

单克隆抗体在犬猫病毒性疾病防治中的应用

郭海明¹ 刘巧荣¹ 田克恭²
(1.北京世纪元亨动物防疫技术有限公司; 2.中国动物疫病预防控制中心)

摘要：统计表明，当前对我国宠物业危害最大的仍然是传染病，在犬猫传染病中，病毒性疾病占有非常重要的位置，如犬瘟热病毒、犬细小病毒和猫泛白细胞减少病毒，都是目前危害我国犬猫最为严重的一些病毒，致死率很高。由于单克隆抗体具有纯度高、特异性强、效价高等特点，作为治疗犬猫病毒性疾病的特效药物，在临床上广泛使用。本文就单克隆抗体的制备原理，作用机理及临床应用疗效进行综述。

关键词：犬猫病毒性疾病；单克隆抗体；作用机理；临床应用

犬瘟热（Canine Distemper）是由犬瘟热病毒（Canine Distemper Virus, CDV）引起的犬的高度接触性、致死性传染病。病犬早期表现为双相热型、急性鼻卡他，随后以支气管炎、卡他性肺炎、严重胃肠炎和神经症状为特征，少数病例出现鼻端和脚垫的高度角化^[1]。犬细小病毒感染是由犬细小病毒2型（Canine Parvovirus-2, CPV-2）引起犬急性出血性胃肠炎和幼犬急性心肌炎，主要危害幼犬，特别是2~6月龄小犬。该病发病急、病程短、死亡率高、传染性强，危害严重^[2]。猫泛白细胞减少症也叫猫瘟热、猫传染性肠炎、猫细小病毒感染，此病是由猫泛白细胞减少症病毒（Feline Panleukopenia Virus, FPV）引起猫特别是幼龄猫的一种发热性、高度接触性、致死性传染病。该病以体温升高、呕吐、腹泻和白细胞减少为主要特征，传染性极强^[3-4]。这三种病毒性传染病是目前危害犬猫最严重的疾病，传染性强，致死率极高。单克隆抗体能特异性的中和病毒，减少体内病毒数量和病毒对机体组织的破坏，增强机体的免疫能力，大大提高疾病治愈率。

1 单克隆抗体与高免血清的区别

绝大多数抗原分子具有多个抗原决定簇，如犬细小病毒抗原分子具有4个抗原决定簇，每一种抗原决定簇均可刺激机体一个B细胞克隆产生一种特异性抗体。传统制备抗体的方法是用包含多种抗原决定簇的抗原物质免疫动物，从而刺激多个B细胞克隆产生针对多种抗原决定簇的不同抗体。因此，所获得的免疫血清实际上是含有多种抗体的混合物，称为多克隆抗体（Polyclonal Antibody, pAb）也称为高免血清。由于这种抗体是针对多种抗原决定簇，特异性不高，易出现交叉反应，故其在临床应用和疗效上大大受到限制。

单克隆抗体（Monoclonal Antibody, McAb）是通过杂交瘤技术，将在体外能分泌抗体但不能长期繁殖的免疫淋巴细胞和能长期繁殖但不能分泌抗体的瘤细胞融合产生杂交瘤细胞。杂交瘤细胞既保存了瘤细胞无限迅速增殖传代的能力，又继承了免疫淋巴细胞合成、分泌特异性抗体的能力。经过克隆化培养后，成为单克隆杂交瘤细胞系。这种细胞只产生单一高纯度的特异性抗体，即单克隆抗

体（McAb）[5-6]。与高免血清相比，单克隆抗体具有质地均一，纯度高，特异性强，效价高，又能大量、快速、连续和无限生产等

表1 单克隆抗体与高免血清的区别

特性	高免血清(多抗)	单抗
抗体产生细胞	多克隆性	单克隆性
抗体特异性	识别多种抗原决定簇	仅识别单一抗原决定簇
抗体种类	不同特异性，不同类别的混合物	同一类别，质地均一，结构一致
标准化	较难，不同批次的抗体质量差异大	易于标准化，批次间差异小
交叉反应	很常见，难避免非特异性反应	不常见，可避免非特异反应
有效含量	0.1-1.0mg/mL	0.5-5.0mg/mL
其他血清蛋白	较多	少或仅有小牛血清
沉淀反应	有	大多数没有
对免疫原要求	免疫原纯度高，抗体纯度才能高	用不纯度的免疫原可得到高纯度 抗体

优点（表1）。

2 单克隆抗体的作用机理

单克隆抗体的作用特点为：①McAb可通过淋巴和血液循环系统，快速到达病毒侵染的组织和细胞，抑制病毒对宿主细胞的侵染及病毒的复制。②McAb可通过抑制病毒对宿主细胞的吸附或复制过程，来中和病毒。不同的McAb能通过不同的机制中和病毒，同一McAb也可通过几个不同的途径发挥中和作用。③补体可促进McAb对病毒的中和作用，有些McAb只有在补体存在时才能发挥中和作用，补体也能通过包被或凝集病毒-抗体复合物从而增强McAb中和病毒的能力。④某些非中和活性的McAb可能参与了体内其他抗病毒保护机制，如免疫调理，抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC），从而进一步激活患病动物体内细胞免疫系统，发挥中和病毒作用。所以，MCAb不仅是良好的被动免疫制剂，同时也是一种有效的主动免疫增强剂，能调动机体所有免疫分子，刺激机体免疫系统发挥抗病毒作用^[7-8]。

3 单克隆抗体在治疗中的临床应用

单克隆抗体能特异性的中和病毒，在犬猫病毒性疾病的治疗中有较高的实用价值。王坤^[9]等报道，使用CDV McAb，同时配合对症治疗，可以治愈消化道型犬瘟热。田克恭^[7]等报道，使用CPV McAb对287只犬进行犬细小病毒肠炎治疗，同时给予对症和支持疗法，结果治愈279只，治愈率高达97.1%，显著高于其他治疗方法的治疗效果。同时，88.53%的治愈犬在注射CPV McAb 4天内完犬康复，说明采用CPV McAb治疗还可缩短疾病疗程。范泉水^[10]等报道用抗CPV 高免血清治疗发病犬541只，治愈率为85%。王彤光^[11]等报道采用犬细小病毒单克隆抗体CPV McAb配合静脉注射用犬免疫球蛋白及静脉注射用犬血白蛋白对患有细小病毒病的犬进行治疗，

与以前的抗病毒药疗法、抗病毒血清疗法及单纯使用单克隆抗体的治疗方法比较发现，采用该法治疗不仅提高了治愈率，而且可大大缩短疗程。汪恭富^[12]等报道，采取两种不同的治疗方案治疗犬细小病毒，并进行对比。第1组使用了CPV McAb进行治疗，治愈94只，治愈率达91.26%；第2组采取了对症治疗法，治愈48只，治愈率仅为45.63%。临床实验说明，与使用高免血清和其他治疗方案相比较，使用单克隆抗体能大大提高犬猫病毒病的治愈率，同时能缩短疗程。

4 单克隆抗体在预防中的临床应用

单克隆抗体除了在治疗犬猫病毒性传染病中广泛应用外，在预防犬猫病毒性传染病中，同样发挥着重要的作用，以犬细小病毒单克隆抗体在预防犬细小病毒病为例，来阐述单克隆抗体在预防犬猫传染病中的应用。在对犬进行免疫接种时，不论是使用弱毒疫苗，还是灭活疫苗，均易受母源抗体的干扰，当凝血抑制（HI）抗体效价小于1:10时，95%的犬可产生免疫反应，当HI效价为1:20时，则仅有50%的犬能产生免疫应答，此后随着母源抗体的进一步增高，能产生免疫反应的犬则进一步减少，这就为确定免疫时机带来了困难。免疫早了因母源抗体水平高，干扰主动免疫的产生，免疫晚了又会因母源抗体低，被强度感染而发病。田克恭^[13-14]等研究证实，母源抗体水平和免疫接种的时间间隔是影响犬细小病毒疫苗免疫效果的主要因素。按照常规介绍的程序进行免疫均存在6~9周左右的危险期。在对新生幼犬进行犬细小病毒免疫接种时，主动免疫和被动免疫相结合，可以取得理想的免疫效果。为了解决母源抗体对犬细小病毒弱毒疫苗免疫的干扰作用和幼龄犬免疫系统发育不全及应激等问题，从6~10周龄被动注射CPV McAb，有效地抵御了在此期间可能发生的强毒感染，随后接种弱毒疫苗，这样既消除了不利因素，又发挥了减毒活疫苗的优点，100%的免疫犬均产生了能抵抗犬细小病毒感染的抗体效价，免疫效果确实可靠。采用该程序免疫可以减少免疫次数，对于母源抗体较低的幼犬免疫一次即可获得保护；而母源抗体较高的幼犬，免疫两次即可，无需进行第三次免疫接种。

5 单克隆抗体的使用注意事项

单克隆抗体在犬猫病毒病防治中的使用注意事项：①尽早应用，治疗时间越早，效果越好，这样可以减轻病毒对机体组织的破坏。选择品牌比较好的拥有国家正式批准的产品，这是因为品牌比较好的产品可以保证治疗的效果，同时减少过敏反应发生的机率。②由于单克隆抗体的半衰期较短，有效维持时间只有1-2周，因此，必须多次注射、足量注射，才能取得理想的效果。同时单克隆抗体使用量应根据动物的体重和年龄不同而确定。治疗量需要按预防量加倍，根据病情采取重复注射。③一般选择皮下或肌肉注

射，犬腹股沟内侧皮下或肌肉注射治疗效果较好。当注射剂量较大时，可分几个部位注射，并加以揉压，使之分散。④严重过敏体质者慎用，注射后，如出现过敏，立即注射脱敏药物，可选择皮下注射0.1%肾上腺素（0.5-1.5mL），肌肉注射地塞米松（0.1-0.5mg/kg，1次/4-8h）。

综上，与其它治疗方法相比，单克隆抗体以其纯度高、特异性强、效价高等特点，在防治犬猫病毒性疾病中发挥着巨大的作用，使用单克隆抗体同时配合对症疗法和支持疗法，能大大提高犬猫病毒性疾病的治愈率，缩短治疗疗程。同时应选择有国家正式批准文号的产品，足量注射，这样才能保证治疗效果。

参考文献

- [1] 高得仪.犬猫疾病学（第二版）[M].北京：中国农业大学出版社，2001，16-20.
- [2] 宋桂强，龙贵伟，廖金等. 犬细小病毒病的研究进展[J].中国畜牧兽医，2007，34（3）：98-100.
- [3] Richard L O.Diagnosis of feline viral infection[J]. Vet Clin North Am Small Anim pract, 1986，16（6）：1157-1169.
- [4] Birchard S J, Sherding R G. Manual of small animal practice(third edition)[M].Saunders,164-165.
- [5] 刘建文，涂长春. 单克隆抗体在动物病毒性传染病研究中的应用[J].畜牧兽医科技信息，2003，19（5）：11-13.
- [6] 蔡美英.医学免疫学[M].北京:科学出版社，2005：32-33.
- [7] 田克恭，渠川玖，遇秀玲等.犬细小病毒单克隆抗体在治疗上的应用研究[J].中国实验动物学杂志，1994，4（3）：146-150.
- [8] 田克恭.犬细小病毒单克隆抗体研究进展[J].中国兽医杂志：1999，25（2）：54-56.
- [9] 王坤，谷波. 犬瘟热病毒单克隆抗体治疗消化道型犬瘟热一例[J].中国动物检疫，2008，25（1）：40.
- [10] 范泉水，王度林，齐桂凤等.抗犬瘟热、犬细小病毒肠炎、犬传染性肝炎多价特异性免疫球蛋白IgG的制备及应用研究[J].中国养犬杂志，4（4）：3-6.
- [11] 王彤光，陈诰，孙维平等. 犬细小病毒单抗在临床上的配伍应用研究[J].上海畜牧兽医通讯，2004，4：10-11.
- [12] 汪恭富，杨沈，朱燕等. 犬细小病毒单克隆抗体在犬细小病毒病治疗中的应用[J].中国兽医杂志，2007，43（3）：46.
- [13] 田克恭.犬细小病毒单克隆抗体在诊断、治疗和疫苗免疫中的应用研究[学位论文].北京：中国农业大学，1998.
- [14] 田克恭，彭传贵，李砚忠等. 犬细小病毒单克隆抗体在疫苗免疫中的应用[J].中国养犬杂志，1994，5（1）：3-4.