



专访：中国灭活疫苗为什么能？国药集团中国生物董事长揭秘6大疫苗科技突破



杨晓明

国药集团中国生物董事长

来源：观察者网

2021-05-29 16:37:22

【文/观察者网 王慧 周远方】“科技攻关要坚持问题导向，奔着最紧急、最紧迫的问题去。”5月28日，习总书记在两院院士大会中国科协第十次全国代表大会上强调，“实践证明，我国自主创新事业是大有可为的，我国广大科技工作者是大有作为的。”

我国新冠疫苗的快速成功研发便是最好的例证之一。

5月26日，国际医学期刊《美国医学会杂志》刊登了国药集团中国生物发表的《两种新型冠状病毒灭活疫苗对成人COVID-19感染的保护效力评价》。这是全球首个正式发表的新冠灭活疫苗III期临床试验结果，也是中国新冠疫苗III期临床试验结果的首次发表。结果显示，中国生物两款新冠灭活疫苗两针接种后14天，能产生高滴度抗体，形成有效保护，且全人群中中和抗体阳转率达99%以上。

为什么国产新冠疫苗，特别是采用传统技术路线的灭活疫苗，这次能够进入全球第一梯队且持续领跑？为什么西方不做灭活疫苗，反而一窝蜂地涌向了mRNA疫苗和腺病毒载体疫苗？面对全球范围内不断出现的突变毒株，灭活疫苗为什么仍能有效应对？

带着这些问题，观察者网于5月27日专访了国药集团中国生物董事长杨晓明。杨晓明自信地指出，是多年深耕灭活疫苗所取得的技术突破、我们举国体制的优势，以及科学家们不分昼夜的奉献，成就了国产新冠灭活疫苗的加速度。

灭活疫苗是一种传统的技术路线，很多人想当然地认为，老技术就是落后的。对此，杨晓明特别强调，这次国药集团中国生物研发的新冠灭活疫苗已经不是“传统的、落后的了，我们是新型灭活疫苗。”

他告诉观察者网：“这一技术路线的各项突破只有中国实现了，比如说毒株筛选技术突破、灭活工艺和评价突破、纯化突破、大规模培养突破等等。西方不做这种新型灭活疫苗，是因为有些方面他们没突破，或者没完全突破。”

杨晓明确说：“国产灭活疫苗目前为止仍能有效应对已发现的所有突变毒株，因为灭活疫苗用的是完整的病毒，而不是一个靶点，所以它对全球毒株有广谱的保护性，这是灭活疫苗的突出优势。”



国药集团中国生物董事长杨晓明 图源：国药集团中国生物

“技术突破，我们花了8年”

灭活疫苗很常见，我国常用的乙肝疫苗、脊灰灭活疫苗、肠道病毒71型灭活疫苗（手足口病疫苗）、百白破疫苗等都是灭活疫苗。

从名字看好像没什么好解释的：把活病毒灭了，“尸体”扔到体内的免疫细胞前，让它记住病毒的模样，下次有类似病毒来了马上产生免疫力。

听起来似乎非常简单，但疫苗研发的每一步都不容易。尤其是，这次国药集团中国生物的新冠灭活疫苗包括了多项技术创新。

5月27日，杨晓明用通俗易懂的方式向观察者网介绍了该公司灭活疫苗的六大技术突破。

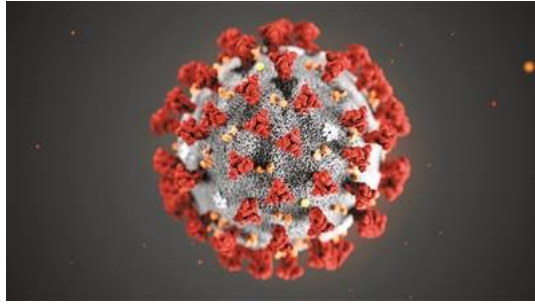


杨晓明透露，他们创建了毒株筛选新方法，“只用了16天就筛选到了效力好、产量高、遗传稳定、抗原谱广的疫苗生产病毒种子。”

他说：“筛选种子就是在一堆种子中找到你想要的那个。这堆种子里面有好有坏，但筛选的前提是，这里面有你想要的那个。像艾滋病那一盆种子里面，没有一个是合适的，这种情况就比较糟糕，因为你就算把一盆种子一个个都检完，也不可能。”

第二个是灭活上的突破。灭活工艺的关键就是灭活，把病毒杀死很容易，难就难在要把它杀的恰到好处，刚死，但还可以刺激免疫。

“灭活过了或者不够都不行，”杨晓明确说，“灭活过了，病毒的结构会被破坏或者粉碎，也就是破坏了病毒的抗原活性，它就不起作用了。病毒上面有‘冠状突’，如果这个钉子一样的‘突’脱落超过50%，那基本上就是无效的。”



2019新型冠状病毒效果图 图源：美国疾控中心官网

相较于这种把病毒杀得“过死”的情况，灭活的不够更加危险。

“其他病毒如果灭活不够的话，可能不会造成重大问题，”杨晓明确说，“但新冠病毒有很强的传染性和致病性，新冠肺炎是乙类传染病，而且是呼吸系统传染病。病毒如果不能有效灭活就会致病，泄漏出来可能造成生物安全事故。”

这就像我们炒菜一样的，要么盐多了，要么水多了，要么糊了，要么味道不对。炒出一道好菜的诀窍和难点就是“恰到好处”，灭活工艺也是如此。

杨晓明解释道：“以前的（灭活）操作就是把病毒拿来一顿蹂躏，蹂躏完以后病毒确实被灭活了，但很可能它的结构、抗原分子等有效成分也被破坏了。这样一来，疫苗效果就不好，甚至就没有保护效果了。在这种情况下，最简单的方法就是多增加抗原含量。不过，抗原多放了，疫苗不良反应就会增大，比如说，注射部位的不良反应包括红、肿、热、痛、化脓等等，全身的则有发热、头疼、厌食等等。”

“这次我们的灭活是在现代生物学技术基础上建立的，既能保证充分的灭活，又保证了灭活后不破坏病毒的抗原性。另外，我们还建立了方法，知道病毒灭活后不会对人致病，还能完整的保留抗原性。”

他继续补充说：“这次我们国药的灭活疫苗已经接种了3亿多剂次，基本上没有什么和疫苗相关的严重不良作用。”

观察家网注意到，欧洲多地报告接种阿斯利康疫苗后出现血栓甚至死亡的案例。随后，包括德国、法国、意大利、丹麦、挪威、瑞典在内的多个欧洲国家宣布全面或部分暂停使用阿斯利康疫苗。

杨晓明提到的第三个突破是提纯技术。提纯就去除杂质，把最有效的成份拿出来。他介绍道：“早期的灭活疫苗没有这个技术，不怎么纯化，也没有纯度‘杂质’这个指标，灭活以后稍微调整一下浓度就可以了。2013年以后，我们在研究灭活脊髓灰质炎病毒疫苗的时候，建立了国际上领先水平的灭活疫苗纯化技术。纯化技术的提升使病毒的‘有效抗原’，或者说‘有效的灭活后的完整病毒’能达到99%以上。”

然而，纯度的提升往往会对疫苗的生产规模形成影响。杨晓明确说：“过去，纯度达到99%以上之后，疫苗的产量往往不大。但是，这次的新冠灭活疫苗，我们对纯化方法进行了提升，使纯化的速度大大提高，还不影响纯度。”

“以前要是做到5000万剂，我们全年就不能休息了。但是现在，我们能在高纯度、低杂质的情况下实现规模生产，产能从10亿增加到20亿，然后到30亿。”



国药集团中国生物新冠灭活疫苗 图源：国药集团中国生物

第四个突破是大规模培养。要实现灭活疫苗的量产，首先要有足够多的病毒，然后才能去灭活去提纯。所以，大规模的（病毒）培养也是一项关键技术。

新冠病毒并不是在所有的细胞中都能“如鱼得水”，此次国药集团中国生物在新冠病毒上用的是vero细胞（猴肾细胞的一种）培养。具体的培养细胞系、培养条件等都需要摸索，要想办法让它们长得好、长得多、传代稳定等等。

“我们在研究灭活脊髓灰质炎疫苗时，已经突破了大规模细胞培养技术，新冠一来，我们在这个基础上又取得了突破，产能更大。”杨晓明举了个非常生动的例子：“就像袁隆平先生种稻子一样，你们家是500斤，他们家是800斤，袁隆平能亩产3000斤，我们的灭活疫苗就好比能‘种出1万斤’。否则动辄十亿八亿的疫苗怎么能做出来？这也是我们的突破，国外没有掌握。”

第五大突破在疫苗的配方，也就是疫苗的成份。疫苗当中除了有效抗原作为主要成分之外，还要有维持和保护抗原稳定、温度耐受等作用的保护剂。保护剂功能和性质的不同，决定了疫苗最后的特性差别，比如说疫苗的温度耐受性、有效期长短等等。

在这里，杨晓明拿做面包举了个例子。“一样的面包，为什么我们家的好吃，他们家的不好吃？大家的面一样、米一样，但是配方不一样，比例、材料不一样，所以做出来的东西就不一样。”

最后是生物安全问题。杨晓明称，如此大量的病毒培养，在操作过程中首先要保证操作者不能感染，另外也不能放在普通环境里操作和生产，因为一旦泄露就会导致生物安全事故。新冠灭活疫苗的研发必须是在生物安全防护三级（P3）实验室的环境内进行，生产企业也需具备生物安全三级防护标准。

“这次P3生产设施的建设也是一个创新点。”国药集团中国生物的科研人员告诉观察者网，之前国内没有哪个疫苗生产用到P3实验室，国药集团中国生物新冠灭活疫苗生产车间的建成，填补了国内硬件基础设施的空白。

与此同时，他们还配合相关部门编制出首个疫苗生物安全生产设施标准和生物安全体系文件，填补了我国人用疫苗高等级生物安全车间硬件标准和管理体系的空白。

杨晓明说，国药集团中国生物花了8年左右的时间去实现灭活疫苗的技术突破，于2017年建立了新型灭活疫苗这一技术平台。“通过这个平台，我们在脊髓灰质炎灭活疫苗（ipv疫苗）上进行实践并取得了突破，使它的单一品种产能能达到1亿剂。”

“其实，我们的平台和技术早就准备好了。新冠一来，正好撞上了。这就好比要炒菜，但是还没有菜。新冠来了，那就炒一下，炒的过程中又遇到了巨大的需求量。而在解决大规模生产时，我们又取得了一些新的突破。从1亿剂到30亿剂，这种增长要是技术上没突破、没把握的话，是做不了的。”





工作人员在高等级生物安全生产车间 图源：国药集团中国生物

“科学容许失败，但老百姓等不起”

创新疫苗研发的核心难点有三：时间长、投入高、成功率低。医药界有句经典的概括——二十年二十亿美元：就是用二十年时间，投入二十亿美元，才可能研发出一支疫苗。

那么，国药集团中国生物在疫苗行业里处于什么水平？

杨晓明坦言：“从历史悠久、品种多少和数量大小来看，全球也就五六家巨头企业，中国生物排在这些企业之后。”

然而，在他看来，新冠疫苗的研发是百年一遇的弯道超车机会。

“我们超车的目标就是国际上排前五六位的疫苗企业，再拓展一下就是个别小的创新公司，就是要超他们的车。”

他具体分析道：“‘超车’也分不同维度。首先是创新方面，我认为这一次我们是‘超了车’的。中国一共布局了5个技术路线，都没有踩空，在每个路线上都有进展，品种上、创新上全球最多。另外，我们在速度和使用量上也是‘超了车’的。”

截至目前，国药集团中国生物已获得约70个国家、地区和国际组织批准注册上市和紧急使用，超过100个国家提出明确需求，接种人群已覆盖196个国别，成为全球使用最广泛、使用效果最好的新冠疫苗。

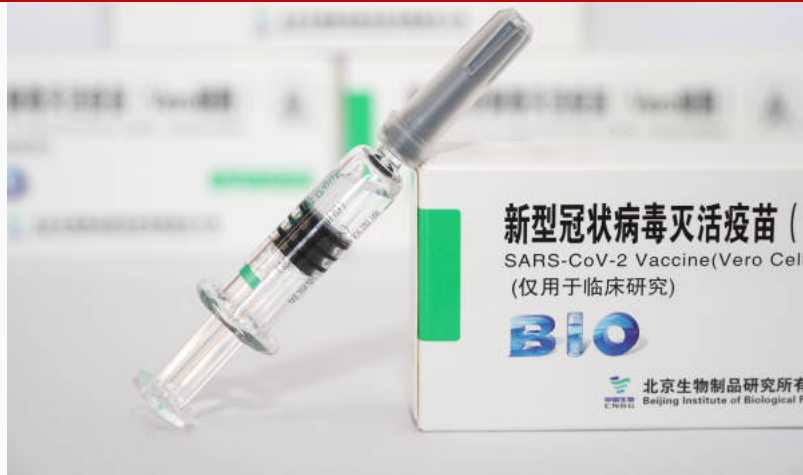
杨晓明说：“灭活疫苗用的是完整的病毒，不是一个靶点，所以它对全球毒株有广谱的保护性。广谱的意思是什么都通吃，这是灭活疫苗的优势。从数据来看，国药集团中国生物的灭活疫苗目前对中国国内的所有突变株、英国、南非等地的突变株都有效，只是保护作用有点降低。在我们的保护作用有点降低的时候，有些其他疫苗已经降得不行了。如果说我们的灭活疫苗没效的话，目前临床研究和使用的疫苗基本上全部都没效。”

在疫情之前，大家谈到疫苗的研发、生产和供应时，都会想到一些国际上的“疫苗大厂”。但这次，有些公司缺席了。对此，杨晓明说：“也许不是他们没做，也许不是他们没选，更不是他们没努力。失误了，科学容许失败，但莫斯科不相信眼泪。你失败了，老百姓等不起。”

回忆起国药中国生物新冠疫苗的研发，杨晓明特别提到了举国体制的优势和助力。

“这是其他国家没有的。比如说，美国的药监局不会和我们的药监局一样，从一开始就跟我们一起定方案、提意见，之后的每一步都帮我们做好监督。再比如，我们起初没有实验室，要借国家研究机构的专业实验室，我们直接给国务院联防联控机制科研攻关组疫苗研发专班打电话，然后样品移送去，不用谈钱，直接就做了。”

“这就是举国体制，这是我们的优势，这样的优势保证了研发的成功和速度。我们的研发进展受到党和国家的高度关注，国务院联防联控机制科研攻关组疫苗研发专班、科技部、工信部、国资委、卫健委、药监局及所属各个专业检定和审评机构、湖北省政府、北京市政府等有关领导先后多次来到我们的研究院所进行检查、指导、协调，还有中国医学科学院医学实验动物研究所、中国科学院武汉病毒研究所、中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所、北京昭衍新药研究中心等单位给予了紧密合作，”杨晓明透露，在这次新冠疫苗的研发上，他们所需要的只要提出来，国家一定全部满足。“其实都不用提，该准备的全给你准备好了。”



国药集团中国生物北京生物制品研究所研发的新冠灭活疫苗 图源：国药集团中国生物

“当年去美国之前，我就知道自己是要回来的”

当然，这款疫苗问世的背后少不了科学家们的无私奉献。他们支撑着我国的技术突破，保证着我们的技术领先。

人才必不可少。然而，培养一个高级疫苗科学家需要多久？

对此，杨晓明董事长谦虚地说：“我可能不算科学家，如果说算的话，我从大学毕业到现在干了36年。”

他感慨道：“科研是真正的大浪淘沙。在做研究的过程中，有些人坚持不住换岗位了，有些人水平不够淘汰了，有些人有点进步就赚钱去了……坚持下来的科研人员，无一例外，都是不忘初心。”

感叹之余，杨晓明讲起了自己一路走来的故事：

“1986年，我大学刚毕业就去了日本。当时在我眼里，日本很发达。但身边的留学生告诉我，美国比日本还发达。那时候我还年轻，没去过多少地方，很难想象比日本更发达的美国到底是什么样子。于是，我下定决心，一定要找机会到美国，看看美国什么样，看看在我们这个领域里，美国的技术有多领先。”

“10年之后，也就是1996年，我去了美国，在那儿一下待了6年。回想起来，那时候的美国真是比我们发达，当时国内最发达的上海也没办法和纽约比。但现在不一样了，纽约在很多方面已经比不过上海了。”

“当时我去美国之前就有个想法：一定要把疫苗技术学好带回来。所以，我在美国的每一天都尽可能地多看、多学、多作对比、多找差距，因为我知道我肯定是要回来的。”

回国之后，杨晓明就到国药集团中国生物武汉所担任了主管科研的常务副所长。在武汉，他待了8年，6年常务副所长、2年所长。

“我是科研出身，又在国外同一个领域待过，这里面的差距我比谁都清楚。”杨晓明确说，“所以我在武汉花了大力气改革，推出了各种各样的奖励政策、科研政策。到我离开的时候，武汉所已经发生了翻天覆地的变化，从最初的落后亏损摇身一变，成了集团内部名列前茅的企业。”

他认为，国药中国生物这次能如此快速地推出新冠疫苗，和十年来的内部改革也不无关系。“否则，我们的反应不会这么快，灭活疫苗研发更慢。”

他举了个例子：“这次武汉所和北京所研发的两款新冠灭活疫苗，几乎是同时出来的。当初他们是背对背研发，只有我知道他们各自的进度，这两个所互相之间是不知道的。其实，它们之间的竞争也体现出了我们的改革。原来大家搞协作组，但是一协作就怕懒了，所以索性就两个分别来。”

“另外，灭活疫苗里还有些不一样的技术细节，这两个配方在细节方面还是有点差异的。一开始大家都不知道是哪一个组合会成功，像现在这样都成功了，当然是最好的。”





国药集团中国生物疫苗研发团队 图源：国药集团中国生物

研发固然重要，但在杨晓明看来，更重要的是人才的培养和人才库的建立。而做到这些，一方面靠政策，另一方面也靠科学家自身的努力。

他分析道：“美国能在100年左右的时间里一直保持发达，靠的就是吸引人才。为什么全世界那么多的人才都会去美国，它的政策是重要原因。”

“我在美国待过，很有体会。当年我去美国，既不沾亲也不带故，就靠会技术。比如说，我会5个技术，他们恰好需要我这些技术，就会给我开出相应的工资。我去的时候，机票都是人家给买的，我就带着100美元和我夫人一起去了。去了之后，你只要把自己的这几个技术做好，就能有工资、有房子、有车，过上富足的生活。”

杨晓明强调，自己讲这个故事“不是为了夸美国有多好，而是从这件事当中折射出美国对人才的态度。美国一早就注意到了人才的重要性，然后配套政策，想方设法留住他们。中国这几十年来疫苗行业的快速发展，靠的也是人才。有外部引进的人才，也有我们自己培养的人才。”

“我国也早已注意到了人才的重要性，这是观念上的变化。除此之外，我们还在通过不断改革制度，调动科学家的积极性。现在在科研上，我们国家有钱做事，能够做事，并且鼓励先进。国家出台了很多支持科研的政策和重大专项，比如863计划、973计划等等。”

在杨晓明看来，所有这些体制、机制上的改变都是外因，“内因在科学家自身”。

作者



杨晓明
国药集团中国生物董事长

责任编辑



王慧
wanghui@guancha.cn