



猪繁殖与呼吸综合症的感染特性与防控分析

范亚楠, 陈曦, 王维, 史茹楠, 何长生, 朱良强

(安徽省动物疫病预防与控制中心, 安徽合肥 230091)

摘要:猪繁殖与呼吸综合症(porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRS)是影响全球猪业生产的病毒性疫病之一,我国又将其称“蓝耳病”。PRRS是由猪繁殖与呼吸综合症病毒(PRRS virus, PRRSV)感染引起的,在我国广泛流行,给养猪业造成严重经济损失。由于PRRSV能够引起猪只的免疫抑制,从而增加细菌性继发感染的几率,进而影响其它疫苗的免疫效果,此外,PRRSV抑制宿主免疫反应有利于PRRSV持续感染。当前商品化疫苗不能同时满足有效性和安全性,弱毒活疫苗的应用,进一步提高了PRRSV变异和重组的几率,使得PRRS成为世界上最具挑战性的病毒性传染病之一。本文总结分析了PRRS防控难点,针对不同状况下猪群提出防控建议,以期PRRS防控和净化提供思考。

关键词:猪繁殖与呼吸综合症;感染;防控;净化

[中图分类号] S811 [文献标志码] A [文章编号] 1004-6704(2024)-04-0098-04

Infection Characteristics and Prevention of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome

FAN Yanan, CHEN Xi, WANG Wei, SHI Runan, HE Changsheng, ZHU Liangqiang

(Anhui Center for Animal Disease Prevention and Control, Hefei, Anhui 230091, China)

Abstract: Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) is one of the viral diseases affecting the global pig industry, and it is also called "blue ear disease" in China. PRRS is infected by porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV), which is widespread in China and has caused serious economic losses to pig industry. PRRSV can cause immunosuppression in pigs, thereby increasing the probability of bacterial secondary infection, and thus affecting the immune effect of other vaccines. In addition, PRRSV inhibits the host immune response, which is conducive to the persistence of PRRSV infection. Current commercial vaccines cannot meet the requirements of both efficacy and safety, and the application of live attenuated vaccines further increases the probability of PRRSV mutation and recombination, making PRRS one of the most challenging viral infectious diseases in the world. This paper summarized and analyzed the difficulties of PRRS prevention and control, and put forward prevention and control suggestions for pigs under different conditions, in order to provide thoughts for PRRS prevention and control and purification.

Key words: porcine reproductive and respiratory syndrome; infection; prevention and control; purification

PRRSV是一种有囊膜的病毒,基因组为单股正链RNA,与小鼠乳酸脱氢酶增高症病毒(lactate dehydrogenase elevating virus, LDV)、马动脉炎病毒(equine arteritis virus, EAV)和猴出血热病毒

(simian hemorrhagic fever virus, SHFV)均归套式病毒目(Nidovirales)、动脉炎病毒科(Arteriviridae)、动脉炎病毒属(Arterivirus)。PRRS病毒粒子外观相对光滑,为直径约50~60 nm的球形或者椭圆形粒子。PRRSV基因组包含5'帽子和3' poly(A)尾,全长约15.4 kb,含有11个开放阅读框:ORF1a、ORF1b、ORF2a、ORF2b、ORF3-ORF7、

[收稿日期] 2024-04-29

[第一作者] 范亚楠(1993-),女,兽医师,主要从事动物疫病防控工作。E-mail:1984615158@qq.com

ORF5a 和 ORF2(TF)。ORF1a 和 ORF1b 占基因组的 75%,为 PRRSV 的非结构蛋白(Nsp)编码区,编码两个大的病毒复制酶多聚蛋白 pp1a 和 pp1ab,由 ORF1a 编码的 3 种蛋白酶切割成至少 14 种非结构蛋白,其中位于 ORF1a 的 Nsp2 编码区变异最大,ORF1b 相对比较保守。剩余 25%的基因组编码 8 个结构蛋白,ORF2a、ORF2b、ORF3、ORF4、ORF5a 编码的 5 个膜蛋白 GP2a、E 蛋白、GP3、GP4、GP5a,为病毒的次要结构蛋白,ORF5-ORF7 分别编码糖基化囊膜蛋白 GP5、非糖基化膜蛋白 M、核衣壳蛋白 N,为病毒的主要结构蛋白^[1]。结构蛋白编码区 ORF5 在基因 1 型和 2 型之间的差异大,作为分析 PRRSV 变异和演化的重要靶基因^[2]。

1 PRRSV 的流行情况

PRRSV 于 1980s 末、1990s 初在北美洲和西欧几乎同时出现,根据基因组核苷酸序列及抗原性的差异,PRRSV 分为两个基因型,即以欧洲毒株(Ielystad virus, LV)为代表的基因 1 型和以北美洲毒株 VR-2332 为代表的基因 2 型。基于 ORF5 基因的核苷酸序列分析,基因 1 型 PRRSV 可分为三个亚型(subtype I、II、III),而基因 2 型 PRRSV 可分为 9 个谱系。我国首例 PRRS 于 1995 年在华北地区发现^[3],迅速传播至北方地区,随后传至我国中部、南部地区^[4]。2006 年在我国南方地区暴发了高致病性 PRRS(HP-PRRS),临床上传播速度快,引起更高的发病率与死亡率,给我国养猪业带来了巨大的经济损失^[5]。2013 年后,NADC30 成为我国流行的优势毒株。当前,我国 PRRSV 呈现毒株多样性的特点,流行毒株以 PRRSV-2 谱系 I 的类 NADC30 毒株及其与属于谱系 8 的减毒活疫苗演化病毒的重组毒株为主,谱系 I 的类 NADC34 毒株的流行范围有所扩大,部分地区 PRRSV-1 的检出率升高。

PRRS 在我国被列为二类动物疫病,冬春季节高发,其流行特点和病原学特性决定了该病毒一旦在猪群中出现,就会很快通过空气、接触等途径传播开。近年来,受非洲猪瘟疫情影响,散养户由于生物安全防护水平较低,承担经济损失能力差,加上 2023 年猪肉价格低靡,散养数量减少,猪业养殖以规模化、集成化养殖为主。在非洲猪瘟防控压力下,规模养殖场的生物安全防护措施不断加强,PRRSV 在规模场之间的传播和流行趋势下降,以场内流行和散发性疫情为主;受气候环境影响,PRRS 阳性场

疫情发生不稳定,在秋末和冬春季节发病率升高;PRRS 阳性稳定场猪群状态较为稳定,疫情发生风险相对较低,应严防新毒株传入;PRRS 阴性场,要更加严格做好生物安全管理和动物疫病防控措施,避免因病原传入导致疫情发生,造成严重损失。

2 PRRSV 感染特性

猪是唯一已知的 PRRSV 天然宿主,PRRSV 可以通过呼吸道和生殖道侵入猪体内,完全分化的猪肺泡巨噬细胞是 PRRSV 感染的主要靶细胞,经过体外细胞系测试,仅非洲绿猴胚胎肾细胞 MARC-145 可以完全允许 PRRSV 体外复制^[6]。PRRSV 通过标准网格蛋白介导的内吞作用进入宿主细胞。病毒基因组在内核体酸化和膜融合后被释放到细胞质中。有大量数据证明 CD163 在病毒脱衣壳以及病毒基因组释放过程中发挥作用,是介导病毒内化和分解的主要受体。有研究表明,过表达 CD163 使一些非感染细胞对 PRRSV 易感^[7]。PRRSV 感染至少可分为急性感染期、发展期和转归期 3 个不同的阶段,这 3 个阶段在免疫学、病毒学和临床疾病方面都有独特性。急性感染期肺部是感染的首选部位,病毒的复制主要在肺部和上呼吸道的巨噬细胞和树突状细胞,导致感染后的 6~12 h 表现病毒血症,尽管循环抗体的存在,病毒血症可能会持续数周。第二阶段的持续感染期,病毒复制减弱,在血液和肺中检测不到病毒,猪只不再表现明显的临床症状,此时,病毒复制主要在淋巴器官,包括扁桃体和淋巴结,但不包括脾脏^[8-9]。病毒在淋巴结内的持续复制是病毒通过口鼻分泌物和精液有效传播给易感猪的原因。随后,病毒复制逐渐减弱直至消失,走向病毒感染的最后阶段,其感染后的复制可以维持长达 250 d,淋巴器官是病毒复制的最后场所^[10]。

PRRSV 感染的主要临床症状以繁殖母猪流产、产死胎、早产、产弱仔、木乃伊胎和各年龄段生长猪(尤其仔猪)的呼吸道疾病为主要特征,并且容易引发生猪呼吸道疾病相关的继发感染,公猪的临床表现为厌食、嗜睡、精液的数量和质量下降等症状。PRRSV 感染后的具体临床症状会因病毒毒株、宿主的易感性和免疫状态等的不同而呈现不同的表现。高致病性 PRRSV 引发高热、精神抑郁、厌食、皮肤潮红出血、呼吸困难、共济失调、瘫痪等临床症状,伴随高发病率、高死亡率^[11]。

3 PRRS 防控难点

2018 年非洲猪瘟在国内暴发以来,国内规模猪

场均配套了更完善的生物安全设备,生物安全体系也更加健全,尽管生物安全设备的完善和生物安全防控措施的落实增加了生产成本,但其有效、可行,行业内猪病防控生物安全理念和意识有所提升。加上非洲猪瘟等重大动物疫病分区防控工作方案的落实,降低了动物疫病跨区域传播风险;无疫小区和净化场申报建设的大力推进,使得规模猪场养殖的规范性、安全性、科学性进一步提升,对 PRRSV 防控也起到积极作用。但是规模场 PRRS 疫情依旧时有发生,PRRS 防控和净化仍然具有很大的挑战性,分析其原因主要有以下几点。

3.1 PRRSV 毒株特性

一是 PRRSV 毒株变异快、毒株存在多样性和复杂性。PRRSV 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶缺乏 3'-5'校正功能,无法修正 PRRSV 复制过程中发生的碱基突变,不可避免的出现突变病毒。并且毒株易发生基因重组,不同毒株之间的重组增加了 PRRSV 的多样性。PRRSV 感染后,在宿主选择压力下,病毒在拮抗宿主天然免疫的过程中,一些有利于免疫逃逸的突变逐渐保留,促进了病毒的突变^[12]。疫苗研发的进程很难与毒株变异和重组的速度相匹配。二是 PRRSV 可以引起宿主免疫抑制。PRRSV 可以抑制细胞和猪体干扰素的产生,在感染早期通过抑制 NK 细胞的细胞毒活性等来抑制宿主的先天性免疫,PRRSV 感染会延迟中和抗体的产生,感染后 7~9 d 引起抗体反应,早期产生的 N 蛋白抗体和一些非结构蛋白抗体并没有中和效应,对 PRRSV 感染起不到保护作用,血清中和抗体出现较晚,一般在感染后 28 d^[13-14],进而引起继发感染和降低其他疫苗的免疫效果,还会造成宿主 PRRSV 持续感染。

3.2 生物安全措施不到位

我国猪场大多选址上没有形成良好的天然防控屏障,一些小规模场无空气过滤系统。场内外生物安全措施不到位,人员、消毒等生物安全管理制度不健全,在引种、引精管理上,隔离、检测不到位造成毒株的传入。

3.3 疫苗应用的局限性

国内用于 PRRS 免疫的商品化疫苗可分为三类,分别为弱毒疫苗、灭活疫苗和基因工程疫苗,均不能提供完全的免疫保护,灭活苗和弱毒活疫苗已被广泛应用。PRRS 灭活苗引起的体液免疫应答不完全,免疫效率不高,存在免疫剂量大,免疫次数多,产生免疫保护需要的时间长等特点^[15]。并且

PRRSV 具有抗体依赖性增强作用,灭活苗诱发低水平滴度的特异性抗体协助病毒进入靶细胞,增强 PRRSV 的复制,导致 PRRSV 持续性感染^[16]。弱毒活疫苗能在体内复制,增加排毒风险。疫苗毒在体内复制增加了免疫原的数量,诱导宿主产生更好的细胞免疫,有利于 PRRSV 的清除,但接种弱毒活疫苗后,猪体内的病毒血症可持续 4 周,疫苗毒可在阴性猪群中传播,而疫苗毒在带毒猪和易感猪之间的传播过程中易发生变异,可能导致产生与疫苗毒同源性较高的强毒力毒株并引起流行^[17]。并且现有的 PRRSV 疫苗对同源毒株的感染在一定程度上起免疫保护作用,对异源感染起部分保护作用。尽管产生的 PRRSV 特异性中和抗体可以在一定程度上保护猪免受同源攻击,但要完全保护,需要更高滴度的抗体,疫苗毒还存在适应宿主选择压力下的毒力返强的问题,其对野毒的不完全保护使得弱毒活疫苗的应用存在瓶颈。

4 PRRS 防控与净化

2021 年,农业农村部在推进动物疫病净化工作中,将 PRRS 列入需净化的重大动物疫病中,推进 PRRS 在种猪场的净化工作。截至 2023 年底,全国建有 7 家国家级猪繁殖与呼吸综合征(非免疫)净化场。基于我国当前 PRRSV 毒株多样性,又出现混合感染的现状,避免场群新毒株的传入和重组毒株的出现是降低 PRRSV 暴发的关键。针对不同状态的猪群,开展“一场一策”的防治措施,有利于实现 PRRS 的净化。

4.1 阴性场防控措施

由于 PRRS 流行现状的复杂性和防控难度大,阴性场不建议免疫 PRRS 疫苗。在 PRRS 防控上应侧重于生物安全措施。一是要严防输入,坚持自繁自养的生产模式,确实需要引种和引精时,要严格做好隔离检测。二是做好生物安全防控措施,落实好各环节的消毒,加强饲养管理包括饲养密度、温湿度、通风等,避免养殖过程中发生应激。场内划分净区和污区,做好防鼠、防鸟、驱蚊等措施。落实人员、车辆、猪只、饲料、物资的生物安全管理制度,降低途径传入风险。

4.2 阳性场防控措施

阳性稳定场在不做 PRRS 免疫的情况下,加强生物安全管理,定期监测场内 PRRS 的活跃情况,通过精准剔除逐步转向阴性场。有研究表明,场内暴发 PRRS 疫情时,闭群+紧急免疫能有效防控

PRRSV NADC30 引起的流产风暴^[18]。尽管弱毒活疫苗存在缺陷,但是其能降低感染猪的排毒时间,减轻临床症状,在一定程度上能降低病毒在猪场内的传播,减少养猪生产中的经济损失,在阳性不稳定场和疫情发生场中仍被广泛应用^[19]。一场只能使用一种减毒活疫苗,避免重组风险,选择病毒血症相对轻微和散毒期相对较短的疫苗,考虑配合药物保健综合防控。有研究证明,泰万菌素可以调节猪群 PRRSV 的平均抗体水平,进而调节猪群感染程度,而且可以提升猪瘟和口蹄疫疫苗的免疫效果,常用于生产中 PRRS 暴发或不稳定场的控制^[20]。也有研究证明,板蓝根多糖能显著提高仔猪的 CD3、CD8 淋巴细胞的百分数和特异性抗体滴度,显著增强猪对常规灭活病毒疫苗的免疫应答能力^[21]。

5 结 论

由于当前 PRRS 免疫和致病机制研究不够系统深入,尚没有有效的防治措施,使 PRRSV 依旧威胁着养猪业生产。生产端应持续加强生物安全防控措施,阳性场采取闭群+检测与淘汰的方法,推进猪场尤其是种猪场 PRRS 非免疫净化,减少 PRRSV 污染。

参考文献:

- [1] 谭菲菲,周 智,田克恭. PRRSV-1 在我国的流行现状及其感染防控的研究进展[J]. 中国预防兽医学报, 2022,44(10):1 125-1 130.
TAN F F,ZHOU ZH,TIAN K G. Epidemic status of PRRSV-1 in China and prevention suggestions[J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine,2022, 44(10):1 125-1 130.
- [2] 杨汉春,周 磊. 2022 年猪病流行情况与 2023 年流行趋势及防控对策[J]. 猪业科学,2023,40(2):58-60.
- [3] 郭宝清,陈章水,刘文兴,等. 从疑似 PRRS 流产胎儿分离 PRRSV 的研究[J]. 中国畜禽传染病,1996(2):3-7.
- [4] LOU G M,LIN S R. Outbreak of porcine reproductive and respiratory syndrome in piglets[J]. Vet. Sci,1998, 18 (5):445-447.
- [5] LI Y,WANG X,BO K, et al. Emergence of a highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus in the Mid-Eastern region of China[J]. Veterinary Journal,2007,174(3):577-584.
- [6] KIM H S,KWANG J,YOON I J, et al. Enhanced replication of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus in a homogeneous subpopulation of MA-104 cell line [J]. Arch. Virol. 1993, 133: 477-483.
- [7] 王 慧,冯保亮,吴 丹,等. CD163 基因在猪繁殖与呼吸综合征抗病育种中的研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2023,54(8):3 127-3 138.
WANG H,FENG B L,WU D, et al. Research progress of CD163 gene and disease-resistant breeding on porcine reproductive and respiratory syndrome[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica,2023, 54(8):3 127-3 138.
- [8] WILLS R W,ZIMMERMAN J J,YOON K J, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: a persistent infection [J]. Vet. Microbiol, 1997, 55: 231-240.
- [9] ALLENDE R,LAEGREID W W,KUTISH G F, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: description of persistence in individual pigs upon experimental infection. [J]. Virol,2000,74:1 034-1 037.
- [10] LUNNEY J K,FANG Y,LADINIG A, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV): Pathogenesis and interaction with the immune system[J]. Annual Review of Animal Biosciences,2016,4:129-154.
- [11] ZHOU Y J,HAO X F,TIAN Z J, et al. Highly virulent porcine reproductive and respiratory syndrome virus emerged in China[J]. Transboundary and Emerging Diseases,2008,55(3-4):152-164.
- [12] BRAR M S,SHI M,MURTAUGH M P, et al. Evolutionary diversification of type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. J Gen Virol,2015, 96(7):1 570-1 580.
- [13] LOPEZ O J,OLIVEIRA M F,GARCIA E A, et al. Protection against porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection through passive transfer of PRRSV-neutralizing antibodies is dose dependent[J]. Clinical and Vaccine Immunology,2007,14 (3):269-275.
- [14] LOPEZ O J,OSORIO F A. Role of neutralizing antibodies in PRRSV protective immunity[J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2004, 102 (3): 155-163.
- [15] 曹 斌,王海燕,周广生,等. 不同类型猪蓝耳病疫苗的体液免疫效果比较[J]. 中国动物检疫,2010,27(8): 51-52.
CAO B,WANG H Y,ZHOU G SH, et al. Comparison of humoral immunity effects on different types of PRRS vaccines[J]. Chinese Journal of Animal Health Inspection,2010,27(8):51-52.