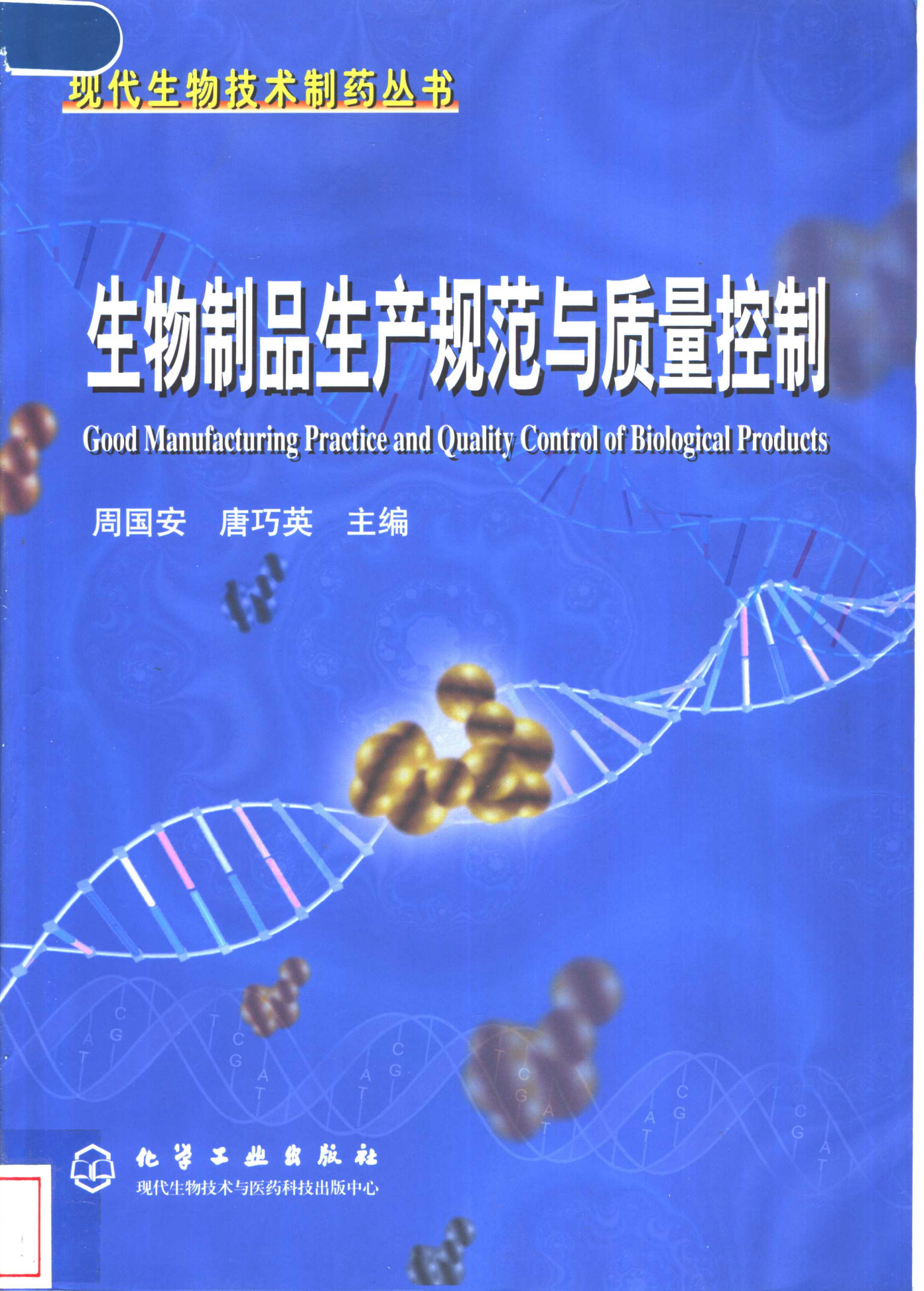
现代生物技术制药丛书

生物制品生产规范与质量控制

Good Manufacturing Practice and Quality Control of Biological Products

周国安　唐巧英　主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

现代生物技术制药丛书

生物制品生产规范与质量控制

Good Manufacturing Practice and
Quality Control of Biological Products

周国安　唐巧英　主编

化　学　工　业　出　版　社
现代生物技术与医药科技出版中心
·北　京·

（京）新登字 039 号

图书在版编目（CIP）数据

生物制品生产规范与质量控制/周国安，唐巧英主编.
北京：化学工业出版社，2004.2
（现代生物技术制药丛书）
ISBN 7-5025-5204-9

Ⅰ.生… Ⅱ.①周… ②唐… Ⅲ.①生物制品-生产-规范②生物制品-质量控制 Ⅳ.TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2004）第 007557 号

现代生物技术制药丛书

生物制品生产规范与质量控制

Good Manufacturing Practice and Quality Control of Biological Products

周国安 唐巧英 主编

责任编辑：张文虎 叶 露 莫小曼

文字编辑：李 瑾 周 倜 何 芳

责任校对：郑 捷

封面设计：潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社
现代生物技术与医药科技出版中心 出版发行

（北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029）

发行电话：（010）64982530

http://www.cip.com.cn

*

新华书店北京发行所经销

北京市红光印刷厂印刷

北京市红光印刷厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 17¼ 字数 376 千字

2004 年 4 月第 1 版 2004 年 4 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5204-9/R·196

定 价：40.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

序　　一

在人类基因组工程和生物信息学的推动下，生物技术创新日新月异，生物医药产业正在经历一个飞速发展的新阶段。生物技术将为人类解决疾病防治、人口膨胀、食物短缺、能源匮乏、环境污染等一系列问题。发展生物技术产业是我国难得的机遇与挑战。生物技术产业在今后20年内，将与30年以前的计算机产业一样，对人类生活产生愈来愈大的影响。近几年来，科学家、金融家、企业家对生物医药产业的信心倍增，表现在用于生物医药产业发展的研究和发展（R&D）费用每5年翻一番，是世界上用于R&D费用最多的产业。在开发生物医药的品种上也正在发生明显的转变，即从治疗一般疾病转向治疗疑难病症，从防治儿童和成人疾病转向防治老年病，从治疗疾病转向提高人的生活质量，从生产药品转向生产功能性食品。

2002年5月1日世界卫生组织发表的关于基因研究报告中指出，基因研究可以大幅度地提高发展中国家的医疗保健事业，振兴民族经济。我国在2001年已有20多种基因工程药物和疫苗被批准进行商业化生产，奠定了我国现代生物技术制药产业的基础。我国政府对发展生物技术极为重视：我国“十五”计划高技术产业化规划中“生物技术产业化工程”已列为十二项重点之一；在我国“十五”计划科技规划中“功能基因组和生物芯片”已列为十二个重点科技专项之一。

2002年4月18日美国参议院一致通过一项决议，指定4月21～28日为“国家生物技术周”，以示国家对生物技术的重视。现代生物技术可提高健康保障水平，振兴医药工业，在农业上可提高产量，改进农产品的质量，并可保护环境。确定“国家生物技术周”的目的是要使美国人民了解生物技术对改善人的生活质量和环境质量是多么重要。

正值国际上生物制药蓬勃发展之时，化学工业出版社组织编写的《现代生物技术制药丛书》即将出版，这是我国生物技术界的一件大事。丛书从理论到实践全面系统地概括介绍了现代生物技术制药的最新进展。丛书包括《基因工程药物》、《抗体工程药物》、《动物细胞与转基因动物制药》、《植物细胞工程制药》、《酶工程制药》、《海洋生物制药》、《微生物制药》、《疫苗技术基础与应用》、《生物制药设备和分离纯化技术》以及《生物制品生产规范与质量控制》10个分册。本丛书的作者均是国内一流的专家或院士，不仅具有很高的学术水平，而且也有丰富的实践经验。本丛书的宗旨是基础理论与实用技术相结合，并侧重于实用性，它不仅适合于生物制药相关领域的技术人员，也适用于各大专院校相关专业的师生们。我坚信，本套丛书的出版必将对提高我国现代生物技术制药水平发挥积极作用，从而促进我国生物医药产业的发展。

中国工程院院士　侯云德

2002年5月于北京

序　　二

自 1796 年 Edward Jenner 发明接种牛痘预防天花以来，生物制品已经走过 200 多年非凡历程。世界卫生组织（WHO）于 1979 年 10 月 26 日宣布天花已从地球上被彻底消灭，这是疾病防治史上的光辉创举，是人类利用人工免疫方法消灭一个疾病的典范，同时亦为采用疫苗免疫控制和消灭其他类似性质传染病提供了经验。在消灭天花以后，WHO 在全球推行扩大免疫规划（EPI 规划）的实施，发起“根除脊髓灰质炎病和其他传染病”的运动，并取得显著成效。因此，只要坚持疫苗的免疫接种，不仅可以有效地减少传染病的发病，成功地控制疫病流行，而且可以消灭传染病。近两年，SARS 和禽流感流行，各级领导和广大人民群众特别关注疫苗的研究，加深了对生物制品的了解，并盼望有更多更好的疫苗以保障人民生命健康。

生物制品是以微生物、细胞、动物或人源的组织和体液等为起始材料，应用传统的技术或现代的生物技术制备，其有效成分多为具有生物活性的蛋白质、多肽、多糖及核酸等大分子物质，用于人类疾病的预防、治疗和诊断。生物制品生产是在无菌操作条件下的加工制作过程，最终产品也不能用常规的物理、化学方法进行消毒灭菌。因此，生物制品生产全过程必须严格执行国家颁布的《药品生产质量管理规范》。从生物制品生产所用的起始材料（包括生产用菌、毒种，生产用细胞，原料血浆，动物或人源组织和体液等）、原液制备、中间品加工纯化、配制、分装为成品等的各个工序环节都必须实行质量检验和质量保证的全面质量管理。

由周国安、唐巧英二位研究员主编的《生物制品生产规范与质量控制》，除概述生物制品的由来、演变和发展，生物制品在预防、治疗、诊断疾病中的重要作用，国内外生物制品研究与发展外，对生物制品生产规范，各类生物制品（细菌和病毒类疫苗、毒素、类毒素、抗毒素及免疫血清、血液制品、重组 DNA 产品、体内外诊断试剂等）生产工艺要点与质量控制、各类制品实验室质量检定，疫苗免疫接种安全和效果评价，国家对生物制品管理等进行了深入的论述。

《生物制品生产规范与质量控制》一书，是理论结合应用、以应用为主的科技著作。可作为生物制品工作者必备的案头参考书。广大疾病防治医务人员可以从中了解生物制品基本专业知识及实用技术，对科学地应用生物制品也会有启迪。

中国工程院院士　赵铠

2004 年 3 月 19 日

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

序　　三

生物制品是人类与疾病斗争的必不可少的强大武器，是人类生活、生存的重要保障，是预防、治疗及诊断疾病的高科技产品。在当今，生物制品和生物技术产品已发展成为促进经济发展，推进社会进步，提升人类生活质量的具有特殊意义的产业。

实践证明：规范生产出质量符合国家生物制品质量标准的合格生物制品，不但可以有效地保护使用者的生命健康，还能成功控制疾病的发生和流行。如果使用不合格的生物制品或者变质、过期的制品，则可能造成灾难性后果。

国家颁布的《药品管理法》及其实施条例明确规定："药品必须符合国家标准"，"药品生产企业必须按照国务院药品监督管理部门依照本法制定的《药品生产质量管理规范》组织生产"。

我国和世界卫生组织（WHO）对基于生物制品的生产过程、质量控制及使用方法都有与一般药品不同的特殊要求，诸如：生物制品生产所用起始材料是生物活性物质，生产制品过程涉及细菌或病毒等培养、分离纯化，或者生物组织及其代谢产物的提取，加工过程和最终产品又不能常规灭菌处理，其质量检验所采用生物学方法较一般理化方法有较大变异性，特别是预防用生物制品的使用对象不是个体的病人，而是亿万健康的易感人群等。因此，对生物制品，特别是预防用生物制品（疫苗、类毒素、抗毒素及免疫血清等）的质量管理和质量检验提出更为严格的要求。我国、WHO 与世界众多国家都规定：对有关疫苗制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂及国家规定的其他生物制品在出厂销售前或进口时，按照生物制品国家批签发的规定实行强制性质量检验和审核批准，凡检验不合格或审核未通过的不得出厂销售或进口。

《生物制品生产规范与质量控制》一书的主编和编著者，都是我国从事生物制品生产和质量检验数十年的资深专家，对各类生物制品的生产过程质量控制和质量检验有丰富实践经验和深厚的理论基础。因此，该书的各章节将生物制品基础专业知识与生产规范、质量控制的实用技术紧密结合，涵盖了当前各类生物制品和现代生物技术产品的生产工艺要点和质量控制的基本要求。

中国工程院院士 俞永新

2004 年 3 月 20 日

前　言

生物制品是人类与疾病斗争的必不可少的强大武器，是人类生活、生存的重要保障，是预防、治疗、诊断疾病的高科技产品。疫苗及抗血清等预防制品是生物制品重要组成部分，也可以说生物制品就是最初从研制和使用各种疫苗发展起来的。自 1796 年英国 Edward Jenner 研制和使用牛痘疫苗预防天花以来，现代生物制品已有 200 多年历史。我国自 1919 年开始研究、生产和使用现代生物制品。

生物制品系指以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织作为起始材料，采用生物学工艺或分离纯化技术制备，并以生物学技术和分析技术控制其中间产品和成品质量制成的生物活性制剂，主要包括细菌类疫苗、病毒类疫苗、寄生虫类疫苗、毒素、类毒素、免疫血清、血液制品、免疫球蛋白、抗原、变态反应原、细胞因子、单克隆抗体、DNA 重组产品、体内及体外免疫诊断试剂等。

近 30 年来，现代生物技术的发展，使生物制品的研制和生产不断深入，传统生物制品（如疫苗、免疫血清、类毒素等）的工艺不断改进，产品更新换代，制品质量日益改进提高。现在还可应用包括基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程等在内的现代生物技术来研制、生产各种新生物制品。现在，生物制品和生物技术产品已成为对于维护人类生命健康、提高人类生活质量具有特殊意义的产业。

《生物制品生产规范与质量控制》是“现代生物制药技术丛书”之一个分册，主要概述生物制品的历史沿革，生物制品在预防、治疗和诊断疾病中的重要作用，世界和我国生物制品研究与发展状况，生物制品质量管理基本程序和基本要求，生物制品生产质量管理规范，各类生物制品（细菌类疫苗、病毒类疫苗、血液制品、重组 DNA 产品、体外诊断试剂等）生产工艺要点和质量管理要点，各类生物制品的实验室质量检定（包括物理检定，化学检定，主要原辅材料检定，各类生物制品的原液、半成品、成品的无菌试验，热原质试验，鉴别试验，异常毒性试验，效力及效价测定等），疫苗及其免疫应答，疫苗的血清学及流行病学效果考核评价，生物制品免疫接种副反应及其监控，加强生物制品质量控制和质量管理的重要措施，生物制品及现代生物技术产品现况和发展等内容。

本书的编著者都是我国从事生物制品生产和质量控制数十年的专家，在撰写各章节时将基础理论与实用技术相结合，既传承过去、侧重于现在，又放眼于未来。本书在编写结构上虽未按生物制品具体品种分别来写，但书中各章节的内容均能涵盖当前各类生物制品和生物技术产品的生产和质量控制基本要求。

周丽文　谢明英

2003 年 8 月 8 日

内 容 提 要

本书从生物制品的由来、沿革和发展入手，重点介绍了生物制品在预防、治疗和诊断疾病中的重要作用，详细系统地阐述了生物制品质量管理程序、标准、基本要求，生物制品生产质量管理规范，各类生物制品生产工艺要点和质量管理要点，各类生物制品的实验室质量检定，疫苗及其免疫应答，疫苗的血清学及流行病学效果考核评价，生物制品免疫接种副反应及其监控，加强生物制品质量控制和质量管理的重要措施以及生物制品及现代生物技术产品现况和发展等内容。

全书内容翔实、丰富，具有较强的实践性、指导性。

本书可供从事生物制品和生物技术产品研制、生产和管理等工作的技术人员、科研人员阅读参考，也可供各相关高等院校教师、学生学习阅读。

目　　录

第 1 章　生物制品及生物制品监督管理（周国安）…… 1
1.1　生物制品在预防、治疗和诊断疾病中的重要作用 …… 1
1.2　生物制品历史沿革 …… 3
1.3　我国生物制品发展概况 …… 6
1.4　生物制品的注册管理及要求 …… 8
1.5　生物制品质量管理和质量监督…… 12
参考文献 …… 14
第 2 章　生物制品生产质量管理规范（周国安） …… 16
2.1　GMP 的由来与实施 GMP 的意义 …… 16
2.2　生物制品生产质量管理规范…… 19
2.3　生物制品生产质量管理基本要求…… 20
参考文献 …… 24
第 3 章　生物制品生产过程中的管理及质量控制（姜典才、饶春明、周国安） …… 26
3.1　细菌疫苗生产管理及质量控制…… 26
3.2　病毒疫苗生产管理及质量控制…… 27
3.3　血液制品生产管理及质量控制…… 29
3.4　重组产品生产管理及质量控制…… 30
3.5　酶联免疫诊断试剂生产管理及质量控制…… 32
3.6　PCR 诊断试剂生产管理及质量控制 …… 33
3.7　生物制品的主要验证项目…… 34
3.8　几种主要类型生物制品的生产工艺流程和生产全过程控制…… 37
参考文献 …… 50
第 4 章　生物制品批签发及加强制品质量控制的重要措施（周国安） …… 51
4.1　生物制品国家批签发制度…… 51
4.2　医用菌、毒种和生产用菌、毒种管理…… 53
4.3　生物制品国家标准品…… 54
4.4　实验动物选种、纯化和质量评价…… 56
4.5　培养基的原材料质量控制…… 57
4.6　生物制品原辅材料质量控制和检定…… 58
参考文献 …… 59
第 5 章　生物制品检定的基本要求（唐巧英） …… 60
5.1　原材料…… 60
5.2　玻璃器皿的准备和标准溶液的配制…… 61
5.3　实验室常规仪器的使用…… 62

5.4 生物制品检定用的实验动物…… 63
5.5 生物制品检定标准…… 64
5.6 几种类型生物制品的质控…… 66
参考文献 …… 81
第6章 生物制品物理化学检定（唐巧英） …… 82
6.1 蛋白质成分检定…… 82
6.2 分子量测定法…… 83
6.3 含量测定…… 84
6.4 酸碱度测定…… 87
6.5 水分测定…… 87
6.6 物理检查…… 88
参考文献 …… 88
第7章 生物制品生物学检定（唐巧英） …… 90
7.1 细菌学检查…… 90
7.2 纯菌试验…… 92
7.3 微生物限变检查…… 92
7.4 支原体检查…… 92
7.5 动物试验…… 93
7.6 热原质试验…… 95
7.7 生物制品污染内毒素的来源…… 99
7.8 内毒素检测…… 99
7.9 效价检测 …… 103
7.10 生物检定统计法…… 106
7.11 本章专用术语解释…… 108
参考文献…… 109
第8章 生物制品人体考核评价及副反应监控（周国安） …… 110
8.1 预防和治疗用的疫苗 …… 110
8.2 疫苗与免疫反应 …… 114
8.3 疫苗的效果评价 …… 116
8.4 免疫接种的副反应及其监控 …… 122
8.5 免疫接种副反应类型 …… 129
8.6 免疫接种与超敏反应 …… 130
8.7 免疫接种与婴儿猝死综合征 …… 133
8.8 免疫接种副反应的监测 …… 134
参考文献…… 136
第9章 生物技术药物产品及其质量控制（王军志） …… 137
9.1 生物技术药物产品分类及质量标准研究依据和现状 …… 137
9.2 国外生物技术药物产品质量标准的制定要求 …… 140
9.3 生物技术药物产品的质量控制 …… 143

9.4 其他类型生物技术药物的质量控制问题 …… 171
参考文献 …… 179
第 10 章 我国生物技术产品的现状及发展战略（雷殿良 姜典才 饶春明 李德富 周国安） …… 181
10.1 国内外医药生物技术产品的研究进展 …… 181
10.2 我国医药生物技术产品的发展战略 …… 184
10.3 生物技术产品的申请和审批 …… 187
10.4 加强生物技术产品的质量控制和管理 …… 188
参考文献 …… 190
第 11 章 生物危害及生物安全防护（周国安） …… 192
11.1 对病原微生物危害的认识 …… 192
11.2 病原微生物危害的影响因素 …… 193
11.3 常见病原微生物实验操作的危险 …… 194
11.4 生物危害的分级 …… 196
11.5 不同生物安全等级实验室的基本要求 …… 198
参考文献 …… 200
附录一 药品注册管理办法（试行） …… 201
附录二 药品生产质量管理规范（1998 年修订） …… 234
附录三 生物制品批签发管理办法（试行） …… 248
中文索引 …… 255
英文索引 …… 259

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

第 1 章　生物制品及生物制品监督管理

生物制品是应用普通的或以基因工程（genetic engineering）、细胞工程（cell engineering）、蛋白质工程（protein engineering）、发酵工程（fermentation engineering）等生物技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源的组织和液体等生物材料制备的，用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品。主要包括细菌疫苗、病毒疫苗、血液制品、重组产品及诊断试剂等。

生物制品（biological product）是现代医学中发展较早的一个领域。随着相关科学技术的发展，生物制品由最初的有关疫苗和血清发展到目前包括重组 DNA 产品（recombination DNA product，rDNA product）在内的已批准上市的各类生物制品 200 多种，而且新的生物制品品种仍在迅速增加。现有的传统生物制品也在不断推陈出新，制品质量不断改进，并在预防、治疗和诊断疾病中发挥重要作用。

1.1　生物制品在预防、治疗和诊断疾病中的重要作用

1.1.1　人类使用牛痘苗（smallpox vaccine）预防接种

中国古代民众在与疾病作斗争的长期过程中，发现有些患过瘟疫（传染病，infectious diseases）而康复的人们，一般不再患同样的疾病。10 世纪宋真宗时，有位峨嵋山人曾为丞相王旦的儿子种人痘，即从感染天花后的恢复期病人或症状比较轻的病人身上挑取天花脓疱及痂皮，待其干燥，然后将人痘痂研磨成粉末给健康人鼻内接种，以预防天花。据明代记载，以人痘接种已普遍使用，并先后传到俄国、日本、朝鲜、土耳其及英国等欧洲国家。这是人类采用人工自动免疫来预防传染病的创始之举。

天花于 18 世纪末在欧洲大陆肆虐流行，当时约有 50％的儿童活不到 10 岁，而其中 40％因感染天花而死亡，即使得天花未死亡的幸存者，也会留下满脸疤点或严重残疾，甚至双目失明，但同时挤奶农妇却很少患天花。英国医生 Edward Jenner 于 1796 年 5 月 14 日进行了人类历史上第一次疫苗接种试验，他从挤奶农妇手上刮取牛痘疱浆接种到一名 8 岁男孩手臂上，接种牛痘的男孩获得免疫保护，一直没有感染天花。1798 年 3 月，Jenner 又对 15 名试验者接种牛痘苗，全部获保护。之后，Jenner 发表了他的接种牛痘苗预防天花的科学试验结果，牛痘苗接种技术很快推广到欧洲许多国家，又传到北美和亚洲。

19 世纪中叶到 20 世纪初，我国就有人开始接种牛痘苗，主要是来华传教士和从欧洲回来的人进行牛痘苗接种。1919 年在北京天坛建立中央防疫处时，当时最初生产的几种疫苗制品中就有牛痘苗。在旧中国生物制品事业虽得不到应有重视，但牛痘疫苗接种和使用，还是得到广大民众的普遍欢迎。新中国成立后，1950 年我国卫生部颁布接种痘苗暂行办法，在我国城乡实行痘苗普遍接种，至 1954 年以后已基本控制天花发病和流行。1962 年卫生部又颁布每隔 6 年轮流普种牛痘苗的办法，有效地维持了人群高免疫水平。

1964 年除从境外传入在西藏自治区聂拉木地区发生一例天花以外，我国已完全消灭了天花，在我国消灭天花 15 年后，世界卫生组织于 1979 年 10 月 26 日宣布：天花已从地球上被彻底消灭，这是人类破天荒使用疫苗预防接种消灭了天花这种烈性传染病。

1.1.2 我国实施扩大免疫有效地控制疾病

新中国成立之前各种急慢性传染病、寄生虫病和地方病严重威胁广大民众生命和健康，诸如：人间鼠疫波及 20 多个省的 549 个县，1900～1949 年鼠疫（plague）发病数达 1 155 多万，死亡 102.8 万人；霍乱（cholera）自 1820 年传入我国，6 次霍乱世界大流行都使我国受到侵袭，引起大小流行近百次；结核病（tuberculosis）患病率高达 4%以上，死亡率达 2/1 000 以上；天花、麻疹（measles）、猩红热（scarlet fever）、百日咳（pertussis）、白喉（diphtheria）、破伤风（tetanus）等传染病更是威胁着众多婴幼儿和儿童的生命和健康，婴幼儿死亡率是 20%左右。

新中国成立后制定的“卫生工作四大方针”，就把“预防为主”列为其中之一，预防为主就是从预防着手，增强人民对疾病免疫保护水平，控制和减少传染病，直到消灭疾病。1955 年我国卫生部颁布实施《传染病管理办法》，对传染病防治提出规划和要求。1963 年我国卫生部颁布实施“预防接种实施办法”，对重点疫区和重点人群实施牛痘苗、伤寒疫苗、霍乱疫苗、乙型脑炎疫苗、卡介苗等有计划地预防接种。1974 年 5 月世界卫生大会提出“2000 年使人人享有卫生保健”的扩大免疫计划（expanded progame on immunization，EPI），其主要内容为接种麻疹减毒活疫苗、脊髓灰质炎减毒活疫苗、卡介苗及百日咳、白喉、破伤风混合制剂疫苗这四种疫苗来控制麻疹、脊髓灰质炎、结核病、百日咳、白喉、破伤风 6 种主要传染病。1978 年我国卫生部下发《关于加强计划免疫工作通知》，1982 年颁布《全国计划免疫工作条例》，统一了全国儿童免疫程序，明确了计划免疫的现代概念、工作内容、工作目标和考核办法。1991 年我国卫生部与联合国儿童基金会、世界卫生组织对全国随机抽取 284 个县（区）进行调查，麻疹、百日咳、新生儿破伤风这 3 种传染病死亡数减少了 322 万。

脊髓灰质炎在未服疫苗前，平均每年报告发病数约 2 万例，1964 年脊髓灰质炎 43 000例，1956～1960 年发病率 3.18/100 000，1966～1970 年为 1.96/100 000。从 1972 年起我国每年进行三个型脊髓灰质炎疫苗普服，每年使用该疫苗超过 2 亿～3 亿人份，1976～1980 年脊髓灰质炎发病率下降为 0.8/100 000，1981～1985 年为 0.47/100 000，1986～1990 年为 0.24/100 000。经实施我国《1988～1995 年全国消灭脊髓灰质炎规划》和 1993 年、1994 年连续两年加强服疫苗，到 1994 年全国仅发现 5 例由野病毒株（wild virvus strain）所致病例。1995 年以后，我国已连续未发生由野病毒感染病例。世界卫生组织（WHO）提出 2000 年全球消灭脊髓灰质炎目标，我国在 1995 年就基本上实现。2000 年经 WHO 派专家组多次来华进行验收检查，宣布我国全境彻底消灭了脊髓灰质炎病。这是我国在消灭了天花之后，再次成功地消灭第二个传染病——脊髓灰质炎病。

我国目前除进行上述 4 种疫苗计划免疫外，2001 年国家又将乙型肝炎疫苗（hepatitis B vaccine）预防接种列为计划免疫的第五种疫苗。此外，我国还把乙型脑炎疫苗（japanese encephalitis vaccine）、流行性脑脊髓膜炎疫苗（epidemic cerebrospinal meninginitis

vaccine）等纳入计划免疫管理范围，实施计划免疫接种，对降低有关传染病的发病率和病死率、控制疾病流行起到巨大作用。例如我国为乙型肝炎高发区，1979 年在 29 个省、自治区、直辖市调查了 27 万人，平均乙肝病毒携带率为 8%～11%，有些地区甚至高达 14%～16%。从 1992 年起，我国对婴幼儿普种乙型肝炎疫苗，连续免疫 4 年后，1996 年儿童的乙肝病毒携带率由免疫前的 14%～16%降至 1.538%，到 2000 年以后已降至 1%以下，达到了基本控制乙型肝炎的总目标。

1.1.3 治疗用生物制品和诊断试剂在治疗和诊断疾病中的重要作用

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。近些年来我国研制并生产的天然或基因工程干扰素（α、β、γ）、白细胞介素（IL-1～IL-12）、红细胞生成素（EPO）、细胞集落刺激因子（G-CSF、GM-CSF）、肿瘤坏死因子（TNF）、表皮生长因子（EGF）、人生长激素（HGF）、B 细胞生长因子（BCGF）、组织溶纤维蛋白酶原激活剂（tPA）、血管内皮抑制素（endotheliostatin）、链激酶、降钙素、治疗用卡介苗、小棒状杆菌菌苗、溶血性链球菌菌苗等治疗用生物制品，经临床使用对提高机体免疫力、对抗病毒感染及肿瘤辅助治疗等均有一定疗效。

体内和体外诊断试剂在疾病防治中起到侦察和监控作用，我国已研制和生产的各类诊断试剂达 200 多种，对确定和鉴定病原、临床确定诊断、指导疾病的预防和治疗、疾病的监控等均有重要作用。

1.1.4 严重急性呼吸道综合征（SARS）灭活疫苗、抗血清及诊断试剂研制对防治 SARS 起积极作用

2002 年末至 2003 年上半年由冠状病毒变异株所引发非典型肺炎（SARS 病），在我国广东、北京、山西、内蒙古、天津等省、市、自治区爆发流行期间，我国医学科研人员与生物制品专业人员通力协作、奋力攻关，在不到一年时间内，完成了 SARS 病毒灭活疫苗临床前研究。2003 年底可进行临床试验。抗-SARS 免疫血清也在研制中，将申报临床试验。在此期间，还有多种 SARS 诊断试剂研制成功。其中两种 SARS 病毒快速诊断试剂已被国家批准上市使用。为 SARS 病防治和疫情控制起到积极作用。

1.2 生物制品历史沿革

1.2.1 我国古代中医学的贡献

我国有 5 000 多年悠久历史和光辉成就，我国的中医药典籍中，记载了我们祖先长期以来与疾病作斗争的实践经验。早在公元前 8 世纪（春秋战国时期以前），中国的预防医学思想就已经形成。《周易》中有“君子以思患而预防之”的明确表述。在 2 000 多年前的《黄帝内经》中已有“五疫之至，皆相染易，不相染者，正气存内，邪气不可干”，表明当时我国古代医学家早已认为外部致病因素，可导致人体感染疾病，人体抗病力强，可抵御疾病的免疫预防的医学观念。

秦汉以后，我们祖先发现“气候不正，瘟疫起”，即认为瘟疫（即传染病）的发生和

流行，与气候异常和自然环境等因素有关。公元 313 年晋代医学家葛洪还在他的《抱朴子》一书中论述了微小的沙虱传播恙虫病（立克次体感染的一种传染病）的过程，葛洪观察发现沙虱（即恙螨）生长于近水草丛和沙地中，行人过之被咬后，叮咬处出红疹，3 日后溃疡，甚至死亡。隋代巢元方的《诸病源候论》、唐代孙思邈的《千金方》、王焘的《外台密要》和明代大医学家李时珍的《本草纲目》等中医典籍中均对恙虫病原及传播、恙虫病的发病症候及诊治、预防有精辟论述。

公元 11 世纪，在北宋末年的医书中记载肺痨（即肺结核病）由细小微虫所致的推断。18 世纪清代乾隆年间的“鼠死病”其实描述了当时鼠疫猖獗流行情况，并准确地揭示了鼠患与鼠疫流行传播的关系。

综上所述，我国古代医学家几千年来在与疾病作斗争的过程中，积累了丰富的医疗实践经验，发现并记载了有关疾病（包括传染病）发病症候、诊疗和预防方法，特别对某些瘟疫之病的病原进行了探讨和推断，展示出我国中医学的博大精深，对现代医学和预防医学具有重大贡献。

1.2.2 病原微生物的发现

1676 年荷兰人吕文胡克（Antony Van Leenwenhoek）用其发明制造的原始显微镜（可以放大物体数十倍到上百倍），从井水、牙垢以及人畜粪便等样本中观察发现有球形、杆状、螺旋形等不同形状的活微生物体。Leenwenhoek 本人虽不是医学家，但他用其发明的原始显微镜发现了微生物，这对现代医学界是重大贡献，亦为微生物学发展和现代生物制品问世奠定了基础。

19 世纪中叶，法国微生物学家巴斯德（Louis Pasteur）经科学研究发现，有机物质的发酵与腐败是由于空气中微生物污染所致，传染病的流行也是由于病原微生物引起的。

继 Pasteur 之后，1876 年德国医生郭霍（Robert Koch）发明了细菌染色法和固体培养基，以及使用微生物实验室感染实验动物的方法，从此陆续发现了多种致病细菌。例如，1882 年，Koch 发现了结核杆菌；1883 年 Koch 又发现了霍乱弧菌；1880 年 Eberth 分离检出伤寒杆菌；1894 年 Yersin 和日本北里分离出鼠疫杆菌；1907 年 Stimson 从“黄热病”病例中发现钩端螺旋体（leptospirosis）。

由于病毒比细菌更微小，更主要的是病毒必须寄生在活细胞中才能完成其本身复制而存在，不像细菌只要在合适环境下，在外环境中就能生存、繁殖，因此，病毒的发现比较晚。1889 年，首次发现人畜共患的口蹄疫不是细菌而是比细菌更小的病毒所致。直到 20 世纪 30～40 年代以来，由于使用了敏感动物接种、组织细胞培养和电子显微镜、超速离心机、免疫法等新技术方法，才发现和分离出数以百计的能引起人畜共患传染病的病原病毒。

1.2.3 现代生物制品问世、沿革和发展

虽然 Edward Jenner 早在 1796 年就发明牛痘接种法来预防天花，开创了现代生物制品的新纪元。人们仍将“疫苗之父”的桂冠奉献给 19 世纪末在疫苗研制领域做出开拓性卓越贡献的 Louis Pasteur。因为 Pasteur 对人类伟大贡献不仅在于他发现和证明了微生物的存在，而且他科学地运用物理、化学和微生物传代等方法，成功地处理病原微生物，使

其丧失毒力或减弱毒力，用减毒株（attenuated strains）制备疫苗以预防烈性传染病。Pasteur 首先将引起鸡霍乱的病原菌在培养基上培养两周使其失去致病毒力，而保持免疫原性，用此减毒株制备疫苗可以使免疫后的鸡能耐受鸡霍乱菌的攻击而不感染。

1881 年 Pasteur 用绵羊、山羊和牛接种经他彻底减毒的炭疽疫苗，结果获得良好免疫保护效果，该减毒炭疽疫苗很快在法国推广使用。

自 1883 年 Koch 发现并分离霍乱弧菌后，非口服灭活疫苗就开始研制，Ferrun 首先于 1884 年在西班牙霍乱流行区进行 3 万人的霍乱灭活疫苗接种效果观察，结果表明疫苗接种人群霍乱发病率降至 1.3%，而未接种疫苗人群发病率为 7.7%。此后，俄国人 Haffkine 开始在印度霍乱疫区继续进行霍乱非口服灭活疫苗效果考核，并于 1894 年获得令人可信的免疫保护效果。

1882 年 Pasteur 自牛脑分离到 1 株狂犬病病毒，并将其在家兔脑内连续传至 90 代，该病毒在传至 50 代时发病潜伏期由原来的 15 天缩短为固定 7 天，其毒力明显减弱。Pasteur 用干燥减毒的狂犬病毒脊髓悬液给狗进行免疫接种，结果 50 多只经免疫的狗获得有效免疫保护。1885 年 Pasteur 对一名被疯狗严重咬伤男孩进行免疫接种，连续注射 13 针，结果该男孩获得免疫未感染发病。1886 年 4 月，Pasteur 给 688 例被狂犬病咬伤者进行疫苗接种，仅有一例死亡。同年还在法国和阿尔及利亚对 2 490 人进行疫苗接种治疗，免疫成功率为 99.42%。Pasteur 发明的狂犬病疫苗很快在世界普遍推广使用，他以感染动物神经组织制备的减毒疫苗，一直沿用至 20 世纪 50 年代。20 世纪 40 年代以后，由于组织细胞培养法出现，为制备各种病毒类疫苗开辟了广阔道路。1948～1950 年 Enders 等用人胚胎非神经组织培养脊髓灰质炎疫苗获得成功，从此不断有病毒类疫苗研制成功并推广使用。

1886 年 Salmon Smith 发现用加热法杀死的强毒猪霍乱杆菌仍具有较好的免疫原性，随后，鼠疫、霍乱、伤寒、百日咳等灭活死疫苗也就相继问世。

1923 年法国人 Ramon 发明用甲醛处理毒素的方法，把白喉和破伤风的毒素经甲醛处理脱毒后变成无毒的而又保持免疫原性的类毒素。

Von Behring 发现已获得免疫的动物血清中含有免疫物质，给人体注射此免疫血清，可以及时帮助人体获得间接免疫。现已知这类存在于免疫血清和抗毒素中的免疫物质主要是免疫球蛋白。

Calmette 和 Gnerin 将 1 株从母牛分离到的牛型结核杆菌在胆汁培养基上连续培养 213 代，经过 13 年后获得减毒卡介苗（BCG），卡介苗 1921 年首先给新生儿接种获得成功，从 1928 年开始卡介苗在全世界广泛推广使用，直到现在为四种计划免疫制品之一。

自 1939 年美国哈佛大学 E. J. Cohn 开始研究低温乙醇法分离血浆蛋白组分新工艺，1941 年制出人血白蛋白以来，血液制品才跨进了工业化生产的时代。目前国内外正大规模生产人血白蛋白（包括血浆蛋白组分、PPE）、各种免疫球蛋白（如肌注免疫球蛋白、静注免疫球蛋白和各种特异性免疫球蛋白）以及各类凝血因子制剂。

1973 年美国 S. W. Cohen 领导的小组首先将带有抗四环素基因和抗链霉素基因整合到质粒中，并成功地在大肠杆菌中表达，揭开了现代生物技术发展的序幕。1978 年美国

Genc Technics 公司将人胰岛素基因转入大肠杆菌中来表达制备人胰岛素，1982 年获美国食品药品管理局（FDA）批准上市。与此同时，基因重组人脑激素——生长激素释放抑制素等基因工程产品亦获批准生产。从这时起，只不过 20 多年时间，现代生物技术得到空前的发展，目前在世界范围内已批准或正在研制中的各种基因工程疫苗、医用治疗性多肽估计在 200 多种。我国已批准上市生产的基因工程产品有：人胰岛素、生长激素、α-干扰素、白细胞介素、细胞生成素、白细胞集落刺激因子（G-CSF、GM-CSF）、乙肝疫苗（酵母、痘苗株、CHO）、重组福-宋内双价痢疾疫苗、重组表达霍乱 B 单位疫苗等。

1.3 我国生物制品发展概况

1.3.1 新中国成立前 30 年我国生物制品概况

1917 年绥远（现内蒙古自治区一部分）的萨拉齐发生鼠疫，因该疫区紧邻河北省张家口地区，对当时北洋军阀政府所在地——北平威胁很大，1918 年北洋政府内务部令“查疫症传染为害民生者至烈。东西各国对于一切传染病症莫不设机构随时研究防治之法，以为有备无患之计。吾国自昔年东北三省发生鼠疫，国人生命财产损失至巨。去冬归绥一带鼠疫猝发，传至腹地，经多方防处幸早扑灭。惩前毖后，应亟待筹设中央防疫处预筹防范。”1919 年在北平天坛成立中央防疫处（即北京生物制品研究所前身），我国公共卫生学创始人、著名疾病防疫专家伍连德任第一任中央防疫处处长，这是我国第一所生物制品研究、生产单位，也是我国最早疾病控制和卫生防疫机构。1935 年在兰州建立兰州制造所，又称西北防疫处。

1937 年抗日战争爆发，我国著名病毒专家汤飞凡任中央防疫处处长，奉令将南京中央防疫实验处和北平制造所，内迁至云南昆明。1939 年恢复疫苗和抗血清生产供应，不仅供给我国大后方军民预防接种，还有部分生物制品供应在东南亚作战的美英盟军使用。

在此期间上海、武汉、重庆、杭州、广州等地还有几家私营血清制造所。直至解放，我国生物制品发展缓慢，规模很小，生产的品种只有：霍乱菌苗、伤寒菌苗（typhoid vaccine）、牛痘苗、羊脑狂犬疫苗及粗制的破伤风类毒素（toxoid）、抗毒素（antitoxin）等。

1.3.2 解放区的生物制品生产和使用情况

在中国共产党领导下的解放区，于 20 世纪 40 年代先后建立了长春卫生技术厂、辽吉军区卫生技术厂、大连卫生研究所和华北军区防疫处等生物制品机构，在抗日战争和解放战争艰苦岁月里，特别是李志中领导的华北军区防疫处，组织李河民等专业技术人员，坚持生产有关疫苗、类毒素、抗毒素、免疫血清等生物制品，增强解放区军民预防疾病的能力。

1.3.3 新中国成立后我国生物制品的发展

新中国成立后，通过机构调整，分别在当时全国六大行政区中建立了北京、上海、武汉、长春、兰州、成都生物制品研究所，直属卫生部领导。此外，还建立了一个主要研究、生产脊髓灰质炎疫苗的中国医学科学院昆明医学生物研究所，这些生物制品研究所既是生物制品生产单位，又是制品研发机构，还承担指导该地区计划免疫的技术指导职责。

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com