

医学生物制品学

主编 卢锦汉
章以浩
赵 铠

人民卫生出版社

叶.../...

医学生物制品学

主 编 卢锦汉 章以浩 赵铠
副主编 王用楫 杨希昌 徐锡荣

人 民 卫 生 出 版 社

R392-33
LJH

(京)新登字 081 号

图书在版编目(CIP)数据

医学生物制品学/卢锦汉等主编.-北京:人民卫生出版社,1995

ISBN 7-117-02159-4

I. 医… I. 卢… III. 医药学-生物制品-制造 IV. R39
2-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 11101 号

医学生物制品学

卢锦汉 等 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

河北三河市宏达印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 70印张 4插页 1627千字
1995年3月第1版 1995年3月第1版第1次印刷
印数:00 001—2 000

ISBN 7-117-02159-4/R·2160 定价:94.80元

编辑委员会

主 编

卢锦汉 章以浩 赵 铠

副 主 编

王用楫 杨希昌 徐锡荣

编 委 (以姓氏笔划为序)

- 王成怀 (卫生部兰州生物制品研究所)
王用楫 (卫生部北京生物制品研究所)
卢锦汉 (卫生部北京生物制品研究所)
刘东升 (卫生部长春生物制品研究所)
刘新铭 (卫生部兰州生物制品研究所)
陈廷祚 (卫生部成都生物制品研究所)
李惠发 (卫生部长春生物制品研究所)
杨希昌 (卫生部北京生物制品研究所)
张天仁 (卫生部上海生物制品研究所)
张煜华 (卫生部上海生物制品研究所)
张永福 (卫生部北京生物制品研究所)
赵 铠 (卫生部北京生物制品研究所)
倪道明 (卫生部北京生物制品研究所)
徐锡荣 (中国药品生物制品检定所)
徐星培 (卫生部武汉生物制品研究所)
章以浩 (卫生部北京生物制品研究所)
董树林 (卫生部兰州生物制品研究所)

序

生物制品学是随着生物技术的进步和防治疾病的需要而逐步发展起来的一门新兴学科。多种传染病的流行，由于相应生物制品的应用而得到控制，接种疫苗在预防传染病中发挥着巨大的作用。接种痘苗消灭了全世界的天花，这是应用生物制品消灭人类疾病的第一个范例；目前正在使用脊髓灰质炎疫苗，以实现消灭全球脊髓灰质炎的战略目标。

近年来发展起来的生物工程学科，是推动现代生物学发展的核心，已经渗透到微生物学、免疫学和生物制品学的范畴。基因工程和单克隆抗体技术的应用，使生物制品的研制进入了一个崭新的发展阶段。多种用以往传统方法难于制出的生物制品已经或正在研制出来，生物制品的种类将不断增加，生物制品的质量将进一步提高。

《医学生物制品学》的内容包括生物制品的研制经验、应用效果和发展方向。本书的出版，对我国生物制品的发展和防病、治病与实验诊断水平的提高，将会起到积极的推动作用。



1994年5月23日

序 言

卢锦汉教授等编写的《医学生物制品学》一书，由六十多位专家执笔，全面系统地总结了我国生物制品发展的经验与成果，介绍了常用的技术方法，反映了当代国际生物制品的发展水平和最新成就，内容共八篇八十章 160 余万字。这本关于生物制品的大型专业书，确实是国内空前，国际少有。

生物制品是现代医学中发展较早的一门技术，随着有关科学技术的发展，其品种日益增多，在防治疾病中的重要性日益增加。然而，长期以来，它并未成为一门学科，其主要原因可能是因为它所包含的经验性的东西较多，缺乏系统的理论基础。虽然微生物培养久已是制备生物制品的基础，但是对微生物的遗传、营养、代谢，以及它们的致病因子和免疫成分，只是在二次世界大战以后才有了较为系统深入的研究。同样，免疫学也只是在 50 年代以来，克隆选择学说、免疫球蛋白的结构、巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞的功能、MHC 的参予，抗体形成的遗传基础、细胞因子的作用、网络学说等逐步得到阐明后，才真正成为一门独立的学科。更重要的是分子生物学的兴起，提供了基因工程和杂交瘤技术两个有划时代意义的新技术；发酵工程与蛋白质化学的发展提供了现代生物反应器和蛋白质的分离提纯技术。这些科学技术的发展，扩大了生物制品的范畴，同时给生物制品提供了系统的理论和技术基础。当前，生物制品作为一门独立的学科出现，似乎是顺理成章的。《医学生物制品学》一书的问世，正是适应了这一时代的要求。

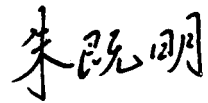
我国于 1919 年成立中央防疫处是生物制品事业的开端，但只有在 1949 年中华人民共和国成立以后，才有了长足的发展。纵观我国生物制品的发展，大致有两个高峰。第一个高峰是 50 年代至 60 年代前期。在这一时期中，形成了六大生物制品研究所的格局，成立了药品生物制品检定所和昆明医学生物学研究所。在技术上以学习国际先进经验为主，如脊髓灰质炎活疫苗，但也有我国自己的创新，如根据我国各地不同菌型制备钩端螺旋体菌苗，发展我国自己的高度减毒麻疹活疫苗株等。第二个高峰是 80 年代至今。在这一时期中，随着经济上的改革开放，出现了许多以血站为基地的血液制品厂所，成立了许多生产基因工程产品和诊断制品的公司。技术上除了学习国外先进技术如乙型肝炎疫苗以外，还有了我国独特的创造，如乙型脑炎活疫苗和甲型肝炎活疫苗。这一时期中各生物制品研究所还进行了大规模的符合 GMP 要求的技术改造，开发了一系列基因工程产品、单克隆抗体和大量诊断制品。多年来，在提高制品质量，发展生产和检定技术方面，也积累了我们自己的许多经验。如何将这些成果与经验，加以系统的总结，以便于交流，传之后人，是我国生物制品工作者的一致要求。《医学生物制品学》一书的出版，反映了这一要求。

我国在应用生物制品防治疾病方面取得了重大成就。1988 年以省为单位一岁以下婴儿计划免疫四苗接种率达到 85% 以上，1990 年以县为单位达到 85% 以上。白喉、破伤风、百日咳、麻疹的发病率大幅度下降，现正在努力争取于 1995 年消灭脊髓灰质炎。各种血液制品和细胞因子的临床应用日益增多。诊断制品的使用范围也由细菌病和病毒病扩展到寄生虫病、免疫病、内分泌病、妊娠、肿瘤及临床化学。新的生物制品日新月异。在

这种情况下，临床、防疫和检验工作者要求对制品的原理、制备和性能有更多的了解，《医学生物制品学》对他们将是一本有用的参考书。

生物制品正处于一个革命的时代。联合国的五个组织已经提出了《儿童疫苗倡议》，力争研制出一种给新生儿一次接种可以预防多种疾病的疫苗。现代基因工程和肽合成技术将能大量制备任何抗原、抗体或有药理活性的人体蛋白质，而蛋白质工程将有可能提供比天然物质更为安全有效的药物。近年来基因治疗和 DNA 免疫的发展预示着将来除了蛋白质以外，DNA 也可能成为生物制品。原有制品的生产技术也在不断革新，质量在不断提高。可以预期在不久的将来，本书将有更新版本的必要，以适应伟大的技术革命进程。

中国科学院院士

The image shows a handwritten signature in black ink, which reads '朱既明' (Zhu Jiaming). The characters are written in a cursive, calligraphic style.

1994年4月

前 言

随着生命科学的飞速发展，近年来生物制品的理论基础已得到新的充实和完善。当今，生物制品已经发展成为以微生物学、免疫学、生物化学、分子生物学等学科为理论基础和以现代生物技术包括基因工程、细胞工程、发酵工程、蛋白质工程等为基础的一门新的独立学科——医学生物制品学。

在国家的卫生方针指导下，特别自改革开放以来，我国生物制品事业正进入蓬勃发展时期。生物制品队伍亦不断壮大，提高生物制品在职工作人员的素质、培养和造就新一代学有专长、年富力强的生物制品科技人员，已是一项迫在眉睫的重要任务。1991年中国生物制品总公司委托北京生物制品研究所开办大学后生物制品进修班，其目的就是为全国各生物制品研究所培养高级专业人员。在总公司江焕波总经理的领导和支持下，根据办学需要，决定编写《医学生物制品学》。实际上，编写一部全面反映我国生物制品科学技术的书，也是老一辈专家们多年来的夙愿。为此成立了“医学生物制品学编委会”，拟定了编写方案和编写大纲，组织全国六十余位专家教授参加编写。1992年夏完成初稿，先以讲义形式在第一期进修班教学中试用，深受学员和读者的好评。随后在征求意见和结合专家审阅后提出的建议的基础上，增加了一些新内容，并对原稿作了进一步修改，于1994年4月定稿。

本书全面系统地总结了我国生物制品科学技术发展的历史、经验及成果；同时反映了当代国内外生物技术产品发展的水平和最新成就；并介绍了目前生物制品应用的新技术、新方法。内容包括总论、生物制品常用技术、细菌性疫苗、病毒性疫苗、类毒素与抗毒素、血液制剂、细胞因子、诊断试剂等，共八篇八十章，160余万字。该书属生物制品大型专业书，在国内是空前的，国际上也是少有的，可作为医务工作者，特别是生物制品、卫生防疫、临床检验、医疗以及兽医工作者的必备参考书，亦可作为高等医学院校生物制品学的参考教材。

在编写过程中，我们得到了中国生物制品总公司的很多帮助，也得到了中国药品生物制品检定所、全国各生物制品研究所、中国预防医学科学院、军事医学科学院和空军总医院等单位的积极支持，对此，我们深表感谢。我们还要感谢参加编写和审稿的专家教授们，感谢负责组织编写本书并承担大量具体工作的北京生物制品研究所教育处的杨希昌、宋思安同志，由于他们的努力和密切合作，才使本书得以顺利按时出版。

由于完稿时间较为仓促，编者水平有限，不足或错误之处在所难免，恳请读者批评指正。

编委会

1994年4月

内 容 提 要

本书全面反映了当代国际生物制品的发展水平和最新成就,系统地总结了我国生物制品发展的经验与成就,同时介绍了目前生物制品应用的技术方法。内容有总论、生物制品常用技术、细菌性疫苗、病毒性疫苗、类毒素与抗毒素、血液制剂、细胞因子和诊断试剂等共八篇八十章。对每种疫苗还介绍了原理、制备工艺、质量控制、应用效果及发展趋势。

本书可供生物制品、卫生防疫、生化制药、临床检验、食品检验、医疗以及兽医工作者参考,亦可作为高等医学院校生物制品学的参考教材。

目 录

第一篇 总 论

第一章 生物制品概论.....	(1)
第一节 概述.....	(1)
第二节 生物制品的种类.....	(2)
第三节 我国生物制品发展史.....	(2)
第四节 生物制品在预防、治疗及诊断疾病中的作用	(6)
第五节 现代生物制品的进展.....	(6)
第六节 展望.....	(7)
第二章 现代生物技术与生物制品的发展.....	(9)
第一节 概述.....	(9)
第二节 基因工程原理.....	(9)
第三节 基因工程疫苗	(11)
第四节 杂交瘤与基因工程单克隆抗体	(15)
第五节 基因工程活性肽的发展前景	(20)
第六节 细胞移植与基因治疗	(21)
第七节 生物技术诊断试剂	(23)
第八节 生物技术产品的质量控制在	(24)
第三章 生物制品的质量管理	(26)
第一节 质量及质量管理的基本原理	(26)
第二节 工业企业质量管理和质量保证的标准	(31)
第三节 生物制品的GMP管理	(33)
第四节 实施GMP的现状和前景	(41)
第五节 推行全面质量管理与实施GMP的关系	(43)
第四章 生物制品的菌毒种及其管理	(45)
第一节 菌毒种在疫苗生产中的重要性	(45)
第二节 筛选生产用菌毒种的原则	(45)
第三节 生产用菌毒种的质量控制	(46)
第四节 菌毒种的保藏与管理	(47)
第五章 生物制品的标准化与质量检定	(52)
第一节 生物制品的标准化	(52)
第二节 生物制品的质量检定	(54)
第六章 实验动物	(65)
第一节 实验动物的进展	(65)
第二节 常用实验动物的特性与应用	(67)

第三节	常见传染性疾病	(72)
第四节	实验动物的分类	(78)
第五节	实验动物的饲养管理	(80)
第七章	生物制品的分包装	(85)
第一节	包装的定义和目的	(85)
第二节	包装的功能	(85)
第三节	包装材料和容器的选择	(86)
第四节	包装机械	(91)
第五节	包装的管理	(95)
第八章	计划免疫	(99)
第一节	计划免疫的概念	(99)
第二节	计划免疫工作特点和内容	(101)
第三节	计划免疫实施	(102)
第四节	国内外计划免疫工作成绩与进展	(104)
第五节	计划免疫工作中的问题	(110)
第六节	国外扩大免疫活动展望	(112)
第九章	疫苗现场流行病学效果评价	(114)
第一节	概述	(114)
第二节	疫苗现场效果评价方法	(114)
第十章	联合免疫	(121)
第一节	多价疫苗	(121)
第二节	联合免疫中的干扰现象	(122)
第三节	联合免疫与破伤风免疫预防	(123)
第四节	展望	(125)
第十一章	免疫佐剂的发展与应用	(127)
第一节	概述	(127)
第二节	免疫佐剂的定义和类别	(127)
第三节	目前人和兽用免疫佐剂的概况	(128)
第四节	近期主要免疫佐剂的研究进展	(129)
第五节	免疫佐剂的安全性	(137)
第六节	免疫佐剂的发展前景	(138)

第二篇 生物制品常用技术

第十二章	基因重组技术	(140)
第一节	目的基因的载体	(140)
第二节	目的基因的分离	(144)
第三节	目的基因与载体的重组	(145)
第四节	目的基因的转化与感染	(148)
第五节	目的基因重组克隆的筛选	(149)

第六节	目的基因在受体细胞中的表达	(152)
第十三章	生物技术产品的后处理	(155)
第一节	生物技术产品的概念	(155)
第二节	重组基因工程产品的后处理要点	(156)
第三节	基因工程产品的质量要求	(159)
第四节	后处理的发展趋势	(160)
第十四章	淋巴细胞杂交瘤技术与单克隆抗体	(161)
第一节	概述	(161)
第二节	McAb 制备的一般流程	(161)
第三节	McAb 的纯化	(167)
第四节	人 McAb 研究现状及新型 McAb 的研制	(169)
第十五章	消毒灭菌与滤过除菌	(172)
第一节	消毒灭菌的基本概念	(172)
第二节	物理消毒灭菌法	(172)
第三节	化学消毒灭菌法	(176)
第四节	生物制品的防腐剂	(180)
第五节	滤过除菌法	(181)
第十六章	培养基的制备与应用	(183)
第一节	概述	(183)
第二节	细菌的营养类型与营养物质	(184)
第三节	细菌的营养要求与培养基	(187)
第四节	细菌的生长代谢与培养基	(187)
第五节	培养基在生物制品中的应用	(190)
第六节	培养基制造原则与质量检验	(191)
第十七章	细胞的培养与应用	(197)
第一节	组织培养液	(197)
第二节	组织细胞培养	(203)
第三节	细胞保存和运输	(208)
第四节	细胞培养在病毒研究中的应用	(209)
第十八章	细胞培养感染支原体及其检测技术	(212)
第一节	概述	(212)
第二节	支原体在自然界中的分布	(213)
第三节	细胞感染支原体情况	(213)
第四节	细胞感染支原体后可能造成的影响	(214)
第五节	检测方法	(215)
第十九章	生物反应器及其检测和控制系统	(221)
第一节	概述	(221)
第二节	生物反应器的基本要求	(221)
第三节	生物反应器的类型及其基本结构	(222)

第四节	生物反应器的检测和控制系统·····	(228)
第二十章	分批培养与连续培养的基本理论及其应用·····	(234)
第一节	概述·····	(234)
第二节	分批培养与连续培养的细菌生长过程及特点·····	(235)
第三节	分批培养与连续培养的基本理论·····	(235)
第四节	应用·····	(240)
第二十一章	冷冻干燥技术·····	(244)
第一节	生物制品的一般理化性质·····	(244)
第二节	促进化学反应的因素·····	(244)
第三节	冷冻干燥的原理和作用·····	(244)
第四节	冷冻干燥的主要设备·····	(245)
第五节	冷冻干燥工艺的组成·····	(246)
第六节	冷冻干燥对生物制品的影响·····	(249)
第七节	保护剂的作用·····	(252)
第二十二章	蛋白质的分离纯化技术·····	(254)
第一节	蛋白质的组成及特性·····	(254)
第二节	常用蛋白质分离纯化的方法及原理·····	(257)
第三节	液相层析技术的发展·····	(266)
第四节	蛋白质分离纯化的策略·····	(275)
第二十三章	超滤技术·····	(279)
第一节	概述·····	(279)
第二节	超滤的基本原理·····	(280)
第三节	超滤的功能·····	(283)
第四节	超滤装置·····	(287)
第五节	超滤在生物制品中的应用·····	(292)
第二十四章	电泳技术·····	(294)
第一节	电泳的基本原理和分类·····	(294)
第二节	聚丙烯酰胺凝胶电泳·····	(294)
第三节	不同类型的电泳技术与应用·····	(300)
第二十五章	常用免疫学实验方法·····	(310)
第一节	体液免疫检测方法概述·····	(310)
第二节	凝集反应·····	(310)
第三节	沉淀反应·····	(312)
第四节	补体参与的抗原抗体反应·····	(314)
第五节	免疫荧光技术·····	(314)
第六节	酶标免疫技术·····	(315)
第七节	放射免疫技术·····	(317)
第八节	发光免疫分析法·····	(319)
第九节	细胞免疫检测方法·····	(321)

第三篇 细菌性疫苗

第二十六章	霍乱疫苗	(328)
第一节	概述	(328)
第二节	流行病学	(328)
第三节	病原学	(329)
第四节	免疫性	(335)
第五节	疫苗制造与检定	(336)
第六节	疫苗研究现状与展望	(337)
第七节	非 O1 霍乱弧菌	(340)
第二十七章	伤寒疫苗	(343)
第一节	概述	(343)
第二节	流行病学	(343)
第三节	病原学、发病机理、诊断和免疫	(344)
第四节	全菌体死疫苗的制造、检定和使用	(347)
第五节	国外已投产的两种新型伤寒疫苗	(350)
第六节	通过其它手段进行探索的新型伤寒疫苗	(354)
第二十八章	百日咳疫苗	(358)
第一节	概述	(358)
第二节	流行病学	(358)
第三节	病原学	(359)
第四节	百日咳疫苗	(363)
第五节	疫苗的应用	(367)
第六节	百日咳疫苗的展望	(370)
第二十九章	流行性脑脊髓膜炎疫苗	(372)
第一节	概述	(372)
第二节	流行病学	(373)
第三节	病原学	(375)
第四节	疫苗制造与检定	(378)
第五节	疫苗的应用	(381)
第六节	存在问题与发展方向	(383)
第三十章	卡介苗	(386)
第一节	结核病病原学	(386)
第二节	结核病的流行病学	(390)
第三节	结核病的防治措施	(392)
第四节	卡介苗的制造与检定	(392)
第五节	卡介苗的免疫	(395)
第六节	卡介苗的使用	(397)
第七节	结核菌素	(401)

第八节	存在问题与展望·····	(405)
第三十一章	布氏菌病疫苗·····	(407)
第一节	概述·····	(407)
第二节	流行病学·····	(408)
第三节	病原学·····	(409)
第四节	布病的免疫·····	(412)
第五节	活疫苗的制造与检定·····	(413)
第六节	活疫苗的应用·····	(417)
第七节	布氏菌的诊断用品·····	(418)
第八节	布氏菌治疗菌液·····	(421)
第三十二章	鼠疫疫苗·····	(422)
第一节	概述·····	(422)
第二节	流行病学·····	(422)
第三节	病原学·····	(426)
第四节	实验诊断·····	(431)
第五节	疫苗制造及应用·····	(432)
第六节	存在问题与发展方向·····	(438)
第三十三章	钩端螺旋体疫苗·····	(440)
第一节	概述·····	(440)
第二节	流行病学·····	(442)
第三节	病原学·····	(444)
第四节	疫苗制造和检定·····	(448)
第三十四章	炭疽疫苗·····	(454)
第一节	概述·····	(454)
第二节	流行病学·····	(455)
第三节	细菌学·····	(457)
第四节	发病机制和死亡原因·····	(459)
第五节	实验诊断·····	(459)
第六节	炭疽疫苗·····	(461)
第七节	存在问题与展望·····	(465)
第三十五章	细菌类免疫调节剂·····	(467)
第一节	概述·····	(467)
第二节	卡介苗·····	(467)
第三节	短小棒状杆菌·····	(472)
第四节	链球菌制剂·····	(475)
第三十六章	肠道生态调节剂·····	(482)
第一节	概述·····	(482)
第二节	肠道正常菌丛·····	(482)
第三节	肠道菌丛失调·····	(484)

第四节	微生态调节剂的作用机制·····	(485)
第五节	微生态调节剂的实际应用·····	(487)
第六节	微生态调节剂的生产和使用·····	(488)
第七节	展望·····	(490)
第三十七章	细菌性疫苗的进展·····	(492)
第一节	预防细菌性传染病的现实意义·····	(492)
第二节	当前发展细菌性疫苗的主要途径及其成就·····	(493)
第三节	结束语·····	(500)

第四篇 病毒性疫苗

第三十八章	甲型肝炎疫苗·····	(503)
第一节	概述·····	(503)
第二节	流行病学·····	(503)
第三节	临床学·····	(504)
第四节	病原学·····	(505)
第五节	病毒的培养·····	(506)
第六节	实验室诊断·····	(507)
第七节	预防·····	(508)
第八节	疫苗研究的进展·····	(509)
第九节	我国甲肝减毒活疫苗研制·····	(510)
第十节	存在问题及展望·····	(512)
第三十九章	乙型肝炎疫苗·····	(514)
第一节	概述·····	(514)
第二节	流行病学·····	(515)
第三节	病原学·····	(518)
第四节	疫苗制造和检定·····	(520)
第五节	疫苗的应用·····	(525)
第六节	存在问题及展望·····	(527)
第四十章	流行性乙型脑炎疫苗·····	(528)
第一节	概述·····	(528)
第二节	流行病学·····	(528)
第三节	病原学·····	(530)
第四节	疫苗制造与检定·····	(532)
第五节	疫苗的应用·····	(535)
第六节	存在问题及发展方向·····	(538)
第四十一章	森林脑炎疫苗·····	(540)
第一节	概述·····	(540)
第二节	流行病学·····	(540)
第三节	病原学·····	(542)

第四节	疫苗制造和检定	(544)
第五节	疫苗的应用	(547)
第六节	问题和展望	(549)
第四十二章	狂犬病疫苗	(552)
第一节	概述	(552)
第二节	流行病学	(552)
第三节	病原学	(553)
第四节	疫苗制造	(559)
第五节	免疫血清	(564)
第六节	防治措施	(565)
第四十三章	麻疹疫苗	(568)
第一节	概述	(568)
第二节	流行病学	(568)
第三节	病原学	(572)
第四节	实验诊断	(573)
第五节	疫苗制造与检定	(575)
第六节	麻疹活疫苗的免疫持久性	(577)
第七节	控制麻疹的展望	(579)
第四十四章	脊髓灰质炎疫苗	(581)
第一节	概述	(581)
第二节	流行病学	(584)
第三节	病原学	(587)
第四节	疫苗制造和检定	(589)
第五节	疫苗的应用	(593)
第六节	存在问题和发展方向	(595)
第四十五章	黄热病疫苗	(598)
第一节	概述	(598)
第二节	流行病学	(599)
第三节	病原学	(601)
第四节	疫苗制造与检定	(602)
第五节	疫苗的应用	(603)
第六节	存在问题和发展方向	(605)
第四十六章	流行性腮腺炎疫苗	(606)
第一节	概述	(606)
第二节	流行病学	(608)
第三节	病原学	(610)
第四节	灭活疫苗	(612)
第五节	减毒疫苗	(613)
第六节	发展方向和存在问题	(617)