

断奶仔猪多系统衰竭综合征(PMWS) 中的免疫抑制

郑全芳, 杨志刚, 孙红祥 (1. 信阳农业高等专科学校动物科学系, 河南信阳464000; 2. 浙江大学动物科学学院, 浙江杭州310029)

摘要 从临床、病理学及免疫学等方面探讨PCV2在适当条件下可能引起患有PMWS的仔猪免疫系统缺陷。并对PCV2在引起PMWS中所扮演的重要角色及其对免疫系统的影响研究进行了概述。

关键词 断奶仔猪系统衰竭综合症; 猪环状病毒2型; 免疫抑制

中图分类号 S858.28 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2007)21-07489-02

Immunosuppression in Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome of Pig

ZHENG Quanfang et al (Department of Animal Science, Xinyang Agricultural College, Xinyang, Henan 464000)

Abstract The present review focuses on the clinical, pathological and immunological aspects of pig suffering from PMWS, which strongly suggest that PCV2 may be, in particular condition, a cause of secondary immunodeficiency in pig.

Key words Immunosuppression; Porcine circovirus type 2; Postweaning multisystemic wasting syndrome

先天性或获得性免疫缺陷会增加动物传染病的易感性,人或动物获得性免疫缺陷是病毒感染的结果。一些病毒在宿主体内会引起长期严重的免疫抑制作用,例如猫白血病毒(FeLV),猫免疫缺陷病毒(HIV),人类的免疫缺陷病毒(HIV);另一些病毒如犬和猫的细小病毒会引起其宿主短时间的免疫应答反应抑制。而在猪方面,一些病原体如猪肺炎支原体、猪胸膜肺炎放线杆菌、猪霍乱病毒、猪蓝耳病毒(PRRSV)、伪狂犬病毒等都会引起免疫抑制而引发猪二重感染。而且其他一些猪病原体如猪细小病毒(PPV)、猪流感病毒、非洲高热病毒及沙门氏菌,都能在免疫系统各种细胞内复制和损伤免疫系统的功能,从而使猪免疫系统功能低下。猪多系统衰竭综合征(PMWS)是一种突发性仔猪断奶后综合性疾病,猪圆环病毒2型(PCV2)被认为是该病的病原^[1-2],很多实验证实仔猪严重患该病也会引发仔猪免疫抑制。笔者从患严重PMWS猪的临床、病理和免疫学等方面来探讨PCV2在特定情况下引发猪获得性免疫缺陷的可能性。

1 PMWS 临床诊断与并发感染

虽然PMWS在早期系统诊断和治疗中发现肺部或全身性存在细菌性感染,但用抗菌素治疗无效。而且除存在PCV2外还存在其他病原,如猪蓝耳病毒PRRSV、猪伪狂犬病毒ADV、猪细小病毒PPV、副猪嗜血杆菌、多杀性巴氏杆菌和支气管败血性波氏菌。还有同时在患PMWS猪的肺和肠中也检测到了被认为是动物和人免疫抑制机会病原体的卡氏肺孢子虫、曲霉菌及衣原体。

2 PMWS 中淋巴组织的损害

开始认识到PMWS存在免疫抑制作用是从疾病的组织病理学病变特征开始的。因为显微镜下可以看到患有严重PMWS猪的淋巴组织受到损伤,淋巴滤泡减少或消失,淋巴窦扩张且早期充满单核白细胞和其他炎性细胞如上皮样巨噬细胞和多形巨核细胞。有些淋巴细胞萎缩,少数情况坏死。脾白髓发育不良,少见淋巴滤泡,脾窦内有大量炎性细胞浸润;更晚期,肉眼可以看到淋巴组织特别是淋巴结萎缩^[3];在组织损伤处可以检测到含量很高的PCV2核酸或免疫抗原,并且在单核-巨核细胞系和抗原提呈细胞质中检测到了

PCV2和PCV2核酸;但是无论是自然感染PMWS病例还是实验感染PCV2的病例,在原位杂交和免疫组化方法研究中未能证实淋巴细胞中存在PCV2感染^[4]。

3 PMWS 患猪的淋巴组织的免疫病理学

通过免疫组化检测到了PMWS猪的严重淋巴组织免疫病理学损伤^[5],包括中度显著的T和B淋巴细胞的减少,巨噬细胞的增多,整个组织的APC部分减少和重新调整等变化,这些明显变化和PMWS严重组织损伤和PCV2抗原的量或核酸明显成正比,T细胞减少主要与CD4⁺和CD8⁺细胞的减少相关,PMWS淋巴细胞减少的机制还没有阐明,有人认为淋巴细胞的减少和PCV2间接诱导淋巴细胞凋亡及细胞因子平衡等有关,这种假设是因为在进行原位杂交和免疫组化时,在严重患PMWS感染的猪淋巴组织中检测到了大量的B细胞凋亡,但在淋巴细胞内没有检测到PCV2^[6]。不过这种假设被近来的研究否定,研究表明PCV2诱导淋巴细胞的凋亡并不明显^[7],但影响到了淋巴细胞的增殖活性^[8]。

4 外周血单核细胞系在PMWS的变化

很多研究表明,患PMWS猪的外周血单核细胞系发生了明显变化,在自然感染的PMWS猪中的血淋巴细胞百分比明显比正常的猪低;进一步研究表明,把3600个/ μm^3 作为仔猪的最低正常淋巴数,29头中有16头患有淋巴细胞减少症,但正常猪则没有。因此,淋巴数细胞减少症是患PMWS的一个特征^[9]。另一方面,同样的研究表明,患PMWS猪的单核细胞总数平均比健康猪高,说明单核细胞、巨噬细胞系细胞增多是由PCV2感染引起的,该结果和增多巨噬细胞渗透入病猪淋巴组织有关^[10-11]。用流式细胞术和单克隆抗体重点分析了自然感染PMWS猪的外周单核细胞,研究表明,感染PMWS的猪其CD4⁺/CD8⁺比正常猪明显减少^[10],而且有将近一半表达IgM的B细胞减少。在大量的死猪研究中进一步验证了前面IgM的B细胞减少,和提到过的组织病理学中B淋巴在B淋巴细胞依赖区的减少是一致的,同时检测的CD4⁺/CD8⁺,发现比正常猪明显减少,因此表明CD4⁺/CD8⁺减少和PCV2感染有关^[11]。

5 讨论

从临床的角度来看,由于免疫抑制而导致免疫缺陷的临床表现通常有:一般低致病性生物或减毒疫苗可以引起疾病;重复发病对治疗无应答性;对疫苗免疫应答不充分;

作者简介 郑全芳(1978-),男,江西会昌人,讲师,从事动物疾病检疫教学和研究工作。

收稿日期 2007-04-24

在一窝猪中有1头以上发生无法解释的出生期发病和死亡;猪群中同时有多种疾病综合症发生。在严重患有PMWS猪群中不同程度地存在抗生素治疗失败、窝效应和伴发其他疾病综合症以及众所周知的第2病原微生物存在^[12],这些特征都说明PMWS的猪可能存在免疫抑制。

另一方面,病理学、免疫组织学、流式细胞术研究也表明,患有PMWS的猪存在免疫抑制。患有PMWS猪群中以小囊泡之间的淋巴细胞减少和淋巴组织内巨噬细胞的浸润为特征的独特损害,这些病理结果和血中T和B细胞的减少以及T和B细胞亚类的减少,外周血及淋巴组织内的巨噬细胞/单核细胞系细胞增多高度一致^[10-11],可说明PMWS存在免疫抑制。最后抗原提呈细胞系如树突状细胞,细胞质内含有PCV2核酸及其分布变化状态也得到研究证实^[6]。因此,参与免疫系统反应的(包括血液和组织里的)细胞数目改变,表明患严重PMWS的猪至少会引起短暂的免疫应答障碍。

综上所述,由病毒引起的免疫抑制作用其机理可能是通过直接感染参与免疫应答作用或间接参与细胞并在其复制或间接复制的结果,这种结果改变了宿主免疫系统对感染病毒的免疫应答反应^[13],即病毒是通过干扰抗原提呈、诱导免疫细胞凋亡、激活细胞因子/细胞因子抑制物或增强物或复合物的形成等来引起免疫抑制作用^[14]。但最近的研究表明,PCV2并没有明显引起淋巴细胞的凋亡,却影响了淋巴细胞的增殖活性,认为引起淋巴细胞的耗竭可能是由于病毒的直接或间接作用^[6-8]。从这些观点可以看出,虽然现在还不能完全证明PMWS的猪患有免疫抑制是PCPV2感染的结果,但PMWS的猪患免疫抑制与病毒等感染极其相关,未来有必要从体内外研究来证明病毒在免疫细胞内复制及其对免疫系统的功能的影响,及病毒蛋白对免疫系统的影响,从而重新认识PCV2在PMWS的主要作用和对免疫系统的影响。

参考文献

- [1] BOLINS R, STOFFREGEN WC, NAYAR GP, et al. Postweaning multisystemic wasting syndrome induced after experimental inoculation of cesarean-derived, colostrum-deprived piglets with type2 porcine circovirus[J]. *J Vet Diagn Invest*, 2001, 13: 185 - 194.
- [2] HARMS PA, SORDEN SD, HALBUR PG. Experimental reproduction of severe disease in CD CD pigs concurrently infected with type2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *Vet Pathol*, 2001, 38: 528 - 539.
- [3] SEGAL S J, ROSELL C, RODRIGUEZ ARRIJOJA G, et al. Patog, a de la circovirosis porcina[J]. *Proc*, 2000(56): 41 - 54.
- [4] KENNEDY S, MOFFETT D, MCNEULLY F, et al. Reproduction of lesions of postweaning multisystemic wasting syndrome by infection of conventional pigs with porcine circovirus type2 alone or in combination with porcine parvovirus[J]. *J Comp Pathol*, 2000, 122: 9 - 24.
- [5] CHANN F, MAJON, SEGAL S J, et al. Immunohistochemical characterisation of PCV2 associated lesions in lymphoid and non-lymphoid tissues of pigs with natural postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2003, 94: 63 - 75.
- [6] ANA R, MAJÓN, SEGAL S J. Apoptosis in lymphoid organs of pigs naturally infected by porcine circovirus type2[J]. *J Gen Virol*, 2004, 85: 2837 - 2844.
- [7] KRAKOWKA S, ELLIS J, MCNEULLY F, et al. Features of cell degeneration and death in hepatic failure and systemic lymphoid depletion characteristic of porcine circovirus 2-associated postweaning multisystemic wasting disease [J]. *Vet Pathol*, 2004(41): 471 - 481.
- [8] MANDRILLI L, SARL G, PANARESE S, et al. Apoptosis and proliferative activity in lymph node reaction in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2004, 97: 25 - 37.
- [9] SEGAL S J, PASTOR J, CUENCA R, et al. Hematological parameters in postweaning multisystemic wasting syndrome-affected pigs [J]. *Vet Rec*, 2000b, 146: 675 - 676.
- [10] SEGAL S J, ALONSO F, ROSELL C. Changes in peripheral blood leukocyte populations in pigs with natural Postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2001, 81: 37 - 44.
- [11] DARWICH L, SEGAL S J, DOMINGO M, et al. Changes in the CD4+, CD8+, CD4/CD8 double positive cells and IgM+ cell subset in peripheral blood mononuclear cells from postweaning multisystemic wasting syndrome affected pigs and age matched uninfected wasted and healthy pigs [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002, 9: 236 - 242.
- [12] CARRASCOL, SEGAL S J, BAUJISTA MJ, et al. Intestinal chlamydial infection concurrent with postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs [J]. *Vet Rec*, 2000, 146: 21 - 23.
- [13] SEGAL S J, COLLELL MJ, JENSEN H E, et al. Pulmonary Aspergillosis in a postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) affected pig [J]. *Bg J*, 2003, 52: 41 - 47.
- [14] DREWITT W. A review of evidence for immunosuppression due to porcine reproductive and respiratory syndrome virus [J]. *Vet Res*, 2000, 31: 27 - 39.