



兽用疫苗学

S h o u y o n g Y i m i a o x u e

宁宜宝 主编





S h o u y o n g Y i m i a o x u e

封面设计 田 雨

ISBN 978-7-109-13051-7



9 787109 130517 >

定价：180.00 元

图书在版编目 (CIP) 数据

兽用疫苗学 / 宁宜宝主编. —北京: 中国农业出版社,
2008. 11

ISBN 978-7-109-13051-7

I. 兽… II. 宁… III. 兽医学-疫苗 IV. S859.79

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 162188 号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)

(邮政编码 100125)

责任编辑 颜景辰

中国农业出版社印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

2008 年 11 月第 1 版 2008 年 11 月北京第 1 次印刷

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 39.25

字数: 908 千字 印数: 1~3 000 册

定价: 180.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

主 编 宁宜宝

副 主 编 李慧姣 赵启祖 郑 明

编写人员 (以姓氏笔画为序)

王 栋 王忠田 支海兵 毛开荣 印春生 宁宜宝
刘业兵 江焕贤 孙惠玲 李 宁 李慧姣 杨京岚
杨承槐 沈青春 宋 立 张纯萍 张培君 陈光华
陈金顶 范学政 郑 杰 赵 粇 赵启祖 姜北宇
秦玉明 徐 璐 康 凯 章振华 蒋桃珍 程水生
魏财文

审校人员

宁宜宝 郑 明 李慧姣 赵启祖 王 琴

兽用疫苗在预防动物疫病方面的特殊作用是众所周知的，到目前为止，我国动物传染病，特别是重大动物传染病的预防控制措施主要是依靠疫苗免疫接种。实践证明，动物疾病控制得好与坏直接关系到畜牧业发展的成与败，而兽用疫苗在动物传染病控制中的作用至关重要。近些年来，新的畜禽传染病不断出现，常见传染病由于病原的结构变异和致病特性的变化也变得越来越难控制，这些新的变化对兽用疫苗的品种、质量提出了新的要求，迫切需要我们及时研究新的疫苗和改进传统疫苗。因此，如何总结国内外兽用疫苗多年来发展积累的理论知识和实践经验，更好地利用现代科学技术指导兽用疫苗研究和生产，全面提升我国兽用疫苗的产量和质量，不断增加新品种，使疫苗在动物疫病防控中发挥更好的作用，仍然是兽用疫苗行业面临的主要任务。

宁宜宝等编写的《兽用疫苗学》一书，从兽用疫苗的研究、生产到应用，集中了兽医微生物学、免疫学、疫苗制造工艺学、动物传染病学、畜牧学和管理学等多学科的知识，对我国兽用疫苗发展的历程、目前的状况，疫苗研究与生产的技术、质量控制标准和方法以及疫苗的科学应用等方面进行了全面系统的介绍和论述，科学地提出了疫苗发展的方向和需要解决的问题。该书内容广泛，知识系统全面，是一本集理论与实践于一体的学术专著，具有很高的学术价值，是兽用疫苗教学、科研、生产和应用等方面难得的一本参考用书。希望通过此书的出版，进一步促进和完善我国兽用疫苗学科的发展，研究开发出更多更好的疫苗，为更好地防控动物疾病做出应有的贡献。

中国工程院院士
华中农业大学教授
中国畜牧兽医学会理事长

陈焕春

2008年8月20日

〔前言〕

[兽用疫苗学]

从新中国成立到现在，特别是改革开放 30 年来，随着养殖业的快速发展，党和政府对畜牧业的高度重视和投入的不断加大，兽药行业从业人员队伍的壮大，我国兽用疫苗行业发生了翻天覆地的变化。具体表现在：①疫苗产量显著增加。1952 年，我国的兽用生物制品产量仅有 1.2 亿头（羽）份，在 1977 年，疫苗年生产量还不到 20 亿头（羽）份，2007 年，疫苗产量达 1 208 亿头（羽）份，疫苗产量较 30 年前增至 60 多倍，我国已成为兽用疫苗生产和应用的大国；②疫苗品种显著增多。1952 年，我国的兽用生物制品只有 36 种，其中兽用疫苗仅有 18 个品种，1986 年达 129 种，截至 2007 年，我国已经批准生产的兽用生物制品达到 410 多种，较 1952 年增加了 10 多倍；③生产环境有了较大改善。改革开放前，我国没有一家兽药 GMP 生产企业，在 2003 年我国通过 GMP 验收的企业不到 10 家，而到 2007 年底，全国已有 65 家兽用疫苗生产企业（车间）通过了 GMP 验收。在生产规模上，目前这 65 家生产企业的年设计生产能力可达 4 000 亿头（羽）份，比改革开放前的 28 家约 600 亿头（羽）份的生产规模增加了近 6 倍；④科技创新能力大幅度提高。到目前为止，我国有国家级兽用疫苗研究机构 7 个，国家和部级动物疫病重点实验室 16 个，农业大专院校 40 多所，省级兽医研究所近 40 家，除此以外，近 70 家兽医生物制品企业中大部分建有自己的研发机构，科研水平显著提高，科研队伍明显壮大。我国不但多数传统疫苗居国际领先水平，在基因工程疫苗研究方面也取得了重大进展，达到国际先进水平；⑤生产工艺明显提高。在活疫苗生产工艺方面，生产企业在种毒制备、抗原繁殖、收获及疫苗检验等多方面都建立了统一标准，在疫苗分装、冻干、抽真空、压盖和贴标签等环节基本实现了自动化，并有效地解决了疫苗冻干保护剂的问题；在灭活疫苗方面，研究成功了疫苗佐剂，解决了抗原浓缩与疫苗乳化工艺的问题，大大提高了灭活疫苗的免疫效力；⑥产

品合格率在不断上升。从近几年对全国各生物药厂的产品质量月报和抽样检查的结果看，产品合格率在逐年上升，中国兽医药品监察所 1997—2005 年对兽用疫苗的监督抽查检验结果也表明，产品合格率在逐年提高。

然而，在进入 21 世纪短短几年时间内，随着高致病性禽流感的暴发，猪链球菌 2 型疾病、亚洲 I 型口蹄疫、高致病性猪蓝耳病和小反刍兽瘟疫的突然出现和流行，加上一些原本已经得到控制的疾病因为抗原的变异或其他免疫抑制性疾病出现，导致部分原有的动物传染病变得更加难以控制，使得我国动物传染病的防控形势异常严峻。我国动物传染病预防控制的经验告诉我们，必须坚持预防为主的方针。研究、生产和使用安全有效的兽用疫苗是摆在我们兽医科学工作者和养殖人员面前的一项重要任务。

近年来，作者主持和参与了国家级研究课题 20 多项，主持研究成功了多种疫苗，参与本书编写的人员基本都是长期从事兽用疫苗科研、质量检验、评审和管理第一线的专家，他们对兽用疫苗的研究、生产、质量控制和应用等方面有着丰富的实践经验和系统的理论知识。本书不仅介绍了国内外兽用疫苗研究的历史和现状，还对现有疫苗的研究进展、存在的问题、发展方向作了系统的描述，不仅全面介绍了兽用疫苗研究、制造和使用等技术方面的内容，而且对兽用疫苗申报、评审、注册和质量监督管理等方面政策法规也作了介绍，涉及面广，内容丰富。

本书在编写和出版过程中得到了国家首席兽医师于康震研究员、中国兽医药品监察所冯忠武所长、高光副局长、杨劲松副局长等领导及中国农业出版社陈江凡副总编的大力支持和帮助，在此一并致谢！

感谢本书所有使用资料的作者。

由于编著者水平有限，本书难免会存在缺陷和错误，殷切希望广大读者提出宝贵意见。

宁宜宝

2008 年 8 月 30 日

【目 录】

[兽 用 疫 苗 学]

序

前言

第一章 总论 1

 第一节 我国兽用疫苗的发展历程与前景展望 1

 一、疫苗和兽用疫苗的发展历程 1

 二、我国兽用疫苗的现状与展望 6

 第二节 兽用疫苗的免疫学原理 28

 一、免疫系统 28

 二、抗原的处理和提呈 48

 三、免疫应答 51

 四、抗感染免疫 61

 五、变态反应 68

 六、免疫学实验技术 72

 第三节 兽用疫苗的免疫接种 81

 一、疫苗免疫接种的基本原则 81

 二、免疫接种程序的制定 83

 三、疫苗免疫引起免疫副反应和免疫失败的原因 84

参考文献 90

第二章 我国兽用疫苗的管理及质量控制 92

 第一节 我国兽用生物制品的监督管理 92

 一、我国兽用生物制品管理的相关法规和办法 92

 二、我国兽用生物制品监督管理 93

 三、兽用生物制品批签发管理 98

 第二节 我国兽用疫苗的质量标准及质量控制 100

 一、我国兽用生物制品的质量标准 101

 二、兽用生物制品原材料质量控制 102

 三、兽用疫苗的检验技术及要求 105

 四、兽用疫苗成品的质量标准及其控制 107

 第三节 兽用生物制品生产的 GMP 管理 108

 一、兽药 GMP 的基本概念和要求 108

 二、兽用生物制品生产的 GMP 管理 110

 三、兽药 GMP 检查验收管理 117

| | |
|-------------------------------------|------------|
| 第四节 我国兽用疫苗的注册与审批 | 119 |
| 一、我国兽用疫苗的注册审批机构及其职责..... | 119 |
| 二、兽用疫苗注册审批程序..... | 120 |
| 三、兽用疫苗注册资料的形式审查要求..... | 121 |
| 四、兽用疫苗的审评要点..... | 122 |
| 五、进口兽用疫苗的注册和审批..... | 137 |
| 第五节 兽用基因工程疫苗的生物安全管理 | 138 |
| 一、开展兽用转基因微生物安全管理的意义..... | 138 |
| 二、我国兽用基因工程疫苗的研发情况..... | 139 |
| 三、转基因生物安全管理法规..... | 140 |
| 四、转基因微生物生物安全评价的具体要求..... | 141 |
| 五、安全评价原则、技术指标要求..... | 144 |
| 参考文献 | 147 |
| 第三章 兽用疫苗生产和检验的常用技术 | 149 |
| 第一节 兽用疫苗生产的常用技术 | 149 |
| 一、常规疫苗生产用菌、毒种的选育技术..... | 149 |
| 二、常规细菌疫苗生产技术..... | 151 |
| 三、常规病毒疫苗生产技术..... | 155 |
| 四、清洗、制水与灭菌技术..... | 165 |
| 第二节 实验室生物安全控制技术 | 167 |
| 一、微生物危害评估..... | 167 |
| 二、实验室生物安全防护的基本原则..... | 167 |
| 三、标准微生物操作规程..... | 168 |
| 四、针具、利器使用注意事项..... | 169 |
| 五、实验室的分类、分级及适用范围..... | 169 |
| 第三节 疫苗冻干保护剂及疫苗冷冻真空干燥技术 | 175 |
| 一、疫苗冻干保护剂..... | 175 |
| 二、疫苗冷冻真空干燥技术..... | 179 |
| 第四节 免疫佐剂及疫苗乳化技术 | 185 |
| 一、佐剂概念..... | 185 |
| 二、佐剂的类型..... | 185 |
| 三、佐剂的免疫作用机制及效应..... | 186 |
| 四、常用的疫苗佐剂..... | 187 |
| 第五节 改进疫苗安全和效力的新技术 | 196 |
| 一、分子设计与工程技术..... | 196 |
| 二、抗原缓释技术..... | 197 |
| 三、新型免疫佐剂..... | 197 |
| 四、新型生物发酵技术..... | 198 |
| 五、现代细胞工程技术..... | 198 |
| 第六节 兽用疫苗质量检测常规技术 | 199 |

目 录

| | |
|---|------------|
| 一、培养基配制及质量标准..... | 199 |
| 二、活疫苗的质量检测技术..... | 206 |
| 三、灭活疫苗的质量检测技术..... | 217 |
| 第七节 实验动物在疫苗研制和质量检测中的作用 | 220 |
| 一、实验动物、动物实验设施的选择与应用..... | 221 |
| 二、生物安全三级动物实验室..... | 227 |
| 参考文献 | 231 |
| 第四章 病毒疾病和疫苗 | 233 |
| 一、猪瘟 (Classical swine fever, CSF) | 233 |
| 二、口蹄疫 (Foot and mouth disease, FMD) | 239 |
| 三、伪狂犬病 (Pseudorabies, PR) | 245 |
| 四、猪繁殖与呼吸系统综合征 (Porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRS) | 252 |
| 五、非洲猪瘟 (African swine fever, ASF) | 257 |
| 六、猪流行性腹泻 (Porcine epidemic diarrhea, PED) | 258 |
| 七、猪传染性胃肠炎 (Transmissible gastroenteritis of pigs, TGE) | 262 |
| 八、猪水疱病 (Swine vesicular disease, SVD) | 264 |
| 九、猪细小病毒感染 (Porcine parvovirus infection) | 266 |
| 十、猪流行性乙型脑炎 (Swine epidemic encephalitis B) | 268 |
| 十一、仔猪断奶多系统综合征 (Postweaning multiystemic wasting syndrome, PMWS) | 272 |
| 十二、猪流行性感冒 (Swine influenza, SI) | 273 |
| 十三、牛瘟 (Rinderpest, RP) | 275 |
| 十四、牛病毒性腹泻 (Bovine virus diarrhea, BVD) | 278 |
| 十五、牛鼻气管炎 (Bovine rhinotracheitis, IBR) | 282 |
| 十六、牛白血病 (Bovine leukomia, BL) | 285 |
| 十七、牛流行热 (Bovine ephemeral fever, BEF) | 288 |
| 十八、非洲马瘟 (African horse sickness, AHS) | 290 |
| 十九、马流行性感冒 (Equine influenza) | 294 |
| 二十、马鼻肺炎 (Equine rhinopneumonitis, ER) | 298 |
| 二十一、马传染性贫血 (Equine infectious anaemia, EIA) | 301 |
| 二十二、马西尼罗脑炎 (West nile encephalitis, WNE) | 303 |
| 二十三、绵羊痘 (Sheep pox, SP) | 305 |
| 二十四、山羊痘 (Goat pox, GP) | 309 |
| 二十五、绵羊进行性肺炎 (Ovine progressive pneumonia, OPP) | 312 |
| 二十六、山羊传染性脓疱皮炎 (Contagious pustular dermatitis, CPD) | 314 |
| 二十七、山羊关节炎—脑炎 (Caprine arthritis-encephalitis, CAE) | 315 |
| 二十八、蓝舌病 (Blue tongue) | 317 |
| 二十九、小反刍兽疫 (Peste des petits ruminants, PPR) | 319 |
| 三十、鸡新城疫 (Newcastle disease, ND) | 322 |
| 三十一、鸡马立克氏病 (Marek's disease, MD) | 327 |
| 三十二、鸡传染性支气管炎 (Infectious bronchitis, IB) | 332 |

| | |
|---|------------|
| 三十三、禽流感 (Avian influenza, AI) | 336 |
| 三十四、鸡传染性法氏囊病 (Chicken infectious bursal disease, IBD) | 344 |
| 三十五、鸡痘 (Fowl pox, FP) | 350 |
| 三十六、鸡传染性喉气管炎 (Avian infectious laryngotracheitis, ILT) | 352 |
| 三十七、禽脑脊髓炎 (Avian encephalomyelitis, AE) | 355 |
| 三十八、禽白血病 (Avian leucosis, AL) | 357 |
| 三十九、禽病毒性关节炎 (Avian viral arthritis, AVA) | 359 |
| 四十、鸡产蛋下降综合征 (Egg drop syndrome, EDS ₇₆) | 361 |
| 四十一、鸡传染性贫血 (Chicken infectious anemia, CIA) | 363 |
| 四十二、鸡网状内皮组织增生病 (Reticuloendotheliosis, RE) | 365 |
| 四十三、鸡包涵体肝炎 (Inclusion body hepatitis, IBH) | 366 |
| 四十四、小鹅瘟 (Gosling plague, GP) | 368 |
| 四十五、鸭瘟 (Duck plague, DP) | 370 |
| 四十六、鸭病毒性肝炎 (Duck viral hepatitis, DVH) | 372 |
| 四十七、狂犬病 (Rabies) | 374 |
| 四十八、犬瘟热 (Canine distemper) | 379 |
| 四十九、犬传染性肝炎 (Infectious canine hepatitis, ICH) | 383 |
| 五十、水貂病毒性肠炎 (Mink enteritis, ME) | 386 |
| 五十一、水貂阿留申病 (Aleutian disease, AD) | 388 |
| 五十二、兔黏液瘤病 (Rabbit myxomatosis, RH) | 389 |
| 五十三、兔病毒性出血症 (Rabbit haemorrhagic disease, RHD) | 390 |
| 五十四、猫泛白细胞减少症 (Feline panleukopenia, FP) | 391 |
| 五十五、草鱼出血病 (Grass carp hemorrhage) | 392 |
| 参考文献 | 393 |
| 第五章 细菌疾病和疫苗 | 403 |
| 一、炭疽 (Anthrax) | 403 |
| 二、猪、牛巴氏杆菌病 (Swine、Bovine pasteurellosis) | 406 |
| 三、禽霍乱 (Fowl cholera) | 411 |
| 四、猪回肠炎 (Proliferative ileitis) | 418 |
| 五、羊链球菌病 (Ovine streptococcosis) | 420 |
| 六、猪链球菌病 (Swine streptococcosis) | 422 |
| 七、鸡传染性鼻炎 (Avian infectious coryza) | 424 |
| 八、猪丹毒 (Swine erysipelas) | 426 |
| 九、仔猪副伤寒 (Piglet's paratyphoid) | 429 |
| 十、鸡白痢和鸡伤寒 (Fowl typhoid and pullorum disease) | 430 |
| 十一、猪传染性萎缩性鼻炎 (Swine infectious atrophic rhinitis) | 432 |
| 十二、猪传染性胸膜肺炎 (Swine actinobacillus pleuropneumoniae trivalent) | 433 |
| 十三、牛副伤寒 (Bovine paratuberculosis) | 435 |
| 十四、马沙门氏菌流产 (Equine salmonella abortus) | 437 |
| 十五、猪支原体肺炎 (Swine mycoplasmal pneumonia, SMP) | 439 |

目 录

| | |
|--|-----|
| 十六、鸡毒支原体感染 (Mycoplasma gallisepticum infection, MG) | 444 |
| 十七、滑液支原体感染 (Mycoplasma synoviae infection, MS) | 447 |
| 十八、仔猪大肠杆菌病 (Piglet's colibacillosis) | 448 |
| 十九、羊大肠杆菌病 (Ovine colibacillosis) | 454 |
| 二十、鸡大肠杆菌病 (Avian colibacillosis) | 457 |
| 二十一、牛传染性胸膜肺炎 (Contanions bovine pleuropneumonia, CBPP) | 459 |
| 二十二、山羊传染性胸膜肺炎 (Contagious caprine pleuropneumonia, CCPP) | 463 |
| 二十三、羊支原体肺炎 (Ovine mycoplasmal pneumonia) | 466 |
| 二十四、气肿疽 (Gangraena emphysematosa) | 468 |
| 二十五、肉毒梭菌中毒症 (Botulism) | 470 |
| 二十六、破伤风 (Tetanus) | 472 |
| 二十七、羊梭菌病 (Clostridiosis of sheep) | 475 |
| 二十八、羊黑疫 (Black diseases) | 479 |
| 二十九、羊快疫 (Braxy; Bradsof) | 481 |
| 三十、羔羊痢疾 (Lamb dysentery) | 482 |
| 三十一、羊肠毒血症 (Enterotoxaemia) | 483 |
| 三十二、猪梭菌性肠炎 (Clostridial enteritis of piglet) | 484 |
| 三十三、布鲁氏菌病 (Brucellosis) | 486 |
| 三十四、副结核 (Paratuberculosis) | 490 |
| 三十五、鼻疽 (Glanders) | 491 |
| 三十六、结核病 (Tuberculosis) | 492 |
| 三十七、钩端螺旋体病 (Leptospirosis) | 495 |
| 三十八、衣原体病 (Chlamydia) | 497 |
| 三十九、变形杆菌病 (Proteus) | 499 |
| 四十、流行性淋巴管炎 (Epizootic lymphagitis) | 500 |
| 参考文献 | 501 |
| 第六章 寄生虫病和疫苗 | 506 |
| 一、血吸虫病 (Schistosomiasis) | 506 |
| 二、棘球蚴病 (Echinococcosis) | 508 |
| 三、弓形虫病 (Toxoplasmosis) | 510 |
| 四、猪囊虫病 (Cysticercosis cellulosae) | 511 |
| 五、猪旋毛虫病 (Swine trichinosis) | 516 |
| 六、猪鞭毛虫病 (Swine flagellosis) | 521 |
| 七、鸡球虫病 (Avian coccidiosis) | 522 |
| 八、牛肺线虫病 (Bovine dictyocaulosis) | 526 |
| 九、锥虫病 (Trypanosomiasis) | 527 |
| 十、梨形虫病 (Piroplasmosis) | 529 |
| 十一、猪附红细胞体病 (Eperythrozoonosis) | 529 |
| 十二、牛环形泰勒虫病 [Bovine theile riosisl (annulate)] | 531 |
| 参考文献 | 535 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 第七章 多联多价疫苗 | 538 |
| 一、鸡新城疫、传染性鼻炎二联灭活疫苗..... | 538 |
| 二、鸡新城疫、传染性法氏囊病二联灭活疫苗..... | 540 |
| 三、鸡新城疫、减蛋综合征二联灭活疫苗..... | 543 |
| 四、鸡新城疫、传染性支气管炎二联活疫苗..... | 546 |
| 五、鸡新城疫、鸡传染性支气管炎和鸡痘三联活疫苗..... | 549 |
| 六、鸡新城疫、鸡传染性支气管炎和减蛋综合征三联灭活疫苗..... | 551 |
| 七、鸡新城疫、减蛋综合征和传染性法氏囊病三联灭活疫苗..... | 555 |
| 八、鸡新城疫、传染性支气管炎和传染性法氏囊病三联活疫苗..... | 558 |
| 九、猪丹毒、猪多杀性巴氏杆菌病二联灭活疫苗..... | 562 |
| 十、猪瘟、猪丹毒、猪多杀性巴氏杆菌病三联活疫苗..... | 563 |
| 十一、猪传染性胃肠炎、猪流行性腹泻二联灭活疫苗..... | 565 |
| 十二、牛口蹄疫 O 型、A 型双价灭活疫苗 | 566 |
| 十三、家兔多杀性巴氏杆菌病、支气管败血博代氏菌感染二联灭活疫苗..... | 570 |
| 十四、兔病毒性出血症、多杀性巴氏杆菌病二联干粉灭活疫苗..... | 572 |
| 十五、犬狂犬病、犬瘟热、犬副流感、犬腺病毒和细小病毒病五联活疫苗..... | 575 |
| 参考文献 | 579 |
| 附录 兽用生物制品生产检验的方法、标准和规定 | 583 |

第一章

总 论

第一节 我国兽用疫苗的发展历程与前景展望

疫苗是由完整的微生物（天然或人工改造的）或微生物的分泌成分（毒素）或微生物的部分基因序列经生物学、生物化学和分子生物学等技术加工制成的用于疾病预防控制的一种生物制品，由于它具有药物的某些特性，又不同于一般的药品，因此常将其称为一种具有免疫生物活性的特殊药品。根据疫苗的特性和制造工艺不同，可以划分为不同的种类，例如：根据制造疫苗的微生物种类不同，可以将其分为细菌疫苗、病毒疫苗、寄生虫疫苗；根据制造疫苗原材料来源不同可以将其分为组织苗、培养基苗、鸡胚苗和细胞苗等；按照疫苗制造工艺不同可以将其分为常规疫苗和现代基因工程疫苗；按疫苗是否具有感染活性来分主要分为活疫苗和灭活疫苗等。除此之外，还可以根据佐剂类型、疫苗的物理性状及投放途径不同划分为不同的种类。但通常我们是以前四种来划分的。由于疫苗对人类和动物疫病具有独特的免疫预防作用，从发现疫苗那天起，人们就利用这一特性来预防疾病，并取得了显著的成效。纵观疫苗的整个发展历程可以看出，疫苗的发展历史实际上是一部人与疾病作斗争的历史，由此可见：疫苗是人类认识世界和改造世界的智慧结晶，从它的发现到广泛应用于人类和动物疾病的控制，从一个侧面反映了生物技术领域科学的发展过程。

一、疫苗和兽用疫苗的发展历程

疫苗“vaccine”一词是由牛痘疫苗衍生而来，其中“vacca”在拉丁文中是牛的意思。人们对疫苗的认识，实际上是从天花（variola）开始的，早期的人们发现，患过天花的病人痊愈后可以产生抵抗力，不再感染天花，因此，很早人们就用天花病人的干痂给人免疫，这就是最早期最原始的疫苗。最早的记载为中国公元前590年，当时人们将天花患者的脓疱结痂研磨成粉，通过管子吹入健康人的鼻孔。在印度波斯曾采用皮肤接种的方法，他们将患者的病料接种到划破的皮肤上，在波斯还有吞食痂皮的记载。这种原始的接种措施当然不可能有效控制天花的流行。

1774年，在Yetminster的Dorchester西北的Dorset村出现天花大流行，而当地著名的奶牛饲养者Benjamin Jesty发现，他的两个挤奶人员给患有牛痘的牛挤奶时手被感染上了牛痘，并没有严重的发烧症状，以后也没有得天花，他和他的家人通过划破手背并接种

牛痘，虽然有发烧，但很快就恢复了，此后，虽然他的家人和患天花的病人接触，但都没有发生天花感染。

然而，真正将牛痘用于人接种的还是英国医生爱德华·琴纳（Edward Jenner）（1749—1823）。1796年，他开始第一次用牛痘给人接种，他将挤奶人员手上典型的牛痘溃疡材料接种于8岁的儿童的手背上，几天后，在接种的局部出现溃疡，但没有引起全身症状，6周后，症状消失，而且儿童产生了免疫力。为了证明这一点，他又观察了10个接触牛痘的人，这些人在以后感染天花均无反应。实验证明，轻微的牛痘反应可以使人预防天花感染。

琴纳的论文发表后，美国哈佛大学医生 Benjamin Waterhouse 写信给英国索要疫苗，他给5岁的孩子 Daniel 和 6 个家庭佣人接种疫苗，然后对这些接种过牛痘的人感染天花，均没有发病，结果证明疫苗接种对抵抗天花感染是有效的。随后，牛痘疫苗在美国许多地区使用，实践证明，牛痘可安全地预防天花。当时的美国总统 Jefferson 任命他为美国国家疫苗学研究所的联邦疫苗代理人。

琴纳的工作全凭经验，他并不知道接种牛痘预防天花的机制，而真正开展此项研究并取得成就的是法国的巴斯德。巴斯德既不是医生，也不是兽医，但他对疾病产生和恢复的机制很感兴趣，他在这方面做了大量的探索性工作，他的工作为以后的免疫学研究奠定了基础。有些成就至今还产生着重要影响。

实际上，巴斯德对疫苗的研究好多是从预防动物传染病的兽用疫苗开始的。巴斯德开始用减毒的微生物制成疫苗——禽霍乱疫苗。从鸡体内新分离的禽霍乱巴氏杆菌对鸡是高致病力的，用其再感染健康鸡可以引起死亡。当他休假两周后再使用两周前的培养物给鸡接种时，发现接种鸡并不产生明显症状，禽霍乱巴氏杆菌对鸡的致病力明显降低。巴斯德另一个偶然的发现是，他想用强毒细菌给鸡接种时，健康鸡不够用，他的实验室技术人员将以前注射过减毒疫苗存活下来的鸡提供给他使用，结果接种强毒后，接种过减毒疫苗存活下来的鸡只产生了轻微的症状而全部存活了下来。1880年，巴斯德发表了相关的研究文章，禽霍乱疫苗也很快被广泛应用。

1880年兽医学家 T. Tousaint 使用炭疽杆菌感染动物的血制造羊用疫苗时，发现用加热或以碳酸处理后变得更安全和更易被接受，巴斯德注意到这种方法，并采用了减毒培养物制造疫苗，他进行了温度、氧及其他物理因素对细菌影响的实验。他的医学界、兽医学界合作者 Roux 和 Chamberland 曾发现，炭疽杆菌培养物保存在42~43℃一周可以降低毒力，并失去形成孢子的能力，制成疫苗用于很多农场的动物。1881年5月5日，巴斯德、Roux 和 Chamberland 将减毒疫苗免疫了24头绵羊、1头山羊和6头牛，5月17日再免疫轻度减毒的培养物，另外的24头绵羊、1头山羊和4头牛不接种作为对照。5月31日用炭疽杆菌攻击。6月2日全部对照组的羊死亡，4头对照组的牛严重发病，而免疫组的动物没有症状。这一成功试验结果公布后，一些国家开始使用这种疫苗来预防控制动物疾病，其中法国使用了几年活的减毒炭疽活疫苗后，羊的发病率从10%降到1%，牛的发病率从5%降至0.35%。

巴斯德1883年制造了相似的用于预防猪丹毒的疫苗，虽然结果基本上都是好的，但在免疫过程中发现有的猪出现死亡。在此基础上，后来其他人制造了毒力更弱的活疫苗和

灭活的疫苗成功地用于预防猪丹毒。

1885年巴斯德成功地制造出了狂犬减毒活疫苗，巴斯德刚要研究更为复杂的疫苗的时候不幸残疾，但他并没有放弃对狂犬疫苗的研究。他首次将这种在病犬的脑、脊髓增殖的很小病原体命名为“病毒（virus）”，意思是简单的毒物。他将病毒在兔体内连传数代，病毒对兔的毒力增加了，但对狗的毒力降低了。由于病毒对狗的毒力降低了，接种的期限缩短为6天，此时病毒处于静止状态。将这种静止状态的病毒再一次经空气干燥进一步减毒。他用干燥14天后的家兔脊索作为疫苗给狗第一次免疫，然后每天分别以干燥13天、12天的脊索再次给狗接种。这种复杂的免疫程序被批准使用于被疯狗咬过的狗，1884年宣布免疫成功。

1840年以后，西方国家先进的兽医学理论知识及技术逐渐传入我国，19世纪20年代，一批早期从国外学成归来的学子把现代兽医科学知识带回了国内，使我们对动物传染病的预防控制方法开始了新的认识。我国兽用生物制品的研究和生产始于1918年的青岛商品检验局血清所和1919年的北平中央防疫处。一批兽医科技工作人员首先在我国尝试建立实验室，在非常困难的条件下开展兽用疫苗、抗血清和诊断试剂的研制，到1924年，我国已能生产少量的兽用抗血清和疫苗，并用这些生物制剂诊断和预防动物疫病，为动物传染病的预防控制提供了一个全新的理念，产生了一定的积极作用。随着兽用生物制品的研究和生产规模的逐渐扩大和实际应用的增多，我国兽用疫苗在动物疾病防控中的积极作用开始显现。到1936年，在我国生产的兽用生物制品主要有以下几种类型。

疫苗类：牛瘟疫苗、狂犬病疫苗、炭疽疫苗、牛肺疫疫苗、猪肺疫疫苗等。

抗血清类：抗牛瘟血清、抗猪瘟血清、抗猪肺疫血清、抗牛出败血清、抗禽霍乱血清等。

诊断制剂：马鼻疽菌素、牛结核菌素、炭疽沉降素等。

在这个时期，兽用疫苗及诊断制剂的品种甚少，产量也非常小，没有统一的产品质量标准，在疫苗生产工艺上，主要以发病动物脏器为抗原制成灭活疫苗，生产条件很简陋，生产技术也很原始。

1937年进入抗日战争时期，国难当头，民不聊生，使得正在兴起的我国民族兽医生物制品业受到了严重影响，资金奇缺，从事此项工作的专业人员少，有时连固定的场所都没有，发展缓慢。此间，由于没有疫苗，畜禽疫病流行严重。仅以牛瘟流行情况为例，每三五年就大流行一次，以1938—1941的初步统计记载，在川、康、青、藏、甘等部分地区死牛100万头以上。鸡的死亡更多，病死率高达60%以上。为了控制这些烈性动物传染病，就是在那种极其艰苦的条件下，在战火纷飞的年代，我国兽医工作者不计个人得失，积极创造条件开展工作，使得我国兽医生物制品的研究与生产得以维系。如原中央农业实验所兽医系从华北迁至四川荣昌，恢复兽医疫苗等生物制品的生产。为了控制马的传染病，军兽医部门在贵州扎佐成立军马疫病防治所，生产军马所需的生物制品。1941年，成立了中央畜牧实验所，并设立荣昌血清厂，生产的品种有牛瘟脏器苗、猪瘟疫苗、鸡新城疫疫苗、猪出败疫苗及抗猪瘟血清、抗猪出败血清、抗猪丹毒血清等，产量仍然很小。

1945年，抗日战争结束前后，为了控制畜禽疾病流行，相继成立了西南、东南、华

北、华西、西北五个兽疫防治机构，负责生产各辖区内及陕、甘、宁、青、内蒙古和绥远等区的兽疫防治所需的生物制品。虽然在一定范围内扩大了产品种类和生产量，但因设备简陋、物资缺乏，又没有统一的质量标准，从事研究与生产的技术人员缺少，仍然停留在低的技术水平上。由于品种单一，疫苗质量不规范，动物传染病的防疫效果不明显。

1949年新中国建立后，党和政府十分重视动物疫病的防控工作，积极培训兽医生物制品研究和生产的技术人员，加强生产技术的交流，研究新产品，改进生产工艺。1952年国家批准成立了农林部兽医生物制品监察所，主管全国兽医生物制品的质量标准制定、产品质量监督检验、标准品的制备和分发、兽医菌毒种的收集、保存和分发及兽医生物制品的研究、技术推广和指导等工作。在前苏联兽医生物制品专家的帮助下，通过调查研究，举办了生物制品人员培训班，在我国已有的兽医生物制品生产和检验质量标准的基础上，制订出了我国第一部《兽医生物药品制造与检验规程》和生物药品监察制度，制订了包括鼻疽菌素、结核菌素和布鲁氏菌病诊断抗原在内的36个产品的生产与检验规程，初步统一了我国生物制品的质量标准，规定未经检验合格的产品不得出厂，保证了兽用疫苗等生物制品的质量。虽然当时的生产、检验水平依然较低，但终究有章可依。在此后，经过短短4~5年时间，我国生物制品年产量就达到了1.2亿mL，较1948年增加了3倍以上。

新中国成立后，相继成立了中国农业科学院哈尔滨兽医研究所和中国农业科学院兰州兽医研究所，主要从事兽用疫苗和诊断试剂的研究，使我国兽医生物制品的科研力量明显增强。在生产方面，进入50年代，除进一步充实、调整、改善了原有的兰州、江西、广西、南京、开封、成都、哈尔滨7个兽医生物药品厂外，在“大跃进”推动下，全国大部分省、市都建立了自己的兽医疫苗制造厂。到1958年，我国兽医生物药品制造厂总数达到28个，遍布全国主要省份。厂房设施明显改善，产品品种和产量显著增加，技术力量普遍提高。在此期间，为了帮助疫苗生产厂家提高生物制品的生产和检验技术，原农林部兽医生物制品监察所还专门选派专家到各个兽医生物制品厂驻厂指导，在各厂设立监察室；定期举办全国和区域性的技术和管理培训班，总结交流经验，这对提高疫苗产品质量，培训技术人员起到了非常积极的作用。

50年代初，为了尽快提高我国疫苗制造技术，我国除了邀请前苏联专家来指导外，还选派了一批兽医生物制品专家赴前苏联和原民主德国进修、学习和考察，引进他们先进的疫苗制造技术和管理经验，同时一些兽医研究单位和各生物药品厂联合攻关，积极开展疫苗研究。中国农业科学院哈尔滨兽医研究所和原农林部兽医药品生物制品监察所等单位在短期内创造性地研究出了安全有效的牛瘟兔化弱毒疫苗，并用此疫苗在全国开展普遍预防接种，于1956年在全国消灭了牛瘟。继研究出牛瘟兔化弱毒疫苗之后，1956年，原农林部兽医生物制品监察所的技术专家又在世界上首先研究成功了猪瘟兔化弱毒疫苗，并在生药厂成批生产，在全国范围内大力推广使用，春秋两季全面疫苗注射免疫，有效地控制了猪瘟的流行。另外，他们将鸡痘病毒通过鹌鹑传代研制成功了鸡痘鹌鹑化弱毒疫苗。通过异种不敏感动物传代减毒，使强毒病原在适应异种动物的同时，毒力逐步减弱，并使毒株保持了良好免疫原性，用此类弱毒株制作活疫苗在当时是一重大发明，达到了世界领先水平。特别是牛瘟兔化弱毒疫苗和猪瘟兔化弱毒疫苗的研究成功，为我国牛瘟的消灭和猪