

我国兽用疫苗研发现状与展望

肖治军

(河南省农业科学院 农业部动物免疫学重点开放实验室 河南省动物免疫学重点实验室, 河南 郑州 450002)

摘要: 介绍了常规疫苗和新型疫苗的概念、种类与作用, 简述了我国兽用疫苗研发与生产的主要成就和问题, 并分析了兽用疫苗今后的发展方向。

关键词: 动物疫苗; 发展现状; 问题; 展望

中图分类号: S852.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-3268(2009)09-0206-03

疫苗是在人类与疾病作斗争的过程中产生和发展的, 经历了组织疫苗→细胞疫苗→分子疫苗的发展过程^[1]。以下介绍疫苗的概念、种类, 简述我国兽用疫苗的发展现状与方向。

1 疫苗的概念、种类和作用

疫苗是指由具有抗原性的病原微生物或其组分、代谢产物经过特殊处理后制成的, 接种于人或动物可产生特异免疫力的生物制品, 包括由细菌、支原体、螺旋体等或其组分制成的菌苗, 由病毒、立克次氏体或其组分制成的疫苗和由某些细菌外毒素制成的类毒素。习惯上人们将菌苗、疫苗和类毒素统称为疫苗^[2]。专用于动物的疫苗称为兽用疫苗。目前, 按照疫苗的构成和研发方法大致分为常规疫苗和生物技术疫苗或新型疫苗^[3]。

1.1 常规疫苗

指以传统的常规方法, 主要用含有完整(全)病原体的培养液或组织制备的疫苗, 以及用病原体的天然组分或代谢产物制备的疫苗, 包括如下几类^[1,3]。

1.1.1 死疫苗或灭活疫苗 指选用致病微生物或其弱毒株经鸡胚、细胞或实验动物人工大量繁殖, 通过理化方法灭活后加入适当佐剂而制成的疫苗; 主要有鸡胚组织灭活苗和细胞灭活苗。生产中也常使用自家灭活苗和病变组织灭活苗。自家灭活苗是指用本场分离的病原体制成的灭活疫苗, 主要用于该场动物同种传染病的控制。病变组织灭活苗是将含有病原微生物的患病或死亡动物脏器制成水剂经灭活后而制成的疫苗, 这种疫苗对病原尚不清楚或病原体不易人工培养的疫病预防具有重要意义。灭活

苗安全性好, 易于生产、保存和运输; 缺点是成本较高, 免疫期较短, 要多次注射接种, 主要诱导体液免疫。

1.1.2 活疫苗 指选用丧失了绝大部分致病性但仍保持良好抗原性并能在体内繁殖的人工致弱毒株、天然的弱毒株或无毒力株而制成的疫苗。活疫苗可分为同源和异源疫苗。同源疫苗是指用同种病原体的弱毒株或无毒力株制成的疫苗, 如新城疫 Lasota 系疫苗等。异源疫苗是指选用含交叉抗原的非同种微生物制成的疫苗, 如预防鸡马立克氏病的火鸡疱疹病毒疫苗等。活疫苗成本低廉, 应用方便, 能诱导体液免疫、细胞免疫和黏膜免疫及非特异免疫应答, 免疫期较长, 是动物疫苗的主角。活疫苗的问题是毒力返强和散毒污染环境, 以及在储存、运输和使用中需要冷冻保存。

1.1.3 类毒素与亚单位疫苗 类毒素是指由某些细菌产生的外毒素, 经脱毒、提纯等工艺而制成的生物制品, 接种后能诱导机体产生抗毒素, 如破伤风类毒素等。亚单位苗是指用理化方法提取病原微生物中一种或几种具有免疫原性的成分所制成的疫苗。

1.2 生物技术疫苗或新型疫苗

指以分子生物学和生物技术尤其基因工程技术为基础而研发的疫苗, 通常包括如下几类^[1,3,4]。

1.2.1 基因工程重组亚单位疫苗 是利用 DNA 重组技术, 将编码病原体保护性抗原的基因导入原核细胞(如大肠杆菌)或真核细胞(如昆虫、植物与动物细胞)中并表达保护性抗原蛋白, 提取保护性抗原蛋白加入佐剂而制备的疫苗, 又称为生物合成亚单位疫苗。

收稿日期: 2009-06-09

作者简介: 肖治军(1964-), 男, 湖南郴州人, 副研究员, 博士, 主要从事动物疫病诊断和防控研究。

1.2.2 基因工程重组活载体疫苗 是利用基因工程技术将编码病原体保护性抗原的基因导入活载体中使之表达的活疫苗,主要包括重组载体病毒活疫苗和重组载体细菌活疫苗。常用的载体有痘病毒、疱疹病毒、腺病毒、沙门氏菌、卡介苗、大肠杆菌、乳酸杆菌等。这类疫苗的优势与常规活疫苗相似,但减少了毒力返祖的风险,且便于研制联苗和多价苗。

1.2.3 基因缺失疫苗 是利用基因工程技术切除强毒株中的毒力相关基因片段所制成的疫苗。这类疫苗不易返祖成强毒,其免疫与强毒感染相似,可诱发体液、细胞和黏膜免疫及非特异性免疫应答,免疫期长。成功的例子有猪伪狂犬病和肠炎沙门氏菌疫苗。

1.2.4 核酸疫苗 是将含有病原体保护性抗原基因的重组质粒直接注射入动物体的靶组织中,病原体的基因在宿主细胞内表达特异的抗原蛋白并刺激免疫识别系统,从而引发特异性体液和细胞免疫应答,使动物获得保护力。核酸疫苗的优点与重组活载体疫苗相似。

1.2.5 合成肽疫苗与表位疫苗 是人工化学合成或以基因工程方法制备病原体中能够刺激机体产生保护性抗体的抗原表位多肽,将其与载体连接或融合,再加入佐剂制成的疫苗。

1.2.6 抗独特型疫苗 抗独特型抗体是针对抗体分子可变区上的特异抗原表位群(称为独特型)的抗体,它有模拟抗原结构和功能的作用,故又称为抗原的内影像;由抗独特型抗体制造的疫苗叫抗独特型疫苗。抗独特型疫苗可诱导体液免疫和细胞免疫。

1.3 疫苗在预防、控制或净化我国动物传染病中的角色与作用

控制传染病的原理是针对引起传染病流行的3个环节采取相应的措施,即消灭传染源、切断传播途径和保护易感群体。接种疫苗的作用是保护易感群体,而且着重点是提高整个群体的免疫力水平。显然,要有效控制乃至消灭传染病,过分依赖疫苗是不够的,因为没有解决传染源和传播途径的问题。疫苗接种尽管不是控制动物传染病发生和流行的唯一方法,但却是目前公认最有效、最实用的方法。例如,我国研制与应用传统疫苗,消灭了牛瘟和牛肺疫,较好地控制了猪瘟、鸡新城疫、马传染性贫血、马鼻疽、布鲁氏菌病、炭疽、兔出血症、狂犬病等重大传染病,对保障人畜健康和养殖业发展,发挥了十分重要的作用^[2]。

2 我国兽用疫苗的发展现状

2.1 厂家与产品种类不断增加,疫苗生产工艺、产量与质量不断提高

我国大陆地区已由过去的28家省部属兽用生物制品厂发展到目前已通过兽药GMP验收的66家兽用生物制品企业。至今兽用生物制品达到410余种,估计全国兽用生物制品年产量超过3000亿头份,有些研究成果处于国际领先地位,如猪瘟疫化弱毒疫苗、马传染性贫血疫苗和禽流感疫苗等。企业按照兽药GMP要求和国家标准组织兽用疫苗的生产,产品内在质量显著提高,生产企业产品检验合格率达99%左右,近10年监督抽检合格率平均在90%左右^[5]。解放初期我国仅有18种兽用疫苗,至1986年,我国共批准生产的兽用生物制品129种;1987—2007年,我国批准兽用新生物制品286种,其中疫苗183种。1985年全国兽用生物制品总产量约为71.2亿头份;到2006年,48家兽用生物制品生产企业批签发145种产品,产量达897.6亿头份。目前禽用疫苗品种和数量最多^[5]。根据2002—2006年的批签发统计结果,全国生产的疫苗品种由57种增加到134种,其中禽用疫苗由24种增加到79种;2006年,48家兽用生物制品企业批签发的禽苗产量达到844亿头份,占疫苗总产量的94%,比1974年增加80多倍。

2.2 新型疫苗研发取得重要进展

我国新型疫苗研究起步较晚,但各类新型疫苗都在研究(以高校和科研院所为主)^[4]。目前,我国已批准使用的动物新型疫苗有^[6]:仔猪大肠杆菌K88、K99基因工程疫苗,犊牛、羔羊腹泻双价基因工程疫苗,“O”型口蹄疫病毒基因工程亚单位疫苗,口蹄疫病毒合成肽疫苗,抗牛布鲁氏杆菌单克隆抗体A7,猪伪狂犬三基因和双基因缺失疫苗,禽流感H5亚型的血凝素基因新城疫Lasota株重组活载体疫苗,禽流感H5亚型的血凝素基因与人型H1N1病毒重组的新型禽流感病毒灭活疫苗,禽流感H5亚型的血凝素基因重组的鸡痘病毒疫苗,鸡传染性喉气管炎病毒gB基因重组禽痘病毒疫苗等。此外,饲料用转基因微生物如转植酸酶酵母在我国已商业化生产和应用,促进动物生长的相关激素疫苗也在安全评价之中。

2.3 兽用疫苗研发中存在的主要问题

① 相关兽医法制、体制和机制需进一步完善或加强。

② 自主创新能力和产品市场竞争力较弱。我国多数兽用疫苗企业为重复生产的劳动密集型中小企业,生产水平低,国内厂家互相竞争,生产的疫苗只有数量优势,缺乏质量和品种优势,造成国外产品大量涌入。在批准的兽用疫苗中,一类新兽药约占20%,二、三类新兽药占80%;常规疫苗占大多数,而且产品结构不合理、急需产品紧缺,如多联或多价苗少,经济动物和水生动物疫苗更少^[3]。

③ 相关基础薄弱。如病原体流行病学和免疫组学研究,SPF动物和细胞库建设等^[4]。

3 我国兽用疫苗的发展方向

无论研发何种疫苗,必须考虑4个要素:安全性、免疫效力、价格可接受性和使用的方便性。因此,安全、高效、广谱、价廉并满足特定需求,是疫苗的发展方向^[1,3,4]。

3.1 常规疫苗的现实需求和发展方向

① 用常规方法继续不断筛选或培育安全性和/或免疫效力比现有疫苗好的活疫苗株,如鸡法氏囊病中等毒力活疫苗NF8株就是这样研制成功的^[3]。

② 研发多联或多价活苗、死苗。我国畜禽疾病种类增多,一些疾病的血清亚型或毒力型增多,但多联或多价苗少,不便于防疫和提高生产效率。

③ 研制动物新发传染病的疫苗、细菌病和寄生虫病的疫苗和不同动物品种的疫苗。一些严重危害养殖业的新发传染病如鸡传染性贫血、猪繁殖与呼吸综合征及猪圆环病毒病的安全、高效疫苗紧缺;耐药性或药物防治效果不佳的细菌病、寄生虫病疫苗缺乏;宠物、经济动物和水生动物疫苗缺乏等^[3,5]。

④ 研发新型佐剂、免疫增强剂、活疫苗耐热保护剂。优良的免疫佐剂和增强剂是提高常规疫苗免疫效力必不可少的。活苗耐热保护剂可使疫苗在常温下保存更加稳定,便于基层保存、运输和使用。

⑤ 改进生产工艺、强化疫苗原辅材料研发。如研究疫苗佐剂和乳化工艺,增加死苗的稳定性、降低其黏稠性和副反应。我国普遍采用常规静止或转瓶培养抗原,而先进国家采用大批量的悬浮培养工艺,减少培养空间、提高效率、节省成本^[1]。

3.2 新型疫苗的现实需求和发展方向

从使用疫苗的最终目的即控制和净化传染病的角度来看,常规疫苗的最大缺陷是不能区分自然感染动物和免疫动物;其次,常规疫苗培育安全、高效弱毒株的过程是不能控制的,往往是随机的和碰运气的或者是长期的^[3]。新型疫苗的最大优势是容易制造区分自然感染动物和免疫动物的“标记”疫苗,便于疾病的净化,比如伪狂犬病基因缺失疫苗;还可以快速、定向地研制出致弱病原体及亚单位疫苗,利于疾病的快速控制^[4]。研发新型疫苗的原则是:第一,安全性应高于现有的常规疫苗;第二,免疫效力如不能显著高于常规疫苗,至少应与常规疫苗相当;第三,价格与常规疫苗大致相当;第四,解决一些常规疫苗无法解决的问题,如区分自然感染和疫苗应答等^[3]。根据我国畜禽疫病发生和控制的情况,新型疫苗研究的重点应放在以下几类疾病:一是国家需要区域性消灭和全国性消灭规划的疾病;二是现有常规疫苗存在较大缺陷,用常规方法改进而短期难以克服的疾病,如猪繁殖与呼吸综合征等;三是传统上依赖抗生素控制的重要细菌性疾病,这类疫苗的使用可大大减少畜禽抗生素的用量;四是一些目前有较好常规疫苗的重要传染病,研制的新型疫苗应有1~2个重要特性大大优于现有常规疫苗,因此可作为常规疫苗的补充。

参考文献:

- [1] 杨汉春. 动物免疫学[M]. 2版. 北京: 中国农业大学出版社, 2003.
- [2] 蔡宝祥. 家畜传染病学[M]. 4版. 北京: 中国农业出版社, 2001.
- [3] 刘秀梵. 畜禽疫苗研究展望[J]. 动物科学与动物医学, 2004, 21(1): 1—2.
- [4] 童光志, 涂长春. 畜禽基因工程疫苗及诊断技术产业发展现状与前景[J]. 农业生物技术学报, 2005, 13(2): 133—140.
- [5] 李慧姣. 我国兽用生物制品质量分析及应对措施[J]. 中国禽业导刊, 2008, 25(7): 25—27.
- [6] 宁宜宝. 我国兽用转基因微生物产品的安全评价[J]. 中国兽药杂志, 2008, 42(1): 28—32.