

• 导读 •

## 猪瘟与非洲猪瘟对养猪业的重大冲击

王琴

(中国兽医药品监察所, 国家/OIE 猪瘟参考实验室, 北京 100081)

## The Impact of Classical Swine Fever and African Swine Fever on Pig Industry

WANG Qin

(National/OIE Reference Laboratory for Classical Swine Fever, China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081)

猪瘟 (classical swine fever, CSF) 是由猪瘟病毒 (classical swine fever virus, CSFV) 引起的猪的一种高度接触性传染性疾病, 传染性强、死亡率高, 是严重危害养猪业的重大传染病, 是世界动物卫生组织 (OIE) 规定的必需报告的疫病, 我国将其列为一类动物疫病, 也是我国政府计划消灭的重大动物传染病之一。CSF 呈全球分布, 目前流行于大部分亚洲 (包括中国)、中美洲和南美洲、部分东欧国家、加勒比和非洲国家, 偶尔散发于部分中欧和西欧国家。根据 OIE 截止到 2018 年 5 月的报告, 已有 35 个国家、巴西部分区域和哥伦比亚部分区域宣布为无 CSF 的国家和地区, 但是今年的 10 月 8 日和 9 日分别在日本和巴西重新爆发猪瘟<sup>[1]</sup>, 根除 CSF 的国家主要是通过政府立法、阶段性的综合防控技术措施来根除 CSF, 特别是欧美国家 CSF 的根除技术为全世界动物疫病的根除树立了典范<sup>[1]</sup>。

猪和野猪是能感染 CSFV 的唯一宿主, CSFV 属于黄病毒科 (Flaviviridae) 瘟病毒属 (Pestivirus) 的成员之一, 病毒基因组大小约为 12.3kb, 含有一个大的开放阅读框架 (ORF), 编码一个由 3 898 个氨基酸残基组成的多聚蛋白, 此多聚蛋白经病毒和宿主细胞的酶作用, 形成 4 个成熟的结构蛋白 (C、E<sup>ms</sup>、E1、E2) 以及至少 8 个非结构蛋白 (N<sup>pro</sup>、P7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B), 各蛋白的排列顺序

从 N 端到 C 端依次为 NH<sub>2</sub>-N<sup>pro</sup>-C-E<sup>ms</sup>-E1-E2-P7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH<sup>[2]</sup>。现已明确了 CSFV 大部分基因片段的分子结构与功能, 其中 5' 结构蛋白编码区的基因定位已比较清楚。在病毒复制过程中, CSFV 基因组的 5' 端非编码区 (5' non-translated region, 5' NTR) 对病毒基因组复制是必需的, 并且该区域能够抑制内部核糖体进入位点 (internal ribosome entry site, IRES) 介导的病毒蛋白翻译, 其余非结构蛋白 N<sup>pro</sup>、P7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B 也是病毒复制所必需的<sup>[3]</sup>。通过嵌合 CSFV 致病性研究, 证实 3'UTR12nt 的插入对病毒复制和毒力有重要影响, 与减毒有重要关系, 揭示了我国猪瘟兔化弱毒疫苗致弱的分子机制<sup>[4]</sup>。

CSFV 分子流行病学研究对阐明病毒的遗传变异规律、掌握流行现状、追溯疫情来源、监测疫苗有效性具有十分重要的科学意义。国际上将 CSFV 分为 3 个基因型 (I 型、II 型和 III 型), 11 个基因亚型 (1.1、1.2、1.3、1.4、2.1、2.2、2.3、3.1、3.2、3.3 和 3.4)。通过研究我国自 1979 年到 2016 年的 875 条 (包括台湾省 14 条) E2 基因主要抗原区域序列 (190 bp), 中国流行的 CSFV 分属为 I、II 和 III 三个基因型, 1.1、2.1、2.2、2.3 和 3.4 五个基因亚型, 其中 74.24% 的流行毒株属于基因 II 型, 为优势基因型, 查清了我国 CSFV 分子流行病学的本底; 研究还表明中国 CSFV

收稿日期: 2018-10-24; 接受日期: 2018-10-25

基金项目: “十三五”国家重点研发项目 (2018YFD0500801); 国家自然科学基金面上项目 (3187120609)

联系方式: 王琴, Tel: 010-62103670; E-mail: wq551@vip.sina.com

流行株基因组在 38 年间处于稳定状态,结合动物免疫保护试验证实了现用 C-株疫苗对我国流行毒株(I 和 II 型)能有效保护,来自英国 APHA 的数据显示 C-株疫苗对基因 III 型也能提供完全保护<sup>[5]</sup>,否定了多年认为“由野毒株变异引起免疫失败”的学术争端,为我国继续使用 C-株疫苗进行全面免疫提供了重要科学依据;研究还表明,到目前为止,中国大陆一直没有监测到基因 III 型的传入与流行,但周边国家及我国台湾省存在基因 III 型。因此,要加大对周边国家及地区的新亚型流行毒株传入我国大陆的监测力度<sup>[3]</sup>。我国是 CSF 染疫国家,疫苗免疫是控制 CSF 广泛流行主要手段,多年来我国持续实施 CSF 强制免疫,遏制了 CSF 的大规模暴发流行。随之而来便出现了非典型 CSF 或持续性感染 CSF,这是造成我国 CSF 长期持续存在和散发流行恶性循环的主要根源,这种持续带毒现象对 CSF 的控制乃至净化产生了严重的影响,使得 CSF 难以根除。通过构建 CSF 慢性感染动物模型,系统研究了持续感染 CSF 的临床症候、病理学、组织学、病毒载量、外周血细胞及免疫相关因子转录的变化。持续性感染中 CSFV 的主要复制场所为淋巴器官,且对淋巴器官具有持续性的、不可恢复性的损伤,对其他组织的损伤具有可恢复性;扁桃体依然是检测慢性感染猪的最敏感、方便的组织之一;系统分析了 CSFV 在逃避宿主免疫因子作用和形成特异性抗体中起关键作用细胞因子,为探索细胞因子作用奠定了基础,为阐述 CSF 持续性感染和免疫的机制提供科学的理论依据<sup>[6-7]</sup>。

我国政府高度重视 CSF 的防控并取得了重要成效,根据农业部《兽医公报》2010 年到 2017 年的数据显示,我国 CSF 新发病例和死亡数已大幅下降至 767 例和 273 例。2016 年 7 月农业部财政部联合印发了《关于调整完善动物疫病防控支持政策的通知》,自 2017 年起从中央层面退出对 CSF 的财政补助。2017 年 3 月农业部印发《国家猪瘟防治指导意见(2017-2020 年)》,要求各地继续对生猪实施 CSF 全面免疫,进一步落实各项综合防控措施,有效控制、逐步消灭 CSF,防控政策的改变标志着正式将 CSF 免疫净化付诸行动,这是我国 CSF 防控政策历史性的重大转变。

本专题针对我国 CSF 研究的新进展和防控政策的变革时期,集中报道了采用 ViewRNA ISH 新技术对 CSFV 中等致病力毒株感染后免疫器官、消化系统、呼吸系统等各组织中病毒 RNA 的分布动态研究成果,对阐明持续感染的致病机理具有重要的科学意义<sup>[8]</sup>;

针对 CSFV 致病机制十分复杂的状况,本专题还报道了通过筛选可能与 CSFV 感染相关的 miRNA 及其功能研究,从宿主细胞的角度来研究 CSFV 与细胞相互作用的关系,为研究 CSFV 的致病机理提供有价值的科学资料<sup>[9]</sup>;还特别介绍了 CSF 的全球流行态势,探讨了我国 CSF 净化的重要性及有利和不利条件,深入分析了我国 CSF 净化的成本及效益,总结了欧盟等国家净化 CSF 的成功经验,并对我国 CSF 净化思路 and 方案进行了探讨<sup>[10]</sup>。

针对近来首次传入我国,随后在我国 13 个省爆发的 42 起非洲猪瘟(African swine fever, ASF)疫情,引发兽医行业高度关注,对我国养猪业构成巨大威胁<sup>[11]</sup>。因此本专题也报道其相关知识,ASF 是由非洲猪瘟病毒(African swine fever virus, ASFV)引起猪的一种急性、热性、高度传染性疾病,病程短,死亡率高。虽然 ASF 与 CSF 均不感染人,但均可对养猪业造成毁灭性打击,有着重要的社会经济学意义,与 CSF 一样,ASF 也被 OIE 列为必须报告的动物疫病,在我国也将其列为一类动物疫病,然而在今年 8 月 3 日传入我国之前,ASF 被列为外来病<sup>[12]</sup>。引发 ASF 的病原是一个与 CSFV 完全不同的 ASFV,它是一个复杂的二十面体 DNA 病毒,属于 ASFV 相关病毒科(*Asfarviridae*)、ASFV 病毒属(*Asfivirus*)的唯一成员,有 24 个基因型,其基因组是猪瘟病毒基因组的 15 倍<sup>[13-14]</sup>。

CSF 与 ASF 均通过与传染源直接接触和间接接触感染所有年龄家猪和野猪,临床症状类似,鉴别难度大,一旦感染并传播均会造成猪只的严重发病。但是脾脏极度肿大至 5—10 倍,严重梗死,质脆易碎,是 ASF 与 CSF 的重要鉴别特征,核酸检测也是鉴别两个病的重要方法<sup>[15]</sup>。ASF 作为外来病首次传入我国,其控制措施与 CSF 也完全不同。对于 CSF 的控制,我国拥有享誉世界的免疫原性和安全性都非常优秀的 C-株疫苗用于 CSF 的免疫控制乃至净化;而对于 ASF,目前国内外尚无可用的有效疫苗,各国对于该病的处置均采用及时准确的监测、严格有效的封锁和扑杀等措施来进行根除<sup>[16]</sup>。所以,本专题全面报道了 ASF 的流行病学、诊断和疫苗等方面最新研究进展及防控挑战的综述,以期为我国非洲猪瘟的防控提供参考<sup>[17]</sup>。

## References

- [1] <http://www.tr-asia.oie.int/disease-info/classical-swine-fever>. Disease

- information IEB/OLJ. 2018-10-27.
- [2] TAUTZ N, HARADA T, KAISER A, RINCK G, BEHRENS S. Establishment and characterization of cytopathogenic and noncytopathogenic pestivirus replicons. *Journal of Virology*, 1999, 73(11): 9422-9432.
  - [3] 王琴, 涂长春. 猪瘟. 北京: 中国农业出版社, 2015.  
WANG Q, TU C C. *Classical Swine Fever*. Beijing: China Agriculture Press, 2015. (in Chinese)
  - [4] WANG Y, WANG Q, LU X, ZHANG C, FAN X. 12-nt insertion in 3' untranslated region leads to attenuation of classic swine fever virus and protects host against lethal challenge. *Virology*, 2008, 374(2): 390-398.
  - [5] GRAHAM S P, EVERETT H E, HAINES F J, JOHNS H L, SOSAN O A, SALGUERO F J, CLIFFORD D J, STEINBACH F, DREW T W, CROOKE H R. Challenge of pigs with classical swine fever viruses after c-strain vaccination reveals remarkably rapid protection and insights into early immunity. *PLoS ONE*, 2012, 7(1): e29310.
  - [6] 陈锴. 猪瘟慢性感染对猪免疫功能影响的细胞与分子机制研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2012.  
CHEN K. Research on the immune and cellular mechanism after Classical Swine Fever Virus Chronic infection[D]. Yaan: Sichuan Agricultural University, 2012. (in Chinese)
  - [7] 张玉杰, 赵燕, 徐璐, 张乾义, 陈锴, 孙永芳, 邹兴启, 朱元源, 赵启祖, 宁宜宝, 王琴. RNA 可视化原位杂交技术对感染细胞中猪瘟病毒 RNA 定位与分布. *中国农业科学*, 2016, 49(12): 2397-2407.  
ZHANG Y J, ZHAO Y, XU L, ZHANG Q Y, CHEN K, SUN Y F, ZOU X Q, ZHU Y Y, ZHAO Q Z, NING Y B, WANG Q. Study of location and distribution of classical swine fever virus RNA in PK15 cells by visualization in situ hybridization technology. *Scientia Agricultura Sinica*, 2016, 49(12): 2397-2407. (in Chinese)
  - [8] 孙骏翔, 张乾义, 徐和敏, 王团结, 徐璐, 邹兴启, 朱元源, 李翠, 夏应菊, 徐嫫, 陈锴, 张玉杰, 赵启祖, 王琴. 猪瘟病毒中等致病力毒株在体内的动态分布. *中国农业科学*, 2018, 51(21): 4146-4156.  
SUN J X, ZHANG Q Y, XU H M, WANG T J, XU L, ZOU X Q, ZHU Y Y, LI C, XIA Y J, XU Y, CHEN K, ZHANG Y J, ZHAO Q Z, WANG Q. Dynamic distribution of classical swine fever virus *in vivo* after infection by intermediate virulent strains. *Scientia Agricultura Sinica*, 2018, 51(21): 4146-4156. (in Chinese)
  - [9] 邓少锋, 叶佐东, 范双旗, 陈金顶, 张静远, 朱梦娇, 赵明秋. PK-15 细胞中与 CSFV 感染相关的 microRNAs 筛选及 miR-214 的功能研究. *中国农业科学*, 2018, 51(21): 4157-4168.  
DENG S F, YE Z D, FAN S Q, CHEN J D, ZHANG J Y, ZHU M J, ZHAO M Q. Screen of micromas in classical swine fever virus-infected pk-15 cells and the regulation of virus replication by mir-214. *Scientia Agricultura Sinica*, 2018, 51(21): 4157-4168. (in Chinese)
  - [10] 孙元, 仇华吉. 中国猪瘟净化之路: 离我们还有多远? *中国农业科学*, 2018, 51(21): 4169-4176.  
SUN Y, QIU H J. Eradication of classical swine fever in China: Is it far away? *Scientia Agricultura Sinica*, 2018, 51(21): 4169-4176. (in Chinese)
  - [11] 一周兽医要闻纵览——183 期(国内版) [EB/OL]. <http://www.moa.gov.cn/xw/2018-10-27>.  
Weekly Overview of Veterinary News—183 issues (domestic edition) [EB/OL]. <http://www.moa.gov.cn/xw/2018-10-27>.
  - [12] 王志亮, 吴晓东, 王君玮. 非洲猪瘟. 北京: 中国农业出版社, 2015: 2-16.  
WANG Z L, WU X D, WANG J W. *African Swine Fever*. Beijing: China Agricultural Press, 2015: 2-16. (in Chinese)
  - [13] DIXON L K, CHAPMAN D A, NETHERTON C L, UPTON C. African swine fever virus replication and genomics. *Virus Research*, 2013, 173: 3-14.
  - [14] ALONSO C, BORCA M, DIXON L, REVILLA Y, RODRIGUEZ F, ESCRIBANO J M, ICTV REPORT CONSORTIUM. ICTV virus taxonomy profile: Asfarviridae. *Journal of General Virology*, 2018, 99: 613-614.
  - [15] GALLARDO M C, REOYO A T, FERNÁNDEZ-PINERO J, IGLESIAS I, MUÑOZ M J, ARIAS M L. African swine fever: A global view of the current challenge. *Porcine Health Management*, 2015, 1: 21.
  - [16] SÁNCHEZ-VIZCAÍNO J M, MUR L, GOMEZ-VILLAMANDOS J C, CARRASCO L. An update on the epidemiology and pathology of African swine fever. *Journal of Comparative Pathology*, 2015, 152(1): 9-21.
  - [17] 罗玉子, 孙元, 王涛, 仇华吉. 非洲猪瘟——我国养猪业的重大威胁. *中国农业科学*, 2018, 51(21): 4177-4187.  
LUO Y Z, SUN Y, WANG T, QIU H J. African swine fever: A major threat to the Chinese swine industry. *Scientia Agricultura Sinica*, 2018, 51 (21): 4177-4187. (in Chinese)

(责任编辑 林鉴非)