

口蹄疫

现状与未来

弗朗西斯科·索布林那【西班牙】 主编
埃斯特班·多明戈 【西班牙】

朱彩珠 张强 卢永干 译



中国农业科学技术出版社

口蹄疫

现状与未来

弗朗西斯科·索布林那【西班牙】 主编
埃斯特班·多明戈 【西班牙】

朱彩珠 张 强 卢永干 译



中国农业科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

口蹄疫现状与未来 / (西) 索布林那, (西) 多明戈主编; 朱彩珠, 张强, 卢永干译. —北京: 中国农业科学技术出版社, 2009.8

ISBN 978-7-80233-965-1

I. 口… II. ①索…②多…③朱…④张…⑤卢… III. 口蹄疫—研究
IV. S855-3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 127760 号

责任编辑 刘 建

责任校对 贾晓红

出 版 者 中国农业科学技术出版社

北京市中关村南大街 12 号 邮编: 100081

电 话 (010) 82109704 (发行部) (010) 82106638 (编辑室)

(010) 82109703 (读者服务部)

传 真 (010) 82109709

网 址 <http://www.castp.cn>

经 销 者 新华书店北京发行所

印 刷 者 北京富泰印刷有限责任公司

开 本 787 mm × 1 092 mm 1/16

印 张 26.25

字 数 600 千字

版 次 2009 年 8 月第 1 版 2009 年 8 月第 1 次印刷

定 价 80.00 元

本书由

中国农业科学院兰州兽医研究所

家畜疫病病原生物学国家重点实验室

国家口蹄疫参考实验室

资助出版

原著者名单

Armando Arias

Centro de Biología Molecular
"Severo Ochoa"(CSIC-UAM)
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco
28049 Madrid
Spain

***S.J. Barteling**

Nieuwe Keizersgracht 438
1018 VG Amsterdam
The Netherlands
Email: s.barteling@chello.nl

***Barry Baxt**

USDA, ARS
Plum Island Animal Disease Center
PO Box 848
Greenport
NY 11944-0848
USA
Email: bbaxt@piadc.ars.usda.gov

***Graham J. Belsham**

BBSRC Institute for Animal Health
Pirbright
Woking
Surrey
GU24 0NF
UK
Email: graham.belsham@bbsrc.ac.uk

***Jean Blancou**

11, rue Descombes
75 017 Paris
France
Email: jean.blancou@wanadoo.fr

***F. Brown**

Plum Island Animal Disease Research
Center
P.O. Box 848 Greenport
11944 NY
USA

Vanessa M. Cowton

Dept. of Molecular
and Cellular Pathology University of

Dundee

Ninewells Hospital and Medical School
Dundee DD1 9SY
U.K.

Pablo de Felipe

Centre for Biomolecular Sciences
School of Biology
Biomolecular Sciences Building
University of St. Andrews
North Haugh
St. Andrews KY16 9ST
U.K.

***Esteban Domingo**

Centro de Biología Molecular
"Severo Ochoa" (CSIC-UAM)
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco
28049 Madrid
Spain
Email: edomingo@cbm.uam.es

and

Centro de investigación en Sanidad
Animal (CISA-INIA)
Valdeolmos 28130
Madrid
Spain
Email: edsolans@tinia.es

***Alex Donaldson**

290 London Road
Guildford
Surrey GU4 7LB
UK
Email: DonaldsonA@aol.com

Michelle L.L. Donnelly

Marie Curie Research Institute
The Chart
Oxted
Surrey RH8 OTL
UK

Cristina Escarmis

Centro de Biología Molecular

"Severo Ochoa" (CSIC-UAM)
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco
28049 Madrid
Spain

*indicates corresponding author

Cristina Ferrer-Orta
Institut de Biologia Molecular
de Barcelona (CSIC)
Jordi-Girona 18-26
08034 Barcelona
Spain

***Ignacio Fita**
Institut de Biologia Molecular
de Barcelona (CSIC)
Jordi-Girona 18-26
08034 Barcelona
Spain
Email: IFRCRI@IBMB.CSIC.ES

Mike Flint
Center for the Study of Hepatitis C
Laboratory of Virology
and Infectious Disease
The Rockefeller University
New York
New York 10021
USA

Juan Garcia-Arriaza
Centre de Biologia Molecular
"Severo Ochoa" (CSIC-UAM)
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco
28049 Madrid
Spain

Lorraine E. Hughes
Centre for Biomolecular Sciences
School of Biology
Biomolecular Sciences Building
University of St. Andrews
North Haugh
St. Andrews KY16 9ST
U.K

***R.P. Kitching**
National Centre for Foreign Animal
Disease
Canadian Food Inspection Agency
1015 Arlington Street
Winnipeg
MB R3E 3M4 Canada
Email: Kitching P@inspection.gc.ca

Caroline Knox
Centre for Biomolecular Sciences
School of Biology
Biomolecular Sciences Building
University of St. Andrews
North Haugh
St. Andrews KY16 9ST
U.K

Yves Leforban
Conseil Général Vétérinaire
251 rue de Vaugirard
75 732 Paris Cedex 15
France
Email: yves.leforban@agriculture.gouv.fr

Garry Luke
Centre for Biomolecular Sciences
School of Biology
Biomolecular Sciences Building
University of St. Andrews
North Haugh
St. Andrews KY16 9ST
U.K

***Brian W. J. Mahy**
National Centre For Infectious Disease
1600 Clifton Road N E
Mailstop C12
Atlanta
GA 30333
USA
Email: bxm1@cdc.gov

***Mauricio G. Mateu**
Centro de Biologia Molecular
"Severo Ochoa" (CSIC-UAM)
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco
28049 Madrid
Spain
Email: mgarcia@cbm.uam.es

Encamacion Madinez-Salas
Centro de Biologia Molecular "Severo
Ochoa"
CSIC-UAM
Cantoblanco
28049 Madrid
Spain
Email: emartinez@cbm.uam.es

Kenneth C. McCullough
Immunology Department
Institute of Virology and
Immunoprophylaxis

Mittelhäusern
Switzerland

James E. Pearson
4016 Phoenix St.Ames
Iowa 50014
USA
Email: JPearson34@aol.com

Elizabeth Rieder
United States Department of Agriculture
Agricultural Research Service
Plum Island Animal Disease Center
Greenport
NY 11944-0848
USA
Email: erieder@piadc.ars.usda.gov

***Martin D. Ryan**
Centre for Biomolecular Sciences
School of Biology
Biomolecular Sciences Building
University of St. Andrews
North Haugh
St. Andrews KY16 9ST
U.K
Email: martin.ryan@st-and.ac.uk

***David J. Rowlands**
Division of Microbiology
School of Biochemistry and Molecular
Biology
University of Leeds
Leeds LS2 9JT
UK
Email: d.j.rowland@bmb.leeds.ac.uk

Carmen M. Ruiz-Jarabo
Department of Microbiology and
Immunology
University of California San Francisco
513 Parnassus Avenue
San Francisco
California 94143-0414
USA

***Jeremy Salt**
Pfizer Animal Health
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT3 1DY
UK
Email: jeremy_salt@sandwich.pfizer.com

***Francisco Sobrino**
Centro de Biología Molecular
"Servero Ochoa" (CSIC-UAM)

Cantoblanco 28049
Madrid
Spain
Email: fsobrino@cnb.uam.es

and

Centro de investigación en Sanidad
Animal (CISA-INIA)
Valdeolmos 28130
Madrid
Spain

Gavin R. Thomson
AU - Inter-African Bureau for Animal
Resources
P O Box 30786
Nairobi
Kenya

Nuria Verdaguer
Institut de Biologia Molecular de
Barcelona (CSIC)
Jordi Girona 18-26
08034 Barcelona
Spain
Email: nvmcric@cid.csic.es

***Wilna Vosloo**
ARC-Onderstepoort veterinary Institute
Private Bag X5
Onderstepoort 0110
South Africa
Email: Wilna@saturn.ovi.ac.za

***Mark E.J. Woolhouse**
Centre for Infectious Diseases
College of Med and Veterinary Med
University of Edinburgh
Easter Bush
Midlothian EH25 9RG
U.K.
Email: mark.woolhouse@ed.ac.uk

译者介绍

朱彩珠 女,研究员。1943年出生,1965年毕业于苏北农学院(现扬州大学)兽医专业。参加工作以来一直在中国农业科学院兰州兽医研究所从事病毒病研究,主要参加和主持了猪水泡病的诊断和疫苗研制、矿物油乳化佐剂和猪、牛口蹄疫疫苗研制等多项课题。其中两项分别获1984年和1985年农业部科技进步三等奖。1993~1994年在奥地利联邦动物病毒病防制研究所做高级访问学者。1995年后参与“口蹄疫应急综合防制技术的研究和应用”、国家攀登计划“畜禽重大疫病免疫防制基础研究”,主持并完成其中子课题。2000年参加并主持上海市科委招标项目和天津市重大农业科技合作项目。1997~2005年参与上海“猪口蹄疫O型基因工程疫苗”研制后期的疫苗效检。该疫苗于2005年2月获得农业部颁发的中华人民共和国一类新兽药证书。参加编写《家畜口蹄疫及其防制》一书,发表论文30多篇。执笔撰写《口蹄疫诊断技术》(GB/T 18935-2003)。

张强 男,博士,副研究员,硕士研究生导师。1972年4月出生,陕西省西安市人。中国民主促进会兰州市委员会委员,民进兰州市科技工作委员会主任,兰州市青联委员。1995年毕业于西北农业大学(现西北农林科技大学)兽医系,同年到中国农业科学院兰州兽医研究所口蹄疫研究室工作至今,主要从事动物口蹄疫等重要传染病出入境检疫、防控技术与推广工作。2001年获南京农业大学预防兽医学硕士学位,2006年获中国农业科学院研究生院博士学位。先后参加国家“攀登”计划、“863”计划、国家科技攻关、国家科技支撑计划等省部级科研项目10余项。主持国家科技攻关、国家科技支撑计划、国家基础平台建设项目、甘肃省自然科学基金等省部级项目多项。发表论文50余篇,参编专著5部。已培养硕士研究生9名。现带领的课题组正致力于口蹄疫、山羊痘、绵羊痘等重要动物传染病的防控技术研究工作。

卢永干 男,研究员。1938年出生。1965年毕业于苏北农学院兽医专业。1992年获得国务院政府特殊津贴。在中国农科院兰州兽医研究所工作30多年,先后参与科研管理和病毒病研究。参加和主持了多项有关口蹄疫的课题或国家攻关项目,尤其在口蹄疫检疫诊断技术方面,建立了我国第一个得到国际认可的口蹄疫出入境检疫方法(系列),并在1983~1993年间圆满完成了价值近亿元的出入境活畜,数以万计份样品的检测,检疫结果准确及时,为国家赢得了国际声誉。获奖课题主要有:包括口蹄疫VIA琼脂扩散试验在内的“口蹄疫和猪水泡病三种诊断技术的建立和应用”获1985年国家科技进步二等奖;“口蹄疫系列口岸检疫方法研究”获1992年农业部科技进步二等奖。参与主持的“863”上海“猪口蹄疫O型基因工程疫苗的研究”2005年2月获农业部颁发的中华人民共和国一类新兽药证书。2006年2月通过国家成果鉴定,2007年1月获教育部技术发明二等奖。发表论文30多篇,参加“家畜口蹄疫及其防制”的编写。参与起草《口蹄疫诊断技术》GB/T 18935-2003。

原著前言

尽管有关口蹄疫的文献和综述如潮水般涌现，但出版一本关于口蹄疫的书仍是十分必要的。假如仍有疑问，2001年由一株亚洲病毒引发的英国口蹄疫流行所造成的冲击将打消其顾虑。这起21世纪欧洲第一次口蹄疫暴发，将与著名的1946~1954年墨西哥大流行或1965~1966年欧洲大流行并入史册。它们之间的主要差别是：今天公众对口蹄疫的认知已与几十年前大不相同。世界正日益变得“全球化”，一种情感上的反差很容易通过TV画面而形成：一方面是大量牲畜被屠宰，另一方面是地球上许多贫困地区的饥饿日趋加重。这种现象将激励专家们为了经济发展和消除当前不可逾越的贸易壁垒而努力摆脱其国家的有口蹄疫状态。要实现这个目标，惟一可靠的出路是科学进步。

本书的目的是向读者展现口蹄疫研究的主要历史和最新进展，内容包括分子生物学和流行病学方面的基础研究，疫病表现，诊断方法，对农业和野生动物经济及环境的影响，可选择的防控措施，以及国际组织的作用等。衷心感谢全体作者。遗憾的是因为可以理解原因，并非所有专家都能接受我们的邀请而提供稿件。细心的读者很快会发觉本书重点不突出，结果造成某些章节太长。我们对本书的重点和内容布局不均衡表示歉意。在编排中我们特别注意让每位作者自己决定他的合作者及其文章的长短。如果所供稿件的长度不超过一定限度，我们不担心有的文章可能过长，因为它可通过展现某一论题的不同观点，为我们提供学习的机会。为能使尽可能多的专家参加本书的编写，我们限制每位作者只参与其中的一章。很显然，参与口蹄疫和口蹄疫病毒研究的人数远比本书提到的人多得多，但我们相信，多数人的贡献都可在本书广泛引用的千条以上参考文献中得到认可。我们感谢那些为人类认识口蹄疫作出了贡献，并正为有效防控口蹄疫铺平道路的专家。

希望读者（专家或正考虑以传染病为生的学生）能注意到，当前口蹄疫研究代表着一个窗口，通过这个窗口我们将感知来自人、动物和植物传染病方面的严重挑战。这种挑战包括，新病的出现和旧病的复发，认识微生物群体的复杂性和遗传异质性（准种动力学），它是疫病防控中的根本困难，了解基本的增殖机理（RNA复制，病毒蛋白合成，病毒粒子装配等），影响病毒粒子稳定性的结构及其相互作用，各种宿主的抗病毒免疫应答，病毒的致病性，预防（免疫或非免疫接种政策）和控制措施的设计。所有这些挑战构成了多条适用于多种病原的相关问题链。希望本书帮助读者既能发现口蹄疫又能发现传染病中普遍令人感兴趣的问题。这是一个将似无关联的信息资源进行知识整合的过程，它有助于制定更加有效的、合理的和可被社会接受的口蹄疫防控措施。

本书能够出版要感谢 Horizon 出版社 Annette Griffin 不断的合作，以及 “Severo

Ochoa” 分子生物学中心 Lucia Horrillo 女士在编辑方面的帮助。我们还要向给予经济资助的 INIA (Istituto Nacional de Investigacion Agrariay Alimentaria, Spain) 表示感谢, 其资助使几个章节拥有了彩色图片。我们希望广大读者能从本书中发现这些有价值的花絮。

在本书出版过程中, 惊悉 Fred Brown, 一位口蹄疫病毒研究领域的先驱者, 于 2004 年 2 月 22 日亡故的噩耗。Fred 将他的一生都奉献给了口蹄疫研究, 是极具影响的人物。本书各章节的作者及整个科学界都将怀念他。本书的第一章是 Fred 写的, 但他既没有见到校样, 更没有看到出版的书。编者崇敬地将 Fred 的第一章完全保持了原样, 并以本书作为对他的纪念。

弗朗西斯科·索布林那 和 埃斯特班·多明戈

(Francisco Sobrino and Esteban Domingo)

于 西班牙马德里 (Madrid, Spain)

2004 年 4 月

序

口蹄疫是目前国内外最具影响的动物传染病之一。它之所以倍受关注是由其病原口蹄疫病毒的特性决定的。口蹄疫病毒型多易变，宿主广泛，致病性强，而免疫原性又相对较弱。再加上该病传播方式和感染途径多而复杂，康复动物可长期带毒排毒，致使口蹄疫的防控十分困难。

自 1897 年德国科学家 Loeffler 和 Frosch 发现第一个动物病毒——口蹄疫病毒以来，人类与该病的斗争已有上百年的历史。在人类了解和防控口蹄疫的进程中有过失败的教训，也积累了丰富的知识和经验。其主要表现包括两个方面。在科学技术方面，对口蹄疫和口蹄疫病毒有了基本的认识，并在此基础上建立了各种诊断和防控技术。由于口蹄疫防控难度大且具有重要经济意义，其科学研究已与其他传染病的研究融为一体，不但研究方法和研究成果可相互借鉴，相互促进，而且在一定程度上起到了领军作用。正如本书编者所说，口蹄疫是所有传染病研究的一个窗口。

另一方面，根据口蹄疫科学技术研究成就和国家地域政治经济变革与发展，各国政府、区域组织和国际组织相继出台了花样繁多但日趋严格的法律法规和行政干预措施。由于行政措施与地域国别和人群有明显的利害关系，它们的产生和实施后果向来是争议的一个焦点。从这个意义上讲，口蹄疫又是观察和衡量一个国家和一个地域政治经济和全民素质的一个窗口。

朱彩珠研究员、张强博士和卢永干研究员共同译著的《口蹄疫：现状与未来》，将近百年来世界口蹄疫研究和防控的历史与现状原汁原味地展现在我们面前。该书的原著撰稿人多数是欧美发达国家著名口蹄疫实验室的知名专家，其中大部分都在世界口蹄疫咨询实验室和梅岛口蹄疫实验室供职多年甚至终生。而本书的三位译著者中有两位自参加工作以来一直都在中国农业科学院兰州兽医研究所口蹄疫研究室（现国家口蹄疫参考实验室）工作，是我国知名的口蹄疫专家。另一位是该实验室年富力强的第一线专家。他们将其丰富的知识和经验也都渗透到了本书的译著中。因此，本书含括的内容具有毋庸置疑的代表性和权威性。建议从事口蹄疫研究和防控的人员、兽医院校老师以及愿以兽医为职的在读学生，认真研读，必有收益。

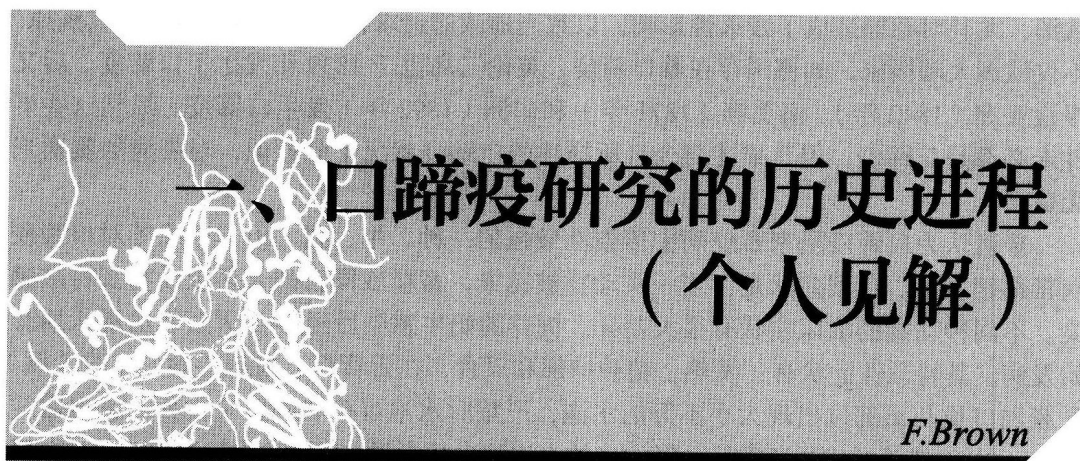


2009 年 6 月

目 录

一	口蹄疫研究的历史进程（个人见解）	1
	<i>F.Brown</i>	
二	口蹄疫病毒RNA基因组构成、翻译和复制	17
	<i>Graham J. Belsham and Encarnacion Martinez-Salas</i>	
三	口蹄疫病毒蛋白酶	49
	<i>Martin D. Ryan, Michelle L.L. Donnelly, Mike Flint, Vanessa M. Cowton, Garry Luke, Lorraine E. Hughes, Caroline Knox and Pablo de Felipe</i>	
四	口蹄疫病毒粒子的结构	71
	<i>Cristina Ferrer-Orta and Ignacio Fita</i>	
五	口蹄疫临床病症	87
	<i>Alex Donaldson</i>	
六	口蹄疫病毒的持续感染	93
	<i>Jeremy Salt</i>	
七	口蹄疫病毒致病力和宿主范围的分子生物学： 宿主细胞受体和病毒因子的作用	129
	<i>Barry Baxt and Elizabeth Rieder</i>	
八	口蹄疫免疫学	157
	<i>Kenneth C. McCullough and Francisco Sobrino</i>	
九	口蹄疫病毒与抗体相互作用的功能和结构	201
	<i>Mauricio G. Mateu and Nuria Verdaguer</i>	
十	口蹄疫病毒准种动态及演变	237
	<i>Esteban Domingo, Carmen M. Ruiz-Jarabo, Armando Arias, Juan Garcia-Arriaza and Cristina Escarmis</i>	
十一	现代口蹄疫灭活疫苗： 历史背景及生产和使用中的关键因素	277
	<i>S.J. Barteling</i>	

十二	口蹄疫病毒肽疫苗	303
	<i>David J. Rowlands</i>	
十三	口蹄疫流行病学和防控的数学模型	321
	<i>Mark E. J. Woolhouse</i>	
十四	口蹄疫病毒的天然藏身之处	343
	<i>Wilna Vosloo and Gavin R. Thomson</i>	
十五	口蹄疫诊断和防控	367
	<i>R. P. Kitching</i>	
十六	国际组织在口蹄疫防控中的作用	379
	<i>J. Blancou, Y. Leforban, and J. E. Pearson</i>	
十七	综述：口蹄疫再肆虐的冲击力	391
	<i>Brian W.J. Mahy</i>	



一、口蹄疫研究的历史进程 (个人见解)

F. Brown

摘要

口蹄疫 (foot-and-mouth disease, FMD) 研究的历史可分成几个不同的阶段。1) 1897 年 Loeffler 和 Frosch 里程碑式的报道: 口蹄疫是由一种滤过性病毒引起的。这是首次发现的由病毒引起的动物疫病。2) 利用实验动物的试验研究, 最高点是 1920 年 Waldmann 和 Pape 证实豚鼠是易感的。1951 年 Skinner 证实乳鼠是易感的。3) 20 世纪 20 年代 Vallee 和 Carre 在法国, Waldmann 在德国发现 O、A 和 C 三个不同的血清型, 随后于 40 年代和 50 年代 Pirbright 研究所确认三个南非型 SAT 1~3 和亚洲 I 型。4) 体外培养病毒技术的建立和发展, 对大规模生产疫苗和准确测试病毒的感染性是至关重要的。20 世纪 30 年代初 Hecke 在荷兰所做的研究, 1947 年 Frenkel 所做的关键性证实, 活牛舌上皮组织可产生大量病毒, 这构成了 50 年代欧洲开始实施计划免疫接种的基础。后来建立细胞系开创了病毒生长研究的深奥微妙的新阶段。5) 对病毒结构和复制方式进入分子水平的研究, 并实际应用于诸如体外试验检验疫苗效力, 快速诊断方法, 及国际流行病学监测。此外, 还为分子疫苗的设计开拓了途径。

1 绪言

1997 年台湾以及随后 2001 年英国大规模暴发口蹄疫的事实十分明确地告诉世人, 虽然自从 1897 年 Loeffler 和 Frosch 发现口蹄疫的病原是病毒以来的 100 多年间我们已积累了许许多多这方面的知识, 即使建立了有组织的兽医科技服务甚至强制执行, 但对防控该疫病的流行显得很无助。本章将概述对口蹄疫及其病毒从 1897 年以来的认识发展, 因此本文仍然以为什么口蹄疫这么重要, 不仅直接对农业经济, 也对世界贸易, 甚至对看起来似乎与口蹄疫毫无关联的工业作为开始。

早在 16 世纪之前人们就已认识到口蹄疫的危害之大, 如果它就是 Fracastorius (1546 年) 所述的那种被称为口蹄疫的疾病。完全可以肯定, 到 19 世纪末, 口蹄疫对

欧洲,尤其对德国造成了毁灭性影响,以致当地政府请求科学家研究该疫病及其病原。不仅欧洲大陆国家,如德国存在着口蹄疫,英伦三岛也于1839年发生了口蹄疫。后又报道亚洲(1842年),南美洲(1871年)和非洲(1892年)发生口蹄疫。纵然这些事件未必都是口蹄疫,但其描述与今日所描述的口蹄疫状况十分相似,对疫病的鉴别毫无疑问。

普遍认为口蹄疫是家畜疫病中传染性最强的一种。牛、猪、山羊和绵羊对口蹄疫病毒都很易感。典型症状是:当一头动物被感染,畜群或同舍的大多数动物都将被感染。不同种动物的临床症状有很大差异。饲养的奶牛感染后经2~8天短暂的潜伏期开始发病,其特征性症状有:发热,精神抑郁和厌食,在舌背面、齿龈、唇、口腔(颊)黏膜和口鼻凸出部位出现大小不等的水泡,严重时水泡可扩展到整个舌面。水泡通常在24 h内破裂并形成烂斑病灶,释放出的水泡液含病毒量高达 10^8 感染单位/mL。上皮脱落,大量流涎,经常可见从口鼻部垂挂着唾液。在口腔病损出现后或者同时,蹄部出现水泡,尤其在蹄叉或蹄冠带,导致动物疼痛和跛行。也可能在乳头和乳房上出现水泡,有时引发细菌性乳房炎。通常25%左右的感染牛失去生产能力,虽然口蹄疫通常不致死成年动物,但常使未成年动物死亡,如1997年中国台湾猪发病时所见。令人困惑的是,大多数口蹄疫病毒(FMDV)毒株不使感染绵羊呈现明显的发病症状,但已证实在2001年英国暴发疫病期间,绵羊有效地传播了病毒。在疫病暴发期间必须停止动物的移动,否则将造成农业经济的显著损失,英国2001年的大规模暴发和流行对旅游业造成极大的经济损失。

许多种类的野生动物也可发生口蹄疫,并对许多个国家的口蹄疫防控构成困难。在这方面尤其重要的是非洲水牛的易感性,并在感染后通常不呈现可见的临床症状。Hedger(1981年)认为,虽然许多宿主动物在试验条件下,即注射病毒或者与感染动物密切接触是易感的,但在自然条件下这些宿主并未表现出对家畜有危险。Capel-Edwards(1971年)声称,因为褐鼠(*Ratus norvegicus*)与家畜可密切接触,并能远距离迁移,在疫病传播中起着相当大的作用,不全肯定Hugh-Jones(1970年)报道的对1967~1969年英格兰大流行口蹄疫的研究结果。

口蹄疫的传染源主要是感染动物,尤其是早期发热期间,病毒存在于器官、组织和体液中。感染动物的水泡上皮和水泡液,唾液,奶,尿,精液及阴道分泌物都可散发病毒。而且,在呈现临床症状前排出病毒。

2 口蹄疫研究史中的里程碑

1897年Loeffler和Frosch发表了有关口蹄疫的里程碑式的文章,他们报告口蹄疫是由滤过性病原因子引起的,并能被康复动物的血清“中和”。很明显,因受Pasteure和Koch及其同事的辉煌而开拓性研究的影响,其后对口蹄疫的主要研究目标是研制疫苗。虽然很早就意识到这种理智的设想,但直到1952年抗口蹄疫的全面免疫接种才得以首次实施。对荷兰、法国和德国的牛开始实施免疫接种立即就获得了成功。令作者

感到迷惑不解的是该政策为何在 1991 年终止？

表 1-1 是按年月顺序排列的，在口蹄疫研究历史进程中出现的可作为里程碑的新事件。为了避免重复，有关说明尽量简单扼要。

表1-1 口蹄疫（FMD）历史上的里程碑

年份	成就
1546	描述（记载）口蹄疫（Fracastorius）
1897	确认病原因子（Loeffler 和 Frosch）；首例由病毒（FMDV）引发的动物疫病
1920	证实豚鼠对 FMDV 易感；第一种被用于 FMD 研究的实验小动物（Waldmann 和 Pape）
1922~1926	确认 FMDV 三个截然不同的血清型，O、A、C（Vallee 和 Carre, Waldmann 和 Trautwein）
1925	第一次抗 FMD 免疫接种（Vallee 等）
1927	确认血清型内的抗原性变异（Bedson, Waldmann 和 Trautwein）
1930	在动物体外培养病毒（Hecke, Maitland 和 Maitland）
1931	第一次计算病毒的大小（Galloway 和 Elford）
1947	用舌组织块大规模培养病毒，可能实现畜群免疫接种（Frenkel）
1948	确认南部非洲与已知 O、A、C 不同的三个血清型（Brooksby）
1948	在阿根廷免疫接种 2×10^6 头动物（Rosenbusch 等）
1951	利用乳鼠作为实验动物（Skinner）
1952	利用体外培养病毒开始在荷兰大规模免疫接种
1954	确认第七个血清型，亚洲 1 型（Brooksby）
1958	用电子显微镜观察研究病毒（Bachrach 和 Breese, Bradish 等）
1958	146S 颗粒的免疫作用（Brown 和 Crick）；分离病毒的感染性核酸（Brown 等）
1959	从带毒动物分离出病毒（van Bakkum 等）
1962~1964	用细胞系培养病毒（Mowat 和 Chapman；Capstick 等；de Castro）
1963	提纯病毒粒子（Brown 和 Cartwright；Bachrach 等）
1965	证实病毒毒株之间的重组（Pringle）
1966	用血清学方法确认病毒的聚合酶（Cowan 和 Graves）
1969	测定病毒蛋白的成分（Wild 等；Burroughs 等）
1969	确定单个蛋白在免疫应答中的重要作用（Wild 等）
1973	证实单个分离的蛋白诱导产生中和抗体（Laporte 等）
1977	病毒基因组生化图谱（Sangar 等）
1978	病毒自身的病毒 RNA 聚合酶（Denoya 等）
1981	免疫原性蛋白在大肠杆菌中的表达（Kleid 等）
1982	可形成保护应答的肽的化学合成（Bittle 等；Pfaff 等）
1984	病毒粒子的第一次结晶（Fox 等）
1986	第一次完成病毒基因组核苷酸序列分析（Clarck 和 Carroll）
1989	2.9 Å 分辨率病毒结构分析（Acharya 等）
1990	感染性 cDNA（Zibert 等）
1996~2003	确认易感细胞上的受体（Jackson 等；Duque 和 Baxt）

2.1 1897 年确定病原因子

病原因子的确定不仅对口蹄疫具有历史性的重大意义，更因为这是第一例由病毒引起的动物疫病。所有口蹄疫的早期研究都源自康复动物血清可“中和”病原因子，并保护它们免受感染。

2.2 1920~1951年间口蹄疫实验室模型

证实豚鼠能被实验性感染具有特别重要的意义，因为豚鼠的病损类似于自然易感动物的，即蹄部和舌面水泡，全身体况差甚至死亡。此外，它们可用于实验性疫苗的检验，和制备高免血清供血清学试验。1951 年 Skinner 发现，乳鼠接种（病毒）后能被感染，并在滴定病毒时与牛一样灵敏。直至今日还在某些实验室用于疫苗效力试验。Skinner 也试用乳鼠研制弱毒疫苗。

2.3 论证1922~1954年间病毒抗原性的变异

该发现对口蹄疫流行病学的研究至关重要，并调控免疫接种。最早于 1920 年发现 O、A、C 三个血清型，后来又发现在这些型内还存在着显著的变异，并在 1946~1954 年墨西哥大暴发中引发了问题。1932 年从英国暴发中分离的 A 型病毒制备的一种极有效的疫苗对墨西哥流行的 A 型病毒无效^[28]。与此相似，20 世纪 50 年代大规模用于西欧的 O 型疫苗对南美洲的 O 型病毒无效。这些研究观察结果是准种理论的先驱，Domingo 等（2003 年）已进行了广泛深入的研究。

1948 年 Pirbright 实验室报告了三个南非型 SAT1~3 和亚洲 I 型，强调口蹄疫病毒（FMDV）的显著多样性，对它的演化别具意义。随着核酸序列的研究和应用，有可能追踪各病毒毒株在不同国家之间迁移的准确轨迹。已对 2001 年英国暴发的 O 型病毒的迁移作出了图解。这类信息资料大大有助于全球口蹄疫的防控。

2.4 1925~1948年间抗口蹄疫疫苗的研制

自从确定口蹄疫是由病毒引起，主要的研究目标就是追随 Pasteur 和 Koch 在炭疽、狂犬病、破伤风和白喉方面的辉煌且开拓性的免疫研究。缺少实验室模型意味着进展缓慢，关于口蹄疫疫苗研制的最早报道直到 1925 年才发表。Vallee、Carre 和 Rinjard 报告，感染了病毒的犊牛上皮组织经甲醛处理可产生抗病毒攻击的保护作用。该方法由 Waldmann 研究小组在德国应用，并在灭活病毒中加入氢氧化铝作为佐剂。Rosenbusch 等（1948 年）利用该方法在阿根廷成功地免疫接种了 200 万头牛和约 10 万头绵羊，包括 O、A、C 三型口蹄疫病毒，但免疫接种猪未获得满意结果。经典疫苗的研制历史此前已有综述^[57]。

对后来出现的因甲醛不完全灭活病毒引起问题的回顾中，曾记载了利用碱性甘氨酸缓冲液的制备方法（留待后面再作讨论）。证明病毒在碱性环境下比在 pH 值中性时灭活更迅速，这是因为病毒粒子中的核糖核酸酶的活性升高了。