

# 霍乱疫苗鼠疫疫苗研制的先驱哈夫金

杨 微

**【摘要】** 沃尔德马·莫迪凯·哈夫金(1860—1930),犹太细菌学家,生于乌克兰敖德萨。1884 年获得敖德萨大学科学博士学位,1889 年进入巴黎巴斯德研究所工作。曾先后致力于研制霍乱疫苗与鼠疫疫苗,经自身试验后,在英属印度推行大规模的人群试验,证明相对安全有效并推广使用,挽救了众多生命。1902 年,因马考魏事件,哈夫金被误判承担污染鼠疫疫苗之责,在 1907 年得到澄清,被誉为“犹太人的琴纳”。

**【关键词】** 霍乱; 鼠疫; 疫苗; 哈夫金

**The Pioneer of Cholera Vaccine and Plague Vaccine—Haffkine** YANG Wei. Department of Medical History, Harbin Medical University, Harbin, 150081, China

**【Abstract】** Waldemar Mordecai Haffkine (1860—1930), a Jewish bacteriologist, was born in Odessa, Ukraine. He got the doctor's degree of science of Odessa University in 1884 and entered the Pasteur Institute in 1889. Then he successively committed himself to developing cholera vaccine and plague vaccine. After testing them to himself, he set up extensive field trials in British India to prove the safety and efficacy. Further inoculation saved many lives. Later he was accused for the contamination of plague vaccine in Mulkowal Disaster in 1902, and finally exonerated in 1907. Haffkine was hailed as "Jewish Jenner"

**【Key words】** Cholera; Plague; Vaccine; Haffkine

古往今来,霍乱与鼠疫始终是威胁人类生命的烈性传染病。应用不断进展的医学知识进行防治,是相关医学工作者始终追求的目标。霍乱与鼠疫疫苗的首次研制成功,与一位犹太细菌学家的工作密不可分,他就是沃尔德马·莫迪凯·哈夫金(Waldemar Mordecai Haffkine, 1860—1930 图 1)。

## 1. 早年经历

1860 年,哈夫金出生于乌克兰敖德萨(Odessa)的一个犹太人家庭。高中时,他开始对科学产生兴趣。1879 年,他被敖德萨大学录取,主修动物学。在此,他结识了人生中一位重要的导师——埃利·梅契尼科夫(Elie Metchnikoff, 1845—1916)。受其影响,哈夫金专注于原生动物学(protozoology)的研究。1884 年,他获得科学博士学位。

大学期间,哈夫金曾是民意党党员,积极在军队和工人中宣传反专制思想,但后期该组织转向暗杀沙皇的活动,他决定退出。作为犹太人自卫联盟(Jewish League for Self-Defence)的一员,在 1881 年反迫害运动中,哈夫金为保护一家犹太人而负伤人狱,幸而得到导师梅契尼科夫的帮助而获释。

1884 年,哈夫金毕业,敖德萨大学为其提供了一个教职,但要以改宗俄国东正教为条件,他没有接受,而是选择继续在当地动物学博物馆做馆长助理,进行原生动物学的研究。1888 年,哈夫金离开俄国前往日内瓦大学担任生理学助教,工作虽稳定,但缺少挑战性,学术上的渴求得不到满足。同一时期,梅契尼科夫被路易·巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)邀请到新成立的巴斯德研究所(Pasteur Institute)任职,他为哈夫金争取到图书馆助理员的职位。1889 年,哈夫金欣然前往巴黎。工作之余他不断进取,开始学习细菌学,并将原生动物学与细菌学知识结合起来,利用导师的实验室,研究攻击草履虫的细菌和微生物对不利生长环境的适应能力。由于刻苦努力,他得到巴斯德的赏识,于 1890 年被调到皮埃尔·鲁(Pierre Roux, 1853—1933)的实验室做助手,代替已赴西贡(Saigon)的亚历山大·耶尔森(Alexander Yersin, 1863—1943),参与准备普通细菌学课程。备课过程中,哈夫金不断接触该领域前沿问题,特有的学术敏感性使他开始关注霍乱。对于一个有抱负、重实践的年轻科学家来说,这一课题的选择本身就是一种成功。

## 2. 霍乱疫苗的研制

霍乱发源于印度,一般认为印度恒河及布拉马

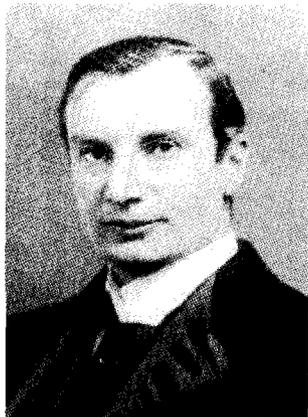


图 1 W. M. Haffkine (1860—1930)<sup>①</sup>

普特拉河下游三角洲地区包括东、西孟加拉一带是霍乱地方性疫源地。从 1817 年开始,历史上有过 7 次世界性霍乱大流行,死者难以计数<sup>[1]</sup>。

19 世纪末,霍乱在亚洲与欧洲广泛流行。1883 年,罗伯特·柯赫 (Robert Koch, 1843—1910) 在埃及发现霍乱弧菌。当时,医学界并没有公认霍乱弧菌是引起霍乱的唯一原因。1885 年,西班牙细菌学家海梅·费兰 (Jaime Ferran, 1849—1929) 通过实验证明了霍乱弧菌的致病性,并着手制备霍乱疫苗,他将从霍乱病人处采集分离出的霍乱菌株注射到巴塞罗那城中居民身上,由于注射物毒力易变,效果不稳定,未能成功<sup>[2]</sup>。

哈夫金意识到海梅·费兰工作的重要性,并借鉴巴斯德制备狂犬疫苗的经验,尝试研制一种安全有效的霍乱疫苗。

### 2.1 在巴斯德研究所的初期探索

1890 年 10 月,哈夫金开始培养霍乱菌株,用以诱发动植物产生类似人类霍乱的生理改变,获得动物模型。经多次实验,他在牛和兔子的血清中成功培养出霍乱菌株,但对动物进行注射后,反应不一,没有规律性。

1892 年 2 月,皮埃尔·鲁向哈夫金介绍了德国微生物学家理查德·普法伊费尔 (Richard Pfeiffer, 1858—1945) 的实验方法:在豚鼠腹腔内培养霍乱菌株。印证新方法有效后,他开始应用,并克服了连续传代的难题,证明霍乱菌株经豚鼠腹腔内多次传代后,可得强毒菌株 (exalted strain),再经高温培养可得毒力稳定的减毒菌株 (attenuated strain)。

1892 年 7 月 9 日,在巴黎生物学协会 (Biological Society of Paris) 的周会上,哈夫金报告了他的成果,并指出:给豚鼠注射霍乱减毒菌株后再注射强毒菌株,能使其产生免疫力。此后,哈夫金又将实验对象扩展,于 7 月 16 日周会上再次报告:兔子和鸽子

经过两次同样的注射也会产生对霍乱的免疫力。

不同种类动物实验的成功让哈夫金坚信,这种方法也可以使人类获得免疫力。凭借着勇气与信心,7 月 18 日,他对自己进行了注射。第一次是减毒菌株,除注射处局部疼痛和体温略有上升外,没有其他不良反应。6 天后注射强毒菌株,和上次反应相同,只是体温略高,这些症状在 3 天内全部消失。这初步证实了他的想法,之后,哈夫金又为 3 位同事实施注射,同样只是产生相似的轻微反应。其中一位,英国细菌学家欧内斯特·汉伯里·汉金 (Ernest Hanbury Hankin, 1865—1939),在《英国医学杂志》 (British Medical Journal) 上发表了一则报道,详细叙述他的接种经历,支持这种疫苗的应用。7 月 30 日,哈夫金将实验结果报告给法国生物学协会,结论是:此霍乱减毒疫苗具有安全性,不会对健康造成危害,可以在人群中试用<sup>[3]</sup>。从研究之初到取得突破,哈夫金经历了近 2 年的探索,这开创性的成果得到了巴斯德、鲁和科赫的祝贺,也引起了新闻界的关注,但却没有被资深的同行广泛接受,毕竟,最初的几例试验是在小范围内进行的。

### 2.2 在印度的人群试验

哈夫金对疫苗进行人群试验的努力先后被法国、德国、俄国和暹罗 (Siam 泰国) 政府拒绝。困境中,英国驻巴黎大使、前印度总督弗雷德里克·达弗林勋爵 (Frederick Dufferin, 1826—1902) 建议他去印度,并将其引荐给印度事务大臣 (Secretary of State for India) 约翰·金伯利勋爵 (John Kimberley, 1826—1902)。得到官方许可后,1893 年 3 月哈夫金到达印度。

起初,哈夫金希望在加尔各答 (Calcutta) 开始试验,但遭到当地人猜疑,还险些在一次伊斯兰激进分子组织的暗杀中遇难。他并未气馁退缩,而是一直寻找机会。不久,曾接种过霍乱疫苗并给予哈夫金支持的汉伯里·汉金被任命为印度西北部省份化学检验师、分析师,他邀请哈夫金到阿格拉 (Agra) 为士兵和平民进行自愿接种,逐渐地,疫苗接种范围扩大到西北部省份奥德 (Oudh) 和旁遮普 (Punjab)。1893 年年底,约有 10 000 名英国和印度士兵已接种疫苗,其中 2/3 注射了 2 次,哈夫金做了细致的记录。但霍乱尚未在此爆发,不能对疫苗做出科学结论。

1894 年 3 月,加尔各答一处贫民窟爆发了霍乱,当地卫生官员里奇·辛普森博士 (William John Ritchie Simpson, 1855—1931) 请哈夫金帮助鉴定水井中是否有霍乱菌。哈夫金抓住这次机会,说服辛

<sup>①</sup> 图片来源: <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/haf0.html>

普森,开始在此实施人群试验。由于是自愿原则,便利了哈夫金采取对照比较的方法统计结果。2个月,接种疫苗的人群发病率明显下降,辛普森请示加尔各答当局扩展疫苗的接种范围,并申请到一部分资金,组建了实验室。从辛普森部门调派的印度医生扩充进来,为志愿者接种疫苗。实验记录表明,到1895年8月末,181位接种疫苗者有4人患病之后死亡;335位未接种疫苗者有45名患病,其中39人死亡<sup>[4]</sup>。可见,哈夫金霍乱减毒疫苗可以在一定程度上预防霍乱的发生。当然若以现今的标准去评判着存在风险,但就当时的医学发展水平来看,这种预防效果已不同凡响。

1895年,印度阿萨姆邦(Assam)的茶业农场主们主动要求为雇佣茶农接种疫苗,此次接种活动持续了1年。期间,哈夫金感染疟疾,回到欧洲疗养。1895年8月,哈夫金向伦敦皇家内科医师学会报告了印度人群试验的结果,并将他的成绩归功于刚刚去世不久的巴斯德。1896年3月,哈夫金不顾医生的劝阻,回到印度,继续霍乱减毒疫苗的接种活动。哈夫金不断地对疫苗进行改进,尝试在不影响效力的情况下减少接种剂量或次数,以减轻人们所要承受的不良反应,后期疫苗只接种一针即可。不懈的追求与探索挽救了无数生命。

### 3. 鼠疫疫苗的研制

鼠疫是一种古老的自然疫源性疾病。从公元520年开始,历史上有过3次世界性鼠疫大流行,死亡人数以亿万计<sup>[5]</sup>。1894年,香港爆发鼠疫<sup>[6]</sup>,耶尔森被巴斯德研究所由西贡派往香港进行调查。6月21日,他发现并且正确鉴定了鼠疫杆菌(*Yersinia pestis*)。此前几天,北里柴三郎(1852—1931)同样发现了鼠疫杆菌,由于描述不正确,失去命名的荣誉<sup>[7]</sup>。

1896年9月末,印度孟买流行鼠疫。印度当局鉴于哈夫金研制了有效的霍乱疫苗,请求他前往孟买研究鼠疫,寄希望于一种鼠疫疫苗的尽快诞生。哈夫金赶赴孟买,在格兰特医学院(Grant Medical College)走廊里一间临时实验室中展开工作,他的助手有1名当地秘书和3名雇员,这就是鼠疫研究实验室(Plague Research Laboratory)的雏形。最初,他致力于治疗性血清的研究,但效果不稳定。之后,转向用死菌株制备预防性鼠疫疫苗。哈夫金发现:鼠疫杆菌可以在富有营养的肉汤中生长。12月,哈夫金在给兔子皮下注射了经高温灭活的肉汤培养物后,成功地使其免受强毒鼠疫菌株的感染。有了第一次霍乱疫苗的自身试验,哈夫金更坚定了首先在自己身上注射这种鼠疫灭活疫苗的想法。1897年1月10日,哈夫金私下里请求格兰特医学院院长见

证,让一位医生给他实施注射,除局部疼痛和体温上升外,无其他不良反应。次日早晨,他向格兰特医学院教职员工和学生报告自己的接种过程和反应,并征集自愿人员接种疫苗,有上千人响应,报名参加接种。

1月末,孟买一处监狱(Byculla Jail)爆发鼠疫,哈夫金为154名的服刑人员接种疫苗,3名在接种当天死亡,之后6天无死亡病例。191名未接种疫苗者,3名也在当天死亡,之后6天有6人死亡<sup>[4]12</sup>。疫苗预防鼠疫的有效性被初步证实。1898年,哈夫金被印度巴罗达(Baroda)当局邀请至当地鼠疫流行的村庄(Undhera)进行试验。这一农业村庄刚做过人口统计,共1031人。哈夫金做了完备的实验设计,接种当天,村民按顺序在街道上集合,每户人家一半接种疫苗,另一半不接种,作为对照组。此时,给人们接种疫苗已没有阻碍,相反要做对照组村民的工作。接种后的情况由当地医院的印度医生做详细记录。6周后,哈夫金再次来到村庄看望村民,他了解到:全村共有28家受到鼠疫感染,71名接种者中有8人发病,其中3人死亡;64名未接种者中有27人发病,其中26人死亡<sup>[4]13</sup>。鼠疫灭活疫苗显示了明显的预防效果。有统计称:未免疫人群的发病率为7.7%,而免疫人群为1.8%;死亡率从60.1%降至23.9%<sup>[8]</sup>。

由于疫苗的需求量不断增大,要扩大生产规模,鼠疫研究实验室先后两次搬迁,1899年落脚于孟买帕雷尔岛旧总督府,1905年改名为孟买细菌学实验室(Bombay Bacteriological Laboratory)。

各国科学家纷纷来到哈夫金的实验室,了解鼠疫疫苗的制备方法和接种过程。国内外的疫苗订单纷至沓来。哈夫金被邀请到各地报告,得到极高赞誉。1897年,他被维多利亚女王赐予荣誉(Companion of the Order of the Indian Empire),1899年获得英国国籍。1900年,爱丁堡大学授予他卡梅隆奖(Cameron Prize),以表彰他成功研制预防性霍乱与鼠疫疫苗,挽救众多生命的功绩。1901年12月,哈夫金被任命为鼠疫研究实验室主任。他的鼠疫灭活疫苗被世界著名鼠疫专家誉为:“有效防御鼠疫道路上的第一个里程碑”<sup>[9]</sup>。

### 4. 马考魏事件

1902年,“马考魏(Mulkowal)事件”<sup>[10]</sup>使处在事业巅峰的哈夫金陷入了困境。10月30日,印度旁遮普马考魏村107人接种疫苗,5天后有19人因患破伤风死亡。很快证实:所有死者均接种了编号为53N瓶中的鼠疫疫苗,使用其他分装瓶疫苗的接种者都安然无恙。53N瓶疫苗是26天前由孟买的鼠疫研究实验室制备的。由孟买首席法官劳伦斯·

詹金斯 (Lawrence Jenkins) 为首的一个调查委员会组建起来。1903 年 8 月 16 日, 委员会向印度当局报告, 认为疫苗是受到了破伤风杆菌污染, 时间是在打开瓶子之前。因此, 鼠疫研究实验室受到指责, 哈夫金被免职。此后, 伦敦李斯特预防医学研究所 (Lister Institute of Preventive Medicine) 又做了第 2 次调查, 结论是疫苗受到污染, 但时间不确定。1906 年 12 月 1 日, 关于这次调查的报告才最后公开发表。

哈夫金在印度无法辩白, 1904 年回到英国。2 年后, 在给印度官方的信中他为实验室辩护, 指明 53N 瓶的污染是在注射地点发生的。证据有二: 一是接种医生埃利奥特博士 (AM Elliott) 明白地表示, 问题疫苗瓶在打开时没有气味, 他进行了常规检查。若破伤风菌在疫苗瓶中长时间生长, 会产生一种强烈刺鼻的气味。二是开瓶助手辛格 (Narindar Singh) 曾将镊子掉在地上, 同时瓶塞滑进瓶子, 他将镊子放在碳酸溶液中消毒后用它夹出了塞子。这种操作不符合疫苗瓶上的说明: 酒精灯消毒。然而, 辛格的消毒方法是按照 1902 年旁遮普鼠疫手册的规定进行的, 手册由地方政府在疫苗注射前发放。

1907 年 7 月 29 日, 一封给《泰晤士报》(the Times) 的信<sup>[4]15</sup>掀起了为哈夫金澄清责任、恢复名誉的高潮。这封信以诺贝尔奖获得者罗纳德·罗斯 (Ronald Ross, 1857—1932) 为首, 由 10 位著名细菌学家签名, 其中提到: 有足够证据表明疫苗污染是在打开瓶子时产生的。因为官方取消了孟买细菌学实验室规定的技术要求, 致使对镊子的消毒未达到标准。专业人士的强大呼声引起了政府与公众的注意, 调查再次展开。4 个月后, 哈夫金的“罪名”终于被洗清<sup>[11]</sup>。

5 年来, 哈夫金承受了无尽的诋毁、攻击与内心的折磨。尽管如此, 他还牵挂于未竟的疫苗事业。在原职已有人代替的情况下, 1907 年 12 月, 他回到印度加尔各答, 在管辖区综合医院 (Presidency General Hospital) 中的实验室继续工作。但这处实验室没有配置疫苗生产设备, 所以实际上哈夫金的工作就被限制在研究方面。他曾多次要求政府准许他进行霍乱灭活疫苗的人群试验, 但英国医务官员置之不理, 甚至报以压制态度, 哈夫金进一步完善疫苗的愿望成为了泡影。1915 年, 哈夫金退休, 离开印度, 先后居住于法国布伦 (Boulogne) 和瑞士洛桑 (Lausanne)。晚年, 哈夫金将注意力转向了宗教事务, 为犹太人做贡献。1929 年, 他用自己的积蓄创办了一份基金 (Haffkine Foundation), 以资助东欧犹

太人建立的宗教学校。1930 年 10 月 26 日, 哈夫金在洛桑与世长辞。

哈夫金由于在霍乱与鼠疫疫苗领域做出了开创性贡献, 而被誉为“犹太人的琴纳” (Jewish Jenner)。约瑟夫·李斯特勋爵 (Joseph Lister) 称其为“人类的救助者”。当时科学界的赞誉也肯定了他的成绩: 1907 年, 英国利物浦热带医学院颁发给他玛丽·金斯利奖章 (Mary Kingsley Medal); 1909 年, 法兰西学院 (the Institute de France) 授予他最高荣誉布里昂奖 (Prix Briant)。曾承载哈夫金辛劳与梦想的地方——孟买细菌学实验室于 1925 年更名为哈夫金研究所 (Haffkine Institute), 以铭记其创始人的贡献。

然而, 时至今日, 哈夫金却被渐渐淡忘。当问及霍乱与鼠疫疫苗的研制先驱时, 很少有人能够作答, 在科学界的著述中, 琴纳犹在, 而“犹太人的琴纳”却难觅踪迹。鼠疫、霍乱、天花同为甲类传染病, 虽然霍乱与鼠疫尚未被完全消灭, 疫苗的制备方法也在不断创新与完善, 但哈夫金的开创性贡献堪比琴纳。因此, 对于哈夫金, 我们是否该加以关注并给予其应有的历史地位呢?

#### 参 考 文 献

- [1] 陈我隆. 霍乱的防治 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 3-17.
- [2] Gorge H. Bornside. Jaime Ferran and preventive inoculation against cholera [J]. Bull Hist Med, 1981, 55(4): 516-532.
- [3] Ilana Löwy. From guinea pigs to man: the development of Haffkine's anticholera vaccine [J]. J Hist Med Sci, 1992, 47(3): 270-309.
- [4] Bara J Hawgood. Waldemar Mordecai Haffkine, CIE (1860—1930): Prophylactic Vaccination Against Cholera and Bubonic Plague in British India [J]. J Med Biogr, 2007, 15(1): 11.
- [5] 洗维逊. 鼠疫流行史 [M]. 广东: 广东省卫生厅防疫站, 1988: 9-30.
- [6] 伍连德. 中国之鼠疫病史 [J]. 中华医学杂志, 1936, 22(11): 1048-1051.
- [7] 纪树立. 鼠疫 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 207.
- [8] 张延龄, 张晖. 疫苗学 [M]. 北京: 科学出版社, 2004: 13.
- [9] Robert Pollitzer. Plague [M]. Geneva: World Health Organization, 1954: 7.
- [10] 寇明先, 姜亚芳. 疫苗史上的重大事故及其启示 [J]. 中华医史杂志, 2008, 38(1): 33-35.
- [11] Eli Chernin. Ross Defends Haffkine: The Aftermath of the Vaccine - Associated Mulkowal Disaster of 1902 [J]. J Hist Med Sci, 1991, 46(2): 201-218.

(收稿日期: 2009-12-15)

(本文责任编辑 张海鹏)