



吕奔

中南大学湘雅医学院副院长

## 保持免疫稳态 打破科研稳态

# 吕奔的追求

● 本报记者 胡珉琦

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：“你近两三年缺乏顶尖级科研成果，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。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。

### 脓毒症里的“中庸之道”

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。

这究竟是因为什么？

“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，本质上是要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，从而遏制它。这个问题也是重症医学领域的“必争之地”。

然而，还是一名医学生的吕奔刚踏入脓毒症的“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。上世纪 90 年代末，诺贝尔生理学或医学奖得主 Bruce Beutle 开发出一种融合蛋白分子——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。购买了这项专利技术的制药公司将其开发成了大名鼎鼎的生物制剂——恩利。

遗憾的是，恩利虽然对于治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎等自身免疫疾病都有奇效，却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，吕奔就对这个产生了强烈的兴趣。

### 保持临床和科研之间的“稳态”

中科院院士、北京生命科学研究所研究员邵峰团队发现，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，在临床上注意到了这个现象：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，只能眼看着病人的微循环中到处都是血栓，严重堵塞血管，直到组织缺氧、供血不足，造成脏器功能衰竭。

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 而造成机体死亡的重要机制。

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”。

“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。很难想象他曾当面“叫板”大牛导师。

在 Kevin 团队的 5 年，吕奔学到的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 这个物质感兴趣，因为它会参与多种疾病的发生发展。科学家找了它很多的释放路径。只有吕奔觉得这个方向不对，后来他另辟蹊径，终于发现蛋白激酶 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，吕奔常常会因为“想多了”而丢掉一些不该丢掉的分数，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。”

如今，吕奔还是经常一边洗澡，一边不着边际地胡思乱想。只不过，现在留给吕奔胡思乱想的时间确实不是很多。他不仅是一名医生、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、湘雅三医院副院长多个管理岗位。

有人疑惑：吕奔的时间从哪儿来？他每天 8 点半到岗，午休时间开组会，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。”吕奔说。