

当代科学前沿论丛

NEW FRONTIERS OF SCIENCES

当代新疫苗

A NEW GENERATION OF VACCINE

主编 李忠明

副主编 张延龄 徐德启 杨晓明



高等教育出版社

HIGHER EDUCATION PRESS

当代科学前沿论丛

当代新疫苗

主编 李忠明

副主编 张延龄 徐德启 杨晓明

高等教育出版社

内容简介

本书由 34 位国内外的专家和学者们结合自己在长期从事新疫苗研究和开发过程中积累的丰富知识和实际经验编写而成,而且经 19 位国内疫苗研制方面的专家、教授、院士审阅。因而这是一本由集体的智慧所创作的国内第一本有关疫苗学研究进展的专著。

疫苗学是一门集微生物学、免疫学、生物化学、遗传学和分子生物学为一体的边缘学科,并且正在逐步形成一门独立的学科。本书介绍了当今世界上新疫苗的研究成果和开发动态,并针对目前一些人类对之还束手无策的疾病,例如艾滋病、疟疾、自身免疫病和肿瘤等,以及一些仍然造成每年数百万人死亡的结核病、肝炎和婴儿腹泻等疾病提供了新疫苗研究和开发的新近技术和信息。全书共 33 章,对疫苗的三次革命,即传统疫苗、基因工程疫苗和 DNA 疫苗进行了详细的描述,并对预防艾滋病、肝炎、结核病、婴儿腹泻和疟疾等传染病的新疫苗研究进展进行了逐一的介绍。

本书可作为从事生物高科技专业人员,研究所的科研人员,大专院校的教师、研究生、本科生和进修人员的专业教材和参考读物。

图书在版编目(CIP)数据

当代新疫苗/李忠明主编. —北京:高等教育出版社,

2001

ISBN 7-04-010008-8

I. 当… II. 李… III. 疫苗-研究 IV. R979.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 044563 号

当代新疫苗

李忠明 主编

出版发行 高等教育出版社

社 址 北京市东城区沙滩后街 55 号

电 话 010-64054588

网 址 <http://www.hep.edu.cn>

<http://www.hep.com.cn>

邮政编码 100009

传 真 010-64014048

经 销 新华书店北京发行所

印 刷 北京民族印刷厂

开 本 850 × 1168 1/16

印 张 50.75

字 数 1 040 000

插 页 4

版 次 2001 年 11 月第 1 版

印 次 2001 年 11 月第 1 次印刷

定 价 126.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

《当代科学前沿论丛》专家委员会

(按姓氏笔画为序)

(国内部分)

王夔	冯端	师昌绪	曲钦岳	朱清时
孙枢	李三立	李大潜	李国杰	杨芙清
吴建屏	邹承鲁	张尧庭	陈竺	陈佳洱
陈希孺	陈宜瑜	周秀骥	姜伯驹	袁亚湘
钱易	徐光宪	徐端夫	徐冠华	翟中和
戴立信	戴汝为			

(海外部分)

王中林	文小刚	邓兴旺	田刚	丛京生
刘钧	汤超	许田	危岩	严晓海
李凯	李明	邱子强	余振苏	范剑青
周午纵	郑元芳	宫鹏	俞陆平	袁钧瑛
徐希平	程正迪	鄂维南		

《当代新疫苗》的作者名单

(按姓氏笔画为序)

姓名	现在和曾经工作过的单位
王 妮	美国贝勒医学院, 中国科学院动物研究所
王庆诚	美国国立卫生研究院, 中国科学院上海生物化学研究所
王秉翔	兰州生物制品研究所
冯建军	美国华盛顿大学, 中国预防医学科学院寄生虫病研究所
孙向乐	美国德克萨斯州立大学, 西安医科大学
孙德明	美国阿拉巴马州伯明翰大学, 中国医学科学院肿瘤研究所
严继舟	美国国立卫生研究院, 第一军医大学(广州)
宋关鸿	上海第二军医大学医学病原学教研室, 美国军医大学
张 晖	美国约翰·霍普金斯大学疫苗研究中心
张兆山	中国军事医学科学院生物医学研究所
张延龄	美国国立卫生研究院, 北京生物制品研究所
李 纓	上海复旦大学华山医院
李忠明	美国胜美生物科技公司, 美国食品和药物管理署疫苗审核和研究中心, 上海生物制品研究所
杨晓明	美国国立卫生研究院, 兰州生物制品研究所
邵一鸣	中国预防医学科学院, 卫生部艾滋病预防与控制中心
陆金华	美国食品和药物管理署疫苗审核和研究中心, 中国科学院上海细胞生物化学研究所
陈 静	美国国立卫生研究院, 上海生物制品研究所
陈一平	美国俄亥俄州立大学, 上海医科大学
陈永宁	中国科学院上海植物生理研究所
范洪涛	美国国立卫生研究院, 暨南大学
洪坤学	中国预防医学科学院, 卫生部艾滋病预防与控制中心
胡伟钢	美国国立卫生研究院, 第三军医大学(重庆)
倪迪安	中国科学院上海植物生理研究所

姓名

现在和曾经工作过的单位

徐 薇	复旦大学医学院，上海基因免疫和疫苗研究中心
徐德启	美国国立卫生研究院，长春生物制品研究所
耿学辉	美国匹兹堡大学，首都儿科研究所，北京市感染与免疫研究中心实验室
袁丽娟	美国国立卫生研究院，首都儿科研究所，北京市感染与免疫研究中心实验室
钱 渊	首都儿科研究所，北京市感染与免疫中心实验室，美国国立卫生研究院
顾新星	美国国立卫生研究院，上海生物制品研究所
黄亚铭	美国耶鲁大学，广西壮族自治区疾病预防控制中心
彭志康	加拿大曼尼托巴大学，上海医科大学
詹 斌	美国华盛顿大学，中国预防医学科学院寄生虫病研究所
熊思东	复旦大学医学院，上海基因免疫和疫苗研究中心
藏敬五	美国贝勒医学院，上海第二医科大学免疫学研究所

应邀审阅《当代新疫苗》的专家名单

(按姓氏笔画为序)

姓名	单位和职务	审阅章节
王秉瑞	兰州生物制品研究所, 研究员	第 3, 4, 13, 14, 15, 16 章
司履生	西安医科大学, 教授	第 23 章
白植生	兰州生物制品研究所, 研究员	第 21 章
向建之	上海生物制品研究所, 研究员	第 1, 10, 31, 33 章
阮力	中国预防医学科学院 病毒研究所, 所长、研究员	第 20, 24 章
何长民	兰州生物制品研究所, 研究员	第 12, 28 章
张立兴	中国防痨协会, 秘书长、研究员	第 11 章
张春发	中国热带作物生物技术 国家重点实验室 (海南省, 海口市)主任、研究员	第 9 章
张智清	中国预防医学科学院 病毒研究所, 副所长、研究员	第 2, 6 章
杨胜利	中国科学院上海 生物工程研究中心, 主任、院士	第 7 章
肖树华	中国预防医学科学院 上海寄生虫病研究所, 研究员	第 27 章
周光炎	上海第二医科大学 免疫学研究所, 教授	第 32 章
周明华	香港大学医学系, 教授	第 5 章
赵 铠	北京生物制品研究所, 院士	第 22 章
徐建国	中国预防医学科学院 流行病微生物研究所, 所长、研究员	第 8, 17, 18 章
郭盛淇	上海生物制品研究所, 副所长、研究员	第 25、26 章
顾建人	上海肿瘤研究所, 所长、院士	第 29 章
董树林	兰州生物制品研究所, 研究员	第 19 章
潘善培	暨南大学生殖免疫 研究中心, 主任、教授	第 30 章

出版者的话

人类创造了科学技术，科学技术推动了人类的文明进程。两者的互动影响，今天已达到了前所未有的程度：人类的经济发展和进步的需要，为科学技术迅猛的创新，提供了强大的动力；科学技术的发展，在急剧地改变着人类的思维方式、学习方式、工作方式、生活方式、娱乐方式。科学技术已成为强大的社会生产力和巨大的社会资本。现在，每个国家，每个地区，甚至每个单位，都把科学技术创新、科学技术转化为生产力作为头等大事，抢占科学技术制高点，以此来提高自己的综合实力。

新中国成立 50 多年特别是改革开放 20 多年来，随着经济的蓬勃发展，科学技术得到了长足的进步，两弹一星、载人飞船、生物工程、信息技术等正在大步追赶国际先进水平。科学技术转化成的强大生产力，对国民经济发展和进步、对增强综合国力产生了重大的影响。

改革开放以来，在中国共产党的“科教兴国”方针的鼓舞下，举国上下，尊重科技，学习科技，普及科技，创新科技，应用科技，发展科技，已蔚然成风。科技结硕果、神州尽彩虹的绚丽画面，正在展示于世人面前。自 16 世纪中叶中国科学技术失去世界领先地位后所形成的中西科学技术的差距，现在正在缩小。重振中华科学技术雄风的序幕已经拉开。

为了能使我国的科学技术水平在不久的将来赶上并达到世界先进水平，我们不仅要自己进行科学技术创新，也要学习世界上一切国家的先进科学技术；不仅要靠国内的科技工作者发展我国的科学技术，还要借助海外学者特别是华人学者的力量。在这种思想的指导下，我们萌生了组织海外学者编写科技前沿丛书的想法。这一想法在海内外学者中引起了强烈的反响：在他们中，有的出谋献策，有的出资开会，有的撰稿，有的审稿，有的愿把稿酬作为基金，……海内外学者的诚言乐行，极大地感染着我们，鼓舞着我们；这一想法得到了教育部陈至立部长和分管我社的周远清副部长的肯定和支持，这增加了我们开展此项工作的决心和信心。根据各方面意见，经过反复研究，最后将丛书定名为《当代科学前沿论丛》。《论丛》是我们献给祖国母亲的 21 世纪的圣礼，企盼我国能在 21 世纪夺回三四百年前失去的科学技术领先的地位。《论丛》如能在推动我国科学技术进步和“科教兴国”中有所作用，将是我们的最大欣慰。为了做好本《论丛》的出版工作，我们邀请了国内一些著名科学家和在海外工作的部分优秀学者组成《论丛》的专家委员会，帮助筹划、组织和评议《论丛》的出版。随着学科的发展，专家委员会的成员可能会有所变化。我们向一切关心和支持《论丛》出版工作的人士，表示衷心的感谢。由于缺乏经验，《论丛》出版后，编辑出版方面的不足，在所难免，诚望各方指正。

高等教育出版社

2000 年 6 月

序

疫苗在防治许多疾病中的功绩已为世人所公认。1977年证实了天花在全球被彻底消灭和2000年包括中国在内的全世界大部分国家消灭脊髓灰质炎，乃国际卫生保健史上的两个光辉里程碑，许多重要的传染病也得到有效控制。无可辩驳地证明疫苗对人类健康保障、生活质量改善和社会发展作出了巨大贡献。

在过去的20世纪中，由于生物学、微生物学、免疫学、遗传学和细胞学等学科在分子水平上的飞跃发展，取得了大量基础研究成果，为传统疫苗的改进和新疫苗的开发起了推波助澜的作用，并在此基础上促使疫苗学(Vaccinology)成为一门新兴学科。在此期间，疫苗的发展有如下的一些特点：一些传统的单一疫苗发展为联合疫苗，减少了免疫次数；许多纯化技术的广泛应用，有多种组分疫苗和偶联疫苗问世，免疫效果得到改进；重组DNA技术应用于疫苗研究和生产，是疫苗发展史上的一次重大革命；20世纪90年代发展起来的核酸疫苗或DNA疫苗技术为疟疾、艾滋病和结核病等疫苗的研制开创了极有希望的前景；非传染病疫苗和治疗性疫苗的研究和开发得到了重视，并取得一定进展；各国政府有关部门对疫苗的研制和生产的管制更为规范。

当疫苗学的发展正处于方兴未艾之际，我国在国外的一些学者与国内从事疫苗研究的专家通力合作，结合各自的专业，编写成国内第一本论述当代新疫苗研究进展的专著。本书的几位主要作者在出国以前都是在生物制品研究所从事疫苗研制的专家和学者，出国后又长期在处于领先地位的疫苗研究实验室工作，他们利用业余时间，根据自己在国内外几十年中进行疫苗研制的丰富经验和深刻体会进行写作，这种精神值得赞赏。本书旨在力求反映疫苗学的新进展，介绍新疫苗的研究和开发的现状，同时也涉及与发展新疫苗相关方面，诸如，疫苗的工艺学，疫苗的免疫机理，粘膜免疫，DNA疫苗和转基因植物疫苗的新技术，以及有关新疫苗研制的管理规范等。编写本书的另一个目的也是企望与国内同行进行广泛的交流和合作，这种形式不失为一种有益的尝试。通过本书的出版，衷心希望海内外的中国预防医学工作者，加强交流，携手合作，为进一步发展和完善疫苗学这门新学科，研制和开发新疫苗，并为最终控制和消灭传染病而共同努力。

向建之

上海生物制品研究所研究员

2001年6月12日

目 录

第 1 章 疫苗的历史、发展和前景	1
1.1 疫苗防病的历史渊源	2
1.2 微生物学的黄金时代和第一次疫苗革命	3
1.3 历史上的重大疫苗事故和灾难	5
1.4 以重组 DNA 技术为代表的第二次疫苗革命	7
1.5 疫苗对消灭和控制传染病的不朽功绩	10
1.6 引发第三次疫苗革命的 DNA 疫苗	18
主要参考文献	19
第 2 章 疫苗和免疫	21
2.1 免疫系统	22
2.2 免疫活性细胞	24
2.3 疫苗和免疫反应	30
2.4 疫苗有效免疫反应的基本要素	43
主要参考文献	47
第 3 章 疫苗抗原成分的纯化和研制	49
3.1 疫苗研制的法规	50
3.2 微生物和细胞的培养	53
3.3 培养物固、液相分离和细胞的破碎	65
3.4 疫苗抗原成分的纯化	68
主要参考文献	77
第 4 章 疫苗佐剂的研究进展	79
4.1 概述	80
4.2 植物佐剂	81
4.3 细菌佐剂	83
4.4 人工合成佐剂	87
4.5 铝佐剂及其他无机成分佐剂	90
4.6 细胞因子佐剂	93
4.7 核酸佐剂	95
4.8 投递系统	99
4.9 新佐剂的选择和研究方向	100
主要参考文献	101
第 5 章 实验动物在疫苗研制中的应用	105

5.1	实验动物的管理	106
5.2	实验动物模型	109
5.3	实验动物在疫苗研制中的应用	111
	主要参考文献	122
第 6 章	基因工程疫苗	125
6.1	基因工程技术概述	126
6.2	基因工程疫苗的优越性	127
6.3	基因工程亚单位疫苗	130
6.4	以细菌为载体的基因工程疫苗	131
6.5	以病毒为载体的基因工程疫苗	133
6.6	基因工程疫苗的质量控制	136
	主要参考文献	139
第 7 章	DNA 疫苗	141
7.1	肌肉注射裸 DNA 分子的重大发现	142
7.2	DNA 疫苗的作用机理	143
7.3	构建 DNA 疫苗的基本要素和方法	146
7.4	DNA 疫苗的动物实验结果	151
7.5	DNA 疫苗的临床试验进展	155
7.6	DNA 疫苗的安全性考虑	157
7.7	DNA 疫苗的研究发展方向	161
	主要参考文献	166
第 8 章	粘膜免疫	169
8.1	粘膜免疫系统	170
8.2	M 细胞及其功能	172
8.3	粘膜组织中的抗原摄取、处理和呈递	174
8.4	口服耐受现象及机理	175
8.5	IgA 抗体介导的粘膜免疫保护效果	177
8.6	细菌毒素的粘膜免疫佐剂效应	179
	主要参考文献	181
第 9 章	转基因植物疫苗	183
9.1	植物基因工程简介	184
9.2	植物的遗传转化	184
9.3	转基因植物疫苗	188
9.4	口服免疫耐受性	194
9.5	转基因植物疫苗研究的发展方向	196
	主要参考文献	197
第 10 章	新疫苗的申请审核和管制	199
10.1	美国食品和药物管理署简介	200

10.2	生物制品和疫苗的管制	203
10.3	新疫苗的申请和审核	207
10.4	新疫苗审核和管制面临的新挑战	211
	主要参考文献	212
第 11 章	结核病疫苗	215
11.1	概述	216
11.2	结核病及其流行病学	216
11.3	抗结核杆菌感染的免疫机理	220
11.4	卡介苗的历史、效果和存在的问题	224
11.5	BCG 重组 DNA 疫苗	231
11.6	营养缺陷型结核减毒活疫苗	234
11.7	结核杆菌的蛋白质抗原	236
11.8	结核亚单位疫苗	241
11.9	结核 DNA 疫苗	244
11.10	评估免疫保护效力的动物模型	248
11.11	展望	252
	主要参考文献	254
第 12 章	百日咳疫苗	257
12.1	概述	258
12.2	百日咳流行病学	259
12.3	百日咳病原学	261
12.4	百日咳杆菌遗传学	270
12.5	百日咳菌体疫苗	273
12.6	百日咳无细胞疫苗	279
12.7	展望	286
	主要参考文献	288
第 13 章	细菌多糖、脂多糖及其蛋白质结合疫苗	291
13.1	概述	292
13.2	细菌多糖、脂多糖及其与蛋白质的结合	292
13.3	肺炎球菌荚膜多糖疫苗	303
13.4	伤寒沙门氏杆菌荚膜多糖疫苗	305
13.5	流行性脑膜炎球菌疫苗	306
13.6	b 型嗜血流感杆菌疫苗	308
13.7	儿童中耳炎疫苗	310
13.8	痢疾脱毒脂多糖及其蛋白质结合疫苗	314
13.9	展望	316
	主要参考文献	317
第 14 章	伤寒疫苗	319

14.1	概述	320
14.2	病原与流行病学	320
14.3	发病机理与保护性免疫	321
14.4	伤寒疫苗的现状与发展方向	324
14.5	伤寒减毒疫苗株作为其他疫苗的载体	333
14.6	展望	334
	主要参考文献	335
第 15 章	痢疾疫苗	339
15.1	概述	340
15.2	病原与流行病学	340
15.3	发病机理	343
15.4	保护性免疫反应	348
15.5	早期痢疾疫苗的简单回顾	349
15.6	当前痢疾疫苗的研究方向与基本手段	350
15.7	展望	356
	主要参考文献	357
第 16 章	霍乱疫苗	361
16.1	概述	362
16.2	病原与流行病学	362
16.3	发病机理与毒力因子	368
16.4	免疫反应	373
16.5	霍乱疫苗	375
16.6	展望	381
	主要参考文献	382
第 17 章	肠毒素大肠杆菌疫苗	385
17.1	概述	386
17.2	产毒性大肠杆菌的毒力因子	387
17.3	感染获得免疫力的证据	393
17.4	早期肠毒素大肠杆菌疫苗研究的回顾	394
17.5	研制中的肠毒素大肠杆菌疫苗	401
17.6	展望	404
	主要参考文献	405
第 18 章	幽门螺杆菌疫苗	409
18.1	概述	410
18.2	幽门螺杆菌的致病机理	410
18.3	幽门螺杆菌的免疫反应	411
18.4	幽门螺杆菌疫苗的动物模型	413
18.5	幽门螺杆菌疫苗的研究进展	415

18.6 展望	419
主要参考文献	420
第 19 章 炭疽疫苗	423
19.1 概述	424
19.2 炭疽的流行病学	424
19.3 炭疽杆菌的致病机理和保护性抗原	427
19.4 现用的炭疽疫苗	434
19.5 新型炭疽疫苗的研究进展	435
19.6 展望	437
主要参考文献	438
第 20 章 艾滋病疫苗	439
20.1 概述	440
20.2 艾滋病流行病学	441
20.3 艾滋病病原学	444
20.4 艾滋病感染的病程	448
20.5 艾滋病感染的免疫反应	450
20.6 艾滋病疫苗的研究进展	454
20.7 展望	470
主要参考文献	472
第 21 章 轮状病毒疫苗	475
21.1 概述	476
21.2 轮状病毒结构及基因编码分配	476
21.3 轮状病毒表面蛋白的结构与功能	477
21.4 轮状病毒抗原的变异和漂移	478
21.5 轮状病毒疫苗的研究现状	478
21.6 展望	483
主要参考文献	484
第 22 章 肝炎疫苗	487
22.1 概述	488
22.2 甲型肝炎疫苗	489
22.3 乙型肝炎疫苗	493
22.4 丙型肝炎疫苗	499
22.5 戊型肝炎及其他型肝炎疫苗	504
22.6 展望	506
主要参考文献	507
第 23 章 人乳头瘤病毒疫苗	509
23.1 概述	510
23.2 人乳头瘤病毒的基因结构和功能	510



23.3	人乳头瘤病毒的感染与疾病	512
23.4	机体对人乳头瘤病毒感染的免疫反应	513
23.5	人乳头瘤病毒疫苗	515
23.6	展望	522
	主要参考文献	523
第 24 章	呼吸道合胞病毒疫苗	525
24.1	概述	526
24.2	呼吸道合胞病毒的基因和结构	526
24.3	呼吸道合胞病毒的感染和免疫	529
24.4	呼吸道合胞病毒疫苗的研究进展	533
24.5	展望	540
	主要参考文献	541
第 25 章	疟疾疫苗	543
25.1	概述	544
25.2	疟原虫的生活史	545
25.3	宿主的免疫反应和疟原虫的免疫逃避	548
25.4	无性红细胞内期疟原虫抗原	556
25.5	无性红细胞外期疟原虫抗原	563
25.6	有性期疟原虫抗原	568
25.7	研制疟疾疫苗的策略和方法	573
25.8	蛋白质和多肽亚单位疟疾疫苗	578
25.9	重组 DNA 载体疟疾疫苗	585
25.10	疟疾核酸疫苗	587
25.11	展望	590
	主要参考文献	592
第 26 章	血吸虫病疫苗	595
26.1	概述	596
26.2	血吸虫的生活史	597
26.3	血吸虫病的免疫反应	597
26.4	血吸虫病的实验性疫苗	599
26.5	展望	604
	主要参考文献	604
第 27 章	钩虫病疫苗	605
27.1	概述	606
27.2	钩虫的生活史及其流行病学	606
27.3	研究钩虫疫苗的动物模型	607
27.4	钩虫疫苗的研究现状	608
27.5	展望	612

主要参考文献	613
第 28 章 联合疫苗	615
28.1 概述	616
28.2 联合疫苗的历史和发展	617
28.3 传统的联合疫苗	619
28.4 新型的联合疫苗	624
28.5 联合疫苗的制造和使用	630
28.6 展望	634
主要参考文献	635
第 29 章 肿瘤疫苗和肿瘤的免疫治疗	639
29.1 概述	640
29.2 肿瘤疫苗	641
29.3 细胞因子的免疫治疗	648
29.4 抗体导向的免疫治疗	651
29.5 展望	664
主要参考文献	665
第 30 章 避孕疫苗	667
30.1 概述	668
30.2 避孕方式的发展与前景	669
30.3 传统避孕疫苗	672
30.4 基因工程避孕疫苗	679
30.5 核酸避孕疫苗	682
30.6 展望	684
主要参考文献	684
第 31 章 自身免疫病疫苗	687
31.1 概述	688
31.2 自身免疫病及其发病机理	688
31.3 自身免疫病疫苗	690
31.4 展望	693
主要参考文献	694
第 32 章 T 细胞疫苗	697
32.1 概述	698
32.2 髓鞘反应性 T 细胞在多发性硬化发病中所扮演的角色	698
32.3 髓鞘反应性 T 细胞受体的结构特性	700
32.4 T 细胞疫苗对多发性硬化的治疗机制和临床效果	701
32.5 T 细胞疫苗的临床试验	702
32.6 T 细胞疫苗的免疫调节机制	704
32.7 T 细胞疫苗的潜在性限制因素	707

32.8 展望	708
主要参考文献	710
第 33 章 治疗性疫苗	713
33.1 概述	714
33.2 治疗性疫苗的提出及其意义	715
33.3 治疗性疫苗的种类	716
33.4 影响治疗性疫苗效果的因素及其可能机理	719
33.5 治疗性疫苗分子设计的基本策略	721
33.6 治疗性疫苗的应用	724
33.7 展望	736
主要参考文献	736
附录 1: 获得美国 FDA 执照的疫苗及其商品名和生产厂家	739
附录 2: 研究和开发中的各种传染病疫苗	743
附录 3: 研究和开发中的艾滋病疫苗	756
英文缩写名、全称及中文译名	769
索引	777