

第15章 猪瘟和其它的瘟疫

Marie-Frédérique Le Potier、Alain Mesplède 和 Philippe Vannier

经典猪瘟（Classical Swine Fever，CSF）早称“猪瘟（HC）”，是一种高度接触性传染病，猪瘟遍布于全世界，国际兽医局（OIE）将此病列为 A 类传染病之一。野生猪和家养猪是猪瘟病毒唯一的自然宿主。19 世纪早期就有了关于猪瘟的报道 (Fuchs 1968; Kernkamp 1961; USDA, 1889)，1903 年证明了猪瘟的病原体是病毒 (Wise, 1981)。根据猪瘟病毒株毒力的强弱，将该病分为最急性型、急性型、慢性型和迟发性型。病毒株的分类很复杂，因为相同的分离株可以导致猪不同程度的临床症状，这与猪的年龄、饲养方式、健康状态和免疫状态有关。

猪对其它的瘟疫病毒也易感，包括牛病毒性腹泻病毒（BVDV）和羊边界病病毒（BDV）(Carbrey 等，1976; Terpstra 和 Wensvoort, 1988)。BVD 于 1946 年被确认为牛的传染性疾病，BD 于 1953 年首次报道；绵羊 BD 首次于 1959 年在英格兰和威尔士的边界处发现，该病毒导致羊羔先天性失调症，直到后来人们才明确了 BVDV 和 BDV 的免疫学关系 (Hamilton 和 Timoney, 1973)。据报道，BVDV 和 BDV 能够在偶蹄动物之间跨种间传播，所谓的“BVDV”和“BDV”一般指瘟疫病毒在牛和绵羊都可以分离到。事实上，这两种病毒从形态或结构上并不能够区分 (Laude 1979)。

1964 年，澳大利亚首次报道了猪可以自然感染 BVDV，但是直到 1973 年才从一猪病例中分离到 BVDV (Fernelius 等，1973)。人们已确定了瘟疫病毒导致畸胎形成的这种特性 (Terpstra 和 Wensvoort 1988; Vannier 等，1988; Wensvoort 和 Terpstra, 1988)，且发现感染 BVDV 和 BDV 的妊娠母猪可以产生与先天性 CSF 相似的病理变化。从猪分离的病毒一般是 CSFV，但是交叉中和试验以及单抗试验 (Leforban 等 1, 1990a; Wensvoort, 1989) 证明 BVDV 曾从猪体内分离，但经多抗鉴定后误认为是 CSFV。另外，BVDV 和 BDV 产生的血清抗体与 CSFV 抗体具有交叉反应。由于瘟疫病毒之间存在的交叉反应，如果在根除 CSF 时检测出了瘟疫抗体，我们要必须鉴别出特异性病原因子。

CSFV 的流行广泛分布在西欧、东南亚、中美和南美一些地区。尽管猪瘟在西欧国家的家养猪中已得到根除，但在野生猪群中仍然流行，且这些牧场存在重复感染的危险。目前，一些无猪瘟地区再次引入病毒的危险性仍然很高。兽医可以监测这些地区 CSFV 的爆发，但是早期检测需要较高的警惕性，也要求对猪瘟临床症状有一定的认识。这些地区施行“无疫苗”政策是合理的，但是应急计划必须包含应急疫苗，以防引起猪的大批量死亡。因此，应继续开展有效标志疫苗的研究，并开发可靠的特异检测方法。同时鼓励建立模拟模型，以改变流行病学形势，产生最有效的控制措施。

病因学

CSFV、BVDV、BDV 形态较小，有囊膜，为单股线状 RNA 病毒，瘟疫病毒属，黄病毒科(Becher 等，1999)。目前，瘟疫病毒属证明有四个种;CSFV、BVDV-1、BVDV-2 和 BDV。30 多年前从肯尼亚长颈鹿分离的单链(H138)暂定为第五个种(Becher 等，1999)。最近的动物分类学和抗原学引导人们将 BDV 分成三个亚种：BDV-1 是典型的绵羊分离株，BDV-2 主要是羊分离株，与以前从驯鹿分离的 V60 有关；BDV-3 是绵羊 Gifhorn 分离株，该株与以前描述的瘟疫病毒属有明显的区别(Becher 等，2003)。

大多数瘟疫病毒对培养细胞不会引起细胞病变，但是从粘膜病例中分离的BVDV毒株以及一部分CSFV毒株会产生细胞病变。BVDV的细胞病变与非结构蛋白 NS3有关，融合蛋白NS23的产生启动了NS3蛋白的表达(Kummerer 和 Meyers 2000; Zhang 等，2003)。

瘟疫病毒基因长约12.5—16.5kb，编码了一个独立的多聚蛋白(Meyers 等，1989)。

$$\text{NH}_2 - (\text{N}^{\text{PRO}} - \text{C} - \text{E}^{\text{RNS}} - \text{E1} - \text{E2} - \text{p7} - \text{NS2}, 3 - \text{NS4A} - \text{NS4B} - \text{NS5A} - \text{NS5B}) - \text{COOH}$$

这个多聚蛋白翻译后被宿主蛋白酶修饰而转变成一个成熟的蛋白(Rumenapf 等，1993)。部分囊膜蛋白的结构和功能已有详细描述，但是非结构蛋白了解不多。病毒 RNA 的复制、包装以及病毒颗粒如何组装还不太清楚。病毒通过宿主细胞胞外分泌而释放出来，对细胞形态一般不会引起损伤。

CSFV 是相对稳定的 RNA 病毒(V 和 erhallen 等，1999)，只是抗原性和遗传学

具多样性，CSFV 分离株的抗原多样性可用单抗鉴别(Edwards 等，1991)，遗传学变化以基因序列来评估。比如 E2 和多糖蛋白 Erns 的单抗(Kosmidou 等，1995)。确定基因片段序列、建立基因谱的计算过程以及基因群分类中已应用了 CSFV 新分离株的遗传学特征。病毒基因的三个区域：3' 端聚合酶基因 (NS5B)、5' 端的 150 个核酸区域和编码 E2 蛋白的 190 个核酸区域。由于获得了大量的基因序列分析数据，E2 多糖蛋白普遍用于基因分类。

CSFV 主要分为 3 个基因群，每个群又分为 3—4 个亚群：1.1, 1.2, 1.3; 2.1, 2.2, 2.3; 3.1, 3.2, 3.3, 3.4(Paton 等，2000c)。最近十年开展的动物分类学分析为基因型和地理来源建立了理论联系。90 年代西欧暴发群中分离的大多数病毒属于群 2。在中欧和东欧形势比较复杂，这些地区的分离株大多数属于 2.2 或 2.3。群 1 的分离株存在于南美(Frias-Lepoureau 和 Greiser-Wilke 2002)和俄罗斯(Vlasova 等，2003)；群 3 的分离株分布于亚洲(Parchariyanon 等，2000)。The Community Reference Laboratory for CSF in Hanover Germany 已建立了世界各地分离株的基因序列网络数据库(Greiser-Wilke 等，2000b)，这个数据库的建立对于鉴别首次暴发猪瘟地区的病毒来源具有重要意义(Greiser-Wilke 等，2000a; S 和 vik 等，2000)。

流行病学

CSF

澳大利亚、新西兰、北美以及西欧等国家的家养猪已宣布无CSF (Paton 和 Greiser-Wilke 2003)。南美，智利和乌拉圭也无CSF病例。阿根廷自1999年宣布无CSF以来，2004年4月已停止了对猪瘟疫苗的使用。CSF在亚洲仍然流行(Paton 等，2000c)，非洲还没有确定有无病例，但在马达加斯加已确实了CSF的存在。中美和南美一直使用疫苗控制猪瘟的暴发流行(Morilla 和 Carvajal 2002; Morilla 和 Rosales 2002)。

CSF的再次暴发的危险仍然存在，以前无猪瘟的地区最近几年也发生猪瘟感染。如经历了20 年无猪瘟时代的古巴于1993年再次发生CSF，古巴西部的猪瘟暴发很明显是由于疫苗中潜在的Margarita毒株(group 1, 2)引起的，但是古巴东部地区的暴发原因不明，还不能证明是否由加勒比海毒株引起。高度易感猪群的出现以

及小岛的经济衰退加剧了暴发的危险性(Frias-Lepoureau2002)；尽管加勒比海降低了猪群数量，但是新的猪瘟病例依然出现。因此必须采取疫苗接种来控制猪瘟的暴发。

在自然环境下，病毒传播主要经口鼻直接或间接与感染野猪或家养猪接触，或者经口消化吸收了污染的饲料(Edwards 等，2000；Fritzemeier 等，2000；Horst 等，1997)。人群被视为猪群之间唯一的最重要传播因素。对于较小的养猪场，运输过程以及感染猪的引入是大多数暴发和疾病广泛传播的主要因素。

CSFV 的空气传播是在实验条件下引起的，不过还未确定这种传播途径的重要性。对于猪只密度较大且高度易感的猪群，即使程度轻微的因素也能引起较大的传播。1997 年—1998 年发生在荷兰的猪瘟流行暴发中，通过观察比较 135 个感染猪群和 99 个未感染猪群，结果发现空气传播不会远距离发生，而在单个的猪棚里会发生病毒的空气传播，或者距离相差不到 500 米的猪群之间也会发生。猪群内一个病例发生时，用来减少猪群数量的电刑工具产生了高压气流，这种高压气流形成的气雾也会导致 CSFV 的传播(Elbers 等，2001)。

从荷兰的流行暴发中人们已注意到精液导致CSFV传播的可能性。根据两个人工受精场地的感染情况，已确定1680只猪为猪瘟疑似病例(Elbers 等，1999；Hennecken 等 2000)。实验研究表明感染的种猪可以散播猪瘟病毒，据假设，人工受精能够导致猪瘟的传播(de Smit 等，1999；Floegel 等，2000)。

啮齿动物和宠物被认为是病毒传播载体，但是最近的研究证明病毒不可能通过鼠、狗和猫传播(Dewulf 等，2001a)。因此，暴发猪群中的宠物处以安乐死是不合法的。

如果人们缺乏生物安全意识，猪瘟也可以通过人类间接传播，例如，游客不更换猪场提供的衣服和靴子就可以传播疾病(Elbers 等，2001)，也可以通过车辆远距离运输病毒污染的粪便和尿而传播。但是模拟试验表明：仅通过外分泌途径而不发生猪只之间的直接接触不可能引发猪瘟的流行(Dewulf 等，2002)。

猪瘟病毒传播途径的是一个很有趣的研究方面，目前为止，还很少有这类相关研究。这种研究方法目的之一是鉴别影响传播速度的生物学因素和种群因素(Klinkenberg 等，2002；Laevens 等，1998)；其二是构建预测流行路线的数学

模型。理论上，这些模型将利于制定更深入的控制措施。这些模型的建立始于荷兰(Horst 等， 1997; Horst 等， 1999)和比利时(Mintiens 等， 2001; Mintiens 等， 2003)的流行病数据。

猪瘟病毒是典型的有囊膜病毒，有机溶剂（乙醚或氯仿）和去污剂可以使之灭活，2%的 NaOH 仍然是猪场常用的有效消毒剂。CSFV 在适宜的环境下可以长期生存，比如冷冻、潮湿以及富含蛋白质的条件，如肉，但是在液体中，CSFV 在 20℃ 仅可以存活 2 周，4℃ 不超过 6 周(Haaset 等， 1995)。CSFV 在 PH 5-10 时相对稳定，PH 低于 5 时，稳定性取决于温度(Depner 等， 1992)。

在相同温度和 PH 值下不同毒株的稳定性不同，但是病毒的灭活条件主要取决于介质。如细胞培养物中 CSFV 在 60℃，10 分钟就丧失了感染性，但在去除纤维蛋白的血液中，68℃、30 分钟以上仍能够存活。因此，很难确定不同环境下 CSFV 的存活条件(Edwards 2000)。

BVDV 和 BDV

对于无 CSFV 的国家（澳大利亚，爱尔兰，英国，丹麦），其猪群中 BVDV 抗体的普及率估计在 1.6%—43.5%，取决于动物的年龄以及与牛接触的程度(Jensen 1985)。而有 CSFV 的国家，BVDV 抗体的普及率大致与无 CSFV 的国家相同。

牛是BVDV在猪群中传染的最普通来源。对于有奶牛的牧场，潜在的感染源是BVDV污染的饲喂母猪的乳浆或牛奶(Terpstra 和 Wensvoort 1988)。在一些病例中，猪与最近免疫过BVDV2的牛接触(Stewart 等， 1971)。在其他一些报道中，猪和牛饲养在不同舍棚内，但是人和器具在猪舍和牛棚中的自由移动也引起了猪和牛的间接接触(Carbrey 等， 1976)。

污染猪褥草的长期存在是BVDV和BDV传递给易感妊娠母猪的最可能原因(Terpstra 和 Wensvoort 1988; Vannier 等， 1988)。如果母猪在妊娠早期感染，仔猪就会出现持续的BDV感染，如胎儿可以通过胎盘被感染，则仔猪形成免疫耐受，且持续性感染(Vannier 等， 1988)。感染原因与妊娠奶牛的BDV感染相似(Baker 1987)。如果妊娠母猪在实验条件下感染，病毒阳性仔猪和抗体阳性仔猪混合在一起。以上表明胎儿被感染的时间多变性(Edwards 等， 1995)。先天感染BDV的仔

猪似乎排出大量病毒，因为易感幼龄动物血清转化较快，因此产生了较高的抗体滴度。相反，如果小猪在出生后感染，接触感染传播不会发生，表明病毒排出量较少或无病毒排出。

猪也能通过使用修饰的活病毒疫苗或者其它的被病毒污染的生物制剂而感染。在这些病例中，可能涉及绵羊或牛的污染物。

临床症状

CSF

对于急性 CSF，最初的临床症状包括食欲减退、精神不振、结膜炎、呼吸困难、便秘以及痢疾；慢性病例与之类似，只是维持 2—3 个月才会死掉。非特异性症状如间断性高热、慢性肾炎以及消瘦也是常见的。

历史上，最急性、急性、慢性或者先天性CSF归因于病毒株的毒力强弱，但是毒株毒力很难定义，因为临床症状也取决于猪日龄、饲养情况、健康状态以及免疫状态(Depner 等， 1997; Floegel-Niesmann 等， 2003; Moennig 等， 2003)。

自 80 年代早期，根据临床症状对 CSF 进行诊断出现了问题，错误的诊断耽误了对暴发情况的认识，这样延长了病毒传播的时间。几种疾病都是根据急性高热或发绀及非特异性临床症状进行诊断的，CSF 就属于其一。尤其当毒株毒力较低时，很难区别 CSFV 与非洲猪瘟（ASF）、猪繁殖障碍和呼吸综合征（PRRS），猪皮炎肾病综合征(PDNS)和沙门氏菌一致。猪瘟的常规症状是高热(Davila 等， 2003; Floegel-Niesmann 等， 2003)，体温高于 40℃，仔猪常常堆在一个角落。仔猪表现的临床症状比成年猪明显，成年猪体温较低，一般 39.5℃。

CSFV 可以穿过母猪胎盘感染胎儿。依据不同的毒株和怀孕时间，感染可以导致流产或死胎。母猪怀孕 50—70 天被感染时能导致仔猪持续性病毒血症。这种情况下，仔猪初期表现正常，之后逐渐消瘦或形成先天性震颤(Vannier 等， 1981)。这种感染称为“迟发性猪瘟”(van Oirschot 和 Terpstra 1977)。与反刍动物 BVDV 类似，这些动物在几个月内排出大量的病毒，且是 CSFV 的重要的储存宿主。

BVDV 和 BDV

猪野外感染BVDV的情况经常发生，且呈隐性感染。对于一些病例，猪群天然感染瘟疫病毒（CSF除外）与饲养状况有关，如较低的妊娠率、铺草较少、以及少数的流产。高热症和腹痛也有描述。在荷兰和法国，产前4个月接种CSF疫苗或被反刍动物瘟疫污染的Aujeszky's疫苗的母猪(Vannier 等，1988； Wensvoort 和 Terpstra 1988)，其仔猪的临床表现与先天性 CSF 一致。仔猪临床症状包括贫血症、被毛粗糙、生长障碍、消瘦、先天性震颤、结膜炎、痢疾、多发性关节炎、皮肤淤斑和兰耳(Terpstra 和 Wensvoort 1988)。

据报道，母猪自然感染 BDV 导致了繁殖障碍，如多次繁殖、木乃伊胎和死胎(Vannier 等， 1988)。母猪感染引起大多数小猪感染，表现为：眼睑水肿、运动失调，有时还出现痢疾和关节炎；出生后 2 天的死亡率为 30%—70%。

经口、鼻内、肌肉或子宫实验感染BVDV和BDV也有大量报道，主要是妊娠母猪(Leforban 等， 1990b； Stewart 等，1980； Wrathall 等， 1978)。这种实验感染结果不尽一致，主要是毒株和妊娠期不同。

母猪在妊娠28天和54天接种BVDV毒株的NADL不能导致胎儿的跨胎盘感染(Stewart 等， 1980)，但是一些仔猪仍可见眼睑水肿(Leforban 等 1990b)。9—18kg的仔猪接种BVDV毒株Singer未表现临床症状(Coria 和 McClurkin1978)，而是病毒从血液和组织中复壮， 3周以后从血清中检测到了抗体，之后以CSFV强毒攻毒，结果导致大部分仔猪形成了急性猪瘟，仅有6—7只存活(Stewart 等， 1971)。BVDV毒株Singer子宫内注射给妊娠41—65天的胎儿，导致胎儿死亡或小形胎(Mengeling 1988)。 Dahle 等， (1993)鼻内给断奶仔猪接种BVDV毒株OSLOSS÷2482， 4周后以低剂量的CSFV攻击，结果仅一头猪可见发烧，大多数猪表现为病毒血症。

BDV 野毒株在妊娠 30—32 天时实验接种母猪可以导致胎儿跨胎盘感染及新生仔猪体重减轻和个子矮小(Wrat-hall 等， 1978)。Leforban 等(1990b)报道的症状为：产期死亡及仔猪第 2 周时出现眼睑水肿、发烧和贫血。猪生长缓慢、呼吸困难、痢疾，有的甚至在 2 月龄时死亡。无呼吸和肠炎症状者能够存活且生长正常，只是猪嘴明显畸形，其中包括一例凸颌。BDV 能从血液和所有死亡仔猪的器官中分离出，而从存活者中分离不到。将 40 日龄的 SPF 猪与跨胎盘感染 BDV 的小猪接触，SPF 猪未表现猪瘟临床症状，而产生了较高水平的 BDV 抗体，足以抵抗 CSFV 强毒株

的感染。

病原学

CSF

CSFV 主要通过口鼻传播，病毒复制主要在扁桃体。病毒从扁桃体传递到各级淋巴结，然后通过外周血到达骨髓、脏器淋巴结及小肠淋巴结和脾脏。病毒完成在猪体内的传播一般不超过 6 天。

CSFV 在单核巨嗜细胞和血管内皮细胞内复制。CSFV 不引发免疫抑制，中和抗体在感染 2—3 周后才出现。白细胞减少，尤其淋巴细胞减少是典型的早期反应(Susa 等，1992)。CSF 引起的白细胞减少导致白细胞分化失去平衡，B 淋巴细胞、T 细胞和细胞毒性 T 细胞是影响最严重的。淋巴细胞分化群损耗 1—4 天后血毒才达到检测水平，检测方法是反转录聚合酶联反应 RT-PCR，

骨髓和白细胞变化的严重程度表明病毒或病毒蛋白对未感染细胞的影响是间接的，比如通过可溶性因子或细胞之间的接触。研究表明，多糖蛋白Erns浓度较大时可导致体外培养的淋巴细胞凋亡(Bruschke 等，1997)；感染细胞的上清不会导致靶细胞的凋亡，这个机理也解释了迟发性细胞免疫反应和体液免疫反应(Summerfield 等，2001)。

对于培养的细胞，大多数 CSFV 毒株的增值不会导致细胞病变，也不会引起感染细胞释放白介素- α 。事实上，CSFV 的感染增强了细胞抗凋亡能力(Ruggli 等，2003)，这为 CSFV 干扰细胞对病毒的抗性提供了实验事实，也表明猪体内观察到的病理损伤具有一定的免疫病理学基础。

CSFV 和单核巨嗜细胞的相互作用引起了介导分子的释放，这种分子促进了疾病的发展。凝血平衡的破坏认为是由炎症因子和抗病毒因子引起的，这些因子介导了感染 CSFV 的血小板减少症和出血症的发生(Knoetig 等，1999)。感染的内皮细胞产生的炎症因子在免疫抑制过程中具有重要作用，而且通过吸引单核细胞也有利于病毒侵染。最近认为 CSFV 可以在树突状细胞内复制。快速迁移的细胞散播 CSFV 到机体的各个部位，尤其在淋巴结。淋巴滤泡形成的过程中，若没有其它反应，CSFV 感染的树突状细胞和淋巴细胞相互作用，不足以引起淋巴细胞的损耗(Carrasco 等，

2004)。

CSFV 与宿主细胞的相互作用导致宿主先天性免疫逃避。目前，获得性免疫反应发作的延迟以及导致的病理学变化是猪瘟研究的热点。

BVDV 和 BDV

BVDV和BDV可感染胚胎期猪，但是对出生后的猪是相对非致病性的。BVDV和BDV在猪子宫内传染的能力已得到证实(Stewart 等， 1980; Vannier 等， 1988; Wrathall 等， 1978); 临床疾病的发生取决于感染发生时的怀孕时间。如果母猪在妊娠期的前三个月感染BVDV或BDV，临床症状是比较严重的。胎儿或仔猪表现最严重的临床症状和病理损伤是在母猪交配后的25—41天(Leforban 等， 1990b; Mengeling 1988)。仔猪在实验条件下子宫内感染BVDV和BDV时，感染将持续发生且表现为免疫耐受(Leforban 等， 1990b; Vannier 等， 1988)。母源抗体消失之后，大部分仔猪检测不到主动体液免疫反应。此外，病毒从仔猪体内分离出，与幼龄动物的接触感染情况类似。

实验感染BDV的妊娠母猪，其仔猪临床症状直到13—14日龄才表现出来。具体原因还不清楚，但是小猪吸收的抗体会阻止病毒的复制，延缓了胎盘感染仔猪疾病的发生(Leforban 等， 1990b; Mengeling 1988; Vannier 等， 1988)。

BVDV 和 BDV 的致病性似乎取决于实验中所用的毒株。BDV 对胎儿的致病性更持久，而各种结果是由 BVDV 毒株获得的。Singer 毒株适应于在成年猪细胞内复制，BVDV 毒株 87/6 可以导致猪胚胎死亡，而 NADL 毒株不能够引起仔猪临床症状的发生(Edwards 等， 1995; Leforban 等， 1990b; Mengeling 1988)。

病理损伤

CSF

CSF的病理损伤因程度和分布而不同，取决于疾病发生的原因。对于急性病例，病理变化大多是出血、白细胞减少、血小板减少，皮肤、淋巴结、喉头、膀胱、和肾脏淤血斑（图15， 1）以及回盲结肠炎。脾脏边缘梗死也是特征之一，但不常见（图15， 2）。淋巴结或扁桃体肿胀和出血也较常见（图15， 3）。对于慢性病例，可能在盲肠或大肠发生纽扣样溃疡（图15， 4），相当于淋巴组织的损伤。尽管内皮细胞恶

化，但出血和炎症不常见，甚至看不到。先天性CSF可以导致流产，胎儿木乃伊化，死胎和先天性畸形，比如脊髓细胞生成障碍、小脑发育不全、脑较小和肺功能不全 (van der Molen 和 van Oirschot 1981)。



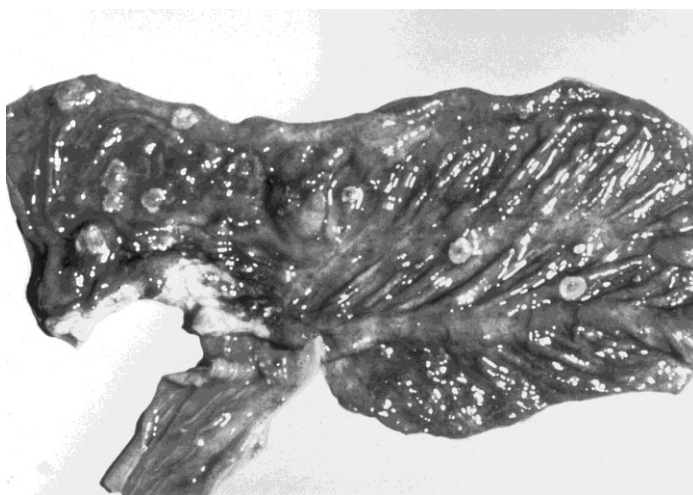
15, 1, *Kidney showing numerous petechial hemorrhages (Courtesy W, C, Stewart),*



15, 2, *Infarction of the spleen (Courtesy L, D, Miller),*



15, 3, *Peripheral hemorrhage of the mandibular lymph node (Courtesy W. C. Stewart),*



15, 4, *Button ulcers in the cecum and colon (Courtesy L. D. Miller),*

Floegel-Niesmann 等, (2003)比较了 90 年代从欧洲家养猪或野猪分离的四种野毒株产生的临床症状和病理损伤, 比较皮肤、皮下组织和浆膜、扁桃腺、脾脏、肾脏、淋巴结、回肠和直肠、大脑以及呼吸系统的病理损伤, 结果发现淋巴结是所有分离株损伤最严重的组织, 回肠坏死和脑血管充血次之 (表 15, 1)。因此这些组织对于病理诊断最可靠。脾脏梗死和扁桃体坏死在早期的文献中有描述, 现在很少见。而呼吸症状很少见或表现轻微。

表15， 1， 剖解时 CSF 观察诊断的病理参数， 从0分到3分， 0 分=无明显变化， 3分=变化严重。（Floegel-Niesmann 等， （2003）

分值			
参数	1—轻微变化	2—明显变化	3—严重的 CSF 损伤
皮肤	无特异性红斑	局部 CSF 特异性出血	广泛 CSF 特异性出血
皮下组织和浆膜	个别淤斑	广泛性淤点	广泛性淤点
扁桃腺	肿胀	红斑	坏疽
脾脏	轻微梗死	明显梗死	<50% 梗死
肾脏	局部淤斑	肾脏表面和肾盂有淤点	广泛淤点
淋巴结	肿胀	肿胀和不规则出血	肿胀和无明显特点的出血
回肠	红斑	红斑和轻微坏死	纽扣样坏死灶
大脑	轻微充血	充血	充血且血管肿胀
呼吸系统	支气管炎	支气管肺膜炎和胸膜炎	支气管肺膜炎和胸膜炎

BVDV 和 BDV

出生后感染 BVDV 和 BDV 时无明显病理损伤或者程度轻。

与牛犊接触感染了 BVDV 的 NADL 毒株 11 天后发现一头猪出现小肠充血 (Stewart 等， 1971)。实验感染了猪 BVDV 分离株之后的第一周便出现瞬间的白细胞减少症。对于子宫内感染的胎儿，跨胎盘传播之后会导致胎儿或仔猪持续的病理性失调症。荷兰自然暴发的 13 例 BVDV 中，慢性肠炎及淋巴结、心外膜和肾脏的败血性出血是最常报道的病理损伤。消化道炎症伴随着粘膜炎、肥大或粘膜溃疡。扁桃体坏死、黄疸、多(发性)浆膜炎、多发型关节炎以及胸腺的萎缩症也有病例报导(Terpstra 和 Wensvoort 1988)。妊娠 42—46 天的小母猪感染猪 BVDV 分离株后导致胎儿柔脑(脊)膜和脉络丛显著的大面积损伤，特征表现为组织细胞和淋巴细胞的聚集，以及血管外膜和血管周间隙细胞的聚集(Stewart 等， 1980)。

妊娠 34 天的母猪实验接种 BDV 导致小脑发育不全，发生率为 9/19，其中一例（1/9）还出现了脑(脊)膜突出(Wrathall 等， 1978)。法国的 BDV 分离株

Aveyron (Chappuis 等, 1984)给妊娠 30 天的母猪接种导致部分猪淋巴结病理损伤。淋巴结和其它淋巴组织的明显出血见于死亡的胎儿或出生后不久死亡的仔猪。淋巴结、脾脏、扁桃腺的组织学检查呈现明显的亚急性炎症性损伤,如淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性多形核白细胞和大量次级滤泡的聚集,以及网状细胞增多,伴随核固缩、核碎裂的淋巴结发育不全。胸腺、肝脏和神经系统正常(Leforban 1990)。

诊断

CSF

最近欧洲 CSF 的流行表明早期发现 CSF 以及感染动物迅速的清除是控制该病的关键。CSF 发现的越晚,病毒传播的机会就越大(Elbers 等, 1999)。

根据临床症状观察,农场主和兽医能够检测到 75%的猪瘟流行,这需要建立评价猪场猪瘟暴发的指标(Davila 等, 2003; Elbers 等, 2002; Mittelholzer 等, 2000)。但实际上,应用这种临床诊断标准并不能够做出准确的诊断。每日的平均增重和饲料消耗量是可以使用的量化标准。测体温也是有效的,因为高热与猪瘟密切相关,而且是猪瘟早期表现的临床症状。

因为 CSF 没有可用于确诊的临床症状,因此实验诊断也很有必要。白细胞减少症虽然不是特异诊断方法,但也是猪瘟感染的一个指标,因此白细胞计数可以作为筛选试验。各种方法都可用于猪瘟诊断。BVDV、BDV、CSFV 具有相同抗原,区别这三种病毒极其重要。显然,CSF 结果的诊断与其它瘟疫是有区别的。单克隆抗体常用于病毒鉴定技术中,如病毒分离(VI),荧光抗体试验(FAT)和 ELISA。

CSFV 检测 病毒分离(VI)是最具敏感性和特异性的检测方法。病毒可以从组织匀浆、血清、血浆、血沉棕黄层及 EDTA 收集的全血中分离出来。含有病毒的组织有:扁桃体、回盲淋巴结、脾脏、肾脏和会咽淋巴结。CSFV 也可以从猪肾细胞(PK15 或 SK6)中分离到。所用的细胞、介质和试剂必须保证无瘟疫病毒或瘟疫病毒抗体。病毒分离是猪瘟根除计划的可参考方法,但费力、耗时、不能快速得出诊断结果。

冰冻组织的直接荧光抗体实验(FAT)是检测病毒抗原的有效方法,荷兰猪瘟流行的最后阶段曾使用过。FAT 快速、可靠,但对技术人员的训练要求严格。

应用单克隆抗体是区别猪瘟和其它瘟疫病毒的重要方法。扁桃体作为病毒复制的起点，是做 FAT 最合适的组织样品。对于慢性和亚急性病例，回肠常是进行荧光反应的唯一组织。但是 FAT 不如病毒分离实验 VI 的敏感性强，且 FAT 阴性并不能排除猪瘟疑似病例。

捕获抗原酶联免疫吸附实验（ELISAs）可以作为猪瘟活体早期诊断方法。双抗夹心 ELISAs 的基础是针对病毒蛋白多种抗原的单抗或多抗。血清、血沉棕黄层碎片、肝素或 EDTA 收集的全血，或者组织匀浆都是 ELISAs 检测的实验材料。这种技术自动化进行，操作相对简单，36 小时内就能得出结果。

捕获抗原 ELISAs 也有一定的诊断局限性。目前商业化使用的 ELISAs 敏感性不如在细胞上的病毒分离(Dewulf 等，2004)。另外，与成年猪或亚临床感染猪的血清样品相比，仔猪血清样品的诊断敏感性要明显提高(Anonymous 2002)。为了补偿诊断敏感性的缺陷，猪群内所有表现发热症状的猪都应进行血清检测。这种方法的诊断特异性也比较低(Anonymous 2002)，可能会出现假阳性。因此，捕获抗原 ELISAs 检测仅适应于具有临床症状或表现出猪瘟病理损伤的样品，最近已用于监测疑似猪群。

各种以 PCR 为基础的实验方法也可用来检测猪瘟(Hofmann 等，1994; McGoldrick 等，1998, 1999; Vilcek 等，1994)，一般以 5' 端非编码区为目标。病毒 RNA 可以从活体血液样品中提取，也可源于组织样品。虽然建立在 PCR 上的检测方法在欧洲的两次试验中已得到评价(Paton 等，2000a, 2000b)，但还没有建立起具权威性的 PCR 法。检测方法的改进力求快速、可靠和自动化。理论上，样品集中检测可以降低经费，但是不能保证敏感性。

CSFV 抗体的检测 检测猪瘟抗体的 ELISA 方法对于开展流行病学调查和无猪瘟国家的监测具有重要作用。竞争 ELISAs 以猪瘟血清抗体和猪瘟特异性单抗对病毒蛋白 gp55 (E2) 的竞争为基本原理。竞争 ELISA 减少了与其它瘟疫病毒和抗体的交叉反应。重组是 E2 蛋白常用的抗原。**ELISA 可检出感染 10—15 天后出现的抗体，与中和抗体出现的时间相近。**

中和抗体水平由血清终端滴度决定。检测方法可如下操作：2 倍稀释的血清样品与等体积的 CSFV 混合(Alfort 187 是常用的参考毒株)，这种 CSFV 每毫升大约含有 100TCID₅₀。混合后孵育 1 小时，再加入到 PK-15 单细胞层上。2—4

天之后，细胞转染了 CSFV 特异性抗体。中和抗体的滴度与抑制率为 50% 的血清最高稀释度负相关。

由于瘟疫病毒之间的抗体交叉反应，血清病毒中和试验可以作为双向中和试验。即将 CSFV 中和抗体水平与 BVDV 和 BDV 参考毒株的中和抗体水平进行比较。通过两个滴度的终端之间 4 倍或 4 倍以上的差异来判断产生最高中和抗体滴度的病毒，以此推断是否感染(Terpstra 2000)。这种方法常用来筛选相邻暴发群，以便建立控制措施。

在一个暴发群里使用所有的诊断方法是不可行的。因此，使用最适合当前形势且有目的的诊断方法是最重要的。因为控制暴发的关键是防止病毒在猪场间的传播，在敏感性、特异性和快速诊断方面比较有优势的是 RT-PCR 法。然而，由于贫血症维持短暂，所以抗体检测方法也很重要，尤其对于临床症状延续 2 周以上的暴发群(Dewulf 等， 2004)。

BVDV 和 BDV

BVDV 和 BDV 的分离方法与 CSFV 相似，用于诊断的组织来源也与 CSFV 相同，如扁桃体、脾脏、肾脏和肝素或 EDTA 收集的全血。对于无 CSF 的国家，BVDV 和 BDV 的诊断方法与 CSF 不同，且所有的 CSF 疑似病例必须进行 BVDV 和 BDV 检测。据报道，如果 BVDV 和 BDV 是从猪体内分离，其在反刍动物细胞中增殖比在猪细胞中好，且病毒滴度也较高(Wensvoort 等， 1989)。

瘟疫病毒具有相同的抗原表位，CSFV 抗体的血清学检测时可能存在与反刍动物瘟疫病毒抗体的交叉反应。其实际意义在于监测 CSFV 时，猪血清中存在的反刍瘟疫病毒抗体常导致假阳性反应。这表明 CSFV 的根除计划及其流行病学调查存在一定的问题(Jensen 1985)。

预防和控制

家养猪的 CSF

CSF 在世界各地仍然流行，且具世界重要性。尽管一些地区已无猪瘟，但在无猪瘟地区和流行地区的边界处以及一些地区的野猪群中猪瘟仍然存在(Laddo- mada 2000)。

为了国际贸易，即使具备安全有效的活疫苗，无 CSF 的国家依然保持“无疫

苗”政策。因此，控制该类疾病要严格采取检疫措施阻止感染的或可疑猪群的流动。最近十年来，欧洲 CSF 的根除加强了人们对“无疫苗”政策的认识。尤其在猪群密度较高的地区更具有现实意义，因为这些地区潜在的各种因素提高了疾病传播的危险性(Elbers 等， 1999; Koenen 等， 1996; Mintiens 等， 2003)。例如，1997 年荷兰猪瘟的流行暴发，900 万头猪因施行的限制措施而处以安乐死。即使应急疫苗不受限制(EU council directive 80/217/ EEC)，疫苗的使用也会带来严重的经济后果，因为使用疫苗的地区禁止国际贸易至少一年。考虑到实际情况，近年来也在暴发群授权使用应急疫苗。

各种 CSFV 疫苗都可以得到，包括“中国”灭活疫苗 C 株、Thiverval 株和新出现的标准株，这种标准株可以区别出野毒感染和疫苗感染(for an in-depth review, see van Oirschot 2003)。传统的活苗具有较高水平的病毒保护力，中和抗体可以在加强免疫后的第二周检测到(Dahle 和 Liess 1995; V 和 eputte 等， 2001)。任何免疫途径都能使免疫力维持 6—10 个月(肌肉注射或口鼻途径)(Kaden 和 Lange 2001; Terpstra 等， 1990)。

活苗的主要缺陷是不能够区别疫苗抗体和野毒抗体。研究者评价了各种标准疫苗来解决这个问题，包括非复制性Aujeszky’疾病(Peeters 等， 1997)，这是一以种腺病毒为载体的疫苗(Hammond 等, 1999)，也是二价苗(Reimann 等， 2004; van Gennip 2001)。还研制了DNA疫苗，但是这种疫苗需要首次增强措施来诱导产生真正的保护性。

目前，痘病毒表达的两种不同的E2重组蛋白亚单位疫苗已商业化使用。两种E2标准疫苗的有效性在加强免疫试验和传播试验中已广泛使用，只是结果不一致。以水—油—水为佐剂的32ug E2一次剂量就可以预防临床症状和死亡率，因为在接种3周后以CSFV攻击(Bouma 等， 1999)。单剂量接种至少需要14天才能获得临床保护力(Bouma 等， 2000; Uttenthal 等， 2001)。如果加强免疫较早，就不会对临床病理产生保护性，释放的病毒量也不会降低(Uttenthal 等， 2001)。

已证实两种标准疫苗可以预防 CSFV 的跨胎盘传播。但是当两次剂量接种后 14 天再加强免疫，跨胎盘传播同样可以发生(Depner 等， 2001)。因此即使应急免疫，也不能够预防大多数免疫动物的跨胎盘感染。免疫接种不可能预防“携带病毒的母猪”，且在后期形成 CSF (Depner 等， 2001)。两次剂量的接种方案

可以预防妊娠小母猪的临床症状，但是不能够预防 CSFV 的水平 and 垂直传播 (Dewulf 等， 2001b)。虽然已证明这些疫苗的效果并不理想，但 EC 也未曾否认应急疫苗的接种计划。

检测 E2 标准疫苗的不同 ELISAs 建立在 Erns 蛋白抗体的检测基础上 (Floegel-Niesmann, 2001)。这些方法的改进和评估仍在进行。2003 年，EC 对新版的 Erns 蛋白 ELISAs 的诊断性能进行了大规模的实验室评估。这种方法的诊断特异性 and 敏感性相对于 1999 年的试剂盒有所提高 (Floegel-Niesmann, 2001)，但我们也必须开发更可靠的实验方法来确定免疫猪是否感染，是否成为 CSFV 携带者。

野猪的 CSF

自 1990 年以来，西欧的 EU 会员国禁止家养猪免疫接种，但是病毒借助与野猪的接触而周期性地引入圈养猪群。在德国的一些地区，野猪的数量逐渐上升，提高了病毒在野猪群的持久性并且导致流行病暴发 (Fritzemeier 等， 2000; Moennig 2000)。最近在暴发群报道显示，由于死亡率较低，CSFV 对野猪的感染表面上是无害的。天然或人工屏障设施的存在使 CSFV 局限于一定的地区，比如在 Moselle (法国) (Le Potier 等， 2003) Tessin (瑞典)。野猪 CSF 控制的传统方法包括减少狩猎行为，以此防止病毒引入易感群；降低死亡率和免疫力，并对易感性最强的动物进行有针对性的狩猎，比如幼龄母猪。

以标准方法根除 CSFV 难度较大的地区已尝试借助饲料口服接种活 C 株的方法 (Kaden 等， 2000)。C 株对于其它动物种类也是安全的 (Chenut 等， 1999)。对于猪，口服疫苗可以在 10 天内诱导产生较强的免疫保护力 (Kaden 和 Lange 2001)。然而，最近野外条件下口服疫苗的数据显示 3 次剂量的疫苗才能在野外获得足够的免疫保护力。因为幼年野猪不太容易采到疫苗诱饵，大多数的实验研究中，这些野猪很难获得足够的免疫保护力 (Kaden 等， 2002)。疫苗使对该病的监测变得更困难，因为区别自然感染和疫苗感染的唯一工具是病毒的检测。因此，口服途径携带的有效标准疫苗的开发很有现实意义，这样利于接种群内病毒传播的血清学监测。

BVDV 和 BDV 的预防

为预防猪感染 BVDV 和 BDV，要避免与牛或羊直接或间接接触。天然感染

BVDV 主要发生于饲喂了奶牛产品或牛下水的猪，这种情形必须避免。

当生产活病毒疫苗时所用的疫苗介质或细胞被污染，这些疫苗潜在的危险性很少引起人们的注意。生产疫苗的用于种子病毒增值的细胞可以被 BVDV 或 BDV 污染。事实上，CSF 和 Aujeszky' 疾病的疫苗被瘟疫病毒（很可能是 BDV）污染是由于继代的羊羔细胞用于增殖疫苗毒株(Vannier 等，1988;Wensvoort 和 Terpstra 1988)而引起的。牛和非牛细胞系都可以被瘟疫病毒污染，所有的细胞必须认真检测(Potts 等，1989)。污染细胞的最初来源是加入到培养基中的牛血清。BVDV 极其普通，BVDV 感染的乳牛或胎牛导致牛血清被污染。据 Rossi 等(1980)报道，被检的 62% 的胎牛血清发现 BVDV 阳性。因此，强烈建议开展系统实验，并对牛血清和用于制备血清的生物产品进行无病毒处理。

（白瑜 译 杨利峰 校）