

噬菌体诊断技术的创新者——何晓青*

何晓青，曾用名何小庆，1929年8月10日出生于浙江省杭州市，2018年12月26日卒于江西省南昌市。

何晓青祖父是个商人，去世后家道中落，父亲外出谋生。1933年，全家由杭州搬至绍兴。何晓青六岁起先后进入绍兴西营小学、铁甲营小学就读，其中因战争休学一年。1940年，因日寇侵袭而随母亲迁至江西，辗转于铅山县、赣县等地小学继续求学至小学毕业。1942年9月进入赣县基督教联合中学，实验室主任。1992年获国务院颁发的政府特殊津贴。1999年9月退休。



何晓青遗像
(1929–2018)

于1945年7月初中毕业。随后供职于寻邬县惠康药房，从事配处方和售药工作。1946年他进入江西省卫生试验所，半工半读，两年后留所任技佐，1949年任江西省人民政府卫生厅卫生试验所技士，1952年在江西省卫生防疫站任助理技师。为了提升专业技能，1954年至1957年何晓青到武汉医学院检验医师专修班学习。毕业后，他先后在江西省卫生防疫站、流行病学研究所、医学科学分院等机构担任医师。1980年起任卫生防疫站主任技师，1983年任该站中心

何晓青1959年加入中国微生物学会，1983年至1987年，任医学微生物学和免疫学专业委员会委员，噬菌体学组副组长，并任江西省微生物学会常务理事。1959年，他加入中华医学会，后任江西分会理事，微生物免疫学会副主任委员。1988年加入中华预防医学会，担任江西分会卫生检验学会主任委员。何晓青于1983年9月加入中国共产党，还先后担任南昌市东湖区第九届人民代表大会代表，江西省第六届政治协商会议委员。

何晓青长期从事医学微生物学的研究。1960年起用较多的精力进行肠杆菌科的分属诊断实验工作。肠杆菌科是细菌中的一大类群，其中的沙门氏菌属和志贺氏菌属等污染食品后会引起人的感染和食物中毒，其他的多数菌属也都有一定的致病性，有的还会引起肠道外的感染。何晓青先后与同事一起发表了“江西省463株痢疾杆菌的菌型检定”、“福氏痢疾杆菌群7抗原的研究”、“肠炎沙门氏菌H抗原的变异”、“福氏痢疾杆菌的群I抗原”、“噬菌体裂解试验快速诊断细菌性痢疾初步报告”、“大蒜对脑膜炎球菌的制菌试验”等多篇有关致病菌的免疫学和流行病学研究的成果。他在肠杆菌科细菌的分类、鉴定方面进行了大量工作，并由致病菌的诊断深入到相关噬菌体的研究。1978年开始从事肠杆菌科分属诊断噬菌体的研究。1982年他发表了肠杆菌科四个属细菌的噬菌体分属诊断法，并在全国推广使用。

噬菌体(bacteriophage, phage)即原核生物的病毒，因部分能引起宿主菌的裂解，故称为噬菌体。噬菌体是1915年由英国细菌学家弗德里克·特沃特(Frederick W. Twort)发现的。其后，1917年法国微生物学家德雷尔(Felix d'Herelle)也观察到这种物质，将其命名为噬菌体(bacteriophage)，并在利用噬菌体治疗人体细菌感染疾病中取得很大成功。逐渐地，噬菌体作为抗菌治疗手段被医学界使用。新中国成立后，在苏联的影响下，我国也开始了噬菌体治疗的研究和实践。原大连生物制品研究所最早开展噬菌体研究和生产应用，研制和生产痢疾杆菌噬菌体，主要针对志贺痢疾杆菌和福氏痢疾杆菌，这些噬菌体制剂在全国各地被广泛使用，尤其是在朝鲜战争和国内大型水利工程建设期间发挥了积极的作用。1958年，我国细菌学家余澹利用噬菌体成功治疗了劳模邱财康因烧伤出现的绿脓杆菌感染及其所致败血症。同时，一些国家逐渐开始将噬菌体应用于临床诊断和菌群分型工作中。1954年，威廉·切瑞(William B. Cherry)发现乙型副伤寒沙门氏菌噬菌体分型中所用的一株噬菌体(O- I噬菌体)，在高浓度(100RTD)时对绝大部分沙门氏菌均可以裂解，具有属

*本文之完成，参考了傅杰青先生所著《一位学术思想活跃的中年微生物学者——何晓青》，承何晓青哲嗣何俭先生提供大量传主手稿及档案资料。在此一并致谢。

本文作者张彤阳，中国科学院自然科学史研究所研究生。

的特异性, 并有人把它作为沙门氏菌新菌型的鉴定项目。但是经过许多科学家近 30 年的研究, O- I 噬菌体仍未能使全部的沙门氏菌裂解, 为了发现由于噬菌体裂解试验呈阴性而漏诊的沙门氏菌, 大量的生化学鉴定工作不可缺少。因此, O- I 噬菌体未能在细菌学诊断工作中推广使用, 沙门氏菌的诊断工作仍需耗费大量的人力和物力。

为了解决对于卫生和防疫实践意义重大的沙门氏菌属的鉴别和诊断问题, 何晓青率领团队, 经过五年的奋斗, 筛选出大量与沙门氏菌生物学性状相似的肠杆菌科四个菌属的菌株。通过四个菌属的噬菌体(弗氏柠檬酸细菌噬菌体、大肠埃希氏菌噬菌体、阴沟肠杆菌噬菌体和沙门氏菌 O- I 噬菌体)联合使用, 可以快速诊断这四个菌属中约 90% 的菌株。使用这一方法作沙门氏菌属的快速诊断时, 直接挑取菌落作噬菌体裂解试验, 6 小时可得出结果。方法简单, 不需要特殊设备, 一般细菌实验室均可以进行, 使需要做生化鉴别试验的菌株大为减少, 显著提高了工作效率。1983 年 1 月 20 日召开的全国沙门氏菌快速检验方法第二次科研协作会议对该项研究成果进行了鉴定, 与会沙门氏菌专家给予高度评价: “本项研究成果, 在国内具有先进水平, 处于领先地位; 在国际上也弥补了沙门氏菌 O- I 噬菌体在实际应用上的不足, 对国际上沙门氏菌噬菌体鉴定技术做出了贡献。”1984 年, 该研究成果获江西省科技成果一等奖, 1988、1992 年两次获卫生部科技进步二等奖, 1993 年获国家发明三等奖。1986 年, 何晓青完成了志贺氏菌属诊断噬菌体的研究, 并加入到肠杆菌科诊断噬菌体配套中, 实现了细菌诊断技术的重大改革。该项成果于 1992 年通过体外诊断用新生物制品审评, 卫生部批准肠杆菌科诊断用噬菌体为国家正式制品, 国家食品卫生标准委员会通过将肠杆菌科噬菌体检验方法列为国标项目。1993 年列入卫生部十年百项推广计划, 1994 年卫生部批准该项目为食品卫生微生物学国家标准检验方法。1995 年, 何晓青发表了克雷伯氏菌属诊断噬菌体的研究成果。他先后在 1998 年、2000 年著文进一步阐述了全球沙门氏菌病的流行态势, 总结新中国在预防和控制伤寒方面的成就。2005 年, 他对柠檬酸杆菌属的分类与鉴定工作进行总结, 2008 年, 发表了关于侵袭性大肠埃希菌的鉴定工作的介绍。

1954 年, 何晓青与同为从事流行病学研究的潘若男结为伉俪, 两人在几十年科研生涯中, 共同构建了肠杆菌科噬菌体诊断技术, 合作发表十余篇研究成果。两人还在菌株鉴定实验中, 发现人们一直普遍认为的肠杆菌科各菌属尿素酶试验的 pH 条件为 6.8 左右是不准确的, pH 条件应重新规定为 7.2-7.4, 在此条件下, 过去被认为是尿素酶阴性的柠檬酸杆菌和阴沟杆菌也可用尿素酶试验进行鉴定。

在数十年的科研及教学工作中, 何晓青曾先后编写《卫生防疫检验(细菌检验)》、《肠杆菌科的分类与鉴定》和《系统细菌学概要》; 参与编定《卫生部食品微生物学检验方法》、《中华人民共和国国家标准: 食品微生物学检验方法》。在研究噬菌体的日子里, 他白天与几位助手在密不通风的无菌室, 对分离出来的几百株噬菌体进行反复测试, 晚上回家后整理实验数据, 慎密分析, 用 4 个月的时间测试了 4 万多组数据。作为副主编与司稚东合编了《噬菌体学》, 还有译著《食品微生物学检验方法提要》。并为《食品卫生微生物学检验技术》、《实验细菌学》等书撰稿。发表学术论文 100 余篇, 先后应邀到多个省市区讲学。

何晓青年少时因家中经济拮据, 时逢战乱, 只读完了初中。抗日战争胜利后, 他自强不息, 自学了生物、化学等高中课程, 还在工作中掌握了英语和俄语。进修结束后, 又自学了细菌生理学、细菌分类学、经典遗传学及分子生物学。他工作刻苦, 多次获先进工作者等荣誉称号。退休后, 何晓青依然奋战在科研第一线, 年逾八旬, 仍参与科研工作, 为他热爱的医学微生物学研究奉献了一生。

(张彤阳 青宁生 供稿)