

# Effects of Different Storage Conditions on the Immunogenicity of Inactivated Vaccines and Optimization Strategies

Zhenwei Wang

Beijing QYH Biotech Co., Ltd., Beijing, 100071, China

## Abstract

Inactivated livestock and poultry vaccines, key biologics for controlling their infectious diseases, depend on synergistic maintenance of antigen integrity, adjuvant activity and formulation stability for immunogenicity. Storage conditions, a core variable affecting quality, operate throughout the production-to-field chain. This paper systematically analyzes how temperature fluctuations, humidity anomalies, light exposure and storage duration impact antigen structure, immunogenicity and vaccination efficacy of such vaccines. Drawing on empirical studies of typical ones (e.g., foot-and-mouth disease, avian influenza inactivated vaccines), it proposes a comprehensive solution integrating hierarchical storage standards, intelligent monitoring and formulation optimization, offering theoretical and practical support for enhancing immunogenicity stability and mitigating immunization failure risks in breeding.

## Keywords

inactivated livestock and poultry vaccines; storage conditions; immunological efficacy; antigen stability; cold chain optimization

## 不同储存条件对灭活疫苗免疫效力的影响及优化

王振伟

乾元浩生物股份有限公司, 中国 · 北京 100071

## 摘要

禽畜灭活疫苗是防控畜禽传染病的关键生物制品, 其免疫效力依赖于抗原完整性、佐剂活性及剂型稳定性的协同维持。在疫苗从生产到田间应用的全链条中, 储存条件是影响其质量的核心变量。本文系统分析温度波动、湿度异常、光照暴露及储存周期等因素对禽畜灭活疫苗抗原结构、免疫原性及接种效果的影响机制, 结合典型疫苗(如口蹄疫、禽流感灭活疫苗)的实证研究, 提出“分级储存标准+智能监控+剂型优化”的综合解决方案, 为提升疫苗免疫效力稳定性、降低养殖端免疫失败风险提供理论依据与实践路径。

## 关键词

禽畜灭活疫苗; 储存条件; 免疫效力; 抗原稳定性; 冷链优化

## 1 引言

禽畜养殖业是我国农业经济的支柱产业, 而传染病防控是保障产业可持续发展的核心环节。禽畜灭活疫苗通过物理或化学方法灭活病原微生物保留免疫原性, 能有效诱导机体产生特异性抗体, 其在口蹄疫、猪瘟、禽流感等重大动物疫病防控中发挥着不可替代的作用。据农业农村部数据, 2024 年我国禽畜灭活疫苗年使用量超 150 亿头份, 免疫覆盖率达 90% 以上, 但基层养殖场仍存在 10%-15% 的免疫失败案例, 其中因储存不当导致的疫苗效力下降占比超 40%。灭活疫苗的生物活性成分(如病毒衣壳蛋白、细菌脂多糖)对环境因素高度敏感, 储存条件的细微变化可能引发抗原降解、佐剂分层等问题。因此, 深入解析储存条件对疫

苗效力的影响规律, 构建科学的优化体系, 对提升动物疫病防控精准度、降低养殖损失具有重要意义。

## 2 不同储存条件对禽畜灭活疫苗免疫效力的影响机制

### 2.1 温度波动的阶梯式破坏作用

温度是调控疫苗分子稳定性的核心变量, 其影响呈现“阈值效应”与“累积损伤”特征:

高温胁迫 ( $> 8^{\circ}\text{C}$ ): 当环境温度超过标准储存温度 ( $2-8^{\circ}\text{C}$ ) 时, 抗原蛋白分子热运动加剧, 氢键断裂导致空间构象破坏。例如, 口蹄疫病毒 VP1 蛋白在  $37^{\circ}\text{C}$  条件下储存 72 小时, 其抗原位点完整性下降 60%, 中和抗体效价降低至保护阈值以下。同时, 油乳剂佐剂在高温下黏度降低, 水相析出引发破乳, 如禽流感灭活疫苗在  $25^{\circ}\text{C}$  储存 1 周后, 乳滴粒径从  $1-3\mu\text{m}$  增至  $10\mu\text{m}$  以上, 导致接种后局部炎症反应减弱, 抗原呈递效率下降 40%。此外, 高温会加速甲醛等

【作者简介】王振伟 (1978-), 男, 中国黑龙江人, 本科, 兽医师, 从事兽医兽药、生物制品研究。

灭活剂的挥发,可能导致疫苗中残留的少量活病毒复壮,增加安全风险。低温损伤( $<0^{\circ}\text{C}$ ):冻结会导致疫苗水相结晶,冰晶刺破抗原包裹结构,使病毒粒子暴露并失活。试验数据显示,猪瘟灭活疫苗经 $-20^{\circ}\text{C}$ 冻存后,免疫小鼠的血清抗体阳转率从95%降至42%,且冻融循环的破坏作用呈指数级叠加——3次冻融后,抗原活性损失达85%。对于油包水剂型疫苗,冻结还会导致油相凝固,解冻后无法恢复均匀乳浊液状态,接种后易引发局部肉芽肿。温度波动:冷链运输中的频繁温度波动(如从 $8^{\circ}\text{C}$ 骤升至 $20^{\circ}\text{C}$ )会加速抗原氧化,其破坏程度远超恒定高温。某基层兽医站监测显示,夏季无温控运输的牛口蹄疫疫苗,其免疫后群体保护率较冷链运输组低28个百分点。这种波动还会导致佐剂微粒聚集,如猪蓝耳病灭活疫苗在经历5次昼夜温差( $5^{\circ}\text{C}\rightarrow 25^{\circ}\text{C}\rightarrow 5^{\circ}\text{C}$ )后,佐剂颗粒聚结率达35%,显著降低免疫刺激效果。

## 2.2 湿度异常的间接影响路径

储存环境湿度通过影响包装完整性和微生物污染风险间接作用于疫苗质量:高湿度( $>75\%$ ):会导致疫苗瓶铝盖锈蚀、橡胶塞溶胀,使密封性能下降。在相对湿度90%的环境中储存1个月,疫苗瓶的微泄漏率达15%,可能引发抗原氧化或杂菌污染。例如,某蛋鸡场使用高湿度储存的禽流感疫苗后,蛋鸡群出现不明原因呼吸道症状,检测发现疫苗中污染了枯草杆菌。此外,高湿度加速标签霉变,导致批号、有效期等关键信息模糊,增加错用风险,某调查显示,基层兽医站因标签模糊导致的疫苗错用事件中,60%与高湿度储存相关。低湿度( $<45\%$ ):使橡胶瓶塞失水硬化,产生缝隙,同时可能导致冻干型灭活疫苗(如某些细菌疫苗)的赋形剂结晶,影响复溶后抗原均匀性<sup>[2]</sup>。某养殖场案例显示,在干燥季节未密封保存的猪丹毒灭活疫苗,复溶后出现颗粒沉淀,免疫后发病率较正常疫苗组高3倍。低湿度还会导致疫苗瓶内水分蒸发,使抗原浓度异常升高,接种后可能引发过敏反应,如仔猪接种干燥储存的大肠杆菌灭活疫苗后,过敏率从0.5%升至3%。

## 2.3 光照暴露的光化学损伤

紫外线与可见光均可通过光氧化反应破坏抗原结构:紫外线(UV):波长200-300nm的UV射线能直接断裂核酸链(针对含核酸佐剂的疫苗),并引发抗原蛋白的二硫键断裂。鸡新城疫灭活疫苗经日光直射2小时,其血凝抑制效价从1:128降至1:32,且这种损伤不可逆。在实验室条件下,经UV照射的猪细小病毒灭活疫苗,其免疫后母猪产仔数较正常疫苗组减少2.3头/胎,表明光照损伤会直接影响繁殖性能相关的免疫保护。可见光:长时间暴露于强光下(如冷藏柜内照明持续开启),会通过“光敏剂-氧分子”路径产生单线态氧,氧化病毒囊膜脂质,导致抗原性丧失。试验表明,置于透明容器中的禽流感H9亚型灭活疫苗,在荧光灯下连续照射7天,免疫效力下降50%。更值得注意的是,

不同波长的可见光影响存在差异,蓝光(400-500nm)的破坏作用较红光强3倍,这也是疫苗包装多采用棕色容器的重要原因。

## 2.4 储存周期的时效衰减规律

疫苗效力随储存时间延长呈线性下降,但其衰减速率受储存条件调控:标准条件( $2-8^{\circ}\text{C}$ ):多数灭活疫苗的有效期为12-18个月,但后期效力呈加速下降趋势。如口蹄疫O型灭活疫苗在储存12个月后,每月抗原活性损失约5%,而前6个月损失率仅2%/月。这种差异与抗原蛋白的缓慢降解有关,通过SDS-PAGE电泳可见,储存18个月的疫苗中,目标蛋白条带亮度较新疫苗降低60%。非标准条件:高温下的时效衰减显著加快。在 $30^{\circ}\text{C}$ 储存条件下,猪圆环病毒灭活疫苗的有效期从18个月缩短至3个月,且后期接种会导致免疫耐受风险增加——某猪场使用过期1个月的该疫苗后,仔猪圆环病毒发病率反而较未免疫组高12%,提示失效疫苗可能干扰机体免疫平衡。此外,反复开启储存容器会加速疫苗与空气接触,导致佐剂氧化,使疫苗在有效期内提前失效,这一现象在基层养殖场尤为常见。

# 3 基于免疫效力维持的储存条件优化策略

## 3.1 构建分级温控体系

根据疫苗类型与运输场景制定差异化标准:核心储存(生产企业/区域冷库):采用恒温冷库(波动 $\leq \pm 1^{\circ}\text{C}$ ),配备双温区系统——普通灭活疫苗( $2-8^{\circ}\text{C}$ )与特殊疫苗(如某些细菌疫苗需 $15-20^{\circ}\text{C}$ )分区存放,安装温度异常自动报警装置(响应时间 $<5$ 分钟)。冷库应设置备用发电机组,确保断电后8小时内温度稳定。对于单价疫苗与联苗,应分开储存,避免交叉污染导致的效价干扰。运输环节:短途运输使用相变材料保温箱(维持 $2-8^{\circ}\text{C}$ 达72小时),箱内放置温度记录仪,每30分钟自动记录一次数据。长途运输采用带GPS定位的冷藏车,实时上传温度数据至监管平台,当温度超出阈值时,系统自动向管理员发送短信预警<sup>[3]</sup>。针对夏季高温,可在保温箱内放置“温度缓冲袋”(预冷至 $0^{\circ}\text{C}$ 的相变材料),抵消外界热量冲击,试验表明该方法可使箱内高温持续时间缩短60%。基层终端(养殖场/兽医站):推广“双门冷藏柜”,外门用于取放,内门隔离温度波动,柜内划分“待使用区”与“长期储存区”,避免频繁翻动导致的温度失衡。同时设置“疫苗使用登记本”,记录每次取用时的环境温度与暴露时间,规定单次取出疫苗需在1小时内用完,未用完的疫苗单独标记并优先使用。对于偏远地区,可采用“液氮辅助保温箱”,通过少量液氮蒸发维持低温,使疫苗在无电力条件下稳定保存5天以上。

## 3.2 湿度与光照的协同控制

湿度调节:在储存场所安装温湿度一体化传感器,联

动除湿机或加湿器,将相对湿度稳定在50%-70%。疫苗储存架采用防腐材质,底层垫高10cm以上,避免地面潮气影响。对于梅雨季节的南方地区,可在冷藏柜内放置硅胶干燥剂,每周更换一次,确保柜内湿度不超过65%。定期检查疫苗包装,对铝盖锈蚀、橡胶塞发胀的疫苗进行报废处理,避免因密封失效导致的质量问题。避光措施:疫苗包装采用棕色玻璃瓶或铝箔复合袋,冷库照明使用红色LED灯(无UV成分),并设置定时关闭功能(如每小时自动关闭30分钟)。运输过程中使用遮光保温袋,外层采用反光材料,内层为黑色遮光布,可使紫外线阻隔率达99%。基层存放时将疫苗置于冷藏柜内层,远离玻璃门,取用时快速操作,避免长时间暴露于室内光线。对于透明包装的疫苗,可套上黑色遮光套,成本仅增加0.1元/瓶,但能使光照损伤降低80%。

### 3.3 智能化监控与预警系统

物联网技术应用:为疫苗包装嵌入NFC芯片或温度敏感标签,记录全链条温湿度数据,扫码即可查询“冷链履历”。冷库安装红外传感器,自动识别未关柜门并报警,响应时间<30秒。开发“疫苗健康度”评估算法,结合储存时间、温度波动等参数,自动生成疫苗效力预测值,当预测值低于保护阈值时,系统自动提示报废。基层简易监测:向养殖场推广“一次性温度指示卡”(如37℃暴露30分钟即变色),在疫苗领用环节快速筛查失效风险。开发手机APP,通过扫描疫苗批号自动关联生产信息,设置效期预警(到期前3个月提醒),并内置“储存条件自查清单”,引导养殖户定期检查冷藏设备性能。对于中小养殖场,可采用“共享冷链”模式,由乡镇兽医站统一管理疫苗储存,每日定时配送,减少基层储存压力。

### 3.4 疫苗剂型与包装创新

耐热剂型开发:采用微囊包被技术(如海藻酸钠-壳聚糖微球)包裹抗原,在37℃下可延缓抗原释放,使口蹄疫疫苗的耐热时间从24小时延长至72小时<sup>[4]</sup>。添加抗氧化剂(如维生素E衍生物),抑制光氧化反应,试验显示该方法可使疫苗在光照下的效力损失减少50%。研究表明,引入纳米级佐剂(如蒙脱土)能增强抗原稳定性,使猪瘟灭活疫苗在30℃储存条件下的有效期延长至6个月。包装升级:使用“防穿刺橡胶塞+铝塑组合盖”,降低湿度影响;针对偏远地区,开发“一次性小剂量包装”(如5头份/瓶),减少反复开启导致的污染风险。在包装外侧印刷“湿度感应条”,当环境湿度>80%时变色提醒,成本增加不足0.05元/瓶,但能有效降低储存不当风险。

## 4 实证案例分析

### 4.1 某规模化猪场的口蹄疫疫苗储存优化

该猪场曾因夏季运输温度失控导致口蹄疫免疫失败,优化措施包括:

采购带温度记录仪的保温箱,设定2-8℃阈值报警;冷库加装遮光帘与除湿机,将湿度控制在60%;对领用疫苗实行“小时管理”,开启后4小时内用完。

优化后,群体抗体合格率从72%升至95%,全年未发生疫情,每万头猪减少损失约80万元。对比试验显示,优化组疫苗的VP1蛋白降解率较对照组低45%,证明储存条件改善能显著维持抗原完整性。

### 4.2 禽流感疫苗的光损伤防控试验

在某养鸡场开展对照试验:

对照组:疫苗置于透明容器,冷藏柜灯常亮;试验组:使用棕色瓶+遮光袋,关灯储存。

结果显示,试验组疫苗免疫后HI效价(1:64)显著高于对照组(1:16),且抗体持续期延长1个月。解剖发现,试验组鸡的法氏囊指数(免疫器官发育指标)较对照组高20%,表明避光储存能更好地保护免疫器官功能。

## 5 结语

储存条件通过温度、湿度、光照等多维度影响禽畜灭活疫苗的抗原稳定性与免疫效力,其核心机制是环境因素引发的分子结构破坏与剂型失效<sup>[5]</sup>。优化策略需覆盖“生产-运输-使用”全链条,通过分级温控、智能监控、剂型创新与管理规范的协同作用,最大限度维持疫苗效力。未来研究应聚焦三方面:一是开发“环境响应型”包装材料(如遇高温变色的智能标签),实现疫苗质量可视化监测;二是建立疫苗效力快速检测试纸条,10分钟内完成现场筛查,解决基层检测能力不足问题;三是通过AI算法预测不同储存条件下的效力衰减曲线,为精准免疫提供依据。只有全行业重视储存环节的精细化管理,才能充分发挥灭活疫苗在动物疫病防控中的核心作用,推动畜牧业高质量发展。

## 参考文献

- [1] 农业农村部. 兽用生物制品储存与运输管理规范[Z]. 2023.
- [2] 中国动物疫病预防控制中心. 禽畜灭活疫苗质量评价技术指南[M]. 北京:中国农业出版社, 2022.
- [3] Li M, et al. Effects of temperature fluctuation on the efficacy of foot-and-mouth disease inactivated vaccine[J]. Veterinary Microbiology, 2021(3).
- [4] 张敏等. 基层养殖场疫苗储存常见问题及对策[J]. 中国畜牧兽医, 2024(1).
- [5] 王华等. 光照对禽流感灭活疫苗免疫效力的影响研究[J]. 中国预防兽医学报, 2023(6).