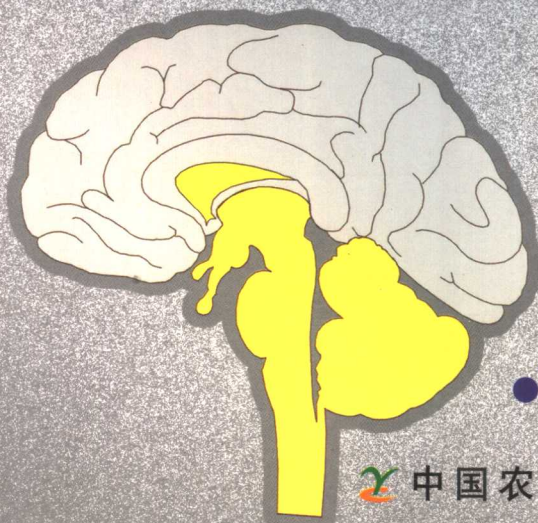




动物传染性海绵状脑病

赵德明 主编



 中国农业出版社

图书记录(CIP) 目录编委书图

动物传染性 海绵状脑病

赵德明 主编

中国农业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

动物传染性海绵状脑病 / 赵德明主编. —北京: 中国农业出版社, 2005. 9

ISBN 7-109-10059-6

I. 动... II. 赵... III. 动物疾病: 传染病: 脑病-基本知识 IV. S855

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 096307 号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)

(邮政编码 100026)

出版人: 傅玉祥

责任编辑 黄向阳

中国农业出版社印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

2005 年 9 月第 1 版 2005 年 9 月北京第 1 次印刷

开本: 787mm×960mm 1/16 印张: 25

字数: 448 千字 印数: 1~2 000 册

定价: 58.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

主 编 赵德明

编著者 (按姓氏笔画排序)

马贵平 王传武 王金秀 王辉暖

白 瑜 宁章勇 孙艳明 刘美丽

李晶晶 杨利峰 杨建民 吴长德

周向梅 孟丽平 郝永新 郝俊峰

徐雪芳 崔亚丽 韩彩霞 赵德明

前言

传染性海绵状脑病 (Transmissible spongiform encephalopathies, TSE) 是一类在多物种之间传播的、100%致死神经退行性疾病。在动物主要包括疯牛病 (Bovine spongiform encephalopathy, BSE)、羊痒病 (Scrapie)、鹿科动物的慢性消耗性疾病 (Chronic wasting disease, CWD)、传染性水貂脑病 (Transmissible mink encephalopathy, TME)、猫科和动物园动物海绵状脑病等。世界各国政府都非常重视该类疾病, 世界动物卫生组织 (OIE) 将该类疾病中的疯牛病列为 A 类动物疫病, 我国政府也将其列为一类传染病。随着全球经济一体化步伐的进一步加快, 国际贸易及国际交往的日趋频繁, 跨国动物疫病在全球扩散的危险不断增加, 形势严峻。目前, 世界上有 20 多个国家和地区发生了 BSE, 在我国周边国家呈流行趋势, 甚至对我国形成了包围态势, 严重威胁着我国动物卫生安全。动物海绵状脑病的危害已从单纯的动物疾病, 扩展到危及畜牧业可持续发展、食品卫生安全、生物安全、国际贸易、医药卫生, 乃至影响到国民经济、社会稳定、甚至成为人类生存的重大问题。

目前, 我国广大的兽医科学工作者, 对各种动物传染性海绵状脑病的流行病学、发生机制、诊断和风险控制了解较少或不够熟悉。为此, 系统、详尽地介绍动物海绵状脑病的相关问题尤显必要。

本书从分子生物学与传染病学、流行病学等多个角度, 系统地阐述了动物传染性海绵状脑病的发生、流行、发病的分子机制, 诊断预防以及与人类健康关系等方面的最新研究进展和必要的基础知识。本书共分为两部分, 第一部分为总论, 详细地介绍了动物海绵

状脑病的发病机制、诊断方法、治疗和风险控制，对朊蛋白基因复合体的生物学特性和作用因子进行了深入的描述；第二部分为各论，分别对疯牛病、痒病、鹿科动物的慢性消耗性疾病、传染性水貂脑病、猫科动物和动物园动物的传染性海绵状脑病从流行病学、临床和病理、诊断和防治等多方面进行了详细的描述。

本书作为一本动物传染性海绵状脑病的专著，在编写过程中，我们力求全面地扩展文献来源，充实内容，加大信息量。内容较为详细、具体，可供科学研究单位、大专院校教学单位、主管部门、畜牧生产单位和广大的畜牧兽医工作者使用。

由于编著者们的专业水平和客观因素所限，书中尚有不足和错误，恳请有关专家和广大读者批评、指正，希望再版时补充、改正。

赵德明

2005年7月于北京

目 录

前言

第一部分 总 论

第一章 动物传染性海绵状脑病概述	3
第一节 朊病毒疾病的介绍	3
第二节 动物传染性海绵状脑病的历史	9
第三节 动物传染性海绵状脑病的发病机制	15
第四节 动物传染性海绵状脑病的诊断方法	18
第五节 朊病毒疾病的治疗	28
第六节 动物海绵状脑病的风险控制	30
主要参考文献	32
第二章 朊蛋白基因复合体的生物学特性	37
第一节 朊病毒的发现及其分离	37
第二节 朊病毒的理化特性	40
第三节 正常朊病毒蛋白的细胞生物学	45
第四节 异常朊蛋白的细胞生物学	48
第五节 朊病毒基因及表达	49
第六节 正常朊蛋白的生理功能	49
第七节 朊病毒蛋白的结构生物学	53
第八节 朊病毒的感染是正常 PrP ^c 蛋白依赖的	56
第九节 朊病毒的扩散和复制过程	56
第十节 PrP ^c 向 PrP ^{sc} 的转化	58
第十一节 PrP ^c 向 PrP ^{sc} 转化的可能机制	58
第十二节 朊病毒的复制机制	62
第十三节 朊病毒的可能作用机制	63
第十四节 朊病毒病传染的种间障碍	64
第十五节 PrP ^{sc} 病原因子的其它假说	66
第十六节 朊病毒研究拟待解决的问题	74

第十七节 朊蛋白构象转变与聚集假说：即致病性朊蛋白原

细纤维的形成 75

主要参考文献 79

第三章 PrP^c 蛋白作用因子 83

第一节 PrP 和蛋白质 X 83

第二节 PrP 和 Cu²⁺ 84

第三节 PrP 和氨基端疏水氨基酸 86

第四节 PrP 和 RNA 86

第五节 其它与 PrP 分子作用的因子 87

主要参考文献 87

第二部分 各 论

第一篇 疯牛病 95

第一章 概述 95

第一节 发生与发展 95

第二节 临床症状与病理变化 101

第三节 促使 BSE 发生的因素与 BSE 发生后 103

全球采取的控制措施 103

第四节 有关 BSE 的思考 108

主要参考文献 114

第二章 流行病学 116

第一节 分布 116

第二节 传播途径 117

第三节 流行特征 119

第四节 BSE 与公共卫生的关系 120

主要参考文献 134

第三章 病原 135

第一节 病原因子的多个科学假说 135

第二节 致病机理 139

主要参考文献 143

第四章 诊断和治疗 145

第一节 诊断 145

第二节 治疗	159
第三节 BSE 诊断研究进展	160
主要参考文献	166
第五章 预防	168
第一节 世界主要发生 BSE 国家采取的预防策略	170
第二节 防治的经验与教训	175
主要参考文献	180
第二篇 痒病	182
第一章 概述	182
第一节 发病简史	182
第二节 我国痒病的研究情况	189
第三节 痒病和牛海绵状脑病的关系	189
主要参考文献	190
第二章 痒病病原	192
第一节 病原的理化特性和抗性	192
第二节 病原株系多样性	194
第三节 病原在感染羊体内的示踪分布	196
第四节 病原的致病特性	197
第五节 病原结构	199
第六节 痒病的发病机理	200
主要参考文献	202
第三章 痒病的流行病学	204
第一节 传染源	204
第二节 传播途径	211
第三节 流行特征和规律	213
第四节 痒病与公共卫生的关系	214
主要参考文献	216
第四章 羊痒病临床与病理	221
第一节 临床症状	221
第二节 痒病感染实验仓鼠的症状	222
第三节 病理变化	223
主要参考文献	224
第五章 羊痒病的诊断	227

第一节 临床检查	227
第二节 实验室诊断	229
主要参考文献	240
第六章 关于羊痒病的思考	243
第一节 羊痒病与其它疯牛病之间的关系	243
第二节 羊痒病是 BSE 的上游控制关键	245
第三节 羊痒病与人类健康的思考	246
第七章 近年来羊痒病调查结果	250
主要参考文献	257
第三篇 慢性消耗性疾病	260
第一章 概述	260
第一节 发生历史	260
第二节 世界分布	262
第二章 致病因子	264
第一节 致病因子	264
第二节 易感动物	273
第三节 致病因子的体内示踪分布	274
第四节 发病进程	274
第五节 发病机理	274
第三章 流行病学	276
第一节 传染病	276
第二节 传播途径	276
第三节 流行特征和规律	278
第四节 CWD 与公共卫生	279
第四章 临床与病理	281
第一节 鹿慢性消耗性疾病的临床诊断	281
第二节 鹿慢性消耗性疾病的病理学诊断	281
第五章 诊断	288
第六章 CWD 与野生动物传染性海绵状脑病的关系	291
主要参考文献	291
第四篇 传染性水貂脑病	293
第一章 概述	293

第二章 病原学	294
第三章 流行病学	301
第四章 临床与病理	304
第五章 诊断	306
第六章 防治	307
主要参考文献	307
第五篇 猫科动物海绵状脑病	308
第一章 概述	308
第二章 流行病学	311
第三章 发病机理	314
第四章 临床与病理	325
第五章 诊断	327
主要参考文献	330
第六篇 动物园动物海绵状脑病	332
第一章 概述	332
第二章 流行病学	334
第三章 临床表现和诊断	338
第四章 发病机理探讨	351
第五章 防制的意义与难点	352
主要参考文献	356
附录 1 TSE 疾病大事记	360
附录 2 420 种反刍动物来源可疑风险物质表	362
附录 3 中国卫生部所列 2 类、85 种牛、羊动物 源性可疑风险物质列表	380
附录 4 可疑具有 TSE 感染性的反刍动物组织	383
附录 5 中国对具有 TSE 感染风险物质的评估原则	387

第一部分

1

总论

第一章 动物传染性海绵状脑病概述

第一节 朊病毒疾病的介绍

一、传染性海绵状脑病基本特征

传染性海绵状脑病即朊病毒病，是由朊病毒引起的人和动物的一组中枢神经系统（CNS）变性疾病。其共同特征是：潜伏期长达数月至数年，甚至数十年；机体感染后不发热、不产生炎症、无特异性免疫应答；可分为散发性、家族性和医源性 3 种类型，均可人工传递给易感实验动物，但大多数朊病毒病在自然条件下不能水平传播；临床上呈现进行性共济失调、震颤、姿势不稳、痴呆、知觉过敏、行为反常等神经症状，病程发展缓慢，但全部以死亡告终；组织病理学病变局限于 CNS，以神经元空泡化、灰质海绵状病变、神经元丧失、神经胶质和星状细胞增生、病原因子 PrP^{sc} 蓄积和淀粉样蛋白斑块为特征，病变通常两侧对称。

二、朊病毒病的疾病谱

目前，已知的朊病毒病有近 10 种，见表 1-1-1。

表 1-1-1 朊病毒病的疾病谱

病 名	发现年代 (报道年代)	证实传染 性年代	易感实验动物	病理发生机理
克-雅二氏病 (Creutzfeldt-Jakob Disease, CJD) 散发性 (spCJD) 家族性 (fCJD) 医源性 (iCJD)	1920、1921	1966	黑猩猩、猴、水貂、猫、仓鼠、小鼠、豚鼠	体细胞突变或 PrP ^s 自发转变为 PrP ^{sc} ，PrP 基因种系突变 ¹ 因接受或接受朊病毒污染的 bGH、硬脑膜、角膜移植或手术器械等感染
库鲁病 (Kuru)	1951 (1957)	1965	黑猩猩、猴、水貂、雪貂、山羊	因食库鲁病死者脑而感染

(续)

病 名		发现年代 (报道年代)	证实传染 性年代	易感实验动物	病理发生机理
人	格-斯综合征 (Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease, GSS)	1928	1981	猩猩、猴	PrP 基因种系突变 (P102L, A117V, F198S, Q217R)
	致死性家族性失眠 (Fatal Familial Insomnia, FFI)	1986	1995	小鼠	PrP 基因种系突变 (D178N 和 M129)
	新型克-雅二氏病 (Variant Creutzfeldt- Jakob Disease, vCJD)	1994	1995	猴、小鼠	BSE 朊病毒感染
动物	(绵羊、山羊) 痒病 (Scrapie)	1730 (1772)	1936	小鼠、大鼠、 仓鼠、沙鼠、水 貂、猴、黑猩猩	具遗传性、易感性、 绵羊的传染性疾病
	(水貂) 传染性水貂脑病 (Transmissible Mink Encephalopathy, TME)	1947	1965	仓鼠、雪貂、 绵羊、山羊、黑 猩猩、猴、浣熊、 臭鼬	被绵羊或牛的朊病毒 感染
	(黑尾鹿、驼鹿) 慢性消耗性疾病 (Chronic Wasting Disease, CWD)	1967 (1980)	1982	猩猩、猴、 雪貂	不明
	(牛) 牛海绵状脑病 (Bovine BSE)	1985 (1987)	1988	小鼠、水貂、 绵羊、山羊、猴、 猪、犏	通过朊病毒污染的肉 骨粉 (MBM) 感染
	(猫) 猫海绵状脑病 (Feline Spongiform Encephalopathy, FSE)	1989 (1990)	1994	小鼠	通过朊病毒污染的肉 骨粉 (MBM) 感染
	被囚禁野生动物 的海绵状脑病 (Spongiform Encephalopathy in captive wild animals, SE)	1986—1993 (1990—1996)	1992	小鼠	通过朊病毒污染的肉 骨粉 (MBM) 感染, 也 可能在种间垂直或水平 传播

注:

1. 与 CJD 有关的 PrP 突变有 P105L, Y145, D178N, V180I, E200K, V210I, M232R 和 PrPS1 - 91 间 2、4、5、6、7、8 或 9 个八肽的插入突变。

2. 自然感染的野生动物宿主有牛科的林羚、好望角大羚羊、阿拉伯大羚羊、大捻、大角斑羚、弯角大羚羊和猫科的非洲狮、猎豹、豹猫、虎、病例总计 24 例, 仅林羚、大捻首发病例作过动物接种试验。

痒病 (Scrapie) 是最古老的朊病毒病, 系朊病毒病的原型。朊病毒的知识大多源于对痒病病原因子的研究, 其它朊病毒病的许多重大进展大多也是借鉴痒病的研究经验取得的。据目前所知, 痒病分布于欧洲、亚洲和非洲许多国家, 我国 1983 年在从英国进口的边区莱斯特羊 (Boder leicester) 中发现 5 例, 于 1988 年被扑灭。

库鲁病 (Kuru) 仅发生于大洋洲巴布亚新几内亚东部高地福尔 (Fore) 人聚居地。1956 年以来已记录病例约 2 600 个。其发生和传播是食用死亡亲属脑组织所致。最初的库鲁病可能是食用克-雅二氏病病人脑组织引起的。革除此陋习后, 发病数迅速下降, 现已几近消灭。该病潜伏期 4~30 月或更长, 除婴儿和刚学步儿童外, 各种年龄的人均可发生。4 岁以上儿童和成年女性多发, 全部病人中成年女性占 70%, 成年男性占 10%, 儿童占 20%。儿童发病与性别无关。早就怀疑库鲁病有传染性, 但未能证实。1959 年美国兽医病理学家 Hadlow 指出该病和痒病相似, 建议借鉴研究痒病的经验进行灵长类人工感染试验。Gajdusek 采纳了这一意见, 于 1965 年以黑猩猩接种试验证实了病人脑组织的感染性, 从而首次证明了人传染性海绵状脑病的可传递性。继而又于 1966 年末证实了 CJD 的可传染性, 并在此基础上根据上述 3 种疾病的共同特征提出了传染性海绵状脑病这一概念。这是朊病毒病研究的重大突破, Gajdusek 因这一卓越贡献于 1976 年荣获诺贝尔奖。

CJD 是最常见的人朊病毒病, 呈全球性分布, 年发病率为 $0.5 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-6}$ 。我国 1989 年首次报道本病病例, 至 1992 年累计报告 28 例, 实际病例数恐多于此数。CJD 可分为散发性、家族性和医源性 3 种类型。散发性 CJD 约占总病例的 85%~90%, 发病年龄平均为 65 岁, PrP 基因无突变, 该病的发生可能与 PrP^c 自发地转变为 PrP^{sc} 或体细胞突变有关。曾怀疑其源于痒病, 但至今无任何可靠的证据。家族性 CJD 约占总病例数的 10%~15%, 迄今已发现 10 多种 PrP 基因突变与本病有关。PrP 基因突变者 40 岁时的发病率约为 1%, 随年龄增长发病率呈指数上升, 80 岁的发病率达 80%, 80 岁以上的几乎都发病。家族性 CJD 病人的脑悬液对实验动物的感染成功率比散发性 CJD 低。医源性 CJD 罕见, 在总病例数中所占比例不足 1%, 系通过朊病毒污染的医疗和诊断器械 (如脑波电极、脑手术器械)、来自潜伏期或漏诊 CJD 病人的组织移植 (角膜、硬脑膜等)、脑垂体生长激素或促性腺激素感染。医源性 CJD 病人 PrP 基因 129 密码子为 V 或 M 纯合子, 法国检查 32 例全部为 VV 纯合子。

三、新发现的几种朊病毒病

1. 致死性家族性失眠症 (FFI)

1986 年 Lugaresi 等首次识别和报道本病, 1995 年通过小鼠接种试验证实其存在传染性。致死性家族性失眠症临床上以治疗无效的顽固失眠、自主神经机能失调和运动体征 (构音障碍、共济失调) 为特征; 发病年龄 20~71 岁, 平均 51 岁; 病程 6~32 个月, 平均 14 个月。致死性家族性失眠症是常染色体显性遗传性疾病, 与 PRNP 单一等位基因 178 密码子突变 (D178N) 有关, 而且突变等位基因 129 密码子编码为 M; 如突变等位基因密码子编为 V 则为家族性 CJD, 故以往与家族性 CJD 混同。据报道, 已发现 5 个家族的成员患致死性家族性失眠症, 病人和可疑病人 24 名。

2. 牛海绵状脑病 (BSE)

BSE 是 1985 年或 1984 年末在英国出现的一种新的朊病毒病, 1986 年确诊, 1987 年 Weels 等正式报道。其特征是精神状态失常、共济失调、感觉过敏和 CNS 灰质空泡化。

BSE 系高蛋白补充饲料肉骨粉 (MBM) 被痒病朊病毒污染所致。MBM 是以绵羊、牛、鸡的下水高温化制生产而成。英国绵羊饲养量大, 绵羊与牛之比为 3.75:1, 且痒病患率达 0.2%, 致大量痒病朊病毒进入化制厂。20 世纪 70 年代至 80 年代初, MBM 生产工艺逐步由使用碳氢化合物溶剂提取的批次法改为连续法, 导致痒病朊病毒未被完全灭活残存于 MBM 中。据统计, 70 年代中期英国的 MBM 约 70% 是批次法生产的, 80 年代初即下降至 10% 左右。此外, 英国乳牛的饲养方法也促使 BSE 发生和流行, 为降低乳牛饲养费用, 80 年代饲料中的 MBM 含量由 1% 猛增至 12%; 乳牛群牛犊 4 周龄前用代乳品喂养, 代乳品蛋白含量约为 16%, 大部分为 MBM。

最近研究证实, BSE 可能存在母源传播, 主要发生于潜伏期晚期, 但概率低, 只靠这种传播方式似不足以使 BSE 持续流行。英国至今已分离到 8 个 BSE 朊病毒分离物, 虽然分离的时间和地点彼此不同, 但生物学特性基本一致, 这表明 BSE 朊病毒似乎只有 1 个或为数很少的毒株。十多年来, BSE 病牛的临床和神经组织病理学无明显变化, 也支持这一观点。小鼠实验 BSE 具有特征性的潜伏期和脑病损图 (病损量变曲线), 不仅不同基因型的小鼠潜伏期相差悬殊, 同一基因型不同品系的潜伏期也明显不同, F₁ 杂种的潜伏期长于其两亲本, 但每个品系对各分离物的潜伏期则基本一致, 同一基因型不同品系间的潜伏期差异在首次小鼠-小鼠传代时即消失。病损图也因小鼠基因型和