

猪繁殖与呼吸综合征病毒天然免疫逃逸机制研究进展

韦秋艳

广西农垦永新畜牧集团新兴有限公司 广西 柳州 545100

摘要: 猪繁殖与呼吸综合征病毒 (PRRSV) 是一种对养猪业构成严重威胁的病原体。本文综述了PRRSV的天然免疫逃逸机制, 包括干扰素 (IFN) 系统、模式识别受体 (PRR) 信号通路干扰、细胞凋亡与自噬调控以及补体系统与炎症因子调控等关键分子机制。同时, 本文还探讨了宿主遗传变异、肠道菌群与免疫代谢以及表观遗传调控等因素对PRRSV天然免疫逃逸的影响。另外, 还介绍了PRRSV天然免疫逃逸机制的最新研究进展, 为深入理解PRRSV的致病机制及开发有效的防控策略提了理论基础。

关键词: 猪繁殖与呼吸综合征病毒; 天然免疫逃逸; 机制研究

引言: 猪繁殖与呼吸综合征 (PRRS) 是一种由 PRRSV引起的全球范围内流行的猪传染病, 给养猪业造成了巨大的经济损失。PRRSV具有高度的变异性和免疫抑制性, 能够逃逸宿主的天然免疫和适应性免疫应答, 从而在猪体内持续感染和传播。因此, 研究PRRSV的天然免疫逃逸机制对于制定有效的防控策略至关重要。

1 猪繁殖与呼吸综合征病毒概述

1.1 病毒特性与分类

猪繁殖与呼吸综合征是一种由猪繁殖与呼吸综合征病毒引起的高度接触性传染病。PRRSV是一种单股正链的RNA病毒, 属于套式病毒目动脉炎病毒科动脉炎病毒属。病毒粒子通常为球形或椭圆形, 直径在50~80nm之间, 具有囊膜且表面有微绒毛样突起。病毒基因组全长大约在15kb左右, 包含10个开放阅读框 (ORF), 编码14个非结构蛋白和7个结构蛋白。根据基因型, PRRSV被分为两大类型: 欧洲型 (PRRSV-1) 和美洲型 (PRRSV-2)。这两型病毒在基因组序列、抗原性和致病性等方面存在一定的差异。欧洲型病毒首先在荷兰被分离出来, 而美洲型病毒则首次在美国被报道。值得注意的是, 我国流行的PRRSV主要为美洲型, 但存在变异现象, 包括缺失变异毒株。PRRSV具有高度的变异性和免疫抑制性, 这使得该病毒难以通过传统的疫苗和免疫手段进行防控。病毒的变异性源于其RNA基因组的复制特点, RNA病毒在复制过程中容易发生突变, 从而产生新的病毒株^[1]。此外, PRRSV还具有很强的免疫抑制作用, 能够抑制宿主的天然免疫和适应性免疫应答, 从而逃避宿主的免疫清除。

1.2 流行病学与传播途径

PRRS是一种高度接触性传染病, 呈地方流行性, 病毒只感染猪, 各种品种、年龄和用途的猪均可感染,

但以妊娠母猪和1月龄以内的仔猪最易感。病猪和带毒猪是本病的重要传染源, 它们通过鼻腔、粪便拭子及尿等排泄物排出病毒, 污染饲料、饮水、用具及环境等, 进而造成病毒的传播。PRRSV的主要传播途径包括接触传播、空气传播和精液传播。健康猪直接接触病猪及其分泌物、排泄物后会感染病毒, 间接接触被病毒污染的饲料、饮水等也会发生感染。另外, 病毒还可以通过空气传播, 特别是在猪舍内空气流通不畅的情况下, 病毒可以在空气中悬浮并传播给易感猪。精液传播则是公猪感染后, 病毒通过精液传播给母猪, 造成病毒的垂直传播。PRRS的流行具有明显的季节性特征, 通常在寒冷季节或气候变化较大的时期发病率较高。

1.3 临床症状与病理变化

PRRS的临床症状因感染猪的年龄、病毒株的致病性、免疫状态以及饲养管理等因素而异。总体而言, PRRS的临床症状主要表现为母猪的繁殖障碍、仔猪的呼吸道症状以及育肥猪的轻度呼吸道症状。母猪感染后, 主要表现为精神沉郁、食欲减少或废绝、发热和呼吸困难等症状。妊娠母猪还会出现流产、早产、死胎、胎儿木乃伊化以及产弱仔等现象。流产率可达50%~70%, 死产率可达35%以上, 木乃伊胎可达25%。部分新生仔猪表现出呼吸困难、运动失调及轻瘫等症状, 产后1周内死亡率明显增高 (40%~80%)。1月龄以内的仔猪感染PRRSV后, 表现出典型的呼吸道症状, 如呼吸困难、腹式呼吸、食欲减退或废绝、体温升高至40℃以上以及腹泻等。部分仔猪还会出现被毛粗乱、共济失调、渐进性消瘦以及眼睑水肿等症状。断奶前仔猪的死亡率可达80%~100%, 断奶后仔猪的增重降低, 日增重可下降50%~75%, 死亡率升高 (10%~25%)。

育肥猪和生长猪感染后, 通常表现出轻度的呼吸道

症状,如打喷嚏、咳嗽等。部分病例可能出现皮肤发红、关节肿胀以及耳尖、臀部等部位皮肤发紫等症状。感染猪易发生继发感染,并出现相应的病理变化。PRRSV的病理变化主要涉及呼吸系统和淋巴组织。肺部呈红褐色花斑状,不塌陷,显微镜病变主要表现为间质性弥漫性肺炎,肺泡壁增厚,肺间质增宽,肺泡及肺泡隔水肿和炎性细胞浸润。淋巴结肿大,部分肺与胸膜粘连。不伴发继发感染的病例除有淋巴结轻度或中度水肿外,肉眼变化不明显。呼吸道的病理变化为温和到严重的间质型肺炎,有时有卡他性肺炎。若有继发感染,则可出现心包炎、胸膜炎、腹膜炎及脑膜炎等病理变化。

2 PRRSV天然免疫逃逸的关键分子机制

2.1 干扰素(IFN)系统逃逸

PRRSV能够破坏机体的天然免疫系统,特别是通过逃逸干扰素(IFN)系统来实现其免疫逃逸。IFN是一种具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的细胞因子,是抗病毒天然免疫的核心因子。PRRSV通过抑制I型IFN的激活及其相关信号通路来避免机体的抗病毒反应^[2]。研究显示,PRRSV感染会下调抗病毒干扰素的表达,从而减弱宿主的抗病毒能力,导致免疫抑制,使猪体抗病力下降,容易继发感染或混合感染。

2.2 模式识别受体(PRR)信号通路干扰

模式识别受体(PRRs)是免疫系统细胞表达的、能够识别微生物特定分子结构即病原相关分子模式(PAMPs)的免疫受体。PRRSV通过干扰PRRs的信号通路来逃避宿主的天然免疫。特别是,PRRSV能够利用细胞质中的黑色素瘤分化相关基因5(MDA5),这是一种感知病毒RNA的受体,通过下调MDA5的转录和表达水平,减少抗病毒信号的产生和传播。进一步的研究发现,PRRSV通过增强自噬受体P62和CCT2与MDA5的相互作用,促进MDA5的降解,从而有效阻断PRRs介导的抗病毒信号传导。

2.3 细胞凋亡与自噬调控

细胞凋亡与自噬是细胞生物学中两个重要的现象,对于维持细胞内稳态和生命活动起着重要作用。PRRSV通过调控宿主细胞的凋亡与自噬过程来逃逸天然免疫。一方面,PRRSV可能通过抑制凋亡信号通路的激活,延长感染细胞的生存时间,为病毒复制提供更有利的环境。另一方面,PRRSV利用自噬途径降解MDA5等抗病毒信号分子,进一步减弱宿主的抗病毒反应。通过诱导自噬降解MDA5,PRRSV能够增强病毒在宿主细胞中的复制能力,从而更有效地逃逸天然免疫系统的监视和清除。

2.4 补体系统与炎症因子调控

补体系统和炎症因子在天然免疫中发挥着关键作用,它们能够识别和清除病原体,促进炎症反应和组织修复。PRRSV能够通过调控补体系统和炎症因子的产生和传播来逃逸天然免疫。PRRSV感染可能抑制补体系统的激活,减少抗体介导的病原体清除作用。同时,PRRSV还可能干扰炎症因子的表达和分泌,如抑制肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素(IL)等炎症因子的产生,从而减弱宿主的炎症反应和抗病毒能力。这种调控机制有助于PRRSV在宿主体内持续感染和传播。

3 宿主因素对PRRSV天然免疫逃逸的影响

3.1 宿主遗传变异与病毒易感性

不同猪品种的遗传背景存在差异,这些差异可能导致对PRRSV感染的免疫反应和疾病表现的不同。研究表明,某些基因的多态性与PRRSV的易感性相关。例如,与免疫反应、抗病毒信号传导或细胞凋亡相关的基因变异可能影响宿主对PRRSV的应答,从而影响病毒的感染和免疫逃逸。宿主遗传变异还可能影响病毒受体的表达,如唾液酸粘附素等,这些受体的变异可能改变PRRSV进入细胞的能力,进而影响病毒的感染和复制^[3]。

3.2 肠道菌群与免疫代谢

肠道菌群在调节宿主免疫系统和代谢方面起着重要作用,也对PRRSV的天然免疫逃逸产生影响。肠道微生物群的组成和多样性可能影响宿主的免疫应答和抗病毒能力。研究指出,肠道微生物可以通过调节免疫细胞的功能和信号传导途径来影响宿主的抗病毒反应。例如,肠道益生菌可以促进免疫细胞的活化和细胞因子的产生,从而增强宿主的抗病毒能力。相反,肠道有害菌的增加可能导致免疫系统的抑制,使宿主对PRRSV的易感性增加。此外,肠道菌群的代谢产物,如短链脂肪酸等,也可能影响宿主的免疫应答和抗病毒能力,从而间接影响PRRSV的天然免疫逃逸。

4 PRRSV天然免疫逃逸机制的最新研究进展

4.1 抑制I型干扰素产生及其信号转导

PRRSV(猪繁殖与呼吸综合征病毒)作为一种免疫抑制性病原体,其逃避宿主免疫应答的机制一直是研究的热点。尤其在抑制I型干扰素(IFN-I)产生及其信号转导方面,PRRSV展示了其复杂且多样的策略。研究表明,PRRSV编码的多种蛋白如nsp1 α /1 β 、nsp2、nsp4、nsp11和N蛋白,均具备抑制干扰素产生的能力。其中,nsp11的研究尤为深入。华中农业大学的研究团队发现,PRRSV的nsp11蛋白具有套式病毒的特异性尿嘧啶核糖核酸内切酶(NendoU)活性,能够抑制IFN- α 诱导的ISRE启动子活化和ISGs(干扰素刺激基因)的表达。值得注

意的是,这种抑制作用并不依赖于nsp11的核糖核酸内切酶活性。进一步的研究揭示,nsp11通过与ISGF3(干扰素刺激基因因子3)的关键成分IRF9的IAD区域互作,从而抑制ISGF3复合体的形成和入核,进而抑制ISRE启动子的活化。

4.2 拮抗抗病毒蛋白

PRRSV在逃避宿主免疫应答方面,除了抑制I型干扰素的产生及其信号转导外,还通过拮抗抗病毒蛋白来实现其免疫逃逸。DDX10作为一种具有抗病毒活性的蛋白,被证实能够显著抑制PRRSV的增殖。华中农业大学周艳荣课题组的研究发现,DDX10通过诱导IFN- α 的产生和ISG(干扰素刺激基因)的表达来发挥其抗病毒作用。然而,PRRSV感染能够下调DDX10的蛋白表达,并促进其从细胞核向细胞质的易位,从而减弱其抗病毒效果。具体来说,PRRSV感染以剂量依赖的方式下调DDX10的蛋白表达,但并不影响其mRNA的表达水平,这表明DDX10蛋白表达的降低可能涉及翻译后修饰或降解。这一发现揭示了PRRSV如何通过拮抗抗病毒蛋白来逃避宿主免疫应答的新机制。

4.3 调控细胞自噬

细胞自噬作为一种重要的细胞稳态调节机制,在病毒感染过程中发挥着复杂的作用。PRRSV感染能够诱导细胞自噬,并利用这一机制来促进其复制和传播。浙江大学动物科学学院何放课题组的研究发现,PRRSV利用宿主MALT1蛋白调节细胞自噬通量,从而切换病毒的传播和储备状态。研究显示,PRRSV感染能够动态调节自噬通量水平,在感染早期诱导完全自噬,促进病毒复

制;而在感染后期则引起不完全自噬,并伴有自噬通量水平的显著降低,进一步的研究表明,MALT1在PRRSV诱导的自噬融合和通量中起关键作用^[4]。抑制MALT1能够阻碍自噬体与溶酶体的融合,破坏自噬流,进而抑制PRRSV的增殖。这一发现不仅揭示了PRRSV如何利用细胞自噬机制来促进其感染,也为开发针对PRRSV的抗病毒策略提供新的思路。

结束语

综上所述,PRRSV的天然免疫逃逸机制涉及多个复杂的分子和细胞过程,包括干扰IFN系统、PRR信号通路干扰、细胞凋亡与自噬调控等。宿主因素如遗传变异、肠道菌群与免疫代谢以及表观遗传调控也在PRRSV天然免疫逃逸中发挥着重要作用。随着研究的深入,有望揭示更多关于PRRSV免疫逃逸的新机制,为开发更加有效的疫苗和抗病毒药物提供理论依据,从而进一步提高养猪业的生物安全和经济效益。

参考文献

- [1]刘爱军,黄晓兵,章杭建,等.猪繁殖与呼吸综合征病毒天然免疫逃逸机制研究进展[J].中国兽医学报,2024,44(8):1831-1840.DOI:10.16303/j.cnki.1005-4545.2024.08.33.
- [2]谭政,朱敏,黄金海.猪繁殖与呼吸综合征病毒的致病机制及疫苗研究进展[J].中国预防兽医学报.2023,45(2). DOI:10.3969/j.issn.1008-0589.202205033.
- [3]朱晓伟,孙淑东.规模养猪场猪蓝耳病的诊疗与防控措施分析[J].畜禽业,2022,33(5):111-113.
- [4]孙守峰,李奉山.猪蓝耳病的发生原因、诊断及防治措施[J].中国动物保健,2021,23(12):6-7.