

- 61 遗传对于获得性疾病易感性的影响
- 62 断奶前的死亡
- 63 繁殖动物的寿命
- 64 环境对生产和疾病的影响
- 65 断奶仔猪的管理
- 66 生长育肥期猪的生产管理
- 67 动物福利
- 68 动物疾病的传播与预防
- 69 猪群中疾病的存留
- 70 猪的麻醉与外科手术程序
- 71 药物治疗和疾病防治

## 第 61 章 遗传对于获得性疾病易感性的影响

Kin-Chow Chang 和 Michael J.Stear

遗传信息在养猪领域内改进养猪生产的应用获得了巨大成功，并扩大和发展了这一领域，通过常规的方法对基因的筛选，并在存栏饲养和变异的兰诺定受体等位基因在恶性高热的试验中获得了证明（Fujii 等，1991），目前，遗传学已经在猪肉生产和猪的繁殖方面广泛应用（Rothschild 等，1996；Bidanel 和 Rothschild 等，2002），近些年来这方面已经集中于基因标记的研究并用于提高存栏猪只对疾病的抵抗力，本章节重点回顾当前和猪遗传学、基因学传染病之间的相关的知识，这一商业结果的局限性在于极大限度的限制了一些特定疾病的公众可获得的信息，尽管如此，据预计在不久的将来对于疾病抵抗的 DNA 标记将广泛应用于养猪生产。

在养猪场传染性疾病是很常见的，与此同时像农场的经济一样要求改善动物福利和食品安全的标准越来越受到人们的重视，要求疾病的发生率减少到最低程度，然而目前的趋势似乎是增加了特定性疾病的影响，这种改变产品的强有力体系将大力减少土壤传播疾病的可能性，如肠胃线虫类，但是有可能使其它情况更加恶化，像呼吸系统疾病，伴随着许多国家对抗生素应用禁令的增加，在动物健康方面出现了许多疾病的恶化，在局部地区，仔猪断奶后早期感染肠胃线虫的

数量现象有所提升，伴随着治疗抗生素的应用增加，这促使了病原对抗生素具有抵抗性（Casewell 等，2003）。

通常对于疾病的控制的方法包括良好的管理方法以减少病源微生物的泄漏并通过疫苗和改善动物营养状况增加动物对疾病的抵抗力，遗传学当然也在控制疾病方面也起到了重要的作用，选择饲养能区分对疾病有抵抗力和易感性的动物将减少和阻止疾病的爆发和流行，相当数量的遗传学分析表明，起初动物的遗传学疾病与大量基因突变有关，然而分子遗传学研究表明基因变异又助于对疾病的抵抗力和易感性的机制，如果没有基因变异的认识，我们对疾病的进展了解是很贫乏的，最后，基因的研究将是一个有效研究疾病的目标。

## 疾病抵抗性的定义

不管在任何疾病研究中，抵抗性的定义需要仔细的考虑，对于品系的多样化将被单独使用或者联合应用，然而大多数合适的品系对定义疾病的抵抗性将有可能呈现出不同类型，传染性疾病感染动物不同部位将呈现出不同的临床症状，然而对系统的影响可能是相似的，如发热、无食欲、消瘦等。（Taylor, 1999），对于相同的病原不同的宿主个体之间、不同的临床时期（急性无症状）、传染期（慢性传染）、感染的传播期（并非高致病性）反应不尽相同，对于疾病的宿主，同一宿主之间因为有不同的生活习性，所以表现也不尽相同。不同的宿主对于同一疾病感染表现也不一样。对于疾病的抵抗力（阻止感染的形成）和疾病的恢复力（阻止感染产生临床症状或减轻临床症状的能力）的区分在很久以前就划分清楚了，（Albert 等，1987）然而它们之间经常相互交换使用，与群体动物相比较，如果某个动物表现出了疾病的抵抗力而没有或表现出温和的临床症状，而且很快病愈，或者对其它猪大面积传播，与急性症状相比，亚临床症状且对生产影响很小可能将是我们所预期的。同样，一个能够减少或者阻止水平传播的亚临床感染的动物将被看作有疾病的抵抗力或在群体水平上有疾病的抵抗力，然而临床症状的变化可能由于病原体或寄生物确定失败而很快被宿主体内的免疫应答所清除或获得了有效的免疫应答。临床、生化、或免疫学参数能区分疾病抵抗力群体中显性表现者，即对疾病有抵抗性的动物。

疾病的抵抗力与其产生的特性之间的关系是不可预见的，它随着环境、疾病、畜群、感染强度的不同而不同（Stear 等，2001）。提高疾病抵抗力的合理途径将

是对宿主选择有多数经济意义疾病的基因靶向改良。在恢复时间，降低死亡率，临床症状和面对严重攻击时病原体脱落的任何改良都可以被采纳。

## 遗传决定的疾病抵抗性和易感性

在对于有疾病抵抗性的宿主之间已经表现出基因变异的每一种疾病有必要认真地去调查 (Nicholas, 1996)。像宿主对病原微生物的反映一样，遗传变异的品系可能表现出较好的免疫应答。目前的挑战是怎样有效的应用这样的信息。

遗传学家依照基因的自然变异将疾病分成不同的类型，完全由存在的或缺失的单个异常基因引起的疾病被认为是孟德尔疾病，这些疾病按照遗传的自然特性再次分为四类：显性正常染色体、隐性正常染色体、显性性染色体、隐性性染色体。尽管这些疾病有些没有感染性，但在猪群当中存在有相当数量的孟德尔疾病。

([www.morgan.angis.su.oz.au](http://www.morgan.angis.su.oz.au)) 这些疾病由于特殊基因的突变，这些基因有的在编码区而有些在调节区。通过检查受患系谱中的动物可以将他们检查出来。

显性基因疾病是由染色体上（非性染色体）的单个基因拷贝的缺失引起的，这类疾病有三个典型的特点，其影响对雄性和雌性动物大致相同。饲养患有这种疾病的公畜和母畜将生产出不患该病的后代。如果是患这种疾病的单个动物，追溯到其本源，这类疾病在每一代都有表现。直至其最初的变异。这类疾病在动物中很少，因为在饲养动物时通常不饲养有明显疾病的动物，这是人工选择的一个例子。自然选择也会减少这种显性染色体变异的几率。

隐性染色体疾病发生在染色体基因两个拷贝的缺失，这类疾病也有三个典型的特点，其影响对雄性和雌性动物大致相同，交换患该病的公畜与患该病的母畜只能产生一个患该病的后代，对于患该病的单个动物追踪其遗传性，发现该疾病隔代传播，当父代中至少有一个不是该缺失基因的携带者，其后代部表现出不患该病，但是该病的携带者。在动物当中隐性疾病要比显性疾病普遍的多，因为这类疾病的一个拷贝的携带者表现是正常的。

性染色体疾病是由 X 染色体基因突变引起的，决定性别较小的 Y 染色体携带相对较少的基因，显性性染色体疾病很少，这种疾病在猪群当中还没有被发现，隐性性染色体疾病相对比较普遍，其中包括血友病，且雄性的发病率高于雌性，患该病的双亲的后代都患有该病，隐性染色体疾病有可能隔代遗传。

一些重大疾病比较复杂，不仅受基因和环境的影响，现在已经有一种多因子

模型来描述这些疾病。在一些相关的群体当中应用统计学的方法表明在一些个体之间疾病流行原发变异的基因，像目前知道的遗传的可能性（Nicholas, 1996）。遗传的可能性是指总的变异与平均受影响基因变异的比率。如果遗传的可能性为 0，则该变异是非遗传力引起的。相反的，如果遗传的可能性为 1，则大多数变异是由原发性变异造成的。

## 在疾病抵抗性方面的遗传变异

通过遗传学的方法控制复杂的疾病是可能的，并通过应用此种方法饲养这样的种畜来提高生产的优良品系，一个关键的因素是否饲养针对某种疾病的抵抗性还是饲养针对一系列疾病的抵抗性的动物。对于奶牛最严重的疾病是乳房炎，羊最严重的问题是线虫感染，选择地饲养之所以集中于控制这些疾病。在养猪界，在全球范围内没有过于突出重大的疾病，研究主要集中于鉴别猪的超免疫应答（Wikie 和 Mallard, 1999）。目前所饲养的动物对已知的传染性疾病不可能有完全免疫作用，但是研究结果表明动物对于一些重要疾病的抵抗力增强了。选择性培养的方法不可能完全依靠临床所出现的症状，基于宿主对特异性疾病免疫应答能力的选择是证明动物有疾病的抵抗性的直接途径。但这在养猪业不方便也存在着风险，合理的途径是以对有重大经济意义的疾病有免疫应答能力为目标。为了以后的动物饲养更加便利，应当对可预知疾病的抵抗力进行监测。

## 没有免疫应答的遗传变异

多项研究表明，不同的猪群个体饲养在相同的环境下产生不同的免疫应答效应（Edfors-Lilja 等, 2002），其中包括白细胞数量、嗜中性粒细胞、巨噬细胞的吞噬能力、CD2 和 CD4 淋巴细胞的数量、淋巴细胞的增长率、抗体水平和白介素-2（IL-2）的水平等免疫参数研究发现在不同的猪只个体之间他们不同，（Edfors-Lilja 等, 1994；Mallard 等, 1998）同时也检查了不同品种之间的免疫参数，如几种免疫品系的白细胞数量、伴刀豆球蛋白-A（concanavalin A）诱导细胞的增殖情况。在大白（Large White）和杜洛克(Duroc)之间都十分的不同（Nguyen 等, 1998）。同时也检查了大白（Large White）和柏林小型猪(Berlin Miniature pig)的补体 C3 的活力，结果表明也是不相同的，高免疫活性并不一定是优良机制的表现形式。（Mallard 等, 1998；Visscher 等, 2002）。

## 对于特种疾病的免疫应答的基因变异

在中和伪狂犬(Aujeszky's disease)疫苗抗体免疫应答方面也有种属的不同(Rothschild 等, 1984), 研究发现在疫苗免疫后约克夏(Yorshire)和长白猪(Chester White)的抗体滴定度要优于杜洛克(Duroc)和兰德瑞斯(L 和 race), 体液免疫仅是免疫应答的一部分, 然而像早期人为的那样, 在疫苗免疫后自身不可避免有较高的抗体滴定度, 这也就意味着对伪狂犬的感染有较强的抵抗力。

牛肉孢子虫(*Sarcocystis miescheriana*)是一类以猪为中间宿主以包囊的形式寄生在猪的骨骼肌中的球虫, 实验感染牛肉孢子虫(*S. miescheriana*)研究发现不同的种类有不同的免疫应答。和梅山猪(Mei Shan pig)相比皮特兰猪(Pietrain)表现出严重的临床症状并在骨骼肌中有大量的包囊存在。

最后, 在有关系谱中的全亲姊妹 F1 代小母猪和来自两条商业线路选择培育的公猪进行猪霍乱沙门氏菌攻毒试验 (Van Diemen 等, 2002)。结果发现被感染的猪在细菌病恢复期间在肝、脾和发热等反应表现出了极大的不同。有强抵抗性的猪, 通过低剂量的细菌攻毒后, 结果发现, 愈后猪肝脾良好, 有较好的生长状况和较高水平的噬中性粒细胞, 白细胞功能良好。但是淋巴细胞的增值率和抗体免疫应答水平相对较低, 此项研究结果表明, 对于霍乱沙门氏菌, 机体内的免疫应答要比获得性免疫应答重要的多。

在以上的病毒、原虫和细菌的感染试验说明了一系列宿主对不同类型的感染以及在每种感染引起的疾病免疫应答方面遗传导致的变异, 反应在猪和适当的遗传力之间, 免疫品系表现出了较大的遗传变异, 因此, 对有强免疫力的遗传改进有很大的机会 (Visscher 等 2002)。然而像沙门氏菌感染实验证明的那样 (Van Diemen 等 2002), 其困难在于如何决定那些体内或获得性免疫特点作为减轻疾病的选择标准。

## 对于有疾病抗性的选择性饲养

不像有优质肌肉和脂肪的品系, 在选择饲养时相对比较直接 (Rothschild, 2000; Guldborg 和 Jensen 等, 2002), 但是饲养有疾病抵抗性的动物来说是相对有挑战性的, 近些年来, 对于有疾病抵抗性的猪的研究在学术界和养猪界已经获得了显著的提升。

## 显性标记

在增强猪免疫能力方面的研究已经取得了巨大成就, 对于猪在一般 IgG 抗体

免疫应答水平的高低和确定细胞介导的选择已经超过了八代(Mallard 等, 1998)。在猪鼻支原体感染实验中, 有较高免疫应答的猪肺部的损伤比较轻, 但是大多数患有严重的关节炎。对于后者可能是免疫复合物在体内积累的结果。尽管这种保护不完全, 但是, 在抵抗猪鼻支原体方面, 相对于较低免疫应答水平的猪却比有较高免疫应答水平的猪有更好的状况。另外, 有较高免疫应答的猪生长较快。像上面证实的一样, 在猪鼻支原体感染以后体内的中性粒细胞数量和生产性能等免疫参数似乎能预测出相对有疾病的抵抗性的猪 (van Diemen 等, 2002)。

## 遗传标记

**断奶后腹泻:** 对鞭毛大肠杆菌 F18 的抵抗力, 有很少的例外, 疾病的易感性很少遵循简单的孟德尔遗传规律, 有一个特例, 即单一基因控制与大肠杆菌 F18 有关的断奶后腹泻。

肠管内大肠杆菌 F18 受体的表达引起宿主易感有菌毛的 F18, 这种受体受显性等位基因控制(Meijerink 等. 1997)。对大肠杆菌 F18 易感性起主要作用的基因在不久的以前已被证明, 如表示糖脂、蛋白受体和细胞膜上决定大肠杆菌 F18 黏附性抗原结构组成的  $\alpha(1,2)$ - 岩藻糖基化的  $\alpha(1,2)$ - 墨角藻糖基转移酶 (FUT1), 对于 FUT1 突变的原因是因为在其内核苷 307 位置残基鸟嘌呤(M307G)有一个很窄的突变点, 该突变点被残基腺嘌呤(M307A)所取代, 相应的丙氨酸密码子也被苏氨酸密码子所取代(Meijerink 等. 2000), 在与单核苷酸多态性和大肠杆菌 F18 易感性中有很高的相关性, 比如显性 F18 易感性的基因型是纯合子 M307GG 和杂合子 M307GA, 但是在此至少有一对等位基因编码丙氨酸 (Frydendahl 等. 2003), 有抵抗力 M307AA 基因型的猪比较多, 但是像其它一样对大肠杆菌 F18 感染的抵抗力不完全, 截至目前在该病发病机理方面可能有其它不确定的因素在内, 与此同时, 其它的鞭毛肠毒素大肠杆菌会继续对断奶后腹泻综合症形成威胁。

## 对沙门氏菌的抵抗力: Nramp1

Nramp1 (Natural resistance-associated macrophage protein, 巨噬细胞天然耐药性蛋白) 是一种存在于巨噬细胞内吞作用于空泡晚期的膜内在蛋白, 这种空泡从空泡区室转移二价金属离子( $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Mn}^{2+}$ ) (Boyer 等. 2002; Dangl 2003; Kehres

和 Maguire等. 2003)。当环境中缺乏 $Mn^{2+}$  和 $Fe^{2+}$  时，就会对细菌生长产生影响，因此Nramp1就会使胞内寄生菌对宿主产生抵抗力，比如沙门氏菌。它的抗病作用在几种动物中都是很显著的。近亲交配的小鼠易受感染，是由于天冬氨酸的169位氨基酸发生了改变，变为甘氨酸(Vidal 等. 1993)。在人和家禽中发现的多种形态的Nramp1，都与对结核杆菌或者肠炎沙门氏菌的易感性有关(Kramer 等. 2003; Abe 等. 2003)。猪的Nramp1已经绘制到15染色体(Sun 等.1998)，并已被克隆(Zhang 等. 2000)。针对猪的Nramp1多态性及对沙门氏菌抵抗力的研究，目前并没有相关报道。然而，猪对沙门氏菌感染抵抗力的遗传性变异，近期已被证实(Van Diemen 等. 2002),随之而来，Nramp1与对沙门氏菌抵抗力之间的关系也将在不久揭晓。

### 猪流行性感冒：猪的Mx基因（Mx Genes）

猪流行性感冒（猪流感）,是由正黏病毒引起的一种重要的呼吸道疾病，会随着繁殖和呼吸过程（porcine reproductive 和 respiratory syndrome, PRRS)进行传播，进而引起断奶仔猪呼吸疾病。另外，猪流感在人流感和禽流感的演化过程中有着很重要的意义。人和禽流感病毒的区别主要在于细胞膜寡糖的差别。然而猪是一种潜在易感染人流感和禽流感的动物，而且可以在人或动物种群中爆发传播危害性极大的新型病毒株中充当中间宿主(Wentworth 等. 1997)。采取降低猪流感发病率的措施，不仅能提高猪福利，而且能间接促进人和禽类的健康。减轻猪流感危害的战略性方案，是从现有种群中挑选出对该疾病呈现强抵抗力的个体，并加以饲养和繁殖。

一种优良的特异性抑制流感病毒的先天性抗病毒蛋白已经通过 $\alpha/\beta$ 干扰素进行解码。 $\alpha/\beta$ 干扰素是一组可诱导的Mx基因，它的GTPase蛋白产物局限于细胞核(e.g.murine Mx1)或是细胞质(e.g.human MxA)中。Mx1蛋白的特殊抗流感活性，取决于它的GTPase活性(Melen 和 Julkunen 1994; Toyoda 等. 1995)，但是独立于免疫系统机能(Horisberger 1995)。鼠科的Mx1蛋白通过阻止病毒mRNA在细胞核中的合成来抑制流感感染，很可能是与病毒聚合酶的PB2亚单位相互作用来完成的(Huang et al. 1992; Stralen 等. 1993)。同时，Mx蛋白有广谱抗病毒作用，能抵抗水疱性口炎病毒(VSV)，多里病毒(dhori virus)和托高土病毒(thogoto virus)，(Zürcher 等. 1992; Haller 等. 1995; Thimme 等.1995; Frese 等. 1996)。在鼠类中，

抵抗力来自常染色体功能性等位基因上的遗传信息。隐性等位基因Mx1<sup>-</sup>是没有任何功能的，他们来自基因缺失或相关的基因突变。猪Mx1、Mx2的cDNA和染色体组DNA（genomic DNA）现已被克隆（Müller 等. 1992; Horisberger 1992）。猪的这两种基因均位于13号染色体之上（该数据尚未刊登）。早期针对猪Mx蛋白体外诱导的研究，与对流感病毒和VSV的抑制有关(Horisberger1992)。从数个猪种分离出三种猪的Mx1亚型，其中包含沉默突变 和 缺失框架移位变异 (Morozumi 等. 2001; Asano 等. 2002)。Mx1 或 Mx2 基因亚型是否与流感易感性有关，将引起极大的关注。

## 数量性状遗传位点(QTL)和辅助标记的选择

以上列举的遗传标记是数量性状遗传位点(QTL)的实例，因为他们是促成选择种群数量（复杂的）特性变异基因点QTL也能通过特种疾病定向研究整个基因筛选而被证明的，这种途径的强大推动力是我们不必要对生理机制做太多的假设，其缺点在于在研究当中对预有的知识没有进行考虑。通过相关的分析，染色体区域隐藏的QTL也能被检测到，对进一步引起变异原因和生理机制的研究是必要和有用的(Segal 和 Hill 2003)，对于产生神经综合症的猪伪狂犬病通过直肠温度和神经症状的假设，包括很多有抵抗性和疾病抵抗力的QTL已经被证实(Reiner 等. 2002)，尽管所有感染的猪都表现发热，几乎所有的大白猪都表现出了神经症状，但是没有一个梅山猪出现神经症状，QTL对白细胞的数量、嗜中性粒细胞、淋巴细胞的增殖、IL-2、病毒介导的IFN的产生、大肠杆菌F4疫苗抗体的反应 (Edfors-Lilja 等. 2004)在200只瑞士约克夏（pig-Swedish Yorkshire）F2代杂交猪中还在研究。

总的来说，在养猪生产中。为了减少传染性疾病的影响，对有疾病抵抗力动物进行遗传学研究日趋受到人们的重视，饲养对特殊疾病有抵抗性的猪将成为现实。在不久的未来，猪病更多的遗传学标记将被人们所期望。

（张涛 译 陈柏安 校）