



面向 21 世纪 课 程 教 材  
Textbook Series for 21st Century

# 兽医生物制品学

第二版

姜 平 主 编  
动物医学专业用

中 国 农 业 出 版 社

面向 21 世纪课程教材

Textbook Series for 21st Century

# 兽医生物制品学

第二版

姜 平 主编

动物医学专业用

中 国 农 业 出 版 社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

兽医生物制品学/姜平主编. —2 版. —北京: 中国农业出版社, 2003.7  
面向 21 世纪课程教材  
ISBN 7-109-08399-3

I. 兽... II. 姜... III. 兽医学-生物制品-高等学校-教材 IV. S859

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 059150 号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)

(邮政编码 100026)

出版人: 傅玉祥

责任编辑 耿增强

中国农业出版社印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

1995 年 10 月第 1 版 2003 年 7 月第 2 版

2003 年 7 月第 2 版北京第 1 次印刷

开本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 24.75

字数: 598 千字

定价: 34.70 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

## 第二版前言

兽医生物制品学是一门具有悠久历史，又与现代生物技术密切结合的新兴学科。国内外与此相关的研究和应用发展很快，并在动物传染性疫病的预防和控制方面日益显示其重要作用，开设本课程的高等院校也越来越多。为了适应新世纪教学的需要、加强本学科的建设 and 加速现代兽医生物技术的人才培养，全国高等农业院校教学指导委员会将本教材列入“全国高等农业院校十五规划教材项目”，教育部将本教材列入“面向 21 世纪课程教材”，迎接 21 世纪的挑战。作为参与《兽医生物制品学》教材的全体中青年编者备受鼓舞，深感责任重大。经过一年多的努力，全体编者完成初稿，主编对各章进行不同程度的增删和统稿，并根据主审和审稿人的意见进行修改，最后由主编完成定稿。

本教材是在第一版基础上进行重编的版本，保持了原版“着重阐明本学科的基本理论和基本知识，既照顾全面系统性，又注意近年发展较快的内容”的特点，力求教材的系统性、科学性、先进性和实用性。但与第一版相比，第二版在结构、层次、形式和内容等方面进行了全面更新，并注意到插图与表格的配合，还增加了兽医生物制品免疫学理论、生物制品制造新技术、生物制品生产的主要设备及废弃物处理设备、兽医生物制品质量管理规范（GMP）、新型免疫佐剂和微生态制剂等章节，增加了国内新出现的鸭疫里默氏杆菌病、番鸭细小病毒感染、猪接触传染性胸膜肺炎及猪圆环病毒感染等多种传染病生物制品、寄生虫病生物制品与鱼病生物制品。在授课过程中，可根据具体情况和学时安排，对教材内容进行选择，突出重点讲授和学习。本教材也可供从事兽医生物制品相关的研究、生产和管理人员参考。

兽医生物制品技术涉及的知识领域宽广。在本书编写过程中，我们得到了国内兽医学界很多专家和学者的热情支持和鼓励。南京农业大学张振兴教授和东北农业大学刘宝金教授审阅了全部书稿，对本书的编写大纲和内容提出了很多宝贵意见，谨此一并致谢。

由于我们水平有限，经验不足。书中错误、缺点和不足之处，敬请同行和师生批评指正，以便进一步修订。

编者

2003 年 4 月

# 第一版前言

畜牧业在国民经济中占有举足轻重的地位。畜禽传染病是对畜牧业发展的主要威胁。随着畜禽养殖业的日趋集约化，传染病的预防显得更加突出，而兽医生物制品则是预防畜禽传染病的有力武器。

中国曾创造出具有世界先进水平的预防猪瘟、牛瘟、牛传染性胸膜肺炎、布鲁氏菌病及马传染性贫血等的生物制品多种，为畜牧业的健康发展作出了重要贡献。但在制品种类、冻干制品的保存性能、新工艺、新技术在生物制品研制中的应用等方面还有一定差距。高等农业院校过去没有开设《兽医生物制品学》课程，为使学生更多地了解兽医生物制品事业及其重要性，提高知识水平，满足防治畜禽及野生动物疫病的迫切需要，国家决定开设本课，农业部、全国高等农业院校教材指导委员会决定组织编写《兽医生物制品学》统编教材，以解决教学之需。

本教材着重阐明本学科的基本理论和基本知识，既照顾全面系统性，又注意近年发展较快的内容，力求反映生物制品领域的新进展，当然尽量采用较为成熟的资料。兽医生物制品学为新设课程，国内外均无相应教材，参考书也寥寥无几，因之给编写工作带来一定困难。编者除广泛阅读国内外资料外，从生产实践中了解情况，吸收营养，以丰富教材之内容。审稿人胡嘉骥先生是长期从事兽医生物制品工作的专家，经验丰富，造诣颇深，为本书审稿把关，付出了艰辛的劳动；主审人杜念兴教授为我国知名学者，知识渊博，学风严谨，在兽医免疫学及生物制品学领域独具真知灼见，为保证本书质量作出了重要贡献。

尽管如此，由于编者水平有限，经验不足，书稿本底不高，疏漏、错误之处在所难免，恳请执教同仁及广大读者惠予指正，以作进一步修订之借鉴。

编者

1994年4月

# 目 录

第二版前言

第一版前言

<b>第一章 绪论</b> .....	1
第一节 兽医生物制品学的概念与应用 .....	1
第二节 兽医生物制品的分类与命名原则 .....	2
第三节 我国兽医生物制品发展的历史与成就 .....	7
第四节 兽医生物制品学的发展前景 .....	9
<b>第二章 生物制品的免疫学理论</b> .....	12
第一节 抗原与抗体 .....	12
第二节 免疫系统与免疫应答 .....	18
第三节 免疫血清学技术 .....	29
第四节 免疫学理论在生物制品学中的应用 .....	40
<b>第三章 灭活剂、保护剂与免疫佐剂</b> .....	44
第一节 灭活剂 .....	44
第二节 保护剂 .....	48
第三节 免疫佐剂 .....	50
第四节 新型免疫佐剂 .....	56
<b>第四章 兽医生物制品生产的基本技术</b> .....	63
第一节 菌种与毒种选育技术 .....	63
第二节 细菌培养技术 .....	67
第三节 病毒增殖技术 .....	75
第四节 疫苗制造流程 .....	88
第五节 诊断用生物制品制造技术 .....	91
第六节 治疗用生物制品制造技术 .....	96
第七节 生物制品的冷冻真空干燥技术 .....	100
<b>第五章 生物制品制造新技术</b> .....	108
第一节 基因工程疫苗 .....	108

第二节 生物技术诊断制剂 .....	113
第三节 抗体工程技术 .....	116
<b>第六章 生物制品生产的主要设备及废弃物处理设备</b> .....	<b>125</b>
第一节 灭菌与净化设备 .....	125
第二节 微生物培养装置 .....	129
第三节 乳化器 .....	133
第四节 冻干机 .....	133
第五节 冷冻干燥疫苗分装与包装设备 .....	134
第六节 冷藏设备 .....	136
第七节 带毒污水与废弃物处理设备 .....	138
<b>第七章 实验动物与动物实验技术</b> .....	<b>140</b>
第一节 兽医生物制品常用动物特性 .....	140
第二节 实验动物的遗传控制与微生物控制 .....	144
第三节 实验动物饲养管理 .....	152
第四节 常用动物实验技术 .....	156
<b>第八章 兽医生物制品的质量管理与控制</b> .....	<b>169</b>
第一节 质量与质量管理的基本原理 .....	169
第二节 兽医生物制品监督制度 .....	170
第三节 兽医生物制品质量管理规范 (GMP) .....	173
第四节 兽医生物制品的质量检验 .....	181
<b>第九章 多种动物共患疫病生物制品</b> .....	<b>187</b>
第一节 细菌性生物制品 .....	187
一、大肠杆菌病 .....	187
二、沙门氏菌病 .....	190
三、巴氏杆菌病 .....	194
四、链球菌病 .....	200
五、炭疽 .....	203
六、鼻疽 .....	207
七、结核病 .....	208
八、布鲁氏菌病 .....	210
九、肉毒梭菌毒素中毒症 .....	215
十、破伤风 .....	216
十一、衣原体病 .....	218



第二节 病毒性生物制品 .....	220
一、口蹄疫 .....	220
二、痘病 .....	222
三、狂犬病 .....	224
四、流行性乙型脑炎 .....	226
五、流行性感胃 .....	227
六、轮状病毒感染 .....	229
七、传染性海绵状脑病 .....	230
第三节 寄生虫类生物制品 .....	231
一、旋毛虫病 .....	231
二、猪囊虫病 .....	232
三、弓形虫病 .....	233
<b>第十章 猪用生物制品 .....</b>	<b>237</b>
第一节 细菌性生物制品 .....	237
一、猪丹毒 .....	237
二、猪支原体肺炎(气喘病) .....	240
三、猪接触传染性胸膜肺炎 .....	242
四、猪传染性萎缩性鼻炎 .....	245
五、猪梭菌性肠炎 .....	248
第二节 病毒性生物制品 .....	251
一、猪瘟 .....	251
二、非洲猪瘟 .....	256
三、猪传染性胃肠炎 .....	257
四、猪水疱病 .....	260
五、猪细小病毒感染 .....	263
六、伪狂犬病 .....	265
七、猪繁殖与呼吸综合征 .....	268
八、猪圆环病毒感染 .....	270
<b>第十一章 牛、羊、马用生物制品 .....</b>	<b>272</b>
第一节 细菌性生物制品 .....	272
一、牛传染性胸膜肺炎 .....	272
二、羊梭菌性疾病 .....	274
三、羊支原体性肺炎 .....	280
第二节 病毒性生物制品 .....	282
一、牛病毒性腹泻-黏膜病 .....	282



二、牛传染性鼻气管炎 .....	283
三、牛白血病 .....	284
四、牛瘟 .....	285
五、牛流行热 .....	287
六、牛副流行性感胃 .....	289
七、梅迪-维斯纳病 .....	290
八、羊传染性脓疱皮炎 .....	291
九、山羊病毒性关节炎-脑炎 .....	291
十、蓝舌病 .....	292
十一、马传染性贫血 .....	293
十二、马传染性鼻肺炎 .....	295
十三、非洲马瘟 .....	296
第三节 寄生虫类生物制品 .....	297
一、牛伊氏锥虫病 .....	297
二、肝片形吸虫病 .....	299
三、日本分体吸虫病 .....	300
四、棘球蚴病 .....	302
<b>第十二章 禽用生物制品 .....</b>	<b>305</b>
第一节 细菌性生物制品 .....	305
一、鸡毒支原体感染 .....	305
二、鸡传染性鼻炎 .....	307
三、鸭疫里默氏杆菌病 .....	309
第二节 病毒性生物制品 .....	311
一、新城疫 .....	311
二、马立克氏病 .....	316
三、传染性法氏囊病 .....	321
四、传染性支气管炎 .....	324
五、传染性喉气管炎 .....	327
六、禽脑脊髓炎 .....	328
七、禽白血病 .....	329
八、禽病毒性关节炎 .....	329
九、产蛋下降综合征 .....	330
十、鸡传染性贫血 .....	332
十一、鸭瘟 .....	333
十二、鸭病毒性肝炎 .....	334
十三、小鹅瘟 .....	337

十四、番鸭细小病毒病 .....	339
第三节 寄生虫类生物制品 .....	341
鸡球虫病 .....	341
<b>第十三章 鱼用生物制品</b> .....	<b>345</b>
一、运动性气单胞菌败血症 .....	345
二、疖病 .....	347
三、弧菌病 .....	349
四、红嘴肠炎 .....	351
五、鱼爱德华氏菌败血症 .....	352
六、传染性胰坏死症 .....	354
七、草鱼出血病 .....	356
<b>第十四章 其它动物用生物制品</b> .....	<b>359</b>
一、兔梭菌性下痢 .....	359
二、兔病毒性出血症 .....	361
三、兔黏液瘤病 .....	363
四、犬瘟热 .....	365
五、犬细小病毒感染 .....	367
六、犬传染性肝炎 .....	369
七、猫泛白细胞减少症 .....	371
八、貂病毒性肠炎 .....	374
九、貂阿留申病 .....	376
<b>第十五章 微生态制剂</b> .....	<b>378</b>
第一节 概述 .....	378
第二节 我国批准生产的微生态制剂种类 .....	378
第三节 我国批准生产的五种微生态制剂质量标准 .....	381
<b>主要参考文献</b> .....	<b>384</b>

# 第一章 绪 论

## 第一节 兽医生物制品学的概念与应用

### 一、兽医生物制品学的概念

兽医生物制品学是以预防兽医学和生物工程学理论为基础,研究动物传染病和寄生虫病的免疫预防、诊断和治疗用生物性制品的制造理论和技术、生产工艺、制品质量检验与控制及保藏和使用方法,以增强动物机体特异性和非特异性免疫力,及时准确诊断动物疫病,并给予特异性治疗,防止疫病传播的综合性应用学科。它是生物制品学科的重要组成部分,其内容包括两个方面,一是生物制品的生物学,即主要讨论如何根据动物疫病病原理化特性、培养特点、致病机理及免疫机理,获得合乎生物制品质量要求,适于防制动物疫病的疫苗、诊断液和生物治疗制剂。二是生物制品的工艺学,主要研究生物制品的生产制造工艺、保藏条件和使用方法等,并保证生产优良制品,不断提高制品的质量,防止可能存在的有害因素经生物制品对动物健康造成的危害和动物疫病的传播,促进养殖业的发展。

兽医生物制品(veterinary biologics)是根据免疫学原理,利用微生物、寄生虫及其代谢产物或免疫应答产物制备的一类物质,专供相应的疫病诊断、治疗或预防之用。由于兽医生物制品种类繁多,细菌和病毒培养周期长、环节多,并有细菌培养、细胞转瓶培养、冻干和乳化等多种生产形式,还涉及生物制品保藏和销售过程,从而使兽医生物制品学与微生物学、病毒学、免疫学、实验动物学、生物化学、细胞学、遗传学、分子生物学、制冷学、生物工程学和管理科学等有一定联系,成为一门涉及多种学科领域的应用科学。

### 二、兽医生物制品学的应用

#### (一) 免疫预防

兽医生物制品是防制动物疫病的主要手段之一,也是保障人兽健康的必要条件。许多国家借助生物制品控制或消灭了很多危害严重的动物传染性疾病。如牛瘟,18~19世纪曾在法国和南美引起大量牛只死亡。我国也曾流行该病,仅1938—1941年,青海、甘肃和四川等省死亡牛只100万头以上。1941年,我国从日本引进牛瘟兔化毒(355代),经兔体连续传代,研制成功牛瘟兔化弱毒疫苗,用于预防该病。1952年全国各省依靠普遍注射牛瘟兔化弱毒疫苗,1956年宣告扑灭了牛瘟。牛肺疫曾在亚非地区和我国27个省区广泛流行,并严重危害养牛业。60年代,我国育成牛肺疫兔化弱毒株,后来逐渐推广应用牛肺疫兔化弱毒疫苗、牛肺疫兔化绵羊适应弱毒疫苗和牛肺疫兔化藏系绵羊化弱毒疫苗,1996年宣布在全国消灭牛肺疫,而牛肺疫兔化弱毒症

苗为世界公认。猪瘟曾在世界各国普遍发生，我国年死猪达千万头以上。自 20 世纪 50 年代我国培育成功猪瘟兔化弱毒株以来，不仅在我国控制了猪瘟的流行，而且朝鲜和阿尔巴尼亚等国借此消灭了猪瘟。随着畜禽规模化养殖，免疫预防更成为畜禽生产必不可少的手段，如鸡马立克氏病、鸡新城疫、传染性支气管炎和传染性法氏囊病等传染病的疫苗已被用于几乎所有鸡场。由于有些病原体在不同流行时期，其致病力和抗原性会发生变化，所以，有必要不断研究和开发新的有效疫苗。

疫苗一方面可用于有效防制动物疫病，但另一方面也可成为传播病原体的媒介。有些疫苗本身就是许多感染性病原体的培养基，如鸡胚尿囊液和细胞培养液等，所以，它们就有可能因污染而达到对免疫动物构成危险水平。不少生产事故的深刻教训，促使我国日益重视兽医生物制品的管理工作，研究生物制品质量规范，积极寻找合乎生物制品要求的实验动物，改进生产工艺及保藏方法，严格规定生产用原料质量，包括鸡胚、细胞和血清等，研究消除并控制危害因子的对策。

## （二）诊断

动物疫病诊断水平是衡量一个国家兽医水平的主要标志之一。随着免疫学和生物技术的迅速发展，很多国家已研制成功相应疫病的血清学和分子生物学诊断试剂盒，如猪瘟、猪伪狂犬病、鸡新城疫及传染性法氏囊病等 ELISA 抗体检测试剂盒已在发达国家普通使用，通过监测免疫动物抗体水平，为制定免疫程序提供依据。猪伪狂犬病 gE 重组蛋白 ELISA 抗体检测盒则可用于临床诊断。我国研制的鸡副伤寒玻片凝集抗原、布鲁氏菌病诊断抗原、牛结核菌素、鸡马立克氏病琼脂扩散试验抗原及鸡新城疫血凝抗原也已得到广泛使用。

## （三）治疗

有些动物传染病的高免血清、痊愈血清和卵黄抗体等生物制品具有帮助动物机体杀死、抑制或消除病原体致病作用，因而成为减少经济损失的重要手段。该类制品具有特异性高和疗效快等特点。一般在正确诊断的基础上，只要尽早使用该类产品，疗效较好，如小鹅瘟和鸡传染性法氏囊病等。

当然，一个国家在防制动物疾病、保护畜禽生产和增进人民健康上所采取的措施是多方面的，兽医生物制品只是在预防兽医学理论和实践的角度直接为畜牧业和人类健康事业服务的一个方面。它无论是作为一门学科或具体实践，目的都是为了保证动物健康生长。其主要任务是研究制造安全高效疫苗、诊断液和生物性治疗制剂，杜绝生物性和化学性有害因子的污染和扩散，预防控制动物疫病的发生和传播，维护并提高国家声誉。

## 第二节 兽医生物制品的分类与命名原则

### 一、生物制品的分类

生物制品由于微生物种类、制备方法、菌（毒）株性状及应用对象等不同而品种繁多，因此，只能按生物制品性质、用途和制法等进行粗略的归类。

#### （一）按生物制品性质分类

1. 疫苗 (vaccine) 凡接种动物后能产生自动免疫和预防疾病的一类生物制剂均称为疫苗, 包含细菌性菌苗、病毒性疫苗和寄生虫性虫苗。但现代疫苗的用途有了新发展, 除可用于预防传染性疾病外, 已扩展到预防非传染性疾病 (如自身免疫性疾病和肿瘤等), 出现了治疗性疫苗 (肿瘤、过敏和一些传染性疾病) 及生理调控疫苗 (如促进生长和控制生殖等)。

根据疫苗抗原的性质和制备工艺, 疫苗又分为活疫苗 (live vaccine)、死疫苗 (killed vaccine) 和基因疫苗 (genetic vaccine) 三类。其特点为:

①活疫苗可以在免疫动物体内繁殖; 能刺激机体产生全面的系统免疫反应和局部免疫反应; 免疫力持久, 有利于清除局部野毒; 产量高、生产成本低。但是, 该类疫苗残毒在自然界动物群体内持续传递后有毒力增强和返祖危险; 有不同抗原的干扰现象; 要求在低温、冷暗条件下运输和储存。它包括传统的弱毒疫苗及现代的基因缺失疫苗、基因工程活载体疫苗及病毒抗体复合疫苗等。

②死疫苗不能在免疫动物体内繁殖, 比较安全, 不发生全身性副作用, 无毒力返祖现象; 有利于制备多价或多联等混合疫苗; 制品稳定, 受外界环境影响小, 有利于保存运输。但该类疫苗免疫剂量大, 生产成本低, 需多次免疫。而且, 该类疫苗一般只能诱导机体产生体液免疫和免疫记忆, 故常常需要用佐剂或携带系统 (deliver system) 来增强其免疫效果。它包括完整病原体灭活疫苗、化学合成亚单位疫苗、基因工程亚单位疫苗及抗独特型抗体 (Id) 疫苗等。

③基因疫苗不能在机体增殖, 但它可被细胞吸纳, 并在细胞内指导合成疫苗抗原。它不仅可诱导机体产生保护性抗体, 而且可以同时激发机体产生细胞免疫反应, 尤其是细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 反应。

一种疫病究竟以哪类疫苗最为有效可行, 取决于该疫病特点, 包括流行病学、病原理化特性、致病机理和免疫特点以及各种技术手段是否可行。

此外, 按疫苗抗原种类和数量, 疫苗又可分为单 (价) 疫苗、多价疫苗和多联 (混合) 疫苗。按疫苗病原菌 (毒) 株的来源, 疫苗又有同源疫苗和异源疫苗之分。

弱毒疫苗 (attenuated vaccine): 它是由微生物自然强毒株通过物理 (温度、射线等)、化学 (醋酸铊、吡啶黄等) 或生物 (非敏感动物、细胞、鸡胚等) 处理, 并经连续传代和筛选, 培养而成的丧失或减弱对原宿主动物致病力, 但仍保存良好免疫原性和遗传特性的毒株, 或从自然界筛选的具有良好免疫原性的自然弱毒株, 经培养增殖后制备的疫苗。目前, 市场上大部分活疫苗是弱毒疫苗。如猪瘟兔化弱毒疫苗、牛肺疫兔化弱毒疫苗及鸡痘鹌鹑化弱毒疫苗等。

重组活疫苗 (recombinant live vaccine): 通过基因工程技术, 将病原微生物致病性基因进行修饰、突变或缺失, 从而获得弱毒株。由于这种基因变化, 一般不是点突变 (经典技术培育的弱毒株基因常为点突变), 故其毒力更为稳定, 返突变机率更小, 如猪伪狂犬病基因缺失疫苗。

基因工程活载体疫苗 (genetic engineering live vector vaccine): 是指用基因工程技术将致病性微生物的免疫保护基因插入到载体病毒或细菌 [通常为疫苗毒 (菌) 株] 的非必需区, 构建成重组病毒 (或细菌), 经培养后制备的疫苗。该类疫苗不仅具有活疫苗和死疫苗的优点, 而且对载体病毒或细菌以及插入基因相关病原体的侵染均有保护力。同时, 一个载体可表达多个免疫基因, 可获得多价或多联疫苗。目前, 常用的载体病毒或细菌有痘病毒、腺病毒、疱疹病毒、大肠杆菌和沙门氏菌等。

病毒抗体复合物疫苗 (virus-antibody complex vaccine): 该类疫苗由特异性高免血清或抗体与适当比例的相应病毒组成。其特点是可以延缓病毒释放, 提高疫苗安全性和免疫效果, 其关键是病毒与抗体的比例要适度。目前, 已研制成功并被批准投放市场的有传染性法氏囊病毒-抗体复合物疫苗 (美国)。

灭活疫苗 (inactivated vaccine): 该类疫苗由完整病毒 (或细菌) 经灭活剂灭活后制成, 其关键是病原体灭活。既要使病原体充分死亡, 丧失感染性或毒性, 又要保持其免疫原性。目前, 常用的灭活剂有甲醛、乙酰乙烯亚胺 (AEI)、乙烯亚胺 (BEI) 和  $\beta$ -丙酸内酯等。该类疫苗历史较久, 制备工艺比较简单。目前我国已有很多商品化灭活疫苗, 如猪口蹄疫、鸡减蛋综合征和兔出血症等灭活疫苗。

亚单位疫苗 (subunit vaccine): 是指病原体经物理或化学方法处理, 除去其无效的毒性物质, 提取其有效抗原部分制备的一类疫苗。病原体的免疫原性结构成分包含多数细菌的荚膜和鞭毛、多数病毒的囊膜和衣壳蛋白, 以及有些寄生虫虫体的分泌和代谢产物, 经提取纯化, 或根据这些有效免疫成分分子组成, 通过化学合成, 制成不同的亚单位疫苗。该类疫苗具有明确的生物化学特性、免疫活性和无遗传性的物质。人工合成物纯度高, 使用安全。如肺炎球菌荚膜多价多糖疫苗、流感血凝素疫苗及牛和犬的巴贝斯虫病疫苗等。

基因工程亚单位疫苗 (genetic engineering subunit vaccine): 将病原体免疫保护基因克隆于原核或真核表达系统, 实现体外高效表达, 获得重组免疫保护蛋白所制造的一类疫苗。其关键是重组表达蛋白应颗粒化。目前, 该类疫苗尚不多, 人乙肝重组蛋白疫苗是成功的典范。此外, 该类疫苗在非传染病领域有了较大应用, 如胰  $\beta$  细胞自身抗原重组蛋白可用于治疗人 I 型糖尿病, 人精子表面特异重组蛋白可用于妇女回复性生殖节育免疫等。

抗独特型疫苗 (ant-idiotypic vaccine): 根据免疫网络学说原理, 利用第一抗体分子中的独特抗原决定簇 (抗原表位) 所制备的具有抗原的“内影像” (internal image) 结构的第二抗体。该抗体具有模拟抗原的特性, 故称之为抗独特型疫苗。它可诱导机体产生体液免疫和细胞免疫, 主要适用于目前尚不能培养或很难培养的病毒, 以及直接用病原体制备疫苗有潜在危险的疫病。

基因疫苗 (genetic vaccine): 又称 DNA 疫苗 (DNA vaccine) 或核酸疫苗 (nucleic acid vaccine)。是将编码某种抗原蛋白的基因置于真核表达元件的控制之下, 构成重组表达质粒 DNA, 将其直接导入动物体内, 通过宿主细胞的转录翻译系统合成抗原蛋白, 从而诱导宿主产生对该抗原蛋白的免疫应答, 以达到预防和治疗疾病的目的。该类疫苗具有所有类型疫苗的优点, 有很大应用前景。

单 (价) 疫苗 (univalent vaccine): 利用同一种微生物菌 (毒) 株或同一种微生物中的单一血清型菌 (毒) 株的增殖培养物制备的疫苗称为单 (价) 疫苗。单价疫苗对单一血清型微生物所致的疫病有免疫保护效力。但单价疫苗仅能对多血清型微生物所致疾病中的对应血清型有保护作用, 而不能使免疫动物获得完全的免疫保护。前者如鸡新城疫疫苗 (I 系苗、II 系苗、LaSota 系疫苗), 都能使接种鸡获得完全的免疫保护; 后者如猪肺疫氢氧化铝灭活疫苗, 系由 6:B 血清型猪源多杀性巴氏杆菌强毒株灭活后制造而成, 对由 A 型多杀性巴氏杆菌引起的猪肺疫则无免疫保护作用。

多价疫苗 (polyvalent vaccine): 指用同一种微生物中若干血清型菌 (毒) 株的增殖培养物制

备的疫苗。多价疫苗能使免疫动物获得完全的保护力，且可在不同地区使用。如钩端螺旋体二价及五价活疫苗、口蹄疫 A、O 型鼠化弱毒疫苗等。

**混合疫苗 (mixed vaccine):** 又称多联疫苗。指利用不同微生物增殖培养物，按免疫学原理和方法组合而成。接种动物后，能产生对相应疾病的免疫保护，具有减少接种次数和使用方便等优点，是一针防多病的生物制剂。混合疫苗又可根据实际疫病流行情况和组合的微生物多少，有三联疫苗和四联疫苗等之分，如猪瘟-猪丹毒-猪肺疫三联活疫苗等。

**同源疫苗 (homologous vaccine):** 指利用同种、同型或同源微生物株制备，又应用于同种类动物免疫预防的疫苗。如猪瘟兔化弱毒疫苗，用于各种品种的猪以预防猪瘟；牛肺疫兔化弱毒疫苗，能使各种品种的牛获得抵抗牛肺疫的免疫力。

**异源疫苗 (heterologous vaccine):** 包含：①用不同种微生物的菌（毒）株制备的疫苗，接种动物后能使其获得对疫苗中并未含有的病原体产生抵抗力。如犬在接种麻疹疫苗后，能产生对犬瘟热的抵抗力；兔接种兔纤维瘤病毒疫苗后能使其抵抗兔黏液瘤病。②用同一种中一种型（生物型或动物源型）微生物的菌（毒）株制备的疫苗，接种动物后能使其获得对异型病原体的抵抗力。如接种猪型布鲁氏菌弱毒菌苗后，能使牛获得对牛型和使羊获得对羊型以及使绵羊获得对绵羊型布鲁氏菌病的免疫力。

**2. 类毒素 (toxoid)** 又称脱毒毒素。是指细菌生长繁殖过程中产生的外毒素，经化学药品（甲醛）处理后，成为无毒性而保留免疫原性的生物制剂。接种动物后能产生自动免疫，也可用于注射动物制备抗毒素血清。于类毒素中加入适量磷酸铝或氢氧化铝等吸附剂吸附的类毒素即为吸附精制类毒素。精制类毒素注入动物体后，能延缓吸收，长久地刺激机体产生抗体，增强免疫效果。如破伤风类毒素和明矾沉降破伤风类毒素等。

**3. 诊断制品 (diagnostic preparation)** 利用微生物、寄生虫及其代谢代物，或动物血液、组织，根据免疫学和分子生物学原理制备，可用于诊断疾病、群体检疫、监测免疫状态和鉴定病原微生物等的一类生物制剂，包含诊断菌液、毒液或抗原、诊断血清和定型血清、标记抗体、诊断用毒素和菌素以及核酸探针和 PCR 诊断液等。多数诊断制品属于体外试验诊断用品，如布鲁氏菌补体结合反应抗原及其阴、阳性血清，猪瘟荧光抗体和炭疽沉淀素血清等；少数属于体内试验用品，如鼻疽菌素和布鲁氏菌水解素等。随着免疫化学和分子技术的发展，多数诊断制剂更加纯化并制成标记抗原、抗体和基因探针，从而大大地提高了特异性和敏感性，且可组合成诊断试剂盒，使用十分方便。

诊断液大体分为下列几类：①凝集试验用抗原与阴阳性血清；②补体结合试验用抗原与阴阳性血清；③沉淀试验用抗原与阴阳性血清；④琼脂扩散试验用抗原与阴阳性血清；⑤标记抗原与标记抗体，如荧光素标记、酶标记、同位素标记等及相应试剂盒；⑥定型血清及因子血清；⑦溶血素及补体、致敏血细胞；⑧分子诊断试剂盒。

**4. 抗病血清 (antiserum)** 又称高免血清。为含有高效价特异性抗体的动物血清制剂，能用于治疗或紧急预防相应病原体所致的疾病，所以又称为被动免疫制品。通常通过给适当动物以反复多次注射特定的病原微生物或其代谢产物，促使动物不断产生免疫应答，在血清中含有大量对应的特异性抗体而制成。如抗猪瘟血清、破伤风抗毒素血清和 IBD 卵黄抗体等。在生产上，有同源动物抗病血清和异源动物抗病血清之别，但为了增加产量、降低成本，多选择马属动物以生



产各种抗病血清。近年来，国外用奶牛研制成功了猪大肠杆菌牛乳抗体。

5. **微生物制剂** (probiotics) 又称益生菌、活菌制剂或生菌剂。是用非病原性微生物，如乳酸杆菌，醋芽杆菌、地衣芽杆菌或双歧杆菌等活菌制剂，口服治疗畜禽正常菌群失调引起的下痢。目前，该类制剂已在临床上应用并用作饲料添加剂。

6. **副免疫制品** (paraimmunity preparations) 该类制剂是通过刺激动物机体，提高特异性和非特异性免疫力的免疫制品，从而使动物机体对其它抗原物质的特异性免疫力更强更持久。如脂多糖、多糖、免疫刺激复合物、缓释微球、细胞因子、重组细菌毒素（如霍乱菌毒素和大肠杆菌LT毒素等）及CpG寡核苷酸等。

## (二) 按生物制品制造方法和物理性状分类

1. **普通制品** 指一般生产方法制备的、未经浓缩或纯化处理，或者仅按毒（效）价标准稀释的制品。如无毒炭疽芽胞疫苗、猪瘟兔化弱毒疫苗、普通结核菌素等。

2. **精制生物制品** 将普通制品（原制品）经物理或化学方法除去无效成分，进行浓缩和提纯处理制成的制品，其毒（效）价均高于普通制品，从而其效力更好。如精制破伤风类毒素和精制结核菌素等。

3. **液状制品** 与干燥制品相对而言的湿性生物制品。一些灭活疫苗（如猪肺疫氢氧化铝疫苗、猪瘟兔化弱毒组织湿苗等）、诊断制品（抗原、血清、溶血素、豚鼠血清补体等）为液状制品。液状制品多数既不耐高温和阳光，又不宜低温冻结或反复冻融，否则其效价会受到影响，故只能在低温冷暗处保存。

4. **干燥制品** 生物制品经冷冻真空干燥后能长时间保护活性和抗原效价，无论活疫苗、抗原、血清、补体、酶制剂和激素制剂均如此。将液状制品根据其性质加入适当冻干保护剂或稳定剂，经冷冻真空干燥处理，将96%以上的水分除去后剩留疏松、多孔呈海绵状物质，即为干燥制品。冻干制品应在8℃下运输，在0~5℃保存。如猪瘟兔化弱毒冻干疫苗、鸡马立克氏病火鸡疱疹病毒冻干疫苗等。有些菌体生物制品经干燥处理后可制成粉状物，成为干粉制剂，十分有利于运输、保存，且可根据具体情况配制成混合制剂，例如羊梭菌病五联干粉活疫苗。

5. **佐剂制品** 为了增强疫苗制剂诱导动物机体的免疫应答反应，以提高免疫效果，往往在疫苗制备过程中加入适量的佐剂（免疫增强剂或免疫佐剂），制成的生物制剂即为佐剂制品。若加入的佐剂是氢氧化铝胶，即制成氢氧化铝胶疫苗，如猪丹毒氢氧化铝胶灭活疫苗；若于疫苗中加入的是油佐剂，则称为油乳佐剂疫苗，如鸡新城疫油乳剂灭活疫苗。

## 二、生物制品命名原则

根据中华人民共和国《兽用新生物制品管理办法》规定，生物制品命名原则有10条。

(1) 生物制品的命名原则以明确、简练、科学为基本原则。

(2) 生物制品名称不采用商品名或代号。

(3) 生物制品名称一般采用“动物种名+病名+制品名称”的形式。诊断制剂则在制品种类前加诊断方法名称。如：牛巴氏杆菌病灭活疫苗、马传染性贫血活疫苗、猪支原体肺炎微量间接血凝抗原。特殊的制品命名可参照此方法。病名应为国际公认的、普遍的称呼，译音汉字采用国

内公认的习惯定法。

(4) 共患病一般可不列动物种名。如：气肿疽灭活疫苗、狂犬病灭活疫苗。

(5) 由特定细菌、病毒、立克次氏体、螺旋体、支原体等微生物以及寄生虫制成的主动免疫制品，一律称为疫苗。例如：仔猪副伤寒活疫苗、牛瘟活疫苗、牛环形泰勒氏浆虫疫苗。

(6) 凡将特定细菌、病毒等微生物及寄生虫毒力致弱或采用异源毒制成的疫苗，称“活疫苗”；用物理或化学方法将其灭活后制成的疫苗，称“灭活疫苗”。

(7) 同一种类而不同毒（菌、虫）株（系）制成的疫苗，可在全称后加括号注明毒（菌、虫）株（系）。例如：猪丹毒活疫苗（GC<sub>42</sub>株）、猪丹毒活疫苗（G<sub>4</sub>T<sub>10</sub>株）。

(8) 由两种以上的病原体制成的一种疫苗，命名采用“动物种名+若干病名+×联疫苗”的形式。例如：羊黑疫、快疫二联灭活疫苗，猪瘟、猪丹毒、猪肺疫三联活疫苗。

(9) 由两种以上血清型制备的一种疫苗，命名采用“动物种名+病名+若干型名+×价疫苗”的形式。例如：口蹄疫O型、A型双价活疫苗。

(10) 制品的制造方法、剂型、灭活剂、佐剂一般不标明。但为区别已有的制品，可以标明。

### 第三节 我国兽医生物制品发展的历史与成就

兽医生物制品学形成独立的学科虽然为时不久，但有关生物制品的知识的萌芽可以追溯到很久以前。我国早在宋真宗时代就有峨嵋山人用天花病人的痂皮接种儿童鼻内或皮肤划痕预防天花的记载，此后又传到日本和美国等国家。18世纪末，英国 Dames Phipps 首次用牛痘痘浆或痘痂接种儿童预防天花，创造了第一个生物制品——牛痘疫苗。其后，法国 Louis Pasteur 又相继发明了禽霍乱、猪丹毒、炭疽和狂犬病等疫苗，开辟了现代生物制品的新纪元。1889年，Yersin 等从白喉杆菌培养物滤液中分离到白喉菌素，免疫小鼠和家禽后，在其血清中发现存在中和白喉菌素的物质，从而又创制了抗毒素血清。在诊断制品方面，1891年，R. Koch 首次自结核杆菌菌体中提取到一种特异过敏物质，后来被 Aujnid 命名为结核菌素。20世纪早期，Ramon (1925)、Freund (1935) 及 Schmidt (1939) 先后使用明矾、氢氧化铝和矿物油作为佐剂，对兽医生物制品的发展起到了重要的促进作用。1931年 Woodruff 和 Goodpasture 用鸡胚增殖鸡痘病毒，1949年 Enders 用非神经组织增殖脊髓灰质炎病毒相继成功，为利用鸡胚和组织细胞培养技术研制生物制品开辟了新的道路。这段时期，疫苗产品逐渐增加，质量不断改进，肉汤培养物逐渐被液体深层悬浮培养所取代，半合成及全合成培养基开始应用。微生物选育工作得到重视，动物免疫效力试验方法逐渐完善，疫苗检测逐渐走向规范化。20世纪60年代后，随着微生物和免疫学的发展，兽医生物制品生产得到迅速发展，并逐渐形成规模化生产。1975年，Kohler 和 Milstein 创建了淋巴细胞杂交瘤技术，从而单克隆抗体的研制得到蓬勃发展。近20年，分子生物学技术的发展，开创了研制重组疫苗的新方法。

我国近代兽医生物制品研制工作是与畜禽疫病防治工作紧密相连的。1949年前，我国经济和科学文化落后，畜牧业和养殖业很不发达，正式有记载的疫苗制造所仅有1930年建立的实业部青岛商品检验局青岛血清制造所和1931年建立的上海商品检验局血清制造所。但是，1930—1949年，我国兽医人员以防治畜禽疫病为己任，在四川、西北、西南、东北和台湾血清制造所