

中药的科学研究丰碑

饶毅¹,黎润红²,张大庆²

1. 北京大学生命科学学院,北京 100871
2. 北京大学医学史研究中心,北京 100191

在中国使用了上千年的传统药物,能否改善现代人类的健康?

对于中药,有两种截然相反的极端思潮。一种认为:现代医学进展到今天,中药意义很小,甚至毫无作用;另一种认为:中药很有用,但中药必须使用复方,而且不能按照现代科学标准来评判,必须用它自己特殊的标准。

我们试图通过研究青蒿素和三氧化二砷的历史,探寻这些问题的答案。我们的研究显示,青蒿素和三氧化二砷都是以现代科学的方法获得,遵循科学的标准确立其效果。这些药物经受了时间的考验,并挽救了大量患者的生命,从而证明了从传统药物获得确定化学成分药物的价值。我们的结论是,青蒿素和三氧化二砷的发现清晰地肯定了古老的中药在今天仍然有益,传统中还睡着尚未开发的、可能进一步改善人类健康的潜力。

青蒿素和三氧化二砷,堪称中国过去一个世纪最重要的两项来自中药的药物发现。虽然现在中国政府大量投入支持药物开发,也有很多中国药厂从中药大量牟利,但其他中药来源药物迄今并未超越青蒿素和三氧化二砷所创造的对人类健康的价值。

研究青蒿素和三氧化二砷的发现历史、肯定以屠呦呦和张亭栋为代表人物的工作,不仅对于他们个人有意义,而且能刺激国际医药界感兴趣,从传统药物中寻找全新化学结构的药物,发现已有化合物的新用途。当很多中国药厂不循青蒿素和三氧化二砷已经证明成功的道路,而继续用化学成分不确定、适应症不明确的中药获得大量收益的时候,这也是一记警策,提醒它们认真努力,确定中药特定化学成分和特定疾病的关系。中国国内和国际对中药的努力可能将中药带到一个新的时代,挽救更多人的生命。青蒿素和三氧化二砷的发现,非常清晰地肯定中药仍有益于人类。

1 主角

青蒿素发现于研究抗疟疾药物的大型项目“523 任务”中,发现青蒿素的代表性人物是中医研究院中药研究所的屠呦呦。砷霜中三氧化二砷治疗白血病的作用发现于以个体科研小组模式自由探索性研究中药抗癌作用的过程中,最主

要贡献者是哈尔滨医科大学第一附属医院的张亭栋。

屠呦呦出生于1930年,1951—1955年就读于北京医学院(现北京大学医学部)药学系生药学专业,其后分配到中医研究院工作。她仅有大学本科学位,于1969年与其他几位中医研究院的研究人员一道被召集加入“523 任务”。张亭栋出生于1932年,1950年毕业于哈尔滨医科大学,1960年代曾参加过西医学中医的培训班。

2 青蒿素和屠呦呦

现在不少人知道青蒿素(Artemisinin)的作用。它起效快,可以在一线使用,也是在其他常用药物如氯喹出现抗药性的情况下可以替代使用的药物。当然,青蒿素并非没有缺点,也不是可以替代所有其他抗疟药的唯一药物。但是,它确实治疗了很多病人,有时还能起死回生。在结构上,青蒿素完全不同于其他抗疟药,是全新的一类药物,迄今国内外仍然试图寻找更好的衍生物,以便改进疗效、减少抗药性。在科学上,青蒿素作用的机理,迄今尚未完全阐明,仍然是有待深入探索的问题。

不少人知道青蒿素的发现过程,但围绕这一过程的叙事有较大的出入。主要的一个问题是,屠呦呦是否可以作为其代表人物?

全国性抗疟研究计划“523 任务”据说(但笔者未见资料证明)最初是毛泽东主席和周恩来总理接受越南方面的请求,同时考虑中国南方存在的疟疾问题而开展的。当然,有一件事今天已是公开秘密,即中国曾有几十万军人援助越南抵抗美国,虽然是以高射炮兵和工程兵等形式参战。我们所见的正式文件,参与“523 任务”的主要是一些司局级官员,基本未见部级或更高级别负责人的名字。其正式组织成立于1967年5月23日开始的一周会议,那是文革中连开会都怕找不到安稳地方的时期。该组织有统一的领导(解放军总后勤部、卫生部、国家科技委员会),其协调办公室一直设在军事医学科学院。参与的单位遍布全国,北京、上海、云南、山东……人员至少有几百人之多。毫无疑问,这是一个全国性的大规模合作项目,其中有很多人起了作用。

是否有代表人物?谁是代表人物?



1969年,高年资科学家绝大多数靠边站了,不可能参加科学研究。中医研究院中药研究所的实习研究员屠呦呦等应召加入“523任务”。

“523任务”分为几部分:仿造西药或制造其衍生物、从中药中寻找抗疟药、制造驱蚊剂。中药部分的不同研究小组试验了很多中药,包括药效较强但副作用较大的常山。而青蒿(*Artemisia annua* L.)不仅记载于古代中药书中,而且在1950年代和1960年代,中国民间也有使用的记录。屠呦呦研究小组的余亚纲梳理过可能的抗疟中药,开列了有808个中药的单子,其中有乌头、乌梅、鳖甲、青蒿等。军事医学科学院用鼠疟模型筛选了近百个药方,青蒿提取物有60%~80%的抑制率,但不稳定。屠呦呦给自己研究小组提供的清单含多个中药,包括矿物药黄丹、雄黄、硫黄、皂矾、朱砂,动物药鼠妇、地龙、蛇蜕、穿山甲、凤凰衣,以及植物药地骨皮、甘遂、黄花、菱花、鸦胆子、青蒿、马鞭草等等。1971年初,余亚纲从抗疟科研小组调出去研究支气管炎。屠呦呦课题组后来也观察到青蒿的效果,但水煎剂无效,95%乙醇提取物药效仅30%~40%。应该附带指出,多部古书记载热水煮青蒿的作用,类似的不可靠记载妨碍了它真正作用的发现。

1971年下半年,屠呦呦提出用乙醚提取青蒿,其提取物抗疟作用达95%~100%。这一方法是当时发现青蒿粗提物有效性的关键。1972年3月,屠呦呦在南京“523任务”的会议上报告这一结果,获得大家注意,但并未成为与会者关注的唯一重点。会议总结时,组织者建议“鹰爪要尽快测定出化学结构,并继续进行合成的研究;仙鹤草在进一步肯定有效单体临床效果的基础上,搞清化学结构;青蒿、臭椿等重点药物,在肯定临床效果的同时,加快开展有效化学成分或单体

的分离提取工作”。

其后,屠呦呦研究小组的工作集中于青蒿。其中,倪慕云先试图获得青蒿中的活性化合物,以后钟裕容成功地获得结晶“青蒿素II”(后称青蒿素),屠呦呦于1974年2月份在中医研究院召开的青蒿座谈会(中医研究院中药研究所、山东中医药研究所、云南省药物研究所共同参加)上提到了青蒿素II的分子式。从明确青蒿乙醚中性提取物(黑色胶状物、抗疟有效组分)的抗疟效果到获得青蒿素(白色针状结晶、抗疟有效单体),完全确定了抗疟分子。

屠呦呦研究小组的成员此时与其他研究组合作,其中起重要作用的有中国科学院上海有机化学研究所、中国科学院生物物理研究所等,这些研究小组负责分析青蒿素分子、解析青蒿素结构,他们发现青蒿素是一种新型的倍半萜内酯。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,云南省药物研究所独立工作,分别开展青蒿的提取工作,山东省中医药研究所和云南省药物研究所分别获得了抗疟有效单体,命名为“黄花蒿素”(山东)和“黄蒿素”(云南)。1974年初,北京的青蒿素、山东的黄花蒿素和云南的黄蒿素初步被认定为相同的药物。

很重要的是,根据我们对青蒿素发现历史的分析,虽然有很多争论,但无异议的是:1)屠呦呦提出用乙醚提取,对于发现青蒿的抗疟作用和进一步研究青蒿都很关键;2)具体分离纯化青蒿素的钟裕容,是屠呦呦课题组的成员;3)其他提取到青蒿素的小组是在会议上得知屠呦呦小组发现青蒿粗提物高效抗疟作用以后进行工作的,获得纯化分子也晚于钟裕容。有关青蒿素的历史回顾很多。一个药物的发现,除了

确定粗提物有效以外还有提纯、药理、结构、临床等部分。屠呦呦的工作有前人的基础,她的研究小组其他成员有重要贡献。也不能忽略其他研究小组和科学家的重要作用。例如,中医研究院曾学习云南和山东的青蒿素提取工艺。在中医研究院用自己提取的结晶做临床实验,结果不够理想并发现有副作用时,云南药物所罗泽渊等人提供的结晶,通过广州中医药大学李国桥等人明确了其对恶性疟尤其是脑型疟有效。而现在使用较为广泛的蒿甲醚、青蒿琥酯等青蒿素的衍生物,则是由中国科学院上海药物研究所李英等和广西桂林制药厂刘旭等自1976年以来多年研究的结果。

本文主要集中于一个问题:屠呦呦在青蒿素的发现过程中起了关键作用。

我们希望其他历史工作者进行更深入和全面的研究,让人们知道“523任务”组织和其他主要贡献者的工作。

3 砒霜和张亭栋

砒霜的化学成分为三氧化二砷。

用砒霜治病,中药有传统,西方也曾用过。含砷的中药有砒霜、砒石、雄黄、雌黄等。北宋的《开宝详定本草》、明朝李时珍的《本草纲目》都记载了砒霜的药性。西方在19世纪及20世纪30年代也曾用三氧化二砷治疗白血病,但未获普遍接受。

在巡回医疗过程中,哈尔滨医科大学第一附属医院的药师韩太云从民间中医得知砒霜、轻粉(氯化亚汞)和蟾酥等可以治疗淋巴结核和癌症。1971年3月,韩太云将它们改制成水溶性针剂,称“713”或“癌灵”注射液,通过肌肉注射,对某些肿瘤病例见效,曾在当地风行一时,但因毒性太大而弃用。

哈尔滨医科大学附属第一医院中医科的张亭栋与韩太云合作继续此工作。1972年后,张亭栋等一方面集中研究白血病,而不是无选择地研究很多疾病,另一方面他们分别检测“癌灵”的组分,发现只要有砒霜就有效,而轻粉带来肾脏毒性、蟾酥带来升高血压的副作用,后两者无治疗作用。

他们的第一篇论文发表于1973年。张亭栋、张鹏飞、王守仁、韩太云在《黑龙江医药》报道他们用“癌灵注射液”(以后也称“癌灵1号”)治疗6例慢性粒细胞白血病病人。他们明确知道主要用了砒霜的化学成分“亚砷酸(三氧化二砷)”和微量“轻粉(氯化低汞)”。经过治疗,6例病人症状都有改善,其中一例为慢性白血病发生急性变的患者也有效。该文还提到仍在研究对急性白血病的治疗效果。

1974年,他们以哈医大一院中医科和哈医大一院检验科的署名,在《哈尔滨医科大学学报》发表《癌灵1号注射液与辩证论治对17例白血病的疗效观察》,总结了从1973年1月—1974年4月对不同类型白血病的治疗效果,发现“癌灵1号”对多种白血病有效,对急性白血病可以达到完全缓解。1976年哈医大一院中医科曾撰文《中西医结合治疗急性白血病完全缓解五例临床纪实》,介绍5例经治疗后完全缓解的患者的诊治过程及各种临床表现。

1979年,荣福祥和张亭栋在《新医药杂志》报道“癌灵1号”治疗后存活4年半和3年的2例病人,皆为急性粒细胞型白血病。1979年张亭栋和荣福祥在《黑龙江医药》发表他们当年的第2篇论文,题为《癌灵1号注射液与辩证论治治疗急性粒细胞型白血病》一文,总结他们从1973—1978年治疗的急性粒细胞型白血病共55例。其中1973—1974年单用“癌灵1号”治疗23例,1975—1976年用“癌灵1号”加其他中药和少量化疗药物治疗20例,1977—1978年用“癌灵1号”加其他中药和少量化疗治12例。

对每一个病例,他们都根据血象分型,有明确的疗效观察。全部55例都有不同程度的好转,缓解率70%,12例完全缓解,对病人的毒副作用小。他们还用10倍于成人的剂量,给12只家兔注射“癌灵1号”,未见心、肝、脾、肾毒性作用。如果说,1973年的论文是他们发现“癌灵1号”的开创性论文,1979年这篇就是张亭栋等有关“癌灵1号”的代表性论文。

这里有3个重要问题值得讨论:1)张亭栋等是否确切知道治疗癌症的作用来源于“癌灵1号”,而不是同时使用的其他中药和化疗西药;2)他们是否意识到“癌灵1号”的作用来源于三氧化二砷,而无需汞;3)他们是否知道三氧化二砷对急性早幼粒细胞白血病的作用。

这3个问题,在1979年《黑龙江医药》杂志中可以看到张亭栋和荣福祥有明确答案:1)有3例病人(1位成人、2位儿童),单纯使用“癌灵1号”,不用其他中药、不用化疗西药,也显示疗效,其中当时儿童存活已经4年,成人已存活9个月。在使用其他中药时,他们也指出其他中药并非治疗白血病,而是用来支撑病人身体状况;2)在该文第11页,他们指出“‘癌灵1号’之有效成分为三氧化二砷”;3)在第10页和第11页,他们两次明确指出对早幼粒白血病效果最好。

可以说,到1979年,张亭栋和不同的同事合作发表的论文,清晰地奠定了我们今天的认识:三氧化二砷可以治疗白血病,特别是急性早幼粒白血病(法国-美国-英国FAB分型的M3型白血病,也即acute promyelocytic leukemia,简称为APL)。

1981年哈尔滨医科大学附属第一医院中医科(文章最后注脚标明,指导:张亭栋;执笔:李元善,胡晓晨;参加人:李明祥,张鹏飞,荣福祥,孙洪德,李会荣,吴云霞,检验科血研究室)在《黑龙江中医药》发表《癌灵1号结合辩证施治治疗急性粒细胞白血病73例临床小结》,报道“癌灵1号”对急性粒细胞白血病完全缓解率达24%、总缓解率达86%。1982年的全国中西医结合治疗白血病座谈会上,张亭栋、李元善交流了“癌灵1号治疗急性粒细胞白血病临床实验研究——附22例完全缓解分析”和“98例非淋巴细胞白血病分型与临床疗效探讨”。

1984年,张亭栋和李元善在《中西医结合杂志》发表《癌灵1号治疗急性粒细胞白血病临床分析及实验研究》,总结他们1972年以来治疗的81例急性粒细胞白血病,分析其中



完全缓解的22例。他们指出,完全缓解的22例中,7例为M2型,15例为M3型白血病。他们也再次指出“以M3型效果尤为显著”。

1985年张亭栋等撰写《癌灵一号(713)注射液治疗急性非淋巴细胞白血病临床观察及实验研究》。

1991年在《中医药信息》杂志上,孙鸿德、马玲、胡晓晨、张亭栋、荣福祥、王钦华、李金梅、冯秀芹发表《癌灵1号结合中医辨证施治急性早幼粒白血病长期存活16例报告》,应该是延伸1984年张亭栋和李元善的文章。他们报道从1974年到1985年用“癌灵一号”治疗急性早幼粒白血病32例,19例完全缓解,16例存活超过五年。

1992年,孙鸿德、马玲、胡晓晨、张亭栋在《中国中西医结合杂志》发表《癌灵一号结合中医辨证治疗急性早幼粒白血病32例》,作为“经验交流”,实质相同于1991年论文。比较奇怪的是,英文文献基本都引用这篇文章。该文同1991年论文一样都是中文,内容不过是1991年论文的简介,而实际发现最早发表于1973年,到1979年已明确了对APL的作用最好。而1992年的论文在本质上与1979年的文章无差别,既没有改变所用的药物成分,也没有改变适应症。可见国际同行对这一重要发现的年代毫不知情。

4 张亭栋研究的几个问题

张亭栋等人当时的研究没有设置同时对照。这是因为他们不知道对照的规范,还是觉得不能用不治疗作为对照?1982年,张亭栋在《中西医结合杂志》发表的评论,显示他知道医学研究的规范,但他指出“对于较严重疾病的患者建立对照组,即使是建立无害的‘空白对照’,也是不允许的,只能用平素认为较好的疗法与新疗法来对照观察。而对于某些‘绝对’的治疗也可以不必选用对照组,如对急性白血病或其他恶性肿瘤等”。张亭栋这种说法有些人会接受,有些人不会接受,但其道理很清晰。

张亭栋的临床实验设计与同期的国内外研究相比如何?1973年法国Bernard等用柔红霉素的新疗法是与过去疗法比较。1983—1986年国外的几个病例,也都无对照而发表,它们是:美国Flynn等(1983)、瑞典的Nilsson(1984)、荷兰的Daenen等(1986)、美国的Fontana等(1986)。人们熟知的1988年王振义课题组对24位病人的报道,也未设对照。所以,张亭栋等在1973—1979年的工作,并不低于同期国内外临床研究的标准。

中医理论(CMT)是否对于三氧化二砷治疗白血病有指导作用?如果我们今天回顾这些文献,看不到中医辨证分型对三氧化二砷治疗白血病的意义。比如,他们谈到中医对急性白血病分为5个型,而治疗时使用三氧化二砷并无差别,对其他辅助的中药,也许这些分型起作用,虽然也待证明。而西医对白血病的分型才对他们找到适应症起了作用。他们完全放弃中医辨证分型以后,适应症和效果更确切。有趣的是,张亭栋、张鹏飞、王守仁、韩太云在1973年的第一篇论

文完全没有谈中医理论,而其后发表的多篇论文含中医辨证分型。奇怪的是,虽然他们说治疗作用来源于三氧化二砷,但他们直到1996年才完全放弃轻粉(氯化亚汞)。是他们考虑了中医理论,还是不愿改变已经证明有效的药方?

诚然,未能证明中医理论并非否认中医理论,但是,从这2个药的例子中我们尚不清楚中医理论对中药的科学研究是否必需。

5 中国对于急性早幼粒白血病治疗的贡献

急性早幼粒白血病(APL),曾被认为是白血病中比较凶猛且易致死的一种。1973年,法国巴黎第十大学的Bernard等报道他们自1967年以来用西药(daunorubin,柔红霉素)治疗APL的结果。此后蒽环类抗生素(anthracycline,包括柔红霉素)和阿糖胞苷(cytosine arabinoside)的化疗方案成为世界上治疗APL的主流方法。1973年张亭栋等发现三氧化二砷(As_2O_3)对白血病的治疗作用,至1979年完全清楚其最佳适应症为APL。

1983年,Koeffler总结了多种化合物(包括维甲酸)在体外细胞培养对人白血病细胞的分化作用。1983年,美国明尼苏达大学的Flynn等报道用13-顺式维甲酸治疗1例APL病人,缓解了白血病,但病人后因其他缘故去世。1984年,瑞典Lund大学医院内科的Nilsson报道用13-顺式维甲酸治疗1例APL。1986年荷兰的Daenen等报道用顺式维甲酸治疗1例APL。1986年美国西弗吉尼亚大学的Fontana等报道用13-顺式维甲酸治疗1例APL。

1985年,上海第二医科大学王振义用全反式维甲酸治愈1例5岁白血病儿童。

1987年王振义课题组在英文版《中华医学杂志》报道用全反式维甲酸(合并其他化疗药物或单独)治疗6例APL病人。1988年,王振义课题组在美国《Blood》杂志发表论文,总结他们用全反式维甲酸治疗24例APL病人,获得完全缓解。这篇论文使全反式维甲酸在国内外较快得到重复和推广,为APL病人带来福音。

1995年,大连解放军中医血液病专科中心黄世林、郭爱霞、向阳、王晓波和大连医科大学附属第一医院的林慧娟、富丽等在《中华血液学杂志》发表《复方青黛片为主治疗急性早幼粒白血病的临床研究》,以复方青黛片治疗60例APL,完全缓解率达98%。所用中药复方含青黛、太子参、丹参、雄黄,其中雄黄含硫化砷(arsenic disulfide)。

1996年2月,哈尔滨医科大学第一临床医院的张鹏、王树叶、胡龙虎、施福东、邱凤琴、洪珞珈、韩雪英、杨惠芬、宋颖昭、刘艳平、周晋、金镇敬在《中华血液学杂志》发表《三氧化二砷注射液治疗72例急性早幼粒细胞白血病》,总结他们自1992年至1995年用三氧化二砷(不含汞)治疗130例APL病人中,完成一个及以上疗程的72例。初治患者完全缓解率为73%,复发患者完全缓解率为52%,与全反式维甲酸无交叉耐药。

1996年8月1日美国 *Blood* 杂志发表陈国强、朱军、石学耕、倪建华、仲豪杰、Si G Y、金小龙、唐玮、李秀松、熊树民、沈志祥、孙G L、马军、张鹏、张亭栋、Claude G、陈赛娟、王振义、陈竺的合作论文,报道陈竺、王振义、陈赛娟等带领上海血液研究所,用体外培养白血病细胞,开创对三氧化二砷治疗白血病作用的分子机理研究。

1997年,徐敬肃、段秀锦、徐莹、辛晓敏、宋晓红、张庭栋(原文误写“张亭栋”的名字)在《中华血液学杂志》报道对于1例反复发作3次的APL病人,每次用“癌灵一号”,获得20年存活。

1997年 *Blood* 杂志发表上海的沈志祥、陈国强、倪建华、李秀松、熊树民等人的论文,他们用纯三氧化二砷治疗15例APL,其中10例只用三氧化二砷,取得90%的完全缓解率。

1998年,世界最权威的医学杂志 *New England Journal of Medicine* (NEJM)发表美国纽约的Sloan-Kettering 癌症纪念医院和康奈尔医学院的Soignet 等人的论文。他们给常规化疗后复发的12例APL病人使用三氧化二砷,观察到11例完全缓解,其机理可能和细胞部分分化和细胞凋亡有关。*NEJM* 文章导致国际医学界广泛接受三氧化二砷对APL的治疗作用,起到了此前20多年中国医生在中文杂志上未能起到的作用。

6 肯定屠呦呦和张亭栋的意义

中国和世界肯定屠呦呦和张亭栋等,不仅是对他们迟到的感谢,也有利于中国和世界认识到中药是尚未充分开发的宝库。人们必须研读中文文献,透过多层迷惑,才能发现哪一个药是针对哪一个疾病,正如屠呦呦和张亭栋在1970年代所做。

直接提示我们的是:可以通过研究,确定三氧化二砷是否确实还有其他治疗作用。因为张亭栋和其他中国研究者曾报道三氧化二砷可治多种癌症,包括肝癌、食管癌、胃癌、结肠癌、淋巴肉瘤等。比如,方锦声等1981年在江苏省医学

科学情报所总结其对42例晚期原发性肝癌的治疗作用,“癌灵一号”加外科手术的3年存活率为42%,其中5例生存超过5年,而单纯手术的3年存活率为8%,无超过5年者。1988年李元善、张亭栋、王兴榕、刘旭在《肿瘤防治研究》报道他们在体外细胞培养观察到“癌灵一号”对肝癌细胞系的作用。间接提示:严格地研究其他中药成分的作用,可能还会有更多发现。比如中国一些医院模模糊糊用的一些药、很多企业马马虎虎地制造和推销的一些药,如果经过严格检验和研究,可能会更明确适应症,有更好疗效,世界才能接受,真正适合用药的病人才能得到帮助。

研究“523任务”的历史,有助于了解中国大科学计划、大协作的优点和缺点。“两弹一星”是成功的例子,青蒿素的经验并不同于两弹一星。而彼时还有遍布全国的“气管炎办公室”、“慢性老年性肺心病”等课题,耗费的人力、物力不少,是取得了我们大家不熟知的成果,还是结局并不乐观?汲取这些先例的经验和教训,对目前的多个大项目,也许有所裨益。

如果屠呦呦和张亭栋获得了中国的广泛认可,甚至世界的肯定,我们希望,中国大众不要简单地加以英雄崇拜,更不应该否认其他人的工作。在青蒿素发现过程中,很多人参与并作出重要贡献,包括“523任务”的组织者,也包括云南的罗泽渊、山东的魏振兴、广东的李国桥、北京的李鹏飞和梁丽、上海的吴照华、周维善和吴毓林等。屠呦呦研究小组的钟裕容、余亚纲、倪慕云也有重要贡献。解放军战士、农民是早期临床疗效的志愿者,而那时志愿的程序不同于现在。最重要的是,这些药物挽救了成千上万人的生命,我们应该推崇他们的工作,肯定他们的成就。科学,有着客观的标准,通过争论可以将我们带近真理。

参考文献(略)

注:本文转载自《科学文化评论》2011年第4期第27~44页,本刊有删节。

(责任编辑 李娜)