

第 35 章 猪布氏杆菌病

A.P.MacMillan、Heidi Schleicher、John Korslund

和 William Stoffregen

猪布氏杆菌病是作为一种传染病最早发现于 1914 年，当时是由 Traum 在美国的印第安纳州从流产的猪胎儿体内分离到了该病的病原体。但是随后的很多年，该病都被认为是由流产布氏杆菌引起，直到 1929 年 Huddleston 将它作为一种新的分离株单独命名为一种传染病感染因子，*B. suis*（猪布氏杆菌）。目前该病分布于全世界各地，或者说只要有猪存在的地方就有该病的发生。

在二十世纪二十到五十年代期间，该病被认为是对美国经济影响巨大的主要疾病之一。从那时开始，就开始采取有计划的措施试图逐步根除该病。到 2004 年年末除得克萨斯州外的其它广大地区已经消灭了该病的发生。最近几年该病的爆发都被认为是野生畜群引起。在 2004 年只有两个较小的猪群发生布氏杆菌病。因此可以说美国的商业猪群已经消灭了该病。

猪布氏杆菌病在南美的广大地区内流行，病原体主要由布氏杆菌 1 亚型。除了英国等的欧洲国家也都有布氏杆菌病的发生。在非洲，也有许多国家报道过该病的发生，但这些国家的养猪业并不发达。在亚洲，除了东南部外的地区也有该病的流行，在中国该病主要由 3 亚型引起，在新加坡该病主要由 1 亚型引起。在澳大利亚该病主要在昆士兰州的野生猪群中发生。

猪布氏杆菌病已经引起了全世界人们的广泛关注。直到最近，人们发现人类的布氏杆菌病也是来源于猪。猪布氏杆菌对人类引发的灾难远远大于牛布氏杆菌的危害。在感染了布氏杆菌病猪的组织器官中含有大量的病原菌，与它们接触到的人就可能受到感染。因为猪并不出产奶制品，所以并未因此引发人类发病。在猪的饲养者、兽医、屠宰场的工人以及一些直接接触猪的人感染猪布氏杆菌的几率也很少。1984 年 Cook 和 Noble 在澳大利亚时曾报道了一些病例，从奶中提取到的病原菌也会增加人类感染猪布氏杆菌病的可能。

病原学

布氏杆菌属包含有六个成员，它们是：流产布氏杆菌（*B. abortus*）、马尔他布氏杆菌（*B. melitensis*）、猪布氏杆菌（*B. suis*）、森林鼠型布氏杆菌（*B. neotomae*）、绵羊附睾型布氏杆菌（*B. ovis*）和犬型布氏杆菌（*B. canis*）等。除了传统的这六种外，最近又鉴定了来源于海洋哺乳动物体内的一种新的布氏杆菌，它原来一直被临时地划分在*B. cetaceae*和*B. pinnipediae*种属内。各种布氏杆菌同源性非常高，但与其它种属间的同源性较差。前三个种属的布氏杆菌又被进一步分别划分为8、3和5个亚型。*B. melitensis*最主要的宿主是山羊和绵羊；*B. abortus*是牛和麋鹿；*B. neotomae*是老鼠；*B. ovis*是绵羊；*B. canis*是狗；而临时命名的*B. cetaceae*是海豚和鲸鱼，*B. pinnipediae*是海豹。*B. suis* 1和3亚型的宿主是猪，这两个亚型在世界上广泛分布。*B. suis* 2亚型主要分布于欧洲，宿主主要是猪和欧洲野猪，而欧洲野猪在该病的传播中可以起到贮存宿主的作用，会不时引起野生和家养猪的发病。由1、3亚型和2亚型猪布氏杆菌引发的疾病症状并不完全一样，由1、3亚型引发的疾病子宫病变是一个显著的特征。而2亚型至今并未证明对人致病。4亚型则只在西伯利亚、阿拉斯加州和加拿大等地对驯鹿有致病的报道，并无对猪致病的报道，但有时可以感染人，引发人发生布氏杆菌病；5型布氏杆菌则引发鼠布氏杆菌病。

猪布氏杆菌是唯一一种能引起多系统功能障碍的布氏杆菌，并且在猪能引起猪的繁殖障碍。猪在自然和试验条件下都能感染其它种属的布氏杆菌，但这些感染仅局限在感染处附近的淋巴结内。值得注意的是，各个亚型之间的鉴别仅在较权威的实验室能够进行。

细菌学试验通常是诊断的好帮手，但在实验室中对布氏杆菌的操作必须严格按照相关规定进行，以免引起实验室人员的感染和人为散毒的情况发生。

同其它种属的布氏杆菌一样，*B. suis*的初次分离应在琼脂培养基中37℃条件下培养2-7天，细菌会在培养基表面长成小的、凸起的、半透明的、蜜黄色的圆形菌落。在不透明的琼脂培养基表面细菌会长成珍珠样菌落。除*B. ovis*和*B. canis*外，所有布氏杆菌属及亚属的细菌在自然条件下均能长成光滑菌落，而*B. ovis*和*B. canis*则通常长成粗糙菌落，甚至在初次分离时。

所有光滑的布氏杆菌都可以在特定的人工诱导的环境中分解，呈现出粗糙的、粘液样形态。如果菌落在培养基中存放过长的时间而没有及时传代的话，菌

落就会自然分解，因此并不能单凭借菌落的形态来分型。显微镜下观察，布氏杆菌是一种较小、革兰氏染色呈阴性的杆菌或球杆菌，常单个分布。不同来源的菌株大小变化很大，但一般都在0.4-0.8×0.6-3.0um 之间。

多种市场上销售的培养基都能用于*B. suis*的分离和培养，它们多数都含有：胰蛋白胨、血清、葡萄糖和马铃薯粉等。添加血清至终浓度5%常有助于布氏杆菌的生长及初次分离。增加一氧化碳的浓度对它的生长并无明显的促进作用。各种属及亚型培养特性可以参照Alton等人于1988年发表的文献进行。

总的来说，所有的猪布氏杆菌的亚型尿素酶和过氧化氢酶活性都强于其它种属。猪布氏杆菌亚型的划分主要依据一些常规及特异性试验。简而言之，1亚型在代谢中能够产生大量的硫化氢，而2、3、4和5亚型则产生很少或不产生；1、3、5亚型的生长会被大量的品红抑制，而3和4亚型则不会；1、2、3亚型含有A特异性抗原结构域；4亚型含有AM特异性抗原结构域（这也是唯一区别3和4亚型的特点），而5亚型含有M特异性抗原结构域（见表35.1）。

表35.1 *B. suis* 菌株亚型的生化特性

	H ₂ S	Thionin	Fuchsin	表面抗原	RTD溶解度	10 ⁴ RTD溶解度
1亚型	+	+	-	A	NL ^b	L ^c
2亚型	-	+	-	A	NL	L
3亚型	-	+	+	A	NL	L
4亚型	-	+	- ^d	AM	NL	L
5亚型	-	+	-	M	NL	L

对于所有的猪布氏杆菌菌株，其氧化特异非常相似，不足以用于区分之一用。

在猪布氏杆菌中，只有1和3亚型的布氏杆菌在美国养猪地区有过发病的报道。直到1946年，美国从发病猪中分离到的布氏杆菌全部是1亚型。同时3亚型在1946年才首次被S. H. MacNutt从感染布氏杆菌的猪体内分离到。一段时间内，1亚型的分离报道就越来越少，而3亚型的分离报道就越来越多。然而，最近从野生猪群中分离得到的布氏杆菌被证实是1亚型或1和3亚型同时存在，这也说明美国猪群目前仍旧主要受到1和3亚型的威胁。

流行病学

大部分的猪布氏杆菌感染都是通过直接接触的方式进行。最主要的传播途径是经口和交配进行传播。对于该病，消化道是该病最常见的方式。各个年龄的猪都可以通过采食或饮水等途径被感染。小猪也可以通过吸食母乳的方式感染该病。该病可以通过交配进行传播，当母猪被授予了含有布氏杆菌的精液就可能被感染。试验证明，猪也可以通过鼻腔分泌物及破损的皮肤传播该病。

环境中存在布氏杆菌也是该病传播的重要因素之一。对环境因素的抵抗力，布氏杆菌与其它的革兰氏阴性菌相似。试验证明，巴氏消毒法可以杀灭猪布氏杆菌，2-4h阳光直射，以及常规消毒剂都能杀灭布氏杆菌。低温对布氏杆菌没有杀伤作用，在0℃或0℃以下布氏杆菌能够长期存活，一般可以超过两年。因此要注意饲养猪场的环境卫生管理。最常用的保存布氏杆菌的方法就是冻干法。

目前并未确定猪布氏杆菌具有中间宿主，只有欧洲野猪在布氏杆菌病的传播过程中可能起到中间宿主的作用。在美国的佛罗里达州，在疫源地内该病的感染通常较高。而野猪造成布氏杆菌病发生的机率就在于野生猪群与驯养猪群的接触程度。如果切断野生猪群与驯养猪群间的联系，那么野生猪群的带菌就不会对驯养猪群造成损失。曾有啮齿动物或食肉动物能够感染*B.suis*的报道，然而，感染了*B.suis*的啮齿动物或食肉动物并不能进一步将该病传染给其它种属动物。

试验研究表明猪能够感染*B.suis* 4亚型、*B. abortus*、*B. melitensis*、*B. canis*和*B. neotomae*等种属的布氏杆菌。然而，并无证据显示，可以通过生殖器进行传播。试验证明所有对猪致病的布氏杆菌感染猪60天内都表现出自限性，并不表现出临床症状。因此，对公共安全并不会造成重大影响，主要受到*B. abortus*感染的人群主要是罐头厂的工人等高危人群。

感染了布氏杆菌1、2或3亚型的猪可以感染其它的家畜，如马、牛和狗等。其中以马的感染最常见；牛则很少受到感染，一旦发生感染则引发牛乳房炎，而患有乳房炎的奶牛产出的牛奶中就含有布氏杆菌，这对人类的健康会造成一定的威胁。狗感染布氏杆菌通常是急性感染，会造成妊娠母狗流产。

发病机理

根据现有的文献对比分析表明，猪布氏杆菌1、2、3亚型的致病性非常相似，

主要差别表现在感染方式、剂量、宿主年龄和品种以及菌株的毒力。然而，并不能利用致病性的特性对该病进行区别。就感染途径而言，布氏杆菌感染必须通过破损的皮肤，但这一点并未被完全证实。细菌进入体内后，体内的淋巴细胞和血细胞对其产生反应。侵入的细菌首先被局限在淋巴结内，尚不清楚细菌能否自己运行到淋巴细胞还是由巨噬细胞递呈进去的，之后，细菌进一步扩大分布于淋巴网状组织中。如果在这个过程中，布氏杆菌没有被杀灭，那么它就会进一步引起菌血症，这时机体通过嗜中性粒细胞和巨噬细胞内而避开体液免疫的影响。

在感染了布氏杆菌的猪体内，菌血症主要出现在急性感染阶段。总的说来，在感染后的1-7周内都可能出现菌血症，一般平均两周。细菌在血液中会存在大约5周的时间，而持续的时间变化很大，从1周到34个月都有可能。在疾病的过程中可能多组织都能检测到该细菌的存在。

在菌血症发生的很短的时间内，在多个组织器官内都能够分离到布氏杆菌。整个淋巴系统通常在一段时间内都有布氏杆菌的存在。随后，布氏杆菌存在的区域会相对缩小。淋巴结内的布氏杆菌也多局限在下颌等感染途径附近。生殖器内因为含有高水平的赤藻糖醇，会有助于布氏杆菌的生长。胎盘也是布氏杆菌较好的寄生地，尽管只能从子宫内膜处观察到严重的布氏杆菌感染。脾、肝、肾、膀胱、乳房腺和脑也常是布氏杆菌的靶器官。而在慢性感染时，通常在关节液和骨髓中能检测到布氏杆菌的存在。

抗体的出现、机体的免疫活性及显微镜观察都是布氏杆菌入侵的良好佐证，主要都要以检测细菌的存在为指标。在感染后的6-8周的时间里抗体水平会达到可检测到的程度。如果猪能够耐过布氏杆菌的感染（比如说，当各组织中检测不到细菌的存在时），或者通过其它一些指标，如抗体水平、细胞超敏性和显微镜观察组织细胞损伤程度的减少或消失等。然而不幸的是，很多猪都保持持续感染的状态。

利用248只性成熟猪进行的一系列试验，通过在感染的不同时间点采取猪的组织器官进行细菌性检测。感染母猪多会在感染后的4-6个月康复，而公猪的康复率则不到50%。而在474只成年猪中只有12只中分离到了细菌的存在。这也证明大多数的猪感染布氏杆菌病后会自动康复。然而，持续感染病例对于公共卫生安全还是会造成一定的威胁。

临床症状

不同种群感染*B. suis*后，其临床症状差别很大。大多数种群感染布氏杆菌后不表现任何症状。猪布氏杆菌病的典型症状是流产、不孕、睾丸炎、瘫痪和跛行。感染猪表现出间歇热。表现临床症状时间很短，死亡率很低。

流产可以发生在妊娠的任何时候，主要同感染时间有关。引发的流产率很高。感染布氏杆菌猪流产最早的报道发生在妊娠17天。早期的流产通常被忽视，而只有大批的妊娠后流产才容易引起注意。早期流产阴道的分泌物较少，也是未能引起注意的原因之一。妊娠35或40天后再感染布氏杆菌，则会在妊娠晚期流产。

少部分母猪在流产后阴道会有异常分泌物，而这可能持续到30月之久。然而，大多数都仅持续30天左右。临床上，异常的阴道分泌物多出现在妊娠前就有子宫内感染时发生。大多数的母猪都会自愈。

母猪在流产、分娩或哺育后感染仅会持续很短的一段时间，在经过两到三个发情期后，其生殖能力就会恢复。

生殖器感染在公猪中更常见。一些感染的公猪很难自愈。在一些雄性生殖腺内的病理学改变比在母猪子宫中引起的更广泛。受到感染的公猪可能引起不育症。两个睾丸及生殖腺受到感染，而使得精液中含有布氏杆菌。在临床中1、2或3亚型引发公猪感染的报道很少。

在吃奶和断奶仔猪中如有感染，则易出现瘫痪和跛行，而各个年龄段的猪感染后均可能出现瘫痪和跛行症状。

病理变化

感染布氏杆菌病猪的宏观病理变化差别很大。包括器官脓肿及粘膜脱落等。一般来说，组织病理学改变主要包括性腺内有大量白细胞渗出，子宫内膜等组织的细胞增生。胎盘组织会出现化脓性炎症，从而导致化脓性、坏死性胎盘炎。组织病理学变化主要是上皮细胞坏死和纤维组织的弥漫性增生。

对患有布氏杆菌病猪的肝脏进行组织病理学观察，菌血症期间在显微镜下可见到空泡样损伤。这些空泡可能是淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和巨细胞坏死后留下的，空泡的中心可能是片状的上皮样细胞，肉眼观察则呈现坏疽样。这

些损伤的周围通常全部或部分地包裹有纤维样的囊状物。肉芽肿的坏死部分中渗透有大量的嗜中性粒细胞，有时已经发生了液化和矿物质化。流产死胎的肝脏也可能表现出化脓性肝炎。

这些病理损伤并不是布氏杆菌病所特有的，其它的细菌感染也可能会造成类似的损伤。

猪布氏杆菌感染有时也会引起骨骼的损伤。椎骨和长骨最容易受到侵害。这些损伤的部位通常临近软骨组织，也形成中心是巨噬细胞和白细胞，外周有纤维囊包裹的病变。

而肾脏、脾脏、脑、卵巢、肾上腺、肺和其它受到感染的组织则容易出现慢性化脓性炎症。

诊断

最准确和特异的诊断方法是直接分离培养布氏杆菌。实践已经证明利用病死畜的淋巴结分离细菌的方法确诊比血清学诊断要有效的多。而这也是一种非常有效的监控手段，能在屠宰场阶段就把有病害的猪肉剔出，以免上市后对人畜的健康造成危害。利用一些容易采取的样品也是布氏杆菌分离培养的好办法，如阴道拭子、死胎、精子或阉割的睾丸、脓液和血液样品等。然而，因为培养条件达不到标准，也是不能进行细菌分离的。猪布氏杆菌在所有适合布氏杆菌生长的厌氧环境中都能生长，具体方法可以参见Alton等人的著作。检查受到感染猪体内是否含有猪布氏杆菌抗原的方法也已经比较成熟，如利用荧光抗体检测技术（FA）也可以进行诊断。因为细菌含量甚微难以检测到，所以很少利用FA检测淋巴结样品。然而FA检测对于检测流产分泌物等却很有效，因为这些样品中含有大量的布氏杆菌。近来一些新兴的检测方法也可望用于布氏杆菌的诊断，如PCR方法等也有望用于有些特定的样品。

利用检测抗体的血清学方法是目前最常规的用于检测猪布氏杆菌病的方法，但检测结果可信度差。采取健康猪样品进行检测会出现约18%的假阳性出现。另外，一些感染了布氏杆菌的猪并不产生抗体或产生的抗体不足以用于血清学检测。由于疾病的不同发展阶段，病猪体内不一定都有足以检测到的抗体水平。而一些猪布氏杆菌菌株就不能刺激机体产生抗体。同时当感染剂量较小时，潜伏期

就会延长，这也使抗体检测不能很准确地反映发病情况。

因为前面所述的一些原因，血清学方法对于诊断个体猪布氏杆菌病病例中的应用不如在牛中有效。然而，血清学检测对于群体检测却有着其它方法不可比拟的优势。由于相互间紧密接触而使该病能够相互传染，一个群体中50-80%的猪血清学检测为阳性时，则可以判定该群猪发生了猪布氏杆菌病。而如果一群中大部分猪血清学检测结果是阴性，则可以判定该猪群并没有患布氏杆菌病。

临床工作中，已经多次应用血清学方法进行该病的诊断。一些牛布氏杆菌病的血清学诊断方法，也可以应用于猪布氏杆菌病的诊断。大部分试验方法是利用流产布氏杆菌的整个细胞抗原。因为流产布氏杆菌1119-3和S99菌株与光滑型猪布氏杆菌表面的脂多糖复合物很相似，所以由美国农业部（USDA）的动植物卫生检查处（APHIS）中心实验室制定了用于牛和猪的血清学诊断标准，根据这一标准，其他实验室可以对流产布氏杆菌和猪布氏杆菌进行诊断。

最初用于诊断猪布氏杆菌的方法是试管和平皿凝集试验。主要依据大多数感染猪群中都会有一个以上猪具有100IU以上的凝集单位。但现在认为尽管血清凝集试验（SAT）比较敏感，但并不特异。当重复多次进行试验后会造成假阳性的结果，同时也不能表现出血清滴度的变化趋势。

当血清pH值被降低3-4个点时，非特异的凝集反应率会被有效地降低，并不是所有受到感染猪的血清都能引起凝聚反应。这也使得人们进一步改善这种检测方法，将待检血清的pH值先调到3.65左右。这种方法目前仍在应用，并且仍受到世界贸易组织的青睐。这种方法同传统的凝集试验有明显的优势，因为该方法并不受到非特异性的凝集反应的干扰。

其它一些检测方法也可以应用于猪布氏杆菌的检测，如CFT（complement fixation tests）等。这些试验并不检测猪血清中的IgM。然而，这些方法对于发现猪布氏杆菌的早期感染敏感性很低。慢性感染时，对检测产生抗体的峰值非常有效。细菌培养阳性的猪，利用RBT检测的敏感性为79%、CFT为49%、SAT为51%。根据检测的30,000份血清样品，RBT的检测特异性为98%，而其它方法的特异性都较低。

PCFIA(Particle Concentration Fluorescence Immunoassay)检测方法是一种竞争性结合IgG1、IgG2和IgM抗体的免疫反应，根据报道，其敏感性为80%，

特异性为89%。该方法的结果判读为：0.0-0.5为阳性，0.51-0.70为可疑感染，0.70以上为阴性。最近，FPA(Fluorescence Polarization Assay)方法也可用于猪布氏杆菌病的检测了。该方法的主要根据是分子大小和旋转率。研究显示该方法的敏感性为94%，特异性达到97%。该方法已经被美国农业部猪布氏杆菌病控制中心列为指定的检测方法。

猪布氏杆菌病的ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）方法的研究较少，但研究显示该方法对于该病的检测还有着很大的发展前景。该方法的进一步应用也将为该病的根除发挥一定作用。

尽管仍用血清学方法检测猪布氏杆菌病，但感染猪中的80-90%还需要被视为健康猪。

Corbel等人的试验研究结果显示，其它种属的布氏杆菌感染也可以产生猪布氏杆菌类似的抗体，因此对诊断结果的准确性造成影响。其中包括大肠杆菌的O₁₅₇抗原、沙门氏菌属及耶尔森氏菌属的某些抗原等。这些交叉反应对猪布氏杆菌的诊断造成一定的麻烦。有时，耶尔森氏菌对农业生产会造成比猪布氏杆菌更大的损失，由于这些交叉反应可能对进出口贸易都造成影响。英国已经根除了猪布氏杆菌，因此进口贸易对猪布氏杆菌异常重视。

淋巴细胞转化试验也用于检测感染猪的细胞介导的免疫反应。在组织中找到*B. suis*和可测出的淋巴细胞刺激反应之间有很高的相关性。然而，操作步骤比较繁琐，所以未能用于临床诊断。

在美国，也有科学家试图利用皮下注射布氏杆菌超敏原进行的迟发性超敏反应进行猪布氏杆菌感染的检测，但前景并不乐观。尽管与血清学反应的准确性相当，有时其准确性甚至会超过血清学反应，但是，由于难于应用和进行结果判读，其大规模应用受到限制。但许多欧洲国家，仍然应用皮试反应来进行该病的诊断。

猪群的发病史对于该病的诊断很重要。临床症状、动物的迁徙、引种和配种、猪场工人的疾病史等对于猪布氏杆菌病的诊断都具有很重要的地位。而疫情的确最终要依靠进一步的试验室诊断。

治疗方法

目前并未广泛证明抗菌素治疗，补液或其它化学疗法等治疗方法对猪布氏杆

菌病有效。有些抗菌素的单独或联合应用可能治疗该病有帮助，然而抗菌素虽然对细菌有一定的抑制作用，但并不能杀灭布氏杆菌；一旦停药后，*B. suis* 仍然能够继续存留于机体中。有些布氏杆菌感染利用化学疗法会有一定的效果。

防制

安全可靠的疫苗能够产生强有力的保护力，然而目前还没有针对猪布氏杆菌病的疫苗出现。目前的疫苗能够刺激机体产生显著的免疫力，但这种免疫力在较短的时间内就会消失。在美国，因为该病的发病率近年来显著下降，所有利用疫苗进行防治该病的防治方法也逐渐减少。

目前没有直接针对猪布氏杆菌免疫机制的基础研究工作，然而在其它种属动物中已经有了许多研究，研究结果表明：主要引发细胞免疫，几乎不引发体液免疫。

关于猪抵抗布氏杆菌的免疫机制主要总结如下：

- 1、某些品种猪在自然条件下对布氏杆菌具有抗性，因此可以通过选育抗性品质来达到对该病的预防。
- 2、某些品种猪感染布氏杆菌后能自身耐过且康复，但随后的免疫力显著下降，而使得病毒感染常常发生。在初次感染后的半年到一年的时间里，变得对布氏杆菌非常易感，并可能造成体内持续带菌。
- 3、利用灭活的*B. suis*或*B. abortus*菌株，并不能对猪产生持续的免疫力，而该菌株一直被视为最有效的疫苗毒株。
- 4、到目前为止，已有的疫苗或灭活的*B. suis*在猪中并未证明能够引发有效的免疫反应。

防制方法

试验证明，美国根除布氏杆菌病是完全可行的。1950年以来，该病的发病率有显著下降。主要因为该病引起繁殖障碍，这也是该病受到重视的主要原因之一。随后，人们逐渐关注猪的繁殖障碍性疾病。规模化养猪也使得该病的传播得到有效的限制，并且逐步净化措施也使得该病得到了较好的控制。最后，有计划地根除布氏杆菌病是完全有可能的。目前美国根除该病已经有了一个比

较完善的体系，各州之间都有联合。

该项目已经受到各州乃至全国动物卫生管理组织的重视，并且采取了严格的执行和监督措施，使得该项目除德克萨斯州以外得以基本完成，而德克萨斯州也将全面展开根除布氏杆菌病的项目。

猪布氏杆菌病的根除计划也说明布氏杆菌将在一段时间内仍然存在于猪群内，而受到感染的猪也将对其它健康野猪及家猪的健康造成威胁。

（孟丽平 译 神翠翠 校）