

“人民科学家”顾方舟：中国消灭脊灰的先驱者

左锟澜¹, 黄剑良¹, 孙博², 刘欢^{1,3*}

1. 中国科学技术大学科技史与科技考古系, 合肥 230026

2. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

3. 病毒学国家重点实验室, 武汉 430072

摘要 中国病毒学家顾方舟, 是中国组织培养口服减毒疫苗的开拓者, 他的研究工作极大地提高了脊灰减毒疫苗的接种效果, 使千百万儿童免受脊灰的威胁。以顾方舟为研究对象, 介绍了顾方舟走上公共卫生和病毒学道路的原因以及研制中国首批“脊灰”减毒疫苗的过程等, 讨论了影响脊灰疫苗技术路线选择的因素, 以及疫苗的生产、检定、临床试验的过程与结果。

关键词 顾方舟; 脊髓灰质炎; 减毒疫苗; 卫生健康; 科技史

顾方舟(图1), 1926年6月16日生于上海, 家境原本富裕。1930年, 顾方舟的父亲顾国光因黑热病去世, 留下4个年幼的儿子和1个弟弟。顾方舟随外婆在宁波生活, 其间曾感染霍乱, 后在康宁医院康复。随着西方医疗技术在中国的传入, 其母周瑶琴于34岁时学习西方助产技术, 并带领全家迁至天津英租界, 成为一名助产士。从小, 母亲要求顾方舟成为医生, 母亲坚韧不拔的性格与对他的严格教育培养了他独立自强的个性^[1]。顾方舟的童年时光是在战乱背景下度过的。1937年, 日本

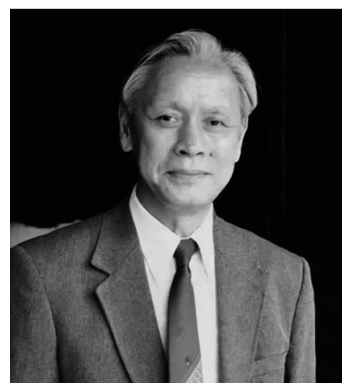


图1 顾方舟

收稿日期: 2024-01-17; 修回日期: 2024-04-16

基金项目: 中国疾病预防控制中心项目(BB2110240080); 中国科学技术大学质量工程项目(2023XXSKC03, 2023YCZX02)

作者简介: 左锟澜, 硕士研究生, 研究方向为科学技术史, 电子信箱: nemo12@mail.ustc.edu.cn; 刘欢(通信作者), 副教授, 研究方向为科学技术史、医学史、生命科学史, 电子信箱: liuhuan520@ustc.edu.cn

引用格式: 左锟澜, 黄剑良, 孙博, 等. “人民科学家”顾方舟: 中国消灭脊灰的先驱者[J]. 科技导报, 2024, 42(19): 119-127;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2024.01.00113

侵略天津,这一事件深刻地影响了所有中国人的命运,激发了青年学生为国家崛起而努力学习的决心。即使在生活艰难的岁月,周瑶琴仍重视顾方舟的学业,支付高额学费供他到教育资源最好的教会学校读书,而顾方舟也不负众望地在1944年考入了北京大学医学院医学系^[2]。

在大学期间,顾方舟深受严镜清老师公共卫生课的影响,意识到中国公共卫生的不足与社会制度的关联。他参加了什邡医疗队,免费诊治农民,加深了对社会疾苦的认识和为人民奋斗的决心^[3]。1950年,顾方舟毕业后没有选择做待遇好、地位高的医生,而是选择了公共卫生、微生物学的道路,医生固然能救很多人,公共卫生则可以让千百万人受益。顾方舟的选择顺应了中国医疗体系从治疗导向到预防导向的重大转变。毕业后,他初到大连卫生研究所,参与鼠疫疫苗和天花疫苗的研究以及痢疾治疗的研究。

朝鲜战争期间,顾方舟前往朝鲜新义州为中国志愿军战士治疗痢疾,战场上的经历加强了他对医学研究的执着。不久后,顾方舟被选为首批赴苏联留学的学生,师从列夫科维奇·丘马可夫(Lev Zil'ber)学习病毒学(图2),完成了副博士学位论文《乙型脑炎的免疫机理和发病机理》。顾方舟认为乙型脑炎发病原因是病毒侵犯大脑,但进入大脑有血脑屏障,病毒如何进入是未解决的问题,后来在研究脊髓灰质炎时同样遇到了这个问题^[4]。



图2 1952年在苏联医学科学院病毒研究所留学期间的顾方舟

1 脊髓灰质炎的初步研究

1955年,顾方舟学成归国,乙型脑炎在中国每

年都有规模不一的暴发,缺乏理想的疫苗。他被任命为卫生部微生物流行病学研究所脑炎室副主任,从事乙型脑炎研究。他引入了恩斯特最新发明的组织培养技术,用体外细胞培养病毒^[4]。这项技术对脊灰灭活疫苗的研制至关重要,因为脊灰病毒只能在灵长类动物体内繁殖,动物活细胞培养技术降低了培养成本。由于国内没有商业化的牛血清,他带人骑自行车去郊区采集胎牛的血液,在资源有限的情况下表现出了创造性解决问题的能力与实地求索的精神。

在1950年代,有效治疗方案的缺乏导致全球对脊灰的恐惧。1955年,江苏南通发生不明传染病暴发,导致1680人瘫痪,466人死亡,其中大多数为儿童。该病毒迅速蔓延全国,引起广泛恐慌。卫生部随后将脊髓灰质炎列为国家法定传染病,该病早期症状类似感冒,严重时迅速导致瘫痪。

脊髓灰质炎是一种由3种病毒引起的急性传染病,主要在夏秋季通过粪口途径传播。该病毒在消化道中繁殖,尽管多数人会产生抗体,不会被病毒感染,但他们仍可排出病毒。在免疫力低下的情况下,病毒可能引起血症,进入中枢神经系统,在脊髓前角的运动神经细胞中增殖,导致细胞死亡和肌肉瘫痪^[5-6]。历史上,脊髓灰质炎曾在古埃及有记录,美国总统罗斯福也曾因此病致残^[7]。事实上,1900年以前,脊灰多见于6个月至4岁儿童,并能对这种疾病产生永久的免疫力。随着社区卫生整治,婴幼儿期接触减少,成年后感染可导致麻痹^[8]。1909年,卡尔·兰德斯坦纳(Karl Landsteiner)及欧文·波普尔(Erwin Popper)用脊髓灰质炎死者脑组织感染猴子成功^[9]。脊髓灰质炎作为肠道感染的概念始于1932年^[10],1949年约翰·恩德斯(John Enders)等用人胚胎的皮肤肌肉的成纤维细胞成功培养脊灰病毒,为疫苗的生产开辟了道路^[11]。1954年,雷纳托·杜尔贝克科(Renato Dulbecco)和玛特·沃格特(Marthe Vogt)发明了空斑技术,进一步促进了疫苗的选种和纯化^[12]。1930年,中国首次报告脊灰病例,但未建立病原学证据^[13]。

1957年,顾方舟加入上海解放军军事医学科学院,专注脊髓灰质炎研究,并与苏联专家索柯洛

夫(Cokolob)合作。顾方舟负责建立猴肾细胞培养方法、免疫血清的制备以及病毒的分离和定型。1958年,顾方舟领导的团队发现北京市儿童中脊髓灰质炎病毒广泛传播。面对无法治愈的现实,顾方舟感到无力,开始探索疫苗生产工艺。由于国内猴肾细胞资源不足,他提出使用人羊膜细胞作为替代,确立了评估人羊膜质量的标准,并证明了其在疫苗生产中的关键作用^[14]。

2 脊灰疫苗技术路线的选择

1959年,对脊髓灰质炎颇有研究的顾方舟来到中国医学科学院病毒学研究所,担任脊髓灰质炎研究室主任。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“脊灰”流行,担任主任不久的顾方舟,收集726份粪便标本,经过定型,确定为“脊灰”病毒的共116株,研究了脊髓灰质炎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。这项研究是中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。1959年,顾方舟在向上级的报告中写道:“如果脊髓灰质炎的发病率不高,预防工作可以慢些开展,但如今脊髓灰质炎的发病率很高,那么可以肯定的是,有朝一日终会在某年某地来一个大暴发。”^[12]

当时美国的索尔克疫苗已经在市面上销售和使用,但西方国家和中国还没有建立联系。1959年3月,卫生部派顾方舟等4人到俄罗斯联邦疫苗与血

清研究所考察脊灰灭活疫苗的生产工艺。这时,美国医学研究员阿尔伯特·沙宾带着新研制的脊灰减毒疫苗来到苏联参加全苏卫生和医学家代表大会,希望外国的同行能帮助他证明疫苗的安全性。那时灭活与减毒疫苗两派争论得不可开交,出于务实求真的科学态度,顾方舟觉得,“学习外国的东西,不能他们怎么样,我们就怎么样,因为国情完全不同。我们要学习它最精华的东西,变成我们自己的”^[11]。

当时研制脊灰疫苗的思路主要分为灭活疫苗和减毒疫苗2种。前者以1953年美国索尔克医生研制的疫苗为代表,培养脊灰病毒后,用福尔马林灭活。在200万美国儿童中有效率可达90%,然而这种疫苗虽然非常安全,但免疫效价低,要注射3次才能在第2道免疫防线——血液产生可靠的免疫力,但仍可跨过第一道免疫防线,在肠道上皮细胞内繁殖,并不能阻断在人群中的传播;此外,这种疫苗成本很高,需要使用中国无法生产的含10种氨基酸和小胎牛血清的“199培养基”,当时灭活疫苗一针的成本在几十块钱,要打3、4针,中国每年有一两千万新生儿,7岁以下的孩子加起来上亿,当时的中国经济承担不起。此外,用灭活疫苗组织生产,规模过大,还要培训一支掌握注射技术的防疫队伍。索尔克疫苗也曾因灭活不彻底,出现过事故。

在顾方舟1984年主编的《脊髓灰质炎》一书中,再次详细列举了索尔克疫苗的缺点(表1^[15]):(1)在制造早期,缺乏统一的标准,不同生产厂或不同批号的疫苗间免疫原性差异大;(2)灭活疫苗中I、III型免疫原性弱,而各地流行又以I型为主;

表1 脊髓灰质炎灭活疫苗的优点及问题

优点	问题
(1) 给予足够剂量时,可使免疫者获得体液免疫	(1) 有些研究结果表明,经3次免疫后产生的抗体反应令人失望
(2) 可和其他疫苗(百、白、破)联合组成小儿计划免疫	(2) 一般需要进行反复地加强免疫才能维持抗体水平
(3) 没有活病毒,能防止潜在突变及毒力回升	(3) 不能形成局部(肠道)免疫
(4) 无活病毒,可在免疫缺陷或免疫抑制的个体及其家庭成员中应用	(4) 比活疫苗昂贵
(5) 在严格使用(范围广,持久)的小国家中,脊髓灰质炎病毒散播明显减少	(5) 由于猴子日益减少而引起的问题
(6) 在某些婴儿使用活疫苗不成功的热带地区,灭活疫苗特别有效	(6) 用强毒株作疫苗毒种,如疫苗灭活失败,则免疫将导致发生悲剧

(3) 疫苗引起的中和抗体水平维持时间只有短短几年;(4) 只能产生体液免疫,而肠道对脊灰质炎病毒仍然敏感,不能阻止自然界野病毒在人群中的散播;(5) 疫苗制造及整定方法异常复杂,所需各种原材料价格很贵,需用猴子数量大,成本很高;(6) 使用方法不宜于大规模免疫接种,每个免疫对象很难在1年完成3次注射^[2]。

减毒疫苗采用口服途径,便利且经济,无需专业人员参与,适于规模化推广。使用人二倍体细胞生产减毒疫苗避免了猴病毒污染,提高了疫苗质量,节约了猴资源。减毒疫苗同时激发体液免疫和

肠道免疫,口服后产生有效抗体,有力阻断脊髓灰质炎病毒传播^[16-18]。在美国,希拉里·科普罗夫斯基(Hilary Koprowski)、考克斯(Cox)和沙宾(Sabin)等科学家研究减毒疫苗,沙宾采用空斑技术进行选种和纯化。研究历经传代适应、组织培养交叉传代和空斑技术选种纯化3个阶段。然而,沙宾疫苗的安全性存在争议,可能导致疫苗变异,包括返祖和病毒性质变化。这对疫苗安全性和源头鉴别产生显著影响。同时,在热带和亚热带地区,减毒疫苗的免疫效果较为有限(表2)^[19]。

表2 脊髓灰质炎减毒疫苗的优点及问题

优点	问题
(1) 与自然感染类似,可产生体液免疫及肠道免疫	(1) 是活病毒,疫苗病毒可突变,极少情况下,疫苗病毒神经毒力回升至可在服苗者或其接触者中造成麻痹型脊髓灰质炎
(2) 所产生的免疫是终生的	(2) 疫苗病毒繁殖后可扩散给家庭中的接触者
(3) 在大多数的服苗者中可迅速形成抗体	(3) 疫苗病毒子代也可传播给未曾服苗的人
(4) 口服免疫较注射更易被免疫者所接受,易于推广	(4) 在某些热带国家,服苗者抗体反应率难令人满意,除非反复免疫;在有些地区即使反复免疫也无效
(5) 免疫时不需要经过严格训练的工作人员	(5) 有免疫缺陷患者及其家庭成员以及作免疫抑制治疗的患者,禁忌使用活疫苗
(6) 加稳定剂后在无冷藏或冰冻的现场条件下仍可保持其效力	
(7) 在流行期使用,不仅能迅速产生抗体,且能很快感染肠道而阻断病毒的散播	
(8) 疫苗制造及使用均较经济,不需要连续加强免疫	
(9) 能用人细胞制备,可不依赖稀贵的猴子,也减少了猴病毒污染疫苗的危险性	

考虑到减毒疫苗使用后,病毒可以在人体内存在很长时间并在人群中传播,顾方舟等筛选了500多种药物后发现其中2种合用对抑制人体内脊髓灰质炎病毒效果良好,为减毒疫苗的应用提供了重要前提。

顾方舟参加了莫斯科召开的脊髓灰质炎疫苗国际会议,并经过深思熟虑后,认为根据当时中国的国情,该走减毒疫苗路线——减毒疫苗不但效果好,而且国家经济能承担,他向时任中国医学科学院副院长的沈其震汇报,“服用减毒疫苗后,病毒可在人肠道中大量繁殖并由粪便中排出,虽然如此,根据各国所发表的资料看来,在服用疫苗的人中以及与服用者接触的人中,到目前为止没有发生由于服用疫苗而引起小儿麻痹疾病的情况。这也说明

这种疫苗是安全的。我院正在昆明筹建制造小儿麻痹死毒疫苗部分,据估计年产量为50 t,可供160万人使用,这显然不能满足我国预防小儿麻痹的需要,如改作减毒疫苗,年产量可供1.6亿人使用,即生产一年可供全国使用”^[2]。

顾方舟从苏联回来向卫生部建议,一定要靠活的疫苗,“索尔克疫苗是灭活疫苗,它能够产生抗体,能够保护个人,但是它不能够阻止病毒扩散,不能阻止人和人之间传播扩散。活的疫苗能够引起身体的变化,不但能引起抗体,而且肠道组织也能够免疫,这样就能够切断病毒的传播”^[2]。

顾方舟在面对灭活疫苗和减毒疫苗的选择时,不仅考虑了科学性和效果,更重视疫苗的经济性和实用性,这是公共卫生政策制定中的关键考量,这

来自他务实的科学态度和对社会责任的感知。顾方舟的建议很快得到中国卫生部的支持,也获得了沙宾赠予他曾经的导师丘马可夫的减毒疫苗和苏联自产的减毒疫苗,并尽快回国。正是他的这个建议,促使政府部门加快了我国脊灰疫苗生产基地建设的步伐,使我国成为世界上最早生产、最早使用减毒疫苗消灭脊灰的国家之一。

3 疫苗的生产与检定

顾方舟及其团队的工作展示了公共卫生研究如何结合科学创新、技术应用和严格的实验过程,以确保产生安全、有效的公共卫生解决方案。脊灰疫苗的研制离不开实验动物恒河猴:一方面,脊髓灰质炎减毒疫苗,原料是猴子肾脏细胞的上皮细胞,相较于鸡胚培养,顾方舟等选择用猴肾组织来培养脊灰疫苗,由于病毒可在易感动物体内大量繁殖,这种制备方法产量较大;另一方面,疫苗要检定,测试安全性,进行毒力实验。恒河猴是仅次于猩猩的对脊灰病毒最敏感的动物,用它来做最后的毒力检定才足够可靠。1959年1月,国家卫生部将云南建设的猴猴实验站改名为医学生物学研究所,作为脊灰疫苗生产基地继续建设。

1959年底,顾方舟在中国医学科学院和北京生物制品研究所科学家的合作下,创建了脊灰减毒疫苗研究协作组,担任组长。1960年3月,他们成功试制出第一批减毒疫苗。由于对实验动物需求,生产任务转移到云南昆明,顾方舟领导团队在那里捕猴并建立了科学饲养方案(图3)。苏联考察期间,他学习了相关规程,结合实际情况,制定了疫苗的生产 and 检定规程。

疫苗生产包括病毒培养、细胞培养、疫苗的半成品和成品检定等环节。在昆明建所期间,顾方舟负责总体管理,与其他专家共同分工,包括细胞培养、病毒培养和检定等主要环节。细胞培养采用猴子肾脏上皮细胞,通过在玻璃瓶中成片生长,实现了大规模病毒培养。培养液中使用乳白蛋白,而不是合成氨基酸,保证了病毒的稳定生长。培养过程中严格控制温度,不超过37℃,并保持冷链。此外,



图3 1959年,顾方舟(前排右一)与职工一起建设位于昆明的生物医学研究所

各步骤都经过检测,包括单位病毒含量、支原体测试、SV40等项目。

脊髓灰质炎病毒对灵长类表现出嗜神经性,与神经元功能有关,评估脊髓灰质炎病毒减毒程度的最敏感方法是通过猴脑内及脊髓内注射。研究中,顾方舟等使用恒河猴进行毒力实验,但野生猴可能携带多种病毒,需经过隔离检查。实验中,通过详细规范的脑内注射技术操作,观察猴脑和脊髓的病理变化。顾方舟夫妇掌握技术后传授给年轻技术人员,脑内注射实验证明了减毒疫苗的安全性。脊髓注射出现麻痹症状主要是技术不够成熟,因此决定弃用脊髓内注射,专注研究脑内注射的安全性判定标准^[20]。

4 疫苗的临床试验、生产与推广

接下来,研究进入了临床试验阶段。由于动物与人体有较大差异,I期临床试验主要考察安全性,而沙宾的试验正是困在了这一步。顾方舟和同事自愿成为第一批人体受试者,没有出现任何不良反应。但疫苗的受众是小孩子,顾方舟选择脊灰综合抗体阴性的孩子进行试验,他瞒着妻子给自己不足1岁的儿子喝下了疫苗,同事们也纷纷效仿,此后的一段时间里,每个人都承受着巨大的精神压力(图4)。幸运的是,孩子们都平安度过了观察期。

在政府的支持下,评价药效II期临床试验于1960年顺利提上日程,主要考察疫苗的有效性,观



图4 顾方舟与儿子的合照

察血清学、病毒学效果,2000名北京7岁以下的儿童成为受试者。疫苗的效果很好,血清学研究结果显示,I型、II型减毒疫苗中和抗体转阳率均在90%以上,III型略低,但也达到75%~82%。绝大多数人都能产生脊灰抗体,从而抵抗脊灰疾病,II期临床试验取得圆满成功^[2]。

顾方舟等做组织培养、细胞培养,确定了减毒疫苗的技术路线,他们用比试管大的罗氏瓶(Rous)培养细胞,再培养病毒。提高每个猴肾的细胞产量,是顾方舟等人研究的重点课题。1960年11月,经过4次猴肾消化实验,顾方舟团队具备了进行猴肾细胞消化的条件,正式投入生产工作。

1960年12月,III期临床试验是流行病学检测,证明疫苗真的可以降低脊灰发生率。首批450万人份疫苗生产成功,在全国11个城市推广。对于疫苗的第一次大规模使用,顾方舟最担心的还是安全性的问题,他要求各地工作组严密监控药物的不良反应,实践表明服用疫苗后并没有引起严重不良反应,只有极少数偶合病例发生,证明安全有效,保护率达93%,可明显降低发病率。与1959年相比,1960年和1961年的脊灰发病率分别下降了50%和90%;而未服疫苗人群的发病率则高出7倍、20倍。在《预防与消灭脊髓灰质炎的历史经验》一文中,顾方舟写道,“可以说,1959—1961年是我国控制和消灭脊髓灰质炎的第一个阶段。这一阶段的任务是引进和消化国外先进技术,建立本国的生产基地,进行试生产、检测产品的质量和效果,这些任务均顺利完成”^[2]。

随后第二批、第三批减毒疫苗试制成功,1959—1961年,在顾方舟的领导下,分别制备了9批减毒疫苗毒种和疫苗,共2000万人份。

这一时期,顾方舟等人研制的疫苗是液体剂型,需要冷藏保存,运输不便,使用时还需要稀释,给脊灰疫苗的推广和接种工作带来一系列困难。面对这些问题,1963年,顾方舟与董德祥、闻仲权等科学家共同与上海信苴药厂展开合作,经过反复试验,成功研制出糖丸剂型的脊灰疫苗。这种剂型不仅保持了疫苗的效力,还能在常温下保存2个月,在家用冰箱(4~8℃)中甚至能延长保存期^[2]。顾方舟等发现,1961—1962年服糖丸疫苗前,上海市的脊灰病毒分离率为18%,服糖丸疫苗后,分离率只有0.4%,而非脊灰肠道病毒分离率在服糖丸疫苗前后没有明显差别,说明糖丸疫苗可以阻断脊灰病毒的散播,这极大方便了脊灰疫苗向边远地区的推广。在糖丸推广的过程中也有一些社会因素曾带来阻力,如糖丸中含有牛奶为原料的添加剂,涉及到宗教问题,一些人群拒绝服用,为此他们改进配方,取消了这一成分。

5 全国消灭脊灰

此后的几年,顾方舟学术成就众多,发表了20余篇论文,主编了《脊髓灰质炎减毒疫苗研究资料汇编》,囊括了当时国内外对脊髓灰质炎减毒疫苗的全部研究。1964年,顾方舟制定的《脊髓灰质炎口服减毒疫苗制造及检定暂行规程》和《脊髓灰质炎口服减毒疫苗制造及检定操作细则》经卫生部生物制品委员会批准执行,指导了中国后来20多年、数十亿人份疫苗的生产和检定,此后疫苗向全国推广。

1965年,中国在农村广泛推广脊灰减毒疫苗,显著降低了脊髓灰质炎发病率。1978年,中国启动计划免疫,顾方舟及团队研究了肠道病毒对减毒疫苗在小儿肠道内繁殖的影响,制定了最佳服用程序、免疫力维持时间等方面的免疫策略。研究指出,一次免疫后免疫力可持续3年,再次免疫有助于强化免疫^[22]。脊灰病毒分为I、II、III型,要分别服用相应疫苗。由于治疗时先治疗I型,再治疗II、III

型,服疫苗的程序较为繁琐。为简化流程,调配了I、II、III型在一个糖丸里,使得儿童在4次服用中获得全面免疫。顾方舟认为,技术路线的引入及组织疫苗服用策略的制定,是他在推广脊灰疫苗中的2项主要成就。在组织疫苗服用方面,他根据流行病学特点设计了免疫策略,以乡、镇、县和省为单位,确保7岁以下儿童的服用率在95%以上,建立免疫屏障。整个过程限制在7~10 d内完成,而糖丸疫苗则在11月到次年2月间服用,以避免夏秋季其他肠道病毒的干扰。这一策略的实施得益于当时中国的举国体制,各单位响应卫生部的号召^[3,16]。

自1981年起,顾方舟致力于研究“脊灰”病毒单克隆抗体杂交瘤技术。1982年,顾方舟团队成功研制了“脊灰”单克隆抗体试剂盒,并在该技术取得突破。通过血球凝集和抑制实验,建立了“脊灰”病毒的血凝反应,形成了一整套“脊灰”单抗。1992年,采用反向被动血凝试验检测“脊灰”病毒,检测结果与标准结果的一致性达80%以上,成为一种特异、快速、经济的诊断方法。1993年,“脊髓灰质炎单克隆抗体诊断试剂盒”获得卫生部医药卫生科技进步三等奖。1998年,顾方舟受聘为国家消灭脊灰证实委员会委员^[23]。

1988年全国报告脊灰质炎病例达最低水平,仅报告667例。1990年,全国消灭脊髓灰质炎规划开始实施。自脊灰糖丸疫苗向全国推广以来,脊灰的年平均发病率大幅度下降。“中国医学科学院医学生物研究所脊髓灰质炎减毒疫苗项目,于1960年代初研制成功。此后30多年来,又进行了多项重大研究与改进。儿童服用后,使全国的发病率从1949年的4.06/10万降到1990年的0.23/10万,成为控制和消灭此病的重要手段……生产的脊灰糖丸减毒疫苗共51.40亿人份剂量,实现产值1.51亿元,获纯利7550万元,相当于国家拨款建所200万元的37.5倍……”^[24]

自1994年发现最后一例患者后,至今未发现由本土病毒引起的脊髓灰质炎病例。2000年7月,世界卫生组织确认中国已经成功阻断本土脊髓灰质炎病毒的传播,实现了无脊髓灰质炎的目标。其他发展中国家纷纷效仿,开始推广脊灰减毒疫苗的

使用。

2006年,顾方舟指出中国脊灰减毒疫苗主要采用原代猴肾细胞生产,需大量恒河猴,存在野生动物保护和潜在病原风险。由于减毒疫苗免疫原性,可导致无球蛋白等免疫缺陷孩子发病,但难提前发现。统计显示,糖丸疫苗引发的小儿麻痹风险为百万分之一至二百万分之一,对这类孩子使用灭活疫苗较为安全^[25]。

顾方舟团队的创新不仅限于技术层面,还体现在公共卫生策略的设计上,显示了他对于科学数据和实际情况的敏感,以及在公共卫生实践中不断追求更优解决方案的决心。随着中国的富强,国情逐渐改变,2013年,顾方舟主张采纳灭活疫苗和减毒疫苗交替使用,只打1针灭活疫苗之后,再口服减毒疫苗,大大降低了风险。后来昆明生物医学研究所生产灭活疫苗取得了成功,免疫力等方面都合格。中国于2016年5月1日实施新的脊灰疫苗免疫策略,停用三价脊灰减毒疫苗(tbOPV),用二价脊灰减毒疫苗(bOPV)替代,并将脊灰灭活疫苗(IPV)纳入国家免疫规划^[26]。

灭活疫苗与减毒疫苗的广泛使用,使一些国家扑灭了脊髓灰质炎的流行。世界卫生组织将此病列为20世纪末要消灭的6个病种之一,脊髓灰质炎预防问题的解决是继全球根除天花之后,世界公共卫生史上的又一项伟大胜利。顾方舟的一生是对医学科学无私奉献的生动写照,他不仅是一位杰出的科学家,也是一位深受人民爱戴的公共卫生先锋。在面对国家公共卫生的重大挑战时,通过他对脊髓灰质炎疫苗的研发和推广,不仅显著降低了中国的发病率,还为全球的疾病防控提供了宝贵的经验和模式。顾方舟的事迹象征着科学精神和人道主义的结合,彰显了科学家的社会责任与历史担当。在他的引领下,一颗小小的糖丸不仅是医疗成就的象征,更是中国乃至全人类面向疾病挑战的坚定回应。

1978年,顾方舟从昆明到北京后,被国务院任命为中国医学科学院副院长、中国协和医科大学副校长,1984年,任中国医学科学院院长、中国协和医科大学校长,致力于加强科研管理、培养高素质

科研人才,通过积极的国际交流与合作,提升了中国医学科研的水平和国际影响力。2019年1月2日,顾方舟在北京逝世,享年92岁。顾方舟曾谦逊地说,“我一生只做了一件事,就是做了一颗小小的糖丸”^[27]。国家主席习近平签署主席令,授予顾方舟“人民科学家”国家荣誉称号。

参考文献(References)

- [1] 黄兴力. 宁波帮与近现代中国教育业[M]. 宁波: 宁波出版社, 2021: 340-346.
- [2] 徐源. 使命的召唤: 顾方舟传[M]. 南京: 江苏人民出版社, 2016.
- [3] 顾方舟, 范瑞婷. 一生一事 顾方舟口述史[M]. 北京: 商务印书馆, 2018.
- [4] Rosen F S. Isolation of poliovirus: John enders and the Nobel prize[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351(15): 1481-1483.
- [5] 刘悦越, 赵荣荣, 李长贵. 脊髓灰质炎疫苗的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34(12): 1506-1510.
- [6] 顾方舟. 脊髓灰质炎[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1984: 240-280.
- [7] De Jesus N H. Epidemics to eradication: The modern history of poliomyelitis[J]. *Virology Journal*, 2007, 44(1): 1-18.
- [8] 张文宏, 王新宇, 褚君浩. 疫苗简史[M]. 上海: 上海教育出版社, 2021: 61-68.
- [9] Landsteiner K. Ubertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen[J]. *Z Immunitatsforsch*, 1909, 2: 377-390.
- [10] Paul J R, Trask J D. The detection of poliomyelitis virus in so called abortive types of the disease[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1932, 56(3): 319-343.
- [11] Baicus A. History of polio vaccination[J]. *World Journal of Virology*, 2012, 1(4): 108-114.
- [12] Dulbecco R, Vogt M. Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1954, 99(2): 167-182.
- [13] 王季午, 吴朝仁, 钱德, 等. 高等医药院校试用教材 传染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1959: 71-78.
- [14] 慕景强. 之江水蕴: 且凭杏实访民国[M]. 杭州: 浙江工商大学出版社, 2014: 57-60.
- [15] Melnick J L. Advantages and disadvantages of killed and live poliomyelitis vaccines[J]. *Bulletin of the World Health Organization*, 1978, 56(1): 21-38.
- [16] 顾方舟. 小儿麻痹减毒减毒疫苗的现状与前景[J]. *中华儿科杂志*, 1959, 10(6): 455.
- [17] 顾方舟. 关于使用脊髓灰质炎减毒疫苗若干问题[J]. *中级医刊*, 1979(1): 1-3.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward global eradication of poliomyelitis, 1988-1993[J]. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1994, 43(27): 499-503.
- [19] 刘阳, 顾方舟. 脊髓灰质炎病毒的变异性与鉴别研究[J]. *国外医学 生物制品分册*, 1984(4): 150-153.
- [20] 顾方舟, 范瑞婷. 脊髓灰质炎疫苗的研究——顾方舟访谈[J]. *中华医史杂志*, 2018, 48(5): 304-312.
- [21] 李立明. 协和硕果: 中国医学科学院 北京协和医学院成就荟萃[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009: 255-263.
- [22] 顾方舟, 王政. 口服脊髓灰质炎减毒疫苗儿童免疫力维持时间的研究[J]. *微生物学报*, 1965, 11(3): 305-310.
- [23] 顾方舟教授寿辰庆祝文编写组. 使命与奉献——记“中国脊髓灰质炎疫苗之父”顾方舟教授[J]. *生物工程学报*, 2012, 28(3): 376-382.
- [24] 金萍. 天光云影共徘徊——记病毒学专家顾方舟夫妇[J]. *国际人才交流*, 1995(11): 21-25.
- [25] 彭小忠, 顾方舟. 中国的脊灰消灭与脊灰病毒新型疫苗、抗脊灰病毒药物的研发和应用[C]//中国科协年会论文集(第13分会场), 北京: 中国高科技产业化研究会, 2006: 2.
- [26] 国家卫生健康委员会(原国家卫生和计划生育委员会). 我国响应世卫组织决议实施脊灰疫苗免疫新策略[EB/OL]. (2016-04-29)[2024-04-14]. <http://www.nhpc.gov.cn/jkj/s3582/201604/8c760a934d5b4d41a81752915-c58d304.shtml>.
- [27] 中国科学技术协会. 见证百年的科学经典[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2021: 113-115.

"People's Scientist" Gu Fangzhou: A pioneer of polio eradication in China

ZUO Kunlan¹, HUANG Jianliang¹, SUN Bo², LIU Huan^{1,3*}

1. Department of History of Science and Scientific Archaeology, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China
2. Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China
3. State Key Laboratory of Virology, Wuhan 430072, China

Abstract Gu Fangzhou's work has significantly improved the effectiveness of polio attenuated vaccine and protected millions of children from the threat of polio. As a pioneer in the development of China's oral attenuated vaccine through cell culture, Gu's journey into public health and virology is explored in this paper. The reasons behind Gu's pursuit of a career in public health and virology are introduced and the process of developing China's first batches of attenuated polio vaccines is detailed. Furthermore, the factors influencing the choice of technical routes for polio vaccine development is discussed, as well as the processes and results of vaccine production, verification, and clinical trials. Gu has closely linked his personal destiny with the future of the nation. His research and efforts have significantly improved the health and quality of life for hundreds of millions of people.

Keywords Gu Fangzhou; polio; attenuated vaccine; public health; history of science and technology ●



(责任编辑 王丽娜)