

# 著名病毒学家李河民论文集

周国安 张华远 李凤祥 等辑

化学工业出版社  
现代生物技术与医药科技出版中心  
·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

著名病毒学家李河民论文集/周国安,张华远,李凤祥等辑.  
北京:化学工业出版社,2003.12  
ISBN 7-5025-3451-2

I. 著… II. ①周…②张…③李… III. 医药学-文集  
IV. R-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 117946 号

---

著名病毒学家李河民论文集

周国安 张华远 李凤祥 等辑

责任编辑:莫小曼 叶露

文字编辑:孔明 李玥

责任校对:凌亚男

封面设计:潘峰

\*

化学工业出版社 出版发行  
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

发行电话:(010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京管庄永胜印刷厂印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 45¼ 字数 1136 千字

2004 年 4 月第 1 版 2004 年 4 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3451-2/R·99

定 价: 105.00 元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

# 序 言

李河民同志是中国药品生物制品检定所（以下简称“中检所”）的老所长，我国著名的病毒学专家、疫苗专家。我本人对李河民老所长的高尚人品和杰出的科学造诣十分钦佩和推崇。在他从事卫生防疫和生物制品工作 57 周年、在中检所工作 48 年之际，将其半个世纪以来所发表的学术论文和专著精选汇集成论文集出版发行，我认为是一件非常有意义的事，特作此序以示敬意。

李河民老所长原名蔡川燕，1922 年 6 月 1 日出生于我国台湾省高雄县一个手工业制造者家庭。他的童年和青少年时代是在日本殖民统治下度过的。由于受日本侵略者的压迫，他在进步思想影响下，从年轻时起立志科技救国，强烈盼望祖国强大昌盛，盼望台湾回归祖国母亲的怀抱。1944 年他在日本东京医学专门学校（现为东京医科大学）毕业后，毅然回到祖国大陆，奔赴解放区。1946~1948 年在人民解放区的艰苦条件下，他积极从事破伤风抗毒素、类毒素、牛痘苗等制品的研制、生产和检定，保证了解放区军民对疫苗的安全使用，为此，他受到晋察冀军区首长的嘉奖。1949 年，他任北平军管会卫生部联络员，率领防疫人员赶赴察哈尔崩崩草原调查，控制和消灭了该地区发生的肺鼠疫疫情。1950 年，他任中央卫生部防疫总队大队长，带队参加治颖、治淮的防病救灾工作。他于 1951~1955 年赴前苏联留学，获博士学位，1955 年回国在中国药品生物制品检定所工作。历任中检所病毒室副主任、副所长兼病毒室主任、所长（1982~1984 年）、名誉所长、顾问（1984 年后）。在此期间李河民研究员还兼任卫生部生物制品委员会常务副主任委员兼秘书长、卫生部科学委员会委员、卫生部肝炎专家咨询委员会主任委员、国家科委药械生物制品组副组长、《中国医学百科全书》病毒分册副主编、《微生物学报》副总编、《中华微生物学免疫学杂志》主编等职。李河民同志还担任过北京市政协常委、全国台湾联合会副会长兼北京市台湾联合会会长、名誉会长。

李河民同志 1955 年留苏回国，在中检所工作期间，致力于提高病毒类疫苗质量的研究工作。他发现当时制造牛痘疫苗的病毒株毒力较强，就以病毒离体组织培养方法取代动物体内传代法，使毒力减弱成为“无疤痕牛痘苗”。李河民同志针对 20 世纪 50 年代中期我国当时使用的鼠脑乙型脑炎疫苗可产生变态反应性脑脊髓炎的严重副反应，从 1956 年起，在国内外首次提出研制使用量小、免疫持久性长、更安全有效的乙型脑炎减毒活疫苗。他与俞永新、敖坚等人坚持用 30 多年时间，在国内外首次成功地筛选出一株高度减毒、特性稳定、毒力不返祖而免疫原性好的乙型脑炎病毒减毒株（SA<sub>14</sub>-14-2 株）。用该减毒株制备的乙型脑炎减毒活疫苗，1988 年经国家审评批准上市，现在已接种两亿多人次，被证明是安全有效的。该疫苗得到世界卫生组织（WHO）、美国、欧洲、日本、韩国、东南亚等许多国家、地区和国际组织的认可，成为我国首例成功转让技术到国外并打入国际市场的中国疫苗。该项研究成果获 1990 年国家科技进步一等奖。

李河民老所长在病毒学方面造诣深厚，而且具有科学预见性。他根据病毒性肝炎的危害性以及我国的流行情况和国内外对肝病研究发展的趋势，早在 20 世纪 70 年代中期就在中

检所筹建肝炎研究实验室，并在 1976~1979 年参加了全国 29 个省、自治区和直辖市肝炎流行病学普查。经过全国大协作，对采集到的 30 多万份血液样本进行实验室检测，首次真正摸清了我国乙型病毒性肝炎（以下简称“乙肝”）感染、流行和带毒的基本情况，为分析和制定我国乙肝防治规划提供了重要的科学依据。1979 年 WHO 病毒考察组来我国考察时，充分肯定了李河民等人在肝炎研究上的成就，经卫生部批准李河民领导的中检所肝炎研究实验室为 WHO 确认的国家肝炎研究中心。

李河民老所长还承担了国家“六五”科技攻关项目——乙肝疫苗研制。他率领中检所疫苗二室专业人员与北京市生物制品研究所协作，于 1985 年研制成功乙型肝炎血源疫苗，此为《中华人民共和国药品管理法》颁布实施后第一个被国家批准生产的新生物制品。该研究成果获 1987 年国家科技进步一等奖。李河民老所长负责组织和实施了一系列国家病毒性肝炎攻关项目，取得多项成果。他率领中检所疫苗二室和他的研究生们承担国家“七五”、“八五”、“九五”、“十五”和“863”国家攻关课题，在“乙型肝炎基因工程疫苗研制”、“不同类型肝炎疫苗综合评价”、“肝炎诊断试剂研制”和“新型肝炎疫苗研制”等方面，取得国内外公认的进展和丰硕成果，为促进我国乙型肝炎及病毒肝炎的预防、诊断和治疗做出了重要贡献。

李河民老所长对我国麻疹活疫苗的研制、人用狂犬病疫苗、兽用狂犬病疫苗和流行性出血热疫苗等的研究，也提出了许多精辟并有科学远见的指导性见解，对促使这些新型疫苗研制成功起到积极作用。

李河民老所长从事卫生防疫、疾病预防和控制、生物制品科学研究和生物制品标准化研究工作，至今已有 57 年之久，他学识渊博、学风严谨，工作兢兢业业、一丝不苟，从不追求个人名利。李河民老所长虽已 80 高龄，仍然思维敏锐、永不停顿、努力进取、始终与时俱进。作为一名优秀的共产党员和优秀的科学家，他生活俭朴、清正廉明，在科研上锲而不舍，在做人方面刚直不阿。李河民老所长平易近人，永远保持学者风范、诲人不倦，为我所培养了近 20 名硕士生和博士生，每个在他的指导下工作的人，都无不从李河民老所长身上汲取到科学智慧和终身受益的教诲。李河民老所长是我国医药界德高望重的前辈专家 and 老领导，是我们的良师益友，是我们学习和敬仰的楷模。

本论文集精选、整理李河民老所长半个世纪以来所发表的学术论文和专著 100 多篇，涉及卫生防疫、疾病预防和控制、病毒病原学和免疫学基础研究、生物制品研制和质量控制、生物制品标准化等诸多学科领域，集中反映了这位前辈专家对于疾病预防和控制、生物制品基础研究的创造性贡献以及他对科学事业的执著追求与献身精神，我确信必将对我国卫生防疫和生物制品事业发展起到积极作用。我衷心地在此祝愿为中检所十分敬重的李河民老所长健康长寿。

中国工程院院士



中国药品生物制品检定所所长

2003 年 5 月 3 日

# 前 言

李河民研究员在从事疾病防治和生物制品研究的 50 多年工作中，几十年如一日，刻苦勤奋，与时俱进，始终掌握着国内外最新研究动向，提出创造性的见解，并结合我国实际情况，以独特的思路在生物制品的科研上取得丰硕的成果，获得国家科技进步一等奖 3 项、二等奖 3 项、三等奖 1 项，国家发明奖 1 项，部级科技进步奖 10 项。李河民研究员的主要研究成果如下。

1956 年，根据国内外研究进展，他提出研制乙型脑炎活疫苗，并计划和组织人员实施，经过 30 年来的努力，于 1986 年终于研制成功国内外首创的乙型脑炎减毒活疫苗，至今免疫 2 亿多儿童，疫苗安全有效，保护率达 90%，为 WHO 和欧美、日本、韩国、东南亚各国普遍认可，成为走向世界的第一个中国疫苗。

1982 年开始合作研制血源乙型肝炎疫苗、重组（哺乳动物细胞和痘苗病毒）乙型肝炎疫苗，建立相应的质量标准、检定方法以及实施临床安全性和免疫原性研究。在此基础上，又提出并开展了对不同种类疫苗免疫原性和免疫效果的研究。经过 10 多年多中心的比较实验，证明抗原糖基化影响抗原决定簇表位和免疫原性，建立独特的系统评价方法，揭示不同来源疫苗的免疫原性和免疫效果的机制。又进一步证明汉逊酵母表达系统产量和母婴传播阻断率均较高。

他长期致力于研究甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎和戊型肝炎诊断试剂及其质量控制参考品，对制品质量的改进和提高起了很重要作用。经过 10 多年病毒分子生物学研究，逐步建立了第一代、第二代、第三代的试剂质量控制参考品，与试剂研制单位合作改进，使其赶上国外主流试剂质量，为防止血液污染、大大降低输血后肝炎病患的发生做出了贡献。并较早开展了庚型肝炎（HGV）和 TTV 的分子生物学和流行病学研究。

他在病毒性疫苗的检定技术和年轻技术骨干培养等方面也做了大量工作，如在指导王佑春做博士生研究时，在国际上首次发现戊型肝炎病毒基因 4 型（HEV-4），并完成了全基因分析。通过流行病学调查证明 HEV-4 在散发性肝炎中占 30% 以上，猪血清抗-HEV 阳性率高，猪可能为 HEV 的中间宿主。

1992 年与浙江省医学科学院、长春生物制品研究所等单位合作，研究成功我国首创的甲型肝炎减毒活疫苗，在全国范围进行了大量接种，证明了疫苗的安全性和有效性，保护效果达 95%。

李河民研究员在长达 50 余年的研究工作中，发表的论著极为丰富，我们收集和整理的这百余篇文章只是李河民研究员论文和专著的一部分，有些是李河民研究员几十年来精心保存的孤品，十分珍贵。但由于早期发表的论文丢失较多，所以本论文集集中以近二三十年的文章居多。论文以其研究方向和研究成果汇集成篇，这些论文发表的时间跨度有半个多世纪，采用的体裁差异较大，为保持原作的风貌，在辑录时对文中的计量单位、名词术语等未作规范处理，各篇论文所附参考文献、中英文摘要等排列顺序和著录方式亦依原版印制。

对其论文汇总和出版发行是我国生物制品领域的一件大事，对了解我国生物制品的历

史、发展和现状具有重要意义。在祝贺李河民研究员八十寿辰之际，在中国药品生物制品检定所桑国卫所长和诸位所领导支持下，经过努力，终于能将这一部凝结着李河民同志毕生心血的厚重文集奉献给广大读者。我们编辑组在此谨对为本文集撰写序言并题词的原卫生部钱信忠部长，中国药品生物制品检定所所长、中国工程院院士桑国卫研究员，中国工程院院士赵铠研究员，中国工程院院士俞永新研究员表示感谢；对长期以来与李河民研究员共同工作的中国药品生物制品检定所、北京生物制品研究所、北京大学医学部、中国疾病预防控制中心、中国人民解放军军事医学科学院等单位的同事们表示感谢；对为编辑文稿付出辛勤劳动的周国安研究员、张华远研究员、李风祥处长、姜典才副处长、祁自柏研究员、梁争论博士、王佑春博士、张庶民博士、廖雪雁助理研究员、陈国庆助理研究员等表示感谢。

编辑组

2004年3月

# 李河民简历

1922年6月 出生于台湾省高雄县。原名蔡川燕。

1944年9月 毕业于日本东京医学专门学校（现东京医科大学）。

1946年6月~1948年12月 中国人民解放军晋察冀军区医院、药厂和华北军区华北防疫处主治医师、技师。

1948年12月~1950年2月 中国人民解放军北平军管会卫生部联络员。

1950年3月~1951年8月 中央卫生部防疫总队大队长。

1951年~1955年10月 留学前苏联中央生物制品检定研究所，研究生毕业，获医学博士学位。

1955年11月~1966年1月 卫生部生物制品检定所（后改为中国药品生物制品检定所）病毒室副主任、病毒室主任。

1966年1月至今 中国药品生物制品检定所副所长（兼病毒室主任）、所长、名誉所长、顾问兼国家病毒性肝炎研究中心主任。

此外还担任卫生部病毒性肝炎委员会主任委员、中国肝炎基金会常务理事、《中华微生物学和免疫学》杂志主编、国家药品监督管理局中国生物制品标准化委员会顾问等职。曾任卫生部科学委员会委员，卫生部生物制品委员会委员、常务副主任兼秘书长，中华医学会微生物学和免疫学会副主任委员，卫生部生物制品评审委员会副主任、病毒组组长等职务。

# 目 录

第 1 章 生物制品回顾与总结	1
1. 人生 80 年的几点感受 (在中国药品生物制品检定所 47 年的心得)	3
2. 中国生物制品研究与发展	9
3. The Major Achievements of Biological Products in China	20
第 2 章 流行性乙型脑炎病毒与疫苗	29
1. 1945~1956 年在国内各地分离的流行性乙型脑炎病毒的生物学特性	31
2. 流行性乙型脑炎病毒的毒力变异	39
3. 流行性乙型脑炎病毒的变异 II. 不同毒株通过鸡胚组织培养后的毒力变异	43
4. 流行性乙型脑炎病毒的变异 III. 通过地鼠肾细胞后对小白鼠及恒河猴的毒力和免疫力	52
5. 流行性乙型脑炎病毒的变异 IV. SA <sub>14</sub> -A 株蚀斑病毒的致病力和免疫力	62
6. 流行性乙型脑炎病毒的变异 V. 活疫苗弱毒株的生物学特性	71
7. 流行性乙型脑炎病毒的变异 VI. 毒力和免疫力通过乳小白鼠皮下传代后的变化	82
8. 乙型脑炎减毒株活疫苗对预防母猪流产的进一步观察	89
9. 一株免疫性进一步提高的乙脑活疫苗减毒株的选育 I. SA <sub>14</sub> -14-2 弱毒株的某些生物学特性	95
10. 一株免疫原性进一步提高的乙脑活疫苗减毒株的选育 II. SA <sub>14</sub> -14-2 减毒株活疫苗对人体的安全性及免疫原性	103
11. Studies on Attenuated Live JE Virus Vaccine	108
12. 流行性乙型脑炎病毒减毒株选育的某些规律的研究	114
13. 一株免疫原性进一步提高的乙脑活疫苗减毒株的选育 III. SA <sub>14</sub> -14-2 减毒株活疫苗对 1 026 名儿童的人体观察	121
14. Safety of A Live-Attenuated Japanese Encephalitis Virus Vaccine (SA <sub>14</sub> -14-2) for Children	124
15. ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВИРУСА ЯПОНСКОГО ЗНЦЕФАЛИТА В ПРОЦЕССЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ПАССИРОВАНИЯ В КУЛЬТУРАХ ПЕРЕЖИВАЮЩИХ ТКАНЕЙ КУРИНОГО ЗМБРИОНА И ПОЧЕЧНЫХ КЛЕТОК ЗОЛОТИСТЫХ ХОМЯКОВ	130
第 3 章 牛痘、麻疹、狂犬病毒与疫苗	147
1. ГЕМАГГЛЮТИНАЦИЯ С ВИРУСОМ ОСПОВАКЦИНЫ	149
2. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ С ВИРУСОМ	

ОСПОВАКЦИНЫ .....	155
3. Studies on the Particle Constitution of Measles Virus Hemagglutinin and Standardization of Hemagglutination Inhibition Test .....	161
4. 麻疹疫苗免疫后血溶抑制抗体的研究 .....	171
5. 狂犬病毒在小鼠和人二倍体细胞上传代和适应 .....	177
6. 狂犬病毒在 Vero 细胞上的传代适应 .....	181
7. 狂犬病毒快速蚀斑法的建立 .....	186
8. 用细胞病变及蚀斑形成滴定狂犬病毒方法的建立 .....	191
<b>第 4 章 甲型肝炎疫苗</b> .....	197
1. Primary Study of Attenuated Live Hepatitis A Vaccine (H2 Strain) in Humans .....	199
2. 甲肝疫苗免疫与甲肝自然感染儿童抗 HAV 滴度的比较 .....	205
3. PEG 沉淀法用于甲肝病毒 TCID <sub>50</sub> 测定方法的研究 .....	206
<b>第 5 章 乙型肝炎诊断、疫苗及其免疫效果评价</b> .....	211
1. Analysis of HBsAg From Different Sources With 5 Anti-A McAbs Against Different Epitopes .....	213
2. 应用单克隆抗体分析乙肝病毒表面抗原共同抗原决定簇上的位点及其密度 .....	218
3. 采用单层琼脂覆盖法研究痘苗病毒的蚀斑特征 .....	223
4. 40℃培养提高乙肝-痘苗重组病毒在鸡胚细胞中 HBsAg 表达量的研究 .....	227
5. 乙型肝炎血源疫苗蛋白质含量测定方法的研究 .....	232
6. 在 TK 区插入乙型肝炎病毒表面抗原基因的重组痘苗病毒蚀斑性状的研究 .....	236
7. 不同来源 HBsAg 的氨基酸组成及糖基化程度的比较 .....	242
8. 乙型肝炎诊断试剂国家质控标准的建立 .....	247
9. 用单克隆抗体分析 HBsAg 的多肽及“a”决定簇的表位 .....	254
10. 哺乳动物细胞酵母和痘苗病毒基因重组 HBsAg 生化纯度分析 .....	260
11. 乙型肝炎病毒 S 基因变异株抗原表位的研究 .....	265
12. 国产乙型肝炎酵母重组疫苗接种小学生的免疫效果观察 .....	269
13. HBsAg 酶联检测试剂的稳定性研究 .....	272
14. 乙型肝炎抗 HBc IgM 试剂质量研究 .....	276
15. 用现行国产 HBsAg EIA 检测乙肝 S 基因突变体问题的研究 .....	279
16. 国产 HBV DNA PCR 试剂的质量研究 .....	283
17. 乙型肝炎基因重组疫苗接种小学生抗体反应比较 .....	287
18. 不同种类乙型肝炎基因重组疫苗接种小学生 2 年抗体反应效果观察 .....	291
19. 国产酵母重组乙肝疫苗不同免疫程序免疫的效果观察 .....	294
20. 国产重组酵母乙型肝炎疫苗接种小学生的 3 年免疫效果观察 .....	297
21. 国产重组酵母乙型肝炎疫苗人体免疫效果观察 .....	300
22. 乙型肝炎病毒 S 基因 129Leu 和 145Arg 变异株的抗原表达与 DNA 免疫研究 .....	305
23. 乙肝诊断试剂 1996~1997 年度检定结果初步分析 .....	312

24. 乙型肝炎病毒 S 基因变异株的研究 .....	314
25. 乙肝病毒表面抗原和抗体双阳性者中病毒 S 区基因序列分析 .....	319
26. 乙型肝炎表面抗原对 BALB/c 小鼠细胞免疫应答的影响 .....	324
27. 基因工程乙肝新型疫苗 (汉逊酵母表达系统) 的开发 .....	330
28. 国产重组酵母乙型肝炎疫苗接种小学生的五年免疫效果观察 .....	339
29. 中国乙型肝炎疫苗免疫效果和免疫机理的研究进展 .....	342
30. 重组乙型肝炎疫苗母婴传播阻断效果的研究 .....	346
31. 乙型肝炎疫苗阻断失败的母婴 HBV S 基因 “a” 抗原决定簇序列分析 .....	350
32. 可生物降解高分子乙型肝炎疫苗微球的免疫原性研究 .....	353
<b>第 6 章 丙型肝炎诊断及质量控制</b> .....	<b>363</b>
1. 首次及重复感染 HCV 后抗体及 HCV RNA 的动态观察 .....	365
2. HCV 感染后 NS5 区抗体的动态观察与检测意义 .....	371
3. 初次及再次感染 HCV 后不同功能区抗体的研究 .....	376
4. 检测 HCV RNA 的 PCR 试剂质控试行参考品的建立 .....	381
5. 第二代丙型肝炎诊断试剂质量控制参考品的建立 .....	385
6. 丙型肝炎抗体 ELISA 诊断试剂质控参考品的建立 .....	389
7. HCV 非结构基因 NS4 的基因工程表达 .....	395
8. 用 DNA 重组法表达 HCV 部分 NS4-NS5 基因 .....	399
9. HCV 抗体诊断试剂及 HCV 疫苗的研究现状和展望 .....	403
10. HCV 感染后 C 区不同表位的抗体反应性研究 .....	406
11. HCV 核心基因表达质粒 C <sub>q</sub> 的最适表达条件研究 .....	410
12. 丙型肝炎病毒核心区多片段基因在大肠杆菌内表达 .....	412
13. 丙型肝炎病毒核心重组抗原 C <sub>27</sub> 的纯化 .....	417
14. 丙型肝炎病毒核心抗原高效表达及产物抗原性的研究 .....	422
15. 输血后丙型肝炎病毒 NS4 区抗体的动态变化及其诊断意义 .....	427
16. 59 例输血后丙型肝炎病人血清中 ALT 与抗 HCV 动态观察 .....	430
17. 丙型肝炎病毒抗体酶标试剂盒的评价 .....	432
18. 部分国产 HCV 抗原的质量分析 .....	436
19. 用重组结构区抗原检测抗丙型肝炎病毒 IgM 抗体方法的建立 .....	441
20. 检测丙型肝炎患者 NS5 区抗体的临床意义探讨 .....	445
21. 丙型肝炎国产诊断试剂与第三代进口试剂的临床比较研究 .....	449
22. 国产丙型肝炎病毒 NS3 抗原的质量检定 .....	454
23. 第三代丙肝试剂国家参考品的研制及初步应用 .....	460
24. 对两种第三代丙肝试剂检测的不同功能区抗体组分研究 .....	465
25. 不同临床型丙型肝炎病人的基因分型和血清学分型 .....	470
26. 不同地区 HCV 感染病人同一基因型 (1b) 膜区 (E2) 序列比较和分析 .....	473
27. 丙型肝炎病毒基因分型及核心区序列同源性分析 .....	477
28. 从四例丙肝患者系列血清标本分析 HCV 基因的变异 .....	481



19. HGV 感染者的随访研究 .....	676
20. 抗 HGV 抗体酶联免疫试验法 (EIA) 与 HGV PCR 法检测结果比较 .....	679
21. 庚型肝炎病毒 (HGV) E2 区 cDNA 的克隆与表达 .....	681
<b>第 9 章 其他与肝炎有关的病毒</b> .....	<b>687</b>
1. 我国不同人群中 TTV 感染.....	689
2. TT 病毒的检测及部分核苷酸序列比较 .....	691
3. 从 6 例血友病患者分离的 TT 病毒基因克隆及序列测定 .....	697
4. TTV Gene Cloning and Sequencing in Hemophilic Patients .....	702
5. 中国北方地区部分献血员 TT 病毒的基因型分布 .....	707

# 第 1 章

---

## 生物制品回顾与总结

# 1. 人生 80 年的几点感受

(在中国药品生物制品检定所 47 年的心得)

李河民

桑国卫所长以及各位同志，感谢你们为祝贺我的生日举办这个聚会。

我生在台湾，18 岁起到日本东京学习 5 年，后在前苏联莫斯科学习 4 年，其余年月共 53 年，也就是人生大半辈在祖国大陆工作和生活，主要是在北京，在中国药品生物制品检定所（简称“检定所”）在这个会上，桑国卫所长和其他同志对我的工作给予肯定评价和鼓励，我从心里感到高兴，再次表示感谢。

我以台湾 18 年和东京 5 年的生活体验，去年（2001 年）写了一篇文章批判美化日本帝国主义殖民统治台湾的血腥罪行，已发表在台湾同胞联谊会的刊物上。另一篇留学前苏联的“回忆”发表在北京市文史资料汇集上。“50 年我国生物制品主要成就”的论文曾在生物制品学会上宣读和中华医学杂志英文版中刊登。在这里仅汇报我在检定所 47 年的一些工作体会，以报答领导和各位同事的长期照顾和关心，其中难免有片面观点以及错误看法，请多批评和指正。

## 一、在解放区山沟沟里感受到祖国光明的未来

1944 年 9 月东京医学专门学校毕业和医师资格考试通过后，没有参加毕业典礼，我们 4 位台湾同学急不可待地一起乘火车离开东京，经朝鲜到达当时为敌战区的北平。回国是很早以前就已在心中计划的大事。当时日本已成为秋后的蚂蚱，横行不了太久，果然不到一年就投降了。由于当时思想受各方面的影响，虽然打倒了日寇，期待着祖国从睡狮形象中站立起来，但国民党政府掀起内战，政府腐败社会黑暗，人民遭受灾难，很快对抗战胜利的旧中国感到失望，思想很茫然。中国向何方去？当时我们年轻人经常讨论祖国“向东还是向西走”。我们不满意国民党政府的所作所为，关心共产党地下活动，小报、大报、新华书店的各种书买来阅读。其中有郭沫若（在东京时台湾学生很佩服鲁迅和郭沫若两位）的“苏联纪行”和黄炎培的“延安之行”一类著作，如浓云中露出阳光，很受启发。更重要的是，经北京同学杨庚楠介绍，认识了以中学生身份作掩护的地下党员黎红（全国解放后，曾担任哈尔滨工业大学、上海港务局等人事部门领导）。她给我的印象是共产党员与普通人的不同，具有朴实、直爽、诚实、勇敢等气质，更产生了对中国共产党的敬意和希望。我向她要求与二位台湾同乡同赴解放区。我们改名化装于 1946 年 6 月乘火车离开北京，经正定沿田野到刚解放不久的曲阳县城，再用一个多星期步行，有时骑毛驴，最后一天坐卡车，到达已解放了的张家口。不久参加了白求恩医科大学附属医院内科服务。在张家口仅滞留了两个多月，刚过了中秋节，因国民党举大军突袭张家口，根据党中央战略部署，机关都提前撤离到老解放区山沟沟。我深深地感受到解放区是另外一个新天地。虽然物质条件很差，但社会秩序井然，基本生活有保障，人们精神面貌开朗、乐观、上进。不久我转勤到晋察冀军区后方医院，这里接

受从前方下来的伤病员进行治疗。病房是借农民的房屋，轻伤病员睡在用麦秸或炕席铺的地上。重病员睡在土炕或农民门板上。我们日日夜夜工作，无暇节日。战士尽管得病受伤，但都很开朗、乐观，争取早日回前线。医院是完全开放，但战士守纪律。涿水战役刚结束后，伤员下到我院。一位 20 岁战士背部被炸弹炸伤感染破伤风，镇静药都无法控制其痉挛发作，但他仍然表示希望早日回前线。他的表现和精神境界给我的思想很大冲击。最终未能救活他，我心里感到很难过，因而打报告给军区卫生部长，建议组织生产破伤风类毒素和抗毒素。不久卫生部下文要求我们组建实验室研究。我们开始着手工作，从马圈的粪土中分离到破伤风杆菌，但来不及纯化。解放战争的形势发展很快，石家庄地区解放，华北区连成一片后，在正定一家农场里利用旧房于 1948 年 4 月成立了华北防疫处，以李志中同志为首，经几个月的筹建后开始生产牛痘疫苗、破伤风类毒素和抗毒素。孵卵室是木工在农民房里修建的，室内温度由几个十多岁少年换班用酒精灯人工调节，厌氧菌培养用大酒瓶，消毒锅为美国造的缴获品。

这一段的经历给我一个很重大的启示：党的方针政策和号召一旦与群众结合，任何困难都可以克服，人民军队的弱势也可以转变为强势，祖国的光明前途一定能实现。

1949 年 2 月北平终于解放了。1948 年 12 月在李志中同志的带领下我们先接管丰台的军马研究所（即现在军事医学科学院五所和八所所在地），后随军进城接管中央卫生实验院北平分院（包括妇幼保健所、结核病院、东北防疫队）和中央防疫处（北京生物制品研究所前身）。我们情绪很高，而工作很紧张、仔细、不怕累、不怕困难。在这一段时间里，许多事永世难忘，特别是我参加了建党 28 周年纪念大会和开国典礼，两次聆听了毛主席讲话，见到多位国家领导人等。10 月 1 日后不久，接到军委卫生部指示，我带队（5 人）去察北地区的察哈崩崩农村调查爆发疫情的原因。据说疫病传播迅速，几乎半个村病亡。我们连夜赶到乡公所，第二天取样镜检到像纯培养的鼠疫杆菌。采取封锁隔离措施，止住了再传播，但烧掉了病亡者家的房屋，受到来华援助的前苏联专家的批评。紧接又去湖北调查疫情，带队参加治颖（河南省西华县颖河段）生产救灾的卫生工作。因为多灾多难后的民工过分劳累，有的患病未能得到适当的治疗而死亡于家中，此事受到专区报纸的公开批评。治河指挥部领导在总结调整工作中作了深刻的自我批评。这件事使我从自满中猛醒，认识到指挥医疗防疫工作的责任更大，我与全队一起总结了生产救灾卫生工作中的经验教训，提醒自己尚很幼稚，需要学习磨炼。

## 二、走进减毒活疫苗研究的门槛

全国解放后，我在思想上希望能进入病毒传染病的研究领域。国家派我去前苏联学习是一个好机会。同时承担生物制品质量检定工作任务，因此认识到必须采取检定与科研相结合的办法工作和学习，方能完成国家的任务。我特别注意减毒活疫苗的一切文献和消息。1955 年回国后不久就提出研究乙型脑炎活疫苗并设想了较全面的计划。回忆起来这个设想不是偶然的，而有一定思想和背景。第一，1949 年北平解放时乙脑流行，从东北进京的战士多人患病，周恩来总理要求卫生部门研究防治办法。当时我向黄幛祥教授（原中央卫生研究院北平分院院长）传达总理指示，得到他同意后放弃流感病毒课题转向乙脑病毒的研究。国家在经济困难情况下拨了较多资金支持，我也参加了流行病学调查，永不能忘这一段经历。第二，20 世纪 50 年代遗传变异问题是前苏联的医学微生物研究热门。在其影响下，我以较大兴趣阅读了 1938 年研制成功的黄热病活疫苗 17D 文献，仔细分析了 20 世纪 50 年代作为一件世界大事的 Sabin 脊髓灰质炎活疫苗的成功思路和方法。当时处于组织培养、细胞病变、

蚀斑技术应用和发展的时代。第三，为了获得耐热的毒种，我自己把 41℃ 高温下的痘苗病毒在组织培养中传代至 100 余代，意外地发现其致病性减弱。用此减毒的痘苗病毒株制备的痘苗，接种人体反应很轻，有人给予“无疤痘苗”的美称。

尽管一开始有一些先辈权威人士劝过我，乙型脑炎活疫苗的设想不可能或难于实现，但我仍下了决心坚持自己的目标。为了获得弱毒株，我开始从自然界蚊虫和猪体分离乙型脑炎毒株。失败后，把重点放在组织培养改造病毒株上。首先根据 17D 和 Sabin 株的经验，把筛选原始毒株作为一项重点基础工作。从约 100 株我国各地分离的野毒株中选出二株 SA<sub>4</sub> 和 SA<sub>14</sub>，均是在西安从蚊虫中分离的，具有免疫原性强而免疫谱广，但具有不同致病性特点。培养中细胞种类也会影响病毒变异结果。我们实验证明，鸡胚细胞培养会引起病毒的皮下毒力和免疫原性降低而保持较高的脑内毒力，最后选择了金黄色地鼠肾细胞作为培养基质。因此，首先解决基础技术，如细胞培养技术，病毒细胞致病测定，蚀斑方法。经过脑炎组同志的努力，土法上马取得了好结果。动物室解决了北方繁殖地鼠问题。乙型脑炎病毒是嗜神经病原体，作为活疫苗安全性十分重要，但安全性解决了，免疫原性有可能得不到保持。关键性难点在于病毒残余低而且稳定，同时保持较好的免疫原性。为此，我们采取了特殊的实验步骤，即首先降低毒力（致病性），后稳定残余毒力，先减毒，后提高免疫力，在具体处理办法中要二者相结合（具体办法已有专文发表）。但有一点向同志们报告的是，我们始终努力结合病毒具体特性，用已知的变异和遗传规律指导乙脑减毒活疫苗的研究，特别解决关键性难点。正确与否希望得到评论。

在研究过程中，以俞永新同志为首的脑炎组虽然一时信心有动摇，但仍进行了长期、艰苦、曲折而卓越的科学实验。1965 年得到致病性弱而稳定的 SA<sub>14</sub>-5-3 株，于 1986 年得到进一步提高免疫原性的 SA<sub>14</sub>-14-2 疫苗株。1965 年卫生部批准临床研究。首先在我们研究人员和他们的子女（6 岁以下）体内接种、观察，确证安全后，方给群众接种。1988 年得到批准生产。有人问：首先给自己注射活疫苗，有无担心万一……甚至有人提出质疑。我回答：没有。因为从实验数值中已看到安全性有把握，而且用我们自身再来证明。否则，不可能给别人注射。研究时间持续 30 年，除了 10 年“文化大革命”以外，还与我的计划设计不够周密有关，小白鼠、猴等实验动物有所浪费，但领导和群众始终对此项工作给予很大支持，这是成功的关键。从这项工作中我得到科研意志的锻炼，即使在“文化大革命”中被“隔离审查”时我还经常想着研究难点。1972 年恢复工作岗位后即时投入提高毒种免疫原性、临床研究等的工作，同时经过此段研究工作在业务上提高了对病毒活疫苗评价的能力。因而，后来对甲型肝炎、风疹活疫苗等研制工作有见解并提出一些有益的建议。

### 三、追赶国际病毒性肝炎研究成果，发展我们自己的成绩

打倒“四人帮”文化大革命运动结束，特别是党的十一届三中全会后，改革开放政策逐步深化，科技信息交流加快。随之发现我们在新生物科技方面已显著落后。乙型肝炎病毒、甲型肝炎病毒先后被发现，乙肝血源疫苗和诊断技术正在开发，基因工程技术正在蓬勃发展，预测新肝炎病原体的出现等等。认识到有望解决危害人类健康的肝炎问题，同时意识到我们处于落后状态，这成为我们的精神压力，促进我们加快行动。在我所组织创建肝炎室，充实工作力量，参加组织全国病毒性肝炎流行病学调查，向卫生部直到党中央反映肝炎严重情况，争取把肝炎研究问题纳入国家重点科技发展规划中，协助管理部门牵头组织或协调“六五”、“七五”、“八五”、“九五”、“十五”国家科技攻关课题。开展与 WHO（世界卫生组织）合作，认可检定所肝炎室为国家病毒性肝炎研究中心，以及争取帮助我们发展乙肝疫

苗和诊断试剂及资助设备条件等。

20 年通过国家科技攻关计划在病毒性肝炎防治科技研究取得主要成就有：①全国病毒性肝炎流行病学调查（二次）；②研制成功乙肝血源疫苗、CHO 和痘苗病毒基因重组疫苗，引进生产啤酒酵母基因重组的技术，研究它们的安全性和免疫特点，解决免疫策略；③研制成功甲型肝炎减毒活疫苗和灭活疫苗，解决免疫策略；④研制出国产的甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎的主要诊断试剂和质量控制的参考品；⑤成功开展了戊型肝炎的病原学、流行病学特点的研究，诊断试剂及其疫苗上游技术基本上研究成功，已进入下游阶段。

肝炎疫苗和诊断试剂取得显著的社会效益和经济效益：甲型肝炎活疫苗和灭活疫苗保护效果均在 95% 以上；乙型肝炎疫苗保护效果均已达 85%~90%；诊断试剂在科研和临床诊断的效果也无可争议，尤其在血液制品安全检测中起了不可替代的作用。但试剂与国外优势制品比较还有一定差距，尚未形成品牌制品。

有关病毒性肝炎重大项目研究采取以中央与地方管理相结合的方式，集中优势力量攻关是成功的经验，这是我 20 年来实践中的认识和体验。我作为卫生部病毒性肝炎专家咨询委员会主任、卫生部肝炎领导小组成员、新药审评委员会生物制品分委会副主任和病毒组组长，检定所领导之一，为能尽到一份责任和力量，内心感到欣慰。检定所疫苗二室参加了国家重大科技攻关课题中的几乎所有疫苗和诊断试剂专题及部分“863”课题。综合起来，成果有下列特点。

① 甲型肝炎疫苗 对活疫苗毒种的培养和建立毒种种子批提了建设性意见；在病毒滴度检测、抗体试剂临床研究和疫苗质量标准方法制订中做了大量工作，促进活疫苗早日研制成功；负责牵头甲肝灭活疫苗的专题，组织三个单位研制；在质量检定方法和标准制订中作了重点实验，达到与国外同类制品可比拟的质量水平。

② 乙型肝炎疫苗 与北京生物制品研究所协作并组织全国生物制品所参加研制的血源乙肝疫苗于 1986 年正式投入生产。参加 CHO 和痘苗病毒基因重组疫苗的协作，主要建立质量标准、检定方法、质控参考品以及临床安全性和免疫效果的研究。国内外在不同来源基因工程疫苗的免疫原性上争论时，我们提出课题并负责研究不同来源基因工程疫苗的免疫原性和免疫效果。经过组织多中心对不同表达系统的重组疫苗和血源疫苗的免疫原性和免疫效果比较实验，证明 HBsAg “a” 决定簇表位差异与抗原糖基化和无糖基化有关，建立独特的系统评价方法，揭示不同疫苗的免疫原性和免疫效果的特点和机制，同时完成的“863”课题中，证明汉逊酵母表达系统不但 HBsAg 产量高于其他表达系统，而且 10 $\mu$ g/0.5ml 疫苗免疫后母婴传播阻断率可达 95%，为至今免疫原性最好的抗原。

③ 甲型肝炎、乙型肝炎诊断试剂（系列化和标准化）研制专题 组织研究和生产八个单位，用国际标准品标准化国家标准品，逐项与国际优势试剂比较，改进和研制新试剂及其质量标准、质控参考品，在方法上涉及到 RPHA、PHA、PIA、ELISA、ABC 等，在品种上有 HAAb、HAIgM、HBsAb、HBsAg、HBcAb、HBeAb、HBeAg、HBPreS2、HBVDNA 等。同时，利用研究结果对全国甲型肝炎、乙肝试剂重新评价和整顿。

④ 丙肝分子生物学和试剂临床应用课题及负责牵头诊断试剂质量提高的研究工作 Chiron 公司从 1989 年发表丙肝病毒基因序列，同时推出第一代试剂，以后又陆续发展了第二、三代试剂，后者大约用五年时间。我们追赶国外主流试剂的研究和质量标准，率先自主预设第一代和第二代质控参考品方案。丙肝试剂质量关系到血液制品的安全性，所以起点要高，应追赶国际先进经验。有预设标准和质控参考品为研究试剂提供参考指标，起了促进作