

兽医科学与比较医学进展

第 二 集

农业出版社

55
2

兽医科学与比较医学进展

第二集

《兽医科学与比较医学进展》

编审委员会主编

兽医科学与比较医学进展

第二集

《兽医科学与比较医学进展》

编审委员会主编

农业出版社出版 (北京朝内大街130号)

新华书店北京发行所发行 农业出版社印刷厂印刷

850×1168毫米 32开本 7印张 170千字

1983年7月第1版 1983年7月第1次印刷

印数 1-2400册

统一书号 144·2604 定价 0.90元

致 读 者

《兽医科学与比较医学进展》第一集已于1981年秋问世。这个文集是以介绍国际上反映兽医科学与比较医学方面的科学基础为宗旨，从而促进兽医科学与比较医学在我国的合作和发展。第一集由于草创，从内容到形式都有不少缺点。第二集在编选中虽然注意到了这些问题，但改进不多。相信今后随着本文集编译审校力量的加强和同道的建议与支持，一定能再前进一步。

编译者

1982年2月

目 录

病毒性免疫病理学的机理·····	1
针刺对机体防御系统的影响（兽医研究综述）·····	31
猪痢疾研究透视·····	42
繁殖及不育·····	67
环境对实验动物的影响·····	85
围产期死亡率：分娩时适应性变化的某些问题·····	106
高温引起的先天性缺陷·····	133
羊的先天性缺陷·····	155
狗的慢性支气管炎·····	169
家畜肿瘤的流行病学·····	186

病毒性免疫病理学的机理

Barry T. Rouse 和 Lorne A. Babiuk

目 次

- 一、引言
- 二、T 细胞介导的炎症反应
- 三、免疫复合物介导的炎症反应
- 四、对病毒的变应性免疫病理学反应
- 五、病毒感染细胞的免疫破坏
- 六、自身免疫反应
- 七、淋巴细胞肿瘤的起始
- 八、病毒对免疫系统的直接作用

一、引 言

病毒都具有细胞内专性寄生物的通性，但它们同宿主细胞相处后所造成的后果则差异很大。有些病毒，如许多疱疹病毒（herpesvirus）和细小核糖核酸病毒（picornaviruses）会对宿主细胞的新陈代谢造成不可逆转的损害并使其死亡。这样，由于病毒直接破坏大量被其感染的某些细胞而使动物患病。其他病毒，以人的风疹病毒为例，它不溶解细胞，但可影响细胞的新陈代谢，这样就常使细胞的分裂减少，在胎儿就可因此而造成发育异常。许多对细胞无危害作用的病毒，虽然不能直接杀死细胞，

但能以间接的方式引起细胞破坏。这种间接破坏作用的发生是由于病毒（包括细胞溶解型和非破坏型病毒）在被其感染的细胞表面形成非己抗原，这些抗原就成为宿主免疫应答的靶子。我们随后将要讨论，这种由于免疫过程所致的细胞破坏的机理，具有显著的差异。它可能是有益的而使机体康复；也可能是有害的而给宿主造成损害。我们把后者作为免疫病理学来考虑。

对细胞无危害作用的病毒可生存于细胞内，并且这些被其感染的细胞似乎不能立即被免疫过程所破坏。然而，这些被感染的细胞可激起一种炎症反应。这种炎症反应对宿主常常是有害的，尤其是当其发生于“脆弱”（“delicate”）区时，例如在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎（LCM）时，其对脉络膜丛的危害则更为显著（Hotchin, 1974）。人们认为慢性炎症过程是免疫病理学的过程，通常包括抗原致敏的T淋巴细胞的参与和（或）免疫复合物的形成，后者可与炎症产物一同活化补体。病毒可按其他方式触发免疫病理学炎症反应，包括IgE介导的超敏感性机理和按另一途径对补体进行活化。

在某些情况下，炎症反应一开始发生，看来就是“指向错误”（“misdirected”）的，并能损伤某些未感染的宿主细胞，成为人们所说的自身免疫病或免疫介导性疾病。“指向错误”的炎症反应可能就是维思纳（Visna，即绵羊脱髓鞘性脑白质炎）时脱髓鞘作用的机理，有时也可作为犬瘟热病毒感染的一种晚期表现（Lampert, 1978）。此外，慢性炎症反应有时能像发生于鸡马立克病那样，也会发生肿瘤性变化。

有选择地侵害免疫系统细胞（例如淋巴细胞和巨噬细胞）的病毒感染能引起其他免疫病理状态。病毒在这些细胞内的复制能引起免疫抑制，而后者通常又使本来无害的内源或外源性因素成为致病因素。病毒在免疫系统细胞上的另一个作用是引起调节机理发生异常，例如破坏抑制性细胞或损害其作用，这是在一种对

NZB小鼠自身免疫病发病机制的研究中，为多数人所支持的机理 (Talal, 1977)。

本综述的目的，是简要讨论主要从体外模式发现的病毒和感染病毒的细胞能借以触发免疫病理状态的广泛机理。此综述不试图推崇在这一领域里有关工作所有原始作者，但将引证其他述评。本文将先就某一过程能否被认为是免疫病理学的基本原理作一讨

表 1 抗病毒感染的免疫病理学反应

1. 免疫病理学的炎症反应
 - a. T 细胞介导的
 - b. 免疫复合物与补体活化(“毒性”复合物) 介导的
 - c. 抗病毒的变应性反应
2. 免疫介导的病毒感染细胞 (见表 2 举例) 的破坏
3. 自身免疫病的发生
4. 肿瘤病的发生
5. 病毒诱发的免疫抑制

论后，再按表 1 所列的五类，讨论免疫病理学的机理。

本文将提出一些疾病以作为阐明某些机理的实例。读者决不可忽略，第一，在某种疾病中起作用的究竟是哪一种免疫病理过程，几乎总是不十分清楚的；第二，一定有许多机理同时在起作用；第三，其他人也许不一定赞同我们的观点。

二、T 细胞介导的炎症反应

急性感染危害细胞病毒的细胞，其发生的典型事态，就是能在头 2—3 天内发生死亡。在感染部位首先出现成堆的嗜中性白细胞 (PMN) 浸润，随后在血管周围有明显的单核细胞 (MC) 集聚，在感染后的四天左右最明显。病毒的浓度在发生 MC 浸润时便开始急剧减少，在感染后的 7—10 天，当抗体一旦在血液循环内出现时，病毒即完全消失。MC 炎症反应在病毒感染时很典

型，而以前认为此反应对病毒诱发的细胞破坏是非特异的。但这种理论已由Blanden (1974, 1976) 用(先天性) 缺肢畸形病毒(ectromelia virus) 和 McFarlan 和 Johnson (1975) 用 Sindbis病毒在小鼠中所作的试验研究所否定。他们的研究结果清楚表明：MC炎症反应是特异性细胞介导免疫(CMI) 的一种表现。他们用来说明炎症反应在急性感染危害细胞病毒时的性质及其重要性的基本方法有三，第一，在传染性单位出现的时期和发现免疫参数的时期，要作定量测定。免疫参数包括抗体产生、由体内和体外测定所得的CMI、干扰素产生和在炎灶内出现的巨噬细胞。这些研究表明：如可回收的传染单位与特异性T细胞免疫的出现和炎症反应的发生相一致，即可定为病毒排除。炎症反应的实际性质曾用下述方法进行了研究：先用氚化胸腺嘧啶(tritiated thymidine)在不同时期用脉冲注射动物，以使用自动放射照像术检查正在分裂的细胞，同时还进行了识别吞噬细胞的试验。这些方法表明：参与炎症反应的多数细胞是血源性的快速分裂细胞，属于单核—巨噬细胞系统。

第二个用于表示炎症反应特性的方法，是使病毒感染过程与诸如作了胸腺切除和患免疫抑制性疾病后的反应性质进行比较，求得其相关性。此类试验表明：当T细胞应答受到选择性的损害时，康复也要受到损害。

第三，MC炎症反应的性质与作用的直接证明来自继承性转移(adoptive-transfer) 试验。常用的模型是给动物输入不同的细胞群，这些动物不是急性感染并出现坏死病灶的，便是患免疫抑制症的，其病灶内的细胞浸润只能达到最低限度。这些研究清楚显示有两个截然不同的时相。因此，虽然病灶内的多数细胞为巨噬细胞，而在特异性T淋巴细胞出现以后，它们就被吸引至受病毒损害的部位。只有当T细胞被继承地转移时，才出现充分的炎症反应，并降低病毒的水平。T细胞只提供微量的，但却是

炎症反应的基本成分。令人惊奇的是这些T细胞只出现轻微的倾向性，专门在病毒损害的部位集聚。对病毒的MC炎症反应，其病演的先后次序，在迄今所研究的CMI反应中是十分典型的。然而，病演的时间过程，会因病毒不同，而有广泛的差异。

所有上述针对两种危害细胞病毒的三种研究方法，都证明：MC炎症反应起一种保护作用，并有助于病畜的康复。然而，至少在下述三种情况下，炎症反应对宿主是明显有害的，并认为是属于免疫病理学的。（1）感染溶细胞性病毒的细胞破坏发生在病毒、宿主相互作用的后期时；（2）感染非溶细胞性病毒的细胞发生破坏时；（3）抗病毒炎症反应发生于例如脉络膜丛等某些“脆弱”区时。关于第一种情况，人们认为，如宿主应答在传染性充分的病毒尚未聚合或传播前就能成功地破坏感染病毒的细胞，那末，这个细胞破坏过程就可认为是一种保护作用。试验曾表明，T细胞在传染性充分的病毒形成以前，就可破坏感染（先天性）缺肢畸形病毒或牛痘病毒的细胞（Blanden等，1976；Zinkernagel和Anthage, 1977）——这是一种保护现象。可是，如传染性病毒聚合前，被感染的细胞不易遭到破坏，则细胞破坏作用就无保护意义。相反，由于过早地释出细胞内的传染性病毒就能伤害宿主，并加速病毒的传播。此外，正如下文要讨论的那样，如同时存在抗体，那末就可形成病毒—抗体复合体，而共同激起一种炎症反应。有些人已提出，感染麻疹病毒细胞只在病毒聚合以后发生破坏，因此，麻疹也许是病毒感染中能说明炎症性应答造成的细胞破坏是属于免疫病理性质的一个例子（Morgan和Rapp, 1977）。上述试验已在体外进行过，在体内是否如此，犹待确定。

一般都认为抗病毒感染的炎症细胞反应所致的组织损伤，与在同种移植物（homograft）反应和迟发性超敏反应（delayed hypersensitivity reaction）中所观察到的相似，能造成组织损伤。这种损伤在机体的多数部位是可以接受的，这在其结果为

病毒灭活时，更是如此。然而，如发生于小鼠淋巴细胞性脉络丛脑膜炎（LCM）时的脉络膜丛（Porter, 1975）和发生于维思纳绵羊的脑白质，此反应则可认为是有害的。

最后一个关于胸腺依赖性细胞免疫病理反应的例证是，凡能破坏那些感染了非危害细胞病毒的细胞，在无免疫反应的情况下，仍能保持完整和活力。很多病毒都能在细胞内持续存在，并且通常并不破坏宿主细胞。这样的病毒有白血病病毒和绵羊的维思纳、马传贫、阿留申病和LCM病的病毒。然而，在所有这些病例中，T细胞介导的免疫反应（或以后要讨论的其他机理）都可导致细胞破坏。在所提到的病毒中，炎症反应所起的病理作用的实验证据，极大部分都是关于小鼠LCM病毒的。这一论题已经得到多次评论（Nathanson 等, 1975; Doherty 和 Zinkernagel, 1974; Hotchin, 1974），这里只予以简要讨论。LCM病毒是一个令人感兴趣的病毒，因为它提供了一种病毒模式，使 Burnet 能够提出免疫细胞系选择学说。因此，小白鼠在新生期感染后，能造成持久性感染，而很少或不发生免疫学反应，也无炎症反应。Burnet 曾认为这样的小鼠已形成了一种免疫耐受性状态。LCM病毒在体外对小鼠的成纤维细胞也无细胞致病作用。但如成年小鼠进行脑内感染，即可在脉络膜丛造成明显的炎症反应，并常引起死亡。如给感染 LCM病毒并患脉络丛脑膜炎的小鼠以免疫抑制药，通常可使其存活，这与感染急性溶细胞病毒后发生的情况不同。用此观察可证明，炎症反应是致死的真正原因。将免疫细胞继承性转移给已感染病毒并已经药物处理过的动物，结果进一步证实了这种见解是正确的。只有特异性T细胞的继承性转移才能引起疾病，但要推迟产生由大量宿主巨噬细胞构成的炎症病灶。这些试验清楚地表明：疾病是由炎症反应所引起，并且是由T细胞介导的。一些体外研究也支持这个观点，它们证明感染了LCM的成纤维细胞仍然存活，而在免疫T细胞存在的情况下，则很快被破坏（讨论见下）。

虽然LCM是在用来说明“有过失的”(“delinquent”) T细胞所介导的炎症反应时, 研究最多的一种模式, 但其他一些疾病或许也有同样的机理, 请见表2。

在这些疾病中, 有些将在本卷的其他文章中讨论, 其余的我

表2 T细胞介导的免疫病理学炎症反应的疾病举例

反 应	参 考 资 料
1. 种痘后发生的脑脊髓炎	Nathanson, 1975
2. 绵羊脱髓鞘性脑白质炎	Nathanson, 1975
3. 麻疹和犬瘟热的某种迟发的神经症状	Morgan和Rapp, 1977
4. Coonhound 麻痹和急性传染性多发性神经炎 综合症(Guillain-Barre Syndrome)	Cummings, 1972; Arnason, 1975
5. 马立克病(Marek's disease)	Payne 等, 1976

们将在自身免疫一节中详细研究。这里应指出: 有些疾病中的慢性炎症反应, 虽然起初是一种抗病毒反应, 但可呈现自身免疫的特性, 并破坏正常的宿主组织。

三、免疫复合物介导的炎症反应

Arthus首先认为: 抗原和抗体两者都不能单独引起炎症反应, 只有两者的复合物才能够这样。迄今, 已针对一些疾病发病机理的判定和免疫复合沉积物重要性的估价方面, 作了大量工作。它们明显地指出, 复合物的大小和抗原抗体在复合物中的比例, 都对疾病的发生具有重要性。同时, 许多效应酶系统也是被此类免疫复合物所活化的。相关事态在发生中的可能次序或可用下列图解来说明(图1)。这一主题也已有人作了评述(Cochrane和Koffler, 1973; Oldstone和Dixon, 1976)。基本上认为复合物通常在抗原适度过量和复合物小的情况下, 就会陷入小动脉壁或毛细血管床内, 例如肾小球和关节的小动脉壁或毛细血管床。为了俘获循环中的免疫复合物, 需要增强血管的通透性。释放出

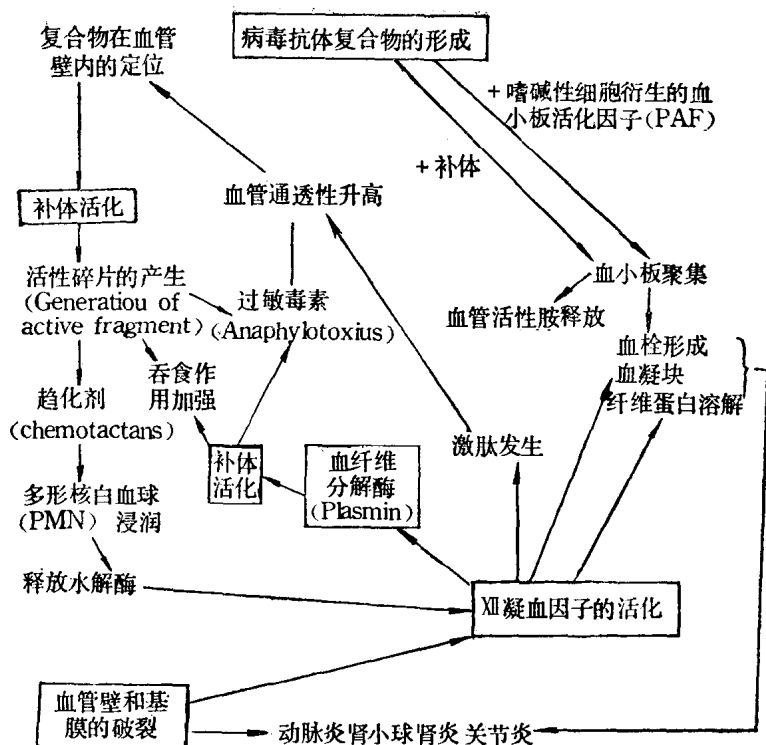


图1 免疫复合物介导的炎症反应里，相关事态发生中可能出现的次序图解

的血管活性胺（如组织胺和5-羟色胺），或许就是通常见到的增加通透性的介质，并且还发现，组织胺和5-羟色胺的拮抗物能降低复合物的沉积和炎症反应（Henson, 1978）。至少在家兔，人们认为其血小板是5-羟色胺的最重要来源。实验早已表明，血小板集聚后，在有补体存在时，与免疫复合物发生反应后即可释放血管组织胺（Humphrey和Jacques, 1955）。使人感到最有兴趣的是，曾有人描述过一种更为有趣的非依赖补体而增加血管通透性的方法，此时携带嗜细胞IgE的嗜碱性细胞在同复合物的抗原部分发生反应后，就会释放一种称作血小板活化因子(PAF)的

介质(Henson和Cochrane, 1971)。PAF随后又能使血小板释放胺。血小板也是通过引起血管血栓形成产生免疫复合物损害的。血管通透性也有可能是其他机理所介导的(见图1)。图1中所示的一种机理就是通过激肽,它是名为凝血因子(Hageman factor)的一种蛋白质活化后的产物(Ulevitch和Cochrane, 1977)。

不管免疫复合物在血管壁内定位的方法如何,重要的后果看来是补体的活化和炎症反应的发生,那些趋化因子(如 C_{5a} 和 C_{567})都会在炎症反应中吸引以多形核为主的细胞。众所周知,补体活化能导致产生若干生物学活性并给细胞膜带来损害,就象补体(C_{5-9} , 细胞膜侵袭单位)在靶细胞表面被活化时所发生的那样(Muller-Eberhard, 1975)。由补体活化所产生的物质中,包括一类过敏毒素,它们能使肥大细胞和嗜碱性白细胞释放血管活性胺,还包括作用于中性白细胞的趋化因子。中性白细胞依靠它的Fc和补体受体与复合物相结合,此过程能触发吞噬和脱颗粒两种过程而释放组织蛋白酶D、E和能分解蛋白的碱性蛋白质(Henson等, 1977)。释放出的酶许多都能在血管壁造成直接破坏和组织学的病变,例如动脉炎、肾小球肾炎、关节炎和脉络膜丛脑膜炎。血管损伤和释放出的某些酶则又能通过活化Ⅶ凝血因子,而使免疫病理损害加重。Ⅶ凝血因子活化和补体活化一样,也能引起范围广泛的生物活性,尤其是激肽的发生,以及产生血浆蛋白溶酶和经由内启动系统造成血液凝结(Ulevitch和Cochrane, 1977)。

在各种病毒病中都已发现循环着的和在组织内沉积着的免疫复合物,这种复合物在非危害细胞病毒的持续性感染中特别明显,例如LCM (Oldstone和Dixon, 1975)、马传贫(Henson和McGuire, 1974)、阿留申水貂病(Porter, 1975)、非洲猪瘟(Pan等, 1975)和猪瘟(Brunner和Gillespie, 1973)。但是,由急性杀细胞病毒所致的某些损害,例如犬瘟热和许多病毒感染所引起的皮疹,也可能是由免疫复合物介导而发生的。

四、对病毒的变应性免疫病理学反应

在Gell和Coombs分类法的 I 型超敏感性反应中, 抗原与细胞表面的IgE或一些Ig亚型发生反应后, 细胞便能释放血管活性胺 (Gell和Coombs, 1968), 这可能是病毒介导炎症反应的一种机理。为使这种机理发生, 在首次致敏性感染以后, 需随之给以第二次致休克剂量的病毒。人类的临床资料已发现上呼吸道的病毒感染与支气管哮喘是有联系的, 并怀疑儿童出现的哮喘发作是由病毒触发的 (Berkovich等, 1970)。这些研究通常会从疑似变应性疾病分离到病毒, 但不能直接证明病毒就是致病抗原。因此, 病毒可能是依靠它具有活化的干扰素而引起变态反应的。这种干扰素随后已经证明能使IgE所致敏的细胞增加组织胺的释放量 (Gresser, 1977)。一些关于由 IgE介导的抗病毒的超敏反应的初期报告, 有的就认为感染呼吸道合胞体的婴儿, 其细支气管炎是一种变应性疾病 (Gardner等, 1970)。这种观点已被驳倒 (Brandt等, 1973; J. Bienenstock, 私人通信)。Bienenstock和他的同事, 曾用单纯性疱疹病毒实验感染家兔, 证明能使其产生IgE抗体 (Day等, 1976), 但想在人体产生同样抗体, 并证明此抗体具有免疫病理学意义的一些尝试都未获得成功 (J. Bienenstock, 私人通信)。作者们尚未发现试图在家畜中证实抗病毒的IgE型抗体的研究, 但很清楚, 这将成为一种所寻求的有意义的研究途径。或许运输热复合症的发病机理中有一部分就是IgE介导的炎症反应, 但这一概念犹待实验证实。

五、病毒感染细胞的免疫破坏

前已论述, 免疫系统在受病毒感染的细胞所造成的破坏, 依

据病毒感染的类型和破坏过程的动力学，可以认为不是有益的，就是免疫病理学的。本节将简要讨论从体外研究中所见到的许多机理，受病毒感染的细胞会因此而破坏。现将其概括列于表3。

病毒所造成的破坏，除受病毒感染的细胞的破坏外，还包括因为病毒的进一步播散以及感染细胞所释放的某些代谢产物而引起的其他组织损伤。从细胞释出的病毒衣壳会产生毒性作用(Ama-ko 和 Dales, 1967)。最熟知的其他产物是双股RNA，它是RNA病毒复制期间所形成的中间体(Carter和deClercq, 1974)。那双股RNA的多种生物学效应已由Carter和deClercq (1974)作过评述。其效应之一是产生干扰素，随后将要讨论，由于它会阻

表3 破坏病毒感染细胞的某些免疫机理

细 胞 毒 性 机 理	参 考 资 料
1. T细胞	Blanden, 1974
2. 正常杀伤细胞	Herberman等,1975; MacFarlan等,1977
3. 巨噬细胞 (非特异的)	Stott等,1975; Lodmell等,1973
4. 巨噬细胞 (“武装了的”)	Evans和Alexander, 1972
5. 抗体依赖细胞介导的细胞毒性(ADCC)	Rager-Zisman 和 Bloom, 1974; Shore等, 1974; Rouse 等, 1976
6. 补体加强的 ADCC	Rouse 等, 1977
7. 补体依赖的细胞介导的细胞毒性	Grewal 和 Rouse, 1979
8. 抗体—补体溶解	Rawls和Tompkins, 1975; Joseph等, 1975
9. 经后各途径的补体活化	Welsh 和 Oldstone, 1977
10. T淋巴细胞释放细胞毒性淋巴激活素	Granger 和 Williams, 1968

止细胞分裂和抑制免疫反应，所以会进而带来一些免疫病理学的后果(Gresser, 1977)。干扰素能助长免疫病理学变化，表现在它能增强免疫反应的效应期。这样，受病毒感染的细胞，其免疫破坏的范围也会增大。干扰素这种增强作用，至少能对抗两种体外的免疫效应机理，那些受病毒感染的细胞会因此而受到破坏，这两种机理就是：T细胞介导的细胞毒性和依赖于抗体的细胞介导的细胞毒性(Babiuk 和 Rouse, 1978; Gresser, 1977)。干扰素

也可增强巨噬细胞的某些功能 (Gresser, 1977), 这种巨噬细胞以前已经讨论, 是在抗病毒炎症反应中所发现的主要细胞类型。

下文将讨论从体外模式所见到的一些免疫机理, 受病毒感染的细胞会因此而受到破坏。

1. T细胞介导的破坏 Brunner 小组首先报道, 特异性T淋巴细胞在体外溶解靶细胞是非常有效的 (Cerottini和Brunner, 1974)。通常用铬酸钠标记靶细胞以检测这种溶解作用。如有 ^{51}Cr 标记物释出, 即作为细胞破坏的标志。从小鼠系统可获得若干显著的T细胞的细胞标记物, 业已清楚地表明, 这是一种T细胞介导的机理。曾有一些人对许多抗原, 包括许多细胞溶解性的和持续性的病毒感染进行了检验 (Blanden, 1974; Doherty 和 Zinkernagel, 1974; Rouse和Babiuk, 1977)。T细胞介导的破坏虽然是特异性的, 但在小鼠系统内, 那些由T细胞所识别的抗原, 看来并不单纯是从病毒来的。因而 Doherty、Zinkernagel、Blanden和其他人 (Doherty和Zinkernagel, 1974) 都有不可辩驳的证据表明, 用主要组织相容性部位所编码的某些抗原, 需要另外加以识别, 至少在鼠类抗病毒T细胞介导的细胞毒性都是这样。T细胞识别机理的确切性质, 仍然是一个需要积极研究的课题。由于此问题超出了本文评论的范围, 并且许多综述已作了透彻的讨论 (Doherty和Zinkernagel, 1974; Blanden等, 1976; Zinkernagel, 1978; Shearer, 1977), 故不再赘述。或许应该指出, 在非啮齿动物中不易证实有遗传限制性存在。因而, 这种限制性不易在下列系统得到证实: 牛 (Rouse和Badiuk, 1977)、兔 (Woan等, 1978) 或犬 (Ho 等, 1978), 在人类所得结果则还有争论 (P.C.Doherty, 私人通信*)。

除了关于直接T细胞介导的直接细胞毒性的识别机理的争论外, 细胞破坏的实际机理仍需进一步明确。此外, 还不可能确切

* 1979年 Shek, W.R 报告, 已证明在狗体内有遗传限制性——原编者。