

# 禽白血病病毒与免疫抑制

祝 丽<sup>1</sup> 张玲娟<sup>1</sup> 孙 磊<sup>2</sup>

(1. 山东蓬莱市动物检疫监督检验所, 山东蓬莱 265600 2. 龙口市畜牧办公室, 山东龙口 265700)

**摘 要:** 禽白血病是由禽白血病病毒(Avian Leukosis Virus, ALV)引起的以造血细胞恶性增生为主的一类传染病, 包括淋巴细胞性白血病, 成红细胞性白血病, 成髓细胞性白血病和骨髓细胞瘤病。1988 年 Payne 等从肉仔鸡中分离出一种新型的禽白血病病毒亚群即 J 亚群(ALV-J), 1997 - 1998 年间, 禽白血病 J 亚群世界范围内的流行, 给世界养禽业带来了巨大的经济损失。鸡群感染 ALV-J 后可造成广泛的免疫抑制, 从而继发其它病毒和细菌的感染, 给生产带来巨大的损失。因此, 在未来数年内, 研究和控制禽白血病免疫抑制问题可能成为家禽业的主要任务之一。本文就白血病的病原及其产生免疫抑制的危害进行了概述, 并且从基因水平上分析了 ALV-J 引起免疫抑制的主要机理。

**关键词:** 禽白血病, 免疫抑制, 主要机理

中图分类号 S852.65 文献标识码 A 文章编号 :1005-944X(2009)04-0071-02

禽白血病是由反转录病毒科禽白血病 / 肉瘤病毒群病毒(Avian Leukosis/Sarcoma Virus AL/SV)引起的禽类多种肿瘤性疾病的总称。根据国际有关兽医组织的意见, 按照病理学和病原的特点, 把白血病分成 4 型, 即淋巴细胞性白血病, 成红细胞性白血病, 成髓细胞性白血病和骨髓细胞瘤病<sup>[1]</sup>。早在十九世纪后期, 养鸡者就意识到禽白血病的危害, 但由于本病流行造成的直接经济损失相对较小, 所以常被人们忽视。直到 90 年代初期, 一个禽白血病新亚群 ALV-J 的出现, 禽白血病才引起了广泛的关注。此病一出现就以前所未有的势头快速在世界范围内传播开来, 尤其 1997-1998 年间, 除澳大利亚和新西兰外, 世界各国都不同程度地遭受了 J 亚群白血病的袭击, 给养禽业造成了巨大的经济损失<sup>[2]</sup>。

禽白血病导致的经济损失主要有两个方面<sup>[3]</sup>。一是产生肿瘤, 导致鸡的死亡。二是产生非肿瘤性疾病, 即免疫抑制造成的亚临床感染, 表现为鸡的消瘦和贫血, 耐受性病毒血症, 免疫抑制等, 由此严重影响养鸡生产。ALV-J 的先天感染可造成鸡只的耐受性病毒血症, 致使其对抗原刺激的应答能力下降, 在临床中造成多重感染<sup>[4]</sup>。在个体病鸡中可同时检出几种不同的病毒, 如网状内皮增生症

病毒(REV)<sup>[5]</sup>、传染性法氏囊病毒、鸡传染性贫血病毒等<sup>[6]</sup>。但在生产中, 人们往往只关注肿瘤形成对生产的影响, 却忽略了其亚临床感染。免疫抑制可包括淋巴器官萎缩或发育不全、高血症丙球蛋白增多、促有丝分裂剂诱导的胚细胞形成减少以及抗体应答降低<sup>[7]</sup>。因此, ALV 对养禽业造成的损失主要是由于其前期非肿瘤性疾病(免疫抑制)引发的, 而后期由于肿瘤造成的死亡只是免疫抑制从量变到质变的一个表面现象。

## 1 病原学

禽白血病病毒属反转录病毒科, 根据病毒中和反应形式, 宿主范围, 囊膜特性及其它标准将其划分为 A 到 J10 个亚群。其中 A-D、J 亚群病毒是外源性病毒, A、B 亚群是商业蛋鸡(来航鸡)最为常见的外源性病毒亚群, 而 C、D 亚群感染率极低, 几乎很难检测到; J 亚群于 1988 年, 由 Payne 和同事首次从商品代肉用鸡中分离得到, 据报道 J 亚群是一外源性白血病病毒与内源性 E 亚群的重组体, 可以通过水平和垂直传播在鸡群中广泛散播, 主要引起肉鸡的髓细胞瘤, 蛋鸡虽可感染 ALV-J, 但自然感染时很少引起肿瘤; E 亚群病毒包括普遍存在的低致病性或无致病性的内源性白血病病毒, 其它亚群是发生于其它禽类的内源性病毒。

禽白血病病毒粒子由外部的囊膜和内部的电子致密的核心构成。ALV 结构基因从 5' 端至 3' 端顺序为 gag-pol-env 分别编码病毒结构蛋白, RNA 依赖的 DNA 聚合酶(反转录酶)和囊膜糖蛋白。结构基因两侧的长末端序列(LTR)与病毒 RNA 的复制和翻译有关。该病毒粒子的核心蛋白(gag)有 4 种, 即基质蛋白 p19、p10 蛋白、衣壳蛋白(CA)p27 和核衣壳蛋白(NC)p14, 其中 p27 为主要的群特异性抗原, 酶蛋白有蛋白酶(pro)p15, 反转录酶(RT)p68 和整合酶(IN)p32。病毒囊膜含有两种由囊膜基因编码的糖蛋白: 一种称为外膜糖蛋白(Surface protein, SU), 是由 gp85 基因编码的, 它含有病毒-受体决定簇, 决定禽白血病的亚群特异性; 另一种则称为跨膜蛋白(Transmembrane protein, TM), 它负责将病毒转入细胞。近几年对反转录病毒的研究显示, TM 和免疫抑制有密切的关系。

## 2 免疫抑制的临床症状

发病鸡群主要表现为生长发育不好, 鸡只苍白, 消瘦, 羽毛异常, 患病鸡精神状态差。免疫反应低下, 患病种鸡群在开产到产蛋高峰期前后的最高死亡率可达 23%, 产蛋率明显低于标准水平; 经垂直传播而获得先天感染的子代鸡也会呈现出广泛的生长和免疫抑制、饲料报酬降低、死淘率明显

虫外, 绝大部分寄生虫病仍不能用免疫方法来控制。原因是由于寄生虫的免疫十分复杂, 疫苗研制难度很大。科学家已能利用一些体外培养物用于寄生虫的生理学、生物化学、免疫

学的研究。并相继研制出数种疫苗。2.2 展望, 需要解决的主要有耐药性问题; 我国动物寄生虫的流行情况; 生物安全问题; 突发寄生虫病和人畜共患寄生虫病; 新的诊断技术;

疫苗; 耐药机制; 新发和重现的寄生虫病; 致病机制; 基因组学和蛋白组学; 受体理论; 水生动物寄生虫和海洋寄生虫; 蜂、蚕寄生虫; 寄生虫造成的损失统计。

升高。而且在持续的免疫抑制阶段,传染性支气管炎病毒、新城疫病毒和呼肠孤病毒疫苗的保护率降低。

### 3 免疫抑制的危害

免疫抑制是指由于各种因素的影响,使得机体对抗原应答能力低下甚至缺失的现象。造成免疫抑制的因素很多,包括营养、疾病、应激等。其中由病毒引起的免疫抑制尤为严重。人类的获得性免疫缺陷综合症就是由 HIV 引起免疫抑制的典型。同样,禽白血病毒由于免疫抑制造成的一系列恶果,给养殖业带来了巨大的损失。

ALV-J 引起成年肉鸡骨髓细胞瘤,导致很高的死亡率,还能使繁殖力下降(由于影响种公鸡的发育)。由于种母鸡的死亡和繁殖力下降,使得孵化用蛋减少,造成肉鸡饲养业的严重损失。

ALV 除了可引起原发感染引起鸡的死亡,更重要的是损害免疫器官,使免疫器官功能降低,使得机体的抗病力下降,最终导致并发症和继发感染。最近,成子强等又从蛋鸡中发现了 ALV-J 和 REV 的混合感染。ALV-J 和其它免疫抑制性病毒同时存在时,能使鸡群不能产生充分的免疫应答。

另外,ALV-J 造成免疫抑制的解除很困难,使鸡群对疫苗免疫不产生应答或应答能力下降,造成免疫失败,引起烈性传染病暴发。ALV 不仅可以水平传播,而且可以通过鸡胚垂直传播,这使这一疾病更难以控制。因此,在制造弱毒疫苗时,如果这一批鸡胚中有个别感染了 ALV,则会使整批疫苗污染。

### 4 免疫抑制的主要机理

家禽免疫系统内最重要的三类细胞是 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和巨噬细胞。禽白血病毒的感染可能危害其中的淋巴细胞或成淋巴细胞。在蛋的形成过程中,母源抗体分泌进入卵黄之中。在胚胎发育的第三周内,B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞向法氏囊和胸腺的上皮组织中移行。通过法氏囊对这些细胞的分化方式的调节使其移向血液、脾脏、盲肠扁桃体、骨髓、胸腺和哈德氏腺。如果早期感染了 ALV 可能使这些淋巴细胞未达到次级淋巴组织就遭到了损害。在 LL 患鸡中,最早在 2 周龄时法氏囊已出现异常的淋巴滤泡其中充满转化的 B 淋巴细胞,随着肿瘤细胞的增生,将有更多的淋巴滤泡发生同样的病变。转

化的 B 细胞失去了由产生 IgM 发育为产生 IgG 细胞的能力。因此,转化的 B 淋巴肿瘤细胞的表面仅带有 IgM,而非 IgG 或 IgA。这可能是由于功能性白细胞介素 2(IL-2)的合成受到了干扰而导致 B 淋巴细胞成熟的停止和抑制性 T 淋巴细胞发育的阻断<sup>[5]</sup>。同样,ALV-J 也可造成广泛的免疫抑制。ALV-J 的靶细胞是髓细胞,正常的骨髓干细胞在 ALV-J 作用下,不断增生恶变,形成骨髓瘤,淋巴器官及骨髓变性,导致功能性 IL-2 的合成受到干扰,影响到 T、B 淋巴细胞的成熟和分化,从而可能导致机体产生免疫抑制。

至今,人类对白血病还无计可施,既没有疫苗可以预防,也没有有效的药物可以治疗。控制白血病的主要方法,是通过病原检测,淘汰阳性鸡,净化种群。但是,ALV-J 免疫抑制引发的多重感染已经很严重了。最近在马来西亚商品鸡群中暴发了 ND,在感染鸡的器官中分离到了 ALV-J 病毒,这一现象在以前从来没有发现过。目前,我们对 ALV-J 免疫抑制的机理仅有有限的认识。所以,为了有效控制这一疾病,我们期望从基因水平上解决 ALV 免疫抑制的问题。

ALV 和人的爱滋病病毒(HIV)同属于反转录病毒科,因此 HIV 对 ALV 的免疫抑制的研究具有重大的借鉴意义。目前,反转录病毒免疫抑制机理的研究主要集中于四方面:病毒免疫抑制蛋白、感染靶细胞—淋巴细胞的杀伤、凋亡、细胞因子产量的变动。第一种机理得到了大多数学者的认同。经研究表明,反转录病毒的 TM 能够抑制体内、体外的整个免疫应答。TM 引起的体内免疫抑制可能是产生肿瘤的先决条件,并为继发感染其他疾病创造了条件。后来又发现在所有动物的反转录病毒的 TM 中存在高度保守区,这一保守区合成的多肽在体外可抑制淋巴细胞的反应。因此,有人将这种高度保守区命名为免疫抑制区(ISU),其合成的多肽为免疫抑制性多肽(ISU-肽)。

后来,Cianciolo 比较了 12 种动物的反转录病毒,选其同源性比例高的氨基酸合成了代表反转录病毒免疫抑制原型氨基酸序列的肽段--CKS-17,共 17 个氨基酸。一步研究发现,CKS-17 这一合成的肽段无论在体外还是体内都显示了较强的免疫抑制活性,因此,可通过 CKS-17 来调

查反转录病毒诱导免疫抑制的机理。研究发现,CKS-17 通过激活 cAMP/PKA(第二信使/蛋白激酶 A)途径和抑制 PKC(蛋白激酶 C)途径使细胞因子的生物合成失调,其抑制型细胞因子 IL-2、IL-12 和 IFN- $\gamma$ ,而持续性增强型细胞因子 IL-10、IL-4、IL-5、IL-6、IL-13 的合成,从而抑制细胞介导的免疫。

免疫抑制性多肽的合成引发了反转录病毒免疫抑制机理的研究的热潮,对禽白血病的免疫抑制问题目前还无人进行研究。目前,我们已经找到 ALV-J 内的高度保守区,共 27 个氨基酸。因此,我们期望从基因上解决 ALV 免疫抑制的问题,为今后禽反转录病毒基因疫苗的研制打下坚实的基础。

### 参考文献

- [1] M.S. 霍夫斯塔. 禽病学(上册)[M].第 7 版.胡祥璧,译.北京:农业出版社,1980:486-489.
- [2] 朱其志.J 型白血病[J].中国兽医杂志,2000,26(6):56.
- [3] 马秀丽.鸡病毒性免疫抑制疾病的发展趋势与防控措施[J].山东畜牧兽医,2000,(2):37.
- [4] 崔治中.我国鸡群中免疫抑制性病毒多重感染的诊断和对策[J].动物科学与动物医学,2001,(4):19-22.
- [5] 张志,崔治中,姜世金.从 J 亚群白血病肿瘤中检出禽网状内皮组织增生症病毒[J].中国兽医学报,2004,24(1):10-13.
- [6] 金文杰,崔治中.传染性法氏囊病料中 MDV、CAV、REV 的共感染检测[J].中国兽医学报,2001,21(1):6-9.
- [7] 韦平,丁家波.几种引起家禽免疫抑制的病毒性疾病及其作用机理[J].中国预防兽医学报,2000,22(4):316-318.

