

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 39/215

A61K 39/395 G01N 33/53

G01N 33/536



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03146231.6

[43] 公开日 2004 年 3 月 10 日

[11] 公开号 CN 1480215A

[22] 申请日 2003.7.7 [21] 申请号 03146231.6

[71] 申请人 叶新新

地址 100091 北京市海淀区大有北里小区 134
楼 201 号

[72] 发明人 叶新新

权利要求书 3 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗及实验
动物模型与方法

[57] 摘要

本发明公开了一种 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗与实验方法。是 SARS 病毒抗原与特异性抗体的复合疫苗，它能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对 SARS 疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.一种 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗，其特征在于：它由 SARS 病毒抗原（1），与 SARS 病毒抗原的特异性抗体（2）复合构成。

2.一种 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与方法，其特征在于：它由普通实验动物（3）分组，分别注射 SARS 病毒抗原（1）、SARS 病毒抗原抗体复合疫苗，分别采血检测各自编号实验动物被诱导激发体液免疫应答反应所表达的、抗 SARS 病毒抗原的抗体浓度及发生规律，被诱导激发由补体介导细胞毒的、细胞免疫应答反应所表达的、抗 SARS 病毒抗原的抗体浓度及发生规律，对比分析实验应用 SARS 病毒抗原的特异性抗体（2）作为生物佐剂，能够改变实验动物针对 SARS 病毒候选疫苗免疫应答机制的生物佐剂作用。

3.一种 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：它由普通实验动物（3）、免疫缺陷实验动物（4）分组，分别注射 SARS 病毒抗原（1）、SARS 病毒抗原抗体复合疫苗，分别采血检测各自编号实验动物被诱导激发体液免疫应答反应所表达的、抗 SARS 病毒抗原的抗体浓度及发生规律，被诱导激发由补体介导细胞毒的、细胞免疫应答反应所表达的、抗 SARS 病毒抗原的抗体浓度及发生规律，对比分析实验应用 SARS 病毒抗原的特异性抗体（2）作为生物佐剂，能够改变普通实验动物、免疫缺陷实验动物针对 SARS 病毒候选疫苗免疫应答机制的生物佐剂作用。

4.根据权利要求 1 至 3 中所述的 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗、及 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS 病毒抗原（1）是 SARS 全病毒灭活抗原。

5.根据权利要求1至3中所述的SARS病毒抗原抗体复合疫苗、及SARS病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS病毒抗原（1）是SARS病毒亚单位抗原蛋白。

6.根据权利要求1至3中所述的SARS病毒抗原抗体复合疫苗、及SARS病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS病毒抗原（1）是SARS病毒亚单位抗原S蛋白。

7.根据权利要求1至3中所述的SARS病毒抗原抗体复合疫苗、及SARS病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS病毒抗原（1）是SARS病毒亚单位抗原M蛋白。

8.根据权利要求1至7中所述的SARS病毒抗原抗体复合疫苗、及SARS病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS病毒抗原（1）是SARS病毒亚单位抗原蛋白的部分片段多肽。

9.根据权利要求1至8中所述的SARS病毒抗原抗体复合疫苗、及SARS病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS病毒抗原的特异性抗体（2）是人血源多克隆特异性抗体。

10.根据权利要求1至8中所述的SARS病毒抗原抗体复合疫苗、及SARS病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS病毒抗原的特异性抗体（2）是人血源单克隆特异性抗体。

11.根据权利要求1至8中所述的SARS病毒抗原抗体复合疫苗、及SARS病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS病毒抗原的特异性抗体（2）是生物工程人源多克隆特异性抗体。

12.根据权利要求1至8中所述的SARS病毒抗原抗体复合疫苗、及SARS

病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS 病毒抗原的特异性抗体（2）是生物工程人源单克隆特异性抗体。

13.根据权利要求 1 至 8 中所述的 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗、及 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：SARS 病毒抗原的特异性抗体（2）是生物工程噬菌体人源单克隆特异性抗体。

14.根据权利要求 2、3 中所述的 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：普通实验动物（3）是实验动物小鼠。

15.根据权利要求 3 中所述的 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法，其特征在于：普通实验动物（3）是实验动物小鼠，免疫缺陷实验动物（4）是实验动物裸小鼠。

SARS 病毒抗原抗体复合疫苗及实验动物模型与方法

技术领域

本发明涉及了一种 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗与实验方法。是 SARS 病毒抗原与特异性抗体的复合疫苗，它能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对 SARS 疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用。及 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法。

背景技术

传统灭活疫苗与现代亚单位抗原蛋白疫苗需要经过多次接种、比较长的体液免疫机制诱导激发反应时间才能在人体产生比较牢固的免疫力，因此当今研制的 SARS 病毒灭活疫苗与亚单位抗原蛋白疫苗，不利于未来预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种。在人类群体中存在有针对病毒灭活疫苗与亚单位抗原蛋白疫苗无反应、或低反应人群，在此次发生的 SARS 疫情中存在有无症状 SARS 病毒感染者，接种 SARS 病毒灭活疫苗与亚单位抗原蛋白疫苗将不能为无反应、或低反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护。

发明内容

本发明公开了一种 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗与实验方法。是 SARS 病毒抗原与特异性抗体的复合疫苗，它能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对 SARS 疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用。及 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法。

本发明的目的是，提供一种能够将 SARS 病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对 SARS 疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染

免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用的 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗。及 SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法。病毒抗原的特异性抗体已经被现代科学证实：对许多种人类病毒性疾病有预防和治疗作用，是能够有效抑制病毒感染者发病，有效阻断病毒感染传播链、有实用价值的短期抗病毒感染免疫防御疫苗，并且针对病毒感染具有特异针对性治疗作用；而且它能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间。并且抗 SARS 临床治疗医学已经证实，应用 SARS 病患康复者的血清抗体确实能够有效治疗 SARS 重症患者，它证实：在 SARS 病毒的分子生物结构物质中，存在有能够在被感染者机体诱导激发出有效抗 SARS 病毒感染致病机制的、某些种体液免疫保护应答反应机制的保护抗原，可以使 SARS 病毒感染者淋巴免疫系统产生出某些种能够有效中和阻断 SARS 病毒感染致病机制的抗体；它为现代科学研究今后将能够利用 SARS 病毒的保护抗原，研究、设计、开发、生产制造具有实用价值的 SARS 疫苗，提供了极重要的确切的临床治疗医学科学依据。因此，将 SARS 病毒抗原的特异性抗体作为生物佐剂，它能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 ARS 疫苗无反应、或低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应；将 SARS 病毒抗原的特异性抗体作为能够有效阻断 SARS 病毒感染致病机制的生物药，它能够为针对 ARS 疫苗无反应、或低反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用。因此将 SARS 病毒抗原与特异性抗体相组合，能够提高 SARS 病毒灭活疫苗和亚单位抗原蛋白疫苗与特异性抗体构成的复合疫苗实际使用价值。例如，可通过应用 Vero 细胞培养 SARS 病毒在经过收获病毒、冻融、超声波处理、过滤、提纯、甲醛灭活方法而获得 SARS 全病毒灭活抗原，与从 SARS 恢复期病人获取的血清经过离心提取丙种免疫球蛋白、再经过 DE52 离子交换层析纯化而获得的、SARS 全病毒的特异性多克隆 IgG 抗体相结合，构成 SARS 全病毒灭活抗原与特异性多克隆 IgG 抗体复合疫苗。例如，可通过将 SARS 病毒的亚单位保护抗原 S 蛋白的表达基因、通过现代基因工程克隆移植到酵母菌的染色体上、表达生产出的 SARS 病毒的亚单位保护抗原 S 蛋白，与被 SARS 病毒亚单位保护抗原 S 蛋白所免疫的志愿者身体中获取的血清、经过离心提取丙种免疫球蛋白、再经过 DE52 离子交换层析纯化而获得的、SARS 病毒亚单位保护抗原 S 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体相结合，构成 SARS 病毒基因工程亚单位 S 蛋白抗原与特异性多克隆 IgG 抗体复合疫苗。例如，可通过上述现代基因工程方法将 SARS 病毒的亚单位抗原 N 蛋白、亚单位抗原 M 蛋白、亚单位 3CL 抗原蛋白、或 SARS 病毒亚单位抗原蛋白的部分片段多肽的表达基因克隆移植到酵母菌的染色体上，表达

生产出的 SARS 病毒亚单位抗原 N 蛋白、亚单位抗原 M 蛋白、亚单位 3CL 抗原蛋白、或 SARS 病毒亚单位抗原蛋白的部分片段多肽，与相应的人血源特异性多克隆抗体、相应的人血源特异性单克隆抗体、相应的生物工程人源特异性多克隆抗体、相应的生物工程人源特异性单克隆抗体、相应的生物工程噬菌体人源特异性单克隆抗体相结合，构成 SARS 病毒的各种亚单位蛋白抗原与特异性抗体复合疫苗。例如，可通过生物化学方法将 SARS 全病毒抗原分解为多种不同的亚单位抗原蛋白、而获得的亚单位抗原 S 蛋白、亚单位抗原 M 蛋白、亚单位抗原 N 蛋白、亚单位抗原 3CL 蛋白、或 SARS 病毒亚单位抗原蛋白的部分片段多肽，与相应的人血源特异性多克隆抗体、相应的人血源特异性单克隆抗体、相应的生物工程人源特异性多克隆抗体、相应的生物工程人源特异性单克隆抗体、相应的生物工程噬菌体人源特异性单克隆抗体相结合，构成 SARS 病毒的各种亚单位蛋白抗原与特异性抗体复合疫苗。

具体实施方式

为达到上述目的，实施本发明采用的方案：将所获得的（1）. SARS 全病毒灭活抗原，与（2）.5~30 倍重量的人血源特异性多克隆抗体充分混合构成的，能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应的，SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗。应用于预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种，成人一次接种含有 5ug~100ug 的 SARS 全病毒灭活抗原的，此类 SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗，2~4 周后再重复接种 1 次。

实施本发明采用的方案：将所获得的（1）.5ug~50ug 的 SARS 全病毒灭活抗原，与（2）.1g 人血源特异性多克隆抗体充分混合构成的，能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对 SARS 疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用的，SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗。应用于预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种，成人一次接种 1g~2g 此类 SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗，1 个月后再重复接种 1 次。

实施本发明采用的方案：将所获得的（1）. SARS 全病毒灭活抗原，与（2）.1~5 倍重量的生物工程人源特异性单克隆抗体充分混合构成的，能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对

SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应的，SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗。应用于预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种，成人一次接种含有 5ug~100ug 的 SARS 全病毒灭活抗原的，此类 SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗，2~4 周后再重复接种 1 次。

实施本发明采用的方案：将所获得的（1）.20ug~100ug 的 SARS 全病毒灭活抗原，与（2）.1g 生物工程人源特异性单克隆抗体充分混合构成的，能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对 SARS 疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用的，SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗。应用于预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种，成人一次接种 0.2g~1g 此类 SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗，1 个月后再重复接种 1 次。

实施本发明采用的方案：将所获得的（1）. SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白，与（2）.5~30 倍重量的人血源特异性多克隆抗体充分混合构成的，能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应的，SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗。应用于预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种，成人一次接种含有 5ug~100ug 的 SARS 全病毒灭活抗原的，此类 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性抗体的复合疫苗，2~4 周后再重复接种 1 次。

实施本发明采用的方案：将所获得的（1）.5ug~50ug 的 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白，与（2）.1g 人血源特异性多克隆抗体充分混合构成的，能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对 SARS 疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用的，SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗。应用于预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种，成人一次接种 1g~2g 此类 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性抗体的复合疫苗，1 个月后再重复接种 1 次。

实施本发明采用的方案：将所获得的（1）. SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白，与（2）.1~5 倍重量的生物工程人源特异性单克隆抗体充分混合构成的，

能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应的，SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性抗体的复合疫苗。应用于预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种，成人一次接种含有 5ug~100ug 的 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白的，此类 SARS 全病毒灭活抗原与特异性抗体的复合疫苗，2~4 周后再重复接种 1 次。

实施本发明采用的方案：将所获得的（1）.20ug~100ug 的 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白，与（2）.1g 生物工程人源特异性单克隆抗体充分混合构成的，能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递 APC 细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对 SARS 疫苗无反应、低反应人群针对 SARS 疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对 SARS 疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状 SARS 病毒感染者，提供有效的抗 SARS 病毒感染免疫防御保护，并具有抗 SARS 病毒感染的特异针对性治疗作用的，SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性抗体的复合疫苗。应用于预防可能会在全世界再次发生的 SARS 新疫情的紧急应急预防接种，成人一次接种 0.2g~1g 此类 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性抗体的复合疫苗，1 个月后再重复接种 1 次。

SARS 病毒抗原抗体复合疫苗的实验动物免疫应答对比实验模型与实验方法。

例如，应用乙肝病毒表面抗原 HBsAg 蛋白模拟 SARS 病毒抗原 S 蛋白、模拟 SARS 病毒抗原 M 蛋白，与小鼠抗 HBsAg 单克隆 IgG 抗体模拟特异性抗体，构成的模拟复合疫苗所做的，普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，各自分别被模拟 SARS 病毒亚单位抗原蛋白、模拟 SARS 病毒亚单位抗原蛋白与模拟特异性抗体的模拟复合疫苗，能够诱导激发出不同免疫应答反应的模拟对比预备实验：应用 30 只 6~8 周龄雄性 BALB/c 小鼠、30 只 6~8 周龄雄性 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠，各自分为 1、2、3 组，每组各 10 只编号实验小鼠；取 5mg 乙肝病毒表面抗原 HBsAg 蛋白，与 5mg 小鼠抗 HBsAg 单克隆 IgG 抗体，放入无菌乳钵中常温下轻经研磨 5 分钟充分混合、制备成乙肝病毒表面抗原 HBsAg 蛋白与单克隆 IgG 抗体的模拟复合疫苗，另取 5mg 乙肝病毒表面抗原 HBsAg 蛋白，另取 5mg 小鼠抗 HBsAg 单克隆 IgG 抗体；分别在 0、7、14 天，给 1 组 10 只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 3ug 的、抗原 HBsAg 蛋白 100ul 生理盐水注射液，给 2 组 10 只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 3ug 的、小鼠抗 HBsAg 单克隆 IgG 抗体 100ul 生理盐水注射液，给 3 组 10 只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 6ug 的、抗原 HBsAg 蛋白与单克隆 IgG 抗体的模拟复合疫苗，给 1 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 3ug 的、抗原

HBsAg 蛋白 100ul 生理盐水注射液，给 2 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 3ug 的、小鼠抗 HBsAg 单克隆 IgG 抗体 100ul 生理盐水注射液，给 3 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 6ug 的、抗原 HBsAg 蛋白与单克隆 IgG 抗体的模拟复合疫苗 100ul 生理盐水注射液；分别在第 10、15、20、30、40 天，对所有 BALB/c 编号小鼠、BALB/c-nu/nu 编号免疫缺陷裸小鼠尾部采血，应用 ELISA 方法分别检测各自编号实验小鼠被诱导激发体液免疫应答反应所表达的抗 HBsAg 抗体 IgM 和 IgG 的浓度及发生规律，被诱导激发由补体介导细胞毒的、细胞免疫应答反应所表达的抗 HBsAg 抗体 IgG2 的浓度及发生规律。对比分析模拟预备实验应用模拟特异性抗体作为生物佐剂，对普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，能够增强模拟 SARS 候选疫苗的免疫原性、与缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间的生物佐剂作用。将针对第 3 组注射抗原 HBsAg 蛋白与单克隆 IgG 抗体的模拟复合疫苗的、实验动物所检测到的抗 HBsAg 抗体浓度，减去针对第 2 组仅注射单克隆 IgG 抗体的、实验动物所检测到的抗 HBsAg 抗体浓度，与针对第 1 组仅注射抗原 HBsAg 蛋白的、实验动物所检测到的抗 HBsAg 抗体浓度作比较，即可获得模拟特异性抗体作为生物佐剂，对普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，能够增强模拟 SARS 候选疫苗的免疫原性、与缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间的生物佐剂作用。它能够为以下要做的 SARS 病毒抗原 S 蛋白、SARS 病毒抗原 M 蛋白与特异性抗体的复合疫苗的，实验动物小鼠被诱导激发免疫应答反应对比实验，积累试验经验。

例如，应用 SARS 病毒亚抗原 S 蛋白与特异性抗体的复合疫苗所做的，普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，各自分别被 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白、SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性抗体的复合疫苗，能够诱导激发出不同免疫应答反应的对比实验：应用 30 只 6~8 周龄雄性 BALB/c 小鼠、30 只 6~8 周龄雄性 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠，各自分为 1、2、3 组，每组各 10 只编号实验小鼠；取 5mg 的 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白，与 10mg 从几十只被 SARS 病毒亚抗原 S 蛋白多次免疫过的 BALB/c 小鼠心脏取血、获得的血清经过离心提取丙种免疫球蛋白、再经过 DE52 离子交换层析纯化而获得的、SARS 病毒亚单位保护抗原 S 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体，放入无菌乳钵中常温下轻经研磨 5 分钟充分混合、制备成 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性多克隆 IgG 抗体的复合疫苗，另取 5mg 的 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白，另取 10mg 的 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体；分别在 0、7、14 天，给 1 组 10 只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 3ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白 100ul 生理盐水注射液，给 2 组 10 只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 6ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体 100ul 生理盐水注射液，给 3 组 10 只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 9ug 的、SARS

病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性多克隆 IgG 抗体的复合疫苗 100ul 生理盐水注射液，给 1 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 3ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白 100ul 生理盐水注射液，给 2 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 6ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体 100ul 生理盐水注射液，给 3 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 9ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性多克隆 IgG 抗体的复合疫苗 100ul 生理盐水注射液；分别在第 10、15、20、30、40 天，对所有 BALB/c 编号小鼠、BALB/c-nu/nu 编号免疫缺陷裸小鼠尾部采血，应用 ELISA 方法分别检测各自编号实验小鼠，被诱导激发体液免疫应答反应所表达的、抗 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白抗体 IgM 和 IgG 的浓度及发生规律，被诱导激发由补体介导细胞毒的、细胞免疫应答反应所表达的抗 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白抗体 IgG2 的浓度及发生规律。对比分析实验应用 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体作为生物佐剂，对普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，能够增强 SARS 候选疫苗的免疫原性、与缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间的生物佐剂作用。将针对第 3 组注射 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白与特异性多克隆 IgG 抗体的复合疫苗的、实验动物所检测到的抗 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白抗体浓度，减去针对第 2 组仅注射 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体的、实验动物所检测到的抗 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白抗体浓度，与针对第 1 组仅注射抗原 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白的、实验动物所检测到的抗 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白抗体浓度作比较，即可获得到 SARS 病毒亚单位抗原 S 蛋白的特异性抗体作为生物佐剂，对普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，能够增强 SARS 候选疫苗的免疫原性、与缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间的生物佐剂作用。

例如，应用 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白与特异性抗体的复合疫苗所做的，普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，各自分别被 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白、SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白与特异性抗体的复合疫苗，能够诱导激发出不同免疫应答反应的对比实验：应用 30 只 6~8 周龄雄性 BALB/c 小鼠、30 只 6~8 周龄雄性 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠，各自分为 1、2、3 组，每组各 10 只编号实验小鼠；取 5mg 的 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白，与 10mg 从几十只被 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白多次免疫过的 BALB/c 小鼠心脏取血、获得的血清经过离心提取丙种免疫球蛋白、再经过 DE52 离子交换层析纯化而获得的、SARS 病毒亚单位保护抗原 M 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体，放入无菌乳钵中常温下轻经研磨 5 分钟充分混合、制备成 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白与特异性多克隆 IgG 抗体的复合疫苗，另取 5mg 的 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白，另取 10mg 的 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体；分别在 0、7、14 天，给 1 组 10

只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 3ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白 100ul 生理盐水注射液，给 2 组 10 只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 6ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体 100ul 生理盐水注射液，给 3 组 10 只编号实验 BALB/c 小鼠皮下各自注射 9ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白与特异性多克隆 IgG 抗体的复合疫苗 100ul 生理盐水注射液，给 1 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 3ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白 100ul 生理盐水注射液，给 2 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 6ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体 100ul 生理盐水注射液，给 3 组 10 只编号实验 BALB/c-nu/nu 免疫缺陷裸小鼠皮下各自注射 9ug 的、SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白与特异性多克隆 IgG 抗体的复合疫苗 100ul 生理盐水注射液；分别在第 10、15、20、30、40 天，对所有 BALB/c 编号小鼠、BALB/c-nu/nu 编号免疫缺陷裸小鼠尾部采血，应用 ELISA 方法分别检测各自编号实验小鼠，被诱导激发体液免疫应答反应所表达的、抗 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白抗体 IgM 和 IgG 的浓度及发生规律，被诱导激发由补体介导细胞毒的、细胞免疫应答反应所表达的、抗 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白抗体 IgG2 的浓度及发生规律。对比分析实验应用 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体作为生物佐剂，对普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，能够增强 SARS 候选疫苗的免疫原性、与缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间的生物佐剂作用。将针对第 3 组注射 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白与特异性多克隆 IgG 抗体的复合疫苗的、实验动物所检测到的抗 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白抗体浓度，减去针对第 2 组仅注射 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白的特异性多克隆 IgG 抗体的、实验动物所检测到的抗 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白抗体浓度，与针对第 1 组仅注射抗原 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白的、实验动物所检测到的抗 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白抗体浓度作比较，即可获得到 SARS 病毒亚单位抗原 M 蛋白的特异性抗体作为生物佐剂，对普通实验动物小鼠、免疫缺陷实验动物裸小鼠，能够增强 SARS 候选疫苗的免疫原性、与缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间的生物佐剂作用。

专利名称(译)	SARS病毒抗原抗体复合疫苗及实验动物模型与方法		
公开(公告)号	CN1480215A	公开(公告)日	2004-03-10
申请号	CN03146231.6	申请日	2003-07-07
[标]申请(专利权)人(译)	叶欣欣		
申请(专利权)人(译)	叶新新		
当前申请(专利权)人(译)	叶新新		
[标]发明人	叶新新		
发明人	叶新新		
IPC分类号	A61K39/215 A61K39/395 G01N33/53 G01N33/536		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种SARS病毒抗原抗体复合疫苗与实验方法。是SARS病毒抗原与特异性抗体的复合疫苗，它能够将病毒抗原直接呈递给抗原呈递APC细胞单核/巨噬细胞，激发淋巴免疫系统的免疫应答机制，缩短免疫防御保护机制诱导激发反应时间，改善针对SARS疫苗无反应、低反应人群针对SARS疫苗的诱导激发免疫应答反应，能够为针对SARS疫苗无反应、低免疫反应人群、与无症状SARS病毒感染者，提供有效的抗SARS病毒感染免疫防御保护，并具有抗SARS病毒感染的特异针对性治疗作用。