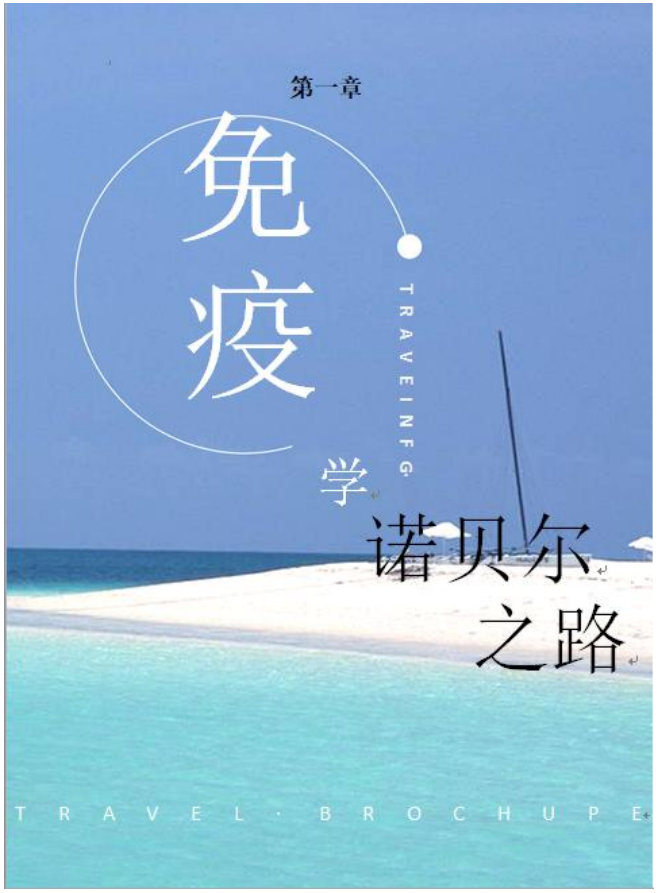

第一章
免疫学
TRAVEINFG
诺贝尔之路
TRAVEL · BROCHUPE

免疫学诺贝尔之路

第 1 版

主　编　任云青
副主编　车昌燕
编　者　游荷花 郝广萍 梁小婷

山西医科大学汾阳学院

前　言

为深入贯彻落实习近平总书记关于教育的重要论述和全国教育大会精神，《医学免疫学》在教学过程中，始终将价值塑造、知识传授和能力培养三者融为一体，将教书育人的职责扛在肩上，守好自己的一段渠、种好自己的责任田，将显性教育和隐性教育相统一，助力学校全员全程全方位育人的大格局。

自从 1901 年生理或医学诺贝尔颁发以来，与医学免疫学相关的诺贝奖就占据了 22%，这个数字，足以说明医学免疫学在医学发展的历史长河中，发挥着重要的作用，诺贝尔生理或医学奖对免疫学的奖励就是人类对免疫学逐步认识的过程，构成了免疫学发展史。为此，我们教学团队，将与医学免疫学相关的生理或医学诺贝尔奖的研究成果、科学家研究的故事以及其蕴含的科学精神和启发思考，编成了这一学习参考书，用以引导学生形成正确的世界观、人生观、价值观，充分利用科学家的故事，让学生掌握科学知识、应用科学方法、学会科学思维，鼓励学生要有敢于创新的精神、形成科学的创新思维、更要有大胆创新的作为，让创新成为一种习惯，一种素养。

本学习参考书，编入了 27 次 45 位科学家研究的故事，主要供给医学院校的广大的教师和学生学习，尤其针对医学免疫学教师和学习医学免疫学的学生，还包括对医学感兴趣的读者。

本学习参考书由山西医科大学汾阳学院免疫与免疫学检验教研室任云青、车昌燕、游荷花、郝广萍、梁小婷 5 位教师编撰，他们利用业余时间，付出了艰辛的努力，谨此表示诚挚的谢意，

尽管我们教学团队在编写过程中竭尽全力，但一定存在不妥或错误之处，恳请使用本学习参考书的广大师生和读者予以指正，以利今后的修订。

“学史明理，学史增信，学史崇德，学史力行”，希望所有有幸读到本参考书的读者，有所收获。

任云青

2021 年 3 月

目录

第一章 免疫分子研究的诺贝尔奖.....7
第一节 血型抗原的发现.....7
第二节 抗体的研究.....13
一、抗体的发现.....13
二、抗体产生的侧链理论（体液免疫）.....18
三、抗体结构的研究.....24
五、单克隆抗体技术.....30
六、抗体多样性产生的原理.....37
第三节 补体的发现.....44
第四节 MHC 基因及分子的研究.....49
一、MHC 基因的研究.....49
二、MHC 分子作用的限制性.....57
第二章 免疫应答机制研究的诺贝尔奖.....63
第一节 固有免疫细胞及受体的研究.....63
一、吞噬细胞理论（细胞免疫）.....63
二、树突状细胞的研究.....69
三、细胞自噬的机制.....77
第二节 过敏反应及治疗的研究.....85
一、过敏反应的发现.....85
二、过敏反应的治疗.....90
第三节 免疫耐受和免疫调节.....94
一、免疫耐受的发现和克隆选择学说.....94
二、免疫网络学说.....99

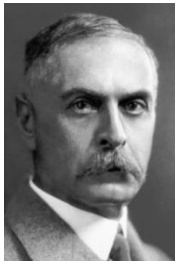
三、免疫的负调节.....104
第四节 移植排斥的研究.....109
第三章 免疫应用研究的诺贝尔奖.....115
第一节 免疫检测技术的研究.....115
第二节 黄热病疫苗的研究.....123
第四章 病原生物研究的诺贝尔奖.....129
第一节 病毒性疾病的治疗.....129
一、脊髓灰质炎疫苗的研究——小儿麻痹的治疗.....129
二、乙型肝炎病毒表面抗原和库鲁病病原的研究.....133
三、朊病毒的发现.....138
第二节 细菌性疾病的治疗.....144
一、结核杆菌的研究.....144
二、斑疹伤寒的研究.....150
三、幽门螺杆菌的发现.....154
第三节 寄生虫病的研究.....160
一、疟原虫致病机制的研究.....160
二、疟原虫的发现.....164
三、线虫和疟疾的治疗研究.....169

第一章 免疫分子研究的诺贝尔奖

第一节　血型抗原的发现

【获奖年度】1930 年

【获奖人】



Karl Landsteiner

卡尔•兰德斯坦纳

（1864～1943）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1930 was awarded to Karl Landsteiner “for his discovery of human blood groups.”

1930 年诺贝尔生理学或医学奖被授予卡尔•兰德斯坦纳“以表彰他发现了人类血型。”

【科学家的故事】

1868 年 Karl Landsteiner 出生于奥地利维也纳，其父亲 Leopold Landsteiner 是法律博士，法国历史专家，也是一位知名的政治经济撰稿人和报刊发行者。其父 55 岁时因心脏病去世，当时 Landsteiner 仅 6 岁，由母亲 Fanny Hess 一手扶养长大。Fanny 是德国犹太商人后裔，结婚才 7 年就开始守寡，直到去世。

1885 年，当 Landsteiner17 岁时，他通过了维也纳大学医学院的入学考试，正是在这里，在他早期的训练中，他对化学研究表现出极大的兴趣。他 20 岁时，因为必须服军役，不得不暂停一年的学习，23 岁时从医学院毕业。

1901～1914 年间，是 Landsteiner 发表文章的高峰期，总共发表 141 篇有关病理学、细菌学和血清学的论文，其中包括发现 ABO 血型的论文。

1900 年，奥地利维也纳大学的助教 Landsteiner 在实验室工作时偶然发现甲者的血清有时会与乙者的红细胞产生凝集的现象，他指出人类血液中存在一些天然产生的凝集素，能够特异性的凝集其他人的红细胞，而且，在人类

红细胞中可能存在着不同的抗原。这一现象当时并没有得到医学界足够的重视，但它的存在对病人的生命是一个非常危险的威胁。Landsteiner 对这个问题却非常感兴趣，并开始认真研究。

他将自己和实验室 5 名同事的血液中的血清和红细胞分离开，然后做凝集试验，结果显示，有的人的血清和其他人的红细胞放在一起的时候会凝集，有的人放在一起的时候不发生凝集。细心的 Landsteiner 根据实验结果将实验室人的血液分为了 A、B、C 三种类型，开始时，Landsteiner 只发现了人类红细胞血型 A、B、C 三型。1902 年他的学生 Decastello 和 Sturli 又发现了 A、B、C 之外的第 4 型。后来国际联盟卫生保健委员会将这 4 型正式命名为 A、B、O、AB 型，这就是现在人们熟知的，人类发现的第一种血型，红细胞的 ABO 血型系统。

人类 ABO 血型抗原为多肽寡糖抗原，主要表达于红细胞表面。红细胞膜多肽连接的β-半乳糖连接岩藻糖形成 H 物质，构成 O 型血；在表面的岩藻糖上再连接 N-乙酰基-氨基半乳糖则成为 A 型血的 A 抗原；若岩藻糖上连接 D-半乳糖则成为 B 型血的 B 抗原。

ABO 血型系统被发现后广泛的应用于临床。第一、二次世界大战中，输血曾抢救了数十万伤病员的生命，世界各地医院中都广泛地运用输血治疗各种疾病。不仅在大量失血的时候，而且在治疗与受伤无关的许多其他疾病和进行复杂的手术的时候都进行输血。这都有赖于 ABO 血型的发现，为此，1930 年 Karl Landsteiner 被授予生理学

或医学奖，也被誉为“血型之父”。

在以后的数十年里，科学家又相继发现了几种血型。1940 年 Landsteiner 和 Wiener 用恒河猴（Macacus rhesus）的红细胞免疫家兔，得到抗恒河猴红细胞抗血清，可凝集 85％白种人的红细胞。因而认为大部分人的红细胞具有与恒河猴红细胞相同的抗原，命名为 Rh 因子或抗原。具有 Rh 抗原者为 Rh 阳性，不具有者为阴性。我国汉族人 99.64％为 Rh 血型阳性。抗 Rh 血型抗体多为 IgG，可通过胎盘进入胎儿体内，引起严重的新生儿溶血症。由于 Rh 抗原的发现，拯救了无数胎儿的生命。

1940 年到 1995 年，共发现 23 个红细胞血型系统，外加一个低频率抗原组、高频率抗原组和尚未形成体系的血型集合（collection），抗原总数 193 个。1958 年法国的 Dausset 首先发现人类白细胞抗原（human leucocyte antigen，HLA），到 1995 年已公布 HLA 表型特异性 112 种，HLA 等位基因已达 503 个。血小板血型抗原是在 1957 年后陆续被发现的。

2001 年在南非约翰内斯堡举办的第八届自愿无偿献血者招募国际大会上，世界卫生组织、红十字会与红新月会国际联合会、国际献血组织联合会、国际输血协会四家旨在提高全球血液安全的国际组织联合倡导：将 ABO 血型系统的诺贝尔奖获得者—Karl·Landsteiner 的生日—每年的 6 月 14 日定为“世界献血者日”，建议从 2004 年起正式推

行，这也为全球统一庆祝活动提供了特别的机会。

【发表文章和书籍】

文章

[1].Gottlieb AM.Kar Landsteiner，the melancholy genius；His time and his colleagues，1868～1943.Transfusion Medicine Reviews， 1998;12；18.

[2].Landsteiner K.Agglutination phenomena in normal human blood.WienKlin Wochenschr，1901;14；1132，Translation，by A.L.Kappus，appears in Transfusion，1961;1；5.

书籍

[1]Landsteiner K. The Specificity of Serological Reactions. Revised edition. New York；Dover Publications，Inc.，1962

【启发思考】

兴趣与严谨的科学态度

1900 年，Landsteiner 还是一位初出茅庐的研究人员，他对化学和免疫学的兴趣已经远远超出当时医学的实际需要。ABO 血型抗原的发现就是来源于他自己平时在实验室自己做的一个小实验，对实验观察结果的思考。

Landsteiner 的一位学生 John L.Jacobs 描述 Landsteiner 的科学风格，具有耐心，一步一步的建立通向揭示真理的实验，严格地要求自己。事实上在 Landsteiner 的整个科学生涯中，他对实验研究的处置都十分细心，对实验结果的总结和发表时的精确描写十分谨慎甚至过于保守而影响了他的发展。

【参考文献】

[1]吕年青.免疫化学的先驱－卡尔·兰德斯坦钠─纪念 Karl Landsteiner 诞辰 125 周年暨逝世 50 周年[J].大学化学，1994（03）；56-60.

[2]Bruce R，郝巨为.人类 ABO 血型系统的生化遗传学[J].国外医学.遗传学分册，1983（05）；254-260.

（梁小婷 任云青）

第二节 抗体的研究

一、抗体的发现

【获奖年度】1901 年

【获奖人】

Emil von Behring

埃米尔•阿道夫•冯•贝林

（1854～1917）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901 was awarded to Emil von Behring“for his work on serum therapy，especially its application against diphtheria， by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths”.

1901 年诺贝尔生理学或医学奖被授予埃米尔•阿道夫•冯•贝林“因为他在血清疗法方面的工作，特别是在治疗白喉方面的应用，在医学领域开辟了一条新的道路，从而把战胜疾病和死亡的武器交给了医生。”

【科学家的故事】

Behring 出生在当时普鲁士王国中的一个小村，汉斯朵夫（今属波兰）。他共有 12 个兄弟姐妹，Behring 排行第五。他的父亲是一位贫穷的乡村教师。Behring 小时候就已经通过优秀的成绩显示出了他的天才，并且通过不同的奖学金使得他能够顺利从中学毕业。遗憾的是他没能得到读大学的奖学金，思考再三，Behring 决定学习军医，一边参军一边学习。

在 Behring 生活的年代，传染病是全世界人类死亡率中占第一位的疾病。1889 年，Behring 在柏林的 Robert Koch 实验室当助手，在 Koch 教授的直接领导下从事细菌研究。Koch 是德国著名的细菌学家，世界病原细菌学的奠基人和开拓者。在结核病和结核杆菌的研究中获得了很高的成就，揭开了向结核病宣战的帷幕，也因此获得了 1905 年

的诺贝尔生理学或医学奖。Koch 培养了很多优秀的学生，在 Koch 的研究所里有三位著名的学生：Behring、Kitasato Shibasaburo、Paul Ehrlich。

当时白喉严重地威胁着人们的健康，尤其是儿童。欧洲每年约有 5 万多名儿童死于白喉。面对白喉，Behring 在开始时，运用当时防治传染病的传统思路，研究如何通过消毒来阻断病原微生物的繁殖和传播，以此来防止人体感染。他首先尝试运用氩和汞杀伤白喉杆菌，但对于控制白喉疫情收效甚微。后来，他从观察碘仿的作用开始，试图寻找一种能直接给活体动物进行消毒的方法。Kitasato Shibasaburo 向 Behring 介绍了中国古代医书中“以毒攻毒”的思想，后来两人一起致力于有关白喉杆菌和破伤风杆菌的抗毒素研究。后来 Behring 在利用炭疽杆菌进行实验期间，他发现有一些老鼠从未遭到炭疽杆菌的感染，似乎是因为它们的血清中产生了一种能摧毁炭疽杆菌的物质。于是 Behring 想到把白喉杆菌注射进小白鼠体内，发现向幸存下来的小白鼠体内再注射白喉杆菌，并不会使它们再次感染白喉。这些小白鼠的血液内产生了一种物质，这种物质可以中和细菌所产生的毒素，Behring 将血清中的这种物质称为“抗毒素”。很快，“抗毒素”就被证明既可以使动物免于患病，还可以治愈已感染白喉的动物

Emil von Behring 经过 300 多次试验，终于证明，把曾经感染过白喉杆菌而依然存活的动物的血清，注射给当时感染白喉杆菌的动物，可以预防白喉病症的发作。1891 年圣诞节，Behring 首次成功地用羊的血清，治愈了一例

住在柏林医院内的白喉患儿，为人类征服白喉迈出了重要的一步。1913 年，依靠 Behring 发现的白喉抗毒素，危害人类健康千年之久的白喉终于基本被消灭。Behring 也因在此过程中做出的巨大贡献而摘得首个诺贝尔生理学或医学奖，并受封为贵族。在 Behring 之前人们多集中寻找或制造直接杀伤病原微生物的物质，以此来对抗细菌性疾病，对于依靠生物体免疫能力进行治疗的研究尚不成熟。而 Behring 发现的“抗毒素”是利用生物体自身抗击病原微生物的能力制造出来的，并在医疗实践中取得了巨大的成功，开启了人类征服传染病的新思路。

【发表文章】

[1].E. von Behring. Indikationen für die serumtherapeutische Tetanusbekämpfung [J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift,1914,41(1833-1835).

【启发思考】

1.以毒攻毒的中医思想

在我国传统医学中，素有“以毒攻毒”的经验法则，喜用蝎子、蜈蚣、蟾蜍等治疗癌症。我国医学历史上，很早就有“免疫”的思想，这就是“以毒攻毒”的治病方法。我国最古的医学著作《黄帝内经》中提到，治病要用“毒药”，药没有“毒”性就治不了痛。然而，有趣的是，日本科学家 Kitasato Shibasaburo 把这种中医哲学思想介绍给了 Behring，

由此启发了 Behring 发现了免疫血清疗法，与此同时也发现了抗毒素。

首届诺贝尔生理学或医学奖是科学的免疫学方法对中国传统医学“以毒攻毒”宝贵思想印证的产物。这体现了中国医学自然哲学思想对世界医学的贡献。Behring 的血清血疗法为治疗各种各样的传染病提供了有效的手段，推动了当时医学的进步。

2.坚持不懈、锲而不舍的科研精神

在 Behring 发现抗毒素的过程中，经过 300 多次试验，其中有失败、有收获，但唯有坚守的是对科学的执着和敬畏，不懈的追求和努力，我们应该学习的是这种科学研究的精神，只有坚持不懈、锲而不舍才能有所成就，科学才能进步！

【参考文献】

[1]张齐，甄橙.白喉血清的发现者贝林[J].中国卫生人才，2016（03）：86-87.

[2]冯薇.贝林 诺贝尔生理或医学奖第一人[J].中国医院，2004（01）：79-80.

（梁小婷 任云青）

二、抗体产生的侧链理论（体液免疫）

【获奖年度】1908 年

【获奖人】

Paul Ehrlich

保罗•埃利希

（1854～1915）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 was awarded to Paul Ehrlich “in recognition of their work on immunity.”

1908 年诺贝尔生理学或医学奖被授予保罗•埃利希“以表彰他们在免疫方面所做的工作。”

【科学家的故事】

Paul Ehrlich，德国免疫学家，化学疗法的奠基者之一。1854 年出生于德国西里西亚的斯特雷伦（今波兰斯切林），在他将近 40 多年的科学生涯中取得了多方面的重大成就，尤其是免疫学方面，于 1908 年获得了诺贝尔医学和生理学奖。

无论是中学还是在大学学习的时候，Ehrlich 的成绩都不是很理想。中学时他只有数学和拉丁语成绩较好，在大学学医的时候，更是各科成绩不佳。但是 Ehrlich 的科研能力突出，考虑到他科研方面的才能，才准许他毕业。Ehrlich 一生对化学都很喜爱，在学生时代就着手探究化学在医学中的应用，并且引起了学校的注意。24 岁时出校门当了医师以后便刻苦自学，积极钻研，很快就在科研工作中打开了局面。按照他的初衷和喜好，本来应该着手研究化学药物治疗问题，但是研究这个问题首先要筛选大量的化合物，需要许多动物实验和临床观察条件。这对刚出校门的青年人来说是很不现实的。此时，他便选择条件允许的，只靠自己双手就能够进行的项目进行研究，也就是应用德国化学工业飞速发展所提供的多种多样的染料来研究人体组织、细胞以及细菌。随着他在组织学、细胞学方面研究成果的连续发表，他的技术职称也不断上升，1887 年，Ehrlich 当上了副教授，1890 年晋升为教授。可是，在这段时

间里，只有一位德国有名的细菌学家，他的老师 Robert Koch 为他提供了一间实验室从事研究工作。在 1891 年他用亚甲蓝治疗疟疾获得了进展后，要继续扩大化学疗法的研究但仍未充分具备条件。当时白喉肆虐，急需找到解决白喉的治疗手段，又结合 Ehrlich 自己的实验条件，从 1893 年 Ehrlich 便着手细菌免疫学的研究，到 1896 年时，他受命主持血清研究所的工作，才彻底改善了研究的客观条件。就是在这个阶段，他概括了自己在免疫实践中掌握的规律，提出了新的免疫理论“侧链学说”。

早在 1900 年以前，人们就观察到自然界中存在多种构型不同的抗原分子，而机体的免疫系统就能产生出多种针对它们的特异性抗体。针对这种现象人们产生出多种理论。1900 年 Ehrlich 提出了“侧链学说”来解释这一现象。他认为：一个抗体产生细胞表面可以表达多种不同的抗原受体（侧链），一种抗原进入机体后，选择地与带有和它构型互补的侧链细胞结合，从而产生一种信号，刺激细胞产生出更多的侧链分子，侧链从细胞表面脱落进入血液就成为抗体。由于体内的免疫细胞具有各种构型的受体，因此任何外来抗原都可以从中挑选出一种适合于它的受体与之结合，从而产生出各种不同特异性的抗体。

“侧链学说”说明了抗体的特异性和多样性，解释了当时免疫学研究中的一些关键问题，因而被广泛接受。对当时的免疫学发展有着很大的推动作用。但是当时，他还不能用实验来证明和完善这个理论。后来，Landsteiner 进行

了人工半抗原研究，他把人工合成的半抗原偶联到蛋白质大分子上去，注入动物体内，机体就产生了针对这种半抗原的抗体。由于这些半抗原都是在实验室里“随心所欲”地制造出来的，怎么能想象自然界原先根本不存在的半抗原都早在动物体内预先准备好了与它互补的受体呢？于是，“侧链学说”被否定了。

“侧链学说”的缺点是认为一个细胞可合成多种不同的抗体。但从 Ehrlich 的学说中，我们似乎看到了当今关于 B 细胞识别抗原的 B 细胞受体，以及抗原刺激后 B 细胞分化为浆细胞产生大量特异性抗体这一理论的雏形。

尽管后来被否定了，但是 Ehrlich 继续在药理学上将“侧链学说”进一步的应用和发展。他首先概括了在毒素和抗毒素研究中的成就，把细胞原浆看作是装备有侧链的分子，除了负责与食物相结合的营养受体之外，还有与毒素相结合的受体。如果受体产量很大，它就会从细胞上脱落下来到达血液之中，在那里中和毒素；如果在细胞上与毒素结合，细胞就可能受到不同程度的损害。

在药理学上应用这一理论时，他认为药物既能与细胞上的化学受体相结合，又能与病原体细胞上的化学受体相结合。他应用这一学说解释一系列实验治疗中的现象，比如同一药物对不同虫种和虫株的作用不同；同一病原体在实验治疗中有的株会产生耐药性，而有的株则不能；同种药物既对病原体有损害作用，也对机体有损害作用。这个学说反过来又指导 Ehrlich 有信心地探索毒性较低、疗效显著的新药物。

尽管他在免疫学方面取得了巨大成就，但他总是未能忘情于化学治疗的研究。20 世纪初，他的社会地位已经允许他从事规模更大的探索了，于是从 1903 年起，他就把注意力的重点毅然转到化学疗法的研究之上。1906 年起他又承担起了化学疗法研究所的领导职务，从此他就获得盼望已久的、前所未有的人力和物力方面的支持，为他获得新的重大成就创造了条件。

【发表文章】

[1]Paul Ehrlich.The Mutual Relations between Toxin and Antitoxin[J]. The Boston Medical and Surgical Journal，1904，150（17）.

[2]Paul Ehrlich. Croonian Lecture；On Immunity with Special Reference to Cell Life[J]. Proceedings of the Royal Society of London （1854-1905），1899，66（424-433）.

[3]Paul Ehrlich. Ueber die Constitution des Diphtheriegiftes [J].Dtsch med Wochenschr，1898，24（38）.

【启发思考】

1.不屈不挠，奋发蹈厉

Ehrlich 从自然界中存在多种构型不同抗原分子和机体产生多种特异性的抗体，提出了“侧链学说”来解释这现象，

介于条件所限又没有能用实验证实，这充分说明 Ehrlich 善于观察、分析、又敢于大胆设想，面对质疑和否定，他并没有放弃，而是坚持自己的主见，意志坚定，并不断探索，最终获得了重大成就，这种不屈不挠的精神值得我们在生活、工作和科研中学习。

2.自强不息，天生我材必有用

无论是中学还是在大学的时候，Ehrlich 的成绩都不是很理想。但是 Ehrlich 的科研能力突出，最终他在科研方面做出了异于常人的贡献。中国古话说的好“天生我材必有用”，我们每个人都有弱点，但并不代表自己不会成功。要努力去挖掘自己身上的闪光点，功夫不负有心人，只有我们善于发现自己，认识自己，我们就会成功。

3.加大科研投入

Ehrlich 一生的研究都受困于实验条件，从最初的一间实验室，到实验条件的逐步改善。就是在改善的这个阶段，他概括了自己在免疫实践中掌握的规律，提出了新的免疫理论“侧链学说”。Ehrlich 说他一生奉行一个信条，那就是他所希望做的实验不应超过人力物力提供给他的可能。

经济学信息部的研究报告中指出，我国的自主创新能力仍较差。着重分析其中一个重要原因就是我国的科技创新研发投入不足。因此要有科技创新，必须加大科研投入。

【参考文献】

[1]田斌群.抗体生成理论的演变及其设想[J].湖北医学院学报，1983（02）；97-100.

[2]谢蜀生.抗体生成理论的演变及其对免疫学发展的影响[J].医学与哲学，1982（05）；1-5+48.

（梁小婷 任云青）

三、抗体结构的研究

【获奖年度】1972 年

【获奖人】

Gerald M. Edelman

Rodney R. Porter

杰拉尔德•埃德尔曼　　罗德尼•罗伯特•波特

（1929～2014）　　（1917～1985）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1972 was awarded to Gerald M.Edelman and Rodney R.Porter“for their discoveries concerning the chemical structure of antibodies.”

1972 年诺贝尔生理学或医学奖被授予杰拉尔德•埃德尔曼和罗德尼•罗伯特•波特“以表彰他们发现了抗体的化学结构。”

【科学家的故事】

早在 1890 年，德国细菌学家 Behring 和日本医学家 Kitasito 发现了抗体，开创了免疫血清疗法，同时也使得抗体的研究成为了免疫学研究的一个重要分支。抗体为什么能与抗原结合呢？在之后很长一段时间，人们对抗体的化学结构和抗原识别机制认识都非常有限。直到 1959 年，两位年轻的科学家 Gerald M. Edelman 和 Rodney R. Porter 揭开了抗体结构的神秘面纱。

1917 年 Porter 出生于英国铁路职工的家庭，从小对化学和医学着迷。1939 年在利物浦大学获得生物化学学士

学位。1940-1946 年二战期间，Porter 应征入伍，科学研究被迫中断。二战结束，Porter 退役重返学校。非常幸运的是，他在 Frederick Sanger 指导下研究蛋白质化学，攻读研究生课程。Sanger 教给他在蛋白质结构分析方面所需的技术。1948 年 Porter 获剑桥大学哲学博士学位，成为了 Sanger 的第一位博士研究生。在研究生期间，Porter 对免疫系统的研究产生了浓厚的兴趣，这主要是由于受到了 Landsteiner 对抗体抗原作化学研究的论著的影响。在 Porter 获博士学位之前，Landsteiner 已着手研究兔子的抗体结构，利用木瓜汁的一种酶把免疫球蛋自（IgG）分离成更小片段。1948 年，Porter 就开始研究抗体的结构，但是直到去伦敦米尔希尔（Mill Hill）国家医学研究所与 A.J.P. Martin 合作，他才找到蛋白质裂解的方法。在此基础上，他发明了层析裂解法。在剑桥做了一年博士后的研究以后，从 1949 年起，Porter 成为国家医学研究所的一员，在那里工作直到 1960 年。在医学研究所中，Porter 运用他的分析技术研究抗体的分子结构。在整个 50 年代 Porter 一直坚持他的研究，终于在 1959 年发表文章阐述构成抗体分子的 3 个片段。Porter 利用木瓜蛋白酶将抗体裂解成 3 个大片段，两个相同的 Fab 段，一个可结晶的 Fc 段，从而获得了抗体基本结构的证据。Porter 认为抗体是由氨基酸构成的单链结构。但是当时研究抗体结构的另一位科学家 Edelman 受到英国生物化学家 Frederick Sanger 的影响，借鉴胰岛素结构测定的策略，推测分子量更大的抗体应该也是多条链构成。

1929 年 Edelman 出生于美国，父亲是一位内科医生，母亲从事保险行业。1950 年，Edelman 从宾夕法尼亚州尤西纽斯学院获得化学学士学位，随后进入医学院接受医学教育，于 1954 年获得医学博士学位。在麻省总医院完成实习后 Edelman 开始服兵役，负责全科医学。1957 年服完兵役后回到纽约，加入洛克菲勒研究所（后更名为洛克菲勒大学）的孔克尔（Henry G. Kunkel）实验室重新攻读博士学位。Edelman 的博士学位的研究方向为抗体的特异性，具体主要研究内容为如何将抗体拆分。Edelman 认为抗体应该也是多条链构成，Porter 则坚持认为抗体是由氨基酸构成的单链结构。为证实自己推测的正确性，Edelman 进行了多次尝试，采用了多种方法，最为成功的是还原法，非特异性地打开半胱氨酸间形成的二硫键。1959 年，Edelman 用化学法首次确定了抗体存在分子间的二硫键，证实了抗体可能由多条链构成。

1961 年，Edelman 和同事用β-巯基乙醇将免疫球蛋白（IgG）分开成两部分，一个分子量较大称为重链，另一个分子量较小称为轻链，并证明是一种对称结构。Edelman 在结合自己实验和相关研究数据的基础上提出了自己的抗体化学结构，两条链折叠形成一个独特的袋状结构而实现抗原的俘获。

Porter 获知 Edelman 的结果后，起初保持怀疑态度但是他在不同条件下重复了 Edelman 的实验，并最终于 1963 年结合两人的实验结果提出了第一个令人满意的 IgG 分子结构模型。在该模型中，抗体是由两条轻链和两条重链组

成的对称的“Y”字型结构。特异性结合位点位于 Y 两个分支的顶端，被轻链和重链所共同决定，它们的分离将导致失活。随后，大量的事实证明了这个模型的正确性。

1972 年，Porter 和 Edelman 由于“抗体化学结构的发现”而共同获得诺贝尔生理学或医学奖，Porter 的贡献在于发现抗体中的抗原识别区，而 Edelman 的贡献在于鉴定出抗体由轻链和重链构成，两人共同阐明了抗体的化学结构。Porter 和 Edelman 的贡献远远超越了生化研究和经典免疫学研究的范畴，他们通过提供抗体化学结构和作用模式的清晰画面，为免疫生物化学研究奠定了坚实的基础。

【发表文章】

[1]Edelman G M. Dissociation of γ-globulin.J Am Chem Soc，1959，81（12）；3155.

[2]Edelman G M， Poulik M D. Studies on structural units of the gramma-globulins. J Exp Med， 1961， 113；861.

[3]Edelman G M. Antibody structure and molecular immunology. Science， 1973，180（4088）；830.

【启发思考】

1.平凡而坚持不懈的努力

也许你会觉得有些事不可思议，有些人的事迹遥不可及，其实每个功成名就的科学家也并非生来就非凡而伟大，

而是他们通过自己的努力一步一步的向科学的高峰攀登，坚持不懈，不断的努力，不断的积蓄这自己的力量。Porter 和 Edelman 都出生于平凡的家庭，但是他们对待科学确是孜孜不倦的努力，不断探索，最终站在了科学的最顶端。

2.兴趣是最好的老师

Porter 从小对化学和医学着迷，在研究生期间，他又对免疫系统的研究产生了浓厚的兴趣，才有了最后他对抗体结构的发现。正是兴趣指引着他最终迈上了成功的阶梯。

【参考文献】

[1]任本命.罗德尼·罗伯特·波特[J].遗传，2007（02）；129-130.

[2]郭晓强，向晋涛.埃德尔曼；发现抗体结构的科学家[J].中国心脏起搏与心电生理杂志，2014，28（06）；503.

[3]JB Fleischman. Obituary；Rodney R. Porter October 8，1917-September 6， 1985[J]. J Immunol June 1，1986，136（11） 4335.

（梁小婷）

五、单克隆抗体技术

【获奖年度】1984 年

【获奖人】

Georges J.F. Köhler

乔治•克勒

（1946～1995）

César Milstein

凯撒•米尔斯坦

（1927～2002）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 was awarded to Georges J.F. Köhler and César Milstein “for the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies”

1984 年诺贝尔生理学或医学奖被授予乔治•克勒和凯撒•米尔斯坦“以表彰他们发现了单克隆抗体技术的原理。”

【科学家的故事】

当今在生命科学研究和医学领域应用中，单克隆抗体成为最普遍的试剂之一，因其结构高度均一、其类型、抗原结合特异性和亲和力完全相同，且具有易于大量制备和纯化等优点被广泛的应用。虽然单克隆抗体在今天很普遍，但是在三十多年前几乎是无法想象的。因为可产生特异性抗体的 B 淋巴细胞无法在体外长期培养，因此根本不可能获取足量的抗体用于研究。直到 1975 年，两位科学家 Georges Köhler 和 Cesar Milstein 发明的杂交瘤技术很好的解决了这个难题。

Köhler，1946 年 4 月 17 日出生于德国的慕尼黑，高中时成绩中等。自 1965 年进入弗赖堡大学学习生物学后，逐渐对生物学产生了极其浓厚的兴趣，因此决定投身到该领域之中。大学期间学习努力，凭借建立的大肠杆菌 DNA 损伤修复突变株方面的成就而获得了学位。

1971 年，Köhler 进入瑞士新建的巴塞尔免疫学研究所进行博士学习，导师是 Fritz Melchers 教授，期间主要进行了β-半乳糖苷酶的免疫学研究，凭借这项研究而于 1974 年获得博士学位。随后，Köhler 离开瑞士来到英国著名的剑桥大学医学研究委员会（Medical Research Council，MRC）分子生物学实验室进行博土后研究，指导老师就是

Milstein。

Milstein，1927 年 10 月 8 日出生于阿根廷，1945 年进入国立布宜诺斯艾利斯大学学习生物化学，并于 1952 年获得化学学位。Milstein 毕业后在布宜诺斯艾利斯大学继续进行研究生教育并于 1957 年完成了博士论文，获得第一个博士学位。1958 年到 1961 年期间，Milstein 在英国一个奖学金的支助下到剑桥大学学习，在著名分子生物学大师、两度诺贝尔奖获得者 Frederick Sanger 的指导下主要从事酶动力学研究，并于 1960 年在剑桥获得了第二个博士学位。1963 年 Milstein 从阿根廷回到英国继续与 Sanger 合作，并在 MRC 建立了自己的实验室，研究重点是抗体结构和多样性产生机制。Milstein 当时已经是一位著名的免疫学家，并于 1975 年当选为英国皇家学会会员。

Milstein 比 Köhler 大 19 岁，在科学研究中是 Milstein 的一位良师益友，Köhler 一生的主要科学成就就是在 Milstein 的实验室取得，这与 Milstein 组的坚定支持和鼓励密不可分。Köhler 来到 Milstein 实验室后，选择单克隆抗体作为研究对象。其实 Köhler 几年前就对这个题目产生了浓厚的兴趣，主要原因是受到美国国立卫生研究院（NIH）的 Michael Potter 骨髓瘤研究方面的影响。1962 年 Potter 首先在特定品系的小鼠体内注射矿物油，从而诱导小鼠产生骨髓瘤，这为骨髓瘤和抗体的研究提供了动物和细胞模型。

当时融合技术正热门，杂交瘤技术的基础是细胞融合技术。1958 年，日本学者 Okada 发现仙台病毒具有触发

细胞融合的效应。1974 年，加拿大学者高国楠创立了聚乙二醇（PEG）化学融合法。Köhler 和 Milstein 在这些技术基础上发明了杂交瘤技术，他们尝试在一些小鼠骨髓瘤细胞系以及各种其他细胞（例如成纤维细胞）之间进行细胞融合。然而细胞融合后，杂交细胞分泌的抗体特异性不佳。当时，巴塞尔免疫研究所的所长 Niels Jerne 开发了一种可以筛选分泌单一抗体浆细胞的方法，即通过含有绵羊红细胞（SRBC）的琼脂平板上的斑块来筛选分泌针对 SRBC 单一抗原抗体的浆细胞。分泌识别 SRBC 抗体浆细胞团簇周围的红细胞会因为抗体结合后的作用而发生细胞裂解，从而形成一块肉眼可见的没有红色斑块的区域。但是由于缺乏永生性，这些能够分泌单一抗体的浆细胞无法被培养，进而无法实现抗体的规模化生产。因此，Köhler 和 Milstein 将能够分泌单一抗体的浆细胞和无限增殖的骨髓瘤细胞融合，就可以解决这个问题了。

Köhler 和 Milstein 的实验设计的非常成功，他们将注射了 SRBC 的小鼠脾脏细胞（含有大量 B 细胞）与 P3-X67Ag8 骨髓瘤细胞系融合，并在含有 SRBC 的琼脂平板上培养后，通过观察没有红色斑块的区域，从而分离出了大量既像浆细胞一样分泌抗 SRBC 抗体又像骨髓瘤细胞一样具有永生性的融合细胞。

然而融合后的细胞群体中除了杂交瘤细胞之外，还有大量未融合的 B 细胞和骨髓瘤细胞，然而我们只希望得到杂交瘤细胞。如何将杂交瘤细胞从中筛选出来？能不能改变这些细胞的生存环境，只能让杂交瘤细胞生长，而其他

细胞不能生长。当年的 Köhler 和 Milstein 的实验能够成功，有一定的运气。他们用到一种特殊的培养基，叫 HAT 培养基，该培养基是一种选择培养基。这种培养基是在普通培养基中添加次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸腺嘧啶核苷三种物质。HAT 培养基是如何发挥筛选作用？这得从 DNA 的生物合成说起，核酸的合成可以通过两条途径实现，一条是主要途径，又称为从头合成途径，此途径可以被氨基蝶呤阻断。另一条是补救途径，这条途径需要以次黄嘌呤和胸腺嘧啶核苷为原料以及 HGPRT（次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶）和胸腺激酶（TK）这两种酶参与。在 HAT 培养基中，因为含有氨基蝶呤，阻断了主要途径，培养基中的细胞只能通过补救途径合成。这里使用的骨髓瘤细胞系为 P3-X67Ag8 骨髓瘤细胞系，缺少 DNA 补救合成途径中的必要酶，即 HGPRT，因此无法正常增殖，脾脏细胞本身不具有永生性，只有融合后形成的杂交瘤细胞可在 HAT 选择培养基中存活和增殖。既有骨髓瘤细胞大量扩增和永生的特性，又具有免疫 B 细胞合成和分泌特异性抗体的能力。后来人们知道骨髓瘤细胞明显倾向和脾脏细胞融合，而不是发生自体融合

Köhler 和 Milstein 培养出的融合细胞被称为第一代杂交瘤细胞，可以进行无限的培养、增殖和抗体分泌。从此，可以高度特异性结合人们需要的各类抗原的单克隆抗体终于可以在体外被制造出来，并且在医学以及生物学中得到了极大的应用。

1975 年以前采用的任何免疫方法所获得的抗血清都不可能是单一的抗体，而 Köhler 和 Milstein 却通过用绵羊红细胞免疫小鼠，成功的获得了世界上第一株能稳定分泌，抗绵羊红细胞的单一抗体的杂交瘤细胞株，开创了人类应用单克隆抗体技术的新纪元，因而被誉为免疫学上的一次技术革命。

Köhler 和 Milstein 为了获得单克隆抗体采用了细胞杂交瘤技术，淋巴细胞例如脾细胞可以产生抗体，但不能长期在体外继代培养，而肿瘤细胞如骨髓瘤细胞不产生抗体，但却可以在体外培养中长期继代生长，将淋巴细胞与骨髓瘤细胞杂交，杂交瘤细胞便有分泌抗体和能够长期继代培养的特性，因而能够克隆化。这一技术不但可应用于产生单克隆抗体，也可以用来制备具有其它特性的单克隆，因此，杂交瘤技术，也是生物学技术中的一次思想方法上的革新。

单克隆抗体在应用方面具有重大的价值。正在日益显示出越来越广阔的前景，而且还包含着巨大的潜力，例如单克隆抗体可用作具有细胞毒性抗癌药物的引导装置，使药物定向地导向肿瘤细胞而不杀伤正常细胞；运用一定的单克隆抗体可以检测一定的抗原，从而诊断传染病；在分子生物学、生物化学和遗传学领域中，目前已制成抗某些染色体蛋白。核蛋白，小肽、酶和激素等等的单克隆抗体。不但能测定这些抗原，还能与亲和层析法结合起来，纯化这些抗原。

【发表文章】

[1]Köhler G，Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature，1975，256；495–497.

【启发思考】

重视青年科学家的培养

Milstein 和 Köhler 两位科学家相差 19 岁，亦师亦友。如果说，南美洲特有的风土人情，造就了 Milstein 豪迈豁达的鲜明性格。那么成年后在阿根廷所经历的险恶政治环境，则凝练了他深邃致远的超人睿智。Milstein 极其重视对青年科学家的培养，Köhler 就是在 Milstein 实验室进行博士后研究，完成以后，与其导师分享了诺贝尔生理学或医学奖的学术成就。Köhler 一生的主要科学成就就是在 Milstein 的实验室取得，这与 Milstein 组的坚定支持和鼓励密不可分。Milstein 特别关心来自发展中国家的研究生和进修人员，他的实验室有不少西裔学生，为了克服语言障碍和避免差错，有段时间，他还特地嘱咐技术员在一些关键试剂外包装上标注西班牙文。

【参考文献】

[1]高吉，何娟，王庆文，刘万里.单克隆抗体技术的诞生、现状和展望[J].科学通报，2020（65）；3085-3090.

[2]Rajewsky K. The advent and rise of monoclonal antibodies. Nature，2019，575；47-49.

[3]Cotton R G H，Milstein C. Fusion of two immunoglobulin-producing myeloma cells. Nature， 1973， 244； 42-43.

[4]Jerne N K， Nordin A A. Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science，1963，140 405.

[5]程禄山 1984 年诺贝尔生理学或医学奖 2020.5.20 百度文库.

（梁小婷）

六、抗体多样性产生的原理

【获奖年度】1987 年

【获奖人】

Susumu Tonegawa

利根川进

（1939～）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1987 was awarded to Susumu Tonegawa “for his discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity.”

1987 年诺贝尔生理学或医学奖被授予利根川进“以表彰他发现了产生抗体多样性的遗传原理。”

【科学家的故事】

抗体作为免疫系统极其重要的物质，其发现极大地促进了免疫学的研究。

自从 Burnet 创立免疫细胞的无性繁殖系学说获得 1960 年的诺贝尔医学或生理学奖以来，由此建立起来的“免疫

学第一定律”—一个 B 淋巴细胞只能产生一种抗体的理论已被大多数人所承认。而人体内抗体的数目远远的超过了 B 淋巴细胞的数目。按照遗传中心法则，一个基因负责编码一条多肽链，而抗体分子上的重链和轻链是受 V 基因和 C 基因双基因控制的。那么是否有那么多的基因负责编码不同抗体，答案显然是没有的。那么怎样才能解决为数甚少的基因却能编码出如此众多的不同抗体，也即抗体的多样性是怎样产生的呢？

Tonegawa，1939 年出生于日本大阪，父亲是一位工程师。Tonegawa 童年在农村度过，对乡村的优雅和自由充满了热爱。从小酷爱化学，如愿以偿进入京都大学化学系。大学毕业后，到瑞士巴塞尔免疫研究所深造，在那里完成了有关免疫球蛋白多样性形成的遗传原理的主要工作。1981 年他离开瑞士，转到美国麻省理工学院工作，主要从事 T 淋巴细胞受体的分子遗传学研究，现任该学院生物系和癌症研究中心的教授。

1971 年 2 月，Tonegawa 开始了在巴塞尔免疫研究所的工作。Tonegawa 发现周围的同事们不再是之前美国分子生物学的研究人员，而是免疫学方面的专家，他一直以来钟情的研究已无法与他人进行有效的交流，因此第一年在艰难的状况下度过。Tonegawa 后来敏锐意识到如果想与周围的同事进行沟通并从他们那里获益，唯一的途径是将自己的研究转移到免疫学，从中寻找自己感兴趣的课题。1971 年底，Tonegawa 获悉当时免疫学最大难题之一是抗体多样性的遗传起因。关于抗体多样性的理论之间有着激烈争论，但都缺乏相关的实验支持。Tonegawa 相信凭借自己

的分子生物学基础并应用当时新发明的限制酶酶切和重组 DNA 技术等能够解决这个难题。

人和小鼠负责编码免疫球蛋白重链和轻链的基因位于不同染色体上，编码小鼠免疫球蛋白重链、λ轻链和κ轻链的基因分别位于 12、16 和 6 号染色体上，编码人免疫球蛋白重链、λ轻链和κ轻链的基因分别位于 14、22 和 2 号染色体上。Tonegawa 和他的同事从 Balb/c 小鼠的早期胚胎和 MOPC 321 浆细胞瘤中纯化出高分子量的 DNA，经过限制性内切酶消化后，分别收集纯化含有负责编码κ轻链可变区与恒定区的基因 DNA 片段。将这些 DNA 片段与浆细胞瘤的κ轻链 mRNA 进行杂交，发现胚胎 DNA 上显示两个成分，一个为分子量 600 万的成分，可与编码恒定区的基因片段杂交；另一个为分子量为 390 万的成分，可与编码可变区的基因片段杂交。但是与胚胎 DNA 完全不同的是，浆细胞瘤的 DNA 中只有分子量为 240 万的一个成分可与编码可变区和恒定区基因片段杂交。

Tonegawa 解释到，这两个 DNA 片段，实际上是一个负责编码可变区（V 区），一个负责编码恒定区（C 区）。该实验由此表明，V 区和 C 区基因在胚胎细胞中是相互远离的，当淋巴细胞发育时，V 区和 C 区基因相互趋近，并联结成完整的多核苷酸链。由于每个基因在成熟过程中可产生数千种的组合方式，因此，形成了数以万计的抗体。

负责编码 H 链 V 区有 V、D、J 三种基因，负责编码 L 链 V 区的有 V 和 J 两种基因。人体有 200 个不同的 V 基因，20 个 D 基因和 4 个 J 基因。Tonegawa 在上述工作基础上，提出在抗体基因形成过程中，至少发生两次 DNA

水平上的基因重排。一次是 V-D-J（重链）基因的重排或 V-J（轻链）基因的重排，这次重排形成了完整的 V 区基因；另一次是 V-D-J 基因与不同 C 基因的重排，产生不同类的抗体（IgM、IgG 等）。

Tonegawa 抗体多样性遗传机理的阐明对免疫学的发展具有十分重要的意义，预示着进入了分子免疫学时期，这项发现还改变了人们对基因的传统看法，即一个基因编码一种蛋白，发育和细胞分化过程中不发生变化。1987 年，Tonegawa 由于“抗体多样性产生遗传机理的发现”而独享了该年度的诺贝尔生理学或医学奖。Tonegawa 获奖名望所归，但独享该项大奖则使科学界感到意外，因为另外两位科学家哈佛大学的 Philip Leder 和加州理工学院的 Leroy Hood 也在该领域做出了卓越贡献（三人由于在抗体多样性机理阐明方面的贡献而分享 1987 年拉斯克基础医学奖）。

【发表文章】

[1]Tonegawa S，Hayashi M. Genetic transcription directed by the b2 region of lambda bacteriophage. Proc Natl Acad Sci USA， 1968， 61（4）；1320–1327.

[2]Hozumi N， Tonegawa S. Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions. Proc Natl Acad Sci USA， 1976， 73（10）；3628–3632.

【启发思考】

1.学科交叉撞出的成果

Tonegawa 本来是分子生物学家，他为了能与周围的免疫学家进行交流，将分子生物学技术应用到免疫学领域，结果获得了巨大的成功。学科融合不仅是学科发展的趋势，也是学术研究产生重大创新性成果的方式之一，据统计 1901～2008 年间颁发的自然科学类诺贝尔奖（物理、化学、生理学或医学奖三项）中学科交叉的研究成果占获奖总数的 52%，可见学科融合与交叉是科学研究取得突破性进展的重要途径。学科的融合需要学者经常性地在学科的边界开展交叉学科的研究，具有多种学科知识背景的学者更容易将知识通汇交叉，产生创新的思想。而 Tonegawa 就是最好的实践者。

Tonegawa 有两句名言值得我们记住：“不敢冒险的人或者只会考试的人，是不适合科学研究的”，“科学家的最重要的才能是要有怀疑的能力，还要有丰富的想象力”。正是他怀疑的能力和丰富的想象力导致了这个伟大的发现。

2.科技强国

Tonegawa 的启蒙老师庆应大学的名誉教授渡边格认为“Tonegawa 获奖是理所应当的，而且应该更早”。他认为在诺贝尔奖中现在竞争最激烈的就是医学、生理学奖。正是他鼓励 Tonegawa 去美国深造的。他当年对 Tonegawa 说：“你若真心想搞分子生物学，就不要到我这里来，要到美国去。在日本是搞不出什么名堂的”。后来 Tonegawa 的获

奖虽在日本国内引起了轰动，但同时也让人们不得不思考一些问题。

没有基础科学，没有献身自然科学根本问题研究的勇气和毅力对一个民族来说是可悲的。在国内知识普遍贬值的今天，如果再不重视基础教育和基础科学研究后果将不可想象，科技强国，自身强大才是硬道理。

【参考文献】

[1]郭晓强.抗体多样性遗传机制发现者—利根川进[J].遗传，2012，34（11）；1517-1520.

[2]Marc A. Shampo，Robert A. Kyle，David P. Steensma. Susumu Tonegawa—Japan's First Nobel Laureate in Physiology or Medicine[J]. Mayo Clinic Proceedings，2011，86（2）.

[3]Raju T N. The Nobel chronicles. 1987； Susumu Tonegawa （b 1939）.[J]. Lancet （London，England），2000，355（9203）.

（梁小婷 任云青）

第三节　补体的发现

【获奖年度】1919 年

【获奖人】

Jules Bordet

朱尔•博尔代

（1870～1961）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1919 was awarded to Jules Bordet “for his discoveries relating to immunity.”

1919 年诺贝尔生理学或医学奖被授予朱尔•博尔代“以表彰他在免疫方面的发现。”

【科学家的故事】

补体的发现和抗体的发现几乎是同一时期，发现者为比利时科学家 Jules Bordet。从 1890 年到 1898 年这一段时间 Bordet 在不断的研究补体。1895 年的时候，他在研究溶菌，也就是杀伤细菌的过程里面，真正发现了补体。到了 1898 年他找到了一个很好的指示系统，绵羊红细胞，向世人证明了补体的存在。溶血是非常明显的一个现象，通过绵羊红细胞的溶血试验，可以知道抗体是不是攻击了这个抗原。这个实验还在改良着，很多学校还在做这个实验。

我们看一下他所做的实验：实际上 Bordet 在 1895 年已经发现了补体，是通过研究霍乱弧菌发现的，但是因为细菌的物理状态是一个半透明的，所以在正常肉眼下我们是比较难判断的。但是当他将指示系统换为红细胞的时候，就向大家证明了。他是怎么做的呢？首先他取了绵羊红细胞来作为抗原，拿它来免疫机体。也就是把绵羊红细胞注射给机体，比如说豚鼠或者小鼠。注射后绵羊红细胞诱导豚鼠或者小鼠产生抗绵羊红细胞的抗体。所以在这个实验中，抗原是绵羊红细胞，抗体是抗绵羊红细胞的抗体。第一组实验，他用新鲜的抗血清，就是用绵羊红细胞来免疫动物，然后把动物的血清提取出来，就叫做新鲜的抗血清，没有经过处理的新鲜的抗血清里肯定是有抗体的，再把

绵羊红细胞放进去，这时候我们会发现，绵羊红细胞被裂解了，我们在溶液的上清里面就发现红色浑浊的液体就变的清亮了，证明红细胞已经裂解了。这是否说明抗体在裂解绵羊红细胞里面发挥了作用呢？这个新鲜的抗血清里面是含有绵羊红细胞抗体的，是不是把绵羊红细胞放进去就证明了抗体是裂解绵羊红细胞的原因呢？很显然，这个还不能说明问题，没有控制变量，没有对比，没有统一其他因素，干扰因素太多了，是不能说明问题的。所以第一个实验不能说明任何问题，虽然新鲜的抗血清里面含有抗体，但是它里面还有很多物质，所以究竟是谁在裂解绵羊红细胞呢？是不是还有待商榷。Bordet 继续第二个步骤，新鲜的正常血清，再加上绵羊红细胞，发现绵羊红细胞不裂解了。这里有个关键点，什么是新鲜的正常血清呢？就是没有抗体的，没有免疫过的，这个就叫做新鲜的正常血清。所以第一和第二两个实验就得出一个结论，要裂解绵羊红细胞是需要抗体存在的。是不是单独的抗体在发挥作用呢？我们还不知道，也许有其它的因素来共同发挥作用。Bordet 第三个步骤是怎么做呢？他把新鲜的抗血清加热了，这个加热方法，免疫学里有一个很常用的温度和时间，56℃，30 分钟，在 56℃，30 分钟的情况下，它里面有一些物质就被灭活了。再加入绵羊红细胞，发现绵羊红细胞凝集了。56℃，30 分钟，抗体是不会被灭活的。所以第三组实验中的抗血清里面的成分是有抗体的，但是绵羊红细胞没有被裂解，第一组和第二组实验说明了，要裂解绵羊红细胞一定要有抗体的存在，第三组实验抗体还存在，第二组是正常的没有抗体的血清，把第二组和第三组的溶液混

合在一起，结果细菌裂解了。说明在这个新鲜的正常血清里面一定有一种成分，第一个特点就是不耐热，第二个它能够和抗体一起把绵羊红细胞裂解。

Bordet 在做霍乱弧菌实验的时候发现，新鲜的绵羊抗血清可以使细菌发生裂解，而将血清加热到 56℃持续 30 分钟以后，抗血清的这种溶菌能力就消失了，如果加入新鲜非免疫血清则能恢复抗血清的溶菌活性，Border 的免疫血清溶破细胞实验证明，免疫血清中的热敏感物质具溶细胞的作用。这一实验说明免疫血清中除了含有能稳定存在的抗体外，还存在一种对热敏感的物质，具有溶破细胞、裂解细菌的作用，血清中是有两种物质的。由于他的这一贡献以及在细菌学及免疫学上的成就，被授予了 1919 年诺贝尔生理学或医学奖。之后德国科学家 Paul Ehrlich 将这种补充抗体活性的血清成分命名为补体（complement），并且进一步完善了体液免疫理论。

【发表文章】

[1]Jules Bordet.Croonian Lecture； The Theories of the Bacteriophage[J]. Proceedings of the Royal Society of London. Series B，Containing Papers of a Biological Character （1905-1934），1931，107（752）.

[2]Jules Bordet. The Cameron Prize Lecture ON MICROBIC TRANSMISSIBLE AUTOLYSIS: Given before the University of Edinburgh,1922 [J]. British Medical Journal,1923,1(3240).

【启发思考】

缜密的科研设计

医学科研工作本身是复杂的，受到许多因素的影响，所以在科研研究中只有缜密的科研设计，才能获得客观准确的结论或结果。Bordet 的补体结合反应实验给我们提供了一个设计的典范。要使医学研究获得准确结果的唯一方法就是要有严格的设计，尽量在研究前控制各种混杂因素。

【参考文献】

[1]马大龙，龙振洲.补体分子生物学研究进展续报[J].国外医学（卫生经济分册），1988，10（05）：208-212.

[2]谢蜀生.抗体生成理论的演变及其对免疫学发展的影响[J].医学与哲学，1982（05）：1-5+48.

[3]徐愤.补体研究的进展[J].生理科学进展，1979（03）：207-216.

（梁小婷）

第四节 MHC 基因及分子的研究

一、MHC 基因的研究

【获奖年度】1980 年

【获奖人】

Baruj Benacerraf

巴茹•贝纳塞拉夫

（1920~2011）

Jean Dausset

让•多塞

（1916~2009）

George D. Snell

乔治•斯内尔

（1903~1966）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1980 was awarded jointly to Baruj Benacerraf，Jean Dausset and George D. Snell “for their discoveries concerning genetically determined structures on the cell surface that regulate immunological reactions.”

1980 年诺贝尔生理学或医学奖被授予乔治•斯内尔，巴茹•贝纳塞拉夫和让•多塞，“以表彰他们发现了涉及调节免疫反应的细胞表面遗传决定的结构。”

【科学家的故事】

George D. Snell 1903 年生于美国马萨诸塞州布拉德福德，美国著名遗传学家、免疫遗传学奠基人。他 1922 年进入达茅斯学院学习，发现科学和数学是他最喜欢的科目。该学院 John Gerould 教授讲授的遗传学课程特别引人入胜，正是这一课程使他选择了职业。后来根据 Gerould 教授的建议，Snell 以哈佛大学 Castle 教授（第一位寻求哺乳动物孟德尔遗传的美国生物学家）的研究生身份入学，进入研究生院学习。研究生期间他花了两年时间研究 X 射线对小鼠的遗传效应，这使他进一步确信研究是他的真爱。如果要进行研究，小鼠遗传学是不二之选。

1900 年 Landsteiner 发现了人类 ABO 血型，引起了寻找各种红细胞抗原的热潮，1936 年，Gorer 在研究小鼠血

型时发现，近交系小鼠有 4 组血细胞抗原，分别命名为抗原Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ，其中的抗原Ⅱ只存在于某些品系小鼠的红细胞上，而不存在于另一些品系小鼠的红细胞上。自 1944 年开始 Snell 对组织移植以及个体接受或排斥移植物的情况深感兴趣。Snell 主要进行了如下研究。实验一：把抗原Ⅱ（+）的小鼠与抗原Ⅱ（-）的小鼠杂交，运用血清学方法检测其子 1 代，分离出抗原Ⅱ（+）和抗原Ⅱ（-）的两组小鼠，然后将在抗原Ⅱ（+）小鼠诱导产生的肿瘤分别移植于子 1 代，结果发现肿瘤只能在抗原Ⅱ（+）小鼠体内生长，而在抗原Ⅱ（-）小鼠体内则被排斥。当时 Snell 猜测是不是肿瘤细胞这个细胞系比较特殊才有这样的结果呢？但进一步的研究发现，非肿瘤细胞也会发生同样的现象：也就是抗原Ⅱ（+）小鼠的皮肤也只能在抗原Ⅱ（+）小鼠体内生长，而在抗原Ⅱ（-）小鼠体内则被排斥，所以他得出结论：在血型抗原Ⅱ（+）小鼠的正常组织或者皮肤中存在一种抗原成分，是血型抗原Ⅱ（-）小鼠体内所没有的，它可以激发抗原Ⅱ（-）小鼠的免疫系统发生免疫应答诱导排斥反应，这一抗原决定了不同近交系小鼠间的移植能否成功，所以说抗原Ⅱ是决定小鼠间是否发生排斥反应的关键因子，也就是抗原Ⅱ与移植排斥反应相关，是一种组织相容性抗原，并把它命名为 H-2，也就是 histocompatibility antigen 2。

为了进一步证明 H-2 与移植排斥反应的关系，Snell 进行的第二个实验：在 1958 年利用遗传学原理，通过基因回交培育出了除 H-2 基因区不同以外，其他基因区完全相同的同类系小鼠，比如有这样一种同类系小鼠，他们的

H-2 基因来自于 A 近交系小鼠，而其它基因却来自于 B 近交系小鼠。Snell 的第三个实验就是利用这种杂交小鼠作为皮肤移植的受体，分别接受来自于 A 近交系和 B 近交系小鼠的皮肤，结果 B 系小鼠的皮肤被排斥，而 A 系小鼠的皮肤不被排斥，从而得到结论：H-2 是发生移植排斥反应的关键因素，也就是说，H-2 就是小鼠的主要组织相容性抗原。

Snell 主要贡献为发现遗传因素决定了个体间移植组织或器官存活状况，并最早提出了 H-2 抗原概念，其发现了小鼠的主要组织相容性抗原复合体（MHC）H-2 系统，于 1948 年发表文章《G Methods for the study of histocompatibility genes》。

Baruj Benacerraf 1920 年出生于委内瑞拉加拉加斯，是一位犹太裔人，委内瑞拉-美国医学家，他的主要工作领域是免疫学和移植医学。少年时期，Benacerraf 体弱多病，特别是慢性支气管哮喘等严重影响了他的健康和学业，这促使他对医学产生了极大兴趣，为他将来从事免疫学研究埋下了种子。

1950 年前后，免疫学仍然是一个充满着众多神秘问题、尚待全面开发的领域。当时对身体被外界细菌、病毒和坏境污染物等感染后可产生抗体，以抵御这些被称为抗原的物质等已有初步理解，但涉及免疫学基本原理的许多深层次问题，包括机体生成抗体的机制、机体区分“自我”和“非我”等均未闻明。正是这些问题吸引了 Benacerraf 的注

意力，尽管他真正开始系统接受免疫学培训时已近 30 岁，但他不懈努力仍然取得了巨大成功。

1956～1961 年，Benacerraf 与多位同事对许多重要的免疫学问题开展了广泛研究。他在一次偶然实验中发现了一类免疫相关基因的存在。在用交联有多聚 L-赖氨酸的半抗原随机免疫豚鼠以制备抗体却惊奇发现，不同品系的豚鼠对人工合成的抗原呈现不同的免疫应答，如品系 2 豚鼠能产生抗体和出现迟发型超敏反应，但品系 3 豚鼠却不会发生这类反应。这种模棱两可的现象可能会被大多数研究人员所忽视，但 Benacerraf 经过详细分析发现并非偶然现象，而可能与豚鼠特定的遗传差异相关。为了证实自己的推测，Benacerraf 随后进行了一系列的杂交试验，将品系 2 豚鼠和品系 3 豚鼠杂交得到子 1 代，将子 1 代用于试验，发现它对上述人工合成抗原又出现免疫应答，最终确定豚鼠的这种免疫应答差异具有遗传性。Benacerraf 认为这一现象有一类基因决定的，1963 年，Benacerraf 发现了免疫应答（Ir）基因，并发现 Ir 基因与 MHC 基因紧密连锁。

Jean Dausset 1916 年出生于法国图卢兹一个医生家庭，父亲是一位著名内科医生。父亲对 Dausset 将来事业选择的影响非常巨大。随着医学知识理解的深入和对医生崇高职业的向往，Dausset 逐渐对医学产生了浓厚兴趣，并将其作为自己终身的职业。

早在 1949 年，担任临床医生的 Dausset 就发现粒细胞缺少症患者的血清中有一种特殊的抗体，这种抗体可与白

细胞发生结合反应，但机制并不清楚。随后 Dausset 又发现，接受多次大量输血的患者体内也存在能与白细胞结合而引起白细胞凝集的抗体，这些抗体最初被认为是患者体内针对患者白细胞的自身抗体，但事实并非如此，1952 年，Dausset 将一个多次接受输血的病人的血清和另一个个体纯化的白细胞在载玻片上混合，结果发现大量的白细胞凝集，但这种血清不能使患者自身的白细胞凝集，于是 Dausset 推测：这种抗体不是一种自身抗体，而是多次输血后刺激产生的一种同种异型抗体。为了验证自己的设想，从 1952 年起，Dausset 及其同事对多次接受国家输血中心志愿者血液输血的病人进行全面检测，主要检测这些病人血清中针对志愿者白细胞的抗体。在研究中，Dausset 发现白细胞凝集反应有时非常明显，而有时又非常弱，重复性较差，因此需要进行成千上万次的实验。当时尚没有计算机的应用，因此面对数量繁多的数据，Dausset 无法确定其中的关联，然而凭借敏锐的洞察力，发现有三个志愿者的白细胞凝集反应很弱，所以推测这三个志愿者缺乏了人群中普遍存在的一种特定抗原，为了纪念这三位志愿者，Dausset 将这种抗原命名为 Mac 抗原（Mac 是三位志愿者姓氏首字母的缩写），病人血清的抗体称为了 Mac 抗体。Mac 抗原是描述的第一个人类白细胞抗原，也就是后来的 HLA-A2，由于这种抗原首先是在白细胞表面发现的，而且白细胞上含量最高，所以称为了人类白细胞抗原（Human leucocyte antigen，简称为 HLA），编码 HLA 的基因群称为 HLA 复合体。

Dausset 以 1958 年首次发现了细胞表面标记即 HLAs，帮助人体免疫系统辨别自身细胞和外来组织。该结果以论文形式发表，成为高引用率文章之一。他在这方面的研究促成组织分型，有助于减少器官移植的排斥反应。

【发表文章】

[1]Sheilacounce，Prischilasmith，Rolfbarth，George d.snell. Strong and Weak Histocompatibility Gene Differences in Mice and Their Role in the Rejection of Homografts of Tumors and Skin[J]. Annals of Surgery，1956，144（2）.

[2]Roy L. Walford，J Colombani，Jean Dausset. Retrospective leukocyte typing of unrelated human donor-recipient pairs in relation to skin allograft survival times； a study of 17 well defined specificities[J]. Transplantation，1969，7（3）.

【启发思考】

1.兴趣是最好的老师

三位科学家对科学的探索的开始，均源于对遗传学或医学浓厚的兴趣，但是有兴趣是远远不够的，还需要掌握和兴趣相关的专业知识及具备逻辑思维，才能进行科学研究，有所发现有所建树。

2.不放过任何一个现象

Benacerraf 在一次偶然实验中发现了一类免疫相关基因的存在。他将交联有多聚 L-赖氨酸的半抗原随机免疫豚

鼠以制备抗体却惊奇发现，大约 40％的豚鼠并未出现免疫应答，即未产生相应的抗体。这种模棱两可的现象可能会被大多数研究人员所忽视，但 Benacerraf 经过详细分析发现并非偶然现象，而可能与豚鼠特定的遗传差异相关。

科学史上的很多发现都源于科学家对于反常现象的关注和追问。那些推动了科学进步的人们，他们的知识储备不一定完胜他人，但是一定做到了敏锐地发现别人忽略的问题，并锲而不舍地进行研究。在研究性学习中，我们可能做不出什么划时代的学术成就，但善于发现、不懈追问的科学精神，将成为你受益终身的财富。

【参考资料】

[1].https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/.

[2].郭晓强.免疫应答基因的发现者—贝纳塞拉夫[J].科学，2013，65（01）；60-62+4.

[3].郭晓强.人类白细胞抗原系统之父—让·多塞[J].自然杂志，2010，32（05）；307-310.

[4].章河涛.不放过任何一个现象.《东城研修》，2015 年度文章汇总.

（郝广萍　任云青）

二、MHC 分子作用的限制性

【获奖年度】1996 年

【获奖人】

Peter C. Doherty

彼得•杜赫提

（1940～）

Rolf M. Zinkernagel

罗夫•辛克纳吉

（1944～）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1996 was awarded jointly to Peter C. Doherty and Rolf M. Zinkernagel "for their discoveries concerning the specificity of the cell mediated immune defence."

1996 年诺贝尔生理学或医学奖被授予彼得•杜赫提和罗夫•辛克纳吉，"以表彰他们发现了有关细胞介导的免疫防御的特异性。"

【科学家的故事】

Peter C. Doherty 1940 年生于澳大利亚布里斯班，澳大利亚外科兽医和医学科研人员，获奖时工作于美国田纳西州孟菲斯市圣裘德儿童研究医院。Rolf M. Zinkernagel 1944 年出生于瑞士，苏黎世大学实验免疫学教授，获得该奖项时的附属机构：瑞士苏黎世大学实验免疫学研究所。

在 20 世纪 70 年代初期以前，科学家们已经发现了一些免疫应答的现象，但不了解它的本质。如在 40 年代，通过近交系小鼠之间皮肤移植物的排斥现象发现了组织相容性复合物（MHC），在识别移植物表面的 MHC 后，T 细胞可以被活化，并对这些器官发起攻击，但对 MHC 分子在机体内的正常生理功能则不清楚。又如，已知机体的特异性免疫应答可分为抗体介导的与细胞介导的两类。尽管对前者的了解比较多，可是对于细胞免疫，特别是其识别机制，则知之甚少。70 年代初期，同类系小鼠的制备为 T 细胞抗原识别中 MHC 限制现象的发现打下了基础。"同

类系小鼠”是指除 MHC 不同而其他遗传背景都相同的纯系小鼠。

Doherty 和 Zinkernagel 的合作是从 70 年代初在澳大利亚堪培拉大学开始的。他们开始只是制作一些抗体。当时谁都知道抗体可使一些细菌失活，并令其不能发挥作用。但有些病毒可以侵入到细胞内，从而躲过细胞释放到细胞外的抗体。要清除它们只有杀死感染细胞。Doherty 和 Zinkernagel 果断放弃了诱导抗体产生的体液免疫工作，着手研究细胞介导的免疫反应。细胞介导的免疫反应是由 T 淋巴细胞介导的，当 T 淋巴细胞受外源性物质刺激活化后，一部分 T 淋巴细胞变成致敏淋巴细胞，通过释放细胞因子产生效应；还有一部分细胞生成杀伤性 T 细胞（Tc 细胞），Tc 细胞有杀死其他细胞的能力，如果不受组织相容性抗原（MHC）的限制，它们会不加选择地进行杀伤。能不能控制 T 细胞让它们有目的地去杀伤那些被感染了的细胞？1973～1975 年，Doherty 和 Zinkernagel 用 LCMV（淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒）感染 A 或 Q 系小鼠（不同的同类系小鼠品系），7 天后取其脾细胞（含活化的 T 细胞）作为效应细胞，以 ^{51}Cr 标记的经病毒感染的 A 系或 Q 系小鼠腹腔巨噬细胞作为靶细胞，相互作用以后，测定 ^{51}Cr 的释放率以表示 T 细胞对靶细胞的特异性杀伤作用。结果他们意外观察到，活化的 T 细胞对未受感染的正常细胞不发生作用，而只对感染过的细胞发生反应。但是出乎他们意料的是，活化的 T 细胞只能杀伤同一品系中受病毒感染的靶细胞，而对另一品系的同种病毒感染过的靶细胞并不表现杀伤力。因此，他们推测一个细胞是否会被活化的淋巴

细胞杀灭的决定因素，不仅在于它是否被相应的病毒感染了，而且还在于他是否携带了正确的 MHC 分子，即自身 MHC 。1974 年他们在 Nature 上发表文章《Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system》，公布了 Tc 细胞在识别靶细胞时，靶细胞上必须同时具备自身主要组织相容性抗原和病毒分子片断这一发现。首次提出细胞免疫系统是同时识别外源性分子和自身分子的。为了进一步证实这一发现，两位科学家随后又设计了两个理论模型：（1）双重受体假说—T 细胞上有两个受体，只有两个受体同时与相应的配体结合时，T 细胞才能活化；（2）修饰自身假说—T 细胞上有一个受体，识别的是抗原修饰过的 MHC。并通过实验证实了两个模型完全成立，再次证明了上述发现。

Doherty 和 Zinkernagel 发现 Tc 细胞仅仅在遇见带有真正的自身标志，并连接着由病毒分泌的外来蛋白时，Tc 细胞才能识别他们，并将其排除。这项发现解释了免疫系统是如何攻击移植器官。他们花了 23 年的时间终于弄清楚机体的免疫系统是如何识别被病毒感染的细胞并清除这些细胞的。该发现为感染性疾病的疫苗和药物，以及炎性疾病和癌症的疫苗提供了重要的基础。鉴于 MHC 限制性现象的发现及其相关的研究对于免疫学发展的巨大贡献，Peter C. Doherty 和 Rolf M. Zinkernagel 获得了 1996 年的诺贝尔生理学或医学奖。

【发表文章】

[1]Peter C.Doherty，Dietrich Götze，Giorgio Trinchieri，Rolf M. Zinkernagel. Models for recognition of virally modified cells by immune thymus-derived lymphocytes[J].Immunogenetics，1976，3（1）.

[2]Rolf M. Zinkernagel. The thymus； Its influence on recognition of “self major histocompatibility antigens”by T cells and consequences for reconstitution of immunodeficiency[J].Springer Seminars in Immunopathology，1978，1（4）.

【启发思考】

“偶然”发现的成果

新生事物与偶然事件中蕴藏着创新机遇。虽然 T 细胞识别抗原的 MHC 限制性是被 Peter C.Doherty 和 Rolf M. Zinkernagel 偶然发现的，但这也是他们坚持不懈的工作，有着开放的思想，协作精神、严格精确的分析精神、求实求真求证的精神，时刻准备着接受一些有趣的发现的结果，这也是伟大的科学家所共有的特点。

【参考资料】

[1].https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/.

[2].陈钰，杨舸.1996 年度诺贝尔生理学和医学奖评介—免疫系统机理研究[J].科学，1997，49（03）；62.

[3].蓝恭涛.T 细胞抗原识别 MHC 限制的发现[J].中国医学科学院学报，2002（05）；539-541.

（郝广萍）

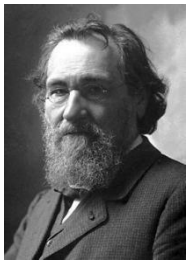
第二章 免疫应答机制研究的诺贝尔奖

第一节 固有免疫细胞及受体的研究

一、吞噬细胞理论（细胞免疫）

【获奖年度】1908 年

【获奖人】



Ilya Ilyich Mechnikov

伊拉•伊里奇•梅契尼科夫

（1845～1916）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 was awarded jointly to Ilya Ilyich Mechnikov“in recognition of their work on immunity.”

1908 年诺贝尔生理学或医学奖被授予伊拉•伊里奇•梅契尼科夫，“以表彰他们在免疫方面所做的工作。”

【科学家的故事】

Ilya Ilyich Mechnikov 1845 年生于俄国哈尔科夫省伊凡诺夫卡，俄国动物学家、免疫学家、病理学家。1864 年从哈尔科夫大学动物学系毕业后，前往德国北海的黑尔戈兰岛研究海洋动物。1867 年，Mechnikov 回到俄国进入圣彼得堡大学继续深造，取得了动物学硕士学位。随后，他又来到敖德萨大学攻读比较胚胎学，获得了博士学位。1870 年，Mechnikov 被聘为敖德萨大学动物学与比较解剖学教授。在这里，他集中精力对无脊椎动物的发育进行研究，成功地将原来局限于高等动物的胚层理论推广到了所有动物身上。

1880 年，由于时局动荡，Mechnikov 辞去敖德萨大学的教授职位，来到意大利西西里岛东北角的麦西纳，住在亲戚的一幢别墅中，在这里建立了一个私人实验室，开始了自己新的研究。他将目光投向了无脊椎动物中的海星，

把主要精力放在对海星幼体发育的研究上。因为海星幼体是透明的，所以它身体里的物质可以在显微镜下被看得清清楚楚。Mechnikov 突发奇想，想看看如果外来异物进入了它的体内，会不会有一些新奇的事情发生？于是，他把一点儿红色微粒放进海星幼体的体内，然后静静地观察。很快，令人惊叹的一幕发生了，不过几分钟时间，海星幼体里的一种细胞居然活动了起来。这些细胞本来就是海星幼体身体不可分割的一部分，而现在它们居然像天外来客一样，成了海星幼体身体里的自由客，像变形虫一样在海星的身体里四处游走。Mechnikov 睁大眼睛看着，只见这些细胞不约而同地从四周游走到红色微粒处，将红色微粒这个入侵的异物团团包围住，最后竟然一点一点地把红色微粒给吞食掉了。看到这个现象，Mechnikov 激动万分，他把这种可以在体内游走、能够吃掉入侵者的细胞称为“游走细胞”。

Mechnikov 在海星幼体的身体里发现了游走细胞，但他并不满足于自己的观察所见，脑海里又出现了新的问题：这些贪食的游走细胞既然能够抗击外来的无生命的异物，那么对于外来的有生命的病原体，它们的态度又是如何呢？它们能包裹并吃掉这些病原体吗？它们能通过吞食病原体而阻止疾病的发生吗？

他的内心是欣喜的，因为直觉告诉他自己的猜想是正确的。但是，猜想毕竟是猜想，他现在要做的是建立一个实验模式，通过这个实验来证明自己的观点。最后，他将探究的目光锁定在了水蚤身上。

水蚤与海星幼体一样浑身透明，体内发生的一切同样可以在显微镜下看得清清楚楚。实验中，他让一只水蚤吞下一个恶性酵母菌的芽孢，芽孢的尖针刺进了水蚤的胃壁之中。透过水蚤透明的身体，他看到水蚤体内的一些细胞活动了起来，纷纷向芽孢刺进胃壁的地方游走过来。这些游走细胞来到芽孢周围后，将其团团围住，并且开始吞食。终于，芽孢被游走细胞吃下、溶解，直至彻底消灭。

通过反复观察与研究，Mechnikov 得出结论：动物体内天生就有某种自然免疫防御功能，海星和水蚤正是由于它们的游走细胞而获得了免疫功能，从而可以抵抗外来入侵、治疗创伤、抗击感染、保护自身安全，这时的动物就是具有免疫性的。相反，如果某些原因导致海星或水蚤丧失了自身免疫防御功能，它们体内缺失游走细胞或游走细胞功能丧失，它们就失去了免疫力，这时的动物就是没有免疫性的，于是就无法抵抗外来的侵袭，自身安全也就得不到保证了。

Mechnikov 通过进一步的研究，发现在人体炎症组织中也存在着大量的游走细胞，来自人体血液中的大部分白细胞就是人体内的游走细胞，它们可以清除入侵的异物，尤其是细菌。当发生细菌入侵时，它们成群结队地奔向感染部位，透过血管壁聚集在那里，接着就发生一场白细胞与细菌之间的战斗。当白细胞遭受巨大的损失时，它们的崩解组织就溃化为脓液。

Mechnikov 认为，炎症反应是一种保护机体的现象，倘若机体没有这些强有力的白细胞，就不能对抗各种外来的入侵，那么机体就将随时面临死亡的威胁。机体炎症反应的发生，表明机体正通过白细胞与外敌进行殊死搏杀，这样的恶战是机体抵御外敌所必须的战斗。

“原来，人类血液中的那些冲锋陷阵的白细胞就是游走细胞，它们不但具有游走功能，还具有围剿和吞食功能，可以清除入侵人体的微生物。现在看来，游走细胞这个名字一点也不确切，我应该给它起个更加确切的名字才对！”Mechnikov 边做着实验，边自言自语道。经过反复思考，他终于确定了一个十分贴切的名字—吞噬细胞。

最初许多人反对这个理论，认为吞噬细胞不是保护机体，而是将入侵的异物带到身体各处。1883～1910 年，他著文多篇捍卫并修正自己的学说，如《炎症的比较病理学教程》（1892）、《传染病的免疫》（1901）。Mechnikov 发现了吞噬细胞，阐明了吞噬细胞在消灭入侵微生物的过程中所扮演的角色，并且总结出一套关于人体免疫吞噬细胞的理论，细胞免疫学说由此产生。

1908 年，因为在免疫性研究上的巨大贡献，Mechnikov 荣获了诺贝尔生理学或医学奖。他的吞噬细胞理论，开创了固有免疫，并位细胞免疫理论奠定了基础。

【发表文章】

[1]Mechnikov Il'ia Il'ich. Immunity in Infective Diseases[J]. Mechnikov Il'ia Il'ich，1988，10（1）.

【启发思考】

大胆假设、小心求证

数学家高斯说过：“没有大胆的猜测就没有伟大的发现，假设是通往科学的桥梁”。Mechnikov 的研究发现最初来源于突发奇想的海星实验，然后又大胆假设，建立了实验模型，小心求证而得出最早的细胞免疫理论。所以在我们今后的科学研究的道路上，要敢于打破已有观念的束缚，大胆创新，对未解决的问题提出新的假设，然后在基于假设的基础上寻找事实，进行证明，这也是一种务实严谨的学术态度，不能有丝毫马虎，这就是科学研究的方法论。

【参考资料】

1.https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/.

2.https://v.youku.com/vshow/id_XODEyMTM5MzI=.html.

（郝广萍 任云青）

二、树突状细胞的研究

【获奖年度】2011 年

【获奖人】

Bruce A. Beutler

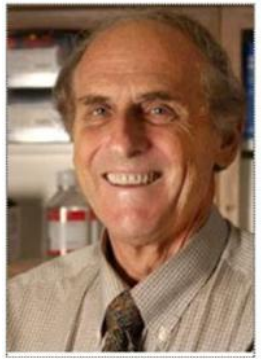
布鲁斯•巴特勒

（1957～）

Jules A. Hoffmann

朱尔斯•霍夫曼

（1941～）



Ralph M. Steinman

拉尔夫•斯坦曼

（1943～2011）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided， one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann “for their discoveries concerning the activation of innate immunity” and the other half to Ralph M. Steinman “for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity.”

2011 年诺贝尔生理学或医学奖一半被分配给布鲁斯•巴特勒和朱尔斯•霍夫曼，“因为他们发现了先天免疫的激活，另一半颁给拉尔夫•斯坦曼，因其发现了树突状细胞及其在适应性免疫中的作用。”

【科学家的故事】

我们生活在一个危险的世界。病原微生物（细菌、病毒、真菌和寄生虫）时时威胁着我们，但我们拥有强有力的防御机制。第一道防线（先天性免疫）可破坏入侵的微生物并激发炎症反应以阻挡它们的攻击。如果微生物攻破了这道防线，获得性免疫防线将投入战斗，T 和 B 细胞可产生抗体和杀伤细胞破坏被感染的细胞。成功击败感染攻击之后，我们的获得性免疫系统将维持免疫记忆，当再次遭受相同微生物攻击时会更迅速并强力地应对攻击。这两道免疫系统防线虽然提供良好防御能力但同时带来危险，无论其易于或难以激活，均会导致免疫性疾病。

整个 20 世纪，人们对免疫系统的认识逐步深入，这得益于众所周知的、被授予诺贝尔奖的一系列伟大发现，例如抗体如何构成和 T 细胞如何识别外来物质。但是，在 Bruce A. Beutler，Jules A. Hoffmann 和 Ralph M. Steinman

的相关研究发现之前，先天和获得性免疫的激活以及先天和获得性免疫的调控机制一直扑朔迷离。

Jules A. Hoffmann 1941 年出生于法国卢森堡埃希特纳赫，1969 年获得法国斯特拉斯堡大学博士学位。现为法国斯特拉斯堡大学教授、法国国家科学研究中心（CNRS）理事会委员。Hoffmann 在小时候就对昆虫特别感兴趣，当然，他与昆虫结缘还要感谢他的父亲。他曾做客湖畔论坛说到，“我父亲是一名高中教师，业余时间对昆虫很感兴趣，对其进行了大量研究。年幼时跟他出去钓鱼，他常常让我在湖边捉些小虫子做鱼饵，也许正是在父亲的启蒙下，我学到了很多跟昆虫有关的知识，从而对它们的世界产生了浓厚的兴趣”。从 1980 年起，Hoffmann 决定集中所有精力用于研究一种极微小的飞虫，即一个世纪以来为世界各实验室所熟悉的果蝇。他发现，与人类相反，果蝇不需要疫苗，因为它具有先天性免疫功能。1996 年，Hoffmann 做了开创性的发现，他和他的同事们研究了果蝇是如何对抗感染的。他们研究了携带几种不同基因包括 Toll 基因（该基因参与胚胎发育，由 1995 年诺贝尔生理学或医学奖获得者 Christiane Nüsslein-Volhard 发现，至于这个蛋白为什么叫做 Toll，因为发现它的人当时很惊愕很激动，用德语大呼“Das ist ja toll!”（太棒了！）。当 Hoffmann 用细菌或真菌感染果蝇时，他发现 Toll 突变沉默，这是因为其不能组织有效防御。他得出结论：Toll 基因产物参与了病原微生物的传感，为了防御病原微生物应当激活 Toll 基因。他首先发现 Toll 蛋白在果蝇对抗真菌感染的免疫过程中起重要作用，主要是控制抗真菌多肽 drosomycin 的

合成并在 1996 年在 Cell 上发表《The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in drosophila adults》。Toll 基因产生的蛋白质能够感受到病原体的入侵，从而激活细胞内的免疫系统。后来 Hoffmann 发现人体内也有与果蝇相同的 Toll 基因。

当时 Charles A. Janeway Jr 实验室的 Ruslan Medzhitov 研究了果蝇 Toll 蛋白的人同源蛋白，发现其为 I 型跨膜蛋白，胞外区为 LRR 结构域，胞内区类似于干扰素 IL-1 受体的胞内区。虽然 Medzhitov 在这篇文章的结尾写道“人 Toll 蛋白在天然和适应性免疫反应中都能介导信号传递”，但是文章题目却是“果蝇 Toll 蛋白的人同源蛋白介导适应性免疫的激活”。根据后来的结果看，他当时确实还没搞明白自己研究的 Toll-like receptor 4（TLR4）是在天然免疫而非适应性免疫激活过程中起重要作用。虽然 Ruslan Medzhitov 后来醒悟过来，但是似乎已经迟了，从 2011 年诺贝尔奖没有颁给他隐约可以看的出来。

Bruce A. Beutler1957 年生于美国芝加哥，是一位免疫学家和遗传学家。在他童年和少年时期，他就对生物学产生了浓厚的兴趣，在他父亲的实验室里他从事生物学研究。自 2000 年开始他担任斯克里普斯研究所遗传学和免疫学教授。Beutler 曾一度探寻可结合细菌产物的受体—脂多糖（LPS）受体，它可导致感染性休克。1998 年，Beutler 及其同事们发现，对 LPS 耐受的小鼠携带一个与果蝇 Toll 基因十分相似的基因。这种 Toll 样受体（TLR）被证明是

一种难以理解的 LPS 传感器，当与 LPS 结合时，可激活导致炎症反应的信号通路，如果 LPS 剂量过大，可导致感染性休克。这些发现显示，当病原体入侵时，LPS 受体与 LPS 结合，启动细胞的先天免疫防线。此发现发表在 1998 年 Science 上（Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice； Mutations in *Tlr4* gene.），这是首次报道 TLR 对细菌组分的识别，从根本上证明了 TLR 在天然免疫中的重要作用。至此，先天性免疫传感器最终被发现。

Hoffmann 和 Beutler 的这些发现掀起了先天性免疫研究的热潮。研究人员在人和小鼠中发现了大约 10 余种不同的 TLR，每种 TLR 可识别微生物中常见的特定类型的分子。不同类型 TLR 基因突变可导致感染或慢性炎症性疾病风险升高。

Ralph M. Steinman 1943 年 1 月 14 日生于加拿大蒙特利尔，生物学家，美国洛克菲勒大学细胞生理学和免疫学实验室教授。1968 年从哈佛医学院获得医学博士学位。自 1970 年开始他一直在洛克菲勒大学工作。1973 年，Steinman 发现了一种被其命名为树突状细胞的新型细胞并在《journal of experimental medicine》发表文章《Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice 》。因此，被誉为“树突状细胞之父”。他推测这种细胞在免疫系统中有重要作用，并检测了树突状细胞是否可激活 T 细胞—一种在获得性免疫中发挥关键作用并形成对不同物质具有免疫记忆的细胞。在细胞培养实验中，他发现树突状细胞的存在导致 T 细胞对外来物质的活跃反

应。这些发现最初受到怀疑，但 Steinman 的后续工作证明，树突状细胞具有激活 T 细胞功能的独特作用。他先后在 1978 年发表文章《Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice》，1985 年发表文章《Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro》，证实其发现的科学性。

Steinman 和其他科学家的进一步研究回答了一个问题，即获得性免疫如何决定当遇到不同物质时是否应当被激活。树突状细胞感知的信号被认为可控制 T 细胞激活。这就使免疫系统有可能对抗病原微生物而避免攻击内源性分子。

人类和其他动物通过免疫应答使自身免受细菌和其他微生物的攻击，长期以来，科学家们一直在探寻免疫应答的“守护者”。Hoffmann 和 Beutler 发现了可以识别上述微生物和激活先天免疫的受体蛋白，这是人体免疫应答的第一步。Steinman 发现了免疫系统树突状细胞及其激活和调节获得性免疫的独特功能，这是免疫应答的稍后阶段，在此过程中微生物被清除出机体。

三位获奖者的发现揭示了免疫应答中先天性免疫和获得性免疫是如何被激活的，从而让我们对疾病机制的认识有了一个新的视角。他们的工作为预防和治疗感染、癌症和炎症性疾病开拓了新路径。

【发表文章】

[1].Bruno Lemaitre et al. The Dorsoventral Regulatory Gene Cassette spätzle/Toll/cactus Controls the Potent Antifungal Response in Drosophila Adults[J]. Cell， 1996， 86（6）； 973-983.

[2].Steinman R M et al. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleen dendritic cells， new surface markers，and maintenance in vitro.[J].The Journal of experimental medicine，1979，149（1）；1-16.

[3].R M Steinman and M D Witmer. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences， 1978， 75（10） ； 5132-5136.

[4].Schuler G and Steinman R M. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro.[J]. The Journal of experimental medicine，1985，61（3）；526-46.

【启发思考】

兴趣是最好的老师，好兴趣成就人的一生

Jules A. Hoffmann 和 Bruce A. Beutler 的成功都离不开从小生长的家庭，家庭的学习氛围培育了他们浓厚的学习

兴趣。Hoffmann 的父亲是一名高中教师，业余时间对昆虫很感兴趣，对其进行了大量研究。年幼时跟他出去钓鱼，在湖边捉些小虫子做鱼饵。正是在父亲的启蒙下，我学到了很多跟昆虫有关的知识，从而对它们的世界产生了浓厚的兴趣。同样 Beutler 在他童年和少年时期，就对生物学产生了浓厚的兴趣，在他父亲的实验室里他从事生物学研究，为后续研究果蝇建立了一定的兴趣基础。兴趣是走向成功的灯塔，很多科学家都是通过兴趣而成功的。爱因斯坦说过“兴趣是最好的老师”，兴趣是人对客观事物所持的一种积极的心理倾向，表现为人对某一事物所产生的好奇心和吸引力。这种能力能够促进人的思维发展，成为学习、工作和事业上的一种强大的内驱力。

【参考资料】

[1].https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/.

[2].杨先碧. 2011 年诺贝尔生理学或医学奖 人体如何“大战僵尸”. [J].《科学大众（中学生）》，2011，12.

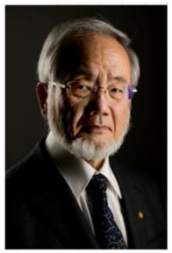
[3].钟波，舒红兵.天然免疫模式识别受体与树突状细胞的发现和意义——2011 年诺贝尔生理学或医学奖成果和相关研究简介[J].生命科学，2011，23（12）：1147-1161.

（郝广萍 梁小婷）

三、细胞自噬的机制

【获奖年度】2016 年

【获奖人】



Yoshinori Ohsumi

大隅良典

（1945 年～）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016 was awarded to Yoshinori Ohsumi “for his discoveries of mechanisms for autophagy.”

2016 年诺贝尔生理学或医学奖被授予大隅良典，“以表彰他发现了自噬机制。”

【科学家的故事】

上个世纪中期，科学家们在细胞内发现了溶酶体（lysosome）结构，它就像细胞内的一个垃圾回收站，专门负责回收降解细胞内各种多余的组分。比利时生物化学家 Christian de Duvet 也因溶酶体的发现，获得了 1974 年的诺贝尔生理或医学奖。到了 60 年代，随着显微镜技术的进步，人们在溶酶体内观察到很多细胞组分，甚至包括整个细胞器。细胞似乎在有计划的通过某种运输装置将这些细胞组分运送到溶酶体进行降解，而随后的一系列研究也揭示了这一点。溶酶体的发现者 Christian de Duve 教授 1963 年第一次使用 autophagy（自噬）来描述这个现象，而细胞自噬过程中的细胞组分运输装置则被称为自噬小体（autophagosome）。随后的 70、80 年代，科学家将注意力集中到细胞内的蛋白降解系统—蛋白酶体，也因此成就了 2004 年三位诺贝尔化学奖获得者；Aaron Ciechanover，Avram Hershko 和 Irwin Rose。针对蛋白酶体的研究，虽然揭示了单个蛋白质如何在细胞内被处理和降解，但却不能解释细胞自噬如何对更加复杂的细胞组分，比如部分或整个细胞器，进行批量处理。

Yoshinori Ohsumi 1945 年 2 月 9 日出生于日本福冈县福冈市，日本分子细胞生物学家，日本东京大学理学博士。曾在 1974 年-1977 年在洛克菲勒大学做博士后，那里可是细胞生物学的发源地，一共培养了 4 个细胞生物学的诺贝

尔奖。他现任日本东京工业大学前沿研究中心特聘教授与荣誉教授。

他的父亲大隅芳雄是九州帝国大学的工科教授。Yoshinori Ohsumi 是家中四兄弟的老小，小时候，他的哥哥和雄常常买科普书籍给他看，其中，Yoshinori Ohsumi 最喜欢的《动物的历史》、《空气的发现》以及法拉第的《蜡烛的化学史》。这些书籍令他深表感动，也启发了他对科学的兴趣。很长一段时间里，Yoshinori Ohsumi 都决心要当一位化学家。但当他一路过五关斩六将如愿以偿进入东京大学化学系的时候，他却冷静了下来。尽管他对化学充满热情，但他认为作为最古老的现代学科之一的化学体系已经非常成熟了，他不太可能干出什么大成就。于是，他决定转专业去学生物。1967 年，22 岁的 Yoshinori Ohsumi 本科毕业，接着继续升硕读博毕业于京都大学。在这期间，他回忆自己“表现一般，没做出什么东西来”。1972 年，Yoshinori Ohsumi 从京都大学博士毕业的时候，由于论文没有通过答辩，未能获得学位。于是，Yoshinori Ohsumi 又继续就读于东京大学，于 1974 年顺利毕业。但当时日本的科研环境太不尽人意，可以选择的研究所职位很少。无奈之下，他拿着导师的推荐信，远渡太平洋来到美国，进入了杰拉尔德·埃德尔曼（Gerald Edelman）的研究所当博士后。到了美国，语言并不是主要的障碍，最大的问题是，他一直以来都在研究大肠杆菌，而埃德尔曼实验室主要研究发育学，对此他一窍不通，只能从头学起，他很抑闷。直至 1976 年，实验室里来了一个名叫 Mike Jazwinski 的新同学，Yoshinori Ohsumi 获悉他的研究方向是酵母细胞内的

DNA 复制，于是决定加入他的研究。从那之后，Yoshinori Ohsumi 就和酵母结下了不解之缘。

在美国的三年一晃而过。毕业后的 Yoshinori Ohsumi 返回日本，回到母校东大就职。他的升迁之路相当缓慢，一开始当了九年的实验室助手，1986 年才升任讲师，直到 1988 年晋升为助理教授，拥有了属于自己的实验室。这件实验室小得可怜，一开始，只有 Yoshinori Ohsumi 一个人。后来他招收了两个学生，在开始研究自噬相关基因时，也总共只有三个人。但正是在这个小地方，Yoshinori Ohsumi 用不起眼的酵母解决了从 60 年代以来就困惑着大家的自噬难题。

从 1988 年建立实验室开始，他就开始重点关注于细胞液泡中蛋白质降解机制的研究，细胞液泡是和人类细胞溶酶体相对应的一种特殊细胞器，酵母细胞相对更容易研究一些，因为其经常作为科学家们研究人类细胞的良好模型，尤其是酵母细胞能够被用于鉴别对复杂细胞通路非常关键的基因。但 Yoshinori Ohsumi 正面临一项挑战；酵母细胞很小，而且在显微镜下细胞中的内在结构并不容易被区分，同时研究者也并不确定是否在酵母细胞中存在自体吞噬的过程。Yoshinori Ohsumi 推断，是否能在自体吞噬过程处于活性状态时干扰液泡中的降解过程，随后自噬体就会在液泡中积累，这样一来就能够在显微镜下观察到。在 1992 年 Yoshinori Ohsumi 培养了缺失液泡降解酶类的酵母突变体，同时通过使得细胞饥饿来刺激自体吞噬作用的发生，结果非常惊人!随着时间过去，细胞液泡中慢慢充满

了小型的囊泡结构，而且这些囊泡结构并不会被降解;这些囊泡结构就是自噬体，而且研究者的实验证明了在酵母细胞中的确存在自体吞噬过程。Yoshinori Ohsumi 这一在缺乏营养的情况下，酵母细胞出现了大量的自噬现象的发现，是人类首次在酵母中看到的自噬现象。这是一项突破性发现，同年他与合作团队在 Journal of CellBiology 上发表《Autophagy inveast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction》。

在发现酵母自噬现象后的一年内，Yoshinori Ohsumi 又发现了导致自噬的第一个基因。后来 Yoshinori Ohsumi 决定进行突变株的筛选，他筛选了上千个酵母的突变株，并在 1993 年找到了一批和自噬有关的酵母突变体，鉴定了 15 个和自噬有关的基因并发表文章《Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of Saccharomyces cervisiae》。4 年后，Yoshinori Ohsumi 的团队成功克隆出了 ATG1 基因（即 autophagy related gene）。之后，又有 30 多个 ATG 基因被人类找到。在后来研究中由这些基因所编码的蛋白质也被从功能层面被识别。这些研究结果表明，自噬由一连串的蛋白质和蛋白质复合物所控制，每一个都掌管着自噬体的萌生和形成的不同阶段。这些结果也在 1998 年以《A protein conjugation system essential for autophagy》发表在《Nature》上。之后，和自噬有关的信号通路才得以被阐明

2016 年 7 月 11 日 Yoshinori Ohsumi 在《Developmental Cell》上宣布：他们成功探明了细胞自噬（autophagy）

的启动机制，这对预防和治疗由细胞自噬引发的癌症及神经类疾病有着重要意义。

2016 年，Yoshinori Ohsumi 教授获得诺贝尔奖的消息迅速地登上了各大头条快讯。很快，蜂拥而来的记者就将原本安静的实验室团团包围住了。Yoshinori Ohsumi 教授笑容满面地接受了世界的祝贺，但在接受采访时，他依然谦虚地说：“我们的面前还是有许多未解决的难题。”

【发表文章】

[1]Kazuhiko Takeshige， Misuzu Baba， Shigeru Tsuboi， Takeshi Noda， Yoshinori Ohsumi. Autophagy in Yeast Demonstrated with Proteinase-Deficient Mutants and Conditions for Its Induction[J]. The Journal of Cell Biology，1992，119（2）.

[2]Noboru Mizushima，Takeshi Noda，Tamotsu Yoshimori，Yae Tanaka，Tomoko Ishii，Michael D. George，Daniel J. Klionsky， Mariko Ohsumi， Yoshinori Ohsumi. A protein conjugation system essential for autophagy[J]. Nature；International weekly journal of science，1998，395（6700）.

[3]Tomoko Funakoshi，Akira Matsuura，Takeshi Noda，Yoshinori Ohsumi. Analyses of APG13 gene involved in autophagy in yeast， Saccharomyces cerevisiae[J]. Gene，1997，192（2）.

[4]Yoshikazu Ohya， Yoshinori Ohsumi， Yasuhiro Anraku. Isolation and Characterization of Ca2+-sensitive Mutants of Saccharomyces cerevisiae[J]. Journal of General Microbiology，1986，132（4）.

【启发思考】

1.儿时的启蒙与兴趣影响一生

Yoshinori Ohsumi 是家中四兄弟的老小，小时候，他的哥哥和雄常常买科普书籍给他看，其中，Yoshinori Ohsumi 最喜欢《动物的历史》、《空气的发现》以及法拉第的《蜡烛的化学史》。这些书籍令他深表感动，也启发了他对科学的兴趣。兴趣，用在 Yoshinori Ohsumi 身上最确切不过。他对科学的兴趣萌发于科学书籍的阅读。比他年长 12 岁的大哥，当时还是京东大学的学生，为激活弟弟热爱科学的神经末梢，不惜省下自己的生活费为其购买科普书籍，正是这些科普读物在年少的 Yoshinori Ohsumi 的身上播撒了科学的种子，是这些书籍启蒙了他日后走向科学研究的殿堂。

2.执着与专注

Yoshinori Ohsumi 一直坚持研究细胞自噬 40 年，从自噬现象的发现、自噬相关基因克隆到自噬启动机制的阐明，这种执着与专注的品质是科学研究中最重要的品质。

3.自噬研究的科学意义

自噬研究开启了自噬分子机制研究的大门。自 1963 年自噬被定义以来，至今已近 60 年。但在早期，这个未知的领域并没有被科学家们过多的关注，直到 20 世纪 90 年代初，Yoshinori Ohsumi 的开拓性研究问世后，自噬机制在生理及医学研究中的核心重要性才广泛被人们意识到。同时，Yoshinori Ohsumi 对于 Atg1 和 LC3 的克隆及功能学研究也为后续自噬相关基因的发现、自噬通路的分子机制研究以及干预奠定了基础。

自噬研究有助于探究癌症、神经退行性疾病等病理机制，并为这些疾病的治疗提供了新的思路。

【参考资料】

1.https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/.

2.壹加.细胞的“循环经济”2016 诺贝尔生理或医学奖[J].今日科苑，2016（10）：3-4.

（郝广萍 任云青）

第二节 过敏反应及治疗的研究

一、过敏反应的发现

【获奖年度】1913 年

【获奖人】

Charles Robert Richet

夏尔•罗贝尔•里歇

（1850～1935）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1913 was awarded to Charles Robert Richet “in recognition of his work on anaphylaxis.”

1913 年诺贝尔生理学或医学奖被授予夏尔•罗贝尔•里歇特，“以表彰他在过敏反应方面的工作。”

【科学家的故事】

在我们的日常生活中，经常会出现这样的现象：有的人在进食鱼虾后会出现呕吐、腹泻等现象，有的人在接触动物皮毛、花粉后会发生哮喘、全身出现皮疹等不良反应。我们现在知道，这些现象的发生是由于过敏反应所致，而一百多年前对此进行深入研究并提出“过敏反应”概念的是 Charles Robert Richet。

Richet 1850 年出生于法国巴黎，法国生物学家。受父亲的影响，Richet 从小就对医学感兴趣，17 岁时就在父亲的诊所里帮忙，时间一长他对医学的兴趣就更加浓厚了。不久，他到巴黎大学医学院插班就读，成为了一名医学生。他学习认真，善于思考，对实验特别感兴趣，成绩一直都非常好，于 1877 年获得了医学博士学位。毕业后，他留校任教，成为一名生理学教授。他是一个十分勤奋的人，研究领域非常广，涉及生理学、生物化学、细菌学、免疫学、实验病理学、医学统计学和心理学等。他的身上充满了文学细胞，还是诗人、小说家和戏剧家，发表过不少文学作品。

早在 1887 年，Richet 就有了制造免疫血清的想法。1888 年，他用实验证明给动物注射细菌（抗原）后，其体内可以产生对应的解毒物质（抗体），能防止机体以后再被感染。不久，他发现将一只免疫动物的血清注入另一只动物的体内，可以使它也产生免疫性，从而证实了被动免疫现象。1890 年，他把对动物注射免疫血清产生免疫力的试验运用到结核病人的身上，第一次将抗血清注入人体，开创了现代血清疗法的先河。

在十九世纪免疫学快速发展的同时，人们观察到了一些负面现象，如在使用免疫接种或者血清疗法预防和治疗疾病的同时，接受免疫治疗的患者常常会发生一些不良反应，有的不良反应还非常严重，甚至造成患者死亡。Behring、Koch 等人都对此进行了研究，而研究最深入、成果最卓著的就是 Richet。

1890 年，Richet 在给狗注射黄鳝血清后，发现有不良反应现象，并且当狗第二次或第三次接触黄鳝血清时，不良反应要比第一次更加剧烈。这一现象是怎么产生的呢？Richet 开始了进一步的实验。

首先，Richet 给同一种类动物注射少量毒素。接着，在 2-3 周后，他再次给这些动物注射同等剂量的同一种毒素，动物立即产生严重的不良反应，结果一些动物在几分钟内死亡，一些动物则在不良反应后活了下来。在此实验的基础上，Richet 给未曾实验过的动物注射上述实验双倍剂量的毒素时，动物却没有发生不良反应。Richet 对上述现象进行分析后认为，这些不良反应并非毒素（抗原）的叠加累积所致，而是机体对毒素存在高敏感性，产生的抗

体非但不能保护自己，反而会攻击机体本身。他把这种现象称为“过敏反应”，来源于希腊词语的“过分保护”。

经过进一步的研究，Richet 发现不同致敏物质在人体和动物体内引起过敏反应的症状是相似的。1907 年，他将过敏动物的血清注射给正常动物，后者也发生了过敏反应，说明引起过敏反应的物质是一种血液中的化学物质。之后，他又发现实验性过敏反应与临床上一些重要的疾病如花粉热和哮喘等过敏症具有密切的关系，有着相同的机制。Richet 的一系列研究证明，过敏反应乃是免疫系统中的一种变态反应，这个发现使不少疑难病症有了合理的解释。

Richet 的发现说明免疫系统除了能够保护机体外，也可以导致疾病的发生，当时的医学界被这一发现轰动了，从此医生被郑重告知，在实施血清疗法的时候一定要防止发生过敏性血清病，某些病人在应用血清前一定要做过敏试验来测定敏感度。由此可见，Richet 的发现对临床医学的影响是多么的巨大。

1913 年，因为“在过敏反应方面所做的工作”，Richet 获得了诺贝尔生理或医学奖。

【发表文章】

[1]O.H.Richet.Alimentary Anaphylaxis[J]. The American Journal of the Medical Sciences，1912，144（4）.

【启发思考】

1.执着追求

在十九世纪免疫学快速发展的同时，人们观察到了血清疗法的一些负面现象，接受免疫治疗的患者常常会发生一些不良反应，有的不良反应还非常严重，甚至造成患者死亡。面对问题，Richet 并没有浅尝辄止，而是不断的克服困难，执着追求，钻研并且坚持。科学研究是需要耐心的。尽管你在进行一项伟大的研究，也许你处于一流的科研环境中，你仍然不能强求，因为科学研究本身可能需要很长的时间，坚持非常重要。如果坚持下来并最终突破了瓶颈，那么对所在领域的影响力将是空前的。

2.敢于冒险，大胆尝试

Richet 的一系列研究证明，过敏反应乃是免疫系统中的一种变态反应，这个发现使不少疑难病症有了合理的解释。做第一个吃螃蟹的人总是需要极大的勇气的，在 Richet 之前，人们一直认为免疫都是有利的。但 Richet 经过反复实验证明了一个原理，即免疫应答不一定总是产生有利于机体的保护性免疫，反而有可能导致造成机体损伤的免疫病理反应。他的研究不仅突破了传统观念，也极大地推动了免疫学的发展。自他之后，科学家们陆续的发现了免疫对机体不利的现象。

【参考资料】

1.https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/

（郝广萍 游荷花）

二、过敏反应的治疗

【获奖年度】1957 年

【获奖人】

Daniel Bovet

达尼埃尔•博韦

（1907～1992）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1957 was awarded to Daniel Bovet “for his discoveries relating to

synthetic compounds that inhibit the action of certain body substances， and especially their action on the vascular system and the skeletal muscles.”

1957 年诺贝尔生理学或医学奖被授予达尼埃尔•博韦，以表彰其“发现抑制某些机体物质作用的合成化合物，特别是对血管系统和骨骼肌的作用。”

【科学家的故事】

Daniel Bovet 1907 年 3 月生于瑞士纳沙泰尔，药理学家。他是一位教育学教授之子，毕业于日内瓦大学，1929 年获博士学位。他的工作始于 1935 年多马克宣布发现百浪多息之时。百浪多息在人体内能有效地抗链球菌，但对试管中培养的链球菌却无效。Bovet 及其在巴斯德研究所的同事认为，显然百浪多息在体内转化为别种东西，这种“别种东西”能抑制细菌。后来发现这种“别种东西”中一个成分就是有名的化合物氨苯磺胺。1936 年，Bovet 在巴斯德研究所对其加以试验，证明在试管和人体中均有效。1937 年 Bovet 发现了一些化合物，能中和变态反应的不适症状，如鼻塞、流涕。这些症状被认为是体内产生的一种叫组织胺的化合物所引起，对抗这种症状的药就是抗组织胺药。此后又有多种抗组织胺药出现，然而都不能治愈变态反应，只能减轻症状，使患者少受痛苦。在五十年代初，有些制药商发现，变态反应类似伤风的一些症状，故而宣传抗组织胺药可减缓伤风（不是治愈）。于是抗组织胺药风靡

一时，几年之后威尔金斯创用的安定药也是如此。Bovet 的第三项成就是发明了一种在外科上应用箭毒的方法。箭毒是南美葛藤科植物的根中含有的一种生物碱，有效成分是 d-管箭毒碱的一种氨碱物质。d-管箭毒碱能与乙酰胆碱发生竞争而抑制兴奋传导，阻断脊椎动物的神经肌肉的接点作用，使骨骼肌松弛，但此时肌肉本身并不受影响。写惊险小说的作家所喜爱的所谓“南美洲的神毒药”就说的是它。对它加以适当的处理，应用适当的剂量，即可松弛肌肉而不伤害肌肉。这种松弛再配合麻醉药，在外科上是非常有用的。由于 Bovet 在抗组织胺和箭毒方面的成就，获得 1957 年诺贝医学或生理学奖。

Bovet 已发表了 300 多篇关于生物学，普通药理学，化学疗法，磺胺类药物，过敏性疾病的治疗，抗组胺药的合成等多领域的论文。

【发表文章】

[1]Marcel Perrault，Daniel Bovet. Aminothiazole in the treatment of thyrotoxicosis[J]. The Lancet，1946，247（6403）.

[2]Daniel Bovet. Isosterism and competitive phenomena in drugs; a study of structure-activity relationships in agents acting upon autonomic effector cells.[J]. Science，1959，129（3358）.

【启发思考】

献身科学

Bovet 的研究工作范围甚为广泛，涉及生物学、药理学、化学疗法、磺胺药剂，交感射精系统的治疗、过敏性疾病的治疗、抗组胺药物的合成、箭毒和箭毒类药物以及将箭毒用于麻醉、内分泌平衡、帕金森神经机能障碍等疾病的治疗。Bovet 作为一名伟大的药理学家，他的研究小组从最开始的寻求有效的化疗药物到磺胺药、拟交感药和抗交感药、抗组胺药物、合成箭毒等的研究，都离不开小组的协作和 Bovet 不畏困难，坚持不懈的探索精神。Bovet 穷其一生，但善于探究，能够运用科学思维去认识事物、解决问题，在科学研究中不断努力，不断奋进，不断的寻求新的突破，从药理学转向精神生物学，到最后的遗传学，从未停歇，一生都致力于科学研究。

【参考资料】

1.https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/.

（郝广萍）

第三节　免疫耐受和免疫调节

一、免疫耐受的发现和克隆选择学说

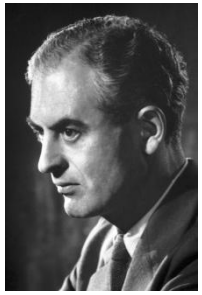
【获奖年度】1960 年

【获奖人】

Frank Macfarlane Burnet

弗兰克•麦克弗兰•伯内特

（1899～1985）



Peter.B.Medawar

彼得•布赖恩•梅达沃

（1915～1987）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1960 was awarded jointly to Sir Frank Macfarlane Burnet and Peter Brian Medawar “for discovery of acquired immunological tolerance.”

1960 年诺贝尔生理学或医学奖被授予了弗兰克•麦克弗兰•伯内特以及彼得•布赖恩•梅达沃，“以表彰他们在获得性免疫耐受的发现。”

【科学家的故事】

Frank Macfarlane Burnet 是澳大利亚病毒学家和免疫学家，他首先提出了获得性免疫耐受理论，认为免疫系统对自身组织的识别发生在胚胎期的适宜阶段，在此阶段向胚胎注射外来抗原并不会产生排斥，这是因为机体将外来抗原识别为自身成分，表现出同样的耐受性的结果。

基于细胞生物学的发展和对天然免疫耐受及人工耐受实验结果的分析和思考。 Burnet 提出了著名的抗体生成的克隆选择学说，使免疫学超越了传统的抗感染免疫，为免疫生物学发展奠定了理论基础，并开启了现代免疫学型阶段。克隆学说的主要内容是：①机体的免疫细胞是由众多识别不同抗原的细胞克隆所组成，每一种克隆的细胞只表达一种特异性受体。淋巴细胞识别抗原的多样性，使机体接触抗原以前就预先形成的是生物在长期进化中获得的；②胚胎期自身反应性淋巴细胞克隆与自身组织成分接触，导致自身抗原特异性淋

巴细胞克隆被清除，或者处于禁闭状态，使成年个体丧失了对自身抗原的反应性，产生自身免疫耐受。实际上，在胚胎期，任何进入机体的抗原都将被视为自身成分而产生免疫耐受；③出生后外来抗原（包括胚胎期未予淋巴细胞接触过的自身抗原释放）进入机体，选择性与具有相应受体的淋巴细胞克隆结合，使其活化增殖，形成大量具有相同特异性受体的子代细胞，产生大量相同特异性的抗体。克隆选择学说的提出，是以抗体为中心的免疫化学发展为以细胞应答为中心的细胞生物学。该学说被视为免疫学发展史上一个里程碑的成就。该学说不仅阐明了抗体形成的机制，同时科学地解释了抗原的特异性识别自身免疫耐受性、免疫记忆和免疫应答等重要的免疫生物学现象。英国医学家 Medawar 通过试验，证明了 Burnet 学说的正确性，两人因发现了获得性免疫耐受理论，共同获得 1960 年诺贝尔生理学或医学奖。

Peter.B.Medawar 1915 年出生于巴西，年轻时就去了英国。1935 年，他从牛津马格达伦学院获得了动物学学位，并在 1938 年，他成为该学院的研究员。二战期间他在苏格兰格拉斯哥皇家医院烧伤科进行了组织移植的研究，尤其是皮肤移植。这项工作使他认识到，移植排斥反应是一种免疫应答。战争结束后，Medawar 继续他的研究。

1945 年，美国动物学家 Rey Owen 描述的一个“大自然的实验”的现象，即遗传背景不同的异卵双生小牛，由于共享胎盘血管，异卵双胎小牛体内存在来自另外一个个体的血型红细胞。成为血型嵌合体，而对于这些外来的

血细胞抗原不会产生应答，对相应的红细胞呈现耐受。基于此现象，Burnet 和 Fenner 推测，胚胎期接触特定的抗原可以导致机体对其产生免疫耐受，提出了免疫耐受的形成与免疫早期发育阶段接触抗原后导致反应性淋巴细胞缺失或者失活的假说。即获得性免疫耐受假说。但这一假说是否可以通过实验证实。Medawar 获悉这一假说后，认为在早期胚胎发育和出生后不久，脊椎动物就具有区分自身的物质和外来物质的能力，这一假说与脊椎动物胚胎期就遗传了这个能力的观点相冲突。

1948 年，Medawar 去斯德哥尔摩参加学术会议，会上有人问了他一个类似脑筋急转弯的问题：如何分清同卵双生和异卵双生的小牛？Medawar 自信地回答：这还不简单！只要把一头小牛的皮肤移植到另一头小牛身上就可以了，发生排斥的就是异卵双生。会议结束后，那人邀请 Medawar 亲自去农场做这个试验，他欣然前往，做了这个试验，结果却让他大吃一惊，所有的双生小牛都没有发生异体排斥现象，这其中还有一雄一雌的，肯定是异卵双生。面对挫折，Medawar 没有灰心丧气。他坚信自己的理论是正确的，只不过这些小牛的免疫系统发生了一些变化而已。他回家想了很久，终于想出了一个绝妙的解释：因为双生小牛是在同一个子宫里长大的，它们肯定在发育阶段互相熟悉了对方，因此它们的免疫系统对来自对方的细胞产生了耐受性。Medawar 发现双胞胎牛能够接受对方的皮肤移植，表明有些抗原物质能从一个胚胎的卵黄囊泄露到另一个双胞胎胚胎的卵黄囊，从而有力支持

了 Burnet 的观点。

为了证明自己的假说：1953 年 Medawar 应用小鼠皮片移植的实验模型，成功地进行了人工免疫耐受的实验。即新生小鼠或者胚胎期通过在新生期注射同种异体细胞（注射脾细胞），成年后对提供脾细胞来源供体品系小鼠移植的皮片产生耐受，机能长期存活，而对其他无关品系移植的皮肤，仍然发生强烈排斥反应。Medawar 认为，动物胚胎期或者新生期接触抗原可使其发生免疫耐受，使动物到成年期对该抗原发生特异性的无应答或者不应答。

Medawar 把这一发现写成论文发表，并把这一现象取名为 “获得性免疫耐受”。Medawar 发现的这一奇妙现象其实没有多少实用价值，但是他总结出的理论为异体器官移植打开了一扇大门，因为他首次证明免疫系统是可以被改变的，免疫耐受性是可以在后天“获得”的。从此，那些致力于器官移植的医生们终于感到有了奔头。

【发表文章】

[1].Burnet FM. A biologists approach to autoimmune disease[J] . Scandinavian journal of rheumatology.Supplement.1975（7）.

[2].Burnet FM.Implications of cancer immunity[J].Australian and New Zealand journal of medicine.1973（2）.

【启发思考】

百折不挠、迎难而上

Medawar 在通过皮肤移植区分同卵双生和异卵双生小牛失败后，面对挫折，他没有灰心丧气，坚信自己的理论是正确的，经过反复的思考和曲折的实验过程，Medawar 克服了种种苦难，最终成功的证明了免疫耐受性是可以在后天“获得”的。Medawar 凭借着百折不挠的毅力、知难而上的勇气发现了“获得免疫耐受”，不仅发现了免疫耐受性是可以在后天“获得”的，而且为异体器官移植打开了一扇大门，成为医学史上一个伟大的贡献。

【参考文献】

[1]Burnet FM.The Nobel Lectures in Immunology .The Nobel Prize for Physiology or Medicine， 1960.Immunologic recognition of self [J]. Scandinavian journal of immunology，1991（01）；29-35.

（游荷花 任云青）

二、免疫网络学说

【获奖年度】1984 年

【获奖人】

Niels Kaj Jerne

尼尔斯•杰尼

（1911～1994）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 was awarded jointly to Niels K.Jerne，“for theories concerning the specificity in development and control of the immune system.”

1984 年诺贝尔生理学或医学奖被授予了尼尔斯•杰尼，“以表彰他们在关于免疫系统发展和控制方面的特异性理论。”

【科学家的故事】

Niels Kaj Jerne，丹麦免疫学家，在 20 世纪 50～70 年代提出了抗体形成的“天然”选择学说、抗体多样性发生学

说和免疫系统的网络学说，建立了细胞免疫学理论，因此 Jerne 被称为“现代免疫学之父”。

Jerne 1911 年 12 月 23 日生于英国伦敦，1919 年随父母移居丹麦，后又到了荷兰。Jerne 1928～1930 在莱特大学攻读物理学获得学士学位，1938 年～1943 年进入哥本哈根大学攻读医学，1947 年获得医学博士学位，1943～1955 年在丹麦国家免疫血清研究所做兼职研究工作。Jerne 从事的博士研究项目是有关抗原和抗体之间相互作用的强度。他证明了抗体的结合强度随着每一次接触抗原而增加。

在 20 世纪 60 年代早期，几位研究人员注意到，将抗体注入动物体内会刺激新的抗体产生。一些新的抗体对注入抗体的可变区来说是独特的，这些新抗体正好在抗原结合位置与刺激的抗体结合。这些研究证明，一种抗体的可变区不仅结合抗原而且自己能够扮演抗原的角色。一种抗体的抗原性成分被称为独特型决定簇，能够明确辨别独特型决定簇的抗体是抗独特型抗体。Jerne 在 1971 年提出免疫系统具有辨别“自体”和“非自体”能力的说法，1974 年提出免疫系统网络理论。Jerne 在免疫系统网络理论中指出：”在正常情况下，独特型决定簇和抗独特型抗体以平衡网络状态存在体内，每一种独特型决定簇被结合于各自的抗独特型抗体，而异种抗原可破坏这一平衡。这个新产生的抗独特型抗体的存在刺激了免疫系统生成更多的抗独特型抗体，并试图重新建立这一平衡，从而加强免疫反应，抵御抗原的侵入。当这种抗原被清除时，在抗体独特型和抗独特型抗体之间的平衡重新恢复，免疫系统被关闭。科学

家们指出，网络理论不仅包括抗体的循环，而且还包括分别带有受体的 T、B 淋巴细胞，T、B 淋巴细胞具有独特的抗原结合区，这个结合区能够刺激产生抗独特型抗体。

Jerne 免疫系统网络理论的一个实用结果就是抗独特型抗体能够用来进行预防接种抵御抗原。既然抗原和抗独特型抗体结合于同一种独特型，它们必然结构相似。因此，这些抗体能够模仿抗原并刺激免疫应答而不会给机体带来任何危险。Jerne 在题为《抗体形成的自然选择理论》这篇论文中说明动物具有一种产生抗体的能力，这种能力差不多能够抵御一切抗原。科学家们认为，这篇论文中提出的理论为 Frank Macfarlane Burnet 提出的克隆选择学说提供了基本理论依据。

免疫网络学说不仅弥补了克隆选择学说的不足，即抗原诱导的免疫应答是针对该抗原的单一细胞克隆完成的孤立性和局限性，更重要的是，提出了免疫系统不再是主要针对外来抗原和微生物，而首先是针对自身抗原，以其独特型-抗独特型为基本单元，构成动态的、立体的免疫网络，以应对外来抗原并维持自身稳定。

【发表文章】

[1]Jerne N K.Idiotypic networks and other preconceived ideas[J].Immunological reviews，1984（06）：2-8.

[2]Jerne N K.The common sense of　immunology[J].Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology，1977（08）；

2-8.

【启发思考】

勇于探索，不断创新

Niels Kaj Jerne 的免疫网络学说强调了免疫系统是各个细胞克隆之间相互联系、相互制约所构成的对立统一整体，它对免疫学理论研究以及在生物学和医学领域中的实际应用都具有重大意义。Jerne 敢于开发自己的想象，敢于提出各种假说，敢于提出问题，并尽力来论证这些问题，他身上所具有的创新精神是使他之后各种学说形成的可能，他们身上体现出了科学家不畏困难、坚持不懈的探索精神。

【参考文献】

[1].Jerne N K.The Nobel Lectures in Immunology .The Nobel Prize for Physiology or Medicine， 1984.The generative grammar of the immune system [J].Scandinavian journal of immunology，1993（07）；45-51.

（游荷花 任云青）

三、免疫的负调节

【获奖年度】2018 年

【获奖人】

James P. Allison

詹姆斯•艾利森

（1948～　　）

Tasuku Honjo

本庶佑

（1942～　　）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 was awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo “for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation.”

2018 年诺贝尔生理学或医学奖被授予了詹姆斯•艾利森以及本庶佑，“以表彰他们通过抑制负面免疫调节来治疗癌症的发现。”

【科学家的故事】

机体免疫系统的基础特性是能够有效区分“自我”与“非我”，因此当面对外来入侵的细菌、病毒和其它威胁时，机体免疫系统常常能有效发挥作用，T 细胞是一种特殊的白细胞，其也是免疫防御机制的关键成员，T 细胞表面拥有特殊的受体，其能结合一些异物结构，而诸如这样的结合作用能够诱发机体免疫系统参与到防御过程中去。通过添加一些扮演 T 细胞“加速器”的额外蛋白就能有效诱发一种完全成熟的免疫反应。也有很多研究人员都尝试进行研究来寻找特殊的蛋白质来作为 T 细胞“制动器”，从而抑制机体免疫激活，“加速器”和”制动器”之间的精细化平衡对于机体免疫系统的严密控制非常重要，其能够保证免疫系统充分参与到了抵御外来入侵者的攻击中，同时还能够避免免疫系统过度激活而引发健康细胞和组织出现自身免疫破坏。

在 20 世纪 90 年代，当研究者 Allison 在加利福尼亚大学的实验室从事研究期间，他对 T 细胞蛋白 CTLA-4（细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4）进行了深入研究，发现 CTLA-4 蛋白是能作为 T 细胞“制动器”角色的科学家之一，如今其它研究小组正在研究阐明是否该蛋白能作为治疗自身免疫性疾病的靶点；而研究者 Allison 有着完全不同的想法，

他开发出了一种特殊抗体，能够结合 CTLA-4 并且阻断其功能，如今他正在研究想要阐明是否阻断 CTLA-4 蛋白的功能能够释放 T 细胞的制动，同时释放免疫系统攻击癌细胞的能力。Allison 与其同事于 1994 年进行了首轮试验，随后他们又对试验进行了重复，结果让人不可思议，研究者所开发的特殊抗体能够抑制“制动器”，并且释放机体免疫系统的抗肿瘤 T 细胞活性，从而成功治疗了癌症小鼠；尽管制药行业对此兴趣不大，但 Allison 一直在密切研究，他希望能够开发出一种适合人类的新型抗癌疗法，随后他与其他研究人员于 2010 年发表了一项针对恶性黑色素瘤患者的重要临床研究成果，文章显示，多名患者身上的癌症症状消失了，而且诸如这样的研究结果此前从未在患者群体中被发现。

1992 年，在研究者 Allison 发现 CTLA-4 之前，来自日本的研究者 Tasuku Honjo 就发现了 PD-1，它是 T 细胞表面另外一种特殊蛋白，多年来研究者 Honjo 一直在探索其功能，他表示，PD-1 与 CTLA-4 相似，其也能作为 T 细胞的“制动器”，但却有着另外一套作用机制。在动物实验中，阻断 PD-1 或许能作为抵御癌症的新型疗法；为此研究人员也试图利用 PD-1 来有效治疗癌症患者，2012 年的一项关键研究明确了治疗多种不同类型癌症的疗效；研究结果非常显著，研究人员成功治疗了一些转移性的癌症患者，同时让患者的疾病症状得到了长期缓解，而这在以前基本是无法实现的。

最初的研究中，研究人员阐明了阻断 CTLA-4 和 PD-1 的效果，而且其临床治疗效果非常显著；研究人员将其称之为免疫检查点疗法（immune checkpoint therapy），该疗法能够有效改变恶性癌症患者的治疗结局；与其它癌症疗法类似，这种疗法也会产生严重的副作用，有时候甚至会危及患者生命，而这些副作用是由过度免疫反应所诱发的自身免疫反应所致，但其是可以进行控制的，如今研究人员一直在深入研究来阐明该疗法背后所涉及的分子机制，他们希望后期能够开发出副作用较小的改进版疗法。

在两种疗法中，阻断 PD-1 的检查点疗法被认为在多种类型癌症的治疗过程中能够有效发挥作用，包括肺癌、肾癌、淋巴瘤和黑色素瘤等，而且最新临床研究结果显示，同时靶向作用 CTLA-4 和 PD-1 的联合疗法或许能够更加有效地治疗黑色素瘤患者；因此两位研究者希望能够将不同的疗法进行结合来释放免疫系统的抑制，从而更加有效地消除肿瘤。目前研究人员正在对多种类型癌症进行大量的检查点疗法。

【发表文章】

[1]James P. Allison，Lewis L. Lanie.The T-cell antigen receptor gamma gene [J].Rearrangement and Celllineages，1987;1；1.

[2]Allison.γδ Antigen receptors of Thy-1 + dendritic epidermal cells ； Implications for thymic differentiation

[J].Immunologic Research；1988;12-15.

[3]Maki Kobayashi;Misao Takemoto;Tasuku Honjo.The novel activation-induced deoxycytidine deaminase（AID）mutants，AIDv and AIDvΔ15 are defective in SHM and CSR[J].DNA Repair，2017;06-15.

【启发思考】

创新精神

CTLA-4 最早由法国科学家 Piere Golstein 发现。当其它研究小组正在研究阐明是否 CTLA-4 蛋白能作为治疗自身免疫性疾病的靶点时；而 Allison 却有着完全不同的想法，他开发出了一种特殊抗体，能够结合 CTLA-4 并且阻断其功能能够释放 T 细胞的制动，同时释放免疫系统攻击癌细胞的能力。开拓者独辟蹊径，保守者因循守旧，Allison 这种大胆的想法就是一种创新精神，敢于挑战权威和传统，不拘一格。打破旧有观念的束缚，突破旧有思想的牢笼，大胆创新，对未解决的问题提出新的假设或新的解决问题的思路。而科学精神实际上也就是一种“大胆假设，小心求证”的科学研究过程，值得我们学习。

【参考文献】

[1]冯薇.贝林 诺贝尔生理或医学奖第一人[J].中国医院，2004（01）；79-80.

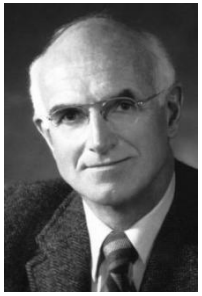
[2].https；//www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/

（游荷花）

第四节　移植排斥的研究

【获奖年度】 1990 年

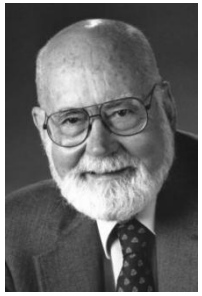
【获奖人】



Joseph E.Murray.

约瑟夫•默里

（1919～2012）



E.Donnall Thomas

唐纳•托马斯

（1920～2012）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990 was awarded jointly to Joseph E. Murray and E. Donnall Thomas “for their discoveries concerning organ and cell transplantation in the treatment of human disease.”

1990 年诺贝尔生理学或医学奖被授予了约瑟夫•默里以及唐纳•托马斯，“以表彰他们在治疗人类疾病方面有关器官和细胞移植的发现。”

【科学家的故事】

Joseph E.Murray 和 E.Donnall Thomas 两人都是美国医学家。Murray 成功进行了双胞胎肾移植手术，还成功将刚死的人的肾移植到患者体内。为了解除移植物的抗宿主反应，他首先指出辐射和细胞毒素药物可以消除器官移植的排斥反应。Murray 因对肾移植的研究获得 1990 年诺贝尔生理学或医学奖，他的经验为其他器官的移植开辟了道路。Thomas 成功完成了不同个体间的骨髓移植，指出静脉注射的红骨髓细胞可以使红骨髓再生，产生新的红细胞。他还首次用抗肿瘤药物氨甲叶酸来抑制移植物的抗宿主反应。Thomas 的研究治愈了多种血液疾病。为此他与 Murray 共同获得 1990 年诺贝尔生理学或医学奖。

移植手术就是将甲（供体）的器官或组织移给乙（受体）。在 1950 年之前，免疫学尚未十分发达，所有尝试把

甲的器官捐赠给乙的移植手术（或称异体移植）皆无法成功，而原因为何也不明了。移植手术最初是由肾脏移植开始的，因肾有两个且解剖学构造较简单。1936 年俄国的一个外科医师 Voronov 第一次进行了肾脏的异体移植手术，但并未成功。其后另有一些医师尝试同样的手术，也均以失败告终。直到 1954 年，Murray 在波士顿成功地完成第一例同卵双生子间的肾脏移植，医学界开始认识到异体移植间可能牵涉到器官彼此的排斥现象，而器官移植免疫学概念萌芽。为了解决异体移植间的排斥现象，1959 年 Murray 及法国的 Hamburger 利用全身大量辐射以抑制受体的免疫攻击，他们同时在两地进行了两例非双生子间的异体肾移植，更进一步确认了免疫排斥的重要理论。

随着免疫学的发展，人类认识到人体有一套很完整的免疫辨识系统，存在于所有组织的细胞表面。这一套系统就称为主要组织相容系统，用以辨别所有外来异物。移植的成功与否，就决定于捐赠器官组织与受体间的主要组织相容系统是否相配。负责这一组织相容系统的是细胞表面上的一系列蛋白质，称为人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA），现已知其基因位于第六对染色体上。这些基因在人与人间彼此互异，也成了免疫系统辨识你我的标记，就像每人的身份证一样。同卵双生的孪生子因承袭相同的染色体，因此，人类白细胞抗原系统也相同，故彼此间的器官移植不会排斥。人体中负责执行这一排斥任务的是 T 淋巴细胞，当 T 淋巴细胞发现外来的人类抗原蛋白，马上就会受到激化，进而破坏移植体。所以当初 Murray 从事同卵双生子的肾移植，以及后来以放射线破坏免疫系

统而成功地进行异体肾移植，以免疫学的发展来说，都是一种开创性的工作，也奠定了日后移植免疫学的发展。

Murray 于 1961 年又与英国剑桥大学的 Calne 合作，以一种免疫抑制药物：azathioprine，成功地使用于肾脏移植患者的身上，克服了排斥的重大障碍，使肾脏移植于 1960 至 1980 年间，成了全世界各医学中心用来治疗肾衰竭或尿毒症病人的重要医疗措施。1980 年起，英国的 Calne 小组又发现了一种最理想的免疫抑制剂：环孢灵素（cyclosporin），配合血液透析技术的应用，肾脏移植成了全世界尿毒症患者的新生希望。

骨髓移植的 Thomas 医师，则是代表着移植医学另一大分枝的大师型人物。Thomas 于 1920 年出生德州，和 Murray 一样，也毕业于哈佛大学医学院，且也工作于布利格汉姆医院。骨髓移植与肾脏及其他器官移植有一项截然不同的问题存在，使得骨髓移植变得更为复杂与困难。在骨髓移植中，因输入的骨髓细胞内即存在着捐赠者的免疫细胞，因此一旦移植成功，除了一般器官移植所发生的宿主对移植物的排斥外，植入的免疫细胞也会发挥辩识功能，反而攻击宿主的组织，而导致一种严重的移植物抗宿主反应。移植物对宿主的反应有可能严重破坏皮肤及肠胃等器官。

Thomas 于 1950 年起，即以狗进行骨髓的移植实验。他们以药物及放射性破坏狗本身的骨髓及免疫系统，而后经由静脉将另一只狗的新骨髓滴进，这些骨髓细胞即可经由静脉而停留于破坏的骨髓中重新生长。在进行狗试验的同时，他们也开始尝试在人体进行同样的试验，但在 1968 年以前的十多年间，所进行的近两百例骨髓移植中，只

有三例存活，而这三例皆是人类白细胞抗原完全配合的兄弟间的移植。因此，Thomas 得到一个结论，除非捐赠者与病人的白细胞抗原配合，否则骨髓移植很难成功。病人主要死于移植物抗宿主反应。

1963 年，Thomas 加入了一个华盛顿大学医学院的研究小组，开始试验一种能够抑制免疫系统的新药-氨甲碟呤。其他的研究人员则致力于研发出一种能够确认有着相似或者相容的免疫系统人群的方法，用来把捐献者与接受者进行配对。这种配对的新方法是基于一种被称作组织相容性抗原分子的基础上。1969 年，经过组织配型和抗抑制剂药物的作用，首次成功地进行异体骨髓移植，在接下来的许多年里，这种方法被逐渐完善，手术的成功率也从大约 12%上升到了 50%。70 年代建立狗组织配型系统，试验证实，经组织配型选择的非同胞狗如在放射线照射之后进行骨髓移植，加上免疫抑制剂治疗，可出现长期存活，而不做上述处理的非同胞狗骨髓移植后死于移植物抗宿主反应。70 年代末 Thomas 将此研究结果用于临床，成功地在不同个体之间移植了骨髓，找到了一种可以有效治疗一些严重的遗传性疾病（如地中海贫血）和一些免疫性疾病（如白血病和再生障碍性贫血）的方法，Thomas 也成为现代骨髓移植治疗白血病先驱者之一 。

【发表文章】

[1]E.Donnall Thomas.再生障碍性贫血 [J].including Aplastic Anemia，1978.

[2]E.Donnall Thomas.Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation [J].Biology of Blood and Marrow Transplantation，1999；06-15.

【启发思考】

坚韧不拔的毅力

Murray 最初在战场上医治烧伤病人，开展异体皮肤移植手术，发现了排异反应。而与他之前接触到的同卵双胞胎交叉移植皮肤无排异反应，产生了较大的结果差异，从此后提高器官移植成功率成了他研究的核心思想。研究的开展中遇到了较多道德伦理学层面的阻力，最终 Murray 背负着巨大压力顺利完成了手术，移植后的肾脏存活了较长时间。

Thomas 的求学之路十分坎坷，同样他的科研之路也是历经磨难。Thomas 主要从事骨髓移植，在之后十多年的时间里，坚持不懈进行近两百例骨髓移植中，尽管只有三例存活，但他敏锐的观察到这三例是人类白细胞抗原完全配合的兄弟，这为临床组织器官移植排斥反应的预防和治疗指明了方向。Thomas 后来将研究结果应用于临床，为人类疾病的治疗做出了巨大贡献。

无论是 Murray 还是 Thomas 的成功都并不是偶然的，在无数困难面前，他们都毫不退缩，最终克服重重困难，

锲而不舍，凭借坚韧不拔的毅力，经过数十年的艰苦奋斗，最终走向了成功。在科学上面没有平坦的大路可走，只有在那崎岖的小路上攀登、不畏苦劳的人，才有希望达到光辉的顶点。

【参考文献】

[1].杨茂祥，俎浚.《诺贝尔奖金获得者辞典 1901-1985》：陕西人民教育出版社，1987-7-1.

[2].杜斐,邱念伟.与免疫学有关的诺贝尔奖简介[J].细胞与分子免疫学杂志，2008(07)：746-749.

（游荷花 梁小婷）

第三章 免疫应用研究的诺贝尔奖

第一节 免疫检测技术的研究

【获奖年度】1977 年

【获奖人】

Rosalyn Yallow

罗莎琳•耶洛

（1921～2011）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977 was divided， one half jointly to Rosalyn Yalow “for the development of radioimmunoassays of peptide hormones.”

1977 年诺贝尔生理学或医学奖一半被授予了罗莎琳•耶洛，“以表彰她在肽激素放射免疫测定法的发展方面所做出的卓越贡献。”

【科学家的故事】

Rosalyn Yallow，美国物理学家和医学家，将放射性同位素示踪技术与免疫学结合，创立了放射免疫分析法而与分离、合成、鉴定下丘脑激素的Guillemin和Schally共同获得1977年诺贝尔生理学或医学奖。RosalynYallow是20世纪最伟大科学家之一，发现体内存在胰岛素抗体并进一步发明放射免疫测定（RIA）技术，这些成就使她成为第二个荣获诺贝尔生理学或医学奖的女科学家。

Rosalyn Yallow 1921年7月19日出生于美国纽约。父母都是犹太人，她从小酷爱自然科学，在进入纽约市亨特女子学院后，他的兴趣转移到物理学。17岁那年，她阅读了《居里夫人传》，对自己说："居里夫人是我的榜样！"立志要走居里夫人的路，成为一名科学家。可是，在通往科学殿堂的路上布满了荆棘：因为是犹太人，又是一个女人，她很难获得研究院的津贴。她的想法，被周围很多人嘲笑，连父母也不支持她。Rosalyn对自己说："犹太女人一定要当上科学家！"历尽艰难后， 1941年1月。20岁的Rosalyn， 从亨特学院取得物理学与化学学士学位。这是伊利诺斯大学的罗伯特佩托恩教授很赏识他的勇气和坚毅，让他管理一个光学实验室，并同时攻读研究生学位，Rosalyn 是自1917年以来该院的第一位女教师。1941年9月Rosalyn 在上班第一天认识了Aaron Yalow， 后者也在攻读物理学研究生。两年后，他们结为夫妻。1945年1月，她获得核物理学博士学位。她的理论导师是著名的 Goldhaber M 博士，在他的鼓励和支持下，罗莎琳制作和使用了放射性物质及实验设备。这对

于 Rosalyn 以后的成就具有潜在意义。

1945 年 9 月，Rosalyn 通过丈夫认识了 Quimby E 博士，使她首次接触到放射性同位素在医学上的应用。1947 年 12 月，Rosalyn 在 Bronx 美国退伍军人管理局医院获得了一个半日制工作的职位。以后的三年时间里，她和一些内科医师装备和发展了放射性同位素室。

1950 年 1 月，Rosalyn 辞去了教学工作，选择了退伍军人管理医院的全日制工作职位。稍后，SolomonA.Berson 加入了 Rosalyn 的研究小组，开始了长达 22 年的研究伙伴关系。Rosalyn 早期主要钻研核物理学，熟悉了放射性同位素的应用和测定技术，并将其与临床紧密结合，进而开创了激素等微量物质测定新领域，为推动整个生命科学发展发挥了巨大作用。

1947 年，当时的美国约有一千万糖尿病患者，其中绝大多数病人体内的胰岛素并不缺乏，属病因不明的“成年糖尿病人”。1952 年，一位叫 Arthur.Mersky 的人提出了一个假说，他认为成年糖尿病人发病不是由于胰岛素分泌的缺乏，而是由于体内的胰岛素可能被肝脏内的胰岛素酶破坏了。按照 Mersky 的假说，胰岛素在糖尿病人体内要比正常人消失得快。为了检验这种假说的正确性，Yallow 夫人给糖尿病患者和非糖尿病的人静脉注射了 ^{131}I 标记的胰岛素。曾经接受过胰岛素治疗的病人和从未接受过胰岛素治疗的人相比较，前者血浆中 ^{131}I 标记的胰岛

素的浓度下降更缓慢。也就是 Rosalyn 和 Burson 观察到的事实与假设相反，即糖尿病人体内较久地保持着标记的胰岛素。Rosalyn 和 Berson 分析了这种现象，认为这是由于外源性的胰岛素刺激机体产生了抗体，而这种抗体又能与后来使用的胰岛素结合。但他们的这种观点，与当时经典的免疫学理论不相符。当时，普遍能被接受的观点是：像肽类激素这样小分子量的物质，不能刺激机体产生抗体。Rosalyn 和 Berson 不为固有的理论所束缚，继续寻找能检测胰岛素抗体的方法。经过两年艰苦的工作后，他俩建立了测定血中肽类激素的新方法即放射免疫测定法。

放射免疫分析的基本原理是标记抗原和非标记抗原，对特异性抗体的竞争结合反应。在试管中混有已知量的具有放射活性的胰岛素和已知量的针对胰岛素的抗体，两者能特异性结合。如果加入含有胰岛素的血标本，血标本中的胰岛素也能与相应的抗体结合。于是，具有放射活性的胰岛素按一定比例与抗体分离。血标本中的胰岛素浓度越高，从相应抗体上分离的具有放射活性的胰岛素的量越大。测定分离具有放射活性的胰岛素就能准确地计算血标本中胰岛素的含量。放射免疫测定法的方法至少有三件东西。第一，抗体。第二，有放射性的抗原。第三，无放射性的抗原。但这三样东西放在一起，在某一种特定的环境下，抗体便开始与抗原结合。根据质量定律，这种作用会达到平衡，平衡的时候，抗体上结合的有放射性的抗原与没有放射性的抗原的量成反比。换句话说，在一定的体积中，

一定量的抗体和一定量的有放射性的抗原，加入无放射性的抗原越多，结合在抗体上的有放射性的抗原越少。这样，若是能够把结合有抗原的抗体和未结合的抗原分开，然后以测定放射性的方法检测这些抗体的放射性，就可以推算出有多少不具放射性的抗原了。放射免疫法包括两个方面的技术。第一是生物学方面的，他利用特殊抗体的反应鉴别所给定的有机物质。第二是物理学方面的，他将有放射性的原子引入了有机物质中，给这些有机物质打上记号。

1959 年，Rosalyn 和 Berson 第一次精确地测定出人体血浆的胰岛素浓度，证实了成年糖尿病人血浆中胰岛素并不缺少，只因与胰岛素抗体结合而丧失了降血糖的效能。此事一经传出，立即轰动了美国医学界。1972 年至 1976 年，她先后荣获 12 项医学研究奖。

由于她在肽激素放射免疫测定法的发展方面所做出的卓越贡献，获得 1977 年诺贝尔生理学或医学奖。

放射免疫分析法的发明是医学界的一场革命，使用这种方法能够准确的测出血液和尿液中任何低于百万分之一克含量的生物物质。如激素，维生素和药物等，能为许多疑难疾病的诊断和治疗提供重要的依据。因而被称为是二战后在临床医学中具有最重要的基础研究成果。

【发表文章】

[1]Berson S A，Yallow R S.Immunochemical distinction between insulins with identical amino-acid sequences [J].Nature，

1961;9-30.

【启发思考】

1.倔强不屈，矢志不渝

“科学的发现首先需要提出假说学说，然后经过科学家的不懈努力探索，失败，重新认识，再失败，在认识，直至成功！”Rosalyn 的成功在于自幼就有倔强不屈的精神，并一路“倔”到了诺贝尔领奖台上。坚持自己的选择，走自己的路。很多人都曾这样想过，但真正能够做到者却寥无几人。Rosalyn 也是二十世纪为数不多荣获诺贝尔奖的女科学家，她说：“居里夫人也是女人，她做出了许多男人做不到的事，我相信自己也能像她那样度过一生。”她的成就被当作励志故事，鼓舞着许多女性也加入到科研领域探索，部分女科学家也取得了重要成就。所以现代妇女们必须相信自己，必须使我们的抱负与取得成功的能力、勇气和决心相匹配；必须意识到人人都有为后人开拓道路的责任。

2.批判精神

在 Rosalyn Yallow 所处的时期，经典的免疫学理论认为，像肽类激素这样的小分子量的物质，不能刺激机体产生抗体。只有 Rosalyn Yallow 和 Burson 分析了这种现象，认为这是由于外源性的胰岛素刺激机体产生了抗体，而这

种抗体又能与后来使用的胰岛素结合。这种批判精神，不惧权威，具有问题意识，能够辩证地分析问题，解决问题，值得我们学习。我们在学习科研中也一样，不能一味的循规蹈矩，应该独立思考，敢于批判。

3.合作精神

Yallow 和 Burson 的合作精神也是科学研究的优秀品质，《礼记•学记》中就曾指出；“独学而无友，则孤陋而寡闻”，强调与人合作的必要性。他俩一个擅长于物理学，一个擅长于医学，正是有了二者合作的结合，才有了放射免疫技术应用于临床的发现。

【参考文献】

[1].张铭.诺奖往事—诺贝尔生理学或医学奖史话[M].北京：科学出版社，2018.

[2].薛丽，李凤雯，肖敏等. 诺贝尔故事，临床与病理杂志[J]，2015，35（03）；341-342.

（游荷花 任云青）

第二节　黄热病疫苗的研究

【获奖年度】1951 年

【获奖人】

Max Theiler

马科斯•泰勒

（1899～1972）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1951 was awarded to Max Theiler “for his discoveries concerning yellow fever and how to combat it.”

1951 年诺贝尔生理学或医学奖被授予了马科斯•泰勒，“以表彰他在黄热病以及如何防治黄热病方面的发现。”

【科学家的故事】

Max Theiler，南非病毒学家， 1899 年 1 月 30 日出生于南非比勒陀利亚。他的父亲是英国旅居南非的一位勋爵，文化知识基础相当深厚。他的母亲也颇有文化修养，在她亲自担任小 Theiler 的启蒙教师期间，已使 Theiler 培养起十分强烈的求知欲和踏踏实实的学习精神。Theiler 在南非开普敦大学完成了早期的学业。1922 年，Theiler 远渡重洋，到伦敦圣托马斯医院附属医学院深造，并于当年转入伦敦热带医学院进修。他很快被批准参加英国皇家外科医师学会，并荣获皇家内科医师学会开业证书和热带医学及卫生学博士学位。院方认为他是研究热带病的杰出人才，推荐他到著名的美国哈佛大学热带医学系去工作。从 1922 年冬抵达波士顿到 1930 年加入洛克菲勒基金会这几年，他先是在哈佛大学热带医学系任助教，不久便提升为讲师。他边教学边搞科研，写出了不少学术论文，开始在医学界崭露头角。当时黄热病在非洲和热带地区是非常严重的传染病，其主要通过伊蚊传染，在欧洲人贩卖黑奴的时候，很多黑人得此病死掉。Theiler 对此病很有兴趣，他认为黄热病也一定会有治疗的方法。

1925 年，一批美国科学家再次到西非去开展黄热病调查工作，Theiler 也参加了这次调查。调查完回到哈佛后，Theiler 通过多次对白鼠脑内注射和其他方式的注射，解剖观察黄热病病毒进入白鼠脑内之后所产生的变化，他查明

了黄热病病毒引起脑脊髓炎的病变过程。通过多次对恒河猴作皮下注射和肠胃外注射，解剖观察黄热病病毒进入猴体内之后的情形，Theiler 查明了黄热病病毒进入猴和人体之后引发高烧、黄疸、出血等症状的过程和原因。他精确地测出了黄热病病毒进入猴体或人体后各个阶段的活动时间。从前有人曾假设，黄热病病毒在人体内要有几个星期的潜伏期，而 Theiler 用实验否定了这个假设。他调查出，黄热病的潜伏期平均为三昼夜十七小时，最短的是二昼夜二十二小时，最长的是六昼夜二小时；潜伏期长达十天的现象也偶尔出现过，但极其罕见。在潜伏期内，病毒总是向区域淋巴结聚集，大量增殖。三、四天后渗入血液，才开始为非作歹。在大量破坏血液，使患者发高烧之后，便侵入肝、脾、肾，心等内脏，使之发生病变，导致黄疸和出血。最后则袭击骨髓、淋巴结，造成患者瘫痪。患者死亡大都发生在病毒损害其内脏的阶段。

然而，西非调查的结果使 Theiler 看到：南非和南美广大农村的情况和西欧北美城镇的情况大不一样，不能只依靠灭蚊运动来遏制黄热病魔。城镇地区有自来水设备，再加上一些消毒措施，就可以有效地杀灭蚊子。而广大农村则不然，对于农村来说，最简便有效的办法是接种疫苗。所以，在西非调查结束后，Theiler 便立即开始了黄热病疫苗的研制。

一开始 Theiler 往自己身上注射病毒，但收效甚微。1930 年，他应邀到洛克菲勒基金会国际卫生部病毒实验室，

继续研究黄热病病理，同时继续研制黄热病疫苗。这时他已经知道，白鼠在脑内注射黄热病病毒之后会得脑脊髓炎，但其心、肾、肝等内脏均不受损，而人和猴子得了黄热病，其内脏却会受到损害。他又发现黄热病病毒经白鼠接种之后便发生变异。用皮下注射法把这种变异株注射给猴子，猴子体内就能产生对黄热病的免疫力，它的内脏不会受损害。但如果把变异株注射给人，还会对人的肾脏产生不利影响，且毒性对人的神经系统危害也很大。后来有人发现，将这种变异株同取自黄热病后康复的人的血清混合，再注射给人，可以使人获得大约 6 个月的黄热病免疫力，人的内脏和神经系统也不受损害。问题是人的免疫血清不可能大量制取。经过多次试验，Theiler 终于发现，组织培养法是个行之有效的方法。用这种方法可以得到大量合乎需要的疫苗菌株。黄热病病毒在经过组织培养之后，其毒性大大降低，可以作为黄热病疫苗来使用。但在试验过程中，Theiler 曾遇到一个极大的难题；未发生变异的黄热病病毒，在组织培养基中很难存活。直到 1936 年。他才发现在鼠胚胎粉碎组织的匀浆中培养，可以使未变异的黄热病病毒存活。经与多人合作，并对黄热病病毒作更进一步的研究之后，1937 年用多次继代移植方法使这种变异株在鸡胚胎粉碎组织中繁殖起来。这是首个成功的黄热病疫苗，后来被命名为 17D 黄热病疫苗。因 Theiler 成功研制出了减毒黄热病疫苗， 使非洲、美洲人民解除了黄热病的威胁。

除了黄热病疫苗，Theiler 对阿米巴痢疾、脑脊髓炎、日本型脑炎、钩端螺旋体病、立克次体病、科罗拉多壁虱

热等疾病也有所研究。1972 年 8 月 11 日，Theiler 逝世于美国纽黑文。

【发表文章】

[1]Max Theiler.Studies on Parasite-Host Interplay between Plasmodium gallinaceum and the Chicken as Influenced by Hydroxynaphthoquinones [J].The Journal of Infectious Diseases，1948;03-01.

[2]Max Theiler.Action of Sodium Desoxycholate on Arthropod-Borne Viruses [J].Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine，1957;11-15.

[3]Max Theiler.Durch Arthropoden übertragene Viruserkrankungen des Menschen [J].Klinische Wochenschrift，1959;01-15.

【启发思考】

1.困知勉行，勇于奉献

Theiler 从小培养起的十分强热的求知欲和踏踏实实的学习精神是其之后科研的基础。同时 Theiler 具有勇于为科学献身的精神，为了证明致病机理，他在自己身上注射稀释的病毒，才发现了黄热病病毒可以严重损害人的内脏和神经系统。 从这个角度来看，他为科学献身的精神，也是他理应赢得尊重的一个重要因素。在科学研究中，这种精神是大量存在的。

2.勤于反思

在当时黄热病流行，一批美国科学家再次到西非去开展黄热病调查工作，Theiler 也参加了这次调查。调查完回到哈佛后，Theiler 通过多次对白鼠脑内注射和其他方式的注射，解剖观察黄热病病毒进入白鼠脑内之后所产生的变化。勤于反思，善于总结经验，他查明了黄热病病毒引起脑脊髓炎的病变过程。我们在今后的学习科研中也应该善于发现，勤于思考，勇于实践，善于总结经验。

【参考文献】

[1].杜斐,邱念伟.与免疫学有关的诺贝尔奖简介[J].细胞与分子免疫学杂志，2008(07)：746-749.

（游荷花 梁小婷）

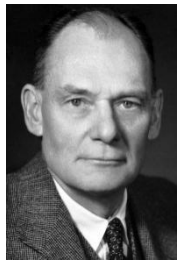
第四章　病原生物研究的诺贝尔奖

第一节　病毒性疾病的治疗

一、脊髓灰质炎疫苗的研究—小儿麻痹的治疗

【获奖年度】1954 年

【获奖人】



John Franklin Enders

约翰•富兰克林•恩德斯

（1897～1985）

Thomas Huckle Weller

托马斯•哈克尔•韦勒

（1915～2008）

Frederick Chapman Robbins

弗雷德里克•查普曼•罗宾斯

（1916～2003）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1954 was awarded jointly to John Franklin Enders，Thomas Huckle Weller and Frederick Chapman Robbins “for their discovery of the ability of poliomyelitis viruses to grow in cultures of various types of tissue.”

1954 年的诺贝尔生理学或医学奖被授予约翰•富兰克林•恩德斯、托马斯•哈克尔•韦勒和弗雷德里克•查普曼•罗宾斯，“以表彰他们发现脊髓灰质炎病毒能够在不同类型组织的培养基中生长。”

【科学家的故事】

John Franklin Enders 是一位美国医学家，1930 年获得了细菌学的博士学位。在哈佛大学医学院任教。Thomas Huckle Weller 是一位美国病毒学家。Frederick Chapman Robbins 是一名美国儿科专家和病毒学家。Enders 对病毒非常感兴趣，但和其他病毒学家一样，他认识到许多困难均出于下述事实，即：人们不能在生物体外培养病毒。虽然后来发现病毒能在小鸡的活胚胎中生长，但研究病毒还是不怎么方便（打开鸡受精卵的一部分外壳而获得“营养液”）。Enders 认识到，病毒可在其中生长的活细胞并不一定需要是完整生物体的组成部分，如完整的胚胎甚至完整的器官等。青霉素问世后，科学家们发现把青霉素加入捣烂的组织中，细菌的生长就停止了，而病毒的生长则不受影响。

于是 1948 年 Enders 同其合作者（Robbins、Weller）培养出流行性腮腺炎的病毒。后来，Enders 同其合作者转向小儿麻痹症的研究。当时小儿麻痹症的研究受阻于下述事实：病毒只能在人或猴子的神经组织中生长。Enders 手头有一些小儿麻痹症的病毒，他想研究一下这种病毒是否像流行性腮腺炎的病毒那样，能在抗菌素的控制下靠胚胎组织的碎片生长。1949 年，在儿科中心医院传染病研究所，Enders 同 Robbins、Weller 获得了人类胚胎的组织（流产的），并成功地在该组织（皮肤、肌肉、肠等）上培养和繁殖并分离出小儿麻痹症病毒，而且发现随着病毒增殖，培养细胞发生变性，这种变性受到小儿麻痹的同型特异免疫血清的抑制。在其他类型的组织碎片上这种病毒也可培养出来。这种病毒一经培养成功，就容易对它进行大量研究。这样就为探索小儿麻痹症疫苗开辟了道路，结果于 1950 年 Jonas Salk 和 Albert Sabin 研究出了抗小儿麻痹症的疫苗。

【发表文章】

[1].Enders JF，Robbins FC，Weller TH. Classics in infectious diseases. The cultivation of the poliomyelitis viruses in tissue culture by John F. Enders，Frederick C. Robbins，and Thomas H. Weller. Rev Infect Dis. 1980 May-Jun;2（3）；493-504.

【启发思考】

和衷共济，困知勉行

当面临人们不能在生物体外培养病毒的难题时，Enders 同其合作者勇于实践和探索，培养出流行性腮腺炎的病毒。然后又合作在人类胚胎的组织上成功地培养和繁殖并分离出小儿麻痹症病毒，蕴含了团队与奉献、求实的科学精神。

无论生活、工作中遇到问题，我们应该勇往直前，直面去解决它，要找到原因，然后去想办法解决，而不是退缩。如果自己解决不了我们可以求助他人，人多不仅力量大智慧也大。集思广益总归会找到解决困难的方法。

【参考文献】

[1].杨茂祥，俎浚.《诺贝尔奖金获得者辞典 1901-1985》[M].西安：陕西人民教育出版社，1987.

[2].Robert A. Kyle， Marc A. Shampo. Thomas Huckle Weller and the Successful Culture of Poliovirus[J]. Mayo Clinic Proceedings，1997，72（5）.

[3].Raju T N. The Nobel Chronicles. 1954； John Franklin Enders （1897-1985）; Thomas Huckle Weller （b 1915）; and Frederick Chapman Robbins （b 1916）.[J]. Lancet （London， England），1999，353（9165）.

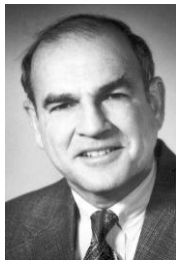
[4].B.Lee Ligon. Thomas Huckle Weller，MD； Nobel Laureate and research pioneer in poliomyelitis，varicella-zoster virus，cytomegalovirus，rubella，and other infectious diseases[J]. Seminars in Pediatric Infectious Diseases，2002，13（1）.

（车昌燕）

二、乙型肝炎病毒表面抗原和库鲁病病原的研究

【获奖年度】1976

【获奖人】



Baruch Samuel Blumberg

巴鲁克•塞缪尔•布隆伯格

（1925～2011）

Daniel Carleton Gajdusek

丹尼尔•卡尔顿•盖杜谢克

（1923～2008）

【获奖成果】

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1976 was awarded jointly to Baruch S. Blumberg and D. Carleton Gajdusek

“for their discoveries concerning new mechanisms for the origin and dissemination of infectious diseases.”

1976 年的诺贝尔生理学或医学奖被授予巴鲁克•塞缪尔•布隆伯格和丹尼尔•卡尔顿•盖杜谢克，“以表彰他们在传染病起源和传播的新机制方面的发现。”

【科学家的故事】

Baruch Samuel Blumberg，美国医学家。曾获哥伦比亚大学内科及外科医师学院医学博士学位。20 世纪 40 年代，人们发现血液能传播乙型肝炎后，医学家们就开始寻找引起乙肝的病原微生物，但是花了 20 多年的时间仍没有结果。1963 年美国人 Blumberg 发现在一例多次输血的血友病病人的血液中存在的一种沉淀抗体能与一个澳大利亚土著居民的血清发生反应，于是他就把存在于后者血清中的这种作用物质称为澳大利亚抗原（简称澳抗）。1966 年 Blumberg 等人在一例董氏综合症（一种遗传性智力不全的疾病，病人具有较高的白血病发病率）合并肝炎病人的血液中发现了澳抗，从而提出了澳抗与肝炎相关的设想。为了印证这个假说，他们对 48 例急性病毒性肝炎病人进行了检查，澳抗的阳性率高达 10.4%。同时发现肝炎病人血中的澳抗持续时间较短，因而先后又对两组早期肝炎病人进行了检查，阳性率分别达到 25.9%和 47.7%。Blumberg 等人曾对两例慢性肝炎病人的血清进行了系统的追查，发现血中的澳抗持续达一年以上，同时病人一直有活动性肝炎表现，因而提示澳抗的持续存在与迁延性和慢性肝炎的

发生机制具有一定的相关。在做了更多的试验后，Blumberg 等人在 1966 年底发表文章，提出澳大利亚抗原与急性病毒性肝炎之间有密切关系，可能通过输血传染。

D.Carleton Gajdusek，美国科学家，具有斯洛伐克和匈牙利血统。18 世纪 50 年代，在南太平洋岛国巴布亚新几内亚西部高地的原始森林中，当地土著氏族“福欧”（Foer）部落流行一种奇怪而又可怕的病--“库鲁病”，患者症状主要为运动失调，继而头痛，关节痛，四肢震颤。这种疾病只在该部落内广泛存在，是后天获得的，在当时却找不到与之相关的病原体。Gajdusek 决心征服这种病，他最初认为病原是微生物，可是没有从病人身上发现微生物，后来又按病毒追查仍然没有查出结果。于是，Gajdusek 放弃了在微生物或病毒身上查找原因的想法，把目光转移到了人们日常的食物上。他对当地民族的饮食进行了彻底的检查，也没有发现其中有什么致病原因。他又怀疑是金属致病，将当地的饮用水和土壤的成分检查了一遍，但仍然没有找出原因。在排除了微生物、病毒、金属等致病的可能性之后，Gajdusek 怀疑是部落的一种特殊习俗导致了这种怪病：福尔人部落有食用已故亲人的肉体的习俗，他们相信这样能够延续前者的力量，完成所谓的“生命循环”。为了验证自己的猜想，他长期和福尔人生活在一起。

一天，村里一位德高望重的长老因库鲁病逝世。为了追思长老的恩德，家族成员和亲朋好友们通宵达旦地聚集在一起，把长老的头割下来，把脑子切成片分给出席仪式的人们，他们把脑片送进嘴里吃掉。Gajdusek 一直在旁边

仔细地观看着，上前领了一片脑子。他把这片脑子带回去后研碎，仔细地检测上面是否有微生物或病毒的存在，但仍然什么也没有找到。他又把从这片脑子里抽取的蛋白粒子移植到猩猩的脑子里，但猩猩并没有出现他预想的症状。然而 18 个月后猩猩发病了，他又选取一小片库鲁病死者的脑子，重新研碎后，用微生物无法通过的滤器滤了一遍，去除其他物质只留下蛋白质部分，最后，把切割成许多小块的蛋白粒子，移植到了健康猩猩的脑内。结果这头猩猩又发病了。他又提取了这头猩猩的脑子，按前述过程作了一番处理，移植给一头健康的猩猩，这头猩猩也出现了库鲁病的症状，证明库鲁病可以从黑猩猩传染给黑猩猩，以至于传染到灵长类动物以下的几种动物，这种病原物连续稀释也能传染，证明它能在宿主体内复制。他在进一步的实验中发现，这个蛋白粒子如果通过蛋白分解酶处理后再移植，猩猩就不会发病。动物模型不仅使他获得库鲁病是传染病的证据，而且使他发现了传染病发病的新机制：感染的时间和症状表现之间要经过好几年漫长的时间（潜伏期），从这些实验结果中，Gajdusek 得出结论：库鲁病的病原是一种侵入大脑和神经系统的慢性病毒，它以脑组织为主要寄主，可以长期地潜伏。后来证明，病原体是一种朊毒体。

【发表文章】

[1].A I Sutnick，I Millman，W T London，B S Blumberg. The Role of Australia Antigen in Viral Hepatitis and Other

Diseases[J]. Annual Review of Medicine，1972，23.

[2].Blumberg BS， Sutnick AI， London WT， Millman I. Australia antigen and hepatitis. N Engl J Med. 1970 Aug 13;283（7）；349-54.

【启发思考】

妙手偶得，锐意进取

Blumberg 由一个意外的发现提出了澳大利亚抗原和与肝炎相关的设想，并证明了自己的设想，体现了科学家的创造和探索的精神。而 Gajdusek 从日常生活中的现象着手，执着、坚持不懈对它进行研究，体现了科学家的实践和探索的精神。

人们的生活中到处存在着机遇，能否善于抓住机遇，是一个人成功与否的重要条件。而要抓住机遇，必须有一个精明的头脑详细地研究，细心地观察，捕捉机会。一个人的才能如何，往往就看其是否善于抓住迎面而来的机遇。在人生的旅途上，遇到各种各样的困难是在所难免的，面对困难，我们一定要鼓足勇气，坚定信心，决不轻言后退. 只有勇敢地战胜困难，我们的事业才能成功。

【参考文献】

[1].费存仁，黄世义.1976 年诺贝尔医学奖金获得者地·卡里顿·格德塞克医学博士[J].国外医学（微生物学分册），1978（02）；100-102.

[2].Geoff Watts. Baruch Samuel Blumberg[J]. The Lancet，2011，377（9777）.

[3].郭晓强.乙肝澳抗发现者——巴鲁克·塞缪尔·布伦博格[J].自然杂志，2012，34（05）；308-310.

[4].Raju T N. The Nobel chronicles. 1976； Baruch S Blumberg （b 1925）; Daniel Carleton Gajdusek （1923）.[J]. Lancet（London， England），1999，354（9187）.

[5].Goudsmit Jaap. Obituary；Daniel Carleton Gajdusek （1923-2008）.[J]. Nature，2009，457（7228）.

（车昌燕）

三、朊病毒的发现

【获奖年度 】1997

【获奖人】

Stanley B. Prusiner

史坦利•布鲁希纳

（1942～　）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1997 was awarded to Stanley B. Prusiner “for his discovery of Prions - a new biological principle of infection.”

1997 年的诺贝尔生理学或医学奖被授予史坦利•布鲁希纳，“因为他发现了朊病毒—一种新的感染生物学原理。”

【科学家的故事】

Stanley B. Prusiner 是美国加州大学旧金山分校生物化学教授，从事生化、神经和病毒的研究工作。当 1972 年，他的一个病人死于克-雅氏病（Creutzfeld-Jakob Disease，CJD）而束手无策时，他便力于找出这种病原体的工作。

面对这样一种医学史上的“疑难杂症”。Prusiner 教授联想到远在巴布亚新几内亚土著居民中偶见的所谓 Kuru 病，以及羊群中时见的瘙痒症，都在脑中发现海绵状病灶，又都找不出致病的病原物。于是，他开始查阅 CJD 和有关病状的科学文献，这些文献使他兴奋不已，遂下决心去揭开这个谜。

Prusiner 教授最先从羊瘙痒症开始研究，他花了 8 年时间发现两个事实：将患羊瘙痒症的羊脑组织经口传给金黄地鼠，再将感染了羊瘙痒症的金黄地鼠脑组织用核酸水解酶，紫外线等破坏核酸分子生物活性，发现并不失去致病能力，而若用去垢剂，蛋白水解酶等破坏蛋白质分子生物活性，则失去致病能力。由此推理，这一传染物可能是一种无核酸成分的蛋白质。进一步纯化研究发现它是一种分子量在 27000～30000 道尔顿的蛋白质分子。1982 年，Prusiner 在《科学》（Science）上大胆提出 prion 蛋白质假说，首次将该蛋白质侵袭因子命名为朊蛋白（prion）或称朊病毒。

Prusiner 教授的这一理论向传统的“中心法则”提出了强有力的挑战，引起了科技界的轰动。作为病原物，必需在寄生体内繁殖自己，不带有核酸成分仅仅是蛋白质病原物，何以能繁殖自己？难道仅仅靠 prion 即可完成感染？不少科学家对 prion 的发现持怀疑态度，他们猜想真正起病原作用的，可能还是一种特殊的带有核酸的病毒。然而，Prusiner 教授并未被传统的权威性结论所束缚，他冲破旧框框，丝毫没有半途而废之意，相反，更加锲而不舍地将

自己的研究引向深入。

分子杂交实验证明，无论是动物还是人类自身，朊蛋白都由染色体基因编码。人朊蛋白基因位于 20 号染色体上，小鼠朊蛋白基因位于 2 号染色体上，从正常脑组织中和感染了羊瘙痒症的金黄地鼠脑组织都可提取到正常朊蛋白，通常用 prp^{c} 表示，两者分子量基本相同，而异常朊蛋白，通常用 prp^{sc} 表示，却只有在感染的脑组织中才能找到，而且 prp^{sc} 和 prp^{c} 从化学成分到氨基酸序列都没有区别。可见， prp^{sc} 的感染致病机理不在于对蛋白基因表达调控，也不是因为影响表达翻译后的修饰。

光谱学技术研究表明 prp^{sc} 和 prp^{c} 在蛋白质高级结构上存在差别，prp^{c} 具有 40% α螺旋，没有β-折叠，而具有传染性的 prp^{sc} 具有 43% β-折叠。多个β-折叠使之溶解度降低，抗蛋白酶水解能力增强。因而两者性质不同。prp^{sc} 更易在胞内聚集成淀粉样斑状结构。

为了验证 prp^{sc} 是否来自 prp^{c}，Prusiner 教授用朊蛋白合成肽诱导能表达 prp^{c} 的细胞，结果使该细胞获得传染性瘙痒症的特性，并且 prp^{c} cDNA 在大肠杆菌中大量表达得到了瘙痒症中提取出来相类似的 prp^{sc}。可见，prp^{sc} 是 prp^{c} 的变构体。prp^{c} 可通过细胞膜进入细胞内部，不可逆转地变为 prp^{sc}，prp^{sc} 积累导致空泡形成。但在体外不能进行这种变构。但在体外实验中加入少量 prp^{sc} 可使原来无感染活性 prp^{c} 转变成有感染活性的 prp^{sc}。

转基因动物实验证明剔除掉朊蛋白基因（Prn-p 基因），纯合小鼠 Prn-$p^{0/0}$ 检测不到 prion，且可有效地抵抗瘙痒症，杂合子小鼠 Prn-$p^{0/+}$可检测到正常值一半，而纯合小鼠 Prn-$p^{+/+}$感染后 8 周即可检测到 prp，不能抵抗瘙痒症。可见动物对瘙痒症易感性由寄主体本身 prp^{c} 决定。寄主本身必需有 prp^{c} 蛋白表达，prp^{sc} 感染才能致病。

根据上述一层层的实验结果，Prusiner 教授得出结论：病原物不是 DNA，也不是 RNA，而是蛋白质性质的 prion。Proin 在通常情况下是以无害的细胞蛋白质的形式存在，但它具有把其结构变成导致有感染性的 prp^{sc} 形成的能力，从而使人和动物患有好几种与痴呆有关的致命性脑病。

【发表文章】

[1].T. O. Diener，Michael P. McKinley，Stanley B. Prusiner. Viroids and Prions[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America，1982，79（17）.

[2].Michael P. McKinley，Michael B. Braunfeld，Carolyn G. Bellinger，Stanley B. Prusiner. Molecular Characteristics of Prion Rods Purified from Scrapie-Infected Hamster Brains[J]. The Journal of Infectious Diseases，1986，154（1）.

【启发思考】

1.不畏权威 勇于挑战

Prusiner 教授在发现羊瘙痒症的传染物可能是一种无核酸成分的蛋白质后，用于向传统的权威性结论挑战，并坚持进行研究，体现了科学家创造和探索的精神及富于挑战的勇气。我们尊重权威，但是不应该迷信权威，所以要具备批判的能力，并能勇于质疑，使我们的大脑处于一种主动进取的状态，思维处于一种活跃的创新状态，这样才能不断冲出传统思想的禁锢，开创新的事业，推动整个人类社会的进步。

要想取得不同于他人的科研成果。就必须想别人没有想到，干别人没有干过的，大胆创新，做一个永远敢于面向未知世界的挑战者。尤其是在面对权威性结论时，要敢于冲破旧框框，不为权威性结论所束缚。任何向权威性挑战的成功都意味着科学的一次大发展。

2.知难而进，坚持不懈

Prusiner 教授在 Prion 研究过程中先后三次提出不同的假说，他成功的研究历程充分体现了实践、认识、再实践、再认识的认识规律，体现了科学家坚持不懈、批判和怀疑的精神及创造性的想象力。

【参考文献】

[1].Prions causing central nervous system degeneration ； Stanley B. Prusiner. Departments of Neurology and of Chemistry and Biophysics， University of California， San Francisco， CA[J]. Elsevier，1990，11（1）.

[2].Berría M I. [Nobel Prize of Medicine 1997； Stanley B. Prusiner. Academic recognition of the existence of prions].[J]. Medicina，1997，57（6）.

[3].Dormont D. [Discovery of the prion protein by Stanley B. Prusiner， Nobel Prize 1997].[J]. La Revue du praticien，1998，48（14）.

[4].Robert M. Friedman. Madness and Memory； The Discovery of Prions—A New Biological Principle of Disease， by Stanley B. Prusiner[J]. Psychiatry，2014，77（4）.

[5].周立.竞争是推动医学研究发展的重要动力─从 1977 年诺贝尔生理学或医学奖谈起[J].医学与社会，1997（02）；48-50.

[6].方国玲，奇云.病原体研究的重大突破─1997 年诺贝尔医学奖回眸[J].生物学教学，1998（06）；1-3.

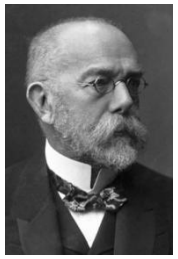
（车昌燕）

第二节 细菌性疾病的治疗

一、结核杆菌的研究

【获奖年度】1905 年

【获奖人】



Robert Koch

罗伯特•科赫

（1843～1910）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1905 was awarded to Robert Koch “for his investigations and discoveries in relation to tuberculosis.”

1905 年诺贝尔生理学或医学奖被授予罗伯特•科赫，“以表彰他在对结核病及结核杆菌方面的研究和发现。”

【科学家的故事】

在人类历史发展的长河中，人类为征服自然界，包括各种“不治之症”，演出了许多可歌可泣的故事。据史料记载，危害人类的鼠疫，在世界上曾经发生了三次大的流行，每次大流行都夺走了亿万无辜的生命，到处是“东死鼠，西死鼠，人见死鼠如见虎，鼠死不几日，人死如圻堵……”的悲凉景象。肺结核病，我国古称“痨病”，国外有些国家称为“黑死病”，也曾被视为绝症，一旦染上，几乎没有康复的希望。此外，霍乱、炭疽、昏睡病，都曾横行人类，给人类造成严重的灾难。然而，人类的本质力量在于征服自然。在人类同各种疾病作斗争中，Robert Koch 是最杰出的科学家之一。1905 年他因研究结核病，发现结核杆菌与结核菌素而荣获诺贝尔生理学或医学奖。但这只是他工作中的一小部分，他一生的工作奠定了医用细菌学的基础，为人类征服结核、炭疽、霍乱、鼠疫等危害极大的传染性疾病做出了不可磨灭的功勋，被人们誉为“瘟疫的克星”。

Robert Koch 1843 年 12 月 11 日生于德国克劳斯塔尔，1866 年在德国格丁根大学学医毕业后，曾在汉堡一家精神病院当实习医生。1870 年婚后到东普鲁士一个小乡村沃尔施泰因当外科医生，建立了一个简陋的实验室，并多年在此从事病原微生物研究。

在医学界，法国著名的微生物学家 Pasteur 认为，传染病是由某种微生物引起的，但由于无法通过观察证实，

因而 Pasteur 的说法只能是一种猜测。但 Pasteur 的这种猜测引起极大的兴趣。Koch 认为每种病都有一定的病原菌，纠正了当时认为所有细菌都是一个种的观点，从而兴起了关于疾病起源的研究。

Koch 于 1875 年发现了炭疽杆菌，从此，他在世界医学领域名声大振。1880 年，德国政府任命 Koch 为德意志帝国参事官和柏林医院的研究员，并在柏林医院设立了研究室，还给他配备了两位助手。1881 年他创立了固体培养基划线分离种法，应用这种方法，主要的传染病病原菌被相继发现。

此后，他开始了探究肺结核病因的实验。每当医院进行结核病人尸解时，Koch 必定到场，带走一些结核病的结节。回到研究室，弄碎这些结节，涂在玻璃片上，然后放在高倍显微镜下仔细观察。每次和以前看到的一样，涂片上并没有什么异常的微生物。“它会不会和周围物质同样颜色，以至于我们无法发现”？Koch 和他的助手决定用染色法试试看。他们动手准备了各种颜色的化学染料，并且制成许多涂片，对不同颜色的染料进行分组实验。Koch 耐心细致地逐片观察，果然在显微镜中发现了颗粒状的亮点，这些亮点有的单个分散着，有的相互排列着。随后，他和助手找来柏林市内所有能找到的各种结核结节—包括人类的和动物的。大量观察的结果都显示，这些颗粒状的亮点都是同一种结核菌。Koch 为发现了结核菌而欣喜异常。他马不停蹄地继续研究，为了大量培养出纯种的结核菌，他又改用在凝固的血清上接种培养，并将培养出的纯种结核菌制成悬液，注射豚鼠的腹腔进行实验，4～6 周后

豚鼠即死于结核病。他用实验证明结核菌不论来自猴、牛或人均有相同症状。至此，Koch 终于成功地证实了结核杆菌是结核传染病的病因。1882 年 3 月 24 日，Koch 在柏林大学做了“关于结核病”的学术报告，公布了自己发现结核杆菌的研究成果。结核杆菌的发现，为研究抗结核药物和治疗结核病提供了科学的依据，为人类征服结核病这个恶魔奠定了坚实的基础。Koch 除了发现了结核杆菌外，还阐明了结核病的传染途径。他指出结核病患者是最主要的散布源，并提出用结核菌素治疗结核病？他还研究出避免结核杆菌死亡的传代培养法，为此后研制预防结核病的卡介苗创造了条件。

Koch 为保护人类的健康付出了毕生的心血。晚年时他因心脏病住进巴登温泉疗养院，在疗养期间，他还念念不忘细菌学研究。1910 年 5 月 17 日，在疗养院逝世。他的功绩将永远激励人们去开辟战胜疾病的新天地！

【发表文章】

[1]Robert Koch.An Address on Cholera and its Bacillus [J].British Medical Journal，1884;08-09.

[2]Robert Koch.A Further Communication on a Remedy for Tuberculosis [J].British Medical Journal，1890;11-09.

【启发思考】

1.理性思维、勇于探究

在当时医学界，法国著名的微生物学家 Pasteur 认为，传染病是由某种微生物引起的，但由于无法通过观察证实，因而 Pasteur 的说法只能是一种猜测。但 Koch 对此产生了极大的兴趣，并且付诸行动。Koch 的伟大成就，源于他献身科学的高尚品德和严谨治学的崇高精神，不断崇尚真知，运用科学的原理和方法，逻辑清晰。勇于探究，具有对事物发展的好奇心和想象力，并且在实际行动中有坚持不懈的探索精神，值得我们学习。

2.献身科学，实践求证

面对“白色瘟疫”，Koch 感到自己作为一个细菌学者的重大责任，为此，决心找出结核病的病原菌来，以造福人类。他为保护人类的健康付出了毕生的心血，Koch 敢于把猜想论证为现实的这种精神，是很多科学家身上都具备的。他勇于尝试用各种新的手段来验证自己的设想，这种创新思维也是科研需要的。

【参考文献】

[1].张铭.诺奖往事—诺贝尔生理学或医学奖史话[M].北京：科学出版社，2018.

[2]https；//www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/

（游荷花 任云青）

二、斑疹伤寒的研究

【获奖年度 】1928

【获奖人】

Charles Jules Henri Nicolle

查尔斯•朱尔斯•亨利•尼科尔

（1866～1936）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1928 was awarded to Charles Jules Henri Nicolle “for his work on typhus.”

1928 年的诺贝尔生理学或医学奖被授予查尔斯•朱尔斯•亨利•尼科尔，“以表彰他对斑疹伤寒的研究。”

【科学家的故事】

Charles Jules Henri Nicolle 出生于法国塞纳-马恩大区鲁昂市的一个医生家庭，1893 年获得了医学博士学位，是一位法国细菌学家。1577 年在英国牛津，一位叫做 Rowland Jenks 的人被带到法庭，法庭里非常拥挤，气味难闻。庭审结束后看热闹的很多人陆续生病，发烧，身上出现很多红点，然后很快死亡。这就是英国历史上很有名的所谓“黑色法庭”。后来人们知道这个病叫做流行性斑疹伤寒，也被叫做“监狱热”。1903 年 Nicolle 前往北非法属突尼斯，担任巴斯德研究所突尼斯分所所长一职，开始了对斑疹伤寒的研究。在突尼斯，经常发生斑疹伤寒的季节性流行，当时的人几乎对流行性斑疹伤寒一无所知，既不知道病原体是什么，也不知道它是怎么传播的。1909 年，斑疹伤寒又开始在突尼斯流行了，Nicolle 经过细致的调查后发现，斑疹伤寒患者的家里常常有好几个人同时得病，伤寒患者在进入候诊区时，还会将疾病传染给他人，医院里收集新入院病人衣服的护理人员以及清洗新病人脱下来的衣物的女工也会染上这种病，但是新病人在洗过澡、换上医院干净的病号服进入病房后，就不再会传染给别人了。Nicolle 意识到，病人的衣服上，可能就存在着病原体的载体。最终，他锁定了最大的嫌疑者：穷人衣服上的虱子。

于是他立即开始了一系列的动物实验，并通过动物实验证实了自己的假设是正确的。他将从患上了斑疹伤寒的

猩猩身上抽出的血液，注射到健康的短尾猴体内，健康的短尾猴由此感染上了斑疹伤寒。随后，他又将健康人身上的虱子放到患上了斑疹伤寒的短尾猴的身上，这些虱子在叮咬了病猴后，他又将它们再放到其他健康长尾猴的身上，这些健康的长尾猴很快就感染上了斑疹伤寒。之后他多次重复实验，试图排除所有干扰因素，最终证明了斑疹伤寒的传播媒介就是人身体上的虱子，而斑疹伤寒的病原体就寄生在这些虱子的体内（后来被命名为立克次氏体）。仅仅是如此简单的实验，却解开了当时最可怕的谜团之一。

【启发思考】

1.勇于担当

最初 Nicolle 目睹大量斑疹伤寒患者由于得不到有效的治疗而死去，心中非常难过，下决心要找到控制流行、治疗该病的方法，体现了科学家的一种社会责任感和勇于担当的精神。

2.献身精神

为了验证斑疹伤寒患者血液的传染性，必须进行人体实验。这是一种“死亡实验”，风险极大。关键时刻尼科尔挺身而出，从重症斑疹伤寒体内抽出血液，将分离出的血清注入了自己的体内。他以自己的生命为代价，验证了他的科学判断，体现了科学家的无私奉献精神。

3.大胆创新、勇于探索

Nicolle 通过动物实验证实了斑疹伤寒的传播媒介就是人身体上的虱子，而斑疹伤寒的病原体就寄生在这些虱子的体内。科研工作中，就需要大胆创新，对未解决的问题提出新的假设或解决的可能，然后在扎实工作的基础上积极而理智地去实践、去行动、去证明。假设可以大胆的去创造去想象，但是求证就要认真仔细，去研究。无数个事实证明，成大事者无一不是有着远大理想然后积极而努力去实践的人。

【参考文献】

[1].Bykhovskaia-Pavlovskaia I E. History of Charles Nicolle's discovery of the route of typhus infection.[J]. Parazitologiia，1981，15（1）.

[2].Blanc F. Charles Nicolle and exanthematous typhus.[J]. Medecine tropicale ； revue du Corps de sante colonial，1966，26（5）.

[3].余凤高.人类疾病的背景文化之十七—斑疹伤寒；战争的附属物[J].书屋，1999（03）；77-79.

[4].Dworkin Jonathan，Tan Siang Yong. Charles Nicolle （1866-1936）； bacteriologist and conqueror of typhus.[J]. Singapore medical journal，2012，53（11）.

（车昌燕 ）

三、幽门螺杆菌的发现

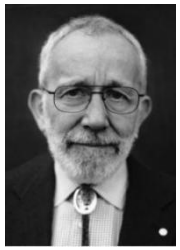
【获奖年度 】2005

【获奖人】

Barry J. Marshall

巴里•马歇尔

（1937～ ）



J.Robin Warren

罗宾•沃伦

（1951～ ）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 was awarded jointly to Barry J. Marshall and J. Robin Warren “for their discovery of the bacterium Helicobacter pylori and its role in gastritis and peptic ulcer disease.”

2005 年的诺贝尔生理学或医学奖被授予巴里·马歇尔和罗宾·沃伦，“以表彰他们发现了幽门螺杆菌及其在胃炎和胃及十二指肠溃疡中的作用。”

【科学家的故事】

J.Robin Warren，澳大利亚病理学家，在阿德莱德大学取得医学学位。1967 年，他被允许进入澳大利亚病理学皇家学会，且成了皇家 Perth（珀斯）医院的资深病理学家。Barry J. Marshall 1969~1974 年在西澳大利亚大学学习医学，之后成为皇家 Perth 医院的消化科医生。

1979 年的 4 月，J.Robin Warren 在一份胃黏膜活体组织标本中意外地发现一条奇怪的蓝线，他用高倍显微镜观察，发现是无数细菌紧粘着胃上皮。后来，他试着用银染的方法对切片进行染色，结果细菌清晰可见，而且数量比预想的还要多。然后 Warren 又在其它的活体组织标本中找到了这种细菌。由于这种细菌总是出现在慢性胃炎患者的标本中，Warren 开始意识到这种细菌可能与慢性胃炎等疾病有密切关系。然而，这种假设并不符合当时的主流医学观点。当时医学界认为，健康的胃是无菌的，由于胃酸的存在，会将人们吞入的细菌迅速杀灭，因此不可能有细

菌在胃中生长。

1981 年，一位名叫 Barry J. Marshall 的年轻人出现在 Warren 面前，他对 Warren 的发现非常感兴趣，于是为 Warren 提供胃黏膜活体样本，两人合作花费了几个月的时间来培养这种细菌。可是培养这种细菌并非易事，开始他们并没有成功。1982 年 4 月的某一天，Warren 把一块从胃溃疡病人体内切除出来的病变组织放在培养皿中，准备再试一次。因为那天之后正好是复活节，依照惯例休假 4 天，Warren 把培养皿放在培养箱里就回家过节了。这多出来的几天假期让培养皿意外地在培养箱里多待了几天（以前两人按照惯例只让培养皿在培养箱里待两天），结果细菌长出来了！他俩高兴坏了，立刻对这种细菌做了一些基础的分类学研究（后被命名为幽门螺杆菌）。他们发现，几乎所有的胃炎、十二指肠溃疡或胃溃疡患者体内都有这种细菌存在。

在成功分离培养幽门螺杆菌之后，为了获得更多的证据证明这种细菌致病的作用，Marshall 和一位名叫 Morris 的医生“以身试菌”，自愿进行了人体试验，亲自喝下了幽门螺杆菌液：在喝下菌液的第 10 天，Marshall 的胃黏膜组织学检查显示为胃炎。在喝下菌液的第 3 天，Morris 出现了中重度的上腹部疼痛。在第 11 天，幽门螺杆菌成功地从 Morris 的胃部活检组织中分离培养出来，而且组织学检查证实 Morris 患上胃炎。而后 Marshall 很快就痊愈了，但 Morris 则费了好几年时间才治愈。Marshall 和 Warren 虽然发现了幽门螺杆菌，也证实了其感染与胃炎和消化性

溃疡的关系，但是该发现在经历漫长时间后，才最终被胃肠病医生接受。在治疗方法的研究方面，Marshall 和 Warren 与其他人一起指出，只有把患者胃部的细菌彻底清除掉才能治愈胃溃疡。

【发表文章】

[1].Barry J. Marshall. Campylobacter pyloridis and Gastritis[J]. The Journal of Infectious Diseases，1986，153（4）.

[2].Barry J. Marshall. Campylobacter pylori； Its Link to Gastritis and Peptic Ulcer Disease[J]. Reviews of Infectious Diseases，1990，12.

[3].Barry J. Marshall. Helicobacter pylori in Peptic Ulcer； Have Koch's Postulates Been Fulfilled?[J]. Annals of Medicine，1995，27（5）.

[4].Barry J. Marshall. Helicobacter pylori； The Etiologic Agent for Peptic Ulcer[J]. JAMA； The Journal of the American Medical Association，1995，274（13）.

[5].J.Robin Warren. 螺杆菌的发现[J].科学新闻，2014（12）；27+26.

[6].Warren JR. Helicobacter； the ease and difficulty of a new discovery . ChemMedChem. 2006 Jul;1（7）；672-85.

【启发思考】

1.批判质疑

在 Marshall 和 Warren 发现幽门螺杆菌之前，人们认为压力和生活方式等是导致胃溃疡的原因。当时的医学界认为“健康的胃是无菌的”，他们以坚韧的毅力向主流观点挑战，通过采用常见的技术（纤维内窥镜检查、组织切片银染和细菌培养技术）证明了幽门螺杆菌是消化性溃疡致病原因，体现了科学家的批判和怀疑精神。

2.献身精神

为了证明假说的正确性，Marshall 自己作为志愿者进行研究，喝下大量幽门螺杆菌，几个星期之后，他出现了胃炎的症状，经过抗生素的治疗才痊愈，体现了科学家奉献的精神。

人要有勇于冒险、勇于向正统教条挑战的精神，这种精神才会使科学不断发展，不断创新，可以使自我不断完善。真理在平常中存在，价值在细心中成就，生活中的一次偶然可能会成就不寻常的人生，区别就在于有的人有心，有的人无心。

【参考文献】

[1].Mignon Michel.The Nobel Prize in Medicine， 2005. Barry J. Marshall and J.Robin Warren. Helicobacter pylori honored].[J]. Medecine sciences ； M/S，2005，21（11）.

[2].Entrevista con el Dr. Barry J. Marshall. Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del Helicobacter pylori[J]. Revista Colombiana de Gastroenterologia，2016，31（3）.

[3].Mignon Michel. [The Nobel Prize in Medicine， 2005. Barry J. Marshall and J. Robin Warren. Helicobacter pylori honored].[J]. Medecine sciences ；M/S，2005，21（11）.

[4].David P Steensma，Robert A Kyle，Marc A Shampo. J. Robin Warren； Helicobacter Pylori and Peptic Ulcer[J]. Mayo Clinic Proceedings，2016，91（9）.

[5]周菲，赵海鹏.2005 年诺贝尔生理或医学奖中的科学精神及其生物学教学价值浅析[J].生物学教学，2006（10）；73-74.

（车昌燕）

第三节 寄生虫病的研究

一、疟原虫致病机制的研究

【获奖年度 】1902

【获奖人】

Ronald Ross

罗纳德•罗斯

（1857～1932）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1902 was awarded to Ronald Ross “for his work on malaria， by which he has shown how it enters the organism and thereby has laid the foundation for successful research on this disease and methods of combating it.”

1902 年的诺贝尔生理学或医学奖被授予罗纳德•罗斯，“因为他在疟疾方面的工作，他展示了疟疾是如何进入机体的，从而为成功研究这种疾病和对付它的方法奠定了基础。”

【科学家的故事】

Ronald Ross，英国医生、微生物学家和热带病医师。1874 年就读于英国伦敦圣巴托罗缪医学院，1879 年毕业并获得医学博士学位，1881 年到贫穷落后的印度医院去工作。当时，世界上每年至少有 3 亿人患疟疾，300 万人死于疟疾。Ross 到了印度之后，被分配去给军人治疗疟疾。这位原本对医学毫无兴趣的年轻人，在地狱般苦难的刺激下燃起了拯救全人类的宏图壮志，他想成为世界的清道夫。1888 年，在七年的军医生涯后他回到英国，申请进入公共医学系，专攻细菌学。以优异的成绩毕业后返回印度的“疟疾战场”，侧重研究疟疾的传播媒介。Ross 一开始认为疟原虫传播的媒介是蟑螂，便解剖了许多蟑螂，将它们放在显微镜底下观察，但是没有找到疟原虫；后来他又怀疑了蝙蝠或水中的贝类，均一无所获。1894 年，他在伦敦结识了英国热带医学先驱 Manson。Manson 把 Laveran 在 1880

年发现的疟原虫标本介绍给 Ross，并且将自己对疟疾由蚊子传播的假说一起传授给 Ross，希望 Ross 能在印度证实他的假说。

1895 年罗斯返回印度后，就把疟疾传播媒介作为研究课题。印度有三百多种蚊子，他将孑孓孵化出的库蚊和伊蚊放在疟疾病人身上吸血，然后在显微镜下观察，但均以阴性结果告终。

1897 年 8 月 16 日 Ross 将养出的、有斑点的蚊子（后鉴定为按蚊）在病人身上吸血后，放在罐中饲养，至 8 月 20、21 日，将蚊胃解剖后观察，结果在一只蚊子的胃腔中和另一只的胃壁中发现了疟原虫。1898 年 7 月，Ross 又在在患疟疾的鸟类血液中发现了类似的着色胞囊，在蚊子的唾液中观察到鸟类疟原虫----变幻虫的子孢子，从而证实蚊子是传播疟疾的媒介。为了更进一步证实疟疾是由疟蚊传播的，Ross 不顾个人安危，1899 年率领一个探险队深入疟疾猖獗的西非地区，经过 3 个月的实地考察，Ross 终于在蚊子胃肠道中发现了人类疟原虫的卵囊。

Ross 的研究工作并没有在找到按蚊之后停顿。他通过精妙细致的实验，研究了蚊子的消化系统和血液系统，并发现疟原虫复杂的作用机制：疟原虫先是在雌性按蚊的胃中受精繁殖若干子孢子，通过蚊子的血液循环聚集到唾液腺并在此发育成熟，每当疟蚊叮咬受害者皮肤时，疟原虫便随疟蚊的唾液注入受害者的体内，于是受害者便患上疟疾。受害者的疟疾也可以通过叮咬的方式传染给雌蚊。换言之，蚊子即是疟原虫的巢穴，又传播了疟原虫，它们是

传播疟疾的罪魁祸首！Ross 的发现为成功地防治疟疾奠定了基础。

【发表文章】

[1].Ronald Ross.“THE RELATIONSHIP OF MALARIA AND THE MOSQUITO.”[J]. The Lancet，1900，156（4010）.

[2].William MacGregor，Ronald Ross，J.M. Young，etc. A Discussion On Malaria And Its Prevention[J]. The British Medical Journal，1901，2（2124）.

[3].Ronald Ross. Researches on Malaria[J]. Journal of the Royal Army Medical Corps，1905，4（6）.

【启发思考】

锲而不舍，壮志凌云

关于疟疾的传播，Ross 在一定的观察和思考基础上勇于提出自己的疑问，在多次实验失败后，Ross 没有放弃，终于在按蚊胃腔和胃壁中发现了疟原虫，体现了科学家的实践、探索及坚持不懈的精神。为了更进一步证实疟疾是由疟蚊传播的，Ross 不顾个人安危，深入疟疾猖獗的西非地区实地考察，体现了科学家的奉献精神。

原本对医学毫无兴趣的 Ross，后来燃起了拯救全人类的宏图壮志，正是年轻人这种激情与梦想，对世界名族的大爱精神，才有了后来对疟疾攻克的可能。

机会只会降临在有梦想的人身上，实现梦想的渴望越迫切，成功的几率就越高。没有什么比“有梦想”更接近成功了。有梦想，就能克服任何困难，甚至可以改变与生俱来的性格。当代医学生应当为了人类健康这个伟大的梦想，怀揣少年的激情，做一位当之无愧的梦想家。

【参考文献】

[1].Elmer Bendiner. Ronald Ross and the Mystery of Malaria[J]. Elmer Bendiner，2015，29（10）.

[2].贝影，王新民.罗纳德·罗斯：向疟疾宣战[J].少儿科技，2014（04）；15-16.

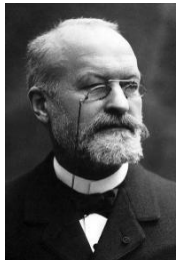
[3].薛丽，李凤雯，肖敏，张倩.AME 诺贝尔故事 01|百年斯蚊[J].临床与病理杂志，2015，35（03）；341-342.

（车昌燕）

二、疟原虫的发现

【获奖年度 】1907

【获奖人】



Charles Louis Alphonse Laveran

夏尔•路易•阿方斯•拉韦朗

（1845～1922）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1907 was awarded to Charles Louis Alphonse Laveran “in recognition of his work on the role played by protozoa in causing diseases.”

1907 年的诺贝尔生理学或医学奖被授予夏尔•路易•阿方斯•拉韦朗，“以表扬他在原生动物引致疾病方面所做出的贡献。”

【科学家的故事】

Charles Louis Alphonse Laveran，法国内科医生，病理学家，寄生虫学家。Laveran 一生主要从事人疟疾病的研

究，最初，Laveran 的研究只是试图解释疟疾病人血液中的黑色素粒子的作用，因为当时大家都在讨论并寻求办法来证实这些黑色素粒子究竟只在疟疾患者中存在还是也存在于其他疾病中。在阿尔及利亚君士坦丁的军医院工作期间（1880 年），Laveran 试着将一位刚刚死亡的疟疾病人的血样制成涂片，放在显微镜下观察，结果他发现了血细胞里有一些很可疑的“黑色颗粒”。经过不断地对比研究，他发现这些黑色颗粒的体积会发生变化，而且还能像是小虫子一样自由运动。于是立即进行更加细致的研究，他终于发现这种未知的小虫子就是疟疾的元凶，并首先将它命名为“疟原虫（Plasmodium）”（后来为英国医学家 Ross 所证实），之后还详细描述了它的形态和习性，从此他开始了人类疟疾寄生虫的研究工作。

1882 年，Laveran 来到罗马，他要弄清楚这里的疟疾患者的血液中是否也有这种小虫子一样的东西。毫无悬念，他在意大利疟疾患者的血液里也发现了同样寄生在红细胞中的这种小虫子，而正常人血液的红细胞中是看不见这种小虫子的。于是，他确认这些小虫子就是导致疟疾的罪魁祸首。在做了更加深入的研究后，Laveran 终于弄清楚了引起疟疾的病因并不是想象中的致病菌，而是这种未知的小虫子—一种单细胞原生动物，他将其命名为疟原虫。这是人类第一次发现原生动物具有致病性。然而，刚开始时 Laveran 的这一论断受到了学术界的极大怀疑，因为当时大家一致认为只有细菌才能致病，同时 Laveran 报告的疟原虫更是一种人们从来都没有见过的寄生虫，大家对这种

致病单细胞原生动物一无所知。

不过，随着观察和染色技术的进步，人们在不同的动物体内也发现了若干种细胞内寄生的原生动物。此外，疟原虫在大部分疟疾流行区都获得了证实。到了 1889 年，主流学术界终于肯定了 Laveran 的发现，认为疟原虫的确是疟疾的病原体。Laveran 后来的研究进一步表明，这种寄生虫通过破坏红血球，使血球中的红色素改变成黑色素粒子而使人发病。除了发现疟原虫之外，Laveran 还曾推测蚊子很可能是疟疾的传播媒介，可惜他没能找到支持自己的证据，直到 1897 年，英国医生 Ronald Ross 才成功找到疟蚊，证实了当年 Laveran 的假说。

Laveran 发现了疟原虫，揭开了疟疾神秘的面纱，人们对致病微生物也有了进一步的认识。后来，Laveran 又再接再厉，找到了原生动物致病的第二个例子—锥体虫导致的锥虫病（又称为非洲热带昏睡病），并确认了其传播机制，为治疗此病提供了可能。

【发表文章】

[1].Charles Louis Alphonse Laveran，Kean B. H，Mott Kenneth E，etc.A Newly Discovered Parasite in the Blood of Patients Suffering from Malaria. Parasitic Etiology of Attacks of Malaria.[J]. Reviews of Infectious Diseases，1982，4（4）.

【启发思考】

1.革故鼎新，锐意进取

Laveran 对病原原生动物方面的研究长达 27 年，而他一生都未放弃对疟疾的研究，体现了科学家坚持不懈的精神。Laveran 面对学术界的质疑，坚持对疟原虫的研究，不仅揭开了疟疾的面纱，还拓展了人类对于“致病微生物”的认识，体现了科学家批判和怀疑、创新和探索的精神。我们要尊重权威，但也要勇于质疑，使我们的大脑处于一种主动进取的状态，思维处于一种活跃的创新状态。挑战与机遇并存，适者才能生存。挑战权威，才能不断冲出传统思想的禁锢，开创新的事业，推动整个人类社会的进步。

2.牺牲小我，顾全大我

像 Laveran 一样，很多致力于病原体研究的科学家，一直都不顾个人安危工作在抗击传染病的第一线，这样他们才有机会和这些病原体近距离接触。正是有了他们这种牺牲小我，顾全大我的奉献精神，才有了科学研究不断向前进步的今天。

【参考文献】

[1].G.Franchini. Charles Louis Alphonse Laveran， 1845-1922[J]. Science Progress in the Twentieth Century（1919-1933），1922，17（66）.

[2].Laveran C L. Classics in infectious diseases； A newly discovered parasite in the blood of patients suffering from malaria. Parasitic etiology of attacks of malaria； Charles Louis Alphonse Laveran （1845-1922）.[J]. Reviews of infectious diseases，1982，4（4）.

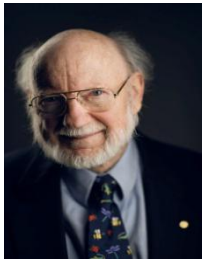
[3].Shawna William. Discovery of the Malaria Parasite， 1880[J]. The Scientist，2017，31（9）.

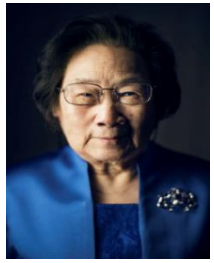
（车昌燕）

三、线虫和疟疾的治疗研究

【获奖年度 】2015

【获奖人】





William C. Campbell	Satoshi Ōmura	Tu Youyou
威廉•C•坎贝尔	大村智	屠呦呦
（1930～　　）	（1935～　　）	（1930～　）

【获奖成果】

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015 was divided， one half jointly to William C. Campbell and Satoshi Ōmura “for their discoveries concerning a novel therapy against infections caused by roundworm parasites” and the other half to Tu Youyou “for her discoveries concerning a novel therapy against Malaria.”

2015 年的诺贝尔生理学或医学奖被分为两部分，一部分归功于爱尔兰科学家威廉•塞西尔•坎贝尔和日本药物科学博士大村智，“因为他们发现了一种治疗线虫引起的感染的新疗法”，另一部分归功于中国药学家屠呦呦，“因为她发现了一种治疗疟疾的新疗法”。

【科学家的故事】

William C. Campbell，爱尔兰科学家，寄生虫生物学方面的专家，1957 年在美国威斯康星大学麦迪逊分校获博士学位。目前为美国新泽西州德鲁大学麦迪逊分校的名誉教授。Satoshi Ōmura，微生物学家，日本 Kitasato 大学教

授，有机化学家，中国工程院外籍院士，北里大学荣誉教授。河盲症（即盘笔丝虫病）和象皮肿（即淋巴丝虫病）是两种最常见的由线虫引起的疾病，河盲症患者最终会因角膜慢性炎性反应而失明，淋巴丝虫病则会导致象皮肿和阴囊淋巴水肿等终身感染的症状，全球上亿人口因此备受折磨。在阿维霉素被发现以前，人类对寄生虫病缺乏久有效的治疗手段，阿维霉素的出现彻底改变了这种局面。

Satoshi Ōmura 专注于研究链霉菌，这一菌群生活在土壤中，能够产生大量具有抗菌活性的物质，如链霉素。Satoshi Ōmura 擅长于从天然物质中分离药物，他用独特的方法大批量培养和鉴定链霉菌，从土壤中分离了很多新的链霉菌菌株，还成功地在实验室中将它们培养出来。然后从几千种不同的菌株中选取了最有希望的 50 株，建立了大规模实验室培养方法，以进一步分析它们产生抗生素杀灭病原微生物的能力。

美国默克（Merck）药厂负责寄生虫部门的爱尔兰科学家 Campbell 从 Satoshi Ōmura 那里获得这些培养的链霉菌菌株，着重研究这些链霉菌产生的抗生素对寄生虫的杀灭作用。Campbell 和同事发现其中的一个菌株所分泌的成分对畜牧动物和家养动物感染的多种寄生虫非常有效，这种活性物质得到提纯后被命名为阿维菌素，属于大环内酯类抗生素。随后为了增加疗效，他们对阿维菌素进行化学修饰和改造，得到一种新的半合成抗生素，命名为伊维菌素（ivermectin），即双氢阿维霉素，抗寄生虫谱更为广泛，杀虫效果更强，副作用更少。随后默克药厂将伊维菌素

投放市场，用于畜牧业和兽医领域的动物寄生虫病治疗，但尚未用于治疗人类寄生虫感染。但后来发现它也能够有效杀死寄生虫感染人体内的微丝蚴，可以治疗人类的河盲症和淋巴丝虫病，同时也可以高效抵御其它寄生虫病。Campbell 和 Satoshi Ōmura 的研究成果为开发高效抵御寄生虫疾病的新型药物带来的希望。

屠呦呦 1955 年毕业于北京医科大学药学系，从 2000 年开始，屠呦呦成为中国中医科学院的首席研究员。对于疟疾而言，传统的治疗为氯喹或奎宁，到了上个世纪 60 年代，疟原虫对奎宁类药物已经产生了抗药性，严重影响到治疗效果，这种疾病的发病率有上升的趋势。1969 年，中国中医研究院接受抗疟药研究任务，屠呦呦任科技组组长，于是转向寻找传统中药来开发抵御疟疾感染的新型疗法；通过对大量中草药进行大规模筛选以及在疟疾感染的动物身上进行试验，一种从植物青蒿中提取的物质表现出了巨大潜力，然而所得到的结果在一致性上却出现了问题。为此屠呦呦重新查阅古典医书并且修改了方法，受中国典籍《肘后备急方》启发，发现了引导她成功从青蒿中提取活性成分的线索。历经 380 多次失败，利用现代医学和方法进行分析研究、不断改进提取方法，终于在 1972 年，屠呦呦和她的同事在青蒿中提取到了一种分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$ 的无色结晶体，一种熔点为 156℃～157℃的活性成份，他们将这种无色的结晶体物质命名为青蒿素。青蒿素为一具有“高效、速效、低毒”优点的新结构类型抗疟药，能够高效治愈感染疟疾寄生虫的动物和人类。1973 年为确证青蒿素结构中的羰基，合成了双氢青蒿素。又经构效关系研

究，明确在青蒿素结构中过氧是主要抗疟活性基团，在保留过氧的前提下，羰基还原为羟基可以增效，为国内外开展青蒿素衍生物研究打开局面。青蒿素代表了一类新型抗疟疾制剂，能够在发病初期快速杀死疟疾寄生虫，并展现了在治疗严重疟疾上前所未有的功效。

【发表文章】

[1].William C. Campbell. Ivermectin； Eine Reflexion über Simplizität（Nobel‐Aufsatz）[J]. Angewandte Chemie，2016，128（35）.

[2].陈佩惠，屠呦呦，王凤芸，李凤舞，杨岚.双氢青蒿素对约氏疟原虫在蚊体内发育的影响[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1998（06）；3-5.

[3].屠呦呦.New Antimalarial Drug-Qinghaosu and Dihydro-Qinghaosu[J].Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine，1997（04）；312.

[4].Ōmura S，Crump A. Ivermectin and malaria control. Malar J. 2017 Apr 24;16（1）；172.

【启发思考】

1.探渊索珠

Satoshi Ōmura 从几千种不同的菌株中选取了最有希望的 50 株，建立了大规模实验室培养方法，以进一步分析它们产生抗生素杀灭病原微生物的能力；Campbell 和同事发现其中的一个菌株可分泌对多种寄生虫非常有效的活性物质--阿维菌素，均体现了科学家的求实、创造和探索精神。

2.团队合作

屠呦呦致力于中医研究实践，带领团队攻坚克难，研究发现了青蒿素，为攻克疟疾做出了巨大的贡献，这都源于团队的力量。老鹰需要经过断翅之苦才能翱翔蓝天；梅花需要饱经风霜才能一枝独秀……同样，我们要想获得成功必需付出！团队的力量远大于个人的力量，协同合作是任何一个团队不可或缺的精髓。人人都有一份奉献精神时，取长补短，个人的能力肯定会得到大大的提升。

3.国人的骄傲

屠呦呦是我国一名女科学家，中国人夺得了诺贝尔奖，极大的提高了我们的民族自豪感。她终其一生都在研究疟疾，终于得到了世人的认可，她的贡献拯救了无数疟疾的患者，永远是国人的骄傲，是我们学习的榜样。屠呦呦的科研过程也是对中国培养创新型人才的重要启迪。我们应将现代科技与中国传统文化结合起来，努力将我国建设为一个创新型的国家。

【参考文献】

[1].Pawłowski Zbigniew. Nobel Price 2015 for Dr William C. Campbell.[J]. Annals of parasitology，2015，61（4）.

[2].Van Voorhis Wesley C，Hooft van Huijsduijnen Rob，Wells Timothy N C. Profile of William C. Campbell， Satoshi Ōmura， and Youyou Tu，2015 Nobel Laureates in Physiology or Medicine.[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America，2015，112（52）.

[3].Shiomi Kazuro. Achievements of Professor Satoshi Ōmura.[J]. The Journal of antibiotics，2017，70（5）.

[4]. Tu Youyou—The inventor of new anti-malaria drugs of qinghaosu and dihydroqinghaosu and dihydroqinghaosu[J]. Chinese Association of Traditional and Western Medicine， China Academy of Chinese Medical Sciences，1999，5（2）.

[5].Tu Youyou─The Inventor of New Anti-Malaria Drugs of Qinghaosu and Dihydroqinghaosu[J].Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine，1999（02）；146-147.

[6].尚思能.屠呦呦的“青蒿素传奇”[J].文化交流，2011（12）；15-19.

[7].周程.屠呦呦与青蒿高抗疟功效的发现[J].自然辩证法通讯，2016，38（01）；1-18.

[8].段志光，张妍婕.屠呦呦获诺贝尔生理学或医学奖之启示；特殊性与一般性[J].自然辩证法通讯，2016，38（01）；

32-37.

[9].赵丹.屠呦呦获奖的启示；探索中药治病规律并研发高效药物[J].中国卫生产业，2016，13（09）；181-183.

[10].凌熳，张志庆.诺贝尔科学奖与我国科学文化建设——来自屠呦呦获诺贝尔奖的感悟与思考[J].上海理工大学学报（社会科学版），2016，38（04）；361-365.

[11].代毓芳，张向前.从屠呦呦获诺奖探索中国创新型人才培养[J].科技和产业，2020，20（03）；166-172.

（车昌燕）