

国内外商品化猪圆环病毒 2 型疫苗分类及特点

周波¹, 苏小齐¹, 张永红², 苏国兴¹, 崔德凤^{2*}

(1. 中牧实业股份有限公司, 北京 100070; 2. 北京农学院动物科技学院/兽医学(中医药)北京市重点实验室, 北京 102206)

[收稿日期] 2013-07-03 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2013)10-0062-04 [中图分类号] S859.797

[摘要] 介绍了 11 种商品化猪圆环病毒 2 型疫苗的种类、毒株组成、病毒含量及生产厂家, 为了解该疫苗的商品化情况提供参考。

[关键词] 猪圆环病毒 2 型; 商品化疫苗; 分类; 特点

Classification and Characteristics of Commercialized Porcine Circovirus Type 2 Vaccine in the Global Market

ZHOU Bo¹, SU Xiao-qi¹, ZHANG Yong-hong², SU Guo-xing¹, CUI De-feng^{2*}

(1. China Animal Husbandry Industry Co., Ltd., Beijing 100070, China; 2. Animal Science and Technology College, Beijing University of Agriculture/Beijing Key Laboratory of Traditional Chinese Veterinary Medicine, Beijing 102206, China)

Abstract: To provide available reference for understanding the situation of commercialized porcine circovirus type 2 vaccine, the types, strain composition, virus content and manufacturers of 11 kinds of commercialized porcine circovirus type 2 vaccine were compared.

Key words: porcine circovirus type 2; commercialized vaccine; classification; characteristics

猪圆环病毒 2 型 (Porcine circovirus type 2, PCV2) 是引起断奶仔猪多系统衰竭综合征 (Post-weaning multisystemic wasting syndrome, PMWS) 的主要病原, 也是全球公认的危害养猪业的重要疾病之一。我国自 2000 年郎洪武^[1]首次报道猪群中存在 PCV2 感染后, 全国各地陆续报道, 呈逐渐蔓延的趋势波及全国。流行病学调查显示, 当前我国猪场的 PCV2 感染已相当普遍, 圆环病毒相关疾病 (PCVD) 在我国猪群中的阳性率高达 80%~100%, 病死猪中的阳性率高达 100%^[2]。与此同时, PCV2 的基因组在不断发生变化, PCV2b 基因型已经取代 PCV2a 基因型成为当前的优势基因型毒株^[3], 猪群中 PCVD 的发生率和严重程度也高于以前^[4-6]。

疫苗免疫接种被认为是防控 PCVD 的有效手段, 商品化疫苗的推广应用为有效防控中国 PCV2

疫情发挥了重要作用^[7-8]。作者概述了目前国内市场上 PCV2 疫苗的种类、毒株组成、病毒含量及生产厂家, 以期为了解 PCV2 疫苗提供参考。

1 总体情况

总体来看, 当前已有 11 种 PCV2 商品化疫苗问世 (表 1), 由 16 家企业生产, 国内市场上销售的厂家有 12 家。进口疫苗每头份 30 元左右的价格令人咋舌, 不少中小规模猪场望而止步, 当前使用圆环疫苗的主要对象是经济实力较为雄厚的规模化良种猪场。随着诸多国产疫苗陆续上市, 相对产品的效果和带来的效益而言, 养猪人首先关注的依旧是产品价格。2010 年以来, 生产圆环病毒疫苗厂家逐渐增多, 除了为养殖户提供更多选择的同时, 生产企业之间的竞争也逐渐加剧, 圆环病毒疫苗的价格也有所下降。

作者简介: 周波, 硕士, 从事动物生物制品方面研究。共同第一作者: 苏小齐, 硕士, 从事动物生物制品方面研究。

通讯作者: 崔德凤。E-mail: cdffff@163.com

表 1 商品化圆环病毒疫苗一览表

公司	疫苗名称	类型	抗原成份	佐剂	病毒含量	免疫猪群	国内是否销售
中牧股份	圆满®	灭活疫苗	灭活的 PCV2b 全病毒(WH 株)	法国优质 SEPPIC 佐剂	灭活前不低于 $10^{7.0}$ TCID ₅₀ /mL	母猪及 3 周龄以上仔猪	是
武汉科前	科圆宁						
武汉中博	圆环力康						
洛阳普莱柯	圆健	灭活疫苗	灭活的 PCV2b 全病毒(SH 株)	水包油包水 双相佐剂	灭活前不低于 $10^{6.0}$ TCID ₅₀ /mL	母猪及 3 周龄以上仔猪	是
南农高科	圆克清						
大北农	诸欢泰	灭活疫苗	灭活的 PCV2b 全病毒(DBN - SX07 株)	双相佐剂	灭活前不低于 $10^{5.5}$ TCID ₅₀ /mL	母猪及 3 周龄以上仔猪	是
成都天邦	圆力佳						
哈尔滨维科	PCV2 灭活疫苗(LG 株)	灭活疫苗	灭活的 PCV2a 全病毒(LG 株)	水包油佐剂	灭活前不低于 $10^{5.5}$ TCID ₅₀ /mL	母猪及 3 周龄以上仔猪	是
上海海利	圆毕净						
浙江诺倍威	圆净诺	灭活疫苗	灭活的 PCV2b 全病毒(ZJ/C 株)	水性佐剂	灭活前不低于 $10^{7.0}$ TCID ₅₀ /mL	母猪及 3 周龄以上仔猪	是
梅里亚	Circovac®	灭活疫苗	灭活的 PCV2a 全病毒	矿物油佐剂	灭活前不低于 2.1Log ₁₀	母猪及 3 周龄以上仔猪	是
勃林格	Ingelvac CiroFLEX®	亚单位疫苗	PCV2a Cap 蛋白	水质佐剂	每头份相对效力 ≥ 1.0	3 周龄以上	是
英特威/先灵葆雅	Circumvent®	亚单位疫苗	PCV2a Cap 蛋白	水质佐剂	--	3 周龄以上	否
硕腾	Suvaxyn PCV2 One Dose™/Fostera™ PCV	嵌合疫苗	灭活的 PCV1 - 2 嵌合病毒	SLCD 水质佐剂	--	4 周龄以上	否
韩国 GREEN CROSS	CIRCO - M + vac	灭活疫苗	灭活的 PCV2b/a 全病毒 Cap 蛋白	---	灭活前不低于 $10^{6.0}$ TCID ₅₀ /mL	3 周龄以上	否
韩国 Komipharm	PRO - VAC® CIRCUM ASTER	灭活疫苗	灭活的 PCV2b/a 全病毒 Cap 蛋白	双重佐剂树脂 Carborner	灭活前不低于 $10^{5.0}$ TCID ₅₀ /mL	4 周龄以上	否

目前,在国内销售的 12 家企业中有 2 家外企和 10 家国内企业。进口产品有梅里亚的 Circovac® 和勃林格的 Ingelvac CiroFLEX®, 国产圆环疫苗有中牧股份的圆满®等 10 个产品。从圆环病毒疫苗在国内的应用效果来看,各个厂家的疫苗在一定程度上都能降低料肉比、减少保育猪和育肥猪的死亡、降低药物保健成本和提高猪群的生产性能等,但不同厂家因其毒株、佐剂类型及生产工艺的差异,疫苗效果不尽相同。

2 疫苗类型及特点

商品化圆环病毒疫苗分为三大类,即全病毒灭活疫苗、亚单位疫苗和嵌合病毒疫苗。相对而言,全病毒灭活疫苗使用得较为广泛。在 11 种商品化

的圆环病毒疫苗中,有 8 种灭活疫苗、2 种亚单位疫苗和 1 种嵌合病毒疫苗。8 种 PCV2 灭活疫苗由梅里亚和中牧股份等 13 家企业生产。PCV2 全病毒灭活疫苗是将 PCV2 感染的细胞培养物通过理化方法处理,使其丧失感染性但仍保持良好的免疫原性,然后加入佐剂乳化而成。这类疫苗具有免疫原性好,使用安全,易于保存,性能稳定等优点;生产 PCV2 亚单位疫苗有勃林格、英特威/灵葆雅 2 企业。PCV2 亚单位疫苗是将 PCV2 基因组中编码免疫原性蛋白的 ORF2 片段插入到昆虫杆状病毒中,通过培养昆虫杆状病毒而快速、大量获取具备免疫原性的 PCV2 核衣壳蛋白,再将其制备成疫苗。该类疫苗的核心是 PCV2 核衣壳蛋白的纯化,纯化后

的抗原蛋白配合佐剂得到安全、稳定、高效的疫苗。硕腾公司的 Suvaxyn PCV2 One Dose™/Fostera™ PCV 疫苗是为数不多的嵌合病毒疫苗。这类疫苗是用 PCV2 ORF2 基因置换无致病性的 PCV1 ORF2 基因, 构建 PCV1-2 嵌合病毒, 该嵌合病毒保留了 PCV2 的免疫原性, 同时丧失了致病性, 从而获得安全度高、免疫原性强的免疫蛋白, 然后将其灭活制备而成。

从疫苗毒株的基因型来看, PCV2 疫苗由 PCV2a 和 PCV2b 两种基因型毒株组成。PCV2a 基因型疫苗有 5 种, 包括国外的 2 种亚单位疫苗、1 种灭活疫苗、1 种嵌合病毒疫苗和国内的 1 种灭活疫苗。国内的 PCV2a 基因型灭活疫苗是由哈尔滨兽医研究所分离到的 PCV2a-LG 株制备而成, 有 2 家企业生产。PCV2b 基因型毒株疫苗有 4 种, 均由 8 家国内企业生产, 疫苗毒株来自于华中农业大学的 PCV2b-WH 株、南京农业大学的 PCV2b-SH 株、大北农公司的 PCV2b-DBN-SX07 株、浙江大学的 PCV2b-ZJ/C 株。流行病学调查显示, 目前 PMWS 猪群中以 PCV2b 基因型毒株流行为主^[3, 9-10], 这与屠宰场抽样分析得到的结果一致^[11]。虽然 PCV2a 疫苗对当前的疫情表现出了一定的交叉保护作用^[12], 但研究证实 PCV2a 和 PCV2b 毒株之间的抗原性存在着一定差异^[13], PCV2b 全病毒灭活疫苗的抗原性保留最为完全, PCV2b 基因型疫苗比 PCV2a 基因型疫苗更为有效地降低感染猪的病毒血症^[14]。针对部分地区出现 PCV2b/a 毒株同时引起猪发病的情况, 韩国 2 家生物制品公司所生产的 PCV2 疫苗采用了 PCV2b/a 毒株, 能有效地控制 PCV2b 或 PCV2a 引起的疫情。

3 商品化疫苗的应用

FLEX 系列茵格发猪圆环病毒疫苗是一种具有纯化蛋白抗原的水性佐剂的亚单位灭活疫苗, 在国内市场上市时间较早。该疫苗的抗原含量用相对效力表达, 每头份相对效力 ≥ 1.0 , 商品猪群只免疫一针, 免疫保护期为 4 个月。Circovac® 疫苗能提高仔猪的健康和生产性能, 显著降低感染仔猪淋巴结病变。国内市场多数使用的 PCV2 疫苗为全病毒

灭活疫苗, 由于 PCV2 难培养、生长慢、培养成本高及生产周期较长, 国内 PCV2 全病毒灭活疫苗上市相对较晚。华中农业大学何启盖教授成功研制出的 PCV2 灭活疫苗 (WH 株), 采用了同步接种技术、制苗细胞筛选技术、D-氨基葡萄糖处理培养技术, 实现抗原含量高倍增殖, 灭活前抗原含量首个突破 $10^{7.0} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ ^[15]。该疫苗具有抗原含量高、免疫原性强、安全性好等特点。临床应用发现, 猪群免疫该疫苗后 14 天能检测到特异性中和抗体, 免疫后能显著降低感染猪淋巴结、扁桃体、脾脏、血清、粪便中的病毒含量, 同时能明显减轻 PCV2 感染猪群的临床症状, 提高猪群生长性能^[16]。南京农大的姜平教授研制的 PCV2 灭活疫苗 (SH 株)、大北农公司研制的 PCV2 灭活疫苗 (DBN-SX07 株)、哈尔滨兽医研究所刘长明研究员研制的 PCV2 灭活疫苗 (LG 株) 及浙江大学研制的 PCV2 灭活疫苗 (ZJ/C 株) 灭活前的抗原含量依次为 $\geq 10^{6.0} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 、 $\geq 10^{5.5} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 、 $\geq 10^{5.5} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 和 $\geq 10^{7.0} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 。不同厂家选取不同佐剂, 配合工厂自身的生产工艺生产出不同的产品, 这些疫苗均能不同程度地减轻 PCV2 感染临床症状, 降低血清中的病毒载量, 提高生产性能。

4 展望

商品化的猪圆环病毒疫苗已经在预防 PMWS 和 PCVD 发挥了显著的效果, 能显著降低 PCV2 感染猪群的临床症状, 提高猪群生长性能。ORF2 基因 DNA 疫苗和亚单位疫苗已显示出比较令人满意的免疫效果, 但临床应用具有癌变的风险^[17]; 亚单位疫苗相对安全, 但高昂的价格使其目前难以在养殖场大范围推广; 灭活疫苗因保留了病毒最为完整的抗原决定簇, 免疫原性独占优势。

根据国内当前主要流行毒株来看, PCV2b 毒株疫苗的主导作用将日益明显。圆环疫苗市场价格普遍偏高是当前免疫范围相对较小的原因之一。随着商品化疫苗生产厂家的逐步增多, 市场竞争将逐步加剧, 疫苗价格也将有所下降。当猪场对猪瘟、高致病性猪蓝耳病、猪伪狂犬病、猪乙型脑炎病毒病、猪细小病毒病等繁殖障碍性疾病的控制水平

提高后,PCV2的危害将凸显出来,把PCV2纳入常规免疫计划是未来的趋势。随着分子生物学技术和基因工程技术的发展,研制高效、价格低廉的新型疫苗是广大养殖户的共同期待。

参考文献:

- [1] 郎洪武. 猪圆环病毒感染[J]. 中国兽药杂志, 2003, 37(2): 38-41.
- [2] Guo L J, Lu Y H, Wei Y W, *et al.* Porcine circovirus type 2 (PCV2): genetic variation and newly emerging genotypes in China[J]. *Virology*, 2010, 7:273.
- [3] Li W, Wang X, Ma T, *et al.* Genetic analysis of porcine circovirus type 2 (PCV2) strains isolated between 2001 and 2009: genotype PCV2b predominate in postweaning multisystemic wasting syndrome occurrences in eastern China[J]. *Virus Genes*, 2010, 40(2): 244-251.
- [4] 莫敏,王静梅,李劼,等. 16株猪2型圆环病毒全基因组克隆及序列分析[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2012, 30(1): 37-42.
- [5] Wiederkehr D D, Sydler T, Buergi E, *et al.* A new emerging genotype subgroup within PCV-2b dominates the PMWS epizooty in Switzerland[J]. *Vet Microbiol*, 2009, 136(1/2): 27-35.
- [6] Opriessnig T, Ramamoorthy S, Madson D M, *et al.* Differences in virulence among porcine circovirus type 2 isolates are unrelated to cluster type 2a or 2b and prior infection provides heterologous protection[J]. *J Gen Virol*, 2008, 89(Pt 10): 2482-2491.
- [7] Chae C. Porcine circovirus type 2 and its associated diseases in Korea[J]. *Virus Res*, 2012, 164(1/2): 107-113.
- [8] Dupont K, Nielsen E O, Baekbo P, *et al.* Genomic analysis of PCV2 isolates from Danish archives and a current PMWS case - control study supports a shift in genotypes with time [J]. *Vet Microbiol*, 2008, 128(1/2): 56-64.
- [9] Opriessnig T, Xiao C T, Gerber P F, *et al.* Emergence of a novel mutant PCV2b variant associated with clinical PCVAD in two vaccinated pig farms in the U. S. concurrently infected with PPV2 [J]. *Vet Microbiol*, 2013, 163(1/2): 177-183.
- [10] 王小敏,张文文,何孔旺,等. 2009~2010年华东地区猪圆环病毒2型的基因型分析[J]. 江苏农业学报, 2011, 27(5): 1037-1042.
- [11] 郭抗抗,张彦明,吴亚文,等. 屠宰生猪PCV-2感染的检测与基因型分析[J]. 动物医学进展, 2010, 31(z1): 10-14.
- [12] Beach N M, Meng X J. Efficacy and future prospects of commercially available and experimental vaccines against porcine circovirus type 2 (PCV2) [J]. *Virus Res*, 2012, 164(1/2): 33-42.
- [13] Saha D, Doorselaere J V, Nauwynck H J. Instability *in vitro* of a PCV2 infectious clone containing an insertion between ORF1 and ORF2[J]. *Virus Genes*, 2012, 44(2): 258-261.
- [14] Yang K, Li W, Niu H, *et al.* Efficacy of single dose of an inactivated porcine circovirus type 2 (PCV2) whole - virus vaccine with oil adjuvant in piglets[J]. *Acta Vet Scand*, 2012, 54: 67.
- [15] 严伟东,李文洁,李文涛,等. 猪圆环病毒2型的分离鉴定及优化培养[J]. 养猪, 2012(4): 125-128.
- [16] Fraile L, Grau - Roma L, Sarasola P, *et al.* Inactivated PCV2 one shot vaccine applied in 3 - week - old piglets: improvement of production parameters and interaction with maternally derived immunity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(11): 1986-1992.
- [17] Nichols W W, Ledwith B J, Manam S V, *et al.* Potential DNA vaccine integration into host cell genome[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 772: 30-39.

(责任编辑:李文平)