

我国市场上猪支原体肺炎疫苗现状及应用效果

车艳杰,王勇鹄,柳舒航,王贵华*

(北京大北农科技集团股份有限公司动物医学研究中心,北京 100195)

[收稿日期] 2014-09-19 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2014)12-0061-05 [中图分类号] S859.79+7

[摘要] 根据我国产品注册情况,从疫苗的制备技术、免疫程序及免疫效果三个方面对国内报批、销售的猪支原体肺炎疫苗进行了比较研究,并简要分析了各疫苗产品的特点,以期为我国猪支原体肺炎疫苗的发展提供参考。

[关键词] 猪支原体肺炎;疫苗;比较

The Situation and Application of Swine *Mycoplasma Pneumonia* Vaccine in Domestic Market

CHE Yan-jie, WANG Yong-jian, LIU Shu-hang, WANG Gui-hua*

(Dabeinong Group Research Center for Animal Medicine, Beijing 100195, China)

Abstract: According to the registrations of swine *mycoplasma pneumonia* vaccine in China, this review was to compare some commercial vaccine in domestic market from the preparation technology, immunization program and immune effect, and briefly analyse the characteristics of each vaccine.

Key words: swine *mycoplasma pneumonia* ; vaccine; comparison

猪支原体肺炎是由猪肺炎支原体(*Mycoplasma hyopneumoniae*, M.hyo)引起的一种慢性呼吸道传染病,在我国也称为猪喘气病。该病一般不引起猪只死亡,但容易继发其他呼吸道病原的感染,给猪场带来巨大的隐形损失^[1-2]。据初步统计,该病每年给我国造成的直接经济损失高达40亿元^[3],接种疫苗是防控该病的重要途径之一。疫苗的使用能显著降低猪只肺炎病变率和猪群支原体感染水平,提高日增重2%~8%,提高饲料转化率2%~5%,减少继发感染,降低动物死亡率,节约治疗费用^[4-5]。本文主要从猪支原体肺炎疫苗的制备技术、免疫程序及免疫效果

三个方面对国内报批、销售的疫苗产品进行了综述。

1 猪支原体肺炎疫苗研究概况

目前,市场上主要使用的猪支原体肺炎疫苗为常规全菌体疫苗。研究人员试图使用猪肺炎支原体主要抗原膜蛋白P97、P110、P46和P36等^[6-7],作为抗原制备具有一定保护率的疫苗,但由于猪肺炎支原体特异保护性抗原的不确定性,并未获得成功的亚单位疫苗。常规的全菌体疫苗包括弱毒活疫苗及灭活疫苗,其中弱毒活疫苗需要胸腔、鼻腔或肺内注射,免疫期长,预防效果显著;灭活疫苗通过肌肉注射,临床使用方便,免疫效果良好,在我

作者简介:车艳杰,从事兽用生物制品的研发。

通讯作者:王贵华。E-mail:wanggh@im.ac.cn

国临床上较经常使用^[4]。国外许多动物保健公司早在 20 世纪 90 年代就成功研制出猪支原体肺炎灭活疫苗,并投入市场,疫苗在仔猪 7 日龄和 21 日龄进行两次免疫接种。随后研制出的猪支原体肺炎单次免疫灭活疫苗,给临床上带来极大便利。我国从 50 年代起,各大科研院所开展了该病的疫苗研制工作,中国兽医药品监察所于 1988 年率先成功研制猪喘气病弱毒活疫苗,免疫保护达 70% 以上^[8];2006 年江苏省农科院和南京天邦成功注册猪支原体肺炎活疫苗产品。

近几年,随着养殖业的发展及科研力度的加强,国内对该疫病的防控也开展了广泛的研究,也相应进行了一些灭活疫苗的研究,并初步取得了一定的成果。

2 国内注册的猪支原体肺炎疫苗

2.1 基本情况

2.1.1 猪支原体肺炎活疫苗 国内自主研发获得注册的产品有 2 个,分别为江苏省农科院畜牧兽医研究所研究开发的猪支原体肺炎活疫苗(168 株)、中国兽医药品监察所研究开发的猪肺炎支原体活疫苗(RM48 株)。猪肺炎支原体 168 株是由江苏省农科院畜牧兽医研究所于 1979 年在甘肃省分离,经 3 次克隆化培养,无细胞培养 340 代次,人工致弱的弱毒菌株,采用该菌株作为抗原制备成活疫苗。该疫苗可产生较强的局部黏膜免疫力和细胞免疫力,肺内 1 次注射,2 周内可产生保护力。猪支原体肺炎活疫苗(RM48 株)(2014 年 4 月 30 日公

告)是由中国兽医药品监察所与齐鲁动物保健品有限公司等 10 家单位联合注册,该疫苗为冻干活疫苗,通过鼻腔或胸腔方式接种,1 次免疫,能够有效预防猪支原体肺炎引起的猪喘气病。

2.1.2 猪支原体肺炎灭活疫苗 由国内代理机构代为报批的进口灭活疫苗有 8 个。哈药集团“瑞倍适”系列产品使用的是新型佐剂爱菲金,该佐剂含有 4.5% 的矿物油,油滴细小,比传统油佐剂增加 50% 的吸附面积,具有更大的抗原结合面积,增强免疫应答;英特威“安百克”保留了 15 种猪肺炎支原体抗原蛋白,使用 Emunade 水包油佐剂;辉瑞“瑞富特”采用专利水质佐剂 Carbopol,24 h 启动免疫,3 d 后产生有效保护;普泰克“喘泰克”为 P 株亚单位疫苗,免疫印迹证实抗原齐全、纯净,采用抗原浓缩技术,每次免疫仅需 1.0 mL,使用了非油质佐剂 QS-21;勃林格“茵格发”为全球首创单针猪喘气病疫苗,使用专用佐剂“茵培莱”,具有最佳的生物降解性,免疫后无任何不良反应;海博莱以左旋咪唑和 carbomer 作为佐剂,左旋咪唑起免疫增强的作用,树脂起缓慢释放抗原作用,从而产生双重效力;梅里亚公司的猪肺炎支原体灭活疫苗采用抗原性好的猪肺炎支原体 BQ14 株及阻断支原体感染的菌膜蛋白抗原,双效抗原提升了疫苗保护力,采用可快速释放抗原的水性氢氧化铝胶作佐剂,应激小,对 3 日龄仔猪免疫注射依然安全,且能快速诱导机体产生抗体。国内注册猪支原体肺炎疫苗产品菌株及佐剂详情如表 1 所示。

表 1 国内注册猪支原体肺炎疫苗产品基本情况

疫苗	厂家	产品	菌株	佐剂
灭活疫苗	哈 药	瑞倍适/瑞倍适-旺 RespiSure/RespiSure-One	P-5722-3 株	爱菲金
	英特威	安百克 M+PAC	J 株	Emunade 水包油
	辉 瑞	瑞富特 RespiFend	P-5722-3 株	Carbopol
	普泰克	喘泰克 MycoGard	P 株亚单位	QS-21
	勃林格	茵格发 Ingelvac M.hyo	J 株	茵培莱
	海博莱	喜宜丰 Mypravac Suis	J 株	左旋咪唑+树脂
	梅里亚	猪克喘 SprintVac	BQ14 株	氢氧化铝
活疫苗	南京天邦	支必宁	168 株	复合物
	中国兽医药品监察所	/	RM48 株	复合物

2.2 免疫程序及免疫持续期

2.2.1 猪支原体肺炎活疫苗 猪支原体肺炎活疫苗(168株)“支必宁”采用肺内注射,由右侧肩胛后缘2 cm肋间隙进针注射接种,每头接种1头份。仔猪5~7日龄免疫一次即可。强阳性猪场在60~80日龄二免,效果更好。疫苗正确接种一次,免疫后2周产生保护力,1个月抗同群感染,2个月抗强毒感染,免疫期长达6个月。猪支原体肺炎活疫苗(RM48株)通过鼻腔或胸腔方式接种,鼻腔接种2头份或猪胸腔接种1头份,免疫期为6个月。

2.2.2 猪支原体肺炎灭活疫苗 肌肉注射,操作简便,可分为两针免疫和一针免疫。两针法免疫,一般免疫程序为1~2周龄首免,肌肉注射1.0~2.0 mL,间隔2周后进行二免肌注1.0~2.0 mL,免疫期为6~9个月;一针法免疫,免疫程序为1~3周龄或以上肌肉注射1.0~2.0 mL疫苗,免疫持续期达4~6个月。一针法免疫需要较少的人力,应用更方便,免疫效果与两针免疫相当,目前应用较多^[9]。可进行一针免疫的疫苗有哈药的“瑞倍适-旺”,勃林格的“茵格发”,海博莱“喜宜丰”。国内注册的灭活疫苗免疫方法如表2所示。

表2 猪支原体肺炎灭活疫苗免疫程序及免疫期

厂 家	商品名	免疫程序	免疫持续期
哈 药	瑞倍适-旺 RespiSure-One	一针免疫:1周龄或以上猪,每头1头份2.0 mL	6个月
	瑞倍适 RespiSure	两针免疫:首免1周龄,间隔2周二免,每次2.0 mL/头	6个月
英特威	安百克 M+PAC	两针免疫:首免7~10日龄,间隔2周二免。每次1.0 mL/头	4个月
辉瑞	瑞富特 RespiFend	两针免疫:首免7~10日龄,2~3周二免。每次2.0 mL/头	6个月
普泰克	喘泰克 Mycogard	两针免疫:首免2周龄,4周龄二免,每次1.0 mL/头	/
勃林格	茵格发 Ingelvac M.hyo	两针免疫:首免2周龄,4周龄二免,每次1.0 mL/头	4个月
海博莱	喜宜丰 Mypravac Suis	一针免疫:7日龄以上猪,每头1头份2.0 mL;两针免疫:猪肺炎支原体高发地区7~10日龄首免,15~21日龄二免,每次2.0 mL/头	/
梅里亚	猪克喘 SprintVac	两针免疫:首免5日龄,3~4周龄二免,每次2.0mL/头;1针免疫:10周龄中晚期育肥猪紧急接种,每头1头份2.0 mL	/

2.3 疫苗免疫效果评价 疫苗免疫保护效果主要从免疫攻毒保护、刺激产生细胞免疫和体液免疫水平等方面进行综合评价,其中肺炎病变评分与肺炎病变减少率是免疫效果评价的主要指标^[4],也可以对疫苗产品主要经济指标生长性能方面进行比较。猪肺炎支原体的免疫应答主要以细胞免疫为主^[10],局部粘膜免疫和被动免疫(如母源抗体)也证明了能抵御猪肺炎支原体感染,阻止肺炎病变的恶化,但目前未有研究表明猪支原体肺炎疫苗免疫效果与血清抗体水平具有相关性。

各厂家生产的疫苗产品免疫攻毒试验均能显著降低肺炎病变,起到较好的免疫保护效果,有些疫苗产品还能显著提高动物生长性能,增加经济效

益。结果如表3所示。

但是目前疫苗产品对种母猪研究报道较少,妊娠后期疫苗接种一方面能降低支原体垂直传播可能性,另一方面能提高仔猪母源抗体水平抵御支原体感染。有研究表明,怀孕母猪在产仔前3~5周进行免疫,其仔猪断奶时肺炎支原体感染数量相对较少^[21]。

Thackers等1998年对美国销售的勃林格“茵格发”、英特威“安百克”、普泰克“喘泰克”、辉瑞“瑞倍适”、富道“瑞富特”5个同类产品进行了免疫比较实验,结果表明5种疫苗产品免疫动物后,均能显著减少试验动物肺炎病变,各免疫组间肺炎病变率差异不显著。在5个疫苗中,有2个疫苗的完全保护率(0肺炎病变)相对较高为40%;1个疫苗

5%以下肺硬变率试验动物数量仅为 50%,另 2 个疫苗产品均达到 80%以上^[4]。

Lee 等通过 IFN- γ 检测、淋巴细胞刺激试验和延迟型过敏反应试验,比较 3 种商业支原体疫苗诱导机体产生细胞免疫水平。结果表明,“瑞倍适-旺”产生较强的细胞免疫反应,且 1 周龄单次免疫优于 3 周龄免疫^[22]。邓衔柏等进行了“茵格发”和“瑞倍适”对猪血液 IFN- γ 和生产性能影响比较研究,结果疫苗组血清中 IFN- γ 均比非免疫组高,各疫苗组肺炎病变评分均显著低于非免疫组 ($P\leq 0.01$),各阶段日增重、饲料转化率均比对照组高,死亡率低,治疗成本显著降低 ($P\leq 0.01$)^[23]。

表 3 国内注册产品免疫效果

疫苗企业	肺炎病变评分	肺炎病变率	生长性能
企业 1	Madec 和 Kobisch 评分法:对照组 9.7~13.5 分;免疫组 5.5~7.5 分 ^[11]	肺炎病变率减少 43.3%~47.1%	料重比降低 6.04%~9.21%
企业 2		对照组肺炎病变率 7.2%,免疫组 0.9%~1.1%,肺炎病变率减少 85%~88%	屠宰时,免疫组比对照组平均日增重增加了 5.5% ^[12]
企业 3	Hannan 评分法:对照组 3.09 分,免疫组 1.81 分 ^[13]	肺炎病变率减少 57.4%~66% ^[14] ;病理变化减轻 80%	提高生长速度 20~70g/d,降低料肉比 0.1~0.3 ^[15]
企业 4	0~5 分评分系统:对照组平均得分 0.86 分,一针免疫组得分为 0.37 分。	一针法:肺炎病变减少 77.8%~99.3%;两针法:肺炎病变减少 93% ^[16]	育肥阶段体重比对照组增加了 7~42 g/d ^[17]
企业 5	对照组肺炎病变平均分为 7.0 分;免疫组为 5.6 分 ^[18]	对照组肺炎病变率 73.9%;免疫组肺炎病变率 56.2% ^[18]	
企业 6		对照组肺炎病变率均值为 17.9%;免疫组为 1.85%	免疫组比对照组平均每头增重 8.46 kg
企业 7		肺炎病变减少 78.9% ^[20]	日增重提高 5.25% ^[19]
企业 8	对照组肺部病变平均得分为 7.57 分,免疫组为 3.91 分	肺炎病变记分值减少 48.3%	免疫组屠宰时比对照组平均重 7.3 kg,增重 8%,饲料消耗量减少 5.5 kg/头,饲料转化率改善 0.3
企业 9	两针法免疫组得分为 3.6 分,1 次法为 5.0 分;对照组平均得分为 6.1 分 ^[20]		免疫组均能显著提高猪群生长速度,2 针法各经济参数均优于 1 次法免疫 ^[20] 。1 针法免疫组比对照组平均增重 18 g/d

3 展 望

猪肺炎支原体能诱导呼吸道疾病继发感染,在猪呼吸综合征中扮演重要角色,有效控制猪肺炎支原体的感染,有利于减少呼吸综合征带来的经济损失。在许多国家,有超过 70%的猪群使用猪支原体肺炎疫苗对该病进行防控^[24]。根据中国兽医药品监察所疫苗批签发的数量统计,我国该疫苗的使用率仅为 20%左右,这与我国猪支原体肺炎疫苗产品研发相对滞后有关。从疫苗临床应用效果看,弱毒疫苗、灭活疫苗均能显著减少试验动物肺炎病变,疫苗间没有明显的差异。目前,有多家生产猪支原体肺炎疫苗,其中我国自主研发的产品有 2 个,均为弱毒活疫苗,其余均为进口注册的灭活疫苗。为了提高猪支原体肺炎疫苗市场的竞争力,还需要对弱毒疫苗进行更深入的研究,并加快灭活疫苗及其相应联苗的研究,使产品尽快投放市场,更好地为我国疫苗市场有序竞争提供保障。

参考文献:

- [1] 汪秉刚. 疫苗诱导对猪肺炎支原体的免疫防卫[J]. 国外畜牧学: 猪与禽, 2002(5): 8-10.
- [2] 刘洪云. 猪肺炎支原体疫苗免疫的重要性[J]. 国外畜牧学: 猪与禽, 2009, 29(3): 60-61.
- [3] 沈青春, 宁宜宝, 覃青松. 猪肺炎支原体的研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2003, 37(6): 26-30.
- [4] Thacker E, Thacker B, Boettcher T, *et al.* Comparison of antibody production, lymphocyte stimulation, and protection induced by four commercial *Mycoplasma hyopneumoniae* bacterins[J]. Swine Health Prod, 1998, 3(6): 107-112.
- [5] Meyns T, Dewulf J, Kruif A, *et al.* Comparison of transmission of *Mycoplasma hyopneumoniae* in vaccinated and non-vaccinated populations. Vaccine, 2006(24): 7081-7086.
- [6] 李桂兰, 刘志宗, 张映山, 等. 猪肺炎支原体致病机理研究进展[J]. 畜禽业, 2007, 10: 4-7.
- [7] 于敏, 杨建德, 相文华, 等. 猪肺炎支原体的研究进展[A]. 中国畜牧兽医学学会家畜传染病学分会成立20周年庆典暨第十次学术研讨会论文集(上)[C], 2003, 596-599.
- [8] 王桂敏, 丁庆献. 猪喘气病疫苗的使用效果[J]. 农业科技通讯, 1990, (12): 20-21.
- [9] Baccaro M R, Hirose F, Umehara O. *et al.* Comparative efficacy of two single-dose bacterins in the control of *Mycoplasma hyopneumoniae* in swine raised under commercial conditions in Brazil[J]. The Veterinary Journal, 2006, 172: 526-531.
- [10] 刘志宗, 张映. 猪支原体肺炎疫苗的研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2006, 40(8): 38-40.
- [11] 刘茂军, 赵永前, 苗连叶, 等. 猪支原体肺炎活疫苗(168株)临床试验[J]. 畜牧与兽医, 2009, 41(8): 93-95.
- [12] Siugdaite J, Jukna C, Jukna V, *et al.* A field trial to study the efficacy of resipure one vaccine against pigs mycoplasmal pneumonia[J]. Acta veterinaria, 2006, 56(4): 333-341.
- [13] Siugdaite J, Garlaite K, Laurinavičiute V, *et al.* The Effect of Vaccination With Inactivated Vaccine Resipure Against *Mycoplasma hyopneumoniae* [J]. Veterinarija ir Zootechnika, 2002, 18(40): 74-76.
- [14] 曹建国, 张云台, 赵方根, 等. “瑞倍适”猪肺炎支原体灭活疫苗免疫效果观察[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2001, 3: 16-18.
- [15] 郭军华, 胡松华, 宋培武, 等. 瑞倍适(猪肺炎支原体灭活疫苗)田间免疫效果观察[J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2009, 41(9): 106.
- [16] Groth D. M+Pac® *Mycoplasma hyopneumoniae* bacterin-Technical Overview [EB/OL]. <http://www.thepigsite.com/articles/1397/mpac-mycoplasma-hyopneumoniae-bacterin-technical-overview>, 2005-07-01.
- [17] 陈瑞爱, 何显坤, 方炳虎, 等. 猪支原体肺炎疫苗在生产中的应用效果观察[J]. 中国兽医杂志, 2001, 37(8): 18-19.
- [18] Pommier P, Keita A, Pagot E, *et al.* Field efficacy of a *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccine in the control of enzootic pneumonia in swine[J]. Revue Méd. Vét., 2000, 151(8-9): 835-840.
- [19] 陈玉华, 母安雄, 叶茂峰, 等. 规模化猪场喘气病免疫效果初探[J]. 养猪, 2007, 1: 35.
- [20] Kyriakis S C, Alexopoulos C, Vlemmas J, *et al.* Field Study on the Efficacy of Two Different Vaccination Schedules with HYORESP® in a *Mycoplasma hyopneumoniae*-Infected Commercial Pig Unit[J]. J. Vet. Med. B, 2001, 48: 675-684.
- [21] Sibila M, Bernal R, Torrents D, *et al.* Effect of sow vaccination against *Mycoplasma hyopneumoniae* on sow and piglet colonization and seroconversion, and pig lung lesions at slaughter[J]. Vet Microbiol, 2008, 127: 165-170.
- [22] Lee Y. Comparison of cellular immune responses induced by commercial *Mycoplasma hyopneumoniae* bacterins[A]. Proceedings of the 4th Congress of Asian Pig Veterinary Society[C], 2009, (10): 85.
- [23] 邓衔柏, 剡海阔, 叶建根, 等. 猪接种肺炎支原体疫苗对血液γ干扰素和生产性能的影响[J]. 动物科学与动物医学, 2005, 6: 20-22.
- [24] Maes D, Segales J, Meyns T, *et al.* Control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs[J]. Veterinary Microbiology, 2008, 126: 297-309.

(编辑:曹佳)