

马文丽 郑文岭 ◎ 主编

疯牛病的分子基础 与临床



科学出版社

www.sciencep.com

疯牛病的分子基础 与临床

马文丽 郑文岭 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书从基础医学(分子生物学)与临床医学(传染病学、流行病学)等多个角度,系统地阐述了疯牛病的发生、流行病学、发病的分子机制、诊断治疗与预防以及与人类健康之间的关系等方面的最新研究进展。全书共分为6章,主要包括疯牛病的概述、病牛病的分子机制、病牛病的诊断与治疗、疯牛病的流行病学、疯牛病的预防和其他朊蛋白病等。通过对发病机制的研究,探讨了该病诊断与治疗的方法,分析了对人类健康的影响,为该病的预防、监控等提供指导。

本书可供分子生物学、流行病学、传染病学等专业的学生、研究人员更深入地了解疯牛病,也可为政府部门决策时提供参考。

图书在版编目(CIP)数据

疯牛病的分子基础与临床/马文丽,郑文岭编著. —北京:科学出版社, 2003.4

ISBN 7-03-010954-6

I. 疯… II. ①马… ②郑… III. 传染病:脑病-临床医学 IV. R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 093749 号

责任编辑:庞在堂/责任校对:刘小梅

责任印制:刘士平/封面设计:王 浩

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

丽源印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003年4月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2003年4月第一次印刷 印张: 10 1/4

印数: 1—3 000 字数: 194 000

定价: 25.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《疯牛病的分子基础与临床》编委会名单

主 编：马文丽 郑文岭

参编者：马文丽 石 嵘 郭秋野 刘翠华
宋艳斌 李 凌 祝 骥 吴清华
冯春琼 姜 立 危 敏 彭翼飞
彭桂福 胡子有 朱利娜 张 宝

(中国人民解放军第一军医大学分子生物学研究所)

郑文岭 崔 东 邓 海 李建军

(中国人民解放军广州军区总医院肿瘤分子生物学研究所)

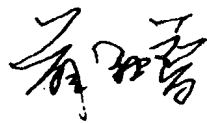
序

疯牛病自 1986 年在英国首次出现以来,迅速在整个欧洲蔓延,又快速波及亚洲的部分国家。为了控制该疾病的传播,在很短的时间内,数以百万计的牛被宰杀、焚烧、深埋,给英国乃至整个欧洲的经济造成严重的损失,并且在人们的心理上引起了极大的恐慌。

疯牛病是由称为 Prion 的蛋白质(PrP),即一种新型病原体“朊病毒”引起脑组织海绵状病变的疾病。目前认为与羊瘙痒病以及人类克-雅病(CJD)、阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病等都归类为由于蛋白质折叠异常,造成分子凝集、浓缩、沉淀所导致的一类疾病。美国加州大学的普鲁辛纳教授研究发现 Prion 不同于一般的病毒、细菌或寄生物,而且不通过传统“中心法则”的基因转录即可自行复制;并因确证疯牛病是由于这种“朊病毒”导致的脑组织海绵状病变,于 1997 年荣获了诺贝尔生理学或医学奖。“朊病毒”作为新一类病原体受到国际生物医学界的高度重视,同时也成为涉及蛋白质折叠、折叠病及与其密切相关的分子伴侣等的一个重要生命科学研究领域。

由于病牛病的致病因子对常规的处理具有强抵抗力,对动物感染性强,而且对动物无免疫原性,造成诊断困难,所以疯牛病的危害性极大。我国政府对此高度重视,已颁布多项法令和采取多种措施,严防疯牛病的传入。正是由于这些有效的措施,至今为止,我国尚未发现一例疯牛病。虽然目前疯牛病的发病率已经逐渐降低,但其潜伏期比较长,一些发病机制没有研究清楚,其对人的健康影响没有最终确定,我们的日常生活中不断地接触牛的许多制品,如食品、化妆品、药品等,说明疯牛病离我们是零距离,需要我们高度重视及预防。

综上所述,疯牛病虽然引起世界关注,但目前国内尚无一本有关疯牛病的专著。马文丽、郑文岭教授编著的《疯牛病的分子基础与临床》为大家提供了一本内容丰富和新颖的参考书,她深入浅出、细致地介绍了疯牛病的发现、分子机制、目前的诊断和治疗方法、流行病学情况以及疯牛病的发生给我们所带来的一些思考等方面的知识。书中所涉及的内容,既可满足一些专业人员和政策制定者对此领域的认识和了解的要求,对加强病原的检测、消毒等一系列措施具有指导作用,又可作为科普读物,增加人们对疯牛病的了解和认识,是值得向大家推荐的一本开卷有益的好书。



中国科学院院士

2003 年 1 月 28 日

前 言

20 世纪行将结束时,在欧洲乃至全世界出现了一次由疯牛病引起的恐慌。

疯牛病于 1986 年在英国首次报道,在短短十几年里,大约有 180 000 头牛发病,还有大量怀疑感染有疯牛病的牛,被波及的国家除了欧洲各国外,还有日本、蒙古等 20 多个国家。为了消除疯牛病,至少有 3 300 000 头牛被宰杀,这对于英国乃至整个欧洲来说,不论是在经济上,还是在人们的生活上都是一场灾难。在英国,疯牛病发生后,牛肉产量和产值下降一半。

引起恐慌的原因不仅在于此,关键在于它可以实验性的传染给其他动物,如鼠、猪、猫等,另外还有证据表明它可能引起人类一种新的综合征——变异克-雅病。此病与疯牛病、羊瘙痒病、克-雅病等神经系统退化性疾病有着相似的病理改变,病死率 100%,目前没有任何有效的治疗方法,严重地影响患者的生活质量。

疯牛病对人类来说是一个挑战,因为它的病因以及发病机制并没有完全被了解。目前越来越多的证据表明,疯牛病的病原是异常积聚的变构蛋白——朊蛋白(Prion protein, PrP; 也有人将其称为“朊病毒”),但其如何在体内复制、引起神经元病变的机制尚不明瞭,仍在进一步研究中。

本书的第一章主要介绍了疯牛病的起源和现状以及当疯牛病流行时,人们如何采取措施(主要指英国),还有疯牛病的发生给我们带来的一些思考。第二章首先介绍了一些生物学上基本的概念,以便让大家更好地理解后述内容。紧接着讲述了目前各种关于疯牛病可能发病机制的假说,其中详细描述了朊蛋白假说。第三章的内容是关于疯牛病的诊断方法和可能的治疗措施策略。由于疯牛病与其他神经退行性疾病具有相似性,所以已经被列为朊蛋白病家族之一。第四章讲述疯牛病的流行病学特征,在此根据这些资料,读者将了解到疯牛病与人类健康的关系。人们经历了疯牛病的流行,从中我们应该学到一些经验和吸取一定的教训,建立一套完整的预防措施,这一部分内容主要在第五章进行论述。第六章主要介绍了除疯牛病外其他的朊蛋白病,如羊瘙痒病、克-雅病、变异克-雅病等。

由于编写时间仓促,且我们的知识水平有限,书中难免有不足和错误之处,敬请广大专家与读者提出批评并予以指正!

编者

2002 年 9 月于广州

目 录

序

前言

第一章 疯牛病概述	1
第一节 疯牛病的起源与现状	2
一、疯牛病的发现	2
二、疯牛病的控制以及反刍动物饲喂禁令的提出	2
三、Southwood 工作组在防治疯牛病中所做的工作	3
四、BSE 传染性的进一步证实及采取的措施	4
五、对于相关产业的规范化管理	6
六、疯牛病与人类变异型克-雅病(v-CJD)联系的揭示	9
第二节 有关疯牛病的思考	10
第二章 疯牛病的分子机制	13
第一节 BSE 的科学背景	14
一、DNA、基因和染色体	14
二、蛋白质的折叠和降解	21
三、感染与免疫	22
第二节 疯牛病的致病因子	24
一、病毒假说	25
二、Nema 病毒假说	27
三、virino 和复制位点假说	27
四、朊蛋白假说	28
五、小结	42
第三节 疯牛病的致病机制	42
第三章 疯牛病的诊断与治疗	44
第一节 疯牛病的诊断	44
一、疯牛病临床症状	45
二、疯牛病的实验室检查	46
三、BSE 诊断研究进展	64
第二节 疯牛病的治疗	69
第三节 疯牛病的诊断与治疗展望	73
第四章 疯牛病的流行病学	74
第一节 BSE 的分布	74

一、时间分布	74
二、地区分布	75
三、流行特征	78
第二节 疯牛病的传播途径	79
第三节 疯牛病与人类健康	80
一、疯牛病传播的种属屏障	80
二、BSE 对人类的危险	81
三、食用牛肉的安全性	83
四、化妆品	85
五、药品	87
六、疯牛病感染的职业风险	90
第五章 疯牛病的预防	92
第一节 英国的经验与教训	92
一、经验	92
二、教训	95
第二节 预防	97
一、预防 BSE 在牛中的进一步传播	97
二、预防 BSE 在人类中的传播	102
第三节 我国的现状及应对措施	111
第四节 结语	113
第六章 其他朊蛋白病	116
第一节 动物朊蛋白病	117
一、羊瘙痒病	117
二、传染性貂脑病(TME)	122
三、慢性消耗性疾病(CWD)	122
第二节 人类朊蛋白病	123
一、克-雅病(CJD)	123
二、变异型克-雅病	134
三、Gerstmann-Straussler-Scheinker 综合征(GSS)	142
四、库鲁病(Kuru 病)	143
五、致死性家族失眠症(FFI)	144
参考文献	145
英汉术语对照表	153

第一章 疯牛病概述

在 20 世纪中叶以前,瘟疫一直是笼罩在人类头上的阴霾。从古至今,究竟有多少人被瘟疫夺去了生命不得而知,但上至古埃及的法老,下至近代多国皇帝,在当时虽富有天下,贵为一国之尊,却也难于幸免于难,普通的老百姓就更不用说了。人们通过现代的检查方法发现,西普塔法老的木乃伊一只脚严重变形,可能患有脊髓灰质炎;拉美西斯五世法老的脸上有一个个小坑,经检查曾患过天花,英国女王玛丽二世、法国国王路易十五、中国清朝顺治皇帝也都死于天花。18 世纪清朝乾隆年间,师道南曾这样描述鼠疫:“东死鼠,西死鼠,人间死鼠如见虎,鼠死不几日,人死如折堵……三人行未十几步,忽死两人横截路”,足见瘟疫横行时的凄惨景象。直到英国的乡村外科医生琴纳于 1796 年第一次将牛痘接种给一个男孩,并成功地防止了天花的发生,才使得人类看到了攻克各种瘟疫的曙光。尤其是在 20 世纪,科学家们通过不懈的努力,相继控制住了肺结核、麻风、脊髓灰质炎等诸多传染病的爆发流行,最为令人激动的是 1979 年世界卫生组织宣布,人类已经在全世界范围内消灭了天花,这使得人类的健康进入了一个新的历史阶段。统计资料表明,自从疫苗应用于人类以来,全人类的平均寿命提高了 15~20 岁。

然而,在人们为所取得的成绩感到欣慰的同时,一些新的瘟疫却悄悄地滋长起来,并在世界范围内造成了极大的恐慌。众所周知,随着 20 世纪六七十年代欧美国家倡导“性解放、性自由”,艾滋病在全球迅速蔓延,由于没有有效的预防和治疗措施,其发展速度甚是惊人。诸如埃博拉病毒等发病急、致死快、传染性强、没有有效治疗措施的瘟疫更是引起了人们的巨大恐慌。而近年来在英国出现的疯牛病(bovine spongiform encephalopathy, BSE)以及口蹄疫,在欧洲和整个世界造成了极大震动。这两种瘟疫像野火一样席卷英伦三岛,数以百万计的家畜被宰杀、焚烧、深埋,几近绝望的英国农民几乎被逼得想要自杀。英国作为一个盛产优良畜牧品种的国家更是名誉扫地,形象一落千丈,世界各国对英国畜产品紧闭大门,甚至连英国人出访都得接受一番消毒,有的国家的报纸甚至诅咒英国是“欧洲的麻风病人”。疯牛病与人类变异型克-雅病(variant CJD, v-CJD)的关系尚不十分清楚,截至 2002 年 8 月份,已发现的变异型克-雅病患者 124 例,死亡 114 例,由于其死亡率是 100%,且关系到西方人生活饮食习惯以及整个社会经济的稳定,因此得到了人们的高度重视。那么究竟什么是疯牛病?它是如何起源的?在近年来的发展状况如何呢?在本章中,我们将试着给读者以基本阐述。

第一节 疯牛病的起源与现状

一、疯牛病的发现

据科学家们估计,早在 20 世纪 70 年代英国就已经有疯牛病的散发病例出现了,但是由于病牛很快就死去,人们也不知是因何缘故而死,就忽视了将其上报给国家兽医部门。疯牛病真正引起了人们的重视是在 1986 年,第一头病牛是在英国东南部的一个小镇上出现的,农民们发现有一头牛得了怪病,在最初的一段时间里,病牛整日无精打采,随后又突然表现出烦躁不安,左摇右晃,不能站稳,步履踉跄,不能保持平衡的现象,最后口吐白沫,倒地不起而死亡。对这种从未见过的疾病他们感到甚是惊讶,立刻上报给了英国国家兽医部门,经过有权威的兽医的诊断,确诊这是一种新的疾病,但在当时人们对这种疾病的实质并未认识。

1986 年底,英国兽医实验中心(central veterinary laboratory, CVL)的病理学家在两个不同的牛群中发现并观察到了两头新发病牛脑组织中存在着退行性病变,由于以前在其他动物身上发现过类似的疾病,如羊瘙痒病(scrapie),因此他们认为这是发生在牛群中的传染性海绵状脑病,这些是疯牛病早期的研究状况。然而,出于种种原因,在疫情出现之初,英国政府对于疯牛病的调查与控制采取了消极的态度,直到 1987 年 5 月,疯牛病的消息已经无法掩盖的时候,政府才匆匆忙忙的派出一个由 CVL 流行病学研究室主任 Wilesmith 医生领导的调查小组进行调研。Wilesmith 做了大量的工作,并写了一份详尽的报告,汇报了疾病发生和流行的情况,但此时的疯牛病疫情已经发展到了很严重的地步。到 1987 年 12 月 15 日为止,已在 80 个农场里证实有 95 例患牛。Wilesmith 通过调查初步认为,在牛饲料中掺入的肉骨粉可能是导致爆发的主要污染源。到了 1988 年初,更多的事实使得他更加坚信这一观点,他推测是因为在牛饲料中混合了来源于瘙痒病患羊的肉骨粉,而其后对预混饲料生产商的调查问卷也基本证明了这一推断。Wilesmith 当时所做出的工作是值得肯定的,但我们今天看来,他的结论在某种程度上也对后来进行的研究以及政策的制定起了一定的误导作用,因为人们已经知道羊瘙痒病不会传染给人类,因此错误地假定疯牛病也不会传染给人类,这就为以后变异型克-雅病的出现埋下了祸根。

二、疯牛病的控制以及反刍动物饲喂禁令的提出

1988 年 5 月 18 日,根据首席兽医官员 William Rees 的建议,英国农业部长 John MacGregor 在控制疯牛病上做出了一个重要的举措,就是禁止将来源于反刍动物的

蛋白质添加到反刍动物的饲料中,这就是著名的反刍动物饲喂禁令(ruminant feed ban, RFB)。该禁令是在 1988 年 6 月 14 日颁布,7 月 18 日生效的。后来的事实证明,该禁令在根除疯牛病的过程中确实起到了非常重要的作用。至此为止,动物的健康得到了保护,但正如前面提到的,由于受“羊瘙痒病不会传染给人类,因此疯牛病也不会传染给人类”这种思想的影响,人们忽视了疯牛病可能对人类健康造成的威胁。随着疯牛病的蔓延,污染的牛源性食品、药品、化妆品已不知不觉地进入了人类的生活当中,而此时此刻无论是出于经济利益,还是出于其他目的,英国政府对于疯牛病对人类威胁的控制显然是非常不够的。

逐渐地,英国农渔食品部(ministry of agriculture, fisheries and food, MAFF)的官员也开始注意到 BSE 可能会对人类健康造成威胁。尽管以往的研究表明,羊瘙痒病是不会传染给人类的,但人们发现依此类推是不合适的,也就是说没有任何科学的证据表明 BSE 也同样不会传染给人类,到 1988 年 2 月 19 日为止,共有 223 个农场报告了 264 例的 BSE 病例。在 2 月 24 日 MAFF 的常务秘书 Derek Andrews 向 MacGregor 部长提出应该把 BSE 作为一种受严格监控的疾病,建立完善的报告体系,并且对那些因屠宰病牛而蒙受损失的农户给予经济上的补偿,但遗憾的是部长并没有接受这一建议。直到后来,随着越来越多的官员开始建议应实施疯牛病的分级报告制度,部长才采纳了这个方案。此外,值得一提的是,部长开始注意到 BSE 可能传染给人类,并且采纳了首席医学官员 Donald Acheson 的建议,开始着手研究 BSE 对人类健康的影响。

根据 Donald 的建议,成立了由 Richard Southwood 爵士领导的专门咨询组,从事 BSE 相关情况的调查和咨询。这个咨询小组在疾病的控制与监测以及相应法规的制定方面做了很多重要的工作,但是也不可否认,英国政府在控制疯牛病传播的过程中,不同政府部门的责任与应承担的义务是非常混乱的,这对于 Southwood 的调查小组来说也是一样,在工作的后期,他们承担了很多义务之外的责任,工作的开展也非常的复杂和困难。

三、Southwood 工作组在防治疯牛病中所做的工作

1988 年 6 月 21 日 Southwood 工作组向政府递交了一份草拟的工作报告,建议对所有表现出 BSE 症状的动物都必须宰杀,并应成立一个专门的委员会对这些动物的研究进行指导咨询。政府接受了这个建议,并于 1988 年 8 月 8 日,根据动物健康法令颁布了一条新的规定,就是必须宰杀所有表现出 BSE 症状的动物。对于因为宰杀而造成的损失,农民可以向政府申请 50% 的补贴,另外,宰杀之后,如果病理检查证明确认其患有 BSE,那么农民就可以获得 100% 的补贴。这个措施现在看来是非常重要和必要的,因为从表面上看来,是为了维护动物的健康而制定这个

政策,但事实上这种措施将可疑感染的牛肉从人类的食物链中排除出去了,从而在一定程度上保护了人类的健康。

随着监控措施得到加强,到 1989 年 1 月 13 日为止,共有 2296 例 BSE 病例在 1742 个农场中得到了确认。

Southwood 工作组于 1989 年 2 月 9 日将其报告递交给了部长。在这份报告中,该工作组基本同意 Wilesmith 在调查初期所提出的论断,也就是传染的来源可能是在牛的饲料中混合了患有瘙痒病病羊的肉骨粉。该报告中指出:“BSE 会对人类健康造成威胁的情况不太可能发生。”但与此同时他们也建议那些卫生安全部门和对人类以及动物健康负责的部门,要采取适当的方法来解决 BSE 可能带来的威胁,并指出婴儿食品加工部门尤其不要在他们的产品中掺入任何已知患有瘙痒病和可能具有感染性的反刍动物的内脏(包括胸腺在内)。Southwood 后来又在 2 月份澄清,他所指的内脏不包括肝脏和肾脏,政府接受了他们这一观点。在公布 Southwood 工作组报告的同时政府宣称,下次立法时将把在婴儿食品中含有报告中所提到的数种动物内脏视为违法行为。

该工作组还警告到,我们并没有办法采取足够的措施来防止那些在屠宰前尚未出现临床症状的动物来源的肉类污染人类的食品,因此需要采取进一步的措施来加大预防的力度,MAFF 部长在和多个官员进行密切磋商之后达成一致,并于 1989 年 11 月 13 日出台了一项重要的措施,也就是“特殊牛内脏(specified bovine offal, SBO)禁令”,规定在人类食品中禁止含有牛内脏。但该禁令同时也指出,对于年龄小于 6 月龄的牛来说,应被排除在禁令之外,这是根据在这个年龄段的羔羊还未曾发现过感染羊瘙痒病(因为疯牛病的资料与情况都是从羊瘙痒病推测而来的)。

四、BSE 传染性的进一步证实及采取的措施

在 1989 年 2 月 27 日,由 David Tyrrel 医师所领导的委员会宣布成立。该委员会的主要任务是为 BSE 的研究提供咨询和建议,这也是 Southwood 工作委员会的首要建议之一。Tyrrel 委员会召开了三次碰头会,并向政府的农业和卫生部长递交了一份“草拟报告”,在该报告中阐述了当时最需要进行研究的最需要弄清楚的问题。

但实际上这个报告直到 1990 年 1 月 9 日才正式发表出来。这主要是因为,此时启动这些研究的经费才刚刚到位,卫生部长 David Maclean 认为 Tyrrel 委员会所分析的项目是紧迫和有高度优先权的项目,应该立即纳入轨道进行研究。在研究的早期,实际上已经有一些证据证明 BSE 确实具有传染性。1988 年 9 月,科学家们通过将 BSE 病牛的脑组织接种至小鼠的大脑而使其患病,证实 BSE 具有跨种属传

播的可能性。1990年,用相同的方法,也证明可以在牛之间相互传播,而且人们的一个重大发现就是,BSE可以通过口服途径传给小鼠。

截止到1989年底,在英国10091例BSE病例得到证实。对此,人们表现出了莫大的焦急和恐慌,50%的补偿对于饲养牛的农民来说压力是非常大的,这也明显是进一步彻底控制疯牛病的巨大障碍。1990年2月14日,John Gummer继任MAFF部长,上任伊始,他就表示农民在屠宰可疑的患牛后,可以享有100%的补偿的权利,这也大大加速了处理可疑患牛的步伐。

1989年7月28日起,欧盟颁布禁令禁止英国出口出生于1988年7月18日以前的牛以及有感染嫌疑的雌牛产下的幼牛,这是欧盟第一次大量限制英国出口生牛。1990年3月1日,欧盟将出口生牛的年龄限制为不超过6月龄,而对牛肉进口国的要求是,应当确定这些牛肉是在此年龄段之前宰杀的。而对于在任何一个年龄段的感染了BSE的病牛和可能感染的病牛的后代都是明令禁止出口的。从1990年6月起牛肉也被列为禁止出口的对象。

与此同时,一些更深入的咨询和研究有关疯牛病与人类疾病关系的研究机构建立起来了。1990年4月3日,Tyrrell被任命为一个新的专家委员会——海绵状脑病咨询委员会(spongiform encephalopathy advisory committee, SEAC)的主席。这个委员会比Tyrrell委员会的成员更多,咨询范围更广。另外,该委员会还在与海绵状脑病有关的问题上给农渔食品部和卫生部提出建议。英国政府长期以来对这个咨询委员会是非常依赖的,认为该委员会能够提供“最科学的建议”用于制定有效的政策。

Southwood工作组提出的建议之一就是监督CJD病例,以确定CJD的发生例数会不会受到该地区BSE疫情变化的影响。这一建议是在1990年5月得到了落实,在爱丁堡西部总医院的神病学顾问Robert Will医生的牵头下成立了CJD监督委员会。

在1990年5月10日,有报道称一只暹罗猫死于海绵状脑病——这是迄今为止为人们所知的第一例猫科动物海绵状脑病(feline spongiform encephalopathy, FSE)。很快媒体就对这一消息大肆评论,推测这只猫感染了BSE,而下一个感染者就是人。首先做出反应的是亨伯赛德郡,该郡教育机构首先禁止在学校膳食使用牛肉,而其他的学校在得知猫被感染的情况后,也大为惊慌失措,都采用了该校的做法。首席医疗官员(chief medical officer, CMO)发布的声明和MAFF部长Gummer关于牛肉可以安全食用的说法完全失去了人们的信任。联合农业委员会发布了一项BSE的问卷调查,在收集了许多来自于BSE病例的关键参与者的证据后,该委员会在1990年7月12日报道,有太多的不知情者用绝对肯定的口气评论各种事,人们对于进食牛肉的危险性的看法似乎是没有根据地一边倒,政府此刻应该让人们恢复对吃牛肉安全性的信心。

1990年6月8日,欧盟委员会终于允许英国可以出口牛肉,但附加的规定是:对于带骨牛肉的产地必须在最近两年中未发现过疯牛病,去骨牛肉则要求来源于健康的牛体且去除其中的淋巴腺。

与此同时,英国国内对于已经禁止进入人类食品的 SBO 是否可以掺入到动物的饲料中展开了激烈的争论。很多宠物饲料的制造商都很自觉地在自己的产品中去除了 SBO 成分,英国农业供应贸易联盟(UK agricultural supply trade association, UKASTA),坚决促进通过一个禁令来禁止在包括猪和家禽等动物的饲料中加入 SBO,并号召其成员支持这一决定。而另一方面 MAFF 官员则反对这样的禁令,他们指出这没有任何科学根据。但在9月初,情况发生了急剧的变化,当 SEAC 正准备在这个问题上提出建议时,实验室里传出了更大的新闻,一头被接种感染了 BSE 脑组织的猪死于这种疾病,更使 SEAC 坚定了其决定,在紧急举行的会议上 SEAC 提出建议,作为一种预防措施,应严禁 SBO 进入到动物的饲料中。MAFF 由于早就预料到了这种事件发生的可能性,马上就出台了一个禁令,禁止将 SBO 掺入到动物饲料之中(动物 SBO 禁令)。在这一时期,含有 SBO 的饲料被禁止向欧盟出口,继之 1991 年 7 月又出台了禁止向第三世界国家出口含有 SBO 饲料的法令。

五、对于相关产业的规范化管理

在人们所关心的向 SEAC 咨询的各种问题中,其中最重要的就是关于屠宰场应如何进行运作。这主要是因为屠宰场里去除大脑和脊椎时(同时包括 SBO)可能会污染到其他部位的肉。同时,人们也担心在用机器获取得贴附在脊柱或骨头上残余的牛肉中,可能会混有脊柱的碎片,有可能造成进一步的污染。SEAC 建议,头部的肉应该在打开头颅取出大脑之前就分离,但是尚无办法保证和监督这一规则能够切实地执行下来。但他们确定这个政策应作为一个方针贯彻下来,并且从 1992 年 3 月开始,将之制定成为一个法规落实下来。

联合农业委员会的众多建议之一就是政府应该建立一个专业委员会以对动物养殖业进行整体的监督,并就这些生产饲料的部门进行规范化管理方面提出建议。对于怎样去贯彻这个建议一场争论随之发生,但在 1991 年 2 月 6 日 MAFF 宣布一个由 Eric Lamming 教授管理的动物饲养业的专家组成立。经过 14 次会议讨论,该机构于 1992 年 6 月 15 日作出一份报告。该专家组认为,目前的饲料制造行业在防止 BSE 病原体感染动物方面所做的工作是令人满意和值得肯定的。与此同时,他们特别指出,对于违反禁止给动物饲喂动物来源的蛋白方面,在目前阶段是没有足够的依据。该专家组还建议,应该成立一个独立的咨询委员会,来对饲料行业的生产进行专门的咨询。政府最初接受了这个建议,但随后又决定不对该建议进行实施。

通过屠宰和销毁患病的动物以及根据人类 SBO 禁令处理有潜在传染性(但看起来健康却处于 BSE 潜伏期)的动物,英国政府认为已经基本排除了 BSE 通过食物传染给人类的风险,并且政府也采取了措施来检测人类或动物使用的药品是否来源于潜在感染 BSE 牛的组织。另一方面,反刍动物饲养禁令保护了反刍动物,动物 SBO 禁令则保护了其他的动物。在这段时间里没有进一步来保护人类或者动物健康的主要措施出台。在 1992 年 3 月 SEAC 甚至告诉人们目前所采取的措施提供了对人类和动物健康有足够的安全措施。然而在相对平静的几年过去之后,人们发现这些措施并不是像预料的那样取得了相应地成果。

由于 BSE 有很长的潜伏期,因此在反刍动物饲喂禁令实施之前的一段时间里人们也许并没有看到任何的征象。在 1988 年 7 月,反刍动物禁令生效的时间里牛被感染的速率也仍然不为人们所知。Southwood 工作组在 1988 年的报告中报道,BSE 的病例正以每月 400 例递增,因此我们可以估测在禁令生效之前,牛的感染都是来源于患有瘙痒病的病羊,并且大约也就是以这个速率在增长。然而,对于 BSE 的再循环,即病牛的组织被炼制成肉骨粉,重新传入到牛类的食物链中导致的感染的速率还是不太清楚。

然而大量有关 BSE 病例感染速度的报告表明,在实施反刍动物饲喂禁令的几年之中,疯牛病的感染率并没有形成一个平台期,而是在不断的攀升。究竟是什么原因导致这样的结果呢?首先一个方面是由于 BSE 的潜伏期较长,另一个最为主要的原因就是上面提到的 BSE 再循环问题。

英国政府逐渐发现,他们不得不去处理比预期多得多的爆发性感染。但是更为令政府头疼的问题就是在禁令颁布之后出生的患牛(born after the ban, BAB),按照人们的设想来说,如果能完全履行禁令的要求,是不应该出现这种状况的,然而在 1991 年 3 月 27 日人们却发现了这样的患牛,这使得政府不得不怀疑是否在预防的某些方面出现了漏洞和问题,并且引发了进一步对于屠宰场和炼油厂的规范化管理。

寻找 BAB 可能的传染源时,CVL 流行病学专家进行了更为深入的研究,通过对多个病例的考察,基本排除了母婴垂直传染的可能性。因此人们估计,在禁令生效之前的较早期,BAB 传染源——反刍动物蛋白已经混入且在饲料厂的生产线上产生了污染,另外一种可能就是,农场主并未严格的履行禁令中的要求。这基本上是 1994 年时人们所持的观点,也就是反刍动物的饲料在饲料厂的生产线上受到了来自于非反刍动物饲料的污染。但实际上从 1990 年 9 月以后,当动物 SBO 禁令实施后,在任何反刍或非反刍动物的饲料中都不应含有污染的 SBO。

随着越来越多 BAB 的出现,使得人们的观点有了进一步的发展。CVL 经过调查多个新近发生的 BAB,得出了它们是通过饲料感染的结论,这些饲料在加工厂已经被反刍动物蛋白污染。这样的结论来源于两方面的证据:首先,CVL 找到了足够

的证据表明饲料厂在生产的过程中并没有完全遵照 SBO 禁令实施,这就使得反刍动物的饲料受到了 SBO 的污染;其次是从 1992 年开始的实验取得了一定的阶段性成果,人们发现一份 1 克的传染源——两粒胡椒子那么大的感染性组织——就足以使一头牛受到感染。

在面对交叉污染的问题时,MAFF 的官员在两个重要方面做出了重大举措,首先强调的重点就是应该更严格地执行动物 SBO 禁令,这就意味着中央政府的政策应该转换成为在屠宰场的强制执行。从 1995 年 4 月起,数以百计的地方行政机构建立了一种新的国家肉类卫生服务部门(meat hygiene service, MHS),并且对原来的法令进行了部分的修改,要求 SBO 通过一种特别的蓝色染色来加以区别,并一直使其与其他原料分离,同时要求提取 SBO 的工厂进行这样有利于控制 BSE 传播的分离。总结过程是冗长彻底的,新规章的简介一直到 1995 年 8 月才完成。他们的简介与 MHS 和兽医服务部制定的更严格的强制和监督规章互为补充。

其次,为了加强对饲料厂的监督,MAFF 也在积极寻求可以检测到痕量 BSE 污染的方法。然而,事实并未像他们期望的那样可以获得合适的方法,人们原先期望能在 12 个月里获得 ELISA 检验的完成,但直到 1994 年这种检验方法才投入使用,而实际上 ELISA 的方法也并非十分可靠。

尽管如此,近年来的流行病学调查表明,1989 年到 1994 年间,反刍动物饲喂禁令已经开始稳定地发挥作用了,疯牛病的发生数量呈逐年递减趋势,尤其是 1994 ~ 1995 年间采取的这些措施降低了疯牛病发生的数量。

1994 ~ 1995 年,在 BSE 对人类健康所造成的威胁方面又有新的发现。CVL 专家通过病理检查在一头 6 月龄小牛的回肠末端找到了感染灶,并调查出这例病牛是经口传播的。这引起了 MAFF 官员的重视,认为幼牛也有可能患病并威胁人类健康,于是就对 SBO 禁令进行了新的修改,规定年龄在 2 月龄以上牛的 SBO 不能供人类食用。

疯牛病的发生在 1992 ~ 1993 年达到了高峰,以后呈逐年下降的趋势,尤其是在 1997 年,下降的幅度达到 55%。这表明英国政府采取的措施尽管比较迟缓,但是还是非常有效的。1997 年 7 月 27 日欧盟委员会决定采取两个措施取代原来在英国的牛肉出口方面存在的限制。一是除了在前 6 年中没有发生 BSE 的地方外,一律不准出口生牛。另外一点就是,在前 6 年中出现过疯牛病的地区,出口牛肉必须剔骨,并除去骨周围组织。在此之前,欧盟委员会实际也曾两次修改法案:一次是在 1994 年 12 月,委员会做出决定在 1992 年 1 月 1 日后出生的牛的肉可以不用剔骨;另一次是在 1995 年 7 月规定年龄小于 30 个月的牛不用剔骨。

六、疯牛病与人类变异型克-雅病(v-CJD)联系的揭示

从1995年开始出现的一系列病例使人们开始怀疑进食感染性的牛肉可能会导致克-雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)的发生。这些CJD的病例大部分是发生在牧场工作的年轻人身上,而且他们的牧场无一例外地出现过BSE感染的牛群。这种CJD与以前的CJD明显不同,因为过去CJD通常是发生在中老年人身上的。英国有一些科学家对进食牛肉的安全性提出置疑,同时这些病例也引起了新闻界的广泛关注,但出于种种原因,政府依旧告诉人们,进食牛肉是安全的。

在1996年的前两个月里,年轻人罹患CJD的数量骤然增加,3月16日,SEAC向政府提出,目前在年轻人身上出现的这种CJD是一种变异型CJD(variant CJD, v-CJD),而且极有可能与在1989年未实行SBO禁令前进食受到BSE污染的牛肉有关。这使得英国政府高度紧张,针对进一步预防措施召开了一系列的部长联席紧急会议,并随即召开了政府内阁会议以及SEAC的咨询会议。3月20日,英国政府不得不公开宣布了1989年公布人类SBO禁令以前进食受BSE污染的牛肉,有发生v-CJD病例的可能性,同时宣布:年龄超过30个月的牛的肉必须剔骨并除去骨周围组织才可以出售,并绝对禁止在动物饲料中添加任何肉骨粉。很显然,这些事后的措施是不能使公众恢复信心的,两个星期之后,英国政府又不得不宣布年龄大于30个月的牛不可用于食用和加工成肉骨粉饲喂动物。

事实上英国政府的这一宣布在英国导致了一场牛恐慌的狂潮,通过一组统计数字我们可见一斑。从发现疯牛病到1996年3月20日为止,约有160 000头感染了BSE的牛被宰杀,而可疑感染被屠宰的患牛仅有30 000头。而在1996到1999年短短3年时间里,年龄超过30个月被宰杀牛的数量竟然达到了3 300 000头,这样的数目无疑是非常惊人的。同时这个消息也在整个世界掀起了轩然大波,各国纷纷禁止从英国进口牛肉,以法国为首的欧盟各国也纷纷达成了全面禁止英国出口活牛、牛肉及牛肉制品的决定。

截至2002年6月30日,据英国MAFF以及国际流行病学组织调查显示,全世界共发现疯牛病病牛185 874头,其中英国182 581头,其余波及到的国家有爱尔兰、瑞士、法国、比利时、卢森堡、荷兰、德国、葡萄牙、丹麦、意大利、西班牙、列支敦士登等,整个欧洲笼罩在一片牛恐慌之中。这对于英国乃至整个欧洲的畜牧业来说不啻是一场灾难,因为英国人曾以他们的养牛业和牛肉为自豪的。

从20世纪初开始,英国各地的牧场主和养牛专业户就都在畜牧业科学家的指导下进行了牛的品种改良。经过一代又一代的努力,终于培育出来了优良品种的牛,这些牛体重大,瘦肉多,肉质鲜嫩,而且产奶量大,奶味鲜美,营养丰富,这些遗传基因科学的结晶让英国人引以为荣。在疯牛病爆发之前英国每年的牛肉产量为