

# 8 印刻 SCIENTISTS



曾毅(1929年—)

曾毅,广东揭西人。1952年毕业于上海第一医学院。1956~1960年,从事脊髓灰质炎病毒、减毒性疫苗免疫、肠道病毒、麻疹病毒的研究。1960年起从事肿瘤病毒研究。从1973年开始研究EB病毒与鼻咽癌的关系,建立了一系列鼻咽癌的血清学诊断方法,并获得卫生部的试剂生产证。在国内首次研究了HTLV-1病毒在我国的分布及其与成年人T淋巴细胞白血病及神经系统疾病的关系;研究HPV与宫颈癌的关系等。从1984年起开展艾滋病(HIV)和艾滋病的研究,证明1982年HIV随血液制品从美国传入中国,1983年感染中国公民,1987年分离到第一个中国的HIV-1毒株;进行HIV-1分子流行病学的研究,建立了HIV的快速诊断方法,快速诊断试剂盒获卫生部批准。中国科学院院士,法国国家医学科学院外籍院士,俄罗斯医学科学院外籍院士,美国马里兰大学人类病毒研究所兼职教授。曾获国家杰出贡献中青年科学家称号,政府特殊津贴,获国家和省部级科技成果奖20余项及陈嘉庚医药科学奖。2006年获英国Barry-Martin基金会艾滋病防治贡献奖,2008年获中华医学科技奖一等奖和中华预防医学会公共卫生与预防医学发展贡献奖,2009年获北京市科技奖二等奖,2012年获美国马里兰大学人类病毒研究所“公共卫生终身成就奖”,2013年获中华医学科技奖二等奖。

## 一个上了“黑名单”的热血青年

曾毅,原名曾汉忠,1929年3月8日出生于广东揭西县五经富镇。5岁开始上小学,从小非常喜欢读书,又十分用功,成绩一直很优秀,1941年入经富中学读书。1943年1月,考入广东省名校梅县东山中学读高中,该校以上乘的教学质量闻名,叶剑英元帅曾是这所学校的学生。由于梅县离五经富路途相对较远,每学期开学时,他要步行三天才能赶到学校。受母亲家族的影响,曾毅立志学医。1946年夏天,年仅17岁的曾毅从汕头乘坐货轮前往上海参加考试,结果由于货轮在路上时间较长,到达上海时间太晚而错过上海医学院的入学考试,转而考取了复旦商学院的统计专业。

1946年6月底,全国解放战争正式开始,国内形势混乱,尤其是上海。曾毅原本属于安静思考、认真读书,不算特别活跃的学生,进入复旦后,受老舍——著名地下党员邹剑秋(当时为复旦大学“据点”领导核心小组成员)的影响,积极参与学生运动;大学一年级便参加了学生自治会的竞选,当时在上海的几所大学自治会的成员有很多来自广东潮汕。曾毅的大哥当时在暨南大学,也是进步青年,1947年被国民党逮捕。在暨南大学大批进步青年被捕的同时,曾毅也因为参与学生运动上了“黑名单”,接到复旦大学地下党的通知进行转移。等回到学校的时候发现每个班都有特务。曾毅想着反正自己的理想是学医,于是就离开了复旦大学去了上海医学院,正好赶上了1947年夏天的上海医学院考试,且一举成功。入学后,曾毅继续受邹剑秋的影响,加入党的外围组织——枫林社。大学期间,曾毅仍然积极地参加社会活动。1949年上海解放前夕的一个大雨夜晚,原本已经在校外躲了一段时间的曾毅回到学校宿舍,结果一回去就被特务盯上,随即被逮捕。被捕后他被关到徐汇区一个被强征的中学,后来又转到火车站附近的一个地方,国民党特种镇暴队“飞行堡垒”准备在当晚将抓捕的人员全部枪毙,后来因为飞行堡垒大队警员部分起义,被捕人员由当地的青年军临时时代为看管,而青年军自顾不暇,于是他们得以逃脱。曾毅逃脱后找到上海第六人民医院的一位老乡,于太平间躲藏数日,得知上海解放,这才回到学校继续完成学业。在抗美援朝前夕,曾毅还参与动员师生参加抗美援朝战争,他觉得,这些经历对自己日后的成长和发展起了正面的推动作用。

## 选择最专业的专业 到最艰苦的地方去

1949年中华人民共和国成立,国内百废待兴,加上1950年10月25日抗美援朝战争开始,国家亟须培养大批的医药卫生人才,卫生部决定

## 延伸阅读

西德慕尼黑大学 Pettenkofer 研究所分子肿瘤病毒研究室主任 Wolf 教授对我们鼻咽癌研究工作的评价(翻译稿): (Wolf 教授是第一个发现鼻咽癌细胞中有 EB 病毒 DNA 者)

我自1970年起,一直在从事EB病毒及其相关的鼻咽癌的研究工作,也一直密切地注视着该领域及有关方面的进展。现在确实取得了许多进展,但在一个关键问题上——一个在实际工作中亟待解决的测定EB病毒标记如病毒特异性抗体方面的工作却长期欠缺。现在这一问题已被曾毅教授的研究小组近几年的工作阐明了。

这项工作得到了世界范围的承认,并代表着不仅仅是EB病毒而且是整个肿瘤病毒领域向病人的基础研究的一项杰出成就。这一发现本

在几所著名的医学院校举办高级师资培训班,毕业后做医学院老师。曾毅于1952年毕业后选择了在上海医学院的高级师资班学习微生物,他们这个班共有5位同学,来自不同学校,由林飞卿教授和陈鸿珊教授亲自授课,半年学习微生物知识和技术,半年带学生实习,这为曾毅打开了通往一生成就的大门。

大学期间,曾毅在学校里做团的工作,认识了比他小一届的药理学的李泽琳。李泽琳后来也是我国著名的药理学家,她也是青蒿素药理、作用机理、毒理的主要研究者。两人因为志趣相投,1951年就开始了学校恋爱,不过这并未影响他们的学业。曾毅1953年高级师资培训班毕业后正好李泽琳也毕业,两人选择了一起到最艰苦的地方——海南岛。当时,李泽琳还在山东新华制药厂实习,曾毅到山东找李泽琳,告诉他学校分配他到海南去,去最艰苦的地方。曾毅对李泽琳说:“你们班上,我打听了,没有去海南岛的名额。咱们结婚算了,结婚了还可以照顾。”李泽琳就这样嫁给了曾毅,两人在山东领取了结婚证,并且在实习同学的见证下举办了一个简单的婚礼。学校给李泽琳再找了一个去海南的名额。于是,两人开始了相濡以沫几十年如一日的的生活。工作是两人的重心,从1953年在一起到2016年9月李泽琳离世的63年间,两人风雨相伴,生活上相互照顾,工作中相互支持。在李泽琳70岁生日前夕,因为出差美国,曾毅从国内给大洋彼岸的李泽琳寄去一张贺卡,贺卡内容简单平淡,但却字字流露着真情:“琳,衷心地祝愿您七十大寿,健康长寿,从恋爱、结婚到现在将近五十年,这是人生一个很长的历程,我衷心感谢您给我的爱、支持和鼓励,没有您这些,我也难有成就,关于我们的家,您付出了主要心血,关于我的事业您也给予鼎力相助,现在您远在他乡,为了我们的共同事业,您仍在操劳,荣誉属于您。”

当年到海南的任务是将海南卫生学校筹建为一个专科学校。从上海医学院一共分去了18名大学生,结果刚到海南的第二个月,一场12级的台风将原本就是茅草屋的学校都掀翻了。当年年底,华南党委决定停办医专,于是一行人中有一大半都重新被分配到华南医学院(也就是后来的中山医学院)。曾毅在微生物教研室任助教,开始开展钩端螺旋体、恙虫生物化学次体的研究工作,李泽琳则在药理系。1955年,李泽琳被选拔到中医研究院(现为中国中医科学院)进修,因中医研究院刚成立不久,急需人才,而李泽琳是上海医学院药理专业的,因此被留在了北京。一年之后,曾毅也调到了北京的中国医学科学院微生物系病毒室从事病毒研究工作,师从著名的病毒学家黄祯祥教授。在病毒室,他最开始是研究脊髓灰质炎病毒和肠道病毒。在1957年至1959年间,他和院所的同事们一起,首次在国内各地进行脊髓灰质炎病毒型别的流行病学调查,对不同

身具有十分重大的实际意义,因为其可在发病5年前就检查出特异性抗体。而且,查出的病人中,92%是早期鼻咽癌,而不经此血清学检查的病人,仅有30%是早期的。这一点之所以极为重要,是因为早期鼻咽癌病人的治愈率可达70%~90%。该研究的设计及其最终结果的评价均是举世无双的,这已成为该领域所有科学家研究工作的一项非常重要的参考。另外,这项研究还为将来在基因工程等新技术方面的发展和投资的判断打下了基础。曾毅教授的小组正在将极大的热情和智慧投入这个研究领域。 这项研究属于最高级别的科学成果,应得到最高的赞誉。

汉斯·沃尔夫 1985年11月28日于慕尼黑德国雷根斯堡大学卫生与微生物研究所所长

## “老科学家学术成长资料采集工程”系列报道(19)

# 曾毅:与病毒战斗一辈子

黎润红 王承志 靳亚男

城市脊髓灰质炎病毒进行分离与鉴定,后来又参与了顾方舟教授组的一些关于脊髓灰质炎减毒活疫苗的免疫等相关工作,并获得成功。

## 五十年磨一剑—— 肿瘤病毒,情系一生

1959年组织选派曾毅留苏深造。曾毅觉得应该趁此机会到国外学习新的领域。在他看来,很多动物肿瘤是由病毒引起的,当时曾毅就思考既然很多动物的肿瘤是病毒引起的,那么人的肿瘤是不是也是由病毒引起的。那时候还没有任何关于人的肿瘤的学说。国家计划派遣曾毅赴苏留学,曾毅选择了苏联最好的动物肿瘤病毒学家做自己的导师。但是,由于中苏关系破裂,虽然学习了俄语,作了一年多的准备,结果还是没去成。曾毅去苏联的计划搁浅了,但研究肿瘤病毒的方向却保留下来了。

1960年代初,曾毅开始肿瘤病毒的研究。他先研究了多瘤病毒、腺病毒、鸡白血病毒等。他首次发现我国母鸡带淋巴细胞白血病毒的阳性率很高,鸡蛋中病毒阳性率高达80%。1968年,他应用活淋巴细胞白血病毒,免疫带病毒的不同年龄的母鸡,可以打破免疫耐受性,鸡获得高滴度的中和抗体,使鸡蛋的带毒率大大下降,甚至转为阴性,为建立不带淋巴白血病毒的鸡群提供了有效措施,同类的工作,国外在七年后才有报道。

### 1. EB病毒与鼻咽癌

EB病毒(Epstein-Barr Virus)又称人类疱疹病毒IV型,它是以其发现者M.A. Epstein和Y. M. Barr两人的名字命名的,简称EB病毒。1966年美国学者L.J. Old等应用免疫扩散试验,首次发现EB病毒与鼻咽癌存在着血清学关系。随后,其他研究者应用血清学、病毒学、分子生物学技术证实了EB病毒与鼻咽癌血清学的关系密切,而且具有一定的特异性。

鼻咽癌是人类咽部的恶性肿瘤,是东南亚和我国南方几省市的常见肿瘤,广东、广西则更是高发区。鼻咽癌患者90%以上是30岁以上的青壮年人,男性多见。与其他大部分癌症一样,鼻咽癌病因不明,而且早期难以发现,晚期难以治疗,病死率很高,但要是能早发现,早治疗,生存率则大大提高。因此,早发现、早诊断、早治疗,对鼻咽癌患者尤为重要。

曾毅从20世纪60年代就开始研究病毒与肿瘤的关系。他有临床医学的背景,又长期从事基础研究,十分重视运用基础研究去解决实际问题。他认为做医学基础研究,最重要的是解决病人的痛苦,挽救病人的生命。因此,曾毅坚持科学研究与疾病防治相结合的方针,致力将EB病毒的研究用于鼻咽癌的早期诊断和预防。

1973年,经过充分的思考和反复比较,作为阐明癌症的病毒病因的突破口,曾毅决定研究EB病毒与鼻咽癌的关系。1974年,他作为客座研究员去英国格拉斯的病毒研究所研究肿瘤病毒,一年后回国,继续从事该项研究。从1973年到现在,一做就做了四十多年。

20世纪70年代初,医学界们对EB病毒在鼻咽癌发生中所起的作用存在不同看法。一部分认为,EB病毒是只在细胞已经发生癌变后才感染,在鼻咽癌的发生上不起作用,只是“过客”而已。

为了研究EB病毒与鼻咽癌的关系,国外学者很早就试图建立鼻咽癌体外培养的上皮细胞株,但并未获得成功。曾毅等通过血清学研究表明EB病毒与鼻咽癌关系密切,1976年在国际上首次建立了第一株鼻咽癌高分化癌细胞株(CNE-1)。1980年又建立了国际上第一个低分化癌细胞株(CNE-2)。1987年又从裸鼠的鼻咽移植瘤建立了转移鼻咽癌细胞株(CNE-3)。他刚开始在检查细胞株内EB病毒DNA时遇到一些挫折,后来采用更敏感的方法证实这些细胞株都有EB病毒DNA存在,甚至所有克隆细胞株都有EB病毒潜伏膜蛋白(LMP1)基因的存在。这些都充分证明了EB病毒在鼻咽癌的发生中起重要作用。

要想早发现病人,首先要有敏感性和特异性高的早期诊断方法。为此,曾毅在1976年引进了国外检测EB病毒免疫球蛋白A抗体(IgA)的免疫荧光法,但此法须用价格昂贵的荧光显微镜来检查,在基层无法推广。曾毅等经过一年多的潜心研究,于1977年建立了免疫酶法。此法通过检测人血清中EB病毒壳抗原( Viral Capsid Antigen,

VCA)的IgA抗体(简称IgA/VCA),可查出早期鼻咽癌疑似病例,方法简便,用普通光学显微镜即可。以后又相继建立了能检测特异性更高的EB病毒早期抗原(Early antigen, EA)IgA抗体(IgA/EA)及其他抗原IgA和IgG抗体的方法,提高了阳性检出率。

1978年,曾毅与广西壮族自治区相关机构合作,在苍梧县和梧州市建立了国际上第一个开展鼻咽癌前瞻性研究的现场,由曾毅实验室、梧州市肿瘤研究所、苍梧县鼻咽癌防治所的科研人员以及自治区人民医院的医务人员一起组成医疗小分队,深入工厂、农村,开展血清学普查工作。曾毅本人也几乎每年都下现场,在当时艰苦的条件下,他们经常是白天采血,晚上在实验室进行检测。在苍梧县和梧州市,门诊查出的主要是晚期病人(70%~80%),早期病人仅为20%~30%,而血清学普查发现的主要是早期病人,早期诊断率达80%~90%。这是一个具有重大意义的突破,它证明了应用血清学普查的方法可以发现早期鼻咽癌病人。

通过早发现、早诊断和早治疗,可显著提高病人的生存率。如在梧州市普查出的鼻咽癌病人的10年生存率达60%,而门诊查出的病人的10年生存率仅30%。 现场研究的成功,开创了鼻咽癌防治的新篇章,也为曾毅在国内外赢得了荣誉。但作为一名科学家,曾毅深知,“万里长征刚刚走完第一步”,在中国鼻咽癌的高发区不只是梧州市和苍梧县,现场研究的目的之一,是推动全民防治鼻咽癌。为此,他们在广西、广东,乃至全国大力开展了上百万人的普查,并成功劝说全国很多医院将此作为常规检测,从而挽救了很多病人的生命。

在1970年至1975年间,曾毅等组成的南方五省鼻咽癌防治研究协作组通过对南方五省453个县市的1.7亿人口进行死因回顾调查,发现鼻咽癌最高发的区域是广东省中部以及临近的县市,广东省鼻咽癌高发区人群的EB病毒抗体几何平均滴度显著高于低发区。通过观察与比较,曾毅等就提出要鼻咽癌的发生过程中的环境、遗传等多方面因素作深入调查,才能进一步找到其中相互作用的关系。后来曾毅等在苍梧、梧州及其他地区对常见中草药和一些植物进行调查,结果发现多种中草药和一些食物中含有EB病毒激活物或者促癌物等。同时,曾毅等研究发现一些食物中的诱导物是水溶性的,而不像经典的促癌物TPA那样是脂溶性的。这在当时也是国际上的新发现。

综合这几方面的研究,曾毅提出了鼻咽癌病因的假说:遗传因素和免疫力是鼻咽癌发生的基础,EB病毒在鼻咽癌发生中起病因作用,但不是唯一的因素,促癌物和/或致癌物起协同作用。为证实这一假说,曾毅等进行了一系列实验研究。最终,在国际上首次应用EB病毒在促癌物和/或致癌物的协同作用下诱发出鼻咽部上皮细胞癌变,是鼻咽癌研究的重大突破,证明了EB病毒是鼻咽癌的重要病因。



①1977年曾毅院士(右四)、法国科学院Guy de Thé院士在梧州市卫生局局长车泰陪同下考察梧州市鼻咽癌发病情况,开始筹划建设肿瘤防治机构。 ②曾毅在实验室看显微镜。 ③1977年曾毅在苍梧县鼻咽癌防治研究所培训当地医务人员进行鼻咽癌血清学普查。 ④曾毅在作艾滋病性防控的专题报告。 ⑤曾毅(右)在实验室指导工作。

本版组稿负责人:张佳静