

# 我国家畜猝死症的研究进展

张倩<sup>1</sup>, 高志清<sup>2</sup>, 刘晶芝<sup>3</sup>, 赵宝华<sup>1\*</sup> (1. 河北师范大学生命科学学院, 河北石家庄 050016; 2. 河北省药品审评认证中心, 河北石家庄 050091; 3. 河北师范大学职业技术学院餐旅系, 河北石家庄 050031)

**摘要** 家畜猝死症又称暴死症或急性死亡综合症, 它的病因是多方面的, 但普遍认为魏氏梭菌感染或与其他病原混合感染是其致病的主要原因。目前, 国外对魏氏梭菌外毒素的结构和生物活性研究比较透彻, 对魏氏梭菌外毒素的防治研究主要集中在免疫预防方面; 国内的研究工作主要是借鉴国外的研究技术和方法, 从基因水平上研究了魏氏梭菌主要致死性毒素保护性抗原基因的克隆和表达。综述了我国家畜猝死症的研究进展。

**关键词** 猝死症; 魏氏梭菌; 发病机理; 防治措施

**中图分类号** S811.2 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2007)11-03271-03

## Research Advance in Livestock Sudden Death Syndrome in China

ZHANG Qian et al (College of Life Sciences, Hebei Normal University, Shijiazhuang, Hebei 050016)

**Abstract** At present, the structure and biological activity of exotoxin in clostridium were studied relatively thoroughly by biologist abroad. And their researches were mainly focused on immune prevention, while domestic researchers focused on clone and expression. Research advance in sudden death syndrome were reviewed in this paper.

**Key words** Sudden death syndrome; Clostridium; Pathogenesis; Prevention and cure method

猝死症 Sudden Death Syndrome, SDS) 是以全身实质器官及消化道出血、小肠分段性坏死为特征的一类疾病, 该病往往没有任何前驱症状, 发病突然、病程短、死亡快, 往往来不及治疗即告死亡, 死亡率几乎是 100%<sup>[1]</sup>。20 世纪 90 年代中期以来, 该病流行日趋严重, 患病动物的种类和数量不断增加, 除家畜外, 还有大熊猫等许多野生动物染病。同时, 流行地区也在不断扩大, 全国 25 个省均有该病的报道, 给畜牧业造成了巨大的经济损失。20 世纪末, 我国农业部专门成立了国家畜猝死症研究攻关课题组, 并在河南、湖北、山东、吉林、四川、宁夏等地进行调查。结果表明, 猝死症的病因是多方面的, 有的是灭鼠药氟乙酰胺中毒所致, 有的是微量元素硒缺乏所致, 但普遍认为魏氏梭菌感染或与其他病原混合感染是其致病的主要原因<sup>[2-3]</sup>。

魏氏梭菌 (*Clostridium welchii*), 又称产气荚膜梭状芽孢杆菌 (*Clostridium perfringens*), 是由英国人 Welch 等于 1892 年首先从一具腐败的人类尸体产生气泡的血管中分离得到, 并以 Welch 命名为魏氏梭菌。该菌是一种梭状芽胞属条件性致病菌, 广泛分布于自然界, 同时也是肠道中的常见菌之一, 在一定条件下, 可引起各种严重疾病。此外, 由魏氏梭菌引起的人创伤性气性坏疽目前在临床上尚无有效的治疗方法, 一旦发病, 均以死亡告终, 故此病也严重威胁着人类安全<sup>[4]</sup>。

### 1 病原特点

魏氏梭菌为两端钝圆粗大杆菌, 长 4~8  $\mu\text{m}$ , 宽 0.8~1.0  $\mu\text{m}$ , 单在或成双排列, 有的可呈短链排列, 革兰氏染色阳性, 但在陈旧培养物中, 往往呈革兰氏阴性, 在自然界中以芽孢形式存在, 芽孢呈卵圆形, 其宽度比菌体大, 位于菌体中央, 菌体呈梭状。在人和动物活体组织内或在含血清的培养基内生长时形成荚膜, 无鞭毛, 不能运动<sup>[4-5]</sup>。

该菌致病作用主要在于它所产生的毒素。魏氏梭菌能产生多种外毒素, 目前发现的有 12 种, 即  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ 、 $\tau$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\eta$ 、

$\theta$ 、 $\kappa$ 、 $\lambda$ 、 $\mu$ 、 $\nu$ 。其中,  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$  和  $\tau$  是主要的致死毒素。A 型菌主要致死性毒素是  $\alpha$ , B 型菌主要致死性毒素是  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ , C 型菌主要致死性毒素是  $\alpha$ 、 $\beta$ , D 型菌主要致死性毒素是  $\alpha$ 、 $\epsilon$ , E 型菌主要致死性毒素是  $\alpha$ 、 $\tau$ 。另外, A、C 和 D 型的某些菌株可产生肠毒素, 所有菌株均发酵葡萄糖、麦芽糖、乳糖及蔗糖, 产酸产气, 液化明胶, 但不分解菊糖、甘露糖及核苷, 产生  $\text{H}_2\text{S}$ , 不产生胨基质, 还原硝酸盐为亚硝酸盐, 但也有例外, 即能将亚硫酸盐还原为硫化物, 在含亚硫酸盐及铁盐的琼脂中形成黑色菌落<sup>[2-3, 5]</sup>。

### 2 流行病学

该病最早于 1985 年 8 月在河南省淮阳县零星散发, 以犊牛发病为主, 无明显季节性; 1989 年 8 月~1990 年 6 月, 牛发病数急增, 死亡率高, 豫东地区因散发猝死症而死亡黄牛 1 642 头; 1991 年以后, 该病在河南省各地(市) 不同程度流行, 并蔓延全国。据农业部最新疫情统计, 该病已分布于全国 25 个省(市) 的 586 个县市, 以牛、羊、猪发病为主, 也有非洲狮、大熊猫等野生动物发病死亡的报道<sup>[2-3, 6]</sup>。

**2.1 发病时间** 据调查, 该病的发生无明显的季节性, 一年四季均有发生, 但多集中于 3、4 月(占 34%) 和 7、9 月(占 60%), 大多数在春耕或秋收季节耕地使役过程中突然倒毙, 且阴雨多变天气多发, 零星散发, 致死率在 95% 以上。

**2.2 发病年龄与性别** 该病急性病例无明显的年龄界限, 但以 2~4 月龄的青壮年牛多发, 占 80%, 犊牛发病率占 16%, 老龄牛占 4%, 且膘情愈好愈多发, 2~5 月龄的猪和 2~6 月龄的羊发病较多。发病无明显的性别差异。

**2.3 发病地域与传播特点** 猝死症的发生有一定的地域性, 据调查显示, 低洼较为潮湿的地带易发生该病。另外其发病具有一定的周期性, 第 1 头发病后往往间隔 7 d 左右就会有第 2 头发生, 呈一定周期性发作<sup>[7]</sup>。

**2.4 主要临床症状** 大多数病程极短, 往往看不到任何前驱症状, 发病突然, 死亡快, 短则几分钟, 长则几小时。发病时精神不振, 腹痛, 呼吸困难, 全身肌肉震颤, 流涎, 倒地, 四肢划动, 呻吟。有的前 1 天晚上吃料饮水均正常, 第 2 天早晨发现死在厩舍中; 有的是正在使役, 突然倒地而亡, 死亡

基金项目 河北省科技攻关项目(067805003D)。

作者简介 张倩(1984-), 女, 河北鹿泉人, 硕士研究生, 研究方向: 兽医微生物学。\* 通讯作者, 教授。

收稿日期 2007-01-14

后腹部迅速膨大,口腔流出带有红色泡沫样水样物,舌伸出口外,肛门外翻<sup>9</sup>。

### 3 发病机理

**3.1 致病因素** 魏氏梭菌与一般病原梭菌相似,不产生芽孢的菌株耐热性较弱,而A和C型能形成芽孢的菌株抵抗力较强,能耐煮沸1-3h,甚至更长。该菌能产生多种外毒素和酶类,但起主要致病作用的毒素有4种( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ 、 $\tau$ ),另外,A、C和D型的某些菌株可产生肠毒素<sup>9</sup>。A型菌是猝死症的主要菌型,并能引起人的食物中毒,该型菌可产生多种外毒素,其中最主要的是 $\alpha$ 毒素,又称卵磷脂C,具有细胞毒性、溶血活性、致死性、皮肤坏死性、血小板凝聚和增加血管通透性等特性。B型菌除可导致羔羊痢疾外,还可导致家畜的肠毒血症,但其引起的组织坏死机制还不清楚。该型菌所产生的毒素可能还是一种神经毒素,其中 $\epsilon$ 毒素可促使动物的主动脉和其他动脉收缩而导致血压升高。此外,还具有与血脑屏障内血管上皮受体结合的能力,从而引起血管通透性增高,最终引起致死性水肿。C型菌是多种家畜猝死症的主要病原,也可引发仔猪红痢。D型菌可引发绵羊的肠毒血症,也叫软肾病,各种年龄的绵羊均可发生。E型菌可引起犊牛和羔羊的肠毒血症,不过很少发生。该型菌产生的主要致病毒素是 $\alpha$ 、 $\tau$ 外毒素, $\tau$ 毒素虽具有致死性和坏死性,但毒性较弱。一般情况下,魏氏梭菌并不致病,但在饲养条件突然改变,气候骤变及在拥挤状态、大批动物长时间运输等条件下都可导致该病发生<sup>[2-3]</sup>。

**3.2 发病机理** 魏氏梭菌是土壤、污水中的常见菌,在低洼草地及沼泽中分布较多。之所以致病主要是由它们形成的外毒素导致的毒血症和对重要器官和组织的毒害,而细菌菌体本身起次要作用。

当家畜采食被魏氏梭菌污染的饲草或饮水后,加上家畜的抵抗力低,环境条件急剧改变,在这些应激条件下,动物肠道内的微生态平衡被打破,魏氏梭菌得以大量生长繁殖,瞬间在肠道内产生了大量的外毒素,毒素粘附在肠黏膜上皮上,阻碍了氨基酸的吸收和运输,使得肠壁的通透性增大,毒素进入血液循环系统,引起毒血症(或败血症),从而导致机体心脏、肾脏、肝脏和脑等器官衰竭而死亡<sup>[10]</sup>。

**3.3 病程** 病程较短,多数呈瞬间最急性经过,少数则呈急性或亚急性经过,最急性通常在发病后15min内暴死,多数经13h死亡,病程稍长的12d内死亡,致死率极高<sup>[11]</sup>。

**3.4 病理学变化** 各种家畜剖检变化基本相似,主要为全身实质器官出血,小肠节段坏死,小肠黏膜严重出血呈红褐色,肠内容物为深咖啡色粘稠液体,肠黏膜严重脱落坏死,弥漫性出血。死亡家畜腹部膨大,胸腹腔积蓄大量暗红色液体,胃黏膜严重脱落,瓣胃尤为明显,且有出血点;肠系膜淋巴结肿大,严重出血,切面呈大理石样病变;心脏质地变软、心耳有大量出血点,有的心耳呈紫褐色,心冠弥漫性出血;肝肿大、红色,肾肿大、质脆、有出血点<sup>[7,12-13]</sup>。

### 4 诊断

该病最易与一些中毒性疾病如氟乙酰胺中毒、有机磷中毒等症状相混淆。因此,只有经过实验室检验,才能确诊。

**4.1 鲜血压片镜检** 无菌取数只家畜耳静脉血各1滴于载玻片上,加等量生理盐水混合,盖上盖玻片,迅速置600倍显微镜下观察。发现有球状、椭圆状、杆状等形状的菌体

在血浆中扭动、游动;一般有4-6个菌体附着在红细胞周围,红细胞多为不规则的多边形,感染的红细胞随着菌体的运动而运动;在红细胞内也可见到菌体<sup>[14]</sup>。健康家畜血液压片显微镜观察,红细胞呈圆形,未见变形红细胞,血浆和红细胞周围无菌体。

**4.2 姬姆萨染色** 取耳静脉血涂片,姬姆萨染色后,油镜下观察,可见4-6个天蓝色菌体附着于红细胞表面。同时对健康家畜血液涂片姬姆萨染色,未见菌体<sup>[15]</sup>。

**4.3 细菌培养** 无菌取肝、心、肾、皮肤淤斑等组织,分别以营养肉汤、胰酪大豆肉汤增菌培养,以血琼脂划线培养,并在熟肉培养基中加入血液进行厌氧培养,无细菌生长。

**4.4 Dot-ELISA 诊断** 抽取血样8份,用哈尔滨兽医研究所生产的猪瘟Dot-ELISA诊断试剂盒检测,观察到血清底物溶液为阴性<sup>[16]</sup>。

### 5 防治措施

早晚天气凉或下雨时禁止在长有长羊蒿的草地上放牧,在中午天气较热时在长有长羊蒿的草地上短暂放牧后迅速离开。在放牧途中发生该病时严禁急赶,严禁用拖拉机、摩托车等运输工具运输以防加速死亡。由于该病的发生在一定程度上是由于畜舍卫生条件差及家畜的抵抗能力下降所致,所以适度增加家畜的营养和减少劳作并保持畜舍清洁会降低该病的发生率。

**5.1 科学饲喂** 饲喂要做到定时、定量,多喂粗纤维含量高的饲料,适量减少高能量、高蛋白的精料量,以减轻家畜胃肠道的压力,更换饲料要逐步进行,有条件时饲喂营养成分较全面的颗粒料。经常补饲一些硒、铜等微量元素及矿物质,如亚硒酸钠、维生素E、含硒生长素等<sup>[17]</sup>。

**5.2 加强管理** 加强畜舍管理,注意畜舍卫生,定期消毒,适时通风,做好防冻、保暖工作,适当增加光照和运动,以增强家畜的抵抗力。引进家畜应先隔离观察后再混群饲养,尽量避免家畜由场外引进,最好自繁自养。

**5.3 免疫防治** 发生疫情时,应立即采取隔离、消毒、淘汰病畜等措施。对有过发病史的畜场,应定期用灭活疫苗预防接种。我国常用魏氏梭菌苗注射,也同时应用魏氏梭菌苗和巴氏杆菌苗2苗注射,效果很好。注射后要做好观察,对过敏的家畜可应用肾上腺素或强力解毒敏进行治疗。

**5.4 服用“促菌生”预防** 促菌生(DM)是一种常用的生物制剂,属于革兰氏阳性菌。根据生物防治原理,促菌生对某些畜禽病原体,特别是对消化道易感的大肠杆菌、沙门氏菌、魏氏梭菌等有抑制作用,并能促进畜体增重。在患魏氏梭菌病的畜群中,按每只口服10亿-20亿个菌的剂量,每天1次,连用3-4d,可达到抑制该病发生的目的。

**5.5 药物治疗** 在治疗上,病程长者以抗菌消炎、镇静安神、强心补液等治疗手段为主,药物选用土霉素、青霉素、磺胺、安痛定、甘露醇、维生素B<sub>1</sub>,并对症适当加减,可收到一定效果。一般猪治愈率较高,牛、羊治愈率较低。另外,对家畜饲喂微生态制剂以调节维持肠道菌群的平衡,亦有助于预防该病的发生<sup>[18]</sup>。

**5.6 疫苗免疫** 魏氏梭菌的致病性主要是外毒素作用而诱发的,但各型所产外毒素并不相同,因此最好采用多价苗预防注射。河南农业大学生产的多价魏氏梭菌灭活苗,经试验和大规模推广应用,免疫效果较好。兰州生物药厂生产的

牛羊魏氏梭菌苗最高保护率也仅为 50% 左右。也有一些科研工作者在研究 A 型魏氏梭菌类毒素疫苗, 但效果都不理想。如何提高魏氏梭菌疫苗的保护率将是今后研究的一个方向。还有学者正在研究魏氏梭菌的基因工程苗, 期望能提高疫苗的保护率。最新研究表明, 通过建立魏氏梭菌抗体库可以很好地解决以上诸多问题, 这将为魏氏梭菌引发的猝死症的治疗和防治工作开辟一个新领域。

## 6 讨论

猝死症主要是由魏氏梭菌引起的, 对魏氏梭菌外毒素的结构和生物活性的研究已比较透彻, 为魏氏梭菌病的治疗奠定了基础。目前应用较多的治疗方法有普通的类毒素疫苗、多联疫苗、基因工程疫苗, 虽有一定的效果但其保护率都较低, 所以亟待一种新型治疗方法出现。

随着分子生物学的迅猛发展和菌体展示技术的出现, 噬菌体抗体库技术也建立了起来。噬菌体抗体库技术是继多克隆抗体、单克隆抗体之后兴起的第 3 代基因工程技术, 对生物学等领域的发展起到了很大的促进作用。目前, 人们已成功构建了多个全套抗体库并广泛应用于临床和科研领域, 在分子生物学、免疫学、医学等领域产生了广泛的影响。噬菌体抗体技术在微生物领域内最成功的应用是对病毒性肝炎的诊治。这也是该技术目前应用的热点之一。国内已经有利用噬菌体抗体库筛选人抗各型肝炎病毒的人源可变区单链抗体的报道。这些人源可变区单链抗体的获得为家畜猝死症的临床诊断、治疗及发病机制的研究提供了有效的分子工具<sup>[9]</sup>。

## 参考文献

[1] 魏锁成, 白钧, 邹文辉. 张家川县牛“猝死症”的流行病学调查[J]. 黄牛杂志, 2001, 27(4): 53-56.  
[2] 张红英, 卢中华, 杨霞, 等. 我国魏氏梭菌病的流行特点[J]. 中国畜牧兽医, 2004, 31(1): 39-42.

[3] 张红英, 金钺, 卢中华, 等. 家畜“猝死症”研究进展[J]. 动物医学杂志, 2004, 26(2): 22-24.  
[4] 谭顺祥, 谭逢术, 成军, 等. 牛猝死症的病原分离鉴定及其防治[J]. 吉林畜牧兽医, 2005, 22(9): 40-41.  
[5] OTTE L, KNAUTE T. Molecular basis for the binding polyspecificity of an anti-cholera toxin peptide 3 monoclonal antibody [J]. J Mol Recognit, 2006, 19(1): 49-59.  
[6] 王海军, 芮艺. 獭兔魏氏梭菌病的诊断及防治[J]. 广东畜牧兽医科技, 2006, 31(2): 40-43.  
[7] 任瑞萍, 韦选民, 李建华. 汉中市牛“猝死症”调查及病因探析[J]. 畜牧兽医杂志, 2006, 25(1): 69-70.  
[8] 王海军, 芮艺. 獭兔魏氏梭菌病的诊断及防治[J]. 农村养殖技术, 2006, 22(2): 28-30.  
[9] 赵宝华, 许崇波. 抗 A 型产气荚膜梭菌  $\alpha$  毒素单链抗体的基因克隆和表达[J]. 生物工程学报, 2001, 17(5): 543-547.  
[10] 张印学. 小尾寒羊猝死症诊断和防治报告[J]. 畜禽业, 2006, 12(10): 51-53.  
[11] 张秋颖. 牛“猝死症”的调查与防治[J]. 吉林畜牧兽医, 2005, 11(4): 26-30.  
[12] 李晓霞, 邱玉玉, 王海荣. 肉仔兔魏氏梭菌病的诊断与治疗[J]. 动物医学进展, 2005, 26(5): 116-117.  
[13] 吴柳锋. 牛“猝死症”的诊断与防制[J]. 云南畜牧兽医, 2005, 11(2): 31-34.  
[14] ODA M, LKARI S, MATSUNO T, et al. Signal transduction mechanism involved in clostridium perfringens alpha-toxin-induced superoxide anion generation in rabbit neutrophils[J]. Infect Immun, 2006, 74(5): 2876-2886.  
[15] 柴同杰, 马瑞华, 常维山, 等. 产气荚膜梭状芽胞杆菌病的流行与致病机制[J]. 中国预防兽医学报, 2001(1): 70-72.  
[16] SIMON D B, MAURICE B, NATALIE C, et al. Rapid Detection of clostridium difficile in feces by real-time PCR[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2003, 26(3): 730-734.  
[17] 王开功, 赵建湖, 冯杰. 贵州黑山羊猝死症的流行病学调查[J]. 广东农业科学, 2002, 30(S): 9-11.  
[18] ZHAOBAOHUA, XUCHONGBO, BIANYANQING, et al. Molecular cloning, expression and biological activity of a functional ScFv to the alpha-toxin of clostridium perfringens type A[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2003, 19(6): 690-697.  
[19] 税媛媛, 赵俊, 董德文. 噬菌体抗体库技术研究进展[J]. 畜牧兽医杂志, 2006, 25(3): 15-18.