

猪 2 型圆环病毒：在断奶仔猪多系统衰竭综合征中的作用评估

Porcine circovirus type 2: A critical appraisal of its role in PMWS

著者：Gregory W. Stevenson

译自：2003 Allen D. Leman Swine Conference

译者：姚建聪

引言

猪圆环病毒最早发现于1974年，起初被认为是PK-15猪肾细胞系上不能引起细胞病变的污染物，后来证实为小二十面体环状DNA病毒。随后其全部基因序列得到分解，PCV感染PK-15可通过电子显微镜观察到。PK-15在全世界广泛使用，需要多长时间或有多少克隆才能感染PCV并不清楚。同样的，在PK-15传代过程中PCV变异程度也不清楚。后来的研究证明PCV有两种基因型：PCV1和PCV2。来自于PK-15的PCV是PCV1。PCV1在世界范围内的流行和分布并不清楚。最近，德国一组小范围的研究表明，采样结果分析5%的猪PCR结果为阳性。仔猪接种来自PK-15的PCV1，并没证明有临床症状和损害。PCV1作为一种猪的致病原的重要性并不清楚。

最近，PCV的第二个基因型PCV2被认为和断奶仔猪的多系统衰竭综合征有关。诸多研究证明PCV2是PMWS的主要病原（见下）。PCV2同时还与先天性震颤，流产，皮炎肾病综合征（PDNS）相关。但，PCV2在这些病（除PMWS外）中作用并不清楚。

PMWS:

PCV与断奶仔猪的疾病以及微观损伤之间的联系是Daft等人首先发现的。后来，加拿大西部断奶仔猪中与PCV相关的疾病症状被完整的描述为仔猪断奶多系统综合征（PMWS）。接着，PMWS在世界范围内均有报道。从该病中分离出来的PCV从抗体和基因水平上都与PCV1不同，故命名为PCV2。PCV2分离株大致核酸同源率为95%。然而它们与PCV1仅有80%同源性。

PMWS经常影响8—18周龄的断奶仔猪。发病率和死亡率不尽相同，最高为50%，平均为少于10%。PMWS的仔猪通常表现为持续的体重减少和厌食，但是，也可能有黄疸和腹泻或惊恐。整体的损伤表现为不明显的淋巴结病变，和以下一个或多个症状：

- 皮肤苍白或者黄疸；
- 间隙性肺炎；
- 肝脏萎缩出现杂色斑点；
- 肾脏浮肿为半透明状；
- 脾脏肉色非充血性肿大；
- 肠充满液体，肠壁变薄，盲肠壁水肿；
- 胃溃疡和胃壁水肿。

最明显的镜下损伤为淋巴细胞减少和不一致的炎性肉芽组织在淋巴器官浸润，偶尔巨噬细胞内有嗜碱性粒细胞包涵体，还会出现多核巨细胞。其他损伤包括间质性淋巴组织肺炎。淋巴组织性肝炎伴有干细胞坏死，淋巴组织性盆腔炎和间质性肾炎，非化脓性脉管炎，以及胃、盲肠和结肠粘膜的淋巴组织渗出。表现为粘膜下层的水肿和淋巴组织性胰腺炎。含有 PCV2 抗原和核酸的细胞更易受损伤，病毒的含量与损伤成正比。最初感染 PCV2 的细胞是巨噬细胞和其他抗原递呈细胞；很少感染 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞、肝细胞以及呼吸道肠道的上皮细胞，胰腺腺泡细胞和内皮细胞。

流行病学

PMWS 通常影响 4 – 30% 的猪只，死亡率 70 – 90%。患病猪通常感染 PCV2 和其他一种或多种病原，如 PRRS 病毒、猪细小病毒、伪狂犬病毒、支原体性肺炎和/或各种其他细菌。PCV2 很容易从接种动物传播到哨兵动物，接种后 125 天仍能够在组织中检测到病毒，同时可存在于鼻腔分泌物、粪便、尿液、精液和血液中。一个法国的田间试验表明，表现 PMWS 的猪来自于少数几窝，启示该病具有窝效应。其他研究还表明阉割过的雄性猪比雌性猪更易发生 PMWS。在 PCV2 阳性的猪场，血清学检测证明典型的病毒感染模式为哺乳期和保育期内母源抗体减少，活跃的血清转换表明感染发生在早期生长时段。PMWS 死亡率通常符合 PCV2 的血清学转化。

亚临床感染也经常出现。血清学调查表明 PCV2 在世界范围有或没有 PMWS 的猪场内都广泛流行。血清学调查还表明 PCV2 在加拿大和爱尔兰地区的猪群中高度流行且发生 PMWS。同时，还证明 PCV2 在比利时猪群存在，却没有观察到 PMWS。

一个猪场是否出现 PMWS 看起来与 PCV2 的毒力没有明显的相关性。对世界各地不同 PCV2 分离株进行基因分析，结果表明基因组的同源性超过 95%。从发生或未发生 PMWS 的猪场分离的 PCV2 分离株毒力没有明显差异。PMWS 的猪血清中病毒含量高于同一猪场中没有 PMWS 的猪。

病毒接种研究

对 PCV2 病毒接种研究，部分证明了它在 PMWS 中的作用。在多数研究中，单独接种 PCV2 于无菌动物、悉生动物、剖腹产无初乳动物 (CDCD) 或者常规的仔猪，当临床症状较轻或未出现时可发现典型的微观损伤，少数可能看到中等程度的 PMWS 病理损害。当对 CDCD 仔猪单独接种 PCV2 或在其他研究中同时接种 PCV2 和 PPV 时 PMWS 可以复制出典型的衰竭症状，大体损伤和微观损害。在单一 PCV2 模型中，接种后 125 天仍可在组织中检测到 PCV2，并表明存在持续性感染，并可传染给接种 42 天后才与其接触的哨兵动物。在 PCV 与 PPV 混合接种的模型中，发生 PMWS 的动物中 PCV 检出量较多而 PPV 较少。PPV 的作用似乎是加强 PCV2 的复制。相对于单独接种 PCV2 的仔猪，混合接种的猪中 PCV2

感染的细胞数量较大,这表明PCV2复制加强后,产生了一个引起PMWS所需要的PCV2临界水平。PPV加强PCV2复制的机理并不清楚,但笔者推断可能是PPV引起免疫抑制或者激活巨噬细胞所致。接种仔猪出现死亡的直接原因是肝衰竭。其他研究表PRRS协同感染同样可以加强PCV2的复制导致PMWS。一项新的接种无菌仔猪的研究验证了PCV2作为PMWS的本质原因,这也符合Koch法则。通过同时接种PCV2和一种非传染性抗原KLH(锁眼帽贝血蓝质Keyhole Limpet Haemocyanin),其经弗氏不完全佐剂乳化(KLH-ICFA),复制出了致死性的PMWS。致死性PMWS只出现于同时接种PCV2和KLH的动物,而其他两组分别单独接种PCV2和KLH的对照组并没有出现。推测这可能是由于抗原和佐剂的共同注射导致免疫刺激,加强了PCV2的复制。一个的研究表明,对于常规猪,单独注射PCV2和同时接种KLH和PCV2的都能引起PMWS。说明KLH-ICFA导致的免疫刺激并没有加强作用。

PCV2: 原因?

在田间研究中一致发现,PMWS是PCV2感染猪后先从单一的局部损伤到严重损伤。同时有临床表现的病猪,其血清内的病毒浓度高于同一农场亚临床感染的猪。这些发现表明PCV2在PMWS中起核心作用。病毒接种研究更加证明了这一推论。在所有的PMWS模型中,都证明PCV2引起典型损伤都是从局部到整体严重的损伤。最后,PMWS可通过仅以PCV2为唯一感染原进行复制。总的说来,这些发现表明PCV2为PMWS的主要病原。

但是,PMWS似乎是一个多因素疾病,PCV2单独还不能保证引起这一疾病。PCV2主要在单核细胞系中复制,并且它只能在分化细胞中复制。所有试验模型中的一个共同点是所有出现PMWS的动物中都有PCV-2复制的加强和PCV-2浓度的升高。似乎,像PRRS病毒或PPV感染或者非病毒因素KLH-ICFA等因素共同作用引起PMWS,至少部分上,通过增加单核细胞分化细胞的数量起作用。这反过来增加了PCV2复制的宿主细胞,加强了PCV2的复制,促使PMWS发生。或许将PCV-2看作继发病原更为合理,PCV2依赖于感染或非感染共作用因子加强复制而达到产生PMWS所需的病毒水平。

尽管如此,PMWS的致病机理似乎变得更加复杂,因为我们观察到许多现在知识不能解释的现象。例如,有很多地方PRRSV和PPV以及其他共作用因素都与PCV2共存,但并不是每个这样的地方都出现PMWS。还有一个不清楚的是,早在1973年的北爱尔兰以及1985年的加拿大,PCV2很流行,但直到90年代中期才出现PMWS。很多学者还提出,PCV2的复制不仅需要分化的宿主细胞还需其他的因素。宿主细胞也许还需要特定的细胞因子来激活,而这种细胞因子又需要其他条件来促进其分泌。还有可能有宿主特异性的因素决定特定的动物或窝次容易发生PMWS。当然,这里还有许多都是未知的。

结论

PCV2是引起PMWS的主要因素，但在通常情况下并不是唯一病原体。PCV2应该被认为是普遍存在的继发病原体，只要有足够的共作用因素，并且宿主易感，就能造成发病。现在的问题是：我们既不知道所有共作用因素，也不知道影响宿主敏感性的决定因素。