

青蒿素——历史和现实的启示

吴毓林*

(中国科学院上海有机化学研究所 生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘 要 青蒿素类抗疟药物的发现是全球抗疟药物发展史上继奎宁之后的又一里程碑,它是在科研计划组织下,全国多部门、多学科尽心协作、相互配合取得的重大成果,是继承发扬我国传统医药宝库的成功范例。青蒿素以其独特的分子结构和突出的生物活性显示出它是一有深远影响的研究对象,不仅对于药学,而且对于植物化学、生源合成、有机合成化学、化学生物学等学科都是一个可以大有作为的课题。30 年来国内外已做了不少工作,但是还有更多的问题有待探索,机不可失,时不再来。期待着在青蒿素的故土上结出更多的果实。

关键词 青蒿素 疟疾 中药 过氧化合物 自由基 团队研究

中图分类号:O629;R284 文献标识码:A 文章编号:1005-281X(2009)11-2365-07

Qinghaosu (Artemisinin)——Revelations from History and Reality

Wu Yulin*

(State Key Laboratory of Bio-organic & Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

Abstract The discovery of antimalarial drug qinghaosu and its derivatives is another milestone in the history of antimalarial drug research right after quinine. It is a significant achievement by Chinese researchers under well-organized collaboration among governmental departments and research institutions in different scientific fields. It is also an exemplary case of utilization of Chinese traditional herbal medicine. With its unique molecular structure and outstanding bio-activities, qinghaosu has been proven as a worthy subject for in-depth studies with profound influence, not only for pharmacy, but also for phytochemistry, biogenetic synthesis and organic synthetic chemistry, chemical biology, etc. A great amount of work has been done in the last 30 years, and a lot more issues to be explored. Researchers need to seize the opportunity and make more achievements.

Key words qinghaosu (artemisinin); malaria; Chinese traditional medicine; peroxy compounds; free radicals; team work

Contents

- 1 The discovery of qinghaosu——a great achievement of team cooperation
- 2 The development of a series of relative disciplines boosted by qinghaosu
- 3 Conclusion——musing on the discovery of qinghaosu

上世纪青蒿素和青蒿素类抗疟药物在中国大地上诞生以来已经过去了 30 多年,随着时间的推移青蒿素这一研究成果不仅没有被人们遗忘,相反却越来越显示出她是中国科学家在近代对人类社会、健康卫生事业的一项杰出贡献。疟疾是由寄生虫疟原虫引起的疾病,自古以来一直是一种危害人类的流行性疾病,直至今天仍是全球感染人数最多的疾病,每年 2—3 亿人感染,200 万人死亡。人类社会一直

收稿:2009 年 4 月

* Corresponding author e-mail: ylwu@mail.sioc.ac.cn

致力与疟疾的抗争,19世纪从南美洲金鸡纳树皮中得到的奎宁曾成为最有效的药物,治愈了众多的疟疾患者,20世纪二次世界大战后模仿奎宁基本结构而合成的一批新药如氯喹、伯喹也在那个年代救治过无数的病人。但是20世纪60年代出现抗药性疟原虫后,以往常用的抗疟药(如氯喹、磺胺、奎宁等)的效果不再,以致于造成了无药可医的局面,特别在东南亚、非洲地区更为严重。因此青蒿素和青蒿素类抗疟药物的出现,正是解决了这一抗药性的问题,成为治疗疟疾最有效的手段。自20世纪80年代我国正式批准生产以来,已在国内和世界范围内救治了上亿疟疾病人。中国研发的蒿甲醚、青蒿琥酯和蒿甲醚-本芴醇复方得到了世界医疗卫生界的公认,分别在1997、2002和2003年由世界卫生组织(WHO)先后列入了第9、11和12版基本药物目录(Essential Medicine List)。青蒿素类药物正在为救治感染人数最多疟疾的病人作出贡献,也成了中国人民对当今疟疾最高发的非洲人民一种最好的支援。

前两年国外一篇介绍青蒿素发现的文章中,该文作者感到不解,20世纪60、70年代正是中国动乱时期,却在抗疟药物上取得了世界瞩目的成就。2003年泰国Mahidol亲王医学卫生奖在授予抗疟药物青蒿素及其衍生物成果前,也曾来信询问青蒿素是如何发现的。其实对国人来讲这也是一个值得深思的问题。当年由于偶然的机缘,本文作者有幸接触了青蒿素的化学结构测定工作,后来参加了青蒿素的合成工作,80年代后又陆陆续续地做了一些青蒿素化学方面的探索工作,一直到最后退休。因此回顾往事也感触良多,值此“化学进展创刊20周年纪念专辑”征稿之际,愿写上一些个人的思考,从一个化学科研工作者的角度谈一下由青蒿素研究工作中得到的启示,是否言之有物,当请读者批评指正。

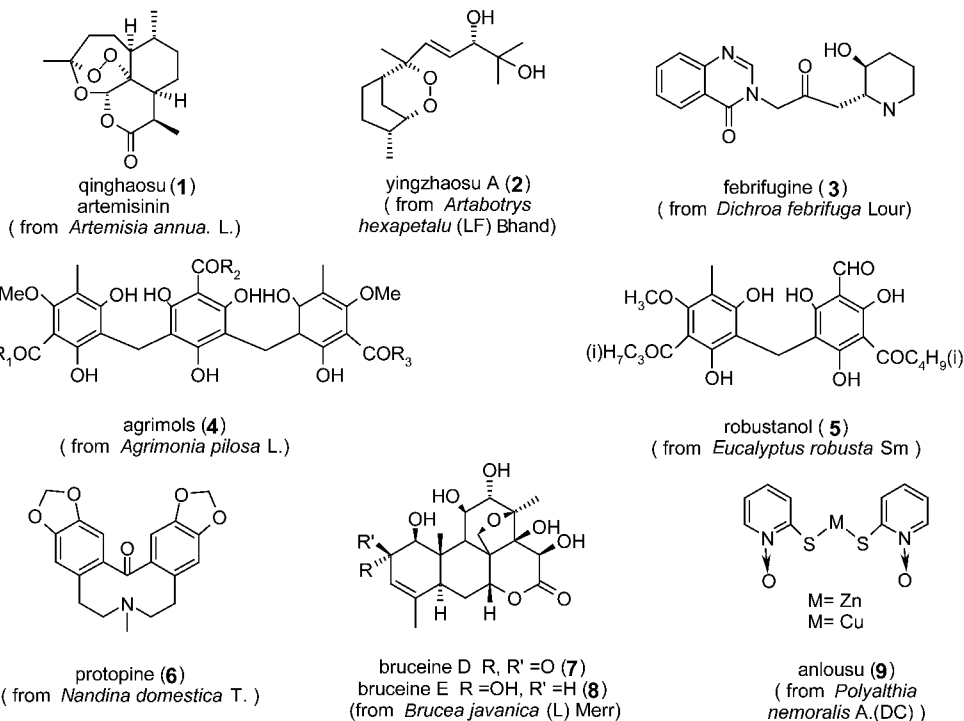
1 青蒿素的发现是团队协作的成果

要回答青蒿素如何发现的这一问题,就不得不先提到当年的越南战争。热带丛林地区疟疾肆虐,成为部队大量减员的主要原因。为此越南方面向中国提出了协助解决疟疾困扰的要求,中国领导人接受了这一要求,在他们的指示下国家科委和解放军总后勤部于1967年5月23日召开了“疟疾防治药物研究工作协作会议”,由此确立了由全国多部门参加的、以疟疾防治药物研究为任务,代号“523”的紧急军工项目。“523”项目的下达也使得在当时到处停工的医药研究单位留下了一支队伍,也使后来青

蒿素的发现有了可能。“523”任务涉及了疟疾防治的多个方面,其中在解决抗药性的问题方面除注意化学合成新化合物外,更特别期望从中药中寻求突破。“523”项目中的中医中药专业组各参加单位从民间调查、中外古今文献调研开始,再在植物化学和药理研究配合下,进而对得到的中草药材提取筛选,甚至对其中的活性成分再进一步进行结构改造。据事后各单位的粗略统计,先后曾筛选了数以百计的中草药药材,从中获得了一批有抗疟活性的化合物,其中后来在杂志上发表的如青蒿(*Artemisia annua* L.)中的青蒿素(1)^[1],鹰爪(*Artabotrys hexapetalu* (L.F.) Bhand)中的鹰爪甲素(2)^[2],常山(*Dichroa Febrifuga* Lour.)中的常山乙碱(febrifugine)(3)^[3],仙鹤草(*Agrimonia pilosa* L.)中的仙鹤草酚(agrimols)(4)^[4-6],大叶桉(*Eucalyptus robusta* Sm)中的大叶桉酚甲(robustanol)(5)^[7],南天竹(*Nandina domestica* T.)中的普鲁托品(protopine)(6)^[8],鸦胆子(*Brucea javanica* (L.) Merr)中的鸦胆子苦素D(bruceine D)(R,R′=O)(7),鸦胆子苦素E(bruceine E)(R=OH,R′=H)(8)^[9],陵水暗罗(*Polyalthia nemoralis* A. DC.)中的暗罗素(9)^[10]。在这些成分中,从毒性或植物资源方面的考虑后,青蒿素最终才脱颖而出。

“523”项目的系统工程成就了从中草药中筛选出青蒿素,不仅如此,进一步青蒿素纯品的获得、大量样品的提供、青蒿素结构的确定,以至抗疟活性和临床应用的肯定也都是在这一系统工程的安排之下,发挥了各参加单位的特长,以团队协作的方式完成的。“523”项目开展40周年前夕,当年“523”办公室的老同志撰写了“523”项目与青蒿素研发纪实的回忆录^[11],书中详细真实地记录了青蒿素发现到成为今天抗疟药物的这一值得纪念的全国大协作过程。这里作者将从学术层面,主要还是化学的角度,对青蒿素的发现作一些解读。青蒿素的发现,从提取、分离到结构测定基本上属于天然产物化学或天然药物化学领域,60、70年代国际上由于众多新的分离、分析技术的出现,质谱仪、核磁共振仪乃至X衍射分析仪的普及,天然产物化学有很大的发展,但是处于动乱中的中国实验室则很少有这些先进的设备;另一方面当时中国的科研人员,不管年轻的还是年长的都需要更新知识来适应这一发展,因此如果没有全国范围的大协作,青蒿素的发现是不可能的。

先从青蒿素的分离、提取说起,青蒿素在药材青蒿中的存在有其特殊状况,中药药材包括两种植物:



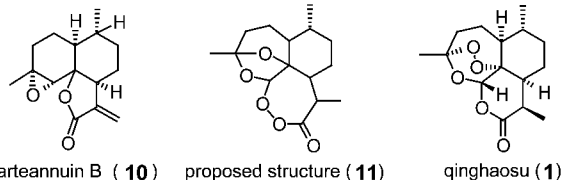
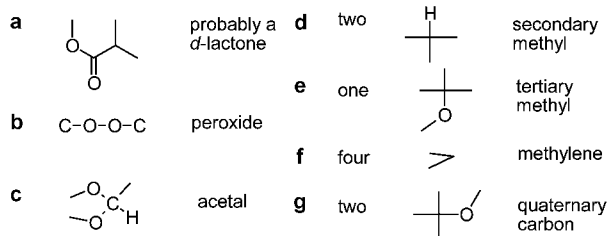
黄花蒿 (*Artemisia annua*) 和青蒿 (*Artemisia apiacea*) 或甚至更多, 现在知道仅在黄花蒿中含有青蒿素, 而且黄花蒿中青蒿素的含量与产地大有关系, 中国北方产的黄花蒿中青蒿素含量极低。60 年代就有单位进行过中药青蒿的分离研究, 但未有所获, 有可能所取药材不对。1971 年北京中药所发现市售青蒿用乙醚提取得到的提取液残渣对鼠疟原虫的抑制率可达 100%, 而且在初步的临床试验中也取得了较好的效果, 但是继续提取到的青蒿素 II 却效果不佳, 也许与其前后采用的药材产地不同有关。有幸的是“523”项目内部的信息交流使北京中药所的研究结果启发了山东中医药研究所、云南省药物研究所等单位的工作人员, 他们利用当地的植物资源, 从黄花蒿中分离得到了高效的抗疟单体, 称之为黄花蒿素或黄蒿素, 也即现在的青蒿素。而云南药物所更发现了四川, 现重庆酉阳产的黄花蒿含有较其它地区高得多的青蒿素, 所以后来在酉阳建立了第一家吨级规模的青蒿素生产厂。

青蒿素的结构测定由北京中药所和上海有机所在上海进行, 虽然当时这两个单位都还没有结构测定必要的核磁共振仪和高分辨的质谱仪等仪器设备, 但借助于“523”项目大协作的机制, 从国内仅有的几台先进仪器设备获得了青蒿素所有当时能测得的波谱数据。与此同时, 有机所和中药所的研究人员作了大量化学反应的研究, 从另一方面探索青蒿素的结构信息。1975 年初, 综合这两方面的研究结

果时, 已经能得出其结构的大致状况了, 如青蒿素是分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$ 的倍半萜内酯化合物, 不含羟基和双键, 但仍然留下不小的困惑, 从青蒿素的核磁共振谱看来仅有 1 个氢原子与氧原子连在同一碳原子上, 在此要求下也就很难在 15 个碳原子的骨架上排列下 5 个氧原子, 当时也曾想到分子中间是否存在过氧基团, 但青蒿素是一种很稳定的化合物, 甚至在 150℃ 左右的熔点时都未见分解, 这与一般过氧化物的性质并不相符。也是有幸于“523”项目内部的信息交流, 医科院北京药物所在 4 月的成都会议上报告了鹰爪中鹰爪甲素的结构, 鹰爪甲素是过氧化物, 这一信息启发了有机所, 当即通过定性和定量分析, 证明青蒿素确实也是一种过氧化物。至此从所有这些部分结构的信息, 再参考南斯拉夫从同一植物中分到的青蒿乙素 (arteannuin B, 10) 结构^[2, 13] 提出了过氧基团处于内酯位的可能结构 11。这一推测的结构可以解释波谱数据和化学反应, 但未能确定其立体结构。事后看来, 除过氧基团的位置外, 11 还是给出了正确的平面结构, 为当时生物物理所的计算提供了有益的参考。当然, 完整的、确切的青蒿素结构还是由生物物理所在化学推断的基础上于 1975 年底通过单晶 X 射线衍射分析定了下来, 1978 年再由反常散射的 X 射线衍射分析确定了青蒿素的绝对构型^[14]。

青蒿素的结构报道后, 当年从 *Artemisia annua* L. (黄花蒿) 中分得青蒿乙素的前南斯拉夫化学家

partial structure of qinghaosu



曾一再声称,他们当时除青蒿乙素外也已分离到了青蒿素,只是因没有确切地定下结构,因而未正式报道。对此他们很遗憾,他们错过了这一重大发现。据我们事后看到的他们刊登在国际会议论文集上的摘要,他们分离得到了一种新化合物,并认定其为臭氧化合物,现在看来此化合物的分子式虽然与青蒿素相同,但另一些数据和反应情况与青蒿素则有些出入。其实他们所采集的当地黄花蒿中青蒿素含量很低,分到青蒿素的难度较高,更重要的是他们从事纯天然产物方面的自由研究,即使发现了青蒿素,也不易由此发展出新一代的抗疟药物来。

总而言之,青蒿素的发现确实是我国天时、地利、人和的产物,最重要的是人和,是当时数以百计多方面的研究人员在团队合作的组织形式下高速完成的。虽然30年后的今天我们也听到了一些不和谐的声音^[15,16],从他们的字里行间看不到“523”项目参加人员的协作奋斗,但是这改变不了青蒿素是团队协作成果的事实,没有“523”项目,没有“523”项目的系统工程,中国的抗疟药,乃至世界的抗疟药很可能还会在含氮杂环化合物中摸索。

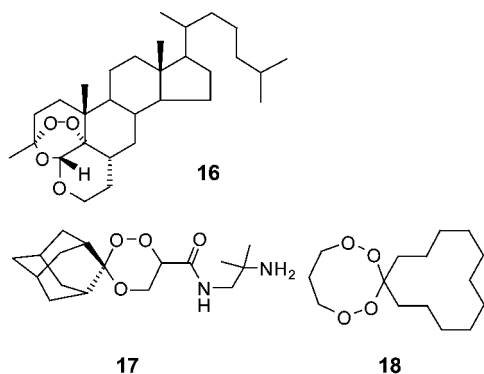
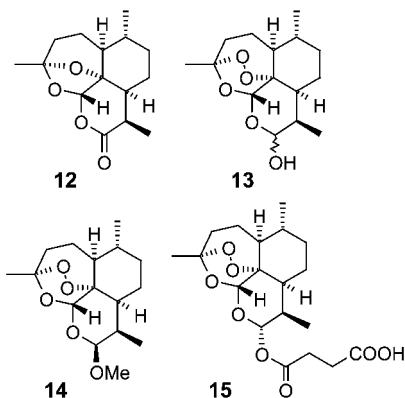
2 青蒿素带动了系列学科的发展^[17-19]

青蒿素的发现是天然产物化学在20世纪下半叶最突出的成就之一,也是从中药中探索有效成分的成功典范。与此同时青蒿素也带动了一系列从应用到基础学科深入研究工作的开展。

2.1 药物化学

对一个新型药物分子,尤其是来自天然产物的分子,药物化学家会立即开展一系列的结构修饰工作,以此来探索初步的结构-活性关系,寻求治疗效果更好的化合物。青蒿素的研究也正是这样开展

的。1975年下半年当青蒿素结构还未完全确定前,“523”项目的计划中已开始安排开展青蒿素衍生物的合成工作,1976年初又正式将此工作下达给上海药物所。依据上海有机所进行的反应研究,通过氢化可以得到脱去过氧基团的氢化青蒿素(12),而钠硼氢还原得到的是内酯还原但过氧基团保留的青蒿素(13),前者无抗疟活性,而后者保留活性。由此从还原青蒿素出发合成了一系列的青蒿素衍生物,并从中选择出了今天广泛使用的蒿甲醚(14)。稍晚,在上海药物所工作的启发下,桂林制药厂合成得到了还原青蒿素的琥珀酸单酯(15),也即另一为WHO批准的青蒿琥酯。这两种药物的开发解决了青蒿素临床应用时的剂型和高复发率的问题,同时也提高了活性。这也是“523”项目团队协作下取得的成绩,是对今后药物研发很有启发的成功经验。80年代后国外不少研究单位也参与了从还原青蒿素出发合成衍生物的工作,加上国内的工作迄今已获得了成百上千的化合物,其中不乏抗疟活性更高的化合物,但从性价比考虑则仍无法取代最初的两个药物。



除探索研究以青蒿素为原料的青蒿素衍生物外,国内外也合成了大量的青蒿素类似物,它们或继续保留青蒿素的1,2,4-三氧的基本骨架,或含有不同环内过氧基团的结构单元,前者如嵌入胆固醇的甾体-青蒿素(16),后者如OZ-277 (RBx11160, 17)

和 1,2,4,5-四氧杂环辛烷类化合物 (1,2,4,5-tetroxepane, **18**)，它们的抗疟活性都很好，或更高，工作很有意义，但目前也仍难于成为超越现有青蒿素类药物的新药。

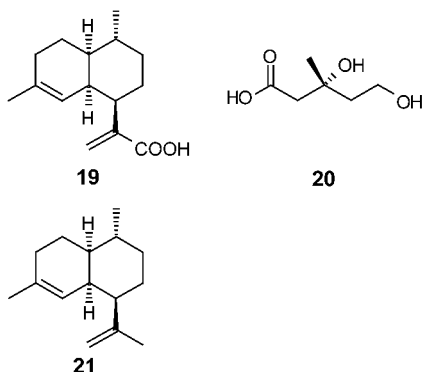
青蒿素类抗疟药物开发以后，国内外也开展了青蒿素类化合物对其它疾病作用的研究，包括抗其它寄生虫病（血吸虫病、焦虫病、肺吸虫病、利什曼原虫病）艾兹病的相关病（鹅口疮、弓形虫病、卡氏肺孢子虫肺炎）免疫调节作用和治疗皮肤病、抗心律失常作用、局部麻醉作用和抗癌等，除用于预防血吸虫病外，基本上还处于实验室或临床试验的阶段。但这些研究也显示了青蒿素是一个值得继续探索的课题，给药学、药物化学的发展提供了一个新的机遇。

2.2 植物化学

青蒿素发现后曾引起国内外寻找青蒿素的热潮，但结果却很奥妙，迄今只有黄花蒿 (*Artemisia annua* L.) 中能分离到青蒿素，而且只有中国西南部分地区生长的黄花蒿含有近 1% 的青蒿素；另一方面工作则是对黄花蒿中的天然产物进行了仔细分析，至今已报道了超过 200 种组分，其中找到了可用于作为化学合成青蒿素的原料青蒿酸 (artemisinic acid, **19**)，在欧美和中国北方采集的黄花蒿中其含量远高于青蒿素。与此同时，上海有机所黄敬坚、汪猷率先开展了青蒿素生源合成的研究，之后国内外一些实验室也陆续进入了这一领域，证明了青蒿素是按通常杜松烷型倍半萜的合成途径经二羧甲戊酸 (mevalonic acid, **20**)、紫穗二烯 (amorpho-4,11-diene, **21**) 合成到青蒿酸，后再由青蒿酸转化至青蒿素。只是仍不清楚后一步需光照下实现的转化是如何进行的，是否是酶催化的过程？由于近年青蒿素类药物需求大增，而青蒿素的原料完全依赖于中国，国外一些实验室在巨资资助下探索使用基因工程的方法合成青蒿素，但迄今还只能实现青蒿酸的合成，也正是由于还不清楚最后一步过氧基团引入的过程，仍无法合成得到青蒿素。

2.3 有机合成化学

青蒿素独特的结构和突出的生物活性自然而然地引起了有机合成界的关注。1978 年上海有机所开始了青蒿素全合成的探索，差不多同时瑞士 Hoffmann-La Roche 公司从 WHO 获悉青蒿素后也开展了其合成工作。1982 年初 Hoffmann-La Roche 报道了由异胡薄荷醇合成得到青蒿素，稍后上海有机所也报道由青蒿酸合成到了青蒿素，其关键一步都

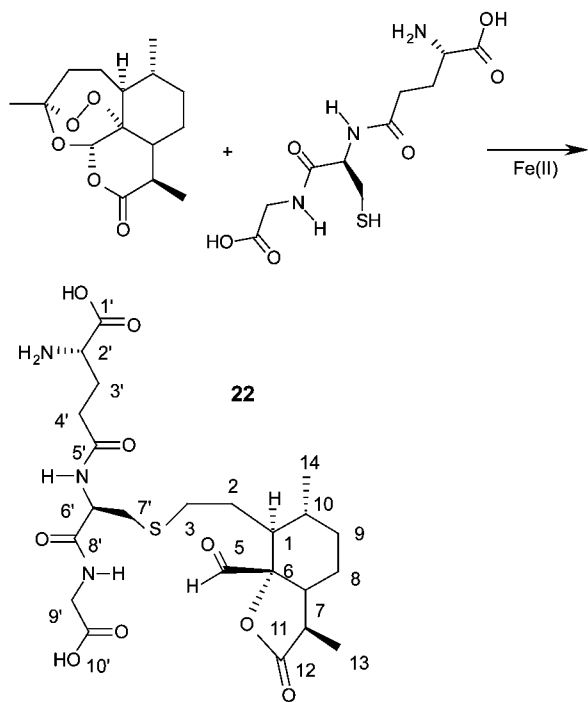


采用单线态氧在烯醇甲醚上的加成，从而引进青蒿素的过氧基团。此后至 2003 年国内外前后共发表了 10 多条青蒿素的合成路线，但在引入过氧基团一步总是产率不高，而且有时还很难重复。青蒿素的合成至今仍是有机合成界一个挑战性的课题，而其关键问题正是有待引入过氧基团新方法的出现。青蒿素期待并召唤有机过氧化物合成化学的发展。

2.4 化学生物学

近年天然产物化学在国际、国内都有了飞跃式的发展，但人们已不能满足于天然产物的分离、分析、结构测定，发现新的结构，发现新的生物活性组分，而是要将天然产物化学更多地与生物学联系起来。对发现的生物活性天然产物来讲，也就是要研究它们在分子水平上的作用机制，天然产物小分子如何与其作用对象的生物大分子发生作用，而显现它的生物功能，这正是 20 世纪 90 年代后出现的化学生物学的一个重要方面。青蒿素的抗疟作用发现后，它的抗疟作用机制立刻引起了广泛的兴趣，特别是青蒿素的分子结构截然不同于过去的抗疟药，不含氮杂环，而含有过氧基团，因而也显示它们会有完全不同的作用机制。早期的药理学观察即表明青蒿素是作用于红细胞内无性繁殖期的疟原虫，在显微镜下观察到青蒿素能改变原虫的膜系结构，主要作用于食物泡膜、表膜、线粒体，其次是核膜、内质网，对核内染色质也有一定影响。90 年代后上海有机所考虑到上述青蒿素作用于红内期疟原虫的情况，此时疟原虫以血红蛋白的蛋白为其营养源，同时释放出血红素和少量的铁，因此青蒿素是在一个富铁的环境下发挥其作用的。为此从研究青蒿素和它的衍生物与亚铁的反应开始，探索它们的化学反应机理，开始提出了先生成氧自由基再重排的过程，后经顺磁共振谱检出，证明是氧自由基再碳自由基的反应历程，由此提出了碳自由基是青蒿素类化合物抗疟作用活性物种的假设。20 世纪末通过合成两对

11 位甲基的差向异构体,分别测试了它们生成碳自由基的化学反应活性和动物体内的抗疟活性,发现都是高化学反应活性的异构体抗疟活性也高,这一突出的平行关系也证明了碳自由基是活性物种的假设。与此同时也探索了它与生物分子的相互作用,随后的实验发现这一碳自由基的生成能切断 DNA,而更有意义的发现是此碳自由基能与半胱氨酸反应,生成以 C—S 键连接的加成物,进而分离得到青蒿素衍生的自由基与谷胱甘肽生成的加成物 22。这些加成物的形成使人联想到青蒿素类化合物的自由基不仅可以进攻游离的半胱氨酸、多肽中的半胱氨酸残基,而且应该还可以进攻蛋白质中的半胱氨酸残基。2003 年 Krishna 等^[20]报道称疟原虫食物囊泡外肌/内质网的钙离子倚赖三磷酸腺苷 P_iATP6 是青蒿素作用的靶点,而且这一作用与亚铁的参与有关,并认为青蒿素可能还作用于若干不同的疟原虫的蛋白质。但他们未明确青蒿素与这些蛋白质作用的方式。从这一方面讲,青蒿素自由基进攻半胱氨酸残基的实验结果应可用以理解 Krishna 的发现,是它们作用于疟原虫的蛋白质,引起疟原虫的死亡。



20 世纪 90 年代初,国外多个实验室几乎同时进行了青蒿素类化合物与亚铁反应的研究,推测了这一经历自由基机理的反应过程。Posner^[21]还提出高价铁氧化物 Fe(IV)=O 介入反应的可能,但随后没有确凿的证据证明这一看法。Meunier^[22]则分离得到了青蒿素碳自由基与血红素或血红素模型化合

物共价键连接的加成物。他们都提到了由青蒿素类化合物产生的自由基应是抗疟作用的关键活性物种,但还没能明确到像上面提到那样,碳自由基进攻疟原虫蛋白质的半胱氨酸残基,从而产生其抗疟作用。

3 结语——青蒿素的启示

上述两节简要地回顾了青蒿素的发现以及随后一系列科学研究,尤其是化学相关领域研究的展开。在这系列过程的叙述中也曾穿插提及了一些作者个人的感想,现在在本文结束之际还是想总结一下对青蒿素研究的看法和 30 年来感受到的启示。

青蒿素确实说明了中国传统药物是一个伟大的宝库,中草药、天然产物的研究还是大有可为。新药的发现,以及其它功能分子的发现都有可能是在向自然学习、探索中获得成功。

现代重大科研成果的取得已不可能由个人自由研究来完成,而是需要多学科团队合作来进行,对发展中国家来讲,由于科研的基础薄弱、设备条件不足,则更只能依靠多学科、多单位的通力协作,青蒿素的发现和青蒿素类药物的成功开发充分证明了这一点。相对于 60、70 年代的艰难条件,我国的科研环境、设备条件、人员经费已经显著改善,但是当年科研项目的组织、系统程式的协调,尤其是团结奋斗的精神仍然是值得发扬的。

重大科研成果的意义通常不仅仅在于成果本身,而且还在于对周围学科发展的影响和促进。青蒿素分子发现后,“523”项目即安排药物合成实验室开展青蒿素衍生物的合成,从而成就了新一代的抗疟药物,这是青蒿素成果第一步工作成功的扩展。从药物化学角度下一步工作是从青蒿素过氧化物这一特征出发研究含过氧基团的青蒿素类似物,这方面主要是国外实验室开展了不少工作,取得了一些很好的结果,虽然现在还只在实验室的阶段,但也不排除将来可能会超越青蒿素衍生物。随着青蒿素类化合物其它药理研究的展开,出现一类有多种药用的青蒿素类药物或过氧化物药物也不是不可能的,我们的研究人员、科研规划部门也许可以给予多一些的关注。

青蒿素过氧化物这一特征是很值得探讨的科学问题,植物体生源合成中过氧基团是如何引进的,这不仅是一个基础研究的课题,而且也可能是青蒿素生产的问题。青蒿素的化学合成迄今还只是纯学术的课题,主要还是因为缺少高产率引入过氧基团

的方法,有机合成化学家应该来迎接发展方法学的挑战,在有机合成中开拓出一个新的领域。

青蒿素的作用机制、化学生物学研究应该也是一个有深远影响的工作,如果确证青蒿素药物的作用是由在现场形成的碳自由基多靶点进攻疟原虫蛋白酶的话,那么是不是就可以减少或甚至消除对产生抗药性的担心,青蒿素类化合物体外有抗癌活性,但体内大多无效,如果活性也是由于形成的碳自由基,那么也有可能找到体内也能生效的方法;与此同时也可能为青蒿素找到更多的用途。生物体内生物分子间通过自由基发生的作用应该说研究得还不是很多,因此青蒿素作用机制的探索,对整个学科是大有意义的。

青蒿素是在中国大地上开放出来的奇葩,也结出了丰硕的果实,但是回顾起来我们还是没有把握好这一机遇,以此带动学科更多的发展,取得更好的成果。90年代以后青蒿素研究在国内冷冷清清,成了难于获得资助的昨日黄花,但国际上反而出现了研究热潮,成了墙内开花墙外香的局面。今天在感慨之余也还看到青蒿素仍然留下不少的科学问题有待探索,而今天中国的科研条件已有了翻天覆地的变化,有了知识面更广的一代新人,希望他们能在多学科的精合作下,在绽放青蒿素的故土上结出新的果实。

参 考 文 献

- [1] 刘静明 (Liu J M),倪慕云 (Ni M Y),樊菊芬 (Fan J F),屠呦呦 (Tu Y Y),吴照华 (Wu Z H),吴毓林 (Wu Y L),周维善 (Chou W S). 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1979, 37 (2): 129—141
- [2] 梁晓天 (Liang X T),于德泉 (Yu D Q),吴伟良 (Wu W L)等. 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1979, 37 (3): 215—230
- [3] 常山乙碱早在 40 年代已经报道:Chou T Q, Fu F Y, Kao Y S. J. Am. Chem. Soc., 1948, 70: 1765—1767, 有抗疟活性,但毒性也很突出,“523”任务期间进行了结构改造工作
- [4] 上海药物研究所 (Institute of Materia Medica), 上海第十四制药厂 (Shanghai 14th Pharmaceutical Plant). 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1975, 33: 23—33
- [5] 陈仲良 (Chen Z L),朱大元 (Zhu D Y),王洪成 (Wang H C),黄宝山 (Huang B S),秦国伟 (Qin G W). 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1978, 36: 35—41
- [6] 李良泉 (Li L Q),郑亚平 (Zheng Y P),虞佩琳 (Yu P L),李英 (Li Y),盖元珠 (Gai Y Z),王德生 (Wang D S),陈一心 (Chen Y X). 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1978, 36: 43—48
- [7] 秦国伟 (Qin G W),陈政雄 (Chen Z X),王洪成 (Wang H C),钱名堃 (Qian M K). 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1981, 39: 83—89
- [8] 赵一 (Zhao Y),郑家骥 (Zhen J J),黄世英 (Huang S Y),李小娟 (Li X J),林启云 (Lin Q Y),张静修 (Zhang J X). 药学通报 (Chin. Pharma. Bull.), 1981, 16: 327—330
- [9] 林隆泽 (Lin L Z),张金生 (Zhang J S),陈仲良 (Chen Z L),徐任生 (Xu R S). 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1982, 40: 73—78
- [10] 韩公羽 (Han G Y),徐炳祥 (Xu B X),王肖鹏 (Wang X P),刘明珠 (Liu M Z),许学余 (Xu X Y),孟利宁 (Men L N),陈仲良 (Chen Z L),朱大元 (Zhu D Y). 化学学报 (Acta Chimica Sinica), 1981, 39: 433—437
- [11] 张剑方 (Zhang J F). 迟到的报告——五二三项目与青蒿素研发纪实 (A Detailed Chronological Record of Project 523 and the Discovery and Development of Qinghaosu (Artemisinin)). 广州:羊城晚报出版社 (Guangzhou: Yangcheng Evening News Press), 2006
- [12] Jeremic D, Jokic A, Behbud A, Stefanovic M. Tetrahedron Lett., 1973, 14 (32): 3039—3042
- [13] Uskokovic M R, Williams T H, Blount J F. Helv. Chim. Acta, 1974, 57 (6): 600—602
- [14] 中国科学院生物物理研究所青蒿素协作组 (Qinghaosu Antimalarial Coordinating Research Group of Institute of Biophysics). 中国科学 (Scientia Sinica), 1979, (11): 1114—1128
- [15] 王丹红 (Wang D H),周维善 (Zhou W S)等. 科学时报 (Science Daily), 2008-12-2, A1—A2
- [16] 屠呦呦 (Tu Y Y). 青蒿及青蒿素类药物 (Qinghao and Qinghaosu Medicine). 北京:化学工业出版社 (Beijing: Chemical Industry Press), 2009
- [17] 李英 (Li Y),吴毓林 (Wu Y L). 青蒿素类化合物的药物化学和药理研究进展 (药物化学进展,白东鲁,陈凯先主编) (Progress in Medicinal Chemistry and Pharmacology of Qinghaosu Compound (Progress in Medicinal Chemistry. Eds. Bei D L, Chen K X)). 北京:化学工业出版社 (Beijing: Chemical Industry Press), 2005, Chapter 11: 433—503
- [18] Li Y, Huang H, Wu Y L. Qinghaosu (Artemisinin)——A Fantastic Antimalarial Drug from a Traditional Chinese Medicine (Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products. Eds. Liang X T, Fang W S). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2006, (6): 183—256
- [19] Li Y, Wu Y L. Golden Phoenix Arising from Herbal Nest——A Review and Reflection on the Study of Antimalarial Drug Qinghaosu. Chinese Medicine (Macao) 2009, in press
- [20] Eckstein-Ludwig U, Webb R J, Krishna S, et al. Nature, 2003, 424 (6951): 957—961
- [21] Posner G H, Park S B, Gonzalez L, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 3537—3538
- [22] Robert A, Coppel Y, Meunier B. Chem. Commun., 2002, 414—415