

北京协和医院内科对胰岛素的引介与生产动议

谷晓阳

首都医科大学医学人文学院, 北京 100069

E-mail: 20160013@ccmu.edu.cn

【摘要】胰岛素于1923年进入中国。在其进入中国之前,北京协和医院内科曾积极引介胰岛素并计划在华生产该药。值胰岛素传入中国100周年之际,笔者利用馆藏档案、民国医学杂志、北京协和医院年报等史料,撰写短文追溯了这段鲜为人知的历史,希望能够丰富药学史、糖尿病史以及北京协和医学院、北京协和医院历史等相关研究。

【关键词】北京协和医学院;北京协和医院;胰岛素;糖尿病;医学史

【中图分类号】R58; R-09 **【文献标志码】**E **【文章编号】**1674-9081(2024)01-0229-04

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0183

Introduction and Production Plan of Insulin by Internal Medicine Department of Peking Union Medical College Hospital

GU Xiaoyang

School of Medical Humanities, Capital Medical University, Beijing 100069, China

E-mail: 20160013@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Insulin was introduced to China in 1923. Before it entered China, the Internal Medicine Department of Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) had actively introduced insulin and planned to produce the drug in China. On the occasion of the 100th anniversary of the introduction of insulin into China, the author accessed the archives of Peking Union Medical College (PUMC), the medical journals, the annual report of PUMCH, and other historical materials to trace this little-known history. The aim is to enrich the history of medicines, the history of diabetes, and the history of the PUMC and PUMCH.

【Key words】 Peking Union Medical College; Peking Union Medical College Hospital; insulin; diabetes; history of medicine

Funding: Young Scholars in Humanities and Social Sciences Research of the Ministry of Education (19YJCZH040)

Med J PUMCH, 2024, 15(1): 229-232

胰岛素于1921年被发现,被视为医学史上最早一批能够展示现代医学神奇力量的药物^[1]。1922年,该药被成功用于临床并实现商业化生产,其发现者更是于次年获得诺贝尔生理学或医学奖^[2]。1923年,胰岛素进入中国并被用于临床,至今恰好100周年^[3]。在这100年中,胰岛素在糖尿病治疗领域起到

了不可替代的作用,改变了许多患者的人生。

在胰岛素进入中国之前,北京协和医院首任内科主任麦克林(Franklin C. McLean)等学者曾积极向学界介绍胰岛素的特性与临床试验的最新信息,并试图在华生产胰岛素,但未见有资料详述该段历史^[3-4]。值胰岛素传入中国100周年之际,笔者利用

基金项目:教育部人文社会科学研究青年基金项目(19YJCZH040)

引用本文:谷晓阳.北京协和医院内科对胰岛素的引介与生产动议[J].协和医学杂志,2024,15(1):229-232. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0183.

馆藏档案、民国医学杂志、北京协和医院年报等史料，撰写短文追溯这段鲜为人知的历史，希望能够丰富药学史、糖尿病史以及北京协和医学院、北京协和医院历史等相关研究。

1 麦克林对胰岛素的首次引介

1922年5月，多伦多大学胰岛素研究团队在美国医师协会研讨会上报告了自1921年以来的全部实验研究成果，并正式宣布从动物胰腺中提取出了胰岛素，这意味着长久以来被视为“不治之症”的糖尿病有了全新治疗药物。这一消息马上获得了学术界的热烈反响和广泛关注^[5]。

然而，当时多伦多大学团队和参与早期实验的加拿大医生们还不能确定胰岛素用于治疗患者时的注射剂量和药物反应等问题。因此，他们决定联合北美一些医学专家共同开展临床研究。所有研究者均在各自的医疗机构独立观察，但会借助通信、会议研讨等形式了解其他人的研究成果并交换意见^[6]。胰岛素临床试验的首批专家包括著名内分泌学家、梅奥诊所的怀尔德（Russell M. Wilder）。怀尔德于1922年11月前往加拿大安大略省参加了胰岛素发现者、多伦多大学教授麦克劳德（John Macleod）组织的糖尿病临床专家会议，与其他研究者展开研讨^[7]。次年1月末，其团队完成了“胰岛素的临床观察”（*Clinical observations on insulin*）一文。1923年5月，包括怀尔德在内的第一批使用胰岛素的专家集中在《代谢研究杂志》（*J Metab Res*）刊发了成果（图1），此为全球首个有关胰岛素临床应用的专家意见汇总^[8]。

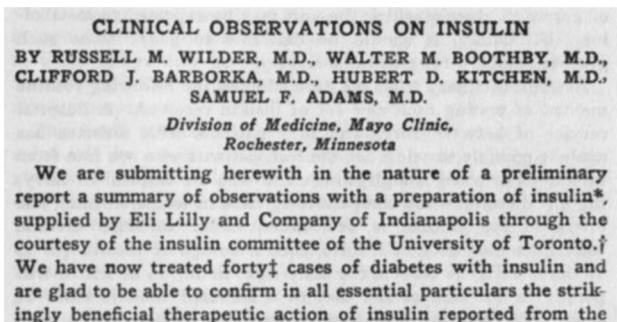


图1 怀尔德等在 *J Metab Res* 杂志发表的论文^[8]

Fig. 1 The article written by Wilder and published in *J Metab Res*

在总结研究的同时，怀尔德把自己和有关专家使用胰岛素的经验转达给了老朋友、首任北京协和医院

内科主任（当时刚卸任北京协和医学院校长）麦克林。1923年2月15日，麦克林汇集了其阅读过的文献以及掌握的专家意见，在中华博医会（China Medical Missionary Association）的学术会议上作了题为“糖尿病胰岛素疗法的现状”（*The present status of insulin therapy in diabetes*）的报告。这是已知的首篇向中国医学界系统介绍胰岛素的报告，从7个方面对糖尿病的胰岛素疗法进行了介绍^[9]：（1）胰岛素发现的历史回顾；（2）胰岛素的化学性质；（3）胰岛素的生理作用；（4）胰岛素在糖尿病治疗中的作用；（5）胰岛素的临床注意事项（此部分资料来自怀尔德）；（6）胰岛素的使用指征；（7）总结。可以说，该报告为身在中国的学者们带来了第一份有关胰岛素的详细解读。

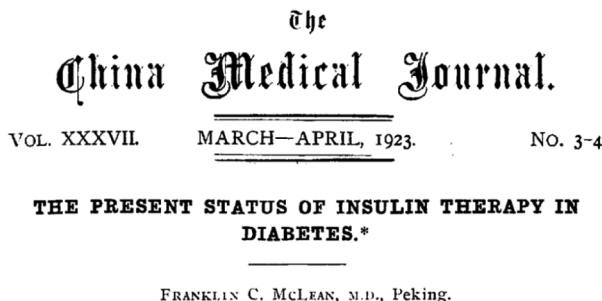


图2 《博医会报》刊载的麦克林讲稿^[9]

Fig. 2 McLean's speech published in *Chin Med J*

2 北京协和医院内科生产、分配胰岛素之动议

对于中国医生来说，他们在了解胰岛素的特点之后，还面临着一个严峻问题——无药可用。麦克林显然也关注到了此情况，并在报告的最后一部分谈及了由北京协和医院内科生产、分配胰岛素之动议。

早在1921年12月，当多伦多大学研究团队在美国生理学年会上报告先期研究成果时，参会的礼来公司（Eli Lilly & Co.）研究主管、生化博士克鲁斯（George Clowes）就敏锐地察觉到胰岛素作为新药所蕴含的巨大商业价值，会后立即与麦克劳德接洽，表示礼来公司愿与多伦多大学合作，促成胰岛素商业生产。但是，麦克劳德团队并不希望通过胰岛素牟取商业利益，因此拒绝了礼来公司的合作要求。1922年，随着胰岛素临床试验的逐步开展，胰岛素需求量远远超出了多伦多大学以及与其合作的康诺特实验室（Connaught Laboratories）的稳定生产能力，多伦多大学的科学家们决定接受礼来公司的合作邀请，同时积极采取

措施，尽力规范胰岛素的商业生产。为管理胰岛素的生产技术传播、商业生产许可和专利授权等问题，多伦多大学专门成立了胰岛素委员会^[2]。考虑到胰岛素生产带来的巨大商业利润，大部分参与前期临床试验的医学家均赞同由多伦多大学的胰岛素委员会来管理专利，以避免不法之徒通过售卖伪劣的胰岛素谋财^[7]。

与此同时，麦克林等也在密切关注着胰岛素的研究发展动向。1922年10月，北京协和医院致信麦克劳德，联系运输胰岛素至中国的相关事宜，麦克劳德将信件转寄给克鲁斯，委托礼来药厂协调此事，并表示：“我认为应该运输一些胰岛素至中国，毕竟我们已经从药理学和临床上确定了该药物明确有效。来自北京的报告能进一步让我们知道胰岛素经过航运后药效如何。”^[10]可以看出，此时，麦克劳德也不确定胰岛素在远途海运后是否仍能保持药效。

根据麦克林的说法，礼来药厂最初拒绝了北京协和医院的要求：“考虑到目前胰岛素只是稳定性不确定的溶液形式，制造商不打算将之运到中国。”远洋运输无望，麦克林进一步表达了北京协和医院想要制备胰岛素的意向：“因此，我们希望自己来制备胰岛素，最初是供我们医院使用……最终，除非同时能有稳定的商业制备（胰岛素）来源，经过专利所有者的同意后，我们希望能遵从美国采取的分配规范，为在中国分配胰岛素作准备。”^[9]1922年12月11日，多伦多大学胰岛素委员会决定授权北京协和医院的麦克林负责在中国制造和分配胰岛素^[11]。北京协和医院1923年的年报中亦记录了这一事件：“麦克林医生被多伦多胰岛素委员会任命为中国胰岛素分配的监管者。参照委员会的规则，胰岛素只能分配给对这种糖尿病新疗法有充分知识的人。内科准备为所有申请使用胰岛素、又不够资格且没有经验的医生提供培训。”^[12]

在北京协和医院谋划生产胰岛素之际，在美国却发生了另一件事，最终改变了胰岛素委员会的决策，影响了生产胰岛素的进程。1922年末至1923年初，礼来公司完成了重要技术革新，通过调节胰岛素溶液酸碱度大幅提高了胰岛素的稳定性和产量。1923年3月，克鲁斯表示：“礼来药厂生产的胰岛素已足够供应全球使用”^[2]。很可能正是由于该技术革新，礼来公司改变了之前的决议，决定向中国出口胰岛素。1923年5月，胰岛素委员会明确表示不向中国授予胰岛素专利^[11]。可见，原定的胰岛素生产计划未能成行。7月，北京协和医院开始在临床使用海运来的胰岛素。在病历首页上，书写病历的实习医师、后来成为著名营养学家的侯祥川郑重记载道：“这是我院

第一例用胰岛素治疗的糖尿病患者！”^[3]

胰岛素在北京协和医院的临床应用，并非仅由礼来公司决定将药物出口至中国这一个动因促成。早在首次介绍胰岛素时，麦克林即郑重预警：目前对胰岛素的化学性质还不够了解，生产方法未达标准化，仍处于试验阶段。在临床应用胰岛素时，医生需应对诸多困难，如注射胰岛素无法像自体产生胰岛素那样有精确的调节机制，因此需要医生在碳水化合物摄入和胰岛素用量之间掌握微妙平衡；胰岛素需多次给药，医生需时刻关注患者是否出现低血糖反应等。理想的办法是频繁监测血糖，但对于居家治疗的患者来说，这根本不可能实现。当时具有可操作性的方法只能是“胰岛素在医院使用，且医院必须有足够的实验设施以及运行良好的膳食部门作为后盾；经过一段时间，待饮食量和胰岛素用量基本确定后，患者学会管理自己的饮食时方可带药回家并长期复诊。”^[9]1923年，北京协和医院不仅有海运来的胰岛素，还恰好具备了上述条件：在饮食方面，医院早在1921年就成立了营养部（最初名为膳食部），为糖尿病膳食配置奠定了基础。1923年，医院安排了两名糖尿病门诊医生专门研究、准备患者的食物^[13]。随着营养科配置日益完备，后由其中的“特膳厨房”为糖尿病患者准备膳食^[13-14]。而在血糖检测方面，20世纪初，生物化学逐渐从生理学中分离出来，成为独立的领域，血液生化检测也取得了巨大进步。临床血液生化领域最突出的成就之一，是北京协和医学院生物化学系的吴宪与其在美国就读期间的导师、美国生化学家福林（Otto Folin）联合发明的经典测血糖法——Folin-Wu法。1920年，吴宪回国工作后，亲自推广应用了这一简单、快速的测血糖方法^[15]。临床血液生化实验部门和营养科的建设是胰岛素在北京协和医院临床应用不可或缺的条件。

3 余论

1923年初，麦克林曾估算在中国生产胰岛素将非常昂贵^[9]，生产胰岛素只是无法进口胰岛素时的临时选择。一旦质量良好的商业胰岛素制剂得以平稳运达且能够满足临床使用需求，生产胰岛素的紧迫性即不复存在。胰岛素的来源问题解决后，北京协和医院的医生们开始在临床实践中总结胰岛素用法，中国人的糖尿病临床特点和胰岛素的药物特性也被勾勒得日渐清晰^[16-17]。1937年，北京协和医院内科王叔咸发表了中国最早、1949年前唯一一项较大病例

数的糖尿病临床研究——《糖尿病：347 例中国住院患者分析》，是当时我国糖尿病研究的集大成之作^[18-19]。北京协和医院积累的许多糖尿病诊疗经验，成为中华人民共和国成立后第一届“糖尿病座谈会”研讨的重要基础^[20]，而这些临床经验的积累，正是以 1923 年胰岛素的引介与生产动议为契机的。

从北京协和医院对胰岛素的引介以及该药在医院投入临床使用的短暂历史中，可以看到一所优秀学术机构的发展远不止追逐前沿热门这么简单。紧密关注学界动态，加强学术交流，推进基础、临床和辅助科室建设等因素均在我国糖尿病诊疗事业的发展中不可或缺。

利益冲突：作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Ackermann M, Schroeder M, Terry J, et al. Crisis and achievement. 1900 to 1950 [M] //Ackermann M E, Schroeder M J, Terry J J, et al. Encyclopedia of World History. New York: Facts on File, 2008.

[2] Bliss M. The discovery of insulin [M]. Chicago: University of Chicago Press, 1982: 157, 104-140, 172.

[3] 李乃适. 北京协和医院 1923 年第 1 例使用胰岛素治疗的糖尿病病历 [J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4 (1): 56-57.

Li N S. The first case of diabetes treated with insulin in Peking Union Medical College Hospital in 1923 [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2012, 4 (1): 56-57.

[4] 张友尚. 胰岛素生产的回顾与展望 [J]. 食品与药品, 2008, 10 (1): 1-3.

Zhang Y S. The production of insulin: retrospect and prospect [J]. Food Drug, 2008, 10 (1): 1-3.

[5] Banting F G, Best C H, Collip J B, et al. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas [J]. Trans Assoc Am Physicians, 1922, 37: 337-347.

[6] Goldsmith G A. Russell M. Wilder-a biographical sketch (November, 1885 - December, 1959) [J]. J Nutr, 1961, 74 (1): 1-8.

[7] Mayo Clinic. A line in the sand-Mayo Clinic's role in insulin research [EB/OL]. (2015-06-17) [2023-10-07]. <https://discoverysedge.mayo.edu/2015/06/17/a-line-in-the-sand-mayo-clinics-role-in-insulin-research-2/>.

[8] Wilder R M, Boothby W M, Barborka C J, et al. Clinical observations on insulin [J]. J Metab Res, 1923, 2: 701-728.

[9] McLean F C. The present status of insulin therapy in diabetes [J]. Chin Med J, 1923, 37 (3): 205-214.

[10] Letter to Dr. Macleod 13/10/1922: Insulin Collection, Sanofi Pasteur Limited (formerly Connaught) [A]. Toronto: University of Toronto libraries, 1922.

[11] Insulin Committee. Insulin Committee Minutes 17/08/1922 to 29/09/1925, W10028_0016, W10028_0050: Insulin Collection, University of Toronto. Board of Governors [A]. Toronto: University of Toronto libraries, 1922-1923.

[12] 15th Annual report of the medical superintendent of the Peking Union Medical College Hospital [R]. Peking: Peking Union Medical College Hospital, 1923: 31, 74.

[13] 22th Annual report of the medical superintendent of the Peking Union Medical College Hospital [R]. Peking: Peking Union Medical College Hospital, 1930: 61.

[14] 周璇. 我对协和医院营养部的回忆 [M] //政协北京市委员会文史资料研究委员会. 话说老协和. 北京: 中国文史出版社, 1987: 385.

Zhou X. My memories of the nutrition department of Peking Union Medical College Hospital [M] //The Cultural and Historical Data Research Committee of the Beijing Municipal Committee of the Chinese People's Political Consultative Conference. Talking about the Old Peking Union Medical College Hospital. Beijing: China Culture and History Press, 1987: 385.

[15] 杜海琳, 谷晓阳, 李嘉珊. Folin-Wu 法发现史研究: 兼论吴宪在其中的贡献 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (6): 1114-1120.

Du H L, Gu X Y, Li J S. A study on the invention of Folin-Wu method and Hsien Wu's contribution in the process [J]. Med J PUMCH, 2022, 13 (6): 1114-1120.

[16] Loh V. Present status of insulin therapy in diabetes mellitus [J]. Nat Med J, 1924, 10: 391-396.

[17] Mills C A. Diabetes among the Chinese; danger of insulin usage [J]. Chin Med J, 1927, 41 (11): 914-921.

[18] Wang S H. Diabetes mellitus an analysis of 347 cases (Chinese inpatients): part I. Incidence symptoms, examination, and complications [J]. Chin Med J, 1937, 51 (1): 9-32.

[19] Wang S H. Diabetes mellitus an analysis of 347 cases (Chinese inpatients): part II. Treatment and prognosis [J]. Chin Med J, 1937, 51 (2): 159-178.

[20] 张孝骞. 糖尿病座谈总结 [J]. 中华医学杂志, 1953, 39 (10): 761-762.

Zhang X Q. Summary of diabetes symposium [J]. J Chin Med, 1953, 39 (10): 761-762.

(收稿: 2023-04-08 录用: 2023-10-09 在线: 2023-10-23)
(本文编辑: 李 娜)