

国家监测点 2005 年志贺菌菌型分布和药敏结果分析

余华丽 常昭瑞 张立实 张静 李振军 徐建国 冉陆

【摘要】 目的 分析 2005 年国家监测点志贺菌菌型分布和药敏结果。方法 用 WHONET 5.4 软件对国家监测点的志贺菌药敏试验结果(K-B 纸片扩散法)进行统计分析。结果 ①福氏志贺菌最为常见,占 75.5%;其次为宋内志贺菌,占 24.4%。②志贺菌分离株对四环素和氨苄西林的耐药率均超过 90.0%;对头孢噻肟的耐药率最低,为 6.1%。③志贺菌分离株的多重耐药情况较为严重,五重及其以上的多重耐药率占 54.9%。④不同省份志贺菌优势菌型和耐药谱有差异。结论 志贺菌的耐药现状不容乐观,三代头孢菌素仍是治疗志贺菌感染的较好选择。志贺菌优势菌型和药敏特征需要连续监测,才能及时了解病原特点。

【关键词】 志贺菌; 抗生素; 药敏实验; 血清分型; 监测

Analysis on the status of *Shigella* spp antimicrobial resistance through data from the National Shigellosis Surveillance System in China, in 2005 YU Hua-li*, CHANG Zhao-rui, ZHANG Li-shi, ZHANG Jing, LI Zhen-jun, XU Jian-guo, RAN Lu. *School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: RAN Lu, Office for Disease Control and Emergence Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China. Email: ranlu66@yahoo.com

【Abstract】 Objective The Ministry of Public Health released the National Surveillance project on Shigellosis in August, 2005. This study was to reveal the antimicrobial resistance status of *Shigella* isolates through the National Shigellosis Surveillance System in 2005 in China, so as to provide evidence for the development of surveillance, prevention and cure of Shigellosis. **Methods** All the lab assistants received training from Chinese Center for Disease Control and Prevention. The project prescribed the uniform experimentation, quality control method, reagent, etc. Disc diffusion test(K-B) was carried out, following the CLSI methods. Data were analyzed by WHONET 5.4 software. **Results** (1) 3 serotypes were identified and *S. flexneri* was common that accounted for 75.5% of all *Shigella* isolates followed by 24.4% of *S. sonnei*, but only 1 strain of *S. dysenteriae* was separated. (2) The resistant rates to tetracycline and ampicillin in *Shigella* spp were quite high, as over 90.0%. However, the resistant rate to Cefotaxime was the lowest, only 6.1%. The resistant rates were different between serotypes with the resistant rates of *S. flexneri* to ampicillin, ampicillin/clavulanate and ciprofloxacin were higher than those of *S. sonnei* ($P < 0.001$). (3) The multiple-antibiotic-resistance status in *Shigella* spp was quite serious and the resistant rate to five and more antimicrobials was 54.9%. The most common resistant patterns were seen on ampicillin, nalidixin, tetracycline and sulfamethoxazole. (4) There were some differences in subtypes and antimicrobial resistance among different provinces. **Conclusion** Cefotaxime seemed the best in curing Shigellosis at the clinic level. Programs regarding monitoring subtypes and antimicrobial resistance of *Shigella* should be in a continuous manner so as to understand the pathogens timely and to control the disease pertinently.

【Key words】 *Shigella* spp; Antimicrobial; Susceptibility test; Serotyping; Surveillance

细菌性痢疾(菌痢)是由志贺菌(*Shigella*)引起的一种急性肠道传染病,在我国发病率一直处于较

高水平。志贺菌依据抗原结构不同,分为 A、B、C、D 4 群,即痢疾志贺菌(*S. dysenteriae*)、福氏志贺菌(*S. flexneri*)、鲍氏志贺菌(*S. boydii*)、宋内志贺菌(*S. sonnei*)以及 50 多个血清型(含亚型)。2005 年 8 月卫生部发布了《全国细菌性痢疾监测方案》(试行)^[1](《方案》),在 10 个省市的 20 个县(市)设立了国家监测点。本文对 2005 年细菌性痢疾国家监测点

基金项目:中国疾病预防控制中心肠道传染病监测与预警经费资助项目

作者单位:610041 成都,四川大学华西公共卫生学院(余华丽、张立实);中国疾病预防控制中心疾病控制和应急处理办公室(常昭瑞、张静、冉陆);中国疾病预防控制中心传染病预防控制所(李振军、徐建国)

通讯作者:冉陆,Email:ranlu66@yahoo.com

志贺菌菌型和药敏的监测结果进行统计分析。

材料与方法

1. 资料来源:资料来源于细菌性痢疾国家监测点河南、青海、安徽、甘肃、福建、山西、贵州、北京、上海 9 省市 2005 年志贺菌菌型和药敏监测上报的结果。

2. 方法和质量控制:2005 年 4 月、9 月中国疾病预防控制中心对全国细菌性痢疾监测点的工作人员进行了监测方案和实验室检测技术的统一培训,要求各监测点严格执行《方案》。《方案》对试验方法、质量控制方法、试剂及试验结果的判断标准都做了规定^[1]。血清分型和药敏试验方法见《方案》。药敏判定标准按临床及实验室标准协会(CLSI)2006 年版。

3. 统计学分析:用 WHONET 5.4 软件对药敏试验结果(K-B 纸片扩散法)进行统计分析。

结 果

1. 基本概况:2005 年细菌性痢疾国家监测点共分离并上报 739 株志贺菌的血清分型结果,其中上海市 412 株(55.8%)、河南省 131 株(17.7%)、北京市 44 株(6.0%)、青海省 38 株(5.1%)、安徽省 35 株(4.7%)、甘肃省 26 株(3.5%)、福建省 24 株(3.2%)、山西省 16 株(2.2%)、贵州省 13 株(1.8%);其中 459 株进行了《方案》规定的 9 种抗生素的药敏检测。全部分离株均分离自粪便标本。

2. 志贺菌菌型分布:739 株志贺菌的血清分型结果显示,福氏志贺菌最多,占有志贺菌分离株的 75.5%;其次为宋内志贺菌,占 24.4%;痢疾志贺菌只分离到 1 株,未分离到鲍氏志贺菌,见表 1。2005

年分离株以福氏志贺菌为主的监测点有上海、河南、青海、安徽、甘肃、山西和贵州 7 省市,为发展中国家的模式;以宋内志贺菌为主的有福建省,类似于发达国家的模式;北京市两种菌型大致相同。以福氏志贺菌为主要菌型的各省(市)亚型又各不相同:上海市和甘肃省 f4 占首位;河南和山西省 f4c 占首位;青海省 f4a 占首位。

3. 志贺菌分离株药敏试验结果:459 株志贺菌的药敏结果显示,对头孢噻肟的敏感性最高,三代头孢菌素是治疗志贺菌感染的较好选择。对四环素、氨苄西林等抗生素的耐药率分别为 96.1%、90.8%;不同血清群的志贺菌耐药谱不同,对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、环丙沙星的耐药率福氏志贺菌高于宋内志贺菌,对庆大霉素、复方新诺明的耐药率福氏志贺菌低于宋内志贺菌,最为明显的是庆大霉素和环丙沙星,福氏志贺菌对庆大霉素的耐药率为 10.3%,宋内志贺菌为 61.0%;福氏志贺菌对环丙沙星的耐药率为 16.2%,宋内志贺菌为 0.8%。不同监测点的志贺菌分离株对这 9 种抗生素的耐药率有差别,甘肃省的志贺菌分离株对青霉素类抗生素的耐药率最高,安徽省的志贺菌分离株对头孢菌素类抗生素的耐药率最高(表 2、3)。除甘肃省外,其余 8 省(市)的志贺菌分离株对萘啶酸的耐药率都高于 87%,河南省的 131 株菌对萘啶酸 100% 耐药;山西省的 16 个志贺菌分离株对环丙沙星 37.5% 耐药,安徽和河南省的志贺菌分离株 20% 对环丙沙星耐药,只有贵州省的 13 个志贺菌分离株对环丙沙星全部敏感。萘啶酸、环丙沙星分别是第一、二代喹诺酮类药的代,是感染性腹泻病的常用药,对这两种抗生素耐药性需要加强监测。

表1 2005 年全国各监测点志贺菌血清分型

菌 名	血清分型		分离株 数量	构成比 (%)	上海	河南	北京	青海	安徽	甘肃	福建	山西	贵州	
	群	型/亚型												
痢疾志贺菌	A	A7	1	0.1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
福氏志贺菌	B	f1a	72	9.7	32	21	1	3	10	0	4	1	0	
		f2a	44	6.0	23	20	1	0	0	0	0	0	0	
		f2b*	4	0.5	0	4	0	0	0	0	0	0	0	
		f2b	44	6.0	37	4	2	0	0	0	0	1	0	
		f3a	1	0.1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		f4	197	26.7	168	0	0	0	0	0	24	0	0	5
		f4a	25	3.4	2	1	0	21	1	1	0	0	0	0
		f4c	109	14.7	6	66	15	3	5	0	0	0	14	0
		f5b	3	0.4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		f6	3	0.4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
		fx	34	4.6	12	9	0	4	7	1	1	1	0	0
		fy	7	0.9	4	1	1	0	1	0	0	0	0	0
		f 未分型	15	2.0	7	0	1	0	0	0	0	1	0	6
B 群小计	558	75.5	292	127	22	32	24	24	26	7	15	13		
宋内志贺菌	D	宋内	180	24.4	120	4	21	6	11	0	17	1	0	
合 计			739	100.0	412	131	44	38	35	26	24	16	13	

注:f2b*:与 II 型及群 3,4,7 血清均凝集者暂定 f2b* 型,加“*”以区别于 f2b(II:7)

表2 2005 年全国各监测点志贺菌分离株对 9 种抗生素的耐药性 (%)

志贺菌	氨苄西林	阿莫西林/克拉维酸	头孢噻吩	头孢噻肟	庆大霉素	萘啶酸	环丙沙星	四环素	复方新诺明
福氏	97.6	47.9	15.0	5.9	10.3	90.3	16.2	97.1	83.5
宋内	72.0	29.7	17.8	6.8	61.0	86.4	0.8	94.1	96.5
痢疾	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	90.8	43.1	15.7	6.1	23.3	89.1	12.2	96.1	86.9

表3 全国 2005 年各监测点志贺菌分离株对 9 种抗生素的耐药性 (%)

监测点	氨苄西林	阿莫西林/克拉维酸	头孢噻吩	头孢噻肟	庆大霉素	萘啶酸	环丙沙星	四环素	复方新诺明
河南	97.7	3.1	10.8	5.4	6.2	100.0	20.0	98.5	79.2
北京	61.4	4.5	11.4	4.5	15.9	95.5	6.8	95.5	84.1
青海	97.4	97.0	13.2	10.5	15.8	97.4	7.9	100.0	97.4
上海	88.0	53.4	21.1	3.8	42.9	87.2	7.5	94.7	86.5
安徽	97.1	94.0	45.7	28.6	22.9	94.3	20.0	88.6	100.0
甘肃	100.0	100.0	3.8	0	0	11.5	3.8	100.0	92.3
福建	100.0	58.0	8.3	0	75.0	91.7	0	100.0	95.8
山西	93.8	43.8	0	0	12.5	100.0	37.5	100.0	93.8
贵州	76.9	30.8	7.7	0	7.7	76.9	0	76.9	76.9

与既往的监测数据相比,上海地区志贺菌对头孢噻吩的耐药率从 2.4% 上升为 21.1%,但对环丙沙星的耐药率却有所下降,从 25.3% 下降为 7.5%^[2]。2001-2002 年河南省志贺菌对环丙沙星的耐药率为 1.5%,到 2005 年上升为 20.0%;对头孢噻肟的耐药率由全敏感上升为 5.4%^[3]。

近年来,肠杆菌科细菌中超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 检出率不断增加,国内外均有报道发现了产 ESBLs 的志贺菌^[4,5],如果这些产 ESBLs 的腹泻病原菌一旦成为优势菌株,这将给细菌性痢疾的有效救治带来更大的挑战。2005 年分离到 28 株对头孢噻肟耐药的志贺菌,其中安徽省 10 株、上海市 5 株、河南省 7 株、青海省 4 株、北京市 2 株,这些菌株作为 ESBLs 初步筛选试验阳性的 ESBLs 可疑株,应进行 ESBLs 表型确证试验,进一步监测产 ESBLs 的志贺菌的流行情况。

4. 志贺菌分离株多重耐药性:对 459 株志贺菌分离株进行耐药谱型分析,结果显示多重耐药情况较为严重,5 重及其以上的多重耐药率占 54.9% (表 4)。最常见的耐药谱型有氨苄西林、萘啶酸、四环素、复方新诺明,共 79 株 (17.2%);氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、萘啶酸、四环素、复方新诺明,共 69 株 (15.0%)。

对氨苄西林、萘啶酸、四环素、复方新诺明同时耐药的志贺菌分离株共有 324 株 (70.6%),其中福氏志贺菌分离株 251 株,宋内志贺菌分离株 73 株。可见,不论是福氏还是宋内志贺菌,对以上几种抗生

素的多重耐药现象都很严重。

讨 论

志贺菌在全球流行的特点是,发展中国家以福氏志贺菌为主,发达国家以宋内志贺菌为主。美国 1999-2002 年分离的 1604 株志贺菌中,福氏志贺菌占 18.0%,宋内志贺菌占 80.0%^[6]。印度、尼泊尔福氏志贺菌超过 60.0%,宋内志贺菌 12.0%~23.8%^[7,8]。2005 年我国绝大部分监测点的分离株仍以福氏志贺菌为主,为发展中国家的模式。

表4 2005 年全国各监测点志贺菌分离株对 9 种抗生素的多重耐药性

耐抗生素种类	菌 株 数			
	全部分离株	福氏志贺菌	宋内志贺菌	痢疾志贺菌
0	5	2	2	1
1	3	2	1	0
2	8	5	3	0
3	54	28	26	0
4	137	124	13	0
5	149	110	39	0
6	76	42	34	0
7	20	16	4	0
8	6	6	0	0
9	1	0	1	0
合计	459	335	123	1

志贺菌对外环境的抵抗力 D 群最强, B 群次之, A 群最弱;临床症状以痢疾志贺菌引起的病情较重,宋内志贺菌多引起轻型感染,福氏志贺菌感染介于两者之间,并具有排菌时间较长、易转为慢性和病情迁延的特点。各菌型耐药特点亦不同。只有对志贺菌进行系统性和连续性的监测,才能及时掌握全国各地流行的优势菌株及其耐药谱的变迁、暴发菌株的病原特征等资料。2005 年细菌性痢疾国家监测点分离的志贺菌以福氏志贺菌为主,对四环素、氨苄西林、萘啶酸等抗生素的耐药率较高,这与近年来临床实验室监测报告一致^[9,10]。2005 年 9 个国家监测点省市志贺菌流行的优势菌型、药敏特征有差异。监测结果可以为各地有针对性的采取防控措施提供科学依据。

2005 年是《全国细菌性痢疾监测方案》试行的第一年,为在全国范围内开展连续、主动的志贺菌监

测开创了良好的开端。

(致谢:感谢上海、河南、青海、安徽、甘肃、福建、山西、贵州、北京 9 省市疾病预防控制中心参加全国细菌性痢疾监测工作的所有同志)

参 考 文 献

[1] 中国疾病预防控制中心. 全国细菌性痢疾监测方案(试行), 2005.
 [2] 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2002 年上海地区医院细菌耐药性监测. 中华传染病杂志, 2004, 22: 154-157.
 [3] 张锦, 夏胜利, 马宏, 等. 河南省痢疾感染特点及病原特性研究. 中国卫生检验杂志, 2004, 14(1): 45-47.
 [4] 赵明泽. 产超广谱 β-内酰胺酶痢疾杆菌一例. 中华检验医学杂志, 2002, 25: 238.
 [5] Pai H, Choi EH, Lee HJ, et al. Identification of CTX-M-14 Extended-Spectrum beta-Lactamase in Clinical Isolates of *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. J Clin Microbiol, 2001, 39: 3747-3749.

[6] Sivapalasingam S, Nelson JM, Joyce K, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among *Shigella* isolates in the United States tested by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System from 1999 to 2002. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50: 49-54.
 [7] Pazhani GP, Ramamurthy T, Mitra U, et al. Species diversity and antimicrobial resistance of *Shigella* spp. isolated between 2001 and 2004 from hospitalized children with diarrhoea in Kolkata (Calcutta), India. Epidemiol Infect, 2005, 133(6): 1089-1095.
 [8] Wilson G, Easow JM, Mukhopadhyay C, et al. Isolation and antimicrobial susceptibility of *Shigella* from patients with acute gastroenteritis in western Nepal. Indian J Med Res, 2006, 123(2): 145-150.
 [9] 李景云, 马越, 陈鸿波, 等. 志贺菌的耐药性分析. 世界感染杂志, 2002, 2(1): 12-14.
 [10] 曲芬, 鲍春梅, 何江英, 等. 北京地区 10 年间肠道志贺菌群的分布及耐药性变化. 中国抗生素杂志, 2004, 29(11): 671-674.

(收稿日期: 2006-09-22)
 (本文编辑: 王多春)

· 疾病控制 ·

83 例黑热病临床特征及流行病学分析

李氏 王文靓 阿不力克木 苏桂华 海仁姑 冯春红

黑热病是由杜氏利什曼原虫引起、经白蛉传播的慢性地方性传染病。目前该病内陆地区已经少见, 新疆喀什地区特别是疏附县伯什克拉木乡近年仍高发, 严重威胁着当地人民的健康。为此对 2003 年 1 月至 2005 年 12 月收治的 83 例黑热病病例进行分析。病例均为维吾尔族。男女之比为 1.18:1。年龄 0.33~62 岁, 平均 18.37 岁。80.72% 的病例发病年龄在 30 岁之前。发病呈全年散发, 但 3~8 月较集中, 占发病总数的 77.11%。其中 4 月发病最高占 18.07%, 其次是 5 月和 8 月, 各占 13.25%, 再次是 3、6 和 7 月, 各占 10.84%。从流行趋势看, 2003 年 15 例, 2004 年 32 例, 2005 年 36 例, 病例数逐年增加。从病例分布看, 疏附县 51 例占病例总数的 61.45%, 喀什市 19 例占 22.89%, 其他县 13 例占 15.66%。喀什市病例主要集中在浩罕乡(7 例, 占喀什市发病例数的 36.84%) 和尼扎瓦克乡(11 例, 占 57.89%)。疏附县病例除伯什克拉木乡(39 例, 占疏附县发病例数的 76.47%) 外还集中在英吾斯坦乡(4 例, 占 7.84%) 和阿瓦提乡(8 例, 占 15.69%)。其他县 2003 年只有伽师县 1 例, 2004 年伽师、莎车和阿克陶县各 1 例, 2005 年莎车 3 例, 伽师、阿克陶、巴楚、英吉沙、疏勒、阿图什县各 1 例。临床症状和体征: 主要为发热(64 例)、鼻衄(46 例)、牙龈出血(27 例)、腹胀(21 例)、尿黄(59 例)、脾大(7 例)、肝大(83 例)、贫血(12 例)、营养不良(62 例)、黄疸(27 例)、腹水(7 例)等。实验室检查: 有 71.08% 的病例(59 例)同时做了水试验和醛试验, 水试验阳性率 77.97%, 醛试验阳性率 83.05%。45.78% 病例

(38 例)做了 rk39 快诊, 阳性率 100%。骨髓穿刺涂片查到利什曼原虫(利杜体)是确诊黑热病的最可靠方法, 有 14 例做了骨髓穿刺, 阳性率 92.86%。葡萄糖酸锑钠(斯锑黑克)治疗: 35 例接受了斯锑黑克治疗(1~2 个疗程)。疗程结束时有效 32 例(体温正常, 症状消失, 肿大的肝、脾回缩, WBC、PLT 增加), 有效率 91.43%。疗程结束后 6 个月随访 22 例, 有效 18 例占随访病例的 81.82%。

已经证实中华白蛉是我国黑热病主要传播媒介, 通过白蛉叮咬、偶可经破损皮肤和黏膜、胎盘或输血传播。主要传染源是病人和病犬。人群具有普遍易感性。经对疫区、疫点进行流行病学调查发现, 所有发生黑热病的地方都有白蛉出现, 野犬可能是重要传染源。83 例病例全是维吾尔族, 因为疫区或疫点都在维吾尔族居住区。发病集中在 3~8 月份, 80.72% 发病年龄在 30 岁以下, 这与白蛉生活习性有关。白蛉白天在室内栖息, 夜晚在住屋、畜舍和厕所活动吸血, 加上年轻人入睡后多不易醒, 容易被白蛉叮咬, 故发病率较高。由于黑热病潜伏期长短不一, 平均 3~6 月(10 日至 9 年), 使发病时间后延, 表现在青年期发病率居高不下。黑热病预后取决于早期诊断和早期治疗, 将 rk39 应用于 Dipstick 纸条法, 用于快速诊断黑热病, 操作简便, 敏感性高, 适合黑热病普查。骨髓穿刺查到利什曼原虫(利杜体)是确诊的最可靠方法, 但维吾尔族群众对骨髓穿刺认识不足, 尚难以接受。黑热病重点在于预防。应在白蛉孳生、活跃季节加强对白蛉及其幼虫的消杀, 并加强个人防护, 如在白蛉活动季节用细纱窗或蚊帐, 以防白蛉叮咬。

作者单位: 844000 新疆维吾尔自治区喀什地区第一人民医院 感染科

(收稿日期: 2006-10-10)

(本文编辑: 尹廉)