



李国桥

广州中医药大学首席教授、青蒿研究中心主任，国际抗疟疾专家。1974年首先证实青蒿素治疗恶性疟疾的速效低毒作用；证明了青蒿素类药物对恶性疟原虫配子体的抑杀作用；提出恶性疟原虫对青蒿素类药物不易产生抗药性的学术见解；先后研制了3个青蒿素类复方，其中2个复方获得发明专利，2个复方在尼日利亚、肯尼亚等非洲数10个国家广泛应用。因在抗疟方面的突出贡献，先后获得越南、柬埔寨、科摩罗等政府奖项。

李国桥：证实青蒿素治疗恶性疟疗效第一人

祝叶华

《科技导报》编辑部，北京 100081

抗疟一线奔走48年

1972年中国科研人员首次在黄花蒿中提取得到了抗疟疾有效物质——青蒿素，这大大推动了中国抗疟疾研究工作。1974年10月底，全国“523”办公室将一项艰巨的任务交到了李国桥手中，委托他开始进行青蒿素抗疟疾临床试验研究。其实早在这之前的8年（1967—1974年）李国桥已经开始进行抗疟试验，积累了丰富的临床经验。当时他所在的研究组被称为脑型疟抢救组。1967—1970年，他主要研究方向是针灸疗法治疗疟疾的效果；1971—1974年，李国桥的研究工作转变为抢救脑型疟患者。

李国桥就此与青蒿素结下将近半个世纪的不解之缘。接到全国“523”办公室指派的任务时，李国桥正在云南疫区开展脑型疟救治研究，在这之后他就马不停蹄地展开了青蒿素临床验证试验。在青蒿素成功提取之前，治疗疟疾的药物主要是氯喹和奎宁。氯喹主要

用于口服，奎宁用于重症病患的静脉滴注。在氯喹的抗药性以及中国首次发现青蒿素的推力下，李国桥的青蒿素抗疟临床研究就此拉开了帷幕，这一研究就是41年，并且他还将一直继续下去。

以身试药——勇者不惧，仁者无敌

“都说我以身试药，这其实是媒体的误读，‘以身试药’并非是验证青蒿素的抗疟效果，而是为了验证恶性疟原虫每裂殖周期引起2次发热的理论。”采访时李国桥告诉我们，他其实有过2次“以身试药”的经历。第1次是1969年为了验证针灸疗法对治疗疟疾是否有效，他将疟原虫注射进了自己体内；第2次是1981年，为了验证恶性疟原虫每裂殖周期引起2次发热的理论，李国桥将疟原虫注射进体内，48小时期间不服用任何药物。为什么一定要用人体进行试验呢？李国桥提到，在试药之前他跟多位从事疟疾治疗研究的专家讨论过，认为一定要用人体来做实验，不

可以用猴子，因为他们已经用猴子做过试验，但是猴子没有典型的热型，所以只能用人来完成。

鉴于1978年青蒿素抗疟的成果全国已经鉴定，因此李国桥第2次以身试药之时，底气明显充足了许多，由于对青蒿素的抗疟效果信心十足，他基本没有了以身试药的后顾之忧。虽然如此，他仍旧做了发生意外的“准备”，写下所谓的“遗书”。因为对于无免疫力患者来说，患疟疾是非常危险的，他们发烧第1天就可以在其血液中分离出疟原虫，如果不及时用药，将会危及生命。但是李国桥的验证试验却是将疟原虫注射入体内出现明显发热后，进行48小时的连续观察，期间不能用药，因为只有等到有典型的48小时内引起2次发热的症状，才能收集到他需要的数据，证明他的理论。虽然青蒿素的抗疟效果显著，但是48小时不用药的做法还是非常冒险的。县级医院的医疗条件不具备处理这种临床试验的能力，因

此研究小组只能把他转移回广州,回到了广州中医药大学附属医院。住院后,医院的医生都不敢接诊,因为情况太特殊、太危险,最后只能由他的老朋友、从1975年起一同开始青蒿素治疗脑型疟研究的郭医生来观察诊断他的病情。

鉴于当时试验的高危险性,李国桥甚至书写了一份免责声明交给郭医生,以防他的妻子和领导责怪郭医生,这也被称为他的“遗书”。他在声明中写道,现在高烧不断的情况是为了进行实验研究,不用药也是为了进行试验研究,请妻子和领导理解自己的主管医师,以便他们可以完成自己的实验。最后为了宽慰妻子和领导,他甚至半开玩笑的写道,“如果万一出了问题,你们就在我的花圈上画个疟原虫就好了。”因为掌握了规律,对青蒿素有坚定的信心,因此李国桥敢于冒险。在他的试药实验之后,他的主管大夫和其他7位志愿者也完成了“以身试药”的试验。最终证明恶性疟原虫48小时会引发2次发烧的理论。

积极推广青蒿素,开创青蒿素外交

1974年深秋,处于云南边境的耿马县阿佤山南腊公社,有一个孕妇患了脑型疟疾,昏迷不醒。孕妇患脑型疟具有50%的致死率,当时该孕妇已经灌服了一次青蒿素,仍然深度昏迷,红细胞减少得非常快。医护人员不敢再次为孕妇使用青蒿素。当天夜里10点钟,李国桥接到电话听说孕妇用了青蒿素仍然深度昏迷,红细胞减少得也很快时,依靠青蒿素治愈多例非脑型疟疾患者的经验,他立即决定继续给孕妇再鼻饲给药一次青蒿素,他告诉我们,当时根本没有考虑医疗事故,想的就是赶紧救人。因为他认为在这种情况下改用奎宁也是一样的危险。李国桥的坚持拯救了孕妇的生命,这也是第一例青蒿素脑型疟治愈病例。

1976年春,李国桥把青蒿素的肌肉注射剂带到了柬埔寨,当地找了一些老资格的医生与他们对接,老医生们不同意他们的用药策略,西医们开始对青蒿素的抗疟效果持怀疑态度,反对应用

青蒿素这种中药提取物来治疗疟疾。李国桥当即就提议针对第一个病例,同时用奎宁与青蒿素,结果证实青蒿素杀虫速度远远超过去用奎宁的效果,使西医相信中药的抗疟疗效。之后的青蒿素推广中,进展的就相对顺利多了。

1991年,越南疟疾大流行,造成数千人死亡。隶属于越南卫生部的胡志明佐内医院向李国桥等人发出了邀请,他们希望李国桥等人可以帮助越南度过疟疾的难关。李国桥带领着研究团队飞赴越南后直接放弃了奎宁,而改用青蒿素衍生物治疗脑型疟,效果显示非常好,因此青蒿素类药物很快在胡志明市被推广开,但是由于多种原因在越南中部的推广却受到重重阻碍,胡志明市医院的老院长在看到李国桥应用青蒿素治愈了大批脑型疟患者之后,亲自带队到越南中部的医院进行青蒿素的推广。

在柬埔寨、越南以及之后的东南亚成功推广青蒿素之后,李国桥把抗疟“战场”转移到了非洲。

总结了2004—2006年在柬埔寨抗疟的经验,2007年在广东政府和商务部的资助下,李国桥带领着广州中医药大学的抗疟团队前往科摩罗实施了“全民服药”抗疟新方案,利用复方青蒿素快速清除疟疾,这次大范围的临床实验从个体治疗扩展到群体药物干预,快速消灭传染源对疟疾防控策略进行了创新并示范运用。

项目先后于2007、2012和2013年在科摩罗所属的莫埃利岛、昂岛和大科岛地区实施了2次全民服药。2014年科摩罗实现了疟疾

零死亡,疟疾发病人数下降了98%。该项目有效地遏制了疟疾流行。即便如此,李国桥还是反复强调这只是控制了疟疾,并非真正的消灭疟疾。因为2次全民服药之后,还有1%的患者携带着传染率非常高的疟原虫,这剩下的1%的传染率是非常危险的,如果不加以消除,那么这种传染可以持续10~20年。如何将这1%的患者找出来非常困难,李国桥带领团队培训了当地人员利用显微镜来寻找传染源,找寻没有消灭的原虫,但是工作开展起来非常困难,鉴于此,他们在2007年开始利用改良的PCR快速检测技术检测传染源,PCR检出率高、速度快。PCR的应用,使科摩罗莫埃利岛疟疾检测工作的开展更加便捷、高效。李国桥表示,现在的科摩罗应该乘胜追击,通过政府的支持,争取100%消除疟疾。他们的抗疟工作挽救了科摩罗数万人的生命,但是李国桥却不居功自傲,他表示科研人员不能自满,要乘胜追击将该国的疟疾完全消除。





全民服药是他的团队首次通过群体药物干预、使用中国的创新药物帮助一个非洲国家快速控制疟疾流行的成功案例。2013年8月,科摩罗联盟副总统兼卫生部长福阿德·穆哈吉来到广州,为帮助科摩罗你能快速控制疟疾作出重要贡献的李国桥和宋健平颁发了总统奖章,这是该奖章首次颁给外国教授。

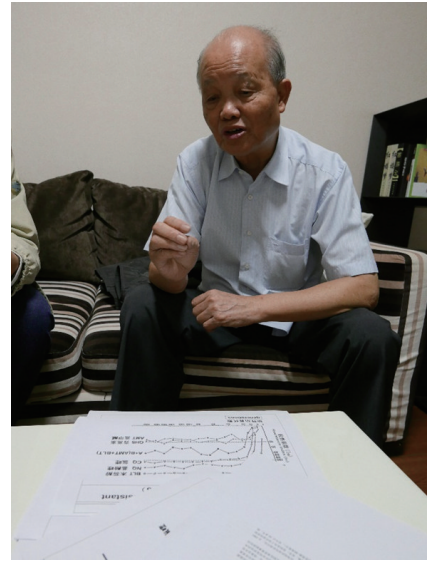
新药研发,在创新中前行

青蒿素的发现与抗疟临床试验都起源于中国,但青蒿素的专利权却不属于中国,说到这里,李国桥表示非常无奈,“这是无可奈何的事情,当时我们没有专利,不过现在世卫组织修改了政策,各国对抗疟疾类药物专利可以不顾,谁都可以仿制,这是对的,因为疟疾是穷人病,必须先考虑救人,中国今后新一代的复方青蒿素药物也会逐步走向国际市场,用以帮助更多的穷人。”

但新药的研发从来都不是一劳永逸的事情,青蒿素抗疟药物的研发在不断经历着改革与创新的过程。20世纪90年代,李国桥就发现了青蒿素及其衍生物(青蒿琥酯和双氢青蒿素)虽然对疟原虫灭杀作用强,但半衰期短、药效时间短、服药疗程长且价格偏高。这些缺点引发了李国桥对青蒿素药物国

际推广的思考,并着手开始研发新型复方青蒿素药物。

2006年,李国桥和团队研制出疗程短、成本低的青蒿素复方抗疟新药——Artequick。这个新药不仅疗效快、治愈率高,而且只需2天疗程,每天服药2片,成本仅为同类药物1/2,非常适合穷人服用。1992—2006年,李国桥与团队在不断改进复方的基础上,已经研发了3代复方青蒿素药物。目前应用的复方青蒿素 Artequick 系列是第3代新药。前面的2代复方分别为:第1代复方中含有磷酸哌喹、伯氨喹、双氢青蒿素和甲氧嘧啶4种组分;第2代复方中去掉了甲氧嘧啶和伯氨喹;直接利用青蒿素和哌喹,只剩下磷酸哌喹和双氢青蒿素,获得了世界卫生组织的认可。复方青蒿素药物每一代产品都在优化,效果一次比一次显著。如今的第3代青蒿素复方——青蒿素哌喹片将双氢换回青蒿素,磷酸哌喹换成碱基。这样减少了原料用药,但仍保留了原来的活性成分,24小时服药2次即可治疗疟疾。该药已取得包括美国在内38个国家的国际专利保护,29个国家的商标注册。第3代复方青蒿素药物的研发成功离李国桥心中规划的蓝图,即毒性更小,1天就有效,不用分服3天,更进一步了。



除了治疗疟疾,李国桥等人还发现青蒿素将来还有可能应用于癌症的治疗中,他们还会在青蒿素新药的研发道路上一直前行下去。

在采访的最后,提到中国的科研环境,李国桥表示,目前大多数科研人员都是埋头苦干的,但最近10年来,科研风气浮躁,今年还发生了中国学者论文被法国和英国出版公司大规模撤稿的事件,这是非常不应该的。他告诫年轻的科研人员,要扎扎实实,实事求是地做科研,只要静下心来,戒骄戒躁,每个科研人员都会在自己的领域有一番作为。

(责任编辑 陈广仁)

