

# 疫苗的史诗

从天花之猖到疫苗之殇



[法] 让-弗朗索瓦·萨吕佐  
(Jean-François Saluzzo) 著

宋碧珺 译

新  
悦  
思  
想

中国社会科学出版社

# 疫苗的史诗

从天花之猖到疫苗之殇

La saga des  
VACCINS



CONTRE  
LES VIRUS

[法] 让-弗朗索瓦·萨吕佐  
(Jean-François Saluzzo) 著

宋碧珺 译

新  
悦  
遇见智慧与思想

中国社会科学出版社

图字：01-2017-1554号

图书在版编目（CIP）数据

疫苗的史诗：从天花之猖到疫苗之殇 / (法) 让-弗朗索瓦·萨吕佐著；  
宋碧珺译。—北京：中国社会科学出版社，2019.1

ISBN 978-7-5203-3715-1

I. ①疫… II. ①让… ②宋… III. ①疫苗—药学史—世界  
IV. ①R979.9-091

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第275623号

Originally published in France as:

LA SAGA DES VACCINS by Jean-François Saluzzo

© Editions Belin 2011

Current Chinese translation rights arranged through Divas International, Paris

巴黎迪法国际版权代理 (www.divas-books.com)

Simplified Chinese translation copyright 2019 by China Social Sciences Press.

All rights reserved.

---

出版人	赵剑英
项目统筹	侯苗苗
责任编辑	侯苗苗 高雪雯
责任校对	周晓东
责任印制	王超

---

出版社	中国社会科学出版社
地址	北京鼓楼西大街甲158号
邮编	100720
网址	http://www.csspw.cn
发行部	010-84083685
门市部	010-84029450
经销	新华书店及其他书店

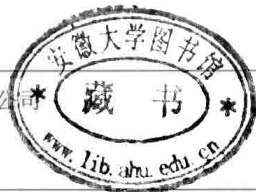
---

印刷装订	环球东方(北京)印务有限公司
版次	2019年1月第1版
印次	2019年1月第1次印刷

---

开本	880×1230	1/32
印张	12	
字数	238千字	
定价	69.00元	

---



凡购买中国社会科学出版社图书，如有质量问题请与本社营销中心联系调换  
电话：010-84083683

版权所有 侵权必究

新  
悦

遇见  
智识  
与  
思想

# 前 言

2009年8月，中国政府公布了甲型H1N1流感病毒<sup>[1]</sup>的临床研究成果，并宣布比欧洲的制药巨头们捷足先登，在破纪录的时间内研制出了大流行流感疫苗<sup>[2]</sup>。有人不禁质疑，它在质量上能与之前问世的那些季节性流感疫苗比肩吗？记者就此采访了一位杰出的传染病学专家——迪迪埃·拉乌尔教授（Didier Raoul）。在他看来，此次中国推出的是一种安全性高的灭活疫苗<sup>[3]</sup>，而不像减毒

---

[1] 病毒是由一个核酸分子（DNA或RNA）与蛋白质构成的非细胞形态，靠寄生生活的、介于生命体及非生命体之间的有机物种。它是由一个保护性外壳包裹的一段DNA或者RNA。病毒感染机体后，可利用宿主的细胞系统进行自我复制，但无法独立生长和复制。病毒可以感染几乎所有具有细胞结构的生命体。见维基百科。——译者注

[2] 流感疫苗分为大流行流感疫苗（针对大流行流感，如甲型H1N1）和季节性流感疫苗（针对季节性流感）。大流行流感疫苗须在收到毒株后紧急研发。中国在6月份收到世界卫生组织发来的甲流毒株，十家企业随即投入疫苗的研制。其间中国国家食品药品监督管理局开辟了“绿色通道”，节省了大约一个月的时间。后科兴生物的“盼尔来福.1”于9月3日获得了中国国家食品药品监督管理局颁发的药品批准文号，成为中国也是世界上首支获得生产批号的甲型H1N1流感疫苗。见黄永明《甲流疫苗：“绝对安全”是“绝对误导”》，《南方周末》2009年9月24日第1版。——译者注

[3] 灭活疫苗（Inactivated Vaccines），是选用免疫原性强的病原微生物经培养，用物理或化学方法将其灭活后，再经纯化制成。灭活疫苗制备简单易行，没有毒力返祖的风险，但进入人体后不能生长繁殖，对人体刺激时间短，要获得强而持久的免疫力，一般需要加入佐剂，且需多次、大剂量注射，如脊髓灰质炎灭活疫苗（Inactivated Poliovirus Vaccines, IPV）等。——译者注

活疫苗<sup>[1]</sup>有感染之虞——后者有可能会造成病毒在机体内部进行繁殖，继而引发感染，有时颇为严重（见第一章）。

非疫苗专业的药学家们都赞同拉乌尔教授对于减毒活疫苗的看法。我以前也持此观点，但在1990年加入巴斯德-梅里厄-康纳实验室<sup>[2]</sup>（Pasteur Mérieux Connaught, PMC）后发生了改变。在那之前我已在巴斯德研究所<sup>[3]</sup>（Institut Pasteur）度过了14个春秋。我入职该实验室后，里面的疫苗生产装备令我大开眼界。比如，当时的我还习惯于在25厘米左右的培养板上用培养瓶制备苗株，但实验室却早已采用容积达1500升的生物反应器——发酵罐进行病毒繁殖。那里最令我叹赏的还是质控环节：检验序列的用工数量居然一点不比生产环节少。之后，我发现疫苗的观测时长被列入了我们实验室制备规程的基本要求，有些疫苗的检定竟然长达一年。那么我的药学家同事们在实验室的瓶瓶罐罐中都做了些什么呢？本书会为大家揭开答案。我们现在来谈谈最令疫苗生产商担忧的问题：制备原料和研发者带入的传染性病毒最终会在疫苗内存活吗？

---

[1] 减毒活疫苗（Live Attenuated Vaccines），是采用人工定向变异的方法，或从自然界筛选出毒力高度减弱或基本无毒的活微生物制成的疫苗。减毒活疫苗接种后，在机体内有一定的生长繁殖能力，可使机体发生类似隐性感染或轻度感染的反应，但不产生临床症状，免疫效果强而持久，如口服脊髓灰质炎疫苗（Oral Poliomyelitis Vaccine, OPV）等。——译者注

[2] 巴斯德-梅里厄-康纳（PMC），也译作巴斯德-梅里厄-康诺特，法国制药商。

[3] 巴斯德研究所（Institut Pasteur），总部位于巴黎，致力于生物学、微生物学、疾病和疫苗的相关研究。——译者注

首先，我们需要简单回溯疫苗极尽曲折的诞生历程及传奇历史。要知道，直到1980年年底，疫苗研发还是药学的边缘行业，其营业额尚不足全球制药业的5%。那时主要是小型公立实验室负责疫苗的生产，比如在法国就是巴斯德研究所。很多国家都设有单独的公立疫苗生产机构供应全国，几乎没有私营企业家愿意投身于这一行业。疫苗生产被视作一项人道主义色彩浓厚的公益性工作，应有利于国计民生，一些国家还为此得到了世界卫生组织的援助。然而，之后疫苗产业经历了一次世纪性变革，这与两个大事件有关：

其一，20世纪90年代，柏林墙倒塌，苏联解体，遭受了政治经济巨变的苏联阵营国家不再将疫苗生产作为国家发展的优先级，而寄希望于在国际市场上买到物美价廉又合乎国际标准的疫苗制品。于是，西方生产商迎来了突如其来的大量需求，疫苗业的改变应声而至。

其二，高价新型疫苗的上市。例如，20世纪初，肺炎球菌结合疫苗（沛儿，Prevenar<sup>®</sup>）上市后即大获成功，其生产商一年的全球营业额超过10亿欧元，可谓引领了疫苗界一场货真“价”实的变革。

一些其他因素，尤其是疫苗稀缺的行情，也导致了疫苗价格攀升。于是，疫苗业的年营业额由1992年的20亿美元飙升至2007年的140亿美元，年均增长率为13%—14%。2017年的营业

额预计为 250 亿美元。

这时，疫苗行业终于为外界所认可，大型药企买下了所有的独立实验室。今天，5 家世界最大的药剂实验室承担了全球 70% 的疫苗供应，他们是辉瑞（Pfizer）、诺华（Novartis）、葛兰素史克（GlaxoSmithKline, GSK）、赛诺菲 - 安万特（Sanofi-Aventis）和默克<sup>[1]</sup>（Merck）。在本书中，我们将它们统称为制药巨头。

疫苗产业之所以取得如此巨大的成功，不仅仅是经济利益的驱动，也得益于人们逐渐厘清健康水平和经济发展之间的关系。直到近几年，经济学家和卫生部门负责人们还在强调经济的发展有利于提升卫生水平。然而，对非洲最贫穷国家疟疾的最新研究表明，健康水平改善对于国家的经济发展起到了决定性作用。一些大型人道主义机构，例如，比尔及梅琳达·盖茨基金会（The Bill & Melinda Gates Foundation，见第四章）就充分认识到这一点，投入到了一场健康改善运动之中，谋求通过接种疫苗的方式防治传染性疾疾病。这一做法并不只是出于人道主义，他们期待获得救

---

[1] 关于默克（Merck）这一公司名称目前存在争议。有两家公司以“默克”为名：美国默克公司（Merck & Co）和德国默克集团（Merck KGaA）。前者作为后者（1668 年创建）的子公司成立于 1891 年，一战期间，子公司被美国政府收购，后来独立为美国公司。两家公司后曾因商标纠纷而对簿公堂。目前，前者在北美才能使用默克（Merck）一名，在其他地区则称为默沙东（Merck Sharp & Dohme, MSD），所以后文中美国默克与法国赛诺菲巴斯德合资的子公司被称为“赛诺菲巴斯德 - 默沙东”。本文提到的制药巨头之一是美国默克，在中国实际上使用了“默沙东”一名，但译者依照原作者通用的 Merck 一词翻译为“默克”。参见维基百科。——译者注



助的国家经济能够有所发展，好从中分得一杯羹。但这些组织的救助款确实给疫苗产业注入了前所未有的发展活力。

我们可以看到，疫苗产业也受到了经济全球化进程的影响，最贫穷的国家和最大胆的捐助者都是受益者。

随着本书各章的展开，我们将会分阶段探索抗病毒的疫苗的发展史。

第一章自然应针对疫苗的生产技术作简要总结。很长时间以来，疫苗的制备都曾以动物为供体，这大大阻碍了疫苗行业的发展。20世纪50年代初，细胞培养技术开始被用于抗病毒疫苗生产，疫苗业迎来了一次质的飞跃，最早应用这种技术的是脊髓灰质炎疫苗。新技术的到来促进了疫苗的大规模生产应用，于是行业“巨无霸”的出现也在所难免，业界的经济利益和弄虚作假等丑闻开始纠缠不清。由于大规模生物发酵罐中悬浮的微载体能繁殖更多病毒，抗病毒疫苗的生产从20世纪80年代初开始进入了真正的工业化生产阶段。

第二章则揭示了一项震惊世界的发现：从猴肾细胞中提取出的猿猴病毒被用于制备脊髓灰质炎疫苗——这是基于细胞培养技术制备出的第一种疫苗，弃用了传统的取材于动物的方法。这些具有感染性的病毒后被证明可使动物罹患肿瘤，在做成疫苗之后竟被注射给上百万儿童，而美国更是重灾区。所幸这没有对公共卫生造成任何重大影响。所以我决定在本书中浓墨重彩地讲述脊

髓灰质炎疫苗的故事，它深刻地影响了后来者的发展，改变了疫苗的历史：人们开始不只关注疫苗的有效免疫成分，也着手研究其中其他所有的添加物<sup>[1]</sup>。这一章中，记者们在回溯历史时对艾滋病的出现抛出了疑问：艾滋病是否是20世纪60年代由中部非洲的一场疫苗接种运动而导致的呢？其时那里采用的疫苗被怀疑取自含有免疫性缺陷病毒的猴肾细胞。这一假设十分大胆，不过最终被研究者们证实为伪命题。

接下来的几章讲述了几种严重病毒性疾病疫苗的故事。读者尽可按自己喜好的顺序进行阅读。但第三章我还是从狂犬疫苗<sup>[2]</sup>开始讲起，法国团队尤其是路易·巴斯德，在这一工作中担当了关键性角色。法国企业在狂犬疫苗的研发中亦起到决定性作用。

第四章是黄热病疫苗小传。该疫苗是美法研究者精诚合作的果实，我们对这样的志同道合喜闻乐见。这种黄热病疫苗于1936年被记录在册后，未再作任何修改，也未遇到任何竞争对手。它被视作最可靠、最高效的疫苗，接种的人数以亿计。然而到了20世纪90年代，多起重大事故接连曝光，严重者甚至致人死亡，尤

---

[1] 疫苗的基本组成为抗原、佐剂、防腐剂、稳定剂、灭活剂和其他活性成分。其中抗原是疫苗最主要的有效免疫成分。——译者注

[2] 狂犬病是人类有史以来病死率最高，也还未能找到有效治疗方法的传染病。同时，狂犬病又是完全能预防，也最能体现“预防为主”精神的疾病。狂犬病疫苗是特效预防狂犬病的唯一生物制剂。见杨正时、房海《巴斯德开启预防医学的大门——纪念路易斯·巴斯德发明狂犬病疫苗130周年》，《河北科技师范学院学报》2015年第4期。——译者注

其是老年人深受其害，但这其中的原因尚不为人所知。自 20 世纪 80 年代末起，黄热病卷土重来，在非洲和南美洲肆虐横行。埃及伊蚊<sup>[1]</sup>还有可能为虎作伥，将之扩散到世界的各个角落。为解除这一危险，对病毒釜底抽薪，一项以大规模疫苗接种为核心的补救计划于 2005 年开始施行。这项行动由比尔及梅琳达·盖茨基金会赞助，由全球疫苗免疫联盟（GAVI）执行。这一章还将帮助我们了解全球性私立公益机构在热带国家抗击传染性疾病中所起到的决定性作用。

结合近年时事热点，第五章将讲述流感疫苗的故事。2006 年，我曾和卡特里娜·拉克鲁瓦-热尔迪（Catherine Lacroix-Gerdil）合作写出了《禽流感：我们准备好了吗？》<sup>[2]</sup>一书。此书一经问世，我就准备撰写续本，并有意将其命名为《禽流感，5 年之后》（*La Grippe aviaire, Cinq ans Après*），以对比抗击 2006 年大流行流感时的雄心壮志和几年之后的成果。这就是我想在这章里介绍的内容。本章第一个重要信息关乎流行病学领域：虽然 H5N1 病毒的传播得到了有效控制，但一种来自猪的病毒——著名的甲型 H1N1 流感病毒渐渐浮现。这些因素不仅使制药商们在全球范围内大规模增

---

[1] 埃及伊蚊（*Aedes aegypti*），起源于非洲，现可见于全球热带与亚热带区域，会传播登革热、基孔肯雅热、兹卡热、黄热病等某些热带传染性热病。见维基百科。——译者注

[2] 让-弗朗索瓦·萨吕佐、卡特里娜·拉克鲁瓦-热尔迪：《禽流感：我们准备好了吗？》（*Grippe aviaire: Sommes-nous Prêts?*），巴黎贝兰出版社 2006 年版。

加供应量，还使他们在疫苗中加入新的添加剂，以提高有效性。我们在本书中会看到流感疫苗界对这一努力作何认识，也会了解到这种流行病对当下和今后的影响。

疫苗史上最辉煌的一页，毫无疑问就是世界卫生组织于1977年宣告天花的根除了。这一成果得益于爱德华·詹纳<sup>[1]</sup>（Edward Jenner）1796年研制出的疫苗。时至今日，天花仍然是人类成功消灭的唯一一种传染性疾病。取得这一成功之后，人类试图根除另一种可怕的病毒性疾病——脊髓灰质炎，我在第六章中讲述了这件事。人们原以为可一举获胜而不费吹灰之力，却发现漫漫前路布满荆棘，而问题可能就出在口服脊髓灰质炎疫苗<sup>[2]</sup>自己身上。

疫苗的研发须经历多个阶段：技术工艺设计、以动物为对象进行试验、人体临床研究。一种疫苗投放市场之前，针对一定数量的志愿者进行有效性研究和评估是重中之重<sup>[3]</sup>。为展示这一阶段，我们选择用第七章来介绍乙肝疫苗。这里会提到沃尔夫·茨姆奈斯（Wolf Szmuness）——一位经历了战争和集中营的犹太裔

---

[1] 爱德华·詹纳（Edward Jenner），也译作爱德华·琴纳或爱德华·金纳，以研究及推广牛痘疫苗，防治天花而闻名，被称为“免疫学之父”。——译者注

[2] 脊髓灰质炎，俗称小儿麻痹症。口服脊髓灰质炎疫苗即我国俗称的“糖丸”。——译者注

[3] 疫苗研制过程需经过发现、工艺设计、毒理学和动物研究直到一、二和三期人体试验，根据疾病情况，整个过程可达十多年。人类试验最初注重于安全性，进行小组试验（一期）；然后发展到中等规模的“目标”人群（与疫苗针对的人群年龄及其他特征相仿者）以确定安全性和对免疫反应的刺激作用（二期）；最后用于大规模的目标人群以说明疫苗是否可按原定意图实际上预防疾病（三期）。见关雪菁《迅速诞生的甲流疫苗安全吗？》，《中国企业家》2009年第21期。——译者注

波兰人。他在照顾身患该病的太太后，毅然决定将自己的职业生涯献给乙肝病毒研究。茨姆奈斯最终在美国实现了自己的梦想：研制出了有效的乙肝疫苗。在该病大肆流行的纽约市，他促成当地的同性恋人群参与到临床研究中来，最终研发成功。而纽约市因为同性恋群体庞大，还面临着艾滋病的严峻考验，应对这一新的挑战同样也需要各界众志成城。

所以不能对全球翘首以盼的艾滋病疫苗闭口不谈，这就是我们第八章的内容。近些年来，不断有消息称艾滋病疫苗会很快面世。然而到了2008年，研究者们第一次承认：任何一种在研的候选疫苗都难以成功。幸而，第二年人们就看到了一丝曙光：在泰国进行试验的一种疫苗使得感染概率降低了31.2%。毫不夸张地说，这一结果振奋人心。

最后一章，即第九章被用来讲述“事故”。反对者们提出的指控，既不是关于生产环节的不规范（免疫成分的剂量、病毒灭活不足、毒性复发等），也不关乎疫苗遭到外界机体感染，而在于疫苗与一些原因未明的疾病之关联，例如，20世纪70年代的婴儿猝死、1991年的海湾战争综合征及1995年的慢性疲劳综合征等。本书中只提及了两个相对敏感且时下热议的话题。首先是反对者们对于疫苗接种可能导致自闭症的疑虑，更确切地说，他们怀疑麻疹疫苗及其中含有的汞可能引发这一疾病。我们将在这本书中看到这种说法是如何被证实为无稽之谈的。但是这种观点造成的

消极影响已无法挽回了：两名儿童因未接种麻疹疫苗而去世。本章旨在阐明，错误的或建立在片面科学认知上的信息，经由媒体悠悠之口肆意解读，不免令人误入歧途。另一件事，法国有人控告乙肝疫苗是多发性硬化的罪魁祸首，这一政治和科学色彩兼具的事件被媒体广泛报道后以司法部门的介入而告终。人们为何加罪于疫苗？又为何谴责疫苗的生产商？读者们最终会发现乙肝疫苗与多发性硬化之间不存在任何可证实的因果关系，而之所以闹至“公堂”之上，竟是因为1994年疫苗接种运动大幕拉开时的广告攻势。

我希望，此书可作为一名科学家对于疫苗产业及制药界的朴实无华的描绘。因此读者不会在书中看到任何关于疫苗接种的种类推介、接种时间、副作用或疫苗推销等内容。

# | 目 录 |

## 第一章 抗病毒疫苗的制备 001

动物疫苗来报到 // 006

鸡胚疫苗知多少 // 010

亚历克西·卡雷尔和“永生细胞”谜团 // 016

猴肾原代细胞和诺贝尔奖桂冠 // 025

二倍体细胞和“丑闻”缠身的海弗里克 // 031

转化细胞——生生不息的异倍体 // 041

## 第二章 猴肾细胞和传染性病毒 055

不速之客——缠上脊灰疫苗的SV40 // 057

“糖丸”和艾滋病疑云 // 070

## 第三章 狂犬疫苗 087

里昂悲情 // 088

巴斯德牛刀初试 // 092

疫苗横空出世，成功接踵而至 // 096

- 声名远播, 技术完善 // 101
- 治疗性疫苗接种——后无来者 // 104
- 后巴斯德时代 // 106
- 威斯塔 & 梅里厄: 硕果累累的强强联合 // 112
- 棘手的试验 // 120

#### 第四章 黄热病疫苗 125

- “热”病来袭, 美法协力 // 126
- 喝彩与警报齐鸣: 减毒活疫苗的“冰火两重天” // 138
- 比尔·盖茨和黄热病疫苗的不解之缘 // 152

#### 第五章 流感疫苗 163

- 陡生变故: 美国疫苗的稀缺 // 165
- 枕戈待旦: H5N1 禽流感魅影 // 170
- 与众不同: 季节性流感疫苗 // 172
- 在此一举: 禽流感疫苗 vs 大流行 // 175
- 群策群力: 流感疫苗的上市之路 // 181
- 南北合作: 世界卫生组织的一项创举 // 183
- 累“卵”之危: 不甚安全的生产物料 // 186
- 兵临城下: 2009 年的大流行流感 // 190
- 举棋不定: 大流行流感疫苗来敲门 // 196



## 第六章 小儿麻痹病毒歼灭战 209

珠玉在前: 天花根除 // 210

一鼓作气: 消除脊灰 // 212

雄心勃勃: 计划上马 // 214

千头万绪: 战斗打响 // 220

五味杂陈: 结局 // 230

## 第七章 安慰剂, 安慰剂, 安慰剂…… 235

命运交响曲 // 236

第一代乙肝疫苗序曲 // 240

格林尼治村临床研究进行曲 // 247

## 第八章 人类免疫缺陷病毒 253

“索尔克免疫原”梦断 // 257

候选疫苗“闯关” // 263

探索无边, 何处是岸? // 269

新方案浮出水面 // 275

前沿计划一览 // 281

## 第九章 纷纷扰扰 289

自闭症与麻疹疫苗: 甚嚣尘上的罪名 // 290