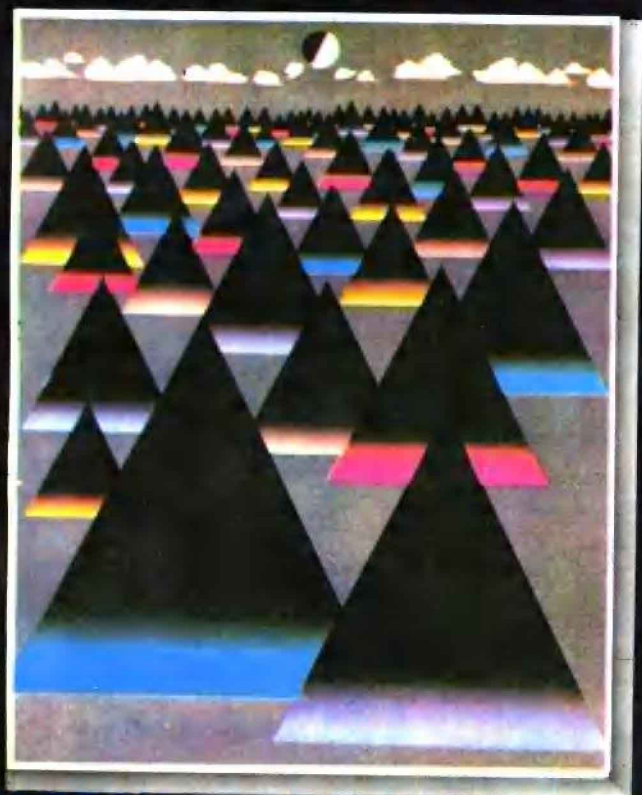


传染病预防 与 控制高技术



**HIGH-TECH APPROACHES TO THE
CONTROL OF INFECTIONS DISEASES**

江苏科学技术出版社

传染病预防与控制高技术



出版社

传染病预防与控制高技术

主 编 徐文忠

副主编 陈士友 章金钢

江苏科学技术出版社

传染病预防与控制高技术

主编 徐文忠

出版发行:江苏科学技术出版社

经 销:江苏省新华书店

印 刷:阜宁县印刷厂

开本 787×1092 毫米 1/32 印张 12 插页 2 字数 256,000

1996 年 3 月第 1 版 1996 年 3 月第 1 次印刷

印数 1 - 700 册

ISBN 7-5345-2045-2

R·343 定价:15.80 元

责任编辑 傅 梅

我社图书如有印装质量问题,可随时向承印厂调换。

内容简介

生物技术是当前十分活跃的高科技领域，将生物技术应用于人和动物传染病预防与控制研究则是这一领域的热点之一。本书系统地介绍了针对人和动物传染病防制中的所有生物技术研究，包括基因诊断技术、高技术疫苗、抗体工程、抗病毒的核酶（Ribozyme）和反义核酸技术、药物分子设计与蛋白质工程、重组细胞因子以及动物高技术抗病育种等共13章。其中有的技术较成熟并已应用于实际，有的还处于探索之中。本书除了突出各项技术的研究与应用状况外，还介绍了它们的背景、原理及技术方法，最后分析了目前的问题与前景。本书是一本从生物技术角度全面论述国内外人与动物传染病防制研究的专著，可供生物学、医学及兽医学专业的大学生、研究生、教师、科研人员以及一些基层研究人员参考，还可作为医学与兽医学研究生的教学参考书。

主 编 徐文忠 博士
副 主 编 陈士友 博士
 章金钢 博士

编著人员 (按姓氏笔划为序)

马 卓 博士 南京农业大学
刘景晶 博士 中国药科大学
陈士友 博士 上海细胞生物学研究所
陈 萍 硕士 南京农业大学
徐文忠 博士 南京农业大学
黄 伟 博士 南京农业大学
章金钢 博士 解放军农牧大学

审稿人员 (按姓氏笔划为序)

李载平 教授 上海生物化学研究所
杜念兴 教授 南京农业大学
陈溥言 教授 南京农业大学
殷 震 教授 解放军农牧大学
蔡宝祥 教授 南京农业大学

致 读 者

社会主义的根本任务是发展生产力,而社会生产力的发展必须依靠科学技术。当今世界已进入新科技革命的时代,科学技术的进步不仅是世界经济发展、社会进步和国家富强的决定因素,也是实现我国社会主义现代化的关键。

科技出版工作肩负着促进科技进步,推动科学技术转化为生产力的历史使命。为了更好地贯彻党中央提出的“把经济建设转到依靠科技进步和提高劳动者素质的轨道上来”的战略决策,进一步落实中共江苏省委、江苏省人民政府作出的“科技兴省”的决定,江苏科学技术出版社于1988年倡议筹建江苏省科技著作出版基金。在江苏省人民政府、省委宣传部、省科委、省新闻出版局负责同志和有关单位的大力支持下,经省政府批准,由省科学技术委员会、省出版总社和江苏科学技术出版社共同筹集,于1990年正式建立了“江苏省金陵科技著作出版基金”,用作支持自然科学范围内符合条件的优秀科技著作的出版补助。

我们希望江苏省金陵科技著作出版基金的建立,能为优秀科技著作在江苏省及时出版创造条件,以通过出版工作这一“中介”,充分发挥科学技术作为第一生产力的作用,更好地为我国社会主义现代化建设和“科技兴省”服务;并能带动我省科技图书提高质量,促进科技出版事业的发展和繁荣。

建立出版基金是社会主义出版工作在改革中出现的新生事物,期待得到各方面的热情扶持,在实践中不断总结经验,使它逐步壮大和完善,更希望通过多种途径扩大这一基金,以支持更多优秀科技著作的出版。

这次获得江苏省金陵科技著作出版基金补助出版的科技著作的顺利问世,还得到江苏联合信托投资公司的赞助和参加评审工作的教授、专家的大力支持,特此表示衷心的感谢!

江苏省金陵科技著作出版基金管理委员会

序

高技术的含义很广，本书介绍的是在传染病防制上应用的生物高技术，亦称生物技术。鉴于试验设计的严密性，操作的规范化和可重复性，每一步均需检验后，再进行下一步，等等，故亦可称为生物工程。其核心为核酸和蛋白质技术，前者包括核酸探针、PCR、基因工程疫苗、基因工程抗体、重组细胞因子、核酶和反义核酸等技术；后者主要有蛋白质工程、合成肽疫苗等。此外，还有属于细胞工程的单克隆抗体和抗原化抗体（抗独特型疫苗），以及基因工程和胚胎工程相结合的转基因动物等。此类技术大多是在传染病研究中，在常规技术的基础上，通过科技杂交建立起来的，并以无与伦比的速度发展着，其中有很多都还在进一步完善成熟之中，并且还有许多更新、更高、更重大的技术正孕育着。估计在 21 世纪，生物技术将会形成巨大的产业群体，逐渐替代常规技术，使得人和动物传染病的防制水平达到难以想象的完美境界。人类彻底扑灭传染病的梦想将在下一世纪内成为现实。

生物技术不仅在传染病中应用，它已扩大到医学科学和生命科学的整个领域。有谓 21 世纪将是生物技术世纪。人类将从认识生物（包括物种和构成生命基础的核酸、蛋白质、酶、激素等生物活性物质），利用生物，进入到按人类利益的需要改造或创造新生物和新的生物活性物质的时代，届时人类将生活在绿色覆盖、生态平衡、物产丰富、无病无害的地球上。这一美好的理想必将实现！

由于高技术发展迅猛，有关资料浩如烟海，任何一个人均无法全面浏览。可喜的是徐文忠等一批年轻的博士自动组织起来，各按其专长分工撰写，集成此书，使读者得以鸟瞰有关生物技术的发展近况，掌握最新信息，开卷有益。愿以此书推荐给从事改善人类生存环境的科学工作者们。

杜念兴

1995年8月

前 言

人与动物的传染病是由细菌、病毒等病原微生物引起的疾病，它们给人类健康和畜牧业生产带来了极大的危害和损失。长期以来，医学和兽医学与这些疾病作了不懈的斗争，并取得了巨大的成就。例如，自从1796年英国医生 E. Jenner 发明用牛痘接种预防人类天花，开创疫苗免疫预防以来，已研制出针对几乎所有人和家畜传染病的菌苗、疫苗、类毒素或抗血清等，并已形成了一个生物制品学科和与之相应的产业，使人和动物的一些主要传染病大多可用疫苗进行成功的预防。应用牛痘疫苗接种，使人类最终于1980年在全世界范围内彻底消灭了灾难性的天花。我国在50年代，通过疫苗接种，已消灭了危害极大的牛瘟。尽管用疫苗消灭的传染病屈指可数，但有计划地定期使用疫苗对于控制传染病的发生起着十分重要的作用。对出生婴儿必须进行乙肝、麻疹、百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎、卡介苗等疫苗注射；家畜中必须定期进行猪瘟、鸡新城疫、兔出血症等疫苗的注射，否则极有可能发病并流行，尤其是家畜的几种烈性传染病。又如，1929年英国细菌学家 A. Fleming 发现青霉素，为细菌病的治疗带来了一场革命，到目前为

止世界上已研制出上万种抗生素，它们已成为各国药物生产中最重要产品。几乎所有的细菌性疾病均可用不同的抗生素进行成功的治疗。19世纪末几个由细菌引起令人恐惧的疫病，如由结核杆菌引起的“痨病”和由麻风杆菌引起的“麻风”，现均可用抗生素治疗。

尽管如此，目前仍然存在一些老的传染病没有解决，如口蹄疫、猪瘟等仍然是当前危害我国畜牧业发展最重要的传染病。与此同时，新的传染病又不断出现，如艾滋病被称为20世纪末出现的人类最严重的瘟疫。在兽医上，几乎每10年就会出现1~2种新的传染病。对于这些新老问题，医学与兽医学总是在不断探索新的方法和新的对策。尤其是以70年代出现的基因工程为代表的生物技术为人与动物传染病预防与控制提供了新的手段，它大大冲击和丰富了这一领域的研究，使新方法、新技术、新药物和新构思层出不穷，预计在21世纪，生物技术将显示更重要的作用。

生物技术或称生物工程，是结合生物学的基本原理（核酸、蛋白质）和工程学技术，高效地生产生物制品和创造新物种；主要包括基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程四个领域，其中以基因工程为核心。所谓基因工程或称DNA重组技术，就是在体外进行基因的人工“剪切”和“连接”，然后将此重组的基因

导入新的受体细胞进行大量繁殖和表达，形成所需的基因产物。基因工程是整个生命科学包括基础科学和应用科学的一大突破，它已广泛应用于生命科学各个领域，包括应用于预防和控制人和动物传染病的研究中。

传染病的防制包括传染病的诊断、预防和治疗等多方面。在诊断方法上，通常是采用检测病原和抗体的血清学方法，用核酸探针和 PCR 技术直接检测病原的基因，即基因诊断，则是诊断方法的新发展，尤其是 PCR 技术，最大限度地提高了试验的敏感性，它越来越广泛地应用于病原的诊断检测中。基因诊断技术标志着诊断方法的一个新的里程碑。

在疫苗研制上，一些病毒不能或难于培养，如人的乙型肝炎病毒、兔出血症病毒等，有些病毒在培养中有传染给人的危险如艾滋病毒等，它们不能或难于用常规方法研制常规疫苗，生物技术则为这些疫苗的研制开辟了新的途径。世界许多国家投入了大量人力、物力来研制所谓高技术疫苗，包括基因工程疫苗、化学合成肽疫苗和抗独特型疫苗，并已取得了一定进展。其中人乙型肝炎病毒、动物大肠杆菌和伪狂犬病毒等三种基因工程疫苗的研究最为成功，均已正式投产并上市销售。

抗体不但用作诊断试剂，还用于治疗。单克隆抗体技术将血清学诊断方法的特异性与敏感性，以及试

剂的标准化程度向前推进了一大步。基因工程抗体又使人的治疗用抗体更接近实用化。

在治疗上,对病毒目前尚无像针对细菌那样的抗生素类的特效治疗药物,尽管经历了长期艰苦的努力,病毒病的治疗仍是未解决的一大难题。目前发现了可以特异剪切病毒核酸的所谓核酶(Ribozyme)和可以阻止病毒复制与表达的反义核酸技术,为病毒病的特异性治疗与预防展示了美好的前景。

药物的分子设计与蛋白质工程是当前生物技术领域中最尖端和最令人激动的课题,它应用最新的技术,包括蛋白质结构分析、基因工程和计算机处理等,可以创造自然界没有的蛋白质或治疗药物(而不是从自然界中筛选)。创造有新功能和新特性的蛋白质意味着创造生命,因此它将为人类展示一个崭新的世界。

细胞因子是细胞之间的信号传递介质,具有调节细胞多功能包括调节免疫细胞功能的作用,可用于抗细菌、病毒、寄生虫和抗肿瘤的治疗中。用常规的细胞培养方法生产细胞因子的产量低、成本高,目前世界上多个生物技术公司采用基因工程方法生产各种重组细胞因子,并已形成了一个强大的重组细胞因子产业。

疾病是病原与机体相互作用的结果。如何利用和提高机体固有的抵抗力(遗传抗性),育成抗病品种

(抗病育种), 无需再进行预防接种及治疗, 这是人们长期梦寐以求的愿望。用常规育种方法进行抗病育种是一项长期的艰难工作。生物技术为抗病育种工作提供了新的捷径, 一是可以利用分子生物学方法寻找与动物的抗病力相关的遗传标记, 以便直接从自然界筛选培育抗病动物; 二是可以将一些抗性基因包括内源性或外源性基因(如病毒衣壳蛋白基因)导入动物受精卵, 以培育成抗病新品种(转基因动物)。尽管还存在不少困难, 但人们的这种愿望终将会实现的。

综上所述可见, 生物技术已广泛应用于人与动物传染病的防制研究中。从近10多年的研究情况看, 有的技术是成功的, 目前已经达到实用化程度, 它们已经在人和动物传染病防制中起了重要作用, 如核酸探针技术、PCR技术、单克隆抗体技术、某些基因工程疫苗以及多种重组细胞因子等。另一些, 如Ribozyme、反义核酸技术、抗病转基因动物等, 目前正处于研究和探索中, 它们与实际应用还有很长的距离。对于已成功的技术, 重点应放在进一步产业化研究上; 对于一些尚未成功的技术要分析和总结其原因, 重点应放在寻找新的突破口上, 避免重复失败; 对于尚处于探索中且有前景的技术, 要在已获得的阶段性成果基础上, 瞄准世界研究前沿, 争取超先获得成功。为了使相关的科研人员能从整体的角度了解这一领域的研究状况和目前所应采取的研究战略, 我们组

组织了国内几个单位包括中科院、解放军农牧大学、中国药科大学和南京农业大学的几位正在从事这方面研究的年轻博士编著了这本书。它概述了当前生物技术在人与动物传染病的诊断与防制研究中的状况，包括各种技术研究的背景、原理及技术构思、目前的现状、存在的问题及展望，能使读者耳目一新，饱览研究前沿，并引导其新的思考。

值得指出的是，生物技术正以突飞猛进的速度发展，任何一门学科都赶不上它的发展速度。此外，尽管编者都是从事生物技术多个领域的年轻博士，但由于新的成果不断涌现，有的领域跨度较大，因此难免存在不全面乃至错误的地方，衷心希望专家及广大读者批评指正。

李载平教授和杜念兴教授通阅了整个书稿并提出了宝贵的修改意见，蔡宝祥教授、殷震教授和陈溥言教授分别审阅了部分章节内容，在此一并致谢。

另：本书中的年代除特别注明外，均指20世纪。

编者

1994年6月10日于南京

目 录

前 言	(1)
第一章 病原基因诊断新技术之一——核酸探针技 术	(1)
一、引言	(1)
二、探针核酸的制备	(2)
三、探针的放射性标记	(5)
四、探针的非放射性标记	(7)
五、探针杂交试验	(11)
六、探针杂交试验的优化	(12)
七、核酸探针技术的应用	(15)
八、问题与前景	(21)
第二章 病原基因诊断新技术之二——PCR 技术	(25)
一、引言	(25)
二、PCR 的原理	(26)
三、PCR 反应体系及其优化	(28)
四、PCR 的新发展	(35)
五、PCR 的应用	(40)
六、问题与前景	(53)
第三章 高技术疫苗之一——基因工程疫苗	(58)
一、引言	(58)

二、基因工程亚单位疫苗	(59)
三、颗粒载体疫苗	(65)
四、病毒活载体疫苗	(70)
五、细菌活载体疫苗	(81)
六、基因重配体疫苗	(85)
七、基因缺失疫苗	(87)
八、展望	(88)
第四章 高技术疫苗之二——合成肽疫苗	
.....	(93)
一、引言	(93)
二、抗原蛋白质顺序及化学合成	(94)
三、决定簇多肽的预测	(98)
四、合成肽免疫分析及疫苗制备	(104)
五、合成肽疫苗的应用研究	(106)
六、现状和前景	(113)
第五章 高技术疫苗之三——抗独特型抗体	
疫苗	(116)
一、引言	(116)
二、抗独特型抗体疫苗的原理	(117)
三、抗独特型抗体疫苗的制备	(127)
四、抗独特型抗体疫苗的应用	(131)
五、问题与展望	(136)
第六章 抗体工程	(139)
一、引言	(139)
二、单克隆抗体	(140)
三、基因工程抗体	(150)
四、应用	(164)