

第 14 章 猪圆环病

Joaquim Segalés、Gordon M. Allan 和 Mariano Domingo

20 世纪 90 年代，世界范围内人们在病猪及一些无明显临床症状猪体内检测到了一种新型猪小环状样病毒(Allan 和 Ellis 2000)。该病毒与已知的由 PK-15 细胞培养污染而分离的 PCV 不同(Tischer 等 1974, 1982)。有人建议将原来的 PCV 命名为圆环病毒 I (PCV1)，将新出现的与临床疾病相关的 PCV 命名为 PCV2 (Allan 等 1999)。

PCV2 感染后会出现产后多系统消耗综合症 (PMWS) (Clark 1996; Harding 1996)，皮炎及肾功能综合症(PDNS)(Rosell 等 2000)，猪呼吸系统混合疾病(Allan 和 Ellis 2000)，繁殖障碍症 (west 等 1999)。现“猪圆环病”(PCD)的含义是指群体病或是与 PCV2 相关的环境 (Allan 等 2002a)。PCVD 中，仅 PMSW 对养猪业会造成严重的影响，在欧洲每年可对养猪业造成约 6 亿欧元的损失。

病原学

PCV2 属圆环病毒科圆环病毒属 (图 14) (McMulty 等 2000)，环状、单股 DNA 病毒，含 1767—1768 个核苷酸 (Hamel 等 1998; Meehan 等 1998)。世界范围内 PCV2 病毒的分析结果显示这些病毒的抗原决定簇核苷酸序列的同源性高达 93%以上(Larochelle 等 2002)。

PCV2 的生物学特性和理化特性所知甚少，已知 PCV1 在 CsCl 中的浮力密度为 1.37g/ml，可使部分动物红细胞凝集，耐酸，在 PH=3 的环境下仍可存活，耐氯仿，70°环境中仍可稳定存活 15 分钟 ((Allan 等 1994)。PCV2 的生物学特性和理化特性可能与 PCV1 相似。将 PCV2 在系列市售消毒剂如双氯苯双胍己烷、福尔马林、碘酒和酒精室温下作用 10 分钟，病毒滴度会下降(Royer 等 2001)。

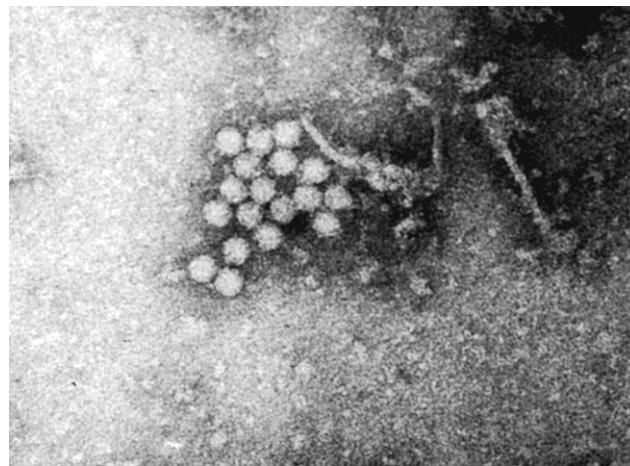
流行病学

PCV2 在自然界广泛存在(Allan 和 Ellis 2000)，家养和野生猪是自然宿主 (Segalés 和 Domingo 2002; Vicente 等 2004)。猪科外其它动物对 PCV2 不易感。

口鼻接触是 PCV2 的主要自然传播途径。经鼻内接种怀孕母猪或人工授精感染的方式尝试使胎儿感染 PCV2，结果感染效果不确切。(Cariolet 等 2001; Nielsen 等 2004).

PCR 法可检测到 PMWS 感染及非 PMWS 感染猪粪便和分泌物(Bolin 等 2001; Calsamiglia 等 2004a; Krakowka 等 2000; Larochelle 等 2000)及田间达到 28 周龄猪血清中的 PCV2 核苷酸(Rodríguez-Arrijoja 等 2002)。

断奶仔猪衰弱综合症是由多种原因引起的疫病，PCV2 感染与这些临床原因分不开。去势后的公猪较母猪易感 PMWS(Corrégé 等 2001)。其它 PMWS 易感的危险因素包括(Madec 等 2000)遗传背景较差、出生时低重量、断奶后低重量、及育肥阶段初期的低重量(Corrégé 等 2001)。一般爆发 PMWS 的猪场还会有其它感染和疫病存在(Ellis 等 2004)。农民的田间观察及一些兽医工作者已证实一定遗传品系的猪群，特别是某些公猪品系，似乎更易感 PMWS。最近的试验证实了这个结果，该试验中丹麦兰德瑞斯长白猪较杜洛克或大白猪更易感 PMWS (Opriessnig 等 2004a)。该研究也得出了与使用巴克夏公猪系相反的结果，一份研究结果显示选用该遗传品系并不会对猪群子代产生什么影响，但另一份研究结果则表明选用该品系会降低断奶及 PMWS 死亡率(López-Soria 等 2004)。



14.1 感染猪分离的 PCV2 颗粒负染透射电镜图。病毒粒子直径为 15—20nm。

致病机理

还未确定体内支持 PCV2 复制的细胞，但已在发病猪巨噬细胞及树突状细胞

中发现了大量的 PCV2 抗原, 推测 PCV2 可以在这些细胞聚集(Gilpin 等 2003, Vincent 等 2003)但并不一定复制。PCV2 可在实验感染猪的胎儿心肌细胞进行复制(Sánchez 等 2003), 也可在无透明带的桑椹胚及胚泡中复制(Mateusen 等 2004), 但该发现在自然生殖疾病中的重要性还不清楚。到目前为止, 对 PNDS 发病猪的组织研究没有证明与 PDNS 损伤相关的 PCV2 抗原及核酸的存在。

PMWS 感染及亚临床症状感染的致病机理中, PCV2 对免疫系统影响具有重要的作用。通过接种 PCV2 及与其它感染和非感染因子共同作用, 复制出了 PMWS 疾病感染的可重复性模型(Allan 等 2004a)。实验表明一些病毒或是其它非感染因子刺激或激活 PCV2 感染猪体内免疫系统后, PCV2 的复制水平提高, 同时血清和组织中病毒的滴度升高(Allan 等 1999, 2000; Harms 等 2002; Krakowka 等 2000, 2001; Rovira 等 2002), 这些结果说明 PMWS 疾病进程中 PCV2 感染及免疫刺激是非常重要的步骤(Krakowka 等 2001), 但关于共感染因子及免疫刺激启动 PMWS 机制还不清楚(Darwich 等 2004)。相反, 几个感染实验中都发现了 PMWS 的特征病变, 如显微镜下可见到淋巴结坏死(Clark 1997; Rosell 等 1999), 及其它淋巴组织中免疫亚细胞组分和外周血液单核细胞的变化(Chianini 等 2003; Darwich 等 2002, 2003b; Nielsen 等 2003; Segalés 等 2001), 这些病变结果说明发病后机体处于免疫抑制状态。

最近的田间 PMWS 病例研究结果显示, 临床 PMWS 发病猪的不同淋巴组织中调控细胞因子及几种炎症反应前细胞因子 mRNA 表达水平都发生了明显改变(Darwich et al. 2003b)。然而, 还不清楚这些因子的变化是否与 PMWS 的病程相关, 也可能只是发病后机体内淋巴组织细胞动力学改变的结果。在这些研究中, 有人报道感染猪与未感染猪相比, 胸腺中 IL-10 mRNA 发生了过表达, 这可能与胸腺的萎缩退化相关(Darwich 等 2003b)。相反, Sipos et al. (2004) 报道田间感染猪与未感染猪相比, 其组织与血液中细胞因子的表达水平并没有明显的差异, 他们的实验结果不支持病毒感染引起了 Th1 反应或 T 细胞的免疫抑制这一观点。然而, 同一作者认为调查中的动物可能正处于疾病的缓和期, 由此也可能导致两组研究结果的差异(Sipos 等 2004)。

实验感染 PCV2 猪连续血检的研究结果表明, PMWS 感染猪与亚临床症状

感染猪相比，IL-10 含量较高。该物质上升仅是发生在感染的后期，且作者解释说该物质的上升仅反映了 PMWS 的临床疾病进程，而与疾病的初期无关(Stevenson 等 2004)。然而，该研究结果也同时表明与仍处于亚临床症状的感染猪群相比，干扰素在感染 PMWS 猪疾病的早期持续下调。由此推测，PCV2 感染后，干扰素分泌下调在疾病早期机体针对 PCV2 感染的非正常免疫应答中起着重要作用(Stevenson 等.,2004)。不同试验动物模型的 PCV2 感染实验也证实了感染 PCV2 猪体内干扰素含量的下降和 IL-10 含量的上升(Hasslung 等 2004)。另外，最近的体内研究结果显示 PCV2 与可分泌猪天然干扰素细胞相互作用，可使这些细胞分泌干扰素的能力下降(Vincent 等 2004)。

体外正常猪群及 PMWS 感染猪群外周血单核细胞的研究结果显示，细胞因子释放可对 PMWS 发病猪外周血单核细胞功能产生影响(Darwich 等 2003a)。另一方面，体外与 PCV2 病毒混合的肺泡巨噬细胞及外周血单核细胞的细胞表面标志分子的表达水平与对照感染组相比没有明显差异(Gilpin 等 2001,Vincent 等 2003)。

到目前为止，PCV2 病毒与猪体免疫系统的相互作用还有争论，尚待进一步研究。为阐明临床或亚临床症状感染的 PCV2 侵袭途径，应集中于感染后期或临床症状出现前的病毒与宿主免疫系统间相互作用机理的研究。一些理论认为高滴度的 PCV2 会引起皮炎及肾功能综合症（PDNS）(Well- enberg 等 2004)，但该理论还需实验证实。

临床症状和病理变化

断奶仔猪多系统衰竭综合症 (PMWS)

PMWS 较易侵袭 2—4 月龄猪，发病率一般为 4—30%(有时 50—60%)，死亡率为 4—20%(Segalés 和 Domingo 2002)。PMWS 的临床特征为消瘦、皮肤苍白、呼吸困难、有时腹泻、黄疸(图 14.2) (Harding 和 Clark 1997)。疾病早期常常出现皮下淋巴结肿大。

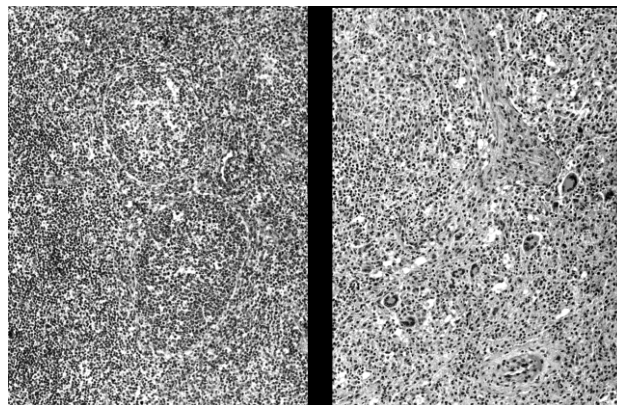
PMWS 的病变主要集中在淋巴组织，疾病早期淋巴结肿大是主要的病理特征(Clark 1997; Rosell 等 1999)。但在 PMWS 疾病早期，淋巴结常呈正常大小或

萎缩(Segalés 等 2004b)，胸腺也常常发生萎缩(Darwich 等 2003b)。

PMWS 感染猪的淋巴结组织病理学病变特征主要表现为淋巴细胞减少，大量组织细胞及巨型多核细胞浸润(图 14.3) (Clark 1997;Rosell 等 1999)。胸腺皮质萎缩是也是主要特征(Darwich 等 2003b)。组织细胞及树突状细胞内可看到胞内病毒包涵体。(图 14.4)



14.2 图左侧显示的即为 PMWS 感染猪，与同龄健康猪相比，可见严重的发育缓慢及背骨突出。



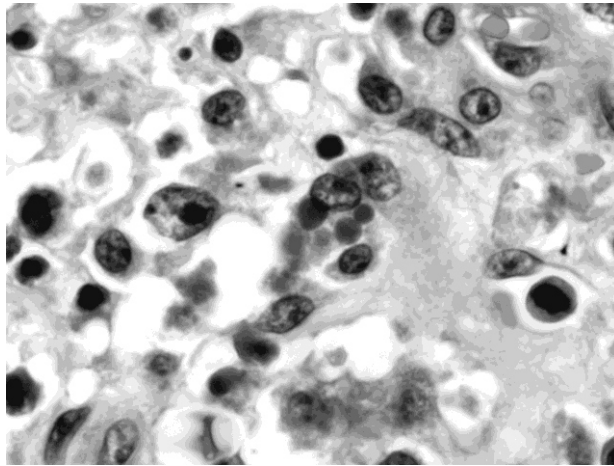
14.3 图右侧显示的为 PMWS 感染猪肠系膜淋巴结的组织病理学变化，左侧为对照组。图中可见淋巴滤泡缺失，伴随淋巴细胞减少及巨噬细胞及多核巨细胞的出现。(H.E 染色，原图放大 100 倍)

肺有时扩张，很少出现萎缩。显微镜下可见间质性肺炎的病理变化，支气管纤维化及纤维素性细支气管炎常常发生在疾病的早期(Clark 1997; Segalés 等

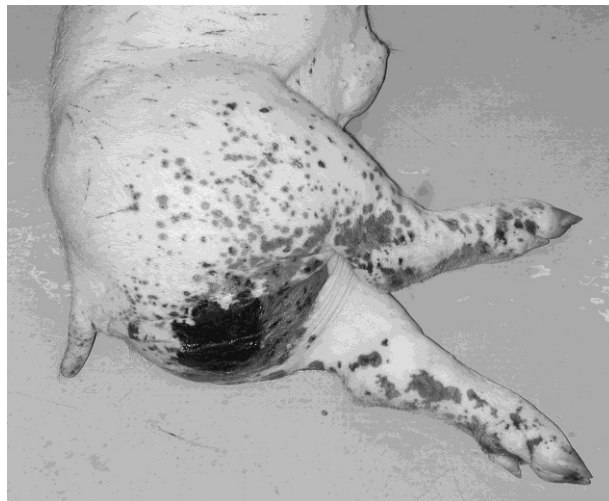
2004b)。

在一些 PMWS 病例中，肝呈肿大或萎缩，颜色发白、坚硬且表面有颗粒状物质覆盖，显微镜下可见大面积细胞病变及炎症(Clark 1997; Segalés 等 2004b)。疾病后期可见无明显特征的黄疸。

一些猪皮质表面会出现白点（非化脓间质性肾炎），许多组织中可见到局灶性淋巴组织细胞浸润(Segalés 等 2004b)。



14.4 PMWS 圆环II型感染猪的浅表腹股沟淋巴结呈现细胞质内圆形包涵体（H.E 染色，原图放大 1000 倍）



14.5 PDNS 感染猪后肢皮肤坏死点，呈扩散趋势。（H.E 染色，原图放大 1000 倍）

猪皮炎和肾功能综合症

PDNS 一般易侵袭仔猪、育成猪和成年猪(Drolet 等 1999)。发病率小于

1%(Segalés 等 1998), 然而也有高发病率的报道(Gresham 等 2000)。大于 3 月龄的猪死亡率将近 100%, 年轻猪死亡率将近 50%。严重感染的患病猪在临床症状出现后几天内就全部死亡。感染后耐过猪一般会在综合症开始后的 7-10 天重新恢复, 并开始增重(Segalés 等 1998)。

PNDS 猪一般呈现食欲减退、神经不振, 轻度发热或不呈现发热症状(Drolet 等 1999)。喜卧、不愿走动, 步态僵硬。最显著症状为皮肤出现不规则的红紫斑及丘疹, 主要集中在后肢及会阴区域(图 14.5), 有时也会在其他部位出现。随着病程延长, 破溃区域会被黑色结痂覆盖。这些破溃伤会逐渐褪去, 偶尔留下疤痕(Drolet 等 1999)。显微镜观察, 可见红斑及丘疹区域呈现与坏死性血管炎相关的坏死及出血现象(Segalés 等 2004b)。全身特征性症状表现为坏死性脉管炎。

死于 PDNS 的猪病理变化一般表现为双侧肾肿大, 皮质表面有颗粒渗出, 及红色点状坏死, 肾盂坏死(Segalés 等, 2004b)。这些病变与纤维素性肾小球炎类似, 而非化脓性间质性肾炎不同。病程稍长的猪会呈现慢性肾小球肾炎的症状(Segalés 等 1998)。一般 PNDS 发病猪皮肤及肾脏都会呈现病理变化, 但有时仅会出现单一的皮肤或肾脏的病变。

有时淋巴结肿大或发红, 脾脏会出现梗死(Segalés 等 1998)。显微镜下观察, PDNS 猪淋巴结的病变与 PMWS 淋巴结病变相似(Rosell 等 2000)。

繁殖疾病

PCV2 与后期流产及死胎相关(still- births)(West 等 1999)。然而, 与 PCV2 相关的繁殖系统疾病的田间病例很少(Pensaert 等 2004)。这与成年猪 PCV2 的血清阳性率较高, 大多数饲养的猪群对临床疾病并不易感有关。PCV2 相关的繁殖系统疾病中, 死胎或中途死亡的新生仔猪一般呈现慢性、被动性(passive)肝充血及心脏肥大, 多个区域呈现心肌变色(West 等 1999)等病变。显微镜下对应的病理变化主要表现为纤维素性或坏死性心肌炎(West 等 1999)。

免疫原性

实验猪感染 PCV2 后, 其血清转化一般发生在感染后的 14-28 天(PI)(Allan

等 1999; Balasch 等 1999; Krakowka 等 2001; Pogranichniy 等 2000),一些研究结果表明有症状或无症状的感染猪都会发生血清转化,但另一些研究也同时证实血清转化常发生在 PCV2 感染后期(Bolin 等 2001)。

田间实验中,早期初乳抗体在泌乳期及保育期会逐渐下降,其后发生血清转化(Blanchard 等 2003; Larochelle 等 2003; Rodríguez-Arrioja 等 2002; Rose 等 2002)。血清转化一般发生于 7—12 周龄,抗体会一直持续到 28 周左右(Rodríguez-Arrioja 等 2002)。低于 4 周龄的猪一般不会发生感染 PMWS,(Segalés 和 Domingo 2002),这可能与 PCV2 母源抗体相关(Allan et al 2002b; Calsamiglia 等 2004b)。然而,还有的研究则认为高水平初乳 PCV2 抗体对仔猪及 PMWS 并没有显著的保护作用(Allan 等 2004b; Hassing 等 2004)。尽管田间病例的研究结果显示,2—3 月龄时机体就已启动体液免疫应答,但还有数量不等的生长猪或育成猪患病毒血症,表明 PCV2 抗体并不能完全抵抗感染(Larochelle 等 2003; Rodríguez-Arrioja 等 2002; Sibila 等 2004)。这种情况也同样见于田间病例的成年猪身上,因为临床上这些猪群虽已经感染 PCV2,但不显示明显的临床症状(Calsamiglia 等 2002)。目前还不清楚究竟是由于体液免疫应答还是机体自我抵抗力在起作用。

仅有一例报道 PCV2 中和抗体的出现(Pogranichniy 等 2000),病毒中和抗体一般要在感染后的 28 日才能检测到。随着病毒中和抗体的增加,与 PCV1 交叉反应的机率也在增加。

诊断

猪繁殖呼吸综合症(PRRS)的呼吸形式与 PMWS 呼吸形式是不同的,同时众多可引起消瘦的疫病和原因与 PMWS 也不同(Harding 和 Clark 1997),需鉴别诊断。PDNS 的鉴别诊断应考虑可引起皮肤发红到暗及肾淤斑出血的所有病因(Segalés 2002)。应注意 PDNS、猪瘟、非洲猪瘟之间大体病变的相似性。PCV2 引起的繁殖障碍与其它可引起后期流产和死胎的猪病是不易区分的。

断奶仔猪多系统消耗综合症

单个猪只或猪群符合下列症状或病理变化则可判断为患 PMWS

- 1 生长缓慢消瘦，持续呼吸困难及腹股沟淋巴结肿大，有时发生黄疸
- 2 淋巴组织呈现中度至重度组织病理变化特征
- 3 病变淋巴组织或感染猪其它组织中含有中滴度至高滴度 PCV2 病毒

除上述症状病变外，还应考虑到与 PMWS 混合感染的其它疾病。任何单一疑似 PMWS 感染猪的临床症状或病理变化都不足以确诊该病。

猪群是否需全群 PMWS 诊断，主要看动物是否消瘦及死亡率是否超过猪场的预期水平或历史水平及单个猪 PMWS 的诊断，如前所述，发病猪需要达到一定的数量(Segalés 等 2003)。

猪皮及肾综合症

PDNS 诊断要参照以下标准(Segalés 2002):

- 1 出血及皮肤破溃损伤。主要发生在后肢及会阴区域，或肾脏发白及非显著的肾皮质淤血。
- 2 全身坏死性脉管炎，坏死性及纤维素性肾小球肾炎。

生殖系统疾病

诊断 PCV2 相关生殖系统疾病应该参照下列标准:

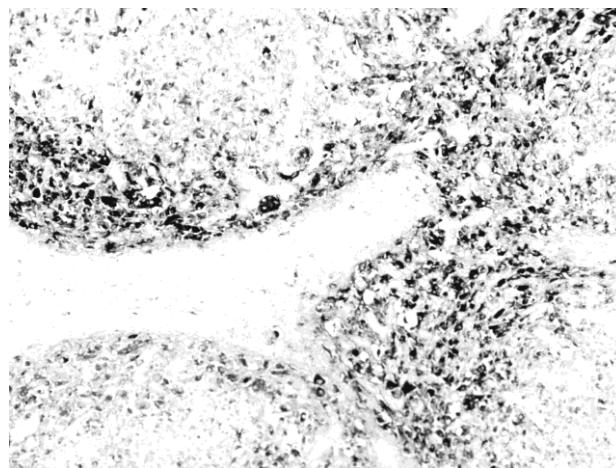
- 1 后期的流产和死胎，有时可见到胎儿明显的心肌肥大。
- 2 心肌损伤，表现为大面积纤维组织增生或坏死性心肌炎。
- 3 心肌损伤部位及其它死胎组织中可检测到大量的 PCV2。

实验室确诊

已有多种方法可用于检测组织中的 PCV2 病毒。原位杂交(ISH)及免疫化学(IHC)是最为广泛用于诊断 PCVD 的方法(McNeilly 等 1999;Rosell 等 1999)。PMWS 或 PDNS 感染猪的 PCV2 抗原或核酸可在组织细胞的细胞质、多核巨细胞、单核/巨噬细胞及其它细胞中检测到(Allan 和 Ellis 2000)。流产胎儿中，常

可在心肌细胞中检测到 PCV2(Sánchez 等 2001)。

组织中 PCV2 病毒的含量与显微镜下 PMWS 淋巴病变具有相关性(图 14.6)(Rosell et al 1999)。因为 PMWS 感染猪与 PCV2 亚临床症状感染猪之间最大的区别就在于在病毒侵袭组织中 PCV2 含量的不同,所以对组织或血清中病毒定量的检测技术可以很好的用于诊断 PMWS(McNeilly 等 2002, Olvera 等 2004)。非定量的 PCR 技术不能用于诊断 PVCD,因为病毒广泛存在,诊断中无临床症状的病例也常常会出现 PCR 阳性结果的情况。



14.6 PMWS 感染猪肠系膜淋巴结中的多核巨细胞及巨噬细胞（黑染的细胞）的胞浆内可见明显的 PCV2 核酸颗粒（原位杂交技术用于检测 PCV2，亮绿复染，原图放大 100 倍）

已有好几种血清学诊断技术用于检测 PCV2 抗体(Segalés 和 Domingo 2002),然而,利用血清学技术进行 PCVD 的诊断还存在问题,因为 PCV2 病毒广泛存在且 PMWS 感染和非感染猪的血清转化形式非常相似。

预防和控制

一般认为 PMWS 是多种因素而引起的疾病,除 PCV2 感染外,饲养环境被认为也是诱因(Madec 等 2000)。病毒和细菌混合感染也是引起 PMWS 的重要原因(Rose 等 2003b, Ellis 等 2004)。因此,PMWS 的控制措施应该集中于消灭这些诱因和原因。“Madec’s 20 点建议”及一系列管理措施的实施降低了该病的危害,同时大大减少了发病农场的动物死亡带来的损失。

一些实验和田间的研究结果证实，免疫激活在引发 PMWS 疾病中可能是一个重要因素。实际生产管理中，必须进行卫生防疫，因为与降低一定猪群中较低比例猪感染 PMWS 的风险相比，停止使用有效疫苗的风险要大的多。因此，PMWS 疫苗制造商应确定 PCV2 感染的大概时间，以便最后重新调整免疫程序来降低该病的发生(Opriessnig 等 2004b)。

有报道认为产仔母猪感染 PCV2 或血清中存在低滴度的 PCV2 病毒会增加其子代全群 PMWS 死亡率(Allan et al 2002b,Calsamiglia 等 2004b)。尽管这些结果与后期的研究不是很相符(Hassing 等 2004, Allan 等 2004b),但增加母源抗体及降低母猪产期体内血液中的病毒滴度会降低猪群子代 PMWS 死亡率。

据报道在一些农场改善猪群的饮食会对控制 PMWS 有些作用(Donadeu 等 2003)。尽管这些结果还未被证实，但最近的研究发现饲料中添加亚油酸会改善 PCV2 感染状况(Bassaganya-Riera 等 2003)。饲料中添加维生素 E 及硒会对这些 PMWS 危害的农场有利(Opriessnig 等 2004b)。

在一些国家，用于母猪及后备母猪的 PCV2 佐剂灭活疫苗在特定许可下已商业出售。前些研究中已提到疫苗可以降低 PMWS 危害农场的疫病发生率(Reynaud 等 2004)，但大面积推广时其有效性还待评价。实验室自备的 PCV2 疫苗，包括灭活疫苗、重组疫苗、DNA 疫苗及其它的 PCV2 感染克隆，当动物经 PCV2 感染使用后，生长率、直肠温度都有所改善，都显示出了保护性(Blanchard 等 2003; Fenaux 等 2004; Pogranichniy 等 2004)。

据报道在一些猪场，皮下注射乳猪或保育猪成猪的血清（血清疗法）可以成功降低 PMWS 死亡率(Ferreira 等 2001)。然而，该方法疗效还不确切，有时甚至会起到相反的作用。必须注意血清疗法带来的健康及生物安全问题。

（乔俊文 译 白玉 校）