

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.06.10

兽用疫苗中药佐剂发展与管理研究

顾进华, 范强, 王利永, 张秀英, 龚旭昊, 李慧杰, 张存帅*

(中国兽医药品监察所, 农业农村部中兽医生物学重点实验室, 北京 100081)

[收稿日期] 2023-02-20 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 06-0066-07 [中图分类号] S851.66

[摘要] 本文聚焦兽用疫苗中药佐剂的研究与产业化发展, 总结兽医领域在单味药与中药组份佐剂, 以及配合疫苗使用的“免疫增强剂”效用, 从现代免疫与中兽医理论两个角度分析作用机理, 推动兽用疫苗中药佐剂在提高免疫效果、提高疫苗免疫应答方面的应用, 提出产业发展对策与管理建议。

[关键词] 兽用疫苗; 中药佐剂; 兽药; 发展; 管理

Research on the Development and Management of Chinese Medicine Adjuvant for Veterinary Vaccine

GU Jin-hua, FAN Qiang, WANG Li-yong, ZHANG Xiu-ying,

GONG Xu-hao, LI Hui-jie, ZHANG Cun-shuai*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Key Biology Laboratory of Chinese Veterinary Medicine,

Ministry of Agriculture and Rural Affairs, P. R. China, Beijing 100081, China)

Corresponding author: ZHANG Cun-shuai, E-mail: zcs738@sohu.com

Abstract: This paper focuses on the research and industrialization development of Chinese medicine adjuvants for veterinary vaccines, summarizes the effects of single medicine and Chinese medicine component adjuvants as well as "immunopotentiator" used with vaccines in the veterinary field, analyzes the mechanism from the perspectives of modern immunization and Chinese veterinary theory, promotes the application of Chinese medicine adjuvants for veterinary vaccines in improving immune effect and immune response and puts forward industrial development countermeasures and management suggestions.

Key words: veterinary vaccine; Chinese medicine adjuvant; veterinary drug; development; management

我国在兽用疫苗中药佐剂的研究和应用方面取得了重要成果和实际成效, 兽用疫苗中药佐剂为

低免疫原性病原体疫苗开发提供了高效、安全、稳定的新型佐剂, 并有助于解决疫苗佐剂关键原材料

基金项目: “十四五”国家重点研发计划项目(2022YFD1801105)

作者简介: 顾进华, 研究员, 从事兽药质量管理与研究。

通讯作者: 张存帅, E-mail: zcs738@sohu.com

来源和国产化供应问题,在维护养殖业生产安全和动物源性食品安全等方面具备诸多优势。加强兽用疫苗中药佐剂的研究和管理,推动中药佐剂产业发展,对于兽药高质量发展具有重要意义。

1 兽用疫苗中药佐剂的定义

佐剂(Adjuvant),或者叫免疫佐剂(immunologic adjuvant),是指与抗原同时或预先使用,能增强机体针对抗原的免疫应答能力或改变免疫反应类型的一类物质。一般来说,佐剂是非特异性免疫增强剂。兽用疫苗佐剂可以看作是疫苗的一种添加剂,目前最常用的佐剂为铝佐剂、油乳佐剂和蜂胶佐剂,多用于灭活疫苗、亚单位疫苗和重组蛋白疫苗等。

兽用疫苗中药佐剂是以中药或其提取组份、成分制成的与抗原一起使用或配合兽用疫苗使用,辅助发挥免疫效用的物质。具有免疫增强功能的兽用中药成方制剂往往也作为疫苗佐剂使用。

中药佐剂主要来源于天然植物中提取的某些具有免疫活性的成分,这些成分具有毒性低、易于代谢的特点,既可以降低抗原需要量,提升兽用疫苗免疫效果,又可以通过替代其他佐剂,减少毒副反应,为解决佐剂的安全性和局部反应问题提供新的方案。

2 现有兽用疫苗中药佐剂

我国常用的兽用疫苗中药佐剂主要包括蜂胶佐剂、多糖与糖苷佐剂、壳聚糖佐剂、皂苷佐剂等;近年来批准的配合疫苗使用的中药制剂,也可以看作是一种兽用疫苗佐剂新形态。

2.1 蜂胶佐剂 蜂胶是由从植物中提取的树脂和蜜蜂分泌物经特定工序加工而成的胶状物质。以蜂胶作为佐剂研制的禽类和猪用疫苗,如禽霍乱蜂胶疫苗^[1]、新城疫-减蛋综合征蜂胶二联灭活疫苗^[2]等都能引起较早、较持久和强的免疫保护;用于猪圆环病毒疫苗,能显著增强猪群的特异性免疫和非特异性免疫,且具有良好的安全性^[3]。蜂胶佐剂毒性低,接种后不良反应小。近年来,蜂胶佐剂的应用已经十分广泛,禽大肠杆菌类灭活苗、禽多杀性巴氏杆菌类灭活苗、猪链球菌类灭活苗等蜂胶苗得到了市场认可,在特定种类疫苗中,蜂胶佐剂

疫苗的生产数量已经远远超过传统佐剂疫苗。蜂胶混合油乳剂、铝胶作为兽用疫苗佐剂在畜禽临床生产中的应用也取得比较理想的效果。

2.2 多糖与糖苷佐剂 多糖是由至少 10 个单糖分子脱水聚合而成的高分子碳水化合物,可形成直链或分支长链,结构复杂且庞大。多糖在自然界分布广泛,从天然产物中分离出的多糖化合物多达数千种。具有佐剂活性的多糖有黄芪多糖、人参多糖、党参多糖、枸杞多糖、淫羊藿多糖、当归多糖、灵芝多糖、香菇多糖、牛膝多糖等^[4]。多糖作为疫苗佐剂,生物相容性良好、毒性低、安全性高;作为抗原易被多种免疫细胞识别,免疫反应迅速。具有补益功能的中药所含多糖在临床应用中的表现效果更加明显。黄芪多糖和蒲公英多糖能够提升水产疫苗哈维氏弧菌灭活疫苗对牙鲆的保护效果^[5]。兽医领域已将黄芪多糖和香菇多糖开发成产品在生产实践中广泛应用。

2.3 壳聚糖佐剂 壳聚糖(β -(1-4)-2-氨基葡聚糖)是存在于昆虫甲壳中的碱性多糖,由甲壳素经浓碱处理脱乙酰基后制备而成。壳聚糖不溶于水,可溶于部分无机酸中,性质稳定。壳聚糖佐剂生产成本相对较低,而且具有良好的生物相容性,安全性较高;壳聚糖在黏膜中可以产生分泌型 IgA 抗体,具有黏膜吸附性优势,可以用于黏膜免疫。壳聚糖能在较温和条件下进行一系列化学修饰,形成具有不同生物特性的衍生物。壳聚糖-三磷酸盐是近年来研发出的多聚糖衍生物,克服了壳聚糖在生理 pH 下溶解度低的缺点,延长抗原释放时间并降低降解率,从而提高疫苗的有效性。

2.4 皂苷佐剂 皂苷(Saponins)是螺旋甾烷类化合物或三萜的天然糖苷。目前皂苷类佐剂研究中以三萜皂苷类为主^[6]。其中,以皂苷 Quil A、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1 应用最广。

皂甙 Quil A 是从蔷薇科南美奎拉雅属皂树(Quillaja Saponaria Molina)的皮中提取而来,目前已成为亚单位疫苗及癌症疫苗的理想佐剂^[7]。猪 O 型口蹄疫(FMD)疫苗中添加佐剂 Quil A,能显著提高 FMD 疫苗免疫后猪 VP1 结构蛋白抗体以及血清中细胞因

子的水平,显著提高 T 淋巴细胞增殖率^[8];将皂苷 Quil A 应用于猪繁殖和呼吸综合征病毒(PRRSV-1)改性活病毒(MLV)疫苗,可以上调 I 型 IFN 调节基因, I 型和 II 型 IFN 以及炎症细胞因子的表达水平,还可以增强细胞对 PRRSV 的免疫防御^[9]。

人参皂苷 Rb1 对禽流感油乳剂灭活苗有较强的免疫增强作用;人参皂苷 Rb1 与奶牛乳房炎金黄色葡萄球菌疫苗或猪细小病毒(PPV)灭活苗混合免疫豚鼠,能明显提高豚鼠血清抗体水平。

表 1 2011 – 2021 年农业农村部批准的部分新兽用中药制剂

序号	新兽药名称	功能	主治
1	芪芍增免散	益气养阴	用于提高鸡免疫力,可配合疫苗使用
2	芪芍增免口服液	益气养阴	用于提高鸡免疫力,可配合疫苗使用
3	参芪粉	补中益气,扶正祛邪	用于提高机体免疫力,增强猪、鸡抗力,配合疫苗使用提高疫苗保护率
4	紫锥菊口服液	促进免疫功能	用于增强动物免疫功能,提高新城疫疫苗的免疫效果
5	紫锥菊末	促进免疫功能	用于增强动物免疫功能,提高新城疫疫苗的免疫效果
6	霍蜂注射液	补益正气,增强免疫	鸡免疫抑制,提高鸡、猪疫苗的免疫效果
7	芪霍注射液	补益正气,增强免疫	鸡免疫抑制,提高鸡、猪疫苗免疫效果
8	党参多糖口服液	补中益气,健脾益肺	提高鸡新城疫疫苗免疫效果
9	紫锥菊根	增强免疫	用于增强猪蓝耳病灭活疫苗和鸡新城疫疫苗的免疫效果
10	紫锥菊根末	增强免疫	用于增强猪蓝耳病灭活疫苗和鸡新城疫疫苗的免疫效果
11	参龙合剂	增强机体免疫力	提高鸡新城疫疫苗免疫效果
12	芪楂口服液	增强鸡免疫力	增强鸡对鸡新城疫、法氏囊和禽流感疫苗的免疫应答
13	芪术增免合剂	补气健脾,益卫固表	增强鸡对鸡新城疫疫苗的免疫应答
14	五加芪粉	补中益气	用于增强鸡病毒灭活疫苗免疫效果
15	五加芪口服液	补中益气	用于增强鸡对病毒灭活疫苗的免疫应答
16	北芪五加颗粒	益气健脾	用于增强猪对猪瘟疫苗和鸡对鸡新城疫疫苗的免疫应答
17	玉屏风颗粒	益气固表,提高机体免疫力	用于提高猪对猪瘟疫苗的免疫应答
18	芪术玄参微粉	补益正气,增强免疫	用于提高鸡对新城疫、传染性法氏囊病疫苗的免疫应答
19	紫锥菊颗粒	促进免疫功能	用于增强猪对猪瘟疫苗和鸡对鸡新城疫疫苗的免疫应答
20	芪藿散	补益正气,增强免疫	用于提高猪对猪瘟疫苗、鸡对鸡新城疫疫苗的免疫应答
21	香菇多糖	扶正补虚	用于提高鸡对新城疫疫苗的免疫应答
22	香菇多糖粉	扶正补虚	用于提高鸡对新城疫疫苗的免疫应答
23	芪芝口服液	补中益气	用于提高鸡对鸡新城疫疫苗的免疫应答
24	芪根可溶性粉	益气固表,提高鸡的免疫力	用于增强鸡对鸡新城疫弱毒苗的免疫应答
25	人参茎叶总皂苷颗粒	增强免疫功能	用于提高鸡对新城疫、传染性支气管炎疫苗的免疫应答
26	地黄散	增强鸡的免疫力	用于提高鸡对鸡新城疫疫苗及禽流感疫苗的免疫应答
27	茯苓多糖散	增强免疫	用于提高猪对猪瘟疫苗和猪伪狂犬病疫苗的免疫应答
28	霍蜂散	补益正气,增强免疫	用于提高鸡对鸡新城疫疫苗、猪对猪瘟疫苗的免疫应答
29	党参可溶性粉	补中益气,健脾益肺	用于提高鸡对新城疫疫苗的免疫应答

2.5 成方制剂类中药佐剂 兽医领域深入挖掘兽用中药的主要和辅助免疫作用,通过严格的临床试验,研发了几十种用于提高动物疫苗免疫效果或免疫应答的新兽用中药制剂,如 2011 – 2021 年,农业农村部批准了一批用于鸡新城疫、法氏囊病、禽流感、口蹄疫、猪瘟、蓝耳病等动物病毒性传染病的疫苗免疫增强剂^[11]。

农业农村部批准用于提高动物疫苗免疫效果或免疫应答的新兽用中药制剂见表 1。

其中,有 12 种兽用中药制剂用于“配合疫苗使用、提高免疫效果”,17 种兽用中药制剂用于“提高疫苗免疫应答”。此类“免疫增强剂”通过合理应用,可以发挥佐剂作用^[12]。

3 中药佐剂应用及机制研究

3.1 中兽医理论免疫机制研究 早在一千多年前,我国古代的医药学家们就已经开始了对免疫学的探索。“免疫”一词,最早见于中国明代医书《免疫类方》,指的是“免除疫病”,也就是防治传染病。

中医学认为,正气是决定因素,正气具有祛除邪气、调节整体的阴阳平衡以保护机体的作用。这一认识与现代医学中免疫的概念基本相同,即识别异己,排斥异己,保存自己。病毒性疫病是动物感受外邪导致的,病毒一般属于“热毒”,感受热毒的主要症状为发热,并且热度较高,而且具有发病急、发展快等特点,中医把这类热病统称为温病。病毒引起的鸡法氏囊炎、禽流感、猪瘟、猪蓝耳病等疫病属于瘟疫范畴,具体辨治时以卫气营血辨证为主,辅以六经辨证;以热邪为主要病因,冬春多以风热、夏季多以湿热、秋季多以燥热为主;以邪热炽盛为主要病机;治疗原则始终围绕邪热,透邪出表,清泄内热,应用具有“祛邪”作用的中药将侵入体内的“热毒”驱除出去。

随着分子生物学和免疫学的发展,运用现代免疫学的理论和技术,研究中药增强畜禽等动物机体的免疫功能已取得了很大成就,这对于阐明有关中兽医理论的物质基础具有十分重要的意义。

3.2 现代医学免疫机制研究 佐剂主要包括免疫调节、细胞毒性 T 淋巴细胞诱导、抗原递呈、抗原靶向和储存等几种作用方式^[13]。佐剂增强免疫应答的机制是通过改变抗原的物理形状,增强抗原表面积,延长抗原在机体内保留时间;刺激单核吞噬细胞对抗原的递呈能力;刺激淋巴细胞分化,增加扩大免疫应答能力。

有理论认为铝佐剂使可溶性抗原微粒化,激发树突状细胞的吞噬作用,也有人认为佐剂将抗原锁定在呈递细胞上,加强抗原呈递……

总之,佐剂可能通过不同途径增强机体的免疫反应。

3.2.1 多糖免疫作用机制 多糖可促进免疫调节,具有多靶点、多功能和多因子效应,因此可广泛用作兽用疫苗免疫佐剂。多糖作为疫苗佐剂可提高免疫动物脾脏、胸腺和法氏囊等免疫器官指数,增强巨噬细胞吞噬活性及抗原递呈能力,增强 NK 细胞杀伤能力,促进树突细胞的成熟和分化,增强机体对抗原的摄取能力,影响 T 细胞亚群的种类和数量,改变 Th1、Th2 型免疫应答反应的类型,促进 B 淋巴细胞增殖,刺激细胞因子及抗体的产生等。而多糖作为配体通过与 Toll 样受体 (Toll - like receptor, TLR)、甘露糖受体 (mannose receptor, MR)、C 型凝集素受体 (C - type lectins receptor, CLR)、清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 等受体分子结合,激活下游信号通路,进而发挥上述免疫活性^[14]。

黄芪多糖、当归多糖、淫羊藿多糖等均能不同程度地促进细胞增殖和抵抗病毒感染。黄芪多糖较氢氧化铝和白油吐温能够激发较多的白细胞和淋巴细胞数,进而提高机体免疫力。香菇多糖具有 T 细胞特异免疫佐剂的特性。香菇多糖能够增强胸腺细胞对细胞因子的敏感性,从而增强了这些细胞向杀伤性 T 细胞的分化。猪苓多糖单独给药能显著提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬率和吞噬指数,增强记忆性 T 细胞的活性,与乙肝疫苗合用可进一步提高吞噬率;猪苓多糖可使垂直传播鸭乙型肝炎病毒 (DHBV) 的麻鸭血清 DHBV 阴转并改善肝脏病变。枸杞多糖可明显增加小鼠外周 T 淋巴细胞百分数,对 T 淋巴细胞介导的免疫反应有明显的选择促进作用,对胸腺 T 淋巴细胞的增殖效应最强,对脾 T 淋巴细胞亦有促进作用。从浮萍 (Lemna minor L.) 的愈伤组织中提取的果胶多糖具有口服免疫佐剂特性,能增加迟发型过敏反应和血清中溶菌酶抗体 Ig G 反应,增加小肠组织中丙二醛浓度和骨髓过氧化物酶活性。

3.2.2 皂苷免疫作用机制 皂苷作为疫苗佐剂,在进入机体后会诱导各种免疫相关细胞的分化成

熟,比如中性粒细胞的富集,诱导细胞因子的产生,以及巨噬细胞和树突状细胞(DC)的分化成熟。皂苷能有效增强疫苗的免疫原性是基于皂苷在注射部位具有“仓库效应”,缓慢释放,持久起效,而且还会上调相关免疫基因 mRNA 的表达,促进细胞因子和趋化因子的分泌^[15]。

QuilA 佐剂作用机理包括:与细胞膜上的胆固醇形成复合物^[16];诱导产生特异性 MHC I 抗原限制性细胞毒性 T 细胞;诱导产生多种细胞因子,如白细胞介素 IL-10、 γ 干扰素;提高动物机体对抗原的特异性抗体的水平,刺激产生 IgG1、IgG2b 和 IgG2a 抗体亚类。

人参皂苷 Rg3 可诱导 DC 分化和成熟,并通过促进 DC 分泌 IL-12 来促进 T/NK 细胞的增殖和活化,从而达到增强机体免疫功能的作用。人参总皂苷通过提高马立克氏病病毒(Marek's disease virus, MDV)的 L-meq 基因含量抑制 meq 基因的相关转录,从而诱导马立克氏病肿瘤细胞系——MSB-1 细胞的凋亡。

3.2.3 其他中药及组份与免疫机制 很多类中药均有提高免疫功能的作用,以补益类中药为主,涉及补气、补血、补阴、补阳类药物。黄芪可使巨噬细胞形态呈多样性,其表面积增加,吞噬功能增强,还可提高巨噬细胞内糖原和黏多糖物质,有利于加强巨噬细胞吞噬活力,加强对抗原处理和加强免疫调节作用。人参可提高巨噬细胞的吞噬活性,诱导干扰素生成,刺激细胞毒性 T 淋巴细胞活性。有研究发现^[13]人参总提取物与 $Al(OH)_3$ 胶合用有协同作用,与灭活猪细小病毒(PPV)免疫豚鼠,抗体滴度明显提高。

应用蜂胶或配合抗原引入机体,既能引起特异性免疫应答,又能启动非特异性防御机制,能刺激免疫系统增加抗体产量,增强补体活性和吞噬细胞的能力。蜂胶可以显著提高 CD4 + T 细胞、CD8 + T 细胞数量和血清中 IL-4 含量。淫羊藿-蜂胶佐剂不仅对特异性免疫起作用,还具有增加小鼠和雏鸡的 NK 细胞、巨噬细胞活性及血浆 cAMP、cGMP 含量等非特异免疫功能^[17]。

壳聚糖中游离的氨基和羟基可通过氢键和静电吸引作用吸附于机体黏膜上。通过作用于 Toll 样受体诱导巨噬细胞和树突细胞的活化,提高共刺激膜蛋白 CD80 和 CD86 的表达,从而激活免疫系统。

黄芪多糖、淫羊藿多糖、蜂胶黄酮、人参皂苷组成复方与新城疫疫苗混合后免疫雏鸡,能显著促进淋巴细胞转化,提高血清抗体效价,部分时间点显著强于油佐剂。

中药也可通过激活网状内皮系统、诱生多种细胞因子来增强动物免疫功能。大量的研究证实,中药及中药复方制剂可以通过细胞免疫、体液免疫提高机体的抗病力和抵抗力,增强畜禽等动物机体的免疫功能。

4 兽用疫苗中药佐剂生产工艺

中药产地不同,采收时间不同,药物的特性及有效组份、有效成分存在一定的差异性和复杂性,如多糖多为粗品,无法确定活性多糖结构,生产工艺研究需要解决的问题较多。

我国兽医领域已成功将蜂胶佐剂、多糖与糖苷佐剂、壳聚糖佐剂、皂苷佐剂应用于各类动物疫苗,也有将壳聚糖微球与白油佐剂混合作为禽流感疫苗佐剂的成功尝试。开展了中药佐剂生产工艺、独立包装配合疫苗使用等研究和探索。与疫苗一体化生产、用于注射给药的中药佐剂,有效解决了壳聚糖不易溶于水、大部分多糖溶解性低的问题。同时,某些成分如皂苷类还存在一定的溶血性、细胞毒性和神经毒性,需要提升减毒增效工艺生产水平,针对溶血问题,采用脂质体包被等技术,如将巴西藜芦皂苷(QB-80)包裹在脂质中制成纳米佐剂(IMXQB-80),消除溶血作用并保留佐剂效果。针对壳聚糖黏膜免疫在机体中存在各种阻碍,如口服易在胃中被消化,滴鼻在鼻腔内作用时间短等问题,可以将壳聚糖等制成小于 1 μm 的纳米颗粒(NPs)^[18],发挥 NPs 抗原高效递呈作用。如将新城疫病毒 F 基因 DNA 疫苗封装到壳聚糖纳米粒中,促进黏膜免疫传递系统的持续释放,提高免疫效率。各类中药佐剂生产工艺比较见表 2。

表 2 各类中药佐剂生产工艺比较

Tab 2 Comparison of production processes of Chinese medicine adjuvants

佐剂类型	给药途径	主要生产工艺
与疫苗一体化生产的佐剂	注射用	提取;乳化;化学修饰提高溶解性;脂质体包埋降低毒性
	内服	提取;混合
	黏膜给药	提取;纳米、脂质体包埋技术
分别生产,单独包装的佐剂(中药复方制剂)	内服	散剂、颗粒剂、口服液、片剂、可溶性粉生产工艺
	注射用	注射剂生产工艺

5 兽用疫苗中药佐剂发展趋向及对策

近年来,国际兽药领域高度关注新型佐剂的研发。佐剂是我国兽用疫苗,尤其是重组蛋白疫苗、亚单位疫苗等的开发亟需解决的关键问题,开发新型疫苗佐剂,尤其是从天然药物中筛选出疫苗佐剂就显得尤为重要。

5.1 建立兽用疫苗中药佐剂评价指标体系 我国在兽用疫苗中药佐剂方面开展了积极探索,但兽用疫苗中药佐剂构效关系、理化特性及免疫机制仍不完全清楚,中药佐剂的评价与审批体系尚跟不上创新发展需求,有关标准和质量控制方法尚不完善。建议从非特异性免疫和特异性免疫等多角度建立全面的佐剂评价体系,推动兽用疫苗中药佐剂和中药免疫调节制剂的研发与创新。

5.2 推动兽用疫苗中药佐剂规范化生产 中药佐剂尤其是注射用佐剂,一般是由药材经过水、醇提取纯化制备而来,有的与抗原混合制成含佐剂疫苗,生产过程较为复杂,需要解决标准化、规范化生产的问题。建议建立有关兽用疫苗中药佐剂标准化生产技术要求,推动规范化生产,全面提升我国兽用疫苗的质量水平。

5.3 合理应用兽用中药免疫增强剂 兽用疫苗中药佐剂品种丰富,类型多样,中药单味、组份、复方制剂等不同类型佐剂的应用有不同的要求。

作为免疫增强剂批准的兽用中药制剂品种,有散剂,也有注射剂,主要通过口服和注射给药,除了可以单独使用,还可以配合疫苗使用,使用方式包

括:独立给药;与疫苗分开但同时给药;混合后一次性给药。通过不同方式发挥该类制剂在提高疫苗效果、提高疫苗免疫应答方面的作用。口服制剂应明确是在疫苗使用之前,还是之后给药;注射液一般与疫苗同步使用或混合后一起注射使用,此类注射剂产品宜采用合适包装,并建立相应使用规范。

5.4 加大中药佐剂推广应用 为更好发挥中药佐剂作用,切实提升兽用疫苗免疫效果、减少疫苗使用副作用,有必要加大各类中药佐剂的使用推广力度,切实维护养殖业生产安全。佐剂与疫苗一体化生产的品种,包括注射用和口服疫苗,应用最为方便;对于佐剂独立包装的品种,与疫苗配合使用时,需要掌握临用配制的有关技术;配合疫苗使用提高免疫效果、提高疫苗免疫应答的中药复方制剂,一般与疫苗同步或配伍使用,需要一定的中兽医诊疗知识。

我国兽医临床灵活运用中兽医药理论,采用穴位注射增强药效。如中国农业科学院哈尔滨兽医研究所研究成功的猪腹泻二联疫苗经后背穴注射,通过经络和疫苗免疫建立双重免疫屏障,使用方便,效果显著,减少应激,为兽用疫苗佐剂的创新性发展和应用打开了新的空间。期待在不久的将来,我国兽用疫苗中药佐剂研究与产业发展取得新成绩,中兽医医药技术为动物疫病防控发挥更大的作用。

参考文献:

[1] 沈志强. 禽霍乱蜂胶灭活疫苗研究与应用总结[J]. 中国预防兽医学报, 1995, 4:27-30. [J]. SHENG Zhiqiang. Summary of research and application of propolis inactivated vaccine against avian cholera [J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 1995, 4:27-30.

[2] 沈志强, 刘吉山, 李峰, 等. 禽霍乱与大肠杆菌病多价蜂胶二联灭活疫苗的研究[J]. 中国预防兽医学报, 2004, 26(4): 290-297. SHEN Zhi qiang, LIU Ji shan, LI Feng, et. Fowl cholera and colibacillosis multivalue bicombinant inactivated propolis vaccine [J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2004, 26(4):290-297.

[3] 刘元杰, 张媛, 王秀丽, 等. 新型兽用疫苗佐剂的研究进展

- [J]. 中国兽药杂志. 2021, (55)2:74-80. LIU Yuanjie, ZHANG Yuan, WANG Xiuli, et. Research Progress of New Animal Vaccine Adjuvants [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2021, (55)2:74-80.
- [4] 李学钊, 洪 炆, 王治仓, 等. 免疫佐剂研究进展及前景展望 [J]. 中国动物传染病学报 2014, 22(4):81-86. LI Xuezhao, HONG Yang, WANG Zhicang, et. Development and perspective of immunoadjuvants [J]. Chinese Journal of Animal Infectious Diseases, 2014, 22(4):81-86.
- [5] 徐晓丽, 徐林通, 郑艳坤, 等. 佐剂在水产疫苗中的研究进展 [J]. 饲料工业, 2021, 42(8):59-64. XU Xiaoli, XU Lintong, ZHENG Yankun, et. Advances of Adjuvants in Aquaculture Vaccines [J]. Feed Industry, 2021, 42(8):59-64.
- [6] 孙超钰, 刘燕华, 李 扛, 等. 皂苷作为疫苗免疫佐剂的研究进展 [J]. 中国动物检疫. 2022, 39(6):107-113. Sun Chaoyu, Liu Yanhua, Li Kang, et. Advances in the Studies on Saponins as a Vaccine Immune Adjuvant [J]. China Animal Health Inspection, 2022, 39(6):107-113.
- [7] 张 荣, 李 菁, 武永淑, 等. 新型疫苗佐剂的研究进展 [J]. 中兽医学杂志. 2021(总第 232 期), 3:84-87. ZHANG Rong, LI Jing, WU Yongshu, et. Research progress of new vaccine adjuvants [J]. Chinese Journal of Traditional Veterinary Science. 2021, (total 232), 3:84-87.
- [8] 刘燕瑜, 任静强, 张 丹, 等. 佐剂 QuilA 增强 O 型口蹄疫疫苗免疫反应的研究 [A]. 动物传染病学会第四次猪病学术研讨会论文集 [C]. 中国畜牧兽医学会. 2010 年 10 月:389-390. LIU Yanyu, REN Jingqiang, ZHANG Dan, et. Study on adjuvant QuilA enhancing immune response of foot-and-mouth disease vaccine type O [A]. Proceedings of the Fourth Symposium on Swine Diseases of the Branch of Animal Infectious Diseases [C]. Chinese Society of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Oct 2010:389-390.
- [9] Wasin Charerntantanakul, Saengtong Pongjaroenkit. Co-administration of saponin quil A and PRRSV-1 modified-live virus vaccine up-regulates gene expression of type I interferon-regulated gene, type I and II interferon, and inflammatory cytokines and reduces viremia in response to PRRSV-2 challenge [J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2018, 205.
- [10] 吕岫华, 刘 伟, 李泽琳, 等. 中药疫苗佐剂的研究现状及发展趋势 [J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2008, (23):527-530. LU Youhua, LIU Wei, LIZelin, et. Research Status and Development Trend of Chinese Medicine Vaccine Adjuvants [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2008, (23):527-530.
- [11] 中华人民共和国农业农村部. 中华人民共和国农业农村部公告第 418 号 [S]. 2022 年 4 月 23 日. Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China. Announcement No. 418 of Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China [S]. 2022.4.23.
- [12] 蒋海生, 张晓云, 穆立涛. 免疫增强剂在养猪业中的应用 [J]. 现代畜牧兽医, 2022, (3):68-72. Jiang Haisheng, Zhang Xiaoyun, Mu Litao. Application of immunopotentiator in swine industry [J]. Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2022, (3):68-72.
- [13] 尹 玮, 曾瑞红, 李荣耀, 等. 疫苗佐剂的研究发展 [J]. 医学动物防制, 2016, 32(10):1123-1124. YIN Wei, ZENG Ruihong, LI Rongyao, et. Advances in the study of vaccine adjuvant [J]. Journal of Medical Pest Control, Oct 2016, Vol. 32, No. 10.
- [14] 史 茜, 徐新峰, 李学文, 等. 多糖作为兽用疫苗佐剂作用机制的研究进展 [J]. 中国畜牧兽医. 2022, 49(5):1895-1907. SHI Qian, XU Xinfeng, LI Xuewen, et. Research Progress on the Mechanism of Polysaccharide as Adjuvant of Veterinary Vaccine [J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2022, 49(5):1895-1907.
- [15] 李任军. 口服黄芪多糖和人参茎叶皂苷增强口蹄疫疫苗及肠道黏膜免疫的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017. LI Renjun. Enhancement of the immune response to FMD vaccine and gut mucosal immunity by oral administration of astragalus polysaccharides and ginseng stem-leaf saponins [D]. Hanzhou: Zhejiang University, 2017.
- [16] 林锋强, 胡松华, 胡奇林, 等. 皂甙 QuilA 及其单体成分的免疫佐剂作用 [J]. 动物医学进展, 2004, (25)4:43-45. LIN Fengqiang, HU Songhua, HU Qilin, et. Immunoadjuvant effect of saponin QuilA and its monomer components [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2004, (25)4:43-45.
- [17] 刘家国, 胡元亮, 张宝康, 等. 淫羊藿-蜂胶佐剂的免疫调节作用 [J]. 中国兽医学报, 2000, 20(4):383-385. LIU Jiaguo, HU Yuanliang, ZHANG Baokang, et. Immunomodulating Action of Epimedium-propolis Adjuvant [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2000, 20(4):383-385.
- [18] 杨蕴琦, 闻晓波. 纳米颗粒佐剂的应用现状及发展前景 [J]. 现代畜牧兽医, 2017, 5:48-54. Yang Yunqi, Wen Xiaobo. Current utilization and development of nanoparticle-based adjuvant [J]. modern journal of animal husbandry and veterinary medicine, 2017, 5:48-54.