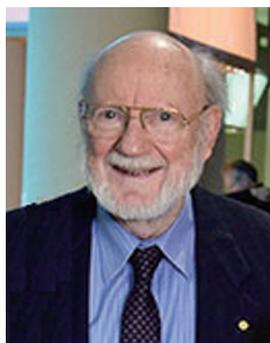


DOI: 10.13376/j.cbls/2015203

文章编号: 1004-0374(2015)12-1469-04

· 科学奖 ·



William C. Campbell, 爱尔兰科学家, 生于 1930 年。1952 年获得爱尔兰都柏林大学学士学位, 1957 年获得美国威斯康星大学博士学位。1957~1990 年, 在默克公司研究所进行治疗剂研究, 1984~1990 年作为高级研究员和实验室主管进行分析研究。目前是美國德魯大學的名譽教授。

Satoshi Ōmura, 日本科学家, 生于 1935 年。1968 年获得日本东京大学药学博士学位, 1970 年获得日本理工大学化学博士学位。1965~1971 年, 日本北里研究所研究员; 1975~2007 年, 日本北里大学教授; 2007 年至今, 日本北里大学名誉教授。



屠呦呦, 中国科学家, 生于 1930 年。1955 年毕业于北京医学院(后改名为北京医科大学, 现为北京大学医学部)药学系。1965~1978 年, 中国中医科学院助理研究员; 1979~1984 年, 晋升该院副研究员; 1985 年, 晋升该院研究员; 2000 年至今, 担任该院首席研究员。

2015年诺贝尔生理学或医学奖

摘要: 2015 年 10 月 5 日, 诺贝尔委员会在瑞典卡罗琳斯卡医学院宣布, 将 2015 年诺贝尔生理学或医学奖授予三位科学家。其中, 中国科学家屠呦呦(Youyou Tu)独享一半奖金, 以表彰其在疟疾新疗法方面的发现; 爱尔兰科学家 William C. Campbell(威廉·坎贝尔)和日本科学家 Satoshi Ōmura(大村智)分享另外一半奖金, 以表彰他们在寄生蠕虫感染新疗法方面的发现。

由寄生虫引发的疾病困扰人类数千年之久, 已成为一个重要的全球性问题。特别是寄生虫病让世界最贫困的人付出了沉重代价, 严重阻碍了人类改善健康状况, 追求幸福生活。而今年的诺贝尔奖获得者在一些最具危害性的寄生虫病的治疗方面取

得了革命性的成果。

William C. Campbell 和 Satoshi Ōmura 发现了一种新药——阿维菌素(Avermectin), 其衍生物能够从根本上降低盘尾丝虫病(River Blindness, 也称河盲症)和淋巴丝虫病(Lymphatic Filariasis)的发生,

同时也很好地控制了其他寄生虫病的扩散。屠呦呦则发现了青蒿素 (Artemisinin), 显著降低了疟疾 (Malaria) 患者的死亡率。这两项发现为每年数百万感染相关疾病的人们带来了革命性的新型疗法, 在改善人类健康状况、减轻病痛折磨方面的贡献不可估量。

寄生虫病导致毁灭性疾病

我们生活在一个充满生物的复杂世界中, 既有我们人类和其他大型动物, 也有种类繁多的各种生物体, 其中就有一部分对人类来说是有害的, 甚至是致命的。

许多寄生虫会导致疾病。在医学上很重要的一个类群是寄生蠕虫 (helminths), 大约世界三分之一的人口饱受其害, 撒哈拉以南非洲、南亚和中南美洲尤为流行。盘尾丝虫病和淋巴丝虫病就是由寄生蠕虫导致的疾病。如其英文名称所示, 盘尾丝虫病会造成角膜慢性炎症, 最终导致患者失明。而淋巴丝虫病危害 1 亿多世界人口, 会造成慢性肿胀, 包括象皮肿 (Elephantiasis) 和阴囊水肿 (Scrotal Hydrocele) 等终生瘢痕和残疾 (图 1)。

疟疾的存在由来已久, 是由蚊媒传播的单细胞寄生虫——疟原虫导致的。此类寄生虫入侵红细胞

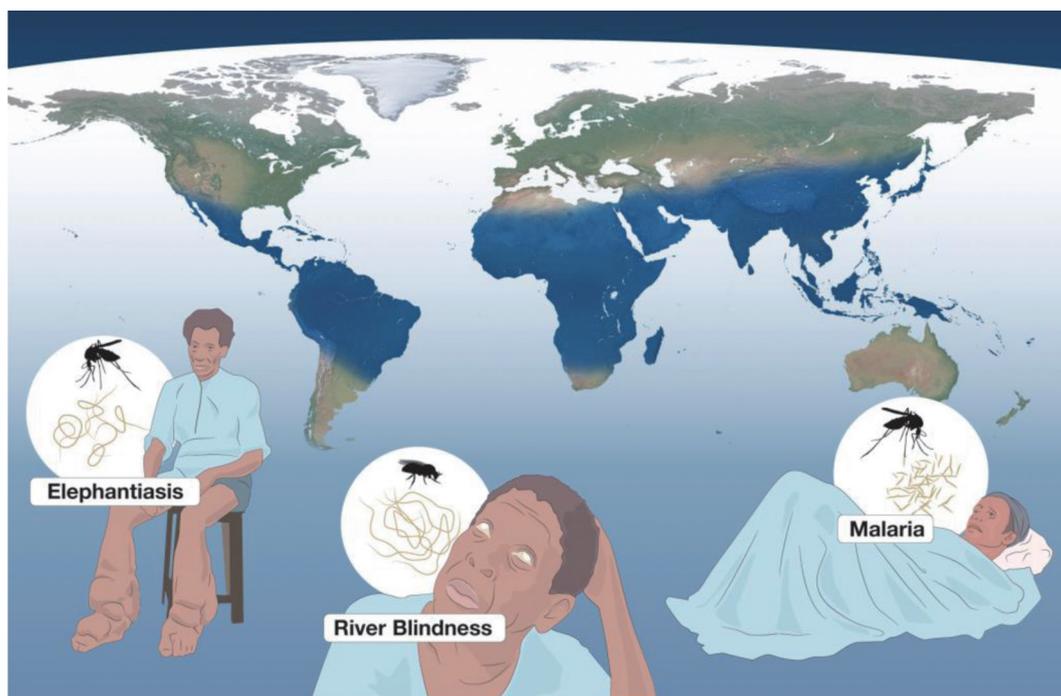
导致发热, 严重情况下会导致脑损伤甚至死亡。全世界有超过 34 亿的疟疾感染高危人群, 每年有超过 45 万人因此丧命, 其中主要是儿童 (图 1)。

从细菌、植物到抗寄生虫新疗法

近几十年来, 针对寄生虫病, 人们一直致力于开发持久的治疗方法, 但进展甚微。2015 年的诺奖获得者则彻底改变了这种状况。

Satoshi Ōmura, 日本微生物学家, 擅长分离天然产物, 致力于链霉菌 (*Streptomyces*) 研究。链霉菌生活在土壤中, 可以合成丰富的具有抗菌活性的物质 (包括 Selman Waksman 发现的链霉素, 该发现获得 1952 年诺贝尔奖)。Ōmura 通过独特的技术对链霉菌进行大规模培养和鉴定, 从而在土壤样本中分离到了新的链霉菌菌种, 并成功地在实验室对其进行了培养。从成千上万的培养物中, 他选出了最有前景的 50 余种, 进一步分析其在对抗有害微生物方面的活性 (图 2)。

William C. Campbell, 美国寄生虫生物学专家。他从 Ōmura 那里获得链霉菌培养物以探索其功效, 结果发现这些培养物中有一种成分对家养动物和牲畜体内的寄生虫有显著疗效。这种活性物质经提取纯化后, 被命名为阿维菌素。通过对其进行



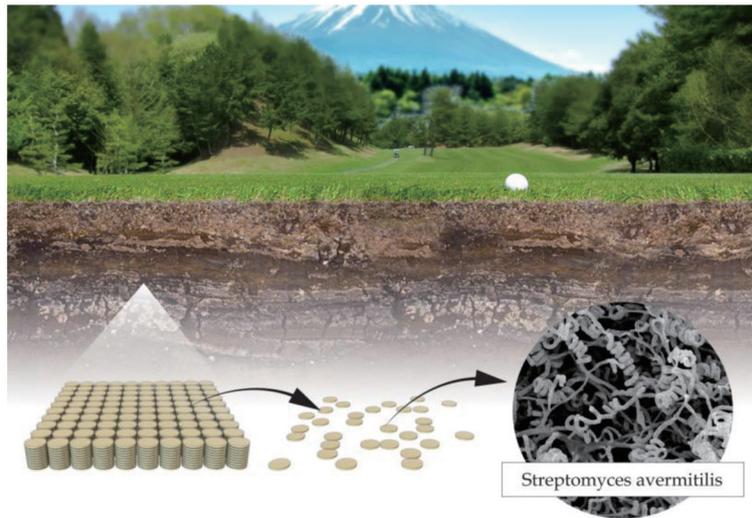
针对最具危害性的寄生虫病中的三种——淋巴丝虫病(象皮肿, Elephantiasis)、盘尾丝虫病(River Blindness)和疟疾(Malaria)的革新疗法荣获2015年诺贝尔生理学或医学奖。这些疾病的分布非常相似, 集中于图中蓝色标示地区。

图1 盘尾丝虫病、淋巴丝虫病和疟疾的区域分布

化学修饰，人们获得了疗效更好的化合物伊维菌素 (Ivermectin)。后来，经人体试验发现，伊维菌素可有效杀死寄生虫幼虫 (microfilaria, 微丝蚴) (图 3)。因此，Ōmura 和 Campbell 的研究使得人们发现了一类对寄生虫病有很好疗效的新型药物。

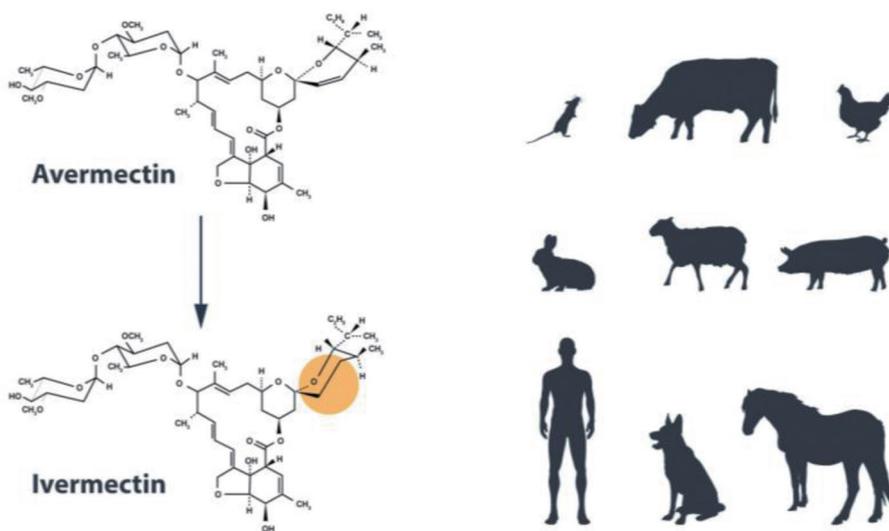
对于疟疾，通常采用氯喹 (chloroquine) 和奎宁 (quinine) 来治疗，但疗效越来越差。直到 20 世纪 60 年代末期，仍未能消除疟疾，且患病人数越来越

多。这时，中国的屠呦呦开始尝试从中草药入手，力求从中获得治疗疟疾的新疗法。利用疟疾感染动物，她进行了大规模的中草药筛选，最终从黄花蒿 (*Artemisia annua*) 中分离到一种候选提取物。然而，实验结果却并不一致。于是，她重新翻阅古籍，结果从中发现了成功获取青蒿有效成分的重要线索。这种有效成分后来被称作青蒿素 (Artemisinin)，对于治疗动物疟疾和人类疟疾均有显著疗效 (图 4)，



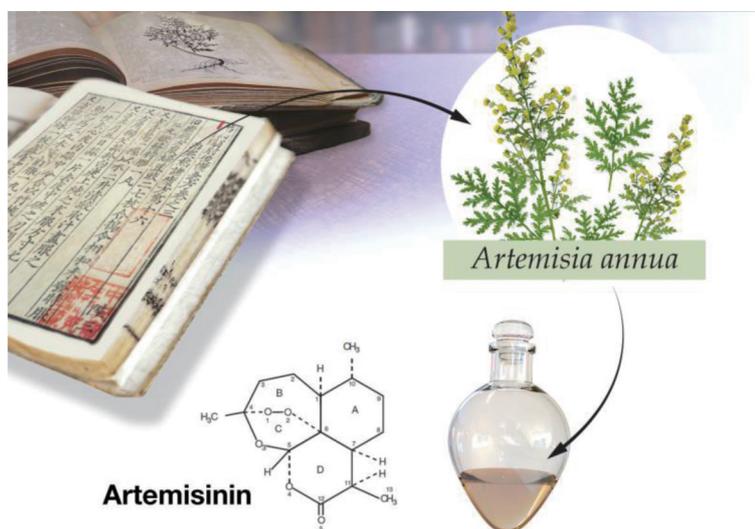
Satoshi Ōmura通过寻找链霉菌新菌株来发现新型生物活性化合物。他在实验室中对来自日本土壤的微生物群落进行培养(左侧插图)，鉴定了成千上万种链霉菌培养物，其中的50余种最具研究前景。这些菌株中的一个后来被证明是菌株阿维链霉菌 (*Streptomyces avermitilis*)(右侧插图)，也就是阿维菌素的来源。

图2 阿维链霉菌发现过程



Campbell从Ōmura的链霉菌培养物中发现了一种可以有效杀死寄生虫的成分，该化合物经提纯鉴定被命名为阿维菌素 (Avermectin)。阿维菌素后经修饰得到伊维菌素(Ivermectin)，后者经验证对动物和人类寄生虫均有显著疗效，其中就包括导致盘尾丝虫病和淋巴丝虫病的寄生虫。

图3 阿维菌素和伊维菌素



屠呦呦通过查阅中草药古籍发现了针对疟疾的新型疗法。锁定植物黄花蒿(*Artemisia annua*)后, 通过改进提取方法, 获得了有效成分青蒿素(Artemisinin), 可对疟疾起到显著疗效。

图4 青蒿素的发现过程

屠呦呦是发现该有效成分的首位科学家。青蒿素代表了一类新型抗疟疾药物, 其可在感染早期快速杀死疟原虫, 这就解释了为什么青蒿素对治疗疟疾有空前的疗效。

阿维菌素、青蒿素和全球健康

阿维菌素和青蒿素的发现从根本上改变了寄生虫病的治疗方法。时至今日, 阿维菌素的衍生物——伊维菌素已被应用于世界上饱受寄生虫病困扰的所有地区。伊维菌素对多种寄生虫病有显著疗效, 而且副作用小, 可在全球免费获取。全球范围大约有数百万盘尾丝虫病和淋巴丝虫病患者, 大都分布在最贫困的国家或地区, 因此, 阿维菌素对于改善患者健康状况、提高患者生活质量的重要性不可估量。由于疗效显著, 此类疾病有望被完全消除, 这是人类医疗史上又一重大胜利。而全球每年约有 2 000 万人感染疟疾, 青蒿素已被广泛应用于疟疾横行地

区。通过联合疗法, 疟疾致死率整体可降低 20%, 儿童患者致死率可下降 30%。这就意味着, 仅就非洲而言, 每年可挽救 10 万人的生命。

阿维菌素和青蒿素的发现彻底革新了寄生虫病治疗方案。Campbell、Ōmura 和屠呦呦是这场革命的发起人, 他们的发现造福了全人类。

[参 考 文 献]

- [1] Burg RW, Miller BM, Baker EE, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob Agents Ch*, 1979, 15(3): 361-7
- [2] Egerton JR, Ostlind DA, Blair LS, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B_{1a} component. *Antimicrob Agents Ch*, 1979, 15(3): 372-8
- [3] 屠呦呦, 倪慕云, 钟裕容, 等. 中药青蒿化学成分的研究 I. *药学报*, 1981, 16(5): 366-70

(宋婷 摘译自<http://www.nobelprize.org/>)