

## 第47章 链球菌病

从临床健康猪的扁桃体、肠道和生殖道中能分离到多种链球菌，其中有些是潜在的病原菌。属于猪的肠道正常菌群的链球菌有猪肠链球菌（Devriese 等，1988）、猪链球菌、非解乳糖链球菌和牛链球菌（Devriese 等，1994b）。属于扁桃体正常菌群的成员有猪链球菌、类猪链球菌和停乳链球菌（Vieira 等，1998；Devriese 等，1994b）。阴道菌群除包括上述一些菌种外，还有阴道链球菌和托尔豪特链球菌（Devriese 等，1997）。粪肠球菌、屎肠球菌、耐久肠球菌、小肠肠球菌和盲肠球菌也是肠道正常菌群的重要成员。

本章节主要讲述了与链球菌和肠球菌有关的致病条件，重点讨论了猪链球菌（*S. suis*）的感染，近 15 年此病在养猪业中严重流行。同时本章节重点总结了与感染有关的各方面的新知识，特别是致病机理、临床症状、诊断和预防。猪链球菌是人畜共患病菌，会产生严重后果。由于它广泛存在于各种动物和鸟类中，可能影该病的流行与控制。对由其他链球菌，如类猪链球菌（兰氏 E、P、U 和 V 群）和停

乳链球菌类马亚种（兰氏 C、G 和 L 群）引起的感染也进行了评价，同时还讨论了与肠球菌有关的腹泻病。

### 猪链球菌引起的感染症

#### 病原学与流行性

在 1956~1963 年间，de Moor 首次通过生化和血清学方法对引起猪的败血症的新  $\alpha$  型溶血链球菌进行了鉴定，该菌属于兰氏 R、S、RS 和 T 群（de Moor，1963）。英国的 Elliott（1966）认为 de Moor 的 S 群与他分离到的 PM 链球菌相似，二者均属于兰氏 D 群；他命名该菌为猪链球菌血清 1 型。在 1975 年，Windsor 和 Elliott 分离到其它猪源链球菌，与 de Moor 的 R 群相对应，命名为猪链球菌血清 2 型。与 1 型和 2 型抗血清均有反应的菌株称为血清 1/2 型（最初的 RS 群）。Clifton-Hadley（1984）报道，从猪的扁桃体、阴道和阴茎包皮棉拭子取样，分离到属于 T 群的链球菌。T 群的参考菌株在 1989 年被称为血清 15 型（Gottschalk 等，1989）。

猪链球菌共有35种血清型，其中32个新血清型是在1983~1995年间描述的（Perch等，1983；Higgins等，1995）。多数参考菌株来源于病猪，而荚膜14型来源于人，17、18、19和21型来源于健康猪，20型和30型来源于病牛，33型来源于病羔羊（Gottschalk等，1989；Higgins等，1995）。Kilpper-Balz和Schleifer于1987年正式将猪链球菌归为一个新菌种。这个新菌种与已鉴定的其它链球菌菌种的基因差异显著，且无种特异性关系（Chatellier等，1998）。猪链球菌成员之间的基因多样性非常重要（Chatellier等，1999；Hampson等，1993），在该病的控制、监测和诊断中值得重视。

猪链球菌的感染最初是由荷兰的Jansen和Van Dorssen（1951）及英国的Field等报道（1954）的。之后，猪链球菌在所有养猪业发达的国家均有报道。在随后的15多年里，与这种微生物相关的感染在传统饲养和现代集约化养猪业中均有发生。从发病猪中分离到的链球菌大多属于有限的几个血清型，通常为1~8型（Galina等1992；Higgins和Gottschalk 2001；Hogg等，1996；Kataoka等，1993；Reams等，1996）。尽管血清2型菌株在大多数国家发病猪

中都占主导地位，情况还是随地理区域的不同而有所变化，比如在加拿大，最近10年中该病的流行率相对较低（低于25%）（Higgins和Gottschalk 2001）。欧洲的情况则不同，在法国、意大利和西班牙可频繁地分离到血清2型菌株（Berthelot-Hérault等，2000；Wisselink等，2000）。据此可以推测，欧洲和北美洲的猪血清2型菌株具有不同的潜在致病力（Gottschalk和Segura 2000）。在日本，血清2型也是最流行的菌株（占28%）（Kataoka等，1993）。

某些不常见的血清型菌株也可引起严重的感染。据报道，猪链球菌血清9型极频繁地发生于比利时、荷兰和德国（Wisselink等，2000），且与断奶仔猪的败血症、脑膜炎、肺炎的暴发有关（Orr等，1989；Gogolewski等，1990）。在英国，经常可以从仔猪分离到血清14型菌株，其临床症状与血清2型相似（Heath和Hunt 2001）。不能定型的菌株数目相对较少（Higgins和Gottschalk 2001），它们常见于散发病例。目前，还不能将其描述为新的血清型。

也能从临床健康猪中分离到血清 2 型菌株，但据报道其流行率较低。英国研究者报道，在四个无任何病史或无临床症状的猪群中，有 2 个猪群为 2 型阴性，1 个猪群 2 型占 1.5%，另一个猪群 2 型占 20%（Clifton Hadley 等，1984）。该报道与加拿大的研究结果相一致，即该菌株存在于未出现临床症状的猪群中的数目相对较低，且在该猪群的仔猪中的数目也较低（Brisebois 等，1990；Monter Flores 等，1993）。然而，在这些研究中，也可能因为所采用的分离方法不够灵敏而低估了特定血清型病原的分离率。

Hogg 等（1996）报道，在病猪的鼻腔和阴道拭子中，9~34 型的分离率比病猪的其它组织高。值得注意的是，同一头猪中可能存在几个血清型菌株。在一项研究中，31%的猪鼻腔中仅带有一种血清型的猪链球菌；38%的猪带有两种或三种血清型，6%的猪带有四种以上的血清型（Monter Flores 等，1993）。因此，应考虑到从发病猪中分离多个血清型菌株（参见诊断一节）。

## 流行病学

## 自然感染部位

猪链球菌的自然感染部位是猪的上呼吸道（特别是扁桃体和鼻腔）、生殖道和消化道（Devriese 等，1994b；Hogg 等，1996；Baele 等，2001；Cloutier 等，2003）。也可从许多其它种类的动物和鸟类中分离到猪链球菌（Higgins 等，1990b，1995；Kataoka 等，1993；Devriese 等，1994a），这可能影响该病的流行病学的某些方面。猪链球菌在环境中的存在是短暂的（见下节）。

## 传播

猪群之间感染的传播通常是由于健康带菌者的运输所致，将健康带菌猪（种母猪、公猪、断奶仔猪）引入一个未感染的猪群后，可以诱导易感猪群的断奶仔猪和/或育肥猪暴发本病。母猪经分娩或呼吸道感染给哺乳仔猪（Clifton-Hadley 等，1986b；Robertson 等，1991；Amass 等，1997；Cloutier 等，2003）。虽然多数断奶仔猪携带猪链球菌，但仅有少数菌株可以致病（Torremorell 等，1998；Cloutier 等，2003）。关于血清 2 型和 5 型的报道表明，即使属

于同一血清型的不同菌株存在于同一猪群，通常也只有一种菌株可以致病（Torremorell 等，1998；Cloutier 等，2003）。对于其它血清型，如血清 1/2 型，从发病猪群中分离到的菌株与从健康猪群中分离到的菌株相似（Martinez 等，2002）。该病原的水平传播很严重，尤其是出现临床症状时，存在于环境中的病原菌会通过空气浮尘或直接接触增强传播。血清 2 型主要是通过空气浮尘而不是鼻接鼻进行传播的（Berthelot-Hérault 等，2001）。

猪链球菌还容易通过污染物传播（Robertson 等，1991；Dee 和 Corey，1993）。从仔猪和母猪饲料槽中可以分离到猪链球菌 1 型和 2 型（Robertson 等，1991）。Enright 等（1987）证实，苍蝇携带猪链球菌 2 型至少长达 5 天，污染食物至少长达 4 天，因此，苍蝇能在猪场内或不同的猪场间传播本病。其它动物或鸟类作为传播的贮主或媒介的重要性仍有待证实。人类似乎也能传播本病（Sala 等，1989）。

### 对环境的抵抗力

关于猪链球菌在环境中的存活力，只对血清 2 型进行了研究。它在 4℃ 的水中可存活 1~2 周。在试验接种的粪便中，在 0℃、9℃ 和 22℃~25℃ 中可分别存活 104 天、10 天和 8 天，而在灰尘中，可分别存活 54 天、25 天和 0 天，这样，在夏天或 22℃~25℃ 断奶仔猪适宜的温度条件下，猪链球菌在粪便中可存活 8 天，但在灰尘中存活时间不超过 24 小时（Clifton Hadley 和 Enright，1984）。猪链球菌 2 型活菌可在农场腐烂的猪尸体中生存，在 4℃ 存活时间为 6 周，在 22℃~25℃ 为 12 天，这样为鸟、野鼠、小白鼠或犬的间接传播提供了潜在的传染源（Clifton Hadley 等，1986c）。

在污染猪舍的清洗过程中，常用的消毒剂和清洁剂能在 1min 内杀死猪链球菌血清 2 型，即使在蒸馏水中的浓度低于制造商推荐的浓度时也是如此（Clifton Hadley 和 Enright，1984；Robertson 等，1991）。污物和有机物质的存在影响了化学消毒剂对细菌的杀灭作用，因此，清除猪舍内表面污物对提高消毒剂的作用是非常重要的。猪链球菌 2 型在 50℃ 可存活 2h，在 60℃ 仅可存活 10min。虽然可以用热水

消毒,但是热压冲洗器中的热水在猪舍表面会很快凉下来,通常低于 50℃,这样其价值只是稀释污染的微生物和清洗掉表面污物而不是用热水杀灭病原菌 (Clifton Hadley 和 Enright, 1984)。

## 临床症状和病理变化

即使猪的带菌率接近 100%, 本病的发生率也会随时发生变化, 通常低于 5% (Clifton Hadley 等, 1986a)。但如不加以治疗, 死亡率可达到 20% (Cloutier 等, 2003)。大多数情况下, 感染猪的年龄一般在 5~10 周龄。但 32 周龄或以上几小时的猪只也可发生感染 (Nielsen 等, 1975; Reams 等, 1996; MacInnes 和 Desrosiers, 1999; Lapointe 等, 2002; Cloutier 等, 2003)。Reams 等 (1996) 表明: 在美国, 1~32 周龄的发病猪中, 75% 的病例为 16 周龄或小于 16 周龄猪。最早出现的症状是直肠温度高达 42.5℃, 此前无任何其它明显的症状, 随后伴发菌血症或败血症, 此时如果不及及时治疗, 可持续 3 周。在这一时期, 可发生时低时高的发烧和不同程度的食欲不振、精神沉郁或者交替性跛行 (Clifton Hadley 等, 1984)。

在特急性病例, 病猪可能不表现预兆症状而突然死亡。脑膜炎是最典型的症状, 是早期诊断的基础。早期神经症状包括运动失调、姿态反常, 很快发展到不能站立、摇动、角弓反张、惊厥和眼球震颤 (Staats 等, 1997), 双眼通常直视, 结膜充血 (Clifton Hadley 等, 1986a)。败血症、关节炎和肺炎不是本病的突出症状, 很难做出诊断。猪链球菌感染的其它症状有心内膜炎、关节炎、流产和阴道炎 (Sanford 和 Tilker, 1982; Sihvonen 等, 1988); 在北美洲, 猪链球菌常可分离于发生心内膜炎的病猪中, 感染猪可突然死亡或表现不同程度的呼吸困难、发绀和消瘦。

在英国, 由猪链球菌 2 型菌株引起的断奶仔猪感染的主要症状是败血症和脑膜炎 (Windsor 和 Elliott, 1975)。在北美洲, 早期报道猪链球菌多数分离于肺炎病例 (Kochne 等, 1979; Sanford 和 Tilker, 1982; Erickson 等, 1984)。几年后, 英国报道了败血症、脑膜炎、多发性关节炎, 但很少见到肺炎 (MacLennan 等, 1996; Heath 等, 1996), 而在北美洲, 肺部病变仍然为主要症状 (Reams 等, 1994, 1996;

Hog 等, 1996)。在荷兰, 猪链球菌血清 2 型引起 42% 的肺炎, 18% 的脑膜炎, 18% 的心内膜炎和 10% 的多发性浆膜炎 (Vecht 等, 1985)。在一些国家, 如阿根廷 (Vena 等, 1991)、丹麦 (Perch 等, 1983)、荷兰 (Vecht 等, 1985)、比利时 (Hommeze 等, 1986)、芬兰 (Sihvonen 等, 1988)、澳大利亚 (Gogolewski 等, 1990)、加拿大 (Higgins 等, 1990a; Gottschalk 等, 1991a, b) 和美国 (Reams 等, 1994) 等, 从支气管肺炎病例中分离到 2 型以外的其它猪链球菌。在没有其它病原的情况下, 猪链球菌作为肺部病变的主要病原还存在争议 (Staats 等, 1997)。到目前为止, 仅有一篇报道表明, 猪链球菌血清 2 型感染实验动物 SPF 猪后可产生纤维素性胸膜炎和支气管炎 (Berthelot-Hérault 等, 2001)。总之, 临床症状和肉眼病理变化与猪链球菌的特定的血清型无关 (Reams 等, 1996)。

明显的组织学病变一般发生在肺、脑、心脏和关节 (Reams 等, 1984), 主要病变是嗜中性白细胞性脑膜炎和脉络膜炎 (伴随脑血管充血)、纤维素性或化脓性心外膜炎和化脓性支气管肺炎 (Sanford 和 Tilker 1982; Erickson 等 1984; Reams 等, 1994, 1996)。也可见

到脑炎、脑水肿和充血 (Staats 等, 1997)。脉络丛可发生血管丛刷状缘崩解破坏, 脑室内出现纤维素性和炎性细胞分泌物 (Staats 等, 1997)。也可见到间质性肺炎, 是败血症的继发病变 (Reams 等, 1994)。组织学病理变化似乎与血清型无关 (Reams 等, 1994)。很少见到纤维素性出血性肺炎和肺膈细胞坏死, 提示某些菌株会引起血管病变 (Reams 等, 1995)。在这方面, 有报道表明, 溶血性菌株对内皮细胞有毒性 (Charl 等, 2000; Vanier 等, 2004)。Sanford 还报道了出血性坏死性心肌炎、亚急性脑膜脑炎和脑膜脑脊髓炎的特殊病理变化 (1987a, b)。在关节炎病例中, 腕骨和跗骨最易感染 (Windsor 和 Elliot, 1975)。

## 毒力因子和发病机理

关于猪链球菌毒力因子的研究, 多数集中在血清 2 型菌株。尽管对毒力的解释还比较混乱, 研究者一致认为该血清型存在致病株与非致病株 (Gottschalk 和 Segura, 2000)。对猪链球菌致病力的阐释存在不

同的观点或版本,这阻碍了对该病原毒力因子的研究,因为“致病力”的概念随实验感染动物模型的不同而不同。实际上,没有统一的实验动物模型,不同的研究者采用不同的动物品种、不同健康状况和年龄的猪和不同的感染途径和细菌剂量 (Gottschalk 等, 1999a)。结果,同一菌株的致病力在不同的文献中存在显著的差异 (Gottschalk 等, 1999a)。鉴别毒力因子的一个非常重要且实用的方法就是用“致病力标记”将致病菌株从非致病菌株中区分出来。到目前为止,还没有区分猪链球菌菌株的通用致病力标记。

尽管对毒力因子的了解有限,猪链球菌血清 2 型毒力因子的最重要的候选对象为多聚糖荚膜 (CPS), 毒力相关蛋白, 如酰胺酶释放蛋白 (MRP) 和细胞外蛋白因子 (EF)、溶血素或猪溶血素及一些黏附素 (Gottschalk 和 Segura 2000)。CPS 是一种重要的抗噬菌细胞吞噬因子, 这些发现对脑膜炎发病机理的研究产生了极大影响 (见下面)。尽管 CPS 是主要的毒力因子, 多数非致病菌株都有荚膜, 这表明其它毒力因子是必不可少的 (Charland 等, 1998)。

最初认为 MRP 和 EF 蛋白与致病力

有关 (Vecht 等, 1991)。后来发现, 在几种血清型中, 这些蛋白存在变异并具有一系列的表现型 (Smith 等, 1997)。在欧洲菌株中, 这些蛋白与致病力存在特定的相关性, 且多数含有这些因子的菌株具有致病性。但是, 缺失一个或两个这些蛋白不一定会丧失致病力。实际上, 一些欧洲和多数北美洲致病株不产生这些因子 (Quessy 等, 1994; Galina 等, 1996; Gottschalk 等, 1998; Berthelot-Hérault 等, 2000)。相似的结果可见于猪溶血素, 一种由一些猪链球菌株产生的硫醇激活的溶血素 (Jacobs 等, 1994; Gottschalk 等, 1995)。尽管一些研究者报道致病力与溶血素紧密相关 (Staats 等, 1999; Tarradas, 等, 2001), 另一些人发现在多数北美洲致病株中不存在该毒素 (Gottschalk 等, 1998)。Segers 等 (1998) 也报道在以色列分离到的菌株中, 95% 带有溶血素, 但北美菌株只有 7% 含有。类似于 MRP 和 EF 蛋白的情况, 可以确立猪溶血素与致病力间的特定关系, 因为迄今为止, 尚无非致病猪溶血素阳性菌株的报道 (Gottschalk 和 Segura, 2000)。已经获得了 MRP 和 EF 或猪溶血素的基因缺失突变株, 实验表明该株

与其父母株的致病性相同（Smith 等，1997；Allen 等，2001）。

黏附素，如红血球凝集素（Haataja 等，1993；Tikkanen 等，1996）、白蛋白结合蛋白（Quessy 等，1997）、IgG 结合蛋白（Serhir 等，1993）和粘连蛋白结合蛋白（de Greeff 等，2002）等，也是潜在的毒力因子。这些结合蛋白可能参与了猪链球菌的感染过程，但其在发病机制中的作用还有待证实。

猪链球菌的发病机理还不十分清楚。病原可从鼻咽侵入机体，进而传遍全身，有时会导致败血症和死亡（Gottschalk 和 Segura，2000）。其致病机理可能是细菌从扁桃体进入血液和淋巴液进行扩散（Madsen 等，2002）。早期理论认为，细菌被单核细胞吞噬，进行细胞间扩散，最后经特洛伊木马方式侵入中枢神经系统（Busque 等，1998）。应用流式细胞计数仪的研究结果不太一致，噬菌水平或高（Busque 等，1998）或低（Lun 和 Willson，2004）。但近几年的多数研究结果提示，该病原可能通过另一种机制扩散。在发生败血症的猪体内，多数菌体停留在细胞外，吞噬了菌体的单核细胞的数目很低（≤

2%）（Williams 和 Blakemore，1990）。此外，CPS 可赋予猪链球菌抗吞噬作用（Williams 和 Blakemore，1990），使之能够自由循环甚至广泛吸附于单核细胞上（修饰后特洛伊木马理论）（Charl 等，1998；Smith 等，1999）。之后细菌可以借助血脑屏障内皮细胞到达中枢神经系统。据最近报道，猪链球菌能够侵入猪脑毛细血管内皮细胞（Gottschalk 和 Segura，2000；Segura 和 Gottschalk，2002）。在另一方面，链球菌可与脉络膜血管丛分化上皮细胞（血脑屏障的重要细胞成分）发生相互作用，导致高压持续菌血症。事实上，报道表明，在自然和人工感染的猪链球菌脑膜炎病例中，脉络膜血管丛刷状缘发生崩解，伴随纤维素性和炎性细胞渗出物（Williams 和 Blakemore，1990）。加强对猪链球菌和脉络膜血管丛上皮细胞间相互作用的研究可能会带来新的相关信息。研究指出，在一些情况下，炎性渗出物本身是有害的，建议用消炎药物治疗（Tunkel 等，1990）。据报道，猪链球菌可以诱导炎性细胞介素前体的大量释放（Gottschalk 和 Segura，2000；Segura 等，2002）。



## 诊断

### 发病猪群

猪链球菌感染的初步诊断一般根据临床症状、动物年龄和眼观病理变化。确诊需要通过分离病原菌和镜下观察组织的病理变化。有条件时，建议在同一猪群中的不同动物或同一动物不同组织中收集一个以上的 $\alpha$ 型溶血菌落，这样可以包括多个血清型和多个猪链球菌菌株（Reams 等 1996）。Amass（1997）建议从发生脑膜炎的猪的脑脊髓液中定期培养，能保证猪群中引起脑膜炎的猪链球菌菌株不发生改变，当考虑免疫接种力时，这一方法是非常有用的。因为猪链球菌可以从健康肺组织中分离到（Mwaniki 等，1994），所以从败血症猪中分离时应当优先选择其它组织。在分析呼吸道病例时，经常能够分离到其它病原菌，如多杀性巴氏杆菌、胸膜肺炎放线杆菌或化脓隐秘杆菌等，但也能分离到猪链球菌的纯培养物（Higgins 等，1990a；Galina 等，1992）。也可直接检测感染组织中的病原，具体方法为：采取感染猪的脑、心内膜和肺脏，用福尔马林固定，制作石蜡切片后，采用猪链球菌探针进行原位杂交以检测血清

1-31 型（无区分）。此外，也可采用免疫组织化学技术检测血清 2 型和 1/2 型（无区分）（Boye 等，2000）。还可以采用 PCR 技术检测猪链球菌的血清型（Wisselink 等，2002a）。但是，这些技术不能用于常规诊断。

当猪链球菌分离物能够采用血清型鉴定时，可以简化生化鉴定实验（Higgins 和 Gottschalk，1990）。Devriese 等（1991）建议只应用两种试验鉴定猪源分离物：淀粉酶阳性和 V-P（丙酮）试验阴性。但是，这种简化的鉴别方案只能用于鉴别从病猪或死猪的非上呼吸道组织分离到的菌株。（Higgins 和 Gottschalk，1990）。

血清学定型仍然是常规诊断方法的重要部分，可采用不同的技术，但许多实验室采用协同凝集试验。因为多数可以定型的菌株归属于 1~8 型和 1/2 型，所以建议诊断实验室只用这些血清型相应的抗血清进行鉴定，不能定型的菌株再送到参考实验室进行鉴定（Higgins 和 Gottschalk，1996；Hogg 等，1996）。用协同凝集试验和荚膜反应，有些菌株与一种以上的抗血清有交叉反应。血清 1/2 型分离株与血清 1

型和2型抗血清及血清1型分离株与血清14型抗血清之间的交叉反应最显著（Gottschalk等，1989；Gottschalk和Segura，2000）。

遗传学技术在以下几个方面具有应用价值：区分猪链球菌菌株，确立某一猪群的传染源，监测疾病暴发的变化规律或选择合适的疫苗菌株。研究表明，即使是属于同一血清型的不同猪链球菌分离株也存在显著差异（Mogollon等，1990）。基因指纹识别技术可用于鉴别诊断引起猪链球菌暴发的血清2型和血清5型分离株（Mogollon等，1991；Cloutier等，2003）。研究表明，从巴西的不同地区的发病猪上分离到的菌株中，存在非典型分离株（Martinez等，2003）。相反，感染了血清1/2型菌株的猪群，其临床表现更易受猪群固有遗传因素而非特定菌株毒力的影响（Martinez等，2002）。总之，猪链球菌菌株间的基因的显著差异、同一猪群中存在不同的分离菌株以及在一些猪群中有些菌株占主导地位等，说明了猪链球菌的感染是一个非常复杂的动力学过程（Vela等，2003）。不同地区的分离株的基因型不同，如：欧洲猪链球菌血清2型菌株与北美洲血清2型菌株不

同，前者带有MRP、EF和猪溶血素，而后者没有（Chatellier等，1999）。

### 临床健康猪群

如前所述，猪链球菌属于上呼吸道的正常菌群（Baele等，2001），因此，检测扁桃体中的猪链球菌没有实际意义。这些地方被高度污染，传统的细菌分离方法敏感性很低（Gottschalk等，1999b）。鼻腔中的猪链球菌数目很高反映了机体处于传染活跃期而非带菌状态（Cloutier等，2003）。据报道，与标准分离方法相比，用包被有2型菌株特异抗体的免疫磁珠来筛选菌株可显著提高分离率（Gottschalk等，1999b）。该技术也可用于分离血清5型感染菌株（Cloutier等，2003）。Wisselink等（1999）描述了一种检测扁桃体中血清1型和血清2型致病株的PCR方法，但该方法基于表现型EF和MRP，而该表现型在北美洲不存在。对于鼻腔和扁桃体中不能定型的菌株需采用遗传学方法确认其是否为猪链球菌（Okwumabua等，2003），因为生化方法可能会产生错误的结果。

已对检测猪链球菌抗体的各种血

清学方法进行了评估（del Campo Sepulveda 等，1996；Kataoka 等，1996）。但是，这些方法因不能区分感染猪群与非感染猪群而不能用于常规检测。用猪群中的同源链球菌菌株的蛋白提取物作包被抗原的 ELISA 方法引起了较大关注。菌株特异性 ELISA 方法的建立可用于评估仔猪的母源抗体血清学曲线，进而确定免疫时间及自然感染或人工免疫后产生抗体的时间（Lapointe 等，2002；Cloutier 等，2003）。

## 治疗

选择抗猪链球菌感染最有效的抗菌药物时必须考虑如下几个方面：细菌的敏感性、感染类型和给药途径。应用 Kirby-Bauer 方法，猪链球菌对青霉素的敏感性较高（Kataoka 等，2000；Han 等，2001；Marie 等，2002）。最小抑菌浓度的测定表明，大多数分离株对青霉素中度敏感，但对阿莫西林、氨苄西林敏感率在 90% 左右（Shryock 等，1992；Dee 等，1993；Turgeon 等，1994；Tarrdas 等，1994），建议青霉素只用于敏感菌株所致疾病的治疗（Sanford 等，1989）。据报道，猪链球菌分离株对四环素、林可霉素、红

霉素、卡那霉素、新霉素和链霉素均具有高度的抵抗力（Estoepongstie 和 Lämmler，1993；Dee 等，1993；Reams 等，1993；Turgeon 等，1994），对甲氧苄啶磺胺甲恶唑的敏感性也各不相同（Sanford 和 Tilker，1989；Shryock 等，1992；Turgeon 等，1994；Kataoka 等，2000）。丹麦的一项研究表明，不同菌株对大环内酯类和四环素的敏感性与血清型紧密相关，且近几年在丹麦养猪业中，对最常用的两种抗生素（泰乐菌素和四环素）产生耐药性的菌株的数目增加了（Aarestrup 等，1998）。Marie 等（2002）也报道，非血清 2 型的猪链球菌菌株中，耐药菌株的比率上升了。另一方面，Han 等（2001）没有发现抗生素敏感性与血清型间存在相关关系。MacInnes 和 Desrosiers（1999）认为，氨苄西林、头孢噻呋、庆大霉素、泰妙菌素和甲氧苄啶磺胺复合物是最有效的注射用抗生素。

目前提高仔猪成活率的最好方法就是及时发现链球菌性脑膜炎早期症状，立即选用适当抗菌素对感染猪进行非肠道途径治疗（Amass 等，1997）。早期脑膜炎病猪难以发现，每天应对猪群

检查2~3次。感染猪表现为耳朵朝后、眼睛直视、出现犬坐姿势(Amass等, 1997)。建议使用消炎药物辅助治疗猪的猪链球菌性脑膜炎(Amass等, 1997)。在早期隔离断奶(SEW)计划中, 发现断奶后猪链球菌脑膜炎, 此时在疾病的早期注射青霉素和地塞米松将收到良好的效果

(Clark等, 1995)。对于急性发作, 使用抗生素效果很差, 建议对发病猪进行隔离饲养(MacInnes和Desrosiers, 1999)。

也可通过饮水给药或在饲料中添加药物进行治疗, 一定要及时迅速, 以免疾病传播。无论采用哪种方法, 治疗至少要坚持五天以上(Denicourt 和 Le Coz, 2000)。

## 预防

### 激发病因的控制

猪链球菌感染是集约化养猪业中的一种急性发作传染病, 涉及到许多因素, 包括猪群的健康状况(如混合感染和免疫抑制)、菌株致病力的强弱及环境和管理的质量。据报道, 在生产和断奶过程中, 减小断奶日龄的差异, 统一使用自家疫苗和抗生素, 可以减少仔猪死亡率(Villani,

2003)。

拥挤、通风不良、大幅温度变化以及2周龄以上差异的猪流动混合饲养都是造成易感猪群发生猪链球菌感染的重要因素(Dee等, 1993)。全进全出的管理方法有助于减少疾病的发生, 将大畜舍隔成小房间, 有助于降低温差变化和猪群间的流动。此外, 清洗猪舍减少微生物的繁殖和改进猪群健康状况、提高日平均增重和饲料转化率(Dee等, 1993)。

其它病毒的混合感染可加强猪链球菌感染病变的发展。Iglesias等(1992)得出结论: 伪狂犬病毒的混合感染可以加强猪链球菌血清2型感染的临床症状。在北美, 养猪业者一致认为猪繁殖呼吸综合征病毒(PRRSV)的感染可提高猪群对于继发感染的易感性, 如猪链球菌的感染。动物感染实验证实了这一观点(Galina等, 1994; Thanawongnuwech等, 2000)。此外, Feng等(2001)明确证实子宫感染PRRSV可使仔猪对血清2型猪链球菌更易感。

## 生产技术

药物治疗早期断奶仔猪和母猪已被用于改进猪的健康状况和消除一些传染病菌（Alexander 等，1980）。虽然对早期断奶仔猪进行药物治疗能成功地控制像胸膜肺炎和猪痢疾这样的疾病，但减少或根除早期定居者如猪链球菌、猪副嗜血杆菌、猪放线菌的能力还比较可疑（Pijoan，1996）。要控制这些问题，需要大胆地应用新的诊断技术，如血清监测、母猪免疫及哺乳期疾病传播的控制（Pijoan，1996），其它管理措施，如减少哺乳期仔猪密度，还在研究之中（Dee 和 Joo，1997）。

## 抗生素预防治疗

通过在饮水和饲料中添加抗菌药物预防猪链球菌感染必须考虑几个问题：生物利用率、给药途径（饲料或饮水）、药物摄入量（特别是拥挤的猪群）、最小杀菌药物血清浓度等，这些问题在抗菌药物预防治疗前应予以考虑（del Castillo 等，1995；Amass，1997）。

普鲁卡因青霉素拌入饲料可明显减少猪群中链球菌性脑膜炎的发生率（McKellar 等，1987）。普鲁卡因青霉素

G 经口服给药可达到一定的血液循环浓度，尽管已知在人身体内，只有 1/3 的口服剂量通过肠道被吸收。用相同剂量的苯氧甲基青霉素可获得较高的血浆浓度（McKellar 等，1987）。Del Castillo 等（1995）证明：在所有类型的青霉素口服给药方式中，只有青霉素 V 通过饮水给药于禁食的仔猪，才能达到高于猪链球菌选择的目标浓度的血浆浓度。在相同条件下，青霉素 G 浓度低得多，难以保持目标血浆水平以上。当有饲料存在时，只有青霉素 V 在少数仔猪体内达到目标水平。因此，青霉素应通过饮水给药以减少饲料吸收所带来的影响（del Castillo 等，1995）。

阿莫西林也是一种有效的抗生素，它能够迅速达到高血浆浓度，充分扩散到细胞间隙，且多数猪链球菌菌株表现为低 MIC（Denicourt 和 Le Coz，2000）。此外，阿莫西林在淋巴结和扁桃体内的蓄积可能与杀灭猪链球菌病原体有关。一些研究者通过感染实验动物得到了不太确定的结果（Denicourt 和 Le Coz，2000）。在这些研究中，使用阿莫西林和青霉素 G 没有显著减少猪链球菌与 PRRSV

的混合感染的发病率（Halbur 等，2000；Schmitt 等，2001）。头孢噻呋治疗是唯一可以显著降低死亡率、猪链球菌在坏死组织中的复苏率以及肺部肉眼病变程度的方法。

## 免疫

直到现在，用于抗猪链球菌感染的疫苗多是自家菌苗，结果也不一致（Reams 等，1996；Torremorell 等，1997；Halbur 等，2000）。免疫失败的确切原因仍然不清楚，但可能有如下几种：由于加热或福尔马林灭活导致细菌的保护性抗原的降解或者抗原性丢失（Holt 等，1990a）；带有荚膜的细菌免疫原性弱（del Campo Sepulveda 等，1996）；产生的抗体与毒力因子无关（Holt 等，1988）；缺少致病性的血清型或菌株等。由于感染猪只多为 6-10 周龄，母源抗体的干扰作用也应加以考虑。

Lapointe 等用超声裂解法制备的血清 1/2 型猪链球菌自家疫苗对此加以证实。血清曲线图表明，2-4 周龄的猪群的血清 1/2 型猪链球菌的抗体水平差异显著，这归结于仔猪的母源抗体水平的

不同或者仔猪对母源抗体的吸收率的不同。该研究表明，母源抗体水平越低，免疫效果越好（Lapointe 等，2002）。此外，佐剂也具有重要作用。Wisselink 等（2001）证明，用油包水乳剂为佐剂的疫苗比用氢氧化铝佐剂疫苗的效果好。

也对活非致病菌株进行了测试。用活的非致病猪链球菌血清 2 型菌株接种猪群也可获得免疫（Holt 等，1988；Busque 等，1997）。相对地，荚膜变异活菌株不能提供免疫（Wisselink 等，2002b）。在有些实例中，活菌能够提供与活致病菌株相似的免疫保护，提示重要的免疫原可能不同于猪链球菌毒力因子（Gottschalk 和 Segura，2000）。尽管可以观察到一些残余毒力，减少致病株的剂量也可获得较好的免疫效果（Schmitt 等，2001）。

成功的猪链球菌血清 2 型菌株的被动免疫可以建立良好的体液免疫（Holt 等，1988，Andresen 和 Tegtmeier，2001）。抗体对荚膜的作用仍有争议。实验表明，猪只自然或人工感染猪链球菌血清 2 型菌株后，

对荚膜多聚糖产生的抗体水平很低（del Campo Sepulveda 等，1996）。Andresen 和 Tegtmeier（2001）用猪链球菌血清 2 型菌株的全菌细胞对 2 只 40 周龄的马进行了免疫，结果其中一只获得了高浓度的 CPS 抗体。另一方面，Wisselink 等（2002b）研究证明，CPS 和其他菌体成分对于同源免疫的完全保护是必不可少的。

研究表明不同的猪链球菌血清 2 型菌株蛋白均可诱导良好保护（Holt 等，1990b；Quessy 等，1994）。用 MRP 和 EF 蛋白制备的疫苗可完全保护猪群抵抗猪链球菌血清 2 型菌株的攻击（Wisselink 等，2001）。这些结果与 Jacobs 等（1996）报道的猪溶血素是唯一可以提供抗猪链球菌完全保护力的结论相悖。但如前所述，不是所有致病菌株都有这三种蛋白（Quessy 等，1994；Galina 等，1996；Gottschalk 等，1998；Berthelot-Hérault 等，2000）。

多数研究是针对仔猪展开的，但对母猪进行免疫在一定程度上是有效的（Torremorell 等，1997；Amass 等，2000）。

最后，基于猪链球菌系统感染株很少在母猪的上呼吸道定居及携带猪链球菌

系统感染株的哺乳仔猪的数目较少的事实，建议对携带猪链球菌系统感染株的青年猪进行早期移植，可以有效地控制疾病传播（Torremorell 等，1999；Oliveira 等，2001）。这些研究者证明，尽管移植程序很成功，与仔猪和免疫母猪的鼻接鼻移植方式相比，对 5 日龄的仔猪直接接种猪链球菌系统感染株，可以更有效地降低发病率和死亡率（Oliveira 等，2001）。

## 根除

根除猪链球菌的感染的尝试仅集中在血清 2 型菌株上。早期断奶时给药不太有效（Alexander 等，1980），因为猪链球菌是一个很早的定居者（Torremorell 等，1998）。据 Clifton-Hadley 等（1986b）报道，只有减少猪群密度和引进清洁猪才能保证本病的净化，而在多数猪群中，这种措施是不经济的。Mills（1996）最近报道了从带有致病性猪链球菌血清 2 型菌株的后备母猪群中建立纯种低患病猪群的措施；另一方面，Amass 等（1996）并不主张采取这样的措施，他们强调加强管理和优化环境，同时

对临床发病猪给予有效的治疗,从而控制和减少链球菌病的死亡率。

可采用剖腹产使仔猪不受带菌母猪的感染。同时采取严格的生物安全措施,包括消除啮齿动物和苍蝇(Amass, 1997)。

考虑到在产仔过程中进行传播,此病经常伴随呼吸道疾病和多个血清型。一些不常见的血清型越来越多地涉及到本病的暴发。因为在短时间内还没有可靠的诊断和监测技术(如血清学方法),再加上现在从许多动物品种包括鸟类中都可以分离到猪链球菌,所以努力研究控制措施比研究根除措施更具实际意义。

## 对人类的感染

猪链球菌是一种人畜共患病病原菌,应给予重视。自1968年丹麦首次报道此病以来(Perch等, 1968),关于人感染猪链球菌的报道已近200例。有几篇报道为“兰氏R群链球菌”,这些应该为猪链球菌,因为后面的专业术语被省略了(Gottschalk和Segura, 2000)。总之,猪链球菌疾病在人为罕见病例,但它也曾经被报道为“香港成年人脑膜

炎重要病原之一”(Chau等, 1983)。多数病例由血清2型菌株引起,也观察到血清4型(1例)和14型(2例)病例(Gottschalk和Segura, 2000; Watkins等, 2001)。最近发现的两例人感染猪链球菌血清1型菌株的病例还有待确认,因为仅采用了生化方法,没有进行特异性血清学检测(Kopic等, 2003)。不幸的是,这些菌株没能存活下来(J. Kopic, personal communication, 2004)。

在荷兰、丹麦、意大利、德国、比利时、英国、法国、西班牙、瑞典、爱尔兰、奥地利、匈牙利、香港、克罗地亚、日本、新加坡、台湾、新西兰和阿根廷等地,均有人感染猪链球菌的病例报道(Gottschalk, 2004)。在英国和法国,该病分别在1983和1995年被列为职业病(Walsh等, 1992; Pedroli等, 2003)。奇怪的是,尽管加拿大有本病的发生(Michaud等, 1996),但美国却无一例这样的报道。这可能是由于对病原菌的错误鉴别所致(Gottschalk, 2004)。即使猪链球菌临床分离株能够在培养脑膜炎细菌的培养基上稳定生长,许多人医实验室并不清楚该病



原，常将其错误鉴定为肠球菌、牛链球菌、肺炎球菌，甚至是李氏杆菌的某些种（Lütticken等，1986；Michaud等，1996）。在许多病例中，对脑脊液（CSF）样品的最初革兰氏染色诊断结果为肺炎球菌性脑膜炎。

猪链球菌常引起人的化脓或非化脓性脑膜炎（Lütticken 等，1986）。此外，也有报道发生心内膜炎、蜂窝织炎、横纹肌溶解症、关节炎、肺炎和眼内炎（Gottschalk，2004）。严重病例表现为脓毒血症、休克、多器官功能障碍、弥散性血管内凝血并伴随突发性紫癜，最后在数小时内死亡（François 等，1998）。该病的一个最致命的特征是继脑膜炎后丧失听力（Lütticken 等，1986）。过去，猪链球菌性脑膜炎病例的误诊可能与这种混淆有关。猪链球菌对人的感染多发生于集约化养猪厂或者是人与猪密切接触的地方（Strangmann 等，2002）。事实上，在几乎所有报道的病例中，病人都与猪发生过密切接触，如农场主、屠夫、屠宰场工人或从事肉品加工的人员（Arends 和 Zanen，1988）。曾有一例外科兽医感染此病的报道（Walsh 等，1992）。最常见的传染途径是通过皮肤损伤或切口，即使在许多病

例并没有发现明显的皮肤损伤（Michaud 等，1996）。液体肥皂以 1：500 的比例稀释，能在 1min 内杀灭血清 2 型菌株，用肥皂水清洗是消除皮肤污染的有效的手段（Clifton Hadley 和 Enright，1984）。因为猪链球菌 2 型菌株在 4℃的胴体内可存活 6 周，所以屠宰加工后的冷冻肉长时间有危险性。

关于猪链球菌在人体内增殖定居的数据较少，多数来自于屠宰场工人（Strangmann 等，2002；Sala 等，1989）。据报道，在新西兰，与养猪业有关的人群的猪链球菌血清 2 型抗体水平较高（Robertson 和 Blackmore，1989）。但对这些数据要采取谨慎态度，因为没有进行标准的抗体血清学检测。

总之，来自于人的猪链球菌分离株与来自于猪的分离株在基因型和表现型上相似（Berthelot-Hérault 等，2002），且都对  $\beta$ -内酰胺敏感。庆大霉素很有效，建议与青霉素联合使用，治疗由猪链球菌引起的人的心内膜炎（Trottier 等，1991）。

## B 型溶血链球菌引起的感染

### 类猪链球菌引起的感染

类猪链球菌 (*Streptococcus porcinus*) 的名称是由 Collins 等在 1984 年提议的, 包括猪链球菌 E 群、P 群、U 群和 V 群, 它们形成了一个单链 DNA-DNA 同源组。类猪链球菌株除血清学差异外还有独特的表型, 有助于菌种鉴定。通过 rRNA 测序证明, 类猪链球菌与其它  $\beta$  型溶血链球菌如 A 群、B 群和 C 群关系密切 (Facklam 等, 1995)。

类猪链球菌 E 群在美国是引起育肥猪链球菌性淋巴结炎、颊部脓肿或宫颈脓肿的主要病原。传染途径可能是通过接触饮水或摄入脓肿排泄物污染的饲料及污染的粪便。细菌通过咽或扁桃体表面粘膜侵入猪体内, 到达淋巴结, 主要在头部和颈部形成脓肿 (Wessman, 1986)。在美国, 由该病造成的经济损失主要发生在 20 世纪 60 年代, 随后, 发病率开始下降。在其他国家, 本病不具有重要经济意义, 从病猪的脓肿中分离到的细菌只有百分之几 (Wessman, 1986)。据报道, 在西班牙的一次暴发中, 50 头育肥猪中 80% 有颌下和咽部化脓性淋巴结炎 (Real 等,

1992)。抗菌素治疗一般对于脓肿病例和带菌者的根除作用不大。最近的报道表明, 链球菌对四环素有抗药性 (Facklam 等, 1995; Lämmle 和 Bahr, 1996)。可以进行免疫, 但由于不是普遍发病而没有广泛应用。

还可以从临床健康猪的扁桃体、咽和鼻腔中分离到 E 群链球菌, 偶尔可从母猪的阴道粘液和公猪的精液及包皮内分离到。在出现肺炎、肠炎、脑炎和关节炎的情况下, 本菌不是原发病原, 而是继发感染的病原 (Wessman, 1986)。在加拿大, 从患有脓肿性肺炎的 24 月龄的猪的肺脏中分离到该菌和其它细菌病原 (A Deslets, 私人通讯录, 1995)。

Homme 等 (1991) 从猪的肺脏、生殖器官、脑组织中分离到 P 群、U 群和 V 群链球菌, 但组织学病变与这些菌的存在无相关性。据最近的报道, 猪链球菌 P 群和 V 群与猪的流产有关 (Plagemann, 1988; Lämmle 和 Bahr, 1996)。Homme 等 (1991) 引用 Hinterdorfer 等 (1990) 的报道, 认为类猪链球菌 P 群与猪的出血性气管炎有关。

Katsumi等（1997）从1.6%的屠宰后的猪的胴体上发现了类猪链球菌，伴有心内膜炎病变。在1998年，同组研究人员分离到170株B型溶血链球菌，其中，22.4%属于类猪链球菌，3.0%属于E群，3.0%属于P群，8.2%属于E群，还有8.2%不能定型（Katsumi等，1998）。

### 停乳链球菌类马亚种引起的感染

在1984年，Farrow和Collins应用DNA-DNA杂交技术、DNA碱基组成和生化试验，证明了停乳链球菌（*S. dysgalactiae*）、类马链球菌（*S. equisimilis*）和兰氏C群、G群和L群链球菌为同一种属。1996年，Vandamme等建议将源于动物的菌株命名为停乳链球菌停乳链球菌亚种，源于人的菌株命名为停乳链球菌类马亚种。但在1998年，Vieira等根据多位点酶切电泳分型技术和基因DNA相关性，建议对这些病原进行新的分类：将兰氏C群的 $\alpha$ 型溶血和不溶血菌株命名为停乳链球菌停乳链球菌亚种；将属于C群、G群和L群的 $\beta$ 型溶血链球菌命名为停乳链球菌类马亚种。

猪的停乳链球菌类马亚种均为 $\beta$ 型溶

血。虽然这些细菌都属于正常菌群，但它们被认为是引起病理变化的最重要的 $\beta$ 型溶血链球菌，且通过尸体剖检被确认为重要的病原菌（Hommeze等，1991）。停乳链球菌C群通常存在于鼻咽分泌物、扁桃体及阴道和包皮分泌中（Jones，1976）。产后母猪的阴道分泌物和乳汁是仔猪的最危险的传染源（Woods和Ross，1977）。链球菌通过皮肤伤口、脐带和扁桃体进入血液，随后导致菌血症或败血症，然后细菌定居在一种或多种组织中，引起关节炎、心内膜炎或脑膜炎。仔猪初乳或母乳摄入不足或母源抗体水平不够（尤其是小母猪），可以促进本病的发生（Windsor，1978）。

感染通常发生在1~3周龄的仔猪。关节肿胀和跛行是最显著、最持久的临床症状。也可观察到体温升高、倦怠无力、被毛粗乱、食欲减退等症状。早期病变为关节周围水肿、滑膜肿胀充血及关节液混浊。关节软骨坏死可在发病后的15~30天见到，而且越来越严重。也可发生关节周围组织纤维化、多位点脓肿及滑膜绒毛的肥大。在发生跛行的猪中，最大为12周龄，关节炎的致病菌以递减的顺序排

列为：停乳链球菌类马亚种（26.3%）、猪葡萄球菌（24.6%）、放线菌（13.2%）、金黄色葡萄球菌（7.9%）和猪副嗜血杆菌（7.9%）。因患关节炎而被淘汰的猪多数在6周龄以下（Hill 等，1996）。Hommeze 等（1991）报道，可频繁地从发生败血症、关节炎和心内膜炎的猪体上分离到停乳链球菌。1997 年，Katsumi 等报道，可从 15.2% 的发生心内膜炎的猪的胴体上分离到停乳链球菌，猪链球菌占 25.7%。1998 年，Katsumi 等报道，在 7 年期间，从宰后猪的胴体上分离到的  $\beta$  型溶血链球菌中，77.6% 属于停乳链球菌。其中，45.8% 属于兰氏 C 群，25.3% 属于 L 群，6.5% 属于 G 群。

确认仔猪接触了停乳链球菌后，应采取有效的预防措施。让仔猪充分摄取母乳以获得母源免疫抗体。避免哺乳区地面的磨损以减少蹄部和腿部的外伤。 $\beta$  型溶血链球菌对  $\beta$  内酰胺抗生素敏感。长效抗菌素更有效，应在进行性的炎症之前使用抗菌素（Sanford 和 Higgins，1992）。最近还没有关于 C 群或 L 群链球菌免疫接种的报道。自家疫苗已被使用，据报道，对母猪进行产前免疫，可以降低仔猪关节炎的发生率（Woods 和 Ross，1977）。

## 肠球菌引起的仔猪腹泻

一些肠球菌可以吸附于多种幼畜小肠黏膜细胞表面，引起腹泻（Vancanneyt 等，2001）。可发生于 2~20 日龄的仔猪，多为散发（Johnson 等，1983；Drolet 等，1990），但也有 90% 以上（20 窝仔猪中有 16 窝）仔猪发生感染的报道（Cheon 和 Chae 等，1996）。分类学研究表明，这些球菌多属于屎肠球菌，主要为耐久肠球菌和小肠肠球菌。2001 年，Vancanneyt 等报道，从仔猪分离到的小肠肠球菌或类小差肠球菌菌株与参考菌株不同，建议将其归为新菌种，即盲肠肠球菌。

肠球菌是肠道正常菌群的一部分，但一些菌株能够密集地定居在小肠黏膜细胞表面。与粘附性肠球菌有关的肠道疾病的致病机理不清楚。菌体借助肠绒毛的摆动发生了粘附（Teipori 等，1984），腹泻与肠毒素的产生或粘膜损伤无相关性（Cheon 和 Chae，1996）。刷状缘消化酶，如乳糖分解酶和碱性磷酸酶活性的降低会干扰刷状缘的消化和吸收（Drolet 等，

1990; Cheon 和 Chae, 1996)。因为肠球菌对一些抗生素有自然的抵抗力,所以应在治疗前进行药敏试验。目前,因缺乏该感染的临床和流行病学方面的知识,还难以建立有效的预防措施。

(尹晓敏 译 白瑜 校)