

◆特约专稿◆

青蒿素发明的历史追踪及启示

刘霖堂, 凌子平

广州中医药大学, 广东 广州 510006

[摘要] 青蒿素是国家“523”任务的重要成果, 它的发明经历了模糊探索期、单体发现期和适用药物发明期3个阶段。广开思路、发现苗头、全面衡量、确定重点, 是青蒿素发明的基本路径; 顶层设计、分工明确、协作创新, 是青蒿素发明的有效模式; 尊重传统医药、相信群众力量、弘扬奉献精神, 是青蒿素发明的重要保证。

[关键词] 青蒿素; 523任务; 疟疾; 发明

[中图分类号] R-092 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 03-0001-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.001

Historical Tracking on the Invention of Artemisinin and its Enlightenment

LIU Jitang, LING Ziping

Abstract: Artemisinin is a significant achievement of Project 523, the invention of which has gone through 3 stages, namely the fuzzy-exploration stage, the monomer-discovery stage and the applicable-drug-invention stage. Broadening thoughts, discovering signs, measuring comprehensively and determining the focuses are the basic path for the invention of artemisinin. Top-level design, pronounced division and cooperative innovation are the effective models for the invention of artemisinin. Respecting traditional medicine, believing in the strength of the masses and carrying forward the spirit of dedication are the important guarantees for the invention of artemisinin.

Keywords: Artemisinin; Project 523; Malaria; Invention

1 青蒿素发明的背景

20世纪60年代中期, 越南战场抗药性恶性疟疾横行, 非战斗减员高出战伤减员4倍以上, 抗药性恶性疟疾已成为敌我双方共同的敌人。据史料记载, 美军因疾病而造成的非战斗减员比战伤减员高出4~5倍, 1967—1970年4年间美军因疟疾减员80万人。越南北方一个团的兵力到达南方战场, 因感染疟疾, 最终导致能执行任务的兵力不到2个连^[1]。由于严重的抗药性, 当年已有的氯喹、乙胺嘧啶、阿的平等抗疟药效果极差。越南政府紧急向我国寻求援助, 一项研制防治抗药性恶性疟疾新药的任务悄然降临。

1967年5月23日, 受周恩来总理委托, 国家科委联合中国人民解放军总后勤部在北京召开了国家有

关部委, 中央军委总部以及所属单位, 有关省、市、区参加的全国协作会议。会议成立全国疟疾防治药物研究领导小组, 组建工作机构, 制定研究规划, 并拟定该项目名称为国家“523”任务。会议提出以“远近结合, 中西医结合, 以药为主, 重在创新, 统一计划, 分工合作”为工作方针, 组建一支多部门、多地区、多学科、多专业、军民合作、科技骨干固定, 有60多个单位500余人参加的研发队伍, 奋战三年完成研究任务。会议还要求突出药物研究重点, 发掘祖国医药学宝库, 解决恶性抗药性问题, 规定新抗疟药物要安全(毒副作用小)、三效(高效、速效、长效), 剂型要五防(防潮、霉、热、震、光)一轻(体积小、重量轻)二便(便携带、使用)^[2]。国家“523”任务是青蒿

[收稿日期] 2018-01-11

[作者简介] 刘霖堂 (1964-), 男, 教授, 研究方向: 公众理解科学。

[通信作者] 凌子平, E-mail: hplingziping@163.com。

素发明的大背景,正是这一紧急援外战备任务促成了青蒿素的发现和发明。

2 青蒿素发明的过程

国家“523”任务寻找无抗药性防治恶性疟疾药物的研究有2条途径:一是合成新的化合物和广泛筛选化学物质,寻找新的化学抗疟药;二是从发掘祖国医药学宝库入手,争取从中医药领域有新发现和新突破。围绕这2条途径,全国“523”办公室成立了化学合成药协作组和中医药协作组。化学合成药协作组在第一条道路上有诸多发明,相继开发出有较好效果的防疟1号片、防疟2号片、防疟3号片、哌啶片等,对完成国家“523”任务作出了重要贡献,其研究已超出本论文范围,这里不再论及。青蒿素是中医药协作组在第二条道路上取得的标志性成果,但青蒿素的发明经历了一个艰辛的过程。

2.1 探索期(1967—1970)

全国“523”中医药协作组成立后,确定了两个工作方向:一是开展民间祖方秘方、验方调查,根据调查结果就地采集中草药,经实验室粗提、药效筛选及安全实验,进而在临床进行试用观察;二是查阅古代中医药文献资料及现代医药资料,以资料中呈现的与疟疾防治有关药物出现的频次确定重点药物对象,组织力量进行开发。

围绕这两个方向,全国“523”中医药协作组做了大量工作。其一,北京地区中医药协作组的邓蓉仙、姜云珍等人对民间抗疟植物常山进行研究,人工合成常山乙碱,并对其结构进行改造,合成系列衍生物,并选择一个效价高的化合物于1970年在海南现场进行临床试验。结果证明有较好疗效,但因呕吐发生率高而被中止。其二,北京地区中医药协作组的于德泉联合中山大学、中山医学院和中科院华南植物研究所,于1967—1969年在民间调查基础上选取植物鹰爪作为重点研究对象。他们对鹰爪进行粗提、药效试验和临床观察,发现其有较强抗疟效果。继续提取有效单体鹰爪甲素,测定其化学结构,发现其是一个不含氮脂溶性的过氧化物,是一个新类型的抗疟化合物。但由于药物资源极少,有效成分含量偏低,难以大量提取,该开发被搁浅。其三,1969年,北京中药所加入北京地区中医药协作组,他们从文献中发现胡椒的抗疟价值,当年制备出胡椒提取物——胡椒酮。军事医学院协作动物实验后效价较好,初步剂型改造后到海南进行临床试验,因效果不好而停止。其

四,1970年,北京地区中医药协作组余亚纲、屠呦呦等从大量中医药文献中挑选出现频率较高的抗疟中草药近百个,水煎、醇提后进行动物实验,发现青蒿提取物有一定抗疟作用,对鼠疟原虫有60%~80%的抑制率,但不稳定,临床试验未能顺利展开^[9]。

从1967年5月国家“523”任务启动到1971年上半年,全国“523”中医药协作组围绕中医药的抗疟药物研究,尽管积累了经验,锻炼了队伍,获得了一些收获,但未能取得突破性进展。

2.2 发现期(1971—1974)

1971年下半年,北京地区中医药协作组北京中药所的屠呦呦在翻阅葛洪《肘后备急方·治寒热诸疟方》时发现“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之”记载。她反思水煎、醇提青蒿过程,以及所得提取物效价不高的结果,认为温度高有可能对青蒿有效成分造成破坏而影响了疗效。于是她改用低沸点乙醚提取青蒿,并马上对提取物进行动物试验,结果出奇的好,乙醚提取物使鼠疟原虫抑制率达100%^[10]。屠呦呦青蒿粗提物的效果很快得到全国“523”办公室的关注。1972年3月,全国“523”办公室在南京举行会议,推荐屠呦呦的工作并要求北京中药所抓紧时间,对青蒿提取物开展进一步安全性实验研究,在临床疗效基础上,加快青蒿单体分离提取工作。北京中药所继续对青蒿乙醚提取物中性部分进行动物试验,未发现明显毒副作用。

1972年8—10月,他们携带青蒿乙醚提取物中性部分赴海南昌江疟区进行临床试验,在21例疟疾病人的用药观察中,取得满意结果。疟期结束后,北京中药所开展对青蒿抗药有效单体的分离研究,在分离的多个单体中他们发现1个有抗疟效果的结晶物“青蒿素Ⅱ”。根据全国“523”办公室要求,北京中药所于1973年疟期前开展临床前动物安全性试验,结果发现青蒿素Ⅱ对实验动物心脏有明显毒性,临床试验能否开展引起争论。后经3名科技人员试服,未发现问题后,1973年9月,北京中药所携青蒿素Ⅱ再次到海南昌江进行临床试验。临床结果不令人满意,由于较为明显的心脏毒副作用,可治疗14个病例的青蒿素Ⅱ只用了8例,便中止了临床观察^[11]。

参加南京会议的山东寄生虫研究所专家回到山东后,借鉴屠呦呦的经验用乙醚提取当地黄花蒿,然后用提取物进行鼠疟试验,结果与屠呦呦结果一样好,提取物对鼠疟原虫抑制率100%。1973年9月,他们

用乙醚提取的黄花蒿粗制剂在巨野县进行了30例间日疟病人的临床使用。结果令人满意,控制临床症状作用迅速,无明显副作用。1973年11月,山东中医药研究所从当地黄花蒿提取有效单体,命名为“黄花蒿素”。他们马上对黄花蒿素进行动物试验,不但鼠疟原虫抑制率100%,而且无明显心脏毒性。1974年5月,山东中医药所、寄生虫所和青岛医学院联合组成黄花蒿素协作组,前往巨野县进行黄花蒿素治疗间日疟临床观察。在19例观察中发现,临床症状在第一次服药后即可控制,心音、心率未见毒性反应,但停药后复燃、复发率高。显然,山东中医药所提取的黄花蒿素对北方间日疟有良好疗效^[9]。

1972年底,云南药物所研究人员罗泽渊得知北京中药所屠呦呦有关青蒿研究情况,便决定利用云南蒿属植物资源丰富的条件开展相关研究。1973年初,他就地采集一些大头黄花蒿带回研究所,马上在实验室先后用石油醚、乙醚、醋酸乙酯4种溶剂进行提取。4月初,他成功利用乙醚直接提取分离出有效单体,并定名其“苦蒿结晶Ⅲ”(后称黄蒿素)。他让该所药理研究室对该单体进行鼠疟抑制试验,发现疟原虫快速消失。以后,他们对大、小动物的毒性试验,均未发现对动物心、肝、肾有明显损害。为了提高黄蒿素纯度,1974年初,他们发明溶剂汽油法,即首先用溶剂汽油冷浸、浓缩得到黄蒿素结晶,随后再用50%乙醇重结晶,得到黄蒿素纯品^[9]。云南药物所用本地大头黄花蒿一步直接得到黄蒿素,并发明简单高效的溶剂汽油法,很快得到全国“523”办公室的关注。1974年2月,全国“523”办公室会议要求云南药物所继续进行黄蒿素临床前的药理研究,并配合云南疟疾防治研究所10月前完成黄蒿素的临床疗效观察,重点是恶性疟的疗效观察。

1974年10月,云南疟疾防治研究所人员携带云南药物所提取的黄蒿素,到云南省云县、凤庆县一带进行恶性疟为主的临床试验。但进入现场后,发现病人很少,工作难以顺利开展。全国“523”办公室负责人知道后,决定让正在云南耿马地区开展脑型疟救治研究工作的广州中医学院李国桥小组承担黄蒿素的临床试验任务。云南耿马地区当时恶性疟流行,脑型疟病人很多,李国桥愉快地接受任务。李国桥小组接受任务时已是11月初,疟期将要过去,他们抓紧时间,与周边基层卫生部门合作,到1975年1月他们

共收治18例疟疾病人,其中恶性疟14例,间日疟4例,黄蒿素治疗效果十分良好。他在《黄蒿素治疗疟疾18例小结》中说,通过与抗疟药氯喹比较,黄蒿素杀灭恶性疟原虫的速度显著快于氯喹,在抢救凶险型疟疾中,黄蒿素具有高效、速效、低毒、无抗药性,但复发快特点,可在剂量和疗程上改进,建议把黄蒿素制成针剂,尽快用于临床^[6]。

北京药物所发现的青蒿素Ⅱ、山东中医药所发现的黄花蒿素、云南药物所发现的苦蒿结晶Ⅲ,后来被同一冠名为青蒿素。至此,青蒿素提取方法、青蒿素有效治疗间日疟和恶性疟的性能被发现,青蒿素的发现宣告完成。

2.3 发明期(1975—1977) 发现和发明是两个不同的概念,但二者又联系紧密。发现是本然的发觉和再现,揭开本然面纱,回答是什么、为什么问题,通常是科学的任务;发明是基于本然的创造,形成人工自然,回答做什么、如何做问题,通常是技术任务。没有科学发现,难有技术发明。青蒿素发现过程包括中草药制疟信息筛选、青蒿素粗提、动物模型试验、药效毒性分析、有效单体结晶、药效检验、临床试验等环节。青蒿素发明过程包括化学结构测定、有效基团确定、青蒿原料优选、提取工艺改进、质量测定方法、质量标准优化、剂型改进、药理和临床用药规范等环节。

1975年2月,全国“523”办公室在北京举行会议,李国桥的《黄蒿素治疗疟疾18例小结》被广东地区“523”办公室负责人带到会议作汇报。与会领导和专家高度评价李国桥的工作,一致认为应把青蒿素作为重点项目,下大决心,组织更大力量开展研究。同年4月,全国“523”办公室在成都召开“523”中草药研究专业会议,提议由中医研究院、山东、云南、广东、江苏、广西、湖北、河南、四川、上海、中科院和中国人民解放军有关单位共同组成青蒿研究协作组,从化学、药理、临床、生产工艺、资源、质量规格和制剂等方面展开研究,完成青蒿素临床用药的发明。成都会议后,关于青蒿素研发的会战在我国全面打响。

青蒿素化学结构测定工作由北京中药所和中科院上海有机化学研究所协作开展。1975年末,上海有机化学所周维善教授带领团队,借助250兆核磁共振仪做了青蒿素的氢谱和碳谱,得到有力数据,受鹰爪

加素化学结构中含有过氧基团启发,该团队很快推断出青蒿素的分子式,进而确定了青蒿素化学结构的相对构型。不久,中科院生物物理所梁丽用X-单晶射线衍射法,确定了青蒿素化学结构的立体绝对构型,证明青蒿素是一个由碳、氢、氧3种元素组成的具有过氧基团的新型倍半萜内酯,一个与已知抗疟药结构不同的新型化合物^[7]。1976年2月,上海药物所开始对青蒿素有效基团开展研究,以便改造青蒿素。他们发现青蒿素结构中过氧基团是有效基团,过氧基团一破坏,抗药疗效也被破坏,在保留过氧基团基础上,把结构中的羰基还原为羟基,则抗疟效价比高过青蒿素。

北京中药所、山东中医药研究所等总结经验,继续开展实验和临床研究,到1977年底基本上搞清了青蒿素的药理和毒理特点。第一,青蒿素杀灭疟原虫速度快于氯喹但近期复发率高,其原因是在体内吸收快、分布广、排泄快、无积蓄所致;第二,青蒿素是一种低毒性药物,临床用量对心、肝、肾等主要脏器无不良反应,动物实验各项指标均无异常,对治疗怀孕病人也无不良反应。第三,青蒿素与氯喹无交叉抗药性,对用氯喹治疗失败的病例,用青蒿素治疗也可获成功。第四,青蒿素对鼠疟原虫的作用部位主要是膜系结构,其抗疟作用机理是干扰疟原虫表膜。

临床试用是青蒿素发明的主体,各地区继续对当地黄花蒿、青蒿提取加工,将黄(青)蒿素制备各种剂型,扩大临床试用。到1977年底,青蒿素制剂在海南、云南、四川、山东、河南、江苏、湖北及柬埔寨等地经历了2 099例临床验证,其中恶性疟588例,间日疟1 511例,均取得满意效果。在救治恶性脑型疟141例中发现青蒿素速效、低毒,优于氯喹和现有其他抗疟药。在间日疟、非脑型恶性疟的治疗中,青蒿素平均退热时间和疟原虫转阴时间也快于氯喹,近期有效率100%,但复燃率比较高,青蒿素油混悬注射剂为10%。

为适应临床需要,各省“523”研究机构对青蒿素剂型进行改进,相继推出片剂、胶囊、油剂、油悬剂和水混悬剂。临床验证结果,水混悬剂效果较好,复发率较低。青蒿素的应用前景与青蒿资源有密切关系,有些青蒿种类青蒿素含量极低,提取十分困难。于是,全国“523”办公室开展青蒿资源普查,很快摸清我国优质青蒿分布特点,挖掘了青蒿素的开

发潜力。

另外,经过多次试验,昆明制药厂于1975年2月至1976年1月、1976年9至10月先后两次进行溶剂汽油法提取黄蒿素生产工艺放大试验,均获得成功,使青蒿素工业化生产成为可能。还有全国“523”办公室于1977年2月、1977年9月举办两期青蒿素含量测定研讨班,最终确定了青蒿素含量测定的紫外分光光度法和青蒿素质量标准。

万事俱备,1978年11月23至29日,全国“523”领导小组在江苏扬州主持召开青蒿素治疗疟疾科研成果鉴定会。国家卫生部、国家科委、解放军总后勤部和有关省、市及全国“523”办公室领导出席会议,承担研究任务主要单位也派出代表,100余人参会,14名专家报告了12个青蒿素专题研究成果。鉴定会对12项专题成果给予肯定,一致认为“经过近10年努力,把青蒿的研究提到一个新阶段,青蒿素在救治脑型疟和治疗抗氯喹恶性疟病人方面达到了国内外先进科学技术水平”^[8]。

3 青蒿素发明的几点启示

回顾青蒿素发明历程,总结青蒿素发明经验,我们可以从中得到以下3点启示。

3.1 广开思路、发现苗头、全面衡量、确定重点,是青蒿素发明的基本路径 国家“523”任务要求,三年内开发出对包括恶性疟和抗药性恶性疟高效的药物是一项艰巨的工作。全国“523”办公室面对这一任务,提出远近结合、中西医结合、军民结合的战略思路。事实上,就是要广开思路、集思广益,多方向探索,在开展大量基础性工作中寻找突破。全国“523”中医药协作组成立后,本着这一精神,在1967—1977年的十年间收集抗疟中草药及验方、秘方上万个,广筛药物5 000多种,经过民间调查,临床试用,发现青蒿、鹰爪、常山、胡椒、仙鹤草、绣球等20多个中草药有一定疗效。通过对这些中草药进行多种方法粗提,对粗提物开展鼠疟实验、临床试用,确定青蒿、常山、鹰爪、胡椒四种中草药苗头。对四种中草药粗提物进行有效单体分离,对单体进行动物实验,确定效价稳定性和毒性大小评价,然后再进行临床疗效、毒性验证以及综合评价后,最后确定青蒿结晶单体青蒿素为重点开发对象。

3.2 顶层设计、分工明确、协作创新,是青蒿素发明的有效模式 青蒿素发明源于国家“523”任务,

全国“523”办公室在整个青蒿素研发过程中一直扮演着领导者的角色，每到关键环节，都有全国“523”办公室给予指导。全国“523”中医药协作组成立后，全国“523”办公室即指出民间抗疟单方、秘方调查和古代中医药抗疟文献资料查找的路线。屠呦呦发现青蒿乙醚粗提物临床疗效后，全国“523”办公室召开南京会议进行推介，部署青蒿有效单体提取以及针对有效单体的动物实验和临床试用工作。李国桥在云南耿马地区用黄蒿有效单体成功救治18例疟疾病人后，全国“523”办公室召开北京会议，确定青蒿素为国家“523”任务重点研究药物，并在不久召开的成都会议上部署了青蒿素研发会战计划。成都会议成立了全国青蒿素协作组，对每个成员进行了明确分工，如广东“523”协作组主要开展青蒿素临床验证，云南“523”协作组主要开展青蒿素提取工艺的改进和放大，北京“523”协作组主要开展青蒿素分子结构确定等。协作创新是青蒿素研发成功的关键，正如全国“523”办公室负责人陈海峰所说“523的工作特点是多部门、地区广、任务互相联系、工作互相衔接。由于处理好了这些关系，做到了思想上目标一致，计划上统一安排，任务上分工合作，专业上取长补短，技术上互相交流，设备上互通有无，才形成了523式的大协作，保证了各项研究工作的完成。”青蒿素是国家“523”任务的直接成果，青蒿素的发明过程始终荡漾浸润着这一协作精神。

3.3 尊重传统医药、相信群众力量、弘扬奉献精神，是青蒿素发明的重要保证 在制定“523”项目规划时，全国“523”办公室遵照毛主席“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高”指示，确立中西医结合、从祖国医药学宝库中发掘新药工作的方向，成立全国“523”中医药协作组，以后又先后成立针灸协作组、中草药协作组和青蒿素协作组。尽管青蒿素整个研发过程更多遵守了现代科学规范，但它根植于传统医药和受传统医药知识启发的事实，再次向人们展示了传统医药的魅力。群众观点是我党开展各项工作的基本方针，在抗疟中草药秘方、验方民间寻找，青蒿提取物临床实验和青蒿素临床防治验

证，以及优质青蒿资源普查等多个环节，全国“523”办公室充分发挥了人民群众的积极性和创造性。正是注重动员群众，开展群众运动，全国“523”办公室于1975年4月、1975年12月、1976年7月围绕青蒿资源调查、提取方法、青蒿素质量标准、青蒿素药物剂型、临床方案、生产工艺、化学结构测定等任务开展三次群众性会战，才完成青蒿素从发现到发明的过程，使青蒿素药物达到鉴定要求。在此过程中体现出来的奉献精神更是难能可贵，是一种为了实现目标，不怕吃苦、不怕委屈、不怕牺牲的大无畏精神。在青蒿素研发实践中，不计得失、任劳任怨的人数不胜数。临床研究组李国桥教授为了试验新药疗效，自愿感染疟原虫，忍受连续高热病痛，甚至写下免责声明。北京药物所钮心懿教授的丈夫刚刚去世，却忍着悲痛，带领科研工作组到海南做青蒿提取物临床试验。“文革”期间，尽管中央对参加“523”项目的科技人员有所保护，但仍有不少专家受到冲击，他们白天在批判会上做检讨，晚上还要回到实验室做研究工作。正是因为有一大批乐于奉献、甘愿吃亏的科技人员，才有青蒿素的名扬天下。

[参考文献]

- [1] 周义清. 疟疾在历代战争中对军事行动的影响(内部资料)[M]. 北京, 1979: 3.
- [2] 国家科委, 总后勤部. 疟疾防治药物研究协作规划[M]. 北京, [出版者不详], 1967: 6.
- [3] 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, 2015.
- [4] 屠呦呦. 青蒿素及青蒿素类药物[M]. 北京: 北京化学工业出版社, 2009: 34.
- [5] 熊燕. 青蒿素的故事[N]. 云南日报, 2002-7-19.
- [6] 云南地区黄蒿素临床验证组, 广东中医学院 523 小组. 黄蒿素治疗疟疾 18 例总结(档案编号 1975-2)[Z]. 北京: 北京大学医学史研究中心, 1975.
- [7] 中国科学院生物物理研究所青蒿素协作组. 青蒿素的晶体结构及其绝对构型[J]. 中国科学, 1979(11): 1114-1128.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)