

流产奶牛病原诊断及牛疱疹病毒 4 型感染的防控措施研究

曹立辉¹, 冯欣璞^{2,3}, 吴志钢¹, 张晓云^{2,3,4}

1. 正定县动物疫病预防控制中心, 河北正定 050800;

2. 河北征宇制药有限公司, 河北栾城 051430;

3. 河北省动物专用免疫增强剂技术创新中心, 河北栾城 051430;

4. 河北省兽用免疫增强剂产业技术研究院, 河北栾城 051430

摘要 [目的]对流产奶牛进行诊断,提出有效的防控措施。[方法]2025年5—6月,河北省正定县某奶牛场17头体重500~550 kg的奶牛流产,采集该场流产牛的10份血清样品,分别采用虎红平板凝集试验检测布氏杆菌、ELISA方法检测牛传染性鼻气管炎(IBR)抗体;采集10份流产牛阴道棉拭子采用PCR方法检测牛疱疹病毒4型(BoHV-4)抗原。[结果]流产奶牛以呼吸道和生殖道症状为主,实验室检测布氏杆菌阴性、IBR抗体阳性率为90%、BoHV-4抗原阳性率为40%,确诊为BoHV-4感染。分析BoHV-4的病毒特征与发病特点,提出了加强生物安全、加强饲养管理、提高牛群免疫力和精准治疗的综合防控措施。[结论]目前国内没有针对BoHV-4诊断、防控的国家标准和行业标准,需要加强流行病学调查和改进诊断技术,争取做到早发现、早隔离、早治疗。

关键词 牛疱疹病毒4型(BoHV-4); 流产; 隐性感染; 精准治疗; 流行病学

Diagnosis of pathogens in aborted dairy cows and the prevention and control measures for infection with bovine herpesvirus type 4

CAO Lihui¹, FENG Xinpu^{2,3}, WU Zhigang¹, ZHANG Xiaoyun^{2,3,4}

1. Animal Disease Prevention and Control Center of Zhengding County, Zhengding 050800, China;

2. Hebei JunYu Pharmaceutical Co, Ltd., Luancheng 051430, China;

3. Hebei Province Animal Immunopotentiator Engineering Technology Research Center, Luancheng 051430, China;

4. Hebei Veterinary Immunity Enhancer Industry Technology Research Institute, Luancheng 051430, China

Abstract [Objectives]The aborted dairy cows were diagnosed and the effective prevention and control measures were recommended.[Methods]10 samples of serum were collected from the aborted dairy cows in the farm located in Zhengding County, Hebei Province with 17 dairy cows weighing between 500 and 550 kg aborted between May and June, 2025. The rose bengal plate agglutination test was used to detect *Brucella* anti-

收稿日期:2025-08-21

作者简介:曹立辉,男,1971年生,硕士,高级兽医师。*通信作者:张晓云,女,1981年生,硕士,研究员。

bodies, and the ELISA method was used to detect antibodies against bovine infectious rhinotracheitis (IBR). 10 vaginal swab samples were collected with sterile cotton swabs, and the presence of bovine herpesvirus type 4 (BoHV-4) antigen was examined with polymerase chain reaction (PCR). [Results] The aborted dairy cows were mainly characterized by symptoms of respiratory and reproductive tract. The result for detecting *Brucella* antibodies was negative. The positive rate of IBR antibodies and BoHV-4 antigen was 90% and 40%, confirming the diagnosis of BoHV-4 infection. The comprehensive prevention and control measures including enhancing biosecurity, improving the management of feeding, increasing immunity of herd, and treating precisely were proposed based on analyzing the viral characteristics and disease patterns of BoHV-4. [Conclusions] At present, there are no national or industry standards for the diagnosis, prevention and control of BoHV-4 in China. It is necessary to strengthen epidemiological investigations and improve diagnostic techniques to achieve early detection, isolation, and treatment.

Keywords Bovine herpesvirus type 4 (BoHV-4); abortion; latent infection; precise treatment; epidemiology

BoHV-4 是影响牛繁殖性能的一种病毒,在世界各地广泛分布,可从流产、子宫炎、乳房炎、呼吸道和肠道感染的多种临床病例的牛中分离到^[1],甚至健康牛也可分离到该病毒。尽管大部分 BoHV-4 毒株致病性较弱,但流产和繁殖障碍的病牛的 BoHV-4 抗体水平要明显高于正常牛^[1-2]。BoHV-4 感染后的相关临床症状有流产、肺炎、结膜炎、子宫炎、乳腺炎、脑炎、腹泻等^[3],BoHV-4 常呈隐性感染、混合感染并诱发其他疾病,因此科学诊断、精准防控十分必要。该病毒于 1966 年首次从匈牙利患有呼吸系统疾病和结膜炎的犊牛身上分离出,我国直到 2021 年才首次报道 BoHV-4 的存在^[4],至今对 BoHV-4 及其引起的感染研究报道仍然较少。

2025 年 5—6 月,河北省正定县有几个奶牛场流产病例明显增多,且流产奶牛多数为头胎。大多数病例临床表现为流产,精神、采食、体温正常,部分奶牛有咳嗽、喘、流涕等呼吸道症状。经实验室检测并结合临床,确诊为 BoHV-4 感染,采用综合防控措施后病情得以控制。本文总结了其中 1 个典型病例的情况,以供同行参考。

1 材料与方法

1.1 病料及主要试剂

采集河北省正定县某奶牛场流产奶牛的血清和阴道棉拭子各 10 份。布鲁氏菌病虎红平板凝集试验抗原购自中国兽医药品监察所,批号 20250224;牛传染性鼻气管炎病毒抗体 ELISA 试剂盒购自上海恒科生物科技有限公司,牛疱疹病毒 4

型(BoHV-4)荧光 PCR 检测试剂盒购自上海恒雅生物科技有限公司。

1.2 发病牛场概况和临床症状

该场饲养奶牛 500 头,其中孕牛 132 头,2025 年 3—4 月陆续引进 10 头奶牛,5 月陆续出现流产现象,5—6 月累计流产 17 头,占孕牛的 12.88%,流产奶牛多数为头胎牛,体重为 500~550 kg,经对比该牛场生产记录,发现流产率明显上升,严重影响了牛场的效益。流产奶牛精神、采食、体温均正常,个别牛有咳嗽、喘、流涕等呼吸道症状,阴道黏膜出现米粒大的水泡。

1.3 布氏杆菌、IBR 抗体、BoHV-4 抗原检测

经问诊,该牛场免疫过 IBR 疫苗,结合临床症状初步怀疑布氏杆菌、BoHV-4 或因 IBR 抗体低引起的 IBR 感染。采用虎红平板凝集试验检测布氏杆菌;采集 10 份流产牛的血清送第三方检测机构,采用 ELISA 方法检测 IBR 抗体,具体操作按照检测试剂盒说明书进行;采集 10 份流产牛阴道棉拭子送第三方检测机构,采用 PCR 方法检测 BoHV-4 抗原,具体操作按照检测试剂盒说明书进行。

2 结果与分析

2.1 布氏杆菌检测结果

采用虎红平板凝集试验检测布氏杆菌,结果为阴性,排除布氏杆菌感染。

2.2 IBR 抗体检测结果

IBR 抗体阳性率为 90%,在保护范围内,排除 IBR 感染。结果详见表 1。

表 1 IBR 抗体检测结果

样品序号	OD 值	(S/N)/%	结果判定	阳性率/%
1	0.061	4.01	阳性	90
2	0.091	5.99	阳性	
3	0.071	4.67	阳性	
4	0.055	3.62	阳性	
5	0.056	3.68	阳性	
6	1.319	86.78	阴性	
7	0.055	3.62	阳性	
8	0.060	3.95	阳性	
9	0.043	2.83	阳性	
10	0.073	4.80	阳性	

注: S/N≤45% 为阳性, 45% < S/N < 55% 为可疑, S/N≥55% 为阴性。

2.3 BoHV-4 抗原检测结果

4 份样品 BoHV-4 抗原阳性, BoHV-4 抗原阳性率 40%, 最后确诊为 BoHV-4 感染引起流产。结果详见表 2。

表 2 BoHV-4 抗原检测结果

样品序号	检测结果	样品序号	检测结果
1	+	6	-
2	+	7	-
3	+	8	-
4	-	9	+
5	-	10	-

注: “+”为阳性, “-”为阴性。

2.4 防控措施制定及评估

1) 综合防控。主要措施如下:

①加强生物安全。通过对 BoHV-4 病毒特征与发病特点分析, 结合发病牛场的饲养管理情况, 认为加强养殖场的生物安全十分紧迫和必要。

所采取的具体措施包括: 一是对新引进的牛只进行隔离观察, 确保其健康无病后再混群。二是严格控制访客, 限制非必要人员进入养殖场, 如必须进入则进行隔离、消毒和穿戴防护服; 对饲养员定岗, 尽量减少不必要的流动, 如必须流动时充分做好消毒。三是对牛场进行全面、细致的消毒, 特别是牛舍、饲料储存区、料槽、水槽、工作服、鞋和运输工具。鉴于 BoHV-4 是一种微疱疹病毒, 可以从感染牛的血清和牛奶中分离出来, 为了防止 BoHV-4 的传播, 对无临床症状和 BoHV-4 抗原检测阴性牛

所产牛奶采用巴氏消毒法进行消毒、病牛所产牛奶煮沸 30 min 后丢弃; 对血清采用加热脱补体作用进行消毒, 具体操作时将血清加热至 56~60 °C 并保持 30 min; 对养殖环境采用敏感消毒剂 10% 月苄三甲氯铵溶液稀释 30 倍或 5% 戊二醛癸甲溴铵溶液 1:500 倍稀释后轮换喷洒消毒, 对养殖器具等采用敏感消毒剂 10% 月苄三甲氯铵溶液稀释 100 倍或 5% 戊二醛癸甲溴铵溶液 1:1 500 倍轮换浸泡消毒, 对水线用酸化剂冲洗消毒。四是及时清理粪便, 妥善处理废弃物, 防止病毒通过这些途径传播。五是对养殖场工作人员系统培训生物安全知识和操作要领, 并督导其严格执行。六是加强车辆管理, 对所有进出养殖场的车辆进行清洗和彻底消毒。

②加强饲养管理。保持良好的饲养环境, 提供充足清洁的饮水, 尽量避免和减轻各种应激的发生, 规范人工授精操作, 加强对牛群的健康尤其是生殖器官健康检查力度。

③提高牛群免疫力。提高牛群的营养水平, 尤其是蛋白质和维生素、微量元素水平, 增强其抵抗力。

④精准治疗。目前尚无针对 BoHV-4 特效抗病毒药物, 从广谱抗病毒、抗炎、增强免疫力的角度出发并根据具体情况进行对症治疗。对于有明显临床症状并已经确诊感染 BoHV-4 的奶牛及时采取隔离措施。对有呼吸道症状的病牛, 板蓝根注射液 80 mL/(头·d)+氨茶碱注射液(16 mL/(头·d))+鱼腥草注射液 40 mL/(头·d)+30% 替米考星注射液 0.033 mL/kg, 同时饮水给予黄芪多糖粉和维生素、氨基酸等营养物质, 使用本方案治疗的病牛按要求弃奶; 对无呼吸道症状的病牛, 注射板蓝根注射液 80 mL/(头·d), 同时饮水给予黄芪多糖粉和维生素、氨基酸等营养物质。鉴于 BoHV-4 多呈隐性感染和应激容易导致该病的发生, 在未发病牛群饲料中添加清瘟败毒散, 饮水给予黄芪多糖粉和维生素、氨基酸等营养物质。

2) 防控效果评估。主要包括:

①隔离与消毒措施的效果。通过隔离和消毒措施, 病毒传播得到了有效控制。

②药物治疗与免疫增强的成效。药物治疗和免疫增强剂的使用控制了病情, 显著提高了牛群的整体健康水平, 减少了大群发病。

通过上述综合防控措施, 牛群的流产率由

12.88%(17头)降至2.27%(3头),流产率明显下降。

3 讨论

3.1 BoHV-4 病毒特征与发病特点

BoHV-4 为有囊膜病毒,具有疱疹病毒共有的一般形态特征。紫外线可杀灭 BoHV-4;对温度敏感,50℃、30 min 可将 BoHV-4 灭活。无论是试验感染还是自然感染,病毒的潜伏期约为 48 d,BoHV-4 主要在黏膜上皮细胞内增殖,对血管内皮细胞、肠道和呼吸道黏膜上皮细胞、子宫内膜和内皮细胞具有显著的亲和力^[5];病毒也可以在外周血淋巴细胞中复制并通过受感染细胞在体内扩散从而侵染各种组织和器官,在鼻腔、肺脏、小肠、肝脏、膀胱、子宫、乳腺、脾脏、胸腺、扁桃体、淋巴结、中枢神经系统和神经节中均可分离到病毒^[3,6]。感染后,病毒潜伏在淋巴细胞和巨噬细胞内,BoHV-4 在细胞中持续潜伏状态与免疫系统有关;病毒复制可被细菌感染、分娩、应激或地塞米松重新激活而引起重复感染^[5,7];该病毒对分裂细胞的亲和力较高,可穿过胎盘屏障在胎儿内大量复制,所以该病存在垂直感染的风险。因此,增强免疫力尤其是黏膜免疫力、减缓应激和防止垂直感染对该病的防控至关重要。

BoHV-4 对牛的繁殖机能具有较大影响,可以导致母牛子宫炎、阴道炎、乳腺炎、不孕、流产等;引起公牛睾丸炎。然而,由于牛 BoHV-4 导致的临床症状可能因个体差异而有所不同,且多呈隐性感染、症状不典型而误诊。感染牛不定期排毒,甚至可以长期或终身排毒,造成反复感染。BoHV-4 可与其他病原协同致病,感染 BoHV-4 的病例中 75% 已被鉴定出含有细菌、真菌或其他病毒;子宫内同时分离出的致病菌、BoHV-4 以及试验接种的有限成功病例表明 BoHV-4 感染是细菌发展的诱发因素^[5]。因此,定期监测,早发现、早隔离、早治疗是防控该病的有效途径,并且要重视细菌继发感染的防控。

感染牛是该病的主要传染源,病毒可通过感染牛的引入而导致牛场发病,这可能是由于购买了未经充分检疫的牛或从疫区引进牛。在初期传播时,健康牛可能通过与感染牛的直接接触而受到感染;也可能通过病牛的分泌物、排泄物以及被污染的工具、设备、衣物、饲料和饮水等间接接触传播,例如饲养员可能无意中将病毒从一个牛舍带到另一个

牛舍;人工授精也是其潜在的传播途径。当病毒在牛群中建立后,传播会加速,尤其是高密度养殖和不良的卫生条件增加了传播的风险。因此,加强生物安全和饲养管理十分必要。

根据现有的研究,BoHV-4 的感染在全球范围内尤其是在奶牛养殖业发达的地区较为普遍,欧洲的英国、法国、德国、意大利和西班牙,北美的美国和加拿大,亚洲的中国、日本、韩国和非洲的部分地区都发现了 BoHV-4 的存在,表明该病毒在这些地区有一定的流行率^[8-12]。近几年,BoHV-4 在我国流行也有所增加,病毒的感染率和流行情况因地区、养殖条件和管理水平的不同而有所差异:从内蒙古自治区采集的 70 份牛血清中抗体阳性率为 64%^[4];2023 年东北地区某牧场 12 月龄荷斯坦牛的生殖道拭子 BoHV-4 阳性率为 30%,且未发现牛疱疹病毒 1 型(BoHV-1)和牛病毒性腹泻病毒(BVDV)的混合感染^[10]。

3.2 重视 BoHV-4 感染的影响

BoHV-4 感染对养牛业的影响是多方面的,如可导致母牛子宫炎、阴道炎、乳腺炎、不孕、流产和公牛睾丸炎等繁殖障碍,严重影响牛群的繁殖性能;感染 BoHV-4 的牛可能会出现发热、精神沉郁、食欲减退等症状,导致产奶量下降,且用化学药物防控该病需要弃奶,直接影响牛场的经济效益。为了控制疫情,需要投入大量的资金用于生物安全措施的实施、病毒检测、药物治疗等,这些防控措施虽然必要,但也增加了养殖成本;BoHV-4 感染不仅对牛养殖产生直接影响,还可能对相关产业和消费者产生间接影响,如对乳制品市场、消费者信心和公共卫生的影响。

由于 BoHV-4 感染的临床表现可能多样,且存在隐性感染的情况,因此综合使用多种检测方法对于确诊和控制 BoHV-4 感染至关重要。一个有效的诊断策略可能包括初步的临床评估、病毒分离和鉴定等。通过这种综合方法,可以提高对 BoHV-4 感染诊断的准确性,为防控措施的制定提供科学依据。同时,定期对牛群进行血清学检查,有助于及时发现 BoHV-4 的感染尤其可以识别无症状的感染牛,做到及时隔离病牛,从而在早期阶段控制病毒的传播。

3.3 采用综合措施防控 BoHV-4

防控牛 BoHV-4 需要采取综合措施,通过加强

生物安全、定期监测、增强免疫力、减缓应激、精准治疗和预防细菌感染等,可以有效保护牛群的健康,减少发病。防控策略的制定要综合考虑防控效果、防控成本、操作可行性。通过效果评估和经济效益分析,制定合理的防控措施并不断优化。

3.4 未来的研究方向

目前,没有针对该病诊断的国家标准和行业标准,因此诊断技术的改进是未来研究的重点,将阳性样本接种 HeLa 细胞分离病毒,通过特异性 qPCR、间接免疫荧光及电镜观察等方法可对分离病毒进行鉴定^[10];鉴于 BoHV-4 可与其他病原协同致病和诱发其他疾病,能同时检测疱疹病毒-1 型、2 型、4 型、5 型或其他病原的多重 PCR 方法的研究与应用也是非常必要的^[13-16]。对于未免疫接种疫苗的牛,也可以通过免疫过氧化物酶单抗试验或间接 ELISA 测定抗体确诊^[17-18]。通过开发更敏感、更快速的诊断方法,可以更早地发现感染,及时采取防控措施,减少病毒的传播。

目前还没有针对 BoHV-4 的特异性疫苗,尽管有给牛群接种其他疱疹病毒疫苗以预防交叉感染、保护牛群繁殖性能的案例,但效果仍然有待商榷,应加强针对 BoHV-4 特异性的安全、有效、质量可控疫苗的研发。

参 考 文 献

[1] KHALID N, 鲁国苗. 在明尼苏达州的牛中牛疱疹病毒-4 感染和血清抗体阳性率的调查[J]. 动物检疫, 1990(6): 39-40.
 [2] CZAPLICKI G, THIRY E. An association exists between bovine herpesvirus-4 seropositivity and abortion in cows[J]. Preventive veterinary medicine, 1998, 33(1/4): 235-240.
 [3] IZUMI Y, TSUDUKU S, MURAKAMI K, et al. Characterisation of bovine herpesvirus type 4 isolated from cattle with mastitis and subclinical infection by the virus among cattle[J]. The journal of veterinary medical science, 2006, 68(2): 189-193.
 [4] LIN J, CHEN R H, YANG M J, et al. Isolation and molecular characterization of bovine herpesvirus 4 from cattle in China's mainland[J]. Archives of virology, 2021, 166(2): 619-626.
 [5] 刘兰泉. 牛疱疹病毒-4 对牛繁殖的影响综述[J]. 江苏农业科学,

2016, 44(5): 311-313.
 [6] 陈弟诗, 郭万柱, 李雯, 等. 牛疱疹病毒 4 研究进展[J]. 动物医学进展, 2011, 32(6): 127-134.
 [7] DUBUISSON J, THIRY E, BUBLLOT M, et al. Experimental infection of bulls with a genital isolate of bovine herpesvirus -4 and reactivation of latent virus with dexamethasone[J]. Veterinary microbiology, 1989, 21(2): 97-114.
 [8] GRAHAM D A, MCNEILL G J, CALVERT V, et al. Virological and serological evidence of bovine herpesvirus type 4 in cattle in Northern Ireland[J]. Veterinary record, 2005, 157(18): 539-543.
 [9] MONGE A, ELVIRA L, GONZALEZ JV, et al. Bovine herpesvirus 4-associated postpartum metritis in a Spanish dairy herd[J]. Research in veterinary science, 2006, 80(1): 120-125.
 [10] 张心琴, 戴鑫钧, 姚火春. 牛疱疹病毒 4 型 TL01 株的分离鉴定及遗传进化分析[J]. 南京农业大学学报, 2025, 48(3): 604-611.
 [11] DEWALS B, GILLET L, GERDES T, et al. Antibodies against bovine herpesvirus 4 are highly prevalent in wild African buffaloes throughout eastern and southern Africa [J]. Vet Microbiol, 2005, 110(3/4): 209-220.
 [12] NIKOLIN V, MILIEVI V, RADOSAVLJEVI V. Presence of bovine herpesvirus type 4 (BHV-4) infection in bulls for artificial insemination in Serbia[J]. Acta Vet, 2008, 58(2/3): 267-273.
 [13] DE-GIULI L, MAGNINO S, VIGO P G, et al. Development of a polymerase chain reaction and restriction typing assay for the diagnosis of bovine herpesvirus 1, bovine herpesvirus 2, and bovine herpesvirus 4 infections[J]. Journal of veterinary diagnostic investigation, 2002, 14(4): 353-356.
 [14] 南京农业大学. 一种同时用于检测牛疱疹病毒 1、4 型的引物、探针和试剂盒: 202510201089.6[P]. 2025-06-27.
 [15] 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所. 一种用于牛混合感染病原鉴定的引物探针组合及其应用和试剂盒: 202510690100.X [P]. 2025-08-12.
 [16] 江苏农牧科技职业学院. 一种基于多重荧光定量 PCR 检测技术的牛呼吸道病毒检测方法: 202210655521.5[P]. 2022-08-30.
 [17] 史同瑞. 牛 BHV4 抗体的检测[J]. 畜牧兽医科技信息, 2001(6): 11-12.
 [18] 全国信息与文献标准化技术委员会. 牛 4 型疱疹病毒间接酶联免疫吸附试验抗体检测技术规程: T/NAASS 057—2023[S]. 银川: 宁夏回族自治区农学会, 2023.

【责任编辑: 胡 敏】