



诺贝尔奖 百年鉴

健康卫士

■ 免 疫 与 内 分 泌 ■

何 维 刘学礼 / 著



上海科技教育出版社

华北水利水电学院图书馆



205896066

R392

I1213



何 维 刘学礼 / 著

诺贝尔奖百年鉴

■ 免 疫 与 内 分 泌 ■

健康卫士



2AA68/70

上海科技教育出版社

589606

诺贝尔奖百年鉴

免疫与内分泌

健康卫士

何 维 刘学礼 著

丛书策划 卞毓麟 匡志强

责任编辑 卞毓麟 邢志华

装帧设计 桑吉芳

出版 上海科技教育出版社

上海冠生园路 393 号

邮政编码 200235

发行 上海科技教育出版社

经销 各地新华书店

印刷 常熟市华顺印刷有限公司

开本 787×960 1/32

印张 5.625

字数 98 000

版次 2002 年 3 月第 1 版

印次 2002 年 3 月第 1 次印刷

印数 1-5 000

书号 ISBN 7-5428-2804-5/N·458

定价 8.00 元

策 划 语

从 1901 年开始颁发的诺贝尔奖,可以说是 20 世纪物理学、化学和生命科学发展的缩影。它记录了百年来这三大学科的几乎所有重大成就,对世界科学事业的发展起了很大的促进作用,被公认为科学界的最高荣誉。人们崇敬诺贝尔奖,赞叹诺贝尔奖得主们的科学贡献,并已出版了许多相关书籍。

那么,我们为什么还要策划出版这套《诺贝尔奖百年鉴》丛书呢?

这是因为,有许多热爱科学的读者,很希望有这样一套书,它以具体的科学内容为基础,使社会公众也能对科学家们的成就有一定的感性认识;它以学科发展的传承性为主线,让读者领略科学进步的永无止境;它还是简明扼要、通俗易懂的,令读者能轻松阅读,愉快受益。

基于这种考虑,本丛书将百年来三大学科的全部诺贝尔奖按具体获奖内容分为 26 个领域,每个领域写成一卷 8 万字左右的小书,以该领域的进展为脉络,以相关的诺贝尔奖获奖项目为重点,读者将不但能了解这些诺贝尔奖成果的科学内容,更能知道这个领域的发展历

程。丛书的分卷不局限于一级学科的分类,以体现现代科学之间的交融。此外,丛书还另设了3卷综述,便于读者对这三大学科的全貌有一个宏观认识。丛书29卷内容如下:

20世纪物理学革命	现代有机化学
20世纪化学纵览	无机物与胶体
20世纪生命科学进展	材料物理与化学
X射线与显微术	现代分析技术
核物理与放射化学	生物分子结构
量子物理学	量子与理论化学
基本粒子探测	蛋白质核酸与酶
场论与粒子物理	遗传与基因
粒子磁矩与固体磁性	细胞生物学
超导超流与相变	生理现象及机制
测量技术与精密计量	内分泌与免疫
天体物理学	临床医学与药物
物理学与技术	传染病与病毒
热力学与反应动力学	神经与脑科学
物质代谢与光合作用	

在丛书策划基本成形后,我们曾到上海、北京、南京等地的许多著名高校及中国科学院、中国医学科学院等科研院所征求专家们的意见,得到了他们的大力支持。许多学者不顾事务繁忙,慨然为丛书撰稿。我们谨向他们表达由衷的感谢和深深的敬意。

2000年12月10日

作者简介

何维,男,1955年生,1993年毕业于德国海德堡大学理论医学系,获医学博士学位。现任中国协和医科大学基础医学院副院长;中国医学科学院基础医学研究所副所长、教授、博士生导师;中华医学会变态反应分会第一届委员会委员;中华医学会基础免疫委员会委员;中华免疫学会肿瘤免疫与生物治疗委员会委员;北京免疫学会理事;《中华微生物及免疫学杂志》、《中国免疫学杂志》、《免疫学杂志》、《国外医学免疫学分册》等杂志编委。在国内外发表论文46篇,出版学术专著两部。

刘学礼,男,1961年生,1984年毕业于上海师范大学生物系,1989年毕业于华东师范大学科学史研究所。现为复旦大学医学院副教授、生命伦理研究中心秘书长;上海医学辩证法研究会理事兼常务副秘书长;中国科学技术史学会理事;中国管理科学研究院特约研究员;亚洲生命伦理学会会员;《医学与哲学》杂志编委。

目录

1 历史回眸/1

经验与实践/1

免疫学的发展历程/3

造福人类的免疫学/9

2 科学免疫学的童年/13

免疫学的早期发展/13

抗体、补体和自身免疫/20

体液免疫学派的成就/23

两大学派的争论/28

移植和免疫遗传学/32

3 免疫学的成长/35

早期免疫学的探索成果/35

免疫化学的崛起/38

指导理论/40

免疫化学的影响/42

-
- 4 免疫学革命的兴起/45**
抗体生成的克隆选择学说/45
获得性免疫耐受性/49
抗体四肽链结构的阐明/51

- 5 革命向纵深发展/57**
免疫应答基因的发现/57
主要组织相容性复合体/58
单克隆抗体技术和杰尼三个学说/62
抗体的多样性和双识别假说/65

- 6 现代免疫学的特点/69**
细胞免疫学和分子免疫学的发展/69
两大新兴理论/73
现代免疫学展望/77

- 7 内分泌学的萌芽/81**
内分泌学的历史源头/81
人类认识的第一个化学信使/85
神秘岛上的神奇物质/89
多肽激素的首次合成/100
从结构分析到基因工程/105

- 8 开辟新天地/111**
追寻性激素的热潮/111
生殖内分泌学应运而生/115

神经内分泌学的奠基石/119

一场激烈竞争留下的深刻启示/131

9 激素临床应用的新局面/135

殊途同归的重大发现/135

风靡一时的可的松/142

前列腺素走进临床/146

10 揭开激素作用的内幕/155

有规可循的激素作用/155

第二信使露真相/157

广阔的发展空间/163

本卷大事记/167

1

历史回眸

经验与实践

自古以来,人类社会对流行性疾病所造成的灾难一直怀有莫大的恐惧。4000多年前的古巴比伦史诗《吉尔伽美什》就有关于瘟疫的记录。古埃及王朝的编年史中也有严重流行病的记录。在古代社会,人们把瘟疫给人类造成的灾难视为上帝或神灵对人类触犯“天条”的惩罚。尽管古代社会缺乏对瘟疫的科学认识,但人们从实践上积累了一些预防传染病的经验,并且从“理论”上提炼出“以毒攻毒”的指导思想。天花是一种烈性传染病,正常人一旦接触,几乎无不遭受感染,但感染后的幸存者,却不会再次患天花。早在11世纪,我国宋朝就有关于吸入天花痂粉可预防天花的传说。在16世纪的明代,我国人民在长期防治天花的医学实践中,发明了用人痘痂皮接种造成轻度感染来预防天花的方法。在17世纪70年代,人痘法已经有正式的史实记载,将

1

健康
卫
士





沾有疱浆的病人衣服给正常儿童穿戴,或者将天花愈合后的局部痂皮磨成粉末,经鼻腔给正常儿童吹入,均可有效地预防天花的发生。这些人痘法在清代得以广泛应用。人痘法在北京地区较为流行,并且经过丝绸之路西传至欧亚各国;经过“海上丝绸之路”东传至朝鲜、日本等国。人痘法预防天花有效,但也有得天花的危险。因此,“以毒攻毒”的策略之中所用之“毒”尚有一定的危险性。正是由于这一应用上的缺陷,人痘法未能得以广泛应用。然而,人痘法基于“以毒攻毒”思路来预防天花的方法对后来预防天花的策略产生了重大影响。

18世纪末,英国乡村医生詹纳(E. Jenner)偶然观察到一种现象,牛痘疹酷似人类的天花,而挤牛奶女工在为患牛痘的牛挤奶时,因接触病牛脓疱物质而得“牛痘”,可是这些得“牛痘”的女工后来不会得天花。他意识到接种“牛痘”可能会预防天花。他从一名患牛痘的牛奶女工身上脓疱处取少许脓液注射到一个8岁男孩的臂内,其后仅导致手臂局部疱疹发生,但无全身天花出现。6星期后,男孩的牛痘消退。詹纳为了证实其效果,再给小孩接种天花患者的脓疱液!但男孩安然无恙。据此,詹纳于1798年出版了一部专著《种牛痘的原因与效果的探讨》,书中称此项技术为“种痘”。由于当时人类对生物学认识的局限,医生们尚不知道天花是天花病毒感染所致,即不知“毒”为何物。此外,社会公众的迷信意识和社会习惯势力的阻挠使牛痘法推广甚为缓慢。

人们错误地认为,接种牛痘会在人体不同部位长出牛头、牛角,成为怪物。即便如此,詹纳医生发明的牛痘苗仍然挽救了不少人的生命。这项划时代的医学发明为人类预防天花作出了重要贡献。

我国人痘接种预防天花是经验免疫学得以开创的重要标志。在医学科学没有诞生以前,“以毒攻毒”的预防和治疗思想是世界各国人民在与传染病尤其是天花长期斗争中的经验总结。根据这一思想,我国17世纪的人痘接种和英国18世纪的牛痘接种被用于预防天花获得了成功。上述成果为当时人类避免天花感染提供了重要预防手段,也开辟了免疫学的发展道路。

免疫学的发展历程

几个世纪以来,生命科学的大量研究成果揭示了一个基本规律:刺激—应答是生命活动的基本模式。就动物而言,刺激—应答是其与外环境相互作用的基本运动模式。生命科学家发现,人体在对外环境的应答中除了神经和内分泌反应以外尚存在着免疫应答的反应模式。这一发现为现代医学理论的形成与发展产生了至关重要的影响。

研究发现,任何外环境的物理和化学刺激均可启动机体神经系统和内分泌系统的应答,使机体做出“趋利避害”的反应。如当火焰烧灼一个人的手掌时,分布在手掌上的皮肤温度感受器会将该刺激信





息通过传入神经纤维传到大脑,大脑对其进行信息整合,发出反应信息,通过传出神经纤维将信息传到支配手和上肢的骨骼肌上,使手发生离开火焰的动作。这一刺激与反应的生理过程是在瞬间完成的。如果不能完成,则是病理状态,手掌将被火焰烧伤,造成机体损害。

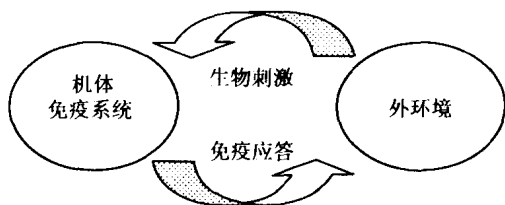


图1 免疫系统对外环境生物刺激的免疫应答

医学科学家在观察人体生命现象时,曾经提出这样的疑问:如果外环境中那些外源生物性刺激物如细菌、病毒等进入机体,将会发生什么事情?造成什么结果?由机体哪一个系统负责对其产生反应?反应物质是什么?如何反应的?在历经几个世纪的探索之后,科学家们获得了答案:是免疫系统以抗体、细胞因子等免疫分子和淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞以免疫应答的方式对外源生物性刺激(免疫学家将其称为抗原)产生了反应,从而有效地将抗原清除到体外。

我们知道,免疫学是在医学实践中萌芽产生的,也是为满足古代人民对天花等烈性传染病的临床治疗和预防需求而应运产生的。免疫学是人类在与传染病作斗争的过程中发展起来的。自我国开始有接

种人痘预防天花的史实记载以来,免疫学的发展已有三个半世纪,历经了免疫学的经验时期(17世纪70年代~19世纪中叶)、科学早期(19世纪中叶~1912年)、转变期(1912年~20世纪50年代)、革命期(20世纪50年代~1977年)和现代免疫学时期(1977年至今)。

科学史家现在认为,科学免疫学诞生在法国微生物学家巴斯德(L. Pasteur)的实验室之中,并涵盖在其细菌学的理论之中。巴斯德有关细菌(炭疽菌、鸡霍乱病原菌)和病毒(狂犬病毒)等的减毒或无毒疫苗的研制开创了科学免疫接种和保护性免疫的新篇章,赋予“以毒攻毒”传统思想以科学内涵,真正达到了“以无毒”来“攻毒”。詹纳开创经验性免疫新纪元,而巴斯德奠定了科学免疫学的重要基础,两人均以疫苗研究为代表性成果,这绝非偶然。满足当时的客观需求来预防传染病是免疫学得以产生的重要原因。

另一方面,俄国学者梅奇尼科夫(И. Мечников)继承了达尔文进化论的先进科学思想,提出了有关炎症保护性作用的论点和细胞免疫假说,他强调了吞噬细胞在获得性免疫和天然免疫中的重要作用。他的学术思想来源于达尔文主义,来源于对生命现象在更宽广和深刻层面上的思索以及在上述理论指导下的严谨求证。他的可贵之处在于能够不顾同时代免疫学家热衷于抗体研究而另辟蹊径开创细胞免疫一代先河,并在遭受体液免疫学派的强烈攻击时





继续坚持个人的学术观点。他晚年把一生的心得写成两部书《人之本性》和《乐观主义哲学漫谈》。

德国著名的细菌学家科赫(R. Koch)有关结核杆菌、结核菌素和结核病的研究,尤其是对结核菌素反应的研究进一步深化了对细胞免疫的机制探索,为后来全面阐明细胞免疫机制奠定了重要基础。而德国细菌学家和免疫学家贝林(E. von Behring)和同事北里柴三郎(Kitasato)于1890年用白喉及破伤风外毒素对动物进行免疫,发现所获得动物血清具有中和或破坏白喉及破伤风外毒素作用,并且成功地预防了能感染动物和儿童的外毒素所致的疾病。其后,他又进一步将白喉及破伤风外毒素减毒制备成保留其抗原性而毒性低的类毒素,进行预防接种,取得良效。贝林的工作使免疫血清疗法得以问世。为此,他荣获1901年的诺贝尔生理学医学奖。

德国科学家埃利希(P. Ehrlich)是第一个用化学反应解释抗原与抗体反应过程的科学家。他对毒素与抗毒素的沉淀反应进行了定量研究,提出科学的化学疗法概念,首创了抗体“侧链学说”理论,成为免疫化学研究的先驱。

博尔代(J. Bordet)发现抗原与抗体相互作用的结果是激活补体,导致携带抗原的靶细胞的裂解。这一发现既澄清了特异性免疫应答清除抗原的补体依赖性机制,又把特异性免疫与非特异性免疫在功能上联系起来。此外,博尔代还首次注意到自身免疫现象。兰德施泰纳(K. Landsteiner)发现抗原特异

性是由抗原表面小的化学集团所决定的。据此,他发现了人类 ABO 血型。在临床上采用同血型血液输血可避免异型输血所致的过敏反应。

法国科学家里歇(C. R. Richet)于 1890 年首次用血清注入病人体内治疗,获得成功,从此,血清疗法为医学治疗开辟了一条新路。此外,里歇还是过敏反应研究的开创者。博韦(D. Bovet)进一步发现组胺是过敏反应中最主要的因子。在此基础上他开始寻找可以对抗组胺的药物,最终发现了对哮喘和枯草热有显著疗效的药物。

1957 年,伯内特(F. M. F. Burnet)提出了抗体生成的克隆选择学说。他的单克隆 B 细胞以其特异性抗原受体识别抗原并产生特异性抗体的思想,对后来免疫学的发展产生了革命性的影响。其后,梅达沃(P. B. Medawar)发现和证实了动物获得性免疫耐受性,为免疫学科学理论的建立以及移植器官的临床研究作出了卓越的贡献。

埃德尔曼(G. Edelman)和波特(R. Porter)阐明了抗体分子的四肽链结构,使免疫球蛋白(Ig)的免疫化学研究进入了一个新阶段,同时,也使人们认识到抗体蛋白遗传控制的独特性——两个基因编码一个蛋白,这是 Ig 应付抗原生物多样性的重要机制。

抗体分子被科学解析极大地推动了抗体在蛋白质检测方面的应用。耶洛夫人(R. S. Yalow)有关多肽技术的放射免疫分析方法的建立,使生命科学领域的科学家有可能将其探索深入到活性物质的微量





测定水平,为精细描绘有机体代谢图谱奠定了重要基础。

贝纳塞拉夫(B. Benacerraf)发现了免疫应答基因,其成果提示机体的免疫应答是由遗传基因控制的,它造成了种系间和个体间特异性免疫应答性质与强度的差异,从而赋予物种以极大的环境适应能力。斯内尔(G. D. Snell)则从主要组织相容性复合体(MHC)基因构成与表达的角度再次阐释个体免疫应答差异性的物质基础,不过,当时是以移植排斥反应研究为背景的。多塞(J. Dausset)最先证实人体内主要组织相容性复合体的存在,首次明确了人白细胞抗原(HLA)组织相容性系统的概念。

克勒(G. Koehler)与米尔斯坦(C. Milstein)共同研究发明了单克隆抗体技术,在理论上证明了伯内特克隆选择学说的合理性,在应用上开辟了高度特异性检测的生物科学新世纪。杰尼(N. Jerne)提出的三个学说:抗体生成的“天然”选择学说、有关抗体多样性发生的学说和免疫系统的网络学说构成了现代免疫学理论框架的重要基础。利根川进(S. Tonegawa)在阐明抗体多样性上作出了卓越贡献,他揭示了抗体生成的基本原理——基因重排、多拷贝基因片段和体细胞突变。

多尔蒂(P. Doherty)和青克纳格尔(R. Zinkernagel)有关T细胞应答的自身MHC限制性的发现使人们对免疫应答个体遗传控制机制的理解进入到一个更深入的层面。