



千磨万砺只等闲, 雄关万道从来跃 ——纪念沈荣显先生诞辰100周年

林跃智, 王晓钧*

中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 动物疫病防控全国重点实验室, 哈尔滨 150069

* 联系人, E-mail: wangxiaojun@caas.cn

收稿日期: 2023-07-25; 接受日期: 2023-09-20; 网络版发表日期: 2023-12-04

沈荣显(图1), 中国动物病毒学家及免疫学家, 辽宁辽阳县人. 1944年毕业于奉天农业学堂兽医本科, 1945年开始工作, 1948年进入中国农业科学院哈尔滨兽医研究所. 1995年当选为中国工程院院士.

科学从来不缺乏险峻的高峰. 即使现在科技如此发达, 人类仍有无法企及的科学高峰. 传染病一直与生命体如影随形, 是人类和动物群体健康面临的重大威胁. 300多年前列文虎克利用自己磨制的显微镜发现了细菌, 从此人类就打开了研究微生物的大门. 认识到微生物的致病性以后, 人类开始研究各种防治传染病的方法, 并认识到疫苗是对付传染病最有效的武器. 在人类历史的长河中, 这段时间并不长.

对疫苗研究的历史大致可以分为两个阶段. 第一个阶段是采用微生物分离培养技术结合传统物理、化学方法对病原进行致弱(或直接选用弱毒株)、组分分离或灭活, 从而制备弱毒疫苗、组分疫苗或灭活疫苗. 这一阶段最早可追溯到12世纪中国用人痘接种健康人群以预防天花. 18世纪末, 英国医生Edward Jenner应用牛痘病毒接种预防天花使疫苗的概念得以普及. 到20世纪七八十年代, 随着分子生物学的兴起, 疫苗研究进入到第二个阶段, 即分子生物学时代. 随着分子生物学技术的日新月异, 基因操作制备的亚单位疫苗、



图1 沈荣显院士(70岁)在实验室的工作照片

Figure 1 Academician RongXian Shen's working photo in the lab (seventy years old)

引用格式: 林跃智, 王晓钧. 千磨万砺只等闲, 雄关万道从来跃——纪念沈荣显先生诞辰100周年. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1806–1813
Lin Y Z, Wang X J. Greatness achieved in the fighting of the great challenges—commemoration of the 100th anniversary of professor Rongxian Shen's birth (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1806–1813, doi: 10.1360/SSV-2023-0158

重组载体疫苗和核酸疫苗等基因工程疫苗逐步应用到人和动物传染病的防治当中。

沈荣显先生的主要成就集中在牛瘟弱毒疫苗、羊痘弱毒疫苗、猪瘟弱毒疫苗和马传染性贫血弱毒疫苗的研究上。这些疫苗的研发均采用并创造性地发扬巴斯德经典疫苗致弱方法，取得了令人惊叹的成就。2001年12月20日，中国工程院与中国科学技术协会联合举办的“20世纪我国重大工程技术成就”评选在北京

揭晓。在畜禽水产养殖技术的疾病防治方面的四大成就中，牛瘟弱毒疫苗、猪瘟弱毒疫苗和马传染性贫血弱毒疫苗占据了三项^[1]，尤其是沈荣显先生主持研制的马传染性贫血病毒弱毒疫苗，打破了慢病毒不能免疫的论断，开创了慢病毒免疫的先河。该疫苗的成功应用使中国成功控制该病的流行，成为慢病毒疫苗研制和应用的典范。

沈荣显先生的研究生涯和贡献(图2)，都集中在响

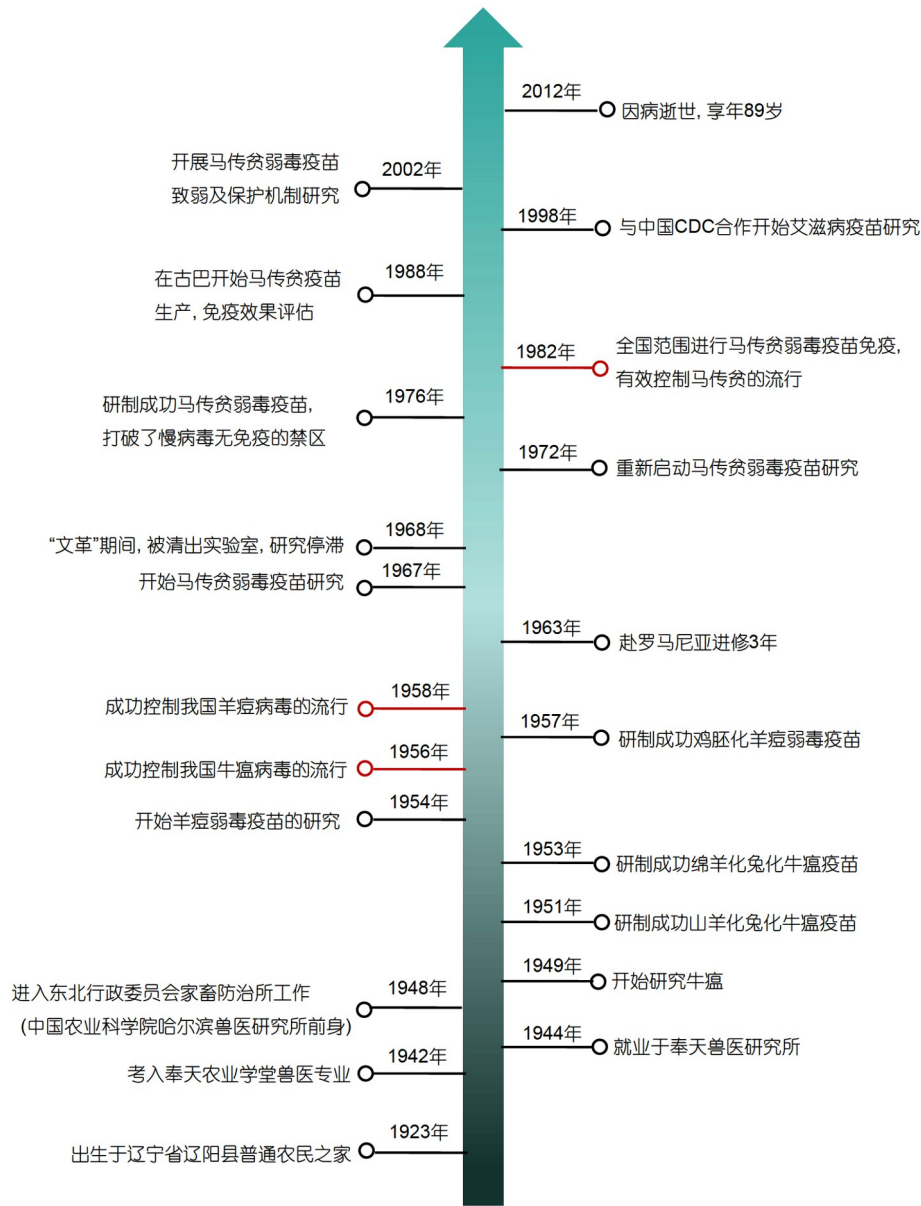


图 2 沈荣显先生生平纪事
Figure 2 Overview of the biographical sketch of Prof. RongXian Shen

应国家重大需求、攻克重大动物疾病方面, 而细究其研究的历史, 这些疫苗的成功看似偶然, 实则必然, 而且必定在创新经典疫苗创制技术和解决国家重大需求的历史长河中熠熠生辉。

1 马传染性贫血疫苗的十年研发之路

马传染性贫血病简称马传贫, 是由马传贫病毒引起的以反复发热、持续感染和渐进性免疫缺损为特征的慢性进行性疾病。该病对马致死率高, 一直是困扰世界养马业最严重的传染病。马传贫病毒与人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus 1, HIV-1)同属逆转录病毒科慢病毒属, 可以说马传贫就是“马的艾滋病”。尽管许多国家投入了大量的人力、物力和财力进行疫苗研发, 但在相当长的时间内却毫无成效。由于马传贫病毒快速变异和与宿主整合的特点, 科学家提出“慢病毒无免疫”的理论^[2]。

马传贫自二战期间随外国军马传入中国后, 在马群中引起了大流行, 造成了巨大损失。1949年后, 面对疫情告急, 国家组织兽医界的全国力量协同攻关, 但随着各研究团队的相继失败, 似乎验证了国际学术界提出的“马传贫无法免疫”这一论断。世界范围内马传贫疫苗研究也停滞不前。

有了牛瘟、牛肺疫和羊痘等病原异种传代致弱的经验, 从20世纪50年代开始, 哈尔滨兽医研究所的科学家们就开始尝试用异种动物传代致弱马传贫病毒。他们曾尝试用兔、羊、鼠和蛙等不同动物传代, 发现马传贫病毒并不能感染这些进化关系比较远的动物, 而只能感染马、驴和骡等马属动物。这一特性后来也在其他慢病毒中得到验证: 所有的慢病毒, 包括HIV-1等, 都很难适应和突破异种动物的天然免疫系统, 因此不能感染异种动物, 这是病毒与宿主长期共进化的结果。

当时研究人员发现, 用一株对马造成较高发病率的毒株, 经马体传代17代后, 毒力明显增强, 在1个月内可使马几乎100%发病并死亡。然而, 这一马强毒株, 接种驴体后并不发病, 因此认为驴可以作为病毒致弱的“生物传载体”。然而该毒株经驴传代后, 病毒对驴的致病力反而越来越高。传到100代时, 对驴的致死率已达90%以上(此时的病毒成为驴强毒), 对马的致病力也没有明显下降, 可见通过驴来传代致弱病毒的方式走不通。

1967年, 正当国内科学家们认为无法打破慢病毒免疫的魔咒, 纷纷放弃马传贫疫苗研究的时候, 沈荣显从罗马尼亚留学归来, 接手了马传贫疫苗这一世界难题, 开始了漫长的马传贫疫苗的研究之路。面对这样的科学难题, 沈荣显潜心总结国际和国内的相关研究结果, 提出用驴白细胞体外培养驯化驴强毒的思路。通过体外对马传贫易感细胞的大量筛选, 沈先生发现, 驴白细胞相较于其他细胞更利于马传贫病毒的体外培养, 最终选用该免疫细胞作为马传贫病毒体外的传代系统, 走出了一条中国式的“马传贫”研究之路。驴强毒在驴白细胞培养物上经连续继代驯化至70代以后, 毒力开始逐步减弱, 直至第125代已完全失去了对马和驴的致病性, 获得的毒力弱化毒株对易感动物表现出良好的安全性^[3]。这一体外强毒致弱的驯化过程持续了七年之久。现在回头来看, 看似简单重复的实验过程, 需要研究人员对细胞状态、病毒复制水平及毒力间的细微动态变化具有精准的把控力。

尽管此时已获得了一株安全性良好的弱毒株, 但在开展疫苗有效性的评估过程中, 又是一波三折。沈荣显先生发现, 按传统的攻毒试验方法对免疫马不能产生有效保护, 这与以往常见的急性烈性传染病(如禽流感、口蹄疫和牛瘟等)的疫苗研究模式完全不同。急性烈性传染病的攻毒试验往往在免疫后1个月即可产生有效保护, 然而马传贫病毒弱毒疫苗免疫后, 在五个月内攻毒都无法提供良好的免疫保护, 这一结果给大家重重一击。但沈荣显先生并没有轻言放弃, 经过深入探讨, 他根据中和抗体消长规律, 对传统攻毒试验程序进行了大胆改进, 采用了免疫后6个月攻毒的方案。结果显示, 弱毒疫苗免疫马后在6个月到3年时间内均可抵抗致死性强毒的攻击^[3], 从而解决了马传贫疫苗免疫评价的核心问题, 也为慢病毒免疫成熟需要较长时间这一理论提供了直接依据。

作为弱毒疫苗, 安全性是第一考虑要素。为阐明弱毒的毒力稳定性, 他又九次用弱毒复归马和驴, 连续5代接种易感动物, 证明弱毒疫苗株不返祖, 具有良好的遗传稳定性, 为该疫苗推向产业化奠定了基础。马传贫疫苗致弱历经十年的反复实验, 最终获得成功。从1976年开始, 该弱毒疫苗逐步在全国范围内应用, 免疫马匹达七千万匹次以上。通过疫苗的使用, 注苗地区疫情急剧下降, 中国马传贫疫情得到有效控制。根据农业部统计, 该疫苗使用的10年内减少经济损失高达65.236

亿元。

马传贫疫苗研制成功后, 沈荣显先生又开始了疫苗免疫机理的探索。他敢于大胆设想、理性质疑、认真求证, 首次提出弱毒疫苗可在机体内持续诱生保护性免疫蛋白, 持续的刺激机体免疫系统, 使体液及细胞免疫积累成熟, 才能产生广谱性免疫的全新理论。他用国内(如辽宁、黑龙江、新疆毒株)及国外(如美国 Wyoming 株、阿根廷、古巴强毒等)异源强毒株进行交互免疫攻毒试验, 该疫苗均可提供良好的免疫保护, 保护期可达3年以上。因此, 马传贫弱毒疫苗实际上已经克服了慢病毒快速变异的特性, 产生了广谱的免疫保护, 而这也正是艾滋病疫苗研究追求而至今仍无法实现的目标。

迄今为止, 马传贫弱毒疫苗仍是世界上唯一大规模应用的慢病毒疫苗, 在慢病毒的研究史上立下了一座丰碑。1983年, 沈荣显先生受美国兽医协会的邀请出席了纽约召开的第120届兽医年会, 做了“关于马传贫的研究进展”的报告^[4]。这个研究成果获得美国十多家媒体的争相报道, 盛赞马传贫疫苗的成功, 是一场无法复制的人类与病毒的“博弈之战”, 是一件人类科学史上了不起的创举。马传贫疫苗的成功奠定了中国在慢病毒疫苗研发领域的领衔地位。因在慢病毒领域的创举, 沈荣显先生先后获得国家技术发明一等奖, 陈嘉庚农业科学奖, 何梁何利生命科学奖, 国家农委、科委农业技术推广奖, 农业部技术改进一等奖和国家专利金奖。

2 马传贫等病毒弱毒疫苗带来的启示和后续研究

弱毒疫苗在人类和动物传染病控制方面发挥着巨大作用。沈荣显先生研究的几个动物传染病弱毒疫苗, 解决了中国建国后家畜养殖业疫病防控的重大需求。他创制的疫苗都是采用异体或体外细胞培养驯化方式致弱的, 这也是人们熟知的巴斯德创立的微生物致弱方式。

异体传代或体外传代本质上是让病原体适应一个与原来宿主有较大差异的天然免疫和细胞代谢系统。不同物种有各自的进化方向, 在天然免疫组成和细胞代谢系统上种间的差异是巨大的。在同一宿主体内, 不同组织细胞的天然免疫分子和代谢关键途径的表达

也具有巨大差异。病毒要对抗和适应宿主细胞的天然免疫和代谢系统才得以有效复制, 这种适应往往具有种间特异性, 即适应了一种宿主的病毒, 往往不能适应另一种宿主。同理, 在体外培养单一细胞环境下适应的病毒, 回到宿主复杂的细胞环境, 也表现为不适应和复制受限^[5]。

沈荣显先生在早期研究中, 灵活应用了不同动物进行病毒的体外传代驯化。比如, 牛瘟病毒可感染牛、羊和鹿等偶蹄兽, 在自然界中对牛的致病力最强; 然而不同的牛种对病毒的易感性也表现出一定的差异, 这都是病毒与宿主相互进化适应的结果。最初牛瘟病毒的驯化是经兔体传代超过800代, 又经绵羊、山羊连续传代, 获得了对不同牛只安全的牛瘟弱毒株。在羊痘的致弱中, 使用了与哺乳动物亲缘关系较远的鸡胚进行传代, 适应难度更大, 技术创新要求更高。沈荣显先生创造的羊体→鸡胚→羊体→鸡胚→鸡胚交互传代的方式有效地促进了病毒对新宿主的适应, 是实践科学中巧妙的创新。

病毒与宿主的共进化也是多样的。在自然界中, 某些病毒容易发生跨种传播和适应, 如流感病毒和口蹄疫病毒等。但有些病毒具有严格的宿主特异性, 如HIV-1和马传贫病毒等慢病毒。理论上, 病毒是可以通过大量感染和长期进化来适应不同的宿主。但现实是, 已有的病毒都是经过长期(成百上千甚至几万年)适应宿主的病毒, 人为异体传代适应致弱的挑战是要选择合适的培养系统、合适的病毒和适合的方法进行传代。这种选择组合相当多样, 开展这样的工作相当于盲盒试验或迷宫试验, 大多数尝试可能最后都没有结果, 因此人工体外致弱对科学家的经验、判断和实验掌控能力都具有极高的要求。沈荣显先生能在很短的时间内创制出不同的牛瘟疫苗、羊痘疫苗以及猪瘟牛体反应疫苗, 尤其是在建国初期实验条件极其困难的条件下开展工作, 这都需要极高的科学判断力和实践能力。

马传贫病毒弱毒疫苗的研制是慢病毒研究的里程碑。马传贫病毒具有严格的宿主特异性, 除了马、骡和驴等马属动物, 不能感染其他动物。同科同属的HIV-1也是如此, 这也是为什么HIV-1至今没有适合疫苗和药物评价的良好的动物模型的原因。慢病毒是一类基因结构较为简单的RNA病毒, 基因组全长只有约9000碱基对。然而慢病毒和其他逆转录病毒一样, 入侵细胞后需要将自身基因组RNA逆转录成双链DNA, 然后整

合到宿主基因组中, 利用宿主的转录翻译系统进行病毒自身基因复制和蛋白的加工。也就是说一旦感染, 病毒就将自身融入宿主基因组, 形成了终身感染。逆转录病毒与宿主的共进化可以追溯到人类起源时代, 人类基因组8%都是逆转了病毒的元件。这种适应与进化决定了慢病毒不可能轻易实现跨种感染和适应。

沈荣显先生利用体外驴白细胞连续传代的方式获得了对马和驴减毒的马传贫弱毒株, 这是利用体外培养致弱病毒的经典之作。病毒在驴白细胞(主要是单核巨噬细胞)连续传代120代后, 丧失了对宿主的致病能力, 表现为在机体的有限(受限)复制。这也反过来说明强毒力病毒在体内可感染多种细胞。病毒传代致弱发生了大量稳定性的突变, 这些突变是病毒致弱的关键, 也可能是在宿主复制受限的关键因素^[5,6]。

沈荣显先生晚年勤耕不辍, 他心中一直有个梦想, 就是如何用马传贫弱毒疫苗的成功经验来指导人类艾滋病疫苗设计。经过不断思考, 他提出了以马传贫弱毒疫苗研究路线为模式、以“人-猴艾滋病毒嵌合克隆”为基础的体外致弱进行新型艾滋病疫苗发展的策略。然而, 由于弱毒疫苗是HIV-1研究的“禁区”, 加上这一研究需要大量资金和科学家投入, 最终这一设想未能得以实施。

沈荣显先生于2012年去世, 但他从事的科学研究没有停止。在中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 沈荣显先生的学生们继续开展马传染性贫血病毒致弱和免疫保护机理的研究, 先后揭示了马传贫病毒致弱过程中不同代次毒的基因进化特征和疫苗株的组成, 提出了弱毒疫苗来源于强毒一个小的“准种”, 经体外传代严格筛选进化而来的假设^[7-9]。他们证明了疫苗株是由复杂的准种组成, 并且疫苗的复杂性是提供免疫保护的关键, 也是马传贫弱毒疫苗能够克服慢病毒快速变异, 对同源强毒株和异源毒株产生有效免疫保护的主要原因。这些科学证据提示, 慢病毒疫苗需要有复杂的免疫原进行免疫, 以刺激机体产生足够的保护力。尽管人类艾滋病疫苗不能采用活疫苗的形式, 但是基于马传贫弱毒疫苗致弱及保护机制的研究结果将为其其他慢病毒疫苗免疫原设计提供重要的参考。

3 牛瘟疫苗的技术创新和贡献

牛瘟是一种在牛和其他偶蹄动物中传播的烈性传

染病, 由副黏病毒科麻疹病毒属的牛瘟病毒引起, 牛、羊感染后的致死率达90%以上。牛瘟在历史上给许多国家的养殖业造成了巨大打击。在1949年前后, 牛瘟一直在中国流行, 造成大量家畜死亡。1949年3月, 东北行政委员会家畜防治所从华北农业科学研究所取得了日本中村三系799代兔化牛瘟病毒, 并对该病毒的特性进行了研究。研究显示, 兔化毒对家兔具有100%的致死率; 对70%左右的蒙古牛和本地牛引起体温反应和轻微症状; 对93.3%的朝鲜牛引起体温反应, 其中病症明显的牛只占46.6%。虽然各种牛种在接种该兔化毒之后, 都能获得对抗牛瘟的强大免疫力, 但是该弱毒疫苗对某些品种的牛存在较高的致病力。

当时中国在牛瘟控制上面临两个关键问题有: 一是虽然该牛瘟疫苗对东北地区的蒙古牛和本地牛较为安全有效, 但当时用于疫苗制备的家兔十分缺乏, 因此疫苗制备困难, 无法满足防疫需要; 二是该疫苗对东北地区的朝鲜牛和西部地区的牦牛具有较高的毒性, 所以不能用于这些牛种的免疫。沈荣显先生和时任项目主持人袁庆志等人针对这些棘手问题, 从以下两个方面探索解决方案。一是探索用牛、羊等动物做反应器制备疫苗, 解决家兔短缺的问题。二是继续通过家兔传代进行致弱, 同时选择不同代次减毒株进行动物异体传代制备新型弱毒疫苗^[10]。

经过反复试验, 沈荣显利用传代800代后的兔化牛瘟弱毒感染小牛制备疫苗, 每头小牛可制备2.5万剂疫苗, 制备的疫苗利用蒙古牛、本地牛传代3~5代后也未产生毒力恢复现象, 且保持了兔化毒的复制特性和免疫原性。这一结果证明, 利用牛体繁殖兔化毒制备疫苗的思路是完全可行的, 从而制备了牛体反应疫苗。该疫苗在1949年应用, 在东北及内蒙东部地区解决了兔化毒疫苗的供应问题, 对这些地区牛瘟的防治起了积极的作用。为了能大量生产适合于牧区广泛应用的疫苗, 沈荣显等人尝试就地取材而不用家兔。他们用888代兔化毒经静脉接种山羊, 选取只有定型热反应的模型, 在山羊连续传代100代, 使之完全适应山羊, 形成了新的山羊化弱毒热反应特性, 成功培育出山羊化兔化牛瘟弱毒疫苗。这种疫苗的免疫原性更强, 产量更高, 而且对东北地区的蒙古牛、普通黄牛安全有效。

牦牛对牛瘟敏感性强, 感染后几乎100%死亡, 而以上两种疫苗对牦牛都不安全: 兔化毒接种牦牛后有

61.5%出现神经症状且长期不能恢复, 其中10%会死于牛瘟; 山羊化兔毒接种牦牛后有17.5%死于牛瘟. 因此, 沈荣显等人又尝试培育对牦牛安全有效的疫苗. 他们用第100代山羊化兔化毒接种于绵羊, 经过100代驯化, 成功培育出绵羊化山羊化兔化弱毒疫苗. 该疫苗经济又有效, 一只绵羊的脏器制成的疫苗可用于5000头牛的防疫治疗, 接种牦牛后安全性好, 免疫期可持续5年以上.

1951年, 山羊化兔化弱毒疫苗在全国适合的牛种推广应用. 1952年开始, “绵羊化山羊化兔化牛瘟疫苗”在延边和蛟河等地被注射到朝鲜牛并且获得了巨大成功. 经过不断的普及和推广, 绵羊化兔化牛瘟疫苗深入到中国的北方. 1953年, 这场席卷东北和华北的牛瘟才终于被消灭^[11]. 1953~1954年期间, 在沈荣显的主持下, 用绵羊化山羊化兔化牛瘟疫苗在青海高原地区对数十万头牦牛进行了注射, 控制了当时正在暴发流行的牛瘟. 青海的疫情得到控制后, 沈荣显等科研人员又于1955年在西藏对牦牛进行免疫, 免疫牦牛总数达到300多万头.

截至1955年末, 从疫苗研发到推广应用, 中国仅用不到7年时间就消灭了牛瘟, 这是中国消灭的第一个动物疫病, 也是兽医史上的一项重大业绩. 沈荣显和团队一起付出了辛勤劳动, 先后研制成功了对不同牛种的有效疫苗, 为消灭牛瘟提供了有力武器^[12]. 1956年, 中国科学院颁发了新中国历史上第一次科学奖金. 因为牛瘟疫苗的成功研制, 东北人民政府农业部兽医研究所的袁庆志、沈荣显、氏家八良和李宝启等人获得了中国首次颁发的国家科学奖三等科学奖金, 该项目也是农学领域唯一的奖项.

4 羊痘疫苗的技术创新和贡献

羊痘又名“羊天花”, 是由羊痘病毒引起的羊的一种高度接触性传染病. 羊痘发病后会在羊群中飞速传播, 短时间内可造成死亡, 死亡率达20%~75%, 是所有痘病毒中危害最严重的, 是羊产业的“头号杀手”. 此外, 还存在羊痘感染人的情况记载, 因此, 世界动物卫生组织(Office International Des Epizooties, OIE)将羊痘列为A类疾病. 1950年代, 世界多国使用自然分离的羊痘病毒制备活疫苗, 尽管能提供免疫保护, 但由于病毒未经过减毒弱化, 对接种羊群安全性差, 且具有传播风

险. 因此, 羊痘活疫苗仅适用于紧急接种, 并不能广泛应用. 当时的中国对羊痘疫苗的研究非常滞后, 远远落后于国际水平. 直到1952年, 苏联学者伊万诺夫来到中国, 介绍了李哈捷夫研发的羊痘氢氧化铝疫苗后, 我们才有了制造羊痘疫苗的“模板”^[13]. 随后中国开始大量制造羊痘氢氧化铝灭活疫苗, 在一定程度上阻止了羊痘的流行. 然而, 科学家们逐渐发现, 羊痘灭活疫苗存在产量低、成本高、使用剂量大、免疫期短和保存期短等诸多缺点, 不能满足广大农牧区对羊痘的防控需求.

1953年, 羊痘在中国大面积暴发, 严重危害了养羊产业的发展, 给国家带来重大经济损失. 为了尽快研制出适合中国国情、成本低、产量高、免疫性能好的羊痘活疫苗, 沈荣显和袁庆志等人临危受命, 承担了这一课题. 沈先生不断总结国内外相关研究, 结合自己以往成功的经验, 大胆设想、理性质疑, 最终提出采用绵羊痘病毒通过鸡胚培养继代的方法获得羊痘弱毒疫苗的思路. 其中, 羊痘病毒的鸡胚化是获得羊痘弱毒疫苗的关键环节, 然而鸡胚培育羊痘病毒是国际上众多科学家多年以来均未攻克的技术壁垒. 当时多国科学家尝试在鸡胚上接种羊痘病毒均未获得成功, 其中仅印度科学家RAO.R.SANJIVA曾把羊痘病毒成功转注到鸡胚上, 却只能传至第9代, 并未获得适用弱毒疫苗制备的病毒株.

经过多次尝试, 沈荣显认为单纯使用鸡胚传代这条路行不通. 他推测对于羊痘病毒来说, 鸡胚培养可能在培养环境的改变上过于剧烈, 因而病毒没有能力在短时间内适应该环境. 为此, 沈荣显大胆提出“让病毒缓慢适应”的传代方法, 即将病毒从鸡胚第一代回收后再回注给羊体, 以此提高病毒的回收率, 然后再转注给鸡胚. 通过不断尝试和反复试验, 利用羊体→鸡胚→羊体→鸡胚→鸡胚交互传代的方式, 最终解决了用鸡胚培育羊痘病毒这一国际技术难题, 而这种“缓慢”的传代方式也为人工致弱病毒提供了新的模式.

1954~1957年, 沈荣显将毒株通过鸡胚继代了200余代, 通过鸡胚代数的增加, 病毒对绵羊的毒力明显减弱并日益稳定, 且保持良好的免疫原性. 自此中国首次成功培育出鸡胚化羊痘弱毒株, 该疫苗的应用有效地控制了羊痘病毒在中国的流行. 苏联于1960年应用中国研发的疫苗后, 也取得了很好的免疫效果. 鸡胚化羊痘弱毒疫苗研制成功后, 如何提高疫苗的产

量又是亟待解决的问题。沈荣显在鸡胚化羊痘弱毒株基础上, 研发了“羊痘鸡胚化弱毒通过绵羊反应毒湿苗”“羊痘弱毒蛋白筋苗”“羊痘弱毒疫苗第Ⅱ号炭疽芽孢苗”等系列疫苗, 从根本上解决了疫苗的质量和产量问题, 满足了实际防疫的需要, 有效地控制了我国羊痘的传播^[14]。为此, 中国拥有了自主研发的系列羊痘弱毒疫苗, 这一研究成果较国外整整提前了10年。

5 结语

纵观沈荣显院士的一生, 是勇于钻研的一生。对待科学, 他始终保持严谨学风, 坚持实践至上, 亲力亲为深入广大农村或牧场。无论在青藏高原之地或在亚热带的古巴, 沈院士都冲锋在先, 获取第一手研究材料,

保障疫苗研发的实用价值。沈荣显院士的一生是勤于学习的一生。他时刻紧跟国际先进技术和学科的发展, 用最先进的理论指导一个又一个疫苗的技术突破。沈院士的一生是踏实实践的一生。实验室是他最喜欢的地方, 即便年逾八旬, 他仍亲手做实验。一件白大褂、一架显微镜、一本本写满隽秀字体的实验记录, 一组组详实的数据配着一幅幅插图, 对于他来说, 就是一个充满魔力的世界。沈院士的一生是淡泊名利的一生。60余年如一日, 他早起晚归沉浸在实验室中, 节假日也不例外。即使古稀之年, 仍坚持每天走路上下班, 凡事亲力亲为。“献身生命科学事业, 攀登高峰永不停”这是沈荣显院士83岁高龄时亲笔所书, 既是他的信条, 也是他的人生写照。艰难困苦终不悔, 逆境而上战瘟神。沈先生用攻克病毒疫病的卓越成就, 为中国兽医科学史竖起了一座丰碑。

参考文献

- 1 Chang P. The Major Engineering Achievements of the 20th Century in China (in Chinese). Guangzhou: Jinan University Press, 2003 [常平. 20世纪我国重大工程技术成就. 广州: 暨南大学出版社, 2003]
- 2 Shen R X, Xu Z D, He Y S, et al. Immunity study on equine infectious anemia (in Chinese). Sci Agric Sin, 1979, 4: 1–15 [沈荣显, 徐振东, 何云生, 等. 马传染性贫血病免疫的研究. 中国农业科学, 1979, 4: 1–15]
- 3 Hou Z Y. Application of the equine infectious anemia virus (EIAV) attenuated live vaccine and its precautions in prevention (in Chinese). Jilin Anim Husb Vet, 1980, 1 [侯振宇. 马传贫弱毒疫苗的应用及在防制中的注意问题. 吉林畜牧兽医, 1980, 1]
- 4 Shen R X, Tong G H. Seminar on equine infectious anemia virus (EIAV) research in America (in Chinese). Chin Vet Sci Technol, 1985, 8: 60–61 [沈荣显, 童光志. 介绍美国马传贫研究讨论会. 中国兽医科技, 1985, 8: 60–61]
- 5 Yu Li, Shen R X, Xu Y W. Achievements, problems and strategies of lentivirus vaccine research (in Chinese). J Chin Anim Husb Vet, 1998, 18: 622–625 [于力, 沈荣显, 徐宜为. 慢病毒疫苗研究的成就、问题及对策. 中国兽医学报, 1998, 18: 622–625]
- 6 Shen R X, Xiang W H. The mechanism of equine infectious anemia virus vaccine attenuation and immune protection (in Chinese). J Chin Anim Husb Vet, 2003, 23: 505–511 [沈荣显, 相文华. 马传染性贫血病弱毒株的致弱及免疫机理的研究. 中国兽医学报, 2003, 23: 505–511]
- 7 Lin Y, Wang X F, Wang Y, et al. Env diversity-dependent protection of the attenuated equine infectious anaemia virus vaccine. Emerg Microbes Infect, 2020, 9: 1309–1320
- 8 Liu C, Wang X F, Wang Y, et al. Characterization of EIAV env quasispecies during long-term passage *in vitro*: gradual loss of pathogenicity. Viruses, 2019, 11: 380
- 9 Wang X F, Lin Y Z, Li Q, et al. Genetic evolution during the development of an attenuated EIAV vaccine. Retrovirology, 2016, 13: 9
- 10 The Research Catalogue of Northeast Veterinary Science Research Institute (in Chinese). Harbin: Northeast Veterinary Science Research Institute, 1953 [东北兽医科学研究所研究报告汇刊. 哈尔滨: 东北兽医科学研究所, 1953]
- 11 Peng K S, Shen R X. The development and application of rinderpest attenuated vaccine by sheep and rabbit passage (in Chinese). Xining: Department of Animal Husbandry of QingHai Province, 1954 [彭匡时, 沈荣显. 绵羊化兔化牛瘟病毒疫苗之制造与应用. 西宁: 青海省畜牧厅, 1954]
- 12 Yang C Y, Huang B X, Wang Y M, et al. Global rinderpest eradication programme and rinderpest eradicated in China (in Chinese). China Anim Health Inspect, 2003, 7: 41–42 [杨承谕, 黄保续, 王幼明, 等. 全球消灭牛瘟计划和中国消灭牛瘟. 中国动物检疫, 2003, 7: 41–42]
- 13 Yuan Q Z, Li B Q, Shen R X. Capripoxvirus attenuated vaccine research-(the 1th R) The cultivation of Capripoxvirus on the chicken embryo (in

Chinese). Chin J Anim Vet Sci, 1957, 2: 15–25 [袁庆志, 李宝启, 沈荣显. 羊痘弱毒疫苗的研究——第一报羊痘病毒鸡胚培养的研究. 畜牧兽医学报, 1957, 2: 15–25]

- 14 Li K B, Lin Y Z, Li Y. The Pioneer of Lentiviral Vaccines—Shen RongXian's Biography (in Chinese). Harbin: Science and Technology of China Press, 2017 [李可宝, 林跃智, 李妍. 慢病毒疫苗的开拓者——沈荣显传. 哈尔滨: 中国科学技术出版社, 2017]

Greatness achieved in the fighting of the great challenges —commemoration of the 100th anniversary of professor Rongxian Shen's birth

LIN YueZhi & WANG XiaoJun

State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention, Harbin Veterinary Research Institute of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, China

doi: [10.1360/SSV-2023-0158](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0158)