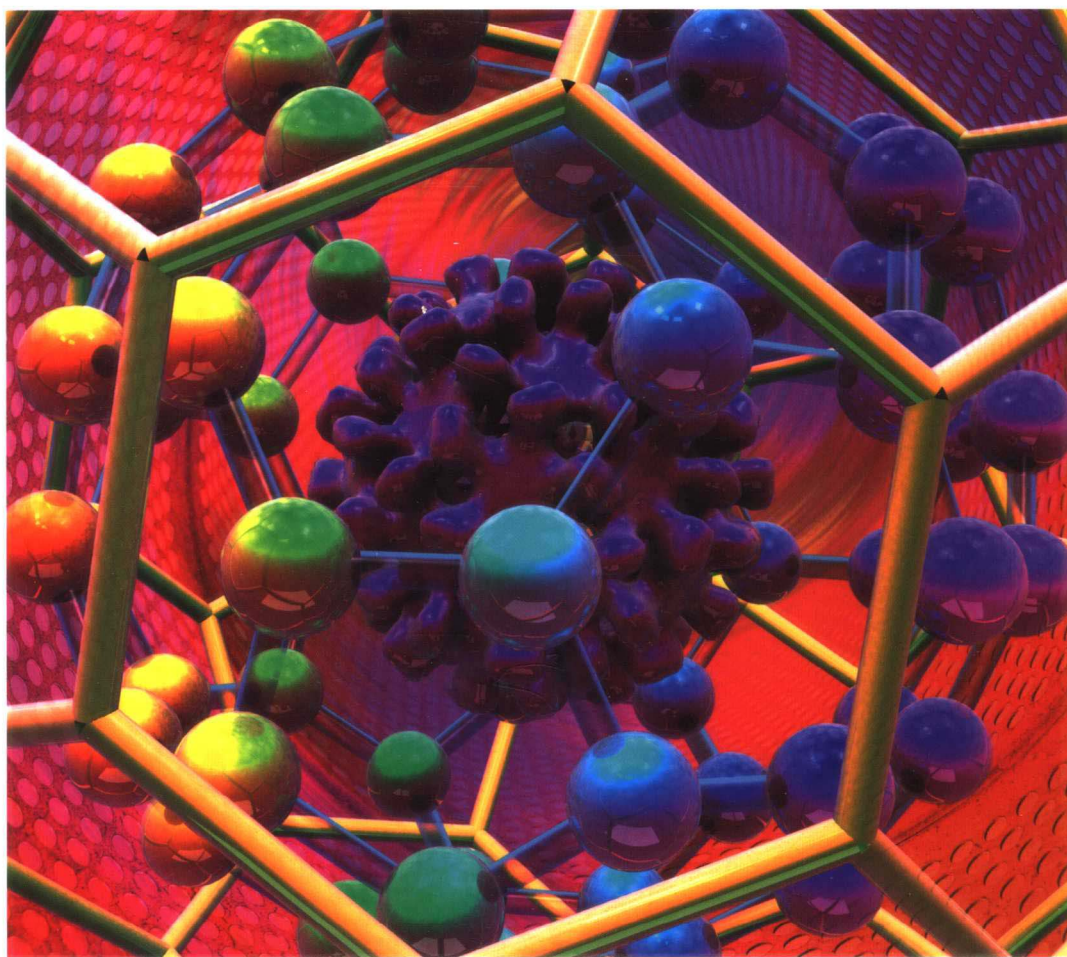


# Biological Vaccine for Animal

# 动物生物疫苗

◆ 冯忠武 主编 段文龙 副主编



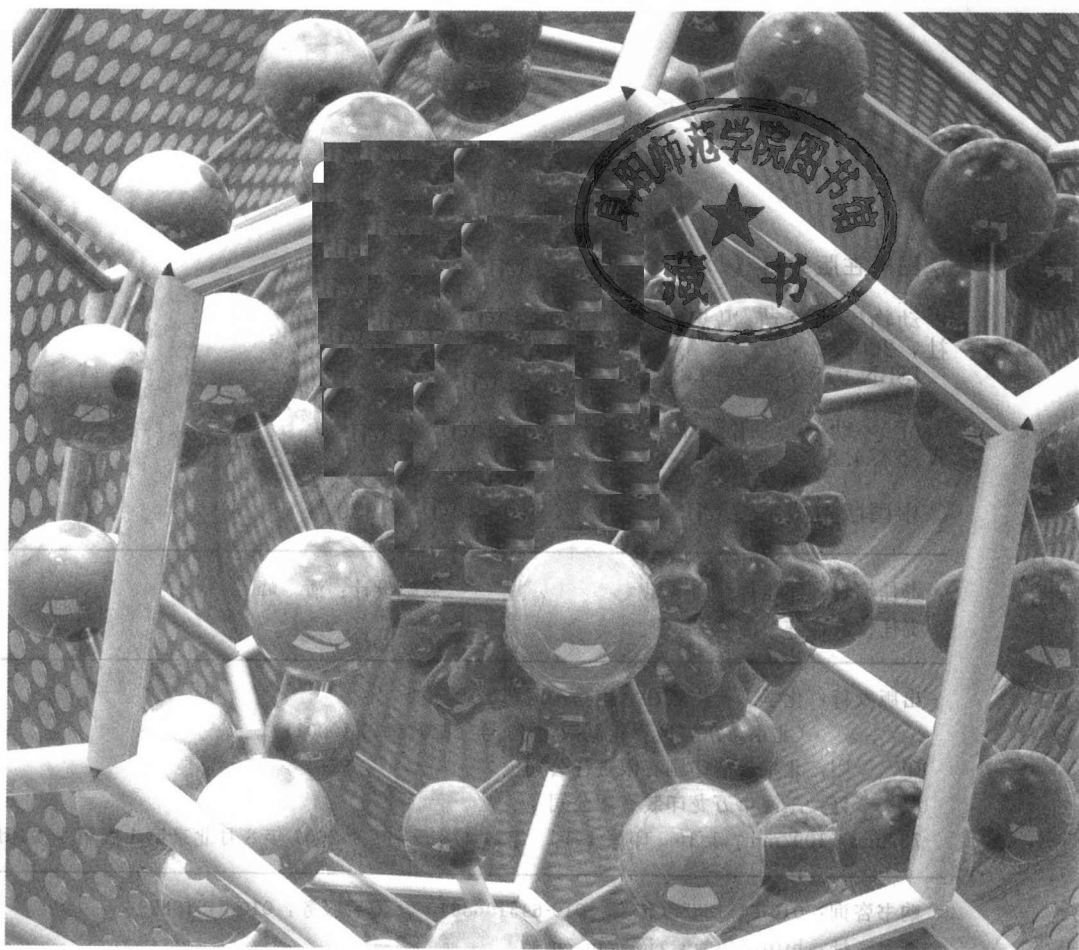
化学工业出版社

生物·医药出版分社

Biological Vaccine for

# 动物生物疫苗

◆ 冯忠武 主编 段文龙 副主编



化学工业出版社

生物·医药出版分社

·北京·

### 图书在版编目 (CIP) 数据

动物生物疫苗/冯忠武主编. —北京: 化学工业出版社, 2007. 7  
ISBN 978-7-5025-9321-6

I. 动… II. 冯… III. 动物疾病-疫苗  
IV. S854.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 104330 号

---

责任编辑: 邵桂林 周 旭  
责任校对: 陈 静

装帧设计: 潘 峰

---

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社  
(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京云浩印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 19½ 字数 478 千字 2007 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

---

定 价: 45.00 元

版权所有 违者必究

# 序

20 世纪以来，由于生物技术的迅速发展，免疫学、疫苗学出现了革命性的变化，疫苗在人类的经济生活，保护人类和动物健康方面占有重要的地位。

近 10 年来，全球生物技术产业的产值以每 3 年增加 5 倍的速度增长，2000 年全球生物经济规模达 2000 多亿美元。有专家预测，21 世纪“生物经济”将超过“网络经济”，在经济增长中将占据主导地位，发展前景无可限量。

动物疫苗的作用却是在难以为常人所察觉的平静之中，防疫于未然。因为免疫之后，病源灭绝于发病之前，让常人无踪迹可寻。生物制品人都知道，疫苗工艺有别于化学、生化工艺，是针对保护免疫活性的 GMP 疫苗工艺。如果没有疫苗对宿主和群体的防疫体系设防，就有如 SARS、禽流感一样触目惊心的天下之危；有疫苗布防，就能绝天花一样的天下之大疫。

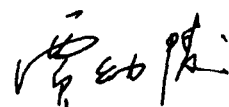
在 20 世纪中，由于生物学、微生物学、免疫学、遗传学和细胞学等学科在分子水平的飞速发展，取得了大量研究成果，为传统疫苗的改进和新疫苗的开发起了推波助澜的作用，并在此基础上使疫苗学成为一门新兴的科学。在此期间，动物疫苗的发展有如下的一些特点：一些传统的单一疫苗发展的联合疫苗，减少了免疫次数；许多纯化技术的广泛应用，有多组成疫苗和偶联疫苗问世，免疫效果得到改进；重组 DNA 技术应用于疫苗研究和生产，是疫苗发展史上的一次重大革命；20 世纪 90 年代发展起来的核酸疫苗或 DNA 疫苗技术为口蹄疫、鸡新城疫、禽流感等疫苗的研制开创了极有希望的前景；非传染病疫苗和治疗性疫苗的研究和开发得到了重视，并取得了一定进展；各国政府对动物疫苗的研制和生产管理更为规范。

当生物疫苗的发展正处于方兴未艾之际，我国兽药界几位长期从事动物疫苗研究、生产和管理的同志通力合作，结合各自的专业和特长，编写了这本论述动物生物疫苗的专著。他们查阅了大量技术资料，并根据自己从事动物疫苗研制、生产、审评和管理工作的丰富经验和深刻体会进行写作，这种精神值得赞赏。

本书的出版，除了为广大从事畜牧兽医疫苗研发、生产、管理的工作者提供了一部既有基本理论又能指导实践的案头书外，同时对动物医学教学和动物疫病预防控制工作亦有重要参考价值，特别是本书还较全面的介绍了政府部门对动物疫苗管理的有关知识，书末还附有兽用生物制品管理方面的有关法规和要求，相信对从事动物疫苗研究、生产及管理人员会有所启迪。

国家首席兽医官

农业部兽医局局长



# 前 言

随着兽医微生物学、动物免疫学、分子生物学和生物技术的发展,以及各学科间的相互渗透,促进了以微生物和免疫学为基础的兽医生物制品技术的迅猛发展。当今,动物疫苗已不仅限于家畜、家禽疫病的预防,而且增加了经济动物、实验动物、观赏动物、伴侣动物和野生动物等疫病的预防。近年来,动物疫苗品种不仅不断增加,而且疫苗标准也在不断修订、补充和完善,动物疫苗的生产工艺和质量检测也多采用当今先进的技术方法,我国动物疫苗的生产工艺和检测技术水平得到不断改进和提高,动物疫苗质量日益提高,质量控制标准与国际标准相衔接,达到或接近 OIE 对生物制品生产的要求,较好地满足了我国动物疫病防制的需要,保证了养殖业生产健康发展。

为了及时总结动物疫苗的发展,指导基层兽医合理使用动物疫苗,我们在总结国内外先进经验和丰硕研究成果的基础上,遵循新、广、深的原则,采用 20 世纪 80 年代以来的科学资料,系统完整地加以概括,编写出此书,目的是希望其对广大从事动物疫苗研发、生产、管理的工作人员有所帮助,同时也希望对动物医学教学和动物疫病预防控制工作起到一定的参考价值。

本书共分十二章,书中除对动物疫病进行简要介绍外,重点对动物疫苗生产、研制、应用、质量要求等进行了论述,还介绍了国外研究和应用方面的新进展,以供借鉴。

在本书的编写过程中,学习和引用了同行和相关科技工作者的成果和资料,在此,表示衷心的感谢。虽然我们力求完善,但由于业务水平和编写经验不足,书中缺点和不足之处在所难免,敬请同行们和读者不吝赐教。

冯忠武

2007 年 1 月

# 目 录

## 第一章 动物生物疫苗概论 ..... 1

### 第一节 动物生物疫苗的产生背景及其

#### 概念 ..... 1

#### 一、动物生物疫苗的产生背景 ..... 1

#### 二、疫苗的概念 ..... 1

### 第二节 动物生物疫苗的种类 ..... 3

### 第三节 动物生物疫苗的应用及其评价 ..... 3

### 第四节 动物生物疫苗的技术发展 ..... 4

#### 一、免疫原的技术发展 ..... 4

#### 二、免疫佐剂的发展 ..... 5

#### 三、免疫途径的技术发展 ..... 5

#### 四、联合疫苗的进展 ..... 6

#### 五、疫苗生产和使用管理的进展 ..... 6

### 第五节 动物生物疫苗应用的现状及其

#### 评价 ..... 6

#### 一、传统疫苗 ..... 7

#### 二、基因工程技术类新型疫苗 ..... 7

#### 三、抗独特型生物制品 ..... 8

#### 四、副免疫及其制品 ..... 9

### 第六节 动物生物疫苗的发展与展望 ..... 9

#### 一、联合疫苗 ..... 9

#### 二、治疗性疫苗 ..... 10

#### 三、可饲(食)疫苗 ..... 10

## 第二章 动物生物疫苗的生产 ..... 11

### 第一节 菌(毒)种的选育 ..... 11

#### 一、菌(毒)种在动物疫苗生产中的 重要性 ..... 11

#### 二、筛选生产用菌(毒)种的原则 ..... 11

#### 三、菌(毒)种的选择、培育和基因 工程疫苗株的构建 ..... 12

### 第二节 细菌疫苗的生产 ..... 16

#### 一、细菌的分离与培养 ..... 16

#### 二、工业化生产中细菌培养方法 ..... 17

### 第三节 病毒疫苗的生产 ..... 18

#### 一、培养病毒的细胞类型及其培养方法 ..... 18

#### 二、鸡胚繁殖病毒 ..... 19

#### 三、以动物体增殖病毒 ..... 20

#### 四、工业化大规模生产病毒的方法 ..... 21

### 第四节 培养基(液)的制备及应用 ..... 22

#### 一、培养基的制备与应用 ..... 22

#### 二、细胞的培养与应用 ..... 27

### 第五节 生物疫苗的灭活剂与稳定剂 ..... 31

#### 一、灭活与灭活剂 ..... 31

#### 二、稳定剂 ..... 33

### 第六节 免疫佐剂 ..... 35

#### 一、佐剂研究的发展 ..... 35

#### 二、佐剂的作用机理 ..... 35

#### 三、佐剂的类型 ..... 36

### 第七节 冷冻干燥技术 ..... 40

#### 一、生物制品的一般理化性质 ..... 40

#### 二、促进化学反应的因素 ..... 40

#### 三、冷冻干燥的原理和作用 ..... 40

#### 四、冷冻干燥的主要设备 ..... 41

#### 五、冷冻干燥工艺的组成 ..... 41

#### 六、冷冻干燥对生物制品的影响 ..... 44

#### 七、保护剂的作用 ..... 45

### 第八节 动物疫苗的分包装 ..... 46

#### 一、包装的定义和目的 ..... 46

#### 二、包装的功能 ..... 46

#### 三、包装材料和容器的选择 ..... 48

#### 四、包装的管理 ..... 49

## 第三章 动物生物疫苗的质量管理 ..... 52

### 第一节 质量特殊性及其含义 ..... 52

#### 一、动物生物疫苗质量的特殊性和 重要性 ..... 52

#### 二、生物疫苗质量的含义 ..... 52

### 第二节 生产用菌(毒)种的质量控制 ..... 53

#### 一、菌(毒)种分类及保管 ..... 53

#### 二、菌(毒)种研制原材料要求 ..... 53

#### 三、菌(毒)种检定要求 ..... 53

### 第三节 菌(毒)种的保藏与管理 ..... 54

#### 一、常用的菌(毒)种保藏方法 ..... 55

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 二、菌(毒)种的保藏管理机构 .....           | 56 |
| 三、菌(毒)种的管理 .....               | 57 |
| 第四节 生物制品的标准化 .....             | 58 |
| 一、兽用生物制品规程 .....               | 58 |
| 二、世界动物卫生组织对动物生物制品的要求 .....     | 59 |
| 三、兽用生物制品国家标准品 .....            | 59 |
| 第五节 生物疫苗生产质量管理 .....           | 61 |
| 一、动物生物疫苗生产厂房、设施及生产管理质量控制 ..... | 61 |
| 二、生产用原料及辅料 .....               | 61 |
| 三、生产用水 .....                   | 61 |
| 四、生产用器具 .....                  | 61 |
| 五、生产用菌(毒)种种子批系统质量控制 .....      | 61 |
| 六、生产用细胞种子批系统质量控制 .....         | 62 |
| 七、国家对动物生物疫苗生产和检验用实验动物的要求 ..... | 62 |
| 八、培养基(液)的质量控制 .....            | 63 |
| 九、国家对制品组批与分装要求 .....           | 64 |
| 十、国家对生产检验中的防散毒要求 .....         | 64 |
| 十一、国家对瓶签、说明书与包装的要求 .....       | 64 |
| 十二、细菌疫苗生产管理及质量控制 .....         | 65 |
| 十三、病毒疫苗生产管理及质量控制 .....         | 66 |
| 十四、国家对制品的贮藏、运输和使用管理要求 .....    | 67 |
| 第六节 动物生物疫苗检验的有关规定 .....        | 67 |
| 一、物理性状检验 .....                 | 68 |
| 二、无菌检验或纯粹检验 .....              | 68 |
| 三、真空度测定 .....                  | 69 |
| 四、剩余水分测定 .....                 | 69 |
| 五、甲醛、苯酚、硫柳汞含量测定 .....          | 69 |
| 六、支原体检验 .....                  | 69 |
| 七、安全检验 .....                   | 69 |
| 八、效力检验 .....                   | 70 |
| 九、其他规定 .....                   | 72 |
| 第七节 兽用生物制品批签发管理及其实施 .....      | 72 |
| 一、生物制品的国家批签发制度、实施及目的 .....     | 72 |
| 二、实施批签发管理各相关部门职责 .....         | 73 |
| 三、批签发管理程序 .....                | 74 |

## 第四章 动物生物疫苗生产的 GMP

### 管理 .....

#### 第一节 GMP 的由来与实施 GMP 的意义 .....

- 一、GMP 的基本概念 .....
- 二、国外实施 GMP 概况 .....
- 三、我国兽药实施 GMP 情况 .....
- 四、实施 GMP 的重要意义 .....
- 五、GMP 的作用和特点 .....
- 六、《兽药 GMP》的主要内容 .....

#### 第二节 兽用生物制品生产质量管理规范 .....

- 一、动物生物疫苗的特点和生产中应遵循的原则 .....
- 二、兽用生物制品生产质量管理基本要求 .....

#### 第三节 世界动物卫生组织对兽用疫苗生产

- 的原则要求 .....
- 一、疫苗类型及形式 .....
- 二、质量保证 .....
- 三、生产相关要求 .....
- 四、检验相关要求 .....
- 五、其他要求 .....
- 六、疫苗的风险分析 .....

## 第五章 A 类疫病疫苗 .....

### 第一节 口蹄疫疫苗 .....

- 一、概述 .....
- 二、疫苗研制简史 .....
- 三、疫苗制造及检验 .....
- 四、疫苗应用 .....
- 五、副反应产生原因及分析 .....
- 六、研究进展 .....

### 第二节 猪水泡病疫苗 .....

- 一、概述 .....
- 二、疫苗研制及应用 .....

### 第三节 牛瘟疫苗 .....

- 一、概述 .....
- 二、疫苗研制简史 .....
- 三、疫苗制造及检验 .....
- 四、疫苗应用 .....
- 五、不同牛瘟毒株疫苗使用及副反应情况 .....
- 六、研究进展 .....

### 第四节 小反刍兽疫疫苗 .....

- 一、概述 .....

|                      |     |                    |     |
|----------------------|-----|--------------------|-----|
| 二、疫苗研制简史 .....       | 114 | 四、疫苗应用 .....       | 144 |
| 三、疫苗制造及应用 .....      | 115 | 五、研究进展 .....       | 144 |
| 第五节 牛传染性胸膜肺炎疫苗 ..... | 115 | 第二节 伪狂犬病疫苗 .....   | 144 |
| 一、概述 .....           | 115 | 一、概述 .....         | 144 |
| 二、疫苗研制简史 .....       | 115 | 二、疫苗研制简史 .....     | 145 |
| 三、疫苗制造及检验 .....      | 116 | 三、疫苗制造及检验 .....    | 147 |
| 四、疫苗应用 .....         | 117 | 四、疫苗应用 .....       | 148 |
| 第六节 蓝舌病疫苗 .....      | 117 | 第三节 钩端螺旋体病疫苗 ..... | 148 |
| 一、概述 .....           | 117 | 一、概述 .....         | 148 |
| 二、疫苗研制及应用 .....      | 118 | 二、疫苗研制及应用 .....    | 149 |
| 第七节 绵羊痘疫苗 .....      | 119 | 第四节 狂犬病疫苗 .....    | 149 |
| 一、概述 .....           | 119 | 一、概述 .....         | 149 |
| 二、疫苗研制简史 .....       | 119 | 二、疫苗研制简史 .....     | 150 |
| 三、疫苗制造及检验 .....      | 120 | 三、疫苗制造及检验 .....    | 150 |
| 四、疫苗应用 .....         | 121 | 四、疫苗应用 .....       | 153 |
| 第八节 山羊痘疫苗 .....      | 122 | 五、研究展望 .....       | 154 |
| 一、概述 .....           | 122 | 第五节 副结核病疫苗 .....   | 156 |
| 二、疫苗研制简史 .....       | 122 | 一、概述 .....         | 156 |
| 三、疫苗制造及检验 .....      | 123 | 二、疫苗研制简史 .....     | 157 |
| 四、疫苗应用 .....         | 123 | 三、疫苗制造及应用 .....    | 157 |
| 五、预防措施及免疫失败原因 .....  | 124 | 第六节 布氏杆菌病疫苗 .....  | 158 |
| 六、研究进展 .....         | 124 | 一、概述 .....         | 158 |
| 第九节 猪瘟疫苗 .....       | 125 | 二、疫苗研制简史 .....     | 159 |
| 一、概述 .....           | 125 | 三、疫苗制造及检验 .....    | 160 |
| 二、疫苗研制简史 .....       | 125 | 四、疫苗应用 .....       | 160 |
| 三、疫苗制造及检验 .....      | 126 | 第七节 巴氏杆菌病疫苗 .....  | 161 |
| 四、疫苗应用 .....         | 127 | 一、概述 .....         | 161 |
| 第十节 禽流感疫苗 .....      | 128 | 二、疫苗研制简史 .....     | 161 |
| 一、概述 .....           | 128 | 三、疫苗的制造及检验 .....   | 162 |
| 二、疫苗研制简史 .....       | 128 | 四、疫苗应用 .....       | 168 |
| 三、疫苗制造及检验 .....      | 130 | 五、研究展望 .....       | 169 |
| 四、疫苗应用 .....         | 130 | 第八节 轮状病毒疫苗 .....   | 170 |
| 第十一节 鸡新城疫疫苗 .....    | 131 | 一、概述 .....         | 170 |
| 一、概述 .....           | 131 | 二、疫苗研制简史 .....     | 170 |
| 二、疫苗研制简史 .....       | 131 | 第九节 链球菌病疫苗 .....   | 171 |
| 三、疫苗生产及检验 .....      | 134 | 一、概述 .....         | 171 |
| 四、疫苗应用 .....         | 137 | 二、疫苗研制简史 .....     | 171 |
| 五、研究进展 .....         | 140 | 三、疫苗制造及检验 .....    | 172 |
| 第六章 多种动物共患病疫苗 .....  | 142 | 四、疫苗应用 .....       | 173 |
| 第一节 炭疽疫苗 .....       | 142 | 第十节 衣原体病疫苗 .....   | 174 |
| 一、概述 .....           | 142 | 一、概述 .....         | 174 |
| 二、疫苗研制简史 .....       | 142 | 二、疫苗研制简史 .....     | 174 |
| 三、疫苗制造及检验 .....      | 142 | 三、疫苗制造及检验 .....    | 175 |
|                      |     | 四、疫苗应用 .....       | 175 |

|                       |     |                       |     |
|-----------------------|-----|-----------------------|-----|
| 第十一节 结核病疫苗 .....      | 176 | 五、研究进展 .....          | 194 |
| 一、概述 .....            | 176 | 第三节 山羊传染性胸膜肺炎疫苗 ..... | 195 |
| 二、疫苗研制及应用 .....       | 176 | 一、概述 .....            | 195 |
| <b>第七章 牛病疫苗</b> ..... | 178 | 二、疫苗研制简史 .....        | 195 |
| 第一节 牛病毒性腹泻疫苗 .....    | 178 | 三、疫苗制造及检验 .....       | 196 |
| 一、概述 .....            | 178 | 四、疫苗应用 .....          | 196 |
| 二、疫苗研制简史 .....        | 178 | 五、研究进展 .....          | 196 |
| 第二节 牛传染性鼻气管炎疫苗 .....  | 179 | 第四节 羊肺炎支原体疫苗 .....    | 197 |
| 一、概述 .....            | 179 | 一、概述 .....            | 197 |
| 二、疫苗研制简史 .....        | 179 | 二、疫苗研制简史 .....        | 198 |
| 三、疫苗应用 .....          | 180 | 三、疫苗制造及检验 .....       | 198 |
| 第三节 牛流行热疫苗 .....      | 181 | 四、疫苗应用 .....          | 199 |
| 一、概述 .....            | 181 | 第五节 羊大肠杆菌病疫苗 .....    | 199 |
| 二、疫苗研制简史 .....        | 181 | 一、概述 .....            | 199 |
| 三、疫苗制造及检验 .....       | 182 | 二、疫苗制造及应用 .....       | 199 |
| 四、疫苗应用 .....          | 183 | <b>第九章 马病疫苗</b> ..... | 201 |
| 第四节 牛副流感疫苗 .....      | 183 | 第一节 马传染性贫血疫苗 .....    | 201 |
| 一、概述 .....            | 183 | 一、概述 .....            | 201 |
| 二、疫苗研制简史 .....        | 183 | 二、疫苗研制简史 .....        | 201 |
| 第五节 牛副伤寒疫苗 .....      | 183 | 三、疫苗制造及检验 .....       | 201 |
| 一、概述 .....            | 183 | 四、疫苗应用 .....          | 202 |
| 二、疫苗研制简史 .....        | 184 | 第二节 马流行性感冒疫苗 .....    | 202 |
| 三、疫苗制造及检验 .....       | 184 | 一、概述 .....            | 202 |
| 四、疫苗应用 .....          | 184 | 二、疫苗制造及应用 .....       | 203 |
| 五、研究进展 .....          | 185 | 第三节 马病毒性流产疫苗 .....    | 203 |
| 第六节 牛梨形虫病疫苗 .....     | 185 | 一、概述 .....            | 203 |
| 一、概述 .....            | 185 | 二、疫苗研制简史 .....        | 203 |
| 二、疫苗研制简史 .....        | 186 | 第四节 马瘟疫苗 .....        | 204 |
| 三、疫苗制造及检验 .....       | 186 | 一、概述 .....            | 204 |
| 四、疫苗应用 .....          | 187 | 二、疫苗制造及应用 .....       | 204 |
| <b>第八章 羊病疫苗</b> ..... | 188 | 第五节 马沙门菌流产疫苗 .....    | 204 |
| 第一节 羊传染性脓疱皮炎疫苗 .....  | 188 | 一、概述 .....            | 204 |
| 一、概述 .....            | 188 | 二、疫苗制造及检验 .....       | 204 |
| 二、疫苗研制简史 .....        | 188 | 三、疫苗应用 .....          | 205 |
| 三、疫苗制造及检验 .....       | 188 | <b>第十章 猪病疫苗</b> ..... | 207 |
| 四、疫苗应用 .....          | 189 | 第一节 猪传染性萎缩性鼻炎疫苗 ..... | 207 |
| 五、研究进展 .....          | 189 | 一、概述 .....            | 207 |
| 第二节 羊梭菌病疫苗 .....      | 189 | 二、疫苗研制简史 .....        | 207 |
| 一、概述 .....            | 189 | 第二节 猪流行性乙型脑炎疫苗 .....  | 208 |
| 二、疫苗研制简史 .....        | 189 | 一、概述 .....            | 208 |
| 三、疫苗制造及检验 .....       | 190 | 二、疫苗研制简史 .....        | 209 |
| 四、疫苗应用 .....          | 193 | 三、疫苗制造及检验 .....       | 210 |

|                        |     |                      |     |
|------------------------|-----|----------------------|-----|
| 四、疫苗应用 .....           | 210 | 二、疫苗研制简史 .....       | 231 |
| 第三节 猪传染性胃肠炎疫苗 .....    | 210 | 三、疫苗制造及检验 .....      | 232 |
| 一、概述 .....             | 210 | 四、疫苗应用 .....         | 233 |
| 二、疫苗研制简史 .....         | 211 | 第三节 禽支原体病疫苗 .....    | 234 |
| 三、疫苗制造及检验 .....        | 211 | 一、概述 .....           | 234 |
| 四、疫苗应用 .....           | 212 | 二、疫苗研制简史 .....       | 234 |
| 第四节 猪细小病毒疫苗 .....      | 213 | 三、疫苗制造及检验 .....      | 235 |
| 一、概述 .....             | 213 | 四、疫苗应用 .....         | 236 |
| 二、疫苗研制简史 .....         | 213 | 第四节 鸡伤寒疫苗 .....      | 236 |
| 三、疫苗制造及检验 .....        | 214 | 一、概述 .....           | 236 |
| 四、疫苗应用 .....           | 214 | 二、疫苗研制简史 .....       | 236 |
| 第五节 猪丹毒疫苗 .....        | 214 | 第五节 鸡传染性支气管炎疫苗 ..... | 236 |
| 一、概述 .....             | 214 | 一、概述 .....           | 236 |
| 二、疫苗制造及应用 .....        | 215 | 二、疫苗制造及检验 .....      | 237 |
| 第六节 仔猪副伤寒疫苗 .....      | 216 | 三、疫苗应用 .....         | 239 |
| 一、概述 .....             | 216 | 四、研究进展 .....         | 240 |
| 二、疫苗研制与应用 .....        | 216 | 第六节 鸡传染性喉气管炎疫苗 ..... | 241 |
| 第七节 猪痢疾疫苗 .....        | 218 | 一、概述 .....           | 241 |
| 一、概述 .....             | 218 | 二、疫苗研制简史 .....       | 241 |
| 二、疫苗研制简史 .....         | 218 | 三、疫苗制造及检验 .....      | 243 |
| 第八节 仔猪大肠杆菌病疫苗 .....    | 218 | 四、疫苗应用 .....         | 243 |
| 一、概述 .....             | 218 | 第七节 鸡痘疫苗 .....       | 244 |
| 二、疫苗研制及应用 .....        | 219 | 一、概述 .....           | 244 |
| 第九节 猪支原体肺炎疫苗 .....     | 221 | 二、疫苗研制简史 .....       | 244 |
| 一、概述 .....             | 221 | 三、疫苗制造及检验 .....      | 245 |
| 二、疫苗研制简史 .....         | 221 | 四、疫苗应用 .....         | 246 |
| 三、疫苗制造及检验 .....        | 221 | 五、免疫失败原因 .....       | 247 |
| 四、疫苗应用 .....           | 222 | 六、研究进展 .....         | 247 |
| 第十节 猪囊虫病疫苗 .....       | 222 | 第八节 鸡产蛋下降综合征疫苗 ..... | 249 |
| 一、概述 .....             | 222 | 一、概述 .....           | 249 |
| 二、疫苗研制简史 .....         | 222 | 二、疫苗制造及检验 .....      | 250 |
| 三、疫苗制造及检验 .....        | 223 | 三、疫苗应用 .....         | 250 |
| 四、疫苗应用 .....           | 223 | 第九节 鸡大肠杆菌病疫苗 .....   | 250 |
| <b>第十一章 禽病疫苗</b> ..... | 224 | 一、概述 .....           | 250 |
| 第一节 鸡传染性法氏囊病疫苗 .....   | 224 | 二、疫苗研制简史 .....       | 250 |
| 一、概述 .....             | 224 | 三、疫苗制造及检验 .....      | 251 |
| 二、疫苗研制简史 .....         | 224 | 四、疫苗应用 .....         | 252 |
| 三、疫苗制造及检验 .....        | 226 | 第十节 鸡传染性鼻炎疫苗 .....   | 252 |
| 四、疫苗应用 .....           | 227 | 一、概述 .....           | 252 |
| 五、免疫失败原因 .....         | 229 | 二、疫苗制造及应用 .....      | 252 |
| 六、研究进展 .....           | 229 | 第十一节 鸡球虫病疫苗 .....    | 253 |
| 第二节 鸡马立克病疫苗 .....      | 230 | 一、概述 .....           | 253 |
| 一、概述 .....             | 230 | 二、疫苗研制简史及应用 .....    | 253 |
|                        |     | 第十二节 鸭瘟疫苗 .....      | 254 |

|                            |     |                        |     |
|----------------------------|-----|------------------------|-----|
| 一、概述 .....                 | 254 | 一、概述 .....             | 265 |
| 二、疫苗研制简史 .....             | 254 | 二、疫苗研制简史 .....         | 265 |
| 三、疫苗生产及检验 .....            | 255 | 三、疫苗制造及检验 .....        | 265 |
| 四、疫苗应用 .....               | 256 | 四、疫苗应用 .....           | 266 |
| 第十三节 鸭病毒性肝炎疫苗 .....        | 256 | 第四节 兔黏液瘤病疫苗 .....      | 266 |
| 一、概述 .....                 | 256 | 一、概述 .....             | 266 |
| 二、疫苗研制及应用 .....            | 256 | 二、疫苗研制及应用 .....        | 266 |
| 第十四节 鸭疫巴氏杆菌疫苗 .....        | 258 | 第五节 兔病毒性出血症疫苗 .....    | 267 |
| 一、概述 .....                 | 258 | 一、概述 .....             | 267 |
| 二、免疫及疫苗 .....              | 258 | 二、疫苗研制简史 .....         | 267 |
| 第十五节 小鹅瘟疫苗 .....           | 258 | 三、疫苗制造及检验 .....        | 268 |
| 一、概述 .....                 | 258 | 四、疫苗应用 .....           | 269 |
| 二、疫苗研制简史 .....             | 259 | 第六节 猫泛白细胞减少症疫苗 .....   | 269 |
| 三、疫苗制造及检验 .....            | 260 | 一、概述 .....             | 269 |
| 四、疫苗应用 .....               | 260 | 二、疫苗研制及应用 .....        | 270 |
| 第十六节 禽脑脊髓炎疫苗 .....         | 261 | 第七节 草鱼出血病疫苗 .....      | 271 |
| 一、概述 .....                 | 261 | 一、概述 .....             | 271 |
| 二、疫苗研制及应用 .....            | 261 | 二、疫苗研制简史 .....         | 271 |
| 第十七节 禽病毒性关节炎疫苗 .....       | 261 | 三、疫苗制造及检验 .....        | 271 |
| 一、概述 .....                 | 261 | 四、疫苗应用 .....           | 271 |
| 二、疫苗研制及应用 .....            | 262 | 第八节 嗜水气单胞菌病疫苗 .....    | 272 |
| <b>第十二章 其他动物疫病疫苗</b> ..... | 263 | 一、概述 .....             | 272 |
| 第一节 犬瘟热疫苗 .....            | 263 | 二、疫苗研制简史 .....         | 272 |
| 一、概述 .....                 | 263 | <b>参考文献</b> .....      | 273 |
| 二、疫苗研制及应用 .....            | 263 | <b>附录</b> .....        | 274 |
| 第二节 犬传染性肝炎疫苗 .....         | 264 | 附录一、兽药管理条例 .....       | 274 |
| 一、概述 .....                 | 264 | 附录二、兽药注册管理办法 .....     | 282 |
| 二、疫苗研制及应用 .....            | 264 | 附录三、兽药产品批准文号管理办法 ..... | 297 |
| 第三节 水貂病毒性肠炎疫苗 .....        | 265 |                        |     |

# 第一章 动物生物疫苗概论

生物疫苗是一种特殊的药物，作为免疫学经验理论和生物技术共同发展而产生的生物制品，从防患于未然的角度消除了众多传染病对动物生命的威胁，促进了养殖业的健康发展，保证了人体健康。

疫苗与一般药物具有明显的不同点，主要区别在于：一般药物主要用于患病动物，而疫苗主要用于健康动物；一般药物主要用于治疗疾病或减轻动物的症状，而疫苗主要用于通过免疫机制使健康动物预防疾病；一般药物包括天然药物、化学合成药物、生化药品等不同类型，而疫苗均为生物制品。

## 第一节 动物生物疫苗的产生背景及其概念

### 一、动物生物疫苗的产生背景

疫苗学是集微生物学、流行病学、免疫学、生物化学、遗传学、分子生物学和生物工程学为一体的边缘学科，现已逐步形成一门独立的学科——疫苗学（vaccinology）。疫苗曾解释为针对疾病产生免疫力的灭活或减毒的病原体，即疫苗是由病原体制成。随着现代生物技术的进步相继出现了亚单位疫苗、病毒载体重组活疫苗、基因缺失疫苗以及核酸疫苗等，许多疫苗已不再是完整的病原体。

自 11 世纪起中国的民间医生就应用患良性天花患者的痘痂预防天花，创立了种痘术。2000 年，美国疾病控制与预防中心（Centers for Disease Control Prevention, CDC）出版了《疫苗可预防疾病的流行病学与预防学》第 6 版，在这本被誉为疫苗学权威手册首页的“疫苗接种的里程碑”中，第一项即是“11 世纪，中国开始用牛痘接种预防天花”。

1796 年美国医生琴纳（Edwad Jenner）根据种痘术的启示，用牛痘浆或痘痂给人接种预防天花，发明了牛痘苗，疫苗（vaccine）一词与琴纳所用天花疫苗（牛痘苗）有关，拉丁文“Vacc”是“牛”的意思。1881 年法国免疫学家巴斯德（Louis Pasteur）利用物理、化学以及生物学方法，减低病原微生物的毒力，并应用减毒菌株制成炭疽芽孢苗，随后用狂犬病毒通过兔体连续传代获得的减毒株制成了狂犬病疫苗，以及用减毒株制成了禽霍乱与猪丹毒菌苗等。L. Pasteur 将此归纳为对动物接种什么细菌就可以使其不受该病菌感染的免疫接种原理，从而奠定了疫苗的理论基础，因此人们将 L. Pasteur 称为疫苗之父。

### 二、疫苗的概念

疫苗的现代定义是指病原的蛋白、多肽（肽）、多糖或核酸，以单一成分或含有效成分的复杂颗粒形成，或通过活的减毒致病原或载体，进入机体后能产生灭活、破坏或抑制致病原的特异性免疫应答。

灭活疫苗：又称死疫苗，是以含有细菌或病毒的材料利用物理或化学的方法处理，使其

丧失感染性和毒性而保持免疫原性，并结合相应的佐剂，接种动物后能产生自动免疫，预防疫病的一类生物制品。如禽霍乱组织灭活苗、新城疫油乳剂灭活苗等。

弱毒疫苗：又称活疫苗，是用微生物的自然强毒株通过物理的、化学的或生物学的方法，连续传代，使其对原宿主动物丧失致病力，或只引起亚临床感染，但仍保持良好的免疫原性、遗传特性的毒株来制备的疫苗。如猪瘟兔化弱毒疫苗、传染性支气管炎弱毒疫苗等。此外，从自然界筛选的自然弱毒株同样具有上述特性，同样可以制备弱毒疫苗。如鸡新城疫 IV 系苗、禽霍乱“1010”弱毒菌苗等。

单价疫苗：利用一种微生物菌（毒）株或同种微生物的单一血清型菌（毒）株的培养物制备的疫苗。如新城疫 I 系疫苗、传染性支气管炎 H<sub>120</sub> 弱毒疫苗、鸡马立克病 CVI 988 疫苗等。

多价疫苗：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，如鸡马立克病多价苗（SB-1+HVT），口蹄疫 A 型、O 型鼠化弱毒疫苗等。

多联疫苗：用两种或两种以上的不同微生物培养物，按免疫学原理、方法组合制备而成的疫苗。接种动物后能产生针对相应疾病的免疫保护，具有减少接种次数、免疫效果确定等优点，是一针防多病的生物制剂。如鸡新城疫、传染性支气管炎、减蛋综合征三联油乳剂灭活苗等。

同源疫苗：是指利用同种、同型或同源微生物株制备的，又用于同种类动物预防疾病的疫苗，如猪瘟兔化弱毒疫苗。

异源疫苗：①用不同种微生物制备的疫苗，接种动物后能使其获得对疫苗中不含有的病原体产生抵抗力，如火鸡疱疹病毒免疫鸡后能够防制马立克病。②用同一种中不同种型（生物型或动物源）微生物种毒制备的疫苗，接种动物后能使其获得对异型病原体的抵抗力。如接种猪型布氏杆菌弱菌苗后能使牛获得对牛型布氏杆菌病的免疫力。

基因工程亚单位疫苗：利用基因工程技术，取出微生物中编码保护性抗原肽段的基因，再将此基因与质粒等载体重组，导入受体菌（细菌、酵母）或细胞，使之在受体菌或细胞内高效表达，产生大量保护性肽段，提取此保护性肽段，加佐剂后即成为基因工程亚单位苗。

基因重组疫苗：将病毒微生物的免疫原基因，通过分子生物方法分离，然后与载体 DNA 相连接，实现遗传性状的转移与重新组合，再经载体将目的基因带进受体进行正常复制与表达，从而获得增殖培养物供制苗用，或直接将活载体接种宿主动物，直接在其体内表达抗原，诱导免疫反应，如以鸡痘病毒为载体的重组新城疫活疫苗，对这类疫苗的研究是目前的主要研究方向。

基因缺失疫苗：指应用基因操作技术，将病原微生物中与致病性有关的毒力基因序列除去或失活，使之成为有良好免疫原性的无毒株或弱毒株。这种基因缺失株稳定性好，不会因传代复制而恢复毒力，如传染性喉气管炎基因缺失疫苗，猪伪狂犬病基因缺失疫苗。

合成肽疫苗：是根据免疫抗原表位的氨基酸序列合成的抗原决定簇小肽制成的疫苗。一般是从蛋白质的一级结构着手结合单克隆抗体的分析，推导出蛋白质免疫主要抗原表位的氨基酸排列顺序，然后合成或通过基因工程表达这一段肽作为抗原而制成的疫苗。

核酸疫苗：所谓核酸疫苗就是一种病原微生物的抗原遗传物质，经质粒载体 DNA 接种给动物，并在动物体细胞中经转录翻译合成抗原物质，刺激动物产生保护性免疫应答的疫苗。核酸疫苗中只含有抗原的遗传物质，因而不会引发疾病或其他不良反应。

第二节 动物生物疫苗的种类

以前曾将细菌性抗原制剂称为菌苗，将病毒性抗原制剂称为疫苗。近年来，科学界普遍倾向将它们统称为疫苗。

从疫苗的研制技术角度分析可将疫苗分为传统疫苗和新型疫苗两大类。传统疫苗包括全病毒（菌、虫）灭活疫苗与弱毒疫苗、同源与异源疫苗、多价（联）苗。新型疫苗主要指利用基因工程技术研制的疫苗，包括基因工程亚单位疫苗、基因工程载体活疫苗、核酸疫苗、基因缺失疫苗，通常也习惯地将重组疫苗、合成肽疫苗和抗独特型抗体疫苗包括在新型疫苗范畴。尽管新型疫苗种类较多，但根据其基本特征，也可分为活疫苗和灭活疫苗两大类。载体疫苗可视为活疫苗，除核酸疫苗以外的其他疫苗可视为灭活疫苗，核酸疫苗则可认为是一类特殊的疫苗。疫苗的发展已经从经典的病毒疫苗和细菌疫苗，发展到寄生虫疫苗等；从预防性疫苗发展到治疗性疫苗。以传统疫苗为例，对活疫苗、灭活疫苗两类疫苗的比较见表 1-1。

表 1-1 两类疫苗比较

| 项 目  | 活 疫 苗                                                                                                                                          | 灭 活 疫 苗                                                                                                            |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 抗原制备 | 用减毒或无毒的全病原体作为抗原                                                                                                                                | 用化学或物理方法将病原体杀死                                                                                                     |
| 免疫机理 | 接种后病原体在体内有一定生长繁殖能力,类似隐性感染,产生细胞、体液和局部免疫                                                                                                         | 病原体失去毒力但保持免疫原性,接种后产生特异抗体或致敏淋巴细胞                                                                                    |
| 优缺点  | 接种次数少,一次免疫既可成功接种;免疫途径多,可采取自然感染途径(注射、滴鼻、气雾、饮水、划痕等)接种;反应小;免疫空白期短(7~14d),免疫效果持久。稳定性较差,可能存在减毒株毒力返祖现象;疫苗存在的污染毒可能扩散;存在不同抗原的干扰现象,从而影响免疫效果;需要在低温下运输、贮存 | 稳定性好,利于运输、贮存、使用;疫苗较安全,疫苗毒无返祖现象;易于制造多价疫苗接种次数多,一般要接种 2~3 次;使用剂量大;只能用于注射,不产生局部免疫;反应较大;免疫空白期长(14~21d);免疫期较短;疫苗中需含高浓度抗原 |

第三节 动物生物疫苗的应用及其评价

动物生物疫苗对农村和农业经济发展，促进养殖业健康发展，增加农民收入有着重要的作用，因而世界各国都十分重视动物生物疫苗的开发、生产和使用。我国是养殖业第一大国，各种畜禽的年饲养量达 140 亿头（只）以上，同时我国又是发展中国家，政府根据国情选择了以免疫接种为主的综合防治动物疫病的基本方针。因此我国兽医生物制品，特别是各类动物疫苗的市场十分可观。从我国动物疫病流行情况来看，目前约有数十种疫病需使用不同的疫苗进行预防和控制，所用疫苗近百个品种。由于不同疫病有不同的感染对象，不是所有动物都要接种所有的疫苗。但在目前情况下，每只（头）动物每年平均注射 5 头（羽）份剂量疫苗是很普遍的，据此估算兽用疫苗年需要量可高达 700 亿~1000 亿头（羽）份。2004 年我国各类动物疫苗的生产销售量是 400 多亿头（羽）份，再加上各类进口疫苗和大量无法统计在内的产品，总量不少于 600 亿头（羽）份。

按每头（羽）份疫苗平均售价 0.05 元计算，整个市场约有 35 亿元人民币，而且这个数字还有增大的趋势。其理由有以下几个方面：一是目前我国动物疫苗的价格不合理。我国畜产品生产主要满足国内需求，产品未大量进入国际市场，价格也就难以提高。只要畜产品大

量进入国际市场,兽用疫苗价格便会随之上涨。二是目前养殖户对动物疫病的防疫意识不强,特别是一些文化素质不高的个体户,普遍存在侥幸心理,为了省钱不严格执行免疫程序结果一旦发生传染病就会导致倾家荡产。随着大家动物防疫意识的提高,疫苗市场会逐步增大。三是动物疫病的防治应属政府行为,随着我国经济实力的增长,政府在强制性免疫接种计划中的投入将会日益增大。根据我国动物卫生状况,预计疫苗市场扩大趋势会维持到2030年前后。

## 第四节 动物生物疫苗的技术发展

### 一、免疫原的技术发展

经典疫苗是将整个病原体灭活或通过在非自然宿主体内传代及体外培养传代而减毒,从而防止它对天然宿主致病。虽然这种经典的免疫学方法已取得很大成功,但它们存在一些缺点,如无意中保留了一些活的病原体、毒力逆转、含有一些有害成分等。

通过对抗原进行纯化,人们制备了纯化组分疫苗和亚单位疫苗。这些疫苗去除了病原微生物中的有害成分,安全有效。

现代分子生物学技术的应用推动了疫苗的研制,如利用基因工程技术制造的鸡传染性囊病基因工程苗、鸡传染性支气管炎基因工程苗、鸡新城疫基因工程苗、口蹄疫基因工程苗等。

随着免疫学的发展和化学合成多肽技术的成熟,人们可随意合成所需要的肽段,选择蛋白质中那些具有免疫原性的肽段与载体偶联,增强其免疫原性,刺激机体的细胞免疫和体液免疫而达到预防疾病的目的。

核酸疫苗是近年来备受关注的—种新型疫苗,包括DNA疫苗和RNA疫苗,由编码能引起保护性免疫反应的病原体抗原的基因片段和载体构建而成。目前研究较多的是DNA疫苗。

被誉为疫苗之父的微生物学家巴斯德在100多年前所开创的第一次疫苗革命在技术上是细胞水平上的研究和开发。从20世纪70年代中期开始,分子生物学技术迅速发展,形成了以基因工程制备的乙型肝炎表面抗原为代表的分子水平的第二次疫苗革命。20世纪90年代开始兴起的DNA疫苗被称为第三次疫苗革命。

DNA疫苗与传统的弱毒疫苗、灭活疫苗、重组载体活疫苗和多肽疫苗、蛋白质亚单位疫苗相比(见表1-2)具有以下优点:①类似病原体感染和弱毒疫苗接种,在机体内表达产生的抗原,有与天然抗原相同的构象和抗原性,可诱导有效的免疫反应;②诱导机体产生全面的免疫应答,对不同亚型的病原体具有交叉免疫反应;③不存在弱毒疫苗所潜在的毒力回复的危害,具有可靠的安全性;④可针对同一病原的多个抗原表位基因或不同种病原的不同抗原表位基因构建在同一质粒中,或构建在同一载体多种质粒中,组建多价DNA疫苗;⑤制备工艺简单,易于质量控制,适于大规模生产,成本低廉;⑥在常温下非常稳定,贮存运输方便;⑦不仅可用于预防,也可用于治疗。

然而DNA疫苗还存在许多不足之处:①刺激机体免疫反应的能力比自然感染弱;②目的基因的表达不够理想;③体内蛋白的表达能持续多久有待进一步研究;④导入机体的外源DNA有整合的潜在危险,而且DNA疫苗免疫接种后可能引起免疫系统的功能紊乱。

表 1-2 DNA 疫苗与传统的弱毒疫苗、灭活疫苗、重组载体活疫苗和多肽疫苗与蛋白质亚单位疫苗的比较

| 类 别              | 弱毒疫苗 | 灭活疫苗 | 重组载体活疫苗 | 亚单位疫苗 | 多肽疫苗 | 核酸疫苗  |
|------------------|------|------|---------|-------|------|-------|
| 抗体反应             | 有    | 有    | 有       | 有     | 有    | 有     |
| 抗体升高速率           | 快    | 快    | 快       | 快     | 快    | 慢     |
| CTL 反应           | 有    | 无    | 有       | 无     | 不一定  | 有     |
| T 辅助细胞反应         | 有    | 有    | 有       | 有     | 有    | 有     |
| 完整抗原             | 是    | 是    | 否       | 否     | 否    | 不一定   |
| 针对疫苗载体的免疫反应      | 无    | 无    | 不一定     | 无     | 无    | 无     |
| 反应持续时间           | 长    | 短    | 长       | 短     | 短    | 长     |
| 需要免疫次数           | 一次   | 多次   | 多次      | 多次    | 多次   | 一次或多次 |
| 安全性              | 否    | 是    | 是       | 是     | 是    | 是     |
| 转化的危险            | 是    | 否    | 否       | 否     | 否    | 否     |
| 有母系抗体存在时的效价是否会降低 | 是    | 是    | 是       | 是     | 是    | 否     |
| 生产是否简便           | 不一定  | 困难   | 困难      | 困难    | 困难   | 容易    |
| 生产成本             | 不一定  | 昂贵   | 昂贵      | 昂贵    | 昂贵   | 低廉    |

## 二、免疫佐剂的发展

在近代生物化学、微生物学和免疫学的理论和方法指导下,近年来对疫苗免疫佐剂的种类、组成、作用方式、作用机理等研究进展很快。从目前的情况看,已批准使用多年的铝佐剂、油佐剂仍会继续使用,它的优点是安全性已经过长期的实践证实。但是铝佐剂对细胞免疫为主的疫苗,不同相对分子质量的,尤其是相对分子质量小的纯化抗原的疫苗无佐剂效果。

在众多正处于不同研究阶段的新佐剂中,如人工合成佐剂、细胞因子、蜂胶等,有的已用于生产实践,有的已申报有待审查批准。新佐剂的研制和选择应考虑如下因素:①疫苗的成分。如全菌体、全颗粒病毒、纯化的蛋白质、多肽、多糖或重组 DNA 抗原等。②免疫途径。近年研究证实,疫苗的使用除注射外,黏膜免疫,包括划痕免疫、滴鼻等呼吸道免疫对某些疫苗可能效果更好。不同的疫苗成分及免疫途径对机体免疫系统有相同也有不相同的特点;不同的疫苗与相应的佐剂搭配使用,才能得到更好的佐剂效果。

## 三、免疫途径的技术发展

免疫途径应根据机体对相应病原体感染的免疫机理来选择。目前常用的接种途径有划痕法、注射法、口服法、滴鼻、点眼、饮水和气雾法等。

① 划痕法。即动物下唇黏膜、翅膀内侧或股内侧划痕接种。

② 注射法。又分为皮下和肌肉注射,是预防接种最常用的途径。个别品种采取胸腔内注射,如猪肺炎支原体病(猪喘气病)活疫苗。经皮下免疫注射将疫苗抗原局部运用于完整的皮肤内,安全有效。注射法的安全性随着单剂注射、预防免疫苗注射器具的使用而得到提高,近年已研制出自毁型的单剂无针液体注射器,液体疫苗无针注射器也在研制当中。

③ 口服法。口服免疫因其简便易行而使用最广泛,如仔猪副伤寒冻干疫苗、猪多杀性巴杆菌病活疫苗等。

④ 滴鼻或点眼法。按瓶签注明羽份做适当稀释,用滴管滴鼻或点眼接种。

⑤ 饮水法。按瓶签注明羽份用生理盐水、蒸馏水或水质良好的冷开水稀释疫苗,剂量要比滴鼻剂量加倍,其饮水量根据动物月龄大小而定。

⑥ 气雾法。鼻腔喷入、雾化吸入和气雾免疫法,经过大量实验和应用证明效果良好。

#### 四、联合疫苗的进展

将多种疫苗联合使用,既能简化免疫程序,又能节约人力、物力,减少接种次数和免疫反应。细菌性疫苗、病毒性疫苗、类毒素之间都可以进行联合。如猪瘟-猪丹毒-猪肺疫三联活疫苗,禽呼肠孤病毒感染-传染性囊病-新城疫-传染性支气管炎四联灭活疫苗等。

联合疫苗的主要问题是有时存在免疫干扰,当混合抗原比例适当时它们之间可以相互增强,即产生佐剂效应;而当抗原配比不适当时,可能发生免疫干扰,强者抑制弱者。另外,接受联合免疫的动物如果对制剂中某一抗原已具有相当免疫力,在联合免疫时该抗原的免疫应答可能干扰其他抗原的免疫应答。因此,联合疫苗免疫时需考虑抗原的混合比例、免疫方法和机体的免疫状态等方面因素。

#### 五、疫苗生产和使用管理的进展

无论是发展中国家还是发达国家,疫苗生产厂家都必须向国家管理机构提供符合疫苗生产规定的疫苗生产规程,并且进行定期的质量认证。随着基因工程技术的发展,核酸疫苗等新型疫苗产品不断增加。1996年,欧共体(欧盟前身)、英国国家生物标准和检定研究所(NIBSC)、FOA、WHO等在美国召开了核酸疫苗控制与标准化研讨会,WHO起草了“DNA疫苗质量保证指南”帮助疫苗生产厂家从质量控制、临床开发和用于临床研究的成品角度来评价产品,以保证DNA疫苗的安全有效性。我国兽用生物制品的生产企业自2006年1月1日开始强制实行GMP。

### 第五节 动物生物疫苗应用的现状及其评价

随着免疫学理论及其相关技术的发展与突破,动物生物疫苗不断得到发展和提高。早期利用传统疫苗产品,结合其他综合防制措施,使某些动物传染病已在一些国家消灭,我国也消灭了牛瘟和牛肺疫。

由于有些病原微生物具有特殊性质,使开发常规的疫苗有更大的困难和更高的技术要求。例如:①抗原性不断演变,同一致病原具有多种不同的血清型;②病毒的核酸基因组感染后不能插入并整合到动物染色体中;③某些病原不能在体外大量增殖,因而无法制备常规疫苗;④病毒感染免疫器官或细胞而造成免疫作用缺陷。以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程为主体的现代生物技术于20世纪70年代出现以后,极大地开阔了人们的视野,给人和动物医药产业带来了美好的前景,更为预防制品的研制和基础理论的研究注入了新的活力,大大拓宽了传统疫苗及非特异性免疫的概念。以反义核酸产品和直接免疫用核酸理论为基础建立的“新核酸免疫”,以及对特异性传统疫苗及非特异性疫苗起增强作用的“副疫苗”制品,正在不断扩大免疫一词的内涵。在开发动物免疫预防产品中使用的生物技术包括重组DNA技术、聚合酶链反应(PCR)技术、基因缺失技术、转基因技术、人工合成多肽和寡核苷酸技术、在活体内释放表达技术,以及淋巴细胞杂交瘤技术等。如今,疫苗——这一相