



点评

青蒿素的发现与诺贝尔生理学或医学奖

苏新专*, MILLER Louis H.*

Laboratory of Malaria and Vector Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD20892, USA

* 联系人, E-mail: xsu@niaid.nih.gov; lmiller@niaid.nih.gov

李剑 译

厦门大学生命科学学院, 厦门 361102

收稿日期: 2015-10-14; 接收日期: 2015-10-16; 网络版发表日期: 2015-10-27

屠呦呦研究员因发现青蒿素这一杰出的贡献获得了 2015 年诺贝尔生理学或医学奖。青蒿素挽救了数百万人的生命, 它的发现被认为是中国对全球人类健康所作出的最重要的贡献之一。先前集众多科学家参与和协作的“523 项目”鲜为人知, 诺贝尔奖颁给个人也因此引起了许多争议。本文概述了“523 项目”的几个关键节点, 并提出了我们的观点以帮助公众更好地理解诺贝尔奖委员会评奖的决定依据、青蒿素发现的重要性, 以及当前青蒿素治疗疟疾中存在的主要问题。

青蒿素的发现极大地改变了人类与疟疾斗争的形势和抗疟药研发的模式。世界卫生组织(WHO)的报告显示: 全球有 97 个国家流行疟疾, 约 34 亿人口面临着疟疾的威胁, 这其中又有约 12 亿人处于高危区 (http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/)。令人欣慰的是, 从 2000 年至 2012 年, 全球的疟疾发病率和致死率分别减少了 25% 和 42%。许多国家正步入疟疾消除的行列。青蒿素及其衍生物在降低疟疾致死率方面扮演着重要的角色。据最新估计, 6.63 亿人口因采用有效的防治措施而避免了罹患疟疾, 其中约 22% 是受益于青蒿素复方方法的使用^[1]。

青蒿素作为一种新型的抗疟药, 直接导致了人们在抗疟研究与治疗上的两个范式转变。抗喹啉类

药物的疟原虫的出现, 促使了第一个范式转变, 即从基于喹啉类抗疟药到基于青蒿素类抗疟药的转变。当前, 青蒿素类抗疟药是世界卫生组织倡导的用于治疗致死型恶性疟疾(*Plasmodium falciparum*)的首选药物, 并已在世界范围内被广泛使用 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>)。

第二个范式转变是抗疟药研发方向的转变。青蒿素及其衍生物是一种新的具有独特结构类型(1,2,4-三恶烷过氧基团)的抗疟药, 这种结构类型也成为抗疟药研发的新方向。例如, 许多富有前景且已进入临床试验的抗疟药, 包括 OZ277 和 OZ439, 都含有类似于青蒿素中关键的过氧基团结构^[2,3]。此外, 过去 15 年间, 疟疾以及其他如抗病毒和抗肿瘤领域与青蒿素相关的研究一直是热门课题^[4]。在 PubMed 数据库里搜索关键词“artemisinin”(青蒿素), 共查到在过去 3 年内发表的 2869 篇相关论文。青蒿素的发现改变了我们对于疟疾治疗、研发和寻找抗疟药的方向。

青蒿素对人类健康的改善所起的作用及其引起的抗疟药研发的范式转变也应该是诺贝尔奖委员会对被提名人进行评估时所考虑的两个关键因素。

1 青蒿素的发现简史

青蒿素发现于 20 世纪 70 年代, 正值文化大革命

引用格式: 苏新专, Miller L H. 青蒿素的发现与诺贝尔生理学或医学奖. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 1148-1152

英文版见: Su X Z, Miller L H. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. Sci China Life Sci, 2015, 58: 1175-1179, doi: 10.1007/s11427-015-4948-7

时期, 在那样一个几乎所有的科研工作都处于停顿瘫痪状态下的时代, “523 项目”的研究结果是不能发表的. 为了答复越南政府提出的帮助他们治疗疟疾的请求, 中国政府于 1967 年 5 月 23 日在北京启动了一项代号为“523 项目”的计划, 就疟疾防治和抗药性研究工作召开了一个协作会议. 1969 年 1 月, 全国“523 项目”办公室的白冰秋、张剑芳二位主任来到中国中医研究院寻找合适的工作人选. 中医研究院接受任务后, 任命屠呦呦为科研组长, 领导对具有抗疟活性的中草药方的搜寻与整理.

屠呦呦和她的研究小组就此开始了对患热病有效的中草药方的调查和收集. 历时 3 个月, 他们筛选了 2000 多个中草药方并整理出了 640 多个抗疟药方集. 研究人员通过搜索药方集中的植物名称, 发现名为青蒿或黄花蒿的草药出现的频率非常高. 同时, 在以鼠伯氏疟原虫(*Plasmodium berghei*)为研究模型的实验中, 屠呦呦和她的研究小组测试了 100 多种草药的提取物, 发现青蒿提取物对鼠疟原虫的抑制率可达 68%, 但是后续的实验结果并不稳定, 重复结果只有 12%~40%的抑制率. 屠呦呦在 1972 年的一次协作会议上提到, 青蒿提取物抗疟活性的不稳定因素包括: 青蒿植株的产地、采摘季节、植株的不同部位(叶子或茎)以及提取方法等. 在 1971 年的一天, 当屠呦呦翻阅由东晋的葛洪著于约 1700 年前的一个处方时, 她注意到其中描述了用冷水将青蒿“绞汁”用药, 而非传统中医所用的将草药煎熬. 她意识到高温提取的方法可能破坏了青蒿的有效成分. 通过参阅这个处方, 屠呦呦研究员得到的第二个线索是: 叶片可能是青蒿植株中最具有抗疟活性的部位. 毕竟, 相对于植株的其他部位, 从叶片中还是比较容易获得汁液的. 屠呦呦于是决定改用乙醚低温提取, 经反复实验, 终于在 1971 年 10 月, 分离获得了第 191 号青蒿提取物样品, 结果显示, 其对鼠疟原虫具有良好的抑制效果. 1971 年 12 月的试验又证实了这种提取物对猴疟原虫具有 100%的抑制率. 1972 年 3 月 8 日在南京召开的“523 项目”会议上, 屠呦呦报告了这个令人兴奋的结果, 项目组当即安排中国中医研究院中药研究所进行临床试验观察疗效. 屠呦呦不但带头试服青蒿素提取物, 还于 1972 年 8 月亲自携药偕医疗队去海南疟疾现场进行临床研究, 验证疟疾病例 21 例. 结果显示, 病人用药后其体内疟原虫的转阴率可

达 95%~100%. 同年 11 月 17 日在北京召开的“523 项目”会议上, 屠呦呦报告了青蒿提取物抗疟的临床效果. 由此, 这一令人振奋的结果引发了全国众多科研单位对青蒿活性成分(青蒿素晶体)的分离提纯、青蒿素的化学结构鉴定及其化学合成等方面的深入研究. 屠呦呦研究员提供给我们的有关“523 项目”的报告和文件记录支持了上述事件的关键节点.

2 屠呦呦在发现青蒿素中的主要贡献

2.1 屠呦呦作为青蒿素发现关键人物的主要贡献

(1) 屠呦呦将青蒿带到“523 项目”. 在当时, 有上百个科研工作者参与了“523 项目”, 然而, 是屠呦呦研究员将青蒿首次带进项目, 或者说是她重新发现了青蒿. 1971 年 5 月 22 日召开(6 月 1 日总结)的一次“523 项目”的进展会议上, 科研人员整理了多种具有抗疟活性的草药/植物, 但没有提到青蒿(图 1A). 这说明, 在当时他们并没有意识到青蒿的抗疟活性(或者说青蒿不是被优先考虑的研究对象). 9 个月后的 1972 年 3 月 8 日的南京会议上, 屠呦呦介绍了青蒿提取物对抗疟有效的实验结果(图 1B). 这两份有关“523 项目”的资料表明, 将青蒿带到项目里来的人是屠呦呦.

(2) 屠呦呦发现了有效提取青蒿活性成分的方法. 在 1972 年 3 月 8 日的会议上, 屠呦呦报告了一种能有效提取青蒿中具有稳定性和抗疟活性物质(青蒿提取物中性部分)的方法. 改用沸点 35℃的乙醚替换沸点 78℃的乙醇提取后, 药效显著提高. “523 项目”的其他研究组通过使用屠呦呦提供的信息和提取方法, 很快提炼出高质量的青蒿素晶体. 1973 年, 山东省寄生虫病防治所和云南药物研究所分别致函屠呦呦研究员所属的中医研究院, 信中都对中医研究院提供的信息和经验表示了感谢, 信件材料见《青蒿及青蒿素类药物》一书的第 40 页^[5]. 所以, 有效提取青蒿活性成分的方法是由屠呦呦首先发现的.

(3) 屠呦呦是将青蒿提取物应用于临床试验的第一人. 1972 年 8 月, 屠呦呦带领医疗队亲赴海南疟区进行了首次临床试验, 测试 11 例间日疟、9 例恶性疟和 1 例混合感染. 结果显示, 患者用药后从 40℃高烧迅速降至正常, 血液中疟原虫大幅度被杀灭至转阴, 治疗效果明显优于氯喹对照组. 同年, 他们又

在北京测试了9个病例,均取得良好的疗效。在1972年11月17日的“523项目”会议上,屠呦呦对临床试验的结果作了介绍^[5]。由此,各地掀起了大规模提取青蒿有效成分的高潮。这也是其他研究人员开始对青蒿抗疟相关研究大力投入的时间节点。因此,屠呦呦是第一个将青蒿提取物成功应用于临床试验的人。

(4) 分离得到用于结构研究的活性成分。在验证青蒿提取物具有抗疟活性后,屠呦呦的研究组继续深入研究,分离了青蒿的活性成分。1972年11月8日,他们如愿获得了提纯的晶体并命名为青蒿素。该晶体的熔点为156~157℃,分子量282。他们发现,50~100 mg/kg的剂量可治愈鼠疟原虫。该晶体的获得也使得其化学结构的研究成为可能。屠呦呦还与在北京和上海的分子结构科学家一道,在参与测定青蒿素的化学结构中起了重要作用。

(5) 双氢青蒿素的发明。之后,屠呦呦又成功研制出双氢青蒿素,与青蒿素相比较,其药物水溶性有了极大的提高。

由于屠呦呦研究员取得的这些非凡成就,卫生部于1986年颁发“青蒿素新药发明证书”给她所属的单位^[5]。这也表明其成就被官方认可。随后,他们也获得了“双氢青蒿素新药发明证书”。

2.2 国内外对屠呦呦在青蒿素及其衍生物发明上的认可与奖励

屠呦呦研究员获得了多个由中国政府和世界各地组织与机构颁发的奖章/奖励,以表彰她的杰出贡献和取得的重要成绩,其中包括:1979年的国家发明奖章,1995年的全国先进工作者,1996年的香港求是科学与技术基金会发明奖,1997年卫生部颁发的新中国成就奖,2003年泰国的Mahidol王子奖,2009年中国赛勒斯唐仲英基金会(Cyrus Chung Ying Tang Foundation)的中医药开发奖,2011年的拉斯克(Lasker)临床医学奖、葛兰素史克(GlaxoSmithKline)生命科学杰出成就奖、沃伦-艾尔伯特(Warren Albert)奖和2015年的诺贝尔生理学或医学奖。

2.3 支持屠呦呦在青蒿素的发现过程中起关键作用的其他证据

如前所述,屠呦呦研究员是1996年获得“香港求

是科学与技术基金会”青蒿素及其衍生物集体奖的十个主要贡献者之一。评语中她被描述为“抗疟新药青蒿素和双氢青蒿素的发明人”。

李国桥教授(“523项目”的参与者)在屠呦呦获得2011年拉斯克临床医学奖后,接受《广州日报》采访时表示,屠呦呦是发现青蒿素的第一人(http://gzdaily.dayoo.com/html/2011-09/29/content_1489532.htm)。李国桥回忆说,用于申报拉斯克奖的表格有一个问题是:“如果你获得了这个奖,你认为还有谁应该获奖?”李国桥当时填了两个人,第一个是屠呦呦,第二个是罗泽渊。同样,另一位“523项目”的参与者梁钜忠先生(1996年求是奖获得者之一)在接受媒体采访时说:“首先我要恭喜屠呦呦得奖,作为青蒿素的发现者,她得奖实至名归”(http://xw.kunming.cn/yn-news/content/2011-09/29/content_2682692.htm)。

周维善教授(化学家,在青蒿素结构的测定和化学合成中起了重要作用,1996年求是奖获得者之一)几年前在接受《科学时报》采访时,也认为屠呦呦对青蒿素的发现具有主要贡献(<http://emuch.net/html/200903/1242552.html>)。周教授的叙述如下:1969年1月,屠呦呦以中国中医研究院科研组长的身份,参加了“523项目”。此前,国内其他科研人员已经筛选了4万多种抗疟疾的化合物和中草药,但没有令人满意的结果。屠呦呦决定从系统整理历代医籍开始,也四处走访老中医,她整理了一个包括青蒿在内的640多种草药的《抗疟单验方集》。在最初的实验中,青蒿的效果都不是最好的。她再次翻阅古代文献,《肘后备急方·治寒热诸疟方》中的几句话引起了她的注意:“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之。”原来青蒿里有青蒿汁,它的使用和中药常用的煎熬法不同。她用沸点较低的乙醚在60℃的温度下制取青蒿提取物,1971年10月4日,她在实验室中观察到这种提取物对疟原虫的抑制率达到了100%。1972年3月,屠呦呦在南京召开的“523项目”工作会议上报告了实验结果;1973年,青蒿结晶的抗疟功效在云南地区得到证实,“523项目”办公室于是决定:将青蒿结晶物命名为青蒿素,作为新药进行研发。1973年初,北京中药研究所拿到青蒿素的结晶,寻找能够解开其结构的有机化学家,但最初找到的人并不是周维善。周先生的描述符合上述的历史。

3 耐青蒿素疟原虫的出现

近年来, 由于青蒿素的大规模使用, 有报道称在东南亚的一些国家已出现对青蒿素有耐药性的恶性疟原虫(*P. falciparum*)^[6,7]. 虽然这些耐药性疟原虫还没有像传统意义上的抗药性寄生虫那样, 能够在持续的药物压力下存活. 然而, 一些寄生虫已经能够在标准的青蒿素复方(青蒿素与第二种药物联合)治疗后生存更长的时间, 从而影响了治愈率和患者的恢复. 青蒿素的药效半衰期短(即在体内停留的时间短), 它一般只用于疟疾治疗, 而不用用于预防. 多年来, 屠呦呦研究员也不遗余力地呼吁人们关注这一严重的抗药性问题.

4 功劳和争议

目前, 关于到底哪些人对“523 项目”及青蒿素的发现作出过贡献仍有许多争议. 一个不争的事实是, 众多研究人员参与了“523 项目”并作出了各自的贡献, 包括部队的有关领导. 但是, 所有后续的工作都是基于屠呦呦研究员分离出青蒿提取物并证明其具有抗疟活性之后. 我们无法想象如果屠呦呦研究员没有在南京的“523”会议上(1972年3月8日)介绍她的研究成果, 该项目的最终结果会是什么? 他们可

能将目标集中在其他药物而不是青蒿素. 从这个意义上说, “523 项目”得益于她的发现. 没有她在 1972年3月8日会上的报告, 其他人就不可能获得青蒿素结晶, 就不会有青蒿素化学结构的研究, 也不会有青蒿素衍生物的合成, 更不可能有青蒿素的临床试验. 通常, 当有多人参与一个重要的科学研究时, 诺贝尔奖委员会只承认做出开创性发现的个人, 而不是后来研发出产品的人们. 例如, 乳头状瘤病毒是导致宫颈癌的罪魁祸首, 诺贝尔奖颁给了最初发现乳头状瘤病毒的 Harald zur Hausen, 而不是后面开发出宫颈癌疫苗的其他人.

5 结论

毫无疑问, 屠呦呦(和她领导的团队)是第一个把青蒿带入“523 项目”的人, 是第一个得到有效活性成分(青蒿提取物和晶体)的人, 也是第一个证明在人体内青蒿提取物具有抗疟活性的人. 青蒿素挽救了数以百万计人的生命, 它对人类健康的改善所起的作用是立竿见影的. 青蒿素的发现也改变了抗疟药物研发和疟疾治疗的方向. 它的诞生对公众健康、人类生产力和科学研究等方面都有着深远的影响, 在人类科学发展史上, 青蒿素的发现是无与伦比的!

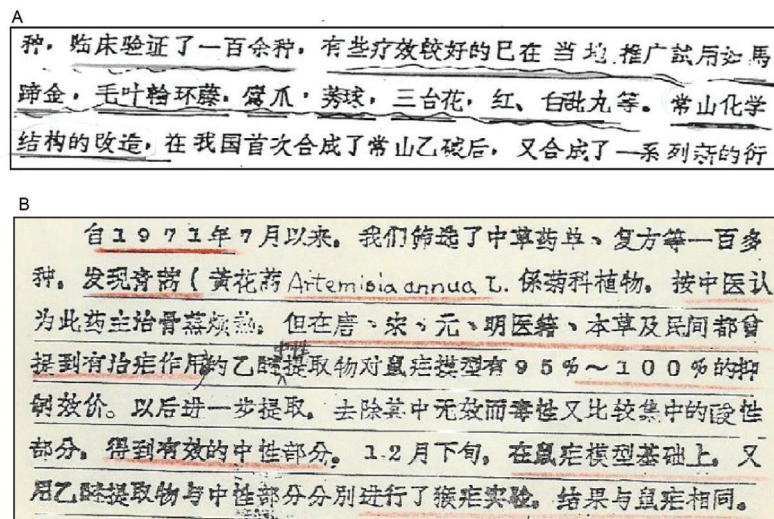


图1 部分“523 项目”的会议纪要和屠呦呦在 1972 年“523 项目”会议上的发言稿

A: 1971年6月1日的会议纪要列举了7个当时计划重点研发的中草药, 此时并没提到青蒿植物. B: 屠呦呦参加1972年3月8日协作会议上的发言稿片段, 上面描述了她获得的乙醚中性提取物对鼠疟原虫和猴疟原虫均有良好的抑制作用(抑制率可达95%~100%). (图片经提供者许可发表)

致谢 本项工作得到美国国立卫生研究院过敏与传染病研究所的资助.

参考文献

- 1 Bhatt S, Weiss D J, Cameron E, et al. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*, 2015, 526: 207–211
- 2 Charman S A, Arbe-Barnes S, Bathurst I C, et al. Synthetic ozonide drug candidate oz439 offers new hope for a single-dose cure of uncomplicated malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 4400–4405
- 3 Reiter C, Fröhlich T, Zeino M, Marschall M, Bahsi H, Leidenberger M, Friedrich O, Kappes B, Hampel F, Efferth T, Tsogoeva SB. New efficient artemisinin derived agents against human leukemia cells, human cytomegalovirus and *Plasmodium falciparum*: 2nd generation 1,2,4-trioxane-ferrocene hybrids. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 164–172
- 4 Ho W E, Peh H Y, Chan T K, et al. Artemisinins: Pharmacological actions beyond anti-malarial. *Pharmacol Ther*, 2014, 142: 126–139
- 5 屠呦呦. 青蒿素及青蒿素类药物, 北京: 化学工业出版社, 2009
- 6 Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst R M, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*, 2014, 371: 411–423
- 7 Dondorp A M, Nosten F, Yi P, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*, 2009, 361: 455–467