

文章编号: 1001-9111(2001)03-0047-04

疯牛病的研究进展

孙维斌, 雷初朝, 雷雪芹, 陈 宏

(西北农林科技大学畜牧兽医学院, 陕西杨陵 712100)

摘 要: 本文简要介绍了疯牛病的临床症状、发病原因、发病率、传播途径及其防治措施的研究进展。

关键词: 疯牛病(BSE), 发病率, 传播途径

中图分类号: S851.38 **文献标识码:** A

牛海绵状脑病(BSE),也就是人们常说的疯牛病。1982年英国出现第一例疯牛病,1986年10月在英国确诊并记录在案^[1]。在随后的几年中疯牛病病例急剧增长,不同程度地波及英国各地,并引起世界各国的极大恐慌。到2001年初已遍布欧洲各国,对欧盟各国的经济政治产生了极大的影响。为了使人们对疯牛病有更多了解,现将其研究进展综述如下。

1 临床症状

疯牛病的潜伏期为2-8年,平均为4-5年。疯牛病最易感染4-5岁的牛;2岁以下的牛很少发病,5岁以上的牛也很少发病。疯牛病患牛有各种各样的临床症状,部分牛表现为急性症状,但大多数牛表现为慢性症状,病程可达数周至数月。只有一小部分牛表现出典型的“疯牛”症状,如:恐惧不安、神经质、转弯困难、不愿出入牛舍,有时会攻击人或牛,拒绝挤奶或挤奶时狂躁不安、四蹄乱踢,胆怯、低头,步履蹒跚,皮肤震颤,体况变差、体重和产奶量下降。运输或分娩等应激会使病牛的上述临床症状发作更快。

2 流行病学

流行病学研究是疯牛病研究的一个重要领

域。该研究的主要目标是:监测现有控制措施的有效性,寻找新的控制措施,调整现有控制策略及预测将来疯牛病的发展;监测传染性海绵状脑病(TSE)在其它物种中的发生;确定与疯牛病发生的有关因素;监测可能出现的新型疯牛病致病因子以及抑制该致病因子的措施;监测疯牛病与人类克-雅氏病(CJD)的相互关系。

2.1 病原

疯牛病的病原是一种自我复制蛋白(prion),国内译为“朊病毒”或“普里昂”,近来国外趋向于叫“朊蛋白(prion protein)”,关于朊病毒,前几年有两种假说,一种假说认为朊病毒是一种不依赖于任何遗传物质就能自我复制和引起致命传染的无核酸病毒^[2,3],即它的传染并不依赖于核酸;另一种假说认为朊病毒并不是病毒或细菌,而是牛体组织中正常蛋白质的一种异常构象体,其本身也能诱导牛体组织正常蛋白分子折叠成这种异常构象,从而变的具有自我复制能力^[4-6]。但新近研究表明,“朊蛋白”在人、牛、鼠、水貂、鸡或其它动物的染色体上是有编码基因的,即它的表达还要依赖于核酸^[7]。牛朊蛋白基因(PRNP)在疯牛病发生上起了很大作用,它除了能在牛体中表达外,还可以在其它物种中表达,并产生朊蛋白和反义朊蛋白。PRNP在进化过程中高度保守,它

* 收稿日期: 2001-04-18

作者简介: 孙维斌(1973-),男,在读博士生,主要从事牛生产学的教学与科研工作

的大小为 795bp, 朊蛋白有 265 个氨基酸, 目前, PRNP 已被定位在牛的 13 号染色体上^[8]。许多学者也始研究 PRNP 的多形性^[8,9]。Higgins 等

(1994)、Luck (1996) 设计出了朊蛋白的 mRNA 的二级结构^[11](如图 1), Li(1997) 也已克隆出朊蛋白的 mRNA^[13]。

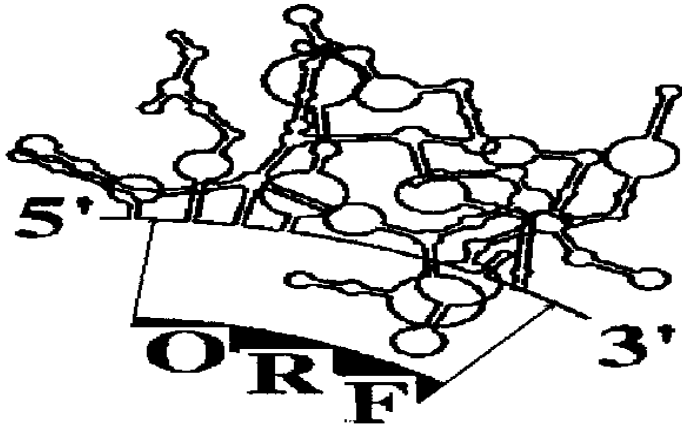


图 1 人类朊蛋白 mRNA 的二级结构^[10]

2.2 病原的最初来源

流行病学分析结果表明, 饲喂了疯牛病患牛的肉骨粉可引起疯牛病^[8,10]。在 1986 年以前, 英国的肉骨粉加工者改变了肉骨粉的加工工艺, 使疯牛病致病因子得以存活并进入牛的饲料中。但是, 疯牛病病原最初究竟来源于何处, 人们并不清楚, 目前主要有四种假说:

(1) 绵羊瘙痒症假说: 在英国绵羊中, 瘙痒症至少流行了两个世纪。从 1980 年以后, 英国感染瘙痒症的绵羊明显增加, 因此, 有可能引发瘙痒症的再度流行, 这与疯牛病流行病学的研究结果相吻合。

(2) 偶发疯牛病假说: 疯牛病可能是一种自然发生且存在已久的牛病, 但其发病率极低。常用的动物脂肪提取与加工工艺不能破坏疯牛病致病因子, 疯牛病传染物(肉骨粉)污染了牛的食物链从而引发疯牛病。但如果疯牛病是一种自然的、偶发的且发病率极低的牛病, 那么它不应该仅局限于英国, 而且在 1985 年以前, 没有发现该病的任何蛛丝马迹。还有, 疯牛病在其他国家的发生率与其从英国进口活牛或肉骨粉的情况密切相关。因此这种假说的可能性很小。

(3) 新型瘙痒症假说: 该症能特异性感染牛,

并且通过肉骨粉进入牛的食物链。这种瘙痒症首先出现在一群牛中, 并从一定的地理区域开始流行; 然而, 疯牛病却是在广泛地域内同时流行, 而不是从某一局部地点开始传染。

(4) 非洲肉骨粉假说: 早期的流行病学研究排除了进口饲料原料是传染源的可能性。但若干例海绵状脑病已从英国动物学会所捕获的野生反刍动物中诊断出来, 而且已证实其中一些是可以传染的, 特别是库鲁症和疯牛病看起来完全相同。同时, 最可能的解释是外来的反刍动物通过与英国牛相同的途径(即吃了含有肉骨粉的浓缩料)被传染。此外人们还假定疯牛病可能来源于非洲。这纯粹是一种以 1970 年英国曾从博茨瓦纳进口过少量肉骨粉的事实为基础提出的假说。但事情已过去了这么多年, 不可能再对这种肉骨粉进行鉴定。而且从其颗粒大小看, 这种肉骨粉是用作肥料, 而不是用作饲料的。在博茨瓦纳的养牛业中, 屠宰场从不用野生动物生产脱脂肉骨粉, 而且从未在博茨瓦纳(或非洲)牛或野生动物中诊断出疯牛病的事实表明, 疯牛病来源于非洲肉骨粉的假说是不可能的。

在上述四种假说中, 后三种假说的可能性都很小。第一种假说虽然与疯牛病的流行病学相

符, 但它在羊群中不是通过饲料或饮水传染的, 而且也没有它传染给牛的报道。因此, 就疯牛病最初来源于何处还有待于进一步研究。

2.3 疯牛病的发病率

自1986年后, 欧盟国家发现了大量的疯牛病病例。疯牛病在英国的发病高峰期是1992~1993年, 在此期间, 英国每年有1%的成年母牛感染疯牛病。

自1992年以后, 英国疯牛病的发病率以40%的比例逐年下降。仅有少数牛群出现多例疯牛病。大约有74%的牛群有5例左右, 35%的牛群仅有1例, 其中有一个牛群达到124例。大多数(63%)受影响的是奶牛群, 少数(27%)是肉牛群; 奶牛、肉牛混养群中, 二者发病率相当。这可能是因为奶牛饲喂的肉骨粉补充料比肉牛多的缘故。

3 疯牛病的传播途径

3.1 食物链传播

经过专家考证, 疯牛病病原主要产生于病牛和病羊的尸体。自1980年后英国准许使用牛、羊尸体作为饲料去饲喂动物; 同时, 英国的肉骨粉加工者改变了肉骨粉的加工工艺, 降低了加工过程中的温度, 从而使疯牛病病原体得以通过食物链传播。据报道, 在发现疯牛病之前, 每年英国出口到其它欧盟国家的肉骨粉达10万t以上, 并广泛的用做饲料和肥料, 这恐怕也是疯牛病席卷欧洲各国的一个主要原因。

3.2 水平传播

水平传播是指动物个体之间的传播。牛群内的疯牛病发病率不高于2.7%的事实较好的说明了疯牛病在牛群内个体之间不会相互传染, 即没有水平传播。

3.2 垂直传播

垂直传播指从父母传染给子代。有研究专门分析了疯牛病母牛产下的犊牛的实际发病率。从发病率来看, 疯牛病母牛的犊牛能感染疯牛病。研究表明, 初生后三天内感染率较高^[12]。

人们从流行病学的角度出发, 对健康公牛后

代的疯牛病发生率与患病公牛的后代发病率进行比较, 没有发现二者发病率之间有差异。为了证实上述研究的正确性, 进一步分析了从人工授精机构获得的大量数据, 结果表明牛精液不会传染疯牛病。人们又用已证实患有疯牛病的公牛精液、储精囊及前列腺进行研究, 也没有发现传染性。

4 疯牛病的防治

从疯牛病的流行病学研究结果可知, 疯牛病的发生与疯牛病患牛的肉骨粉的使用有关。因此, 在预防疯牛病应从以下几个方面入手, 即: 切断传染源, 禁止使用反刍动物副产品作饲料或用高温(134℃, 18分钟)处理饲料将朊病毒杀死; 禁止从发生疯牛病的国家进口活牛及有关牛肉制品或副产品, 从而避免疯牛病朊病毒进入人类食物链。同时, 应加强与疯牛病有关的羊瘙痒症等疾病的防治及研究。在此基础上, 不断探索疯牛病的诊断和防治方法。

5 小结

人们对疯牛病的深入了解才刚刚开始, 现虽然初步初步搞清了朊蛋白的氨基酸构成和其编码基因序列, 但朊蛋白形成的分子机理和生物学作用、朊蛋白基因和朊蛋白与疯牛病发病机制的关系以及疯牛病通过肉骨粉传染的事实与朊蛋白及其基因的关系还不很清楚。此外, 朊病毒在牛体内无炎症反应或免疫反应, 因此很难作到早期诊断或象其它传染病一样制作疫苗。当前, 欧盟委员会正积极倡导关于疯牛病检测和治疗方法的研究, 而一些生物公司、研究所(室)确实也开发出一些检测 and 治疗方法, 如: 意大利学者发现器官移植中所使用的药物FK506能防止疯牛病感染, 两性霉素B的衍生物—MS-8209能延迟大鼠感染羊瘙痒症等, 但这些药物在实践中的有效性还有待于进一步鉴定。

参考文献:

- [1] Hillerton J E. Bovine spongiform encephalopathy: Current status and possible impacts [J]. Journal of dairy science, 1998, 81 (11): 3042~ 3048

- [2] Kellings K, N Meyer, C M irenda, S B Prusiner and D Riesner. Further analysis of nucleic acids in purified scrapie prion preparations by improved return refocussing gel electrophoresis (RRGE) [J]. *J. Gen. Virol*, 1992, 73, 1025~ 1029
- [3] Rietveld K, Van Poelgeest R, C W A Pleij, Van Boom J H and L Bosch. The tRNA-like structure at the 3' terminus of turnip yellow mosaic virus RNA. Differences and similarities with canonical Trna [J]. *Nucl. Acids Res*, 1982, 10, 1929~ 1946
- [4] Brewer S and J Novakofski. Mad cow disease [J]. *Food Technology*, 1996, 5: 312
- [5] Prusiner S. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie [J]. *Science*, 1982, 216, 136~ 144
- [6] Wills P R and Hughes A L. Stem loops in HIV and prion protein mRNAs [J]. *J. Acquir. Immune*, 1990, 3: 95~ 97.
- [7] Sparkes R S, Smon M, Cohn V H, Fournier R E K, et al. Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes [J]. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1986, 83: 73581~ 7362
- [8] Schlapfer By J, N Stahlberger-Saitbekova, J K üffer and G Dolf. Genetic mapping of the prion protein gene (PRPN) on bovine chromosome 13 [J]. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2000, 117(3): 211~ 216
- [9] Moon H W. Bovine spongiform encephalopathy: hypothetical risk of emergence as a zoonotic foodborne epidemic [J]. *Journal of Food Protection*, 1996, 59 (10): 106~ 1111.
- [10] Prusiner S B. Biology and genetics of prion diseases. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1994, 48: 655~ 686
- [11] Higgins D G, et al. Multiple alignment of DNA and protein sequences [J]. *Methods Mol. Biol.*, 1994, 25, 307~ 318
- [12] Wilesmith J W, J B M Ryan, W D Hueston. Bovine spongiform encephalopathy: case-control studies of calf feeding practices and meat and bonemeal inclusion in proprietary concentrate [J]. *Research in Veterinary Science*, 1992, 52 (3): 325~ 331.
- [13] Li G, Bolton D C. A novel hamster prion protein mRNA contains an extra exon: increased expression in scrapie [J]. *Brain Res*, 1997, 751 (2): 265~ 274

Advance in Mad Cow Disease

SUN Wei-bin, LEI Chu-zhao, LEI Xue-qin, CHEN Hong

(College of Animal Science and Veterinary Medicine, Northwest Science and Technology University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: In this paper, the advance in the clinical symptoms, causes, incidence, transmission routes and preventive measures of mad cow disease were simply reviewed.

Key words: Mad cow disease; Frequency of incidence; Transmission routes