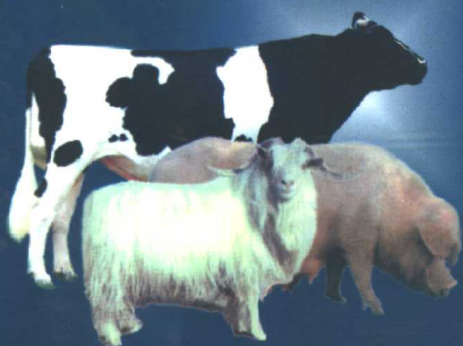


# 兽医生物制品实用技术

SHOU YI SHENG WU ZHI PIN SHI YONG JI SHU

■ 邢钊 张健 范琳 主编



中国农业大学出版社

# 兽医生物制品实用技术

邢钊 张健 范琳 主编

中国农业大学出版社

• 北 京 •

## 图书在版编目 (CIP) 数据

兽医生物制品实用技术/邢钊等主编. —北京: 中国农业大学出版社, 2000. 7

ISBN 7-81066-198-1

I. 兽… II. 邢… III. 畜禽-生物制品 IV. S859.79

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 20016 号

主 编 邢 钊 张 健 范 琳

副 主 编 张晓根 汪德刚 路 伟 赵 瑜 边传周 于新和

编 委 (按姓氏笔画排列)

卫怀德 马平安 王金合 包文奇 权临英

朱崇梅 李孔飞 陈国重 苏国土 胡迎利

索向阳 曹增贤 舒黛廉

出 版 中国农业大学出版社

经 销 新华书店

印 刷 北京市社科印刷厂

版 次 2000 年 7 月第 1 版

印 次 2000 年 7 月第 1 次印刷

开 本 32 15.25 印张 379 千字

规 格 850×1168

印 数 1~5500

定 价 24.00 元

## 前 言

在我国社会主义市场经济体制进一步完善的大好形势下，畜牧业得到了迅猛发展，畜禽传染病已成为畜牧业发展的主要威胁，而兽医生物制品是预防畜禽传染病的有力武器。

近 10 年来，随着生物科学的发展，尤其是基因工程技术及生物化学工程技术的应用，对生物制品作用机制的深入研究和技术的不断完善，使生物制品科学进入了一个新的阶段，换代及精制新型产品不断问世，以满足社会发展的需要。

为适应当前畜牧业集约化、规模化养殖发展的需要，提高常规兽医生物制品的质量，切实达到安全有效的标准，促进新技术的应用及新制品的开发，我们编写了《兽医生物制品实用技术》一书。本书理论和实践并重，突出生物制品的特点和生物制品技术的实用性，增添了实用新技术与当前急需的新制品，可作为从事兽医生物制品教学研究和应用等方面工作者的重要工具性参考书。

本书在编写和出版过程中，得到了许多专家、教授和同行的大力支持，得到有关院校、科研单位、养殖场、兽医防治站的热心帮助，在此表示衷心感谢。

兽医生物制品是一门多学科相互渗透、交叉的边缘学科，内容十分丰富，涉及领域十分广泛。在编写过程中，尽管我们力求保证其科学性、系统性、先进性和时效性，并在注重实用的前提下，已注意收集了新知识、新技术、新信息，但毕竟能力有限，经验不足，疏漏、错误之处，恳请广大读者予以指正，以便再版时修正。

编 者

2000 年 1 月

# 目 录

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| 绪 论 .....               | ( 1 )  |
| 一、兽医生物制品概念 .....        | ( 1 )  |
| 二、兽医生物制品学 .....         | ( 1 )  |
| 三、兽医生物制品的发展简史 .....     | ( 2 )  |
| 四、兽医生物制品在国民经济中的作用 ..... | ( 5 )  |
| 第一章 免疫学基本理论 .....       | ( 7 )  |
| 第一节 免疫系统 .....          | ( 7 )  |
| 一、概述 .....              | ( 7 )  |
| 二、免疫器官 .....            | ( 7 )  |
| 三、免疫细胞 .....            | ( 12 ) |
| 第二节 抗原 .....            | ( 15 ) |
| 一、概述 .....              | ( 15 ) |
| 二、抗原的特性 .....           | ( 16 ) |
| 三、抗原决定簇与交叉反应性 .....     | ( 17 ) |
| 四、抗原的分类 .....           | ( 17 ) |
| 第三节 抗体——免疫球蛋白 .....     | ( 19 ) |
| 一、概述 .....              | ( 19 ) |
| 二、抗体的分类 .....           | ( 19 ) |
| 三、免疫球蛋白的基本结构和功能 .....   | ( 20 ) |
| 四、各类免疫球蛋白的主要特性与功能 ..... | ( 21 ) |
| 第四节 免疫应答 .....          | ( 23 ) |
| 一、概述 .....              | ( 23 ) |
| 二、非特异性免疫因素 .....        | ( 23 ) |
| 三、特异性免疫应答 .....         | ( 25 ) |
| 四、影响免疫应答的因素 .....       | ( 30 ) |
| 第五节 抗感染免疫 .....         | ( 33 ) |
| 一、概述 .....              | ( 33 ) |

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 二、抗细菌感染的免疫 .....                  | ( 33 )        |
| 三、抗病毒感染的免疫 .....                  | ( 36 )        |
| 四、感染对特异性免疫的影响 .....               | ( 39 )        |
| 第六节 血清学诊断技术 .....                 | ( 39 )        |
| 一、概述 .....                        | ( 39 )        |
| 二、血球凝集 (HA) 与血球凝集抑制 (HI) 试验 ..... | ( 40 )        |
| 三、琼脂扩散 .....                      | ( 43 )        |
| 四、直接凝集试验 .....                    | ( 45 )        |
| 五、间接血球凝集试验 .....                  | ( 46 )        |
| 六、病毒中和 (VN) 试验 .....              | ( 49 )        |
| 七、免疫荧光抗体 (IF) 技术 .....            | ( 52 )        |
| 八、酶联免疫吸附试验 (ELISA) .....          | ( 54 )        |
| 九、高新技术在动物传染病诊断上的应用 .....          | ( 56 )        |
| <b>第二章 兽医生物制品的分类及研究现状 .....</b>   | <b>( 59 )</b> |
| 第一节 兽医生物制品的分类 .....               | ( 59 )        |
| 一、按生物制品性质分类 .....                 | ( 59 )        |
| 二、按制法与物理性状分类 .....                | ( 60 )        |
| 三、按用途分类 .....                     | ( 61 )        |
| 第二节 兽医生物制品的研究现状 .....             | ( 62 )        |
| 一、传统疫苗 .....                      | ( 63 )        |
| 二、基因工程亚单位苗 .....                  | ( 64 )        |
| 三、基因工程活载体苗 .....                  | ( 70 )        |
| 四、基因缺失苗 .....                     | ( 74 )        |
| 五、合成肽苗 .....                      | ( 76 )        |
| 六、抗独特型疫苗 .....                    | ( 79 )        |
| 七、灭活疫苗 .....                      | ( 82 )        |
| 八、高新技术在生物制品生产中的应用 .....           | ( 82 )        |
| <b>第三章 生物制品生产的基本技术 .....</b>      | <b>( 85 )</b> |
| 第一节 基本设施及要求 .....                 | ( 85 )        |
| 一、灭菌设备 .....                      | ( 85 )        |

|                              |              |
|------------------------------|--------------|
| 二、无菌室设施与无菌条件 .....           | ( 86 )       |
| 三、冷藏与冷藏运输设备 .....            | ( 86 )       |
| 四、微生物培养装置 .....              | ( 88 )       |
| 五、分装与包装设备 .....              | ( 89 )       |
| 六、防止散毒设施及要求 .....            | ( 90 )       |
| 第二节 菌(毒、虫)种的选育培养与保藏 .....    | ( 91 )       |
| 一、生物制品菌(毒、虫)种的分类 .....       | ( 91 )       |
| 二、生物制品菌(毒、虫)种的条件 .....       | ( 92 )       |
| 三、生物制品菌(毒、虫)种的选育培养方法 .....   | ( 95 )       |
| 四、生物制品菌(毒、虫)种的保藏 .....       | ( 97 )       |
| 第三节 细菌培养技术 .....             | ( 97 )       |
| 一、细菌生长繁殖与营养要求 .....          | ( 97 )       |
| 二、培养基 .....                  | ( 99 )       |
| 三、细菌培养技术 .....               | (102)        |
| 第四节 病毒增殖培养技术 .....           | (105)        |
| 一、病毒的复制、增殖与培养 .....          | (105)        |
| 二、动物接种培养技术 .....             | (107)        |
| 三、病毒禽胚培养技术 .....             | (109)        |
| 四、病毒细胞培养技术 .....             | (111)        |
| 第五节 灭活剂 .....                | (116)        |
| 一、灭活的方法与灭活原理 .....           | (116)        |
| 二、影响灭活剂灭活的因素 .....           | (117)        |
| 三、常用灭活剂 .....                | (118)        |
| 第六节 冷冻干燥技术 .....             | (119)        |
| 一、冷冻干燥技术原理 .....             | (119)        |
| 二、冷冻干燥技术方法 .....             | (120)        |
| 三、冻干保护剂 .....                | (123)        |
| <b>第四章 生物制品生产的基本程序 .....</b> | <b>(126)</b> |
| 第一节 疫(菌)苗生产的基本程序 .....       | (126)        |
| 一、细菌性灭活菌苗制造 .....            | (126)        |
| 二、细菌性活疫苗制造 .....             | (127)        |

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 三、病毒性动物组织疫苗制造 .....   | (128) |
| 四、病毒性禽胚培养疫苗制造 .....   | (129) |
| 五、病毒性细胞培养疫苗制造 .....   | (130) |
| 第二节 免疫血清生产的基本程序 ..... | (132) |
| 一、动物选择 .....          | (132) |
| 二、抗原制备 .....          | (133) |
| 三、免疫程序 .....          | (133) |
| 四、血清提取 .....          | (134) |
| 五、质量检验 .....          | (134) |
| 第三节 诊断试剂生产的基本程序 ..... | (136) |
| 一、诊断抗原 .....          | (137) |
| 二、诊断血清 .....          | (140) |
| 三、标记抗体 .....          | (149) |
| 四、单克隆抗体 .....         | (151) |
| <b>第五章 佐剂</b> .....   | (152) |
| 第一节 佐剂概述 .....        | (152) |
| 一、佐剂的概念与基本要求 .....    | (152) |
| 二、佐剂的分类 .....         | (153) |
| 三、免疫佐剂的发展 .....       | (155) |
| 第二节 佐剂的作用机理 .....     | (156) |
| 一、对抗原的作用 .....        | (156) |
| 二、对机体的作用 .....        | (157) |
| 第三节 常用佐剂简介 .....      | (158) |
| 一、不溶性铝盐类胶体佐剂 .....    | (158) |
| 二、油水乳剂佐剂 .....        | (162) |
| 三、蜂胶佐剂 .....          | (166) |
| 四、微生物成分及其产物佐剂 .....   | (169) |
| 五、脂质体与微型胶囊佐剂 .....    | (172) |
| 六、核酸及其类似物佐剂 .....     | (174) |
| 七、其它佐剂 .....          | (174) |
| 第四节 存在问题与展望 .....     | (175) |

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| <b>第六章 生物制品的质量监控</b> .....  | (177) |
| 第一节 药品生产管理与质量检验准则 .....     | (177) |
| 第二节 我国兽医生物制品监察制度 .....      | (178) |
| 一、菌种与毒种管理 .....             | (178) |
| 二、防止散毒的原则与措施 .....          | (179) |
| 三、生物制品制造及检验规程审定程序 .....     | (179) |
| 四、新制品管理 .....               | (180) |
| 第三节 成品检验程序及方法 .....         | (180) |
| 一、抽样 .....                  | (181) |
| 二、无菌检验或纯粹检验 .....           | (181) |
| 三、活菌计数 .....                | (183) |
| 四、安全检验 .....                | (184) |
| 五、效力检验 .....                | (186) |
| 六、物理性状检验 .....              | (189) |
| 七、真空度检验 .....               | (190) |
| 八、残余水分测定 .....              | (190) |
| <b>第七章 生物制品的储运及应用</b> ..... | (191) |
| 第一节 生物制品的运输与保存 .....        | (191) |
| 一、运输 .....                  | (191) |
| 二、保存 .....                  | (191) |
| 第二节 疫苗的应用 .....             | (192) |
| 一、免疫方法 .....                | (193) |
| 二、注意事项 .....                | (195) |
| 第三节 母源抗体与免疫程序 .....         | (197) |
| 一、母源抗体 .....                | (197) |
| 二、母源抗体与免疫程序 .....           | (197) |
| <b>第八章 禽用生物制品</b> .....     | (202) |
| 第一节 鸡新城疫 .....              | (202) |
| 一、病况与病原概述 .....             | (202) |
| 二、疫苗与免疫 .....               | (203) |

|                    |       |
|--------------------|-------|
| 三、免疫程序 .....       | (221) |
| 第二节 鸡马立克氏病 .....   | (221) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (221) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (223) |
| 三、问题与展望 .....      | (228) |
| 第三节 鸡传染性法氏囊病 ..... | (230) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (230) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (231) |
| 三、问题与展望 .....      | (235) |
| 第四节 鸡传染性支气管炎 ..... | (236) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (236) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (238) |
| 三、问题与展望 .....      | (241) |
| 第五节 鸡传染性喉气管炎 ..... | (242) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (242) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (243) |
| 三、问题与展望 .....      | (245) |
| 第六节 禽痘 .....       | (245) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (245) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (246) |
| 三、问题与展望 .....      | (248) |
| 第七节 鸡产蛋下降综合症 ..... | (249) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (249) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (250) |
| 第八节 禽病毒性关节炎 .....  | (251) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (251) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (252) |
| 第九节 禽脑脊髓炎 .....    | (254) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (254) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (254) |
| 第十节 禽流感 .....      | (255) |

|                    |       |
|--------------------|-------|
| 一、病况与病原概述 .....    | (255) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (256) |
| 三、问题与展望 .....      | (258) |
| 第十一节 鸭瘟 .....      | (258) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (258) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (260) |
| 三、问题与展望 .....      | (263) |
| 第十二节 雏鸭病毒性肝炎 ..... | (263) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (263) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (264) |
| 三、问题与展望 .....      | (266) |
| 第十三节 小鹅瘟 .....     | (266) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (266) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (267) |
| 三、问题与展望 .....      | (268) |
| 第十四节 鸡传染性鼻炎 .....  | (268) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (268) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (269) |
| 第十五节 禽巴氏杆菌病 .....  | (271) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (271) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (272) |
| 三、问题与展望 .....      | (280) |
| 第十六节 鸡大肠杆菌病 .....  | (280) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (280) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (281) |
| 三、问题与展望 .....      | (283) |
| 第十七节 禽沙门氏菌病 .....  | (284) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (284) |
| 二、疫苗与免疫 .....      | (285) |
| 第十八节 鸡支原体病 .....   | (287) |
| 一、病况与病原概述 .....    | (287) |

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| 二、疫苗与免疫 .....           | (288)        |
| <b>第九章 猪用生物制品 .....</b> | <b>(291)</b> |
| 第一节 猪瘟 .....            | (291)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (291)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (293)        |
| 三、治疗与抗病血清 .....         | (300)        |
| 第二节 伪狂犬病 .....          | (301)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (301)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (303)        |
| 第三节 口蹄疫 .....           | (305)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (305)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (307)        |
| 第四节 仔猪副伤寒 .....         | (312)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (312)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (313)        |
| 第五节 猪传染性胃肠炎 .....       | (315)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (315)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (316)        |
| 第六节 猪水泡病 .....          | (318)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (318)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (320)        |
| 第七节 猪丹毒 .....           | (322)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (322)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (323)        |
| 第八节 猪肺疫 .....           | (327)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (327)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (327)        |
| 三、问题与展望 .....           | (332)        |
| 第九节 仔猪大肠杆菌病 .....       | (333)        |
| 一、病况与病原概述 .....         | (333)        |
| 二、疫苗与免疫 .....           | (335)        |

---

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| 第十节 猪传染性萎缩性鼻炎 .....        | (337)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (337)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (338)        |
| 第十一节 猪传染性胸膜肺炎 .....        | (339)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (339)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (340)        |
| 第十二节 流行性乙型脑炎 .....         | (340)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (340)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (342)        |
| 第十三节 猪细小病毒感染 .....         | (344)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (344)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (346)        |
| 第十四节 猪繁殖与呼吸综合症 .....       | (348)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (348)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (351)        |
| <b>第十章 其它动物用生物制品 .....</b> | <b>(353)</b> |
| 第一节 牛出血性败血症 .....          | (353)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (353)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (354)        |
| 第二节 牛病毒性腹泻/粘膜病 .....       | (356)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (356)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (358)        |
| 第三节 羊梭菌病 .....             | (360)        |
| 一、病况及病原概述 .....            | (360)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (361)        |
| 第四节 兔出血症 .....             | (365)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (365)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (366)        |
| 第五节 兔巴氏杆菌病 .....           | (369)        |
| 一、病况与病原概述 .....            | (369)        |
| 二、疫苗与免疫 .....              | (370)        |

|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| 第六节 兔魏氏梭菌病 .....                | (372)        |
| 一、病况与病原概述 .....                 | (372)        |
| 二、疫苗与免疫 .....                   | (373)        |
| 第七节 犬瘟热 .....                   | (374)        |
| 一、病况与病原概述 .....                 | (374)        |
| 二、疫苗与免疫 .....                   | (375)        |
| 第八节 犬传染性肝炎 .....                | (378)        |
| 一、病况与病原概述 .....                 | (378)        |
| 二、疫苗与免疫 .....                   | (379)        |
| 第九节 犬传染性肠炎 .....                | (380)        |
| 一、病况与病原概述 .....                 | (380)        |
| 二、疫苗与免疫 .....                   | (381)        |
| <b>第十一章 治疗动物疫病常用的生物制品 .....</b> | <b>(383)</b> |
| 第一节 抗毒素 .....                   | (383)        |
| 一、抗毒素的作用机制 .....                | (383)        |
| 二、应用时注意事项 .....                 | (384)        |
| 三、几种常用的抗毒素 .....                | (385)        |
| 第二节 免疫血清与免疫卵黄 .....             | (389)        |
| 一、抗猪瘟高免血清 .....                 | (389)        |
| 二、抗猪丹毒高免血清 .....                | (391)        |
| 三、抗禽霍乱高免血清 .....                | (393)        |
| 四、抗鸡新城疫高免血清与高免卵黄 .....          | (394)        |
| 五、抗鸡传染性法氏囊病高免血清与高免卵黄 .....      | (396)        |
| 六、抗鸭病毒性肝炎高免血清与高免卵黄 .....        | (397)        |
| 七、抗小鹅瘟高免血清与高免卵黄 .....           | (399)        |
| 八、抗兔病毒性出血症高免血清 .....            | (401)        |
| 九、抗猪、牛出血性败血病高免血清 .....          | (403)        |
| 第三节 其它制剂 .....                  | (405)        |
| 一、免疫球蛋白制剂 .....                 | (405)        |
| 二、干扰素 .....                     | (405)        |
| 三、转移因子 .....                    | (406)        |

---

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 四、白细胞介素 .....             | (408) |
| 五、其它 .....                | (409) |
| 附录 1 中华人民共和国动物防疫法 .....   | (415) |
| 附录 2 兽用生物制品管理办法 .....     | (426) |
| 附录 3 新生物制品申报资料项目 .....    | (432) |
| 附录 4 生物制品生产车间管理办法 .....   | (438) |
| 附录 5 一、二、三类动物疫病病种名录 ..... | (441) |
| 附录 6 猪场主要疫病免疫程序 .....     | (443) |
| 附录 7 鸡场主要疫病免疫程序 .....     | (444) |
| 附录 8 鸭免疫程序 .....          | (447) |
| 附录 9 畜禽常用疫苗简介 .....       | (448) |
| 参考文献 .....                | (472) |

# 绪 论

## 一、兽医生物制品概念

兽医生物制品是根据免疫学原理，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生物制剂，用于动物传染性疾病或其它相关疾病的预防、诊断和治疗。狭义上讲，生物制品主要指疫苗、抗血清及诊断液；广义上讲，生物制品还应包括多种血液制剂、抗生素、脏器制剂及非特异性免疫制剂（干扰素、微生态制剂、丙种球蛋白等）。由此可见，兽医生物制品的涵义和内容也将随着科学技术的发展而成为兽医保健制品。

## 二、兽医生物制品学

兽医生物制品学是在微生物学、免疫学和家畜流行病学的基础上，采用生物学、生物化学和生物工程学的技术方法研究、制造与使用兽医生物制品，以解决动物传染性疾病的防治（制）问题的一门综合性学科。

兽医生物制品学应包括两方面内容：一方面是研究生物制品的生物学特性，依据微生物与免疫学原理研究生物制品本身的特性及其与动物机体之间的关系，在动物传染病的预防、诊断和治疗中应用的原理与作用；另一方面是以生物化学、细胞学、遗传学、制冷学和生物工程学原理研究制品的制造工艺和质量监控技术。由于生物制品是一种特殊的药品，它在动物传染病的发生、发展和控制中起着举足轻重的作用，是确保动物个体与群体健康所必需的，所以，兽医生物制品学是兽医专业的一门重要课程。

### 三、兽医生物制品的发展简史

19 世纪, 法国学者、免疫学的奠基人之一, 路易·巴斯德 (Louis Pasteure) 发明了禽霍乱疫苗、炭疽高温减毒苗和狂犬病干燥脊髓疫苗, 使疫苗的研究进入了一个崭新阶段。在此阶段, 疫苗的生产是极为原始的, 产量小, 质量差。主要是利用肉汤全培养物制作的疫苗, 用于动物或人体之后常产生严重的副反应。疫苗类型主要是活疫苗。

巴斯德在对禽霍乱、炭疽和狂犬病疫苗的研究方面做出了杰出的贡献, 其影响是极其深远的, 不仅对疫苗的研究, 而且对整个医学和兽医学产生了革命性作用, 特别是对预防医学和微生物学的发展影响最深。同时, 由于巴斯德在疫苗研究方面的工作, 证明了微生物的毒力在实验室里通过人工的方法是可以加以改变的, 使其毒力减弱或丧失, 成为无致病力的微生物。减弱或丧失毒力的微生物仍保留其良好的免疫原性, 以该种微生物加工制作的疫苗免疫动物或人, 可得到免疫保护来预防由该种强毒微生物引起的相应传染性疾病。

此后, 各国学者又相继研制成功了许多活疫苗, 如霍乱减毒疫苗 (1902)、牛流产布氏杆菌疫苗 (1906) 和卡介苗 (1906) 等。

死疫苗 (灭活疫苗) 出现的较晚。制作疫苗的方法一般采用肉汤培养物, 稍后改用琼脂表面培养物。杀菌方法多采用加热杀菌法, 疫苗的含菌量以湿重计算。最早研制的死疫苗是用加热杀死的猪霍乱沙门氏杆菌制成的疫苗 (1884~1886), 免疫鸽子后, 被免疫的鸽子获得了免疫保护, 能耐受强毒猪霍乱沙门氏杆菌的攻击。但数量有限, 效果欠佳。人们在研究减毒苗的时候发现活疫苗由于残留强毒和弱毒反强的危险, 又重新研制死疫苗, 尤其当有了理想的免疫佐剂之后又展开了对死疫苗的研究, 品种不断增加, 如猪丹毒灭活氢氧化铝疫苗、禽霍乱灭活氢氧化铝疫苗等。