

伤寒杆菌的耐药性与伤寒的爆发流行

中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所

郑庆斯 陶香娣 张东 徐兆炜

提要 本文报道55株散发和38株爆发伤寒菌株的药物敏感试验、质粒检测及R质粒传递试验的结果。所有受检菌均出现不同程度的耐药现象,严重者耐药达8种之多;爆发株对常用抗菌素的耐药性明显高于散发株。R质粒的接合传递试验结果初步表明,散发株可传递性R质粒检测结果阴性,但发现一起爆发中,流行株携带有可传递性R质粒,由于检测菌株数尚少,其意义有待进一步探讨。

关键词: 伤寒杆菌 可传递性R质粒 耐药性监测

伤寒是一种急性腹泻传染病。解放以来,由于我国大力贯彻预防为主方针以及人民生活水平的提高,其病死率已有大幅度下降。然而在我国个别地区,仍时有爆发。近年来,全国每年病例仍在10万例左右,在一些地区,是夏秋季的严重传染病,给人民健康、生产建设以及病家经济带来很大损失。尤其是近年的几起大爆发,病人病程长、病情重、疫情难以控制,耐药性监测的结果表明,我国伤寒菌的耐药谱已发生明显改变。现将有关情况报告如下,供有关工作者参考。

材料和方法

一、菌株来源:浙江湖州1986年送检腹泻病原菌,经血清学鉴定核实为伤寒杆菌,分离自散发病人,共计55株;湖北省仙桃地区1986年伤寒爆发株38株。

二、药敏试验:参照改良的K-B法^[1],采用上海医化所和大连生化所生产的滤纸片,共15种:氨苄青霉素、四环素、链霉素、氯霉素、庆大霉素、多粘菌素B、红霉素、卡那霉素、先锋霉素、新霉素、羧苄青霉素、丁胺卡那霉素、磺胺嘧啶、黄连素和利福平。

三、接合传递试验:参照文献^[9,10]。受体菌为*E. coli* K-12 W1485 *Rif*^r (福建医科大学包幼迪教授惠赠),供体菌为检出的耐药菌株。选择平板为中国蓝平板,含利福平(100

r/ml)及上述任1~3种抗菌素。首先将供、受体菌分别接种于1~2ml L-B肉汤中,37℃活化5~6小时,各取0.5ml混于1ml新鲜的L-B肉汤中,置37℃培养2小时,再吸取0.1ml此接合菌液涂于上述含药的中国蓝平板上,37℃培养24小时,取蓝色中等大菌落在相同选择平板上传代一次,然后用平板稀释法测定其耐药谱。

结果

一、1986年浙江湖州伤寒散发菌株和湖北仙桃地区伤寒爆发菌株药敏试验结果显示所有菌株全部耐药,而且是多元耐药,个别菌株耐两种抗菌素,严重者达8种,平均为5.5种(表1)。

二、93株伤寒菌对15种药物抗性分布情况见表2。大多数菌株对磺胺和黄连素均耐药。

三、比较湖州菌株和仙桃菌株的耐药性,除大多数菌株均耐磺胺和黄连素的结果较一致外,对利福平、丁胺卡那霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素大都较敏感的结果也相似,对其它数种抗菌素,氨苄青霉素、四环素、氯霉素、羧苄青霉素,湖州的菌株大都敏感;而对多粘菌素,先锋霉素则以仙桃的大多数菌株较为敏感。

四、可传递R质粒的检测,23株湖北仙桃流行株能将其耐药性传给受体菌,而检测15株

表 1

93 株伤寒菌的耐药谱

菌株来源	耐 药 谱							合计
	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)	7 (%)	8 (%)	
浙江湖州	2(3.6)	5(9.1)	15(27.3)	20(36.4)	8(14.5)	3(5.5)	2(3.6)	55
湖北仙桃	0	2(5.3)	1(2.6)	0	8(21.1)	25(65.8)	2(5.3)	38
合计	2(2.2)	7(7.5)	16(17.2)	20(21.5)	16(17.2)	28(30.1)	4(4.3)	93

表2

93株伤寒菌对不同药物抗性分布情况

药 物	菌株数 (%)		药 物	菌株数 (%)	
	湖州	仙桃		湖州	仙桃
氨苄青霉素	2(3.6)	36(94.7)	丁胺卡那霉素	0	0
四 环 素	1(1.8)	34(89.5)	卡那霉素	1(1.8)	0
链 霉 素	7(12.7)	28(73.7)	新 霉 素	1(1.8)	0
氯 霉 素	7(12.7)	33(86.8)	庆大霉素	1(1.8)	0
羧苄青霉素	6(10.9)	38(100)	利 福 平	3(5.5)	2(5.3)
多粘菌素B	40(72.7)	2(5.3)	磺 胺	48(87.3)	35(92.1)
红 霉 素	49(89.1)	未作	黄 连 素	52(94.5)	38(100)
先 锋 霉 素	22(40)	2(5.3)			

湖州散发株，未见到耐药质粒传递现象。

讨 论

伤寒病在一些发达国家已得到较好控制，美国每年病例很少超过500例，菌株对氯霉素的耐药性只占4%，氨苄青霉素3%，而对复方新诺明为7%〔2〕。我国对伤寒的治疗，多年来以氯霉素为首选药物，其次为氨苄青霉素，复方新诺明等。近年来，伤寒菌的耐药谱已发生变化，1985年贵州安顺市出现耐氯霉素伤寒菌污染自来水引起的大型爆发流行，来势猛，流行强度大，临床治疗效果差，据该地区对68株爆发流行菌株试验的结果表明，98.53%耐氯霉素，对氨苄青霉素、四环素、链霉素、羧苄青霉素、头孢霉素、复方新诺明等均有明显的耐药现象〔3〕。1986年湖北仙桃市局部地区伤寒的爆发流行也有相似特点，耐氯霉素菌株达到86.8%，对氨苄、羧苄、四环素以及磺胺等的耐药菌株达到90%或更高，病人病程长，并发症多、复发率高，据初步统计，病程平均35天，最长75天，60%的病人有肠出血，13%的病人并发肠穿孔、中毒性心肌炎和中毒性脑

炎，复发率高达60%，出院病人带菌率达到13%〔4〕。湖州散发菌株的耐药状况虽不及爆发流行菌株严重，但其普遍耐药、多重耐药的情况仍应引起足够的重视。从本文所提供的资料看，对氯霉素抗药的菌株达到12.7%，对磺胺达87.3%，用相同菌株对复方新诺明耐药试验的结果有43.6%抗药。

我们对收集的流行株和散发株作进一步的实验检测的结果表明，28株爆发株均携带有可传递性R质粒，而15株散发株接合传递试验阴性，无可传递性R质粒。这个初步结果似乎表明，可传递性R质粒与爆发流行有关，但检测菌株数尚少，有待进一步探索。R质粒的存在是细菌获得性耐药性的主要标志，细菌可通过获得R质粒由敏感菌变为耐药菌，而接合传递是R质粒蔓延的主要途径之一，具有可传递性R质粒的细菌通过接合传递将R质粒在菌群中散布，造成菌株普遍耐药，疫情难以控制，往往酿成爆发流行。

伤寒菌株对抗菌素的敏感性与伤寒的防治关系密切。1942年由于氯霉素问世，伤寒死亡率得到较好控制。但以后开始出现抗性株，至

七十年代,国际上出现抗氯霉素菌株引起的伤寒爆发流行日益增多^[5],世界卫生组织抗菌素委员会提出应加强伤寒对氯霉素的耐药性监测^[6]。美国对伤寒的监测始于1942年,并将耐药试验作为监测内容之一,根据1975~84年的资料,耐药性无上升趋势^[7],我国目前尚无对伤寒的耐药性系统监测资料,1980年后我国相继有由耐氯霉素伤寒菌引起爆发流行的报道^[3,7]。湖北省站胡昌良等1982年报告对21株伤寒、副伤寒菌进行药物敏感性测试的结果^[8],伤寒菌对氯霉素100%敏感,而1986年我们测试湖北的38株伤寒菌中有33株耐氯霉素。由于多种抗菌素疗效不佳,个别地区已开始使用氟哌酸、氮草脒青霉素等进口新药。

伤寒菌严重耐药现象的产生,与抗菌素的使用不当以及治疗不彻底等因素有关。根据我们在贵州现场了解到的情况,治疗病人往往同时使用多种抗菌素,有时竟达四、五种之多,病人由于付不起昂贵的药费,提前出院,遗留大量后患。由于菌株耐药,临床治疗效果不理想,给传染源管理带来很大困难,病人治疗不彻底而出院,导致传染源扩散,流行不易控制,也是日后更多带菌者形成的隐患。这些问题应引起有关部门的重视,采取相应有效对策,以利疾病控制。

综上所述,对伤寒菌的耐药性监测亟待加强,尤其是可传递性R质粒的监测,具有现实和长远双重意义,它的系统监测,不仅对伤寒病的控制,对其它疾病的防治也有重要意义。

The Antimicrobial Resistance of *S. typhi* and Outbreak of Typhoid Fever Zheng Qingsi, et al., Institute of Epidemiology and Microbiology, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing

This paper reported the results of antimicrobial resistance pattern plasmid profiles and conjugative R plasmid of 93 *S. typhi* isolates. All Strains were resistant to 2-8 drugs tested. The increase in the resistance to Cmp was compared between two groups of strains. The subgroup of isolates from outbreak were much more seriously than that unrelated outbreak. The results shown there was no conjugative R plasmid among strains unrelated outbreak, but epidemiological strains in an outbreak were positive in the same test, the significance could be determined in further study since the number of strains tested were less.

Key words *S. typhi* conjugative R plasmid Surveillance on antimicrobial resistance

参 考 文 献

1. 上海市医学化验所. 抗生素药物敏感试验. 1983: p11.
2. Caroline A. Ryan, et al. *S. typhi* infections in the United states, 1975~1984: Increasing Role of Foreign Travel. 1986 (Personal communication).
3. 周宗海, 等. 一起耐氯霉素伤寒菌株污染自来水源的爆发流行. 1986 (内部资料).
4. 湖北省医学科学院、湖北省卫生防疫站. 仙桃市局部地区伤寒爆发流行. 1986 (情况反映, 第8、9期).
5. 耿贯一. 国外医学参考资料 (流行病传染病学分册), 1975, 2 (2): 47.
6. Sethi SK, et al. Bull WHO 1976; 54: 353.
7. 荆庆, 等. 耐氯霉素伤寒菌株引起的流行. 中华流行病学杂志 1982; 3 (2): 74~76.
8. 胡昌良, 等. 湖北省部分市、县人群沙门氏菌菌型分布、耐药性及生化特性的研究. 中华流行病学杂志 1982; 3 (2): 69~73.
9. 包幼迪. R质粒的传递试验. 福建医学院学报增刊 1984; 100~101.
10. 徐兆炜, 等. 腹泻病原菌耐药性质粒的监测研究, 中华微生物学和免疫学杂志 1987; 7 (2): 104.
(湖北省防疫站叶友松主任、湖北仙桃市防疫站袁德龙站长、浙江湖州地区防疫站提供菌种和有关资料, 特此致谢)