

案例

人类抗疟史与“神药”青蒿素

本报记者 韩 甬



中国药学家屠呦呦因发现青蒿素而获得诺贝尔奖，青蒿素因有效抑制疟原虫而惠及众生。

疟疾，在科技发达的今天，仍然是人类可怕的敌人。人类从未停止过对这一古老而顽固疾病的抗击，而抵御疾病、挽救生命也就成了医学与生命科学最崇高的使命。

疟疾，为什么可怕

近200年来，随着流行病学的进步，大部分致命传染病已被消灭，但疟疾仍是横亘在人类生命健康面前的一道可怕鸿沟——据世界卫生组织报告，全球大约40%的人口受疟疾威胁，每年有3.5亿至5亿人感染疟疾，超过100万人死亡。

疟疾有多可怕？作为世界上最严重的传染病之一，早在2000年前，疟疾的阴影就在全世界飘散。公元5世纪，强盛的罗马帝国版图不断扩大，然而，一场瘟疫却毫无征兆地袭来，每天夺去数千人的生命，一半居民死于此病。

在中国长江以南地区，历史上曾发生过多次疟疾大流行。20世纪初的云南思茅，曾有3万人口，疟疾反复流行30年后，到新中国成立前只剩900多人。

所有的疟原虫都发源于非洲，至今非洲仍然是受疟疾威胁最严重的地区。有人甚至将欧洲殖民者首先征服的是万里之外的美洲，而不是距离更近的非洲的原因，归结为疟疾对入侵者的强大杀伤力。其掠夺生命的速度，犹如“死神的镰刀”。

在无法通过科学手段确定传染源的情况下，古人认为疟疾是通过空气传播的。古代中医认为疟疾由感受疟邪引起，将疟邪亦称为瘴毒或瘴气。人患疟疾后，会出现急剧高烧、全身出汗、时冷时热，故中国人又称疟疾为“打摆子”。

随着医学和现代科学的发展，人们认识疟疾的能力有了很大提高。

1880年，法国军医拉弗朗在检查疟疾患者时，偶然用显微镜发现了一种月牙形虫体，由此找到了导致疟疾的真凶——“疟原虫”。他因发现疟原虫而被授予1907年度诺贝尔生理学或医学奖。

1892年，英国医生罗斯在刚吸过疟疾病人血的按蚊的胃里，发现了数百个疟原虫卵囊。因此证实蚊子就是疟原虫传播的“罪魁”。罗斯因这一发现被授予1902年度诺贝尔生理学或医学奖。

抗疟，另一个战场

面对疟疾的可怕威胁，人类一直在寻找对抗疟疾的办法。传统中医认为，祛邪截疟是治疗疟疾的基本原则，根据征候的不同，分别结合清热保津、温阳达邪、清心开窍、化浊开窍等治法进行治疗。在东汉时期集结整理成书的《神农本草经》中，最早明确记载了植物常山有治疟的功效。

实际上，在疟原虫被发现的几百年前，人类就发现了较为有效的抗疟药物。

1630年，西班牙传教士朱安·鲁珀到秘鲁的印第安部落发现当地人用一种叫“金鸡纳”的热带植物的树皮，治疗疟疾有效，他把这一发现记录下来，并由此传播。

1693年，康熙患疟疾久治不愈，传教士献上金鸡纳提炼出的药物，康熙很快被治愈，金鸡纳的特效药也在中国获得传播。但金鸡纳树种植难度大，本身具有严重的副作用，有时比疟疾更致命。

直到1820年，一位法国医生在金鸡纳树皮中提炼出了有效抗疟成分——奎宁后，人类似乎找到了一只“抗疟”的盾牌。

“一战”爆发，美国从海上封锁了印度尼西亚的爪哇岛，切断了欧洲对奎宁这一重要战略物资的供应。无奈，德国只好通过化学合成发明了与天然奎宁化学结构相近的人工合成抗疟药氯喹。

德国人一直对氯喹保密，直到“二战”时，北非的美军从被俘的德国士兵身上搜到一种白色药片，经检验分析才得知。同样剂量的氯喹，疗效是奎宁的10倍，而且副作用小。美国人迅速合成出这一“神药”，二战期间美国生产了数以吨计的氯喹，其对战争的作用超过很多武器。随着氯喹迅



△ 屠呦呦(左)对全国人大常委会副委员长陈竺说：“青蒿素的治疗机理还未完全弄清楚，要继续研究。”

△ 屠呦呦(左)与当年曾在一起攻关的陈可冀院士互相祝贺。

本报记者 韩 甬摄

速普及，全球疟疾死亡率也明显下降。

战场往往是瘟疫流行的温床。疟疾的阴影笼罩着越南战场，昔日“抗疟神药”氯喹神威不再，其他抗疟药物都失灵了。人们再次失去了抗疟护盾，原因何在？

原来，疟原虫，这种已经存在了大约3000万年的生命体，在抵抗药物过程中已形成了抗药性。1960年，氯喹和其他抗疟药的治愈率接近95%以上，但是几年后降至20%。疟疾再次露出狰狞面孔。

这种在显微镜下才能看到的微小生物，为何具有这么大的杀伤力？

专家解释，当疟原虫在蚊子胃里发育成熟后，游到蚊子的口器中，在蚊子叮人时进入人体，顺着血液侵入肝脏，在肝细胞中，一只成虫能无性繁殖出数百个新个体。几天后，成千上万个疟原虫冲破肝细胞，再次进入血液中的红细胞，目的仍是疯狂繁殖……疟原虫在红细胞内靠吃人的血红蛋白维持生命，之后会排泄代谢物，等红细胞一崩解，代谢产物全进入血液时，就会对人体的免疫系统产生很强的刺激作用。第一反应就是应激反应，会导致人发烧。当大量恶性疟原虫进入血液后，会导致血液无法流动，这就是疟疾致人死亡的原因。

在越南战场上，由疟疾造成的非战斗减员比战伤减员高4至5倍。美军成立了专门机构，增加研究经费，联合研究机构和欧洲一些大药厂，开展抗疟新药的研究。

对疟作战，成为另一个残酷的战场。

屠呦呦的贡献在哪里？

1967年，针对热带地区遭受疟疾侵害的严峻形势，一项研制抗疟新药的行动在中国紧急展开，项目代号“523”。

代表了国家意志，全国60个科研机构、500多人，组成了分工合作的科研队伍。项目组确定了两个方向：一方面按现代医学研制新药的途径，筛选、合成新的化合物；另一方面则是集中较多的人力，从中医药寻找新药的突破口。

“中医药是个宝库，经过了几千年的验证，对我们搞原创性研究非常有利，这是国外不具备的优势。”张伯礼院士说。有目标地进行分离、提取、改造，可以大大提高新药研制成功的几率和速度。

药物研究成本很高，无论是时间成

本，还是人力、物力成本。523项目组从古代医书中收集到上千个治疗疟疾的验方，有目标地筛选草药5000多种。相对于在自然界各种物质中大海捞针似的筛选，他们已属找到捷径。

当时美国的策略也是广泛筛选，从1965年到1975年的10年间，仅美国陆军医学研究院在抗疟药方面的投资就达4.5亿美元。截至1972年，美国共筛选了21.4万种化合物。

523项目启动后，多个科研小分队立即深入北京、广东、广西、四川、云南等地，在民间调查、就地采集中草药；与此同时，查阅整理古代医籍中的验方，确定重点研究对象。

1969年，39岁的中国中医研究院中药研究所的屠呦呦加入了中医药协作组，与军事医学科学院的研究人员一起，调查了2000多种中草药制剂，选择了其中640种可能治疗疟疾的药方，并从200种草药中，得到380种提取物，用于在小白鼠身上的抗疟疾检测，但据屠呦呦回忆，“当时进展并不顺利”。

这时，北京中药研究所发现一味名叫“青蒿”的中草药对鼠疟原虫抑制率非常高。青蒿，属菊科，原产于我国，后被许多国家栽培，一年生草本植物，在我国南北方很常见。中国人应用青蒿治病由来已久，距今2000多年的帛书《五十二病方》中清晰地记载了用青蒿治病的药方。这个看似平常的小草中难道真的蕴藏着治病救人的神奇功效吗？人们似乎看到了曙光。

但是对于研制新药，发现只是开始。中药通常根据中医辨证施治的原则，几味、十几味甚至几十味地配伍，单体成分与功效并不清晰。按照现代药物理论，只有成分明确、药效清晰的化合物，才能成为现代药物。所以，首先要找到具有明确化学结构的有效单体。

获取有效单体难度非常大，研究人员屡试屡败。问题何在？研究遇困，系统学习过中医的屠呦呦在古籍中苦苦寻觅出路，东晋药学家葛洪的《肘后备急方·治寒热诸疟方》中一段“青蒿一握，以水二升渍，绞取汁，尽服之”的记载，让她有了点破“一层窗户纸”的灵感。

屠呦呦意识到，之前采用的高温提取可能破坏了青蒿中的活性成分，她重新设计了实验过程，改用沸点较低的乙醚为溶剂。这个细节，成解决问题的关键。

1971年10月4日，在经历了190次失败后，屠呦呦终于获得了对动物体内疟原虫抑制率100%的青蒿中性提取物，并在自己身上试服。

用乙醚提取青蒿素，至今被认为是当时发现青蒿粗提物有效性的关键所在，这也是屠呦呦最大的原创性贡献。

青蒿素和黄蒿素有何关系？

研究并非从此一帆风顺。提取物在动物和临床实验中效果并不理想，抗疟效果不稳定，毒副作用严重。“因为植物质量的问题，北京这边研究的结果不好。”屠呦呦回忆，“到底临床疗效怎么样，除疟模型好不好，和临床是不是平行关系，这是一个重要问题”。

大协作的研发模式发挥了作用，云南、山东的研究出现转机。1973年，云南省药物研究所研究人员在云南大学校园里发现一种叫做“苦蒿”的植物，云南药物研究所提取了苦蒿的有效单体，动物试验及人体试验都没有毒性，效果居然出奇的好。山东省中医药研究所也从本省一种蒿类植物中提取到有效单体，效果一样出色。

经认定，云南和山东发现的蒿类植物都属“黄花蒿”。中药传统上将“黄花蒿”和“青蒿”统称为“青蒿”。但真正含有有效抗疟成分的是黄花蒿。因为青蒿是传统中药中一直使用的名称，最终《中国药典》按中药称谓习惯，正式定名为“青蒿素”，而否定了“黄蒿素”的叫法。

因为云南季节不适宜，大队人马来到四川，令人惊喜的是四川的青蒿其青蒿素含量竟高达千分之三，远高于其他地区的万分之三。一批青蒿素由此制成。

时隔不久，云南耿马爆发了恶性疟疾。医务人员给患者服用了氯喹后，效果不佳，抗药明显，青蒿素临床实验紧急展开。经过18例临床用药，医务人员惊叹，青蒿素完全能够治愈恶性疟疾，效果堪称神奇，且安全、低毒、起效快，远超氯喹等传统抗疟药。

1976年，柬埔寨爆发疟疾，抗药严重，疫情失控。青蒿素显示出了“神药”的功效，将大批生命从死亡线上拉回。

道和魔的斗争还在继续

与青蒿素站在同一起跑线上的、美国投资颇巨、备受瞩目的抗疟新药——化学合成的甲氟喹也问世了，但由于与以往药物结构类似，上市不久，就出现了耐药性，并且在临床中副作用明显。

直到中国公开了青蒿素的化学结构，美国大为震惊，这是谁都没见过的化学结构。从奎宁及其衍生物物中，西方药学界断定：抗疟药的结构中必须有含氮元素的杂环。而青蒿素的化学结构是全新的，仅由碳、氢、氧3种元素组成，由中草药中获得的全新结构使疟原虫对它完全没有抵抗能力。之后，美国科学家在《科学》上撰文称，其对于疟原虫就像一枚致命的“炸弹”。

1981年10月6日，由联合国计划开发署、世界卫生组织疟疾化疗科学组主持的青蒿素及其衍生物学术讨论会在北京召开，青蒿素第一次在国际上亮相。会上，中国科学家公布了“青蒿素分离和结构测定”等7篇论文。世界卫生组织充分肯定了青蒿素及其衍生物的抗疟作用，并给予高度评价：“合乎理想的新药的特点都具备了。”

屠呦呦参加了会议并作了报告，她回忆：“他们说这不是一个单纯的抗疟新药的问题，是一个全新的结构，跟以往的抗疟药毫不相同，所以他们觉得创新的价值在于能够为人类设计新的药物提供新的思路，这是一个很重要的成就。”

青蒿素被称为“神药”并不过分，其系列抗疟药已经在20多个国家注册，列入了世界卫生组织的基本药物目录，至今挽救了几百万人的生命，使全世界数亿人受益。

道和魔的斗争还在继续。“我们做了双氢青蒿素，不仅疗效提高，而且能够改造结构，在青蒿素基础上有很大发展。”目前，屠呦呦还在从事青蒿素治病机理的进一步研究，她说：“青蒿素使用之后，病毒和寄生虫会产生耐药性，应该引起重视，我们要为此而努力。”

复星医药：

中国创新药品造福世界

本报记者 李治国 吴佳佳

随着本届诺贝尔生理学或医学奖揭晓，青蒿素和疟疾这两个词汇进入公众视野。《经济日报》记者日前了解到，复星医药旗下桂林南药共8家企业的口服ACT通过世界卫生组织药品预认证，桂林南药至今仍是唯一通过该项认证的中国抗疟药生产商。自2005年首个抗疟药通过世卫组织预认证以来，过去10年内，桂林南药共有13个抗疟药制剂获得世界卫生组织的预认证，特别是原研、有自主知识产权的青蒿素类注射剂Artesun是世界卫生组织推荐的治疗重症疟疾的首选用药。

过去三年间，复星医药桂林南药向全球市场供应了2380万支注射用青蒿琥酯，较上一代药物多挽救8万多个生命，有340多万人因此而获益。复星医药还积极配合我国政府的援非抗疟工作，自2006年起，共承担中国商务部对非援助项目百余个，涉及30多个国别。

据桂林南药青蒿琥酯研发老科学家刘旭回忆：“1977年5月21日，桂林南药正式参与523计划，当时研发的青蒿素特别好，但有两个美中不足，第一就是剂量大，希望提高疗效，第二是不溶于水，对疟疾的抢救不利，当时的任务就是解决水溶性和提高疗效。我是在1977年6月做的衍生物研究，当时做了13个衍生物，把样品拿到广西医学院做药效筛选。当时有一个编号804，就是现在的青蒿琥酯，请广西医学院筛品后在13个里面它最好，既可解决水溶性的问题，而且疗效提高5倍，这就是最开始研发出的青蒿琥酯；后经不断完善和临床试验，最终获得成功。”

据了解，桂林制药自主研发成功的青蒿琥酯，是青蒿素系列药品中第一个自主研发的新品种，并在1987年获得了国家卫生部颁发的一类新药证书。青蒿琥酯具有毒性低、起效快、疗效高、复燃率小的特点，现已在数十个国家和地区注册销售，世卫组织称其为“最有效”的抗疟药，2000年将其列为抗疟药基本药物。2010年，世界权威医学期刊《柳叶刀》公布报告显示，注射用青蒿琥酯疗效明显优于奎宁，并建议将其作为治疗重症疟疾的一线用药。

并购桂林南药后，复星希望将创新药青蒿琥酯系列药品和国际接轨。当时的复星医药总裁（现任复星集团总裁）汪群斌强调：“抗疟药大量的治疗人群是贫苦大众，我们应该尽量降低抗疟药的价格。”

当时，抗疟药的市场主要是公立市场占主导，但公立采购市场必须通过世界卫生组织（WHO）的预认证，对质量和生产工艺都有较高的要求。汪群斌说：“中国品牌药要走向世界，创新和质量是药品评价的重要标准，复星医药要国际化，必须达到最高水准。”因此，公司在质量和工艺标准上不断下功夫，当时的桂林南药董事长严啸华带领一支队伍参加了世界卫生组织的相关培训，并根据他们的要求对产品生产标准进行了多方面的提升。

2005年6月，世界卫生组织在坦桑尼亚的阿鲁桑会议上，正式确认青蒿琥酯的原创者是桂林制药。2005年12月21日，桂林制药获得世界卫生组织预供应商的资格认证。

更值得一提的是，在青蒿琥酯片的用药标准上，世界卫生组织提出，在国际药典没有修改之前，把国际药典加桂林南药企业对青蒿琥酯片的内控标准作为制药标准。目前，桂林南药生产的青蒿琥酯在有效期内的溶出度为85%，新出厂的能达到95%，而国际标准只要求75%。因此，公司药品研发的技术和生产工艺始终走在世界前列。

2005年12月19日，桂林两江机场上停着一架阿联酋航空公司的运输专机，这是世界卫生组织用来运输价值数百万美元桂林南药生产的抗疟药物的，也标志着中国创新药走向世界的开始。自2014年8月起，桂林南药已经接到联合国儿童基金会（UNICEF）、世界卫生组织（WHO）和无国界医生组织（MSF）的数十万份注射用青蒿琥酯的订单。在接到第一个埃博拉疫区紧急订单后，桂林南药第一时间向国际社会做出承诺，给予疫区订单最高优先级，在最短时间内供货。至今，桂林南药已向塞拉利昂、利比里亚、几内亚等埃博拉疫区紧急供应数十万份的青蒿琥酯针剂用于当地重症疟疾患者治疗。复星医药以及桂林南药的负责人均表示，今后将进一步加强优秀药品的研制，让中国“智造”的药品造福世界。

知识链接

一、诺贝尔奖概况

诺贝尔奖

是以瑞典著名化学家

诺贝尔的部分遗产为基金创立的。

最初分设了物理、化学、生理学或医学、文学、和平5个奖项。

1969年又增设颁发经济学奖



二、生理学或医学奖

1901年首次颁发的诺贝尔



生理学或医学奖每年颁发一次，

包括金质奖章、证书和奖金。

目的在于表彰前一年在生理学

或医学界作出

卓越发现者。



三、近距离看奖章

生理学或医学奖奖章图案是拿着

书的医学之神，

正中收集泉水，

为生病的少女解渴。

奖章上刻有一句拉丁文，大意为：

“新的发现使生命更美好。”



四、获奖人员

今年的诺贝尔生理学或医学奖由

我国药学家屠呦呦和国外两位

科学家分享。这是我国科学家

首次获得该奖项，此前全球

已有208位科学家获此殊荣。

