

2023年诺贝尔生理学或医学奖得主 科研生涯成果分析

曹学伟

(北京信息科技大学, 北京 100101)

摘要: 对杰出科学家个体科研生涯研究能够为青年人才培养、科技政策制定等提供指导意义。本研究利用文献计量的分析方法, 对2023年诺贝尔生理学或医学奖得主卡塔琳·考里科 (Katalin Karikó) 和 德鲁·韦斯曼 (Drew Weissman) 进行了深入分析, 包括二人的整体科研生涯发展路径、主要合作的国家或地区、研究机构、主要合作者和研究主题等, 同时对二人共同合作期间的主要研究内容进行了梳理。分析可知考里科的研究主要集中在mRNA领域, 发表的论文数量和合作机构少且集中, 韦斯曼作为拥有自己实验室的独立PI, 研究主题、发表论文数量及合作机构等均显著高于考里科。二人之间因为共同对科研的追求而开展的长达二十多年的合作, 最终促成了mRNA新冠疫苗的成功研发, 挽救了无数生命。研究结果对关注科学家群体困境、如何激发科技创新具有参考价值。

关键词: 诺贝尔生理学或医学奖, 杰出科学家个体, mRNA新冠疫苗, 科技政策, 文献计量分析

1. 引言

2020年初, 新冠肺炎病毒 (COVID-19) 在全球范围的大流行造成了无数人员伤亡和巨大的经济损失。而基于卡塔琳·考里科 (Katalin Karikó) 和德鲁·韦斯曼 (Drew Weissman) 在宾夕法尼亚大学开展的科学研究开发出的mRNA疫苗, 被用于制备针对新冠肺炎的第一批疫苗 (2020年12月获得批准) 并取得了显著效果 (保护效果约为95%)^[1]。在现代人类健康面临威胁时, 考里科和韦斯曼的研究为疫苗开发做出了重要贡献。北京时间2023年10月2日, 2023年诺贝尔生理学或医学奖颁发给科学家卡塔琳·考里科 (Katalin Karikó, 下文简称考里科) 和德鲁·韦斯曼 (Drew Weissman, 下文简称韦斯曼), 以表

彰他们在“核苷酸碱基修饰方面的突破性发现, 使得开发针对COVID-19的有效mRNA疫苗成为可能 (“for their discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19”)¹。

在新冠大流行之前, 疫苗的研发类型主要有灭活 (或减活) 病毒疫苗、基因工程亚单位疫苗、重组病毒载体疫苗等, 均需要大规模细胞培养^[2]。新冠大流行爆发后, 打破传统疫苗生产资源密集型工艺的限制, 开发能够快速大量生产疫苗的新技术成为热点。早在20世纪80年代, 科学界就已经开展了将体外转录的mRNA转运至活体内并诱导蛋白质表达的研究。此后30年, 大量科研人员和大型生物制药公司致力于将体外转录

作者简介: 曹学伟, 北京信息科技大学图书馆, 馆员, 研究方向为特色资源建设、科技情报分析。

¹ 内容详见诺贝尔奖官方网站<https://www.nobelprize.org/>。

的mRNA成功转运至人体内诱导特异性蛋白质表达,用于生产治疗代谢疾病的药物或者作为疫苗。但是由于细胞外生产的mRNA极端不稳定且传递效果差,该项技术迟迟没有取得显著进展。直到2005年,考里科和韦斯曼研究发现,对细胞外生产的mRNA进行核苷酸碱基修饰,就可以让机体将外源mRNA“识别”为自身的mRNA,递送后既能减少炎症反应又能增加蛋白质产量。这一成果消除了mRNA临床应用道路上的关键障碍。mRNA疗法的成功应用,除了发现经过修饰的mRNA能逃过免疫检测外,还得益于用来递送药物的脂质递送系统的不断完善。科学家们通过不断地实验,一步步将合成mRNA包裹在阳离子脂质(带正电的脂质结构)中递送到人体细胞、青蛙胚胎、小鼠体内,终于在2015年首次对脂质纳米粒包裹的mRNA疫苗(流感)开展临床试验^[3]。同时由于开发mRNA疫苗的灵活性和高效性,也为针对其他传染病疫苗的开发铺平了道路。随着mRNA技术在新冠疫苗生产上的大规模应用,未来该技术还可用于更广泛的疫苗研究,同时还可用于治疗其他传染病、癌症、遗传疾病、心脏病、过敏和自身免疫性疾病。

对杰出科学家个体的科研生涯开展挖掘和研究,不仅能了解其科学研究的历程,并且能在一定程度上发现其成功的因素。通过文献计量分析的方法对其学术成果展开深入分析以探索其科研生涯的产出、合作以及主题特征等^[4],不仅能认识一个领域的研究演化特征,而且有助于学习他们在研究过程中所展现出的特质。了解和发现杰出科学家成长成才的过程,对于我国青年人才培养、科技政策制定、教育体制完善等均有重要意义。

2. 样本数据与分析方法

在Research Gate (<https://www.researchgate.net>)上分别跟踪考里科和韦斯曼主页,获得其科

研生涯中的主要科研成果信息(截至2023年10月3日)。其中,考里科共发表公开出版成果154篇,其中学术论文128篇,被引量18059次,h指数55。韦斯曼共发表公开出版成果245篇,其中学术论文200篇,被引量22272次,h指数66。根据Research Gate上2人1981—2023年论文发表情况,绘制考里科和韦斯曼主要学术生涯及论文产出时序图(图1)。

在Web of Science (WoS)中,设置检索条件为:检索范围为“所有数据库”,检索字段为“作者”,检索时间为2023年10月3日,检索词分别为“Karikó Katalin”和“Weissman Drew”,共获取了考里科发表的学术论文91篇(1993—2023年),韦斯曼发表的学术论文212篇(1993—2023年)。通过VOS viewer软件将以上数据集进行分析,构建考里科和韦斯曼的学术合作关系网络以及研究主题网络。具体分析过程如下:①从WoS采集的学术论文数据保存为tab-delimited格式。②将数据导入到VOSviewer中,进行Co-authorship和Co-occurrence的分析,并得到初步的分析结果;按照初步的分析结果,进行数据清洗。③将清洗后的数据导入到VOSviewer中进行数据的分析和可视化,得到作者共现、研究主题等分析结果。此外,通过Incites分析工具完成关于考里科和韦斯曼的合作机构和合作国家(或地区)的分析。

3. 卡塔琳·考里科和德鲁·韦斯曼科研生涯脉络分析

mRNA疫苗研发的复杂历史上,累积了大量科研人员的付出和心血,而2023年度诺贝尔生理学或医学奖选择颁发给考里科和韦斯曼,认为他们在mRNA的临床应用上起到了关键性作用。2021年5月,《结构化学》(*Structural Chemistry*)发表评论员文章,认为考里科“她有一个良好的科学理念和奉献精神。在曲折无望的境地中,她凭借自身强大的毅力和耐力,以及作

为科研人员的敏锐, 坚持付出终于得到了回报, 拯救了无数人的生命, 再一次证明了科学对人类的益处”^[5]。2021年9月,《自然》(Nature)杂志新闻特写板块上发表长文回顾mRNA疫苗研发过程中的复杂历史时,曾预测考里科和韦斯曼最有可能得诺奖。文章指出有一种观点认为,除了奖励考里科的研究发现,还应该奖励她对整个mRNA研究领域的贡献,“她不仅是一位伟大的科学家,还是领域内一股强大的力量”^[3]。2021年12月,《免疫学》(Immunity)期刊对二人进行了专访,他们表示早在2005年发表修饰的mRNA能够避免炎症反应时,就已经意识到他们的研究多么的具有价值,虽然当时并没有引起太大的社会反应,但是他们坚信他们的研究成果将会在疾病防治领域潜力无限^[6]。

3.1 卡塔琳·考里科个人情况简述

卡塔琳·考里科,女,1955年1月17日出生于距匈牙利首都布达佩斯约140公里的小镇索尔诺克(Szolnok, Hungary),父亲是一名屠夫。1973年,考里科考入匈牙利塞格德大学(University of Szeged),主修生物化学并于1978年获得硕士学位;同年,获得博士奖学金的支持,在匈牙利科学院塞格德生物研究中心(Szeged Biological Research Center, BRC)开始博士研究,师从有机化学家詹泽·托马兹¹(Jenő Tomasz)。1982年,考里科获得博士学位后留在BRC开展博士后研究工作。1985年初,她所在实验室断了经费,她只好带着丈夫和2岁的女儿离开匈牙利前往美国,去美国费城的坦普尔大学(Temple University)生物化学系从事博士后研究工作(1985—1988年)。1988—1989年,考里科在美国卫生科学军队服务大学病理学系(Uniformed Armed Services University

of the Health Sciences)谋得了一个职位,开展关于信号蛋白干扰素的研究,这个项目为她提供了一个学习现代分子生物学技术的好机会。1989年,考里科进入宾夕法尼亚大学(University of Pennsylvania)开展研究工作^[5]。在宾夕法尼亚大学(后文简称“宾大”)工作的24年里,考里科一直坚持关于mRNA的研究,她的主要学术成果均产自在宾大工作期间;在这里遇到了她重要的科研伙伴韦斯曼,二人关于mRNA在免疫学领域的研究使其最终获得2023年诺贝尔生理学或医学奖。然而,考里科一直努力希望获得一个宾大稳定教职的愿望并没有实现。1995年还因坚持的研究方向得不到资金支持而被迫接受降职减薪,她选择留下继续追求她的目标。2013年,由于宾大不接受考里科提出的复职申请并且在专利权产生了一些纷争,她转入了当时连网站都没有的德国生物新技术公司BioNTech(同时保留了她在宾大的兼职岗位)。在此后的10多年里,考里科一直工作在实验室一线,致力于探索将mRNA技术商业化。2020年3月,BioNTech与纽约制药公司辉瑞(Pfizer)合作,在不到8个月的时间里破纪录地走完了从首次人体试验到紧急使用批准的流程,完成首个mRNA新冠疫苗的成功上市。考里科也因此迎来了人生巅峰,时年65岁(图1)。

3.2 德鲁·韦斯曼个人情况简述

德鲁·韦斯曼,男,1959年9月7日出生于美国马萨诸塞州列克星敦(Lexington, MA, USA),父母分别是工程师和牙科保健员,其少儿时期就显现出较好的科学天赋,最喜欢的事情就是拆解各类装置。他于1981年毕业于布兰迪斯大学(Brandeis University),获得生物化学(酶学)学士和硕士学位;1987年,获得波士顿大学

¹ 詹泽·托马兹是一位学识渊博、治学严谨的科学家,其个人学术能力和实验室浓郁的学术氛围都进一步加强了考里科对生物化学领域的投入和坚持。托马兹也在考里科离开匈牙利不久后去美国度过了大部分时间;在他的研究生涯结束时,回到匈牙利退休。

² 安东尼·福奇曾任2021年乔·拜登总统的首席医疗顾问。

医学院免疫学博士学位，后在贝斯以色列女执事医疗中心（Beth Israel Deaconess Medical Center, BIDMC）完成住院医师培训；1989—1990年，在美国国立卫生研究院国家过敏和传染病研究所（National Institute of Allergy and Infectious Diseases of NIH, NIAID）所长安东尼·福奇²（Anthony Fauci）实验室从事博士后研究。1990—1997年，博士后出站后留在NIAID开展免疫学领域的研究工作，在此期间与福奇合作发表了大量文章。1997年，入职宾大佩雷尔曼医学院（UPenn Perelman School of Medicine），任助理教授。韦斯曼在宾大的科研生涯发展比较顺利，建立了自己的实验室，一路从助理教授到副教授、教授，现任RNA创新研究所所长（图1）。韦斯曼实验室致力于寻找治疗各类疾病的方法，当初次与卡里科相识并了解到她关于mRNA研究的设想时，韦斯曼便意识到了这一技术巨大的潜力。于是二人开始了密切的合作研究。韦斯曼是一个低调且务实的科学家，自从加入宾大并创建自己的实验室以来，其科研产出持续且稳定，研究内容也涉及多种疾病和传染病的防治。自2020年底mRNA新冠疫苗成功

上市后，2021年，韦斯曼的学术论文发表量呈现出爆发式增长，可见学界对该技术的重视程度以及该技术对韦斯曼科研合作和产出的重要作用。

3.3 考里科和韦斯曼合作研究生涯简述

1997年，受困于得不到资金支持的考里科在宾大医学院公共复印机前，遇到了刚加入医学院的韦斯曼，这次相遇给考里科继续mRNA研究注入了新的希望^[5]。考里科作为一名生物化学家，她的目标是突破mRNA体外转录的极端不稳定性和低传递性等各种限制，让mRNA成为一个药物平台；韦斯曼作为一名免疫学家和医生，他的目标是寻找治疗各类疾病的方法，而mRNA技术让他看到了其实现对各种疾病治疗或免疫的巨大潜力。自2000年两人合作发表第一篇论文以来，接下来的20多年里，他们一直在合作研究如何让mRNA发挥作用，如何让疫苗发挥良好作用，并取得了巨大成就（图1）。

2005年，他们发现体外转录的经过碱基修饰的mRNA可以逃避免疫特异性识别，不会产生炎症反应，这项重要的研究也基本奠定了二人在这个

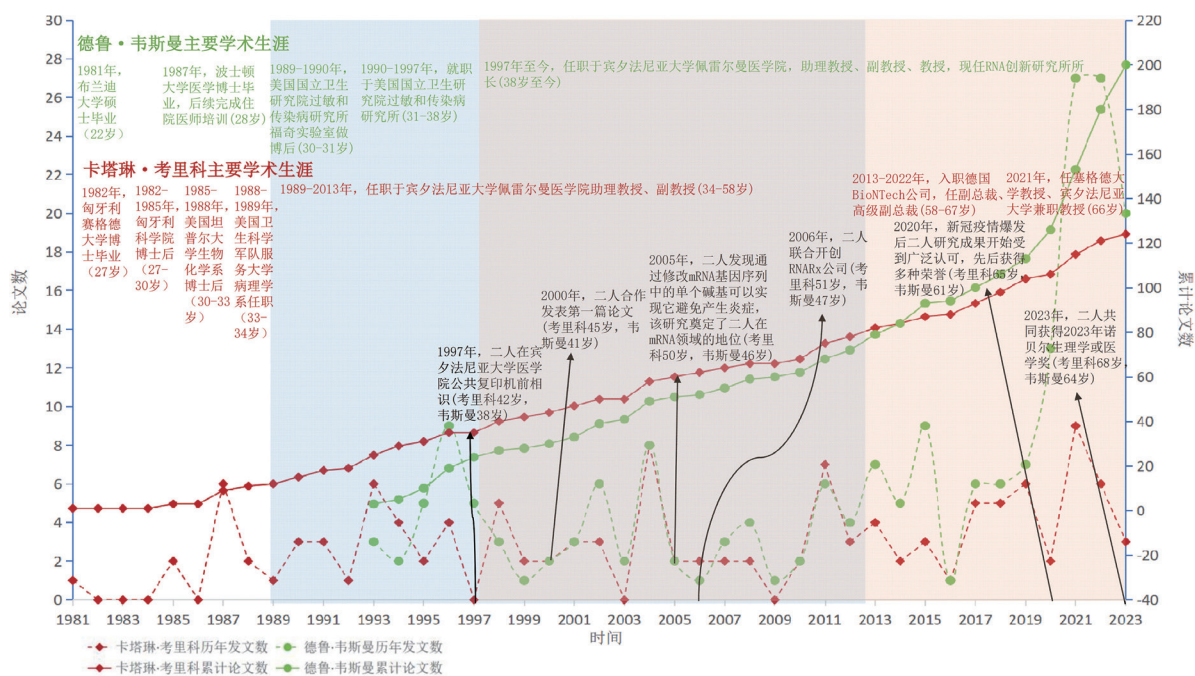


图1 1981—2023年考里科和韦斯曼主要学术生涯及论文产出时序图

领域的地位。该项研究成果于2006年申请了修饰mRNA的专利许可。该专利由宾夕法尼亚大学于2010年2月以30万的价格独家授权给麦迪逊的一家小型实验试剂供应商，如今这家名为Cellscript的供应商可从中获得数亿美元的转授费。2006年，考里科和韦斯曼作为联合创始人成立mRNA公司RNARx，该公司获得了美国对小企业的两项资助款项，但由于mRNA的研究投入巨大而迟迟无法盈利于2013年停止经营^[3]。随后，考里科也进入德国初创公司BioNTech，致力于探索mRNA技术商

业化，但是二人的合作并没有停止，仍陆续合作发表了多篇论文。2020年以来，随着mRNA技术在新冠疫苗研究中取得的巨大突破，二人迅速获得关注，并荣获了大量荣誉称号和奖项（表1）。其中，2021年获得的拉斯克奖被誉为“诺奖风向标”，是国际上最重要的生物医学奖项之一；2022年获得的科学突破奖（Breakthrough Prizes），奖金300万美元，是科学界奖金最高的奖项；2023年10月，二人获得诺贝尔生理学或医学奖。

表1 德鲁·韦斯曼和卡塔琳·考里科所获奖项及荣誉称号（2020年以来）

年份	德鲁·韦斯曼 所获奖项及荣誉称号	授奖机构	卡塔琳·考里科 所获奖项及荣誉称号	授奖机构
2020年	刘易斯·S·罗森蒂尔奖	布兰迪斯大学	欧洲人文和自然科学院院士	欧洲人文和自然科学院
	拉斯克临床医学研究奖	拉斯克基金会	拉斯克临床医学研究奖	拉斯克基金会
	医学和生物医学研究奖	奥尔巴尼医学院	医学和生物医学研究奖	奥尔巴尼医学院
	路易莎·格罗斯·霍维茨奖	哥伦比亚大学	路易莎·格罗斯·霍维茨奖	哥伦比亚大学
	西班牙阿斯图里亚斯奖—技术与科学研究奖	阿斯图里亚王子基金会	西班牙阿斯图里亚斯奖—技术与科学研究奖	阿斯图里亚王子基金会
	泰国玛希隆王子奖	泰国政府	泰国玛希隆王子奖	泰国政府
	纽约医学院年度奖	纽约医学院	法兰西科学院外籍院士	法兰西科学院
	宾夕法尼亚大学创新中心年度发明家奖	宾夕法尼亚大学创新中心	Janos Bolyai奖	匈牙利科学院
	BIAL生物医学奖	—	Semmelweis奖	匈牙利政府
	威廉·B·科利奖	—	塞切尼奖	匈牙利政府
2021年	VinFuture奖	—	维尔切克卓越奖	维尔切克基金会
	IPO教育基金会年度发明家奖	—	获评为《时代周刊》“全球最具影响力的百位人物之一”	《时代周刊》
	约翰·斯科特奖	—	—	—
	金鹅奖	—	—	—
	保罗·杨森博士生物医学研究奖	—	—	—
	BBVA基金会知识前沿奖	—	—	—

表1 德鲁·韦斯曼和卡塔琳·考里科所获奖项及荣誉称号（2020年以来）
(续表)

年份	德鲁·韦斯曼 所获奖项及荣誉称号	授奖机构	卡塔琳·考里科 所获奖项及荣誉称号	授奖机构
2022年	科学突破奖	—	科学突破奖	—
	美国国家医学院院士	美国国家医学院	美国国家医学院院士	美国国家医学院
	美国国家发明家科学院院士	美国国家发明家 科学院	美国国家发明家科学院院士	美国国家发明家 科学院
	美国艺术与科学院院士	美国艺术与科学院	美国艺术与科学院院士	美国艺术与科学院
	盖尔德纳国际奖	加拿大盖尔德纳 基金会	盖尔德纳国际奖	加拿大盖尔德纳奖 基金会
	日本国际奖	国际科学技术财团	日本国际奖	国际科学技术财团
	本杰明·富兰克林奖章	—	本杰明·富兰克林奖章	—
	罗伯特·科赫奖	—	匈牙利科学院荣誉院士	匈牙利科学院
	沃伦·阿尔珀特奖	—	世界杰出女科学家奖	联合国教科文组织
	罗斯分子医学奖	—	—	—
	诺和诺德奖	—	—	—
	Jessie Stevenson Kovalenko奖章	—	—	—
2023年	诺贝尔生理学或医学奖	诺贝尔基金会	诺贝尔生理学或医学奖	诺贝尔基金会
	乔纳森·罗德斯医学杰出 成就奖章	—	德国国家科学院院士	德国国家科学院

注：“—”没有查找到准确信息。

4. 卡塔琳·考里科和德鲁·韦斯曼科研成果分析

4.1 国家或地区合作分析

前文分析可知，考里科和韦斯曼关于mRNA的研究成果主要产生于在宾大医学院任职期间。基于此，利用Web of Science平台的Incites分析工具，对就职于宾大期间的考里科和韦斯曼的学术成果合作的国家或地区进行分析（图2）。结果显示考里科共与16个国家或地区开展过国际合作，主要合作的国家为德国（23篇）、

加拿大（16篇）、匈牙利（8篇）和荷兰（5篇）。韦斯曼共与25个国家或地区开展过国际合作，主要合作的国家有加拿大（50篇）、德国（14篇）、荷兰（14篇）、博茨瓦纳（11篇）、匈牙利（8篇）和泰国（5篇）（图2）。分析二人的国际合作，既能体现出与他们均开展mRNA研究的主流国家，如德国、加拿大等与二人均有较强合作；也能看出基于二人自身学术背景的科研倾向，如考里科后期加入德国的生物技术公司，因此与德国的科研合作最为密切。韦斯曼作为医生一直致力于寻找攻克各类

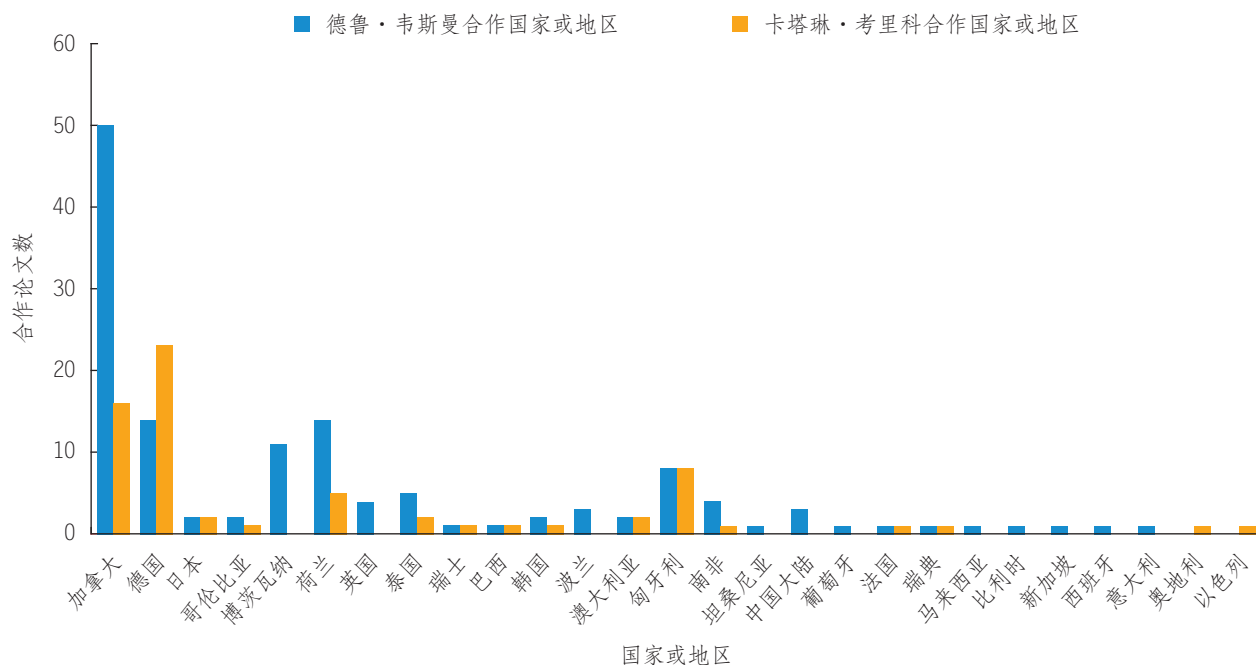


图2 考里科和韦斯曼主要开展国际合作的国家和地区

罕见病的方法，他与非洲（博茨瓦纳）、东南亚（泰国）等地区国家开展积极合作，致力于在发展中国家开展利用mRNA技术革新许多传染病的治疗方法。

4.2 机构合作分析

利用Web of Science平台的Incites分析工具，以发文量和被引次数为主要分析指标对考里科和韦斯曼的学术成果合作的机构进行分析（表2）。

考里科的论文中共出现77个机构，对排名前20的机构进行分析可知，考里科合作的机构主要集中在高校，其次为医院、政府部门和药企。综合排名前5的机构是：宾夕法尼亚大学（63篇，被引8892次）、德克萨斯大学（5篇，被引2756次）、辉瑞公司（2篇，被引1378次）、再生元制药公司（2篇，被引1378次）、洛克菲勒大学（2篇，被引1240次）。其中辉瑞公司（Pfizer Inc.）和再生元制药公司（Regeneron）在mRNA新冠疫苗的成功研制方面起了关键作用。从合作发文数量来看，排名前五的机构有：宾夕法尼亚大学

（63篇）、西奈山伊坎医学院（6篇）、费城儿童医院（6篇）、哈佛大学（6篇）、华盛顿大学（6篇），其中，宾夕法尼亚大学、华盛顿大学、哈佛大学附属的医院及医学院，都是美国顶尖的医疗机构，科研实力雄厚，研究方向前沿。

韦斯曼的论文中共出现181个机构，合作机构数量明显高于考里科，这与韦斯曼拥有自己稳定的实验室并且致力于更广泛的疾病和传染病的研究有关。综合排名前20的机构如表2所示。韦斯曼合作的机构也主要集中在高校，其次是医院、政府部门和药企，但在具体分布上与考里科又存在一定差异。综合排名前5的机构是：宾夕法尼亚大学（147篇，被引8008次）、BioNTech SE（12篇，被引1633次）、杜克大学（10篇，被引1475次）、BIOQUAL Inc.¹（5篇，被引1189次）、西奈山伊坎医学院（7篇，被引1030次）。其中BioNTech SE即考里科2013年后加入的公司，可见韦斯曼在考里科进入企业后仍与其保持了密切的合作。BIOQUAL公司可提供专用的特殊培育的实验室猴子，这在各类疫苗和药物的研制过程中必

¹ Bioqual Inc (BIOQ) 公司是一家专为医学研究提供各种外包实验的上市公司，获得国际实验动物护理评估和认证协会 (AAALAC) 的全面认证，可提供先进的设施和经验丰富的研究科学家、兽医和动物护理人员，涉及传染病调查，癌症研究和各种其他体内和体外研究。

表2 考里科和韦斯曼各自主要合作机构发表论文数量及被引次数统计表

考里科				韦斯曼			
机构排名	机构名称	被引次数	论文数	机构排名	机构名称	被引次数	论文数
1	宾夕法尼亚大学	8892	63	1	宾夕法尼亚大学	8008	147
2	德克萨斯大学	2756	5	2	BioNTech SE	1633	12
3	再生元制药公司	1378	2	3	杜克大学	1475	10
4	辉瑞公司	1378	2	4	BIOQUAL Inc.	1189	5
5	洛克菲勒大学	1240	2	5	西奈山伊坎医学院	1030	7
6	肯塔基大学	1187	2	6	费城儿童医院	1683	14
7	犹他大学	1187	2	7	哈佛大学	800	9
8	犹他州立大学	1187	2	8	美国国立卫生研究院	1238	8
9	美国退伍军人事务部	1187	2	9	美国能源部	487	5
10	杜克大学	1033	5	10	华盛顿大学	668	6
11	BIOQUAL Inc.	973	3	11	朱拉隆功大学	141	5
12	美国国立卫生研究院	1275	5	12	苏黎世大学	528	4
13	北卡罗来纳大学	2202	5	13	新泽西州立罗格斯大学	99	5
14	伊利诺伊大学芝加哥分校	2202	3	14	埃默里大学	59	4
15	西奈山伊坎医学院	715	6	15	波士顿大学	76	8
16	佛罗里达大学	1250	4	16	伊拉斯姆斯大学	107	14
17	费城儿童医院	550	6	17	德布勒森大学	36	5
18	哈佛大学	1217	6	18	莱顿大学	105	6
19	约翰斯·霍普金斯大学	906	3	19	橡树岭联合大学	70	4
20	华盛顿大学	646	6	20	贝勒大学	68	8

不可少。合作发文数量排名前五的机构有：宾夕法尼亚大学（147篇）、费城儿童医院（14篇）、伊拉斯姆斯大学（14篇）、BioNTech SE（12篇）、杜克大学（10篇）、哈佛大学（9篇）。其中，荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学的医学院在荷兰排名第一，号称“欧陆三大医学院”之一，是韦斯曼合作最多的外国机构。此外，韦斯曼还与泰国曼谷的朱拉隆功大学开展长期合作（5篇），并建设了一个高质量的mRNA新冠疫苗生产中心，为

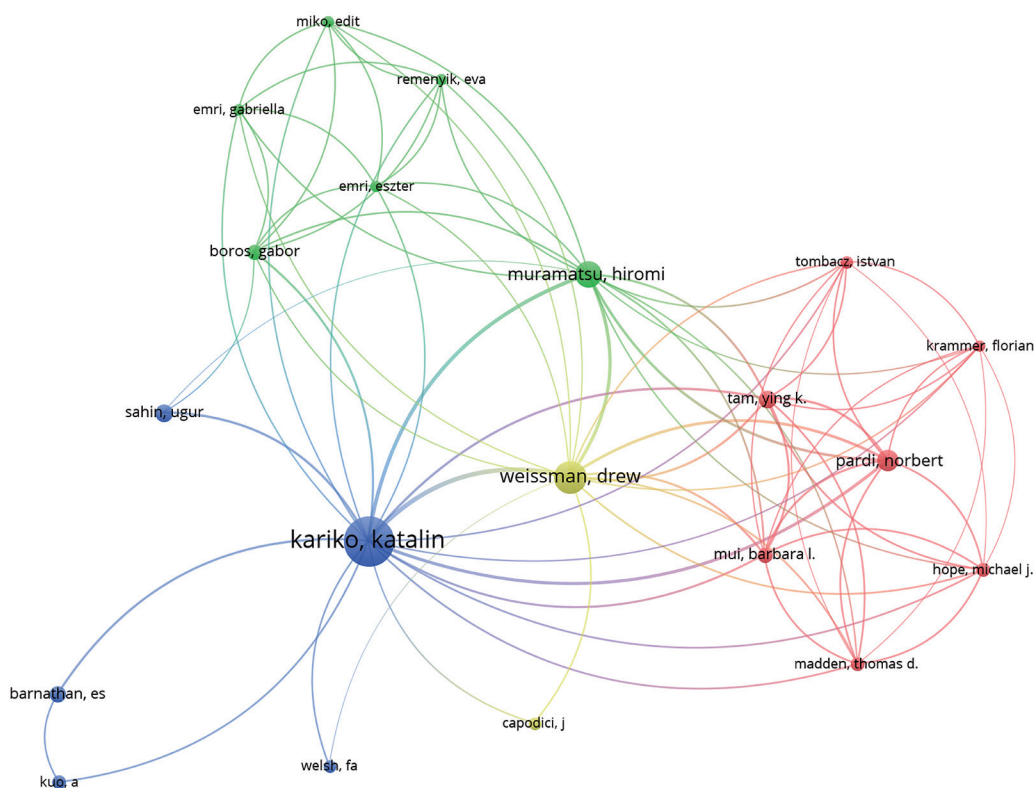
泰国和周边7个中低收入国家供应疫苗。

4.3 作者合作分析

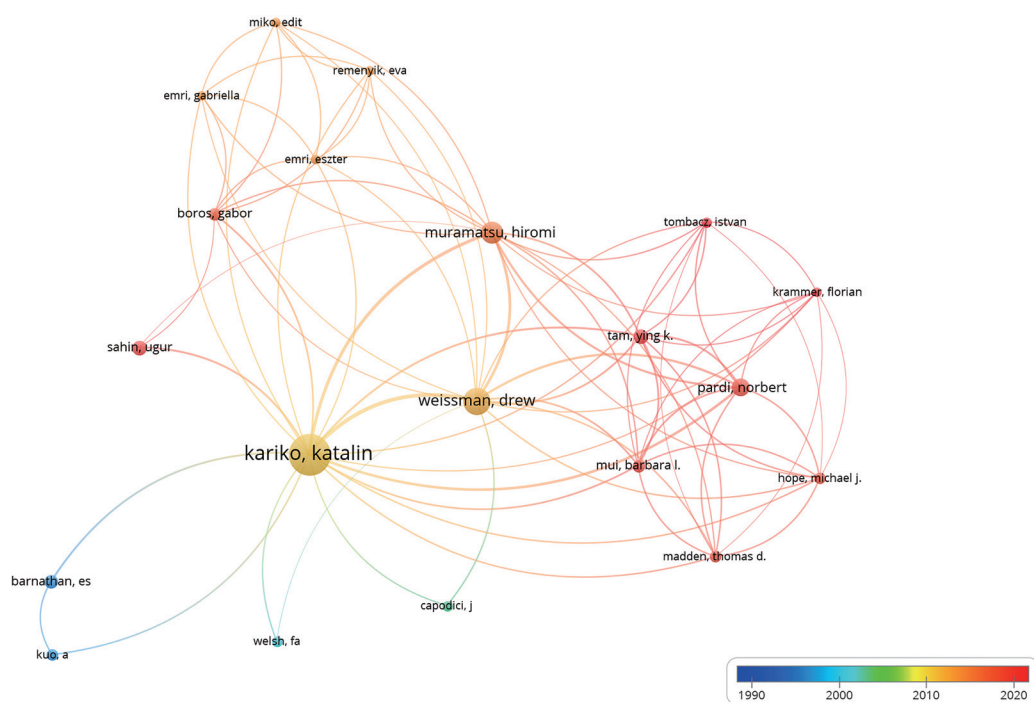
用VOSviewer将Web of Science（WoS）中获取的考里科的91篇学术论文进行合作者共现分析，共得出合作者541位，提取了与考里科合作论文数不少于5篇的作者，共有20位，形成的合作聚类网络图（图3）。学者合作网络形成了4个不同的聚类群落，在合作网络中，同一群落中的学者合作

关系要更加密切。与考里科合作最密切的前5位合作者分别是：Weissman Drew、Muramatsu Hiromi、Pardi Norbert、Tam Ying K、Mui Barbara L。

从考里科论文合著者的聚类图和时间图中可以看出，考里科的合作者关系比较简单，基本与其学术生涯的几个阶段相对应。1989年，考里科



A: 考里科论文合作者网络聚类图



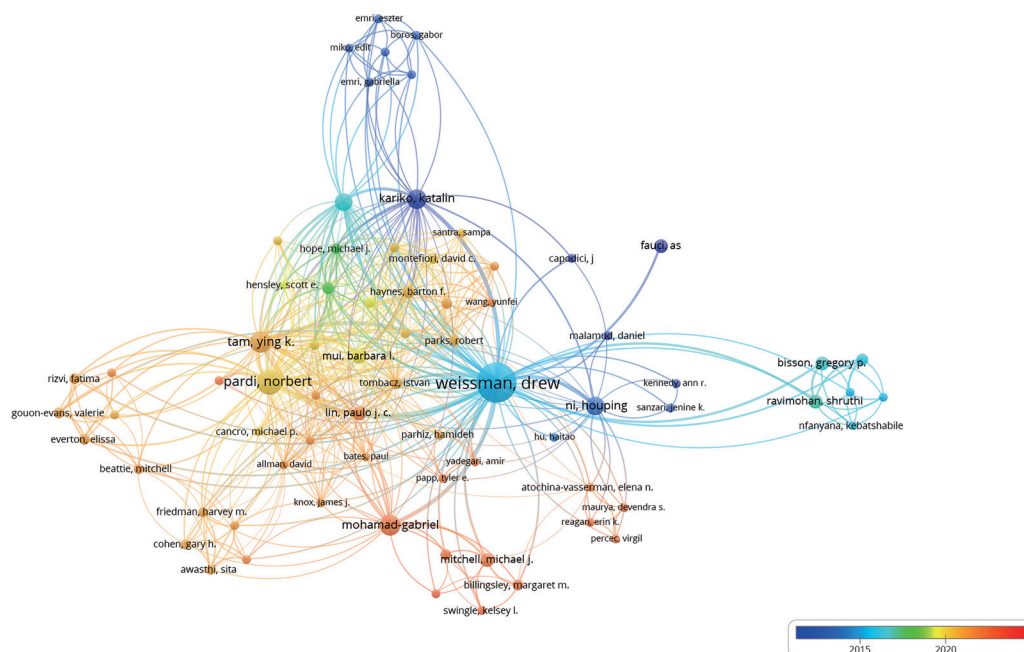
B: 考里科论文合作者网络时间趋势图

图3 考里科论文合作者网络图

用VOSviewer将Web of Science (WoS) 中获取的韦斯曼212篇学术论文进行合作者共现分析, 共得出合作者1175位, 提取了与韦斯曼合作论文数不少于5篇的作者, 共有76位, 形成的合作网络图(图4)。学者合作网络形成了11个不同的聚类群落。与韦斯曼合作最密切的前5位合作者分别是: Pardi Norbert, Karikó Katalin, Tam Ying K, Ni Houping, Alameh Mohamad-gabriel。从作者聚类网络可以看出, 韦斯曼实验室人才辈出。Pardi, Norbert和

从时间维度上看，韦斯曼与考里科的合作主要集中在2013年以前；除考里科外，韦斯曼与美国国立卫生研究院安东尼·福奇（Fauci A S）也保持了相对独立且持续的合作研究。近10年来，韦斯曼最主要的合作者是本实验室的研究学者Pardi Norbert，2017年，两人合作研究的脂质纳米颗粒（mRNA-LNP）平台，被后来的mRNA新冠疫苗使用。近年来，韦斯曼积极关注利用纳米技术优化mRNA脂质递送系统，与纳米科学领域的相关学者开展了多项合作研究（Xuexiang Han、Ningqiang Gong等）。





B: 韦斯曼论文合作者网络时间趋势图

图4 韦斯曼论文合作者网络图

在与中国学者合作方面, 现任南京大学医学院公共健康医学中心主任的吴稚伟教授, 曾于2000—2006年于宾大Leon Levy研究中心任职, 期间曾于韦斯曼共同合作发表过论文, 他当前的研究领域也被韦斯曼持续关注。

4.4 研究主题分析

考里科91篇论文中, 共分析得到4203个词, 清洗后得到出现5次以上的高频词有65个。根据高频关键词形成的共现网络如图5所示, 节点的大小与关键词的词频成正比。热点高频关键词有: 表达(expression)、受体(receptor); 脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)、信使核糖核酸(mRNA)、细胞(cell)、蛋白质(protein)、整合(incorporation)、体外(vitro); 响应(response)、发育(development)、类型(type); 疫苗(vaccine)、新冠。

免疫原性(immunogenicity)、脂质纳米粒(lipid nanoparticle), 表征了考里科的科研生涯中主要关注的研究话题。从高频关键词聚类图可以看出, 其研究主要分为4个聚类, 核心主要是围绕mRNA技术, 开展关于体外转录的mRNA诱导蛋

白表达、引起免疫识别的发生机理、mRNA碱基修饰以及mRNA在疫苗免疫领域应用的研究。

韦斯曼212篇论文中, 共分析得到9041个词, 清洗后得到出现10次以上的高频词有76个。根据高频关键词形成的共现网络如图6所示, 节点的大小与关键词的词频成正比。热点高频关键词有: 信使核糖核酸(messenger rna/mRNA)、脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle)、新冠病毒(covid)、小鼠(mouse)、疫苗(vaccine)、蛋白质(protein)、抗体(antibody)、免疫响应(immune response)、传染(infection)、接种疫苗(vaccination)、非典冠状病毒(sars cov)、基因受体(gene receptor)、表达(expression)、细胞(cell)、免疫学(immunology)、激活(activation)、T细胞(T cell)、分化感染(div infect dis)、艾滋病毒(HIV)等, 表征了韦斯曼的科研生涯中主要关注的研究话题。从高频关键词聚类图可以看出, 其研究主要聚类为3个方向, 研究核心是修饰后的mRNA脂质纳米颗粒递送系统的完善、mRNA疫苗在多种传染病领域的研发和临床试验、人类各种免疫学疾病的治疗探索等。

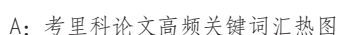
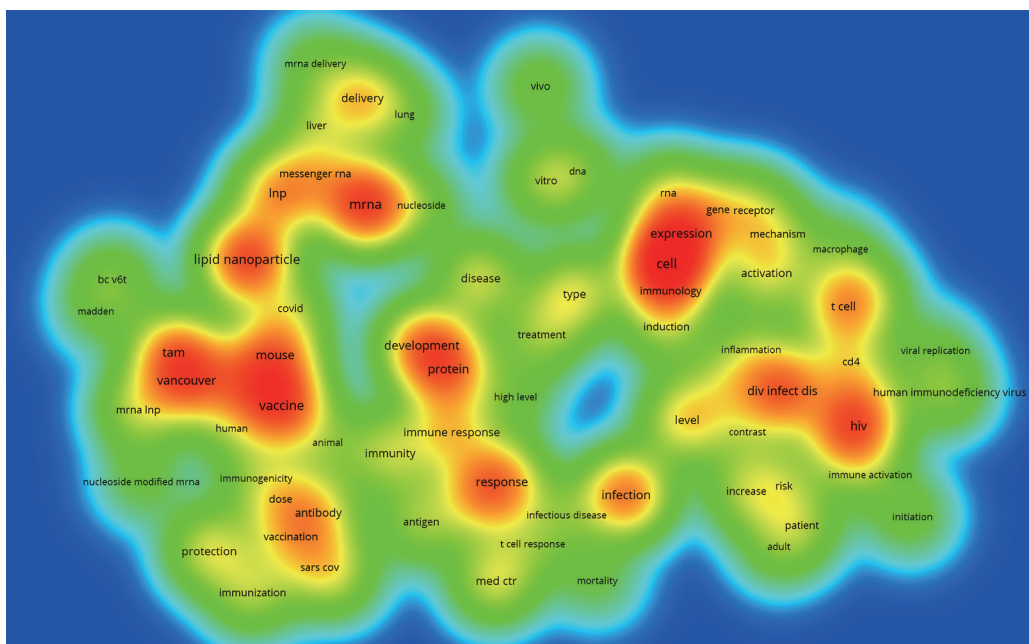


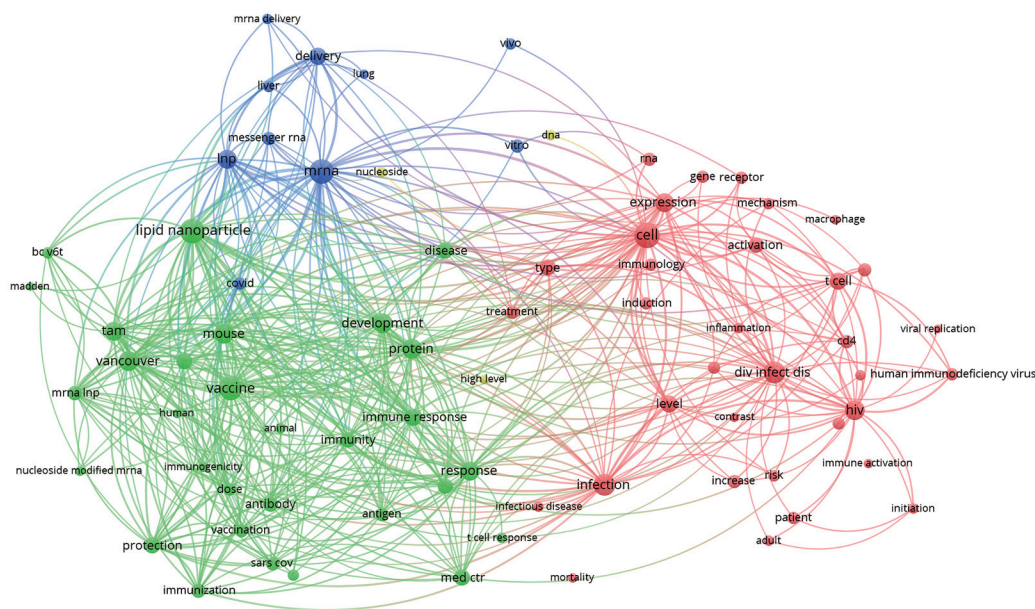
图5 考里科论文高频关键词分析图

为了更好地了解考里科和韦斯曼在mRNA领域的研究进展，将两人合作发表的论文情况进行了梳理（表3）。两人自2000年合作发表第一篇论文以来，截至目前共同发表了33篇论文，其中高被

¹ 高被引论文是Web of Science 提出的ESI基本科学指标之一。ESI对全球所有高校及科研机构的SCIE、SSCI库中近10年的论文数据进行统计,按被引频次的高低确定出衡量研究绩效的阈值,认定居世界前1%的研究论文为高被引论文。



A: 韦斯曼论文高频关键词热图



B: 韦斯曼论文高频关键词网络聚类图

图6 韦斯曼论文高频关键词分析图

发现体外环境转录的mRNA激活了一连串Toll-Like受体的免疫传感器，这些受体能在第一时间对来自病原体的危险信号作出响应^[8-14]。

为什么体内细胞转录的mRNA不会被树突细胞识别而能够正常传递编码信息，体外环境转录的mRNA就会被树突细胞识别进而引发免疫反应？考里科和韦斯曼意识到树突细胞一定是靠某些重要

特征区分了不同类型的mRNA。于是他们想到对体外环境转录的mRNA进行碱基修饰看是否能够消除树突细胞的特异性识别。终于在合成的多种不同的mRNA中，他们发现对mRNA的一个核苷酸（尿苷）的化学键进行修饰，就能得到一种名为假尿苷的类似物，经过这样修饰的mRNA成功躲过树突细胞的特异性识别。这一突破性发现于2005年

被发表在《Immunity》期刊上，也被列为获得诺贝尔生理学或医学奖的关键成果之一^[15]。除此之外，另外两项关键成果分别发表在2008年和2010年，考里科和韦斯曼在后续研究中阐明了相比未修饰的mRNA，碱基修饰后的mRNA可以显著增加蛋白合成。这一效应可归结于调节蛋白质合成的酶的激活减少^[16-17]。通过这些发现，碱基修饰可

以同时降低炎症反应和增加蛋白质合成，他们的研究根除了mRNA临床应用中的关键障碍。

随后的十年，二人继续合作研究如何使mRNA递送系统（脂质分子）更加完善高效以及将mRNA技术应用于多种传染病和罕见病治疗的探索实验^[18-20]。

表3 考里科和韦斯曼合作发表论文情况统计表

编号	论文题目	出版年份	期刊名称
1	HIV Gag mRNA transfection of Dendritic Cells (DC) delivers encoded antigen to MHC Class I and II molecules, causes DC maturation, and induces a potent human in vitro primary immune response	2000	Journal of Immunology
2	Inhibition of HIV-1 infection by small interfering RNA-mediated RNA interference	2002	Journal of Immunology
3	Extracellular mRNA induces Dendritic Cell activation by stimulating tumor necrosis factor-secretion and signaling through a nucleotide receptor	2002	Journal of Biological Chemistry
4	Short interfering RNA-mediated Inhibition of Herpes Simplex Virus Type 1 Gene expression and function during infection of human keratinocytes	2004	Journal of Virology
5	Inhibition of Toll-like receptor and Cytokine Signaling-A unifying theme in ischemic tolerance	2004	Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism
6	Small interfering RNAs mediate sequence-independent gene suppression and induce immune activation by signaling through Toll-Like receptor	2004	Journal of Immunology
7	mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor	2004	Journal of Biological Chemistry
8	Cutting edge:: Innate immune system discriminates between RNA containing bacterial versus eukaryotic structural features that prime for high-level IL-12 secretion by dendritic cells	2004	Journal of Immunology
9	Exogenous siRNA mediates sequence-independent gene suppression by signaling through Toll-like receptor 3	2004	CELLS TISSUES ORGANS
10	Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA	2005	Immunity
11	gp340 expressed on human genital epithelia binds HIV-1 envelope protein and facilitates viral transmission	2007	Journal of Immunology
12	Naturally occurring nucleoside modifications suppress the immunostimulatory activity of RNA: Implication for therapeutic RNA development	2007	Current Opinion in Drug Discovery & Development
13	Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability	2008	Molecular Therapy
14	Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation	2010	Nucleic Acids Res

表2 考里科和韦斯曼合作发表论文情况统计表

(续表)

编号	论文题目	出版年份	期刊名称
15	Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA	2011	<i>Nucleic Acids Research</i>
16	Nucleoside modifications in RNA limit activation of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and increase resistance to cleavage by RNase L	2011	<i>Nucleic Acids Research</i>
17	Increased Erythropoiesis in Mice Injected With Submicrogram Quantities of Pseudouridine containing mRNA Encoding Erythropoietin	2012	<i>Molecular Therapy</i>
18	Transfection of pseudouridine-modified mRNA encoding CPD-photolyase leads to repair of DNA damage in human keratinocytes: A new approach with future therapeutic potential	2013	<i>Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology</i>
19	Nucleofection induces transient eIF2a phosphorylation by GCN2 and PERK	2013	<i>Gene Therapy</i>
20	In vitro transcription of long RNA containing modified nucleosides	2013	<i>Methods in molecular biology</i>
21	HPLC purification of in vitro transcribed long RNA	2013	<i>Methods in molecular biology</i>
22	Generating an Anti-HIV vaccine using nucleoside modified mRNA encoding envelope	2014	<i>AIDS Research and Human Retroviruses</i>
23	Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes *	2015	<i>Journal of Controlled Release</i>
24	mRNA: Fulfilling the promise of gene therapy	2015	<i>Molecular Therapy</i>
25	Administration of nucleoside-modified mRNA encoding broadly neutralizing antibody protects humanized mice from HIV-1 challenge	2017	<i>Nature Communications</i>
26	Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination *	2017	<i>Nature</i>
27	Nucleoside-modified mRNA immunization elicits influenza virus hemagglutinin stalk-specific antibodies *	2018	<i>Nature Communications</i>
28	Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses	2018	<i>Journal of Experimental Medicine</i>
29	Characterization of HIV-1 Nucleoside-Modified mRNA Vaccines in Rabbits and Rhesus Macaques	2019	<i>Molecular Therapy</i>
30	Purification of mRNA Encoding Chimeric Antigen Receptor Is Critical for Generation of a Robust T-Cell Response	2019	<i>Human Gene Therapy</i>
31	A Single immunization with Nucleoside-Modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in Mice	2020	<i>Immunity</i>
32	Nucleoside-modified VEGFC mRNA induces organ-specific lymphatic growth and reverses experimental lymphedema	2021	<i>Nature Communications</i>
33	Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses *	2021	<i>Immunity</i>

注：标*为高被引论文。

5. 总结与启示

5.1 卡塔琳·考里科对学术的坚持与热爱，体现了一名科学家的最高品质

从考里科的学术生涯可以看出，自从她被迫离开匈牙利前往美国开始，其学术生涯的客观环境动荡而曲折。特别是在宾大期间，她一直没有进入终身教职的评定轨道，一直处于兼职教授角色，不被重视，申请不到课题资助，而依托的实验室负责人又接连离开学校，对于她的研究可谓是极大的打击。虽然在此过程中考里科也经历过自我怀疑，但是她最终仍然选择坚持自己的热爱，她坚信自己关于mRNA的研究就是她能做的最好的科学，她不为钱做任何事情。也正是因为如此，她才能数十年如一日坐稳冷板凳，专注在mRNA领域的研究。作为一名个人科研能力极强且又一直奋战在研究一线的科学家，她的努力付出最终获得了回报。考里科的个人成长轨迹对于仍奋斗在一线的科研人员来说有极大的激励价值。

5.2 德鲁·韦斯曼作为一名坚守科学信仰并具有强烈社会责任的优秀科研领导者，能够带领团队创造出巨大的科学成就

从韦斯曼的学术生涯可以看出，与考里科相比其科研成长道路较为顺利，住院医师的培训经历使他具备了医生的社会责任感，在美国国立卫生研究院的科研生涯又使他具备了较高的研究视野。但是他不满足于现状，强烈的社会责任感驱使他向着更高更难的目标迈进。来到宾大后，他组建了自己的实验室，与考里科的合作让他认识到mRNA在治疗领域的巨大潜力，更坚定了他利用mRNA技术革新更多疾病治疗方法的信念。作为全球顶级高校顶级实验室的独立PI，他并没有满足于mRNA在新冠疫苗上的成绩，而是不断拓展新的可能性，如今的合作范围已经扩展到全球，研究方向涉及多种传染病和罕见病的预防和治疗。其实验室培养的科研人才，也均能够独当一面，且

均与其保持了良好的合作。韦斯曼的治学态度、战略眼光以及对科学本身孜孜不倦的追求，也为学术带头人们树立了榜样。

5.3 科研领域和科研人员的交叉合作才更能碰撞出新的科学发现

在考里科遇到韦斯曼之前，她并没有想过将mRNA技术应用在免疫学领域，作为一名生物化学家，考里科也没有相关的学术背景和实验储备。而韦斯曼作为一名医生出身的免疫学家，他一直在致力于寻找一种新的方法能够治疗更多的疾病，而mRNA技术让他看到了希望。可以说，正是他们的偶然相识，并基于共同的科学坚持和信仰开展的深入科研合作，最终使他们取得了重大科学突破。打破学科限制的学科交叉领域才更能出现重大科学突破的认知已经成为学术界的共识，但是如何促进学科交叉融合研究，一直以来都是世界各国科学资助机构面临的一个共同难题和挑战。这其中既有思维方式方面的障碍，也有组织方面的困难。2020年3月，我国国家自然科学基金委员会设立了交叉科学部，从组织形式上促进学科交叉融合迈出一大步。与此同时，鼓励科研人员打破自身思维障碍，突破舒适圈，不断追求科学真理和科学发现，尝试与不同领域的科研人员开展合作，才是从内破解学科交叉融合难题的关键。

5.4 科技政策的制定既要激励科研人员创新，同时又要兼顾科技公平

由于体外转录的mRNA极端不稳定且传递效果差等原因，与考里科一样的许多科研人员由于迟迟没有取得理想成果而被迫放弃这一研究。当时处于学术生涯低谷的考里科如果没有及时遇到韦斯曼并得到他实验室的支持，可能也由于得不到资助而被迫放弃这一领域的研究。所有的颠覆性创新在初期都是不被重视的，而如何能够帮助萌芽期的颠覆性创新发展壮大，需要管理决策者的智慧。在政策制定和基金支持方面，既要考虑科

研工作者学术生涯的发展规律（一般30~50岁是学术产出黄金期），制定相应的激励机制，同时又要设定一些小额且带有鼓励性质的资助项目，为有科研理想和追求的普通研究者提供机会。最终，营造开放、自由、公平的学术氛围，才能实现更多、更好的科学突破。

责任编辑：李琦 校对：李琦 武琪

本文涉及的考里科、韦斯曼的个人履历及相关表述为综合个人网页及国内外相关报道所得。

参考文献

- [1] Fernando P, Polack SJTN. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2603-2615.
- [2] Yue J, Liu Y, Zhao M, et al. The R&D landscape for infectious disease vaccines[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22: 867-868.
- [3] Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines[J]. *Nature*, 2021, 597: 318-324.
- [4] 李杰, 时慧敏, 游晟奕, 等. 杰出科学家个体科研生涯成果分析——以2022年诺贝尔生理学或医学奖获得者Svante Pääbo为例[J]. *今日科苑*, 2023, 01: 42-58.
- [5] Hargittai I, Hargittai M. Our science and the Covid-19 pandemic—Katalin Karikó's research idea and her perseverance[J]. *Structural chemistry*, 2021, 32(4): 1353-1356.
- [6] Karikó K, Weissman D. Meet the authors: Katalin Karikó and Drew Weissman[J]. *Immunity*, 2021, 54: 2673-2674.
- [7] Weissman D, Ni H, Scales D, et al. HIV Gag mRNA transfection of Dendritic Cells (DC) delivers encoded antigen to MHC Class I and II Molecules, causes DC maturation, and induces a potent Human in vitro primary immune response[J]. *The Journal of immunology*, 2000, 165(8): 4710-4717.
- [8] Karikó K, Weissman D, Welsh FA. Inhibition of Toll-like receptor and Cytokine signaling—A unifying theme in ischemic tolerance[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2004, 24(11): 1288-1304.
- [9] Karikó K, Ni H, Capodici J, et al. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(13): 12542-12550.
- [10] Karikó K, Bhuyan P, Capodici J, et al. Small interfering RNAs mediate sequence-independent gene suppression and induce immune activation by signaling through toll-like receptor 3[J]. *J Immunol*, 2004, 172(11): 6545-6549.
- [11] Ni H, Capodici J, Cannon G, et al. Extracellular mRNA induces Dendritic Cell activation by stimulating tumor necrosis factor- α secretion and signaling through a nucleotide receptor[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(15): 12689-12696.
- [12] Capodici J, Kariko K, Weissman D. Inhibition of HIV-1 infection by small interfering RNA-mediated RNA interference[J]. *J Immunol*, 2002, 169(9): 5196-5201.
- [13] Karikó K, Bhuyan P, Capodici J, et al. Exogenous siRNA mediates sequence-independent gene suppression by signaling through toll-like receptor 3[J]. *Cells Tissues Organs*, 2004, 177(3): 132-138.
- [14] Bhuyan P K, Karikó K, Capodici J, et al. Short interfering RNA-mediated inhibition of Herpes Simplex Virus Type 1 gene expression and function during infection of Human keratinocytes[J]. *Journal of Virology*, 2004, 78(19): 10276-10281.
- [15] Karikó K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA[J]. *Immunity*, 2005, 23(2): 165-175.
- [16] Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, et al.

Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability[J]. *Molecular Therapy*, 2008, 16(11): 1833–1840.

[17] Bart R, Anderson HMSR. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 17(38): 5884–5892.

[18] Pardi N, Hogan M J, Pelc R S, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination[J]. *Nature*, 2017,

543(7644):248–251.

[19] Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes[J]. *Journal of Controlled Release*, 2015, 217: 345–351.

[20] Pardi N, Parkhouse K, Kirkpatrick E, et al. Nucleoside-modified mRNA immunization elicits influenza virus hemagglutinin stalk-specific antibodies[J]. *Nature communications*, 2018, 9(1): 3312–3361.

The scientific career publications analysis of the 2023 Nobel Prize owners in Physiology or Medicine

Cao Xuewei

(Beijing Information Science & Technology University, Beijing 100101, China)

Abstract: The analysis of the research career of an individual outstanding scientist is valuable for the cultivation of outstanding talents and decision-making for new technology policy in the future. This paper analyzed the research career developments, collaboration, terms of output of Katalin Karikó and Drew Weissman, who were awarded the 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine. The results show that Katalin Karikó was a great scientist who had a chequered career but was able to stick to her passion for mRNA research. Drew Weissman was an outstanding scientific collaborator with partners all over the world, at the same time he was a highly productive scholar with several highquality papers. There were more than two decades of cooperation between them in the mRNA research, finally they successful developed the mRNA vaccine, saving countless lives. The studies of the publications and scientific career of outstanding scientists, provided great value to the cultivation of young innovative talents in the future.

Keywords: Nobel Prize in Physiology or Medicine; individual outstanding scientist; mRNA vaccine for Covid-19 ; science and technology policy; bibliometrics