



青蒿素研发及屠呦呦获得诺贝尔奖的启示

张成岗

军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850

2015年国庆节期间,令中国科技界最为激动的重大事件之一,就是中国著名的药学家屠呦呦获得2015年度诺贝尔生理学或医学奖,奖励她在青蒿素研究过程中的突出贡献。青蒿素作为防治疟疾的特效药物,在世界上挽救了数百万人的生命,因此,屠呦呦获奖可谓是名符其实、众望所归,也为中国科学界注入了一剂强心针,意味着中国在医药领域的发展即将步入一个新阶段。作为一名普通的医学科技工作者,在学习和纪念屠呦呦进行青蒿素药物研发的丰功伟绩过程中,也获得了不少启示。

1 时代的需求和召唤

回顾屠呦呦获奖的工作,起源于当时中国的一个大的战略需求,40多年前为了贯彻执行国务院、中央军委和周恩来总理对援外战备工作的指示,由国家集中力量组织了一个团队,研发抗疟疾的新药,具体时间是1967年5月23日,国家科学技术委员会和中国人民解放军总后勤部在北京召开了第一次“疟疾防治药物研究工作协作会议”。这次会议是由国务院批准召开的一次军民大协作战备科研工作,后来称之为“523任务”^[1]。青蒿素的研发就是在这个时代大背景下进行的,也只有在这种集中力量办大事的社会主义条件的组织模式下,才有可能形成这种团队作战的风格。因此,可以说,基于国家自上而下、顶层设计的组织决策和科研管理模式很重要,在国家重大需求的召唤

下,屠呦呦能够在这个集中全国药物研发领域专家的新药研发大平台的基础上,充分施展自己的科研才华,是走向成功的第一步。

纵观目前的科学研究模式,从科研选题角度来说通常可分为两类,一类是任务驱动,另一类是自由选题。任务驱动的模式很明确,例如中国目前正在运行的重大新药创制专项计划,基本都是这种任务驱动的模式,旨在研发能够有效防控肥胖、糖尿病、肿瘤、心血管疾病、老年性痴呆等重大疾病的新药,为近年内形成具有国际竞争力的国产原研新药提供了前所未有的历史机遇。在自由选题的新药研发模式下,医学科研人员与药物研发人员则有充分的灵活度进行新药研发,但目前这种模式还不是主要的方式,毕竟在基础医学领域以及生命科学领域进行自由选题研究,往往会存在较大的风险。然而这种任

屠呦呦的成功模式则在于即便是在这种任务驱动的模式下,却能够积极思考、深入分析,灵活地探索不同的药物研发路线,这是取得成功的关键因素之一。

务驱动模式也容易导致思路局限,屠呦呦的成功模式则在于即便是在这种任务驱动的模式下,却能够积极思考、深入分析,灵活地探索不同的药物研发路线,这是取得成功的关键因素之一。如果3~5年、甚至5~10年内的研发思路和技术手段仍然在原地打转,则需要考



张成岗,研究员,研究方向为转化医学、神经生物学、分子特征学等。

虑适当调整研究思路,不宜在原有思路框架下恋战时间太久,而应该转为外向型研究思路,突破原有思路的局限性,而转向考虑“他山之石,可以攻玉”的新思路。“十年磨一剑”不是没有道理,然而也不能一直这样磨下去,所以一线医药科技工作者做好创新药物研发的风险控制很重要。

2 中医药古籍大有学问

在屠呦呦研发青蒿素的过程中,显然来自于文献检索和中医古籍资料的参考非常重要,我们不得不提及中国传统医学的贡献和启示。迄今为止,东晋葛洪所著的《肘后备急方》一书中,至少有两项重要的成果对于世界医学之林

具有贡献,其一就是关于青蒿的记录,当时在该书中的短短几句话“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之”,为屠呦呦在1971年下半年调整思路、优化青蒿素的提取方案,由沸点较高的乙醇提取改为用沸点更低的乙醚提取青蒿素,起到了至关重要的启示作用。《肘后



备急方》的另外一个经典例子就是关于“大便灌肠”的问题,为2013年美国食品药品监督管理局(FDA)批准“粪菌移植”,起到了重要的引导性作用。众所周知,溃疡性结肠炎是临床上非常难治的一类慢病,患者经常由于腹泻而痛苦,甚至导致抑郁症倾向。近年来国际学术界研究发现,如果使用健康人的粪便进行过滤后,经过鼻饲管给予患者,即可有效治疗溃疡性结肠炎,其疗效比以往使用的抗生素的效率提高若干倍。其实中医药领域有不少以人体或动物粪便为药物的治疗方案,例如人中黄、龙涎香等分别是人体的粪便和鲸鱼的粪便,对于一些肠胃病具有良好的治疗作用。目前国内以南京医科大学第二附属医院张发明教授为代表开展的“粪菌移植”,已经为数百名溃疡性结肠炎患者带来了福音^[9],应该说也受到了传统中医药成果的启发,主要依据是《肘后备急方》写道“饮粪汁一升,即活”,与屠呦呦在研发青蒿素的过程中所受到的启发非常类似。

3 中医药研究的突破点

屠呦呦的获奖,对于中医药领域的启发还在于,让我们能够以积极向上的心态去重新看待中医药,例如目前所知,按照西药的研究技术和模式,很多中药在体内的生物利用度很低,不象西药具有明确的药物代谢动力学特征,所以很多人在质疑中药的作用,认为既然中药通过肠道吸收,那么它在体内的含量很低,怎么能够发挥治病作用呢?因此认为很多中药有问题,例如“黑糊糊一锅汤,究竟能不能起作用、什么因素在里边起了作用,都不清楚”等负面评论。一些中医药领域的研究人员对此问题也难以回答,从而导致人们对中药的治疗效果产生怀疑。然而,近年来的研究发现,很多中药其实是通过调节改善人体的共生微生物菌群而发挥作用的,其中最为典型的代表工作之一就是中国中医科学院广安门中医院全小林实验室与上海交通大学赵立平实验室联合发表论文证明,张仲景《伤寒论》的经方“葛根芩连汤”在治疗糖尿病的过

程中,患者的肠道菌群发生了非常典型的变化,研究者认为该中药的疗效很有可能与促进肠道菌群的正向调节有关^[9]。

其实,说到2015年诺贝尔奖,还有很多很有意思的插曲,即在揭开诺贝尔奖谜底之前,Thomson集团根据以往科技论文被引用情况预测,2015年诺贝尔奖的热门人选中,排在第1位的是美国华盛顿大学医学院的微生物学家杰弗里·戈登(Jeffrey I. Gordon),他最为突出的工作就是证明了肥胖与肠道菌群的相关性。其实在2013年杰弗里·戈登也被认为颇有希望获得诺贝尔奖。不过,虽然杰弗里·戈登尚未获得诺贝尔奖,但根据目前国内外关于慢病与肠道菌群的相关性研究,越来越多的迹象提示,包括肥胖在内的诸多慢病与肠道菌群的相关性研究甚至是因果关系的研究,很有可能会获得诺贝尔奖,因为这个工作首次揭示了肠道菌群是导致肥胖的重要原因,而且通过我们的研究发现,肠道菌群与慢病的关系研究能够很好地将西医和中医紧密地关联在一起。传统中医的理论基础“藏象学说”是有道理的,其中“藏”对应于西医的“肠道菌群”、其中“象”对应于西医的“人体”,人体这个“象”的种种异常及慢病,在很多程度上源于体内的“藏”即肠道菌群发生异常,从而导致内毒素等物质通过肠道黏膜屏障进入体内,引起人体这个“象”出现持续的慢性炎症,并逐渐诱发人体基因突变,最终表现为包括肥胖、糖尿病、高血压、神经系统疾病乃至肿瘤等慢病。基于这些研究以及临床实践,在上海交通大学赵立平提出的“慢病的肠源性学说”基础上,我们实验室提出了“慢病的菌源性学说”,其主要内容包括“饥饿源于菌群、欲望源于菌群、心理源于菌群”等观点,构成了新医学理论和菌心说学说(microbiota-centric theory)、碳源论观点等核心内容,在临床应用方面已经可以通过柔性辟谷技术实现肥胖人群体重控制即“减肥”这一困扰学术界多年的难题^[4]。这些研究不仅是对于杰弗里·戈登关于肠道菌群与肥胖关系认识的升级,而且有

望阐释中医“藏象学说”的物质基础,同时更是将肠道菌群乃至人体共生微生物对于人类健康重要性的理解提升到了一个新的高度,对于慢病防控与健康管理将起到前所未有的推动作用。

与此相关的是,中国科学院心理研究所金锋实验室关于“心理与肠道菌群具有密切关系”的大量工作^[5,6],则为我们发展并完善“欲望源于菌群、心理源于菌群”起到了至关重要的作用。我们实验室在2013年12月19日提出的“菌心说”认为,人菌共生、人菌平衡;人不犯菌,菌不犯人;人若犯菌,菌必犯人。菌群利用人体作为宿主,在需要繁殖的时候向宿主发出摄食信号(其中最关键的信号就是人体的饥饿感),驱动人体摄食。当食物进入胃肠道之后,菌群则利用这些食物作为碳源进行繁殖,不再攻击人体胃肠道黏膜,人体饥饿感因而消失。不同的菌群模式对于不同碳源的需求,通过人体表现出不同的心理状态和精神性格以及情绪情感,而人则可以通过大脑思维判断,决定是否顺从源于菌群的心理活动需求而进行认知决策,例如对于肥胖人群来说,可以通过大脑认知活动的理性判断,通过减少摄食数量以便改善健康,从而达到“管住嘴”的状态。相反,之所以很多人尤其是胖人“管不住嘴”,其根本原因之一在于无法通过控制大脑的认知活动来“管住”菌群的“饥饿信号”。鉴于以往国内外科学研究中,长期认为心理活动的物质基础在于人脑,而我们的研究则提示,人类心理活动的物质基础有可能根植于胃肠道菌群,即在人体腹部存在由胃肠道菌群组成的“菌脑”或“心脑”,则有可能为心理活动的物质基础找到新的解释。无独有偶,2014年11月荷兰科学家所报道的接吻可以快速传播双方的菌群,接吻10秒钟即可交换8000万个细菌,则为人类情感通过菌群传播和交换这个观点提供了有趣的线索^[7]。显然,如果我们能够从目前以“人类中心主义”为主的传统认识中转向“菌群中心主义”甚至“碳源(能量)中心主义”的新认识,那么,“菌心说”有望为我们人类的慢病防控、身体健康、心理阳光

以及精神向上带来新的推动作用,这也是我们实验室将源于西医中的“微生物菌群”和中医的“藏象学说”进行更高层面的“中西医结合”之后的新启发,受益于《黄帝内经》等古典医书,有望形成传统中医药的新突破点。

4 关于中医药现代化问题

回顾近年来青蒿素及相关领域的研究进展,对中医药现代化的发展也有很大启示。首先,以往从青蒿这种植物中提取青蒿素的方法,属于传统的植物提取物制备的植物化学方法,而随着科学技术的快速发展,目前可以直接进行化学合成,也可以使用新的合成生物技术进行合成,即在研究清楚青蒿素合成的生物学路线的基础上,把相关基因组装到大肠杆菌等原核生物或酵母等真核生物中,即有可能在这种人工全合成或者半合成的细胞中,利用发酵罐进行大规模发酵,直接合成青蒿素,而无需从植物中进行提取。合成生物学领域已经发展成为未来工业革命的引擎之一,在生物治污、生物冶炼、通过人工合成的细胞消耗 CO_2 从而控制全球变暖等,具有无限广阔的应用前景。由此可见,如果及时将新的生命科学技术引入中药制备领域,有可能加速中医药现代化的步伐。

5 及时申请专利保护知识产权

毋庸讳言,新中国成立后,中国从百废待兴快速发展到目前成为世界强国的过程中,中国科学界既有收获,又有付出。屠呦呦获得诺贝尔奖,被国际学术界认可,是一个巨大的进步,实现了中国在医学领域获得诺贝尔奖零的突破,然而,我们也交了不少学费,其中最为典型的的就是关于青蒿素的专利问题。由于在40余年前,中国还没有专利保护意识(中国第一部《专利法》1985年才开始实施),而是首先通过发表学术论文向全世界无保留地公开青蒿素的结构和制备方法,从而丧失了专利申请过程中的新颖性这一关键要素,难以通过专利保护获得足够的资金来保护自己的知识产权,这是一个巨大的教

训。在新的药物研发征程中,一定要从头关注专利问题,在确保新颖性和创造性能够得到保护的前提下,尽快、全方位地申请专利,打破西方国家的垄断,真正惠及中国民生健康。

6 为科学研究而献身的精神

回顾青蒿素的研发历史,还有一个很重要的体会就是,我们需要学习屠呦呦为医学而献身的科学精神。众所周知,药物研发的要求非常严格,需要做到“安全、有效、可控”,如果不经严格的动物实验而直接将其用于人体的话,是不符合新药研发规范的。然而,进行动物实验往往需要长时间的、复杂的观察过程。在40多年前青蒿素研究的宝贵岁月里,当时研发任务重、时间紧,时不我待、只争朝夕,因此屠呦呦以及课题组成员亲自以身试药,很快明确了青蒿素的常规用量对于人体没有明显的毒副作用,从而显著加速了青蒿素研发最终走向成功的过程,这一点,值得我们每一位科研人员学习。其实,在进行医学研究的过程中,也有不少人甚至大科学家以身试药,例如2005年诺贝尔生理学或医学奖获得者巴里·马歇尔

进行科学研究的过程,需要面临各种挫折,如果能够抱着必胜的信念,进行坚持不懈的探索,在合理的科学思维、逻辑分析以及顿悟的作用下,逐步达到“难受、忍受、接受、享受”的渐进式高级阶段,是每一个从事科学研究人员的最大欣慰。

(Barry J. Marshall)教授亲自喝下幽门螺杆菌培养液,让自己感染得胃病,然后研究治疗方案,从而获得了第一手的资料,为成功研发幽门螺旋杆菌感染导致胃病的治疗药物奠定了重要基础。我在从事医学研究的过程中,受到屠呦呦教授的启发,也经常使用自己的身体进行研究,例如由于我本人自2008年以来逐渐成为II型糖尿病患者,虽然一开始难以接受这个现实,但是经过多次思想斗争,后来终于想明白我的身体反而成为非常好的碳水化合物升高血糖的试验对象,应该说比单纯做动物实验

研究糖尿病的效果要好得多,能够很快知道摄入不同种类食物,尤其是碳水化合物之后的血糖变化情况,有时一天测试自己的血糖达10余次以上,以便绘制出自身的糖代谢曲线,有时自身也能够感受到由于胰岛素分泌过量的后效应导致血糖的一过性降低、身体冒虚汗、发抖的情况。除此以外,在确保安全的前提下使用人体做试验,还有来自于心理方面的积极因素,因为使用动物实验进行研究,远远不如使用人体试验的效果好,尤其是我们的研究提示“心理源于菌群”之后,更加坚定了在知情同意的前提下、直接与志愿者进行对话的研究。例如我们目前所发现的“饥饿”和“眼馋”两种密切关联的现象并非一回事,前者是“菌群饥饿”需要碳源进行繁殖的表现,是人体吃饭的推动力,是一种刚性需求;而后者则是一种弹性需求,只是源于人类自身的“想吃饭”的想法和念头而已。这种尤其是与心理相关的研究结果,使用任何动物实验,都是难以获得的,至于细胞模型,可以用来了解部分细节过程,然而首选的还是人体模型、其次是动物模型。

7 科学研究需要良好心态

屠呦呦的获奖,虽然源于40多年前中国集中力量办大事的决策,然而,也与她具有良好的科学研究心态分不开。进行医学科学研究,尤其是药物研发,需要面对大量失败的尝试,绝大多数情况下都会得到“此路不通”的结果,因此,如果没有一个良好的心态,很难承受不断失败的压力和挑战。屠呦呦的成功不仅在于参考中医药古籍进行“巧干”,而且还能够坚持不懈地干下去,直到获得最后的成功,对于我们当前从事重大新药研发项目的科技工作



者来说,非常值得学习。进行科学研究的过程,需要面临各种挫折,如果能够抱着必胜的信念,进行坚持不懈的探索,在合理的科学思维、逻辑分析以及顿悟的作用下,逐步达到“难受、忍受、接受、享受”的渐进式高级阶段,是每一个从事科学研究人员的最大欣慰。

8 期待现代化中医早日实现

除此之外,我们还需要正面看待中医药和西医西药的关系。当今世界面临众多慢病的挑战,以肥胖、糖尿病、肿瘤等为代表的慢病显著影响了人类的进步和发展,对于西医和中医均提出了巨大挑战。显然,西医不是万能的,中医也并非万万不能的。中国学者目前最需要做的事情之一,就是放下包袱,开动机器,既要尊重西医,又要尊重中医,使用开放、包容、客观、科学的思路

和研究技术,突破传统思维的桎梏,在确保安全的前提下,必要的时候,不妨可以直接优先使用研究者本人的身体进行试验,为慢病防控带来新的突破。

总而言之,进入21世纪以来,国内外的医药领域都在飞速发展。在中医药领域,我们中国人既不需要、也没有必要妄自菲薄,更没有必要相互埋怨。我相信,绝大多数科学家都在努力,医学科技工作者也在努力,科技管理人员也在努力,这是主流,是好现象,毕竟我们医学科技工作者的共同敌人是慢病,而且已经为中国人民和世界人民服务了数千年的中医药最终还是将不可逆地走向世界,直到迎来现代化中医药的曙光!让我们联合起来,在屠呦呦先生获得诺贝尔奖的良好开端的鼓励下,一起拥抱现代化中医即中国新医学的春天的迅速到来!

参考文献

- [1] 张剑方. 五二三项目与青蒿素研发纪实[M]. 广州: 羊城晚报出版社, 2006.
- [2] 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 31(2): 61-63.
- [3] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. During alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. The ISME Journal, 2015, 9(3): 552-562.
- [4] 黄清健, 滕淑珍, 高大文, 等. 灾害救援中柔性辟谷提高救援效率的应急方案[J]. 灾害医学与救援(电子版), 2015, 4(2): 81-85.
- [5] 罗佳, 金锋. 肠道菌群影响宿主行为的研究进展[J]. 科学通报, 2014, 59(22): 2169-2190.
- [6] 胡旭, 王涛, 王沂, 等. 肠道共生微生物与健康 and 疾病[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(12): 1134-1139.
- [7] Kort R, Caspers M, van de Graaf A, et al. Shaping the oral microbiota through intimate kissing[J]. Microbiome, 2014, 2(1): 41-48.

(责任编辑 吴晓丽)