

## 猪瘟結晶紫疫苗試驗报告

### 第三报 皮下注射小剂量疫苗在效力上的探討

胡祥璧 赵广珠 刘宇山

(哈尔滨兽医科学研究所)

在前二报<sup>[1,2]</sup>中,我們曾报导了猪瘟結晶紫疫苗皮內注射的免疫效力。但后来發現在广泛的实际应用中,从事实际防疫工作的同志要求改变注射方法以減輕工作上的困难的呼声越来越高,因为随着猪瘟防治工作的迅速开展,疫苗注射規模的日益扩大,皮內注射法是比较费时費力的。Doyle 和 Spears<sup>[3]</sup>也得出同样的結論。若能把疫苗的注射途徑由皮內改为皮下,将無疑会給实际工作带来極大的便利。不过注射途徑的改变如果意味着疫苗剂量的增加,則会造成国家在經濟上負担的加重、会减少被注射的猪数,这样就不是理想的出路,而且暂时也难行得通。

关于皮下注射小剂量的疫苗所产生的免疫效力問題,在国内也还没見到有全面和系統的研究报告。有鑒于此,我們特地进行了一系列的試驗,其目的就是希望通过疫苗質量的提高,在不增加目前实际应用的剂量的条件下,来达到注射方法的改进,以适应实际防疫工作的需要。茲将試驗經過和結果报告如下。

#### 一. 疫苗皮下注射的免疫效力

##### 1. 試驗方法

我們把大量生产过程中所制成的疫苗,按其抗原質量的优劣,选出若干批,对猪进行免疫試驗。抗原質量的标准,决定于血毒猪的临床症状、热型和剖檢病变的好坏,以及这些表現彙合在一起作綜合判定的結果<sup>[4]</sup>。皮下免疫試驗的主要部份是在农村中(辽宁省金县刘家村)进行的,具有試驗和試点相結合的性質;另外,在實驗室中我們也作了若干次的效力測驗,絕大多数的免疫試驗都包括皮內注射与皮下注射的效力比較。为了測驗在疫苗中加入補助剂后是否能够提高免疫效力,我們还曾在一部份疫苗中按1%的比例加入自制的氫氧化鋁。

##### 2. 試驗材料

抗原質量稍低于規定标准的血源苗三批(1953年分裝的第36、37、38三批),其皮內注射1毫升的免疫效力,第36批有87.5%的保护力,第37批有100%的保护力,第38批第一次有62.5%的保护力,第二次有71.4%的保护力;組織苗一批(1953年分裝的第13批,是用制造第37、38批血源苗血毒猪的組織配制而成的),其皮內注射1毫升的效力为87.5%。

抗原質量合于規定标准的血源苗二批(1953年分裝的第100、102批),皮內注射0.5、1毫升有100%的保护力;組織苗二批(1953年分裝的第45、48批,前者是由血源苗第100批,后者是由血源苗第102批血毒猪的組織配制而成的),其皮內免疫效力未經单独測定。

免疫用猪只均系由农村選購确証健康的巴克夏杂种猪,体重40~60公斤,疫苗分0.5、1.0和2.0毫升三种剂量注射于頸部皮下,注射后寄养于农村中,經3~4周后集中于特設的場所,进行强毒注射,結果如表1、2。

表1 抗原質量稍低于規定标准的疫苗效力測驗

疫苗种类	疫苗批号	皮內注射		皮下注射		备注
		剂量 (毫升)	效力 耐过数 注毒数	剂量 (毫升)	效力 耐过数 注毒数	
血源苗	36	1.0	7/8	0.5	1/8	皮下注射試驗采用三批疫苗的混合疫苗进行的。
	37	1.0	8/8	1.0	8/8	
	38	1.0	5/8 7/7	2.0	8/8	
血源苗 含1% Al(OH) <sub>3</sub>	36			0.5	1/8	//
	37			1.0	8/8	
	38			2.0	8/8	
組織苗	13	1.0	7/8	0.5	4/6	
				1.0	7/7	
				2.0	8/8	
組織苗 含1% Al(OH) <sub>3</sub>	13			0.5	8/8	
				1.0	8/8	
				2.0	8/8	

由表1可以看出,抗原質量稍低于規定标准的血源苗皮內注射时有一定程度的保护力,但皮下注射时即使增加剂量或加入氫氧化鋁,均無效力;組織苗的皮下注射在效力上并不低于皮內注射。同时也可以看出,同批血毒猪所产生的血源苗与組織苗則以后者的效力較优。

表2中的两批血源苗皮下注射0.5~1.0毫升的效力均为100%,皮下注射2.0毫升有80~100%的效力,与表1中的情况大有不同。組織苗除第48批的1.0毫升組因有猪丹毒存在致效力較差外,余均有100%的效力。因此得以初步証实,抗原質量較好的

表 2 抗原質量合于規定标准的疫苗免疫效力測驗

疫苗种类	疫苗批号	皮内注射		皮下注射		备 注
		剂 量 (毫升)	效 力 耐过数 / 注毒数	剂 量 (毫升)	效 力 耐过数 / 注毒数	
血源苗	100	0.5	3/3	0.5 1.0 2.0	100% 100% 100%	
血源苗	102	0.5	4/4	0.5 1.0 2.0	100% 100% 100%	
組織苗	45			0.5 1.0 2.0	100% 100% 100%	
組織苗	48			0.5 1.0 2.0	100% 100% 100%	皮下注射 1.0 毫升組注毒 6 头中死亡的 2 头：1 头是在注毒后并發猪丹毒；另 1 头是在疫苗免疫注射后感染猪丹毒，經青霉素治疗恢复不久的猪只。

注：表一、二 8 批疫苗試驗的对照猪 10 头，9 头死于猪瘟，另 1 头經严重反应后耐过。

疫苗皮下注射时完全有可能达到和皮内注射相同的效力。

为了进一步肯定上述的結果，我們將 1953 年 7 月到 1954 年 2 月間正規生产制品的血源苗 12 批，进行了皮下注射效力試驗，其中一部份还作了皮内和皮下注射的比較試驗，其結果如表 3。

表 3 正規产品的效力試驗

疫苗种类	疫苗批号	抗原質量	疫苗注射		强毒注射	对 照
			方 法	剂 量 (毫升)	耐过数/注射数	
血源苗	13	合于标准	皮内 皮下 皮下	0.5 0.5 1.0	100% 100% 100%	4 头全死于猪瘟
血源苗	11	合于标准	皮内 皮下 皮下	0.5 0.5 1.0	100% 100% 100%	4 头：3 头死于猪瘟，另 1 头有輕微反应后耐过。
血源苗	7	合于标准	皮内 皮下 皮下	0.5 0.5 1.0	100% 100% 100%	4 头全死于猪瘟
血源苗	18	合于标准	皮内 皮下 皮下	0.5 0.5 1.0	100% 100% 100%	4 头全死于猪瘟
血源苗	19	合于标准	皮下 皮下	0.5 1.0	100% 100%	4 头：3 头死于猪瘟，另 1 头無反应耐过。

(表 3 續)

疫苗种类	疫苗批号	抗原質量	疫苗注射		强毒注射	对 照
			方 法	剂 量 (毫升)	耐过数/注射数	
血源苗	20	合于标准	皮下	0.5	4/4	同于 19 批
			皮下	1.0	4/4	
血源苗	22	合于标准	皮下	0.5	4/4	同于 19 批
			皮下	1.0	2/4	
血源苗	15	合于标准 但被細菌 污染	皮內	0.5	4/4	4 头全死于猪瘟
			皮下	0.5	4/4	
			皮下	1.0	4/4	
血源苗	23	合于标准 但被細菌 污染	皮下	0.5	3/4	同于 19 批
			皮下	1.0	4/4	
血源苗	16	低于标准	皮內	0.5	4/4	4 头全死于猪瘟
			皮下	0.5	4/4	
			皮下	1.0	2/4	
血源苗	17	低于标准	皮內	0.5	2/4	4 头全死于猪瘟
			皮下	0.5	3/4	
			皮下	1.0	1/4	
血源苗	21	低于标准	皮下	0.5	2/4	同于 19 批
			皮下	1.0	4/4	

表 3 的結果說明, 合于标准的抗原所配制的 7 批正規产品, 除一批(第 18 批) 不論皮內或皮下注射均低于 $\frac{3}{4}$ 外, 其它各批皮內与皮下注射的效力基本相等; 而且, 只要質量合乎标准, 虽然遭受到細菌的污染, 这样的抗原所制成的两批疫苗(第 15、23 批), 仍具有优良的保护力。反之, 質量低于标准的抗原所配制的疫苗三批, 其中只有一批的效力較佳(第 16 批), 其它两批(第 17、21 批) 都較差。由此可以看出, 疫苗的效力主要取决于抗原質量的优劣, 用优等抗原所制的疫苗, 不論皮內或皮下注射相同的剂量, 其效力可以达到一致。

## 二. 疫苗的免疫期試驗

以第 102 批血源苗和第 48 批組織苗皮下注射 1.0 毫升于体重 30 公斤左右的健康猪后, 分期注射强毒以測驗疫苗的免疫期, 其結果如表 4。

如表 4 所示, 注射血源苗的猪經 8 个月后仍有 100% 的免疫力, 經 9~10 个月后有 75% 的免疫力, 到第 11 个月則仅有 50% 的免疫力。注射組織苗的猪除在第 8、10 两个月曾一度表現有 75% 的免疫力外, 余者到第 12 个月时仍有 100% 的免疫力。

表 4 皮下注射疫苗的免疫期測驗

測定时期	疫苗种类	疫苗批号	强毒注射		对 照
			耐过数/注射数		
5个月	血源苗	102	4/4		8头:5头死亡,2头迫杀,1头耐过。
	組織苗	48	4/4		
7个月	血源苗	102	4/4		4头全死于猪瘟
	組織苗	48	4/4		
8个月	血源苗	102	4/4		4头全死于猪瘟
	組織苗	48	3/4		
9个月	血源苗	102	3/4		6头:4头死亡,2头迫杀
	組織苗	48	4/4		
10个月	血源苗	102	3/4		6头:4头死亡,2头迫杀
	組織苗	48	3/4		
11个月	血源苗	102	2/4		4头全死于猪瘟
	組織苗	48	4/4		
12个月	組織苗	48	2/2		4头全死于猪瘟

注：对照猪和免疫猪不是同群，所以仅能作为病毒毒力的对照之用。

### 三. 疫苗的保存期試驗

#### 1. 室溫保存試驗

在 15~22°C 的室溫中进行了疫苗的保存試驗，其結果如表 5。

表 5 室溫放置疫苗的有效期測驗

放置期	疫 苗		疫苗注射		强毒注射	对 照
	种 类	批号	方法	剂 量 (毫升)	耐过数/注射数	
3个月	血源苗	102	皮下	0.5	4/5	第1次4头:2头死于猪瘟;另2头無反应耐过。第2次以原毒接种2头全死于猪瘟。
6个月	血源苗	100	皮下	1.0	4/4	
3个月	組織苗	45	皮下	0.5	5/5	同于血源苗102批
3个月	組織苗	45	皮下	1.0	5/5	同于血源苗102批

如表 5 所示，在 15~22°C 放置 6 个月的血源苗皮下注射 1 毫升仍有 100% 的效力，經 15~22°C，放置 3 个月的組織苗皮下注射 1 毫升也有 100% 的效力。

#### 2. 在 2~9°C 的冷藏庫中保存試驗

在 2~9°C 冷藏庫中进行了疫苗的保存試驗，結果如表 6。

表 6 2~9°C 冷藏庫保存疫苗的有效期測驗

保存期	疫苗种类	疫苗批号	疫苗注射		强毒注射	对 照
			方法	剂量(毫升)	耐过数/注射数	
6个月	血源苗	69	皮内	1.0	0/6	4头全死于猪瘟
	組織苗	10	皮内	1.0	2/4	
7个月	組織苗	11	皮内	1.0	0/6	4头全死于猪瘟
	組織苗	12	皮内	1.0	0/6	
10个月	血源苗	58	皮内	1.0	0/6	4头全死于猪瘟
	組織苗	8	皮内	1.0	2/4	
15个月	血源苗	69	皮内	1.0	4/4	4头全死于猪瘟
	血源苗	69	皮下	1.0	4/4	
	組織苗	5.6	皮内	1.0	2/2	
	組織苗	5.6	皮下	1.0	4/4	
19个月	血源苗	69	皮下	1.0	2/4	8头:死5头, 迫杀2头, 耐过1头
	組織苗	5.6	皮下	1.0	4/4	
23个月	血源苗	69	皮下	1.0	1/4	4头全死于猪瘟
	組織苗	5.6	皮下	1.0	4/4	

注: 組織苗第10批制出后曾以皮内1毫升的剂量免疫猪只8头, 結果有100%的保护力。

如表6所示, 血源苗在2~9°C 冷藏庫內保存15个月, 皮下注射一毫升仍有100%的效力, 第19个月减低到50%, 至第23个月则仅有25%的效力; 組織苗除第10批于6个月仅有50%的效力外, 余者保存到23个月仍有100%的效力。

#### 四. 討 論

試驗的結果証明, 如抗原的質量能确保优良, 是可以制出皮下注射1毫升后产生良好保护力的疫苗的, 这种疫苗在保存期和免疫期上, 亦均能令人滿意; 同时也証明从提高疫苗的質量着手, 注射剂量虽不增加亦可以将注射方法由皮内改为皮下。我們之所以着重于剂量的試驗, 是因为猪瘟結晶紫疫苗的生产一直都不能滿足日益增长的防疫需要。在这种情况下, 任何要求增加剂量的建議都只有在万不得已的时候, 才可以采纳并付诸实施, 我們并不怀疑注射剂量的加大随时都可以促成注射方法的改变, 并对保証注射效果会有很多好处, 就目前已經發表的資料<sup>[5,6]</sup>来看, 質量好的疫苗, 皮内注射1毫升或皮下注射2毫升时, 它的免疫期限亦可令人滿意。例如, 在疫苗注射6个月后, 皮内注射1毫升的有91.75%的保护力, 皮下注射2毫升的有92.3%的保护力, 而皮下注射4毫升的则有100%的效力。但是这样一来就会带来一系列的問題, 首先是疫苗的供应量将会更加不足, 同时每头猪的注射成本也要相应地提高, 从而增加整个防疫工作的困难。本試驗的結果給在不增加現在采用的注射剂量的前提下改皮内注射为皮下注

射的問題提供了解決的方向，并与 Doyle 和 Spears<sup>[3]</sup> 对疫苗的皮下与皮內注射所發表的意見基本上是一致的。

## 五. 总 結

1. 通过对抗元的慎重选择，我們証明了在大量生产中可以制出具备下列性能的疫苗：

(1) 皮下注射 0.5~1.0 毫升时有 75~100% 的免疫效力。

(2) 皮下注射 1 毫升的有效期

血源苗：在疫苗注射后第 8 个月有 100% 的免疫效力，第 9~10 个月有 75% 的免疫效力。

組織苗：在疫苗注射后一年仍有 100% 的免疫效力。

(3) 在 15~22°C 的室温放置三个月，皮下注射 1 毫升仍有 80~100% 的效力。在 2~9°C 的冷藏庫內保存的疫苗，用皮下注射 1 毫升的剂量进行效力測驗时，血源苗到第 15 个月仍有 100% 的效力，第 19 个月为 50%，第 23 个月降低到 25%；組織苗到第 23 个月仍有 100% 的效力。

2. 組織苗無論在免疫期間或保存期間上均优越于血源苗。

3. 在疫苗中加入氫氧化鋁并不能提高疫苗的效力。

本試驗进行中，曾得到师連超、刘筱华、肖庆麟等同志的协助，并此致謝。

## 参 考 文 献

- [1] [2] 胡祥璧等，猪瘟結晶紫疫苗試驗报告(第 1、2 报)，东北兽医科学研究所研究报告彙刊。(1953)，第一期，49~67 頁。
- [3] Doyle, T. M., and Spears, H. N., Vet. Record, (1955), 67, 408.
- [4] 制造猪瘟結晶紫疫苗用之血毒猪抗原使用标准。兽医生物藥品通訊第 1 期，第 3 頁。
- [5] 方时杰等，猪瘟結晶紫疫苗的研究(第 3 报)农业学报，(1956)第 7 卷，第 1 期，40~41 頁。
- [6] 郭景煜等，猪瘟結晶紫疫苗在实际应用中的安全性和免疫期的观察，畜牧兽医学报，第 1 卷，第 1 期(1956)，100~101 頁。

## STUDIES ON THE SWINE FEVER CRYSTAL VIOLET VACCINE

### III. INVESTIGATION ON THE EFFICACY OF SUBCUTANEOUS INOCULATION OF SMALL DOSES OF VACCINE

T. P. HU    K. C. CHAO    Y. S. LIU

(Summary)

Provided the quality of the antigen used in the Preparation of the vaccine was maintained on a consistently high level, a potent vaccine suitable for subcutaneous inoculation could be produced both in experimental conditions and in routine mass production. Such a vaccine, when used in 1 ml doses, was in no way inferior to the vaccine designated only for the intradermal route of inoculation in the above-mentioned dosage.

Results of the experiments on the potency, the keeping quality of, and the duration of immunity created by such a vaccine were described.