

青蒿素发现的内外动力

张楠¹, 任安波²

1. 中国科协创新战略研究院, 北京 100863

2. 清华大学社会科学学院, 北京 100084

摘要 通过分析青蒿素研究的历史、背景及过程等, 考察了青蒿素发现的内外动力。研究表明: 问题链是科学研究的持续性内在动力, 科学问题的否定答案是肯定答案的内在助力, 军事、文化和体制是科学研究的社会推力, 传统科学是现代科学的重要科学资源。

关键词 青蒿素; 科学发现; 内外动力

屠呦呦荣获2015年诺贝尔生理学或医学奖, 使我们思考一个问题, 即什么因素促进中国本土学者取得了这个举世公认的成就。本文试图通过考察青蒿素发现的内外动力, 来回答这个问题。

1 问题链是科学研究的持续性内在动力

一项科学研究成果, 都是与其他成果相关的。每一项成果都是相关问题链中的某一环节问题的解决结果。问题链中, 每个环节问题环环相扣。旧的问题解决了, 又会产生新的问题。我们一般看科学研究只看到最后的结果, 没有看到导致这个结果产生的认识动力什么, 以及这个认识结果又导致的新成果。其实这种认识动力就是问题。正如爱因斯坦曾说, 在某种意义上提出一个问题比解决一个问题更重要。问题给出了研究方向。青蒿素及其药效作用发现的历程, 就是由一个接一个的问题驱动的。

如何有效抗击疟疾问题导致了一个新的研究领域的兴起。在这个基本问题的引领之下, 人们首先要弄清楚有哪些抗疟的药物, 哪种药物的治愈率比较高。对这两个问题的回答结果就是金鸡纳树皮有效成份奎宁及其替代物氯喹的发现。

到20世纪60年代, 引发疟疾的疟原虫对氯喹产生了抗药性。随之而来的问题就是如何解决其抗药性。为解决氯喹的抗药性问题, 科学家开始寻找新药或新的治疗方法。1966年起, 中国军事医学科学院微生物流行病学研究所和毒理药理研究所的专家, 先后开发出“防疟一号至三号”, 但后期均因耐药性等问题无法大量使用。美国华尔特里德陆军研究院初筛了21.4万种化合物, 没有找到理想的新抗疟药。他们找到的甲氟喹, 终因副作用非常大而没有被医疗界所采纳。

氟喹的副作用导致的问题是, 是否可以从西药以外的途径寻找解决办法。传统医学就成了解决问题的灵感源。广州工作组就将重点放在针灸领域, 但最终证实针灸在治疗疟

疾疗效不是很好。与针灸方案并行的, 就是中草药方案。中医中药研究人员为了搜集古代治疟的药方和办法, 从史料文献和民间调查2个方向入手, 筛选了4万多种抗疟疾的化合物和中草药。实验发现鹰爪、仙鹤草、绣球等20多种中草药确实具有一定的抗疟疗效, 后证实抗疟性都不如青蒿素。

在这种背景下, 人们从古籍中发现古人利用青蒿的材料。但是又出现了新的问题, 即什么地方产的青蒿有抗疟作用, 对疟疾起作用的是幼株还是成株, 是青蒿的哪个部位在起作用? 经全国青蒿素资源调查, 四川省酉阳地区的野生青蒿蕴藏量大、品质优良、青蒿素含量高。

人们进一步发现, 幼株抗疟活性, 植株只在生长后期才在体内生物合成抗疟有效成分, 而只有青蒿叶才具有一定的抗疟性能。接下来的问题是, 青蒿中的什么成份在最有效地起抗疟作用。屠呦呦认识到, 青蒿素中有很多其他共存成分, 在常规提取条件下, 干扰破坏了青蒿素中抗疟活性。屠呦呦为解决青蒿对鼠疟原虫低抑制率的问题, 她想到可能是由于常用煎熬和高温提取的方法破坏了青蒿的有效成分。她看到了东晋葛洪《肘后备急方》中将青蒿“绞汁”用药的经验, 从“青蒿一握, 以水二升渍, 绞取汁, 尽服之”的用法受到启发, 改用沸点比乙醇低的乙醚提取, 并将该提取物分为中性和酸性两部分, 经反复实验, 终于分离出191号青蒿中性提取物样品, 显示对鼠疟原虫有100%抑制率的结果, 并在猴疟上重复结果一致。

青蒿素是否有毒副作用? 青蒿素的化学组成是什么, 化学结构是什么? 如何合成青蒿素? 青蒿素治疗疟疾的生理机制是什么? 疟原虫对青蒿素是否会产生抗药性? 青蒿素是否还有治疗其他疾病的作用? 是否还有青蒿素的衍生物和复方可以更好地治疗疟疾? 这一系列问题就是屠呦呦团队成果出现以后引发的新的问题。这些问题成为青蒿素进一步研究的持续内在动力, 至今还引导着青蒿素的研究方向。



2 科学问题的否定答案是肯定答案的内在助力

青蒿素的发现是由一系列的科学成就组成的,不能将其视为一个单独的成就。在这一系列的科学成就中,包括对科学问题的肯定回答和对科学问题的否定回答两个类型。一般只看到前者,而忽略后者。所谓在青蒿素发现过程中出现

的无数“失败”性尝试,其实也是重要成就,科学问题的否定答案是肯定答案的内在助力。

对抗疟问题做出否定性回答情况见表1。

对科学问题的肯定回答,正是在否定回答的基础上取得。对抗疟问题做出肯定回答的成果见表2。

表1 对抗疟问题做出否定性回答的主要成果

科学问题	应答时间	应答者	应答方式或过程	应答结果	导致的新问题
什么西药具有较好的抗疟性能?	1966—1975年	美国华尔特里德陆军研究院	筛选1.4万种化合物。	甲氟喹副作用非常大。	还有什么药物可以替代?
什么疗法具有较好的抗疟性能?	1964—1967年	广州中医针灸工作组	针灸领域里寻找抗疟疗法。	针灸疗法无效。	还有什么中草药可以替代?
什么物质具有较好的抗疟性能?	1964—1971年	中医中药专业组	筛选4万多种具有抗疟性能的化合物和中草药。	疗效均不理想。	还有哪些抗疟性能较好的植物?
什么产地的青蒿具有较好的抗疟性能?	1969—1971年	屠呦呦团队	对北京产地的蒿子进行实验。	北京产地青蒿中的有效成份含量极低。	如何能采收到抗疟性能较好的青蒿?
对疟疾起作用的是幼株还是成株?	1969—1971年	屠呦呦团队	有关青蒿生长周期抗疟有效的实验。	幼株所含成份青蒿酸无抗疟活性。	什么季节采收青蒿具有较好的抗疟性能?
什么季节采收蒿子具有较好的抗疟性能?	1969—1971年	屠呦呦团队	哪个季节的青蒿采收更有效的调查。	采收陈年青蒿疗效不好。	青蒿的哪个部位在起作用?
青蒿的哪个部位在起作用?	1969—1971年	屠呦呦团队	对青蒿的不同部位做了大量的实验。	茎秆及根均无效。	青蒿的哪个部位含有效抗疟成份?
什么方法能得到青蒿素的有效抗疟成份?	1969—1971年	屠呦呦团队	常用煎熬和高温提取的方法提取。	破坏了青蒿的抗疟活性。	青蒿中哪个成份具有抗疟性能?
如何区别提取物里的中性和酸性两部分?	1969—1971年	屠呦呦团队	采用乙醚低温提取有效成份。	中性部分抗疟无效。	青蒿素在临床上是否可以有效超过氯喹?

表2 对抗疟问题做出肯定性回答的主要成果

科学问题	应答时间	应答者	应答方式或过程	应答结果
什么物质具有较好的抗疟性能?	1969—1971年	屠呦呦团队	筛选1.4万种化合物。受葛洪《肘后备急方》中所载青蒿服用方式启发,用乙醚低温提取有效成份。	第191号样品显示对鼠疟原虫和猴疟有100%抑制率。
青蒿素在临床上是否可以有效超过氯喹?	1971—1972年	屠呦呦团队	研究者及海南和北京患者试服。	疗效优于氯喹。
青蒿素单体分子结构的相对构型是什么?	1972—1975年	北京中药研究所、中国科学院上海有机研究所等	分离有效单体,进行常规元素分析,用光谱数据和化学反应确定其构型。	得到有效单体,确定青蒿素分子结构的相对构型。
青蒿素分子结构的立体绝对构型是什么?	1975—1976年	中国科学院生物物理研究所	单晶X-射线衍射。	确证青蒿素分子结构的立体绝对构型。
如何人工合成青蒿素?	1983年至今	周维善团队、Schmid G.和Hofheinz W.等	分步全合成。	全合成青蒿素。
是否有青蒿素衍生物能够更有效地抗疟?	1975年至今	屠呦呦、刘旭、虞佩琳等	化学合成及药效实验。	合成双氢青蒿素、青蒿琥酯、还原青蒿素、蒿甲醚等多种青蒿素衍生物,发现了不少抗疟活性超过青蒿素的药物。
如何防止或延缓青蒿素类药物的抗药性?	1990年至今	军事医学科学院、广州中医药大学、广州华立健康医药研究所等	复方开发及药效实验。	开发蒿甲醚-本苄醇复方、以双氢青蒿素-磷酸哌喹配伍复方(疟疾片 CV8、Artekin)、双氢青蒿素-哌喹复方、青蒿素-萘酚喹复方等。

肯定性的回答是成就,否定性的回答也是成就。正是对科学问题的否定性回答,扫清了肯定回答道路上的障碍,开启了新的科学问题,从而导致对新的科学问题的肯定回答。对科学问题的否定回答,是对科学问题的肯定回答的助力。

3 军事、文化和体制是科学研究的社会推力

对抗疟药物研究的社会需求,最直接的因素来自战争。第二次世界大战期间,在北非和南太平洋岛屿上作战的美国部队受到疟疾的沉重打击造成减员,而特产于印度尼西亚的金鸡纳树被日本人控制,于是美国政府紧急使用工业方法合成出奎宁的替代物氯喹。氯喹成为了当时美国士兵在前线必备的抗疟药物。

20世纪60年代,美国对越南发动侵略战争。为反击美国对越南的侵略,中国人民解放军组建援越部队,并赴越南北方执行援越抗美任务。可就在这时,疟疾再次侵袭东南亚一带,尤其是越南,出现了疟原虫对氯喹产生抗药性的情况。美国、越南和中国的参战部队都面临同样的一个重要问题,即能否成功控制疟疾,在战争当中保存战斗力,成为决定双方胜负的关键所在。

1964年初,越南总理范文同秘密访华,希望中国能够在控制疟疾方面给予支持。应越南领导人的要求,毛泽东主席、周恩来总理指示有关部门要把解决热带地区部队遭受疟疾侵害,严重影响部队战斗力,影响军事行动的问题,作为一项紧急援外、战备重要任务立项。在这个背景下,研究抗疟新药的任务最先交给了中国军事医学科学院。由此可见,战争和死亡率成为直接推动人们去研究疟疾的第一个社会动力。

由于军事医学科学院开发的“防疟一号至三号”和美国华尔特里德陆军研究院筛选的20多种化合物均以疗效失败告终,这时文化对寻找抗疟新药起到了推动作用。中国历史悠久,有大量的古籍和民间验方。当时的研究人员想到用中国传统的办法来治疗疟疾。在中国古代文献史料中,青蒿作为抗疟药方记载于东晋葛洪所著的《肘后备急方·治寒热诸疟方》之中。此外,青蒿还被用于治疗多种疾病,如暑毒热痢、虚劳、盗汗、烦热、鼻中衄血、牙齿肿痛等。

如果这个事情发生在美国,美国的做法肯定不一样,事实上美国也正是从西药的角度去筛选抗疟药物,因为在美国没有那么悠久的传统文化。中国的传统中医药在美国也正好被称作“补充替代医药”,起到了对西医的补充与替代作用。

要值得注意的是,中国传统医学只能作为一种灵感的来源,要想获得真正的科研成功必须要借助科学方法,需要进行大量的科学实验。参与“523任务”的单位遍布全国,参加人员众多,共验证病例上千起,制成青蒿素制剂上千例。因此,建立一套完善的科研体制,才能推动形成全国大协作的局面。

军事、文化、举国体制,是青蒿素研究的最重要的3个社会驱动力。

4 传统科学是现代社会的科学资源

文艺复兴以来,现代科学初步形成了规范,到17世纪基本定型,到19世纪现代科学已经职业化,到20世纪现代科学有了很精致的文化体制。我们经常讲的科学有时候指现代科学、传统科学,而有时候是指自然科学、社会科学,说法不一样。在罗维(G. Lloyd)和席文(N. Sivin)看来,现代科学与传统科学是有明显区别的。罗维和席文这2位分别在古希腊科学和中国传统科学领域做出重要贡献的学者经过多年合作,选择公元前400年至公元200年中国和希腊两种文化中的科学家和医学家群体,进行了比较研究。他们认为,1800年左右之前根本就没有完全现代意义上的科学。这不仅仅是因为没有明晰的概念,而且也是因为没有现代科学的建制架构。

传统科学是对自然的认识,其中介于可检验和不可检验之间的模糊地带很多,与现代科学有着本质区别。但是,正是由于这个原因,传统科学的路数要比现代科学多很多。当然,在对自然的传统认识之中,有两类知识不能包括在传统科学之内,一类是从超自然的因素解释自然的知识,另一类是巫术和占卜之类无法用可检验的办法去进行证伪的知识。

在我们看来,现代科学是在传统科学基础上发展起来的,并逐步演变成为一种能够自我纠错的机制。但是,由于现代科学的严格规范和方法,它也有可能堵塞人们通过向正确认识多条不严格道路或灵感源泉路。

当前我们正处于现代科学的体制之下,只能面临两种选择。第一种选择是继续堵塞那条通向成功的康庄大道,另外一种选择是用现在的科学方法把这条正确的道路修复起来。前者不是一条近路,更称不上是好路,布满了荆棘,后者的实现难度则非常大。

我们该如何解决这个难题?这就要求我们既不能忽视现代科学,也不能全盘回归传统科学。正确的做法是从传统的科学里面,在各种可能性里面去找灵感,然后再用现代科学方法把从传统科学灵感中收到的启示纳入当代科学的道路之上,这才是现代科学对待传统科学的应有之举。

然而,由于现代科学不能像卫星航拍那样可以清晰寻找传统科学曾经探寻过的路径,我们所拥有的唯一办法就是人工探寻原来被遗忘的路径,因为那些路由于受到现代各种因素的制约已经被覆盖或遮蔽,而找到这条正确的道路也正是现代科学赋予的使命。

屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖,正是利用传统科学的灵感直达现代科学成就的一个成功案例。青蒿素发现既与中医药有关,但也不全是靠中医药的胜利。青蒿素是从中医药领域获得灵感,利用现代科学方法将其有效成分提炼出来的一种化学成份。现代科学从古代传统科学文化资源中获得灵感的例子比比皆是,常山的提取、砒霜作用的再发现、新星和超新星爆发的历史记录整理、中国近5000年气候变迁的研究、斗蟋蟀经验中的动物争斗行为认识等,皆是科学界所认可的成就。可以设想,从动物行为学和博弈论角度重新



审视中国传统谋略文化、博戏文化等,定会为当今大时空、大尺度的社会治理,提供启发和启示。

致谢:中国科学院大学教授任定成对本文的撰写提出了许多启发性观点,并对初稿提出了许多具体修改建议。

参考文献

- [1] 张剑方. 迟到的报告——五二三项目与青蒿素研发纪实[M]. 广州: 羊城晚报出版社, 2006.
- [2] 屠呦呦. 青蒿及青蒿素类药物[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [3] Schmid W Hofheinz. Total synthesis of qinghaosu[J]. Journal of the American Chemical Society, 1983, 105(3): 624-625.

- [4] Rod K, Paradise E M, Uellet M, et al. Production of antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast[J]. Nature, 2006, 440 (7086): 940-943.
- [5] 全国疟疾防治研究领导小组办公室. 疟疾研究科研成果选编(1967—1980)[R]. 1981.
- [6] 青蒿的药用历史和品种调查[R]//中药研究资料. 北京: 中医研究院中药研究所资料室, 1978.
- [7] 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素类似物的研究I. 还原青蒿素的醚类、羧酸酯类及碳酸酯类衍生物的合成[J]. 药学学报, 1981, 16(6): 429.
- [8] Lloyd, Geoffrey, Nathan Sivin. The way and the word: Science and medicine in early China and Greece[M]. New Haven and London: Yale University Press, 2002.

(责任编辑 陈广仁)