

牛三种重要传染病防控关键技术研发与示范应用

一、 提名者及提名意见

提名单位： 山东师范大学

提名意见： 已经对该项目的拟推荐情况进行了公示，公示期间无异议。该项目对牛布鲁氏菌病(布病)、结核病和口蹄疫三种重要传染病区域风险、风险预警、精准诊断、防控模式等进行了深入研究，取得了一系列高水平研究成果：1、揭示牛布病、结核病和口蹄疫病原致病机制；摸清流行本底，划分疫病高低风险区域及场群；创建风险评估模型，实现了牛重要传染病的风险预警。2、攻克现场诊断、群体监测、鉴别诊断等检测技术难题，集成建立血清学和分子生物学检测技术体系，实现了牛三种重要传染病的精准诊断。3、制定技术标准，优化免疫规程，形成主推技术，创新创建山东模式并示范应用，实现了牛三种重要传染病的科学防控。4、项目获一类新兽药证书 1 项、省高校科技奖励一等奖 1 项、授权国家发明专利 12 件、软件著作权 7 件、地方标准 7 项，发表论文 106 篇，出版著作 3 部、译著 1 部、技术手册 3 本。该项目解决了牛三种重要传染病防控急需解决的区域风险不明、风险预警滞后、精准诊断技术缺乏、防控模式待突破等难题，推动了养牛业科技进步，为牛三种重要传染病防控提供了山东模式，并示范应用，山东省累计增加经济效益 53.66 亿元；与山东模式开始全面推广的 2016 年比，2020 年山东省人布鲁氏菌及结核菌感染新增病例分别下降了 39.5%和 15.9%，公共卫生效益显著；全国累计增加经济效益 123.38 亿元。研究成果获得国内外同行专家的广泛关注和高度评价。

该项目符合山东省科学技术进步奖的提名条件，提名该项目为山东省科学技术进步奖一等奖。

二、 项目简介

牛布鲁氏菌病(布病)、结核病和口蹄疫均为“政治经济病”，严重制约养牛业健康发展，导致巨大经济损失。同时，牛布病和结核病也是重要人畜共患传染病，由其引起的公共卫生事件频发，引发社会恐慌！本项目研究了上述三种传染病的流行态势及致病机理，研发检测技术，创制诊断制剂，创新防控模式，取得了系列成果。

1. 揭示牛布病、结核病和口蹄疫病原致病机制；摸清流行本底，划分疫病高低风险区域及场群；创建风险评估模型，实现了牛重要传染病的风险预警

首次证实整合素 $\alpha V \beta 6$ 是口蹄疫病毒自然感染受体；率先阐明牛结核分枝杆菌

基因 ESAT6 等促进细菌胞内存活机理；发现牛 Nrampl 基因转录表达调控元件，为其抗布鲁氏菌研究提供线索。发现气溶胶、精液等存在传播三种传染病风险，是防控待加强环节；摸清流行底数，划分区域及场群疫病风险。建立疫情信息系统及净化管理系统等大数据平台，支撑疫情追踪溯源及流行态势分析；选择能引起牛布病和结核病传播的“风险因子”，创建风险评估模型，及时发现风险隐患，实现疫情预报预警。

2. 攻克现场诊断、群体监测、环境监控、鉴别诊断等关键技术难题，集成建立血清学和分子生物学检测技术体系，实现了牛三种重要传染病的精准诊断

国际首创布鲁氏菌抗体检测试纸条，获 1 项一类新兽药证书，填补国内外空白，解决了布鲁氏菌血清学现场诊断产品匮乏难题；与研制的手持式荧光免疫分析仪及检测识别系统联用，实时传输数据，及时处置疫情。率先建立检测牛三种传染病病原气溶胶荧光定量 PCR/RT-PCR 技术，解决群体和环境监测难题，减少病原气溶胶传播风险，克服传统群体采样保定难、应激大、易感染人等难题。率先建立检测牛三种传染病病原的通用型 RPA-LFD 技术，解决病原现场检测难题。率先建立鉴定口蹄疫病毒血清型及区分布鲁氏菌野毒株和疫苗株的 RPA-LFD 技术，解决分型和鉴别诊断难题。集成 24 种血清学和分子生物学检测技术，建立检测体系，实现阳性动物的精准筛查。

3. 制定 7 项技术标准，优化 2 个免疫规程，形成 2 项主推技术，创新创建山东模式并示范应用，实现了牛三种重要传染病的科学防控

制定诊断、净化及综合防控等技术标准，优化口蹄疫及布鲁氏菌疫苗免疫规程，形成牛重要传染病综合防控主推技术，构建“分病种规划、分风险施策、分场群处置”的区域防控模式及“精准净化和/或科学免疫”的场群防控模式，集成创建“技术保障，预警支撑，分类施策，模式引领”的牛三种重要传染病防控的山东模式。作为国家首选的区域防控试点三个省份之一，山东省于 2016 年开始全面推动山东模式的示范应用，目前验收净化区县 6 个、净化场 122 个，增加经济效益 53.66 亿元；与 2016 年比，2020 年山东省人布鲁氏菌及结核菌感染新增病例分别下降了 39.5% 和 15.9%，社会公共卫生安全效益显著。全国累计应用 784.6 万头牛，增加经济效益 123.38 亿元。

项目获一类新兽药证书 1 项、省高校科技奖励一等奖 1 项、授权国家发明专利 12 件、软件著作权 7 件、地方标准 7 项，发表论文 106 篇，出版著作 3 部、译著 1 部、技术手册 3 本。专家评价认为，项目总体水平国际先进，部分技术国际领先。

三、应用情况

表 1 近三年部分应用单位情况

序号	单位名称	应用的技术	应用对象及规模	应用起止时间	单位联系人/电话
1	山东省动物疫病预防与控制中心	布病监测净化、结核病检疫净化、口蹄疫防控免疫等技术	97.63 万头牛	2018 年-2020 年	张栋 0531-87198907
2	河北省动物疫病预防与控制中心	环境病原监测、抗体检测、检疫净化等技术	25.11 万头牛	2018 年-2020 年	许玉静 15175166726
3	黑龙江省动物疫病预防与控制中心	病原监测与诊断，持续感染牛净化，疫苗免疫等关键技术	18.10 万头牛	2018 年-2020 年	张加勇 13329313636
4	安徽省动物疫病预防与控制中心	分型诊断技术、环境病原监测、疫苗免疫程序、抗体检测及检疫净化技术	19.3 万头牛	2018 年-2020 年	占松鹤 0551-62930638
5	四川省动物疫病预防控制中心	流行病学调查、免疫监测、持续感染牛淘汰等综合防控技术	18.7 万头牛	2018 年-2020 年	侯巍 028-85068789
6	河南省动物疫病预防控制中心	流行病学调查、群体病原检测、个体筛查等技术	5.68 万头牛	2018 年-2020 年	闫若潜 0371-56926116
7	济南佳宝乳业有限公司	环境病原监测、疫苗免疫程序的优化、抗体检测、检疫净化技术等	1.93 万头牛	2018 年-2020 年	赵鲲 0531-87599017
8	山东银香伟业集团公司	布鲁氏菌免疫监测净化和结核病检疫净化、口蹄疫防控等技术	1.90 万头牛	2018 年-2020 年	魏强 15275023666
9	山东亚奥特乳业有限公司	牛三种重要传染病环境病原监测、鉴别诊断、疫苗免疫、个体筛查净化等技术	1.75 万头牛	2018 年-2020 年	亓温斌 13905488605
10	西安草滩牧业有限公司	牛布病等重要传染病的流行病学调查、免疫监测、持续感染牛淘汰等综合防控技术	1.15 万头牛	2018 年-2020 年	党东河 029-86602067

2009年1月至2020年12月，全国累计应用784.6万头牛，据中国农业科学院农业经济研究所《农业科研成果经济效益计算方法》分析，增加经济效益123.38亿元；山东省已验收净化场群126个，增加经济效益53.66亿元；与山东模式开始推广的2016年比，2020年山东省人布鲁氏菌及结核菌感染新增病例分别下降了39.5%和15.9%，公共卫生效益显著；全国累计增加经济效益123.38亿元，社会公共卫生效益显著。

四、 主要知识产权和标准规范等目录

表 2 主要知识产权和标准规范等目录

知识产权(标准)类别	知识产权(标准)具体名称	国家(地区)	授权号(标准编号)	授权(标准发布)日期	证书编号(标准批准才Z发布部门)	权利人(标准起草单位)	发明人(标准起草人)	发明专利(标准)有效状态
发明专利	鉴别气溶胶中布鲁氏菌 A19 疫苗株的引物、探针以及试剂盒	中国	ZL201510355509.2	2018-01	2774756	山东师范大学	王洪梅; 赵贵民; 何洪彬	有效
发明专利	一种用于现场快速检测结核分枝杆菌复合群的引物与探针及其试剂盒	中国	ZL201510293247.1	2018-02	2824941	山东省农业科学院奶牛研究中心	何洪彬; 赵贵民; 王洪梅	有效
发明专利	一种检测气溶胶中口蹄疫病毒的方法及试剂盒	中国	ZL201410188272.9	2016-03	1980973	山东省农业科学院奶牛研究中心	王洪梅; 何洪彬	有效
发明专利	一种用于现场快速检测布鲁氏菌的通用型引物与探针以及试剂盒	中国	ZL201510293311.6	2018-01-	2776409	山东省农业科学院奶牛研究中心	何洪彬; 赵贵民; 王洪梅	有效
发明专利	一种检测气溶胶中牛分支杆菌与结核分枝杆菌的方法	中国	ZL201410188964.3	2016-03	1981084	山东省农业科学院奶牛研究中心	何洪彬; 赵贵民; 王洪梅	有效
发明专利	RPA-侧流层析检测口蹄疫病毒气溶胶的引物、探针及试剂盒	中国	ZL201510293069.2	2017-10	2655816	山东省农业科学院奶牛研究中心	王洪梅; 高玉伟; 贺文琦; 刘文浩; 何洪彬	有效
发明专利	用于现场检测多种血清型口蹄疫病毒的引物、探针及试剂盒	中国	ZL201510292514.3	2018-03	2849532	山东省农业科学院奶牛研究中心	王洪梅; 何洪彬	有效
地方标准	牛羊养殖场气溶胶布鲁氏菌荧光定量 PCR 鉴别检测技术规程	中国(山东)	DB37/T3625-2019	2019-07	DB37/T3625-2019	山东省农业科学院奶牛研究中心, 山东师范大学	何洪彬; 赵贵民; 王洪梅; 侯佩莉; 马文青; 何成强; 程凯慧; 杨宏军; 张亮; 解晓莉	有效
地方标准	牛场气溶胶结核分枝杆菌复合群荧光定量 PCR 检测技术规程	中国(山东)	DB37/T3624-2019	2019-07	DB37/T3624-2019	山东省农业科学院奶牛研究中心, 山东师范大学	王洪梅; 何洪彬; 赵贵民; 侯佩莉; 潘伟; 何成强; 于志君	有效
论文	Development and evaluation of serotype-specific recombinase polymerase amplification combined with lateral flow dipstick assays for the diagnosis of foot-and-mouth disease virus serotype A, O and Asia1	SCI		2018-10	BMC Vet Res. 2018, 14(1):359.	山东师范大学	王洪梅; 侯佩莉; 赵贵民; 贺文琦; 高玉伟; 何洪彬	

五、 主要完成人情况

表 3 主要完成人情况表

公示人姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
何洪彬	1	无	教授	山东师范大学	山东师范大学	负责项目的总体设计、技术方案制定和具体实施。对创新点一、二、三均有创造性的贡献。开展牛布病等重要传染病流行病学调查；建立了群体监测、现场诊断等关键技术平台；主持完成口蹄疫病毒、布鲁氏菌疫苗免疫程序的优化；创建兼顾保障人类公共卫生安全的规模化牛场牛三种重要传染病防控山东模式，并开展示范与推广应用。
胡莉萍	2	科长	研究员	山东省动物疫病预防与控制中心	山东省动物疫病预防与控制中心	对创新点一、二、三均有创造性的贡献。组织完成了牛结核病疫情信息数据库平台、风险评估等计算机管理软件；开展了规模化牛布病等重要传染病的检测与净化工作，创建了布病防控的山东模式；参与牛场技术人员的培训、防控关键技术的推广示范等工作。
丁家波	3	室主任	研究员	中国兽医药品监察所	中国兽医药品监察所	对创新点二、三均有创造性的贡献。开展了牛布病现场快速诊断技术的产品研制开发，并在规模化牛场进行技术服务与推广等工作；共同创建了规模化牛场布病防控净化的山东模式，并在规模化牛场全面推动山东模式的示范应用工作。
王洪梅	4	无	教授	山东师范大学	山东师范大学	对创新点一、二有贡献。揭示了牛 Mx1 抗口蹄疫病毒的分子机制及整合素 $\alpha V\beta 6$ 是口蹄疫病毒自然感染的重要受体；发现了抗布病、结核病的牛 Nramp1 基因启动子核心序列和调控区；建立了牛三种重要传染病 RPA-LFD 现场及气溶胶检测方法。
杨宏军	5	无	研究员	山东省农业科学院奶牛研究中心	山东省农业科学院奶牛研究中心	对创新点一、三有贡献。阐明了牛结核分枝杆菌基因 ESAT6 等促进细菌胞内存活机理；优化了布鲁氏菌疫苗的免疫程序；开展技术培训，在规模化牛场开展综合防控技术的推广应用等工作。
朱瑞良	6	无	教授	山东农业大学	山东农业大学	对创新点一、三有贡献。参与奶牛场结核病疫情信息数据库平台建设、山东省奶牛结核病诊断专家管理系统、规模化牛场布病和结核病净化管理系统等工作，参与山东省地方标准规模化牛场结核病净化技术规范制定。
郇延军	7	无	副教授	青岛农业大学	山东省农业科学院奶牛研究中心	对创新点一、二有贡献。完成了整合素 $\beta 6$ 亚基基因敲除转基因奶牛胎几舌上皮细胞系的构建；参与了结核病等牛重要传染病的防控关键技术的推广与示范等工作。
侯佩莉	8	无	讲师	山东师范大学	山东师范大学	对创新点二、三有贡献。参与了规模化牛场结核病、布鲁氏菌病的检测、筛查等工作；参与疫苗免疫程序优化；开展了口蹄疫病毒的气溶胶环境监测技术和现场诊断技术在规模化牛场的技术应用。
赵贵民	9	无	讲师	山东大学	山东师范大学	对创新点二、三均有贡献。建立了布鲁氏菌、结核杆菌气溶胶环境监测技术及 RPA-LFD 现场检测技术；参与牛结核病、布病的诊断、个体筛查等检测工作；参与牛结核病等重要传染病防控技术的推广与应用。
郑学星	10	无	副研究员	山东大学	山东师范大学	对创新点二、三有贡献。参与布鲁氏菌病、结核病病原气溶胶的环境及群体监测工作，防范因病原气溶胶而造成从业人员气溶胶感染布鲁氏菌病、结核病的风险；参与规模化牛场防控关键技术的推广示范工作。
马文青	11	无	讲师	山东师范大学	山东师范大学	对创新点二、三有贡献。参与规模化牛场奶样、精液等样本的结核病等重要传染病病原的检测；协助开展规模化牛场技术人员培训、综合防控技术推广应用等工作。
王旻子	12	总经理	工程师	浙江迪恩生物科技股份有限公司	浙江迪恩生物科技股份有限公司	对创新点二、三有贡献。开展了布鲁氏菌抗体检测卡、牛布鲁氏菌间接 ELISA 抗体检测试剂盒及布病快速检测结果识别系统的研发及检测产品产业化的推广及应用。

六、 主要完成单位情况

1. 山东师范大学

山东师范大学作为项目主持单位，从项目的立项、论证到项目的实施方案、实验设计的制定及项目的实施等发挥重要作用，同时进行大量的组织协调、任务分解，汇总等工作，进行关键技术的突破与综合防控技术的集成，并进行了大范围的示范应用。对本成果科技创新和推广应用情况的贡献包括以下四个方面：

(1) 研制口蹄疫病毒通用型 RPA-LFD 诊断技术和血清型分型诊断技术，为现场快速诊断提供技术支撑。

(2) 集成 24 种血清学和分子生物学检测技术，建立检测体系，并对规模化牛场的气溶胶、血清、奶样等样本进行检测，实现阳性动物的精准筛查。

(3) 制定诊断、净化及综合防控等技术标准，优化口蹄疫及布鲁氏菌疫苗免疫规程，形成牛重要传染病综合防控主推技术。

(4) 构建的区域防控模式及场群防控模式，集成创建牛三种重要传染病防控的山东模式，在全国范围内示范推广，促进了养牛业的持续健康发展，经济社会效益显著。

2. 山东省农业科学院奶牛研究中心

山东省农业科学院奶牛研究中心是项目第二完成单位，项目第一、第四完成人均曾在该单位工作过，项目第五、第七、第八、第九、第十一完成人均在项目第一完成人在该单位组建的牛病防控研究团队骨干成员，积极参与课题的组织实施，对本成果科技创新和推广应用情况贡献包括以下四个方面：

(1) 发现了整合素 $\alpha V\beta 6$ 是口蹄疫病毒自然感染受体；率先阐明了牛结核分枝杆菌基因 ESAT6 等促进细菌胞内存活机理；发现了牛 Nramp1 基因转录表达调控元件，为其抗布鲁氏菌研究提供线索。

(2) 建立了牛布病、结核病和口蹄疫的气溶胶环境监测技术，发现气溶胶、精液等存在传播三种传染病风险，是防控待加强环节；摸清流行底数，划分区域及场群疫病风险。

(3) 优化疫苗组合和接种途径，完善疫苗免疫方案与程序，制定规模化牛场布

病疫苗的免疫规程。

(4) 依托国家奶牛产业技术体系综合试验站，在全国范围内开展技术培训，示范推广牛三种重要传染病防控的山东模式，提升示范应用牧场三种重要传染病防控能力。

3. 山东省动物疫病预防与控制中心

山东省动物疫病预防与控制中心是项目第三完成单位，积极参与本成果的实施与示范，对本成果科技创新和推广应用情况的贡献包括以下三个方面：

(1) 建立了山东省牛布病和结核病疫情信息系统、净化管理系统及诊断专家管理系统，为疫情追踪溯源及流行态势分析、净化牛场的动态管理等提供支撑。

(2) 将规模化牛场布病和结核病传播与流行的关键要素层次分级，选择传播的“风险因子”，创建风险评估模型，提升评估疫病风险能力，实现了疫情的预报预警。

(3) 参与了检测检疫、免疫预防、预报预警、生物安全等关键技术的集成和创新，共同创建牛布病防控净化的山东模式；在山东省内开展技术培训、防控技术体系的示范推广，提升示范应用牧场三种重要传染病防控能力。

4. 中国兽医药品监察所

中国兽医药品监察所是项目第四完成单位，对本成果科技创新和推广应用情况的贡献包括以下两个方面：

(1) 开展了牛布病现场快速诊断技术的产品研制开发，并在规模化牛场进行技术服务与推广等工作；

(2) 共同创建了规模化牛场布病防控净化的山东模式，并在规模化牛场全面推动山东模式的示范应用工作。

5. 山东农业大学

山东农业大学是项目第四完成单位，积极参与成果的推广与示范，对本成果科技创新和推广应用情况的贡献包括以下两个方面：

(1) 参与山东省牛结核病疫情信息系统、诊断专家管理系统、净化管理系统及

风险评估模型的建立，为疫情的早发现、早防范、科学防控提供支持；

(2) 共同开展规模化牛场结核病、布鲁氏菌病的净化工作，推动牛三种重要传染病防控的山东模式的示范应用工作。

6. 浙江迪恩生物科技股份有限公司

浙江迪恩生物科技股份有限公司是项目第六完成单位，对本成果科技创新和推广应用情况的贡献包括以下两个方面：

(1) 开展了布鲁氏菌抗体检测卡、牛布鲁氏菌间接 ELISA 抗体检测试剂盒及布病快速检测结果识别系统的研究与产品开发工作，获得了一类新兽药证书 1 项；

(2) 将布鲁氏菌抗体检测试纸条与研制的手持式荧光免疫分析仪及检测识别系统联用，实现规模化牛场布病的实时传输数据、疫情监控及实时预警，推进了检测产品产业化进程。