

别有思路的著名流行病学家:徐志一教授

汪莹怡 陶芳标 赵根明

200032 上海,复旦大学生物医学研究院(汪莹怡); 230032 合肥,安徽医科大学公共卫生学院(陶芳标); 200032 上海,复旦大学公共卫生学院公共卫生安全教育部重点实验室(赵根明)

通信作者:赵根明, Email: gmzhao@shmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.030

2017年5月18日上午,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室徐志一教授因病逝世于上海华山医院,我国公共卫生领域失去了一位思想独立、别有思路的著名流行病学大家。徐志一祖籍浙江省鄞县,1933年1月出生于上海一个邮局职员家庭。其父对英文学习很重视,加之就读于达人中学,各科均沿用英美教程,奠定了他出众的语言基础。1950年考入南京大学教育系。旋即响应国家号召,参加抗美援朝。1955年1月毕业于哈尔滨医科大学医学系,同年1—12月在北京医学院流行病学教研室担任全国医学院首批流行病学高级师资培训班的苏联流行病学专家教学翻译。1956年进入上海第一医学院流行病学教研室工作直至退休,任教研室主任、教授等职。1958年曾赴苏联伽马列亚流行病学研究所考察和学习自然疫源性疾病。1980年获WHO奖学金,赴美国CDC学习病毒性肝炎的防控工作。1998年2月至2008年12月,任联合国开发计划署创办的国际疫苗研究所高级研究员。

一、屡战大疫、泽及国民:学术贡献

建国初期,我国缺乏流行病学独立学科体系,主要引入以传染病为主的苏联流行病学“三个环节、两个因素”的理论。1955年1月至1957年3月,徐志一作为苏联专家组主要翻译,接受了流行病学思想和培训。此后,又长期在我国流行病学奠基人之一的苏德隆教授指导下开展教研活动。这些经历与在美国CDC的进修学习,奠定了他传染病流行病学研究成就的基础。在五十余年的研究生涯中,他先后参加和主持了多种传染病的现场与实验室研究,成果丰硕。

1. 肾综合征出血热:1958—1961年在安徽省颍上县肾综合征出血热暴发期间,他深入现场调查,发现啮齿动物经常出没的脱粒谷物是此未知传染病的危险因素,提出了病毒经空气传播的假说,并在20年后的实验动物研究中得到证实。1980年发现我国出血热与朝鲜出血热在血清学上类同。1983年与美国CDC蔡方(Ted Tsai)等共同发现出血热病毒血凝素,建立血凝抑制试验,为出血热病毒分型奠定了基础。1984年在国际上首先发现食虫目动物亦可为宿主,打破了此前数十年认为鼠是唯一宿主的观念。1986年证明猫虽能食鼠,但亦因此传播疾病。1994年通过随机对照双盲试验证明国产I型沙鼠肾灭活疫苗保护效果在90%以上,且该疫苗对II型病毒感染也有90%以上的交叉保护作用。其后,

又验证了I/II型双价灭活疫苗免疫原性更优于单价疫苗。提出农村城镇化、普及水泥砖瓦结构房屋,隔离了人与啮齿动物,是全国出血热发病率快速下降的主要原因。

2. 麻疹:1975年发现活疫苗接种后产生的免疫力不能持续终身,在接种过疫苗的学生中发生麻疹流行;并发现接种者常发生轻型麻疹。1976年在上海市郊区实施加强免疫,并断定美国1982年消灭麻疹的目标不可能实现。1982年在国内外首先报道麻疹疫苗应急接种有效,暴露后2d接种仍有一定效果。麻疹疫苗应急接种的经验已在国内推广应用。

3. 乙型肝炎(乙肝):1982—1984年,在国内外开展了首个评价HBV血源疫苗阻断母婴传播效果的随机对照双盲临床试验,在全球首次发现单用疫苗阻断效果达到88%,研究结果于1985年在美国儿科学杂志发表,在国际上引起巨大反响。同期刊出的评论称赞该研究成果显示了人类控制乙肝的现实可能性。徐志一因此被选为国际乙肝免疫专家工作组成员,并获1986年卫生部科技进步一等奖与国家科学技术进步三等奖。1985年采用血清学方法鉴别急性与慢性乙肝获得成功,判断急性乙肝患者中,多半为幼年期感染的带病毒者首次出现临床发作,其实为慢性感染。因此提出疫苗免疫必须从新生儿实施。1986年在上海市南市区率先实施新生儿普遍接种疫苗。10年后,该区10岁以下人群HBsAg阳性率由既往的10%下降至0.5%,效果达95%,获国家教育委员会科技二等奖。1993年建立乙肝流行病学数学模型,证明疫苗低剂量、高覆盖率的预防效果优于高剂量、低覆盖率,提出了我国经济落后地区开展低剂量普遍免疫的方案,并被卫生部采纳。据2014年全国血清学流调数据,我国1~29岁人群HBsAg阳性率由1992年的10.1%下降至2014年的2.6%,其中,15岁以下儿童由10.5%下降至0.8%。

4. 甲型肝炎(甲肝):1982年率先在国内建立HAV-IgM抗体检测方法。1988年用细胞培养、核酸杂交与狨猴试验,从市售毛蚶与海区直接捕捞的毛蚶分离到HAV,为国内外首创,并在2万余人血清流行病学研究中发现生食毛蚶与甲肝发病率之间有剂量效应关系,从而证明上海地区1988甲肝爆发流行系由生食毛蚶所致,禁食毛蚶后流行终止。获卫生部科技进步一等奖与国家科学技术进步三等奖。1992年主持考核HAV减毒活疫苗效果,发现疫苗滴度在 $10^{6.5}$ TCID₅₀

及以上才有高效,提出减毒活疫苗的免疫效果为活病毒增殖和大量死抗原刺激的协同作用;疫苗中活病毒与死抗原的综合作用使加强免疫获得成功。判定母传抗体可干扰HAV活疫苗的免疫效果,并确定初免年龄宜在18月龄以后,成年人免疫无需增大剂量。1996—1999年重新评价滴度提高到 $10^{6.5}$ TCID₅₀以上的规范化HAV减毒活疫苗,判定该疫苗安全、免疫原性佳,预防发病效果在90%以上,但不能保护感染。建立了甲肝数学模型,用于预测各种免疫方案的远期效果,提出了我国甲肝免疫策略。为此,2001年获国家科学技术进步二等奖。

5. 流行性乙型脑炎(乙脑):1975年发现乙脑活疫苗5-3株免疫猪有效,致使孕妇因感染乙脑造成的流产发生率减少>90%,但猪群免疫后不能降低人群乙脑隐性感染率与蚊带病毒率。这项重要结论制止了持续10年来东南亚各国乙脑流行区企图以猪免疫取代儿童免疫的动议。1981年获农业部技术改进二等奖。1988年通过猪乙脑抗体和蚊虫带病毒率等生态学数据估计乙脑活疫苗在人群中的保护效果约为85%。1997—2000年,利用双盲的配对定群研究发现乙脑神经性后遗症达22%,智商下降者占28%,而其他脑炎导致的这类后遗症只有1%~2%,确认这类终身残疾构成乙脑主要疾病负担。1998—2008年,在印度尼西亚、印度、越南等地开展研究,判定温带、亚热带与热带流行区乙脑的季节性不同,但猪感染率的上升均先于人群的发病,呈高度相关。

6. 疫苗效果评价与免疫策略:自1982年主持随机对照双盲的乙肝血源疫苗阻断母婴传播临床试验后,在国内外陆续主持评价了甲肝减毒活疫苗、出血热灭活疫苗、乙脑减毒活疫苗效果评价,参与了美国第一个试验性艾滋病疫苗(gp120)、国内伤寒Vi多糖疫苗的效果研究,在国内广西、河北等地培养了一批现场经验丰富的疫苗临床试验研究者。促进了随机对照双盲原则在国内疫苗临床试验中的规范化应用。

二、续传薪火,桃李济济:学术思想与学风

徐志一为我国流行病学事业,特别是为上海第一医学院流行病学学科建设奋斗了一生。继承与光大苏德隆教授创建的学派与学风,是他毕生的追求,也是他毕生的骄傲。1985年任流行病学教研室主任后,更是与教研室同仁们同心戮力,呕心沥血,从传染病、血吸虫、肿瘤、遗传性疾病4个方面跟踪、乃至引领国际前沿,使得上海第一医学院流行病学教研室1988年毫无争议地第一个被原国家教委评定为全国流行病学重点学科。同年,他首次提出了苏德隆学派,并概括出学派的4个特征:①用生态学的研究来解释疾病的频率与分布。“疾病的生态学是研究疾病的发生和发展如何受到周围因素的影响”,流行病学并非研究自然界在其进化过程中的某一特定分支,而是研究病原、人群、环境等几个方面的相互作用。应根据生态学的观点,运用多学科的知识,对流行过程的各个环节进行综合研究。②高度重视数学与统计学方法。③严密的逻辑推理。流行病学主要采用观测法,并将有关病因、人群、环境等多方面的观测结果,贯穿起来,进行分析判断。④深入现场,结合实际,开展科学研究。流行病学学科的核心是在现场进行调查分析和研究。在他50余载

“教学相长”的岁月中,秉持苏德隆严谨求实的学风,身体力行地传承苏德隆学派。

徐志一十分重视多学科知识的运用,特别是实验科学。为了弄清楚冬季病毒的储存地,他多次到中科院上海昆虫所亲自学习蚊虫的研究方法与技术,并带领学生捕获1万多只越冬库蚊,从中未查到乙脑病毒抗原,否定了成蚊携带病毒过冬的设想。80年代初期国内野鼠型出血热疫情居高不下,新的家鼠型出血热暴发和流行相继在河南、山西发生。1980年,他在美国国立卫生研究院利用韩国分离到的病毒对4份国内出血热患者恢复期血清成功地进行了免疫荧光检测。嗣后,他又携带出血热病毒标准株及检测出血热特异性抗体的抗原片回国,并邀请美国CDC蔡方博士访问上海第一医学院。在短短的3周内,他与蔡方及学生一道确认了出血热病毒血凝素的存在,并由此建立了血凝抑制抗体的检测方法。随后,成功地从食虫目动物鼯鼠和家猫血清中检测到出血热特异性抗体,并分离到病毒,确定家猫传播出血热。他要求学生做传染病流行病学,所用的实验室技术不能比做基础研究的差,现场调查设计和资料收集分析更要精益求精。正是这些先进的实验科学技术与现场调查相结合,奠定了当时上海第一医学院流行病学教研室肾综合征出血热研究在国内的领先地位。

徐志一总是教导学生说,不掌握统计学,就只能称为半个流行病学者,流行病学家不仅只在现场研究,还应升华到理论研究上。在他遗留下的书籍中,统计学要多于流行病学。20世纪90年代早期,随着国家“七五”“八五”两个五年计划的完成,我国在乙肝流行病学领域积累了大量数据。他即联合数学与统计学的教授指导学生总结全国数万人血清流行病学调查资料,获得易感者进入感染者群体以及感染者死亡或清除体内HBV的概率等参数,由此建成乙肝流行病学数学模型。模型预测在我国推广婴儿出生普种HBV疫苗两到三代后,可以显著降低HBsAg携带者和慢性乙肝患病率。国际著名病毒性肝炎专家Joseph Melnick博士不同意徐教授关于需要普种HBV疫苗两到三代后方能显著降低HBsAg携带率的推断,认为应该在更快的时间内即可见到HBsAg携带率的下降。事实是2006年实行乙肝疫苗计划免疫10年,我国15岁以下儿童的HBsAg携带率即从10%下降到1%以下。事后,徐教授承认Melnick博士是对的,检讨了自己的模型未能预测到经济发展如此迅猛,生活方式的急剧改变加速了HBV传播的控制,体现出谦谦君子与学术大家风范。

逻辑与思辨是徐志一的又一特征符号。1992年,我国率先研制成功甲肝减毒活疫苗,但随后在江苏、河北省开展的随机对照双盲临床试验发现检定剂量为 $10^{6.5}$ TCID₅₀(实际剂量为 $10^{5.5}$ TCID₅₀)的疫苗效果不理想,由此引发疫苗是否有效,以及是否是活疫苗的怀疑。如何准确判断活疫苗的特性成为其中的关键,为此他巧妙地构思出一项研究,将易感儿童随机分成4组,分别接种剂量为 $10^{6.5}$ TCID₅₀的减毒活疫苗0.5支、1支、2支,以及2支经60℃3h灭活。结果甲肝抗体阳转率分别为84%、92%、96%与74%,发现活疫苗0.5支、1支、2支的免疫反应呈现剂量效应关系,判定活疫苗的剂量必须大于 $10^{6.5}$ TCID₅₀才能发挥理想效果。灭活与未灭活2支的差

别并不是十分悬殊,判定减毒活疫苗的免疫效果为活病毒增殖和大量死抗原刺激的协同作用。此后,随着疫苗的大规模推广,甲肝发病率急剧下降。但他并不盲目乐观,通过比较上海市甲肝、细菌性痢疾的发病率下降及GDP的上升,他清醒地意识到现阶段甲肝发病率的下降并不能完全归功于疫苗免疫,经济的发展、卫生条件的改善功不可没。因为他看到同为粪-口途径传播、且没有疫苗预防的痢疾发病率亦同时同幅度下降。活疫苗免疫后可能通过隐性感染获得稳固免疫,但人群普遍免疫后隐性感染的机会也可能减少。为此,他又积极建言,为了保证疫苗接种者终身免疫,彻底控制我国甲肝的流行,亟需研究活疫苗应用后甲肝流行规律的改变,活疫苗的免疫持久性,以及加强免疫的时机。

众所周知,HBV感染是我国重要公共卫生问题。不同于欧美国家的水平传播,母婴垂直传播是我国HBV传播的主要途径。母婴垂直传播相对于水平传播更容易发展为慢性乙肝,那么是否同样容易发展为肝癌,从而造成我国肝癌病例大量存在的现实呢?徐志一非常规地采用慢性无症状携带者为对照,进行病例对照研究。按照传统思维,应采用无HBV感染的健康人群或其他疾病患者为对照。但这类对照虽可以探讨HBV感染与肝癌的相关性,却不能解析母婴垂直传播是否较之水平传播更具肝癌病因学意义。虽然该设计在当时备受质疑,但数年后,这一思辨的设计及其结果得到了国外同行的印证。

深入现场,结合实际是徐志一的特征符号。他说:“我们绝不能做一个坐在办公室的流行病学者”。1958—1961年,安徽省阜阳地区发生大规模肾综合征出血热爆发性疫情,他被派去淮河和颍河交汇的唐垌湖泄洪区参加调查,与当地老百姓共同生活,逐一入户调查,捕获啮齿目与食虫目动物,认真了解当地自然与人文环境,从而确认肾综合征出血热的危险因素,提出了病毒经空气传播的假说,获取了他一生科研生涯的第一个成就,同时也获得了苏德隆教授的赏识。由于他发现并总结出疫情系由于那几年农业丰收,农民忙于大炼钢铁,无暇兼顾收割,以致田间黑线姬鼠食物充足,种群大量繁殖,最终导致了疫情暴发。在当时“左”的思想主导下,他因此被多次批判,经常被派去农村参加运动。对此,他安之若素,反而利用这些深入农村的机会,了解实际,开展研究。在他晚年的回忆文章中写道:“这些运动给我提供了在农村地区开展疾病现场流行病学研究的机遇”。1974—1976年间,更是利用带领大学生到上海附近的农村地区“开门办学”,有机会深入现场,立即发现问题,及时开展实地调研,完成多项有关麻疹疫苗免疫的研究。直到70多岁,他还奔波在印度尼西亚、印度、越南的乡村田间,研究那里乙脑的预防与控制。

早在20世纪50年代,苏德隆即提出:“流行病学是研究疾病的分布、生态学及防治对策”。基于这项定义,在50余年的教学生涯中,徐志一将实验研究与现场研究结合,在完成流行病学研究的过程中诠释苏德隆学派,培养学生,获得大量创新的科研成果。对待学生,他平易近人,却又严格、甚至严厉。平易近人在于研究之余,严格严厉是贯穿研究之中。他经常对学生说的一句话是“对待研究的问题应该像对

待热恋的女友一样,日日夜夜、时时刻刻、分分秒秒地想着、念着”。1981—2001年,他培养了25位博士与硕士,而他教授过的学生更是无以计数。其中不少已成长为国内外相关科研、教学领域或是临床医院的著名专家。更为可贵的是徐志一没有门户之见,襟怀坦荡,谦虚诚实,不计功利,无私帮助同道与年轻后学,得到了国内传染病流行病学界的普遍尊敬。退休后,徐志一依然追踪传染病流行病学的国际进展,关心学科和教研室的建设和发展,关注学生们的工作情况。

三、思想独立、别有思路:享誉国内外

徐志一是我国流行病学大家,他的研究成就得到世界同行的认可。他回忆道:“我当年响应抗美援朝,保家卫国,结果幸运地成为前苏联流行病学专家组的翻译,接触了流行病学;更为幸运的是留在了上海第一医学院,成为我国流行病学创始人之一苏德隆教授麾下一员,学习了流行病学”。改革开放,百废待举。在他奔波于安徽出血热现场,毫不知情之际,苏德隆替他报名参加WHO肝炎研究培训项目的全国遴选考试。他回校后曾抱怨说肝炎不是他的研究方向,苏德隆教授回答他没有自然疫源性方面的培训,而WHO这样的学习机会不多,并特许他在家准备2个月。一次偶然机会,却造就了一位肝炎流行病学大家,为我国乃至全球病毒性肝炎、特别是乙肝的预防和控制做出了杰出贡献。

五十余春秋,徐志一热恋于传染病流行病学研究。假设检验,周而复始,宛如桃花源中人,徜徉其间,怡然自得。他在疫苗相关的传染病流行病学研究方面,特别是乙肝与甲肝的研究成就卓越。他将中国的传染病流行病学研究带向世界,受到国际同行的高度赞同。美国科学院院士、国际肝炎病毒研究权威Robert Purcell博士十分赞赏徐志一的思维与逻辑,曾称赞他是“一位特别有思路的流行病学专家”。2010年,在他彻底离开最后一个工作岗位——国际疫苗研究所(IVI)时,该所在韩国首尔总部特地为他举办了一场题为“致敬徐志一教授的研究生涯和业绩(To honor the career and achievements of Prof. Zhiyi Xu)”的国际研讨会。会上,所长John Ciemens赞誉他为“世界著名的肝炎研究流行病学家(world-renowned epidemiologist on hepatitis research)”。

2012年,来自国内外80余位著名专家、学者,以及他的国内外学生齐聚一堂,在复旦大学上海医学院举办了传染病流行病学学术研讨会,以祝贺他的八十华诞。这是国内外传染病流行病学同仁对徐志一教授的一份敬意。会议结束时,面对与会者,徐志一教授深情地说:“我可以骄傲地跟苏德隆恩师说‘我的学生比您的好’;我也同样骄傲地向你们——我的学生说‘但是我的老师比你们的强’!”这或许是上医老一辈流行病学大家对后辈的殷殷期许吧!“想见风范空有影,欲闻教诲杳无声”。如今,这场盛会已成为我们对徐志一教授风范最珍贵的追忆。

志谢 感谢欧阳佩英、周国宝、江熙、汤一苇、韩向阳、奚龙福、赵守军、汪宁、丁珂在撰写过程中提供资料与修改建议

利益冲突 无

(收稿日期:2017-08-05)

(本文编辑:王岚)