

## 学科先贤

## 寿越期颐、未忘创新的医学微生物学家——方亮\*

方亮, 曾名方观赫, 英文名为 K. H. Pang, 1913 年 10 月 1 日出生于朝鲜平安道江西郡, 2015 年 6 月 3 日卒于北京。

方亮出生在一个比较富裕的农民家庭。少年时期随兄嫂在汉城上中学, 1931 年考入汉城世博兰斯 (Severance) 医学院 (现延世大学医学院) 学习, 1935 年毕业后在该校内科实习。1936 年他到北京协和医学院内科实习, 次年开始任该院细菌学及免疫学助教。太平洋战争爆发后, 协和医学院被日军接收, 方亮在 1943 年到沦陷区的北京大学医学



方亮遗像  
(1913 - 2015)

协和医科大学等学校的支持下继续开展医学微生物的研究工作, 时有成果, 90 岁以后才离开实验室。

方亮于 1947 年加入中国共产党; 1946 年参加九三学社, 曾任中央常委、参议委员会副主任、中央组织部副部长和社中央顾问, 还代表九三学社担任过中华全国青联常务理事兼技术青年部副部长; 他是第 3 至第 7 届全国政协委员。

方亮初次来到协和医学院时, 作为刚毕业的医科大学生, 主要从事医学检验工作。1938 年他在《中华医学杂志》上发表了“由某患者血液中分离的类似霍乱弧菌的细菌学研究”。这可能是他生平发表的第一篇医学微生物学研究论文。从这篇叙述完整, 论证充分的报告中, 我们可以看出方亮具备了从事高级医学检验和研究的素养和技能。此后几年他在《美国卫生杂志》和《中华医学杂志》(英文版) 发表了近 10 篇研究报告。在 1938 年到 1941 年间, 他主要与哈佛医学院著名细菌学与免疫学家秦瑟 (Hans Zinsser, 1878 - 1940) 和谢少文 (见《微生物学报》2008 年 48 卷第 4 期) 共同从事斑疹伤寒立克次氏体的研究, 而谢少文当时正向秦瑟学习相关知识并进行深入的研究。此前, 魏曦也曾在秦瑟实验室用固体培养基成功繁殖过立克次氏体。通过秦瑟开始的通讯指导和后来到北京亲临协和的指导, 方亮和刘秉阳 (见《微生物学报》2012 年 52 卷第 4 期) 在协和医学院开展了斑疹伤寒的病原菌立克次氏体的研究并受到秦瑟的赞许。他与谢少文一起, 用稍加改良的方法, 以高比率从被感染的豚鼠和裸鼯鼠的鞘膜中分离到伤寒立克次氏体。他们用 Zinsser 发明的琼脂组织培养培养基首次从感染动物体内分离出立克次氏体。用这种方法能够方便地在琼脂培养基上获得一系列生长良好、保存了毒力的伤寒立克次氏体培养物, 可以用来制备疫苗。他在探讨斑疹伤寒立克次氏体在鸡胚内的分布时, 发现尿囊膜内存在大量立克次氏体, 进而提出了通过组织培养生产疫苗的新方法。同时, 方亮在对北京孤儿院斑疹伤寒流行的调查中, 发现了斑疹伤寒立克次氏体的隐性传染。他在观察痢疾杆菌感染导致的菌血症患者时, 证明低抵抗力患者更易出现菌血症。他还找到了一种大量培养淋病双球菌的方法。在北京大学医学院工作期间, 他曾发现报告了一例隐球菌脑膜炎, 1950 年他从由东北调到北京的死亡原因不明的一名解放军脑组织中分离到乙型脑炎病毒, 并得到黄祯祥 (见《微生物学报》2009 年 49 卷第 10 期) 的证实。据称这都是国内首次报告。1952 年到 1954 年, 他还在中国人民解放军中进行过大量发生破伤风感染原因的调查, 查明了原因, 解决了问题。

20 世纪 50、60 年代, 一种称之为克山病 (Keshan disease, KD) 的病因不明心肌病在我国东北大流行, 病区年发病率超过 50/10 万, 病死率达 98%, 严重威胁人民生命与健康。1956 年, 方亮受卫生部派遣前往病区

院任微生物学讲师并在附属医院检验科工作, 1946 年复员后在北京大学医学院任副教授。新中国成立初期, 方亮的主要精力用于民主党派和民间团体的社会活动, 1952 年奉派在朝鲜担任中国人民志愿军后方勤务司令部所属卫生部检验队副队长, 1953 年开始任北京医学院教授。1958 年方亮奉卫生部之命调往西安医学院 (现西安交通大学医学部), 先后担任教务长和副院长兼教务长, 讲授微生物学, 直到 1996 年离休。此后他北京定居, 在清华大学、北京医科大学、

\* 本文撰写过程中得到传主哲嗣方东平教授提供的大量方老遗稿和资料, 并承方教授审阅本稿, 谨致谢忱。

调查。在调查中,他发现死亡病人中大部分伴有甲型链球菌败血症,并且在心肌中分离出了甲型链球菌。这项工作他一直延续了很长时间,在西安医学院工作时仍在进行中。1977年,他在经历了文革迫害后刚恢复工作,便重新拾起这项工作。在他遗留的文稿中,我们看到一篇题为“克山病的链球菌疫苗预防问题”的打印件。在这篇文章中,方亮论述了他多年对克山病研究的发现。他发现克山病患者上呼吸道感染中,多严重感染甲型链球菌,病人血液内抗甲链抗体的含量比更高,人体对于相应抗原的过敏性也比其他地区人群高很多,在克山病死者的心肌内往往可以发现链球菌;他还发现在患者的体液内,包括心包液内可以查出甲链抗原,有时可以查出同时存在的相应的抗原。他通过家兔皮肤的局部致病性试验,发现甲型链球菌具有高度致病性,而且家兔的甲链免疫血清和克山病人血清会发生各种形式的免疫血清学反应。因此,他认为,如果提高机体对甲链的抵抗力,可以防止或减轻对心肌的损伤。于是他设想用甲链疫苗提高机体抵抗力。他又发现,草绿色溶血性链球菌在培养液中会产生某种可溶性的多糖类物质,它具有高度抗原性。方亮在1977年的那篇遗稿中特别提到,在由克山病患者上呼吸道标本的细菌培养物中经常见到相当单一的甲型链球菌菌丛,同时又能较容易分离出各种病毒,例如粘病毒、鼻病毒、肠病毒、腺病毒、柯萨奇病毒、伊克病毒和疱疹病毒等。根据他的临床经验,他把流感、感冒等呼吸道感染常常引起继发性心肌炎和克山病联系起来,认为上呼吸道感染、病毒感染、大量的甲链感染、心肌损伤、克山病的急性诱发,这些表面现象的背后可能存在着某种内在联系。并由此提出,用疫苗注射或其他直接办法改变上呼吸道细菌菌丛等手段控制或减少甲型链球菌感染是预防或控制各型克山病的一种可取的办法。他还注意到,克山病患者上呼吸道甲型链球菌感染率高而肿瘤发病率较低,因而推测链球菌代谢产物中可能存在抗癌物质,他用本来用于预防克山病的制剂链球菌F和X抗原疫苗作了抗癌试验,结果发现这些抗原对小鼠肉瘤S180有较强抑制作用。因此,他形成了利用这种多糖类抗原作为免疫人体疫苗的想法,他把这种疫苗称之为化学疫苗。

1977年以后,方亮专注于多糖抗原的研究,他带领实验室的工作人员,采用经多年选育获得的一株完全无毒的 $\alpha$ -型溶血链球菌,经过大量培养后,从培养液中提取了甘露聚糖肽(mannatide),通过与四川抗菌素工业研究所合作,研发出一种新型免疫增强剂,被命名为多抗甲素(PolyactinA, PAA)。该发明于1986年获国家发明四等奖。在此期间,方亮还指导从事过沙棘的开发研究,研究过“沙棘素”的制备,试图开发出保健产品。

方亮在检验克山病患者上呼吸道标本中的发现,使他认为甲型链球菌和其中存在的病毒之间有着某种相互协同共生关系。为了验证这个设想,他在离休后的20年中,在许多高等院校的支持下,指导多位研究生进行了细菌与病毒共生关系的研究。实现了麻疹病毒与生物细菌的甲型链球菌共生培养,证实病毒可与细菌共生。2000年,方亮与他的两位学生联名发表在《微生物学免疫学进展》28卷第1期中题为“无动物细胞条件下麻疹病毒与细菌共生培养的研究”一文,用实验结果证明,麻疹病毒在无动物细胞的199培养基内与甲型链球菌共生的条件下,能自主复制,并可无限地传代。还在其他某些病毒中见到类似现象。为此,作者们认为,他们的实验“打破了旧的即病毒只在活的细胞内复制的观点。虽然麻疹病毒在甲型链球菌共生培养基内能自主复制成功的机理问题比较复杂而目前仍不十分清楚,但可以推测,甲型链球菌在199培养基的繁殖过程中,其所造成的环境里肯定存在着一些麻疹病毒细菌的这种变化与麻疹病毒的生活活动密切相关,可以说它是间接地揭示病毒在进行生命活动的证据。因此可以推测,病毒在长期共生培养时,发生各种变化的可能性。这是今后研究的课题。”方亮的实验发现人工条件下原核生物与病毒的某种过去未知的生态关系,向后人提出了值得进一步探讨的创新思路,这是方亮期颐之年的新贡献。

方亮早在学生时代即在朝鲜参加抗日活动,并曾被捕入狱。1943年他在北京与中共地下组织取得联系,积极投身中国的抗日活动。抗日战争胜利后,他于1946年秋参加了九三学社,跟随许德珩开展人民民主运动。方亮在1947年组织北京大学医学院进步学生创建了什坊院保健院(北医医疗队),以为当地群众提供医疗服务的公开活动为掩护,为解放区筹措急需的药品和医疗器械。方亮是北京大学医学院最早的一批教授党员,有“民主教授”之称。他在北京地下党的领导下为和平解放北平做过大量工作,曾劝说多位著名医学专家留在北京为新中国工作。新中国成立后,他在中央统战部的领导下积极从事统战工作,认真贯彻党的知识分子政策。方亮在文革受到过迫害,但他信念坚定、坚强、乐观,恢复工作后不计前嫌、与人为善,从无怨言。1997年12月28日,当年参加过什坊院保健院活动的一百多人在北京聚会,献给耄耋老人方亮一首藏头诗:“方院育新人,亮业半世真,未因桃李艳,老骥犹壮心。”表达了我国医学界一批老人对方亮的敬爱之情。

(青宁生 供稿)