

探索者

保持免疫稳态 打破科研稳态

本报记者 胡琅琦



多年前，美国炎症与脓毒症研究领域顶级机构——Feinstein 医学研究所的掌门人 Kevin Tracey 记住了一名中国学生的名字——吕奔，来自中南大学湘雅医学院。

当时，孤傲的 Kevin 以没有时间带学生为由，拒绝了吕奔的博士申请。吕奔盯着他，毫无怯意地说道：“你近两三年缺乏顶级别科研成果，就是因为没有招收像我这样的学生。”

Kevin 十分诧异，破天荒地留下了吕奔。当然，他也从未后悔过这个决定。

今年 39 岁的吕奔是临床医学－免疫学双博士，也是临床、科研双肩挑的医师科学家 (physician scientists)。回国这十年，他一直在和脓毒症死磕。

这种综合症的可怕之处在于，它要求人体自身的免疫系统既不能激进也不能懈怠，否则只有死路一条。

吕奔要解决的，就是让脓毒症患者恢复免疫系统的“稳态”。然而，为攻克这个世界级难题，他又要在自己的科研领域，不断打破“稳态”、另辟蹊径。

9 月 13 日“世界脓毒症日”，现任中南大学湘雅三医院教授的吕奔接到“科学探索奖”秘书处的通知，成为该奖项医学科学领域首批获奖人。

“探索不就是要打破‘稳态’吗？”吕奔说，“感觉背后又多了一股力量把我往前推。”

脓毒症里的“中庸之道”

吕奔给很多人解释过，什么是脓毒症。他总是上来先问大家两个问题：你知道医院死亡率最靠前的病症是哪些吗？医疗费用最靠前的病症又是哪些？

脓毒症就名列其中，但大多数人都没有听过这个名字。只有那些熟悉重症科的患者和家属才能体会到，这种病症有多凶险、致死率有多高。

脓毒症是人体对感染的反应失调，从而造成危及生命的器官功能损害。全球每年约有 5000 万脓毒症病例，1100 万病例死亡。

在湘雅医院实习时，吕奔经常看到 ICU 里的医生对脓毒症患者插管、上呼吸机，一顿操作。可不一周，家属掏空了腰包，病人还是走了。

这究竟是什么原因？

“脓毒症是一种很矛盾的病症。”吕奔说。那些感染患者，如果自身免疫系统的反应过于迅猛，往往会出现多器官衰竭；可如果免疫系统反应不足，生命还来不及抗争，就可能匆匆消逝。

很多时候，患者只能祈祷自己的身体能以正确方式来应对感染。而医生，除了提供一些支持性的治疗措施外，能做的非常有限。

“所以，攻克脓毒症，本质上是让人体自身免疫系统在矛盾中达到一种平衡，不偏不倚。”吕奔认为，“这特别像中国人讲的‘中庸之道’，是一种‘度’的哲学，要让机体内的环境保持一种稳态”。

要想保持稳态，就得找到导致免疫系统失控的原因，从而遏制住它。这个问题也是重症医学领域的“必争之地”。

“做科研，就是要挑最重要的、最难的问题来解决。”吕奔是那种从小宁可必答题扣分，也要拼命把附加题做对的学生。脓毒症问题，就特别适合他。

然而，还是一名医学生的吕奔刚踏足脓毒症的“迷雾森林”，触到的就是“谷底”。

上世纪 80 年代，国外科学家发现“炎症因子风暴”是脓毒症炎症反应致死的罪魁祸首。

到了 90 年代末，诺贝尔生理学或医学奖得主 Bruce Beutle 开发出了一种融合蛋白分子——肿瘤坏死因子 (TNF) 拮抗剂，通过抑制 TNF 可以起到控制炎症、阻断病情进展的作用。正是购买了这项专利技术，制药公司将其开发成了后来大名鼎鼎的生物制剂——恩利。

遗憾的是，恩利对于治疗类风湿性关节炎和强直性脊柱炎等自身免疫疾病都有奇效，唯独对脓毒症不起作用，根本不能降低患者死亡率。

在攻读临床医学学位期间，吕奔就训练自己阅读了大量文献，因此他知道，炎症因子这条路虽然走的人很多，但也到头了。

“如果不是炎症因子导致的机体死亡，那么

到底是什么引起了患者死亡？”还未正式走上科研这条路，吕奔就对这个问题产生了强烈的兴趣。

保持临床和科研之间的“稳态”

脓毒症致死机制研究的转折在中科院院士、北京生命科学研究所研究员邵峰团队的努力下出现了。

他们发现，半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白水解酶－11 (Caspase－11) 活化所介导的细胞焦亡，在脓毒症致死中扮演了重要角色。

细胞焦亡是细胞程序性死亡的一种。在脓毒症中，它是早期炎症致死的起始阶段。吕奔紧紧抓住这个重要线索，想要找到细胞焦亡与机体死亡之间的关键环节。

经常跟患者打交道的吕奔，在临床上注意到了一个现象：脓毒症患者时常伴有一种并发症——凝血功能障碍，也叫弥散性血管内凝血 (DIC)。

DIC 一旦发生，眼看着病人的微循环中到处都是血栓，严重堵塞血管，直到组织供氧、供血不足，造成脏器功能衰竭，吕奔总有一种深深的无力感。“这样的病人基本没有活路。”

病例积累多了，吕奔的联想思维也开始疯狂运转起来。“既然 DIC 直接导致了脓毒症高死亡率，细胞焦亡会不会与血栓事件有关？”

在吕奔之前，从未有人把这两者联系在一起。因此，他必须拿出确凿的证据。

最终的实验结果发现，是一种高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 启动了凝血系统的活化，这是细胞焦亡导致 DIC 从而造成机体死亡的重要机制。

“这是一项出乎意料的重要突破，深入揭示了凝血与免疫之间的内在联系。”国际血栓领域权威专家 Wolfram Ruf 曾在评述中这样写道。

吕奔把这次惊喜的发现归因于自己是一个实践派，“我习惯在临床中进行观察和总结”。

事实上，就在“科学探索奖”答辩过程中，评审人也很想知道，吕奔怎么看待临床和科研的关系、两者该如何平衡。

这就好像是免疫系统的“稳态”问题。而这个问题，也问到了吕奔的心坎上。

“临床和科研的关系不像免疫系统要求绝对的折中、平衡，但它们之间是需要紧密互动的。”吕奔说，“我最满意的几个研究发现，无一例外都是从临床中得到的灵感和启发。”

于是，吕奔兴奋地给《中国科学报》记者讲起他近期最“得意”的一个发现。

在 ICU 里，有一种病症和脓毒症非常相似，且同样是“谜”。它就是我们常说的重度中暑，也叫热射病。

热射病人通常会有全身炎症反应，也会出现 DIC 以及脏器功能衰竭，死亡率超过 60%。

“过去，医学界一直认为是高体温通过物理性损伤导致了脏器功能衰竭，从而造成机体死亡。”但吕奔始终不解，医生就算第一时间为高热病人迅速降温，还是无法阻断热射病的进程。

“既然在临床上相似，它们在致病机制上有没有共性？”吕奔又一次联想到了细胞程序性死亡，结果“一击即中”。

他发现，高体温通过受体相互作用蛋白激酶 3 (RIPK3) 途径会诱发多种细胞程序性死亡，进而导致 DIC 与多脏器损伤。如果敲除 RIPK3 基因，就能防止高体温诱发的炎症反应、DIC、多脏器损伤与死亡。

“热”，确实会死人，但死亡的直接原因却不是“热”。吕奔独创性地找到了温度感应、细胞程序性死亡、DIC 与脏器功能衰竭之间的内在联系，这是热射病等危重症的防治从未有过的全新思路。

“如果你只待在实验室，那么你看到的很可能只是一个又一个科学问题。”吕奔觉得，医学是

一门真实世界的学问，它远比我们在实验室和文献里看到的要复杂。“而且，医学的终极目标也不是为了解决科学问题，而是为了治病救人。”

“我们观察每一名患者，了解他们真实的需求，能调动起许多感知触角。保持对人、对疾病的敏感，真的能打开我们做基础研究的很多思路。”吕奔说，每一个医学难题的背后都带着生命的“祈求”。所以，当被问及如何保持临床和科研之间的“稳态”时，吕奔的回答是——看见生命、尊重生命。

不仅如此，临床、科研紧密连接的思维，也让吕奔的科研带着一种“实用主义”风格。

到目前为止，脓毒症在全球新药研发领域堪称最难适应症之一。“我们是不是能从老药中筛出一些便宜又好用的？”这是吕奔反复思考的问题。

在吕奔沿着 HMGB1－Caspase－11 途径寻找抑制剂时，他有了一个意外的发现。有一种临床上很常用的抗凝药物——肝素，如果小剂量应用，它可以有选择性地抑制 Caspase－11 的活化，有效阻断 Caspase－11 介导的细胞焦亡。

目前，吕奔团队已经在动物实验中取得了重要进展。他希望能尽早临床上验证用肝素靶向拮抗炎症反应。“相比研发一种新药需要花费的时间成本和金钱成本，一种便宜又有效的老药也许更是患者所需要的。”

打破科研思维的“稳态”

接受采访时的吕奔温润随和，聊着聊着就会笑起来。很难想象他曾当过“叫板”大牛导师。

2008 年，已经在国内拿到临床医学博士学位的吕奔来到美国 Feinstein 医学研究所读博，掌门人 Kevin Tracey 正是“炎症因子理论”的创始人之一。

Kevin 似乎是第一次见到如此不按常理出牌的学生。于是，他给了吕奔 5 分钟，让他说出必须留下的理由。

“首先我很勤奋；其次，尽管我学的是临床医学，但学生阶段阅读了大量相关领域最重要、最前沿的文献，对这个领域重要科学家的工作谙熟于心。加入你的团队，我就是奔着重大原创发现来的……”吕奔一股脑儿把话“吐”了出来。

敢于挑战权威，甚至带着一种孤勇，这样的吕奔让 Kevin 非常好奇。当时已经很少带学生的 Kevin 破例留下了他。

在 Kevin 团队的 5 年，吕奔学到最多的就是做科研一定要充分发挥自己的想象力，要打破科研思维的“稳态”，千万不要被过去的路径、方法所束缚。

吕奔博士快毕业时，很多研究团队都对 HMGB1 这个物质很感兴趣，因为它会参与多种疾病的发生发展。于是，科学家们找了它很多的释放路径。可吕奔认为，这些路径归根结底都属于同一种类型、同一个方向。只有他觉得这个方向

不对。

后来，吕奔另辟蹊径，终于发现是蛋白激酶 R (PKR) 促进了 HMGB1 的释放，后者才具有重要的免疫调节功能。蛋白激酶 R 也被业界看作是很重要的药物靶点。

正是凭借这个发现，吕奔打破了美国纽约地区博士研究生的成果纪录，连续在国际顶尖学术期刊《自然》和美国《国家科学院院刊》上发表原创性科研成果。

后来，Kevin 几乎每年一封邮件，让吕奔推荐优秀的中国学生去他那里。“应该是我让他觉得很满意吧。”吕奔笑着说。

吕奔在美国见到过很多学者，尤其是一些诺贝尔奖得主，“他们都有一个特质，一定要做别人没有做过的东西”。

至于怎样才能做出别人没做过的东西，吕奔的经验之一，就是保持思考的习惯。

小时候，吕奔的身上并没有那种经常考满分的学霸人设。他常常会因为“想多了”而丢掉一些不该丢掉的分，但这并不意味着他就做不好科研。“你也不知道什么时候，那些奇奇怪怪的想法可能会启发你解决科学问题的思路。”

现在，吕奔还是经常会一边洗澡，一边不着边际地胡思乱想。

比如有一天他突然想到，在制备热射病小鼠模型时发现小鼠的耐热性比人要差得多，因为它的“温度感受器”更敏感，所以，人其实更不容易中暑。“这是不是因为人类在演化过程中总是白天劳作，所以对温度的适应性更强？那么，随着环境、气候的变化，许多适应能力不如人类的物种，就会更快消失……”

其实，吕奔也不知道，这个想法的尽头在哪里。“这个问题好像跟比较生物学、演化生物学有关吧。”吕奔像是在回答，又像是在提问。

“科学探索奖”还应该是鼓励年轻人天马行空、发散思维的。”谈到这里，吕奔很认真地说，“好像我的气质和这个奖还是相符的。”

只不过，现在留给吕奔胡思乱想的时间确实不是很多。吕奔不仅是一名医生、科研工作者，同时还兼任中南大学医院管理处处长、湘雅医学院副院长、湘雅三医院副院长这些管理岗位职务。

有人疑惑：吕奔的时间从哪儿来？他本人却比较坦然。

“科研带给我的思维训练，让我能抓住很多问题的共性特征。”吕奔认为，管理和科研都要掌握时间分配和人员分配的艺术，永远明确自己的主要目标，合理规划时间，把团队的积极性调整到最大，力争发挥每一名成员的优势。

当然，代价也是显而易见的。吕奔每天 8 点半到岗，午休时间用来开组会，下班后到晚上 12 点集中阅读文献，上下班或者出差路上随时跟学生交流研究进展。

“工作、学习要选有挑战的做，但生活要稳、要简单，把不必要的社交、娱乐休闲统统丢掉，你的时间就回来了。”



吕奔与团队成员在一起。
受访者供图

中国古建为何鲜遭雷击

■高策 刘瑞祥



应县木塔的巨大金属塔刹。 作者供图

筑中存量较少但极有特色的一种建筑类型。其中较负盛名的就是武当山金殿(实为铜殿)，该金殿历史上曾有一种神奇的“雷火炼殿”现象，即每当金殿上空有雷云时，金殿上的龙头、龙须就“冒火”放光。

上世纪 60 年代，由于武当山地区搞基建在金殿附近建立了一座测量铁塔，至此之后“雷火炼殿”现象消失，且之后两年内，雷击金殿的龙头被击坏了两个。之后有关部门在其上安装了现代避雷针。

经过考证，武当山金殿历史上并无明确雷击记载。

在多数中国古建筑群中，尤其是在建筑群中的主殿正前方两侧，一般均会栽种两棵树木(北方柏树可能多一些、南方银杏树可能多些)。这两棵树可能有其风水或园林设计方面的意图，但其中从避雷角度而言是不无作用的。

根据笔者近年走访的一些古建筑情况来看，也确实看到古建筑周边的树木遭受雷击的明显痕迹，这也有一个有意思的现象。

再说高层古建筑。中国目前高度前十的分别为：布达拉宫主楼、泾阳崇文塔、汾阳文峰塔、定县开元塔、宁城大明塔、苏州报恩寺塔、邯郸回澜塔、庆州白塔、太平兴国寺塔、辽阳白塔。

这之中仅有布达拉宫、开元塔和回澜塔有雷击记载，但布达拉宫仅有的两次雷击记载发生在 1984 年和 2001 年，而且是由于现代消防管道引起，其本身在长达 300 多年历史上未有雷击记载。

同样经过笔者统计，在位于高海拔的西藏地区有多达 1400 余座城堡类建筑，而这些建筑很多直接建在山顶上，这些建筑很大一部分也没有明确的雷击记载，且均未安装避雷针。

据现代专家复原推断，北魏洛阳永宁寺塔的高度达到 155 米，可能是中国历史上存在过的最高建筑，建成 16 年后毁于雷火。

《洛阳伽蓝记》对此有详细记载：“永熙三年浮图火灾所烧，帝登凌云台望火……当时雷雨晦冥。杂下蔽雪。百姓道俗咸来观火……火经三月

不灭。”

故宫中古建筑在历史上曾多次遭受雷击，以体仁阁为例，《清实录》中就记述了其发生的一次雷灾，“据留京办事王大臣等奏，初三日亥刻雷雨体仁阁失火，初四日寅刻，始行救熄”。

笔者初步统计了中国现存 20 米以上古建筑落雷情况。结果显示，全国现存 20 米以上高层古建筑(民国以前，高塔、大殿为主)约 602 座，其中有雷击记录(文献记载、雷击痕迹、新闻报道)的仅有 116 座，无落雷记录的有 486 座，从整体上来看，未遭雷击的古建筑仍然是占绝大多数的。

上世纪 80 年代，笔者在五台山考察期间，曾就五台山古建筑避雷现象一事询问了当地建筑工匠，工匠们并不知道五台山古建筑是如何避雷的，但他们提出“把天电与地电隔绝也许是五台山古建筑实现避雷可能的措施”的观点。

工匠的话提醒了笔者，通过对五台山地区古建筑构造材料进行分析，笔者发现绝缘避雷可能是部分原因。

具体而言，即建筑的台基、墙体、屋顶本身多数为砖石、木材、灰浆等绝缘材料，另一方面建筑本身的大屋顶设计也可一定程度上保持建筑本身在雷雨天气中的干燥程度，使其保持一种绝缘或半绝缘的状态。

随着研究的深入，笔者发现，根据现代避雷科学原理，绝缘避雷实际上是不完全成立的。

以应县木塔为例，其通高 67.31 米，而仅塔刹就达 14.21 米，且为纯金属构造，另外塔刹还

通过八条铁链固定于塔顶，经过笔者实地考察，八条铁链均未接地。这种情况下，按照一般认识，10 多米高的金属塔刹，在 60 多米的高空中，不可能不与雷电发生作用，这就是说塔刹本身是引雷的，但塔刹安装在近 60 米高的绝缘(或半绝缘)塔身上，实际上却并未引雷。

这种情况似乎可以用上世纪七八十年代兴起于美国的雷消学说来解释，该学说关键的一点就是消雷器的尖端通常采用半导体材料与下方金属导体相连，用以实现雷电流幅值的“限流”作用。而应县木塔则采取与消雷器相反的连接方式，即金属的塔刹在上，而绝缘或半绝缘的塔身(某种程度上可近似为半导体的功用)在下，用来发挥一种类似消雷器式的作用，即由塔刹将大地通过塔身传导过来的电荷以一种较为温和的方式进行放电，使建筑物上空的电场逐渐由强到弱，从而避免雷击。

在随后的调查研究中笔者发现，一些处于群山环抱、“风水”较好环境中的古建筑周围多存在诸如松柏之类的高大树木，这些树木多高于建筑物本身，且树尖很多都呈现焦黑状态，这可能是树尖持续尖端放电的结果。

现代科学已经证实，自然界中草木和山石等尖端部分，是存在大量可见或不可见的尖端放电现象的，这种作用被称为自然消雷作用，自然界大部分的雷电均可通过自然消雷的方式，平和地消除。也就是说，如果古建筑处于一种较为理想的自然消雷环境中，其本身是极不容易遭受雷击的，比较典型的就是五台山古建筑和大理三塔。

综上所述，绝缘避雷说、人工和自然消雷之说共同构成了目前古建筑避雷效应的一种可能的解释。另外，探讨古建筑避雷效应，弄清楚其背后的科学机制，仅就“是否安装避雷针一项”，可为当前古建筑文物保护单位防雷工作提供新思路。

(作者单位：山西大学科学技术史研究所)