

“……吐尽腹中丝,愿作春蚕卒;只为他人暖,非为自安息。”在侯云德写的这首名为《决心》的诗中,老科学家的初心可见一斑。他孜孜不倦地探索病毒世界,利用所学铸就重大传染病防控之“盾”。数十载的科研岁月里,侯云德写下一段段人生传奇。

侯云德:守在病毒火山口

本报记者 唐婷

北京南城迎新街上,有一幢浅灰色的5层苏式建筑,一不留神就走过了。外墙上遒劲的爬藤植物,仿佛不经意间爬上人脸的皱纹。

这里是中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(简称“病毒病所”)旧址。2017年度国家最高科学技术奖获得者侯云德大部分的科研时间是在这里度过的。

4楼的办公室陈设简单,还是30年前的老样子。

“他不太在意外在的东西,生活很简朴。”病毒病所党委书记兼法人代表武桂珍研究员说。

对生活要求不高的侯云德,几乎把所有精力都投注在工作上。“……吐尽腹中丝,愿作春蚕卒;只为他人暖,非为自安息。”在他写的这首名为《决心》的诗中,老科学家的初心可见一斑。他孜孜不倦地探索病毒世界,利用所学铸就重大传染病防控之“盾”。数十载的科研岁月里,侯云德写下一段段人生传奇。

当机立断 拍板甲流免疫策略

甲流疫苗接种一剂还是两剂?他凭借多年积累“一锤定音”,提出甲流疫苗一剂接种的免疫策略,不同于世卫组织推荐的两剂接种策略。

尽管不再从事一线科研工作,但侯云德身上的担子却未卸下。身为“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项(简称“传染病防治重大专项”)技术总师,他要帮大伙“出主意”。

看似轻描淡写,可在病毒病所副所长董小平看来,每当重大疫情来临时,侯云德扮演的都是守在“火山口”上的角色,他要准确把握疫情走向,提出最佳应对方案。

2009年,全球突发甲流疫情。在卫生部的一间会议室里,围绕甲流疫苗接种一剂还是两剂,专家们在激烈地讨论着。根据文献和初步研究结果,侯云德凭借多年积累“一锤定音”,提出甲型流感疫苗一剂接种的免疫策略,不同于世卫组织推荐的两剂接种策略。

一剂次接种有效的判断不是凭空得出的。在疫苗临床试验中,数据显示老年人群对此次的甲流病毒有一定的免疫记忆,一剂便可激活较强的保护性抗体,同时在一般人群中一剂次疫苗可产生有效的保护性抗体。侯云德说,在应对流感疫情时,除了

要评估疫苗一剂次免疫保护效果外,还要充分考虑阻断病毒传播所需要的人群接种率,并结合疫苗的生产和接种能力进行综合判断,否则免疫策略也难以实行。

在一系列科学决策的指引下,中国在87天内成功研制出全球首个甲流疫苗,并在甲流大规模暴发前上市使用,这也是人类历史上首次成功干预大规模流感疫情。

回顾我国传染病防治领域的重大事件,2003年发生的SARS事件是绕不开的话题。事实上,也正是“SARS之痛”推动了我国重大传染病防控体系的变革。自2008年担任“传染病防治”重大专项技术总师以来,侯云德领导专家组设计了我应对重大突发疫情的总体科技规划,并进行了任务部署。

在侯云德的主导下,经过近十年的科技攻关,目前我国已建立覆盖到省市级的“应对新发突发传染病的综合防控实验室网络体系”,可以在72小时内鉴定约300余种已知病原并对未知病原进行检测和筛查。

一战成名 发现仙台病毒新特性

鉴于论文的学术成就,苏联高等教育部破例直接授予他博士学位,这是伊凡诺夫斯基病毒学研究所前所未有的大新闻。

时光回溯到1958年,29岁的侯云德是苏联医学科学院伊凡诺夫斯基病毒学研究所的一名留学生。他在导师阿尔布诺娃教授的指导下,研究副流感病毒。

“当时学细菌的人比较多,而病毒学是新兴专业,是国际上的前沿学科,国内还没有专门的病毒所,只是在微生物系里设病毒室。另外,相对于细菌而言,病毒更难控制。”侯云德回忆道。

当时,研究所里发生了一件奇怪的事。动物房里的老鼠一下子全死光了,而原因不明。查找“真凶”的任务落在了侯云德身上。导致小白鼠死亡的病原微生物是细菌还是病毒?如果是病毒,会是哪个?

通过层层抽丝剥茧,侯云德将仙台病毒列为重点怀疑对象。幸运的是,后来他成功从细胞里分离出了仙台病毒。不止于此,通过深入研究,他还首次证明仙台病毒对人有致病性,发现了仙台病毒可

使单层细胞发生融合的现象,并阐明了机理。

仙台病毒是乙型副流感病毒的一种,最早在日本仙台一实验室里被分离出来,故而得名。1958年,日本学者冈田发现仙台病毒具有触发动物细胞融合的效应。几乎在同一时期,侯云德在1961年有了同样的发现,并阐明了机理。“侯先生的发现是国际上同时期关于细胞融合研究的创新发现之一。”武桂珍表示。

当我们把时间线再拉长一点,会看到正是基于细胞融合技术的研究基础,英国科学家Milstein和Kohler在1975年发明了单克隆抗体制备技术,并由此获得1984年诺贝尔医学奖。

仙台病毒可导致单层细胞融合,这一发现是侯云德副博士毕业论文内容之一。鉴于论文的学术成就,苏联高等教育部破例直接授予他博士学位,这是伊凡诺夫斯基病毒学研究所前所未有的大新闻。

中西并用 发现黄芪抗病毒机理

他带领同事,对包括黄芪在内的几十种中药展开研究,分析它们是否具有防治副流感病毒的功效。

从苏联学成归来后,侯云德开始着手呼吸道病毒感染病原学的研究。

所谓病原学,是指研究疾病形成的原因。在“缉拿”致病元凶的路上,侯云德很快便有所斩获。在一年多的时间里,他在国内首次分离出I、II、IV型三种副流感病毒,首先发现了I型副流感病毒存在着广泛的变异性。

即使在文革期间,面临重重困难,侯云德也竭尽所能地坚持科研工作。“他带领吴淑华等同事,对包括黄芪在内的几十种中药展开研究,分析它们是否具有防治副流感病毒的功效。”武桂珍说。

从寻找致病病原,到研究黄芪功效,看上去有些跨界。其实,这也反映了侯云德内心深处治病救人的初衷。早在幼时,受大哥的影响,他就立志学医,还要

成为名医。

古方“玉屏风散”通常用来治疗上呼吸道感染,其主药是黄芪。这便是侯云德锁定黄芪的起源。大量试验表明,黄芪对副流感病毒感染有明显的防治作用。随着研究的深入,黄芪的作用机理也逐渐浮出水面:它可以诱导干扰素,促进干扰素的抗病毒活性,有轻度抑制仙台病毒复制的作用。

在阐明黄芪抗病毒感染机理的同时,侯云德敏锐地意识到,人体自身的干扰素可能成为一种有效的抗病毒药物。干扰素是正常人体细胞分泌的一类低分子蛋白质,具有抗病毒、抑制细胞增殖、调节免疫及抗肿瘤作用。1976年,他带领团队在国内首次成功研制出临床级人白细胞干扰素,并将技术推广到北京、四川等地。

“大咖”印象

学生眼中的侯云德

去年年初,侯云德在和病毒病所研究员段招军的一次聊天中提到,因为眼睛的缘故,不能长时间看电脑屏幕,他决定“不再学习了”。

段招军明白,侯老师所说的“不再学习”指的是不再编写《生物新药开发最新国际信息》了。

“从2001年开始,《生物信息》至少两周一期,每期万字左右,都是侯老师一个字一个字敲出来的。”段招军说。

作为“弟子辈”的学生,段招军在侯云德的言传身教中获益良多。他认为,《生物信息》一方面是写给大家看的,同时也是侯云德驱动自我学习的一种方式。一辈子都要站在知识和技术前沿的侯云德,深恐稍不学习就落后了。

当被问起有什么爱好时,侯云德一脸茫然地转头问身边的工作人员:“我有什么爱好?”工作之余,他的业余时间大多用来著书立作了。其中,最常被提起的,是他在1989年独立完成的一部一百余万字的专著《分子病毒学》。

“当年,我们将这本书视为分子病毒学的‘圣经’,在它的指引下,许多年轻人步入了分子病毒学研究领域。”侯云德的同事、病毒病所原所长李德新说。

其实,老先生也不是完全没有爱好。学生们回忆道,一有空闲,侯先生会亲自下厨,做些偏甜口味的家乡饭菜。“先生偶尔也会看看电视剧,他还和我们聊过前几年热播的《甄嬛传》。”段招军说。



本报记者 周维海摄

从零起步 研制我国基因工程药物

侯云德一直强调“me too, me better”,尽管我们处在追赶者的位置,也要做出比领先者更好的科研成果。

在科研领域,载入史册的向来只有第一,没有第二。

然而,文革十年浩劫,使得我国当时生物科技水平与发达国家相比有着明显差距。但侯云德一直强调“me too, me better”,尽管我们处在追赶者的位置,也要做出比领先者更好的科研成果。

人白细胞干扰素用人血制备而成,耗费8000毫升血才能制备1毫克干扰素。产量低、价格贵,导致它难以被广泛应用。能否建立一个生物医药“工厂”,大批量生产干扰素呢?

1977年,美国应用基因工程技术生产生长激素释放因子获得成功。这一突破使侯云德看到希望。他设想,如果将干扰素基因导入到细菌中去,使用这种繁衍极快的细菌作为“工厂”来生产干扰素,将会大幅提高产量并降低价格。

理想美好,现实骨感。上世纪70年代,基因工程技术在国外刚刚崭露头角,对国内研究者来说,大多只能在文献中一窥真容。于是,侯云德和同事们查找文献,边学边干。他们采用特殊病毒诱生的技术,从上万毫升人血白细胞中,提取了干扰素的信使核糖核酸(mRNA)。mRNA承载着干扰素的遗传密码。

提取后,要对核糖核酸进行“破译”。文献显示,国外是用非洲爪蟾的卵母细胞来进行实验,但国内却没有这种动物,也没有进口经费,侯云德和同事们

只好寻找其它动物卵母细胞来代替。

最终,北京水产养殖场的非洲鲫鱼成为“救命稻草”。他们用鲫鱼卵母细胞作为替代,采用微量注射法获得了成功,闯出了核糖核酸转译的一条新路。后来,这一方法被写入了1981年出版的国际权威书籍《酶学方法》中。

纸上得来终觉浅。为更好地掌握基因工程技术,侯云德利用去美国、加拿大等地开会、考察的机会,亲自到实验室做实验,回国后又根据国内的条件加以改进或创新。

在各种“因陋就简”中,中国的基因工程技术雏形逐渐显现,病毒学研究迈入了分子时代。1982年夏天,侯云德团队首次克隆出人α1b型干扰素基因。随后,他们成功研制出国际上独创的国家I类新药产品——重组α1b型干扰素。

“尽管和国外同类成果相比,我们晚了一点,但我们研制的干扰素是由中国人基因研制而成,更适应国人体质,同时副作用更小、治疗病种更多。”侯云德自豪地说。“me too, me better”,他和团队做到了!

在研制基因工程药物的同时,上世纪80年代以来,侯云德带领团队开展了痘苗病毒全基因组序列测定、大肠杆菌增强子序列研究、丙型肝炎病毒核心蛋白抗原表位及其致癌性研究等,为中国分子病毒学学科的建立和早期发展奠定了基础。

谋篇布局 绘制生物技术发展蓝图

从1986年到1997年,他连任三届国家863计划生物技术领域首席专家,从战略层面对我国生物技术发展进行了顶层设计。

26年前,在侯云德办公室发生的一幕,令北京三元基因药业股份有限公司总经理程永庆至今难忘。

侯云德打开自己的抽屉,里面都是各种科研论文、获奖证书。他对程永庆说,特别希望这些科研成果能早点变成药品,让老百姓都能用得上。

当时,许多高科技药物是进口药,价格十分昂贵。在侯云德的极力倡导下,三元基因药业在病毒所地下室成立了,程永庆是公司骨干之一。

“在楼上的重点实验室完成小试的基因药物,很快拿到地下室的三元进行中试,加速了成果的产业化。”程永庆回忆道。

重要的指导意义。

“重组α1b型干扰素是我国第一个基因工程创新药物,它的问世实现了我国基因工程药物从无到有的突破。侯先生是中国生物技术重要开拓者之一。”中国疾控中心主任高福评价道。

如果说基因工程药物创新是点上的突破,那么,从1986年到1997年,侯云德连任三届国家863计划生物技术领域首席专家,从战略层面对我国生物技术发展进行了顶层设计。他个人也实现了从杰出科学家到战略科学家的角色转变。

既是战略决策者,也是战术实施者的侯云德,联合全国生物技术领域的专家,出色完成了多项前沿高技术研究任务。十年间,我国在基因工程疫苗、基因工程药物等5大领域取得了巨大成就,我国生物技术研发机构数量增长十多倍,18种基因工程药物上市。



光影人生



侯云德留学苏联时的照片。



1987年,侯云德(左一)参加中国预防医学科学院工作会议。



上世纪90年代,侯云德在病毒基因工程国家重点实验室大楼门口留影。



侯云德(左一)与中国工程院院士闻玉梅合影。



1999年,侯云德(左一)与家人庆祝他70岁生日。



2013年,侯云德(左一)与同事谈论科技成果转化问题。