

编者按

被网友们亲切称为“糖丸爷爷”的顾方舟去世了,许多媒体纷纷写文章纪念。对于顾方舟团队在研制糖丸临床检验阶段的故事,很多媒体有如下描述:

“为了孩子,他选择豁出去! 历尽千辛万苦,第一批脊髓灰质炎疫苗终于生产出来并在猴子身上实验成功!但问题来了,在猴子身上实验成功并不等于人体试验成功。怎么办?顾方舟毅然决然地喝下了第一瓶疫苗。顾方舟真的是用生命在做试验,一旦疫苗失效,等待顾方舟的只有两条路,终身瘫痪或者死亡。庆幸的是,他闯过了这一关。10天之后,试药的人员安然无恙。过了成年人这关,还有孩子。对成人有效,对孩子,不一定。顾方舟含泪给自己家孩子喝下全中国第一批‘脊灰’疫苗。经过10天非人的煎熬,孩子一切正常,试验成功。中国‘脊灰’疫苗I期人体试验,就这样进行了,就这样成功了。他们是用生命在做试验。”

这些描述煽情有餘,但某种程度上夸大了事实。中国医学科学院北京协和医学院党委宣传部部长、“老科学家学术成长资料采集工程”顾方舟采集小组负责人刘静告诉《中国科学报》,在糖丸研制进入最后临床检验阶段时,顾方舟和他的团队对糖丸的安全有充分的自信,当然,如果一点风险都没有还做试验干嘛?顾方舟说“我自己的孩子不吃,让别人孩子去吃,这不太仗义。”没有个别媒体宣传的冒着瘫痪或死亡的风险,更没有非人的煎熬。

糖丸疫苗的研制过程凝结了很多单位、很多人的努力和付出,采集小组访谈顾方舟时,他多次表示糖丸疫苗的问世是很多人共同奋斗的结果。

当此际,本报编辑邀请刘静、汤国星细述糖丸研制背后的“真故事”,一则正本清源,再则致敬消灭“脊髓灰质炎”的顾方舟团队。

每逢传染病高发季,医院的疫苗接种室里总是愁云惨雾。父母们敢硬兼施,使出浑身解数哄着孩子打疫苗。但若问上上世纪60年代后出生的人童年接种“脊髓灰质炎”疫苗的经历,留给他们的肯定是“排蜜”的回忆:幼儿园的小朋友们排着队,一个接一个由大夫喂一粒糖丸。这就算“打完疫苗”啦!

可在“脊灰”活疫苗糖丸刚刚制备出来的临床检验阶段,即使动物实验全部合格,最后一道人体检验关卡依然存在风险可能。拿谁的孩子来做临床检验?“脊灰”活疫苗研制组长顾方舟带来了自己的儿子小东。他的想法朴素又无畏:我自己的孩子不吃,让别人孩子去吃,这不太仗义。

临危受命

2000年10月29日,日本京都。世界卫生组织西太区消除脊髓灰质炎证实委员会召开会议,正式宣布世界卫生组织西太区已经无野毒株脊髓灰质炎病毒的传播。中国正是这一区域包括的37个国家与地区之一。

时间退回到43年前的1957年,南宁的夏季酷热难忍,但孩子的家长们却纷纷把孩子关在屋里,并且紧闭门窗。屋外,一种名为“脊髓灰质炎”的病毒性传染病正在蔓延。这种俗称小儿麻痹的病症令人闻风丧胆,罹患儿童非死即残。病毒将腰椎脊髓破坏了,轻则腿瘸,重则瘫痪。如果病毒侵犯颈椎,手就不能动了。更严重的是侵犯延髓,病毒破坏了呼吸中枢神经,患儿会因无法自主呼吸死亡。

这年7月的一天,顾方舟接到了见面时任卫生部副部长崔义田的紧急通知。彼时,他刚获得苏联医学科学院博士学位回国不到两年,正在北京北郊的小汤山和实验室同事如火如荼地做着乙型脑炎研究。崔部长见到顾方舟,顾不上寒暄,直接开门见山:先放下脑炎的研究,专职搞脊髓灰质炎的防控。

当时的上海“脊灰”肆虐,除了病毒来势汹汹之外,还有很大一部分是误诊病例。作为诊断病例,我国第一例“脊髓灰质炎”病例报告是协和医学院谢少文教授1930年提出的。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。

顾方舟想,要想控制病情,首先要建立分离病毒和定型的方法。

临危受命。顾方舟带着实验组去上海传染病医院和儿童医院临床病例,从临床确诊和疑似“脊灰”的住院患儿中,收集到726份粪便标本,取其中344份标本分离病毒。在344份标本中,有281份标本确诊为“脊灰”,63份为非“脊灰”,属于乙型脑炎或脑膜炎等。他们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“脊灰”病毒的有116株。在116株病毒中,I型97株,占83.6%;II型15株,占12.9%;III型4株,占3.5%。

自此,“脊灰”病毒的分离与定型方法在我国建立,而且第一次用病毒学和血清学方法,证实我国的“脊灰”

针对近期很多大众媒体对“糖丸爷爷”顾方舟的煽情式报道,知情人士专门投书本报——

糖丸背后的真故事 只有科学,没有悲情

■汤国星 刘静



1961年,顾方舟向周恩来总理汇报



顾方舟

拿谁的孩子来做临床检验?“脊灰”活疫苗研制组长顾方舟带来了自己的儿子小东。他的想法朴素又无畏:我自己的孩子不吃,让别人孩子去吃,这不太仗义。

流行以I型为主。

死疫苗还是活疫苗

1959年3月,春寒料峭。奉卫生部医科院委派,顾方舟启程苏联,学习“脊灰”死疫苗的生产技术。在祖国西南的昆明,“脊灰”死疫苗生产基地已经紧急上马了。作为带头人,与他同行的有医科院病毒学系的董德祥、卫生部北京生物制品研究所的闻仲权、卫生部成都生物制品研究所的蒋竞武。为保证任务圆满完成,行前每个人的任务分工明确:董德祥主攻病毒分离,闻仲权主攻组织培养,蒋竞武主攻疫苗生产工艺,顾方舟抓总,他们要在短期内学习掌握全套的“脊灰”死疫苗生产技术。抵达莫斯科后,苏联保健部把他们安排在俄罗斯联邦疫苗与血清研究所,那个研究所正在研制“脊灰”死疫苗。

制备疫苗的原理搞清楚容易,但顺利生产则很艰难:生产死疫苗首先需要培养“脊灰”病毒,病毒培养出来后,用福尔马林把它杀死,然后经过一系列的处理,再培养出来的疫苗就是“死疫苗”。在生产过程中需要一种叫199的培养液,里边的成分有几十种氨基酸和小胎牛血清,另外还有其他的成分等,非常复杂也十分昂贵。在弄清楚生产工艺流程后,顾方舟敏锐地发现死疫苗不适合中国国情。因为工艺复杂,实施繁琐,尤其是昂贵的价格无法满足全国的需求!

第一,死疫苗打一针需要几十块钱,而且不是打一针,要连续三针,隔一段时间还得补第四针。不仅新生儿

要打这个疫苗,所有七岁以下的易感人群都要打。中国需要打死疫苗的孩子上亿,算经济账,国家承担不起。第二,给孩子打针注射涉及安全等各方面问题,需要培训庞大的专业防疫队伍,这也不符合国情。第三,从专业技术上分析,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。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。

顾方舟明白:死疫苗技术学会了也无用。正当他陷于苦闷,进退维谷之际,机会不期而至。一天,顾方舟巧遇在病毒性脑炎研究所时的苏联同学,从老同学口中获悉,美国已有三个研究组在研究减毒活疫苗,三组研究的方法是不同的。其中赛宾用组织培养技术作为减毒的手段取得重大进展。1953-1956年间,赛宾用了9000只猴、150只黑猩猩进行了这项研究,最后作出第一批试用疫苗。他先在133名成人志愿者上试用成功,然后分送给世界知名的“脊灰”实验室寻求合作。老同学还告诉他,苏联和美国有一个技术协定,双方正在共同研究“脊灰”活疫苗,也叫减毒活疫苗。

顾方舟眼前一亮,自己曾经工作学习过的研究所正在搞“脊灰”活疫苗,“那我一定要把‘脊灰’活疫苗的事情搞明白”。

如同虚构的故事,第二个机遇再次垂青顾方舟。顾方舟在苏联的时候,恰逢莫斯科召开国际“脊灰”疫苗学术会议,他代表中国参加。那是一个真正的国际大会,世界各国知名学者云集,他们辩论起来不留情面,两派争论得非常激烈。

一派学者主张用死疫苗,因为安全。他们认为活疫苗不能用,有的学者特别强调活疫苗之所以不能用,是因为它的毒力可能返祖。给孩子吃了以后,他得排泄出来,排出来就会传播,传播过程中疫苗病毒的毒力不会恢复,是争论最尖锐的一个问题。主张用活疫苗的学者则说,活疫苗肠道都可以免疫,因此免疫非常彻底。

两派都有自己的论据,但谁也不能说服对方。倾向活疫苗的顾方舟最关心的是,活疫苗返祖现象到底是理论问题,还是现实问题,如何消除活疫苗的弊端。

会后,顾方舟抱着厚厚的会议论文,反复推敲琢磨,终于下定决心建议国家取消死疫苗方案,选择活疫苗的技术路线。经过一番争取,1959年6月,卫生部发布了《关于小儿麻痹活疫苗大规模试用计划(草案)》。活疫苗的技术路线终于确定下来,顾方舟如释

重负。他和他的团队将工作的重点转移到活疫苗上,大家争分夺秒不遗余力地努力学习,心中只有一个念头——让活疫苗在中国尽快落地生根,让祖国的花朵不再凋零。

让我的孩子先吃

1960年,春节。在医学科学院等科研单位、成都生物制品研究所等生产单位的积极配合下,由顾方舟率领的试生产小组,在北京生物制品研究所生产出了中国第一批500万人份“脊灰”活疫苗。

减毒活疫苗生产出来并不能立即使用,必须经过严格甚至苛刻的层层检定。所有检定全部合格后才可以给全国的孩子们使用,即使一项检定不达标都不允许出厂。

参考苏联的活疫苗检定流程,顾方舟带领大家制定了包括近20个检定项目及相应的标准。既要严格控制活疫苗“脊灰”病毒的含量,又要绝对保证活疫苗没有其他的病毒杂质掺入,他们得到了实验动物部的通力支持。检定所需的恒河猴均在两岁以内,以模拟学龄前儿童的体征。将活疫苗注入猴子颅内、脊髓内是一项关键的毒理实验,既可检定活疫苗的单位病毒含量是否合格,又能发现不良反应。

所有关口检验合格签字通过后,还必须经过三期临床检验。它是最后的一环,但必须用人类来进行检定,准确地说,必须用学龄前的儿童做试验。

国产第一批500万人份“脊灰”活疫苗就差临床检验这最后的一环了,检定需要十来个月龄前的儿童,用谁家的孩子呀?

“我是组长,我带头。”顾方舟抱来他当时唯一的孩子。“我们家小东不到一岁,符合条件算一个,你们还有谁愿意参加?”

后来,实验室同事的五个孩子都参加了这个试验,人数很快就凑齐了。当然,如果一点风险都没有还做试验干吗?所以顾方舟抱小东参加试验也没有跟夫人说。后来她知道了也没埋怨顾方舟。顾方舟想,自己的孩子不吃,让别人孩子去吃,这不太仗义。

减毒活疫苗服用确实简单利索,孩子蘸着馒头或饼干吃一次就行,既不需要消毒打针也不需要连续多次。服用观察一个月,重点在第一周和第二周。当时正值七月份,而“脊灰”的流行高峰季节就是在6-9月这几个月。当时顾方舟还是心怀忐忑,担心在流行的季节里做这个安全试验,万一撞上了怎么办?所以试验前他特别强调说:咱俩事先都得给孩子做化验,看孩子做试验不合格,做到对试验负责,对孩子负责。做第一期临床试验的孩子,首先要没有感染过“脊灰”病毒,血液里没有“脊灰”病毒抗体,只有综合抗体阴性的孩子才能够入选。另外例行的体格检查,孩子要健康,没有疾病。

一个月过去了,孩子们都没事,也不发烧,什么症状都没有,平平安安地过来了。第一期临床试验顺利通过后,不久,顾方舟带着疫苗去卫生部汇报工作,他当着部长的面说:我们

大人吃没问题,小孩吃了也没有问题,临床检验证明是安全的。

第二期临床试验不用动员就有了更多的孩子试服。重点看他们的抗体增长情况,以及其他指标的变化。依然是什么症状都没有,平平安安地过来了。二期临床也顺利通过了。

第三期的难度比较大,因为三期临床试验要说明这个疫苗真正有流行病学的效果。前面是安全的效果,是免疫学的效果,说明抗体增长了,孩子吃了没问题,很安全。可是这个病的发病率是以十万分之几来衡量的,人少看不出流行病学的效果。因此必须有足够数量的孩子参与,才能证明这个活疫苗的效果。

由于对第一期、第二期临床试验结果心里有了底,加之正值“脊灰”流行期,在试验与预防并举的思路下,决定三期临床在北京等11个城市进行,经过流行季节检测,最后统计效果,预计投入400万人份活疫苗,7岁以下的孩子服用这个疫苗。很快,各地捷报频传,初战告捷。

一粒糖丸定乾坤

液体减毒活疫苗在使用前需要稀释、保存、低温运输等必要条件,大规模使用非常不方便。保存不当即会发生失效事故,而且时有浪费现象发生。当顾方舟获悉国外已有活疫苗糖丸后,立即向时任中国医学科学院副院长沈其震建议上马固体糖丸。在沈其震支持下,顾方舟率领董德祥、闻仲权,先后与上海信谊药厂技术人员一道,群策群力,反复试验,解决了配方、冷加工工艺、糖丸中病毒疫苗均匀度以及检测方法等技术难题。经测试,糖丸疫苗在各种温度下保存的时间明显超过液体疫苗,免疫效果与液体剂型完全一致,无任何不良反应。糖丸剂型“脊灰”疫苗试制成功,为活疫苗大规模使用及向边远地区推广创造了条件。

1962年底,活疫苗在北京、上海、云南三地的315万人中试用,1963年向全国各大城市推广。两年的实践证明有显著的流行病学效果。例如上海市,1962年市区以及1963年全市90%以上的5岁以下小儿服了3个完整糖丸疫苗,这两年的“脊灰”流行被完全控制。市区脊髓灰质炎发病率降为1.5/10万,比1959年的41.7/10万下降了96.4%。

糖丸活疫苗研制成功并在全国推广使用后,给控制脊髓灰质炎流行奠定了物质基础。1964年以前,由于疫苗数量有限,只能在大城市使用。但是,如向中小城市以及广大农村地区推广使用,全国的脊髓灰质炎流行就不能得到有效控制。1963年12月,医学生物学研究所主动提出扩大生产的要求。经中国医学科学院同意并报卫生部批准,1964年1月,国家下达了年产6000万人份糖丸疫苗的任务。这个产量是以往的4倍。

从1964年开始,糖丸疫苗的大规模生产,具备了使用方便、供应全国大城乡的能力,我国开始进入了全面控制脊髓灰质炎流行的历史阶段。据1972年到1975年统计,4年间向全国共分发了3个型疫苗各4亿多份,其中80~90%都用于小城镇和农村。

1975年,由原来的II型、III型糖丸疫苗,研制出II+III型双价混合型疫苗,又开始研制III+IV型三价混合型糖丸疫苗。试验证明,当I、II、III三种型别活疫苗同时服用,疫苗病毒在人体肠道繁殖时,II型病毒会对I、III型病毒产生干扰,影响免疫效果。为此,加紧对疫苗中所含各型病毒剂量配比与免疫效果之间的关系的研究,终于在1985年探索出了最佳配比方案,研制出I+II+III型三价糖丸疫苗,服用后免疫效果很好。

多价糖丸的检定方法国际上没有先例,生物所的科研人员经过努力,建立了中国自己的检定方法,检定室又做了多价糖丸的病毒滴度、病毒含量的检定实验。检定合格后,多价疫苗开始供应全国。

三价糖丸疫苗的研制成功,不仅解决了疫苗病毒液半成品的供应问题,同时提高了工效,降低了成本,更方便了使用。1986年在全国推广应用后,为中国彻底消灭脊髓灰质炎提供了最有力的武器。

(刘静系中国医学科学院北京协和医学院党委宣传部原部长,汤国星系原北京协和医学音像电子出版社编辑)

“我一站到讲台上,就心无杂念”

■本报通讯员 马超 记者 陈彬

自2015年从北师大博士毕业来到南开大学文学院任教,罗维斯便开启了“三尺讲台谱春秋”的教书生涯。不久前,这位广西姑娘在第四届全国高校青年教师教学竞赛中,从来自105所高校的129名选手中脱颖而出,一举获得文科组一等奖,这也是此次天津市参赛选手获得的唯一的一等奖。“其实此次参赛,最大的收获并不是手中这座奖杯,而是在全国的舞台上看到那么多优秀的青年教师,并且了解到他们优秀之处。”看着手中的奖杯,罗维斯如是说道。



罗维斯

有时候躺在床上睡觉,一旦有了好的点子,罗维斯也会一骨碌爬起身记下,生怕错过自己任何“灵光一现”。罗维斯形容,那个时候自己大脑时常保持“兴奋状态,根本停不下来”。

相对于比赛,团队“压力山大”

此次教学竞赛要求每位选手需选择一门不少于2学分的参赛课程,并提供教学大纲、20个学时的教学设计和与之相对应的20个教学阶段PPT。比赛当天,选手现场抽签确定参赛的具体教学阶段,并在课堂教学竞赛结束后撰写教学反思材料。

“所以在比赛赛场上,完全是选手们平时讲课状态的呈现。”带着这样的认识,罗维斯并没有针对比赛做过专门“应试”性的准备,然而入职三年的时间里,她却无时无刻不在准备着。

罗维斯所担任的“大学语文”课程是首批“国家级精品资源共享课”,在南开大学讲席教授陈洪领衔的教学团队中,每位教师都有自己的特色和风格,但大家的共同之处是饱满的教学热情和斐然的教学科研成果。

入职后的整整一个暑假,罗维斯都是在准备教案中度过。“研究综述要看,专著文集要看,最前沿的科研论文也要看,我希望把基础知识和新的思路结合起来。”这是她对自己授课内容的定位。

在撰写教案过程中罗维斯发现,要讲述的内容太多而课时有限,如何筛选内容、布局谋篇、安排详略,如何起承转合,这些都需要精心设计。

有时候躺在床上睡觉,一旦有了好的点子,罗维斯也会一骨碌爬起身记下,生怕错过自己任何“灵光一现”。罗维斯形容,那个时候自己大脑时常保持“兴奋状态,根本停不下来”。

“其实相对于一次比赛,面对大师云集的教学团队、优秀的同事和优秀的学生,我才是压力山大,且这种压力每天都伴随着我,我生怕招牌会砸在自己手里。”罗维斯这样说。

用一棵树摇动另一棵树

在讲台上站得时间久了,罗维斯发现了一个现象,那就是在课堂上,每当自己讲到“两限放光时”,学生们的眼睛也会放光;每当自己课程设计不够好时,学生的眼睛就会黯淡下去。

因此,在每堂课后,罗维斯都会撰写一个分析报告,总结经验教训。对于那些没能让学生“眼睛放光”的课程设计,罗维斯会去翻看团队中其他教师的讲授方式,或是带着问题去向前辈请教。

在南开大学,一些退休的老教师会被聘为课程督导,他们会随机去听年轻教师授课并帮助他们改进课堂教学。

在一次讲授“晚清诗歌改良”的课后,罗维斯被一位课程督导张老师叫住,指出她在讲课时不应单一向学生传达“晚清诗作文学性不强”的观点,而应多层次、多角度引导学生看到“晚清诗作在文学史上的价值和意义”以及在当时时代条件下“开眼看世界和寻求诗歌革新”的难得。

“这让我认识到,教师不仅仅只是知识和单一价值观念的传播者,更应培养学生从不同视角看待问题的思维方式,启迪他们的思考。”正如一位德国哲学家所说,教育意味着一棵树摇动另一棵树,一朵云推动另一朵云,一个灵魂唤醒另一个灵魂。

“走上讲台像就被赋予超能力”

今年是罗维斯站在讲台上的第三个春秋。从最初的忐忑、兴奋到现在的从容、淡定,罗维斯也经历了诸多的学习和“打磨”。这也让她愈发成熟起来。

“以前我不明白,为什么我的导师在经历了连续讲课、学术会议、小组会等系列高强度工作后,依然能够站在讲台上神采飞扬,现在自己也成为一名老师,我忽然意识到,作为老师,一走上讲台像就被赋予了超能力一般,从‘庸常’状态中抽离出来,全身心投入到讲课之中。”罗维斯说。

事实的确如此。就在罗维斯走上全国赛场前不久,她的母亲罹患重症,经抢救无效离开了人世。遭受如此晴天霹雳的罗维斯整个人的身体和精神都垮了下去。

“以前罗维斯说话的时候眼睛总是放着光,但那段时间明显能够感到她情绪极为黯淡,即便现在她也没有完全走出来。”同为大学语文教学团队的文学院副教授卢楠说。即便如此,倔强的罗维斯也丝毫没有退缩,她坚持走上讲台,走到赛场,以她的话说就是:“我一站在讲台上,就会心无杂念。”