

# PRRSV 與內毒素間之交互作用

豬生殖與呼吸綜合症(Porcine reproductive and respiratory syndrome ; PRRS)已普遍發生在世界各地，本病致病病毒(PRRSV)可感染豬隻肺臟中的肺泡巨噬細胞並在其中增殖。但若單獨感染歐洲型 PRRSV 並不會誘發豬呼吸道疾病複合症(procine respiratory disease complex ; PRDC)。儘管如此，豬場呼吸道疾病的發生率及嚴重程度，自 PRRSV 出現後有更加嚴重的趨勢，且除了 PRRSV 之外常可同時分離到其他細菌及病毒。有報告指出 PRRS 可能會與其他感染原同時引起呼吸道的疾病。

研究人員發現豬隻同時感染 PRRSV 及巴氏桿菌(*Pasteurella multocida*)並無明顯的臨床症狀，但若 PRRSV 與鏈球菌(*Streptococcus suis*)同時感染，則會增加呼吸道疾病的發生及豬隻死亡率。然而，臨床症狀的嚴重性隨著繼發感染的病原不同而有所變化。肺部雙重或多發性的感染，與感染原的種類、感染時間、感染間隔及豬隻免疫系統有關，其結果很難預期。

內毒素(endotoxin)為革蘭氏陰性菌細胞壁的主要成份，流行病學的研究結果證明在豬場中，內毒素的濃度與呼吸性疾病之間有很大的關聯，出現在灰塵中的內毒素，其濃度可高達每立方公尺 4.9g，感染肺臟的革蘭氏陰性菌通常會釋放內毒素，尤其是使用  $\beta$ -lactam family 的抗生素治療時。

另有報告指出，感染 PRDC 又有內毒素的存在，會加重肺部症狀，且接種 PRRSV 後 40 天，PRRSV 仍可在肺臟增殖，且會吸引單核球和巨噬細胞進入肺臟，此時可與存在肺臟的內毒素相互作用，刺激巨噬細胞產生前炎症物質，造成嚴重結果。

為了解 PRRSV 與內毒素同時存在的協同作用，研究人員於 5 週齡的豬隻接種 PRRSV 後 5 天，再給予內毒素，其劑量為每公斤體重施打 20g，另外，控制組的豬隻分別只有接種相同劑量的 PRRSV 或內毒素，在給予內毒素後的 0~12 小時，每 2 小時紀錄一次臨床症狀（包括呼吸急促、腹式呼吸和呼吸困難）。結果暴露在只有 PRRSV 或內毒素的豬隻，僅發現有中等程度的發熱(40.0~40.9℃)，且呼吸症狀輕微或缺乏；但在 PRRSV 與內毒素同時存在的豬隻會發展成嚴重的呼吸道疾病，特徵有呼吸急促(154 次/分鐘)、腹式呼吸和呼吸困難，並呈現高燒(41℃)及明顯的沉鬱，而臨床症狀只會持續 12~24 小時短暫的時間。由上述資料顯示 PRRSV 及內毒素對於誘發呼吸性症狀有明顯的協同作用，約 90%的豬隻可觀察到有此現象。

此外，為了解 PRRSV 與內毒素協同作用引發病變的致病機制，研究人員以無菌飼養豬隻經由氣管內接種 PRRSV 後間隔 3~14 天後，再給予內毒素，並於 6 小時後進行安樂死，控制組的豬隻分別只接種 PRRSV 及內毒素，然後分析炎症細胞數及 IL-1、IL-6 和 TNF-

$\alpha$  等炎症媒介物質的量，結果發現暴露在 PRRSV 與內毒素的豬隻，其 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的量大於控制組的豬隻 10~100 倍，而呼吸症狀也與炎症媒介物質的量成正比。此外，肺臟炎症細胞的增殖也較只有暴露在 PRRSV 或內毒素者多。因此，暴露在 PRRSV 與內毒素的豬隻所產生的前炎症媒介物質，應是誘發呼吸道症狀與病變的主要原因。

儘管 PRRSV 與內毒素之協同作用與豬場的環境間之關係需再做進一步的研究，但以下幾個因素值得注意：

1. 飼養密度和飼養環境的大小，所有豬隻在生長期間開始感染 PRRSV 時，例如在 4~15 週齡時，就必需注意感染原及環境因子的控制。

2. PRRSV 會吸引許多年輕的單核球至肺臟，但並無明顯的臨床症狀，這些細胞上的 CD14 接受體會與內毒素結合，結果會造成炎症媒介物質的活化及過度分泌。

3. 內毒素會出現在每個農場環境，但密閉的環境較開放的空間多，內毒素的濃度與飼養設備、早晚、季節及飼養管理方法有關。

上述試驗中，氣管內接種內毒素的劑量為每公斤 20g，但在田間很難精確估計豬隻每日暴露於內毒素的劑量。曾有報告指出，假如每立方公尺內毒素的濃度為  $\pm 5g$ ，而 5 週齡的豬隻每小時呼吸量為 0.3 立方公尺，所以豬每天可能暴露在約 36g 的濃度中，但內毒素的劑量會累積，不只是每次單一劑量的作用。

目前最主要的問題是，儘管豬隻是在含有內毒素的環境下飼養，PRRSV 感染的豬隻僅呈現短暫的呼吸症狀，但更易受到環境中細菌的影響，有些例子會造成 PRDC。當 PRRSV 與內毒素協同作用後若無出現 PRDC 症狀，可能會引發其它慢性疾病。PRRSV 與內毒素協同作用可以用來研究多種呼吸道疾病及不同的環境所造成的加乘作用。未來還需調查協同作用所引起的相關結果，進而改善飼養環境，並探討 PRRSV 疫苗的最佳免疫適期。

(作者 賴佩鈴摘錄/張志成審 Pig Progress, Respiratory Diseases, 2003)