

猪细小病毒的致病机制与防控策略

仇 铮, 任晓峰, 崔尚金

■背景资料

猪细小病毒病 (PPV) 是由猪细小病毒引起的一种繁殖障碍疾病, 同时与猪渗出性皮炎、断奶仔猪多系统衰弱综合征等疾病有关, 对妊娠母猪与仔猪具有极大的威胁, 给养殖业造成了巨大的经济损失。目前能有效预防猪细小病毒还没有其他方法, 只能通过使用疫苗进行免疫预防。

仇铮, 崔尚金, 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所兽医生物技术国家重点实验室/猪传染病研究室 黑龙江省哈尔滨市 150001
任晓峰, 东北农业大学动物医学学院预防兽医系 黑龙江省哈尔滨市 150030

仇铮, 博士, 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所助理研究员, 主要从事动物传染病学与免疫学的研究。

崔尚金, 博士, 研究员, 研究生导师, 主要从事动物疫病快速诊断、流行病学、猪细小病毒致病性及基因工程亚单位疫苗的研发。中国农业科学院兽医生物技术国家重点实验室开放课题基金资助项目, No. SKLVBF201103

作者贡献分布: 仇铮与崔尚金撰写文章; 任晓峰负责审校。

通讯作者: 崔尚金, 研究员, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区马端街427号, 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所兽医生物技术国家重点实验室/猪传染病研究室。cuishangjin@hotmail.com

收稿日期: 2012-09-17 修回日期: 2012-12-30

接受日期: 2013-01-05 在线出版日期: 2013-01-08

Porcine parvovirus: Pathogenic mechanisms and preventive and control strategies

Zheng Qiu, Xiao-Feng Ren, Shang-Jin Cui

Zheng Qiu, Shang-Jin Cui, Division of Swine Infectious Diseases, State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Xiao-Feng Ren, College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, Heilongjiang Province, China

Supported by: Open Project of the State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, No. SKLVBF201103

Correspondence to: Shang-Jin Cui, Division of Swine Infectious Diseases, State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. cuishangjin@hotmail.com

Received: 2012-09-17 Revised: 2012-12-30

Accepted: 2013-01-05 Published online: 2013-01-08

Abstract

Porcine parvovirus, classified in the genus Parvovirus of the family Parvoviridae, is a major cause of reproductive failure in gilts and skin inflammation and inflammatory diarrhea in piglets. The disease caused by porcine parvovirus varies in clinical manifestations and pathological characteristics. In recent years, mixed infection by PPV and other viruses is common, and PPV is one of pathogens that cause many disease syndromes. In this paper, we review the pathogenic mechanisms of PPV and preventive and control strategies for the disease caused by PPV.

■同行评议者

喻荣彬, 教授, 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Porcine parvovirus; Pathogenic mechanisms

Qiu Z, Ren XF, Cui SJ. Porcine parvovirus: Pathogenic mechanisms and preventive and control strategies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(1): 66-70

摘要

猪细小病毒(porcine parvovirus, PPV)是细小病毒科细小病毒属的成员, 引起初孕母猪的繁殖障碍、仔猪的皮肤炎症和肠炎性腹泻。这些疾病在临床表现和病理特点上各不相同。近年来, PPV与其他病毒混合感染发生较多, 是导致很多疾病综合征的病原之一。本文主要针对猪细小病毒的病原、致病机制和防控策略做一综述, 以期对动物细小病毒病的防治提供借鉴。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 猪细小病毒; 致病机制

仇铮, 任晓峰, 崔尚金. 猪细小病毒的致病机制与防控策略. 世界华人消化杂志 2013; 21(1): 66-70

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/66.asp>

0 引言

我国是农业大国, 猪是我国畜牧业的传统养殖对象, 猪肉也是我国城乡居民的主要副食品, 然而近年来猪传染病的流行给我国猪肉的质量和数量都造成了威胁, 因而正确的认识和预防猪病是现在养殖业的工作重点之一。猪细小病毒(porcine parvovirus, PPV)导致猪的繁殖障碍疾病、断奶仔猪多系统衰弱综合征和肠炎性腹泻等疾病有关, 对妊娠母猪与仔猪具有极大的威胁, 常给养殖业造成巨大的经济损失。

1 病原学

PPV属于细小病毒科细小病毒属^[1,2], 呈圆形或六角形, 二十面体对称, 无囊膜, 直径约为22-25 nm, 分子量约为 1.4×10^6 。大部分不同物种来源PPV

表 1 猪细小病毒的生物型分类

生物型	代表株	生物学特性
弱毒株	NADL-2	可作为弱毒疫苗
强毒株	NADL-8	与母猪繁殖障碍相关
皮炎型	kresse	与皮肤损伤, 皮炎发生相关
肠炎型		与肠道病变和拉稀相关
呼吸道型		与PMWS和PRDC疾病相关

毒力由上至下依次增强. PMWS: 猪断奶后多系统衰竭综合征;
PRDC: 猪呼吸疾病综合征.

的细小病毒耐热能力极强, 对脂、酶溶剂及有机溶剂抵抗力强, 耐酸范围大, 病毒感染力在pH值3.0-10.0范围内无明显的改变. PPV具有血凝性, 能凝集人、猴、豚鼠、小鼠和鸡的红细胞, 对豚鼠红细胞血凝效果最好, 因此临床上常利用这一特性检测PPV的存在^[3,4]. PPV几乎能在所有的猪原代细胞(如猪肾、猪睾丸细胞)和传代猪细胞系(如PK15、ST、IBRS2等细胞)中生长, 甚至能在牛肾原代细胞及人的某些传代细胞中增殖^[5].

目前PPV只有一个血清型, 但按照PPV的致病性与组织嗜性可将其分为多个不同的类型(表1), 包括非致病性毒株(KBSH、NADL-2)、对免疫不完全胎儿致病并能导致胎儿死亡的毒株(如NADL-8、IAF-76)、对免疫不完全胎儿致病并能引起皮炎的毒株(高致病性, 如Kresse、IAF-A54)、肠炎型毒株和呼吸道型毒株(参与PRDC).

2 流行病学

PPV感染普遍存在于世界各地的猪群中, 该病暴发季节主要是春季产仔的季节. 1966年, Mayr进行猪瘟病毒组织培养时发现了PPV. Cartwright和Huck于1967年首次在英国猪流产胎儿的脏器中分离出猪细小病毒以来, 现已在比利时(1967)、德国(1968)、美国(1972)、日本(1972)、荷兰(1972)、澳大利亚(1973)、芬兰(1979)、法国(1977)和加拿大(1978)等国都有相继的报道^[6]. 在我国猪细小病毒发现较晚, 但是流行情况却相当普遍, 1982年中国首次分离到PPV, 随后相继在上海、四川、广西、黑龙江、天津和湖北等地分离到PPV, 这表明PPV成全国性分布^[7,8]. 随着PPV疫苗的投入使用, 起初疫情得到了很好的控制, 于90年代中期开始, 猪群的发病率显著下降. 但2005年以来, 国内多个省份陆续对PPV阳性

感染率进行了调查, 结果显示全国范围内猪群的阳性感染率较高, 有爆发PPV的可能性, 西南地区、华南地区和华北地区的阳性感染率显著高于其他地区. 以贵州遵义地区为例, 2006-2009年该地区规模养猪场的PPV阳性感染率分别为4.80%、7.22%、10.38%和14.20%, 呈现逐年递增的趋势.

3 致病机制

PPV可在病猪心脏、肺脏、脾脏和性腺中复制, 但其主要靶器官是母猪子宫, 子宫内病毒含量最高可达 10^{12} 拷贝/mL. 对仔猪而言, 病毒同样在心脏、肺脏、脾脏和性腺中复制, 以性腺含量最高. 由此可见, 病毒对母猪的致病位置主要在繁殖器官, 同时, 也破坏肺脏等呼吸器官和脾脏等免疫器官; 而对小猪的损伤重要在于破坏脾脏和性腺等生理功能, 同时破坏心脏等中枢器官, 从而造成死亡. 早期发现由PPV引起的疾病, 主要是初孕母猪的繁殖障碍, 但是随着研究的深入, 发现PPV还能引起仔猪的皮肤炎症和肠炎性腹泻, 而这些疾病在临床表现和病理特点上各不相同.

3.1 初孕母猪繁殖障碍 Bachmann等^[9]选取妊娠35、48、55、72、99和105 d SPF母猪进行研究, 通过子宫内直接注射病毒的方式将PPV注射入试验猪一侧子宫角, 对侧子宫角注射无病毒细胞培养液作为对照. 结果表明感染母猪不产生任何临床症状, 在感染后的第7-9天产生抗体. 妊娠35、48和55 d的母猪体内的胎猪分别在感染病毒后的第5天和第22天死亡. 妊娠72、99和105 d的母猪感染PPV后体内的胎猪可以正常分娩存活, 并于子宫内产生滴度很高的抗体. 病毒即使扩散到对照组胎猪处也不会引起胎猪的死亡、木乃伊化或者刺激其产生抗体. Mengeling等^[10]将PPV注射到妊娠34-36 d已免疫疫苗的母猪的胎猪尿囊腔中, 导致胎儿的浸溶和木乃伊化. 发现在攻毒1 wk后病毒扩散到胎猪的很多组织, 并且大量复制. 随着间隔时间加长, 从组织脏器分离的病毒量逐渐减少, 但是应用免疫荧光技术仍发现有大量的病毒存在于那些脏器, 这可能是脏器中死毒大量残留造成的. 由于母猪已获疫苗免疫, 所以对于胎猪尿囊腔直接注射病毒, 既不会导致母猪流产, 也不会有病毒在母猪的组织中复制. PPV在子宫内胎儿之间传递、感染的现象也有报道, 但是发生的机率非常低.

■研发前沿

目前国内PPV只有一个血清型, 本课题组崔尚金研究员按照PPV的致病性与组织嗜性首先对其代表毒株进行了分类.

■相关报道

周斌等针对分子诊断新技术与基因工程疫苗防控等方面进行了阐述, 可以与本文的致病机制与免疫预防结合阅读, 对读者有一定指导意义.

■创新盘点

本文对猪细小病毒的生物型进行分类,对致病机制以及免疫预防都有全新的诠释,可供读者参考。

Wilhelm等^[11]选用两个野毒株(143a和27a)和两个疫苗株(NADL-2和MSV),共分4组,采用口服和肌肉同时注射的方式对12头妊娠40 d的初孕母猪进行攻毒试验,所有母猪在妊娠100 d时被剖杀,采集胎儿脏器进行荧光定量PCR检测。结果表明,27a组母猪所产胎儿的组织(心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胸腺、十二指肠、空肠、结肠、性腺)中病毒含量最高,最高的组织达 10^{16} 拷贝/ 10^6 个细胞。其他3组存在病毒复制的组织很少,有的甚至仅仅肾脏存在病毒复制,病毒含量最高的组织仅为 10^4 拷贝/ 10^6 个细胞。这个试验证实了27a这个PPV野毒株是强毒,可以在胎猪体内大量复制,进而加重母猪繁殖失败的严重程度。Song等^[12]再次选用上述4个毒株对细小病毒的致病性进行研究,选择妊娠期为40 d的初孕母猪进行试验,攻毒采用口服和肌肉同时注射的方式,攻毒后50 d剖杀母猪,观察子宫内的胎儿状况,血液被收集用来检测PPV抗体,组织样本(肺脏和肾脏)用作病毒分离。试验结果证实,除了MSV组产生滴度较低的PPV抗体外,其他组在攻毒后14 d均能产生滴度较高的抗体,并且持续到试验结束。无论从木乃伊胎在窝产子数所占比例,还是病毒分离方面来看,均以27a组最为显著,进一步证实了27a株的强毒力和40 d感染PPV主要产生木乃伊胎的事实。

3.2 仔猪皮炎 Kresse等于1975年发现了PPV的一个新毒株Kresse株,并确定其为皮炎型强毒株^[13],并其致病性进行了系统的研究,从患有严重皮肤炎症的猪体分离并培养PPV,选择胎猪肾细胞系和猪睾丸细胞系进行传代。选择细胞毒和脚趾病变组织匀浆为感染物,分别用皮肤敏感部位(拱嘴、唇、舌、蹄上皮肤和脚趾间皮肤)注射或口服和腹腔同时注射的方式,对12只同窝仔猪进行攻毒处理,试验结果证实,PPV作为唯一病原感染时,被感染猪出现了拱嘴、舌和蹄部的皮肤病变,临床表现为厌食、腹泻和结膜炎,证明PPV可以导致皮肤炎症。Lager等^[14]选择NADL-8和Kresse两株PPV强毒株对未摄初乳仔猪进行接毒处理,并人工造成仔猪的皮肤损伤进行观察。目的是研究PPV在导致仔猪皮肤炎症过程中的作用以及两株PPV之间的毒力差别。试验结果表明,受伤皮肤处确实存在PPV的复制,但是并未发现明显的皮肤炎症和前面所述的渗出性皮炎或者口蹄处严重的溃烂等。

3.3 仔猪肠炎性腹泻 1983年夏季,Dea等^[15]在加拿大魁北克省猪场发现大批的仔猪出现腹泻症

状,大小集中在2-3周龄,仔猪排泄量大,粪便形式为水样或黄痢,持续时间一般为1 wk,仔猪无呕吐现象,并且保持很好的食欲。试验人员应用电镜观察、双向免疫电泳和免疫荧光等技术对腹泻猪的肠道内容物进行分析。结果发现,大量的直径为18-26 nm的细小病毒样粒子存在,除轮状病毒外,排除了其他病毒和细菌的干扰之后,证明PPV与仔猪腹泻有一定关联,但PPV是否是腹泻产生的原发因素并未阐明。这是有关于由PPV引起的仔猪腹泻的仅有的报道。

综上,尽管PPV有3个临床表现型,而研究者也通过制作动物模型的方法来研究PPV这些疾病的临床发病情况与病毒感染的联系性,但现在我们对PPV的感染机制,包括细胞受体鉴定等方面还缺少支持性的信息,因此在今后的研究中有必要通过建立更为理想的细胞和动物模型,并利用多种生物学手段,如蛋白质谱等鉴定其细胞结合受体,超微病理分析其病毒在靶器官的精细分布深入揭示PPV的致病机制。

4 猪细小病毒病的免疫及预防

PPV感染目前无法进行治疗。为避免该病的发生,只能采取预防措施,主要是加强饲养管理、环境消毒和疫苗免疫。疫苗目前主要分灭活苗和弱毒疫苗,这都应该和流行毒株进行鉴别。

4.1 种群管理 从未发生过PPV病的猪场和地区,应该杜绝引进病猪和带毒猪,对公猪精液进行检查,PPV阴性者方可使用。发病猪场应特别防止小母猪在第1胎受孕时被感染,或把其配种期拖延到9月龄,因为此时母源抗体已消失,自动免疫力已经产生^[16]。

4.2 疫苗免疫 最早发现和用于临床的PPV毒株是NADL-2弱毒株,NADL-2弱毒株疫苗是由Paul等将PPV强毒株经过50次以上的细胞连续传代致弱获得的^[17],并对怀孕的初产母猪进行了免疫保护试验,发现起到了很好的免疫保护效果。同时又发现在对母猪经口鼻接种PPV致弱苗后,致弱PPV不能经胎盘感染胎儿,但当在子宫内接种PPV致弱苗后,致弱苗不仅可感染胎儿甚至导致胎儿死亡,因此PPV致弱苗应限于非怀孕母猪使用。Fujisaki等从死猪胎儿脑中分离到一株猪细小病毒(90HS株),然后在猪肾细胞上经连续低温(30℃-35℃)传代54代,获得了弱毒株,命名为HT株。该弱毒株接种猪,后本身没有病毒血症和其他临床症状,并且不能传染其他猪,但却可以维持长时间的PPV抗体。目前在日本已经

商品化的HT/SK弱毒株,正是在HT株在此基础上的研发, Akihiro等将HT传代至34代时60℃处理1h建立的安全性更好的HT/SK弱毒株. 广西兽医研究所病毒室蒋玉雯等分离到一株自然弱毒株(PPV-N株)^[18],并于2006年应用PPV-N株弱毒疫苗进行区域试验,试验结果显示,PPV-N株弱毒疫苗能有效抵抗PPV强毒攻击,在猪场应用取得了明显的经济和社会效益.

有关PPV灭活苗的报道最早开始与1976年,20世纪80年代,PPV灭活苗在美国、澳大利亚以及法国等国家得到了普遍的应用.在PPV的灭活疫苗的研制中,应用的灭活剂有福尔马林^[19]、旦一丙内酯(p-pL)(Joo等^[20]1977)、BEI(二乙烯亚胺)(Wrathall等1984, EdwardS, 1986)以及AEI(一乙酞乙烯亚胺)(潘雪珠等^[21]1986)等.目前,应用于PPV灭活苗的制备中经常采用的佐剂是油乳剂、氢氧化铝. PPV灭活疫苗的研究、开发与应用已经历了30余年,目前仍是预防猪细小病毒感染的主要手段.

Martínez等^[22](1992)将PPV VP2基因成功的克隆到杆状病毒表达系统中,利用VP2蛋白自我组装的特性,在体外成功的表达了PPV类病毒粒子(virus-like particles, VLPs),用其免疫母猪能诱导产生免疫应答.其免疫效果与商品化的PPV疫苗的相同. Antonis等应用杆状病毒表达载体系统表达出PPV类病毒粒子,通过优化表达的条件使其表达量达到工业化生产规模,经试验表明豚鼠和猪在经注射亚微克剂量的PPV-VLPs油佐剂疫苗后即可诱发产生了高滴度的抗体,试验表明这种重组的亚单位疫苗克服了传统的PPV疫苗中存在的一些缺点. Sedlik等将PPV VP2作为载体将淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)的118-32位氨基酸的抗原决定簇区与VP2的N端相连,然后克隆到杆状病毒表达载体PACYM,在昆虫细胞中转染表达PPVVP2-LCM蛋白.并进行了动物试验,结果显示该重组蛋白不仅可以诱导强烈的CTL反应,而且在体内持续时间长达9 mo,并可抵抗致死量的LCMV攻击^[23].随后,又将上述表达的PPV-VP2-LCMV蛋白与LCMV的CD8⁺T细胞抗原决定簇多肽共价结合于1 μ m的脂质微球上一起进行了免疫小鼠的比较,结果发现两种方法都诱导产生了很强的CD8⁺T细胞反应.但PPV VP2-LCMV携带的抗原量比脂质体微球少100倍时,仍能诱导比脂质体微球高6倍的CTL反应,并且只有PPV VP2-LCMV免疫的小鼠能抵抗致死量的LCMV的攻击^[24],而脂质体微球却不能.

Richard等用PPV VP2作为载体与乙肝病毒HBsAg的抗原决定簇区多肽共价结合,并利用表达的蛋白免疫小鼠诱导,结果显示产生了很强的针对插入的HBsAg决定簇的T细胞反应,同时能抵抗乙肝病毒的致死性攻击.这些结果均说明PPV VP2类病毒粒子,作为一种抗原的转载体具有很大的潜在价值,可为多价重组疫苗的研究创造良好条件.

4.3 免疫程序 新生仔猪PPV疫苗的免疫接种可以选择在20周龄左右进行,后备种猪要在配种前20 d以前接种,经产母猪应在产后15 d进行,每年接种2次,连续3年即可;种公猪每年春秋两季分别进行;对于曾发生过PPV病的猪,大多数猪感染后获得免疫力,体内已产生持续时间长、滴度较高的抗体,可以获得良好的保护,这些猪不需再接种^[25].

目前常规灭活疫苗和弱毒疫苗在一定程度上减少了PPV感染大规模的爆发,但由于此类病毒存在免疫效果欠理想和潜在排毒风险高等不足,运用生物工程技术开发包括病毒颗粒和基因工程亚单位疫苗结合新型载体及佐剂的研究还应进一步深入,以尽快开发出更为安全理想的防治PPV的有效疫苗.同时在其致病机制方面如其引起腹泻原因及与其他病毒混合感染后机体反应也需要深入研究.

5 结论

猪细小病毒为引起母猪繁殖障碍的主要病原体之一,可以引起初产母猪胎猪死产、木乃伊胎、早期胚胎死亡和不育,给养猪业造成很大损失.相关调查发现,PPV和猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)、猪圆环病毒2型(porcine circovirus type 2, PCV2)混合感染的现象非常普遍,仍然是引起繁殖障碍的重要原因. PPV的早期研究主要集中在病原、理化性质与防治方面,随后在分子水平上明确了病毒基因组的一级结构、转录与翻译图谱,但实际研究中仍然存在着许多问题: (1)由于缺少前期的基础研究,现阶段的PPV研究中,无法深入地探究病毒各个基因和蛋白的功能,不能明确病毒与宿主、细胞的相互作用机制,无法从基因角度区分毒株致病力的强弱、改造毒力基因,因此构建PPV的感染性克隆,从分子生物学角度探究PPV的相关情况将成为PPV研究的重要内容; (2)病毒的致病机制研究尚停留在理论分析上,对于为什么引

■名词解释

杆状病毒表达系统: 杆状病毒只来源于无脊椎动物,虽然已发现600多种杆状病毒,但进行分子生物学研究的不到20种.杆状病毒的基因组为单一闭合环状双链DNA分子,大小为80-160 kbp,其基因组可在昆虫细胞核复制和转录. DNA复制后组装在杆状病毒的核衣壳内,后者具有较大的柔韧性,可容纳较大片段的外源DNA插入,因此是表达大片段DNA的理想载体.

■同行评价

本文内容全面, 具有一定的可读性.

起死胎、畸形胎、木乃伊胎、流产及病弱仔猪, 对母猪有无影响等一系列问题都有待于试验的探索与验证, 有待进一步的研究.

6 参考文献

- Siegl G. The parvoviruses. *Virol Monogr* 1976; 15: 1-109 [PMID: 181899]
- Bachmann PA, Hoggan MD, Kurstak E, Melnick JL, Pereira HG, Tattersall P, Vago C. Parvoviridae: second report. *Intervirology* 1979; 11: 248-254 [PMID: 372134 DOI: 10.1159/000149041]
- Zeeuw E J, Leinecker N, Herwig V. Study of the virulence and cross-neutralization capability of recent porcine parvovirus field isolates and vaccine viruses in experimentally infected pregnant gilts. *J Gen Virol* 2007; 88: 420-427 [PMID: 17251558 DOI: 10.1099/vir.0.82302-0]
- 胡家芬, 张楚瑜. 湖北猪场猪细小病毒的首次分离与鉴定. *微生物杂志* 1992; 12: 31-34
- 蔺文成, 胡峰, 任梅, 崔玉东, 钱爱东, 崔尚金. 猪细小病毒病国内流行状况以及防治策略. *猪业科学* 2010; 27: 90-95
- Kerr JR, Cotmore SF, Bloom ME, Linden RM, Parrish CR. Parvoviruses. London: Edward Arnold Publishers Ltd., 2006: 5-14
- 张代芬, 张东, 马孟根, 陈斌, 王泽洲, 张永宁, 邢坤, 胡诚隆, 罗若兰. 四川省部分种畜(猪)场猪细小病毒血清抗体的检测. *四川畜牧兽医* 2002; 29: 20
- 黄夏, 陈义祥, 何丹. 广西猪细小病毒与PRRSV、CSFV、PCV2、PRV混合感染的检测. *广西畜牧兽医* 2007; 23: 54-56
- Bachmann PA, Sheffy BE, Vauhan JT. Experimental in utero infection of fetal pigs with a porcine parvovirus. *Infect Immun* 1975; 12: 455-460 [PMID: 1165118]
- Mengeling WL, Cutlip RC. Pathogenesis of in utero infection: experimental infection of five-week-old porcine fetuses with porcine parvovirus. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1173-1177 [PMID: 1098529]
- Wilhelm S, Zeeuw EJ, Selbitz HJ, Truyen U. Tissue distribution of two field isolates and two vaccine strains of porcine parvovirus in foetal organs after experimental infection of pregnant sows as determined by real-time PCR. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005; 52: 323-326 [PMID: 16316393 DOI: 10.1111/j.1439-0450.2005.00878.x]
- Song C, Zhu C, Zhang C, Cui S. Detection of porcine parvovirus using a taqman-based real-time pcr with primers and probe designed for the NS1 gene. *Virol J* 2010; 7: 353 [PMID: 21126330 DOI: 10.1186/1743-422X-7-353]
- Luo R, Xiao S, Jiang Y, Jin H, Wang D, Liu M, Chen H, Fang L. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) suppresses interferon-beta production by interfering with the RIG-I signaling pathway. *Mol Immunol* 2008; 45: 2839-2846 [PMID: 18336912 DOI: 10.1016/j.molimm.2008.01.028]
- Lager KM, Mengeling WL. Porcine parvovirus associated with cutaneous lesions in piglets. *J Vet Diagn Invest* 1994; 6: 357-359 [PMID: 7948207 DOI: 10.1177/104063879400600313]
- Dea S, Elazhary MA, Martineau GP, Vaillancourt J. Parvovirus-like particles associated with diarrhea in unweaned piglets. *Can J Comp Med* 1985; 49: 343-345 [PMID: 2412678]
- 戎伟, 梅双双, 杨润德. 猪细小病毒的危害检测与防控. *中国兽医杂志* 2004; 40: 45-47
- Mengeling WL, Pejsak Z, Paul PS. Biological assay of attenuated strain NADL-2 and virulent strain NADL-8 of porcine parvovirus. *Am J Vet Res* 1984; 45: 2403-2407 [PMID: 6098200]
- 蒋玉雯, 黄安国, 冯军. 猪细小病毒N株的生物学和免疫学特征性研究. *畜牧兽医学报* 1992; 23: 73-79
- Fujisaki Y, Murakami Y. Immunity to infection with porcine parvovirus in pigs inoculated with the attenuated HT- strain. *Natl Inst Anim Health Q (Tokyo)* 1982; 22: 36-37 [PMID: 7078661]
- Joo HS, Johnson RH. Serological responses in pigs vaccinated with inactivated porcine parvovirus. *Aust Vet J* 1977; 53: 550-552 [PMID: 565631 DOI: 10.1111/j.1751-0813.1977.tb07945.x]
- 潘雪珠, 栗寿初, 张婉华. 猪细小病毒灭活疫苗的安全性和免疫力. *上海农业学报* 1998; 4: 1-10
- Martínez C, Dalsgaard K, López de Turiso JA, Cortés E, Vela C, Casal JI. Production of porcine parvovirus empty capsids with high immunogenic activity. *Vaccine* 1992; 10: 684-690 [PMID: 1523879 DOI: 10.1016/0264-410X(92)90090-7]
- Sedlik C, Saron M, Sarraseca J, Casal I, Leclerc C. Recombinant parvovirus-like particles as an antigen carrier: a novel nonreplicative exogenous antigen to elicit protective antiviral cytotoxic T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 7503-7508 [PMID: 9207121]
- Sedlik C, Dridi A, Deriaud E, Saron MF, Rueda P, Sarraseca J, Casal JI, Leclerc C. Intranasal delivery of recombinant parvovirus-like particles elicits cytotoxic T-cell and neutralizing antibody responses. *J Virol* 1999; 73: 2739-2744 [PMID: 10074120 DOI: 10.1073/pnas.94.14.7503]
- 卫功树. 浅谈猪细小病毒与母猪繁殖失能. *现代农业科技* 2007; (14): 176

编辑 李军亮 电编 闫晋利

