

耐氯霉素伤寒菌株引起的流行

河南省开封地区卫生防疫站

荆 庆 卢丽凤 张玉萍 韩秀芝

尉氏县卫生防疫站

贾明功 翟三顺 朱明志

1972年墨西哥首次发生了大规模的耐氯霉素伤寒沙门氏菌的流行。以后许多国家也都相继报告耐氯伤寒菌株的明显增加[1, 2]，成为七十年代以来伤寒沙门氏菌感染的一个相当突出的问题。国内虽早已有个别耐氯菌株的出现，但敏感菌株仍在90%以上，而从未有耐氯伤寒引起的流行的报导。我们曾于1979年秋遇到一起由耐氯霉素的菌株引起的伤寒流行。鉴于这一问题对国内伤寒防治具有一定的意义，特将有关资料整理报告于后，供防治中参考。

流行概况简述

一、流行区：包括一个集镇和五个自然村，共七个生产大队。该地区为平原，但交通不甚方便。多数居民使用简易压水井，部分群众饮用大口井，一般卫生条件较差，绝大多数有饮用生水和食用生冷食物习惯，流行期间苍蝇密度甚高。

二、流行过程：

1. 自1979年9月上旬到12月中旬共发生伤寒114例。流行区每一自然村中都有经病原学证实的耐氯霉素的伤寒病例。患病率110.15/万。

2. 年龄组分布如表1。其中最大者48岁，最小者2岁。6~20岁的青少年占69.29%，114例中男性53例，女性61例。

表1 114例伤寒的年龄组发病率

分 组	病 例	发 病 率 (/千)
0~	10	10.13
6~	40	33.44
11~	27	24.02
16~	12	13.25
21~	14	8.06
31~	8	6.22
41~	3	2.50
51~	0	0

3. 病例分布于73户，占总户数的3.66%；每户一例者46户(39.47%)，2例者18户，3例者4户，4例者5户，≥2例者为60.52%。

4. 114例中有58.7%发生于10月上旬到11月中旬的40天中。经多方追索未能查到明确的传染源。流行区各自然村的首例病人之间也很少有明确的传播关系。

实验室检查

一、病原学检查：

1. 自70例发热期患者和恢复期病例的大便中分离出伤寒杆菌21株，分离率为30.0%。自74名与现症病人密切接触的无症状家属的大便中分离出伤寒杆菌5株。分离率6.76%，分离率较高。

2. 对分离出的菌株，皆经沙门氏因子血清凝集试验及21种糖发酵生化反应鉴定确属伤寒沙门氏菌无误。其中V型菌株17株，V-W型9株。

3. 全部菌株用上海市立医学化验所之药敏纸片作了氯霉素、四环素、链霉素、庆大霉素、磺胺嘧啶(SD)及呋喃唑酮(痢特灵)的药敏试验。并依试管法测定了各耐氯菌株对氯霉素的最低抑菌浓度(MIC)。其结果见表2。从表中可见，除16号菌株外，其余25株都表现对氯霉素有耐药性。耐氯株占96.15%。它们的最低抑菌浓度在170~230微克/毫升之间。平均为189.6微克/毫升，其95%可信限为185.17~196.02微克/毫升。对其他抗菌素的敏感程度也基本上一致。即对氯霉素、四环素、磺胺的耐药性大部较高，对链霉素则多数(19/26)有一定的敏感性。而对庆大霉素和呋喃唑酮表现出一致的较强敏感性。对氯霉素敏感的16号菌株，系来

自一名健康的成年密切接触者。来自患者的菌株全部对氯霉素耐药。

表 2 26株伤寒杆菌的药敏试验 (mm)

菌株号	氯霉素	四环素	链霉素	SD	庆大霉素	痢特灵	MIC*
2	—	—	—	—	24	21	190
49	—	—	—	—	20	23	210
7	—	—	10	—	23	23	200
48	—	10	12	—	19	20	200
36	—	8	15	—	23	20	200
96	—	—	14	—	20	18	210
3	—	—	—	—	25	23	210
55	—	—	13	—	21	21	200
11	—	—	—	—	25	22	180
46	—	—	—	—	25	21	210
31	—	—	13	—	25	20	220
14	—	8	20	—	20	13	210
77	—	—	13	—	21	18	190
12	—	—	12	—	23	18	190
19	—	—	12	—	22	16	170
16	30	—	12	23	20	20	—
91	—	—	11	—	24	12	190
28	—	—	11	—	22	20	190
40	—	—	—	—	23	22	230
131	—	—	—	—	25	20	200
58	8	7	12	—	22	19	170
86	—	8	12	—	24	18	220
1	—	—	12	—	24	22	180
30	—	—	11	—	21	20	200
42	—	—	13	—	20	20	190
6	—	—	12	—	25	23	180

*MIC系指对氯霉素的最小抑菌浓度(微克/毫升)

4. 用自相邻地区分离出的对氯霉素敏感的V型伤寒菌株, 和分离出的一株耐氯霉素的V型伤寒菌株(MIC=200微克/毫升)同时作小白鼠毒力试验: 用不分雌雄的16~18克小白鼠8~10只为一组。以8~10小时肉汤培养物稀释成0.5, 1~4亿毫升等浓度, 腹腔接种0.5毫升, 观察3日内死亡数, 再次Reed-Muench法计算半数致死量。结果, 耐氯霉素菌株的LD₅₀为1.74亿/毫升, 敏感菌株的LD₅₀为2.34亿/毫升。前者毒力较后者为高。

二、血清学检查: 对59例患者作了肥达氏反应检验。O≥1:80, H≥1:160者55例, 阳性率为93.22%。

临床表现及治疗

一、临床表现:

1. 患者临床表现的种类与一般伤寒症状无大差异, 但本组病例的中毒症状似较严重。见表3。

表 3 114例伤寒的几种主要症状表现

症状或体征	例数	%
稽留高热	27	23.68
无欲状态	51	44.72
昏迷、精神异常	16	19.03
出汗	76	66.66
便血	43	37.72
腹泻	80	70.17
脱发	35	30.07
肠穿孔	5	4.38

病人发生腹泻者多在极期及后期, 大便呈水样, 并伴有下腹部疼痛, 每日数次或达数十次, 且为一般药物所不能控制, 极易造成代谢紊乱。脱发则皆发生于恢复后期, 即病后1~2个月的时候, 重度脱发者有10例(8.77%)头发几乎全脱光。多数在脱发后一个多月方开始新生纤细的头发。但亦需3~4月后方始逐渐丰满。本组便血者甚多, 且多数呈鲜红色血便, 但持续时间不长, 多3~5次后即转入小量血便或红褐色血便。7~10天后停止。

2. 114例中病死3例, 病死率2.63%。一例死于中毒性心肌炎, 2例死于肠穿孔合并中毒性休克。

二、治疗:

由于流行时基层医务人员对耐氯株出现的可能性估计不足, 以致在治疗中出现混乱。有107例使用氯霉素治疗, 每日1~1.5克。最短者3日, 最长者75日。平均使用氯霉素30.90克。治疗中因效果不佳或合并症而选用的其他抗菌药物有: 庆大霉素、土霉素、四环素、黄连素、红霉素、痢特灵、青霉素、链霉素和柴胡注射液等等。107例中氯霉素加庆大霉素或痢特灵者22例; 另外有7例患者未用氯霉素, 单纯使用庆大霉素, TMP/SMZ或中药治疗。

以上三组的治疗情况如下：

表 4 三种治疗方法对伤寒病程的影响

药 物	例数	病程(天)
单独使用氯霉素	85	40.42±4.09
氯霉素+庆大霉素或痢特灵	22	13.54±5.35
庆大霉素或中药 TMP/SMZ	7	19.33±10.39

讨论与结语

当墨西哥发生耐氯霉素菌株的伤寒流行时,几个月内就出现了数千例病人,所分离的28株伤寒中有26株是耐氯株,占92.88%[2]。近年来许多国家耐氯菌株的比重急速上升,Abel报告在一次流行中分离出19株伤寒杆菌,其中有17株是耐氯菌株[5]。Linh报告在越南分离的56株伤寒中耐氯菌株占72%[4]。其他一些国家也上升到60%左右[2]。这些菌株的耐药谱表明,它们都是多元耐药菌,对氯霉素、链霉素、磺胺嘧啶、四环素都具有不同程度的耐药性。并且对这种菌株的耐药因子(R)作了深入的研究。但是国内情况并非如此,据1974年以来湖南、四川等7个省的有关资料,在所分离的99株伤寒杆菌中,耐氯株仅占2.02%,97%对氯霉素都是敏感的[1]。当然,近年来曾不断报告氯霉素治疗伤寒时的退热时间已不如既往。其平均退热时间已从3.5天延长到6.7天[1]。伤寒杆菌对氯霉素的高敏株所占的比重也有所下降,但是氯霉素仍是治疗伤寒沙门氏菌感染的首选药物,也还从没有发现耐氯菌株引起的大量病例的流行。现在,本组提供了明确的信息:耐氯霉素菌株的伤寒已经在我国出现流行,应当密切地注意它的流行动态,加强防范。

国内七十年代以来,几乎所有的关于伤寒的临床分析中,都倾向于伤寒的症状有“轻型化”的趋势[1]。一些严重的中毒症状及合并症都较五十年代和六十年代有所下降。但本组的中毒症状及合并症等都较严重。如稽留高热,昏

迷及精神异常,大量便血及肠穿孔等等一般都较近年报告的资料为高。本组病死率为2.63%,而据统计,70年代以来国内2,805例伤寒病死者仅8例占0.28%[1]。国外一组83例耐氯霉素伤寒的病人中有6人死亡,病死率为7%。并且也指出这些病例有临床症状较严重和病程较长等特点[5]。这和本组的观察是一致的。另外,有人根据实验研究的结果指出耐氯霉素伤寒菌株的R因子,和性质尚未明了但能增强毒性的因素有关[3]。我们也初步作了些探索,两株V型伤寒杆菌的毒力试验表明,耐氯菌株的LD₅₀为1.74亿,而敏感菌株为2.34亿。以上的几种情况似可表明:耐氯霉素伤寒菌株较之敏感菌株有着较强的毒力。应当引起临床工作者的关注。

对这种耐氯霉素伤寒的治疗,国外多推荐使用氨基苄青霉素。其它如羟氨苄青霉素、卡那霉素、甲砜霉素、先锋霉素, TMP/SMZ等药物,也都可以用作治疗。从目前国内伤寒的治疗经验及本组情况来看,一般情况下,应用TMP/SMZ或痢特灵,不论是对耐氯霉素(或敏感)的伤寒菌株感染,都同样可以取得较好的治疗效果。至于庆大霉素对伤寒的治疗,资料不多。Lawrence也曾提及庆大霉素对伤寒的抑菌作用是很强大的,其MIC/MLC都是≤1.4微克/毫升[3],但使用者却不多。本组中凡使用庆大霉素者,都收到了满意的效果,而且证明耐氯菌株对此药有相当高的敏感性,纸片法测定其平均抑菌圈直径22.6毫米。故此药作为耐氯霉素伤寒菌株感染的治疗药物,确有进一步探讨研究的必要。

参 考 文 献

- 荆庆: 河南卫生, 3: 48, 1978.
- 耿贯一: 国外医学参考资料(流行病学传染病分册), 2(2): 47, 1975.
- Lawrence RM et al: JAMA, 224(6): 861, 1973.
- Linh NN et al: Lancet, I(7868): 1222, 1974.
- Abel GC et al: Lancet, II (7829): 605, 1973.