

第九章 诗意灵犀的卢煜明

2016年9月，53岁的香港中文大学医学院副院长、李嘉诚健康科学研究所所长、李嘉诚医学讲座教授、化学病理学教授、美国科学院外籍院士、英国皇家学会院士卢煜明（Yuk-Ming Dennis Lo）的大名频频登上国内外各大媒体。继获得2005年国家自然科学奖、2014年沙特阿拉伯费萨尔国王国际医学奖（King Faisal International Prize for Medicine）、2015年美国临床化学协会（AACC）Wallace H. Coulter 讲学奖之后，他连续获得了9月19日的“未来科学大奖”生命科学奖，以及9月21日的SCI引文桂冠奖（Thomson Reuters Citation Laureates）。许多人纷纷预测，他很有可能摘得2016年的诺贝尔医学奖。遗憾的是，2016和2017年的诺贝尔医学奖相继花落旁人，并未垂青卢煜明。但业内人士都明白，“NIPT（无创产前检测）之父”卢煜明获奖是迟早的事情。

1963年10月12日，卢煜明出生在香港一个典型的中国式严父慈母家庭。身为精神科医生的父亲整天劳碌，难以顾及他和弟弟的成长。但父亲仍然一向对两个孩子严格要求，使他们从小便养成了严谨求实、热爱科学的精神。例如，父亲常常鼓励卢煜明多画图。因为“一幅图的效果远胜于千言万语”。母亲是一位音乐教师，因而少年卢煜明和弟弟更少不了每天必须弹钢琴的功课。但卢煜明不想做第二个贝多芬，对钢琴实在产生不了诗意的情怀——他更倾心于自然科学。他回忆道：“如果是设计一种演奏钢琴的技巧，我倒是蛮乐意的。”卢煜明更喜欢阅读《美国国家地理杂志》（National Geographic）、《科学美国人》（Scientific American）和《发现》（Discover）。

1983年10月，大雪纷飞，英国正遭遇历史上寥寥可数的最寒冷严冬。此时，20岁的卢煜明刚刚踏上求学剑桥大学之路。比阴冷的天气让他更不知所措的是，4岁便开始在阳光明媚的香港学习英文的他，竟然时常听不懂老师和同学们飞速的话语，各种混杂的英语口音也让他茫然。但是，他的坚韧和刻苦使得这些困难最终一一化解。剑桥大学优良的学风坚实了他本来就爱思考、好发问的秉性。那时，传统的产前DNA诊断通常为绒毛取样术（CVS）和羊膜穿刺术，均为有创性产前诊断方法，均可引起一定风险的流产。卢煜明幻想，若是能够通过检测孕妇外周血中混有的胎儿细胞，对唐氏综合征和 β -地中海贫血进行无创产前诊断，帮助孕妇减轻精神压力，该多好啊！

1987 年，卢煜明专门选择了去牛津的医院做临床实习。因为趁着业余时间，他可以跑到牛津大学的实验室里长见识。当时，PCR 方法刚刚浮出水面。在听了实验室一位初出茅庐的学者 John Bell 关于 PCR 的学术讲座之后，卢煜明立马缠着他教会自己这一项“可能改变世界”的生物学新兴技术。卢煜明很早便意识到，防范与样本无关的外源 DNA 污染应该是 PCR 实验最应当防范的要点。为此，他和一位同学专门写了 1 篇“Letter”发表在 1988 年的《Lancet》杂志上。然而，不少研究资历年长的人都不以为然，认为他们不过是“菜鸟”级的技术水平，做 PCR 时出现的大量假阳性结果与 PCR 方法本身无关，不值一提。现在，这一事实却得到了全世界的公认。

不久，卢煜明闹得了个更大的“笑话”。他提出可以用孕妇外周循环血中脱落的胎儿细胞进行产前诊断。胎儿脱落到母体里的细胞才有几个啊？又能富集到几个啊？不少学者认为这种设想无异于大海捞针。一天晚上，卢煜明与朋友们一起吃饭，侃起了生男生女的话题。他突然打了一个哆嗦：如果孕妇怀的是男胎，母体外周血里就必定含有 Y 染色体 DNA；那么，只需检测出孕妇外周血中是否存在 Y 染色体 DNA 序列，上述问题不就迎刃而解了吗？他马上着手用 PCR 进行实验验证，结果与预想的一模一样。在所检测的 19 例 9-41 孕周孕妇样本中，12 例孕妇的外周血均含有 Y 染色体 DNA 的特异序列，最终产下男孩；另外 7 例孕妇的外周血则未检测出 Y 染色体 DNA，最终都生下女孩。这篇论文发表于 1989 年的《Lancet》杂志上，题为：“Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood”。翌年，《Lancet》杂志专门发表了 1 篇评述性文章，讨论他的发现。

上述方法存在很大的瓶颈，原因就在于孕妇循环外周血中的胎儿细胞数量实在太少，而许多检测结果往往呈现假阳性。此时，卢煜明已获得医学博士学位（MD）。为了得到更好的科研创新性素质熏陶，卢煜明决意攻读牛津大学的博士学位（DPhil。相当于 PhD）。在此期间，他幸福地遇到了攻读半导体物理学专业的女博士生黄小玲（Alice），两人一见钟情，不久便结为秦晋之好。一个成功男人的背后总有一个默默支持他的女人。黄小玲活泼开朗，温柔优雅，同样对科学充满热情，喜欢探索未知，成了卢煜明旷日持久的科研压力中最大的精神安慰。卢煜明曾动情地回忆道：“和她交谈总能带来新的视角，新的理解，新的灵感。”

科学没有国界，但科学家是有祖国的。1997年7月1日，历经百年沧桑的“东方明珠”香港终于回归中华人民共和国的怀抱。许多居住在香港的人选择了离开，但卢煜明夫妇有着一颗坚定的中国心，逆流而上，毫不犹豫地选择了回家。卢煜明竞聘到了香港中文大学化学病理系高级讲师的职位，开始了新的专业奋斗历程。

从英国回香港前的几个月时间里，卢煜明两手空空，手头既无研究资金，也无研究资源，失落感可想而知。就在离开英国的3个月前，卢煜明刚刚从2篇发表于《Nature Medicine》上的论文中得知癌细胞可释放DNA至癌症患者的血浆或血清里。有一天，他突然灵光一闪：肿瘤和胎儿不是有相似之处吗？肿瘤都能向血浆中释放足够的DNA被检测到，为什么一个8英磅（lb）重的胎儿就不能呢？这一念头，成为改变卢煜明一生的重要契机。

卢煜明立刻动手进行验证。然而，如何才能从孕妇血浆中提取到胎儿的基因组DNA呢？受煮方便面的启发，他采取了“煮”的方式。他认为，方便面的汤如同孕妇的血浆一样，当自己吃面的时候，肯定会把唾液带到面汤里，因而面汤中肯定含有自己的基因组DNA，这与孕妇的血浆里一定含有胎儿的基因组DNA是同一个道理。因此，卢煜明将采集的孕妇血浆快速加热5分钟后，再通过PCR检测Y染色体的DNA序列。实验结果非常理想，30例孕妇的血浆样本中有24例（80%）为阳性，30例孕妇的血清样本中有21例（70%）为阳性，而采用富集的胎儿游离有核血细胞进行检测的阳性率仅为17%（5例孕妇），30例孕妇最终均产下男婴；13例未检测到Y染色体DNA序列的孕妇最终均生下女婴；10例未妊娠女性的正常对照组均呈现阴性结果。这篇划时代的研究论文被1997年8月16日的《Lancet》迅速发表。

2002年11月16日，SARS首先在我国广东省顺德市爆发，继而扩散至东南亚，并席卷全球，造成严重的全球性传染病疫潮。全世界许多科学家都投身于与SARS相关的研究中。卢煜明的团队也不例外。他暂停了其他一切研究工作，仅加班加点地连夜做一项有关SARS病毒的测序，就花了整整连续13天的时间。显示了一个中国科学家的良知。

2008年，经过深思熟虑，卢煜明启动了一项新的研究计划，即用孕妇血浆绘制胎儿的基因组图谱。这远比之前所做的任何无创DNA产前筛查研究都要复杂，一时半会儿都没有取得进展。到了2009年夏季的一个夜晚，诗意的卢煜明

一如既往地和太太约会，一起去电影院观看 3D 片《哈利波特与混血王子（Harry Potter and the Half-Blood Prince）》。当片头中“Harry”的字母“H”从屏幕上缓缓向卢煜明飘来时，思想开小差的他几乎停止了呼吸。这个大大的金色“H”不就是 1 个孩子遗传自双亲的 2 条“Homologous chromosome”（同源染色体）吗？因此，只要把血浆中的胎儿游离 DNA 各 50% 的父本和母本 DNA 片段区分开来，问题不就解决了吗？终于，通过检测印记基因的甲基化信息，卢煜明团队检测出了胎儿基因组 DNA 片段的来源。这一研究成果发表在 2010 年 12 月 8 日出版的《Science Translational Medicine》杂志上。

将生活中细致入微的体察融入到科研思维中，是卢煜明所追求的美感。他也从不牺牲生活去追求科研抱负。牛津大学厚重的文化底蕴在他身上一览无余。在实验室里，卢煜明总是穿着笔挺的西装，打着漂亮的领带，举手投足间无不彰显着英伦式学者的优雅风范。他的办公室常常堆满了各种文献资料，显得凌乱和狼藉，倒是符合著名女物理学家、前复旦大学校长谢希德教授（1921-2000）的名言：“一张干净的书桌代表了一个懒惰的头脑”。卢煜明对电影一向情有独钟。受到“Harry Potter-染色体事件”的成功影响，他干脆在自己位于香港九龙的公寓里建立了 1 个 3D 电影放映室。周末时间，他总会带着妻子一起去打高尔夫球。抑或在假期一起外出旅行，享受一下温馨浪漫的“两人世界”。

2011 年，卢煜明顺利当选为英国皇家学会院士。在授牌仪式上，新晋的院士都被要求在一个古老的签名簿上签署大名，与达尔文、牛顿、爱因斯坦等历代大师一同位列荣榜。当用那支纯粹显示古典文风、形式和美感，但实用价值甚小的羽毛笔签了自己的中、英文名字之后，卢煜明不禁一怔，不露声色地苦笑了一下——显然，这支羽毛笔可不是一般的难用，其设计和制造根本没有考虑到书写中文的便利！

#

参考文献#

#

1. 李珊珊. 卢煜明 煮公仔面、看哈利波特，开创无创 DNA 产前检测之先河. 南方人物周刊. 2016; (39):24-27.
2. 王媛媛. 卢煜明，一个香港科学家的回归 20 年. 环球人物. 2017; (12):71-73.
3. Landau M. Yuk-Ming Dennis Lo. Clin Chem. 2012; 58(4):784-786.

4. Viegas J. Profile of Dennis Lo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110(47):18742-18743.

(张咸宁)