

生物制品基础

SHENG WU ZHI PIN JI CHU

科学出版社

责任编辑：陈景明
封面设计：王占国

生物制品基础

王秉瑞 何长民 主编

甘肃人民出版社出版

（兰州第一新村51号）

甘肃省新华书店发行 兰州新华印刷厂印刷

开本787×1092毫米 1/16 印张31.75 插页 5 字数716,000

1986年7月第1版 1986年7月第1次印刷

印数：1 — 3,270

书号： 14096·114 定价：7.00元

序 言

生物制品工作是研究和制造预防、治疗及诊断各种传染病、免疫病的制品，供广大劳动人民防治疾病之需的。由于此项工作涉及到全民的健康，因此制品品种的多寡、质量的高低都至关重要。世界卫生组织曾组织世界各国普种牛痘苗，使全世界消灭了天花，麻疹疫苗的应用，大大降低了儿童麻疹的发病率。这些都有力地证明生物制品在保障人民健康中的作用。

为了提高从事生物制品工作同志的业务水平，以及卫生防疫战线同志对生物制品的了解，以便更好地生产、使用它们，我们编写了这本《生物制品基础》，重点介绍了一些基础知识，系统的对各种生物制品的生产与使用方法作了叙述，并力求使之能反映当代的水平。由于水平所限，可能会有不少遗漏与不足之处，希望同道予以指正。

编 者

1984. 10

目 录

第一章 生物制品概况.....	王成怀 (1)
第一节 历史.....	(1)
第二节 命名与分类.....	(5)
一、生物制品种类.....	(5)
二、各种生物制品的定名.....	(6)
第三节 用途.....	(8)
一、预防.....	(8)
二、治疗.....	(9)
三、诊断.....	(10)
第二章 生物制品的微生物学基础.....	王秉瑞 (12)
第一节 微生物的结构与功能.....	(12)
一、细菌的基本结构.....	(13)
二、细菌的特殊结构.....	(14)
第二节 微生物的培养特性与代谢产物.....	(15)
一、酶的作用.....	(15)
二、细菌的生长繁殖方式.....	(16)
三、细菌的代谢产物.....	(18)
第三节 微生物的致病机理.....	(19)
一、宿主防御机制.....	(19)
二、微生物致病性的物质基础.....	(21)
第四节 微生物的变异现象及其利用.....	(23)
一、学习运用遗传变异方法的意义.....	(23)
二、微生物变异的类型.....	(24)
三、人工引起变异的方法.....	(25)
第三章 生物制品的免疫学基础.....	董树林 (33)
第一节 抗原与抗体.....	(34)
一、抗原.....	(34)
二、抗体.....	(35)
第二节 机体的免疫应答.....	(42)
一、免疫系统.....	(42)

二、免疫反应.....	(44)
第三节 免疫失调及异常反应.....	(45)
第四章 生物制品的使用及发展趋势.....	董树林 (52)
第一节 生物制品的使用.....	(52)
一、预防用制品.....	(52)
二、治疗用制品.....	(60)
三、诊断用制品.....	(61)
第二节 生物制品的发展趋势.....	(62)
一、重视研制纯化疫苗.....	(64)
二、发展活疫苗.....	(66)
三、新技术的应用.....	(68)
四、实验动物标准化.....	(69)
五、重视诊断用品的发展.....	(70)
六、重视制品质量和冷链问题.....	(70)
第三节 佐剂的发展和应用.....	(72)
一、不溶性胶体佐剂 (铝化合物).....	(73)
二、油乳佐剂.....	(74)
三、微生物及其产物的佐剂作用.....	(75)
四、人工合成佐剂 (MDP)	(75)
五、佐剂的安全性.....	(76)
第五章 细菌性制品.....	(79)
第一节 死菌苗.....	(79)
一、霍乱菌苗.....	王秉瑞 (79)
二、伤寒菌苗.....	王秉瑞 (86)
三、百日咳菌苗.....	王秉瑞 (94)
四、脑膜炎双球菌多糖菌苗.....	何长民 (100)
第二节 活菌苗.....	(108)
一、卡介苗.....	何长民 (108)
二、鼠疫活菌苗.....	何长民 (115)
三、布氏菌病活菌苗.....	何长民 (123)
四、炭疽活菌苗.....	何长民 (131)
五、痢疾菌苗.....	王秉瑞 (144)
第六章 病毒性制品.....	(167)
第一节 病毒学概述.....	殷绥亚 (167)
一、病毒的特性.....	(167)
二、病毒的分类.....	(169)
三、病毒的增殖.....	(172)
四、病毒的分离与鉴别.....	(173)

第二节 疫苗	(177)
一、正在小量试用与研制的疫苗	(177)
二、疫苗生产工艺的进展	(180)
三、灭活疫苗	(182)
(一)乙型肝炎(HBV)疫苗	(182)
(二)狂犬病疫苗	(185)
(三)流行性乙型脑炎疫苗	(190)
四、活疫苗	(193)
(一)麻疹疫苗	袁申朗(193)
(二)脊髓灰质炎疫苗	袁申朗(202)
(三)流行性腮腺炎疫苗	袁申朗(215)
(四)斑疹伤寒疫苗	孙柱臣(219)
(五)Q热疫苗	孙柱臣(234)
(六)新疆出血热疫苗	孙柱臣(240)
(七)流行性感冒疫苗	白植生(243)
第七章 类毒素	段珊楣(250)
第一节 毒素与类毒素	(250)
一、简史	(250)
二、概念	(251)
三、类毒素的免疫原性与实际应用价值	(253)
第二节 白喉类毒素	(253)
一、病原	(253)
二、流行病学	(254)
三、白喉类毒素的生产与检定	(255)
四、锡克试验毒素	(261)
第三节 破伤风类毒素	(263)
一、病原	(263)
二、流行病学	(264)
三、破伤风类毒素的生产和检定	(264)
第四节 其他类毒素	(272)
一、气性坏疽类毒素	(272)
二、肉毒类毒素	(274)
第五节 问题与展望	(276)
第八章 抗毒素Antitoxin	黄举西(278)
第一节 抗毒素的性质	(278)
一、电泳性质	(278)
二、免疫球蛋白G的结构与功能	(280)
三、抗毒素的作用机制	(285)

四、异常反应·····	(286)
第二节 抗毒素的制造·····	(288)
一、动物免疫·····	(288)
二、抗毒素的提纯·····	(293)
三、抗毒素的质量检定·····	(295)
四、精制抗毒素存在的问题及其发展趋势·····	(304)
第三节 几种常用的抗毒素·····	(305)
一、精制白喉抗毒素·····	(305)
二、精制破伤风抗毒素·····	(305)
三、精制肉毒抗毒素·····	(306)
四、多价精制气性坏疽抗毒素·····	(306)
五、精制抗蛇毒血清·····	(307)
六、精制抗炭疽血清·····	(307)
第九章 血液制剂·····程 爽	(309)
第一节 血液和血液制剂的历史·····	(309)
一、血液的组成·····	(309)
二、血液的生理功能·····	(313)
三、血液制剂的历史·····	(314)
第二节 血液制剂的种类、性质和用途·····	(316)
一、全血及血细胞制剂·····	(317)
二、血容扩张剂·····	(320)
三、免疫球蛋白制剂·····	(321)
四、具有凝血活性的制剂·····	(323)
五、其他血液制剂·····	(324)
第三节 制备工艺和方法·····	(325)
一、人血及胎盘血的采集和分离·····	(325)
二、有形成分的制备·····	(326)
三、血浆蛋白质的分离和提纯·····	(327)
四、胎盘血清蛋白质的分离和提纯·····	(330)
五、淋巴因子的制备·····	(338)
第四节 血源及其制品的质量控制·····	(340)
一、血源的质量控制·····	(340)
二、制品检定及质量要求·····	(340)
第五节 关于生产和使用中的某些问题·····	(341)
一、关于生产和质量方面的问题·····	(341)
二、关于使用中的副反应问题·····	(352)
第六节 关于综合利用和发展前景·····	(354)
第十章 诊断方法与诊断用品·····	(359)

第一节 诊断方法	蔡玲民(359)
一、常规方法	(360)
二、荧光抗体技术	(367)
三、酶免疫技术	(375)
四、放射免疫技术	(386)
五、杂交瘤技术	(391)
第二节 诊断用品	周学良(402)
一、诊断用伤寒、副伤寒及变形杆菌OX ₁₉ 、OX ₂ 、OX _k 菌液	(403)
二、试管凝集和玻片凝集反应用布氏杆菌菌液	(403)
三、沙门氏菌属诊断血清	(404)
四、志贺氏菌诊断血清	(405)
五、肠道致病性大肠艾希氏菌诊断血清	(406)
六、霍乱弧菌诊断血清	(406)
七、鼠疫菌诊断血清	(407)
八、布氏菌诊断血清	(407)
九、百日咳杆菌I相诊断血清	(408)
十、脑膜炎奈瑟氏菌诊断血清	(408)
十一、冻干鼠疫菌F ₁ 抗原致敏血球	(408)
十二、乙型肝炎病毒表面抗原	(408)
十三、甲种胎儿球蛋白(AFP)诊断血球	(409)
十四、妊娠诊断制剂	(409)
十五、乙型脑炎病毒补体结合抗原	(409)
十六、华氏抗原	(410)
十七、鼠疫杆菌噬菌体	(410)
十八、炭疽杆菌噬菌体	(410)
十九、羊抗兔IgG荧光抗体	(410)
二十、羊抗人IgG荧光抗体	(411)
二十一、霍乱弧菌荧光抗体	(411)
二十二、酶标与抗人结合物	(411)
二十三、乙型肝炎病毒表面抗原酶标试剂盒	(411)
二十四、乙型肝炎表面抗原放射免疫自显影试剂盒	(411)
二十五、甲胎蛋白(AFP)放射免疫火箭电泳自显影试剂盒	(412)
二十六、人绒毛膜促性腺激素(HCG)放射免疫(双抗体)试剂盒	(412)
第十一章 生物制品的检定和标准品	程 爽(415)
第一节 生物制品的物理性状及生化检定	(416)
一、物理性状的检查	(416)
二、蛋白质含量测定	(417)
三、纯度检查及鉴别试验	(418)

四、分子量或分子大小测定.....	(420)
五、防腐剂含量测定.....	(423)
六、其它生化检定.....	(425)
七、免疫标记检测技术的应用.....	(427)
第二节 生物制品的安全试验.....	(428)
一、安全试验的内容和方法.....	(428)
二、无菌与纯菌试验.....	(431)
三、应注意的问题.....	(431)
第三节 生物制品的效力检定.....	(432)
一、效力检定的内容和方法.....	(433)
二、关于效力检定中的一些问题.....	(436)
第四节 生物制品的检定标准.....	(437)
一、生物标准的制订和要求.....	(437)
二、国际生物标准和国际参考制品.....	(438)
三、我国标准品的建立和发展.....	(440)
第十二章 生物制品的效果和反应观察.....	董树林(449)
第一节 现场观察的理由.....	(449)
一、动物模型的局限性.....	(449)
二、制品的稳定性.....	(449)
三、人体反应的复杂性.....	(450)
第二节 现场观察的任务.....	(450)
一、副反应观察.....	(450)
二、异常反应观察.....	(450)
三、制品的效果观察.....	(451)
第三节 现场观察的方法.....	(451)
一、制订设计方案.....	(451)
二、组织领导和人员培训.....	(453)
三、现场实施.....	(453)
第四节 观察结果评价.....	(454)
一、资料的收集和整理.....	(454)
二、资料的统计分析.....	(454)
三、统计学处理.....	(455)
第十三章 实验动物.....	吴祥林(457)
第一节 常用实验动物的品系和繁殖方法.....	(457)
一、小鼠.....	(457)
二、大鼠.....	(463)
三、豚鼠.....	(464)
四、地鼠.....	(465)

五、兔	(466)
六、猴	(467)
七、遗传质量的监测	(467)
第二节 实验动物的饲养管理	(468)
一、建筑和设备	(468)
二、饲料和饮水	(468)
三、垫料	(469)
四、饲养管理	(469)
第三节 实验动物的疾病及预防措施	(471)
一、疾病的检查诊断	(471)
二、实验动物的传染病	(471)
三、实验动物传染病的预防	(475)
第四节 无菌动物、悉生动物和无特定病原体动物	(476)
一、无菌饲育设备	(477)
二、灭菌方法	(477)
三、无菌动物	(477)
四、悉生动物	(478)
五、无特定病原体动物	(478)
六、微生物和寄生虫监测	(478)
七、实验动物的等级标准	(479)
第十四章 动物实验技术	殷綏亚 (481)
第一节 注射方法	(481)
一、注射前的准备	(481)
二、皮内注射	(481)
三、皮下注射	(482)
四、肌肉注射	(483)
五、小白鼠腹腔注射	(484)
六、静脉注射	(484)
七、脚掌注射	(486)
八、脑腔注射	(486)
九、鼻内接种	(487)
十、豚鼠角膜注射	(488)
十一、家禽肉垂注射	(488)
第二节 血液采集	(489)
一、小白鼠眼后静脉丛取血	(489)
二、大白鼠心脏采血	(490)
三、家兔耳静脉采血	(490)
四、家禽翅静脉采血	(491)

五、大动物静脉采血.....	(491)
第三节 鸡胚接种与收获.....	(492)
一、卵黄囊接种与收获.....	(492)
二、绒毛尿囊膜接种与收获.....	(493)
三、尿囊腔接种与收获.....	(494)
四、羊膜腔接种与收获.....	(495)

第一章 生物制品概况

第一节 历史

人们一提到生物制品的历史，或者预防接种的历史，或者免疫学的历史，往往都是首先从采用种痘的方法来预防天花的发展过程谈起。这个发展过程为生物制品和预防接种，也为免疫学奠定了最原始、最重要的基础。可以说，种痘是人类长期同传染病做斗争的一个伟大的成就。

据记载，天花在公元前就已流行于亚洲东部，通过人传人而相继传入中国、中近东、欧洲及非洲。无数经验的积累使人们逐渐从中认识到“天花的幸存者不再患天花”这一免疫学现象。到了十六、十七世纪，首先在我国创始了用人痘预防天花的办法，例如将“出花”孩子的衣着让健康的孩子穿；或者取痘浆滴入健康儿鼻中；或者取痘痂干粉吹入健儿鼻中等等。总之，是将人的天花活病毒接种于正常的皮肤或粘膜上这样一种大胆的尝试，当然一定会引起感染，招致一部分人的人为的感染死亡。

另一方面，人们还注意到这样一个事实，即患过牛痘（牛的传染病）的人在天花流行期间可能免遭感染发病。也曾有过在印度用牛痘给人进行种痘之说。人感染了牛痘，其症状较天花为轻，且无病死的危险。到了十八世纪末，英国人Edward Jenner于1796年5月14日做了一次具有历史意义的新尝试，即从一位患牛痘的挤奶女工手上出现的痘泡中采取痘浆接种于一名8岁儿童的胳膊上，两个月后再接种人的天花脓疱浆，但不见发病，证明这个孩子已获免疫。Jenner于1798年就此发表了论文，开创了世界上最早的弱毒活病毒疫苗，即牛痘苗。这就是最原始的疫苗（生物制品）的诞生，据此也证实了预防接种的效果。实际上，Jenner的发现乃是一种应用天然的同属异种病毒的免疫方法。

过了大约一个世纪，法国人Louis Pasteur（1822、1895）又先后发现用降低了致病力的鸡霍乱菌、炭疽菌注射之后，这些动物就能获得对相应的强毒菌感染的免疫力。接着，用狂犬病固定病毒预防狂犬病也获得了成功。这些都属于人工减毒的同种弱毒株用于预防接种的历史性实例。从此，人工弱毒活菌的研究有了不断的进展。Pasteur将为预防传染病而接种的弱毒微生物命名为vaccine。vacca是母牛的拉丁语，vaccine一词系源于vaccinia（牛痘），这是Pasteur为了颂扬Jenner的功绩而采用的。

到这个阶段，所谓vaccine指的是病原性已减弱的活病毒或活细菌。但是，当时人

续 表

11—18世纪		19	世	纪	20	世	纪
人工免疫预防		减毒活疫苗		病原微生物学	免疫理论	免疫生物学	
		消毒灭菌技术		体液免疫	免疫检测技术	1970 Fel'dman T-,B-细胞协同作用 1970 Pernis 淋巴细胞腺Ig受体 1975 Can'or T-细胞亚类 1975 Greenberg K-细胞	
		1867-78 Lister 抗菌法(酚) 1871 Tiegel 细菌过滤 1884 Chamberland 瓷棒过滤 1892 Sternberg 煮沸灭菌 Pasteur 芽胞消毒 Koch 异汞消毒		1888 Nutall 血液的杀菌力 1890 Buchner " 1890 Behring 白喉抗毒素 Kitasato 1897 Kraus 沉淀素 1898 Bordet 补体 1899 Bordet 凝集素 Pfaiffer 溶菌素 1937 Tieselius α-球蛋白 Kabat	1897-98 ehrlich 毒素抗毒素 检定原则 1938 Tioelius 蛋白电泳 1939 Borries 电子显微镜 Ruska 1942 Coons 免疫荧光技术 1946 OuchterLony 免疫扩散 Oudin 免疫电泳 1953 Grabar 放射免疫测定酶标记技术	1945 meLeod 肺炎球菌多糖体 1964 Kasel 腺病毒亚单位疫苗 1966 Webster 流感亚单位疫苗 1969 getschLich 流感多糖体 乙型肝炎表面抗原疫苗 1976	
人工免疫预防②		灭活疫苗		类毒素自动免疫	鸡胚培养技术	生物制品工艺	
1798 Jenner 牛痘苗		1884-86 Smith 猪霍乱菌苗 Salmon 霍乱菌苗 伤寒菌苗 鼠疫菌苗 百日咳菌苗		1913 Behring 白喉毒素抗毒素混合制剂 1923 Lowenstein RaMon 甲醛脱毒 GLenny 白喉类毒素	1931-33 Goodpasteur 鸡胚绒毛尿囊膜培养病毒技术 1937 Theiler 黄热病疫苗 鸡胚痘苗 1941 Horsfall 流感灭活疫苗	大罐深层培养 真空冷冻干燥 浓缩技术 纯化技术 层析技术	

续 表

11—18世纪		19世纪		20世纪	
人工免疫预防		19	20	20	20
		灭活菌苗	类毒素自动免疫	鸡胚培养技术	生物制品工艺
1957	1957	钩端螺旋体菌苗	1927 Ramon破伤风类毒素	1949 腮腺炎疫苗	免疫呼吸技术
1941	1941	流感疫苗	Zöller 气性坏疽类毒素	痘疹伤寒疫苗	趋过滤
			1963 Flock 肉毒类毒素	鸭胚狂犬病疫苗	微孔膜
			猩红热类毒素 霍乱类毒素	麻疹鸡胚疫苗	超离心
		细胞免疫	抗毒素血清被动免疫	组织培养技术	免疫遗传学
1880-1890	1890	Metchnikof 吞噬作用	1890 Behring 白喉抗毒素	1949 Enders 组织培养技术	1900 Landsteiner 人的A、B、O血型
		吞噬细胞	KitaSato	Weller	鼠的H ₂ 抗原系统
			1895 Selawo炭疽血清	1954 Salik 小儿麻痹灭活疫苗	人的HLA抗原系统
1889	1889	Baumgarten 吞噬理论	1897 肉毒抗毒素	1957 Sabin 小儿麻痹口服疫苗	免疫应答基因 Ir-gene
1891	1891	Weigert	1904 破伤风抗毒素	1960 Enders 麻疹活疫苗	免疫联合基因 Ia-gene
			1924 抗肺炎球菌血清	1962 Weller 风疹活疫苗	
			1939 气性坏疽抗毒素	1964 KaseL 腺病毒疫苗	
			1954 抗狂犬血清		
			蛇毒抗毒素		
			Copeman 抗腺病毒血清		
			1964 Wallace 抗牛痘超免疫球蛋白		

们已经意识到并非所有减弱了病原性的微生物都再无恢复原有病原性的危险了。于是，1884年Smith及Salmon首先创制了猪霍乱菌的加热死菌苗，从而“预防接种”获得了飞跃发展，死菌或灭活病毒在vaccine中占居了一定的位置。

数年后，Kitasato, Behring (1890) 用三氯化碘处理白喉菌以及破伤风菌产生的毒素，减弱其毒性，用以注射动物，制成了能中和相应毒素且使之变为无毒的抗体即抗毒素，用以治疗或预防白喉及破伤风，从而建立起来了所谓血清疗法。同时，还证明了制备不含菌体的预防制剂的可能性，为下一步制成白喉或破伤风甲醛脱毒类毒素以及建立白喉、破伤风预防接种方法奠定了基础。

差不多同时，Robert Koch (1891) 用结核菌制成结核菌素，注射人体皮内，观察皮肤反应，以判断是否感染过结核菌。这就为生物制品的应用开辟了另一个新领域——诊断用品。

十九世纪末，二十世纪初，预防接种及生物制品都得到了很大的充实，品种在不断增加，甚至有些品种由于各种缘故又被淘汰。特别是诊断用品，不仅人体试验用的品种有所增加，而且又增添了体外试验用的免疫学（血清学）诊断用品，为防疫工作，为临床实验诊断，为免疫学研究提供了有力武器。近几十年来自然科学各个领域的飞跃发展，促使生物制品的生产工艺有了长足的进步，剂型和质量都有了很大的改进。

以上所述的这些制剂，现今统称为生物制品。“生物制品”一词系由“Biologic(al) products”所译，虽然已被不少国家采用多年，但其含义并非完全统一。美国《公共卫生服务条例》解释“Biological products”：用于预防或治疗人的疾病或创伤的各种病毒、治疗血清、毒素、抗毒素或类似的制剂。日本将“Biological products”译为“生物学制剂”。日本《生物学的制剂基准（1979年版）》解释“生物学的制剂”：用病原微生物或其产生的毒素为原料所制成的疫苗及抗毒素等，以及以人血液为原料所制成的血液制剂，用于预防、治疗、诊断疾病的医药品。我国《生物制品制造及检定规程》（1979年版）解释“生物制品”：用微生物（细菌、噬菌体、立克次体、病毒等）、微生物代谢产物、动物毒素、人或动物血液或组织等，经加工制成，作为预防、治疗、诊断特定传染病或其它有关疾病的免疫制剂。

不过，仍有不少国家或单位迄今还采用“Vaccine and Serum”（包括菌苗、疫苗及各种免疫血清）这样的名称，包括着“生物制品”中的主要品种。关于生物制品的发展史见表1—1。

第二节 命名与分类

一、生物制品种类

按所采用的材料、制法或用途，分类如下：

- (1) 菌苗：由有关的细菌、螺旋体制成。
- (2) 噬菌体：由特定宿主菌的噬菌体制成。
- (3) 疫苗：由有关的立克次体、病毒制成。
- (4) 抗血清与抗毒素：用特定抗原免疫动物，采血分离血浆或血清制成。
- (5) 类毒素：由有关的细菌产生的毒素经脱毒而制成。
- (6) 混合制剂：由 2 种以上的菌苗或疫苗或类毒素混合制成。
- (7) 血液制剂：由人的血液分离提取的各种血液成分，包括血浆、白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原等。
- (8) 诊断用品：用于检测相应抗原、抗体或机体的免疫状态，包括菌素、毒素、诊断血清、分型血清、因子血清、诊断菌液、抗原等制品，
- (9) 其它

二、各种生物制品的定名

(1) 基本名称：基本名称分两部分。前一部分列出病名（如麻疹、伤寒等），或微生物名（如大肠艾希氏菌、钩端螺旋体等），或人名（如卡介、锡克、布鲁斯等），或材料来源（如人、人血、人胎盘血、人脐带等）。后一部分列出制品种类（如菌苗、疫苗、类毒素、诊断血清等）。

举例：百日咳菌苗

伤寒、副伤寒、变形菌OX19诊断菌液

人胎盘血丙种球蛋白

锡克毒素

(2) 为进一步阐明制品的性质，必要时在基本名称前或中或后加以适当的形容词。

(3) 制造方法一般无需标明。如地鼠肾组织培养流行性乙型脑炎疫苗、流行性感
冒全胚活疫苗，可省略“地鼠肾组织培养”、“全胚”等字样。但如下列情况，应标明
制造方法：

①由于制造方法上的改变，为区别过去习惯上常用的名称，或新旧两种制造方法同时存在，则应在基本名称前予以标明。

举例：精制白喉抗毒素

吸附精制破伤风类毒素

组织培养痘苗

牛痘苗

②剂型为液体者，液体二字不要标明，其他剂型则应标明。

举例：麻疹活疫苗

冻干麻疹活疫苗

脊髓灰质炎活疫苗糖丸