

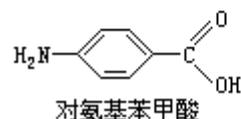
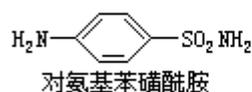
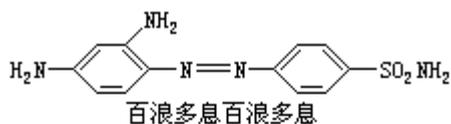
三、磺胺类药物

磺胺类药物是在 30 年代开始应用的；最先被使用的磺胺药物是 I·G·法本公司的百浪多息，由 G·多马克 (Gerhard Domagk, 1895—1964) 开始用于治疗链球菌和葡萄球菌感染的动物试验。多马克是一位受过专业培养的内科医生，从探索某些染料应用于医学上的可能性这样观点出发，开始对染料进行系统的研究。当时有一种新合成的染料，这是一种桔红色的化合物，其商品名称为百浪多息。1932 年，多马克发现注射这种染料对老鼠的链球菌感染非常有效。

这是一项使人极为兴奋的发现，大约 30 年前艾利希和其他一些人已经发现了若干疾病的化学治疗剂，不过这些疾病，像锥虫病是由原生动物引起的；或者像梅毒，则是由不常见的细菌造成的。对于更常见而微小的细菌则纯化学性质的治疗还无能为力。

多马克通过非常直接的途径发现百浪多息的作用对人类也是适用的。他的小女儿因为被针刺了一下而受到链球菌的感染。在采用多种方法治疗无效后，多马克在绝望中对他注射了大剂量的百浪多息。她很快地恢复了健康，因而在 1935 年世界上知道了这种新药。当百浪多息被用来挽救美国总统的儿子——小 F·D·罗斯福时，这种新药便获得了更大的名声；当时这位病人也是因为感染而生命垂危。英国首相温斯顿·邱吉尔也是因为受到百浪多息的治疗而恢复健康的。1939 年，多马克由于自己的发明而光荣地获得了诺贝尔医学或生理学奖。

这个工作后来在全世界的研究实验室继续进行，30 年代初期连亚历山大·弗莱明都把青霉素放置一旁而去研究百浪多息。但是最有意义的结果是由巴斯德研究所的丹尼尔·博维特 (Daniele Bovet, 1907—) 取得的，博维特认识到并非所有百浪多息分子都是获得明显抗菌作用所必需的。博维特和他的同事们对这种红色染料进行了实验，发现该化合物虽然对试管内的细菌毫无杀伤作用，但在人体组织中却能分解成为对氨基苯磺酰胺。福尔诺 (Fourneau) 发现对氨基苯磺酰胺具有与百浪多息相同的效力，并且该药物很快投入使用。该药物没获得专利权因为它是 P·盖尔莫 (Gelmo) 早在 1908 年制成的。I·G·法本公司后来被指控在知道了这种化合物的疗效之后却在其结构的第一环上加上别的基，并利用其专利权，使人们无从懂得如何合成该药物。



对氨基苯磺酰胺的研制成功，引起了人们对其它各种含磺酰胺基的化合物进行检验的热情。五年之内各制药公司对上千种以上的化合物进行了合成和测试工作。发现一小部分化合物具有治疗价值，并且很快就被应用于医疗

实践。

剑桥大学的两位生物学家 P·法尔兹 (Paul Fildes) 和 D·D·伍兹 (D.D.Woods) 对磺胺类药物作用的方式提出非议。根据他们的观察,在试管内对氨基苯磺酰胺对于从不同的培养基培养出来的生物体具有强弱不同的效果。酵母提取物含有抑制药效的物质。当培养基含酵母提取物时需要更大量的磺胺来杀死细菌。这种作用与把琥珀酸脱氢为富马酸的过程中,丙二酸对琥珀酸脱氢酶所起的抑制作用是相似的。

伍兹发现酵母提取物所含的对氨基苯(甲)酸(PABA)与具有对抗作用的对氨基苯磺酰胺极为相似。这种对抗作用发生在生物体需要对氨基苯(甲)酸的生物新陈代谢过程中。几年后,在对叶酸的研究中发现,对氨基苯(甲)酸是叶酸分子的一个组成部分。当存在大量的对氨基苯磺酰胺时,那些本身具有合成叶酸功能的细菌造酸功能就受到阻碍。某些无害的细菌,还有高等动物需要从食物中摄取现成的叶酸,因而不会受到对氨基苯磺酰胺的伤害。

法尔兹提出,设计某些与新陈代谢所需的物质相似的药物应该是可能的。于是很多化学工作者公开了这样一些对抗药的作用 Pyrazinamide 能抑制那些不能合成维生素 B₁ 的生物体的生长,泛磺酸对那些需要泛酸的生物体显示一种类似的对抗作用。总的来说这次对化学疗法的探讨并没有取得惊人的进展,因为微生物有许多获得营养的本领,而我们对于它们新陈代谢过程仍然是所知极少。接着面临的问题在于使用某种药物后,经常出现在某种细菌身上不断增强的免疫力。这是艾利希早已意识到的问题。虽然很容易把易受影响的菌株杀死,但具有抵抗能力的细菌能生存下来并取得优势。