

家禽血管瘤的发生与防制*

成子强

(山东农业大学动物科技学院, 山东泰安 271018)

摘要:近几年来,与J亚群白血病毒相关的禽白血病在我国禽群中广泛流行,其中,与禽白血病J亚群病毒(ALV-J)密切相关的血管瘤性疾病在我国蛋鸡群中呈蔓延趋势。本文就血管瘤的病原及发病机理、流行病学、临床症状、病理变化及防制的相关知识作一系统介绍。

关键词:血管瘤;禽白血病病毒J亚群(ALV-J);发生;防制



作者简介:成子强,男,汉族,1971年10月出生,内蒙古海拉尔市人,博士,山东农业大学副教授,硕士生导师,基础兽医系主任,分子病理学研究室负责人,1512人才工程第三层次人选,山东农业大学预防兽医博士后,美国阿拉巴马大学医学院免疫学博士后,山东“泰山学者”团队骨干成员。2006年于科技部农村中心高技术处借调一年半。中国农业部课题评审专家,科技部国际合作项目评审专家,山东省科技攻关项目评审专家,泰安市科技项目评审专家,《中国兽医科学》、《中国科技论文在线》审稿人,中国畜牧兽医学会高级会员,中国畜牧兽医学会病理学分会会员,山东省禽病专业委员会理事。主要从事动物分子病理学及病毒学方向的研究,主持国家级、省部级等课题15项;发表论文40余篇,其中SCI收录6篇,美国国家医学图书馆收录1篇,一级学报24篇;副主编教材2部、专著1部;研制的“转移因子纳米质脂体”已申请国家专利;“禽肿瘤性免疫抑制病GIS预警系统”已通过专家鉴定。

最早描述鸡血管瘤的是德国人 Karetta F^[1]。在随后的 50 余年时间里陆续有鸡血管瘤的报道^[2-5]。以色列人 Burstein 在 1984 年^[6]第一次分离到了鸡血管瘤病毒,并确定其属于禽白血病病毒(ALV)。血管瘤也是人类婴儿和儿童时期最常见的肿瘤,发病率占总新生儿的 2.5%~12%^[7,8]。但在家禽中,血管瘤的发生率并不高,通常伴随其它的肿瘤发生。血管瘤是毛细血管内皮细胞、肥大细

胞、成纤维细胞及巨噬细胞的过度增殖造成的^[9]。目前,由于西方发达国家已经将 ALV 作为一个重要的病原在种鸡群中进行净化,血管瘤病例已经非常罕见,因此在发达国家血管瘤一直没有被认为是

1 病原及发病机理

禽白血病的大多数病毒株和分离物可引起血管瘤^[10],但大多数是后期的伴随发生,发生率较低。1984 年, Burstein^[6]分离到一株血管瘤病毒。核酸分析及电子显微镜观察,证实了血管瘤中的病

收稿日期:2009-09-14

*基金项目:农业部行业公益性项目(200803019)

毒粒子为典型 C 型禽反转录病毒^[11]。基因组 DNA 分析显示,这株血管瘤病毒(AHV)含有 *gag*, *pol* 和 *env* 基因,但缺乏致癌基因,其与 RAV-1 毒株(ALV-A)有很近的同源^[12]。这株病毒可诱导 30% 的鸡产生血管瘤(鸡胚接种)。Fadly^[13]从髓细胞瘤的病例中分离到一株 ALV-J 病毒 ADOL-Hcl,但回归蛋鸡感染时此病毒不诱导产生髓细胞瘤,而是诱导淋巴细胞瘤和血管瘤。成子强等^[14]在国内暴发的血管瘤病例中分离到一株白血病毒(WS-01),DNA 序列分析显示,其与 ALV-J 原型株 HPRS-103 极其近源,只是在 *gp85* 基因内部有一小段约 80 个碱基的序列缺失。Burstein 等研究发现,在血管瘤病毒 *env* 基因和 LTR 中有独特序列,可能与其生物学和病理学特性有关^[12]。

以上分离的病毒并不能 100% 诱导产生血管瘤,而禽白血病毒(ALV)的突变体或重组体可在较短的时间内诱导血管瘤^[15]。ALV 突变体病毒一般含有 *erb-B* 致癌基因^[16]。对于病毒来说,其每一次突变,必然会带来一次疫病的流行,然后趋于平缓。对于此次国内血管瘤的大面积流行,很大程度上可能和病毒的突变有关。

鸡血管瘤的发病机理与人类的一样,至今未知。从人类血管瘤的发病情况来看,血管瘤是在胚胎期诱导血管发生畸变造成的^[17],以此类推,是不是鸡血管瘤也是先天感染,在孵化时诱导了血管的畸变而造成了血管瘤在开产前的暴发呢?实验证实,在胚胎期感染 ALV,血管瘤的发生率明显升高^[18]。另外,血管瘤的发生与病毒毒株、易感鸡品种和性别、感染剂量、感染途径及日龄存在密切关系。

2 流行病学

很少有单纯的血管瘤大面积流行的报道。Reece 报道,1977~1987 年 10 年间,澳大利亚鸡群血管瘤平均发病率为 4%^[19];1981~1982 年,在以色列的 Jerusalem 地区的青年产蛋鸡群中暴发了严重的血管瘤^[6]。意大利在 1990 年^[20]及 1997^[21]年曾两次报道血管瘤的发生,发病鸡 87.5% 为公鸡,12.5% 为母鸡。成子强等^[14]首次报道了国内血管瘤暴发的情况,此次为血管瘤和髓细胞瘤并发。对该发病鸡群进行血清学调查发现,ALV-J 的抗体阳性率为 12%,ALV-A/B 抗体的阳性率为 16.3%;棉拭子抗原阳性率为 28.3%。

血管瘤的危害不仅表现在患病鸡的死亡和淘汰,主要是造成生产性能的普遍降低,生长缓慢,发生血管瘤鸡群母鸡的卵泡发育明显迟缓,一般产蛋停止,有些鸡群产蛋率至 70% 后不再上升。携带血管瘤的病鸡、无症状的带毒鸡和感染的种蛋是本病的传染源。无症状的带毒鸡由于缺乏临床症状,往往不容易引起人们的重视,而造成更大危害。有病毒血症的母鸡,其整个生殖系统内都有病毒,尤其是输卵管的蛋清分泌部,病毒浓度最高。因此,这种带毒鸡所产的卵中常带有病毒,造成鸡胚的垂直感染。此病的水平传播不明显。

血管瘤的发生对蛋鸡品种具有明显的选择性,1984 年以色列暴发的血管瘤,只发生在 10 系蛋鸡中,同一时间同一村庄的其它品种鸡未见发生;Susan M. Williams^[18] 研究发现,使用 ALV-J ADOL-Hcl 毒株以相同的剂量感染不同品系的白来航蛋鸡,产生的肿瘤型不同,其中 15I₅ 系血管瘤的发生率为 41%,远远高出其它品系肿瘤的发病率;笔者通过大量的临床病例观察发现,我国暴发的血管瘤的鸡群 90% 为海兰褐。

影响血管瘤发生的因素很多、很复杂,但从所有的证据来看,主要包括以下几点:

①病原的变化:ALV 病毒在选择压的作用下发生突变或重组可能是血管瘤发生的首要条件。

②品系的差异:目前已经证实整合了慢羽基因的蛋鸡品系感染 ALV 后^[22],血管瘤的发生率明显升高。

③内源性病毒的表达:内源性病毒在不同的时间表达,可诱导肿瘤病毒的免疫或耐受。含有 *ev21* 基因(编码完整的内源性病毒 EV21)鸡感染 ALV-J 后 54% 出现病毒血症,而无 *ev21* 的鸡只 5% 出现病毒血症。我们知道病毒血症是出现肿瘤的前提条件。

④管理较差:品种之间的混乱杂交,污染疫苗的使用,肉种鸡、蛋种鸡种蛋的同时孵化都对血管瘤的产生起到推波助澜的作用。

⑤其它免疫抑制性疾病:任何造成鸡群免疫低下的疾病都可能使血管瘤的发生率上升。

3 临床症状

鸡群中发病的鸡主要为母鸡,临床表现发育迟缓、消瘦、贫血、鸡冠短小、羽毛粗乱,在开产前体表出现大小不等的血管瘤,血管瘤通常出现于

身体的各个部位,但爪部发生的比例较高,血管瘤破溃后血流不止,肿瘤附近的羽毛被破裂的血管瘤染红,直至死亡,死亡一般发生于出现临床症状之后 1~4 周。剖检可见脏、脾、肾、胰腺、肠管等血管瘤,卵泡发育不全,可见内部出血,主要由破裂的血管瘤造成。通常死亡率在 1%~5%,高峰期可达 50%。

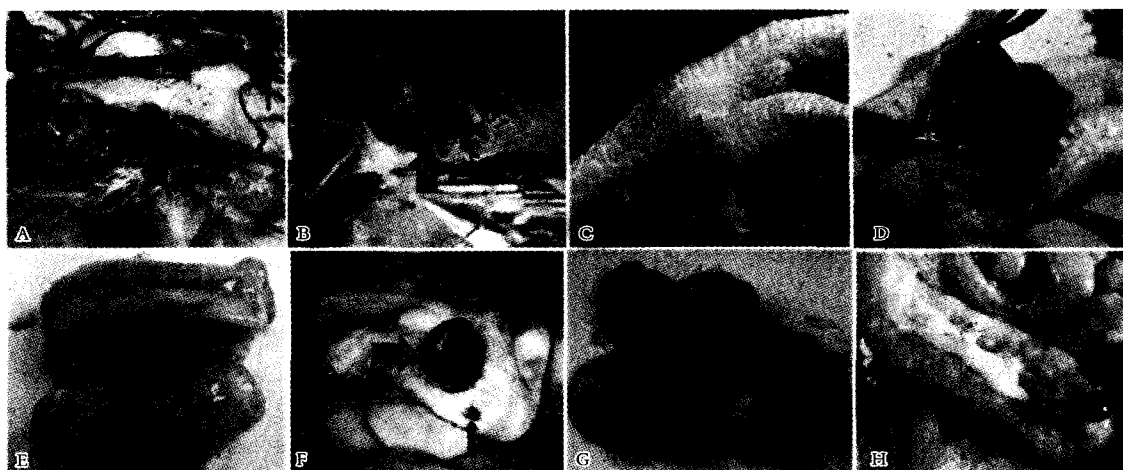
4 病理变化

血管瘤是血管内皮细胞恶性增生造成的,其主要包括毛细血管瘤、海绵状血管瘤、血管内皮

瘤和血管内皮肉瘤等。血管瘤的组织学结构与艾滋病病人的 Kaposi's 肉瘤很相似^[11]。

4.1 大体病变

血管瘤可发生于皮肤,皮下深层组织以及舌、鼻腔、肝、脾、心、肺等器官,可以单发,也可多发。根据肿瘤发生部位、大小、性质等不同可出现各种不同的症状。如发生在皮肤和可视黏膜,发病部位可出现淡红色斑纹(块)样病灶;若发生在心脏,可引起循环障碍;若肿瘤破裂,可造成出血和贫血。血管瘤大体病变参见图 1。



A. 流血的胸前血管瘤; B. 结痂的翅下血管瘤; C. 爪部血管瘤; D. 血管瘤内充满血液; E. 胰腺血管瘤; F. 输卵管血管瘤; G. 卵泡血管瘤; H. 肠管浆膜血管瘤

图 1 血管瘤大体病变

4.2 组织学病变

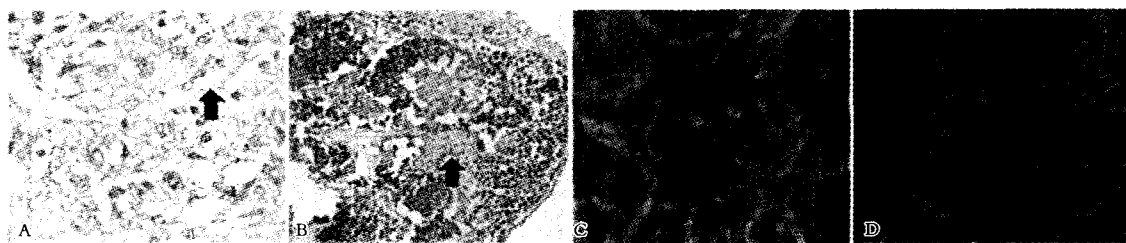
毛细血管瘤(capillary hemangioma)是毛细血管内皮细胞增生、围绕形成许多小血管,若干小血管形成一个个小团块,团块间常为结缔组织分隔成大小比较一致的小叶。由内皮细胞形成的毛细血管瘤细胞异型性小,不见间变,形成的血管腔小,腔内常有少量血液。肿瘤组织中一般无炎症反应(图 2-A)。

海绵状血管瘤(cavernous hemangioma)是从内皮细胞衍生而来的一般为良性肿瘤。肿瘤为大小不等的圆盘状、卵圆形或不正形,淡红黑色,切面呈海绵样,有大大小小的血管腔,腔壁由分化较好的单层内皮细胞所组成,常有血液从断面流出或渗出。有的瘤组织的血管中可出现血栓形成、机化或钙化,有时血管瘤团块可被结缔组织分隔,久之,有些结缔组织可发生透明变性(图 2-B)。

血管内皮瘤(hemagioendothelioma)是由内皮

细胞活跃地增生使血管实体化或管腔狭窄的一种良性肿瘤。瘤组织中的内皮细胞无异型性和核分裂像,瘤细胞增生到一定阶段后即逐渐停止,一般愈后良好。有人在电镜下发现瘤组织中除内皮细胞外,还存在成纤维细胞和周细胞^[23](图 2-C)。

血管内皮肉瘤(hemagioendotheliosarcoma)是由内皮细胞发生的一种恶性肿瘤。眼观肿瘤呈不正圆形或椭圆形,质软,暗红色、灰红色或淡红黑色,切面为灰红色或淡红黑色,有时呈海绵状,含有暗红色血液。镜检肉瘤细胞是由不成熟的内皮细胞组成,所构成血管管腔大小不等,常含有血液,有时发生血栓。瘤细胞形态、大小不一,常呈圆形、椭圆形或梭形,核为圆形或梭形,核因染色质过多而深染,常见核分裂像。间质中有少量结缔组织,其中存在吞噬含铁血黄素的巨噬细胞,肿瘤的实质与间质不易区分(图 2-D)。



A.毛细血管瘤(HE 1000×);B.海绵状血管瘤(HE 200×);C.血管内皮瘤(HE 1000×);D.血管内皮肉瘤(HE 100×)

图 2 血管瘤组织学病变

5 防 制

目前还没有针对血管瘤防制的特异性方法和措施。启动禽白血病的净化计划对血管瘤的消除将起到决定性作用。在发生血管瘤时,止血是很必要的,同时将血管瘤鸡隔离饲养,防止鸡只间互啄,在 1~3 个月后,血管瘤萎缩,有的几乎消失,约 80% 的鸡可继续产蛋,但很难达到以前的水平。同时,以下的管理经验对于防制血管瘤是非常必要的:

5.1 分群

建议将公鸡和母鸡分开饲养直到受精时将其转至母鸡舍,如果这种方式不能实现,也至少应将公鸡、母鸡饲养至 6 周龄,这将减少在性别间的竞争应激,降低病毒水平传播的潜在性。

5.2 防止人为的水平传播

众所周知,ALVs 可通过污染的针头传播,因此,在分群饲养的公鸡及母鸡群中免疫时应更换针头,另外,在采血样进行鸡群健康状况监测时,也应更换针头。

5.3 体重和营养

保证生长一致及免疫系统的充分发育,对于抵抗 ALV-J 及其它疾病的发生,6 周龄时是关键时期。

5.4 减少应激

应激是产生免疫抑制的重要原因,其降低抵抗力,增加了对疾病的易感性,充分的饮水和营养是减少应激保证充分的生长发育成活率、生产性能、孵化率及子代健康的关键因素。

参考文献:

- 1 Karetta F. Drei Falle von geschwulsten beim huhn[J]. Berliner Tier?rztliche Wochenschrift, 1928, 44: 560-562.
- 2 Darcel C, Franks L M. Angiomatoid lesions of the skin in young chicks[J]. J Path Bact, 1953, 66: 499-502.

- 3 Jackson C. The incidence and pathology of tumors in Onderstepoort collection of neoplasms with special reference to their histopathology[J]. J Vet Sc, 1936, 6: 1.

- 4 Monlux W S, Delaplane J P. Hemangiomas in the skin of the chicken[J]. Cornell Vet J, 1942, 42: 193-196.

- 5 Olson C, Bullis K L. A survey and study of spontaneous neoplastic diseases in chicken [J]. Mass Ag Exper Station Bull, 1942, 391: 1-56.

- 6 Burstein H M, Gilead U, Bendheim, Kotler M. Viral aetiology of hemangiosarcoma outbreaks among layer hens[J]. Avian Pathol, 1984, 13: 715-726.

- 7 Requena L, Sangua O P. Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms [J]. J Am Acad Dermatol, 1997, 37: 887-919.

- 8 Fishman S J, Mulliken J B. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood [J]. Pediatr Clin North Am, 1993, 40: 1177-1200.

- 9 Grant J W, Gallagher P J, Hendinger C. Hemangioblastoma. An immunohistochemical study of ten cases[J]. Acta Neuropathol, 1988, 76: 82-86.

- 10 B.W. 卡尔尼克 主编. 禽病学[M]. 第十版. 高福, 苏敬良 译. 北京: 中国农业出版社, 1999.

- 11 Soffer D, Resnick -Roguel N, Eldor A, et al. Multifocal vascular tumors in fowl induced by a newly isolated retrovirus[J]. Cancer Res, 1990, 50: 4787-4793.

- 12 Burstein H, Resnick -Roguel N, Hamburger J, et al. Unique sequences in the env gene of avian hemangioma retrovirus are responsible for cytotoxicity and endothelial cell perturbation [J]. Virology, 1990, 179: 512-516.

- 13 Fadly A M, Smith E J. Isolation and some characteristic of a subgroup J-like avian leukosis virus associated with myeloid leukosis in meat-type chickens in the United States [J]. Avian Dis, 1999, 43: 391-400.

(下转第 10 页)

喂,农户所拥有的农场自产玉米、小麦等,秸秆碾轧后用做垫料,数量充足,吸潮性好,是减少沙门菌等有害微生物滋生的重要因素。蛋鸡在法国大约一半采取笼养,一半采取半舍饲。他们的生产条件控制很严格,法规也很健全。在这里生活一段时间,能感受到当地人们对食品安全的重视和对不安全食品的畏惧,也深刻体会中国对欧洲出口鸡肉之艰难。

3.2 欧洲的科研围绕生产需要而进行

“卫生和质量安全”在欧洲至关重要。一切研究工作围绕生产需要而进行,也就是说研究命题来源于生产实际,他们的研究工作大多在我们看来是非常简单的饲养试验,但研究目的明确实用,设计思路清楚,逻辑性强,能够解决实际问题,能够发表SCI论文,他们也进行QTL定位等分子水平的研究,但建立在某个主题中具有前期研究基础的前提下,有计划、有步骤、循序渐进地进行,这一点非常值得我们反思和借鉴。

3.3 国内外肉品质研究关注的问题不同

“品质”在欧洲的概念与国内所关注的热点大为不同。欧洲及其它地区一些国家无论从营养还是遗传育种角度,他们的研究工作所关注的肉品质主要以卫生指标、物理指标(剪切力、系水力)、化学指标(营养成分、pH值)和感官特性(肉色)为主。在优质鸡资源和育种方面较为有优势的法国也不例外。相对于快大型肉鸡而言的优质鸡的生产与消费是

中国家禽生产的一大特色,其品种之多、数量之大也是世界上绝无仅有的,由于其风味、口感优良,因此近两个五年计划,大量人力、物力和财力投入到肉品风味的研究之中,主要目的在于研究影响肉品风味的因素及其机理,现在回头再看,我们似乎走进了盲区。肉品质风味差异的主要机理是什么,肌内脂肪(IMF)含量似乎比较被认同,可同体重或同日龄快大型肉鸡的IMF未必就低;是嫩度吗?土鸡一般上市日龄较大,好吃,但嫩度并不低于其它鸡;还有其它因素?似乎“风味是各种因素综合作用的结果”仍然是最完美的答案,可这与若干年前的答案似乎没有什么区别,而在地方鸡中进行风味品质的遗传选择的意义就仅限于研究。事实上,中国优质鸡的生产一直独立于研究之外在迅速发展,而发展仍然受限的主要原因是生产效率不高,一是种鸡繁殖性能低,二是饲料转化效率低。通过杂交育种甚至直接杂交利用,可以迅速使这些性能得到明显改善,但同时肉品质会受到明显影响。因此,寻找有效分子标记解决品质与效率之间的负相关问题,才是育种工作者的当务之急。

4 结束语

由于会议内容较多,加之本人知识面有限,难以对会议所有报告进行全面细致地总结,但所有内容至少给予标题介绍,旨在让读者对大会内容有个大致了解。



(上接第4页)

14 孟祥凯,王海伦,成子强,等.成髓细胞瘤、血管瘤型J亚群白血病病毒分离及特性的研究[J].畜牧兽医学报,2008,39(11):1544-1547.

15 Kornbluth S, Cross F R, Harbison M, et al. Transformation of chicken embryo fibroblasts and tumor induction by the middle T antigen of polyomavirus carried in an avian retroviral vector[J]. Mol Cell Biol, 1986, 6: 1545-1551.

16 Tracy S E, Woda B E, Robinson H L. Induction of angiosarcoma by c-erbB transducing virus [J]. J Virol, 1985, 54: 304-310.

17 Mulliken J B, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics[J]. Plast Reconstr Surg, 1982, 69: 412-420.

18 Susan M W, Willie M R, Larry D B, et al. Response of white Leghorn chickens of various genetic lines to infection with

avian leukosis virus subgroup[J]. J Avian Diseases, 2004, 48: 61-67.

19 Reece R L. Some observations on naturally occurring neoplasms of domestic fowls in the state of Victoria, Australia (1977-1987)[J]. Avian Pathology, 1996, 25: 407-447

20 Guarda F, Baral U, Cerruti Sola S. Sulla presenza di emangiomi in allevamenti di broilers del Nord Italia [J]. Zootechnica International Giugno, 1990, 97-100

21 Cerruti Sola S, Borello B, Castagnaro M. Occurrence of cutaneous haemangiomas in chickens: Morphological aspects [J]. Avian Pathology, 1997, 26: 501-510

22 Harris D L, Garwood V A, Lowe P C, et al. Influence of sex-linked feathering phenotypes of parents and progeny upon lymphoid leukosis virus infection status and egg production [J]. Poult Sci, 1984, 63: 401-413.

23 李普霖 主编. 动物病理学[M]. 长春: 吉林科学出版社, 1994.