



沈阳市优秀自然
科学著作资助项目

疯牛病防治技术与政策比较研究

Comparative Study of Mad Cow Disease Prevention and Control Technology and Policy

宋有涛 宋效中 著



辽宁科学技术出版社
LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

疯牛病防治技术与政策比较研究

宋有涛 宋效中 著

辽宁科学技术出版社

沈 阳

沈阳市优秀自然科学著作资助项目

© 2013 宋有涛 宋效中

图书在版编目(CIP)数据

疯牛病防治技术与政策比较研究 / 宋有涛, 宋效中著. —沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2013.7

ISBN 978-7-5381-8105-0

I. ①疯… II. ①宋… ②宋… III. ①牛病—传染病—脑病—防治—对比研究—世界 IV. ①S858.23

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第135225号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路29号 邮编: 110003)

印刷者: 沈阳新华印刷厂

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 185mm × 260mm

印 张: 12.5

字 数: 270千字

印 数: 1~2000

出版时间: 2013年7月第1版

印刷时间: 2013年7月第1次印刷

责任编辑: 李伟民 乔志雄

特邀编辑: 王奉安

封面设计: 嵘 嵘 解 龙

责任校对: 李 霞

书 号: ISBN 978-7-5381-8105-0

定 价: 36.00元

联系电话: 024-23284360

邮购热线: 024-23284502

<http://www.lnkj.com.cn>

前 言

疯牛病 (Mad Cow Disease), 又称为牛海绵状脑病 (Bovine Spongiform Encephalitis, BSE), 是动物传染性海绵样脑病 (Transmissible Spongiform Encephalitis, TSE) 中的一种。疯牛病为朊病毒引起的一种亚急性进行性神经系统疾病, 通常脑细胞组织出现空泡, 星形胶质细胞增生, 脑内解剖发现淀粉样蛋白质纤维, 并伴随全身症状, 以潜伏期长、死亡率高、传染性强为特征。该病自 1985 年在英国首次发现以来, 逐渐在世界范围内蔓延开来, 对养牛业、饮食业以及人的生命安全造成巨大威胁。20 世纪 80 年代中期至 90 年代中期是其暴发流行期, 截至 2004 年, 仅英国已经确诊的病牛就有 179 000 头, 涉及 35 181 个农场, 共屠宰和焚烧病牛 1 100 多万头, 经济损失达数百亿英镑。20 多年来, 疯牛病已扩散到了欧洲、美洲和亚洲的 31 个国家, 受到疯牛病牵连的国家有 100 多个, 造成了巨大的经济损失和社会恐慌。虽然动物朊病毒存在着种属屏障, 但其限制并不严格, 将疯牛病病牛脑组织匀浆接种给绒猴或猿等灵长类动物, 可使之发生神经症状, 大脑病变呈海绵状。近年来, 克—雅氏病在欧洲发病率比过去几十年增长了 10 倍以上, 这种增长目前被高度怀疑为是由接触或食用朊病毒感染的牛内脏所引起的 (由疯牛病所引起的克—雅氏病在医学上被称为新型克—雅氏病)。另据部分科学家推测, 疯牛病的发源国英国已约有 50 万人潜在感染新型克—雅氏病, 这些人可能都处于长短不同的潜伏期中, 如果处理不当, 到 2020 年以后, 新型克—雅氏病将成为比艾滋病还要可怕的世界性的特殊传染病。

迄今为止, 虽然在中国尚未出现朊病毒引发的疾病的报道, 但是 2001 年 9 月, 日本成为亚洲地区第一个发生疯牛病的国家, 标志着疯牛病危机从欧洲开始转到了亚洲。10 a 间, 日本共报道了 36 例疯牛病病例。近年来, 疯牛病在亚洲逐渐走向平息, 可是随着 2010 年 12 月中国台湾媒体报道了亚洲第 1 例新型克—雅氏病的疑似病例, 2011 年 11 月韩国确认首个医源性克—雅氏病患者死亡病例, 一时间, 疯牛病能否在亚洲特别是东亚地区人类中传播又掀起新一轮的恐惧和质疑。随着在各个领域中的国际交流与合作的与日俱增, 中国仍然存在着相当大的感染外来疯牛病的潜在威胁。届时一旦感染, 必将极度冲荡中国的社会稳定和经济发展。回顾 2003 年“非典”病毒 (SARS) 的流行与蔓延在中国造成的巨大损失, 2005 年至今禽流感病毒又在中国的许多地区发生, 对国民的安全和中国经济的发展造成了巨大威胁。疯牛病与上述两类病毒性疾病的相似之处在于其病原都是起源于动物 (特别是人类食用的动物), 这些病毒首先在动物物种内传播, 在人类对动物生长自然环境进行了长期累积的非合理性改造后, 进而通过基因突变等方式打破种间屏障, 形成能够感染人体的变种病毒, 最终对人类的生命健康造成巨大

的威胁。因此,不仅要全面开展疯牛病防治技术的研究,开发出预防和治疗疯牛病的药物,更需要我们在科学的基础上制订合理的法规和制度隔离朊病毒的传染源以及控制其传播途径,这将具有重大的科学意义和实践价值。

近20年来,随着我国政府对疯牛病防治问题的重视,有关疯牛病防治的基础研究、应用研究和政策研究获得迅速发展,发表了一大批高水平的学术论文。但有关这个方面的综合性专著很少,以往有关的书籍也仅仅涉及一些相关的内容。无论从事疯牛病基础和应用研究的科研人员、畜牧养殖的技术人员、大专院校相关专业的师生,还是政府的卫生防疫等部门的工作人员,都迫切需要一本能够较全面反映疯牛病防治技术与政策研究内容的参考书。本书将对该领域所涉及的内容给出一个全面系统的介绍,从交叉学科特点和获取知识的规律出发,由近及远,由浅入深,以点带面,力求系统和全面。

本书共分两大部分。第一部分为疯牛病防治的技术研究,第二部分为疯牛病防治政策比较研究。

本书的出版得到了沈阳市科学技术协会优秀自然科学专著出版基金的资助。其主要研究内容得到了教育部人文社会科学研究项目(08JC790053)、韩国高等教育财团辽宁大学亚洲研究中心的资助。其部分研究内容得到了国家自然科学基金项目(30970152, 30600113)、辽宁省教育厅优秀人才培养计划(2009R26)、辽宁省自然科学基金(20072002)的支撑和支持。

本书由我与燕山大学经济管理学院教授、博士生导师宋效中合著而成,宋效中教授侧重于疯牛病防治政策比较研究部分。另外,我十分感谢其在美国国家卫生研究院朊病毒实验室的博士后导师 Daniel C. Masison、高级研究员及实验室主任美国科学院院士 Reed B. Wickner 多年来的热心指导,感谢辽宁大学生命科学院、环境学院和辽宁省动物资源与疫病防治重点实验室相关教师的大力支持和帮助,感谢辽宁科学技术出版社为本书出版付出的辛勤劳动。另外,在本书撰写期间,辽宁大学科研处的江晶,我所指导的研究生徐韦韦、赵冬楠,宋效中指导的研究生李玉菡、王国伟等都曾帮助过收集资料、整理、校对,做了大量烦琐的工作。我对他们的鼎力相助表示由衷的感谢。

在本书写作过程中,我参阅了国内外许多有关方面的学术论文、综述,得到了许多信息和启发,受益匪浅,从而使这部书得以按计划完成,参考的文献均在本书参考文献中列出,我想借此书出版之际向各位表示衷心的感谢。

本书可作为国内疯牛病防治技术与政策比较研究的参考用书,希望本书能够为我国疯牛病预防作出绵薄贡献,我将感到欣慰与满足。由于本书研究难度较大,其中许多问题仍在研究和探索阶段,加之作者水平有限,虽经几次修改,难免有许多不足和缺陷,敬请读者、专家、同行朋友惠予指正。

宋有涛

2013年4月

目 录

1 疯牛病概况	001
1.1 疯牛病的发现	001
1.2 疯牛病的症状	002
1.3 疯牛病的病原	003
1.4 疯牛病的传染性	004
1.5 疯牛病的发病情况	005
1.6 疯牛病防治的难题	006
1.7 疯牛病会不会“疯”传中国	007
参考文献	008
2 疯牛病溯源	010
2.1 羊搔痒病的发现史	010
2.2 库鲁病的发现史	011
2.3 克—雅氏病的发现史	014
2.4 疯牛病是如何发生的	015
2.5 疯牛病的发展简史	017
2.6 人类疯牛病——新型克—雅氏病的发现史	020
2.7 疯牛病的病原——朊病毒的发现史	021
参考文献	024
3 疯牛病的流行病学研究	025
3.1 疯牛病的传播途径——肉骨粉	025
3.1.1 什么是肉骨粉	025
3.1.2 肉骨粉的生产工艺对朊病毒的影响	026
3.1.3 肉骨粉与疯牛病的成因	027
3.2 疯牛病的传播方式	028
3.2.1 经口传播	029
3.2.2 垂直传播	029
3.2.3 血液传播	030

3.2.4	医源途径传播	030
3.2.5	其他传播方式	030
3.3	疯牛病在牛群中的分布特点	031
3.3.1	疯牛病在不同类别牛群中的分布	031
3.3.2	疯牛病在牛群中的性别分布	031
3.3.3	疯牛病的发生与牛群大小的关系	031
3.3.4	疯牛病病例的年龄分布	032
3.3.5	出生月份与疯牛病的关系	032
3.4	疯牛病的诊断	032
3.4.1	临床诊断	032
3.4.2	病理诊断	033
3.4.3	实验室诊断	034
3.4.4	鉴别诊断	035
3.5	人朊病毒疾病的诊断	035
	参考文献	036
4	疯牛病的发病机理	037
4.1	朊病毒的结构	037
4.2	朊病毒的生理功能	038
4.3	致病型朊病毒的特性	039
4.4	朊病毒构象转化的机理	040
4.5	朊病毒的复制增殖过程	042
4.5.1	Gajdusek的“异常蛋白质晶核模型”假说	042
4.5.2	Prusiner的“催化模型”假说	042
4.5.3	Lansbury的“聚合模型”假说	042
4.5.4	Fred的“构象模式”假说	042
4.5.5	Wickner的酵母朊病毒假说	043
4.5.6	Yang的蛋白氧化反应假说	043
4.5.7	Weissman的联合假说	043
4.6	朊病毒的致病机理	044
4.6.1	PrP ^{Sc} 的神经毒性	044
4.6.2	PrP ^{Sc} 导致功能缺乏	044
4.6.3	PrP ^{Sc} 与氧化还原铁	044
4.6.4	PrP ^{Sc} 阻塞了酶通道	045
4.6.5	PrP ^{Sc} 致病的相关媒介	045
4.7	动物体内的朊病毒感染机理	045

4.7.1	朊病毒如何由肠道进入机体内环境	045
4.7.2	朊病毒的胞内转运机制	046
4.7.3	朊病毒感染的外周靶器官	046
4.7.4	朊病毒的胞内聚集与复制	046
4.7.5	朊病毒的神经入侵	047
4.7.6	中枢神经系统 (CNS) 感染机理	047
4.7.7	局部组织 PrP ^{Sc} 聚集分布与 PrP ^{Sc} 对神经组织损伤的关系	048
4.7.8	细胞因子、化学因子对朊病毒神经侵袭的影响	049
4.7.9	炎症反应与朊病毒转运及朊病毒复制的关系	049
4.8	朊病毒的演化	050
	参考文献	051
5	抗朊病毒药物研究进展	052
5.1	抗朊病毒药物筛选模型的研究进展	052
5.1.1	基于动物实验模型的抗朊病毒药物筛选	052
5.1.2	基于动物细胞模型的抗朊病毒药物筛选	053
5.1.3	基于无细胞体系模型的抗朊病毒药物筛选	053
5.1.4	基于酵母细胞模型的抗朊病毒药物筛选	054
5.1.5	基于朊病毒蛋白与药物相互作用的计算机虚拟筛选	054
5.1.6	抗朊病毒药物筛选模型研究的前景	055
5.2	多糖类化合物	056
5.2.1	糖胺聚糖及其类似物	056
5.2.2	环糊精	057
5.3	杂环化合物	058
5.3.1	卟啉及其金属配合物	058
5.3.2	氨基唑化合物	059
5.3.3	吩噻嗪衍生物和吡啶衍生物	059
5.3.4	菲啉衍生物	059
5.3.5	生育酚及衍生物	060
5.3.6	其他杂环化合物	060
5.4	抗生素类化合物	062
5.4.1	两性霉素 B (AmB)	062
5.4.2	四环类抗生素	063
5.5	其他化合物	063
5.6	抗体	063
5.7	抗朊病毒药物的应用前景	064

参考文献	066
6 欧盟疯牛病防治的政策	070
6.1 欧盟疯牛病的基本情况	070
6.1.1 欧盟疯牛病基本疫情	070
6.1.2 欧盟疯牛病对经济和社会的影响	070
6.1.3 欧盟疯牛病对政治的影响	073
6.1.4 欧盟对疯牛病在管理上的教训	076
6.2 欧盟对疯牛病实施的科学研究	076
6.3 建立完善的疯牛病防治管理体制	078
6.3.1 建立地域性疯牛病风险评估 (GBR) 体系	078
6.3.2 欧盟实行积极的检测计划及快速预警系统	080
6.3.3 欧盟采取了行之有效的防控措施	082
6.3.4 欧盟实施了统一严格的质量安全体系	084
6.4 欧盟出台的有关计划、法规及条例	085
6.4.1 欧盟成立了完善的食物质量控制管理机构	085
6.4.2 建立了新的欧盟食物法律体系	087
6.4.3 欧盟出台《食物安全法》	087
6.4.4 在畜产品市场流通领域实施追溯制和标签制	088
6.4.5 与非欧盟国家签署统一的国际协定	090
6.5 欧盟对疯牛病的监控机制	090
6.5.1 牛群的监控	090
6.5.2 饲料环节的监控	091
参考文献	092
7 北美疯牛病防治的政策	093
7.1 北美疯牛病的基本情况	093
7.1.1 北美疯牛病基本疫情	093
7.1.2 疯牛病对北美经济、政治和社会的影响	093
7.2 针对疯牛病开展的科学研究	094
7.3 政府采取了有效的应对措施	095
7.3.1 面对疫情反应迅速	095
7.3.2 制定了严密周详的监测计划	096
7.3.3 资源充分共享, 信息服务高效、透明	098
7.3.4 媒体进行了强有力的监督	099
7.4 政府出台的战略、计划、政策、方针	099

7.4.1 美国的法律规定	100
7.4.2 美国的饲料安全监管体系——多部门分工模式	101
7.4.3 加拿大的饲料安全监管体系——单部门主导模式	101
7.4.4 加拿大出台了《加拿大食品检验局法》	103
参考文献	104
8 东亚疯牛病防治的政策	105
8.1 东亚疯牛病疫情的基本情况	105
8.1.1 基本疫情	105
8.1.2 疯牛病对东亚地区社会经济的影响	107
8.2 日本政府采取的控制和消灭措施	110
8.2.1 对饲料进行溯源调查	110
8.2.2 及时清除传染源, 切断传播途径	110
8.2.3 大范围回收化妆品和药品	111
8.2.4 成立了由专家组成的食品安全委员会	111
8.2.5 迅速设立移动控制和监督区, 防止疫情进一步扩散	111
8.2.6 不遗余力地开展全国范围的监测	111
8.2.7 加大宣传与国际交流	112
8.2.8 组建疯牛病专攻研究小组	112
8.3 日本政府疯牛管理的经验	112
8.3.1 日本动物防疫法规完善健全	113
8.3.2 日本管理机构体制科学高效	113
8.3.3 日本切断疯牛病传播途径的措施果断有力	113
8.3.4 日本推行依靠科技、高起点的疫情动态管理	114
8.3.5 日本出台畜禽个体标志和档案制度	114
8.4 韩国政府疯牛病防控政策完善的历程	114
8.4.1 全面禁止从欧洲30个国家进口牛、羊等反刍动物、牛肉、 牛肉制品、肉骨粉饲料等	114
8.4.2 修改相关立法	115
8.4.3 组织成立专门的对策机构	115
8.4.4 有关部门加强分工、协助	116
8.4.5 实施牛与牛肉可追溯性法案	116
8.5 疯牛病在日本及亚洲流行趋势的分析	116
参考文献	118

9 OIE对疯牛病防治的要求及世界各国防疫政策比较	119
9.1 疯牛病防治政策国际一体化的重要性	119
9.2 OIE对疯牛病防治的要求	120
9.2.1 世界动物卫生组织对疯牛病的监测位点要求	121
9.2.2 世界动物卫生组织对疯牛病的检疫要求	122
9.2.3 世界动物卫生组织针对疯牛病制定的相关标准	123
9.3 按内容分世界各国疯牛病防疫政策的比较	134
9.3.1 活牛及牛产品的进口政策	134
9.3.2 BSE病例申报和感染牛的扑杀、销毁政策	135
9.3.3 BSE的监测	135
9.3.4 饲料禁令	136
9.3.5 牛废弃物的炼制	137
9.3.6 特定风险物质(SRM)定义和屠宰中的去除	137
9.4 按国别分世界各国疯牛病防疫政策的比较	138
9.4.1 欧盟的安全管理	138
9.4.2 加拿大的安全管理	138
9.4.3 美国的安全管理	139
9.4.4 荷兰的安全体系	139
9.4.5 瑞典的疯牛病控制体系	140
参考文献	140
10 我国疯牛病防治的现状和问题	141
10.1 我国疯牛病防治的现状	141
10.1.1 我国尚无疯牛病疫情	141
10.1.2 我国疯牛病防治的科研成果	142
10.2 我国的疯牛病防治体制及主要措施	142
10.2.1 积极开展疯牛病的监测工作	142
10.2.2 加快建设疯牛病信息报告制度	143
10.2.3 加强进出境检疫工作	144
10.2.4 加强学科合作,共同应对疯牛病	144
10.2.5 加大宣传力度,普及科学知识	144
10.2.6 加快兽医体制改革	144
10.3 我国政府针对疯牛病采取的政策变化	144
10.3.1 发布禁令,禁止进口	145
10.3.2 限制动物源性饲料饲喂反刍动物,切断疯牛病传播途径	145

10.3.3 建立风险评估机制	145
10.3.4 加强对疯牛病的监控	146
10.4 我国当前疯牛病防治存在的问题	146
10.4.1 饲养环境存在的问题	147
10.4.2 饲料加工存在的问题	147
10.4.3 屠宰产品存在的问题	148
10.4.4 肉制品加工中存在的问题	148
10.4.5 管理机构及管理人员素质对疯牛病防治的影响	149
10.4.6 进口检疫存在的问题	150
10.4.7 科学研究尚需解决的问题	151
10.4.8 我国疫病体系存在的问题	152
10.4.9 疯牛病知识宣传普及存在的问题	153
10.5 我国如何进一步完善疯牛病防范措施与政策	154
10.5.1 政策方面	154
10.5.2 检测方面	154
10.5.3 制度管理方面	155
10.5.4 对截获的非法进境冻肉分类处理	155
10.5.5 疯牛病防范措施要以动应变,动静结合	156
参考文献	157
11 疯牛病的风险评估研究	158
11.1 国家疯牛病风险状态评估理论与方法	158
11.1.1 欧盟GBR疯牛病风险状态评估方法	158
11.1.2 OIE疯牛病风险评估方法	159
11.2 我国疯牛病的安全风险评估	160
11.2.1 疯牛病的安全风险因子	161
11.2.2 动物流行疾病预警基础体系建设	162
11.2.3 我国疯牛病风险评估模型	163
11.3 《中国疯牛病风险分析与评估》报告	163
附件:中国疯牛病风险分析与评估(节选)	165
参考文献	186

1 疯牛病概况

疯牛病 (Mad Cow Disease), 医学上称为牛海绵状脑病 (Bovine Spongiform Encephalitis, 简称 BSE), 是动物传染性海绵状脑病中的一种, 是主要发生在成年奶牛中的一种亚急性进行性神经系统疾病, 以潜伏期长、病情逐渐加重、中枢神经系统退化、最终死亡为特征。疯牛病于 1985 年首先在英国发现, 然后传播到欧洲及世界多个国家和地区, 给全世界的养牛业造成了巨大损失, 并影响到牛源材料相关的工业。特别是随着疯牛病的流行, 由同一致病因子引起的人的新型克—雅氏病 (俗称人类疯牛病) 出现, 导致了全世界对疯牛病的恐慌, 给动物和人类健康及国际政治经济等领域带来全球性影响。

1.1 疯牛病的发现

疯牛病是一种食源性、慢性、传染性、致死性的人畜共患病, 可以追溯的英国第 1 例疯牛病案例是 1985 年 4 月 25 日由英国兽医惠特克记录的^[1]。那是一个春天的早晨, 惠特克用“十分不快乐”来描述世界上第 1 个有记录患有疯牛病的奶牛。他回忆着, 位于英国肯特郡中部的普仑顿庄园有位奶农打来电话说, 有头母牛举止怪异, 拜托我过去看一看。惠特克说: “一有人接近, 它就躲开。它原本很安静, 现在却变得有攻击性, 非常紧张, 会撞击其他母牛, 很难控制。同时它的身体协调也变得很差; 被驱赶的时候, 它会摔倒, 后腿尤其不稳, 脚步东倒西歪。”经过惠特克的初步诊断是患了卵巢囊肿, 经过一段时间的治疗, 该奶牛的病情有所好转, 但是隔了数周之后, 这头奶牛步履蹒跚和摔倒的情况更加严重了。于是, 惠特克医生开始怀疑是饲料中缺少了镁, 便尝试在饲料中添加了镁, 但是这头病牛的病情仍然没有好转。最终, 牛还是死了, 被屠宰后送去做了饲料。接下来 18 个月中, 在同一个庄园里又有 7 头奶牛生病死亡。到 1986 年, 英格兰西南部的 3 个郡中都发现了相似病例, 均无法救治, 消息迅速在相关产业中传开。这在一定程度上引起了相关领域专家们的重视, 随后英国农渔食品管理局实验室展开了调查。到 1987 年夏季, 他们终于在患病奶牛的脑组织样本匀浆中找到了“羊瘙痒病原纤维”, 这项结果以简短的报告形式刊登在 10 月的英国《兽医记录》期刊上, 英国著名兽医学专家威塔尔将之命名为“牛脑部海绵化病”, 俗称疯牛病。疯牛病这个名字开始成为媒体的头条, 那时候人们并不害怕这种疾病, 许多漫画家用这个题材表演自己的才华, 笔下不断出现动作错乱、神情癫狂、黑白花斑的牛, 一时之间, 英国疯牛形象传遍世界 (图 1-1)。在报刊终于厌倦了疯牛的形象后, 该疾病也完成了它的积累阶



图 1-1 以疯牛病为题材的漫画

段，暴发已经不可避免。到1987年年底，疯牛病蔓延到英格兰和威尔士各地的牛群，有420例确认的病例。更为可怕的是，在接下来的几个月里，疯牛病的病例每个月都在上升，传染趋势显示疾病将呈指数式增长，到1992年达到最高峰^[2]。

1.2 疯牛病的症状

疯牛病的病程一般为14~90 d，潜伏期长达4~6 a，这种病多发生在4岁左右的成年牛身上。迄今本病尚无法治疗，病牛最终倒地死亡（图1-2）。



图 1-2 疯牛病病牛

疯牛病可表现为神经症状和全身症状，神经症状常较全身症状出现更早。常见的神经症状有行为异常、共济失调和感觉过敏。行为异常主要表现为离群独处、焦虑不安、恐惧、狂暴或沉郁、神志恍惚、不自主运动（如磨牙、肌肉抽搐、震颤和痉挛等）、不愿通过水泥地面、拐弯、进入畜栏、过门或挤乳等。病畜当有人靠近或追逼时往往出现

攻击行为，这也是其俗称疯牛病的一个重要原因。

疯牛病的共济失调主要表现为后肢运动失调，于急转弯时尤为明显。患牛快速行走时步态异常，同侧前后肢同时起步，而后发展为行走时后躯摇晃、步幅短缩、转弯困难、易摔倒，甚至起立困难或不能站立而终日卧地。感觉过敏常表现为对触摸、光和声音过度敏感，用手触摸或用钝器触压牛的颈部、肋部时，病牛会异常紧张、颤抖；用扫帚轻碰后肢，也会出现紧张的踢腿反应；病牛听到敲击金属器械的声音，会出现震惊和颤抖反应；病牛在黑暗环境中对突然打开的灯光，会出现惊恐和颤抖。这是疯牛病病牛很重要的临床诊断特征。50%的病牛在挤乳时乱踢乱蹬。在安静环境中，病牛感觉过敏症状明显减轻，其他神经症状也可有所缓解^[3]。

70%~73%的病牛出现的全身症状是体重下降和产奶量减少，绝大多数病牛后期出现心率缓慢（平均50次/min），呼吸频率增快，强直性痉挛，粪便坚硬，两耳对称，性活动困难。从最初出现症状到患牛死亡或急宰，病程可持续几周至12个月^[4]。

病理解剖肉眼变化不明显，肝脏等实质器官多无异常。病理组织学变化主要局限于中枢神经系统，其特征主要有：脑干灰质两侧呈对称性病变，脑灰质呈空泡变性、神经元消失和原胶质细胞肥大，神经纤维网有中等数量、不连续的卵形和球形空洞，神经细胞肿胀成气球状，细胞质变窄。另外，还有明显的神经细胞变性及坏死。神经细胞发生凋亡并形成空泡状结构，使有关信号传导发生紊乱，从而使动物表现出自主运动失调、恐惧、生物钟紊乱等神经症状^[5]。

1.3 疯牛病的病原

早期的研究没有成功分离到疯牛病和其他相关疾病的病原，也没有检测到与感染有关的免疫反应。虽然提出了杀虫剂和自身免疫反应等假说，但这些理论都不能解释疯牛病病原的特性。20世纪80年代，美国生物学家普鲁塞纳在疯牛病的研究中发现疯牛病的传染完全是朊病毒（又称朊蛋白），一种奇特的无核酸的蛋白侵染颗粒的作用，而没有其他基于RNA或DNA的作用。普鲁塞纳因此提出了“蛋白质唯一论”假说，显然这与通过DNA或RNA的作用实现传染的传统概念截然不同。“蛋白质唯一论”的实质就是疯牛病的传染是信息通过致病朊蛋白（PrP^{Sc}）流向正常蛋白（PrP^C）的过程。当正常朊蛋白PrP^C构象异常变化时可形成致病朊病毒PrP^{Sc}，PrP^C与PrP^{Sc}的蛋白质一级结构与共价修饰完全相同，但二级和三级结构不同（图1-3）。PrP^C主要由 α 螺旋组成，表现为蛋白酶消化敏感性和水溶性，而PrP^{Sc}主要由 β 折叠组成，对蛋白酶消化具有显著的抵抗能力，并能够聚集成淀粉样的纤维状结构。PrP^{Sc}一旦形成，可诱导更多正常的PrP^C向致病的PrP^{Sc}转变，上述构象转变导致神经退化和病变，该假说为朊病毒疾病独特的传播行为提供了合理的解释。1997年，普鲁塞纳因为疯牛病病原朊病毒的发现及在朊病毒研究方面出色的成果，获得了诺贝尔生理学医学奖^[6]。

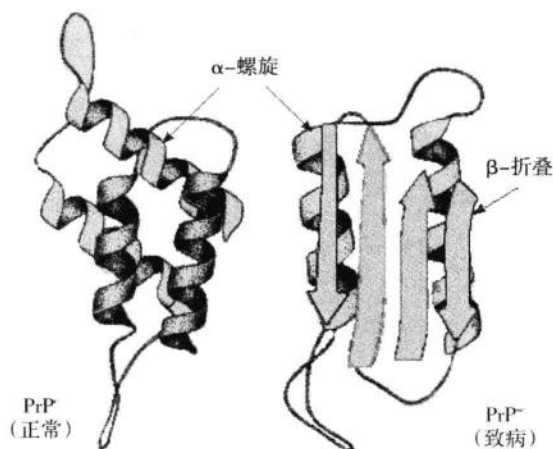


图 1-3 正常和致病朊病毒的蛋白结构示意图

朊病毒主要分布在病牛的脑、颈部脊髓、脊髓末端等中枢神经系统，脾、淋巴结、肌肉和血液中较少，除此以外，包括外周神经在内的 40 多种组织中都很难检测到其分布。研究表明，1 g 疯牛病病牛的脑组织经口摄入就可引起牛发病，而 1 g 纯的朊病毒抽提物可使 1 000 万头牛感染发病。朊病毒可被 2% ~ 5% 的次氯酸钠或 90% 的石炭酸经 24 h 处理灭活，而紫外线、离子辐射、超声波、非离子型去污剂、蛋白酶等能使普通病毒灭活的理化因子却具有较强的抗性。SDS、尿素、苯酚等蛋白质变性剂能使之灭活，而高温（134 ~ 138 ℃）30 min 不能使其完全灭活。乙醇、福尔马林、双氧水、酚等均不能使其灭活，如 37 ℃ 下 20% 福尔马林处理 18 h 或 0.35% 福尔马林处理 3 个月不能使其完全灭活，室温下在 10% 的福尔马林中可存活 28 个月，病牛脑组织经常规福尔马林固定，不能使其完全灭活。动物组织中的病原，经过油脂提炼后仍有部分存活。病原在土壤中可存活 3 年，紫外线、放射线均不能使其灭活，氯仿和甲醇能使其感染性降低。另外，朊病毒无免疫原性：机体感染后不发热，不发生炎症反应，不产生免疫应答^[7-8]。

目前，朊病毒在病毒分类上被归入亚病毒因子。朊病毒除了能引起疯牛病以外，还能引起人的库鲁病、克—雅氏病、格—史氏综合征和致死性家族失眠病以及动物中的羊瘙痒病、鹿慢性萎缩性脑病和貂的传染性脑病等，医学上将这一类疾病统称为朊病毒病^[2]。

1.4 疯牛病的传染性

英国于 1987 年 4 月开始疯牛病的流行病学研究，当时史密斯医生率领的中央兽医实验室传染病学专家调查了大量可能导致疯牛病或影响其发生的因素。研究表明，疯牛病的流行模式是典型的具有共同来源的流行病。被调查的所有疯牛病病例唯一的共同特征是使用了商业生产的肉骨粉复合饲料（用动物的肉、内脏、血液、凝胶和脂肪制成的饲料）（图 1-4）。由于奶牛群使用这种饲料的量大于肉牛群，而奶牛群疯牛病的发生率大大高于肉牛群，从而表明疯牛病是由肉骨粉引起的，随后用浓缩的肉骨粉

饲料饲喂犊牛的试验为此结论提供了可靠证据。1997年4月,海绵状脑病咨询委员会在详细评价了7年的流行病学研究数据后,发现疯牛病临床发病母牛所生犊牛发生疯牛病的概率比正常对照牛高9.6%。另一项研究发现,母牛出现临床症状后所生犊牛发生疯牛病概率最大,而在临床症状出现前则很小,在临床症状出现前2 a所生的犊牛与正常犊牛之间没有差别^[1, 9]。因此认为疯牛病可能存在母源性传播。



图1-4 关于肉骨粉与疯牛病的漫画^[1]

目前,已经发现疯牛病病原自然感染的宿主有牛科的家牛、尼牙薮羚、大弯角羚、白沙长角羚、阿拉伯长角羚、大羚羊、弯角长角羚;猫科的家猫、猎豹、美洲狮、虎猫和虎;另外,还有灵长类的狐猴和人。经口感染成功的动物有小鼠、牛、绵羊、山羊、水貂和狐猴。经非肠道途径(脑内注射,有时结合静脉内或腹腔内注射)实验感染成功的动物有小鼠、牛、绵羊、山羊、猪、水貂、狢、猕猴和狐猴^[9]。

1.5 疯牛病的发病情况

继疯牛病于1985年4月在英国首次发现,其后发现的疯牛病病例数不断增加。1986年仅12例;1987年461例;1988年3 000例;1992年达到高峰,为37 280例;1993年开始呈负增长,之后逐年下降,至1997年8月21日,英国累计确诊168例,578头牛患BSE^[10]。在英国使BSE逐渐得到控制的同时,欧洲其他国家却发现疯牛病不断蔓延且呈增长趋势。瑞士、法国、比利时、丹麦、德国、葡萄牙、卢森堡、荷兰、西班牙、列支敦士登、意大利等国相继报告疯牛病病例,其中德国、葡萄牙、丹麦等3个国家同时在本地和进口牛中发生(检出)疯牛病。特别是法国,2000年发现的病例远远超过过去9 a间发现的疯牛病病例的总和。

2001年日本发现亚洲首例疯牛病,2002年以色列发现该国首例疯牛病。阿曼、泰国、苏丹和福克兰群岛等国亦已有疯牛病的病例报告。2001年1月,韩国卫生局发布消