



牛结节性皮肤病及综合防控措施

张守聪¹, 李星垚², 向海鹏³, 王锐², 胡云锴², 刘玄福^{3*}, 任定强^{2**}

(1. 兴文县动物疫病预防控制中心, 四川兴文 644400; 2. 泸州市动物疫病预防控制中心, 四川泸州 646000; 3. 古蔺县农业农村局, 四川泸州 646000)

摘要: 牛结节性皮肤病给养殖户带来了一定的经济损失。本文就牛结节性皮肤病的病原特征、流行病学、发病机制、临床诊断、疫苗研究、流行情况、综合防制等方面进行了系统阐述, 以为养殖户企业和养殖户在牛结节性皮肤病防控方面提供参考。

关键词: 牛结节性皮肤病; 病原; 流行病学; 鉴别诊断; 综合防制

[中图分类号] S858.23 [文献标志码] A [文章编号] 1004-6704(2024)-04-0015-07

Epidemiology and Comprehensive Control Measures of Lumpy Skin Disease

ZHANG Shoucong¹, LI Xingyao², XIANG Haipeng³, WANG Rui²,
HU Yunkai², LIU Xuanfu^{3*}, REN Dingqiang^{2**}

(1. Xingwen County Center for Animal Disease Control, Xingwen, Sichuan, 644400; 2. Luzhou Center for Animal Disease Control, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Gulin County Municipal Bureau of Agriculture and Rural Affairs, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Lumpy skin disease occurs sporadically in various parts of China, bringing certain economic losses to farmers. This article systematically analyzes and elaborates on the pathogenic characteristics, epidemiology, pathogenesis, clinical diagnosis, vaccine research, comprehensive prevention and control of lumpy skin disease. Provide theoretical reference for farmers in the prevention and control of lumpy skin disease.

Key words: lumpy skin disease; pathogens; epidemiology; differential diagnosis; integrated control

牛结节性皮肤病(lumpy skin disease, LSD)是一种急性、亚急性传染病,由牛结节性皮肤病病毒(lumpy skin disease virus, LSDV)引起。LSD是世界动物卫生组织(OIE)认定的一种具有重要经济意义和法定报告的动物疫病,发病率在5%~45%,但死亡率通常在10%以下。早在1929年,一种被称为“伪荨麻疹”的牛皮肤病在北罗德西亚(赞比亚共和国)被发现,当时普遍认为是昆虫叮咬所致,后被

认定为LSD^[1]。LSD造成牛奶产奶量下降、体重减轻、流产、不孕和牛皮损伤等,给养牛业带来了巨大的经济损失。

1 病原特征

LSDV是一种线性双链DNA病毒,基因组长度约为151 kp,包含156个推定基因^[2]。LSDV同其他已知动物痘病毒(如猪痘病毒、鸭痘病毒、兔痘病毒)的基因组同源性平均为65%,与山羊痘病毒属内的其它病毒基因组同源性在96%以上^[3],病毒粒子平均大小约为320 nm×260 nm^[4],具有包膜,无凝血活性。研究人员利用透射电镜对LSDV进行观察,未成熟的病毒粒子呈球形,成熟病毒粒子具有砖块状囊膜、核心呈沙漏状,与痘病毒科的其他病毒形态相似^[5]。LSDV耐热性较差,在55℃条件下

[收稿日期] 2023-12-11
[第一作者] 张守聪(1995-),男,硕士,兽医师,主要从事动物传染病防控工作。E-mail: 1007292179@qq.com
[共同第一作者] 李星垚(1988-),男,硕士,高级兽医师,主要从事动物传染病防控工作。E-mail: 260698548@qq.com
* [通信作者] 刘玄福, E-mail: xuanfu1992@outlook.com
** [共同通信作者] 任定强, E-mail: 15808302841@139.com

2 h 灭活,在 65 °C 条件下 30 min 灭活^[6];LSDV 在 6.6 < pH < 8.6 非常稳定,在此 pH 范围内 37 °C 环境下暴露 5 d 后,病毒滴度无明显降低;LSDV 极易被十二烷基硫酸钠、氯仿、乙醚灭活,表明病毒结构含有脂质成分^[7]。牛感染 LSDV 后,即使坏死皮肤已经完全干燥,病毒也可在损伤处持续存活 33 d 以上;有研究证明^[8],病毒在-80 °C 保存 10 年后的皮肤结节中仍能保持活性;病毒在常温保存的风干牛皮病变处或刮皮中能存活 18 d 以上。GTPV、SP-PV 和 LSDV 三种病毒在血清学上难以区分,且可以发生交叉反应和交叉保护^[9]。

2 流行病学

2.1 传播方式

LSDV 的传播方式有三种:机械传播、接触传播、垂直传播,其中最重要的传播方式是机械传播,LSDV 的机械传播过程主要依赖虫媒完成;LSDV 经直接接触传播的几率极小^[10-11]。具有飞行能力的吸血节肢动物在 LSDV 短距离传播中起着重要的作用,病毒通过节肢动物的口器在不同个体间传播,病毒在节肢动物体内不繁殖,传播距离和节肢动物的飞行能力呈正相关^[12]。吸血节肢动物飞行能力有限,风力和风向可以提高其活动范围,增加病毒传播距离。不同的养殖方式感染几率也存在差异,放牧比圈养接触外部节肢动物的机会更多,感染病毒的几率也更大。间接接触传播即病牛与健康牛之间共用料槽等受污染的器具,饮用受污染的水发生感染;同节肢动物口器作用相似,在疫苗接种过程中未及时更换针头等均可能造成 LSDV 的医源性感染^[13]。垂直传播也可以发生 LSDV 感染,妊娠母牛经胎盘感染犊牛,有研究者^[14]对一头出生 36 h 后死亡并伴有皮肤损伤犊牛的 LSDV 进行 DNA 和抗体检测,检测结果均为阳性,证实了 LSDV 可垂直传播。

2.2 流行特点

LSDV 具有较强的宿主特异性,其天然宿主是牛^[15],这与一组特殊基因有关,也有报道从羊、骆驼等动物身上分离到 LSDV^[16-18]。Kamal 等^[19]利用乳仓鼠肾细胞(BHK-21 细胞)在人体组织样本中首次分离到了 LSDV,并将其命名为 LSDVh,证明了 LSDV 可以感染人,人感染后会导致皮肤结节,在全身感染的情况下,如涉及内脏器官,可能会出现死亡。牛对 LSDV 的易感性无明显的品种、年龄和性别差异,但感染后以小牛、哺乳期母牛、皮肤较薄的品种以及体况较差的牛症状最为严重^[20]。少部分牛在感染 LSDV 耐过后,仍可持续排毒,导致健康牛感染。感染耐过后的牛会对 LSDV 形成终身免

疫记忆。

由于 LSDV 传播对虫媒有依赖作用,因此,LSD 呈现明显的季节性,春夏季发生,秋冬季消失,春夏两季气候温暖湿润,有利于蚊虫、伊蚊等节肢动物的繁殖。在干旱少雨地区,不利于节肢动物繁殖,LSD 的发生率也低于其他地区^[21]。

3 发病机制

LSD 发展遵循病毒感染的一般规律,但是对于 LSD 发展的分子机制还不清楚。LSDV 经皮肤侵入机体,在侵入部位定殖,侵入血液后,形成病毒血症,病毒随血液循环转运至不同靶组织并扩散至邻近器官。

LSDV 对皮肤细胞具有很强的嗜性^[22],侵入皮肤后出现表皮细胞增生和细胞水肿,形成小结节,病毒不断复制并侵入真皮、皮下组织和淋巴结,使皮肤损伤加剧,大量的小结节聚合在一起形成较大的结节并引发溃疡。LSDV 进入血液后,形成病毒血症,为清除血液中的病毒,宿主体内会产生抗体,中和 LSDV,机体出现发热症状。病毒复制会对血管和淋巴管内皮细胞造成损伤,发展成血管炎和淋巴管炎^[23]。LSDV 感染早期,动物机体白细胞减少并伴随免疫抑制效应;晚期发生溶血性贫血、白细胞增多和肌酸磷酸激酶增加等现象^[24]。血液中的病毒随单核细胞经血液循环到达机体各个器官组织并繁殖,造成口腔、咽、胃上皮、鼻甲、气管和肺在内的黏膜损伤。气管上的结节导致气道狭窄,牛只可能出现呼吸困难等症状,持续数周甚至长达一个月。对感染牛血液中的心、肝、肾损害标志物和脂质代谢产物进行分析,结果显示谷草转氨酶、碱性磷酸酶、总蛋白和肌酐浓度显著增加,证实 LSDV 感染期间,肝和肾功能同样受到损伤^[25]。

4 临床诊断

4.1 临床症状

LSD 的潜伏期为 4~12 d,之后出现 40~41.5 °C 的高热症状,持续 1~3 d,最长可达 10 d^[26-27]。同时伴有如乳腺炎、肺炎、结膜炎等并发症,在发病 1~2 d 后,在背部、腿部、颈部、会阴、生殖器、乳房等处皮肤表面出现隆起大量直径约 2~5 cm 的疙瘩结节^[28-29]。皮肤结节持续 2~3 周,结节可能消失,也可能坏死形成与周围皮肤边界清楚的坚硬、隆起或凹陷的区域。皮肤损伤主要集中在表皮、真皮和皮下组织,严重的会损伤深层的肌肉组织^[30]。皮肤损伤部位容易滋生蚊蝇从而继发细菌感染而发生脓肿,使病情恶化。应用 16s rRNA 基因测序对皮肤病

变中的细菌群落进行分析,共发现 98 种,大多属于变形菌门,其次是厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门^[31]。

4.2 病理变化

LSD 造成的损伤不仅限于皮肤,解剖病死牛,其消化道和呼吸道均可发现结节样病变,其中口腔、鼻、气管、支气管出现异常充血、包皮以及阴道等部位病理变化也较为明显,胃黏膜出血,小肠黏膜发生弥漫性出血,局部淋巴结肿大(正常大小的 10 倍)、充血并形成脓性灶。另外,解剖还可见其肺部和淋巴结有针尖状出血点;心脏肿大发生出血、淤血;肝脏和胆囊异常肿大,脾脏质地变硬、肿大且伴有出血现象^[32]。LSD 还会影响生育能力,造成短暂时不孕或永久性不孕。

4.3 鉴别诊断

临床上,LSD 与多种疾病症状类似,易误诊,如牛疱疹病毒 II 型、牛恶性卡他热、蠕形螨病、牛病毒性腹泻——黏膜病等^[33]。为了确诊和验证临床诊断结果,可靠的实验室检测技术显得尤为重要,也是疾病预防、控制或根除的决定性因素。LSD 采样时,以病变处皮肤结节最优,检出率最高,LSDV 可在结节中最长存活 92 d^[34-35]。LSDV 最常用实验室检测技术包括病毒分离鉴定,分子技术,血清学试验。

4.3.1 病毒分离鉴定 病毒分离鉴定指采用物理、化学、生物学等手段将病毒从样品中分离出来,再通过相应的方法鉴定病毒。LSDV 的分离采取细胞接种法,接种细胞选用绵羊、山羊和牛的原代细胞(如山羊睾丸细胞、山羊肾细胞、初生羔羊睾丸细胞)。Kumar 等^[36]通过试验对比,发现在山羊睾丸细胞、山羊肾细胞、初生羔羊睾丸细胞中,山羊肾细胞对 LSDV 最敏感。LSDV 也可以在鸡胚的绒毛尿囊膜和非洲绿猴肾细胞(vero)上增殖^[37-38]。接种 LSDV 的细胞会产生特异性的细胞病变(CPE)和胞质内包涵体,明显区别于牛疱疹病毒 II 型,后者接种细胞会产生合胞体和核内包涵体^[39]。

4.3.2 分子技术 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)作为应用广泛的分子检测技术,在检测 LSDV 应用上,是最快速方便的方法^[40],qPCR(实时荧光定量聚合酶链式反应,Real-time Quantitative PCR)相较 PCR 优势更突出,整个检测过程实现闭环,检测结束后可直接分析结果,无须进行琼脂糖凝胶电泳等过程,降低了污染的风险。多种 PCR 或 qPCR 方法被建立用于检测山羊痘病毒属的病毒,但能鉴别 LSDV、SPPV 和 GTPV 的很少,这是由于几种病毒基因组同源性很高。目前,最可靠的鉴别 LSDV、SPPV 和 GTPV 的方法是基因测序建立系统进化树^[41]。为了快速准确鉴别 LS-

DV、SPPV 和 GTPV,各国学者也在创新。2017 年,聂福平等^[42]利用新型的 Taq-Man MGB 探针建立了一种可以区分 LSDV、SPPV 和 GTPV 的荧光定量 PCR 方法。刘存等^[43]建立的另一种荧光定量 PCR 方法,也可特异性检测 LSDV,与山羊痘病毒等无交叉反应。

4.3.3 血清学技术 血清学试验中比较常见两种检测方法有病毒中和试验(virus neutralization test,VNT)、酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)。Samojlović 等^[44]用 325 份样品对 VNT 和 ELISA 两种方法进行对比,两种方法的特异性分别为 100%和 99.2%。Krešić 等^[45]也对 VNT 和 ELISA 两种方法进行对比,两种方法的特异性分别为 100%和 97.56%。两种方法均可用于 LSD 血清学诊断,都有很高的特异性,但 VNT 作为 OIE 推荐的检测方法,较 ELISA 特异性更高。如果在进行大规模的血清学监测时,推荐使用 ELISA,效率高,耗时少。免疫过氧化物酶单层试验(immunoperoxidase monolayer assay,IPMA)同样也可以用于 LSDV 血清学诊断,Haegeman 等^[46]开发了一种新的免疫过氧化物酶单层试验检测方法,与 VNT 和商业化的 ELISA 试剂盒对比,该方法具有高度的敏感性、特异性和可重复性。

5 疫苗研究

5.1 传统疫苗

接种疫苗是预防控制 LSD 最有效的方法^[47],常使用的疫苗包括同源减毒活疫苗、异源减毒活疫苗和灭活苗。已经分离到的天然 LSDV 毒株均为致病性毒株,未发现毒力减弱的天然毒株。牛免疫同源减毒活疫苗后,可有效抵抗田间强毒株感染。同源减毒活疫苗是 LSDV 毒株经不同细胞多次传代,从而获得毒力减弱的毒株制成疫苗。Neethling 减毒活疫苗作为代表性疫苗之一,在非洲和南欧等地区广泛使用,成功控制了 LSDV 的传播^[48-49]。接种 LSDV 同源减毒活疫苗可能会出现 LSD 的临床症状,这种现象被称为“Neethling 反应”或“Neethling 病”^[50]。基于 LSDV 与 SPPV、GTPV 的基因同源性和抗原相关性,SPPV、GTPV 减毒活疫苗也可以用于预防 LSD。Zhugunissov 等^[51]用山羊痘减毒活疫苗(G20-LKV 疫苗株)免疫牛后,用 LSDV 野毒进行攻毒试验,结果显示产生了有效的免疫保护。一项对比试验结果显示,同源减毒活疫苗用于预防 LSD 比异源减毒活疫苗更有效^[52]。LSDV 疫苗株与自然毒株存在基因重组的风险^[53-54],会成为潜在的生物安全威胁,在疫苗选用上需谨慎。LSD

灭活疫苗较减毒疫苗有优点也有缺点,灭活苗无毒力返强和基因重组等风险,但免疫原性和保护持续时间不如减毒疫苗,首次免疫后要二次免疫才能达到有效免疫抗体滴度,还需定期加强免疫。Hamdi 等^[55]基于 LSDV Neethling 毒株开发了一种油佐剂灭活苗,经安全性和有效性试验表明,该疫苗无任何不良反应,接种后 7 d 就能诱导产生高水平的中和抗体,保护时间可达 1 年以上。另一种基于 LSDV Neethling 株和 BTV4 开发的灭活油佐剂二联灭活疫苗,也能诱导产生高水平的中和抗体,针对 LSDV 和 BTV 形成有效的免疫保护^[56]。

5.2 新型疫苗

虽然 LSDV 减毒活疫苗已经商业化,但也存在一些不可忽视的缺点,如注射疫苗后存在“Neethling 反应”、注射部位局部感染等,还易与田间毒株发生基因重组的风险。因此,有必要开发安全有效的 LSDV 新型疫苗,以限制 LSD 的经济影响,防止其传播。

重组疫苗、mRNA 疫苗、亚单位疫苗都是 LSDV 疫苗的研究方向。Chervyakova 等^[57]对 2016 年哈萨克斯坦 LSDV 分离株的 4 个毒力基因 LSDV005、LSDV008、LSDV066 和 LSDV142 进行敲除,获得重组 LSDV Atyrau-5BJN(IL18)毒株,用 LSDV Atyrau-5BJN(IL18)毒株制备的重组疫苗临床使用安全,具有良好的免疫原性,可产生有效的免疫保护。mRNA 疫苗是指将编码有抗原蛋白的 mRNA 导入动物机体,mRNA 在机体内进行翻译,形成抗原蛋白,机体识别抗原蛋白后,诱导产生特异性免疫应答,达到与传统疫苗同样的作用。mRNA 疫苗具有自然降解、快速规模化生产等优点^[58]。Naveed 等^[59]利用免疫信息学提出了一种 mRNA 候选疫苗,该候选疫苗具有很好的免疫原性,能刺激机体产生强烈的免疫反应,IgM + IgG 滴度达到 6 000 g/mL,IFN γ 滴度测量为 400 000 ng/mL,其有望成为减毒活疫苗的有效替代品。Kakakhel 等^[60]通过基因组学和反向疫苗学设计了一种新的 LSDV mRNA 疫苗,基于免疫模拟分析,该疫苗能够诱导宿主免疫系统产生针对设计的 mRNA 疫苗的细胞和体液免疫应答,该 mRNA 疫苗理论可行,还需试验和临床分析进行验证。亚单位疫苗是一种只含有病原体中具有抗原性的部分即可以诱发免疫反应的疫苗。亚单位疫苗安全性好,成本效益高。Kar 等^[61]使用免疫信息学方法对 LSDV 的蛋白质进行分析,筛选出了 4 种具有抗原性的蛋白,并设计了一种 LSDV 候选亚单位疫苗,该研究也为开发抗 LSDV 亚单位疫苗提供了一种方法。

6 LSD 流行情况

Akther 等^[62]对全球 LSD 的发生情况进行了统计,1929~1989 年,LSD 主要在非洲国家流行,1990 年起,逐渐向亚洲和欧洲国家传播。自 2019 年以来,LSD 相继在中国、泰国、巴基斯坦、柬埔寨、朝鲜、韩国、印度尼西亚、利比亚等亚洲国家发生,成为了亚洲动物健康和食品安全的最大威胁之一。Anwar 等^[63]预测了 2022~2024 年间非洲、欧洲和亚洲的 LSD 流行趋势,自回归移动平均 (ARIMA) 模型和神经网络自回归 (NNAR) 模型预测非洲 LSD 报告数量将会上升,而欧洲的数量将会保持稳定;ARIMA 预测亚洲报告数量稳定,而 NNAR 预测会增加。2019 年 8 月,中国第一例 LSD 在新疆维吾尔自治区伊犁州确诊,此后,LSD 疫情迅速扩散到全国各地^[64]。安徽、福建、江西、广东、浙江、重庆、四川、内蒙古、山东、广西、宁夏、海南、陕西、云南、海南等省市相继发生 LSD 疫情,疫情波及范围广、威胁区域大,为各地 LSD 防控提出了新的挑战。

7 综合防制

7.1 强化宣传和检疫

农村养牛以散养为主,养殖体量小,养殖户专业知识有限,动物疫病防控意识不足,不规范引种、运输和授精等都容易造成牛群感染 LSDV。散养户多数还有放牧行为,LSDV 又以节肢吸血昆虫为媒介进行传播,极大地增加了感染风险。因此,兽医主管部门对养殖户和相关从业者要加强 LSD 的防控知识宣传,增强其防疫意识,提高防疫水平。引导养殖户和相关从业者参与到 LSD 防控工作中来,形成群防群控局面。在此基础上更要从源头杜绝 LSDV,加强调运监管、引种宣传,严厉打击非法调运,防止跨区域传播,切断病毒传播途径,营造良好的养殖环境。

7.2 严格规范处置疫情

根据其他国家和地区 LSD 的防控经验,接种疫苗可有效预防控制 LSD。按照农业农村部《牛结节性皮肤病防治技术规范》规定,在发生 LSD 疫情的县和相邻的县可采用国家批准的山羊痘疫苗(按照山羊的 5 倍剂量),对全部牛只进行紧急免疫^[65]。2023 年,由中国农业科学院兰州兽医研究所和多家生物公司联合研制的牛结节性皮肤病灭活疫苗(山羊痘病毒 AV41 株,悬浮培养)成功通过了农业农村部应急评价^[66],填补了我国无 LSD 疫苗的空白,将助力 LSD 防控。LSD 在中国被归为二类动物疫病,发生 LSD 疫情时,要严格依照《中华人民共和国动物防疫法》规定处置,划定疫点、疫区、受威胁区;采

取隔离、扑杀、销毁、消毒、无害化处理、紧急免疫接种、限制易感染的动物和动物产品及有关物品出入等措施^[67-68]。紧急免疫和规范处置,可有效防止 LSD 疫情外溢,逐步实现疫区的净化。

7.3 加强管理,防蚊驱虫

提高饲养管理水平,保障日粮和饮水充足供给,粗料、精料多种类饲料合理搭配,保持营养均衡。保障饲养空间的充足与洁净,提高动物福利,降低饲养密度,避免因饲养密度过大而造成牛只健康问题。保证养殖环境清洁卫生,做好生物安全的同时要做好通风换气,能更好地避免 LSD 发生。加强生物安全管理工作,做好圈舍、环境全方位消毒灭源工作,包括饲料、环境、水源以及各类饲养管理所使用器具,其次是做好病毒传播媒介昆虫防治工作,通过采用杀虫剂、驱蚊香、灭蚊灯以及防蚊网等措施杀灭蜚虫、伊蚊等媒介昆虫,防止病原传入养殖场。

8 结 语

LSD 具有重要的经济意义,全球养牛业经济一直受到反复暴发的 LSD 疫情影响,LSD 降低了牲畜的整体生产力,给农业国家造成了巨大的损失。LSD 一旦发生,很难净化,因此,要高度重视 LSD 等动物疫病防控工作,要做到预防为主,不折不扣落实好生物安全综合防控措施,早发现、早处置,促进牛养殖业持续健康发展。

参考文献:

- [1] MACDONALD R A S. Pseudo-urticaria of cattle[J]. Northern Rhodesia Department of Animal Health, Annual Report, 1930, 1931: 20-21.
- [2] TULMAN E R, AFONSO C L, LU Z, et al. Genome of lumpy skin disease virus[J]. Journal of Virology, 2001, 75(15): 7 122-7 130.
- [3] TULMAN E R, AFONSO C L, LU Z, et al. The genomes of sheeppox and goatpox viruses[J]. Journal of Virology, 2002, 76(12): 6 054-6 061.
- [4] COETZER J A W. Infectious Diseases of Livestock [J]. editor Coetzer J A W and editor (eds) and Tustin R C sl; University Press Southern Africa, Oxford, 2004, 12: 68-76.
- [5] SANZ-BERNARDO B, HAGA I R, WIJESIRIWAR-DANA N, et al. Lumpy skin disease is characterized by severe multifocal dermatitis with necrotizing fibrinoid vasculitis following experimental infection[J]. Veterinary Pathology, 2020, 57(3): 388-396.
- [6] 翟 颀, 黄敏霞, 吕殿红, 等. 牛结节性皮肤病病毒基因组学研究进展 [J]. 广东农业科学, 2022, 49 (7): 97-104.
ZHAI Q, HUANG M X, LYU D H, et al. Research progress in genomics of lumpy skin disease virus [J]. Guangdong Agricultural Sciences, 2022, 49(7): 97-104.
- [7] PLOWRIGHT W, FERRIS R D. Ether sensitivity of some mammalian pox viruses [J]. Virology, 1959, 7 (3): 357-358.
- [8] MULATU E, FEYISA A. Review: lumpy skin disease [J]. Journal of Veterinary Science & Technology, 2018, 9(3): 535.
- [9] NAMAZI F, KHODAKARAM TAFTI A. Lumpy skin disease, an emerging transboundary viral disease: A review [J]. Veterinary Medicine and Science, 2021, 7(3): 888-896.
- [10] CARN V M, KITCHING R P. An investigation of possible routes of transmission of lumpy skin disease virus (Neethling) [J]. Epidemiology and Infection, 1995, 114 (1): 219-226.
- [11] WEISS K E. Lumpy skin disease virus [J]. Virology Monographs, 1968, 3: 111-131.
- [12] BURDIN M L, PRYDIE J. Observations on the first outbreak of lumpy skin disease in Kenya [J]. Bull Epizoot Dis Afr, 1959, 7: 21-26.
- [13] BELTRAN-ALCRUDO D, TUPPURAINEN E, AL-EXANDROV T. Lumpy skin disease field manual - A manual for veterinarians [M]. Lumpy skin disease field manual-A manual for veterinarians, 2017.
- [14] ROUBY S, ABOULSOUD E. Evidence of intrauterine transmission of lumpy skin disease virus [J]. The Veterinary Journal, 2016, 209: 193-195.
- [15] EL-NAHAS E M, EL-HABBAA A S, EL-BAGOURY G F, RADWAN M E I. Isolation and Identification of Lumpy Skin Disease Virus from Naturally Infected Buffaloes at Kaluobia, Egypt [J]. Global Veterinaria, 2011, 7(3): 234-237.
- [16] KUMAR R, GODARA B, CHANDER Y, et al. Evidence of lumpy skin disease virus infection in camels [J]. Acta Tropica, 2023, 242: 106 922.
- [17] DAVIES F G, KRAUSS H, LUND J, et al. The laboratory diagnosis of lumpy skin disease [J]. Research in Veterinary Science, 1971, 12(2): 123-128.
- [18] OMOGA D, MACHARIA M, MAGIRI E, et al. Molecular based detection, validation of a LAMP assay and phylogenetic analysis of capripoxvirus in Kenya [J]. Journal of Advances in Biology & Biotechnology, 2016, 7(3): 1-12.
- [19] KAMAL S A. Comparative studies on lumpy skin disease virus in human [J]. Medical and Clinical Archives, 2019, 3: 1-8.
- [20] TUPPURAINEN E S M, LUBINGA J C, STOLTSZ W H, et al. Evidence of vertical transmission of lumpy skin disease virus in Rhipicephalus decoloratus ticks [J]. Ticks and Tick-Borne Diseases, 2013, 4 (4):

- 329-333.
- [21] ALI H, ALI A A, ATTA M S, et al. Common, emerging, vector-borne and infrequent abortogenic virus infections of cattle [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2012, 59(1): 11-25.
- [22] BABIUK S, BOWDEN T R, PARKYN G, et al. Quantification of lumpy skin disease virus following experimental infection in cattle [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2008, 55(7): 299-307.
- [23] PROZESKY L, BARNARD B J. A study of the pathology of lumpy skin disease in cattle [J]. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 1982, 49(3): 167-175.
- [24] NEAMAT-ALLAH A N F. Immunological, hematological, biochemical, and histopathological studies on cows naturally infected with lumpy skin disease [J]. *Veterinary World*, 2015, 8(9): 131-136.
- [25] ŞEVİK M, AVCI O, DOĞAN M, et al. Serum biochemistry of lumpy skin disease virus-infected cattle [J]. *BioMed Research International*, 2016; 6: 257-264.
- [26] WOODS J A. Lumpy skin disease-a review [J]. *Tropical Animal Health and Production*, 1988, 20(1): 11-17.
- [27] TUPPURAINEN E S M, OURA C A L. Review: Lumpy skin disease: An emerging threat to Europe, the Middle East and Asia [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2012, 59(1): 40-48.
- [28] 曹志斌, 姜庆玲, 李建春. 牛结节性皮肤病的防治 [J]. *养殖与饲料*, 2022, 21(7): 90-92.
- CAO ZH B, JIANG Q L, LI J CH. Prevention and treatment of nodular dermatosis in cattle [J]. *Animals Breeding and Feed*, 2022, 21(7): 90-92.
- [29] FA S, OSMAN A, AH A H. Incidence of lumpy skin disease among Egyptian cattle in Giza Governorate, Egypt [J]. *Veterinary World*, 2011; 162.
- [30] AHMED W, ZAHER K. Observations on lumpy skin disease in local Egyptian cows with emphasis on its impact on ovarian function [J]. *African Journal of Microbiology Research*, 2008, 2: 252-257.
- [31] YUAN L J, HENSLEY C, MAHSOUB H M, et al. Microbiota in viral infection and disease in humans and farm animals [J]. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2020, 171: 15-60.
- [32] 蒙伟嘉. 牛结节性皮肤病的临床特点及防控措施 [J]. *畜禽业*, 2022, 33(4): 113-115.
- MENG W J. Clinical characteristics and prevention measures of nodular dermatosis in cattle [J]. *Livestock and Poultry Industry*, 2022, 33(4): 113-115.
- [33] DATTEN B, CHAUDHARY A A, SHARMA S, et al. An extensive examination of the warning signs, symptoms, diagnosis, available therapies, and prognosis for lumpy skin disease [J]. *Viruses*, 2023, 15(3): 604.
- [34] BALINSKY C A, DELHON G, SMOLIGA G, et al. Rapid preclinical detection of sheeppox virus by a real-time PCR assay [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2008, 46(2): 438-442.
- [35] OCHWO S, VANDERWAAL K, NDEKEZI C, et al. Molecular detection and phylogenetic analysis of lumpy skin disease virus from outbreaks in Uganda 2017-2018 [J]. *BMC Veterinary Research*, 2020, 16(1): 66.
- [36] KUMAR N, CHANDER Y, KUMAR R, et al. Isolation and characterization of lumpy skin disease virus from cattle in India [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0241022.
- [37] EL-ANSARY R E, EL-DABAE W H, BREAM A S, et al. Isolation and molecular characterization of lumpy skin disease virus from hard ticks, *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus* in Egypt [J]. *BMC Veterinary Research*, 2022, 18(1): 302.
- [38] KUMAR N, CHANDER Y, KUMAR R, et al. Isolation and characterization of lumpy skin disease virus from cattle in India [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0241022.
- [39] BEARD D P. Chapter 3. 4. 12. Lumpy skin disease (version adopted in May 2023) [Z]. *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, twelfth edition 2023. OIE, 2023: 1-16
- [40] AMIN D M, SHEHAB G, EMRAN R, et al. Diagnosis of naturally occurring lumpy skin disease virus infection in cattle using virological, molecular, and immunohistopathological assays [J]. *Veterinary World*, 2021, 14(8): 2230-2237.
- [41] SHALABY M A, EL-DEEB A, EL-THOLOTH M, et al. Recombinase polymerase amplification assay for rapid detection of lumpy skin disease virus [J]. *BMC Veterinary Research*, 2016, 12(1): 244.
- [42] 聂福平, 王昱, 黄秋华, 等. 牛结节性皮肤病病毒 TaqMan-MGB 荧光 PCR 检测方法的建立 [J]. *中国兽医科学*, 2017, 47(9): 129-134.
- NIE F P, WANG Y, HUANG Q H, et al. Establishment of TaqMan-MGB real-time fluorescent PCR for rapid detection of lumpy skin disease virus [J]. *Chinese Veterinary Science*, 2017, 47(9): 129-134.
- [43] 刘存, 刘孟超, 张月, 等. 牛结节性皮肤病病毒荧光定量 PCR 方法的建立与应用 [J]. *中国动物传染病学报*, 2024, 32(2): 146-150.
- LIU C, LIU M CH, ZHANG Y, et al. Development and application of a real-time PCR method for detection of lumpy skin disease virus [J]. *Chinese Journal of Animal Infectious Diseases*, 2024, 32(2): 146-150.
- [44] SAMOJLOVIĆ M, POLACEK V, GURJANOV V, et al. Detection of antibodies against Lumpy skin disease virus by Virus neutralization test and ELISA methods

- [J]. *Acta Veterinaria*, 2019, 69(1): 47-60.
- [45] KREŠIĆ N, ŠIMIĆ I, BEDEKOVIĆ T, et al. Evaluation of serological tests for detection of antibodies against lumpy skin disease virus[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2020, 58(9): 348-320.
- [46] HAEGEMAN A, DE LEEUW I, MOSTIN L, et al. An Immunoperoxidase Monolayer Assay (IPMA) for the detection of lumpy skin disease antibodies[J]. *Journal of Virological Methods*, 2020, 277: 113-800.
- [47] TUPPURAINEN E, ALEXANDROV T, BELTRAN-ALCRUDO D. Lumpy skin disease field manual-a manual for veterinarians[M]. 2017.
- [48] 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: 104-595.
- [49] (EFSA) E F S A, CALISTRI P, DE CLERCQ K, et al. Lumpy skin disease epidemiological report IV: Data collection and analysis[J]. *EFSA Journal European Food Safety Authority*, 2020, 18(2): 6-010.
- [50] HAEGEMAN A, DE LEEUW I, MOSTIN L, et al. Comparative evaluation of lumpy skin disease virus-based live attenuated vaccines[J]. *Vaccines*, 2021, 9(5): 473.
- [51] ZHUGUNISSOV K, BULATOV Y, ORYNBAYEV M, et al. Goatpox virus (G20-LKV) vaccine strain elicits a protective response in cattle against lumpy skin disease at challenge with lumpy skin disease virulent field strain in a comparative study[J]. *Veterinary Microbiology*, 2020, 245: 108-695.
- [52] BEN-GERA J, KLEMENT E, KHINICH E, et al. Comparison of the efficacy of Neethling lumpy skin disease virus and x10RM65 sheep-pox live attenuated vaccines for the prevention of lumpy skin disease-the results of a randomized controlled field study[J]. *Vaccine*, 2015, 33(38): 4-837-4-842.
- [53] 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): e0-232-584.
- [54] MA J, YUAN Y X, SHAO J W, et al. Genomic characterization of lumpy skin disease virus in Southern China[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2022, 69(5): 2-788-2-799.
- [55] HAMDI J, BOUMART Z, DAOUAM S, et al. Development and evaluation of an inactivated lumpy skin disease vaccine for cattle[J]. *Veterinary Microbiology*, 2020, 245: 108-689.
- [56] ES-SADEQY Y, BAMOUH Z, ENNAHLI A, et al. Development of an inactivated combined vaccine for protection of cattle against lumpy skin disease and bluetongue viruses[J]. *Veterinary Microbiology*, 2021, 256: 109-046.
- [57] CHERVYAKOVA O, ISSABEK A, SULTANKULOVA K, et al. Lumpy skin disease virus with four knocked out genes was attenuated in vivo and protects cattle from infection[J]. *Vaccines*, 2022, 10(10): 1-705.
- [58] ZHANG C L, MARUGGI G, SHAN H, et al. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 594.
- [59] NAVEED M, HASSAN J, AZIZ T, et al. A one-health approach to design an mRNA-based vaccine candidate against the lumpy skin disease virus as an alternative to live-attenuated vaccines[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2023, 27(13): 6-401-6-413.
- [60] KAKAKHEL S, AHMAD A, MAHDI W A, et al. Annotation of potential vaccine targets and designing of mRNA-based multi-epitope vaccine against lumpy skin disease virus via reverse vaccinology and agent-based modeling[J]. *Bioengineering*, 2023, 10(4): 430.
- [61] KAR P P, ARAVETI P B, KURIAKOSE A, et al. Design of a multi-epitope protein as a subunit vaccine against lumpy skin disease using an immunoinformatics approach[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 19-411.
- [62] AKTHER M, AKTER S H, SARKER S, et al. Global burden of lumpy skin disease, outbreaks, and future challenges[J]. *Viruses*, 2023, 15(9): 1-861.
- [63] ANWAR A, NA-LAMPANG K, PREYAVICHYA-PUGDEE N, et al. Lumpy skin disease outbreaks in Africa, Europe, and Asia (2005-2022): Multiple change point analysis and time series forecast[J]. *Viruses*, 2022, 14(10): 2-203.
- [64] 马晓艳, 王文, 苏晓慧, 等. 新疆伊犁州首起牛结节性皮肤病疫情的诊断及处置[J]. *中国动物检疫*, 2021, 38(4): 102-107.
- MA X Y, WANG W, SU X H, et al. Diagnosis and disposal of the first outbreak of bovine lumpy skin disease in Yili prefecture, Xinjiang[J]. *China Animal Health Inspection*, 2021, 38(4): 102-107.
- [65] 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[J]. *中华人民共和国农业农村部公报*, 2020(8): 74-77.
- [66] 农业农村部. 中华人民共和国农业农村部公告 第 670 号[J]. *中华人民共和国农业农村部公报*, 2023(6): 114-116.
- [67] 农业农村部. 中华人民共和国农业农村部公告 第 573 号[J]. *中华人民共和国农业农村部公报*, 2022(8): 118-120.
- [68] 中华人民共和国动物防疫法[J]. *中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会公报*, 2021(2): 237-251.