

生物制品辑要

何长民 编

6

甘肃人民出版社

R371.6

5

2

52.7/06

生物制品辑要

何长民 编

甘肃人民出版社

导 言

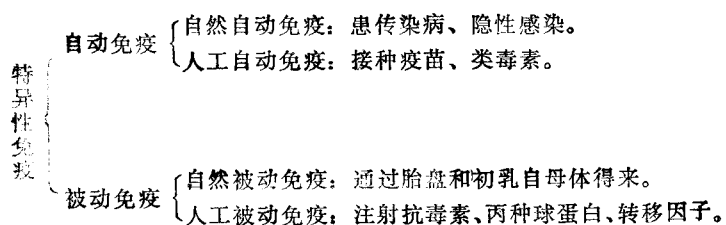
《生物制品》这一名词，是指用微生物（细菌、病毒、立克次体及螺旋体）、微生物毒素和动物毒素、人和动物的血液及组织等所制成的预防、治疗和诊断疾病用的制品。它是医学免疫学在医学实践中的具体应用，实际上就是医学免疫制品。

《生物制品》的应用，已经波及防疫和临床的各个领域。在实践中，可将它分为免疫学防治和免疫学诊断两个方面。由于免疫学的传统概念是研究抗传染免疫，因而以往免疫学的应用主要在传染病的特异性预防、诊断和治疗。随着免疫学理论研究、分子生物学、免疫化学等的迅速发展，免疫学的应用大为扩展。目前不仅用于传染病，而且用于变态反应性疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、肿瘤、移植免疫等的诊断和治疗。

一、免疫学防治

医学免疫制剂的功效，不仅能使机体获得特异性免疫，而且能增进机体的非特异性免疫功能，从而提高机体免疫力，达到防治疾病的目的。非特异性免疫是机体在长期的种系发育与进化过程中，逐渐建立的一系列防卫功能，个体出

生时就已具有、受遗传因素的控制，具有相对稳定性。特异性免疫是个体出生后在其生活过程中形成的，可由患病、隐性感染和预防接种而获得，这种免疫具有特异性。根据免疫获得的方式不同，可将特异性免疫分为下述类型：



所谓免疫学防治，指人工免疫而言。人工免疫就是采用人工方法，将疫苗、类毒素、瘤苗，含有某种特异性抗体的免疫血清或细胞免疫制剂等接种于人体，以增加机体的抗病能力。用于人工免疫的生物制品可分为下述两类：

（一）人工自动免疫制剂

人工自动免疫是接种疫苗、类毒素、瘤苗等抗原物质后，使机体自身产生针对相应抗原的特异性免疫力，达到防治疾病的目的。这种免疫力的出现较慢，一般在接种后1—4周才出现，但维持时间较长，可达半年至数年。人工自动免疫制剂包括下述各类：

1. 菌苗类

用细菌制成的生物制品，称为菌苗。菌苗可分为死菌苗、活菌苗和纯化菌苗。

（1）死菌苗：用免疫原性高的细菌菌株经培养繁殖后。

将细菌用化学或物理方法杀死后制成，如伤寒、百日咳等菌苗。

(2)活菌苗：用弱毒或无毒的但免疫原性很高的细菌菌株培养繁殖后的活菌体或活芽胞制成，如卡介苗、炭疽芽胞苗等。

(3)纯化菌苗：系用理化方法提取细菌的某些有效成分，除去无效组分和反应物质，如流脑多糖菌苗。

2. 疫苗类

用病毒、立克次体或螺旋体制成的生物制品，称为疫苗。疫苗亦分为死疫苗和活疫苗。

(1)死疫苗：用免疫原性高的病毒或立克次体等毒株接种于动物、鸡胚、组织或细胞生长繁殖后，用化学或物理方法将其杀死后而制成，如狂犬病疫苗、麻疹伤寒疫苗等。

(2)活疫苗：用弱毒或无毒的但免疫原性很高的病毒或立克次体接种于动物、鸡胚或组织、细胞经培养繁殖后制成，如麻疹、脊髓灰质炎疫苗。

活菌(疫)苗与死菌(疫)苗的比较：活菌(疫)苗接种后，在人体内具有一定的生长繁殖能力，犹如轻型感染或隐性感染。优点是一般只需注射一次；用量小，免疫效果较佳，维持免疫时间较长。缺点是制品有效期短，液体菌苗需冷藏。运输保存不方便。死菌苗的优点是易于保存；有效期较长。缺点是注射次数较多，注射剂量较大，局部和全身反应比较明显。

3. 类毒素类

用细菌所产生的外毒素经0.3—0.4%甲醛液处理、毒性

死菌（疫）苗和活菌（疫）苗的比较

区别点	死菌（疫）苗	活菌（疫）苗
制品特点	用杀死的病原体制成	用活的弱毒或无毒的病原体制成
接种量与次数	接种2—3次，量较大，反应较大	接种一次，量较少，反应小或无
免疫效果	较低，维持6个月—2年	较高，维持3—5年
稳定性	较稳定	稳定性差

消失而保留其免疫原性的制剂，叫做类毒素。在类毒素中加入适量的磷酸铝或氢氧化铝，称为吸附精制类毒素。这种类毒素在体内吸收较慢，能较长时间刺激机体产生足量的抗毒素，以达到免疫效果，同时还可减少注射次数和用量。常用的类毒素有白喉、破伤风类毒素等。类毒素也可和死菌苗混合使用，如百日咳菌苗、白喉类毒素和破伤风类毒素三联制剂等。

（二）人工被动免疫制剂

人工被动免疫是接种含有特异性抗体的免疫血清或淋巴因子等免疫物质，使机体立即获得免疫力，以达到防治某些疾病的目的。由于免疫血清中所含抗体为非自身产生，因而免疫作用出现较快，但维持时间较短（2—3）周。人工被动免疫制剂有三类：特异性免疫球蛋白制剂，如各种抗毒素血清等；混合的免疫球蛋白制剂，如人血（或胎盘血）丙种球蛋白制剂；提高细胞免疫功能的制剂，如致敏淋巴细胞、转移因子等。本类制剂根据其来源可分为免疫血清类和血液制剂类。

1. 免疫血清类

免疫血清系抗毒素、抗菌和抗病毒血清的总称。凡是用细菌毒素或类毒素免疫马或其他动物所获得的免疫血清，称为抗毒血清（抗毒素），如破伤风抗毒素、白喉抗毒素等；凡是用细菌或病毒免疫马或其他动物所获得的免疫血清，称为抗菌或抗病毒血清，如抗炭疽血清、抗狂犬病血清等。

2. 血液制剂类

人血液中含有各种成分，在机体中它们的生物学活性各有独特，我们把用人血液中所提取的免疫活性成分制成的用于防治某些疾病的制品统称为血液制剂，如人血（或胎盘血）丙种球蛋白、特异丙种球蛋白、人白细胞转移因子等。

二、免疫学诊断

免疫学诊断可按机体免疫类型分为体液免疫诊断与细胞免疫诊断两个方面，凡能用于上述诊断的生物制品统称为诊断用品。五十至六十年代生产的诊断用品主要为诊断传染病的抗原或特异性抗血清，如伤寒、副伤寒诊断菌液、沙门氏菌属和志贺氏菌属诊断血清、康氏抗原、结核菌素等等。七十年代以来，由于诊断技术和方法的进步，诊断用品的种类和数量不仅在传染病方面而且在诊断其他疾病方面都有了明显的增多，如诊断原发性肝癌的甲胎蛋白诊断血清和血球、检查早孕和诊断绒毛膜上皮癌的妊娠诊断制剂、检测免疫性疾病的抗人 IgG、IgA、IgM 诊断血清等等。所有这些制剂在临床上对某些疾病的早期诊断具有重要作用。

目 录

导言	(1)
一、人工自动免疫制剂	(1)
(一) 菌苗类	(1)
1. 死菌苗类	(1)
(1) 伤寒菌苗	(1)
(2) 霍乱菌苗	(6)
(3) 百日咳菌苗	(11)
(4) 钩端螺旋体菌苗	(17)
(5) 短棒状菌苗	(21)
(6) 气管炎菌苗	(24)
2. 活菌苗类	(26)
(1) 卡介苗	(26)
(2) 炭疽活菌苗	(30)
(3) 鼠疫活菌苗	(34)
(4) 布氏菌病活菌苗	(37)
3. 纯化菌苗	(41)
脑膜炎球菌多糖体菌苗	(41)
(二) 疫苗类	(44)
1. 死疫苗类	(44)
(1) 流行性乙型脑炎疫苗	(44)

(2) 森林脑炎疫苗	(47)
(3) 狂犬病疫苗	(50)
(4) 流行性斑疹伤寒疫苗	(56)
(5) 乙型肝炎疫苗	(60)
2. 活疫苗类	(65)
(1) 麻疹疫苗	(65)
(2) 流行性感冒疫苗	(69)
(3) 脊髓灰质炎疫苗	(73)
(4) 冻干黄热活疫苗	(78)
(5) 流行性腮腺炎疫苗	(81)
(三) 类毒素类	(85)
1. 吸附精制破伤风类毒素	(85)
2. 吸附精制白喉类毒素	(89)
二、人工被动免疫制剂	(93)
(一) 免疫血清类	(93)
1. 精制破伤风抗毒素	(93)
2. 精制白喉抗毒素	(99)
3. 多价精制气性坏疽抗毒素	(103)
4. 精制肉毒抗毒素	(106)
5. 精制抗炭疽血清	(109)
6. 精制抗蛇毒血清	(113)
7. 精制抗狂犬病血清	(117)
(二) 血液制剂类	(120)
1. 冻干健康人血浆	(120)
2. 人血或人胎盘血丙种球蛋白	(126)
3. 冻干人血白蛋白	(132)
4. 转移因子	(136)
5. 胸腺素	(138)

6. 干扰素	(141)
7. 血卟啉和血卟啉衍生物	(144)
8. 胎盘脂多糖注射液	(147)
9. 抗淋巴细胞球蛋白	(149)
10. 人胎盘组织液、人胎盘组织浆和人脐带组织浆	(152)
11. 冻干人纤维蛋白原	(155)
12. 冻干人抗血友病球蛋白	(157)

五、免疫学诊断用品类

1. 旧结核菌素	(161)
2. 锡克氏试验毒素	(163)
3. 布氏菌素	(165)
4. 试管凝集和玻片凝集反应用布氏杆菌菌液	(167)
5. 诊断用伤寒、副伤寒及变形杆菌 OX ₁₉ 、OX ₂ 、 OX _k 菌液	(170)
6. 沙门氏菌属诊断血清	(174)
7. 志贺氏菌属诊断血清	(179)
8. 肠道致病性大肠艾希氏菌诊断血清	(184)
9. 霍乱弧菌诊断血清	(187)
10. 百日咳菌 I 相诊断血清	(190)
11. 脑膜炎奈瑟氏菌诊断血清	(191)
12. 链球菌溶血素 “O”	(192)
13. 诊断用冻干鼠疫菌 F ₁ 抗原致敏血球和诊断用冻干 鼠疫菌 F ₁ 抗原	(197)
14. 诊断用鼠疫菌噬菌体和抗鼠疫菌噬菌体血清	(200)
15. 炭疽菌噬菌体	(202)
16. 炭疽菌沉淀血清和诊断用炭疽菌抗原	(204)
17. 蜡样芽胞杆菌诊断血清	(206)

18. 肉毒诊断血清	(209)
19. 布氏菌诊断血清	(213)
20. 鼠疫菌诊断血清	(214)
21. 麻疹病毒血凝素	(216)
22. 轮状病毒酶联免疫吸附试验试剂盒	(218)
23. 冻干乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 诊断血清和冻干乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 诊断用血球	(223)
24. 脊髓灰质炎病毒诊断血清	(228)
25. 流行性感冒病毒诊断血清	(230)
26. 流行性乙型脑炎病毒血凝素和流行性乙型脑炎病毒补体结合抗原	(232)
27. 钩端螺旋体诊断血清	(235)
28. 斑疹伤寒血凝诊断抗原	(237)
29. 斑疹伤寒立克次体诊断抗原和诊断血清	(239)
30. Q热 I、II 相诊断抗原和诊断血清	(241)
31. 妊娠诊断制剂 (胶乳凝集抑制试验用)	(244)
32. 甲胎蛋白诊断血清	(246)
33. 冻干人免疫球蛋白G、A、M诊断血清	(250)
34. 植物血凝素	(255)
35. 葡萄球菌A蛋白	(257)
36. 补体、抗C ₃ 血清	(259)
37. 抗人A、B血型诊断血清	(262)
38. 康氏抗原和华氏抗原	(267)

一、人工自动免疫制剂

(一) 菌苗类

1. 死菌苗类

(1) 伤寒菌苗 (Typhoid vaccine)

【简介】伤寒和副伤寒 (Typhoid and paratyphoid fever) 是分别由伤寒杆菌和甲、乙、丙型副伤寒杆菌所引起的急性肠道传染病，传染源是病人和带菌者。伤寒和副伤寒杆菌主要是随病人或带菌者的粪、尿污染水、食物、苍蝇、手及日常生活用物等，最后经口侵入易感者机体。人对伤寒和副伤寒普遍易感，而且也是它的自然宿主。本病在全年均有发生，但有夏秋季发病升高的表现；国内发病较高季节是8至11月。发病年龄以学龄儿童最高，其次为青壮年及学龄前儿童。伤寒杆菌是侵袭性细菌，由消化道通过小肠粘膜（也有可能通过口腔粘膜）进入粘膜细胞和粘膜下吞噬细胞中繁殖。经淋巴管进入肠系膜淋巴结，再由胸导管进入血流，是为原发菌血症期。此时细菌随血流才进入肝、脾、胆囊、肾和骨髓中，继续大量繁殖，再次进入血流，引起第二次严重菌血症，释放内毒素，产生临床症状。病菌随血循环扩散至全身各器官与皮肤等处，经胆道进入肠道随粪排出；

经肾脏随尿排出。侵入小肠集合淋巴结与孤立淋巴结的细菌，引起炎症反应和单核细胞浸润，继而出血、坏死、形成溃疡。当体内形成相应抗体之后，伤寒菌可被局限于毛细管中，形成团块，因而在皮肤出现典型的病灶：玫瑰疹。自1942年氯霉素用于治疗伤寒后，伤寒的死亡率大大降低，总的趋势是发病逐渐减少。但据1980年全国各省市伤寒平均发病率为11.44/10万以上，有回升的趋势。当前伤寒的流行特点有两个值得注意之处，即①症状不典型的多，容易忽略，发病多出现在学龄儿童和年轻的成年人中，说明伤寒菌的传播主要发生在家庭之外；②七十年代以来在墨西哥和东南亚发生了由质粒介导的对多种抗生素具有抵抗力的伤寒菌株引起的大流行。对此，应当十分重视。

伤寒菌苗有两大类，一是死菌苗，二是活菌苗。活菌苗尚在研制之中；死菌苗早在1896年Pfeiffer及Rolle就早已应用，虽在预防方面能起一些作用，但接种反应较大。就死菌苗来说，按组成成分看，可分为菌体菌苗和化学菌苗，后者主要在苏联和东欧国家使用，如Topley的用胰酶消化法提取的多糖体和Boivin用三氯醋酸法提取的多糖体，但效果均不理想。按免疫途径分，可有皮下注射和口服两种。后者在有些国家已长期使用，但其对人的效果尚未得到证明。目前各国使用的比较多的死菌苗有三种：①甲醛杀菌石炭酸防腐菌苗，我国使用此种菌苗，系五十年代初期学自苏联，实际此法源于日本。用1%福尔马林杀菌，0.5%石炭酸生理盐水制成，每毫升含伤寒菌数为5亿；含副伤寒甲、乙菌数各为2.5亿，总含菌量以三联计为10亿。原液保存四个月后稀释者，据云可减少副反应；②加热杀菌石炭酸防腐菌

苗：此法历史最久，1896年首创的伤寒菌苗，即系此法制成，只用56℃水浴30分钟杀菌加石炭酸防腐剂制成。美国仍沿用此法作为标准制品；③丙酮杀菌菌苗：为Douglas和Fleming于1921年提议创制，认为对稳定vi抗原有益，系将一份菌液加三份丙酮处理，然后抽气干燥制成。1943年首次在意大利使用，经世界卫生组织作现场考核，认为效果最好。

预防伤寒、副伤寒最基本的措施是大搞爱国卫生运动，消灭苍蝇、管好水源，搞好粪便、垃圾处理，加强食物管理；同时大力开展伤寒、副伤寒菌苗的预防注射，增强人群的免疫力，也是十分重要的一环。

【主要性状】目前我国出品的制剂有：①伤寒菌苗，系用伤寒菌培育后取菌苔加甲醛溶液杀菌，以磷酸盐缓冲生理盐水稀释成每毫升含菌3亿个的菌苗，用于预防伤寒；②伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗，系用伤寒、副伤寒甲、乙杆菌分别培育，取菌苔制成悬液经甲醛溶液杀菌，以磷酸盐缓冲生理盐水稀释成每毫升含伤寒菌1.5亿个、副伤寒甲、乙、菌各0.75亿个的菌苗，用于预防伤寒、副伤寒甲、乙；③伤寒、副伤寒甲、乙、霍乱四联菌苗，系于三联菌苗中加入霍乱弧菌45亿个配成四联菌苗用于预防伤寒、副伤寒甲、乙、霍乱；④霍乱、伤寒、副伤寒甲、乙、破伤风类毒素五联混合制剂，系在四联菌苗的基础上加入精制破伤风类毒素8~10絮状单位制成，用于预防伤寒、副伤寒甲、乙、霍乱、副霍乱及破伤风做基础免疫之用。上述各种制剂应为乳白色均匀的混悬液，不应有摇不散的菌块及异物；无异味或略带有所含苯酚防腐剂的气味；pH值均在6.8~7.4之间。各种制剂

应保存于 2~10℃，有效期均为 1 年半。

【作用机理】伤寒和副伤寒杆菌属于沙门氏菌属，沙门氏菌具有复杂的抗原构造，一般可分为菌体抗原（O 抗原）、鞭毛抗原（H 抗原）和 Vi 抗原（Vi 即英文 Virulence “毒力”的缩写）三种。菌体抗原存在于菌体，某些沙门氏菌种间含有共同菌体抗原，因此特异性较低，例如菌体抗原成分“12”，在伤寒、甲型、乙型副伤寒杆菌中都存在，这样伤寒杆菌菌体免疫血清除与本菌体起凝集反应外，也能和甲、乙型副伤寒杆菌菌体起交叉凝集反应，反之亦然。鞭毛抗原在三种菌株间没有相同的成分，因此具有特异性。Vi 抗原存在于菌体表层，故亦称为表面抗原或荚膜抗原，例如伤寒杆菌和丙型副伤寒杆菌当新从病人检材中分离出时常具有 Vi 抗原。具有 Vi 抗原的细菌有抗吞噬作用和保护细菌避免相应抗体在补体参与下的溶菌作用，故毒力较强。Vi 抗原可阻碍 O 抗原与 O 抗体的凝集反应。

人类对沙门氏菌易感，但患过一次伤寒或副伤寒后，可获得相当牢固的免疫力，主要是细胞免疫；体液抗体可能对杀死和在补体作用下溶解细胞外病菌有一定作用。现今所用的伤寒菌苗都是死菌苗，机体于注射伤寒菌苗后，H 抗体和 O 抗体均见增高（主要是 IgM、IgG 抗体，经口投入时尚可产生 IgA 抗体）。伤寒 O 抗体出现较早，维持时间只有几个月；H 抗体出现较晚，但可维持数年。这些抗体对机体防御感染的作用是毫无疑问的，然而仅仅根据 H 和 O 抗体水平的高低，还不足以说明机体防御感染的水平，亦即二者之间缺乏关联。关于 Vi 抗原在伤寒免疫中是否起着主要作用，目前尚无定论。有人认为 Vi 抗原是真正的保护性抗原，在波

注射的小白鼠腹腔内抗Vi抗体确实可起保护作用，但就人体而论则论据不足。据Woodward报告。用纯Vi抗原注射免疫志愿者，可使Vi抗体有13倍的增长，但用毒菌感染则毫无保护作用。

【接种对象】重点使用于部队、港口、铁路沿线工地的工作人员，下水道、粪便、垃圾处理人员，饮食行业人员，医务防疫人员及水上居民，或有本病流行地区的人群。

【使用方法】

I. 本菌苗使用前应先摇匀，注射时必须作到全程免疫，如果只注射1针或2针免疫效果就不好，要求一定坚持注射3针。

II. 注射部位为上臂外侧三角肌附着处皮下注射。

III. 伤寒菌苗，伤寒，副伤寒甲、乙三联菌以及霍乱、伤寒、副伤寒甲、乙四联菌苗的注射剂量相同，其剂量如下：

针 次		剂 量 （毫升）		
		1～6岁	7～14岁	15岁以上
第1年 (每针间隔7～10天)	第1针	0.2	0.3	0.5
	第2针	0.3	0.5	1.0
	第3针	0.3	0.5	1.0
以后每年注射一针		0.3	0.5	1.0

IV、霍乱、伤寒、副伤寒甲、乙、破伤风类毒素五联混合制剂中因有破伤风类毒素，所以每次注射间隔为2～4周，第一年注射三针，第2年注射一针，以后不再使用含有

破伤风类毒素的混合制剂。注射剂量如下：

全 程 基 础 免 疫	针 次		剂 量（毫升）
	第一年	第一针（间隔 2 ～ 4 周）	0.5
		第二针（间隔 2 ～ 4 周）	1.0
		第三针	1.0
	第二年	加强注射一针	1.0
以后不再使用本制剂			

【接种反应】本菌苗因含有细菌的内毒素，皮下注射后比一般的制品反应大。一般在注射后12～24小时局部出现红肿，并有肿痛感觉，1～2天后消退。全身反应可有疲倦感，头痛，全身酸痛、不适，个别有恶心和发烧等情况。各种反应1～2天即恢复正常，一般不需治疗。如反应严重，局部可进行热敷；发热和头痛时，可给退热镇痛药。极个别入注射后有晕厥的，必要时皮下注射1：1000肾上腺素0.5～1.0ml，儿童减量。为了减少反应，注射后最好不要过于劳累，适当注意休息，否则会加重反应。

【接种禁忌】严重心脏病、肾脏病、高血压、活动性结核、发热患者以及孕妇不应注射。

【免疫有效期】接种伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗后，人体的免疫有效期为1年。

(2)霍乱菌苗（Cholera vaccine）

【简介】霍乱（Cholera）是由霍乱弧菌引起的一种古老且流行广泛的烈性消化道传染病，曾发生过多世界性大流行，流行迅速且发病率及死亡率均高，危害极大。人是霍