

天然产物化学史话：青蒿素----中药研究的丰碑

张铁军，王于方，刘丹，李力更^{*}，郭瑞霞，史清文^{*}，董燕平

河北医科大学药学院天然药物化学教研室，河北 石家庄 050017

摘要：我国科学家屠呦呦研究员荣获 2015 年度诺贝尔奖填补了中国本土科学家在诺贝尔自然科学奖的空白。青蒿素的发现必将在世界科学史上留下一个辉煌的记录，是对我国科学界特别是天然药物工作者的巨大鼓舞。本文作者通过对历史文献的总结，回顾了青蒿素的研发历史，表达了对老一辈科学家的衷心敬佩，同时给年青科学工作者以激励。本文是作者编写的天然药物化学史话系列文章之一。

关键词：屠呦呦；青蒿素；天然药物；研发历史

中图分类号：

文献标识码：

文章编号：

DOI:

Historical Story on Natural Medicinal Chemistry: Artemisinin- A Milestone of Traditional Chinese Medicine Study

ZHANG Tie-jun, WANG Yu-fang, LIU Dan, LI Li-geng^{*}, GUO Rui-xia, SHI Qing-wen^{*}, DONG Yan-ping

College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: 2015 Nobel Prize was awarded to Professor Tu You-you which fill the gap of Chinese scientists in the Nobel Prize in natural science. The discovery of artemisinin is a brilliant record in the history of science in the world. This is also a great inspiration for scientific community, especially for natural medicine researchers. This paper summarized the development history of artemisinin, expressing the respects to the last generation of scientists and to encourage the young researchers in this field. This article is one of the series of historical stories on natural product chemistry written by the authors.

Key words: Artemisinin; natural medicine; research history

《诗 经》

呦呦鹿鸣，食野之苹。我有嘉宾，鼓瑟吹笙。

呦呦鹿鸣，食野之蒿。我有嘉宾，德音孔昭。

呦呦鹿鸣，食野之芩。我有嘉宾，鼓瑟鼓琴。

85年前，一位父亲从《诗经》“呦呦鹿鸣食野之蒿”的诗句中为他的女儿取名屠呦呦，谁料想她真的同蒿草结下生命之缘。从“呦呦鹿鸣，食野之蒿”到85年后“呦呦鹿鸣，一鸣惊人”，屠呦呦的名字和《诗经》里的青蒿结下了不解之缘。这首名扬千年历史的诗歌再一次伴随一个中国科学家的名字在大地传颂。2015年岁末，传来对我国科学界最振奋的消息：中国科学家屠呦呦与日本科学家大村智（Satoshi Omura）、爱尔兰科学家 William C. Campbell 共同荣获本年度诺贝尔生理或医学奖。三位科学家均是因在天然药物研究领域的突出贡献而获奖，其中屠呦呦研究员是因为发现抗疟疾特效药物青蒿素（qinghaosu, arteannua, artemisinin）的伟大贡献而获奖，大村智和 Campbell 是因共同发明抗寄生虫特效药物阿维菌素（avermectin）等而获奖。屠呦呦此次获奖是我国科学家首次在自然科学领域获得诺贝尔奖，无疑是对我国科学家做出巨大贡献的肯定，特别是对我国天然产物研究领域的科技工作者来讲更是激动人心。本文作者通过对历史文献的总结，回顾了青蒿素的研发历史，表达了对老一辈科学家的衷心敬佩，同时对天然产物研究做简要展望，希望给予年青科学工作者以激励。

本文所述以综合各种来源文献资料，如与实际有出入，敬请鉴谅，多多批评指正。

1 抗疟药物的研究背景

疟疾曾是一种严重危害人类生命健康的世界性流行病。据世界卫生组织报告，全世界约数10亿人口生活在疟疾流行区，每年2亿余人患疟疾，百余万人死于疟疾。2011年9月13日纽约联合国总部发布了题为《十年伙伴关系和成果》的报告，报告显示过去十年中，全球投入了约50亿美元，为抗击疟疾取得了显著成果，由疟疾导致的死亡降低了38%。11个非洲国家的疟疾病例及死亡率都下降了50%以上。但在20世纪60年代初，全球疟疾疫情仍难以控制。尽管同样来自于天然产物的“抗疟神药”喹宁（quinine）曾经为人类的健康做出了约300多年的杰出贡献^[1]，但是由于人体产生了耐药性，使喹宁的抗疟作用大大降低，而在二战期间研究的化学合成药物氯喹（chloroquine）也开始产生相当大的耐药性。

青蒿素的故事正是在此时拉开了序幕。

1961年5月，美国派遣军队进驻越南，越南战争爆发。双方参战部队深受疟疾的折磨，减员严重，极大地影响双方的战斗力。美国政府曾公开承认，仅在1967~1970年间，在越战中美军因疟疾即减员80万人。是否拥有抗疟特效药成为决定战争胜负的关键。美国曾投入巨额资金，从20多万种化合物中进行药物筛选，但没有找到理想的药物。同时，越共也请求中国政府代为寻找能替代氯喹治疗疟疾的新药。

当时中国正处于文化大革命动乱之中，鉴于防治疟疾的紧迫性与艰巨性，必须集中和调动全国各地更多的技术力量，才有可能尽快完成任务。经国家最高领导人毛泽东、周恩来批示，国家科委、卫生部、化工部、总后勤部、国防科工委和中国科学院组成了全国疟疾防治领导小组，1967年5月23日由国家科委、解放军总后勤部负责招集在北京饭店召开了“疟疾防治药物研究工作协作会议”，由国家部委、军队直属和10个省、市、自治区及有关军区的数十个单位组成了攻关协作组，这就是中国国务院专门成立的赫赫有名的“523项目”，协作组的常设机构为523办公室，设于军事医学科学院，由当时的总后卫生部长张剑芳任常务主任，先后组织国内60多个研究机构、500多名研究人员参加，科研工作由523办公室统一部署下，从生药、中药提取物、方剂、奎宁类衍生物、新合成药、针灸等六个大方向寻求突破口。1969年2月，中国中医研究院中药研究所的一位年轻的实习研究员屠呦呦接受任务加入了“523”协作组并担任中国中医研究院“523项目”研究组的组长。

2 青蒿素研发过程简介

天然药物研发程序如下（图1）^[2]：

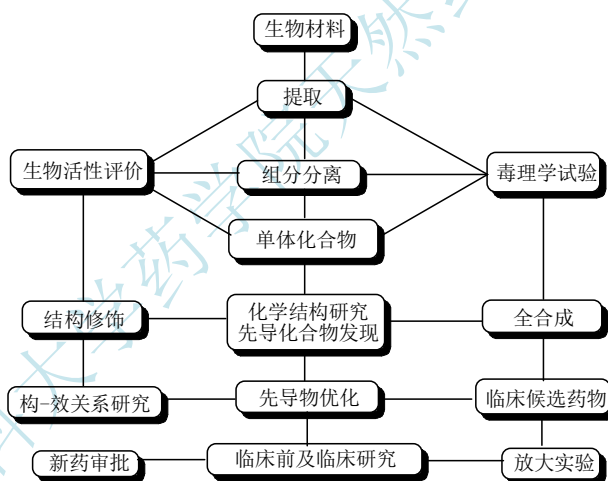


图1 天然药物开发流程

Fig. 1 Flow chart for drug development from natural sources

青蒿素的研发程序也大致如此。即：采集药物→提取分离→药理实验→结构鉴定→全合成→衍生物合成等。

2.1 青蒿素的提取分离工作

屠呦呦在青蒿素的研发中主要做的是提取分离工作，将在本文第3节“屠呦呦研究员简介及其在青蒿素研发工作中的贡献”作详细介绍。

2.2 青蒿素的药理实验工作

屠呦呦在古文献《肘后备急方》的启示下，采用低沸点的乙醚冷浸青蒿叶末，制备的样

品对鼠疟原虫有 100% 的抑制率。屠呦呦研究组验证间日疟 11 例、恶性疟 9 例、混合感染 1 例，临床试验结果显示青蒿提取物能大幅杀灭疟原虫，疗效优于氯喹。1972 年 11 月屠呦呦在大会上报告了 30 例青蒿提取物抗疟疾全部有效的疗效总结，引发了全国范围内对青蒿抗疟疾的研究高潮^[3-5]。受临床试验疗效的鼓励，研究组专攻青蒿活性成分的分离与纯化，于 1972 年成功分离出一种无色结晶，后将其命名为青蒿素。广州中医药大学的李国桥等人使用青蒿素结晶对 141 例脑型疟疾患者进行治疗，其中 131 例被治愈。1979 年中国国家科学与技术委员会向青蒿素研究组颁发了国家发明证书，以确认其抗疟疾疗效^[6]。

广东海南抗疟临床研究协作组在海南岛的抗性疟区，采用口服青蒿素或肌注青蒿素的方法，对 65 例抗氯喹疟疾病例进行治疗和观察，结果显示该方案安全可行且疗效显著^[7]。广州中医药大学李国桥教授带领的青蒿素临床研究小组在 1974 年至 1976 年用青蒿素治疗凶险型恶性疟疾 48 例，取得良好的治疗效果^[8]。青蒿琥酯是第一个水溶性的青蒿素衍生物，可以注射或静脉用药，适用于脑型疟及各种危重疟疾的抢救^[9]。

随着青蒿素类药物在临床上的广泛应用，疟原虫对该类药物已出现抗药性，因此世界卫生组织推荐采用青蒿素组合疗法作为治疗简单恶性疟疾的首选方法^[10]。

2.3 青蒿素的结构鉴定工作

有关青蒿素结构测定工作有很多报道，也有相当大的争议。1973 年初，北京中医研究院中药研究所屠呦呦研究小组拿到青蒿素单体结晶，寻找能够解析其化学结构的有机化学家。最初找到是中国医学科学院药物研究所梁晓天研究员，但因为当时梁先生有其他研究工作而推辞了。1974 年北京中医研究院中药研究所的同志来上海有机所寻求协作，先找到倍半萜结构研究专家刘铸晋研究员，也因种种原因后转至周维善研究员负责，而具体工作则是由上海有机所的吴照华和北京中药所的倪慕云和刘静明、樊菊芬一起进行结构测试等工作。青蒿素结构测定中的一个主要困难是如何在 15 个碳倍半萜骨架上安排 5 个氧原子，当时也考虑过这是过氧化物的可能，但是过氧化物不稳定的传统认识又否定了这个想法，青蒿素的结构鉴定迟迟进展不大。1975 年 4 月下旬在成都举行的“523”任务组会议上，北京药物所于德泉研究员报告了从民间治疗疟疾的有效草药番荔枝科植物鹰爪 *Artabotrys uncinatus* (L.) Merr. 根中分离的活性成分鹰爪甲素 (yingzhaosu A, 图 2) 是一个含有过氧链的倍半萜衍生物^[11]，这个结构给与会的人员以启示，参加这一会议的上海药物所李英研究员把这一消息告诉了吴毓林。吴毓林第二天一上班就在实验室用青蒿素做了一个碘化钠的定性试验，明确了过氧基团的存在。在此基础上，吴照华通过过氧基团的定量分析，进一步确证了青蒿素是过氧化物。根据资料，吴毓林研究员等人对青蒿素结构测定的贡献应该是：①参

考鹰爪素的结构，用化学方法明确了青蒿素是过氧化物；②根据青蒿素的波谱数据得出了青蒿素的片段结构，如内酯、3个甲基、4个次甲基等；③根据南斯拉夫 Stefanovic 从同一植物中分得的青蒿素 B (arteannuin B) 的结构，提出其与青蒿素结构可能有相似性；④为当时已收集了青蒿素单晶 x-衍射的数据正要计算的中科院生物物理所提出了一个青蒿素初步结构，并作为他们计算时的参考。

最终在 1975 年的 12 月，中科院生物物理所确定了青蒿素的相对构型，并根据青蒿素 B 的结构则可推测得绝对构型；1979 年还是由中科院生物物理所通过 x-衍射分析最终肯定了青蒿素的绝对构型 (图 3)。其实结构测定工作在 1976 年就基本结束了，因为卫生部保密的要求，三年后有关论文《青蒿素的结构和反应》才发表在 1979 年 5 月出版的《化学学报》上^[12,13]，但非常遗憾的是没有申请专利。

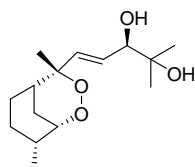


图 2 鹰爪甲素的化学结构

Fig. 2 The chemical structure of yingzhaosu A

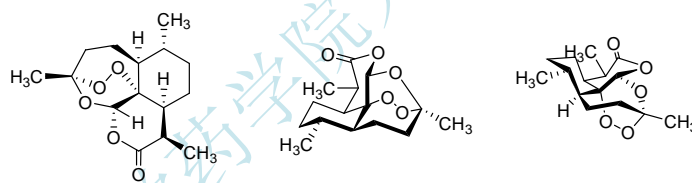


图 3 青蒿素的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of artemisinin

2.4 青蒿素的全合成工作

1982 年，瑞士 Hoffmann La Roch 公司的研究员 G. Schmid 和 W. Hofheinz 以薄荷醇 (menthol) 为原料首次完成了青蒿素的人工全合成^[14] (图 4)。1983 年，上海有机所的周维善、许杏祥等人从青蒿酸出发实现了青蒿素的半合成，1984 年实现了以香茅醛 (citronellal) 为原料完成了青蒿素的全合成^[15] (图 4)。这些合成工作具有鲜明的接力合成和仿生合成的特点，也为了解青蒿素的更多的化学性质以及构-效关系研究、衍生物的合成奠定了基础，特别是周维善等全合成工作代表了当时我国有机合成化学的水平。

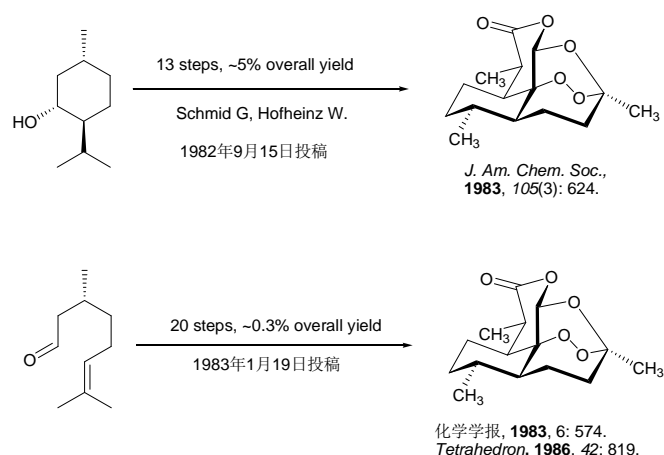


图 4 青蒿素的全合成

Fig. 4 Total synthesis routes of artemisinin

上世纪 80 年代我国科学家、上海有机所的汪猷院士等根据青蒿植物中存在高含量青蒿酸 (artemismic acid, 图 5) 的情况, 通过实验确证青蒿酸是青蒿素生物合成过程中间体的假设。此后国内外不少实验室也确定青蒿酸是青蒿素的生物前体物质。2006 年加利福尼亚大学伯克利分校一个研究团队报道他们已通过工程酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 发酵生产了前体青蒿酸。这样微生物制备的半合成青蒿酸可以被传输出来、纯化并化学转化成青蒿素, 在借助合成生物学的情况下, 使用了一种改进的甲羟戊酸途径, 使酵母细胞工程化来表达紫穗槐-4,11-二烯合成酶 (amorpha-4,11-diene synthase) 和细胞色素 P450 氧化酶 (CYP71AV1), 两种酶均来源于工程菌大肠杆菌, 将紫穗槐-4,11-二烯 (amorpha-4,11-diene) 经历三步氧化得到青蒿酸。2010 年, 荷兰 Wageningen 大学一个研究团队科研小组报道他们工程化了一种近缘的烟草 (*Nicotiana benthamiana* Karel Domin), 也能产生青蒿酸。^[16]

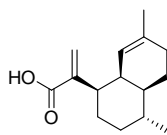


图 5 青蒿酸的化学结构

Fig. 5 The chemical structure of artemismic acid

2010 年, Yadav 等人以香茅醛为原料, 经不对称 1,4-加成、分子内羟醛缩合、格氏反应、立体选择性硼氢化、氧化、光氧化等反应合成了青蒿素, 该合成路线关键中间体 A 的合成需要 8 步, 总收率可达 13%, 但是由于最后一步光致氧化的收率只有 25%, 总收率为 3.25%, 该方法是迄今为止最短的合成路线, 无需进行官能团的保护 (图 6)^[17]。

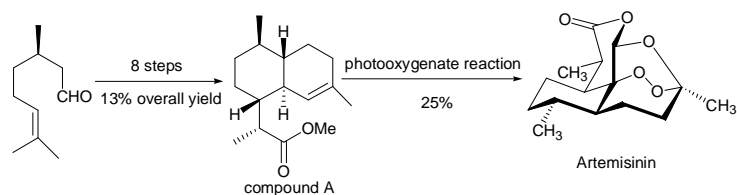


图 6 Yadav 全合成青蒿素路线示意图

Fig. 6 Yadav's total synthesis routes of artemisinin

最近,上海交通大学张万斌教授领衔的科研团队,历时七年,研发出一种常规的化学合成方法^[18],首次实现了抗疟药物青蒿素的高效人工合成(图 7),使得青蒿素有望实现大规模工业化生产。同年 Silas P. Cook 从廉价易得的环己烯酮出发也合成了青蒿素^[19]。至今已报道约有 10 余种青蒿素全合成路线。这些路线的起始物包括薄荷酮、3-萜烯和环己烯酮^[20,21]。

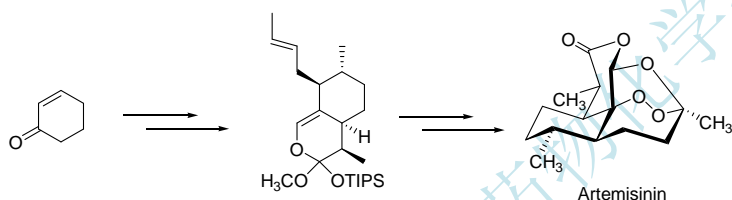


图 7 张万斌全合成青蒿素路线示意图

Fig. 7 Zhang's total synthesis routes of artemisinin

2.5 青蒿素的衍生物研究工作

目前临床应用的青蒿素衍生物主要包括水溶性的青蒿琥酯(artesanate, 图 8)、脂溶性的蒿甲醚(artemether, 图 8)、蒿乙醚(arteether, 图 8)和二氢青蒿素(dihydroartemisinin, dihydroqinghaosu, 图 8)等,此外各国研究者还合成了大量的青蒿素衍生物,以期提高青蒿素的抗疟活性、抗肿瘤活性及其药代动力学性质。

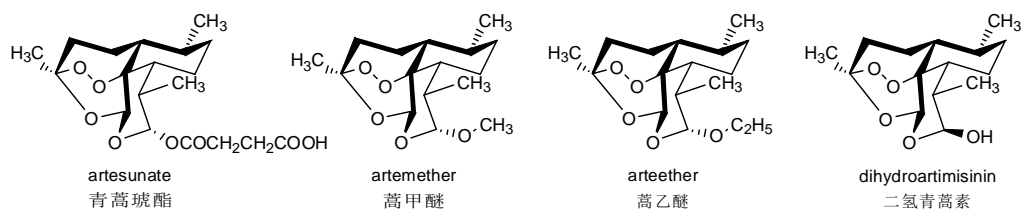


图 8 青蒿素衍生物的化学结构

Fig. 8 The chemical structures of artemisinin derivatives

1977年,桂林制药厂刘旭从上海药物所对蒿甲醚的研究中受到启发,于1977年5月21日也开始做青蒿素的结构改造工作,以青蒿素为原料将其还原,然后和丁二酸酐(琥珀酸酐)反应得到青蒿琥酯,它不但具有良好的水溶性,而且抗疟疾的疗效提高了5倍,是第一个水溶性的青蒿素衍生物,可以静脉滴注^[22,23]。

1979年,李英等人^[24]将青蒿素催化氢化、然后再用硼氢化钠还原得到二氢青蒿素,抗

疟效果是青蒿素的2倍。二氢青蒿素在三氟化硼的催化下，与甲醇或乙醇反应得蒿甲醚、蒿乙醚^[24]，其中蒿甲醚比蒿乙醚抗疟疾疗效更好，此外蒿甲醚还具有广谱的抗癌作用。

1982年，李英以DCC为缩合剂合成了一系列的青蒿素羧酸酯和碳酸酯衍生物（图9），在鼠疟抗氯喹原虫株上筛选发现，其中不少化合物比青蒿素的抗疟疾活性高10倍^[25]。

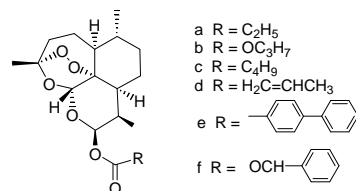


图9 青蒿素碳酸酯和羧酸酯衍生物

Fig. 9 Artemisinin carbonate derivatives and carboxylic acid ester derivatives

泰国科学家 Paitagatat等人^[26]将青蒿素经有机硒消除，9位引入双键，该中间体与亲核试剂进行迈克尔加成，合成了一系列C-16取代青蒿素类似物（图10），它们均有很好的抗疟活性。云南理工大学的肖丹等人将二氢青蒿素和壳聚糖以共价键相连，药物的水溶性有很大的提高，有望将其开发成抗疟疾前药（图11）^[27]

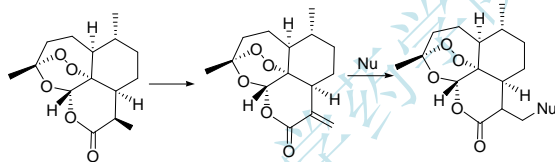


图10 青蒿素C-16取代类似物

Fig. 10 C-16 substituted analogues of artemisinin

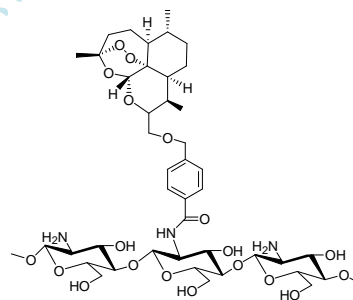


图11 青蒿素壳聚糖结合物

Fig. 11 Artemisinin-chitosan conjugate

除了传统的抗疟疾活性外，研究发现青蒿素及其衍生物还具有一定的抗肿瘤活性，大部分研究都是以二氢青蒿素为母核对其10位进行结构修饰，以提高青蒿素的抗肿瘤活性和药代动力学性质。这其中以香港大学的Liu Yungen等人合成的二氢青蒿素的酰胺衍生物（图12）^[28]和李英等人合成的二氢青蒿素的醚类化合物（图13）^[29,30]对人肝癌肿瘤细胞HepG2的抗增殖活性最高，二者的IC₅₀值分别为0.46 μM和0.01 μM，而青蒿素对人肝癌肿瘤细胞HepG2的IC₅₀值为97 μM。

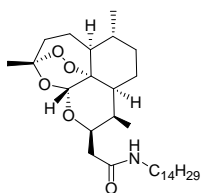


图 12 青蒿素酰胺衍生物

Fig. 12 Artemisinin amide derivative

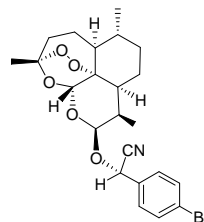


图 13 青蒿素醚类衍生物

Fig. 13 Artemisinin ether derivative

在对青蒿素衍生物抗肿瘤活性研究中，为了制备结构更加多样的青蒿素衍生物，Liu Gang等人^[31]先将青蒿素用有机硒还原，在9位引入双键，然后用异恶唑烷和异恶唑啉与其反应，得到了一系列结构新颖的螺环青蒿素类似物，图14所示化合物活性最好，对三种人肿瘤细胞（鳞状细胞癌KB细胞、耐长春新碱KB/VCR细胞、人类肺癌A549细胞）的IC₅₀值都较低，抗肿瘤活性分别是青蒿素的4倍、7倍、14倍。

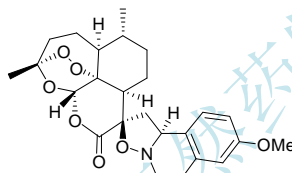


图 14 螺环青蒿素类似物

Fig. 14 Spirobicyclic artemisinin analogue

中科院上海药物研究所的左建平和与李英等人历时 15 年、自主研发的马来酸蒿乙醚胺于 2015 年被确定为治疗系统性红斑狼疮的 1.1 类候选新药，研究证实其能够抑制自身免疫异常反应，恢复机体的免疫平衡^[32]。

3 屠呦呦研究员简介及其在青蒿素研发工作中的贡献

据文献介绍：屠呦呦，女，1930 年 12 月 30 日出生于浙江省宁波市。1951 年，屠呦呦考入北京医学院药学系（现北京大学医学部药学院）。1955 年，屠呦呦大学毕业被分配到卫生部直属的中医研究院（现中国中医科学研究院）工作，从事生药学及中药化学等研究工作。屠呦呦现为中国中医科学院终身研究员兼首席研究员，2001 年当选为博士生导师。屠教授因发明和研制了新型抗疟药青蒿素和还原青蒿素，于 1978 年青蒿素抗疟研究课题荣获全国科学大会“国家重大科技成果奖”，1979 年获国家科委授予的发明奖，1984 年被中华医学会等评为“建国 35 年以来 20 项重大医药科技成果”之一。青蒿素还曾经与杂交水稻、汉字激光照排、人工合成胰岛素等一起被评为建国以来影响中国建设进程的中国当代的“新四大发明”。



图 15 屠呦呦研究员

Fig. 15 Prof. TU You-you

青蒿素是从全国常见的一种叫黄花蒿的蒿属植物叶子中分离出来的天然产物。青蒿素的发现过程也非常有趣，目前有多个版本从不同角度描述，如 2011 年 3 月 31 日中央电视台第 10 套节目《探索与发现》栏目曾连续 5 集播出《抗疟记》，以科普的形式简要介绍了青蒿素类药物的研发历程。

无可争议的是，最初发现中药植物黄花蒿 (*Artemisia annua* Linn, 图 16) 提取物具有抗疟活性并且只有在低温提取才有效以及首先拿到其中青蒿素单体 (图 16) 的是屠呦呦研究员。无疑这个发现在整个青蒿素的发现过程中起了最为关键作用，有了这一发现才有了后面青蒿素的许多故事。此前，国内其他科研人员曾经筛选过 4 万多种化合物和中草药以期寻找具有抗疟药物，但是没有令人满意的结果。

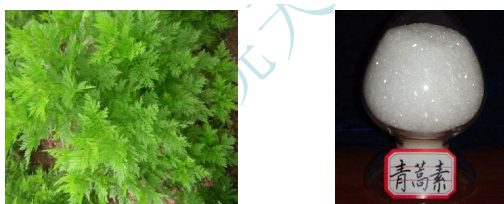


图 16 黄花蒿和青蒿素

Fig. 16 *Artemisia annua* Linn and artemisinin

在加入“523”项目组后，屠呦呦开始进入发现新抗疟药物工作状态，按照从天然产物发现活性化合物的研究程序进行工作。她决定从系统整理历代医籍、本草、地方药志的单方复方验方入手，走访老中医专家，搜集有关群众来信，整理了包含植物、动物和矿物等 2000 余种药方，结集出一册《抗疟单验方集》，从中又筛选出包括青蒿在内的 640 种中草药抗疟方药集，并且在此基础上进行实验研究，组织鼠疟筛选。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不高，在其他科研单位汇集到 523 办公室的资料里，青蒿的效果也不是最好的；在第二轮的药物筛选和实验中，青蒿的抗疟效果也不令人满意，因此在相当长的一段时间里，青蒿并没有引起大家的重视。

经过 200 多种中药的 380 多个提取物筛选，屠呦呦最后将焦点锁定在青蒿，这是受东晋名医葛洪《肘后备急方》(图 17) 中“青蒿一握，以水二升，渍绞取汁，尽服之”可治“久疟”

的启发。原来可以从植物青蒿里压出青蒿汁液，汁液里很可能有“抗疟”的化学成分。从现代植物学的角度考证，古书中的青蒿就是植物学意义上的黄花蒿。在重新复习东晋葛洪《肘后备急方》时，发现其中记述用青蒿抗疟是通过“绞汁”，而不是传统中药“水煎”的方法来用药的，屠呦呦醒悟到很可能是因为“高温”的原因破坏了其中的有效成分！据此，屠呦呦改用低沸点的溶剂乙醚来进行青蒿素中有效成分的提取工作，所得青蒿的乙醚提取浓缩物确实对鼠疟效价有了显著提高。经过反复试验，最终分离获得的第 191 号青蒿中性提取物样品，显示对鼠疟原虫有近 100%抑制率的令人惊喜的结果。在经历了 190 多次的失败之后，屠呦呦课题组终于从植物青蒿的成株叶子的中性提取部分获得对鼠疟、猴疟原虫几乎 100%抑制率的乙醚提取物。

1972 年 3 月，按照 523 办公室的安排，屠呦呦以研究小组代表的身份报告了青蒿中性提取物的实验结果，她报告的题目是：“用毛泽东思想指导抗疟中草药工作”。1973 年，青蒿提取物的抗疟功效在云南地区实际应用得到证实，“523 项目”办公室于是决定将青蒿提取的结晶物正式命名为青蒿素，作为新药进行研发。



图 17 葛洪《肘后备急方》与吴其濬《植物名实图考》记载的青蒿和黄花蒿

Fig. 17 *Artemisia carvifolia* and *Artemisia annua* Linn recorded in ancient books

至今屠呦呦提取得到青蒿素的方法被认为是当时发现青蒿素的关键所在。总之，青蒿素的发现被称为“二十世纪下半叶最伟大的医学创举”，没有青蒿素，地球上每年将增加数百万亡魂。青蒿素也是到目前为止中国人研制成功的在全球唯一得到承认的药物。由于青蒿素是如此重要，被誉为“中国神药”。目前青蒿素复方已成为世界上治疗疟疾的标准疗法，载入世界基本药物目录。

屠呦呦研究团队一直致力于青蒿素类化合物的研究，青蒿素类化合物除具有抗疟作用外还具有其他多种生理活性，该研究团队经过数十年的研究，发现双氢青蒿素具有免疫调节作用。2016 年 4 月 12 日，屠呦呦负责的“双氢青蒿素治疗红斑狼疮”研究通过国家食品药品监督管理总局审批，获得药物临床试验批件。双氢青蒿素在治疗疟疾的同时，将有望为人类治疗免疫学疾病作出新贡献^[33]。

4 青蒿素走向世界的步伐

1977年至1979年，连续3篇有关青蒿素研究的论文公开发表^[12,34,35]。

1979年，国家科委将“国家发明奖”颁给青蒿素研究小组，其中屠呦呦为第一发明单位的第一发明人。

1979年8月，由宋庆龄创办的中国的英文外宣刊物《中国建设》发表了一篇短文：“一种新型抗疟药物”的文章，这让西方的科研人员第一次了解到来自中国的青蒿素研究成果。

1985年，《Science》发表了一篇关于青蒿素的综述文章^[36]：“Qinghaosu (artemisinin): An antimalarial drug from China”，但并没有说出谁是青蒿素的发现人。

2006年，美国NIH专家E. Hsu在2006年公开发表文章：“The history of qing hao in the Chinese materia medica”，其中没有确定谁是青蒿素的发明者^[37]。

2009年，中国中医科学院研究员廖福龙在《Molecules》上发表文章，明确指出青蒿素的发现归功于屠呦呦^[38]。

2011年，美国NIH专家Louis H. Miller与同事苏新专（Xinzhuang Su）经过5年左右的调查后，在生命科学领域最有影响力的期刊《Cell》上发表文章^[39]，认为发现青蒿素最大的功劳应该归功于屠呦呦。

2011年，屠呦呦研究员在《Nature Medicine》发表文章回忆了青蒿素的发现过程^[40]。

5 屠呦呦研究员获奖路程

2011年9月7日屠呦呦研究员获得葛兰素史克（GSK）中国研发中心设立的生命科学杰出成就奖。这个奖项对屠教授有非常重要的意义，因为在此以前虽然很多人知道青蒿素，但很少人知道屠呦呦。据查，早在2008年7月22日一个名字叫William Burns的澳大利亚人就在博客（qinghaosu.blogspot.com）中预测未来诺贝尔奖可能授予青蒿素的发现者。

2011年9月，中国科学家屠呦呦荣获拉斯克基金临床医学研究奖，以表彰她“发现了青蒿素——一种治疗疟疾的药物，在全球特别是发展中国家挽救了数百万人的生命”。屠呦呦获奖一时成为中国科学界的头号新闻。拉斯克奖素有“美国的诺贝尔奖”之美誉，是美国最具声望的生物学医学奖项，也是医学界仅次于诺贝尔奖的一项大奖。自该奖项设立以来，全世界共有300多位科学家获奖，屠呦呦是第一位荣获此奖的中国大陆科学家。拉斯克基金会对屠呦呦获奖工作介绍原文参见网站：
http://www.laskerfoundation.org/awards/2011_c_description.htm。

拉斯克奖全名为艾伯特·拉斯克医学研究奖（The Albert Lasker Medical Research Awards，http://www.laskerfoundation.org/awards/2011_c_description.htm），1946年，由被誉为“现代广

告之父”的美国著名广告经理人、慈善家 Albert Lasker 及其夫人 Mary Woodard Lasker 共同创立，旨在表彰医学领域作出突出贡献的科学家、医生和公共服务人员。拉斯克奖最初设有三个奖项：基础医学研究奖（Basic Medical Research）、临床医学研究奖（Clinical Medical Research）和公共服务奖（Public Service），1997 年后，又增设特殊贡献奖（Special Achievement Award）。2000 年被重新命名为玛丽·沃德·拉斯克奖，以纪念拉斯克夫人。位于美国纽约的阿尔伯特和玛丽·拉斯克基金会（Albert and Mary Lasker Foundation）是拉斯克基金的管理机构，获奖者由 25 名来自世界各国的杰出科学家组成的评审委员会评选产生，评委阵容甚至比诺贝尔奖评上委员会还要强大。拉斯克奖的评选结果通常于每年的 9 月公布，而诺贝尔奖通常是 10 月公布，因此拉斯克奖在医学界又被称作“诺贝尔奖风向标”。1997 年以来的诺贝尔生理学或医学奖获得者中，更有近一半也是拉斯克奖得主，而近几届诺贝尔化学奖中也有多位拉斯克奖获得者，如 2003 年 Roderick MacKinnon（1999 拉斯克奖获得者）、2004 年 Aaron Ciechanover（2000 拉斯克奖获得者）和 Avram Hershko（2000 拉斯克奖获得者）等。

正是由于 1997 年以来的诺贝尔生理学或医学奖获得者中，有近一半曾经是拉斯克奖得主，因此人们认为屠呦呦距离获得诺贝尔奖仅有一步之遥。这种推测不仅仅基于拉斯克奖是诺贝尔化学奖的风向标，更是基于下列事实：①青蒿素结构属于倍半萜内酯，更有自然界罕见的过氧桥但没有氮原子，结构上完全不同于临床常用的奎宁、氯奎宁，打破了传统上认为抗疟药必须含氮原子的假说。全新的化学结构导致青蒿素没有耐药性，是其他抗疟药没有的特点，这是抗疟药中的一个里程碑式成就。②在诺贝尔奖历史上抗菌药青霉素，磺胺类药物、胰岛素、链霉素、以及发现前列腺素、胆固醇的科学家都先后分别单独拿过诺贝尔奖，甚至因发现百年老药阿司匹林作用机制的科学家也获得了诺贝尔奖。青蒿素作为一个全新的药物发现，拯救了数以万计的生命，在整个药物发展史上也属于屈指可数的一座丰碑，有足够的理由获得诺贝尔生理医学奖或化学奖。但是，从获得拉斯克奖到获得诺贝尔奖之间有明显的时间差，最快的拿拉斯克奖（2006 年）后三年拿诺贝尔奖（2009），最慢的等了 31 年之久。拉斯克奖宣布当日屠呦呦正在去美国加州探望她女儿的飞机上，当《世界日报》记者找到她并问到如何利用这个奖金的时候，她说希望改善自己目前的居住条件。

“呦呦鹿鸣食野之蒿”，4 年后屠呦呦荣获诺贝尔奖这一美好愿望终于成为现实。

6 有关青蒿素研发中的更多故事

据作者从收集的材料分析，在青蒿素的发现过程中，数位科学家都曾做出过重大贡献，参与完成结构测定和化学全合成的周维善院士、吴毓林教授和吴照华教授，做抗疟临床实验

的广东中医药大学李国桥教授，合成蒿甲醚的李英研究员，研发复方蒿甲醚的周义清和研发蒿甲醚与苯苄醇复方药物的邓蓉仙，完成单晶 x-衍射的中科院北京生物物理所李鹏飞、梁丽，完成培养青蒿素晶体生长是北京中药研究所的钟裕蓉以及屠呦呦研究小组的余亚纲、倪慕云等，还包括如云南省药物研究所的罗泽渊研究员、山东中医药研究所的魏振兴、田樱研究员等，都在各个不同领域都作出了重大贡献，此外还有很多默默无闻的研究组成员和协作组的管理协调人员。

1979年9月国家科委主任方毅签发国家创造发明二等奖“抗疟疾药—青蒿素”(图18)，此奖没有颁给个人，而颁发给六个单位，依次是：卫生部北京中药所、山东中医药所、云南植物所、北京生物物理所、上海有机所和广州中医学院，这可能是当时比较客观的排名。

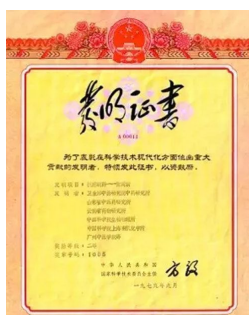


图 18 国家创造发明二等奖证书

Fig. 18 The second prize of national invention award

据文献信息，早在1972年获知屠呦呦小组青蒿粗提物有效的信息后，山东寄生虫病研究所与山东省中医药研究所合作、云南省药物研究所分别独立进行青蒿中有效成分的提取分离工作。山东省中医药研究院的前身山东省中医药研究所魏振兴研究员为代表的一大批中药化学、中药药理科研人员也参与到这项科研工作中。山东省中医药研究所和云南省药物研究所经过辛苦研究工作，也分别获得抗疟有效单体青蒿素，并分别命名为“黄花蒿素”（山东）和“黄蒿素”（云南），山东省中医药研究所还申请了青蒿素提取工艺专利持有法人。1974年初，北京的青蒿素、山东的黄花蒿素和云南的黄蒿素被认为相同的化学成分。据说，广东中医药大学的李国桥教授做临床研究的样品主要来源于云南省药物研究所，李国桥教授也是抗疟药临床研究贡献最大、持续时间最长的人。

特别提及的是已于1999年去世的魏振兴（图19）先生。1986年魏振兴受中国青蒿素及其衍生物研究开发指导委员会的委托到经济落后的重庆土家族苗族自治县酉阳担任原武陵山制药厂总工程师，指导协助酉阳建成世界第一个吨位级的工业化生产青蒿素的工厂。2004年7月，世界卫生组织从酉阳购买1亿剂量的青蒿素类药物，以消除疟疾这个世界第二号“杀

手”。青蒿素的工业化生产，不仅让酉阳人民脱贫，也让中药产业国际化进程向前迈进了一大步，同时也使得黄花蒿成为目前我国唯一一种被世界卫生组织认可、按西药标准生产的中药材。据《每日经济新闻》记者查询资料发现，目前我国为全球青蒿素最大的原料供应基地，承担着全球七成以上的青蒿素原料生产供应，在四川、重庆等西南地区有多家从事蒿草种植的企业，全球 80% 的青蒿产自酉阳，重庆酉阳还被誉为“世界青蒿之都”，年产值近亿元，黄花蒿成了酉阳人民致富的“绿金”，魏振兴研究员也成了“酉阳青蒿”的拓荒者。为了纪念魏振兴研究员，酉阳人民在酉阳县城桃花源广场建立了魏振兴研究员塑像。



图 19 魏振兴研究员

Fig. 19 Research fellow Wei Zhenxing

第三家从事青蒿素提取工作的单位是云南省药物研究所。1972 年底，云南 523 办公室主任傅良书从北京带回消息，说中医研究院发现青蒿的粗提取物中含有一种可能会对疟疾有效的成分。1973 年春节前，云南药物所的研究人员早年毕业于北京医学院药学系的罗泽渊在云南大学校园里意外地发现了许多一尺多高、气味很浓的同属的植物苦蒿（图 20）。抱着试一试的想法，她采了一大把回来，制备了不同溶剂的提取物并顺利地获得了数种晶体。1973 年 4 月分离得到抗疟有效单体，并暂时命名为“苦蒿结晶 III”，后改称为“黄蒿素”。从事药效学筛选工作的黄衡惊讶地发现编号为结晶体 3 的化合物能彻底杀灭小鼠血片中的疟原虫。经过进一步的药效学、药理学研究，到 3 月底，研究组证实了 3 号结晶体确实具有高效、低毒抗鼠疟的特点。与此同时，所里的罗开均将苦蒿的植物标本送请中国科学院昆明植物研究所植物学家吴征镒教授鉴定，确定这种苦蒿学名为黄花蒿大头变型，简称“大头黄花蒿 (*Artemisia annua* L. f. *macrocephala* Pamp.)”。因此，他们将该结晶命名为黄蒿素。这是 523 项目中首次得到纯的青蒿素单体。并发现了优质青蒿产地、发明了后来广泛应用的溶剂汽油提纯法，为进行药效、毒理、药理及临床试验提供了充足的青蒿素，极大地加速了整个项目的进展。



图 20 天然药物化学家罗泽渊和她的药理学家丈夫黄衡研究员

Fig. 20 Prof. Luo Ze-yuan couple, a natural product chemist and a pharmacologist

李国桥，广州中医药大学首席教授，著名抗疟专家，临床验证青蒿素有效的第一人，也是我国青蒿素类药临床研究主持人（图 21）。1967 年，中国政府启动了“523 任务”，意在集中全国科技力量联合研发抗疟新药。当时中医药协作组分别在针灸和中药两个方向上进行探索，而承担针灸治疗疟疾研究的，正是广州中医学院（广州中医药大学前身）教师李国桥带领的科研小组。加入 523 项目后，李国桥带着小组成员深入疟疾高发地区进行治疗^[41]。为了检验针灸治疗的效果，李国桥还主动叫护士把疟疾病人的血注入他的体内，故意让自己感染。1982 年 8 月，李国桥等人撰写的论文《甲氟喹与青蒿素的抗疟作用》，发表在世界著名的英国《柳叶刀》医学杂志上，被国际学术刊物引用 160 多次。从此，青蒿素成为全球抗疟专家的关注焦点。李国桥为了让中国人发明的青蒿素能尽快在全球普及推广而奔走于世界各地。

在过去 51 年里，李国桥一直奔赴在抗疟前线，并首先证实青蒿素治疗恶性疟疾的速效低毒作用。这开创了中外医学史上的先河。他的学术见解和实践，挽救数百万疟疾患者生命。因抗疟方面的突出贡献，他先后获得越南、柬埔寨等政府奖项——“金质骑士勋章”（2006 年获柬埔寨王国政府颁发）、“为了人民健康奖章”（2007 年获越南卫生部颁发）。这是我国医药卫生界首次获得来自越南、柬埔寨的最高级别荣誉。



图 21 以身试药的李国桥教授

Fig. 21 Professor Li Guo-qiao trying new drug in himself

还有，在屠呦呦研究员获诺贝尔奖前，美国科学院院士路易斯米那（Louis Mina）在公开场合说：“青蒿素的发明是一个接力棒式的过程：屠呦呦第一个把青蒿带到课题组并发现了青蒿提取物有效；罗泽渊第一个从菊科的黄花蒿里头拿到了供临床研究的抗疟单体青蒿素；李国桥第一个临床验证青蒿素疗效。”这一说法得到在场大多数“523”老科学家的认可。从奖励源头创新的理念出发，诺贝尔奖颁发给屠呦呦研究员也是名至实归。

7 天然药物研究展望

自然界的生物在其漫长的进化过程中合成了许许多多结构复杂新颖的次生代谢产物，这些天然次生代谢产物结构的多样性不但极大丰富了分子数据库，还可以为化学合成和结构修饰提供灵感，天然产物在抗癌、抗感染、免疫和中枢神经系统药物等方面已经显示巨大优势，已成为发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的主要源泉之一。

我国横跨热带、温热带和亚寒带，不仅陆地面积辽阔而且海岸线绵长，地形多变、气候条件复杂，孕育和生长了大量珍贵的生物资源，已经证实的药用植物有 12000 多种，为发现有效生物活性成分、筛选先导化合物提供了极其有利的自然条件。特别是中医药在我国有几千年的悠久历史，经过一代代人的实践应用和总结归纳，既有完整的理论体系又有临床经验，基本明确了部分植物、动物、矿物以及微生物等的药理效应和毒性反应，为筛选先导化合物提供了宝贵的信息和基础。正如屠呦呦在拉斯克奖颁奖典礼时感言：“在青蒿素发现的过程中，古代文献在研究的最关键时刻给予我灵感”。

屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖，得益于助其捧得大奖的青蒿素。但据报道，虽然中国为世界贡献了七成以上的青蒿素原料，但中国企业在这一产业的竞争力却十分有限，利润丰厚的下游部分被国际巨头把控，青蒿素的发现给我们国家带来了荣誉，但并没有带来与之相应的巨大经济效益。这对于我们这样一个还有许多失学儿童的中国来说是一个非常巨大损失和遗憾。最近 30 年来国家科研经费投入大幅增加，如 2009 年国家就投入 500 亿元支持新药开发，但为什么没有更新的四大发明出现？

历史上大量应用治疗疟疾的著名药物至少有三个，其中两个来自天然的药物，即喹啉和青蒿素，另一个是化学合成药物氯喹。生存环境的巨大差异意味着生物种类的多样性、二次代谢产物结构的多样性、作用机制的多样性及人类无法想象的巨大收益。在现代药物研究中，每一次具有轰动效应的药物的出现一般都伴随着一种新类型天然产物的发现，不但推动了科学的发展，也推动了人类的健康进步。2015 年屠呦呦研究员获得诺贝尔生理或医学奖打开了我国本土科学家获得诺贝尔自然科学奖的大门，在不远的将来会有更多的本土科学家摘取诺贝尔自

然科学奖。诺贝尔奖并非高不可攀，但需要扎实的工作。屠呦呦已在世界科学史上留下一个伟大的记录，我们真切希望在不远的将来能有“第二个青蒿素”造福人类。

（注：此文为作者编写的《天然药物化学史话系列》其中文章之一，内容综合参考于各种来源文献，最初原文曾刊登于2011年9月30日河北医科大学报，标题为《青蒿素——一个伟大的天然药物发现》，详见<http://202.206.48.73/tryw1/default.asp>，应编辑部的邀请在屠呦呦研究员获奖一周年之际重新整理发表，以示纪念，并祝屠呦呦研究员健康长寿。大部分照片选自网络，特向原作者表示感谢。）

参考文献：

- [1] 郭瑞霞, 李力更, 付炎, 等. 天然药物化学史话: 奎宁的发现、化学结构以及全合成 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2737-2742.
- [2] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学研究与新药开发 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1583-1589.
- [3] 王满元. 青蒿素类药物的发展历史 [J]. 自然杂志, 2012, 34(1):44-47
- [4] 屠呦呦.青蒿及青蒿素类药物 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 1-56.
- [5] Tu Y Y. Chemical studies on qinghaosu [J]. *J Tradit Chin Med*, 1982, 2(1): 3-8.
- [6] 卢义钦. 青蒿素的发现与研究进展[J]. 生命科学研究, 2012, 16(3): 260-265.
- [7] 广东海南抗疟临床研究协作组. 青蒿素治疗抗氯喹疟疾 65 例的效果观察[J]. 新医药学杂志, 1979, 1: 12-16.
- [8] 李国桥. 青蒿素治疗凶险型恶性疟 48 例临床报告[J]. 新医药学杂志, 1979, 1: 17-20.
- [9] White N J, Pukrittayakamee S, Hien T T, *et al.* Malaria [J]. *Lancet*, 2014, 383(9918): 723-735.
- [10] 骆伟, 刘杨, 丛琳, 等. 青蒿素及其衍生物的研究进展 [J].中国药物化学杂志, 2012, 22(2): 155-166.
- [11] 梁晓天, 于德泉, 吴伟良, 等. 鹰爪甲素的化学结构 [J]. 化学学报, 1979, 37(2): 129-132.
- [12] 青蒿素结构研究协作组. 一种新型的倍半萜内酯—青蒿素 [J]. 科学通报, 1977, (3): 142-142
- [13] 刘静明, 倪慕云, 樊菊芬, 等. 青蒿素 (Artemisinin) 的结构和反应 [J]. 化学学报, 1979, 37(02): 129-143.
- [14] Schimid G, Hofheinz W. Total synthesis of Qinghaosu [J]. *J Am Chem Soc*, 1983, 105(3): 624-625.
- [15] Xu X X, Zhu J, Huang D Z, Zhou W S. Total synthesis of artemisinin and deoxyartemisinin [J]. *Tetrahedron*, 1986, 42(3): 819-828.
- [16] 孔建强, 王伟, 程克棣, 等. 青蒿素的合成生物学研究进展[J]. 药学学报, 2013, 48 (2): 193-205.
- [17] Yadav J S, Thirupathaiiah B, Srihari P. A concise stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin [J]. *Tetrahedron*, 2010,66 (11): 2005-2009.
- [18] 张万斌, 刘德龙, 袁乾家. 一种由青蒿酸制备青蒿素的方法, 中国 CN102718773 A [P]. 2012-06-05
- [19] Zhu C Y, Cook S P. A Cconcise synthesis of (+)-artemisinin [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134 (33): 13577-13579.
- [20] 周维善, 许杏祥. 抗疟倍半萜过氧化物青蒿素和鹰爪素 A 的全合成 [J]. 化学学报, 2000, 58(2):135-143.
- [21] Yadav J S, hirupathaiiah B, Srihari P. A concise stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(11): 2005-2009.
- [22] 刘旭. 青蒿素衍生物的研究, 药学通报, 1980, 15(4): 183.
- [23] 刘旭. 抗疟药青蒿琥酯的研究, 药学进展, 1999,23(1): 46-52.

- [24] 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素衍生物的合成 [J]. 科学通报, 1979, 24(14): 667-669.
- [25] 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素类似物的研究 [J]. 化学学报, 1982, 40(6): 557.
- [26] Paitayatat S, Tarnchompoo B, Thebtaranonth Y, *et al.* Correlation of antimalarial activity of artemisinin derivatives with binding affinity with ferroprotoporphyrin IX [J]. *J Med Chem*, 1997, 40(5): 633-638.
- [27] Xiao Dan, Yang Bo, Chen Yun-jian, *et al.* Synthesis of Water Soluble C-10-Phenoxy Artemisinin-Chitosan Conjugate [J]. *Asian J Chem*, 2013, 25(8): 4654-4656.
- [28] Y. Liu, V. K. W. Wong, B.C.B. Ko, *et al.* Synthesis and cytotoxicity studies of artemisinin derivatives containing lipophilic alkyl carbon chains [J]. *Org. Lett.* 2005, 7 (8): 1561-1564.
- [29] Y. Li, F. Shan, J.M. Wu, *et al.* Novel antitumor artemisinin derivatives targeting G1 phase of the cell cycle [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(1): 5-8.
- [30] Y. Li, J. M. Wu, F. Shan, *et al.* Synthesis and cytotoxicity of dihydroartemisinin ethers containing cyanoarylmethyl group [J]. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11(6): 977-984.
- [31] Liu Gang, Song Shanshan, Shu Shiqi, *et al.* Novel spirobicyclic artemisinin analogues (artemalogues) Synthesis and antitumor activities [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 103(1): 17-28
- [32] 杨西刚. 马来酸蒿乙醚胺的合成工艺和代谢产物研究及新型青蒿素衍生物的合成 [D]. 上海: 华东理工大学, 2014.
- [33] 林龙勇、张海燕. 青蒿素又挑战红斑狼疮屠呦呦研究团队新成果获批开展临床试验 [N/OL]. 2016-04-13. <http://gd.people.com.cn/GB/n2/2016/0413/c123932-28133800.html>
- [34] 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
- [35] 刘静明, 倪慕云, 樊菊芬, 等. 青蒿素的结构和反应 [J]. 化学学报, 1979, 37(2): 129-142.
- [36] Klayman D L. Qinghaosu (artemisinin): An antimalarial drug from China [J]. *Science*, 1985, 228(4703): 1049-1055.
- [37] Hsu E. The history of qing hao in the Chinese materia medica [J]. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 2006, 100(6): 505-508.
- [38] Fulong Liao. Discovery of Artemisinin (Qinghaosu) [J]. *Molecules*, 2009, 14(12): 5362-5366.
- [39] Miller L H, Su X Z. Artemisinin: Discovery from the Chinese herbal garden [J]. *Cell*, 2011, 146(6): 855-858.
- [40] Youyou Tu. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine [J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(10): 1217-1220.
- [41] 李明, 郝宁. 青蒿素背后的故事 [J]. 生物物理学报, 2011, 27(12): 989-991.

基金项目： 基金项目：河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目（2012yb-19，2014yb-21，2016yb-9）；
2016年河北医科大学校内科研发展基金（kyfz111）；2012年全国名老中医药专家传承工作室建设项目；河北省中医药管理局计划项目（2015021）