

布鲁氏菌病学

主编 刘秉阳

人民卫生出版社

布鲁氏菌病学

主编 刘 秉 阳

副主编 孙 玺 尚德秋

编委(以姓氏笔画为序)

王庆禧	石宝岷	吴从雅
郑殷祥	尚德秋	殷善述

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

布鲁氏菌病是在世界许多国家和地区流行的一种人畜共患的传染病。本书是我国第一本从理论上讨论和阐述布鲁氏菌病各个领域问题的专著；也是1986年由姜顺求主编的人民卫生出版社出版的《布鲁氏菌病防治手册》的理论支柱。这两本书堪称为姊妹篇。

全书共十一章。分别介绍了布鲁氏菌病的病原学、噬菌体、流行病学、自然疫源性、实验动物在布病研究和防制中的应用、布病的发病机理、临床和治疗、特异性实验诊断、布病免疫和变态反应、家畜布病特点、免疫制剂及防制。在各相应的章节中对已成熟的理论观点及实际应用的经验进行阐述；对有分歧的学术见解，或正在探索的问题也予以讨论，以启发人们思索和探求。本书的作者们着重收集近年来国内外有关布病的研究和防制中的新进展和新成就，并结合我国的实际揉合于各章节之中。

本书可作为从事布病研究、防制的各类专业人员，以及教学工作者的参考书；也可作为从事布病防制实践工作者在基层实际应用《布鲁氏菌病防治手册》中的指导书籍。

布 鲁 氏 菌 病 学

刘 秉 阳 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北 京 市 房 山 区 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米16开本 29 $\frac{3}{4}$ 印张 4插页 701千字

1989年10月第1版 1989年10月第1版第1次印刷

印数：00,001—1,360

ISBN 7-117-01035-5/R·1036 定价：17.50元

〔科技新书目202—159〕

总 目 录

绪论.....	1
第一章 布鲁氏菌病的病原学.....	6
第二章 布鲁氏菌属的噬菌体.....	54
第三章 布鲁氏菌病的流行病学及其自然疫源性.....	71
第四章 实验动物在布鲁氏菌病研究中的应用.....	118
第五章 布鲁氏菌病的发病机理和临床表现.....	135
第六章 布鲁氏菌病的治疗.....	179
第七章 布鲁氏菌病特异性实验室诊断.....	210
第八章 布鲁氏菌病免疫及变态反应.....	279
第九章 家畜布鲁氏菌病的特点.....	352
第十章 布鲁氏菌病的免疫制剂及其免疫特性.....	380
第十一章 布鲁氏菌病的防制.....	432

绪 论

布鲁氏菌病或称布氏杆菌病、波状热、马尔他热、地中海热、班氏病等(简称布病),是由布鲁氏菌引起的以家畜为主的多种动物互为传染源的动物病,且在流行中常波及人类,为一种宿主广泛的人畜共患病。布鲁氏菌可经消化道、皮肤粘膜或呼吸道等多种途径侵入机体引起感染发病。它的发病机制是一种感染-变态反应性疾病,在疾病过程中表现有全身网状内皮系统组织增生,常伴有菌血症、毒血症以及神经、血液循环、泌尿生殖、免疫系统和运动器官的受损,尤其是骨关节损害较为明显。此类感染在人中显有多种热型如低热、波状热或不规则热、间歇热、弛张热等;多汗、全身乏力、头痛与骨关节肌肉疼痛等;动物中常出现流产、死胎、不育、跛行或后肢麻痹,以及睾丸炎等症。除急性表现外,容易形成慢性。

布病在世界存在已有久远的历史。根据Hughes1897年的材料,远在Hippocrates时代,即公元前三、四世纪就有关于人类布病的记载。其后,陆续又有一些学者对该病进行描述和报道。这些散在的资料足以说明布病绝非是不久前才被发现的一种疾病。但是,对本病较为系统的研究和科学性的阐述还是在十九世纪的后半叶。当时在马尔他岛上工作的许多英国医师,在地方要塞驻军的成员中发现有这种特殊的疾病。1860年,英国医师 Marston对该病做了较为系统的描述,并首次将其列为人类的一种独立传染病。他在1861年发表的“热病的报告”论文中命名该病为“地中海弛张热”或“胃炎性弛张热”。这篇报告被正式认为是现代研究布病历史的原始资料。1867年,Charters也证实了Marston的发现,在对该病进行描述时仍然采用了上述的病名。这就不难看出,人们在当时对布病的临床表现已有一定的认识,但真正的病因还不清楚,或者说还是处在感性认识阶段,病的名称不一就足以说明了这个问题。有的是以发现该病的地理名称命名,如马尔他热、地中海热等;有的是以主要临床症状命名,如波浪热、不规则间歇热等;也有一些名称与一些学者的名字有关,如班氏病等。

1886年至1930年,由于病原体的发现,使人类对该病的认识、研究进入了一个历史性新阶段,或者说是从感性认识进入了理性认识阶段。那时,许多英国士兵在马尔他岛患病,并引起死亡。1886年,英国军医Bruce检查死于该病士兵,用显微镜从脾脏发现了该病的病原菌。次年,他又成功地分离出这种病原菌的纯培养物,将其命名为马尔他细球菌(*Micrococcus melitensis*),这就是布鲁氏菌属中最早发现的菌种,即羊种布鲁氏菌。1892年,Bruce的这一发现被Hughes及其它学者进一步证实。1897年,丹麦学者Bang和Stribolt在流产奶牛的子宫分泌物和胎膜中分离出了牛流产杆菌(*Bact abortus*),即现在分类中的牛种布鲁氏菌。1914年美国学者Traum、1916年Good和Smith等人在猪流产时也分离出了和牛流产杆菌相似的病原菌,但在培养条件上二者有些差异,称之为猪流产杆菌(*Bact abortus suis*),即猪种布鲁氏菌。当时把上述三种细菌视为不同的微生物。1916~1918年,Evans在对马尔他细球菌和牛流产杆菌进行比较研究时发现,这两种微生物的培养物,无论在形态学或培养特征上,彼此之间几乎没有区别。1920年,Me-yer和Feusier又进一步证实了Evans的观察结果,并把这两种细菌合并为一属。不久,

把猪流产杆菌也列入这一菌属。为了纪念在马尔他岛上第一个发现该病病原菌的英国学者Bruce, 将这一组细菌定名为布鲁氏菌属 (*Brucella*), 把由这一属细菌引起的疾病称做布鲁氏菌病。当时, 关于这三种布鲁氏菌对人的致病性问题, 看法并不完全一致。有些人认为对人有致病性的只有马尔他细球菌, 不过这种观点很快就被其它人的观察结果所否定。1924年, Keefer在美国的Baltimore从病人的血液中分离出牛流产杆菌, 由此完全证实了后者对人的致病性。1925年, Viviani和Evans分别在意大利和北美证实了猪流产杆菌对人的致病性。由于上述争论的解决, 也进一步明确了人布病的主要传染源除了羊以外, 还有牛和猪。

在这一阶段, 由于病原体的发现和主要传染源的确定, 使布病在流行病学、临床表现、诊断以及预防等方面都有了较大的进展, 人对布病已有了较为全面的认识和防治的简单方法。例如, 1897年, Hughes首次进行了人布病临床分型的尝试, 以发热性质作为分类的依据, 将布病分为五个临床型。1898年, Wright和Semple证实, 马尔他热病人的血清具有凝集马尔他细球菌的能力, 这一发现乃是我们今后应用血清凝集反应(Wright反应)诊断布病的基础。由于马尔他岛驻军中布病发病人数不断增加, 进一步引起了当地官方的重视。1904~1907年, 有Bruce、Basseth~Smith、Zammit等人参加的英国的一个专门委员会在该岛对布病的流行病学和预防措施进行了研究。Zammit意外地发现山羊血清对马尔他细球菌有很高的凝集作用, 这就肯定了马尔他岛上的山羊在自然条件下可以发生感染。他们还从奶山羊的乳汁中检出了布鲁氏菌, 人和猿猴服用了这种乳汁后即可患病。这就无可辩驳地说明该岛上人布病的传染源是奶山羊, 传染方式是食用受染的生羊奶或食用受染羊奶的新鲜制品。从1906年6月起, 在该岛的驻军中采取了禁止饮用生羊奶的预防措施, 很快取得了显著效果, 发病人数明显减少。这一观察结果, 奠定了布病流行病学和预防方法的基础。1921~1929年, Huddleson应用生物化学和细菌抑制的方法鉴别羊、牛、猪三种布鲁氏菌, 提出了布鲁氏菌属分为羊、牛、猪三个种的分类方法。1922年, Burnet根据布病的变态反应现象, 提出用马尔他细球菌菌素(布鲁氏菌肉汤培养物滤液)做皮内注射诊断布病, 而且很快得到了各地的承认, 现已成为诊断布病的重要方法之一。

30年代至40年代, 就全世界来说, 在对布病进行深入研究并取得一定进展的基础上, 进入了摸索控制或消灭布病方法的阶段。随着人们对布病认识的深化和诊断水平的提高, 世界上约有四分之三的国家 and 地区相继报告有该病存在和流行, 尤以欧洲地中海沿岸的国家为主, 严重地影响着人民的身体健康和畜牧业的发展。以德国为例, 1929~1934年间, 布病患者为2654例, 牛群感染率为20%左右。面对这种世界广泛受布病威胁的现实, 许多国家着手控制布病方法的研究。经过苏联、美国等国家科学工作者的共同努力, 在控制布病措施的研究和应用方面, 取得许多重要成果, 其中较为突出的有两项。一是针对主要传染源的预防措施, 苏联在这方面做出了较大的贡献。大约在1931~1932年, 苏联对布病展开了全面的、有计划的防治措施的研究工作。1935年, 在各加盟共和国保健组织系统中成立了布病防治机构, 建立了由Здоровский领导的苏联实验医学研究所布病考察队, 在北高加索等地进行了多年考察工作, 获得了许多有关防治措施方面的宝贵资料, 针对传染源提出了预防布病的理论和具体方法。具体作法是对家畜进行全面检疫, 检出的病畜隔离饲养或屠宰, 对病畜生下的幼畜健康培育。1936~1940

年, Николаев的观察证实, 患有布病的家畜在一定条件下是可以自愈的, 这就为隔离病畜措施进一步提供了理论依据。针对传染源的这种预防布病的方法, 后来得到许多国家的承认和采用, 至今仍为预防布病的重要方法之一。为了保证上述措施的落实, 加强立法工作是非常必要的, 1934年, 苏联农业人民委员部颁布了特别的“关于防治牲畜布氏杆菌病的措施的法规”, 对控制布病采取了强制措施。二是人畜免疫用菌苗的培育和应用。1906年, Bang首先用强毒活菌苗给家畜预防接种, 但因为毒力太强, 未能得到更多人的公认。1930年, Buck从自然致弱的菌株中, 选育出牛种布鲁氏菌19号菌苗(S_{19} 菌苗), 经十余年的观察, 1940年后逐渐在世界上一些国家和地区推广应用, 并取得了较好的预防效果。现已成为家畜免疫的主要菌苗之一, 尤其对牛有较好免疫力, 苏联每年注苗1,000万头份。1936年, McEwen从牛体内分离出中等毒力的光滑型牛种布鲁氏菌, 即45/20菌株, 后来制成了油佐剂死菌苗, 并在欧洲、澳洲和美洲部分国家应用。1946年, Вершилова等人从 S_{19} 号菌株的变异菌落中选育出纯系光滑型菌体, 称之为19-BA菌苗, 并试用于人群。上述菌苗的选育成功和推广应用, 丰富了布病的免疫理论, 提高了人、畜机体对布鲁氏菌的免疫力, 减少了布病的发生和流行。

在这一期间布病的治疗工作也向前迈进了一大步。Bassett和Smith经过多年研究后, 提出菌苗疗法对布病治疗是有效的。1945年, Руднев又提出了菌苗疗法的改良, 即两阶段静脉菌苗疗法, 后来在国内得到推广应用。链霉素的问世, 提高了急性期布病患者的临床治愈率。

从五十年代以后, 有关布病的基础理论和应用技术都有了较为全面的进展, 世界各国疫情日趋平稳, 可以说是进入一个新时期。在此之前, 虽然布病的防治工作在一些国家和地区开始并取得了一定成绩, 但就世界来说, 疫情仍然是很严重的。例如, 蒙古人民共和国布病疫情常年不断, 年发病率高达125/10万; 法国每年因布病造成的经济损失达八千多万美元。这就迫使世界上大多数国家不得不对布病给予应有的重视, 并采取相应的措施。特别是随着科学技术的发展, 各学科之间的横向联系的加强和相互渗透, 促使布病在基础理论和应用技术的研究方面有了新的突破。联合国世界卫生组织和粮农组织于1950年共同成立了布病专家委员会(FAO/WHO), 在布病流行严重的国家成立了16个研究中心, 我国也是该委员会的成员国之一。至今已先后召开了6次布病专家委员会会议, 还不定期的召开了各个专题组的会议, 发表了会议公报和防治科研进展情况的有关资料, 在世界范围内交流了各国防治科研工作的做法和经验, 统一了认识, 明确了主攻方向。由于流行病学的深入发展, 对布病的自然疫源性问题, 有了新的认识, 大多数研究者都承认布病是属于自然疫源性疾病。已知有60多种家畜、家禽、驯化动物、野生动物可以作为布鲁氏菌的贮存宿主。相继于1953年、1956年和1966年发现了绵羊附睾种布鲁氏菌(*Br. ovis*)、沙漠森林鼠种布鲁氏菌(*Br. neotomae*)和犬种布鲁氏菌(*Br. canis*)。布鲁氏菌属的分类方法不断完善, 1970年, FAO/WHO布病专家委员会把该属细菌分为6个种19个生物型。分离或诱导出一些新的噬菌体, 可分为6个群或组, 共40余株, 并且在布鲁氏菌种的鉴定等方面得到广泛应用。布病的实验室诊断技术发展很快, 尤其是由于近20年来对免疫球蛋白研究的深入, 人们对布鲁氏菌感染后血清抗体的理化性质及其作用有了新的认识, 充分肯定了细胞免疫在布病中的意义, 并开始将这一新技术应用于布病诊断等方面的尝试。不断研究出新的治疗人布病的有效药物, 提高了

临床疗效。在多年各国实践的基础上，总结出了较为全面、系统的综合性防治布病的措施，主导措施更加明确。不断培育出人或家畜用的免疫菌苗，如羊种布鲁氏菌Rev-1菌苗、羊种布鲁氏菌H₃₈菌苗，以及既可用于人又可用于家畜的牛种布鲁氏菌104M活菌苗等。许多国家还根据防治工作的需要，制定了防治布病的办法、条例，以及各种技术标准，使这项工作陆续走上法规化、制度化和科学管理的轨道。现已有许多国家和地区控制了布病，并正在为彻底根除布病而奋斗。例如挪威、瑞典已分别于1952年和1957年消灭了牛布病，丹麦等十几个国家已基本控制了牛布病。

布病也早已在我国存在和流行。虽因当时人们文化落后，对疾病的认识水平有限，对该病还不能加以科学的论述和命名，但对其临床表现和危害已有一定的了解，并在祖国的医学文献中记载下来。古代医书《内经》、《金匱要略》、《伤寒论》和《温病条辨》中均有类似布病临床症状和体征的描述。公元708年，著名藏医宇妥·云登贡布写的《明额达论》一书中，关于“仲波病”的描述就很类似于布病。内蒙古草原的牧民，在很早以前就知道有一种因牲畜流产而传染给人的疾病，蒙语称做“贺勒海衣乌布钦”，也为流产病。山东曲阜一带，在牧羊人中有一种“羊翻病”，也称“翻山病”，人们流传放羊的怕翻山，得了“翻山病”丢了牧羊鞭，可见危害之严重。新疆的哈萨克牧民也知道，牲畜流产后可使人得黄关节病。这些在民间广为流传的疾病，有的就是现在的布病。

我国关于布病的确切记载也是从二十世纪初开始的。1905年，Boone在我国重庆报道了两例布病病人。之后，各地陆续有人畜间布病的报道，并经细菌学加以证实。1916年，福建省发现一名马尔他热患者。又据昭和13年满州畜产兽医学会杂志记载，1925年，林宗杨在河南省从4名患者血中分离出羊种布鲁氏菌。1932年谢少文在北京地区检出布病病人。1936年，内蒙古在王爷庙押木营子村从流产牛的胎儿中分离出两株牛种布鲁氏菌。解放前，虽然布病在人畜间广泛存在和流行，但仅在局部地区进行过小型的流行病学调查，疫情不清，更没有采取防治措施。共分离出羊、牛、猪种布鲁氏菌7株，有关报道布病的文章仅有20余篇。

建国初期，我国的布病疫情仍然十分严重，每年都有大批青壮年劳动力因患布病而不能参加劳动，患病母畜大批流产，许多地区由于布病暴发造成“春耕套不成牛，劳动无人手”的局面，致使土地荒芜，麦田无人收割。因此，尽快控制或消灭布病是关系到我国国计民生的一件大事。党和政府对布病防治工作非常重视和关心。1958年，把布病列入《全国农业发展纲要》，做为限制重点控制和消灭的疾病之一。1960年，又把该病列入中共中央北方防治地方病领导小组重点防治的四种疾病之一。组织建立了专业防治机构，培训了专业人员，形成了从中央到地方的布病防治网。人兽医密切协作，分工负责。制订了防治规划，颁布了一系列防治条例、办法和技术标准。经过30多年的防治工作，现已取得了很大成绩，人间发病率、感染率和暴发点数明显减少；治愈了大批病人，解放了劳动力；畜间疫情明显下降；近半数疫区县达到了布病控制区标准。许多历史上的布病重病区，出现了人畜两旺的繁荣景象。特别应当指出的是，我国是以羊为布病主要传染源的国家，世界上只有少数国家宣布消灭了羊的布病，苏联虽已连续多年羊布病的防治工作，但仍未得到控制。象我们这样一个经济还不够发达的国家，在较短的时间内，大面积的控制了羊的布病，对世界上其它国家，尤其是对第三世界的国家，必将是一个很大的鼓舞。使世界人民看到布病是完全可以控制和消灭的。除此之外，我国在有关布

病的基础理论和应用技术的研究方面，已取得了很大的成果，例如，总结出了适合我国情况的中西医结合治疗布病的方法和以畜间免疫为主的综合性防治措施，培育出猪种布鲁氏菌二号菌苗（S₂号菌苗）和羊种布鲁氏菌五号菌苗（M₅号菌苗），试验成功了新的免疫途径，如气雾免疫和饮水免疫等。

布鲁氏菌是典型的细胞内寄生菌，人或家畜感染后发病机理比较复杂，布病是研究其它一些疾病，尤其是细胞内寄生菌引起疾病的很好模型，而且对我们研究肿瘤免疫也将起着带动作用。布鲁氏菌菌体内的抗原成份比较复杂，体液免疫和细胞免疫反应均参与了布病的发生与发展过程，所以布病也是研究现代免疫理论的工具之一，并已引起了从事免疫学研究人员的极大兴趣和高度重视。因此，对布病进行广泛、深入的研究，不仅具有重要的实际意义，而且也具有巨大的科学价值。除此之外，布病患者的临床表现多种多样，诊断方法已比较复杂，涉及到内科、外科、传染科以及神经科等各个临床学科，这些相应临床学科的医师，也有必要具备关于布病的基本知识，否则就有可能延误患者的诊断和治疗。

人们在与布病作斗争过程中，积累了较为丰富的知识和经验，初步具备了控制和消灭布病的方法和手段，但距我们所面临的任务要求还相差很远。概括起来主要表现在以下两个方面。一是布病本身还有许多理论问题没有解决，阻碍了防治工作的深入。例如，布病的自然流行规律及自然疫源性；发病和免疫机理，尤其是变态反应在发病中的作用；快速诊断和鉴别诊断的方法；判定疗效的客观指标以及如何减少患者治疗后的复发；能够与自然感染进行鉴别的畜用免疫菌苗的研制，以及巩固防治成果的手段和监测方法等。二是当前世界上一些国家的布病疫情还很严重，但由于人民文化物质生活的不断提高，人民需要更多的奶、肉食品，从而促进了畜牧业的不断发展，养畜数量不断增加，国际间的牲畜调运也很频繁。我国在近几年来，由于生产体制的变革，个人养畜数量急剧增加，牲畜交易市场也很活跃。鉴于上述情况，如果防范措施不利，无论是世界上其它国家还是中国，都有布病暴发的危险。这就要求我们应与世界各国人民共同努力，加强协作，为早日在全世界范围内消灭布病做出新贡献。

（郑殿祥）

第一章 布鲁氏菌病的病原学

目 录

第一节 布鲁氏菌属的发现和种型演变.....	7
一、布鲁氏菌属 6 个种菌株的发现.....	7
二、布鲁氏菌属的种型演变.....	7
第二节 布鲁氏菌属的种型特点.....	15
一、布鲁氏菌属的一般特点.....	15
二、6 个种布鲁氏菌的特点.....	15
三、布鲁氏菌属与其它某些细菌属的区别.....	18
第三节 布鲁氏菌属菌细胞化学组成的分子生物学特点.....	22
一、抗原结构和内毒素的概念.....	22
二、布鲁氏菌属菌细胞化学组成的分子生物学特点.....	23
三、布鲁氏菌属内毒素的生物学特点.....	28
第四节 布鲁氏菌属氧化代谢试验与种型鉴定的关系.....	31
一、氧化代谢试验用于布鲁氏菌分类鉴别的研究概况.....	31
二、布鲁氏菌属 6 个种及猪种各生物型的氧化代谢特点.....	33
三、氧化代谢试验鉴别非典型菌株种型的意义.....	34
四、薄层层析的应用.....	35
第五节 布鲁氏菌变异的内在因素.....	36
第六节 我国布鲁氏菌属的种型及其分布特点.....	38
一、我国布鲁氏菌属不同种型菌株的分离和鉴定.....	38
二、我国布鲁氏菌属的种型特点.....	39
三、我国布鲁氏菌属的种型与贮存宿主及其宿主转移的关系.....	40
四、我国布鲁氏菌属的种型与贮存宿主及其菌株变异的关系.....	41
五、我国布鲁氏菌属的种型与贮存宿主及其菌株毒力的关系.....	43
六、我国布鲁氏菌属的种型分布特点.....	44
第七节 布鲁氏菌属的培养基.....	45
一、培养基使用原理.....	45
二、培养基的分类.....	47
三、培养基 pH 值的测定.....	47
四、制备培养基的注意事项.....	47
五、布鲁氏菌属常用的培养基.....	48
六、诱导 L-型布鲁氏菌的培养基.....	49
七、布鲁氏菌属的选择性培养基.....	49
八、各种染料敏感性试验培养基.....	50

自1860年Marston描述布鲁氏菌病以来,许多研究者就重视了对该病的病原体方面的研究,尤其是1886年Bruce观察到布鲁氏菌以后,更加深了对各方面的深入研究。在《布鲁氏菌病防治手册》中(1985)已较系统地介绍了布鲁氏菌属中的常用的国内外有关的某些方法学,原理及某些方面的研究进展。本章主要阐述布鲁氏菌属6个种的发现,种型分类的演变,各种型的特点,化学组成的分子生物学,特殊的培养基及我国布鲁氏菌属的特点等有关问题。

第一节 布鲁氏菌属的发现和种型演变

一、布鲁氏菌属6个种菌株的发现

1. 羊种布鲁氏菌的发现 在布鲁氏菌属的各种型中,最早发现的就是羊种布鲁氏菌,最初称为马尔他细球菌 (*Micrococcus melitensis*),以后被称为羊种布鲁氏菌 (*Br. Melitensis*)。在我国许多资料中也曾经叫做羊型布鲁氏菌 (1929~1970)。羊种布鲁氏菌是19世纪末叶,1886年英国医生布鲁氏 (Bruce) 在地中海沿岸的马尔他岛上,对死于地中海热的人尸体脾脏标本上用显微镜观察到大量的微小细球菌,同时对患者的脾脏做穿刺检查,结果看到了同样的细菌。1887年布鲁氏首次成功地分离到了此菌的纯培养物,被命名为马尔他细球菌。

2. 牛种布鲁氏菌的发现 1897年班格 (Bang) 从丹麦的母牛流产物中分离到一种杆菌,这种杆菌被称之为牛流产杆菌 (*Bact. Abortus bovis*)。同样1970年以后在我国的一些资料中才被称为牛种布鲁氏菌 (*Br. Abortus*)。以前也曾称为牛型布鲁氏菌。

3. 猪种布鲁氏菌的发现 1914年Traum从美国的传染性早产死去的仔猪脏器培养中分离猪流产杆菌 (*Bact. Abortus suis*)。以后曾称为猪型布鲁氏菌,也是1970年以后在我国一些资料中才被称为猪种布鲁氏菌 (*Br. Suis*)。

4. 绵羊附睾种布鲁氏菌的发现 1953年Buddle和Boyes从新西兰患有附睾丸炎的种公绵羊和母羊的流产胎儿中分离到一种细菌,同年Simmons等人从澳大利亚的种公绵羊附睾丸炎的材料也分离一种同样的菌株。这些菌株曾认为是牛种布鲁氏菌或其它种的一些非典型菌株,直到1970年才正式公认为绵羊附睾种布鲁氏菌 (*Br. Ovis*)。

5. 沙林鼠种布鲁氏菌的发现 1956年Stoenner从美国西部的沙漠森林野鼠中分离到的一种细菌。这种布鲁氏菌1970年正式公认为沙林鼠种布鲁氏菌 (*Br. Neotomae*)。

6. 犬种布鲁氏菌的发现 1966年Carmichael等人从美国猎犬的流产胎儿中首次分离到一种细菌。接着,1969年Moore等在美国不同狗群中均分离到一些革兰氏阴性菌株,经鉴定证明是布鲁氏菌,到1970年被正式公认为布鲁氏菌属的犬种布鲁氏菌 (*Br. Canis*)。

二、布鲁氏菌属的种型演变

1. 布鲁氏菌属的命名 1918年美国Evans详细地研究了马尔他细球菌和牛流产杆菌,发现这两种菌在形态、培养特性和一般的交叉反应上都很相似。1920年Meyer等又

继续进行了研究，他们的研究结果，认为这两种菌存在着共同的属性，因而归于同一菌属，命名为布鲁氏菌属（*Brucella*），不久把猪流产杆菌也统归于本菌属中。

2. 布鲁氏菌属的种型演变 在布鲁氏菌属的分类中其种型间的各种关系是相当复杂的。由于不同类型布鲁氏菌株，尤其非典型菌株不断地从各地区的不同种类的动物中大量的被发现，因此给布鲁氏菌属的分类带来许多困难，使得布鲁氏菌属分类越来越复杂，越来越精细，逐渐趋于正确，趋于完善，但是，由于贮存宿主不断被发现，宿主转移现象越来越多。各种因素影响下变异菌株的数量，类型不断增加，由此就形成了布鲁氏菌属的种型的一个演变过程，不过目前尚不清楚。有些菌株，包括目前已能定种定型和仍不能定种定型的菌株是原来自自然界中就存在的呢？还是由于变异而产生的？这些问题的解决将随着分子遗传学的发展和鉴定技术的提高而获得正确的答案。

(1) 布鲁氏菌属的3个种分类方案 这个方案是1929年Huddleson提出来的。他在Meyer和Evans等人提出羊种布鲁氏菌（*Br. melitensis*）其中包括羊种布鲁氏菌的变种（*Var. melitensis*）和牛种布鲁氏菌的变种（*Var. abortus*），但还不包括猪种布鲁氏菌的基础上，经过认真总结和大量的试验研究，根据初代分离培养时对二氧化碳是否需要，硫化氢产生量的测定和对阿尼林染料的敏感性等特性，提出将布鲁氏菌属分为三个种的方案，即：羊种布鲁氏菌（*Br. melitensis*——*Micrococcus melitensis*），牛种布鲁氏菌（*Br. abortus*——*Bact. abortus bovis*），猪种布鲁氏菌（*Br. suis*——*Bact. abortus suis*）。

对此分类方案，Huddleson结合流行病学调查资料，做了实际应用方面的评价，同时也得到了其他一些研究者的证实。例如，1933年前后Huddleson先后从21个国家收集1147株布鲁氏菌做了鉴定分种，同时结合流行病学的调查资料分析，证实了这一分类方案的可靠性。1932年Meyer等人从20个国家收集444株布鲁氏菌按此分类方案分型鉴定，结果同样得到了可靠性的证实。1948年Здоровский应用此分类方案鉴定了从苏联分离的1812株布鲁氏菌，其符合率达91~97%。但是，由于此分类方案是以布鲁氏菌的某些生物学性状做为分型鉴定的主要依据，因此，许多研究者强调了技术操作应有统一的技术标准，使用的染料浓度要进行精确地测定，更应采用标准的培养基，在鉴定未知布鲁氏菌株时一定要已有已知的标准布鲁氏菌株做严格地对照等。此分类方案见表1-1。

表1-1 1929年 Huddleson布鲁氏菌属的分类

种 别	初代培养时CO ₂ 的需要	H ₂ S的 产生	染料抑菌	
			硫堇 1:10万	硷性复红 1:10万
羊种布鲁氏菌	—	±	+	+
牛种布鲁氏菌	+	+	—	+
猪种布鲁氏菌	—	++	+	—

(2) 布鲁氏菌属的3个种7个生物型的分类方案 此方案是1957年Huddleson提出来的。他根据许多研究者提出和试验观察的一些问题，在用世界各国不同地区收集的大量不同类型的布鲁氏菌株，按着1927年分类方案的方法进行鉴定分种时，1961和1962年

苏联的研究者Вершилова、Первушин发现,有些菌株难以鉴定分型,有的布鲁氏菌尽管其基本性状像牛种布鲁氏菌,可是还有某些性状,尤其是对阿尼林染料的抑菌作用和糖发酵试验却与牛种布鲁氏菌有着明显的差别。从猪体中分离的菌株,其特点基本上和猪种布鲁氏菌相似,可是互相间仍有某些差别,例如,从匈牙利分离的猪种布鲁氏菌产生硫化氢的量不太多,而从丹麦(从猪和野兔中分离的)分离的猪种布鲁氏菌完全不产生硫化氢,但从美国分离的猪种布鲁氏菌却产生大量的硫化氢。在羊种布鲁氏菌株中,有的对所用的染料具有还原作用(即能够在染料抑菌培养基中生长),有的可被单相特异性血清A和M均凝集,有的只被A或M凝集,因此,有的羊种布鲁氏菌株在血清学上的特点具有和牛种布鲁氏菌株的特点。在流行病学调查中发现,同一个型别的菌株对人类的致病性也不完全相同,往往表现出很大的区别,例如,丹麦的猪种布鲁氏菌对人无致病性,而且还常出现不少数量的非典型菌株,但从美国分离的猪种布鲁氏菌却不同,多数菌株对人有很强的致病性。在布病不同流行疫区分离的菌株中除大量的典型菌株外,还常发现一定数量的非典型菌株,尤其是在牛羊混合放牧的布鲁氏菌病流行的疫区非典型菌株可高达25%。现在已经公认,布鲁氏菌寄生宿主的转移现象是普遍存在的,而且也证明了由于宿主的广泛性及布鲁氏菌变异现象的广泛存在,因此,出现了布鲁氏菌属中型别间的复杂性,从而使布鲁氏菌属的分类越来越趋于复杂。由于上述各种原因1957年Huddleson在以往分类方案的基础上又提出了新的分类方案,使布鲁氏菌属的分类又向前推进了一步。这一新的布鲁氏菌属的分类的主要根据是菌株对豚鼠的毒力,初代分离培养时对二氧化碳的需要,产生硫化氢量的测定,尿素酶的活性,过氧化氢酶的量,阿尼林染料抑菌试验及糖发酵试验等综合观察和分析的基础上,并提出把布鲁氏菌属分成三个种7个生物型的分类方案,其中羊种布鲁氏菌有生物型1,牛种布鲁氏菌有生物型1、2和3,猪种布鲁氏菌有生物型1、2和3。其详细分类方法见表1-2。

表1-2 1957年 Huddleson 布鲁氏菌属的分类

种别	生物型	初代培养 CO ₂ 需要	H ₂ S 的产生	尿素 酶活性 (4h)	H ₂ O ₂ 酶 (30')	染料抑菌糖发酵试验							对豚鼠 的残余 毒力 30天
						硫堇 1:10万	硷性复红 (1:10万)	葡萄糖	肌醇	麦芽糖	棉实糖	鼠李糖	
羊	1	—	±	卅	卅	+	+	+	—	—	—	—	*
	1	+(—)	+	卅	+	—	+	+	+	—	+	+	*
牛	2	+	+	卅	+	—	—	+	+	—	—	±	*
	3	—(+)	+	卅	+	+	+	+	+	—	—	±	*
猪	1	—	*	*	*	+	—	+	—	+	+	—	*
	2	—	±	*	*	+	—	+	—	+	+	—	*
	3	—	±	*	*	+	+	+	—	+	+	—	*

注: + (—), 或 — (+): 表示有些菌株需要, 有些菌株不需要。

(3) 布鲁氏菌属的3个种15个生物型的分类方案 此分类方案是1962年第八届国际微生物学会布鲁氏菌小组讨论会根据Stableforth和Jones的提议而决定的。这是因为在1957年Huddleson的分类方案中仍然包括不了从各种寄生宿主中所分离的菌株具有的不同特点。在分类中发现,有些羊种布鲁氏菌株,尽管其基本特点很相似,但对特异性单

相血清的凝集却非常像牛种布鲁氏菌。而许多牛种布鲁氏菌株，虽然某些基本特点和牛种布鲁氏菌相似，但还有一些特点很像其它种菌。从法国和日本分离的某些牛种布鲁氏菌可以在硷性复红和硫堇的染料抑菌培养基上生长被抑制的特点，而另有一些菌株，像从南罗德西亚牛中分离的一些菌株可以在硫堇染料培养基上生长不被抑制的特点，并且在初代分离培养时也不需要提高二氧化碳的浓度，从苏门答腊牛中分离的某些菌株，虽然对硫堇染料有抗力，但初代分离培养时却需要提高二氧化碳的浓度，从巴基斯坦、法国和美国等牛中分离的某些菌株具有对特异性单相血清M凝集的特点，而且其滴度还高于对特异性单相血清A。鉴于这些错综复杂的情况，在大量试验的条件下，最后采用了以初代分离培养时对二氧化碳的需要，硫化氢产生量的测定，阿尼林染料抑菌试验，特异性单相血清A和M凝集试验，牛种布鲁氏菌Tb噬菌体裂解试验，氧化代谢试验和贮存宿主等作为分类的依据，把布鲁氏菌属分为三个种15个生物型，即：牛种布鲁氏菌有生物型1~9，共9个生物型，羊种和猪种布鲁氏菌各有生物型1~3，均为3个生物型。其详细分类方法见表1-3。这里需要特别提出的是Meyer (1961) 等人用氧化代谢和Tb噬菌体裂解试验方法，证明每个种内都有独立的代谢类型，而且各个生物型内的代谢也有某些不同。在应用不同基质的定量方法进行氧化代谢试验时对各种布鲁氏菌能够加以区别，因而给布鲁氏菌属的分类提供了一项新的方法，推动了分类的工作。同时建议每个种中的生物型1做为该种的标准参考菌株。这个新的分类方案，在1962~1970年的8年时间里已被世界各国的研究者广泛地赞同和应用。经过大量的实践已经证明，采用这个新的分类方案，对于流行病学的分析，疫情的调查和判断，确定疫区的特点和性质以及

表1-3 1962年第八届国际微生物学会议的布鲁氏菌属的分类

种别	生物型	CO ₂ 的需要	H ₂ S的产生	染料抑菌试验					特异性 单项血清 A M	噬菌体 裂解 (RTD)	代谢试验				主要 贮存 宿主
				硫黄			复红				谷氨酸	鸟氨酸	核糖	赖氨酸	
				1:2.5万	1:5万	1:10万	1:5万	1:10万							
羊	1	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	绵山羊	
	2	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	绵山羊	
	3	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	绵山羊	
牛	1	+(-)	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	牛	
	2	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	牛	
	3	-(+)	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	牛	
	4	+(-)	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	牛	
	5	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	牛	
	6	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	牛	
	7	-	-或+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	牛	
	8	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	牛	
	9	-或+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	牛	
猪	1	-	++	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	猪
	2	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	猪、野兔
	3	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	猪

对布鲁氏菌病临床病情的分析都有很大的帮助，同时也克服了以往分类、鉴定种型中存在的混乱现象，但是，这个新的分类方案仍然未把不同地区不同宿主中分离的一些有争论的菌株都包括进去，尤其从不同宿主中分离的一些非典型布鲁氏菌株，如绵羊附睾种和犬种布鲁氏菌等在这个方案中还没有包括进去。

(4) 布鲁氏菌属的 6 个种 19 个生物型的分类方案 这一分类方案是 1970 年联合国粮食和农业组织、世界卫生组织 (FAO/WHO) 布鲁氏菌病专家委员会的讨论会上建议提出的。这个分类方案已把一些争论的菌株包括进去了。绵羊附睾种、沙林鼠种和犬种布鲁氏菌以及从苏联北方鹿和加拿大、阿拉斯加的驯鹿中分离的类似猪种布鲁氏菌的鹿株 (Br. Rangifer) 等在分类中一直未有得到解决，而在这次的分类中解决了，因此这次分类为羊种布鲁氏菌生物型 1~3，牛种布鲁氏菌生物型 1~9，猪种布鲁氏菌生物型 1~4 及绵羊附睾种、沙林鼠种、犬种布鲁氏菌各一个生物型，共 6 个种 19 个生物型。这个分类方案增加了 1962 年分类方案中的布鲁氏菌属的种和生物型。在分类方法上参照氧化代谢试验，Tb 噬菌体的 RTD 和 10^4 RTD 两种浓度的裂解试验和粗糙型布鲁氏菌血清 (R) 的凝集反应等结果，并确定了在分类鉴定中的标准国际参考菌株，即：羊种布鲁氏菌 16M，牛种布鲁氏菌 544A，猪种布鲁氏菌 1330S，绵羊附睾种布鲁氏菌 63/290，沙林鼠种布鲁氏菌 5K33 和犬种布鲁氏菌 RM6/66。这个分类方案同样得到了世界各国的承认和接受，目前正在被广泛地应用，当然这个分类方案从目前实际应用中表明，仍不能把布鲁氏菌属的所有菌株都包括进去，还必须对包括不进去的一些菌株进行深入研究，以获得更完善的分类方案。这个分类的详细方案，见表 1-4。

(5) 目前正在讨论中的分类方案 据近几年的一些资料，牛种布鲁氏菌生物型 8，早已被世界各国公认，但是，自从英国牛中分离以来，其它各国一直没有发现，目前此生物型菌株也没有被保存下来，因此，1982 年第十三届国际微生物学会布鲁氏菌属分支委员会建议从布鲁氏菌属的分类中去掉，1985 年在 FAO/WHO 布鲁氏菌病专家委员会报告的草稿中也已经去掉。在此草稿中也将 1972 年苏联研究者 Таран 首报道从羊和牛中分离到的粗糙型布鲁氏菌并认为是猪种布鲁氏菌生物型 5 的一些菌株同样也去掉了，但是却把从苏联啮齿类动物中 (Murine and Cricetine rodents) 分离到的若干布鲁氏菌株列入猪种布鲁氏菌生物型 5。牛种布鲁氏菌生物型 3 和 6 在生物学性状、血清学反应和氧化代谢试验中基本没有区别，1982 年第十三届国际微生物学会布鲁氏菌属分支委员会首先建议合并为一个生物型，但在最近的报告草稿中并没有合并，因此按最近的分类为羊种布鲁氏菌各生物型没有变化。牛种布鲁氏菌生物型 8 已被去掉，只有生物型 1~7 和 9，共 8 个生物型。猪种布鲁氏菌有生物型 1~5，共 5 个生物型。其余的各种型均没有变更。猪种布鲁氏菌生物型 5 是光滑型菌株，在生长繁殖时不需要提高二氧化碳的浓度，不产生硫化氢，对硫堇有抗力，对硷性复红敏感，与单相特异性血清 A 和 R 不发生凝集，但对 M 却发生凝集，在 RTD 时不被 Tb 噬菌体裂解，但却可被 Wb. Bk₂. Iz 噬菌体裂解，而 Fi 噬菌体只有部分的裂解。在 10^4 RTD 时均可被上述各噬菌体裂解。在氧化代谢试验中可氧化天门冬酰胺、谷氨酸、精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、核糖、木糖、葡萄糖和内消旋赤藓醇 (meso-erythritol)，但不氧化氨基丙酸和半乳糖。在通常情况下，对啮齿类动物 (Rodents) 有致病性。猪种布鲁氏菌生物型 5 目前在各国菌种的贮存库中还没有统一的菌种编号。此生物型代表菌株是猪种布鲁氏菌 514 (Br. suis

表1-4 1970年布鲁氏菌属的分类

种 别	生物型	对二氧化的需要	H ₂ S 的 产生	在染料中的生长				凝集反应			噬菌体分裂		代谢试验				最常见的宿
				硫	复		红	单 项 血清	粗 糖 型 血 清 R	RTD	10 ⁴ × RTD	谷 氨 酸	鸟 氨 酸	核 糖	赖 氨 酸		
					R ₉ :1	R ₁₀ :1										R ₉ :1	
羊种 (Br. melitensis)	1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	山羊、绵羊	
	2	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	山羊、绵羊	
	3	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	山羊、绵羊	
牛种 (Br. abortus)	1	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	牛	
	2	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	牛	
	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	牛	
	4	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	牛	
	5	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	牛	
	6	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	牛	
	7	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	牛	
	8	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	牛	
	9	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	牛	
猪种 (Br. suis)	1	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	猪	
	2	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	猪、野兔	
	3	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	猪	
	4	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	猪	
沙林鼠种 (Br. neotomae)		-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	森林鼠	
绵羊附睾种 (Br. ovis)		+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	绵羊	
犬种 (Br. Canis)		-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	犬	

514)。其详细特点和在分类中的位置见表1-5和表1-6。目前布鲁氏菌属的其他各种型的国际标准的参考菌株均有贮存和固定的编号,其详细情况见表1-7。

表1-5 1985年布鲁氏菌属的分类及猪种布鲁氏菌生物型5的特点

种别	生物型	CO ₂ 需要	H ₂ S产生	染料抑菌		单相特异性血清凝集			RTD 时噬菌体裂解				主要的贮存宿主
				硫堇	硷性复红	A	M	R	Tb	Wb	BK	Fi	
牛	1	±	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	牛
	2	±	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	
	3	±	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	
	4	±	+	-	±	-	+	-	+	+	+	+	
	5	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	
	6	-	±	+	+	+	-	-	+	+	+	+	
	7	-	±	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
	9	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	
	1	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	
羊	2	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	绵、山羊
	3	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	
	1	-	+	+	(-) ^Δ	+	-	-	-	+	+	±*	
猪	2	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	±	猪、野兔 猪 驯鹿 鼠类
	3	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	±	
	4	-	-	+	(-)	+	+	-	-	+	+	±	
	5	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	±	
沙林鼠种		-	+	-	-	+	-	-	±	+	+	+	沙林鼠
绵羊附睾种		+	-	+	(-)	-	-	+	-	-	-	+	绵羊
犬种		-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	犬

±*表示部分裂解。(一)^Δ:多数菌株不生长。

表1-6 1985年布鲁氏菌属分类中猪种布鲁氏菌生物型5的氧化代谢特点

种别及生物型	L-氨基丙酸	L-天门冬酰胺	L-谷氨酸	L-精氨酸	DL-瓜氨酸	DL-鸟氨酸	L-赖氨酸	D-核糖	D-木糖	D-半乳糖	D-葡萄糖	meso(内消旋)赤藓醇
牛种布鲁氏菌生物型1~7,9	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+
猪种布鲁氏菌生物型1	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
3	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+