

III 细菌性疾病

- 33 胸膜肺炎放线杆菌
- 34 进行性和非进行性萎缩性鼻炎
- 35 布氏杆菌病
- 36 梭菌感染
- 37 丹毒病
- 38 大肠杆菌感染
- 39 渗出性表皮炎
- 40 副猪嗜血菌病
- 41 钩端螺旋体病
- 42 支原体疾病
- 43 肺炎性巴氏杆菌病
- 44 增生性肠炎
- 45 沙门氏菌属
- 46 猪慢性结肠螺旋体病
- 47 链球菌性疾病
- 48 猪痢疾
- 49 结核病
- 50 杂类细菌感染

第 33 章 胸膜肺炎放线杆菌

Marcelo Gottschalk 和 David J.Taylor

猪胸膜肺炎的病原是胸膜肺炎放线杆菌，首先发现该病的是 Pattison 等（1957），Matthews 和 Pattison（1961），Olander（1963）。Shope（1964）在阿根廷的一个农场发现了与该病相似的急性暴发病例，在 1964 年 Shope 等和 White 等命名此病原微生物为胸膜肺炎嗜血杆菌，此命名在 1978 年被 Kilian 等证实。把加利福尼亚分离株（Olander 1963）和瑞士分离株（Nicolet 1968）命名为副猪嗜血杆菌。

胸膜肺炎嗜血杆菌后来归属为放线杆菌，并被命名为胸膜肺炎放线杆菌，同时 DNA 同源性研究发现，副猪嗜血菌和胸膜肺炎放线杆菌的关系很近（Pohl 等，1983）。由 Bertschinger 和 Seifert 描述的巴氏杆菌是引起坏死性胸膜肺炎的病原，是一种烟碱腺嘌呤二核苷酸独立的一种生物型（Pohl 等 1983），把它归为胸膜肺炎生物 II 型。

胸膜肺炎是一种威胁各国养猪业的猪呼吸道细菌性疾病，在美国和加拿大，临床上可以相对地控制该病，但是在拉丁美洲和欧洲国家仍是一个棘手的问题（Gottschalk 等，2003）。该病之所以引起重视，是由于其可以引起胸膜肺炎并导致死亡，临床病例可以变为慢性，或引起猪的亚临床疾病，并造成一定的损失，使生产力下降，因此医药和疫苗的费用不断增加。临床上该病的一个问题是可以给动物使用抗微生物药加以治疗，但是由于肺部损伤的严重性和它们的特点，抗微生物药物在一定程度上不起作用。有的动物在没有任何征兆的情况下，会出现亚临床感染，并且在屠宰时看不到损伤，一些动物可以被低致病力（见以下）血清型的菌株感染，同时高致病力的血清型菌株也可能引起临床症状。在一些病例中，由于污染或饲养管理方式的改变，会引起该病暴发，因此，亚临床病例的早期诊断对于控制该病非常重要，因为带菌动物是传播疾病的主要来源。

人们已对病原微生物和疾病进行了广泛的研究，对该病的深入研究有助于设计新的疫苗和诊断方法，并且可以实施高效的消除该病的计划，然而，控制该病最经济的方法还有待于进一步探索。

病原学

胸膜肺炎放线杆菌是一种革兰氏阴性小杆菌，其有包囊、只能在有 NAD 存在的血琼脂上生长，且在葡萄球菌周围形成菌落（生物 I 型）。葡萄球菌常用来（作为保姆菌）对胸膜肺炎放线杆菌进行初步分离，在含有葡萄球菌落的血琼脂上孵育 24 小时后，在保姆菌周围出现溶血的生物 I 型的小菌落，尤其在含有绵羊红细胞的培养基上更是如此。生物 I 型依赖于 NAD，且胸膜肺炎放线杆菌在部分区域的溶血加强（CAMP 现象）（Nicolet1970；Kilian1976），这种 CAMP 现象与 3 种溶细胞素即 Apx I，Apx II，ApxIII（Frey 等 1994；Jansen 等 1995）有关。另外在以前的报道中曾详细描述过其形态学和生物化学特性（Shope1964；Nicolet1968；Kilian 等 1978）。生物 I 型可以与猪上呼吸道中正常的菌区分（Kielstein 等 2001；Gottschalk 等 2003），没有葡萄球菌时，生物 II 型很容易在血琼脂上生长，菌落与猪放线杆菌的相似。因此，在实验室进行生物化学特性的鉴定很重要，以区别两种类型的细菌。

胸膜肺炎放线杆菌的生物 I 型有 13 个血清型，生物 II 型有 2 个血清型，一共有 15 个血清型。Kilian 等（1978）鉴定了 1-5 个血清型，血清型 5 又分为 2

个亚型为 5a 和 5b (Nielsen 1986a), 但这种亚型的分类既不是按流行病学也不是按发病机制来分的, 且多数实验室不能证实这种亚型分类。因此, 人们对血清型 6, 7 (Rosendal 和 Boyd 1982), 8 (Nielsen 和 O'Connor 1984), 9 (Nielsen 1985b), 10 (Nielsen 1985c), 11 (Kamp 等 1987) 和 12 的分类产生质疑, 血清型 10 被 Kamp 等 (1987) 错误地提出, 后来被认为是血清型 12 (Nielsen 1986b)。Nielsen 等 (1997) 提出要统一 I 型和 II 型的血清型, 新的 2 个血清型 13 和 14 加进来属于 II 型。最近, Blackall 等 (2002) 报道了一种新的依赖于 NAD 的生物 I 型的血清型, 即血清型 15, 此血清型是澳大利亚的主要血清型。自从报道血清型 2, 4, 7 和 9 属于生物 II 型 (Beck 等 1994) (正常情况下, 这些血清型是属于生物 I 型), 血清型和生物型的关系的区分就不是绝对的了。最近在加拿大和美国 (M.Gottschalk 未发表) 分离到两种包含 13 种血清型的生物 I 型菌株 (一种生物 II 型的血清型)。

血清型特异性是由囊膜多糖 (CPS) 和细胞壁脂多糖 (LPS) 决定的, 但一些血清型却显示出结构的相似性或有相同的 LPS O 链, 这样就可以解释血清型 1, 9 和 11, 血清型 3, 6 和 8, 血清型 4 和 7 出现的交叉反应 (Perry 等 1990; Dubreuil 等 2000)。

囊膜血清型和在 LPS 水平的不同血清型的混合感染已有报道, 例如, 在北美和欧洲分别报道了血清型 1/7 和 2/7 的 CPS/LPS 毒株 (Gottschalk 等 2000; Nielsen 等 1996), 由于出现非典型的交叉反应, 就使这些毒株的诊断变得复杂。业已提出胸膜肺炎放线杆菌的血清型可以通过特异的囊膜 (K) 和 LPS (O) 抗原进行确定 (Perry 等 1990), 但是这种方法还没有被广泛采用 (Dubreuil 等 2000)。

流行病学

猪胸膜肺炎的分布广泛, 严重影响了养猪业的发展, 因此该病是一种很重要的疾病。据报道, 欧洲所有国家和美国的部分地区及加拿大、墨西哥、南美、日本、韩国、台湾和澳大利亚均有该病的发生。尽管在一些国家流行的是某一种血清型, 如瑞士、丹麦、法国和瑞典流行血清型 2, 美国、加拿大和墨西哥流行血清型 1 和 5, 但是多个血清型经常出现在同一个国家 (Dubreuil 等 2000), 一些血清型 (如血清型 3) 在一些国家的毒力较低且没有造成流行, 但在另一些国家就可能造成流行 ((Desrosiers 等 1984; Brandreth 和 Smith 1985; Gottschalk 等

2003)。一系列报道提供了在一些国家血清型流行分布的情况（如澳大利亚主要以血清型 4, 6 和 10 为主, Hofer 等 1996), 同时还提供了某些血清型在一些国家的地区流行分布情况, (如加泰罗尼亚, 西班牙流行血清型 11, 主要是血清型 1, 2, 4, 7, 9 和 11, Clota 等 1996; 魁北克, 加拿大主要流行血清型 1, 5 和 7, Mittal 等 1992)。McDowell 和 Ball (1994) 证实, 在爱尔兰没有血清型 1 和 4, 这也反映了英国限制从邻近欧洲国家进口带有血清型阳性的活猪是有效的。过去认为北美没有血清型 4, 但是目前在加拿大的带菌动物身上已经分离到此血清型 (Lebrun 等 1999), 在同一农场也可能出现不同的血清型。事实上, 多数传统的畜群不止感染一种胸膜肺炎放线杆菌的血清型 (Gottschalk 等 2003), 不同血清型间的关系值得思考, 因为它们可以通过买卖动物来传播。例如, 在欧洲国家, 血清型 2 是一种高毒力的血清型, 但是在北美的临床病例中就很少能分离到该血清型。最近的数据表明, 欧洲菌株产生 2 种毒素, 而北美菌株只产生 1 种毒素 (见发病机理), 这就可以解释毒力的不同 (M.Kobisch, M.Jacques 和 M.Gottschalk, 未发表)。在欧洲分离到的生物 II 型毒株比美国更普遍 (Frank 等 1992) 的报道只有一次。最近, 报道美国发现了胸膜肺炎的生物 II 型的一种无法归类的菌株, 是商业畜群中一种重要的致病菌 (Gottschalk 等 2003)。很长时间以来, 认为生物 II 型菌株是低毒力的, 但目前该菌株可以引起致死性胸膜肺炎 (Gambade 和 Morvan 2001; Maldonado 等 2004)。

通过对包含相同血清型的菌株进行比较, Moeller 等 (1992) 分析了在一个限制性区域的多位点酶电泳 (MEE) 类型, 发现电泳类型与疾病的严重性无相关性。另外, 他们得出结论: 血清型 5 有一个被 Chatellier 等 (1999) 证实的克隆结构, Chatellier 用随机扩增 DNA 多态分析或 RAPD 来比较加拿大发病动物肺部的野生分离株和从临床健康猪鼻腔或扁桃体分离株, 结果表明, 这些菌株具有相同的潜在毒力。Fussing (1998) 通过核糖体分型、核糖体各基因间的序列分析、凝胶电泳分析等表明, 血清型 2 野生株与无性繁殖相关。另一方面, Chatellier 等 (1999) 报道胸膜肺炎放线杆菌血清型 1 具有很高的异质性, 通过 RAPD 技术分析表明健康动物尤其如此。

由于该病在急性暴发时出现的致死率、生产成本和医疗费用的问题, 此病已成为一个很重要的经济性疾病。在畜群中, 动物的日增重是否受到感染慢性肺炎

的影响还存在一定的争议。Hartley 等（1988）的研究结果显示有影响，但 Hunneman（1986）发现日增重率不受该病的影响。最近，Andreasen 证明在慢性胸膜肺炎放线杆菌和猪肺炎支原体病例中，平均日增重下降不明显。出现这种情况是因为多数是亚临床感染的猪，疾病造成的暂时负面影响被康复后的快速增长过程掩盖了。

胸膜肺炎放线杆菌寄生于猪的呼吸道，具有高度宿主特异性，在最急性和急性感染期间，不仅发现有肺脏的损伤，而且鼻子也有大量的分泌物。本病的潜伏期差异很大，试验感染显示，暴露在含大量胸膜肺炎放线杆菌中的动物会在几小时到几天内死亡，轻度感染或急性感染存活下来的动物都可以出现亚临床病例，因此这些动物就成为带菌动物。在这些病例中，感染病原主要存在于坏死损伤的肺和扁桃体中，很少在鼻腔中分离到（Kume 等 1984），从急性发病期康复的动物可以持续带菌几个月（Desrosiers 2004）。

传播的主要途径是通过猪与猪的直接接触或通过短距离的飞沫传播。急性暴发时，并不是每一个围栏中的动物全部感染，表明气溶胶和空气环境在建筑物间长距离传播中的可能作用，牧场工作人员在污染物间的间接传播中可能起作用。畜群间的传播主要是通过引入携带病原的动物造成的。不同的研究显示，胸膜肺炎放线杆菌可以通过短距离的气溶胶传播（见 Desrosiers 2004），且 Kristensen 等（2004）报道在相邻的猪群间可能通过空气传播，但很少见。驱赶或把猪混在一起饲养增加了胸膜肺炎发生的危险，人工授精或胚胎传播该病的可能性较小，因为生殖道不是传染的常见途径，并且抗菌药也可以预防微生物的存活。目前，还不能确定是否可以通过小反刍动物或鸟类传播该病。该病原在环境中存活的时间短，但有粘液或其他器官保护时，可存活几天甚至几个星期，在 4℃ 干净的水中可存活 30 天。

感染的母猪可以把该病传染给后代，业已证实，在母体的抗体水平高时，只有少数的小猪可以感染胸膜肺炎放线杆菌，且这些被感染的小猪在断奶后可以把病菌传染给其他猪，这一时期，感染胸膜肺炎放线杆菌的猪初乳中的抗体水平有所下降（Vigre 等 2002）。通过血清学技术进行检测发现，细菌定植的靶器官和初乳抗体水平具有一定的关系，在小猪体内初乳抗体水平可以持续 2 周到 2 个月，这主要是依赖于最初获得的初乳抗体的水平（Vigre 等 2003；M.Gottschalk，未

发表)。

在疾病的急性期，致死率相对高，致死率依赖于菌株的毒力和周围的环境，一些因素如拥挤状况和气候条件，比如温度大范围的变化且湿度较大，通风换气不良等都可以导致该病的传播，从而影响到发病率和致死率。处于成长期和出栏期的猪发生率较高，主要是受季节和天气变化影响。通常情况下，大畜群比小畜群或散养动物发生该病的危险性大。田间试验数据表明：当猪伪狂犬病和猪蓝耳病同时存在时，该病的发病率和致死率就会加倍增加，尽管试验研究表明胸膜肺炎放线杆菌和 PRRS 病毒混合感染不会导致病情加重 (Pol 等 1997)。

毒力因子和发病机理

猪胸膜肺炎的发病机理研究，即根据疾病损伤的发展程度与在分子水平上病原和组织间的关系进行了研究，完整报道参见 Bosse 等 (2002)。实验研究表明，该病通常是通过气溶胶或接触传染，病菌可以定植在扁桃体并粘附于肺泡上皮中。事实上，定植是感染过程的第一步，Chiers 等 (1999) 证实胸膜肺炎放线杆菌感染后，细菌主要与成层鳞状上皮和脱落的上皮细胞有关，可以观察到上皮的空泡化和上皮细胞脱落，感染一段时间后，细菌主要存在于隐窝，并且在隐窝脱落的细胞中也存在，在隐窝的深层部分可以观察到嗜中性粒细胞，因此得出结论，胸膜肺炎放线杆菌粘附到扁桃体上皮细胞可能是细菌进入全身的第一步，这种病原体的鞭毛与气管或支气管的上皮细胞的结合不是很紧密，且细菌可能主要是粘附于下呼吸道 (Bosse 等 2002; Van Overbeke 等 2002)。菌毛和鞭毛亚单位的存在已得到证实 (Zhang 等 2000)，它们的表达是受生长环境调控的，这可以解释其在一些媒介中可以生长而在另一些媒介中不能生长的原因 (Bosse 等 2002)，然而，菌株的定居情况和感染后其他方面的发病机理还不是很清楚。

细胞粘附可能是通过蛋白或多糖介导的 (Van Overbeke 等 2002)，胸膜肺炎放线杆菌在猪细胞上的粘附过程中，已证实 LPS 起到很重要的作用 (Paradis 等 1999)。最近，在呼吸道上皮细胞中发现的鞘糖脂 (神经酰胺或 GgO₃ 和神经酰胺或 GgO₄) 可能是胸膜肺炎放线杆菌的受体 (Abul-Milh 等 1999)，以往认为 LPS 高分子量的多糖参与粘附过程，然而，GgO₃ 和 GgO₄ 主要与核心低聚糖有关，而与长链的 O 多糖无关 (Abul-Milh 等 1999)。在研究其他病原和宿主细胞间的关系时发现，病菌对宿主细胞的粘附是一个较复杂且受多因素影响的过程 (Bosse

和 Matyunas 1999)。

在呼吸道环境中，细菌营养素很缺乏，其中最重要的就是缺乏离子，胸膜肺炎放线杆菌克服离子限制的机制很复杂，其表达的许多因子与离子的获得和吸收有关（最近的观点，见 Jacques 2004）。在这些机制中，胸膜肺炎放线杆菌能够利用猪的铁传递蛋白和血红素复合物，包括自由血红素、血晶素和血红蛋白（Bosse 和 Matyunas 1999），血红蛋白中含有含铁细胞（Jacques 2004）。

病原在粘附之后，可以抵抗正常的粘膜纤毛系统的清除功能而存活于下呼吸道。胸膜肺炎放线杆菌可以被吞噬细胞消除，在康复期的猪血清中出现巨噬细胞和嗜中性粒细胞吞噬胸膜肺炎放线杆菌现象（Crujisen 等 1992；Bosse 和 Matyunas 1999）。但免疫球蛋白的产生可以干扰嗜菌作用的观点仍有争议（Bosse 和 Matyunas 1999；Negrete-Abascal 等 1994），胸膜肺炎放线杆菌可以在巨噬细胞中存活一段时间，但是在嗜中性粒细胞中不能存活，这可能是由于细菌产生了不同因子影响它在嗜菌细胞中的存活（Bosse 和 Matyunas 1999）；另外，病原对补体的抵抗作用也可能是由于囊膜多糖（CPS）（血清型 5）和 LPS（血清型 1）的存在（Ward 和 Inzana 1994；Rioux 等 1999，2000）。通过缺少这种因子的无毒力的同基因突变菌株证实胸膜肺炎放线杆菌血清型 1 和 5 的囊膜可以作为一种保护性因子（Bosse 和 Matyunas 1999；Rioux 等 2000）。

对巨噬细胞和嗜中性粒细胞的嗜菌功能造成损伤的最重要的因子是 RTX-毒素，Apx I，Apx II 和 ApxIII，这些都是由胸膜肺炎放线杆菌的不同血清型产生的（Haesebrouck 等 1997；Frey 2003）。通常情况下，血清型 1，5，9 和 11 菌株可以产生 Apx I 和 Apx II；血清型 2，3，4，6，8 和 15 菌株可以产生 Apx II 和 ApxIII；血清型 7，12 和 13 只产生 Apx II，血清型 10 和 14 只产生 Apx I（Gottschalk 等 2003），血清型 3 菌株分泌低水平的 Apx II 毒素（只在体内产生 ApxIV）。这种 RTX-毒素对巨噬细胞和嗜中性粒细胞的作用还有待进一步阐述（Frey 2003）。Apx I 和 ApxIII 对淋巴细胞具有很高的毒力，事实上，猪胸膜肺炎的病理结果与这些毒素对不同类型的细胞产生的毒性作用有关（Haesebrouck 等 1997；Frey 等 1993；Frey 2003）。具有毒力的血清型病菌产生的这两种毒素具有很重要的作用，例最近发现，Apx I 和 Apx II 对于血清型 1 菌株的完全毒力是必须的（Boekema 等 2004），另外，来自于欧洲的高毒力血清型 2 菌株产生这 2 种毒素，但是低毒

力的北美菌株只产生 Apx II (M.Gottschalk, M.Jacques 和 M.Kobisch, 未发表)。LPS 也是影响毒力作用的因素,可能是由于炎症反应的加剧造成的 (Fenwick 1990)。尽管一些报道表明炎症介质很重要 (Baarsch 等 1995),但最近的研究表明,由胸膜肺炎放线杆菌引起的胸膜肺炎不是由全身的炎性淋巴细胞引起的 (Myers 等 2004),其他因子包括分泌蛋白和鞭毛也起重要作用,但是它们在感染过程的作用还不是很清楚 (Negrete-Abascal 等 1994, 2000; Negrete-Abascal 2003)。

血清型之间或者相同血清型之间的毒力不同,表明这样的不同是由囊膜结构 (Jacques 等 1988)、LPS 组成 (Jensen 和 Bertram 1986) 或溶血素类型 (Frey 2003) 决定的。通常血清型 2, 9 和 11 菌株 (欧洲) 及 1 和 5 (北美) 的毒力比其他血清型的强。尽管以前有报道称血清型 10 的毒力较强 (Komal 和 Mittal 1990),但是很少发生临床病例,用这种血清型感染猪的实验表明,临床症状很少显现,死亡率较低,但是却出现相对高水平的慢性胸膜肺炎和慢性胸膜炎 (Sorensen 1997; M.Gottschalk, 未发表)。有趣的是,携带血清型 1 或 5 的有完全毒力的菌株的动物未出现临床症状。最后,不含非典型 CPS, LPS 或毒素的血清型 1 菌株也在实验后显示出低毒力 (Gottschalk 等 2003),这表明实验感染后的结果可以取决于接种的途径 (鼻内、气管内、气溶胶等)、所用剂量和动物的免疫状况。接触过胸膜肺炎放线杆菌的低毒力血清型的传统动物对感染具有较强的抗性,而对胸膜肺炎放线杆菌的所有血清型都是阴性的无特异病原动物对感染的抗性较小 (M.Gottschalk, 未发表)。低致病的血清型 (如血清 3 和 12) 有时可以导致临床问题,尤其是有其他病原存在时。与呼吸道其他病原一起感染有利于胸膜肺炎的发生 (Caruso 和 Ross 1990)。

实验感染后 3 小时可以看到由毒素改变引起的肺部损伤,肺泡壁水肿且毛细血管充血,淋巴由于水肿液、纤维和炎性细胞而肿大,在损伤的肺泡壁可见到血小板和嗜中性粒细胞聚积,小动脉血栓和动脉壁坏死而形成梗死。在感染的肺泡中也可见到微小的菌落,并且可出现菌血症。感染后 4 天很容易在肺损伤的周围形成清晰的界限,其中充满死亡的巨噬细胞及其碎片,在支气管出现了脓性渗出物,随着损伤进一步的发展,损伤的中心发生坏死且出现纤维化。

实验或自然感染刺激引起免疫反应,在感染后大约 10-14 天可以检测到循环

抗体，在感染后 4-6 周这些抗体水平达到最高，并持续几个月（Desrosiers 2004），然而，这一结果仍需进行一系列的实验来证实。免疫母猪可以为它们的后代提供被动免疫，这些抗体持续 5-12 周（Vigre 等 2003），但是这些结果依赖于检测抗体方法的敏感性和最初获得的抗体水平。在一些病例中，产生的保护效果只持续 3 周（Nielsen 1975），这些数据是用非常敏感的检测方法如补体结合实验得到的，这些抗体可以抵御范围较广的细菌结构和产物，这些产物包括囊膜、LPS 抗原、毒素（可被动中和）、膜外蛋白、过氧化物歧化酶和离子结合蛋白。此处的 IgA 抗体和血清 IgG 抗体都会产生。

临床症状

由于动物的年龄不同、生存状态、环境条件和与传染源接触的程度有所不同，动物发病的临床症状也有所不同，临床病例有最急性、急性或慢性等三个病型（Nicolet 等 1969；Shop1964；Shope 等 1964）。

最急性病例中，在相同或不同的围栏内 1 头或多头断奶猪突然高烧，可达到 106.7°F（41.5°C），沉郁、厌食，短期内会出现轻度腹泻和呕吐。被感染动物站立时没有明显的呼吸道症状，早期脉搏数增加。鼻子、耳朵、腿上的皮肤乃至全身发绀，后期出现严重的呼吸困难，张嘴呼吸，动物保持坐姿，直肠温度明显降低，濒死时，通常嘴和鼻孔出现大量的浅血色泡沫。具有临床症状的病例在 24-36 小时出现死亡，偶尔有的动物没有任何临床症状就突然死亡，或发现时已经死在围栏内。试验研究显示，该病的发病过程很短，从感染到死亡只有 3 小时。发病的新生猪常因败血症而死亡。

急性型的，许多猪在相同或不同的围栏内被感染，体温上升到 105-106°F（40.5°C-41°C），皮肤发红，动物精神沉郁，厌食，勉强饮水（Pijpers 等，1990）。呼吸道症状常伴有呼吸困难，咳嗽，且有时用嘴呼吸明显，常出现心衰和循环不畅，临死时出现心脏充血。在发病的 24 小时之内，动物体质明显下降。动物病情不同的原因在于肺部损伤程度和最初的治疗时间。在疾病的整个过程中，会出现亚临床或慢性型病例。

急性症状消失后会发展为慢性型，此期动物有时不发热，出现间歇性咳嗽，食欲减退，动物体质减弱，体重下降，可以通过观察感染动物的耐力来检查体力，当驱赶动物时，患病动物总是走在畜群的后面。在慢性感染的畜群中，常出现亚

临床症状的病例，这些临床症状常由于其他呼吸道感染（细菌或病毒）而加重。

病理损伤

主要在呼吸道出现病理性损伤（Nicolet 和 Koning 1966），胸膜肺炎具有多面性，在心脏和隔膜可见损伤，肺部损伤经常是局灶性的且界限明显（图 33.1）。在急性致死性病例中，气管和支气管充满泡沫，同时可见浅色混血粘液性分泌物。在最急性病例中，肺炎的区域变黑变硬，且切面较脆。急性死亡的动物纤维性胸膜炎非常明显，至少在感染后 24 小时，胸腔里有浅色的血液。在损伤期间，肺部感染区出现纤维素性胸膜炎，变得纤维化，并且牢固地粘附于胸膜壁上，尸体检查时发现肺实质粘附在胸膜壁上，早期肺损伤后，颜色黑红，感染最严重处肺硬化，随着时间推移，损伤部位缩小，直到最后发展为慢性病例并形成大小不同的结节，主要是在横膈膜形成结节，这些脓肿样的结节被局限在一定的范围内（图 33.2）。许多肺损伤病例中，只在纤维素性胸膜炎时有残留的局限性病灶，在屠宰慢性胸膜炎病例时常发现胸膜肺炎的病变。

在疾病的早期，出现特征性病理变化，如坏死，出血，嗜中性粒细胞增生，巨噬细胞和血小板活化，血管发生血栓，广泛水肿和纤维性分泌物渗出（Bertram 1985, 1986, 1990; Liggett 和 Harrison 1987）。急性病例中，巨噬细胞浸润，坏死周围明显的纤维化，且出现纤维素性胸膜炎（Hani 等 1973）。

33.1 胸膜肺炎的极严重损伤病例，纤维性胸膜炎的情况下出现的不同程度的肺炎。（H.Konig 教授，动物病理学院，伯尔尼大学）

33.2 慢性胸膜肺炎。隔膜出现的结节。（H.Konig 教授，动物病理学院，伯尔尼大学）

诊断

临床上急性暴发时可怀疑是胸膜肺炎，对病例进行尸体检查时，发现有特征性的胸膜炎的肺损伤就更加怀疑为该病，通过组织学检查损伤部位可进一步证实此怀疑。在坏死区域出现急性和渗出性肺炎变化，坏死区由嗜中性粒细胞包围，此现象可以进一步证实胸膜肺炎。尸检慢性病例时，发现胸膜炎的脓肿和心包炎的界限清楚。考虑到畜群健康控制程序的重要性和存在潜在的经济损失，应该进行细菌学诊断。在最急性和急性病例中很可能诊断出猪瘟、猪丹毒和链球菌病，由其他细菌引起的肺部损伤不能与胸膜肺炎引起的肺损伤相区别，且这些病原引

起的出血性败血病有时也类似于胸膜肺炎。

鉴定新鲜死亡动物的肺部损伤的病原相对容易，革兰氏染色肺损伤部位显示大量的革兰氏阴性菌。最初用 5% 绵羊血琼脂从组织和分泌物中分离胸膜肺炎放线杆菌，同时用表皮葡萄球菌或金黄色葡萄球菌进行交叉划线，过夜培养后，在表皮葡萄球菌或金黄色葡萄球菌周围出现完全溶血现象，这就需要进行快速的疑似细菌的细菌学诊断。对于一些血清型（如血清型 7 和 12）溶血现象不明显，该菌也可以在巧克力血琼脂上生长，但效果不好。可以通过 CAMP 检测和测定尿素酶活性对之进行生物学特性研究。通常情况下，血清型能够证实胸膜肺炎放线杆菌的特性，当生物化学特性不典型（如尿素酶阴性分离物）或分离物不能分类时，通常是用 PCR 检测法（见下面）。最近几年，生物 II 型分离株（不依赖 NAD）曾被频繁发现（Gambade 和 Morvan 2001; Gottschalk 等 2003; Maldonado 等 2004），很可能把这些分离株错认为是猪放线杆菌，在这些病例中，在血清分型前，这些分离株的生物特性都要搞清楚。事实上，猪放线杆菌与胸膜肺炎放线杆菌的血清型 3, 6 和 8 的血清有很强的交叉反应（未发表），因此，强烈要求使用 PCR 检测法证实胸膜肺炎放线杆菌的生物 II 型分离株。

分离株的血清型分型可以用于胸膜肺炎放线杆菌的细菌学的快速诊断，该使用疫苗时就考虑使用。通过对血清型的地区分布和流行病学情况的评价，和通过特异的血清学检查，可以根据在富含血清的培养基上形成的粘液程度进行血清型定型（Mittal 等 1987），其间常出现非特异性的交叉反应（未发表）。常用的方法是同族凝集检测法（Mittal 等 1987），但是许多方法用的是不同的血清（共同的表位）且需要进行一些鉴定性实验，如琼脂糖凝胶和间接的红血球凝聚实验（Mittal 等 1987）。Lida 等（1990）对早期的血清型检测方法进行了严格的评价。用单克隆抗体进行血清型鉴定已得到应用（Rodriguez Barbosa 等 1995; Lacouture 等 1997; Lebrun 等 1999）。最后，为了鉴别分离株的毒力可用 PCR 对毒素进行分型。

慢性病的细菌学诊断非常复杂，很难培养来自于肺部的慢性损伤的胸膜肺炎放线杆菌，直接检查肺组织胸膜肺炎放线杆菌的方法是免疫荧光、环状沉淀、同族凝集、凝胶粘附试验、ELISA 和免疫电泳等（Dubreuil 等 2000）。可以用荧光或免疫过氧化物酶抗体检测胸膜肺炎放线杆菌（Gutierrez 等 1993），或用同族凝

集方法检测肺部特异的血清型抗原 (Mittal 等 1983), 许多方法都可以检测细菌的核苷酸, 包括组织中的标记 DNA 探针和 PCR 技术, 直接用 PCR 方法证实肺组织中存在胸膜肺炎放线杆菌的方法还不是很普遍。

临床中, 很难对健康的带菌动物 (亚临床感染的动物) 胸膜肺炎放线杆菌进行检测, 细菌常存在于扁桃体, 很少存在于鼻腔, 也有停留在敏感性很低的其他地方 (Sidibe 等 1993; Jacobsen 和 Nielsen 1995)。事实上, 一些不依赖于 NAD 的细菌品种常寄生于猪的鼻腔和扁桃体, 许多细菌共生在一起, 如小放线杆菌属、豚放线杆菌属和吡啶放线杆菌属 (Moeller 等 1996; Kielstein 等 2001), 它们的特性是否扮演病原的角色还存在很多争议 (Kielstein 等 2001; Gottschalk 等 2003)。尽管多数细菌品种不是猪的病原, 但是他们干扰了胸膜肺炎放线杆菌的培养和鉴定, 最近发现了一个品种的细菌, 它的生物化学和抗原特性与胸膜肺炎放线杆菌的非常相似 (Gottschalk 等 2003)。为了克服出现高污染的菌群, 发展了一种免疫磁性分离技术, 该技术可以对扁桃体中的胸膜肺炎放线杆菌的血清型进行选择性的分离 (Gagne 等 1998), 它的敏感性比直接培养法的敏感性高出千倍, 也可以用分子技术对扁桃体中的胸膜肺炎放线杆菌进行检测。实际上, 最近几年, 用 PCR 技术扩增胸膜肺炎放线杆菌的基因组是一种很好的方法, 可以快速有效的检测病原, 并已开发了商业用的试剂盒。最近, Fittipaldi 等 (2003) 评价了 8 种 PCR 方法检测猪扁桃体胸膜肺炎放线杆菌的可靠性。首先, 他们比较了胸膜肺炎放线杆菌与相关细菌间的特异性, 以及在体外实验感染的情况下分析他们的敏感性。用扁桃体匀浆直接进行 PCR (直接 PCR) 和用样品的培养物进行 PCR (培养后 PCR), 多数检测说明其具有很好的特异性, 然而, 一些检测中出现假阳性结果, 在直接 PCR 方法 (10^9 到 10^2 CFU/g 扁桃体) 检测中分析敏感性程度时差异很大, 且多数培养后 PCR 方法得到的结果相似 (10^2 CFU/g 扁桃体) (Fittipaldi 等 2003)。当 PCR 技术在田间试验中是有效时, 则显示 PCR 技术比标准的分离方法更敏感, 标准的分离方法要选用三个感染畜群的全部扁桃体。同扁桃体活组织检查相比; 培养后 PCR 的敏感性最高, 并且对全部扁桃体的检出率较高。虽然不能区分血清型, 但多数检测方法对胸膜肺炎放线杆菌是特异的, 因为一些传统的畜群是由一些低致病性的血清型感染的, 很难解释阳性结果现象。为了克服此问题, 最近出现了血清特异性的 PCR 检测法 (Jessing 等 2003; Angen 和

Jessing2004; Hussy 等 2004)。

血清学检测已经广泛用于控制猪胸膜肺炎,其已经代替了检测每头带菌动物的繁重任务。实际上,血清学方法是一种用于诊断胸膜肺炎放线杆菌的亚临床感染的很有用的方法,一些国家如加拿大和丹麦,就用血清学方法对不同畜群进行了流行病学调查。目前发展了检测毒素抗体或肉体和/或囊膜抗原的方法(详见Dubreuil 等 2000),多数检测 Apx I、Apx II 和 ApxIII毒素抗体的方法的特异性较低,因为某些微生物可以产生相似的毒素(Dubreuil 等 2000; Nielsen 等 2000)。最近报道了一种检测 ApxIV毒素抗体的 ELISA 方法(Dreyfus 等 2004),这种方法检测胸膜肺炎放线杆菌的特异性较高,但是不能区分血清型。事实上,多数畜群可能出现高的抗体水平,其作为一种诊断工具被提出来。尽管一些 ELISA 检测是基于 CPS,但是还会出现交叉反应(可能是在纯化过程中抗原污染了)(Dubreuil 等 2000),这些检测方法多数是用 O 链 LPS 作为抗原的一种 ELISA 方法(Gottschalk 等 1994; Dubreuil 等 2000; Klausen 等 2002; Grondahl-Hansen 等 2003),此 ELISA 方法可以鉴定以下的血清型:1, 9 和 11, 2; 3, 6 和 8; 4 和 7, 10, 12。LPS 抗原可以用封闭在 ELISA 中的多克隆抗体进行检测(Andresen 等 2002)。由于敏感性和特异性的问题,不再使用血清学检测方法,如补体结合检测法和 2-巯基乙醇检测法(Dubreuil 等 2000)。

治疗

通常情况下,胸膜肺炎放线杆菌在体外对青霉素、氨苄青霉素、头孢菌素、氯霉素、粘菌素、磺胺药物、甲氧苄氨嘧啶和磺胺药敏感,低浓度的庆大霉素就可以对其产生抑制(即低抑制浓度 MIC),链霉素、卡那霉素、奇霉素、螺旋霉素和洁霉素具有较高的 MIC 值(Gilbride 和 Rosendal1984; Nadeau 等 1988; Aarestrup 和 Jensen1999; Yoshimura 等 2002)。尽管胸膜肺炎放线杆菌对 β -内酰胺类抗生素(青霉素、氨苄青霉素、羧氨苄青霉素)的敏感性很高,但是来自于美国和其他国家的散发数据显示有相当的细菌会对这些抗生素产生抗性(Nadeau 等 1988),尤其是血清型 1, 3, 5 和 7 常会产生抗性(Gilbride 和 Rosendal1984; Vaillancourt 等 1988)。对抗菌素的首要选择是应该有最低的 MIC,因此, β -内酰胺(主要是青霉素和头孢菌素)、氯霉素和甲氧苄氨嘧啶及磺胺药的活性最好。实验显示对苯二酚(Kobisch 等 1990)或半合成的头孢菌素钠(Stephano 等 1990)

尤其有效，实验结果显示硫姆林（Anderson 和 Williams1990）和洁霉素和奇霉素的联合（Hsu1990）效果也较好，替米考星也很有效（Paradis 等，2004）。

在疾病感染的最初阶段用抗生素疗法对临床上感染的动物治疗是有效的，并且可以降低死亡率，延误治疗引起的损伤可以导致一定程度的梗死，并且可以引起已恢复期动物发生慢性呼吸道感染。经非肠道注射抗生素时（皮下或肌肉注射）剂量要高，因为此时的感染动物采食和饮水费绝（Pijpers 等 1990），为了确保有效的和持久的血药浓度，需要进行再次注射抗生素，这主要取决于抗生素的特性。成功的治疗主要取决于早期的临床症状的观察和快速的治疗方案，饮水疗法可以治疗那些还可以饮水的感染动物，当所有猪的饲料和饮水的吸收正常时，可以采用饲料中拌抗生素的方法进行治疗。由于空气引起的感染动物可以采用饲料和饮水中加入抗生素的疗法，最近爆发的畜群是通过非肠道和经口给药也取得了很好的效果。尽管在临床上明显的成功了，但是仍然要使用抗生素疗法来消除感染。肺脓肿的慢性感染或扁桃体带菌者都是其他动物感染的主要传染源，严重感染的动物即使经过很好的治疗和护理也很难恢复并且最终都要处死。

预防

有许多不同的方法可以预防和控制胸膜肺炎，没有此病的农场应该采用一种政策即采用精子或胚胎产生新的基因。正如所提到的，可以通过血清学方法对引进的动物进行检测，许多 SPF 畜群不携带胸膜肺炎放线杆菌的所有血清型，这在动物引进方面提供了一种方法。

若一个农场感染了该病，则很难根除这种病原，尽管畜群在临床上看起来很正常。实施控制程序时需重视胸膜肺炎的流行特点，首先应控制经济损失（致死率，临床或亚临床疾病），然后再考虑控制或消除该病，通过治疗可以控制致死率，感染动物可以选用抗微生物药治疗。在发病早期可以把动物圈养在空气干净的环境中，并且在屠宰前要隔离饲养。若上述不能实现时，可以通过控制环境因素，如温度和通风换气，并在围栏之间使用隔离物，这样可以减少该病的继续发展并降低严重性。可以对发病动物持续用药，但时间不能太长。需要持续检测抗生素对该病的敏感性。在危险期应进行药物治疗，还可以进行常规的尸体检查，临床检查和畜群抗体水平检查。控制呼吸道疾病的常规方法，如育肥期实行全进全出制度，断奶早期隔离，隔离在较宽敞的地方，这些都可以降低感染的危险性。

应该饲养没有感染的动物，以避免引进新的血清型或新的抗药性疾病。慢性感染畜群中，购买的血清学阴性的动物要在引进新品种前进行疫苗接种。

此病的疫苗发展很快，主要分成两类：灭活疫苗和亚单位疫苗。灭活疫苗是血清特异性的（Nielsen 1984），交叉血清反应可能会出现交叉免疫反应（Nielsen 1984, 1985a）。在一个地区保护性可以延伸到所有的血清型（例如在英国 3, 6 和 8）。所用佐剂的类型可以影响疫苗的效果，对食用猪使用疫苗时要多加注意，因为一些疫苗可以在注射部位产生肉芽肿损伤（Straw 等, 1985）。最近，主要由三种主要的 RTX 毒素（Apx I, Apx II ApxIII）构成的一种新的亚单位疫苗和胸膜肺炎放线杆菌的一种 42kDa 的外膜蛋白发展的疫苗正在投入使用，并且在实验性和野生条件下显示对 12 种血清型（血清型 1-12）具有很高的保护性（van den Bosch 和 Frey 2003）。猪胸膜肺炎的发病机理非常复杂，疫苗中除了一些细菌毒力因子外，疫苗的使用很有价值（Haesebrouck 等 2004），既含有 APX 毒素和铁结合蛋白的疫苗诱导的保护效果比单独含有 APX 毒素疫苗的保护效果好（van Overbeke 等 2001）。通过注射、气溶胶或口腔途径获得的较广范围的抗原在实验中发现具有保护性，但是一项也没有应用到实际中。最近几年非囊膜突变体的活疫苗（Inzana 等 1993）已在美国得到商业化使用。

实验中，疫苗可以对疾病产生高水平的保护性，减少致死率，减少治疗的次数，增加日增重量，并且提高饲料的转化率。鲜肉的质量提高，胸膜炎和心包炎减少，因此肺炎的发生率降低且屠宰时的花费也相应降低。注射疫苗时需仔细考虑，不单是考虑致死带来的损失，因为疫苗对生产性能的影响也是值得考虑的。

一个农场对胸膜肺炎的控制可以通过治疗，疫苗和管理多方面联合进行。在任何控制程序中都要进行消毒处理，一般微生物对常用的广谱消毒剂都是敏感的（Gutierrez 等 1995）。

一个地区或饲养场的胸膜肺炎的控制程序要涉及到无胸膜肺炎的饲养场和大量畜群的健康问题，血清学检查、屠宰检查和意外伤亡的尸检的管理和控制，以及猪运输量的控制（血清学检查、隔离）都要到位。感染了胸膜肺炎放线杆菌的畜群要采取这一程序，淘汰是一种可以选择的方法，但要仔细评价经济后果。可以从没有发生过胸膜肺炎的畜群中引进猪只，然而，此方法的花费很高。过去有一些其他的成功方法，包括淘汰畜群，同时使用疫苗、药物和选择饲养无病的

小母猪（Larsen 等 1990）。断奶的年龄和母源抗体水平对胸膜肺炎放线杆菌在小猪体内的存活起到很重要的作用（Vigre 等 2002），一些畜群在断奶时就已用药物治疗成功去除了胸膜肺炎放线杆菌（M.Gottschalk, 未发表）。饲养相对低水平的血清学阳性动物（达到 30%）常用的措施是在治疗的条件下检测和淘汰血清学阳性的动物（Nielsen 等 1976）。有许多不同的方法，但主要使用的是血清学检测方法，主要是在产小猪前和 2 周断奶猪与潜在有感染的畜群进行严格隔离，这些小猪在 12 周龄时血清学达到阴性，此时把这些小猪放回原群。血清学阳性的猪要淘汰直至全部畜群的血清学检测都是阴性，此计划需执行 6-12 个月，在淘汰程序中，全部的畜群要使用药物以保护其不再受感染，例如在饲料中加入磺胺甲基异恶唑（甲氧苄氨嘧啶+磺胺甲恶唑，以 1: 20 比例，按 250mg/kg 饲料）。一些报道称，在执行这样的淘汰计划时获得了一定的成功（Lariviere 等 1990）或者甚至是失败（Hunnemann1986）。另外，此方法成功的结果主要是基于血清学检查，低敏感性的检测就不能淘汰所有的带菌母猪，特异性低的检测方法就会把健康的不带菌动物淘汰掉，这样就会明显增加了该计划的花费。已经证实了一种成功的淘汰计划，即淘汰胸膜肺炎放线杆菌某一特定的血清型并建议使用替米考星（Andersen 和 Gram2004），然而，已证实替米考星也不能完全消除带菌动物的病原（Klopfenstein 等 2004）。

（韩彩霞 译 赵德明 校）