

# 保罗·杨森博士 研发的**药物助力** 中国秦始皇陵兵 马俑保护事业

*Rebecca J. Anderson*

中国秦始皇陵兵马俑，可追溯至公元前3世纪末，1974年3月29日发现于中国陕西省西安市东部。图片由Shutterstock提供。

中国博物馆的工作人员凝视着眼前气势磅礴的古代军队，在长达2000多年的时间里，这些兵马俑被埋藏在黄河流域的土壤下（1）。现在，尽管这些古老的士兵从地下堡垒中发掘出来不到20年，但是已有很多受到感染，出现皮疹（2）。当地的考古学家怀疑秦兵马俑身上的霉变皮疹是由于真菌所致，但是他们缺少专业化的实验室设备，诊断和处置这种病变的专业技术也有限。

此时，勇敢地站出来解决这个难题并制止一场考古灾难的救星是一名令人意想不到的英雄：他是一名研发并销售药品的商人、医生和科学家。而且最不可思议的是，他是一名比利时人。

保罗·杨森很可能是继赫尔克里·波洛之后20世纪最著名的比利时人，他们有很多共同点。波洛和杨森都发挥他们超乎常人的智慧，善于发现易被常人忽略的线索，顺藤摸瓜地追查到证据。他们都游历丰富，为人谦逊，从不夸耀自己的才能，却又不断地刷新成功的记录。

但是他们之间有一个巨大的差异。赫尔克里·波洛是虚构的人物，只存在于阿加莎·克里斯蒂丰富的想象中，而保罗·杨森则是真实存在的。保罗·杨森在饱受战争蹂躏的比利时长大，他从小就兴趣广泛。现在，让我们共同回顾保罗·杨森通向中国兵马俑的旅程。

### 一个医药产业的继承人

保罗·杨森出生于一个做医药世家。1938年，他的父亲——Constant Janssen 放弃成功的从医生涯，全身心地投入到他在比利时小镇Turnhout的制药业务（2-4）。Constant是匈牙利公司Richter的药品经销商。生产线主要包括滋补药、兴奋剂、维生素制剂和有机提取物。

二战期间比利时被德国占领，Gedeon Richter（匈牙利公司的所有者）被纳粹杀害，Constant被迫扩大以Janssen为标识的产品生产线（3）。

其中包括重新包装和分装通用青霉素和磺胺类药物，这些药物战后需求增加。保罗的母亲——Margriet Fleerakers担任办公室经理，同时负责监督生产线，包括质量控制（3）。

1943年，保罗·杨森高中毕业。为拜托在德国工厂参加强制劳动的命运，他在叔叔Emiel Janssen的帮助下秘密地上了大学（当时他16岁）（3）。比利时那慕尔大学的12名耶稣会教师为包括保罗·杨森在内的几个学生教授物理、生物学、哲学和化学课程，德国的侵略者当时并不知晓此事（2、3）。保罗·杨森在1945年获得了自然科学学士学位，之后开始在比利时勒芬的天主教大学学习医学（2-4）。他在医学领域的天赋以及对荷兰制药公司Organon的参观加深了他对药物研究的兴趣，并使他接触到了构效关系这一概念（2）。

---

*此时，勇敢地站出来解决这个难题并制止一场考古灾难的救星是一名令人意想不到的英雄：他是一名研发并销售药品的商人、医生和科学家。*

---

在Janssen家的餐桌上，药品生意是常谈的话题。保罗·杨森对欧洲制药巨头Roche和Organon印象深刻，这促使他革新家族的Richter-Janssen生产线，使其变得更加地现代化（2）。为了更好地了解世界级的制药研究，保罗在他上医学院的第二年休学6个月，参观了美国的药物化学和药理学实验室（2-4）。在美国游学期间，他通过参与竞技国际象棋赢得了一些资金来应付日常开支。（3）。

这个时期，保罗·杨森首次在Cornell医学院拜访了著名的药理学家Harry Gold。他还参加由芝加哥大学著名药理学家Carl Pfeiffer主讲的课程，接受了帕萨迪纳市加州理工学院的夏季生物化学课程学习（2、3）。

同时，他访问了Searle、Upjohn和Lederle并查看商业化制药研究，圆满完成了夏季旅程，及时返回比利时参加学业考试，并且以优异成绩通过了考试（3）。

1951年，保罗·杨森完成根特大学的临床培训，并获得医学博士学位，以优异成绩毕业（3）。学习之余，他还忙于家族生意。1951年，一个周日下午，他运用药理学和制药学知识研发他的首个药品。他以常见的德国止痛剂作为参照，结合乙酰氨基酚、阿司匹林和咖啡因研制出一种新产品Perdolan。他的父亲开始营销该产品，使它成为比利时最广泛使用的止痛剂（2）。

保罗·杨森在Cologne附近的军事基地参加了义务兵役，这时比利时军队成为战后盟军的一部分（2-4）。作为一名军医，工作之余，他继续从事Cologne大学药理研究所的研究工作，在那里，他合成了他的首个分子：通过简单化学反应生成胺类（2）。从1951年至1954年，他在巴黎、维也纳和海德堡接受了医学培训，并多次访问剑桥、伦敦和斯德哥尔摩，而且第二次到美国访问（3）。

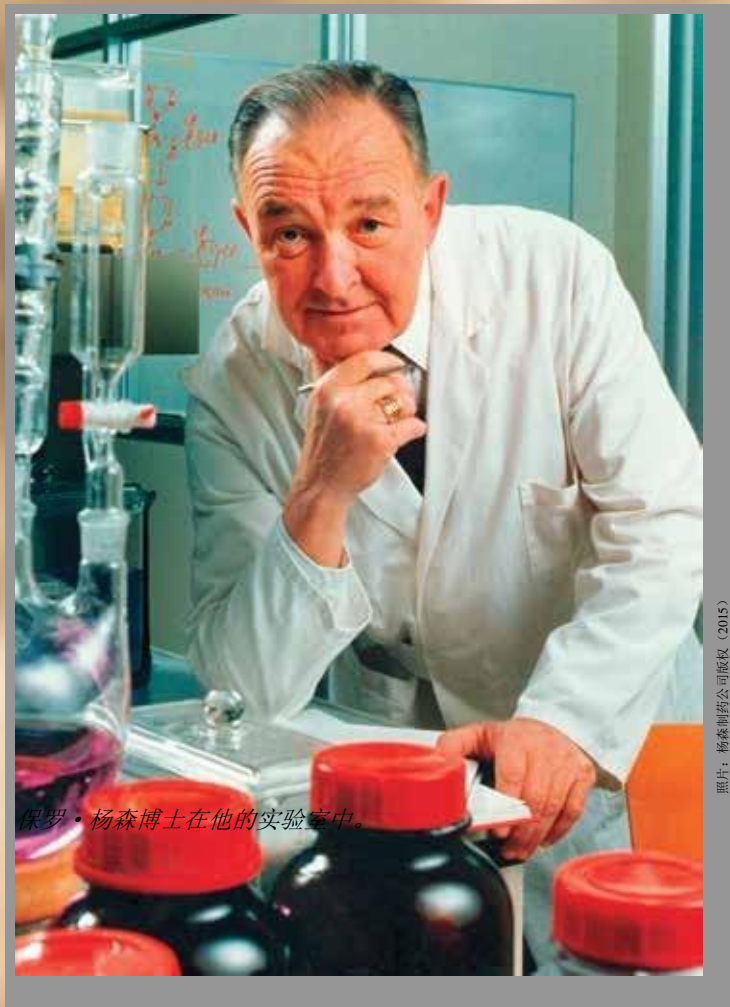
在服完兵役后，保罗·杨森成为根特药理学和制药学研究所的一名兼职研究助理，该研究所由诺贝尔奖得主Corneille Heymans教授监督。1956年，保罗·杨森被根特大学授予执教证书和化学药理学哲学博士学位，通过了关于丙胺类药理学的论文答辩（2-4）。

## 历经浮沉，接手家族企业

保罗·杨森的理想并不是一味追求学术钻研，他想建立一个致力于新药研发的独立研究机构（3、4）。Constant Janssen自己对研究不感兴趣，但是他很明智，并没有阻止儿子的雄心壮志。1953年，他给了保罗50000比利时法郎（相当于1000美元）作为启动资金，27岁的保罗·杨森在位于Turnhout的Richter-Janssen公司大楼的三楼建立了一个实验室。

保罗·杨森后来回忆称，他开始研究时“研究团队规模很小，预算也很少，新化合物合成和纯化的方法和设备都较为简单，药理学试验成本也争取达到最小”（5）。最开始他的目标就是通过研究得到资金并

实现自给自足，快速生产有重要医学意义的化合物，从而获得专利，将许可证卖给大型制药公司，用这笔钱招募新的合伙人并进一步扩展研究范围（2、3）。“事情必须成功。我做了自己认为应该做的事情：研发能够注册专利的药物。因为资金和时间有限，我们的设备也比较简陋，研发的药物也相对简单，但是……从第一天开始，我们就自食其力”（2）。



保罗·杨森博士在他的实验室中。

因为药理学评估超出了他们拥有的设备承载的范围，保罗·杨森及其团队将他们的化合物送至David K. de Jongh那里，David K. de Jongh是阿姆斯特丹的一名医生，他跟保罗·杨森一样，曾经在根特跟随Heymans教授学习。为了区分这些化合物和他自己实验室生产的化合物，De Jongh给保罗·杨森的化合物编号为R（Richter的简称）（2、3）。杨森公司后来也沿用了这个命名法则，保罗·杨森后来解释R代表研究（5）。

最初，保罗·杨森的小型实验室对疼痛性肌肉痉挛治疗进行了初步研究。他合成的第5个化合物是氨布醋酸（R5），可以缓和子宫平滑肌。他父亲的公司将R5和Perdolan结合起来，并于1955年，以Neomeritine的名字开始销售这种用于痛经的复合产品（2、3）。

### 成功接踵而至

1954年，实验室生成了异丙胺（R79）——一种长效抗胆碱能药物，抑制胃肠道平滑肌痉挛，并阻断胃液分泌。按照他的商业规划，保罗·杨森将这种药物的生产许可转给Smith、Kline和French（现在为GalxoSmithKline）。有了这笔专利费用的投入，保罗·杨森进一步扩大了实验室规模并开展更多的研究。

哌替啶是一种合成的吗啡类似物，适用于中等程度的疼痛和腹泻，保罗·杨森对哌替啶很感兴趣，（3）。

在合成和检测数百种哌替啶类似物之后，保罗团队注意到化合物镇痛和止泻特性之间缺少关联（5）。1956年，他的药剂师成功合成地芬诺酯（R1132），它是一种强效的止泻化合物，滥用可能性低，保罗找到了许可生产合作伙伴。

关于是否许可生产这种药物，G. D. Searle & 公司最初犹豫不决。尽管有I. C. Winter——备受推崇的Searle医学总监的推荐，因为人为保罗·杨森是一名来自欧洲小国的不知名的年轻医生，公司业务领导最初持怀疑态度。（2）。在谈判期间，Jack Searle的堂兄——公司的副总裁兼总经理正巧重度腹泻。Winter博士给予地芬诺酯，Jack的堂兄很快康复。Searly（现在并入辉瑞）很快许可生产比利时的“特效药”，并在美国以止泻宁®上市。

上个世纪60年代，止泻宁被纳入药品供应随阿波罗宇航员登上月球（2、3）。

到1957年，保罗已经配备了由70名同事组成的员工队伍，因为队伍过大，他父亲位于Turnhout的工厂的实验室已经容纳不下。他们搬至位于比利时Beerse的新实验室总部，厂区能够容纳长期扩充。第二年，保罗的研究实验室与他父亲的公司合并，成立杨森制药公司，保罗担任总裁和研究总监（3、4）。这一年他32岁。

### 铮铮铁骨，外柔内刚

保罗·杨森通过发挥员工的优势，树立了公司的研究信誉（2、3）。他天生具有领导力，对他的同事——科学家、实验室技术员和管理人员都怀有深深的敬意。他坚持扁平化的组织结构，直接激励、鼓励和培育每个人的创造性和创新技能。在他的指导下，年轻的科学家成长为专家，他们在很多种类疾病的药理治疗方面声名显赫。每个人称呼他为保罗博士（2）。

.....在别人只能看到一项失败的实验结果时，他能够察觉到机会。

行业刊物《Scrip Magazine》的一名记者（在1985年的一篇文章中写到）将杨森的组织架构描述为一个人人平等的大家庭。“如果一名研究者想要做一些新的事情，他或她只需告知杨森博士他们的计划和方案即可。保罗·杨森基本上都会同意。如果他不确定是否该批准，他会与研究者直接交谈，进一步讨论该事项”（2）。

在每天的工作中，保罗博士参与到与化学、药理学和临床医学领域的同事们的热烈讨论中。他了解研究者正在做什么、他们结果的详细情况，以及他们解决问题的策略（2）。每到一处，每会见一个人，他都会问同样的问题“有新进展吗？”

他永远充满着好奇，但他的问题每次都能激发同事们的共鸣和激烈讨论。他的研究者知道他们每天会被问及，因而努力寻找新的研究方向。保罗博士正在不断提醒他们，研究就是要发现新事物（2）。

保罗博士有种非同寻常的能力，他能在大脑中整合在实验室中得到的化学、药理学和临床结果方面的各种记忆碎片，在别人只能看到一项失败的实验结果时，他能够察觉到机会。作为研究总负责人，他亲自设定每个研究项目的方向。这些项目总是以两件事情开始：受到实验室观察启发的灵感和具有目标合成参照化学结构的化合物。

### 自行车手和精神疾病患者

保罗博士的观察和灵感来源并不局限于实验室内（6）。有一天，他沿着比利时的街道漫步时，一群竞技自行车手激发了他的科学灵感。当时的竞赛自行车手通常使用高剂量的苯丙胺以获得竞争优势。然而，长期使用苯丙胺，自行车手通常出现紧绷的面部表情，进而发展为鬼脸。他们还表现出躁动行为，与妄想型精神分裂症患者的体征和症状相似（2、4）。

---

*保罗博士善于辨认具有生物学活性的核心化学结构，并利用它们创造出种类繁多的治疗性产品。*

---

自行车手行为和临床精神病之间的相似性引发保罗博士推测苯丙胺拮抗剂或许可以用于治疗精神病症状（2）。他利用简单的实验室检测并评估与镇静剂（例如紧张症和镇静）相关的药物引起的动物行为改变。

在止泻宁成功研发后，保罗·杨森的药剂师寻求进一步分离鸦片制剂的神经系统治疗和止泻的效果。他们合成一系列的哌替啶类似物，它们有较大较长的化学取代基。“然而，保罗·杨森承认我们的运气太差了”（5）。注射这些大分子的小鼠很少表现出典型的如同鸦片制剂的行为（例如吗啡引起的兴奋、瞳孔放大和对疼痛不敏感）。相反，小鼠表现为镇静状态；它们逐渐变得平静、镇静和轻度晕厥。

到现在，利血平、氯丙嗪和它们的类似物是保罗·杨森药理学筛查试验中仅有的产生“镇静”效应的化合物（5）。大分子哌替啶类似物是一种反常事物：化合物有镇静特性，但是在化学上与利血平或氯丙嗪无关。保罗博士指示他的研究者进一步详察这种需关注的化合物系列。通过合成438种类似物，杨森的药剂师在1958年生成了R1625。更被广泛称为氟哌啶醇，R1625缺乏吗啡样特性，作为镇静剂，效力比氯丙嗪强数倍。它作用更快，更长效，几乎没有抗肾上腺素能或与氯丙嗪有关联的其它自主神经反应（5）。氟哌啶醇是迄今研发的活性最强的精神安定药，是新型精神作用药物丁酰苯类的原型。

杨森制药公司随后引入10种人类或兽用的丁酰苯类精神安定药（包括R4749氟哌利多和R5147螺哌隆）（3、5）。通过对化学结构的进一步修改，保罗·杨森的药剂师还制造出长效精神安定药匹莫奇特（R6238）（2、4）。

尽管由丁酰苯引起的研究偏离了原定计划，但是保罗博士继续研究较哌替啶效力更强的镇痛药。哌替啶是亲水的，不能轻易地通过血脑屏障。杨森的药剂师增加了分子的亲脂性，并经过一系列额外的化学修饰，他们在1960年合成了芬太尼（R4263）。它的效力比吗啡强100倍。由于快速见效、较短的半衰期和心脏压抑制效应最小，所以芬太尼被麻醉师广泛使用（2、3）。

在哌替啶谱图的另一端，杨森的药剂师制成了洛哌丁胺（R18553），因为无法穿越血脑屏障，所以它没有镇痛活性。筛选试验表明洛哌丁胺能够高效地抑制肠运动。作为止泻药上市，洛哌丁胺（易蒙停®）成为杨森公司一种最著名的药品之一（2、6）。

杨森制药公司继续壮大：有337名员工，子公司分布在德国、荷兰、比属刚果、约旦和埃及。但是位于比利时Beerse的公司总部需要为公司的全球业务增长寻求支持。保罗解释道：“如果一种药品不能打开美国市场，那它就不能成为一种国际畅销的药品”1961年，杨森公司与美国强生公司合并，双方都从中受益。

强生是以创可贴和婴儿洗发水为人所知的消费产品公司，合并后强生便拥有了医学研究和医药产品。对于保罗·杨森来说，合并是一份保险契约（2）。杨森制药公司扩大了它的全球影响力，获得了财务担保，同时也保留了公司身份。

### 蠕虫、昆虫和霉菌

1960年，比利时刚果获得独立，新国家扎伊尔（现在为刚果民主共和国）的领导人逼迫很多比利时籍外国人返回比利时。很多外籍人士都是科学家：药理学家、神经学家、兽医以及真菌、寄生虫和原生动物知识方面的专家（2）。保罗博士从他们中招募了超过24名，这是第一批走出非洲，为杨森制药公司发展了热带医学的科学家（2、3）。

保罗博士新的寄生虫病学团队专注于发现广谱的驱肠虫剂，因为大约一半的世界人口受到各种蠕虫的影响（2）。新的合成物使用鸡（天生就常感染蠕虫）作为简单的动物模型，进行评估。经过4年优化不同化合物以及代谢物的结构活性，杨森的药剂师制成了左旋咪唑（R12564），这被认为是寄生虫病学的一项重大突破（2、6）。

同样，外籍微生物学家研发出一个巨大的真菌和真菌孢子库，以筛选化合物的抗霉菌活性，进而于1967年发现了咪康唑（R14889）（2、6）。咪康唑是一种有效的广谱抗真菌、霉菌和一些细菌菌株包括白色念珠菌（可导致阴道酵母菌感染）的药物

---

### *酮康唑（R41400）是第一种口服的活性抗真菌药物，这是一个重大的突破。*

---

保罗博士善于识别有生物学活性的核心化学结构并利用它们创造出种类繁多的治疗产品。止泻宁、易蒙停和芬太尼全部产生自哌替啶的苯基哌啶这一主干。同样地，左旋咪唑和咪康唑都含有咪唑环，它成为杨森化学的另一骨干。1968年，对咪唑系列的进一步改善制成了甲苯咪唑（R17635），它是另外一种具有广谱抗蛔虫、钩虫和鞭虫活性的抗蠕虫药（2、6）。

杨森制药公司的研究最初是为了消除患者中真菌、寄生虫和细菌感染，后来也将用于兽医学和植物保护的产品包括在内。1969年，杨森药剂师制成了另外一种咪唑类似物--抑霉唑（R23979）。有证据表明它可以有效抵抗许多霉菌和真菌，发展成为一种农药产品，防止真菌朽坏粮食作物、水果和蔬菜，并可用来治疗玫瑰霉病（2）。

1972年，这些成果促使杨森在Beerse厂区建起了一座温室，以进行果树、小麦和甜菜的体内研究，也是为了促进保护它们的抗真菌产品的研发。第二年——保罗实验室创立20周年——植物保护被确立为杨森研究组织内的一个单独的分支。

保罗·杨森博士的员工已经增加到1246人，其中有389人是研究人员。它们合成了27975种化合物，持有50项专利，推出了37种商业药物，17种药物还处于研发中（2）。

1976年，杨森的药剂师合成另一种咪康唑的类似物，它有广谱抗真菌和酵母菌活性。酮康唑（R41400）是第一种口服的活性抗真菌药物，这是一项重大的突破（2、6）。它被广泛用于患有全身性真菌感染的艾滋病和癌症化疗患者。

1979年，植物保护部研发出丙环唑（R49362），它是一种抑霉唑类似物，作为一种农用产品使用。丙环唑经植物吸收，从内到外对植物进行保护——一种比局部喷洒更有效的抗真菌投药模式。该产品被广泛用于保护草坪草、水果和坚果树以及粮食作物（2）。

## 东方快车

1976年，保罗·杨森第一次访问中国，当时他是比利时化学联合会资助的代表团的一员（2）。他的妻子Dora与他结伴而行，Dora热衷于探究中国历史和文化，特别是两年前在西安发掘出来的一些举世瞩目的文物。两个农民在柿子园中挖井，但是没有找到水，他们挖出了一些陶土碎片，这次意外的发现最终成为了20世纪最壮观的考古发现。当碎片拼接在一起时，俨然是一蹲中国首位皇帝——秦始皇时期的士兵雕像。

刚刚出炉的考古遗址没有对游人开放，在当地友人的协助下，保罗·杨森和Dora对兵马俑进行了参观。当时，档案保管员正在一个波纹状钢板制成的单坡屋顶的小建筑中复原珍贵的文物。截至当时，他们仅组装了两个雕像。

随后，保罗·杨森多次访问中国，牵头组织安排在中国上市并销售杨森的产品。汉中（中国内陆陕西省的一个城市）的汉江制药公司负责当地销售。时机成熟之后，1985年杨森制药公司最终与中国政府达成协议，在陕西省建立一家新的制药厂。杨森并没有在汉中市拓展已建立起来的业务，比利时公司优先选择陕西省省会城市西安作为新厂址。西安杨森制药公司在1991年成立，是比利时杨森公司和陕西省医药工业公司、中国医药工业公司、中国医药对外技术合作公司和汉江制药厂共同合作的合资企业（2）。

当时，中国已经和跨国制药公司（日本大冢、美国百时美施贵宝和瑞典的一家大型企业）建成了其它三家合资企业，但是西安杨森制药厂是最大规模的（2）。8座建筑约占325000平方英尺，生产的药品销售到中国各地。

中国当局自豪地将西安杨森制药厂作为外国投资在中国内陆省份的成功典范展示。大部分的成功要归功于保罗·杨森博士与他的中国朋友之间深厚的友谊，这种情感是相互的。1993年，他成为接受中国药理学荣誉博士学位的首位外国人（2、3）。



照片：来自维基共享资源公共领域

中国西安杨森制药有限公司。

## 中国之谜

就在西安杨森制药厂茁壮成长时，距离工厂仅15英里远的地方出土了兵马俑。人们知道秦始皇和他的家族埋葬在西安——一座有重大历史意义的城市附近的黄河流域。但是在发掘现场，兵马俑的壮观仍然让人叹为观止。

公元前221年，秦始皇统一了7个独立的战国，创建了中国首个帝国，定都西安（1）。尽管这位39岁的皇帝统治这个帝国只有十年的时间，但是秦朝是中国历史的重大转折点。秦始皇废除了分封制，建立起了一个中央集权政府，政府根据绩效任命官员。他标准化度量衡，以小篆（中国书法的一种形式）为统一文字。他还开凿运河——其中一些仍在使用——标准化二轮和四轮马车的车轴长度，以便利交通和交流（1）。

---

*暴露于20世纪空气和游客的呼吸之下，脆弱的兵马俑正以惊人的速度被腐化。*

---

他的每一项庞大的建设工程都需要成千上万名劳力。一项工程要将秦国北方边界现有的小的防御墙连接起来以遏制入侵者，这是后来长城的前身。另外一项重大的工程是建造他自己的陵墓。为了保护他在死后一路平安，秦始皇在他的陵墓周围布置了8000名兵俑：士兵真人大小的复制品，一些手持镀铬铜剑和长矛站立，一些弯弓搭箭跪着，还有人驾驶着以粘土制成的马拉战车（1）。

在上世纪90年代后期，他站在发掘坑边上所看到的与他首次访问时有很大的不同。小的波纹钢棚已经被由多个建筑构成的博物馆所取代，覆盖面积达45个足球场大小，允许游客参观考古学家现场作业。



秦始皇——中国第一位皇帝。

照片：来自雅基其草堂资源公共领域

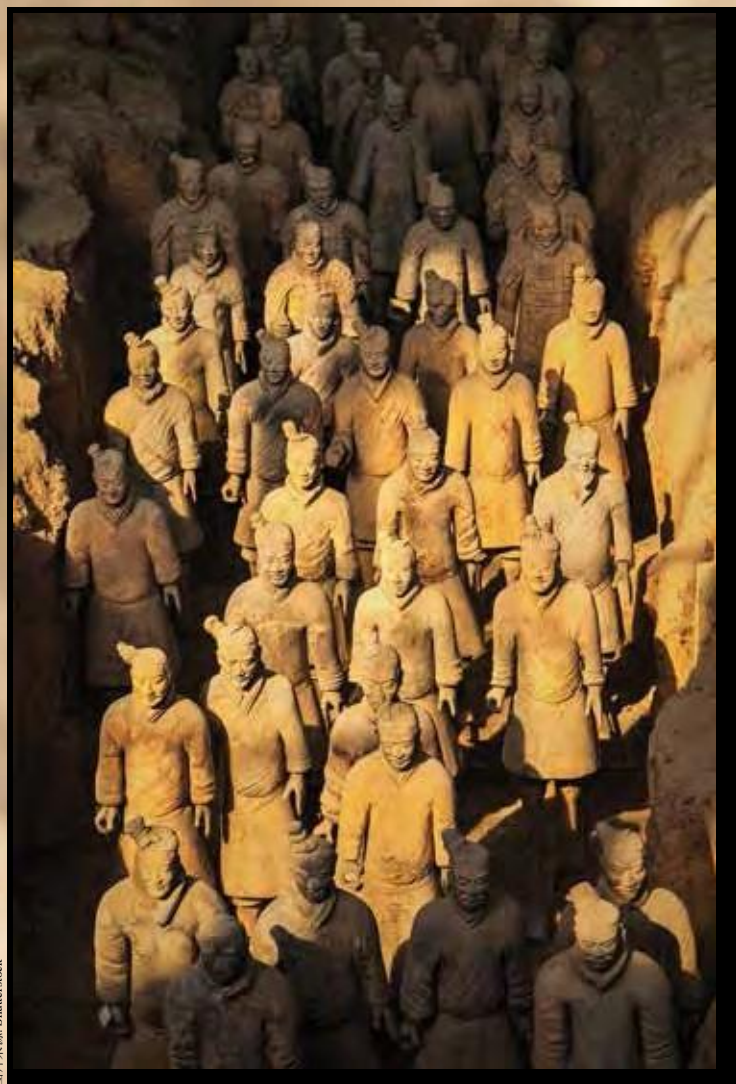
在1号坑参观者走廊下面的壕沟里，长列的士兵以军团次序四个并排站立——每一个兵俑都是从成千上万个秦俑碎片中煞费苦心拼接起来的（1）。

但是他们看起来生病了。雕像逐渐褪色，秦俑机械性能变弱。暴露于20世纪大气和游客的呼吸之下，兵马俑正在以惊人的速度腐化。



博物馆的温度一般在70°F以上，湿度在70%至90%之间。大面积的走廊墙壁和泥地覆盖着霉菌。其它博物馆的陶瓷馆员有时发现特定产酸真菌导致文物损坏，但是真菌和秦俑之间的相互作用，我们知之甚少（2）。幸运的是，保罗·杨森博士正在攻克这个难题。

1999年，他带了一些被腐蚀的秦俑样品返回Beerse（7）。杨森工厂的生物研究实验室的和材料保护部的真菌专家阅读了新报告中的问题，他们急切地将丰富的知识应用到这些有点不寻常的病人身上。他们分离出19种不同的霉菌，其中很多已知能够损坏砖块和灰泥，一些产酸（8）。



图片来源: Shutterstock

出土兵马俑中排列的士兵。

因为这些微生物也破坏活生物体，所以他们不仅威胁秦俑雕像，也会威胁博物馆工作人员和数以万计的到博物馆参观的游客（2）。

使用旧花盆作为试验对象，杨森的专家应用他们的抗真菌产品，评估遏制兵俑感染的可行性（2、7）。花盆（一些经抗真菌剂预先处理）受到中国真菌孢子混合物的污染，经受模拟西安博物馆（25°C和高湿）环境条件的考验。12周后，未处理的对照花盆长满了真菌，而使用杨森抗霉菌剂预处理的花盆没有真菌生长（2）。抑霉唑和丙环唑对遏制真菌特别有效（8）。

接下来，研究人员在西安做了现场试验，以确定古代秦俑是否可以像比利时花盆一样受到保护。为了使精致秦俑的损坏最小，科学家为杀菌剂准备了基于水的解决方案，使用简单的手动喷洒。他们确定了抗菌作用的半衰期，并观察了副作用，包括化学品所致中国雕像颜色和组分的变化。该信息有助于为秦兵俑制定初步的治疗方案。采取的措施还包括土壤中孢子和博物馆空气的控制（2、7）。

---

*诺贝尔奖得主James Black，将保罗·杨森称为“有史以来研究成果最为丰富的药品发明者……他并不是单一的医药研究者，他为医药研究付出了毕生心血”*

---

杨森制药公司免费为博物馆提供了供两年试验期所用的专门配制的抗真菌制剂。此外，由于这些古迹的重要性，杨森和博物馆在2000年达成正式协议，保罗博士亲自主持了签字仪式（2、9）。按照“秦兵马俑和相关古迹保护协议”，杨森制药公司不仅提供

自配制的产品，还对多个博物馆科学家进行了抗菌技术培训，在博物馆建立了最先进的微生物实验室。——先进材料保护保罗·杨森博士实验室（8）



霉菌感染腐化兵马俑。

最初3年的合作协议已经续订了两次（目前的协议运行至2017年）。博物馆馆长吴永棋称与杨森的关系是“锦上添花”，这是一个汉语成语，是指得益于进一步完善的完美事物（10）。随着秦俑微生物学知识的提升，中国科技人员最终鉴别了60种生长在雕像上的不同真菌（7、10）。与杨森的专家一起，他们已经发现了控制真菌生长的最佳方法——治疗受到考古学家的密切监督，可保持兵马俑适合使用（2、10）。中国专家现在自助开展科学研究，秦始皇陵兵马俑博物馆成为了整个中华人民共和国文物生物腐蚀方面研究的卓越技术中心（8、9）。

### 保罗·杨森领导下研发的主要产品

R-编号	名称（商标）	合成日期	适应症
R5	氨布醋胺	1953年	解痉药
R79	异丙胺（Darbid）	1954年6月25日	抗胆碱能药
R1132	地芬诺酯（止泻宁）	1956年11月21日	止泻药
R1625	氟哌啶醇（好度）	1958年2月15日	精神安定药
R4263	芬太尼	1960年12月8日	镇痛药
R4749	氟哌利多（Inapsine）	1961年6月19日	精神安定药
R5147	螺哌隆（Spiropitan）	1961年12月20日	精神安定药
R6238	匹莫奇特（Orap）	1963年1月23日	精神安定药
R12564	左旋咪唑（Ergamisol）	1966年2月8日	抗蠕虫药
R14889	咪康唑（Desenex、Lotrimin）	1967年11月23日	抗霉菌药
R17635	甲苯咪唑（安乐士）	1968年11月15日	抗蠕虫药
R18553	洛哌丁胺（易蒙停）	1969年4月1日	止泻药
R23979	抑霉唑（Fungaflor）	1969年3月28日	抗霉菌药
R30730	舒芬太尼（速方泰）	1974年2月8日	镇痛药
R49362 (R35432)	丙环唑（Orbit、Tilt）	1975年3月20日	抗真菌药
R41400	酮康唑（里素劳）	1976年3月31日	抗真菌药
R64766	利培酮（维思通）	1984年11月14日	精神安定药

## Biosketch:



Rebecca J. Anderson 获得Coe College化学学士学位, Georgetown University 药理学博士学位。她有25年的制药研究和研发经验, 目前职业为技术作家。她的最新著作为

《Nevirapine and the Quest to End Pediatric AIDS》。

Email  
rebeccanderson  
@msn.com.

## 下一期 药理学家.....

安德森博士将会探究低等生物马蹄蟹的蓝色血液如何保证全部注射药物的纯净。

不要错过令人振奋的2015年6月这一期。

药理学家 • 2015年3月

## 珍贵的财富

保罗·杨森博士于1991年卸任杨森制药公司总裁兼研发部总监职务。在他的领导下, 强生公司杨森分部壮大, 拥有11,000多名员工, 开发了100,000种以R开头编号的化合物, 其中有80种已被作为人用、动物用和植物用药品而开发(2)。此类药物包括用于疼痛和麻醉、心血管疾病、过敏症、各种类型的精神疾病、胃肠道疾病以及真菌和蠕虫引起的感染的化合物。

保罗博士在后来的十年仍然积极从事研发, 他主要研发的是计算机辅助药物设计这一新兴领域, 他还担任杨森分

子设计中心总监。在他于2003年逝世之时, 强生公司杨森分部的年收入达到90多亿美元, 约占强生公司总销售额的25% (3)。

保罗·杨森荣获过超过35项科学大奖, 并被授予了22个荣誉博士头衔(从医学到自然科学、兽医医学、药学和哲学等广泛领域), 他还有几次获得诺贝尔奖提名。诺贝尔奖获得者James Black盛赞保罗·杨森为“有史以来最多产的药物发明家...没有一名药物研发者像他做的这样多”(2,6)。毫无疑问, 中国的兵马俑将会同意这一评价。

## 参考文献

1. Lin Z (2005) The Qin Dynasty Terra-Cotta Army of Dreams (An H ed) Xi'an Press, Xi'an, China.
2. Magiels G (2004) Paul Janssen: Pioneer in Pharma & in China, Dundee University Press, Dundee, UK.
3. Stanley TH, Egan TD, and Van Aken H (2008) A tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: Entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesthesia & Analgesia* **106**(2):451-462.
4. Ban TA (2004) Obituary: Paul Adriaan Jan Janssen, 1926-2003. *Neuropsychopharmacology* **29**:1579-1580.
5. Janssen PAJ and Tollenaere JP (1983) The suppression of psychotic behavior: The discovery of the butyrophenone-type neuroleptics, in *Discoveries in Pharmacology: Psycho- and neuro- pharmacology* (Parnham MJ and Bruinvels J eds) pp 181-196, Elsevier, New York.
6. Black J (2005) A personal perspective on Dr. Paul Janssen. *J Med Chem* **48**:1687-1688.
7. Manila Standard Today (June 24, 2002) China's 2,250-year-old terracotta army attacked by fungus: Janssen Pharmaceutica fights fungal infection, Sect. A:3; available from: <http://news.google.com/newspapers?nid=1370&dat=20020624&id=Tg8iAAAAIBAJ&sjid=EgsEAAAAIBAJ&pg=6304,2549611>.
8. Bosselaers J and Valcke A (2009) From wood protection to preservation of historic monuments: the commitment of Janssen PMP to cultural heritage conservation, presented at Intl. Conf. on Wooden Cultural Heritage: Evaluation of deterioration and management of change, Hamburg, Germany; available from: [www.woodculther.com/wp-content/uploads/2009/09/Bosselaers.pdf](http://www.woodculther.com/wp-content/uploads/2009/09/Bosselaers.pdf).
9. Johnson & Johnson (2013) Cultural Protection; available from: [www.jnj.com.cn/en/our-caring/our-story/the\\_first\\_emperor](http://www.jnj.com.cn/en/our-caring/our-story/the_first_emperor).
10. Leow J, Wang SS, and Crow K (August 18, 2008) J&J wins favored status by curing statue fungus woes. *Wall Street Journal*; available from: [www.wsj.com/articles/SB121901745077548227](http://www.wsj.com/articles/SB121901745077548227).