

• 历史回眸 •

使命与奉献

——记“中国脊髓灰质炎疫苗之父”顾方舟教授

顾方舟教授 85 寿辰庆祝文编写组

顾方舟教授，原籍浙江宁波。1926年6月16日生于上海。父亲顾国光，毕业于东吴大学，后在某海关任职，1931年因病在天津去世，时年36岁，留下四子一弟。父亲去世后，家庭陷入极其困难的境地。他母亲当时年仅32岁，如何养活这5个孩子？母亲周瑶琴是一位意志坚强的妇女，她拒绝了别人让她改嫁的劝告，决心学一门手艺来养活这几个孩子。她先到宁波镇海小学教书，后考入杭州广济助产职业学校。1934年毕业后毅然北上天津，在英租界挂牌开业，做一名助产士。从此她走上一条艰难的职业妇女的道路。顾方舟受母亲的影响很深。他对人善良、宽容，对工作兢兢业业、一丝不苟，非常能吃苦。他教育孩子要自立、自爱、刻苦学习，做一个对社会有用的人。

小学毕业后，母亲没有把他留在身边，而是送他和大哥去河北昌黎汇文中学读初中，为的是让孩子养成独立生活的能力。初中毕业后考上燕京大学附属中学读高中，希望孩子高中毕业后能考上燕京的医预。半年后，太平洋战争爆发。燕京大学被日军关闭，顾方舟兄弟回到天津，考入工商学院附属中学。这时天津的租界也被日本侵略军占领，1938-1945年在沦陷区度过的7年屈辱和辛酸的亡国奴生活，给青年顾方舟在思想上和民族感情上以极大的冲击。1944年高中毕业后

他考入北京大学医学院。1945年日本无条件投降，抗日战争取得了伟大的胜利。国民政府接管了学校。当时的青年学生对国民党存在着幻想，正统观念较强，以为从此中国不会再受到列强欺凌，从此走向富强。不久蒋介石撕毁政治协商会议协议，悍然发动内战。国民党政府专制独裁，政治腐败，物价飞涨，民不聊生。这些无情的现实，粉碎了顾方舟的幻想。在中国共产党北平地下党同学的影响下，他投身到第二条战线的学生运动中去。他积极参加“抗议美军暴行”、“反饥饿，反内战”、“反对美帝扶植日本”、“七五血案”和“七九游行”等运动。1947年冬，他参加了地下党举办的“什邡院保健院”为北平郊区农民义诊的活动。在白天医疗卫生工作之后，晚上和大家一起学习，内容有“大众哲学”、“社会发展史”、“新民主主义论”、“共产党宣言”、“目前形势和我们的任务”、“中国革命与中国共产党”等。通过这段时间和进步同学一起生活、学习，使顾方舟这个21岁的青年初步懂得了人为什么活着的人生观问题，初步了解了共产党是一个什么性质的政党，知道了这个党的最低纲领和最高纲领，懂得了人类社会必然会从资本主义社会发展社会主义和共产主义社会，就像奴隶社会必然会发展到封建社会和资本主义社会那样。结束什邡院保健院生活后，他就开始寻找共产党。

终于在北平解放前夕,1948年10月,经北京大学理学院张硕文同志介绍加入了中国共产党。

1950年他面临毕业分配。同学建议他成为一名外科医生,但是他有自己的想法,因为在医学院学习期间深受一位教授的影响,这位教授就是公共卫生学专家、燕京大学理学士、哈佛大学公共卫生学院硕士、毕业于北京协和医学院的严镜清先生。中华人民共和国成立后,他任北大医学院公共卫生系主任和北京市卫生局局长,北平解放前他任北大医学院公共卫生系教授。他的课程内容中涉及到社会、经济、生活方式、生存环境与疾病的关系。这就不免要触及当时腐败的政府当局及其卫生政策。面对当时中国恶劣的卫生状况,传染病的肆虐,悲惨的妇幼卫生现状,他虽然不能直接抨击政府,但通过教学,使同学们懂得了公共卫生和社会制度之间有着极大的关系。顾方舟因此认为,当一名医生固然可以解除许多病人的痛苦,但那是有限的,如果从事公共卫生防疫工作的话,却可以使千百万人受益,造福整个人类。他怀着这样的信念,欣然接受学校的分配,到大连卫生研究院工作。到了研究院被安排到噬菌体科,科主任是来自前苏联的一位噬菌体女专家,她研究的题目是痢疾噬菌体的防治作用。噬菌体是一类寄生于细菌的病毒的总称。1950年10月,朝鲜战争爆发。1951年6月在丹东县部队中发生痢疾流行。大连市卫生局接到命令,要求派人去控制疫情。大连卫生研究院领导便派顾方舟带几箱新生产的痢疾噬菌体去丹东执行任务。从此,顾方舟和病毒结下了不解之缘。

1951年8月,顾方舟作为中华人民共和国建立后派往苏联的第一批留学人员。他被分配到苏联医学科学院病毒学研究所。师从苏联著名病毒学家列夫科维奇和邱马可夫教授。他的论文题目是“日本脑炎的发病机理和免疫机理”。留

苏4年,他以出色的论文答辩获得了医学副博士学位。

回国后,他被任命为卫生部微生物流行病学研究所脑炎室副主任,时年29岁。1956年应邀参加了中央召开的全国科学规划会议,制定中国12年远景科学规划。大会使他增长了知识,开阔了眼界。次年,卫生部派他带领一个小组赴上海中国人民解放军军事医学科学院,协助苏联专家工作。到了上海他改变了研究方向,研究脊髓灰质炎(简称“脊灰”)。

1958年回到北京后即被调入中国医学科学院病毒学研究所,任脊髓灰质炎研究室主任。从此,他就把毕生精力投入到消灭这一可怕的儿童急性病毒传染病的战斗中去了。为了建设脊灰疫苗生产基地,医科院调他去云南昆明协助工作。于1964年正式调往中国医学科学院生物研究所任副所长,他义无反顾地举家迁往昆明,负责脊灰疫苗的研制。1978年被国务院任命为中国医学科学院副院长和中国协和医科大学副校长。6年后,升任院长和校长。1993年离任,被聘为顾问。

1 “脊灰”病毒的分离与定型方法的建立

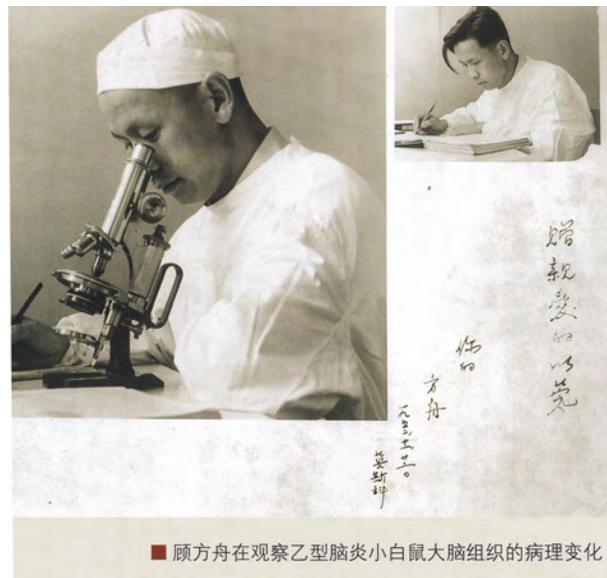
我国第一次“脊灰”病例的报告是1930年谢少文教授提出的。后来又有一些报告,均为散发的临床病例,但没有病原学的证明。第一次“脊灰”流行发生在1953年江苏南通市,临床诊断为麻痹型“脊灰”的患者达2607例,发病率每10万人中有32.1例,但是病毒没有被分离。“脊灰”病毒有I、II、III三个血清型,不清楚南通这次流行的是由哪种类型病毒引起的。“脊灰”临床诊断有15%的误诊,因为有些疾病与“脊灰”无关,如各种损伤、急性骨髓炎、横贯性骨髓炎、多发性神经炎、格林-巴利综合征等的症状和“脊灰”十分相似。因此,为了开展“脊灰”的流行

病学、病原学和血清学研究以及实验诊断, 必须建立病毒分离与定型的方法。1957年夏, 上海发生了“脊灰”流行, 他们从传染病医院和儿童医院临床确诊和疑似“脊灰”的住院病人中收集 726 份粪便标本, 取其中 344 份标本分离病毒。344 份标本中有 281 份标本确诊为脊灰, 63 份为非脊灰 (乙型脑炎、脑膜炎等)。用猴肾单层上皮细胞培养法分离出病毒 140 株。经过定型, 确定为“脊灰”病毒的共 116 株, 其余 24 株病毒不能用型特异免疫血清鉴定。116 株病毒中, I 型 97 株 (83.6%), II 型 15 株 (12.9%), III 型 4 株 (3.5%)。同时还研究了“脊灰”病毒分离率与临床症状, 取标本日期以及粪便悬液接种量之间的关系。这项研究是我国第一次用病毒学和血清学的方法证实以 I 型为主的“脊灰”流行。

“脊灰”病毒的分离与定型、抗体的测定都离不开活的细胞。上述方法, 费时、费力、费钱, 在基层防疫站很难进行。顾方舟和他的研究组王树蕙教授、孙月英技师设想, 能不能撇开活细胞, 用别的方法。于是他们想到血球凝集和血球凝集抑制实验。但是普通的免疫血清不能使羊血球致敏。几十年来, 从来没人成功建立“脊灰”病毒的血凝反应。他们自 1981 年开始从“脊灰”病毒单克隆抗体杂交瘤技术入手, 终于在 1982 年取得成功。随后建立起 3 个血清型, 一整套“脊灰”单抗。他们从其中找到了能致敏血球的单抗。1992 年用反向被动血凝试验检测“脊灰”病毒; 用反向被动血凝抑制试验检测血清中的抗体。与中和试验相比较, 二种方法的符合率达 80% 以上。血凝方法不但特异性高, 而且可在 1 h 内得出结果, 是一种特异、快速、价廉的诊断方法。

2 “脊灰”减毒活疫苗的研究

世界上第一次“脊灰”流行发生在 1887 年



瑞典首都斯德哥尔摩。进入 20 世纪, 欧美国家流行日趋严重, 对此病的研究更加受到关注。几经失败直到 Enders 发现人胚成纤维细胞在体外的培养物可以培育“脊灰”病毒之后, 有力地推动了“脊灰”的疫苗研究工作。1952–1956 年, 美国 Salk 成功研究出了化学剂灭活的“脊灰”疫苗。用死病毒作为免疫抗原, 肌肉注射 3 次, 可获得良好免疫力。1954 年, 美国组织了一次在 180 万学龄儿童中的免疫接种试验, 以考核疫苗的流行病学效果。结果证明了死疫苗的安全性与流行病学效果。从此, 美国 FAD 就批准上市使用。但经过几年观察发现, 死疫苗虽然能降低发病率, 但控制“脊灰”流行的效果不甚满意。原因很多, 其中最主要的原因是死疫苗只能产生体液免疫, 而肠道对“脊灰”病毒仍然敏感, 所以不能阻止野“脊灰”病毒在人群中的传播。在“脊灰”的防御上, 第一道防线在肠道, 第二道防线在血液。因为病毒是先经口进入肠道繁殖, 再由淋巴管进入血液, 然后达到神经组织。如果由于疫苗质量差, 注射次数不够, 血液中抗体维持时间短, 那么仍有可能被感染, 引起流行。这种情

况已被美国、匈牙利、加拿大、以色列等国的观察材料所证实。

在 Salk 研究灭活疫苗之前,美国已有 3 个研究小组在研究减毒活疫苗。Koprowski 采用啮齿动物传代适应的方法, Cox 从鸡胚适应开始,而 Sabin 则用组织培养技术作为减毒的手段。前二人所得的“脊灰”减毒病毒的弱毒性质不稳定,而 Sabin 得到的 3 个型“脊灰”病毒的毒力最低。1953-1956 年间,他用了 9 000 只猴, 150 只黑猩猩进行了这项研究,最后获得一小批试用疫苗,一方面在 133 名成人志愿者身上试用,另一方面分送给世界知名的“脊灰”实验室寻求合作。当时,美国一些病毒学家对活疫苗的安全性有高度怀疑。尤其是活疫苗使用后,其毒力会不会返祖。因为这个问题,美国 FDA 不批准进行临床试验。Sabin 的研究工作受阻。如果没有临床试验,就不能成为疫苗用于人体。这就像新药研究一样,不管在实验动物上如何有效,没有人的临床试验,就不能批准在临床上使用。1958 年, Sabin 寻求苏联“脊灰”与病毒性脑炎研究所所长邱马可夫教授的合作。

我国在 1953 年南通发生的“脊灰”流行之后,上海、济南、青岛等地相继报告,发病率均高达每 10 万人中 36~53 例,形势十分严峻。1959 年 3 月,卫生部决定派顾方舟、董德祥、闻仲权、蒋竞武等 4 人到苏联考察“脊灰”死疫苗的生产工艺。那时,中苏关系已经相当紧张。他们没有安排到苏联医学科学院“脊灰”与病毒性脑炎研究所,而是被安排到俄罗斯联邦共和国血清、疫苗研究所。顾方舟从学术会议上了解到,美苏两国正在合作研制“脊灰”活疫苗。他查阅了所有能得到的公开资料,比较了两种疫苗的优劣。认为,根据中国国情,若想控制和消灭“脊灰”只能采用活疫苗的技术路线。因为从科学技术上

讲,活疫苗符合多、快、好、省的原则。是我国的财力、物力、人力所能承受的。他大胆地向中国医学科学院党委提出书面报告,建议走活疫苗的技术路线。这项建议得到当时卫生部部长钱信忠和中国医学科学院副院长沈其震的赞同和大力支持。

虽然 Sabin 减毒株所制造的疫苗有 100 多名成人志愿者试用过,但它的安全性、免疫原性和流行病学效果只有在大规模数量的儿童中进行试用才能得到证明。这正是苏美合作的目的。但是他们合作的情况,苏方对我方严加保密。所以必须自己研究,取得科学数据。顾方舟在苏联考察期间,一方面了解死疫苗的生产工艺,另一方面设法获得少许 Sabin 原制疫苗和几千人份的苏制活疫苗。1959 年 6 月,他亲自带回北京。得到卫生部批准后,首先自己和“脊灰”研究室的研究人员服用,然后给十几名同事的孩子试服。观察数周后未发现不良反应。于是决定与北京市防疫站合作,在 2 000 名 7 岁以下小儿中试服,进行了二期临床试验。试验前顾方舟向北京生物制品界的同仁作了一次学术报告,介绍了“脊灰”活疫苗的全面情况以及我国欲消灭“脊灰”必须采用活疫苗技术路线的理由。二期临床试验结果表明,儿童中未出现严重不良反应。血清学效果良好。这次试验是顾方舟一生科学生涯中作出的最艰难的一次抉择。因为试验是在“脊灰”流行季节中进行的,万一有一名小儿发生麻痹型“脊灰”,很难分清是自然界中野“脊灰”病毒引起的还是活疫苗病毒引起的。由于周密的设计和观察,试验顺利完成。下一步就是进三期临床试验,在更多的儿童群体中试验,以研究活疫苗的流行病学效果。进行这项试验必须有足够数量的活疫苗。因为“脊灰”是一种以隐性感染为主的传染病。非流行年份,年发病率不过十万分之一、二。

因此,想研究活疫苗控制“脊灰”流行的能力,不在上百万儿童中观察是不可能获得科学结论的。当时美苏两国不可能提供给我们,必须自己研制合格的活疫苗。

3 “脊灰”活疫苗的试制与安全性标准制定

在活疫苗的制造技术上,与死疫苗最大的不同在于疫苗的安全性检测和判定上。1959-1961年,在顾方舟的领导下,分别制备了9批活疫苗毒种和疫苗,共2000万人份。

活疫苗的安全性要用猴脑内及脊髓内注射后的临床及病理学变化来判定。当时,国际上既无活疫苗的标准品,也无统一的判断标准,尤其是病理学变化的判断标准,因此必须建立自己的标准。他们首先检查了数十只健康猴的脑及脊髓各段的组织学情况,做上千张病理切片,发现有个别猴的个别节段的脊髓有轻度的血管周围淋巴细胞浸润。随后他们用了143只猴,做了疫苗的脑内注射安全试验。9批中有一批疫苗,13只猴中有1只于注射后第17天发生右下肢肌肉发软。28d观察期终了时略有恢复。病理检查发现脑桥、颈髓、胸髓各节有轻微血管反应或细胞浸润。腰髓30个切片中,发现有血管周围细胞浸润或个别神经细胞吞噬现象,骶髓45个切片亦有这种现象。怀疑这是因为注射技术不熟练所致。于是再用12只猴,对这批疫苗重复作了脑内试验。结果,这12只猴的临床与病理组织学检查均为阴性。后来,对脑内注射的技术操作做了详细的规范。

脊髓内注射共用猴227只。麻痹平均发生率I、II、III型分别为34.2%、9.0%和10.8%。每只猴的脑及脊髓各段作病理切片,共4580张。分析了病理变化与临床表现的关系。结果发现,脊髓内注射结果与操作人员的技术熟练程度、针



■ 1961年10月,周恩来总理视察中国医学科学院医学生物研究所,顾方舟向总理汇报脊髓灰质炎活疫苗生产情况

头大小、注射速度等有很大关系,即使重复试验也难以取得满意的结果。国外的资料中也提到这个问题。他们决心摒弃脊髓内注射,而集中研究脑内试验的安全性判定标准问题。

顾方舟和他的同事对脑内试验作了更多更详尽的研究,于1964年终于制订出活疫苗脑内试验判定标准。试验分初试和重试两种,用原倍及10倍稀释的疫苗进行脑内注射,视丘两侧各注射0.5 mL,共20只猴。观察4周。初试时,如有1只猴出现特异性麻痹和另1只猴有“脊灰”病变者判为不合格,如果初试未出现肢体麻痹症状亦无“脊灰”病理变化或只有1只猴有轻度病理变者判为合格。有4种情况,可允许重试,重试后仍出现4种情况之一者,判为不合格。重试后未发现肢体麻痹或病理变化者,判为合格。顾方舟等在自己的活疫苗生产、检定以及人群中试用的基础上制定了我国“脊灰活疫苗制造及检定

规程”。1964年上报卫生部并获批准执行。从此“脊灰”活疫苗正式在昆明医学生物学研究所投入生产。这是我国根据自己的研究成果制定的“脊灰”活疫苗制造和检定规程。它指导了后来20多年数十亿人份疫苗的生产与检定。我国之所以能够消灭“脊灰”，提供充足（每年能生产1~2亿人份三价疫苗）、价廉（每人份0.2元）、合格的疫苗是一个关键因素。

4 国产“脊灰”活疫苗的效果及糖丸剂型的发明

活疫苗效果是指病毒学、免疫学以及流行病学效果。2 000万人份活疫苗试制成功，为全面研究国产活疫苗的效果提供了可能。1960~1961年，在北京、上海等15个城市450万7岁以下小儿中进行了活疫苗的安全性、免疫原性及流行病学效果的研究。事前成立了专门机构，制订了研究方案。根据上海、武汉、南宁、济南、合肥、太原、大同等地对近40万名口服活疫苗儿童的观察，没有发现由于服用疫苗发生麻痹型“脊灰”的情况。服疫苗后的反应，最多是低热，一两天即退。其次为腹泄、恶心、腹痛等，但反应轻微，短小时后自愈。血清学研究表明，I型，II型活疫苗中和抗体阳转率均在90%以上，III型略低，为75%~82%。此外，他们还研究了活疫苗病毒在肠道内的繁殖动态。病毒繁殖最旺盛时期为服疫苗后7~14d。他们还研究了肠道病毒Coxsackie对活疫苗病毒在肠道内繁殖的影响，发现有的Coxsackie病毒可以干扰活疫苗病毒的繁殖。

从京、津、沪等市200万小儿服用活疫苗后的流行病学分析来看，活疫苗对各地“脊灰”发病率及流行规律产生了显著影响，与1959年相比，各地发病率下降1~10倍，未服疫苗组比服疫苗组的发病率高7~20倍。流行季节高峰不明

显，有的区域高峰消失。

小儿服用活疫苗后，免疫力能维持多久？他们发现一次服用，经1~3年后中和抗体水平下降。再次免疫后复升。还有近一半小儿，3年后再服活疫苗，疫苗病毒仍能在肠道内繁殖，但程度轻，排病毒时间亦短。

大面积服用活疫苗之后可以产生上述的良好效果。但是，它真的能够阻断“脊灰”野病毒在人群中的散播吗？在理论上是可能的。但实际上如何呢？顾方舟等人和上海、青岛市防疫站合作研究后发现，上海市1961~1962年服活疫苗前，“脊灰”病毒分离率为18%，服活疫苗后（1964~1965年）分离率只有0.4%（1/232）。但是，非“脊灰”肠道病毒分离率，服疫苗前后却无明显差别。这些研究充分证明，广泛服用活疫苗可以阻断“脊灰”野病毒的散播。

在我国，想消灭“脊灰”必须使农村地区的小儿都能服用上活疫苗。但液体剂型的疫苗，在服用时需要稀释。稀释后的疫苗在常温下很快失效。因此，在广大农村地区进行免疫工作很不方便，并且浪费很大。顾方舟等人与上海信谊药厂合作，经过反复试验，研制一种活疫苗新剂型，一种活疫苗糖丸冷加工的配方，不但保存了稀释100倍的活疫苗病毒的效力，而且疫苗在常温下（20℃~22℃）延长了保存期，在4℃~8℃的家用冰箱中可保存2个月。经过1963年在300万儿童中应用，其效果与液体活疫苗相同。

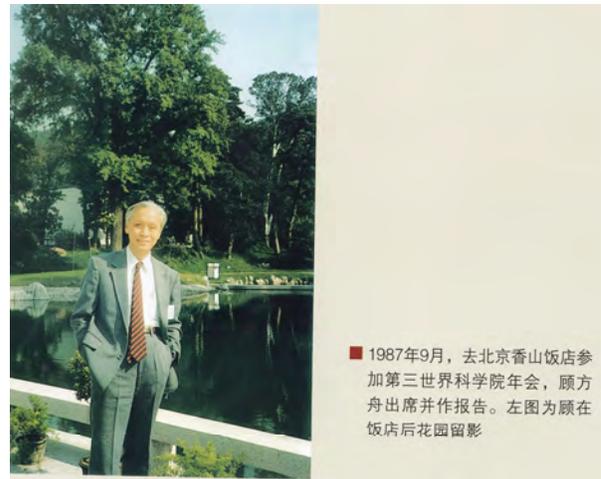
5 建立“脊灰”活疫苗生产基地

1959年卫生部除派顾方舟等人去苏联考察“脊灰”死疫苗生产工艺外，还决定由中国医学科学院筹建死疫苗的生产基地。最终，中国医科院领导选择在昆明西山区玉案山的花红洞山沟内建所。卫生部采纳了顾方舟的活疫苗技术路线

后,生产基地的建设思路随之改变。他从 1959 年起一直参与该基地的建设,包括活疫苗生产流程设计,实验室及生产大楼的平面设计,仪器、试剂采购计划,设备安装,猿猴饲养管理,疫苗生产发展规划等,都浸透了他和同事们的心血。当时,中苏关系破裂,三年自然灾害,条件十分困难,但他怀着一颗为了千百万儿童的健康这一崇高理想,和建所的全体同志一起,克服许多难以想象的困难,终于建成了年产 3 亿人份活疫苗的生产基地,后命名为中国医学科学院医学生物学研究所,同时培养了大批科研、生产、管理人才。40 年来,该所已生产活疫苗 40 亿人份。

1988 年卫生部下发了“1988-1995 年消灭‘脊灰’的规划”。从此,我国消灭“脊灰”纳入了世界卫生组织西太区的规划。顾方舟等人 30 年的努力,为此规划的实施提供了强大的物质保证和前一阶段消灭“脊灰”的有益经验。1998 年顾方舟被聘为中国国家消灭“脊灰”证实委员会委员,他积极参加了各地消灭“脊灰”工作的考察和证实委员会会议。2000 年 7 月 21 日,国家消灭“脊灰”证实委员会在卫生部举行“中国消灭脊髓灰质炎证实报告签字仪式”。顾方舟和其他成员在报告上庄严地签上了自己的名字。他在签字仪式上发了言。他说:“我十分荣幸能有机会参加今天这个庄严的签字仪式。我参与我国消灭‘脊灰’的工作已经 42 年了,今天终于看到中国成为 Polio-free 的国家。我内心感到十分激动”。顾方舟应该为之激动,为之欢呼。消灭“脊灰”是人类继消灭天花后的又一个伟大成就。他为这一历史壮举做出了自己的贡献。我们应该向他和他的战友们祝贺。

顾方舟在 1979 年接任中国医科院副院长,1984 年升任院长。任院长职务以后,尽管行政事务繁忙,他仍不脱离“脊灰”实验室和研究生培



■ 1987年9月,去北京香山饭店参加第三世界科学院年会,顾方舟出席并作报告。左图为顾在饭店后花园留影

养工作。他除历任上述职务外,还担任过许多社会团体的职务,如中国免疫学会的创立并担任首届理事长,还有中国生物医学工程学会理事长、中华医学会常务理事、中国科学技术协会常委、北京市科学技术协会主席、国家自然科学基金委员会委员、中国免疫学杂志主编、中华医学杂志主编、中华微生物学免疫学杂志编委。此外,他还是第七、八届中国人民政治协商会议委员、北京市第九、十届人民代表大会代表。他曾先后赴美国、英国、法国、前苏联、俄罗斯、比利时、瑞典、埃及、摩洛哥、泰国、新加坡、日本、韩国等十几个国家参会和进行学术访问。由于他在病毒学上的成就,先后被聘为英国皇家内科学院(伦敦)院士、欧洲科学、艺术和文学科学院院士、第三世界科学院院士,以及澳大利亚堪培拉卫生科学院名誉院士。

顾方舟教授工作作风民主,平易近人,能倾听不同意见,善于发挥集体的智慧。治学严谨,尊重他人,乐于助人。这些良好品格为大家所称道。现在他虽已是满头白发的八旬老者,然而岁月并没有夺去他的意志和信念。目前他仍积极参加科技方面的社会工作。他表示愿把余生奉献给祖国的医学事业,奉献给孩子,奉献给祖国光明的未来。