

免疫接种的负面影响及预防

普 利¹ 马黎明²

1. 青海省海西州天峻县织合玛乡兽医站, 青海天峻 817200;

2. 青海畜牧兽医职业技术学院, 青海湟源 812100

免疫接种在预防和控制畜禽类传染病方面发挥了积极作用, 同时也带来了许多潜在的负面影响。已知的安全问题主要有注射部位不良反应、变态反应、免疫抑制、灭活不彻底、残留致病力、遗传重组、污染等, 本文就免疫接种负面作用产生的原因、造成的影响进行分析, 并提出相应的预防措施, 供参考。

1 全身反应

免疫接种后, 接种动物常发生体温短期内持续上升、食欲减退、泌乳量减少、产蛋率下降、呕吐、神经症状、血液指标变化、流产等现象。机体产生的这些反应主要是由残留毒素、抗原或佐剂的致热作用引起的, 可通过改进生产工艺(如纯化或净化、使用新型佐剂等)减少这些问题。同时, 在疫苗研制阶段, 可采用加强安全性试验、扩大田间试验等方法, 更深一步地探索这些现象产生的原因, 以便找到更精确更有效的预防措施。

2 注射部位的反应

油佐剂常引起不同表现形式的副反应, 包括肉芽肿、脓肿、坏死、纤维样变性或纤维肉瘤等, 这些副反应会导致家畜疼痛甚至威胁其生命。如果使用佐剂乳化灭活疫苗, 注射部位会产生肿块, 还可能产生急性或慢性炎症反应。在开发新产品时, 应加强实验室研究, 使疫苗生产者和检验者能发现潜在的问题, 从而研发安全的产品。

3 变态反应

引起变态反应的因素, 包括疫苗中残留的动物

血清、卵清蛋白、抗原或其他(如防腐剂等)。疫苗接种后的几分钟或几小时接种动物可发生 I 型变态反应, 表现为虚弱、呼吸困难、呕吐、颤抖、黏膜苍白、流涎、肺水肿、流产、虚脱甚至死亡。迟发型变态反应多在接种后的 8~21 d 发生, 发病部位可在皮肤或皮下。狗在接种犬腺病毒 I 型疫苗后, 可引起俗称“蓝眼病”的免疫综合征, 这是由抗原抗体复合物沉积导致角膜水肿引起的。在第三次或第四次注射疫苗后, 变态反应的危险会进一步增强。在研究新型疫苗时, 实验室条件下同一种疫苗正常剂量重复接种 5 次可以检测出所有潜在的变态反应。为了控制成品质量, 还需进行豚鼠敏感性试验, 可在静脉注射牛血清之后再注射 1 头份的疫苗剂量进行免疫, 进一步证明是可靠的^[1]。

4 对免疫系统的影响

牛疱疹病毒 I 型(BHV-1)疫苗、牛病毒性腹泻疫苗、犬瘟热—犬腺病毒 I 型联苗和粘液瘤病毒的 SG33 株已被证明能诱导免疫抑制。用含有犬瘟热病毒和犬腺病毒的疫苗进行体外免疫功能试验和淋巴细胞转化试验, 发现有显著降低作用^[2]。当有病原存在时, 用粘液瘤病毒的 SG33 株进行免疫接种能引起兔子多种并发症。

5 残留致病力

病毒或细菌的致弱, 传统上都是通过连续传代培养直至所选毒株失去致病性而进行的。在某些情况下, 低水平的毒力持续存在, 并可能在广泛使用过程中的某一特定条件下增强。致命的、无显著特点的牛疱疹病毒 I 型感染已被证明与使用致弱的牛传染

性鼻气管炎亚单位疫苗和牛副流感病毒 3 型疫苗接种新生牛犊有关。给奶牛接种山羊痘疫苗以后,可观察到严重的全身性皮肤反应,而且导致产奶量下降^[8]。给禽接种某些传染性喉气管炎病毒株时,如果不使用推荐的眼部接种方式而使用喷雾接种,则会导致严重的呼吸道症状。正确的减毒技术应当用于一种新疫苗主要种子的制备。在一种新产品的研制阶段,使用最敏感的动物进行安全研究至关重要。接种途径最有可能导致毒力返强,并可能发现在种子和终产品之间致弱最彻底所需要的传代数。对所有活苗返毒能力的传代评估应该是完整的,要求在体外至少传 5 代。使用灭活疫苗是避免这种问题的有效途径。

6 灭活不彻底

病毒或毒素的灭活是生产疫苗的常用方法,在生产生物制品时,应该采用适当、有效的灭活技术。灭活不彻底常会导致灾难性的结果,在西欧国家曾因疫苗灭活不彻底,导致了几次口蹄疫的暴发^[9]。在大规模使用疫苗产品之前,应按生产规模绘出至少 3 条灭活曲线,同时应避免使用甲醛灭活。一般情况下,对每批成品进行安全性检测也是很重要的^[9]。

7 基因重组

活疫苗株与病原致病株在特殊情况下可能会发生基因重组,重组 DNA 疫苗或常规疫苗毒力的返祖可能就是由基因重组引起的。而且标记疫苗能重新获得缺失掉的基因,这是实施扑灭计划中出现的灾难性后果。在制备新的疫苗株时,应当采用正确的重组 DNA 方法,若存在疑虑,可采取疫苗株和野毒株对靶动物或其他动物同时接种的方法检查。另外,应尽量避免将具有高重组率的不同病毒毒株混合在同一个疫苗瓶中。

8 污 染

真菌、细菌、支原体和病毒均能引起疫苗污染。由于真菌和细菌污染能改变产品的外观,所以其所造成的产品污染容易被看见并能被质量控制部门检测到。支原体污染也相当普遍,可来自于人或动物,人源污染主要是由疫苗生产环境差引起的,动

物源污染则主要是由生产使用的生物材料(如血清、细胞、鸡蛋等)所致。在欧洲药典和美国联邦药典都有检测支原体的描述。瘟病毒是最普遍的污染源,可能导致免疫动物发生严重疾病或血清学反应,可对非流行地区或消灭、根除计划的实施带来很大的麻烦^[9]。必须以强制性手段对外来生物材料进行质量控制:对细胞系、动物血清、猪源胰蛋白酶、鸡蛋、毒种及菌种在进行操作之前必须进行全检查。任何时候只要有可能,都应避免使用原代细胞系;同时疫苗生产程序还必须合适,血清应灭活处理,所有的操作步骤都应该在无菌的、经 GMP 认证的环境下进行并且符合工艺技术水平要求。田间试验,包括疫苗在获得生产批准文号之前对受试动物的集中检测和获得销售许可后的疫苗接种预防,应当也是实施疫病预防计划的一部分。

9 小 结

使用免疫接种已经控制了多种动物传染病,多数人都认为接种是一个无害的过程,但认识到接种疫苗可能会引起副反应也很重要。预防接种是一重大医疗措施,然而能直接观察到的免疫副反应并不多,为了保证生物制品的安全性,生产商、政府审查和疫苗副反应检测部门和用户之间必须加强合作。

参 考 文 献

- [1] APLEY M, ARMSTRONG D, WRAY M. Subcutaneous injection site comparison of two multiple valent clostridial bacterin/toxoids in feedlot cattle[J]. *Agri Pract*, 1994, 15(12):9-12.
- [2] BENISHEVA T, SOVOVA V, IVANOV I, et al. Comparison of methods used for detection of mycoplasma contamination in cell cultures, sere, and live virus vaccines[J]. *Folia Biologica*, 1993, 39(5):270-276.
- [3] BROWN F. Review of accidents caused by incomplete inactivation of viruses[J]. *Dev Biol Stand*, 1993(81):103-107.
- [4] CHEPURKIN A, ONUFRIEV V, MURAVEV V, et al. Anaphylactic reaction to foot and mouth disease vaccines in cattle[J]. *Veterinariya (Moscow)*, 1975(5):64.
- [5] DEXTER D R, COWMAN G L, MORGAN J B, et al. Incidence of injection site blemishes in beef top sirloin butts [J]. *J Anim Sci*, 1994, 72(4):824-827.
- [6] STOKKA G L, EDWARDS A J, SPIRE M F, et al. Inflammatory response to clostridial vaccines in feedlot cattle [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1994, 204(3):415-419.