

· 现场调查 ·

四川省一起伴中毒性休克综合征的人感染猪链球菌 2 型暴发

杨维中 余宏杰 景怀琦 徐建国 陈志海 祝小平 汪华 刘学成 王世文
 刘伦光 祖荣强 罗隆泽 向妮娟 刘红露 钟文君 刘莉 孟玲 袁珩
 高永军 杜化茂 欧阳宾 叶长芸 金冬 吕强 崔志刚 黄燕 张守印
 安向东 黄婷 周兴余 冯燎 庞启迪 舒跃龙 王宇

【摘要】 目的 调查 2005 年 7 月中旬四川省资阳市一家医院报告 5 例以败血症休克为主要临床表现的聚集性病例的病因。方法 建立了病例主动发现、报告的加强监测系统,根据病例的流行病学暴露史和临床表现进行临床诊断;采集患者标本进行细菌分离培养和生化反应鉴定,应用 PCR 方法对猪链球菌 2 型的种属和毒力基因进行检测和序列测定;与当地往年报告的流行性脑脊髓膜炎发病数进行比较。结果 2005 年 6 月 10 日至 8 月 21 日,四川省共报告了 68 例实验室确诊人感染猪链球菌病例,发病前都有屠宰、洗切、加工等病(死)猪的直接暴露史。其中 26 例(38%)表现为中毒性休克综合征,15 例(58%)死亡。其他病例临床表现为轻型败血症或脑膜炎。分离菌株应用 PCR 方法检测猪链球菌 2 型的种属和毒力基因(*tuf*、16S rRNA、*cps2J*、*mrp*、*sly*、*ef*)均为阳性。同期还报告了 136 例有相似暴露史,但缺乏实验室确诊依据的临床诊断病例。结论 证实该起发生在四川省部分农村地区直接暴露于病(死)猪后的疾病为猪链球菌 2 型感染暴发。推测这种罕见的、表现为高病死率的中毒性休克综合征可能是由于感染某种高致病性菌株循环所致。

【关键词】 猪链球菌;中毒性休克综合征

An outbreak of human *Streptococcus suis* serotype 2 infections presenting with toxic shock syndrome in Sichuan, China YANG Wei-zhong*, YU Hong-jie, JING Huai-qi, XU Jian-guo, CHEN Zhi-hai, ZHU Xiao-ping, WANG Hua, LIU Xue-cheng, WANG Shi-xue, WANG Shi-xue, LIU Lun-guang, ZU Rong-qiang, LUO Long-ze, XIANG Ni-juan, LIU Hong-lu, ZHONG Wen-jun, LIU Li, MENG Ling, YUAN Heng, GAO Yong-jun, DU Hua-mao, OU Yang-bin, YE Chang-yun, JIN Dong, LV Qiang, CUI Zhi-gang, HUANG Yan, ZHANG Shou-yin, AN Xiang-dong, HUANG Ting, ZHOU Xing-yu, FENG Liao, PANG Qi-di, SHU Yue-long, WANG Yu. *Office for Disease Control and Emergency Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China
 Corresponding author: YANG Wei-zhong, Email: ywz126@vip.sina.com

【Abstract】 Objective In mid-July 2005, five patients presented with septic shock to a hospital in Ziyang city in Sichuan, China, to identify the etiology of the unknown reason disease, an epidemiological, clinical, and laboratory study were conducted. **Methods** An enhanced surveillance program were established in Sichuan, the following activities were introduced: active case finding in Sichuan of (a) laboratory diagnosed *Streptococcus suis* infection and (b) clinically diagnosed probable cases with exposure history; supplemented by (c) monitoring reports on meningococcal meningitis. *Streptococcus suis* serotype 2 infection was confirmed by culture and biochemical reactions, followed by sequencing for specific genes for serotype and virulence factors. **Results** From June 10 to August 21, 2005, 68 laboratory confirmed cases of human *Streptococcus suis* infections were reported. All were villagers who gave a history of direct exposure to deceased or sick pigs in their backyards where slaughtering was performed. Twenty six (38%) presented with toxic shock syndrome of which 15 (58%) died. Other presentations were septicemia or meningitis. All isolates were tested positive for genes for *tuf*, species-specific 16S rRNA, *cps2J*, *mrp*, *ef* and *sly*. There were 136 clinically diagnosed probable cases with similar exposure history but incomplete

作者单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心(杨维中、余宏杰、王世文、向妮娟、钟文君、孟玲、高永军、王宇);中国疾病预防控制中心传染病预防控制所(景怀琦、徐建国、杜化茂、叶长芸、金冬、崔志刚、张守印);北京地坛医院(陈志海);四川省疾病预防控制中心(祝小平、刘学成、刘伦光、罗隆泽、刘红露、刘莉、袁珩、欧阳宾、吕强、黄燕、黄婷、周兴余、冯燎、庞启迪);江苏省疾病预防控制中心(汪华);中国疾病预防控制中心中国现场流行病学培训项目(祖荣强、安向东);中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(舒跃龙)

通讯作者:杨维中,Email:ywz126@vip.sina.com

杨维中、余宏杰、景怀琦同为第一作者

laboratory investigations. **Conclusion** An outbreak of human *Streptococcus suis* serotype 2 infections occurred in villagers after direct exposure to deceased or sick pigs in Sichuan. Prohibition of slaughtering in backyards brought the outbreak to a halt. A virulent strain of the bacteria is speculated to be in circulation, and is responsible for the unusual presentation of toxic shock syndrome with high case fatality.

【Key words】 *Streptococcus suis*; Toxic shock syndrome

猪链球菌 (*Streptococcus suis*) 是一种在猪群中正常携带、人畜共患的动物源性微生物, 偶尔导致猪和人发病。根据其荚膜多糖抗原可分为 35 个血清型, 其中猪链球菌 2 型为优势致病血清型^[1]。人感染猪链球菌的散发病例通常表现为化脓性脑膜炎、败血症、关节炎、心内膜炎, 可伴耳聋、共济失调等并发症^[2-4]。到目前为止, 全球报告的人感染猪链球菌约 200 例, 多发生在生猪肉饲养密度较高 (如荷兰、丹麦) 或猪肉消费较多 (如中国香港、越南) 的地区^[5]。多数病例发病前有与猪或其制品的接触史^[2]。人感染猪链球菌病暴发极为罕见。2005 年 7 月 11 日, 四川省资阳市的一家医院报告了一名“疑似肾综合征出血热 (HFRS)”病例, 患者为 46 岁的男性农民, 7 月 9 日出现急性发热 (40.5℃)、畏寒、头痛、全身酸痛、皮肤瘀点瘀斑、腹泻等症状, 该患者发病前 1 天曾屠宰了 1 头不明原因病死的猪。进一步调查发现, 该医院在过去 2 周, 曾收治过 4 例类似临床表现的病例 (后来均死亡), 均有与病 (死) 猪 (羊) 的密切接触史。疫情发生后, 以中国疾病预防控制中心为主的卫生部专家组, 紧急赶赴现场开展流行病学、临床和病原学方面的调查, 以探明病因。

资料与方法

1. 流行病学调查:

(1) 回顾性主动搜索: 对资阳市主要医疗机构 2005 年 6 月 10 日 (首例发病前 2 周) 以来, 门诊和住院病志中登记的败血症休克病例进行回顾性主动搜索。

(2) 建立加强监测系统: 7 月 19 日, 在资阳市的所有医疗机构应急建立了加强监测系统, 22 日扩展到周边 5 个地市。对所有临床表现为败血症休克或脑膜炎的患者进行调查, 同时对有可疑流行病学暴露史 [如接触过病 (死) 猪或其制品] 的患者进行调查, 以排除猪链球菌的感染。随着疫情的进展, 加强监测系统于 7 月 25 日扩大到四川全省。

病例定义: ① 实验室确诊病例: 2005 年 6 月 10 日以来, 临床表现为轻型败血症、或脑膜炎、或中毒性休克综合征 (toxic shock syndrome, TSS) 的病例,

其全血、脑脊液或尸检组织等无菌部位的标本纯培养后, 经形态学、生化反应鉴定为猪链球菌。② 临床诊断病例: 2005 年 6 月 10 日以来, 发病前 7 天有病 (死) 猪 (羊) 的直接接触史, 临床表现为轻型败血症、或脑膜炎、或 TSS 的病例。

(3) 调查内容: 所有实验室确诊和临床诊断病例均由当地疾病预防控制中心专业人员使用统一设计标准问卷进行调查, 内容包括基本人口统计学信息、发病经过、详细的流行病学暴露史, 如与病 (死) 猪 (羊) 或其他患者的接触方式等。同时查阅患者的住院病志, 以获得临床症状、体征、实验室检查和病程进展等信息。对病例的所有密切接触者, 包括其家庭成员、经治医护人员进行医学观察。

(4) 与流行性脑脊髓膜炎 (流脑) 报告情况比较: 为了确定爆发性流行期间, 加强监测系统所报告的人感染猪链球菌的完整性, 同时对当地流脑的报告发病数进行了统计分析。流脑在我国属法定报告的乙类传染病, 但采集标本进行脑膜炎奈瑟菌培养后的实验室确诊病例往往占很小比例, 多是根据患者的临床表现而报告疑似或临床诊断病例。流脑与人感染猪链球菌性脑膜炎在临床表现上难于区分, 因此疑似和临床诊断的流脑可以反映出包括猪链球菌在内的, 其他非脑膜炎奈瑟菌引起的细菌性脑膜炎的报告发病情况。我们对 2003-2005 年同期, 此次暴发波及的四川省 12 个地市报告的疑似和临床诊断流脑的发病数进行了比较。

2. 实验室检测:

(1) 猪链球菌的分离鉴定: 采集患者的全血、脑脊液或尸解组织标本, 接种于血培养瓶 (美国 BD 公司产品) 或脑心肉汤 (Oxoid 公司产品) 和羊血琼脂平板上, 置于含有 0.5% CO₂ 培养箱中 37℃ 培养。对分离的菌株进行细菌形态检查, 使用全自动细菌生化鉴定系统 Vitek2 compact 和 API 20 strep 生化鉴定条 (bioMérieux, Inc) 进行生化代谢鉴定。

(2) 猪链球菌 2 型种属和毒力基因的检测: 选择猪链球菌 2 型的特征性基因作为靶序列进行 PCR 扩增, 将扩增产物用 QIAquick PCR 纯化试剂盒 (QIAGEN) 纯化。然后按照已发表的方法使用

3700 DNA 序列分析仪 (Applied BioSystems, Foster City, CA) 测序, 测序的基因包括: 链球菌属特异性基因 (*tuf*)、猪链球菌种特异性基因 (16S rRNA) 及下述毒力因子基因: 猪链球菌 2 型或 1/2 型荚膜多糖合成基因 (*cps2J*)、溶菌酶释放蛋白基因 (*mrp*)、溶血素基因 (*slx*)、细胞外因子基因 (*ef*)^[6-8]。测序资料的分析是用 BLAST 软件与 NCBI 已发表的序列进行比较。

(3) HFRS 病毒和禽流感 (A/H5) 病毒的检测: 爆发性疫情早期, 为排除 HFRS 病毒和禽流感病毒 (A/H5) 感染的可能, 分别对患者血清、死亡病例和猪的组织标本进行了检测。其中血清中汉坦病毒 (Hantavirus) 特异性 IgM 和 IgG 分别采用胶体金 IgM 抗体捕捉法和间接免疫荧光法 (IFA) 检测, 猪的组织标本汉坦病毒特异性抗原应用直接免疫荧光法检测。死亡病例的肺和肾组织标本的甲型流感病毒 M 基因和 H5 亚型特异的 HA 基因应用 RT-PCR 法检测 (引物根据美国疾病预防控制中心的序列合成)。

结 果

1. 首发病例的基本情况: 经回顾性主动搜索, 首发病例为资阳市雁江区 52 岁的男性农民, 在屠宰并食用了一只不明原因死亡的山羊 3 天后, 于 2005 年 6 月 24 日出现急性发热 (38.2℃)、寒战、腹痛、呕吐、全身疼痛、皮肤瘀点瘀斑等症状, 10 小时后死于送往医院的途中。第 2 例病例为首发病例的邻居, 于 6 月 26 日出现相似的临床症状, 入院后不久死亡。他和首发病例一起屠宰了同一只死山羊, 5 天后发病。该 2 例病例均未采集到标本进行实验室诊断。

2. 流行病学分布: 2005 年 6 月 10 日至 8 月 21 日, 四川省共报告了 204 例人感染猪链球菌病例, 其中实验室确诊 68 例, 临床诊断 136 例, 死亡 38 例。

发病年龄中位数为 54 岁, 最小 26 岁, 最大 82 岁。男、女性别比为 5.4。确诊和临床诊断病例的基本人口统计学特征相似。绝大多数病例 (196 例, 96%) 为农民, 另外有 5 例为个体屠夫, 兽医、小商贩、民工各 1 例, 病例中没有医务人员 (表 1)。

发病曲线显示 (图 1), 四川省 7 月上旬陆续发生了一些零星病例, 7 月 16 日起发病人数明显增多, 22 日达到高峰, 19-25 日发病稳定在较高水平, 27 日开始明显下降, 与当地政府 23 日以后采取的以禁止屠宰 (死) 猪为主的综合性防治措施相吻合。8 月 6 日以后没有新发病例。

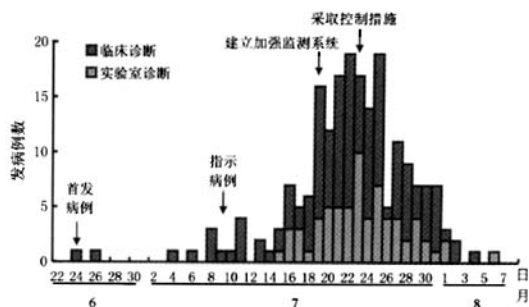
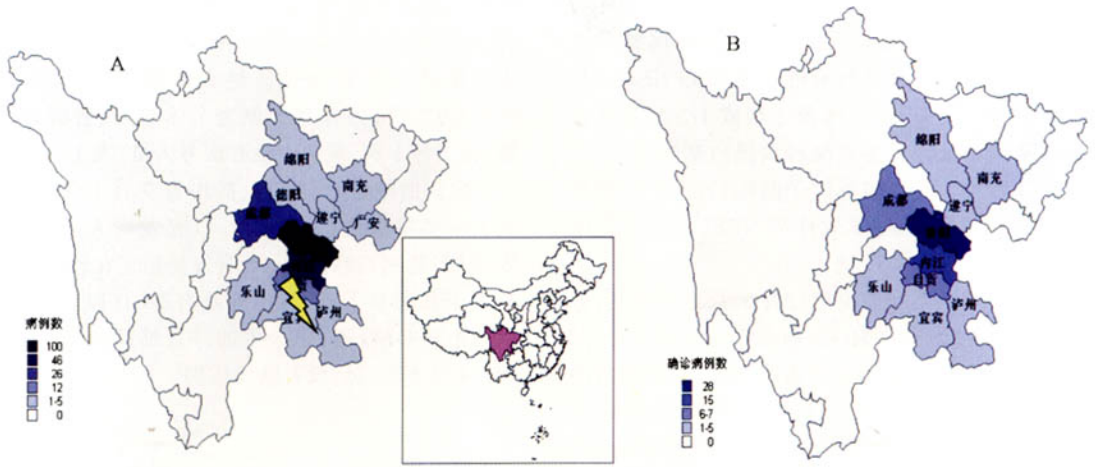


图1 2005 年四川省 204 例人感染猪链球菌病暴发的发病曲线

204 例患者分布于四川省资阳、内江、遂宁、绵阳、自贡、泸州、成都、宜宾、德阳、乐山、南充和广安 12 个地市的 37 个县 (区) 131 个乡镇 195 个村 (庄), 平均每个村 1.05 例, 其中资阳市报告了 100 例, 占 49%。除 6 例发生在 3 起聚集性疫情之外, 其余病例相互间没有接触史。①资阳市聚集性病例: 如前所述的首发病例和第 2 例病例, 6 月 21 日共同暴露于同一只病死山羊, 均未采集到标本进行实验室诊断。是本起疫情中仅有的暴露于病死羊, 而不是病死猪的病例。②宜宾市聚集性病例: 2 例实验室

表1 2005 年四川省人感染猪链球菌病暴发的人口统计学和暴露史分布

项 目	临床诊断病例 (n = 136)	实验室确诊病例 (n = 68)	合计 (n = 204)
人口统计学特征			
男性 (%)	109(80)	63(93)	172(84)
年龄 (岁) 中位数 (范围)	54(26~82)	57(33~81)	54(26~82)
发病前 7 天的暴露史 (%)			
屠宰病 (死) 猪 (羊), 有或没有其暴露方式	88(65)	48(71)	136(67)
洗切、加工病 (死) 猪而没有参加过屠宰操作	37(27)	16(24)	53(26)
仅喂养、或贩卖、或埋葬病 (死) 猪	11(8)	4(6)	15(7)
仅食用过病 (死) 猪 (羊)	0(0)	0(0)	0(0)
仅接触过已知患者	0(0)	0(0)	0(0)
暴露时有皮肤破损 (%)	73(54)	31(46)	104(51)



A. 所有报告的 204 名病例,包括 136 名临床诊断和 68 名实验室确诊病例;B. 仅 68 名实验室确诊病例
图2 2005 年四川省人感染猪链球菌病暴发的地区分布

确诊病例 7 月 24 日共同暴露于同一只不明原因死亡的猪,其中 1 例屠宰死猪后,于 25 日发病,表现为中毒性休克和脑膜炎,8 月 3 日死亡;另 1 例在洗切、加工死猪后,26 日发病,表现为脑膜炎症状,经治疗痊愈出院。③成都市聚集性病例:2 例病例于 7 月 26 日屠宰了同一只病死猪,其中 1 例 27 日发病,表现为脑膜炎,后经实验室确诊为猪链球菌感染。另 1 例临床诊断病例 28 日发病,同样表现为脑膜炎。2 例病例经治疗均痊愈出院。

3. 猪链球菌感染发病的危险因素:四川省农村地区出现病(死)猪后,当地农民往往自行屠宰、食用。屠宰过程包括颈部动脉放血处死、充气、用 80℃ 的热水烫猪皮、刮毛、分割等,通常由 1~2 人操作,1 个多小时即可完成。当地没有生吃猪肉、内脏及其制品的习惯。204 例病例中,202 例(包括 68 例确诊病例,占 34%)发病前有与病(死)猪直接接触史,另有 2 例接触了病死羊。患者的具体接触方式如表 1,67% 的病例屠宰过病(死)猪(羊),有或没有其他的暴露方式;26% 的病例洗切、加工过病(死)猪,而没有进行屠宰操作;7% 的病例仅贩卖、或埋葬、或喂养过病(死)猪。病例中没有单独食用病(死)猪(羊),或单独接触过已知其他患者而发病的。51% 的病例暴露时有皮肤破损伤口。患者的密切接触者中(尤其是儿童)没有不存在病(死)猪的暴露史而发病的。诊治患者的 417 名医护人员中,均未出现猪链球菌感染或相似临床症状。

4. 与当地流脑报告发病数的比较:此次爆发性

疫情波及的 12 个地市中,在暴发期间(6-8 月份),2005 年报告的疑似和临床诊断流脑发病数与 2003、2004 年同期报告的相似,没有明显增加(图 3)。

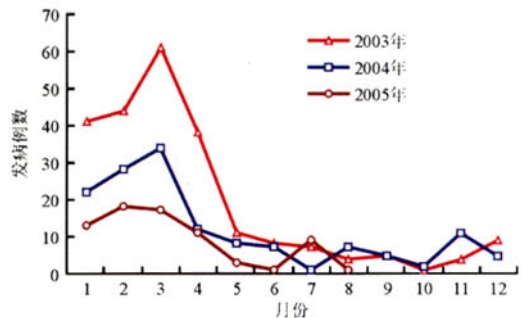


图3 2003-2005 年四川省 12 个地市报告的疑似和临床诊断流脑发病数

5. 临床表现特征:计算 68 例确诊病例中有明确暴露时间的 65 例的暴露与发病时间间隔,估算潜伏期中位数为 2 天,最短 6 小时,最长 9 天。与临床诊断病例的潜伏期(中位数 2 天,3 小时至 9 天)相似。确诊病例中常见的临床症状有发热(100%)、畏寒(84%)、头痛(71%)、呕吐(61%)和肌痛(50%),表 2 和表 3 显示患者入院时的常见临床症状和实验室检查结果。超过 50% 的患者有白细胞增加和血小板减少。确诊和临床诊断病例中,分别有 88%、19% 和 72%、18% 出现肝功能和肾功能损伤。脑脊液检查有明显的化脓性改变(葡萄糖含量减低、蛋白

定性阳性、细胞计数增加)。

204 例患者的临床表现由轻到重,差别显著,主要有三种截然不同的临床表现形式:第一种为轻型败血症,表现为起病急,临床上有发热、畏寒、头痛、头昏、全身不适、乏力、腹痛和腹泻,无休克、昏迷;外周血白细胞计数升高,中性粒细胞比例升高。第二种为脑膜炎型,表现为典型的恶心、呕吐(可能为喷射性呕吐)、头痛和颈项强直等脑膜刺激征,查体可见克氏征、布氏征阳性,重者可出现昏迷。脑脊液呈化脓性改变。第三种为 TSS 型,与链球菌和葡萄球菌感染引起的 TSS 相似^[9,10]。患者出现皮肤出血点、瘀点瘀斑(图 4),血压下降,脉压差缩小,可伴凝血功能障碍、肾功能不全、肝功能不全、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、软组织坏死及筋膜炎等。可迅速进展为弥散性血管内凝血(DIC),出现多器官衰竭而死亡。这三种临床表现形式在确诊和临床诊断病例中所占的比例分别为 12%、50%、38%和 24%、52%、24%(表 4)。TSS 型病例中,还有 15 例(占 25%,其中确诊 10 例、临床诊断 5 例)在 TSS 的基础上,合并有脑膜炎的表现。本次爆发性疫情中 TSS 患者的临床表现与美国疾病预防控制中心 1996 年制定的链球菌感染中毒性休克综合征(STSS)的定义基本相符^[11]。

表2 2005 年四川省人感染猪链球菌病暴发 204 例患者的临床表现特征

症状和体征	临床表现特征		
	临床诊断病例 (n = 136)	实验室确诊病例 (n = 68)	合计 (n = 204)
发热*	136(100)	68(100)	204(100)
畏寒	110(81)	57(84)	167(82)
头痛	92(68)	48(71)	140(69)
肌痛	65(48)	34(50)	99(49)
呕吐	75(55)	42(61)	117(57)
腹痛	38(28)	17(25)	55(27)
腹泻	33(24)	16(24)	49(24)
昏迷	26(19)	15(22)	41(20)
瘀点、瘀斑	32(24)	17(25)	49(24)
颈项强直	38(28)	17(25)	55(27)
克氏征阳性	18(13)	9(13)	27(13)
布氏征阳性	12(9)	6(9)	18(9)
低血压#	15(52)	11(61)	26(55)
暴露与发病时间间隔	2 d	2 d	2 d
中位数(范围)	(3 h - 9 d)	(6 h - 9 d)	(3 h - 9 d)

注:括号外、内数据分别为例数、百分比(%); * 体温 > 37.3℃; # 血压 < 90 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),临床诊断病例和实验室确诊病例的检查例数分别为 29 和 18 例

表3 2005 年四川省人感染猪链球菌病暴发 204 例患者的临床实验室检查

实验室检查	临床诊断病例 (n = 136)	实验室确诊病例 (n = 68)	合计 (n = 204)
白细胞数增加 ($>10 \times 10^9/L$)	78/116 (67)	42/59 (71)	120/175 (69)
白细胞计数均数 (范围)	14.6 (1.0~64.0)	13.5 (2.6~25.4)	14.2 (1.0~64.0)
血小板减少 ($<100 \times 10^9/L$)	52/102 (51)	35/54 (65)	87/156 (56)
血小板计数均数 (范围)	120.3 (10.0~689.0)	96.3 (4.4~287.0)	120.0 (4.4~689.0)
肝功能损伤*	44/61 (72)	30/34 (88)	74/95 (78)
肾功能损伤#	13/72 (18)	8/42 (19)	21/114 (18)
脑脊液化脓性改变△	18/50 (36)	13/28 (46)	31/78 (40)

注:分子、分母分别为阳性例数、检测例数,括号内数据为百分比(%); * 谷丙转氨酶大于正常值上限的 2 倍; # 全血肌酐 > 177 μmol/L; △ 脑脊液蛋白定性试验(Pandy 实验)阳性,葡萄糖 < 2.5 mmol/L, 细胞计数 > $8 \times 10^6/L$

表4 2005 年四川省人感染猪链球菌病暴发 204 例患者的临床表现形式和病死率(%)

临床表现形式	临床诊断病例		实验室确诊病例		合计	
	发病	死亡	发病	死亡	发病	死亡
轻型败血症	33(24)	0(0)	8(12)	0(0)	41(20)	0(0)
脑膜炎	70(52)	1(1)	34(50)	0(0)	104(51)	1(1)
TSS*	33(24)	22(67)	26(38)	15(58)	59(29)	37(63)
合计	136(100)	23(17)	68(100)	15(22)	204(100)	38(19)

注:括号外、内数据分别为诊断(死亡)例数、诊断(病死)率(%); * 根据美国疾病预防控制中心 1996 年制定的 STSS 定义。TSS 定义为血压下降,成人收缩压在 12 kPa(90 mm Hg)以下,伴有下列两项或两项以上:①肾功能不全;②凝血功能障碍;③肝功能不全;④急性呼吸窘迫综合征;⑤全身瘀点、瘀斑;⑤软组织坏死,筋膜炎,肌炎,坏疽

68 例实验室确诊病例中,15 例死亡,病死率高达 22%,死者生前既往健康状况良好。临床表现为 TSS 的病死率(37/59, 63%)显著高于其他无 TSS 的病死率(1/145, 1%)($\chi^2 = 106.43, P < 0.001$)。本病病程进展迅速,38 例死亡病例从发病到死亡的时间间隔中位数为 25 小时(8 小时至 10.5 天),根据恢复出院的 85 例病例的病程统计,从发病到出院的时间间隔中位数为 15 天(5 - 36 天)。

6. 实验室检测:实验室确诊的 68 例中,38 例通过血液标本,27 例是通过脑脊液标本,3 例是通过尸解标本(肝、脾、心包血)分离到猪链球菌。本次疫情共采集了 172 例病例标本,7 月 23 日前后的猪链球菌的分离阳性率分别为 26%(11/42)和 42%(55/130)。



患者的下肢出现广泛的瘀点、瘀斑和紫癜,腓肠肌处有坏死性改变
图4 感染猪链球菌伴 TSS 的患者严重皮肤出血和 DIC

所有分离株的纯培养物在羊血琼脂平板上呈现 α -溶血,形态学检查及 Vitek2 compact 和 API 20 strep 生化鉴定条的鉴定结果都符合猪链球菌。随后对病原体的关键性指标进行研究,结果仍然符合猪链球菌(这些指标包括 VP 试验阴性,七叶苷水解阳性,海藻糖代谢阳性,6.5% NaCl 生长试验阴性,在羊血琼脂平板上不存在 β -溶血现象)。所有菌株通过 PCR 检测证实 *tuf*、16S rRNA、*cps2J*、*mrp*、*sly* 和 *ef* 均为阳性。

共检测 2 例患者血清的汉坦病毒特异性 IgM 和 IgG 以及 10 份猪的组织标本汉坦病毒特异性抗原,结果均为阴性。RT-PCR 法检测 2 例死亡病例肺和肾组织标本的甲型流感病毒 M 基因和 H5 亚型特异的 HA 基因,结果也均为阴性。

7. 尸体解剖:对 4 例死亡 TSS 病例(2 例确诊,2 例临床诊断)进行了尸体解剖检查,有及其相似的病理改变,主要表现为全身多器官受损,病变以肾、肾上腺、肺、肝、脾和心为甚,脑、脑膜和肠道的病变较轻或不明显。基本病理改变为部分器官毛细血管内微血栓(透明血栓)形成,实质细胞变性和坏死,以及间质血管充血伴渗出和出血。该 4 例的主要死亡原因是败血症合并 DIC、中毒性休克、多器官功能衰竭。

讨 论

经流行病学调查、临床和实验室检测证实,2005

年 7-8 月,四川省发生了一起前所未有的感染猪链球菌 2 型所致的人间疫情暴发,共报告了 68 例确诊病例和 136 例临床诊断病例。

此次疫情中患者猪链球菌的分离培养阳性率相对较低,尤其是在明确病因前的暴发初期,主要与当地农村的医疗服务能力有限,发病后就医较晚,许多患者在采集标本之前已经有抗生素治疗,部分病例在入院前或入院后迅速死亡而丧失了采样时机有关。人感染猪链球菌所致的败血症休克在英文文献中很少报道^[12],但本次暴发中,值得高度关注的是有 29% (59 例)的患者出现了独特的 TSS,这种 TSS 在链球菌和葡萄球菌感染引起的 TSS 中曾有过详尽描述^[9,10]。

为何此次暴发中出现了相对较高比例的 TSS? 剂量-效应关系也许是一个合理的解释,由于患者存在皮肤破损,在进行宰杀、刮毛、洗切、加工、分割病(死)猪的过程中,持续暴露于已感染猪链球菌病死猪的内脏、猪血、猪肉等,导致急性起病后迅速出现了 TSS。当然还可能与以下因素有关:患者可能存在免疫功能缺陷;某种与以往分离到猪链球菌 2 型不同的高致病性菌株出现;出现合并感染;患者生前有其他慢性基础病。

流行病学调查的证据表明本次爆发性疫情虽然在空间上呈高度散发,但在时间上明显似一个点源暴露的暴发,而且疫情的进展在空间上有逐步迅速扩散之势,到底是什么原因导致了暴发? 四川省有较大的生猪存栏量,当地农民几乎每家散养生猪,数量从几头到几十头不等。每年夏天当地都有程度不等的病死猪出现,农民屠宰、消费病死猪也是比较常见的现象。此次人间疫情暴发的同时,四川省同类地区也存在猪群的猪链球菌病疫情^[13],但当地农民散养的猪群中,往往只出现个别猪病死,动物疫情局限在这些零星地点的具体原因尚不清楚。一种假设是某种高致病性的菌株可能通过种猪播散给农民散养的猪群,随后由于饲养场所相对较差的卫生环境,特别是 7-8 月份当地正值高温季节,而导致了细菌的快速繁殖。当地农民由于直接接触病(死)猪而暴露、感染、发病。1998 年 7-8 月,在江苏省局部地区也出现了一起类似的人感染猪链球菌病暴发^[12]。

此次疫情主要发生在饲养卫生条件较差的散养农户中,四川省除了这种农民散养猪的模式外,当地还有大量的大中型机械化生猪养殖、屠宰、加工厂,但此次暴发未使这些大中型工厂的高危职业人群发病,应该与大中型工厂具有严格的检疫、防护措施,良好的卫生条件有关。

我们的研究结果发现,所有的病例发病前都有直接接触病死猪的暴露史,且 51% 的患者接触时存在皮肤破损,这与文献报道的猪链球菌感染发病的危险因素是一致的^[2,3]。204 例病例中没有一例是单独食用了未煮熟的病(死)猪及其制品,而没有其他暴露方式发病的,因此没有证据表明该病可经口感染发病。204 例病例广泛分布在 195 个村庄中,虽然有 6 例发生在 3 起聚集性疫情中,但流行病学调查的证据表明他们是由于共同暴露于同一感染来源而发病的。而且患者的所有密切接触者(尤其是包括儿童)和诊治、护理病人的医务人员并没有因为暴露于患者而感染发病,证明本次爆发性疫情不存在人与人之间的传播。

虽然本次暴发所分离到的猪链球菌 2 型特有的毒力基因(*cps2J*, *mrp*, *ef*, *sly*)均为阳性,但这也仅仅可以解释为何猪链球菌 2 型可以感染人发病,而无法回答为何出现暴发,且有较高病死率的 TSS 出现。目前本次暴发所分离到的菌株与国外菌株、江苏省 1998 年分离到菌株基因序列的比较正在进行中。

总之,流行病学、临床和实验室方面的证据完全支持此次暴发是感染猪链球菌 2 型所致。但为何此次暴发恰好发生在此时、此地? 规模空前? 尚需进一步研究,如脉冲场凝胶电泳(pulsed-field gel electrophoresis)的结果可能将揭示暴发的源头和播散的模式,菌株的全基因组扫描将揭示是否存在变异^[14,15]。同样此次暴发在临床和流行病方面所表现出不同寻常的特点也需要更加深入研究,以在宿主(包括动物和人)、猪链球菌和环境之间建立更加精确的病因学联系。

(本次调查得到四川省卫生厅、资阳市市委和市政府、资阳市、内江市、遂宁市、绵阳市、自贡市、泸州市、成都市、宜宾市、德阳市、乐山市、南充市和广安市疾病预防控制中心的大力支持,世界卫生组织北京办事处的 Lee Chin-Kei 先生在本论文撰写过程中给予协助,谨此致谢)

参 考 文 献

- 1 Rasmussen SR, Aarestrup FM, Jensen NE, et al. Associations of *Streptococcus suis* serotype 2 ribotype profiles with clinical disease and antimicrobial resistance. *J Clin Microbiol*, 1999, 37:404-408.
- 2 Kay R, Cheng AF, Tse CY. *Streptococcus suis* infection in Hong Kong. *QJ Med*, 1995, 88:39-47.
- 3 Suankratay C, Intalapaoporn P, Nunthapisud P, et al. *Streptococcus suis* meningitis in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2004, 35:868-876.
- 4 Arends JP, Zanen HC. Meningitis caused by *Streptococcus suis* in humans. *Rev Infect Dis*, 1988, 10:131-137.
- 5 Elke S, Hartmut F, Klaus PK. Septic shock caused by *Streptococcus suis*: case report and investigation of a risk group. *Int J Hyg Environ Health*, 2002, 205:385-392.
- 6 Tarradas C, Arenas A, Maldonado A. Identification of *Streptococcus suis* isolated from Swine: proposal for biochemical parameters. *J Clin Microbiol*, 1994, 32:578-580.
- 7 Marois C, Bougeard S, Gottschalk M, et al. Multiplex PCR assay for detection of *Streptococcus suis* species and serotypes 2 and 1/2 in tonsils of live and dead pigs. *J Clin Microbiol*, 2004, 47:3169-3175.
- 8 Picard FJ, Ke D, Boudreau DK, et al. Use of *tuf* sequence for genus-specific PCR detection and phylogenetic analysis of 28 streptococcal species. *J Clin Microbiol*, 2004, 42:3686-3695.
- 9 Hashikawa S, Iinuma Y, Furushita M, et al. Characterisation of group C and G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol*, 2004, 42:186-192.
- 10 Shands KN, Schmid GP, Dan BB, et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med*, 1980, 303:1436-1442.
- 11 CDC. Streptococcal toxic-shock syndrome (STSS), 1996 Case Definition. <http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/streptococcalcurrent.htm> (accessed on 20 August, 2005)
- 12 胡晓抒,朱凤才,汪华,等.人-猪链球菌感染性综合征研究.中华预防医学杂志,2000,34:150.
- 13 OIE. The People's Republic of China notifies officially to the OIE an outbreak of *Streptococcus suis* in pigs, including laboratory investigation research in animals. http://www.oie.int/eng/press/en_050805b.htm (accessed on 20 August, 2005)
- 14 Vela AI, Goyache J, Tarradas C, et al. Analysis of genetic diversity of *Streptococcus suis* clinical isolates from pigs in Spain by pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol*, 2003, 41:2498-2502.
- 15 Berthelot-Herault F, Marois C, Gottschalk M, et al. Genetic diversity of *Streptococcus suis* strains isolated from pigs and humans as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol*, 2002, 40:615-619.

(收稿日期:2005-10-10)

(本文编辑:张林东)