



上海科普图书创作出版专项资助

拉斯克医学奖及获奖者感言 转化医学的艺术

◎ [美] 约瑟夫·L·戈登茨坦 等著

时占祥 曾凡一 编译



上海科学技术出版社



上海科普图书创作出版专项资助

拉斯克医学奖及获奖者感言 转化医学的艺术

◎ [美] 约瑟夫·L·戈登茨坦 等著

时占祥 曾凡一 编译

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

转化医学的艺术:拉斯克医学奖及获奖者感言 /
(美)戈登茨坦(Goldstein, J. L.)等著;时占祥,曾凡一
编译. —上海:上海科学技术出版社,2013.8
ISBN 978-7-5478-1485-7

I. ①转… II. ①戈…②时…③曾… III. ①医学—
研究 IV. ①R

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 238359 号

责任编辑 季英明 张 帆 兰明娟

上海世纪出版股份有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销
上海书刊印刷有限公司印刷
开本 787×1092 1/16 印张 15.25
字数:230 千
2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 次印刷
ISBN 978-7-5478-1485-7/N·35
定价:48.00 元

此书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向承印厂联系调换



阿尔伯特·玛丽·拉斯克基金会(The Albert and Mary Lasker Foundation)和拉斯克医学奖项(Lasker Awards)在国际医学界已久负盛名,不仅因为该基金会的宗旨是鼓励和褒奖那些在生物学、医学科学领域中的杰出成就,更重要的是它倡导科学研究和探索生命的奥秘,并将科学发现和成果转化成为有益于人类社会健康发展的临床实践。

去年6月,我在上海参加中美临床和转化医学国际论坛期间,会见并邀请拉斯克基金会总裁 Maria C. Freire 博士和2009年拉斯克临床医学奖获得者 Brian Druker 博士参观了上海交通大学血液学研究所。Freire 博士把这本由拉斯克奖评审委员会主席、诺贝尔奖获得者 Joseph L. Goldstein 博士撰写的《转化研究的艺术》(*The Art of Science*)赠送给我。作为一名医学研究人员,我非常熟悉论文集中所描述的那些卓越的科学发现和令人惊叹的成就;毫不夸张地说,这里所记载的每一位拉斯克医学奖获得者都可被称为我们医学领域的英雄,因为他们对推动医学科学发展和抵御疾病对人类的危害做出了不可估量的贡献。

更让我高兴的是,我荣幸地与 Druker 博士交谈并介绍了我们在研究传统中医理论和药物的基础上,研发出的对白血病有协同靶向作用的新疗法所获得的临床疗效。Druker 博士和我都是研究白血病临床和转化研究领域的同行,他是领导发明治疗白血病靶向治疗药物“格列卫”的国际著名科学家。我被他交谈中所讲述的一个故事所感动了。他说他的一位患有结肠癌的女患者问他“什么时候还能研究出治疗结肠癌的‘格列卫’新药?”他给出了一个典型的、有些外交色彩的回答,“我们研究开发‘格列卫’花费了30多年的时间,相信有那么一天会研究出一种治疗结肠癌的‘格列卫’,但是要有耐心”。后来他妻子提醒他说:“癌症患者唯独不可有的奢望就是耐心(Patient has no patience)”。的确,当我们思考和品味“格列卫”和维甲酸及三氧化二砷等治疗白血病的成功之路,我相信我们都无法再让患者们耐心地等待了。

我也非常欣慰和倍感荣幸的是,2011 年拉斯克临床医学奖颁给了中国科学家屠呦呦教授,她和同事们成功发现了青蒿素治疗抗药性疟疾的作用,经过了半个世纪的验证并拯救了成千上万的生命。这一几乎被忘却的伟大科学发现再次展示了中国传统医学和中医药宝库的价值所在。中医药的传承创新亟待全球科学界共同合作,应用现代科学研究方法探索中医药宝贵的理论和经验,相信古老的东方智慧还能在现代医学做出更大的贡献。

作为人类文明起源地之一的古国,中国不仅孕育着丰富的文化和哲学积淀,更被期望成为现代生命科学发展的强国。我相信这本拉斯克基金会所记载的“转化研究的艺术”,以及那些科学家们朴实真切的获奖感言,都将会激励年轻一代勤于思考,勇于创新,为人类的健康事业不断添砖加瓦。

上海交通大学血液学研究所 研究员

中国科学院 院 士

中华人民共和国卫生部 部 长

陈 竺

2012 年 6 月于北京



周末清晨走进办公室,发现案台上放着一本书稿《转化研究的艺术》(*The Art of Science*)。这本书是介绍被誉为“诺贝尔奖风向标”的阿尔伯特·玛丽·拉斯克医学奖项的。翻开目录,我就被它深深吸引住,禁不住一口气读完全稿。顿时在我脑海里浮现的不仅仅是获奖的科学发明,更多的是从那些科学发现中所展现出的艺术奇妙。

这本书描述了不少科学与艺术姻缘和共性的事例,我不知道是否拉斯克医学奖获得者的发明都受到艺术的启迪,但从这本书我们可以看到,这些伟大科学家的想法往往是与艺术创造相通的。这本书介绍了沃森(James Watson)和克里克(Francis Crick)获得 1960 年拉斯克基础医学研究奖的 DNA 双螺旋模型。这个发现揭开了生物学和医学划时代的新篇章。这张经典的 DNA 双螺旋模型照片发表在 1953 年 4 月 25 日出版的《自然》(*Nature*)杂志上。有趣的是,著名好莱坞性感影星玛丽莲·梦露的一幅把身体扭成 DNA 双螺旋姿态的美丽诱人照片也刊登在同年出版的《花花公子》杂志上。我相信这只是科学家和摄影师之间的一种默契,也说明科学和艺术是相融的。这勾起了我 50 多年前在复旦大学求学时的一段回忆。那时 DNA 双螺旋模型才公布不久,星期天我在宿舍里,边看书边聆听着校园里播放的悦耳的交响音乐。我沉醉在那优美和谐的旋律中,仿佛看到了乐队奏出了美妙的 DNA 双螺旋结构。弦乐组和管乐组彼此交错奏出的乐曲,犹如 DNA 双螺旋缠绕而上。宇宙万物都是这样螺旋式上升、起伏般前进的。

交响乐中弦乐和管乐相互呼应,宇宙万物中存在阴与阳、正和负, DNA 双螺旋中的碱基也是相互配对的。对称就是美!当然,对称不是绝对的, DNA 双链中配对的碱基会出现错配,基因也就发生变异,就像在交响乐中偶尔会听到打击乐,也会出现变奏一样。一个大型的交响乐队,一部交响乐谱,好比生物的一套基因组。乐队的指挥按照乐谱让不同的乐手在不同的时刻、不同的方位演奏出不同的音符,构成不同的乐章。同样,生物也按照其特有的基因组严格地

调控不同的基因于不同的发育时期,在不同的组织细胞中表达。这恰好说明DNA 双螺旋结构和交响音乐的结构是一脉相承的。

这本书介绍了获得拉斯克医学奖的一些科学发现和艺术交融的事例,让我们从中得到启迪。读这本书是一种享受,因此我很乐意向读者推荐,让大家分享科学的美丽,让我们来体会“科学给艺术以魅力,艺术让科学更美丽”的真谛。

上海交通大学医学遗传研究所 所 长
中国工程院 院 士

曾溢滔

2012 年 5 月于上海



近 70 年前在阿尔伯特-玛丽·拉斯克基金会成立之际,奠基人拉斯克夫妇一个简单的座右铭阐明了基金会的宗旨:“如果你觉得医学研究是昂贵的,尝试一下患病的花费吧。”(If you think research is expensive, try disease)。成立之初,基金会大部分精力还是关注和优先支持在美国的医学研究。然而今天的拉斯克基金会依然承担着同样的使命,继续关注和承诺支持和鼓励医学研究和发现,但它已具有全球化的视野,并将奖励支持拓展到全球的医学研究成果。

今天人类社会的生活方式让我们日益感觉到地球村的概念,我们共享快乐,但也共同承担着义务和面对各种挑战。在诸多挑战中也许最重要的一个就是人类的健康危机——可能是全球性的,也可能区域性的,但最终都需要通过医学研究来解决的健康发展危机问题。

将基础生物医学的知识转化成为实际应用技能和方法,这不仅从根本上可能改变人们的生活方式,而且还大大提高生活质量。就在不久之前,我们把清洁饮水和清新空气与公众健康之间建立起科学关联;同样,也是 10 多年前,我们还共同起草了一个全球化的人类基因组学计划,引导和产生了许多治疗疾病的创新方法和诊断技术,这些都是基于人类遗传基因组学的研究成果。

作为一个周而复始的发展规律,从基础研究开始,进而引导出创新的医疗产品和技术,推动着造福社会的共同良好意愿——让我们从世界各地聚到一起,为达到一个共同的目标:改善健康,降低疾病痛苦和有效地治疗疾病而努力。

有时候,显著的临床治疗结果可能来源于丰富的传统医药经验,也可能是现代生物学和生物化学成果的应用。对于中国来讲,鲜明而又真实的案例就是屠呦呦教授,经过数十年不懈的努力,她和她的团队通过梳理传统中医药学典籍,挖掘和分离出自然界绝妙的化合物——青蒿素。他们的努力提供了一个有效治疗疟疾的一线解决方案。正如屠教授所说的“传统中医药学是一个真正的宝库”。拉斯克基金会非常荣幸地将 2011 年拉斯克临床医学研究奖授予屠呦

呦教授,以认可她和她的团队对于解决人类社会健康危机的卓越贡献。

事实上,屠教授和其他数百位获得拉斯克奖的科学家们的个人经历表明,开放的心态、细心的观察和严谨的实验构成了科学发明和创新的基柱。但是,真正伟大的科学除了需要具创新思维和敬业的研究人员,还需要公众的支持,需要决策者和研究倡议者的支持,特别是在这个全球化的时代,协作精神尤为重要。为了让科学研究得到公众的支持,开放思维、坦诚交流与沟通、良好的国民教育素质和对科学研究的理解是使科学研究得到茁壮成长的必要条件。如果希望建立全球化的医学研究和临床实践合作,就要优先投资建立和完善教育和科研基础设施。这样的话,不但可以让更多的国家成为医学研究的积极参与者,成为全球化科学研究中的一员(不仅仅作为科学成果的被动接受者),而且也改善了当地的医疗实践合作条件。

拉斯克基金会承诺致力于开展和提倡国际合作,我们非常欣慰和赞赏中国已取得的长足进步和优异成果,为确保未来的医学研究全球性的优先发展,我们仍将积极致力于完成基金会的使命。简而言之,拉斯克基金会的设想是:来自任何国家的有志青年都可以平等地获得知识和专业教育,追求科学,选择去做生物学研究、临床试验或解决公共健康问题,协作和整合所有国家之间的合作。

疾病是没有国界的。我们都面临着来自于癌症、传染病或精神病等的风险。我们所面临的挑战是同样的——公众健康的迫切需要。我们从研究中受益,有时候成本可能会很高,推进科学进步也会是障碍重重,但正如玛丽·拉斯克说过的“如果你觉得医学研究是昂贵的,尝试一下患病的花费吧。”

阿尔伯特-玛丽·拉斯克基金会总裁

玛瑞丽·法瑞 博士
(Maria C. Freire, Ph. D.)

2012年1月



2011年9月23日,应拉斯克基金会邀请,译者有幸再次参加了拉斯克奖颁奖典礼。颁奖活动是在毗邻纽约中央公园和第五大道的皮埃尔酒店举行。这项国际医学大奖完全可以与著名的诺贝尔生理学或医学奖媲美,因为在参加典礼的嘉宾中,有30多位诺贝尔奖得主和上百位医学界的顶级科学家聚集一堂,包括美国医学科学院、美国国立卫生研究院和许多著名医学院的院长们。

与往常一样,进入酒店豪华宴会厅的休息厅时,基金会接待人员会恭敬地将一个事先准备好的名牌别在你的礼服上,同时递上一份颁奖典礼活动资料,一切简捷而雅致,与出席一次高端学术会议似乎没有什么不同。

在会议的资料中,基金会赠送了一本精装论文集 *The Art of Science* (转化研究的艺术)。作者是大名鼎鼎的拉斯克医学奖评审委员会主席戈登茨坦博士(Dr. Joseph L. Goldstein)。他本人也是诺贝尔生理学或医学奖、拉斯克基础医学研究奖的获奖者,他和他的同事布朗(Michael Brown)博士因发现人类低密度脂蛋白代谢过程而揭示了人体胆固醇生理代谢机制。他领导的拉斯克奖评审委员会成员中有11位是诺贝尔奖得主,占近一半席位。难怪他自信地说:“我们知道什么是开创性研究和发现,其实就是好运气,当然,是在痴迷而又不懈努力之下的好运气,除此之外,没有人能解释为什么有些科学家获得诺贝尔奖或拉斯克医学奖,而有些人却失之交臂。”

最初,这本论文集引起我们兴趣的是书中那些优美而又寓意深刻的艺术作品插图,它们都是著名的经典杰作。而艺术又怎么与医学研究相关联呢?慢慢地,我们被戈登茨坦博士精湛而又富有哲理的诠释,把科学与艺术相得益彰地“贯通串联”所吸引而震撼,他把艺术家创作精品的过程与科学家的研究过程在更高的精神层面融为一体。

例如,当人们看到一个普通梯子的造型艺术作品时,由于空间透视效果而显现出的上面远而窄小,下面近而宽大,我们所能想象的就是如何艰难地爬上这梯子,逃离“地狱”。而如果它寓意着科学探索之路的话,常规的理解也许就

是攀登梯子并到达顶峰就是成功吧。而当戈登茨坦博士把这个梯子倒置过来观看时,想象最初爬上梯子起步攀登时,梯子窄小到似乎连脚都无从放下,更不要说爬上梯子了,这正是戈登茨坦博士寓意的科学研究的开创性。事实上,开拓一个崭新的研究领域,最初的困惑和艰辛是难以置信的。正是那些卓越的、不畏艰险的科学家开辟了认知生命科学和寻求抵御疾病的一个又一个新天地,不断地推进医学科学向前发展,将理论认知不懈地转化到实践应用中去。

如何评价科学发现或成果的创造性(creativity)和其所产生的影响力(impact factor)?特别是面临着谁更有资格获得拉斯克医学奖甚至诺贝尔奖这样极其难得的殊荣时,这也是困扰我们的问题。而戈登茨坦博士是这样描述的:“今天生物医学界同仁,谁又能相信当年DNA双螺旋结构的伟大发现,无论是论文被引用次数,还是被同行认可的影响力,都远远不及同一时期好莱坞影星梦露优美的螺旋身姿吸引世人。”显然,无论是社会影响力,还是专业人士关注程度,都无法客观地判断科学发现真正的影响力和创造性。戈登茨坦博士巧妙地借喻了一尊石塔雕塑艺术品来说明创造性及其影响力。它是由一巨大(重达1.5吨)鹅卵石为底座、再由下而上逐渐变小的若干小鹅卵石叠罗在一起组成的。当人们看到这个石塔艺术品时,几乎所有人都会被底座最大的那块鹅卵石所吸引——这也许就是影响力吧,而很少有人注意到最顶端的那个只有几盎司的小鹅卵石,但是,它确实是这个艺术品的封顶之作——体现了艺术家的创造性。一件作品如果没有创造性,那它的艺术性就是不完美的。然而,科学发现的创造性最初也许没有被承认或意识到,科学成就的完美则更在于时间证明它的创造性与影响力是同在的。

2011年拉斯克临床医学研究奖颁发给了来自中国的科学家屠呦呦教授。半个世纪前,她和她的团队从传统中草药中领悟出青蒿草药中可能孕存着治疗抗药性疟疾的成分而最终发现了青蒿素。至今,青蒿素已拯救了成千上万的生命,特别是不发达国家地区的儿童。这也是人类医学科学史上继发现青霉素之后,医学科学在抵御病源性药物研究中的又一卓越贡献。假如上帝不想给人类发明创造的机会,那么,他也一定会留下让有心人发现答案的机会,从青霉素到青蒿素的发现,再到他汀类药物的发现,就预示出这个哲理,关键的是考验探索者的忍耐性和持之以恒的精神。

在屠教授获奖之后,译者在与她的交谈中体会到她对获奖的淡然和平静,她更关注的是她现在的中医药课题,这让我们更加敬仰中国老一代科学工作者(他们不愿意称为科学家)对于中国传统中医药学挚诚的研究热情,因为那是中华民族,也是人类的医学经验的宝库。

就在完成初稿,我们再次回味全书内容时,又突发奇想地想到另外一个关键性问题,那就是当获奖者获得如此殊荣时,他们的获奖感言又会是什么呢?于是我们又马上联系了基金会,并得到他们提供的所有获奖者的获奖感言。当我们读完那 40 多位领衔着人类社会从 20 世纪到 21 世纪生命科学领域发展的科学巨匠们的获奖感言后,我们再也无法用语言文字来描述那一篇篇极为朴实而又堪称精彩绝伦的获奖感言了。我们仿佛看到了这样一幅场景:他们几十年来日复一日、年复一年地在实验室或校园里孜孜不倦地工作,终于有一天幸运之神悄然降临在他们身上。他们超乎寻常的思考和毅力揭开了人类对自己的困惑——生命是什么?我们感叹从中领悟到的进行科学研究与创造艺术珍品所带来的精神财富以及所付出的艰辛。哲学家黑格尔曾说过:“存在即合理”,而那些无畏失败的探索者(无论是科学家还是艺术家),他们都更想知道为什么合理即可存在?这也许是他们之所以能成功的原因吧——不倦地探索和挑战。

在今天中国经济 and 科技飞跃发展的进程中,作为进入医学研究领域的后来人,我们衷心地期望读者能从这本书中获得更多的科学灵感而踏上生物和医学的探险之路。而最终以什么样的科学发明和成果来获得拉斯克医学奖和诺贝尔生理学或医学奖,我们的前辈屠呦呦教授应该是最现实的楷模和实例。

最后,我们想诚挚地表达对所有参与翻译、校对和审稿的人员的感谢,特别是吕宝忠、薛燕、周一叶、陈雪松、范书玥、马晴雯、舒娟、张慧俊、王彤、杨冠恒、杨辰敏、王琳琳、颜晓霜、郭传亮、沈益行、施皖生、程艳、胡兴寅、尹尚、尹春本、李文秀、华尉利、费菲、梁晓坤等。如果没有他们的热情支持,并付出大量的宝贵时间,我们难以想象完成如此横跨多学科领域而又如此纵深的內容。

全球医生组织执行董事

时占祥

上海交通大学医学院 研究员

上海交通大学医学遗传研究所 副所长

曾凡一

卫生部医学胚胎分子生物学重点实验室 主任

2013 年 1 月

目 录

序一
序二
序三
译者序

第 1 章	敲除基因的小鼠与试管婴儿:改变人类社会发展的技术是如何诞生的	1
	2001 年基础医学研究奖获奖者卡佩奇 (Mario Capecchi) 获奖感言	4
	访谈卡佩奇	5
	2001 年基础医学研究奖获奖者埃文斯 (Martin Evans) 获奖感言	15
	访谈埃文斯	16
	访谈 2001 年基础医学研究奖获奖者史密斯 (Oliver Smithies)	23
	2001 年临床医学研究奖获奖者爱德华兹 (Robert Edwards) 获奖感言	32
	访谈爱德华兹	34
	2001 年公共服务奖获奖者佛歌 (William Foege) 获奖感言	46
第 2 章	协同和合作的关系:现实派与抽象派的交融	48
	2002 年基础医学研究奖获奖者罗斯曼 (James Rothman) 和 史克曼 (Randy Schekman) 成果介绍	51
	2002 年临床医学研究奖获奖者科尔夫 (Willem Kolff) 和 斯克里布纳 (Belding Scribner) 成果介绍	60
	2002 年医学特别贡献奖获奖者达内尔 (James Darnell, Jr.) 成果介绍	66
第 3 章	科学发现大事记:DNA 双螺旋与梦露的诱人旋姿	71
	2003 年基础医学研究奖获奖者罗德 (Robert Roeder) 获奖感言	74
	2003 年临床医学研究奖获奖者弗尔德曼 (Marc Feldmann) 获奖感言	76
	2003 年临床医学研究奖获奖者麦尼 (Sir Ravinder Maini) 获奖感言	77
	2003 年公共服务奖获奖者里夫 (Christopher Reeve) 获奖感言	79
第 4 章	塔尖的科学启示:从一盎司的创造力到一吨的影响力	82
	2004 年基础医学研究奖获奖者钱伯恩 (Pierre Chambon) 获奖感言	87
	2004 年基础医学研究奖获奖者埃文斯 (Ronald Evans) 获奖感言	88
	2004 年基础医学研究奖获奖者詹森 (Elwood Jensen) 获奖感言	90
	2004 年临床医学研究奖获奖者凯尔曼 (Ann Kelman) 获奖感言	91

	2004 年医学特殊贡献奖获奖者梅塞尔森 (Matthew Meselson) 获奖感言	93
第 5 章	60 年来生物与医学领域的飞跃式发展	95
	2005 年基础医学研究奖获得者麦卡洛克 (Ernest McCulloch) 获奖感言	102
	2005 年基础医学研究奖获奖者蒂尔 (James Till) 获奖感言	103
	2005 年临床医学研究奖获奖者杰弗里斯 (Alec Jeffreys) 获奖感言	104
	2005 年临床医学研究奖获奖者萨瑟恩 (Edwin Southern) 获奖感言	105
	2005 年公共服务奖获奖者布林克尔 (Nancy Brinker) 获奖感言	106
第 6 章	高风险科学: 通往端粒酶、认知疗法和原位杂交技术的阶梯	108
	2006 年基础医学研究奖获奖者布莱克本 (Elizabeth Blackburn) 获奖感言	113
	2006 年基础医学研究奖获奖者格雷德 (Carol Greider) 获奖感言	114
	2006 年基础医学研究奖获奖者肖斯塔克 (Jack Szostak) 获奖感言	115
	2006 年临床医学研究奖获奖者贝克 (Aaron Beck) 获奖感言	116
	2006 年医学特殊贡献奖获奖者高尔 (Joseph Gall) 获奖感言	117
第 7 章	创造与启迪: 生物与医学科学进步的殊途同归	119
	2007 年基础医学研究奖获奖者斯坦曼 (Ralph Steinman) 获奖感言	127
	2007 年临床医学研究奖获奖者卡庞蒂 (Alain Carpentier) 获奖感言	128
	2007 年临床医学研究奖获奖者斯塔尔 (Albert Starr) 获奖感言	130
	2007 年公共服务奖获奖者福西 (Anthony Fauci) 获奖感言	131
第 8 章	深不可测: 有无价和生物医学科学研究	133
	2008 年基础医学研究奖获奖者安博斯 (Victor Ambros) 获奖感言	141
	2008 年基础医学研究奖获奖者鲍尔库姆 (David Baulcombe) 获奖感言	142
	2008 年基础医学研究奖获奖者鲁弗肯 (Gary Ruvkun) 获奖感言	144
	2008 年临床医学研究奖获奖者远藤彰 (Akira Endo) 获奖感言	145
	2008 年医学特别贡献奖获奖者弗科沃 (Stanley Falkow) 获奖感言	146
第 9 章	拉斯克医学研究奖和教皇画像: 什么叫天翻地覆	148
	2009 年基础医学研究奖获奖者格登 (John Gurdon) 获奖感言	157
	2009 年基础医学研究奖获奖者山中伸弥 (Shinya Yamanaka) 获奖感言	158
	2009 年临床医学研究奖获奖者德鲁克 (Brian Druker) 获奖感言	159
	2009 年临床医学研究奖获奖者莱登 (Nicholas Lydon) 获奖感言	160
	2009 年临床医学研究奖获奖者索耶斯 (Charles Sawyers) 获奖感言	161
	2009 年公共服务奖获奖者布隆伯格 (Michael Bloomberg) 成果介绍	162
第 10 章	发散性思维和无畏的实验精神	166
	2010 年基础医学研究奖获奖者科尔曼 (Douglas Coleman) 获奖感言	178

	2010 年基础医学研究奖获奖者弗里德曼(Jeffrey Friedman)获奖感言	180
	2010 年临床医学研究奖获奖者费拉拉(Napoleone Ferrara)获奖感言	181
	2010 年医学特殊贡献奖获奖者维德勒(David Weatherall)获奖感言	182
第 11 章	米开朗琪罗、塞尚和吐温作品中玩纸牌赌博高手	184
	2011 年基础医学研究奖获奖者哈特尔(Franz-Ulrich Hartl)获奖感言	195
	2011 年基础医学研究奖获奖者霍里奇(Arthur Horwich)获奖感言	196
	2011 年临床医学研究奖获奖者屠呦呦获奖感言	197
	2011 年公共服务奖获奖者美国国立卫生研究院代表加林 (John I. Gallin)获奖感言	198
第 12 章	科学范式转变:来自于艺术的见解	201
	2012 年基础医学研究奖获奖者斯普迪赫(James Spudich)获奖感言	209
	2012 年基础医学研究奖获奖者希茨(Michael Sheetz)获奖感言	211
	2012 年基础医学研究奖获奖者韦尔(Ronald Vale)获奖感言	213
	2012 年临床医学研究奖获奖者卡恩(Roy Calne)获奖感言	215
	2012 年临床医学研究奖获奖者斯塔泽(Thomas E. Starzl)获奖感言	217
	2012 年医学特殊贡献奖获奖者布朗(Donald D. Brown)获奖感言	218
	2012 年医学特殊贡献奖获奖者马尼亚迪斯(Tom Maniatis)获奖感言	219
附 录	拉斯克基金会介绍	222
	访谈戈登茨坦博士:科学的原创性	224

敲除基因的小鼠与试管婴儿： 改变人类社会发展的技术是如何诞生的

与数学和物理学相比，生物学和医学更倾向于具有经验性（包括观察和实验）。因为它们没有统一的理论来指导研究实验，其发展和进步似乎更依赖技术的创新。生物学领域革命性创新的案例包括 DNA 重组技术、DNA 测序技术、聚合酶链式反应和单克隆抗体技术等。而推动医学发展的革命性技术有人工心肺机、心脏直视手术、冠状动脉造影术、心脏冠状动脉搭桥术、计算机辅助断层扫描、正电子发射断层扫描、免疫抑制和器官移植等。

2001 年拉斯克基础医学研究奖和临床医学研究奖分别颁发给两项极具创新性和影响力的技术。基础医学研究奖由三位科学家共享，他们的卓越贡献是发明了一种对小鼠基因组进行人工改造的方法。这种创新技术可以让科学家通过精确操作小鼠的基因组来制造所谓“基因工程”小鼠的动物活体模型。在实验小鼠身上，它的任何一种基因都可以被敲除或使之丧失功能，从而了解这种基因的功能。由于人和小鼠同源的基因达 99%，因此，这些被“基因工程”加工过的小鼠可用来作为人类疾病的实验模型。这三位获奖者分别是来自美国犹他大学的卡佩奇（Mario Capecchi），英国卡迪夫大学的埃文斯（Martin Evans）和美国北卡罗来纳大学的史密斯斯（Oliver Smithies）。

20 世纪 80 年代的两项初步进展为人们在小鼠生殖系统中敲除基因的想法提供了可行性。首先，埃文斯在培养来源于小鼠囊胚的胚胎干细胞（embryonic stem cell, ES cell）研究时发现，可以进一步从囊胚中取出胚胎干细胞在体外培养，并可尝试着对基因进行干预性操作，再把干细胞与正常囊胚融合形成新胚

胎。接着,埃文斯博士和他的学生进一步发现,已发生基因突变的干细胞可进入生殖系统,并将这种突变遗传给下一代。实际上,这是一项非常伟大的技术发明。但由于可通过药物筛选而获得的突变基因非常少,所以这一技术的实际应用受到了限制。

随后,卡佩奇和史密西斯各自发现了一种同源重组技术,利用这种方法可对小鼠胚胎干细胞基因组 35 000 个基因中的任何一个基因进行修饰性操作。1989 年将卡佩奇—史密西斯的基因打靶技术与埃文斯的干细胞技术相结合,第一只被敲除基因的小鼠诞生了。这项在生物医学领域具重大突破意义的技术为单基因功能的研究带来了可能性。至今在 35 000 个基因中约 4 000 个基因被敲除,建立了 500 多种人类疾病的动物模型,这种已敲除基因的小鼠被大量应用于生物医学研究和新药物研发等领域。

著名雕塑家弗里奇(Katharina Fritsch)在她的名为《男人和老鼠》(*Mann und Maus*)的雕塑作品中把这种生物学技术展现得淋漓尽致。作品呈黑白两色,一个人躺在病床上,一只巨大的老鼠站在人的身上,目的是为了突出老鼠贡献自己成为人类疾病模型的重要性。尽管老鼠占了作品的大部分画面,但那个躺着的人看上去似乎依然轻松安逸,因为他梦想着这种新技术将给基础医学和临床医学研究带来新的突破性发现。而老鼠的长尾巴又仿佛勾勒出一个“问号”,仿佛在询问我们,从现在的基础研究创新成果到临床实践应用还需要多长时间。

2001 年拉斯克临床医学研究奖授予了英国剑桥大学的爱德华兹^①(Robert Edwards),以表彰他在人类体外受精技术(*in vitro* fertilization, IVF)上的突破。由于种种原因,全世界人口中有近 1/6 的夫妇希望通过人工体外受精而获得自己的后代。而要解决这样的医疗难题,爱德华兹必须克服巨大的技术障碍。首先,他必须掌握如何诱导人体排卵,再解决如何从女性卵巢中收集卵细胞,之后在体外试管环境中培养卵细胞,加入精子使卵子受精,最后,将受精的卵子移植回母体子宫内,并使之孕育成为新生命个体。他与英国欧德马(Oldham)地区的一位临床外科医生斯特普托(Patrick Steptoe)共同合作,用了 20 年时间将上述这些似乎不可能的问题逐一解决了。尽管斯特普托医生仍然做他的外科医生,没有投入到所谓的医学研究中来,但可以说,他当时所掌握的腹腔镜检查技术,使他成为国际知名的腹腔镜技术专家,他的“关键洞”外科手术技术使他能通过腹腔从女性卵巢中成功获得卵子,这个过程是体外受精技术

^① 爱德华兹获 2010 年诺贝尔生理学或医学奖。