

疫苗设计

新途径和新策略

Vaccine Design

Innovative Approaches and Novel Strategies

[意] Rino Rappuoli Fabio Bagnoli 编著

● 刘永生 译



中国农业科学技术出版社

疫苗设计

新途径和新策略

Vaccine Design

Innovative Approaches and Novel Strategies

[意] Rino Rappuoli Fabio Bagnoli 编著

● 刘永生 译



NLIC2970936056

中国农业科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

疫苗设计: 新途径和新策略 / (意) 瑞普莱 (Rappuoli, R.), (意) 巴尼奥利 (Bagnoli, F.) 编著; 刘永生译. —北京: 中国农业科学技术出版社, 2013. 4

ISBN 978 - 7 - 5116 - 1266 - 3

I. ①疫… II. ①瑞…②巴…③刘… III. ①疫苗 - 研究 IV. ①R979. 9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 081891 号

版权声明

Vaccine Design: Innovative Approaches and Novel Strategies by Rino Rappuoli and Fabio Bagnoli

Copyright © 2011 Caister Academic Press, Norfolk, UK

Simplified Chinese Translation Copyright © 2013 by China Agricultural Science and Technology Press

All Rights Reserved

The Translation Obtains Permission to Publish from Horizon Scientific Press

《疫苗设计: 新途径和新策略》的翻译版获得 **Horizon Scientific Press** 许可出版

责任编辑 朱 绯 崔改泵

责任校对 贾晓红

出 版 者 中国农业科学技术出版社

北京市中关村南大街 12 号 邮编: 100081

电 话 (010) 82106626 (编辑室) (010) 82109704 (发行部)

(010) 82109709 (读者服务部)

传 真 (010) 82106626

网 址 <http://www.castp.cn>

经 销 者 各地新华书店

印 刷 者 北京富泰印刷有限责任公司

开 本 787 mm × 1 092 mm 1/16

印 张 27.75 插页 2

字 数 675 千字

版 次 2013 年 6 月第 1 版 2013 年 6 月第 1 次印刷

定 价 98.00 元

— 版权所有 · 翻印必究 —

原著作者

Jeannette Adu-Bobie Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy jeannette.adu-bobie@novartis.com	David R. Bundle Alberta Ingenuity Centre for Carbohydrate Science Department of Chemistry University of Alberta Edmonton, AB Canada dave.bundle@ualberta.ca
Beatrice Arico Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy beatrice.arico@novartis.com	Alice G. Cheng Department of Microbiology The University of Chicago Cummings Life Science Center 607 Chicago, IL USA agc@uchicago.edu
Ruth Arnon Department of Immunology Weizmann Institute of Science Rehovot Israel ruth.arnon@weizmann.ac.il	Roberta Cozzi Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy roberta.cozzi@novartis.com
Fabio Bagnoli Project Leader – Vaccine Research Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy fabio.bagnoli@novartis.com	Claudio Donati Systems Biology Unit Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy claudio.donati@novartis.com
Michèle A. Barocchi Molecular Epidemiology Unit Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy michele.barocchi@novartis.com	Ilaria Ferlenghi Systems Biology Unit Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy ilaria.ferlenghi@novartis.com

Vaccine Design Innovative Approaches and Novel Strategies

Carl E. Frasch Frasch Biologics Consulting Martinsburg, WV USA cfraschl@juno.com	Domenico Maione Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy domenico.maione@novartis.com
Marzia M. Giuliani Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy marzia.giuliani@novartis.com	John R. Middleton Department of Veterinary Medicine and Surgery University of Missouri Columbia, MO USA middletonjr@missouri.edu
Joanna B. Goldberg Department of Microbiology University of Virginia Health System Charlottesville, VA USA jbg2b@virginia.edu	Dominique Missiakas Department of Microbiology The University of Chicago Cummings Life Science Center 607 Chicago, IL USA dmissiak@bsd.uchicago.edu
Bart L. Haagmans Department of Virology Erasmus MC GE Rotterdam The Netherlands b.haagmans@erasmusmc.nl	Moon H. Nahm Departments of Pathology and Microbiology University of Alabama at Birmingham Birmingham, AL USA nahm@uab.edu
Pal Johansen Department of Dermatology University Hospital of Zurich Zurich Switzerland pal.johansen@usz.ch	Nathalie Norais Structural Mass Spectrometry and Proteomics Unit Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy nathalie.norais@novartis.com
Jerry M. Keith Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) National Institutes of Health Bethesda, MD USA keithjer@mail.nih.gov	Derek T. O'Hagan Global Head Vaccine Delivery and Formulation Research Novartis Vaccines & Diagnostics Cambridge, MA USA derek.ohagan@novartis.com
Thomas M. Kündig Department of Dermatology University Hospital of Zurich Zurich Switzerland thomas.kuendig@usz.ch	Jennifer M. Scarff Department of Microbiology University of Virginia Health System Charlottesville, VA USA



James C. Paton Research Centre for Infectious Diseases School of Molecular and Biomedical Science University of Adelaide Adelaide, SA Australia james.paton@adelaide.edu.au	Maria Scarselli Systems Biology Unit Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy maria.scarselli@novartis.com
Bali Pulendran Emory Vaccine Center, and Yerkes National Primate Research Center Atlanta, GA USA bpulend@emory.edu	Olaf Schneewind Department of Microbiology The University of Chicago Cummings Life Science Center 607 Chicago, IL USA oschnee@bsd.uchicago.edu
Rino Rappuoli Global Head- Vaccine Research Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy rino.rappuoli@novartis.com	Gabriela Senti Clinical Trials Center Center for Clinical Research University Hospital of Zurich Zurich Switzerland gabriela.senti@usz.ch
Rajesh Ravindran Emory Vaccine Center, and Yerkes National Primate Research Center Atlanta, GA USA rmair3@emory.edu	Davide Serruto Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy davide.serruto@novartis.com
Allan Saul Novartis Vaccines Institute for Global Health Siena Italy allan.saul@novartis.com	David A. G. Skibinski Head Vaccine Formulation Science Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy d.skibinski@novartis.com
Silvana Savino Protein Purification and Characterization Unit Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy silvano.savino@novartis.com	John L. Telford Novartis Vaccines & Diagnostics Siena Italy john.telford@novartis.com

其他相关专著

Viruses and Interferon: Current Research	2011
Essentials of Veterinary Parasitology	2011
Hepatitis C: Antiviral Drug Discovery and Development	2011
Streptomyces: Molecular Biology and Biotechnology	2011
Alphaherpesviruses: Molecular Virology	2011
Recent Advances in Plant Virology	2011
Vaccine Design: Innovative Approaches and Novel Strategies	2011
Salmonella: From Genome to Function	2011
Insect Virology	2010
Environmental Microbiology: Current Technology and Water Applications	2010
Sensory Mechanisms in Bacteria: Molecular Aspects of Signal Recognition	2010
Bifidobacteria: Genomics and Molecular Aspects	2010
Molecular Phylogeny of Microorganisms	2010
Nanotechnology in Water Treatment Applications	2010
Iron Uptake and Homeostasis in Microorganisms	2010
Caliciviruses: Molecular and Cellular Virology	2010
Epstein-Barr Virus: Latency and Transformation	2010
Lentiviruses and Macrophages: Molecular and Cellular Interactions	2010
RNA Interference and Viruses: Current Innovations and Future Trends	2010
Retroviruses: Molecular Biology, Genomics and Pathogenesis	2010
Frontiers in Dengue Virus Research	2010
Metagenomics: Theory, Methods and Applications	2010
Microbial Population Genetics	2010
<i>Borrelia</i> : Molecular Biology, Host Interaction and Pathogenesis	2010
<i>Aspergillus</i> : Molecular Biology and Genomics	2010
Environmental Molecular Microbiology	2010
<i>Neisseria</i> : Molecular Mechanisms of Pathogenesis	2010
Lab-on-a-Chip Technology: Biomolecular Separation and Analysis	2009
Lab-on-a-Chip Technology: Fabrication and Microfluidics	2009
Real-Time PCR: Current Technology and Applications	2009
ABC Transporters in Microorganisms	2009
Pili and Flagella: Current Research and Future Trends	2009
Bacterial Polysaccharides: Current Innovations and Future Trends	2009
Microbial Toxins: Current Research and Future Trends	2009
<i>Acanthamoeba</i> : Biology and Pathogenesis	2009
Bacterial Secreted Proteins: Secretory Mechanisms and Role in Pathogenesis	2009
<i>Lactobacillus</i> Molecular Biology: From Genomics to Probiotics	2009
<i>Mycobacterium</i> : Genomics and Molecular Biology	2009
Clostridia: Molecular Biology in the Post-genomic Era	2009
Plant Pathogenic Bacteria: Genomics and Molecular Biology	2009
Microbial Production of Biopolymers and Polymer Precursor	2009
Caister Academic Press www.caister.com	

序 言

众所周知，在传染病的预防和控制过程中疫苗发挥着重要作用。例如，通过对人群普遍接种牛痘苗，人类在全球根除了天花；通过强化脊髓灰质炎疫苗免疫，人类已基本实现了全世界范围内消灭小儿麻痹症。自从扩大免疫规划实施以来，许多传染病（如麻疹、白喉、百日咳等）的发病率大幅度下降，从而有效控制了这些传染病的发生和传播。但近年出现了一些人畜共患的病毒性疾病的报道，比如高致病性禽流感（H5N1），由于其高度变异和抗原漂移，传统的疫苗生产途径在这些情况下已不再适用。

随着微生物学、流行病学、免疫学、生物化学、遗传学、分子生物学和生物工程学在疫苗的研发、生产、检定和使用过程中的结合与应用，科研人员可利用基因工程技术和生物化学技术生产新型疫苗。比如，SARS 暴发后，科学家们通过几周的时间就获得了 SARS 病毒的基因组核酸序列，并通过对基因组序列的分析，确认了候选疫苗株，随后开始了 SARS 疫苗的研制。SARS 暴发 8 年后，关于 SARS 病毒基因的 DNA 疫苗最终进入了 I 期临床试验。该疫苗能够产生针对 SARS-CoV 病毒的中和抗体，并且在不同动物模型中能对抗 SARS-CoV 病毒的感染。与传统疫苗相比，新型疫苗安全系数更高，备受科研人员的青睐并被普通大众所接受。

本书原著由瑞士著名制药企业诺华公司疫苗研究部门负责人 Rino Rappuoli 博士等人编著，书中详尽介绍了人用疫苗和动物疫苗研制的新型技术和设计策略。本书分为两大部分。第一部分阐述候选疫苗的鉴别、生产和评估的新技术、新方法，尤其侧重于保护性抗原的鉴定、利用新型佐剂和接种途径提高疫苗免疫效率以及提高疫苗安全性的新策略；第二部分侧重于新型疫苗的研究进展，特别是针对艾滋病等目前尚无有效预防措施的传染病的新型疫苗研制。本书重点阐述人用疫苗的研制，同时也包括了牛乳腺炎疫苗等动物疫苗的研制，本书可以使读者从不同的角度去了解新型疫苗的研制策略。

翻译本书的目的在于，首先，使全社会了解疫苗领域的发展状况及在防控领域取得的成功经验，其次，使科研人员了解疫苗研制成功和失败的经验，使我们在以后疫苗研制过程中，可以利用新技术研制出有效的疫苗，以对抗未来可能出现的新发传染病，为预防疫病争取宝贵的时间；再次，展现了目前疫苗的研制、开发、生产和使用过程中出现的一些特点：如一些传统的单一疫苗发展成为联合疫苗，非感染性疾病疫苗和治疗性

疫苗设计：新途径和新策略

Vaccine Design Innovative Approaches and Novel Strategies

疫苗的研究及开发得到了世人的重视。目前，我国已陆续出版了《疫苗学》、《核酸疫苗》和《动物疫苗学》等译著，我们借鉴这些疫苗学编著（译）的成功经验，以《Vaccine Design: Innovative Approaches and Novel Strategies》为蓝本，翻译成中文。

该书可供从事疫苗研究、生产、应用和疫苗设计的科技人员以及大专院校师生参考使用。

由于成书时间比较仓促，翻译人员的相关技术领域知识比较贫乏、英文水平有限，本书可能存在这样或者那样的差错或纰漏，望专家学者和广大读者能够提出宝贵意见，使本书更加完善。

译者

二〇一三年三月七日于兰州

前 言

Rino Rappuoli 和 Fabio Bagnoli

接种疫苗和提供安全饮用水是改善公众健康最重要的两项措施：在 20 世纪，这两项措施基本消除了可导致婴儿和儿童死亡的最主要的传染病。针对白喉、破伤风、脊髓灰质炎、麻疹、腮腺炎、风疹、肺炎球菌、乙型肝炎和脑膜炎（病原为流感嗜血杆菌或者 C 群脑膜炎双球菌）的疫苗已将这些传染病的发病率和死亡率降低了 97% 以上（Rappuoli *et al.*, 2002）。然而，在公众看来，疫苗并不完全起积极作用，许多人至今仍然怀疑人们对疫苗的实际需求，在 2009 年甲型流感（H1N1）流行时期尤为明显。这种疑惑可能主要由以下 3 种原因导致：一是通常只有在生病时，我们才意识到健康的重要性；二是由于人们通常只考虑自我而缺乏了解接种疫苗对群体免疫的重要性；三是认为疫苗接种的目的是预防死亡，如果一种病原并不总是导致死亡，则认为疫苗接种是不必要的。因此，为什么现在比以往更需要研制疫苗？如何研制更安全的新型疫苗？本书旨在对上述问题给读者作详细解读。

虽然目前有抗菌治疗措施，但在全球范围内传染病造成的死亡仍居人类死因之首。在未来的几十年内可能发生许多无法治愈或者治疗效果不佳的传染病，因此，研制这些新型传染病的疫苗是十分紧迫的（Jones *et al.*, 2008；Rappuoli, 2004）。迄今为止，已研制出的主要疫苗（如脊髓灰质炎、天花、百日咳和破伤风疫苗）都是依据经典的巴斯德原理，利用传统的疫苗研制途径将致病性微生物通过“分离—灭活—注入”的方式进行生产和接种使用（Rappuoli, 2004；Robbins *et al.*, 2005；本书第一章）。上述传统的疫苗生产方法虽然得到成功应用，但在某些情况下，这种传统方法生产的疫苗并不能对抗特定的病原体。此外，由于效率低下和安全性问题，传统的疫苗生产途径在某些情况下也已不再适用。

如果作为疫苗靶位的病原体抗原能不随时间变化而改变，且机体是以抗体介导的保护作用为主，则利用经典疫苗学可以成功地研制针对这些病原体的疫苗（Rappuoli, 2007），如白喉和破伤风等传统疫苗，作为其疫苗靶位的毒素抗原在过去的一个世纪内（20 世纪）没有发生抗原漂移。对具有多种突变体且可随时间而变化的特定病原体来说，利用经典疫苗学研制靶位疫苗在一定程度上也是可行的，如以肺炎球菌和脑膜炎双球菌的多糖抗原制备的疫苗。针对那些表面抗原每年不断变化的病原体，比如流感病毒，通过经典疫苗学研制的疫苗在一定程度上也可成功应用，但是为了应对流感病毒抗原的不断变化，疫苗的配方每年都需改变，而且易感人群需要每年接种一次。

然而，目前许多种病原体通过经典疫苗学途径还不能研制出有效的疫苗，这可能由

于病原体存在高度变异性以及介导免疫保护的机制还不清楚。因此，本书的重点是研制新型、安全疫苗的新技术及其创新性策略。疫苗研制方法的革命性变化包括两方面内容：(1) 通过新方法发现新的疫苗候选株，(2) 开发表达、递呈和配制抗原的新技术。

目前，主要通过反向疫苗学 (Rappuoli, 2000) 和抗原组学 (Meinke *et al.*, 2005) 技术筛选有效抗原。反向疫苗学是由计算机模拟预测抗原、功能基因组学和比较基因组学组成的“多重途径”来筛选抗原的一种新技术，而抗原组学是通过人血清库和表达文库筛选有效抗原的技术。每种重要人类病原体基因组序列的获得都将新型疫苗的研究进展推至一个新的高度。通过分析基因组序列可使我们充分认识某种病原微生物的所有可能的抗原，进而可根据不同的目的合理地选择相应的抗原靶位。在基因组学问世之前，传统的疫苗研制途径是通过生物化学、免疫学和微生物学方法对病原体进行分析，这种分析是一项十分耗时的工作。通过计算机分析和科学试验两种途径研究病原体，可使我们对病原微生物的生理功能、致病性、基因组进化及种群结构的认识更加深入。人们运用基因组挖掘和比较基因组学技术使得疫苗候选抗原的数量比原来提高了几个数量级，并能针对特定病原微生物筛选出保守性或者高特异性的抗原。通过功能基因组学技术（如蛋白质组学及转录组分析），在基因组水平上表达潜在的抗原也显著改变了疫苗研究领域中的抗原筛选和疫苗设计技术。

表达抗原的新方法包括重组 DNA、活细菌载体、病毒载体、病毒样颗粒 (VLPs) 以及 DNA 疫苗等技术，其中部分技术已被用于现有的疫苗，而另一些技术在人体上的应用正亟待批准。这里需要特别指出的是，重组 DNA 技术已成功地应用于乙型肝炎病毒 (HBV) 疫苗的生产，虽然早在 20 世纪 70 年代就开始从患者的血浆中纯化乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 制备疫苗，但利用重组 DNA 技术，通过酵母表达乙型肝炎病毒表面抗原生产更安全疫苗则是简单、快速、廉价的途径。成功应用重组 DNA 技术还包括毒素的点突变灭活，与化学灭活相比，点突变灭活更加安全有效。如果需要诱导强烈的体液免疫和细胞免疫反应，最好的办法可能是使用活细菌载体、活病毒载体或者病毒样颗粒。通过基因工程制备重组活疫苗进行黏膜免疫的研究中，用减毒活菌疫苗 (LBV) 作为抗原递呈的载体是当前的一个研究热点。减毒活菌疫苗可以通过黏膜表面免疫或者通过位于免疫系统诱导位点上的抗原递呈细胞的特定靶位来免疫 (Daudel *et al.*, 2007)。可以作为疫苗载体的细菌种类包括下述菌的弱毒株：伤寒沙门氏菌、鼠伤寒沙门氏菌、志贺氏杆菌、霍乱弧菌、李斯特菌、牛结核分枝杆菌 (BCG) 和耶尔森氏菌。其他细菌载体包括一些来源于正常菌群的非致病性菌株，如格氏链球菌、干酪乳杆菌、乳酸乳球菌等 (Mercenier *et al.*, 2000)。目前，已经研制出许多广谱的复制型和非复制型的病毒载体，包括牛痘病毒、其他痘病毒、腺病毒和单链 RNA 病毒复制子载体，如甲病毒、冠状病毒、小 RNA 病毒、黄病毒、流感病毒、弹状病毒和副黏病毒等各种致弱病毒已被用作载体。病毒样颗粒 (VLPs) 不含核酸，其结构与病毒相似，是由病毒结构蛋白抗原自我组装成的亚单位疫苗。VLP 疫苗将全病毒疫苗的优点（可诱导强烈的免疫反应）和重组亚单位疫苗的优点（生产过程相对简单，安全性高）有效地结合起来，目前乙型肝炎病毒 (HBV) 和人乳头瘤病毒 (HPV) 的 VLP 疫苗已经实现商业化生产。



20 世纪 90 年代初发现的 DNA 免疫在很大程度上改变了公众对疫苗性质的认识。DNA 疫苗是在哺乳动物细胞内注射决定抗原的遗传物质，而不是注射抗原，遗传物质在宿主细胞内指导抗原的合成，从而由内向外发挥功效。尽管动物试验表明 DNA 疫苗前景广阔，但作为人用疫苗的免疫结果却不理想。目前已经认识到 DNA 疫苗的缺陷在于诱导病毒产生中和抗体反应的能力有限，但通过新的技术策略可以增加 DNA 疫苗的免疫原性。

通过化学偶联方法连接多糖抗原与蛋白载体是另一项疫苗研究技术，这种技术在预防流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌等具有被膜包裹的细菌引起的疾病上得到广泛应用。多糖与蛋白载体的偶联对于能诱导长期免疫记忆的 T 细胞免疫反应是必需的。用于疫苗大规模生产的多糖，以前一直是通过大量培养病原体然后提取纯化获取，这种方法不仅花费高，且生产过程难以控制，目前，已经可以通过合成多糖的新技术实现偶联疫苗的大规模生产 (Verez-Bencomo *et al.*, 2004)。

疫苗接种可通过其他新型免疫途径进行。机体的免疫接种通常是由注射器通过皮下或肌肉注射完成，免疫途径还有鼻腔或者口腔免疫等，现有研究证明真皮和表皮也可以作为疫苗的有效接种部位。目前，淋巴管内等新的免疫位点以及微型针头贴片和无针注射器等新型疫苗接种设备也在研究中。

疫苗配制中新型佐剂的开发也是新技术之一，通过纯化的重组蛋白制备的新型疫苗虽然安全性好，但其免疫原性却十分微弱，所以新型疫苗更需要使用佐剂。使用疫苗佐剂的主要原因如下：首先，可诱发足够高的抗体产生以达到免疫保护，同时可使抗原的使用量减少。其次，佐剂可以增加反应的广谱性以适应病原体的多样性，佐剂也适用一些免疫反应能力受限的人群，如老人、儿童和免疫功能低下的人群。最后，新型佐剂有可能诱发更为有效的 T 细胞免疫反应等不同类型的免疫反应，以对抗那些目前还缺乏有效疫苗的病原体。目前，使用最广泛的疫苗佐剂是不溶性的铝盐（通常为明矾），其是北美地区人用疫苗中唯一获得许可的佐剂。尽管明矾是一种成功的佐剂，但仍需要更多有潜力的新型佐剂以促进有效疫苗的研发，来应对目前还缺乏有效疫苗的大量病原体的挑战。已经成功开发的用于对抗季节性流感的新型疫苗佐剂是 MF59，它是一种安全有效的油水乳剂 (O/W)，已授权超过 10 年，在相当多的国家使用 (> 20)，另一种近年来获授权的新型佐剂是 AS04。

本书分为两大部分。第一部分阐述用于鉴别、生产和测试候选疫苗的技术和方法，尤其侧重于鉴定保护性抗原、利用新的佐剂和接种途径提高免疫效率、增加安全性的新策略，并且分析上述策略与疫苗保护率的相关性；第二部分侧重于新型疫苗的研究进展，特别是针对目前尚无有效预防措施的传染病的新型疫苗研制。近年来，发展中国家普遍忽视了利用疫苗控制某些特定传染病以及细菌抗药性的问题。本书重点阐述人用疫苗的研制，同时也包括了一些动物疫苗的研制，目的是使读者从不同的角度去了解新型疫苗的研制策略。

近十年，我们从新的角度去认识疫苗。正在研制的几种疫苗未接种普通人群，而只接种特定人群（如医源性感染），儿童也不再是某些新疫苗（如无乳链球菌和医源性感染）的主要接种对象，因此，现今对疫苗的需求和过去已完全不同。新疫苗不仅能直

接预防由病原体感染导致的死亡，还可以预防恶性肿瘤（如乳头瘤病毒、乙型肝炎病毒和幽门螺旋杆菌引起的感染进一步恶化所诱发的肿瘤）。另外，预防感染可以减少传染病暴发次数及相关后遗症，减少炎症感染也是提高人类预期寿命的先决条件（Crimmins and Finch, 2006）。最后，疫苗还可以减少抗生素和抗病毒药物的使用，减少抗药性的产生。

参考文献

- Crimmins E. M. , and Finch C. E. . 2006. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 498 – 503.
- Daudel D. , Weidinger G. , and Spreng S. . 2007. Use of attenuated bacteria as delivery vectors for DNA vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 6, 97 – 110.
- Jones K. E. , Patel N. G. , Levy M. A. , *et al.* . 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451, 990 – 993.
- Meinke A. , Henics T. , Hanner M. , *et al.* . 2005. Antigenome technology: a novel approach for the selection of bacterial vaccine candidate antigens. *Vaccine* 23, 2035 – 2041.
- Mercenier A. , Muller-Alouf H. , and Grangette C. . 2000. Lactic acid bacteria as live vaccines. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2, 17 – 25.
- Rappuoli R. . 2000. Reverse vaccinology. *Curr. Opin. Microbiol.* 3, 445 – 450.
- Rappuoli R. . 2004. From Pasteur to genomics: progress and challenges in infectious diseases. *Nat. Med.* 10, 1177 – 1185.
- Rappuoli R. . 2007. Bridging the knowledge gaps in vaccine design. *Nat. Biotechnol.* 25, 1361 – 1366.
- Rappuoli R. , Miller H. I. , and Falkow S. . 2002. Medicine. The intangible value of vaccination. *Science* 297, 937 – 939.
- Robbins J. B. , Schneerson R. , Trollfors B. , *et al.* . 2005. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus-toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *J. Infect. Dis.* 191, 81 – 88.
- Vlerez-Bencomo V. , Fernandez-Santana V. , Hardy E. , *et al.* . 2004. A synthetic conjugate oligosaccharide vaccine against *Haemophilus influenzae* type b. *Science* 305, 522 – 525.

目 录

第一章 疫苗设计策略概述	(1)
前 言	(2)
1 传统疫苗的研制	(2)
2 重组疫苗	(7)
3 DNA 疫苗	(9)
4 合成肽疫苗	(11)
5 被动免疫	(14)
结束语	(15)
参考文献	(18)
第二章 基因组学时代的疫苗设计	(21)
前 言	(22)
1 抗原预测	(26)
2 目标抗原的生成和筛选	(35)
3 反向疫苗学前景	(43)
结束语	(47)
致 谢	(49)
参考文献	(49)
第三章 测量抗体免疫保护能力的新方法	(57)
前 言	(58)
1 脑膜炎双球菌杀菌试验在开发脑膜炎双球菌疫苗中的重要性	(58)
2 调理吞噬作用对抵抗肺炎双球菌感染的重要性	(60)
3 分析体外调理吞噬作用的试验技术	(61)
致 谢	(67)
参考文献	(67)
第四章 糖偶联疫苗在化学领域中的新进展	(73)
前 言	(74)
1 偶联化学	(76)
2 获得许可的流感嗜血杆菌低聚糖偶联疫苗	(81)
结 论	(102)
参考文献	(102)

第五章 细菌蛋白毒素在疫苗中的应用	(115)
前言	(116)
1 新一代疫苗研发的动力	(118)
2 新发现——科学的飞跃和停滞不前的行业	(120)
3 新一代细菌毒素疫苗的研究	(122)
4 我们所面对的及对未来的建议——我们能做得更好	(136)
参考文献	(137)
第六章 佐 剂	(147)
前言	(148)
1 使用佐剂的原因及其使用范围	(149)
2 新一代佐剂的研制：从研制 MF59 佐剂获得的经验	(159)
参考文献	(171)
第七章 黏膜疫苗	(181)
1 黏膜免疫系统	(183)
2 黏膜疫苗	(194)
3 通过黏膜转运的疫苗	(204)
4 结束语及未来发展方向	(208)
致 谢	(209)
参考文献	(209)
第八章 淋巴内疫苗接种	(227)
前言	(228)
1 皮下和肌肉注射接种疫苗	(228)
2 黏膜免疫接种	(229)
3 无针疫苗接种	(229)
4 淋巴内疫苗接种	(230)
参考文献	(235)
第九章 第一个通过反向疫苗学研制的疫苗：B 群脑膜炎双球菌疫苗	(245)
1 脑膜炎双球菌的生物学和流行病学的概述	(246)
2 脑膜炎双球菌疫苗的研制	(248)
3 反向疫苗学在 B 群脑膜炎球菌疫苗研制中的应用	(249)
结 论	(257)
参考文献	(258)
第十章 被忽略疾病的疫苗	(265)
1 传染性疾病的负担	(266)
2 被忽略疾病的新疫苗	(270)
结 论	(272)
参考文献	(273)



第十一章 针对免疫缺陷患者的铜绿假单胞菌疫苗	(277)
前 言	(278)
1 医院环境中的铜绿假单胞菌感染	(278)
2 当前的抗生素治疗	(279)
3 免疫缺陷动物模型和接种效果	(280)
4 未来面临的挑战	(289)
致 谢	(290)
参考文献	(290)
第十二章 金黄色葡萄球菌的医院内感染	(297)
1 金黄色葡萄球菌的分离和鉴定	(298)
2 金黄色葡萄球菌及其导致的医院负担	(298)
3 金黄色葡萄球菌感染的流行病学和基因组变异	(298)
4 金黄色葡萄球菌的胞外被膜, 肽聚糖的生物合成以及抗生素耐药性	(300)
5 毒力策略和疾病	(302)
6 血液中的金黄色葡萄球菌	(305)
7 研制金黄色葡萄球菌疫苗的途径	(310)
致 谢	(312)
参考文献	(312)
第十三章 B 群链球菌通用疫苗的研制	(323)
前 言	(324)
1 荚膜多糖疫苗	(325)
2 基于蛋白抗原的疫苗	(326)
3 反向疫苗学: 一种确定 B 群链球菌候选疫苗的新方法	(328)
4 菌毛疫苗	(330)
5 B 群链球菌菌毛蛋白候选疫苗	(331)
6 其他致病性链球菌的菌毛蛋白候选疫苗	(332)
7 研制 B 群链球菌蛋白疫苗的蛋白质组学方法	(333)
结 论	(333)
参考文献	(334)
第十四章 肺炎链球菌疫苗	(341)
1 新型肺炎球菌疫苗的需求	(342)
2 纯化多糖疫苗	(343)
3 多糖—蛋白偶联疫苗	(344)
4 肺炎球菌常见蛋白疫苗	(347)
5 黏膜免疫策略	(357)
结 论	(358)
参考文献	(359)

第十五章 奶牛乳腺炎疫苗	(371)
前 言	(372)
1 奶牛乳腺炎	(372)
2 传染性乳腺炎疫苗	(374)
结 论	(390)
参考文献	(390)
第十六章 新发病毒病疫苗：以 SARS 为例	(399)
1 新发病毒病	(400)
2 冠状病毒	(400)
3 SARS-CoV 疫苗.....	(408)
4 前景展望	(413)
参考文献	(414)