

第 48 章 猪痢疾

David J. Hampson、C.Fellstrom 和 Jill R.Thomsa

猪痢疾 (SD) 是一种主要感染生长育成期猪, 以粘液性出血性结肠炎为主要特征的传染病。该病较为严重, 并可能引起重大的经济损失。SD 呈全世界分布并仍为影响许多主要养猪国养猪业的难题。SD 的病原是呈强 β -溶血的厌氧的肠道螺旋体—猪痢疾短螺旋体 (*Brachyspira hyodysenteriae*)。 *B.hyodysenteriae* 分离株对许多以前能有效控制 SD 的抗菌剂的敏感性的下降, 已成为兽医们日益关注的问题。这种对抗菌剂敏感性下降并可能引起传播的分离株在某些养猪场的存在, 使得可获得的能有效控制 SD 的选择减少了。

病原学

肠道螺旋体与猪痢疾

早在 19 世纪 70 年代就证实, 引起导致 SD 发生的病原为螺旋体 (Taylor 和 Alexander 1971, Glock 和 Hariis 1972), 该病原是一种可引起强 β -溶血的厌氧螺旋体, 被命名为痢疾密螺旋体 (Harris 等, 1972)。此后, 该螺旋体被归入一个新属—小蛇螺旋体属 (Serpula, 1991; Serpnlina 1992), 而现将猪痢疾短螺旋体

(*Brachyspira hyodysenteriae*) 归入短螺旋体属 (*Brachyspira*)。该属还包括其他四个已命名的可定植于猪的肠道螺旋体 (均呈弱 β -溶血) 以及至少四个已知可定植于其他动物或人的已命名为或建议为短螺旋体。在猪的肠道螺旋体中, 除 *B.hyodysenteriae* 外, 仅多毛短螺旋体 (*Brachyspira pilosicoli*) 已被证实对猪有致病性, 其通常引起称之为“猪结肠螺旋体病”或“猪肠道螺旋体病”的温和型结肠炎 (见 46 章), 通常认为, 其它三个种即无害短螺旋体 (*Brachyspira innocens*)、中间短螺旋体 (*Brachyspira intermedia* 和墨多齐短螺旋体 (*Brachyspira murdoli*) 是猪的非致病性共生体。曾偶有怀疑中间短螺旋体可导致猪发生腹泻 (Fellstrom 等, 1996)。并且众所周知, 中间短螺旋体可以导致垫草潮湿和成年鸡产蛋量降低。普通猪和 SPF 猪经口服接种 *B.hyodysenteriae* 后, 可产生典型的 SD 症状和病变 (Taylor 和 Alex 和 er 1971, Glock 和 Hariis 1972, Hariis 1972)。将 *B.hyodysenteriae* 纯培养物接种于经外科手术吻合术制成的结肠段 (Hughes 等, 1975) 和离体结

扎的猪的结肠祥（Whppi 等，1978）中，也可产生 SD 病变。小鼠常常被用作 SD 的试验模型（Joens 和 Glock，1979）。美国曾从自然感染的美洲鸵（一种大的不能飞的南美洲鸟）体内分离到螺旋体，该螺旋体可导致该鸟发生坏死性盲肠结肠炎（Jensen 等 1996）。最近，瑞典从野鸭中分离到猪痢疾短螺旋体的强溶血性菌株，但尚不清楚其是否会导致野鸭发病（Jansson 等，2004）。

猪痢疾短螺旋体的特性

猪痢疾短螺旋体是一种革兰氏阴性、耐氧的厌氧螺旋体，长 6-8.5 μm ，直径 320-380nm，呈舒展的螺旋状（图 48.1），具有运动性，在血液琼脂上呈强 β -溶血。它有 7-14 根周质鞭毛，插在细胞两端。这些鞭毛在原生质柱中间重叠。包括周质鞭毛在内的整个细胞，被一层疏松的外膜所包裹。

图 48.1 *Brachyspira.hyodysenteriae* 细胞的相差显微镜观察图像

图 48.2 *Brachyspira.hyodysenteriae* 的电镜照片

(A)来自 SD 急性感染猪肠粘膜的 *Brachyspira.hyodysenteriae*（用磷钨酸钾负染）。箭头指示处为周质鞭毛的根茎（Ritchie 和 Brown,1974）

(B)*Brachyspira.hyodysenteriae*，超薄切片。先是鞭毛直径与外膜并行的横断面。由于鞭毛处于不同的发育阶段，因而直径相同（Ritchie 和 Joens，1978）

(C)与 *Brachyspira.hyodysenteriae* 相连的噬菌体，负染显示一致的形态和与外膜上受体位置连接部分

图 48.3 血琼脂平板上显示 *Brachyspira.hyodysenteriae* 周围 de 清晰 β -溶血带（右侧）和 *Brachyspira.hyodysenteriae* 周围的弱 β -溶血带（左侧）

用胰酶大豆琼脂或含 5-10%脱纤血（通常是绵羊血或牛血）的胰酶大豆琼脂平板，在 37-42℃的厌氧环境下培养，*B.hyodysenteriae* 可缓慢生长。培养 3-5 天，可见螺旋体呈扁平薄雾状生长，周围形成强 β -溶血区（图 48.3）。在接种时将琼脂切割成几个小的部分，可增强溶血现象的出现。琼脂中含有不同抗生素组合的选择性培养基，可用来从粪便中分离螺旋体（见诊断部分）。

B.hyodysenteriae 可在不同的厌氧肉汤培养基中繁殖。培养物在 37-42℃培养，且通常放在往复式震荡器上进行缓慢的搅拌。在 Kunkle 等（1986）的预还原的胰酶大豆肉汤培养基和含有 10%(v/v)胎牛血清的脑心浸液肉汤（Stanton 和 Lebo 1988）中培养 2-3 天，细菌浓度可达到每毫升 10⁸-10⁹ 个细胞。后来的学者证明，在厌氧培养气体中添加 1%的 O₂ 能促进螺旋体的生长。在如尼克酰胺腺嘌呤二

核苷酶、还原的[NADH]氧化酶等酶的帮助下，*B.hydysenteriae* 可以利用氧（Stanton 1997）。

1997 年，Santon 发表文章全面描述了 *B.hydysenteriae* 和肠道相关螺旋体的新陈代谢活动。有助于鉴别 *B.hydysenteriae* 和其它肠道螺旋体的有用特征包括：产生吲哚的能力、用商品化 API-ZYM 试剂盒检测的酶图谱以及强 β -溶血的出现等。关于 *B.hydysenteriae* 和其它猪的螺旋体的某些特征比较，见第 46 章的表格。必须强调的是，进行鉴别时，不能完全依赖于这些表型中的任何一个，因为偶然会分离到具有异常表型的肠道螺旋体菌株（Thomson 等 2001）。例如，最近报道了吲哚试验阴性的 *B.hydysenteriae* 和吲哚试验阳性 中间短螺旋体（Fellström 2001 等）。

B.hydysenteriae 的外膜含有脂寡糖（LOS：是革兰氏阴性细菌的更为常见的脂多糖[LPS]的一种半粗糙形式）（Halter 和 Joens（1988）用热苯酚/水从 *B.hydysenteriae* 中提取 LOS，并且其与兔 *B.hydysenteriae* 超免血清进行琼脂凝胶扩散试验。通过上述试验，将 13 个分离株分为 4 个 LOS 血清型。其后的研究揭示，从其它分离株提取的 LOS 存在相当多的抗原多态性，因而为了包括新的血清型，分型系统对做了进一步扩展。修订后的系统包括许多血清群，一些血清群也包含单独的血清型（Hampson 等 1989）。用未吸收血清鉴别血清群，然后再用交叉吸收的血清鉴别血清型。目前共鉴定出 11 个血清群（Hampson 等 1997）。尽管 LOS 在刺激产生保护性免疫力方面很重要，但仍无证据可以表明分离株的毒力与其血清型有关。

为了鉴别 *B.hydysenteriae* 的外膜蛋白，进行了大量的尝试（例如 Chartfield 等 1988；Joens 等 1993）。这些尝试主要是致力于识别可用于疫苗生产的具有潜在免疫原性的分子。虽然通过等密度离心和渗透性溶菌作用，可获得无胞浆及鞭毛污染的螺旋体提取物（Trott 等 2001），但用 Triton X-114 抽提外膜蛋白方法仍被认为是减少细胞污染的首选方法（Sellwood 和 Bl 和 1997）。已明确鉴定的外膜蛋白包括 16kDa 的“SmpA”（Thomas Sellwood 1993），现重新命名为 BmpA（Lee 等 2000）和 29.7kDa 的 BmpB（Lee 等 2000）。BmpB 还称为 BlpA，其带有被鉴定为 blpGFEA 基因位点的一种成分的编码基因序列 blpA，该基因序列编码 4 个串联的平行同源 *B.hydysenteriae* 基因，这些基因编码至少约为 30kDa 的

脂蛋白（Cullen 等 2003）。还报道了一种 39 kDa 的，可能涉及免疫逃避的可变表面蛋白（Gabe,1998; McCaman,2003）。Dugourd 等于 1999 年鉴定了参与铁离子吸收的周质 ATP-结合盒，它至少包含三个脂蛋白。

基因组结构和种群遗传学

Zuerner 和 Santon 于 1994 年绘制了 *B.hyodysenteriae* 模式株（B78T）染色体的物理和遗传图谱。其染色体呈环形，约 3.2Mbp，而多毛短螺旋体的染色体大小约为 2.45 Mbp。Ritchie 等（1978）证实，*B.hyodysenteriae* 和无害短螺旋体的表面存在几种不同类型的噬菌体（见图 48.2）。Humphrey（1997）纯化并鉴定了常规转导型 *B.hyodysenteriae* 噬菌体（VSH-1），他们相信噬菌体在细胞间转移宿主基因方面起重要作用。

用多位点酶电泳技术（MLEE）对 *B.hyodysenteriae* 的种群结构进行分析，结果表明短螺旋体有许多不同的种，包含许多遗传基因不同的菌株，至少包括具有相似表型（包括毒力）的 4 个亚群（Lee 等 1993）。其后使用新的 MLEE 数据分析推断，螺旋体种是重组体且具有一种流行性的种群结构（即存在可能传播的流行性克隆）（Trott 等 1997）。Atyeo（1999a）等用脉冲场凝胶电泳技术对来自各单个猪场的菌株进行分析的结果表明，在过去的几年间，出现了以原始母本菌株的变异株形式出现的 *B.hyodysenteriae* 新菌株（Atyeo 等 1999a）。除了随机突变和重组，噬菌体（如 VSH-1）还通过转导其它短螺旋体种或株的新的序列，促进毒株在猪场间细微进化。新出现的菌株也许已经发生了表型特征的改变，可能包括对抗菌剂的敏感性、定居潜在性或毒力。Combs 等（1992）记录了同一农场在数年期间不同分离株间表面 LOS（脂寡糖）抗原性的漂移。有趣的是，染色体重排和序列漂移也是造成观察到的 *B.hyodysenteriae* 和多毛状螺旋体基因组之间的差异的原因。

毒力特征

B.hyodysenteriae 的毒力特征可能包括：一套涉及初始定殖及适应在大肠粘膜附近微环境中生存的毒力“生活方式”因子以及和病变产生所需要的“必需”毒力因子。英国和澳大利亚报道了可在猪体内定植但不诱发疾病的 *B.hyodysenteriae* 无毒分离株（Lysons 等 1982, Lee 等 1993, Thomson 等 2001）。对这些无致病力菌株的研究，有助于阐明 *B.hyodysenteriae* 的毒力因子。据报道，

这些无致病力的分离株中的一些菌株在猪粘液中的运动性减弱了 (Milner 和 Sellwood1994), 证明运动能力对细菌的有效定植是重要的。对其它无致病力分离株的最近分析显示, 一些菌株缺失了 *mglB* 基因的同源基因。*mglB* 基因编码葡萄糖-半乳糖脂蛋白—据认为是一种参与葡萄糖和半乳糖化学趋向性的化学受体。而化学趋向性和运动性, 都可能是 *B.hyodysenteriae* 与肠粘膜发生相互联系的重要机制 (Kennedy 等 1988)。运动性在定植方面的作用已得到实验证实。在实验中, 鞭毛基因 (*flaA* 和 *flaB*) 遭到破坏的 *B.hyodysenteriae* 表现为运动性和定植能力共同下降 (Rosey 等 1996, Kennedy 等 1996)。

另外一种可能的“生活方式”毒力因子是 *B.hyodysenteriae* NADH 氧化酶的活性。据信, 该酶能保护螺旋体免受氧毒性, 从而增强螺旋体在结肠粘膜的定植能力。与此一致的是, *nox* 基因失活的 *B.hyodysenteriae* 的定植能力和致病的能力均下降 (Stanton 等 1999)。

B.hyodysenteriae 的溶血活性和其毒力相关, 因而溶血素可能是一种“必需”毒力因子。遗憾的是, 有关涉及到的溶血素的性质仍存在相当程度的混淆。各种早期研究表明, *B.hyodysenteriae* 溶血素的分子量有 19kDa、68kDa 和 74 kDa 三种 (ter Huurne 和 Gastra1991 年论述)。溶血素对氧稳定, 类似于另一个载体依赖性毒素 (链球菌溶血素 S)。纯化的溶血素对许多组织培养细胞系和猪原代细胞都具有毒性 (Kent 和 Lemcke1984)。已证实, 溶血素能损害猪结扎结肠袢

(Lysons 等 1991) 和鼠盲肠内 (Hutto 和 Wannemuehler1999) 的上皮细胞。编码 *B.hyodysenteriae* 假定的溶血素的三个不同基因 (*tlyA*, *tlyB* 和 *tlyC*), 最初是依据它们在大肠杆菌内诱导溶血型表型的能力进行描述的。最近, 又一基因 (*hlyA*) 得到鉴定, 它编码 *B.hyodysenteriae* 的一种大小为 8.93kDa, 具有溶血活性的多肽 (Hsu 等 2001)。*tly* 基因除编码溶血素本身外, 还可能是调控元件。然而, *tlyA* 失活可同时降低 *B.hyodysenteriae* 的溶血活性和毒力 (Hyatt 等 1994)。这些结果均强调了溶血素在 *B.hyodysenteriae* 毒力方面所起的可能作用。

B.hyodysenteriae 的 LOS 具有一些与其它革兰氏阴性菌的 LPS 相同的生物学特性。因而, LOS 很可能在 SD 的病理学方面发挥重要作用。Nuessen 等 (1982) 研究表明, 用苯酚/水提取的 *B.hyodysenteriae* LOS 对鼠腹腔巨噬细胞具有毒性, 它能够通过 Fc 和 C3 受体增加鼠腹腔巨噬细胞对红细胞的吞噬, 起着鼠脾细胞有

丝分裂原的作用，产生新鲜猪血清中趋向因子。Greer 和 Wannemuehler (1989b) 发现，与用苯酚/水抽提的 LOS 相比，用丁醇/水从 *B.hyodysenteriae* 中提取的内毒素具有更强的生物学活性。它诱导鼠腹腔细胞产生 IL-1 和肿瘤坏死因子，并且增加天然杀伤细胞的活性。然而，这些学者还发现，猪痢疾短螺旋体和无害短螺旋体的 LOS 及内毒素其生物学活性相似，因而不可能导致两个种产生潜在的病理差异（Greer 和 Wannemuehler 1989a）。随后的小鼠和猪体内实验研究证实，*B.hyodysenteriae* 内毒素也能诱生促炎细胞因子，如 IL-6（Nibbelink 等 1997）。对 C3H/HeJ 鼠（对 LPS 应答低下）和 C3H/HeB 鼠（应答正常）的感染结果进行比较研究，是对 *B.hyodysenteriae* LOS 在其毒力方面发挥潜在作用另一证据（Nuessen 等 1983）。内毒素敏感小鼠结肠可发生病变，而内毒素耐受鼠则无。Nibbelink 和 Wannemuehler（1991）其后获得了类似的结果，并再次推断宿主对 LOS 的应答反应影响其对 *B.hyodysenteriae* 的易感性。

流行病学

SD 的分布

尽管发病数在不同国家和地区不同且随着时间发生变化，但 SD 呈全球分布是众所周知的。例如，1993 年 Mapother 报道，在美国，11%的猪群 *B.hyodysenteriae* 感染血清学阳性，在主要养猪州爱荷华州 SD 的阳性率为 33%。目前，虽未做最新的调查，但普遍认为美国极少有 SD。生产体系的快速改变，新的高健康状况猪群在非传统养猪州的建立以及占支配地位的大规模、多点生产和早期断奶系统都部分地使发病的数量减少了。

与美国相比，SD 似乎仍是欧洲的一个相对普遍且重要的问题。英国于 1996 年对 105 个养猪场作邮政调查，结果表明在过去三年，50.5%的猪场的生长育成猪存在腹泻问题，共有 10.5%诊断为 SD 所致（Pearce1999）。1992—1996 年间，对英国 85 个结肠炎流行的养猪场进行的一次单独调查中，6 个猪场（占 7%）*B.hyodysenteriae* 为主要病原，3 个猪场（占 3.5%）分离到导致结肠炎的其它病原（Thomson 等 1988）。此后，在 1997—1999 年间，Thomson 等（2001）调查了另外 98 个有结肠炎流行的猪场，发现 *B.hyodysenteriae* 单独感染猪场占 13%，混合感染的占 16%。在丹麦，72 个有腹泻病流行的猪场中，10 个（占 14%）有 *B.hyodysenteriae* 感染，而另外 26 个腹泻未成为问题的猪场未分离到螺旋体

(Møller 等 1998)。随后的研究随机挑选 79 个猪群，对生长猪样本进行了检测。结果仅 2 个(2.5%)猪群存在 *B.hyodysenteriae* 感染，群内感染率达 25~30%(Stege 等 2000)。在瑞典，一份对 1996—2003 年间的诊断性报告的调查显示，SD 实质上是正在发生的临床疾病 (Råsbäck 等 2004)。在欧洲部分地区，特别是大量养猪场彼此靠近的地区，该病可能更为普遍。在波兰，在 23 个存在腹泻的猪群中，8 个猪群的粪便样本检测出 *B.hyodysenteriae*，阳性率为 34.8% (Plawinska 等 2004)；在西班牙，225 个有腹泻病流行的猪群中，86 个 (38.3%) 猪群的粪便样品含有 *B.hyodysenteriae*，群内的阳性率为 45.4% (Carvajal 等 2003)；在巴西，在有腹泻病的 17 个猪群中，6 个 (35.3%) 被 *B.hyodysenteriae* 感染。在澳大利亚，该病比 10 年前要少的多，但在某些大猪场，该病仍然难以根除。

尽管该病肯定存在且极可能成为问题，但在世界其它地区却几乎没有关于 SD 流行的报道。例如，据报道泰国近年来 SD 的病例数持续增长，其原因可能是政府增加了限制抗菌剂使用方面的法规 (Prapasarakul 等 2004)。在其他一些地方，由于生长促进剂的使用受限、其它可使用的抗菌药种类减少和效用降低，致使 SD 的临床病例数将会增加的问题，已经引起了人们的关注。很可能，目前的这些制剂可能掩盖了某些感染猪场的疾病。

感染猪群的发病类型

生长育成猪 SD 的发生最为普遍，从保育室转出后的数周疾病变得特别明显。这与抗菌药的停用是相一致的，因为断奶猪常频繁使用抗菌药来控制呼吸道和肠道疾病。该病也可见于断奶猪、成年猪尤其是室外饲养的母猪，偶见于哺乳仔猪。

在呈地方性流行的猪场，SD 的临床症状常表现周期性，以循环的方式复发。在大群受侵袭的猪群，单个猪和整群猪的症状可以 3-4 周的间隔重复出现。当水和食物中不再添加治疗水平的药物时，症状通常会再次出现。无症状猪在进行了某些管理程序后也会发生腹泻，如转入新栏舍、和不同动物混在一起、称重或改变饲料。像过度拥挤、环境温度骤然变化等应激因素也会促发该病。在采取常规抗生素药物治疗的猪场，任何导致食欲丧失的因素如肺炎等，都能阻止机体对药物的摄取，使动物因此而死于 SD。许多 SD 急性期耐过猪确实可以康复，并能抵抗以后的攻毒。然而，急性期采取化学治疗也许会阻止猪激发免疫应答。

SD 暴发时，断奶猪发病率可达 90%，死亡率可达 30%，这取决于治疗效果。

慢性感染猪群表现较为温和，疾病的临床表现可能不明显（尤其处于治疗期时）。在实验条件下若不采取治疗，死亡率可达 50%。实验性诱发 SD 发生及其严重程度与许多因素有关，包括猪的应激强度、给予的感染性接种物的量、培养物所处的生长期（对数生长期的接种物感染性最强）、饲料、群体规模和体重（Jacobson 等 2004）。

传染源

在呈地方性流行的猪场，该病主要是通过易感猪摄入临床感染猪或临床正常的带菌猪的粪便而传播的。尤其是在场所单一、产仔到育成期的猪群，当持续转群流动且猪场的生物安全措施较差时，这种传播更易发生。实验表明，已感染但无临床症状的猪与易感猪接触 70 天，即可发生 SD 的传播。当动物饲养员来往于病猪的隔离间和健康猪舍而不更换衣服和鞋子时，也可通过粪便中 *B.hyodysenteriae* 传播 SD。在排泄物经开放式渠道通过猪栏间的陈旧饲养系统中，发生栏间传播也是可能的。这种物质的感染性已事实所证明，即当易感猪饮用含有 SD 感染猪群排泄物污染的湖水时，可发生本病的。

B.hyodysenteriae 对猪舍环境尤其在潮湿环境下粪便中具有一定的抵抗力。例如，Chia 和 Taylor（1978）证实，在用水稀释过的痢疾粪便中，螺旋体在 0℃ 至 10℃ 之间可存活 48 天，25℃ 只存活 7 天，37℃ 则不到 24h。最新的研究显示，在土壤中 *B.hyodysenteriae* 可在 10℃ 存活 10 天，但在当土壤中添加 10% 猪粪便时可存活 78 天，在纯的粪便中可达 112 天（Boye 等 2001）。在实验室条件下，*B.hyodysenteriae* 在 -80℃ 可存活 10 年以上。

在猪场，发生感染的其它潜在宿主包括野生动物及其它动物。例如，曾经从频繁接触 SD 猪舍的狗粪便中分离到 *B.hyodysenteriae*（Songer 等 1978）。从感染该病的猪场捕获的野生鼠体内也分离到了该菌（Joens 和 Kinyon 1982，Fellström 等 2004）。在澳大利亚，Hampson 等（1991）从生活在有 SD 的猪场的野鼠盲肠内分离到了 *B.hyodysenteriae*。经实验接种的小鼠，其粪便排 *B.hyodysenteriae* 达 180 天以上（Joens 1980），而大鼠仅排菌 2 天（Chia 1977），因而对于 SD 的循环感染而言，小鼠可能比大鼠具有更大的危险。在实验条件下，与感染小鼠的粪便接触，猪可在首次接触后 11 天内出现临床症状（Joens 1980）。在英国，曾经从频繁接触户外猪群的海鸥脚和粪便中分离到 *B.hyodysenteriae*（J.R.Thomson, 未发表

的资料)。这表明，相邻猪场间特别在户外农场饲养系统中，通过鸟类传播感染是一种的风险。

大多数新暴发的 SD 都与引入新的无症状带菌猪有关，尤其是当新引进动物未进行预防性检疫和/或处理时。然而，无新动物引进史的猪群也可发生此病。其原因可能是通过污染的饲料或动物运输卡车、参观者或已接触过感染猪场的人而引入该病。Robertson 等（1992）对引发 SD 感染的风险因子进行调查，结果发现当允许参观者进入猪场和猪场存在啮齿类动物时，感染机率较高。另一方面，为参观者提供靴子和防护服并在猪舍周围设置安全栅栏，对猪群具有保护作用。有意思的是，使用自混料和每年更换从相同来源获得的种畜也可起到保护作用。

分子流行病学

近年来，人们日益对 *B.hyodysenteriae* 感染的分子流行病学感兴趣，尤其是对理解和控制抗菌药敏感性降低的疑难菌株的传播机理感兴趣。最早的菌株分型方法，是以 LOS 抗原为基础的血清学分型方法（Baumh 和 Joens1979）。很快就出现了大量血清学不同的 *B.hyodysenteriae* 菌株，如 91 个澳大利亚分离株被归入八个血清群（Combs 等 1992）。在猪结肠祥模型中发现，抗 *B.hyodysenteriae* 感染的免疫主要是 LOS 血清型特异性的，这一发现刺激了对血清学分型的兴趣（Joens 等 1983）。反过来说，这意味着特定地区使用的菌苗必须含有合适血清型的菌株，因此有必要进行血清型鉴定。然而，应用于控制 SD 的菌苗并未获得大的商业性成功，所以对血清分型的研究兴趣大大减弱了。MLEE 研究表明，相同血清型的菌株在遗传学上并不一定是密切相关的，而密切相关的菌株并不一定是相同的血清型（Lee 等 1993）。其它用于 *B.hyodysenteriae* 分子流行病学的基于 DNA 的分型技术包括 DNA 限制性核酸内切酶分析（Combs 等 1992, Hare 等 1994）、DNA 限制性片段多态性分析（Fisher 等 1997）、多形态 DNA 随机扩增技术（Dugourd 等 1996）和脉冲场凝胶电泳（PFGE）（Atyeodeng 1996）。脉冲场凝胶电泳（PFGE）是现在最为常用的方法。尽管 *B.hyodysenteriae* 的 DNA 条带图谱通常不如 *B.pilosicoli* 清晰，PFGE 仍被证实是一种非常实用的分子流行病学研究手段——如用于追溯泰妙菌素敏感性下降菌株（Karlsson）。所有技术均表明，种是由许多遗传性状不同的菌株组成的。与 *B.pilosicoli* 的情况不同，一般来说，某一感染猪场仅能发现一株 *B.hyodysenteriae*（Combs 等 1992）。当有两个菌株存在时，其

中一个就可能已院士菌株的变种形式出现。两个各自独立的研究中，菌株分型技术已证实，感染猪场的猪和大鼠间（Hampson 等 1991）、猪和小鼠间（Fellström 等 2004）存在相同的 *B.hyodysenteriae* 菌株。

经济影响

由于死猪、生长率降低、饲料转化率差和治疗费用开支，SD 造成了相当大的经济损失。要减少有形成本，就必须贯彻无病猪群的预防性措施，尤其在大型养殖公司，当疾病引入存栏猪群时，应立即终止猪的供应和转移。后一种情况可能会给公司带来潜在的巨大经济损失。最近虽无关于成本评估方面的报告，但以前的数据说明本病的成本极高。例如，Cutter 和 Gardiner（1998）认为 SD 是澳大利亚最高昂的地方性猪病。Lysons（1998）测算出，混饲给药治疗 SD 费用为 1.50~5.00 英镑（2.60~8.60 美元）/猪。Wood 和 Lysons（1988）证实，感染群的饲料转化率急剧下降至 0.58，额外增加的成本为 7.31 英镑（12.6 美元）/上市猪，治疗成本为 1.38 英镑（2.40 美元）/猪。Walter 和 Kinyon（1990）发现，感染猪群的治疗成本是 8.30 美元/上市猪，根除该病后成本降至 0.08 美元/猪。Polson 等（1992）设计了四种模拟情境来研究 SD 的经济影响：无 SD、地方流行性 SD、经治疗和消毒的根除计划及全群扑杀/再引入新猪群，计算出 10 年期间每种模拟情境的净现值、内在回报率和利润成本比。每 100kg 活重的利润率如下：无 SD 为 7.44 美元、地方流行性 SD 为 1.67 美元、经治疗和消毒的根除计划为 4.93 美元，全群扑杀/再引入新猪群为 0.07 美元。据估计，美国十年前养猪业的总损失大约 1.152 亿美元。

致病机理

SD 的致病机理复杂且了解不充分。感染的一个重要特征是，各种厌氧菌（通常属于猪结肠和盲肠微生物的一部分）和 *B.hyodysenteriae* 一起协同作用，促进螺旋体的定植并加重炎症反应和病变的产生（Whipp 等 1979，Joens 等 1981）。猪摄入的饲料对结肠微生物菌群的密度和组成都有很大的影响（Durmic 等 1998，Lser 等 2000）。与正常微生物菌群的一些其他成员在 SD 发生方面的作用相一致，有报道给猪饲喂极易消化的饲料，能降低大肠的发酵活性，从而抑制 *B.hyodysenteriae* 的定植（Pluske 等 1996，1998；Siba 等 1996）。饲料和微生物组成也可以影响 *B.hyodysenteriae* 在小鼠盲肠的定殖（Suenaga 和 Yamazaki 1984；

Nibbink 和 Wanneumuehler1992)。然而,值得一提的是这种情况极为复杂,给猪饲喂专门设计的抑制 *B.hyodysenteriae* 定植的试验性饲料,并不总是能出现类似的结肠微环境变化和/或对定植的抑制作用。

猪在摄入含有 *B.hyodysenteriae* 的螺旋体粪便后,可发生 SD。在实验条件下,通常接种 10⁵ 个菌就足以产生 SD (Kinyon 等 1977), 尽管试验性攻毒通常采用更高的剂量(如 10¹⁰cfu)(Hampson 等 1993)。每天用处于对数中期运动性强的细菌细胞重复进行口服接种, 连续 2~3 天以上,可获得最佳的定植效果。推测可能是,细菌在粪渣保护下能在胃酸环境中正常存活,并最终达到大肠。

正如“毒力特征性”部分所述,螺旋体在大肠粘膜的定植和增殖需要许多特定的细菌特性,包括 *B.hyodysenteriae* 大肠厌氧环境中的生存能力、利用有效底物的能力、沿着化学趋向梯度穿透粘液并移动到隐窝的能力以及逃避结肠粘膜表面潜在氧气毒性的能力。在感染猪,可见螺旋体与盲肠和结肠的内腔和隐窝的上皮细胞紧密相连(Wilcock 和 Ol 和 er1979a),它们在这些部位刺激产生粘液并向内腔渗漏。当粘膜的螺旋体数量达到 10⁶ 个/cm² 时,猪开始出现 SD 临床症状和病变(Hughes 等 1977;Whipp 等 1979)。粪便中首次出现螺旋体后 1~4 天,猪发生腹泻(Kinyon 等 1977)。此时,其他的结肠微生物菌群的组成会发生改变,即在健康猪体内革兰氏阳性菌占支配地位,而在发生痢疾的猪体内以革兰氏阴性菌为主(Pohlenz 等 1984)。

尚不清楚螺旋体黏附于上皮细胞是否为本病的一个重要特征。Knoop 等(1979)和 Bowden 等(1989)都证实,在体外 *B.hyodysenteriae* 可粘附于动物的培养细胞上。Bowden 等(1989)证实,与培养的 Hele 肠上皮细胞(HIE407)结合的螺旋体的结合性黏附素含有唾液酸残基。在这些研究中,均未出现细胞损伤和螺旋体侵入培养细胞。尽管上皮细胞(特别是杯状细胞)和典型病变组织的固有层都可见到螺旋体,但螺旋体侵入细胞似乎并非是产生病变所必需的(Glock 等 1974)。

尽管尚未完全阐明 SD 的组织损伤机制,但 *B.hyodysenteriae* 的溶血素和 LOS 可能起重要作用(见有关毒力的部分)。据推测,这些毒性物质可局部地破坏结肠内临近的上皮屏障,使上皮脱落,随后螺旋体以及二次感染菌和原虫结肠小袋虫侵入粘膜下层。*B.hyodysenteriae* 并部侵入到大肠的固有层,在其它器官未见

到 *B.hydysenteriae* 和明显病变，提示该病的全部致病机制可直接归因于肠道病变（Kinyon 等 1980）。典型 SD 的主要系统性反应是由肠炎诱发的体液和电解质不平衡所导致的。最急性死亡的致病机理尚不清楚，可能是螺旋体释放内毒素所致。

已经进行了一系列 SD 病理生理学研究（Argenzio1980；Argenzio1981；Schmall1983）。这些研究结果与组织学预期的解释相反，即 SD 猪发生腹泻并非是由于组织静水压增加，导致粘膜渗透压增加和蛋白及细胞外液从血液向内腔渗漏的结果。实际上，液体的流失似乎是由于结肠吸收障碍导致的，因为上皮将 Na^+ 和 Cl^+ 从内腔主动运输到血液的的运输机制遭到破坏。而且，感染猪结肠粘膜中的环单磷酸腺苷（cAMP）和环单磷酸鸟苷(cGMP)水平处于正常，但它们对刺激物（茶碱）的应答显著减弱。因而，这些研究有力地表明，从发炎粘膜释放的肠毒素和/或前列腺素腹泻的产生无关。因此，痢疾的致病机理不同于产毒素大肠杆菌或沙门氏菌引起的腹泻。Whipp 等（1978）的报道与此相一致，即 *B.hydysenteriae* 肉汤培养物的无菌滤液在猪或乳鼠结扎的结肠袢中不能引起液体蓄积。另外，无菌滤液也不使 Y-1 肾上腺细胞发生变化。*B.hydysenteriae* 的灭活全菌和超声波裂解悬液，也不引起猪结肠结扎段发生病变和液体蓄积。对感染猪小肠功能的研究表明，葡萄糖刺激的液体吸收机制是非受损性的，也没有出现额外的小肠分泌成分。因此，液体流失完全是结肠不能重吸收动物自身的内源性分泌物造成的。因为每天这些动物细胞外液（内源性分泌物）的 30~50% 由结肠来重吸收，所以仅结肠吸收功能的丧失就足以解释与疾病相关的进行性脱水和死亡。这些研究也暗示，口服葡萄糖-电解质溶液可作为一种有用的补充细胞外液流失的治疗手段。

临床症状

SD 的潜伏期从 2 天到 3 个月不等，但自然感染通常在 10~14 天发病。腹泻是 SD 最为一致的症状，但严重程度却很不同。该病通常通过已感染猪群逐渐传播，每日都有新的动物感染。群内个体和群间病程都不相同。

有时动物呈最急性感染，几乎没有或无腹泻出现即在几小时后发生死亡。大多数动物发病最初表现为拉黄到灰色的稀软粪便。有些病猪出现部分厌食，直肠温度升高至 104~105F（40~40.5℃）。感染后几小时到几天，粪便中出现大量粘

液并常带血块。随着腹泻的进一步发展，可见到含有血液、粘液和白色粘液纤维素性渗出物的水样粪便，会阴部同时被污染。多数动物于几周内康复，但生长率下降。持续腹泻导致脱水，伴随渴欲增加，感染猪虚弱，运动失调且消瘦。死亡常与脱水、酸中毒和高钾血症有关。偶发的最急性死亡的原因尚不清楚。除了尚未接触过 *B.hyodysenteriae* 的母猪所产窝仔中的大龄仔猪和处于新方式感染群的仔猪，乳猪一般不发生感染，感染仔猪可能出现卡他性肠炎但没有出血。

病变

眼观病变

死于 SD 的猪通常消瘦，被毛粗乱并粘有粪便，有明显的脱水。本病的一致性特征是病变在大肠而非小肠，回盲结合处有一条明显的分界线。

SD 急性期的典型变化是大肠的肠壁和肠系膜发生充血和水肿。病猪肠系膜淋巴结可能肿大且腹腔出现少量清凉的积液。浆膜表面出现白色、稍突起的病灶，亚急性和慢性感染时尤为明显。这主要是由单核细胞（主要是淋巴细胞）在粘膜下层聚集，介导炎症反应造成的。粘膜呈明显肿胀，典型的皱褶消失。粘膜常覆有粘液和带血斑的纤维蛋白，结肠内容物质软或呈水样且含有渗出物。

大肠肠壁水肿程度可能随着病程发展而减轻。随着纤维素性渗出物的增加，粘膜病变更严重，可形成厚的带血的粘膜纤维素性假膜。更缓慢的病变常在粘膜表面覆盖一层薄的、致密的纤维素性渗出物，外观常呈明显的浅表性糜烂。临床健康的感染猪也出现病变，粘膜出现不连续的变红区域常覆盖有一些粘液，但肠内容物正常。

病变在大肠的分布不同，有些情况下，整段大肠出现病变。而另一些时候，仅在感染某些特定的肠段。在病变的后期，病变则变得更加弥散。

其它病变可能还包括肝脏充血和胃基底部充血或出血。然而，这些病变也和其它疾病有关，并非 SD 特异的。胃也可能表现充盈。

显微病变

仅在盲肠、结肠和直肠可见到明显的显微病变。典型的急性病变包括因血管充血和体液及白细胞的外渗造成的粘膜及粘膜下层明显增厚；杯状细胞增生；腺窝底部的上皮细胞可能被拉长且呈浓染，螺旋体可能进入结肠腺窝的杯状细胞

内，并且可穿过上皮细胞的细胞间隙（Sueyoshi 等 Adachi1990）。结肠细胞间缺乏结合力与随后上皮细胞的坏死和脱落有关。微生物吸附到内腔表面，然后进入这些已遭破坏的上皮细胞。固有层中各型白细胞数增多，并伴随中性粒细胞在接近肠腔的毛细管内及周围过度聚集。固有层也可能发现一些螺旋体，血管周围固有层尤为明显。螺旋体及其它结肠微生物成员侵袭上皮细胞，从而导致受损伤上皮细胞区域下的小血管出血。粘膜表面覆有混有血液的粘液，从而在本病的急性阶段，结肠内容物产生典型的血斑外观。

图 48.4 在结肠腺窝和上皮中的 *Brachyspira. hyodysenteriae* (WarghinStarry, $\times 750$)

晚期变化包括粘膜隐窝和大肠肠腔表面聚积大量的纤维蛋白、粘液和细胞碎片；粘膜表面有广泛的浅表性坏死，但深层溃疡不典型；整个固有层可见到中性粒细胞增多；在整个发病期，肠腔和腺窝都可见到 *B.hyodysenteriae* 形态的大螺旋体，以急性期的数量为最多（图 48.4）。

慢性变化不是十分的特异，充血和水肿不明显。粘膜常有更明显的浅表性坏死，上面常覆有一层厚的纤维性蛋白假膜。

SD 早期的超微结构变化特征已有描述。肠腔表面和腺窝内可见大量具有 *B.hyodysenteriae* 特征的螺旋体（图 48.4）。相邻上皮细胞的病变包括微绒毛结构的破坏、线粒体和内质网肿胀、其它细胞器损失和密度下降。当损伤变得更加明显时，上皮细胞常常收缩、变暗。*B.hyodysenteriae* 侵入上皮细胞、杯状细胞和固有层。有些上皮细胞内可发现大簇的螺旋体（图 48.5），表明它们可在细胞内增殖（Taylor 和 Blakemore1971；Glock 等 1974）。

血液学变化

SD 的血液学变化包括许多可测定的因子的明显改变。白细胞总数可能增加，但不恒定。血循环中出现大量未成熟的中性粒细胞，发生明显的核左移。其它变化包括红细胞沉降速度和纤维蛋白原水平在早期出现一过性增加。红细胞压积发生变化，但并不表明出现明显血液缺失，而总的浆蛋白由于脱水而升高。血清谷氨酸-草酸乙酸转氨酶保持正常。

最明显的变化表现在血液电解质。血清钠、氯和重碳酸盐水平下降且出现明

显的代谢性酸中毒，这些对猪都可能是致死的。末期的高钾血症明显的，其可能与酸血症成为致死的重要原因。

免疫力

SD 康复猪后，对试验性 *B.hyodysenteriae* 攻毒的保护长达 17 周 (Olson 1974; Joens 等 1979)。然而，部分康复猪 (7~43%) 仍对 SD 易感 (Jenkins 1978; Joens 等 1979; Rees 等 1989a)，仅在耐过 2 次发病后才大约有 10% 得到完全保护 (Rees 等 1989a)。

图 48.5 *Brachyspira hyodysenteriae* 侵入肠上皮的电镜照片 (Glock 和 Harris, 1972)

正如前面所述，针对 *B.hyodysenteriae* 的免疫似乎具有很强的血清型特异性，且是针对细胞膜上的 LOS 抗原的 (Joens 等 1983)。在实验性感染或接种菌苗后，除对动物接触过的 *B.hyodysenteriae* 血清型外，对其它 *B.hyodysenteriae* 血清型也产生一定程度的有限的保护作用 (Kennedy 等 1992; Nuessen 和 Joens 1982; Pariek 等 1985)。这些研究表明，除了针对 LOS 抗原，还产生针对不同血清型分离株共有的螺旋体成分的保护性免疫应答。

SD 猪的抗体滴度和细胞免疫都会发生变化，但其重要性尚不清楚。血清抗 *B.hyodysenteriae* IgG 的滴度与临床症状的持续时间相关，而结肠冲洗物中 IgA 的滴度则表示最近接触过该病原 (Rees 等 1989b)。这两种抗体滴度与保护猪免发 SD 之间都没有很强的相关性 (Joens 等 1982; Fernie 等 1983; Rees 等 1989b)。另一些研究证实，补体可能与免疫血清共同参与结肠内 *B.hyodysenteriae* 的清除 (Joens 等 1985)。有证据表明，SD 康复期的猪出现针对 *B.hyodysenteriae* 抗原的外周血白细胞移动抑制、迟缓超敏反应抑制和 T 细胞增殖反应抑制，因而细胞免疫也可能具有保护作用 (Jenkins 等 1982; Kennedy 等 1992)。相比较，在 SD 的小鼠模型中，为观察到固有层 T 细胞亚类的明显变化 (Nibbelink 和 Wannemuehler 1990)。似乎不可能存在针对 SD 病变免疫介导成分，因为在小鼠模型中固有层肥大细胞的数量变化与病变发展并不相关 (Nibbelink 和 Wannemuehler 1990)。最近的研究确定了在 SD 康复猪体内有 CD8 α α 细胞的增殖 (Waters 等 2000a)。最近，Jonasson 等 (2004) 调查了试验性诱发 SD 前后，

猪体内循环白细胞和淋巴细胞亚群的水平。通过对发病猪和未发病猪的实验结果进行比较，研究者们推断 γ δ T 细胞和 CD8⁺ 细胞可能与感染的易感性有关，单核细胞和 CD4⁺ CD8⁺ T 细胞可能是主要的免疫应答细胞。弄清楚介导抗 *B.hyodysenteriae* 的宿主的免疫的机理，尚需作进一步的研究。

诊断

临床特征

SD 的诊断主要是依赖于本病与腹泻的其它潜在病因的鉴别。应考虑的因素包括病史、临床症状、眼观病变、显微病变以及 *B.hyodysenteriae* 的分离和检测。

SD 可能是猪群持续存在的问题，病情时轻时重。从未诊断出 SD 的猪群，最易在诊断上出现问题。发病史有助于诊断，因为一个猪群引入新猪（病原携带猪）后，常暴发该病。正常环境的破坏也可使曾经接触过 *B.hyodysenteriae* 但发现明显发病的猪群，突然暴发本病。

如萎靡不振、脱水和粪便带血和/或粘液的腹泻等临床症状对诊断本病有相当的提示意义，但仅能提供推测性证据。体温升高太缓和且不一致不利于诊断。上文所述的血液学变化具有特征性，但没有太大的独特的鉴别诊断价值。

尸检和病理学诊断

急性感染动物尸检的基本表现为局限于大肠的弥散性肠炎，肠腔中出现粘液性纤维素性渗出物和游离的血液具有 SD 特性，但不能作为确诊的特异病症。粘膜水肿的典型显微病变和浅表性糜烂的微纤维蛋白性肠炎，尤其是同时出现大量的螺旋体菌，很可能提示为 SD。最好采用 Warthin-stray、维多利亚蓝 4-R 或 Goodpasture 进行染色以证实螺旋体的存在。

实验室诊断

样本的选择

最好从几头未经治疗的急性感染猪采集样本进行诊断。刚进行尸体剖检的动物的结肠内容物为最佳样本，几份粘膜出血性腹泻动物的粪便样本也不错。当疾病为温和型感染或亚临床感染时，必须检测大量的粪便样本才有可能检测出阳性样本。Fellstrom 等（2001）建议，5 个直肠拭子一批集中进行检测可提高温和感染或亚临床感染猪群的检测敏感性。样本在往实验室运输的过程中应防止干燥。

也可采集康复期或屠宰猪血清样本，送往实验室测定特异性抗体滴度。

样本的视觉检查

通常用疑似为 SD 感染猪的结肠粘液或粪便直接进行涂片，检查是否有特征性螺旋体。很明显，这种方法不能对 *B.hyodysenteriae*、病原性 *B.pilosicoli* 和其它共生螺旋体进行鉴别。英国的研究者们传统上利用已吸收过的抗血清进行间接荧光抗体试验，检查抹片上是否存在 *B.hyodysenteriae* (Hunter 和 Saunders1977)。遗憾的是，即使进行广泛的交叉吸收，制备 *B.hyodysenteriae* 特异的高滴度多克隆标准血清在技术上也很难，因而这种方法可能出现假阳性结果。Lee 和 Hampson (1996) 报道，使用特异性的单克隆抗体应该可以改善这种情况。很遗憾，用磁珠结合的这类单克隆抗体从粪便中提取 *B.hyodysenteriae* 的尝试，结果检测的敏感性并未增加，也不必比目前使用的其它诊断技术的敏感性更高。

培养和鉴定

SD 的确诊需要证实结肠的粘液或粪便中存在特异性 *B.hyodysenteriae*。传统上，常在检查细菌的表型特征后，进行厌氧培养。最佳培养条件和培养基在“*B.hyodysenteriae* 的特征”部分已有叙述，但制作选择性培养基还需要在琼脂中添加 400 μ g/ml 的壮观霉素和 25 μ g/ml 的粘霉素及 25 μ g/ml 万古霉素 (Jenkinson 和 Wingar1981)。此外，经常使用一种更具选择性的培养基，该培养基中除前面三种抗菌素浓度较低外，还添加了 25 μ g/ml 的螺旋霉素和 12.5 μ g/ml 的利福平 (Kunkle 和 Kinyon1988)。最近有学者提出，在进行平板培养前用一种选择性肉汤培养基对样本进行简单的预孵育可提高分离率 (Calderado 等 2001)。

SD 急性感染猪的结肠粘膜和粪便含有大量的 *B.hyodysenteriae* (108~109/g)，因而很容易分离到螺旋体。相反，无症状猪的粪便中定期地排出可检测水平的菌量。另外，常规使用药物治疗或预防 SD，可使螺旋体的数量减少到低于培养的检测水平。因此，对阴性培养特别是粪便样品的培养结果的判断要十分谨慎。

在初次分离时，*B.hyodysenteriae* 形成难以区分菌落的强 β -溶血带，但模糊可见溶血区内的细菌呈薄雾状生长。按照惯例，无 β -溶血现象的平板应进一步厌氧培养，每隔 48h 观察一次，观察 10 天。造成培养假阴性结果的原因很多，包括在采集和培养期间样本处理或储存不当如高温或冰冻、干燥或运输耽搁等。

B.hyodysenteriae 的表型检测

正如“B.hyodysenteriae 的特征”部分的描述，在分离到强溶血的螺旋体后，通常要有选择地进行生化特性检查。在表型鉴定前，获得分离株的纯培养物是很重要的也是很困难的，因而需要有在该领域非常有经验的微生物学技术员。呈融合生长的培养物常混有几种螺旋体，严格的分离程序要求不断对单独分离株进行克隆直至纯化。尽管基于检测抗原方法大部分已为 PCR 检测法所取代，但它们对证实分离株的一致性仍是有帮助的。检测方法还包括使用已吸收血清的荧光抗体试验（用于粪便的抹片）、生长抑制试验（Lemcke 和 Burrows1979）和快速玻片凝集试验（Burrows 和 Lemcke1981）。

核酸诊断技术

为提高临床样本的检测灵敏度并改进螺旋体分离株的鉴定程序，已经开发了用于 B.hyodysenteriae 和其它肠道螺旋体特异性序列的核酸探针和聚合酶链式反应（PCR）扩增技术。探针可检测到每克猪粪便中的 10⁵ 个菌（Jensen 等 1990），但这种方法技术难度大且耗时。尽管如此，结肠固定组织原位杂交的荧光探针技术，可作为一种潜在有用工具用于 SD 致病机理的研究（Boye 等 1998）。PCR 是一种较为简单的技术，一般可检测到更少量的菌体。DNA 扩增技术最常选用靶点是 23SrDNA 基因（Leser 等 1997）和 NADH 氧化酶基因（Atyeo 等 1999b）。PCR 通常用初次分离平板上的菌。即使在 3~5 天就可以得到诊断结果情况下，PCR 仍对疾病的诊断提供一种较常规的螺旋体分离和生化鉴定方法更快速、敏感和特异的方法。必要时要进行抗菌剂敏感性试验和/或菌株分型试验，以此来证明进行 PCR 初次的平板分离物与所获得的螺旋体分离株是一致的。

在种的水平上检测和鉴定肠道螺旋体的其它 PCR 方法学包括部分特异基因的扩增、扩增产物的限制性酶消化和凝胶电泳显示种特异的核酸条带。用于这种方法的基因包括 16SrRNA 基因（Stanton 等 1997a）、23SrRNA 基因（Barcellos 等 2000b; Thomason 等 2001）和 NADH-氧化酶基因(Rohde 等 2002)。遗憾的是，英国的 B.hyodysenteriae “非典型”分离株用 PCR 方法未能扩增出 23SrRNA 特异条带（Thomason 等 2001）。

最近新改进的直接从粪便中提取 DNA 进行双重反应得 PCR 方法，可鉴定 B.hyodysenteriae 和 B.pilosicoli（La 等 2003）。这个试验可以当天获得检测结果，

并且当用于检测锥形粪便样本时也具有特异性和高度的敏感性。预计，由于实时 PCR 即将用于 *Brachyspira* 种的鉴定，这些试验方法将而得到进一步的改进。

当样本送达实验室螺旋体已死亡（有螺旋体但缺乏运动力）时，基于分子的检测方法仍可用于检测样本中的 *B.hyodysenteriae* 螺旋体 DNA。在这种情况下，除尝试进行细菌培养外，可直接从粪便中抽提 DNA 进行 PCR 检测。

血清学试验

已报道了几种检测实验感染猪血清中的抗 *B.hyodysenteriae* 抗体的血清学试验（La 和 Hampson 综述 2001）。通常，这些试验都不是以种特异抗原为基础的，因而特异性和/或敏感性低。这类试验包括微滴度凝集试验（Joens 等 1978）、间接荧光抗体法、被动溶血试验（Jenkins 等 1978）和使用不同平板包被抗原的酶联免疫吸附试验（ELISA）（Burrows 等 1984）。最有用的 ELISA 是采用 LOS 作为包被抗原（Joens 等 1982；Egan 等 1983）。已证实，这种方法有助于感染群的鉴定，但不适于单个猪 SD 的检测。基于 LOS 的 ELISA 体系也存在缺点，要想选择到合适的 LOS 包被抗原必须先弄清楚猪群究竟存在哪几种血清型，因而 LOS-ELISA 现今已很少使用。最新的一种 ELISA 方法是采用重组 BmpB（*B.hyodysenteriae* 的外膜脂蛋白，大小为 29.7kDa）作为包被抗原，但在普遍推广之前尚需进一步的田间试验来评价这种方法。

鉴别诊断

许多肠道病都会跟 SD 发生混淆。当然了解 SD 经常与其它肠道病原感染同时发生也是重要的（Møller 等 1998；Thomson 等 1998）。胞内劳森氏菌引起的增生性肠病，临床上与 SD 的症状相似。然而，与增生性肠病不同，SD 并不侵害小肠。增生性肠病的确诊依赖于粪便 PCR 试验阳性、猪群血清学和/或典型病理学包括腺窝肠细胞内存在胞内劳森菌。

沙门氏菌病，特别是猪霍乱肠道沙门氏菌的感染容易与 SD 混淆，因为它们的症状和病变十分相似。实质性器官和淋巴结出血和坏死是为沙门氏菌病可能发生的，而 SD 没有。沙门氏菌病的小肠可见粘膜病变，而 SD 没有。深层溃疡性肠道病变也是沙门氏菌病更典型病变，其确诊在于大肠粘膜无 *B.hyodysenteriae* 存在，并可从肠道或其它器官如淋巴结或脾分离到沙门氏菌。由于正常猪和 SD 猪都带有沙门氏菌，因而仅仅分离到沙门氏菌并不能确诊为沙门氏菌病。

与鞭虫病的鉴别诊断，是依据大肠内存在大量的猪鞭虫而无 *B.hyodysenteriae*。也可能出现同时感染也是可能的，并推测猪鞭虫可能有加重 SD 的作用。

肠道溃疡和其它出血性疾病导致粪便带血并与 SD 发生混淆。这些疾病通过剖解易于鉴别，因为它们一般发生在前段消化道。由于血液的消化，粪便也常呈柏油样。

“结肠炎”是生长期猪发生的一种与饲料相关性疾病综合征，其临床症状和剖检变化可能与 SD 相似 (Lyson 等 1988)。关于该病仍有一些混淆，有些报道的“结肠炎”病例实际上是由 *B. pilosicoli* 感染所导致的结肠螺旋体病/肠道螺旋体病 (见第 46 章)。该病通常具 易感染 7 周龄或更大的断奶猪或生长/育成猪，可能出现水样粪便、有时只是软粪、体况变差，病变局限于结肠。在病的早期，大肠充满液体内容物，结肠轻微变红。随着病程的持续，病猪变得消瘦，粪便出现粘液，结肠粘膜表面有粘膜纤维素性渗出物。为从诊断中排除 SD，须在疾病的早期剖检病猪，进行广泛的检测以确定是否存在有 *B.hyodysenteriae*。很明显，结肠螺旋体病与 SD 温和病例极其相似，因而鉴别诊断显得尤为困难。尽管相似的治疗对两种疾病皆有效果，但准确的诊断是重要的。因为通常在单个猪群中的结肠螺旋体病的经济损失比 SD 小得多。另外，结肠螺旋体病的流行病学特征似乎也与描述的 SD 不同。

治疗与控制

抗菌素的治疗原则

在实施治疗之前，首先应作出 SD 的确切诊断。同时，明确治疗的总体目标和制定猪场疾病控制的长期战略也是很重要的。根除计划是首选，将在后面部分进行讨论。

目前对治疗 SD 有效的药物仅有几种，而且近年来 *B.hyodysenteriae* 菌株对抗菌剂 (如 pleuromutilin) 的耐药性日益明显，预示着对养猪业的长期潜在威胁。因此，这类药物的使用必须限于专门的治疗，并应作为该病根除或其它药物和控制措施无效的病例贮备药物。

抗菌剂的给药途径也是一个需要考虑的重要问题。患病严重的动物可通过非肠道途径给药 (肌肉注射) 进行治疗，例如连续治疗 3 天；而对大多数 SD 病例

治疗时，饮水给药 5~7 天是治疗急性 SD 的首选方法。当不能进行饮水给药时，也考虑将药物混于饲料中饲喂 7~10 天， 尽管这可能造成病猪的采食量下降。急性 SD 的治疗应该总是通过自由饮水给药来完成，补不补充电解质皆可，然后再以低于治疗水平的剂量混饲给药 2~4 周，预防再次感染。

治疗应与管理相结合，以降低治愈猪再次感染和将感染传播给其它猪群或其它批次的猪的危险。建立在批次间进行彻底的清洁和消毒的全进全出管理制度，是疾病控制程序的重要组成部分。在理想情况下，当结束 SD 治疗时，应将猪群转移到干净的圈舍，从而打破发生感染的循环。污染垫料仔细处理、鞋刷和消毒过的洗脚盆的使用、对在感染区域使用过的器具进行清洗和消毒以及防护服的更换，对成功控制 SD 都是至关重要的。SD 的暴发常和应激状况有关，如对猪进行操作、拥挤、运输、恶劣天气和饲料改变等，所以尽可能使这类应急因素减少降至最少是重要的。同时应密切关注饲料的形状和成分，以确定是否有诱发疾病的可能。

最常用于 SD 治疗的四种药物是硫粘菌素、valnemulin、泰乐菌素和林可霉素，其剂量和潜在的副作用一同列于表 48.1。基于药物动力学特性和体外敏感性数据的考虑，pleuromutilin（tiamulin, valnemulin）似乎是目前可获得的最适合的治疗 SD 的抗菌素（Kitai 等 1979；Rønne 和 Szancer 1990；Walter 和 Kinyon 1990；Weber 和 Early 1991；Binek 等 1994；Molnar 1996；Cizek 等 1998；Karlsson 等 2003）。遗憾的是，一些国家如英国（Gresham 等 1998）、捷克共和国（Lobova 等 2004）和瑞典（SVARM 2004） 报道，*B.hydysenteriae* 分离株对硫粘菌素的敏感性下降了。德国也曾报道了对 pleuromutilin 有高 MIC 的菌株（Rohde 等 2004）。*B.hydysenteriae* 对硫粘菌素的耐药机制尚不清楚，但有一个研究表明在体外耐药性的产生是缓慢的（Karlsson 等 2001）。另一最新研究证明，在德国不同的猪场使用硫粘菌素就足以从筛选出几株硫粘菌素敏感性下降的 *B.hydysenteriae*（Karlsson 等 2004）。因此，为减少 pleuromutilin 耐药性产生的风险，当猪群记录或 MIC 测定表明其它药物治疗对特定猪群有效时，就应该优先使用该种药物而不是 pleuromutilin。通常用于 SD 治疗的另两种药物泰乐菌素和林可霉素也有缺点，已有报道短螺旋体属细菌对这两种药物具有高水平的抗药性（Smith 等 1991；Binek 等 1994；Rønne 和 Szancer 1994；Hommeze 等 1998；

Karlsson 等 2002, 2003)。对大环内酯类药物和林可霉素类药物产生耐药性产生，是细菌 23SrRNA 基因内发生了单一点突变所致，在体外两周细菌即可产生对泰乐菌素的抗性。

表 48.1 四种最常用于治疗 SD 的药物的剂量、给药期限和副作用

药物	剂量和给药期	副作用
硫粘菌素	10mg/kg 体重，肌肉注射 1-3 天； 8mg/kg 体重，饮水给药 5-7 天； 或：100ppm 混饲给药 7-10 天，之后 30-40ppm2-4 周	红斑，较少见； 注射部位有局部反应； 与离子载体配伍使用可能出现致死性副作用
Valnemulin	3-4 mg/kg 体重，混饲给药 1-4 周	昏睡、沉郁、红斑、水肿、发热、共济失调、食欲减退和死亡； 与离子载体配伍使用可能致死性副作用
泰乐菌素	10mg/kg 体重，肌肉注射 3-5 天，每天两次， 或：5-10mg/kg 体重，饮水给药 5-7 天； 然后，每吨饲料加 100g 混饲给药 3 周，之后 每吨添加 40g 混饲给药	腹泻、瘙痒、红斑、直肠水肿和下垂
林可霉素	8mg/kg 体重，饮水给药，用药不能超过 10 天， 不能用于 250 磅（115kg）以上猪 每吨饲料 100g，混饲给药 3 周或直到症状消失， 然后每吨饲料 40g，混饲给药；不能用于 250 磅（115kg）以上猪	少见

注：本表资料是产品标签的缩略摘要。有关停药期（各国之间变化很大）请查阅国家法规和标签。

多年来，其它许多抗菌素，如杆菌肽、螺旋霉素、庆大霉素、二甲硝咪唑、罗硝唑、维吉尼霉素、喹乙醇和卡巴多司等，已或多或少成功地用于 SD 的治疗和预防。遗憾的是，已有报道 B.hyodysenteriae 对其中的中几种药物已经产生了耐药性，目前国际上可供使用的药物大大减少。例如，欧盟和其它几个国家已经禁用卡巴多司和奥喹多司，而欧盟和美国也不再使用二甲硝咪唑和罗硝唑。卡巴多司和奥喹多司对 B.hyodysenteriae 的最小抑菌浓度（MIC）通常较低。然而，其药代动力学特性也导致了药物在胃肠道相关部位中的浓度较低。这使得它们不适合用于 SD 的治疗—尽管用于预防效果不错（de Graaf 等 1988）。

新药或经改进提高效用的老药，将有望替代目前这些抗菌素。例如，乙酰异

戊酰泰乐菌素(avilosin), 一种新的大环内酯类药物, 最近被证明可预防临床 SD, 当用作混饲药物时, 也可治疗 SD (Tasker 等 2004)。

使用有抗菌作用的促生长剂如盐霉素和莫能菌素(离子载体), 即使在感染的猪群也能防止产生严重的经济损失。然而值得注意的是, 离子载体与 pleuromutilin 或其它可能会干扰肝脏代谢的药物一同使用时, 会产生毒性。例如, 已有报道, 当盐霉素与 pleuromutilin 一同饲喂时, 会产生严重的副作用(Kavanagh 1992)。在明显无 SD 的猪群, 使用有抗菌作用的生长促进剂带来掩盖疾病的缺点。促生长剂的使用不应该代替优良的综合管理。

保菌宿主的控制

用菌株检测技术进行的研究强烈表明, 小鼠和大鼠可能是猪群中 *B.hydysenteriae* 的保菌宿主(Hampson 等 1991; Fellström 等 2004)。因此, 对啮齿动物缺乏有效的控制可能是 SD 根除计划失败的一个重要解释。鸟类作为 *B.hydysenteriae* 的可能载体作用尚不清楚, 但不应予以忽视。在瑞典野鸭的粪便中, 普遍发现了 *B.hydysenteriae* 和类似于 *B.hydysenteriae* 的分离株(Jansson 等)。尽管用美洲鸵分离株攻毒猪不可能诱生 SD, 但这些禽源株是否会引起猪发病尚不清楚(Stanton 等 1997b)。在不能实施有效控制的户外养猪场所, 通过鸟类或其它可能的野生保菌宿主造成的传染性物质的机械传播是一种重要的危险因素。

SD 的免疫接种

到目前为止, 免疫接种还没有在 SD 的控制中发挥太大的作用。其原因主要是, 这类可供使用的疫苗及其效果有限。即现有的疫苗用于无 SD 猪群的预防也是不可能的, 除非已猪群正处于较高的引入该病的风险中。通常, 如果可获得适合的疫苗, 也只能用于辅助控制 SD。例如, 打算扑杀猪群, 在扑杀前使用疫苗, 可以减少排毒和环境污染。在其他的感染猪群, 疫苗可用于替代或补充抗菌素的使用。这可以降低猪群抗菌素的总消耗量, 并且有选择地去除导致螺旋体菌株产生抗性的选择压力。

许多国家目前已有商品化且可以对 SD 提供一定程度保护的菌苗(Fernie 等 1983; Parizek 等 1985; Hampson 等 1993; Diego 等 1995; Waters 等 2000b)。遗憾的是, 这类菌苗大都是 LOS 血清群特异的, 因而需要使用自家苗或多价苗。

另外，由于螺旋体的生长需求苛刻，所以进行大规模的生产难度相对较大且成本高昂。也有报道，用 *B.hyodysenteriae* 菌苗进行免疫实际上加重了痢疾（Olson 等 1994）。一种商品化的蛋白酶消化的菌苗，虽然其在猪体内激发的细胞免疫应答不同于在菌苗免疫猪中产生的细胞免疫应答，但可提供比常规疫苗更好水平的保护（Waters 等 2000b）。

曾进行了用 *B.hyodysenteriae* 弱毒株或经遗传修饰的活的无毒菌株开发 SD 疫苗的尝试。自然无毒株或低毒株已进行试验性应用（Hudson 等 1976），有时和菌苗联合使用（Lyson 等 1986）；同时通过对影响运动性（Rosey 等 1999；Kennedy 等 1997）、溶血性（Hyatt 等 1994）和抗氧毒性（Stanton 等 1999）的基因诱导突变，已经获得了修饰的菌株。这些菌株在大肠的定植能力可能下降了，而且可能因此原因其产生保护性免疫力也有限。到目前为止，尚未有商品化的活疫苗。

用重组亚单位疫苗控制 SD 是一个有吸引力的选择，因为对这种产品已经做了确切的定义（对注册登记是必需的）且相对容易进行大规模生产。一种用作试验性疫苗的大小为 38kDa 的 *B.hyodysenteriae* 重组鞭毛蛋白，不能阻止 *B.hyodysenteriae* 在猪体内定植（Gabe 等 1995），但用最近研制的 *B.hyodysenteriae* 的大小为 29.7KDa 的具有免疫原性的外膜脂蛋白（命名为 BmpB）可使用其免疫后再进行人工感染的猪的发病数可减少 50%。虽然重组疫苗提供的保护是完全的，但它似乎有潜在的应用前景。除了要对合适重组疫苗候选者进行鉴定外，一个主要的问题是寻找适宜的接种方式以使其在大肠内产生最佳的保护性免疫。目前正在考虑许多不同的战略，但如何做得最好，尚未达成共识。大肠是一个难以保护的部位，在理想情况下，一种疫苗应该能阻止细菌定植而不仅仅是限制病变形成的程度。这就必须要产生持续而有效的局部性免疫应答。

SD 的消灭

不扑杀的根除计划

对于有 SD 的猪群，不管是因为 SD 对饲料转化率的破坏作用还是从动物福利角度出发，目标就是要消灭这种疾病。另外，SD 猪群对于其它猪群来讲，是一种发生疾病的潜在风险，而且感染猪群大量使用抗菌剂也使细菌抗药性的产生和耐药菌株的传播的风险增加。消灭计划并不总是成功的（Muirhead 1984；Wood 和 Lysons 1988），所以为了提高成功的机率，必须在计划、组织和获得涉及到的

所有工作人员的充分理解和合作方面付出极大的努力。一般来说，随着猪群规模的增加、公司运作的加大和更加复杂，疾病的根除就变得愈加困难。Wood 和 Lysons (1998)研究表明，倘若对猪群进行仔细挑选，根除计划成功机率大概在 80~90%。消灭 SD 的成本，在 6~12 月内会通过生产改善和药物使用量的减少得到弥补（Windsor 和 Simmons 1981；Christen 等 1978；Wood 和 Lysons 1988）。因此，成功的根除计划对生产者来说可产生相当大的长期利益。

建议通过整群扑杀来消灭 SD，除非能获得有效控制该猪场 *B.hydysenteriae* 分离株的抗菌素。建立一个种猪替代来源以确保无 SD 也是很重要的（例如，官方认证的无 SD 的猪群）。作为备选方案，在替代猪群进入养殖场前，必须对其进行系统的隔离和治疗。*B.hydysenteriae* 主要通过带菌猪传入猪群，但目前还从感染群中检出带菌猪的无可靠方法。

依据猪群结构、生产模式（批次饲养或连续饲养）、经济考虑等情况，可采取几种不同的根除方式。根除方式可能发生变化，从对猪群进行全面的短期治疗到早期断奶治疗的引进和多点饲养生产体系知道采取一种不断改进的程序—循环清空、消毒每个猪群单元，然后把治疗过的猪转入干净的消毒过的猪舍。后一种方式的根除期可能持续几个月。根除 SD 的一般的方针如下（部分选自 Harris 和 GLook(1998)，和 Lviews Kevniske Falrik(1998)）：通过培养、生化试验和/或 PCR 进行确诊。

因为猪群可能感染一个以上的 *B.hydysenteriae* 菌株。几个分离株都应该对某一根除计划中使用的抗菌素进行敏感性试验。敏感性试验应该选用琼脂或肉汤进行稀释，以确定最小抑菌浓度。在大多数情况下，plewromutilins 是最佳选择。

在实施根除计划之前，采用持续饲养方式的猪群应鼓励改变为以批次生产为基础的有计划的饲养体系。

根除计划应选在温暖季节进行，因为温度较高时 *B.hydysenteriae* 存活时间变短且消毒剂的效果提高。

猪群的动物数量应尽可能少。在理想状况下，所有的断奶猪、生长期和育成期猪都应该在根除计划实施前从猪群移出。

引入有效的啮齿动物和昆虫控制计划，采取保护性措施阻止野生鸟类进入猪群饲养场所。

狗和猫不得进入猪群饲养区。此外，这些猫狗不准离开其饲养地方，而且也应将其列入治疗计划中。

采取所有可能的公共卫生措施减少潜在的传染性螺旋体对环境的污染，这些措施包括彻底清洁和消毒猪舍、猪接触过的区域、饮水和饲食系统、所有的器具等。消毒后，用热水高压冲洗清除有机物。目前大多数普遍使用的消毒剂对 *B.hyodysenteriae* 都有效。如果是装有板条式地板的圈舍，在清洁/消毒前应该将地板竖起。淤泥必须清空，并进行同样的清洁和消毒程序。对于户外生产单位或将生长期猪饲养在庇护所、地上铺麦秆或米壳作为垫料的单位，进行有效的清洁和消毒是令人头疼的问题。到新场所重建干净消毒过的户外棚舍，焚烧旧场地遗留下来的有机物，并进行耕种，应该是消灭传染的有效方法。

所有的大母猪、小母猪和公猪都应该通过饮水或混饲给药治疗 14 天以上，并转入干净消毒过的圈舍。在治疗期出生的仔猪应该在场外断奶育成，并用可供断奶期选用的抗菌素进行肠道外治疗。在治疗期间，所有饲养过大母猪和公猪的圈舍包括产房都应该进行彻底的清洁和消毒。在理想情况下，清洁程序应在治疗之前进行，这样当消毒完成后饲养场所已腾空了两周以上。在母猪完成 14 天的治疗期后出生的仔猪可在原场所断奶并育成。

(10) 在根除计划期间，应该停止所有猪群的替换。

(11) 曾饲养过 SD 感染猪的户外场地，在一段充足的时期内应保证处于无猪状态（见传染源）。任何液体粪便（如在深坑和湖水中的）都会几个月持续含有传染性的 *B.hyodysenteriae*，因而直到根除计划完成后 2~3 个月才能进行湖水的再循环使用。

扑杀/以无 SD 猪群替换原猪群

在作出准确的经济测算前，不应对一个正在发展的猪群做出全群扑杀、清洁、消毒和以无 SD 猪群替换现有猪群的决定（Wood 和 Lyson1988）。然而，在某些情况下，这是消除猪群 *B.hyodysenteriae* 唯一可供选择的方法。应该仔细遵循执行不扑杀消除 SD 的一般指导方针。Polson 等于 1992 年对治疗/消毒方案和扑杀/更新猪群方案的经济估算进行了比较。从经济角度看，不进行扑杀的消除方案比扑杀/更新猪群方案更有吸引力。然而，根除成功的可能性无疑将影响根除方案的选择。

SD 的预防

已经建立并封闭或饲养在一个封闭的建筑内的无 SD 猪群，如果进行隔离饲养且严防通过带菌猪粪便或传播媒介（尤其是啮齿类和鸟类）污染，将保持无 SD 发生。工人的鞋、猪场器具、饲料或动物运输卡车等污染物也可能将传染性物质带入猪群。然而，到目前为止引入新猪群的风险最大。由于目前尚无可检测感染猪群中带菌猪的可靠方法，所以可靠的猪群来源史是唯一安全的保证。研究者正致力于研发鉴别带菌猪的各种方法，希望将来能有敏感特异的血清学试验或其它检测方法诞生。为了防止将 SD 或其它疾病引入猪群，应对已购买猪至少隔离检疫 3 周。隔离是一个极受推荐的程序，因为由于运输而使亚临床感染动物经常会出现临床症状。在隔离期间，可对新购进的动物进行药物治疗以清除肠道中的 *B.hyodysenteriae*。

蒋玉文 译 康 凯 校