

国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书

# 新型疫苗

李琦涵  
姜莉  
编著

化学工业出版社



国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书

# 新 型 疫 苗

李琦涵 姜 莉 编著

化 学 工 业 出 版 社

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

新型疫苗/李琦涵, 姜莉编著. —北京: 化学工业出版社, 2002. 12  
(高新技术科普丛书)  
ISBN 7-5025-4109-8

I. 新… II. ①李…②姜… III. 疫苗-普及读物  
IV. R979. 9-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 104175 号

---

高新技术科普丛书

新型疫苗

李琦涵 姜莉 编著

总策划: 陈逢阳 周伟斌

责任编辑: 杨燕玲

责任校对: 李 丽 张秋景

封面设计: 于 兵

\*

化学工业出版社出版发行

(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

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 4 $\frac{3}{4}$  字数 120 千字

2002 年 12 月第 1 版 2002 年 12 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4109-8/Q·39

定 价: 12.00 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

## 《高新技术科普丛书》编委会

### 主任

路甬祥 中国科学院院长，中国科学院院士，  
中国工程院院士

### 委员

汪家鼎 清华大学教授，中国科学院院士  
闵恩泽 中国石油化工集团公司石油化工科学研究院教授，  
中国科学院院士，中国工程院院士  
袁 权 中国科学院大连化学物理研究所研究员，  
中国科学院院士  
朱清时 中国科学技术大学教授，中国科学院院士  
孙优贤 浙江大学教授，中国工程院院士  
张立德 中国科学院固体物理研究所研究员  
徐静安 上海化工研究院（教授级）高级工程师  
冯孝庭 西南化工研究设计院（教授级）高级工程师

## 序

数万年来，人类一直在了解、开发、利用我们周围的自然界，同时不断地认识着自身，科学技术也从一开始就随着人类的生存需求而产生和发展着。人类发展史充分验证了邓小平“科学技术是第一生产力”的论断。科学技术的发展，促进了人类文明和社会的发展。

21世纪是信息时代，21世纪是生命科技的世纪，21世纪是新材料和先进制造技术迅速发展和广泛应用的年代，21世纪是高效、洁净和安全利用新能源的时代，21世纪是人类向空间、海洋、地球内部不断拓展的世纪，21世纪是自然科学发生重大变革、取得突破性进展的时代。科学技术的发展、新技术的不断涌现，必将引起新的产业革命，对我国这样的发展中国家来说，既是挑战，也是机遇，而能否抓住发展机遇，关键在于提高全民族的科学文化水平，造就一支具有科学精神、懂得科学方法、具有知识创新和技术创新能力的高素质劳动者队伍。所以，发展教育和普及科学知识、弘扬科学精神、提倡科学方法是我们应对世纪挑战的首要策略。为此，1999年8月，江总书记在视察中国科学院大连化学物理研究所时进一步强调了科普工作的重要性：“在加强科技进步和创新的同时，我们应该大力加强全社会的科学普及工作，努力提高全民族的科学文化素质。这项工作做好了，就可以为科技进步和创新提供广泛的群众基础。”

为了普及和推广高新技术，化学工业出版社组织几位两院院士和专家编写了《高新技术科普丛书》。本套丛书的特点是：介绍当今科学产业中的一些高新技术原理、特点、重要地位、应用及产业化的现状与发展前景；突出“新”，介绍的新技术、新理论和新方法不仅经实践证明是成熟、可靠的，而且是有应用前景的实用技术；力求深入浅出，图文并茂，知识性、科学性与通俗性、可读性及趣味性的统一，并充分体现科学思想和科学精神对开拓创新的重

要作用。

《高新技术科普丛书》涉及与我国经济和社会可持续发展密切相关的高新技术，第一批9个分册包括绿色化学与化工、基因工程技术、纳米技术、高效环境友好的发电方式——燃料电池、最新分离技术（如超临界流体萃取、吸附分离技术、膜技术）、化学激光、生物农药等。本套丛书以后还将陆续组织出版多种高新技术分册。相信该套科普丛书对宣传普及科技知识、科学方法和科学精神，正确地理解、掌握科学，提高全民族的素质将会起到积极的作用。

洛角祥

2000年9月

## 前 言

20 世纪，由于生物学技术的飞跃发展，促进了疫苗学的形成与发展，而疫苗在预防和征服传染病中所起到的作用是世人所瞩目的。在疫苗的百年史中，人类所受到的福祉主要来源于第一次疫苗革命的经典疫苗。如今，以疫苗等生物制品为中心的生物技术研究已成为全球投入最大、研究人数最多的领域之一，而其产生的结果，又在更为有力地推动着这个学科领域更快地发展。然而，随着各种新的传染病病原体的发现以及基础免疫学理论、分子生物学和生物学技术的发展，以往经典疫苗的研制技术和生产方法以及经典疫苗研制所依据的免疫学基础，都在一定程度上无法适应新发现和新进展所需。在研究领域和疫苗应用领域中出现的各种问题都需要在整个理论与技术层次上有所突破和提高。

20 世纪后期，分子生物学、基因工程技术等学科的发展，使得免疫学理论在能够从分子水平上描述疫苗的结构及其诱导机体产生免疫反应的详细机理，同时，这些进展也在分子水平上产生了可以更为精确地分析病原体结构及抗原性质的免疫学技术和流行病学技术。尤其是当 DNA 重组技术，亦即遗传工程技术，进入疫苗领域后，不同种类新型疫苗的研制已初露锋芒，并逐渐显示出其造福于人类的巨大威力和光明前景。

目前，人们“对 21 世纪是生物学技术的时代”这一观点已普遍达成了共识，而疫苗生物学的发展正是这一领域中技术发展的特征之一。面对着日新月异的生物学技术，对各种新型疫苗的基本原理及技术有一个概括的了解，对于领会生物学世纪的发展脉络及其对人类健康的影响是十分必要的。因此，我们编写了这样一本小册子，旨在以普及知识读本的形式将新型疫苗的技术原理和方法以及新型疫苗的研究现状和可能的发展前景介绍给读者，我们希望在现

有的大量资料上阐述这个学科的轮廓和概况，以期达到抛砖引玉的作用。但限于能力及有限的知识，难免有挂一漏万，甚至种种谬误之处。在此，请这一学科的前辈、同仁，以及其他的专家、读者等给予批评指正，作者将不胜感激。

本书是在化学工业出版社的指导及支持下得以完成的。写作中主要参考了国外相关文献和国内本领域的一些专著，如金奇先生主编的《医学分子病毒学》、李忠明先生主编的《现代疫苗学》、卢锦汉先生等主编的《医学生物制品学》、董德祥先生等主编的《疫苗学基础与技术发展》、洪涛院士等编写的《诺贝尔奖百年鉴·战胜瘟疫（传染病与疫苗）》、王重庆先生主编的《分子免疫学基础》等。在此对各位前辈及同仁表示深深的感谢和敬意。

编 者

2002 年 10 月



## 内 容 提 要

本书为化学工业出版社《高新技术科普丛书》之一。

疫苗作为人类征服传染病的有利工具，其已有一百余年的历史。在现代生物技术的推动作用下，疫苗在种类上已由原有的经典疫苗发展出被誉为疫苗史上“第二次革命”的重组疫苗以及“第三次革命”的核酸疫苗，在用途上由最初用于预防传染疾病发展为预防和治疗传染与非传染疾病，甚至还开辟了一些新的用途。

本书分为5章，在简单介绍了疫苗的基本知识之后，将全书的重点放在疫苗研究领域的新发展上，围绕“新型疫苗”这一主题，以技术为立足点，着重介绍了新型疫苗的技术背景、重组疫苗、核酸疫苗以及特异化疫苗的研究。

# 目 录

<b>第 1 章 绪论</b> .....	1
1.1 疫苗的产生和发展 .....	2
1.2 经典疫苗的应用及效果 .....	4
1.3 疫苗研究面临的挑战 .....	7
1.4 分子生物学技术与疫苗学 .....	12
<b>第 2 章 新型疫苗的技术学背景</b> .....	16
2.1 免疫学理论研究的启示 .....	17
2.1.1 抗原 .....	17
2.1.2 抗原呈递与树突状细胞 .....	18
2.1.3 抗原对免疫反应的调节作用 .....	20
2.1.4 形成免疫记忆的机制 .....	21
2.2 疫苗研究的技术进步 .....	22
2.2.1 层析技术 .....	23
2.2.2 离心分离技术 .....	26
2.2.3 基因工程技术 .....	26
2.2.4 免疫学检测技术 .....	27
2.2.5 实验动物技术 .....	28
2.2.6 投递系统技术和佐剂 .....	29
2.3 新一代疫苗的技术探索 .....	30
2.3.1 百日咳无细胞疫苗的研究与应用 .....	30
2.3.2 B 型嗜血流感杆菌荚膜多糖-蛋白结合疫苗 .....	32
2.3.3 乙型肝炎基因工程疫苗 .....	34
2.4 新型疫苗设计的技术基础及方法学 .....	37
2.4.1 一种新型疫苗研制的出发点 .....	38
2.4.2 新型疫苗设计的基本技术条件 .....	39
2.4.3 新型疫苗设计技术原则和具体要求 .....	39
2.5 新型疫苗设计与生产的 GLP、GCP、GMP 规范 .....	44

2.5.1	疫苗研究与设计的 GLP 原则	46
2.5.2	新疫苗进行临床试验的 GCP 规范	47
2.5.3	疫苗生产的 GMP 规范	48
2.5.4	疫苗生产的质量管理标准化	48
<b>第 3 章</b>	<b>重组疫苗</b>	<b>51</b>
3.1	从多肽疫苗到重组疫苗	52
3.1.1	克隆技术与人工表达的概念	53
3.1.2	抗原基因克隆及表达的基本技术方法	54
3.1.3	原核系统表达的多肽疫苗的特点与应用	58
3.2	具有应用意义的重组及其真核表达系统	59
3.2.1	哺乳动物细胞表达系统	60
3.2.2	酵母表达系统	66
3.3	重组疫苗研究中所涉及的病毒载体	70
3.3.1	重组痘苗病毒载体	72
3.3.2	脊髓灰质炎缺陷型重组病毒载体	75
3.3.3	逆转录病毒载体	78
3.3.4	昆虫病毒载体	82
3.4	细菌重组载体系统	83
3.4.1	细菌重组载体系统的特点及技术设计	84
3.4.2	常用的细菌重组载体系统	88
3.5	表达重组多肽疫苗的其他形式	89
3.5.1	植物表达系统构建的要点	90
3.5.2	植物表达系统的优劣	91
<b>第 4 章</b>	<b>核酸疫苗</b>	<b>93</b>
4.1	核酸免疫的基本概念	93
4.1.1	DNA 疫苗的免疫学理论基础	95
4.1.2	DNA 疫苗的具体工作原理	97
4.2	DNA 疫苗研制的基本技术	99
4.2.1	DNA 疫苗研制及效果观察的技术步骤	100
4.2.2	DNA 疫苗质粒构建的基本技术要求	101
4.2.3	DNA 疫苗导入体内的技术要求	105
4.2.4	DNA 疫苗大规模制备的技术要求	107
4.3	DNA 疫苗的免疫学分析	108

4.3.1	细胞免疫反应 .....	109
4.3.2	体液免疫反应 .....	111
4.3.3	免疫记忆 .....	113
4.3.4	DNA 疫苗诱导免疫反应能力的改进 .....	115
4.4	DNA 疫苗的安全性问题 .....	117
4.4.1	DNA 疫苗质粒中的外源基因整合进入染色体基因 的可能 .....	117
4.4.2	DNA 疫苗可能引起的自身免疫性反应 .....	118
4.5	近期有希望进入应用的 DNA 疫苗 .....	120
4.5.1	疟原虫 DNA 疫苗 .....	120
4.5.2	HIV DNA 疫苗 .....	121
4.5.3	乙型肝炎病毒 DNA 疫苗 .....	121
<b>第 5 章</b>	<b>特异化的疫苗研究 .....</b>	<b>123</b>
5.1	联合疫苗 .....	123
5.1.1	联合疫苗的概念及其原理 .....	124
5.1.2	联合疫苗的技术基础 .....	126
5.1.3	新型联合疫苗的应用倾向 .....	127
5.2	治疗性疫苗 .....	129
5.2.1	感染性疾病的治疗性疫苗 .....	129
5.2.2	肿瘤疾病的治疗性疫苗 .....	132
5.2.3	自身免疫系统疾病的治疗性疫苗 .....	134
5.3	避孕疫苗 .....	135
5.3.1	避孕疫苗的理论基础 .....	135
5.3.2	避孕疫苗的技术可能 .....	137

## 第 1 章 绪 论

“疫苗”这个词在文明世界中的出现，是伟大的法国科学家巴斯德（Louis Pasteur）在 19 世纪的贡献之一。到今天为止，这个词的出现不过仅有一百余年，但疫苗在人类历史上创造的奇迹，已足以在现代文明的进程中留下浓墨重彩的一笔，显示了科学改变人类命运的无穷力量。回顾历史，从人类在茫荒上古蹒跚学步的狩猎活动到在金戈铁马之中叱咤风云的史诗岁月；从充满神秘色彩的金字塔到流传着悲壮传奇的长城脚下，我们看到，传染病犹如人类身后的阴影，始终挥之不去。它改变着智者的预言，阻挠着文明的进程，玩笑般地戏弄着威名显赫的征服者，让那些曾经唾手可得的财富和权力烟消云散。无论贫富，它都一视同仁地向他们打开通往地狱的大门。尽管缪斯曾千万遍地诅咒过它，但它从潘多拉的盒子中来到人间之后就未曾有过回去的念头，直至人类的智慧孕育出“疫苗”这位聪明勇敢的斗士，才使千百年来欺凌人类的传染病为人类所征服。

在 21 世纪到来之时，嬉笑玩耍的儿童和充满憧憬的青少年们已不知那些曾使他们的祖辈闻风丧胆的天花、小儿麻痹症、斑疹伤寒等曾肆虐人们的传染病为何物，也将计划免疫、接种疫苗看做是午睡醒来吃苹果一样的普通事，这是技术进步给人们带来的福祉，亦是文明发展的象征和必然。但是，如果他们知道，在这小小的疫苗中凝结着人类智慧的精华和浓缩了一段漫长的科学探索的艰苦历程，那他们一定会在探索征服新的传染病，为未来创造比今天更安全、更和平的生活的重任面前，体会到自己身上的责任，将科学的探索精神继续发挥下去，在人类征服自然的历程中，创造更为辉煌的业绩。因此，无论我们从事什么样的工作和在不同的领域中探索这个世界的未来，了解在这个新世纪中，疫苗学科在生物学技术迅

猛发展的氛围中，以什么样的方式，对我们人类的生活产生什么样的影响，将大大丰富我们这一代人的知识结构和科学素养。

### 1.1 疫苗的产生和发展

在人类有文字的历史记载中，传染病始终都是对人类文明过程有着重大影响悲剧性因素。虽然作为自然平衡及进化使然的一个方面，它的存在带有必然的特点，但对于人类而言，它始终是一个巨大的灾难。而与疫苗的产生直接相关的天花，就是这样一个曾经肆虐于人间，在数千年中夺去了无数生命的恶性传染病。在我国，至少在汉朝对天花的发病状况就已有所记载，它所引起的症状是高热，并在人的面部留下终身不去的疤痕，其死亡率高达 30%。18 世纪的欧洲，约有 50% 的儿童活不到 10 岁，而其中的 40% 就是由天花致死。即使是皇亲贵族也未能幸免。至少有文字记载证实死于天花的皇帝就有中国清代的顺治皇帝，英国女王玛丽，法国国王约瑟夫一世，路易十五，俄国皇帝彼德二世，德国皇帝威廉二世，以及埃及法老托姆斯五世。

在刚刚过去的 20 世纪，尽管发生了两次惨烈的伤亡巨大的世界大战，但天花致死的人数却远远超过两次世界大战死亡人数的总和。令人难以想象的是，就是这一恶性传染病的肆虐，使得疫苗的雏形由此而生。这是一个 200 年前发生在英国乡村的故事，已为大多数人所熟知。作为医生的琴纳 (Edward Jenner)，以其敏锐的观察力，发现一些因接触牛痘而受其感染的挤奶女工，虽然其手上会出现一些感染病灶，但却不会感染天花。他有意识地将此痘疤内容物取出并接种于另一青年妇女的手臂上，后者居然避免了因直接接触天花病人的可能感染。随着这一归纳推理的实验继续进行，因接种牛痘而避免天花感染的人数愈来愈多，而且这一方法逐渐传播到欧洲、美洲及世界各地。在此实验结果的基础上，一种预防天花感染的概念，形成了一个新型科学领域的基础。在 100 年以后，法国科学家巴斯德将其系统化，终于形成了疫苗的完整概念。

客观地说，世界上最早的种痘记载存于我国宋代史书。这一种

痘方法很简单，是将感染天花病人在恢复期或者轻度感染者的痘疤内容物或痂皮取下，保存一定时间待其干燥后，磨成粉状吹入病人的鼻孔。接种之后十余天内，病人会出现症状相对较轻的发疹和发热，然后恢复并获得对自然感染的抵抗力。这种方法曾经由英国驻土耳其大使的夫人玛丽·蒙塔古（Mary Montagu）传至英国，并在一定范围内得以应用，但由于本方法具有一定的危险性，其发病后死亡率约在1%~2%，故未能为大众所广泛接受。作为一种经验型的传染病预防方法，它具有首开先河的意义。但是，由于缺少科学的归纳，它未能形成一种概念而且上升到理性的高度，同时其所使用的接种物直接影响着受种者的安全。因此，尽管其早于琴纳的方法约700余年，但疫苗的首创者仍推琴纳。当然，这主要是由于琴纳的勤于观察和善于归纳分析，因为，在他之前和同时代，许多人凭个人经验使用了这一方法，至少有文字描述过的就有英国的加蒂（Angelo Gatti）和杰斯提（Benjamin Jesty）等人对这种种痘方法的介绍。

琴纳发明牛痘后的若干年间，这种预防天花的方法流传到了许多地方。19世纪这个科学发明蓬勃出现的时代，微生物学的研究亦得以大步发展，到了19世纪的60年代，法国科学家巴斯德（Heinrich Hermann）和德国科学家科赫（Robert Koch）成功地将微生物与传染病这两个概念联系在一起，从根本上阐明了传染病的传播原因，证明各种传染病由不同的微生物所引起。这个传染病的起源学说为后来免疫学、传染病学、疫苗学的发展奠定了基础。巴斯德根据他的这一理论基础，发明了狂犬疫苗、鸡霍乱疫苗、炭疽疫苗。同时，他提出了疫苗的概念，即一类由病原微生物制成的、经过物理化学方法使其失去致病能力，但能诱导机体产生抗这种病原微生物感染的免疫能力的物质。而疫苗一词的英文为Vaccine，意即“能够避免瘟疫的物质”。

随着巴斯德、科赫等一大批科学家的辛勤工作，许多传染病的病原体被发现。如19世纪90年代，罗斯（Ronald Ross）、拉佛朗（Charles Alphonse Laveran）发现疟疾是由疟原虫引起，科赫发现

结核病的病原体是结核杆菌等。众多发现使得 19 世纪末、20 世纪初成为科学史上激动人心的时代。同时，这些发现有力地促进了疫苗研究的发展，在这一段时间里，相继有预防结核的卡介苗、预防伤寒的伤寒菌苗、预防白喉和破伤风的抗毒素疫苗、预防黄热病的黄热病疫苗等出现，形成了人类历史上的第一次疫苗革命，为全世界挽救了无数的生命。

20 世纪开始以来，随着科学技术的革命性进步，从事微生物及疫苗学研究的科学家有了更为便利的工具。在大量研究工作的基础上，微生物的种类得以进一步鉴别，并发现了最为简单的生命体——病毒，而对其的研究更促进了许多疫苗的产生。例如最著名的小儿麻痹症疫苗，即脊髓灰质炎疫苗在 20 世纪 50 年代的发明，使千百万儿童远离了拐杖和轮椅；20 世纪 60 年代麻疹疫苗的发明，使婴幼儿的死亡率发生了戏剧性的变化。另外，立克次体、衣原体、支原体的发现，也使相应引起的疾病得到了控制。

毫无疑问，随着科学发现的积累，疫苗逐渐变成人类手中征服自然灾难的利剑。但是，为这一辉煌的成功，世界各国都曾为之付出过许多惨重的代价，这也就是许多疫苗在研制生产过程中，由于种种技术、管理等方面的原因，引起过许多重大的疫苗事故。而这些经验和教训，使科学界和疫苗工业界在 20 世纪的后期，对所有疫苗研制生产的机构采取了严格的 GMP 管理制度，建立了全面的质量控制体系。由此，在 21 世纪来临之时，全世界各种规模的疫苗研制和生产机构均已站在一个较高的科学技术起点之上，以严格的高质量标准研制开发品质优良的新疫苗。

## 1.2 经典疫苗的应用及效果

自从琴纳的牛痘苗问世以来至 20 世纪 90 年代以前，人类从疫苗的产生中所受到的福祉主要来源于第一次疫苗革命的经典疫苗。到 20 世纪末，人类所研制开发出的疫苗已达 30 多个，其中仅有乙型肝炎病毒基因工程疫苗是以分子生物学技术制备的，其他的几乎都属经典疫苗。经典疫苗的理论基础源自于巴斯德时代一批科学家



精确研究的结果，与传染病学、微生物学、免疫学、流行病学共同形成了一个大系统的学科领域。一百余年来，无数前辈的无私奉献，使这个学科领域所积累的内容极为丰富，也成为我们今天研制开发新型疫苗的基础。

简单地说，根据这个学科中的基本理论，任何一种传染病的产生，均是由一种相应的微生物，可能是细菌、病毒、立克次体、原虫等侵入机体，引发相应的感染而使受感染的个体出现相应的症状。对于造成这个疾病过程的微生物，我们通常将其称之为病原体。一般来说，在病原体感染的后期，它事实上已完成了一次大规模的增殖过程，这些增殖子代将有可能以足够的数量进一步向其他机体传播，并进行相同的感染发病过程。因此，对于任何一种流行的传染病来说，它的形成事实上存在着3个关键的因素。第一是感染源，即存在大量可以传播引起相同疾病的病原体的机体或是其他（有可能是病人、病畜等）；第二是有一种易于将该病原体传播给正常机体的途径（如饮水、食物、空气等）；第三是易感人群，周围存在大量对这种病原体毫无抵抗力的机体群（易感人群）。从流行病学的角度说，只要打断这几个环节中的任何一处，均可防止这种传染病在人群中的发生。而从疫苗学的角度讲，就是将最后一环——易感人群变为对该病有抵抗力的人群，从而阻断传染病在人群中的发生。经典疫苗在这个环节中执行的任务就是诱导一种针对特异病原体的抵抗力。其原理过程是获得某种传染病的病原体，通过物理、化学、生物学等方法，使该病原体原有的致病力降低或消失，但保留其诱导机体产生抵抗这种病原体的免疫反应的性质。再将其大规模培养、制备成有效安全的疫苗，对易感人群接种，使之获得对该病的抵抗力。这个过程实际上涉及3个重要的技术及理论分析。首先，获得一种传染病的病原体，必须具备对其结构功能、生物学性质的了解或是了解的能力，在此基础上，才能将其进行有效的减毒或是脱毒；其次，必须有一种技术，使得该病原体在减毒、脱毒后进行大量的制备，才能获得足量的用于大规模人群接种的疫苗；第三，必须对这一种病原体进入机体后，机体如何反应，