

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.19.001

某中学不同亚型副伤寒沙门菌感染患者的临床特征与耐药性分析^{*}

伊贝拜汗·买买提,李永鑫,仝雪薇,王海叶,蔺豪杰,张 新[△]

新疆生产建设兵团医院检验科,新疆乌鲁木齐 830002

摘要:目的 通过分析一起甲型和乙型副伤寒同时暴发流行事件中患者临床特征及分离的甲型和乙型副伤寒沙门菌株对药物的敏感性,为不同血清型副伤寒同时暴发流行的合理治疗提供依据。方法 回顾性分析 2018 年 9—11 月乌鲁木齐市某中学发生的甲型和乙型副伤寒同时暴发流行事件中所有患者的临床特征、细菌耐药性。结果 66 例患者确诊副伤寒 31 例,35 例为疑似病例,包含 1 例甲型和乙型副伤寒沙门菌共感染者;共分离 32 株副伤寒沙门菌,其中 19 株为甲型副伤寒沙门菌,13 株为乙型副伤寒沙门菌。分离菌株的耐药性分析显示,甲型副伤寒沙门菌对氨苄西林、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑、头孢他啶、头孢曲松、氯霉素的敏感率为 100%,乙型副伤寒沙门菌对氨苄西林、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑的敏感率为 100%,所有分离菌株对环丙沙星中介率为 100%。结论 该轮甲型和乙型副伤寒同时暴发流行事件中存在甲型和乙型副伤寒沙门菌共感染的情况,且存在对环丙沙星耐药率高的特点,应引起实验室及临床的高度关注。

关键词:副伤寒; 副伤寒沙门菌; 耐药性

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)19-2785-05

Clinical characteristics and drug resistance analysis of patients with different subtypes of *Salmonella paratyphi* infection in a middle school^{*}

YIBEIBAIHAN · Maimaiti, LI Yongxin, TONG Xuwei, WANG Haiye, LIN Haojie, ZHANG Xin[△]

Department of Clinical Laboratory, Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Urumqi, Xinjiang 830002, China

Abstract: **Objective** To provide a basis for the rational treatment in the simultaneous outbreaks of paratyphoid fever with different serotypes by analyzing the clinical characteristics of the patients in a simultaneous outbreak event of paratyphoid A and B and the sensitivity of the isolated strains of *Salmonella paratyphi* A and B to drugs. **Methods** The clinical characteristics and bacterial drug resistance of all patients in the simultaneous outbreak event of A and B paratyphoid fever in a middle school of Urumqi City from September to November 2018 were analyzed retrospectively. **Results** Among 66 cases, there were 31 cases of confirmed paratyphoid fever and 35 suspected cases, and 1 case of *Salmonella paratyphi* A and B co-infection. A total of 32 strains of *Salmonella paratyphi* were isolated, including 19 strains of *Salmonella paratyphi* A and 13 strains of *Salmonella paratyphi* B. The drug resistance analysis of the isolated strains showed that the sensitivity of *Salmonella paratyphi* A to ampicillin, levofloxacin, compound sulfamethoxazole, ceftazidime, ceftriaxone and chloramphenicol was 100%, which of *Salmonella paratyphi* B to ampicillin, levofloxacin and compound sulfamethoxazole was 100%. The mediation rate of all isolated strains to ciprofloxacin was 100%. **Conclusion** In this round of simultaneous outbreak event of paratyphoid A and B, there was the co-infection situation of *Salmonella paratyphi* A and B, moreover there was the characteristic of high resistance to ciprofloxacin, so the laboratory and clinic should pay high attention to it.

Key words: paratyphoid fever; *Salmonella paratyphi*; drug resistance

副伤寒是副伤寒沙门菌引起的肠道传染病,具有病程长、易耐药和潜在传播风险高等特点^[1]。随着我

国大力推进改水、改厕工程以及居民卫生意识的不断提升,全国副伤寒发病率已呈下降趋势。研究发现,

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(兵财社[2023]16 号)。

作者简介:伊贝拜汗·买买提,女,主管技师,主要从事感染性疾病的诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: xjzhangxin108@126.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230823.1423.006.html> (2023-08-23)

单一血清型副伤寒沙门菌感染较常见,但两个不同血清型副伤寒沙门菌同时流行传播的报道较罕见^[2]。本研究回顾了 2018 年 9—11 月在乌鲁木齐市某中学高中二年级学生中发生的一起甲型和乙型副伤寒同时暴发流行事件,分析该事件中新疆生产建设兵团医院收治的所有副伤寒患者的病历资料,对患者临床特征及分离的甲型和乙型副伤寒沙门菌菌株药敏结果进行分析,旨在为不同血清型副伤寒同时暴发流行的合理治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾 2018 年 9—11 月本院儿科收治的乌鲁木齐市某中学高中二年级学生副伤寒确诊(31 例)及疑似病例(35 例)共 66 例,收集性别、年龄、症状、实验室检查结果、治疗方案、并发症、饮食史、近期旅行史、发病前 10 d 参加的活动等资料。根据 WHO 副伤寒诊断标准^[3]定义,(1)疑似病例:结合一项流行病学史及至少一项临床表现的患者。①流行病学史为发病前 10 d 内有乌鲁木齐市某中学及周边区域的活动史或居住史;发病前 10 d 内有确诊副伤寒患者接触史。②临床表现为持续发热(38 ℃ 及以上)时间≥3 d、全身中毒症状(表情淡漠、食欲下降、腹胀)及胃肠道症状(呕吐、腹痛、腹泻、便秘)、其他症状(相对缓脉、玫瑰疹、肝脾肿大)。(2)确诊病例:疑似病例并从血液、粪便任意一份标本中检出副伤寒沙门菌。纳入标准:在 2018 年 9—11 月乌鲁木齐市某中学高中二年级所有确诊及疑似副伤寒患者。排除标准:已明确其他疾病导致发热的儿科患者。本研究通过本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与处理 患者的血液、粪便标本采集参照《全国临床检验操作规程》(第 4 版)^[4]进行。采集发热患者的静脉血 1~3 mL 于儿童血培养瓶中,放置于 BD Bactec FX 全自动微生物培养系统中孵育,仪器报阳后转种于血平板及麦康凯平板。采集发热患者的粪便标本接种于血平板、SS 平板。

1.2.2 实验室常规检查 血液、粪便的实验室检查参照《全国临床检验操作规程》(第 4 版)^[4]进行,其中血常规采用 BC-6800plus 仪器(深圳迈瑞)进行检测,粪便常规采用 FA180 仪器(四川沃文特)进行检测,检测体系

的质量控制按照 ISO15189 的要求严格执行。

1.2.3 菌株分离与鉴定 挑取可疑菌落在 Micro Typer MS 仪器进行鉴定,根据沙门菌诊断血清凝集反应结果对照 White-KauffmannLe Minor scheme (WKLM 表)确定血清分型。细菌分离培养使用血平板、麦康凯平板、SS 平板、MH 平板(郑州安图);质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922(广州迪景);血培养采用 BD Bactec FX 仪器(美国 BD)全自动微生物培养系统及配套儿童血培养瓶;细菌鉴定采用 Micro Typer MS 仪器(重庆中元);血清分型使用沙门菌诊断血清(宁波天润);通过 16S rDNA 全序列测序、多重 PCR (M-PCR)和脉冲场凝胶电泳(PFGE)进行分子鉴定。

1.2.4 药敏试验 细菌药敏试验采用 VITKE-2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏系统(法国生物梅里埃)及配套 AST-GN09 卡片,用 K-B 纸片(赛默飞)法进行药敏补充试验,大肠埃希菌 ATCC25922 作为质控菌株,操作过程和结果判定参照美国临床和实验室标准化协会 M100-S28 文件^[5]。

1.3 统计学处理 数据采用 Excel2017 和 SPSS19.0 软件进行统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者临床特征 66 例患者中男 22 例(33.3%),女 44 例(66.7%)。所有患者均有发热并为典型首发体征,其中体温≥39.1 ℃ 的患者 40 例(60.6%),2 例患者体温达 42.0 ℃。部分患者伴有不同程度的消化道症状,以腹泻为主 25 例(37.9%)。66 例患者均治愈出院,住院时间为 4~28 d,其中住院时间≤16 d 的有 28 例(42.4%),住院时间 > 16 d 的有 38 例(57.6%)。所有患者无严重并发症。见表 1。

2.2 实验室检查 66 例患者多以炎症相关指标异常为主,C 反应蛋白(CRP)水平升高有 33 例(50.00%),降钙素原(PCT)水平升高有 36 例(54.55%)。血常规中白细胞计数(WBC)降低有 58 例(87.88%),嗜酸性粒细胞计数(E)消失(E=0)共 12 例(18.18%)。另外伴有不同程度的酶学指标、电解质、粪便常规异常。见表 2。

表 1 66 例患者临床特征[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	确诊病例(<i>n</i> = 31)	疑似病例(<i>n</i> = 35)	合计(<i>n</i> = 66)	χ^2/t	<i>P</i>
性别					
男	6(19.4)	16(45.7)	22(33.3)	5.140	0.023
女	25(80.6)	19(54.3)	44(66.7)		
年龄(岁)	16.39 ± 0.67	16.08 ± 0.45	16.23 ± 0.58	2.693	0.043

续表 1 66 例患者临床特征[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

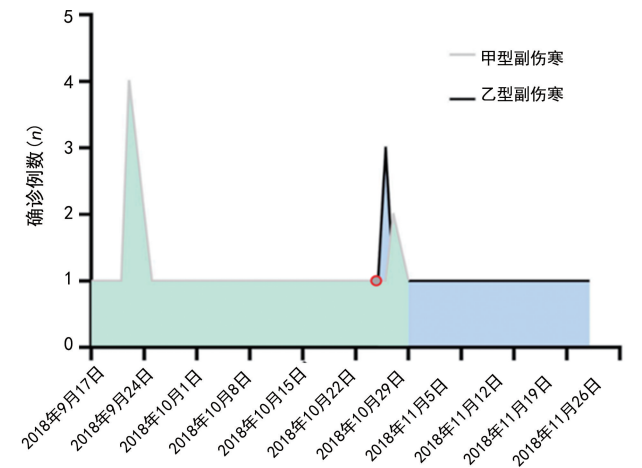
项目	确诊病例($n=31$)	疑似病例($n=35$)	合计($n=66$)	χ^2/t	P
体温($^{\circ}\text{C}$)					
38~<39.1	9(29.0)	17(48.6)	26(39.4)	2.629	0.105
≥39.1	22(71.0)	18(51.4)	40(60.6)		
持续时间(d)					
≤5	10(32.3)	22(62.9)	32(48.5)	6.163	0.013
>5	21(67.7)	13(37.1)	34(51.5)		
全身中毒症状					
表情淡漠	1(3.2)	0(0.0)	1(1.5)	1.146	0.248
食欲下降	28(90.3)	23(65.7)	51(77.3)	5.669	0.017
腹胀	9(29.0)	2(5.7)	11(16.7)	6.436	0.011
消化道症状					
呕吐	13(41.9)	8(22.9)	21(31.8)	2.758	0.097
腹痛	15(48.4)	7(20.0)	22(33.3)	5.961	0.015
腹泻	10(32.3)	15(42.9)	25(37.9)	0.785	0.376
便秘	7(22.6)	3(8.6)	10(15.2)	1.538	0.215
其他症状					
相对缓脉	16(51.6)	9(25.7)	25(37.9)	4.686	0.030
玫瑰疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	—
肝脾肿大	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	—
住院时间(d)					
≤16	8(25.8)	20(57.1)	28(42.4)	6.609	0.010
>16	23(74.2)	15(42.9)	38(57.6)	6.609	0.010

注:—表示无数据。

表 2 66 例患者临床实验室检查结果[$n(\%)$]

项目	确诊病例($n=31$)	疑似病例($n=35$)	合计($n=66$)	χ^2	P
血常规					
WBC<9.5×10 ⁹ /L	28(90.32)	30(85.71)	58(87.88)	0.328	0.567
中性粒细胞计数<7.5×10 ⁹ /L	28(90.32)	30(85.71)	58(87.88)	0.328	0.567
E=0	8(25.81)	4(11.43)	12(18.18)	2.284	0.131
酶学指标					
天门冬氨酸氨基转移酶≥35 U/L	9(29.03)	7(20.00)	16(24.24)	0.730	0.393
乳酸脱氢酶≥250 U/L	13(41.94)	11(31.43)	24(36.36)	0.784	0.376
α-羟丁酸脱氢酶≥182 U/L	14(45.16)	12(34.29)	26(39.39)	0.814	0.367
电解质					
钠离子<137 mmol/L	18(58.06)	7(20.00)	25(37.88)	10.123	0.002
粪便常规					
粪便隐血阳性	8(25.81)	8(22.86)	16(24.24)	0.078	0.780
炎症相关指标					
CRP>8.2 mg/L	18(58.06)	15(42.86)	33(50.00)	1.521	0.218
PCT>0.05 ng/mL	22(70.97)	14(40.00)	36(54.55)	6.359	0.012

2.3 副伤寒沙门菌流行情况 2018 年 9—10 月主要以甲型副伤寒沙门菌传播为主,而 10 月下旬之后以乙型副伤寒沙门菌传播为主。10 月 25—29 日出现甲、乙型副伤寒沙门菌同时传播。见图 1。



注：圆圈代表两个亚型共同检出的时间交叉点；检出数据为首次送检结果，无重复检出的情况。

图 1 副伤寒沙门菌流行情况

2.4 细菌培养及临床药敏试验 本次疫情共分离沙门菌 32 株,其中甲型副伤寒沙门菌 19 株,全部分离

于血液;乙型副伤寒沙门菌 13 株,其中 3 株分离于血液,10 株分离于粪便。其中,1 例患者血液分离培养为甲型副伤寒沙门菌,而粪便分离培养为乙型副伤寒沙门菌;经 16S rDNA 全序列测序、M-PCR 和 PFGE 鉴定,分离菌株的血清学与分子分型鉴定结果一致。

药敏试验提示,本次分离的甲型副伤寒沙门菌对氨苄西林、复方磺胺甲噁唑、头孢他啶、头孢曲松、氯霉素、左氧氟沙星的敏感率均为 100%,乙型副伤寒沙门菌对氨苄西林、左氧氟沙星和复方磺胺甲噁唑的敏感率均为 100%,甲、乙型副伤寒沙门菌对环丙沙星的中介率均为 100%。见表 3。

2.5 治疗转归 66 例患者均予以头孢他啶抗感染治疗,疗程 7~14 d,同时予补液及对症处理,均治愈出院,住院时间 4~28 d。所有患者无严重并发症,随访 3 个月无复发。

表 3 32 株分离的沙门菌药敏试验结果[n(%)]

抗菌药物	甲型副伤寒沙门菌(n=19)			乙型副伤寒沙门菌(n=13)		
	耐药	中介	敏感	耐药	中介	敏感
氨苄西林	0(0.0)	0(0.0)	19(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(100.0)
环丙沙星	0(0.0)	19(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(100.0)	0(0.0)
左氧氟沙星	0(0.0)	0(0.0)	19(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(100.0)
复方磺胺甲噁唑	0(0.0)	0(0.0)	19(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(100.0)
头孢他啶	0(0.0)	0(0.0)	19(100.0)	—	—	—
头孢曲松	0(0.0)	0(0.0)	19(100.0)	—	—	—
氯霉素	0(0.0)	0(0.0)	19(100.0)	—	—	—

注：—代表从粪便标本中分离出的沙门菌,药敏试验只常规检测氨苄西林、喹诺酮类药物和复方磺胺甲噁唑。

3 讨 论

副伤寒的流行常由单一型别的副伤寒沙门菌引起,也有副伤寒沙门菌和伤寒沙门菌同时引起暴发流行的报道,但是不同型别副伤寒沙门菌同时引起传播较罕见。有研究表明副伤寒沙门菌和伤寒沙门菌共传播时其传染性与致病性高于单一型别沙门菌感染^[6]。本研究中的 66 例住院治疗的副伤寒患者包括 31 例确诊病例,35 例疑似病例,其中确诊病例中包括 1 例甲、乙型副伤寒沙门菌混合感染病例。患者均伴有发热及消化道症状,均为副伤寒最主要的临床表现,与相关报道一致^[7-8]。

患者中 CRP > 8.2 mg/L 占比为 50.00%(33/66),PCT > 0.05 ng/mL 占比为 54.55%(36/66),表明这两项指标在副伤寒的诊断以及炎症程度评估中具有一定价值。CRP 是一种急性期蛋白,与细菌感染及其他炎症疾病密切相关^[9],且有研究表明沙门菌感染中 PCT 水平的升高与全身性炎症反应

的严重程度有关^[10-12]。患者中性粒细胞计数多正常且 E 减少/缺失者占 18.18%(12/66),这与沙门菌感染患者血常规检查特点一致^[13]。部分患者发生肝功能损伤,以天门冬氨酸氨基转移酶水平异常升高,轻、中度肝损伤为主,占比为 24.24%(16/66),发生率低于黄志贤等^[14]的研究,提示此次副伤寒沙门菌感染所致肝损伤的病理改变是以肝细胞炎性水肿为主,很少发生肝细胞坏死及严重的肝功能障碍。

从 31 例确诊病例分离出 32 株副伤寒沙门菌,血清学分型结果显示存在甲型和乙型两种不同型别副伤寒沙门菌的传播。通过分析本轮疫情时间节点发现,存在甲、乙型副伤寒同时传播时间段,检出 1 例甲、乙型副伤寒沙门菌共感染的患者,提示在今后的副伤寒防控中需要警惕共感染所导致的传播与致病能力提升的风险。共从患者血液中分离出 22 株病原菌,粪便中分离出 10 株病原菌,表明血培养阳性率要高于粪便培养,这与唐嫣^[15]的研究结果一致。药敏试

验提示,所有病原菌分离株对环丙沙星中介率为 100%, HUMPHRIES 等^[16]的研究中环丙沙星最低抑菌浓度值较正常升高,与本研究结果相同。VEER-ARAGHAVAN 等^[17]研究表明,环丙沙星耐药基因的存在可导致病原菌分离株产生耐药表型,从而引起治疗效果下降,甚至加重患者的病情。有研究表明,目前伤寒沙门菌对喹诺酮类药物的敏感性正逐步下降^[18-20],这与近年来临床抗菌药物的广泛使用甚至滥用密切相关。

综上所述,该疫情期间存在甲型副伤寒、乙型副伤寒同时流行,可为不同型别副伤寒沙门菌同时传播事件的临床表现、实验室检查及治疗等方面提供参考。不同型别副伤寒沙门菌同时传播较罕见,可能会提升疫情传播风险并加重患者病情。同时本轮疫情中也凸显出副伤寒现有的确诊方法存在检出限高、流程复杂和检测周期长等不足,亟须开发快速、高效的检测方法以缩短患者病程,提高疫情防控效率。甲型和乙型副伤寒沙门菌同时传播具有致病性强及对环丙沙星药物敏感性差的特点,应引起实验室及临床的高度关注。

参考文献

- [1] CRUMP J A, MINTZ E D, et al. Global trends in typhoid and paratyphoid fever[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(2): 241-246.
- [2] GIBANI M M, CARL B, POLLARD A J, et al. Typhoid and paratyphoid fever: a call to action[J]. Curr Opin Infect Dis, 31(5): 440-448.
- [3] World Health Organization. Vaccines and biologicals Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever [M]. Geneva: World Health Organization, 2003.
- [4] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 684-711.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twenty-fourth informational supplement; M100-S28 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2013.
- [6] NASSTROM E, VUTHIEU N T, DONGOL S, et al. Salmonella typhi and salmonella paratyphi a elaborate distinct systemic metabolite signatures during enteric fever [J]. Elife, 2014, 3: e03100.
- [7] DOBINSON H C, GIBANI M M, CLAIRE J, et al. Evaluation of the clinical and microbiological response to Salmonella Paratyphi A infection in the first paratyphoid human challenge model[J]. Clin Infect Dis, 2017(8): 1066-1073.
- [8] MONTHIDA F, HENRY W. Emergence of salmonella

- paratyphi a as a major cause of enteric fever: need for early detection, preventive measures, and effective vaccines[J]. J Travel Med, 2023, 15(5): 344-350.
- [9] BLANKA W B, DORF J, MILEWSKA A, et al. The Diagnostic value of inflammatory markers (CRP, IL6, CRP/IL6, CRP/L, LCR) for assessing the severity of COVID-19 symptoms based on the mews and predicting the risk of mortality[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 2173-2188.
- [10] BRITTO C D, WONG V K, DOUGAN G, et al. A systematic review of antimicrobial resistance in Salmonella enterica serovar Typhi, the etiological agent of typhoid [J]. PLoS Negl Trop Di, 2018, 12(10): e0006779.
- [11] CHALUPA P, BERAN O, HERWALD H, et al. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections[J]. Infection, 2011, 39(5): 411-417.
- [12] SZALAI A J. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures [J]. Clin Dev Immunol, 2004, 11(3/4): 221-226.
- [13] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257.
- [14] 黄志坚, 杨守平, 陶维玉, 等. 甲型副伤寒致肝损伤的临床特点[J]. 中华全科医师杂志 2005, 4(9): 572-573.
- [15] 唐嫣. 儿童伤寒病例分析及并发症的相关因素研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.
- [16] HUMPHRIES R M, YEGANEH N, WARD K W, et al. Enteric fever in a 6-year-old traveler caused by Salmonella enterica serotypes typhi and paratyphi a: laboratory detection strategies and treatment options[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(1): 452-454.
- [17] VEERARAGHAVAN B, ANANDAN S, MUTHUIRULANDI SETHUVEL D P, et al. Molecular characterization of intermediate susceptible typhoidal Salmonella to ciprofloxacin and its impact[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(3): 213-219.
- [18] SHIN E, PARK J, JEONG H J, et al. Emerging high-level ciprofloxacin-resistant Salmonella enterica serovar typhi haplotype H58 in travelers returning to the republic of Korea from India[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2021, 15(3): e0009170.
- [19] ADDAMS J, LAINHARTT W. The Brief case: salmonella enterica serovar typhi in a central american refugee[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(5): e01359.
- [20] KHAN M, SHAMIM S. Understanding the mechanism of antimicrobial resistance and pathogenesis of salmonella enterica serovar typhi[J]. Microorganism, 2022, 10(10): 2006.