



EGGS
PROGRAM

总第17期/2014年10月

正确评价疫苗作用，科学合理使用疫苗

作者：扬州大学刘秀梵院士

当前畜禽传染病的流行，特别是发病率、死亡率高的烈性传染病的流行，仍是困扰我国养殖业健康发展的主要问题，我们国家采取的疫病防控政策是以疫苗为主的综合性防控措施，疫苗在动物传染病防控中确实发挥了重要作用。依靠传统疫苗和其他防控措施，发达国家已经控制和消灭了多种动物传染病，美国、欧洲、日本、澳大利亚等 60 多个国家已消灭了口蹄疫，欧洲、拉美地区很多国家消灭了猪瘟，很多国家把猪伪狂犬病列为根除对象并取得了显著效果。在中国，依靠传统疫苗并结合其他防控措施，消灭了牛瘟、牛肺疫等烈性传染病，有效控制了炭疽、马鼻疽、猪丹毒、猪肺疫等疾病。但进入 21 世纪，随着养殖业规模扩大，进口种畜禽引种、动物流通等因素导致高致病性禽流感、高致病性蓝耳病、口蹄疫、猪链球菌病等出现和流行，加之一些原本已经得到控制的疾病因为抗原的变异或其他免疫抑制病的出现，致使多种动物传染病屡防不止、老病新发。

我们国家一直坚持预防为主、动物传染病控制方针，安全有效的疫苗成为动物疫病防控的重要手段。2006 年以来，我国兽用疫苗行业有了长足进步，从 20 世纪 90 年代末的 28 家发展到现在 100 多家，疫苗的品种、产能、数量、质量都得到了大幅增加和提升。但动物疫病数量却仍然不断增加，疫病造成的损失严重，疫病防控形势异常严峻。笔者最近参加了在法国南特举行的第 18 届世界禽病会，从大会报告和提交的论文内容看，中国专家主要关注禽流感、新城疫、传染性支气管炎等发病率、死亡率高、危害严重的疫病，而国外烈性传染病已经得到很好的控制，专家们主要关注影响生产性能的禽病和影响家禽产品的微生物安全的感染。国际动物疫病的防控实践提示我们，任何时候都要依据传染病防控科学原理，正确评价疫苗作用，科学使用疫苗才能达到很好的疫病防控效果。

传染病防控的原理是针对引起流行的 3 个环节：即消灭传染源、切断传播途径和保护易感畜群。疫苗免疫显然是针对保护易感群体的，如果结合消灭传染源、切断传播途径的措施（我们统称为生物安全措施），可以在防控传染病中发挥很好的作用。在我国有很多人存在“手中有苗，心中不慌”、“一针（疫苗）定天下”的完全依赖疫苗的错误观念，这违反了传染病防控的最基本原则：必须在消灭传染源、切断传播途径和提高易感畜群的免疫力三个环节上形成合力，才能有效控制流行。对群体饲养的家畜家禽传染病的防控尤其如此。

1 对疫苗作用的认识

1.1 错误地认为疫苗免疫能产生不再感染的免疫力（sterile immunity）



EGGS PROGRAM

很多人有完全依赖疫苗的错误认识，主要来源于对疫苗免疫产生的免疫力的理解有偏差，认为动物在用预防某种病的疫苗免疫后，就不可能再感染该病的病原体，不会再发生该病，也就是说疫苗免疫产生了不再感染的免疫力。在所有的疫苗中，只有预防人类天花的牛痘疫苗，能产生这种不再感染的免疫力。天花之所以成为人类全球消灭的第一个传染病，与牛痘疫苗能产生这种不再感染的终身免疫力有关，当然与天花病毒的其他生物学特性也有关，如宿主单一（仅灵长类中的人类感染，人类是天花病毒的唯一宿主）、感染者或死亡或完全康复而获得终生免疫，没有康复带毒的情况。在动物疫苗中，只有牛瘟疫苗产生的免疫力十分坚强，与牛痘疫苗相似（虽然达不到牛痘疫苗那样产生不感染的免疫力），是使牛瘟成为人类全球消灭的第一个动物传染病的重要原因之一。

由于绝大多数动物疫苗不能产生不感染的免疫力，也就是说动物在用一种病的疫苗免疫后，还可以感染该病的病原体，并在其中繁殖和排出。针对不同病原体的疫苗产生的免疫力是不同的，针对同一病原体的不同疫苗产生的免疫力也是不一样的。疫苗产生免疫力的评价分为临床保护和感染保护两个层次。临床保护是保护不发生死亡或不出现临床症状，感染保护是免疫动物在强毒攻击时，病毒在体内的复制能力（载毒量）下降和排出持续时间缩短。按照这种评价标准，牛痘疫苗的临床保护率 100%，感染保护率 100%。而其他的所有疫苗都达不到这个标准，有的临床保护率虽达到 100%，但感染保护力肯定达不到，而大多数疫苗的临床保护率达不到 100%，感染保护率就更差。

1.2 正确认识疫苗的作用

上面已提到，绝大多数疫苗都不能产生不感染的免疫力，而只能产生保护不发生临床疾病的免疫力，因此疫苗的作用就是防止和减少临床疾病造成的损失，同时也降低免疫动物在强毒攻击时强毒在体内复制的能力。应该注意，不同疫苗产生的免疫力，不仅其临床保护率差别很大，而降低强毒复制的保护率差异可能更显著。

2 对免疫动物群体的认识

2.1 疫苗免疫产生的免疫力群体中个体间存在较大的差异

遗传差异、母源抗体水平差异和各种原因带来的差异，使疫苗免疫的动物群体中个体产生的免疫力之间存在较大的差异。如检测抗体水平，群体中的个体常呈正态分布：即大部分个体为中等水平，一小部分为很低水平，而另一小部分为很高水平。疫苗免疫后个体产生的免疫力的不均一性，通常用离散度来表示，离散度愈大，很高水平和很低水平个体所占的比例就愈大，带来的问题也愈多。因此，在免疫群体中如果有强毒存在，或从外面引入了强毒，那些免疫力低的个体就可感染强毒，并大量复制和排出，在群体中形成循环传播，造成免疫群体的非典型发病。

2.2 疫苗免疫前后动物群体感染强毒的状况

疫苗免疫前动物群体已感染强毒，在这种情况下疫苗接种往往会激发疾病的发生或流行。疫苗免疫不能清除动物群体中已经存在的强毒感染，而已经存在的感染会严重影响疫苗免疫正常免疫力的产生。



EGGS PROGRAM

疫苗免疫时未感染强毒，而在免疫后尚未产生坚强免疫力之前发生强毒感染，也会引起发病和影响正常免疫力的产生。疫苗免疫已产生坚强免疫力以后动物群体感染强毒，如个体免疫力离散度不大，可能暂时不表现异常，但强毒如能在群体中持续存在，则随着时间的推移而免疫力下降时，就可引起发病；如个体免疫力离散度大，则免疫力很低的个体就可能发病，造成免疫群体的非典型流行。从以上的情况看，防止强毒进入疫苗免疫群体非常重要，而这不是疫苗免疫本身能做到的，却是消灭传染源和切断传播途径的生物安全措施能做到的。

3 疫苗产生的免疫力的局限性

有的病原体有很多血清型，各型之间完全没有交叉保护或交叉保护很差，如口蹄疫病毒（Foot and Mouth Disease Virus, FMDV），我国流行的有 A、O、Asia 1 三个主型，互相间均无交叉保护。甚至同一血清型中不同亚型或变异型之间的交叉保护也很差。

有的病原体变异很快，疫苗对新出现的变异型交叉保护比较差，如 H5N1 禽流感。疫苗更新的速度远赶不上病毒变异的速度。

有些病原体的遗传型、血清型和保护型很复杂，如鸡传染性支气管炎病毒（Infectious Bronchitis Virus, IBV），很难评价疫苗对流行毒株的交叉保护作用。

有些病原体虽然只有一个血清型，如古典猪瘟病毒（Classical Swine Fever Virus, CSFV）和新城疫病毒（Newcastle disease virus, NDV），因为流行株与疫苗株之间的抗原性差异已积累到一定程度，虽然临床交叉保护还可以，但对流行株的感染保护就很差，流行株攻击后病毒载量高，排毒率高，排毒时间长。

有些疫苗病毒有残余毒力，如传染性氏囊病（Infectious Bursal Disease, IBD）疫苗毒本身可引起免疫抑制，有的疫苗毒可引起临床或亚临床疾病，有的可与流行毒发生重组，使流行株的遗传型、血清型和保护型更加复杂。

4 免疫失败种种

4.1 母源抗体或基础免疫抗体很高时免疫

免疫程序不合理，如禽流感在高母源抗体水平下，早期免疫效果常常不理想。

4.2 疫苗抗原与临床野毒抗原性的差异

由于抗原性的差异导致免疫失败或免疫效力下降，如非典型新城疫的出现。

4.3 疫苗的保存和使用存在问题



EGGS PROGRAM

保存条件及运输冷链系统，疫苗的贮存和运输都通过冷链系统维持疫苗的生物活性。

4.4 引起免疫抑制的因素

霉菌毒素，存在免疫抑制性病原体感染，中等偏强毒力法氏囊活疫苗对新城疫、禽流感免疫的影响等。

4.5 疫苗本身存在问题

原材料的标准化、疫苗的毒力、抗原含量、病毒滴度的稳定性；活疫苗纯净性、稀释液质量、灭活疫苗佐剂问题。

5 如何科学合理用好疫苗

伴随着我国养殖业规模化、集约化程度的提高，一批规模化养殖集团逐步建立了自己的健康养殖及动物疫病防控体系，少数集团如广东温氏食品集团股份有限公司建立了与兽用疫苗企业疫苗质量检验平台相接轨的疫苗质量评价平台。控制动物传染病中的两个环节：消灭传染源、切断传播途径是通过我们健康的养殖体系和疫病监测体系来实现的，提高易感动物的免疫力通过疫苗质量评价体系选择优质疫苗、制订科学的免疫程序、评价疫苗免疫效果来实现，主要做好以下几个方面工作：

5.1 控制好引种

动物群体中携带的病毒主要来源一是通过引种引入，二是在免疫失败后频繁更换活疫苗，甚至引入多价活疫苗所致。由于动物群体病原携带状况复杂，并且多病原循环存在，难以清除，在疫苗的选择压力下容易出现变异，疫病防控难度加大。

例如大家比较关注的猪蓝耳病的防控，从1995年我国报道首例经典蓝耳病临床案例至2007年，经典蓝耳病和高致病性蓝耳病已经蔓延到我国大部分养猪地区。目前我国批准上市的蓝耳病疫苗品种繁多，如经典弱毒株：CH-1R、R98、V2332，高致病性蓝耳病弱毒株：江西株 JXA1-R、湖南株 HuN4-F112、天津 TJM-F92 等。多种疫苗毒株的存在使养殖户出现选择困惑，常常在一种疫苗免疫失败后立即更换其他疫苗，造成多种疫苗毒株在一个猪群同时存在现象，加之引种环节中引入携带不同蓝耳病毒的种猪，使得蓝耳病防控更加复杂。类似上述情况已经不是单一使用疫苗能够解决问题了。少数养猪企业通过严格的管理及生物安全措施维持着高致病性蓝耳病毒的双阴性，其防控经验在于以下几点：

5.1.1 控制好传染源：引种环节中加强种猪病原携带监测，控制病原引入；

5.1.2 切断传播途径：加强饲养管理和消毒措施，控制进场车辆消毒、人员流动，胎盘、精液等垂直传播；

5.1.3 提高易感动物免疫力：慎重选择疫苗，在生物安全措施到位，蓝耳病阴性猪场尽量不使用蓝耳病疫苗。蓝耳病阳性猪场选择安全有效的低毒力活疫苗建立优势疫苗病毒群，切忌频繁更换疫苗。



EGGS PROGRAM

5.2 选择好疫苗

在一个区域使用疫苗前必须进行疫病流行状况及动物群体血清学调查，由于动物传染病多呈现地方流行性，有条件的规模化养殖场可与疫苗生产企业及高校、科研院所联合进行深度的病原学和血清学调查，对于确定适合当地使用的疫苗，指导中小规模养殖场选择针对性好的疫苗具有指导意义。

疫苗应选择取得兽药生产许可证企业生产的拥有产品生产批准文号的产品，农业部中国兽药信息网（www.ivdc.gov.cn）可以查询。在合法的疫苗产品中选择与所要预防的疾病类型相一致的疫苗。同一种疾病不同的血清型疫苗的保护效果会有差异。通过当地流行病学状况、病原携带状况及血清学检测结果，我们可以选择与诊断出的疫病相一致的疫苗。

优质的疫苗必须是安全、高效、稳定、均一，疫苗生产企业应在 GMP 条件下严格按照产品生产工艺规程及质量标准生产供应优质疫苗，养殖户可通过以下方式选择安全和免疫效果好的疫苗：

5.2.1 活疫苗选择低毒力、具有良好免疫原性的产品，慎重使用中等毒力及中等偏强毒力活疫苗，尽量不使用多价全病毒活疫苗，避免引入多种同类疫苗病毒。如市场上非法鸡传染性支气管炎多价活疫苗的使用使传支的免疫变得更加复杂。

5.2.2 注意活疫苗的纯净性。《中国兽药典》（2010 版）对疫苗禽源和非禽源外源病毒的检测均有明确的检测方法和标准，规范的疫苗生产企业均有严格的疫苗外源病毒检测手段，有条件的规模化养殖户可通过自检、第三方检测平台或采用盲样送疫苗生产企业检验的方法对疫苗质量进行监测，但必须采用农业部公告产品质量标准检测方法进行。

5.2.3 注意疫苗的抗原含量及效价。疫苗出厂均有效力检验方法对抗原含量及效价进行检测，养殖户可通过上述方法对活疫苗抗原含量、灭活疫苗抗原效价进行监测，优质疫苗抗原病毒含量及效价应在稳定的区间范围内，批间波动很小。多联灭活疫苗的每种组分抗原含量均应同于同类单苗。疫苗的使用剂量应采用疫苗生产企业推荐使用剂量，疫苗生产企业技术人员会根据不同区域疫病流行情况及疫苗使用效果数据统计提出该地区建议免疫剂量。

5.2.4 认真检查疫苗外观。疫苗使用前应对疫苗的外观及物理性状进行检查，凡过期、物理性状发生变化、变色、收缩、无真空、破乳、有异物、污染的疫苗均不能使用。

5.2.5 疫苗的冷链运输及保存十分重要。为避免长途运输给疫苗质量造成影响，疫苗生产企业一般选择当地取得兽药 GSP 合格证的单位合作，采用最为快捷的途径供应疫苗，如果选择非本区域指定销售公司提供的疫苗，跨省、跨区购置疫苗会因运输路线的延长导致疫苗质量得不到保证从而影响疫苗免疫效果。

5.3 制订好免疫程序



EGGS PROGRAM

疫苗生产企业会提供给用户建议免疫程序，但由于流行病学因素、免疫学因素、具体实施条件、疫苗质量的不同，没有一种放之四海而皆准的免疫程序。所有的免疫程序均与疫苗质量相关。因此在免疫程序不变的情况下，疫苗生产企业提供的疫苗也应该是在稳定的抗原含量和效价区间范围内。任何降低抗原含量或盲目提高效价的做法都是错误的，在确定疫苗免疫程序中需要注意以下几点：

5.3.1 根据区域流行病学特点选择需要免疫的疫苗。在对养殖场进行病原调查后，确定疫病种类、流行起止时间、发病情况，从而有针对性地选择疫苗。如在一个区域内当禽流感（H9）感染较为严重时，应慎重进行传支活疫苗的免疫，因为单一禽流感（H9）病毒危害性尚不严重，但早期与传支病毒协同，后期与大肠杆菌协同就会造成严重的支气管栓塞症状，使发病率、死亡率迅速上升。在这种情况下，就应该有重点的选择针对当前流行疫病的疫苗重点防控。

5.3.2 通过母源抗体检测、疫苗免疫后抗体消长测定数据制订免疫程序。注意高母源抗体水平对灭活疫苗免疫效力的影响，在制订免疫程序时应将种畜禽及后代商品畜禽的免疫程序结合起来通盘考虑，通过调整种畜禽免疫程序使后代母源抗体控制在一定范围内，这样可合理安排商品代免疫程序，避免出现免疫空白期。如白羽肉鸡禽流感（H9）的免疫，当1日龄母源抗体高于10以上，一次免疫在整个饲养周期内均不能够产生有效的抗体保护效价，应适当调整种禽免疫程序，当母源抗体降至适宜的滴度，早期免疫疫苗才能发挥作用。

5.3.3 相同类别疫病活疫苗、灭活疫苗配伍，或仅有灭活疫苗的免疫程序确定。

根据免疫学免疫应答的基本原理，以体液免疫应答为例，初次免疫应答应阴性期较长，产生抗体水平不高且多为IgM类抗体，亲和力较低。再次免疫应答可刺激机体抗体迅速上升并维持较长时间，并且主要为够IgG。所以一次免疫能够达到高而持久的抗体水平是不现实的。科学的免疫程序是至少两次免疫，即用活疫苗首免，间隔一定时期以后采用灭活疫苗加免，对于没有活疫苗的疫病如禽流感病毒、圆环病毒病，可采用灭活疫苗两次免疫的方法，免疫间隔时间与疫苗的滴度及佐剂性能相关，对于大型养殖场，没有一个拿来就可以用的现成免疫程序，一定是经过前期流行病学调研和血清学调研，对不同来源疫苗进行质量评价，选定合适的疫苗后通过一个完整的免疫周期监测方能确定合适的免疫接种剂量和免疫程序，免疫程序一经确定就不要轻易修改，疫苗一经选定也不宜经常变换。

从以上五个方面的论述可以看出，疫苗免疫虽然可以提高动物群体的免疫力，但这是传染病防控的最后一道防线，必须尽一切可能防止强毒病原体进入免疫群体，尽力降低强毒的污染量，才能更好地发挥疫苗免疫的作用；而防止强毒病原体进入需要靠消灭传染源和切断传播途径的种种生物安全措施来实现，这是传染病防控的第一道防线。因此，我们必须正确认识疫苗在疫病防控中的作用，科学合理使用疫苗，在消灭传染源、切断传播途径和提高易感动物的免疫力三个环节上形成合力，才能有效控制动物疫病的流行。（中国兽药杂志）