

第 31 章 水疱病

Juan Lubroth, Luis Rodriguez 和 Aldo Dekker

猪的水疱病主要有口蹄疫（FMD）、水疱性口炎（VS）和猪水疱病（SVD）。虽然猪的一些其他传染病和条件能产生同上述三种病毒性疾病类似的症状和病理变化，但这些传染病不适于包括在本章范围之内。这些疾病中突出的是两种杯状病毒（猪病毒性水疱疹和 San Miguel 海狮病毒）和一些比如腐蚀性因素的条件。参与过水疱病的兽医必须立即向兽医当局报告并与其合作。出于强调它们完全一致的临床表现，本章的插图非有意与腐蚀性因素引起的水疱病插图等同。

水疱病爆发的综合考察（鉴别诊断）

因为由引起水疱损伤的因素造成的损害不能在肉眼可见损伤的基础上被区别，所以，在没有证明其它病前，有水疱病迹象的农场则被认为感染的了 FMD，这是因为口蹄疫病毒（FMDV）的高传染性及其可能造成的严重国际贸易后果。

进行调查时，必须正当的采集样品并且送到能作出适当检测的实验室。FMDV 能在多种类型组织细胞上生长，但来自反刍类动物用于病毒分离的样品应在允许的反刍动物细胞上实验，即牛甲状腺细胞，羔羊肾细胞；来自猪的样品在允许的猪体细胞上分离，即猪肾细胞/IBRS-2。IBRS-2 细胞上 SVD 病毒的分离被认为是实验室诊断最敏感的方法。除了 IBRS-2 细胞，SK6, PK-15 和初级或次级猪肾细胞对 SVDV 也是易感的。在这些细胞中，实验室最常用于培养 VSV 的有猴肾细胞（Vero），仓鼠细胞（BHK, CHO），鸡胚细胞和小鼠细胞。

随着 FMD 和 VS 的流行，RT-PCR 技术也被开发来检测 SVD 基因组（Callahan 等，2002；Callens 和 De Clercq, 1999；Lin 等，1997；Niedbalski 等，2000；Reid 等，2000）。病毒分离和 RT-PCR 是首选用于检测粪便或来自前面叙述的主要组织中的 SVDV 方法。在新鲜的水疱材料里，病毒（FMD, VSV 或 SVD）的量非常高，抗体检测和鉴定可采用 ELISA（Hamblin 和 Crowther，1995）。

其他的水疱和腐蚀损伤的原因，包括传染性的（猪痘，细小病毒和霉菌性皮炎），毒性的（荷兰防风草或芹菜接触性皮炎）和化学烧伤（Kresse 等，1985；Montgomery 等，1987），也应该在诊断的建立上考虑到。

兽医实践工作者的责任

怀疑一种水疱病，且已经通知了相关兽医当局的兽医应当立即消毒其器械，靴子和交通工具，也不应当视察任何有关其它可疑动物的房舍。水疱病的迅速检测及其爆发的立即通知对控制疾病是必须的（Geering 和 Lubroth，2002）。兽医通过开始一系列流行病学的调查能向兽医当局提供帮助，包括牧场上的迁徙，接触物的鉴别，例如家畜市场交货，饲料的购买，垫料，或者同其他牧场的交换等。兽医的学识范围关于生产者，拍卖和交易，饲料的分配者和其他临床医生的活动等对尽力控制和确定疾病传播途径的兽医当局是一笔有价值的财富。

口蹄疫

口蹄疫病毒（FMDV）在 100 多年前就被认识，并且成为第一个被发现的动物病毒。1897 年，Loeffler 和 Frosch 的初步实验表明一个可滤过因素（病毒）而不是毒素引起本病的发生。口蹄疫在几本古代的历史文学上有记载，第一个记载的是 Common Era 前三世纪的亚里斯多德。后来，更准确的描述出现在 1546 年意大利诗人和医生 Girolamo Fracastoro 的著作 *De Contagione et Contagiosis Morbis et Curatione* 里（1999 年部分著作在 Casas Olascoaga 等再版）。

在人和动物医学的所有疾病里，口蹄疫（FMD）可能为传染性最强的。感染动物通过排泄物和分泌物散发高滴度病毒，也能从表面的损伤散发病毒。在精液、排泄物、唾液和污染的食物和废料里能发现病毒，通过悬浮微粒病毒能被带到相当远的地方。重要的是，病毒类型的过多很难依据把一个病毒亚型的特性应用到所有的病毒型和亚型来作出判断。而且，由于口蹄疫病毒能侵袭大量的宿主（包括饲养的和野生的动物），所以，根据一个特定宿主上某一确定病毒的观察结果对相同或不同的宿主种未必有用。

历史上，除了南极洲，其它所有的洲都受到口蹄疫的侵袭。因口蹄疫传染而强加于各国的贸易壁垒限制了其进入国际市场。这样，几个地区或者已经消灭了口蹄疫（即，北美和西欧）或者已经着手做出非常大的努力来控制其发生率和完全消除其发生（即，南美和大洋洲）。对无口蹄疫病毒和已经建立其控制运动的国家，持续的监视水疱病具有极大的重要性。对全球兽医服务团体来说，口蹄疫的早期检测和对其发生的早期响应具有关键性作用。

由于其高度传染性，口蹄疫已经成为很多国家和国际兽医服务立法和章程的主导力量，有关销售、进出口、检疫、监督、诊断资格和建立偶然性和紧急性反

应计划的需要等方面。

病原学

口蹄疫病毒属于小 RNA 病毒科，口疮病毒属。Aphtha 是希腊文，口长水疱的意思。脊髓灰质炎病毒，A 型肝炎病毒，鼻病毒和肠道病毒（如水疱病病毒，将在本章后一部分讨论）均属于小 RNA 病毒科。

口疮病毒很小（约 25nm），含有约 8500 个碱基组成的单股正链 RNA 分子，包裹在一个由 60 个 4 病毒蛋白拷贝构成的非膜衣壳结构里。该病毒 RNA 分子编码一条由 3000 个氨基酸组成的多聚蛋白。在翻译中，新合成的多聚蛋白被分成 13 个蛋白。蛋白 1A、1B、1C 和 1D（历史上的命名分别将其定为 VP2、VP4、VP3 和 VP1，Grubman 和 Baxt, 2004）形成病毒的衣壳，通过病毒蛋白 3B 与 RNA 相连。非结构性蛋白（2A、2B、2C、3A、3B（有 3 个拷贝）、3C 和 3D）参与病毒的复制和宿主细胞的关闭。

口蹄疫病毒有 7 个不同的血清型：A 型；O 型（法国的 Oise 地区，曾经指 B 型）；C 型（第三个被认识的在抗原上不同的病毒）；南非（SAT）1、2、3 型；亚洲 1 型（Bachrach, 1968）。多变种或亚型存在于每个血清型里（Bachrach 1968；Carrillo 等，1990；Domingo 等，1995）。

流行病学

地理分布

在亚洲，除文莱、东帝汶、印度尼西亚、日本、新加坡和韩国外，口蹄疫病毒在各个国家和地区呈地方性流行。马来群岛东部国家也没有口蹄疫，菲律宾正在根除口蹄疫，马尼拉周围仙女城口蹄疫的发生除外。最流行的血清型是 O、A 和亚洲 I 型。口蹄疫造成了相当大的用于稻谷收割的水牛牵引力的损失，猪、牛产品的损失，并成为该地区猪、牛及其产品贸易的一个重要束缚力。亚洲口蹄疫的传播与为贸易目的而造成猪、牛及其产品的非官方运动模式有密切关系。尽管可能存在于几个国家的野牛和野猪种里，口蹄疫的野生贮存宿主在该地区并不清楚。

近年来，高传染性的亚洲 O 型（PAT）病毒已经传播到好几个亚洲国家，包括孟加拉国（1996）和不丹（1998），中国台湾（1997，1999），日本（2000，自从 1908 年以来为非口蹄疫国），朝鲜共和国（2000，自从 1929 年以来为非口蹄

疫国)，蒙古（2000，先前的 27 年为非口蹄疫国），还有远东的俄罗斯（2000，先前的 36 年为非口蹄疫国）。

在东亚，唯一对猪敏感的 O 型病毒在下列几个国家出现，包括越南，中国香港，菲律宾和中国台湾，对猪种群造成了很高的死亡率（Dunn 和 Donaldson ,1997； Knowles,等， 2001）。这种 FMDV 已经被错误的称为“猪适应性”FMDV。生态学上，适应包含同居和共生，而不适合这种致命性、porcinophilic 病毒的事实。

FMDV 于 1870 年通过欧洲向南部地区（阿根廷）牛只的输入传入南美洲，但是在 20 世纪 50 年代才蔓延到北部国家（如哥伦比亚和委内瑞拉）。通过 *Comision Sur Americana para la Lucha Contra la Fiebre Aftosa*，在大多数国家经过维持有效的监督、动物控制、免疫程序，FMD 的发生率已经从 1980 年的几千例降低到 21 世纪前期的少许几例。病毒残留的危险地保持在玻利维亚、厄瓜多尔和委内瑞拉的部分地区。南美报道的血清型有 A、O 和 C 型。C 型将近 10 年未从该地区分离到，或许已经消失，但它的根除需要证实。（附：该著作出版时间，C 型在北部的巴西已经被报道）。

非洲的形式不足叙述。这反映了兽医服务的困难性：发动有效疾病控制的主动，实施及时的报道和获得充足的资源来保证村庄或初期的民间尝试来维持健康家畜的发展。FMDV 7 个血清型的 6 个在非洲不同的生态系统出现。仅有亚洲 I 型未见报道。南非，纳米比亚，波扎那和津巴布韦已经能够控制 FMD，通过合适疫苗的生产，设计良好的免疫运动和野生动物居所的形成将永久带毒的野牛和饲养操作分离。遗憾的是，21 世纪前期津巴布韦土地的重新安置和国内动荡局面破坏了兽医系统。广泛传播的 FMD 的爆发已经导致其非洲外盈利市场的关闭并对邻国产生威胁。尽管非洲流行的血清型为 SAT-2，但其它型仍然呈现一种危险。就像南美，C 型似乎已经从非洲消失，但足够切实的监督需要证实。在非洲南部，岬角野牛群隐匿着 SAT 病毒，对饲养家畜形成潜在的传染源。

在中东和阿拉伯半岛，已鉴定出 A 型，O 型，亚洲 I 型和偶然的 SAT-2。猪不是本地区一个重要的种，因此，控制的方向几乎完全集中在奶牛和小反刍动物。然而，该地区对动物蛋白的需求需要从非洲角和其它地方大量进口。这种情况增加了 FMDV 或其它跨国界动物疾病进入的危险。因此，为保证这一目的，排除

FMDV 需要依靠谨慎的前装载，规定的检疫和官方的实验室检测。非洲北部，FMD 通常以一种向西的方向运动，或者像 20 世纪 90 年代中期阿尔及利亚 FMD 爆发所见，从非洲西部到北部，跟家畜的运动平行；但猪再一次不是该地区 FMD 侵害的动物。

易感动物

FMDV 的自然宿主包括所有的偶蹄动物（有分裂蹄的有蹄动物）。这样，饲养的牛，野牛，绵羊，山羊，骆驼，南美羊驼，鹿，羚羊，非洲大羚及猪形亚目动物（饲养的猪，野猪，野公猪）对 FMDV 易感。FMDV 感染其它动物也被报道，包括大象，刺猬和水豚（在 Casas Olascoaga 等的评论里，1999）。在非洲，具特殊流行病学重要性的是岬角野牛（*Syncerus caffer*），作为该地区一个 FMDV 的病原宿主和临近家畜生产区的一个潜在的病毒源（Xondy 等，1985；Dawe 等，1994）。FMDV 的实验室模型包括豚鼠和乳鼠，它们长期被用于病毒的分离和疫苗保护决定因素的研究（Casas Olascoagea 等，1999）。

由于非人类灵长类动物对 FMD 易感，对其也作了研究（Schudel 等，1981）。尽管 FMDV 感染人类有证实的例子，但都是偶然的，并且不应当被认为是动物传染的（Casas Olascoagea 等，1999）。FMDV 在世界上广泛分布，与农民，兽医和其他卫生工人，屠宰场职员，屠夫或研究者的接触是平常的。然而，人类接触 FMD 感染动物或其尸体很少染病或发生血清学变化。

马鼻炎 A 病毒属于鹅口疮病毒属（King 等，1999），但 FMD 病毒不感染单蹄动物。

传染

在感染的潜伏期和早期临床发病期，从呼出的气体，分泌物，尿液，粪便，奶和精液中分离不到 FMD 病毒（Casas Olascoagea 等，1999；Lubroth，2002）。一旦损伤形成，就容易在破裂的水泡渗出物里和周围发现病毒。

最普通的传染方式是通过感染动物和易感群的接触。在临床症状反应明显，猪比其它动物从呼出物能产生更多的病毒，这种情况经常称为病毒的放大器（Alexandersen 和 Donaldson，2002）。据估计，一只患病猪呼出的病毒量是一头患病奶牛的 3000 倍。据报道，Wight 群岛 1981 年 FMD 的爆发源自法国北海岸一个感染的猪舍，盛行的风和适宜的湿度将病毒从法国带到了英国（Donaldson 1986；Gloster 和 Alexandersen，2004）。然而，从猪身上分离的 FMD 病毒实际表

明了相反的特征并且很难呈烟雾状，甚至把猪养在同一个房间通过一个相隔几米的双柱栏将其分开。

作为杂食动物，猪摄取加工不良，病毒污染的猪食和其它饲料能感染 FMD。追溯流行病学的调查已表明猪摄食污染的食物对近年一些重要的口蹄疫的爆发负有责任，比如英国 2001 年爆发的口蹄疫（Gibbens 等，2001）。

FMD 感染牛的胚胎移植研究显示即使在最危险的时候，即病毒血症高峰期，按照国际胚胎移植协会制定的实验设计对收集的胚胎进行合适的冲洗，将使携带病毒的危险降低到零，假如透明带保持完整（Mebus 和 Singh，1991）。FMDV 能从 FMD 感染公猪的精液获得，但人工授精污染的精液未能使受体母猪患病（McVicar 等，1978）。

持续感染动物的定义为动物在食管及咽部携带病毒感染后超过 28 天（Hedger 1971；Salt，1993）。持续的携带状态在牛和野牛已被很好的描述，但在绵羊和山羊记录较少，而猪被认为不能长期带毒（Salt，1993；Lubroth 和 Brown，1995）。其带毒持久性不但和宿主因素有关，而且与正被研究的特种病毒有关的可能性是存在的。

盐腌的和加工的猪肉在不同情况下含有有活力的 FMDV（Cottral，1969）。用意大利和西班牙传统加工处理的研究发现，加工的猪肉在制备后 200 天内未能从中分离到 FMDV（Mebus 等，1993）。在屠体成熟期，骨骼肌组织乳酸的蓄积足已使 FMDV 失活，而传染性病毒主要保留在淋巴结，腺体和骨髓中。由于这个特殊的原因，来自曾经呈地方流行地区（主要南美和南非）新鲜牛肉的出口要求去掉骨头和腺体。

FMDV 通常在很多物理和化学环境里易于迅速失活，但能在 72°C 经受巴氏消毒法达 15 秒；在牛厩里能存活 14 天，尿液里 39 天，秋天和夏天分别为 28 天和 3 天；22°C 在污染的干草里存活 5 个月（Cottral 1969；Pirtle 和 Beran，1991）。这样，在阴天和低温条件下，FMDV 可以存活一个相当长的时期，而直接日晒、干燥的周围环境则能杀死病毒。FMDV 对低 pH（低于 6.7）和高 pH（高于 10.5）高度不稳定。由于微小 RNA 病毒是无被膜的，所以去污剂，脂类溶剂和醚类化合物对其没有一个主要的失活作用。

发病机理

在物种间、本地和外来品种当中，FMD 的易感性和临床表现存在很大的差异。另外，差异也存在于同一宿主内一种病毒对另一种病毒的毒力（Lubroth，2002）。

通常，FMDV 经由呼吸道进入机体，几乎 10 个传染颗粒可造成牛的感染（Donaldson 等，1987）。甚至病毒污染的泔脚饲料也是传染源，烟雾状病毒的吸入或通过颊粘膜破损进入可导致病毒复制，排到局部淋巴结及随后引起病毒血症。或许令人惊讶，肺脏里含有的病毒滴度没有上呼吸道高，尤其是咽部（Alexandersen 等，2001）。病毒以惊人的速度实际分布于机体的各个组织，但经典的损害仅出现在鼻部，粘膜处和 podal 上皮。

临床症状

口蹄疫在成年猪是一种跛病，对小猪经常是致命的。接触病毒后，FMD 的潜伏期为 2—10 天。对一个已经免疫而免疫力可能改变的动物，潜伏期通常延长，随着同种病毒的复制（或一个紧密相关的种），最终会克服减弱的免疫力。

患病猪在 24—48h 内体温升高，到第 3 天，体温可能超过 41°C（106 F）。患病猪可能俯卧，战栗（图 31.1）。冠状带平面、充血区边缘能看到苍白的区域。足触摸发热。第 4—6 天，水疱损害将会沿着冠状带，趾间，指球，鼻吻，鼻孔和下巴形成，水疱快速破裂，留下一个光秃面和内皮赘——遍及猪舍感染猪出现所有共同的症状。严重的成年猪经常长期平卧，引起一夜间形成的压迫性溃疡，伴随上皮从腕、睑板处脱落，当诱使其运动时常常尖叫。不像 FMD 感染的牛，患病猪水疱很少在舌头的背面形成。如果不是人为淘汰，一些猪将脱落蹄子，露出下面敏感的、带肉的薄层。

在不复杂的病例中，恢复较快，通常 2 周内即可痊愈，这时所有的粘膜损伤也将愈合。然而，爪的变形可能成为一个指（趾）损害的后遗症。从人道主义者的立场，失去蹄子的动物应当使其安乐死。

在非 FMD 地区，该病的传播非常快，临床表现广泛，发病率高达 100%。在疾病流行或实施一些免疫的地区，广泛的临床症状可能不显著。

母猪的高烧能导致分娩母猪圈流产爆发。由于病毒诱导的心肌炎，小猪的死亡率能超过 50%，甚至在小猪或成年猪水疱形成以前就死亡。

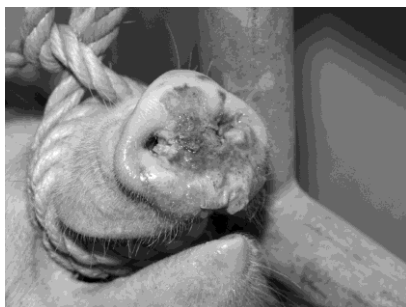
兽医或调查员到达农场时，猪的口蹄疫以糜烂和来自鼻吻、鼻孔周围、颌下、

冠状带、脚后跟肉垫、趾球和指间破溃水疱的上皮悬垂物为特征（图 31.2—31.5）。一些猪可能已经脱落了蹄子。在疾病发生的最早期，动物可能在鼻吻和冠状带周围出现 5mm-2.5cm 大小、肿胀或覆以绒毛的水疱。临床症状的严重性在沉重的猪表现的最大。范围从几个毫米到一个厘米大小的乳头水疱也是明显的（图 31.6）。死于 FMDV 小猪的心肌应当沿着心外膜、心内膜和隔膜检测其变白的条纹，预示着心肌的损害和坏死。



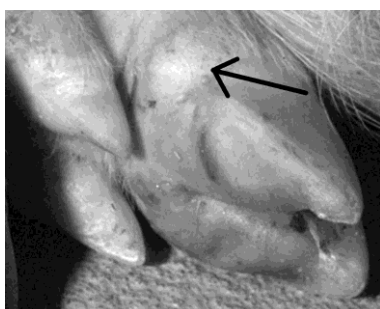
31.1.感染水疱病的猪俯卧缩成一团。圆圈，足的损害；箭头，鼻吻侧面破溃的水疱。

31.2.远轴表面上冠状带周围带破溃水疱的损害和带露水的爪上完整的水疱。



31.3.感染猪鼻吻的侧面。不复杂病例的个别动物在几天内能消退。

31.4.指间的水疱损害。冠状带的水疱延伸到趾球。



31.5.冠状带尾部侧面上的水疱（箭头）。31.6 泌乳母猪乳头损害病例

损害

组织病理学上，早期变化可见复层上皮棘层中层细胞气球样变性，而生发层保持完整，没有中性粒细胞浸润，除非有条件性病原菌污染伤口。随着细胞的病

理进展，固有核变的更加突出，一些变性细胞开始融合，形成含有大量病毒、充满液体的囊。随后，多腔上皮细胞的改变导致更大水疱的形成。这种损害的发展模式在机体的各个部分是类似的，仅在检测的上皮组织角质化程度方面有差异。感染的心肌组织病理学的检测显示广泛的细胞群集，伴随嗜酸性细胞皱缩的胞浆、固有核及广泛的细胞外间隔。

免疫

病毒能引起快速的体液免疫，伴随针对三个表面衣壳蛋白中和抗体的产生：VP1、VP2 和 VP3（Salt 1993）。免疫显性蛋白 VP1 也是不同病毒的血清分类和亚型间的区别。因此，疫苗设计和诊断检测试验，是利用 VP1 的氨基酸组成和基因组序列来评价疫苗-病毒适应性，分子流行病学分析和免疫应答（Doel 1999; Domingo 等, 1995; Knowles 和 Samuel, 1999）。然而，对其它病毒的结构蛋白（VP2、VP3 和 VP4）和非结构蛋白（2C、3AB、3ABC、3D）的免疫应答也能被检测。对非结构的 FMDV 蛋白的反应性一方面表明病毒已经在宿主内复制，另一方面也是区分免疫而非感染动物和感染动物检测发展的基础，而不必顾及它们的 FMD 免疫历史（Lubroth 1998; Meyer 等, 1997; Mezencio 等, 1998; Sorensen 等, 1998）。

自然感染恢复后的保护性免疫持续时间方面的研究并不多，但在循环中至少有两种病毒和一种不断变化的动态种群的地方性流行条件，正如成群小反刍动物里发生的，牧群水平的保护性免疫持续时间大约为 2 年（Lubroth, 未发表的观测结果）。

FMDV 血清型间的交叉保护未从见到（比如 A 型和亚洲 1 型），且病毒亚型间仅有一个有限的保护水平（即 A5 和 A24）。感染其他微小 RNA 病毒未能给予交叉保护性免疫，比如饲养动物的肠道病毒。

诊断

当试图确定治病因素时，兽医应当考虑其流行病学，但必须依赖实验室专家来确定诊断，应用能快速区分感染因素的鉴别检测。

FMD 的实验室确诊很大程度上依赖提交到诊断实验室样品的质量。水疱液来自口腔、鼻腔或足损伤的上皮应当新鲜，能代表牧群，且是从几个动物上采集的。在田野环境下，一旦兽医被叫到农场，完整的水疱可能不再明显，为实验室

诊断采集的组织应当来自最适于含病毒抗原的损伤区域——即感染和健康组织的交界处。如果能看到水疱，良好的针管抽吸液是一个理想的送检样品，但采集并不容易。2—3 天的损伤将经常有奶酪色凝固的渗出物覆盖其上，尽管容易采集，但这些渗出物不是合适的诊断样品。

必须强调的是，当猪（或其他物种）的一个水疱病可疑时，兽医应该立即联系官方兽医机构对此事件实施一个完全的流行病学评价，并且采集恰当的样品提交到合适的实验室。

使用水疱液或保存良好的上皮组织样品的抗原获得酶联免疫实验（ELISA）在很多国家被应用，并用于地方性 FMD 或那些有适当的监督系统的疾病，作为它们偶然性或应急性准备计划的一部分。由于其在标准化、速度、高处理量能力方面的容易性，ELISA 在很大程度上代替了补体结合实验用于抗体检测（Casas Olascoaga 等，1999）。

目前，Penside 试验可用于该病的检测，但其局限于主观的判断上，所以应将其看作是一个能胜任客观分析、确定检测实验室的筛选工具。

实验室的分子检测技术，如 PCR，可用于群特异（鹅口疮病毒）或病毒特异（如 A24、A96 和 A22 型）基因序列的快速鉴定（Alexandersen 等，2001；House 和 Meyer，1993；Reid 等，2000）。ELISA 或 PCR 的结果能在收到样品后 3—5 小时内获得。作为一个辅助的实验方法，在检测时间内，基因序列被扩增且在移动电脑屏幕上可视的实时定量 PCR 应用研究在 FMD 已经建立，并在一些国家用于该领域（Callahan 等，2002）。如果使用这些方法结果为阴性，样品应该仍然使用敏感的细胞培养系统处理来分离病毒。由于病毒分离可能需要几天时间完成，样品的初期准备经常也是如此，所以很多有能力的实验室在快速检测的同时实际开始病毒分离的努力。病毒分离的其中一个缺点是它仅能在有受过训练的职员且有特殊配备的实验室进行。一旦有迹象表明一个病毒因素已经被分离，ELISA 或 PCR 检测细胞培养物，组织或水疱样品同样如此。

最常用的 FMDV 诊断抗体检测方法是 ELISA 和病毒中和（VN）试验，这两种方法已经在国际上标准化并且收录于 *Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*，Office International des Epizooties 出版。ELISA 检测在几小时内能完成。VN 需要 3 天的时间，活病毒的使用和细胞培养系统，这限制了在专

门化实验室的使用。VN 也需要实验室有抗血清和循环病毒的流行病学知识用于检测系统。

FMDV 非结构蛋白的检测可使用特异的 ELISA 形式和一些快速 penside 检测完成,来论证牧群里病毒的持久性或循环(Meyer 等,1997; Shin 等,2002; Sorensen 等,1998)。琼脂凝胶免疫扩散实验用于特异 3D 非结构 FMDV 蛋白(曾经称为“病毒感染联合抗体”或 VIAA)的检测被广泛使用。尽管今天在一些实验室仍然使用,但在很大程度上被 ELISA 方法代替。ELISA 也被开发检测抗体,并对几种其他非结构蛋白的应答和用于鉴别病毒在体内已经复制的情况,因此,作为一个非直接的方法来鉴定潜在的持续性感染的动物。VIAA 抗体长期用于检测一个种群,尤其是牛群病毒感染的证据;但研究表明接受多重疫苗剂量的动物也将产生 3D 或 VIAA 抗体,这样,限制了它作为一个以前感染指征的价值(Casas Olascoaga 等,1999; Salt, 1993)。然而,没有疫苗接种的国家可以使用一个 3D 为基础的检测(或其他非结构蛋白),因为,这种蛋白在所有的 FMDV 里具有高免疫原性和高保守性,使一个检测适用所有的血清型和亚型。在疫苗接种的国家,除 3D 以外的非结构蛋白的使用将有很大的价值来决定病毒循环和传染是否在一个没有临床疾病的牧群进行。

预防和控制

感染 FMDV 猪仅有可用的疗法是对症治疗。在地方性 FMD 条件下,使用抗体来预防次要的细菌感染是正当的。很多国家认为 FMD 是一个外来的动物疾病,地区和国家对其渐进性控制计划正在进行,因此,治疗不是可选择的。

FMD 在世界上传播最通常的方式是通过临床有病动物或其潜伏动物的运动而传染至一个易感的种群(Casas Olascoaga 等,1999; Geering 和 Lubroth , 2002; Grubman 和 Baxt, 2004; Salt, 1993)。污染的产品或动物由来的副产品也已经被反复证明是一个可能的传播方式。产品控制限制、生物制品进入无病区的安全检测、要求健康证明和初步、死后的检疫检测是政府机构为排除 FMD 和其他疾病进入一个国家或地区的所作的全部努力。

在农场范围,生物安全原则的应用与国际上的应用一样有同样的基本价值。新获得动物的出身应当知道并且有权威地被证明为健康。在农场上,最近购买的动物应该与牧群剩余动物隔离 20—40 天的时间来提供额外的安全。当在不同栏

和不同年龄群动物里走动时，更换外套和鞋子及消毒浴用剂频繁使用和分离设备使传染病的蔓延降到最低。

农民或生产者应该知道农场上感染服务和所有供给由来的可靠性，包括食物，兽医管理，装备和运输或垃圾处理车。使用丢弃的粮食作为动物食物，即使充分杀毒，也是不允许的。使用下脚饲料喂猪是一个高风险的实践，曾引起世界很多地方病毒残留及其爆发的出现。

疫苗接种

FMD 应当含有无活性的抗原，代表部位里的循环病毒。由于突变，抗原性漂移或新出现的病毒可能限制疫苗的效果，所以定期开展实验室和流行病学的研究以确保用于家畜保护、对抗流行病毒的疫苗抗原具有保护性是很关键的。

目前，有两种类型疫苗可用：水成分的和乳化成单一或双油成分的疫苗（Black 等，1984；Casas Olascoaga 等，1999；Doel，2003）。虽然反刍动物可以用任一种成分苗免疫，但猪仅对油佐剂苗起作用（Black 等 1984）。初乳免疫干扰保护的诱导作用（Francis 和 Black，1986a, b）。

为获得对牧群相等的保护作用，牧场上所有的易感动物均应免疫，以确保 80% 以上的群体有足够的免疫力。在地方性 FMD 形势下，最成功的疫苗接种的使用已经紧随血清学调查，在政府机构监督下，质量可控的疫苗一年执行两次。

抗原（指疫苗的有效负荷）浓度是质量的一个标识，那些有一个高的有效负荷的疫苗已经表明免疫后能诱导一些程度（如 4—5 天）的保护作用（Doel 等，1994；Doel，2003）。如果政府机构决定使用疫苗的话，这样的疫苗也能用于疾病爆发的应急实施。

一些国家，甚至像南美这样的大陆，已经依赖疫苗普及了牛，猪，山羊和绵羊，甚至野生动物，并取得了很大成功。在亚洲的部分地区，与拉丁美洲背景的地方流行性的不同在于猪的生产和销售可能更多的促进 FMDV 的流行。然而，猪的疫苗接种是很少见的，很少能取得进步的控制。

疫苗公司已经承受了来自国际和商业的压力确保疫苗高度纯化，不会诱发针对 FMDV 非结构蛋白的抗体。这容许接种疫苗国通过接种的血清学检测证明病毒的循环已被停止，这样能确保他们的动物和家畜产品进入国际市场。

几个国家的机构已经从事疫苗的改良研究。这些努力包括诱导更快的免疫，

vectored 疫苗（FMDV 成分被合并成载体病毒）和/或抗病毒因素的包含物或疫苗成分里抗病毒特性的诱导物（Moraes 等，2003）。然而，这些疫苗还没有在地方性流行或爆发的环境下被检测（Grubman 和 Baxt，2004）。另外，能够提供更长保护时期的疫苗能对抗一个更大范围的病毒亚型，而不需要专门的保护（即冷藏或冰冻）。

从一种外来动物疾病的立场来看，迅速和人道的消灭临床上所有的患病动物和它们的群以阻止进一步的环境污染和扩散是能被保证的（Geering 和 Lubroth，2002）。淘汰动物的埋葬应当在建立在被感染的前提下，且周围环境可用于埋葬（即远离水体）。当正确的执行，埋葬优于焚化。虽然焚化对消灭病毒是合适的，但缺点在于烟、气味和表像经常引起公众关于动物福利的强烈抗议，并且它能引起公众对环境的关注以阻碍调控现场的完成。在将淘汰的动物从农场运到别处的埋葬地或销毁的事件中，应该用密封的集装箱卡车，在调节官，警察或军队的护航下协助其实施。

在每一个 FMD 发生的例子中，农场上或农场外的生物安全应该是第一重要的（Geering 和 Lubroth，2002）。在一个 FMD 爆发处理中的突出部分是严格的对爆发地动物调动的停止命令和关于感染场地和地带外人员、装备和产品调动的限制，不顾及其它使用的控制措施（即应急疫苗接种，淘汰或对症治疗）。

水疱性口炎

水疱性口炎（VS）是一个由水疱性口炎病毒（VSV）引起的感染猪、牛和马的病毒性疾病。在牛和猪，其临床表现跟口蹄疫（FMD）类似（见区别诊断部分）。由于检疫、贸易限制、减少的生产及体重丢失而导致经济损失。死亡率很低（Rodriguez 和 Nichol，1999）。

历史上的报道可追溯到 1862 年的牛、马和猪水疱病的记载。1925 年，美国的新泽西州首先分离到了致病因素，一年后美国的印地安那州也分离到了致病因素（Cotton，1927）。这些分离物在血清学上是可区分，后来分为新泽西州型（VSNJV）和印地安那州型（VSIV）（Cartwright 和 Brown，1972）。

VSV 是美洲水疱病最通常的致病因素，每年从墨西哥南面到南美北部引起成千上万次的爆发。VS 在欧洲、亚洲和澳大利亚被认为是一种外来的动物疾病，OIE 将其列为可报告的疾病。确诊后 24 小时内必须上报。除了农场的动物，VSV

能感染人类，引起感冒样的症状，偶尔引起非致命性脑炎（Fields 和 Hawkins ， 1967; Quiroz 等， 1988）。不像本章内别的病毒因素引起猪的水疱病那样， VSV 通过直接接触和污染物传播， 也通过昆虫传播（Stallknecht 等， 1999）。

病原学

VSV 属于单分子负链 RNA 病毒目，弹状病毒科，水疱性病毒属。VSV 已被分为两个血清型：新泽西州型（VSNJV）和印地安那州型（VSIV）。VSIV 的 2 个亚型被发现导致南美洲家畜疾病：Cocal 病毒或 VSIV-2 和 Alagoas 病毒（VSIV-3）。在自然界，很多水疱性病毒被发现能感染昆虫和野生动物。然而，仅有 VSV 引起饲养动物水疱病的爆发（Rodriguez， 2002）。

VSV 有典型的弹状病毒形态，被膜包裹的弹状病毒粒子长约 70×180nm（Bradish 和 Kirkham， 1966）。病毒粒子的中心由一个含有核衣壳（N）、聚合酶（L）和磷蛋白（P）的螺旋状核糖核蛋白组成。外面的壳由覆盖有含糖蛋白脂膜的间质蛋白组成。病毒进出感染的细胞由这个糖蛋白调节，该糖蛋白也含有主要中和抗体的位点。

基因组由单链负极性根据病毒性质含有大约 1100-1300 个核苷酸长度的 RNA 组成（Rodriguez 等， 2002）。基因表达由一个简单而巧妙的机制调节，基因表达水平由每个基因离一个接近基因组 3'末端的单一启动子的距离决定。基因次序是 N、P、M、G、L。因此，最频繁表达的基因是 N，表达最少的基因是 L（Ball 等， 1999）。除 P 外，所有的基因编码一个单一的蛋白，P 含有一个瞬间打开的阅读框，编码 2 个额外的不知其功能的小基础蛋白（C 和 C'）（Kretzschmar 等， 1996; Spiropoulou 和 Nichol ， 1993）。

除了蛋白和 RNA，VSV 还含有和被膜结合在一起的脂质和糖类。VSV 能在环境离坚持短的时间。VSV 的传染力在 pH 为 3 时不稳定，但在 pH5-10 时稳定。在 56°C、UV 或 X 线照射可使病毒迅速失活。病毒的传染力也对脂类溶剂、去污剂、福尔马林和各种各样的消毒剂如次氯酸钠（漂白剂）敏感（Rodriguez 和 Nichol， 1999）。

VSV 能感染各种哺乳动物细胞类型，也感染昆虫、两栖动物和鱼细胞（Seganti 等， 1986）。一些研究已经暗示磷脂酰丝氨酸——各种细胞细胞膜的一种成分——为 VSV 的受体（Coll， 1997; Schlegel 等， 1983）。这或许能解释

VSV 能感染各种细胞。外周血单核细胞似乎能抵抗病毒感染。

流行病学

从墨西哥南部到南美北部，水疱性口炎的爆发每年都有报道（哥伦比亚、委内瑞拉、厄瓜多尔和秘鲁）。在美国，VS 的发生呈一个散在的循环，大约为 10 年的间隔爆发一次（Rodriguez，2002）。绝大多数爆发由 VSNJV（80%）引起，很小一部分由 VSIV-1 引起。在巴西，VSIV 的 2 个亚型，Cocal（VSIV-2）和 Alagoas（VSIV-3），通常引起 VS 的爆发，在阿根廷已经有 VSIV-2 散在爆发的报道（Rodriguez 等，2000）。

尽管一战期间在法国和欧洲的其它地方有过 VS 的一次报道，与从美国输入马匹有关。美洲外没有 VS 发生的报道（Letchworth 等，1999）。也有非洲南部牛的“糜烂性口炎”和“急性口炎”的报道；然而，致病因素尚未确定（Hanson，1950）。

水疱性口炎通常感染牛、马，很小程度上感染猪。然而，猪非常易感，尤其是易感 VSNJV，当猪场爆发 VS 时，大量的猪能被感染。绵羊和山羊似乎对 VSV 感染有相对的抵抗力，很少有临床病例的报道（Hanson，1981）。虽然在大量野生动物里发现了 VSV 的抗体，如野猪、白尾鹿、几个种的啮齿动物、猴子、甚至鸟类，但是在这些物种并没有自然条件下发生 VS 的报道。

VSV 感染人类引起感冒样症状，如发烧、肌痛和严重头痛。家畜 VS 爆发期间兽医和农场职工的感染通常是在无保护条件下与患病动物的直接接触有关，尤其当水疱液或污染的唾液无意的喷到脸上。在诊查患病动物时推荐戴手套、护目镜和面具，以预防直接的皮肤暴露（Hanson 等，1950）。实验室感染通常与产生污染悬浮微粒的操作有关，如离心。所有野毒的实验室操作应当在 3 级生物安全下进行。至少一例由 VSIV-1 引起的小孩脑炎已被证实（Quiroz 等，1988）。通常，症状在一周内消退，从来没有死亡的报道。

VSV 的传播通过直接接触或昆虫叮咬发生。VSNJV 种似乎比 VSIV-1 种更易于通过直接接触传染（Stallknecht 等，1999；Martinez 等，2003）。临床或亚临床 VSNJV 感染的猪易于通过直接接触传染其它猪（Stallknecht，1999）。通过污染物的传播没有被很好的证明，但有无对照的通过污染的挤奶装置、饲料和粗饲料传播的报道（Hanson，1950；Hansen 等，1985）。从动物到动物的悬浮微粒传

播从未被证明过。

至少有两类咀嚼昆虫，沙蝇（罗蛉属）和黑蝇（蚋属），已被证明能传播 VSV 给易感宿主（Cupp 等，1992；Tesh 等，1972）。另外，在 VS 爆发和地方流行地区未爆发期间，病毒已从几类原野捕获的昆虫上分离到，包括蚋和蚊子（Francy 等，1988；Sudia 等，1967）。昆虫传播引起猪的临床病近来已被证明（Mead 等，2004）。

在感染动物，水疱性口炎病毒主要定位于鼻、嘴、舌头、冠状带、乳头和感染局部淋巴结上皮表面。血液和尿液里没发现病毒，粪便里罕见，但是在唾液、水疱液和腐烂上皮含有大量病毒。临床症状出现后，在上皮样品和口咽液里直到第 10 天还能发现病毒（Martinez 等，2003）。

发病机理

VSV 发病机理的大多数资料来自猪或牛的实验室接种。VSV 发病机理依赖病毒种、宿主特征、接种途径和病毒量。在猪，当以 10⁶ 病毒感染量通过鼻或冠状带表皮划痕皮内接种时，临床症状始终如一地出现。在其它部位的皮内接种或鼻内滴入不能引起临床疾病，但能从扁桃体分离到病毒，提示其亚临床感染（Howerth 等，1997）。

VSV 呈现局限感染，在牛、马和猪未检测到病毒血症。病毒主要的复制似乎局限在角质化细胞进行（Rodriguez，未发表结果）。病毒易于在损伤部位或扁桃体（病毒从扁桃体排出到唾液里）或局部排水淋巴结里发现。在其它组织未发现病毒，如肌肉、大脑、肝脏、脾脏、肠系膜淋巴结、肾脏和脊髓（Rodriguez，未发表结果）。亚临床感染的猪能通过唾液排毒好几天，并通过直接接触传染其它猪（Stallknecht 等，1999）。

水疱性口炎新泽西州型似乎比印地安那州型能引起猪更严重的疾病。通过鼻吻划痕接种 VSNJV 的猪 2—3 天内接种部位能形成大的水疱，接种后 5—7 天冠状带出现损伤。作为对照，接种 VSINV 的猪在接种部位仅形成小的损伤，极少扩散到足部或通过接触传染给其它猪。在猪，这个血清型间毒力的不同可能与糖蛋白基因有关。

临床症状

在地方性流行地区或在散发性发生地区活跃爆发期间动物群体随着时间的

推移的场区研究已经证明绝大多数感染为亚临床感染（Mumford 等，1998；Rodriguez 等，1990；Stallknecht 等，1985；Webb 等，1987）。潜伏期依病毒类型、接种途径和剂量 2—5 天不等。猪最初的症状可能包括 40—41℃ 的发热、倦怠、食欲不振和流涎增多。损伤在感染后 3—4 天出现。由于足部损伤严重和疼痛，猪倾向保持平卧。鼻吻损伤可能很严重，导致上皮组织脱落，留下一个露肉的红色创面（参见图 31.1）。水疱破裂后，通常有损伤的痂，2—3 周后创伤愈合（Martinez 等，2003）。发病率可能很高，在一些实例，猪群个体发病率达到 90—100%。死亡率很低。

影响临床症状的因素很难清楚的限定。实验室接种的模型仅能部分复制出疾病的严重性。有人猜测环境因素如昆虫叮咬通过调节免疫应答或其它宿主保护机制影响疾病的发展和严重性（Tabachnick，2000）。有证据表明昆虫唾液通过降低细胞的干扰素应答体外能赋予病毒感染的能力（Limesand 等，2000）。

损伤

典型水疱出现在鼻吻、舌头、嘴唇、嘴、冠状带、趾间和足垫上。不同部位的多重损伤能在同一动物身上发生。损伤以伴有边缘升高的苍白区域开始，然后形成水疱或直接形成结痂的损伤。可能有上皮的脱落，留下一个覆盖澄清渗出物或干燥水疱液的红色区域。大量出血不常见。然而，在严重病例，出血可能跟爪子或上皮组织的损失有关。对 VSV 肉眼可见损伤，没有独特的特征使之区别于猪的其它水疱病引起的损伤（SVD、FMD 和 VES）（Jubb 等，1985）。

组织病理学上，VSV 水疱损伤从棘层开始，伴有细胞间的肿胀和微泡，接着棘层松解。在水疱早期，上皮细胞通过细胞间的桥粒连接在一起，给组织一个网状的结构，有时类似一个拉长的日本灯笼（D.Gregg,）。后来，出现感染的、死亡的角质化细胞和严重的炎症细胞浸润，大多是中性粒细胞。损伤很少侵害到基底层。基底层上层分离，微泡合并，水疱液蓄积充满水疱（Seibold 和 Sharp，1960）。

免疫

畜种对 VSV 的免疫应答知之甚少。临床感染后第 4 天就可检测到中和抗体，抗体滴度随时间延长而升高。有趣的是，亚临床感染也引起较高的抗体滴度，但临床感染的抗体滴度（2-4 log₁₀）比亚临床感染（1-1.5 log₁₀）更高。在流行地

区，中和抗体滴度在无临床疾病的动物中上下波动，但抗体滴度 4 倍或 4 倍以上的升高则与临床感染动物有关（Rodriguez 等，1990）。

同型分析表明感染后第 4 天出现典型的 IgM 应答，第 14-21 天则出现 IgG1 和 IgG2 的应答，提示在临床和亚临床感染病例均出现 Th-1 和 Th-2 应答（Rodriguez, 未发表结果）。

家畜亚临床感染后其抗体滴度与其保护作用无关。场地迹象提示中和抗体无保护作用，甚至对抗同系血清型，虽然有显著的抗体滴度存在，动物照样发病（Rodriguez 等，1990）。而且，致病的病毒株在临床发病前被从同一动物身上的血清充分中和，没有中和的逃逸突变体的证据（Vernon 等，1990）。血清型间无交叉保护作用。

与成年动物相比，幼龄动物不易出现临床疾病，但其抗病原因并不清楚。母源中和抗体在刚生的小牛血清里呈阳性，随时间其滴度逐渐降低。在多数例子中，母源中和抗体在 6 个月大的小牛血清难以检测到，但最长能持续 10 个月（Remmers 等，2000）。

诊断

VS 损伤局限在嘴部、舌头、冠状带和趾间，偶尔在泌乳母猪乳头出现。病毒不感染内脏器官，但在局部损伤部位的淋巴结能发现病毒（Mebus，1977）。

补体结合试验是传统的检测病毒抗原的实验室方法（Stone 和 Delay，1963）。补体结合试验尽管还在很多国家使用，但很大程度上已被抗体捕获的 ELISA 所取代（Ferris 和 Donaldson，1988）。然而，黄金标准实验使病毒在未成熟的猴肾细胞（Vero）得到分离及随后的因子鉴定。病毒 RNA 的分子检测也已被应用，包括逐一的反转录聚合酶链式反应（RT-PCR）或其它水疱病多种多样的检测（Nunez 等，1998；Rodriguez 等，1993）。

抗体检测的黄金标准实验是应用 Vero 细胞作为指示器的病毒中和试验。非特异的某一血清对 VSV 的中和活性能引起假阳性，尤其在血清稀释倍数较大时。推荐成对的血清和确定的实验，如补体结合试验和 ELISA（Katz 等，1997）。能在各个物种检测抗体的竞争 ELISA 也被叙述（Katz 等，1995）。

预防和控制

感染动物的治疗并不广泛推荐，除了缓和疗法，如饲喂软料和避免硬化地面。

建议使用消毒剂对局部损伤的治疗，能使损伤快速愈合和降低条件性病原体二次感染的危险。也推荐设备消毒及感染动物的隔离使接触感染降低到最小。抗菌素治疗可能对严重的口足损伤病例避免二次细菌感染有效。

由于 VSV 通过昆虫传播，预防措施应当结合昆虫控制，使用农场认可的杀虫剂。近来研究提示苜蓿菊脂及其类似的化合物能降低昆虫长期的攻击（Schmidtman 等，2001）。另外，在昆虫高活动期（黎明和傍晚）将动物关到屋内可降低昆虫的攻击率（Hurd 等，1999）。应该采取措施避免从感染农场迁移设备和人员。

在一些呈地方性流行的国家，疫苗接种是可用的，含有各个血清型的无活性病毒的疫苗在昆虫高活动期前使用（Arbelaez 和 Cardona，1982）。在 VS 散在发生的国家，疫苗接种并不推荐或花费太大。一旦发生爆发，在最后的临床病例消退、避免传播后，应当把动物关在屋舍里至少 30 天。

猪水疱病

1966 年，在意大利出现了一种新的疾病。这种疾病在临床上被认为是 FMD，但它是另一种肠道病毒引起而非 FMD（Nardelli 等，1968）。这种新描述的疾病后来称为猪水疱病（SDV）。这种病毒（SVDV）随后于 1971 年在香港的一次 FMD 疫苗实验中分离到（Mowat 等，1972）。1972 年，英国、澳大利亚、意大利和波兰诊断出 SVD。荷兰的首个 SVD 病例出现在 1975 年（Franssen，1975）。近来，葡萄牙（2004）和意大利（2004）已报道爆发了 SVD（Table 31.1）。虽然台湾最近的爆发是 1999 年报道的，但病毒可能仍然存在于亚洲国家。南北美洲被认为没有 SVDV，玻利维亚和尼加拉瓜猪水疱状态病例的报道可能被认为是误诊。

由于 SVD 引起的损伤与口蹄疫类似，当前，国际兽疫局（OIE）将 SVD 化为 A 类疾病。由于亚临床感染较频繁，意大利近来的大多数爆发不是通过临床检查，而是通过血清学的筛选发现的。没有血清学的筛选，意大利爆发的 SVD 可能不会被报道。因此，SVDV 可能出现在比官方报道的没有 SVD 的国家更多的国家。

强烈建议感染的（Brown 等，1976；Graves，1973）病人需要住院治疗。SVDV 跟柯萨奇病毒-B5（病毒的结构部分）和人肠道细胞病变孤儿病毒-9（病

毒的非结构部分）序列的同源性提示它们存在共同的祖先。因此，SVDV 感染人类细胞系并不奇怪。然而，近来没有严重感染病人的报道，甚至是来自在大规模筛选期间处理大量活病毒的实验室。因此，是否早期的报道由 SVDV 导致的疾病需要入院治疗依然可疑。

病原学

SVDV 是属于小 RNA 病毒科的肠道病毒。SVD 病毒小（30-32nm），无囊膜，含有一个单股正链 RNA 分子。多克隆抗体研究揭示在不同的隔离群中仅有小的抗原的不同，这样，SVDV 被认为是一个单一的血清型。然而，通过比较单克隆抗体反应模式嵌板或 1D（VP1）基因的核苷酸序列，隔离群能被分成 4 个不同种系发生的型（Borrego 等，2002a, b; Brocchi 等，1997）。

SVDV 基因组包括大约 7400 个核苷酸并编码一个 2815 个氨基酸的单一多聚蛋白（Inoue 等，1989）。这个多聚蛋白在后面的翻译分成 11 个蛋白，其中 4 个蛋白 1A、1B、1C、1D 形成病毒壳体（Fry 等，2003; Jimenez Clavero 等，2003），一个蛋白 3B 连于病毒 RNA，非结构蛋白参与病毒复制和宿主细胞关闭。

SVDV 对不利的环境条件和许多常用的消毒剂有非常强的抵抗力（Terpstra，1992）。病毒能在屠体和加工的肉里，例如意大利腊肠或辣香肠，保持感染力数月之久（Hedger 和 Mann，1989; Mebus 等，1997）。

病毒能生长于原代或继代猪肾细胞和多系列猪肾源细胞系和继代羔羊肾细胞（Dekker，未发表结果）。SVDV 因不能生长于原代牛甲状腺细胞而区别于 FMDV。

已经有 SVDV 感染人类的报道（Brown 等，1976），而且病毒对新生小鼠有致命性（Nardelli 等，1968）。跟柯萨奇病毒一样，SVDV 有感染老鼠的能力，而不像其它的肠道病毒（Graves，1973）。由于这些特征（宿主趋同性和抗原相似性），SVDV 被认为与柯萨奇 B5 病毒密切相关，可能代表了一个 porcophilic 柯萨奇 B5 病毒隔离群（Graves，1973）。核酸序列数据表明 SVDV 与柯萨奇 B5 病毒有 75—85% 的同源性（Knowles 和 McCauley，1997），种系发生分析提示 SVDV 和最近的柯萨奇 B5 病毒隔离群可能在 1945—1965 年间有共同的祖先（Zhang 等，1999）。

表 31.1. 世界猪水疱病爆发最近出现的年份。根据 FAO-OIE-WHO 动物健康年鉴（1971-1995）和从 Pirbright 欧洲水疱病参考实验室得到的资料（英国）

国家	最近出现的年份
欧洲	
葡萄牙	2004
意大利	2004
荷兰	1994
比利时	1993
西班牙	1993
德国	1985
罗马尼亚	1985
法国	1983
英国	1982
奥地利	1979
希腊	1979
马尔他	1978
乌克兰	1977
俄罗斯	1975
瑞士	1975
波兰	1972
保加利亚	1971
南北美洲	
玻利维亚	1991（见正文）
尼加拉瓜	1986（见正文）
亚洲	
中国台湾	1999
黎巴嫩	1992
中国香港	1991
老挝	1991
澳门	1989
朝鲜	1980
日本	1975

流行病学

SVD 的爆发局限于少数几个国家（Table 31.1）。然而，由于亚临床感染普遍，SVD 或许已经或可能在其它国家出现，这方面资料贫乏。

临床疾病限定于猪；不但欧—亚猪而且美洲单趾猪易感（Wilder 等，1974）。SVDV 相对高的滴度已在与 SVD 感染猪密切接触的绵羊咽部发现（Burrows 等，1974）。甚至在绵羊当中发现了中和抗体，提示病毒可能已在这个物种里复

制。

英国的一个流行病学田间研究揭示主要的感染源是猪的运动（48%），或因为感染猪的迁移（16%），污染交通工具的使用（21%），或因为市场上的接触（11%）。另一个感染源（15%）是饲喂污染的废料（Hedger 和 Mann，1989）。病毒在宿主外异常强的稳定性揭示了为什么像运输工具或废料这样的非直接接触在 SVD 的流行病学中起着重要的作用。Dekker 等（1995a）研究表明与一个污染的环境接触在 1 天内能引起病毒血症，2 天内出现临床症状。就爆发该病的农场内 SVDV 传播的研究表明圈间的传播最可能发生于公用一个开放的排污系统的圈间或圈间猪的频繁运动。因此，SVD 被认为是一个“圈病”而非一个农场病（Hedger 和 Mann，1989; Dekker 等，2002）。

由于感染的牧群在保持高度监视和保持运作意外事故计划的国家被立即淘汰，研究 SVD 在田野的传播并不容易。IgM 和 IgG ELISAs 已被开发来研究病毒传入的时间（Brocchi 等，1995; Dekker 等，2002）。然而，应用这些 ELISAs，传入的确切时间不能被完全评价，在大约 50 天后，大多数感染动物同型抗体是类似的。因此，超过 50 天的传入时间的估计是不可能的（Dekker 等，2002）。与反刍动物 FMDV 感染比较，在发病猪，SVD 的持久性是不同的。有一个报道 SVDV 在感染后直到 126 天才检测到（Lin 等，1998），但很难复制这些发现结果（Lin 等，2001）。

发病机理

有人提出 SVDV 通过皮肤或消化道粘膜进入猪体（Chu 等，1979; Lai 等，1979; Mann 和 Hutchings，1980）。实验性 SVDV 感染能在 2 天内引起临床症状，并且已从很多组织里分离到 SVDV（Burrows 等，1974; Chu 等，1979; Dekker 等，1995a; Lai 等，1979）。当猪暴露在一个 SVDV 污染的环境，1 天内能形成病毒血症。这跟猪直接接种的时间表是完全一致的（Dekker 等，1995a），进一步提示病毒是一个粘膜或擦伤点的进入。

SVDV 对上皮组织有一个很强的趋向性，但是，在心肌和大脑样品中病毒滴度显著高于血浆里的滴度。这样的话，上皮组织，心肌和大脑可能是病毒的复制部位（Chu 等，1979; Lai 等，1979），也是良好的分析样品。不过，实验感染后，淋巴结也含有高滴度的 SVDV，可能由于淋巴管的排泄或确实的病毒复制

(Dekker 等, 1995a)。

体外研究表明细胞的免疫染色比原位杂交更有效, 通过免疫组化法, 猪肾组织在感染后仅 3.5h 感染细胞即出现阳性反应。然而, 当用于 SVDV 感染组织样品染色时, 原位杂交似乎更优越 (Mulder 等, 1997)。

需要额外的研究来鉴别支持 SVDV 复制的细胞, 这有助于阐明病毒对宿主趋向性的机制。

临床症状

临床上该病的发生局限于猪。感染 SVDV 的猪水疱主要出现在冠状带周围 (参见图 31.4, 31.5); 掌部和跖部皮肤上; 小范围出现于鼻吻、舌头和嘴唇。SVD 损伤与 FMD 感染的损伤是区别不开的。然而, SVD 引起的临床症状比 FMD 的症状更温和。作者的实验研究发现通常没有发烧、也几乎看不到跛行的病例。由于心肌梗死和坏死, 经常见到感染 FMD 的小猪突然死亡, 在 SVD 感染, 则见不到。

SVDV 株毒力不同, 疾病可能出现亚临床、温和或严重的过程。后者通常仅见于饲养于潮湿环境和混凝土地面结构的猪 (Hedger 和 Mann, 1989; Kanno 等, 1996; Kodama 等, 1980)。

损伤

在 SVD 的典型病例, 首先可于脚后跟与冠状带的连接处看到损伤 (见图 31.4, 31.5)。损伤可能最终感染整个冠状带, 并扩散到跖和掌区。角和脚掌可能严重损伤以至爪子脱落。在哺乳母猪, 损伤可见于乳房和乳头 (见图 31.6)。胸腹部皮肤偶尔也出现损伤, 而在 FMD 或 VSV 感染则见不到。嘴、嘴唇和鼻吻的损伤不太常见, 但可见于大约 10% 的病例。鼻吻水疱损伤通常出现在吻突的背侧, 表面可能出血。舌头损伤短暂并能迅速愈合 (Hedger 和 Mann, 1989)。在实验感染动物, 可能发生非化脓性的脑膜脑炎, 但这不会引起损伤的中枢神经系统功能的症状 (Chu 等, 1979)。

诊断

SVDV 感染的抗体应答是迅速的。IgM-ELISA 能检测感染后 50% 病例 4 天的初期免疫应答, VN 实验能检测 5 天, IgG-ELISA 能检测感染后 12 天的免疫应答 (Dekker 等, 2002)。

爆发后，特异抗体缺失对证明没有漏掉感染农场是必须的，如果发现高滴度的中和抗体（Nardelli 等，1968），可能发生亚临床感染。然而，由于 VN 检测吃力，所以已经开发了 ELISAs（Armstrong 和 Barnett，1989；Brocchi 等，1995；Chenard 等，1998；Dekker 等，1995b；Hamblin 和 Crowther，1995）。虽然 ELISA 比 VN 操作简单，但是它能产生更多的假阳性结果。使用特异的单克隆抗体能增加 ELISA 的特异性（Brocchi 等，1995；Chenard 等，1998）。这个实验设计已被 OIE 作为标准实验而采用，并已被证明在大规模血清监视中是高效的。

预防和控制

当首次识别 SVD 时，与 FMD、FV 或水疱疹区别开并不容易。因此，大家普遍认为在没有其它水疱病的国家是不会容忍 SVD 的。因为这个原因，SVD 被列为 OIE 的 A 类病，因而在大多数国家，SVD 是一个须向防疫部门报告的疾病。在一个爆发的事件中，SVD 被“消灭”和对家畜运动严厉限定的赋税严格控制。压灭包括对感染牧群的屠杀和毁灭，并对可能已经暴露于感染的其它圈的猪进行完全流行病学追踪和监视。对猪屠杀和处理后，圈需要清洗和消毒。充分消毒经常是困难的尤其在有破损的地面和墙壁的农场。在压灭措施后，几个再发感染的例子已被报道，感染复发于发病猪以前饲养的圈中（Hedger 和 Mann，1989）。控制措施和贸易限制的费用是非常高的。

因为临床症状不是总能观察到的，所以要求血清监测，尤其在一个爆发后。血清学的筛选能检测亚临床或以前未检测出的临床感染病例（Hendrie 等，1978；Larenaudie 等，1982；Pappous 等，1980；Tokui 等，1975）。荷兰、意大利和西班牙是欧盟仅有的有大规模血清监测方案的国家。欧盟的其它国家根据临床症状来检测 SVD。由于巨大数量的血清检测（在每个国家 1 年大约为 500 000），大量的假阳性反应也被检测出，要求对每个假阳性反应进行一次彻底和广泛的流行病学研究以决定结果的真实性。假阳性反应，指“单独反应者”，经常出现 IgM 同型交叉反应抗体（De Clerq，1988）。决定单独反应者原因的研究已经鉴定出一个唯一因子。Moonen 等（2000）研究作为一个混杂因子的人类柯萨奇 B5 病毒的可能作用，但是，所有的单独反应者与 SVDV 反应比与柯萨奇 B5 病毒反应更强烈。然而，Kadoi 等（2001）报道了猪与柯萨奇 B5 病毒的自然感染。

实验性疫苗已被开发以控制 SVD 感染（Delagneau 等，1974；Gourreau 等，

1975; McKercher 和 Graves , 1976; Mowat 等, 1974)。除了 SVD 单价苗, 与 FMD 的联合苗及近来的一个 SVD 亚单位苗已被叙述。SVD 亚单位苗被证明没有效果 (Jimenez Clavero 等, 1998)。虽然无活性的疫苗制剂在对抗临床症状上有效, 但是, 这些疫苗没有被估价, 相对其能力, 以降低野型病毒的感染。目前, 商业上没有 SVD 疫苗是可用的, 而且这一领域也没有实施接种。

(霍桂桃 译 周海云 校)