

生物兽药 研发与展望

江国托 编著

RESEARCH AND DEVELOPMENT
OF BIOLOGICAL VETERINARY
DRUGS

生物兽药研发与展望

RESEARCH AND DEVELOPMENT OF BIOLOGICAL VETERINARY DRUGS

江国托 编著

中国农业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物兽药研发与展望 / 江国托编著. —北京 : 中国农业出版社, 2017.10

ISBN 978-7-109-23288-4

I. ①生… II. ①江… III. ①兽用药 - 生物制品 - 研制 IV. ①R859.79

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第206426号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区麦子店街18号楼)

(邮政编码 100125)

责任编辑 邱利伟 弓建芳

北京通州皇家印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

2017 年 10 月第 1 版 2017 年 10 月北京第 1 次印刷

开本: 787 mm × 1092 mm 1/16 印张: 27

字数: 594 千字

定价: 80.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

编著简介



江国托，男，博士、教授，中国农业科学院博士生导师，扬州大学博士生导师，江西省余干县人。1986—1993 年本科和硕士研究生毕业于扬州大学，1995 年博士研究生毕业于中国农业科学院，在中国农业科学院哈尔滨兽医研究所工作期间，主持中国兽医科学领域第一个国家攀登计划研究项目“中国鸡传染性支气管炎病毒的遗传与变异的分子基础研究”。1998 年 12 月创建大连三仪动物药品有限公司，致力于应用生物科学技术并推动生物兽药、生物饲料的科研和产业化之路。

目前参与国家科技部批准的国家“十三五”重点专项“畜禽重大疫病防控与高效安全养殖综合技术研发”中的“动物疫病生物防治性制剂研制与产业化”专项主持“新型兽用长效干扰素等细胞因子系列产品研制”（2017—2020 年）项目 1 项；此前，曾先后主持国家攀登计划研究项目 1 项；完成省级应用研究项目 2 项；参与国家“八五计划”攻关研究项目 1 项；参与国家“863”研究项目 1 项；主持国家高技术产业化重大生物专项 1 项；主持国家科技成果重点推广计划项目 1 项；主持国家重点新产品计划项目 1 项；主持市区科技项目 15 项。已获得十余项发明专利，在国内外核心期刊发表论文 120 余篇，出版专业著作 5 部，获省部级科技进步一等奖 3 项，获其他等级的国家、省、部级科技奖项等共计 23 项。2015 年出版国内第一部关于生物兽药和生物饲料的专著《生物兽药与生物饲料在畜牧业生产中的科学应用》，2016 年出版著作《冠状病毒引起的疫病》。现任中国第一届畜牧兽医科学名称审定委员会委员、中国畜牧兽医学会常务理事、中国兽医协会常务理事、中国动物保健品学会常务理事、中国畜牧兽医学会动物传染病学分会副理事长等。

2006 年被评为感动中国畜牧兽医科技创新领军人物、2009 年被评为新中国 60 年畜牧兽医科技贡献奖（杰出人物）、先后被评为中国中小企业年度新锐人物、世界有突出贡献青年免疫学家提名、新世纪人才荣誉奖、中国畜牧行业先进工作者、首届辽宁省杰出中青年畜牧兽医专家、辽宁“百千万人才工程”百层次人才、辽宁省高层次科技专家库专家、辽宁省优秀民营企业家、第十四届大连市人大代表、2002 年度大连市十大经济年度人物、大连市领军人才等。江苏省“六大高峰人才”培养对象，江苏省创新创业大赛创业类二等奖，入选江苏省高层次创新创业人才，江苏省首批“科技企业家培育工程”培养对象，徐州市拔尖人才，徐州市创新型企业企业家等。

主审简介



金宁一，我国著名动物病毒学家、中国工程院院士、研究员、博士生导师；现任解放军军事科学院军事医学研究院十一所分子病毒学与免疫学实验室主任、全军基因工程重点实验室主任、吉林省病毒重组疫苗研发工程中心主任、吉林省人兽共患病防控科技创新中心主任；先后兼任国务院学位委员会第五届学科评议组成员，国家第十一届药典委员会执行委员，国家处置生物恐怖袭击事件专家咨询组成员，全国动物防疫专家委员会委员，农业部第五届农业转基因生物安全委员会委员，中国畜牧兽医学会顾问委员会委员、动物传染病学分会理事长，中国微生物学会病毒学专业委员会副主任委员，全军第六、七、八、九届医学科学委员会委员，吉林省科协副主席、免疫学会副理事长、生物治疗学会副理事长等职务。长期从事病毒学、免疫学、传染病学教学及科研工作。“973”首席科学家，国家杰出青年科学基金获得者，享受政府特殊津贴，获全国优秀科技工作者称号、“何梁何利”科学与技术进步奖、军队杰出专业技术人才奖，被中央军委授予个人二等功。近年来先后主持国家及省部级科研课题 67 项；先后获得省部级二等奖以上科技成果 17 项，其中作为第一完成人获国家科技进步一等奖 1 项、省部级科技进步一等奖 4 项、二等奖 5 项，授权国家发明专利 12 项，成果转让 2 项，获新型疫苗转基因生物安全证书 6 项，以责任作者在 Nature Communication、Science Signaling、Cell Research 和 Journal of Virology 等国内外期刊发表科技论文 529 篇，主编专著 2 部；已为国家和军队培养硕士与博士研究生 267 名。

内容提要

本书共分为六章。第一章介绍了当前我国动物疫病的流行状况、流行的主要原因、防控中存在的问题、针对问题提出了科学合理的符合实际的防控对策；第二章重点论述了生物兽药的基本概念、类型与特性，生物兽药的研发与申报程序、安全评价、质量控制、质量标准、药物分析与检测；第三章系统地介绍了现代生物技术制药与生物兽药的研发；第四章系统地介绍了三仪集团研发与生产动物用细胞因子类药物、生物抗菌药物、动物用免疫增强剂、酶制剂、蛋白小肽及微生态制剂等所取得的新技术成果和经验，可供同仁参考；第五章提出了中兽医药现代化的概念、中兽药的特点与优势、目前中兽医药产业发展中面临的主要问题、我国中兽医药产业现代化的主要内容与发展现代中兽医药产业的策略；第六章根据当前国内外现代生物技术制药及其相关学科的发展趋势，结合我国生物兽药产业的现况，作者提出了今后我国生物兽药研究的主要方向以及产品开发与技术发展的重点，提示人们对生物兽药产业的发展要高度关注。

本书系统地总结了生物兽药研发与生产的新技术和新成果，内容丰富详实、科学实用、简明易懂，是一本具有较高科学价值与实用价值的科技参考书。可供广大畜牧兽医科技工作者、兽药生产企业、养殖企业、相关的科研院所技术人员和专业院校师生学习与参考。

编审人员

编 著 江国托

副 编 著 万遂如 康丽娟 李凤华 刘 艳 涂 飞 韩业东 范贵增

参编人员（以姓氏笔画为序）

于忠伟	王杲强	王效禹	王德强	计慧萍	冯柳柳
朱国强	朱海明	任钰峰	刘 同	刘 佳	刘 恩
刘再胜	刘秋晨	关海峰	汲全柱	许 彬	许书珍
李 娟	李永幸	李防修	李欣南	李晓菲	李晶晶
杨 卓	杨红洋	杨作举	邹鲲鹏	冷寒冰	沈俊俊
宋晓琳	张 蕾	陆金荣	陈 苏	陈 玲	陈明非
陈桂芳	林 洋	林云圣	金剑锋	单春乔	房 超
赵 荣	修立颖	秦淑杰	徐凤平	高 鑫	郭 斌
涂 岳	陶 宇	曹艳子	崔 丽	崔亚微	谭艳平
潘 姗					

主 审

金 宁 一

序 言

自 20 世纪以来,信息科学与生命科学的变革大大地推动了生物工程技术的发展。步入 21 世纪后,现代生物工程技术已成为当今高科技中发展最快、最具活力的领域之一。在现代生物工程技术高速发展中,基因组图谱、克隆技术、遗传修改技术、生物医学工程、基因药物、基因诊断和基因治疗等方面的进展正在加快,发展前景广阔。现代生物科学技术的发展与进步,不仅依赖于生物科学和生物技术的自身发展,而且依赖于许多新兴的相关领域的技术走向,如微机电系统、材料科学、图像处理、传感器技术、生物信息工程技术和计算机技术等学科的进步。我国生物兽药的研究与开发虽然起步较晚,但随着国家“863”计划的全面实施,广大畜牧兽医科技工作者共同努力,先后研制了针对口蹄疫、禽流感、狂犬病、猪瘟、伪狂犬病等重大动物疫病的单价及多价基因工程疫苗 10 种;创制了针对猪链球菌病、猪肺炎支原体病、鸡白痢、鸡伤寒沙门氏菌病和禽大肠杆菌病等基因工程疫苗 9 种;研制了针对血吸虫、猪囊虫、鸡球虫、羊泰勒虫等重要寄生虫病的基因工程疫苗 15 种。有的已批准上市,有的已进入最后临床试验阶段。在新型生物兽药的研发方面,以抗动物病毒、抗细菌、抗寄生虫为主要目标,研制开发了一批广谱、高效、低药残、无毒副作用、不产生耐药性的生物兽药。尤其是“十三五”规划的出台,将进一步推动我国生物兽药的研发与产业化进程。例如,大连三仪集团自 1998 年成立以来在国内率先开展了生物兽药研发,先后成功地研制了畜禽基因工程干扰素、免疫核糖核酸制剂、转移因子、白细胞介素等细胞因子制剂以及新型的生物抗菌兽药抗菌肽、溶菌酶、细菌素及植物内生菌等 20 多个产品,并进行了田间试验,有的产品已获得批准生产文号并投放市场。这些新型的生物兽药用于我国畜牧业

生产与动物疾病防控，已取得良好的社会效益和经济效益，也得到了广大用户和业界的高度评价，为我国新型生物兽药的研发与应用开创了先河。

大连三仪集团董事长江国托教授跟踪当前国内外生物技术制药研究的最新成果和进展，紧密结合三仪集团近 20 年来研发生物兽药所取得的科技成果和实践经验，精心编撰了《生物兽药研发与展望》这本专著。该书针对我国当前动物养殖、生物安全、生态环境及食品安全等方面出现的新情况和新问题，明确地提出了只有大力开展生物兽药与生物饲料的研究与应用，才能有效地解决这些现实中存在的难题。书中系统总结了三仪集团研发生物兽药和生物饲料添加剂所取得的技术成果和实际经验，特别是生物兽药研制与申报程序、生产工艺、质量标准、质量控制、安全评价、检验方法与实际应用等方面的技术成果和研发经验非常宝贵与实用，对我国今后进一步发展生物兽药产业与生物饲料具有重要的参照价值与现实意义。书中还总结了我国中兽药的优势、特点、作用与存在的问题，提出了中兽医药现代化议题与发展策略，给人们以新的视野展望中兽医药产业发展的美好愿景。同时书中还运用生物兽药与生物饲料添加剂在畜牧业生产中实际应用的典型范例，从现代生物技术制药理论与生产实践相结合的高度，证实了生物兽药是一类作用效果好、安全性高、针对性强、绿色环保的适用于动物生产与保健预防的兽药制品，是生物技术高科技产品。由此可见，该书内容丰富详实、新颖前瞻、知识系统、科学性与可操作性很强，是一本现代生物技术与畜牧业生产实践紧密结合的科技参考读物。可供兽药生产企业、动物养殖企业、畜牧兽医科技工作者、相关科研院所技术人员与专业院校师生学习与参考。

本书的出版将会促进我国生物兽药的研究、生产与应用，为生物兽药产业的创新发展与繁荣做出贡献。我深感欣喜，故作序推荐。

夏咸柱
2017年2月10日

前言

三仪集团自 1998 年成立以来,始终致力于人类及其生存环境的生物安全事业,并针对我国动物养殖在规模化与标准化发展过程中的生物安全、生态环境及食品安全等方面出现的新情况和新问题,在国内率先开展了生物兽药与生物饲料添加剂的研究与开发,先后完成国家、省、市科技计划支持项目 39 项,其中获得大连市科学技术进步二等奖 3 项、技术发明二等奖 2 项、获得辽宁省畜牧科技贡献奖二等奖 2 项、获国家专利局颁发的发明专利技术 11 项、实用新型专利技术 6 项、7 个基因工程细胞因子产品获得农业部生物安全证书。研发创新的生物技术产品 20 余个,产品进行了田间试验,有的产品已获得批准文号并投放市场。为及时总结这些研究创新的技术成果与经验,我们跟踪目前国内外生物技术制药研究与开发的最新技术成果与进展,紧密结合三仪集团近 20 年来的研发创新成果、专利技术和实践经验,精心编撰了这本专著。其目的在于诚恳地与国内同行和畜牧兽医科技界相互交流、学习和继续前进,尽力为我国生物兽药与生物饲料的研发与应用,贡献绵薄之力。本书共分为六章,内容涵盖了目前我国动物疾病流行状况、流行的原因、存在的主要问题,开展生物兽药和生物饲料研发创新的必要性和重要性;如何开展生物兽药与生物饲料添加剂的研发与现代生物技术的应用,并较系统地总结了自己的研发创新的技术成果和实践经验;提出了我国中兽医药的现代化与发展战略以及我国生物兽药与生物饲料发展展望等。我们尽可能使其内容丰富详实、新颖前瞻,把科学性、知识性、实用性与可操作性融为一体,使本书成为现代生物技术与当前我国生物兽药产业发展紧密相结合的一本科技参考读物。

本书的编写与出版得到大连三仪集团的全力支持。中国工程院院士、博士生导师、解放军军事医学科学院夏咸柱研究员非常关心本书的撰写与出版,并在百忙之中欣然命笔为本书作序推荐。中国工程院院士、中国畜牧兽医学学会动物传染病学分会理事长、博士生导师、解放军军事科学院军事医学研究院金宁一研究员对本书的文稿进行了严谨全

面的审定，并提出宝贵的修改意见。我们对两位科学家的真诚厚爱、关怀与支持，深表谢忱。

现代生物科学技术领域发展日新月异、新技术、新成果、新产品层出不穷。由于我们的知识水平不高，收集的文献资料有限，故书中错漏在所难免，希望各位同仁和读者批评指正，我们真诚地深表感谢。

江国托
2017年3月15日

目 录

序言 前言

第一章 我国动物疫病的流行与防控

第一节	我国动物疫病的流行状况	002
第二节	我国动物疫病流行的主要原因	005
第三节	我国动物疫病防控中存在的主要问题	009
第四节	我国动物疫病的防控对策	014
第五节	新常态下动物疫病防控关注的问题	019

第二章 生物兽药概述

第一节	生物兽药概念	021
第二节	生物兽药类型	022
第三节	生物兽药特性	026
第四节	新生物兽药的安全评价	029
第五节	新生物兽药的质量控制	033
第六节	新生物兽药分析与检验	044

第三章 现代生物技术与生物兽药

第一节	基因工程与生物兽药	050
第二节	蛋白质工程与生物兽药	064

第三节	酶工程与生物兽药	066
第四节	细胞工程与生物兽药	070
第五节	微生物工程与生物兽药	077
第六节	生物化学工程与生物兽药	092
第七节	海洋生物工程与海洋生物制药	096
第八节	生物信息学与生物信息工程	103

第四章 三仪集团生物兽药研发现状

第一节	动物用基因工程干扰素研发	106
第二节	动物用转移因子研发	127
第三节	动物用白细胞介素研发	140
第四节	动物用免疫球蛋白研发	162
第五节	动物用抗菌肽研发	171
第六节	动物用细菌素研发	185
第七节	动物用溶菌酶研发	223
第八节	动物用植物内生菌研发	226
第九节	动物用蛋白小肽研发	232
第十节	动物用微生态制剂研发	263
第十一节	动物用酶制剂研发	287
第十二节	植物提取物研发	299

第五章 我国中兽医药的现代化

第一节	中兽医药现代化的概念	330
第二节	中兽药的优势	331
第三节	中兽药的特点	332
第四节	我国中兽医药产业发展中面临的主要问题	337
第五节	我国中兽医药产业现代化的主要内容	339
第六节	关于发展我国现代中兽医药产业的几点建议	353

第六章 我国生物兽药发展展望

附 录	365
主要参考文献	410

第一章 我国动物疫病的流行与防控

1949年以来,我国动物疫病防控工作取得了明显的成效,许多畜牧兽医方面的科研成果达到世界先进水平,获得国际同行者的公认。1955—1996年先后在全国消灭了牛瘟和牛肺疫,有效地控制了口蹄疫、禽流感、猪瘟、新城疫等重大动物疫病,有力地保障了动物源性食品安全、公共卫生安全与生态环境的安全。成功地应对了多起突发公共卫生事件,如非典型肺炎(SARS)、猪链球菌病、甲型H1N1流感等。妥善处置了重大自然灾害的灾后动物防疫,如大地震、台风、洪水及泥石流等灾害。国家先后颁布了《中华人民共和国动物防疫法》(以下简称《动物防疫法》)、《中华人民共和国畜牧法》(以下简称《畜牧法》)、《中华人民共和国进出境动植物检疫法》(以下简称《进出境动植物检疫法》)、《中华人民共和国农产品质量安全法》(以下简称《农产品质量安全法》)、《中华人民共和国环境保护法》(以下简称《环境保护法》)及《中华人民共和国食品安全法》(以下简称《食品安全法》)6部法律。出台行政法规:《重大动物疫情应急条例》、《兽药管理条例》、《病原微生物实验室生物安全管理条例》、《进出境动植物检疫法实施条例》、《生猪屠宰管理条例》及《畜禽规模养殖污染防治条例》6部法规。还先后颁发部门规章27件;规范性文件30件;标准技术规范:有关动物防疫国家标准122项、行业标准98项、禽流感、口蹄疫等动物疫病防疫应急预案与防治技术规范3项等。由此可见,我国兽医法律法规体系框架已基本形成,使动物疫病防控工作与国际接轨,真正做到科学化、法律化、标准化、网络化。同时,国家动物疫病诊断、疫情监测及动物检疫电子系统等信息化建设也上了一个新台阶,在我国已初步建立起动物卫生大数据平台,有力地促进了动物疫病防控工作的顺利开展。

由于众多因素的影响,我国动物疫病的发生与流行也先后出现了一些新情况、新问题、新特点。面对当前动物疫病防控总体形势不要过度乐观,国内动物疫情仍然严峻,病情隐患依然存在,老病新发、新病不断、病种众多、病原体复杂、污染面过大、流行

范围广。重大动物疫病在部分地区仍呈流行态势；人畜共患病呈上升趋势，在局部地区呈暴发流行；外来动物疫病传入风险持续加大，对我国构成重大威胁等。因此，动物疫病防控工作要认真的强化危机意识、责任意识、合作意识、问题意识，绝不能掉以轻心。

第一节 我国动物疫病的流行状况

一、新病不断、老病新发、病种增多

目前新病不断出现，病种快速增多。据 FAO 和 OIE 测算，全球已发现的陆生动物疫病超过 300 多种，动物疫病给畜牧业生产每年造成的直接损害为 20%~30%。2012 年 6 月加拿大 Haroling 教授报告，目前人类已发现 1 000 多种动物病原体，其中有 600 多种病原存在于家畜中，在这 600 种病原体中有 40% 的病原体为人畜共患病病原，而其中病毒占 18%。有 400 种病原体存在于家养的食肉动物（主要为犬与猫）中，在这 400 种病原体中有 70% 的病原为人畜共患病病原，而其中病毒占 11%。近 30 年来，全世界已先后发现了新的人类与动物的病原体 90 种，大约每 4 个月发现 1 种，每年约发现 3 种，其中有 60% 的病原体均为新发现的病毒，而且 80% 的新病毒为 RNA 病毒。老病新发，如布鲁氏菌病、狂犬病、结核病、炭疽、包虫病、血吸虫病等疫病已得到较好控制，现在又死灰复燃，重新发生流行。目前纳入国家一、二、三类疫病管理的病种有 157 种，而其中流行广泛，危害严重的超过 40 种，加上近 30 年来，新传入我国的动物疫病 20 多种，致使我国动物疫病疫情严重，危害性增大。

二、多病原混合感染、继发感染、协同感染越来越严重

在动物疫病发病中多种病原混合感染、继发感染与协同感染已成为当前动物疫病流行的主要形式与特点。单一病原体引发的疫病在临床上较为少见，两种病原或两种以上病原共同引发的动物疫病已为常见。据陈焕春院士报告：动物疫病单个感染的病原只占 9%，而 91% 的疫病都是由两种病原以上的混合感染，而其中最多的都是 3~4 个病原混合感染。在猪疫病中，蓝耳病病毒、圆环病毒、副猪嗜血杆菌及链球菌这 4 个病原的混合感染率最高。又据杨汉春教授报道：在猪疫病病原学检测中发现，蓝耳病病毒与圆环病毒混合感染占 54.4%；蓝耳病病毒与伪狂犬病病毒混合感染占 10.5%；圆环病毒与伪狂犬病病毒混合感染占 14%；蓝耳病病毒、圆环病毒与伪狂犬病病毒三者混合感染占 10.5%；继发感染的细菌常见有链球菌、副猪嗜血杆菌、支原体、放线菌及大肠杆菌等；还常见有弓形虫、附红细胞体等寄生虫参与协同感染。王泽洲等（2014）报道，近年来羊群中混合感染与继发感染的病例明显上升，临床上常见羔羊痢疾与几种梭菌混合感染；羔羊大肠杆菌、沙门氏菌与肠球菌混合感染或继发感染；羊的支原体病与巴氏杆菌混合感染等。由此可见，动物疫病的发生在同一个区域内病毒病、细菌病、寄生虫病并

存；同一动物种类一、二、三类疫病并存；同一种疫病不同血清型与亚型病原并存。最终导致动物疫病的发生呈现病原体多元化、临床症状复杂化、病情危害严重化，给动物疫病的诊断与防控带来困难，使发病率与死亡率增高，从而造成更大的经济损失。

三、免疫抑制病普遍存在

免疫抑制病是指能引起动物机体免疫抑制的一类疾病，这类疾病广泛存在于动物群中，危害特别严重。如猪瘟（CSF）、猪伪狂犬病（PR）、蓝耳病（PRRS）、圆环病毒感染（PCV2）等；家禽的传染性法氏囊病（IBD）、鸡传染性贫血（CIA）、禽白血病（AL）、马立克氏病（MD）、禽网状内皮组织增生症（RE）及禽呼肠弧病毒感染（AR）等；还有细小病毒病、流感、沙门氏菌病、大肠杆菌病、弓形体病及附红细胞体病等。这些免疫抑制性疾病以及饲料中各种霉菌毒素中毒，均可作用于动物机体的免疫器官与免疫细胞，能严重损伤免疫系统的功能，造成细胞免疫与体液免疫抑制，导致动物体内免疫应答功能紊乱，造成免疫力低下。致使动物机体对各种致病因素高度易感，可诱发多种疫病的发生与流行，同时降低动物的生产性能，如生长缓慢、产乳量下降以及产蛋率低下等，严重者可造成死亡。

四、病原体在动物群中持续性感染，难于根除

研究发现许多免疫抑制性病原体在动物群中持续感染、长期存在，甚至终身带毒。在流行病学上以持续性感染、垂直传播与水平传播为特点；在临床上以免疫抑制、双重感染与多重感染为特征，导致动物疫病长期、持续的存在，难于根除。如口蹄疫病毒可感染牛、羊、猪、鹿、骆驼、鼠类、犬、猫、鸟类、吸血昆虫以及野生动物大熊、刺猬等 30 多种动物。病毒能在动物体内持续感染、长期存在，甚至终身带毒。猪蓝耳病病毒在猪体内持续感染可达 120d，向外排毒为 90d；母猪子宫内感染可持续 200d，并可经胎盘将病毒传给胎儿；种公猪感染病毒后，可从精液中排毒达 92d。猪瘟病毒感染种母猪后，可持续带毒 752d 以上，并能通过胎盘将病毒传给胎儿，引起新生仔猪免疫耐受，终身带毒。持续性感染病原体的动物是最危险的引起动物疫病发生的传染源，因为这些持续感染长期带病原体的动物能通过垂直传播与水平传播在一个场或一个地区反复交替地进行，可形成动物疫病感染的恶性循环链，造成动物疫病在一个场或一个地区持续、长期的存在。同时这些动物通过交易流动又可将病原体带入异地，造成跨境或跨地区传播，这样就加大了动物疫病发生与流行的概率，也增加了防控工作的难度，应引起高度重视。

五、病原体不断发生变异，毒力增强，致病力增高

当病原微生物（病毒与细菌等）受到外界环境改变不利因素的影响，或在高强度使用疫苗免疫接种的压力下以及滥用抗菌药物的作用下，微生物可通过基因突变与重组发

生变异,产生新的变异毒株与新的血清型,其毒力可变强也可变弱,致病力可变高也可变低。如猪蓝耳病病毒的 *ORF5* 基因极易发生变异,常见其流行毒株与野毒株或疫苗毒株发生基因重组,产生新的基因型毒株。目前已发现 PRRSV 变异的新毒株有 1 000 多个,呈现出病毒株的多样性。伪狂犬病病毒也出现了基因重组变异,产生了新的超强毒株,变异后的毒株具有持续感染与终身带毒的特点。目前已发现副猪嗜血杆菌有 15 个血清型,链球菌有 7 个血清型,多杀性巴氏杆菌 B 型血清型近几年来很少见到,而出现最多的血清型为 A 型和 D 型,结果导致动物发病率与死亡率明显增高,防控难度增大。

六、人畜共患病呈上升趋势

有统计表明,在 1 460 多种人类传染病病原体中,有 58% 为人畜共患病,人的传染病病原 75% 来源于动物。这些病原微生物在自然界中形成了庞大又复杂的生物圈,往往均潜伏在家养动物及野生动物(特别是啮齿动物和灵长类动物)身上,随时都可能威胁到人类的健康,造成人畜共患病的发生与流行。目前对我国威胁严重的人畜共患病的病原有新型冠状病毒、埃博拉病毒、寨卡病毒、尼帕病毒以及狂犬病病毒、布鲁氏菌、结核分枝杆菌等。我国每年感染狂犬病超过 2 000 人,发病位居世界第二位。流行病学调查发现全国有 5.5 亿人感染了结核分枝杆菌,结核病病人达 451 万,每年死于结核病病人约 15 万。2014 年,全国人间布鲁氏菌病报告病例 5.72 万例,与 2013 年相比,增长了 31.48%,再创历史新高。我国畜间布病平均个体阳性率为 0.7%,个别省份阳性率高达 2.5%。由此可见,我国人畜共患病疫情呈上升趋势,局部地区呈暴发流行,应引起高度重视。

七、兽医临床上细菌继发感染越来越严重

当多种病原体混合感染与免疫抑制时,动物机体免疫力低下,以及滥用抗菌药物导致多重耐药性菌株出现时,不仅会造成外源性致病菌乘虚侵入动物机体,而且机体内的常在细菌也会发生内源性感染。目前在兽医临床上常见在动物发生病毒感染时,会引发链球菌、大肠杆菌、巴氏杆菌、支原体、放线菌、沙门氏菌、弓形虫及附红细胞体等病原继发感染或内源性感染。导致动物发病病情加重、发病率及死亡率急速增高,造成更大的经济损失。可见细菌继发感染或内源性感染是当前动物疫病高发病率与高死亡率的重要原因,绝不可轻视。据陈焕春院士报告,他的研究室自 2012 年以来的 5 年中先后对湖北、湖南、河南、安徽、福建、广东、江西等地区 1 752 个猪场送检的 6 793 份病料进行了细菌学分离鉴定,分离出细菌 6 328 株,其中链球菌 1 850 株、副猪嗜血杆菌 1 281 株、致病性大肠杆菌 782 株、多杀性巴氏杆菌 396 株,此外还分离到沙门氏菌、肺炎支原体及放线菌等。这些病原菌在猪群发病时继发感染最多见,对猪只的健康威胁最大。