

·科学论坛·

# 关于我国免疫学发展的思考

吕群燕

(国家自然科学基金委员会生命科学部,北京 100085)

**[摘要]** 本文介绍了免疫学作为一门学科的形成和发展以及目前我国和世界一些先进国家免疫学研究的现状,并对今后我国免疫学研究应重点发展的领域进行了思考。

**[关键词]** 免疫学,发展,思考

免疫学是生命科学中涉及区分自我和非我的一个分支学科。免疫学作为一门实验科学的诞生可追溯到 Edward Jenner 成功接种牛痘疫苗预防天花。但之后的几十年里,对免疫反应的了解并没有实质性的进展,免疫学研究一直未形成前沿,一直到 20 世纪 60 年代,随着胸腺免疫功能的发现,淋巴细胞免疫功能的确认,以及抗体分子结构与功能的研究进展,在器官、细胞和分子水平上揭示了机体存在十分重要的功能系统——免疫系统。自此,免疫学开始发展为一门独立的学科,研究免疫细胞的独有特征和功能,十分迅速地揭示细胞的识别与活化,信号的产生与信号传导,靶基因活化与其产物的作用,细胞分化与效应功能,免疫记忆、免疫应答调节、免疫细胞的分化与再生等等生命科学中的基本问题。免疫学理论研究成果,经常在最短时间内被开拓应用,不仅对传染病的防治,且对医学中各种各样疾病,包括肿瘤、艾滋病、心血管病与老年性疾病、计划生育及器官移植等的诊断与防治,作出重大贡献。免疫学已远远超越疫苗制备,预防传染病的经典范围,成为人类理解生命,征服自然的生命科学的前沿学科。特别是近 30 年里,免疫学的研究不断取得激动人心的巨大进展,对医学和生物学的发展都产生了深刻的影响。据统计,从 1951 年起,已有 16 位免疫学家获得了诺贝尔医学生理奖。SCI 收录的免疫学方面的期刊已有 115 种。

## 1 免疫学在生命科学中的重要地位

免疫学是研究免疫系统的组织结构和生理功能

的科学,它从不同角度和水平揭示免疫系统识别自我和非我抗原产生免疫应答的现象和规律,并应用这些规律来阐明疾病发生发展的机制和规律,达到防治疾病的目的。

作为学科本身,免疫学涵盖了生物在所有组织层次上的最基本的科学发现,从细胞、分子、基因水平上对免疫系统的结构和功能进行深入和系统的认识<sup>[1]</sup>。

作为机体的一大系统,一方面,免疫系统与神经系统、内分泌系统相互关系及调控机制的研究丰富了人们对机体内环境调节机制的理解;另一方面,它经常成为其他学科研究的首选对象,如正是基于对同源淋巴细胞群的研究,我们了解了细胞表面受体参与传导信号从而导致细胞的分裂、分化或死亡;有关细胞表面粘附和识别受体的研究以及编码它们的基因的研究也都基于对免疫细胞的研究;细胞可通过分泌蛋白质信息进行通讯正是通过对免疫系统的细胞和细胞因子的研究来阐明的。

作为一门应用性很强的学科,免疫学许多理论和技术的诞生和应用,推动了许多相关学科的发展,促进了生物高新技术产业的发展。

20 世纪 90 年代以来,免疫学取得的一系列突破性进展,除了在免疫系统本身的分化发育、功能调控等基础研究方面外,更重要的是与肿瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥、免疫缺陷等临床重要疾病相互关系的研究有了新的突破,为多种严重危害人类健康的重要疾病的诊断和治疗提供了新的技术方法和研究思路。通过药物和生物技术干预来

本文于 2001 年 6 月 28 日收到。

阻断自身免疫病、炎症、移植中的免疫反应和扩大或加强逃避免疫监视的感染、癌症和寄生虫中的免疫反应都已成为医药工业和临床医学十分重要的一个部分。

因此,免疫学是当今生物医学领域中发展最快的前沿学科之一,免疫学的飞速发展使其在生命科学领域的地位日益重要。目前在国际上,免疫学与分子生物学和神经生物学并重,成为指导生命科学发展的三大前沿学科之一。可以预期,在21世纪,免疫学将受到基础科研人员、临床医务工作者以及生物高技术产业界的高度重视,其发展前景将更加乐观。

## 2 国际免疫学发展现状

从目前国际上免疫学发展状况来看,美国仍是免疫学领域最为发达的国家,其研究范围广且很深入,代表了当今免疫学研究的最高水平。欧洲各国免疫学的发展也居世界前列,其中,以法国和英国在免疫学领域的工作最为突出。具体表现在以下几个方面:

(1)从免疫学领域发表的高影响力论文来看,在1981—1996年间发表的免疫学方面的论文中,美国占63%,而世界上所有其他国家总共才占37%,位居第2的英国也仅占5%左右<sup>[2]</sup>。

(2)从论文的引用情况来看,在1981—1997年间引用率最高的免疫学相关论文中,对来自美国的论文的引用占有所有引用的66%。在174位论文高引用的作者中有72%来自美国,而且前112名全被美国囊括。位居第二的是英国,占7%左右,瑞士位居第3,占4%左右<sup>[2]</sup>。

(3)从几种重要杂志如Blood, Cell, Immunity, Nature, Science, Journal of Experimental Medicine上发表的免疫学论文来看,在所有杂志中来自美国的论文都最多<sup>[2]</sup>。

值得重视的是亚洲部分经济比较发达的国家在免疫学方面的成绩已开始引起世界的关注,这些国家包括日本、泰国、新加坡等。例如:在1981—1998年间日本论文引用排行前30位的科学家中,有10位是免疫学家。从1994—1998年间,日本免疫学方面发表的高影响力论文在日本所有学科的高影响论文中占居第6位<sup>[3]</sup>。

## 3 我国免疫学发展的现状

我国是免疫学的发源地。免疫学的发展最早可

以追溯到16世纪我国医学家用人痘苗预防天花的伟大实践。20世纪60年代以来,我国在抗感染免疫研究方面取得了很大成就,我国学者在立克次体的分离培养、病毒的组织培养,以及对沙眼衣原体、脑炎病毒及流感病毒的研究方面也都取得了很大成绩。但从20世纪60年代开始,免疫学进入了现代免疫学时期,国际上对免疫系统结构与功能的研究不断取得突破性进展,而我国免疫学研究在此关键时期却停顿了整整10年,使我国的免疫学研究大大落后于世界免疫学的发展。20世纪70年代后期,随着改革开放,我国免疫学研究有了较快的发展。特别是经过近20年来的努力,我国免疫学研究比以往有了很大的发展。据统计,从1995—2000年间,仅通过国家自然科学基金委员会免疫学学科资助的有关免疫学方面的国家自然科学基金面上项目已有173项,重点项目9项,重大项目1项,资助金额达2600多万元。

在国家自然科学基金的资助下,我国的免疫学研究工作在有些领域已有一定的国际影响,据不完全统计,免疫学科仅1997年和1998年资助的国家自然科学基金项目近年已在国际杂志上发表文章40余篇,我国学者在某些课题的研究方面也取得了重要进展并已引起了国际同行的关注。具体实例有:

(1)在T细胞发育及胸腺基质细胞的作用方面,北京医科大学陈慰峰院士带领的课题组从细胞及分子水平研究小鼠胸腺基质细胞对胸腺细胞功能发育的诱导作用,相关研究论文发表在International Immunology和Immunology上。

(2)在B细胞表面分子,中国医学科学院基础医学研究所朱立平教授带领的课题组进行了新分化抗原6A8和5C5的基因克隆、表达和功能的研究,相关文章发表在Eur. J. Biochemistry等上。

(3)在树突状细胞功能调控的研究方面,第二军医大学曹雪涛教授带领的课题组开展了树突状细胞生物学特性及其来源的全长新基因的发现和功能研究,在Journal of Immunology等杂志上发表多篇论文。

(4)在某些免疫分子的结构与功能的研究方面,以第四军医大学金伯泉教授为首的课题组在主要参与人pTA1 cDNA克隆的基础上,相继克隆了猴和猴pTA1的cDNA,在2000年6月英国海劳盖召开的第七届人类白细胞分化抗原上获准新的免疫分子编号CD226,成为我国首次获准的一个新的CD编号,对于基础、临床免疫学的研究及研究成果转化有重要

作用。

(5)在肿瘤的免疫治疗方面,四川大学华西医学中心魏于全教授带领的课题组对肿瘤的免疫基因治疗进行了新的探索,他们利用种与种之间分子结构不同可以诱导针对外源性抗原的特异性免疫反应,相关研究结果发表在 *Nature Medicine*, *Cancer Research* 等杂志上。

(6)在中国人主要组织相容性复合体 II 类基因结构特点与功能的研究方面,上海第二医科大学陈诗书、周光炎教授带领的课题组研究了中国人 HLA II 类基因 DR、DQ、DP 和 TAP 的多态性和群体分布,揭示了这些基因群体结构特点,部分论文发表在 *Tissue Antigen*, *European Journal of Immunogenetics* 等杂志上。

但是总体来讲,由于研究资金不足,人才队伍不稳定,基础研究支撑设施不足,国际间学术交流相对闭塞等原因,我国免疫学研究中真正的原始创新性基础工作太少,整体上与国际先进水平的距离相差较大,重复性或跟踪性的工作仍太多,具有自主知识产权的工作太少,创新性系统性和持续性的工作太少。

#### 4 关于我国免疫学发展的思考

国家自然科学基金委员会免疫学学科曾就我国免疫学今后应重点支持和发展的领域向全国的免疫学家发出了调研函,回函的 80 多位专家一致认为,我国的免疫学研究与生命科学领域的其他学科一样,欲求全面发展并在短时期内全面赶上或超越发达国家是不现实的。因此,今后免疫学的发展应体现“有所为,有所不为”的原则和“有限目标,重点突破”的发展策略从而带动整个学科的发展。具体来说,可以包括以下几个方面:

(1)重点扶持某些具有良好基础和发展前景的领域,特别是具有我国学者自己的自主知识产权的研究,从而尽快接近国际水平。例如在 T 细胞发育分化、MHC 抗原提呈、树突状细胞的功能调控以及某些新的免疫分子的结构与功能研究方面等等。

(2)支持在某些领域发挥我国特色,取得国际前沿水平的成果,如加强中医药免疫的研究,研究中药对免疫的调节作用,寻找和发现新型选择性免疫抑制剂;研究中医理论的免疫学基础,如“证”的生化及免疫指征、治疗学的机制;根据中医药整体观研究神经内分泌免疫调控网络整体抗病机理,阐明神经、内分泌、粘膜免疫系统中各细胞、分子间的相互作用

和调控机理等等。

(3)紧密跟踪一些具有重大科学意义和应用前景的基础研究:从我国是最大的发展中国家这一国情出发,应将诸如感染性疾病、免疫缺损病、自身免疫病、肿瘤及移植等关乎我国国计民生并具我国资源特色的重大疾病的免疫学基础、应用基础研究作为研究重点和优先发展领域,研制新型疫苗特别是治疗性疫苗,包括采用基因工程手段改造的病原体疫苗、高度特异性的抗体(包括基因工程抗体、各种新型的抗体制剂)疫苗、DNA 疫苗、肽疫苗、T 细胞疫苗等等。随着人类基因组计划的完成,越来越多的新的致病基因及可用于表达蛋白的抗原表位将被发现,这些均成为发展新型疫苗的源泉<sup>[4]</sup>。

(4)积极支持在免疫学一些前沿的新的领域里开展研究:人类基因组计划是 21 世纪包括免疫学在内的一切生命科学知识创新的源泉。由于生物基因组结构的复杂性,及现有基因识别理论与方法技术发展的不足,即使已测定了某种生物的全部基因序列,但绝大多数并不知道其功能。由于相关方面的研究在国际上也处于起步阶段,因此国内研究存在难得的竞争机遇。而其中免疫学可大有作为。至今,由于在机体的各种组织和细胞中,对免疫细胞的研究最为深入,对淋巴细胞的蛋白和基因的了解比其他任何细胞都多,淋巴细胞已成为进行基因、受体、鉴定、信号传导机制及所有生物学相关过程研究的模型,而且参与调控免疫系统对抗原递呈和识别的数个重要位点,如 HLA、T 细胞受体基因和免疫球蛋白基因座,均属最早完成大规模 DNA 测序的区域<sup>[5]</sup>,在人类基因组测序中建立起来的一些新的技术方法也可在免疫细胞中得到应用,如将用于分析基因表达模式的技术用来分析免疫细胞有可能区分静止和活化的免疫细胞,分析免疫细胞如何根据分泌的细胞因子的不同调整其基因的转录等等,因此,有关免疫效应功能和免疫调节功能的免疫细胞、免疫分子及其相关的基因与产物的结构与功能研究,及其在生理与病理条件下的变化及特点,都是很好的前沿研究课题。

另外,随着人类基因组计划的完成而将迅速发展的基因治疗将给免疫学提出新的问题,如目前基因治疗的载体多采用改良的病毒载体,如何使病人的免疫系统对治疗所需的外源物质产生耐受? DNA 疫苗的免疫学基础如何,如抗原递呈如何进行? 诱生的免疫应答有何特点,其深层次尚存在哪些问题等等。

(5)积极支持和鼓励在免疫学领域开展交叉研究:当前生命科学与数学、物理等其他学科的交叉在国外已成为趋势,一个学科大综合的时代已经开始。作为人体十大系统的免疫系统是世界公认的“复杂性系统”,免疫学是处于医学和生物学之间的一门交叉学科。在20世纪,可以说,免疫学在遗传、分子、细胞甚至功能水平上分析各种组份取得了较大的成功,但在解释这众多组份如何在更高层次上综合作用导致各种免疫反应的产生方面却进展不大<sup>[6,7]</sup>。由于免疫反应的复杂性,免疫学研究迫切需要与其他学科交叉,从而能在免疫细胞、免疫分子识别、生物学功能的相互作用的基础上深入进行免疫调节的研究,从整体上理解免疫系统的调节与功能。因此,今后免疫学的研究,要积极组织交叉研究,如积极开展重要免疫现象的数学模式的定量分析;积极利用各种基因组数据用生物信息学的方法寻找本质的有用的规律;结合中医药学理论,提出免疫学新概念,建立新的免疫学理论等等。

另外,专家们还认为,应大力加强免疫学研究的支撑条件如生物试剂、实验材料、动物模型等的建设,尽快建立相关技术平台如抗体平台、免疫分子平

台、免疫细胞平台及免疫性疾病的动物模型平台等。

**致谢** 本文的部分参考文献得到国家自然科学基金委员会生命科学部曹河圻博士的大力帮助;免疫学科的学科优先发展领域的调研得到全国80多位专家的积极支持和合作,在此一并表示衷心的感谢!

### 参 考 文 献

- [1] Abul K. Abbas and Charles A. Janeway Jr, *Immunology: Improving on Nature in the Twenty-First Century*, Cell, 2000, **100**(1):129-138.
- [2] *Experiments in International Benchmarking of US Research Fields*, Committee on Science, Engineering, and Public Policy, National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington DC, 2000.
- [3] Japan's Citation Laureates, 1981-98, *Science Watch*, 2000, **11**(6):1.
- [4] 闻玉梅. 新型疫苗-预防和控制疾病的新途径. *上海免疫学杂志*, 2000, **20**(1):8-9.
- [5] 陈竺. 人类基因组计划-21世纪免疫学知识创新的源泉. *上海免疫学杂志*, 2000, **20**(1):2-3.
- [6] Jan Klein, *Immunology at the millennium: looking back*, *Current Opinion in Immunology*, 1999, **11**(5):487-489.
- [7] Hidde Ploegh, *Immunology at the millennium: looking forward*, *Current Opinion in Immunology*, 1999, **11**(5):490-492.

## IMMUNOLOGY IN CHINA: LOOKING BACK AND FORWARD

Lu Qunyan

(Department of Life Sciences, NSFC, Beijing 100085)

**Abstract** The evolution of Immunology as a scientific discipline as well as the current status of China and some leading countries in the world in immunology research are surveyed. Some of the directions in which the field should be highlighted in the future are speculated on.

**Key words** immunology, development, speculation