

他在乙肝病毒感染研究“迷宫”中找到了“门”

发现乙肝病毒受体,为新药研发带来曙光——记全球乙肝研究和治疗领域最高奖得主李文辉教授

本报记者 佚克·赵旭

乙肝是一种常见的病毒性肝炎,是由乙型肝炎病毒引起的以肝脏病变为主的传染性疾病。国家卫健委疾控局发布的《2019年全国法定传染病疫情概况》显示,病毒性肝炎依然是我国法定报告传染病中报告病例数第一的乙类传染病。日前,北京生命科学研究资深研究员、清华大学生物医学交叉研究院教授李文辉博士,凭借其在推动乙肝科研和治疗方面做出的杰出贡献,荣获全球乙肝研究和治疗领域最高奖——巴鲁克·布隆伯格奖。

自2007年回国至今,李文辉及其团队一直潜心致力于乙肝和丁肝病毒的感染研究。乙肝和丁肝病毒入侵人体细胞的共同受体的发现,为攻克病毒性肝炎增添了浓墨重彩的一笔。

打开乙肝病毒感染机制的“大门”

初冬的北京,记者驱车前往位于北五环外的北京生命科学研究所,在那里,见到了正在办公室读英文文献的李文辉。“这个研究所集纳了众多学科,这里开展的研究也都基于学科交叉……”李文辉的表情和言语间流露着对科研的热忱,“我在这里待的时间远比在家多。”

2001年,李文辉在协和医科大学获博士学位,随后赴美国哈佛医学院从事博士后研究,后担任讲师。2003年“非典”暴发后,李文辉迅速与同事展开SARS病毒研究,并在国际上率先发现该病毒的受体ACE2,为深入认识“非典”打下重要科研基础。2007年,他回国加入北京生命科学研究所,从事乙肝和丁肝病毒的感染研究。

“选择做乙肝研究,是希望能帮助揭示乙肝病毒感染的机制,推动对乙肝的治疗。”李文辉介绍,乙肝病毒基因组仅由人类基因组的百万分之一,该比例相当于一名一米二的学生站在地球上,而且乙肝病毒外形为“地堡”状,与冠状的SARS病毒相比,其外部蛋白结构更加复杂。

要想明确乙肝病毒感染机制,首先需找到乙肝病毒的受体。“病毒必须先与肝脏细胞表面的受



李文辉

体分子结合,才能进入宿主细胞内,实现对人体的感染。找不到受体这扇“大门”,就更不可能‘进院’了。”李文辉说。

自美国医学家、诺贝尔生理学及医学奖得主巴鲁克·布隆伯格在上世纪70年代发现乙肝病毒后,全球的科学家都相继加入“寻门”之旅,然而之后的40多年里仍无法觅其踪影。

“我喜欢做有挑战性的工作,年轻的科研人员更要勇敢尝试。”这是李文辉常跟学生们强调的一句话,也是他自己坚定的信条。2012年1月,李文辉团队找到了乙肝和丁肝病毒入侵人体细胞的共同受体——NTCP(牛磺胆酸钠共转运蛋白)。同年11月,相关论文在学术期刊上发表后,在国际学术界引发轰动。

“我在北生所寻找乙肝病毒受体的工作是几乎从零基础开始的。科学探索就像是一个走迷宫的过程,不停地走,把走错的地方做标记,然后再

探索、试错,不断修正。”李文辉说。

2020年11月12日,李文辉收到获全球乙肝研究和治疗领域最高奖——巴鲁克·布隆伯格奖的邮件通知,这是迄今为止我国大陆科学家首次获此殊荣。

里程碑式的成果为乙肝研究带来新突破

乙肝仍旧是威胁人类健康的重要疾病,当前全世界仍有超过2.4亿慢性乙肝患者,而中国感染乙肝病毒的人群约有8000万人,每年约30万人死于慢性乙肝相关疾病。由于现有药物不能根治乙肝,大部分患者必须终身服药。

目前人类对乙肝病毒的认识仍比较有限,因此李文辉也希望通过相关研究拓展人类对未知世界的认识边界。

“一旦发现受体后,一系列问题都会突破。”李

文辉说,“准确定位受体后,可以建立一个很好的研究模型,在实验室里能够看到病毒感染的过程,从而寻找阻断和防治的手段,对药物的研发也是至关重要的。”

此次李文辉荣获巴鲁克·布隆伯格奖,得到了多位国际同行的认可。与迈克尔·亨顿一起荣获2020年诺贝尔生理学或医学奖的哈维·阿尔特和查尔斯·赖斯,均对李文辉的研究成果及贡献给予高度评价。

哈维·阿尔特说:“在对乙肝病毒逐步深入了解的过程中,李文辉博士的研究成果为阻断受体的疗法提供了依据,具有里程碑式的意义。”

查尔斯·赖斯评论称:“对难现踪影的乙肝病毒受体的追踪持续了数十年,世界上一些最好的实验室都在尝试解决这个问题,但均以失败告终。李文辉团队的成功为乙肝病毒学提供了全新的工具,并重新激发了学界对实现慢性乙肝感染功能性治愈梦想的雄心。”

根据1976年诺贝尔医学或生理学奖得主巴鲁克·布隆伯格博士的名字命名的这一奖项,由位于美国宾夕法尼亚的乙肝基金会设立,旨在奖励对乙肝相关科研和治疗做出重要推动和显著贡献的个人,被誉为该领域的最高荣誉。

发现乙肝和丁肝病毒受体NTCP的过程,对李文辉来说是难以忘却的。2012年1月的一个深夜,经过质谱分析鉴定等测试的成功“亮灯”,确定了目标分子为NTCP,当时的李文辉并没有感到特别意外,反而是意料之中的平静。

“我们在研究过程中的不断积累,已指向NTCP可能就是目标受体,但科学只相信证据。”李文辉说,在探索和研究的过程中,从一次次的失败中学习和提高,路径就会逐渐清晰。

乙肝病毒受体的发现,不仅让病毒如何进入宿主细胞变得清晰,也为进一步的研究提供了坚实的基础。

为新药研发带来曙光

用李文辉的话说,受体的发现为整个乙肝

病毒的研究打开了新局面。乙肝问题之所以难以攻克,问题就在于人类对其感染机制认识不清。“以前对于这类基本的问题都没有搞清楚,细胞层面的机制不够清晰明确,用的研究模型也不能准确反映病毒感染过程。”

因此,找到了病毒的目标受体,对于深入了解乙肝的感染机制、建立更好的体外和动物研究模型,以及新药研发都具有至关重要的意义。李文辉说:“我们希望能够有限的治疗期内实现停药的效果,达到临床治愈或功能性治愈。”

为了不让科研成果变“陈果”,尽快造福社会,从实验室到生产应用和产业化的“最后一公里”,李文辉的夫人、北京生命科学研究所生物制品中心主任隋建华分担起了这个重任。

目前新药研发的曙光已经初现。记者了解到,基于该项研究成果开发的第一个乙肝候选药物为国际首创,已进入临床试验,目前进展顺利;其余多个相关候选创新药物,部分正在进行临床前研究,有的已开始准备申报临床试验。

李文辉和夫人隋建华是大学同学,多年来,二人一直潜心科研,探索研发新药和新疗法。毕业于北京大学分子生物学与生物化学系的博士李聪从2013年起便来到北京生命科学研究所,成为李文辉实验室的学生。“李老师和夫人对科研的专注和热情让我印象深刻。连在食堂吃饭时,李老师和隋老师都会学术探讨,也经常会有不同的意见分歧,二人都展现出对学术极其严谨认真的态度。”李聪说,“平时工作中,李老师最大的特点就是鼓励我们要敢于思考,大胆尝试,在实践中磨炼自己。”

“年轻人要敢于质疑,敢于挑战,勇敢试错,科研就是不断探索的过程。”李文辉说。

在他看来,成功发现乙肝病毒受体是给病毒找准了“定位”,也让科研站上新起点。“一个病毒用什么样的方式‘进门’,进入后又以怎样的机制维持存在,如何用药物来有效阻断,这些都需要不断研究和发现。现在大家对未来彻底战胜乙肝怀有信心。”

盲人足球队：在绿茵场“踢”出生命之光

“因为盲人足球,他有了很多“第一次”。第一次走出了南通、走出了江苏,第一次坐飞机出国,结交了全球各地的朋友,第一次登上了最大的舞台——2008年北京残奥会,并和队友一路过关斩将,夺得了世界亚军

也因为足球是团队项目,他的性格也慢慢被改变
“有了自信,生活精彩多了。足球就是我的眼睛,不仅带我看见光明,更让我领略世间的美好”

本报记者 何磊静·王恒志

这是一场安静的足球赛,场边大小观众屏息凝神,不发出一丝声响;这又是一场热闹的足球赛,滚动的球“啦啦啦啦”响,球员口中“喂喂喂”不停,教练大喊“离球门还有4米!2米!快射门!”……

这是一场盲人足球赛,试想下,戴上眼罩站在绿茵场,然后带球奔跑、加速过人、大力射门,一切在黑暗中摸索进行,有多么不易。但对于32岁的陈山勇来说,这些都只是“家常便饭”。

来自江苏如皋的陈山勇踢了整整15年盲人足球,他个子不高,身材偏瘦,双目失明,和他攀谈起来,丝毫感觉不到他曾经“内向自卑、不爱说话”,反倒是忆起往事、聊到足球,他眉飞色舞、滔滔不绝,浑身上下透着一股阳光而自信的劲头。

黑暗中的追风少年

陈山勇从小患有遗传性视神经萎缩,虽然接受过多次治疗,仍难逃厄运逐渐失去光感。他在南通市特教中心上学长大,孩童时期性格忧郁内向,经常一个人坐在操场边发呆。

“有些稍微能看见的孩子爱踢球,塑料袋套在皮球上,哗啦啦地响,还有尖叫声、欢呼声。”陈山勇回忆说,那时还不知道什么是足球,他尝试加入小伙伴一起踢来踢去,结果一发不可收拾,踢球成了自己童年最大的乐趣。

2005年,国内开始引入盲人足球。同年8月,江苏成立了首支盲人足球队。机缘巧合,球队就落在南通市特教中心。为参加选拔,17岁的陈山勇一门心思扑在足球练习上,他把喜爱化作勤奋,很快掌握了踢球的基础动作,成为首批入选江苏盲人足球队的球员。自那时起,这位“追风少年”的人生字典里就有了“梦想”。

和普通足球赛不同,盲人足球赛为5人制,除守门员外,其余队员得是全盲。足球场地位仅长40米、宽20米,两边装有围栏。比赛时,球员戴上眼罩眼贴,足球内部特殊的发声器滚动起来会“哗啦啦”响,场地内几乎听不见呐喊助威声,运动员们需要仔细辨声,持续不断地喊“喂喂喂”,让自己和队友明晰位置。



▲ 2019年7月30日,陈山勇(左二)、陈凯华(左五)和江苏盲人足球队其他球员们在南通一起集训时合影留念。(受访者供图)

马功劳。

“我们个个都很勇猛,受了伤,也会在黑暗中站起来,继续去拼抢。”陈山勇说。

足球就是我的“眼”

就在获得第一个全国盲人足球锦标赛冠军后,陈山勇被推荐参加了全省的田径长跑训练,成绩十分出色,同项目能排到全国前十。但这位田径“好苗子”毅然放弃了个人项目,决定追随内心,和伙伴们一路带球奔跑。

在江苏盲人足球队,陈山勇踢前锋位置,把自己的技术特点归纳为:能跑、能到位、头脑清晰。2006年,中国成立盲人足球国家队。第二年,陈山勇顺利入选国家队,他却有了靠近梦想“情更怯”的感觉。

“我家是农村的,家里条件不好,爸妈为了给我治眼睛四处奔波操劳,如果这一条路走不通的话,就没办法早点谋生养家。”陈山勇说,2007年赶上自己毕业,犹豫着家境困难,是否应像更多同学一样选择盲人按摩赚钱养家。

陈山勇母亲从老家打来一个电话,彻底打消了他的顾虑。“你现在趁年轻不要想着赚多少钱,去试试走这条路,即使最终结果不好,经历过了也不后悔,倘若年纪大了回想自己没有努力就放弃,才会真正后悔。”听完母亲一席话,陈山勇眼泪汪汪,内心充满力量。

“如果不踢球,我可能一辈子就窝在老家,身体也开始发福。”陈山勇笑笑说,多亏了足球,他可

以强身健体,出远门,积累社会阅历,给自己的人生带来更多可能性。

因为盲人足球,陈山勇有了很多“第一次”。他第一次走出了南通,走出了江苏,第一次坐飞机出国,结交了全球各地的朋友,第一次登上了最大的舞台——2008年北京残奥会,并和队友一路过关斩将,夺得了世界亚军。

也因为足球是团队项目,他的性格也慢慢被改变。“当时在特教中心备战全国比赛,队友多是学长或学弟,大家从10岁起就一起生活,住一个宿舍,吃一个食堂,彼此感情都很深。”陈山勇说,一群志同道合的小伙伴们有了足球作为共同语言,输赢一起扛,大家都变得更加外向开朗。

在国家队的日子,陈山勇和队友们业余生活比较单调,听听收音机,听着解说去想象足球赛,偶尔还会和队友“在脑子里空下象棋”。但在绿茵场上,这群看不见的踢球者,却让中国在世界盲人足球中更多地被看见。

除了残奥会亚军,陈山勇和队友们还获得过盲足世锦赛季军、亚洲残运会冠军等殊荣,一条路不仅坚持走了下去,还迎来了喝彩与掌声。2012年,陈山勇因伤病退出了国家队,但这位已过而立之年的老将依旧怀念往昔岁月,他半开玩笑地说:“如果东京残奥会国家召唤,我也将毫不犹豫换上‘战袍’出征。”

“有了自信,生活精彩多了。足球就是我的眼睛,不仅带我看见光明,更让我领略世间的美好。”陈山勇说。

带着热爱一往无前

因为眼睛看不见,盲人球员受伤的概率要大得多。陈山勇鼻梁断过三次,肋骨也断过,踝关节遭遇骨裂,牙齿也掉了一颗。但他谈起这些,总是轻飘飘地说“因为热爱而坚持”,他说像他这样心怀热爱的球员不在少数,陈凯华就是其中之一。

来自南通海门的陈凯华1994年出生,因患有眼疾,摘除了双眼眼球,16岁入选江苏盲人足球队。球队主力陈山勇总会鼓励新队员追逐梦想,在和陈凯华分享技战术和跑位等经验之余,他感受到了这位年轻人对足球的热情。

“凯华的家庭条件很好,父母都不希望他踢球,又苦又累还容易受伤,但他就是很执着,还跟家里人多次吵架。”陈山勇说,入选国家队踢出好成绩拿到奖金能提供更多坚持的动力,但是大多数人并不为名不为利,只是纯粹地喜欢踢球,这份热爱更难能可贵。

中国是世界上盲人最多的国家,视力残疾人总数超1700万人,其中绝大多数盲人从事按摩推拿工作。“盲人的生活不该如此狭窄,足球队给了我们一个展示自我的平台。”陈凯华说,每次进球后听见大家的欢呼声,就特别有成就感。陈凯华在球队也是前锋,最喜欢的球星是C罗。“他效率非常高,职业生涯也保持得好。”陈凯华希望能从偶像身上学到些东西。他苦练自己临门一脚的技术,成为入队后进球数最多的球员之一。

在南通市特教中心学习期间,陈凯华掌握了推拿按摩技术。2013年,他和家人商量在老家海门树勋镇开了家盲人按摩店,但这家40多平方米的小店经常会关门歇业。

陈凯华并没有“本本分分”做生意,他心里舍不得对足球的热爱。原本开盲人按摩店每月能收入1万多元,他却愿意为了盲人足球比赛集训,把店一下关停几个月,放弃自己固定的顾客。“踢球已经成为一种情怀,只要一召唤,就义无反顾去了。”陈凯华说。

今年因为疫情缘故,盲人足球赛几乎全部暂停,陈凯华按摩店的生意也一般。但他每天都会在家听球,关注各大联赛。此外,他会特别小心地照顾自己7个月大的儿子。他内心希望能多攒点钱,将来让儿子可以去足球学校接受培训。

“足球改变我的、教会我的,那些精神力量,我会一直传递下去。”陈凯华说,他要把踢球时的一往无前带到未来生活中去。为了提升自己,他目前报名了西安一所职业学院的自学大专,学习中医养生知识,以后还想抽时间再学个小儿推拿。

而如今陈山勇在南通市残疾人服务中心工作,家庭也很幸福,育有一对儿女,大的男孩已经10岁。他坦言希望孩子多花点时间在学业上,是否要踢球让孩子自己选择。但他会不时把过往的经历和心中的热爱讲给孩子们听,尤其告诉他们要积极向上地面对人生挑战。

“就像踢球一样,一场比赛输了就那就重整旗鼓,我们也要学会接受人生的遗憾。只要心中有热爱,努力生活,不管遇到什么坎,都能迈过去。”陈山勇说。