

\* 科学家 \*

# 勇攀世界生物医学高峰<sup>\*</sup>

## ——记年轻的中国科学院院士陈竺

姜昌斌 周一鸣 于金德

(上海第二医科大学附属瑞金医院 上海 200025)

关键词 科学家, 分子生物学, 白血病, 诱导分化



现任上海第二医科大学附属瑞金医院上海血液学研究所所长、博士生导师的陈竺,是我国著名的分子生物学家、血液学家,祖国大陆最年轻的中国科学院院士,他在白血病的分子发病机理和治疗方面取得的重大成就,引起了世人的注目。

### 1 学成回国

1989 年 7 月,一架银色的波音飞机腾空而起,离开了巴黎国际机场飞向中国。机上的陈竺感慨万千,终于要回到祖国的怀抱

了!是的,5 年的深造,5 年的风风雨雨,他学到了许多,亦付出了许多。

1984 年 9 月,陈竺来到法国巴黎第七大学圣路易医院血液病研究所深造,攻读分子生物学博士学位。这所研究所号称是欧洲最大的血液病研究中心,由国际著名血液学大师让·贝尔纳教授所创建,那里有诺贝尔奖获得者让·道塞等一大批著名专家、学者。在法国的 5 年中,陈竺日以继夜地学习和工作,他经常在实验室里工作到深夜;即便是节假日,他仍坚持工作。终于以优异的成绩通过了论文答辩,获得了法国科学博士学位,法国的专家给予他高度的评价,在论文的评语上写道:“陈竺的整个工作显示了高质量的科学精神,实验过程中有非常强的逻辑性,所有论文均发表于高水平的国际性杂志上,而陈竺则是大部分论文的第一作者。”法国、美

国等许多国家以高薪和终身研究员等许诺,盛情邀请他留在国外,均被他婉言谢绝。他说:“一个科学家同时应该是一个爱国主义者。科学无国界,但科学家有祖国。在我们国家处于历史转折的关键时刻,一个出国人员理应把学到的知识用于祖国的社会主义建设。”1989年7月,博士后研究一结束,他和同时在法国获得博士学位的妻子一起回到了祖国,把全部精力投入到科学研究之中。当时,他带回的不是家用电器,而是用自己工资购买的以及国外友人赠送的从事白血病分子生物学研究需用的器材和试剂。

创业是艰难的。医院限于当时的条件,不要说是象样的实验室,就是连做实验所必需的蒸馏水等基本设施也没有,然而这一切都没能难倒陈竺。他一方面积极向医院及有关部门争取支持和申请经费,另一方面因陋就简,白手起家,克服种种困难开展工作,从蹬三轮车拉仪器,到洗试管、烧制蒸馏水等,他样样都干。就这样,他在仅有20平方米的实验室里开始了白血病的基础理论研究。

## 2 向白血病挑战

白血病俗称血癌,是造血系统的一种恶性肿瘤,对人类的危害极大,若不及时治疗,患者仅能存活几个月至几个星期。传统的治疗方法是狂轰滥炸式的杀伤疗法,即通过化疗、放疗和其它细胞毒疗法进行治疗,其结果是将恶变细胞和正常细胞一起杀伤。因此,大多数病人不能忍受,有的甚至放弃治疗。面对这一情况,陈竺的导师、我国著名的血液学家王振义教授设想能否采用一种新的方法,使肿瘤细胞逆转,“改邪归正”。经过多年的潜心研究,王振义和陈竺等师生们筛选到一种分化诱导剂——全反式维甲酸,并且用在临床上治疗被认为已经没有希望的晚期急性早幼粒细胞白血病患者,使90%以上的病人病情得到完全缓解。于是,他们公开治疗方案,组织全国维甲酸治疗白血病协作组,总结交流经验,使此疗法在全国很快得到推广。同时,还积极开展国际交流,把诱导分化疗法推向世界。

那么,为什么维甲酸诱导分化治疗早幼粒细胞白血病有效,其作用机理是什么呢?这一科研重担由陈竺主持的课题组挑了起来。经过一次又一次的深入研究,功夫不负有心人,终于对维甲酸诱导分化治疗早幼粒细胞白血病的分子机制方面取得了突破性的进展:发现急性早幼粒细胞白血病中的染色体存在t(15,17)的易位,即位于15号染色体上的早幼粒细胞白血病基因与17号染色体上的维甲酸受体 $\alpha$ (RAR $\alpha$ )基因重组并形成特殊的融合基因,这是急性早幼粒细胞白血病的特异分子标志。由此阐明了早幼粒细胞白血病的发病原理和维甲酸诱导分化治疗白血病的作用机理,而这种标志也能用于疾病的诊断和疗效的判断,具有很高的临床实用价值。接着,课题组又以这一融合基因为分子标志,建立了检测急性早幼粒细胞白血病微小残余病变的方法,有效地指导了临床治疗。这一发现,为千千万万的白血病患者打开了一条通向生命的希望之路,标志着我国白血病基础研究已进入国际先进行列。这些成果获得国家教委科技进步奖二等奖和国家自然科学奖三等奖以及第一届上海科学技术博览会金奖。

1990年,在一位急性早幼粒细胞白血病的患者接受细胞遗传学检查的过程中,陈竺等人以敏锐的科学嗅觉,发现一种新的前所未有的染色体易位,累及11号染色体。经过一年多细致、严格的验证,终于发现17号染色体的维甲酸受体 $\alpha$ 基因与位于11号染色体上的一个新的人类基因发生融合,从而产生了急性早幼粒细胞白血病。他们克隆了这一基因,检测了核酸

序列,结果表明,该基因编码为一个含锌指状蛋白的转录因子,为揭示维甲酸的作用原理提供了重要线索,被世界著名学者称为是一次突破性的发现,实现了我国生物医学领域中人类新基因克隆“零”的突破。他们还注意到,凡是有此融合基因的急性早幼粒细胞白血病患者,全反式维甲酸不能奏效。这一发现不仅对阐明急性早幼粒细胞白血病的发病机理有重要意义,而且为揭示维甲酸的作用原理提供了重要线索。这一研究成果在国际上发表后,引起了世界各国肿瘤病专家的高度评价,此后,美国、法国等同行遇到同种病例,都要专程送到中国请陈竺实验室鉴定后才作定论。1993年,这一科研成果获得了卫生部科技进步奖一等奖。

陈竺带领的课题组在国际上还第一次阐明了伴Ph1染色体急性白血病于22号染色体断裂点的丛集区域,并命名为bcr2(m-Bcr1)和bcr3(m-Bcr2),首次提出由Alu重复顺序介导DNA重组的染色体工作模型。1989年在美国召开的第二次国际慢性粒细胞白血病学术会议上,一致采纳了陈氏命名。他们建立了检测慢性粒细胞性、急性粒细胞性和Ph1染色体阳性急性白血病3种不同类型融合基因转录本的方法,从而使这3种疾病的诊断和鉴别诊断成为可能,明显提高了白血病的诊断率、治疗率或延长病人的生存期,该成果的论文被国内外一级杂志引证132次,1994年获上海市科技进步奖一等奖。

然而,在维甲酸诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病的临床实践中,陈竺发现部分病人出现了复发和耐药的情况。因此,寻找和挖掘新的治疗急性早幼粒细胞白血病的手段迫在眉睫。陈竺课题组在了解到哈尔滨医科大学附属第一医院应用三氧化二砷(俗称砒霜)治疗急性早幼粒细胞白血病有疗效后,遂与其合作,进行细胞分子机制的深入研究。在陈竺的指导下,研究人员终于发现,三氧化二砷通过调变凋亡抑制基因Bcl-2和急性早幼粒细胞白血病特异分子PML-RAR $\alpha$ 蛋白定位,有选择性地诱导急性早幼粒细胞白血病细胞凋亡,从而揭示了诱导凋亡是氧化砷治疗急性早幼粒细胞白血病的机制之一。同时,在临床上对复发的急性早幼粒细胞白血病病人和对维甲酸或化疗耐药的病人,包括两例来自日本的3次复发病人进行治疗,病情完全缓解,且没有出现骨髓抑制和其它严重毒副作用。

在开展白血病的分子生物学方面研究的同时,陈竺又把注意力投到有关人类基因组的研究工作。被国外科学家视为“圣餐”的人类基因组研究,是80年代中期提出的当代国际上最为引人注目的生物学研究课题和跨世纪工程。我国提出了“中华不同民族基因组中若干位点基因结构比较研究”的课题作为响应。这是一项集国内人类遗传学、分子遗传学、分子生物学界历时3年、投资300万元的浩大研究工程,陈竺作为课题南片负责人。他说:“基因研究和基因工程是未来生物医学领域的研究重点,我们要为中华民族在基因研究工作中占有一席之地。”正是在这种精神的激励下,陈竺为发展我国的人类基因组研究全力拼搏。他和许多支持他的老一辈科学家的共同目标是,根据我国多民族的特点,保存我国不同民族的独特基因组,为人类基因的定位做出贡献。这又是一场凭借意志和聪慧的世界级竞赛。

### 3 成就卓著

陈竺经常说:“我不愿做一个单纯学习他人、抄袭外国人成果的人,而是要成为做出具有我国特色的,能为国争光的研究者。”正是这种精神,激励他不断进取、开拓创新。几年来,他在国际一级杂志发表论著55篇,在国内一级杂志发表论著76篇,仅1987年—1994年4月,他作



为第一、第二作者发表的论著被国外文献引证达 500 次以上 (SCI), 如此高的引证率在国内是罕见的。他以渊博的知识和经得起科学论证的科研设计以及清晰、准确的答辩, 中标 18 项科研课题, 其中包括最尖端的“863”高科技项目、国家自然科学基金重大项目与重点项目, 还获得国家杰出青年基金、卫生部青年科学基金、国家教委基金、上海市科技发展基金、霍英东教育基金等的资助。此外, 他还与美国 Waxman 基金会、法国癌肿基金会等建立了科研合作关系。特别值得一提的是, 1991 年陈竺应邀访美期间, 正值“863”高科技项目答辩, 他闻讯后自费购买机票立即回国, 以出色的答辩和严密的逻辑, 获得评委的一致好评, 成为国内医院中标“863”项目的首例。答辩、评审结束后, 他又匆匆到美国完成考察科研任务, 并谢绝了美方挽留, 按时回国, 而且用在美国的有限津贴购买了大量试剂带回国内。

陈竺曾说: “科学事业是永存的, 个人名利是渺小的。”这种高风亮节在他的行动中处处可见。1992 年底, 陈竺赴法国巴黎人类多态性研究中心拷贝酵母人工染色体基因文库 (YAC 文库), 这是该中心在 1992 年人类基因组国际会议上宣布赠送给上海第二医科大学陈竺领衔的血液分子生物学实验室的, 至此, 中国成为世界上第四个拥有此国际最先进基因库的国家。在法一个月, 陈竺每天工作十七八个小时, 把近 10 万个克隆的基因全部拷贝下来。回国后, 陈竺并没有将其据为自己实验室的私有财产, 而是无偿地与上海复旦大学等许多单位共享。

陈竺在承担大量繁重科研工作的同时, 十分注重对青年人的培养, 关心他们的思想品德和业务能力的提高, 指导多名青年科研工作者和博士、硕士研究生进行攻关, 并尽一切可能在生活上给予照顾。人们常常可以看到, 许多课题是他的设计思想, 但他把主要负责人让给年轻人, 不少论文的思路、设计出自于他, 但他把第一作者让给主要实施的研究生。他还帮学生找课题、找经费, 联系出国进修, 把自己在国内外获得的奖金作为实验室里年轻人的奖金和加班费。就这样, 形成了良好的科研风气, 带出了一支素质高、作风硬的年轻科研队伍。目前他所在的实验室中, 除顾问外, 科研人员的平均年龄只有 30 岁, 而其科研成果却令同行瞩目。

陈竺, 这位我国高科技领域的优秀人才, 为祖国赢得了荣誉, 为人类填补了医学分子生物学领域中的若干空白。祖国也给了他应有的荣誉: 国务院第一批特殊津贴获得者、1992 年度全国劳动模范、国家教委和人事部命名的“在祖国社会主义现代化建设中做出突出贡献的出国人员”、中国青年科学家、上海科技精英、何梁何利奖获得者、中国科学院院士等。面对这些荣誉, 陈竺觉得来得太早, 他一如既往地拼搏在永无止境的攀登之中。