

闻玉梅院士： 让拧紧的乙肝“麻花”解开

健康时报记者 谭琪欣 刘静怡



人物简介

闻玉梅，中国工程院院士，主要从事乙型肝炎病毒分子生物学与免疫学研究。在乙肝病毒变异、持续感染机理、尤其在乙肝治疗性疫苗研究中做出了创新性贡献，是全球治疗性乙肝疫苗的开拓者之一。

7月25日下午2时，复旦大学上海医学院医学分子病毒学教育部/卫生部重点实验室里一片寂静，窗外充斥着声嘶力竭的蝉鸣。91岁的闻玉梅端坐在书桌前，正凝神专注地写着回信。得知记者到来，她才将视线从信纸上移开，缓缓起身相迎。

桌上摊开的，是一位安徽慢性乙肝患者的来信，字里行间是感染多年后对复发风险的深深忧虑，以及对正常生活的渴望。这样的来信，闻玉梅有好几箱，即便已到鲐背之年，亲自回复患者来信仍是她的习惯。

“回望走过的91年人生路，虽有波折，但能从事热爱的教育与科研事业，已是莫大的幸运与幸福。然而，即使今日，我仍有心中之痛未解。”闻玉梅的这份牵挂，正是慢性乙肝患者至今仍难以治愈的困境。尽管三十年来，我国乙肝病毒感染者总数已从高峰期的超过1亿人显著下降至约7500万，但这1700万慢性患者的康复之路，依然漫长。

“一切都是为了患者”

1934年1月16日，闻玉梅降生于风雨飘摇的北平，后随母亲辗转至上海，在时局动荡的硝烟中度过了整个幼年时光。1949年，新中国成立，曙光终于出现。三年后，18岁的闻玉梅迎来了人生关键转折点，她成功考取了上海医学院（现复旦大学上海医学院）医疗系，自此迈进医学的殿堂。然而，当她真正将毕生精力锚定在“乙肝病毒”研究上时，已是1977年，那一年她43岁，已在免疫学研究领域小有名气。

为何在不惑之年投身完全陌生的病毒学领域？“一切都是为了患者啊！”闻玉梅的声音陡然拔高，回忆将她带回了那个被乙肝阴霾笼罩的年代：20世纪70年代初的中国被称为“乙肝大国”，人群中乙肝表面抗原（HBsAg）携带者高达10%，乙肝感染率更是高达约60%。

“就在我带的一个班里，学生HBsAg携带率也高达7%。乙肝病毒感染者中，部分会发展为慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌，我曾眼睁睁地看着

一位同事和他的家人因此相继离世……”说到这里，闻玉梅的眼眶湿了，身边触目惊心的感染现状，让她无法再置身事外，“如果医学研究不能拯救患者，那还有什么意义？”

当时，因历史原因沉寂多年的中国病毒学界，亟需重新架起与国际交流的桥梁。1979年末，经上海市政府特批、原卫生部批准，闻玉梅远渡重洋参加国际病毒学大会。这也是改革开放后中国科学家首次获邀参加国际病毒学盛会。

“我是闻玉梅，来自上海，中华人民共和国。”报告一结束，闻玉梅马上举手抢过提问的话筒。自报家门后，她镇静地用流利的英语提出专业的问题。闻玉梅至今还记得放下话筒时，会场“轰”地一下就炸开了，会后，将她团团围住的华裔病毒学者们告诉她，“这短短20秒的自我介绍和提问，是中国科学家重返国际学术舞台的‘破冰之声’。”

命运的齿轮开始加速转动。同一年，闻玉梅顺利通过世界卫生组织（WHO）在我国组织的第一次奖学金考试，拿到了病毒性肝炎项目研究的奖学金，并被派到伦敦卫生与热带病研究所肝炎研究室进修。

伦敦三个月，闻玉梅不仅顺利在国际期刊发表了原创性研究，甚至还用省下的钱买了实验室急需的低温冰箱以及一台Kodak（柯达）幻灯机。

“我相信愚公移山的精神”

1986年，经过4家生物制品所的联合攻关，我国自主研发的血缘乙肝预防疫苗成功上市，扭转了我国乙肝预防的困局。但预防性疫苗仅能保护未感染者，却对庞大的已感染者群体束手无策。

潜入人体的乙肝病毒狡猾无比。“它的DNA会形成独特的共价闭环环状DNA。”闻玉梅将这一结构比喻为“两头拧紧的麻花”，这种环状结构稳定，没有暴露的末端，且被蛋白质严密包裹。传统治疗副作用大，治愈率不足30%。更棘手的是，她发现慢性

乙肝患者的免疫系统对病毒产生了耐受，导致病毒得以长期潜伏、复制。

正是基于这些深刻认识，一个创新的念头在她脑海中成型：能否设计一种特殊的“抗原-抗体复合物”，用它来唤醒患者自身沉睡的免疫力量，去识别并清除病毒？这便是后来乙肝治疗性疫苗“乙克”的雏形。

“乙克”的使命是更有效地激发人体自身的免疫反应。上世纪80年代初，依托国家“863计划”拨付的100万元启动资金，闻玉梅带领团队开始了漫长而艰辛的探索。近十年的埋头苦干在1995年结出了第一颗果实：研究成果登上国际顶级医学期刊《柳叶刀》，首次在全球范围内明确定义了“治疗性疫苗”这一全新概念，为后续国际上乙肝免疫治疗研究和实践奠定了学术基础。

时间来到1997年，“乙克”进入关键的人体安全性试验阶段。69岁的闻玉梅撸起袖子在自己身上打了第一针，9周时间里，她带头抽血，依次注射了第二针、第三针，学生袁正宏（现任复旦大学党委副书记）紧随其后，直到确认安全，才将注射人群向更大范围扩展。

当被问及往自己身上打第一针时是否担心过风险，闻玉梅回答得斩钉截铁，“就是因为知道有风险，我才会自己先试。”然而，2010年启动的III期临床试验结果显示，“乙克”对部分患者确有帮助，却未能实现彻底清除乙肝表面抗原这一核心目标。再次谈起这一结果时，闻玉梅很坦然，“科学研究本就充满未知，成功与失败都是常态，我相信愚公移山的精神。”

“乙克”的旅程虽未抵达预设的终点，但却清晰地揭示了单一疗法的局限，推动着闻玉梅继续探索。2016年，82岁的闻玉梅带领团队提出了全新的乙肝治疗策略——“三明治疗法”。

三明治疗法，即“抗病毒-被动免疫-主动免疫”三步叠加疗法。第一步使用抗病毒药物强力压制病毒复制，降低病毒载量；第二步注射闻玉梅团队自主研发的G12抗体，高效清除血液中的乙肝表面抗原，揭去病毒麻痹免疫系统的“伪装”，打破免疫耐受；第三步免疫系统恢复敏感期，接种治疗性疫苗，引导机体建立长效

抗病毒免疫。

2019年，“三明治疗法”在动物实验中取得了鼓舞人心的进展。接受治疗的慢性乙肝小鼠血液和肝脏中的病毒载量显著下降，更重要的是，在它们的骨髓中检测到了机体自身产生的抗体，肝脏内也发现了被激活的抗病毒免疫细胞活跃的身影，这些证据正是医学界追寻多年的“乙肝功能性治愈”标志。这一年，闻玉梅85岁。

路漫漫兮，自有后来人

初涉乙肝病毒研究时，闻玉梅曾私下跟朋友说：“我与同龄的美国学者的学术水平已差距太大，无法竞争，但我相信我的学生与他们的学生可以一较高下。”如今，50年前的预言正在实现。她一手创立的上海医学院医学分子病毒学实验室，从最初两位教授苦苦支撑的斗室，已壮大为汇聚三十余位顶尖专家、蜚声国际的医学分子病毒学机构。

但闻玉梅也坦言，自己从不不是一个“温柔的”老师。“他们（学生）都觉得我严厉，怕到不敢轻易经过我办公室。”学生们的共同记忆拼凑出闻玉梅为师的严谨：80多岁高龄仍亲自到实验室指导；每个实验结果都要经过三次验证，因为“第一次可能是碰巧，第二次总是无法重现，第三次才会认为是真的”；学生的每本实验记录都要一一过目并修改，发现问题立即推翻重来，不达标者不予毕业……

“严苛”背后，闻玉梅也有着为人师者的仁心。50年前的一个冬天，闻玉梅刚结束讲课，一个年轻人马上冲到了讲台前，“我查出了乙肝阳性，考上公务员又被拒绝，如果我能考上研究生，您收我吗？”

闻玉梅永远记得那张年轻的、同时夹杂着希望和痛楚的脸庞。“收！为什么不收？”闻玉梅没有犹豫。后来，这名叫小沈的学生成了实验室成员。几年后，他的病毒检测转阴，并如愿出国深造。

时至今日，乙肝病毒的治愈仍是待解的医学难题，但她知道，那“拧紧的麻花”终有解开之日。

在这条她倾注一生心血开辟的路上，已有后来者接过火炬。学生袁正宏正带领团队加速攻坚乙肝病毒DNA解旋难题；全球首个乙肝“三明治疗法”临床试验即将在复旦大学附属中山医院启动……

乙肝患者还是会给闻玉梅来信，积攒的信件越来越多。近些年，闻玉梅将部分信件复印汇集成册，命名为《人民的重托》。它也是闻玉梅给实验室成员定下的“必读书目”，“只有看懂了何谓人民的重托，才会知道研究为何开始，又该走向何处。”

在这条攻克乙肝的道路上，闻玉梅已走了半个多世纪。路漫漫兮，走向何处？“走向千千万万人民无声的、滚烫的期待。”

题图刘静怡摄



闻玉梅（中）和学生们讨论试验方案。

受访者供图

群英汇