



# 青蒿素发现的科学启示

张楠

中国科协创新战略研究院, 北京 100863

当2015年诺贝尔生理学或医学奖授予中国科学家屠呦呦及爱尔兰科学家威廉·坎贝尔、日本科学家大村智后, 中国举国上下特别振奋, 从科技界、学术界到社会各个层面的不同团队、个人, 纷纷认为从传统医药宝库中开发新药仍然是一个值得研究的目标, 并且认为有可能从中再获大奖。然而, 如果认真审视青蒿素发现的历史进程, 结论可能不尽然。本文结合科学史上棉酚、常山、麻黄等案例, 谈一点个人看法, 希冀能对中医药领域的创新研究提供一点借鉴。

## 1 科研有风险

青蒿素发现与屠呦呦获得诺贝尔奖确实令人振奋, 但回顾青蒿素发现的过程, 可以发现, 青蒿素在发现初期并未进入科研人员的视野里, 而且在其发掘过程中, 也充满了许多挫折, 其成功获得也有着一定的偶然, 最初并非人为挑选出来的。1967年起, “523办公室”就开始组织全国7大省市、几十个单位共同攻关, 筛选化合物、中草药4万多种未取得满意结果。其他有关国家也对此进行了大量研究工作。美国自20世纪60年代起, 应战争急需而筛选的化合物达30万种, 同样没有取得突破性进展。在从中医和西医角度搜集的各种方法均告失败时, 1969年1月21日, 中国中医研究院屠呦呦作为科研组长, 正式参加“523”项目。她早期收集到的方剂包括植物、动物、矿物等2000余方药, 并在此基础上整理出以640余个方药为主的《抗疟单验方集》。不过, 在第一轮的药物筛选和实验中, 青蒿提取物对疟疾的抑制率只有68%, 还不及

胡椒有效果。因此, 当时他们的研究重点是黄丹等矿物药及其配伍的工作, 在相当长的一段时间里, 中草药植物青蒿并没有引起人们重视。青蒿素在发掘初期, 不仅没有被寄予厚望, 当时的研究人员甚至一度想放弃它。

期间, 全国还同时开展了中西医结合防治慢性支气管炎和冠心病、利用棉酚来制作避孕药的大协作项目。可惜, 由于导致慢性支气管炎和冠心病的病变原因多样化, 棉酚药物自身毒性较大等多个因素, 上述3个科研项目均以失败告终, 特别是在开发棉酚的抗生育作用中所汲取的失败经验尤为深刻。

1975年, 中共中央制定《1976—1985年发展国民经济十年规划纲要(草案)》, 就棉酚避孕药研究, 全国组成了65-35-2-5攻关协作组, 对棉酚的抗生育作用可逆性等多个发病原因进行研究, 全国许多省市的临床或科研单位参与其中。1985年, 在召开的“全国计划生育科技攻关项目验收评审会”上, 所有21个课题都通过了技术鉴定, 并评选出9项部委级二级成果、12项三级成果。棉酚避孕药研究课题获部委级三级成果奖。但是很快, 这种前景一片光明的形势就发生逆转。由于当时WHO-HRP的毒理学小组认为, 消旋棉酚与(-)-棉酚的毒性均过强, 不适合作为避孕药开发; 科学与伦理审查组建议不再对棉酚避孕药进行进一步研究<sup>[1]</sup>。在1986年召开的首次国际棉酚抗生育研究学术讨论会后, WHO和中国卫生部宣布停止对棉酚抗生育临床研究和基础研究的资助。虽然洛克菲勒基金会的资助仍在持续(止于1994年), 但中国的研究机构很少再从洛克



张楠, 副研究员, 研究方向为科学技术史、科学文化。电子信箱: zhangnan@cast.org.cn

菲勒基金会获取这方面的资助, 尤其是一直作为棉酚避孕药研究牵头单位的中国医学科学院, 在棉酚避孕药研究上从洛克菲勒基金会获得的资助止于1985年<sup>[2]</sup>。回顾这段曲折的科研开发历史, 充分说明了科研有风险, 能否获得成功存在着各种不确定性, 也许有可能, 也许未必。

无独有偶, 由中医重要支持者陈果夫推动的常山治疟实验, 也是1940年中国中药科学研究中的代表性研究, 虽然杜聪明因为采用倒行逆施法而备受争议, 但临床实践时间上开展地非常早。在“523任务”中, 上海药物研究所首任所长赵承嘏早在1948年就从中药常山分离出了抗疟有效成分常山乙碱, 但其毒性太大, 会引起病人的剧烈呕吐, 需要进行结构改造。经过多年努力发现了常咯啉, 该化合物有效、毒性不大, 在2年的临床试验中, 未曾发现有呕吐的副作用, 可惜由于复发率较高, 最终未能成为抗疟药, 却开发成了抗心律失常药。由此也能看出科研风险真的无处不在, 不仅能否开发成功是个未知数, 而且取得的成功疗效到底更适合于哪种疾病, 往往也还是个问号。一项科研任务的最终开发目的与其初衷也许有着很大落差, 甚至是背道而驰。

上述多个案例再次证明了科研有风险, 许多项目虽然投入很大但很有可能最终结果并不理想, 这些科研风险往



往几十年之后才能发现。而且,科学研究有较大的不确定性,研究结果也许会发生极大的偏差,与预期目的也许并不吻合。这些风险往往是不可预计的,不能仅凭热情就去做类似的研究,并希望取得预期效果。

## 2 方法很重要

中医药领域蕴含着巨大的资源,但由于多种原因,在汗牛充栋的中医药文献中,精华与糟粕共存,面对这个伟大的宝库,即使是那些在古代文献疗效神奇的单味药与方剂也需认真甄别,用科学方法加以验证。青蒿素的发现是在现代科学研究模式下逐步完成、分阶段取得科研胜利并获得世人认可的。

首先,值得注意的是,古籍文献记载中的青蒿与日后屠呦呦发现的青蒿素没有直接联系,古代文献中所指的青蒿与青蒿素根本不是一回事,治疗疟疾的有效成分青蒿素仅存在于黄花蒿中,不同品种青蒿素含量也不同<sup>[5]</sup>。屠呦呦在提取青蒿素过程中,早期采用的是北京植物青蒿。北京青蒿叶中青蒿素含量极低,只有万分之几,这也导致在初期实验结果中,青蒿提取物对疟疾的抑制率非常低。正是屠呦呦慧眼识珠,经过毒性、植物资源等方面综合因素权衡,采用低温提取这种科学方法,在提取青蒿素有效成分中才能获得突破。她从东晋葛洪(公元283—343年)《肘后备急方》中“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之”的记载中受到启发,开始着手对提取方法进行改进。提出改用乙醚低温提取后,将青蒿提取物分为中性、酸性2个部分。经过多达384次的反复试验,终于在1971年10月4日,发现分离获得的第191号样品显示出对鼠疟原虫有100%抑制率的惊人结果,并在猴疟上重复结果一致<sup>[6]</sup>。改用乙醚低温提取青蒿素,这一科学方法的正确运用,是当时发现青蒿粗提物有效性的关键,也算真正从传统中草药植物青蒿中,首次分离得到了具有抗疟有效成分的青蒿素粗提物。

另外,屠呦呦还是最早开始采用科学方法,对青蒿素进行纯化、临床试验

及参与化学结构测定等多个重要环节的关键研究人员之一。在临床试验过程中,屠呦呦带头试服,观察毒性,而且亲自携药去海南昌江疟区现场,验证间日疟11例,恶性疟9例,混合感染1例,结果病人用药后,40℃高烧很快降至正常,疟原虫大幅度杀灭至转阴,疗效明显优于氯喹。1971年又在北京302医院验证9例,均取得很好的疗效。1972年11月17日,在北京召开的全国“523”大会上,屠呦呦首次报告了30例青蒿抗疟全部有效的疗效总结。随后,中国中医研究院抗疟科研组在得到有效单体后,立即着手青蒿素的化学结构鉴定研究。首先进行了常规的元素分析,在1973年确定青蒿素为倍半萜内酯类化合物后,开始寻找有关单位协作<sup>[5]</sup>。先后从中分离得到包括青蒿素在内的17个化合物,其中6个为自然界较为罕见的结构独特的含氧倍半萜类的新化合物(其中包含青蒿甲素和青蒿乙素)<sup>[6]</sup>,极大带动了青蒿素衍生物的研究进度。

回顾青蒿素的发现史,可以看出屠呦呦直接参与了乙醚低温提取青蒿素、纯化青蒿素有效成分、积极开展临床试验,通过化学结构测定得到新的化合物等多个重要科学环节,不断取得重要科研进展。在这一系列科学实验中,她所采用的多种科学方法再次显示出巨大的价值,其重要性毋庸置疑。

除了青蒿素以外,麻黄素也是从中草药中通过科学方法提炼得到的有效成分,在治疗疾病方面也曾发挥过重要作用。麻黄素是从中药麻黄中分离的一种生物碱,存在于多种麻黄属植物中。其实早在1915年,麻黄就由美国洛克斐勒基金会资助北京协和医科大学共同进行研究。陈克恢、Carl Schmidt最早发表有关麻黄的研究论文,也被认为是近代中医药领域的重要成就和突破。这一报道当时在国际药学界引起极大的轰动,因为这是中国学者第一次发现具有明确药理作用的天然化合物。然而,在传统中药方剂中的麻黄仅仅只能用作发散风寒药来使用,根本没有治疗疟疾的疗效。所以,在一定程度上可以说,如果不使用科学方

法,就无法提炼得到麻黄素;如果不使用科学方法加以分析,就不知道麻黄素有左旋、右旋2个光学异构体,其中左旋体即为人们熟知的麻黄素,而右旋体则为伪麻黄素。只有经过科学方法的提炼和分析,麻黄素才能被世人所知,进而在抗疟领域大显神威,发挥其更大的科学价值。

以上思考表明,应认真反思屠呦呦获奖背后的科研模式,在科研过程中,要防止狂热地一哄而上将传统中医药文献作为科研重点,同时,需要清醒地意识到用科学方法对中医药领域的有效成分加以提炼和化学分析,才是一条通往成功的正确之路。

## 3 协同求发展

在青蒿素的发现史上,协同创新是个主旋律。自1964年起,中国就在军内开展抗疟研究。初期参与疟疾治疗的科研单位包括中国人民解放军军事医学科学院、第二军医大学,以及广州、昆明和南京军区所属的军事医学研究所<sup>[7]</sup>。但仅凭军队力量很难在短时间内解决抗药性恶性疟疾的防治问题,所以,由中国人民解放军总后勤部出面,商请中华人民共和国科学技术委员会共同组织军队内外有关单位开展大协作,继续研制新结构类型防治药物<sup>[8]</sup>。1967年5月4日,经讨论和有关领导部门审定后,由国家科委向有关单位下发了“召开疟疾防治药物研究大协作会议”的通知。5月18日,在北京举行了“全国疟疾防治研究领导小组会议”。5月23日,国家科委、解放军总后勤部在北京饭店正式召开了“疟疾防治药物研究工作协作会议”,由国家部委、军队直属和有关省、市、自治区的数十个单位组成了攻关协作组,简称“523办公室”或“523领导小组”,简称“523任务”<sup>[9]</sup>。1978年11月23—29日,全国“523办公室”领导小组在江苏省扬州市主持召开了青蒿素(黄蒿素)治疗疟疾科研成果鉴定会。由承担青蒿素研究任务的相关45个主要单位提交了12个专题,分别由14名专家代表予以报告,由于所报告的内容是根据参与协作的各单位

的资料汇总,因此报告的内容并非仅限于个人成果<sup>[10]</sup>。

1) 青蒿品种和资源调查报告(广西植物研究所王桂清)

2) 青蒿的化学研究(北京中药研究所屠呦呦)

3) 青蒿的药理学研究(北京中药研究所李泽琳)

4) 青蒿制剂治疗恶性疟和间日疟的临床研究(昆明医学院王同寅)

5) 青蒿素制剂治疗脑型疟(广州中医学院李国桥)

6) 青蒿素制剂治疗抗氯喹株恶性疟疾资料综合(海南区防疫站蔡贤铮)

7) 青蒿素含量测定和质量标准制定(北京中药研究所曾美怡)

8) 青蒿素制剂的研究(山东中医药研究所田樱)

9) 青蒿素的生产工艺的研究(云南药物研究所詹尔益)

10) 青蒿素的生产工艺的研究和综合利用(桂林芳香厂邓哲衡)

11) 青蒿浸膏片的工艺、药理和临床研究(四川省中药研究所吴慧章、藏其中,成都中医学院罗中汉)

12) 青蒿简易制剂治疗疟疾资料(江苏高邮县卫生局陆子遗)

这次成果鉴定会还对主要研制单位进行排名,而不是以个人或科研组的名义排名。当时主要针对青蒿素的研究、青蒿简易制剂2个项目进行鉴定,所以6个主要研制单位排名顺序为:

- 1) 国家卫生部中医研究院
- 2) 山东省中医药研究所
- 3) 云南药物研究所
- 4) 广州中医学院
- 5) 四川省中药研究所
- 6) 江苏省高邮县卫生局

值得注意的是,这里的单位排名和1979年9月国家科委颁发的发明证书的单位排名,并不完全一样。在青蒿素的研发过程中,从早期以军队院校为主的科研团队,到后来扩展至全国领域不同单位的集体总动员,不仅从一个侧面显示出当时抗疟药物开发的任务十分艰巨,也再次佐证了只有协同求发展,

采用“大集团作战”这种方法,才能在一些重大疾病领域里,以期取得一些快速进展。

青蒿素的发现历程,曾有人形象地比喻这是一场“接力棒”比赛。从1964年开始寻找治疗疟疾的方法,到1967年“523任务”正式立项,至1980年结束任务,经过长达16年的艰苦奋斗,由中国数百名科学家经过坚持不懈的多年深入研究最终发现了青蒿素。时至今日,青蒿素的故事还在继续,这种“协同创新”的模式还在不断复制。许多科研人员在青蒿素人工合成领域不断取得重要进展,已开发研制出很多青蒿素衍生物。蒿甲醚属中国科学院上海药物研究所等首创;青蒿琥酯属桂林制药厂等首创;蒿甲醚-本芴醇复方由军事医学科学院首创。上述单位的合作层次,既有国家目标下的大集团作战,也有科学共同体内的交流,还包括了国内外的合作与交流。随着越来越多新兴研究力量的加入,青蒿素研究也成为继承发扬集体主义精神的成功范例。

以上分析表明,青蒿素发现所取得的成功非常重要,屠呦呦获诺奖是对中国世界级贡献的认可。从中可以得到3点重要科学启示:

1) 结合科学史上棉酚、常山的案例,可以意识到科学研究并不是一帆风顺的,有时候其中潜在的科研风险往往是巨大的,投入了很多的精力、投入了很多的经费,可是最后这些项目也许还会下马,从中可以清晰地折射出无法预见的科研风险。

2) 在屠呦呦获奖的光环下,面对中医药有效成分的提取问题,许多人都期盼以此为思路取得获得更大的成就,并希冀继续获奖。然而,要清醒地意识到,在用科学方法提炼得到中草药的有效成分过程中,对植物草药中有效成分的提取与中医是两回事。前者是用现代科学方法做到精益求精,按照现代科学的评价标准来完成的,后者则多是采取传统的煎煮方式简单地进行中草药的熬制。

3) 当今要想获得重大科学成就,

需要团队合作来攻关。从许多超大型项目的科研模式来看,一项科研成功的取得需要很多人一起参与、共同努力才能实现,屠呦呦的获奖是站在无数参与者的肩膀上完成这一历史飞跃的,她较早地通过科学方法提取到青蒿素粗提物,并采用不同的科学方法对青蒿素进行纯化、临床试验及参与化学结构测定,并首先公开发表论文,都是其获得诺奖的重要因素之一。但是,我们不能忘记,也无法抹去“523任务”背后的众多默默无闻、无私奉献的群体和个人,最后谨向“523”这个光荣的集体再次致以崇高的敬意!

**致谢:**中国科学院大学教授方晓阳对本文提出许多很好的建议,对成稿工作给以重要支持。

#### 参考文献

- [1] Waites G M H. Development of methods of male contraception: Impact of the World Health Organization task force[J]. Fertil Steril, 2003, 80(1): 1-14.
- [2] 郑淑洁. 棉酚避孕药研究在中国的兴衰[D]. 北京: 中国科学院大学, 2014: 53.
- [3] 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: 3.
- [4] 张文虎. 青蒿素的发现和创新之路及其理论思考[D]. 北京: 中国科学院大学, 2009: 38.
- [5] 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: 36.
- [6] 屠呦呦. 青蒿及青蒿素类药物[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 29.
- [7] 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: 6.
- [8] 吴滋霖. 关于“523任务”起因及会议经过的回忆[R]. 2009-10-07.
- [9] 越北军区卫生代表——阮国璋军医报告越北军区卫生工作经验记录[R]. 军事医学科学院五所档案馆, Wg-4-4(2). 1966-5-12.
- [10] 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: 1, 14.
- [11] 林中斌. 龙威: 中国核力量与核战略[M]. 刘戟锋, 等译. 长沙: 湖南出版社, 1992: 92.

(责任编辑 陈广仁)