

“十一五”国家重点图书
高等学校生物类专业规划教材



VACCINE TECHNOLOGY

疫苗工程



◎主 编 马兴元 廉慧锋 付作申
◎副主编 陆一鸣 郑文云 尹继刚



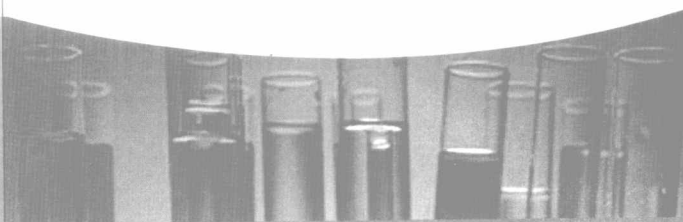
华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

“十一五”国家重点图书
高等学校生物类专业规划教材



VACCINE TECHNOLOGY

疫苗工程



主 编 马兴元 廉慧锋 付作申
副主编 陆一鸣 郑文云 尹继刚



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

疫苗工程/马兴元,廉慧锋,付作申主编. —上海:华东理工大学出版社,2009.8

(高等学校生物类专业规划教材)

ISBN 978-7-5628-2584-5

I. 疫… II. ①马…②廉…③付… III. 疫苗—高等学校—教材 IV. R979.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 119012 号

“十一五”国家重点图书

高等学校生物类专业规划教材

疫苗工程

主 编 / 马兴元 廉慧锋 付作申

副 主 编 / 陆一鸣 郑文云 尹继刚

责任编辑 / 陈新征

责任校对 / 金慧娟

封面设计 / 陆丽君

出版发行 / 华东理工大学出版社

社 址:上海市梅陇路 130 号,200237

电 话:(021)64250306(营销部) (021)64252174(编辑室)

传 真:(021)64252707

网 址:press.ecust.edu.cn

印 刷 / 常熟华顺印刷有限公司

开 本 / 710 mm×1000 mm 1/16

印 张 / 16.75

字 数 / 350 千字

版 次 / 2009 年 8 月第 1 版

印 次 / 2009 年 8 月第 1 次

印 数 / 1—3000 册

书 号 / ISBN 978-7-5628-2584-5/Q·12

定 价 / 38.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

本书编委会

主 编 马兴元 廉慧锋 付作申

副主编 陆一鸣 郑文云 尹继刚

编 者 (以姓氏笔画为序)

马兴元 华东理工大学

尹继刚 吉林大学

付作申 大连汉信生物制药有限公司

叶淑红 大连工业大学

朱世成 上海科华生物工程股份有限公司

齐曦明 秦皇岛市第一医院

张艳宇 中国人民解放军军事医学科学院

陆一鸣 中国人民解放军第二军医大学

郑一涛 华东理工大学

郑文云 华东理工大学

赵玉军 沈阳农业大学

贾 赟 辽宁出入境检验检疫局检验检疫技术中心

郭雄明 中国人民解放军总医院

蒋正军 中国动物卫生与流行病学中心

廉慧锋 山西出入境检验检疫局检验检疫技术中心

薛 霞 上海市动物疫病预防控制中心

前 言

疫苗是最为重要的、应用最广的一类生物制品,是人类预防疫病的重要武器。疫苗的设计与开发是一个庞大而复杂的系统工程,而生物技术相关专业的本科生、研究生及从事与疫苗相关的技术人员急需以简便、快捷的方式在总体上掌握这一领域的理论知识、技术与规程。目前国内尚无非生物制品学和疫苗学专业学生使用的精简、概要的《疫苗工程》教材,而综观已出版的图书(部分为教材),要么是大型综合性的全书,要么是偏向医学基础知识,或者着重于单个疫苗的具体研究方法,缺少一种适合于非医学与药学专业学生和技术人员所使用的与疫苗密切相关的各个环节的总体概况、通常的技术与工艺流程、最新生产规程与法定标准以及部分非传染性疾病预防等领域的新型疫苗与技术阐述的教材。

为使普通生物科学、生物技术、生物制药工程、动物医学等非医学相关专业的本科生、研究生以及从事疫苗相关行业的技术人员能够较为简便、直接而又较为全面地了解疫苗的历史概况、发展趋势、基本原理、新领域与新用途、生产工艺流程、质量与管理规范等方面的重要知识,本编委会成员均直接从事疫苗研究、生产、管理、使用和教学等方面的工作,共同编写了这本常识性的、通用的和较为简明的实用教材。

本教材可作为高等院校生物、医药、检疫和动物医药等相关专业的本科生和研究生的专业课教材,也可作为从事与生物技术药物、疫苗研发或生产相关的技术人员的参考书。

本书在构思乃至编写过程中,得到了国内医药与生物技术领域的多位专家、学者的鼓励 and 大力支持,在此表示衷心感谢!由于本书引用国内外文献较多,同时还包含了部分最新网络文献,不可能对各位文献源者一一提及,在此特向本书所引用文献资料的作者们致以崇高的敬意!

由于时间仓促和编者水平有限,疏漏之处在所难免,恳请广大读者批评指正,以便再版时增删更正(cbsch@ecust.edu.cn),在此先表谢意!

编 者

2009 年 4 月

目 录 Contents

第 1 章 疫苗概论及发展趋势	1
1.1 疫苗的诞生与历史回顾	1
1.2 疫苗是最重要的生物制品	4
1.3 疫苗的作用与对人类的贡献	6
1.4 疫苗理论与技术概述	9
1.5 疫苗产业与疫苗经济	10
1.6 我国疫苗发展的挑战与机遇	19
思考题	25
第 2 章 传染病流行病学与防控策略	26
2.1 传染病的流行与威胁	26
2.2 传染病流行病学基础	28
2.3 当前需要重视的传染病概述	33
2.4 新发传染病及其防治	41
2.5 我国对传染病的防控策略与体系	43
思考题	44
第 3 章 疫苗的微生物与免疫学基础	45
3.1 致病微生物学基础	45
3.2 细菌的致病性与毒力因子	57
3.3 病毒的传播感染与致病性	64
3.4 疫苗的免疫学基础	73
思考题	90
第 4 章 疫苗种类与研制技术	91
4.1 疫苗的分类	91
4.2 传统疫苗及其制备技术	92
4.3 现代疫苗及其制备技术	95
4.4 肿瘤疫苗及其研究机理	101
思考题	103
第 5 章 疫苗设计原理与技术	104
5.1 疫苗设计概述	104



5.2	传统疫苗设计	105
5.3	现代疫苗设计	107
5.4	新型疫苗设计的总体目标	109
5.5	新型疫苗设计的技术要求	110
5.6	疫苗设计新技术与新思路	112
	思考题	116
第6章	疫苗制造工艺流程与质量控制	117
6.1	疫苗的研发与制造的总体流程	117
6.2	疫苗制造技术与工艺	118
6.3	病毒疫苗生产工艺流程实例	122
6.4	疫苗生产过程的质量控制	123
6.5	疫苗生产环境的要求	126
	思考题	128
第7章	疫苗的试验与评价	129
7.1	疫苗的临床前研究试验	129
7.2	疫苗的临床试验	133
7.3	动物试验	138
7.4	疫苗效果分析与评价	141
7.5	疫苗的安全性问题与对策	145
7.6	疫苗临床试验不良反应分级标准	147
	思考题	153
第8章	疫苗佐剂与免疫途径	154
8.1	疫苗佐剂	154
8.2	疫苗传递系统	161
8.3	疫苗免疫途径	163
	思考题	165
第9章	疫苗的流通储运与预防接种	167
9.1	疫苗的流通与储运	167
9.2	疫苗的冷链系统	169
9.3	疫苗的预防接种	172
9.4	疫苗接种异常反应处置	177
	思考题	179
第10章	疫苗与生物战剂防范	180
10.1	生物武器与生物恐怖	180
10.2	生物战剂及其主要类型	182
10.3	生物恐怖的综合防范措施	185
10.4	疫苗在生物战剂防范中的作用与意义	186

思考题	187
第 11 章 未来新型疫苗研制展望	188
11.1 未来新技术与新成分疫苗	188
11.2 肿瘤疫苗现状与未来趋势	191
11.3 其他新概念与新功用疫苗	196
11.4 未来疫苗免疫接种新途径	201
11.5 疫苗应用趋势与发展目标	204
思考题	208
附录	209
参考文献	253

第1章 疫苗概论及发展趋势

1.1 疫苗的诞生与历史回顾

1.1.1 生命与疾病同行

回顾人类走过的历程,人类总会在不经意间遭受这样或那样的疾病。疾病是与生命同行的,人类与疾病的抗争经历了漫长而痛苦的历程。尽管人类备受各种疾病的煎熬,却并没有屈服和退缩,而是设法和疾病与死神抗争,在疼痛中一次又一次地踏上悲壮的征程。正因为如此,人类才得以生存、延续到今天并这样繁荣!

传染病一直是威胁生命的恶魔,给人类生命与财产带来巨大的损失。在人类的生存史中,不断经受着各种疾病的困扰。而相当多的疾病有传染性,对人类的威胁性更大。在人类历史上,各种各样的传染病曾经剥夺了成千上万人的生命。早在公元前3000年,埃及壁画中的孟非思长老患小儿麻痹症,其右腿明显细于左腿,并拄着拐杖,见图1-1。随着公元400年希腊罗马文明的没落和黑暗时代的开始,传染病、寄生虫等灾难开始威胁着欧洲大陆;1348—1666年间,俗称黑死病的淋巴腺鼠疫在欧洲大陆肆虐,共造成2500万人死亡;16世纪时,因为西班牙人进入美洲大陆,导致当地发生天花病,使得数百万人死亡;19世纪欧洲爆发的霍乱流行持续了几十年,死亡数百万人;19世纪末20世纪初发生的两次流行性感冒,波及当时全球人口的40%,数千万人因此丧生。

1.1.2 人类对疾病认识的深入

在人类尚未开化之前,人类将疾病视为神灵和鬼魂的力量,视为宿命的安排,是无法避免的。当传染病到来而人类发现自己无知的时候,当人类无法控制疾病蔓延的时候,恐惧就产生了,统治者、政客和巫师利用人们的这种恐惧不断加强他们的统治。

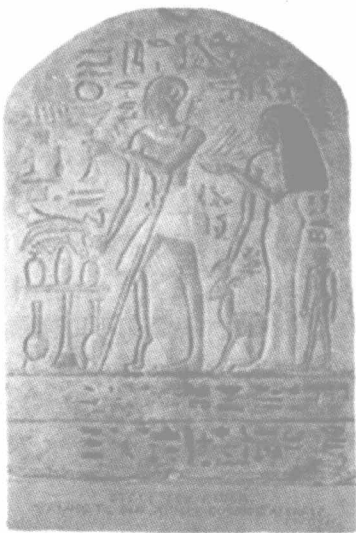


图1-1 埃及壁画中公元前3000年时孟非思长老患小儿麻痹症图



随着人类认识的不断深入和科学技术的发展,人类开始认识到瘟疫流行的根源并不是鬼神,而是各种各样的致病微生物。人类在与疾病的长期抗争中,也逐渐认识了烈性传染病的传播途径。1546年,意大利内科医生弗拉卡斯托罗提出,疾病可通过与病人直接接触传播,也可以通过间接地与受感染的物品接触传播。他最早提出“隔离”的概念。同时,人们开始制定“卫生防疫法”和“隔离法”,改进厕所、下水道、水源,回收垃圾,培养卫生习惯,使烈性传染病得到一定的控制。

1.1.3 疫苗的诞生

人类最先使用的疫苗要追溯到中国古代时期。18世纪早期的中国,就已经出现以接种“天花”患者的脓液——这种接种人痘的独创性方法来预防天花,这为当时的中国古代医疗界带来了新的疾病预防乃至治疗方法。虽然从我们现在的目光来看,不经任何处理就对人的活体进行接种人痘的医疗手段带有一定程度的风险性,但该方法却为利用“疫苗”的手段预防高危恶性传染病开创了先河。中国人以接种“天花”患者的脓液预防疾病的方法也传入了欧洲。1921年,人痘接种法传入英国,英国乡村医生琴纳(Edward Jenner)也发现接触牛痘病牛的挤牛奶女工不会患“天花”,Jenner经过多次实验,于1796年从一挤奶女工感染的痘疱中,取出疱浆,接种于8岁男孩的手臂上,然后让其产生天花脓疱液,结果该男孩并未感染天花,由此证明其对天花确实具有免疫力。这也是人类通过有意识预防接种来控制传染病的首次科学实验。于是,全世界纷纷以接种牛痘来预防天花病毒。由此开始,疫苗学与免疫学诞生了。而如今世界范围内所沿用的Vaccine,其意为疫苗、菌苗,泛指所有主动免疫的生物制品,来源于当时最大规模应用的用牛制备的疫苗——牛痘苗(vaccine),拉丁文中Vacca是指牛的意思。

1.1.4 疫苗的不断发展

自1796年,英国医生Edward Jenner第一个创造了预防天花的“安全”疫苗以后,疫苗的发展经历了漫长的历史。随着认识的不断深入,特别是微生物学和免疫学研究的不断深入,人类开始有意识地从自然界的生物中寻找治病的药物,探索疾病的发病原因,并开始尝试各种预防传染病的办法。

到1900年已有五种疫苗投入使用:天花、狂犬、鼠疫、霍乱和伤寒。1909年,卡介苗问世,这是第一个人用细菌疫苗;1926年,破伤风类毒素疫苗问世;1932年,黄热病病毒疫苗投入使用;1936年在鸡胚中研制出甲型灭活流感疫苗;1950年研制出灭活脊髓灰质炎疫苗(salk)和减毒活脊髓灰质炎疫苗(sabin)。1950—1970年,相继研制出麻疹(edmonston)、风疹(wistar RA27/3)、腮腺炎(jeryl lynn)、水痘(oka)减毒活疫苗的毒株。但是直到第一次世界大战,免疫的观念才被接受,英军非强制性将伤寒疫苗首次用于大规模接种,这是人类历史上首次成功的预防接种活动。而疫苗真正被全世界接受,并为全人类做出伟大贡献是在20世纪下叶。

1966年世界卫生组织(WHO)提出全球消灭天花,1979年在非洲的索马里,发现最后一例自然发生的天花病例,这意味着临床天花疾病的根除和传播天花的微生物从此在地球上消失。1974年,WHO在全球建立了免疫扩大计划(expend program immunization, EPI),EPI的建立,显示了WHO利用疫苗对全球人类健康实行强制干预的决心,它的目标是:90%的1岁以下儿童能够接受白喉、百日咳、破伤风、麻疹、小儿麻痹症和肺结核的免疫接种。

1986年,针对乙型肝炎的基因工程疫苗问世,标志着疫苗研究和生产进入基因重组疫苗阶段。1988年WHO提出全球消灭脊髓灰质炎;1991年在西方国家发现最后一例脊髓灰质炎毒株,1994年脊髓灰质炎在美国被消灭。2000年11月,我国也宣布为无脊髓灰质炎野毒株流行的国家。

20世纪50年代以后,进入了疫苗发展的现代时期,这个时期是疫苗的多产时期,但是1985年后,新疫苗的开发与取得许可证的案例急速减少,少数疫苗直到1980—1990年才得到许可证。如狂犬病疫苗是早期免疫预防中的成功范例之一,到目前为止,疫苗发展已经过了四个阶段,它们分别是:灭活疫苗、减毒活疫苗、重组亚单位活疫苗以及核酸疫苗。先后生产出五代疫苗,即神经组织来源疫苗、禽胚培养疫苗、细胞培养疫苗、亚单位疫苗、精制疫苗和基因工程疫苗。

经过长期的实践与不断的改进,疫苗最终发展成了人类战胜病原体、预防和控制传染病流行的有力武器。21世纪,人类不断面临着新的疾病的挑战,癌症、非典型性肺炎、艾滋病、禽流感、甲型H1N1型流感等疾病不断威胁人类的健康。为战胜这些疾病,我们的生物医药学研究者需要不断的努力钻研、开拓创新,研究出更为有效的疫苗。

1.1.5 疫苗发展的三个时期和研究技术三大革命

回顾疫苗的发展过程,可将疫苗的发展史划分为三个时期。

第一,古典疫苗时期,即在病原体发现前,依据反复观察和摸索经验而制出疫苗的时期,如Jenner发明的天花疫苗,Pasteur首创的禽霍乱弱毒疫苗。

第二,传统疫苗时期,即利用病变组织、鸡胚或细胞增殖病毒来制备灭活疫苗和弱毒疫苗;用培养基培养完整的细菌制备灭活疫苗和弱毒疫苗。

第三,工程疫苗时期,即采用DNA重组技术生产疫苗。

在疫苗生产的过程中,研究技术主要经历了三次革命。

第一次疫苗革命 第一次疫苗革命是以疫苗之父Pasteur于19世纪末研制的鸡霍乱疫苗、炭疽疫苗和狂犬疫苗为标志的。在细胞水平上研究和开发疫苗,主要是组织或全细胞灭活疫苗,其中包含了大量不具有免疫作用,甚至可能产生毒副作用的成分。在此基础上,19世纪70年代,疫苗学家利用一种由微生物的天然成分及其产物,或者将免疫作用的成分重组而产生了新的疫苗,这就是亚单位疫苗。亚单位疫苗包括合成肽疫苗和抗原表位亚单位疫苗。合成肽疫苗由于仅代表了蛋白抗原的一部分,很难像蛋白抗原疫苗一样诱导出多种免疫反





应。又由于其通常不具备抗原蛋白上抗原表位所具有的构象且免疫原性弱,很难引起较强的免疫应答以获得长期的免疫力。而重组抗原表位亚单位疫苗是将具有免疫保护作用的人工合成抗原肽结合到载体上,再加上佐剂制成的制剂。重组抗原表位亚单位与常规疫苗相比能更好地诱导免疫系统。据 Ennis 等研究发现,利用小鼠试验,将灭活流感病毒抗原插入载体 ISCOM(免疫促进复合体)后,50%~60%的受者提高了特异性细胞毒性 T 淋巴细胞免疫记忆,而常规疫苗仅能提高 5%左右。这种亚单位疫苗由于其反应原性较小,而免疫原性较强,在预防流感、乙肝等一些疾病时得到了广泛使用。

第二次疫苗革命 从 20 世纪 70 年代中期开始,分子生物学技术迅速发展,以重组 DNA 技术为代表,基因工程乙肝疫苗,肺炎、脑膜炎和流感嗜血杆菌的多糖和多糖蛋白偶联疫苗,以及无细胞百日咳和回归热的纯化蛋白质组分疫苗通过临床试验,形成第二次疫苗革命。从事疫苗研究的科学家得以在分子水平上对微生物的基因进行克隆和表达,与此同时,遗传学、细胞生物学、微生物学、生物化学、分子生物学、化学工程等学科的发展很大程度上为新疫苗的研制和旧疫苗的改进提供了新技术和新方法。1986 年用基因工程制备乙型肝炎表面抗原获得成功,其正式成为肝炎疫苗用于临床。

第三次疫苗革命 20 世纪 90 年代,又诞生了一种新型的疫苗——基因疫苗,或称核酸疫苗或者 DNA 疫苗。基因疫苗因其能刺激机体产生特异而有效的免疫反应,尤其是能诱导产生具有细胞毒杀伤性功能的 T 淋巴细胞,可有效地预防病毒、胞内细菌和寄生虫所引起的传染病,从而引发第三次疫苗革命。DNA 疫苗将为一些长期以来无法预防或者预防效果不理想的传染病的预防带来曙光。同时 DNA 疫苗有制造方便、成本低、在室温中不会变性等优点,因而特别适合发展中国家开展这项研究。基因疫苗的出现为人类研究如何将抗原更有效地提呈给免疫系统带来了新的希望。当然,基因疫苗也有它的缺点,不少人就担心它是否会把质粒的染色体插入到人类正常的染色体中。如果能解决好这个问题,基因疫苗还是很有应用前景的。

1.2 疫苗是最重要的生物制品

1.2.1 生物制品与疫苗

生物制品是指用微生物或其毒素、酶,人或动物的血清、细胞等制备的供防治和诊断用的制剂。预防接种用的生物制品包括疫苗、菌苗和类毒素。其中,由细菌制成的为菌苗;由病毒、立克次氏体、螺旋体制成的为疫苗。生物制品总体组成如表 1-1 所示。

疫苗是生物制品中的重要一员,它是采用微生物或其毒素、酶、动物的血清、细胞等制备的供预防和治疗用的制剂,是为了预防、控制传染病的发生和流行,用于人或动物体的预防接种的预防性生物制品。疫苗从防患于未然的角度来免除众多传染病对人和动物生命群体的威胁。

表 1-1 生物制品总体组成一览表

生物制品	概念 阐述	举 例	备注
预防用生物制品	疫苗是利用病毒经除去或减弱它对动物的致病作用而制成的。疫苗可分为两类： 一类是活毒或弱毒疫苗。制成这种疫苗的病毒毒力必须是减弱了的，没有致病能力，也不会使动物发生严重反应 另一类是死毒疫苗或灭活疫苗。制成这种疫苗的病毒已被化学药品或其他方法杀死或灭活	猪瘟兔化弱毒冻干疫苗、鸡新城疫活疫苗等 猪口蹄疫 O 型灭活油佐剂疫苗、鸡产蛋下降综合征灭活疫苗等	习惯上常将菌苗、疫苗和虫苗统称为疫苗
	菌苗是利用病原细菌经除去或减弱它对动物的致病作用而制成的。菌苗可分为两类： 一类是毒力减弱的细菌制成的活菌苗 另一类是用化学方法或其他方法杀死细菌制成的死菌苗	Ⅱ号炭疽芽孢苗、布鲁氏菌Ⅱ号活菌苗等 猪丹毒灭活疫苗、大肠杆菌病灭活疫苗等	
	虫苗是利用病原虫体除去或减弱它对动物的致病作用而制成的		
	类毒素是某些病原细菌，在生长繁殖过程中产生对动物有害的毒素，用甲醛等处理后除去它的有害作用，使动物注射后产生抵抗该细菌的能力，这类处理过的毒素叫类毒素	破伤风类毒素	
治疗用生物制品	抗血清是动物经反复多次注射某种病原微生物时，会产生对该病原微生物的高度抵抗能力。采取这种动物的血液提出血清，经过处理即可制成抗血清，主要用于治疗传染病，也可用于紧急预防	抗炭疽血清	
	抗毒素是动物经反复多次注射细菌类毒素或毒素所得到的免疫血清经过处理得到的，主要用于治疗也可用于紧急预防传染病	破伤风抗毒素	
诊断用生物制品	指利用病原微生物本身或它生长繁殖过程中的产物，或利用某些动物机体中自然具有的或经病原微生物及其他蛋白质物质刺激而产生的一些物质而制造出来的，用于检测相应抗原、抗体或机体免疫状态的一类制品，包括菌素、毒素、诊断血清、分群血清、分型血清、因子血清、诊断菌液、抗原、抗原或抗体致敏血清、免疫扩散板等	用于诊断结核病的结核菌素、马传染性贫血琼脂扩散试验抗原、炭疽沉淀素血清等	

传染性疾病预防的疫苗的作用主要应该表现在下列三个方面。①疫苗接种到人体后，可以在接受者体内建立对入侵物质感染的免疫抵抗力，保护疫苗接受者免受疾病侵染；②不论是注射或是口服，疫苗都可以激活免疫系统，诱导机体产生相应致病物质的抗体和致敏淋巴细胞；③当以后同样的致病物质入侵时，免疫系统被迅速激活，使感染的致病物质失活或死亡，病原物质的繁殖受到抑制，从而使致病性降低或消失。



1.2.2 疫苗与药物

疫苗是不同于药物的重要生物制品,疫苗与一般药物具有明显的不同点,主要区别在于:①一般药物主要用于患病人群,而疫苗主要用于健康人群;②一般药物因疾病分布不同而用于不同年龄段的患者,而疫苗主要用于通过免疫机制使健康人预防疾病;③一般药物包括天然药物、化学合成药物、生物药品等不同类型,而疫苗均为生物制品;④人类可以通过一般药物减轻病痛,但只有通过疫苗才能彻底控制和消灭某一种疾病。另外,疫苗和一般药物的不同,还在于它不是直接杀死病原微生物,而是以减活或者灭活抗原的形式刺激人体免疫系统,使人体内产生对该抗原相应的特异性免疫细胞,从而生成对应的抗体,防止病原微生物的感染。正是因为如此,对于一些药物无法治疗的疾病来说,疫苗往往就显得弥足珍贵。比如说狂犬病,这是一种死亡率几乎 100% 的疾病。人一旦被狗或其他一些携带狂犬病毒的动物咬伤,如果在 24 小时内接种狂犬病疫苗,就可以有效防止狂犬病的发生,也正是因为有了这种疫苗,这种死亡率 100% 的疾病也就显得不是那么可怕了。如今人类已经利用疫苗消灭了天花,基本消灭了脊髓灰质炎。

1.2.3 疫苗的基本成分与特点

疫苗的基本成分包括抗原、佐剂、防腐剂及其他活性成分。抗原是疫苗最主要的成分,决定疫苗的免疫性能。抗原必须是机体以外的物质,进入机体后能够有效激发机体的免疫反应。作为抗原的生物活性物质有:灭活的细菌或病毒,通过多次传代得到的减毒细菌或病毒,病毒或细菌的提纯物,有效的蛋白成分,类病毒,细菌多糖,合成多肽,以及近年来发展的 DNA 疫苗等。佐剂是能够增强抗原的特异性免疫应答的物质,它应该无毒、安全,并且稳定,比如油制佐剂。防腐剂是保证疫苗在储存期内不会被微生物污染的物质,大多数是化学防腐剂。稳定剂是保证作为抗原的病毒或其他微生物能够存活和维持其免疫活性的物质,往往是糖类,如乳糖、山梨醇等。另外,疫苗在制备时还需要加入适当的缓冲剂、盐类等无活性的成分。构成疫苗的所有成分和含量必须不影响疫苗的效力、纯度和安全性,因此都有严格的质量标准。

通常要求疫苗具有如下特点:①高度有效,绝对安全;②免疫快速,大量生产;③便于储运,方便使用。理想的疫苗对疾病的预防应该做到:最方便、最有效、最安全和最经济。

1.3 疫苗的作用与对人类的贡献

1.3.1 疫苗接种的目的与作用

疫苗的出现使得人类克服了许多疾病,为人类做出了巨大的贡献。许多曾经时刻威胁人类健康和生命的疾病,目前几乎都有了相应的疫苗。每个刚出生的婴儿都要接种卡介苗预防结核杆菌,1 岁之前还要接种小儿麻痹疫苗糖丸和百白破混合剂以预防脊髓灰质炎、百日咳、白喉和破伤风。除此之外,还有许许多多其他疫苗,如流感疫苗、流脑疫苗、乙肝疫苗等,这些疫苗为人类提供了

一道道坚固的屏障,为防止疾病流行,保障人们的健康,消灭病原微生物做出了相当大的贡献。当今世界,疫苗研究进展迅速,随着21世纪生命科学的发展,在面临新的任务和挑战的形势下,在相关科学和其自身发展过程中,全体疫苗研究者将会在疫苗的开发使用领域继续努力,并在保障人类健康、提高全人类素质以及减少经济损失方面做出新贡献。

进入20世纪,由于科学技术的突飞猛进,人类与疾病抗争的能力越来越强,给人类带来巨大伤害的恶性传染病,虽然还有小规模爆发,但是大规模的流行越来越少。然而,随着社会的进步,便捷的交通和全球一体化的进行,特别是随着人类生产力的不断发展,人类的需求越来越大,对生态和环境的破坏越来越严重,威胁人类的新的疾病不断发生。同时20世纪科学技术的发展,特别是生命科学的发展,为新的预防、诊断、治疗、保健方法的出现奠定了基础。生物技术和有机化学的发展,为新型药物与疫苗的研发奠定了基础。利用生物信息学和计算机技术实现了理性的疫苗抗原设计。另外,基因组学、蛋白质组学的发展为从根本上解决人类的各种疾病开拓了全新的途径。21世纪,人们将疫苗应用于非传染性疾病的防治。目前现代疫苗的用途主要表现在下列四个方面:抗感染;抗肿瘤;计划生育;防止免疫病理损伤。

1.3.2 疫苗对人类的贡献

人类在与疾病斗争的历史长河中,疫苗在战胜疾病中起着重要作用。18世纪末英国医生发现“牛痘”技术防御天花,开创了人工免疫学,由此“预防胜过医治”的现代化公共卫生系统得以在全球确立。1979年WHO宣告天花在全球消灭,这是人类预防医学史上最伟大的事件。疫苗的发现可谓是人类发展史上具有里程碑意义的事件,因为从某种意义上来说人类繁衍生息的历史就是人类不断同疾病和自然灾害斗争的历史,控制传染性疾病最主要的手段就是预防,而接种疫苗被认为是最行之有效的措施,事实证明也是如此。威胁人类几百年的天花病毒在牛痘疫苗出现后便被彻底消灭了,迎来了人类用疫苗迎战病毒的第一个胜利,人们也更加坚信疫苗对控制和消灭传染性疾病的的作用。由于疫苗的接种,全球传染病的发病率大幅下降,每年儿童死亡人数减少数百万。因此,疫苗对传染性疾病的预防作用得到了全球的认可。今天,人类战胜疾病的速度越来越快,能力也越来越强,对利用先进技术研制威胁人类生命的许多疾病的疫苗充满信心。

如果当今世界没有疫苗,就会有许多的疾病发生,而正是疫苗的出现和普及才有了我们幸福的生活。20世纪50年代中期,已有不少儿童传染病以相应的疫苗加以预防和控制。然而到了70年代,每年仍有数百万的儿童死于百日咳和麻疹。究其原因,主要是疫苗接种率太低,全球只有不到5%的儿童接种过疫苗。为使全世界大多数儿童得到疫苗的保护,1974年世界卫生组织(WHO)在全球发起了免疫扩大计划(EPI),要求各成员国“发展和坚持疫苗方法与流行病监督,计划防止天花、白喉、百日咳、麻疹、脊髓灰质炎、肺结核等传染病”,形成了EPI的基本构想。经过20年的不懈努力,全球的婴儿免疫接种覆盖率已经达到



了80%以上。到了1992年,在EPI计划中又增加了乙型肝炎疫苗。1990年世界儿童会议提出20世纪末麻疹发病率和死亡率分别降到了90%和95%,基本消灭新生儿破伤风和小儿麻痹症。2000年中国宣布消灭了脊髓灰质炎。居住环境和卫生条件的改善、特异治疗药物和有效疫苗的使用,在极大程度上降低了传染病导致的死亡率并控制了传染病的发生和传播。

新中国成立后,我国疫苗研发取得长足进步,50多年来,我国的免疫规划覆盖率不断扩大,疫苗控制传染病的发病率、死亡率不断下降,疫苗的开发和应用功不可没。资料显示,我国白喉、麻疹、百日咳和脊髓灰质炎等在新中国成立前曾常年流行。20世纪60年代,在一些大城市有计划地开展了卡介苗、百日咳、白喉、破伤风联合制剂、麻疹和脊髓灰质炎疫苗的免疫接种。1978年,卫生部下发《关于加强计划免疫工作的通知》,在全国范围内对上述6种疾病开始实行计划免疫,随着接种率的提高,疾病的发病率和死亡率大幅度下降。为消灭脊髓灰质炎,除开展常规免疫外,1993年开始实施每年2次的强化免疫,1995年至今已连续多年未发现本土脊髓灰质炎野病毒感染的病例。我国也是乙肝高流行区,人群中乙肝表面抗原携带率为9.75%。1986年开始实施乙肝疫苗免疫接种,1992年起对新生儿实施普遍免疫接种并纳入计划免疫管理,2002年乙肝疫苗正式进入儿童免疫规划。根据2006年卫生部开展的全国人群乙肝血清流行病学调查,全国人群乙肝表面抗原携带率已降低至7.18%,其中1~4岁人群乙肝表面抗原携带率最低,为0.96%;5~14岁人群为2.42%;15~59岁人群乙肝表面抗原携带率最高,为8.57%。另外,麻疹发病率由1978年的 $249/10^5$ 下降到2006年的 $10/10^5$ 以下,百日咳的发病率由 $126/10^5$ 下降到 $0.5/10^5$ 以下;1978年白喉的发病率为 $2.11/10^5$,现在几乎为零。

疫苗曾经为人类做出了巨大的贡献,随着科学技术的不断发展以及科学工作者们的不断努力,它将为人类做出更大的贡献。

1.3.3 我国目前接种的主要疫苗及其用途

目前我国儿童常规免疫所使用的疫苗分为三类。第一类为卫生部规定的儿童计划免疫用疫苗,包括卡介苗、口服脊髓灰质炎减毒活疫苗、百白破混合制剂、破伤风二联类毒素、冻干麻疹活疫苗。第二类为卫生部规定的纳入儿童计划免疫的管理的疫苗,如乙型肝炎疫苗。第三类为各省(自治区,直辖市)纳入或拟纳入儿童计划免疫管理的疫苗,如流行性乙型脑炎(乙脑)疫苗、流行性脑脊髓膜炎多糖疫苗、风疹疫苗、流行性腮腺炎疫苗。

一类免疫品种的疫苗是强制接种的,基本上需要按照指定时间去指定地点接种,这些疫苗是免费的,还有其他两类疫苗是要收费的,可以自愿接种。

(1) 基础免疫用疫苗 世界卫生组织规定的全球儿童基础免疫用疫苗包括卡介苗、脊髓灰质炎疫苗、百白破三联疫苗和麻疹疫苗。卡介苗:婴儿出生后按计划接种,是预防结核病的一种可靠措施。脊髓灰质炎疫苗(简称脊灰糖丸):婴儿出生后按计划服用糖丸,可有效地预防脊髓灰质炎(小儿麻痹症)。百白破制剂:可同

时预防百日咳、白喉和破伤风。麻疹疫苗:婴儿出生后按期接种,可以预防麻疹。

(2) 乙脑疫苗 乙脑疫苗用于预防流行性乙型脑炎。其中灭活乙脑疫苗的接种对象为乙脑流行地区6个月以上到10岁以下儿童,以及由非疫区进入疫区者;而减毒活疫苗则用于1岁以上儿童。由于流行性乙型脑炎在我国流行较广,因此目前我国已将此疫苗纳入了计划免疫程序之中,对所有健康儿童均予以接种。

(3) 乙肝疫苗 乙肝疫苗用于预防乙型肝炎。目前我国使用的主要有乙型肝炎血源疫苗和乙肝基因工程疫苗两种,适用于所有可能感染乙肝者。由于我国是乙肝的高发国家,人群中乙肝病毒表面抗原阳性率达10%以上,这是一个严重的公共卫生问题,注射乙肝疫苗是控制该病的最有效措施之一,所以我国近年来已开始将此疫苗纳入计划免疫中,新生儿均应在出生后24小时内接种乙肝疫苗;有条件的健康成人也应尽可能注射该疫苗。

(4) 狂犬疫苗 狂犬疫苗用于狂犬病的预防。狂犬病是致死率达100%的烈性传染病,及时、全程接种疫苗是预防此病的重要措施之一。目前我国应用的主要有国产普通浓缩疫苗、国产精制疫苗和法国进口“维尔博”疫苗三种,其中普通疫苗由于副反应过强、反应率较高而面临淘汰,而精制疫苗正逐步在我国得到推广,“维尔博”疫苗则是目前国内质量最好的一种,但价格略高。

(5) 出血热疫苗 出血热疫苗用于预防流行性出血热,分为单价疫苗和双价疫苗两种,前者可分别预防家鼠型出血热或野鼠型出血热,后者则对两种出血热均有预防作用。出血热疫区10~70岁的人都应接种此疫苗。疫区的林业工人、水利工地民工、野外宿营人员等则更应接种。

(6) 肺炎疫苗 肺炎疫苗用于预防肺炎球菌性疾病,如肺炎等。应当接种此类疫苗的人有老年人、2岁以上的儿童、慢性病患者、免疫缺陷者、艾滋病感染者以及酗酒和长期吸烟者等。

(7) 流脑疫苗 流脑疫苗用于预防A群脑膜炎球菌引起的流行性脑脊髓膜炎,接种对象为6个月至15周岁的儿童和少年。

(8) 甲肝疫苗 甲肝疫苗用于预防甲型肝炎。我国生产的减毒活疫苗免疫效果良好,接种后至少可获得4年以上的持续保护。1岁以上的易感者均可接种。

(9) 腮腺炎疫苗 腮腺炎疫苗用于预防由腮腺炎病毒引起的流行性腮腺炎,即“痄腮”,除可预防腮腺炎外,还可预防麻疹、风疹。

(10) 流感疫苗 流感疫苗用于预防流行性感冒,接种对象主要是2岁以上所有人群,包括慢性心、肺、支气管疾病患者,慢性肾功能不全者,糖尿病患者,免疫功能低下者,镰状细胞贫血症患者等。

1.4 疫苗理论与技术概述

疫苗是最为重要的、应用最广的一类生物制品,是人类预防疫病的重要武器。疫苗研制在基本原理与理论方面是一门集微生物学、传染病学、免疫学、流行病学、生物化学、分子生物学和遗传学为一体的综合性学科。在疫苗研究与生