

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.03.12

牛结节性皮肤病的生物安全防护

门立强,李芳韬,刘 绯,吴好庭,毛娅卿,李慧杰,万建青*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2021-11-15 [文献标识码]A [文章编号]1002-1280(2022)03-0089-05 [中图分类号]S855.3

[摘 要] 牛结节性皮肤病(Lumpy skin disease, LSD)是《中华人民共和国进境动物检疫疫病名录》中的一类传染病,在新疆出现之后迅速在全国范围扩散,对我国的奶牛和肉牛养殖业造成严重经济损失。LSD 主要通过边境地区的动物贸易或虫媒活动传入未发生疫情的国家,疫苗接种被认为是防控 LSD 疫情最有效的方法之一。各国根据本土疫情的传播情况,制定了不同的疫苗接种计划,目前用来预防 LSD 的疫苗主要为针对不同病原的减毒活疫苗。但是,在防控 LSD 的同时也造成了生物安全风险,导致重组疫苗样毒株引发的疫情从中亚向东亚迅速蔓延。只有将切断传播途径、保护易感动物和管控生物安全相结合,才能有效预防 LSD 疫情爆发,促进养殖业的繁荣发展。

[关键词] 牛结节性皮肤病;生物安全;传播方式;疫苗接种

Biosafety, Prevention and Control of Lumpy Skin Disease

MEN Li-qiang, LI Fang-tao, LIU Fei, WU Hao-ting, MAO Ya-qing, LI Hui-jie, WAN Jian-qing*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: WAN Jian-qing, E-mail: 986181764@qq.com

Abstract: Lumpy skin disease (LSD) is the type I infectious disease in the "List of Quarantined Diseases of Entry Animals in the People's Republic of China". It quickly spread across the country after emerged in Xinjiang, causing serious damage to the domestic dairy cow and beef cattle breeding. The introduction of LSD into the LSD-free country is mainly through trades in animals and animal products or activities of insects in the border area. Vaccination is considered to be one of the most effective methods to prevent and control LSD epidemics. Various vaccination plans were formulated based on the spread of local epidemics in different countries. Currently, the live attenuated vaccines against different pathogens were widely used to prevent LSD worldwide, which have also caused risks in biosafety during preventing and controlling LSD. The epidemic caused by the recombinant vaccine-like virus spread rapidly from Central Asia to East Asia. LSD can be effectively prevented by the combination of cutting off the routes of transmission, protecting susceptible animals and biosafety management, which will promote the prosperity and development of the breeding.

Key words: lumpy skin disease; biosafety; transmission pattern; vaccination

作者简介: 门立强,本科,从事生物安全管理工作;李芳韬,博士,从事动物传染病的研究。二人为共同第一作者。

通讯作者: 万建青。E-mail: 986181764@qq.com

牛结节性皮肤病(Lumpy skin disease, LSD), 又称牛结节疹或牛疙瘩性皮肤病, 是一种发生于牛的痘病, 以全身皮肤出现结节性病变为显著特征。其病原为牛结节性皮肤病病毒(Lumpy skin disease virus, LSDV), 属于痘病毒科山羊痘病毒属。LSD 是《中华人民共和国进境动物检疫疫病名录》中的一类传染病^[1], 同时也是世界动物卫生组织(OIE)的法定通报动物疫病^[2]。2019 年 8 月, 在新疆首次发现 LSD 病例, 通过接种疫苗和加强生物安全防控, 使国内 LSD 疫情暂时得到控制; 然而, 在 2020 年 6 月, 福建省报告了 LSD 病例; 随后, 在 2020 年 7 月, 广东、广西、福建、江西、安徽、浙江和台湾等省都报告发生 LSD 疫情^[3]。LSD 疫情在我国波及范围广、持续时间长、发病范围大, 对我国的奶牛和肉牛养殖业造成严重经济损失, 是我国养牛产业的严峻考验。进行安全有效的疫苗接种和生物安全防控, 是遏制疫情进一步发展的关键因素, 科学防控对维护我国畜牧养殖业健康发展具有重要意义。

1 边境生物安全风险与防控

1.1 边境生物安全风险 LSD 的传播形式多样, 可通过接触传播、昆虫媒介传播、精液传播和哺乳传播等多种传播方式, 而 LSD 主要通过边境地区的动物或人员移动、虫媒跨境活动和车辆运输等方式扩散。国家之间的动物贸易使 LSD 可以跨越大洲进行传播, 而昆虫媒介又大大增加了 LSD 疫情在邻国之间的扩散效率, 所以染疫动物和昆虫媒介被认为是 LSD 传入和扩散的主要风险因素^[4]。

1.1.1 动物贸易流动 LSD 可以通过动物之间的直接接触传播, 也可以通过共用食物或器具间接传播^[5]。所以, LSD 可以通过国家之间的动物贸易跨越国境甚至是跨越大洲扩散。LSD 于 1929 年在非洲大陆的赞比亚首次出现, 迅速传播到整个非洲大陆^[6]。随着全球经济贸易往来愈加密切, 国家之间的农产品往来也更加频繁, 动物疫病可以伴随动物贸易扩散到未发生疫情的国家。1988 年, 埃及由于从非洲进口了染疫牛只, 从而首次引入 LSD; 而由于未合理限制与 LSD 疫情国家之间的动物贸易, 导致埃及在 2006 年再次通过进口动物将 LSD 引入国

内^[7]。在 2017 年后, 中国、俄罗斯、印度和越南等多个亚洲国家先后爆发过 LSD 疫情, 虽然 LSD 在亚洲各国之间传播的具体原因尚不清楚, 但各国之间的动物贸易加大了疫病传播的风险^[8]; 同时, 邻国之间染疫野生动物的跨国迁徙移动, 进一步增大了 LSD 防控的难度。

1.1.2 昆虫媒介 LSD 疫情能够在短时间内扩散到多个国家^[9], 不仅依赖于国家之间的动物贸易流动, 虫媒传播作为 LSD 的主要传播方式发挥了至关重要的作用, 具有较强飞行能力并携带病原的昆虫有利于病毒的远距离传播^[10]。通过分析多个国家的疫情发生规律, 发现最有可能传播 LSDV 的媒介是吸血节肢动物, 使 LSD 能够短时间内扩散到距离最初爆发地点数百公里外的区域^[11]。但是, 目前尚未确定与 LSDV 传播有关的特异性媒介生物, 但蚊、蝇、蠓、虻、蜚等虫媒在该病的传播中起到了重要的作用^[12-13]。

LSD 疫情在新疆爆发, 可能是由于中国和哈萨克斯坦边境昆虫的跨境飞行。经研究发现, 在新疆的伊犁河谷检测到了携带 LSDV 的苍蝇, 伊犁河流域位于哈萨克斯坦的正下风向, 携带病毒的苍蝇可能会在风力的辅助下飞行扩散到中国^[9], 与虫媒在以色列边境借助风力、跨境飞行并传播疫情的方式类似^[10]。所以, LSD 疫情的爆发呈现季节性, 主要发生于气候温暖潮湿、蚊虫大量繁殖的夏季^[9]。在夏季来临之前做好蚊虫消杀工作、控制吸血节肢动物数量, 有利于预防 LSD 感染家畜。

1.2 边境生物安全防控 为了防止在其他国家流行的 LSDV 引入我国, 当与发生 LSD 疫情的国家进行进口贸易时, 应当采取严格的检疫措施, 防止将染病动物或动物副产品引入国内养殖场; 对于与无疫情国家的进口贸易, 在全球多国爆发 LSD 疫情的形势下, 也应当对进口动物及动物副产品加以限制, 防止动物移动过程中感染疫病或者引入携带病毒的虫媒。在长距离运输动物时, 对轮船和飞机等运输工具实施对昆虫媒介的生物安全控制措施。同时, 做好国内及邻国的易感野生动物和昆虫媒介的调查与监测。

在发生疫情后,应采取隔离措施并禁止动物移动运输;屠宰所有患病或感染动物,对监测发现病原学阳性牛只进行扑杀和无害化处理,同群牛只隔离观察;对牛只排泄物、饲料垫料和污水等进行无害化处理,对养殖场进行清洁和消毒处理,并对养殖场范围内的吸血昆虫采取生物安全防护措施,灭杀饲养场所内的吸血昆虫及幼虫,清扫滋生蚊虫的环境^[14]。

2 疫苗接种生物安全风险与防控

2.1 疫苗接种生物安全风险 LSD 在全球的疫情发展迅速,在过去十年中逐渐从非洲和中东逐渐扩散到欧洲东南部、高加索地区、俄罗斯和亚洲^[15],造成了严重的经济损失。为了遏制疫情的进一步扩散,疫苗接种被认为是控制 LSD 疫情的最有效方法之一;而不同国家根据本土疫情的传播情况,制定了不同的疫苗接种计划。现在世界范围内广泛用来预防 LSD 的疫苗为针对不同病原的减毒活疫苗,在防控 LSD 的同时也造成了生物安全风险。

2.1.1 疫苗接种计划 为了有效防控 LSD 疫情, LSDV 同源减毒活疫苗(Neethling 疫苗)、异源山羊痘病毒减毒活疫苗(GTPV 疫苗)和异源绵羊痘病毒活疫苗(SPPV 疫苗)等,在不同国家被广泛应用^[16]。欧洲国家主要使用 Neethling 疫苗进行免疫接种^[15],在欧洲多个国家的平均免疫有效性为 79.8%;其中,有效性最低为 62.5% (阿尔巴尼亚),最高达 97% (保加利亚和塞尔维亚)^[17]。所以,欧洲东南部通过使用大规模疫苗免疫接种计划,有效遏制了 2016 年后欧洲疫情的进一步蔓延,在 2019 年末爆发新一轮 LSD 疫情^[18-19]。而希腊、土耳其、格鲁吉亚和俄罗斯等国家自 LSD 疫情爆发后,则采用 SPPV 疫苗进行免疫^[20]。RM65 SPPV 疫苗接种 1 个月后,疫苗有效性达到 80%^[21],并且接种 RM65 SPPV 疫苗的不良反应比接种 Neethling 疫苗温和^[22]。除了减毒活疫苗,还有多种防控 LSD 的疫苗,包括重组载体疫苗^[23]、灭活疫苗^[24]和二价苗^[25],但是并未在临床广泛应用,保护效果和安全性有待进一步验证。

针对 LSD 疫情的扩散,我国应用的疫苗为 GTPV 疫苗,我国农业农村部针对牛群感染 LSD 的

紧急免疫办法为接种山羊痘疫苗(按照山羊的 5 倍剂量)^[14]。由于山羊痘病毒属之间具有交叉保护性,所以针对山羊痘病毒的减毒活疫苗可以广泛应用到绵羊痘、山羊痘和牛结节性皮肤病的免疫计划中。GTPV - AV41 疫苗被广泛应用于国内山羊痘疫情防控^[26],但该疫苗对 LSDV 的保护效果有待进一步评价^[27]。目前为止,山羊痘疫苗可以有效预防和控制牛群中发生的 LSD,并且国内已有多家生产山羊痘疫苗的厂家,为我国迅速控制 LSD 疫情进一步扩散提供了有力保障^[3]。

2.1.2 疫苗生物安全风险 在考虑疫苗有效性的同时,还需要考虑疫苗的安全性。虽然用 LSDV 减毒活疫苗免疫牛群后保护效果极佳^[17],但是也要进一步关注疫苗接种的副作用以及生物安全风险。接种 Neethling 疫苗后,可以从动物体分离到疫苗病毒株^[28],并且已接种疫苗的奶牛的血液、皮肤组织、牛奶和唾液中均含有 LSD 疫苗的疫苗株基因^[29],严重影响了公共卫生安全和生物安全。

接种活疫苗后不止出现了牛群的排毒现象,还增加了 LSDV 重组与扩散的风险。目前免疫 LSD 首选的减毒活疫苗仍具备一定的病原繁殖能力,所以在多个国家发现了疫苗株的传播扩散事件^[30]。疫苗株与当地野毒株重组产生的疫苗样毒株,还可能跨越国境传播,即使未使用 LSDV 减毒活疫苗的国家也有感染疫苗样毒株的风险。比如,俄罗斯使用 SPPV 疫苗免疫 LSD,为了疫苗接种的安全性和有效性,禁止使用 LSDV 同源疫苗,但是仍然出现了重组 LSDV 疫苗样毒株的爆发^[9]。经流行病学调查发现,可能是由于哈萨克斯坦在 2017 年实施 LSDV 同源活疫苗接种计划后,使疫苗样分离株在俄罗斯边境广泛传播^[31]。所以,重组 LSDV 在俄罗斯出现被认为与其邻国大量使用 LSDV 减毒活疫苗有关。值得注意的是,在中国西部边境的苍蝇中检测到 LSDV 疫苗样毒株,暗示国内 LSD 疫情的突然爆发,可能是由于重组 LSDV 疫苗样毒株引发的疫情从中亚开始向东亚迅速蔓延^[9]。

2.2 疫苗生物安全防护 迄今为止,尚未发现我国应用的山羊痘疫苗的疫苗株重组案例,但是发生

过山羊痘病毒野毒株与疫苗株的重组事件,表明山羊痘病毒作为 DNA 病毒,其基因组虽然具有一定保守性,但在传播扩散过程中也会发生重组事件^[32]。所以应制定合理的疫苗免疫接种计划,不能为了提高疫苗的保护效率,而免疫多种针对不同病原的减毒活疫苗,这种过度免疫行为可能会产生新型的重组疫苗样毒株,进而导致疫苗保护效力下降,陷入疫苗不断更新换代的恶性循环。

随着检测技术的发展进步,通过宏基因组测序等手段,使追溯病毒重组事件和追踪疫情爆发起源变得更加容易,所以有必要确定疫苗株与野毒株在何时何地发生了重排,以及新型重组毒株获得了哪些与传播能力或致病能力相关的适应性优势,这些数据将为未来通过基因工程开发更安全、更有效的疫苗制剂奠定基础。

3 展 望

在 LSD 疫情席卷全球多个国家与地区的大背景下,LSDV 病原变异不断加快,边境和疫苗的生物安全迎来了巨大挑战。目前,使用减毒活疫苗在一定程度上可以有效预防 LSD 爆发,但是并不是解决 LSD 发生的根本途径,还可能会对生物安全构成潜在威胁。通过研究多个国家的 LSD 疫情防控情况和各国针对该病的疫苗免疫计划,可以发现消灭传染源、切断传播途径并且加强生物安全防控才是有效预防该病的根本途径。只有建设良好的生物安全体系,才能够有效预防和控制疫情的进一步爆发。

针对在国内发生的 LSD 疫情,应当注重边境生物安全和疫苗生物安全的体系建设,为防控 LSDV 在国内的传播扩散提供坚实的保障。在全球一体化的今天,我国农产品进出口贸易规模不断扩大,有利于优良畜牧业产品在世界各国之间流动,但同时也加大了动物疫病跨国传播与扩散的生物安全风险。作为已经发生过 LSD 疫情的国家,我们应加强口岸疫情防控,既要防止 LSD 疫情通过贸易传入境内,也要防止国内疫情进一步向其他国家蔓延;既要切断传播途径、做好生物安全防控,也要注重制定合理的 LSD 免疫接种计划,才能有效预防 LSD 疫情在国内再次爆发,促进畜牧养殖业的繁荣发展。

参考文献:

- [1] 农业农村部. 中华人民共和国农业农村部 中华人民共和国海关总署公告第 256 号 [EB/OL]. 2020.
Ministry of Agriculture and Rural Affairs. Announcement No. 256 of Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China and General Administration of Customs of the People's Republic of China [EB/OL]. 2020.
- [2] OIE. Lumpy Skin Disease [M]. 2021.
- [3] Lv D H, Zhai S L, Wei W K, *et al.* Threat of lumpy skin disease to the Chinese cattle industry [J]. *Veterinary Record*, 2021, 188(8): 315–316.
- [4] 杨治聪, 侯 巍, 莫 茜, 等. 牛结节性皮肤病国际国内流行情况 [J]. *山东畜牧兽医*, 2021, 42(10): 66–71, 74.
Yang Z C, Hou W, Mo Q, *et al.* International and domestic prevalence of lumpy skin disease [J]. *Shandong Journal of Animal Science and Veterinary Medicine*, 2021, 42(10): 66–71, 74.
- [5] Aleksandr K, Olga B, David W B, *et al.* Non – vector – borne transmission of lumpy skin disease virus [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 7436.
- [6] Tuppurainen E S, Oura C A. Review; lumpy skin disease: an emerging threat to Europe, the Middle East and Asia [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2012, 59(1): 40–48.
- [7] Salib F A, Osman A H. Incidence of lumpy skin disease among Egyptian cattle in Giza Governorate, Egypt [J]. *Veterinary World*, 2011, 4(4): 162–167.
- [8] Gupta T, Patial V, Bali D, *et al.* A review; Lumpy skin disease and its emergence in India [J]. *Veterinary Research Communications*, 2020, 44(3): 111–118.
- [9] Wang Y, Zhao L, Yang J, *et al.* Analysis of vaccine – like lumpy skin disease virus from flies near the western border of China [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2021.
- [10] Klausner Z, Fattal E, Klement E. Using synoptic systems' typical wind trajectories for the analysis of potential atmospheric long – distance dispersal of lumpy skin disease virus [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2017, 64(2): 398–410.
- [11] Sprygin A, Pestova Y, Wallace D B, *et al.* Transmission of lumpy skin disease virus: A short review [J]. *Virus Research*, 2019, 269: 197637.
- [12] 海关总署. 海关总署 农业农村部公告 2021 年第 48 号(关于防止柬埔寨牛结节性皮肤病传入我国的公告) [EB/OL]. 2021.
General Administration of Customs. Announcement No. 48 of General Administration of Customs and Ministry of Agriculture and Rural Affairs in 2021 (Announcement on preventing lumpy skin disease

- from spreading into China from Cambodia) [EB/OL]. 2021.
- [13] 海关总署. 【动植物检疫】关于牛结节性皮肤病,你知道吗? [DB/OL]. 2021.
- General Administration of Customs. [Animal and Plant Quarantine] Do you know about lumpy skin disease? [DB/OL]. 2021.
- [14] 农业农村部. 农业农村部关于印发《牛结节性皮肤病防治技术规范》的通知 [EB/OL]. 2020.
- Ministry of Agriculture and Rural Affairs. Notice of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs on Printing and Distributing "Technical Specifications for Prevention and Treatment of lumpy skin disease" [EB/OL]. 2020.
- [15] Flannery J, Shih B, Haga I R, *et al.* A novel strain of lumpy skin disease virus causes clinical disease in cattle in Hong Kong [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2021.
- [16] Tuppurainen E S M, Venter E H, Shisler J L, *et al.* Review: Capripoxvirus diseases: current status and opportunities for control [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2017, 64 (3): 729 – 745.
- [17] Klement E, Broglia A, Antoniou S E, *et al.* Neethling vaccine proved highly effective in controlling lumpy skin disease epidemics in the Balkans [J]. *Preventive Veterinary Medicine*, 2020, 181:104595.
- [18] European Food Safety A, Calistri P, De Clercq K, *et al.* Lumpy skin disease epidemiological report IV: data collection and analysis [J]. *EFSA J*, 2020, 18(2): e06010 – e.
- [19] Bedeković T, Šimić I, Krešić N, *et al.* Detection of lumpy skin disease virus in skin lesions, blood, nasal swabs and milk following preventive vaccination [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, 65(2): 491 – 496.
- [20] Tuppurainen E S M, Antoniou S E, Tsiamadis E, *et al.* Field observations and experiences gained from the implementation of control measures against lumpy skin disease in South – East Europe between 2015 and 2017 [J]. *Preventive Veterinary Medicine*, 2020, 181:104600.
- [21] EFSA Panel on Animal Health and Welfare. Urgent advice on lumpy skin disease [J]. *EFSA Journal*, 2016.
- [22] Gari G, Abie G, Gizaw D, *et al.* Evaluation of the safety, immunogenicity and efficacy of three capripoxvirus vaccine strains against lumpy skin disease virus [J]. *Vaccine*, 2015, 33(28): 3256 – 3261.
- [23] Liu F, Zhang H, Liu W. Construction of recombinant capripoxviruses as vaccine vectors for delivering foreign antigens: Methodology and application [J]. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 2019, 65:181 – 188.
- [24] Wolff J, Moritz T, Schlottau K, *et al.* Development of a safe and highly efficient inactivated vaccine candidate against lumpy skin disease virus [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 9(1): 4.
- [25] Wallace D B, Mather A, Kara P D, *et al.* Protection of cattle elicited using a bivalent lumpy skin disease virus – vectored recombinant rift valley fever vaccine [J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7:256.
- [26] Zhu Y, Li Y, Bai B, *et al.* Construction of an attenuated goatpox virus AV41 strain by deleting the TK gene and ORF8 – 18 [J]. *Antiviral Research*, 2018, 157:111 – 119.
- [27] 谢士杰, 朱俊达, 王天坤, 等. 牛结节性皮肤病疫苗研究进展 [J]. *中国畜牧兽医*, 2021, 48(11): 4220 – 4230.
- Xie S J, Zhu J D, Wang T K, *et al.* Research progress on vaccine development for lumpy skin disease [J]. *China Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2021, 48 (11): 4220 – 4230.
- [28] Agianniotaki E I, Mathijs E, Vandenbussche F, *et al.* Complete genome sequence of the lumpy skin disease virus isolated from the first reported case in Greece in 2015 [J]. *Genome Announcements*, 2017, 5(29): e00550 – 17.
- [29] Bedeković T, Šimić I, Krešić N, *et al.* Detection of lumpy skin disease virus in skin lesions, blood, nasal swabs and milk following preventive vaccination [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, 65(2): 491 – 496.
- [30] Bull J J, Smithson M W, Nuismer S L. Transmissible viral vaccines [J]. *Trends in Microbiology*, 2018, 26(1): 6 – 15.
- [31] Sprygin A, Pestova Y, Bjadovskaya O, *et al.* Evidence of recombination of vaccine strains of lumpy skin disease virus with field strains, causing disease [J]. *PloS One*, 2020, 15 (5): e0232584 – e.
- [32] Sprygin A, Babin Y, Pestova Y, *et al.* Analysis and insights into recombination signals in lumpy skin disease virus recovered in the field [J]. *PloS One*, 2018, 13(12): e0207480.

(编辑:李文平)