霍乱等传染病,采取预防接种措施,不仅可减少或避免感染;即使感染也较容易治愈。因此,研究与开发预防接种疫苗是控制传染病流行的需要。

3. 保持健康,提高生活质量的需要

人们在日常生活中由于经常忽视某些重要的营养物质,使自己的身体常处于亚健康状态。注意补充必需的营养物质,如:包括蛋白质、维生素、微量元素、脂肪酸等。就能使身体保持健康,提高生活质量。

4. 对抗衰老,延长寿命的需要

老年人除了积极治疗已有的慢性病如高血压、糖尿病、冠心病等以外,还有记忆力减退、老年痴呆、震颤麻痹(帕金森病)、骨质疏松症、前列腺肥大等老年病。对这些老年病除对症治疗外,某些营养补充剂具有一定对抗衰老和延长寿命的功效。

三、药物发现的偶然性与必然性的辩证关系

药物发现的必然关系由偶然性导向必然性;由必然性拓展偶然性。

青霉素的发现和开发正是应用这种辩证关系的典型体现。1928年夏天,弗莱明暑假过后回到实验室后发现培养皿中青霉菌附近已经生长的致病菌——葡萄球菌的菌落发生部分溶解。他对这种现象感到好奇,进行了深入研究。他将霉菌取出来单独培养,这种霉菌生长很快,他后来的实验证明青霉素能杀死葡萄球菌、链球菌、炭疽杆菌和白喉杆菌。这些凶狠的致病菌,使弗莱

明感到青霉素值得进一步研究。但研究所所长认为这方面的研究只是在浪费时间,几乎不愿提供任何财力、物力、人才和时间以帮助试验。迫使弗莱明只能用业余时间进行一些实验,由于当时条件不具备,无法分离提纯青霉素用于进一步实验,只能停止实验。他的论文发表以后,有关的科学家们对他的实验报告不感兴趣,但弗莱明仍然认为青霉素会成为有用的药物。

10年以后的1938年,第二次世界大战爆发,客观上对伤病的防治更有需求,所以抗菌药品又成了医药界的注意中心。重新发现青霉素的任務落在病理学家弗罗利(H. Florey)和化学家钱恩(B. Chain)的身上。弗罗利的实验室有完备的设备、经费充足,可作大规模的研究。专业人员有20多人,包括病理学家、生物化学家、细菌学家、医学家的分工合作,只用了1年多时间便奠定了青霉素的治疗学基础。在临床治疗细菌感染的病例方面达到了难以置信的功效。

1940年的英国伦敦,由于受第二次世界大战的影响,弗罗利和钱恩2位科学家把青霉素的开发与扩大生产转移到美国。在美国的开发与扩大生产非常成功。1943年底,12家药厂生产了青霉素,可治疗28000人,几乎全部用于治疗部队伤员。1944年又有20多家药厂参加生产,青霉素的研究并成功开发生产,开创了抗生素治疗细菌感染疾病的新时代。

四、药物发现从经验到合理设计

1. 中国文化发展史中中药的发现与应用

从神农尝百草到李时珍的《本草纲目》,在中国长达5000年的文化发展史中,中药的发现与应用不仅促进了中华民族的生存与发展;对世界人类文明的发展亦作出了一定的贡献。中国最早的药物著作是《神农本草经》,大约是在东汉时期所著。唐代本草学已很发达,专门的本草著作有20余种,其中最有名的是《唐新修本草》,记载药物844种,是中国历史上第一部较完整的药典。但是,本草学直到明代李时珍的《本草纲目》出现才达到光辉的顶点。李时珍的《本草纲目》共有100多万字,包括1892种药物,分为16部,52卷,60类。历时30年,查阅书籍800余种广搜博采,详加考证,三次易稿才完成此巨著。已被译成日、法、朝、德、英、俄、拉丁等文字在全世界流传,已经成为研究中药不可缺少的文献。

2. 构效关系的理论

化学与医学的结合开创了化学治疗的新纪元。但只有在磺胺药物发现以后,曾经许多是医生束手无策的细菌性传染病,如肺炎、脑膜炎、淋病等有了特效药。1932年法本公司的梅希(Mietzsch)等人由于研究偶氮染料的抗菌效力而合成了“百浪多息”。由同事杜马克进行药理研究,他观察到“百浪多息”对链球菌感染的小白鼠有效。一天他女儿生病,医生说是葡萄球菌强烈感染,有生命危险,杜马克给女儿服用了“百浪多息”,女儿的病很快就好了,其医疗效果引起了医学界很大的振奋。1935年巴斯德研究所的特雷弗尔等人发现“百浪多息”分子中的偶氮键在体内分解成对氨基苯磺胺是有效基团。福尔纳合成了此化合物,证明同样有效。而且动物实验的毒性也比“百浪多息”低。磺胺药物的基本结构确定后,各国的研究工作者都在进行合成低毒而疗效高的新药,在5年期间,就合成了一系列磺胺药,如磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺甲基嘧啶磺胺胍等。这就是化合物分子的结构与药物在体内的疗效构成的关系,促进了药物的发现与发明。

3. 合理药物设计

发现细胞上的靶点和受体是实现药物疗效的关键因素,药物研究过程中采用了分子生物学和基因工程技术以及高通量筛选技术后,才能进行合理药物设计。合理药物设计也称定量药物设计,或叫计算机辅助药物设计。实际是新药研究与开发项目确定后,为减少盲目性增大科学性,减少失败风险增大成功机率,所要求制定的一份实施计划。

第四节 药物的安全性与有效性

一、安全性和有效性是药物发现的基本要求

1. 新药比老药的安全性和有效性都更好

磺胺类药物第一个发现的“百浪多息”在历史上被称为是一种“神药”。但接下来发现的磺胺噻唑、磺胺嘧啶等系列磺胺药都比“百浪多息”更有效、更安全。

1928年弗莱明发现的青霉素能杀死培养皿中的葡萄球菌、链球菌、炭疽杆菌和白喉杆菌。1938年弗罗利和钱恩重新发现了青霉素后,加速研究与开发,至1943年底已能用于第二次世界大战中,抢救大批因负伤而感染的战士。青霉素的安全性和有效性均比磺胺类药物更好。

2. 处理好安全性和有效性的关系

链霉素的发现,它能抵抗革兰阴性杆菌,特别是对结核杆菌有很强的抵抗作用。但它的安全性较差,长期连续使用能致耳聋。因此,常与其他抗结核药交替使用,以减弱其耳毒性并避免耐药菌株的出现。

二、创新药物的有效性标准

药物的有效性标准是随时代、环境、科技水平、人们的认知程度等影响而变化。如治疗梅毒的药物,1502年巴拉塞尔萨斯当医生后用较多的金属制成药剂治疗疾病,以汞作为治疗梅毒的特效药,但只用于局部涂搽。1909年5月在埃尔利希的实验记录上,药剂号码为606的药剂被发现对梅毒螺旋体有效,临床治疗梅毒效果神奇的好,定名为“砷凡纳明”(即606)。不久又发现编号为914的药物,定名为“新砷凡纳明”,它的效果更好。但这两种药物都不能根治梅毒,特别是对晚期导致神经性梅毒更无能为力。一直到1940年发现了青霉素以后,才能彻底治愈梅毒。因此,药物的有效性都是相对的。

三、要高度重视药物的安全性

1. “是药三分毒”

中国古代名医都高度重视药物使用的安全性。并提出“是药三分毒”的警告。相传神农尝百草,以发现药物的毒性。“一日而遇七十毒”,最后尝了断肠草而中毒身亡。明代的李时珍在编著《本草纲目》时“渔猎群书,搜罗百氏”。除广泛参阅历代典籍吸收前人经验外,还向药农、樵夫、猎人、渔民等请教,并亲自上山采药、栽培、试服。通过对药物的深入研究比较分析,纠正了古代本草书籍中不少错误记载。如对曼陀罗花(洋金花)和白花蛇(蕲蛇)等,他都经过亲自采集、试用分析研究后才编入《本草纲目》。

2. 青霉素的安全系数

初期使用青霉素,都认为青霉素是非常安全的药物,几乎没看到任何毒副反应。后来才发现它的严重不良反应——可致命性过敏休克。它的发生率虽然只有0.4~1.0/万,一旦发生甚至来不及抢救。所以后来规定凡使用青霉素前,必须要做青霉素皮下过敏试验,以提高使用青霉素的用药安全性。

3. 致畸胎的反应停药害事件

“反应停”(thalidomide)药物在1957年在德国生产上市,用于安眠镇静。后来用于治疗早孕

妇女恶心呕吐的止吐药。但在1961—1962年发现服用“反应停”的孕妇产出海豹肢畸形婴儿,在欧洲就有8000余例。在美国FDA发现此药未作三致(致畸、致癌、致敏)试验,而未批准上市,避免了一场药害事件。

第五节 药物使用潜在的复杂问题

一、药物的某些其他特性的影响

有些药物除了对治疗疾病有效和对人体的毒副外,使用不当还会产生成瘾性、依赖性以及病原体的抗药性等问题。如鸦片类药物长期连续使用,可导致成瘾;镇静安眠类药物可致产生依赖性;吸烟(尼古丁)可引起冠心病;抗生素等药物使用不当可导致抗药性而使药物失效。这些有特性的药物若控制不严,被人滥用就可能成为严重的社会问题。

二、药物滥用

药物滥用(drug abuse)主要是个人原因导致成瘾。影响中枢神经的药物如烟草、大麻、鸦片、海洛因、吗啡、古柯叶、咖啡可可、茶叶和含酒精的饮料,其对中枢神经的作用机制非常复杂。这些作用于中枢神经的药物都具有悠久的历史,一直深刻地影响着人类社会。

在中国清朝末年以及蒋介石统治时期,军阀混战,吸毒成瘾一直是社会最大的公害。特别是鸦片的毒害,清朝的贵族、高官都吸鸦片。所以林则徐禁止鸦片,遭到国内、国外两方面的攻击,岂能不败?禁止鸦片失败后,普通百姓家中有一人吸鸦片,家中财产就被全部败光,导致家破人亡的悲惨境地。

三、滥用药物

滥用药物(drug of abuse)是医生处方不慎导致的后果。如镇静安眠类药物长期连续服用可产生依赖性,不吃药就不能入睡。又如滥用抗生素,可使细菌产生抗药性,当前新的有效抗生素的发现甚至赶不上细菌产生抗药性的速度。由于药物的使用不是患者自己所能决定,必须经过有处方权的医生诊断并开写处方,交药师调配、核对无误才能交患者服用。因此,滥用药物所造成的不良后果便是医生、药师和护士等医务人员的责任。患者则是这些药物事件的受害者。

四、药物是一种特殊商品

药物在市场上流通是商品但它又不像其他一般商品那样,消费者(患者)可以自主的从生产商或销售商那里自由购买,必须凭有资质的医生处方并到指定的药房才能取到自己治疗需要的药品。在这种情况下医生没有考虑任何利益攸关方地位,他完全可以站在医生的职业和职业道德等人道主义的立场上,全心全意地为患者(弱势群体)服务。这种保护患者利益的规定,千百年来在全世界逐渐形成成为一种公益性的医药领域的社会制度。

五、医药业不分造成的后果

在经济发达和医疗保险事业较完善的国家,医药两个行业都进行分业管理。在中国由于历史的原因,至今医药业尚未分开,医院和诊所都有自己的药店。