

耿庆华, 王哲晖, 于恒智, 等. 裂谷热流行病学及疫苗研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (12): 118-125.

GENG Q H, WANG Z H, YU H Z, et al. Progress in research on epidemiology and vaccine of Rift Valley fever [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (12): 118-125.

裂谷热流行病学及疫苗研究进展

耿庆华¹, 王哲晖¹, 于恒智¹, 王永刚¹, 李成镛¹, 贾赞², 王群³, 姜焱^{4*}

(1. 沈阳海关, 辽宁 沈阳 110016;

2. 大连海关技术中心, 辽宁 大连 116001;

3. 青岛海关技术中心, 山东 青岛 266002;

4. 南京海关动植物与食品检测中心, 江苏 南京 210001)

摘要: 裂谷热是由裂谷热病毒 (Rift Valley fever, RVF) 引起的一种重要的人兽共患病, 被世界动物卫生组织 (WOAH) 列为通报疫病, 已在非洲和阿拉伯半岛造成多次暴发, 给对人类和动物健康危害巨大。据报道我国有很多地区是裂谷热发生和传播的中高风险地区。本文对国外研究裂谷热流行病学和疫苗的研发进展进行了综述, 以期对我国对裂谷热的研究以及口岸预防控制的制定提供依据和思路。

关键词: 裂谷热; 流行病学; 公共卫生; 危害; 疫苗研制

中图分类号: S855 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2024)12-0118-08

Progress in research on epidemiology and vaccine of Rift Valley fever

GENG Qinghua¹, WANG Zhehui¹, YU Hengzhi¹, WANG Yonggang¹, LI Chengyong¹, JIA Yun²,

WANG Qun³, JIANG Yan^{4*}

(1. Shenyang Customs, Shenyang 110016, China;

2. Dalian Customs Technology Center, Dalian 116001, China;

3. Qingdao Customs Technology Center, Qingdao 266002, China;

4. Nanjing Customs Animal, Plant and Food Testing Center, Nanjing 210001, China)

Abstract: Rift Valley fever (RVF) is an important zoonotic disease caused by the Rift Valley Fever virus (RVF). It is classified as a Class A infectious disease by the World Organization for Animal Health (WOAH) and has caused multiple outbreaks in Africa and the Arabian Peninsula, posing a significant threat to human and animal health. According to existing reports, many areas in China are medium to high risk areas for the occurrence and spread of Rift Valley Fever. This article is a review of the progress in research on the epidemiology and vaccine development of Rift Valley Fever in foreign countries, in order to provide a basis and ideas for China's research on Rift Valley Fever and the formulation of port prevention and control measures.

Keywords: Rift Valley fever; epidemiology; public health; hazards; vaccine development

裂谷热 (RVF) 是由裂谷热病毒 (Rift Valley fever virus, RVFV) 引起的一种蚊媒传播的人兽共患病。RVFV 为有包膜分节段的单股 RNA 病毒, 国际病毒学分类委员会将其列为布尼亚病毒目白蛉纤病毒科白蛉热病毒属 (*Phlebotomus*), 其基因组为 3 条相互独立的 RNA 片段 (S、M 和 L)。S 片编码病毒非结构蛋白 NSs 和病毒核心蛋白 NP; M 片段编码结

构蛋白 Gn 和 Gc、非结构蛋白 NSm 和一种 NSm 与 Gn 的融合蛋白; L 片段编码 RNA 依赖的 RNA 聚合酶。RVFV 宿主范围广泛, 可以感染人、家畜和野生哺乳动物, 主要危害反刍类家畜, 造成新生幼畜的高死亡率和孕畜的“流产风暴”。人感染后, 大多数表现为自限性流感样症状, 部分病例会发展为严重疾病。该病多发于蚊虫活动频繁的季节, 特征病变为肝损伤, 被世界动物卫生组织 (WOAH) 列为通报疫病。自 1931 年裂谷热发现以来, 裂谷热的地理分布范围已经扩大, 现在主要在非洲和阿拉伯半岛地区流行, 其中 30 多个国家报道过该病毒的存在, 14 个国家有过暴发流行。重要的是, 在欧洲和美洲发现了传播 RVFV 的昆虫媒介, 这为 RVFV 在新地点的出现打

收稿日期: 2024-01-04; 修回日期: 2024-11-01

基金项目: 海关总署揭榜挂帅项目 (2023HK005)

第一作者: 耿庆华, 女, 博士

* 通信作者: 姜焱, 博士, 研究员, 研究方向: 动物检疫, E-

mail: 544235973@qq.com。

开了大门,并可能导致相当大的人类发病率和死亡率以及经济损失^[1-2]。RVFV除了有可能成为一种新出现的病毒性疾病外,还被美国国家过敏和传染病研究所列为A类优先病原体,并且由于易于吸入感染而被视为潜在的生物恐怖威胁^[3]。

我国具备裂谷热病毒传播所需要的气候、地理、媒介以及易感动物等条件。2016年7月,中国确诊1例源于非洲的输入性裂谷热病例,这也是截至目前为止,我国唯一的裂谷热输入性病例。2015年,世界卫生组织(WHO)病原体优先排序研讨会将RVF列入“可能引发公共卫生紧急情况的严重新发疾病,且没有或缺乏预防和治疗解决方案”^[4]。与此同时,《Science》杂志根据对疫苗和治疗药物的需求,将裂谷热列为研究的前10大优先事项^[5]。因此,裂谷热显然是一种相关的新兴疾病,如果在新的地点出现,可能会造成相当大的经济损失以及人类发病率和死亡率。因而在国际间交通、贸易日益频繁和紧密的今天,对裂谷热开展相关研究,做好各方面技术储备也是我国公共卫生领域的重要任务。

1 RVF 流行病学

1.1 昆虫媒介在传播中的作用

自从鉴定出RVFV以来,蚊子等昆虫就被认为是重要的传播媒介^[6]。RVFV可以感染广泛的节肢动物,包括嗜蚊库蠓^[7]、放血沙蝇^[8]和蜚虫等^[9]。然而,实验室数据和观察到的田间数据显示,蚊子以外的节肢动物的传播是机械的,而不是生物性的。RVFV已从多个属的蚊子物种中分离出来。伊蚊是主要的宿主和媒介,而库蚊、按蚊和曼索尼亚是重要的二级媒介,有助于该病的传播和流行病的扩大。目前在流行地区的50多种蚊子中检测到了RVFV,至少有47种^[10]有传播病毒的能力,主要在伊蚊属和库蚊属。

据研究,RVFV可以通过卵从受感染的蚊子传播到后代是RVFV维持地方流行的主要原因^[11]。洪水伊蚊是RVFV维持的主要媒介,其在容易发生季节性洪水的低洼草原产卵,这些卵能经受住干燥,并能存活数年,一旦产卵,胚胎继续发育为完整的一龄幼虫,在卵内保持休眠状态^[12]。强烈而长时间的降雨,可导致幼虫大量孵化^[13]。这样受感染的卵孵化成成虫蚊子,然后携带RVFV的蚊子以被洪水吸引的反刍动物为食,开始了RVFV的地方性流行。持续数周的洪水为次级扩增媒介(通常是库蚊属)创造了一个半永久性的栖息地,导致从地方性循环转变为范围更为广泛的流行病循环^[14]。这些蚊子取代伊蚊在水面产卵,以该地区的病毒宿主为食。暴雨期间,蚊子数

量激增导致牲畜感染增加,许多媒介物种和反刍动物之间出现病毒扩增。随着越来越多的牲畜被感染,传染给人类的机会也在增加。

RVFV通过反刍动物和蚊子之间的水平传播维持在动物之间的流行。蚊子的感染是剂量依赖性的,因此,要也被视为是扩增宿主,滴度必须足够高,持续时间必须足够长,来支持进一步传播。人类的天然病毒血症为 $1 \sim 8 \lg \text{ PFU/mL}$ (平均发病后3 d检测到)^[15],牲畜为 $6 \sim 8 \lg \text{ PFU/mL}$ ^[16],小牛和羔羊的病毒血症可以持续 5 d ^[17]。充血蚊子的平均病毒滴度比蚊子吸入的低100倍^[18]。使用体外唾液采集,计算出蚊子每次叮咬时注射约 50 PFU/mL RVFV ^[19]。

1.2 家畜与野生动物在传播中的作用

RVFV在驯养的反刍动物中具有高致病性,反刍动物会产生足够的病毒血症,可以感染吸血的蚊子,并进一步的传播,因而被认为是扩增宿主。最严重的疾病发生在发育中的胎儿和日龄很小的动物身上,年龄较大的动物抵抗力更强。3种最易感常见的家畜是牛、绵羊和山羊,在患病后大约一周内的受感染动物血液中发现高滴度的病毒。牲畜中的传播是由蚊子叮咬引起的,并通过直接接触受感染的体液在畜群中扩大,库蚊和曼索尼亚蚊被认为是病毒血症动物和人类之间水平传播的罪魁祸首^[20]。目前研究表明,动物之间的RVFV没有发现像常见呼吸道感染那样通过呼吸道飞沫和鼻腔分泌物传播的证据^[21],对于牲畜来说,动物之间的直接传播可能很罕见或根本不存在。患有急性RVFV感染的绵羊与高度易感的免疫功能低下的未感染羔羊共同饲养,没有发现任何病毒传播的迹象^[22]。

垂直传播发生在所有易感牲畜物种中,即使在没有检测到病毒血症的怀孕绵羊身上也证明了这一点^[23]。在怀孕大鼠的啮齿动物模型中,在生病和无症状的大鼠身上发现了垂直传播,怀孕的动物比未怀孕的动物更容易死亡。这些动物的胎盘是病毒复制的主要部位^[24]。然而没有经历裂谷热暴发的绵羊和山羊血清反应呈阳性的证据表明,该病毒可在牲畜中发生低水平传播^[25]。

尽管动物与人类接触是人类感染RVFV的一种重要方式,但动物之间相互传播的频率仍不清楚。Daubney等^[26]发现将患有RVF动物的血液接种到健康动物身上可以传播RVF;然而,无论是自然感染还是实验室研究都没有发现RVFV可以在动物之间自然传播的证据。而另一方面,几项研究发现在实验室环境中,RVFV可以在绵羊之间水平传播^[27]。尽管有报道称感染奶牛的牛奶含有RVFV,但在尿液、粪便和牛奶中RVFV的释放水平是不稳定的。在实验室

接种 RVFV 的动物呼吸道分泌物中也检测到了病毒的存在,但尚不确定这是否是动物间的自然传播方式。

像大多数虫媒病毒一样,RVFV 在蚊子和脊椎动物宿主之间交替传播。在非洲的许多野生哺乳动物物种中,包括骆驼、蝙蝠、狮子和大象,都发现了 RVFV 感染的证据(通过血凝素抑制或中和抗体滴度来确定)。该病毒会在这些物种中引起轻度或隐性疾病,但目前还不清楚是否有野生动物物种是扩增宿主。据报道,肯尼亚、博茨瓦纳和南非水牛体内的 RVFV 循环水平较低^[29],长颈鹿、水鹿和跳羚也有死亡^[30]。野生动物被怀疑有助于 RVFV 的维持,但推动这种猜测的证据仅限于某些野生动物物种中存在抗体^[31]。病毒在蚊子体内的扩增与蚊子的数量和繁殖行为有关,这些行为因极端干旱后的强降雨而扩大^[32]。然而,目前研究发现野生动物感染 RVFV 的病毒血症滴度达不到可以传播给蚊子的水平。

1.3 人类暴露途径

人类可能通过不同途径接触 RVFV,即蚊子叮咬或与患病动物接触。蚊子是 RVFV 传播给动物和人的宿主和媒介。驯养动物被认为是繁殖宿主^[33],也就是说,它们表现出高病毒血症,并通过蚊子以及处理传染性动物组织的人来扩大传播。人类因蚊子或接触而感染的频率尚不清楚,许多研究表明,媒介传播对人类的可能性较小^[34]。与 RVFV 感染可能性较高的因素是由许多有动物相关的职业和家庭行为驱动的,包括食用、处理或屠宰生病的动物,如放牧、挤奶、屠宰动物^[35];职业暴露比在家中与动物密切接触或照顾动物的人引起更高的发病率,并且可能与接触大量的动物及其体液有关^[36]。有许多报道将人类感染追溯到处理受感染动物的器官、组织和血液^[37]。这些研究还发现,更严重的疾病与处理流产的牲畜胎儿有关。

气溶胶也是一种可能的传播途径,暴露可能通过眼睛、鼻子和嘴巴的黏膜,或通过皮肤上的伤口和擦伤发生。从血液和组织中吸入雾化颗粒的可能性也是存在的。早期研究表明,RVFV 在气溶胶形式下具有高度稳定性和传染性^[38]。1977 年埃及暴发疫情期间,6 名采集样本的调查人员在用割喉技术屠宰一只重病动物的过程中接触到了 RVFV,采集动物喷出的血液进行分析,发现其具有非常高的病毒滴度^[39]。6 名研究人员都被感染,但在屠宰过程中均未与动物组织或血液有过接触,推测的感染途径可能是吸入屠宰过程中喷出的血滴等产生的气溶胶所致。

感染 RVFV 的牲畜胎儿死亡率很高^[39],但其对人类胎儿的影响并不明显。20 世纪 80 年代进行的两项研究没有发现 RVF 感染与流产之间的相关性,

RVFV 血清阳性(IgG)的妇女流产或死产的发生率并不高^[40]。妊娠期感染急性 RVFV 的妇女流产率(54%)高于未感染 RVF 的妇女(12%, $P < 0.0001$)。特别是,RVFV 感染与中晚期流产有关。在 1 份病例报告中,1 名沙特阿拉伯妇女在家中分娩了 1 名足月婴儿,分娩前 4 d,这位母亲报告了与 RVF 一致的症状,包括发烧、肌肉疼痛和头痛。几天后,婴儿发烧、嗜睡、肝脏肿大等临床症状^[41],血清 RVFV-IgM 阳性。该家庭饲养的绵羊和山羊受到裂谷热流行的影响。2008 年记录了第二例垂直传播病例,当时 1 名苏丹孕妇出现发烧和头痛症状。症状出现 10 d 后(妊娠 38 周),她产下了 1 名患有皮疹和肝脏肿大的男婴。来自母亲和婴儿的血清均检测出 RVFV 特异性 IgM 阳性^[42]。

2 RVFV 公共卫生影响及造成经济损失

在 20 世纪 30 年代发现 RVFV 后发生了几次大的流行。1977—1979 年发生在埃及有记录以来最大的裂谷热暴发,估计有 20 万例人类病例,其中 598 例死亡^[43]。1997—1998 年,在异常强的降雨之后,东非暴发了一场大规模疫情,估计有 89 000 人感染,导致 478 人死亡^[44]。2000 年 RVF 在非洲大陆以外的首次暴发发生在沙特阿拉伯,有 880 例实验室确诊的人类病例,其中 123 例死亡^[45]。在此期间,也门记录了 1 328 例病例和 166 例死亡病例。有证据表明,阿拉伯半岛出现的 RVFV 毒株起源于 1997—1998 年东非疫情^[46]。2008 年,苏丹报告了 747 例人类病例和 230 例死亡,自 2016 年以来,尼日尔和东非的小规模疫情已导致大量人类死亡^[47]。

裂谷热暴发可能在地方和国家层面产生可怕的社会经济后果^[48]。除了人类发病和死亡的直接成本外,牲畜死亡和随后的减产还使生产者损失了数百万美元。肯尼亚有记录的第一次疫情估计导致 5 000 只动物死亡,而 1950—1951 年肯尼亚和南非更大规模的疫情导致超过 10 万只羊死亡,约 50 万只羊堕胎^[49]。在沙特阿拉伯,疫情导致牲畜广泛死亡,牛、羊、山羊和骆驼流产多达 4 万例^[50]。在 2006—2007 年坦桑尼亚暴发的疫情中,牲畜死亡率估计为 50 000^[45]。动物的损失可能会对改变牛群动态产生连锁反应,例如,当相当大比例的幼兽被杀死时,下一代的繁殖数量就会减少,从而导致进一步的、潜在的长期生产损失^[49]。除了牲畜的直接损失外,疫情期间还对牲畜出口实施了禁运,这可能会对严重依赖动物贸易的经济产生严重影响。总体而言,索马里因 2006—2007 年疫情造成的损失估计为 4.71 亿美元,占国内生产总值的 5%。同样的疫情在肯尼亚造成了 6 600 万美

元的损失^[48]。沙特阿拉伯和也门分别遭受了1 000万美元和1.07亿美元的经济损失。

3 RVFV 疫苗的研究进展

疫苗接种是控制裂谷热疫情的主要途径。目前两种灭活疫苗,即NDBR-103和TSI-GSD-200,以及1种减毒活疫苗MP-12和转基因克隆13疫苗已经过测试,并获得兽医使用许可,但这些疫苗的安全性和效力并不理想^[51]。此外,还缺乏区分受感染动物和接种这些疫苗动物的鉴别方法,使其难以在裂谷热非流行国家普遍使用。由于这些局限性,目前一些发达国家正在进行大量研究,以开发更安全的动物和人类使用的RVF疫苗。

3.1 常规减毒RVF疫苗

Smithburn也是最广泛使用的牲畜RVF疫苗,该疫苗是1949年通过在小鼠大脑中连续传代来减弱RVF毒株病毒而开发的^[52]。用于制作该疫苗的RVFV是1944年从乌干达捕获的蚊子中分离出来^[53]。在接种Smithburn疫苗的小牛中,中和抗体滴度在接种后第14天达到1:64以上,在第28天达到1:192以上。接种疫苗的动物没有表现出任何RVF的临床症状,并且在用毒力RVFV攻击后无法检测到病毒血症^[54]。Smithburn疫苗的成本相对较低,而且在单次给药后能够诱导长期免疫,但人们对其使用提出了许多安全问题。该疫苗会导致怀孕动物流产率高^[55],并会导致内脏器官发生有害变化^[56]。由于这些安全问题,不建议在RVFV尚未传播的国家使用Smithburn疫苗^[57]。

MP-12疫苗于1985年开发,是一种针对人类和动物使用的减毒活疫苗候选疫苗。它是在诱变剂5-氟尿嘧啶存在的情况下,通过致病性RVFV毒株ZH548在MRC-5细胞中的连续12次传代产生的^[58]。MP-12疫苗的免疫原性和安全性已在几种动物模型中进行了广泛研究。在用MP-12给母羊接种疫苗后,未发现病毒血症。7 d以内的羔羊在接种疫苗后的5~7 d产生了中和抗体,在2周时实现了对RVFV野毒攻击的保护。除了短暂的发热和短暂的低滴度病毒血症外,没有发现其他不良反应^[59]。人类单剂量MP-12具有高度免疫原性,93%的受试者产生了抗RVFV特异性抗体。高达82%的接种者在接种疫苗后至少一年内保持血清阳性,80%空斑减少中和试验(PRNT80)中和抗体效价1:20以上^[60]。尽管在研究中MP-12疫苗总体上安全性良好,但也有一些严重不良事件的报道。该疫苗在妊娠早期给药时,会导致小牛肝细胞变性和坏死的多灶随机区域^[61],以及绵羊的致畸作用和流产^[62]。

3.2 福尔马林灭活疫苗

Randall等^[63]从感染了嗜热性RVFV的毒株的猴肾细胞培养物中开发了福尔马林灭活的RVF疫苗NDBR-103,该RVFV在小鼠中经过176次腹膜内或静脉内传代。这种疫苗在1 000多名免疫接种者中只出现轻微的不适反应,43名接种该疫苗的人中有40人产生保护性中和抗体,并在加强后提供长达20个月的保护^[64]。NDBR-103疫苗具有相对良好的免疫反应,但在相关研究中发现了一些安全问题。因此,使用二倍体胎儿恒河猴肺细胞传代开发了疫苗TSI-GSD-200^[65]。TSI-GSD-200疫苗接种的反应是轻微的,只引起有限的局部反应,没有发烧、系统反应。据报道,90%的接种者对TSI-GSD-200疫苗产生了保护性免疫反应。虽然TSI-GSD-200疫苗是安全的,但它的主要限制是需要多次注射才能诱导和维持保护性免疫作用^[66]。

3.3 转基因活疫苗

克隆13疫苗是另一种广泛使用的RVF减毒活疫苗,该疫苗是使用在致病NSs基因中具有69%自然缺失的RVFV菌株74HB59开发的,该毒株是从1974年中非共和国暴发的RVF期间的1例非致死性人类RVFV感染病例中获得的^[67]。据报道,克隆13疫苗不会引起RVF症状,它能预防妊娠不同阶段RVF[毒性攻击^[68]。通过病毒中和试验和IgG和IgM ELISA测量的血清转化率约为70%,并可以持续约一年^[69]。

为了提高MP-12疫苗的安全性,使用反向遗传学将主要靶向致病NSs和Nsm基因进行突变开发的减毒疫苗arMP-12ΔNSm21/384。该疫苗的安全性和免疫原性已在动物中进行了广泛评估。肌肉接种该疫苗的山羊第7天时均可检测到中和抗体,到第28天,所有山羊的保护性PRNT80滴度在1:40以上。接种疫苗后未检测到任何山羊的病毒血症^[70]。对绵羊、山羊和牛的arMP-12ΔNSm21/384的评估表明,该疫苗没有发生毒力逆转。

Wichgers-Schreur等^[71]开发了一种新型减毒活病毒疫苗vRVFV-4S,该疫苗是将RVFV基因组去除NSs基因的S段、同时将M段拆分为编码Gn或Gc两个片段改造而成。在小鼠鼻内接种后,该病毒不会引起脑炎,在怀孕的母羊中,也不会引起病毒血症或穿过绵羊胎盘屏障^[72]。用该疫苗对羔羊、山羊和小牛进行单一疫苗接种,可诱导对同源毒株攻击的保护性免疫,并对遗传上不同的RVFV毒株提供完全保护^[73]。在怀孕的母羊中,单次接种vRVFV-4S可以完全防止垂直传播和流产^[74]。

3.4 其他疫苗及今后的方向

很多 RVF 新型疫苗取得了巨大进展,比市售的减毒活疫苗和灭活疫苗具有更好的安全性和有效性,如 DNA 疫苗、重组亚基蛋白疫苗和病毒载体疫苗等。

3.4.1 DNA 疫苗

Chrun 等^[75]在绵羊中评估由编码 RVFV 的 Gn 基因的 DNA 疫苗的免疫保护性时发现在感染性 RVFV 攻击时,该疫苗可以提供显著的临床和免疫保护作用。这种保护作用与抗 eGn-IgG 抗体有关,而不是与 T 细胞反应有关,但令人惊讶的是,这些抗体在体外没有中和作用。其他保护机制,如补体依赖性抑制、抗体依赖性细胞毒性也可能发挥了作用。用名为 1974 VNIIIVi 的 RVFV 毒株的全长 Gn 和 Gc 基因克隆编码生产 pHRVF/Gn 和 pHRVF/Gc DNA 疫苗组合免疫的小鼠产生了较高的病毒中和抗体滴度,范围为 1:16~1:32^[76]。

3.4.2 病毒载体疫苗

一种利用牛结节性皮肤病病毒 (LSDV) 为载体表达 RVFV Gn 和 Gc 的重组疫苗 (rLSDV-RVFV) 在绵羊和小鼠中诱导了中和抗体,并完全保护它们免受 RVFV 毒力攻击。在牛中,接种 rLSDV-RVFV 的动物在 RVFV 攻击后均未表现出典型的 RVFV 感染的临床症状。接种疫苗后,5 头小牛中有 3 头出现中和抗体,并在攻毒后第 6 天显著增加^[77]。

一种表达蓝舌病毒 (BTV) 蛋白 NS1 和 VP2 以及 RVFV-Gn 和 Gc 的二价 MVA 载体疫苗 (MVA-GnGc-VP2 和 MVA-GnGc-NS1),可以诱导适应性免疫反应,并保护小鼠和绵羊免受 BTV 和 RVF 的感染。用 MVA-GnGc-NS1 免疫的小鼠,在用 RVFV 感染后没有出现任何临床症状或病毒血症,并且在整个试验中保持健康的状态。在绵羊,这种疫苗降低了平均直肠温度,并显著降低了 RVFV 攻击后的病毒血症。该疫苗可保护绵羊免受肝损伤,因为在使用毒力 RVFV 攻击后,天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 的水平没有显著变化^[78]。

3.4.3 亚单位疫苗

含有 Gn 的重组亚单位疫苗 Gne-S3 在单剂疫苗接种后 3 周内产生中和抗体反应,并保护用毒力 RVFV 攻击的羔羊免受病毒血症、发热、肝损伤和死亡率的影响^[79]。在用强毒株 Kenya-128B-15 RVFV 攻击后,该疫苗在所有接种疫苗的绵羊中提供了完全的保护,如预防病毒血症、发烧和没有 RVFV 相关的组织病理学损伤等^[80]。接种该疫苗的牛也没有出现病毒血症、发烧和 RVFV 相关的组织病理学损伤^[81]。

利用新兴技术自组装多聚蛋白支架颗粒

(MPSP) 研制的含有 RVFV-Gn 头部结构域的亚单位疫苗 (Gnhead MPSP) 降低了攻毒小鼠的死亡率,并保护羔羊在免疫后免受病毒血症和临床症状的影响。当该疫苗与另外两种 MPSP 偶联时,对羔羊提供了充分的保护^[82]。

上述这些疫苗,虽然有的有很强的免疫保护效果,且副作用小,但还处于研究阶段。到目前为止,有少数获得许可的 RVF 疫苗,都是针对动物使用的。然而,这些基于经典减毒活病毒、自然减毒活病毒或灭活病毒的疫苗,由于具有不良特性,在 RVF 非流行地区未获得完全许可^[51]。目前获得许可的动物 RVF 疫苗存在缺陷,需要开发更安全的候选疫苗。尽管减毒活疫苗的安全性有待考量,但在单剂接种后会诱导强大的保护性免疫反应,从而产生高效力保护作用。因此,使用反向遗传学来去除或突变病毒中负责毒力的基因是开发更安全的减毒 RVF 活疫苗的主要策略。

4 结语

由于 RVFV 对动物和人类引发的各种疾病以及可能造成的大规模农业经济损失,加剧了人们对使用 RVFV 作为生物恐怖剂的担忧。美国、荷兰、英国和欧盟的许多地区已被确定为未来 RVFV 出现的潜在地点,这些地区有能够传播 RVFV 的蚊子物种、广泛的牲畜经济和贸易,以及用于维持病毒传播的潜在野生动物宿主。气候和季节极端的变化可能会扩大 RVFV 引入这些地区的潜力,支持扩大病媒丰度和牲畜条件。刘博洋^[83]对我国 RVFV 易感动物密度、媒介环境适宜性以及气候条件进行了深入研究和评估,结果发现我国华南、华中及华东的部分地区和西南大面积地区,以及西北的局部地区是 RVF 中高水平风险地区。其中,云南、广西以及西藏南部的局部地区均存在不同程度的裂谷热发病风险,这些省份与多国接壤,且西南边境地区缺乏天然屏障,存在边民共牧情况,这些都增加了 RVF 发生和传播的风险。

由于 RVFV 具有复杂的生态循环,涉及广泛的媒介、牲畜和野生动物物种。世界各地存在很多潜在地理区域可能暴发裂谷热,充分的监测是限制其传播的关键。目前 RVFV 主要在非洲和阿拉伯半岛地区流行,随着我国改革开放的深入,“一带一路”国际合作的推进,与疫区国家间的经贸和交往越来越频繁,RVFV 传入我国的风险在加大,需给予特别关注。因而在我国一些高风险地区开展定期、主动的 RVFV 监测是非常必要的,尤其是在暴雨发生的季节里对这些风险地区的媒介蚊虫实施 RVFV 监测是防止我国 RVF 流行和暴发的有效预警工具。此外,由于人类

疫情似乎只有在牲畜中首次扩增后才会发生,因此通过早期识别牲畜疫情,实施适当的控制措施将人类疾病降至最低。另外加大边境基层养殖户和兽医的培训范围,使基层兽医和养殖户能够报告其牲畜中的不明原因疾病,可以对其进行调查,并采取适当的措施来减少 RVFV 的发生和传播。

裂谷热自发现以来,已在非洲和阿拉伯半岛造成多次暴发,对人类和动物健康造成重大影响。然而,我国对裂谷热包括其流行病学、发病机制、临床表现和疫苗开发方面的认识和研究还甚少,由于近几年随着人口增长、城市化、全球化、贸易交流和旅行以及与牲畜的密切互动,各种人畜共患病不断的出现和流行给全世界造成相当大的公共卫生问题和经济损失,我国需要提前在这些方面做好技术储备。

参考文献:

- [1] HARTLEY D M, RINDERKNECHT J L, NIPP T L, et al. Potential effects of Rift Valley fever in the United States [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17 (8): e1.
- [2] KONRAD S K, MILLER S N. A temperature-limited assessment of the risk of Rift Valley fever transmission and establishment in the continental United States of America [J]. *Geospat Health*, 2012, 6 (2): 161-170.
- [3] Department of Health and Human Services. Possession, use, and transfer of select agents and toxins. Final rule [J]. *Fed Regist*, 2005, 73 (201): 61363-61366.
- [4] WHO. WHO publishes list of top emerging diseases likely to cause major epidemics [EB/OL]. (2015-12-10) [2021-12-25]. <https://www.who.int/news/item/10-12-2015-who-publishes-list-of-top-emerging-diseases-likely-to-cause-major-epidemics>.
- [5] COHEN J. Unfilled vials: scientifically feasible vaccines against major diseases are stalled for lack of funds [J]. *Science*, 2016, 351 (6268): 16-19.
- [6] SMITHBURN K C, HADDOW A J, GILLET J D. Rift Valley fever; isolation of the virus from wild mosquitoes [J]. *Br J Exp Pathol*, 1948, 29: 107-121.
- [7] LEE V H. Isolation of viruses from field populations of *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) in Nigeria [J]. *J Med Entomol*, 1979 (1): 76-79.
- [8] TURELL M J, PERKINS P V. Transmission of Rift Valley fever virus by the sand fly, *Phlebotomus duboscqi* (Diptera: Psychodidae) [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1990, 42 (2): 185-188.
- [9] FONTENILLE D, TRAORE-LAMIZANA M, DIALLO M, et al. New vectors of Rift Valley fever in West Africa [J]. *Emerg Infect Dis*, 1998, 4 (2): 289-293.
- [10] TURELL M J, LINTHICUM K J, PATRICAN L A, et al. Vector competence of selected African mosquito (Diptera: Culicidae) species for Rift Valley fever virus [J]. *J Med Entomol* 2008, 45 (1): 102-108.
- [11] PEPIN M, BOULOY M, BIRD B H, et al. Rift Valley fever virus (*Bunyaviridae: Phlebovirus*): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention [J]. *Vet Res*, 2010, 41 (6): 61.
- [12] CLEMENTS A. The biology of mosquitoes: development, nutrition and reproduction [M]. Wallingford: CABI Publishing, 1992: 21-22.
- [13] ANYAMBA A, LINTHICUM K J, SMALL J, et al. Prediction, assessment of the Rift Valley fever activity in East and Southern Africa 2006-2008 and possible vector control strategies [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2010, 83 (2 Suppl): 43-51.
- [14] LINTHICUM K J, DAVIES F G, BAILEY C L, et al. Mosquito species encountered in a flooded grassland dambo in Kenya [J]. *Mosq News*, 1984, 44: 228-232.
- [15] NJENGA M K, PAWESKA J, WANJALA R, et al. Using a field quantitative real-time PCR test to rapidly identify highly viremic Rift Valley fever cases [J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47: 1166-1171.
- [16] GOLNAR A J, TURELL M J, LABEAUD A D, et al. Predicting the mosquito species and vertebrate species involved in the theoretical transmission of Rift Valley fever virus in the United States [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e3163.
- [17] MCINTOSH B M, DICKINSON D B, SANTOS D I. Rift Valley fever 3. Viraemia in cattle and sheep. 4. The susceptibility of mice and hamsters in relation to transmission of virus by mosquitoes [J]. *J S Afr Vet Assoc*, 1973, 44 (2): 167-169.
- [18] LE COUPANEC A, BABIN D, FIETTE L, et al. Aedes mosquito saliva modulates Rift Valley fever virus pathogenicity [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7: e2237.
- [19] AMRAOUI F, KRIDA G, BOUATTOUR A, et al. Culex pipiens, an experimental efficient vector of west Nile and Rift Valley fever viruses in the maghreb region [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e36757.
- [20] MCLINTOSH B M. Rift Valley fever. 1. Vector studies in the field [J]. *J S Afr Vet Med Assoc*, 1972, 43 (4): 391-395.
- [21] WOA. Infection with Rift Valley fever virus [EB/OL]. [2023-11-25]. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.20_RVF.pdf.
- [22] ANYAMBA A, CHRETIEN J P, SMALL J, et al. Developing global climate anomalies suggest potential disease risks for 2006-2007 [J]. *Int J Health Geogr*, 2006, 5: 60.
- [23] ANTONIS A, KORTEKAAS J, KANT J, et al. Vertical transmission of Rift Valley fever virus without detectable maternal viremia [J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2013, 13: 601-606.
- [24] MCMILLEN C M, ARORA N, BOYLES D A, et al. Rift Valley fever virus induces fetal demise in Sprague-Dawley rats through direct placental infection [J]. *Sci Adv*, 2018, 4: 1-13.
- [25] ROSTAL M K, EVANS A L, SANG R, et al. Identification of potential vectors of and detection of antibodies against Rift Valley fever virus in livestock during interepizootic periods [J]. *Am J Vet Res*, 2010, 71: 522-526.
- [26] DAUBNEY R, HUDSON JR. Enzootic hepatitis or Rift Valley fever: an undescribed virus disease of sheep, cattle, and man from east Africa [J]. *J Pathol Bacteriol*, 1931, 34: 545-579.
- [27] BUSQUETS N, XAVIER F, MARTIN-FOLGAR R, et al. Experimental infection of young adult European breed sheep with Rift Valley fever virus field isolates [J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2010, 10 (7): 689-696.

- [28] WICHGERS SCHREUR P J, VAN KEULEN L, KANT J, et al. Co-housing of Rift Valley fever virus infected lambs with immunocompetent or immunosuppressed lambs does not result in virus transmission [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 287.
- [29] BEECHLER B R, BENGIS R, SWANEPOEL R, et al. Rift Valley fever in Kruger National Park: do buffalo play a role in the inter-epidemic circulation of virus? [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2015, 62: 24–32.
- [30] OLIVE M M, GOODMAN S M, REYNES J M. The role of wild mammals in the maintenance of Rift Valley fever virus [J]. *J Wildl Dis*, 2012, 48: 241–266.
- [31] GALE P, KELLY L, SNARY E L. Pathways for entry of livestock arboviruses into Great Britain: assessing the strength of evidence [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2015, 62: 115–123.
- [32] ARSEVSKA E, HELLAL J, MEJRI S, et al. Identifying areas suitable for the occurrence of Rift Valley fever in North Africa: implications for surveillance [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2016, 63: 658–674.
- [33] AHMED KAMAL S. Observations on Rift Valley fever virus and vaccines in Egypt [J]. *Virol J*, 2011, 8: 532.
- [34] World Health Organization. Rift Valley Fever (RVF) [EB/OL]. (2018–02–19) [2023–12–11]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>.
- [35] DE S, PURPURA L, ERVIN E, et al. Rift Valley fever: a survey of knowledge, attitudes, and practice of slaughterhouse workers and community members in Kabale District Uganda [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12: e0006175.
- [36] COOK E A J., GROSSI-SOYSTER E N, GLANVILLE W A, et al. The sero-epidemiology of Rift Valley fever in people in the Lake Victoria Basin of western Kenya [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11: e0005731.
- [37] LABEAUD A D, PFEIL S, MUIRURI S, et al. Factors associated with severe human Rift Valley fever in sangailu, Garissa county, Kenya [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9 (3): e0003548.
- [38] MILLER W S, DEMCIIAK P, ROSENBERGER C R, et al. Stability and infectivity of airborne yellow fever and Rift Valley fever viruses [J]. *Am J Hygiene*, 1963, 77, 114–121.
- [39] HOOGSTRAAL H, MEEGAN J M, KHALIL G M, et al. The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977–1978 2. Ecological and entomological studies [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1979, 73 (6): 624–629.
- [40] NIKLASSON B, LILJESTRAND J, BERGSTROM S, et al. Rift Valley fever: a seroepidemiological survey among pregnant women in Mozambique [J]. *Epidemiol Infect*, 1987, 99 (2): 517–522.
- [41] ARISHI H M, AQEEL A Y, AL HAZMI M M. Vertical transmission of fatal Rift Valley fever in a newborn [J]. *Ann Trop Paediatr*, 2006, 26 (3): 251–253.
- [42] ADAM I, KARSANY MS. Case report: Rift Valley fever with vertical transmission in a pregnant Sudanese woman [J]. *J Med Virol*, 2008, 80 (5): 929.
- [43] LAUGHLIN L W, MEEGAN J M, STRAUSBAUGH L J, et al. Epidemic Rift Valley fever in Egypt: observations of the spectrum of human illness [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1979, 73: 630–633.
- [44] CDC. Rift Valley fever: eastern Africa, 1997–1998 [EB/OL]. (2018–02–19) [2023–12–11]. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00051976.htm>.
- [45] MCMILLEN C M, HARTMAN A L. Rift Valley fever in animals and humans: current perspectives [J]. *Antiviral Res*, 2018, 156: 29–37.
- [46] SAMY A M, PETERSON A T, HALL M. Phylogeography of Rift Valley fever virus in Africa and the Arabian Peninsula [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11 (1): e0005226.
- [47] BABA M, MASIGA D K, SANG R, et al. Has Rift Valley fever virus evolved with increasing severity in human populations in East Africa? [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5 (6): 1–10.
- [48] PEYRE M, CHEVALIER V, ABDO-SALEM S, et al. A systematic scoping study of the socio-economic impact of Rift Valley fever: research gaps and needs [J]. *Zoonoses Public Health*, 2015, 62 (5): 309–325.
- [49] MURITHI R M, MUNYUA P, ITHONDEKA P M, et al. Rift Valley fever in Kenya: history of epizootics and identification of vulnerable districts [J]. *Epidemiol Infect*, 2011, 139 (3): 372–380.
- [50] AI-AFALEQ A I, HUSSEIN, M F. The status of Rift Valley fever in animals in Saudi Arabia: a mini review [EB/OL]. (2011–12–06) [2024–01–03]. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/vbz.2010.0245>.
- [51] ALHAJ M. Safety and efficacy profile of commercial veterinary vaccines against Rift Valley fever: a review study [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 7346294.
- [52] SMITHBURN K. Rift Valley fever: the neurotropic adaptation of the virus and the experimental use of this modified virus as a vaccine [J]. *Br J Exp Pathol*, 1949, 30: 1–16.
- [53] SMITHBURN K C, HADDOW A J, GILLET J D. Rift Valley fever: isolation of the virus from wild mosquitoes [J]. *Br J Exp Pathol*, 1948, 29 (2): 107–121.
- [54] VON TB, ENGELBRECHT A, ZULU G, et al. Safety and efficacy of Rift Valley fever Smithburn and Clone 13 vaccines in calves [J]. *Vaccine*, 2011, 29 (34): 5771–5777.
- [55] BOTROS B, OMAR A, ELIAN K, et al. Adverse response of non-indigenous cattle of European breeds to live attenuated Smithburn Rift Valley fever vaccine [J]. *J Med Virol*, 2006, 78 (6): 787–791.
- [56] KAMAL S A. Pathological studies on post vaccinal reactions of Rift Valley fever in goats [J]. *Virol J*, 2009, 6: 94.
- [57] DUNGU B, LUBISI B A, IKEGAMI T. Rift Valley fever vaccines: current and future needs [J]. *Curr Opin Virol*, 2018, 29: 8–15.
- [58] GROBBELAAR A A, WEYER J, LEMAN P A, et al. Molecular epidemiology of Rift Valley fever virus [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17: 2270–2276.
- [59] MORRILL J C, CARPENTER L, TAYLOR D, et al. Further evaluation of a mutagen-attenuated Rift Valley fever vaccine in sheep [J]. *Vaccine*, 1991, 9: 35–41.
- [60] PITTMAN P R, MCCLAIN D, QUINN X, et al. Safety and immunogenicity of a mutagenized, live attenuated Rift Valley fever vaccine, MP-12, in a Phase 1 dose escalation and route comparison study in humans [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (4): 424–429.
- [61] WILSON W C, BAWA B, DROLET B S, et al. Evaluation of lamb and calf responses to Rift Valley fever MP-12 vaccination [J]. *Vet Microbiol*, 2014, 172 (1/2): 44–50.
- [62] HUNTER P, ERASMUS B J, VORSTER J H. Teratogenicity of a

- mutagenised Rift Valley fever virus (MVP 12) in sheep [J]. Onderstepoort J Vet Res, 2002, 69 (1): 95-98.
- [63] RANDALL R, GIBBS C J, AULISIO C G, et al. The development of a formalin-killed Rift Valley fever virus vaccine for use in man [J]. J Immunol, 1962, 89: 660-671.
- [64] RANDALL R, BINN L N, HARRISON V R. Immunization against Rift Valley fever virus; studies on the immunogenicity of lyophilized formalin-inactivated vaccine [J]. J Immunol. 1964, 93: 293-299.
- [65] MEADORS G F, GIBBS P H, PETERS C J. Evaluation of a new Rift Valley fever vaccine: safety and immunogenicity trials [J]. Vaccine, 1986, 4: 179-184.
- [66] PITTMAN P R, LIU C T, CANNON T L, et al. Immunogenicity of an inactivated Rift Valley fever vaccine in humans; a 12-year experience [J]. Vaccine, 1999, 18: 181-189.
- [67] MULLER R, SALUZZO J F, LOPEZ N, et al. Characterization of clone 13, a naturally attenuated avirulent isolate of Rift Valley fever virus, which is altered in the small segment [J]. Am J Trop Med Hyg, 1995, 53: 405-411.
- [68] DUNGU B, LOUW I, LUBISI A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the Rift Valley Fever Clone 13 vaccine in sheep [J]. Vaccine, 2010, 28: 4581-4587.
- [69] LO M M, MBAO V, SIERRA P, et al. Safety and immunogenicity of onderstepoort biological products Rift Valley fever Clone 13 vaccine in sheep and goats under field conditions in Senegal [J]. Onderstepoort J Vet Res, 2015, 82 (1): 857.
- [70] NYUNDO S, ADAMSON E, ROWLAND J, et al. Safety and immunogenicity of Rift Valley fever MP-12 and arMP-12ΔNSm21/384 vaccine candidates in goats (*Capra aegagrus hircus*) from Tanzania [J]. Onderstepoort J Vet Res, 2019, 86 (1): e1-e8.
- [71] WICHGERS S P J, ORESHKOVA N, MOORMANN R J, et al. Creation of Rift Valley fever viruses with four-segmented genomes reveals flexibility in bunyavirus genome packaging [J]. J Virol, 2014, 88 (18): 10883-10893.
- [72] WICHGERS S P J, VAN L, KANT J, et al. Four-segmented Rift Valley fever virus-based vaccines can be applied safely in ewes during pregnancy [J]. Vaccine, 2017, 35 (23): 3123-3128.
- [73] WICHGERS S P J, ORESHKOVA N, VAN K L, et al. Safety and efficacy of four-segmented Rift Valley fever virus in young sheep, goats and cattle [J]. NPJ Vaccines, 2020, 5 (1): 65.
- [74] WICHGERS SCHREUR P J, OYMANS J, KANT J, et al. A single vaccination with four-segmented Rift Valley fever virus prevents vertical transmission of the wild-type virus in pregnant ewes [J]. NPJ Vaccines, 2021, 6 (1): 8.
- [75] CHRUN T, LACÔTE S, URIEN C, et al. A Rift Valley fever virus Gn ectodomain-based DNA vaccine induces a partial protection not improved by APC targeting [J]. NPJ Vaccines, 2018, 3: 14.
- [76] SELINA O, IMATDINOV I, BALYSHEVA V, et al. Microencapsulated plasmids expressing Gn and Gc glycoproteins of Rift Valley fever virus enhance humoral immune response in mice [J]. Biotechnol Lett, 2020, 42 (2): 529-536.
- [77] 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.
- [78] CALVO-PINILLA E, MARÍN-LÓPEZ A, MORENO S, et al. A protective bivalent vaccine against Rift Valley fever and bluetongue [J]. NPJ Vaccines, 2020, 5 (1): 70.
- [79] KORTEKAAS J, ANTONIS A F, KANT J, et al. Efficacy of three candidate Rift Valley fever vaccines in sheep [J]. Vaccine, 2012, 30 (23): 3423-3429.
- [80] FABURAY B, WILSON W C, GAUDREAU N N, et al. A recombinant Rift Valley fever virus glycoprotein subunit vaccine confers full protection against Rift Valley fever challenge in sheep [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27719.
- [81] WILSON W C, FABURAY B, TRUJILLO J D, et al. Preliminary evaluation of a recombinant Rift Valley fever virus glycoprotein subunit vaccine providing full protection against heterologous virulent challenge in cattle [J]. Vaccines, 2021, 9 (7): 748.
- [82] WICHGERS SCHREUR P J, TACKEN M, GUTJAHR B, et al. Vaccine efficacy of self-assembled multimeric protein scaffold particles displaying the glycoprotein gn head domain of Rift Valley fever virus [J]. Vaccines, 2021, 9 (3): 301.
- [83] 刘博洋. 中国裂谷热媒介分布风险评估及传播模型研究 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2020.