

北京市2008—2017年细菌性痢疾病原学监测分析

贾蕾¹ 吕冰¹ 田祎¹ 张新¹ 刘重程² 彭华³ 李洪军⁴ 甄博珺⁵ 王小莉¹
黄璜¹ 曲梅¹ 王全意¹

¹北京市疾病预防控制中心传染病地方病控制所 北京市预防医学研究中心 100013; ²北京市昌平区疾病预防控制中心传染病地方病控制科 102200; ³北京市昌平区疾病预防控制中心微生物检验科 102200; ⁴北京市通州区疾病预防控制中心流行病科 101100; ⁵北京市通州区疾病预防控制中心微生物检验科 101100

通信作者:王全意, Email:bjdcxm@126.com

【摘要】 目的 分析2008—2017年北京市细菌性痢疾(菌痢)病原学监测资料,为菌痢防治提供参考。方法 分析2008—2017年北京市两个菌痢国家级监测点数据,以标本检出志贺菌为菌痢诊断的金标准,描述志贺菌的阳性率、菌痢的诊断符合率及耐药情况,率的比较采用 χ^2 检验,应用非条件logistic回归分析志贺菌阳性的相关因素。结果 2008—2017年,北京市菌痢报告发病率和腹泻患者的志贺菌阳性率均明显下降,菌痢的临床诊断符合率为7.80%(111/1 423)。北京市菌痢的病原以宋内志贺菌为主,占73.95%(159/215),其他均为福氏志贺菌。采用非条件logistic回归分析志贺菌阳性的相关因素,便常规阳性(与阴性相比,OR=1.863,95%CI:1.402~2.475)、7—10月发病(与其他月份比较,OR=7.271,95%CI:4.514~11.709)、体温 ≥ 38 ℃(与体温 < 38 ℃比较,OR=4.516,95%CI:3.369~6.053)和6~59岁(与其他年龄比较,OR=1.617,95%CI:1.085~2.410)的志贺菌阳性率更高。氨苄西林(97.57%,201/206)和萘啶酸(94.90%,186/196)的耐药率最高,环丙沙星(16.33%,32/196)、氧氟沙星(9.57%,11/115)及阿莫西林(15.05%,31/206)耐药率较低;福氏志贺菌的耐药情况较宋内志贺菌更为严重;耐药 ≥ 3 种抗菌素的比例为30.00%(21/70)。结论 北京市菌痢临床诊断符合率低,耐药情况较严重,临床医生做出诊断时应综合考虑腹泻患者的流行病学史、临床表现以及实验室检测结果。

【关键词】 细菌性痢疾; 诊断符合率; 多因素分析; 耐药

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.008

Pathogenic surveillance and related factors on bacillary dysentery in Beijing, 2008–2017

Jia Lei¹, Lyu Bing¹, Tian Yi¹, Zhang Xin¹, Liu Zhongcheng², Peng Hua³, Li Hongjun⁴, Zhen Bojun⁵, Wang Xiaoli¹, Huang Ying¹, Qu Mei¹, Wang Quanyi¹

¹Institute for Infectious Disease and Endemic Disease Control, Beijing Municipal Center for Disease Control and Prevention, Beijing Research Center for Preventive Medicine, Beijing 100013, China; ²Department of Infectious Disease and Endemic Disease Control, Changping District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102200, China; ³Department of Microbiological Testing, Changping District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102200, China; ⁴Department of Epidemiology, Tongzhou District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 101100, China; ⁵Department of Microbiological Testing, Tongzhou District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 101100, China
Corresponding author: Wang Quanyi, Email:bjdcxm@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the pathogenic surveillance programs and related factors on bacillary dysentery in Beijing, 2008–2017, to provide evidence for the practices of diagnosis, treatment and prevention of the disease. **Methods** Analysis was conducted on surveillance data of bacillary dysentery, collected from the surveillance areas of national bacillary dysentery in Beijing. *Shigella* positive rate of stool samples were used as the gold standard while detection rate of *Shigella*, diagnostic accordance rate and resistance were computed on data from the surveillance programs. Chi-square test was used to compare the rates and unconditional logistic regression was used to analyze the related factors of *Shigella* infection. **Results** Both the reported incidence rate on bacillary dysentery and

detection rate of *Shigella* in diarrhea patients showed significantly decreasing trend, from 2008 to 2017. The accordance rate of bacillary dysentery was only 7.80% (111/1 423). *Shigella sonnei* was the most frequently isolated strain (73.95%, 159/215) followed by *Shigella flexneri*. Results from the multivariate logistic regression of *Shigella* positive rate revealed that among those patients who were routine test of stool positive vs. routine test of stool positive ($OR=1.863$, 95% $CI: 1.402-2.475$), onset from July to October vs. other months' time ($OR=7.271$, 95% $CI: 4.514-11.709$) temperature ≥ 38 °C vs. temperature < 38 °C ($OR=4.516$, 95% $CI: 3.369-6.053$) and age from 6 to 59 years old vs. other ages ($OR=1.617$, 95% $CI: 1.085-2.410$), presenting higher positive detection rates of *Shigella* from the stool tests. The resistant rates on ampicillin and nalidixic acid were 97.57% (201/206) and 94.90% (186/196), both higher than on other antibiotics. The resistant rates on ciprofloxacin (16.33%, 32/196), ofloxacin (9.57%, 11/115) and on amoxicillin (15.05%, 31/206) were relatively low. The resistant rate appeared higher on *Shigella flexneri* than on *Shigella sonnei*. The proportion of strains with resistance on 3 more drugs, was 30.00% (21/70). **Conclusions** The diagnostic accordance rate of bacillary dysentery in Beijing was low, with severe resistance of *Shigella*. Our findings suggested that clinicians should take multiple factors into account in their practices about epidemiological history, clinical symptom and testing results for diarrhea patients.

【Key words】 Bacillary dysentery; Diagnostic accordance rate; Multivariate analysis; Resistance
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.008

近年来,人们对于病毒性腹泻的认识逐渐提高,相关疫情报道较多^[1],而细菌性腹泻的研究则相对较少。对于细菌性腹泻,尤其是细菌性痢疾(菌痢),由于报告发病率高^[2-3],耐药形势严峻^[4-5],我国仍然面临较大的公共卫生压力。本研究分析 2008—2017 年北京市菌痢病原学监测资料,了解菌痢基本情况、诊断符合率、志贺菌阳性的相关因素和菌痢耐药情况,为北京市菌痢防治提供参考依据。

资料与方法

1. 资料来源:根据中国 CDC 统一制定的监测方案^[2],自 2008 年起在北京市设置 2 个监测点开展菌痢病原学监测。2008 年监测点为东城区、昌平区,2009—2017 年调整为通州区和昌平区。

2. 标本采集:每年每个监测点各选取 1 家综合性医院,每家医院采集门诊腹泻病例 300 份粪便标本(低发季节每月至少采集 10 份,高发季节每月至少采集 30 份,如当月腹泻就诊病例数 $<$ 采样数,另选一家综合医院补齐标本)。粪便标本在 2 h 内送辖区 CDC 实验室,或放入运送培养基(Cary-Blair)中,冰浴送检。

3. 细菌培养鉴定及耐药:分离培养参照我国卫生行业标准(WS 287-2008)附录 A 进行。患者的便或肛拭子接种于木糖赖氨酸去氧胆酸钠(XLD)培养基、麦康凯(MAC)培养基和沙门菌-志贺菌分离培养基(SS)选择性培养基进行划线分离培养(37 °C, 16~18 h),挑取无色半透明单菌落穿刺克氏双糖铁(KIA)培养基(37 °C, 16~18 h)做生化鉴定,采用法国梅里埃公司 VITEK 2 compact 全自动微生物鉴定系统进行系统生化鉴定。将分离到的志贺菌转种

于营养琼脂(LB)上过夜培养,挑取新鲜菌落做玻片凝集实验,确定其血清型,0.9%氯化钠溶液做对照。上述培养基为英国 OXOID 公司。诊断血清为兰州生物制品研究所及日本生研株式会社生产的血清,均在有效期内使用。经过细菌分离培养以及生化鉴定后符合痢疾杆菌者,进一步进行血清鉴定分群,用纸片扩散法(K-B法)进行药敏试验。

4. 相关定义:①便常规检查阳性:白细胞或脓细胞 ≥ 15 个/高倍镜视野(400倍),可见红细胞、吞噬细胞;②志贺菌阳性率:便标本中志贺菌的阳性率;③菌痢诊断符合率:临床诊断为菌痢患者的志贺菌阳性率;④耐药率:某种抗菌素经纸片扩散法,判断为耐药的菌株数占进行了此种抗菌素药敏试验的菌株数的比例。

5. 统计学分析:采用 WPS 2016 软件建立数据库,应用 SPSS 19.0 软件统计分析,率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用非条件 logistic 回归分析志贺菌阳性的相关因素,以腹泻病例粪便标本检测是否志贺菌阳性为应变量,自变量包括便常规、发病时间、体温、年龄等,采用后退法,自变量纳入标准为 0.05,排除标准为 0.10。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:2008—2017 年北京市菌痢报告发病率从 152.01/10 万降至 37.83/10 万,报告发病数则从 24 823 例降至 8 220 例,下降趋势明显。同期共采集腹泻病例标本 6 527 份,其中男性 3 381 例(51.80%),女性 3 146 例(48.20%);临床诊断为菌痢 1 423 例(21.80%);志贺菌阳性 215 株(3.29%),其中宋内志

贺菌159株,占73.95%,其他均为福氏志贺菌,共56株,占26.05%。2008—2012年腹泻患者中志贺菌阳性率为4.32%(134/3 105),2013—2017年降至2.37%(81/3 422),差异有统计学意义($\chi^2=19.404, P<0.01$)。见图1。

2. 菌痢诊断符合率:215株志贺菌中,111株为1 423例临床诊断为菌痢的患者中检出,菌痢诊断符合率为7.80%(111/1 423),灵敏度为51.63%(111/215);104株为5 104例临床诊断为非菌痢的患者中检出,志贺菌阳性率为2.04%,两者间差异有统计学意义($\chi^2=116.009, P<0.01$)。104例粪检志贺菌阳性但未诊断为菌痢者,75.96%(79/104)诊断为感染性腹泻,18.27%(19/104)诊断为胃肠功能紊乱,5.77%(6/104)诊断为腹泻待查。2008—2017年菌痢诊断符合率以2013—2015年最高,分别为20.83%、19.44%和18.57%,2017年最低,仅为1.10%。见图2。如以菌痢诊断符合率乘以当年菌痢报告率,则可推测出,北京市2008—2017年菌痢发病率除2009、2010及2013年分别为13.38/10万、12.73/10万及11.39/10万外,均<10.00/10万,2017年最低为0.42/10万。

3. 志贺菌阳性的相关因素:2008—2017年共采集腹泻病例标本6 527份,单因素分析发现,便常规阳性($\chi^2=38.299, P<0.01$)、7—10月发病($\chi^2=$

96.913, $P<0.01$)、体温 $\geq 38\text{ }^\circ\text{C}$ ($\chi^2=65.885, P<0.01$)、6~59岁($\chi^2=6.790, P<0.01$),志贺菌阳性率较高。多因素非条件logistic回归分析志贺菌阳性的相关因素发现,便常规阳性(与阴性相比, $OR=1.863, 95\%CI: 1.402\sim 2.475$)、7—10月发病(与其他月份比较, $OR=7.271, 95\%CI: 4.514\sim 11.709$)、体温 $\geq 38\text{ }^\circ\text{C}$ (与体温 $<38\text{ }^\circ\text{C}$ 比较, $OR=4.516, 95\%CI: 3.369\sim 6.053$)、6~59岁(与其他年龄组比较, $OR=1.617, 95\%CI: 1.085\sim 2.410$)。见表1。

4. 菌痢耐药情况:分析2008—2017年菌痢药敏情况,发现氨苄西林、萘啶酸的耐药情况较严重,均 $>90\%$;环丙沙星、氧氟沙星及阿莫西林耐药率较低,均 $<20\%$,诺氟沙星耐药率则为20%。2013—2017年较2008—2012年,阿莫西林($\chi^2=10.99, P<0.01$)和头孢噻肟($\chi^2=20.64, P<0.01$)的耐药率增加,庆大霉素($\chi^2=12.46, P<0.01$)的耐药率下降,差异均有统计学意义。对本研究8种抗菌素的70个菌株进行分析,发现耐药 ≥ 3 种抗菌素的比例为30.00%(21/70),福氏志贺菌此比例为63.16%(12/19),高于宋内志贺菌的17.65%(9/51),差异有统计学意义($\chi^2=13.653, P<0.01$)。

分菌型来看,福氏志贺菌的耐药情况更为严重,最为灵敏的庆大霉素耐药率也为18.75%(9/48),其

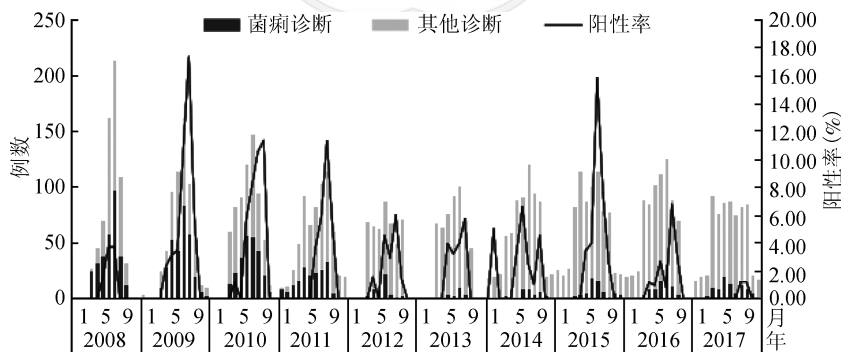


图1 2008—2017年北京市细菌性痢疾病原学监测对象的诊断情况及志贺菌阳性率

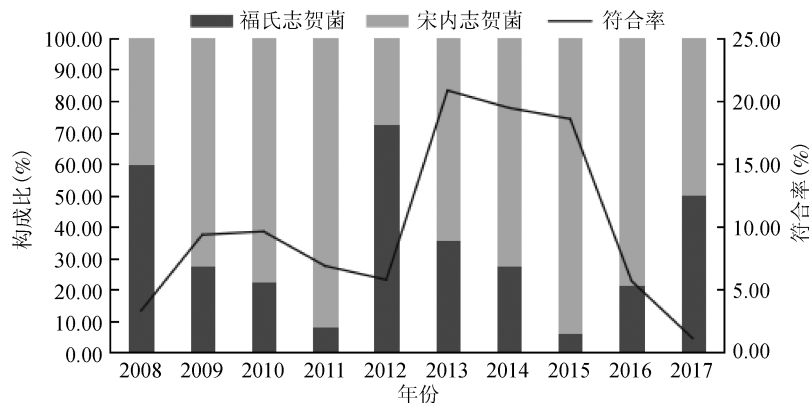


图2 2008—2017年北京市志贺菌构成及细菌性痢疾的诊断符合率

次为头孢噻肟, 耐药率为 23.21% (13/56), 宋内志贺菌的耐药情况较轻微, 氧氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星及阿莫西林的耐药率均 < 10%, 其中氧氟沙星低至 1.14% (1/88); 宋内志贺菌对阿莫西林 ($\chi^2=21.444, P<0.01$)、环丙沙星 ($\chi^2=38.966, P<0.01$)、氧氟沙星 ($\chi^2=26.774, P<0.01$) 及诺氟沙星 ($\chi^2=46.327, P<0.01$) 的耐药率低于福氏志贺菌, 对头孢噻肟 ($\chi^2=5.782, P=0.016$)、庆大霉素 ($\chi^2=31.806, P<0.01$) 的耐药率高于福氏志贺菌, 差异均有统计学意义。

2013—2017 年各类抗菌素与 2008—2012 年比较, 对于宋内志贺菌和福氏志贺菌的耐药率, 发现福氏志贺菌对阿莫西林 ($\chi^2=12.12, P<0.01$)、环丙沙星 ($\chi^2=4.68, P<0.05$) 的耐药率上升, 宋内志贺菌对阿莫西林 ($\chi^2=7.60, P<0.01$)、头孢噻肟 ($\chi^2=15.69, P<0.01$) 的耐药率上升, 对庆大霉素 ($\chi^2=43.21, P<0.01$) 的耐药率下降, 差异均有统计学意义。见表 2。

讨 论

2008—2017 年北京市腹泻患者的志贺菌阳性率以及同期菌痢诊断符合率均呈明显下降趋势, 菌痢报告发病率也明显下降, 但仍高于同期其他省市的报告发病水平, 2012 年北京市菌痢报告发病率为 65.27/10 万。位居全国首位, 同年全国平均水平为 15.29/10 万^[2]。临床诊断为菌痢的患者中, 志贺菌阳性率虽然高于非菌痢患者, 但 10 年间菌痢的诊断符合率仅为 7.80%, 最高为 2013 年的 20.83%, 最低为 2017 年的 1.10%。如结合菌痢诊断符合率进行计算, 2008—2017 年北京市菌痢发病率在 10.00/10 万左右, 2017 年低至 0.42/10 万。能够导致类似菌痢症状的病原体有很多种^[6], 根据分析结果做出判断, 北京市临床诊断的菌痢患者, 多数为其他临床表现类似菌痢的病原体所致, 便常规阳性、7—10 月发病、体温 $\geq 38\text{ }^\circ\text{C}$ 、患者年龄 6~59 岁者, 志贺菌阳性的可能性更大。

表 1 2008—2017 年北京市腹泻患者志贺菌阳性相关多因素 logistic 回归分析

变量	分组	例数	志贺菌		β	s _e	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
			阳性数	阳性率(%)					
便常规	阳性	2 425	123	5.07	0.622	0.145	18.404	<0.01	1.863(1.402~2.475)
	阴性	4 102	92	2.24					1.000
发病月份	7—10	3 828	196	5.12	1.999	0.243	66.569	<0.01	7.271(4.514~11.709)
	其他	2 699	19	0.70					1.000
体温($^\circ\text{C}$)	≥ 38	805	86	10.68	1.508	0.149	101.785	<0.01	4.516(3.369~6.053)
	<38	5 722	129	2.25					1.000
年龄组(岁)	6~59	5 151	185	3.59	0.480	0.204	5.570	0.018	1.617(1.085~2.410)
	其他	1 376	30	2.18					1.000
常数项					-5.971	0.305	384.166	<0.01	0.003

表 2 2008—2017 年北京市不同阶段志贺菌耐药情况

菌型	阶段(年)	耐药率%(菌株数)							
		氨苄西林	阿莫西林	头孢噻肟	庆大霉素	萘啶酸	环丙沙星	氧氟沙星	诺氟沙星
宋内志贺菌	2008—2012	98.78(82)	2.44(82)	26.83(82)	90.00(70)	98.78(82)	6.10(82)	3.03(33)	6.06(33)
	2013—2017	97.06(68)	14.71(68)	58.82(68)	30.23(43)	93.44(61)	6.56(61)	0.00(55)	6.45(62)
	2008—2017	98.00(150)	8.00(150)	41.33(150)	67.26(113)	96.50(143)	6.29(143)	1.14(88)	6.32(95)
χ^2 值		-	7.60	15.69	43.21	-	0 ^a	-	-
P 值		0.590	<0.01	<0.01	<0.01	0.164	1	0.375	1
福氏志贺菌	2008—2012	97.50(40)	20.00(40)	17.50(40)	12.82(39)	95.00(40)	35.00(40)	21.43(14)	57.14(14)
	2013—2017	93.75(16)	68.75(16)	37.50(16)	44.44(9)	76.92(13)	69.23(13)	53.85(13)	68.75(16)
	2008—2017	96.43(56)	33.93(56)	23.21(56)	18.75(48)	90.57(153)	43.40(53)	37.04(27)	63.33(30)
χ^2 值		-	12.12	1.565 ^a	2.949 ^a	-	4.68	-	-
P 值		0.494	<0.01	0.211	0.086	0.088	<0.05	0.120	0.707
志贺菌	2008—2012	98.36(122)	8.20(122)	23.77(122)	62.39(109)	97.54(122)	15.57(122)	8.51(47)	21.28(47)
	2013—2017	96.43(84)	25.00(84)	54.76(84)	32.69(52)	90.54(74)	17.57(74)	10.29(68)	19.23(78)
	2008—2017	97.57(206)	15.05(206)	36.41(206)	52.80(161)	94.90(196)	16.33(196)	9.57(115)	20.00(125)
χ^2 值		0.181 ^a	10.99	20.64	12.46	3.328 ^a	0.13	0 ^a	0.08
P 值		0.671	<0.01	<0.01	<0.01	0.068	0.714	1	0.782

注: ^a连续性校正 χ^2 值; - 为 Fisher 精确概率法

北京市腹泻患者检出的志贺菌株以宋内和福氏志贺菌为主,和其他地区研究结果一致,但北京市宋内志贺菌更多,河南省、浙江省为多福氏志贺菌^[4-5],考虑这种区别和不同地区的经济卫生水平相关^[6],但形成这种现象的原因还需进一步探讨。多项研究表明,志贺菌耐药问题严重,存在多重耐药,福氏志贺菌耐抗菌素种类高于宋内志贺菌^[4-5],与本研究结果相似。具体而言,氨苄西林、萘啶酸的耐药率极高,而阿莫西林、氧氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星的耐药情况较好,但相对于2008—2012年,2013—2017年阿莫西林的耐药性增加明显,故临床用药推荐氧氟沙星、环丙沙星和诺氟沙星。如临床上已经将病原菌具体分群,则福氏志贺菌可考虑临床上能够提供的其他更新的抗菌素,如条件有限,可试用头孢噻肟或庆大霉素。结果显示,宋内志贺菌对庆大霉素的耐药性下降明显,这一点未见其他文献明确报道,仅在2011—2015年河南省菌痢病原学研究中显示^[5],志贺菌对庆大霉素的耐药率于2011—2013年上升,2013—2015年下降,但未提及下降情况差异有无统计学意义,宋内志贺菌对于庆大霉素的耐药性出现了下降,还需进一步求证,初步分析可能和庆大霉素近年来临床应用大为减少有关。

综上所述。北京市菌痢临床诊断符合率低,耐药情况较严重,临床医生做出诊断时应综合考虑腹泻患者的流行病学史、临床表现以及实验室检测结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 任燕,靳森,许少坚,等. 2016—2017年深圳市龙华区诺如病毒疫情流行特征及病原学特点[J]. 国际病毒学杂志, 2018, 25(2): 109-112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2018.02.009.
 - [2] 常昭瑞,孙强正,裴迎新,等. 2012年中国大陆地区细菌性痢疾疫情特点与监测结果分析[J]. 疾病监测, 2014, 29(7): 528-532. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2014.07.006.
 - [3] 杜真,张婧,卢金星,等. 北京市2004—2015年细菌性痢疾分布特征及气象影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(5): 656-660. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.05.022.
 - [4] 陈弥芳,周伟艳,徐景野. 产超广谱β-内酰胺酶志贺菌的OXA耐药基因分布与耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(4): 422-425.
 - [5] 赵嘉咏,穆玉姣,张白帆,等. 2011—2015年河南省细菌性痢疾病原学与耐药监测分析[J]. 现代预防医学, 2017, 44(18): 3403-3407.
 - [6] 耿贯一,于恩庶,王慧垣,等. 流行病学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 1996: 127-196.
- Ren Y, Jin M, Xu SJ, et al. Epidemiological and etiological characteristics of norovirus epidemics in Longhua district, Shenzhen city from 2016 to 2017 [J]. Int J Virol, 2018, 25(2): 109-112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2018.02.009.
- Chang ZR, Sun QZ, Pei YX, et al. Surveillance for bacillary dysentery in China, 2012 [J]. Dis Surveill, 2014, 29(7): 528-532. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2014.07.006.
- Du Z, Zhang J, Lu JX, et al. Association between distribution of bacillary dysentery and meteorological factors in Beijing, 2004-2015 [J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(5): 656-660. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.05.022.
- Chen MF, Zhou WY, Xu JY. Genotype distribution of OXA in ESBLs-producing Shigella and analysis of drug resistance [J]. Chin J Health Lab Tec, 2018, 28(4): 422-425.
- Zhao JY, Mu YJ, Zhang BF, et al. Analysis of the etiology and drug resistance surveillance for Shigellosis in Henan province from 2011 to 2015 [J]. Mod Prev Med, 2017, 44(18): 3403-3407.
- Geng GY, Yu ES, Wang HH, et al. Epidemiology [M]. Second Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996: 127-196.

(收稿日期:2018-09-10)

(本文编辑:斗智)

中华流行病学杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

陈曦	党少农	窦丰满	高婷	高立冬	还锡萍	贾曼红	金连梅	荆春霞	李琦	李十月
李秀央	林玫	林鹏	刘莉	刘玮	刘爱忠	马家奇	倪明健	欧剑鸣	潘晓红	彭晓曼
彭志行	任泽舫	施国庆	汤奋扬	田庆宝	王丽	王璐	王金桃	王丽敏	王志萍	武鸣
谢娟	解恒革	严卫丽	阎丽静	么鸿雁	余运贤	张宏伟	张茂俊	张卫东	郑莹	郑素华
周脉耕	朱益民	祖荣强								