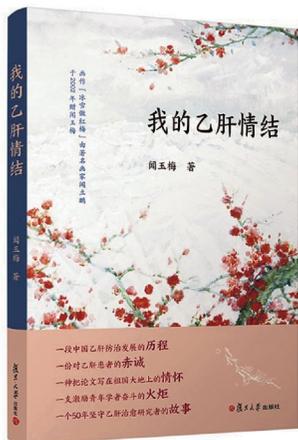


乙肝治愈之路,永不言弃

丁思月 / 整理



《我的乙肝情结》,闻玉梅著,复旦大学出版社2022年12月出版,定价:88元

人类与病毒的斗争自古至今从未停歇,总有一些人选择挺身而出,为人群消除病苦。中国工程院院士、医学微生物学家、复旦大学上海医学院教授闻玉梅40岁战乙肝、70岁斗“非典”。2022年,她提笔书写了自己与乙型肝炎病毒战斗的50年历程。近日,由闻玉梅著的《我的乙肝情结》出版。

作为治疗性乙肝疫苗的开拓者,慢性乙肝患者难以治愈是闻玉梅回避不了的心头之痛。治愈乙肝至今仍是全球科学家未能解决的难题。

20世纪50年代,闻玉梅曾在上海华山医院实习。“我至今记得一位病人,她是个孕妇,有心脏病,当时怀二胎,后来因心力衰竭而死,孩子也没能保住。眼睁睁看着病人的生命在眼前流逝,那种内疚、无可奈何的感觉,折磨了我很久。我在心底打定主意:我要去做基础研究,研究新的方法救治病人。”这次经历让她走上了基础研究的道路,在基础研究中她选择了病毒学,并从1974年开始,与乙肝结下了独特的情缘。

在这本书的序章中,闻玉梅将她与乙肝结缘的故事娓娓道来……

既是疫苗成分,又是拦路虎

乙型病毒性肝炎简称乙肝。在20世纪70年代末已确认的病毒性肝炎只有两大类,一是主要经粪口传播的甲型病毒性肝炎(甲肝),主要表现为急性感染;另一类主要是经输血或血源传播的乙型病毒性肝炎(乙肝),可以为急性,也可以

为慢性(持续性感染)。这一分类主要根据临床及流行病学特点,病毒学的研究相对比较滞后,因为这两种病毒的培养比较困难。

甲肝病毒直到1973年通过免疫电子显微镜才被观察到。而乙肝病毒是在1963年被人类学家Baruch S.Blumberg在澳大利亚土著人中偶然发现的,开始只认为这是一种新的血清蛋白多态性,后来在与多种疾病关联的分析中,终于发现其与乙肝相关,一度曾被称为澳大利亚抗原(au),现名为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)。

随着HBsAg被发现,对病毒本身的研究逐步开启。乙肝病毒通过电子显微镜观察被发现,有3种不同形状的颗粒,分别为小球形颗粒、长条形颗粒和大形有双层结构的大颗粒。后者既有病毒表面抗原,也有核心抗原及病毒核酸的完整病毒颗粒,而前两种仅由病毒的表面抗原组成。

通过现代分子生物学研究与分析确定,甲肝病毒是RNA病毒,为微小RNA病毒科第72型;乙肝病毒是DNA病毒,因为病毒复制过程中有从RNA到DNA的反转录过程,所以也被称为DNA RNA病毒,属嗜肝DNA病毒科。

特别有意义的是,乙肝病毒在感染者的血清中,除有感染性的完整病毒颗粒外,还有大量无感染性的HBsAg颗粒(所谓的亚病毒颗粒)。这是在其他任何病毒中从未发现的。非常独特的是,HBsAg既是乙肝预防疫苗的组成成分,又是治疗路上的“拦路虎”。

为解决肝炎奋斗终生

1951年,闻玉梅以优异的成绩考入上海医学院,进入医疗系开始本科学习。本科毕业后师从余澹、谢少文、林飞卿三位医学大家,这三位老师让她具有一个优秀科学家应有的严谨、创新和培养后任的责任感。

改革开放,国门打开,闻玉梅渴望到外面的世界去看一看。1980年世界卫生组织(WHO)在华举办考试,为中国学者提供了出国学习机会,其中有两个肝炎研究领域的名额。闻玉梅顺利通过考

试,获得了其中一个名额。其他专业的出国时间大都为1年,但肝炎研究只有3个月,其他人大都想要时间久一点,而闻玉梅却选择了一个时间最短的。面对不解,闻玉梅坦然回答:“我就是要做肝炎研究,别的不做。”而为什么选择肝炎,而且是乙型肝炎研究?因为闻玉梅看到中国的乙肝患者日益增多,当时十分之一的中国人都感染乙肝,她觉得乙肝是国病,决定要全力以赴做乙肝研究,解除中国广大乙肝患者的痛苦。

3个月的学习期结束,闻玉梅凭借出色的科研学习能力完成了全部学习内容,并在国外发表了一篇名为《肝癌细胞PLC/PRF15克隆株分泌乙肝病毒表面抗原的研究》的论文。

1986年国家推出“863”计划,当该计划第一次招标时,闻玉梅正酝酿一个想法——研究“治疗性乙肝疫苗”。疫苗是预防传染性疾病的重要方式,乙肝疫苗已经有较长时间的历史。虽然未感染乙肝的人可以用疫苗进行预防,但对于已感染乙肝的众多患者而言,怎样清除他们体内的病毒呢?闻玉梅根据乙肝的传播情况,设想可以通过消除乙肝的免疫耐受,激发人体自身的免疫力对付病毒。递交申请后,闻玉梅收到了100万元的资金支持,这在当时是一笔巨款。为了让这100万做出成果,闻玉梅殚精竭虑、废寝忘食。

1995年,在国际著名医学杂志《柳叶刀》上,闻玉梅发表了题为Hepatitis B vaccine and anti-HBs complex as approach for vaccine therapy的文章,在国际上第一次正式提出了治疗性疫苗的概念,并介绍了中国的开展情况。这篇开创性的论文此后获得了该领域研究人员的高频引用。1997年治疗性疫苗被列为国家“863”计划生物领域重大项目之一,受到国内外关注。

无法治愈是心头之痛

20世纪70年代至80年代初,我国HBsAg携带者高达10%左右,感染率(即有乙肝病毒的抗原或抗体)更是高达60%左右。我国因此一度被称为“乙肝大国”。

闻玉梅曾对讲课班上的学生做了检测,结果HBsAg携带率竟达7%。这

个数据对她产生了极大的刺激。“这些优秀的医学生是我们的接班人,作为HBsAg的携带者,他们是否能胜任今后的任务?作为HBsAg的携带者,他们从事的医学学科是否有所限制?”闻玉梅心存隐忧。

随着对乙肝病毒的进一步认识,闻玉梅了解到,经母婴传播感染的乙肝病毒感染者会发展为慢性感染,很难治疗。其中一部分可能会发展为慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌。这些事实在生活和工作中不断打击她,使她时常感到困扰、忧虑。

闻玉梅提到,她在上海医学院(以下简称上医)病理学教研室有个关系极好的同事,由于乙肝病毒的感染,他由慢性肝炎发展为肝硬化,最后不治身亡。此外,一位上医超速离心室的讲师、闻玉梅乙肝研究的合作者,在一个炎热的暑假之后,再也没出现在办公室里。闻玉梅之后才得知他竟然因重症乙肝去世了。

不过,闻玉梅表示,令她既感慨又欣慰的是,她在一次公开课后遇到了一位男青年,他含着泪水告诉闻玉梅,他以优异的成绩考上了公务员的岗位,但是因为HBsAg阳性未被录取。他问道,如果他通过考试,闻玉梅是否会录取他为研究生?闻玉梅斩钉截铁地回答,“当然,欢迎你参加攻克乙肝的队伍”。后来,这位男青年如愿以偿,进入了闻玉梅的实验室。完成学业后,他出国深造,继续从事微生物学研究。

闻玉梅所在的实验室从不歧视乙肝感染者,并将这一理念拓宽至家庭和社会。闻玉梅团队成员的亲属、同事中的乙肝感染者都得到了公平的对待。她收到过大量慢性乙肝患者的来信,积累起来已有好几箱,这些乙肝患者都希望能尽快清除HBsAg,治愈乙肝。

虽然至今乙肝防治已取得极大进展,但是治愈乙肝仍是全球尚未解决的难题。多年来,难以治愈的乙肝病毒携带者已是闻玉梅回避不了的心头之痛。“这些无处不在的感受,很自然地构成了与乙肝独特的情缘。”她表示,“我相信愚公移山的精神,如果我不能完成治愈乙肝患者的事业,未来也会有更多的同志前仆后继。我相信自有后来人。”