

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.05.10

# 羊口疮的免疫防治研究进展

陈 勇, 陈小云\*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2019-03-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 05-0074-06 [中图分类号] S859.79

**[摘要]** 羊口疮是由羊口疮病毒感染所引起的一种人兽共患病, 在世界范围内广泛流行, 不仅给全球畜牧业造成巨大经济损失, 而且危害相关从业人员的健康。目前免疫防治羊口疮的方法主要是疫苗接种。从传统疫苗与新型疫苗的角度对羊口疮疫苗研制现状进行综述, 以期为该病毒疫苗的研制提供参考。

**[关键词]** 羊口疮; 免疫防治; 疫苗

## Research Progress of the Immune Control of Orf

CHEN Yong, CHEN Xiao-yun\*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: CHEN Xiao-yun, E-mail: caucxy@163.com

**Abstract:** Orf is a kind of zoonotic disease infected by orf virus. This infectious disease has been widespread all over the world, which brings tremendous economic losses and threatens human health seriously in the livestock-raising industry. The current control and prevention of orf mainly rely on vaccine inoculation. The paper reviewed the progress on orf vaccine from the perspective of traditional vaccine and new vaccine which would provide the reference for the development of the virus vaccine.

**Key words:** orf; control; vaccine

羊口疮(Orf)又称为羊传染性脓疱皮炎(Contagious Ecthyma), 是一种接触性传染病, 由痘病毒科副痘病毒属的羊口疮病毒(orf virus, ORFV)引起。ORFV 为双股线性 DNA 病毒, 有囊膜, 基因组大小约为 134~139 kb, 其中 C+G 约占总核酸的 64%, 有 16 个开放阅读框(open reading frames, ORFs)<sup>[1-2]</sup>。ORFV 不仅感染绵羊、山羊、鹿以及其他小反刍动物, 而且可以感染人类, 是一种人兽共患病<sup>[3]</sup>。该

病的发病机制尚不清楚, 感染病例出现红斑、丘疹、水泡、脓疱、最后形成结痂, 病程通常为 3~4 周, 幼龄动物感染发病的风险更高, 严重时会造成死亡, 在一些人类感染的病例中, 严重的免疫抑制可导致高度血管化, 异常增生的渗液结节, 成为巨结节等皮肤疾病<sup>[4-6]</sup>。有研究发现该病存在隐性感染, 没有症状的动物也可能携带致病病毒, 并且该病毒引起的病毒血症还会持续较长一段时间<sup>[6]</sup>。该病发

作者简介: 陈 勇, 硕士研究生, 从事兽用生物制品研究。

通讯作者: 陈小云。E-mail: caucxy@163.com

病率高,病死率低,但分布广泛,几乎在全世界的养羊区域均有该病的报道,其对世界的畜牧业生产造成了巨大经济损失<sup>[7]</sup>。

由于目前没有用于 ORFV 感染治疗的特效药,所以防治该病的最好方式还是接种疫苗<sup>[8]</sup>。疫苗接种可以使患病羊只更快恢复,从而减少疾病造成的损失。给产羔前至少 8 周的母羊和出生第 2 天之后的羔羊接种疫苗,再加上合理的饲养管理可以大大减少羊口疮的流行<sup>[9]</sup>。随着生物科技的发展,传统疫苗不断改良,新型疫苗不断出现,羊口疮疫苗的研制也在不断地进步,因此本文对羊口疮疫苗的研究进展进行了综述。

## 1 传统疫苗

**1.1 灭活疫苗** 灭活疫苗主要是由强毒株病原经灭活剂处理后制备的疫苗。灭活疫苗制作比较简单使用安全,但是存在着免疫保护时间短、所需剂量大、免疫效果不佳等缺点,因此大部分灭活疫苗需要与佐剂搭配使用。1978 年,Lejanr 等将患病羊的血清、乳汁以及初乳热灭活制作成灭活疫苗,用其免疫 23 只孕羊之后检测孕羊的血清和初乳,仅有 15 只孕羊血清、10 只孕羊的初乳中检测出了中和抗体;检测出生的 27 只羔羊有 9 只血清中含有中和抗体,说明羔羊只能通过初乳获得中和抗体<sup>[10]</sup>。2014 年贾云晓等使用 0.4% 的甲醛与病毒液混合 48 小时将病毒灭活,分别混合铝胶盐佐剂和转移因子佐剂制成灭活苗,用其免疫孕羊,颈部皮下注射免疫,连续免疫三次,每次间隔 14 d,铝胶盐羊口疮病毒灭活疫苗免疫剂量为 1 mL/头,转移因子佐剂羊口疮病毒灭活疫苗免疫剂量为 2 mL/头,结果免疫后中和抗体效价分别达到 1 : 24.5 和 1 : 24.75,且免疫组发病率为 20%,对照组发病率为 35.48%<sup>[11]</sup>。李娜等 2016 年用 0.4% 的甲醛灭活病毒后使用 Montanide ISA 201 VG 佐剂配备水包油包水剂型疫苗,用 Montanide ISA 11 R 佐剂制备水包油剂型疫苗,用两种疫苗分别给 2~3 月龄羊羔各 6 只进行皮下注射,对照组羊羔皮下注射等量的生理盐水,免疫 21 d 后进行攻毒,结果对照组全部发病,201 佐剂疫苗保护率为 67%,11R 佐剂疫苗保

护率为 50%<sup>[12]</sup>。

**1.2 弱毒活疫苗** 弱毒活疫苗是强毒株经过人工传代培养致弱或从自然界分离的弱毒株制成的活疫苗。弱毒活疫苗具有免疫周期长,免疫效果较好的特点,故其成为控制羊口疮流行最常用的疫苗。目前大多数弱毒活疫苗都采取传代致弱的方式得到弱毒株,传代细胞的选择各不相同。Mercante 等在 2008 年通过原代鸡胚成纤维细胞组织培养的一系列传代,对一野毒株进行减毒制成弱毒活疫苗,用其免疫 5 只绵羊和 5 只山羊,30 d 后进行攻毒试验,结果免疫羊只均未出现临床症状<sup>[13]</sup>。2013 年田婷婷等使用犊牛睾丸原代细胞将 FX0910 毒株传至 85 代致弱,免疫 1 月龄羔羊 120 只,免疫方式为下唇内侧“#”划痕,共免疫两次每次间隔一周,通过对照发现该弱毒活疫苗对羔羊的免疫保护率为 98%<sup>[14]</sup>。

同一毒株,不同的致弱方式对弱毒活疫苗的效果有影响。2012 年 Housaw 等研究比较了三种同一毒株不同方法制备的弱毒活疫苗,其中两种疫苗由野毒株在 Vero 细胞培养中分别传代 20 次和 75 次制备,第三种由病羊结痂在 pH7.4 的缓冲液中制成 50% (W/V) 悬浮液后配以甘油缓冲液制成疫苗储存在 4 °C 环境中,结果在 Vero 细胞传代 20 次的弱毒活疫苗效果最好,它使得患病持续时间明显减少<sup>[15]</sup>。不同毒株制成的疫苗对山羊和绵羊保护力度也不同。Jeffrey 等使用 5 种不同 ORFV 毒株攻毒健康羊只,取病羊痂皮配以甘油缓冲液制成的减毒活疫苗,用大腿内侧皮肤划伤接种的方式免疫羊羔,发现 47CE 毒株制成的弱毒活疫苗与其他毒株相比能更好地保护山羊免受 ORFV 的侵袭<sup>[16]</sup>。

## 2 新型疫苗

**2.1 DNA 疫苗** DNA 疫苗是指将病原保护基因插入真核表达载体后制备的疫苗,由于其易于制造、能在常温下保存、可以模拟自然感染产生免疫的特性使得 DNA 疫苗关注度很高,但其临床试验并未取得理想效果,目前仅有几种兽用 DNA 疫苗获得生产许可<sup>[17]</sup>。2011 年 Zhao 等构建了 3 个真核表达载体 pcDNA3.1-ORFV011、pcDNA3.1-ORFV059

和 pcDNA3.1-ORFV011/ORFV059, 分别给小鼠免疫接种后进行攻毒, 接种了 pcDNA3.1-ORFV011/ORFV059 的免疫应答明显增强, 说明表达 ORFV011 和 ORFV059 化学蛋白的 DNA 疫苗 pcDNA3.1-ORFV011/ORFV059 可显著提高 DNA 疫苗免疫接种效力, 表明 DNA 疫苗可以作为羊口疮免疫防治方法之一<sup>[18]</sup>。李鹏飞等在 2018 年克隆 ORFV 的 B2L 基因片段至 PVAX1 载体中构建 PVAX1-B2L 重组质粒, 转入 MDBK 细胞中进行转录和表达, 将构建的 DNA 疫苗免疫 KM 系小鼠, 采用间接 ELISA、MTT 和 FACS 法对其诱导的免疫应答进行了研究, 发现该 DNA 疫苗能够诱导小鼠产生较高水平的体液免疫和细胞免疫应答<sup>[19]</sup>。

**2.2 基因工程疫苗** 基因工程疫苗包括基因重组疫苗和基因缺失疫苗。基因重组疫苗是将病原的保护性基因片段插入活载体而制成的基因重组活载体疫苗。利用载体建立新的表达重要 ORFV 蛋白的重组病毒是制备基因重组疫苗的方法之一, 2018 年陈晓等应用 PCR 扩增了 ORFV-F416 毒株的 F1L、B2L 目的基因然后构建重组腺病毒穿梭质粒, 穿梭质粒与骨架质粒共转染 HEK-293 细胞, 包装出与 ORFV 的 F1L、B2L 基因串联表达的重组腺病毒, 用其免疫小鼠后分别检测小鼠的 IgG、T 淋巴细胞, 其免疫球蛋白与 T 淋巴细胞水平均明显增高, 随后对小鼠做攻毒保护试验发现免疫后的小鼠未影响正常采食<sup>[20]</sup>。大多数单分子蛋白质和多肽需要与大分子载体的化学偶联或配合佐剂的应用才能引起强烈的免疫反应, 利用重组 DNA 技术已经证明, 将外源表位插入具有多种功能化能力的载体蛋白中, 如病毒的衣壳或包膜蛋白, 可以增强其免疫原性<sup>[21]</sup>。由于 ORFV 的基因组特点、编码基因复制特性使其在宿主和非宿主体内快速引发免疫反应, 其作为活载体还有不造成病毒感染全身化、具有严格的宿主选择性、不与其他痘病毒属交叉反应等优势, 故目前基于 ORFV 作为载体的基因重组活载体疫苗研究比较多<sup>[22-24]</sup>。使用 ORFV 作为活载体可以制成多联疫苗, 如 2012 年 Tan 等将细粒棘球绦虫的抗原基因 EG95 与 ORFV 膜结构蛋

白基因融合, 使细粒棘球绦虫的 EG95 蛋白自身表达或与 ORFV 表面蛋白 10 kD 或 F1L 融合表达, 用其免疫绵羊, 可以检测到针对 ORFV 和细粒棘球绦虫的中和抗体, 说明接种该双联疫苗可能具有保护羔羊免受 ORFV 与细粒棘球绦虫的感染<sup>[25]</sup>。ORFV 作为活载体也能制成针对其他病原的重组疫苗, Rohde 等在 2011 年使用 ORFV 作为活载体插入兔出血症病毒 (RHDV) 的主要衣壳蛋白 VP1 基因, 利用 ORFV 载体系统成功产生了 RHDV 的重组疫苗<sup>[26]</sup>。

随着生物技术的发展特别是基因编辑技术的不断革新, 将病毒毒力基因敲除制成基因缺失疫苗变得炙手可热, 目前基因缺失疫苗大多为多基因缺失疫苗。现在研究较多的是猪伪狂犬病毒的多基因缺失疫苗, 2016 年 Tang 等使用 CRISPR-Cas9 系统成功构建了弱毒伪狂犬活病毒, 他们用特定的 sgRNA 来定位 gE、gI 和 TK 基因的开放阅读框, 以此引导 Cas9 蛋白对这三个伪狂犬毒力基因进行敲除, 然后用 Vero 细胞对编辑纯化后的病毒进行增殖培养, 为测试 gE<sup>-</sup>/gI<sup>-</sup>/TK<sup>-</sup> PRV 疫苗保护效果, 选取 6~8 周龄的 BALB/c 雌性小鼠共 10 只进行免疫接种, 三周后对免疫小鼠攻毒, 所有免疫后的小鼠均未发病, 说明该三基因缺失疫苗能提供完全的免疫保护<sup>[27]</sup>。这为同为双股线性 DNA 病毒的羊口疮病毒疫苗研制提供了新思路。

**2.3 亚单位疫苗** ORFV 是一种大型病毒, 它含有许多不同的毒性因子和免疫原蛋白。ORFV 亚单位疫苗研究已有多年, 早在 1988 年我国学者左玉婷等使用 30%~45% 蔗糖密度梯度离心纯化收集羊口疮病毒, 然后用中性去污剂裂解病毒, 经过离心收集上清液即为病毒囊膜, 用该 ORFV 囊膜亚单位蛋白混合弗式佐剂免疫羊只, 50% 以上的羊只出现了迟发型变态反应, 用 ELISA 测定免疫后的抗体滴度, 证明分离得到的羊口疮病毒囊膜亚单位具有激发羊只产生抗病毒抗体的活性<sup>[28]</sup>。ORFV 囊膜蛋白 F1L 具有高度的免疫原性, 将这个基因 PCR 扩展后克隆到 C 端融合有 6 个组氨酸标记的 pCR T7/CT-TOPO 载体上。重组质粒在选择性培养基

中转化入大肠杆菌 TOP10F<sup>+</sup>增殖,用纯化的重组质粒 10 ng 转化大肠杆菌 BL21 50 mL,表达基因转化到大肠杆菌质粒中可以大量表达这种蛋白,将培养物离心层析后纯化的 F1L 配合 Gerbu 佐剂免疫两种家兔,接种方式是第一次为皮下接种,第 3 到 5 周加大剂量进行补充皮下接种,最后一次为静脉接种,病毒中和试验表明,两种动物对该亚单位疫苗均产生了中和抗体,其效价分别为 1 : 100 和 1 : 1000<sup>[29]</sup>。

### 3 展 望

由于独特的免疫特性以及较大的基因组,ORFV 成为了重组活载体疫苗研究领域中的“明星”载体<sup>[29-31]</sup>,研究发现灭活的 ORFV 有着提高疫苗免疫效果的佐剂功能,甚至还有 ORFV 可以通过增强细胞因子分泌和有效激活自然杀伤(NK)细胞来诱导抗肿瘤免疫反应的报道<sup>[32-34]</sup>。在大多数情况下认为 ORFV 只会引起局部轻微的皮肤感染,导致人们对该病毒感染没有给予足够的重视,但这种病毒感染已成为造成严重疾病的重要诱因之一,它使得羊毛、兽皮和肉类大量减产,对畜牧业产生重大影响。近年来,ORFV 也因具有跨种属传播和人畜共患病的潜在威胁而备受关注。为了应对不断出现和重现的羊口疮疾病威胁,用疫苗进行免疫接种仍将是未来最重要的疾病控制措施。现在大多采取弱毒活疫苗进行防治,但是经过传代致弱的病毒都存在毒力返强的风险,所以开发新型疫苗势在必行。

病毒干扰素抑制蛋白(OVIFNR,ORF020)与病毒复制中间体结合从而阻止 IFN 干扰病毒蛋白翻译<sup>[35]</sup>;趋化因子结合蛋白(CBP,ORF112)能结合和抑制趋化因子<sup>[36]</sup>;GM-CSF/IL-2 抑制蛋白(GIF,ORF117)可以抑制 GM-CSF 和 IL-2 的活性<sup>[37]</sup>;病毒白细胞介素 10(10vIL-10,ORF121)抑制免疫应答<sup>[38-39]</sup>;血管内皮生长因子(VEGF,ORF132)会引起血管内皮增加,血管通透性增加<sup>[40]</sup>;同时研究发现 ORFV 编码的 ORFV057 蛋白具有阻断 IFN 刺激基因 ISGs 表达和调节 Janus 激酶/信号转换器 and 转录激活(JAK/STAT)信号通路的功能,即通过在不需新的病毒基因表达的感染

细胞中将 STAT1 去磷酸化以此来抑制干扰素的表达,进而达到免疫逃逸的目的<sup>[41]</sup>。此等皆为 ORFV 的毒力基因,这些毒力基因从各个方面阻断或干扰机体免疫系统的正常运行,用基因工程技术将某个或某些毒力基因敲除或使其毒力减弱制成基因缺失疫苗有着安全有效、免疫持久和毒力不会返强等优点,这或将成为未来 ORFV 疫苗的方向之一。B1L、B2L 是 ORFV 的两种囊膜蛋白,若以其他病毒为载体将这两种膜蛋白基因插入其中,这样制成的基因重组活疫苗不仅可以预防 ORFV 的多种毒株而且可以稳定地刺激宿主免疫系统从而提供免疫保护。虽然这种活载体疫苗的安全性还未得到长期的验证,但由于其广阔的应用前景使得基因重组疫苗将会得到更深入的研究。总之,随着疫苗研究技术的发展,未来将会开发出更多安全、高效的羊口疮疫苗,羊口疮也会因此得到有效防控。

### 参考文献:

- [1] Delhon G, Tulman E R, Afonso C L, *et al.* Genomes of the parapoxviruses orf virus and bovine papular stomatitis virus[J]. *Journal of Virology*, 2004, 78(1): 168.
- [2] Maganga G D, Relmy A, Bakkali-Kassimi L, *et al.* Molecular characterization of orf virus in goats in Gabon, central Africa[J]. *Virology Journal*, 2016, 13(1): 79.
- [3] Tryland M, Beckmen K B, Burek-Huntington K A, *et al.* Orf virus infection in Alaskan mountain goats, Dall's sheep, muskoxen, caribou and Sitka black-tailed deer[J]. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2018, 60(1):12.
- [4] Muhsen M, Protschka M, Schneider L E, *et al.* Orf virus (ORFV) infection in a three-dimensional human skin model: Characteristic cellular alterations and interference with keratinocyte differentiation[J]. *Plos One*, 2019, 14(1): e210504.
- [5] Guo J, Zhang Z, Edwards J F, *et al.* Characterization of a North American orf virus isolated from a goat with persistent, proliferative dermatitis[J]. *Virus Research*, 2003, 93(2): 169-179.
- [6] Cheng H, Li W, Li X, *et al.* Pathogenicity of blood orf virus isolates in the development of dairy goat contagious pustular dermatitis[J]. *Veterinary Microbiology*, 2018, 219: 178-182.
- [7] Nandi S, De U K, Chowdhury S. Current status of contagious ecthyma or orf disease in goat and sheep—A global perspective [J]. *Small Ruminant Research*, 2011, 96(2/3): 73-82.



- [8] Bala J A, Balakrishnan K N, Abdullah A A, *et al.* The reemerging of orf virus infection; A call for surveillance, vaccination and effective control measures [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2018, 120: 55-63.
- [9] Onyango J, Mata F, McCormick W, *et al.* Prevalence, risk factors and vaccination efficacy of contagious ovine ecthyma (orf) in England[J]. *The Veterinary Record*, 2014, 175(13): 326.
- [10] Le Jan C, L'Haridon R, Madelaine M F, *et al.* Transfer of antibodies against the CPD virus through colostrum and milk[J]. *Ann Rech Vet*, 1978, 9(2): 342.
- [11] 贾云晓. 富平某奶山羊养殖场羊口疮分子病原学调查及灭活疫苗免疫效果评估[D]. 西北农林科技大学, 2014.
- Jia Y X. Molecular pathogeny investigation of orf and the immune effect assessment of orf virus inactivated vaccine on a goat farm located in Fuping county[D]. Northwest A&F University, 2014.
- [12] 李娜. 羊口疮病毒的致弱与灭活苗的初步研究[D]. 内蒙古农业大学, 2016.
- Li N. Preliminary study of orf virus attenuation and inactivated vaccines[D]. Inner Mongolia Agricultural University, 2016.
- [13] Mercante M T, Lelli R, Ronchi G F, *et al.* Production and efficacy of an attenuated live vaccine against contagious ovine ecthyma [J]. *Vet Ital*, 2008, 44(3): 537-547.
- [14] 田婷婷. 羊口疮疫苗研制及其免疫效果评估[D]. 西北农林科技大学, 2013.
- Tian T T. Preparation of orf virus vaccine and assessment of immune effect[D]. Northwest A&F University, 2013.
- [15] Housawi F M, Abuelzein E M, Gamee A A, *et al.* Comparative study on three locally developed live orf virus vaccines for sheep in Saudi Arabia[J]. *Onderstepoort J Vet Res*, 2012, 79(1): E1-5.
- [16] Musser J M B, Taylor C A, Guo J, *et al.* Development of a contagious ecthyma vaccine for goats[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2008, 69(10): 1366.
- [17] Porter K R, Raviprakash K. DNA vaccine delivery and improved immunogenicity[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2016, 22: 129.
- [18] Zhao K, He W, Gao W, *et al.* Orf virus DNA vaccines expressing ORFV 011 and ORFV 059 chimeric protein enhances immunogenicity[J]. *Virology Journal*, 2011, 8(1): 562.
- [19] 李鹏飞, 冯将, 鲜思美, 等. 羊口疮病毒 B2L 基因 DNA 疫苗的构建及其诱导的免疫应答[J]. *中国兽医学报*, 2018, 38(4): 704-708.
- Li P F, Feng J, Xian S M, *et al.* Construction of DNA vaccine encoding B2L gene of orf virus and its immune response induction [J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2018, 38(4): 704-708.
- [20] 陈晓, 葛雷, 戴建军, 等. 羊口疮病毒 F1L、B2L 基因重组腺病毒构建及对小鼠的免疫效果分析[J]. *畜牧兽医学报*, 2018, 49(8): 1701-1708.
- Chen X, Ge L, Dai J J, *et al.* Construction of recombinant adenovirus with orf virus F1L and B2L genes and analysis of its immune efficacy in mice [J]. *Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2018, 49(8): 1701-1708.
- [21] Ulrich R, Nassal M, Meisel H, *et al.* Core particles of hepatitis B virus as carrier for foreign epitopes [J]. *Advances in Virus Research*, 1998, 50(50): 141-182.
- [22] Anziliero D, Kreutz L C, Flores E F, *et al.* Effects of inactivated parapoxvirus ovis on cellular and humoral events of the innate immune response in mice [J]. *Cellular Immunology*, 2014, 289(1/2): 36-41.
- [23] Rziha H J, Henkel M, Cottone R, *et al.* Generation of recombinant parapoxviruses: non-essential genes suitable for insertion and expression of foreign genes [J]. *Journal of Biotechnology*, 2000, 83(1): 137-145.
- [24] Rziha H, Henkel M, Cottone R, *et al.* Parapoxviruses: potential alternative vectors for directing the immune response in permissive and non-permissive hosts [J]. *Journal of Biotechnology*, 1999, 73(2): 235-242.
- [25] Tan J L, Ueda N, Heath D, *et al.* Development of orf virus as a bifunctional recombinant vaccine: surface display of echinococcus granulosus antigen EG95 by fusion to membrane structural proteins[J]. *Vaccine*, 2012, 30(2): 398-406.
- [26] Rohde J, Schirmeier H, Granzow H, *et al.* A new recombinant orf virus (ORFV, Parapoxvirus) protects rabbits against lethal infection with rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) [J]. *Vaccine*, 2011, 29(49): 9256-9264.
- [27] Tang Y, Liu J, Wang T, *et al.* Live attenuated pseudorabies virus developed using the CRISPR/Cas9 system [J]. *Virus Research*, 2016, 225: 33-39.
- [28] 左玉婷, 靳诚, 王锡祯, 等. 羊口疮病毒的提纯及其囊膜亚单位的分离鉴定[J]. *中国兽医杂志*, 1988, 14(7): 2-4.
- Zuo Y T, Jin C, Wang X Z, *et al.* Purification of orf virus and isolation and identification of its envelope subunits [J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 1988, 14(7): 2-4.
- [29] Gallina L, Scagliarini A, Ciulli S, *et al.* Cloning and expression of the orf virus F1L gene; possible use as a subunit vaccine [J]. *Veterinary Research Communications*, 2004, 28(S1): 291-293.
- [30] Yogisharadhya R, Kumar A, Ramappa R, *et al.* Functional chara-

- cterization of recombinant major envelope protein (rB2L) of orf virus[J]. Archives of Virology, 2017, 162(4): 953-962.
- [31] Rintoul J L, Lemay C G, Tai L, *et al.* ORFV: A novel oncolytic and immune stimulating parapoxvirus therapeutic[J]. Molecular Therapy, 2012, 20(6): 1148-1157.
- [32] Rziha H, Büttner M, Müller M, *et al.* Genomic characterization of orf virus strain D1701-V (parapoxvirus) and development of novel sites for multiple transgene expression[J]. Viruses, 2019, 11(2): 127.
- [33] Friebe A, Siegling A, Weber O. Inactivated orf-virus shows disease modifying antiviral activity in a guinea pig model of genital herpesvirus infection [J]. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2018, 51(5): 587-592.
- [34] Bennett J R, Lateef Z, Fleming S B, *et al.* Orf virus IL-10 reduces monocyte, dendritic cell and mast cell recruitment to inflamed skin[J]. Virus Research, 2016, 213: 230-237.
- [35] Fleming S B, Mercer A A. Genus parapoxvirus[M]. Poxviruses, Mercer A A, Schmidt A, Weber O, Basel: Birkhäuser Basel, 2007: 127-165.
- [36] Murphy P M, Baggiolini M, Charo I F, *et al.* International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors [J]. Pharmacological Reviews, 2000, 52(1): 145-176.
- [37] Deane D, McInnes C J, Percival A, *et al.* Orf virus encodes a novel secreted protein inhibitor of granulocyte - macrophage colony-stimulating factor and interleukin - 2 [J]. Journal of Virology, 2000, 74(3): 1313-1320.
- [38] Haig D M, Thomson J, McInnes C, *et al.* Orf virus immunomodulation and the host immune response [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2002, 87(3): 395-399.
- [39] Fleming S B, Haig D M, Nettleton P, *et al.* Sequence and functional analysis of a homolog of interleukin - 10 encoded by the parapoxvirus orf virus[J]. Virus Genes, 2000, 21(1/2): 85-95.
- [40] Wise L M, Veikkola T, Mercer A A, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) -like protein from orf virus NZ2 binds to VEGFR2 and neuropilin - 1 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999, 96(6): 3071-3076.
- [41] Harvey R, Mccaughan C, Wise L M, *et al.* Orf virus inhibits interferon stimulated gene expression and modulates the JAK/STAT signalling pathway[J]. Virus Research, 2015, 208: 180-188.

(编辑:李文平)