

## 弘扬科学家精神

## 屠呦呦：撷本草精华 萃济世青蒿

1971年10月4日，在中国中医科学院中药研究所的一间实验室里，屠呦呦课题组正在忙碌地进行着第191号青蒿乙醚中性提取物样本的抗疟实验。一双大眼睛都在紧张地盯着检测结果，当观察到这种提取物对小鼠疟原虫的抑制率达到100%时，整个实验室都沸腾了！实验的突破给大家带来了希望，人类在征服疟疾的进程中迈出了重要一步。屠呦呦创建的低温提取方法成为发现青蒿素的关键，而在随后的半个世纪里，屠呦呦一心专注于青蒿素研究，默默地护佑着人类的生命健康。

## 临危受命，寻找青蒿素

疟疾是一种古老而可怕疾病。20世纪60年代以来，由于引发疟疾的疟原虫对传统抗疟药物产生了抗药性，疟疾再次肆虐东南亚，我国南方地区也饱受疟疾折磨。为解决疟疾问题，一个代号为“523”的全国性疟疾防治药物研究项目于1967年秘密启动了。

1969年1月，中医研究院接到参与“523”项目的要求，屠呦呦被安排以课题组组长的身份加入“523”项目，参与抗疟中药研究。

寻找新型抗疟药物是一个世界难题。中草药有几千种之多，再加上不同的产地、品种、配伍、炮制方式，倘若通过漫无目的地随机筛选来寻找抗疟药物，无异于大海捞针。屠呦呦想到，既然疟疾古来有之，历代医书必然有所记录。于是，屠呦呦首先从本草、民间方药研究入手，在查阅了上百本中草药古籍后，她从2000多个方药中选择了640个可能治疗疟疾的方药，于1969年4月整理编写成《疟疾单秘验方集》。

到1971年9月初，课题组已经制备了100余种中药的水提物和乙醇提取物样本200余个，抗疟原虫实验结果却令人沮丧。研究陷入了僵局，屠呦呦也有些怀疑自己的路子是不是走错了，但她不想就此放弃。她想：医书中会不会有什么被忽略的重要细节？

“重新埋下头去，看医书！”这天，

屠呦呦正在阅读东晋葛洪的《肘后方》，“青蒿一握，以水二升渍，绞取汁，尽服之”。她突然眼前一亮，联想到既往采用的提取方法，无论是水煎煮还是乙醇提取，其共同点都是温度比较高，而“绞取汁”应该是在常温下进行的，难道温度是影响青蒿抗疟疗效的一个关键？

屠呦呦重新设计了低温提取方案，对既往筛选过的重点药物及几十种新增药物，夜以继日地进行各种实验。经过数百次的试错，1971年10月4日，屠呦呦得到了一份黑色的膏状提取物——191号青蒿乙醚中性提取物。

在接下来的疗效实验中，奇迹出现了——191号提取物使疟原虫全部消失！

青蒿抗疟有效成分就蕴藏在这黑色的膏状提取物中！屠呦呦和同事们充满了欣慰，“灵感，是由于顽强的劳动而获得的奖赏。”

## 百折不挠，发现青蒿素

课题组随即对样本开展药物临床前研究，却发现个别动物存在疑似毒副作用。在药物安全性确认之前，并不能用于临床研究。但是疟疾这种传染病具有季节性，一旦错过当年的临床观察季节，就要再等一年。屠呦呦心里很着急，而且青蒿在古籍记载中毒性不强，大多数动物实验也没有问题，她实在不想因为这个“疑似毒副作用”耗费宝贵的时间。屠呦呦向领导提交了志愿试药报告：“我是组长，我有责任第一个试药！”

1972年7月，屠呦呦等3名科研人员住进北京东直门医院，成为人体试毒的首批“小白鼠”，一周过去后未出现明显毒副作用。随后，屠呦呦和同事们携药赴海南昌江疟区进行临床验证，21例疟疾患者疟原虫全部转阴。

青蒿乙醚中性提取物具有良好的抗疟疗效，但是提取物成分复杂，需从中分离出单一的抗疟活性成分。1972年12月初，课题组在对结晶进行鼠疟实验时，发现11月8日得到的II号结晶有显著效果，这是首次以药

效证实从青蒿中获得的单一化合物具有抗疟活性。该化合物后来定名为青蒿素，1972年11月8日是青蒿素的誕生日。

这个抗疟新药又是如何发挥其活性的呢？功能与结构密切相关。于是，课题组与中国科学院上海有机化学研究所、生物物理研究所等单位合作，于1975年年底测定出青蒿素的化学结构。结果表明，青蒿素与奎宁、氯喹等传统抗疟药物不同，它是一种具有独特化学结构的倍半萜烯内酯类化合物。

1977年，以“青蒿素结构研究协作组”名义撰写的论文在《科学通报》上公开发表，首次向全球报告了青蒿素这一重大原创成果。而青蒿素的发现不仅仅在于增加一个抗疟新药，更重要的意义在于发现这一新化合物的独特化学结构，为进一步设计合成新药指明了方向。

## 矢志不渝，专注青蒿素

发现青蒿素之后，屠呦呦一直致力于其结构和机制的基础研究，并开发了青蒿素衍生物——双氢青蒿素。其因作用迅速、效力高、毒性低、半衰期短的特性，成为理想的抗疟药物。据不完全统计，青蒿素类药物在全世界每年治疗2亿多人，现已挽救了数百万人的生命。如今，以青蒿素类药物为基础的联合疗法，仍然是世界卫生组织推荐的抗疟最佳疗法。青蒿素成为传统中医药送给世界人民的礼物。

然而，“由于生物医药发明的独特性，往往需要很长时间去证明这种药物是无毒的，是可以用于人体治疗的”。在青蒿素发现40多年后，诺贝尔科学奖姗姗来迟。屠呦呦有关疟疾新疗法的发现，使疟疾患者的死亡率显著减低，为改善人类健康和减少患者病痛做出了无法估量的贡献。2015年10月5日，瑞典卡罗琳医学院将诺贝尔生理学或医学奖授予屠呦呦。屠呦呦成为第一位荣获诺贝尔科学奖项的中国本土科学家。

不过，屠呦呦对青蒿素的研究并没有停止。耐药性是困扰医学界的一大难



屠呦呦（1930年12月—），药学家，致力于中医药研究实践，创建低温提取青蒿抗疟有效部位的方法，率先提取分离得到抗疟有效单一成分青蒿素并开展临床试验。因发现抗疟新药青蒿素，挽救了全球特别是发展中国家数百万疟疾患者的生命，为人类健康事业做出了突出贡献，是中国首位诺贝尔生理学或医学奖获得者。2017年获国家最高科学技术奖。2019年获“共和国勋章”。

题，“青蒿素一旦产生抗药性，就需要至少再花十年时间研究新药”。针对青蒿素在东南亚等国出现的耐药性现象，屠呦呦团队经过多年攻坚，提出在临床中优化用药方案并用好青蒿素，完全有望解决好现有的青蒿素耐药性问题。

近些年来，屠呦呦开始探索青蒿素的新用问题——研究新的适应证。最近他们发现，双氢青蒿素对于治疗红斑狼疮存在有效性趋势，目前已进入二期临床试验。

直到今天，这位90岁的科学家还在从事青蒿素研究。“中国医药学是一个伟大宝库，青蒿素正是从这一宝库中发掘出来的。未来我们要把青蒿素研发做透，把论文变成药，让药治得了病，让青蒿素更好地造福人类。”屠呦呦说。

摘编自《屠呦呦传：中国首获诺贝尔奖的女科学家》，《屠呦呦传》编写组，人民出版社，2015年；《科技引领未来》，吴良镛、潘建伟等，中国文史出版社，2018年。由温菲整理