

犬瘟热神经病理学研究进展及可能的治疗措施

王讯 赵玲 (四川农业大学动物科技学院, 四川雅安 625014)

摘要 犬瘟热是目前危害犬只最为严重的致死性传染病, 晚期常出现神经症状, 很难治愈。对犬瘟热神经系统的病理变化及其机制作一综述, 并结合病理机制就治疗神经型犬瘟热提出几种可能的治疗措施。

关键词 犬瘟热; 病理学; 脱髓鞘; 治疗

中图分类号 S858.292 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2007)24-07500-02

Research Progress in the Canine Distemper Neuropathology and Possible Cure Measure of Nervous Canine Distemper

WANG Xun et al (College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Ya'an, Sichuan 625014)

Abstract canine distemper is a fatal disease in dog, which is commonly associated with nervous disturbances. In the present paper, the neuropathological changes and its mechanism were reviewed. At last, the possible several cure advice was put forward.

Key words Canine distemper virus; Demyelination; Pathology; Cure project

犬瘟热是目前危害犬只最为严重的急性、热性、高度接触性、致死性传染病, 对犬的健康造成严重危害。该病病原为犬瘟热病毒 (CDV), 主要侵害犬神经系统、免疫系统、呼吸系统等。CDV 对中枢神经系统的损害, 常导致脑脊髓炎的发生, 临床表现为肌肉震颤、癫痫等神经症状, 很难治愈, 已成为兽医临床的一大难题。笔者就犬瘟热病例中神经系统的病理变化及其机制进行综述, 并根据病理机制提出了几点可能的治疗方案。

1 犬瘟热的临床表现

患病犬出现高热、精神抑郁、眼睛和鼻排出脓性分泌物等症状, 在病毒损害中枢神经系统后, 常出现以下几种临床表现: 癫痫、步态不稳、共济失调、咀嚼肌及四肢出现阵发性抽搐、全身性的或局部性的肌肉震颤、四肢轻瘫或后肢轻瘫等神经症状。不同的神经症状的表现可能与神经系统的损伤部位以及损伤程度有关。

2 神经系统的病理变化

通过剖检发现, 损伤的部位主要发生在大脑半球、小脑、脑干、脊髓等处, 白质和灰质均出现病理变化。患病犬出现脑膜出血, 大小脑充血水肿, 大脑表面有大小不等的血凝块等病理变化^[1]。还有病犬出现脑萎缩, 脑室扩张, 脑室液增多, 脑实质变薄^[2]。经组织切片观察发现, 大脑和小脑白质出现局灶性或广泛性脱髓鞘, 神经元水肿、变性、坏死, 小胶质细胞弥散性增生, 脑内血管周围有细胞聚集构成“管套”等病理变化。在神经元、星型胶质细胞、小胶质细胞、室管膜细胞和脉络丛细胞中还可观察到包涵体的存在^[3-4]。

3 病理损伤机制

犬瘟热病毒通过脑脊液进入中枢神经系统组织, 或者经过已感染的淋巴细胞跨过血脑屏障进入中枢神经系统组织, 引起严重的神经系统病变^[5-6]。在中枢神经系统内, CDV 在神经细胞和神经胶质细胞内复制, 参与脑白质与灰质的病理损伤过程, 引起脑脊髓白质脱髓鞘炎、包涵体脑脊髓灰质炎、疫苗免疫后犬瘟热脑炎以及老龄犬脑炎。其中脑脊髓白质脱髓鞘炎最为常见^[7-8], 而其余3种脑炎较少出现。

3.1 脱髓鞘的病理机制 绝大多数感染的犬瘟热脑脊髓炎

常出现脱髓鞘的病理变化, 主要发生在小脑、小脑脚、第四脑室以及脊柱管周^[9], 包括急性犬瘟热急性期脱髓鞘和犬瘟热慢性期脱髓鞘两个病理变化过程。

3.1.1 犬瘟热急性期脱髓鞘病理机制。由于 CDV 感染犬初期, 引起了严重的免疫抑制, 犬瘟热急性期脱髓鞘过程是一种非炎性的脱髓鞘病理过程。该期脱髓鞘病变与髓鞘细胞——少突胶质细胞发生“有限的”感染, 淋巴细胞、星型胶质细胞释放 TNF 等细胞因子以及小胶质细胞的激活有关^[10]。

(1) 少突胶质细胞“有限的”感染。CDV 病毒在脑白质主要感染星型胶质细胞和小胶质细胞, 而髓鞘细胞——少突胶质细胞很少感染, 感染的少突胶质细胞数不到脱髓鞘区域少突胶质细胞总数的 10%^[11]。在检测少突胶质细胞中 CDV 抗原的过程中发现了一个有趣的现象, 在少突胶质细胞中只能检测到 CDV RNA, 并没有检测到 CDV 蛋白, 即病毒在少突胶质细胞中只发生转录过程, 而不发生蛋白质的翻译过程, 发生有限的感染。Gaber 等发现 CDV 在少突胶质细胞中的这种有限的感染下调了少突胶质细胞内基因的转录水平, 尤其是编码髓鞘蛋白的基因转录^[12]。因此, 感染的少突胶质细胞就不能合成用于维持细胞膜完整性的膜蛋白, 同时髓鞘细胞的生成速度和代谢率也大大降低。

(2) 细胞因子在脱髓鞘过程中的作用。CDV 感染初期, CDV 诱导 CD8⁺ 淋巴细胞、星型胶质细胞、小胶质细胞等表达各种细胞因子, 参与了脱髓鞘的病理过程。比较重要的细胞因子是 TNF, 能促进脱髓鞘的发生。离体实验表明, TNF- α 能抑制少突胶质细胞及髓鞘的生长, 并能直接引起少突胶质细胞的损伤以及脱髓鞘病变^[13-14]。另外, TNF- α 通过刺激淋巴细胞进入 CNS, 通过增加 IL-6、MHC I、MHC II 及 iNOS 的表达, 也促进了疾病的发展^[15]。例如 TNF- α 使诱导型 NO 合酶 (iNOS) 表达增加, 可产生大量的 NO, 能破坏并诱导巨噬细胞对髓鞘的吞噬作用^[16]。Markus 等研究发现, 在犬瘟热脱髓鞘早期, 除了 TNF- α 以外, IL-6、IL-8、IL-12 等致炎因子表达也增加, 这些致炎因子可能参与了脱髓鞘过程。而其他的一些致炎因子, 如 IL-1B、IL-2、IFN γ , 在正常犬和患病犬检测标本中均未能检出, 说明它们在脱髓鞘病理过程中没有起作用或只起次要作用。对于致炎因子, 犬瘟热急性期脱髓鞘过程中, 抗炎因子缺乏或者没有出现相应的显著表达, 这也可能是脱髓鞘病变的原因之一^[15]。

作者简介 王讯 (1979 -), 男, 四川仁寿人, 硕士, 助教, 从事神经生物学与动物生理研究。

收稿日期 2007-05-14

(3) 小胶质细胞在脱髓鞘过程中的作用。小胶质细胞是大脑中重要的免疫细胞,占中枢神经系统中胶质细胞总数的5%~20%。在许多的神经病理性变化过程中都有激活,具有巨噬细胞的许多特性,如吞噬功能,调节T细胞活动,产生和释放细胞因子,活性氧类自由基以及活性氮类自由基,还能通过表达MHC I 和MHC II 来处理和呈递抗原,对CNS疾病的发展有重要作用。

Stein 等研究表明,CDV 诱导激活的小胶质细胞对急性脱髓鞘病理变化有重要影响。小胶质细胞感染CDV 后经功能及免疫表型方式呈现出明显的激活效应。它们感染CDV 后,增加MHC 和粘附分子的表达,通过MHC 分子及CD1 递呈抗原,表达并刺激分子诱导T细胞活化,参与脱髓鞘过程^[10]。

小胶质细胞还是脱髓鞘病理过程中潜在的活性氧(ROS)来源,具有很强的产生ROS 的能力。离体实验表明,ROS 能选择性损伤少突胶质细胞^[17]。ROS 可以通过氧化构成髓鞘的组分如蛋白质、DNA、脂质等,导致髓鞘的破坏。值得指出的是,ROS 还能改变突触传递,并直接损害神经细胞,因此,有人认为病犬的癫痫症状也可能与ROS 有关^[18]。

另外,小胶质细胞表面有CR3 受体、CR4 受体和Fc 受体,其中CR3 受体、CR4 受体能与没有活性的补体蛋白C3b 结合激活其吞噬作用。因此,小胶质细胞一旦被活化,将发挥其吞噬功能,并合成各种有害的物质,如ROS 参与脱髓鞘的病理过程^[19]。

因此,在犬瘟热疾病过程中,小胶质细胞激活后,通过产生大量的ROS,并增高其吞噬活性参与脱髓鞘的病理过程。

3.1.2 犬瘟热慢性期脱髓鞘的病理机制。在犬瘟热慢性期脱髓鞘过程中,脱髓鞘的病理变化可能是由于另一条途径“旁观者机制”(bystander mechanism)引起的,这条途径中巨噬细胞和病毒抗体相互作用起重要作用。随着免疫功能的逐渐恢复,在脱髓鞘损伤区域,巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞浸润在脑血管周围^[20]。在体外实验中发现,巨噬细胞在受到CDV 抗体复合物的刺激后被活化,引起了周围的少突胶质细胞的破坏^[21]。另外,病犬免疫功能的逐渐恢复,脑脊液及血液中CDV 抗体的出现,导致了CDV 以及CDV 感染细胞的清除。因为血液及脑脊液中的CDV 抗体与感染细胞结合后,与相邻的巨噬细胞上的Fc 受体结合,诱导呼吸暴发,释放大量的活性氧类自由基可以引起少突胶质细胞或髓鞘的破坏^[22]。

在脱髓鞘病理变化过程中,从血液和脑脊液中还检测到了抗髓鞘磷脂抗体,说明自身免疫反应也参与了脱髓鞘的病理过程^[23]。另外,星型胶质细胞在脱髓鞘过程中也可能起了重要的作用,星型胶质细胞能分泌神经营养因子,感染CDV 后,不能产生少突胶质细胞所需的营养因子,从而参与脱髓鞘过程^[24]。

3.2 CDV 诱导灰质的损伤机制 犬瘟热疾病中对灰质损伤机制研究得较少,其损伤机制还不太清楚。CDV 对灰质损伤的可能机制有二。首先,在神经细胞中常常可以检测到CDV,而且灰质的损伤程度与CDV 的出现呈现良好的相关性^[25],暗示CDV 感染神经细胞后,会直接引起神经细胞的程

序性死亡。其次,灰质的损伤可能是胶质细胞受损的结果。脱髓鞘过程可能引起神经元的轴突受损,缓慢地引起神经细胞体的变性和程序性死亡^[24]。

4 可尝试的治疗措施

4.1 应用神经保护剂——黄体酮 犬瘟热主要的病理变化是脱髓鞘,而髓鞘的形成、保护和破坏与动物体内的神经内固醇等生物分子有关,黄体酮就是这类物质中非常重要的一种。黄体酮能增加少突胶质细胞的髓鞘形成率;多次给予黄体酮可促进髓鞘的生成,并能促进损伤的神经细胞的髓鞘形成。相反,通过阻断黄体酮的合成,则可以抑制髓鞘的形成^[26-27]。因此,黄体酮以及一些影响体内酮合成的药物已经开始应用于治疗人类的脱髓鞘疾病以及其他的一些中枢神经系统疾病。Gul 等通过观察CDV 感染犬小脑黄体酮水平发现,患病犬小脑中的黄体酮浓度比正常对照组低,而且浓度最低的犬脱髓鞘病变的程度越严重^[28]。这一研究表明黄体酮与犬瘟热有直接联系,在兽医临床上,可尝试使用该类药物来治疗犬瘟热。

4.2 抗氧化剂的应用 从脱髓鞘病理机制中可以看到,ROS 在脱髓鞘的病理变化过程中起着非常重要的作用。尝试在犬瘟热的治疗过程中,应用抗氧化剂来对抗ROS 的毒性作用,降低髓鞘的损伤程度。常用的抗氧化剂有V_C、V_E、SOD 等药物。但是,临床上究竟使用多大的剂量还有待于进一步研究。另外,笔者认为不仅在治疗过程中可以使用抗氧化剂,在犬健康的状态下,食物中也可添加适量的抗氧化剂,以增加对疾病的抵抗力。

4.3 外科手术法治疗犬瘟热 对于神经症状的犬瘟热病例,可以尝试人医临床上对癫痫病人采取外科手术进行治疗。该方法的理论依据在于动物躯体症状源于脑的特定部位。通过多种手段,诸如脑电图、脑磁图、计算机断层扫描、磁共振等,准确定位“致痫区”^[29],再利用外科手术切除病变区域,达到治疗的目的。外科手术方法成功治疗人类癫痫已经有20 余年的历史,但在兽医临床上,由于技术、条件等原因的限制,很少有人尝试应用该方法治疗神经型犬瘟热。

总之,神经型犬瘟热的治疗难度很大,常规的治疗方法和手段难以取得满意的临床效果。因此,可尝试使用黄体酮等新药物,或尝试使用外科手术法等对神经型犬瘟热进行治疗,但是其临床效果,还需要在今后的动物实验以及临床实践中进一步检验。

参考文献

- [1] 何成伟,黄军强,韦启球.神经型犬瘟热的诊治[J].广西畜牧兽医,2000,16(6):25-26.
- [2] 卢建远,黄志宏.犬瘟热的病理学观察[J].西南民族大学学报:自然科学版,2005,31(2):261-263.
- [3] 李军民,靳二辉,时红攀.犬瘟热的诊治[J].安徽农业科学,2006,34(15):3601-3602.
- [4] KOUJINAS A F, POLIZOPULOU Z S, BAUMGAERTNER W, et al. Relation of clinical signs to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis[J]. J Comp Path, 2002, 126:47-56.
- [5] SUMMERS B A, GREISEN H A, APPEL M J G. Early events in canine distemper demyelinating encephalomyelitis[J]. Acta Neuropathologica, 1979, 52:1-10.
- [6] HIGGINS R J, KRACKOWSKA G, MEIZLER A E, et al. Primary demyelination in experimental canine distemper virus induced encephalomyelitis in granulotic dogs[J]. Acta Neuropathologica, 1982(58):1-8.

(上接第7501 页)

- [7] GAEDKE K,ZURBRIGGEN A,BAUMGA RINER W.Lack of correlation between virus nucleoprotein and mRNA expression and the inflammatory response in demyelinating distemper encephalitis indicates a biphasic disease process[J] . *Eur J Vet Pathol* ,1999(5) :9- 20.
- [8] NESSELER A,BAUMGA RINER W,ZURBRIGGEN A,et al . Restricted virus protein translation in canine distemper virus infection body pdioencephalitis [J] . *Vet Microbiol* ,1999,101 :188- 196 .
- [9] BAUMGA RINER W, RVELL C,RHNACHER M.Naturally occurring canine distemper virus encephalitis : distribution and expression of viral polypeptides in nervous tissues[J] . *Acta Neuropathol* ,1989,78 :504 - 512 .
- [10] VERONKA M STEIN, MAUKUS CZUB, NICOLE SCHREINER, et al . Microglial cell activation in demyelinating canine distemper lesions[J] . *Journal of Neuroimmunology* ,2004,153 :122 - 131 .
- [11] MARC VANDEVELDE , ANDREAS ZURBRIGGEN. Demyelination in canine distemper virus infection: A review[J] . *Acta Neuropathologica* ,2005,109 :56- 58 .
- [12] GRABER H U, MILLER C F, VANDEVELDE M, et al . Restricted infection with canine distemper virus leads to down-regulation of myelin gene transcription in cultured oligodendrocytes[J] . *Acta Neuropathol* ,1995,90 :312 - 318 .
- [13] 秦新月,余刚,董为伟,等. TNF- α 对离体培养的少突胶质细胞和髓鞘生长的影响[J] . *重庆医学* ,2004,33(7) :1061 - 1063 .
- [14] ARTHUR M BYTT, HUW G JENKINS. Morphological changes in oligodendrocytes in the intact mouse optic nerve following intravitreal injection of tumour necrosis factor[J] . *Journal of Neuroimmunology* ,1994,51(1) :27- 33 .
- [15] MARKUS S, FAILING K, BAUMGAUMG RINER W. Increased expression of pro-inflammatory cytokines and lack of up-regulation of anti-inflammatory cytokines in early distemper CNS lesions[J] . *Journal of Neuroimmunology* ,2002,125(1/2) :30 - 41 .
- [16] CONLON P, OKSENBERG JR, ZHANG J, et al . The immunology of multiple sclerosis : An autoimmune disease of central nervous system[J] . *Neurobiol Dis* ,1999,6 :149 - 66 .
- [17] GRIOT C, VANDEVELDE M, RICHARD A, et al . Selective degeneration of oligodendrocytes mediated by reactive oxygen species[J] . *Free Radic Res Commun* ,1990(11) :181 - 193 .
- [18] LAYTON M E, PAZDERNIK T L. Reactive oxidant species in piaform cortex extracellular fluid during seizures induced by systemic lactic acid in rats[J] . *J Mol Neurosci* ,1999,13 :63- 68 .
- [19] VERONKA M STEIN, WOLFGANG BAUMGA RINER, LOTHAR KRIEHN BROCK, et al . Canine microglial cells : Stereotypy in immunophenotype and specificity in function? [J] . *Veterinary Immunology and Immunopathology* ,2006,113(3/4) :277 - 287 .
- [20] VANDEVELDE M, FANKHAUSER R, KRISTENSEN F, et al . Immunoglobulins in demyelinating lesions in canine distemper encephalitis . *Immunohistological study*[J] . *Acta Neuropathol* ,1981(54) :31 - 41 .
- [21] BOTTERON C, ZURBRIGGEN A, GRIOT C, et al . Canine distemper virus-immune complexes induce bystander degeneration of oligodendrocytes[J] . *Acta Neuropathol* ,1992,83 :402 - 407 .
- [22] BÜRGE T, GRIOT C, VANDEVELDE M, et al . Antiviral antibodies stimulate production of reactive oxygen species in cultured canine brain cells infected with canine distemper virus[J] . *J Virol* ,1989,63 :2790 - 2797 .
- [23] KRAKOWKA S, MCCULLOUGH B, KOESTNER A, et al . Myelin specific autoantibodies associated with central nervous system demyelination in canine distemper virus infection[J] . *Infect Immun* ,1973,8 :819- 827 .
- [24] MRO L, MARIINS A S, ALVES C M, et al . Apoptosis in the Cerebellum of Dogs with Distemper[J] . *Journal of Veterinary Medicine Series B* ,2003,50(5) :221 .
- [25] MARE VANDEVELDE, BIRTE KRISTENSEN. Observations on the distribution of canine distemper virus in the central nervous system of dogs with demyelinating encephalitis[J] . *Acta Neuropathologica* ,2004(2) :233- 236 .
- [26] GHOUARI AM, BAULIEU EE, SCHUMACHER. Progesterone increases oligodendroglial cell proliferation in rat cerebellar slice cultures[J] . *Neuroscience* ,2005,135(1) :47- 58 .
- [27] 何璐,李云生. 孕酮对神经系统作用机制的研究进展[J] . *解剖与临床* ,2006,11(4) :291- 293 .
- [28] GUL FATMA YARIM, SIYAM KARAHAN, MURAT YARIM. Cerebellum progesterone concentration decreased in canine distemper virus infection[J] . *Res Vet Sci* ,2007,82(2) :173 - 80 .
- [29] 戴东颀,王小平. 癫痫术前定位诊断技术的进展[J] . *首都医药* ,2007(14) :28 - 30 .