



(21) 申请号 202010723834.0

A61K 39/145 (2006.01)

(22) 申请日 2020.07.24

A61P 31/16 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113967252 A

(56) 对比文件

AU 1551499 A, 1999.06.16

CN 107261134 A, 2017.10.20

(43) 申请公布日 2022.01.25

CN 109806391 A, 2019.05.28

(73) 专利权人 洛阳赛威生物科技有限公司

CN 110575539 A, 2019.12.17

地址 471003 河南省洛阳市中国(河南)自

CN 112294954 A, 2021.02.02

由贸易试验区洛阳片区高新技术产业

US 2012251566 A1, 2012.10.04

开发区华夏路6号

WO 9104052 A1, 1991.04.04

(72) 发明人 田克恭 刘永梅 张许科

罗满林.《兽医生物制品》.中国农业大学出版社, 2019, 第149页.

(74) 专利代理机构 北京华夏正合知识产权代理

王保良.《龟鳖病害防治黄金手册》.海洋出版社, 2012, 第149页.

事务所(普通合伙) 11017

专利代理师 韩登营

审查员 张希兰

(51) Int. Cl.

A61K 39/39 (2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

一种禽用免疫增强剂、含有免疫增强剂的疫苗组合物及其应用

(57) 摘要

本发明涉及一种禽用免疫增强剂,该免疫增强剂含有占最终制备疫苗组合物总体积0.2~1.0%w/v DEAE葡聚糖、0.1~1.0%w/v人参茎叶皂苷。该佐剂组合物与病毒样颗粒抗原制备成疫苗免疫后,能促进高滴度抗体的快速产生并保证了长的免疫持续期。

1. 一种禽用免疫增强剂,其特征在于,所述免疫增强剂含有占最终制备疫苗组合物总体积0.2%w/v~1.0%w/v DEAE葡聚糖、0.1%w/v~1.0%w/v人参茎叶皂苷和0.1%w/v-1%w/v的精氨酸,精氨酸为L精氨酸或其酸式盐。
2. 根据权利要求1所述的免疫增强剂,其特征在于,DEAE葡聚糖与人参茎叶皂苷含量比为1:2~2:1。
3. 根据权利要求1所述的免疫增强剂,其特征在于,DEAE葡聚糖与人参茎叶皂苷含量比为1:1~2:1。
4. 根据权利要求1所述的免疫增强剂,其特征在于,DEAE葡聚糖和精氨酸含量比为1:2~2:1,人参茎叶皂苷和精氨酸含量比为1:2~2:1。
5. 一种佐剂组合物,其特征在于,所述佐剂组合物包含权利要求1~4任一项所述的免疫增强剂和油包水佐剂,所述油包水佐剂占最终制备疫苗组合物总体积50-70%,所述油包水佐剂为矿物油佐剂。
6. 一种疫苗组合物,其特征在于,所述疫苗组合物包括权利要求5所述的佐剂组合物和免疫量的抗原。
7. 根据权利要求6所述的疫苗组合物,其特征在于,所述抗原为禽流感病毒样颗粒抗原,所述禽流感病毒样颗粒抗原为H5亚型禽流感病毒样颗粒抗原、H7N9亚型禽流感病毒样颗粒抗原、或H9亚型禽流感病毒样颗粒抗原。
8. 根据权利要求6所述的疫苗组合物,其特征在于,所述油包水佐剂含有占疫苗组合物总体积60%。
9. 根据权利要求6~8任一项所述的疫苗组合物在制备预防和/或治疗疾病的药物中的应用。

一种禽用免疫增强剂、含有免疫增强剂的疫苗组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物制药领域,具体涉及一种禽用免疫增强剂,含有免疫增强剂的佐剂组合物,制备的疫苗组合物及其应用。

背景技术

[0002] 现有各类兽用疫苗主要包括活疫苗、灭活疫苗和亚单位疫苗。灭活疫苗因其安全性,得到广泛的应用。常用的兽用灭活疫苗和亚单位疫苗均只能激发机体产生体液免疫,因此存在免疫持续期和免疫效果达不到要求问题,为了解决这一问题中国专利CN 102743750公开了一种禽用免疫增强剂,免疫增强剂含有5ng~10mg/mL的聚肌胞、10ng~10mg/mL的胞壁酰二肽、10ng~5mg/mL的左旋咪唑、10ng~5mg/mL的雷西莫特和10ng~5mg/mL咪喹莫特。现实存在的问题是,组合物的组分均为未经批准使用,其药物残留情况,以及副反应情况均是未知的。专利技术本身缺乏实用的现实意义,不能为产业所用。

[0003] 病毒样颗粒(Virus-like particles, VLPs),是由病毒的结构蛋白组装而成的介于15nm~400nm的空心颗粒。VLPs的制备可以通过体外高效表达某种病毒的一种(或几种)结构蛋白,使其自动装配成在形态上类似于天然病毒的空心颗粒。其方法主要是将病毒结构蛋白基因克隆到表达载体中,再将这些载体转入原核或真核细胞中进行表达。目前现有技术中文献研究发表的禽流感病毒样颗粒疫苗虽然能产生较好的免疫应答,但存在免疫持续期不能达到要求的问题。

[0004] 因此,临床上亟需提供一种免疫增强剂,其与佐剂共同作用后能刺激机体快速产生高滴度中和抗体,并能保证长的免疫持续期。

发明内容

[0005] 为解决现有技术的不足,本发明的第一方面涉及一种禽用的免疫增强剂,所述免疫增强剂含有占最终制备疫苗组合物总体积0.2~1.0%w/v DEAE葡聚糖、0.1~1.0%w/v人参茎叶皂苷。

[0006] DEAE葡聚糖含量可选自占最终制备疫苗组合物总体积的0.2%w/v、0.3%w/v、0.4%w/v、0.5%w/v、0.6%w/v、0.7%w/v、0.8%w/v、0.9%w/v、1.0%w/v。

[0007] 人参茎叶皂苷可选自占最终制备疫苗组合物总体积的0.1%w/v、0.2%w/v、0.3%w/v、0.4%w/v、0.5%w/v、0.6%w/v、0.7%w/v、0.8%w/v、0.9%w/v、1.0%w/v。

[0008] 术语“人参茎叶皂苷”是指提取自人参茎叶的总皂苷。

[0009] 本发明的免疫增强剂与佐剂共同作用,能快速刺激中和抗体的产生,保证免疫后第14天即能对禽类产生保护。

[0010] 作为本发明的一种实施方式,在本发明的所述的免疫增强剂中,DEAE葡聚糖与人参茎叶皂苷含量比为1:2~2:1。

[0011] DEAE葡聚糖与人参茎叶皂苷含量比可以选自1:2、1.1:2、1.2:2、1.3:2、1.4:2、

1.5:2、1.6:2、1.7:2、1.8:2、1.9:2、1:1、2.1:2、2.2:2、2.3:2、2.4:2、2.5:2、2.6:2、2.7:2、2.8:2、2.9:2、3:2、3.1:2、3.2:2、3.3:2、3.4:2、3.5:2、3.6:2、3.7:2、3.8:2、3.9:2、2:1。

[0012] 作为本发明的一种优选实施方式,在本发明的所述的免疫增强剂中,DEAE葡聚糖与人参茎叶皂苷含量比为1:1~2:1。

[0013] 作为本发明的一种实施方式,在本发明的所述的免疫增强剂中,所述免疫增强剂还含有占所述最终制备疫苗组合物总体积0.1%w/v-1%w/v的精氨酸,所述精氨酸为L精氨酸或其酸式盐。

[0014] 本发明的免疫增强剂中添加精氨酸后,与佐剂共同作用,能快速刺激中和抗体的产生,保证免疫后第14天即能对禽类产生保护,同时极大延长免疫持续期,在长的免疫持续期维持了高滴度的中和抗体效价。

[0015] 精氨酸含量可选自占最终制备疫苗组合物总体积的0.1%w/v、0.2%w/v、0.3%w/v、0.4%w/v、0.5%w/v、0.6%w/v、0.7%w/v、0.8%w/v、0.9%w/v、1.0%w/v。

[0016] 精氨酸,即2-氨基-5-胍基戊酸L-蛋白氨基酸,是维持婴幼儿生长发育必不可少的氨基酸,它是鸟氨酸循环的中间代谢物,能促使氨转变成为尿素,从而降低血氨含量。

[0017] 作为本发明的一种优选实施方式,在本发明的所述的免疫增强剂中,DEAE葡聚糖和精氨酸含量比为1:2~2:1,人参茎叶皂苷和精氨酸含量比为1:2~2:1。

[0018] DEAE葡聚糖和精氨酸含量比可以选自1:2、1.1:2、1.2:2、1.3:2、1.4:2、1.5:2、1.6:2、1.7:2、1.8:2、1.9:2、1:1、2.1:2、2.2:2、2.3:2、2.4:2、2.5:2、2.6:2、2.7:2、2.8:2、2.9:2、3:2、3.1:2、3.2:2、3.3:2、3.4:2、3.5:2、3.6:2、3.7:2、3.8:2、3.9:2、2:1。

[0019] 人参茎叶皂苷和精氨酸含量比为可以选自1:2、1.1:2、1.2:2、1.3:2、1.4:2、1.5:2、1.6:2、1.7:2、1.8:2、1.9:2、1:1、2.1:2、2.2:2、2.3:2、2.4:2、2.5:2、2.6:2、2.7:2、2.8:2、2.9:2、3:2、3.1:2、3.2:2、3.3:2、3.4:2、3.5:2、3.6:2、3.7:2、3.8:2、3.9:2、2:1。

[0020] 本发明第二方面涉及一种佐剂组合物,所述佐剂组合物包含所述的免疫增强剂和油包水佐剂,所述油包水佐剂占最终制备疫苗组合物总体积50-70%,所述油包水佐剂为矿物油佐剂。

[0021] 本发明的佐剂组合物能快速刺激中和抗体的产生,保证免疫后第14天即能对禽类产生保护,同时极大延长免疫持续期,在长的免疫持续期维持了高滴度的中和抗体效价。

[0022] 所述的“油包水”佐剂,是指连续相为油相的佐剂,包括但不限于用矿物油加上表面活性剂配制而成的佐剂,例如矿物油、司本系列吐温系列表面活性剂,所述的司本系列例如“司本60、司本65、司本80、司本85、司本83”,所述的吐温系列例如“吐温60、吐温65、吐温80、吐温85、吐温83”。表面活性剂的用量本领域技术人员可以根据制备成稳定剂乳剂进行用量选择。

[0023] 术语“矿物油”是指符合2015年中华人民共和国兽药典三部,附录42项下的注射用白油(轻质矿物油)质量标准的自石油中制得的多种液体烃的混合物。

[0024] 本发明第三方面涉及一种疫苗组合物,所述疫苗组合物包括权利要求6所述的佐剂组合物和免疫量的抗原。

[0025] 术语“抗原”是指当引入受试者中时,可由宿主的免疫系统识别并且能够诱发免疫反应和产生保护性免疫的药剂。抗原包括(不限于)在病原体的表面或受感染细胞的表面或肿瘤细胞的表面上天然表达的“表面抗原”。抗原可诱发保护性免疫的疾病病原体和/或病

状的非限制性实例为流感病毒、新城疫病毒 (Newcastle disease virus)、传染性支气管炎病毒、鼻病毒属 (rhinovirus)、副流感病毒、细小病毒属 (parvovirus) (例如鸭细小病毒)、腺病毒属 (adenovirus)、胸膜肺炎放线杆菌 (*Actinobacillus pleuropneumoniae*)、禽类白血病、传染性法氏囊病 (infectious bursal disease)、呼肠孤病毒属 (reovirus)、痘病毒 (pox)、喉气管炎、马立克氏病 (Marek's disease)、破伤风、B型肝炎、疟疾、肺炎球菌肺炎、轮状病毒属 (rotavirus)、细小病毒属、冠状病毒属 (coronavirus)、大肠杆菌、沙门氏菌属 (*Salmonella*)。

[0026] 作为本发明的一种实施方式,在本发明的所述的疫苗组合中,所述抗原为禽流感病毒样颗粒抗原,所述禽流感病毒样颗粒抗原为H5亚型禽流感病毒样颗粒抗原、H7N9亚型禽流感病毒样颗粒抗原、或H9亚型禽流感病毒样颗粒抗原。

[0027] 本发明的疫苗组合能快速刺激中和抗体的产生,保证免疫后第14天即能对禽类产生保护,同时极大延长免疫持续期,在长的免疫持续期维持了高滴度的中和抗体效价,免疫持续期可长达196天。本发明疫苗组合中抗原可为禽流感H9、禽流感H5或禽流感H7亚型病毒样颗粒抗原,具有广谱性。

[0028] 术语“禽流感病毒样颗粒抗原”是指是由一种或多种禽流感病毒结构蛋白组装成的颗粒,具有与禽流感病毒颗粒相似的外部结构和抗原性,但不含病毒基因。

[0029] 作为本发明的一种实施方式,在本发明的所述的疫苗组合中,所述油包水佐剂含有占疫苗组合物总体积60%。

[0030] 本发明第四方面涉及所述的疫苗组合物在制备预防和/或治疗疾病的药物中的应用。

[0031] 本发明的有益效果

[0032] 1) 本发明的免疫增强剂没有药物残留问题等安全性问题,可以被产业所使用;

[0033] 2) 本发明的免疫增强剂既可以提高免疫的抗体滴度,又可以延长免疫持续期;

[0034] 3) 本发明的免疫增强剂对禽流感H9、禽流感H5以及禽流感H7多种抗原均有明显的效果,具有广谱性。

具体实施方式

[0035] 下面结合具体实施例来进一步描述本发明,本发明的优点和特点将会随着描述更为清楚。但这些实施例仅是范例性的,并不对本发明的范围构成任何限制。本领域技术人员应该理解的是,在不偏离本发明的精神和范围下可以对本发明技术方案的细节和形式进行修改或替换,但这些修改和替换均落入本发明的保护范围内。

[0036] 本发明实施例中所用到的化学试剂均为分析纯,购自国药集团。本发明所述的实验方法,若无特殊说明,均为常规方法;所述的生物材料,若无特殊说明,均可从商业途径获得。人参茎叶皂苷可商业上获得,遵循植物的药典标准具有普适性。

[0037] 实施例1、免疫增强剂的制备

[0038] 1、DEAE葡聚糖溶液的制备

[0039] 称取DEAE葡聚糖(分子量 5×10^5) 10.0g,加入注射用水100ml,搅拌使DEAE葡聚糖全部溶解,热压灭菌,含量为10%w/v。

[0040] 2、人参茎叶皂苷溶液的制备

[0041] 人参茎叶皂苷10g溶解于蒸馏水,0.22微米滤膜过滤,制备成10% (w/v) 的溶液。

[0042] 3精氨酸溶液

[0043] L精氨酸10g加入到溶解于蒸馏水,0.22微米滤膜过滤,用磷酸调PH至7.8,0.22微米滤膜过滤,制备成10% (w/v) 的溶液。

[0044] 根据需要使用,免疫增强剂可以混合加入到抗原水相中,也可逐一加入水相然后再混合。

[0045] 实施例2、本发明的免疫增强剂在禽流感H5的免疫增强作用

[0046] 禽流感抗原采用CN 110240634制备的H5N1亚单位抗原,抗原含量为HA含量121log₂,加入表1所述的免疫增强剂,用矿物油佐剂乳化油包水的剂型的疫苗,最终疫苗中HA抗原含量为61log₂/ml。按照表1提供的免疫增强剂配制疫苗。

[0047] 表1佐剂组合物的配制表(最终配制的疫苗为100ml)

序号	油 相 (ml)	DEAE 葡聚糖 溶液 (ml)	人 参 茎 叶 皂 苷 溶液 (ml)	精氨酸溶 液 (ml)
试验例 1	60	10	10	10
试验例 2	60	5	5	5
试验例 3	60	2.5	2.5	5
试验例 4	60	2.0	1	1
试验例 5	60	2.5	2.5	2
对比例 1	60	2.5	2.5	
对比例 2	60	2.5		
对比例 3	60		2.5	
对比例 4	60			2
对比例 5	60			

[0049] 取21日龄的SPF鸡110只,分成11组,每组10只,按照分别经颈部皮下注射免疫实施例3制备的免疫剂量为0.3ml,所有试验鸡均隔离饲养,免疫后14日、21日、56日、112日、168日、196采血,分离血清,测定HI抗体效价*。免疫后HI抗体个体值和平均值(log₂) HI抗体检测结果见表2。

[0050] 表2禽流感疫苗组合物免疫持续期试验结果(H5N1抗体检测)

[0051]

组别	所用的疫苗	14 天 (log 2)	21 天 (log 2)	56 天 (log 2)	84 天 (log 2)	112 天 (log2)	168 天 (log2)	196 天 (log2)
1	试验例 1 免疫增强剂制备的疫苗	7.2	9.7	9.5	9.5	9.4	8.7	8.6
2	试验例 2 免疫增强剂制备的疫苗	7.6	10.8	10.0	9.8	9.6	9.3	8.8
3	试验例 3 免疫增强剂制备的疫苗	6.9	9.5	9.6	9.7	9.4	8.7	8.6
4	试验例 4 免疫增强剂制备的疫苗	6.5	9.3	9.2	9.0	9.1	8.5	8.3
5	试验例 5 免疫增强剂制备的疫苗	6.8	9.8	9.6	9.5	9.4	8.6	8.3
6	对比例 1 免疫增强剂制备的疫苗	6.9	9.8	9.3	8.0	7.9	7.4	6.2
7	对比例 2 免疫增强剂制备的疫苗	5.9	8.5	8.3	8.2	7.4	6.6	6.2
8	对比例 3 免疫增强剂制备的疫苗	5.4	8.2	8.3	7.8	7.2	6.3	6.0
9	对比例 4 免疫增强剂制备的疫苗	5.6	8.6	8.3	7.5	7.2	6.6	6.2
	免疫增强剂制备的疫苗							
10	对比例 5 免疫增强剂制备的疫苗	5.2	7.9	8.1	7.2	7.3	6.3	5.6
11	空白对照	0	0	0	0	0	0	0

[0052] 表2试验结果表明,用本发明的免疫增强剂制备的禽流感H5灭活疫苗实验例1-5组相对于对比例2-5组,能够在免疫后14天即产生较高抗体($\geq 6\log_2$),并且抗体196天在较高效价证明高抗体效价维持较长时间。添加对比例1的免疫增强剂虽然也可以较早产生抗体,但抗体持续时间不如本发明的免疫增强剂。上述结果不仅说明了本发明免疫增强剂中DEAE葡聚糖、人参茎叶皂苷组分保证了在免疫后14天即显著增加产生抗体的效价,还说明了在免疫增强剂中增加精氨酸可以延长高效价的维持时间,能将高效价的维持时间延长至196天。

[0053] 实施例3、本发明的免疫增强剂在禽流感H7N9的免疫增强作用

[0054] 禽流感抗原采用CN 110559434 A制备的H7N9亚单位抗原,抗原含量为HA含量为 $11\log_2$,配制油包水佐剂,加入表1所述的免疫增强剂,用矿物油佐剂乳化油包水的剂型的疫苗,最终疫苗含量为 $6\log_2$ 。按照表1提供的免疫增强剂配制疫苗。

[0055] 取21日龄的SPF鸡110只,分成11组,每组10只,按照分别经颈部皮下注射免疫上述制备的疫苗,免疫剂量为0.3ml。所有试验鸡均隔离饲养,免疫后14日、21日、56日、112日、168日、196日采血,分离血清,测定HI抗体效价*。免疫后HI抗体个体值和平均值(\log_2)HI抗体检测结果见表3。

[0056] 表3禽流感疫苗组合免疫持续期试验结果(H7N9抗体HI效价检测)

[0057]

组别	所用的疫苗	14 天 (log 2)	21 天 (log 2)	56 天 (log 2)	84 天 (log 2)	112 天 (log2)	168 天 (log2)	196 天 (log2)
12	试验例 1 免疫增强剂制备的疫苗	7.6	8.6	8.9	8.6	8.3	7.5	6.6
13	试验例 2 免疫增强剂制备的疫苗	7.0	8.7	8.8	8.2	7.9	7.2	6.0
14	试验例 3 免疫增强剂制备的疫苗	7.5	8.4	8.7	8.5	8.2	7.1	6.9
15	试验例 4 免疫增强剂制备的疫苗	7.7	8.6	8.8	8.0	7.8	7.0	6.8
16	试验例 5 免疫增强剂制备的疫苗	7.9	8.6	8.9	8.0	7.4	7.3	6.9
17	对比例 1 免疫增强剂制备的疫苗	7.2	8.6	7.3	6.9	6.5	6.3	5.2
18	对比例 2 免疫增强剂制备的疫苗	6.2	7.6	7.3	6.4	6.3	6.1	5.0
19	对比例 3 免疫增强剂制备的疫苗	6.0	7.7	7.4	6.5	6.3	6.0	5.4
20	对比例 4 免疫增强剂制备的疫苗	6.3	7.6	7.4	6.6	6.4	6.0	5.3
21	对比例 5 免疫增强剂制备的疫苗	5.9	7.4	7.2	6.3	6.2	5.4	4.9
22	空白对照	0	0	0	0	0	0	0

[0058] 表3试验结果表明,用本发明的免疫增强剂制备的禽流感H7灭活疫苗实验例12-16组相对于对比例17-21组,能够在免疫后14天即产生较高抗体($\geq 6\log_2$),并且抗体196天在较高效价证明高抗体效价维持较长时间。添加对比例1的免疫增强剂虽然也可以较早产生抗体,但抗体持续时间不如本发明的免疫增强剂。本发明免疫增强剂中DEAE葡聚糖、人参茎叶皂苷组分保证了在免疫后14天即显著增加产生抗体的效价,在免疫增强剂中增加精氨酸可以延长高效价的维持时间。

[0059] 实施例4、本发明的免疫增强剂在禽流感H7N9的免疫增强作用

[0060] 禽流感抗原采用CN 110575538 A制备的H7N9亚单位抗原,配制油包水佐剂,加入表1所述的免疫增强剂,用矿物油佐剂乳化油包水的剂型的疫苗,疫苗抗原含量为中HA含量为 $12\log_2$,最终疫苗含量为 $6\log_2$ 。按照表1提供的免疫增强剂配制疫苗。

[0061] 取21日龄的SPF鸡110只,分成11组,每组10只,按照分别经颈部皮下注射免疫上述制备的疫苗,免疫剂量为0.3ml。所有试验鸡均隔离饲养,免疫后14日、21日、56日、112日、168日、196采血,分离血清,测定HI抗体效价*。免疫后HI抗体个体值和平均值(\log_2)HI抗体检测结果见表4。

[0062] 表4禽流感疫苗组合物免疫持续期试验结果(H9抗体检测)

组别	所用的疫苗	14 天 (\log_2)	21 天 (\log_2)	56 天 (\log_2)	84 天 (\log_2)	112 天 (\log_2)	168 天 (\log_2)	196 天 (\log_2)
[0063]								

[0064]

23	试验例 1 免疫增强剂制备的疫苗	8.7	10.9	11.2	10.8	9.7	9.5	9.6
24	试验例 2 免疫增强剂制备的疫苗	8.6	11.2	10.7	10.6	9.8	9.5	9.3
25	试验例 3 免疫增强剂制备的疫苗	8.6	10.7	11.6	10.6	10.0	9.5	9.6
26	试验例 4 免疫增强剂制备的疫苗	8.8	10.5	10.7	10.0	9.6	9.5	9.2
27	试验例 5 免疫增强剂制备的疫苗	8.5	11.0	11.3	10.7	9.7	9.5	9.5
28	对比例 1 免疫增强剂制备的疫苗	8.3	10.9	11.2	9.8	8.6	7.5	7.3
29	对比例 2 免疫增强剂制备的疫苗	7.0	8.6	8.3	7.4	7.3	7.1	7.0
30	对比例 3 免疫增强剂制备的疫苗	6.4	8.3	8.4	8.5	7.3	7.0	6.8
31	对比例 4 免疫增强剂制备的疫苗	6.6	8.6	8.4	8.6	7.4	7.0	6.9
32	对比例 5 免疫增强剂制	6.2	8.4	8.2	8.3	7.2	6.9	6.8
	备的疫苗							
33	空白对照	0	0	0	0	0	0	0

[0065] 表4试验结果表明,用本发明的免疫增强剂制备的禽流感H9灭活疫苗实验例23-27组相对于对比例28-32组,能够在免疫后14天即产生较高抗体,并且抗体196天在较高效价证明高抗体效价维持较长时间。添加对比例1的免疫增强剂虽然也可以较早产生抗体,但抗体持续时间不如本发明的免疫增强剂。虽然H9抗原有好的免疫原性,第23~32组这10组中

抗体效价都在 $6.01\log_2$ 以上,然而其体现的趋势与实施例2、3中一样:本发明免疫增强剂中DEAE葡聚糖、人参茎叶皂苷组分保证了在免疫后14天即显著增加产生抗体的效价,在免疫增强剂中增加精氨酸可以延长高效价的维持时间。

[0066] 以上所述仅是本发明的优选实施例而已,并非对本发明做任何形式上的限制,虽然本发明已以优选实施例揭露如上,然而并非用以限定本发明,任何熟悉本专业的技术人员,在不脱离本发明技术方案的范围内,当可利用上述揭示的技术内容作出些许更动或修饰为等同变化的等效实施例,但凡是未脱离本发明技术方案的内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰,均仍属于本发明技术方案的范围内。