

鱼类疫苗浸泡免疫策略优化的研究现状

姚海静¹, 韩高尚¹, 高迎莉^{1,2,3}

(1. 江苏海洋大学 海洋生命与水产学院, 江苏 连云港 222000; 2. 江苏省海洋生物技术重点实验室, 江苏 连云港 222000; 3. 江苏省海洋生物资源与环境重点实验室, 江苏 连云港 222000)

摘要: 疫苗是一种针对特定疾病并改善免疫者免疫力的生物制剂。疫苗能刺激免疫者的免疫系统产生特异性免疫反应和非特异性免疫反应, 提高免疫者的抗病能力, 达到免疫保护的效果。浸泡免疫是鱼类特有的免疫接种方法, 该方法能简化人工操作、减少工作强度、降低鱼体应激、刺激鱼体的黏膜系统, 可在短时间内完成大量的免疫工作。正确的疫苗使用有助于提高疫苗的效果。作者对鱼类黏膜免疫机制、鱼类疫苗浸泡免疫方式、浸泡免疫策略优化的方法、浸泡免疫面临的问题以及浸泡免疫的发展趋势等进行综述, 以期为鱼类病害防治和鱼体免疫增强的研究提供新思路和新策略。

关键词: 鱼类; 疫苗; 浸泡免疫; 策略优化

中图分类号: Q-1

文献标识码: A

文章编号: 1000-3096(2020)10-0133-10

DOI: 10.11759/hyxx20191106002

1796年, 英国内科医生爱德华·詹纳给一个男孩接种牛痘预防天花, 开启疫苗接种(vaccination)预防传染性疾病的史。疫苗免疫在哺乳动物应用中蓬勃发展, 而在鱼类应用中发展缓慢。1938年, Snieszko^[1]等用波兰语发表第一篇关于鲤鱼(*Cyprinus carpio*)免疫肠型点状气单胞菌(*Aeromonas punctata*)后获得免疫保护力的文章, 由于语言限制, 影响力较小。1942年, Duff^[2]发表第一篇英文报道的鱼类疫苗免疫的文章, 克拉克大马哈鱼(*Salmo clarkii*)长期(>64 d)饲喂含有杀鲑气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*)疫苗的饲料后进行浸泡攻毒, 其死亡率降低。1976年, 第一个渔用疫苗在美国注册生产, 后期的实验结果证明该疫苗能预防鲁克氏耶尔森菌(*Yersinia ruckeri*)导致的虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)肠道疾病^[3]。1986年, 中国研制出第一个渔用疫苗——草鱼出血病细胞培养灭活疫苗, 此后, 渔用疫苗的研制在中国迅速开展起来^[4]。与抗生素相比, 疫苗具有提高免疫者的免疫水平、无残留和无污染等优点, 因此, 利用疫苗对鱼类进行有效的疾病防控已经成为水产养殖健康发展的重要因素^[5]。

目前渔用疫苗的主要免疫方式有注射免疫、口服免疫和浸泡免疫。注射免疫是渔用疫苗的最主要免疫方式, 可以确保每尾鱼接种准确的疫苗剂量, 激活鱼体的体液免疫反应和细胞免疫反应, 使得鱼体获得的免疫保护率可达到50%(肌肉注射)^[6]或

100%(腹腔注射)^[7]。但是, 注射免疫也有其自身的局限性: 20 g以下的鱼苗无法使用注射免疫^[8]、工作强度大、劳动力成本过高且会对鱼体产生一定的应激性; 注射免疫可能会给鱼体带来副作用, 比如影响鱼类的生长等, 注射部位发生局部纤维性腹膜炎、肉芽肿、黑化等反应^[9]。口服免疫是指采取投喂和口灌的方式, 将疫苗送入鱼体的消化道以刺激鱼体产生免疫应答。研究结果显示, 口服免疫使鱼体获得较好的免疫保护, 操作方式简单, 避免对鱼体产生应激性, 适合任何大小的鱼体^[9]。但是, 口服免疫无法保证鱼体摄入适当的疫苗剂量, 而且疫苗在进入肠道以后, 通常会被胃和前肠中的消化酶等破坏, 从而降低疫苗自身的免疫原性^[10]。最简单和直接的鱼类免疫方式是浸泡免疫, 即鱼体表面(鳃、皮肤和消化道)暴露于稀释的疫苗溶液中, 鱼体通过鳃、皮肤、

收稿日期: 2019-11-06; 修回日期: 2020-03-25

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20170450); 江苏省政策引导类计划-北科技专项项目(SZ-LYG2017020); 江苏省生物技术重点实验室开放基金项目(HS2017003); 江苏海洋大学启动基金项目(KQ16032)

[Foundation: Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK20170450; Policy Guidance Program of Jiangsu Province, No. SZ-LYG2017020; The Open Research Fund of Jiangsu Key Laboratory of Marine Biotechnology, No. HS2017003; Scientific Research Foundation Program of Jiangsu Ocean University, No. KQ16032]

作者简介: 姚海静(1988-), 女, 江苏连云港人, 硕士研究生, 主要从事水产动物病害与免疫学研究, E-mail: 544873329@qq.com; 高迎莉, 通信作者, E-mail: yingligao0127@126.com

侧线和肠道摄取抗原,直接刺激鱼体的黏膜免疫系统^[11]。中国水产养殖的工厂集约化养殖程度逐渐提高,需要深入研发鱼类浸泡疫苗种类以及优化浸泡免疫方式。作者将对鱼类疫苗的浸泡免疫相关研究进展进行综述,以期鱼类病害防治和机体免疫增强的研究提供新思路和新策略。

1 鱼类黏膜免疫机制

鱼类生存于微生物较丰富的水中,黏膜系统最先接触水。黏膜系统虽是微生物入侵的主要入口,但是黏膜系统表面覆盖的黏液中富含抗菌物质、补体、免疫球蛋白等,且黏膜系统内具有抗原呈递细胞(Antigen presentation cells, APCs),所以当病原微生物入侵鱼体时,黏膜系统可以充分发挥其屏障作用,同时黏膜系统的非特异性免疫反应和特异性免疫反应还具有杀死入侵病原的能力^[12]。

1.1 鱼类皮肤黏膜免疫机制

鱼类皮肤黏膜是抵挡病原微生物入侵的第一道防线,鱼类皮肤黏膜的免疫保护机制有4种途径:(1)分泌大量黏液,这些黏液中包含蛋白酶、抗菌肽、溶菌酶、补体、凝集素、C反应蛋白、免疫球蛋白和碱性磷酸酶等抗菌物质,这些物质能够阻止或杀死病原微生物。金头鲷(*Sparus aurata*)皮肤黏液中的过氧化物酶、酯酶以及蛋白酶活性高于血清,且黏液杀菌能力也高于血清^[13];(2)黏液中的防御素能够降解并中和入侵的病原微生物。研究者发现,鱼体免疫灭活的杀鲑气单胞菌、嗜水气单胞菌(*Aeromonas bestiarum*)或鲁克氏耶尔森菌的全菌疫苗后,虹鳟或鲤鱼的血清或黏液中的溶菌酶活力显著提高^[14-16];(3)吞噬细胞对黏附在皮肤表面的病原微生物进行吞噬。鱼类皮肤中已经鉴定出多种吞噬细胞,如单核细胞、巨噬细胞、杯状细胞、中性粒细胞和树突状细胞等^[17-18],这些细胞可以对入侵的病原微生物进行吞噬;(4)APCs摄入并呈递抗原,激活获得性免疫系统。研究表明,鱼类皮肤黏液中发现新的免疫球蛋白IgT^[19]以及抗体分泌细胞^[20],说明鱼类皮肤可以参与获得性免疫反应。鳗鲡(*Anguilla anguilla*)^[21]和牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)^[22]分别浸泡免疫创伤弧菌(*Vibrio vulnificus*)疫苗和迟缓爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)疫苗后,皮肤黏液中特异性抗体出现的时间早于血清,说明疫苗经过皮肤黏膜呈递后,迅速激活皮肤黏膜免疫系统的获得性免

疫反应,皮肤内的抗体分泌细胞分泌特异性抗体,加强鱼体的免疫保护。

1.2 鱼类鳃黏膜免疫机制

和皮肤黏膜类似,鱼类鳃黏膜具有类似的免疫保护机制。首先,鳃黏膜层是防御素的载体,如黏蛋白、补体、抗菌肽、和抗体等,这些防御素在非特异性免疫反应中发挥重要作用^[17]。其次,鳃中含有巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞和树突状细胞等细胞,参与抗原摄入和免疫应答反应。此外,鳃丝基部的鳃间隔中聚集淋巴细胞,说明鱼类患鳃部疾病时,这些淋巴细胞参与免疫监视^[23]。最后,鳃黏膜参与机体的特异性免疫应答反应,鳃黏膜中具有B淋巴细胞,免疫球蛋白的种类多(IgM、IgD、IgT)^[24];此外,一些研究者在虹鳟^[25]、石斑鱼(*Epinephelus coioides*)^[26]和鲫鱼(*Carassius auratus*)^[27]鳃黏膜中发现了活化的CD4 T淋巴细胞和CD8 T淋巴细胞。同时,鱼类浸泡免疫实验证实,鳃是牙鲆摄入疫苗的主要途径^[28]。

1.3 鱼类肠道黏膜免疫机制

肠道黏膜免疫系统是最复杂的与抗原接触最多的黏膜免疫系统。鱼类的肠道免疫系统可以分为先天性免疫和获得性免疫两部分。鱼类肠道黏液中含有抗菌肽、补体因子和免疫球蛋白等物质,肠道中具有APCs,包括单核细胞和巨噬细胞^[29]、B淋巴细胞和T淋巴细胞^[19]以及M样细胞和树突状细胞^[30]。研究证明,中肠是口服疫苗的主要摄入部位,因为中肠内的APCs数量最多^[30]。但是由于疫苗会在胃和前肠中发生降解,导致口服疫苗效果不佳,因此需要设计口服疫苗的传递系统减少疫苗降解,使疫苗顺利到达中肠,常用的传递方法有卤虫(*Artemia*)生物包埋^[31]、莱茵衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*)包埋^[32]、生物膜法^[33]和微型胶囊^[34]等。肠道黏膜受到病原微生物刺激时,肠道黏膜能分辨这些刺激是否对机体有害。如果是无害刺激,相关的淋巴组织仍然维持低反应性的免疫监视;一旦是有害刺激,淋巴组织就会快速应答。病原体接触消化道黏膜后,抗原会被上皮黏膜细胞吸收,上皮黏膜细胞对抗原进行加工后,再递呈给T淋巴细胞,最后由免疫细胞清除抗原^[35]。

2 鱼类疫苗浸泡免疫方式的概述

浸泡免疫是操作最简单的、水产动物所特有的

一种免疫方式。浸泡免疫是将鱼类置于一定浓度疫苗溶液中浸泡一段时间以达到鱼体免疫预防的免疫方式^[12]。浸泡免疫的操作比较简单,降低了劳动力,还避免了对鱼体的应激性,且在短时间内可以完成大量的免疫工作,大大降低了鱼类养殖的成本^[36]。此外,浸泡免疫可以模拟病原微生物通过黏膜组织进入鱼体的途径,有效地刺激鱼体的黏膜系统,产生特异性的黏膜免疫反应^[37]。浸泡免疫主要有3种方式:直接浸泡、喷雾和冲洗。直接浸泡是将鱼体转移到疫苗溶液中,一段时间后鱼类再转移到养殖池中。直接浸泡又可以分为浸渍和浸浴两种方式。浸渍方式时间短,疫苗溶液浓度高;而浸浴时间较长,疫苗溶液浓度低。直接浸泡免疫不需要进行鱼体的预处理,是目前广泛使用的浸泡免疫方式。然而,喷雾以及冲洗由于可操作性较差,鱼体应激较大,在实际应用中较少。浸泡免疫的疫苗类型主要有灭活疫苗、减毒活疫苗以及亚单位疫苗^[38]。

虽然众多的研究已证实,浸泡免疫可以提高鱼类的免疫保护力,但是浸泡免疫的免疫效果受疫苗剂量摄入、免疫时的水温、鱼体大小、浸泡时间和佐剂使用等因素的影响,其中,影响最大的因素是疫苗剂量摄入、浸泡时间以及免疫佐剂的选用^[38]。因此,研发新型无毒高效的免疫佐剂以及优化浸泡免疫策略显得尤为重要,这可为鱼类疫苗的推广和应用奠定基础。

3 提高浸泡免疫效果的相关研究进展

浸泡免疫是鱼类的一种黏膜免疫方式,疫苗被鱼体黏膜组织如皮肤、鳃和肠等摄入后,引起局部的免疫反应。和注射免疫相比,浸泡免疫后的机体免疫反应弱,持续时间短^[39-41]。因此,如何提高黏膜组织对抗原的摄入量,从而最大限度地增强免疫反应是至关重要的。优化的浸泡免疫策略,如高渗浸泡(Hyperosmotic immersion, HI)、身体穿刺浸泡、超声波介导浸泡、浸泡佐剂使用以及疫苗浸泡浓度和疫苗浸泡时间组合等,可以提高浸泡免疫的效果。

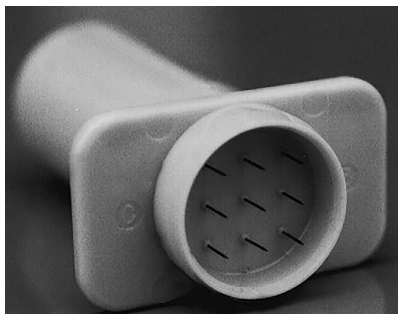
3.1 高渗浸泡

高渗浸泡是指鱼类先放在含有氯化物的高渗溶液中浸泡一段时间,再将其移入含有疫苗溶液中浸泡免疫的免疫方式^[37]。高渗浸泡预处理过程中,突然变化的渗透压导致鱼类黏膜上皮因失水而皱褶,甚至部分上皮细胞由于脱落会留下空洞,疫苗浸泡后,

这些上皮细胞会吸水恢复原有的状态;上皮细胞大量吸水时,疫苗的摄入量也大大增加,从而增强鱼体的免疫反应。陈月英^[42]等用食盐作高渗剂浸浴鲫鱼,再用嗜水气单胞菌疫苗浸泡免疫鲫鱼,结果显示,与对照组比,高渗处理组鲫鱼的免疫保护率提高10%。有的研究人员认为高渗浸泡对鱼体应激太大,但Huisin^[37]等发现,鲤鱼高渗浸泡免疫疫苗后,鳃、血浆的皮质醇水平以及皮肤细胞的损伤都是短暂的并且可迅速恢复的,这些短暂的细胞损伤会起到佐剂的效果,增加鲤鱼对杀鲑气单胞菌疫苗的摄入量。高渗浸泡免疫时,高渗溶液的盐度有一定的限制范围。Fender^[43]等研究表明,在特定的高渗盐度值内,虹鳟的抗原摄入会增加,但高于这个盐度域值,鱼体并不能增加抗原的摄入量。对于鲤鱼来说,5.3%(w/v) NaCl 和 4.5%(w/v) NaCl 溶液疫苗中,抗原的摄入量没有显著差异^[37]。Gao^[22, 28]等的研究表明,浸泡溶液盐度为50时,牙鲆对迟缓爱德华氏菌抗原的摄入量达到最大,且牙鲆的抗体免疫反应以及细胞免疫反应达到最佳。因此,对于高渗浸泡来说,高渗溶液盐度的选取至关重要。当盐度过高时,鱼体黏膜上皮的损伤不可恢复,造成鱼体对疫苗的免疫反应下降;当盐度过低时,浸泡免疫时间有限,黏膜上皮细胞不能对疫苗做出有效的反应,鱼体不能摄入最佳的疫苗量。

3.2 身体穿刺浸泡

身体穿刺浸泡是指在鱼体接受浸泡免疫之前,使用穿刺工具(图1)在鱼体皮肤上制造一些小创伤,再将鱼体置于疫苗溶液中浸泡的一种免疫方式。在人类疫苗预防中,穿刺工具就被广泛应用于经皮肤免疫来预防肺结核病。穿刺浸泡与皮内注射相比,易于操作,可以降低像淋巴腺炎和溃疡等导致伤疤等的副作用。Nakanishi^[44]等使用穿刺浸泡灭活的海豚链球菌(*Streptococcus iniae*)疫苗免疫虹鳟鱼苗后,其免疫保护率与注射疫苗后的免疫保护率类似,这是因为虹鳟经穿刺浸泡后,抗原摄入量大大增加,并且这些抗原可以传递到淋巴组织中。仔稚鱼疾病问题是鱼类苗种繁殖过程中的大问题,许多病毒性或细菌性疾病就发生在鱼体发育的早期阶段,当仔稚鱼的体重超过0.5 g并且具备免疫能力时,人工进行免疫接种可以预防多种疾病^[45]。因此,身体穿刺浸泡免疫特别适合仔稚鱼疾病的免疫防控,降低鱼类育种过程中的死亡率。

图1 穿刺工具和应用^[14]Fig. 1 The multiple puncture instrument and its application^[14]

3.3 超声波介导浸泡

超声波介导浸泡是指高频声波(≥ 20 kHz)结合浸泡免疫的免疫方式,疫苗浸泡免疫过程中同时或间隔使用超声波。超声波产生物理震动,使生物可以穿过动物组织,同时超声过程中还会产生气旋和热,可以显著地提高动物组织的渗透性。Fernandez-Alonso^[46]等将病毒性出血性败血症病毒的DNA疫苗使用超声介导浸泡免疫方式免疫虹鳟,虹鳟的相对保护率达到50%。灭活的海豚链球菌全菌疫苗超声介导浸泡免疫奥尼罗非鱼(*Oreochromis aureus* $\times$ *O. niloticus*),鱼体的相对保护率达到77.2%^[47]。Zhou^[48]等研究发现,适宜强度(175 mW/cm^2)的低频率超声波(35 kHz)不会对六带石斑鱼(*Epinephalus awoara*)造成伤害。在该实验中,不同的超声波介导方法,即先超声波处理六带石斑鱼再浸泡免疫溶藻弧菌(*Vibrio alginolyticus*)疫苗,或者六带石斑鱼先浸泡免疫疫苗再超声波处理后再浸泡免疫疫苗,都使六带石斑鱼获得较好的免疫保护。金鱼(*Carassius auratus*)超声波介导浸泡牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)后,皮肤中BSA摄入量显著增加,且血清中特异性的抗体水平也有所增加^[49]。Labarca^[50-51]等证明,虹鳟低频率超声波介导浸泡免疫杀鲑气单胞菌疫苗后,鱼体的抗原摄入量增加,炎症反应和黏膜免疫反应显著增强。

3.4 浸泡佐剂使用

佐剂(Adjuvant)是非特异性免疫增强剂,它自身没有免疫原性,但能够辅助疫苗发挥作用,增强机体免疫应答能力或改变机体免疫应答的类型。目前研发的浸泡疫苗抗原纯度高、特异性强,但免疫原性相对较差,对机体免疫应答诱导能力较弱。因此,选择合适的佐剂对浸泡免疫效果提升至关重要。佐剂

增强机体免疫应答的机制有3种:(1)佐剂使抗原的物理状态发生改变,抗原停留时间延长;(2)佐剂刺激单核吞噬细胞对抗原的递呈能力;(3)佐剂刺激淋巴细胞分化,提高免疫应答能力^[52]。目前应用于浸泡免疫过程中的佐剂主要有莰苣碱、皂土、甘草素、氯化钠、葡聚糖、脱乙酰几丁质和鸡蛋清等^[53]。The MontanideTM是具有良好信誉的商品化疫苗佐剂品牌,种类繁多,其中IMS1312 VG是一种水包油型佐剂,用于鱼类的浸泡免疫,有利于疫苗悬浮,防止疫苗聚合凝集,有利于鱼体吸收疫苗。Soltani^[54]等发现,与直接浸泡鲁克氏耶尔森菌疫苗的虹鳟相比,浸泡疫苗溶液中加入佐剂IMS1312VG免疫的虹鳟的血清溶菌酶活力和抗体滴度明显增强且免疫保护率提高。嗜水气单胞菌灭活疫苗结合IMS1312VG浸泡免疫异育银鲫(*Carassius auratus gibelio*)后,鱼体的抗体效价达1:64,相对保护率为67%,不加佐剂浸泡的鱼体中抗体效价却只有1:32,相对保护率为56%^[55]。

3.5 疫苗浸泡浓度和疫苗浸泡时间组合

浸泡免疫过程中,诸多因素影响抗原的摄入量,从而影响免疫保护率,最重要的因素就是抗原的浓度、浸泡时间的长短以及抗原本身的性质(可溶型还是颗粒型)^[56]。鱼类浸泡免疫后,机体获得的免疫保护持续时间少于6个月^[57-58],而加强免疫可以提高免疫保护率以及延长免疫保护的时间^[59],但是加强免疫需要花费多一倍的浸泡疫苗剂量和时间,成本太高。因此,研究者们开始考虑是否可以采取降低疫苗浓度同时延长浸泡时间,或者提高疫苗浓度同时减少浸泡时间的措施来提高鱼类浸泡免疫的保护率。Ototake^[60]等和Moore^[61]等利用模拟的乳胶颗粒和疫苗抗原-BSA研究了抗原浓度和浸泡时间对鱼体抗原摄入量的影响。结果显示,抗原浓度和浸泡时间与抗原的摄入量相关。鲁克氏耶尔森菌疫苗不同稀释浓度和浸泡时间组合中,棕鳟(*Salmo trutta*)在稀释2 000倍的疫苗溶液中浸泡6 h后获得的免疫保护率最高^[62];硬头鳟(*Salmo gairdneri*)在不同稀释倍数的放射性同位素标记的杀鲑气单胞菌疫苗中浸泡不同的时间,疫苗摄入量的研究结果显示,当细菌浓度较低时,延长浸泡的时间可以增加抗原的摄入量^[63]。牙鲆浸泡免疫稀释迟缓爱德华氏菌疫苗,同时延长浸泡免疫的时间至24 h,结果发现,牙鲆血清的溶菌酶活力以及杀菌活力显著增强,同时牙鲆抗体凝集效价和

免疫保护率提高^[64]。Du^[65]等分别用不同浓度灭活的迟缓爱德华氏菌疫苗(10^6 、 10^7 、 10^8 和 10^9 cfu/mL)以及不同浸泡时间(30、60和90 min)组合浸泡免疫牙鲆,结果发现,免疫保护率与疫苗浓度和浸泡时间密切相关,其中 10^8 cfu/mL的疫苗浓度浸泡牙鲆60 min后得到的免疫保护率最高。

4 浸泡免疫面临的问题

浸泡免疫能够增强鱼类的免疫保护力,但是浸泡疫苗的种类与数量不足以及疫苗效果评价指标不统一等都是浸泡疫苗研究和推广面临的问题。此外,大多数养殖户只了解浸泡免疫的流程,对浸泡过程中的关键因素缺乏科学的认识(浸泡水温、浸泡工具、溶解氧和佐剂的选用等)。

4.1 浸泡疫苗的种类与数量不足

随着水产养殖业的迅速发展,传染病病原体很容易在个体之间传播,疫苗在渔业养殖中发挥着重要的作用^[66]。养殖鱼类以及病原体种类繁多,病原体的抗原比较复杂,且由于环境等各种因素的影响,病原体的变异率较高,这些给浸泡疫苗的研发带来困难。目前,国内还没有商品化的浸泡疫苗,不能满足水产养殖业发展的需求。但是,研究者对不同鱼类的不同病原体的浸泡疫苗的研发以及疫苗效果进行了探究(表1),中国在浸泡疫苗的产业化应用上仍有很长的路要走。而在美国,农业部许可的疫苗种类达到10种(表2)^[73]。因此,中国浸泡疫苗的种类与数量跟国外相比,与中国水产养殖的世界地位相比,有些不相称。

表1 国内部分研究的浸泡疫苗种类

Tab. 1 Types of immersion vaccines in China

鱼种	致病菌	疫苗
异育银鲫 ^[67]	嗜水气单胞菌	嗜水气单胞菌灭活疫苗
鳊鱼(<i>Siniperca chuatsi</i>) ^[68]	传染性脾肾坏死病毒	pcMCP DNA 疫苗
鲤鱼 ^[69]	鲤疱疹病毒 II 型	鲤疱疹病毒 II 型细胞疫苗
牙鲆 ^[70]	迟缓爱德华氏菌	灭活迟缓爱德华氏菌疫苗
大菱鲆(<i>Scophthalmus maximus</i>) ^[71]	鳃弧菌(<i>Vibrio anguillarum</i>)	鳃弧菌减毒活疫苗 MVAV6203
草鱼(<i>Ctenopharyngodon idellus</i>) ^[72]	草鱼呼肠孤病毒	草鱼出血病细胞疫苗

表2 截至2013年2月份,美国农业部许可的鱼类疫苗

Tab. 2 USDA-licensed fish vaccines, as of February 2013

产品名字	产品号	许可发布日期 (年.月.日)
诺华动物保健有限公司(Novartis Animal Health, Inc.)		
杀鲑气单胞菌疫苗	Code 2035.02	2005.06.01
节杆菌(<i>Arthrobacter</i>)疫苗, 活体培养物	Code 1K11.00	2005.06.01
杀鲑气单胞菌-鳃弧菌-病海弧菌(<i>Vibrio ordalii</i>)-杀鲑弧菌(<i>Vibrio salmonicida</i>)-菌苗	Code 2138.02	2005.06.01
柱状黄杆菌(<i>Flavobacterium columnare</i>)菌苗	Code 2974.00	2005.06.01
鲑鱼贫血症病毒疫苗, 灭活疫苗	Code 4A45.20	2005.06.01
鲁克氏耶尔森菌疫苗	Code 2638.00	2005.06.01
鳃弧菌-病海弧菌-菌苗	Code 2858.03	2005.06.01
锦鲤疱疹病毒 III 型疫苗, 基因改造活疫苗	Code 1443.20	2005.06.01
默克动物保健有限公司(Merck Animal Health, Inc)		
鲷爱德华氏菌(<i>Edwardsiella ictaluri</i>)疫苗, 减毒活疫苗	Code 1531.00	2009.10.26
柱状黄杆菌疫苗, 减毒活疫苗	Code 17F1.00	2009.10.26

4.2 疫苗效果评价指标不统一

哺乳动物中,疫苗许可是参照已经建立的免疫保护相关性,这种免疫保护相关性是抗体表达水平^[74]。传统上的浸泡疫苗评价方式是相对保护率,该评价指标经常被用于评估疫苗的效果。此外,免疫后鱼体攻毒后的病原携带量^[57, 75, 76]、抗体细胞数量^[22, 40, 65]、血浆或黏液中特异性抗体的水平^[13, 21-22, 77]、免疫相关基因表达量^[28, 58, 78, 79]、抗原摄入量^[28, 37, 49-50]等评价方式也应用于浸泡疫苗的效果评价。但由于鱼类种类差异性、生境差异性以及生理差异性等各差异因素的存在,目前还没有统一的浸泡疫苗效果评价方法,因此无法对所研制的浸泡疫苗做出正确、科学的判断,也无法为浸泡疫苗的许可作参照数据。

5 浸泡免疫发展趋势

随着分子生物学技术(全基因组)的发展以及鱼类疫苗政策的改变(DNA 疫苗已经被欧洲授权),鱼类浸泡疫苗以及浸泡策略的未来发展前景广阔。一方面,疫苗抗原鉴定(反向疫苗学)及抗原呈递方式(病毒样颗粒、脂质粒、免疫刺激复合物)的研究方法革新为浸泡疫苗研制打下良好的基础^[80]。此外,新型疫苗(mRNA 疫苗、DNA 疫苗、减毒活疫苗、自体疫苗)和新型浸泡佐剂^[81](CpG 寡脱氧核苷酸);细胞因子(白介素)的种类不断增多,丰富了鱼类浸泡疫苗的选择。另一方面,鱼类黏膜免疫系统机制的研究越来越受到重视^[82],这为黏膜疫苗的研发以及水产疫苗浸泡免疫的研究和推广等奠定基础。

参考文献:

- [1] Gudding R, Goodrich T. Fish vaccination[M]. UK: John Wiley & Sons Ltd, 2014: 2-3.
- [2] Duff D C B. The oral immunization of trout against *Bacterium salmonicida*[J]. Journal of Immunology, 1942, 44: 87-94.
- [3] Tebbit G L, Erickson J D, Van de Water R B. Development and use of *Yersinia ruckeri* bacterins to control enteric redmouth disease[J]. Developments in Biological Standardization, 1981, 49: 395-401.
- [4] 杨先乐, 杜森英, 曾令兵, 等. 草鱼出血病细胞培养灭活疫苗研究初步报告[J]. 淡水渔业, 1986, 3: 1-5.
Yang Xianle, Du Senying, Zeng Lingbing, et al. The preliminary report of inactivated vaccine obtained through cell culture for hemorrhage of grass carp[J]. Freshwater Fisheries, 1986, 3: 1-5.
- [5] Zou L, Huang S. Chinese aquaculture in light of green growth[J]. Aquaculture Reports, 2015, 2: 46-49.
- [6] Xu H S, Xing J, Tang X Q, et al. Intramuscular administration of a DNA vaccine encoding OmpK antigen induces humoral and cellular immune response in flounder (*Paralichthys olivaceus*) and improves protection against *Vibrio anguillarum*[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2018, 86: 618-626.
- [7] Ramírez-Paredes J G, Mendoza Roldán M Á, Lopez-Jimena B, et al. Whole cell inactivated autogenous vaccine effectively protects red Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) against francisellosis via intraperitoneal injection[J]. Journal of Fish Diseases, 2019, 42: 1191-1200.
- [8] 黄辉, 齐振雄, 余露军, 等. 我国水产疫苗的研究现状[J]. 湖南农业科学, 2010, 21: 136-138, 142.
Huang Hui, Qi Zhenxiong, Yu Lujun, et al. Status quo of study on aquatic vaccine in China[J]. Hunan Agricultural Sciences, 2010, 21: 136-138, 142.
- [9] Mutoloki S, Brudeseth B, Reite O B, et al. The contribution of *Aeromonas salmonicida* extracellular products to the induction of inflammation in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) following vaccination with oil-based vaccines[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2006, 20: 1-11.
- [10] 李宁求, 余露军, 付小哲, 等. 3 种免疫途径下迟缓爱德华菌菌蛻疫苗对欧洲鳗的免疫保护效果[J]. 水产学报, 2014, 38(11): 1910-1916.
Li Ningqiu, Yu Lujun, Fu Xiaozhe, et al. Immune efficacy of *Edwardsiella tarda* ghosts vaccine for European eel (*Anguilla anguilla*) by 3 kinds of inoculation routes[J]. Journal of Fisheries of China, 2014, 38(11): 1910-1916.
- [11] 王晓红, 何建国. 鱼类免疫学研究[J]. 淡水渔业, 2001, 31(2): 36-38.
Wang Xiaohong, He Jianguo. Research of fish immunology[J]. Freshwater Fishery, 2001, 31(2): 36-38.
- [12] Nakanishi T, Ototake M. Antigen uptake and immune responses after immersion vaccination[J]. Developments in Biological Standardization, 1997, 90: 59-68.
- [13] Guardiola F A, Cuesta A, Arizcun M, et al. Comparative skin mucus and serum humoral defence mechanisms in the teleost gilthead seabream (*Sparus aurata*)[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2014, 36(2): 545-551.
- [14] Ackerman P A, Iwama G K, Thornton J C. Physiological and immunological effects of adjuvanted *Aeromonas salmonicida* vaccines on juvenile rainbow trout[J]. Journal of Aquatic Animal Health, 2000, 12: 157-164.
- [15] Kozinska A, Guz L. The effect of various *Aeromonas bestiarum* vaccines on non-specific immune parameters and protection of carp (*Cyprinus carpio* L.)[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2004, 16: 437-445.

- [16] Soltani M, Shafiei S H, Yosefi P, et al. Effect of MontanideTM IMS 1312 VG adjuvant on efficacy of *Yersinia ruckeri* vaccine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2014, 37: 60-65.
- [17] Munang'andu H M, Mutoloki S, Evensen Ø. A review of the immunological mechanisms following mucosal vaccination of finfish[J]. Front Immunology, 2015, 6: 427.
- [18] Bassity E, Clark T G. Functional identification of dendritic cells in the teleost model, rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33196.
- [19] Zhang Y A, Salinas I, Li J, et al. IgT, a primitive immunoglobulin class specialized in mucosal immunity[J]. Nature Immunology, 2010, 11(9): 827-882.
- [20] Zhao X G, Findly R C, Dickerson H W. Cutaneous antibody-secreting cells and B cells in a teleost fish[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2008, 32(5): 500-508.
- [21] Esteve-Gassent M D, Fouz B, Amaro C. Efficacy of a bivalent vaccine against eel diseases caused by *Vibrio vulnificus* after its administration by four different routes[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2004, 16: 93-105.
- [22] Gao Y L, Tang X Q, Sheng X Z, et al. Immune responses of flounder *Paralichthys olivaceus* vaccinated by immersion of formalin-inactivated *Edwardsiella tarda* following hyperosmotic treatment[J]. Diseases of Aquatic Organisms, 2015, 116: 111-120.
- [23] Haugarvoll E, Bjerkås I, Nowak B F, et al. Identification and characterization of a novel intraepithelial lymphoid tissue in the gills of Atlantic salmon[J]. Journal of Anatomy, 2008, 213: 202-209.
- [24] Salinas I, Zhang Y A, Sunyer J O. Mucosal immunoglobulins and B cells of teleost fish[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2011, 35(12): 1346-1365.
- [25] Takizawa F, Dijkstra J M, Kotterba P, et al. The expression of CD8 alpha discriminates distinct T cell subsets in teleost fish[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2011, 35(7): 752-763.
- [26] Chang Y T, Kai Y H, Chi S C, et al. Cytotoxic CD8 alpha(+) leucocytes have heterogeneous features in antigen recognition and class I MHC restriction in grouper[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2011, 30(6): 1283-1293.
- [27] Somamoto T, Miura Y, Nakanishi T, et al. Local and systemic adaptive immune responses toward viral infection via gills in *Ginbuna crucian* carp[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2015, 52(1): 81-87.
- [28] Gao Y L, Tang X Q, Sheng X Z, et al. Antigen uptake and expression of antigen presentation-related immune genes in flounder (*Paralichthys olivaceus*) after vaccination with an inactivated *Edwardsiella tarda* immersion vaccine, following hyperosmotic treatment[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2016, 55: 274-280.
- [29] Rombout J H W M, Abelli L, Picchiatti S, et al. Teleost intestinal immunology[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2011, 31(5): 616-626.
- [30] Fuglem B, Jirillo E, Bjerkås I, et al. Antigen sampling cells in the salmonid intestinal epithelium[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2010, 34(7): 768-774.
- [31] Chair M, Gapasin R S J, Dehasque M, et al. Vaccination of European sea bass fry through bioencapsulation of *Artemia nauplii*[J]. Aquaculture International, 1994, 2: 254-261.
- [32] León R, Cejudo A G, Fernández E. Advances in Experimental Medicine and Biology[M]. US: Springer, 2007: 131.
- [33] Nayak D K, Asha A, Shankar K M, et al. Evaluation of biofilm of *Aeromonas hydrophila* for oral vaccination of *Clarias batrachus*-a carnivore model[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2004, 16: 613-619.
- [34] Adelman M, Köllner B, Bergmann S M, et al. Development of an oral vaccine for immunisation of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) against viral haemorrhagic septicaemia[J]. Vaccine, 2008, 26: 837-844.
- [35] 孔雪英, 杨怀珍, 周晏阳, 等. 消化道、呼吸道黏膜免疫系统研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016, 23: 68-72. Kong Xueying, Yang Huaizhen, Zhou Yanyang, et al. Research progress on mucosal immune system of digestive tract and respiratory tract[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2016, 23: 68-72.
- [36] Croy T R, Amend D F. Immunization of sockeye salmon (*Oncorhynchus nerka*) against vibriosis using hyperosmotic infiltration[J]. Aquaculture, 1977, 12: 317-325.
- [37] Huising M O, Guichelaar T, Hoek C, et al. Increased efficacy of immersion vaccination in fish with hyperosmotic pretreatment[J]. Vaccine, 2003, 21: 4178-4193.
- [38] Plant K P, LaPatra S E. Advances in fish vaccine delivery[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2011, 35: 1256-1262.
- [39] Crosbie P, Nowak B F. Immune responses of barramundi, *Lates calcarifer* (Bloch), after administration of an experimental *Vibrio harveyi* bacterin by intraperitoneal injection, anal intubation and immersion[J]. Journal of Fish Diseases, 2004, 27: 623-632.
- [40] Xu Z, Chen C F, Mao Z J, et al. Detection of serum and mucosal antibody production and antibody secreting cells (ASCs) in large yellow croaker (*Pseudosciaena*

- crocea*) following vaccination with *Vibrio harveyi* via different routes[J]. *Aquaculture*, 2009, 287: 243-247.
- [41] Valdenegro-Vega V A, Crosbie P, Vincent B, et al. Effect of immunization route on mucosal and systemic immune response in Atlantic salmon (*Salmo salar*)[J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2013, 151: 113-123.
- [42] 陈月英, 钱冬, 沈智华, 等. 鱼类细菌性败血症菌苗浸浴免疫技术及其预防效果[J]. *中国水产科学*, 1998, 5(2): 115-118.
Chen Yueying, Qian Dong, Shen Zhihua, et al. Studies on the technique of bacteria immunization and its prophylactic effect on fish bacterial septicemia[J]. *Journal of Fishery Sciences of China*, 1998, 5(2): 115-118.
- [43] Fender D C, Amend D F. Uptake of bovine serum albumin by rainbow trout from hypersmotic solutions: a model for vaccinating fish[J]. *Science*, 1976, 192: 793-794.
- [44] Nakanishi T, Kiryu I, Ototake M. Development of a new vaccine delivery method for fish: percutaneous administration by immersion with application of a multiple puncture instrument[J]. *Vaccine*, 2002, 20: 3764-3769.
- [45] Bøgdal J, Dalmo R A. Review on immersion vaccines for fish: An update 2019[J]. *Microorganisms*, 2019, 7: 627.
- [46] Fernandez-Alonso M, Rocha A, Coll J M. DNA vaccination by immersion and ultrasound to trout haemorrhagic septicaemia virus[J]. *Vaccine*, 2001, 19(23-24): 3067-3075.
- [47] 甘西, 陈明, 李莉萍, 等. 罗非鱼海豚链球菌病疫苗及其免疫效果研究[J]. *广西水产科技*, 2008, 1: 1-7.
Gan Xi, Chen Ming, Li Liping, et al. Studies on *Streptococcus iniae* vaccine and its immune effect in *Tilapia*[J]. *Guangxi Fishery Sciences and Technology*, 2008, 1: 1-7.
- [48] Zhou Y C, Huang H, Wang J Z, et al. Vaccination of the grouper, *Epinephalus awoara*, against vibriosis using the ultrasonic technique[J]. *Aquaculture*, 2002, 203(3-4): 229-238.
- [49] Navot N, Kimmel E, Avtalion R R. Enhancement of antigen uptake and antibody production in goldfish (*Carassius auratus*) following bath immunization and ultrasound treatment[J]. *Vaccine*, 2004, 22(20): 2660-2666.
- [50] Labarca C C, Makosch K, Jung R, et al. Enhanced *Aeromonas salmonicida* bacterin uptake and side effects caused by low frequency sonophoresis in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Fish and Shellfish Immunology*, 2014, 36: 444-452.
- [51] Labarca C C, Makhutu M, Lumsdon A E, et al. The adjuvant effect of low frequency ultrasound when applied with an inactivated *Aeromonas salmonicida* vaccine to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Vaccine*, 2015, 33: 1369-1374.
- [52] Tafalla C, Bøgdal J, Dalmo R A. Adjuvants and immunostimulants in fish vaccines: Current knowledge and future perspectives[J]. *Fish and Shellfish Immunology*, 2013, 35(6): 1740-1750.
- [53] Anderson D P. Adjuvants and immunostimulants for enhancing vaccine potency in fish[J]. *Developments in Biological Standardization*, 1997, 90: 257-265.
- [54] Soltani M, Shafiei S H, Yosefi P, et al. Effect of MontanideTM IMS 1312 VG adjuvant on efficacy of *Yersinia ruckeri* vaccine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Fish and Shellfish Immunology*, 2014, 37: 60-65.
- [55] 张吉红, 陆承平. 佐剂对嗜水气单胞菌灭活疫苗免疫效果的作用[J]. *中国兽药杂志*, 2003, 37(4): 26-27.
Zhang Jihong, Lu Chengping. Effects of the adjuvant on immunization by inactivated *Aeromonas hydrophila* vaccine[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2003, 37(4): 26-27.
- [56] Gudding R, Lillehaug A. Fish Vaccination[M]. UK: John Wiley & Sons Ltd, 2014: 141-147.
- [57] Buchmann K, Nielsen M E, Nielsen C V. Immune responses against *Yersinia ruckeri* have no effect on colonization of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), by *Gyrodactylus derjavini* (Mikailov, 1975)[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2003, 26: 183-186.
- [58] Deshmukh S, Kania P W, Chettri J K, et al. Insight from molecular, pathological, and immunohistochemical studies on cellular and humoral mechanisms responsible for vaccine-induced protection of rainbow trout against *Yersinia ruckeri*[J]. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2013, 20: 1623-1641.
- [59] Chettri J K, Kania P W, Buchmann K. Immunomodulation of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fry by bath exposure to a β -glucan from *Euglena gracilis*[J]. *Aquaculture Research*, 2013, 44: 1407-1415.
- [60] Ototake M, Moore J D, Nakanishi T. The effectiveness of prolonged exposure on soluble antigen uptake during immersion immunization of fish[J]. *Fish Pathology*, 1998, 33(2): 91-94.
- [61] Moore J D, Ototake M, Nakanishi T. Particulate antigen uptake during immersion immunisation of fish: The effectiveness of prolonged exposure and the roles of skin and gill[J]. *Fish and Shellfish Immunology*, 1998, 8: 393-407.
- [62] Tatner M F, Horne M T. The effects of vaccine dilution, length of immersion time, and booster vaccinations on the protection levels induced by direct immersion vaccination of brown trout, *Salmo trutta*, with *Yersinia*

- ruckeri* (ERM) vaccine[J]. Aquaculture, 1985, 46: 11-18.
- [63] Tatner M F. The quantitative relationship between vaccine dilutions, length of immersion time and antigen uptake, using a radiolabeled *Aeromonas salmonicida* bath in direct immersion experiments with rainbow trout, *Salmo gairdneri*[J]. Aquaculture, 1987, 62: 173-185.
- [64] Kwon M G, Bang J D. Effects of immersion vaccination in different concentration of Edwardsiellosis vaccine on live flounder, *Paralichthys olivaceus*[J]. Journal of Fish Pathology, 2004, 17(3): 171-177.
- [65] Du Y, Tang X Q, Sheng X Z, et al. Immune response of flounder (*Paralichthys olivaceus*) was associated with the concentration of inactivated *Edwardsiella tarda* and immersion time[J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2015, 167: 44-50.
- [66] Sommerset I, Biering E, Forst P. Vaccines for fish aquaculture[J]. Expert Review of Vaccines, 2005, 4(1): 89-101.
- [67] 刘恩秀. 嗜水气单胞菌灭活疫苗浸泡水温对异育银鲫免疫应答的影响研究[D]. 重庆: 西南大学, 2018.
Liu Enxiu. Effect of immersion temperature on immune response in *Carassius auratus gibelio* with *Aeromonas hydrophila* bacterin[D]. Chongqing: Southwest University, 2018.
- [68] 周伟东, 周勇, 刘奕, 等. DNA 疫苗浸泡免疫预防鳊鱼传染性脾肾坏死病毒[J]. 湖北农业科学, 2017, 56(14): 2731-2735.
Zhou Weidong, Zhou Yong, Liu Yi, et al. DNA Vaccination of immersion immunization prevention for *Siniperca chuatsi* spleen and kidney necrosis virus[J]. Hubei Agricultural Sciences, 2017, 56(14): 2731-2735.
- [69] 王维玲. 鲤疱疹病毒 II 型微载体培养技术与灭活疫苗浸泡免疫效果研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2017.
Wang Weiling. Studies on the cultivation of *Cyprinid herpesvirus 2* by microcarrier and the immune effect of immersion with inactivated vaccine[D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2017.
- [70] 路珍, 绳秀珍, 唐小千, 等. 浸泡免疫迟缓爱德华氏菌疫苗诱导牙鲈黏液细胞的动态变化[J]. 水产学报, 2016, 40(3): 414-427.
Lu Zhen, Sheng Xiuzhen, Tang Xiaoqian, et al. Dynamic changes of mucous cells in *Paralichthys olivaceus* induced by immersion immunization with inactivated *Edwardsiella tarda*[J]. Journal of Fishries of China, 2016, 40(3): 414-427.
- [71] 张华. 鱼类浸泡接种鳃弧菌减毒活疫苗的适应性免疫和黏膜免疫应答[D]. 上海: 华东理工大学, 2014.
Zhang Hua. Adaptive immune and mucosal immune response of fish bath-vaccinated with live attenuated *Vibrio anguillarum*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2014.
- [72] 刘秋凤. 草鱼呼肠孤病毒微载体培养技术与灭活疫苗浸泡免疫效果研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2013.
Liu Qiufeng. Studies on the cultivation of grass carp reovirus by microcarrier and the immune effect of immersion with killed vaccine[D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2013.
- [73] Gudding R, Lillehaug A. Fish Vaccination[M]. UK: John Wiley & Sons Ltd, 2014: 211-225.
- [74] Plotkin S A. Correlates of protection induced by vaccination[J]. Clinical Vaccine Immunology, 2010, 17(7): 1055-1065.
- [75] Kato G, Takano T, Sakai T, et al. *Vibrio anguillarum* antigen uptake via the gills of Japanese flounder and subsequent immune responses[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2013, 35: 1591-1597.
- [76] Liu X H, Wu H Z, Chang X Y, et al. Notable mucosal immune responses induced in the intestine of zebrafish (*Danio rerio*) bath-vaccinated with a live attenuated *Vibrio anguillarum* vaccine[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2014, 40: 99-108.
- [77] Raida M K, Nylén J, Holtén-Andersen L, et al. Association between plasma antibody response and protection in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* immersion vaccinated against *Yersinia ruckeri*[J]. PLoS One, 2011, 6(6): e18832.
- [78] Dan X M, Zhang T W, Li Y W, et al. Immune responses and immune-related gene expression profile in orange-spotted grouper after immunization with *Cryptocaryon irritans* vaccine[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2013, 34(3): 885-891.
- [79] Huang Y H, Huang X H, Yan Y, et al. Transcriptome analysis of orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*) spleen in response to Singapore grouper iridovirus[J]. BMC Genomics, 2011, 12: 556.
- [80] Adams A. Progress, challenges and opportunities in fish vaccine development[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2019, 90: 210-214.
- [81] Zeng L B. Mucosal adjuvants: Opportunities and challenges[J]. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2016, 12(9): 2456-2458.
- [82] Salinas I. The mucosal immune system of teleost fish[J]. Biology, 2015, 4: 525-539.

Current investigation status of immersion vaccination strategy optimization in fish

YAO Hai-jing¹, HAN Gao-shang¹, GAO Ying-li^{1, 2, 3}

(1. College of Marine Life and Fisheries, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222000, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Marine Biotechnology, Lianyungang 222000, China; 3. Jiangsu Key Laboratory of Marine Bioresources and Environment, Lianyungang 222000, China)

Received: Nov. 6, 2019

Key words: fish; vaccine; immersion vaccination; strategy optimization

Abstract: A vaccine is a biological preparation directed against a specific disease, which can stimulate a fish's immune system to produce both specific and nonspecific immunity, thus providing resistance to diseases via immune protection. Immersion vaccination is a specialized immunization method for fish, which simplifies the artificial operation process, reduces labor intensity, decreases the degree of stress on the fish, stimulates the mucosal system of the fish, and can be completed in a short period of time on a large number of fish. The use of the correct vaccination strategy is very important to improve the vaccine's effectiveness. In this paper, research progress on the mechanisms of mucosal immunity in fish, modes of vaccination, the optimization of immersion vaccination methods, problems faced by immersion vaccination, and developmental trends were reviewed with the aim of providing new insights and strategies for disease control and immunological enhancement in fish.

(本文编辑: 谭雪静)