

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.07.15

牛冠状病毒流行病学和疫苗研究进展

苗艳¹,朱庆贺¹,陈亮¹,兰世捷¹,冯万字¹,李丹¹,张蕾¹,
沈思思¹,田秋丰¹,金振华¹,史同瑞^{1*},李白²

(1. 黑龙江省农业科学院畜牧兽医分院,黑龙江齐齐哈尔 161000;2. 呼玛县畜牧总站,黑龙江大兴安岭 165000)

[收稿日期] 2021-10-12 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 07-0089-06 [中图分类号] S852.65

[摘要] 牛冠状病毒是引起牛和其他反刍动物呼吸道和肠道疾病的主要病原之一,广泛存在于世界各地的牛群中,给养牛业造成巨大经济损失。深入开展牛冠状病毒研究对防控该病毒引起的疾病具有重要意义。从牛冠状病毒的病原学、致病机理、流行病学和疫苗的相关研究等方面进行了综述,为进一步开展牛冠状病毒病原研究及新型疫苗研制提供参考。

[关键词] 牛冠状病毒;流行病学;疫苗;研究进展

Progress on Epidemiology and Vaccine of Bovine Coronavirus

MIAO Yan¹, ZHU Qing-he¹, CHEN Liang¹, LAN Shi-jie¹, FENG Wan-yu¹, LI Dan¹, ZHANG Lei¹,
SHEN Si-si¹, TIAN Qiu-feng¹, JIN Zhen-hua¹, SHI Tong-rui^{1*}, LI Bai²

(1. Branch of Animal Husbandry and Veterinary of Heilongjiang Academy of Agricultural Sciences, Qiqihar, Heilongjiang 161000, China;

2. Husbandry Station in Huma County, Daxinganling, Heilongjiang 165000, China)

Corresponding author: SHI Tong-rui, E-mail: systr@sina.com

Abstract: Bovine coronaviruses is an important zoonotic pathogen causing respiratory and intestinal diseases in cattle and other ruminants. It is widely found around the world and causes huge economic losses to the cattle industry. In-depth research on bovine coronavirus is of great significance for prevention and control of diseases caused by the virus. In this paper, the etiology, pathogenesis, epidemiology and vaccine research results of bovine coronavirus were reviewed in order to provide reference for further research on the etiology of bovine coronavirus and the development of new vaccines.

Key words: bovine coronavirus; molecular epidemiology; vaccine; research progress

牛冠状病毒(Bovine coronaviruses, BCoVs)是一种严重危害牛健康的病原,广泛存在于世界各地的牛群中,给养牛业造成巨大经济损失^[1]。BCoVs可引起犊牛腹泻(Calf diarrhea, CD)和成牛冬季痢

基金项目: 黑龙江省农业科学院“农业科技创新跨越工程”(HNK2019CX15-10, HNK2019CX16); 黑龙江省重点研发计划(GA21B004)

作者简介: 苗艳, 助理研究员, 硕士, 从事畜禽疾病诊疗及分子免疫研究。

通讯作者: 史同瑞。E-mail: systr@sina.com

疾(Winter dysentery, WD),以及幼牛上下呼吸道感染^[2-3],从腹泻犊牛的粪便样本和呼吸道样本中常分离到 BCoV^[4-6]。BCoVs 广泛分布于世界多个国家,在我国青海、新疆、辽宁、内蒙古、山东、广西、黑龙江等省份均检测出该病毒^[7-9]。目前尚无治疗 BCoV^s 感染的特效药物,疫苗接种和程序化防控是预防 BCoV^s 感染的主要措施。掌握 BCoV^s 的流行病学动态和疫苗研究状态可对诊断 BCoV^s 和新型疫苗的研究提供科学依据。

1 病原学

1.1 BCoV^s 结构和分类 BCoV^s 属巢病毒目、冠状病毒科、正冠状病毒亚科、 β 冠状病毒属,与猪戊型肝炎病毒(HEV)、犬呼吸道冠状病毒(CoV)及人冠状病毒 CoV-OC43 及 HKU1 同属于 β 冠状病毒属 2a 亚群成员^[10],是一种有囊膜的单股正链 RNA(ssRNA)病毒,直径在 65 ~ 210 nm 之间,由一层短的血凝素和一层长的延伸至表面的刺突蛋白包裹。基因组大小在 27 ~ 32 kb 之间,编码 5 种主要结构蛋白,包括核衣壳蛋白(N 蛋白)、刺突蛋白(S 蛋白)、包膜蛋白(E 蛋白)、膜蛋白(M 蛋白)和血凝素酯酶(HE)糖蛋白^[11]。其中,核衣壳蛋白(N 蛋白)在毒株中最为保守,常被用于进行病毒 RNA 检测^[12]。S 蛋白所包含的 S1 亚基上有主要的中和表位,S2 亚基能够介导病毒融合蛋白,负责吸附靶细胞受体和进行膜融合。E 蛋白参与病毒的装配。M 蛋白包含能够被 B 细胞识别的表位。HE 是一种能够破坏受体的酶(酯酶),能进行反向血凝。HE 蛋白和 S 蛋白都是重要的病毒蛋白,与病毒对宿主细胞的吸附和对鸡、小鼠、大鼠、仓鼠红细胞的凝集都相关,均能诱导产生中和抗体,从而阻止病毒的吸附和感染,对抗病毒免疫和疫苗的研制至关重要^[1]。

1.2 BCoV^s 致病机制 动物通过粪口途径或气溶胶的吸入感染冠状病毒^[1,13]。BCoVs 通过 S 蛋白的 S1 蛋白部分结合到细胞膜受体(N-乙酰基-9-O-乙酰神经氨酸)从而侵入细胞。S 蛋白的 S2 蛋白部分调节病毒与宿主细胞膜的融合^[14]。病毒的最初

复制发生在呼吸道(鼻腔、气管和肺)还是胃肠道(肠上皮细胞)目前尚且是一个有争论的问题。一种观点认为,最初的复制发生在呼吸道,大量的病毒被粘液保护然后被吞入从而去感染肠道^[1,13];另一种观点认为,BCoVs 最开始感染的是胃肠道,然后通过病毒血症到达呼吸道^[15]。BCoVs 在粪便和鼻分泌液中都有排放,病毒排放持续期较长,Kanno 等 2018 年报道,他们通过巢式 PCR 对鼻腔和粪便中的病毒进行检测,分别最长在感染后的 932 d 和 1058 d 都检测到了病毒^[16]。BCoVs 传播的最常规路线是从母畜到犊牛或在犊牛间进行传播。畜群之间的传播,主要通过新动物的购进或通过被病毒污染的物品。犬已被当做一种牛冠状病毒的携带者^[15]。BCoVs 对整个胃肠道都有影响,从十二指肠开始直至大肠,导致肠绒毛萎缩和其他黏膜损伤。在呼吸道,其引起间质性肺炎、鼻甲、气管和肺上皮损伤^[13,17-18]。

2 流行病学

BCoVs 是引起 3 周龄以内奶牛和肉牛腹泻的主要病原之一,通过破坏肠绒毛,导致严重的、经常性肠道出血和腹泻。BCoVs 感染引起的 WD 会造成奶牛产奶量的大幅度减少,从而造成巨大的经济损失^[2]。WD 主要发生在寒冷地区,但在一些热带国家也有报道,如泰国、巴西等^[3,19]。BCoVs 不仅存在于肠道中,还存在于肺脏中。根据临床症状将 BCoV^s 分为两个群:从腹泻的小牛和成牛中分离到的 BCoV^s 被称为牛肠道冠状病毒(Bovine enteric coronaviruses, BECoV^s),从有呼吸道临床症状的动物中分离到的冠状病毒被称为牛呼吸道冠状病毒(Bovine respiratory coronaviruses, BRCoV^s)。BECoV^s再细分为引起犊牛腹泻(CD)的 BECoV^s(BECoV^s-CD)和引起成牛冬季痢疾(WD)的 BECoV^s(BECoV^s-WD)^[15]。牛冠状病毒病的临床表现不只与病毒本身的致病性相关,而且与宿主和环境因素相关,例如:动物自身的免疫状态、环境温度以及与其他病原的二次混合感染。

2.1 BECoV^s 流行病学 Mebus 于 1972 年在内布

拉斯加州大学偶然发现 BCoV 后^[20],病毒很快被分离和鉴定^[21],随后被认为是一种可引起奶牛和肉牛腹泻的常见病原,主要通过患病牛的粪便进行传播。最易感年龄为出生后 30 d 内^[15],潜伏期为 1~7 d,临床症状持续 3~6 d^[21-23]。在自然发生的牛腹泻疾病疫情中,BECoV 感染引起的腹泻在 15%~70% 之间,最早可以在剖宫产犊牛出生后 24 h 时,最晚至犊牛 5 月龄时检测到该病毒。被感染后的犊牛开始排放大量 BCoV,可持续排放两周,而恢复期的犊牛排毒量通常都较低^[22]。在腹泻犊牛和健康犊牛粪便中均可检出 BCoV,但腹泻犊牛检测阳性率(8%~69%)要高于健康犊牛(0%~24%)^[22]。尽管有血清 BCoV 特异性抗体和肠道 BCoV 特异性抗体存在,但仍在超过 70% 以上的健康牛样品中检测到低水平的 BCoV 呈间歇性排放^[22]。由于 BCoV 在外界温度较低和紫外光强度较弱时更易存活,所以在冬季的几个月时间里,BCoV 排放率增加了 50%~60%,这就可能导致成牛发生冬季痢疾^[24-25]。在分娩时,BCoV 的排毒量也会增加 65%,产后两周由于母牛免疫和激素紊乱会增加 71%,因此,由于产后接触污染的会阴、乳头和产房,BCoV 阳性母牛所产犊牛的腹泻概率更高^[24]。

2.2 BRCoV 流行病学 Thomas 等于 1982 年首次鉴定了 BCoV 为一种与犊牛肺炎相关的病毒^[26]。随后,很多研究人员也证明,尽管在个体分离株之间血清型和抗原上有差异,但 BECoV 和 BRCoV 都是相同准种的成员^[22]。BCoV 在所有年龄段的有呼吸疾病的牛上均被分离和检测到^[1,27-28]。临床症状包括流鼻涕、呼吸困难、咳嗽、发烧和呼吸窘迫等^[28]。Hasoksuz 等的研究证明,BRCoV 的鼻腔和粪便排毒率分别为 84% 和 96%^[29]。Thomas 等的研究证明,运达饲养场前三天的受试牛鼻腔排毒量始终高于粪便排毒量^[30]。Gulliksen 等对挪威的 135 个奶牛场进行了 BCoV 的血清学调查,结果显示,BCoV 血清抗体阳性犊牛比阴性犊牛患呼吸疾病的危险性更高^[31]。Lathrop 等的研究证明,通过鼻腔排放 BRCoV 的

饲养场犊牛可能更易患呼吸系统疾病,且比不排放 BRCoV 的动物肺部病变更严重^[32]。鼻腔排放 BRCoV 的犊牛比不排放的犊牛更易有呼吸道疾病^[29-30]。

尽管已经通过流行病学调查和常规诊断得到了大量的佐证,但有关 BCoV 诱导的呼吸道疾病和相关病理变化的证据仍不足。Ellis 提出,仅通过在患病动物呼吸道样品中检测出 BCoV 来判定 BCoV 为诱导呼吸道疾病的病原是不足的,需进一步调查研究来证明病毒载体和临床症状之间的这种因果关系^[33]。BCoV 是否可以直接作为一种呼吸道病原仍存争议。

2.3 我国 BCoV 流行情况 BCoV 在我国多个省份和地区广泛流行。彭昊等对广西地区冠状病毒感染引起的牛腹泻病流行情况进行调查,结果显示 BCoV 阳性率为 17%^[34]。崔鑫等对新疆 12 个规模化奶牛场的 325 份犊牛粪便样品进行 BCoV 检测,结果显示,BCoV 阳性率为 9.54%^[35]。Abi Keba 等在我国 6 个省 14 个养殖场共采集腹泻犊牛粪便 190 份,结果检测到 36 份 BCoV 阳性样品,阳性率为 18.95%^[36]。何琪富等对青藏高原 29 个牦牛养殖场的 336 份腹泻样本进行 BCoV 检测,结果有 232 份样品阳性,阳性率达 69.05%^[37]。杨海峰等对我国奶牛养殖量较大的 14 个省市的 29 个规模化牧场未断奶的犊牛进行呼吸道疾病综合征评估,结果显示,在 176 份样品中 38 份 BCoV 阳性样品,阳性率为 21.59%,其中采自黑龙江的病料中冠状病毒检出率达 70%,新疆次之,同时对阳性病例与呼吸道疾病综合征临床症状的相关性分析结果表明,病畜的发热、鼻腔分泌物性状改变与 BCoV 密切相关^[7]。张坤等对新疆北疆地区规模化牛场犊牛腹泻冠状病毒病原进行调查,结果显示在检测的 125 份病料中 BCoV RT-PCR 扩增阳性样品检测出 65 份,对 N 基因和 S1 的基因序列分析结果表明,新疆北疆地区的 BCoV 与参考毒株的同源性较高,且亲缘关系具有地域性^[38]。我国关于 BCoV 的研究起步较晚,有关其流行病学调查的研究较少,但近年来 BCoV 的流行又较为严重,因此需要

对该病毒高度重视。

3 疫苗

3.1 BECoV 疫苗 新生犊牛较易感染 BCoV, 通常在产犊前给母牛进行疫苗接种, 从而使母牛产生抗体, 犊牛通过母牛初乳中的抗体获得被动免疫^[39]。此外, 犊牛可以在 1 日龄或稍微大一些日龄接种一种减毒活鼻内疫苗, 可诱导一种能够迅速产生干扰素的先天免疫应答, 这会使其快速产生免疫保护作用。流行病学研究表明, 中和抗体和红细胞凝集抗体水平与所产生的保护作用相关^[1]。鼻内疫苗通常在 3~4 日龄通过注射器一次性接种, 也可当犊牛大些进入饲养场时接种鼻内疫苗。灭活疫苗也在怀孕牛上被使用。目前市面上有两类可用于预防 BCoV 引起的新生犊牛肠道疾病的疫苗。一类是灭活疫苗, 包括美国辉瑞动物保健公司的 Scour Guard 3(K)、美国先灵葆雅动物保健的 Guardian、瑞氏诺华动物保健的 Scour-Bos, 这三种疫苗通过对怀孕晚期的母牛进行接种以使所产犊牛获得被动免疫。目前认为, 通过初乳被动免疫是犊牛接种 BCoV 的可靠模式。只有在出生后 24 h 内获得免疫孕牛产生的高水平初乳 IgG1 才能保护新生犊牛免受 BCoV 感染, 而 24 h 后免疫的犊牛可能得不到保护。另一类是改良的活疫苗, 包括美国默克公司的 Bovilis 和 Guardian、美国辉瑞动物保健公司的 Calf-Guard、ScourGuard 4KC 和 BoviShield Gold 5、日本京都 KyotoBiken 实验室的 CattleWin BC, 这三种疫苗通过口服给新生犊牛以提供主动免疫。然而, 在奥地利进行的一项实地研究中, 这种免疫接种的效力受到质疑^[15]。除了注射时间和疫苗免疫效果, 还需考虑的是接种疫苗后对所选择接种部位的影响。在早期的一项研究中发现, 用减毒的呼吸道毒株疫苗给牛进行肌肉注射是安全的^[40]。但在另一项研究中, 用灭活的 BCoV 和细菌成分的疫苗给牛进行肌肉注射接种, 结果显示大约有 50% 的牛跛行并发展为肌炎^[41]。

3.2 BRCoV 疫苗 现代疫苗接种计划中使用多价灭活疫苗、改良的活病毒疫苗和减毒细菌抗原来降低牛呼吸道疾病综合征 (Bovine respiratory

disease complex, BRDC) 的发病率和流行率, 但没有一种用于预防 BRCoV 的商品化的疫苗, 且对 BRCoV 的免疫保护研究也较少。Plummer 等使用改良的冠状病毒和轮状病毒活疫苗鼻内接种犊牛, 显著降低了到达饲养场时有较低滴度 BCoV 血清抗体的犊牛随后的呼吸道疾病风险, 无论是单独使用还是与牛疱疹病毒 1 型 (Bovine herpesvirus type 1, BHV-1) 联合使用, 在降低饲养场牛 BRDC 发病率和后续治疗方面可能具有协同效应或产生其他效应^[42]。BCoVs 抗体滴度可能与对呼吸道感染的保护作用相关, 并可能减少病毒在鼻腔分泌物中的排放^[43]。Hasoksuz 等的研究结果显示, BCoV 抗体滴度大于 1600 的牛的粪便或鼻腔不会排放 BCoV^[29]。Thomas 等建议, 饲养场犊牛至少应在运输前 3 周接种 BCoV 疫苗, 以诱导产生血清 IgG 滴度达 1860 以上, 从而对 BCoV 感染及其与 BRDC 有关的其他病原体混合感染产生保护作用^[30]。

未来的疫苗研究方向是开发出一种能够预防不同 BCoV 野毒株的疫苗, 以预防不同临床症状的 BCoV 感染。研究一种包含 CD、WD 和呼吸道分离株的多毒株混合疫苗可能是开发广谱 BCoV 疫苗的理想策略, 这种疫苗可能有效预防各种 BCoV 感染。

4 小结与展望

不同的冠状病毒可以感染多种家畜, 包括狗、猫、牛、猪和家禽等, 而其中多数都能通过常规疫苗接种进行控制。BCoVs 疫苗已被广泛用于预防 BCoV 感染, 它能够保护犊牛免于由 BCoV 感染引起的肠道和呼吸道疾病。但目前的疫苗也存在一些缺点, 如保护性免疫的持续期相对较短, 缺少有效的灭活苗等, 还需要进一步研究以预防该病和限制其传播。目前有关该病毒的遗传信息仍然有限。BECoV 和 BRCoV 尚未明确区分, 它们确实在很大程度上发生交叉反应。BCoVs 和 BRDC 之间的因果关系尚未明确, 这是在疾病预防或预处理计划中必须考虑的问题。

未来的研究领域包括了解 BECoV 和 BRCoV

的发病机制,BCoVs 和 BRDC 的因果关系,BCoVs 与宿主和环境因素之间的相互作用关系,BCoVs 的种间传播宿主范围和调控机制等。

参考文献:

- [1] Saif L J. Bovine respiratory coronavirus[J]. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 2010, 26(2): 349–364.
- [2] Gomez D E, Arroyo L G, Poljak Z, *et al.* Detection of bovine coronavirus in healthy and diarrheic dairy calves[J]. J Vet Intern Med, 2017, 31(6): 1884–1891.
- [3] Ribeiro J, Lorenzetti E, Alfifieri A F, *et al.* Molecular detection of bovine coronavirus in a diarrhea outbreak in pasture – feeding Nellore steers in southern Brazil[J]. Trop Anim Health Prod, 2016, 48: 649–653.
- [4] Alkan F, Ozkul A, Bilge D S, *et al.* The Detection and genetic characterization based on the S1 gene region of BCoVs from respiratory and enteric infections in Turkey [J]. Transbound Emerg Dis, 2011, 58: 179–185.
- [5] Fulton R W, Step D L, Wahrmund J, *et al.* Bovine coronavirus (BCV) infections in transported commingled beef cattle and sole – source ranch calves[J]. Can J Vet Res, 2011, 75: 191–199.
- [6] Fulton R W, Ridpath J F, Burge L J. Bovine coronaviruses from the respiratory tract: Antigenic and genetic diversity [J]. Vaccine, 2013, 31: 886–892.
- [7] 杨海峰, 粟灵琳, 王 婧, 等. 我国 14 省市呼吸道综合征患牛冠状病毒感染的检测[J]. 畜牧与兽医, 2019, 51(11): 92–96.
- Yang H F, Su L L, Wang J, *et al.* Detection of bovine coronavirus infection in calves with respiratory disease syndrome in 14 provinces of China [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2019, 51(11): 92–96.
- [8] 高亚桃, 张明勇, 李林, 等. 奶牛牛病毒性腹泻病毒与冠状病毒混合感染的 PCR 诊断[J]. 畜牧与兽医, 2019, 51(12): 96–100.
- Gao Y T, Zhang M Y, Li L, *et al.* PCR diagnosis of bovine viral diarrhea virus and bovine coronavirus co – infection in dairy cows [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2019, 51(12): 96–100.
- [9] 杨秀玲, 李志强, 罗永珍, 等. 青海西宁牦牛病毒性腹泻疫病病原学调查与分析[J]. 中国兽医杂志, 2019, 55(8): 8–12.
- Yang X L, Li Z Q, Luo Y Z, *et al.* Etiological investigation and analysis of yak bovine viral diarrhea in Xining, Qinghai [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2019, 55(8): 8–12.

- [10] Jaka J H, Jozica J, Joze S. Coronaviruses in cattle[J]. Trop Anim Health Prod, 2020, 52(6): 2809–2816.
- [11] Suzuki T, Otake Y, Uchimoto S, *et al.* Genomic characterization and phylogenetic classification of bovine coronaviruses through whole genome sequence analysis [J] Viruses, 2020, 12(2): 183.
- [12] Park S J, Jeong C, Yoon S S, *et al.* Detection and characterization of bovine coronaviruses in fecal specimens of adult cattle with diarrhea during the warmer seasons [J]. Journal of Clinical Microbiology, 2006, 44(9): 3178–3188.
- [13] Oma V S, Traven M, Alenius S, *et al.* Bovine coronavirus in naturally and experimentally exposed calves; viral shedding and the potential for transmission [J]. Virology Journal, 2016, 13: 100.
- [14] Popova R, Zhang X. The Spike but not the hemagglutinin/esterase protein of bovine coronavirus is necessary and sufficient for viral infection[J]. Virology, 2002, 294: 222–236.
- [15] Boileau M J, Kapil S. Bovine Coronavirus associated syndromes [J]. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 2010, 26(1): 123–146.
- [16] Kanno T, Ishihara R, Hatama S, *et al.* A long – term animal experiment indicating persistent infection of bovine coronavirus in cattle[J]. Journal of Veterinary Medical Science, 2018, 80(7): 1134–1137.
- [17] Park S J, Kim G Y, Choy H E, *et al.* Dual enteric and respiratory tropisms of winter dysentery bovine coronavirus in calves [J]. Archives of Virology, 2007, 152(10): 1885–1900.
- [18] Kalkanov I, Dinev I, Zarkov I. Etiological and pathomorphological investigations in calves with coronaviral pneumoenteritis [J]. Macedonian Veterinary Review, 2019, 42(1): 43–49.
- [19] Singasa K, Songserm T, Lertwatcharasarakul P, *et al.* Molecular and phylogenetic characterization of bovine coronavirus virus isolated from dairy cattle in Central Region, Thailand[J]. Tropical Animal Health and Production, 2017, 49(7): 1523–1529.
- [20] Mebus C A, White R G, Stair E L, *et al.* Neonatal calf diarrhea: results of a field trial using a reo – like virus vaccine[J]. Vet Med Small Anim Clin, 1972, 67: 173–174.
- [21] Mebus C A, Stair E L, Rhodes M B, *et al.* Neonatal calf diarrhea: propagation, attenuation, and characteristics of a coronavirus – like agent[J]. Am J Vet Res, 1973, 34: 145–150.
- [22] Anastasia N V, Linda J S. Bovine coronavirus and the associated diseases[J]. Front Vet Sci, 2021, 31(8): 1–14.
- [23] Diego E G, Scott W. Viral enteritis in calves[J]. Can Vet J, 2017, 5(12): 1267–1274.

- [24] Collins J K, Riegel C A, Olson J D, *et al.* Shedding of enteric coronavirus in adult cattle[J]. *Am J Vet Res*, 1987, 48: 361–365.
- [25] Cho K O, Halbur P G, Bruna J D, *et al.* Detection and isolation of coronavirus from feces of three herds of feedlot cattle during outbreaks of winter dysentery – like disease[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2000, 217: 1191–1194.
- [26] Thomas L H, Gourlay R N, Stott E J, *et al.* A search for new microorganisms in calf pneumonia by the inoculation of gnotobiotic calves[J]. *Res Vet Sci*, 1982, 33: 170–182.
- [27] Heckert R A, Saif L J, Hoblet K H, *et al.* A longitudinal study of bovine coronavirus enteric and respiratory infections in dairy calves in two herds in Ohio[J]. *Veterinary Microbiology*, 1990, 22(2/3): 187–201.
- [28] Decaro N, Campolo M, Desario C, *et al.* Respiratory disease associated with bovine coronavirus infection in cattle herds in Southern Italy[J]. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2008, 20(1): 28–32.
- [29] Hasoksuz M, Hoet A E, Loerch S C, *et al.* Detection of respiratory and enteric shedding of bovine coronaviruses in cattle in an Ohio feedlot[J]. *J Vet Diagn Invest*, 2002, 14: 308–313.
- [30] Thomas C J, Hoet A E, Sreevatsan S, *et al.* Transmission of bovine coronavirus and serologic responses in feedlot calves under field conditions[J]. *Am J Vet Res*, 2006, 67: 1412–1420.
- [31] Gulliksen S M, Lie K I, Loken T, *et al.* Respiratory infections in Norwegian dairy calves[J]. *J Dairy Sci*, 2009, 92: 5139–5146.
- [32] Lathrop S L, Wittum T E, Brock KV, *et al.* Association between infection of the respiratory tract attributable to bovine coronavirus and health and growth performance of cattle in feedlots[J]. *Am J Vet Res*, 2000, 61: 1062–1066.
- [33] Ellis J. What is the evidence that bovine coronavirus is a biologically significant respiratory pathogen in cattle? [J]. *Canadian Veterinary Journal*, 2019, 60(2): 147–152.
- [34] 彭昊, 吴翠兰, 李军, 等. 广西部分地区牛腹泻病例的冠状病毒检测与分析[J]. *动物医学进展*, 2020, 41(11): 122–124.
- Peng H, Wu C L, Li J, *et al.* Detection and analysis bovine coronavirus in cattle with diarrhea in part area of Guangxi[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2020, 41(11): 122–124.
- [35] 崔鑫. 新疆南疆部分规模奶牛场轮状和冠状病毒流行病学调查[D]. 塔里木大学, 2019.
- Cui X. Epidemiological survey of round and coronavirus in some large – scale dairy farms in southern Xinjiang [D]. *Tarim University*, 2019.
- [36] Abi K, Luo X, Shen Y, *et al.* Prevalence of a novel bovine coronavirus strain with a recombinant hemagglutinin/esterase gene in dairy calves in China[J]. *Transbound Emerg Dis*, 2019, 66(5): 1971–1981.
- [37] He Q F, Guo Z J, Zhang B, *et al.* First detection of bovine coronavirus in yak (*Bos grunniens*) and a bovine coronavirus genome with a recombinant HE gene[J]. *J Gen Virol*, 2019, 100(5): 793–803.
- [38] 张坤. 新疆北疆地区规模化奶牛场模牛病毒性腹泻相关病原的调查研究[D]. 石河子大学, 2016.
- Zhang K. Investigation of calves viral diarrhea related pathogen of large – scale dairy farm in northern Xinjiang region[D]. *Shihezi University*, 2016.
- [39] Ian R Tizard. Vaccination against coronaviruses in domestic animals[J]. *Vaccine*, 2020, 38(33): 5123–5130.
- [40] Decaro N, Campolo M, Mari V, *et al.* A candidate modified – live bovine coronavirus vaccine: safety and immunogenicity evaluation[J]. *New Microbiol*, 2009, 32(1): 109–113.
- [41] O'Toole D, Steadman L, Raisbeck M, *et al.* Myositis, lameness, and recumbency after use of water – in – oil adjuvanted vaccines in near – term beef cattle[J]. *J Vet Diagn Invest*, 2005, 17(1): 23–31.
- [42] Plummer P J, Rohrbach B W, Daugherty R A, *et al.* Effect of intranasal vaccination against bovine enteric coronavirus on the occurrence of respiratory tract disease in a commercial backgrounding feedlot[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2004, 225(5): 726–731.
- [43] Lin X, O'Reilly K L, Burrell M L, *et al.* Infectivity – neutralizing and hemagglutinin – inhibiting antibody responses to respiratory coronavirus infections of cattle in pathogenesis of shipping fever pneumonia[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, 8(2): 357–362.

(编辑:李文平)