诺贝尔奖级的“大创”项目

——胰岛素——一个最有故事的药物的发现

史清文

糖尿病是当前患病率位第五的常见疾病，每年 11 月 14 日糖尿病日

两年的时间能干什么？一个低年级医学生在两年的“大创”实验中能出什么成果？能创造出一个史无前例的奇迹、改变糖尿病治疗的历史？

1920 年 10 月，刚刚在法国参加完第一次世界大战回到加拿大的一个年轻的外科医生 Frederick Grant Banting（1891-1941）在西安大略大学兼职讲授生理学课时读到 Oskar Minkowski（1858-1931，被称为“胰岛素之父”，1902−1925 年曾 6 次获得诺贝尔奖提名）的一篇论文，文中记述如何结扎输送消化液至肠内的胰腺管时引起胰腺退化。这给了 Banting 关键性的启发。1920 年 11 月和 1921 年的春天 Banting 两次拜访了他的母校多伦多大学生理学教授、糖代谢的专家 John James Rickard Macleod (1876-1935)博士，作为这个领域的专家，Macleod 教授起初并不看好这个项目和 Banting 的能力。最终 Banting 还是成功说服 Macleod 教授给他提供实验室和 10 条狗，给他配备了助手，并在实验设计上也提出了一些建议。当时 Macleod 教授实验室有两个刚刚修完生理课和生物化学课的低年级本科实习生 Charles Herbert Best (1899-1978)和 Edward Clark Noble (1900-1978)，两人决定用投硬币的方式来决定谁留下来参加这个暑期的“大创”实验项目，结果 Best 胜出。5 月 17 日开始实验到了 7 月 30 日，Banting 和 Best 从结扎的狗的胰岛中成功地分离出当时被认为是激素的物质，取名"isletin"（岛素）并注射给了患有糖尿病狗，发现 1 个小时内血糖降低了 40%。这年秋天 Macleod 教授从家乡苏格兰度假回来，让 Banting 重复了他们的实验以后，开始全力支持并投入到这项研究。1921 年 11 月 Banting 和 Best 投出了只有他们两人署名的第一篇论文，总结了他们的实验结果，发表在次年 2 月《实验和临床医学杂志》(Journal of Laboratory and Clinical Medicine)上，并在 12 月美国 New Haven 举办的年会上进行了报告交流。为解决 isletin

的来源问题，Banting 想到了利用屠宰场胎牛胰腺来提取 isletin。1922 年 1 月 11 日把他们提取的 isletin 注射的一个患有糖尿病体重只有 65 磅的 14 岁男孩 Leonard Thompson 体内，因为纯度不够，引起了严重的不良反应。在 Macleod 教授实验室访问的阿尔伯特大学（University of Alberta）生物化学家 James Bertram Collip (1892-1965，第一个分离副甲状腺荷尔蒙的科学家)应邀参与 isletin 的纯化工作。12 天以后，经 Collip 纯化的 isletin 再次注射到 Leonard Thompson 后没有引起不良反应并很快血糖恢复正常。真正传奇的是治愈了 Charles Evans Hughes(1862-1948，任纽约市第 36 市长后任美国第 44 任国务卿)的女儿 Elizabeth Hughes Gossett (1907-1981), 11 岁时 Elizabeth 患有幼年型糖尿病（当时青少年糖尿病的死亡率则几乎是 100%），1921 年春天开始接受“饥饿疗法之父”(一种被患者的父母视为“惨无人道”的方法)Frederick Madison Allen (习称 Dr. Diabetes，1879-1964)医生发明的饥饿疗法，到了 1922 年 8 月 22 日到多伦多接受 Banting 的胰岛素治疗前体重只有 45 磅，治疗 5 周后体重增加 10 磅，宣告了“Allen 时代”（胰岛素发现之前的 10 年）的结束。Elizabeth 一生注射了大约 43000 次胰岛素，婚后育有两个女儿和一个儿子。

Charles Herbert Best 和 Clark Noble；

Best 和 Banting

John J. Rickard Macleod

1922 年 5 月 3 日，Macleod 在华盛顿美国医师协会会议上正式发表了论文“The Effects Produced on Diabetes by Extracts of Pancreas” 并首次用了胰岛素“insulin”的名字。礼来制药公司(Eli Lilly Pharmaceutical Company)研发部主管 George Henry Alexander Clowes (1877-1958)立即推动公司介入了胰岛素的合作开发，1922 年秋天礼来制药公司的首席化学家 George B. Walden (1895-1982)用等电沉淀法解决了批量生产的纯度和稳定性问题。1923 年 10 月，礼来推出世界上第一个动物胰岛素并进行大规模生产。第一批生产的胰岛素挽救了患有糖尿病的 George Richards Minot (1885-1950)医生性命，1924 年 Minot 与其助手 William Parry Murphy (1892-1987)开始对恶性贫血病人用进食肝疗法，并因此获得了 1934 年的诺贝尔生理学或医学奖。如果不是及时发现了胰岛素，Minot 可能与诺贝尔奖无缘。

一位 29 岁的外科医生和一位低年级“大创”学生在不到一年的时间里完成了诺贝尔奖级的研究课题，也是让许多世界一流科学家困扰了多年的研究课题，Banting 和 Best 改变了整个糖尿病治疗，挽救了无数人的生命，后来胰岛素的故事被写成文学作品“突破”（Breakthrough: Elizabeth Hughes, the Discovery of Insulin, and the Making of a Medical Miracle）一书并有电视：Glory Enough for All 上演。从此，困扰了人类几千年的糖尿病再也不是那个让人消瘦、一个一旦患上了就坐以待毙的恐怖疾病。Banting 因此登上了 1923 年 8 月 27 日《时代周刊》杂志的封面，编辑认为他应该是当年诺贝尔奖最有力的获选人。

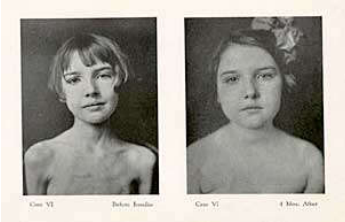
果不出所料，1923 年 Banting 和 Macleod 被授予诺贝尔生理学或医学奖，这是史上颁奖最快的诺贝尔奖，Banting 也成为最年轻的诺贝尔生理学或医学奖得主，也是加拿大人第一次获得诺贝尔奖。遗憾的是 Best 被遗漏了，1972 年诺贝尔奖委员会正式承认遗漏 Best 是个很大错误(当年没有人提名 Best)，否则，Best 可能成为最牛的“大创”学生和最年轻的诺贝尔奖获得者。Banting 曾因诺贝尔奖委员会的这个遗漏拒绝诺贝尔奖，Gooderham 以国家荣誉劝服 Banting 接受了诺贝尔奖，Banting 和 Best 平分了他的奖金与荣誉。在 Banting 的宣传下，Banting 和 Best 成了加拿大乃至整个北美的英雄，Banting 还被印在了加拿大 100 加元大钞上，而 Macleod 和 Collip 渐渐被淡忘了。

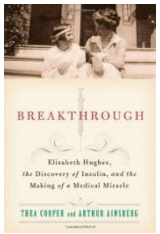
当时的实验室

Leonard Thompson

James Bertram Collip

Best 作为最牛的“大创”学生并没有停止前进的步伐，1925 年以优异的成绩毕业并获得奖学金去 Henry Hallett Dale (1875-1968，1936 年的诺贝尔生理学或医学奖获得者)领导的英国国家医学研究所攻读博士学位，1928 年，29 岁的 Best 获得博士学位后返回多伦多大学成为年轻的生理学教授，组建了团队研究组胺酶和胆碱，并逐渐成了一位著名的生理学家。1933 年，Best 发现人体的许多组织含有肝素，尤其是肺脏含量比肝脏还多，1935 年从动物的肺组织提取物中分离并纯化出肝素结晶，解决了从牛肺组织中提取肝素的技术，制定了标准，1937 年肝素可以大规模生产，成为临床上常用的抗凝药。因在胆碱和胰岛素方面的工作，1950 年开始 Dale 和其他科学家曾多次提名 Best 作为诺贝尔奖候选人，但最终没有获奖。





Elizabeth Hughes Gossett　　Frederick Madison Allen　Breakthrough　　Glory enough for All

在诺贝尔生理学或医学奖授予胰岛素的发现者的 1923 年，人们并不知道胰岛素的分子结构是什么，但是，科学家们没有停止对胰岛素的研究。1955 年英国生物化学家 Frederick Sanger（1918-2013）测定了胰岛素氨基酸的完整顺序并证明蛋白质具有明确构造，从而获得 1958 年诺贝尔化学奖，也成为历史上唯一获两次获得化学奖的科学家。1969 年晶体化学家 Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994，1964 年诺贝尔化学奖获得者)完成了胰岛素的晶体立体结构测定。1965 年，我国科学家完成了结晶牛胰岛素的合成，成为我国继“两弹一星”之后的又一重大科研成果，为我国多肽合成制药工业打下了牢固的基础。

胰岛素是一个很有故事的药物，在其发现的过程中不仅仅只有外科医生班廷（Banting）、著名生理学家 Macleod、年轻的生物化学教授 Collip，刚学完生理课的低年级“大创”学生 Best 才是贯穿整个研究过程的二号人物。礼来公司的及时加入，开创了学界与医药工业界合作的先例，甚称一次学界与医药工业界最完美的合作，100 多年前礼来的企业精神和只做专利药物的创新理念至今也值得我们思考。