



评述

军事医学科学院免疫学研究的历程

郭宁, 章金刚, 高杰英

军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850

E-mail: ningguo@nic.bmi.ac.cn

收稿日期: 2011-07-18; 接受日期: 2011-08-27

doi: 10.1360/052011-577

摘要 军事医学科学院的免疫学科经历新、老几代科学家艰苦创业、锲而不舍、开拓创新、奋力拼搏, 已走过60年的风雨历程. 伴随中国社会、政治及经济领域的发展, 军事医学科学院免疫学科的发展由建院初期的抗感染免疫已经向多学科广泛交叉、渗透的方向拓展, 形成了分子免疫学、免疫药理学、中药免疫学、化学免疫学、肿瘤免疫学、免疫遗传学、移植免疫学、输血免疫学等多种免疫学相关学科. 目前, 新一代科学家继承老一代科学家的光荣传统, 正瞄准国际前沿, 为取得更大的科研成就、为中国科学事业的发展而努力奋斗.

关键词
免疫学
疫苗
感染
单克隆抗体
信号传导

军事医学科学院免疫学科创建始于新中国成立之初, 研究方向与传染病控制紧密相关. 60年来, 经过几代免疫学家的不懈努力、开拓进取, 军事医学科学院免疫学研究逐步发展、深入, 随着与多学科的广泛交叉、渗透, 现已扩展形成分子免疫学、免疫药理学、中药免疫学、化学免疫学、肿瘤免疫学、免疫遗传学、移植免疫学、输血免疫学等多种免疫学相关学科.

1 艰苦创业

军事医学科学院各学科研究的发展与中国的社会、经济、政治的发展同步. 建国、建院之初, 百废待兴, 科研条件艰苦. 老一代科学家怀着拳拳报国之心, 不畏艰难、不怕风险, 利用当时简陋的实验条件, 开始了军事医学科学院科研初期的开创性工作. 抗感染免疫是军事医学科学院建院早期最主要的免疫学研究方向. 1958年, 以时任微生物流行病学研究所所长的谢少文教授(1980年当选为中科院生物学部学

部委员)、黄翠芬教授(中国工程院院士)为首的研究组开展了抗感染免疫及疫苗的研究工作, 完成了多种疫苗的研制. 1978年, 杨叔雅、马贤凯、庄汉澜等人获全国科技大会奖. 自20世纪60年代起至70年代, 军事医学科学院免疫学科加强了多价疫苗、免疫途径、免疫器械的研究, 在国内首先研制成功无针头压力注射器, 同期进行了多种疫苗的研制. 在此期间, 军事医学科学院免疫学研究队伍得到进一步发展, 培养了一批抗感染免疫的技术骨干.

中国改革开放后迎来了科研的春天. 随着国际交流及科研信息的畅通、科研条件的改善、新技术方法的建立以及开放带来的活跃的科研氛围, 军事医学科学院免疫学发展进入了一个崭新的时期, 研究方向得到扩展. 1978年, 军事医学科学院成立了基础医学研究所, 吴蔚教授组建了免疫学实验室, 研究方向主要集中于探讨免疫细胞间的相互作用. 吴蔚教授等人利用生物化学和亲和层析法, 在国内率先从人淋巴细胞表面分离出羊红细胞受体^[1], 并对其功能进行了深入的研究, 为此后开展的人白细胞分化抗

原的研究奠定了基础. 同年, 微生物流行病学研究所对原免疫治疗室进行了较大的调整, 更名为免疫室, 当时的主任苏新教授组织了现代免疫学及相关学科如生物化学、细胞遗传学、微生物遗传学的系列讲座, 建立了细胞免疫、体液免疫及抗病毒干扰素及免疫佐剂等研究组. 肖成祖、李广善等人在国内首先用病毒诱生干扰素, 将 MC-I 微载体用于大规模生产, 建立了高效干扰素生产流程, 为生物类药物的开发作出了贡献. 毒物药物研究所化学免疫学科的建立亦始于 1978 年, 由荣康泰教授负责组建, 主要研究方向为化学疫苗的研制. 在此后的工作中, 基因工程抗体酶的研究获得了重要进展, 其中一株酶的催化水解速度高于非基因工程化酶 12 万倍^[2,3], 使此项研究居于国际领先地位. 此期间, 军事医学科学院免疫学相关研究获得国内多项成果奖, 荣康泰等因化学免疫及单克隆抗体酶的研究获第 31 届国际军事医学大会文肯奖.

2 蓬勃发展

20 世纪 80 年代起, 随着中国科研水平的不断提高、国际免疫学研究的深入发展、单克隆抗体制备技术及分子生物学技术的引进, 军事医学科学院免疫学研究进入了蓬勃发展的时期. 1980 年, 军事医学科学院附属医院组建了免疫学研究室, 同时建立了全军第一个 HLA 专业实验室, 首任主任为孔繁华主任医师, 主要从事 HLA 抗血清筛选及特异性鉴定、HLA 与自身免疫性疾病遗传背景、中国少数民族 HLA 多态性、HLA 基因亚型与 GVHD 的相关性研究, 由此开始了军事医学科学院免疫遗传学研究方向. 1982 年, 白炎教授为首的基础医学研究所免疫学实验室开展了分子免疫学相关研究工作, 主要研究方向为人类白细胞分化抗原的结构与功能研究, 同时引进了单克隆抗体制备技术, 研制成功数 10 种单克隆抗体, 这些抗体陆续归入相应的分化簇(CD)系列, 应用于白细胞、淋巴细胞亚群识别标志的研究及细胞分化中相互关系的研究, 并在国内首先研制出成套白血病免疫分型试剂盒. 抗 T 细胞免疫毒素、抗 C-ALL 免疫毒素获得临床批文, 用于骨髓移植, 使军事医学科学院单克隆抗体的制备及应用研究跻身国内该领域同行的前列, 这些研究成果荣获国家科技进步二等奖. 在军事医学科学院著名药理学家周金黄教授的

领导下, 由邢善田、冯杏婉、茹祥斌教授等人先后参加了多种补益中药包括枸杞子、地黄等研究, 探讨了枸杞多糖及地黄寡糖组分的免疫药理作用, 并在枸杞多糖研究的基础上开发出保健药品“杞宝胶囊”、“红宝”、“万宝”、“WB891”及“阿莫斯养颜胶囊”, 产生了良好的社会和经济效益. 1995 年, 周金黄教授主编的《中药免疫药理学》专著出版. 此外, 军事医学科学院还开展了肿瘤免疫学及辐射免疫学的研究, 这些与免疫学相关的新学科的建立与发展使军事医学科学院免疫学研究不仅具有一定的特色, 而且免疫学研究队伍得到进一步扩大.

20 世纪 80 年代是基因工程技术迅猛发展的时期. 借助基因工程技术, 军事医学科学院免疫学领域的研究焕发出巨大的活力, 在多项研究中取得了重要进展. 1983 年, 马贤凯教授等人首次利用基因工程技术, 在大肠杆菌中合成了乙肝核心抗原, 代替了从患者尸肝提取该抗原, 成功研制出“基因工程抗原乙肝诊断试剂”, 并在全国范围内推广使用, 该项目于 1985 年获国家科技进步一等奖. 1986 年, 微生物流行病学研究所免疫室高杰英教授等人应用基因工程技术, 以福氏 2a T32 株为受体菌, 构建成功福氏-宋内氏双价工程菌^[4,5]. 同时, 开展了黏膜免疫防御的分子和细胞机制的基础研究, 研究内容包括黏膜归巢分子和黏膜免疫调节分子及黏膜相关淋巴细胞特性与黏膜免疫途径的系统研究, 围绕抗感染免疫、黏膜免疫和黏膜疫苗, 使微生物流行病学研究所免疫室的黏膜免疫及抗感染免疫研究逐渐形成特色.

20 世纪 90 年代后, 分子生物学进一步渗透免疫学领域. 在中国工程院院士沈倍奋教授的领导下, 军事医学科学院免疫学研究逐步进入分子水平. 沈倍奋院士主持了急性白血病的基因分析及微小残留病灶的 PCR 检测, 为白血病的诊断和预后提供了分析手段. 同时开展了造血及免疫相关的细胞因子的研究, 应用基因工程技术, 克隆、表达了粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子等多种细胞因子, 其中 GM-CSF 在国内首批获得新药证书, 为改善放射病、放化疗或骨髓移植后造血功能低下及增加机体免疫力提供了治疗用药. 通过白血病分化抗原结构与功能的研究, 探索细胞因子介导的信号转导途径亦成为免疫学重要的发展方向之一, 同时研究与疾病相关的信号途径的差异, 以寻找药物作用的新靶点, 还开展了基于大分子立体构型模建寻找活性多肽和小分子有机化合

物等研究。马贤凯等人利用基因重组技术克隆表达了中国丙型肝炎病毒优势抗原, 通过优化组合研制出丙型肝炎病毒抗体酶联免疫检测试剂盒, 并于 1993 年首批获得国家卫生部颁发的新药证书和生产文号。随后, 又研制出丙型肝炎分片段抗体确认检测试剂。1997 年, 野战输血研究所正式成立, 输血免疫学成为该所重要研究领域之一。围绕与输血相关的免疫学问题, 研制了丙型肝炎病毒抗体、艾滋病病毒抗体、梅毒抗体、ABO 血型快速检测卡; 构建了丙肝病毒 NS3 基因随机表位文库, 探讨以细胞表位诱导 CD8⁺ T 细胞和 B 细胞免疫应答的机制; 建立了 NK 细胞自体、异体移植动物模型, 进行了动物活体示踪研究, 并比较研究了自体 and 异体 NK 细胞输注后的抗肿瘤效应, 在这些研究中获得多项新的发现。免疫遗传学与移植免疫学领域的研究也获得了较大的进展, 奚永志教授等人发现 HLA-A*1101104 新等位基因^[6,7], 并得到 WHO-HLA 委员会的正式命名认可, 实现了 HLA 分型技术与国际先进水平的接轨, 并在国内率先开展了“习惯性流产的主动免疫治疗”研究, 获得正式批文。奚永志等人^[8]克隆成功鸡 II 型胶原 CCO-L2A1 全长 cDNA 与基因组 DNA, 2011 年获美国发明专利, 并利用该基因研制了基于异种 CCOL2A1 的治疗性基因疫苗。高杰英等人克隆成功痢疾菌侵袭蛋白的抗原基因和 I 相抗原基因, 完成了双价痢疾菌苗的中试及现场流行病学观察, 使双价痢疾菌苗历经 13 年的研究, 终于在 1998 年获国家一类生物制品证书和试生产文号。此后, “福氏 2a 宋内双价基因工程菌苗 FSM2117”获得了生产批文及 2004 年北京科技进步一等奖。

3 开拓进取

进入 21 世纪以来, 军事医学科学院免疫学研究进入快速发展的时期。沈倍奋院士领导的研究团队在 I 型糖尿病发病密切相关的自身抗原 GAD 及其功能性表位的研究中, 将 GAD 及其功能性表位多肽与 IgG 融合形成抗原化抗体, 进行 NOD 小鼠的基因治疗研究, 证实该抗原肽抗体能通过诱导抗原特异性耐受, 抑制致病性的自身反应性 T 细胞的功能, 阻止 T 细胞对胰岛 β 细胞的破坏, 研究结果发表于 *J Immunol* 和 *Gene Ther* 针对治疗性抗体人源化改造的难题, 军事医学科学院的免疫学家结合结构生物

学、计算生物学、生物信息学、计算机科学等学科的理论技术, 收集、整理、聚类 Kabat, IMGT, Swiss-Prot, TrEMBL, PDB 数据库中抗体可变区序列、结构以及抗原-抗体作用复合物的结构信息, 通过对抗体可变区 CDR 序列、结构特征的分析及探索抗原-抗体相互作用的结构模式, 建立了“抗体专家分析系统”。通过该系统, 可合理确定抗体药物的靶点, 进而借助计算机辅助分子设计、高通量虚拟筛选技术, 从理论上建立了新功能分子(多肽、融合蛋白、抗体类分子等)合理设计平台。该技术已对国内外科研院校展开合作、服务, 成功完成了对 20 余株抗体的改造, 同时完成了 10 余株抗体类分子的设计, 获得了 3 株具有产业化前景的抗体。在贺福初院士领衔的中国人类肝脏蛋白质组计划项目的资助下, 军事医学科学院优化了规模化制备及鉴定单克隆抗体的技术平台, 建立了肝组织蛋白抗原的抗体库和识别人肝脏蛋白的 1000 余株杂交瘤细胞株, 并联合国内十余家实验室制定了统一的、符合国际交流要求的抗体质量标准 and 抗体数据库, 并向国际、国内蛋白质组研究机构和实验室提供抗体技术服务与交换。沈倍奋院士等开展了抗体高效定点表达系统的研究, 实现了抗体基因在工程细胞内的定点表达及扩增, 使基因工程抗体的表达达到产业化水平。张永祥教授领导的研究组开展了中药来源生物活性多糖及寡糖结构与功能以及神经内分泌免疫调节网络的调控机理等研究工作, 系统阐述了补益中药及其活性物质的免疫调节作用, 阐明了这些补益药具有调节中枢神经递质和激素释放、促进免疫细胞活性、抗体形成和增强细胞因子分泌、增强宿主免疫力等多方面的作用。2002 年, “丙型肝炎病毒分片段抗体诊断试剂盒(酶联免疫法)”获得国际药品监督管理局颁发的 II 类新药证书, 该产品的各项技术指标均达到或超过国外同类产品水平。2005 年 4 月, “丙型肝炎病毒核心抗原检测试剂盒(酶联免疫法)”获得国家食品药品监督管理局的 II 类新药证书, 2005 年 10 月, “丙型肝炎病毒核心抗原检测试剂盒(酶联免疫微斑点阵技术)”获得国家食品药品监督管理局的 II 类新药证书, 并获得国家科学技术进步二等奖 1 项, 获得国家发明专利 3 项。

随着免疫学科与分子生物学、细胞生物学、生物化学、基因组学、蛋白质组学等学科的高度交叉、相互渗透, 新的技术平台的不断建立与发展, 免疫学研

究取得了丰硕的成果. 在有关 NF- κ B 信号通路的研究中, 张纪岩教授等发现 MAPK 超家族成员 ERK, p38 和 JNK 促进巨噬细胞发育和分化及其分子机制, 研究结果提示 NF- κ B 和 MAPKs 不仅通过促进炎症分子表达加重组织损伤, 而且可能通过影响免疫细胞的其他生命活动, 推动疾病进程, 研究结果发表于 *J Immunol* 等国际知名杂志. 张学敏教授领导的科研团队发现了 NF- κ B 信号通路的负性调节和灭活机制, 研究结果发表于 2008 年 *Nat Immunol*, 主要发现和结论被国际权威杂志多次重点介绍、评述和广泛引用, 国际著名杂志 *Nat Rev Immunol* 发表专题评述

“Stopping before the damage is done”, 认为上述重要发现对于阐明机体应对微生物入侵以及癌症发生的机制具有重要意义. 由于在免疫和肿瘤相关领域研究中取得了突出成绩, 张学敏等获得国家自然科学二等奖.

现代免疫学正从整体、细胞、分子等不同层面迅速地立体化发展, 成为生命科学领域的前沿学科之一. 伴随国际国内免疫学研究快速发展的步伐、免疫学研究领域的不断开拓、新技术和新理念的诞生以及军事医学科学院新一代免疫学者的成长, 军事医学科学院免疫学科必将在 21 世纪取得更大的成绩.

致谢 衷心感谢沈倍奋院士对本文的建议和审阅.

参考文献

- 1 吴蔚, 沈倍奋, 赵蔚湘, 等. 亲和层析法提纯人淋巴细胞表面 SRBC 受体及其性质的研究. 科学通报, 1980, 22: 1056
- 2 赵毅民, 荣康泰, 徐勤惠. 催化神经毒剂梭曼水解的抗体酶. 中国药理毒理学杂志, 1997, 11: 118
- 3 杨日芳, 赵毅民, 恽榴红, 等. 梭曼抗体酶研究: I. 五配位氧磷烷半抗原的设计与合成及其水解稳定性研究. 军事医学科学院院刊, 1998, 22: 1-5
- 4 石辛甫, 高杰英, 彭红, 等. 两株双价痢疾菌苗免疫小鼠后 GALT 中 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞亚群的反应. 中华微生物学和免疫学杂志, 1999, 19: 29-32
- 5 舒翠莉, 高杰英, 彭虹等. 双价痢疾疫苗滴鼻免疫小鼠诱导持续性黏膜与系统免疫反应. 中华微生物学和免疫学杂志, 2002, 22: 519
- 6 刘曙光, 孙玉英, 骆媛等. HLA-A*110104 新等位基因的克隆与序列分析. 中华血液学杂志, 2006, 27: 825-828
- 7 刘曙光, 刘金锋, 王丹等. 中国汉族人群人类白细胞抗原 HLA 不同基因座位间的基因重组. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2007, 37: 452-459
- 8 宋新强, 骆媛, 王丹, 等. 鸡 II 型胶原基因疫苗 pcDNA-CCOL2A1 能有效治疗大鼠类风湿性关节炎. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2006, 36: 534-542