

多价抗体-微生态制剂技术研究报告

北京好友巡天生物技术有限公司 俞嵘

1 技术概述

多价抗体-微生态制剂（以下简称“二元活性制剂”）是特异性免疫球蛋白与益生菌，两种活性物质有机组合的固体制剂，充分发挥免疫球蛋白的特异性免疫功能与益生菌的非特异性免疫及相应生理促进功能，达到预防和治疗感染性疾病的作用，有效降低畜禽幼子的感染性疾病的发病率、死亡率，改善其生长发育，而且具有无污染、无抗药性、无残留、药效持续时间长等特点，可有效替代抗生素，在畜牧保健领域有广阔的应用前景。通过“二元活性制剂”技术平台，可开发出针对不同感染性疾病的多种类型的二元活性抗感染剂，目前已生产出第一个产品——壮壮崽，在防治仔猪黄、白痢等腹泻性，提高弱仔猪的成活率、健仔率，促进生长方面取得了独特的疗效。

在技术研制过程中，我们通过重要解决以下关键问题，实现了产品的技术与性能优势：

- 多价高免卵黄抗体的获取
- 经过分离、优选及驯化获得具有良好生理活性功能的益生菌
- 喷雾干燥法制备卵黄抗体干粉，不仅有效保持抗体活性，而且使抗体与益生菌长时间共存，发挥协同效应成为可能，实现产品性能的综合优势

2 技术背景

2.1 抗生素及其缺陷

如何控制感染一直是科学家研究的重要内容。自青霉素发现以来，抗生素大量涌现，在控制人和动物感染方面发挥了极其重要作用，其功绩将永载史册。但随着抗生素的大量应用，亦带来了抗药性、药物残留、环境污染等诸多问题。特别是自 50 年代抗生素的广泛应用以来，抗药性产生越来越多，抗药水平越来越高。使得抗生素的作用越来越受到限制。美国曾报道临床上有的病人同时使用 10 多种抗生素都不能控制病原菌。使用抗生素引起菌群紊乱也是抗生素面临的一个重要问题，抗生素不仅能杀灭病原菌，同时也能杀灭对机体有益的正常微生物菌群，容易引起继发感染，抵抗力下降。在畜牧业上抗生素的应用还可能引起人和动物的病原体间发生抗药性传递以及药物残留问题，给人类健康造成威胁。

2.2 微生态制剂（益生菌）

从生态学的角度看，各种生物间通过千百万年的进化和适应，已经形成了相生相克、相互制约的平衡关系，在整个生物系统中，能够各取所需，生生不息。然而当这种平衡遭破坏时，机体就容易发生疾病。人和动物的消化道、泌尿生殖道、呼吸道以及体表均存在大量的微生物菌群，有人曾作过统计：人体内正常细菌的数量达 10^{14} ，而人体的细胞数仅为 10^{13} 。正常菌具有抑制病原微生物生长、维持肠道菌群平衡、调节胃肠功能、控制内毒素产生、抗肿瘤、延缓机体衰老、促进非特异性免疫、产生有利于机体代谢的酶和 B 族维生素等多种益生功能。根据正常生理菌的特性，医学上已将微生态制剂用于治疗腹泻、痢疾、肠炎、肝硬化、阴道炎、便秘、消化功能紊乱、高血压、皮肤病和泌尿系统疾病等。中国科学院院士魏曦教授曾预言：“在伟大的抗生素时代后必将是更加辉煌的微生态制剂时代”。在畜牧业方面，美国、日本等国已批准短乳杆菌、双歧杆菌、蜡状芽孢杆菌、地

衣芽孢杆菌、丁酸芽孢杆菌等 20 多种微生物可以作为动物的保健产品，国内目前亦有上述微生态制剂上市。另一方面也显而易见，由于微生态制剂的主要作用机制是通过调节体内菌群平衡，培植有益微生物菌群，竞争性抑制或排除有害微生物，产生有益于机体的各种代谢产物，达到防病、治病的目的，但不能直接杀灭有害微生物，因而急性感染效果常常不够理想。

2.3 抗体球蛋白及其应用

抗体是人和动物机体产生的抗感染物质，抗体产生是机体在漫长演化过程中形成的对付病原菌入侵的最有效天然保护机制。利用抗体球蛋白来治疗和紧急预防各种感染已有相当长的历史。它的抗感染作用特别是在抗病毒抗染上的独特作用早已被广泛认识，如用破伤风感染时用抗毒素（即抗破伤风感染的免疫球蛋白）可以预防和治疗破伤风感染。注射免疫球蛋白可以提高机体抗感染的能力。对新生动物和人而言，口服免疫球蛋白亦有效果，因为新生的生命在一定时间内其消化道对抗体球蛋白处于一种“开放”状态。新生生命能够通过吃入初乳获取免疫球蛋白，产生被动免疫保护就是基于此理。国外目前已开发出了能够治疗儿童轮状病毒引起的胃肠炎，大肠杆菌引起的腹泻，链球菌引起的龋齿口服抗体制剂。在兽医临床上，抗体早被广泛应用于鸡新城疫、传染性法氏囊病及小鹅瘟等禽类疫病的紧急治疗和预防，有比较理想的效果。近年来，国外在日粮中添加多克隆抗体可以预防新生犊牛大肠杆菌腹泻和鳗鱼爱德华氏菌症。德国已于 1995 年批准用于预防犊牛大肠杆菌病的抗体粉作为饲料添加剂。

但是，由于免疫球蛋白的生产制备过程复杂，来源有限，价格昂贵，加之对制品中可能带有的病原微生物的灭活技术不过关，使之可能造成一些疾病的传播。如近年发生的血友病患者因使用血液制品（包括免疫球蛋白）而染上爱滋病和鸡群因使用抗体而导致其它疾病爆发等情况均属于灭活技术不过关所致。上述原因使得免疫球蛋白的应用无论在人或动物上的应用受到极大的限制。

3 多价抗体-微生态制剂技术

针对上述畜产品生产、保健及科技开发的实际情况，北京好友巡天公司开发并完善了“多价抗体微生态制剂技术”。

3.1 技术原理：

高活性卵黄抗体干粉（通过特定工艺制备）与益生菌这两种活性物质组合成固体制剂，既发挥免疫球蛋白的特异性免疫功能，又发挥益生菌的非特异性免疫及相应生理促进功能，从而起到对病原体的协同免疫作用，达到预防和治疗感染性疾病的功效。

3.2 应用领域：

通过该技术平台，可开发出针对不同感染性疾病的多种类型的二元活性制剂，有效降低畜禽幼子的感染性疾病的发病率、死亡率，改善其生长发育，而且具有无污染、无抗药性、无残留、药效持续时间长等特点，可有效替代抗生素。在畜牧保健领域有广阔的应用前景。

3.3 工艺路线

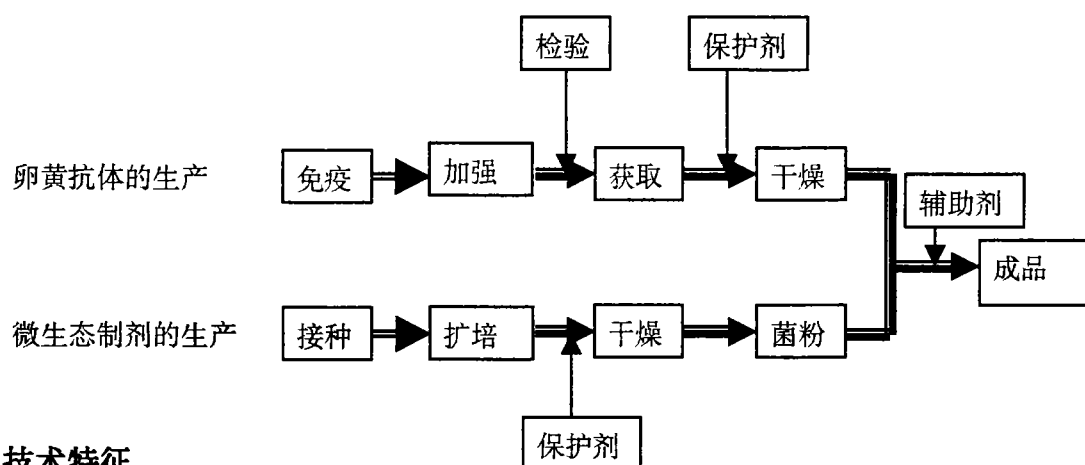
● 技术路线

用不同抗原免疫产卵母鸡后，其体内产生相应抗体并转移、累积于卵黄中。采用沉淀法，并经

喷雾干燥工艺制备成卵黄抗体干粉。与复合微生物菌粉，经特殊材料包被后形成了“多价抗体—微生态制剂”成品。

● 工艺流程

应用该项技术进行工业化生产的工艺流程如下：



3.4 技术特征

● 产品性能的优越性

“二元活性制剂”既具有高效抗感染特性，同时又克服了在我国畜牧养殖业中广泛大量使用抗生素所带来的诸多不利因素，具有无污染、无抗药性、无残留、药效持续时间长等特点，可有效替代抗生素。该制剂发挥了免疫球蛋白的特异性免疫功能与益生菌的非特异性免疫及相应生理促进功能，达到协同性预防和治疗感染性疾病的作用，有效降低畜禽幼子的感染性疾病的发病率、死亡率，改善其生长发育，提高畜产品质量和生产效益。

● 制备工艺成本低

传统的免疫球蛋白的生产制备过程复杂，来源有限，因而价格昂贵。以鸡作为生物反应器，生产卵黄抗体（IgY），大大降低了获取免疫球蛋白的成本；通过加入保护剂、采用喷雾干燥工艺制备卵黄抗体干粉，不仅成功解决了高温制备工艺过程中抗体干粉抗体失活问题，有效降低生产成本，而且使抗体与益生菌能够混合同存，发挥协同效应，产品在常温下可以保持活性 1.5 年以上。克服了冻干工艺制备抗体干粉的高生产成本问题。

● 技术平台的扩展性

“二元活性制剂”技术，是一个技术平台。通过选取不同的病原微生物，制备相应的卵黄抗体，可开发出针对不同感染性疾病的多种类型的二元活性抗感染制。如：由大肠杆菌、沙门氏菌、轮状病毒等病原体引发的畜禽及宠物幼子腹泻（仔猪黄白痢，犊牛、羔羊大肠杆菌病，鸡白痢等）及其他疾病，在畜牧保健领域有广阔的应用前景。目前已经生产出第一个产品——壮壮崽，在防治仔猪黄、白痢等腹泻性疾病，提高弱仔猪的成活率、健仔率，促进生长方面取得了独特的疗效。

4 技术总体性能指标

4.1 仔猪的产品(壮壮崽)性能指标：

有益菌数大于 1 亿/克

卵黄抗体效价不低于 1:320

防治仔猪黄、白痢有效率达到 95%。

4.2 用于牛犊、羔羊的产品性能指标:

有益菌大于 1 亿/克

特异性卵黄抗体效价不低于 1:320

防治仔牛犊、羔羊腹泻有效率达到 90%。

5 对畜牧业发展的积极作用

近年来国际上的畜产品安全事件的频频发生,动物病害的爆发、流行及其产品的不安全性,不仅给当事国和地区的畜牧业造成毁灭性打击,引起了全世界震惊和对动物性食品安全的恐慌,而且对社会的政治经济稳定、国际贸易等方面产生重大影响。化学药物大量使用亦带来了抗药性、药物残留、环境污染等诸多问题,人和动物病原体间抗药性传递以及药物残留等问题,给人类健康造成威胁,特别是化学药物残留所产生的致畸、致突变和致癌作用,不仅危害当代人的健康,还会累及子孙后代。国际上,欧盟已限制、只允许添加四种饲用抗生素,大力开发天然植物药、微生态制剂、免疫调节剂等绿色环保型饲料添加剂,推行绿色养殖。美国等国家也已禁止添加人畜共用的抗生素。因此,无公害生物兽药及生物饲料添加剂必将成为今后的发展方向。

我国是世界最大的养殖大国。猪的产量占世界 43.8%。但因饲养条件差,管理水平、技术水平落后,幼畜禽死亡率高,养殖效益差。我国肉猪出栏水平仅为国外的 67%。尤其是我国的畜禽产品品质低劣,进口仍大于出口。因此,引进先进技术,改变现有养殖模式,提高养殖效益,非常必要。

“二元活性制剂”技术开辟了抗体技术与微生态技术(益生菌)协同作用的新领域,发挥特异性免疫功能与非特异性免疫功能的综合优势,弥补益生菌不能直接杀灭有害微生物,急性感染效果不理想的弱点。因此可有效扩大微生态技术产品在动物保健领域的广泛应用,促进微生态技术领域的理论与应用研究的深入。

另外,该技术解决了高温制备工艺过程中抗体干粉的失活问题,降低抗体生产成本。使卵黄抗体在动物保健领域的广泛应用成为可能,进而促进卵黄抗体的应用性研究。

6 经济效益分析

我国每年在弱仔猪上的损失有 5000 万头以上,要造成上百亿的损失。

壮壮崽在提高弱仔猪成活率、整齐度方面,疗效显著,实验证明,投入产出比可达 1: 10 以上。种猪的效益就更加可观了。

另外,用壮壮崽防治仔猪黄白痢,可以降低腹泻率、使成活率达到 95% 以上,每日多增重 20g,投入产出可达比 1: 7 以上。

根据北京市房山区琉璃河种猪场的实验数据,使用本产品后,21 天仔猪断奶成活率达 95.65%,21 日龄断奶增重提高 21.79%。因此,推广多价抗体-微生态制剂技术,可以为广大养殖生产者带来极大的利益,可对我国畜牧业的发展起到积极的促进作用。