



高职高专“十二五”规划教材

生物技术系列

生物制品 生产技术

王永芬 刘黎红 孙祎敏 主编

SHENGWU ZHIPIN SHENGCHAN JISHU



化学工业出版社

要 點 容 內

高职高专“十二五”规划教材

生物技术系列

生物制品生产技术

王永芬 刘黎红 孙祎敏 主编

圖書在版編目(CIP)數據

生物制品生产技术 / 王永芬、刘黎红、孙祎敏主编.

北京: 化学工业出版社, 2013.1

高职高专“十二五”规划教材 生物技术系列

ISBN 978-7-132-16143-9

I. ①生… II. ①王…②刘…③孙… III. ①生物制

品-生产-技术-高等学校教材 IV. ①Q937

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第007007号

责任编辑: 梁静
责任校对: 朱夏

出版发行: 化学工业出版社(北京) 电话: 010-61226000

印 前: 北京云都印刷有限公司 电话: 010-61226000



化学工业出版社

· 北京 ·

定价: 28.00元

内 容 提 要

本书按照单元模式设计内容,包括生物制品生产基础,生物制品生产的基本技术,生物制品的生产工艺,生物制品的质量检验,生物制品的生产管理,生物制品的运输、保存与使用,典型生物制品的制备七个单元。前六个单元各单元下设学习指导、学习内容模块若干、知识窗、课后思考,其中知识窗的内容为体现学科进展性的知识,或者根据各学校特色或具体使用情况,有些特殊知识需要指出的,但是单元或学习内容不便表述的内容,彰显教材多元化特色。第七单元为学生实训单元,下设十二个具体制备实例的工艺流程,按照具体工作项目,以企业生产流程为主线,按照制备要求、制备工艺流程、制备设备、制备操作步骤详解、质量控制点、制备中常见问题分析等逐层展开,充分体现了高职教育职业性、实践性、开放性特点。

本书供高职高专生物技术类、生物制药类专业学生使用,也可以作为生物制品企业人员的参考资料或培训指导书籍使用。

主 编 王 永 芬 刘 黎 红 孙 祎 敏

图书在版编目(CIP)数据

生物制品生产技术/王永芬,刘黎红,孙祎敏主编.
北京:化学工业出版社,2013.1
高职高专“十二五”规划教材 生物技术系列
ISBN 978-7-122-16149-9

I. ①生… II. ①王…②刘…③孙… III. ①生物制
品-生产技术-高等职业教育-教材 IV. ①R977

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第315908号

责任编辑:梁静丽 王蓉蓉 李植峰
责任校对:宋 夏

装帧设计:关 飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京云浩印刷有限责任公司

装 订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张14 字数332千字 2013年3月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:28.00元

版权所有 违者必究

《生物制品生产技术》编写人员名单

主 编 王永芬 刘黎红 孙祎敏

副主编 杨新建 朱正华 党 玮

编写人员 (按姓氏笔画排列)

王 成 (河南化工职业学院)

王永芬 (郑州牧业工程高等专科学校)

朱正华 (浙江经贸职业技术学院)

乔宏兴 (郑州牧业工程高等专科学校)

刘黎红 (长春职业技术学院)

孙祎敏 (河北化工医药职业技术学院)

李竹生 (郑州职业技术学院)

杨新建 (北京农业职业学院)

陈 蕤 (广东科贸职业学院)

孟泉科 (三门峡职业技术学院)

党 玮 (漯河职业技术学院)

前言

生物制品生产技术和随着现代生物技术发展起来的一门新兴技术，各种有关生物制品的理论和技术的也在不断地发展。近几十年来，生物制品在人和动物疫病的预防、诊断和治疗方面起到的作用越来越重要。目前，在许多高等职业院校中开设了本课程，但大多数教材偏重于理论介绍，能够适合高等职业院校教学和生物制品企业进行人员培训的教材不多。基于此，为适应社会需求和教学改革需要，特编写这本有关生物制品生产技术和相关知识的教材。

本教材从内容设计上打破了以往教材的传统模式，以单元为纲，项目内容为领，突出以能力培养为主，注重高职院校学生的职业综合能力的培养，同时邀请了全国部分高职院校具有理论基础和实践经验的老师共同编写。该书的主要内容包括生物制品的生产基础，生物制品生产的基本技术，生物制品的生产工艺，生物制品的质量检验，生物制品的生产管理，生物制品的运输、保存与使用以及典型生物制品的制备。基本上从设备、工艺流程、检验、管理、运输、保存与使用等各个方面全方位介绍了生物制品的生产技术，在典型生物制品的制备中从制备要求、制备工艺流程、制备设备、制备操作步骤详解、质量控制点、制备中常见问题分析几个方面详细介绍了人和动物生产中常用的生物制品生产技术。本教材突出实践教学，图文并茂、步骤翔实、一目了然，适合高职院校学生的特点，有利于培养学生的综合能力。根据学生对生物制品生产技术学习的需要，在每单元后还附有知识窗和学习思考，有利于扩大学生学习视野，提高学习积极性。本教材在内容上力求浅显易懂，注重生物制品的科学性、前瞻性、实用性的有机统一；在语言上通俗易懂，图文并茂，适合职业院校学生，激发学生学习兴趣。同时也可作为生物制品企业人员的参考资料或培训指导书使用。

本教材编写过程中，得到了从事本专业企业专家的指导和帮助，参考了国内外同行的资料，在此一并表示感谢！由于时间仓促，加上编者水平有限，难免有不足之处，敬请同行专家批评指正，欢迎提出宝贵意见。

编者

2012年11月

目 录

第一单元 生物制品的生产基础 / 1

【学习指导】	1	一、企业厂房设置的基本要求	9
学习内容一 生物制品的基本知识	1	二、动物房及相关事项	9
一、什么是生物制品	1	三、典型的生产设备	9
二、生物制品的分类	2	四、生物制品生产常见工种介绍	24
三、生物制品的生物学基础	5	【知识窗】	25
四、生物制品的用途	7	【学习思考】	27
学习内容二 生物制品生产企业环境	8		

第二单元 生物制品生产的基本技术 / 28

【学习指导】	28	学习内容四 病毒培养技术	42
学习内容一 洗刷技术	28	一、动物接种培养	43
一、洗液	28	二、鸡胚接种培养	43
二、洗刷方法	29	三、细胞培养法	44
三、洗刷后检查	30	学习内容五 细胞培养技术	46
四、洗刷注意事项	30	一、细胞培养的基本概念	46
学习内容二 灭菌技术	31	二、细胞的类型	46
一、物理灭菌法	31	三、细胞培养用液	47
二、化学灭菌法	33	四、细胞培养的类型	49
学习内容三 发酵技术	34	五、生产中细胞的大规模培养	51
一、发酵方法	35	学习内容六 分离纯化技术	54
二、培养基	35	一、细胞破碎技术	54
三、菌种	38	二、沉淀技术	56
四、发酵设备	39	三、离心技术	60
五、无菌空气	40	四、过滤技术	64
六、发酵过程控制	40	五、层析技术	69

学习内容七 包装技术	74	一、微生物的感染途径	83
一、分装技术	75	二、生物安全防护措施	84
二、冻干技术	77	【知识窗】	87
三、外包装技术	80	【学习思考】	88
学习内容八 生物安全防护技术	83		

第三单元 生物制品的生产工艺 / 89

【学习指导】	89	三、免疫调节剂类生物制品的生产工艺	103
学习内容一 预防类生物制品的生产	89	学习内容三 诊断用生物制品的生产	105
一、细菌性疫苗与类毒素的生产工艺	89	一、诊断用抗原的生产工艺	106
二、病毒性疫苗的生产工艺	91	二、诊断用抗体的生产工艺	108
三、寄生虫疫苗的生产工艺	94	三、标记抗体的生产工艺	110
学习内容二 治疗类生物制品的生产	95	【知识窗】	113
一、高免血清类生物制品的生产工艺	96	【学习思考】	114
二、血液制剂类生物制品的生产工艺	100		

第四单元 生物制品的质量检验 / 115

【学习指导】	115	四、杀菌、灭活和脱毒情况的检验	123
学习内容一 生物制品的理化检验	115	五、外源性污染的检验	124
一、物理性状检验	116	六、过敏性物质的检验	124
二、化学检验	116	学习内容三 生物制品的效力检验	125
学习内容二 生物制品的安全检验	120	一、检验内容	125
一、无菌试验	120	二、检验方法	126
二、异常毒性试验	122	【知识窗】	128
三、热原试验	122	【学习思考】	129

第五单元 生物制品的生产管理 / 130

【学习指导】	130	一、GMP的基本要求	132
学习内容一 生物制品的质量管理	130	二、生物制品生产的申报与审批	140
一、生物制品质量的特点	130	三、生物制品的监管制度	142
二、生物制品质量管理的重要性	131	【知识窗】	144
三、质量管理的常用术语	131	【学习思考】	144
学习内容二 生物制品的GMP	132		

第六单元 生物制品的运输、保存与使用 / 145

【学习指导】	145	学习内容一 生物制品的运输与保存	145
--------------	-----	------------------------	-----

一、生物制品的运输	145	二、预防接种的途径	147
二、生物制品的保存	146	三、免疫失败的原因及控制	148
学习内容二 生物制品的使用	146	【知识窗】	151
一、预防接种的形式	147	【学习思考】	151

第七单元 典型生物制品的制备 / 152

【学习指导】	152	项目八 猪链球菌氢氧化铝胶苗的制备	187
项目一 人血白蛋白的制备	152	项目九 畜禽病毒性自家组织灭活苗的 制备	190
项目二 吸附无细胞百白破联合疫苗的 制备	156	项目十 鸡新城疫油乳剂灭活苗的制备	193
项目三 麻疹减毒活疫苗的制备	163	项目十一 鸡传染性法氏囊病卵黄抗体的 制备	197
项目四 人用狂犬病疫苗的制备	166	项目十二 瘦肉精快速检测试纸条的 制备	201
项目五 重组乙型肝炎疫苗的制备	171	【学习思考】	204
项目六 干扰素的制备	178		
项目七 猪瘟活疫苗 I 型的制备	183		

附录 / 205

附录一 LD_{50} 、 PD_{50} 、 $TCID_{50}$ 、 EID_{50} 、 ELD_{50} 、PFU 的实验设计及计算方法	205
附录二 生物制品生产质量管理规范	207

参考文献 / 212

第一单元

类长制品味甜生 二

生物制品的生产基础

学·习·指·导

本单元主要讲解生物制品生产所需的基础理论知识、基本操作技能以及生产环境、设备、工作岗位等内容。通过学习，使学生掌握生物制品的概念与分类，了解生物制品的用途，掌握生物制品生产所需要的相应操作技能并对生物制品生产企业与工作岗位有一定的感性认知。

学习内容一 生物制品的基本知识

一、什么是生物制品

生物制品根据其适用的对象分为医（人）用生物制品和兽用生物制品两类。医（人）用生物制品简称生物制品，而兽用生物制品必须使用其全称。

2010年版的《中华人民共和国药典》对于生物制品的定义为：生物制品是以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料，应用传统技术或现代生物技术制成，用于人类疾病的预防、治疗和诊断。人用生物制品包括：细菌类疫苗（含类毒素）、病毒类疫苗、抗生素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品以及其他生物活性制剂，如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生态制剂等。

世界卫生组织从检定方面给生物制品下的定义为：效价和安全性检定仅凭物理化学的方法和技术不足以解决问题而必须采用生物学方法检定的制品。根据此定义，抗生素、维生素及激素等不属于生物制品的范畴。

我国《兽药管理条例》对于兽用生物制品的定义为：以天然或者人工改造的微生物、寄生虫、生物毒素或者生物组织及代谢产物等为材料，采用生物学、分子生物学或者生物化学、生物工程等相应技术制成的，用于预防、治疗、诊断动物疫病或者改变动物生产性能的兽药。它包括疫苗（动物预防用生物制品），血液制剂（如抗血清、血浆蛋白、免疫球蛋白

等), 抗生素 (如青霉素、链霉素、土霉素), 传染病的特异性诊断制剂 (如各种诊断液), 治疗制剂 (如抗毒素、干扰素、白介素等免疫制剂)。

二、生物制品的分类

生物制品的分类因分类的时期和分类的依据不同可以有多种不同的分类方法。

(一) 按所采用的材料、制法或用途不同分类

根据所采用的材料、制法或用途的不同, 分为以下几类。

1. 细菌性疫苗

这类制品用有关细菌、螺旋体制成, 也是俗称的菌苗, 如伤寒菌苗、百日咳菌苗、钩端螺旋体菌苗等。

(1) 活菌苗 是经物理、化学或生物学方法处理后, 其毒力减弱或无毒的病原菌制成的, 如卡介苗、鼠疫活菌苗、人用炭疽活菌苗、人用布氏杆菌病活菌苗等。

(2) 灭活菌苗 是用物理或化学方法将病原菌杀死后制成的。细菌失去毒力, 但仍保留其免疫原性, 如伤寒菌苗、霍乱菌苗、百日咳菌苗和钩端螺旋体菌苗等。

2. 噬菌体

由特定宿主菌的噬菌体制成, 如口服多价痢疾噬菌体。

3. 病毒性疫苗

这类制品用病毒、立克次体制成, 也是俗称的疫苗, 如流行性乙型脑炎疫苗、人用狂犬病疫苗、牛痘疫苗等。

(1) 减毒活疫苗 病毒经物理、化学或生物学方法处理后, 成为失去致病性而保留免疫原性的弱毒株后再用来制备的, 也有一些弱毒株是从自然界分离到的, 如口服脊髓灰质炎活疫苗、麻疹活疫苗、流行性乙型脑炎活疫苗、流行性腮腺炎活疫苗和黄热病活疫苗等。

(2) 灭活疫苗 用化学方法将病毒灭活后制成, 使病毒失去致病性而仍保留其免疫原性, 如流行性乙型脑炎灭活疫苗、狂犬病疫苗和流行性出血热疫苗等。

(3) 亚单位疫苗 除去病原体中对激发保护性免疫无用的、甚至有害的成分, 保留其有效抗原成分所制成的疫苗, 如乙型肝炎 HBsAg 疫苗、流感亚单位疫苗等。

4. 抗血清和抗毒素

用特定抗原免疫马、牛或羊, 经采血、分离血浆或血清, 精制而成。抗细菌和病毒的称抗血清; 抗蛇毒和其他毒液的称抗毒血清; 抗微生物毒素的称抗毒素。表 1-1 为常用的抗血清、抗毒素和抗毒血清。

表 1-1 常用的抗血清、抗毒素和抗毒血清

抗血清	抗毒素	抗毒血清
抗狂犬病血清	白喉抗毒素	抗蛇毒血清
抗腺病毒血清	破伤风抗毒素	
抗痢疾血清	肉毒杆菌抗毒素	
抗炭疽血清	链球菌抗毒素	
	d 型葡糖糖菌抗毒素	

5. 类毒素

类毒素是一些经变性或经化学修饰而失去原有毒性但仍保留其免疫原性的毒素。常用的

有白喉类毒素、破伤风类毒素、葡萄球菌类毒素、霍乱类毒素。

6. 血液制品

由健康人血浆或经特异免疫的人血浆，经分离、提纯或由重组 DNA 技术制成的血浆蛋白组分以及血液细胞有形成分统称为血液制品，如人血白蛋白、人免疫球蛋白、人凝血因子（天然或重组的），用于治疗 and 被动免疫预防。表 1-2 为常用的血液制品。

表 1-2 常用的血液制品

正常人血液制品	超免疫球蛋白类	正常人血液制品	超免疫球蛋白类
冻干人血浆	抗破伤风超免疫球蛋白	凝血酶原复合物	抗风疹超免疫球蛋白
白蛋白	抗狂犬病超免疫球蛋白	凝血Ⅷ因子	抗腮腺炎超免疫球蛋白
球蛋白	抗百日咳超免疫球蛋白		抗脊髓灰质炎超免疫球蛋白
纤维蛋白原			

7. 细胞因子

由免疫系统细胞以及其他类型细胞主动分泌的一类小分子量的可溶性蛋白质，包括淋巴因子、干扰素、白介素、肿瘤坏死因子、趋化因子和集落刺激因子等。

8. 诊断制品

诊断制品是指用于诊断疾病、检测机体免疫状态以及鉴别病原微生物的生物制品。诊断制品按学科分类，可分为三种。

(1) 细菌学诊断制品 通常包括诊断用抗原、诊断用抗体、诊断用噬菌体等。如诊断用伤寒、副伤寒及变形杆菌 OX19、OX2、OXK 菌液，沙门菌属诊断血清，钩端螺旋体诊断血清，诊断用霍乱弧菌噬菌体液，白喉锡克试验毒素，旧结核菌素和结核菌素纯蛋白衍生物等。

(2) 病毒学诊断制品 如流行性乙型脑炎病毒补体结合抗原、流行性乙型脑炎病毒诊断血清和乙型肝炎病毒表面抗原诊断血清等。

(3) 免疫学诊断制品、肿瘤诊断制品及其他诊断制品 如人 IgG、IgM、IgA、IgD、IgE 诊断血清，甲胎蛋白诊断血清，A 型和 B 型标准血清等。

9. 其他生物制品

由有关的生物材料或特定方法制成，不属于上述 8 类的其他生物制剂，如微生态制剂、卡介菌多糖和核酸制剂等。

(二) 根据用途分类

根据用途可将生物制品分为预防、治疗和诊断三大类。

1. 预防类制品

此类制品主要用于感染性疾病的预防。

(1) 疫苗 常用的有流感疫苗、脊髓灰质炎疫苗、狂犬病疫苗等。表 1-3 为常用的疫苗。

(2) 类毒素。

(3) 双价疫苗及多价疫苗 由单一型（或群）抗原成分组成的疫苗称为单价疫苗。由两个或两个以上同一种但不同型（或群）抗原合并组成的含有双价或多价抗原成分的疫苗，则

表 1-3 常用的疫苗

减毒活疫苗	灭活疫苗	纯化疫苗	亚基疫苗
结核菌疫苗	霍乱菌苗	脑膜炎双球菌多糖菌苗	流感亚单位疫苗
鼠疫活菌苗	伤寒菌苗	肺炎球菌多糖菌苗	腺病毒亚单位疫苗
炭疽活菌苗	副伤寒菌苗		
痢疾活菌苗	百日咳菌苗		
口服伤寒活菌苗	气管炎菌苗		
牛痘苗	鼠疫菌苗		
黄热病疫苗	哮喘菌苗		
脊髓灰质炎活疫苗	乙型脑炎疫苗		
流感活疫苗	狂犬病疫苗		
麻疹活疫苗	流感疫苗		
腮腺炎活疫苗	脊髓灰质炎疫苗		
水痘活疫苗	乙型肝炎疫苗		
风疹活疫苗			
斑疹伤寒疫苗			

分别称为双价疫苗或多价疫苗，如口服福氏宋内菌痢疾双价活疫苗和双价肾综合征出血热灭活疫苗等。

(4) 联合疫苗 指两种或两种以上疫苗原液按特定比例混合制成的具有多种免疫原性的疫苗。联合疫苗绝对不是简单的疫苗组合，每种联合疫苗都是独立的、经过科学研究的独立疫苗，包括伤寒甲型副伤寒联合疫苗、吸附白喉破伤风联合疫苗、吸附百日咳白喉联合疫苗、吸附无细胞百日咳联合疫苗和麻疹腮腺炎联合减毒活疫苗等。

联合疫苗与多价疫苗的区别在于：联合疫苗是一种制剂包括几个不同的抗原成分，而多价疫苗是一种制剂包括同一制品的不同群或型。

2. 治疗类制品

(1) 抗血清与抗毒素。

(2) 血液制品。

(3) 噬菌体 用于裂解宿主菌以治疗由宿主菌所引起的疾病，如痢疾杆菌噬菌体和铜绿假单胞菌噬菌体，可分别用于治疗菌痢和铜绿假单胞菌感染症。

(4) 疫苗 如乙型肝炎治疗疫苗、单纯疱疹病毒疫苗、麻风病治疗疫苗及其他治疗疫苗。

(5) 抗体 如抗乙型肝炎表面抗原单克隆抗体、单克隆抗体靶向制剂等。

3. 诊断类制品

(1) 体内诊断用品 用于皮内接种，以判断个体对病原体的易感性或免疫状态，如锡克试验毒素和结核菌素纯蛋白衍生物等。

(2) 体外诊断用品 由特定抗原、抗体或有关生物物质制成的免疫诊断试剂或诊断试剂盒，包括细菌学试剂、免疫学试剂、临床化学试剂等（表 1-4）。

表 1-4 常用的体外诊断试剂

试剂	类别	试剂	类别
细菌学试剂	诊断菌液	免疫学试剂	酶免疫测定试剂
	诊断血清		放射免疫测定试剂
	诊断鉴别试剂	临床化学试剂	标准液
	细菌药敏检测试剂		质量控制血清
免疫学试剂	凝集试剂		各种测定试剂盒

(三) 按制备方法及物理性状分类

生物制品根据制备方法有粗制品与精制品之分, 单价、多联多价制品与混合制剂之分; 按制品的物理性状有液体制品与冻干制品之分, 吸附制品与不吸附制品之分。

1. 精制品

将原制品(一般为粗制品)用物理或化学方法除去无效成分, 进行浓缩提纯制成精制品, 如精制破伤风类毒素及抗毒素、精制人白细胞干扰素等。

2. 多联多价制品

一种剂型的成分包括几个同类制品者称多联制品; 一种剂型的成分包括同一制品的不同群、型者称多价制品, 如伤寒、副伤寒甲、副伤寒乙三联菌苗和多价精制气性坏疽抗毒素等。

3. 混合制剂

一种剂型的成分包括不同类制品, 同时可以起到预防几种疾病的作用, 如百日咳菌苗、白喉和破伤风类毒素混合制剂等。

4. 冻干制品

冻干制品是将液体制品经真空、冷冻、干燥制成的固体制品。这类制品有利于保存、运输和使用, 几乎所有活菌苗、减毒活疫苗都为冻干制品。

5. 吸附制品

吸附制品是指在液体制剂中加入氢氧化铝或磷酸铝等吸附后制成。这类制品具有延长刺激时间、增强免疫效果和减少注射次数及剂量等优点。

三、生物制品的生物学基础

生物制品主要是由细菌、病毒等微生物本身或其代谢产物, 或用它们免疫动物所得的抗血清制成。因此, 必须了解这些微生物的本质及其侵入机体后引起的免疫反应。此外, 了解生物制品的生化基础, 掌握生化新技术, 将有助于生产出高效而又安全的、高质量的生物制品, 为防治疾病做出贡献。

(一) 生物制品的微生物学基础

微生物的结构和功能、形态和生理之间的关系密切相关。除细菌的细胞壁、细胞膜、细胞质和细胞核以外, 细菌的一些特殊结构, 如荚膜、鞭毛、菌毛和芽孢等结构也与生物制品的制造密切相关。

1. 细菌的代谢产物

细菌在合成代谢过程中, 除合成菌体自身成分外, 还能合成一些其他的代谢产物, 与生物制品有关的代谢产物包括以下几种。

(1) 热原质 许多革兰阴性菌与少数革兰阳性菌在代谢过程中能合成一种多糖, 注入人体或动物体能引起发热反应, 故名热原质。革兰阴性菌的热原质就是细菌细胞壁中的脂多糖。药液、器皿等如被细菌污染, 即可能有热原质产生。制备注射药剂时应严格无菌操作, 出厂前应严格检查, 不可含有热原质。热原质耐高温, 以高压蒸汽灭菌(121℃, 20min)亦不受破坏, 用吸附剂和特制石棉滤板, 可除去液体中的大部分热原质。

(2) 毒素 细菌产生的毒素有内毒素和外毒素两种, 均有强烈的毒性, 尤以外毒素为

甚。内毒素为脂多糖蛋白复合物，存在于细菌细胞壁的外膜内，在革兰阴性菌中较常见，毒性较弱，抗原性弱，不能用福尔马林脱毒，细菌死亡及菌体破裂时游离出来。热原质即为细菌的内毒素，耐热。注射液、血液制剂及抗毒素等不应含有热原质，因此在生产工艺中应注意细菌的污染，使用的器具应于 250℃ 下干烘以除去热原质。世界卫生组织所发的标准热原质系用大肠杆菌内毒素制成。

外毒素是在细菌生长过程中产生的，是一种蛋白质，毒性较强，抗原性也强，不耐热，可用福尔马林脱毒制成类毒素，如白喉毒素、破伤风毒素、肉毒毒素等。肠毒素和真菌毒素也是外毒素。

(3) 色素 许多细菌能产生色素，对其鉴别具有重要作用，如铜绿假单胞菌可产生蓝绿色素，叫绿脓色素；金黄色葡萄球菌能产生金黄色色素，这类色素的功能还不清楚，往往在氧化过程中呈现颜色，还原时无色，可能是呼吸酶。结核杆菌能产生一种黄色色素，叫做结核萘醌 (phthiocol)，在细菌的呼吸作用中起递氢作用。

(4) 抗生素 是某些微生物在生长过程中产生的代谢产物，如青霉素是青霉菌产生的；利福平是链霉菌产生的等。

(5) 细菌素 是某些细菌产生的抗菌物质，如大肠杆菌产生的大肠菌素，可以杀死或抑制一些其他病原体，并可用以进行分裂。

(6) 维生素 一些细菌，如肠道细菌，能合成 B 族维生素和维生素 K，对人类有益。现在常利用这些特点生产某些维生素，如维生素 B₁₂ 就是生产庆大霉素时的副产品。

2. 外界对微生物的影响

微生物广泛存在于自然界中，必然不断经受周围环境中各种因素的影响。当环境条件适宜时，微生物进行正常的新陈代谢、生长繁殖。当环境不太适宜时，微生物的代谢活动也可发生相应改变，引起变异（如药物性变异）。当环境条件改变过于剧烈时，可导致微生物的主要代谢功能发生障碍，生长可被抑制，甚至引起死亡。因此，掌握微生物对周围环境的依赖关系，一方面可创造有利条件，促进它们的生长繁殖，以制备生物制品；另一方面，也可利用对微生物不利的因素使其发生变异或杀灭之，以更好地为制造生物制品服务。

(二) 生物制品的免疫学基础

特异性免疫的获得方式有自然获得和人工方法获得两种。自然免疫主要指机体感染病原微生物后建立的特异性免疫，人工免疫则是人为地给机体输入抗原或现成的免疫效应物质等，使机体获得特异性免疫的方法。

1. 机体的抗感染免疫

机体的抗感染免疫传统上分为先天性免疫和获得性免疫两大类，如表 1-5 所示。

表 1-5 抗感染免疫的分类及实例

先天性(非特异性)免疫	体表屏障、血脑屏障、血胎屏障、细胞吞噬作用、正常体液和组织中的抗菌物质	
获得性(特异性)免疫	主动	自然(形成): 感染 人工(诱导): 类毒素、死或活菌(疫)苗注射
	被动	自然: 母体抗体通过胎盘(IgG)或初乳(IgA)输给婴儿 人工: 同种或异种抗体的注射

2. 人工免疫

人工免疫是人为地给机体输入抗原以调动机体的免疫系统，或直接输入免疫血清，使其

获得某种特殊抵抗力,用以预防或治疗某些疾病。人工免疫用于预防传染病时,常称为预防接种,它是增强人体特异性免疫力的重要方法。

有计划地开展预防接种,提高人群对传染病的抵抗力,可大大降低许多传染病的发病率。对天花、脊髓灰质炎和白喉等传染病,预防接种是消灭它们或控制流行的主要措施。1979年,在全球范围内消灭了天花,就是预防接种消灭传染病所显示的巨大威力。对麻疹、霍乱、伤寒、副伤寒和乙脑等的预防接种,也已取得显著效果。现阶段人工免疫不仅用于对传染病的治疗,也用于对同种异体移植排斥反应及某些免疫性疾病和免疫缺陷病的治疗。有两种人为方式可使机体获得有效的免疫力,即人工主动免疫和人工被动免疫。

(1) 人工主动免疫 是人为给机体输入疫苗、类毒素等抗原性生物制品,使免疫系统因抗原的刺激而产生类似感染时所发生的免疫过程,从而产生特异性免疫力。这种免疫力出现较慢,常有1~4周诱导期,但维持较久,可维持半年到数年,多用于有计划地特异性预防传染病。

(2) 人工被动免疫 是人为将抗毒素、正常人免疫球蛋白等现成免疫效应物质输入机体,使机体立即获得特异性免疫力,以达到某些疾病防治的目的。此种免疫方法生效快,但由于免疫力的产生不经过自身免疫系统,因此维持时间短(2~3周),多用于治疗或紧急预防传染病。人工主动免疫和人工被动免疫的主要特点比较如表1-6所示。

表 1-6 人工主动与被动免疫的比较

比较类别	人工主动免疫	人工被动免疫
产生免疫力的物质	抗原(微生物制剂、毒素制剂等)	现成的免疫抗体
免疫力出现时间	慢,要经1~4周诱导期	快,无需诱导期
免疫力维持时间	长,数月~数年	较短,2周~数月
用途	主要用于预防	主要用于治疗或应急预防

(三) 生物制品的生物化学基础

研制纯化疫苗(菌)苗及人工合成的多价菌苗、获得原虫的有效成分制造原虫疫苗等均为生物制品的发展趋势。纯化免疫血清、水解鼠抗人单抗以降低其副反应以及新血液制品的研制开发均涉及蛋白质的生物化学,尤其是蛋白质分离与提纯技术。

要把一种蛋白质从它所存在的混合物里分离出来,首先要把蛋白质与非蛋白质的物质分开,然后再把许多同时存在的蛋白质彼此分开。在生物制品制备过程中,需要把特定的蛋白质提纯到一定的纯度,还应注意把具有干扰性质的其他成分除去。分离纯化蛋白质的一般原理和方法均适用于生物制品的纯化制造工艺。

四、生物制品的用途

(一) 预防

控制传染性疾病最主要的手段就是预防,而接种疫苗被认为是最行之有效的措施。

人类控制和消灭传染病最成功的范例是天花的免疫预防。天花曾对人类的威胁极大,墨西哥历史上的一次大流行曾导致300多万人病死。而种痘的推广普及保护了无数人免于患天花或病死。在1870~1871年的普法战争中,法国军队由于未施行种痘,60万人的军队中天花病高达125 000人,病死23 470人,而普鲁士军队由于施行过2次种痘,又采取了其他防

疫措施，总共只有 459 人病死于天花。

史载，公元前天花首先流行于亚洲东部，进而以人传人的方式，传向欧洲及非洲等地。人们逐渐发现天花的幸存者不再患天花。到了 16~17 世纪，在中国，人们开始有意识地将“出花”孩子的衣服让健康的孩子穿；或者取痘浆滴入健康儿鼻中；或者取痘痂干粉吹入健康儿鼻中，从而开创了用人痘预防天花的办法。1796 年，英国乡村医生爱德华·琴纳 (Edward Jenner) 开创了牛痘预防天花的历史。

新中国成立以来，由于普遍推行种痘，20 世纪 60 年代初就消灭了天花。世界卫生组织于 1967 年在世界各国推行普种牛痘，在 1977 年索马里发生了最后一例天花，在人间无传染源存在的基础上，于 1979 年 10 月 26 日宣布世界上已经完全消灭了天花。

我国根据世界卫生组织扩大免疫规划的内容和当前的实际情况，在一定年龄范围内的儿童中进行计划免疫。其中基础免疫，即每个儿童普遍需要接种卡介苗、百白破混合制剂、麻疹活疫苗和口服脊髓灰质炎活疫苗来预防结核病、百日咳、白喉、破伤风、麻疹和脊髓灰质炎相应 6 种疾病。此外在某些地区，流行性脑脊髓膜炎、乙型肝炎、流行性乙型脑炎等也纳入计划免疫工作的范畴。近年来，我国计划免疫工作的成绩卓著，疫苗接种率逐年提高，计划免疫针对的疾病发病率持续下降。总之，通过计划免疫手段，最终消灭相应传染病是极有可能的。

(二) 诊断

用于体内诊断的有结核菌素、卡介苗纯蛋白衍生物、布氏杆菌纯蛋白衍生物、锡克试验毒素、单克隆抗体等，利用此类抗原刺激机体产生迟发型变态反应来判断机体的感染状态；体外诊断制品包括血清学反应抗原（如炭疽环状沉淀反应抗原、布氏杆菌试管凝集反应抗原）、诊断血清（炭疽沉淀素血清）和诊断用的特殊抗体，如单克隆抗体、荧光抗体、酶标抗体等是目前广泛使用的诊断抗体。

(三) 治疗

治疗用生物制品，如破伤风疫苗、白喉抗毒素、抗蛇毒血清、抗肉毒血清、抗炭疽血清、乙肝疫苗、狂犬病疫苗、破伤风免疫球蛋白、人血白蛋白、人血球蛋白、静脉注射用丙种球蛋白等，在临床广泛使用，抢救了无数危重病人的生命。近些年来，我国研制并生产的天然或基因工程干扰素、白细胞介素、红细胞生成素、细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子、表皮生长因子、人生长激素、细胞生长因子、组织纤维蛋白酶原激活剂、血管内皮抑制素、链激酶、降钙素、等治疗用生物制品，经临床使用，对提高机体免疫力、对抗病毒感染及用于肿瘤辅助治疗等均有一定疗效。

学习内容二 生物制品生产企业环境

生物制品生产企业的生产环境、厂房、设施、设备等硬件条件，从环境上为产品的质量 and 生物安全提供了有力的保证。没有这些硬件条件的保证，一切安全防范管理措施将无从着手。因此，要根据生物安全级别和生产需要，参考《实验室生物安全通用要求》，设计符合生物制品生产要求的生产车间和生产线，确保空气净化系统、洁净室、污水处理系统等硬件

设施达到相应的生物安全级别的要求，生物制品生产要严格控制在相应级别实验室或生产车间中进行。

生物制品的生产涉及生物材料和生物学过程，有其固有的生物易变性和特殊性，它的质量必须具有理想的安全性、有效性和可接受性。如同质量螺旋揭示的规律，这些质量特性受多种因素的影响，包括从原材料投产到成品出厂以至用户使用中一系列过程等。因此，生物制品的质量是通过设计并在生产全过程中形成的，成品检验结果则客观地反映了产品的质量水平。

一、企业厂房设置的基本要求

由于生物制品行业是一个高投入、高技术、高风险、高回报的动物保健品支柱行业，有较高的投资收益（特别是前几年）。因此，近年来行业内外均有大量资金向生物制品行业聚集，生产企业与车间激增，生产规模不断扩大，造成生物制品生产企业过多。按照生物制品企业 GMP 的要求，企业申报之初需投入巨额资金建设符合 GMP 要求的规范的生物制品企业，很多企业都存在着不能满负荷生产的问题，甚至一些企业、车间在 GMP 验收后就处于半停产状态。所以，确定企业建设的基本环境十分重要，即企业应有和生产品种和规模相适应的足够面积和空间的生产建筑、附设建筑及设施。厂房详见附录二 2010 版 GMP——生物制品中第四章厂房与设备的相关内容。

二、动物房及相关事项

详见附录二 2010 版 GMP——生物制品中第五章动物房及相关事项的内容。

三、典型的生产设备

在生物制品生产中，典型的生产设备包括：灭菌设备，空气净化设备，微生物发酵设备，细胞培养设备，产物提取、分离及纯化设备，分装、包装设备，冷藏设备及带毒污水和废弃物处理设备。

（一）常用的灭菌设备

1. 高压蒸汽灭菌器

高压蒸汽灭菌器有立式和卧式两种。按 GMP 标准的要求，大型高压蒸汽灭菌器应为双扉型箱式嵌墙结构，两端开门，使操作区与净化区完全隔开。高级的高压蒸汽灭菌器，为保证运行的绝对安全，主体内层与夹层用不锈钢制成。大量物品的消毒灭菌多用卧式高压蒸汽灭菌器，灭菌小量物品多用手提式高压蒸汽灭菌器。

自动高压蒸汽灭菌器的构造如图 1-1 所示。

自动高压蒸汽灭菌器的使用有以下几个步骤。

(1) 预先检查调节箱中的水位线，该水位线应该位于水箱的“Low”和“High”标记之间，以正确调节蒸汽灭菌器内的压力。

(2) 检查灭菌器底部的水位，该水位线应该刚刚没过底部；接通电源，将灭菌器上方的“MAIN”键调至“ON”位置，此时，显示屏开始闪烁，表示电源接通。

(3) 将待灭菌的物品置于金属框中，放入灭菌器内，向左推动支架，使灭菌器的门紧靠