

耶尔森菌病诊断团体标准解读

王鑫¹ 陈志海² 冉陆³ 段然¹ 秦帅¹ 王辉⁴ 曾明⁵ 朱凤才⁶ 鲍倡俊⁶ 王岚¹
梁未丽¹ 李凤琴⁷ 青震涛⁸ 春花⁹ 景怀琦¹

¹中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206; ²首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; ³中国疾病预防控制中心, 北京 102206; ⁴北京大学人民医院 100044; ⁵中国食品药品检定研究院, 北京 102629; ⁶江苏省疾病预防控制中心, 南京 210009; ⁷国家食品安全风险评估中心, 北京 100022; ⁸郑州市食源性致病菌快速检测试剂工程研究中心 450000; ⁹肃北蒙古族自治县疾病预防控制中心, 酒泉 736300

通信作者: 王鑫, Email: wangxin@icdc.cn

【摘要】 耶尔森菌病是我国丙类法定报告传染病“其他感染性腹泻”中的一种, 是一种较为重要的食源性疾病, 但我国在诊断上一直缺乏依据或标准。中华预防医学会组织中国 CDC 传染病预防控制所等单位撰写《耶尔森菌病诊断(T/CPMA 005—2019)》团体标准, 以“合法性、科学性、先进性、可行性”为原则, 给出了耶尔森菌病的明确定义, 对其诊断依据、原则和主要鉴别诊断等进行了规定, 并提供了耶尔森菌病的流行病学和临床表现作为资料性附录, 耶尔森菌病的实验室检测作为规范性附录, 为我国各级医疗机构和 CDC 工作人员进行耶尔森菌病的诊断提供准确依据和方法, 解决在临床个案和暴发事件中耶尔森菌病无法明确诊断的问题。

【关键词】 耶尔森菌病; 耶尔森菌; 诊断; 检测; 团体标准

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10713003-002, 2018ZX10713001-002)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.005

Interpretation for diagnosis of Yersiniosis

Wang Xin¹, Chen Zhihai², Ran Lu³, Duan Ran¹, Qin Shuai¹, Wang Hui⁴, Zeng Ming⁵, Zhu Fengcai⁶, Bao Changjun⁶, Wang Lan¹, Liang Weili¹, Li Fengqin⁷, Qing Zhentao⁸, Chun Hua⁹, Jing Huaiqi¹
¹National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ²Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ³Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ⁴Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ⁵National Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; ⁶Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; ⁷China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; ⁸Zhengzhou Engineering Research Center for Foodborne Pathogens Rapid Detection Reagents, Zhengzhou 450000, China; ⁹Subei Mongolian Autonomous County Center for Disease Control and Prevention, Jiuquan 736300, China

Corresponding author: Wangxin, Email: wangxin@icdc.cn

【Abstract】 Yersiniosis is one of the “other infectious diarrhea” of the notifiable infectious diseases and also an important food-borne disease. However, it lacked the basis or standard for diagnosis. The Chinese Preventive Medicine Association coordinated experienced researchers from National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, China CDC and other institutes to produce the group standard entitled “Diagnosis of Yersiniosis” (T/CPMA 005-2019). Based on the principle of “legality, scientificity, advancement, and feasibility”, the standard gives a clear definition for Yersiniosis, stipulates diagnosis basis, principles and main differential diagnosis and provides two informative appendixes for epidemiological and clinical characteristics and a normative appendix for laboratory detection. The standard provides accurate basis and methods of Yersiniosis diagnosis for hospitals and CDCs at all levels in China. It will solve the problems that Yersiniosis cannot be clearly diagnosed for clinical cases and in the outbreaks.

【Key words】 Yersiniosis; *Yersinia*; Diagnosis; Detection; Group standard

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10713003-002, 2018ZX10713001-002)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.005

耶尔森菌病(Yersiniosis)是由小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)以及假结核耶尔森菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)感染引起的一种人兽共患肠道传染病^[1],是丙类法定报告传染病“其他感染性腹泻”中的一种。病原体通过被污染的食物和水传播,尤其可在被污染的冰箱中长期存活,因此耶尔森菌病也被称为“冰箱病”。耶尔森菌病最主要表现为急性胃肠炎;部分患者感染后,细菌通过淋巴系统播散到肠外,引起一系列肠道外并发症,如反应性关节炎、结节性红斑、心内膜炎等,甚至发展为脓毒症,造成死亡^[2]。耶尔森菌病与霍乱、伤寒、志贺菌病、致泻性大肠埃希菌感染,并列为5种重要的食物与水传播疾病^[3],在欧洲感染性腹泻顺位中仅次于沙门菌感染和弯曲菌病,在我国20世纪80年代曾发生过2起暴发^[4]。欧美多国已建立起了较为成熟的基于实验室检测的耶尔森菌病诊断和报告,然而我国在这些方面仍属空白。

一、起草背景

耶尔森菌病在我国疾病控制系统中展开了有限的回顾性病原学监测,发现在监测地区腹泻病患者中耶尔森菌病的比例在0.5%~5.0%不等。耶尔森菌病临床表现复杂多样,发病率较低。既往因为诊断技术问题,确诊病例少,临床医生对该病认识不足,易导致误诊。监测调查发现病原学证实为耶尔森菌病腹泻病例中,半数以上都在临床上被初步诊断为“细菌性痢疾”,存在明显的误诊与漏诊,造成了患者不能针对性使用敏感抗生素进行早期治疗,尤其是造成幼儿患者的迁延不愈、反复就诊^[5]。此外,耶尔森菌最主要的宿主为猪,而猪肉是我国大部分地区的主要食物之一,经病原学与分子流行病学调查证实,耶尔森菌病在我国有较高的流行风险^[6]。

因此,亟需制定可以同时适用于临床、疾病控制等多卫生领域、可操作性强的耶尔森菌病诊断标准,对该病的诊断原则和技术做出明确的方法学规定,推动和普及腹泻病患者中耶尔森菌病的诊断,对发现的病例给予早期有效治疗,减少患者迁延不愈,甚至是肠道慢性并发症的发生,降低腹泻病的疾病负担。

二、前期工作基础

中国CDC传染病预防控制所在20世纪90年代起建立我国致病性耶尔森菌监测体系,展开了覆盖全国22个省(直辖市、自治区)的致病性耶尔森菌人和动物的病原学监测工作,揭示了我国耶尔森菌菌株优势型别特征、不同省份之间猪携带耶尔森菌的水平及其差异^[4,7],阐释了在我国部分地区婴幼儿中

耶尔森菌病的流行情况^[5],发现了中国农家犬是导致人和动物感染耶尔森菌病的另一种重要传染来源^[8],并开展了相应的分子流行病学、免疫学等研究工作,在国际耶尔森菌研究领域占有了一席之地。通过不断对检测方法进行改进和优化,结合国际上耶尔森菌相关检测技术的不断发展,逐渐形成了一套与国际检测水平平齐,可在不同地区、不同机构中施行的标准化实验室检测方法。

针对耶尔森菌病在中国缺乏有效的规范化诊断的现实,中华预防医学会组织,中国CDC传染病预防控制所牵头,联合我国感染性疾病临床检验与诊断领域、食品安全领域的权威机构和耶尔森菌监测研究工作的省、市、县代表单位,共同编制了《耶尔森菌病诊断(T/CPMA 005—2019)》团体标准^[9],既保障该标准中的实验室检测方法、临床诊断方法达到国际先进技术水平,同时也保障在我国各地不同层级的临床医院与CDC中都可有效施行。

三、标准编制原则

1. 基本原则:本标准为首次制定,遵循“合法性、科学性、先进性、可行性”原则,依据国际和国内耶尔森菌病的流行病学、临床特征和病原学研究的最新发现与进展,采用与国际统一认定的相关术语定义、诊断原则、出版发表的最新资讯与数据,结合编写专家在流行病学、临床医学、实验室病原学检测领域的实际经验进行编写。旨在给出耶尔森菌病的明确定义,为我国各级医疗机构和CDC的工作人员进行耶尔森菌病的诊断提供准确依据,对在诊断中遇到的详细技术内容与参数做出规定,解决在临床个案和暴发事件中耶尔森菌病无法明确诊断的问题。

2. 标准编制与国际对标情况:标准编写采纳的数据分别来自于国际耶尔森菌病研究领域发表的权威论著的资料和数据、国内过去30余年进行的耶尔森菌病调查和研究结果。其中最重要的诊断病例的定义和病原学检测方法的采纳,参考了法国巴斯德研究所暨耶尔森菌国家参比实验室和WHO合作实验室、美国CDC、美国食品药品监督管理局Food Net监测网、欧盟CDC、欧洲食品安全局、德国科赫研究所、英国卫生部公共卫生中心、英国传染病监测中心等国际耶尔森菌研究和监测机构的相关数据^[10-17],并结合标准编制专家在实际工作中常用的方法等综合讨论而制定^[18],兼顾了国际的统一性和国内的适用性。

四、标准主要内容

本标准规定了该标准适用范围、耶尔森菌病及

其相关术语的定义、耶尔森菌病的诊断依据、诊断原则、诊断和鉴别诊断,并提供了耶尔森菌病的流行病学和临床表现作为资料性附录,耶尔森菌病的实验室检测作为规范性附录。

1. 诊断依据:包括流行病学史、临床表现和实验室检测。分别描述了可疑的传染源,可能的传播途径、易感人群特点和耶尔森菌病各种临床类型的表现,并对粪便常规检查(临床检验)、样本快速检测、样本核酸检测和病原分离培养方法进行了描述;同时对各检测涉及的样本类型、检测结果特征等进行了规定。

2. 诊断原则和诊断:根据流行病学史、临床表现和实验室检测3方面进行诊断。与国际各国保持一致,诊断病例分为“临床诊断病例”和“确诊病例”两种。“临床诊断病例”采取的是“临床表现+便常规检查+胶体金诊断/核酸诊断,流行病学做参考”的组合。一方面解决了仅凭临床表现难以与其他感染性腹泻鉴别的问题;另一方面提供了胶体金和核酸的快速诊断方法,为临床病原学检验提供了可行途径。此外,在“临床诊断病例”的定义中引入核酸检测,亦解决了目前存在患者就诊前已经自行用药导致无法分离到菌株的现实问题。本标准中确诊病例的诊断标准在与国际各国“临床症状+菌株”的组合保持一致的基础上,又增加了“临床症状+核酸+序列”的组合。这也与欧洲CDC和欧盟官方公报的实验室诊断标准中新增加了毒力基因检测保持了一致性。

3. 鉴别诊断:根据耶尔森菌病的不同临床类型,规定了相应需要进行的鉴别诊断。

4. 资料性附录:包括附录A“耶尔森菌病流行病学”和附录B“耶尔森菌病临床表现”。附录A对耶尔森菌病的流行特征、传染源、传播途径和易感人群进行了详细的阐释。附录B对耶尔森菌病的潜伏期、病程等基本特征、3个临床分期和5种临床类型进行了详细阐述。

5. 规范性附录:附录C“耶尔森菌病实验室检测”,规定了耶尔森菌病诊断依据中“实验室检测”部分各个环节的操作步骤和技术方法,是规范性附录,标准使用者需按照附录所写方法、引物等进行操作,并按照附录中所写的判定标准对检测结果进行判读。耶尔森菌病确诊病例诊断的最核心手段——病原学实验室检测,各个关键环节都采用了与国际各国一致的试剂和方法。

五、标准使用注意事项

1. 耶尔森菌病属于食源性疾病,寒冷季节高发,临床上多表现为急性胃肠炎,也可为类阑尾炎、反应

性关节炎、结节性红斑等表现,严重者可出现脓毒症,易导致误诊。制定耶尔森菌病诊断标准有助于加强临床医生对该病的重视,提高诊断治疗水平。

2. 诊断与鉴别诊断:急性胃肠炎的病原谱广,根据流行病学史和临床表现很难直接判断病原。耶尔森菌病临床特征缺乏特异性,因此,耶尔森菌病的诊断不设疑似诊断,诊断耶尔森菌病必须有病原学依据。正是由于耶尔森菌病的临床症状不具有特异性,临床收治的患者具有类似腹泻、类阑尾炎右下腹痛等临床表现时,医生都应予以足够的考虑。

3. 临床检查便常规的重要性:对于急性腹泻患者,尤其是散发病例,临床检测便常规,判断粪便性状和镜下红、白细胞对于考虑是否为耶尔森菌病非常重要。而在暴发疫情中,由于病例数量较多,为节省时间,可略去便常规检查步骤,直接进行实验室病原学检测。

4. 样本菌株分离培养的双线路:根据病原学检测目的不同,分别采用直接分离或长期冷增菌策略,临床急性期病例样本或疫情样本为节省时间,可直接接种选择性平板后分离菌株;日常监测或回顾性检测样本则可采用长时间冷增菌的策略提高分离率。

5. 样本的快速检测:使用胶体金快速检测试剂直接检测小肠结肠炎耶尔森菌或假结核耶尔森菌抗原,成本低,简便快速,应用价值很大,建议临床加以推广。发生食源或水源疫情时,核酸PCR检测意义也很大。

6. 确诊病例与核酸阳性片段测序:在诊断依据的实验室检测中,引入了对样本进行核酸检测的方法,解决了目前存在患者就诊前已经自行用药导致无法分离到菌株的现实问题。考虑到核酸检测,尤其是qPCR检测具有一定假阳性的情况,只有获得扩增的该段核酸的基因序列并且与参考序列比对一致的情况下,才能进行确诊病例诊断。

7. 实验室检测的质量控制:对实验室检测用试剂和操作完善质量控制体系,尤其对实验室检测胶体金快速检测试剂、血清分型试剂、qPCR或普通PCR引物等商品化试剂,建立参考品,对于试剂的批间一致性进行监测,保证检测结果的稳定性。

六、展望

在感染性疾病越来越多进行病原学诊断的当前,对于“感染性腹泻”这样一个类似于症候群的疾病命名,越来越要求其通过更多的实验室手段,明确感染性疾病病原体,可对患者进行更有效的精准化治疗,从而缩短病程、降低疾病负担,患者和社会双

方都会收益。本标准的提出和施行,可以在多个卫生行业中更明确的提出感染性腹泻中“耶尔森菌病”概念,并为我国各级医疗机构和CDC的工作人员进行耶尔森菌病的诊断提供准确依据和技术方法,有效解决在临床个案和暴发事件中耶尔森菌病的诊断难题,从而既使临床个案的腹泻患者能够更及时得到有效治疗,避免迁延不愈的情况发生,同时也能更全面、准确地获得我国耶尔森菌病流行水平的数据,从公共卫生角度,为耶尔森菌病的风险评估和控制、疾病负担预测和降低,起到实质性的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues [J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 10 (2) : 257-276. DOI: 10.1128/CMR.10.2.257.

[2] 汪华. 小肠结肠炎耶尔森菌[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004. Wang H. *Yersinia enterocolitica* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004.

[3] Wallace RB. Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine: Fifteenth Edition [M]. New York: McGraw-Hill Medical, 2007.

[4] Wang X, Qiu H, Jin D, et al. O : 8 serotype *Yersinia enterocolitica* strains in China[J]. Int J Food Microbiol, 2008, 125 (3):259-66. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2008.04.016.

[5] Duan R, Liang J, Zhang J, et al. Prevalence of *Yersinia enterocolitica* Bioserotype 3/O : 3 among Children with Diarrhea, China, 2010-2015 [J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23 (9) : 1502-1509. DOI:10.3201/eid2309.160827.

[6] Liang J, Wang X, Xiao Y, et al. Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in pigs slaughtered in Chinese abattoirs [J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78 (8) : 2949-2956. DOI: 10.1128/AEM.07893-11.

[7] Wang X, Cui Z, Jin D, et al. Distribution of pathogenic *Yersinia enterocolitica* in China[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009, 28(10):1237-1244. DOI:10.1007/s10096-009-0773-x.

[8] Wang X, Cui Z, Wang H, et al. Pathogenic strains of *Yersinia enterocolitica* isolated from domestic dogs (*Canis familiaris*) belonging to farmers are of the same subtype as pathogenic *Y. enterocolitica* strains isolated from humans and may be a source of human infection in Jiangsu province, China [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(5):1604-1610. DOI:10.1128/JCM.01789-09.

[9] 中华预防医学会. 耶尔森菌病诊断(T/CPMA 005-2019)[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(9) : 1035-1043. DOI: 10.3760/

cma.j.issn.0254-6450.2019.09.003.

Chinese Preventive Medicine Association. Diagnosis of Yersiniosis (T/CPMA 005-2019) [J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40 (9) : 1035-1043. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.003.

[10] Guern AL, Martin L, Savin C, et al. Yersiniosis in France: overview and potential sources of infection[J]. Intern Infe Dis, 2016, 46:1-7. DOI:10.1016/j.ijid.2016.03.008.

[11] Centers for Disease Control and Prevention. *Yersinia enterocolitica* (Yersiniosis) [EB/OL]. (2015-05-25) [2019- 05-15]. <https://www.cdc.gov/yersinia/healthcare.html>.

[12] Marder Mph EP, Griffin PM, Cieslak PR, et al. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 US sites, 2006-2017[J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2018, 67(11) : 324-328. DOI: 10.15585/mmwr.mm6711a3.

[13] Official Journal of the European Union. 3.55. Enteritis Due To *Yersinia enterocolitica* or *Yersinia pseudotuberculosis* [EB/OL]. (2018-06-03) [2019-05-15]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=52.2018-6-3>.

[14] European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017[J]. EFSA J, 2018, 16(12):e05500. DOI:10.2903/j.efsa.2018.5500.

[15] Michaela D. In fektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017[M]. Berlin:Robert Koch-Institut, 2018.

[16] The Standards Unit, Public Health England. UK Standards for Microbiology Investigations ID 21: identification of *Yersinia* species [EB/OL]. (2015-07-10) [2019-05-15]. <https://www.gov.uk/government/publications/smi-id-21-identification-of-yersinia-species-from-faeces,2014-3-3/2015-7-10>.

[17] McNally A, Cheasty T, Fearnley C, et al. Comparison of the biotypes of *Yersinia enterocolitica* isolated from pigs, cattle and sheep at slaughter and from humans with yersiniosis in Great Britain during 1999-2000 [J]. Letters in Applied Microbiol, 2004, 39(1):103-108. DOI:10.1111/j.1472-765X.2004.01548.x

[18] 景怀琦. 腹泻症候群病原学监测与检测技术[M]. 广州:中山大学出版社, 2016.

Jing HQ. Pathogen Surveillance and Detection Techniques: Diarrhea Syndrome [M]. Guangzhou: Sun Yat-sen University Press, 2016.

(收稿日期:2019-08-23)

(本文编辑:李银鸽)