

生物制品学家——刘隽湘*

刘隽湘, 英文名Chun Hsiang Liu, 1916年11月27日生于北京, 祖籍山西洪洞, 1999年5月3日卒于北京。

刘隽湘5岁在家塾启蒙, 1928年考入北平市立第二中学, 1931年考入北平汇文中学高中, 1934年高中毕业后考取上海同济大学医学院, 1940年毕业于因抗日战争内迁至昆明的同济大学医学院。毕业后他在昆明云南省立昆华医院内科任助理住院医师, 1942年到当时设在昆明的中央防疫处任技佐, 1945年获得国民政府卫生署的奖学金, 前往印度



刘隽湘遗像
(1916-1999)

加尔各答热带医学院进修, 并在孟买哈夫金研究所实习半年。1945抗日战争胜利后中央防疫实验处复员北平, 刘隽湘担任该处技士、技正、代理处长, 其间于1947到美国哈佛大学医学院物理化学系进修1年。新中国成立后, 他作为卫生部北京生物制品研究所研究员, 历任血清室、第三研究室、血液制剂室、细胞免疫制剂研究室等部门的负责人, 直至1989年退休。

刘隽湘曾担任中国药典委员会委员、卫生部生物制品委员会委员、中国输血协会

名誉理事、血液制品工作委员会名誉主任委员、中国人民解放军总后勤部卫生部全军血液制品咨询组组长。

刘隽湘童年时重病的父亲被先进的现代医学治愈的事件, 促使他立志学医。在昆华医院工作时, 由于当时化验室所用器材大多由内迁昆明的中央防疫处生产, 刘隽湘得以结识该处处长汤飞凡(见《微生物学报》46卷第6期)和魏曦(见《微生物学报》48卷第3期)。当时正是青霉素问世的时代, 他对防治传染病产生了极大的兴趣, 因而被汤飞凡看中, 于1942年进入中央防疫处工作, 被安排在检定室, 在魏曦的指导下工作。在这里, 刘隽湘受到了严格的实验技能训练, 系统地阅读了许多微生物学、免疫学经典著作, 查阅了大量当代文献, 专业基础得以较大提高。除日常的疫苗和血清质量检定工作外, 他还参加了魏曦的研究工作。1943年在魏曦的指导下, 他从昆明的污水中分离出血性黄疸钩端螺旋体, 同年在美军从印度带进的军马血中发现了骡马锥虫(*Trypanosoma evansi*), 这两种病原体在中国都是首次发现, 他还用小白鼠实验证明青霉素能有效地杀灭锥虫。

1945年刘隽湘在国际著名的传染病研究机构哈夫金研究所进修时, 由该所血清室主任拉希里(Lahiri)指导, 完成了此前他的同事黄有为未来得及完成的白喉杆菌产毒培养基研究。这种经过改良的马丁氏白喉杆菌产毒培养基, 对白喉毒素的产量提高起了关键性作用, 后被称为“黄氏培养基”, 在制备生产白喉类毒素和白喉抗毒素的工艺中被沿用到1960年代。刘隽湘对白喉毒素的研究工作一直延续到1950年代。刘隽湘认为, 抗毒素和类毒素都必须尽可能精制, 为此, 从1952年开始, 他在中国最早引进胃酶消化精制抗毒素工艺, 代替了原用的浓缩法, 提高了抗毒素纯度和使用的安全性。1952-1957年, 刘隽湘建立了用硫酸铵盐析法和磷酸铝吸附法精制类毒素的生产方法, 1957-1962年, 他领导的研究室采用发酵罐深层通气培养的工艺制备白喉毒素, 产毒素达到当时国际最好水平, 同时改用氢氧化铝吸附, 保证了制品的高效力、稳定性和安全性, 并于1964年投入大量生产。该制品于1982年获得卫生部优质产品奖和国家银质奖。

1947年, 刘隽湘得到美国医药援华会的资助, 到哈佛大学医学院物理化学系E.J.科恩(E.J.Cohn)教授领导的一个研究组进修。这个研究组在第二次世界大战期间曾成功采用低温乙醇血浆蛋白分离法, 制备了大量的人血白蛋白, 在前线抢救伤员中起了巨大作用。刘隽湘正好遇上此项技术解密, 得以参与研究工作, 其目的是改进分离技术并探讨各种血浆蛋白生理功能和临床用途, 他的具体工作是试验提取丙种球蛋白。刘隽湘不仅在该项工作中有所贡献, 发表了两篇有关人血浆蛋白

*本文撰写过程中, 主要参考了《中国科学技术专家传略 医学编 预防医学卷一》, 承北京生物制品研究所张永福教授和杜轶教授提出宝贵意见并审阅文稿, 又承传主哲嗣张全先生提供照片和审阅文稿, 谨致谢忱。

分离的实验报告,更重要的是从此开始掌握了血液制品的制备技术,归国后他长期承担有关血液制品的研制工作,取得了重要成就,在担任北京生物制品研究所血清室室主任期间,有关产品品种不断增加,生产规模不断扩大,产品质量也不断提高。刘隽湘成为国内这个领域著名的专家,并被聘为中国人民解放军总后勤部卫生部全军血液制品咨询组组长及多个有关机构的顾问。

1950年,刘隽湘改进了C.F.麦卡恩(C.F.Mckhann)和诸福棠法,在中国首先大量生产“胎盘血球蛋白”。1953年通过采用盐析-等电点沉淀方法提纯球蛋白,改善了制品的外观。1959年,他们又研究建立了中国独特的、新的生产工艺“硫酸铵盐析-明矾沉淀法”,使丙种球蛋白纯度明显提高,同时还能去除热原。此项生产工艺在全国推广,许多单位沿用到今。后来证明,此项工艺也能去除乙型肝炎表面抗原,为此,在1977年获得北京市医药卫生科技成果奖。他们生产的胎盘丙种球蛋白于1982年获卫生部优质产品奖。

1959年,刘隽湘提出从胎盘浸液回收白蛋白的建议。他指导北京生物制品研究所生化室于1964年采用“酸沉淀和辛酸钠热处理”的方法,在提取丙种球蛋白的同时提取出白蛋白,1966年即在国内首先大量生产胎盘血白蛋白。在应用过程中又通过氢氧化铝凝胶吸附处理,去除了产品中的热源,消除了毒性反应。白蛋白提取和和去除毒性物质的工艺改革分别获得1977年北京市医药卫生科技成果奖和1978年全国医药卫生科学大会奖。在1982年以前,我国大量生产并供应市场的这两种血浆蛋白制品,在医疗和预防中发挥了重要的作用。

1960年代,国内外都发现丙种球蛋白制品会发生自然降解。这是由于胎盘球蛋白制品中残存着蛋白酶造成的。当时医务界都知道,静脉注射正常的丙种球蛋白制品会引起严重反应,但发生轻度降解的产品却不引起反应。刘隽湘受这一现象的启发,通过反复试验,以胎盘为原料,试制成功轻度降解的静脉注射球蛋白产品。这项发明的工艺于1985年获得国家级医药卫生科学技术进步三等奖。

1960年代,刘隽湘应邀参加了北京市的“烧伤研究协作组”,负责研究抗绿脓杆菌免疫血清的制备与应用。在探讨因烧伤引起的败血症问题时,他发现在患者表现败血症的临床症状时,在病人血液中并未培养出细菌,随后用动物模型证明,败血症是细菌在创面上繁殖产生内毒素被吸收进入血液循环而引起的病理作用,内毒素可降低机体的抵抗力,在内毒素的作用下极少的细菌即可引起严重病变,甚至导致患者死亡。这项工作于1964年在《中华外科杂志》以“严重烧伤败血病的研究: I.关于临床败血病中内毒素作用的探讨”为题发表,提出了“内毒素血症”的创见,受到国内外的重视。另外,刘隽湘发现免疫血清或免疫球蛋白对这种症状有一定疗效,随后观察到人血或胎盘血中的丙种球蛋白具备抗绿脓杆菌的抗体,可以代替免疫血清使用。现在用丙种球蛋白静脉滴注已成为大面积烧伤治疗的常规。此项研究于1978年获得全国医药卫生科学大会奖。

作为血液制品的专家,刘隽湘在改革开放年代到来时,为解决原料血浆的供应问题,引进了血浆单采术,并在国内大规模推广应用。1987年他与稽幼初一起主编了《血浆单采术手册》,对推动中国血液制剂工业的发展起了重要作用。1996年,80高龄的刘隽湘主编的《输血疗法与血液制剂》一书由人民卫生出版社出版,是他一生从事血液制品工作的总结。

1960年代中期,刘隽湘在《生物制品文摘与综述》上发表了“预防接种反应问题”一文,这篇综合了大量文献资料与自己的长期经验写成的关于免疫接种反应的论述,从免疫学、病理生理学、临床学等方面,系统地论述了接种反应(副作用)的原因及其机理,澄清了当时在国内生物制品界许多混乱的观念。

在1970年代后期,刘隽湘领导的北京生物制品研究所血清室三组曾与北京友谊医院泌尿科合作,研制了抗淋巴细胞球蛋白,并进行过猴同种异体植皮试验检验其免疫抑制作用。

刘隽湘研究员长期担任血液制品方面的咨询组长,足迹遍及全国各地,他曾应邀参加许多讲学班和研讨会,指导各地血液制品的研究和生产工作。

刘隽湘从1942年投入预防与治疗传染病的岗位开始,一直到去世的近60年中,为我国生物制品事业奉献了一生,成就卓著。北平和平解放前夕,由于处长汤飞凡离开了岗位,他被从美国召回,并指定为代理处长,在新旧政权交替的复杂情况下保证了防疫处的安全接管;1949年10月,张家口一带爆发鼠疫,为防疫的紧急需要,他协助汤飞凡在短时间内突击制成中国自己的无毒鼠疫活菌苗;1951年,汤飞凡受卫生部委托筹建中央生物制品检定所时,他和朱既明协助汤飞凡完成了中国第一部全国统一的生物制品规范(草案)。在1970年那困难的岁月里,他还在被迫从事繁重体力劳动之余,解决了白蛋白生产中出现的热原和毒性反应问题。他一生贡献不少,但发表的研究报告不多,他不重视公开发表论文,更愿意把成果直接寄给相关研究者。我们检索到他在《微生物学报》发表过“百日咳高价血清”(1953年)和“猩红热病例分离的925株溶血性链球菌之血清学分类及其毒素性质的研究”(1963年)两篇实验报告。

刘隽湘早年与汤飞凡共事十几年,对汤飞凡有较深入的了解。在刘隽湘逝世那年出版的由他亲笔撰写的《医学科学家汤飞凡》一书,以及此前他多次发表的文章,为后辈留下了我国最著名的微生物学家汤飞凡的鲜活事迹,功不可没。

(青宁生 供稿)