

第 40 章 副猪嗜血杆菌

Vicki J. Rapp-Gabrielson、Simone R. Oliveira 和 Carlos Pijoan

猪的多发性浆膜炎和关节炎（革拉泽氏病 Glässer's disease）曾一度被认为是由应激引起的仔猪散发性疾病，如今证实是感染了副猪嗜血杆菌所致，该病已成为全球范围内影响养猪业的典型细菌性疾病之一。新生产技术的采用提高了畜群的健康状态，但新呼吸道综合征的发生，使得该病日趋流行，危害日渐严重。通过注射抗菌素、接种疫苗或其它的策略来控制因感染副猪嗜血杆菌引起的疾病，结果往往得不偿失。人们早就知道，畜群的免疫状态是感染病原后病理转归的决定因素（Nielsen 和 Danielsen, 1975）。然而，副猪嗜血杆菌菌株之间的异源性是惊人的，对于这些表现型和基因型的差别与毒力和保护性免疫力之间的联系，人们的认识已逐渐走向深入。

病原学

Glässer (1910) 首次报道了一种革兰氏阴性短小杆菌与猪的纤维素性浆膜炎和多发性关节炎之间的联系。起初 Hjärre 和 Wramby (1943) 将病原体称为猪嗜血杆菌 (*Haemophilus suis*)，而 Lecce (1960) 则称之为猪流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae suis*)。在证明了该菌生长时不需要 X 因子（血红素或其它卟啉类物质）(Biberstein 和 White, 1969; Kilian, 1976) 的基础上，该菌更名为副猪嗜血杆菌 (*H. Parasuis*)。目前，在巴斯德菌科中，副猪嗜血杆菌的分类学位置仍未确定，这是因为它与其它的嗜血杆菌种属之间缺乏核酸同源性 (De Ley 等, 1990; Dewhirst 等, 1992)。在核酸杂交和 16s rRNA 基因序列的基础上形成了巴斯德菌科，对这种 NAD 依赖性的巴斯德菌科的分类学研究产生了 6 种经典的细菌类型 (Møller 等, 1996)。然而，按照菌株毒力在遗传学、生物化学和血清学上的差异，将这些细菌暂时分为小放线菌、猪放线菌和吡啶放线菌，表明这种分类是以微生物的相似性进行的，而非明确的菌种定义 (Kielstein 等, 2001)。副猪嗜血杆菌菌株间存在大量的异源基因型 (Smart 等, 1988; Rapp-Gabrielson 等, 1992a; Blackall 等, 1997; Rafiee 等, 2000; Ruiz 等, 2001; Oliveira 等, 2001b; De la Puente Redondo 等, 2003; Oliveira 等, 2003a)。已有学者提出，

在已确认的副猪嗜血杆菌中存在着不只一种的细菌类别（Morozumi 等，1986；Dewhirst 等，1992）。

在显微镜下观察，副猪嗜血杆菌的细胞短小、无运动、多种形态，从单个的球杆菌到长的、细长的、以至丝状的菌体。通常可见荚膜，但体外培养时受影响（Rapp-Gabrielson 等，1992b）。因此，对那些把细菌缺少荚膜与毒力联系在一起的报道，其意义有待进一步探讨（Kobisch 和 Desmettre, 1980; Morozumi 和 Nicolet, 1986a; Kielstein, 1991）。该菌生长时需要烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD 或 V 因子），这种物质可通过血液的培养（巧克力培养基）或葡萄球菌菌苔条带附近的卫星生长获得。培养 24~28 h 之后，在血液培养基上呈小而透明的菌落，该菌落在血液琼脂上不出现溶血现象。

Bakos 等人（1952）首次报道了血清型的存在。此后其他研究者对此进行了拓展，并提出了新的血清型（Schimmel 等，1985；Morozumi 和 Nicolet, 1986b；Nicolet 等，1986；Kielstein, 1991；Rapp-Gabrielson 和 Gabrielson, 1992）。近来，基于免疫扩散试验的 15 种血清型已经被确认下来（Kielstein 和 Rapp-Gabrielson, 1992）。型特异性抗原为对热稳定的多糖（Morozumi 和 Nicolet, 1986b），据推测，其可能是荚膜或脂多糖（LPS）。虽然存在明显的地域差异，但是在日本、德国、澳大利亚、美国、加拿大、西班牙和丹麦分离菌株的血清分型中显示，血清型 4、5 和 13 最为常见（表 40-1）。在大部分国家中血清型 15 处于低流行状态，但是在匈牙利、罗马尼亚和塞尔维亚户外畜群中有 65% 的分离菌株被确定为血清型 15（Docic 和 Bilkei, 2004）。有很大一部分分离菌株的血清型不能确定，这揭示了一些分离菌株不能表达足够多的型特异性抗原，血清型中还存在着抗原差异，或者是很可能还存在另外一些血清型。最近，间接血凝（IHA）试验可以用来鉴定副猪嗜血杆菌的血清型（del Rio 等，2003；Tadjine 等，2004a；Angen 等，2004）。最初报道指出，与 ID 相比，IHA 技术可以使分离菌株未定型的比率从 30% 减少到 10% 以下。然而，Turni 和 Blackall（2005）报道，使用 ID 和 IHA 对野外分离菌株进行鉴定，未定型的比率都一样高。这种不一致的结果体现在约 36% 被检测的分离菌株中，IHA 并不能确定一些野外分离菌株的血清型 4、5、13 和 14。经推荐，ID 可以作为初级血清型鉴定方法，而 IHA 可用作次级鉴定方法。

根据 ERIC-PCR 试验得到的基因图谱也可以证明副猪嗜血杆菌分离株血清型的多样性（图 40.1）（Rafiee 等，2000；Ruiz 等，2001；Oliveira 等，2003a）。应用 ERIC-PCR 技术可以证明不同血清型的扩增变异株。对美国分离株分析表明，血清型为 4 的分离株中至少有 12 种不同的菌株。其余的血清分型包括 1 种（血清型 5）、2 种（血清型 1，3 和 7）、3 种（血清型 12 和 14）或 4 种（血清型 2）不同的菌株。在未定型的分离菌株中存在着很大的遗传差异，至少可以确定 18 种不同的菌株（Oliveira 等，2003a）。

表 40.1 副猪嗜血杆菌常见的血清型

副猪嗜血杆菌的血清型	不同国家出现的频率（%）									
	日本	加拿大和美国	德国	德国	美国	加拿大和美国	澳大利亚	西班牙	西班牙	丹麦
	1990 ^b	1992	1992	1998	2003	2004 ^c	1996,2000	1999	2003 ^c	2004
1	3	2	4	7	7	3	1	3	9	1
2	6	8	6	11	4	8	6	9	6	2
4	9	16	17	11	39	27	7	16	20	13
5	14	23	24	9	2	15	36	18	23	36
7 或 10 ^a	-	5	5	4	2	11	5	5	11	3
12	-	7	3	6	7	8	4	3	9	3
13	-	11	5	4	1	13	13	8	3	21
14	-	9	2	0	3	3	0	3	2	1
3,6,8,9,11 或 15	-	4	10	17	8	2	3	6	11	6
未定型	68	14	26	31	27	10	28	29	8	15

资料来源：Morikoshi 等，1990；Rapp-Gabrielson 和 Gabrielson，1992；Kielstein 和 Rapp-Gabrielson，1992；Blackall 等，1996；Kielstein 和 Wuthe，1998；Rúbies 等，1999；Rafiee 和 Blackall，2000；del Rio 等，2003；Oliveira 等，2003；Tadjine 等，2004a；Angen 等，2004。

a：曾报道 7 和 10 两个血清型的分离地区和菌株类型之间存在差异，且不能用免疫扩散试验鉴别开来（Rapp-Gabrielson，1995，未出版数据；Blackall 等，1996；Rafiee 和 Blackall，2000；Tadjine 等，2004）。

b：只检测了猪副嗜血杆菌血清型 1~7。

c：通过间接血凝试验（IHA）分类。

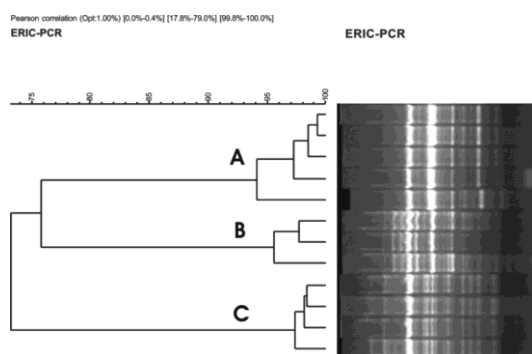


图 40.1 ERIC-PCR 方法鉴定的副猪嗜血杆菌基因型

A,B,C 表明副猪嗜血杆菌分离菌株之间的遗传关系。刻度表明各菌株之间的相似百分比。

流行病学

猪是副猪嗜血杆菌的天然宿主。通常可从健康猪的鼻分泌物和气管黏液标本中分离出细菌（Bertschinger 和 Nicod, 1970; Harris 等, 1969; Smart 等, 1989; Cu 等, 1998），还可以从患肺炎猪的肺脏中分离出来，但一般来说，正常猪肺脏是分离不出来的（Little, 1970; Møller 等, 1993）。在传统的畜群中，该菌是从 1 周龄猪鼻黏液标本中分离出来的最早的，也是最流行的细菌之一（Kott, 1983）。

以前，猪的多发性浆膜炎和关节炎（Glasser's disease）被当做应激反应引起的仔猪散发性疾病。然而，在 SPF 动物或完全健康的畜群中，其免疫学情形迥异（Nielsen 和 Danielsen, 1975; Baehler 等, 1974; Menard 和 Moore, 1990）。副猪嗜血杆菌的引入可能导致高发病率和高死亡率的全身性疾病，影响猪生产的各个阶段。通常**早期断奶隔离的畜群中，在母源抗体不存在的情况下，副猪嗜血杆菌的晚期感染可能会导致严重的后果。**目前，在不同的畜群中混养猪，或在猪群中引入新饲养的种猪，副猪嗜血杆菌的存在仍是个严重的问题（Smart 等, 1989; Menard 和 Moore, 1990）。

副猪嗜血杆菌可作为猪呼吸道疾病的病原体，也可作为一种预先影响的因素，引起肺炎的次要或主要病原体。化脓性鼻炎的发生与副猪嗜血杆菌的移生有一定关系，这说明了其作为一种预先影响的因素，对其它病毒或细菌性病原体可能有作用（Gois 等, 1983; Vahle 等, 1995, 1997）。在肺炎中，副猪嗜血杆菌被假定作为一种随机入侵的次要病原，只在与其它病毒或细菌协同时才引发疾病。用伪狂犬病病毒接种猪，再注射血清型为 4 的副猪嗜血杆菌，此时，上述协同关系表现得十分明显（Narita 等, 1994）。近年来，从患肺炎的猪中分离副猪

嗜血杆菌的工作还在进行，这与支原体肺炎的日趋流行有关，也与病毒型呼吸道病原体的日趋流行有关，这些病原体有猪繁殖与呼吸综合征（PRRS）病毒、猪流感病毒和猪呼吸道冠状病毒。PRRS 感染的猪群中，有 51.2%的肺脏中可以分离到副猪嗜血杆菌和猪鼻支原体（Kobayashi 等，1996）。虽然在畜群中 PRRS 病毒和副猪嗜血杆菌协同感染的临床表现明显，但是这两种病原的潜在交叉反应还没有用体内或体外试验模型证实（Solano 等，1997；Cooper 等，1995；Segalés 等，1998，1999）。然而，Solano 等（1998）报道，在随后感染阶段，感染 PRRS 病毒的猪的肺泡巨噬细胞减少，但仍能杀死副猪嗜血杆菌。最近研究指出，感染 PRRS 病毒后，患副猪嗜血杆菌的猪可形成肺炎（Oliveira 等，2004d）。另一些报道指出，**在没有其它病原体的情况下副猪嗜血杆菌可能是肺炎的主要病原体**（Pöhle 等，1992；Barigazzi 等，1994；Solano 等，1997；Brockmeier，2004；Müller 等，2003）。

在一个猪群中，副猪嗜血杆菌的致病力是影响全身性疾病严重程度和发生发展的因素。通常，可以从猪上呼吸道分离出该菌的一些血清型，这其中包含了一些很少能从全身其它部位分离出的血清型（Bloch，1985；Rapp-Gabrielson，1993；Oliveira 等，2003a）。呼吸道中可能存在副猪嗜血杆菌的亚类，这些细菌能够感染猪全身并引发疾病（Rapp 等，1986；Rapp-Gabrielson，1993）。

一些研究表明，从浆膜炎中分离出的菌株，各血清型之间有着明显的联系（Bakos 等，1952；Morozumi 和 Nicolet，1986b；Kielstein，1991；Oliveira 等，2003a；Docic 和 Bilkei，2004）。用 15 种血清型的副猪嗜血杆菌接种 SPF 动物或初乳缺乏症（CDCD）猪和几内亚猪，证明了不同的血清型毒力存在差异（Rapp-Gabrielson 等，1992b，1995；Kielstein 和 Rapp-Gabrielson，1992；Nielsen，1993；Amano 等，1994，1996）。在这些研究中，一些血清型的菌株毒力非常强，而另一些血清型的菌株毒力较弱或无毒力。分离的野生菌株毒力与参考株（reference strain）一致，这揭示血清型和毒力之间存在有一种偶然的关系（表 40.2）。然而，研究已证明两个血清型均为 14 的菌株对 CDCD 猪的毒力不同，这表明存在着血清型之外的因子造成了菌株的毒力差异（Rapp-Gabrielson 等，1995）。

表40.2 不同副猪嗜血杆菌血清型的菌株对SPF猪的毒性

副猪嗜血杆菌血清型	所评估菌株数	毒力 ^a
-----------	--------	-----------------

1,5,10,12,13,14	10	96 小时内致死
2,4,15	10	尸体剖检可见严重多发性浆膜炎和关节炎
8	1	临床症状温和，总的损伤轻微
3,6,7,9,11	8	无临床症状和损伤

资料来源：Kielstein和Rapp-Gabrielson, 1992。

a: 按猪腹膜内接种 5×10^8 菌落形成单位计算其毒力。

对整个细胞和外膜（OM）蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE），也证明了不同菌株间表现型的差异性（Morozumi 和 Nicolet 等，1986a；Rapp 等，1986；Morikoshi 等，1990；Rosner 等，1991；Rapp-Gabrielson 等，1992a；Ruiz 等，2001；Oliveira 和 Pijoan，2004a）。这些研究揭示，在毒力和特定蛋白质之间可能存在着联系，尤其是分子量为 36~38kDa 的蛋白质。然而，蛋白质模型、血清型和毒力之间的准确关系仍很复杂。副猪嗜血杆菌的脂多糖具有异质性，这已由 SDS-PAGE 和单克隆抗体的免疫印迹试验得到证实，但脂多糖还没有与毒性联系起来（Zucker 等，1994，1996；Hueller 等，1999）。细丝状结构推测为菌毛，这已在一些副猪嗜血杆菌菌株上得到了证明，但其在粘附和致病性方面的作用仍有待确认（Münch 等，1992）。

细胞相关的神经氨酸苷酶作为毒力因子起作用副猪嗜血杆菌的一个特征（Lichtensteiger 和 Vimr，1997，2003）。对副猪嗜血杆菌菌株的毒力因子和差异的深入研究需要新的分子技术，如 DDRT-PCR，最近，DDRT-PCR 已经被用来研究与毒力有关的基因（Hill 等，2003）。新分子技术的发展对一个或几个相关猪群内流行病学的研究具有重要的贡献（Oliveira 和 Pijoan，2004b）。虽然，在感染不同猪群的菌株中存在高的基因多样性，但是在通常情况下，在一个或相关的几个猪群中只有 2~3 个流行菌株与死亡有关（Rafiee 等，2000；Ruiz 等，2001；Oliveira 等，2003a，2004c）。这些流行的菌株可能持续感染畜群达一年之久（Oliveira 等，2003a，2004c）。

发病机理

为克服自然感染和母源抗体的影响，CDCD 猪或正常仔猪被作为攻毒试验模型，并且 CDCD 猪已被广泛应用（Rapp-Gabrielson 等，1995；Oliveira 等，2003b）。Vahle 等人（1995）观察了经鼻内接种副猪嗜血杆菌的强菌株而发病的 CDCD 猪的一系列症状。接种后 12 小时，即从鼻窦和气管内分离出了副猪嗜血杆菌；接

种后 36 小时，血液培养物中可分离出该菌；接种后 36~108 小时，全身各组织中均可分离出该菌。由免疫组化分析法和透射电镜技术观察表明，在接种早期，鼻窦与气管中部和尾部有细菌移生（Vahle 等，1997）。细菌移生与化脓性鼻炎、病灶处纤毛丢失以及鼻粘膜和气管粘膜的细胞急性肿胀有关。将鼻甲骨移出体外注射该菌，也引起了纤毛活动的显著降低和纤毛上皮细胞的损伤（Vahle，1996）。细菌细胞与纤毛或上皮没有密切联系，移生或细胞损伤的机理还不清楚。研究者们观察到，副猪嗜血杆菌优先在鼻窦和气管内移生，而不是在扁桃体内，这与该菌从鼻窦而不是从扁桃体或肺标本中分离出来的结果一致（Møller 等，1993）。然而其它研究指出，副猪嗜血杆菌不但可以从健康猪扁桃腺中分离出来（Oliveira 等，2001a；Raßbach，1992），而且用免疫过氧化物染色法和电镜观察法，在扁桃体组织中也可以检测到该病菌（Amano 等，1994）。近期研究表明支气管败血球杆菌早期感染鼻腔可以增强副猪嗜血杆菌在鼻腔移生（Brockmeier，2004）。然而，移生能力的增强在副猪嗜血杆菌感染的发病机理中的功能仍不清楚。

粘膜损伤可能会增加细菌入侵的机会。与全身感染相关的微生物和宿主因子并不清楚；然而，一些菌株的毒力是很强的。气管内接种不足 100 菌落形成单位的典型血清型菌株，就会引起全身病变，而对于 CDCD 猪在几天内将导致死亡（Rapp-Gabrielson 等，1995）。在猪感染的早期阶段，菌血症十分明显（Vahle 等，1995）。败血症损伤主要表现在肝、肾和脑膜上形成瘀点和瘀斑；血浆中可检测到高水平的内毒素，许多器官出现纤维蛋白血栓（Amano 等，1994）。随后在多种浆膜表面复制产生了典型的纤维蛋白化脓性多发性浆膜炎、多发性关节炎和脑膜炎，这在野毒感染病例中可以观察到（Amano 等，1994；Vahle 等，1995）。急性死亡与内毒素休克和弥散性血管内凝血（DIC）有关（Amano 等，1997）。肺炎在应激模型中并不明显，甚至即使副猪嗜血杆菌由肺分离出来，该猪的肺炎症状也不明显（Vahle 等，1997）。在接种血清型为 1、4 或 5 的参考株后，肺炎症状也不明显（Amano 等，1994）。研究结果证明副猪嗜血杆菌导致肺炎症状强弱能力的不同，可能是由于应激模型的不同、菌量以及菌株的不同引起的。

临床症状与病理变化

临床症状取决于炎性损伤的部位。初次感染的猪群，发病很快，接触病原后几天内就发病。临床症状包括发热，反应迟钝，随之食欲不振，厌食。呼吸困难，

疼痛（由尖叫推断），关节肿胀，跛行（图 40.2A），颤抖，共济失调，可视粘膜发绀，侧卧，随之可能死亡。急性感染后可能留下后遗症，即母猪流产，公猪慢性跛行。即使应用抗菌素治疗感染母猪，分娩时也可能引发严重疾病（Menard 和 Moore，1990）。在普通畜群中，哺乳母猪的慢性感染可能引起母性行为极端弱化。咳嗽、呼吸困难、消瘦、跛行和被毛粗乱是主要的临床症状。

肉眼可见的损伤主要是在**单个或多个浆膜面可见浆液性和化脓性纤维蛋白渗出物**，这些浆膜包括腹膜、心包膜和胸膜（图 40.2B）；这些损伤也可能波及**脑膜和关节表面，尤其是腕关节和跗关节**（Hjärre，1958；Amano 等，1994）。在显微镜下观察渗出物，可见纤维蛋白、嗜中性粒细胞和少量的巨噬细胞（图 40.3）（Vahle 等，1995）。副猪嗜血杆菌不太可能造成急性败血症，急性败血症在不出现典型的浆膜炎时就呈现发绀、皮下和肺水肿，乃至死亡（Riley 等，1977；Peet 等，1983；Desrosiers 等，1986）。另据报道，副猪嗜血杆菌会引起肌膜炎和肌炎（Hoebling，1991），以及化脓性鼻炎（Gois 等，1983；Vahle 等，1995）。

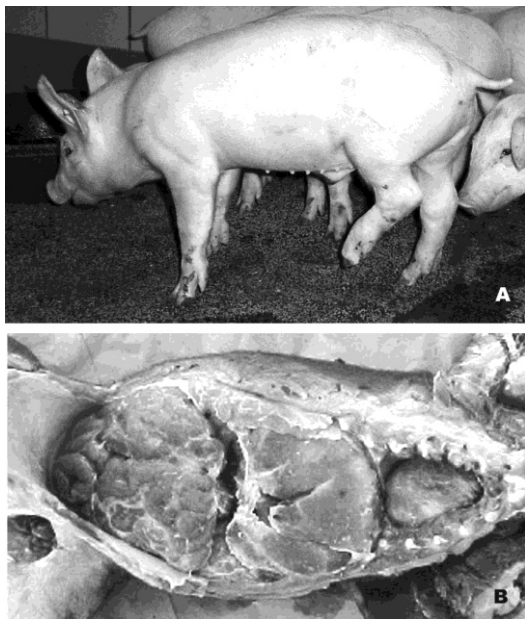


图40.2 副猪嗜血杆菌全身感染的临床症状和肉眼可见损伤的特征

A：跛行 B：以浆膜表面（腹膜和心包膜）的纤维蛋白渗出物为特征的多发性浆膜炎

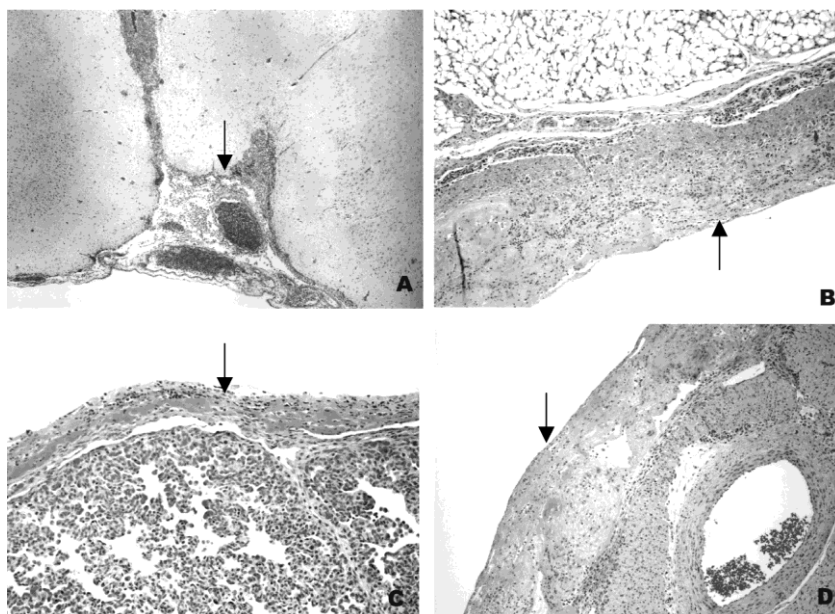


图40.3 显微镜下观察副猪嗜血杆菌全身感染的损伤特征

A: 脑，脑膜炎 B: 滑膜，关节炎 C: 肺，胸膜炎 D: 心，心包炎。箭头表示感染器官表面含有炎性细胞的纤维蛋白渗出物。

诊断

疾病诊断通常建立在畜群病史调查、临床症状和尸体解剖的基础上。细菌的分离对确诊是必要的，但往往不成功。部分原因是相对于样品中的其它细菌，副猪嗜血杆菌脆弱，生长条件要求较高。在安大略省的诊断实验室用回归分析法分析指出，实际发病率可能为报道的 10 倍之多，一部分是由于不能确认采集来的样品中是否存在副猪嗜血杆菌（Miniats 等，1986）。当分离培养为阴性时，可应用 PCR 或原位杂交方法对临床标本进行副猪嗜血杆菌诊断（Segalés 等，1997；Calsamiglia 等，1999；Oliveira 等，2001b；Jung 和 Chae，2004；Jung 等，2004）。虽然这些较新的分子技术可以确诊疾病中的副猪嗜血杆菌，但是它们不能作为诊断工具广泛应用。PCR 技术必须谨慎的使用，因为此技术不能区分有毒力和无毒力的微生物。要深入了解野毒株的血清型和基因型，其病原分离仍然是有必要的（Oliveira 和 Pijoan，2004b）。研究人员不仅要对有严重临床症状和损伤的猪进行尸体解剖，还要对疾病急性期的猪在应用抗菌素之前进行解剖。**对于发病猪样品中病原的分离，兽医人员临床处死病例样品中的病原分离率要比发病后自然死亡的高（Oliveira 等，2002）。**最好选择浆膜表面物质或渗出的脑脊髓液及心脏血液进行细菌分离，即使这些损伤轻微或不明显。在送到诊断实验室之前接

种到转移培养基上，也能在这些液体中获得副猪嗜血杆菌（Mendez-Trigo 和 Trigo, 1996; del Rio 等, 2003a）。尽管常规诊断有些困难，但在加有抗菌素的选择培养基上接种以后，用特殊的稀释技术可成功地从呼吸道采集来的样品中培养出大量副猪嗜血杆菌（Møller 和 Kilian, 1990; Møller 等, 1993; Kirkwood 等, 2001）。用脱纤维蛋白的马血和胰蛋白胨血液琼脂培养基培养细菌可以提高其生长速度，使用牛或羊血和胰酶水解酪蛋白琼脂作为培养基效果不佳。

用生物化学的检测方法，可将副猪嗜血杆菌与 NAD 或 V 因子依赖性细菌分开，这些细菌属于猪体内分离出的其它巴斯德菌属（表 40.3）。有时其它 NAD 依赖性细菌会被误认为是副猪嗜血杆菌，这些细菌在鼻窦、扁桃体或肺脏中大量存在，但只有较低的致病力（Møller 和 Kilian, 1990; Møller 等, 1993; Chiers 等, 2001）。然而，最近对小放线菌、猪放线菌和吡啶放线菌菌株分析表明，具有炎症病变的肺脏在纯培养时常能分离到这些细菌，应重新评估它们在呼吸道疾病中的作用（Kielstein 和 Wuthe, 1998; Kielstein 等, 2001）。

表40.3 猪NAD依赖性巴斯德菌类的不同生化反应

生化特性	副猪嗜血杆菌	其它 NAD 依赖性巴斯德菌类				
		胸膜肺炎放线菌	小放线菌	C 类嗜血杆菌	猪放线菌	吡啶放线菌
脲酶	—	+	+	—	—	—
溶血	—	+	—	—	—	—
吡啶	—	—	—	—	—	+
葡萄糖发酵	+	+	+	+	±	+
乳糖发酵	—	—	+	—	±	±
蔗糖发酵	+	+	+	+	±	+
甘露糖发酵	—	+	—	—	±	±
木糖发酵	—	+	±	—	±	±
L-阿拉伯糖发酵	—	—	—	+	±	—
棉子糖发酵	—	—	+	+	±	+

资料来源：Møller和Kilian, 1990; Rapp-Gabrielson和Gabrielson, 1992; Møller等, 1996; Kielstein等, 2001。

注：小放线菌曾命名为小型嗜血杆菌；猪放线菌曾命名为D或E类嗜血杆菌；吡啶放线菌曾命名为F，C类嗜血杆菌，很少从猪体内分离到。

＋，表示90%以上的分离株为阳性；—，表示10%以下的分离株为阳性；±，表示不定反应。

在一个猪群中出现几个菌株或血清型并非少见，甚至在单个猪上的不同样品中也可发现不同的菌株或血清型（Smart 等，1989；Rapp-Gabrielson 和 Gabrielson，1992；Rapp-Gabrielson，1993；Kirkwood 等，2001；Oliveira 等，2003a）。因此，全身各部位或大体损伤的康复仅仅能够保证所得分离菌株在疾病过程中发挥作用。血清型和基因型的分类，必须要对疾病暴发的流行病学和感染或接种的免疫反应有深刻的了解，这只有在少数几个实验室中才能做到。

鉴别诊断要将副猪嗜血杆菌与败血性细菌感染相区别，能引起**败血性感染的细菌有链球菌、猪丹毒丝菌、放线杆菌、猪霍乱沙门氏菌 Kunzendorf 变种以及大肠埃希氏杆菌。3~10 周龄猪的支原体多发性浆膜炎和关节炎能出现与副猪嗜血杆菌感染相似的损伤。**只有确认了其它病毒和细菌病原之后，才能认清副猪嗜血杆菌在支气管肺炎中的作用，这些病原体可能在多因子疾病的病程中产生影响。

治疗

抗生素预防或口服药物治疗对严重的副猪嗜血杆菌暴发可能效果不大（Madsen，1984；Wiseman 等，1989；Menard 和 Moore，1990）。一旦临床症状已经出现，应对整个猪群所有猪进行注射大剂量的抗菌素治疗，而不只是对那些表现出症状的猪用药（Desrosiers 等，1986）。可以选用青霉素治疗，但有报道说，细菌对青霉素的抗药性日渐增强（Kielstein 和 Leirer，1990）。大多数副猪嗜血杆菌菌株在体外对氨苄青霉素、头孢噻呋、环丙沙星、恩诺沙星、红霉素、氟苯尼考、庆大霉素、壮观霉素、泰妙菌素、替米考星和增效磺胺类药物敏感（Kielstein，1985；Trigo 等，1996；Vonaltrock，1998；Wissing 等，2001；Aarestrup 等，2004）。在一些地区，大多数菌株对四环素、红霉素、链霉素、卡那霉素、庆大霉素、磺胺药物和林可胺类抗生素有较强的抵抗力（Trigo 等，1996；Wissing 等，2001）。**可以选用饮水或饲喂添加剂口服阿莫西林，但是主要在临床症状明显之前给药有效。**

预防与免疫

鉴于 1 周龄前的仔猪鼻黏膜就可能有副猪嗜血杆菌的寄生，因而仅仅通过早期断奶来消除该菌是不可能成功的。Clark 等人（1994）对几种早期断奶疗法进行了评估，结果发现，只有通过各种用药途径同时对仔猪大剂量给予抗菌素，副

猪嗜血杆菌才能得到消除。猪群中彻底消除副猪嗜血杆菌也许并不可能，因为新猪群和生产后期有副猪嗜血杆菌隐性感染的猪群混养后，可能引起发病，并造成毁灭性的经济损失。向一个猪群中引入健康状况不同的新猪群，应当隔离饲养，并维持一个足够长的适应期，以使那些没有免疫接种或能自然接触病原菌的猪群建立起保护性免疫力。

母源抗体和天然免疫是控制疾病过程的关键性因素（Nielsen 和 Danielsen, 1975; Blanco 等, 2004）。猪群初次接触无致病力的副猪嗜血杆菌菌株后，可形成对以后强毒株感染的抵抗力（Nielsen, 1993）。母猪接种后可对 4 周龄以内的仔猪产生保护性母源抗体，这时再用含有相同血清型的灭活苗激发断奶仔猪的免疫力（Solano 等, 1998; Solano-Aguilar 等, 1999; Baumann 和 Bilkei, 2002; Hoffmann 和 Bilkei, 2002）。由于该病的败血症特性，抗体很可能是主要的保护性免疫机制。Tadjine 等人（2004b）描述了两种单克隆抗体，这两种单克隆抗体能够识别所有副猪嗜血杆菌分离株共有的 OM 蛋白抗原决定部位或与 LPS 相关的多聚糖抗原决定部位。他们指出这两种抗体与保护小鼠免受致命性感染有关，这些识别相同抗原决定部位的抗体出现在自然感染猪的血清中。

控制与病原菌的接触，一直被提议作为控制畜群中副猪嗜血杆菌病的可供选择的方法（Pijoan 等, 1997; Oliveira 等, 2001a, 2004c）。这种方法的主要目的是当仔猪仍受母源抗体保护时，接触低剂量与猪群死亡有关的流行副猪嗜血杆菌菌株，可以使仔猪产生自然免疫力。尽管这种方法能有效地减少哺乳母猪的死亡率，但是应该关注仔猪接种活的有毒性的副猪嗜血杆菌的安全性。母猪接种疫苗后可降低仔猪全身感染的危险。副猪嗜血杆菌并发 PRRS 病毒感染的猪更易发生全身感染（Oliveira 等, 2004d）。

大量报道指出，通过接种商业化疫苗或特异性灭活苗，可以成功地控制疫病的发生（Nielsen 和 Danielsen, 1975; Riising, 1981; Wiseman 等, 1989; Menard 和 Moore, 1990; Schimmel 等, 1992; Kirkwood 等, 2001; Takahashi 等, 2001）。也有使用灭活苗预防失败的事例，这可能是因为病程中出现的菌株血清型不同或疫苗接种时间控制的不当而缺乏交叉保护。对其它有毒力菌株的交叉保护在攻毒试验模型上并不总是很明显（Miniats 等, 1991; Kielstein 和 Raßbach, 1991; Rapp-Gabrielson 等, 1997）。虽然交叉保护是对商业化疫苗的基本要求，但是猪

特异性灭活苗可能因为猪群中存在不止一种菌株或血清型而缺乏功效，也可能因为后来猪群中引入了新的菌株而失去功效。当挑选含有分离菌株的特异性灭活苗时应该考虑多方面的因素。最好从全身部位分离菌株，然后应用基因型来确定影响整个猪群的相关菌株的抗原决定簇。特异性灭活苗里应该含有来自各个流行菌株中典型的分离株。来自新的临床病例的分离株应该确定其基因型，要和疫苗中含有的那些分离株进行比较（Oliveira 等，2002，2004c）。

已证实疫苗免疫可以对相同血清型的不同菌株的感染产生免疫效力，这与对异源血清型的交叉保护相同。含血清型 4 和 5 的副猪嗜血杆菌的商业化疫苗对血清型 12，13 或 14 的菌株具有保护作用，但对血清型 2 的菌株不具有保护作用（Rapp-Gabrielson 等，1996，1997）。Takahashi 等人（2001）也报道过含有血清型 2 和 5 的菌株的灭活苗之间缺乏交叉保护。含有欧洲商业上使用的血清型 5 的副猪嗜血杆菌的灭活苗对血清型 1，12，13 和 14 的菌株具有交叉保护（Bak 和 Riising，2002）。

研究已经证实 9 种血清型和不定型的菌株都有毒力。研究还证实有毒力的菌株对相同血清型的不同菌株没有保护性，甚至对同源菌株也没有保护性，这表明保护抗原与毒力因子或型特异性抗原并不一致（Kielstein 和 Raßbach，1991；Rapp-Gabrielson 等，1997）。由于菌株致病力的差异，以及目前对保护性抗原和毒性因子缺乏深入的认识，还不可能产生一种对猪所有的致病菌株同时产生交叉免疫力的灭活苗。控制方案可能包括疫苗接种和抗菌素治疗，但也应当加强饲养管理，以减少或消除其它呼吸道病原菌，如提前断奶、减少猪群流动、杜绝猪生产各阶段的混养状况等等。

（韩伟 译 白玉 校）