

水泡性口炎的发病机理与防制

张煜, 苏建青, 褚秀玲, 成军, 高丰*

(1. 河北北方学院动物医学系, 河北张家口 075131; 2. 吉林大学畜牧兽医学院, 吉林长春 130062)

摘要 水泡性口炎(VS)是由水泡性口炎病毒(VSV)引起马、牛和猪等动物的一种重要传染病。临床表现为口腔黏膜、乳房和蹄部冠状带皮肤出现水泡和溃疡。水泡性口炎不但能感染动物,而且能够感染人,被国际兽医局(OIE)列为A类传染病。因此,对VSV致病机理的研究有着重要的社会经济和公共卫生意义。从病原、流行病学、病理变化、临床症状等方面对水泡性口炎进行综述。

关键词 水泡性口炎;发病机制;防制

中图分类号 S858.2 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2007)24-07495-03

Pathogenesis and Prevention of Vesicular Stomatitis

ZHANG Yu et al (Department of Animal Medicine, Hebei Northern University, Zhangjiakou, Hebei 075131)

Abstract Vesicular stomatitis is an important infectious disease of horses, cattle or swine caused by vesicular stomatitis virus. Clinical symptoms show vesicles and ulcers in the oral cavity, on teats, or at the coronary band. Human being could also be infected. For cattle and swine, VS is clinically indistinguishable from foot-and-mouth disease and swine vesicular disease. Vesicular stomatitis is of serious socioeconomic or public health consequence. The purpose of this report was to provide a review of pathogenesis and prevention of vesicular stomatitis.

Key words Vesicular stomatitis; Pathogenesis; Prevention

水泡性口炎又名鼻疮、口疮、伤口疮、烂舌症、牛和马的口溃疡,是马、牛和猪的一种病毒性疾病。病变特征为口腔黏膜、乳头和蹄部冠状带皮肤发生水泡及溃疡^[1],人也可以自然感染^[2]。当牛和猪发病时,在临床症状上很难与FMD、SVD、VES区分^[3]。因此对疑是该病的快速实验室诊断和患畜的紧急隔离封锁非常必要。该病预后良好,很少发生死亡。对于疫区可以接种疫苗来预防,临床治疗主要以预防继发感染和护理为主^[4]。

应用中和实验和补体结合实验可以将VSV分为两个血清型,即新泽西型(VSV-NJ)和印第安纳型(VSV-IND)^[5]。临床病例都是由这两个血清型引起,其中以VSV-NJ占绝大多数。由于VSV的宿主范围广、传播机制复杂和RNA病毒的高度变异性^[6],使该病的流行特征和致病机制到目前还有许多方面没有掌握。每次发病用于和口蹄疫的鉴别诊断、病畜的隔离、封锁以及该病引发的奶牛产奶下降、体重减轻等,都会严重影响国内畜牧业和国际贸易的发展。实验室的工作人员和疫区与病畜接触的人都可能感染。因此,该课题的研究在医学和军事研究领域都有着极其重要的理论意义和临床应用价值。笔者从病原、流行病学、病理变化、临床症状等方面对水泡性口炎进行综述。

1 病原

VSV属于弹状病毒科(Rhabdoviridae)水泡病毒属(Vesiculovirus),是一种含有线状、负义、单链RNA病毒^[7]。VSV呈子弹状或圆柱状,长度约为直径的3倍,大小为(150~180)nm×(50~70)nm。病毒粒子表面有囊膜,囊膜上密布长约10nm的纤突。病毒粒子的核衣壳呈螺旋状结构。此外,还可以见到呈T形的缺陷性颗粒^[8]。

病毒的基因组全长11~15kb,从3到5端依次排列着N、NS、M、G、L5个不重叠的基因。M是基质蛋白,可通过与核衣壳结合抑制转录。G是糖蛋白,是病毒的主要表面抗原,决定着病毒的感染力,也是病毒的保护性抗原^[9]。

病毒的抵抗力很弱,58~30min,可见光、紫外线均可将其灭活,氯仿、乙醚、脱氧胆酸钙和钠,以及胰蛋白酶都可杀死病毒。VSV可在大多数实验室的原代和传代细胞培养中增殖。Vero和BHK-21细胞对水泡性口炎病毒敏感,常被用于VSV的分离和培养。鸡胚和小鼠也可用于病毒的分离和增殖。病毒通常快速引起细胞病变,并在此过程中诱导高浓度的干扰素产生。VSV可在部分昆虫细胞中培养增殖,但增殖效价很低,通常不产生细胞病变,而表现为持续性感染。

2 流行病学

该病的传染源是病畜及患病的野生动物,病毒从病畜的水泡液和唾液排出。研究发现,病畜在水泡形成96h前就可以从唾液排出病毒。但病畜很少形成病毒血症,即使有短暂的病毒血症出现,病毒量也不足以感染吸血昆虫。但在实验室发现,攻毒鼠可以出现感染吸血昆虫的病毒血症。在临床病例中,有许多患畜呈隐性感染,病畜无水泡性病变和其他明显的症状,但血清学检测呈阳性,并可以从唾液和扁桃腺中分离出病毒。Stalknecht等在实验室对猪攻毒发现,这种呈隐性感染的猪能够向外界排毒,而且排毒量超出了接触感染要求的数量^[10]。

病畜主要通过损伤的皮肤和黏膜感染,也可通过污染的饲料和饮水经消化道感染,还可以通过双翅目昆虫叮咬易感动物而感染。在巴拿马研究发现白蛉可以贮存和传播印第安纳水泡性口炎病毒。家畜中自然感染的有马、牛、猪、绵羊、山羊。骆驼等野生动物和人也可感染^[11]。已经证实野猪、浣熊和鹿等可以自然感染,血清学检测发现蝙蝠、食肉动物和一些啮齿类动物的血清呈阳性^[12]。马比骡易感,骡又比驴易感,马感染后,约有30%~95%出现明显临床症状,其他呈隐性感染。幼猪比成年猪易感,随年龄增长,其易感性逐渐降低。牛的易感性随着年龄增长而增加,成年牛比犊牛的易感性要高。在实验动物中,雪貂、豚鼠、仓鼠、小鼠、大鼠和鸡均能感染。实验证明,病毒还能在实验感染的伊蚊和库蚊体内增殖。易感动物可因病毒型不同而有差异,马、牛、猪是新泽西型病毒的主要自然宿主,印第安纳型病毒可引起牛和马的水泡性口炎,但不引起猪的疾病。

作者简介 张煜(1968-),男,河北张家口人,讲师,从事兽医病理学研究。* 通讯作者。

收稿日期 2007-05-09

该病流行通常有明显的季节性,最开始发生在初夏,到夏季中后期时疾病开始增多,直到秋季出现第一次霜冻前后疾病才消失^[13]。

3 发病机理

病毒不能穿透完整的上皮组织,但可以通过受损的皮肤和黏膜感染。实验室感染猪的研究结果表明,用病毒划痕或皮内接种都可引发感染并在接种部位见到原发性水泡病变,但继发性水泡病变很少发生。同时,将和患畜接触的对照猪作蹄部皮肤划痕,可增加这些猪感染的机会^[10]。病毒一旦透过上皮表层,即在皮内产生原发病变,同时在较深的皮肤层,尤其是在棘细胞层,病毒的复制更活跃。从病毒的复制到引起细胞溶解过程,会有渗出液的蓄积,小水泡结合成大水泡,这一阶段通常在实验接种病毒2~3 d发生。病变扩散到整个生发层,病毒似乎常破坏柱状细胞和基底膜,但并不明显地破坏这些细胞的再生能力。虽然在真皮和皮下组织中有充血、水肿和白细胞浸润,但病毒造成的原发性损伤通常并不浸入这些区域。如果出现继发性感染,其损伤可能扩散到深层组织而引起化脓和坏死。在无并发症的情况下,上皮细胞迅速再生,通常1~2周损伤恢复而不留疤痕。

敏感动物在感染病毒后数小时,因病毒到达马氏层细胞的细胞浆内,导致水肿液的积蓄而发生水泡病变。病毒约于感染后48 h到达血液,病畜体温上升,可达40~40.5 (于第4天)。病毒血症随后消失,水泡增大,水泡液中的病毒滴度达 $10^4 \sim 10^6$ ml。此后体温突然下降,病畜大量流涎,感染上皮发生腐烂脱落,出现新鲜的出血面,病变也常见于鼻及乳头,偶见蹄冠带腐烂。该病恢复迅速,即使严重病例也常可在几天内恢复进食和走路。康复动物血清内具有高效价的中和抗体和补体结合抗体,并能抵抗再感染。

VSV能够在体内外诱导宿主细胞凋亡^[14]。研究发现,VSV诱导细胞凋亡可能与M蛋白有关,因为研究表明,M蛋白在缺失病毒的其他结构蛋白的条件下引起细胞凋亡。Kopecky等指出,VSV的M蛋白与宿主细胞的病变有关,同时抑制宿主细胞基因表达并且诱导正常细胞在VSV感染的细胞周围形成环形^[15]。Ahmed等^[16]研究了M蛋白序列变化下宿主基因表达是否有所改变,结果表明M基因突变能减少细胞病变的作用。

4 病理变化

病毒的易噬部位是上皮组织的生发层。易感动物在感染后数小时,因病毒到达马氏层细胞的胞浆内,导致水肿液积蓄而发生水泡病变。水泡破裂后,形成溃疡。

病牛常发部位是在舌、牙床、唇、颊黏膜和乳房上出现水泡,水泡迅速破溃而发展为浅在性糜烂。在1/4的患病奶牛乳房上会出现水泡病变,水泡病变常导致产奶量下降和乳房炎。曾有奶牛的水泡或糜烂蔓延至整个乳头的报道。牛可有鼻部皮肤的大片坏死。体温下降后,可有双相热的第二次高峰,特别是较大的牛犊。马的病变多发部位主要是舌背部。猪则在鼻镜和唇部出现水泡,足部病变可能导致跛行。

水泡性口炎病毒可使许多种动物发生实验性感染。给牛、马、猪、羊、兔和豚鼠作舌部皮内注射,可在接种部出现水泡。腹腔接种乳鼠以及脑内接种小白鼠和豚鼠,则可引起致

死性脑炎^[17]。牛肌肉注射不发生感染,但将病毒涂抹于破损的黏膜上和作皮内接种,则可引起典型的水泡性病变,并且不受动物年龄的限制。

5 临床症状

VS是一种自限性疾病,病程持续1~5周。VS引起的短期发热通常被忽略。水泡性口炎症状与口蹄疫相似,但比口蹄疫缓和得多。临床上病变主要见于口腔、乳头和蹄部冠状带。口腔病变通常继发流涎、厌食和体重减轻。蹄部冠状带水泡病变导致的跛行一般很轻微,但在马有时会十分严重,能导致蹄甲的脱落。VSV感染的人通常表现为类似流感症状,极少形成水泡病变。

5.1 牛 潜伏期一般为3~7 d。病初体温升高达40~41,精神沉郁,食欲减退,反刍减少,大量饮水,口腔黏膜及鼻镜干燥,耳根发热。在舌、唇黏膜上出现米粒大小水泡,常由小水泡融合成大水泡,内含透明黄色液体。1~2 d后水泡破裂,水泡皮脱落后遗留浅而边缘不齐的鲜红色烂斑。病牛大量流涎,呈引缕状,并发现采食困难。有的病牛在乳头及蹄部也能发生水泡,病程为1~2周,转归良好,极少死亡。

5.2 马 症状与牛相似,但较缓慢。舌和口腔黏膜发生水泡,经1~2 d破裂,留下鲜红裸露的糜烂面,迅速痊愈。蹄部病变则发生于蹄冠及蹄枕部。

5.3 猪 在吻突和蹄部可发现糜烂和溃疡,在疾病的早期检查时,可能发现一些仍处于水泡期的病变,由于水泡很容易破裂,故此期非常短暂,随后表皮脱落,只留下糜烂和溃疡的病变。实验感染猪在接毒2~3 d后出现热反应,大约在这个时候出现水泡。体温可达40.5~41.6,然后逐渐下降,通常在几天内恢复正常,但有时持续1周或更长时间。发热期伴有轻度的沉郁和食欲不振。这些病变,尤其是蹄部病变容易造成继发感染,它可能引起蹄壳脱落,延长康复时间。没有并发症的病毒病变1~2个星期内康复,且不留斑痕或其他永久性的损伤。

5.4 人 人的感染呈流感样症状。表现突然发热、恶心、肌肉酸痛、头痛,有时伴有眼痛、胸痛和呕吐。少数病人发生口炎,轻度肾炎和扁桃体炎。一般1周内可以完全恢复,康复后可产生中和抗体。据报道,该病的研究人员中,有90%携带该病的抗体,但只有57%的人具有临床症状。

6 诊断

根据发病的季节性,发病率和典型的水泡病变,不难作出初步诊断。但要确诊,必须通过实验室诊断^[18]。水泡性口炎与FMD、SVD、VES在临床症状上完全一样,无法根据临床症状区分。VS的实验室诊断主要有病毒的分离、血清学诊断和生物学方法^[19]。

VSV病毒的分离:分离病毒最好采用咽拭子、水泡液或破溃水泡的上皮组织,可接种于培养细胞或实验动物,VSV很容易在培养细胞或实验动物内培养。

血清学诊断:中和实验和补体结合实验一直被认为是检测VSV感染的标准方法。此外还可以利用琼脂扩散实验、酶链免疫吸附实验^[20]和聚合酶链反应(PCR)来检测。

7 鉴别诊断

对于马,通常VS和外伤引起的口炎在临床症状上相似,

但容易区分。对牛和其他偶蹄类动物,需要鉴别诊断的包括口蹄疫、猪水泡病和猪水泡疹。因为它们的临床症状十分相似,只能通过实验室鉴别诊断。

7.1 动物接种实验 应用病料给马、牛和猪舌皮内接种方法区分,VSV 可以使马、牛和猪都发病;口蹄疫病毒只使牛和猪发生感染;水泡疹病毒和猪水泡病病毒则只使猪发病。

7.2 细胞培养实验 样品接种非洲绿猴肾细胞(Vero)、幼仓鼠肾细胞(BHK 21)和IB RS 2 细胞。VSV 能在3种细胞培养中都产生病变;口蹄疫病毒能在BHK 21 和IB RS 2 中产生病变;猪水泡病只能在IB RS 2 中产生病变。

7.3 血清学实验 补体结合实验、酶链免疫吸附实验或PCR 等。

8 防制

一旦发现疑是VS 的病例,必须马上对病畜进行隔离。尽快进行与口蹄疫、猪水泡病的实验室鉴别诊断,并立刻向上级防疫部门汇报。对于VS 疫区,为了防止其蔓延,必须建立隔离区和封锁带,限制病畜的移动。对疫区进行彻底的消毒,直到所有的病畜痊愈后1 个月,才可以解除隔离。

该病损伤轻,多取良性经过,如注意护理,可自行康复。病畜的治疗主要以减轻继发病变为主,注意改善卫生环境。对于疫区,由于该病对奶牛的影响很大,可以适当使用VSV 的疫苗免疫,如紫外线照射灭活病毒制成的疫苗、鸡胚结晶紫甘油疫苗等^[21]。

参考文献

- [1] 黄祯祥,洪涛,刘崇柏.医学病毒学基础及实验技术[M].北京:科技出版社,1990.
- [2] G W 贝兰.人畜共患病毒性疾病[M].北京:人民军医出版社,1985:63-70.
- [3] 殷震,刘景华.动物病毒学[M].北京:科技出版社,1997:799-804.
- [4] 杨本升,刘玉斌,苟仕金,等.动物微生物学[M].吉林:吉林科学技术出版社,1995:959-960.
- [5] 李佑民.家畜传染病学[M].长春:中国人民解放军兽医大学,1985:204-207.
- [6] PORTNER A, WEBSTER R G, BEAN W. Similar frequency of antigenic variants in sendai VSV, and influenza A viruses[J]. *Virology*, 1980, 104: 235-238.
- [7] 徐耀先,周晓峰,刘立德.分子病毒学[M].湖北:湖北科技出版社,2000:258-363.
- [8] LETCHWORTH G J, RODRIGUEZ LL, DEL C BARRERA J. Vesicular stomatitis [J]. *Cat J*, 1999, 157(3): 239-260.
- [9] COLL J M. The glycoprotein G of Rhabdoviruses[J]. *Arch Viro*, 1995(140): 827-851.
- [10] STALLKNECHT E, HOWERTHE W, REEVES C L, et al. Potential for contact and mechanical vector transmission of vesicular stomatitis virus New Jersey in pigs[J]. *Am J Vet Res*, 1999, 60(1): 43-48.
- [11] SCHMIDTMANN E T, TABACHNICK W J. Epizootic of vesicular stomatitis (New Jersey serotype) in the western United States: an entomologic perspective [J]. *J Med Entomol*, 1999, 36(1): 71-75.
- [12] BRIDGES V E, MCCLUSKEY B J, SALMAN M D, et al. Review of the 1995 Vesicular stomatitis outbreak in the western United States [J]. *Public Veterinary Medicine: Public Health*, 1999, 56(1): 35-39.
- [13] RODRIGUEZ L L. Emergence and re-emergence of vesicular stomatitis in the United States [J]. *Virus Res*, 2002, 85(2): 211-219.
- [14] DESFORGES M, DESPARS G, BERARDS, et al. Matrix protein mutations contribute to inefficient induction of apoptosis leading to persistent infection of human neural cells by vesicular stomatitis virus [J]. *Virology*, 2002, 295(1): 63-73.
- [15] KOPECKY S A, WILLINGHAM M C, LYLES D S M. Protein and another viral component contribute to induction of apoptosis in cells infected with VSV [J]. *J Viro*, 1997, 75(24): 12168-12181.
- [16] AHMED M, LYLES D S. Identification of a consensus mutation in M protein of VSV from persistently infected cells that affects inhibition of host-directed gene expression [J]. *Virology*, 1997, 237(2): 378-388.
- [17] CORNSHIRT E, STALLKNECHT D E, BROWN B S, et al. Pathogenesis of experimental vesicular stomatitis virus (New Jersey serotype) infection in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*) [J]. *Vet Pathol*, 2001, 38: 396-406.
- [18] 于大海,崔砚林.中国进出境动物检疫规范[M].北京:中国农业出版社,1997:463-671.
- [19] 杨桂梅,徐自忠.VSV 的RT-PCR 快速检测方法的建立[J].*动物科学与动物医学*, 2003, 20(2): 23-25.
- [20] 黄运生.间接ELISA 诊断水泡性口炎[J].*中国兽医杂志*, 1989, 15(4): 47-49.
- [21] GEANHART M A, WEBB P A, KNIGHT A P, et al. Serum neutralizing antibody titres in dairy cattle administered an inactivated VSV vaccine [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1987, 191(7): 819-822.