

· 科学论坛 ·

畜禽重大疫病防控的关键科学问题*

王 臣¹ 曹胜波² 肖少波² 郝海红² 冯雪莲¹ 任红艳^{1**}

1. 国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085

2. 华中农业大学, 武汉 430070

[摘要] 畜禽重大疫病不仅严重危害养殖业健康发展,而且还威胁着公共卫生安全与人民健康。基于第 275 期“双清论坛”,本文阐述了非洲猪瘟和新冠肺炎疫情下,我国畜禽重大疫病防控的重大需求及面临的挑战,回顾了近年来畜禽重大疫病研究领域的重要进展,凝炼了该领域未来需要解决的关键科学问题,探讨了本领域未来科学基金资助战略。

[关键词] 兽医; 畜禽重大疫病; 人兽共患病; 防控; 进展; 科学问题

畜牧业是我国农业的支柱产业,畜牧业的安全生产关系着国家粮食安全与人民健康。尽管我国是世界畜禽生产和消费第一大国,但养殖业效益不及世界平均水平,畜禽发病率和死亡率远高于发达国家。畜禽疫病已成为制约我国养殖产业健康发展的关键因素。2018 年非洲猪瘟疫情在我国发生以来,生猪产业遭受灾难性打击。2019 年至今,新冠肺炎疫情在全球肆虐,已造成大约 62 389 万人感染,655 万人死亡(截至 2022 年 10 月 22 日)。其病原—新冠肺炎病毒(SARS-CoV-2)已被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)确定为动物来源^[1]。

该病是继 2003 年 SARS 和 2012 年 MERS 之后,动物冠状病毒又一次给全球公共卫生造成巨大危害的重大事件,人兽共患病防控的危机空前加剧。

在此背景下,2020 年 12 月 14—15 日,国家自然科学基金委员会生命科学部、医学科学部、政策局联合召开了主题为“畜禽重大疫病防控的关键科学问题”的第 275 期双清论坛,来自国内 20 个单位的 28 名专家学者应邀参加了本次论坛。与会专家对我国畜禽重大疫病防控面临的形势与挑战、重要研究进展、未来研究方向等问题进行了梳理,并提出了



任红艳 研究员,博士,现任国家自然科学基金委员会生命科学部农业动物科学处处长。



王臣 教授,博士,现任国家自然科学基金委员会生命科学部农业动物科学处兽医学项目主任。

相关领域的国家自然科学基金资助战略。

1 畜禽疫病防控的重大需求与面临挑战

1.1 畜禽疫病防控的重大需求

畜禽疫病防控是保障畜牧业健康发展的基石。我国确证发生的动物疫病已超过 230 种,其中 90 余种长期流行,平均每年给畜牧业造成的直接和间接经济损失超过 3 400 亿元^[2]。2013 年我国暴发 H7N9 流感疫情,造成了 600 多亿元的经济损失;2018 年 8 月非洲猪瘟传入我国,造成生猪出栏骤减、猪肉供应短缺、猪肉价格飙升,并带动食品价格和物价指数(Consumer Price Index, CPI)的全面上

收稿日期:2021-10-21;修回日期:2021-11-05

* 本文根据第 275 期“双清论坛”内容整理。

** 通信作者, Email: renhy@nsfc.gov.cn

涨,给人民生活和社会稳定带来巨大冲击。

畜禽疫病防控是公共卫生安全和人民健康的重要保障。世界动物卫生组织 (Office International Des Epizooties, OIE) 最新统计数据表明:人类 60% 的传染病为人兽共患病,新发传染病中 75% 来源于动物。新冠肺炎、H7N9 禽流感、甲型 H1N1 流感、布鲁菌病(布病)、结核病、狂犬病、弓形虫病等人兽共患病在我国的发生和流行,不仅造成重大经济损失,而且严重威胁公共卫生安全和人民健康。提高人兽共患病源头防控水平,是保障公共卫生安全和人民健康的重大需求。

1.2 我国畜禽疫病防控科学研究面临的挑战

老病未除、新病不断的挑战。在免疫压力或抗生素滥用的影响下,一些老的传染病出现新病型、病原出现新变异,如动物结核分枝杆菌、布鲁菌、猪繁殖与呼吸综合征病毒、猪流行性腹泻病毒、猪伪狂犬病毒等出现变异株或耐药株。同时,新病原也正以前所未有的速度持续出现,如 H7N9 流感病毒、鸭坦布苏病毒、口蹄疫病毒新亚型、猪丁型(δ)冠状病毒、猪圆环病毒 3 型、猪塞内卡病毒等畜禽新发传染病病原。在老病未除、新病不断的情况下,多病原共感染、继发感染也已成为普遍现象,疫病的发生、传播、流行与致病变得日趋复杂,对我国畜禽疫病防控的科学研究提出了严峻挑战。

外来疫病传入风险加剧的挑战。我国接壤国家多、边境线长,周边国家畜禽疫情复杂,畜禽及畜禽产品走私又时有发生,外来动物疫病防堵工作难度巨大。《国家中长期动物疫病防治规划(2012—2020 年)》列出了重点防范的 13 种外来疫病,已经有 4 种疫病(小反刍兽疫、非洲猪瘟、H7 亚型禽流感和西尼罗河热)传入我国。同时,一些重大疫病虽暂未传入,但传入风险不断加剧。如:2016 年我国出现了首例裂谷热输入病例,尼帕病毒脑炎已在马来西亚、印度等国发生,非洲马瘟 2020 年已传至泰国。加强前瞻性研究,防患于未然,已成为防控外来、新发与突发疫病的当务之急。

2 畜禽重大疫病防控科学研究的重要进展

2.1 重要人兽共患病传播机制与源头防控

人兽共患病的病原种类繁多,主要包括细菌、病毒、寄生虫三大类。近 20 年来,SARS、H5N1 禽流感、甲型 H1N1 流感、H7N9 流感、新冠肺炎等新发人兽共患病在我国相继发生,而布病、结核病、链球菌病、沙门菌病、狂犬病、乙型脑炎、包虫病、弓形虫

病、隐孢子虫病等人兽共患病仍在流行,防控形势严峻。绝大多数人兽共患病病原的源头在动物,宿主众多,而且可在不同种属动物与人之间传播,因此,病原的传播尤其是跨种传播机制,是人兽共患病研究领域最重要的关键科学问题,也是人兽共患病源头防控的重要理论基础。

2.1.1 重要人兽共患胞内菌的流行传播与免疫机制

结核分枝杆菌、布鲁菌、沙门菌、产单核细胞李氏杆菌等是严重危害我国养殖业和人民健康的人兽共患胞内菌。诱导免疫抑制是结核分枝杆菌感染的典型特征,也是研究的难点。近年来,研究发现:结核分枝杆菌可利用自身 MPT53、Rv0222、PtpA 蛋白调控宿主信号蛋白 TAK 通路、TRAF6 通路,抑制免疫应答^[3];结核分枝杆菌感染后诱导肺泡巨噬细胞产生 CCL2,通过调控宿主 T 细胞反应和对肉芽肿巨噬细胞的重编程来操纵宿主的先天免疫应答和获得性免疫应答^[4];结核分枝杆菌分泌蛋白和膜蛋白与宿主免疫相关蛋白的全局互作网络得到解析^[5]。未来,随着更深层面解释结核分枝杆菌免疫调控机制和致病机制,将为结核病新型疫苗、诊断及新药研发的突破带来希望。

动物布病是国家重点防控的人兽共患病。该病主要导致人和动物的流产、不孕不育。研究表明布鲁氏菌含有 2 条染色体,不分泌外毒素,也没有荚膜、质粒、毒力岛、菌毛、纤毛等典型的毒力因子。近年来研究人员阐明了部分四型分泌系统效应蛋白的功能,并发现其脂多糖不具有典型的病原相关分子模式(Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMP),不能激活宿主的天然免疫。目前,关于该菌 2 条染色体互作、脂多糖合成、细胞内复制微环境塑造、逃逸宿主细胞早期监视、炎症反应等机制机理研究尚待深入,人用疫苗尚未问世,兽用弱毒疫苗的安全性还有待提高。

产单核细胞李氏杆菌和沙门菌是养殖过程中常见、常发的兼性胞内菌。近年来,我国学者从发病羊中分离鉴定了超强毒力产单核细胞李氏杆菌菌株,并发现该菌株为李氏杆菌属两个致病种自然重组后的新现菌株,构成了新遗传进化亚谱系 HSL-II。该菌株所携带的毒力岛能增强其在宿主肠道中的定植,所独有的半乳糖修饰的壁磷壁酸能显著提高其对宿主的侵袭致病能力^[6]。沙门菌方面的研究表明,我国规模化鸡场以肠炎沙门菌或肠炎/鸡白痢沙门菌混合感染为主。鸡白痢沙门菌的流行呈现新特

点,易感日龄增加,临诊病型多样,关节炎的临床病例呈多发趋势,地方品种及散养鸡的阳性率仍较高。鸡白痢沙门菌特有的 ipaJ 基因,能抑制宿主 Th1 应答。未来需要继续加强李氏杆菌、沙门菌在不同动物、环境、人及食品加工链条中传播、流行、演化规律及防控技术研究,为科学防控与源头阻断提供理论依据。

2.1.2 重要人兽共患病毒的传播机制与源头防控

2013年H7N9流感疫情在我国暴发以来,共导致1500多人感染,近600人死亡(根据中国疾病预防控制中心的每年报告统计),养禽业遭受重大损失。我国科学家率先揭示了2013年以来的H7N9流感病毒的病毒来源,发现了H7N9禽流感病毒由低致病性演化为高致病性的分子基础,揭示了其对人类宿主的适应机制^[7]。在此基础上,我国科学家研制出H7N9禽流感疫苗,并得到了推广应用。疫苗使用后,不仅有效防控了家禽的H7N9流感,而且从源头上彻底阻断了该病毒由禽向人的传播。这种从病毒演化、传播机制到疫苗研发的一体化研究堪称源头防控人兽共患病的成功典范。

在猪流感病毒领域,我国科学家通过近十年的持续研究,发现人间流行的pdm/09 H1N1流感病毒与猪群中流行的欧亚类禽谱系H1N1猪流感病毒重排产生了一种G4型猪流感病毒。该研究指出这种新型病毒具有形成人间流行的潜在风险,未来需要高度重视猪流感病毒的系统监测与预警,追踪病毒传播轨迹,从源头防控病毒的跨种传播^[8]。

随着环境、气候的改变,蚊媒病毒病在全球发生频繁,流行区域不断扩大。蚊媒病毒传播中,蚊是独特的传播媒介,但人们对蚊及其传播病毒机制的认识有限。2016年,寨卡病毒在全球大流行,并导致了胎儿“小头症”、格林巴利综合征及男性睾丸炎等新症状的出现。随后,以寨卡病毒为代表的蚊媒病毒传播机制研究成为国际研究热点,并取得了重大突破。我国学者发现,寨卡病毒、乙型脑炎病毒等黄病毒NS1蛋白具有抑制蚊体内天然免疫的功能。2016年全球流行的寨卡病毒,其NS1蛋白188位氨基酸发生突变,导致NS1蛋白分泌能力增强,从而导致蚊的带毒率显著增加,增强了蚊传播寨卡病毒的能力,进而揭示了2016年寨卡在全球大流行的一种可能机制,也为研究蚊媒病毒传播机制开辟了新思路^[9]。此外,针对寨卡病毒引发胎儿“小头症”等致病症状的现象,国内学者研究发现寨卡病毒具有靶向胎儿神经干细胞、损伤神经干细胞,影响胎儿神

经发育的能力。进一步研究发现2016年流行的寨卡毒株prM基因的突变使其对神经干细胞损伤的能力显著增强,解释了2016年寨卡病毒致病力增强的分子机制^[10]。虽然近年来蚊媒病毒传播机制取得重大进展,但蚊媒病毒对蚊种的选择机制、动物存储与传播蚊媒病毒的机制、蚊媒病毒的宿主嗜性等关键科学问题仍待深入阐明,回答这些科学问题,将有助于蚊媒病毒阻断与防控技术和产品的研发。

2019年新冠肺炎疫情发生,其病原已被WHO确认为动物来源的新型冠状病毒。我国兽医研究人员发现了新冠肺炎病毒与穿山甲携带的冠状病毒具有较高的亲缘关系,提出了新冠肺炎病毒的一种来源可能^[11];研究了犬、猫及多种家畜、家禽对新冠肺炎病毒的易感性,并证实了猫是新冠肺炎的易感动物^[12];发现了水貂是最能模拟人感染新冠病毒的动物模型,揭示了水貂新冠病毒传播给人类背后的机理^[13]。新冠肺炎的发生,再次向全球发出高度关注动物冠状病毒的警醒。

动物冠状病毒种类多样、感染宿主众多。畜禽养殖中,除了猪流行性腹泻病毒、猪传染性胃肠炎病毒、鸡传染性支气管炎病毒等常见、常发的动物冠状病毒外,一些新的动物冠状病毒不断出现。2014年猪丁型冠状病毒(PDCoV)首次在美国俄亥俄州发现,现已在我国及全球10多个国家流行广泛发生。2017年在我国广东出现了一种新的冠状病毒(SADS-CoV),导致大量的仔猪发病死亡^[14]。值得警惕的是,PDCoV和SADS-CoV可能直接从蝙蝠或鸟类感染猪,且能感染人的原代或传代细胞,具有感染人的潜能。因此,未来需要强化动物冠状病毒跨种传播机制研究,加强对动物冠状病毒的监测,尤其要高度关注动物冠状病毒对人的潜在风险。

2.1.3 重要人兽共患寄生虫病的传播与寄生机制

弓形虫病、包虫病、隐孢子虫病等是危害我国人畜健康的主要寄生虫病。近年来,得益于基因组学与基因编辑技术的快速发展,包虫病主要病原细粒棘球绦虫和多房棘球绦虫、隐孢子虫等重要寄生虫的基因组序列得以解析和注释,重要基因的功能得以阐明,大大推进了人们对寄生虫生命活动的认知。

在隐孢子虫领域,我国学者通过对多个隐孢子虫虫种进行全基因组测序和比较基因组学分析,发现染色体端粒区多基因家族(胰岛素降解酶、

MEDLE 和粘蛋白)的成员拷贝数增加是虫种跨宿主传播和人兽共患的主要原因;利用所获基因组数据,建立了一系列针对新发和人兽共患隐孢子虫虫种的亚型分型工具,解析了多个新发虫种的人兽共患特征,并用于感染源和污染源的追踪;通过分子流行病学研究,揭示了我国家畜、宠物中隐孢子虫流行分布及遗传特征^[15]。这些研究为我国规模化养殖场隐孢子虫病防控提供了重要科学依据。

随着 CRISPR/CAS9 基因编辑技术的成功应用,以弓形虫为代表的寄生虫发育调控与寄生机制研究取得了重要突破。研究人员利用基因编辑和遗传改造新技术,构建了覆盖弓形虫全基因组的 CRISPR 突变体库并评估了每个基因在虫体感染宿主细胞中的作用^[16],发现了 BFD1 对虫体分化发育以及 MORC 对有性生殖期基因表达的中枢调控作用^[17];结合多组学数据构建了弓形虫全局代谢网络,初步揭示了虫体与宿主的代谢互作机制以及虫体获取宿主营养的途径与意义^[18];阐明了 IST1 等虫体分泌蛋白对宿主 INF- γ 诱导的杀虫免疫的抑制作用与机制。在此基础上, Δ npt1、 Δ ldh 等多个具有减毒活疫苗潜力的基因缺失虫株得以成功构建,为弓形虫疫苗研究奠定了重要基础。

2.2 动物病原菌耐药传播与控制

细菌耐药已成为全球公共卫生领域的重大挑战。目前,全球每年因耐药菌感染造成的死亡人数超过 70 万。据预测,耐药性如果不加以控制,到 2050 年全球每年死亡人数预计将达到 1 000 万^[19]。养殖业是细菌耐药性产生的重要源头之一,抗生素在动物养殖与人医临床上的大量使用是引起耐药菌广泛传播的主要原因。其中,由质粒等移动元件介导的耐药基因具有高度的转移能力,在抗生素压力下极易发生同种属或跨种属的水平转移,因而具有极高的传播风险。2009 年,碳青霉烯耐药基因 blaNDM-1 在印度的临床病例中首次发现,随后在全世界各地动物及人类来源的病原菌中迅速流行,给临床治疗带来巨大威胁。因此,探明重要的可转移耐药基因的产生机制、传播规律与控制手段对了解耐药性的形成机理,遏制耐药性的蔓延至关重要。

2.2.1 耐药性产生与传播机制

近五年,基于快速发展的高通量测序技术,细菌耐药性研究也得到了快速发展。在耐药性产生方面,2015 年我国率先报道的可转移黏菌素耐药基因 mcr-1 从分子水平上揭示了近年来我国动物源大肠

杆菌黏菌素耐药性上升的原因;2019 年又在动物源、人源的鲍曼不动杆菌和大肠杆菌中报道了可转移替加环素耐药基因 tet(X3)、tet(X4)^[20],警示了第三代四环素类抗生素替加环素存在被攻破的风险;在耐药性传播方面,我国学者发现抗生素使用以及靠近养殖场居住是人群定植、感染 mcr-1 携带菌的主要风险因素^[21];mcr-1 携带菌可通过畜禽产品生产链和养殖环境媒介在动物与人之间传播,而且水产养殖生产、消费与 mcr-1 在人群中的流行也密切相关^[22];通过对 2015—2018 年间动物、环境及人群中黏菌素耐药性的比较研究表明,农业农村部的黏菌素限用政策实施对多黏菌素耐药性扩散的遏制成效显著^[23]。上述对黏菌素耐药基因 mcr-1 的一系列研究为 WHO、EMA 等国际组织和多个国家多黏菌素使用风险管理政策的及时调整,为我国近几年相继出台兽用抗菌药使用及耐药性管控政策提供了关键性的科学依据。

2.2.2 耐药性控制

在耐药性控制方面,我国学者报道了新型的先导化合物—线性短链广谱抗菌增效剂 SLAP-S25,可提高多种抗菌药物对多重耐药抗菌效果^[24],筛选出了多种具有抗菌活性的天然产物以及潜在的耐药抑制剂(Aspergillomarasmine A),可显著提高碳青霉烯类抗生素的抗菌效果^[25]。合理、正确使用抗生素是减少耐药性产生的有效途径。鉴于养殖过程中抗生素滥用及耐药性问题的严重性,我国农业农村部发布第 194 号公告,自 2020 年 7 月 1 日起,饲料中将全面禁止添加抗生素,这将为养殖过程中的耐药性控制产生积极影响。此外,加快新药研发也是控制耐药性的一种积极手段。

2.2.3 禁抗限抗与细菌性传染病防控策略

我国养殖规模巨大、养殖模式多样、细菌病流行复杂。在禁抗、限抗政策下,养殖场畜禽细菌病防控也随之面临新的挑战。美国等养殖业发达国家的研究表明,饲料中全面禁抗后,畜禽养殖场病原菌组成会发生重要变化,细菌病防控的压力随之而来,细菌病突发及感染人的事件时有发生。因此,随着我国禁抗、限抗政策的执行,未来需要重点关注畜禽沙门菌、弯曲菌、肺炎克雷伯菌、链球菌、致病性大肠杆菌等病原菌的病原生态学及其演化规律、耐药性变化趋势等关键科学问题。同时,应加强微生态制剂、抗菌肽、噬菌体等新型抗生素替代品的研发及养殖场生物安全控制,为新形势下畜禽细菌病传染病的有效防控提供科技支撑。

通过近些年的研究积累,虽然我国在动物细菌耐药性研究领域已具备了国际领先的优势,但未来,借助高通量测序技术与生物信息学技术,基于“来,借助高通量测序技术的理念,我国科学家还需进一步聚焦耐药菌/耐药基因在全链条中的溯源与传播驱动因素研究,不断发展新型耐药性防控策略,以达到既遏制细菌耐药性蔓延,又实现细菌病有效防控的双重目的。

2.3 畜禽重要病原的致病与免疫机制

2.3.1 微生物组与畜禽健康

“微生物组”是某一特定生境中细菌、古细菌、真菌、病毒、原生动物等所有微生物的统称。虽然微生物组的出现不过 20 年,但由于其在医疗健康、公共卫生、工业生产、生态环境等领域的重要作用,使得微生物组成为 21 世纪相关领域研究热点之一。微生物组具有诸多功能,在人体中已经证实与糖尿病、肥胖、癌症等疾病密切相关,同时也影响着人的生长发育和认知功能的建立^[26]。

微生物组技术在新发传染病防控中也展现出了突出的优势,可以不依赖病原的已知靶标直接获取病原遗传信息,因此已成为未知病原临床诊断的革新技术^[27]。同时,在未知病原的发现、监测与鉴定中,微生物组学技术已经颠覆了传统的认识概念,能一次性发现多种全新的病毒,极大地拓展了人们对病毒多样性认识的边界^[28]。2016 年,我国科学家报道了一项无脊椎动物的 RNA 病毒组研究,通过宏转录组技术,他们从螺、蟹、线虫等动物中发现了 1 445 种 RNA 病毒^[29],随后又对爬行类、两栖类、肺鱼等低等脊椎动物展开研究,揭示了 214 种全新病毒^[30],这些新发现的病毒与目前已知病毒具有很大的进化和结构差异,填补了部分病毒进化史的空缺。最近,美国学者构建了一个涵盖 16 个国家 1 986 个人的肠道病毒组数据库,发现了 33 242 个种水平的病毒,将现有病毒参考数据库扩大了 182 倍,并揭示病毒组随年龄增长的变化动态,对致病病毒预测和理解病毒组维持机体健康方面具有重要意义^[31]。

在畜牧兽医领域,虽然微生物组的研究和应用整体处于初始阶段,但也展现出广阔的应用前景。在畜牧养殖和遗传育种中,微生物组调控技术将是提升肉料比、改善性状品质、培育新品种的重要突破口;基于噬菌体组的耐药菌和致病菌的生物控制,也将成为无抗养殖中的潜力手段。在畜禽传染病防控方面,基于微生物组的精准监测理念,将在新病原发

现、病原变异监测和外来病防控等方面成为核心技术。未来,随着微生物组技术发展和动物微生物组研究的不断深入,将为畜禽新病原快速发现、疫病精准监测提供新的手段。

2.3.2 病原感染与宿主细胞代谢调控

病原感染宿主并在宿主体内复制、增殖的过程,其本质是病原与宿主细胞相互作用。而病毒引起的细胞代谢重编程,是病毒与细胞最根本的互动。病毒对细胞的感染是一种寄生行为,它必需抢夺宿主的代谢资源,将它们汇集到产生病毒组分的地方,并胁迫细胞的合成系统为病毒组分的合成服务。理解病毒感染与宿主细胞代谢调控,可以深入揭示病毒感染与复制的物质基础。

随着代谢组学研究的兴起,国外学者在病毒感染与宿主细胞代谢调控领域取得了重要进展。研究表明:腺病毒诱导的 MYC 激活促进了谷氨酰胺摄取的增加,增加了谷氨酰胺在还原羧化作用中的使用,增加了谷氨酰胺在生成氨基己糖通路中间体和特定氨基酸中的使用^[32];卡波斯肉瘤病毒在感染内皮细胞后诱导谷氨酰胺转运蛋白 SLC1A5 的表达,从而增加谷氨酰胺的吸收和分解。尽管畜禽病毒感染与宿主细胞代谢调控的研究才刚刚起步,但未来随着代谢组学研究的不断深入,该领域的研究,将为阐明畜禽病毒致病机制、发掘药物靶标等开辟新途径。

2.3.3 病原感染与宿主免疫调控

病原感染与免疫损伤。病原感染可以诱导宿主的免疫反应,而过度的免疫反应则会导致宿主的免疫损伤,从而导致临床症状的出现。炎症风暴是最常见的一种免疫损伤,也是诸多畜禽疫病致病的重要特征。近年来,我国学者在畜禽重要病原诱导宿主炎症风暴机制领域取得了重要进展。例如,研究表明,猪链球菌通过分泌的溶血素结合细胞膜上胆固醇而引起细胞膜穿孔,从而高水平激活 NLRP3 炎症小体,导致炎症因子风暴和多器官功能衰竭,最终导致中毒休克样综合征^[33]。猪乙型脑炎病毒是一种人兽共患病病毒,引发人、和新生仔猪的脑炎及公猪睾丸炎是其致病的典型特征。研究发现,乙型脑炎病毒感染可以激活神经胶质细胞,并通过 JNK1 信号通路调控神经系统的炎症风暴^[34]。未来,随着更多畜禽病原诱导炎症风暴机制的解析,可以为以炎症风暴为主要临床表现的畜禽疫病药物研发、临床治疗提供重要靶标。

病原感染与免疫抑制及免疫应答。逃逸或抑制

宿主的免疫反应(固有免疫和获得性免疫)是病原成功建立感染的重要策略。过去十多年来,国内外学者在猪繁殖与呼吸综合征病毒、猪流行病腹泻病毒、猪传染病胃肠炎病毒、猪圆环病毒、禽流感病毒、鸭坦布苏病毒、鸡传染性支气管炎病毒等畜禽病原逃逸宿主天然免疫,尤其是病原抑制宿主I型干扰素产生的分子机制和信号通路领域发表了大量研究论文。而关于病原逃逸宿主天然免疫机制的研究,也是近年来国家自然科学基金资助项目最多的领域。

尽管我国在畜禽重要病原抑制宿主天然免疫机制领域的研究水平和论文发表数量处于国际领先地位,但在病原抑制、调控宿主获得性免疫(体液与细胞免疫)应答机制领域的研究还十分欠缺,一些重要的学问题亟待解析。比如,非洲猪瘟病毒感染不能诱导机体产生有效的中和抗体,机体的细胞免疫不能有效清除病毒,其免疫学机制是什么?猪繁殖与呼吸综合征病毒减毒疫苗免疫,不能提供对病毒的清除性免疫,其免疫学机制是什么?猪繁殖与呼吸综合征病毒感染有抗体依赖增强(ADE)现象,其背后的免疫学机制是什么,未来消除ADE的免疫学策略在哪里?猪流行性腹泻病毒疫苗主要通过免疫母猪为新生仔猪提供被动免疫保护,但这种独特的免疫方式完全控制临床感染非常困难,如何提高其免疫效果?这些科学问题的阐明,是将来非洲猪瘟、猪繁殖与呼吸综合征等重大疫病高效、安全疫苗研发突破的前提。但由于畜禽物种多样、病原种类繁多、研究材料缺乏,单纯依靠小鼠等模式动物及人的免疫学研究结果来理解畜禽病原感染与致病机制的局限性又日益凸显,因此,亟需加强对畜禽免疫系统的认知,强化畜禽感染与免疫的生物学基础研究,尤其是强化病原调控宿主获得性免疫应答的分子与细胞机制研究,以支撑畜禽重要疫病防控技术与产品研发的重大突破。

2.4 动物疫苗设计新策略

历史经验表明,疫苗免疫是动物传染病防控的最有效手段。新中国成立以来,我国在畜禽疫苗研发领域取得了重大成就,创制了牛瘟弱毒疫苗、牛肺疫弱毒疫苗、马传染性贫血弱毒疫苗、猪瘟免化弱毒疫苗等一批世界领先的动物疫苗产品,先后消灭了牛瘟和牛肺疫,基本消灭了马传染性贫血、马鼻疽等重大动物疫病,为保障畜牧业健康发展做出了重大贡献。随着我国集约化养殖的不断发展和生物技术的快速发展,畜禽疫苗研发的数量和使用数量均大

幅提升,但畜禽疫病种类却日趋增多,老病原发生新变异,新病原不断出现,混合感染与继发感染已成常态。在此情况下,如何合理使用现有疫苗,如何利用现代生物技术研发更加安全高效的新型疫苗是当务之急。

2.4.1 我国畜禽疫病免疫防控存在的主要问题

其一,过度免疫。过分依赖疫苗免疫来防控疫病,是我国畜禽养殖过程中的普遍现象,同一动物免疫多种疫苗,同一种疫苗多次免疫是常态。在这种高剂量、多剂量、多频次免疫疫苗的情况下,畜禽免疫资源被过度消耗,机体免疫应激强烈,抗体与疫苗之间干扰抵消严重,导致畜禽免疫负担过重,临床免疫效果不佳,疫病防控不理想。

其二,控而不灭。临床中,大多数畜禽疫苗免疫后,虽然可以保护机体免于致病,但不能阻止野毒感染,甚至不能阻止野毒感染后形成病毒血症。如,猪繁殖与呼吸综合征减毒活疫苗免疫后不能阻止野毒感染,也不能阻止野毒感染后形成病毒血症(可缩短病毒血症持续时间);伪狂犬病病毒基因缺失活疫苗免疫后,会形成终生持续性感染,同时也不能完全阻止野毒感染或终生持续性感染;在抗原量不足或存在母源抗体的情况下,猪瘟活疫苗免疫并不能完全阻止猪瘟病毒野毒的感染。

其三,免疫失败。首先,疫苗质量问题,如,疫苗的抗原量不足,运输过程中没有严格执行冷链保存,疫苗过期等情况导致疫苗质量问题;其次,动物自身免疫状态不佳,如,幼龄动物免疫器官发育不全,动物感染病原或饲喂发霉饲料等导致的机体免疫抑制;再者,动物本底抗体或母源抗体干扰,如,动物免疫疫苗前,已感染病原产生了抗体或通过被动免疫获得的母源抗体,中和了免疫的活疫苗,导致免疫失败;此外,疫苗使用不当也是导致免疫失败的重要原因,如免疫程序不合理导致不同疫苗之间的相互干扰,疫苗毒株的血清型或基因型与临床流行毒株之间不匹配等。

其四,交叉感染。肌肉注射是畜禽疫苗免疫的主要途径。实际免疫过程中,每个动物更换针头的要求难以落实,从而导致病原通过注射针头在不同个体之间的传播。同时,由于畜禽数量庞大,接种工作量巨大,临床中漏免现象比较普遍。

2.4.2 畜禽疫苗研发亟待解决的关键基础性科学问题

病原学与流行病学研究是畜禽疫苗研发的基础。我国畜禽疫病流行广泛,病原种类多样,遗传多

样性复杂,混合感染严重。因此,摸清畜禽病原的遗传演化、优势血清型或基因型特征,揭示流行病学规律,阐明混合感染与继发感染机制,可以为疫苗菌毒种选择、抗原筛选、免疫程序制定等提供重要科学依据。

病原感染与宿主免疫调控的基础研究是畜禽疫苗创新突破的关键支撑。基础免疫学薄弱是我国畜禽疫病防控科学研究中的突出短板。为何现有诸多疫苗存在“免疫效力不高、免疫清除能力缺乏”等问题,为何非洲猪瘟疫苗研发仍然是世界难题,短时间难以突破?其关键原因还是对病原与畜禽免疫系统互作机制,尤其是病原调控畜禽获得性免疫反应机制认识不足。

2.4.3 未来畜禽疫苗创新策略与发展方向

(1) 节约畜禽生理潜力的疫苗研发策略。通过抗原设计和改造,实现超低剂量抗原激发机体高效免疫应答反应。

(2) 广谱性疫苗研发策略。针对多亚型、多血清型、多基因型病原,通过抗原筛选与改造,实现“一苗防多型”。

(3) 多联组合疫苗研发策略。针对多种病原,通过抗原的组合和优化,研发“一针防多病”的多联组合疫苗,减少免疫次数,降低免疫成本。

(4) 免疫清除性疫苗研发策略。在深入理解病原感染与宿主免疫调控机制的基础上,研发能阻止野毒感染、有效清除体内野毒的新型疫苗。

(5) 多学科交叉的疫苗研发策略。利用反向疫苗学、结构疫苗学、系统疫苗学、合成疫苗学等新技术,深度解析抗原结构与功能,高效发掘抗原表位,实现抗原靶向设计和工厂化制备,研发亚单位疫苗、活载体疫苗、合成肽疫苗、核酸疫苗、基因修饰疫苗等新型疫苗。

(6) 满足鉴别诊断和免疫新途径的疫苗研发新策略。根据疫病净化和鉴别诊断需求,研发基因标记疫苗,区分野毒感染与疫苗免疫动物;克服注射免疫的缺点,研发满足皮下免疫、口服免疫等免疫途径需要的新型疫苗及其配套装备。

(7) 疫苗免疫与生物安全并重的疫病防控策略。尽管疫苗免疫是传染病防控最有效的手段,畜禽疫苗研发也是我国畜禽疫病防控的重大刚性需求,但我国过度依赖疫苗免疫的弊端正日益凸显。疫苗合理使用与强化生物安全相结合的策略,将是未来实现我国畜禽疫病有效防控的必然选择。

3 畜禽重大疫病防控未来需要重点解决的关键科学问题

本次双清论坛与会专家经过深入研讨,形成以下共识:我国兽医基础免疫学研究仍十分薄弱,亟待加强;新发与突发疫病不断出现,亟待前瞻性布局;人兽共患病源头阻断和防控技术研究,亟待创新;安全、高效的畜禽疫苗研发技术,亟待突破;兽医在保障公共卫生安全中的地位,亟待提升。在此基础上,与会专家还提出了设立畜禽重大疫病与人兽共患病防控领域重大研究计划的建议,并凝练出了我国畜禽重大疫病防控未来需要重点解决的7个关键科学问题:

(1) 现代畜禽养殖模式下病原演化与病原生态学

畜禽养殖场优势病原及其分布与消长规律;现代养殖模式下畜禽病原种群与生态系统间的相互影响规律;不同饲养规模和养殖模式下多病原共感染的现状和特点。

(2) 新发与突发动物疫病的发生机制、溯源与防控

新发与未知病原的快速发现与鉴定;新发与突发病原的分子溯源;新发与突发病原的流行传播与致病机制;新发与突发疫病的精准监测与防控

(3) 重要人兽共患病的跨种传播与致病机制及源头防控

病原宿主谱与流行分布特征;病原宿主嗜性与宿主适应机制;病原感染与传播机制;病原致病与免疫机制;人兽共患病源头防控策略与技术。

(4) 动物病原生物耐药性传播与控制机制

畜禽病原重要/罕见耐药表型的遗传基础;新型耐药蛋白的结构与功能;新型耐药病原的适应性变化规律;病原耐药性传播机制;畜禽源耐药病原与基因向食品、环境及人群传播的风险评估;病原耐药性控制机制。

(5) 畜禽重大疫病的病原组学及病原与宿主相互作用网络

病原组学(基因组、蛋白组、代谢组等);病原与宿主的蛋白、核酸及表观遗传等多维度互作调控网络。

(6) 畜禽重要病原的宿主免疫应答

病原免疫逃逸与免疫抑制的分子与细胞机制;病原诱导免疫损伤机制;病原持续感染与激活机制;畜禽抗病的免疫学基础。

(7) 畜禽疫苗的免疫保护与免疫清除机制。

畜禽递呈抗原的分子与细胞机制;疫苗激发畜禽获得性免疫应答的分子机制;畜禽疫苗清除病原的分子与细胞机制。

4 结语和展望

畜禽疫病是全球面临的共同挑战,事关畜牧业安全生产、人民健康与公共公共卫生安全。尽管,近年来我国在畜禽疫病科学研究领域取得了重大进展,但在新冠肺炎疫情和非洲猪瘟疫情的背景下,我国畜禽疫病防控依然形势严峻,任务艰巨,畜禽疫病防控科技亟待创新突破。今后需进一步加强学科交叉,强化基础研究,支撑关键技术和重大产品研发的突破,推动我国畜禽疫病的科学、有效防控。针对我国畜禽疫病防控的重大需求,提出了本领域未来需要解决的关键科学问题和资助重点。

参 考 文 献

- [1] Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), World Health Organization, 2020.
- [2] 常帅, 刘嘉, 叶静, 等. 新发展理念视阈下的我国畜禽疫病防控. 中国科学院院刊, 2019, 34(2): 145—151.
- [3] Wang J, Li BX, Ge PP, et al. Mycobacterium tuberculosis suppresses innate immunity by coopting the host ubiquitin system. *Nature Immunology*, 2015, 16(3): 237—245.
- [4] Cronan MR, Beerman RW, Rosenberg AF, et al. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity*, 2016, 45(4): 861—876.
- [5] Yang F, Lei YY, Zhou ML, et al. Development and application of a recombination-based library versus library high-throughput yeast two-hybrid (RLL-Y2H) screening system. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(3): e17.
- [6] Yin Y, Yao H, Doijad S, et al. A hybrid sub-lineage of *Listeria monocytogenes* comprising hypervirulent isolates. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4283.
- [7] Shi JZ, Deng GH, Ma SJ, et al. Rapid evolution of H7N9 highly pathogenic viruses that emerged in China in 2017. *Cell Host & Microbe*, 2018, 24(4): 558—568. e7.
- [8] Sun HL, Xiao YH, Liu JY, et al. Prevalent Eurasian avian-like H1N1 swine influenza virus with 2009 pandemic viral genes facilitating human infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(29): 17204—17210.
- [9] Liu Y, Liu J, Du S, et al. Evolutionary enhancement of Zika virus infectivity in *Aedes aegypti* mosquitoes. *Nature*, 2017, 545(7655): 482—486.
- [10] Yuan L, Huang XY, Liu ZY, et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science*, 2017, 358(6365): 933—936.
- [11] Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*, 2020, 583(7815): 286—289.
- [12] Shi JZ, Wen ZY, Zhong GX, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*, 2020, 368(6494): 1016—1020.
- [13] Shuai L, Zhong GX, Yuan Q, et al. Replication, pathogenicity, and transmission of SARS-CoV-2 in minks. *National Science Review*, 2020, 8(3): nwa291.
- [14] Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU₂-related coronavirus of bat origin. *Nature*, 2018, 556(7700): 255—258.
- [15] Feng YY, Ryan UM, Xiao LH. Genetic diversity and population structure of *Cryptosporidium*. *Trends in Parasitology*, 2018, 34(11): 997—1011.
- [16] Sidik SM, Huet D, Ganesan SM, et al. A genome-wide CRISPR screen in *Toxoplasma* identifies essential apicomplexan genes. *Cell*, 2016, 166(6): 1423—1435. e12.
- [17] Waldman BS, Schwarz D, Wadsworth MH 2nd, et al. Identification of a master regulator of differentiation in *Toxoplasma*. *Cell*, 2020, 180(2): 359—372. e16.
- [18] Pernas L, Bean C, Boothroyd JC, et al. Mitochondria restrict growth of the intracellular parasite *Toxoplasma gondii* by limiting its uptake of fatty acids. *Cell Metabolism*, 2018, 27(4): 886—897. e4.
- [19] O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. United Kingdom review of antimicrobial resistance, 2014.
- [20] He T, Wang R, Liu D, et al. Emergence of plasmid-mediated high-level tetracycline resistance genes in animals and humans. *Nature Microbiology*, 2019, 4(9): 1450—1456.
- [21] Wang Y, Tian GB, Zhang R, et al. Prevalence, risk factors, outcomes, and molecular epidemiology of mcr-1-positive Enterobacteriaceae in patients and healthy adults from China: an epidemiological and clinical study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2017, 17(4): 390—399.
- [22] Shen Y, Zhou H, Xu J, et al. Anthropogenic and environmental factors associated with high incidence of mcr-1 carriage in humans across China. *Nature Microbiology*, 2018, 3(9): 1054—1062.
- [23] Wang Y, Xu CY, Zhang R, et al. Changes in colistin resistance and mcr-1 abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(10): 1161—1171.

- [24] Song M, Liu Y, Huang X, et al. A broad-spectrum antibiotic adjuvant reverses multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Nature Microbiology*, 2020, 5(8): 1040—1050.
- [25] King AM, Reid-Yu SA, Wang W, et al. Aspergillomarasmine a overcomes metallo- β -lactamase antibiotic resistance. *Nature*, 2014, 510(7506): 503—506.
- [26] Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, et al. The integrative human microbiome project. *Nature*, 2019, 569(7758): 641—648.
- [27] Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 380(24): 2327—2340.
- [28] Zhang YZ, Shi M, Holmes EC. Using metagenomics to characterize an expanding virosphere. *Cell*, 2018, 172(6): 1168—1172.
- [29] Shi M, Lin XD, Tian JH, et al. Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*, 2016, 540(7634): 539—543.
- [30] Shi M, Lin XD, Chen X, et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature*, 2018, 556: 197—202.
- [31] Gregory AC, Zablocki O, Zayed AA, et al. The gut virome database reveals age-dependent patterns of virome diversity in the human gut. *Cell Host & Microbe*, 2020, 28(5): 724—740. e8.
- [32] Thai M, Thaker SK, Feng J, et al. MYC-induced reprogramming of glutamine catabolism supports optimal virus replication. *Nature Communications*, 2015, 6: 8873.
- [33] Lin L, Xu L, Lv WH, et al. An NLRP3 inflammasome-triggered cytokine storm contributes to Streptococcal toxic shock-like syndrome (STSLs). *PLoS Pathogens*, 2019, 15(6): e1007795.
- [34] Ye J, Zhang H, He W, et al. Quantitative phosphoproteomic analysis identifies the critical role of JNK₁ in neuroinflammation induced by Japanese encephalitis virus. *Science Signaling*, 2016, 9(448): ra98.

Key Scientific Questions of Serious Epidemic Animal Diseases Prevention and Control

Chen Wang¹ Shengbo Cao² Shaobo Xiao² Haihong Hao² Xuelian Feng¹ Hongyan Ren^{1*}

1. *Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*

2. *Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070*

Abstract Serious epidemic animal diseases not only affect the development of livestock and poultry breeding industry, but also imperil the public health around the world. This article is a summary of “Shuangqing Forum”, in which, the urgent needs and challenges of animal disease prevention and control under the epidemic of African swine fever and COVID-19 were analyzed; the important research progresses of the relative area were reviewed; the critical scientific issues needed to be addressed were summarized; the supporting strategies of science foundation for this research area in the future were discussed.

Keywords veterinary medicine; serious epidemic animal diseases; zoonosis; prevention and control; advance; scientific questions

(责任编辑 姜钧译)

* Corresponding Author, Email: renhy@nsfc.gov.cn