

本刊记者/李 娜

国际大奖跑出迟到的中国黑马

2011 年拉斯克奖近日揭晓,并不为人熟知的中国科学家屠呦呦获得其中的临床医学奖。获奖理由是“因为发现用于治疗疟疾的青蒿素,挽救了全球特别是发展中国家数百万人的生命”。拉斯克奖被誉为诺贝尔奖的风向标,至今超过 300 人次的获奖者中有 80 位后来获得诺贝尔奖。

盛名的青蒿素

屠呦呦生于 1930 年,1955 年毕业于北京医学院(现北京大学医学部)药理学系生药学专业,其后分配到中医研究院工作。1969 年以实习研究员的身份,被召集加入特殊时代背景下的全国性大规模研发抗疟疾药物项目——“523 任务”当中。

屠呦呦从中医传统药方入手,观察到了植物性中药青蒿对抗疟疾的治疗效果。但实验发现青蒿的水煎剂无效,而且青蒿的 95% 乙醇提取物的药效也只有 30%—40%。后来屠呦呦本人提出使用乙醚提取青蒿中的有效成分,其提取物的抗疟作用达 95%—100%,这一方法是当时发现青蒿粗提物有效性的关键。据饶毅、黎润红、张大庆等撰写的“中药的科学研究丰碑”一文考证,1972 年 3 月,屠呦呦在南京“523 任务”的会议上报告这一结果,获得大家注意。据 Cell 报道,随后云南药物研究所的罗泽渊和山东省中医药研究所的魏振兴等通过使用屠呦呦提供的信息和提取方法,很快就从当地的黄花蒿中提炼出了具有良好的抗鼠疟原虫效果的纯青蒿晶体。在广州中医药大学李国桥小组主持的临床实验中,云南药物研究所提取的青蒿素展示了极好的抗疟疗效。

而屠呦呦研究小组中则由钟裕容成功获取了青蒿素结晶,屠呦呦于 1974 年 2 月份在中医研究院召开的青蒿座谈会上提到了青蒿素的分子式。从明确青蒿乙醚中性提取物的抗疟效果到提纯青蒿素,从而确定了抗疟分子。

迟到的认可,争议的人物

青蒿素蜚声国际,但是它的发现者却籍籍无名,没有及时得到认可,这在一定程度上源自一些争议。

争议的核心是谁最先发现和提取到

青蒿素。广州中医药大学教授李国桥在接受《科学新闻》采访时表示,因为青蒿中可以得到 7 种结晶,只有 1 种结晶是青蒿素,只有肯定了它的临床效果它才是青蒿素。但是如果临床上拿不出效果来,它就不是青蒿素。而当时,不同的研究院所分别独立提纯了青蒿素。“至今一个不争的事实是,中医研究院用屠呦呦提取的结晶做临床实验结果不够理想并有毒副作用。而云南药物所罗泽渊等人提供的结晶通过李国桥等人明确其对恶性疟尤其是脑型疟确实有效。”

当年对个体贡献界定不清也是导致争议的原因之一,“中药科学研究的丰碑”一文指出,最初有关青蒿素的进展报告都是在内部会议上报告的,等到 1977 年才以“青蒿素协助组”的集体笔名发表第一篇中文论文;英文论文更滞后到 1982 年,用“青蒿素及其衍生抗疟药合作组”的集体笔名,而没有个人的名字。“面对重要发现,出现矛盾时,中国的有关部门不是确切地搞清楚各人的功劳而是回避矛盾、袖手旁观,导致缺乏认可。”

另据报道,屠呦呦突出自己作用时未充分肯定其他研究小组和自己研究小组其他成员的作用也为人诟病。

不过,无论如何,屠呦呦率先提出用乙醚提取,对于发现青蒿的抗疟作用和进一步研究青蒿都至关重要。这一点任何人都无法否认。

中药,尚待开发的宝库

屠呦呦研究小组研究和提取抗疟疾药物时,从中医药典籍中获得了很多信息和启示。

屠呦呦课题组筛选了 2000 余个中草药方并整理出了 640 种抗疟药方集,最终锁定了青蒿。初步实验发现青蒿提取物对鼠疟原虫的抑制率低至 12%—40%时,屠呦呦分析这可能是由于提取物中有效成份浓度过低造成的,于是着手对提取方法进行改进。从东晋名医葛洪的著作《肘后备急方》中记载的“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之”中,屠呦呦意识到常用煎熬和高温提取的方法可能破坏了青蒿的有效成份。于是,改用乙醚低温提取,果然获得了

抗疟效果更好的提取物。

另一个最近同样颇受关注的源自中药药物是砒霜中的三氧化二砷,它对治疗白血病,特别是急性早幼粒白血病效果明显。砒霜治病是中药的传统,中药典籍《开宝详定本草》、《本草纲目》都有其药性记载。20 世纪 70 年代,哈尔滨医科大学第一附属医院的药师韩太云从民间中医得知用砒霜、轻粉(氯化亚汞)和蟾酥等治疗淋巴结核和癌症。后将它们改制水针剂,称“癌灵”注射液,通过肌肉注射,对某些肿瘤病例见效,后因毒性太大而放弃。同一所医院中医科的张亭栋与韩太云合作继续此工作。1972 年后,张亭栋等主要集中做白血病,而且确定了“癌灵”中有效成分砒霜,其余两者无治疗作用。张亭栋等的发现在今后揭示砒霜化学成分三氧化二砷对白血病的治疗作用的过程中起了关键作用。

“青蒿素和三氧化二砷,堪称中国过去一个世纪最重要的两项来自中药的药物发现。”“中药研究的丰碑”一文中指出,这两种药物的发现清晰地肯定了古老的中药在今天仍然有益,传统中还沉睡者尚未开发的、可能进一步改善人类健康的潜力。对屠呦呦和张亭栋等的肯定,将有利于中国和世界认识中药是尚未充分开发的宝库。严格地研究其他中药成分的作用,可能还会有更多发现。比如中国一些医院的模糊用药和很多企业马马虎虎地制造的一些药,如果经过严格检验和研究,可能会更明确适应症、有更好的疗效,世界才能接受,真正适合的病人才能得到帮助。



图片来源:拉斯克基金会网站