超级疫苗理论假说与研究实践

张改平，龙湖现代免疫实验室

现有疫苗问题：尽管已有多种疫苗，但仍存在未解决的问题。比如人类流感疫苗的不足：效率不高、不够广谱、安全性待提高、生理潜力未充分利用。

超级疫苗定义：超级疫苗旨在实现更高效、更广谱的保护，同时更安全，节约生理潜力。

实现方法：

精确：精确结构设计以启动精确免疫。

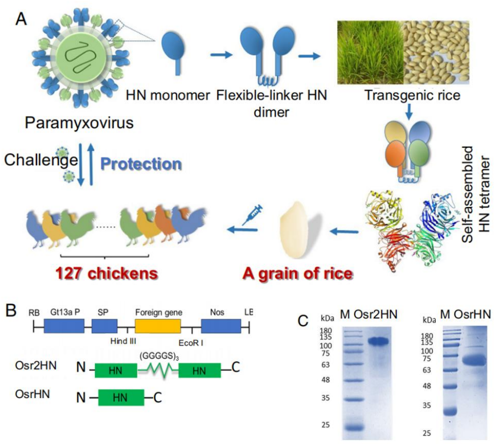
微量：纳克级免疫保护。

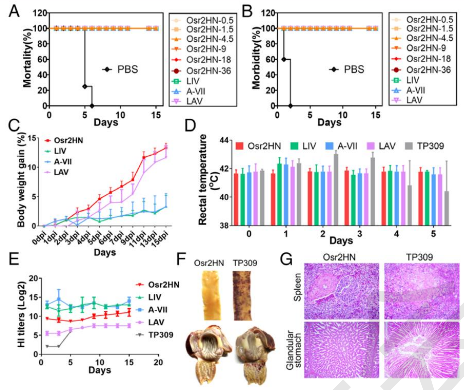
纯化：减轻副作用，降低生理消耗。

重构主抗原以实现超级高效。

研究实践：展示了超级疫苗在新城疫病毒、猪瘟病毒、新冠病毒、H5 和 H9 流感病毒疫苗上的研究进展。

ND水稻源超级疫苗

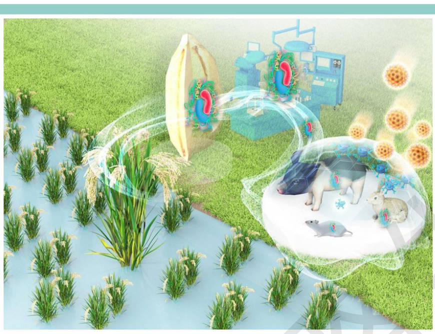




真正实现安全、微量、精准、高效的疫苗高境界

Ma *et al*. Proc Natl Acad Sci. 2024

水稻源猪瘟超级疫苗




Plant Biotechnology Journal

Research Article Open Access

Rice-produced classical swine fever virus glycoprotein E2 with herringbone-dimer design to enhance immune responses

Qianru Xu, Fanshu Ma, Daichang Yang, Qingmei Li, Liming Yan, Jiquan Ou, Longxian Zhang, Yunchao Liu, Quan Zhan, Rui Li, Qiang Wei, Hui Hu, Yanan Wang, Xueyang Li, Shenli Zhang, Jifei Yang, Shujun Chai, Yongkun Du, Li Wang, Erqin Zhang, Gaiping Zhang

First published: 12 August 2023 | https://doi.org/10.1111/pbi.14152

通过水稻表达所设计的超级结构，阐明水稻表达系统具备精准表达体外设计蛋白的潜力。

该疫苗同时具备安全、易于大规模生产和低成本的特点。

Xu *et al*. Plant Biotechnol J. 2023

哈兽研P3实验室结果
HNSP-重组新型冠状病毒疫苗免疫小鼠攻毒试验

接种疫苗&	小鼠编号	攻毒后不同时间（天）组织病毒核酸检测及感染病毒滴定#							
		鼻甲				肺			
		核酸拷贝 (lg copies/g)		噬斑形成单位 (lg PFU/g)		核酸拷 (lg copies/g)		噬斑形成单位 (lg PFU/g)	
		3	5	3	5	3	5	3	5
HNSP	S1	7.0	/	≤	/	≤	/	≤	/
	S2	≤	/	≤	/	≤	/	≤	/
	S3	≤	/	≤	/	≤	/	≤	/
	S4	/	≤	/	≤	/	≤	/	≤
	S5	/	≤	/	≤	/	≤	/	≤
	S6	/	≤	/	≤	/	≤	/	≤
安慰剂	C1	9.36	/	5.18	/	8.83	/	5.08	/
	C2	8.15	/	5.15	/	9.17	/	6.23	/
	C3	8.93	/	5.56	/	9.60	/	6.73	/
	C4	/	8.51	/	3.28	/	7.07	/	3.61
	C5	/	8.36	/	3.50	/	7.0	/	3.36
	C6	/	8.56	/	3.30	/	7.0	/	3.20

Balb/c小鼠4-6周龄，间隔3周皮下接种二次；#，接种后第10天，采用 3.6 lg PFU剂量（~1000MID_{50}）小鼠适应SARC-CoV-2（HRB26M株）滴鼻攻击。
"≤"，低于核酸拷贝检测下限3.0 lg copies/g 或感染病毒滴定检测下限2.0 lg PFU/g； "/"，未检测。

超级疫苗转化

成果转化：流感-鸡新城疫二联蛋白质疫苗

- 水稻胚乳生物反应器
- 转让金额:3000万元

龙湖现代免疫实验室
河南祺祥生物科技有限公司
鸡新城疫、H9N2 亚型禽流感新型二联疫苗合作转让协议

甲方：龙湖现代免疫实验室
法定代表人/负责人：
通讯地址：
联 系 人：　　职　　务：
联系电话：　　电子邮箱：

乙方：河南祺祥生物科技有限公司
法定代表人/负责人：
通讯地址：
联 系 人：　　职　　务：
联系电话：　　电子邮箱：

（本页无正文，为《新型新流二联疫苗合作转让协议》的签署页）

甲方（盖章）：
龙湖现代免疫实验室
法定代表人/委托代理人
签字：
日期：2023年8月28日

乙方（盖章）：
河南祺祥生物科技有限公司
法定代表人/委托代理人
签字：
日期：2023年8月28日

龙湖现代免疫实验室-河南牧翔集团新型疫苗合作转让签约

时间：2023-08-29 编辑：管理员 来源：龙湖现代免疫实验室 点击：545

2023年8月28日上午，龙湖现代免疫室与河南牧翔集团疫苗合作转让签约仪式在河南郑
董事长申贵章先生、总裁郑宝振先生及团队代表、股东代表，龙湖现代免疫实验室主任张改平
教授、部门负责人和团队主要研究成员代表出席签约仪式，签约仪式由王选年教授主持。

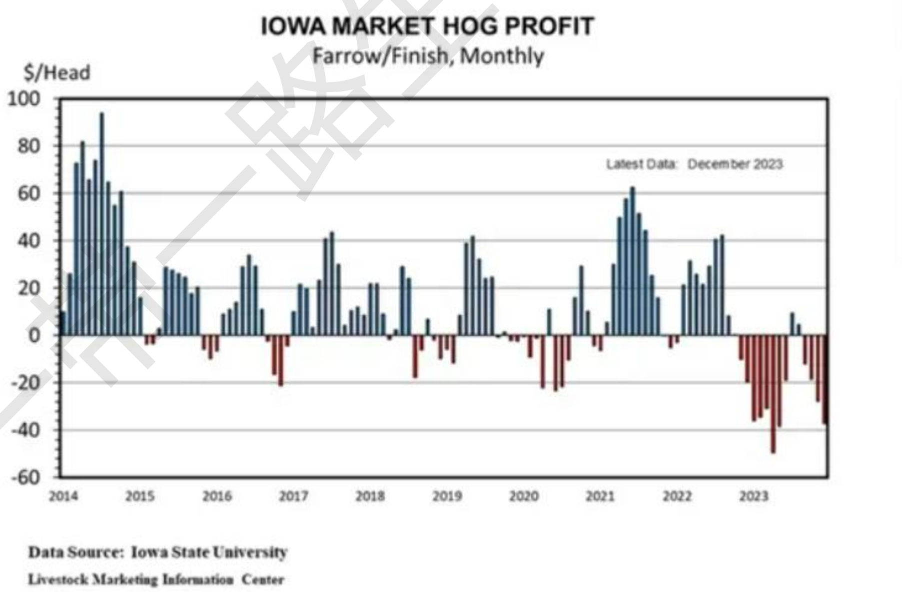
结论：
超级高效疫苗通过重构主抗原实现。
超级广谱疫苗通过多聚主抗原实现。
超级疫苗实现了"高效、广谱、安全"的目标。
不浪费生理潜力，促进健康和高质量食品生产。

美国生猪生产商如何在低利润市场生存

约瑟夫·F·康纳 美国迦太基兽医服务公司

历史：

爱荷华上市猪的平均损失：每头 27 美元



Farrow to Finish Operation Revenue and Costs
分娩到育肥的运营收入和成本

	Average Cost/cwt carcass 平均成本/每英担胴体重	Average Profits/Hd 平均利润/头
2020	$63.68	-
2021	$80.65	$21.49
2022	$95.21	$4.48
2023	$97.31	$-27.71
2024	$86.13	$20.24

主要驱动因素：配种到断奶的十大成本

Top 10 Costs Breed-to-Wean
配种到断奶的十大成本

- Gestation feed 妊娠料
- Labor 人力
- Lactation feed 哺乳料
- Depreciation 折旧
  - Facilities & Equip 设施设备
- Gilt Purchases 购买后备母猪
- Gilt Developer Feed 后备母猪料
- Semen Purchases 购买精液
- Pharmaceuticals 药品
- Repairs/Maintenance 维修/维护
- Interest 利息

- Feed 饲料
- Wean pig 断奶猪
- Facility 设施
- Labor 人力
- Mortality 死亡率

行动：

健康水平决定平均日采食量

平均日采食量决定增重

健康水平高=日增重高

健康水平低=死亡率增高

一些猪病的经济影响

Economic impact of (some) swine diseases

Pathogen 病原	**Cost** 成本	**Reference** 参考
PRRS virus 蓝耳病毒	US $ 4.67 / pig	Holtkamp *et al.* JSHAP 2013
	US $ 13.68 / pig	Neumman *et al.* JAVMA 2005
	US $ 74.16 / sow (litter)	Neumman *et al.* JAVMA 2005
	US $ 5.57 / pig	Haden *et al.* AASV 2012
Influenza A virus 猪流感病毒A型	US $ 10.31 / pig	Donovan. AASV 2008
	US $ 3.23 / pig	Haden *et al.* AASV 2012
M. hyopneumoniae 猪肺炎支原体	US $ 0.63 / pig	Haden *et al.* AASV 2012
	US $ 2.85 / pig	Schwartz. Leman 2013
	US $ 4.08 / pig	Thacker *et al.*. 2006
PRRSV + Mh 蓝耳+支原体	US $ 9.69 / pig	Haden *et al.* AASV 2012
PRRSV + Influenza 蓝耳+猪流感	US $ 10.41 / pig	Haden *et al.* AASV 2012
Influenza + Mh 猪流感+支原体	US $ 10.12 / pig	Haden *et al.* AASV 2012
Lawsonia 劳森菌	£ 2-7 / pig	McOrist *et al.* Vet Rec. 1997
	€ 0.5-1 / pig	McOrist. Vet J. 2005
	€ >100 / sow	Mauch *et al.* Vet J. 2004
Swine Dysentery 猪痢疾	US $ 8.3 / pig	McKean *et al.* 2012

稳定源头母猪场的健康状况
如果生产系统和猪流设计合理，实施正确，仔猪断奶后就会保持健康
要保持种猪群和生长猪群健康，生物安全是关键
猪与猪之间通过活体运输传播疾病相比，一切都相形见绌
最好的生物安全计划如果不执行，就没有价值
列出实施步骤，确保使用并正确使用动物保健品
生产系统：
全进全出：按照场、栋、单元做到单一来源猪只的有效的全进全出，老式的连续式猪流管理
如果能设置好，保持健康，那就可以运行良好
直线分布：后备母猪来源于核心母猪场和后备扩繁场；上市猪来源于母猪场，经过保育和育肥阶段；减少健康问题的发生；设施利用减少
如何降低成本：保健品使用、维修和维护、活猪运输、物料管理

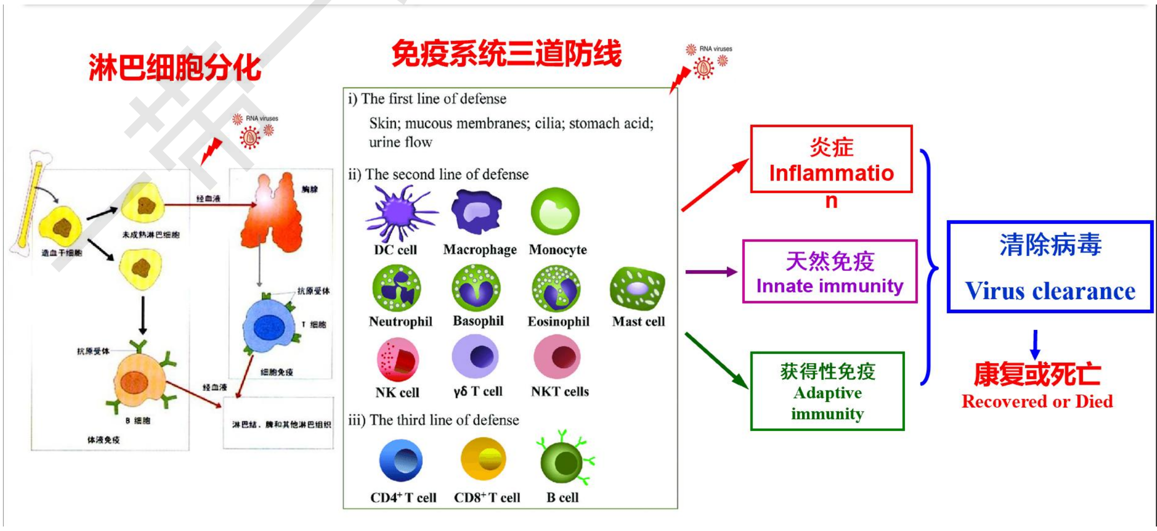
- The key to management of these costs areas is budgeting
  管理这些成本的关键是做好预算
  - Set up an information system that allows you to track costs
    设置一个能追踪成本的信息系统
  - Establish a budget 做好预算
  - Use the budget for driving costs out of the system 使用预算，消除成本
  - Establish procedures for capturing costs accurately and in a timely fashion 设立及时准确计算成本的步骤
  - Set up farrowing and nursery farms as cost centers with pigs being transferred at cost of production to the finishing phase, which becomes the profit center
    把母猪场和保育场作为成本中心看待，仔猪作为生产成本被转移到下游阶段，下游阶段就成为利润中心

非洲猪瘟病毒猪体内感染靶细胞及其调控复制的机制
郑海学 中国农业科学院兰州兽医研究所

背景：

2018 年，非洲猪瘟传入我国，给我国生猪产业造成了前所未有的经济损失。非洲猪瘟在世界已流行逾百年，至今没有商品化疫苗可用，这是全球生猪行业的痛点和难点。国内外科研团队一直致力于各种非洲猪瘟疫苗的研发，基因缺失疫苗解决了免疫效力问题，但却存在生物安全风险，灭活疫苗、活载体疫苗和亚单位有较好的安全性，但这些疫苗“免疫不保护”的核心问题仍未解决。其中，非洲猪瘟亚单位疫苗被学界普遍认为难以创制。

ASFV 是如何在动物体内快速繁殖并引起发病？



研究策略：

1. 单核细胞和巨噬细胞是体内感染 ASFV 的主要细胞类型

2 ASFV 引起巨噬细胞大量死亡，但将其感染转移到从骨髓紧急运输而来的未成熟单核细

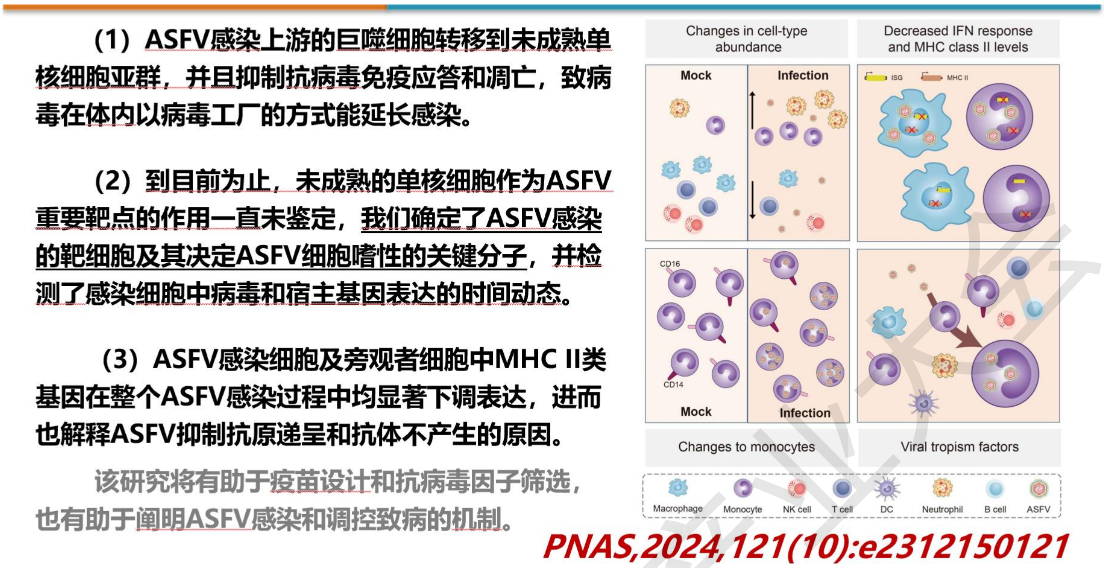
胞亚群中

3 在 ASFV 感染的单核细胞和巨噬细胞中，IFN 的表达和应答水平低于旁观者细胞

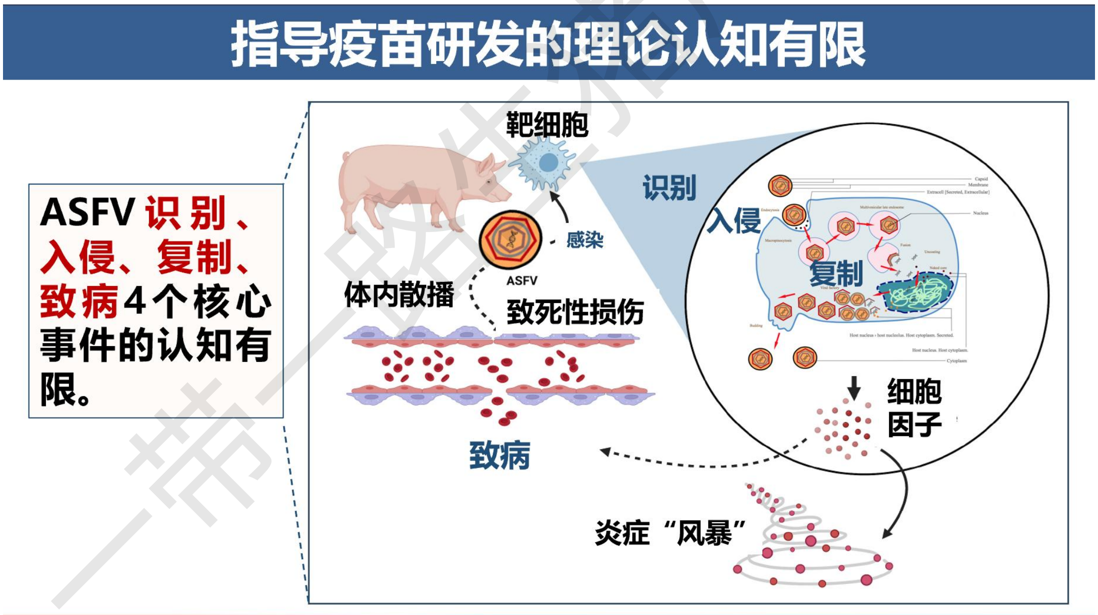
4 ASFV 感染下调先天性和适应性免疫应答关键调节因子 DUSP1 以促进病毒复制

5 感染细胞及旁观者细胞中 MHC II 类基因在整个 ASFV 感染过程中均下调表达

小结：



现阶段问题：

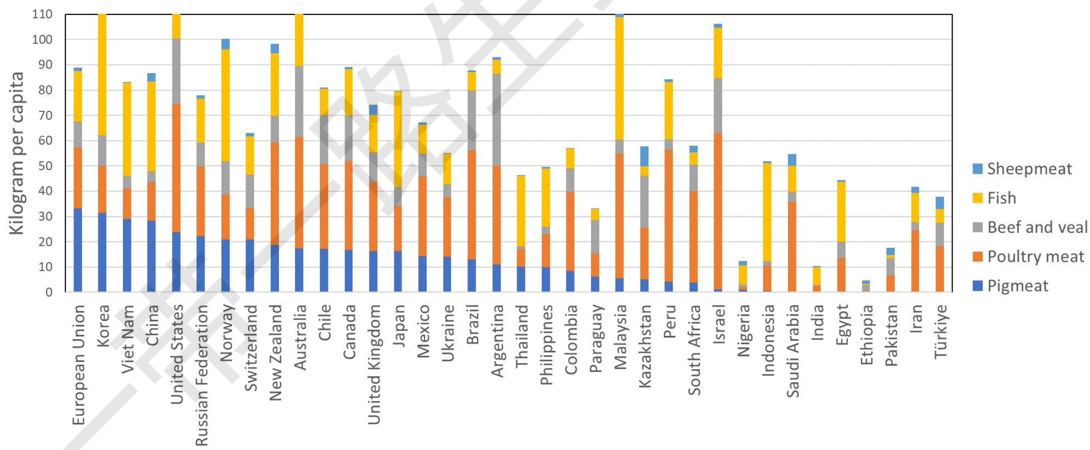


利用流行病学方法提高养猪场水平的猪健康和生产

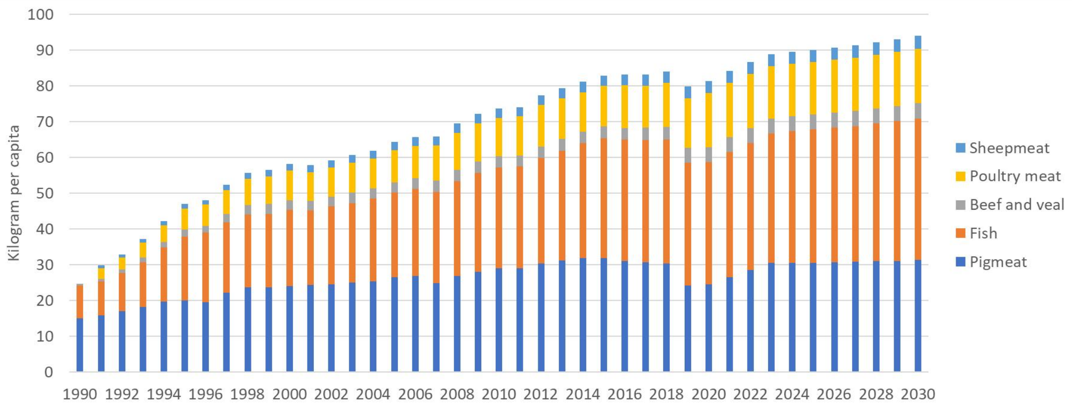
范德祈（Dirk Pfeiffer）教授　香港城市大学

1. 背景：

2022 年按肉类类别划分的人均肉类消费量，按猪肉分类（36 个经合组织国家）



基于经合组织数据的中国肉类消费量，包括 2021 年至 2030 年的预测（每人每年公斤）

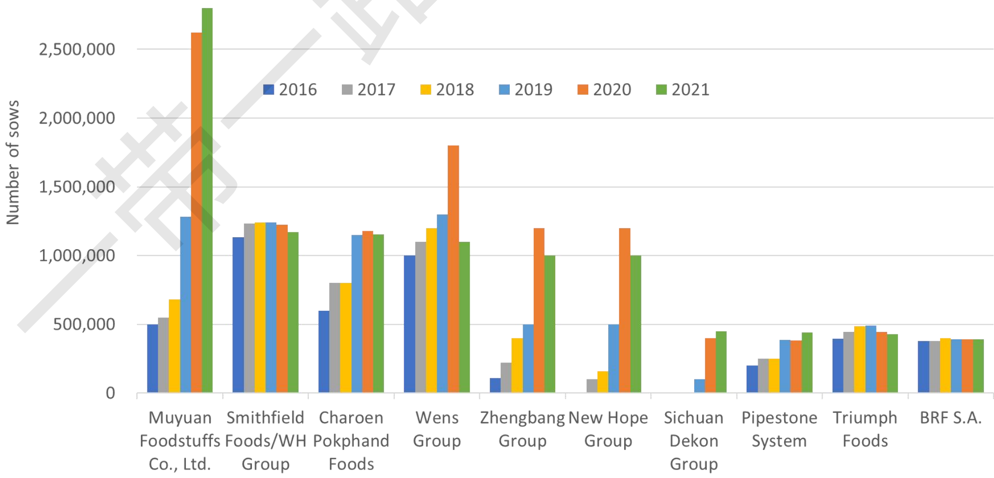


2. 猪肉食品系统：

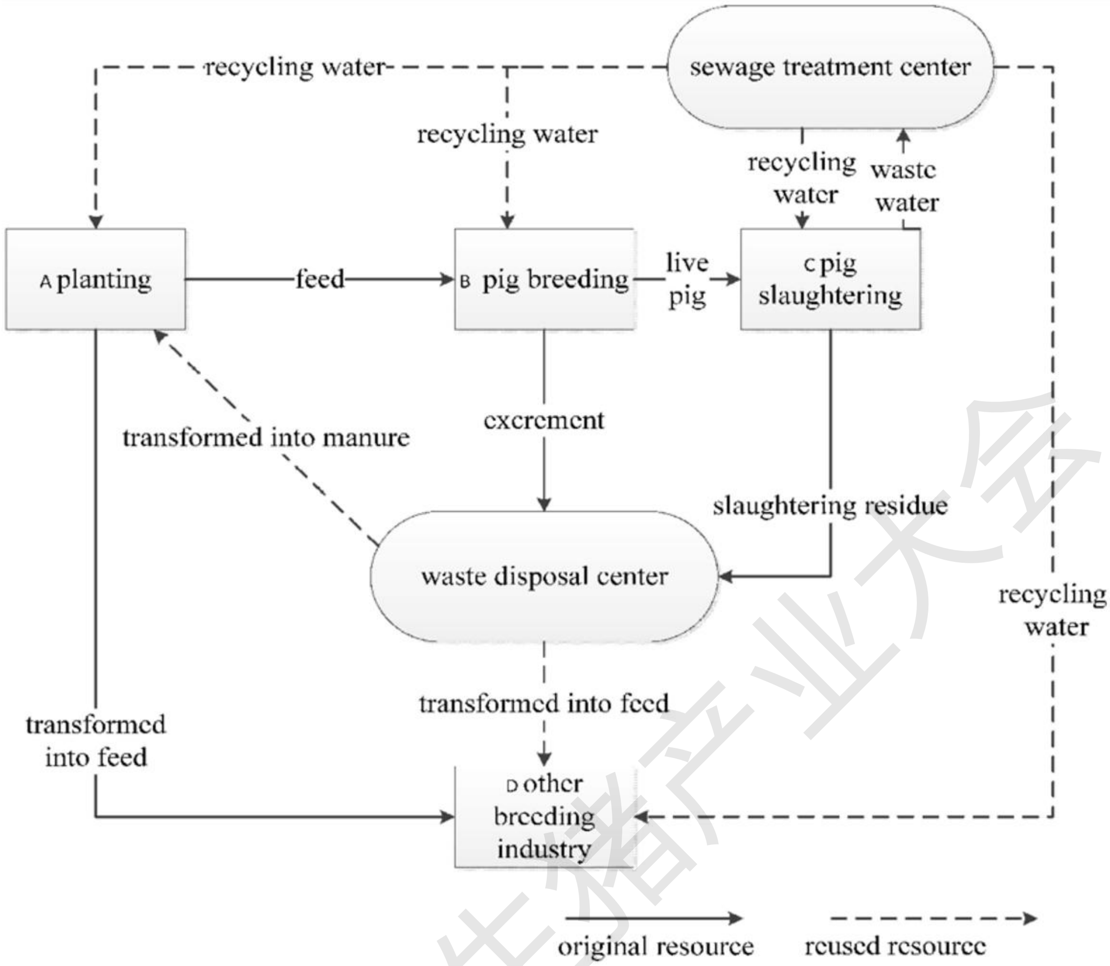
2016 年和 2022 年的中国养猪场规模分布

Farm size category 猪场规模分类 (no. of pigs猪只数量)	2016		2022		
	Count 数量	% of all farms 占所有农场的百分比	Count 数量	% of all farms占所有农场的百分比	% change 2022 / 2016 2022 / 2016 年变化百分比
1-99	41,634,230	97.71%	18,674,360	96.94%	44.85%
100 - 499	718,590	1.69%	408,871	2.12%	56.90%
500 - 999	167,224	0.39%	95,893	0.50%	57.34%
1,000 - 4,999	77,737	0.18%	69,792	0.36%	89.78%
5,000 - 9,999	7,079	0.02%	8,568	0.04%	121.03%
>=10,000	4,572	0.01%	6,240	0.03%	136.48%
Total	42,609,432	100.00%	19,263,724	100.00%	45.21%

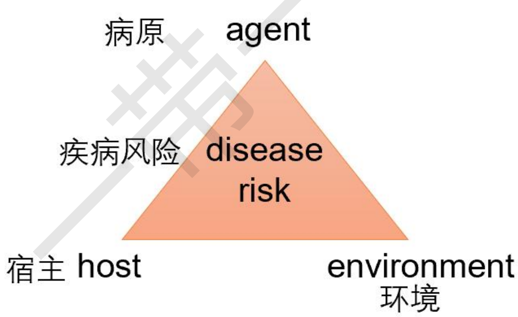
2016 年至 2021 年全球十大生猪生产商（母猪存栏）



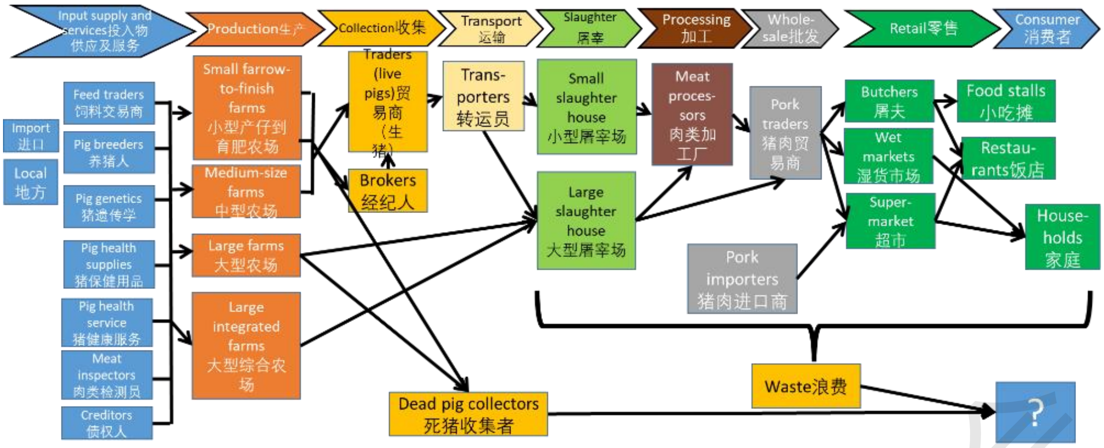
生猪生产中的循环经济



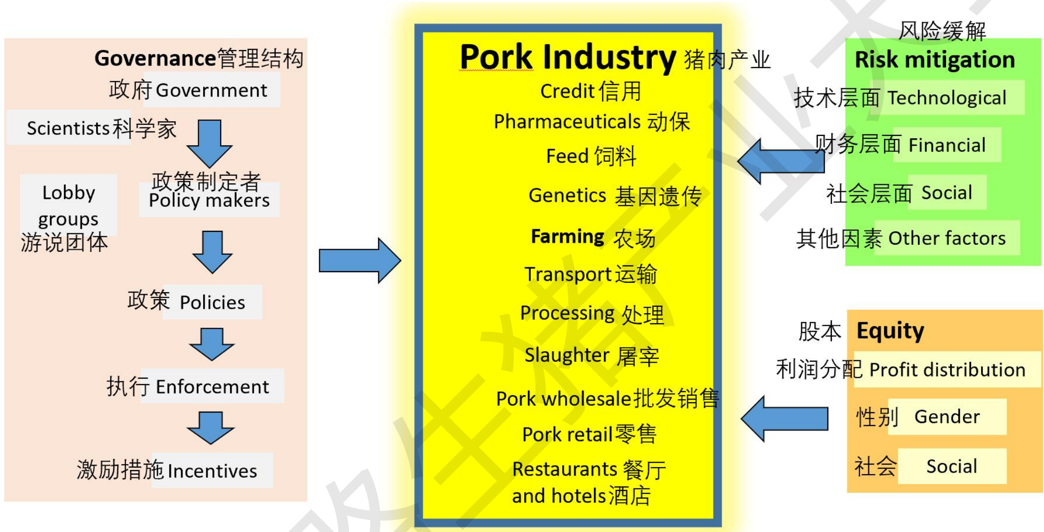
3. 猪健康、福利和生产管理的流行病学方法：
疾病决定因素的流行病学“三位一体



兽医流行病学在猪的健康、福利和生产中的作用是连接临床兽医学和根据收集和分析定性和定量数据的系统思维生成支持性证据的能力
4. 风险评估和建模：
猪肉食品系统价值链

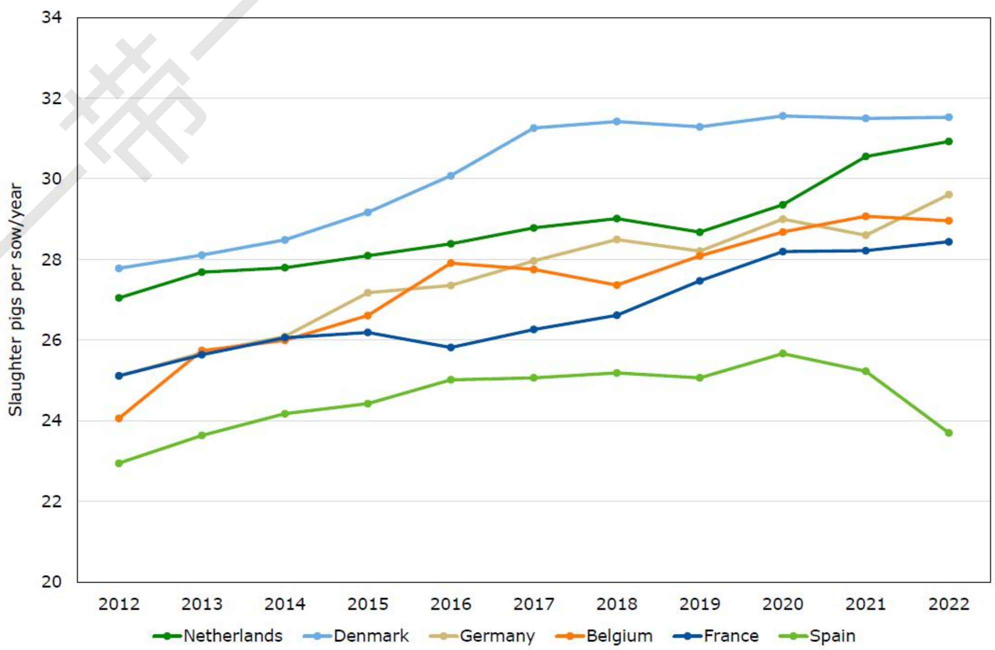


影响猪肉价值链的因素

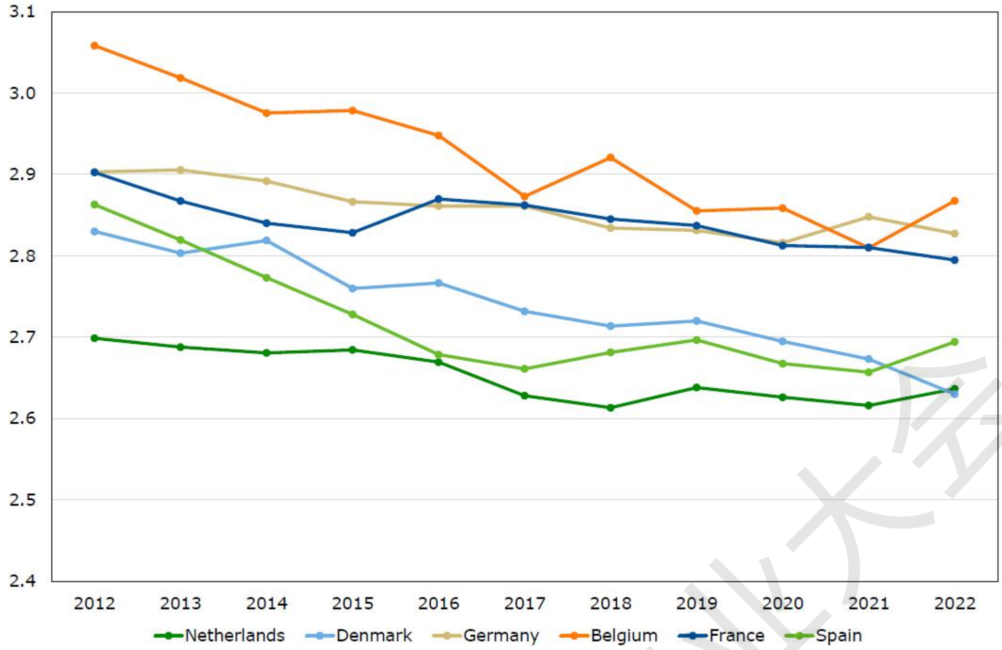


5. 生产效率

选定的欧盟国家在 2012-2022 年期间每头母猪每年提供的屠宰猪数量的变化



选定的欧盟国家在 2012-2022 年期间饲料转化率的变化



6. 结论：

养猪产业结构变化：需要适应粮食系统向可持续生产的转变- 采用循环经济生产模式；要在猪的健康、福利、生产效率和可持续性方面达到可接受的标准，就需要采用群体医学方法

生猪生产数字化 ： 适用于在农场和工业层面使用传感器技术生成大量数据；数据需要分析和解释-开发人工智能应用程序

兽医流行病学家能够将临床医学和通过使用系统视角分析各种来源的数据而产生的证据联系起来

供稿人：丹俄国际 王洪亮/吴伟