

青蒿抗疟研究信息的早期传播

周 程

(北京大学科学与社会研究中心, 北京 100871)

[摘 要] 文章基于原始文献史料考察了《科学通报》1977 年首次公开青蒿素化学结构和《光明日报》1978 年率先披露青蒿素抗疟功效及其研发过程的经纬, 揭示了屠呦呦以及中医研究院中药研究所对发现青蒿素物质和测定青蒿素结构所作出的贡献。作者认为青蒿抗疟研究信息的公开不仅没有对青蒿素发明专利的申请产生负面影响, 而且还对屠呦呦 2015 年获得诺贝尔生理或医学奖起到了一定的促进作用。

On the Early Spread of Information about Artemisinin Research

Zhou Cheng

(Center for Social Studies of Science, Peking University, Beijing 100871)

Abstract: In this paper, the initial publication of the chemical structure of artemisinin on *Chinese Science Bulletin* (1977), as well as the disclosure of its antimalarial efficacy and R&D process on *Guangming Daily* (1978) are documented, and both events have revealed the contribution of Tu Youyou and the Institute of Chinese Medicine of Academy of Traditional Chinese Medicine in the identification and structure determination of artemisinin. The author argues that the disclosure of the particular details in artemisinin's antimalarial research actually did not bring any disadvantages to the invention patent application of artemisinin; instead, it has played a certain role to make Tu Youyou, a 2015 Nobel Prize winner in Physiology or Medicine.

因为中医研究院中药研究所屠呦呦小组从事的青蒿抗疟研究属于军工研究项目, 所以相关研究信息长期以来一直对外严格保密。最早在科学共同体内披露该项研究信息的是《科学通报》, 时间是 1977 年 3 月; 最早向社

会大众介绍这项研究展开过程的是《光明日报》, 时间是 1978 年 6 月。《科学通报》和《光明日报》是在什么背景下发布相关信息的? 它们当时的报道对我们今天解读屠呦呦获诺贝尔奖引发的争议有何价值? 基于当时的文献

收稿日期: 2015-10-20

基金项目: 北京市科委政策法规与体制机制改革项目“提升科技软实力对全国科技创新中心建设的作用研究”课题。

作者简介: 周 程, 北京大学哲学系暨科学与社会研究中心教授、博士生导师, 研究方向为科学技术与社会、创新管理与科技政策, Email: zhoucheng@pku.edu.cn。

史料回顾、梳理《科学通报》和《光明日报》的刊文经纬以及文章内容，对我们加深对屠呦呦获奖正当性的理解，乃至深化对科学传播意义的认识，或许会有些助益。

1 《科学通报》1977 年首次公开青蒿素化学结构

1976 年 2 月 5 日，中医研究院给卫生部钱信忠副部长写了一封公函。该院在这封编号为（76）中研发字第 17 号的公函中写道：

“我院中药研究所和中国科学院生物物理研究所、有机化学研究所协作进行的抗疟有效单体青蒿素 II 的化学结构，现已基本搞清。经过 X-射线单晶衍射及化学、物理等方法，证明青蒿素为含有过氧基团的倍半萜内酯，是抗疟药物中完全新型的结构。

据文献报道，南斯拉夫也在进行青蒿的研究并已报道了一种结晶的化学结构测定（我们也得到了这种结晶，无抗疟作用）。为此，我们几个协作单位几次研究，并征求了医科院药物所等有关单位的意见，大家一致认为青蒿素结构测定结果的科学性是可靠的，应为祖国争光，抢在国外报道之前发出去。初步考虑以简报形式在《科学通报》上发表。这个想法向全国五二三办公室作了汇报，他们同意争取尽快发表。因此，我们和协作单位共同整理了一个发表稿，现送上审批。

我们初步考虑，为不引起国外探测我研究动态和药用途径，发稿拟以‘青蒿素结构协作组’署名公布，不以协作单位署名发布。当否，请指示。”

从这封文字比较拗口的公函中可以看出：一、通过《科学通报》公布青蒿素结构，是由中药研究所和中国科学院生物物理研究所、有机化学研究所三家单位协商通过，并征得项目主管机构五二三办公室同意的。二、目的是“为祖国争光，抢在国外报道之前发出去”。之所以要及早把论文发出去，是因为“南斯拉夫也在进行青蒿的研究并已报道了一种结晶的化学结构测定”。三、至于保密问题，拟采取两条措施：一是不以协作单位署名发布，而是

以青蒿素结构协作组的名义发。这样，国外机构即使想进一步了解相关研究信息也找不到打听对象。二是在论文中只介绍青蒿素的化学结构，不触及青蒿素的抗疟用途。这样，国外机构即使想基于青蒿素这样新型结构开展合成研究，短期内也搞不清楚它的药用价值。

这封公函提到了南斯拉夫的青蒿结构测定问题。实际上，当时的事态并没有中药研究所想象的那么严重。这件事情的起因是，南斯拉夫的三位植物化学家 1972 年在印度新德里召开的第八届国际天然产物化学研讨会上宣读了一份研究报告，声称他们从青蒿中分离出了一种新型倍半萜内酯，其分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$ ，分子量是 282。这与中方分析青蒿素结晶得出的结论完全相同。不过，这几位植物化学家当时排错了化学结构（Jeremic D, Jokic A, Stefanovic M. New Type of Sesquiterpenen Lactone isolated from *Artemisia annua* L. Ozonide of Dihydroarteanuin, presented at the 8th Int. Symp on Chemistry of Natural Products, New Delhi (1972) 222)。

中药研究所很快就捕捉到了这一重要信息。尽管对南斯拉夫科学家所言的结晶进行研究后发现其并无抗疟作用，但是对方继续将研究推进下去的话，在不久的将来发现青蒿素结晶，并测出其结构并非不可能。因此，中药研究所决定附上南斯拉夫科学家的那篇原文，经中医研究院报请卫生部批准发表青蒿素结构测定结果。

由于情况紧急，而且三家协作单位也采取了相应的保密措施，所以卫生部科教局接到中医研究院的上述请示后，当月 16 日就行文批复同意。这封批复文件的编号为（76）科教字 13 号。文中明确写道：“经部领导同意，在不泄密的原则下，可附件来的文稿，以简报形式，在《科学通报》上，以青蒿素结构研究协作组名义发表。”值得注意的是，这里写的是“经部领导同意”，而非“部党组”或“部核心组”同意。部领导中当然包含了钱信忠副部长，因为中医研究院的上述请示是直接写给“钱副部长”的，钱副部长必须表态。

获“部领导同意”后，中药研究所于

1976年2月20日将论文稿送达《科学通报》编辑部。《科学通报》编辑部随即印出校样。正准备付印时,《科学通报》编辑部接到卫生部科教局电话,说论文暂时不能发表,卫生部核心组还要重新研究。这样,论文便被拖延下来了。

当时的中药研究所党委书记1977年在中医研究院科学大会上的讲话中透露,论文校样被卫生部科教局突然抽回是因为当时的卫生部部长刘某某反对刊发。这篇讲话稿写道:刘某某“明知青蒿素结构发表,是经部核心组同意由钱信忠同志签批的,她却吵吵嚷嚷是钱信忠同志背着她干的,她强令从《科学通报》编辑部调回印好清样的稿件,蛮横不准发表”。对刘某某不同意发表的原因,该讲话稿一一进行了列举:一是“为什么要和外国人争呢”;二是“这么搞,是把南斯拉夫推到帝修反那边去了”;三是青蒿素结构的发表,是“迎合资本主义国家医药投机商的需要”;四是“迎合了没有改造好的知识分子的名利思想”。

1976年10月粉碎“四人帮”后不久,刘某某就被解职。于是,中药研究所和中国科学院有机化学所、生物物理所协商后,认为该论文应该及早发表,经与《科学通报》联系,他们也表示可以尽快安排发表,只是原稿被卫生部调走,须由卫生部退回原稿并签署意见。在这种情况下,中药研究所又行文请求中医研究院报请卫生部批准同意发表青蒿素结构,并退回原稿。

1977年2月15日,中医研究院向卫生部报送了(77)中研发字第7号文,并在这份请示中写道:“鉴于南斯拉夫也在研究青蒿素,并已发表了部分内容,因此,认为此文还应及早发表。我们同意这一意见,并希望去年由部抽回的原稿及早退还,以便早日发表,为国争光。”此时,中医研究院主张发表青蒿素结构论文的理由仍然是,南斯拉夫正在研究青蒿素,需要及早发表,为国争光。

卫生部收到中医研究院的请示后,于1977年2月25日,也就是说在十天内就行文批准同意,当时的批复文件号是(77)卫科字

第103号。接到批文后,中药研究所马上同《科学通报》取得了联系。《科学通报》编辑部次月就刊发了这篇历经波折的论文《一种新型的倍半萜内脂——青蒿素》。

以青蒿素结构研究协作组的名义在《科学通报》1977年第22卷第3期上发表的《一种新型的倍半萜内脂——青蒿素》虽然只有一页,但它以无可辩驳的事实向科学共同体表明,中国学者率先发现了一种叫做青蒿素的新物质,而且测定了它的分子结构和立体结构,只是尚不能确定它的药用价值罢了。

虽然《科学通报》上的这篇论文是以青蒿素结构研究协作组的名义发表的,但是通过上述考察,可以明确得出这样的结论:中药研究所是这篇重要论文的牵头发表单位。既然如此,当中药研究所认定屠呦呦是他们单位从事该项研究的最大功臣时,那么将屠呦呦视作为这篇论文的第一作者也就没有什么好争议的了。

2 《光明日报》1978年率先披露青蒿素抗疟功效

虽然《科学通报》1977年3月刊发了青蒿素结构研究协作组的论文,但是这篇论文是面向科学共同体写的,而且没有介绍青蒿素的抗疟功效。因此,在王晨的长篇通讯《深入宝库采明珠》于1978年6月18日问世之前,不仅是普通民众,即使是科学家也很少有人会将青蒿素与抗疟联系在一起,至于参与青蒿素抗疟新药研制的单位以及它们各自的贡献更是一无所知。

王晨1974年才从延安调至光明日报社。在光明日报社担任记者期间,他在北京参加了一个有关青蒿素的鉴定会,之后便面向一般公众写出了那篇影响广泛的《深入宝库采明珠》。他1993年在《新闻实践》上刊登的《我们彼此是否记得》一文中介绍这篇通讯的写作背景时谈道:“记得是在香山招待所开了几天的鉴定会,北京中医研究院女科学家屠呦呦拿出了她潜心研究多年的成果。……学者们整天开会、讨论,争得面红耳赤……我不停地记、听、问,终于写出了消息和长篇通讯,受到了

好评。”

这篇通讯是在改革开放前写的，相对于发生青蒿素新药专利纠纷后出笼的众多文章以及访谈而言，更为可信。事实上，这篇通讯刊发之初，相关各方都没有表示过异议。

在这篇通讯中，王晨非常清晰地介绍了中药研究所、云南省药物研究所、山东省中西医结合研究院、广东中医学院，中国科学院上海有机研究所、北京生物物理研究所等六家青蒿素抗疟研究参与单位的具体贡献。

关于中药研究所，王晨写道：“主要担负这项研究工作的是一位解放后从北京医学院毕业的实习研究员。她曾经把中医研究院十几年积累的治疟方搜集成册，从中选择了二百多种药进行了动物筛选实验，没有得到成果。”此后，这位实习研究员去广州参加专业会议时受到了周总理指示的激励，决定尽快闯出一条新路。于是，“新的攻关又开始了。科研人员请教老中医，翻医书，查《本草》，分析群众献方，扩大筛选药源，即使有一丝希望的也不放过，又对一百多种中草药进行复筛。头两遍虽然一无所获，但他们发现，用作对比实验的葡萄糖酸锑钠，当它的有效剂量不足时，也会出现低效或无效的结果。纯度相当高的化学药尚且如此，成分复杂，杂质又多的中草药，当没有掌握其客观规律时，它的有效成分很可能无法集中，以致显不出有效的结果。而一旦改进了方法，是有可能从低效、无效向高效转化的”。

这段文字中的女实习研究员，王晨在担任国务院新闻办公室主任期间写给屠呦呦的一封信中明确说就是她。信中的原文是这样写的：“节日期间从电视上看到您获奖的消息，才知您还在中医研究院工作。已有多多年不见了，但我一直还记着您。上个月我去泰国访问，吃的就是青蒿素，又使我想起您为此作出的贡献。前几年，我出了一本小书，即是我写过的一些人物的专辑，其中也收入当年写您的那篇。”这本“小书”就是王晨1990年在重庆出版社出版的《斑斓人生》，书中收录了上述这篇通讯。

值得注意的是，王晨在上述引文中提到了当时用来医治血吸虫病的葡萄糖酸锑钠。这种药物也具有抗疟功效，只是剂量必须达到一定值。这项实验结果使屠呦呦意识到，过去青蒿等药物之所以在筛选时无效，或者效果不稳定，很有可能是剂量不足造成的，因此接下来必须进行多剂量组实验。很多报道和研究论文都没有提及这一细节，因此对屠呦呦后来在复筛时何以能筛选出青蒿不能给出令人信服的解释。

王晨接着又介绍了屠呦呦得以筛选出青蒿的另一原因：从东晋葛洪《肘后备急方》中的“青蒿一握，水一升渍，绞取汁，尽服之”受到启发，决定改用沸点更低的乙醚提取青蒿有效部分。结果，“一九七一年十月四日，实验第一次出现了令人鼓舞的好征兆。第一百九十一号样品用于鼠疟模型，出现了百分之百的效价，疟原虫全部转阴。科研工作者抑制不住自己的激动心情，一鼓作气，加班加点，继续去粗取精，又找到了对鼠疟效价更集中而毒副作用更低的有效部分”。青蒿抗疟有效部分对鼠疟有效，对其他动物如何？实验表明它对猴疟也有效。不过，“将青蒿抗疟有效部分给狗灌服以后，出人意料地出现了异常的病变。……科研人员解放思想，大胆争鸣，与外单位一起，反复分析讨论狗的病理切片，得出了青蒿抗疟有效部分低毒的正确结论，弄清了狗的病理异常与药无关，为初步临床实验打下了基础”。

接下来，王晨介绍了当下已是众所周知的佳话：屠呦呦和其他两名研究小组成员在试服青蒿提取物无明显毒副作用的情况下，开始进行了临床试验观察，并在初步临床试验取得成效的基础上，开始对青蒿抗疟有效部分进行了分离提纯。“他们克服重重困难，一次又一次地试验着，终于从青蒿抗疟有效部分里找到了一种结晶，它正是青蒿中的抗疟有效成分，辛勤的劳动终于结出丰硕的果实，青蒿素诞生了。”

很明显，根据王晨当时的调查，第一个将青蒿带到五二三项目组的乃屠呦呦，第一个发现青蒿素物质的也是屠呦呦。

至于另外三家单位在发明青蒿素抗疟新药过程中的贡献，王晨是这样介绍的：“云南省药物研究所和山东省中西医结合研究院等单位也很早对当地产黄花蒿进行了研究，几乎是在中医研究院研制青蒿素的同时，他们在不同的条件下，采用不同的办法，也提取出了与青蒿素的化学成分完全一样的黄花蒿素。”“广东中医学院同云南药物研究所以及当地医务部门协作，提出了系统有力的临床验证报告，首次证明青蒿素在治疗恶性疟、抢救脑型疟方面优于氯喹，一举打开了局面。”“提取方法改革了。过去采用的方法，成本高，操作繁杂。云南省药物研究所创造出一种新方法，十分简便易行。”“山东省中西医结合研究院先后制出了片剂、微囊、油混悬剂、水混悬剂和固体分散剂，加以比较，从中初步找到了较好的剂型。”简言之，这三家单位主要是在技术开发上做出了重要贡献。如果说中药研究所屠呦呦的贡献是为茫茫大海中的航船指明了行进方向，那么这些单位的贡献就是合力将航船开到了岸边。没有青蒿素物质的发现就不会有青蒿素新药的发明；完成了青蒿素新药的发明，青蒿素物质的发现价值才能得到充分的体现。

在王晨看来，中科院下属两家研究所的贡献在于，协助中医研究所测定了青蒿素的化学结构，从而为合成青蒿素衍生物，进而为开发毒副作用更小、疗效更佳的新型青蒿素类抗疟新药铺平了道路。“中医研究院中药研究所与中国科学院上海有机化学研究所、北京生物物理研究所合作，经过一年多的努力，运用现代科学技术，测定出青蒿素的化学结构是一种新的倍半萜内脂，是我国首次发现的一个新抗疟化合物。”青蒿素的诞生，“标志着我国药学研究的新水平。更可喜的是，很短的时间里，青蒿素研究又取得了一系列新进展。通过结构改造，为研制新类型的抗疟药打开了路子”。

3 青蒿抗疟研究信息的公开与知识产权保护

王晨在《深入宝库采明珠》中以流畅的笔调向世人讲述了中药研究所等单位合作开展青

蒿抗疟研究的动人故事，为邓小平在 1978 年 3 月全国科学大会上提出的“现代化的关键是科学技术现代化”，“知识分子是工人阶级的一部分”提供了一个强有力的注脚。但是，这篇通讯的刊发，也将中药研究所 1977 年出于保密的需要刻意隐瞒的青蒿素研究单位和青蒿素药用途等信息给曝光了。一些人批评，当年不该公开青蒿素化学结构的测定结果，以致中国失去了对青蒿素这个特殊化合物所拥有的知识产权。至于青蒿素抗疟功效的公开，则受到了更多的指责。不少人认为，这是导致中国后来不能为青蒿素抗疟申请发明专利的主要原因。对于这些批评指责，笔者不敢苟同。

首先，扩大对可专利对象的解释，给自然提取物本身授予专利乃 1979 年以后的事。长期以来，各国法学家都认为自然界中的物质不依赖人的活动而存在，因此不能视作为人类的发明产物。但是，美国海关上诉法院率先从这一立场退却，在 1979 年审理 Kratz 案时，判定可以对草莓的提取物授予物质专利。此后，人们只要对自然物质进行了一定程度的纯化与分离，使其不再处于原来的状态，就可以对该物质主张专利权。按照这一惯例，只要没有以论文的形式将青蒿素的结构公开，使其失去新颖性，在美国就可以为青蒿素申请物质专利。至于青蒿素的提取方法以及青蒿素的抗疟功效（包括用法、用量、配方等），即使在青蒿素结构论文公开发表之后，仍然可以申请发明专利。很明显，至少在 1977 年《科学通报》发表青蒿素结构论文之时，并不存在给自然提取物申请专利的可能，因此也就不存在失去对青蒿素这种物质所拥有的知识产权问题。

其次，中国当时根本就没有专利法，不论青蒿抗疟功效公开与否，都无法为抗疟新药青蒿素申请专利保护。中国 1985 年 3 月才成为巴黎公约成员国，同年 4 月才开始施行专利法。这意味着即使王晨的《深入宝库采明珠》没有发表，中国公民也无法在 1985 年前为青蒿素抗疟申请国内发明专利，为其申请国外发明专利更不可能，因为中国不以立法的形式为

（下转第 66 页）

验新方案、新手段。现代的教育、心理测量研究是基于实证的，没有测量实验、没有实测数据就很难开展系统研究、取得理论突破。这方面中国科普研究所已经在进行创新和尝试。不仅在指标体系设定、内容维度划分上都提出了具有前瞻性的观点，而且已在利用多种数理统计方法进行后期分析和试题开发的尝试。

还需加强的一点是科普机构与高校、科研院所的交流合作。整体来看，高校在人才储备和理论基础上有优势，而科普机构在实践经验、

配套设施和资金上有优势。两者进行像如“馆校合作·科学教育”这样的合作研究，能实现优势互补，构成全方位、立体化的协同创新体系。

致谢 本文的写作思路，深受美国教育学会（AERA）院士、美国伊利诺伊大学香槟校区张华华（Hua-Hua Chang）教授所授的“教育与心理测量”课程内容的启发。文中部分关于NAEP的资料也参考了其讲稿。在此向其表示感谢。

参考文献

- [1] 何薇，张超，高宏斌. 中国公民科学素质调查现状思考[R]. 中国科普理论与实践探索——2009《全民科学素质行动计划纲要》论坛暨第十六届全国科普理论研讨会文集，2009.
- [2] 徐善衍. 关于我国公民科学素质调查工作的思考与建议[J]. 科普研究，2012(1): 19-22.
- [3] Institute of Education Sciences National Center for Education Statistics. NAEP History and Background[EB/OL]. [2013-06-01]. <http://nces.ed.gov/nationsreportcard/about/naephistory.aspx>.
- [4] 罗照盛. 项目反应理论基础[M]. 北京：北京师范大学出版社，2012.
- [5] Van Der Linden, Wim J., and Ronald K. Hambleton, eds. Handbook of Modern Item Response Theory [M]. New York: Springer, 1997.
- [6] 陈发俊，史玉民，徐飞. 美国米勒公民科学素养测评指标体系的形成与演变[J]. 科普研究，2009(2): 41-45.
- [7] 丁树良，罗芬，涂冬波，等. 项目反应理论新进展专题研究[M]. 北京：北京师范大学出版社，2012.

(编辑 张南茜)

(上接第9页)

国外技术发明提供专利保护，其他国家也就不会为中国技术发明提供专利保护。正因为如此，王选当年为字形压缩这项汉字激光照排系统关键核心技术申请专利时费尽了心思。因中国当时还没有制定专利法，故只能设法到国外申请专利保护。为此，时任北京大学校长周培源请求杨振宁、李政道帮忙，看看能不能以美籍华人的身份在美国为字形压缩技术申请专利。但由于很多法律问题不好解决，所以后来不得不放弃努力。最终，王选的字形压缩技术是在钱伟长的推动下，利用香港居民可以在香港申请欧洲各国专利的便利，才于1982年以与香港居民联名的方式在欧洲申请了专利。这件事对中国科技管理部门触动很大，导致中国政府下决心于1984年3月通过《中华人民共和国专利法》。青蒿抗疟技术和汉字激光照排技术都是在20世纪70年代研制成功的，

如果当时就打算为青蒿抗疟技术申请海外专利保护，遇到的难题之多之大可想而知。

最后，中国当时以技术秘诀的方式对青蒿抗疟研究成果加以保护确实是可行的。中国在没有专利法的情况下，只要秘而不宣，严防相关信息外泄，在青蒿抗疟研究领域保持一段时间的领先优势不是不可能。但是这样做，在当时的时空条件下，获益非常有限，但却面临着被其他国家学者抢去发现或发明优先权的巨大风险，而且违背了科学研究的无私利性原则。因此，当年借助《科学通报》和《光明日报》适时公布青蒿抗疟研究信息并无不妥。从某种意义上讲，诺贝尔奖评审委员会将2015年诺贝尔生理或医学奖授予屠呦呦就是对中国当年恪守科学研究的无私利性原则的一种回报。

(编辑 张南茜)