

第 27 章 副粘病毒病

腮腺炎病毒病、曼那角病毒病和尼帕病毒病

Peter D.Kirkland 和 Alberto Stephano

(曹三杰 译 汪开毓 校)

副粘病毒科的病原对多数动物和人具有重要意义。1997 年前，除可引起猪蓝眼病的腮腺炎病毒（blue eye paramyxovirus, BEP）外，没有发现引起猪发病的其它副粘病毒。最初 BEP 只在墨西哥存在，且其经济影响较小。但是从 1997 年开始，在短短的 3 年时间内，相继发现了几种新的副粘病毒，其中曼那角病毒和尼帕病毒是可感染猪和人的重要病原体。

副粘病毒科的病毒形态较大且不规则（直径约 150-400nm）。病毒基因组为单股 RNA，由核衣壳蛋白包裹，核衣壳蛋白结构呈典型的长“人”字形，病毒粒子具有脂质囊膜，且囊膜表面具有纤突。

目前副粘病毒科分为 2 个亚科和 7 个属。其中 5 个属分属于副粘病毒亚科，分别为：禽腮腺炎病毒属（Avulavirus）、亨德拉尼帕病毒属（Henipavirus）、麻疹病毒属（Morbillivirus）、呼吸道病毒属（Respirovirus）和腮腺炎病毒属（Rubulavirus）。每个属中都有对动物和人致病的主要病原体，如 Avulavirus 属中的新城疫病毒；麻疹病毒属中的犬瘟热病毒和人麻疹病毒；呼吸道病毒属中可感染动物和人的几种副流感病毒；以及腮腺炎病毒属中人腮腺炎病毒、猪腮腺炎病毒和曼那角病毒，其中猪腮腺炎病毒和曼那角病毒是感染猪的病原。亨德拉病毒（Hendra）和尼帕病毒（Nipah virus）是最近才发现的两个密切相关的副粘病毒，由于亨德拉病毒和尼帕病毒与其它副粘病毒在形态学上和遗传学上存在差异，因此在分类学上将它们归为新建立的 Henipavirus 属。

由于副粘病毒属的病毒具有组织嗜性，因而其引起的疾病具有广泛相似性。一般致病性副粘病毒与中枢神经系统疫病（犬瘟热和新城疫病毒）和呼吸系统疫病（副流感病毒，亨德拉病毒，尼帕病毒和新城疫病毒）密切相关。也有一些如曼那角病毒和 BEP 也是重要的生殖系统疫病病原体。

引起猪发病的副粘病毒只有猪腮腺炎病毒、曼那角病毒和尼帕病毒。虽然在日本（Sasahara 等，1954），加拿大（Greig 等，1971），以色列（Lipkind 等，1986）和美国（Paul 等，1994）也偶尔报道与猪呼吸系统和中枢神经系统疫病有关的其它

副粘病毒，但是均无证实有实际意义。本章对猪腮腺炎病毒、曼那角病毒和尼帕病毒以及它们所引起的疫病进行概述。

腮腺炎病毒病（蓝眼病）

如前所述，猪的蓝眼病是由 BEP 或腮腺炎病毒引起，也称为拉彼达-米却肯（la piedad-michoacan）病毒。该病于 1980 年首次在墨西哥中部报道，大量发病仔猪出现脑炎和角膜混浊。从这些仔猪病例中分离到一株病毒，该病毒具有血凝性，经鉴定为副粘病毒科中与其它血清型不同的病毒（Stephano 和 Gay 1983,1984,1985a; Stephano 等,1986b）。

蓝眼病首次暴发于墨西哥米却肯州（Michoacán）的拉彼达（La Piedad）的一个拥有 2500 头母猪的商品猪场(Stephano 等, 1982)。此后蓝眼病病毒被认为是存在于墨西哥中部的猪的重要病原体，血清学调查证明墨西哥至少有 16 个州存在 BEP（Stephano 等, 1988b）。至今该病在墨西哥中部仍不时发生，但其经济影响已大幅度降低，在墨西哥以外的地区还未见有蓝眼病的报道。

病原学

根据 BEP 的分子特性(Berg 等,1991,1992; Sundqvist 等, 1990,1992)，结合其形态学和生物学特性，均与腮腺炎病毒属病毒特性相符合，因此 BEP 分类归为腮腺炎病毒属。

腮腺炎病毒粒子与其它的副粘病毒相似，大小为 $135\sim 148\text{nm}\times 257\sim 360\text{nm}$ （图 1.1）。病毒粒子呈多形性，但通常近似于球形，未见过丝状病毒。病毒粒子破裂释放出的核衣壳直径为 20nm，长为 1000~1630nm 或更大(Stephano 和 Gay 1985a)（图 1.2）。

实验室培养，BEP 能在多种不同动物的细胞培养物中增殖和产生细胞病变，其中包括在传代细胞系和原代细胞中培养。BEP 产生的细胞病变有单个细胞变圆，细胞质空泡和包涵体的形成等，一些细胞内还可形成病毒包涵体(Moreno-Lopez 等, 1986; Stephano 和 Gay 1985a; Stephano 等, 1986a)。BEP 也可用鸡胚进行增殖。

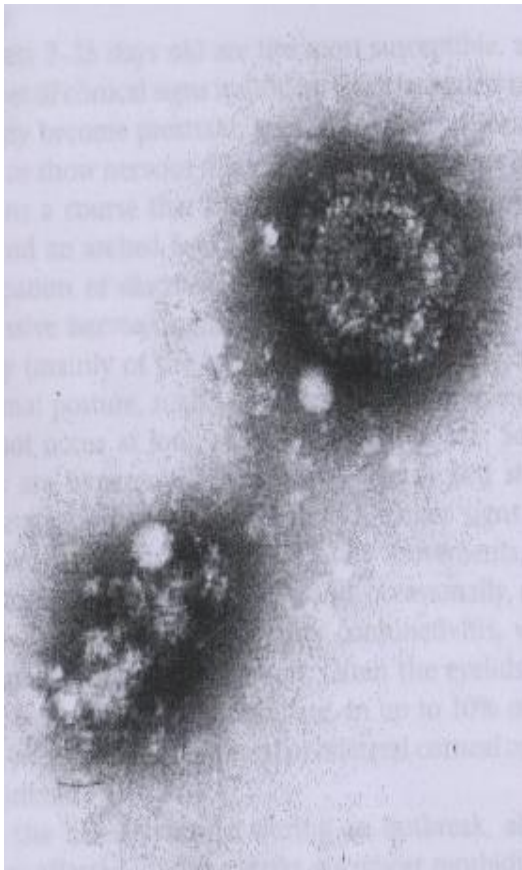


图 1.1 BEP 病毒粒子，表面纤突，负染电镜照片（ $\times 108,200$ ）



图 1.2 BEP 破裂释放的核衣壳片段，负染电镜照片（ $\times 203,000$ ）

BEP 能凝集许多动物的红细胞，包括人的红细胞。在 37°C 条件下，凝集的红细胞 30~60 min 后可自动洗脱。BEP 也能对鸡红细胞凝集(Stephano 和 Gay 1985a; Stephano 等, 1986b)。

目前未发现 BEP 与其它副粘病毒有相同的抗原(Stephano 等, 1986b)，也未发现不同 BEP 毒株存在抗原差异(Gay 和 Stephano 1987)。

临床症状

蓝眼病可发生于猪场的任何地方，但通常首先出现于“产仔室”，而且表现为中枢神经症状和仔猪的高死亡率。几乎同时，一些断奶仔猪或育肥猪可能会出现角膜混浊（Stephano 和 Gay, 1985a, 1986a; Stephano 等, 1988a）。该病死亡率病初急剧上升，然后在短时间内很快降低。猪场初次发病一旦过去，便不会再有新的病例出现，除非引入新的易感猪。

临床症状差异较大，主要取决于猪的年龄，各个年龄段的猪都经常发生，一

般仅有角膜混浊而无其它症状者可自动康复。因此根据此症状命名为蓝眼病。

2~15 日龄的猪最为易感，并且临床症状常骤然出现。健康仔猪突然出现虚脱、侧卧或神经症状。发病仔猪通常先发热，被毛粗乱，弓背，有时伴发便秘或腹泻。随后逐渐出现神经症状，如运动失调、虚脱、强直（主要为后肢）、肌肉震颤，姿势异常如犬坐样等。患猪能行走则无厌食现象。驱赶时一些患猪异常兴奋，尖叫，走路摇晃。另外还可出现其它症状，如嗜睡，不愿意运动，瞳孔放大，明显夜盲，间有眼球震颤；有些仔猪患有结膜炎并伴发眼睑水肿和流泪，常见眼睑有分泌物而紧闭。10%以上的感染仔猪呈单侧或双侧性角膜混浊。

发病期间所产仔猪，约有 20% 仔猪感染，其中感染仔猪的发病率为 20%~50%，发病仔猪死亡率约 90%。初期发病的仔猪常在出现症状后 48h 内死亡，而后期发病的仔猪通常 4~6 天后才死亡。病程的长短与饲养管理状况相关，一般可持续 2~9 周。

大于 30 日龄的病猪症状温和，常出现一过性症状如厌食，发热，打喷嚏，咳嗽。而神经症状不常见，也不明显。即使出现也只表现为倦怠，运动失调，转圈和偶见晃头。单侧性或双侧性角膜混浊和结膜炎可持续一个月而无其它症状。大于 30 日龄的猪的只有约 2% 易感，且死亡率一般很低。15~45kg 的病猪死亡率约为 20%，且出现严重的中枢神经症状；角膜混浊者达 30%（Stephano 和 Gay 1985b）。

多数感染母猪临床表现正常。有些母猪在仔猪出现症状前的 1~2 天有温和的厌食现象，有时也可观察到角膜混浊。

感染的怀孕母猪繁殖障碍可持续 2~11 个月（常为 4 个月）。发病期间怀孕母猪的返情率增加，产仔率降低，断奶-交配间隔和空怀期延长。另外死胎和木乃伊增加，活产仔数和总产仔数都有所降低。尽管流产并不是该病的主要特征，但在急性暴发期间，一些母猪也出现流产现象。后备母猪和其它成年猪偶尔也发生角膜混浊。

公猪和其它成年猪一样，一般不表现出临床症状，但也有记录显示可出现轻微的厌食和角膜混浊。精液检测证明 BEP 感染猪群有 30% 的公猪表现为暂时性或永久性不育，并伴有精液浓度降低，畸形精子增加，精子运动能力和活力降低，有些公猪还出现精子缺乏，射出的精液清如椰汁。有些公猪睾丸肿胀，睾丸和附

睪明显水肿；随后发展为颗粒化和明显的萎缩（一般为单侧性），或变得柔软松弛，颗粒化或无颗粒化的附睪炎，病变严重的公猪失去性欲（Campos 和 Carbajal 1989；Stephano 等 1990）。

在病毒发现后的几年时间里，临床症状的差异变得明显起来。1980 年主要是仔猪感染；而大于 30 日龄的猪，死亡率和中枢神经系统紊乱都是不常见的。1983 年在管理不善的猪场，15~45kg 的猪暴发了高死亡率的严重脑炎，且常并发其它病毒性和细菌性疾病(Stephano 和 Gay 1985b,1986a)。1983 年还报道了母猪的繁殖障碍和公猪的暂时性不育症(Stephano 和 Gay 1984,1985a)。1988 年公猪的睪丸炎、附睪炎和睪丸萎缩等严重问题也变得明显起来(Campos 和 Carbajal 1989；Stephano 等, 1990)。

流行病学

猪是已报道的自然感染 BEP 而唯一具有临床症状的动物。BEP 可实验感染小鼠、大鼠、鸡胚；兔、犬、猫和 Peccaries（美国的一种野猪，译注）均不表现临床症状，但兔、猫和 peccaries 可以产生抗体（Stephano 和 Gay 1985a；Stephano 等,1988a）。

亚临床感染猪是 BEP 的主要传染源。病毒可能通过鼻子与鼻子的直接接触在感染猪和易感猪之间传播。BEP 是否可通过精液传播现在还没有从实验上得到证实，但是在精液、睪丸、附睪、前列腺、储精囊和尿道球腺发现有 BEP（M. H. Hernandez, personal communication）。BEP 可通过人员、交通工具传播，也可通过鸟和风媒介物传播，除此之外还未证明有其它传播方式。

该病可在封闭的猪场中“自我限定”。发病后 6~12 个月的猪场引入“哨兵猪”无任何临床症状，也不产生 BEP 抗体。虽然免疫抑制实验感染猪的大脑和肺里发现有 BEP 的 RNA 存在，但是既没有发现感染的病毒也没有发现病毒抗原(Wiman 等, 1998)。进而把阳性感染猪转移至阴性猪群中，阴性猪群也不会感染(Stephano 和 Gay 1986b；Stephano 等, 1986a)。但是当猪场引进易感猪群时该病将会复发。对于一个拥有连续生产系统的大猪场，该病可能会周期性发生。

致病机理

据推测,BEP 感染是通过吸入所致。气管和鼻腔是有效的实验感染途径。BEP 的最初复制场所被认为是在鼻腔粘膜和神经元。在神经元的轴突也发现有病毒。BEP 能从最初复制场所迅速地扩散到脑和肺。该病早期出现中枢神经症状。1 日龄乳猪接种 20~66 小时后可出现神经症状;断奶仔猪(21~50 日龄)接种 11 天后才出现神经症状;母猪怀孕期间接种则可发生繁殖障碍。实验感染猪偶尔也出现角膜混浊。易感猪与实验感染猪接触 19 天后也可发生 BE(Stephano 和 Gay, 1983; Stephano 等, 1988b)。

间质性肺炎提示病毒是通过血液扩散。可从实验感染猪的脑、肺、扁桃体、肝、鼻甲骨、脾、肾、肠系膜淋巴结、心脏和血液分离到病毒。

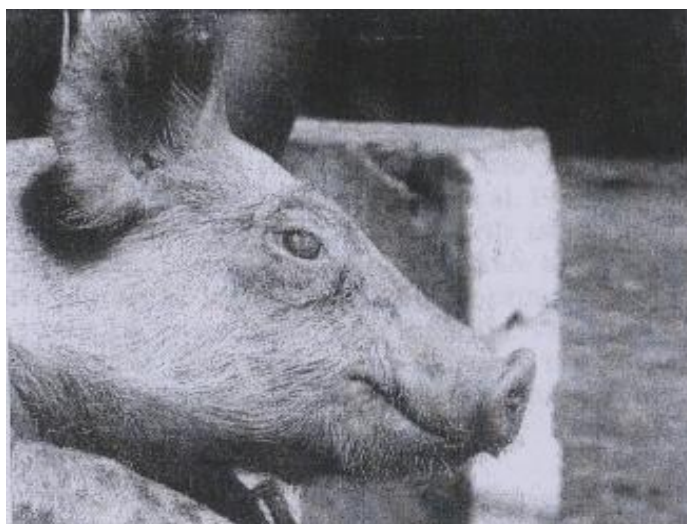
有时 BE 伴发角膜混浊的原因不清楚,但是在显微镜下常见房前色素层炎(Stephano 和 Gay, 1986b)。一般角膜混浊见于发病后期,认为可能与犬腺病毒肝炎一样由免疫反应所致。

怀孕母猪在怀孕期前 1 / 3 感染 BEP, 导致胎儿死亡并转入发情;怀孕后期感染,则出现死产和木乃伊胎(Stephano 和 Gay, 1984)。

青年公猪鼻腔滴注 BEP, 接种 15 天后睾丸和附睾出现炎症和水肿。接种 30 天后输精管出现病变,附睾上皮破裂,精子漏出精囊引起脓肿。感染 80 天后,表现为附睾纤维化、颗粒化以及睾丸萎缩(Ramirez 等, 1995)。接种 10~45 天后,在其睾丸、附睾、前列腺、精囊和尿道球腺都能检出病毒。

病理变化

蓝眼病没有特征性肉眼变化。仔猪常见尖叶腹侧有轻度肺炎,另外还有轻度乳汁性胃扩张,膀胱积尿,腹腔积有少量混杂纤维素的液体,脑充血,脑脊液增多。并发现有结膜炎,结膜水肿,不同程度的角膜混浊(图 1.3),但这些常为单侧性病变。另外还有角膜囊泡的形成,溃疡,脓肿以及房前渗出等。偶尔发现心



包和肾脏有出血变 化
(Stephano 和 Gay,1985a,1986b)。图 1.3 7 日龄仔猪患有角膜混浊

公猪发生睾丸肿胀和附睾炎，这些病变常为单侧性的。睾丸炎、附睾炎常见于疾病早期，后期则发生伴有或不伴有附睾颗粒化的睾丸萎缩。白膜、附睾或睾丸偶尔有出血变化(Campog 和 Carbajal 1989; Ramirez 等，1995; Stephano 等，1990)。

组织病变主要集中在脑和脊髓。表现为丘脑、中脑和大脑皮层灰质呈非化脓性脑脊髓炎，多发性、散在性神经胶质细胞增生，淋巴细胞、浆细胞和网状细胞（组织细胞）形成血管神经套，神经元坏死，噬神经现象，脑膜炎和脉络膜炎（Ramirez 和 stephano 1982）。神经元内有胞浆包涵体（Stephano 和 Gay 1986b; Stephano 等，1988a）。

肺脏散在间质性肺炎变化，特征是间质增厚并伴有单核细胞浸润。

眼睛病变主要为角膜混浊，其特征为角膜水肿，房前色素层炎。在虹膜角膜内皮、巩膜角和角膜中有嗜中性白细胞、巨噬细胞和单核细胞浸润。（Stephano 和 Gay，1986b; Stephano 等，1988a）。

公猪发生受累睾丸变性和生殖上皮坏死。间质中间质细胞增生，单核细胞浸润，血管壁透明化，纤维化。附睾表现为囊泡形成，上皮细胞纤毛缺乏，上皮破裂，精子漏于管间，单核细胞大量渗出，巨噬细胞吞噬精子碎片。纤维变性及精子肉芽肿均被机化。

诊断

根据脑炎、角膜混浊、母猪繁殖障碍、公猪睾丸炎和附睾炎这些临床症状可

对 BE 做出初步诊断。组织病理学变化如非化脓性脑炎、房前色素层炎、角膜炎、睾丸炎和附睾炎等可为诊断进一步提供依据。神经元和角膜上皮内的包涵体的出现，结合以上这些临床症状和组织学病变则可对 BE 确诊。

BEP 需与引起脑炎和繁殖疫病的其它病原相区别，特别是欧兹斯金病病毒（Aujeszky's Disease V）（伪狂犬病毒）和猪繁殖与呼吸综合征病毒（PRRSV），但只有 BEP 能引起角膜混浊和公猪睾丸炎及附睾炎（Campos 和 Carbajal, 1989; stephano 和 Gay, 1985b; stephano 等, 1988a, 1990）。

建议间隔 15 天，连续两次采集血清样品对 BE 进行检测。常用的血清学方法有血凝抑制实验（HI）、病毒中和实验（VN）和酶联免疫吸附实验（ELISA）。HI 是最常用的诊断方法，但若用鸡红细胞或 BEP 抗原用鸡胚增殖时，可出现 1 : 16 的高滴度假阳性（Ramirez 等 1996），故建议用牛红细胞做 HI。猪自然感染产生的抗体一般可持续终生。

直接免疫荧光法已用于组织切片和单细胞层中抗原的检测（Stephano 和 Gay 1985a; Stephano 等 1988a）。

大脑是分离病毒和检测抗原的最佳组织，而肺和扁桃体也比较适合病毒的分离和检测（Stephano 等 1988a）。PK-15 细胞和猪肾原代细胞更适合于该病毒的分离培养。该病毒的复制可形成包涵体，因此可用中和实验和免疫荧光法进行鉴别。

预防和控制

和多数猪病毒病一样，BE 无特效治疗方法。患有角膜混浊的猪常可以自动康复，然而中枢神经紊乱的猪一般以死亡告终。抗菌药物常用于治疗和预防继发感染。

严格的卫生管理制度是防止 BEP 传入猪场最可靠的保障。猪群建立或更换应从健康猪场引种。标准的生物安全措施为防止传染病提供了保障，如实行周边防护；隔离装卸货物区；隔离更衣室和淋浴室；防止野鸟、鼠类入侵；及时清除废弃物和死猪；控制人员和车辆流动。引进动物应进行血清学检测。

感染猪场消除 BEP 的措施包括：封闭猪场并彻底清扫和消毒；实行“全进全出”制度；剔除临床感染猪；合理处置死猪。然后进行血清学检测，分析猪群生

产性能，引入血清学阴性“哨兵猪”以确定 BEP 是否彻底消除（Stephano 等，1986b）。

目前有两种商业的病毒灭活苗可用于怀孕母猪、后备母猪、公猪和小猪。基因重组苗的研发正在进行中。

（曹三杰 译 汪开毓 校）

曼那角病毒病

1997 年，在澳大利亚新南威尔士的一次疾病爆发中首次鉴定了曼那角病毒。该病毒能引起母猪的繁殖障碍和胎儿先天性畸形，偶尔引起人的严重疾病，果蝠（特别是果蝠属，飞狐狸）是该病毒的贮存宿主。

病原学

曼那角病毒和蓝眼副粘病毒一样，属于副粘病毒科，腮腺炎病毒属(Bowden 等, 2001)。已知该属的其他病毒有人副流感病毒 2 型、人副流感病毒 4 型和人流流行性腮腺炎病毒。

曼那角病毒具有典型的副粘病毒形态，病毒粒子呈多形性，直径 100-350nm，有纤突，长约 17nm。成熟病毒粒子的核衣壳直径约 19nm，呈长“人”字形 (Philbey 等， 1998)。

曼那角病毒在细胞培养时能引起显著的细胞病变，包括明显的细胞空泡和合胞体形成。该病毒可以在包括鸟和鱼等多种动物细胞系中生长并产生细胞病变。该病毒是否具有吸附性或血凝性目前尚无证据(Philbey 等， 1998)。曼那角病毒是否与其他副粘病毒具有抗原相关性也还不知道。

临床症状

至今猪场已知由曼那角病毒引起的疫病发生仅只有一次(Love 等， 2001 ；

Philbey 等, 1998)。1997 年 4 月中旬到 9 月初的 5 个月时间内, 澳大利亚悉尼的新南威尔士附近一个 3000 头母猪规模的集约化猪场, 出现了严重地母猪繁殖障碍(Love 等, 2001)。该猪场母猪的木乃伊胎和死胎发生率显著增加。一段时间后有些母猪产出严重的畸形死胎。该猪场的 4 个猪舍的母猪全部感染。几周时间内母猪产仔率从 82%降低到 38%。多数母猪在交配后大约 28 天就返情, 而其它一些母猪在交配后的 60 多天内一直处在假妊娠状态。该病的发生影响了所有经产母猪的繁殖能力。随着猪场母猪分娩率的降低, 45%的母猪所产仔猪的活仔数减少, 木乃伊胎和死胎数比例增加, 有些母猪产出先天性畸形胎儿。

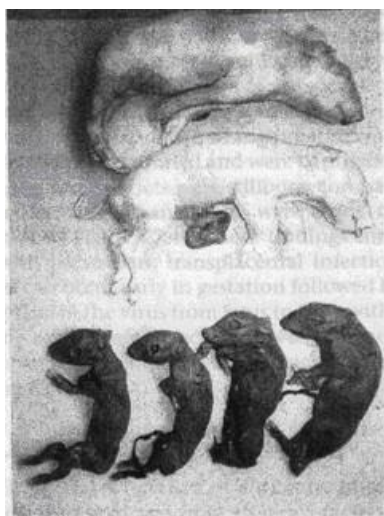


图 27.4 母猪感染曼那角病毒所产的各种胎儿

母猪繁殖障碍的症状主要有出现30日胎龄以上大小不同的木乃伊胎、死胎或畸形胎和少数正常胎儿(见图27.4)。经常在死产仔猪中发现关节弯曲, 短颌和驼背等畸形缺陷(Love 等, 2001)。一些患病仔猪也可见到颅呈圆顶形。

尽管在相关的2个育肥猪场检测到曼那角病毒, 但在这些猪场既没有种猪, 也没有出现临床病例。当引进曼那角病毒感染的仔猪时, 病毒明显从主要发病猪场传播到了几百公里外的其他猪场。对任何年龄阶段的生长肥育猪没有明显的临床症状, 而对发病种猪场的母猪出现繁殖障碍是其仅有的临床症状, 对急性感染的公猪曼那角病毒是否能通过精液传播还不确定。

在从事曼那角病毒分离的工作中, 两个工作人员被鉴定为血清阳性 (Chant 等, 1998)。在后续的医学调查期间, 发现这两个工作人员都出现伴随头痛的严重发热疾病, 通过更广泛的检查, 没有发现其他任何可能的原因, 因此上述病例

被认为是曼那角病毒感染而引起的(Chant 等, 1998)。经过一段较长的恢复期后, 两个工作人员都完全恢复健康。

流行病学

对以前和新近收集的血清进行血清学调查研究表明, 在感染猪场猪群中曼那角病毒不具有高度传染性(Kirkland 等, 2001)。据推测母猪舍中该病毒传播速度相对较慢, 例如在一个母猪舍中所有母猪均感染需要经过数周时间。但是在感染猪场的猪群中该病毒感染率高。大约该病毒传入猪场的6个月后, 在收集的各个年龄阶段的猪血清中, 含有高滴度病毒中和(VN)抗体的血清占很高比例

(>90%)。在检测的血清样品中, 阳性血清中和抗体的滴度范围在1: 16-1: 4096, 并且在感染后的至少2年时间内血清抗体保持较高水平。对比检测病毒传入猪群中之前收集的血清样品, 所有血清样品全部呈现阴性。在两个育肥猪场采集的血清样品中, 血清样品检测全部呈现阳性(Kirkland 等, 2001)。对采集自所有澳大利亚其他猪场的1114份猪血清检测, 结果表明该疫病被限制在已经感染的猪场和与其相关的两个育肥猪场里。

随着该病在整个猪群中流行的开始, 10-12周龄左右的仔猪由于失去母源抗体的保护而被病毒持续感染。在大规模的猪场中, 猪群中有大量而恒定易感动物存在, 因而足以保证该病毒在猪群中的持续感染。在小规模的猪场中, 猪群中持续感染的可能性较小。在猪场所有挑选的后备母猪配种(28周龄—30周龄)前, 对其进行自然感染和血清阳转, 可以预防后备母猪的进一步繁殖障碍。

猪群间紧密接触对该病的传播是必要的, 同时该病毒在外界环境中不能长时间存活。将哨兵猪置于3天前被感染猪污染过的地方, 哨兵猪并没有发生感染。

据证实飞狐狸是曼那角病毒的贮存宿主(Kirkland 等, 2001; Philbey 等, 1998)。在夏秋季节期间, 伴随某猪场发生曼那角病毒的感染, 在距该猪场200米内的地方栖息着大群正在繁殖的灰头果蝠(*poliocephalus*)和小红果蝠(*P.scapulatus*), 并且采集的这群灰头果蝠血清中含有曼那角病毒中和抗体。一项更广泛的研究发现, 对澳大利亚采集的几种果蝠血清检测, 大约1/3血清呈现阳性, 且病毒中和抗体滴度从1: 16到1: 256。血清样品分析发现, 血清阳性的主要有灰头果蝠(*poliocephalus*)、黑果蝠(*P.alecto*)和眼镜果蝠(*P. conspicillatus*),

而在小红果蝠(*P.scapulatus*)血清中没有发现阳性。这些结果表明,曼那角病毒在感染猪之前就存活在当地的果蝠群里。

曼那角病毒除感染人外,病毒能否自然感染其他动物还没有证据。对感染猪场附近的啮齿类动物群、鸟群、羊群、猫和狗血清样品进行检测,全部血清呈现阴性。

发病机理

尽管怀疑曼那角病毒可能通过粪便或尿液传播,但是该病毒的传播途径和流行机制还未确定(Love 等, 2001)。猪群呈现10—14天的短期感染,并且能产生坚强的免疫。在该病爆发期间,产出存活的仔猪体内没有检测到曼那角病毒,表明该病毒不可能持续感染,也有更充分的证据证明成年猪不会持续感染。

由曼那角病毒引起的繁殖障碍主要原因是子宫感染,因而经常导致死胎。在许多母猪中,整个胚胎的早期死亡导致了返情的推迟或有时出现假妊娠状态。

在分娩时有时感染的同窝仔猪大小不一和各种畸形。一些胎儿呈现不同的胎龄的木乃伊胎,一些仔猪呈现死产和先天性畸形,还有一些正常的仔猪(参考图27.4)。这些结果表明,像细小病毒一样,一些经胎盘感染的胚胎感染在妊娠早期发生,随后病毒从胚胎到胚胎传播,结果在迅速生长的胚胎组织中病毒进行复制并且造成细胞损伤。

病理学

感染的母猪所产的胎儿有木乃伊胎、自溶胎儿、新鲜死胎和一些正常的活仔猪(Love 等, 2001; Phibey 等, 1998)。先天性畸形有关节弯曲、短颌、驼背。感染死胎经常有大脑和脊髓轻微到严重的变性(图27.5)。孔洞脑和积水性无脑通常是肉眼可见的大脑畸形。偶尔可见有体腔纤维素性渗出液和肺发育不良。



图 27.5 子宫感染曼那角病毒引起的神经系统病变

组织病理学变化主要在中枢神经系统 (Love 等, 2001; Philbey等, 1998)。

大脑、脊髓的灰质和白质发生广泛的变性和坏死，同时伴随巨噬细胞和其他炎性细胞浸润。在大脑和脊髓的神经元内可见核内、胞浆内包涵体。这些包涵体有嗜酸性的，也有嗜酸碱两性的，且其由病毒粒子核衣壳聚集组成。在一些病例还可见非化脓性、多灶性脑膜炎和心肌炎，偶尔也可见肝炎。

诊断

因为曼那角病毒是近年被认识的一种对猪具有致病性的病原，而且至今只有一次该病流行的报道，大多数猪群应该非常易感。一个猪场如果出现同窝仔猪的正常新生仔猪比率显著降低和产有大量畸形死胎，则应怀疑为曼那角病毒感染。排除曼那角病毒感染的最快诊断方法是检测感染母猪是否存在该病毒的特异性抗体。

母猪所产的各种大小的木乃伊胎，同时伴随着死胎，这表明存在母猪子宫内病毒性感染。迄今为止，引起猪子宫内病毒性感染最常见的有猪细小病毒，其他的病毒性感染有脑脊髓心肌炎、典型猪瘟(猪霍乱)、奥爾斯基病(伪狂犬病)、日本乙型脑炎、猪繁殖与呼吸综合征(PRRS)和猪腮腺炎病毒病(蓝眼病，BEP)，这些病原都可能引起显著的胎儿死亡。除日本乙型脑炎外，鉴别曼那角病毒与其他子宫内病毒性感染的不同点是，约1/3的感染胎儿存在着先天畸形。而其他的一些病毒性感染常可引起仔猪和成年猪发病。其他的副粘病毒中猪蓝眼病病毒

(BEP)是仅有的能引起胎儿显著流产的病原，但是与曼那角病毒不同的是，猪蓝眼病病毒感染仔猪通常出现神经症状和其他症状，并且由于BEP能凝集哺乳动物和鸟的红细胞，病毒容易被区分(Moreno-Lopez 等，1986)。繁殖障碍不是尼帕病毒感染的主要特征。

实验室诊断，采取胎儿组织样品可用于病毒分离、血清学分析和病理学诊断。可从死胎的各种器官中分离病毒，特别是脑，肺和心肌。曼那角病毒能在许多细胞系中培养增殖，但是常用幼仓鼠肾细胞(BHK-21)来培养分离样品中的病毒。要观察到明显的细胞病变，需要经过3-5次传代。曼那角病毒不具有血凝特性，病毒的鉴定主要依靠电镜和病毒中和实验。在一些死产仔猪的体液中有时也可检测到特异性抗体。

预防和控制

对于曼那角病毒病没有特效治疗方法。一旦观察到该病的临床症状，病毒很有可能在感染猪群中已经广泛传播，并且无有效措施控制传播。

果蝠（*Megachiroptera*）被认为是猪群感染的主要传染源。在北美没有发现果蝠，但在非洲、中东、南亚、澳大利亚和一些太平洋岛屿有果蝠存在。目前还不知道小蝙蝠（*Microchiroptera*）是否对曼那角病毒有无易感性，但是防止猪群和蝙蝠的直接或间接接触是预防该病毒被传入猪群很重要的措施。果蝠通常不直接进入猪舍，但是它们在猪舍上方和周围飞行期间排便和排尿，或偶尔在飞行过程中有幼果蝠掉进猪舍。在猪舍外面的区域，例如工作人员通道，都应该遮盖起来以预防污染和可能的感染。在猪舍附近不要种植吸引果蝠活动的花和果树。

在一个爆发繁殖障碍性疫病的猪场中，当产出第一窝感染仔猪时，感染或许已经传播到整个猪场的猪群中。在小猪舍因为没有病原携带者，且与细小病毒不同该病毒在外界环境的生存能力很差，所以无足够的易感动物来维持感染循环。而在大猪舍当猪群母源抗体降低失去保护时，该疫病可能就会流行起来。在此情况下对后备母猪在配种前增加感染机会是重要的措施。

通过对所有年龄的感染猪群进行转移，例如对10-16周龄的猪转移至其他地点，可成功从一个地方流行性感染的猪群中根除曼那角病毒(Love 等，2001)。如果对感染猪舍进行消毒，空出几周时间，然后重新引入未感染的猪或者对该病毒有免疫力的猪，那么猪群中该病的地方性流行循环就会被终止，而病毒自然会被消除。

公共卫生

与尼帕病毒相反，曼那角病毒对人不具有高度传染性。然而当工作时遇到可能被感染的猪只或者可疑的繁殖样品时都应小心防护。尽管在直接接触被感染该病毒猪只的30多人中，仅有两人感染，但是被感染者都表现出严重的发热、皮疹和身体极度衰弱(Chant 等, 1998)。目前还没有其他大量人群被感染的证据，包括直接或长期与潜在污染物接触的兽医、屠夫和实验室工作人员。曼那角病毒感染人可能是由于伤口或眼结膜直接接触含有曼那角病毒粒子的体液或其他组织所致。

曹三杰 译 汪开毓 审校

尼帕病毒病

在1998年和1999年曾引起地方流行性的尼帕病毒最近被认为是一种重要的人畜共患病病毒。尽管该病只在相对较小的东南亚地区流行，却与人的死亡率有重要关系。该病毒的传播被认为是从野生宿主跳跃性传播到家猪，再从猪传播到人和猫，狗和马等家畜。尼帕病毒在猫群或狗群间没有传染性，但感染病例致死率高。对人类而言，该病曾在猪场工人和屠宰加工猪相关工作人员发生过一次地方流行性感染。

病原学

尼帕病毒是副粘病毒亚科的新病毒，其基因组为单股负链RNA。该病毒和与其相关的亨德拉病毒是新建的亨德拉尼帕病毒属仅有的两个成员（Chua 等，2000）。

与绝大多数副粘病毒科病毒相似，尼帕病毒是一种巨大的多形性病毒。病毒粒子呈多形性，平均直径约500nm。囊膜上有纤突，约10nm长。核衣壳蛋白结构呈典型的长“人”字形，直径约21nm，平均长度为1.67 μ m。

尼帕病毒能在几种传代细胞系上稳定繁殖，特别是Vero细胞和BHK-21细胞，病毒增殖时细胞3-4天内就会出现预期的细胞病变。在Vero细胞中，尼帕病毒增殖能形成大合胞体，多核巨细胞的细胞核排列在细胞内的周围（Daniels等，2002）。抗原性方面，尼帕病毒和亨德拉病毒密切相关，亨德拉病毒的诊断试剂也曾用于尼帕病毒的血清学调查。

临床症状

尼帕病毒不同于绝大多数副粘病毒科病毒，它是一种常常会引发许多动物严重的致死性疾病的病原。不同年龄猪感染尼帕病毒的临床症状有所不同（Bunning等，2000;Nor等，2000）。

断奶仔猪和育肥猪可出现急性高热症状，体温高达40℃或更高。呼吸道主要表现为呼吸急促、呼吸困难、剧烈咳嗽或张口呼吸等不同程度症状，特别是在病猪被驱赶时，症状更为明显。病猪还可能出现神经症状，如肌肉痉挛抽搐、后肢软弱无力、不同程度的麻痹和共济失调。病猪四肢震颤或强直性痉挛，不能站立而侧卧。该年龄阶段的病猪死亡率低，可能不到5%。死亡病猪鼻腔中可能流出淡色血液。感染病猪常呈隐性感染。

母猪和公猪有时不出现明显的症状或者出现症状不到24小时就突然死亡。病死猪鼻腔中常流出带血的分泌物。病猪还常常出现神经症状，如头部僵直，兴奋（表现为用嘴啃咬围栏横木），强直性痉挛或抽搐，因咽部肌肉麻痹而出现吞咽困难、口吐白沫和舌外伸下垂等。也有报道母猪可发生流产。

哺乳仔猪表现为张口呼吸、后肢软弱无力、肌肉震颤和神经性抽搐。哺乳仔猪的死亡率高，其原因是由哺乳仔猪自身感染还是由母猪感染所引起尚需进一步证实。

上述临床症状都不是该病的特征性症状，尽管母猪与公猪突然死亡较少和剧烈咳嗽被认为是该病的一种典型症状。

尼帕病毒是一种危险的人畜共患病病原。人发病与死亡，也许是该病爆发的第一征兆。Chua和Goh等对尼帕病毒致病的临床症状进行了全面描述（Chua等，1999；Goh等，2000）。尼帕病毒感染病人常呈脑炎症状。患者出现发热，头痛，晕眩和呕吐等症状。随病程发展有50%以上的病例出现意识减退及大脑功能紊乱（Goh等，2000）。

流行病学

该病在马来西亚的流行，其传播途径被认为是尼帕病毒从其他野生动物跳跃性传播到家猪的（Chua等，2000；Daniels，2000；Field等，2001；Yob等，2001）。有充分证据证明果蝠是尼帕病毒的自然宿主。在马来西亚的两种野生蝙蝠（*P.vampirus* 和 *P.hyomelanus*）体内，检测尼帕病毒的中和抗体呈现高流行（Yob等，2001）。在马来西亚也曾从野生蝙蝠（*P.hyomelanus*）的体内分离培养出尼帕病毒（Chua等，2000）。

在马来西亚感染猪只的调运是尼帕病毒传播的主要途径，结果导致尼帕病毒在农场之间、各州之间传播，甚至传播到临国新加坡，在新加坡对来自马来西亚猪进行加工过程中，导致屠宰场工人被感染（Nor，2001；Nor和Ong，2000；Nor等，2000；Paton等，1999）。此次疫病的流行可能源自某一疫点（Lye等，2001），表明该病毒仅是在一次偶然的机会从野生宿主传入。

人感染尼帕病毒和患者与感染猪有密切接触具有很大关系（Parashar等，2000）。在感染猪场，饲喂、加工、助产，治疗和转运病死猪等最有可能使人感染尼帕病毒。生活在感染猪场并不是一个主要的危险因素。

尽管人的感染途径表明该病毒不是经细小的气溶胶传播,而是通过唾液或飞沫传播,而猪的传播途径主要是通过含有尼帕病毒的分泌物经空气传播。作为感染猪常见临床症状的咳嗽促进空气传播的形成。

除猪以外,家畜中其他动物对该病均易感,其他家畜与感染猪有潜在或紧密接触时就会发生感染。在该病流行过程调查中,某感染农场有大量狗死亡,且许多发病狗病例被鉴定为尼帕病毒感染(Chua 等,2000; Daniels 等,2000)。但是没有证据能表明狗之间可进行横向传播(Asiah 等,2001)。据该农场主报告也有猫曾被感染。试验表明猫对该病易感,且其尿中含有尼帕病毒(Muniandy, 2001)。家养食肉动物排泌尿是一种可能的传播途径,因为在马来西亚从临床病例狗肾中分离和鉴定了尼帕病毒(Chua 等,2000)。在感染农场没有证据能证明尼帕病毒在马之间进行传播,对啮齿动物血清学调查也无血清学证据,其他各种野生动物对尼帕病毒的感染尚无证据。

发病机理

尼帕病毒在易感动物体内的致病机理还没有进行过系统研究,因此发病机理的相关信息主要局限于对临床自然感染病例的观察。

尼帕病毒感染猪可出现急性高热症状,可能“自限”或致死。感染后10-14天出现血清学阳转。虽然存在持续感染的可能性,但是还没有相关证据可证明。尼帕病毒主要侵袭血管内膜。猪呼吸系统上皮和神经系统的脑膜也易被侵袭,但是神经系统的其他部位是否受到侵袭仍没有观察到。对自然感染病例猪的免疫组织化学研究表明,大量的尼帕病毒抗原广泛分布在呼吸系统肺的各级组织,包括细支气管、支气管和气管(Hooper等,2001)。

病理变化

猪最常见的综合病症是以剧烈咳嗽为特征的呼吸系统疾病。该病没有特征性的肉眼可见的大体病理变化;其他疾病引起的肺病也可能并存。肺部有不同程度的粘连。切开肺表面肺小叶间隔增厚、支气管和气管常常充满分泌液或泡沫性液体,有时含淡色血液(Daniels 等,2000; Hooper 等,2001; Shahirudin , 2001)。

组织学检查,从肺泡到气管上皮的各级组织均有不同程度的肺炎。在血小管内皮和整个呼吸系统上皮中都有大量多核巨细胞。在没有其他感染的情况下,肺泡巨噬细胞占主导地位,同时嗜中性粒细胞侵入病变组织。应用免疫组织化学方

法可以从各级呼吸道的多核巨细胞和呼吸系统上皮细胞检测出病毒性抗原。有神经症状的病例脑部呈现非化脓性脑膜炎，而不是脑炎（Hooper 等，2001；Middleton 等，2002）。

诊断

在与果蝠有接触机会的地区，如果猪场出现了与尼帕病毒病相似的临床症状，可以初步诊断为尼帕病毒感染。尼帕病毒被列为生物安全四级（BSL4）病原，因此对疑似尼帕病毒感染的病例进行诊断时要极其小心。实验室诊断的一些工作应该仅在BSL4实验室里规范操作。严格处理病畜生前与死后的样品，禁止无防护措施的人员接触感染动物。建议对呼吸系统要采取保护措施（Daniels 等，2000）。

由于尼帕病毒病没有特征性症状，因而该病的临床诊断困难；况且感染动物的临床症状随年龄和生殖状况而有不同。因此不同的年龄和种类的感染猪可能诊断方法不同。这些不同的诊断方法应该有以下几个方面：公猪和（或）母猪的突然死亡；以流产为特征的生殖障碍；以剧烈咳嗽为特征的各种年龄段猪的呼吸系统疾病；以震颤，肌肉痉挛、抽搐和跛行或斜躺时强直性痉挛为特征的神经症状。

福尔马林固定的组织特别是肺脏，上呼吸道，脑膜，脾脏和肾，已被证实检测出含有尼帕病毒抗原（Daniels，2001）。对福尔马林固定的死后样品进行病毒抗原检测被证实是一种快速和安全的确诊方法。

无论是确诊还是研究需要而必须进行病毒分离和鉴定，最好选择在高生物安全等级的实验室里进行。已经从病死畜的肺，脾，肾，扁桃腺，脑膜，淋巴结及动物生前的喉拭子，脑脊髓液或尿中分离鉴定出尼帕病毒（Daniels，2001）。Vero 细胞更为适合用于病毒分离培养，2-3天内就出现细胞病变；在初步分离病毒的前几代时，细胞病变至少要观察5天，才可以宣布病毒分离失败。细胞病变以形成大的合胞体为特征。作为一种诊断方法，已经建立了聚合酶链式反应（PCR），该方法甚至能成功用于对福尔马林固定的组织进行回顾性确诊（Chau 等，1999；Hooper 和 Williamson，2000）。

在抗体检测方面，ELISA具有试剂容易获得、快速检测大量样品的优点，因而是一种较好的抗体的常规监测手段（Daniels，2001）。但是血清样品中含有感染性病毒的可能性不应该忽略。通过ELISA检测适量的猪血清样品，可以为排除

可能出现尼帕病毒感染的流行提供一种快速的方法，同时也是确保人群免于尼帕病毒感染的有价值方法。尽管如此ELISA的试验结果应该以病毒中和试验来证实（Daniels，2001）；但是由于细胞培养中应用活病毒，因此应该使用安全的实验设施。

预防和控制

因为尼帕病毒是危险的人畜共患病病原，所以对感染动物的治疗应该不予考虑。

在有尼帕病毒宿主果蝠的国家，猪场应该加强管理，以确保不会引起尼帕病毒感染（Choo，2001；Daniels，2001）。即：农场不种植吸引蝙蝠接近动物住所的果树和其他植物；实施严格的生物安全措施，严禁引进感染动物；如果因为引种或其他目的而必须引进时，必须强制对引进动物进行一段时间的检疫和隔离。

一旦确诊为尼帕病毒感染，作为一种具有极端危害性的人畜共患病病原，其控制措施应该更为严格。防止尼帕病毒在家畜之间传播和防止人群受到尼帕病毒感染是必要的。快速扑灭是一种较为理想的控制方法。在马来西亚，通过对疑似感染动物的隔离和对疑似感染动物中所有易感动物的淘汰证明对本病的控制是成功的。在淘汰期间，对动物的检疫和隔离进行强制执行是必须的（Mangat，2001）。

公共健康

尼帕病毒对公共健康是一个严重的威胁。在马来西亚流行期间，有大量人感染，许多猪场工人和与猪有密切接触的人包括临国的屠宰场工人发生死亡。如果该病存在流行的危险，禁止所有动物的调运和尽量减少人与潜在感染动物的接触很有必要。

最近10年出现了新的感染家畜和人的病毒性疾病，而各种果蝠是被公认的宿主。这些事件揭示了家畜和果蝠之间的关系发生了巨大变化。这也是一个更深层次的反映，反映出森林栖息地的世界性破坏正迫使野生动物和家畜的关系变得更亲近。在澳大利亚，果蝠群的存在一直是猪和其他动物可能感染梅那哥病毒的潜在传染源，就如尼帕病毒对马来西亚形成持久威胁。这些病毒对其他国家的猪和其他动物的危害还没有证实，但不应忽视，特别是对有果蝠存在的国家。

曹三杰 译 汪开毓 校