

载脂蛋白 CⅢ通过增加氧化应激及内质网应激水平 促进动脉粥样硬化病变

马亚红¹, 唐寅², 阿布杜拉·热西提², 王宇辉², 张晓红³, 刘国庆²

(1. 北京市普仁医院内分泌科, 北京市 100062; 2. 北京大学心血管研究所 教育部分子心血管学重点实验室, 北京市 100191;

3. 首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科, 北京市 100730)

[关键词] 载脂蛋白 CⅢ; 转基因小鼠; 甘油三酯; 氧化应激; 内质网应激; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 构建载脂蛋白 CⅢ (ApoCⅢ) 转基因小鼠, 并与动脉粥样硬化易感的低密度脂蛋白受体 (LDLR) 敲除小鼠杂交, 获得 ApoCⅢ 转基因 + LDLR 缺陷 (ApoCⅢ + LDLR^{-/-}) 小鼠模型, 开展 ApoCⅢ 对动脉粥样硬化影响及潜在机制的研究。**方法** ApoCⅢ + LDLR^{-/-} 小鼠与 LDLR^{-/-} 小鼠喂饲高脂饲料 3 个月, 检测其血浆甘油三酯、总胆固醇、脂质过氧化产物和还原性谷胱甘肽水平。对小鼠的全主动脉和主动脉窦进行油红 O 染色及二氢乙啶染色, 并提取主动脉的 RNA 和蛋白, 分析相关基因的表达。**结果** ApoCⅢ + LDLR^{-/-} 小鼠喂饲高脂饲料后血浆甘油三酯水平明显高于 LDLR^{-/-} 小鼠, 但总胆固醇水平差别不明显。主动脉全长和主动脉窦的染色显示动脉粥样硬化斑块明显增加。ApoCⅢ + LDLR^{-/-} 小鼠血浆脂质过氧化产物 8-异前列腺素和丙二醛水平明显升高, 抗氧化物质还原性谷胱甘肽水平明显降低。对其主动脉进行二氢乙啶染色发现, 动脉内活性氧水平明显增加。主动脉内氧化应激和内质网应激相关基因的 mRNA 和蛋白表达明显升高。提示 ApoCⅢ 可能通过增加动脉内的氧化应激和内质网应激, 从而促进动脉粥样硬化斑块形成。**结论** ApoCⅢ 具有促进动脉粥样硬化的作用, 其机制可能与整体氧化应激水平的升高以及动脉壁氧化应激、内质网应激水平的增加有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Apolipoprotein CⅢ Promotes Atherosclerosis by Increasing Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress

MA Ya-Hong¹, TANG Yin², RE-XI-TI A-Bu-Du-La², WANG Yu-Hui², ZHANG Xiao-Hong³, and LIU Guo-Qing²

(1. Department of Endocrinology, Beijing Puren Hospital, Beijing 100062, China; 2. Institute of Cardiovascular Sciences, Peking University & Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education, Beijing 100191, China; 3. Department of Endocrinology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] Apolipoprotein CⅢ; Transgenic Mice; Triglyceride; Oxidative Stress; Endoplasmic Reticulum Stress; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To construct the apolipoprotein CⅢ (ApoCⅢ) transgenic mice, and to hybridize with low density lipoprotein receptor (LDLR) knockout mice susceptible to atherosclerosis; To obtain the ApoCⅢ transgene + LDLR defect (ApoCⅢ + LDLR^{-/-}) mice model; To study the effect of ApoCⅢ on atherosclerosis and its potential mechanism. **Methods** ApoCⅢ + LDLR^{-/-} mice and LDLR^{-/-} mice were fed with high fat diet for 3 months. Plasma triglyceride, total cholesterol, lipid peroxidation products (8-isoprostane, malondialdehyde) and glutathione levels were detected. The whole aorta and aortic sinus of the mice were stained with oil red O and dihydroethidium (DHE). The RNA and protein in aorta were extracted and the expressions of related genes were analyzed. **Results** After feeding high fat diet, plasma triglyceride level in ApoCⅢ + LDLR^{-/-} mice was apparently higher than that in LDLR^{-/-} mice, but there was no significant difference in total cholesterol levels. Whole aorta and aortic sinus dyeing showed a significant increase of athero-

[收稿日期] 2015-10-08

[修回日期] 2015-11-18

[基金项目] 北京市东城区科技计划项目 (2014-3-005)

[作者简介] 马亚红, 硕士, 副主任医师, 研究方向为糖尿病及其血管并发症, E-mail 为 laj300@126.com。王宇辉, 博士, 副研究员, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail 为 yuhuiwang@bjmu.edu.cn。通讯作者刘国庆, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail 为 georgeliu@bjmu.edu.cn。

sclerotic plaque. Plasma lipid peroxidation products (8-isoprostane, malondialdehyde) increased significantly and antioxidant glutathione reduced significantly in ApoCⅢ + LDLR^{-/-} mice. Aortic DHE staining showed that the level of reactive oxygen species increased significantly. The mRNA and protein expressions of the genes related to oxidative stress and endoplasmic reticulum stress were significantly increased in the aorta. The results prompted that ApoCⅢ could increase arterial oxidative stress and endoplasmic reticulum stress, thereby promoting the formation of atherosclerotic plaque.

Conclusion ApoCⅢ has the role of promoting atherosclerosis, and its mechanism may be related to the increases of overall oxidative stress level and arterial wall oxidative stress, endoplasmic reticulum stress level.

载脂蛋白 C Ⅲ (apolipoprotein C Ⅲ, ApoC Ⅲ) 是脂蛋白代谢的重要调节蛋白之一,其主要作用是抑制具有水解血浆甘油三酯(triglyceride, TG)功能的脂蛋白酯酶活性^[1],并可干扰受体依赖或者非依赖途径的肝脏对富含甘油三酯脂蛋白的摄取^[2],并可促进极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)在肝脏的组装和分泌^[3]。

ApoC Ⅲ除了在脂代谢方面的作用外,大量临床流行病学调查还显示,ApoC Ⅲ也影响心血管疾病的风险。ApoC Ⅲ基因高表达的人群突变,如 482C > T、T-455C、SstI 和 C1100T 等增加血浆 TG 水平,并同时增加心血管疾病的风险^[4]。而在 ApoC Ⅲ水平降低的突变 R19X 人群中,血浆 TG 水平下降同时高密度脂蛋白含量也升高,冠心病的发生率下降^[5]。因此,近年来,ApoC Ⅲ促进动脉粥样硬化的机制研究成为了一个研究热点。但这些研究主要集中在体外实验上,不能说明 ApoC Ⅲ在体内的真正作用形式。为此,我们构建了 ApoC Ⅲ转基因小鼠^[6],并与动脉粥样硬化易感的低密度脂蛋白受体敲除(low density lipoprotein receptor knocked-out, LDLR^{-/-})小鼠^[7]杂交,获得 ApoC Ⅲ转基因 + LDLR 缺陷(ApoC Ⅲ + LDLR^{-/-})小鼠模型。通过给该模型及对照 LDLR^{-/-}小鼠喂饲高脂饲料,可从整体水平研究 ApoC Ⅲ对动脉粥样硬化的影响,并可对潜在机制进行分析。

1 材料和方法

1.1 实验动物

ApoC Ⅲ转基因小鼠与 LDLR^{-/-}小鼠杂交获得双基因修饰(ApoC Ⅲ + LDLR^{-/-})小鼠。实验用 8 周龄雄性 ApoC Ⅲ + LDLR^{-/-}小鼠 17 只,LDLR^{-/-}小鼠(对照组)16 只,喂饲 3 个月含 0.15% 胆固醇和 20% 猪油的高脂饲料,处死后自左心室灌注戊二醛-磷酸盐缓冲液固定后,取心脏和全长主动脉。

1.2 主动脉全长及流出道形态学检测

在体式显微镜下将主动脉全长纵向剖开,观察

动脉粥样硬化斑块脂质沉积并进行油红 O 染色,对油红 O 阳性的红色区域扫描后进行形态学定量,计算面积;制备主动脉流出道,进行油红 O 染色,计算动脉粥样硬化斑块面积。斑块面积使用 Leica Q550CW 图形分析系统定量分析。动脉粥样硬化斑块面积结果为每个样本取 5 张切片的平均值,得到每组的均值与标准差。主动脉全长油红 O 染色定量采用斑块面积与主动脉全长面积比值。

1.3 血浆脂质检测

高脂饲料喂饲 3 个月时,小鼠禁食 4 h,肝素抗凝采血。4℃ 下 4000 r/min 离心 10 min,分离出血浆;总胆固醇(total cholesterol, TC)和 TG 通过酶法(试剂盒:Sigma)测定。

1.4 血浆氧化应激指标及主动脉活性氧检测

小鼠血浆氧化应激指标水平:血浆脂质过氧化产物 8-异前列腺素用 ELISA 方法(试剂盒:Cayman)测得,丙二醛(malondialdehyde, MDA)用比色法(试剂盒:南京建成生物工程研究所)测定,血浆内还原性谷胱甘肽(glutathione, GSH)的水平通过酶法(试剂盒:Dojindo Molecular Technologies Inc)测定。

主动脉活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平:对实验小鼠的主动脉壁进行二氢乙啶(dihydroethidium, DHE)染色,反映其 ROS 的含量。DHE 可自由透过活细胞膜进入细胞内,并被细胞内的 ROS 氧化,形成氧化乙啶;氧化乙啶可掺入染色体 DNA 中,产生红色荧光。根据活细胞中红色荧光的产生,可以判断细胞 ROS 含量的多少和变化。

1.5 主动脉相关基因表达的检测

在喂饲高脂饲料 12 周后,应用蛋白和 mRNA 提取试剂盒,提取实验小鼠主动脉 RNA 和蛋白,以定量实时聚合酶链反应和 Western 方法检测氧化应激和内质网应激相关基因的表达改变和蛋白水平改变。

1.6 统计分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,主动脉全长剖开染色数据采用两样本秩和检验(Mann-Whitney U),*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ApoC III 上调 ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠血浆中 TG 水平

ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠在喂饲普通饲料时,血浆 TG 较对照组的 LDLR^{-/-}小鼠明显升高(8.24 ± 3.51 mmol/L 比 2.47 ± 0.58 mmol/L, *P* < 0.01);且 TC 水平也明显增高(11.01 ± 3.34 mmol/L 比 7.07 ± 1.03 mmol/L, *P* < 0.05)。喂饲高脂饲料 12 周后,ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠的血浆 TG 水平依然高于 LDLR^{-/-}小鼠(6.52 ± 3.58 mmol/L 比 1.72 ± 0.87 mmol/L, *P* < 0.01),两组小鼠的 TC 水平均明显增高而差别则不显著(24.68 ± 0.36mmol/L 比 22.77 ± 3.31 mmol/L, *P* > 0.05;图 1)

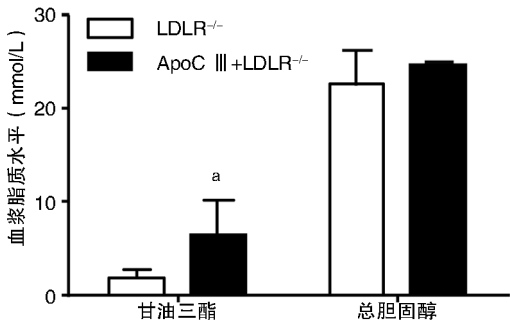


图 1. 高脂饲料喂饲导致 ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠血浆 TG 水平增高 a 为 *P* < 0.01, 与 LDLR^{-/-} 组比较。

Figure 1. High fat diet induced the increase of plasma TG in ApoC III + LDLR^{-/-} mice

2.2 ApoC III 促进 ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化

前期实验证实, LDLR^{-/-} 小鼠、ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠在喂饲普通饲料条件下,在半年之内均不能在整条主动脉和主动脉流出道部位发现动脉粥样硬化病变。而喂饲高脂饲料 3 个月后,LDLR^{-/-} 小鼠、ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠的主动脉全长和主动脉窦的染色均出现动脉粥样硬化斑块(图 2A),而 ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠主动脉流出道处的动脉粥样硬化斑块明显增加(图 2B),平均斑块面积为 LDLR^{-/-} 小鼠的 2 倍(图 2C)。选用 SM22α 抗体(染平滑肌细胞)和 MAC3 抗体(染巨噬细胞)对流出道处斑块进行染色(图 2B),结果显示,ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠主动脉流出道动脉粥样硬化斑块中的平滑肌细胞和巨噬细胞主要分布于斑块表面,与 LDLR^{-/-} 小鼠的分布基本相同。

2.3 ApoC III 增加 ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠氧化应激水平

ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠血浆脂质过氧化产物 8-异前列腺素和 MDA 水平明显升高,抗氧化物质 GSH 水平明显降低(图 3A);提示 ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠体内存在高氧化应激状态。对其主动脉壁进行 DHE 染色,结果显示,ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠主动脉壁的 DHE 染色荧光强度明显高于对照组(图 3B);提示 ApoC III + LDLR^{-/-} 小鼠主动脉细胞中 ROS 的含量明显高于对照组。

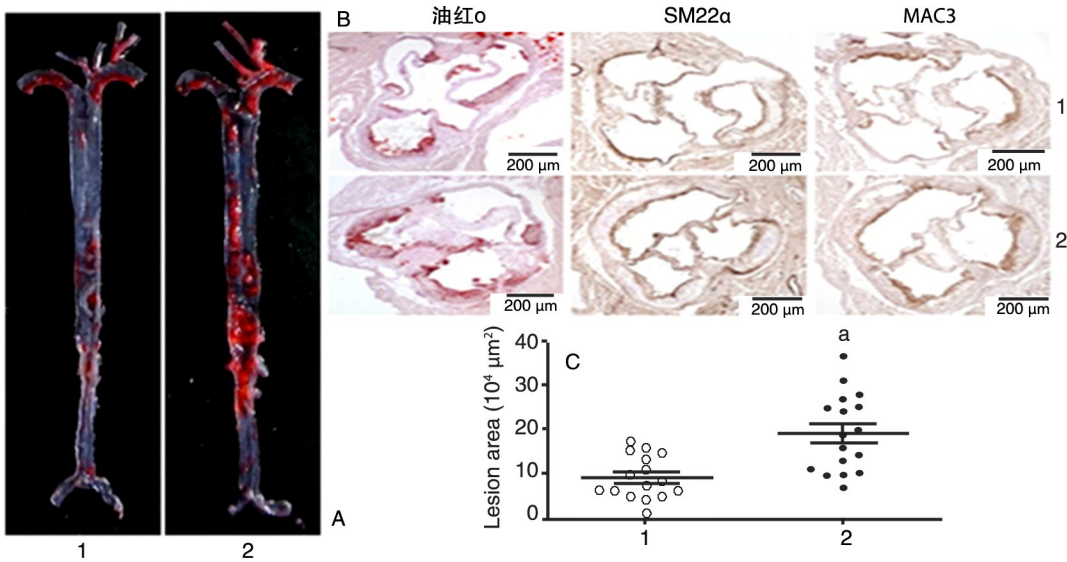


图 2. 高脂饲料喂饲导致小鼠主动脉全长及流出道处动脉粥样硬化病变增加 A 为主动脉全长油红 O 染色;B 为主动脉流出道油红 O、SM22α 和 MAC3 染色;C 为主动脉流出道油红 O 染色的定量结果。1 为 LDLR^{-/-} 组,2 为 ApoC III + LDLR^{-/-} 组。a 为 *P* < 0.01, 与 LDLR^{-/-} 组比较。

Figure 2. High fat diet induced the increase of atherosclerotic lesions in total length and outflow tract of aorta in mice

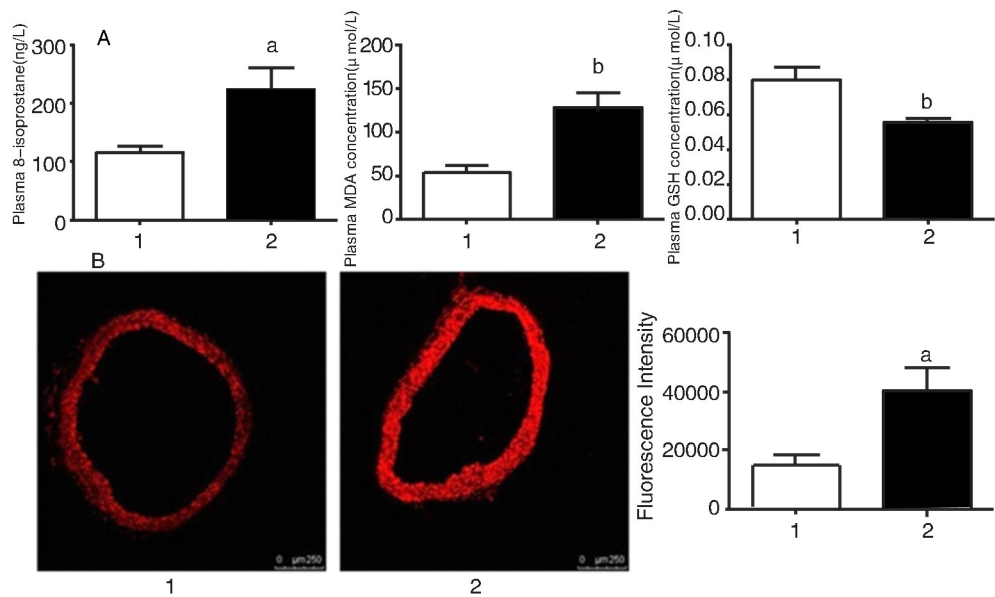


图 3. 高脂饲料喂饲导致小鼠血浆氧化应激指标水平及主动脉 ROS 水平改变 A 为血浆中氧化及抗氧化产物的变化;B 为主动脉 DHE 染色(ROS 水平改变)图及荧光强度定量检测结果。1 为 LDLR^{-/-}组,2 为 ApoC III + LDLR^{-/-}组。a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$,与 LDLR^{-/-}组比较。

Figure 3. High fat diet induced the changes of plasma oxidative stress indexes and aortic ROS level in mice

2.4 主动脉氧化应激与内质网应激相关基因改变

与对照组相比,ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠主动脉中,与氧化应激相关的基因:PAI-1、p67、NOX-4 和 eNOS 的表达出现明显上调(图 4A);与内质网应激相关的基因:GRP78、GRP94 和 CHOP 的表达出现明显上调(图 4B)。蛋白水平的改变也印证了这一结

果,ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠主动脉中 NOX-4、GRP78、PDI 的蛋白含量明显高于对照组(图 4C)。提示 ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠主动脉中氧化应激水平和内质网应激水平明显升高,表明 ApoC III 可能通过增加动脉内的氧化应激和内质网应激,促进动脉粥样硬化斑块形成。

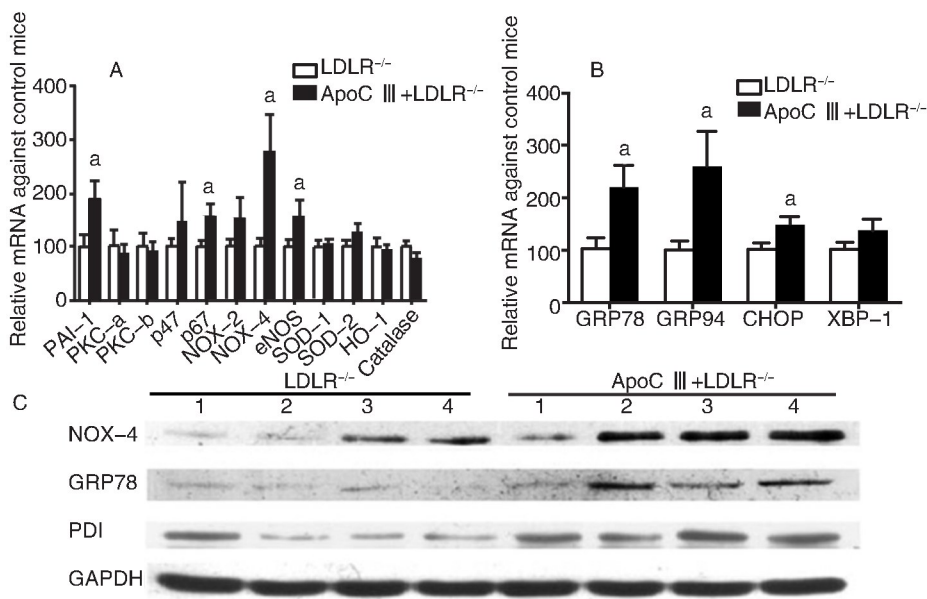


图 4. 高脂饮食喂饲导致小鼠主动脉氧化应激和内质网应激(mRNA 及蛋白表达)水平变化 A 为参与氧化应激基因 mRNA 的变化;B 为参与内质网应激基因 mRNA 的变化;C 为 Western blot 检测参与氧化应激和内质网应激蛋白的变化,其中 1、2、3、4 为样本编号。a 为 $P < 0.05$,与 LDLR^{-/-}组比较。

Figure 4. High fat diet induced the changes of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress (mRNA and protein expression) in the aorta of mice

3 讨论

在喂饲高脂饲料 12 周后, ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠与对照组的 LDLR^{-/-}小鼠相比,除了血浆 TG 增高外,TC 水平并无差异。应用这个动物模型可以更好的研究 ApoC III 对动脉粥样硬化的影响。有人应用 ApoC III 转基因-ApoE^{-/-}小鼠研究 ApoC III 对动脉粥样硬化的影响,但结果表明, ApoC III 并没有特别的促动脉粥样硬化的作用^[8],与临床的发现不一致。而我们所选取的 ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠在高脂饮食喂饲 12 周后,主动脉流出道处动脉粥样硬化斑块明显增加;主动脉全长油红 O 染色显示动脉粥样硬化斑块明显增加,其斑块面积为对照组的 2 倍左右。我们的实验结果证明 ApoC III 高表达可以独立于血浆 TC 水平,促进动脉粥样硬化的发生发展;这可能与我们应用的动脉硬化易感 LDLR^{-/-}小鼠比 ApoE^{-/-}模型更接近人类动脉粥样硬化病变之故。

之前有报道表明,当一般患者体内氧化应激水平升高,炎症和血浆 ApoC III 的水平也有升高^[9]。我们对 ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠促进动脉粥样硬化的可能机制进行了研究。根据氧化应激促进动脉硬化的学说,我们检测了血浆 8-异前列腺素水平。8-异前列腺素是经自由基催化不饱和脂肪酸脂质过氧化(非酶促反应)后的终末产物,是一个分子量为 354.5 Da 的小分子脂类物质,为前列腺素的异构体。MDA 是活性氧作用于多不饱和脂肪酸发生过氧化反应的反应终产物。GSH 是一种由 3 个氨基酸组成的小分子肽,是体内重要的抗氧化剂和自由基清除剂,可以与自由基、重金属等结合,从而把机体内有害的毒物转化为无害的物质排出体外。这 3 项都是判断机体脂质过氧化情况的重要指标。研究发现 ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠血浆脂质过氧化产物较对照组明显升高,抗氧化物质含量明显降低,说明其全身氧化应激状态的升高。最近一篇报道则表明,代谢综合征患者体内 VLDL 分泌增加,血浆 ApoC III 水平增加;使用代谢综合征患者血浆分离出的 VLDL 可以增加内皮细胞的 ROS 产生,诱导内皮细胞凋亡^[10]。我们对 ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠主动脉进行 DHE 染色,显示主动脉细胞内 ROS 水平增加。NADPH 氧化酶(NOX)介导的氧化应激可导致内皮祖细胞功能障碍,从而在许多心血管疾病发生发展中起重要作用^[11]。在氧化应激状态下,除了 NADPH 氧化酶表达会升高外,还可以活化纤溶酶原

激活物抑制物 1 (PAI-1)^[12];也有报道表明,内皮氧化应激水平的升高可伴随有 eNOS 和 NADPH 氧化酶表达的升高^[13]。本研究结果显示, ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠主动脉内氧化应激相关基因 PAI-1 和 NOX4 的 mRNA 和蛋白表达水平均有增加,与文献报道一致。

氧化应激的升高被证明可以导致内质网应激的发生^[14-15]。对大鼠胰岛 β 细胞的研究表明, ApoC III 可以升高胰岛 β 细胞内 Ca^{2+} 水平,并促进其凋亡^[16-17]。细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加也与内质网应激有着密切关系。ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠主动脉内氧化应激相关基因 GRP78 和 CHOP1 的 mRNA 和蛋白表达水平均有增加,表明内质网应激增加。

本研究应用 ApoC III + LDLR^{-/-}小鼠模型,发现 ApoC III 高表达具有促动脉粥样硬化的作用,其机制可能与整体氧化应激水平的升高以及动脉壁氧化应激、内质网应激水平的增加有关。

[参考文献]

- [1] Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, et al. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins: Effect of apolipoprotein C-III [J]. J Clin Invest, 1985, 75 (2): 384-390.
- [2] Aalto-Setälä K, Fisher EA, Chen X, et al. Mechanism of hypertriglyceridemia in human apolipoprotein (Apo) C III transgenic mice--Diminished very low density lipoprotein fractional catabolic rate associated with increased ApoC III and reduced ApoE on the particles [J]. J Clin Invest, 1992, 90(5): 1 889-900.
- [3] Cohn JS, Patterson BW, Uffelman KD, et al. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(8): 3 949-955.
- [4] Onat A, Erginel-Unaltuna N, Coban N, et al. APOC3 -482C > T polymorphism, circulating apolipoprotein C-III and smoking: interrelation and roles in predicting type-2 diabetes and coronary disease [J]. Clin Biochem, 2011, 44(5-6): 391-396.
- [5] Tachmazidou I, Dedoussis G, Southam L, et al. A rare functional cardioprotective APOC3 variant has risen in frequency in distinct population isolates [J]. Nat Commun, 2013, 4: 2 872.
- [6] 白璐, 王宇辉, 丁银元, 等. 载脂蛋白 C III 转基因小鼠表现明显的高甘油三酯血症 [J]. 中国病理生理杂志,

2010, 26(11): 2 235-239.

[7] Ishibashi S, Brown MS, Goldstein JL, et al. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery[J]. J Clin Invest, 1993, 92(2): 883-893.

[8] Ebara T, Ramakrishnan R, Steiner G, et al. Chylomicronemia due to apolipoprotein CⅢ overexpression in apolipoprotein E-null mice: Apolipoprotein CⅢ-induced hypertriglyceridemia is not mediated by effects on apolipoprotein E[J]. J Clin Invest, 1997, 99(11): 2 672-681.

[9] Lee DM, Jackson KW, Knowlton N, et al. Oxidative stress and inflammation in renal patients and healthy subjects [J]. PLoS One, 2011 ,6(7): e22 360.

[10] Chen CH, Lu J, Chen SH, et al. Effects of electronegative VLDL on endothelium damage in metabolic syndrome [J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 648-653.

[11] 李廷波, 马琦琳, 彭 军. NADPH 氧化酶介导的氧化应激与心血管疾病内皮祖细胞功能障碍[J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43(2): 121-124.

[12] Vulin AI, Stanley FM. Oxidative stress activates the plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) promoter through an AP-1 response element and cooperates with insulin for additive effects on PAI-1 transcription[J]. J Biol Chem, 2004, 279(24): 25 172-178.

[13] Ding H, Aljofan M, Triggler CR. Oxidative stress and increased eNOS and NADPH oxidase expression in mouse microvessel endothelial cells[J]. J Cell Physiol, 2007, 212(3): 682-689.

[14] Hanada S, Harada M, Kumemura H, et al. Oxidative stress induces the endoplasmic reticulum stress and facilitates inclusion formation in cultured cells[J]. J Hepatol, 2007, 47(1): 93-102.

[15] He S, Yaung J, Kim YH, et al. Endoplasmic reticulum stress induced by oxidative stress in retinal pigment epithelial cells [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008, 246(5): 677-683.

[16] Juntti-Berggren L, Refai E, Appelskog I, et al. Apolipoprotein CⅢ promotes Ca²⁺-dependent beta cell death in type 1 diabetes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(27): 10 090-094.

[17] Holmberg R, Refai E, Hoog A, et al. Lowering apolipoprotein CⅢ delays onset of type 1 diabetes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(26): 10 685-689.

(此文编辑 曾学清)

· 医学信息 ·

2015 年诺贝尔生理学或医学奖得主简介

2015 年诺贝尔生理学或医学奖得主为:William C. Campbell(爱尔兰)、大村智(Satoshi Omura,日本)、屠呦呦(中国)。获奖理由:前两人发现蛔虫寄生虫新疗法;屠呦呦发现疟疾新疗法。屠呦呦独享一半奖金,William C. Campbell 和大村智分享另一半奖金。

William C. Campbell 1930 年生于爱尔兰,1957 年获美国威斯康星大学博士学位,1984-1990 年为默沙东公司研究所首席科学家、分析师,现为美国杜尔大学名誉研究员。大村智 1935 年生于日本山梨县,1968 年获东京大学药学博士学位,1975-2007 年为日本北里大学教授,现为北里大学名誉教授。

屠呦呦,女,药学家,博士研究生导师,1930 年生于浙江宁波。1955 年毕业于北京医学院,1985 年为中国中医科学院教授,现为中国中医科学院首席科学家、终身研究员。屠呦呦长期从事中药和中西药结合研究,1972 年从一年生草本植物青蒿中成功提取出青蒿素;其突出贡献是创制新型抗疟药——青蒿素和双氢青蒿素,开创了疟疾治疗新方法,挽救了全球特别是发展中国家数百万人的生命,世界数亿人因此受益。2011 年,屠呦呦成为获得有着“诺贝尔奖风向标”之称的美国拉斯克(Lasker)奖临床医学奖的首位中国科学家。

屠呦呦是第一位获得诺贝尔科学奖项的中国本土科学家、第一位获得诺贝尔生理学或医学奖的华人科学家,其获奖是中国医药界迄今为止获得的最高奖项。