

## 不忘初心，仁者无敌——以身试药的李国桥教授

李国桥，男，1936年8月出生于广东省南海市，广州中医药大学首席教授，博士生导师，青蒿研究中心主任，广东省名中医，国际知名疟疾防治专家。曾任广州中医药大学副校长，热带医学研究所所长，获国务院政府特殊津贴。全国人大第八届代表。现任中华传染病杂志编委，中华医学会热带病与寄生虫学学会常委，广东省热带医学会副会长。曾任国家卫生部医学科学委员会疟疾专题委员会委员，中国医学科学院第三届学术委员会特邀委员，卫生部一、二届药品审评委员会委员，中华医学会热带病和寄生虫学分会常委，WHO西太平洋区域疟疾临时顾问。是我国青蒿素类药临床研究主持人，《青蒿素抗疟研究》获国家发明二等奖，获求是基金《杰出科技成就集体奖——青蒿素》，《抗疟新药青蒿琥酯》获国家发明三等奖，《青蒿素及其衍生物临床研究和推广应用》获国家教委科技进步三等奖，《抗药性恶性疟防治药物双氢青蒿素复方》2005年获国家科技进步二等奖。

1981年8月，为了深入研究恶性疟疾的发热规律，李国桥不顾同事们的极力反对，将带有恶性疟原虫的病人血液注入自己体内，试图通过亲身试验，体验病情变化。

这是一次可能危及生命的医学实验。为此，李国桥事先给单位和家人留下“遗书”——“这次试验完全是自愿的。万一出现昏迷，暂时不用抗疟药治疗。这是研究计划的需要，请领导和妻子不要责怪实验的执行者。万一真的发生不幸，到时只要在花圈上画一个疟原虫，我就心满意足了”

感染恶性疟原虫后，李国桥忍受着持续高烧的煎熬，以及肝脾肿大的痛苦，尽量拖延服用抗疟药的时间。在他的感召下，九位同事也拿自己身体做实验。如今，无论世界卫生组织编著的《疟疾学》，还是英国牛津大学的医学教科书，仍记录着当年李国桥他们的亲身实验数据和研究结论。

1982年8月，李国桥等人撰写的论文《甲氟喹与青蒿素的抗疟作用》，发表在世界著名的英国《柳叶刀》医学杂志上。这是中国科学家第一次发表有关青蒿素的国际论文。从此，青蒿素成为全球抗疟专家的关注焦点。

进入90年代后，李国桥经常应邀到一些亚非拉国家，指导疟疾防治工作。

这让他和团队研制的青蒿素类复方抗疟新药，有了更大的用武之地。1999年，他和同事们研制出的 CV8，被越南列为国家一线抗疟用药。这是外国政府首次授予中国青蒿素类抗疟药最高荣誉。

2006年，李国桥和团队研制出世界首个疗程短、成本低的青蒿素类复方抗疟新药——Artequick。这个新药不仅疗效快、治愈率高，而且只需两天疗程，每天服药1片，价格仅为同类药物一半，非常适合穷人服用。世界级抗疟专家阿诺德给予此药高度评价：“它是一个集中了优秀抗疟药全部特点的完美复方。”



疟疾，在我国古代被称为瘴气（国外称 malaria），这是一种由雌性按蚊传播的疾病，当按蚊叮咬人体的时候，其体内寄生的疟原虫就顺势而下，进入人体，疟原虫不断地繁殖，钻到红细胞里，不断地吸取红细胞中的营养，还侵入肝脏，破坏脾脏，大肆侵害着五脏庙，甚至连大脑都不放过。



中华按蚊，中国广大平原地区传播疟疾的重要媒介


闷热的夏季，潮湿的环境，最适合按蚊的生存，也最容易孳生疟疾。据世界卫生组织的报告，全球有近一半的人都生活在疟疾的威胁之中，疟疾导致的死亡率很高，可以高达30%。曾经一度强盛的古罗马帝国就遭受过疟疾带来的极大危害。二战中，疟疾导致的死亡人数一度是战争导致的死亡人数的4~5倍。



全球疟疾分布图

攻克疟疾，一直都是人们的梦想，也是诺贝尔奖青睐的对象。从发现疟原虫，到找出元凶按蚊，再到合成 DDT 灭蚊，合成抗疟药物奎宁，与疟疾有关的研究，一路拿下了好几个诺贝尔奖。

## 疟疾相关研究与诺贝尔奖

				
Ronald Ross 英国 1902 蚊虫传播	Charles Alphonse Laveran 1907年 法国 疟疾病原体是 血液中原虫	Paul Wagner-Jauregg 1927年奥地利 间日疟原虫引起 的长期高烧治疗 神经性梅毒 导致的麻痹 性痴呆	Paul H. Müller 1948年瑞士 DDT 杀蚊虫	R. Woodward 1965年美国 合成抗疟药奎宁



曾经风靡一时的 DDT

2015 年 10 月 5 日，一年一度的诺贝尔奖获奖名单宣布的日子，果然，诺贝尔生理学/医学奖的获奖名单公布之后，国内掀起了轩然大波，第一个真正意义上的华人科学家终于拿到了诺贝尔奖，屠呦呦这个名字，一下子成为了人们追捧的焦点，成为了所谓的“热门词”，而“青蒿素”，也从一个籍籍无名的中药药方中脱颖而出，成为了家喻户晓的“抗疟神药”。



屠呦呦获得诺贝尔生理学/医学奖

那一天，当屠呦呦获奖的消息传遍神州大地的时候，他仍然站在抗击疟疾的第一线奋战。当好友的电话打到他的手机上，告诉他屠呦呦获得了诺贝尔奖的时候，他还在忙着填写盖茨基金会的申报材料，他希望在盖茨基金会的帮助下，会有更多的疟疾患者得到救治。



屠呦呦作《青蒿素的发现：传统中医献给世界的礼物》的主题演讲

聚光灯打在屠呦呦的身上，可在她屠呦呦身后，还有很多的他们，比如李国桥，那个第一次证明青蒿素在临床上有用的人，曾经以身试药，让自己感染恶性疟疾，写下过遗书的人，不顾同事劝阻，冒险给病危的患者使用青蒿素的人数十年如一日，跑到疟疾重灾区为患者送去救命药的人。



李国桥

舍命追击疟疾 50 年，这大概是他这辈子的使命吧。

李国桥出生于广东南海的一个中医世家，从小他就接受着中国传统医学的熏陶，到了上大学的时候，他也顺利进入了广东中医药专科学校学习，毕业之后，他留在了母校，进行教学与研究。

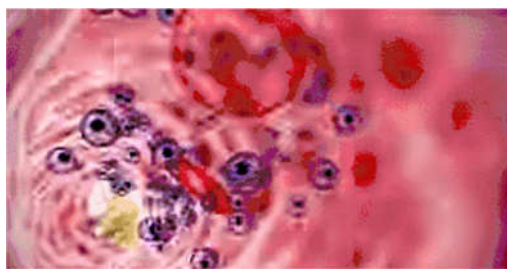


广州中医药大学（原广东中医药专科学校）

1967年，正是国家动荡不安的时候，李国桥也被迫离开了自己热爱的工作岗位，被抓到牛棚进行改造，只有日复一日的枯燥工作和无休无止的批斗。这时候，一个名为“523项目”的国家任务落在了他的身上，这是个由60多家科研单位，500多名研究人员组成的项目组，目的，是为了研制出治疗疟疾的新药。



上世纪60年代初期，全球的疟疾疫情十分严重，难以控制。而此时，正值美越战争，两国的军队深受其害，后来美国政府公开了数据，仅仅1967年~1970年，美军因疟疾而死亡的士兵就多达10万。奎宁，也就是金鸡纳霜，是当时唯一的抗疟药，但是战火的蔓延让奎宁的生产远远落后于它的消耗，抗疟新药的研制刻不容缓。



美国不惜投入大量的人力物力财力，对20多万种药物的抗疟活性进行测试，最终也未获得好的效果，而越南，则只能求助于中国。在这样的背景之下，“523项目”诞生了。在全国科研工作尽数瘫痪的时候，这个为了“援外备战”而启动的紧急军事项目在1967年5月23日正式启动。



金鸡纳树

从牛棚中被放出来的李国桥，成为了广州中医学院疟疾研究组的负责人。他告别了妻子和尚未满月的女儿，带领着研究组去到了云南五指山区、云南边陲，这都是疟疾疫情的爆发区，生存着数不清的疟疾患者。李国桥或许没有想到，从他踏入疟疾疫区的那一天开始，他的一生，就与“疟疾”这两个字紧紧联系在一起，再也分不开了。



疟疾给人们带来的苦难深深震撼了李国桥的心，到现在，他都还记得第一次看到疫区的人民的场景。在云南梁河县一个不到 20 户人家的小寨子里，每家每户都有疟疾的患者，平均每个月寨子里就会有 8 个人因疟疾而离世，寨子里的每个人都相当于过着等死的日子。



云南梁河县

李国桥强忍着内心的悲痛，推开了一扇破旧小屋的房门，屋子里是一对身染疟疾的母女，她们蜷缩着身子躺在床上，双手无力地垂下，眉头微微蹙起。旁人告诉李国桥，这个家庭原本还有一对父子，就在几天之前，父子两人因为疟疾而离开了人世，如果他再晚来几天，怕是这对母女也要追随父子而去了。



疟疾患者

李国桥的眼里噙满了泪水，他默默地为母女两人治疗。多年之后，当他再一次回忆起这个场景，仍然禁不住老泪纵横。“我自此下定决心，一定要帮穷人们摆脱疟疾的病痛”。



多年之后，当他再一次回忆起这个场景，仍然禁不住老泪纵横

探索疟疾治疗的方法，李国桥首先想到的便是自己的“家学”——针灸。1968年的一天，他尝试着在自己颈椎附近进行深度针刺，当银针刺入穴位的一刹那，他眉头紧锁，紧紧咬着牙关，他强忍着电击般的疼痛，不顾大滴大滴落下的冷汗，记下了针刺穴位的感觉。那一次的尝试，让他右腿的神经受到了损害，一年多的时间里都几乎感觉不到冷热变化。



李国桥（左二）团队合影

这次的尝试没有让他放弃对针灸治疗疟疾的探索。第二年，他说服护士，偷偷将疟疾患者的血输进了自己的体内，果然，他“顺利”患上了疟疾，很快，他开

始乏力、头痛，体温飙升，发病第7天的时候，他的体温已经超过了40℃，嘴唇干燥开裂，脾脏肿了两倍大。他强忍着疼痛，让同事在自己的身上试针，可惜的是，这次的针灸治疗仍然没有效果，他最终还是依靠着抗疟药物才捡回了一条命。



主动感染疟疾的李国桥让同事在自己身上试针

多次的尝试之后，李国桥终于放弃了针灸，转而寻找抗疟药物。1973年，他在云南寻到一个抗疟偏方，一种名为“大发汗”的土药。偏远的山区条件简陋，没有仪器可以用于药物的分析，**为了验证这个土药是否有毒性，是否可用于治疗，他决定以身试药。**谁知，吃下土药不久，他就感到天旋地转，大汗淋漓，全身无力，动弹不得，幸而抢救及时，他才脱离了危险。



调查疟疾传染源滋生地

1974年，北京的研究小组发现了青蒿素。青蒿素是从一种名为黄花蒿的植物茎叶中提取的有过氧基团的倍半萜内酯药物，很多中医典籍的抗疟药方中都提到过“青蒿”这种植物，可此“青蒿”非彼“青蒿”，中医中说的青蒿一般指的是青蒿和黄花蒿两种植物，而青蒿的提取物并没有抗疟活性，只有黄花蒿的提取物才有。

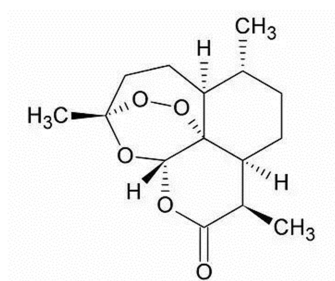




黄花蒿与青蒿都是菊科蒿属一年生草本，味道相近，黄花蒿含有青蒿素，入药谓之青蒿。青蒿素的发现者屠呦呦已经做了药物毒性实验，毒不杀人，也做了小鼠的抗疟活性实验，活性高达 100%。青蒿素可以被疟原虫体内的铁催化，从而产生自由基，导致疟原虫体内的蛋白失去功能，最终死亡。接下来，就要做临床实验了，云南地区的临床任务落到了李国桥的身上，他要在临床上证实青蒿素对恶性疟和脑型疟的效果。

恶性疟：高发于非洲热带地区，由恶性疟原虫感染所致。

脑型疟：脑型疟是凶险型疟疾之一，脑型疟疾的发病机制尚停留在各种学说阶段，主要有机械阻塞学说、炎症学说，弥漫性血管内凝血学说等。



青蒿素分子结构

一天夜里，结束了一天工作的李国桥拖着疲惫的身子回到住处。刚刚睡下的他却被一通电话惊醒，阿佤山上有一位孕妇患有脑型疟，此刻正昏迷不醒，病情十分危急。放下电话，李国桥二话不说就爬了起来，他与同事一起，连夜赶往阿佤山。经过 3 个多小时的颠簸，他终于到达了阿佤山脚下。



阿佤山

树木丛生的阿佤山没办法行车，他只能靠双脚爬上去。纵然山势陡峭，时不时有野兽出没，他也丝毫没有停下脚步，直到第二天晚上 9 点，他终于到达了患者的家中。李国桥顾不上歇口气，就开始了自己的诊疗。这时候的孕妇仍然在昏迷之中，没有醒来。



参与黄蒿素救治第一例脑型疟的4人医疗组中的3人，中为李国桥

他面临着一个抉择，使用青蒿素，孕妇可能会脱离危险，可若是病情加重，这就是两条人命，是极为严重的医疗事故。不适用青蒿素，孕妇生存下来的概率可能会很低没有时间了，再拖下去只会让孕妇及其腹中的孩子一起死掉。李国桥顾不上别的，毅然给昏迷中的孕妇使用了青蒿素。

一天一夜的紧急抢救，他战胜了死神，从死神的镰刀下抢回了两条生命。



看着孕妇缓缓醒来，累坏了的李国桥一下子瘫在了地上，他已经连续几天没合眼。这是人类首次在临床上使用青蒿素治愈了重症疟疾，开创了青蒿素临床使用的先河。喜讯很快传到了北京，国家允许开始更大规模的临床实验。到第二年初，李国桥与他的同事们一共使用青蒿素对18例疟疾进行了治疗，其中3例为重症，治愈率达到100%。



科研人员在云南观察新药疗效

随着研究的深入，李国桥开始怀疑当时被普遍认可的一个理论：“恶性疟原虫每个分裂繁殖周期造成一次发热”。通过他对病人的观察，他认为，应该存在两次发热，而不是一次。这是个新的理论，要验证，就必须要进行实验。然而，恶性疟疾十分凶险，若不及时医治死亡率很高，不可能拿病人来做实验。李国桥又一次动起了自己身体的脑筋，他又想用自己来做实验。



李国桥为黎族人民治疗

可是此时的他，由于多年在野外工作，身体已然十分虚弱。深受肾结石困扰的他还常常因为肾绞痛而翻来覆去无法入眠。身边的同事都不同意他用自己的身体做实验，他却偷偷地用领导的身份强行要求护士将2毫升患者的血液注射入他的体内。患者的血液中含有很多恶性疟原虫，一旦发病，他会昏迷，会休克，还可能会死亡。



李国桥（左一）在海南岛为疟疾人民治疗

他叫来了他的助手郭兴伯，让助手详细记录下他的病程。“如果我很快出现裂体期昏迷，也不要马上用药结束试验，无论如何，我们的试验方案不能变，你一定要在我身上看到两个热峰出现。”助手紧张地几乎要流下泪来，他却笑笑拍了拍助手的肩膀，安慰助手说没事的。安慰好助手，李国桥想了想，随即写下了一张纸条。

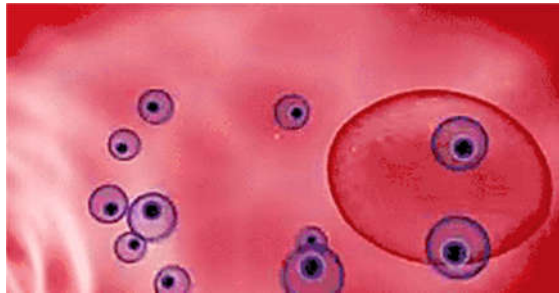
“这次实验完全是自愿的，如果出现昏迷，暂不用抗疟药治疗，是我叫郭兴伯这样做的，这是我们研究计划的需要，请领导和珍秀(李国桥的妻子)不要怪他。万一真的发生不幸，只要在花圈上画一个疟原虫，我就满足了。”



几天后，第一个热峰出现

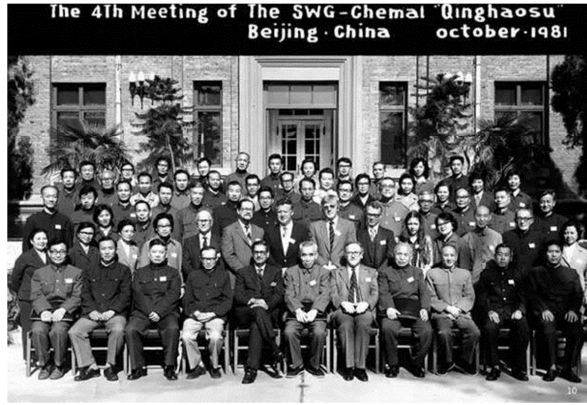
剧烈的头痛，不停的呕吐，他的体温超过了40℃，血液中疟原虫的密度超过了每立方毫米10万个，可他却仍然不愿意使用抗疟药，鼓励着助手继续观察与记录他的病情。

整整3天，他每分每秒都忍受着高热的煎熬。为了不让同事们担心，他努力保持着笑容。实在受不了了，他还会哼起小调分散注意力。



终于，实验达到了预期的效果。在他的感召之下，研究组中先后又有好几个人用自己的身体做了实验，而他们的实验数据与研究结论，也被写进了世界卫生组织编纂的《疟疾学》和牛津大学的教科书中。

1982年8月，李国桥的论文《甲氟喹与青蒿素的抗疟作用》发表在了《柳叶刀》上，这是中国科学家第一次发表关于青蒿素的国际论文。自此，青蒿素作为新型抗疟药物引起了国际的广泛关注。



世界卫生组织、世界银行、联合国计划开发署  
在北京联合召开疟疾化疗科学工作组第四次会议

然而，让李国桥感到十分痛心的是，耗费上千名中国科研工作者精力研制出的青蒿素，却由于当时的中国没有知识产权的意识，专利落在了国外的公司手上。原料种植和提纯是最为辛苦的工作，国外的制药厂商却低价从中国购买原料，高价将药物卖到非洲等疟疾高发地。



李国桥在柬埔寨培训村志愿抗疟员

疟疾是穷人的疾病，病人根本无力购买青蒿素，仍然只能等死。李国桥坐不住了，他想要做的是让穷苦的人们摆脱疟疾的困扰，而不是让青蒿素成为制药公司赚取巨额利润的工具。他带领着专家组，开始了青蒿素系列衍生物的研究。很快，他就有了研究成果——青蒿琥酯。



1991年，越南疟疾大流行，数千人因疟疾而亡。李国桥被派往胡志明市佐内医院协助治疗。当时的越南使用着常规的抗疟药物奎宁对患者进行治疗，疗效并不好，死亡率高达40%。李国桥到了越南之后，建议使用青蒿琥酯取代奎宁，这个想法却遭到了质疑，越南医院并不愿意尝试这种新药。他只好一个个说服医生，说服患者，使用青蒿琥酯。



莫埃利岛启动快速灭源除疟的全民服药

好不容易说服了医生和患者，到了治疗的阶段，李国桥彻夜不眠地守在患者身边，做着青蒿琥酯的示范治疗。2个月过去后，越南地区疟疾的死亡率直线下降，从40%降到了10%以下。当地的人们盛赞李国桥，称他为“来自中国的白求恩”。



在科摩罗莫埃利岛晚上抓蚊检查

随后，他又开展了青蒿素的复方药研究。第一代青蒿素复方以“CV-8”为商品名在越南注册生产。世界卫生组织也与他签订了青蒿素的技术保密协议。2002年，他研发出了青蒿素复方的第三代产品 Artekin（复方双氢青蒿素片），经过牛津大学等权威机构认证，Artekin 对死亡率最高的恶性疟的治愈率高达95%，并且只需要服用两天的药物，价格低了很多。



赴科摩罗进行快速灭源除疟的青蒿抗疟团队在开会

Artekin 上市之后，成为了越南、柬埔寨等国家的首选抗疟药，还被世界卫生组织列入了国际疟疾风险基金资助项目，全球现在有几百万疟疾患者接受着 Artekin 的药物治疗。复方青蒿素药物得到了推广，李国桥却仍然没有停下自己的脚步，泰国、印度、肯尼亚、尼日利亚...哪里疟疾严重，哪里就有李国桥的身影。



屠呦呦与其他 523 项目参与者领取发明奖证书

他进入柬埔寨的恶性疟疾疫区，推广自己独创的“灭源灭疟法”，很快就将当地的疟原虫携带率从 55.9% 降到了 1.9%。疟疾是一种以蚊子为媒介的传染病，传统抗疟方法多以杀虫剂浸泡蚊帐来杀灭蚊子。

实践证明，这一方法耗费大量资源，效果也不理想。“灭源灭疟法”就是通过使用 Artequick 之类的青蒿素类复方抗疟新药，既消灭人体内的疟原虫，又消除疟疾的传染源，从而控制疟疾流行，直至消灭疟疾。

他也因此获得了柬埔寨王国政府颁发了金质骑士“莫尼沙拉潘勋章”，越南卫生部也给他颁发了“为了人民健康”奖章。这是迄今为止中国医药界第一次拿到来自越南和柬埔寨的最高级别荣誉勋章。



科摩多给李国桥颁发总统奖章以感谢他为清除科摩多疟疾做出的贡献

如今，已经 81 岁高龄的李国桥还在不遗余力地做着疟疾的研究。从 1967 年到现在，整整 50 个年头，半个世纪，李国桥始终站在抗疟的前线，为身患疟疾的人们送去希望。纵然拉斯克奖没有他的名字，纵然诺贝尔奖也没有落在他的身上，可他救过的每一个患者，都会永远记得他。



“无论如何，今生今世都要战胜疟。”