



曹龙兴等用定制蛋白治新冠病毒能得诺奖吗 ----读《设计蛋白：未来疫苗的起点》

汪帆一

Recommended: 王德奎 (Wang Dekui), 绵阳日报社, 绵阳, 四川 621000, 中国, y-tx@163.com

摘要: 为了阻断病毒, 曹龙兴等科学家开发了一种名为微型结合剂的小型合成蛋白质, 它们能与新冠病毒附着细胞的部分结合, 从而阻止和医治新冠肺炎病毒入侵细胞。这也类似基于获得 2018 年诺贝尔化学奖的阿诺德的研究成果, 业界可以通过更环保的方式来生产药物抗击新冠病毒和多种变异病毒联系着的大智慧, 那么曹龙兴等用定制蛋白治新冠病毒能得诺奖吗? 太极集团能邀请曹龙兴吗?

[汪帆一. 曹龙兴等用定制蛋白治新冠病毒能得诺奖吗----读《设计蛋白：未来疫苗的起点》. *Academ Arena* 2023;15(1):25-33]. ISSN 1553-992X (print); ISSN 2158-771X (online). <http://www.sciencepub.net/academia>. 05.doi:[10.7537/marsaj150123.05](https://doi.org/10.7537/marsaj150123.05).

关键词: 新冠病毒、受体结合域、定制蛋白质、半夏素

【0、引言】

2021 年《环球科学》杂志 8 月号, 发表的《设计蛋白: 未来疫苗的起点》一文使我们再次想到: “2020 年起新冠肺炎病毒疫情大流行, 已把全世界作为人质, 全球抗击新冠病毒和多种变异病毒疫情联系着大智慧。这种大智慧如医治新冠肺炎病毒药物知识产权能公示, 是一种“解密”。那么这种“解密”的时候是否到来了?”

特别是在《设计蛋白: 未来疫苗的起点》中, 整页大幅的设计微型蛋白质结合剂项目的负责人曹龙兴的照片下面, 介绍提到: “为了阻断病毒, 蛋白质设计研究所的曹龙兴开发了一种名为微型结合剂的小型合成蛋白质。它们能与新冠病毒附着细胞的部分结合, 从而阻止新冠病毒入侵细胞。这种微型结合剂可以喷到鼻腔里防止感染新冠病毒” ----当时, 曹龙兴是华盛顿大学蛋白质设计研究所 (LPD) 贝克实验室的博士后。贝克研究小组已经将此评估, 准则整合到一个名为罗塞塔的用于预测蛋白质结构的计算机程序中, 并利用它们来制造一些小的蛋白质; 曹龙兴博士就在罗塞塔上测试了数万种可能性。

华盛顿大学蛋白质设计研究所 (LPD) 的所长戴维·贝克教授的贝尔实验室, 可以设计和构造出数百个非常简单的小型蛋白质, 这些蛋白质与在生物体发现的任何蛋白质都不一样, 它们可以折叠成一致的形状, 并且具有可预测的功能。贝克教授创立的 LPD 的一个成功案例是, 如制造出的微型“纳米笼”, 可以用于包裹药物并将运送到体内。在揭晓的“2021 年突破奖”中, 贝克教授获得 2021 年生命科学突破奖, 这代表了学术界对他和他的团队所开发的新技术高度认可。而曹龙兴已在 2021 年 8 月全职加

入西湖大学生命科学学院, 担任研究员、助理教授一职, 继续从事蛋白质设计领域的相关研究。

再看先前用定向进化方法改善天然蛋白质的性能, 已获得过 2018 年诺贝尔化学奖, 如美国加州理工学院的弗朗西丝·阿诺德教授, 就是其中的一位。她首次进行酶的定向进化而产生催化化学反应的蛋白质应用----她在 1990 年左右就提出一种新理论, 认为人类因为对分子体系认识不够, 无法合理设计分子, 所以要在试管中通过随机突变、随机杂交来模拟自然界的进化, 从而设计包括酶在内的生物分子以及生物体。因为酶是由活细胞产生的、对其底物具有高度特异性和高度催化效能的蛋白质或 RNA, 因此是一类重要的生物催化剂。1993 年阿诺德教授完成了首个酶的定向演化实验, 此后她不断完善这个方法。

基于阿诺德教授的研究成果, 业界可以通过更环保的方式来制造化学物质, 比如生产药物和可再生能源等。2019 年 10 月 16 日阿诺德已受聘为天津大学的名誉教授。

而对于今天的全球抗击新冠病毒和多种变异病毒疫情联系着的大智慧, 那么曹龙兴教授等用定制蛋白治新冠病毒能得诺奖吗?

【1、医治新冠肺炎病毒的原理】

从 2020 年以来医治新冠肺炎病毒暴露其能掩盖的弱点看, 目前的疫苗会将灭活新冠病毒或者它的刺突蛋白引入体, 触发抗体的产生, 但是刺突蛋白的关键部分, 即负责附着细胞的受体结合域 (RBD), 通常隐藏在较大蛋白质的折叠中, 这使得免疫系统很难发现 RBD, 并产生抗体。现在, 疫苗设计者已

经分离出 RBD，并将其连接到一种合成的纳米颗粒上。这似乎能产生强大的抗体反应。

因为未来疫苗的起点设计蛋白在当下，已经有一种全新概念的疫苗正以意想不到的速度出现---它不再使用天然蛋白的组分激活免疫系统，而是将人工设计蛋白用作免疫原。理解和还原蛋白质结构原本是研发这类疫苗的最大阻碍，但人工智能的崛起一举打破了这一壁垒。在可预见的时间内，更高效、安全和廉价的疫苗很可能出现在每个人身边的诊所中。至少，基于此技术的新新冠疫苗和药剂已经在路上。

例如，利用某些蛋白质在空间上的排列特性，还可以让蛋白组装成空心笼子的形状，这种结构或材料称为蛋白笼。笼子中间可以包装 DNA 和 RNA，可以做蛋白分选，或者把药物分子包裹在里面，称为蛋白笼形结构。实际上，病毒就可以看成是一种天然的蛋白笼子，蛋白构成外壳，里面圈着核酸。可以想象到的任何材料，理论上都可以用蛋白来做。而且用蛋白这种生物大分子制造的材料，有时会比常规材料特性更优，比如生物兼容性好、易于通过化学修饰改变其特性等。

又如设计环状多肽不太受氨基酸侧链的限制，可以在环状的侧链上进行很多改造，引入多种非天然氨基酸，设计一个非天然氨基酸基团，这个基团可以特异性地结合到组蛋白去乙酰化酶 (HDAC，是一类重要的染色体结构修饰酶，也是药物靶点) 的催化活性位点上。相当于有一个桩子，这个桩子可作为药物的前体，继续延伸。延伸出来的多肽可以提供更好的选择特异性，因为多肽可以和蛋白其他地方形成相互作用，进一步提升结合的特异性。加了非天然氨基酸之后，可以实现原来无法实现的功能，这是引入非天然氨基酸的比较好的地方。

【2、曹龙兴教授简介】

西湖大学生命科学学院研究员曹龙兴教授，1990年生，山东巨野县人。2012年毕业于山东大学生命科学院，获学士学位。2012-2017年在中国科学院生物化学与细胞生物学研究所攻读博士学位，从事利用结构生物学手段对细胞表面受体进行结构和功能的研究。2017-2021年在华盛顿大学蛋白质设计研究所进行博士后研究，致力于蛋白质设计方法的开发与应用。

据百度搜索，西湖大学特聘研究员卢培龙教授，介绍同事曹龙兴研究员---他们都曾是贝克的研究小组的成员。卢培龙教授说，曹龙兴博士一直从事蛋白质设计方法的开发与应用：A，开发了可针对自然界任意蛋白质设计全新结合蛋白的计算方法，并利用该方法设计了一系列具有高亲和力和稳定性的可结合病毒受体，重要细胞表面受体等的全新蛋白质；B，设计了皮摩尔亲和力的可结合新冠病毒刺突蛋白

并抑制病毒感染的全新蛋白质 (LCB1)，动物模型中的测试结果表明 LCB1 可高效保护实验动物免于病毒侵染，并已准备开展临床实验；C，探索深度学习应用在蛋白质设计中的应用，开发了基于深度神经网络的蛋白质序列设计方法。

卢培龙教授说：曹龙兴研究员等现在可以从头设计迷你蛋白，这种小蛋白可以特异性地结合到你想要针对的蛋白靶点上去，并且结合到特定的位置。这样，我们就有办法精准地调控靶点蛋白的生理功能。例如，刺突蛋白是新冠病毒用来感染人体细胞的重要蛋白。他们研制出 pM 级新冠病毒刺突蛋白的结合蛋白，把刺突蛋白结合受体的部位用迷你蛋白阻断掉，就可以阻止病毒的进一步感染，起到治疗作用。

蛋白质设计技术是一类颠覆性技术，具有巨大的应用潜力和价值，正在改变蛋白质药物研发的未来趋势。实验室将基于对蛋白质折迭与相互作用的基础性科学研究，开发蛋白质设计新方法，并探索全新设计蛋白在精准医疗领域的应用。实验室研究方向集中于 (但不限于) 以下几个方面：A，针对重大疾病相关的靶点蛋白及免疫调控受体设计结合蛋白，开发基于人工设计蛋白质的新一代智能蛋白质药物。B，设计可用于体内实验的光控型蛋白质二聚体，并探索其在光遗传学以及靶向性免疫细胞疗法中的应用。C，开发基于深度学习的蛋白质设计计算方法，并设计具有更加复杂结构和功能的全新蛋白质。

【3、设计蛋白破解受体结合域传奇】

新冠疫情已经在全球范围内的很多国家，都出现了类似“二次爆发”的疫情反复，人们迫切需要有效的药物或疫苗来控制病毒的继续传播。罗恩·雅各布森发表的《设计蛋白：未来疫苗的起点》一文，主要介绍的是华盛顿大学的莱克西·沃尔斯 (Lexi Walls) 这位年轻的专门研究冠状病毒的结构生物学家，用定制蛋白造新冠疫苗药物。

她传奇的是，《设计蛋白：未来疫苗的起点》一文说：“2019年12月下旬，当武汉报道了一种新型肺炎时，沃尔斯就怀疑这是由冠状病毒引发的。2020年1月10日，新冠病毒的基因序列向全世界公布，沃尔斯同她在华盛顿大学的导师，生物化学家戴维·维斯勒熬夜分析了该基因序列”。沃尔斯说她当时就“知道该怎样做”。

因为沃尔斯一直站在该研究方向的前沿。她于2019年10月完成了关于冠状病毒结构研究的博士论文。在进行博士学位答辩时，她首先说的就是：“我要告诉你们为什么这个病毒家族可能引起大流行？”---跟其它的冠状病毒一样，新冠病毒看起来像一个覆盖着刺突蛋白的球。每个刺突的末端都是一族氨基酸，这一族氨基酸被称为受体结合域 (RBD)，

其排列和原子电荷能与人类细胞表面的受体蛋白完美配对。病毒的蛋白就像空间站对接一样，与细胞表面受体对接，而病毒就是利用这种连接方式，进入细胞内部并进行复制。

1、为啥当今前沿科技会更难----“纳米机器”难做

当今前沿科技可以将蛋白质看作复制的“纳米机器”，它们通过与其他蛋白质不断地相互作用来执行生物的大多数任务，包括消化食物、抵抗入侵者、修复损伤、感知环境、传递信号、增强力量和创造思维等。蛋白质由氨基酸分子组成，它们会扭曲变形并折叠成及其复杂的 3D 结构。蛋白质这种折纸样形状有不同氨基酸的排列顺序和数量决定，这些氨基酸之间存在着不同的吸引力和排斥力。这些相互作用的复杂性之高，以及作用范围之小，使得我们无法了解它们如何自发、可靠地从氨基酸序列转变成功能性蛋白。

但是沃尔斯还是想到了办法----因为当今前沿科技，还有很多高水平的单位和人在分头研究。特别是人工智能（AI）领域的新见解和新突破，正在助力揭示蛋白质背后的秘密。在沃尔斯工作的街道的另一头的华盛顿大学蛋白质设计研究所（LPD），非常了解蛋白质折叠过程。沃尔斯与 LPD 联系后，开始跟 LPD 的纳米颗粒专家布鲁克·菲亚拉合作，使用定制的蛋白质创造了一种很有前景的新型新冠疫苗。

它能聚焦于新冠病毒一个非常脆弱的部分，从而激发强烈的免疫中和反应。与灭活或减毒疫苗相比，这种基于蛋白质的纳米颗粒疫苗生产成本低、速度快、且在室温下很稳定、便于运输，不像脆弱的 mRNA 疫苗那样必须低温储存。

2、为啥新型新冠疫苗使用难----测试时间长

开发出能展示数十个细胞受体结合域（RBD）的纳米颗粒球模型，不再将 RBD 融合到纳米颗粒的表面，而是利用氨基酸短链拴住它们，就像放风筝一样，但没有人知道这个策略是否真的能取得成功？

沃尔斯和同事，首先给一些小鼠注射了纳米颗粒疫苗，给另一些小鼠注射了含有常规刺突蛋白的疫苗。一段时间后，他们从小鼠身上抽出了血液，并将血液与新冠病毒假病毒混合，这是一种实验室中使用的更安全的人造、非复制型病毒。这个实验的目的是观察已接种疫苗的小鼠是否已经产生可以追踪并中和假病毒的抗体。

但抗体需要一段时间才能发挥作用，所以要用时间等待结果。等待的结果沃尔斯看到：接种纳米颗粒疫苗的小鼠中，假病毒被完全中和，其中和的效果，是高剂量常规疫苗的 10 倍。即使只使用极少剂量的纳米颗粒疫苗，也能保持该量级的中和效果。相反是，接种了低剂量常规疫苗的小鼠，对假病毒

没有免疫作用；接种了高剂量常规疫苗的小鼠，产生的抗体具有适度的中和作用，这与其他疫苗的效果相似。沃尔斯看到了基于蛋白质的纳米颗粒疫苗的前景。

但这只是万里长征的第一步，还必须通过类似多项的证明她的疫苗，能够保护小鼠免受活病毒侵害的多项测试----如接着要进行非人灵长类动物的试验，最终是人体临床试验的成功才算数。

其次一种成功的新药，沃尔斯不但要在自己的实验室里证明是成功的，还要让相同的别的实验室里，也证明是成功的。特别是对抗真正的新冠病毒的重大试验。为此，沃尔斯不得不将她的小鼠运送到北卡罗来纳大学的世界上最著名的冠状病毒研究人员之一的拉尔夫·巴里克教授的实验室，因为他的实验室具备处理所需的生物安全水平。2020 年 6 月沃尔斯收到巴里克教授实验室的电子邮件：“纳米颗粒疫苗的中和能力打破了以往的测试记录”。2021 年 1 月该疫苗在华盛顿州，以及韩国进行了早期临床试验。但试验正在进行时，新冠病毒已经演化出“德尔塔”等一些新的变异株。所以沃尔斯又继续着手设计并不只使用新冠病毒 RBD 的拷贝，而是镶嵌了 4 类不同的 RBD。

3、治疗新型新冠病毒成功的一种药品需要高额费用

为啥当今前沿科技重大成果，绝大多数都集中在国家级的大单位、大企业参与的实验室手中，这跟需要高额费用也有关。因为即使是高水平的单位，利用如新冠肺炎等紧急情况来寻找新的受害者，一种对类似新冠肺炎病毒感染具有长期保护作用的基因敲除突变株成功的一种药品，能让人类使用在短时间内也是无法完成的，就不说个人。

例如，兽类疫苗的上市也许只需要经过国家农业部的审批，且只需要在少量的动物中进行实验，证明制剂对所需医治的兽类有效。然而，一款人类使用的疫苗制剂则需要通过国家食品药品监督管理局的审批，需要有上千人参与临床试验，而且试验可能会持续数年的时间。

以成功开发一款人用的山谷热疫苗为例，有美国的亚利桑拉大学医学院山谷热卓越中心主任约翰·加贾尼教授估计，这需要 5 至 7 年的时间，和大约 1.5 亿美元的资金，而这项投资还是在不确定未来收益的情况下进行的。

4、定制蛋白治新冠病毒的安全难处和禁止公约

沃尔斯和曹龙兴等生物结构化学家们的疫苗设计，使用人工智能（AI）技术来协助设计新型的抗病毒药物，在 200 万种候选刺突蛋白引入体的结合蛋白中，筛选出了 11.8 万种符合条件的备选蛋白，经过测试，已经分离出刺突蛋白关键部分的负责附着细胞的受体结合域（RBD）并将其连接到一种合

成的纳米颗粒上，产生了最有效的抗病毒药物。这似乎能产生强大的抗体反应，这对未来控制潜在的流行病传播提供了一种有效的应对方案---后续的动物实验，已证明这个新蛋白是安全的，现在已经在做临床一期试验。

这么多蛋白质的折迭类型，大概有 1400 多种，所以可以想象，大自然其实在蛋白质序列空间里取样只取了非常少的一部分。但是因为序列空间是接近无限的，在几十亿年的时间尺度下，大自然也很难做到对整个空间进行完全彻底的取样。比如说在蛋白笼形结构上展示一些抗原分子，这样就可以做多价类疫苗，也有相应的转化。还有蛋白质逻辑门操作，根据目的细胞表面抗原的不同组合，可以有不同的激活状态。这些逻辑门可以组合，形成更复杂的线路，而且是在蛋白质水平的应用。如研究的纳米孔，未来也有希望应用到纳米孔测序中。纳米孔现在精确度不够。现在用的纳米孔是从天然纳米孔改造来的，结构被限制，结构上不能有太多的改动，改得太多就可能不够稳定或无法折迭。计算设计或者从头设计可以帮助人们设计新型的纳米孔结构，并提高现有的测序精度。

如此等等，尽管人们对这项技术持有乐观态度，但一些生物安全研究人员却有些担心，怕这会导致一些带有恶意目的蛋白质，被设计和生产出来。例如导致“疯牛病”等疾病的朊病毒，就是错误折叠的蛋白质，会导致其他蛋白质依次错误折叠。从而引发可传播的致命连锁反应；它们同样也可以通过气溶胶进行传递。

所以今天，几乎所有国家都签署了《禁止生物武器公约》。罗恩·雅各布森教授说：“这有效地禁止了基于病原体的生物武器的开发或使用，但还没有人想过将公约内容扩展到那些并不来源于生物体的蛋白质上”---因为合成微型蛋白质不一定会受到公约的控制，因此如何定义它的法律地位是一个很重要问题。

【4、定制分子半夏素治新冠肺炎畅想】

读《设计蛋白：未来疫苗的起点》一文，联系沃尔斯和曹龙兴等分子生物结构化学家们，创造了使用人工智能，协助设计新冠病毒覆盖刺突蛋白的一种很有医治前景的，定制分子折叠球蛋白质的新型新冠纳米颗粒疫苗，想到数十亿年的自然进化，演变出的医治新冠肺炎病毒的分子生物折叠球蛋白质，也不会比人工合成的微型蛋白质少。

只不过要从天然的生物资源中，找到这类有效医治新冠肺炎病毒的分子生物成分，当今需要掌握前沿高科技的人力、物力、财力和相应实验设备的实验室，以及类似的更多实验室的合作配合，才能更多得出肯定的结果。例如疟疾，是经蚊虫叮咬或输入带疟原虫者的血液而感染疟原虫所引起的虫媒

传染病，俗称打摆子、寒热病。作为一种古老的疾病，人类对疟疾的记载已经有 4000 多年历史。

青蒿素，是 1971 年屠呦呦等我国药学工作者根据中医理论，筛选发现的新型抗疟疾药---是从菊科植物青蒿草叶中分离提取出的一种具有过氧基团的倍半萜内酯类化合物。但即使是青蒿植物，在我国很多省、市的山野田地中都有生长，又为啥只在之后的 1973 年，云南省药物研究所--四川省中药所的药学工作者罗泽渊等，发现的四川重庆市酉阳县大山里的黄花蒿和大头黄花蒿抗疟疾效果才更好呢？

据百度搜索，女药学家罗泽渊，重庆人，1938 年生。1960 年毕业于北京医学院药理学系。她和丈夫药学家黄衡制备的苦蒿不同溶剂的提取物，进行药效筛选结晶体的成分，让原来感染疟疾的小鼠康复了。云南省药物研究所的罗开均，将苦蒿的植物标本送请中科院昆明植物研究所吴征镒教授鉴定，定名为菊科蒿属大头黄花蒿。因此，他们将四川的青蒿也定名黄花蒿，由于开花期比云南晚，当时得知重庆市医药公司正准备处理一批不合格的青蒿药材，云南省药物研究所的戚育芳和詹尔益赶赴重庆买下了 500 公斤，带回所里加工提取，发现这批青蒿产地为四川酉阳，里面提取到比云南产青蒿含量高 10 倍的青蒿素，有效成分青蒿素平均含量可达 8% 以上，居世界最高。无疑酉阳青蒿所提取的青蒿素，最具工业价值。

不同产地的青蒿有效成分青蒿素含量及抗疟疾的效果不同，这与同样成分的蛋白质，要定制人工合成的分子折叠球蛋白质，折叠结构可以有多种角度和不同的方法一样，自然进化由于生长的环境土壤、地理位置、气候、能吸收到的化学成分等不同，演变出的类似分子生物折叠球蛋白质，折叠结构也许也有多种角度和不同方法的差别。

1、从定制青蒿素抗疟说定制半夏素治新冠肺炎病毒

青蒿素治疗疟疾，通过从基础研究到临床试验的路径，这在国际上是比较认可的典型范例。屠呦呦因创制新型抗疟药—青蒿素和双氢青蒿素的贡献，获得 2015 年诺贝尔生理学或医学奖，引发了人们对传统中草药的关注。但这与沃尔斯和曹龙兴等分子生物结构化学家们，定制分子折叠球蛋白质的新型新冠纳米颗粒疫苗有一点不同，他们是直接用到了掌握的分子生物学等前沿高科技的知识，和相应实验设备、实验室及合作者，在短时间内就能进入实验研究。

但屠呦呦等我国药学工作者创制新型抗疟药—青蒿素和双氢青蒿素，联系着中华民族抗疟疾已经有 4000 多年历史的记载，以及像罗泽渊、黄衡、罗开均，吴征镒、戚育芳和詹尔益等无数我国药学、科技工作者和普通的关心此研究的群众、领导的贡

献。正是这后一点,说明定制治新冠肺炎病毒药物,还有类似爱因斯坦在 1905 年时,在没有前沿高科技人力、物力、财力和相应实验设备的实验室等条件时,还可以利用能收集到的前沿高科技公开的实验和理论进展成果等资料信息,配合个人的努力,作出类似爱因斯坦 1905 年时的五大前沿高科技理论成果叙述的贡献,供别的有前沿高科技人力、物力、财力和相应实验设备等条件的单位及人员,去参考、检验、证实的概率。

但也要看到过去定制分子生物化学青蒿素抗疟药,比今天定制分子生物化学半夏素治新冠肺炎病毒药物,工作量和复杂性要少一些。

例如 1971 年中国从菊科植物黄花蒿叶中提取分离到的一种具有过氧基团的倍半萜内酯类化合物,其中青蒿素化学结构的确定,是天然药物化学中十分重要的一环。屠呦呦提出用乙醚的沸点为 34.6 度提取青蒿素,提取物抗疟作用率达 95% 到 100%。青蒿素及其衍生物是恶性疟原虫磷脂酰肌醇-3-激酶的强效抑制剂。青蒿素分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$, 相对分子质量 282.34。而为了找到有效治疗新冠肺炎的药物,青蒿素复方药物能用于新冠肺炎的治疗吗?

有人说,这只存在理论可能---青蒿素类药物在抗炎和免疫调节作用等方面,均有体现。这主要是通过抑制致病性 T 细胞活化,抑制 B 细胞活化和抗体产生,以及扩大调节性 T 细胞来进行的。关于青蒿素用于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎以及关于免疫调节的研究,基本都是动物研究,还没有在人体身上得到验证。目前围绕青蒿素复方药物治疗新冠肺炎的临床应用,正在积极开展联合研究中。这对中药莲花清瘟产品等中成药,有辅助治疗新冠的作用---不像以前只是凭着经验认为有用,而是通过建立动物模型、有了细胞系,用冠状病毒感染后对中药进行筛选,经历基础研究到临床转化试验的进步。

治疗疟疾的青蒿素是否可以“一药两用”,这不但要看转阴率,还必须全方位进行基因观察,临床上证实有效才能走出去。由此,防治新冠肺炎病毒中药里,也出现类似青蒿素拟设“半夏素”的联系---咳嗽作为一种古老疾病的记载,中华民族已有 4000 多年历史---半夏厚朴汤,是张仲景在《金匱要略》中治疗梅核气的,原文是:“妇人咽中如有炙脔,半夏厚朴汤主之”。这里的炙脔,就是说咽喉中像有一块烤肉,吞之不下,吐之不出,堵塞在咽喉部位,就类似于现在所说的梅核气。这个病人自觉痰粘难出,也是如有炙脔的意思。

四川绵阳市三台县和盐亭县的涪江及梓江等流域,生长的野生半夏药材,也类似重庆酉阳县大山里的黄花蒿和大头黄花蒿抗疟疾效果更好一样---这些地方的半夏药材和其他地方不同,也许由于生长

的环境土壤、地理位置、气候、能吸收到的化学成分等不同,自然进化演变出的类似分子生物折叠球蛋白质,折叠结构也许也有多种角度和不同方法的差别。引起这里人们注意的是有一件事,我们的一个朋友叫赵光荣,他是 1965 年考上北京石油学院的,毕业分配在新疆油田工作。他爱人叫张秀华,是盐亭三星乡人,与赵光荣结婚后也到了新疆油田工作。他们夫妇退休后,从新疆回绵阳安家。四五年前有一次我们一些朋友到他们家作客,张秀华告诉大家,不久前她得的咳嗽毛病才治好。一问,她说吃的是“半夏止咳糖浆”。

原来一年前,她得了咳嗽的毛病,找遍绵阳和成都的医院,花了两万多元钱,都没有治好。有朋友告诉她,吃“半夏止咳糖浆”试试。果然她花了 20 多元钱,不到半个月时间,咳嗽毛病就治住了。大家都感到惊奇。一些人听了决定也试试---因为极少的时候也会遇到咳半声嗽。到绵阳老百姓药房,三台的太极集团出厂的“半夏止咳糖浆”才 9 元钱一瓶,就买来,有时想咳嗽时,就喝它两口(瓶上标注的约一小格),半年时间确实感到有效果。

当然也有人推荐给别的熟人---当时她咳嗽的毛病很厉害,但她吃后的效果不如张秀华,后来还是吃西药治住的。一年多后,我们再到绵阳药房去买三台的“半夏止咳糖浆”,已买到 18 元多一瓶,品牌不仅有太极集团三台的,也有太极集团南充出厂的。事情过后,我们一直在想,中医药治病是科学的,它辨证论治,论述的人体生理、病理,以及疾病的诊断、治疗和预防等,有着一套完整的理法方药。并且针对患者的细致,有的要结合当地的气候、物候,以及临床时辰,“寒热、阴阳、表里、虚实”,医生通过四诊拟定不同证型的治疗药物,和治疗反馈不断调整用药,使药物适应于不同个体,以期达到最好疗效。这实际类似一种“大数据、云计算”的信息技术(IT)。它需要医生个人,要有丰富的实践经验和更多专业知识。

2、三台半夏与治新冠肺炎病毒畅想

拟设半夏素为定制医治新冠肺炎病毒的药物,即拟设半夏素蛋白质纳米颗粒是一种核苷类似物前体,是一种广谱抗病毒药。半夏素会被细胞代谢成一种三磷酸核苷,半夏素产生的核苷酸类似物是能够被 RNA 依赖的 RNA 聚合酶识别的聚合酶。因为冠状病毒的复制机理是:

A、冠状病毒要通过表面上的 S 蛋白,与宿主细胞上的受体结合,这样才能进入细胞。人体的免疫系统发挥作用,就是制造病毒结合性抗体,阻止冠状病毒进入人体细胞。

B、冠状病毒进入人体细胞之后,它首先要进行病毒蛋白的合成和剪切,然后复制出下一代的病毒 RNA,这一阶段病毒要用到病毒蛋白酶来帮助自己

合成剪切蛋白，这是可以利用来设计抗病毒药物的第一个关键点。

C、母病毒将自己的 RNA 序列信息转录到下一代病毒，然后形成完整的病毒，再释放到人体细胞外部。这一阶段病毒要利用 RNA 复制酶来完成转录和复制 RNA 的使命，这是可以利用来设计抗病毒药物的第二个关键点。所以半夏素拟设定制之初，是要阻断新冠肺炎病毒的 RNA 复制酶发挥作用。因此半夏素在细胞中要能表现出体外活性；与病毒蛋白酶抑制剂相比，半夏素可能不容易产生耐药性。

这里聚合酶是 RNA 自我复制时候的酶，对新冠病毒这样的 RNA 病毒来说，经聚合酶完成 RNA 的复制，就是繁殖的核心。

如果类似于半夏素代谢生成的三磷酸核苷，被聚合酶当作一个普普通通的核苷酸，加入了 RNA 链，但假的 RNA 复制，会卡住进行不下去，病毒的繁殖就停止了---这是理想的情况---半夏素竞争，主要是三磷酸腺苷 (ATP)，但不同的聚合酶对它的选择性不一样。

如人线粒体聚合酶的选择性就非常强，是不是放半夏素就能马上中止 RNA 链延长，就得看病毒本身的聚合酶对半夏素代谢生成的三磷酸核苷的识别度的高低。如果被识别出来，就会停止病毒复制。

这里缺点在于核苷类似物类的抗病毒药，有一个普遍的弱点，它们依赖酶的识别，但病毒又变异得很快，万一酶变异了不识别它们就会产生耐药性。这时候在原来的基础上，再搞结构改造做个新的药物很麻烦---这类药，有一个研究思路，是用天然的核苷做结构改造。

拟设半夏素定制的时候就是想这样改的，左边是一种天然有细胞毒性的核苷，右边是半夏素；可以看到主要差别，在碱基和核糖链接的碳氮键上，半夏素改成了碳碳键，加了个氨基。

以前做结构改造，都不考虑这个 1 号位的，给它加基团，就特别不稳定---碱基和糖很容易就分，而碳碳键很稳定，而 R 基里面氨基抗病毒效果最好。2019 年 12 月以来，全球多地出现新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 病例，且数量激增，疫情严峻。这时的“需求”和“市场”驱动，还不是科技驱动，不需要太多顶级的分子生物结构化学研究型人才，但关键的是生产出来的医治冠肺炎病毒的药物能缓解疫情；能卖出去，就可以扩大再生产，甚至产业升级。国内中医药参与了疫情防控，效果确实也彰显了中医药的独特优势。

COVID-19 重症症状，与中医胸痹症极为吻合。而半夏素也是治疗胸痹症的要药。该方或其化裁方，在多地新冠肺炎诊疗方案，也曾被推荐过，中西医结合也治愈过多名新冠肺炎重症患者。

以上拟设半夏素为定制医治冠肺炎病毒的药物，

主要是对它的现代药理作用进行分析，为其防治 COVID-19 提供理论依据，为未来治疗 COVID-19 提供临床参考---尽管充满定制分子的未来超出人们的想象，但就像纳米颗粒新蛋白质本身会自发折叠一样，我们祝愿充满这类分子的一天会顺势而来。

3、三台半夏的过去与现在

在新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案中，中成药和中药汤剂里很多用到了半夏这味药---半夏奇异，是像放大的“新冠肺炎病毒”模型，中医药工作者们都知道这是一味有毒的化痰药，多炮制后应用，有法半夏、清半夏、姜半夏等品种。

“半夏止咳”传奇在绵阳境内开花，也许这里的“半夏”有酉阳的“黄花蒿”类似的生化现象---在实际应用中，半夏曾出现和虎掌南星、水半夏弄混的情况，其实三者的来源和功效是不同的，不能混用。而从来源、炮制与功效等方面认识，半夏因其是农历五月间成熟，恰好是夏季过了一半，故名。但在绵阳三台等地区的半夏，本地俗名叫“麻芋子”，也是宜适生态种植的地域。

“麻芋子”呈类球形，直径 1~1.5cm。表面周围密布麻点状根痕；下面钝圆。质坚实，断面洁白，富粉性。气微，味辛辣、麻舌而刺喉。麻芋子喜生于潮湿肥沃的沙质土上，多见于房前屋后、山野溪边及林下。夏、秋季均可采挖，洗净泥土，除去外皮和须根，晒干或烘干。具有镇吐、催吐、镇咳、祛痰、抗生育、抗早孕、抗心律失常、抗实验性溃疡、抗硅肺、促使外周淋巴细胞分裂等作用。对治疗食道癌、胃癌、舌癌、皮肤癌和恶性淋巴瘤，取得较好疗效也有报道。

因为生用半夏有毒，含刺激性成分，易使人呕吐、咽喉肿痛、失音，所以多炮制后使用。目前半夏为治疗新型冠状病毒肺炎中医国家新处方清肺排毒汤的 21 味中药材之一，但没有像沃尔斯和曹龙兴等分子生物结构化学家，定制分子折叠球蛋白质的防治新型新冠纳米颗粒药物那样，单独作基因测序、筛选、动物实验---这也是中药材使用中的普遍现象。当然新冠肺炎防治的中药半夏，作有化学成分分析：

内含 3-乙酰氨基-5-甲基异唑等 60 多种成分，及 16 种氨基酸和多种无机元素。其中所含的草酸钙针晶，为半夏的刺激性成分之一，经炮制后，晶形发生变化，含量急剧下降，刺激性明显减弱。另含琥珀酸、丁基乙烯基醚、苯甲醛、半夏蛋白、姜辣醇、胰蛋白酶抑制剂等。半夏中提取的多糖，具有较强的网状内皮系统激活活性，能增强网状内皮系统吞噬功能和分泌作用，抑制肿瘤的发生和增殖。甲醇提取的半夏多糖组分具有多形核白细胞诱导能力，由此推测，半夏可能是通过活化多形核白细胞，导致肿瘤破坏的细胞反应。

用于新冠肺炎防治的中药汤剂，是根据不同患

者的主要症状分别选用上述炮制品的。由于炮制方法不同,半夏炮制品的功效也各有特色。炮制品有:生半夏、清半夏、姜半夏、法半夏等。法半夏和姜半夏,如果是较完整的类球形饮片,应在临用前适当捣碎,又不必捣成粉末,其储存时间以不超过两周为宜。因为半夏饮片破碎后,久存容易导致有效成分损失和变质。其次各种半夏的炮制品,都不宜和川乌、草乌、附子同用。尽管经过炮制减毒,但法半夏、清半夏、姜半夏仍属于有毒中药品种,每日最大用量为9克。阴虚燥咳、血证、热痰、燥痰应慎用。妊娠期妇女忌用,肝功能异常慎用。长期久用,有出现肝功能异常和血尿的问题。

4、三台灵兴镇半夏止咳糖浆说李珣研究

从2020年起新冠肺炎病毒疫情大流行,到2021年8月上海观察者网出现“‘与病毒共存’的现状,和‘动态清零’的策略并不矛盾”的争论,再次表明人类是一个休戚与共的命运共同体;国际社会应该守望相助、同舟共济。而拟设半夏素为定制医治新冠肺炎病毒的药物,在绵阳市早就有一批学者在研究讨论。

太极集团四川天诚制药有限公司在三台县灵兴镇,有生产“半夏止咳糖浆”的企业,但重大科技成果,是需要国家的力量才能完成的。例如,拟设三台的“麻芋子”,能制造出治“新冠肺炎病毒”的有效药品,太极集团虽然是国内有名制药大企业,然而对“麻芋子”内有效成分的全基因序列测试;细胞内新冠肺炎病毒mRNA携带编码蛋白的基因组序列测试,在绵阳和成都的大学、科研院所,无可讳言,还是缺乏人才和工具,是不能单独完成的。

其次,“麻芋子”对消灭新冠肺炎病毒的有效成分即使有,完成这种大量的科学测试和动物实验、临床试验,需要大量的经费的投入。即使太极集团是国内有名制药大企业,没有国家的全国组织、调配和动员更多大商家的资金捐献,光靠三台、绵阳要建成类似“硅谷”式高科技的生产治“新冠肺炎病毒”有效药品基地,是不可能的。

2021年3月著名学者、绵阳市就业创业服务中心的刘文传主任,出版的《李珣研究》新书,引发了国内外华人学者对定制医治新冠肺炎病毒的药物的关注---李珣(公元896--960),回族先民,著名药物学家。唐末五代十国时前蜀梓州郪江镇(今四川三台郪江镇)人。李珣写的《海药本草》一书,是我国最早透露远古巴蜀存在“盆塞海”和盆塞海洋文明的第一人。还可以说李珣是中国历史上,第一个改变古代传统儒家教育“修身”、“齐家”、“治国”、“平天下”的顺序,反过来为“平天下”、“治国”、“齐家”、“修身”的人---李珣是公元960年去世的,死后1061年居然本土刘文传主任想起了他,要让他的“海药”成就的贡献,再发光发挥今天的作用---刘文传主任写的《李珣研究》类似挖出一个“三星堆”---李珣写

《海药本草》一书,对“海药”的认识有何难度?

2020年以来我国与世界遭遇了百年未有的突如其来的新冠肺炎疫情肆虐,我国在短时间内中医诊疗提出的诊疗方案,就取得了不错的效果---对新冠肺炎轻症患者,中医药像生脉饮、参脉注射液、独参汤,一两天后血氧饱和度波动了,再过两三天基本达标,完全可以把它拿下来的这类例子很多。那么我国还能不能像2015年获得诺贝尔生理学或医学奖的屠呦呦教授,发现治疗疟疾的新药青蒿素类似走向世界的“海药”,造福全人类,再次拿出治疗的新冠肺炎病毒疫情的“海药”---这里“海”,是出口到全世界类似的大海,不是仅“海外”。因为我们认为这个“海”字,还有类似招呼人的谐音字“嗨”。

绵阳市三台、盐亭等境内解放前后出生的农村孩子,难忘小时候一群孩子在河坝挖麻芋子的事情。我们上世纪50年代开始读小学,虽然语文课本也才一角多钱,但家里仍然有困难,放学后或假期,挖麻芋子等中药材,晒干后卖给中药房成为一件常事。麻芋子是野生的,特别是河坝在收割后的麦地和红苕地里很多,但也分散。有小孩发现较集中地点后,就会喊:“嗨!这里多,快来”。在地里干活的大人看见了也会喊:“嗨!快来,孩子们”。久而久之,小伙伴把挖的药材麻芋子,开玩笑说成是挖“嗨药”。如今很多专家对李珣的“海药”说不清楚;李珣去世1061年来的学者研究,绝大多数口口声声不离说李珣是“波斯商人后裔”、“祖籍波斯”、李波斯;更有说他是“外族人”。而对三台等地的农村孩子,这只弹指一挥间---60多年过去刘文传主任居然来告诉回民药物学家李珣,他的家乡梓州已经是叫出名的“三台县”。也有回民告诉李珣出生地,是古时郪国郪江城,现叫作郪江镇---它被边缘化得和三台县城潼川镇的繁荣不可同日而语。

李珣原本的《海药本草》一书,都说是到南宋末年已散佚,后来人都是靠北宋巴蜀医药学家唐慎微的《证类本草》书中,对《海药本草》的辑录来发挥;唐慎微编成本草史上划时代的巨著《经史证类备急本草》(简称《证类本草》)。唐慎微,是四川人,使唐慎微的书,具有李珣原书类似的巴蜀远古盆塞海的多彩特色,被部分官方人士赏识,才组织人员修订成为地方官刊本的。但官方在中原是大本营,5000多年来官宣定位是“农耕文明”,不想承认时空阶梯在“农耕文明”之前,官宣还有“远古巴蜀盆塞海山寨城邦海洋文明”。

李珣的《海药本草》一书,划时代揭开中华文明史存在时空阶梯的“农耕文明”和“盆塞海山寨城邦海洋文明”之争的序幕。阿拉伯百年翻译运动的历史,在确定为约公元830年至930年这期间,也正是衔接五代十国时前蜀梓州郪江镇回族学者李珣写书《海药本草》时期。由此我们再三不懈收集、整理

巴蜀古鄆国鄆江等地区李珣家族的传说，从其回族商业经营与翻译运动挂钩的片段，深感李珣的工作不是他一个人在五代十国后期完成的《海药本草》一书的，他只是反映致力于东西方科技文化交流“翻译运动”的一个缩影；是超前欧洲文艺复兴反映中国先人心声的一朵浪花---其实在阿拉伯古史上，阿拉伯人在伊斯兰时代之前，甚至伊斯兰时代之初，科学文化水平低下。

为啥说李珣是我国最早透露远古巴蜀存在“盆塞海”和盆塞海洋文明的第一人？因为一般说的“海”，是指大洋大海这种“原生海”，但李珣的《海药本草》一书本意的“海”，还特指包含“盆塞海”的“海”。《海药本草》一书后来的失落，也与这个扩大的“海”含义---透露远古巴蜀存在“盆塞海”和盆塞海洋文明有关。三台县，是以县西三台山得名。三台历史悠久，在春秋战国时期还有鄆王国，国都在今三台县鄆江镇。传闻远古巴蜀盆塞海山寨城邦时，鄆国都城鄆江镇主要从事远古联合国的青铜器等生产制造、发放销售、回收。

这部分先民早来往于鄆国和阿拉伯地区---来来往往，“鄆”同音于“妻”，与妻子回娘家的习俗相似，也许“鄆国”得名，就源于鄆王城住着的是大多数家庭是远古联合国上层的内亲，掌握着贵重交易品的制造、发放和远洋贸易。但在远古盆塞海遇自然灾害不断，并干涸后随着权力中心的转移，和在人类第二次分散向世界各地的迁徙转移时期，鄆王城的大部分能工巧匠和生意人，成为指导指引一批一批的蜀人，并跟随进入缅甸，沿印度的恒河水，横穿印度出海进入波斯湾，再沿海峡到达阿拉伯半岛和幼发拉底河流域，以及又从埃及和两河流域渡过地中海，先后在克里特岛和西西里岛等，去复制“远古联合国”的巴蜀盆塞海山寨立足起的城邦文明和海洋文明的向导。

《山海经》卷第十六书中，除“有赤国鄆氏，有双山”外，还有记载“有赤国妻氏，有双山”的经文，即“妻”也作“鄆”。有注释说：“赤国妻氏：游牧国犬戎氏族。双山：指双山部落。译文：有一个西周之国，是姬姓的古老国家。有一个叫府谷的集镇，那里是叔均的部落。北方地区有一个海则部落，海则部落是姜嫄地区的部落国。海则的北面是台玺部落，酋长是叔均。叔均创立了台玺并兼并了海则部落国，开始建立国家。包括有游牧国的犬戎氏族，有双山氏族”。

“赤国”指远古回族先民会“红铜”生产、制造。“犬戎氏族”---这也是指最早从远古巴蜀盆塞海山寨城邦鄆国，转移搬迁出去的那部分人，走得不很远，又回迁的回族先民。他们已经成为类似的放牧民族，但没有忘记“用铜壶烧水泡茶喝”的习惯。

“双山氏族”---这是指三台县临近盐亭的“西陵

国”---在盐亭嫫祖故里和盘古故里的玉龙镇境内，有著名的“衣落山”，因分有“大衣落”山和“小衣落”山，而称为“双山”---它们之所以著名，是从古至今在盐亭，有家喻户晓衣落山《金二伯射黄帝》的传说，还有传闻汉代天文学家落下闳，是盐亭地区西陵氏金二伯的后代---传说金二伯就叫“金落下”，不但会冶金制造青铜像，而且会观天象。

【5、结束语】

有人建议仿效沃尔斯和曹龙兴等分子生物结构化学家们定制蛋白造新冠疫苗的方法，把中国古代行之有效的抗瘟疫、治未病的药方，特别是莲花清瘟、清肺排毒类制剂广泛加工制作、分发使用，以提高广大群众的免疫力。很多中医生还提议在打疫苗之前，先服清肺排毒汤等培元固本、邪不可干的中药，然后再接种疫苗防止再次传染。像中医过去战胜 SARS 那样，在奋战新冠肺炎和变异病毒的过程中，把传统中医的方法、技巧、经验和智慧重新发扬光大，那么一定会重新发挥它的巨大功能，为战胜疫情、拯救中国和世界人民的生命而作出贡献，那么战胜疫情振兴中医的春天必将到来！

这是否能像 2021 年 8 月 16 日晚，央视新闻 2 频道《中国经济大讲堂》播送中国“人造小太阳”如何“照亮”未来呢？这之前万元熙等院士就在央视，宣传我国自主设计研制的国家大科学装置东方超环全超导托卡马克装置，被称为中国的“人造小太阳”，近年来创造了多项托卡马克运行的世界纪录，物理实验获得的归一化参数，已接近未来聚变堆稳态运行模式所需要的我国的人造小太阳可控核聚变技术实现放电。“人造太阳”制造的是核聚变能，它是模仿太阳的原理，使两个较轻的原子核结合成一个较重的原子核并释放能量。

1952 年世界第一颗氢弹爆炸之后，人类制造核聚变反应成为现实，但那只是不可控制的瞬间爆炸。“人造太阳”试验装置实际上是在磁容器中对氢的同位素氘和氚所发生的核聚变反应进行控制。这项中国投资 2 亿元人民币，自主研制成功世界上能让等离子体运行时间最长的核聚变实验装置，令发展清洁能源和可再生能源非常振奋。

不过这也是加入世贸后，我国产业大爆发，一开始单纯是搞生产，很快就开始搞品牌，衍生出来高塔项，产业也自发开始升级。这也应证一国经济都是“需求驱动”，经济增不增长，“需求”和“市场”驱动，并不是科技驱动，不需要太多顶级的研究型人才，最关键的是随着产业的不断升级，需要的人才越来越多。这里的“需要”，应该是“雇佣得起”，中国一直都需要人才，可是以前的产业太弱，能支付得起的工资太低。有人说，为啥中国只能拟设半夏素为定制医治新冠肺炎病毒的药物？有个原因没人说，因为生物顶级实验是美国主导的。

问题美国那边主导生物实验的，其实不是国家，国家也没那么多闲钱，而是各种基金会。这些基金会为啥对生物兴趣这么大呢？因为基金会背后都是财阀大佬，大佬老了，希望生物技术尽快突破给自己续命，所以投资比较猛。不过随着这几年国内制药产业的爆发，我国这边也开始注重这方面的人才。由此我们产生一个畅想：

三台县灵兴镇生产“半夏止咳糖浆”的企业，顶头上司太极集团四川天诚制药有限公司是国内有名制药的大企业，拟设三台的“麻芋子”要能制造出治“新冠肺炎病毒”的有效药品，是否可以与西湖大学生命科学学院等联合，礼贤下士邀请已经回国全职加入西湖大学生命科学学院的曹龙兴教授等新型科学家，担任帮助继续从事蛋白质设计领域合成纳米颗粒最有效的抗新冠肺炎病毒的药物研究？

参考文献

- [1]罗恩·雅各布森，设计蛋白：未来疫苗的起点，环球科学，2021年8月号，黄凡翻译；
- [2]王德奎，三旋理论初探，四川科学技术出版社，2002年5月；
- [3]孔少峰、王德奎，求衡论----庞加莱猜想应用，四川科学技术出版社，2007年9月；
- [4]王德奎、林艺彬、孙双喜，中医药多体自然叩问，独家出版社，2020年1月；
- [5]叶眺新，从夸克到生物学，交叉科学，1986年第1期（创刊号）；
- [6]叶眺新，中国气功思维学，延边大学出版社，1900年5月；
- [7]平角，凝聚态弦物理数学初探，Academ Arena, Number 6, June 25, 2021；
- [8]刘文传，李珣研究，三台县社会科学界联合会编印，2021年3月；
- [9]平角，科学前沿类似青藏高原和珠峰的第三极，Academ Arena, Volume 12, Number 11, November 25, 2020；
- [10]平角，学自然学科学与振兴双循环，Academ Arena, Volume 13, Number 1, January 25, 2021。

1/22/2023