



呦呦弄蒿——一个中国科学家的诺贝尔奖之路

李娜

科技导报社事业发展部,北京 100081

严格来说,屠呦呦并不是中国首位获得诺贝尔奖的科学家。2009年,香港中文大学前校长、物理学家高锟与另外两位科学家共享了当年的诺贝尔物理学奖。不过,因高锟拥有香港居民身份以及英、美双重国籍,加之内地民众对其并不熟悉,因此他的获奖并没有在国内掀起巨浪,也丝毫没有缓解中国人的“诺贝尔奖焦虑症”。

2015年10月5日下午,屠呦呦因为发现青蒿素而获得本年度诺贝尔生理学或医学奖的消息传来,中国人终于可以放声为大陆科学家摘得诺贝尔自然科学奖的桂冠而欢呼,国人呐喊多年的“诺奖之问”也戛然而止。屠呦呦,这位85岁的女药学家让国际社会认识到中国科学界对世界的巨大贡献,一条通往斯德哥尔摩之路已在她脚下铺开,后来者必将追随她的足迹,越来越多地走到国际科学舞台的中央。

屠呦呦生于1930年,其85年的生活和科研经历并不算复杂。她33岁结婚,婚后育有二女,丈夫是中学同窗,留苏的钢铁研究专家,他体贴地包揽了家中事务,使屠呦呦能更加专注于科研工作。她一生中的荣耀与争议都与“青蒿素”三个字紧紧相系。她的主要工作是在特定的历史时期的一个庞大而复杂的项目中完成的,她在其中做出了突出贡献,也卷进了一些争议,这为她的生平增添了一些斑驳的色彩和些许别样的况味。不过,她的贡献毋庸置疑,而且单就一位药学家而言,她的研究工作的脉络也是非常清晰的。

受业:北大药学系的培养

20世纪50年代,北京大学医学院

设在北京市西城区西什库教堂附近(现址为北京大学口腔医院第一门诊部),药学系学生在此处上课,他们的实验室和宿舍则设在附近的菜园胡同13号。当时国内开设药学系的大学寥寥无几,北大药学系更是其中翘楚。屠呦呦1951年从宁波考入此地,进行为期4年的药学专业学习。

据屠呦呦当年的同窗、北京卫生职业学院首批主任药师周仕琨回忆,他们的班级按入学年份排序称为药学第八班,全班一共七八十人,他与屠呦呦同龄,在班上年龄相对较大,最小的同学比他们小3岁。升入大四时分科,按照不同方向分为药物检验、药物化学和生药三个专业,一班学生中选药物化学的最多,有40多人,选择生药的最少,只有12人,其中之一就是屠呦呦。当年与屠呦呦选择同一专业的王慕邹,现为中国医学科学院药物研究所的退休研究员。他介绍说,生药的英文是crude drug,意思是指纯天然未经过加工或者简单加工后的植物类、动物类和矿物类药材。他说,当时生药专业毕业的学生,更多的去向是做研究,而药物化学专业更多与全国各大药厂相系。

虽然分了专业,但是不同专业的课程基本都在一起上,只是各有侧重,比如生药专业的生药学课程就比其他专业课时多些。当时开设生药学的教授是楼之芩先生,他是1951年刚刚回国的留英博士,后曾任中国药学会理事长,也是中国现代生药学的开拓者之一。当时教授生药的老师十分缺乏,楼之芩是生药专业唯一一位教授。生药学课程的主要内容就是学习各类原产药材的分类、认识,以及通过显微镜切



(图片来源:搜狐网)
青年时代的屠呦呦

片等手段观察其内部组织等。

当时药学系的其他主要专业课还有药物化学和植物化学。植物化学课由留美归来的林启寿教授开设,“植物化学主要讲授如何从植物中提取有效成分,鉴定其化学结构,撰写化学鉴定方法以及对其进行研究等,包括提取有效成分时如何选择不同的萃取剂等,屠呦呦在发现青蒿素中所使用的化学方法,都是林先生课上讲授过的内容。”周仕琨说。生药学课的基础教育,植物化学课中的方法教育,此后都转化为了屠呦呦工作中的两个主要部分。

谈到当年同窗时对屠呦呦的印象,周仕琨与王慕邹都表示,今日的诺贝尔获得者当年在班中表现非常普通,只是学习十分刻苦,勤勤恳恳,踏踏实实,但成绩中等,并不拔尖,也不热衷文体活动,就连长相也并不突出,非常低调。周仕琨说,甚至可以用不苟言笑来形容

她,她与周仕琨所在的药化专业的同学们很少交流。王慕邹与屠呦呦同一专业,更为熟识,两家人后来也时常走动,王慕邹的妻子也与屠熟识,她说,去屠呦呦家做客,屠呦呦的先生做了一大桌菜招待他们,屠呦呦本人并不精于此道,家中事务先生全包,“屠呦呦与一般女孩子的兴趣不一样,她是个心胸开阔的人,精力都用在工作上了”。

积累:14年摸索与储备

回顾屠呦呦的人生经历,从她进入中药研究所工作,一直到参加寻找抗疟药物的“523任务”中间的14年,成为了她在研究上的一段积累和储备期。

1955年,北京筹建中医研究院,直属卫生部,也就是现在的中国中医科学院,一批名老中医从各地抽调奔赴北京,充实中医研究的专家力量;也就在这一年,屠呦呦大学毕业,进入该院中药研究所工作。

工作初期,屠呦呦主要从事生药学研究。1956年,全国掀起防治血吸虫病的高潮。她和自己的大学老师楼之芩共同完成了对有效药物半边莲的生药学研究,1958年这项研究成果被人民卫生出版社出版的《中药鉴定参考资料》收录。后来,屠呦呦又完成了品种比较复杂的中药银柴胡的生药学研究,这项成果1959年被收入《中药志》。这两项研究都属她大学期间专业所学的范畴。

1958年,毛泽东主席指出“中国药理学是一个伟大的宝库,应当努力发

掘,加以提高。”随后全国各地广泛地开办了西医学习中医班,“西学中”逐渐形成了高潮,中医学习西医也蔚然成风。1959年,屠呦呦参加卫生部举办的“全国第三期西医离职学习中医班”,系统地学习了中医药知识。在两年半的脱产学习中,她不但掌握了理论知识,而且参加过临床学习。

据屠呦呦指导的唯一的博士生王满元介绍说,屠呦呦后来还根据自己的专业,深入药材公司和药厂,向老药工学习中药鉴别及中药炮制技术,并参加北京市的中药炮制经验总结,从而对药材的品种真伪和道地质量以及炮制技术有了进一步认识。中药炮制是中医用药的特点之一,是指按照中医药理论,根据药材自身性质以及调剂、制剂和临床应用的需要,所采用的一项独特的制药技术。中药必须经过炮制之后才能入药,即通过净制、切制、炮炙等手段,来实现降低或消除中药的毒性或副作用、改变或缓和药物的性能以及增强药物疗效等目的。之后,屠呦呦参加了卫生部下发的中药炮制研究工作,是《中药炮制经验集成》一书的主要编著者之一。

王满元说,到1965年,屠呦呦把工作的重点又转向了植物化学的研究,主要是研究从植物中提取有效化学成分,这项工作的方法和实践经验与屠呦呦日后在发现青蒿素中的工作紧密相关。当然,这段时间屠呦呦在自己的人生中开始扮演母亲的角色,两个女儿都是1965年以后出生的,这也花去了她一些时间和精力。

在20世纪50—60年代,中国处于动荡的历史时期,很多工作被迫中断,中药研究所作为一个刚刚成立的研究机构,在动荡之中摸索学科建设方向,屠呦呦身处其中也在默默地摸索自己的研究方向。从著述发表情况来看,这段时间屠呦呦的学术成果不多,但她已属幸运,彼时她的一些成绩优异的大学同窗被划为右派,而她的工

作一直在继续。生药研究、中医学习、中药炮制、植物化学研究等等,虽然不是一以贯之,但她在不断学习和积累,以后知后觉的眼光来看,这些工作无一不为她日后那项影响世界的工作打下了基础,积累了经验。

屠呦呦在2015年10月8日的科技界祝贺屠呦呦获得诺贝尔奖座谈会上说,“1969年,中医研究院接受中央关于抗疟疾药研究的任务,我觉得我有一定的基础来接受这个任务,后来就担任了课题组组长”。言谈之中透出的自信,与当年的积累不无关系。

光辉岁月:寻找和发现青蒿素

如果没有参加“523任务”,屠呦呦有可能会有其他成就;但也极有可能一个14年接着另一个14年,默默度过她的学术生涯,因为她的大学老师、一生致力于药物研究的知名植物化学家林启寿1978年离世前表示,自己人生最大的遗憾是:虽然一生走过很多地方,研究了很多植物,但是始终没有从中找到一种对抗疾病非常有效的药物。此间成功之难可见一斑。从中药的现代化研究来看,目前因中国的研究而推向全球使用或影响全球市场的单体化学分子,不过是青蒿素、砒霜、维甲酸等,至今屈指可数。不过,机遇之门向屠呦呦打开了,而她也通过勤奋和智慧抓住了这个机遇,从而书写了自己人生当中的一段光辉岁月。

1969年,39岁的屠呦呦加入了“523任务”。“523任务”始于1967年,是当时的中国为了抗美援朝而进行的一项战备任务,该任务先后组织了全国上百家单位、上千人进行研究,是一项军队与地方大协作的科研活动,主要目的是在较短时间内重点研究解决抗药性疟疾的防治药物、抗药性疟疾的长效预防药等问题。

据资料显示,“523任务”分为5个专题进行研究,其中之一是中医中药、针灸防治疟疾的研究。而该专题的研究题目具体又分为3个:常山及其他抗疟有效中药的研究、对民间防治疟疾有效药物的疗法的重点调查研究以及针



(图片来源:新华社)
屠呦呦在中药研究所



灸防治疟疾的研究。在当时,中药常山的抗疟功效已经得到验证,只是毒副作用难以消除,所以对它的研究占据相当大比重。而青蒿还隐身于中药的海洋,有待有心人发掘。

屠呦呦获诺奖后接受众多记者采访时,大多向他们推荐两本资料,其中之一是《20世纪中国知名科学家学术成就概览》医学卷中收录的屠呦呦传文。她认为该传文完整准确地记录了当年的经历。

据传文介绍,屠呦呦被任命为其所在的中药研究所“523任务”课题组组长,负责全面工作,主要任务是从传统中药中寻找抗疟药。从成千上万种中药中筛选药物如同大海捞针,屠呦呦决定先从本草研究入手,她用3个月收集了包括内服、外用,植物、动物、矿物药在内的2000多个方药,在此基础上精选编辑了包含640个方药的《抗疟方药集》。该集虽然收录了青蒿,但方药仍以常山为主,屠呦呦先是寻找合适中药,以配伍解决常山碱致呕吐的副作用问题,几无进展。此后开始针对一些药物开展动物模型筛选工作,后发现胡椒提取物对鼠疟模型疟原虫抑制率达84%。但此后在海南疟疾疫区的临床验证发现,该提取物只能改善些疟疾症状,而不能使患者的疟原虫转阴。

据传文所载,从海南返京后,屠呦呦的课题组主要精力还是开展对胡椒的深入研究,1970年的2—9月,先后送120余个样品到军事医学科学院测试,没有进展。同年9月,屠呦呦与组员余亚纲讨论扩大筛选范围,然而工作启动后,仅仅做了30余个筛选样品,其中包括青蒿乙醇提取物,疟原虫抑制率68%。由于当时的种种原因以及条件所限,课题组抗疟药物筛选不得不宣告下马。当时的环境和条件下,科研工作充满变数。

1971年5月,全国疟疾防治研究领导小组在广州召开了疟疾防治研究工作座谈会,会议确定中医研究院要继续承担部分中医中药防治疟疾的研究任务。屠呦呦的课题组才得以重新启动,而且扩充为4人,屠负责全面工作。

1971年7—9月,屠呦呦课题组筛选了100余种中药的提取物样品200余个送去筛选检测,但结果令人失望。筛选过的中药包括青蒿,对疟原虫的抑制率高时也只有40%左右,尚不及传统抗疟药物氯喹。从中药中寻找抗疟药物进入瓶颈,当时,对抗疟疾的传统药物氯喹已经无法解决疟原虫的抗药性,而中药常山的毒副作用始终无法消除,寻找新药变得一筹莫展。

屠呦呦开始对前期的研究工作进行认真分析,并重温以往研究过的几个一度出现苗头的药物的历代文献。反复研读文献过程中,《肘后备急方》中“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之”的描述给了她灵感——在既往的提取研究中,一般中药常用水煎煮或者用乙醇提取,但青蒿提取结果都不好,难道青蒿中的有效成分忌高温或酶的影响?屠呦呦似乎摸到了开门的钥匙,她重新设计研究方案,夜以继日地进行筛选。后实验证明,改用乙醚作为青蒿的提取剂,提取物对鼠疟模型有较高的效价,但杂质较多,且有一定毒性,遂又将提取物分为中性和酸性两部分。实验证明,酸性部分具较强毒性又无效,而保留下来的中性部分才是抗疟药效集中的有效部分,其中含有日后的青蒿素单体化合物。实验还证明,只有青蒿叶子才含有青蒿素,根茎则不含。经过一批批反复试验,终于在1971年10月4日,编号为第191号的乙醚中性提取物展现了令人振奋的结果,对鼠虐的疟原虫抑制率达100%!1971年12月3日到1972年1月,提取物在猴疟模型上也获相同结果。确证乙醚中性提取物是青蒿抗疟的活性部位,这是发现青蒿素的关键一步。1972年3月8日,屠呦呦在南京召开的抗疟药研究内部会议上,报告了青蒿及其提取物对鼠疟、猴疟具有良好抗疟作用的重大发现,引起与会者极大的关注。

会后,全国“523任务”办公室要求中药研究所当年在海南疟区试用青蒿有效提取物,观察临床抗疟疗效。经过艰苦的工作,屠呦呦课题组在条件匮乏的情况下用土法自行制备了大量青蒿

提取物作为临床用药,而且为了验证其毒性,不惜与同事住进医院以身试药,终于铺平临床试用之路。1972年8—10月,验证了青蒿乙醚中性提取物首次临床30例抗疟全部有效的结果。

此后课题组一边准备临床验证用药,一边开展有效成分的分离、纯化工作。课题组1972年连续得到几种结晶,后经试验验证,11月8日分离得到的结晶抗疟有效,正是我们日后的东方神药“青蒿素”。

曲折的是,屠呦呦课题发现的青蒿素制成片剂后,1973年8月首次临床验证效果不够理想。在1973年初致函中医研究院中药研究所获得中药青蒿抗疟研究技术资料后,以魏振兴为代表的山东科研人员和以罗泽渊为代表的云南科研人员通过艰苦工作分别准确选用优质青蒿资源分离得到了较多青蒿素单体化合物,为进一步扩大临床研究做出了贡献。广州中医学院的李国桥首次验证了青蒿素对凶险型疟疾的疗效,提出其具有高效、速效的特点,可用于强求凶险型疟疾患者,并建议将青蒿素制成针剂。

1973年年初,屠呦呦课题组就开展了对青蒿素的化学鉴定研究。最终经过中国科学院上海有机化学研究所和中国科学院生物物理研究所的帮助,确定了青蒿素的化学结构。

屠呦呦在寻找和发现青蒿素的过程中,由于当时的环境和条件所限,艰辛的工作在所难免,除了难以顾及家庭,她自己在大量制备青蒿乙醚提取物时,因实验条件差而感染了中毒性肝炎。而她的组员、首次提取出青蒿素晶体的钟裕容则因气管发现肿瘤最终切



(图片来源:《中国教育报》)
屠呦呦在实验室

除了2/3的肺叶,另一位组员崔淑莲身体也受到损伤,早早离世。与他们一样,“523任务”的成员在当年都经历了一段艰辛但充满激情的日子。正如屠呦呦所说,青蒿素是大家共同努力的成果,因此这也是他们共同度过的一段光辉岁月。

延续:一生结缘青蒿素

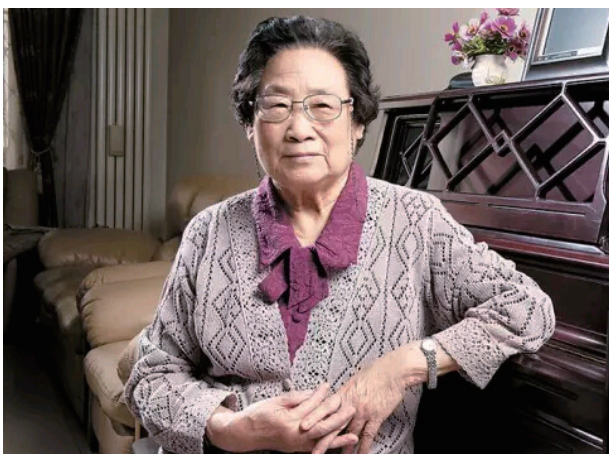
屠呦呦接下来的研究生涯再也没有与青蒿素脱离。

1973年9月下旬,屠呦呦科研组为确证青蒿素结构中羰基的存在,将青蒿素用硼氢化钠还原后获得了一个还原衍生物——双氢青蒿素。在1975年基本确定青蒿素的结构后,为了进一步探讨青蒿素类化合物的抗疟构效关系,科研组制备了双氢青蒿素的多种衍生物,特别对还原后又乙酰化的衍生物开展了较深入研究。初步构效关系研究结果表明:过氧是主要抗疟活性基团,在保留过氧的前提下,内酯环的羰基还原成羟基可以明显增效,在羟基上增加某些侧链的衍生物抗疟药效比青蒿素高。

1975年的全国抗疟药协作会议上屠呦呦科研组公开了青蒿素的初步构效关系规律,促进了全国范围内青蒿素衍生物的研究。中国科学院上海药物所、桂林制药厂等单位开展了青蒿素衍生物研究,分别研制了蒿甲醚与青蒿琥酯。1986年后,屠呦呦科研组放弃了青蒿素还原后又乙酰化衍生物的研究,深入研究双氢青蒿素,历经7年,1992年将双氢青蒿素研发为一类新药上市生产。

双氢青蒿素除本身具有强于青蒿素的抗疟活性外,还是合成青蒿素类药物的前体,青蒿素类的其他抗疟药均以双氢青蒿素为基础,如青蒿琥酯、蒿甲醚等。屠呦呦主持的“双氢青蒿素及其片剂”研究也被评为当年的全国十大科技成就。

双氢青蒿素被批准为一类新药后,屠呦呦就将研究的重点转向了青蒿素对自身免疫性疾病的治疗上。研究中,她发现,青蒿素对红斑狼疮的治疗效果明显。直到2004年,双氢青蒿素片获得药物临床研究批件。只是没有解决临



(图片来源:新华社)
屠呦呦获诺奖后在家中

床研究经费,这项工作没有进一步推动。

从屠呦呦发表的论著来看,她之后又回归到中药青蒿本身,进行中药青蒿的有效成分研究,她对中药青蒿幼株、正品等的研究都发表了相关研究成果。

后期,屠呦呦开始招收和培养研究生。据王满元介绍,1981年,我国实行学位制度以后,屠呦呦开始招收硕士研究生,共培养4名硕士生,开展了中药延胡索、牡蒿、白莲蒿、大蓟、小蓟等的有效成分或化学成分研究,承袭了屠呦呦做青蒿素研究的方法。中药研究所2001年申报博士点成功后,她于2002年招收了唯一一名博士生王满元。王满元攻读博士期间,屠呦呦指导他完成了红药化学成分和初步生物活性研究的学位论文,红药是苦苣苔科唇柱苣苔属植物红药的全草,为壮医常用药材,系我国特有,主产广西西南部,常用于月经不调,身体虚弱,贫血及跌打骨折。这也是她少有的中药青蒿之外的工作,由此可以看出,屠呦呦在70岁后仍希望有所开拓的心情。

在争议中荣耀登顶

因为在发现青蒿素过程中的出色工作,屠呦呦获得过不少荣誉,不过大多是集体荣誉。由于“523任务”庞大复杂,又完成于特殊历史时期,因此关于青蒿素发明权的争议长期没有解决。名震寰宇的青蒿素的发现者是谁,长期以来并不为外界所知。2007年,

美国国立卫生研究院的Louis Miller及其同事开启调查青蒿素发现者之旅;2009年,中国中医科学院研究员廖福龙在*Molecules*纪念屠呦呦80岁专刊中发表文章明确指出,青蒿素的发现归功于屠呦呦。2011年,Miller在*Cell*杂志发表调查结论,称“我们的发现毫无疑问地显示最大的功劳应该归屠呦呦”。这一年,屠呦呦获得了美国医学最高奖拉斯克奖,这是对她本人的重要褒奖;今年,屠呦呦荣耀登顶,获得了科学界最高奖——诺贝尔奖,也开创了中国本土科学家的新历史。

对于争议,诺贝尔奖已经是一个很好的答案。重新梳理屠呦呦的学术成长历程,可以总结出,她和同事们用相对成熟的西方科学的思维和方法,结合中国的历史和文化,找到了一种药物,从而让它在人类生命世界中大放异彩。她的贡献在科学史上无法比肩影响科学走向、搭建科学殿堂的巨匠们,但在人类发展史上足以书写浓墨重彩的一笔。而且,正如北京大学生命科学学院教授饶毅所言,这个奖奖励的是中国科学家一项踏踏实实的工作,屠呦呦和当年的同道们一起做了非常艰辛而扎实的努力,这种坚持与执着在今天的科研中更加可贵。对于屠呦呦个人而言,则有不少性格使然的成分,正如她的学生王满元所说,“屠老师是一个特别执着、坚定,事业心非常重的人,心无旁骛。”