



点 评

药物研发与诺贝尔奖

——2015 年度诺贝尔生理学或医学奖解读

蒋华良

中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

E-mail: hljiang@simm.ac.cn

收稿日期: 2015-10-17; 接受日期: 2015-10-20; 网络版发表日期: 2015-10-23

doi: 10.1360/N052015-00320

2015 年的金秋十月, 对于中国科技界来说, 是意义重大的。屠呦呦教授因发现抗疟药物青蒿素而获得 2015 年度诺贝尔生理学或医学奖。与屠呦呦教授分享今年诺贝尔生理学或医学奖的是爱尔兰科学家威廉·C·坎贝尔(William C. Campbell)和日本科学家大村智(Satoshi ōmura, おおむらさとし), 他们发现了对河盲症和象皮病有较好疗效的药物阿维菌素。今年的诺贝尔生理学或医学奖颁发给三位发明了能有效控制疟疾和河盲症等寄生虫感染疾病药物的科学家, 无疑会进一步促进人类再一次对新药发现重大意义的认识, 也会进一步促进社会各界对药物研发的重视。因此, 本文介绍曾经获得诺贝尔奖的药物及其意义, 并解读今年的诺贝尔生理学或医学奖。

1 抗感染性疾病药物研究三次问鼎诺贝尔奖

人类社会发展的历史也是一部与感染性疾病斗争的历史, 而药物是人类和感染性疾病斗争、维护生命和健康的重要武器。由致病微生物(寄生虫、病毒、细菌或真菌)引起的疾病称为感染性疾病, 可直接或间接地在人与人之间传播。历史上, 由于没有有效药物治疗, 感染性疾病的致死率很高。例如, 20 世纪 40 年代以前, 人类一直未能掌握一种能高效治疗细菌

性感染且副作用小的药物, 当时若有人患了肺结核, 那么就意味着此人不久将会离开人世, 有人也会因咽喉、口腔和消化道感染链球菌而死亡。

德国病理学和细菌学家格哈德·多马克(Gerhard Johannes Paul Domagk)于 1932 年发现一种人工合成的染料百浪多息(一种磺胺类化合物), 具有抗菌作用。多马克的女儿曾被链球菌重度感染, 他用百浪多息治愈了他女儿的病, 从此开启了磺胺类药物(sulfanilamide, sufa drug)研制和治疗细菌感染疾病的新时代。世界各国医药界都积极进行这类药物的研制, 陆续发明了上千种磺胺药。在人们可能因咽喉感染链球菌而死亡的时代, 百浪多息的发现是一个具有重大意义和价值的突破, 多马克因此获得了 1939 年度诺贝尔生理学或医学奖。

1928 年, 英国微生物学家和生物化学家亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming)发明了青霉素, 后经德国籍的英国生物化学家恩斯特·伯利斯·柴恩(Sir Ernst Boris Chain)和澳大利亚病理学家霍华德·沃尔特·弗洛里(Howard Walter Florey)分离纯化和工业化生产。1943 年, 弗洛里和美国军方签订了首批青霉素生产合同, 青霉素在美国上市, 有效地控制了肺结核等细菌感染性疾病。青霉素在第二次世界大战期间为救治伤员发挥了重大作用。发明青霉素的弗莱明以及

引用格式: 蒋华良. 药物研发与诺贝尔奖——2015 年度诺贝尔生理学或医学奖解读. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 1156–1159

Jiang H L. Drugs awarded by the Nobel Prize—Reading the Nobel Prize in Physiology and Medicine 2015. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 1156–1159, doi: 10.1360/N052015-00320

促进青霉素成为治疗药物的柴恩和弗洛里因此获得 1945 年度诺贝尔生理学或医学奖。青霉素的诞生使人类的平均寿命提高了 10 年以上,由此可见一种新药的研发对于人类社会发展的重大意义。

青霉素的发现也促进了抗生素药物在制药工业中得到迅速发展,各大制药公司,如默克(Merck)、山德士(Sandoz)和武田(Takeda),相继成立了微生物研究部门,开发出一系列抗生素药物。例如,抗寄生虫药伊维菌素(ivermectin)即是微生物工业发展的产物,该药由默克公司推向市场,从根本上降低了河盲症和象皮病的发病率。伊维菌素的发明者坎贝尔和大村智也因此与屠呦呦教授分享了今年的诺贝尔生理学或医学奖。微生物药物的研发还从抗感染性疾病拓展到其他疾病领域,例如降脂药物洛伐他汀(lovastatin)、免疫抑制环孢菌素 A、抗癌药物阿霉素等均为微生物次生代谢产物。

纵观诺贝尔奖的历史,诺贝尔奖很多次授予了促进药物研发的基础研究和技术发明,但仅 6 次直接授予药物发明者(共 13 人获奖)。除上述三次诺贝尔奖外,其余三次简介如下。1923 年,加拿大医学家弗雷德里克·格兰特·班廷爵士(Sir Frederick Grant Banting)和苏格兰生理学家约翰·詹姆斯·理查德·麦克劳德(John James Rickard Macleod)因发现胰岛素及其治疗糖尿病的作用,获得诺贝尔生理学或医学奖。有报道称,约翰·麦克劳德完全没有参加任何有关胰岛素的实验,全部研究工作都是由班廷及其同事贝斯特完成的,麦克劳德仅仅作为实验机构负责人署名;1966 年,加拿大医学家查尔斯·布兰顿·哈金斯(Charles Brenton Huggins)因发现激素治疗前列腺癌的作用与美国生物学家裴顿·劳斯(Peyton Rous)(发现诱导肿瘤的病毒)分享诺贝尔生理学或医学奖;1988 年,苏格兰药理学家詹姆斯·布莱克(James Black)因发明了广泛使用的治疗心血管疾病药物心得安(一种 β -受体阻滞剂),与发明抗肿瘤药物的美国药理学家格特鲁德·B·埃利恩(Gertrude Belle Elion)和美国医生乔治·赫伯特·希青斯(George Herbert Hitchings)共享诺贝尔生理学或医学奖。6 次授予药物的诺贝尔奖中,3 次授予了抗感染性疾病的药物——磺胺类药物百浪多息(合成药物)、青霉素(微生物发酵药物)、伊维菌素(微生物发酵药物)和青蒿素类药物(天然产物来源药物)。

2 诺贝尔奖三次授予疟疾相关研究

屠呦呦教授因发明抗疟药物青蒿素而获得今年的诺贝尔生理学或医学奖,这是第三次与疟疾相关的成果获奖。在历史长河中,疟疾曾被列为蹂躏人类时间最长的疾病,古印度人将这种传染性和致死率极高的病称作“疾病之王”。早在公元前二、三世纪,古罗马的文学作品中,已经将疟疾描述为周期性疾病。我国最早详细记载疟疾是先秦时期成书的《黄帝内经》。古时人们对这种传染性疾病束手无策,甚至认为是神降于人类的灾难,苏美尔人就认为疟疾是由瘟疫之神涅伽尔(Nergal)带来的。因此,直到 20 世纪 80 年代,战胜疟疾一直是医学和药学领域的重要课题。英国医生、微生物学家罗纳德·罗斯爵士(Ronald Ross)长期从事热带病防治,曾以军医的身份参加第三次缅甸战争。1897 年,罗斯爵士发现蚊子是传播疟疾的媒介,因此获得 1902 年度诺贝尔生理学或医学奖。诺贝尔奖是从 1901 年开始颁发的,第二次诺贝尔生理学或医学奖即颁发给了疟疾相关研究,可见以前疟疾的危害性和相关研究的重要性。罗斯爵士在文学、诗歌和绘画方面也有很高的造诣,写了很多小说和诗。1897 年 8 月 20 日,罗斯爵士发现疟疾的传播途径后,写了一首诗以表达他激动的心情:“今天,是上帝将他的怜悯放在了我的手中,我禁不住流下感恩的热泪。那杀死千万人的祸首啊,我终于找到了你狡猾的足迹,无数生命将获得拯救!”罗斯爵士的发现为人类健康做出巨大贡献,蚊帐、蚊香等也成了预防疟疾的重要工具和手段。

朱利叶斯·瓦格纳-尧雷格(Julius Wagner Ritter von Jauregg)是一位奥地利医生,他终生研究热疗法(pyrotherapy),通过引发高烧来治疗精神疾病。他在 1887 年利用丹毒(erysipelas)与结核菌治疗精神疾病,但效果不好。1917 年,他转而采用疟原虫接种来治疗麻痹性痴呆(general paresis of the insane),取得了非常好的效果。这项研究使他获得了 1927 年度诺贝尔生理学或医学奖。这是与疟疾相关研究第二次获得诺贝尔奖,这次是将疟原虫感染的坏事变成治疗精神疾病的好事。

屠呦呦教授因发现青蒿素治疗疟疾的作用是疟疾相关研究第三次获得诺贝尔奖。

3 现代药物研究发源于植物天然产物

天然产物的发展与药物研究密不可分，迄今从天然资源中得到了大量的活性有效成分，临床曾经使用的 10,000 多种药物，有 60% 药物或其先导化合物来自于天然产物。天然产物来源有植物、微生物、动物和海洋生物，获得过诺贝尔奖的药物青霉素和伊维菌素是微生物次生代谢产物，属于微生物来源的天然产物。由植物来源的天然产物发展的药物很多，如著名药物阿司匹林是由水杨树中提取的水杨苷水解后再乙酰化得到的。

现代药物的研发起源于植物天然产物。其实用于治疗疟疾的第一个药物即是天然产物——从金鸡纳树的树皮中提取的金鸡纳碱(奎宁)。据说法国传教士洪若翰曾用奎宁治愈康熙帝的疟疾。二战期间美国 Sterling Winthrop 公司因战争的需要研制了奎宁衍生物氯奎宁，在青蒿素类药物问世之前是治疗疟疾的主要药物。奎宁的发现，开启了植物来源药物发现的先河，相继发现了很多植物天然产物药物。例如，德国药师 Friedrich Sertürner 于 1805 年从鸦片中分离到吗啡，并发现吗啡的镇痛作用，1848 年他又分离得到罂粟碱，1917 年发现了罂粟碱抗痉挛活性。1963 年，美国化学家瓦尼(M.C. Wani)和沃尔(Monre E. Wall)首次从美国西部大森林中生长的太平洋杉(Pacific Yew)树皮和木材中分离到了粗提物，并发现粗提物对离体培养的鼠源肿瘤细胞有很高活性，由于该活性成分在植物中含量极低，直到 1971 年，他们才同杜克大学化学教授姆克法尔(Andre T. McPhail)合作，应用 X-衍射分析测定了该活性成份的化学结构，是一种三环二萜化合物，并命名为紫杉醇(taxol)。紫杉醇是目前抗肿瘤一线药物，从此以后鲜有植物天然产物药物上市，制药公司将重点放在化学合成药物的研发上。近十年来，制药公司也重视抗体等生物技术药物的研发。自 20 世纪 80 年代起，各大制药公司相继关闭了天然产物药物研发部门，除中国、日本、韩国等亚洲国家外，美国、英国和欧洲等西方发达国家的大学和研究机构中天然产物及其药物研发项目、人才培养计划和研究小组几乎消失。

4 青蒿素是植物来源的药物第一次获得诺贝尔奖

虽然植物天然产物来源的药物是现代药物的起

源，在青蒿素获奖前没有植物天然产物药物得过诺贝尔奖，仅英国化学家罗伯特-鲁滨逊(Robert Robinson)因对植物天然产物罂粟碱、尼古丁和吗啡等生物碱的结构测定方面的贡献获得 1947 年度诺贝尔化学奖。青蒿素及其衍生物的疟疾治疗作用获得今年诺贝尔生理学或医学奖是历史上第一个植物来源的药物获得诺贝尔奖。

20 世纪 60 年代中期，印度支那战争不断升级，应越南领导人的要求，毛泽东主席、周恩来总理指示有关部门把解决热带地区部队遭受疟疾侵害，严重影响部队战斗力、军事行动等问题，作为一项紧急援外、战备重要任务立项。青蒿素就是在这一历史背景下，由军队和地方 60 多家科研院所和企业共同组成的 500 多人参加的大协作科研队伍，在分工协同的组织模式下中诞生的。从 1967 年 5 月 23 日在北京饭店召开“疟疾防治药物研究工作协作会议”(这也是 523 项目的由来)开始，到 1978 年在江苏省扬州市召开的青蒿素鉴定会，宣告了中国抗疟新药青蒿素的诞生。

1976 年 2 月，全国 523 领导组向中国科学院上海药物研究所下达了进行青蒿素化学结构改造、寻找抗疟效果更好、溶解度更大的青蒿素衍生物的研究任务后，中国科学院上海药物研究所组织合成化学、植物化学和药理研究室人员，围绕青蒿素化学结构进行衍生物合成和构效关系研究，发现了溶解性和抗药性均优于青蒿素的蒿甲醚，临床试验一举成功。之后，桂林制药厂技术人员又研制了青蒿素琥珀酸酯，军事医学科学院研制了蒿甲醚-本苄醇复方，临床效果也非常好。因蒿甲醚、青蒿素琥珀酸酯和蒿甲醚-本苄醇复方等药物的制剂优良，疗效显著，又克服了青蒿素的抗药性，这些药物成为治疗疟疾的主要药物，拯救了成千上万人的性命，也使青蒿素蜚声世界。这也是青蒿素及其衍生物成果能获得今年诺贝尔生理学或医学奖的重要原因。

5 继续发扬我国植物天然药物研究的优良传统

我国植物天然药物研究的先驱和开拓者是赵承嘏先生。20 世纪初，赵先生即往英国留学，1910 年于英国曼彻斯特大学取得学士学位，主修有机化学，本科阶段即在英国皇家学会化学杂志发表关于天然产

物结构单元萜烯类化合物全合成的论文, 1914 年在瑞士日内瓦大学获哲学博士学位, 是中国第一个化学博士. 他先在日内瓦大学任助教 2 年, 再任罗克药厂研究部研究员、研究部主任 7 年. 1923 年回国, 先任南京高等师范学校(中央大学前身)数理化学部教授, 再任北平协和医学院药物化学教授兼药理系代主任. 1932 年, 赵先生创立北平研究院药物研究所(中国科学院药物研究所前身)并任所长. 回国后, 他毅然放弃有机合成的专长, 应用现代化学技术进行中草药有效成分的分离、结构鉴定和活性筛选工作, 是中国植物化学的奠基人. 当时, 国际通用的提取植物有效成分的经典方法是乙醇浸泡, 这样得到的粗提物成分复杂, 不易提纯分得结晶. 鉴于植物有效成分多属生物碱, 赵承嘏先生根据生物碱的特性, 发展了碱磨苯浸法, 提取物成分单纯, 大大减少了分离单体的困难. 他带领学生系统研究了雷公藤、细辛、三七、贝母、常山、防己、延胡索、钩吻、麻黄等 30 多种中草药的化学成分, 得到了许多新结构类型生物碱的单体结晶, 提供药理工作者进行药理研究, 并选择其中有价值的天然产物进行临床试验, 从而建立了系

统研究整理祖国医药学的一套科学方法. 与此同时, 他和学生们在国内外著名杂志上发表了许多论文, 为中外学者所重视和赞赏, 享誉国际. 例如, 1940 年代, 赵承嘏先生与上海医科大学张昌绍先生合作研制抗疟药物, 他们从中药常山中发现多个活性超过奎宁的生物碱, 其中丙种常山碱的抗疟作用为奎宁的 148 倍. 研究结果国际领先, 赵承嘏先生等人的天然产物提取和结构鉴定结果发表在 *Journal of the American Chemical Society*(《美国化学会志》), 张昌绍先生等人的药理研究结果发表在 *Nature* 和 *Science*.

解放后, 我国十分重视天然产物研究, 中国科学院、中国医学科学院、军事医学科学院、中医药研究院以及许多大学的药学院和地方的研究机构, 均建立了植物化学研究室, 培养了大批植物化学人才. 这些工作也为青蒿素的发现奠定了重要基础. 然而, 受国际大环境影响, 我国的天然产物药物研究队伍也有后继乏人的趋势. 希望这次屠呦呦教授获奖, 能激发年轻人再次学习天然产物化学的热情, 今后有更多的人从事天然药物研究, 发扬我国天然药物研发的传统和优势, 研制出更多更好的药物, 为人类健康作贡献.