

12 通过药物研究生物

生物的研究和药物的研发可以相辅相成：研究生物可以产生药物，研究药物可以理解生物。按照生物学原理，可以提出药物筛选的方法和途径；通过研究药物作用的机理，可以帮助理解生物学原理。

作为科学的一部分，生物学的研究对象是自然界中的生物，其目的是探索生物的奥秘、认识生物的规律。它也具有应用意义：促进和改善人类的健康。其中重要的手段是获得治疗人类疾病的药物。人类对于药物的认识起源很早，世界各地都出现过传统药。药物的科学研究与人类对于化学的认识和生理学的理解密切相关。化学分析和化学合成困难的时代，难以分析和产生新的药物。生理学基础缺乏的时代，不易理解药物作用机理。需要生物学和化学的共同进步，才能合理设计药物。从包括传统药的天然物质中分离提取有药效的化学分子，标志着现代药物学的诞生。

对药物作用机理的研究，诞生了药理学。通过化学分子的研究推动了我们对于生物学原理的理解，诞生了化学生物学。通过化学技术、化学分析和小分子，研究和操纵生物系统，发掘和理解生物学原理。

12.1 药物的效果

目前认为苏格兰出生的海军军医 James Lind (1716-1794) 首创了严格检验药物作用的记录。长期出海的人会出现坏血病，有人认为桔子或柠檬有治疗作用。1747 年，Lind 在 Salisbury 号英国军舰上用 12 位水手进行了对照试验，每组两人，第一组用苹果汁、第二组食品添加剂硫酸、第三组醋、第四组海水、第五组桔子和柠檬、第六组大麦汤。他的结果显示：第五组有效，第一组稍有改善。他从海军退役后，发表了这些结果(Lind, 1753)。Lind 不是提出坏血病治疗方法的第一人，但他是第一位进行药物效果对照试验者。



图 12-1 Lind

1799 年，德国科学家 Adolph Friedrich Nolde (1764-1813) 提出验证药物疗效需要动物和人体试验，要有正常人也要有病人，而且需要避免病人知道用药情况而有偏见(Muscholl, 1995)。

德国医生 Johann Christian Reil (1759-1813) 于 1799 年发表《未来药理学原则》一文，列出 8 项原则：需要好的常识、有质疑精神，研究需要标准化，用病人做研究也同样，实验需要可以经常、在同样条件下能够重复，一个药物应该单独检验、不宜与其他合用，作用应该特异、而非含糊，需要直接经历观察药物作用，药名需要清晰(Reil, 1799; Gaw, 2016)。

有这些先驱性工作，才有今天药物要求分期严格试验：动物试验之后，需要经过至少三期

临床试验，确定对人的副作用在可以接受的范围之内，在较多人群中显示治疗作用。

12.2 药物分子

今天人类处方药，大部分是近两百年来才明确或出现的化学分子。天然物质中含药物，但一般需要分离纯化获得药物分子，经过化学分析确定其分子式，再全合成。

发现阿司匹林的历史比较漫长。猴可能就知道吃柳树皮，人类可能在 6000 年前就用过柳树皮。1763 年英国神父 Edward Stone (1702-1768) 致信皇家学会，介绍其六年来用柳树皮治疗发热 (Stone, 1763)。1876 年，苏格兰医生 Thomas MacLagan (1838-1903) 发表文章介绍柳树皮治疗风湿热的痛疼和发热 (MacLagan, 1876)。意大利 (Fontana, 1824; Rigatelli, 1824)、德国科学家分离纯化柳树皮化学成分，最后法国科学家获得较纯的水杨酸的糖甙 (Leroux, 1830)。意大利科学家 Raffaele Piria (1814-1865) 确定其分子式 (Piria, 1838)。德国科学家无意中合成了乙酰水杨酸 (Gerhardt, 1853)。德国 Bayer 公司从染料转药厂后，其药学部由犹太科学家 Arthur Eichengrün (1867-1949) 领导、药理部由 Heinrich Dreser (1860-1924) 领导。Eichengrün 安排 Felix Hoffmann (1868-1946) 合成水杨酸的衍生物，1897 年 Hoffmann 用较简易而稳定的方法合成并纯化了乙酰水杨酸，Dreser 证明治疗作用很好 (Dreser, 1899)。Bayer 药厂 1899 年起以阿司匹林商品名在德国开始销售，1900 年起在美国销售，风靡全球。

法国化学家 Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842) 与 Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877) 成功地从植物中分离到士的宁 (1818)、奎宁 (1820)、咖啡因 (1821) 等 (Pelletier and Caventou, 1818, 1819)。从植物金鸡纳树皮获得的奎宁 (金鸡纳霜) 成为其后一百多年治疗疟疾的主要药物，直到其衍生物出现。

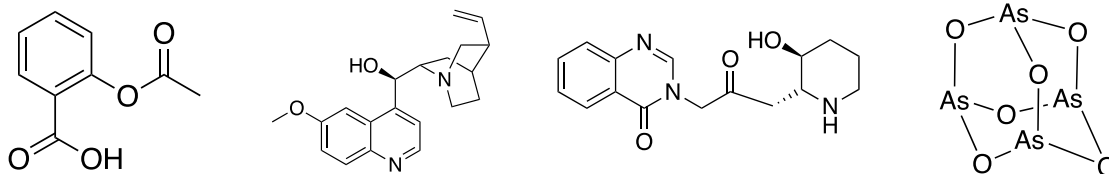


图 12-2 阿司匹林，奎宁，常山碱，三氧化二砷

由于疟原虫的抗药性和金鸡纳树的来源有限等原因，在二战期间和越战期间都对新的抗疟疾药物有迫切需求。1940 年代在中国重庆和上海工作的张昌绍实验室以及其合作的化学家赵承嘏、高怡生等从中药常山分离获得有抗疟作用的常山碱和常山新碱 (Jang and Chou, 1943; Jang *et al.*, 1946, 1948; Chou, Fu and Kao, 1948)。1960 年代末至 1970 年代初，中国北京的中医研究院药物研究所屠呦呦等分离纯化到有抗疟作用的青蒿素 (Qinghaosu Coordinating Research Group, 1977)。

今天广谱的抗癌药物紫杉醇，也来自植物 (Wani *et al.*, 1971; Schiff, Fant and Horwitz, 1979)。

并非所有可用于治疗的物质都需要分离纯化，极少数本身就是单体分子的形式存在于自然界。例如，砒霜是三氧化二砷。虽然中外历史上都有人怀疑砒霜不仅是剧毒而且可能有治疗作用的传说和试用，但明确其治疗作用的是中国哈尔滨的张亭栋医生。1970 年代，他和同事确定三氧化二砷可以治疗急性早幼粒白血病 (Zhang *et al.*, 1973; Zhang and Rong, 1979)。

12.3 化学治疗

犹太裔德国科学家 Ehrlich 推动实验治疗学发展，催生了“化学治疗”，并提出药物筛选的方法。

厄立希中学开始对科学感兴趣，特别是化学。比他大九岁的表哥 Carl Weigert (1845-1904) 是

病理学家，曾带还是中学生的厄立希去实验室看细胞染色。因德国的大学生可以自由转学，厄立希去过多个大学，从 Breslau 开始，转 Strasbourg、Breslau、Leipzig。他接触到解剖学家 Heinrich Wilhelm von Waldeyer(1836-1921)、化学家 Adolf von Baeyer(1835-1917，合成靛蓝染料)、病理学家 Julius Cohnheim (1839-1884)，遇到过当时还籍籍无名的乡村医生 Robert Koch (1843-1910)。在医学院期间，他研究了多种染料对组织、细胞的染色。23 岁时，厄立希发表第一篇论文“苯胺染料及其显微技术中应用的知识贡献”(Ehrlich, 1877)。24 岁时发表医学博士论文题为“组织染色的理论与实践贡献”，第一部分为“染色的化学概念”，第二部分“苯胺染料及其化学、技术、组织学关系”(Ehrlich, 1878)，认为染色是化学反应、不是物理吸附，染色的特异性与染料的化学结构有关。生物化学反应动力学专家、米曼方程式提出者 Leonor Michaelis (1875-1949)认为厄立希在其博士论文就意识到外源物质通过化学结合细胞的物质是染色的本质，预见了侧链学说(Michaelis, 1919)。科学史家 Maria-Louise Eckmann 认为这一思想贯穿厄立希一生的研究(Eckmann, 1959)。

医学院毕业后厄立希到柏林的 Charité 医院工作十年，在血液学方面做出重要发现。厄立希研究了机体对氧的需求，提出氧化还原与染色的关系。他的论文预示他今后的“侧链学说”(Ehrlich, 1885)。1882 年，Koch 发现结核杆菌后，厄立希访问了 Koch 的实验室，发明了结核杆菌的染色方法。1885 年厄立希在 Charité 医院的科室负责人去世，换了领导后，厄立希与其关系很不好。厄立希也患了结核，1888 年病假后未回 Charité 医院。痊愈后，他在岳父资助下，自己开实验室，研究过可卡因，也研究了植物毒素。

1890 年秋，当年的乡村医生的 Koch 已因为发现炭疽杆菌和结核杆菌而成为微生物学权威。他邀厄立希到其柏林的 Moabit 市立医院任职。Koch 建立“传染病研究所”。1890 年，研究所的 Emil von Behring 和北里柴三郎在抗体研究突破之后，厄立希也在抗体研究有重要贡献。1896 年厄立希得到支持建立“血清研究和检验研究所”，1899 年，厄立希的研究所搬到法兰克福，改名为实验治疗研究所。研究所也支持和培养了英国药理学家 Henry Dale (1875-1968)等重要科学家。

厄立希对现代药物治疗学的作用，不亚于他对免疫学的作用。在理论上，他与“受体”概念的发展有关。在实践上，他提出可以筛选类似的化学分子，从中找到只杀感染病菌、而不影响人的药物，开创了化学治疗(chemotherapy)：经典的化学治疗是用合成的化学分子直接作用于感染的病原菌(Dale, 1960)。

12.4 化学治疗药物作用的结合原理

厄立希在组织学、免疫学和药理学等多方面做出了重要的贡献。他的化疗工作与另两方面有联系。他首先集中精力的第一个领域是染色(Ehrlich, 1956)，组织染色固然是他发现一些细胞的基础，但也导致他研究结合病原菌的染料，从而认为分子结合是治疗的必要基础。他的第二个领域是免疫(Ehrlich, 1959)，而研究过程中提出受体的概念和积累治疗的经验，也为他第三个领域(化学治疗)打下了伏笔(Ehrlich, 1960)。筛选化学分子的方法成为现代药物工业的基础。

厄立希的表哥 Carl Weigert 是第一位用染料染细菌的科学家。这是厄立希从染料角度开始研究药物的缘由之一。与染料一样，药物作用需要直接接触的概念在厄立希之前已经知道。厄立希进一步推出化学治疗药物的结合原理(Principle of Fixation)：只有结合才能有效(corpora non-agunt nisi fixata)。药物有结合基团(haptophoric group)和毒性基团(toxophoric group) (Ehrlich, 1913)。

1881 年，厄立希发现亚甲蓝可以染细菌(Ehrlich, 1881)。1884 年丹麦科学家 Christian Gram (1853-1938) 发明了对细菌分类迄今仍非常有用的革兰氏染色法。1885 年，厄立希发现亚甲蓝注射到活体动物后染色神经系统(Ehrlich, 1885)。1890 年，他和 Arthur Leppman (1854-1897)用

亚甲蓝治疗神经和风湿病(Ehrlich and Leppman, 1890)。1891 年, Paul Guttman (1834-1893)和厄立希认为: 亚甲蓝在体外可染导致疟疾的疟原虫, 而亚甲蓝注射入体内可以进到红细胞, 那么就有理由用亚甲蓝治疗疟疾。因此他们试了给两位病人(21 岁的男仆和 57 岁的水手)注射亚甲蓝, 都起了一定作用(Guttman and Ehrlich, 1891)。不过其作用不如当时已有的奎宁, 所以没有推广, 但给 Ehrlich 以后做化学治疗打下了基础。1902 年, 厄立希和日本来的志贺洁(Kiyoshi Shiga, 1871-1957)系统地筛选了几百种合成化合物对动物感染的治疗作用 (Felsenfeld, 1957)。1904 年, 他们发现锥虫红可以治疗锥虫感染, 但锥虫会出现抗药性(Ehrlich and Shiga, 1904)。

厄立希区分化疗药物有两种不同作用: 一种是药物抑制病原体繁殖(therapia sterilisans), 一种是药物杀死病原体(therapia sterilisans magna)。

12.5 药物分子的筛选

药物构效关系的研究由德国和英国科学家所开创(Ehrlich, 1898)。1859 年, 德国化学家 Carl Stahlschmidt (1831-1902)发现士的宁分子甲基化后, 不再引起肌肉强直, 而产生类似筒箭毒的毒性(Stahlschmidt, 1859)。英国爱丁堡大学的有机化学家 Alexander Crum Brown (1838-1922)和 Thomas Fraser(1841-1920)在此基础上合成一系列化合物, 发现化学结构与生物活性的关系(Crum-Brown and Fraser, 1868, 1869)。

厄立希率先利用已知的药效关系, 发明药物筛选方法(Riethmiller, 2005)。

厄立希的方法分两步: 首先找到一个有治疗作用的化学分子(现在称为先导化合物), 第二步是对它进行化学修饰和改造, 获得一大批衍生分子, 通过筛选找到作用最佳、副作用最弱的分子(Ehrlich, 1907; 1910)。厄立希的方法迄今仍然广泛使用(Kaufmann, 2008)。

导致非洲昏睡病的锥虫, 是厄立希首创方法的应用领域。当时锥虫病研究主要是法国巴黎的巴斯德研究所、英国利物浦的热带医学院、和德国法兰克福的 Georg-Speyer 研究所。当时找到三类治疗锥虫病的分子: 二苯胺类染料(其中副台红效果最好)、联苯胺(其中以锥虫红最佳)、砷剂(Ehrlich, 1907)。应用砷剂治疗锥虫病是发现疟原虫导致疟疾的法国医生 Alphonse Laveran (1845-1922)。他也发现非洲嗜睡病的病因是锥虫。1903 年, 他发现砷剂对锥虫病有作用, 但在体内效果不佳, 可与锥虫红联合用药(Ehrlich, 1906)。

1905 年, 在英国利物浦热带医学院工作的加拿大医生 Harold Thomas (1875-1931)与同事 Anton Breinl (1880-1944)发现含砷的化合物 atoxyl 在动物实验中对锥虫病有作用(Thomas and Breinl, 1905)。1903 年, 厄立希和志贺洁也曾试过 atoxyl, 但在试管中没有观察到其对锥虫的作用, 因而放弃了。在得知英国的结果后, 厄立希决定寻找相关的新分子, 试图得到治疗作用更好、毒性更低的药物(Ehrlich, 1910)。

Atoxyl 是由当时在法国 Montpellier 大学工作的 Antoine Béchamp(1816-1908)所合成的, 他认为其化学结构是砷酸和苯胺的酰胺(Béchamp, 1863)。厄立希与 Alfred Bertheim (1879-1914)发现 atoxyl 其实是对氨基苯砷酸(Ehrlich and Bertheim, 1907; Ehrlich, 1907)。虽然是同分异构体, 这两种结构有相当大的差别。

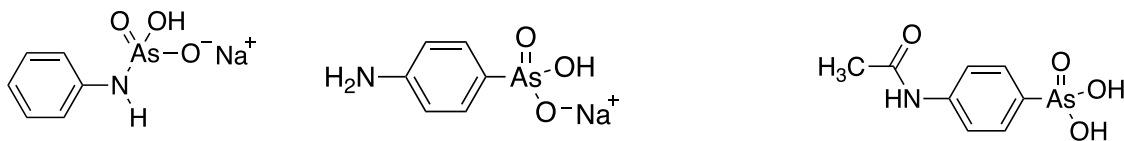


图 12-3 左: atoxyl 的错误结构; 中: atoxyl 的正确结构; 右: 306 (arsacetin)

Béchamp 曾用 atoxyl 治疗非洲昏睡病，但作用有限、损害视神经的副作用大。

在理解了 atoxyl 的正确结构后，厄立希和 Bertheim 进行了结构修饰，制造了一大批化合物。因为氨基在苯环对面位置，所以很容易修饰。例如，在氨基上加乙酰得到 arsacetin (亦称 acetylatoxyl) 编号为 306，其治疗作用提高，在小鼠可达百分之百(Ehrlich, 1907)，但有其他毒性(如损害前庭神经)。但 306 在体外没有作用，推断可能在体内还被修饰了才有作用。他们还合成了其他分子，并检测了其对锥虫病的治疗作用，有些如 418(arsenophenylglycine, 偶砷苯基甘氨酸)作用提高、副作用减少。

1905 年，德国动物学家 Fritz Schaudinn (1871–1906) 和医生 Erich Hoffmann (1868–1959) 发现梅毒的致病原因是梅毒螺旋体，Hoffmann 建议厄立希试用砷剂治疗梅毒。厄立希忙于锥虫病，在 1907 和 1909 年没进行过梅毒的治疗，但把自己已有的砷剂给发现淋病病原体的朋友 Albert Neisser (1855-1916)，请他在梅毒的猴子模型上检验治疗作用，给 Neisser 的分子之一是 606(第六批化合物的第六个分子)，Neisser 没有发现其治疗作用。

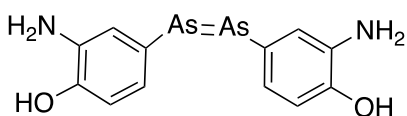


图 12-4 606 (arsphenamine)

在锥虫病治疗告一段落后，也有了日本北里柴三郎推荐的学生秦佐八郎(Sahachiro Hata, 1873-1938)到厄立希实验室做助手，厄立希决定专注梅毒治疗 (Ehrlich, 1910)。1909 年秦佐八郎用兔的梅毒模型筛选厄立希研究所已有的砷剂。他发现：606 具有显著的治疗梅毒的作用 (Ehrlich and Hata, 1910)。早在 1907 年，厄立希研究所的 Bertheim 就合成了 606，化学名称为二羟基二氨基联砷苯(亦称 arsphenamine，肿凡纳明，商品名 Salvarsan)。但等到秦佐八郎才发现其治疗梅毒的作用。经过更多的动物实验和人类试验后，厄立希和秦佐八郎于 1910 年在“内科学大会”报告 606 的作用，引起极大反响，各地立即有很多要求进行进一步试验。广泛的验证证明 606 确实有治疗梅毒的作用，其推广使得五年内欧洲的梅毒减少到一半。不过也有人反对应用，俄国东正教曾认为梅毒是神对不道德者的处罚，不应该治疗。

606 也有副作用和其他问题。1914 年，合成了水溶性较好、副作用较小的 914(neoarsphenamine)。1930 年，发现厄立希实验室以前合成的 599(oxophenarsine)效果更好。自此至青霉素应用之前，599 是治疗梅毒的最常用药物。

厄立希于 1906 年提出“魔弹”的概念：理想的魔弹是只对病原体有亲和力并起损害或杀伤作用，而对人体没有亲和力、亦无损伤作用(Ehrlich, 1906)。606 是一例，914、599 更接近“魔弹”。

606 开创了抗生素革命(Gensini, Conti and Lippi, 2007; Bosch and Rosich, 2008)。1932 年，德国的 Gerhard Domagk(1895-1964)用厄立希同样方法筛选治疗细菌性感染的过程中，发现含磺胺的红色染料可以治疗小鼠的链球菌感染。他于 1935 年发表这些结果，这一分子以后商品名为百浪多息，代表磺胺类抗生素的诞生。

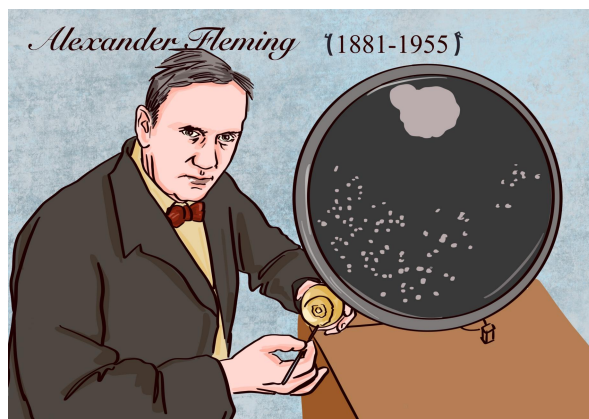


图 12-5 Fleming

1928 年 9 月 3 日，英国伦敦圣玛丽医院的 Alexander Fleming (1881-1955) 旅游回实验室后发现一个培养皿中葡萄球菌生长在一边，而另外一边出现了霉菌感染，靠近霉菌的培养基上面没有葡萄球菌生长。他注意到这一偶然现象，进一步研究发现特定的霉菌（青霉菌）可以产生对热不敏感的分子，抑制一些种类的细菌（但不抑制其他细菌）的生长。青霉菌分泌的抑菌分子，被德国移民英国的犹太科学家 Ernst Chain (1906-1979) 和澳大利亚移民英国的 Howard Florey (1898-1968) 以及他们的同事最有效的提取。1940 年 5 月 25 日，他们用部分纯化的分子在小鼠实验证明有效，以后进一步得到验证，他们称其中的化疗物质为“青霉素” (Chain *et al.*, 1940)。1941 年 1 月他们第一次将青霉素用于人的细菌感染，观察到了显著的治疗作用，以后被一系列试验所验证 (Abraham *et al.*, 1941)。经过一系列工作，他们和同事最终获得了纯化的青霉素。

12.6 鸦片

鸦片来自罂粟 (*Papaver somniferum*)，最早历史记载是公元前 3000 到 4000 年，苏美尔人种植，罂粟汁制造鸦片 (Blakemore and White, 2002)。古希腊始称为鸦片，在荷马史诗《伊利亚特》和《奥德赛》中都提到了鸦片。

鸦片具有减少痛疼、催眠作用，也能够治疗一部分腹泻。当然，鸦片也能够导致欣快感和成瘾。鸦片的滥用损害人类健康，也造成了社会的悲剧。

鸦片曾是人类很重要的药物。

英国医学之父 Thomas Sydenham (1624-1689) 曾称鸦片为上苍给人类减缓病患、甚至治疗某些疾病最强的药物 (Jones, 1700; Wright, 1968)。

12.7 吗啡

1803 年，法国药剂师 Jean-François Derosne (1774-1855) 首先报道从鸦片中提取活性成分 (Derosne, 1803; Holmes, 1952)。

1804 年，法国化学家 Armand Séguin (1767-1835) 宣读他与 Bernard Courtois (1777-1838) 合作提取鸦片化学成分的工作 (Séguin, 1814)。

德国药剂师 Friedrich Sertürner (1783-1841) 于 1805 和 1806 年发表其从鸦片中提取化学成分的结果 (Sertürner, 1805, 1806)，1817 年再发表更详细的阐述，参照希腊梦神 (morpheus) 的名字而称为 morphium，翻译为法文时法国物理和化学家 Joseph Louis Gay-Lussac (1778-1850) 称之为“morphine” (Sertürner, 1817)。

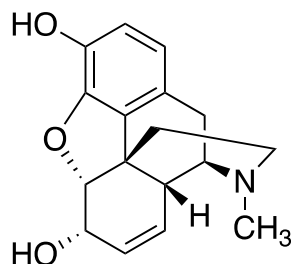


图 12-6 吗啡

1831 年,德国化学家 Justus von Liebig (1803-1873)分析后提出吗啡的化学分子式($C_{34}H_{36}O_6N_2$), 于 1847 年被法国化学家 Auguste Laurent (1807-1853)纠正为 $C_{17}H_{19}NO_3$ (Laurent, 1847)。英国曼彻斯特大学的化学家 John Gulland (1898-1947)和 Robert Robinson (1886-1975)提出了吗啡的结构 (Gulland and Robinson, 1923, 1925), 立体化学构型在 1950 年代确定 (Holmes and Stork, 1952; Mackay and Hodgkin, 1955; Bentley and Cardwell, 1955)。美国 Rochester 大学化学系的 Marshall Gates (1915-2003)和 Gilg Tschudi 人工全合成吗啡 (Gates and Tschudi, 1952, 1956)。

在理解吗啡化学结构的基础上,人工合成多种衍生分子 (Beckett, 1952), 其中一些失去活性。失去活性的与有活性的分子,有些差别很小:分子式一样、只是立体结构有差别的立体异构分子,可以一个有活性,另一无活性。有些衍生物与吗啡作用类似,为吗啡激动剂。有些衍生物本身不引起生理学反应但可以抑制吗啡的作用,为吗啡拮抗剂,如 naloxone 等 (Kosterlitz and Watt, 1968)。

12.8 吗啡的中枢镇痛作用

痛觉又经常让人们难受,人们经常希望能够有镇痛的方法。痛觉对于保护人类非常重要,没有痛觉的人难以长期健康生活。先天缺乏痛觉的人会出现认知偏差,难以活到成年。曾经认为只要刺激到达伤害程度,外周任何神经纤维末梢被过度刺激都会向中枢传导痛觉信号。通过长期的研究证明,痛觉传导通路与其他躯体感觉如温度、触压、痒的传导通路是分开的,而不是其他感觉过度强烈后成为痛觉 (Perl, 2007)。现在认为,有特异的痛觉神经,专门传输痛觉信息。一般来说,伤害性刺激由于其物理、化学性质可以特异地激活痛觉神经末梢,由痛觉神经传导信息至脊髓,上传至脑,经过引起痛觉 (Basbaum et al., 2009)。

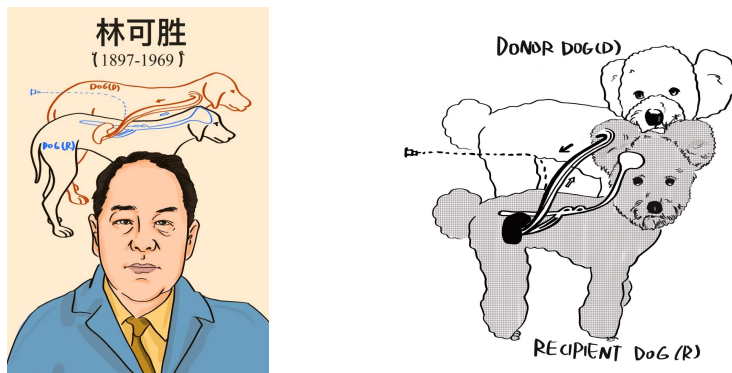


图 12-7 林可胜及其狗的局部灌流实验

镇痛的药物可以在外周发挥镇痛作用、也可能在中枢发挥镇痛作用。

1964 年,当时在美国 Miles 药厂工作的林可胜 (Robert KS Lim, 1897-1969)发明了区分药物是

在中枢还是在外周起镇痛作用的方法(Lim *et al.*, 1964)。林可胜的实验设计是:将一只狗(受体狗, R)的脾脏完全与其自身血流分开,而接受供体狗(D)的血流灌注。其他照常(也就是说, R 的其他器官包括中枢神经系统继续由 R 的血流灌注, R 的脾神经也原封不动)。已知通过血液给 R 的脾注射缓激肽会引起痛疼(通过狗叫、呼吸和血压监测)。在给 D 注射阿司匹林时,可以抑制痛觉,而给 R 注射阿司匹林时,不能抑制痛觉。这些实验说明阿司匹林的作用在脾脏(外周)发挥,而不是在中枢神经系统发挥。同样的实验,如果注射吗啡,只有注射到 R 才能抑制痛觉,而注射到 D 没有用,说明吗啡镇痛作用不在外周发挥,而可能在中枢发挥(Lim *et al.*, 1964)。

林可胜通过这一优美实验设计建立了鉴定中枢和外周镇痛的一个标准模型,可以鉴定很多药物的外周、中枢差别(Lim, 1968)。林可胜还有两个实验证明阿司匹林的外周镇痛作用:脾脏注射致痛的缓激肽,引起脾感觉神经发放冲突增加,这一作用可以被阿司匹林所阻断,不能被吗啡所阻断;脾脏注射缓激肽引起痛觉,如果阿司匹林通过与缓激肽同样的局部途径注射进入脾脏,其镇痛所需要的剂量(3.8 mg/kg)低于静脉注射阿司匹林能够镇痛剂量(50 mg/kg)的 10%,而八倍(30 mg/kg)的阿司匹林注射到头颈动脉也不能引起镇痛(Lim *et al.*, 1964; Guzman *et al.*, 1964)。与此相反,在头颈动脉注射吗啡引起镇痛所需剂量低于局部脾脏注射吗啡所需的剂量(Lim, 1970)。

林可胜用三个实验证明阿司匹林镇痛作用的位点在外周,是阿司匹林研究的里程碑之一。阿司匹林是如何在外周发挥镇痛作用的呢?其生物化学机理是抑制前列腺素的合成(Vane, 1971; Smith and Willis, 1971),而有些种类的前列腺素可以刺激痛觉系统的外周神经末梢,因此阿司匹林能够缓解一部分疾病的痛疼。

林可胜的研究结果也支持了 1962 年中国科学家的发现:吗啡在中枢神经系统发挥镇痛作用。

12.9 吗啡镇痛位点

研究吗啡促进了对痛觉的理解。

吗啡镇痛的作用位点在脑内(Wikler, 1950; Lockett and Davis, 1958)。例如中国科学院药物研究所的周金煦和胥彬发现脑室内注射吗啡产生镇痛作用所需要的药量是皮下注射产生镇痛作用的百分之一,支持吗啡可能在脑内起镇痛作用(Chou and Hsu, 1959)。吗啡镇痛作用的位点不是大脑皮层或下丘脑(Masserman, 1939)。但不清楚吗啡作用具体在脑内什么部位。

1962 年,中科院药物所的研究生邹冈(1932-1999)与其导师张昌绍(1906-1967)在《生理学报》以中文全文和英文摘要发表其研究成果(Tsou and Jang, 1962), 1964 年再以英文发表全文:“脑室内或脑组织内微量注射吗啡的镇痛效应”(Tsou and Jang, 1964)。



图 12-8 邹冈和张昌绍

邹和张首先给家兔脑室内注射吗啡,可以观察到镇痛作用。比较注射到脑室和注射到静脉后的吗啡镇痛作用,发现注射到脑室产生镇痛作用所需要的吗啡剂量是注射到静脉所需剂量的1/500-1/1000,而镇痛作用时间也是脑室注射的更长。将脑室注射有效的剂量相同的吗啡放在滤纸上贴在大脑皮层没有镇痛作用。他们在皮层下多个部位注射微量吗啡,发现吗啡注射到第三脑室周围灰质有显著镇痛作用,而且可以被吗啡拮抗剂丙烯吗啡所抑制。

1969年,美国科学家发现电刺激大鼠中脑中央灰质可以镇痛(Reynolds, 1969),这一发现说明脑内有内源镇痛机制,在电刺激激动下可以主动抑制痛觉。这一发现得到广泛验证:鼠(Mayer *et al.*, 1971; Balagura and Ralph, 1973; Melzack and Melinkoff, 1974)、猫(Liebeskind *et al.*, 1973; Oliveras *et al.*, 1973)、猴(Goodman and Holcombe, 1976)、人(Mayer DJ and Liebeskind, 1974)。

电刺激引起镇痛的部位,与邹冈和张昌绍发现的吗啡镇痛部位相同:中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG) (Mayer and Price, 1976; Hayes *et al.*, 1979)。而且,电刺激 PAG 的镇痛作用可以被吗啡拮抗剂所抑制(Adams, 1976; Akil, Maycr and Liebeskind, 1976; Hosobuchi, Adams and Linchitz, 1977; Richardson and Akil, 1977; Lewis and Gebhart, 1977)。

由此猜测内源镇痛系统可能是类似吗啡的物质所介导。

12.10 阿片受体

按药理学的推论和立体异构活性的差别(Beckett, 1952),阿片类的分子发挥作用的最简单解释是作用于靶细胞的特异受体(Beckett and Casy, 1954)。

1971年,为了探寻阿片受体,斯坦福大学药理系 Avram Goldstein (1919-2012)发明了检测脑内阿片受体的方法。他们设计:放射性同位素标记阿片类分子,利用阿片类分子的立体特异性(一般 D(-)构型的有作用, L(+)构型的同分异构体无作用,在将放射性有效阿片类分子与脑组织细胞结合的时候,加百倍的无标记的 D(-)构型的同一分子,应该可以竞争放射性同位素标记的药物与细胞上特异受体的结合,而如果加百倍的无标记的 L(+)构型的同一分子,应该不能竞争放射性同位素标记的药物与细胞上特异受体的结合,而能够减少其他非特异的结合,这样就能发现特异结合的受体(Goldstein, Lowney and Pal, 1971)。这一方法行之有效,但 Goldstein 等最初用的标记的阿片类分子被同位素标记的比率较低,实验结果不好。

1973年,三个实验室用类似方法,用同位素标记效率更高的阿片类分子检测到特异的阿片受体。瑞典 Uppsala 大学的 Lars Terenius(1940-)用氚标记的双氢吗啡(^3H DHM)与来自脑的突触体膜制备进行结合实验,事先可以给老鼠多天注射无同位素标记的 D 或 Lmethadone(人工合成的吗啡受体激动剂),发现可以被有活性的 methadone 所竞争的结合(Terenius, 1973a)。同一实验,可以直接在结合实验时加立体异构的阿片类分子,可以观察到立体异构特异的竞争性抑制,也可以观察到非阿片类分子不能特异地竞争抑制 DHM 与突触体膜制备的结合(Terenius, 1973b)。

美国霍普金斯大学医学院的 Candace Pert (1946-2013)和 Solomon Snyder(1938-)用氚标记的吗啡拮抗剂纳洛酮与大鼠、小鼠或豚鼠的脑匀浆做结合实验,可以被 D(-)构型的有活性的阿片类分子(如 levorphanol)所抑制、不能被 L(+)构型的无活性的阿片类分子(如 dextrorphan)所抑制,也不能被胆碱、去甲肾上腺素、组织胺、五羟色胺等所抑制(Pert and Snyder, 1973)。他们还发现,如果比较氚标纳洛酮与豚鼠小肠或与脑的结合,levorphanol 抑制脑组织与氚标纳洛酮结合的强



图 12-9 Goldstein

度 40 倍于其抑制小肠与氘标纳洛酮的结合, 吗啡抑制脑组织与氘标纳洛酮结合的强度 500 倍于其抑制小肠与氘标纳洛酮的结合。而在脑与氘标纳洛酮结合实验中, levorphanol 与 dextrorphan 差别有 4000 倍, 而在小肠与氘标纳洛酮结合实验中, levorphanol 与 dextrorphan 差别仅 500 倍。这些结果提示脑内和小肠的阿片受体有所不同。不同脑区, 阿片受体的含量不同(Pert and Snyder, 1973)。

美国纽约大学的犹太裔药理学家 Eric Simon (1924-2020) 等用氘标记当时作用最强的吗啡样分子 etorphine, 可以与大鼠脑匀浆进行可饱和的、可以被立体异构特异的分子所抑制, 抑制强度基本与激动剂、拮抗剂强度相关(Simon, Hiller and Edelman, 1973)。

1971 至 1973 年的研究证明: 脑内存在特异的与吗啡类分子结合的物质, 很可能是介导吗啡药理作用的受体。

12.11 内源性阿片样物质

1960 年, 美国威斯康辛大学的科学家发现垂体后叶含增强吗啡样物质镇痛作用的活性(Murray and Miller, 1960)。

德国犹太裔科学家 Hans Kosterlitz (1903-1996) 于 1934 年不得不离开柏林 Charité 医院, 移民苏格兰加入 Aberdeen 大学生理系, 1968 年他创立其药理系并任第一任系主任。1973 年退休后, 他继续有实验室, 研究成瘾药物。早先, 他和一些药理学家就思考过身体多个组织对吗啡有反应提示可能存在内源性吗啡样物质, 而 1973 年阿片受体被证明, 更提示受体不应该是为植物来源的生物碱吗啡所存在, 而应该有内源性配体。他与药理系讲师 John Hughes 讨论分离纯化内源性阿片样物质: 用灵敏的检测方式、用拮抗剂保证特异性(Kosterlitz, 1979)。

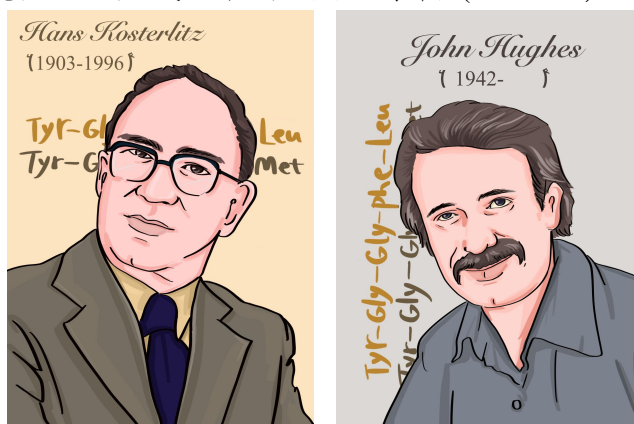


图 12-10 Kosterlitz 和 Hughes

Hughes 和 Kosterlitz 没有用放射性同位素的受体结合实验, 而是用传统的生物检定(bioassays): 刺激豚鼠神经引起的回肠收缩可以被吗啡所抑制 (Trendelenburg, 1917; Schaumann, 1955; Kosterlitz and Robinson, 1955), 抑制刺激神经引起的猫的瞬膜平滑肌收缩(Trendelenburg, 1957), 抑制肾上腺素能神经兴奋引起的小鼠输精管收缩(Henderson, Hughes and Kosterlitz, 1972; Hughes, Kosterlitz and Leslie, 1975)。这些作用见效比放射性标记的配体结合实验要更快, Hughes 在兔、豚鼠、大鼠、猪脑检测到有吗啡样生物活性的分子量小于 700 道尔顿的分子, 其作用被纳洛酮等三种阿片受体拮抗剂所抑制, 可以被多肽水解酶所降解(Hughes, 1975)。

瑞典 Uppsala 大学的 Terenius 和 Wahlström 用他们 1973 年建立的氘标双氢吗啡与大鼠脑突触细胞膜结合实验检测, 发现脑内有分子量在 1000 到 1200 道尔顿的肽链物质可以竞争氘标双氢吗啡结合脑匀浆(Terenius and Wahlström, 1975)。

1975年5月24日,三个课题组同时在同期《生命科学》杂志上发表4篇文章,报道他们纯化内源性阿片样物质的进展。Hughes等从猪脑纯化到一个分子量在1000至1200道尔顿的多肽,在小鼠输精管上具有吗啡样的活性,其活性可以被阿片受体拮抗剂所阻断,而且依赖拮抗剂的立体异构。他们将之命名为脑啡肽(enkephalin),其分布并不限于中枢神经系统,而与阿片受体分布相关,所有也应该与吗啡一样具有镇痛和其他中枢神经系统作用之外的作用(Hughes *et al.*, 1975)。用竞争³H纳洛酮和³H双氢吗啡结合脑匀浆为检测方法, Pasternak、Goodman和Snyder从大鼠和小牛脑分离到“吗啡样物质”(MLF),其分布与阿片受体高度相关(例如纹状体的阿片受体最多,MLF也最多),存在于突触体亚细胞制备中,可以被多肽酶降解,分子量约1000道尔顿(Pasternak, Goodman and Snyder, 1975)。Goldstein实验室从猪的垂体分离到具有阿片活性的物质,在豚鼠肠道肌肉和小鼠输精管有阿片样活性,也能够竞争性抑制³H etorphine与脑组织的结合,其作用可以被立体异构特异的阿片受体拮抗剂所阻断(Teschemacher *et al.*, 1975)。因为移植垂体含多种生物活性肽类分子,他们进一步检测已知多肽是否有吗啡样活性,ACTH的粗提物有活性,但合成的没有活性,其他多肽也没有吗啡样活性,他们进一步分析认为ACTH的粗提物和垂体含另外一个肽类分子有吗啡样活性,分子量1750道尔顿(Cox *et al.*, 1975)。

1975年12月12日, Terenius报道他分析已知肽类分子时,发现促肾上腺皮质激素(ACTH)的1-28和4-10肽段可以竞争性抑制氘标双氢吗啡结合突触细胞膜(Terenius, 1975)。

1975年12月18日, Hughes和Kosterlitz等报道他们分离纯化到的脑啡肽的氨基酸序列,甲硫氨酸脑啡肽(met-enkephalin)为Tyr-Gly-Gly-Phe-Met、亮氨酸脑啡肽(leu-enkephalin)为Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu。在小鼠输精管的生物检定,两者都具有类似吗啡的作用(Hughes *et al.*, 1975)。美国的Snyder实验室在1976年7月报道他们用纳洛酮结合竞争的方法,从牛脑也纯化到同样这两个脑啡肽(Simantov and Snyder, 1976)。

1976年,三个课题组报道他们分离纯化到内啡肽(β -endorphin)(Guillemin, Ling and Burgus, 1976; Bradbury *et al.*, 1976; Li and Chung, 1976; Li *et al.*, 1976),是李卓皓1965年从垂体分离多肽的一部分(Li *et al.*, 1965)。

Goldstein于1975年发现的活性(Cox *et al.*, 1975),经过几年的努力,终于1979年分离纯化到一个13肽,他命名为强啡肽(dynorphin),因为在豚鼠回肠纵肌的活性为脑啡肽的700倍(Goldstein *et al.*, 1979)。

日本京都大学的沼正作(Shosaku Numa, 1929-1992)通过克隆和分析cDNA序列,推出内啡肽、脑啡肽、强啡肽的前体蛋白质序列(Nakanishi *et al.*, 1979; Noda *et al.*, 1982; Kakidani *et al.*, 1982)。他们都具有氨基端的信号肽(亦可称pre区),可以分泌,后接对加工需要的pro区,后面再是成熟的部分,而其中含成对出现的碱性氨基酸(K或R),为特定蛋白酶水解,从而产生小肽。例如:ACTH前体可以产生一个 β 内啡肽(Nakanishi *et al.*, 1979),脑啡肽前体可以产生6个甲硫氨酸脑啡肽、一个亮氨酸脑啡肽(Noda *et al.*, 1982),强啡肽前体可以产生一个强啡肽、3个亮氨酸脑啡肽和一个 β 新内啡肽(Kakidani *et al.*, 1982)。

12.12 结语

化学与生物学有多种、多层面的交叉。

抗菌药物极大改善了人类健康。经济发展带来的整体进步、疫苗、和抗生素可能是二十世纪人类寿命显著提高的三个最主要原因。厄立希参与了其中两方面的工作,抗体和抗菌药物,特别是在抗菌药物发明方面有开创性研究。

厄立希之前的科学家认识到药物分子需要直接结合其作用的对象(如抗菌药物需要结合病原菌),厄立希研究染料对病原菌的作用,其他人先发现砷剂的作用。厄立希确定有效砷剂的分子结构式,通过改造它获得衍生化合物,得到作用更强、副作用更小的药物。青霉素的特异性远高于砷剂,更符合所谓魔弹的描述。青霉素可以治疗一批当时常见的病原菌感染,是人类的福音。其后链霉素(Schatz, Elizabeth and Waksman, 1944)、氯霉素(Ehrlich *et al.*, 1947)、四环素(Duggar, 1948; Finlay *et al.*, 1950; Stephens *et al.*, 1952; Conover *et al.*, 1953)、红霉素(McGuire *et al.*, 1952)、万古霉素(McCormick *et al.*, 1956)、庆大霉素(Weinstein *et al.*, 1963)等等如雨后春笋不断被发现,各有特色,控制了很多感染性疾病,特别是细菌和真菌感染。

虽然今天有更多的寻找药物的方法,但二十世纪初所用的药物筛选方法仍然沿用至今,为合理药物设计的重要方法之一。生物学研究的一个应用是产生新的药物,治疗人类疾病。厄立希的工作开创了药物筛选的一个模式,百年来屡战屡胜、经久不衰。

近三十年,国际化学生物学界一般以1991年的文献作为化学生物学的代表作,但我们可以追溯到更早。化学生物学最佳例子是吗啡。因为对吗啡的研究,发现了内源性镇痛的分子和神经机理。

内啡肽是神经活性多肽的一种。第一个神经肽是P物质,它于1931年为 von Euler 和 Gaddum 发现(Euler and Gaddum, 1931),到1971年其氨基酸序列为 Leeman 实验室所确定(Chang and Leeman, 1970, 1971)。神经肽还有催产素(oxytocin, OXT)和抗利尿激素(arginine vasopressin, AVP),血管活性肠肽(VIP),神经肽Y(NPY)等。在中枢神经系统内,九肽OXT和AVP对社会行为与认知很重要,而它们在外周的作用还有其他作用。五十多个神经肽通过其受体在体内发挥广泛的作用。

并非外源化学分子对人体有作用就一定对应人体内源配体。化学分子可以作用于其他靶点,并不一定这些靶点都有类似药物的内源性物质。可以利用作用于受体的外源药物来预计内源配体。进一步找到内源性物质推动理解生物学机理,但不一定是一蹴而就。发现内源性阿片样物质,对痛觉理解很重要,但我们迄今对痛觉理解还有限,我们更不能分开吗啡的镇痛和成瘾作用。生物学对研究者的吸引力之一在于难以穷尽,激发研究者不断努力。

注1: Meyer 指导和影响过四位诺奖得主:1934 的 George Hoyt Whipple (1878-1976), 1936 的 Otto Loewi (1873-1961), 1938 的 Corneille Heymans (1892-1968) 和 1947 的 Carl Ferdinand Cori (1896-1984)。

注2: Ehrlich 的老师 Adolf von Baeyer 获 1905 年诺贝尔化学奖、Robert Koch 获 1905 年诺贝尔生理或医学奖。厄立希因免疫学的贡献于 1908 年获得诺贝尔医学奖。

注3: Alphonse Laveran 因为发现疟原虫而获 1905 年诺贝尔生理或医学奖。

注4: 亚甲蓝的研究,在厄立希的学生 Wilhelm Röhl (1881-1929)继续推动下, Bayer 药厂设计了其更多衍生物,希望找抗疟新药。Bayer 在 1931 年找到 quinacrine, 抗疟有效。Bayer 的 Hans Andersag (1902-1955)于 1934 年合成了他称为 Resochin 的药物,但当时检验其作用的反馈是有抗疟作用,但毒性更大。经过转辗反复,美军在第二次世界大战期间了解到这一药物,其抗疟作用更好、而副作用更小。1946 年美国推出它,按霍普金斯大学药理系主任 Elie Kennerly Marshall (1889-1966)命名为氯喹。

注5: Gerhard Domagk 获 1939 年诺贝尔生理或医学奖。

注6: Fleming、Chain 和 Florey 获 1945 年诺贝尔生理或医学奖。

注7: 阿司匹林作用的机理为英国科学家于 1971 年所发现,抑制前列腺素合成酶(Vane, 1971; Smith and Willis, 1971)。体内有多种前列腺素,分别起发挥不同作用。外周前列腺素的作用包括刺激痛觉神经末梢,也包括炎症反应。前列腺素在中枢的作用包括影响体温。

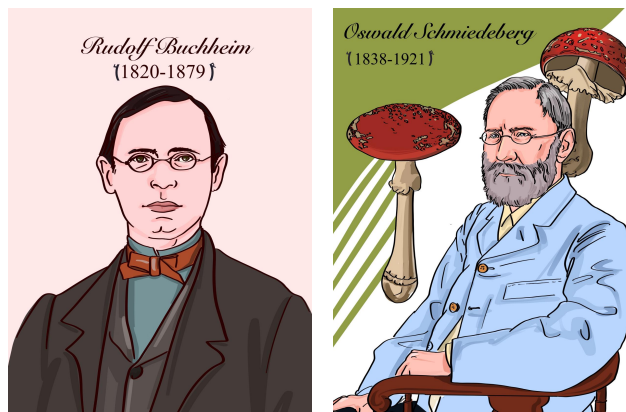


图 12-11 Buchheim 和 Schmiedeberg

注 8：德国化学家 Friedrich Gren (1760-1798) 于 1791 年提出药理学(materia medica) 和药理学(pharmacology)的区别:描述和收集药物为药理学，研究药物作用的科学为药理学。法兰西学院生理学家 François Magendie (1783-1855)从 1831 年起先在动物做药物实验，从动物得到能够预计效果之后再在人身上做试验，以生理学途径建立了实验药理学。他的学生 Claude Bernard (1813-1878)对美洲筒箭毒作用和一氧化碳结合血红蛋白的研究也同样从生理途径研究药理学。这样不仅研究药物作用机理，也推动生理学原理研究。德国科学家 Rudolf Buchheim (1820-1879)在药理学的基础上，建立了实验室，1865 年正式命名为药理学研究所，成为世界上第一个独立的药理学研究所，他培养了九十多个学生(Habermann, 1974; Jansone *et al.*, 2016)。Buchheim 的学生 Oswald Schmiedeberg (1838-1921)培养了来自二十多个国家一百二十多位学生，让药理学传遍世界。他的美国学生 John Jacob Abel (1857-1938)留学德国 7 年，1891 年成为美国第一位药理学教授、1893 年成为美国第一位药理系主任，创办了《生物化学杂志》(JBC)和《药理学与实验治疗学杂志》(JPET)。Schmiedeberg 的另一学生 Hans Horst Meyer (1853-1939)最著名的工作是提出全身麻醉药的药效与其脂溶性相关，可能是因为全麻药融在细胞脂膜而干扰神经细胞的功能。

注 9：1955 年，Goldstein 创办斯坦福大学医学院药理系，1965 年创办 *Molecular Pharmacology* 杂志。

参考文献

- Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA and Florey HW (1941) Further observations on penicillin. *Lancet* 238:177-189.
- Adams JE (1976) Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human. *Pain* 2:161-166.
- Akil H, Maycr DJ and Liebeskind JC (1976) Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 191:961-962.
- Balagura S and Ralph T (1973) The analgesic effect of electrical stimulation of the diencephalon and mesencephalon. *Brain Research* 60:369-381.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G and Julius D (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139:267-284.
- Béchamp A (1863) De l'action de la chaleur sur l'arséniate d'aniline et de la formation d'un anilide de

- l'acide arénique. *Comptes rendus Academie des Sciences* 56:1172-1175.
- Beckett AH (1952) Analgesics-a general survey. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 4:425-447.
- Beckett AH and Casy AF (1954) Synthetic analgesics: stereochemical considerations. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 6:986-1001.
- Beckett AH, Casy AF and Harper (1956) Analgesics and their antagonists: some steric and chemical considerations: Part III. The influence of the basic group on the biological response. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 8:874-884.
- Bentley KW and Cardwell HME (1955) The morphine-Thebaine group of alkaloids. Part V. The absolute stereochemistry of the morphine, benzylisoquinoline, aporphine, and tetrahydroberberine alkaloids. *Journal of Chemical Society* 3252-3260.
- Blakemore PR and White JD (2002) Morphine, the Proteus of organic molecules. *Chemical Communications* 83:1159-1168.
- Bosch F and Rosich (2008) The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel prize. *Pharmacology* 82:171-179.
- Bradbury AF, Smyth DG, Snell CR, Birdsall NJM and Hulme EC (1976) C fragment of lipotropin has a high affinity for brain opiate receptors. *Nature* 260:793-795.
- Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J and Sanders AG (1940) Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet* 239:226-228.
- Chang MM and Leeman SE (1970) Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. *Journal of Biological Chemistry* 245:4784-4790.
- Chang MM, Leeman SE and Niall HD (1971) Amino-acid sequence of substance P. *Nature New Biology* 232:86-87.
- Chou CH and Hsu B (1959) The analgesic action of and the tolerance to morphine give intracerebrally in mice. *Acta Physiologica Sinica* 23:37-44.
- Chou TQ (赵承瑕), Fu FY (傅丰永), Kao YS (高怡生) (1948): Antimalarial constituents of the Chinese drug Chang Shan, *Dichroa febrifuga* Lour. *Journal of the American Chemical Society* 70:1765-1767.
- Conover LH, Moreland WT, English AR, Stephens CR and Pilgrim FJ (1953) Terramycin. XI. Tetracycline. *Journal of the American Chemical Society* 75:4622-4623.
- Corbett AD, Paterson SJ, McKnight AT, Magnan J and Kosterlitz HW (1982) Dynorphin and dynorphin are ligands for the kappa-subtype of opiate receptor. *Nature* 299:79-81.
- Cox BM, Opheim KE, Teschemacher H and Goldstein A (1975) A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine. 2. Purification and properties. *Life Sciences* 16:1777-1782.
- Crum-Brown A and Fraser TR (1868) On the connection between chemical constitution and physiological action; Part I.-on the physiological action of the salts of the ammonium bases derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. *Journal of Anatomy and Physiology* 25:224-242.
- Crum-Brown A and Fraser TR (1869) On the connection between chemical constitution and physiological action; Part II.-on the physiological action of the ammonium bases derived from atropia and conia. *Journal of Anatomy and Physiology* 25:693-739.
- Dale HH (1960) Introduction. Collected Work of Paul Ehrlich, edited by Himmelweit F, Marquardt M and Dale H. Volume III, Chemotherapie. Pergamon Press, London.
- Derosne CL (1803) Mémoires sur l'opium. *Annales de chimie* 45:257-285.

- Domagk G (1935) Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 61:250-253.
- Dreser H (1899) Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure) *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 76:306-318.
- Drews J (2004) Paul Ehrlich: magister mundi. *Nature Reviews Drug Discovery* 3:797-801.
- Duggar BM (1948) Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences* 51:117-181.
- Eckmann M-L (1959) Die Doktorarbeit Paul Ehrlichs und ihre Bedeutung für die Geschichte der histologischen Färbung, Dissertation, University of Hamburg.
- Ehrlich P (1877) Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbung und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. *Archiv für mikroskopische Anatomie* 13:263-277.
- Ehrlich P (1878) Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Thesis, Leipzig University. (Contributions to the Theory and Practice of Histological Staining, pp. 65-98, Collected Work of Paul Ehrlich, edited by F Himmelweit. Volume 1, Histologie, Biochemie und Pathologie. Pergamon Press, London, 1956).
- Ehrlich P (1881) Über das Methylenblau und seine klinisch-bakterioskopische Verwertung. *Zeitschrift für klinische Medizin* 2:710-713 (in Ehrlich P (1956) Collected Papers of Paul Ehrlich, pp. 287-289, edited by F Himmelweit. Volume I, Histologie, Biochemie und Pathologie. Pergamon Press, London).
- Ehrlich P (1885) Zur biologischen Verwertung des Methylenblau. *Centralblatt für die medicinen Wissenschaften* 23:113-117 (in Ehrlich P (1956) Collected Papers of Paul Ehrlich, pp. 497-499, edited by F Himmelweit. Volume I, Histologie, Biochemie und Pathologie. Pergamon Press, London).
- Ehrlich P (1898) Über die Beziehungen von chemische Constitution, Vertheilung und pharmakologischer Wirkung, lecture to Verein für innere Medicin, Berlin 12 December 1898, reported in *Münchener medizinische Wochenschrift* 45:1654-1655, published in full in *Internationale Beiträge zur innere Medicin: Ernst von Leyden zur Feier seines 70-jährigen Geburtstages, am 20 April 1902, gewidmet von seinen Freunden und seinen Schülern* (Berlin: Hirschwald) Volume 1, pp. 645-679, translated into English by Bolduan C in 1906, also in Ehrlich P (1956) Collected Papers of Paul Ehrlich, edited by F Himmelweit. Volume I, Histologie, Biochemie und Pathologie. Pergamon Press, London.
- Ehrlich P (1901) Die Seitenkettentheorie und ihre Gegner. *Münchener medizinische Wochenschrift* 18:2123-2124.
- Ehrlich P (1906) Address delivered by Paul Ehrlich at the dedication of the Georg-Speyer-Haus. in Ehrlich P (1960) Collected Papers of Paul Ehrlich, pp. 53-63 edited by Himmelweit F, Marquardt M and Dale H. Volume III, Chemotherapie. Pergamon Press, London.
- Ehrlich P (1907) Chemotherapeutic studies on Trypanosomes. The Third Harben Lectures. *Journal of the Royal Institute of Public Health* 15:449-456 (in Ehrlich P (1960) Collected Papers of Paul Ehrlich, pp. 130-134 edited by Himmelweit F, Marquardt M and Dale H. Volume III, Chemotherapie. Pergamon Press, London).
- Ehrlich P (1910) Closing notes to the experimental chemotherapy of spirilloses. From Ehrlich P and Hata S, Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. In Ehrlich P (1960) Collected Papers of

- Paul Ehrlich, pp. 282-309 edited by Himmelweit F, Marquardt M and Dale H. Volume III, Chemotherapie. Pergamon Press, London.
- Ehrlich P (1912) Über Laboratoriumsversuche und klinische Erprobung von Heilstoffen. *Chemiker Zeitung* 36:637-638.
- Ehrlich P (1913) Chemotherapeutics: science, principles, methods and results. *Lancet* ii:445-451 (Chemotherapie. *Proceedings of the 17th Congress of Medicine* 505-518).
- Ehrlich P (1956) Collected Work of Paul Ehrlich, edited by F Himmelweit. Volume I, Histologie, Biochemie und Pathologie. Pergamon Press, London.
- Ehrlich P (1959) Collected Work of Paul Ehrlich, edited by F Himmelweit. Volume II. Immunology and Cancer Research. Pergamon Press, London.
- Ehrlich P (1960) Collected Work of Paul Ehrlich, edited by F Himmelweit. Volume III. Chemotherapie. Pergamon Press, London.
- Ehrlich P and Hata S (1910) Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen (Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Frambösie), Springer, Berlin.
- Ehrlich P and Leppmann A (1890). Über schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 16:493-494 (in Ehrlich P (1956) Collected Papers of Paul Ehrlich, pp. 555-558, edited by F Himmelweit. Volume I, Histologie, Biochemie und Pathologie. Pergamon Press, London).
- Ehrlich P and Shiga K (1904) Farbentherapeutisch Versuche bei Trypanosomenerkrankung. *Berliner klinische Wochenschrift* 41:329-362.
- Ehrlich P and Bertheim (1907) Über *p*-Aminophenylarsinsäure. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 40:3292-3297.
- Ehrlich J, Bartz QR, Smith RM, Joslyn DA and Burkholder PR (1947) Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete. *Science* 106:417.
- Euler USv and Gaddum JH (1931) An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *Journal of Physiology* 72:74-87.
- Finlay AC, Hobby GL, P'an SY, Regna PP, Routien JB, Seeley DB, Shull GM, Sobin BA, Solomons IA, Vinson JW and Kane JH (1950) Terramycin, a new antibiotic. *Science* 111:85.
- Fleming A (1929) On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology* 10:226-236.
- Fontana F (1824) La salicina, principio medicamentoso del salice bianco (*Salix alba*. o base vegetale salificabile). *Giornale di Farmacia-Chimica e Scienze Accessorie o sia Raccolta delle scoperte, ritrovati e miglioramenti fatti in Farmacia ed in Chimica* 1:644-648.
- Gates M and Tschudi G (1952) The synthesis of morphine. *Journal of the American Chemical Society* 74:1109-1110.
- Gates M and Tschudi G (1956) The synthesis of morphine. *Journal of the American Chemical Society* 78:1380-1393.
- Gensini GF, Conti AA and Lippi D (2007) The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *Journal of Infection* 54:221-224.
- Gerhardt CF (1853) Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 87:149-179.
- Goldstein A, Lowney LI and Pal BK (1971) Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences USA* 68:1742-1747.
- Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M and Hood L (1979) Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 76:6666-6670.
- Goldstein A, Fischli W, Lowney LI, Hunkapiller M and Hood L (1981) Porcine pituitary dynorphin: complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 78:7219-23.
- Goodman SJ and Holcombe V (1976) Selective and prolonged analgesia in monkey resulting from brain stimulation. In: *Advances in Pain Research and Therapy*, edited by Bonica JJ and Albe-Fessard D, New York: Raven, 1:495-502.
- Gram HC (1884) Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparaten. *Fortschritte der Medizin* 2:185-189. English translation in Brock TD (1999) Milestones in Microbiology 1546-1940 (2nd ed). pp. 215-218, ASM Press.
- Guillemin R, Ling N and Burgus R (1976) Endorphines, peptides, d'origine hypothalamique et neurohypophysaire à activité morphinomimétique. Isolement et structure moléculaire de l'a-endorphine. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences Paris* 282:783-785.
- Gulland JM and Robinson R (1923) The morphine group. Part I. A discussion of the constitutional problem. *Journal of Chemical Society* 123:980-998.
- Gulland JM and Robinson R (1925) Constitution of codeine and thebaine. *Memoirs and Proceedings of the Literary and Philosophical Society of Manchester* 69:79-86.
- Guttmann P and Ehrlich P (1891) Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. *Berliner klinische Wochenschrift* 28:953-956 (in Ehrlich P (1960) Collected Papers of Paul Ehrlich, pp. 15-20 edited by Himmelweit F, Marquardt M and Dale H. Volume III, Chemotherapie. Pergamon Press, London).
- Guzman F, Braun C, Lim RK, Potter GD and Rodgers DW (1964) Narcotic and non-narcotic analgesics which block visceral pain evoked by intra-arterial injection of bradykinin and other analgesic agents. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 149:571-588.
- Habermann ER (1974) Rudolf Buchheim and the beginning of pharmacology as a science. *Annual Review of Pharmacology* 14:1-9.
- Hayes RL, Price DD, Ruda M and Dubner R (1979) Suppression of nociceptive responses in the primate by electrical stimulation of the brain or morphine administration: Behavioral and electrophysiological comparisons. *Brain Res* 167:417-421.
- Henderson G, Hughes J and Kosterlitz HW (1972) A new example of a morphine-sensitive neuro-effector junction: adrenergic transmission in the mouse vas deferens. *British Journal of Pharmacology* 46:764-766.
- Holmes HL (1952) The morphine alkaloids. I. The Alkaloids: Chemistry and Physiology 2:1-159 Vol III, Chapter 8, Part 1. Academic Press, London.
- Holmes HL and Stork G (1952) The morphine alkaloids. In: Manske RHF, Holmes HL (eds) The alkaloids, Vol III, Chapter 8, Part 2. Academic Press, London.
- Hosobuchi Y, Adams JE and Linchitz R (1977) Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 197:183-186.
- Hughes J (1975) Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Research* 88:295-308.

- Hughes J, Smith T, Morgan B and Fothergill L (1975) Purification and properties of enkephalin-the possible endogenous ligand for the morphine receptor. *Life Sciences* 16:1753-1758.
- Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA and Morris HR (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258:577-580.
- Hughes J, Kosterlitz HW and Leslie FM (1975) Effect of morphine on adrenergic transmission in the mouse vas deferens. Assessment of agonist and antagonist potencies of narcotic analgesics. *British Journal of Pharmacology* 53:371-381.
- Jang CS 张昌绍 and Chou TC 周廷冲 (1943). 国产抗疟药常山之研究 *中华医学杂志 National Medical Journal of China* 29:137-142.
- Jang CS (张昌绍), Fu, FY (傅丰永), Wang CY (王进英), Huang KC (黄琪章), Lu G and Chou TC (周廷冲) (1946) Ch'ang shan, a Chinese antimalarial herb. *Science* 103:59.
- Jang CS (张昌绍), Fu FY (傅丰永), Huang KC (黄琪章) and Wang CY (王进英) (1948) Pharmacology of *ch'ang shan* (*Dichroa febrifuga*), a Chinese antimalarial herb. *Nature* 161:400-401.
- Jansone B, Kuum M and Maciulaitis R (2016) Pharmacology in Estonia, Latvia and Lithuania: from historical roots to nowadays achievements. *Pharmacological Research* 113:723-730.
- Jolliffe DM (1993) A history of the use of arsenicals in man. *Journal of the Royal Society of Medicine* 86:287-289.
- Jones J (1700) The mysteries of opium reveal'd. Richard Smith, Angel and Bible, London.
- Kakidani H, Furutani Y, Takahashi H, Noda M, Morimoto Y, Hirose T, Asai M, Inayama S, Nakanishi S and Numa S (1982) Cloning and sequence analysis of cDNA for porcine β -neo-endorphin/dynorphin precursor. *Nature* 298:245-249.
- Kaufmann SHE (2008) Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 7:373.
- Kosterlitz HW (1979) The best laid schemes o' mice an' men gang aft agley. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 19:1-12.
- Kosterlitz HW and Robinson JA (1955) Mechanism of the contraction of the longitudinal muscle of the isolated guinea-pig ileum, caused by raising the pressure in the lumen. *Journal of Physiology* 129:18-19P.
- Kosterlitz HW and Wallis DI (1966) The effects of hexamethonium and morphine on transmission in the superior cervical ganglion of the rabbit. *British Journal of Pharmacology* 26:334-344.
- Kosterlitz HW and Waterfield AA (1975) In vitro models in the study of structure-activity relationships of narcotic analgesics. *Annual Review of Pharmacology* 15:29-47.
- Kosterlitz HW and Watt AJ (1968) Kinetic parameters of narcotic agonists and antagonists, with particular reference to N-allylnoroxymorphone (naloxone). *British Journal of Pharmacology and Chemotherapeutics* 33:266-276.
- Kristiansen JE (1989) Dyes, antipsychotic drugs, and antimicrobial activity. Fragments of a development, with special reference to the influence of Paul Ehrlich. *Danish Medical Bulletin* 36:178-185.
- Laurent A (1847) Sur la composition des alcalis organiques et de quelques combinaisons azotées. *Annales de Chimie et de Physique* 19:359-377.
- Leroux L (1830) Découvert de la salicine. *J de Chimie Médicale* 6:341.
- Lewis VA and Gebhart G F (1977) Evaluation of the periaqueductal central gray (PAG) as a

- morphine-specific locus of action and examination of morphine-induced and stimulation-produced analgesia at coincident PAG loci. *Brain Research* 124:283-303.
- Li CH, Barnafi L, Chrétien M and Chung D (1965) Isolation and amino-acid sequence of κ -LPH from sheep pituitary glands. *Nature* 208:1093-1094.
- Li CH and Chung D (1976) Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 73:1145-1148.
- Li CH, Lemaire S, Yamashiro D and Doneen BA (1976) The synthesis and opiate activity of κ -endorphin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 71:19-25.
- Liebeskind JC, Guilbaud G, Besson JM and Oliveras J-L (1973) Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. *Brain Research* 50:441-446.
- Lim RK (1968) Neuropharmacology of pain and analgesia. In Lim RKS, Armstrong D and Pardo EG (eds): *Pharmacology of Pain*, p169-217. Oxford: Pergamon Press.
- Lim RK (1970) Pain. *Annual Review of Physiology* 32:269-88.
- Lim RK, Guzman F, Rodgers DW, Goto K, Braun C, Dickerson GD and Engle RJ (1964) Site of action of narcotic and non-narcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 152:25-58.
- Lind J (1753) *A Treatise of the Scurvy in Three Parts. Containing an Inquiry into the Nature, Causes and Cure of that Disease, together with a Critical and Chronological View of what has been published on the subject.* Sands, Murray and Cochran, Edinburgh.
- Lloyd NC, Morgan H, Nicholson BK and Ronimus RS (2005) The composition of Ehrlich's salvarsan: resolution of a century-old debate. *Angewandte Chemie International Edition* 44:941-944.
- Lockett MF and Davis MM (1958) The analgesic action of normorphine administered intracisternally to mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 10:80-85.
- Lord JA, Waterfield AA, Hughes J and Kosterlitz HW (1977) Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 267:495-499.
- Mackay M and Hodgkin DC (1955) A crystallographic examination of the structure of morphine. *Journal of Chemical Society* 3261-3267.
- MacLagan T (1876) The treatment of rheumatism by salicin and salicylic acid. *Lancet* 107:342-343, 107:383-384; 108:601-604.
- Masserman JH (1939) Effects of morphine sulphate on hypothalamus of the cat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 42:315-317.
- Mayer DJ, Wolfle TL, Akil H, Carder B and Liebeskind JC (1971) Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science* 174:1351-1354.
- Mayer DJ and Price DD (1976) Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* 2:379-404.
- McCormick MH, Stark WM, Pittenger GE, Pittenger RC and McGuire JM (1956) Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties. *Antibiotics Annual* 1955-1956 3:606-611.
- McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC, Boaz HE, Flynn EH, Powell HM, and Smith JW (1952) Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiotics and Chemotherapy (Northfield, Illinois)* 2:281-283.
- Michaelis L (1919) *Naturwissenschaften* 7:165.
- Miller RJ and Tran PB (2000) More mysteries of opium reveal'd: 300 hundred years of opiates. *Trends in Pharmacological Sciences* 21:299-304.
- Miller RJ and Tran PB (2000) More mysteries of opium reveal'd: 300 hundred years of opiates.

- Trends in Pharmacological Sciences* 21:299-304.
- Murray WJ and Miller (1960) Potency differences of morphine-type agents by radiant heat and “cramping” analgesic assays providing evidence for a potentiating substance from the posterior pituitary substance from the posterior pituitary gland. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 128:380-383.
- Muscholl E (1995) The evolution of experimental pharmacology as a biological science: the pioneering work of Buchheim and Schmiedeberg. *British Journal of Pharmacology* 116:2155-2159.
- Nakanishi S, Inoue A, Kita T, Nakamura M, Chang AC, Cohen SN and Numa S (1979) Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin- β -lipotropin precursor. *Nature* 278:423-427.
- Noda M, Furutani Y, Takahashi H, Toyosato M, Hirose T, Inayama S, Nakanishi S and Numa S (1982) Cloning and sequence analysis of cDNA for bovine adrenal preproenkephalin. *Nature* 295:202-206.
- Oliveras JL, Woda A, Guilbaud Z and Besson JM (1973) Inhibition of the jaw opening reflex by electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the awake, unrestrained cat. *Brain Research* 72:328-331.
- Pasternak GW, Goodman R and Snyder SH (1975) An endogenous morphine-like factor in mammalian brain. *Life Sciences* 16:1765-1769.
- Pelletier and Caventou (1818) Note sur un nouvel alcali. *Annales de Chimie et de Physique* 8:323-324.
- Pelletier and Caventou (1819) Mémoire sur un nouvel alcali végétal (la strychnine) trouvé dans la fève Saint-Ignace, la noix vomique, etc.. *Annales de Chimie et de Physique* 10:142-176.
- Perl ER (2007) Ideas about pain, a historical view. *Nature Reviews Neuroscience* 8:71-80.
- Pert CB and Snyder SH (1973) Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 179:1011-1014.
- Qinghaosu Coordinating Research Group (1977). A new sesquiterpene lactone-qinghaosu. *Chin Sci Bull* 1977(3):142.
- Piria R (1838) Sur la composition de la salicine et quelques-unes de ses réactions. *Comptes Rendues de l'Academie des Sciences, Paris* 6:338.
- Reil JC (1799) Beitrag zur den Prinzipien für jede künftige Pharmakologie (Contribution to the Principles of a Future Pharmacology). *Röschlands Magazin* 3:26-64.
- Reynolds DV (1969) Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164:444-445.
- Richardson DE and Akil H (1973) Acute relief of intractable pain by brain stimulation in human patients. Annual Meeting of the American Association of Neurosurgery.
- Richardson DE and Akil H (1977) Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *Journal of Neurosurgery* 47:178-183.
- Richardson DE and Akil H (1977) Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2: chronic self-stimulation of periventricular gray matter. *Journal of Neurosurgery* 47:184-194.
- Richardson DE and Akil H (1977) Long term results of periventricular gray self-stimulation. *Journal of Neurosurgery* 47:199-202.
- Riethmiller S (2005) From Atoxyl to Salvarsan: searching for the magic bullet. *Chemotherapy* 51:234-242.
- Rigatelli B (1824) Sostituto indigeno del solfato di chinina. *Biblioteca Italiana o sia Giornale di*

- Letteratura, Scienze ed Arti* 33:267-27.
- Rubin RP (2007) A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacological Reviews* 59:289-359.
- Schatz A, Elizabeth B and Waksman SA (1944) Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Experimental Biology and Medicine* 55:66-69.
- Schaudinn FR and Hoffmann E (1905) Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. *Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamtes (Berlin)* 22:527-534.
- Schaumann W (1955) The paralysing action of morphine on the guinea-pig ileum. *British Journal of Pharmacology* 10:456-461.
- Schiff PB, Fant J and Horwitz (1979) Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 277:665-667.
- Séguine A (1814) Premier Mémoire sur l'Opium. *Annales de chimie* 92:224-247. 13:229-243.
- Sertürner FW (1806) Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure), nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die dahingehörigen Bemerkungen. *Trommsdorff's Journal der Pharmazie für Aerzte, Apotheker und Chemisten* 14:47-93.
- Sertürner FW (1817) Über das Morphium, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums. *Gilbert's Annalen der Physik* 55:56-89.
- Sertürner FW (1817) Analyse de l'opium: De la morphine et de l'acide méconique, considérés comme parties essentielles de l'opium. *Annales de Chimie et de Physique* 5:21-42.
- Silverstein AM (2002) Paul Ehrlich's receptor immunology: the magnificent obsession. San Diego, Academic Press.
- Simantov R and Snyder SH (1976) Morphine-like peptides in mammalian brain: isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 73:2515-2519.
- Simon EJ, Hiller JM and Edelman I (1973) Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (³H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 70:1947-1949.
- Smith JH and Willis AL (1971) Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature* 231:235-237.
- Soper WY (1976) Effects of analgesic midbrain stimulation on reflex withdrawal and thermal escape in the rat. *Journal of Comparative Physiology and Psychology* 90:91-101.
- Stahlschmidt (1859) Beiträge zur Kenntniss des Strychnins und des Brucins. *Poggendorff's Annalen der Physik und Chemie* 108:513-547.
- Stein C (2016) Opioid receptors. *Annual Review of Medicine* 67:433-451.

- Stephens CR, Conover LH, Hochstein FA, Regna PP, Pilgrim FJ, Brunings KJ and Woodward RB (1952) Terramycin. VIII. Structure of aureomycin and terramycin. *Journal of the American Chemical Society* 74:4976-4977.
- Stone E (1763) An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. In a letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edward Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 53:195-200.
- Terenius L (1973a) Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 32:317-320.
- Terenius L (1973b) Characteristics of the “receptor” for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 33:377-384.
- Terenius L (1975) Effect of peptides on dihydromorphine binding to the opiate receptor. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 27:450-452.
- Terenius L (1978) Endogenous peptides and analgesia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 18:189-204.
- Terenius L and Wahlström A (1975) Search for an endogenous ligand for the opiate receptor. *Acta Physiologica Scandinavia* 94:74-81.
- Teschemacher H, Opheim KE, Cox BM and Goldstein A (1975) A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine. 1. Isolation. *Life Sci* 16:1771-1776.
- Thomas HW and Breinl A (1905) Report on trypanosomes, trypanosomiasis and sleeping sickness. *Memoirs of the Liverpool School of Tropical Medicine* 16:1-95.
- Trendelenburg P (1917) Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 81:55-129.
- Trendelenburg U (1957) The action of morphine on the superior cervical ganglion and on the nictitating membrane. *British Journal of Pharmacology* 12:79-85.
- Tsou K and Jang CS (邹冈, 张昌绍) (1962) 脑室内或脑组织内微量注射吗啡的镇痛效应. *生理学报* 25:119-128.
- Tsou K and Jang CS (1964) Studies on the site of analgesic action of morphine by intracerebral microinjection. *Scientia Sinica* 8:1099-1109.
- Vane JR (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 231:232-235.
- Wani MC, Tayloer HL, Wall ME, Coggon P and McPhail AT (1971) Plant antitumor agents. VI, The isolation and structure raxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society* 93:2325-2327.

- Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH, Rosselet JP, Marquez JA, Coniglio CT, Charney W, Herzog HL and Black J (1963) Gentamicin, a new antibiotic complex from micromonospora. *Journal of Medicinal Chemistry* 6:463-464.
- Wikler A (1950) Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacological Reviews* 2:435-506.
- Williams KJ (2009) The introduction of “chemotherapy” using arsphenamine-the first magic bullet. *Journal of the Royal Society of Medicine* 102:343-348.
- Winau F, Westphal O and Winau R (2004) Paul Ehrlich-in search of the magic bullet. *Microbes Infection* 6:786-789.
- Wright AD (1968) The history of opium. *Medical Biology* 18:62-70.
- Zhang TD, Zhang PF, Wang SR, and Han TY (1973). Preliminary clinical observations of 6 cases of leukemia treated by “Ailin solution”. *Medicine and Pharmacy of Heilongjiang* 1973(3):66-67 (张亭栋,张鹏飞,王守仁,韩太云(1973)“癌灵注射液”治疗6例白血病初步临床观察.黑龙江医药 1973(3):66-67).
- Zhang TD and Rong FX (1979). Treatment of acute granulocytic leukemia by Ailin No.1 and dialectic theory. *Medicine and Pharmacy of Heilongjiang* 1979(4):7-11 (张亭栋和荣福祥(1979).癌灵一号注射液与辩证论治治疗急性粒细胞型白血病.黑龙江医药 1979(4):7-11).

阅读

- Fleming A (1929) On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology* 10:226-236.
- Liu, J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL (1991) Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 66:807-15.
- Rao Y, Li RH and Zhang DQ (2011) Anti-malarial drugs from Chinese herbs: unsung findings in unusual times.
- 饶毅 (2013) 可歌的研究 可泣的人生. *中国科学 生命科学* 43:263-270.
- 饶毅, 黎润红, 张大庆 (2013) 化毒为药: 三氧化二砷对急性早幼粒白血病治疗作用的发现. *中国科学 生命科学* 43:700-707.