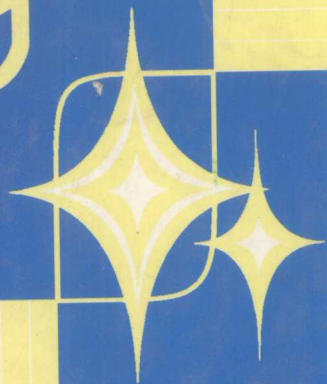


全国高等农业院校教材

全国高等农业院校教材指导委员会审定



兽 医 生 物 制 品 学

● 刘宝全 主编

● 兽医 兽医公共卫生专业用

中国农业出版社

全国高等农业院校教材

兽医生物制品学

刘宝全 主编

兽医、兽医公共卫生专业用

中国农业出版社

主 编 刘宝全 (东北农业大学)
副主编 张振兴 (南京农业大学)
 李昌仁 (东北农业大学)
编 者 陈溥言 (南京农业大学)
 师守信 (东北农业大学)
 刘文周 (东北农业大学)
 宣世纬 (东北农业大学)
主 审 杜念兴 (南京农业大学)
审 稿 胡嘉骥 (中国兽医药品监察所)

前 言

畜牧业在国民经济中占有举足轻重的地位。畜禽传染病是对畜牧业发展的主要威胁。随着畜禽养殖业的日趋集约化，传染病的预防显得更加突出，而兽医生物制品则是预防畜禽传染病的有力武器。

中国曾创造出具有世界先进水平的预防猪瘟、牛瘟、牛传染性胸膜肺炎、布鲁氏菌病及马传染性贫血等的生物制品多种，为畜牧业的健康发展作出了重要贡献。但在制品种类、冻干制品的保存性能、新工艺、新技术在生物制品研制中的应用等方面还有一定差距。高等农业院校过去没有开设《兽医生物制品学》课程，为使学生更多地了解兽医生物制品事业及其重要性，提高知识水平，满足防治畜禽及野生动物疫病的迫切需要，国家决定开设本课，农业部、全国高等农业院校教材指导委员会决定组织编写《兽医生物制品学》统编教材，以解决教学之需。

本教材着重阐明本学科的基本理论和基本知识，既照顾全面系统性，又注意近年发展较快的内容，力求反映生物制品领域的新进展，当然尽量采用较为成熟的资料。兽医生物制品学为新设课程，国内外均无相应教材，参考书也寥寥无几，因之给编写工作带来一定困难。编者除广泛阅读国内外资料外，从生产实践中了解情况，吸收营养，以丰富教材之内容。审稿人胡嘉骥先生是长期从事兽医生物制品工作的专家，经验丰富，造诣颇深，为本书审稿把关，付出了艰辛的劳动；主审人杜念兴教授为我国知名学者，知识渊博，学风严谨，在兽医免疫学及生物制品学领域独具真知灼见，为保证本书质量作出了重要贡献。

尽管如此，由于编者水平有限，经验不足，书稿本底不高，疏漏、错误之处在所难免，恳请执教同仁及广大读者惠予指正，以作进一步修订之借鉴。

编 者

1994年4月

目 录

第一篇 总 论

第一章 生物制品概述	1
第一节 生物制品的概念、分类与命名	1
一、生物制品与生物制品学	1
二、生物制品的分类	2
三、兽医生物制品的命名	7
第二节 生物制品发展简史	8
第三节 制造生物制品的条件	11
一、制造生物制品的基本条件	11
二、生物制品生产的申报与审批	13
第四节 我国兽医生物制品事业的概况与成就	15
第二章 生物制品的菌种与毒种	17
一、生物制品菌、毒种的概念与分类	17
二、生物制品菌、毒种的一般要求	17
三、菌种鉴定	19
四、毒种鉴定	20
五、菌、毒种的保存	20
第三章 细菌培养	21
第一节 细菌繁殖的营养要求	21
一、碳源	21
二、氮源	21
三、无机盐	21
四、生长因子	22
五、水	22
第二节 培养基的主要成分与功用	22
一、肉浸汁	23
二、蛋白胨	23
三、明胶	23
四、琼脂	23
五、酵母浸汁	24
第三节 培养基的种类与用途	24
第四节 培养基的制备程序	24
一、调配	25
二、酸碱度 (pH) 调整	25
三、过滤与澄清	25

四、灭菌	25
第五节 常用培养基	26
一、牛肉汤	26
二、猪胃消化液	26
三、普通肉汤	27
四、普通琼脂	27
五、厌气肉肝汤	27
六、马丁氏肉汤	28
七、马丁氏琼脂	28
八、肝汤琼脂	29
九、肉肝胃酶消化汤	29
十、肉肝胃(膜)消化汤	29
十一、甘油肉汤	30
十二、改良沙氏培养基	30
第六节 细菌的繁殖	31
一、细菌群体的繁殖规律	31
二、影响细菌繁殖的因素	32
第七节 大量生产时细菌培养方法	34
第四章 病毒培养	36
第一节 动物培养	36
一、动物的选择	36
二、动物接种方法	36
三、接种后动物的饲养管理和收获病毒	38
第二节 鸡胚培养	38
一、鸡卵的选择与孵育	38
二、鸡胚接种和收获	38
第三节 组织培养	39
一、组织来源	40
二、培养液	40
三、影响细胞生长的因素	40
四、单细胞的制备	41
五、细胞培养法	41
六、常用溶液的配制	43
第五章 实验动物	46
第一节 概述	46
一、实验动物的概念	46
二、实验动物的共同特点	46
三、实验动物的用途及研究与生产现状	46
第二节 实验动物的分类	47
一、根据来源及实际用途分类	47
二、根据遗传学控制程度分类	48

三、根据微生物学控制程度分类	50
第三节 常用实验动物的特点、品系与应用	51
一、小鼠	51
二、大鼠	52
三、豚鼠	53
四、地鼠	54
五、家兔	55
第四节 实验动物标准化	58
第六章 疫苗制造基本程序	62
第一节 细菌性灭活疫苗制造	62
一、菌种与种子	62
二、菌液培养	62
三、灭活	62
四、浓缩	63
五、配苗与分装	63
第二节 细菌性活疫苗制造	63
一、菌种与种子	63
二、菌液培养	64
三、浓缩	64
四、配苗与冻干	64
第三节 病毒性动物组织疫苗制造	64
一、动物选择	64
二、种毒与接种	64
三、观察与收获	65
四、制苗	65
第四节 病毒性禽胚培养疫苗制造	65
一、鸡胚选择	66
二、种毒与毒种继代	66
三、接毒与收获	66
四、配苗	66
第五节 病毒性细胞培养疫苗制造	67
一、种毒与毒种继代	67
二、营养液配制	67
三、细胞制备	67
四、接毒与收获	68
五、配苗	68
第七章 灭活与灭活剂	69
一、灭活的概念	69
二、灭活剂	69
三、影响灭活作用的因素	71
第八章 佐剂	73

第一节 佐剂概述	73
一、佐剂的概念与基本要求	73
二、佐剂的分类	73
三、佐剂的作用机理	75
第二节 不溶性盐类胶体佐剂	76
一、概述	76
二、氢氧化铝胶	76
三、磷酸三钙	76
第三节 油乳佐剂	77
一、弗氏佐剂	77
二、佐剂 65	78
三、白油 Span 佐剂	78
第四节 微生物佐剂	78
一、卡介苗	79
二、胞壁酰二肽	79
三、短小棒状杆菌	80
四、乳酸菌成分	80
五、细菌脂多糖	80
第五节 其他佐剂	81
一、脂质体	81
二、左旋咪唑	81
三、皂苷与免疫刺激复合物	82
四、阿弗里丁	82
五、蜂胶	82
第九章 冷冻真空干燥及冻干保护剂	84
第一节 概述	84
一、冻干原理与特点	84
二、冷冻干燥的应用	84
第二节 冻干机组与冻干程序	84
一、冻干机组	84
二、冻干程序	85
第三节 冻干保护剂	88
一、保护剂的组成与功用	88
二、影响冻干保护剂效能的因素	88
三、常用的冻干保护剂	89
第十章 类毒素	92
第一节 细菌毒素	92
一、细菌毒素的概念	92
二、细菌毒素的理化及生物学特性	92
第二节 类毒素	93
一、类毒素发展简史	93

二、细菌产毒能力	94
三、毒素的脱毒	94
四、类毒素的精制	94
五、破伤风明矾沉降类毒素制造	95
第十一章 免疫血清	97
一、概述	97
二、制造免疫血清用动物的选择与管理	98
三、免疫原	98
四、免疫程序	99
五、血液的采集与血清的提取	99
六、使用注意事项	100
七、几种重要畜禽用免疫血清的制备	100
八、卵黄抗体的制备与提纯	101
第十二章 诊断制剂	103
第一节 诊断抗原	103
一、血清反应抗原	103
二、变态反应抗原	105
第二节 诊断血清	108
一、炭疽沉淀素血清	108
二、魏氏梭菌定型血清	109
三、沙门氏菌因子血清	111
第三节 标记抗体	112
一、荧光素标记抗体	112
二、酶标记抗体	113
三、放射性同位素标记抗体	115
第四节 单克隆抗体	115
一、细胞杂交融合及单克隆抗体的制备	116
二、单克隆抗体的应用	117
第十三章 生物制品的质量监控	119
第一节 药品生产管理与质量检验准则	119
第二节 我国兽医生物制品监察制度	119
一、菌种与毒种管理	120
二、防止散毒的原则与措施	120
三、生物制品制造及检验规程审定程序	120
四、新制品管理	120
第三节 成品检验程序及方法	121
一、抽样	121
二、无菌检验或纯粹检验	121
三、活菌计数	123
四、安全检验	123
五、效力检验	124

七、凝集状检验	126
八、真空度检查	126
九、残余水分测定	127
第十四章 生物制品的运输、保存与使用	128
第一节 生物制品的运输与保存	128
一、运输	128
二、保存	128
第二节 疫苗的使用	128
一、掌握疫情和接种时机	129
二、注意病原体的型别	129
三、注意接种密度	129
四、注意免疫程序	129
五、注意被免疫动物的体质及疫病情况	129
六、注意疫苗的外观及理化性状	130
七、注意消毒灭菌	130
八、稀释后的疫苗要及时用完	130
九、注意抗菌药物的干扰	130
十、疫苗剂量及免疫次数	130
十一、免疫途径	131
第三节 母源抗体与免疫程序	132
一、母源抗体	132
二、母源抗体与免疫程序	133
第十五章 生物制品的现状与发展	136
第一节 当前常规疫苗概况	136
一、活疫苗与灭活疫苗	136
二、联苗与多价苗	141
三、细胞苗	143
四、微生物亚单位苗、亚结构苗和化学苗	144
第二节 生物技术疫苗研究进展	145
一、基因工程亚单位苗	145
二、基因工程活载体苗	148
三、基因缺失苗	150
四、合成肽苗	151
五、抗独特型疫苗	153

第二篇 各 论

第十六章 家禽细菌病生物制品	155
第一节 禽巴氏杆菌病	155
一、病况与病原概述	155
二、疫苗	156
第二节 鸡白痢	158

一、病况及病原概述	158
二、免疫与疫苗	158
三、诊断与诊断制剂	159
第三节 鸡支原体病	161
一、病况及病原概述	161
二、疫苗	162
三、诊断制剂	162
第四节 禽大肠杆菌病	163
一、病况与病原概述	163
二、免疫和疫苗	164
第十七章 家畜细菌病生物制品	166
第一节 炭疽	166
一、病况及病原概述	166
二、免疫与疫苗	166
三、炭疽沉淀素血清	169
第二节 布鲁氏菌病	169
一、病况及病原概述	169
二、疫苗	170
三、凝集反应抗原	173
四、布氏杆菌水解素	174
第三节 猪丹毒	174
一、病况与病原概述	174
二、免疫与疫苗	175
三、诊断与诊断液	177
第四节 猪巴氏杆菌病	178
一、病况与病原概述	178
二、疫苗	178
三、问题与展望	180
第五节 仔猪大肠杆菌病	181
一、病况与病原概述	181
二、疫苗与免疫	182
第六节 猪传染性萎缩性鼻炎	183
一、病况与病原概述	183
二、疫苗	184
三、诊断液	184
第七节 牛传染性胸膜肺炎	185
一、病况与病原概述	185
二、疫苗	185
三、诊断制剂	187
第八节 羊梭菌病	188
一、病况及病原概述	188
二、免疫与疫苗	189

第九节 马沙门氏菌流产	190
一、病况及病原概述	190
二、免疫与疫苗	190
三、诊断与诊断液	191
第十八章 家禽病毒病生物制品	192
第一节 鸡新城疫	192
一、病况与病原概述	192
二、疫苗与免疫	193
三、对象动物及免疫程序	197
四、诊断制剂	198
第二节 鸡马立克氏病	199
一、病况与病原概述	199
二、疫苗与免疫	199
三、诊断制剂	201
四、问题与展望	202
第三节 鸡传染性支气管炎	202
一、病况与病原概述	202
二、疫苗与免疫	204
三、诊断制剂	205
四、问题与展望	205
第四节 鸡传染性喉气管炎	205
一、病况与病原概述	205
二、疫苗与免疫	206
三、诊断制剂	207
四、问题与展望	208
第五节 禽病毒性关节炎	208
一、病况与病原概述	208
二、疫苗与免疫	209
三、诊断制剂	209
四、问题与展望	210
第六节 禽痘	210
一、病况与病原概述	210
二、疫苗与免疫	211
三、诊断制剂	212
四、问题与展望	212
第七节 禽流感	212
一、病况与病原概述	212
二、疫苗与免疫	213
三、免疫血清	214
四、诊断制剂	214
五、问题与展望	215
第八节 鸡传染性法氏囊病	215

一、病况与病原概述	215
二、疫苗与免疫	216
三、免疫血清与卵黄抗体 (高免卵黄液)	219
四、诊断制剂	220
第九节 产蛋下降综合症	220
一、病况及病原概述	220
二、免疫与疫苗	222
第十节 鸭瘟	222
一、病况及病原概述	222
二、疫苗与免疫	223
三、免疫血清	225
四、诊断制剂	225
五、问题与展望	226
第十一节 雏鸭病毒性肝炎	226
一、病况与病原概述	226
二、疫苗与免疫	226
三、免疫血清	227
四、诊断制剂	227
五、问题与展望	228
第十二节 小鹅瘟	228
一、病况与病原概述	228
二、疫苗与免疫	229
三、免疫血清	229
四、诊断制剂	229
五、问题与展望	230
第十九章 家畜病毒病生物制品	231
第一节 口蹄疫	231
一、病况与病原概述	231
二、免疫与疫苗	232
三、诊断制剂	235
第二节 狂犬病	236
一、病况与病原概述	236
二、疫苗	237
三、疫苗研究新动向	239
第三节 伪狂犬病	239
一、病况及病原概述	239
二、免疫与疫苗	240
第四节 猪瘟	242
一、病况与病原概述	242
二、免疫与疫苗	243
三、诊断与诊断液	247
四、免疫血清	247

第五节 非洲猪瘟	248
一、病况与病原概述	248
二、免疫与疫苗	249
三、诊断与诊断液	249
第六节 猪传染性胃肠炎	250
一、病况及病原概述	250
二、免疫与疫苗	251
第七节 猪水泡病	252
一、病况与病原概述	252
二、免疫与疫苗	253
第八节 牛白血病	254
一、病况及病原概述	254
二、诊断与 BLV 诊断抗原	256
三、防治	257
第九节 牛病毒性腹泻/粘膜病	257
一、病况及病原概述	257
二、免疫与疫苗	258
三、诊断液	259
第十节 牛流行热	259
一、病况与病原概述	259
二、疫苗与免疫	260
三、免疫血清	261
四、诊断制剂	262
第十一节 蓝舌病	262
一、病况与病原概述	262
二、免疫与疫苗	263
第十二节 绵羊痘	264
一、病况与病原概述	264
二、免疫与疫苗	265
第十三节 马传染性贫血	266
一、病况与病原概述	266
二、疫苗	267
三、对象动物及免疫程序	269
四、诊断制剂	269
第二十章 野生动物传染病生物制品	271
第一节 犬瘟热	271
一、病况与病原概述	271
二、免疫与疫苗	271
三、诊断与诊断液	273
四、治疗与免疫血清	273
第二节 犬传染性肝炎	273
一、病况与病原概述	273

二、免疫与疫苗	274
三、诊断与诊断液	274
四、免疫血清	275
第三节 犬传染性肠炎	275
一、病况与病原概述	275
二、免疫与疫苗	276
三、诊断与诊断液	277
第四节 猫泛白细胞减少症	278
一、病况与病原概述	278
二、免疫与疫苗	278
三、诊断与诊断液	279
四、治疗与免疫血清	280
第五节 貂阿留申病	280
一、病况与病原概述	280
二、免疫与疫苗	281
三、诊断与诊断液	281
第六节 貂传染性肠炎	281
一、病况与病原概述	281
二、免疫与疫苗	282
三、诊断与诊断液	283
四、治疗与免疫血清	283
第七节 兔出血症	284
一、病况与病原概述	284
二、免疫与疫苗	284
三、诊断与诊断液	285
第八节 兔粘液瘤病	285
一、病况与病原概述	285
二、免疫与疫苗	286
三、诊断与诊断液	286
四、治疗与免疫血清	286
附录：兽医生物制品事业有关文件摘要	287
主要参考文献	298

第一篇 总 论

第一章 生物制品概述

第一节 生物制品的概念、分类与命名

一、生物制品与生物制品学

(一) **生物制品的概念** 利用微生物、寄生虫及其组分或代谢产物以及动物或人的血液、组织等生物材料为原料,通过生物学、生物化学以及生物工程学的方法加工制成的,用于传染病或其他有关疾病的预防、诊断和治疗的生物制剂,称为生物制品 (biologics),用于动物免疫预防、诊断和治疗的生物制品称为兽医生物制品 (veterinary biologics) 或兽医生物药品。狭义的生物制品包括疫苗、免疫血清和诊断制剂;广义的生物制品还包括各种血液制剂,肿瘤免疫、移植免疫及自身免疫等非传染性疾病的免疫诊断、治疗及预防制剂以及提高动物机体非特异性抵抗力的免疫增强剂等生物制品。就我国畜牧兽医事业的目前情况而言,兽医生物制品仍以传染病用的制剂为主,但寄生虫病及其他非传染病的制剂将得到发展。

世界卫生组织 (WHO) 给生物制品下的定义是:“效价或安全性检定仅凭物理化学的方法或技术不足以解决问题而必须采用生物学方法检定的制品”。换言之,即不采用动物实验、胎胚或动物细胞实验以及微生物学检验就不能确定其安全性及有效性是否存在及其程度的制品。根据这一观点,对抗生素、维生素及激素等将不再作为生物制品看待。

(二) **生物制品学的概念与内容** 生物制品学是在微生物学、免疫学和传染病学的基础上,采用生物学、生物化学及生物工程学等技术和方法,研究和制备生物制品,用以解决人、畜疫病防治的一门新兴应用科学。

生物制品学的内容包括两方面:一是生物制品的生物学,根据微生物学和免疫学原理,重点研究生物制品本身的特性及其与动物机体的关系,研究其安全性及有效性,研究其在传染病的免疫诊断、治疗和预防中的应用原理、方法与意义;二是生物制品的工艺学,以生物化学、细胞学、遗传学、制冷学以及生物工程学技术的原理,研究生物制品制造的工艺学,以保证生产优良制品,不断提高制品质量。

根据我国畜禽传染病的存在与危害情况,国家有关领导部门提出到1990年或稍长的时间内,力争控制或消灭口蹄疫、猪水疱病、猪瘟、牛肺疫、羊痘、鸡新城疫、鸡白痢和鸭瘟;到2000年或稍长的时间内,力争控制和消灭炭疽、狂犬病、布鲁氏菌病、结核病、副结核病、猪丹毒、禽霍乱和鸡马立克氏病,任务艰巨。在消除疫源,加强饲养管理,提高动物天然抵抗力的同时,投与优质疫苗,提高特异抗病力,使用特异而敏感的诊断制剂,加强疫病的检查与监测,以保证国家防疫计划的彻底实现。

兽医生物制品工作者的任务，一方面是生产工艺的改进与提高，对已经用于生产实际但还不够理想的制品质量有所改善；同时，很多传染病还缺乏有效的优良的疫苗或诊断制剂，寄生虫疫苗更是寥寥无几，应当努力开发、创制更安全、更有效的新制品。另一方面，近年来，由于免疫学基础理论不断发展，免疫学技术不断创新，免疫学分支不断出现，因而使免疫学广泛地渗透于许多学科。生物制品的重要基础学科是免疫学，因而生物制品与各学科的关系也日益密切。临床常见病、多发病、罕见病的诊断、预防和治疗，要求提供更多的生物制品，基础学科的有关生物检测和实验技术要求提供更多的生物试剂。特别是近些年来国外一些传染病不断传入我国，在这种新的形势下，生物制品工作的发展方向、任务内容和研究范围，需要作适当的调整。总之，生物制品工作者及与此有关的兽医工作者和科学家任重而道远。

二、生物制品的分类

根据生物制品的性质和作用，可以概括地将其分为五大类：①供预防用的疫苗（包括细菌性疫苗、病毒性疫苗以及类毒素等）；②供治疗或紧急预防用的免疫血清（抗细菌、抗病毒及抗毒素血清）和噬菌体等；③免疫诊断用的各种抗原、抗体及核酸探针等诊断制剂；④非特异性免疫活性因子，如白细胞介素、干扰素、转移因子、胸腺因子以及其他免疫增强剂；⑤其他生物制品，主要为血液制品（血浆、白蛋白、丙种球蛋白及纤维蛋白原等）和胎盘球蛋白等。

（一）疫苗（vaccines） 由病原微生物、寄生虫以及其组分或代谢产物所制成的，用于人工自动免疫的生物制品称为疫苗。给动物接种，刺激机体产生免疫应答，抵抗特定病原微生物（或寄生虫）的感染，从而预防疾病。

1. 常规疫苗（conventional vaccines） 由细菌、病毒、立克次氏体、螺旋体、支原体等完整微生物制成的疫苗。

（1）灭活苗（inactivated vaccines） 又称死苗（dead vaccines, killed vaccines）。

一般灭活苗 菌、毒种应是标准强毒或免疫原性优良的弱毒株。经人工大量培养后，用理化方法将其杀死（灭活）后制成灭活苗。灭活苗一般要加佐剂以提高其免疫力。

自家灭活苗 是指从患病动物自身病灶中分离出来的病原体经培养、灭活后制成的疫苗，再用于该动物本身，故称为自家疫苗（autogenous vaccine）。此种疫苗可用以治疗慢性的、反复发作而用抗生素治疗无效的细菌性感染或病毒性感染，如顽固性葡萄球菌感染症。

脏器灭活苗（组织灭活苗） 利用病、死动物的含病原微生物脏器制成乳剂，加甲醛等灭活脱毒所制成的疫苗。如兔病毒性出血症，肝脏中含毒量较高，因而可以制成肝组织甲醛灭活苗。再如水貂病毒性肠炎，可取病、死动物的肝、脾、十二指肠及肠系膜淋巴结等组织制成乳剂，加甲醛溶液灭活，制成组织苗。这些疫苗制法简单，成本低廉，在没有特效疫苗的情况下，用之作为一种应急措施，在疫病流行地区控制疫病的发展起到了很大作用。

（2）活苗（live vaccines） 又称弱毒苗（attenuated vaccines）。过去活疫苗可分为强毒活苗和弱毒活苗。强毒活苗曾在早年应用并发挥过一定作用，但因存在散播病原的危险性，故已不用。现今活疫苗主要指弱毒活疫苗，是通过人工诱变获得的弱毒株或者是筛选