

# 关于鼠伤寒沙门氏菌耐药性的调查

包头医学院流行病学教研组 安家璇 雍立英 俞惠敏 陈家炽

关于鼠伤寒沙门氏菌病(简称鼠伤寒)在医院内和社会上经人传播的爆发,近年我们已有过报导<sup>[1,2]</sup>。根据鼠伤寒病人多发生在医院,感染的对象不少为近期或正在应用抗菌素治疗的病人,以及社会上鼠伤寒病例的增多,多是院内流行的扩大和延续等特征,我们认为在鼠伤寒沙门氏菌(简称鼠伤寒菌)中,多剂耐药株的出现是本病转入流行型最值得重视的一个因素<sup>[3]</sup>。为了对验证这个假设提供资料,并为临床上筛选敏感药物,我们在1980年曾对60株鼠伤寒菌用试管法做了耐药性试验。现将结果分述如下:

## 材料与方 法

一.菌株来源:60株鼠伤寒菌(包括鼠伤寒沙门氏菌O型变种20株)<sup>[3]</sup>,是从1976年至78年乌海市历次经人接触鼠伤寒爆发中,从病人粪便分离到的部分保存下来的菌株,均经卫生部生检所复鉴证实。

二.药敏试验方法:参照参考资料<sup>[4]</sup>的方法进行。即将菌种先经分纯,选光滑菌落移种于普通琼脂斜面,并用沙门氏菌属因子血清作玻片凝集试验,确证为鼠伤寒菌者作为本次供试株。试验前由斜面移种于普通肉汤管中,经37°C培育6~12小时后作为试验用菌液。

三.试验用药物有:链霉素(Sm)氯霉素(Cmp)卡那霉素(Km)四环素(Tc)庆大霉素(Gm)痢特灵(Fu)氨苄青霉素(Amp)新霉素(Nm)磺胺嘧啶(SD)甲氧苄氨嘧啶(Tmp)呋苄西林<sup>[5]</sup>(Fc)等11种,其中呋苄西林、氨苄青霉素和甲氧苄氨嘧啶(水溶)系北京医学院抗菌素研究室供给,其余系来自当地医药商店。对新霉素,痢特灵等片剂应用前先经溶解和8磅20分钟高压灭菌处理。

用无菌操作技术,先将0.5毫升经适当稀释

的药液加入每排第1管内(含灭菌的肉汤0.5毫升)然后进行倍倍稀释,每排设一对对照管(不含抗菌素)。将上述供试株菌液用灭菌的肉汤稀释1,000倍后,吸取0.5毫升加于不同稀释倍数的药液管及对照管中,混匀后置37°C培养18~24小时判定结果,以有无出现混浊作为细菌是否生长的标准,以能抑制细菌生长之药液最高稀释倍数之管所含的药物浓度作为最低抑菌浓度(MIC)。每排试验一个菌种,所设管数的多少和药液的起步浓度系依各菌株对某种药物的敏感性而定,要求每排管除对照管肯定长菌外,其余管应同时有长菌和抑菌的状况存在。

耐药标准系参照Paul所引用的国际标准<sup>[6]</sup>。

## 试验结果

结果表明,供试的鼠伤寒菌株除对庆大霉素全部呈高度敏感外,对其余的十种抗菌素均显示了不同程度的耐药(表1、2)。所有60株鼠伤寒菌对链霉素、痢特灵、甲氧苄氨嘧啶及磺胺嘧啶等四种抗菌药物均耐药。有35%~88%的菌株对六种以上的抗菌药物同时耐药,同时耐受十种抗菌药物的菌株也达到总数的35%(表3)。

在耐药水平方面,不同菌株对同一抗菌素,或同一菌株对不同抗菌素都显示了很大差异。如所有菌株对链霉素的耐药水平基本上属中等程度,其MIC范围较为集中(30~48微克/毫升)。与此相反,不同菌株对新霉素的敏感性却主要表现为两个极端,属中等程度耐药(25~480微克/毫升)者仅占17%。卡那霉素的耐药性也有类似趋向。全部菌株对于磺胺嘧啶的最低抑菌浓度则均在1,920微克/毫升或以上(表2)。

60株鼠伤寒菌对11种抗菌素的敏感性

表1

抗菌素	不同浓度 (微克/毫升) 抑制菌株数											耐菌株数	耐药率 %	临界耐药浓度 (微克/毫升)		
	30720	15360	7680	3840	1920	960	480	240	120	60	30				15	
链霉素					21	15	12	9	3					60	100	15
氯霉素					9	37	5	3		2	2	1		54	90	25
庆大霉素										4	21	29	5	1	0	25
卡那霉素			2	18	12	9	1			2	2	4	3	42	70	25
四环素					1	1	1	1	2	1	4	2	4	54	90	25
新霉素			2	4	1	1	1	7	2	1	5	2	4	37	62	25
氨基青霉素					4	9	6	4	15	5	1	4	2	43	72	32
呋喃西林					9	10	23	6	6	3	2			57	95	60
用氧苄氨嘧啶					4	12	19	14	5	3				60	100	0.5
痢特灵					10	17	27	6						60	100	25
磺胺嘧啶																

\*等于或大于该项所指的浓度

表2 60株鼠伤寒菌最低抑菌浓度的范围

抗菌素	MIC范围 微克/毫升	抑制50%菌株 的最低浓度 (微克/毫升)	抑制90%菌株 的最低浓度 (微克/毫升)
链霉素	30~480	120	480
氯霉素	1.9~960	360	480
庆大霉素	0.12~1.9	0.48	0.95
卡那霉素	0.12~7680	960	1920
四环素	1.9~960	240	480
新霉素	0.15~30720	960	15360
氨基青霉素	0.06~1920	120	960
TMP	7.5~960	120	480
呋喃西林	1.9~1920	360	960
痢特灵	120~960	240	480
磺胺嘧啶	≥1920~	≥1920	≥1920

表3 60株鼠伤寒菌的联合耐药类型

耐药类型	耐菌株数	耐药率 (%)
Sm.Fu.TMP.SD	60	100
Sm.Fu.TMP.Amp.SD	40	67
Sm.Fu.TMP.SD.Cmp	31	52
Sm.Fu.TMP.SD.Amp.Tc	40	67
Sm.Fu.TMP.SD.Cmp.Tc	53	88
Sm.Fu.TMP.SD.Amp.Cmp.Tc	38	63
Sm.Fu.TMP.SD.Amp.Cmp.Km.Nm	22	37
Sm.Fu.TMP.Amp.Cmp.Tc.Km.Nm	21	35
Sm.Fu.TMP.SD.Amp.Tc.Km.Nm.FC	21	35

讨论

关于鼠伤寒沙门氏菌对抗菌药物的耐药性问题,自五十年代末发现沙门氏菌对四环素出现耐药性以来,已在世界范围内引起了注意。有资料指出,其耐药性的严重程度在不断增长〔7〕。Datta在1960年首先确认了一起院内经人传播的鼠伤寒爆发流行〔8〕,并发现引起这次爆发的鼠伤寒菌对链霉素、四环素和磺胺异恶唑的传染性耐药〔9〕。以后又报导了从1961~64年在英国分离的鼠伤寒菌,指出对链霉素、四环素、氯霉素、磺胺、卡那霉素和氨基青霉素等抗菌素中一种以上耐药的百分率,1961年仅为2.7%,至1964年则上升到18.7%,并且证明了大多数耐药株可将其耐药性转移给大肠杆菌K-12〔10〕。1975年世界卫生组织对沙门氏菌的监测,分离出1,117株(来自16个国家)

鼠伤寒菌, 其中667株(59.7%)为耐药株<sup>[11]</sup>。1975年不少作者还认为鼠伤寒菌同时耐受氯霉素和氨苄青霉素是一种极罕见的现象<sup>[12,13]</sup>, 但到了1978年已有人发现同时耐受上述两种药物的鼠伤寒菌竟达88%<sup>[14]</sup>。可见鼠伤寒菌的耐药性发展的速度是惊人的。至于其耐药产生的机理问题, 通过近些年来研究, 目前已公认R因子对鼠伤寒菌的这种耐药作用的重要性。尽管如此, 象我们这次试验的鼠伤寒菌的耐药性, 从耐药幅度和耐药水平分析依然是少见的。就耐药水平而论, 对链霉素, 氯霉素只是中等程度, 而对卡那霉素和新霉素则是高水平的耐药, 这与Datta提到的由R因子传递的耐药特征相符<sup>[10]</sup>。而且当地无论对人或家畜均从未使用过氨苄青霉素、新霉素、卡那霉素和TMP来防治鼠伤寒。在一次爆发所分离出的鼠伤寒菌中, 有的对新霉素和卡那霉素极敏感, 而有的呈高度耐药, 这种现象提示耐药性的产生与R因子有关。当然这还有待进一步证实。此外, 不少菌株对未被国内普遍应用的呋喃西林也产生耐药, 这种情形的出现, 似不能归究于R因子的作用。是否存在其他耐药机理, 有待查明。

当前, 对于鼠伤寒的治疗, 绝大多数抗菌药物无论在组织中还是在肠道内, 似乎都难以达到有效的抑菌浓度, 因而除考虑伴有菌血症外, 对一般的胃肠炎病人多不主张使用抗菌素治疗。并认为使用抗菌素反而可使带菌时间延长<sup>[15]</sup>。至于出现肠热症或败血症感染等病型, 须用抗菌药物治疗时, 应该以分离出的菌

株的药敏结果, 作为选用抗菌素的参考。不久前有人认为, 氯霉素和氨苄青霉素的联合应用应作为首选药物<sup>[13]</sup>。但根据本实验的结果, 这种观点无疑已过时。我们认为, 本组鼠伤寒菌未被发现对庆大霉素耐药, 但其临床疗效如何, 能否作为首选药物, 目前尚缺乏经验。

多剂耐药的鼠伤寒菌的出现, 无疑有利于鼠伤寒的传播, 尤其有利于本病在医院内的传播。但多剂耐药的病原体是否能作为导致鼠伤寒突然转入流行型的重要因素, 尚待更多的流行病学, 细菌学的研究证实。但要控制耐药株鼠伤寒的流行, 如何杜绝耐药菌株在医院内的传播, 当前无疑是个很重要的环节。

### 参 考 文 献

1. 乌海市卫生防疫站: 一次由接触传播而引起的鼠伤寒沙门氏菌胃肠炎的爆发, 内部资料, 1979。
2. 陈家炽等: 流行病学杂志, 1(3): 162, 1980。
3. 陈家炽等: 流行病学杂志, 2(2): 132, 1981。
4. 戴自英: 实用抗菌素学, 第19页, 上海人民出版社, 1977。
5. 北医第一附属医院抗菌素研究室: 中华医学杂志, 1: 21, 1978。
6. Paul D Hoeprick: Infect Dis, First ed, P 130, Harper & Row, 1972。
7. Harold CN et al: J Infect Dis, 132(6): 617, 1975。
8. Naomi Datta: et al J Hyg Camb, 58: 238, 1960。
9. Naomi Datta: J Hyg Camb, 60: 301, 1962。
10. Naomi Datta: Brit med Bull, 21(3): 254, 1965。
11. 耿贯一: 沙门氏菌病的流行病学, 内部资料, 1978。
12. Mc Hugh: Lancet, 7901: 235, 1975。
13. 平石浩: 感染症杂志, 49(8): 316, 1975。
14. Rafael Znat: Lancet, 8090: 638, 1978。
15. Dixon JMS: Brit Med J, 12: 1343, 1965。