



许健,刘立元,胥万有,吕皓晴,郑福英,樊晓旭,储岳峰. 布鲁氏菌病疫苗研发新思考[J]. 中国农业大学学报,2025,30(09):110-121.

XU Jian, LIU Liyuan, XU Wanyou, LYU Haoqing, ZHENG Fuying, FAN Xiaoxu, CHU Yuefeng. Novel perspectives on brucellosis vaccines[J]. *Journal of China Agricultural University*, 2025, 30(09): 110-121.

DOI: 10.11841/j.issn.1007-4333.2025.09.10

布鲁氏菌病疫苗研发新思考

许健^{1,2} 刘立元^{1,2} 胥万有^{1,2} 吕皓晴^{1,2} 郑福英^{1,2} 樊晓旭^{3*} 储岳峰^{1,2*}

(1. 中国农业科学院兰州兽医研究所/兰州大学动物医学与生物安全学院/动物疫病防控全国重点实验室, 兰州 730046;

2. 甘肃省病原生物学基础学科研究中心, 兰州 730046;

3. 中国动物卫生与流行病学中心, 青岛 266032)

摘要 布鲁氏菌病(Brucellosis)是由布鲁氏菌(*Brucella*)引起的一种重要的人兽共患传染病,是世界上分布广泛、流行严重的人兽共患病之一。近年来,布鲁氏菌病在人畜间流行态势严峻。弱毒疫苗免疫是布鲁氏菌病防控有效的技术手段,然而,现行布鲁氏菌病疫苗仍有以下问题:1)弱毒疫苗免疫保护机制不清楚,野毒可逃避疫苗的免疫保护;2)弱毒疫苗免疫具有诱导孕畜流产和感染人的风险;3)可用的标记疫苗种类较少,不能满足现阶段布鲁氏菌病净化根除的重大需求。因此,我国未来布鲁氏菌疫苗的研究应聚焦布鲁氏菌毒力因子挖掘和免疫调节特征研究,进一步提升疫苗免疫保护效力;鉴定布鲁氏菌导致孕畜流产及跨物种传播的关键因子,解决布鲁氏菌弱毒疫苗致孕畜流产和感染人类的问题,研制生物安全性疫苗;挖掘布鲁氏菌疫苗免疫与野毒感染的新型鉴别诊断分子标识,研制多样化的布鲁氏菌标记疫苗。本综述将为我国布鲁氏菌病疫苗的研制提供思路 and 方向。

关键词 布鲁氏菌病; 弱毒疫苗; 免疫调节; 展望

中图分类号 S852.61

文章编号 1007-4333(2025)09-0110-12

文献标志码 A

Novel perspectives on brucellosis vaccines

XU Jian^{1,2}, LIU Liyuan^{1,2}, XU Wanyou^{1,2}, LYU Haoqing^{1,2}, ZHENG Fuying^{1,2},

FAN Xiaoxu^{3*}, CHU Yuefeng^{1,2*}

(1. Lanzhou Veterinary Research Institute/College of Animal Medicine and Biosafety, Lanzhou University/National Key Laboratory of Prevention and Control of Animal Diseases, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730046, China;

2. Gansu Provincial Pathogenic Biology Basic Discipline Research Centre, Lanzhou 730046, China;

3. China Centre for Animal Hygiene and Epidemiology, Qingdao 266032, China)

Abstract Brucellosis is an important zoonotic infectious disease caused by *Brucella*, it is one of the widely distributed and pandemic zoonotic diseases around the world. In recent years, the prevalence of brucellosis has been rapidly spread during human and livestock around the world. Attenuated vaccines immunization is an extremely effective technical avenue for the prevention and control of brucellosis. However, the attenuated vaccines of *Brucella* still existed drawbacks as following: 1) The immune mechanism of attenuated vaccines was still unclear, meanwhile, the *Brucella* wild-type strains escape the protection of vaccines in host. 2) There are risks of abortion of pregnant livestock and infection of human by *Brucellosis* attenuated vaccines. 3) The available

收稿日期: 2025-07-08

基金项目: 甘肃省科技联合基金项目(23JRRA1517); 甘肃省自然科学基金重点项目(23JRRA560); 甘肃省重大科技专项(22ZD6NA001); 中国农业科学院创新工程应用研究项目(CAAS-ASTIP-2021-LVR1)

第一作者: 许健(ORCID: 0000-0003-2006-9163), 博士, 研究员, 主要从事布鲁氏菌基础理论及防控技术研究, E-mail: xujian@caas.cn

通讯作者: 樊晓旭(ORCID: 0000-0001-8505-6668), 博士, 高级兽医师, 主要从事人兽共患病监测与研究, E-mail: fanxiaoxu@cahec.cn;

储岳峰(ORCID: 0000-0002-9443-2677), 博士, 研究员, 主要从事动物细菌疫病防控技术研究, E-mail: chuyuefeng@caas.cn

types of labeled vaccines are limited, which cannot meet the major demand for purification and eradication of brucellosis currently. The future design of *Brucella* vaccines should be focused on the fully exploring virulent factors and immune regulation mechanism of *Brucella*, largely enhancing the protective efficacy of attenuated living vaccines. and these attenuated *Brucella* vaccines should be improved to solve the defects both of abortion of pregnant livestock and individuals' infection by developing biosafety vaccines, while it is necessary to develop diversified *Brucella* labeled vaccines by identifying the available molecular markers to diagnose between vaccination and infection of *Brucella*. This review will provide outlook and direction for the development of *Brucella* vaccines.

Keywords brucellosis; attenuated vaccines; immunoregulation; prospects

布鲁氏菌病(Brucellosis,简称布病)是由布鲁氏菌(*Brucella*)引起的人和多种动物感染的重要人兽共患病,是目前在世界上乃至我国感染最为严重、危害最大的人兽共患病之一,也是我国亟需防控的重要的“两病”之一^[1-2]。布病是 World Organization for Animal Health(WOAH)法定报告病原,我国农业农村部规定需上报的二类动物疫病,也是卫生健康委规定上报的乙类传染病。布鲁氏菌感染主要引起人的波浪热、关节疼痛、全身乏力、睾丸炎等慢性疾病,感染动物主要导致流产、不育等生殖系统疾病^[3]。人主要是通过接触受感染的动物或食用未经消毒的食物感染布鲁氏菌,动物则主要通过接触同群患病动物感染。研究发现,布鲁氏菌主要是由患病动物传染给人类,尚无人-人与人-兽之间传播的报道。习近平总书记指出,“要实行积极防御、主动治理,坚持人病兽防、关口前移,从源头前端阻断人兽共患病的传播路径”。因此,要实现布病流行的有效控制,关键在畜间布病的有效防控和净化。然而,近年来,我国畜间布病高位流行态势和人间布病的不断增长,不仅制约农业发展经济主战场,而且严重影响人民生命健康。疫苗免疫是控制布鲁氏菌病的关键环节,然而,现有的疫苗具有感染人、无法区分疫苗免疫与野毒感染的缺点,解决疫苗存在的这些问题,将是未来布鲁氏菌疫苗研制的关键着力点。因此,本文就动物布鲁氏菌病流行、免疫调节特征及疫苗研究进展及发展方向进行评述。

1 布鲁氏菌病在国内外的流行状况分析

1.1 国际流行情况

1886年,英国军队中首次分离到羊种布鲁氏菌后,1897年,丹麦学者分离到牛种布鲁氏菌,1914年,美国学者分离到猪种布鲁氏菌,随后科研人员

依次在不同动物体内分离到不同种的布鲁氏菌,随后全世界多个国家陆续报道布鲁氏菌病的发生,布鲁氏菌病在全球范围内流行。据统计,全球每年人间布鲁氏菌新增感染约50万例^[3-5],根据2023年发表的新预测模型估计,全球每年人间新发病例可达160万~210万例。据世界卫生组织(World Health Organization,WHO)分析发现,人间布鲁氏菌的感染具有明显的地区特色,各国分布不均一,差别较大,发达国家例如美国发病率极低,而不发达和发展中国家则发病率较高,如非洲地区肯尼亚、厄立特里亚和亚洲也门^[6-9]。2023年,研究者根据数据建模估算人间布鲁氏菌发生率,分析发现,全球范围内有82.3%的国家和43.2%的人口处于布鲁氏菌感染的高风险,其中非洲地区92.5%的国家和57.5%人口,亚洲有85.7%的国家和47.7%人口,美洲有80.6%的国家和19.4%的人口,以及欧洲有66.7%的国家和24.3%的人口处于布鲁氏菌病感染的高发区域^[10]。而畜间布鲁氏菌病的流行地区与人间一致,在亚洲、非洲和南美洲大概有50个国家和地区,以绵羊和山羊种布鲁氏菌为优势菌株;在美洲、非洲北部和欧洲有33个国家和地区,以猪布鲁氏菌病为主;在美洲、亚洲、欧洲主要以犬布鲁氏菌病呈散发状态流行;东南亚、非洲、南美洲、中美洲及欧洲南部有101个国家和地区主要牛种布鲁氏菌病流行^[11-13],而在中东地区,布鲁氏菌是通过骆驼及其驼乳导致大面积的感染^[14]。因此,布鲁氏菌病在国际上许多国家仍然是最广泛流行的人畜共患传染病,对人类和动物健康造成严重影响。

1.2 国内流行情况

布鲁氏菌于20世纪50年代传入我国,造成严重的经济损失,并于1949年被列为二类动物疫病。1955年,人间布鲁氏菌病被我国定为法定报告传染病。进入21世纪后发病率呈现更为显著上升趋势,

2004—2018年全国发病率相对稳定在1.48/10万~2.89/10万,疫情高度集中在中国北部地区,但随着人间布鲁氏菌病影响,感染区域已从传统北部牧区扩展至邻近草原、农业区,并蔓延至南方沿海和西南省份^[3,15]。布鲁氏菌在我国发病率没有明显的季节性,在牛羊养殖区域全年均可发生;接触动物副产品的人员具有明显的职业高发病率。2014—2024年人间布鲁氏菌发病率显著增加,目前也是我国主要的公共卫生问题之一^[3,16-18]。据农业农村部畜牧兽医局统计,2022—2025年畜间布鲁氏菌总发病率为2.4万头/年,人间布病疫情回升,波及新疆、内蒙古、山西、黑龙江、河北、辽宁、吉林、陕西、山东、河南等东北、华北和西北地区^[19-21]。我国畜间布病疫情范围在不断扩大,据统计,布鲁氏菌病在所有上报动物疫病中,长期处于人兽共患病的首位,这表明了布鲁氏菌病在畜间流行的严峻性。

2 布鲁氏菌感染免疫调节机制

布鲁氏菌难以防控的主要病原基础是利用自身毒力因子在宿主体内长期存活并导致慢性感染,也与其独特的免疫逃逸机制密切相关。布鲁氏菌能够从多个层面干扰宿主的免疫防御系统,包括抵抗吞噬细胞的杀伤作用、逃逸先天性免疫反应以及抑制适应性免疫应答,这些机制共同构成了布鲁氏菌持续感染的基础,而这些免疫调节效应也是布鲁氏菌突破疫苗保护屏障的关键。布鲁氏菌在长期进化过程中形成的这些精细免疫调控机制,成功在宿主体内建立了适合其长期存活的微环境,是布鲁氏菌病容易转为慢性且难以根治的主要原因,不仅造成了临床上的慢性感染,也为疫苗研发和免疫治疗带来了挑战。深入研究这些免疫调节机制,对于开发新型布鲁氏菌疫苗及现有疫苗的提质增效具有重要意义。

2.1 抵抗吞噬细胞作用

布鲁氏菌不仅能在多种细胞内生存,如巨噬细胞、树突状细胞等专职吞噬细胞以及上皮细胞、胚胎滋养层细胞等非专职吞噬细胞,还能在这些细胞内长期存活,且有效增殖,抵抗吞噬细胞作用。研究表明,布鲁氏菌感染巨噬细胞会引起细胞多种功能的改变,下调宿主巨噬细胞IFN- γ 受体的表达,使其诱导的MHC-I和MHC-II表达降低,从而导致抗原呈递和吞噬能力受损^[22-27];布鲁氏菌会干扰Toll

样受体信号传导并抑制吞噬细胞凋亡^[28-31],这些改变共同为布鲁氏菌创造了一个适合其生存和增殖的细胞环境^[32]。

树突状细胞(DC)作为连接先天性免疫和获得性免疫的关键细胞,在布鲁氏菌感染过程中也受到影响。研究发现,牛种流产布鲁氏菌和猪种布鲁氏菌均能明显抑制树突状细胞的成熟过程^[33],这种抑制作用主要是通过干扰TLR2受体通路来实现的,导致IL-12分泌减少,阻止DC对T细胞的激活,进而阻碍Th1型免疫应答的建立^[34]。布鲁氏菌感染会降低树突状细胞表面MHC-II类分子以及共刺激分子CD80和CD86的表达,从而抑制其抗原呈递功能^[13]。这种未成熟的树突状细胞不仅无法有效激活CD8⁺细胞毒性T细胞,还会诱导调节性T细胞分泌TGF- β ,进一步抑制Th1型免疫应答^[35]。除DC细胞外,布鲁氏菌在感染早期可以抑制自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)的功能,但在野毒感染与疫苗免疫接种中的功能调节具有较大差异^[19-21]。但这些研究发现在一定程度上解释了布鲁氏菌疫苗免疫不能提供完全免疫保护的潜在风险,因此,探究布鲁氏菌调控宿主抗吞噬作用对于解析布鲁氏菌的免疫逃逸极为重要。

自噬和组织炎症启动是布鲁氏菌感染动物胎盘滋养层细胞的显著特征^[36]。当布鲁氏菌侵入滋养层细胞后,会上调宿主细胞的自噬水平,同时抑制凋亡程序,这种双重调节为细菌的持续繁殖创造了有利条件^[37]。虽然滋养层细胞在病原体刺激下会分泌IL-6、IL-8、MCP-1等炎症因子和HMGB1等物质,通过局部炎症反应清除病原体,但布鲁氏菌通过分泌效应蛋白VceA、BtpA和BtpB等来抑制炎症反应,VceA能够降低TNF- α 和IL-1 β 等关键炎症因子的分泌,BtpA和BtpB则通过干扰宿主炎症及代谢信号通路来延缓炎症反应的发展,这些机制共同确保了布鲁氏菌在滋养层细胞中的复制和存活^[38-42]。

2.2 逃逸先天性免疫反应

布鲁氏菌感染动物后,能够突破宿主的免疫屏障,有效逃避宿主的先天免疫的监测^[43-44]。有研究发现,牛种布鲁氏杆菌Btp1蛋白能抑制Toll样受体介导免疫反应,促进细菌存活与外周器官的播散^[45-46],也可以通过分泌脲酶、表达外膜蛋白Omp19和胆酸甘氨酸水解酶等,抵抗消化道的恶劣

环境(如胃酸、胆盐和蛋白酶的作用),造成布鲁氏菌在肠道黏膜建立慢性感染^[47-52]。

此外,布鲁氏菌在到达最终的靶细胞巨噬细胞之前需要经历一个细胞外扩散阶段,其利用脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)结构逃避免疫识别,根本原因是布鲁氏菌LPS的脂质A具有极长链脂肪酸(C28),而革兰阴性细菌LPS的脂质A包含短链脂肪酸残基(C12~C16),布鲁氏菌LPS脂质A极长链脂肪酸的存在导致其不能与TLR4形成较强的互相作用,从而造成LPS的不易被Toll样受体4(TLR4)识别激活先天性免疫反应^[53];此外,LPS所含的特异O链可通过补体C3抑制C3a和C5a的产生,进而抑制中性粒细胞的趋化和活化,阻断肥大细胞脱颗粒,阻止髓过氧化物酶(MPO)等溶酶体物质的释放^[54-55];除LPS外,布鲁氏菌也可通过其毒力因子PrpA抑制TNF- α 和IL-12等细胞因子的产生,同时促进IL-10和TGF- β 1等抗炎细胞因子的分泌,降低炎症反应^[56]。同时,布鲁氏菌的外膜蛋白也能够调节宿主的抗菌炎症反应,如布鲁氏菌外膜蛋白Omp10能刺激RAW264.7细胞NO、TNF- α 和IL-6分泌水平的增加,Omp25却抑制宿主细胞IL-6、TNF- α 和IFN- β 的分泌,而Omp31诱导宿主细胞自噬通过负向调控NF- κ B信号通路,从而抑制TNF- α 的分泌^[42-57],但在所有毒力因子中,布鲁氏菌效应蛋白是目前发现的最为关键的毒力因子,它们是由布鲁氏菌在感染宿主细胞的过程中产生,经由布鲁氏菌IV型分泌系统(Type IV secretion system, T4SS)分泌注入宿主细胞质,操纵免疫相关细胞信号通路,逃避宿主免疫建立布鲁氏菌的持续性感染。研究表明,敲除布鲁氏菌T4SS将彻底阻断布鲁氏菌在上皮细胞和巨噬细胞内的存活与生长,这表明布鲁氏菌T4SS及其分泌蛋白是其感染宿主细胞不可或缺的关键环节^[58-59]。目前已发现的分泌型效应蛋白有VceA、VceC、RicA、BPE005、BPE043、BPE123、BPE275、BtpB、BspI、BspB、BspC、BspE、BspF、BspJ及SepA等^[44, 58, 61],这些效应蛋白主要参与布鲁氏菌对宿主免疫系统的调控,进而实现布鲁氏菌的免疫逃逸。

2.3 抑制适应性免疫反应

与先天性免疫应答相比较,适应性免疫应答是控制布鲁氏菌感染的关键方式,然而,布鲁氏菌依然能够通过多种方式抑制免疫应答。

1)干扰T细胞功能。布鲁氏菌感染可诱导特异性T细胞免疫反应,但同时也伴随着免疫抑制。

研究发现,感染布鲁氏菌后,小鼠脾脏中CD4⁺CD25⁺T细胞数量增加,这些调节性T细胞(Treg)能限制效应T细胞的功能,促进细菌的持续感染^[60]。而布鲁氏菌的Btp1/TcpB蛋白还能直接抑制CD8⁺T细胞对感染靶细胞的杀伤作用^[61]。

2)破坏抗原呈递。布鲁氏菌LPS能损害抗原提呈细胞(APCs)MHCII类分子结合并转运抗原肽的能力^[62]。布鲁氏菌Omp19和Omp25蛋白可阻断DCs分泌TNF- α 和IL-12,削弱DCs对T细胞的激活能力^[63]。研究发现,布鲁氏菌BtpA蛋白还能抑制免疫突触处APCs的活化,抑制CD8⁺T细胞毒性T细胞的杀伤作用^[64]。

3)影响体液免疫应答。布鲁氏菌感染的重要特征是能够诱导多克隆抗体的快速产生,这一过程高度依赖NK细胞的参与,诱导了广泛的IgG2c亚类非特异性抗体的产生^[65]。此外,研究发现布鲁氏菌LPS能够抑制B细胞产生特异性抗体,抑制免疫应答反应^[66]。

4)调控细胞因子平衡。布鲁氏菌能显著抑制Th1型免疫应答的关键细胞因子IFN- γ 的分泌,同时促进IL-10的分泌^[67],这种细胞因子谱的改变有利于细菌在宿主体内的持续存在。PrpA等毒力因子在感染初期可调节IFN- γ 、TNF- α 、IL-10和TGF- β 1的分泌水平,影响Th1/Th2免疫应答平衡^[56, 68]。

上述研究内容虽然发现了布鲁氏菌感染动物后的免疫调节作用,然而,仍然未揭示布鲁氏菌疫苗免疫保护特征。同时,布鲁氏菌野毒感染后如何突破疫苗免疫保护的机制迄今尚未被解析,这些问题严重阻碍了布鲁氏菌病疫苗的研制与有效使用。

3 布鲁氏菌疫苗研究进展

《国家中长期动物疫病防治规划(2012—2020年)》^[69]、《全国畜间人兽共患病防治规划(2022—2030年)》^[70]及《畜间布鲁氏菌病防控五年行动方案(2022—2026年)》^[71]指出,免疫、净化无疫等综合措施是防控畜间布病的重要手段^[72]。经长期实践证明,布鲁氏菌疫苗强制免疫是一种行之有效的布病防控策略。

3.1 我国已获批并用于防控的动物布病疫苗

迄今为止,目前我国已获批并用于临床的动物

布病疫苗共有9种,分别是A19、A19 Δ VirB12、M5-90、M5-90 Δ bp26、S2、S19、BA0711、Rev.1及RM6。其中A19、A19 Δ VirB12及S19主要用于牛群免疫;M5-90、M5-90 Δ bp26、S2、Rev.1及RM6主要用于羊群免疫;BA0711属于牛羊群通用型疫苗^[73-83]。以下为主要弱毒疫苗的特征:

3.1.1 牛种S19/A19疫苗

S19疫苗于1923年由John Buck从牛乳中分离菌株经连续传代致弱获得。1956年,美国筛选出Ery基因缺失株以提升安全性;我国于20世纪50年代引入未突变Ery基因的疫苗株,并命名为A19株^[73]。该疫苗为光滑型牛种布鲁氏菌弱毒活菌,可诱导体液免疫(产生IgG1、IgG2、IgM抗体)和Th1型细胞免疫(释放IL-2、TNF- α 和IFN- γ 等细胞因子),对犏牛的免疫保护期长达6年^[74-76]。但是光滑型脂多糖(LPS)结构会干扰血清学诊断,难以区分免疫动物与自然感染动物;孕牛接种存在流产风险,公畜可能引发睾丸炎;对山羊保护效果有限,对猪无保护作用^[73]。更为严峻的是,该疫苗株对人类具有明确致病性。多起人间布病感染事件均源于A19疫苗株的暴露,表明相关操作人员面临显著的职业感染风险^[77]。

3.1.2 羊种M5/M5-90疫苗

该疫苗由中国农业科学院哈尔滨兽医研究所研制,以羊种布鲁氏菌1型强毒株M28为基础,经体内外联合传代致弱获得M5株,其改良株M5-90经鸡成纤维细胞传代90次进一步减毒^[78]。两者均为光滑型减毒活疫苗,具有良好的免疫原性,对牛的保护期为3年,对羊和鹿的保护期超过2年。与M5相比,M5-90毒力更低、遗传稳定性更强,可通过皮下、肌肉注射或口服等多种途径免疫^[79]。然而,M5-90毒株毒力仍高于S2和S19疫苗,且两者对人类均有潜在致病性^[82]。

3.1.3 猪种S2疫苗

S2疫苗是我国自主研制的猪种布鲁氏菌弱毒疫苗,通过连续传代致弱获得,属光滑型减毒活疫苗^[80]。其优势在于宿主范围广,可通过肌肉注射、口服或气雾免疫等多种途径对猪、牛、羊等动物进行免疫,且毒力弱、安全性高,不会引起孕畜流产^[81]。但该疫苗免疫后产生的血清学反应与野毒感染难以区分,干扰疫病诊断,且保护期相对较短,需每年接种以维持免疫效果。

3.1.4 羊种Rev.1疫苗

Rev.1减毒活疫苗于20世纪50年代从光滑型羊种布鲁氏菌野毒株6056中,通过含链霉素培养基筛选获得^[82]。该疫苗主要用于防控小反刍动物布鲁氏菌病,对山羊和绵羊表现出显著的免疫保护效果,在骆驼中应用也显示出良好的保护力^[83]。此外,该疫苗毒力相对较强,可导致孕畜流产^[83];其携带的链霉素抗性基因可能干扰人类布病的治疗,光滑型LPS结构同样会干扰血清学诊断,因此限制了其在布病高发地区的应用。

3.1.5 牛种RB51疫苗

RB51疫苗源于牛种布鲁氏菌2308株在含利福平培养基中传代获得的粗糙型突变株,由于缺失表达O侧链脂多糖的能力,其不会诱导常规血清学检测所针对的抗体^[84]。该疫苗毒力低,保护效果与S19疫苗相近,主要用于牛的免疫,也可用于绵羊和山羊;接种2周后可从血液中清除,且不通过分泌物排菌。然而,RB51对怀孕绵羊的保护力不足,难以有效抵御绵羊附睾种布鲁氏菌感染;其携带的利福平耐药基因存在干扰人类布病治疗的风险,因此限制了其广泛应用。

3.1.6 BA0711疫苗

布鲁氏菌活疫苗BA0711是中国农业大学吴清民教授以2007年从内蒙古自治区-海拉尔区的流产牛胎儿脾脏样品中分离出的一株牛源羊种3型布鲁氏菌强毒菌为亲本,构建的缺失编码冷休克蛋白A(CspA)基因的菌株^[85]。该疫苗于2023年9月获批使用,市场反馈疫苗防控效果良好。与现有传统疫苗相比,其具有以下4大优点:1)对人安全,用食蟹猴进行免疫接种试验,与传统疫苗相比,安全性最好;2)孕畜可用,可以全群使用;3)可甄别免疫动物与自然感染动物;4)牛羊通用。

3.1.7 牛种A19- Δ VirB12标记疫苗

该疫苗以牛种布鲁氏菌A19疫苗为亲本,通过同源重组技术敲除T4SS关键基因VirB12构建(A19- Δ VirB12),属光滑型减毒活疫苗。其安全性显著提升,毒力较亲本株明显降低,而免疫保护效力与A19疫苗相当^[86-87]。新疆阿勒泰地区田间应用研究显示,免疫犏牛无局部或全身不良反应,免疫后15d抗体阳性率达98.36%,180d降至21.67%;配套的iELISA诊断方法可100%区分免疫抗体与自然感染抗体,且免疫后各时段阴道拭子PCR检测

均为阴性,展现出优异的生物安全性与鉴别诊断特性^[3]。

3.1.8 羊种 M5-90 Δ bp26 标记疫苗

该疫苗由我国科研团队以羊种 M5-90 疫苗株为亲本,缺失编码周质蛋白基因 *bp26* 构建(M5-90 Δ bp26),属光滑型减毒活疫苗^[88]。其安全性和免疫原性与亲本株一致,且无天然孔排菌和水平传播风险。配套开发的鉴别诊断试剂盒可高效区分免疫与自然感染动物。该疫苗于 2022 年在国内首发上市,成为全球首个商业化的羊布病标记疫苗,为畜间布病净化提供了关键技术支持。

3.1.9 羊种布鲁氏菌 RM6 基因缺失活疫苗

布鲁氏菌基因缺失活疫苗(RM6 株,粗糙型)是由我国科学家最新研制的一种羊用弱毒布鲁氏菌疫苗,该疫苗主要由科研人员从我国布鲁氏菌流行地区羊场分离羊种布鲁氏菌后,通过疫苗效力评价后,采用基因工程手段,从亲本布鲁氏菌 RM6 株中缺失 *bp26* 基因和 *wboA* 基因制备。该疫苗毒力低,安全性好、免疫妊娠动物未见流产;缺失布鲁氏菌 LPS“O”侧链糖基转移酶合成基因致免疫产生抗体不与光滑型凝集抗原发生反应,可用凝集试验方法区分自然感染与疫苗免疫;针对 *bp26* 蛋白抗体 ELISA 检测方法也可区分自然感染与疫苗免疫抗体,主要用于 3 月龄以上的羊。

3.2 其他布鲁氏菌候选疫苗

3.2.1 猪种 S2- Δ BCSP31 标记疫苗

该疫苗以 S2 疫苗株为亲本,敲除 *BCSP31* 基因构建缺失株(S2- Δ BCSP31)。其在形态学、生长特性和生化特性等方面与亲本株一致,且遗传稳定性良好^[89]。小鼠试验证实,该疫苗的生物安全性与 S2 疫苗相当,能有效抵抗 M28、2308 和 1330 等强毒株攻击,免疫保护效力与亲本株一致;以 rBCSP31 蛋白为抗原建立的 ELISA 方法可精准区分免疫血清与自然感染血清^[16]。但该疫苗在大动物的免疫效果及宿主适用性仍需进一步验证。

3.2.2 羊种 Rev.1 标记疫苗

以 Rev.1 减毒株为基础,采用多策略开发新型标记疫苗:通过敲除 *Omp19* 基因构建突变株(如 Rev.1 Δ Omp19),利用 *Omp19* 蛋白 ELISA 方法可有效鉴别免疫动物与自然感染动物^[17];通过缺失 *wbkC* 基因并导入 *wbdR* 基因修饰 S-LPS 表位结构,在小鼠模型中实现了免疫与感染抗体的有效区

分,且对绵羊布鲁氏菌感染具有保护作用^[90]。此外,还包括 *wzm*、*P39* 和 *VirB12* 基因缺失株及绿色荧光蛋白表达株等多种标记疫苗^[87,91-93]。尽管这些改良疫苗在血清学鉴别方面取得进展,但仍存在显著缺陷:相较于原始 Rev.1 株,其免疫保护效力普遍降低。特别是 *LPS* 基因突变株的保护效果明显下降,部分突变株甚至导致母羊流产风险增加。

3.2.3 羊种 Bo Δ abcBA 标记疫苗

该疫苗通过敲除绵羊布鲁氏菌 *abcBA* 基因获得 Bo Δ abcBA 突变株,并采用藻酸盐或藻酸盐+卵黄蛋白 B(VpB)进行包封。其能诱导 Th1 型细胞介导的免疫应答,有效抵抗羊种布鲁氏菌 16M 株及绵羊附睾种布鲁氏菌感染;还能抑制野生株在公羊精液和尿液中的分泌,减少中性粒细胞脱落及临床病变,诱导体液和细胞免疫反应;在小鼠模型中,该疫苗可诱导淋巴细胞增殖以及 IL-10 和 IFN- γ 生成,保护小鼠抵抗犬布鲁氏菌实验攻击^[94]。犬接种后可引发血清转化,且无血液学、生化异常或临床症状,仅在免疫后 22 周可从接种部位附近淋巴结分离到菌株^[95]。因此,绵羊 Bo Δ abcBA 有潜力作为预防犬布鲁氏菌病的候选疫苗。

3.2.4 猪种 VTRS2 标记疫苗

VTRS2 疫苗源自猪种布鲁氏菌 1330 株,通过 cre-lox 重组技术敲除 *wboA* 和 *leuB* 基因构建。*wboA* 基因缺失导致菌株呈现粗糙表型,*leuB* 基因缺失则使其成为亮氨酸营养缺陷型,需依赖含 *leuB* 基因的质粒(如 pNS4)维持生长,从而实现无抗生素标记的抗原表达^[98]。该疫苗株呈粗糙型,可避免与野生株的血清学交叉反应;在亮氨酸缺陷培养基中无法生长,生物安全性高;在小鼠体内增殖能力显著减弱,接种 6 周后脾脏菌落数降至检测下限,较野生株减少超过 99.98%。VTRS2-pNS4-mGnRH 株能成功表达分子量约为 16.4 ku 的 mGnRH 蛋白,并诱导小鼠产生抗 mGnRH 的 IgG 抗体。该疫苗设计主要用于野猪免疫(小鼠试验中采用腹腔注射),常规免疫剂量为 5×10^5 CFU/头^[96]。可通过结晶紫染色等形态学方法区分粗糙型疫苗株与光滑型野生株,并借助 ELISA 检测 mGnRH 抗体进行鉴别诊断。然而,该疫苗仍存在一些挑战:表达 mGnRH 可能影响其免疫保护效力;长期安全性和野外环境中的稳定性尚未充分验证。

以上研究进展显示,我国布鲁氏菌疫苗种类繁

多,但均为活疫苗,大多数疫苗的免疫会导致孕畜的流产,与此同时,这些疫苗均具有感染人的风险。因此,探究布鲁氏菌感染导致孕畜流产的关键毒力因子,挖掘布鲁氏菌跨种传播的关键因子,是布鲁氏菌病疫苗研发的前提。

4 布鲁氏菌疫苗研究难点和展望

实际上,世界上许多国家防控布鲁氏菌的实践证明,布鲁氏菌病在牛羊养殖业中的根除是一项艰难的工作,迄今为止,依然没有极为理想和高效的疫苗,疫苗依然存在如干扰血清学诊断、对人类有感染的潜在风险和导致怀孕动物流产等使用问题^[97-98]。其主要研究难点是:1)布鲁氏菌的毒力特性不清楚,其致病关键的毒力因子尚未被充分挖掘;2)布鲁氏菌免疫调控的关键病原因子不明确,病原因子调控宿主免疫及致病的机制未知;3)布鲁氏菌在不同种动物之间的传播分子基础不清楚;4)布鲁氏菌突破宿主防护屏障感染“人”的问题;5)布鲁氏菌疫苗免疫与野毒感染的靶标尚未被充分挖掘,给标记疫苗的研究造成困难。上述研究难点将是现有疫苗合理使用或创制布鲁氏菌的新型疫苗的关键技术瓶颈。

因此,深入挖掘布鲁氏菌关键的毒力因子,鉴定免疫调控的病原因子,并解析其毒力致病机制和免疫调节机制,对现有疫苗“提质增效”是布鲁氏菌疫苗使用的核心要素。虽然我国牛羊养殖中已广泛使用多种布鲁氏菌减毒活疫苗,但这些疫苗在实际免疫过程中的特征及特点仍然不清楚,无法对现有疫苗的使用区域及使用方式做出科学规划。研究者对目前牛羊养殖中使用的弱毒疫苗 BA0711、S2、Rev.1、A19 及 M5-90 Δ bp26 在牛羊场的实际使用情况进行抗体监测后,除 S2 及 Rev.1 在羊群中免疫抗体滴度在 6 个月内全部消失后,其他疫苗免疫后 6 个月抗体均显著下降,但却均有 20% 以上的个体呈现为抗体阳性,特别是 A19 低水平抗体持续期达到了 7 个月以上。这些活疫苗已经是我国当前动物养殖中布病防控的利器,然而,如何更高效提升疫苗的保护作用及使用效果,对现有疫苗“提质增效”。因此,从探究布鲁氏菌疫苗免疫保护的机制、特点和规律,挖掘野毒感染免疫逃逸的关键机制及靶点,优化并提高现有疫苗的免疫保护效力,明确疫苗免疫的特点,总结疫苗免疫应答特征及规律,

规范合理高效使用现有疫苗,是布鲁氏菌疫苗研究的必要环节。

探明布鲁氏菌跨物种传播机制,解决布鲁氏菌兽-人传播,研制生物安全性疫苗是阻断布鲁氏菌传播的关键环节。根据现阶段布病防控政策,一是实现动物布病的持续净化,二是阻断动物布病向人间的传播。我国现阶段经官方审批能够使用于布病临床防控的疫苗均为弱毒活疫苗,虽然这些活疫苗均能对动物布鲁氏菌的感染具有保护作用,但都具有感染人的风险,这给疫苗的临床使用造成一定障碍,与此同时,在现阶段弱毒活疫苗免疫保护及免疫规律不清楚的情况下,不同菌株的疫苗同时在我国牛群中使用,是否造成重组而出现新的变异菌株,尚无法评价。因此,阐明布鲁氏菌跨物种兽-人感染的机制及关键环节,鉴定导致布鲁氏菌跨物种兽-人感染的关键病原及宿主因子,利用现代生物技术创制对人安全的布鲁氏菌疫苗是布病疫苗研制的新方向。

进一步全方位筛选用于甄别布鲁氏菌疫苗免疫与野毒感染的高效靶标,研制新型标记疫苗是布鲁氏菌病防控的现实重大需求。根据现阶段布鲁氏菌病的防控政策和策略,我国布鲁氏菌病的防控实施免疫区的免疫防控,和非免疫区的检疫净化,通过免疫与检疫,布鲁氏菌病的净化和根除。虽然现行使用的牛 A19- Δ VirB12 和羊 M5-90 Δ bp26 布病标记疫苗在我国布鲁氏菌病的防控中发挥着至关重要的作用,为我国布鲁氏菌病的防控做出了巨大贡献,但仍然不能满足现阶段我国布病防控不同地区政策的巨大需求,在目前我国布病高发态势与严峻流行趋势下,多样化布鲁氏菌在我国多地区差异性分布的复杂环境,牛种布鲁氏菌 VirB12 及羊种布鲁氏菌 Bp26 蛋白作为鉴别诊断的靶标在未来布鲁氏菌病的防控中依然存在挑战,这些疫苗在我国布病净化使用效果仍需要临床长时间的实践证明,更为广泛的标记疫苗将是未来布病防控的重大需求。

综上,动物布鲁氏菌病是我国动物疫病重点防范的重大人兽共患病之一,也是我国牛羊疫病亟需防控的“两病”之一。我国各级动物疫控部门联动,因地制宜,使用疫苗免疫配合有效诊断技术的综合防控,已取得显著成效。但要从根本上阻断布鲁氏菌病的高发流行态势,实现多地区复杂流行环境中

野毒感染与疫苗免疫的精准鉴别是现阶段布鲁氏菌病防控的重点。面对现行布鲁氏菌弱毒疫苗的免疫保护及野毒免疫逃逸机制和规律不清楚,疫苗虽然能够提供保护,但依然存在残余毒力和感染人的风险。我国动物布病防控技术依然需要依据布病免疫与净化的防控总目标,从基础理论方面解析布鲁氏菌的免疫调节机制,进行理论创新,探究新的理论,挖掘新的靶标,在此基础上,对现行疫苗进行提质增效,进而研制更高效、更安全、具有鉴别诊断野毒感染与疫苗免疫的新型疫苗(如 mRNA 疫苗、亚单位疫苗等),我国布病防控目标应该朝着净化和根除的方向持续发展。

参考文献 References

- 野毒感染与疫苗免疫的精准鉴别是现阶段布鲁氏菌病防控的重点。面对现行布鲁氏菌弱毒疫苗的免疫保护及野毒免疫逃逸机制和规律不清楚,疫苗虽然能够提供保护,但依然存在残余毒力和感染人的风险。我国动物布病防控技术依然需要依据布病免疫与净化的防控总目标,从基础理论方面解析布鲁氏菌的免疫调节机制,进行理论创新,探究新的理论,挖掘新的靶标,在此基础上,对现行疫苗进行提质增效,进而研制更高效、更安全、具有鉴别诊断野毒感染与疫苗免疫的新型疫苗(如 mRNA 疫苗、亚单位疫苗等),我国布病防控目标应该朝着净化和根除的方向持续发展。
- ## 参考文献 References
- [1] 丁家波,董浩. 动物布鲁氏菌病[M]. 北京:中国农业出版社,2020
Ding J B, Dong H. *Animal Brucellosis*[M]. Beijing: China Agricultural Press, 2020 (in Chinese)
 - [2] 农业部兽医局 中国动物疫病预防控制中心编. 动物布鲁氏菌病防治指导手册[M]. 北京:中国农业出版社,2012
Bureau of veterinary affairs, ministry of agriculture China animal disease prevention and control center (Ed.). *Guidance Manual for Prevention and Control of Animal Brucellosis*[M]. Beijing: China Agricultural Press, 2012 (in Chinese)
 - [3] Tian Z H, Wan L Y, Pei J, Li T T, Wang X Z, Yuan P, Guo A Z, Chen Y Y. Brucellosis seroprevalence in cattle in China during 2014-2024: A systematic review and meta-analysis[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2024, 13(1): 2417859
 - [4] Bahabri I, Hakeem A, Alturki M S, Althobaiti M, Aljohani S, Alharbi A, Bosaeed M. Brucellosis relapse: Rate, patient characteristics, and clinical outcomes in an endemic region[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2025, 19(7): e0013270
 - [5] Wang Y B, Liang Y F, Xue C L, Zhang B J, Zhou P P, Li Y Y, Li X X, Xu C J. Use of a seasonal autoregressive fractionally integrated moving average model for the time series analysis of human brucellosis[J]. *Zoonoses and Public Health*, 2025, 72(6): 534-543
 - [6] Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos E V. The new global map of human brucellosis[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6(2): 91-99
 - [7] UK department for environment food and rural affairs. Zoonoses Report UK 2017[R/OL]. [2025-05-15]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/765111/UK_Zoonoses_report_2017.pdf
 - [8] Swiss federal office of public health. Aktuelles Jahr mit annualisierter Inzidenz [R/OL]. [2025-05-15]. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten.html/aHR0cHM6Ly9tZWxkZXN5c3RlbWUuYmFnYXBwcy5jaC9pbmZyZX/BvcnRpbmcvZGF0ZW5kZXRhWxzL2QvYnJlY2VsbGEuaHRtbdD93/ZWJncmFiPWlnbm9vZQ==.html>
 - [9] Centers for disease control and prevention. National Notifiable Infectious Diseases and Conditions: United States[R/OL]. [2019-10-15]. <https://wonder.cdc.gov/nndss/static/2017/annual/2017-table1.html>
 - [10] OIE. World animal health information database. Zoonotic diseases in humans [R/OL]. [2025-05-15]. https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Countryinformation/Zoonoses
 - [11] 王晓欢,姜海. 全球人布鲁氏菌病流行特征[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(10): 1717-1722
Wang X H, Jiang H. Global prevalence of human brucellosis[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2020, 41(10): 1717-1722 (in Chinese)
 - [12] Ameni G, Zewude A, Bayissa B, Alfaki I A, Albizreh A A, Alhosani N, Alkalbani M S, Abdelhalim M M, Abdelazim A S, Koliyan R A, Kayaf K, Nuaimat M M A, Barigye R, Tibbo M, Eltahir Y M. Epidemiology of Brucella infection in small ruminants in the united Arab emirates [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2025, 2025: 6666896
 - [13] Laine C G, Johnson V E, Scott H M, Arenas-Gamboa A M. Global estimate of human brucellosis incidence [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2023, 29(9): 1789-1797
 - [14] Holloway P, Gibson M, Holloway T, Pickett I, Crook B, Cardwell J M, Nash S, Musallam I, Al-Omari B, Al-Majali A, Hayajneh W, Abu-Basha E, Mangtani P, Guitian J. Camel milk is a neglected source of brucellosis among rural Arab communities[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 861
 - [15] Yang L, Fan M, Wang Y M. Dynamic modeling of prevention and control of Brucellosis in China: A systematic review [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2025, 2025: 1393722
 - [16] Liu Z, Shi Y, Xue C Z, Yuan M, Li Z J, Zheng C J. Epidemiological and spatiotemporal clustering analysis of human brucellosis - China, 2019-2023 [J]. *China CDC Weekly*, 2025, 7(4): 130-136
 - [17] 祝寒松,王灵岚,林代华,洪荣涛,欧剑鸣,陈武,吴波平,黄文龙,谢忠杭,陈光敏,吴生根,许志斌,邓艳琴. 福建省2011—2016年人间布鲁氏菌病流行病学分析和时空聚集探测[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(9): 1212-1217
Zhu H S, Wang L L, Lin D H, Hong R T, Ou J M, Chen W, Wu B P, Huang W L, Xie Z H, Chen G M, Wu S G, Xu Z B, Deng Y Q. Analysis on epidemiology and spatial-temporal clustering of human brucellosis in Fujian province, 2011-2016[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2017, 38(9): 1212-1217 (in Chinese)
 - [18] Yu L, Zheng H Q, Wang Y L, Wang X Y, Wang X M. Spatiotemporal distribution and ecological factors of disease burden in Inner Mongolia's working age population with brucellosis from 2015 to 2020 [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15: 13496
 - [19] 刘文兴,步志高. 中国布鲁氏菌病的防控[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(12): 1713-1721
Liu W X, Bu Z G. Prevention and control of brucellosis in China[J]. *Scientia Sinica (Vita)*, 2023, 53(12): 1713-1721 (in Chinese)
 - [20] 张欠欠,元航,张凯玄,封小川. 布鲁氏菌病的流行现状及疫苗研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(3): 364-368, 374
Zhang Q Q, Yuan H, Zhang K X, Feng X C. Epidemiological status of brucellosis and research progress in vaccine[J]. *Journal of Pathogen Biology*, 2023, 18(3): 364-368, 374 (in Chinese)
 - [21] Wen X H, Wang Y, Shao Z J. The spatiotemporal trend of human brucellosis in China and driving factors using interpretability analysis [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14: 4880

- [22] Barrionuevo P, Delpino M V, Pozner R G, Velásquez L N, Cassataro J, Giambartolomei G H. *Brucella abortus* induces intracellular retention of MHC-I molecules in human macrophages down-modulating cytotoxic CD8⁺ T cell responses[J]. *Cellular Microbiology*, 2013, 15(4): 487-502
- [23] Velásquez L N, Milillo M A, Delpino M V, Trotta A, Mercogliano M F, Pozner R G, Schillaci R, Elizalde P V, Giambartolomei G H, Barrionuevo P. Inhibition of MHC-I by *Brucella abortus* is an early event during infection and involves EGFR pathway[J]. *Immunology and Cell Biology*, 2017, 95(4): 388-398
- [24] Velásquez L N, Milillo M A, Delpino M V, Trotta A, Fernández P, Pozner R G, Lang R, Balboa L, Giambartolomei G H, Barrionuevo P. *Brucella abortus* down-regulates MHC class II by the IL-6-dependent inhibition of CIITA through the downmodulation of IFN regulatory factor-1(IRF-1) [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2017, 101(3): 759-773
- [25] Barrionuevo P, Cassataro J, Delpino M V, Zwerdling A, Pasquevich K A, García Samartino C, Wallach J C, Fossati C A, Giambartolomei G H. *Brucella abortus* inhibits major histocompatibility complex class II expression and antigen processing through interleukin-6 secretion via Toll-like receptor 2[J]. *Infection and Immunity*, 2008, 76(1): 250-262
- [26] Barrionuevo P, Delpino M V, Velásquez L N, García Samartino C, Coria L M, Ibáñez A E, Rodríguez M E, Cassataro J, Giambartolomei G H. *Brucella abortus* inhibits IFN- γ -induced Fc γ RI expression and Fc γ RI-restricted phagocytosis via toll-like receptor 2 on human monocytes/macrophages[J]. *Microbes and Infection*, 2011, 13(3): 239-250
- [27] Ciril C, Wieser A, Yadav M, Duerr S, Schubert S, Fischer H, Stappert D, Wantia N, Rodriguez N, Wagner H, Svanborg C, Miethke T. Subversion of Toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins[J]. *Nature Medicine*, 2008, 14(4): 399-406
- [28] Radhakrishnan G K, Yu Q Q, Harms J S, Splitter G A. *Brucella* TIR domain-containing protein mimics properties of the Toll-like receptor adaptor protein TIRAP[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(15): 9892-9898
- [29] Fernandez-Prada C M, Zelazowska E B, Nikolich M, Hadfield T L, 2nd R M R, Robertson G L, Hoover D L. Interactions between *Brucella melitensis* and human phagocytes: Bacterial surface O-Polysaccharide inhibits phagocytosis, bacterial killing, and subsequent host cell apoptosis[J]. *Infection and Immunity*, 2003, 71(4): 2110-2119
- [30] Gross A, Terraza A, Ouahrani-Bettache S, Liautaud J P, Dornand J. In vitro *Brucella suis* infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells[J]. *Infection and Immunity*, 2000, 68(1): 342-351
- [31] Serafino A, Marin Franco J L, Maio M, Trotta A, Genoula M, Castillo L A, Birnberg Weiss F, Pittaluga J R, Balboa L, Barrionuevo P, Milillo M A. *Brucella abortus* RNA does not polarize macrophages to a particular profile but interferes with M1 polarization[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2022, 16(11): e0010950
- [32] Salcedo S P, Marchesini M I, Lelouard H, Fugier E, Jolly G, Balor S, Muller A, Lapaque N, Demaria O, Alexopoulou L, Commerci D J, Ugalde R A, Pierre P, Gorvel J P. *Brucella* control of dendritic cell maturation is dependent on the TIR-containing protein Btp1[J]. *PLoS Pathogens*, 2008, 4(2): e21
- [33] Avila-Calderón E D, Flores-Romo L, Sharon W, Donis-Maturano L, Becerril-García M A, Arreola M G A, Reynoso B A, Güemes F S, Contreras-Rodríguez A. Dendritic cells and *Brucella* spp. interaction: The sentinel host and the stealthy pathogen[J]. *Folia Microbiologica*, 2020, 65(1): 1-16
- [34] Barrionuevo P, Giambartolomei G H. Inhibition of antigen presentation by *Brucella*: Many more than many ways[J]. *Microbes and Infection*, 2019, 21(3/4): 136-142
- [35] Elfaki M G, Al-Hokail A A. Transforming growth factor β production correlates with depressed lymphocytes function in humans with chronic brucellosis[J]. *Microbes and Infection*, 2009, 11(14-15): 1089-1096
- [36] Xiao Y, Li M J, Guo X Y, Zeng H, Shuai X H, Guo J H, Huang Q Z, Chu Y F, Zhou B, Wen J, Liu J, Jiao H W. Inflammatory mechanism of *Brucella* infection in placental trophoblast cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(21): 13417
- [37] Kumar S B, Goudar G, Munikumar M, Arnipalli S R, Yaduvanshi P S, Panpatil V V. Brucellosis in the omics era: Integrative perspectives on *Brucella* genomic architecture, host-pathogen interactions, and disease dynamics [J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2025, 41(7): 264
- [38] Zavattieri L, Muñoz González F, Ferrero M C, Baldi P C. Immune responses potentially involved in the gestational complications of *Brucella* infection[J]. *Pathogens*, 2023, 12(12): 1450
- [39] Elizalde-Bielsa A, Muñoz P M, Zúñiga-Ripa A, Conde-Álvarez R. A review on the methodology and use of the pregnant mouse model in the study of *Brucella* reproductive pathogenesis and its abortifacient effect [J]. *Microorganisms*, 2024, 12(5): 866
- [40] Fernández A G, Ferrero M C, Hielpos M S, Fossati C A, Baldi P C. Proinflammatory response of human trophoblastic cells to *Brucella abortus* infection and upon interactions with infected phagocytes[J]. *Biology of Reproduction*, 2016, 94(2): 48
- [41] Liu X F, Zhou M, Wu J, Wang J, Peng Q S. HMGB1 release from trophoblasts contributes to inflammation during *Brucella melitensis* infection [J]. *Cellular Microbiology*, 2019, 21(10): e13080
- [42] 2nd R M R, Barton I S, Hoppersberger D, Martin D W. Uncovering the hidden credentials of *Brucella* virulence[J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2021, 85(1): e00021-19
- [43] Gao N, Jennings P, Guo Y H, Yuan D. Regulatory role of natural killer (NK) cells on antibody responses to *Brucella abortus*[J]. *Innate Immunity*, 2011, 17(2): 152-163
- [44] 王惠秋, 张见麟, 陈贤辉. 羊牛布鲁氏菌对 C₅₇BL 小鼠的自然杀伤细胞活性的影响[J]. 中国地方病学杂志, 1993, 12(1): 1-4
Wang Huiqiu, Zhang Jianlin, Chen Xianhui. Effect of two strains of Brucellae on the NK cell activity in C₅₇BL mice[J]. *Chinese Journal of Endemiology*, 1993, 12(1): 1-4 (in Chinese)
- [45] Baldi P C. Role of Btp proteins in the pathogenesis of *Brucella* infection acquired through the airways[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2022, 167: 105567
- [46] Fernandes D M, Benson R, Baldwin C L. Lack of a role for natural killer cells in early control of *Brucella abortus* 2308 infections in mice[J]. *Infection and Immunity*, 1995, 63(10): 4029-4033
- [47] Santos R, Campos P C, Rungue M, Rocha V, Santos D, Mendes V, Marinho F V, Martins F, Ricci M F, Reis D C D, Cassali G D, Alves-Filho J C, Vieira A T, Oliveira S C. The role of ST2 receptor in the regulation of *Brucella abortus* oral infection[J]. *Pathogens*, 2020, 9(5): 328

- [48] Hielplos M S, Ferrero M C, Fernández A G, Falivene J, Vanzulli S, Comerci D J, Baldi P C. Btp proteins from *Brucella abortus* modulate the lung innate immune response to infection by the respiratory route [J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1011
- [49] Rossetti C A, Drake K L, Siddavatam P, Lawhon S D, Nunes J E S, Gull T, Khare S, Everts R E, Lewin H A, Adams L G. Systems biology analysis of *Brucella* infected Peyer's patch reveals rapid invasion with modest transient perturbations of the host transcriptome [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e81719
- [50] Pasquevich K A, Carabajal M V, Guaimas F F, Bruno L, Roset M S, Coria L M, Rey Serrantes D A, Comerci D J, Cassataro J. Omp19 enables *Brucella abortus* to evade the antimicrobial activity from host's proteolytic defense system [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1436
- [51] Sangari F J, Seoane A, Rodríguez M C, Agüero J, García Lobo J M. Characterization of the urease operon of *Brucella abortus* and assessment of its role in virulence of the bacterium [J]. *Infection and Immunity*, 2007, 75 (2): 774-780
- [52] Delpino M V, Marchesini M I, Estein S M, Comerci D J, Cassataro J, Fossati C A, Baldi P C. A bile salt hydrolase of *Brucella abortus* contributes to the establishment of a successful infection through the oral route in mice [J]. *Infection and Immunity*, 2007, 75(1): 299-305
- [53] Servais C, Vassen V, Verhaeghe A, Küster N, Carlier E, Phégnon L, Mayard A, Auburger N, Vincent S, De Bolle X. Lipopolysaccharide biosynthesis and traffic in the envelope of the pathogen *Brucella abortus* [J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 911
- [54] Hoffmann E M, Houle J J. Failure of *Brucella abortus* lipopolysaccharide (LPS) to activate the alternative pathway of complement [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1983, 5(1): 65-76
- [55] Lacritick M, Reboul A, Yahia Boudhar R, Carlier E, Fairman J W, Scaillet T, Subramanian S, Wouters J, Staker B, De Bolle X, Vincent S P. Site-specific incorporation of clickable d-mannose derivatives in the lipopolysaccharide core of the pathogen *Brucella abortus* [J]. *ACS Chemical Biology*, 2025, 20(6): 1382-1393
- [56] Spera J M, Comerci D J, Ugalde J E. *Brucella* alters the immune response in a prpA-dependent manner [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2014, 67: 8-13
- [57] Wei Z M, Zhang S, Wang X Y, Bai J, Wang H, Yang Y C, Zhai J B. Beyond survival to domination: *Brucella*'s multilayered strategies for evading host immune responses [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2025, 16: 1608617
- [58] Rossetti C A, Maurizio E, Rossi U A. Comparative review of brucellosis in small domestic ruminants [J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 887671
- [59] Xiong X, Li B W, Zhou Z X, Gu G J, Li M J, Liu J, Jiao H W. The VirB system plays a crucial role in *Brucella* intracellular infection [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(24): 13637
- [60] Pasquali P, Thornton A M, Vendetti S, Pistoia C, Petrucci P, Tarantino M, Pesciaroli M, Ruggeri F, Battistoni A, Shevach E M. CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells limit effector T cells and favor the progression of brucellosis in BALB/c mice [J]. *Microbes and Infection*, 2010, 12(1): 3-10
- [61] Durward M, Radhakrishnan G, Harms J, Bareiss C, Magnani D, Splitter G A. Active evasion of CTL mediated killing and low quality responding CD8⁺ T cells contribute to persistence of brucellosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34925
- [62] Stranahan L W, Arenas-Gamboa A M. When the going gets rough: The significance of *Brucella* lipopolysaccharide phenotype in host-pathogen interactions [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 713157
- [63] Xu Z, Tong Z, Zhang H, Deng X, Yang N, Wang Z, Chen C. Effects of major OMPs and LPS of *Brucella* on the control of activation of bone marrow-derived dendritic cells and proliferation of T-lymphocytes in mice [J]. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 2024, 25(3): 224-232
- [64] Gao N, Jennings P, Guo Y H, Yuan D. Regulatory role of natural killer (NK) cells on antibody responses to *Brucella abortus* [J]. *Innate Immunity*, 2011, 17(2): 152-163
- [65] Serpa Gonçalves M, Dorneles E M S. Does lipopolysaccharide morphology (smooth or rough) of *Brucella abortus* vaccine strains influence the potency or efficacy of the vaccine [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2025, 285: 110950
- [66] Zhang J D, Wang Q, Hu H X, Guo K X, Guo C Y, Chen H C, Liu Z F. *Brucella* lipopolysaccharide deficiency with lipid A induces robust T cells immune response [J]. *Molecular Immunology*, 2025, 182: 11-19
- [67] Guo X Y, Zeng H, Li M J, Xiao Y, Gu G J, Song Z H, Shuai X H, Guo J H, Huang Q Z, Zhou B, Chu Y F, Jiao H W. The mechanism of chronic intracellular infection with *Brucella* spp [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1129172
- [68] Vitry M A, De Trez C, Goriely S, Dumoutier L, Akira S, Ryffel B, Carlier Y, Letesson J J, Muraille E. Crucial role of gamma interferon-producing CD4⁺ Th1 cells but dispensable function of CD8⁺ T cell, B cell, Th2, and Th17 responses in the control of *Brucella melitensis* infection in mice [J]. *Infection and Immunity*, 2012, 80(12): 4271-4280
- [69] 国务院办公厅关于印发国家中长期动物疫病防治规划(2012—2020年)的通知[J/OL]. 中华人民共和国农业部公报, 2012(6): 4-11
General office of the state council. Circular on issuing the national medium- and long-term animal disease prevention and control plan (2012 - 2020) [J/OL]. *Bulletin of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China*, 2012 (6): 4-11 (in Chinese)
- [70] 农业农村部关于印发《全国畜间人兽共患病防治规划(2022—2030年)》的通知[J]. 中华人民共和国农业农村部公报, 2022, (10): 17-25
Ministry of agriculture and rural affairs. Circular on issuing the national prevention and control plan for zoonotic diseases in livestock (2022 - 2030) [J]. *Bulletin of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China*, 2022, (10): 17-25 (in Chinese)
- [71] 农业农村部关于印发《畜间布鲁氏菌病防控五年行动方案(2022—2026年)》的通知[J]. 中华人民共和国农业农村部公报, 2022(4): 29-32
Ministry of agriculture and rural affairs. Circular on issuing the five-year action plan for prevention and control of Brucellosis in livestock (2022 - 2026) [J]. *Bulletin of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China*, 2022 (4): 29-32 (in Chinese)
- [72] 农业农村部. 2021 年国家动物疫病强制免疫计划 [EB/OL]. [2025-07-08]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/xmsyj/202101/t20210111_6359742.htm Ministry of agriculture and rural affairs. 2021 national compulsory immunization plan for animal diseases [EB/OL]. [2025-07-08]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/xmsyj/202101/t20210111_6359742.htm (in Chinese)
- [73] 叶俊贤, 冯宇, 陈瑞爱, 丁家波. 布鲁氏菌 S19 疫苗应用及研究进展 [J]. 中国兽药杂志, 2017, 51(5): 62-67

- Ye J X, Feng Y, Chen R A, Ding J B. Research progress and application of *Brucella abortus* strain 19[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2017, 51(5): 62-67 (in Chinese)
- [74] Serpa Gonçalves M, de Oliveira M M, Andrade R S, de Oliveira L F, de Sá Guimarães A, Godfroid J, Lage A P, Dorneles E M S. Systematic review on the effectiveness of *Brucella abortus* S19 and RB51 vaccine strains in field studies[J]. *Vaccine*, 2025, 45: 126649
- [75] Dorneles E M S, Teixeira-Carvalho A, Araújo M S S, Lima G K, Martins-Filho O A, Sriranganathan N, Lage A P. T lymphocytes subsets and cytokine pattern induced by vaccination against bovine brucellosis employing S19 calfhood vaccination and adult RB51 revaccination[J]. *Vaccine*, 2014, 32(46): 6034-6038
- [76] Dorneles E M S, Lima G K, Teixeira-Carvalho A, Araújo M S S, Martins-Filho O A, Sriranganathan N, Al Qublan H, Heinemann M B, Lage A P. Immune response of calves vaccinated with *Brucella abortus* S19 or RB51 and revaccinated with RB51[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136696
- [77] Liu B S, Ye Y B, Zhai J B, Zhang Y, Yang J H, Cheng D W, Ma C, Yu D H, Yang B H, Zhu R N, Feng S, Zhang J, Han X H, Chen Z L. Combined nucleic acid assays for diagnosis of A19 vaccine-caused human brucellosis[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2021, 68(2): 368-374
- [78] Li T S, Tong Z X, Huang M L, Tang L Y, Zhang H, Chen C F. *Brucella melitensis* M5-90Δbp26 as a potential live vaccine that allows for the distinction between natural infection and immunization[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2017, 63(8): 719-729
- [79] 何传雨. 布鲁氏菌新型生物灭活疫苗及其鉴别诊断基础研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2022
- He C Y. Basic research on a novel biologically inactivated vaccine for *Brucella* and its differential diagnosis [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2022 (in Chinese)
- [80] Li P, Jiang H, Feng Y, Zhang G Z, Banai M, Ding J B. The advances of the Chinese *Brucella suis* strain 2 vaccine[J]. *Animal Research and One Health*, 2023, 1(1): 115-126
- [81] Li L M, Xiang W T, Li T, Xiang M M, Liu F, Li J M. Efficacy of *Brucella* vaccines in sheep: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2024, 2024: 5524768
- [82] Benkirane A, El Idrissi A H, Doumbia A, de Balogh K. Innocuity and immune response to *Brucella melitensis* Rev. 1 vaccine in camels (*Camelus dromedarius*)[J]. *Open Veterinary Journal*, 2014, 4(2): 96-102
- [83] 彭永, 张阁, 冯宇, 丁家波. 动物布鲁氏菌 Rev. 1 疫苗研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2017, 51(6): 64-68
- Peng Y, Zhang G, Feng Y, Ding J B. Progress of *B. melitensis* Rev. 1 vaccine [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2017, 51(6): 64-68 (in Chinese)
- [84] Schurig G G, Roop R M, Bagchi T, Boyle S, Buhrman D, Sriranganathan N. Biological properties of RB51; a stable rough strain of *Brucella abortus* [J]. *Veterinary Microbiology*, 1991, 28(2): 171-188
- [85] 邱东旭, 吕浪, 皮向成, 冯宇, 蒋卉, 陈祥, 丁家波. 羊用布鲁氏菌病疫苗研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2024(9): 4043-4051
- Qiu D X, Lyu L, Pi X C, Feng Y, Jiang H, Chen X, Ding J B. Research progress Brucellosis vaccine for sheep and goat [J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2024(9): 4043-4051 (in Chinese)
- [86] 张家瑞, 刻文亮, 易新萍, 马晓菁, 宋洁, 李岩, 张力, 张旭. 布鲁氏菌 A19 和 A19-ΔVirB12 疫苗接种犏牛的免疫抗体变化比较[J]. 中国奶牛, 2024, (11): 37-41
- Zhang J R, Yan W L, Yi X P, Ma X J, Song J, Li Y, Zhang L, Zhang X. Changes in immune antibodies in calves vaccinated with *Brucella* A19 vaccine and A19-ΔVirB12 vaccine[J]. *China Dairy Cattle*, 2024, (11): 37-41 (in Chinese)
- [87] 赛力克·巴合达吾列提, 马晓菁, 加娜尔·木塔依别克, 阿依恒·沙布尔别克, 木尔扎提·阿勒腾别克, 何俊, 如扎·阿布德哈勒克, 舍卫俊. 牛种布鲁氏菌 A19-ΔVirB12 标记疫苗在阿勒泰地区推广应用[J]. 新疆畜牧业, 2023, 39(6): 21-24
- Sai L K, Tong T, Ma X J, Jia N E, A Y H, Mu E Z T, He J, Ru Z, She W J. Promotion and application of *Brucella abortus* A19-ΔVirB12 marker vaccine in altay prefecture[J]. *XinJing XuMuYe*, 2023, 39(6): 21-24 (in Chinese)
- [88] 胡森. 马耳他布鲁氏菌 M5-90 bp26 基因缺失疫苗株的构建及安全性和免疫原性评估[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2009
- Hu S. Construction of bp26 gene deletion mutant in *B. Melitensis vaccine strain* M5-90 and evaluation of safety and immunogenicity [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2009 (in Chinese)
- [89] 刘菲. 布鲁氏菌 S2-BCSP31 缺失疫苗株的构建及免疫效果初步评价[D]. 长春: 吉林农业大学, 2018
- Liu F. Construction and evaluation of the immunogenicity of *Brucella* S2-BCSP31 deletion strain for vaccine [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2018 (in Chinese)
- [90] Uslu A, Erganis O. Development of *Brucella melitensis* Rev. 1 ΔOmp19 mutants with DIVA feature and comparison of their efficacy against three commercial vaccines in a mouse model[J]. *Molecular Immunology*, 2021, 133: 44-52
- [91] Aragón-Aranda B, de Miguel M J, Martínez-Gómez E, Zúñiga-Ripa A, Salvador-Bescós M, Moriyón I, Iriarte M, Muñoz P M, Conde-Álvarez R. Rev1 wbdR tagged vaccines against *Brucella ovis*[J]. *Veterinary Research*, 2019, 50: (1): 95
- [92] Barrio M B, Grilló M J, Muñoz P M, Jacques I, González D, de Miguel M J, Marín C M, Barberán M, Letesson J J, Gorvel J P, Moriyón I, Blasco J M, Zygmunt M S. Rough mutants defective in core and O-polysaccharide synthesis and export induce antibodies reacting in an indirect ELISA with smooth lipopolysaccharide and are less effective than Rev 1 vaccine against *Brucella melitensis* infection of sheep[J]. *Vaccine*, 2009, 27(11): 1741-1749
- [93] Zabalza-Baranguá A, San-Román B, Chacón-Díaz C, de Miguel M J, Muñoz P M, Iriarte M, Blasco J M, Grilló M J. GFP tagging of *Brucella melitensis* Rev1 allows the identification of vaccinated sheep[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2019, 66(1): 505-516
- [94] Eckstein C, Mol J P, Costa F B, Nunes P P, Lima P A, Melo M M, Carvalho T P, Santos D O, Silva M F, Carvalho T F, Costa L F, Melo Júnior O A O, Giunchette R C, Paixão T A, Santos R L. *Brucella ovis* mutant in ABC transporter protects against *Brucella canis* infection in mice and it is safe for dogs[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231893
- [95] Heidary M, Dashtbin S, Ghanavati R, Mahdizade Ari M, Bostanghadiri N, Darbandi A, Navidifar T, Talebi M. Evaluation of brucellosis vaccines: A comprehensive review[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 925773
- [96] Smith G P, Jain-Gupta N, Alqublan H, Dorneles E M S, Boyle S M, Sriranganathan N. Development of an auxotrophic, live-attenuated *Brucella suis* vaccine strain capable of expressing multimeric GnRH[J]. *Vaccine*, 2019, 37(7): 910-914

[97] Li L M, Xiang W T, Li T, Xiang M M, Liu F, Li J M. Efficacy of *Brucella* vaccines in sheep: A systematic review and meta-analysis[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2024, 2024:5524768

the scientific literature on occupational exposure [J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2024, 18(1):e0011889

[98] Vives-Soto M, Puerta-García A, Rodríguez-Sánchez E, Pereira J L, Solera J. What risk do *Brucella* vaccines pose to humans? A systematic review of

责任编辑: 秦梅



第一作者简介: 许健, 博士, 博士生导师, 中国农业科学院兰州兽医研究所研究员, 兰州大学动物医学与生物安全学院教授, 兼任国家奶牛疾病防治科技联盟理事、甘肃省动物微生物耐药减量专家委员会委员、AROH青年编委及中国农业科学院兰州兽医研究所动物生物安全三级实验室布鲁氏菌项目技术负责人。长期从事动物疫病防控、免疫调节与致病机制研究, 主持国家自然科学基金面上/青年项目、甘肃省自然基金重点项目、甘肃省自然基金联合科研基金重点项目、国家“十四五”规划重点研发项目子课题等。相关研究成果发表在 *EMBO Reports*、*PloS Pathogens*、*International Journal of Biological Macromolecules* 等学术期刊上, 授权发明专利 6 项。入选中国农业科学院“青年英才”及第一批青年创新人才项目。



通讯作者简介: 樊晓旭, 博士, 高级兽医师, 硕士生导师。现任中国动物卫生与流行病学中心人兽共患病监测中心副主任(主持工作), 国家奶牛产业体系细菌性传染病防控岗位科学家、农业农村部反刍动物重大疫病防控重点实验室(东部)主任、人兽共患病生物安全三级实验室主任、农业农村部动物病原微生物实验室生物安全评审专家委员会委员、国家卫生健康委病原微生物实验室生物安全评审专家委员会委员、联合国粮农组织(FAO)南南合作项目专家、世界动物卫生组织(WOAH)亚洲非洲猪瘟特设专家组专家、中国微生物学会兽医微生物学专业委员会第一届青年学组常务委员兼秘书长。从事动物结核病、动物布鲁氏菌病等重大人兽共患病监测与研究。发表文章 60 余篇(英文 20 篇)。授权国家发明专利 7 项。获三类新兽药 1 项, 生产文号 2 项, 软件著作权 2 项。参与制定国家或行业标准 5 项。



通讯作者简介: 储岳峰, 博士, 博士生导师, 中国农业科学院兰州兽医研究所研究员, 兰州大学动物医学与生物安全学院教授。中国农业科学院草食动物细菌病创新团队首席、兰州兽医研究所家畜疫病病原生物学研究中心常务副主任; 农业农村部动物病原生物学与疫病防控学科群秘书及反刍动物重大疫病防控重点实验室(西部)主任, 甘肃省病原生物学基础学科研究中心副主任; 农业农村部 SN 青年人才, 甘肃省领军人才, 中国农业科学院杰出青年人才, 长期从事动物及人兽共患细菌性传染病研究, 现主要以牛羊布鲁氏菌病、结核病和支原体病等为研究对象, 开展病原致病因子挖掘与致病机制研究, 开发新型疫苗、诊断试剂及药物等防控技术产品。获甘肃省科技进步奖一等奖、甘肃省专利发明人奖等科技奖励 9 项, 获批新兽药证书 9 项, 制修订国家和行业标准 5 项, 授权发明专利 26 项, 第一或通讯发表论文 63 篇, 参编译专著 9 部。