

家禽病毒性免疫抑制病的危害及其防制措施

李明峰¹,孙宏鑫¹,韩书祥²,江国托^{1*}

(1.大连轻工业学院食品科学工程学院,大连 116034;

2.大连三仪动物药品有限公司,大连 116036)

很多病毒感染可引起动物体的免疫抑制^[1],所谓的免疫抑制是指由于免疫器官、组织和免疫细胞受到损害而导致的暂时性或永久性免疫应答功能不全。最常见的免疫抑制特征是抗体应答低于正常或预料水平,使疫苗接种不能达到预期免疫效果。禽类病毒性免疫抑制疾病是当前困扰养禽业一类重要的传染病,由于免疫抑制状态的存在,极易并发和继发其他传染病和寄生虫病。例如非典型新城疫、低致病性禽流感、大肠杆菌病、支原体病、球虫病等。引起禽类免疫抑制的多数病毒具有垂直传播特点,使该类疫病在鸡群中长期存在难以净化,从而严重影响家禽的生长与生产性能,给养禽业造成巨大经济损失^[2]。因此,家禽病毒性免疫抑制病引起了全世界的广泛关注,成为禽病研究的热点。

1 家禽病毒性免疫抑制病的种类

常见的病毒性免疫抑制病主要有马立克氏病(MD)、禽白血病(AL)、传染性法氏囊病(IBD)、传染性贫血病(CIA)、网状内皮组织增生病(RE)、新城疫(ND)、禽流感(AI)、传染性喉气管炎(ILT)等。

2 家禽免疫抑制病的流行状况

病毒性免疫抑制病临床表现类型复杂多样,病毒感染后发病率和死亡率差异较大。在我国鸡群中免疫抑制性病毒二重及多重感染现象普遍存在。对ND疫苗免疫后抗体反应显著降低。对IBD疫苗免疫后抗体反应显著延缓。在研究规模化饲养的群体疫病的流行时,不能仅仅考虑某一种病毒的感染而必须考虑到多重病毒感染及其间的相互作用,要考虑到群体的免疫抑制状态,这种免疫抑制状态增强了大肠杆菌、沙门氏菌、葡萄球菌、支原体、霉形体等的易感性,如果从这一角度来研究我国鸡群的流

行病学,将有助于阐明为什么在对ND采取高强度免疫条件下,仍不能有效地控制NDV的流行。

家禽感染免疫抑制性病毒后,有些具有明显临床症状,大多则呈隐性感染和慢性感染,成为病毒的携带者和散播者。

病毒可通过接触水平传播,还可通过鸡胚垂直传播。如果种鸡胚中有这类病毒存在,会使整批雏禽携带病毒,造成全群传染;如果制造疫苗的鸡胚中个别被病毒污染,整批疫苗就会被污染,导致该疫苗免疫鸡群全群感染。而且雏禽易感,造成严重后果。

流行病学调查表明,我国鸡群中这类病毒的感染普遍存在。这种现象与鸡群免疫抑制状态发生关系更为密切。如IBDV与其它病毒的共同感染较为普遍。个别中等毒力的IBDV活疫苗即有造成免疫抑制的可能性。

免疫抑制性疾病各种感染形式的检测结果表明,二重及多重并发病的情况很普遍,其中以MDV+ CIAV和MDV+ALV最为常见。蒋玲艳等的调查发现,CIAV感染病例中MDV的阳性率为38.31%,而在无CIAV感染的病例中MDV的阳性率仅为4.94%;而且在MDV感染病例中CIAV的阳性率也高达72.84%。说明二者之间具有明显的相互促进作用。

广西大学韦平教授等2000年5月至2004年7月对广西、安徽、山东、河南四省186个商业群的病、死鸡4600份样品进行检测:发现5种免疫抑制性疾病均有发生和流行,群及个体的发病率分别为CIA (64.74%和28.3%)、IBD (48.67%和20.78%)、MD (36.42%和11.65%)、RE (13.29%和4.58%)、AL (12.14%和3.72%)^[3]。

3 病毒性免疫抑制病的免疫抑制机理

能够引起免疫抑制疾病的病毒在致病作用上

存在一个共同的特点,即大都侵害机体的免疫器官,引起免疫器官变性,坏死或细胞凋亡等病理变化,导致T、B淋巴细胞等免疫细胞的数量减少,功能降低。下面将具体介绍近年来在世界家禽业中常见的几种可导致免疫抑制的病毒性疾病及其作用机理。

3.1 MDV引起免疫抑制的机理

MDV属疱疹病毒科,可引起鸡、火鸡等家禽淋巴组织增生而导致恶性肿瘤。近年来,由于强毒株(vMDV)、超强毒株(vvMDV)等的出现,使得以往的疫苗保护力降低,发病及死亡率提高,所造成的免疫抑制使机体易受多种病原体的感染。

MDV在脾、法氏囊及胸腺等免疫器官引起淋巴细胞的溶细胞感染是引起免疫抑制的主要原因。MDV从呼吸道经吞噬细胞吞噬进入体内后,很快在脾脏、法氏囊和胸腺等主要免疫器官引起溶细胞感染,并于第3~6天达到高峰。靶细胞主要是B淋巴细胞,也包括一些T淋巴细胞。Witter等发现,MDV强致瘤株可因严重的溶细胞感染而导致更严重的淋巴器官萎缩与早期死亡综合征的发生,被称为早期溶细胞感染。易感鸡在2~3周后,会再次发生溶细胞感染,进一步损害淋巴器官,导致法氏囊和胸腺更严重的萎缩,被称为第二期溶细胞感染,从而引起机体持久的免疫抑制。

淋巴细胞的溶细胞感染使T淋巴细胞被激活并大量聚集,从而为肿瘤细胞转化提供了靶细胞,这此转化的T细胞多数为 CD_4^+ 细胞,由于T细胞转化为肿瘤细胞,使得发挥作用的T细胞数减少,研究表明感染vMDV鸡 CD_4^+ T细胞数量显著下降, CD_8^+ T细胞数量虽增加,但功能发生缺陷。B细胞的溶细胞感染,使体液免疫受到抑制,T细胞的肿瘤细胞转化又使机体细胞免疫机能降低,从而形成严重的免疫抑制。

3.2 IBDV引起免疫抑制的机理

IBDV属双RNA病毒科,可引起3周龄以内或更大的雏鸡发病和死亡,同时可引起低日龄感染鸡产生严重的、长期的免疫抑制。IBDV主要以B细胞为靶细胞是其造成免疫抑制的主要原因。IBDV主要感染未成熟的B细胞或B细胞前体细胞,使之很快变性或坏死,受损害的靶器官为淋巴器官,最严重的是法氏囊,3~6周龄鸡的囊发育最完全,因此最易感,感染囊增大到正常大小的5倍,水肿并充血,带有条纹^[1]。淋巴滤泡内的B细胞大量裂解死亡,网状细胞呈凋亡的

过程,器官最终萎缩^[4]。脾脏、胸腺和盲肠扁桃体也受到类似的损害,但程度比法氏囊的要轻,恢复也较快。哈德尔氏腺也受到严重损害,1~7周龄内的雏鸡被IBDV感染后,其内浆细胞的数量比正常雏鸡可减少5~10倍。这一减少是暂时的,可在14天后得到恢复^[4]。

另外,IBDV感染引起免疫抑制可能与抑制性T细胞(Ts)有关。研究表明,感染IBDV的雏鸡法氏囊有大量的T淋巴细胞,它们能抑制正常脾细胞对分裂原的应答,这些细胞很有可能是Ts细胞,而且发现这些细胞培养物的上清液同样能产生抑制效应,说明可溶性细胞因子与免疫抑制的产生有关^[5,6]。IBDV感染鸡对多种疫苗免疫的抗体应答水平受到抑制,对低日龄感染者影响最严重。

3.3 CIAV引起免疫抑制的机理

CIAV属圆环病毒科,可引起鸡群的再生障碍性贫血和全身淋巴组织萎缩性免疫抑制病,造成鸡只大批死亡及对多种病原的易感性增强和疫苗的免疫失败。CIAV的主要靶细胞是骨髓的成血细胞和胸腺皮质细胞。研究表明,感染CIAV鸡胸腺细胞发生凋亡^[7]。刚出壳不久就被感染的鸡胸腺和骨髓损害最为严重。法氏囊、脾脏、盲肠扁桃体等免疫器官同样可受感染,使其淋巴细胞数量明显减少^[8],结果导致机体的严重淋巴衰竭、骨髓损伤及淋巴器官萎缩。CIAV还可直接破坏 CD_4^+ 、 CD_8^+ T细胞。因为母源抗体对早期CIAV感染具有抵抗作用,所以目前多采用疫苗免疫种鸡群的方法进行控制。

3.4 REV引起免疫抑制的机理

REV属于反转录病毒科,可引起多种禽类症状不同的综合征,包括急性网状细胞瘤、慢性淋巴瘤和生长抑制综合征等。REV感染导致法氏囊萎缩,影响B细胞的分化成熟,而REV致瘤基因v-rel可引起B淋巴细胞转化成肿瘤细胞^[1],同时 CD_4^+ T细胞(辅助性T细胞)亚群数量急剧下降。另外,REV感染引起免疫器官IL-2及IFN等重要细胞因子分泌减少,从而导致体液免疫和细胞免疫功能障碍。

3.5 ALV引起免疫抑制的机理

ALV属于反转录病毒科,可导致各种传染性肿瘤,如淋巴细胞增多症、成红细胞增多症、髓细胞增多症、髓细胞瘤、内皮瘤、肾胚细胞瘤等,以淋巴细胞增多症最为常见^[1]。ALV感染使B淋巴细胞发生转化形成肿瘤细胞,正常B细胞可由IgM发育为IgG,而转化了的B细胞就失去了这一能力^[9],从而影响IgG

的合成,因为IgG是体液免疫抗感染的主力,所以B细胞的肿瘤转化使机体体液免疫受到抑制。ALV的感染还可影响T淋巴细胞的成熟与分化,干扰IL-2的合成^[10],从而使机体细胞免疫也受到抑制。

除上述5种病毒感染可引起免疫抑制外,鸡传染性关节炎病毒(呼肠孤病毒ReoV)、新城疫病毒、传染性喉气管炎病毒等也可引起免疫抑制。

4 病毒性免疫抑制病诊断技术

病毒性免疫抑制病的早期确诊是及时发现和有效控制这类疾病的关键。血清学、免疫学、病理形态学、分子生物学技术等结合临床症状的诊断技术和方法几乎深入到整个禽病防治研究领域。已建立了PCR方法、ELISA方法、核酸探针技术、免疫荧光诊断技术等检测病毒的方法。如扬州大学的新城疫强病毒快速ELISA诊断试剂盒、河南农科院IBD胶体金诊断试剂盒、中国农业大学淋巴白血病ELISA诊断试剂盒、崔治中教授研制的禽网状内皮增生病毒的单抗免疫诊断试剂盒。

有些诊断技术目前仅停留在实验室阶段,制约了生产中对免疫抑制病的有效诊断和控制。

5 病毒性免疫抑制病的防制

5.1 认真做好生物安全措施

饲养场和居民区距离最少1000米,最好3000米。并且建立安全消毒制度,加强安全管理,尤其种鸡场十分重要。做好种禽病毒性免疫抑制病的检验,保证种禽的健康,否则免疫抑制性疾病的病原可感染种鸡群后引起垂直传播。

5.2 选择安全的疫苗和科学的免疫程序

由于引起禽类免疫抑制的病毒基因变异,强毒株和超强毒株的出现,以及中等毒力或低毒力疫苗可能引起免疫抑制。对使用污染的鸡胚成纤维细胞生产活度疫苗(如MD细胞结合疫苗、禽痘疫苗等)所导致的接种感染。这样对传统疫苗产生挑战,基因工程疫苗和免疫佐剂疫苗成为研究方向。长江大学研制出鸡传染性法氏囊病基因工程亚单位油乳疫苗,免疫保护试验结果显示,该疫苗不带毒,对鸡的法氏囊不造成损伤,对其他疫苗的免疫作用无干扰。目前,CIA、MD、IBD、ND、和Reo疫苗仍以传统疫苗为主,在养禽生产中对预防疾病的发生起到一定的作用。迄今为止AL尚无有效疫苗预防。

法氏囊的免疫程序和新城疫的免疫程序应注意对免疫器官的影响。免疫增强剂IL-2与疫苗的联

合使用可提高机体免疫应答能力。

5.3 使用免疫增强剂

许多研究着眼于使用免疫增强剂以防止免疫抑制的发生,在免疫的同时给予免疫增强剂,从而提高机体免疫功能来避免免疫抑制的发生。一些中药复方及提取物、干扰素、肿瘤坏死因子、鸡转移因子及白细胞介素等可作为免疫增强剂。当然,更重要的是提高和改进对免疫抑制性病毒感染的检测手段,将其对养禽业的影响控制在尽可能低的水平。

“及早诊断、有效预防、净化消失”是预防本病的根本原则,选用有效疫苗和药物解除免疫抑制状态则是有效预防该类疾病发生的最好措施,加强诊断搞好净化,是消灭这类疾病的根本保证。

参考文献:

- 1 陆承平. 兽医微生物学. 北京:中国农业出版社,2002,(3).
- 2 罗玉均. 免疫抑制的发生及其预防. 畜牧兽医科技信息,2005,(07):8-9.
- 3 韦平. 四川区商业鸡群多种免疫抑制性病毒共感染的研究. 大连:中国畜牧兽医学会禽病学分会禽流感及免疫抑制论坛论文集,2005,10:89-95.
- 4 毛炳宗,马晓丽,赵晖等. 人工感染IBDV鸡法氏囊的电镜研究. 畜牧兽医学报,1998,29(5):455-461.
- 5 Tanimura N, Sharma J M. Appearance of T cells in the bursa of Fabricius and cecal tonsils during the acute phase of infectious bursa disease virus infection in chicken. Avian Dis, 1997, 41: 638-645.
- 6 Kim I -J, Jagdev M, Sharma. IBDV -induced bursal T lymphocytes inhibit mitogenic response of normal splenocytes. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2000, (74): 47-57.
- 7 Jenrisen S H, Wagenaar F, Pol J M, et al. Chicken anemia virus causes apoptosis of thymocytes after in vivo infection and of cell lines after in vitro infection. Avian Dis, 1979, 23: 366-385.
- 8 Colud S S, Lillehoj H S, Rosenborger J K. Immune dysfunction following infection with chicken anemia agent and infections bursal disease virus I kinetic alteration of avian lymphocyte subpopulations J. Veterinary Immunology and Immunopathology, 1992, 34: 337-352.
- 9 Crittenden L B, H J kung. Mechanism of induction of lymphoid leucosis and related neoplasms by avian leukosis virus In : J. M. Goldman and O. Jarrett (eds). Mechanisms of viral Leukemogenesis. Charchill Livingstone, Edinburg, Scouand, 1984, 64-88.
- 10 Hirota Y, Martin M T, Yiljanen M, et al. Immunopathology of chickens infected in ovo and at hatching with the avian osteopetrosis virus MAV 2-O. Eur J Immuno1, 1980, 10: 929-936.