

青蒿素在全球疟疾控制中的地位与作用

黄芳, 周晓农*

中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 世界卫生组织热带病合作中心, 国家级热带病国际联合研究中心,
卫生部寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 上海 200025

* 联系人, E-mail: ipdzhouxn@sh163.net

2015 年 10 月 5 日, 瑞典卡罗琳医学院宣布将 2015 年的诺贝尔生理学或医学奖授予中国药学家屠呦呦与另外两位海外科学家, 以表彰他们在疟疾等寄生虫病治疗研究方面的贡献, 屠呦呦成为首位获得此奖项的中国科学家。疟疾是一种由蚊媒传播、疟原虫引起的具有传染性的寄生虫病, 青蒿素的发现及其在疟疾治疗方面的应用, 每年可以挽救数以百万计疟疾患者的生命。

1 青蒿素的研究历程

20 世纪 60 年代的越南(抗美)战争时期, 疟疾在双方部队士兵中高度流行加上对氯喹抗性的出现严重影响当时战斗力, 美方投入大量经费发明了甲氟喹, 越南政府由于缺乏科研条件而求助于中国。1967 年 5 月 23 日, 在毛泽东主席的指示下, 召开了一个关于疟疾治疗药物与抗药性研究的工作会议, 旨在找到新型的抗疟药物, 正式成立并启动了具有军事机密性质的“523”项目。来自全国 7 个省市 60 多个研究机构 500 多名研究人员共同参与了该项目, 1972 年屠呦呦及其课题组在筛选了 2000 余种中草药方后发现, 来自菊科植物青蒿提取物对鼠疟原虫有一定的抑制效果, 但推测由于提取方法不当导致有效成分浓度过低。后来受我国东晋时代医药学家葛洪的启发, 改用了低温乙醚提取方法后成功提取了治疗疟疾的有效活性成分青蒿素^[1]。青蒿素是一种具有过氧桥基团的倍半萜内酯, 与过去传统抗疟药物结构完全不同的新型抗疟药, 青蒿素的发现打破了过去一直认为的“抗疟药物必须含有氮杂环”的说法。1981 年 10 月, 屠呦呦代表“532”项目首次向世界卫生组织人员汇报了青蒿素治疗疟疾的成果^[2]。2011 年, 屠呦呦因发现青蒿素获得了美国具有声望的生物医学奖项, 被称为诺贝尔奖“风向标”的拉斯克临床医学奖(Lasker Award)。

2 青蒿素的应用现状

与其他抗疟药物相比, 青蒿素类药物具有高效、快速清除疟原虫作用, 但因其体内的半衰期较短, 为达到彻底清除疟原虫同时减缓抗性的抗性, 研究人员建议将青蒿



周晓农 中国疾病预防控制中心

中心寄生虫病预防控制所所长, 研究员, 博士生导师。1994 年获丹麦哥本哈根大学生物学博士, 分别在泰国玛希伦大学、丹麦血吸虫病实验研究所、美国路易斯安那州立大学作访问学者或客座研究员。从事寄生虫病防治研究工作 30 余年, 运用多学科的技术开展寄生虫与媒介宿主间相互关

系的生态流行病学研究。带领全国寄生虫病专家智囊团队, 组织并参与制定全国寄生虫病防治工作计划、防治技术方案。主持承担了一系列国内外重大项目, 编写出版专著 8 部, 获省部级一等奖 1 项、二等奖 5 项。主持完成了 2 项国家或行业标准的制定。现担任国家卫生和计划生育委员会疾病控制专家委员会副主任委员、血吸虫病和寄生虫病防治分委员会主任委员, 并参与世界卫生组织 3 个专家委员会的工作。担任《中国血吸虫病防治杂志》和 *Infectious Diseases of Poverty* 主编。

素及其衍生物与其他抗疟药物联合使用。2004 年 *Lancet* 杂志报道了将青蒿琥酯与其他药物联合使用治疗恶性疟原虫的治愈率达到 80% 以上, 而且复燃率与配子体感染率亦明显下降^[3]。2006 年世界卫生组织(WHO)推荐使用以青蒿素为基础的联合用药(ACTs)作为治疗恶性疟的一线药物^[4], 即将青蒿素及其衍生物与另外一种作用机制药物联合使用, 目前(WHO)推荐的 ACTs 包括 5 种, 并建议各国可根据现场临床试验监测效果来选择对当地恶性疟有效的 ACTs^[5]。截至 2013 年, 全球 87 个恶性疟流行国家中有 79 个国家将以青蒿素为基础的联合疗法作为恶性疟治疗的一线药物, 仅 2013 年全球疟疾流行国家的公共与私立机构共接受 3.92 亿人份的 ACTs 药物, 48 个国家已经达到可在社区水平为患者及时提供 ACTs 治疗恶性疟。虽然 2005 年以来, 撒哈拉以南非洲地区接受 ACTs 治疗的恶性疟患者比例有显著增加, 但 2013 年仍低于 20%, 其主要原因是恶性疟儿

童无法及时送到公共卫生诊所接受治疗, 据统计在患有恶性疟儿童患者中获得 ACTs 治疗的比例在 16%~41% 之间^[6]. 2009 年我国卫生部颁布的《抗疟药物使用原则和用药方案(修订稿)》(<http://www.moh.gov.cn/mohbgt/s9512/200907/41610.shtml>), 采用以青蒿素类药物为基础的复方或联合用药治疗恶性疟, 其中双氢青蒿素哌喹片在我国使用最为广泛.

3 对全球疟疾防治与消除的公共卫生意义

根据世界卫生组织-联合国儿童基金会 2015 年 9 月 17 日公布的一份联合报告, 自 2000 年以来全球疟疾死亡率下降了 60%, 其中 5 岁以下儿童的死亡率下降了 65%, 估计拯救了 620 万人的生命, 其中绝大多数是儿童(约 590 万)^[5]. 2015 年新发疟疾病例减少了 37%, 实现了到 2015 年“遏制并开始扭转疟疾发病率”的疟疾具体目标(来源于《实现千年发展目标下疟疾具体目标》, <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/malaria-mdg-target/en/>), 这与过去 15 年来青蒿素类药物在疟疾治疗中的广泛使用密切相关. *Nature* 2015 年 9 月发表关于疟疾干预措施对非洲地区疟疾发病效果评估结果显示, 2000~2015 年非洲地区疟疾病例下降中有 90% 由于采取了杀虫剂浸泡蚊帐与以青蒿素类药物为基础的联合用药干预措施^[7]. 随着全球抗疟工作的不断深入, 许多国家的疟疾发病率已降低到较低水平, 为此 WHO 提出了以“早期诊断、及时治疗以及随时跟踪”为新的疟疾控制与消除策略, 并于 2015 年发布了全球消除疟疾的规划, 大湄公河次区域提出了 2030 年全面消除疟疾之目标.

这些策略与规划均基于青蒿素类药物为基础的联合用药为有效的主要干预措施.

4 面临的挑战

虽然全球疟疾控制取得了巨大进展, 但依然是严重危害人类健康的重要公共卫生问题. 仅 2015 年仍有约 2.14 亿新发疟疾病例, 近 43.8 万死亡病例, 全球约有 32 亿人口, 近乎一半的人口仍面临着疟疾威胁. 此外, 大湄公河次区域包括柬埔寨、泰国、缅甸、越南、老挝均已发现了恶性疟原虫对青蒿素类药物产生了耐药性^[8], 我国中缅边境地区也发现了恶性疟原虫经青蒿琥酯治疗后在人体内清除时间延长^[9]. 为了防止青蒿素耐药性的扩散, 尽快消除该区域的恶性疟传播成为当前全球疟疾控制的一项重要目标. 2011 年 1 月 WHO 公布了《控制青蒿素耐药性全球计划》(GPRC)^[10], 提出了应对全球青蒿素耐药性的具体建议与目标, 针对大湄公河次区域国家, 2013 年发布了《大湄公河次区域紧急应对青蒿素耐药性》的区域性行动框架^[11].

基于青蒿素的结构和作用机制, 研究人员也正在加大研制新型抗疟药物, 但在天然产物中仅有极少还具有青蒿素抗疟活性的过氧基团^[12], 到目前仍未发现青蒿素的新型替代药物. 2015 年 5 月, 世界卫生大会通过世界卫生组织《全球疟疾技术战略》, 旨在到 2030 年全球疟疾发病与死亡率进一步降低 90% (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R2-ch.pdf). 虽然青蒿素的发现对于全球疟疾发病的下降起到了关键作用, 其特殊的活性结构也为新药的研发提供较好的契机, 但全球疟疾控制乃至消除的道路仍然任重而道远^[13].

推荐阅读文献

- Zhang J F. A Detailed Chronological Record of Project 523 and the Discovery and Development of Qinghaosu (Artemisinin). Guangzhou: Yangcheng Evening News Press, 2006 [张剑方. 迟到的报告: 五二三项目与青蒿素研发纪实. 广州: 羊城出版社, 2006]
- Tu Y Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med*, 2011, 17: 1217-1220
- Adjuik M, Babiker A, Garner P, et al. International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet*, 2004, 363: 9-17
- World Health Organisation. Guidelines for the Treatment of Malaria. Geneva: WHO, 2006
- World Health Organisation. Guidelines for the treatment of malaria Third edition. Geneva: WHO, 2015
- Tambo E, Khater E I, Chen J H, et al. Nobel prize for the artemisinin and ivermectin discoveries: A great boost towards elimination of the global infectious diseases of poverty. *Infect Dis Poverty*, 2015, 4: 58
- Bhatt S, Weiss D J, Cameron E, et al. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*, 2015, 526: 207-211
- World Health Organisation. World Malaria Report 2014. Geneva: WHO, 2015
- Huang F, Takala-Harrison S, Jacob C G, et al. A single mutation in K13 predominates in Southern China and is associated with delayed clearance of *Plasmodium falciparum* following artemisinin treatment. *J Infect Dis*, 2015: jiv249
- World Health Organisation. Global plan for artemisinin resistance containment (GPARC). Geneva, 2011
- Klayman D L. Qinghaosu (artemisinin): An antimalarial drug from China. *Science*, 1985, 228: 1049-1055
- World Health Organisation. Emergency response to artemisinin resistance in the Greater Mekong subregion. Regional framework for action 2013-2015. Geneva, 2013
- Zhou S S, Zhang S S, Zhang L, et al. China's 1-3-7 surveillance and response strategy for malaria elimination: Is case reporting, investigation and foci response happening according to plan? *Infect Dis Poverty*, 2015, 4: 55

Roles of artemisinin in global malaria control program

HUANG Fang & ZHOU XiaoNong

National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; WHO Collaborating Center for Tropical Diseases; National Center for International Research on Tropical Diseases; Key Laboratory on Parasite and Vector Biology, MOH; Shanghai 200015, China

Prof. Tu Yuyu was awarded the 2015 Noble Prize in Physiology or Medicine due to her contribution to the discovery of artemisinin which saved more than millions of malaria patients worldwide. Malaria is a serious infectious disease caused by human infection with *Plasmodium* spp., a protozoan parasite, transmitted by *Anopheles* spp. mosquitoes. The study of artemisinin was initiated in 1960s during Vietnam war in which anti-malaria drugs were essential to maintain military capacity. More than 500 researchers from 60 institutions of 7 provinces in China were gathered together to form the so called “523” research project on 23 May, 1967. In 1972, the research team led by Tu et al. successfully identified the active artemisinin against malaria in animal model after screening about 2000 herbs, with a lower temperature extraction method using diethyl ether. It was the first time for Prof. Tu to report to the experts from World Health Organization (WHO) on the results of artemisinin antimalaria activities in 1981. WHO recommended artemisinin-combination therapies (ACTs) as the first line drug against *Plasmodium falciparum* malaria for the global malaria control program in 2006. By 2013, 79 out of 87 countries have used the ACTs as the first line drug against malaria for *P. falciparum* malaria in their national malaria control programs. More than 393 million people received ACTs for malaria treatment in 2013. Based on the report jointly issued by WHO and UNICEF in September 2015, the mortality of malaria and that of children under five years old had been reduced by more than 60% and 65% respectively, since 2000. ACTs have saved the lives of more than 6.2 million people, among them about 5.9 million are children. Due to these achievements, WHO has also promoted the new 3T strategy (Test, Treatment and Track) into global malaria program in 2015, which mainly based on effective intervention by using ACTs with artemisinin. To better understand the roles of artemisinin in global malaria elimination program and promote its application in new areas, we reviewed the research advances, application status of artemisinin, and analyzed its challenges under current situation. At the end of the paper, we highlighted the importance of the research advances in artemisinin to the global malaria elimination.

malaria, mosquito vector, artemisinin

doi: 10.1360/N972015-01156