

第七章 别具匠心的简悦威

在美国科学界，优秀的华裔自然科学家比比皆是。但截至 1996 年时，美国生命科学界仅有一位华裔美国科学院院士，他就是分子诊断的创始人简悦威（Yuet Wai Kan）教授。

简悦威生于香港，1958 年获得香港大学医学院理学士学位，1980 年获得该校理学博士学位，之后在香港玛丽女王医院进行住院医师培训。1976 年被聘为著名的非营利性基金会美国霍华德·休斯医学研究所（Howard Hughes Medical Institute, HHMI）研究员。1983 年-至今，简悦威任美国旧金山加州大学（UCSF）讲座教授，1990 年起还兼任香港大学分子生物学研究所所长。简悦威先后当选为英国皇家学会院士（1981）、美国国家科学院院士（1986）、第三世界科学院院士（1988）、台湾“中央研究院”院士（1988）、中国科学院外籍院士（1996）。他曾任 1990 年度的美国血液学学会（American Society of Hematology, ASH）主席。

众所周知，血红蛋白是红细胞中具有重要生理功能的组织特异性蛋白质，血红蛋白分子的异常所导致的疾病统称为血红蛋白病（hemoglobinopathy）。每年，世界上约有 40 万例血红蛋白病患者出生，可以说是发病率和死亡率最高的单基因病。血红蛋白病可分为血红蛋白变异体和地中海贫血两大类。最常见的血红蛋白变异体为镰状细胞贫血（sickle cell anemia），是一种常见于非洲和地中海地区的常染色体隐性遗传病，在东非某些地区的杂合子基因频率甚至高达 40%。镰状细胞贫血的分子病因早已明确，即组成血红蛋白的 β -珠蛋白基因的第 6 位密码子发生了单碱基置换突变，使得 β -多肽链该位置的谷氨酸突变为缬氨酸，患者的正常椭圆形红细胞因而变形为异常的镰刀状。镰变细胞引起血粘性增加，易使毛细血管栓塞，造成散发性的组织局部缺氧，甚至坏死，产生肌肉骨骼痛、腹痛等痛性危象。同时，镰状细胞在通过狭窄的毛细血管时，不易

变形通过，挤压时易破裂，从而造成溶血性贫血。地中海贫血的特征则是 α -或 β -珠蛋白肽链合成量的降低，导致血红蛋白四聚体的不平衡，在临床上表现为溶血性贫血。 α -地中海贫血主要见于热带和亚热带地区，全球携带者约有 2.76 亿。 β -地中海贫血则高发于地中海沿岸国家，如意大利、希腊、马耳他、塞浦路斯等，以及中东、印度、巴基斯坦、东南亚等，携带者 8 000 万-9 000 万。地中海贫血在我国主要见于长江以南，尤其是广东、广西、海南、贵州、四川等地。1974 年，简悦威等首先检测分析了 α -地中海贫血患者的珠蛋白链杂交信息，以确定患者的 α -基因缺失情况（Nature, 1974, 251: 392-393）。1976 和 1978 年，简悦威等揭示了镰状细胞贫血的限制性内切酶片段长度多态性（RFLP）现象，并将此 DNA 多态性检测技术应用于本病的基因诊断与产前诊断（NEJM, 1976, 295: 1165-1167; PNAS, 1978, 75: 5631-5635）。这些原创性的研究工作促进了基因诊断学这一新领域的诞生，对疾病诊断学起到了革命性的影响，为千千万万的遗传病患者和家庭带来了福音。此后，遗传标记从第 1 代的 RFLP 发展到第 2 代的 STR（短串重复序列），再到第 3 代的 SNP（单核苷酸多态性），到直接检测基因；分子诊断分析的层次从 DNA 到 RNA 再到蛋白质；分子诊断分析的方法已发展多达数类，包括：①DNA 杂交，②基因限制酶酶谱分析，③RFLP 连锁分析，④RNA 杂交，⑤PCR 体外扩增，⑥qPCR，⑦FISH，⑧DNA 测序，⑨生物芯片技术，⑩蛋白质印迹等，使传统的基因诊断（DNA 诊断）概念发展到更全面的分子诊断（DNA 诊断、RNA 诊断和蛋白质诊断）的新概念，并产生了从源头上阻断疾病基因遗传的植入前遗传学诊断（PGD）技术。因此，作为分子诊断先驱的简悦威荣获了仅次于诺贝尔奖的拉斯卡奖（1991），并被授予了第一届邵逸夫生命科学和医学奖（2004）。

简悦威还是细胞特异性基因转移的创始人。他的实验室采用红细胞生成素多肽与反转录病毒载体外壳蛋白组成嵌合蛋白，从而首先实现了红细胞特异性基因转移，受到国际基因治疗领域的广泛关注。

参考文献

1. 郭晓强. 简悦威. 遗传. 2008; 30(3):255-256.
2. Chang JC, Ye L, Kan YW. Correction of the sickle cell mutation in embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(4):1036-1040.

(张咸宁)