

儿童常接种的 14 种疫苗,9 种是他“发明”的

王月丹



《疫苗的故事》,[美]保罗·奥菲特著,仇晓晨译,上海译文出版社 2023 年 1 月出版,定价:58 元

如果有人问,流感的世界性大流行是按照一定周期发生的,下一次大流行会发生在 2025 年,而且是 H2 型的流感病毒造成的,你会相信吗?他是谁、预言的依据是什么?

他是《疫苗的故事》一书的主角莫里斯·希勒曼。

这本书是由美国免疫学家和儿科医生保罗·奥菲特撰写的,以希勒曼研究和开发病毒性疫苗为主线,不但忠实记录了二战后人类对于病毒性疾病的认识及疫苗的研发历程,而且细致描绘了以希勒曼为代表的科学家为了人类的健康和传染病防治事业艰苦奋斗的历程。

希勒曼来自美国西部偏僻的蒙大拿州小镇迈尔斯城。令人称奇的是,他申请了芝加哥大学的十所学院,竟然获得了所有申请学院的入学通知书及全额奖学金。

希勒曼毕业后的工作选择同样令人惊讶。就像现在很多年轻科研人员可以在大学或者研究所担任教职或者研究员为荣并将其作为事业的首选一样,几十年前的芝加哥也是如此。

希勒曼在即将获得博士学位时,决定加入美国施贵宝公司从事制药研究,并把这个决定告诉了他的指导教授。这在上世纪 40 年代的芝加哥大学是一个新闻,很少有博士生毕业后会去企业工作,因为这意味着去一个以营销为目的的“低级”研究机构工作,

而在指导教授的眼中则是一种冒犯和亵渎。

为了让希勒曼打消去企业工作的念头,指导教授不惜临时“加料”,要求他必须通过法语考试才能获得博士学位。但希勒曼顺利通过了法语考试,这样,他就如愿以偿地进入了施贵宝公司,后来加入了著名的疫苗制药公司——默克公司。

在默克公司,让希勒曼“一战成名”的疫苗是腮腺炎疫苗。

腮腺炎是由腮腺炎病毒引起的常见儿童急性传染病,不仅会导致患儿出现高热和腮腺肿大等症状,还会引起中耳炎、脑炎甚至睾丸炎等并发症,严重时会造成听力障碍,影响生育能力,甚至导致患者死亡。当时的美国每年大约有 100 万名儿童患腮腺炎。

希勒曼的女儿杰里尔·林恩·希勒曼也患了腮腺炎,希勒曼想到从女儿的咽部获得含有病毒的分泌物接种于鸡胚组织并付诸实践,从而成功分离并培养了腮腺炎病毒。在体外,通过多次传代和弱化,希勒曼获得了减毒的腮腺炎疫苗株,该疫苗在美国广泛使用,大大减少了腮腺炎的发病率。

在腮腺炎疫苗大获成功之后,默克公司又接到来自美国政府的研制麻疹疫苗的攻坚任务。由于美国的麻疹疫情形势严峻,美国疾控部门要求默克公司利用大量鸡胚组织细胞迅速生产麻疹疫苗供儿童进行接种。

但此时鸡白血病病毒正在美国广泛流行,这种病毒可以引起鸡白血病,而希勒曼等科学家担心被这种病毒污染的麻疹疫苗存在导致人体患白血病的风险,因此他们反对立即用鸡胚制备麻疹疫苗。在美国公共卫生部门的压力下,默克公司要求希勒曼解决这个问题。

与大学或者研究所中从事基础研究的科学家注重提出科学问题和发出各种警告不同,希勒曼的工作是解决默克公司在疫苗研发和生产中的实际问题。

当时,美国已经有 20% 的鸡感染了鸡白血病病毒。希勒曼经过仔细研究和

寻找,最终找到了可以生产无白血病鸡的供应商——金伯公司。这家公司拥有经过严格消毒和隔离的养鸡环境,所有的鸡都是由无白血病鸡所生的蛋经严格碘消毒后,在隔离环境中孵化的。在无白血病养鸡场,希勒曼生产了数以亿计的麻疹疫苗,提供给美国的防疫部门,并使美国每年的麻疹发病人数从 400 万降低到不足 50 人。

在默克公司工作的几十年时间里,希勒曼还先后主持了水痘、风疹、乙肝、乙脑和狂犬病等多种疫苗的研究、开发和生产改良。

值得一提的是,希勒曼利用基因工程技术,在酵母中成功生产出了重组乙肝病毒表面抗原疫苗。该疫苗被广泛应用后,控制了乙肝在世界范围内的流行。20 世纪 80 年代,默克公司刚刚获得重组乙肝疫苗生产技术不久,就在希勒曼的主持下,向我国赠送了两条该疫苗的生产线,为我国乙肝疫苗的生产 and 疫情控制作出了很大贡献。

此外,保护女性的 HPV 九价佳达修疫苗和低龄儿童接种的肺炎荚膜多糖结合疫苗研究中也都有希勒曼的贡献。不仅如此,希勒曼还是第一个纯化干扰素的人,使干扰素的生产满足临床应用的需要,成为广泛使用的抗病毒和抗肿瘤药物。

本书作者说,目前世界上儿童常用的 14 种疫苗中有 9 种是希勒曼发明的,虽然发明者往往指疫苗最初的创造者,在此使用“发明”一词似乎不完全准确,但希勒曼作为疫苗产品的最终定型者,也是配得上这 9 种疫苗的“发明者”称号的。

回到开头,希勒曼最富传奇色彩的是对于流感大流行的预测。

1957 年 4 月 17 日,希勒曼从采集到的一份样本中获得了流感病毒。经研究,他预测流感会在当年 9 月初登陆美国并开始大流行。果不其然,流感由一位前往艾奥瓦州格林内尔的姑娘和两名夏威夷童子军携带,分别从美国东海岸和西海岸同时登陆美国,并开始大流行。这一年,流感导致了

2000 万名美国人发病,而因为希勒曼的预警和充分的疫苗准备,美国人接种了 4000 多万剂流感疫苗,美国的死亡人数为 7 万人。因为此事,希勒曼被美军授予了最佳服役勋章。

不过,希勒曼对此次流感大流行的预测,并不是依靠他后来提出的希勒曼流感流行规律假说,而是一系列的血清抗体流行病学研究的结果。

希勒曼离开施贵宝公司进入默克公司之前,曾经在美国陆军沃尔特·里德研究所工作了一段时间,这里是世界上除了瑞士世界卫生组织研究机构之外,唯一能够进行流感疫情监测的机构。在这里,希勒曼研究了流感病毒的关键致病分子(也是主要的病毒抗原)——血凝素(简称 H 抗原)。

他发现,虽然流感病毒存在多种不同的 H 抗原,但是在历史记录中,能够在人类引起大流行的流感病毒,主要是 H1、H2 和 H3 三种流感病毒,这三者会按照一定的顺序流行。而同一种 H 型别的流感病毒大流行之间刚好会相隔 68 年。他认为这一间隔时间恰好是现代人的平均寿命,一代人出生到死亡会使人恢复对流感病毒的易感性。但笔者认为,这更可能缘于人体免疫力记忆细胞的寿命极限引起的群体免疫力下降。

无论如何,按照希勒曼提出的这个逻辑,人类下一次流感大流行应该是由 H2 流感病毒引起的,时间就在 2025 年。

尽管有众多的科研成就,但希勒曼选择在企业从事研究工作,注定会使其失去很多科学家本应获得的荣誉。因为担心被读者误解是推销产品,希勒曼不得不放弃在重要杂志发表论文时署名,成为了多种疫苗发明背后的“无名”英雄。

当然,因为希勒曼的贡献有目共睹,他当选为美国国家科学院院士,还获得了包括拉斯克医学奖在内的很多科学奖励,并在 1996 年获得世界卫生组织颁发的特别终身成就奖。

(作者系北京大学基础医学院免疫系教授)