

第八章 肝胆过人的 Prusiner

疾病是一个发展的过程，疾病谱自然也是一个不断变化的过程。20 世纪 80 年代，科学家在人们早已熟知的包括细菌、病毒、真菌和寄生虫在内的人类疾病谱中，又增添了一种全新类型的病原体——朊粒（prion）。朊粒又称朊蛋白、朊病毒，是指由感染性蛋白颗粒组成的一种糖蛋白。与细菌、病毒等病原微生物不同，朊粒是一种在分类上尚未定论的、对人和动物有致病性的蛋白质感染因子，具有传染性，可以引起同种或异种蛋白质构象改变而致病或功能改变的蛋白质。1997 年，发现朊粒的美国学者 Stanley Prusiner（1942-）独享了该年度的诺贝尔生理学医学奖。这是自 1987 年以来 10 年间的第一次，也是 40 多年来第 6 位单独获奖者。诺贝尔奖委员会在发表的授奖辞中写道：“Prusiner 在已知的包括细菌、病毒、真菌和寄生虫在内的传染性因子名单上又加进了朊粒。”

1968 年，Prusiner 在美国宾夕法尼亚大学获得医学博士学位之后，曾到 NIH 心肺研究所做博士后研究。1972 年，当他还是一名年轻的住院医师时，曾眼睁睁地目睹一位 60 岁的女患者痛苦地死于 Creutzfeldt-Jakob 病引起的痴呆症。Creutzfeldt-Jakob 病起病缓慢，开始时出现记忆力减退及头痛，以后迅速表现为计算、理解和判断力减退，精神衰退，人格障碍，定向力障碍，最终变成完全痴呆，并有共济失调和四肢肌肉的震颤抽搐。因此，Prusiner 当时称此病为“罕见的痉挛性假性硬化症”。他深入研究证实，本病为脑皮质-纹状体变性引起，导致神经细胞变性为海绵样物质，因而又可称为亚急性海绵状脑病。以后，他又发现了一类中青年人多发的 Creutzfeldt-Jakob 病，被认为是吃了疯牛病牛肉引起的。Prusiner 一直认为，中枢神经系统是医学科学中最后一块需要攻克的堡垒。为了彻底阐明 Creutzfeldt-Jakob 病的病因并寻找有效的治疗方法，他开始大量查阅与本病有关的文献资料，踏上了一条探索本病传染因子的漫长历程。

1974 年，Prusiner 在医学院建立了一个神经病学基础实验室。他将

Creutzfeldt-Jakob 病患者的脑组织接种于黑猩猩。经过一年多的潜伏期之后，黑猩猩终于发病，并在 2 年后病死。尸解发现其脑部病理改变与人类患者相似。Creutzfeldt-Jakob 病的传染因子究竟是什么呢？这个问题一直萦绕在 Prusiner 的脑海之中。

后来真正导致 Prusiner 发现朊粒的，是因为改用了羊瘙痒病（scrapie）作为研究对象而取得突破。他在研究中发现，羊瘙痒病的致病因子是一种既不同于普通病毒，也不同于“类病毒（viroid）”的特殊病原体，具有许多独特之处。Prusiner 的研究工作是从分离羊瘙痒病的病原体开始的，一切仅凭着观察和试验，通过终点滴定法来摸索使正常绵羊及山羊得病的最适稀释度。Prusiner 改进了滴定法，只需要检测 4 只动物 60 天时间就可以达到过去 60 只动物花费 1 年时间的效果。同时，他采用分离技术而使样本的富集浓度提高了 30 倍。后来，又发现仓鼠大脑的病原体浓度比小鼠脾脏高出 100 倍，这一重大转折可为病原提取物中加入蛋白酶、氨基酸化学修饰剂、蛋白质变性剂、核苷酸修饰剂和核酸变性剂等物质提供方便，从而发现这种病原体只对蛋白质变性剂等敏感，而对核酸变性剂等耐受力，并证实该病原体是一种相对分子质量为 27 000~30 000 的蛋白质因子，无核酸成分，具有传染性。根据大量的实验结果，Prusiner 大胆地提出，人类的 Creutzfeldt-Jakob 病病毒与羊瘙痒病类似，同属于可传播性海绵状脑病，由同一种病原体所致。这种病原体就是蛋白质！为了把它与细菌、病毒、真菌及其他已知病原体区别开来，Prusiner 将这种蛋白质致病因子命名为“prion”。

朊粒的发现不仅具有重要的理论价值和实践意义，而且发现的过程本身给了人们不少启迪。首先，科学工作者要有不迷信权威，不拘泥于现有理论条条框框，敢于批判、勇于创新的精神。正如 Prusiner 自己所言，20 世纪创立的生物遗传学理论确实是伟大的，但也绝非“顶峰”，必将得到发展和完善。DNA 双螺旋的发现者之一、诺贝尔奖获得者 James Watson（1928-）也曾明确指出：“Science that does not change is a dead science”。

其次，科学工作者要有持之以恒、矢志不渝的精神，要有坚持真理、在学术上不怕成为少数者的科学精神。对探索性的课题，特别是前景估量不明的课题，多数学者还是不敢或不愿问津的。只有那些不为功利主义所束缚，有着为科学献身精神的人，才能不避艰险、不顾后果地去顽强拼搏。Prusiner 正属于后者。他在着手从事朊粒课题研究时，是在还当住院医师时收治的一位 Creutzfeldt-Jakob 病患者死亡后起步的。在以后长达 20 多年的漫长岁月中，他始终坚持不懈，苦苦追求。正当周围同行因一时找不到羊瘙痒病病原体而纷纷放弃并改换研究方向，甚至连《Lancet》杂志的编委也认为研究这种病原体分子结构没有多大意义的时候，Prusiner 却没有气馁。他不但写信驳斥这种观点，而且以更加刻苦的劲头努力去探讨病原体的分子结构，终于把自己的研究工作推上了诺贝尔奖的顶峰。

第三，科学工作者的成功，除了采用正确的方法、付出艰辛的劳动外，还要有一定的机遇。Prusiner 独享了 1997 年的诺贝尔生理学医学奖，并且在较短的时间内看到了结果，也与恰巧碰到英国及欧洲流行疯牛病的机遇有关。但是，正如伟大的微生物学家 Louis Pasteur (1822-1895) 所说：“机遇从来只偏爱那些有准备的头脑。” Prusiner 自 1979 年起，在不到 20 年的时间里发表了有关朊粒方面的论文 240 余篇，可以想象他为此付出的辛勤汗水。如果没有他多年来锲而不舍的追求，自然就不会有后来的成功和荣誉。No pain, no gain。

参考文献

1. 奚正德, 马宝骊. 毒朊: 感染的一种新的生物学原理. 自然杂志. 1998; 19(5):255-260.
2. 禹宽平, 傅杰青. 众说纷纭话 1997 年诺贝尔医学奖(二)起步艰难的普鲁西纳. 医学与哲学. 1998;19(8):442-443.

3. Watts JC, Prusiner SB. Experimental models of inherited PrP prion diseases. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(11). pii: a027151.

(张咸宁)