

学科先贤

国产青霉素的功臣——张为申^{*}

张为申,字福东,号伟森,英文姓名 Wei - Shen Chang, 1909 年 6 月 21 日出生于苏州, 1966 年 8 月 28 日卒于北京。

张为申出生在书香世家,受家族熏陶,自幼好学。1931 年清华大学化学系本科毕业后,他继续攻读研究生,1932 年留校任化学系助教、教员。抗日战争胜利后,于 1946 年 4 月到美国威斯康辛大学农学院生化系深造,1950 年获博士学位,留校任研究员。1951 年 4 月归国,先在陕西武功西北农学院农化系任教授,1952 年 2 月被借调到北京中央生物制品研究所抗生素研究室



张为申遗像
(1909 - 1966)

任主任技师,后调任中央卫生实验院抗生素系副主任、一级研究员,1958 年 10 月任新成立的中国医学科学院抗菌素研究所所长。他曾任中国药典编纂委员会委员、国家科委抗菌素专业组常务副组长和新抗生素筛选工作组组长。他还是《科学通报》第五届编辑委员会委员。张为申于 1953 年加入九三学社,是第 4、5 届北京分社委员,他于 1956 年加入中国共产党,曾列席全国政协第二届第二次会议。1953 年被评为北京市一等劳动模范。

张为申在美国从事研究工作的实验场所是威斯康辛大学农业试验站。1949 年,在 W. H. Peterson 指导下,研究酵母菌细胞内水溶性维生素含量的论文发表在《美国细菌学杂志》上,这可能是他研究微生物化学的开始。这篇论文的题目是“影响酵母菌细胞中维生素含量的因子”(Factors affecting the biotin content of yeasts),其目的是探讨维生素进入酵母菌细胞后的状态,即是否有游离状态和结合状态。在当时,美国市场上有“富营养酵母菌”的保健产品,为人们补充维生素,因此他的研究既可探讨作为辅酶的这些维生素在细胞中的存在状态及在代谢过程中的作用,又对用糖蜜生产富含维生素的酵母菌体的增产有一定实际意义。这篇很可能是张为申的博士论文的研究报告,说明一个经过十几年化学专业训练的学者在用微生物作为材料进行试验时表现出的精细与严密。也许得到的结果并不很重要,但他在美国的前两年中,已经掌握了当时在国内尚无法接触的许多技术和方法,例如通气培养装置(摇床)和大量的酵母菌菌种。这对于张为申归国后试验青霉素发酵培养基较快取得成绩具有相当重要的意义。张为申归国后,先应西北农学院院长辛树帜之邀在该校讲授生物化学和微生物学不到一年时间,便到北京参加了国产青霉素的大规模生产研制工作。

国内关于青霉素的最早信息,据汤飞凡(见《微生物学报》2006 年 46 卷第 6 期)的叙说,是 1941 年魏曦(见《微生物学报》2008 年 48 卷第 3 期)在昆明中央防疫处的文献报告会上提供的,他在会上介绍了由佛莱明、佛罗瑞和钱恩在柳叶刀(Lancet)发表的关于青霉素的研究论文。汤飞凡此后即开始自己分离和收集产青霉素的菌种,直到 1944 年,在由多途径获得了一批菌株后,开始获得产青霉素的菌种,效价为每毫升培养液中含 20 - 30 牛津单位,随后克服种种困难,在 1944 年 9 月 5 日于昆明得到了提纯的干燥制剂,但为量极少,总共不过 25000 单位。由于当时设备与试剂极度缺乏,因而直到 1946 年抗日战争胜利后,才由童村(见《微生物学报》2008 年 48 卷第 10 期)在北京和上海小规模试生产。1950 年朝鲜战争爆发,为应战争需要,我国开始加紧青霉素的大量生产。但当时发酵生产青霉素需要的乳糖和玉米浆国内无法或很少自行生产,而进口又遭禁运,因而原料的国产化成为必须迅速解决的问题。

1952 年 2 月,张为申从西北农学院被借调到北京中央生物制品研究所,承担了寻找青霉素生产原料的艰巨任务,这是因为他不仅熟悉微生物发酵又是化学专家,还因为他从美国带回了高产青霉素并在发酵液中产生的是色素较少的 W49 - 133 号无色青霉菌菌株,此前童村、马誉徽和汤飞凡等曾用过棉籽饼的水解液代替玉米浆,效果不错,但制备工艺复杂。在 1 年的时间里,张为申首先在实验室试验了多种玉米浆的替代物,

^{*} 本文的撰写,得到传主孙辈宋铭恩先生提供的大量资料,还参考了蔡年生教授撰写的“我国抗生素事业的奠基人之一——张为申教授”(载《药学通报》21 卷第 6 期,1986 年),谨致谢忱。

证明直接采用棉籽饼粉即可。随即利用当时国内仅有的 4 个 100 升发酵罐进行了扩大试验,得到验证,每毫升发酵液中青霉素效价可达 1400 单位。后经反复试验,提高了青霉素的发酵单位,因此 1953 年得以在上海第三制药厂开始大量生产青霉素。

上海第三制药厂于 1953 年 5 月正式投产青霉素。因为使用了张为申带回来的菌株作为生产菌种,提取过程因改进了脱色而大为简化。随后,由于生产扩大而面临发酵所需的碳源——乳糖的供应问题。由于乳糖能被青霉菌缓慢利用而维持一定浓度的生物量,此时才能大量分泌青霉素。但当时国内乳糖仅能少量生产,大部分需要进口。为此,张为申领导的研究小组试用多种来源的淀粉代替乳糖,并改变原有的培养基成分和培养条件进行多方面的试验。结果发现多种淀粉原料,如小米面、白玉米面和甘薯粉都可以代替乳糖,但青霉素的效价有所降低。后来发现白玉米面加少量乳糖可以使青霉素效价不低于原有配方,但发酵时间延长了。于是又通过补充无机盐和增大通气量等措施,缩短了发酵时间。后来第三制药厂的科技人员进一步改进,以玉米面为碳源发酵产生的青霉素效价比原来用乳糖的还要好,到 1959 年第三制药厂青霉素的发酵可达 5000 单位,当年青霉素产量比上一年翻了一番。值得特别指出的是,20 世纪 50 年代初,纸上色谱技术在国际上刚使用不久,张为申在青霉素效价测定中便采用了这些先进的分析技术,在国内是较早的。张为申关于青霉素发酵生产的科学研究的主要实验室工作,在 1950 年代初期出版的《微生物学报》都有报告。

1956 年开始,张为申领导的抗菌素研究室还与来华帮助工作的苏联专家列维托夫一起开始研究青霉素的生物合成途径,发现青霉菌在生长初期也会产生青霉素;还发现青霉菌利用淀粉原料时是通过菌自身的淀粉酶水解淀粉而不通过磷酸化酶的作用。张为申在青霉素国产化的过程中作出的贡献,不仅是对生产和应用的实际效果,还体现了实验室结果的可靠。为此,他在 1956 年和 1957 年参加国际抗生素会议时所作的报告受到与会者的好评。

在对青霉素生产进行有效的研究后,张为申从 1953 年开始,先后试制过土霉素、红霉素等当时重要的医用抗生素,还通过菌种的选育和培养基的改进,将链霉素发酵液的效价提高了 5 倍,他还开发了一种化学测定链霉素效价的方法,可以在发酵过程中不断追踪其变化。华北制药厂在链霉素投产后,其生产控制和临床应用中还存在着产品质量问题亟待解决。1959 年,张为申根据沈其震院长的指示,组成链霉素质量研究工作组,该工作组由国内有关领域的专家和技术人员组成,指导解决了一系列问题,该工作组每年召开一次会议,直到 1966 年,在最后一次会议上作出了国产链霉素和世界各国产品质量近似的结论。

1958 年张为申担任我国第一个抗生素研究所首任所长后,他积极罗致人才,开展新抗生素的菌种筛选和选育工作,先后得到多种当时国际上正在研制的抗生素产生菌,例如曲古霉素、万古霉素、灰黄霉素、巴龙霉素、卡那霉素、多粘菌素等;同时,他早在 1960 年代初,已经觉察到,以天然抗生素为基础加以化学改造的半合成抗生素是抗生素工业的发展趋势,他领导了青霉素母核 6-氨基青霉烷酸(6-APA)的研究,遗憾的是文革浩劫使这项工作中断,直到 1980 年代我国才逐步投产半合成抗生素。

张为申作为有成就的抗生素专家,曾多次率团参加当时在社会主义阵营国家举行的国际抗生素会议,因而他有广泛的国际联系,据说他曾在捷克召开的某次抗生素会议上结识了青霉素发明人之一、诺贝尔奖得主钱恩。1961 年 5 月,通过张为申的联系,钱恩应我国邀请到中国访问并进行了学术交流。1966 年初,张为申参加了化工部与卫生部联合组织的考察团,赴瑞士和英国考察两国的制药工业。

1956 年,张为申曾参加我国十二年科学技术发展远景规划的制定工作,对该规划第 50 项国家重要科技任务的起草和制定起到了重要作用。他受沈其震之请,在筹建中国医学科学院抗生素系(以后被称为抗菌素研究所,即今天的医药生物技术研究所)中起了重要作用。他曾在 1957 年到 1958 年作为中国专家与苏联联合举办过全国性抗生素讲座。会后出版的《抗菌素讲演集》一书和他主持编写的《抗菌素研究》系列丛书,在当时起了相当重要的作用。

张为申作为清华大学化学系的优秀毕业生,在新中国成立前的十几年中,由于战乱频仍,没有条件发挥自己的才能。从美国深造回国后,在百废待兴的建国初期,他以自己坚实的专业基础和在美国学到的新知识,从事微生物发酵,特别是为我国抗生素的科学研究,作出了杰出的贡献,在我国抗生素事业发展的初期肩负了奠基的历史使命。他治学严谨,工作负责,待人诚恳。遗憾的是他在文革之初未能经受冲击,不幸在盛年时便与夫人一起自尽谢世。