

四川省人感染猪链球菌病危险因素的 匹配病例对照研究

余宏杰 刘学成 王世文 刘伦光 祖荣强 钟文君 祝小平 向妮娟 袁珩 孟玲
欧阳兵 高永军 吕强 黄燕 安向东 黄婷 周兴余 冯燎 庞启迪 杨维中

【摘要】 目的 探讨人感染猪链球菌病的危险因素。方法 采取 1:M 匹配的病例对照研究。对疫情早期发病的 29 例人感染猪链球菌患者及其家属、邻居和一起处理过病(死)猪的个体共 147 名匹配对照进行问卷调查。调查的危险因素重点是与病(死)猪及其制品的接触方式。统计分析采用条件 logistic 回归方法。结果 多因素分析结果显示,病前一周内曾屠宰过 ($OR = 11.978, 95\% CI: 3.355 \sim 42.756$) 和洗切加工过 ($OR = 3.008, 95\% CI: 1.022 \sim 8.849$) 病(死)猪是发病的主要危险因素。估计屠宰和洗切加工暴露的归因危险度百分比分别为 91.65% 和 66.76%。在研究人群中,喂养、销售、埋葬和食用等暴露因素不是发病的危险因素。结论 屠宰和洗切加工病(死)猪是人感染猪链球菌病的重要危险因素。

【关键词】 猪链球菌; 危险因素; 病例对照研究

Matched case-control study for risk factors of human *Streptococcus suis* infection in Sichuan province, China YU Hong-jie*, LIU Xue-cheng, WANG Shi-wen, LIU Lun-guang, ZU Rong-qiang, ZHONG Wen-jun, ZHU Xiao-ping, XIANG Ni-juan, YUAN Heng, MENG Ling, OU Yang-bing, GAO Yong-jun, LV Qiang, HUANG Yan, AN Xiang-dong, HUANG Ting, ZHOU Xing-yu, FENG Liao, PANG Qi-di, YANG Wei-zhong. *Office for Disease Control and Emergency Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: YU Hong-jie, Email: cfetpyhj@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To study the potential risk factors of human infecting with *Streptococcus suis*. **Methods** 1:M matched case-control study was conducted. 29 human cases of *Streptococcus suis* infection in the early phase were included in the case group, Patients' family members, neighbors and peoples who had worked together with patients to handle deceased or sick pigs in the last week were recruited as matched controls. There were 147 controls in total. Both cases and controls received questionnaire investigation including the ways to contact sick/dead pigs. Conditional logistic regression was employed to analyze matching data. **Results** According to the results of multivariate analysis, slaughtering ($OR = 11.978, 95\% CI: 3.355-42.756$), carcasses cutting and processing ($OR = 3.008, 95\% CI: 1.022-8.849$) sick/dead pigs were associated with cases related to human *Streptococcus suis* infection. The attributable risk proportion were 91.65% and 66.76% respectively. The other types of exposures to sick/dead pigs, including feeding, selling, burying and eating, were not associated with the human *Streptococcus suis* infection in our study population. **Conclusion** Slaughtering, carcasses cutting and processing sick/dead pigs were important risky behavior for humans to be infected by *Streptococcus suis*.

【Key words】 *Streptococcus suis*; Risk factor; Case-control study

猪链球菌病是一类人畜共患病,可以引起人的脑膜炎、败血症、关节炎、心内膜炎等。1968 年丹麦

学者首次报告人感染病例^[1],之后包括中国在内的很多国家陆续有个案报道^[2],但是这种疾病非常少见,尤其是爆发。既往报告的病例发病前多数有与猪的密切接触史,其中一些病例为猪的职业暴露人群^[3-7]。2005 年 7-8 月,四川省局部地区发生了一起人感染猪链球菌 2 型爆发,经调查所有患者发病前都曾以多种方式直接接触过病(死)猪。为了进一步明确哪些接触方式可以显著增加个体发生人感染

作者单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心(余宏杰、王世文、钟文君、向妮娟、孟玲、高永军、杨维中),中国现场流行病学培训项目(祖荣强、安向东);四川省疾病预防控制中心(刘学成、刘伦光、祝小平、袁珩、欧阳兵、吕强、黄燕、黄婷、周兴余、冯燎、庞启迪)

通讯作者:余宏杰,Email: cfetpyhj@vip.sina.com

刘学成、王世文与余宏杰同为第一作者

猪链球菌病的危险性,从而提出更有针对性的预防控制措施,我们对初期疫情集中的资阳市部分病例及其相关个体进行了可能暴露因素的病例对照研究,现将结果报告如下。

对象与方法

1. 方法:采取 1:M 匹配的病例对照研究。人感染猪链球菌病的病例定义和临床表现形式分类参见卫生部专家组制定的《四川省人感染猪链球菌病诊断标准》^[8]。

2. 病例与对照组的确定:疫情发生早期,我们对资阳市雁江区(14 例)、简阳市(14 例)和乐至县(1 例)共 29 例人感染猪链球菌病例进行了可能暴露因素的问卷调查。29 例病例中,8 例为实验室确诊病例,21 例为临床诊断病例。根据病例临床表现形式分类,18 例表现为中毒性休克综合征,8 例表现为脑膜炎,3 例表现为轻型败血症。同时,尽量寻找与病例同住或邻近居住的具有血缘关系的家属、居住在同一村民小组的邻居、与病例发病前一周内一起处理过病(死)猪的个体,进行相同的问卷调查,形成匹配对象。每例病例具有至少一名匹配的对照。

3. 调查内容:病例和对照采用统一的调查问卷。调查内容重点涉及个体的一般人口学特征,病例发病前一周内病例及其匹配对照的病(死)猪及其制品的接触史和接触方式。15 例病例为本人接受调查,14 例因神志不清或死亡由亲属或熟悉情况者代答。对照一律为本人接受调查。

4. 统计学分析:数据录入用 Epi Data 软件,并进行逻辑检错。采用条件 logistic 回归方法进行匹配的病例对照研究的危险因素分析,包括单因素和多因素分析;分析使用 SAS 9.0 软件。单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量进入多因素分析。多因素分析中,变量的选择采用后退法,变量移出概率设定为 0.05,同时计算入选变量的比值比(OR)及其 95% 可信区间(CI)。在病例对照研究中,暴露人群中的归因危险度百分比(AR)按以下公式计算:

$$AR\% \approx [(OR - 1)/OR] \times 100\%$$

结 果

1. 基线情况:研究对象共 176 人,其中猪链球菌病患者 29 例,对照 147 人。对照包括三类个体,即患者家属、邻居和一起处理病(死)猪的个体。18 例

病例同时具有三种类型的对照,10 例病例具有其中两种类型的对照,1 例只有一种类型对照。每例病例每种类型的匹配对照数不等,家属对照匹配数 1~3 不等,邻居对照匹配数 1~5 不等,一起处理病(死)猪的个体对照匹配数 1~3 不等。总的来说,1:3 的 1 组,1:4 的 4 组,1:5 的 16 组,1:6 的 8 组。147 名对照中,35 人为家属对照,82 人为邻居对照,30 人为一起处理病(死)猪的个体对照。病例组和对照组的年龄和性别分布见表 1。

表1 人感染猪链球菌病病例组与对照组的年龄和性别分布

年龄与性别	病例组(岁)	对照组(岁)		
		家属	邻居	病猪处理人员
年龄(岁) 最小	36	6	20	30
最大	72	78	77	70
P ₂₅	44	28	40	41
P ₅₀	52	43	50	51
P ₇₅	55.5	53	55	55.5
男性 人数(%)	24(82.8)	11(31.4)	48(58.5)	26(86.7)

注:邻居对照中 2 人年龄缺失,一起处理病(死)猪的个体对照中 1 人年龄缺失;括号内数据为百分比

2. 单因素分析:对可能与猪有关的暴露因素进行单因素分析,结果如表 2。经统计学检验 $P < 0.10$ 的因素包括曾喂养过病(死)猪,曾屠宰过病(死)猪,曾洗切加工过病(死)猪,曾食用过病(死)猪。这些变量进入多因素分析。

表2 人感染猪链球菌病可能暴露因素的单因素分析结果

暴露因素	病例组*	对照组*	估计的参数	
			P 值	OR 值(95% CI)
喂养	7/22	18/129	0.0810	2.548(0.891~7.289)
屠宰	26/3	50/97	<0.0001	15.539(4.543~53.145)
销售	3/26	7/140	0.2824	2.262(0.511~10.026)
洗切加工	21/8	50/97	0.0003	5.703(2.202~14.765)
食用	25/4	89/58	0.0072	7.715(1.737~34.261)
埋葬	3/26	9/138	0.3696	1.982(0.445~8.829)

* 两组数据均为有/无暴露分布

3. 多因素分析:多因素分析结果如表 3。最终入选方程的因素为病前一周内曾屠宰过和洗切加工过病(死)猪。屠宰暴露的危险 OR 值高达 11.978(95% CI: 3.355~42.756),洗切加工暴露的危险 OR 值为 3.008(95% CI: 1.022~8.849)。在扣除了屠宰和洗切加工两种暴露的作用后,其他候选因素对是否发病没有影响,均被剔除。

估计屠宰和洗切加工暴露人群中的归因危险度百分比,屠宰暴露为 91.65% 和 66.76%。提示屠宰

过病(死)猪的人员中发生人感染猪链球菌病,其中由屠宰暴露引起的发病占全部发病的91.65%。同理见于洗切加工暴露。

表3 人感染猪链球菌病危险因素多因素分析

因素	β	s_{β}	χ^2 值	df	P 值	OR 值(95% CI)
屠宰	2.483	0.649	14.627	1	0.0001	11.978(3.355~42.756)
洗切加工	1.101	0.551	4.001	1	0.0455	3.008(1.022~8.849)

注: β :回归系数估计值; s_{β} :系数估计值的标准误; $Wald\chi^2 = (\beta/s_{\beta})^2$

讨 论

有关人感染猪链球菌病的危险因素或传播方式研究,既往多为病例报告(case reports)或病例系列(case series)等描述性流行病学研究,研究者对单个病例或一组病例的职业史和可能的暴露史等进行详尽的描述,不设对照组。配合病原学研究的结果,研究者确定“与感染的猪或猪肉制品直接接触”是主要的危险暴露,个体主要通过有破损的皮肤或黏膜感染发病。除此之外,一些其他类型的研究也可以提供重要的病因线索。例如,Arends,Zanen^[9]估计荷兰屠宰猪的工人和养猪者中猪链球菌脑膜炎的年发病率约为3.0/10万,是不从事此行业工人的1500倍。Robertson,Blackmore^[10]在新西兰对兽医学生、奶农、肉类质检员和养猪者进行猪链球菌2型抗体的血清学检测,结果抗体阳性率分别为0%、9%、10%和21%。Breton等^[11]对屠宰工人污染的手和刀具进行研究,从感染的猪尸体上切除喉和肺脏的操作,其暴露于猪链球菌的危险性要高于其他操作($P \leq 0.05$)。尽管如此,由于各国临床病例数量少,发病多呈现时间和空间上的散发,限制了研究者进一步探讨个体与病(死)猪的何种接触方式或职业暴露人群中哪道工作环节感染的危险性最高。

1998年夏,我国江苏省南通地区累积发生25例人感染猪链球菌病^[2,12]。患者在发病前2天内均有与病(死)猪或来源不明猪肉的直接接触史,其中19例有屠宰病(死)猪史,3例有销售猪肉史,3例有洗切死猪肉或剥猪头皮史。研究者随即开展1:M匹配的病例对照研究,结果显示“屠宰病(死)猪”和“皮肤有破损”是有统计学意义的危险因素。这是本次疫情出现前可以检索到的唯一的分析性流行病学研究。

本次四川省发生的人感染猪链球菌病疫情,由于病例发生较多,因此有机会开展病例对照研究,概

括和检验病因假说。调查显示,当地农民在基本没有个人防护措施的情况下,直接接触病(死)猪的内脏、血、骨骼、肉、皮毛等部位,接触方式包括屠宰、洗切加工、喂养、销售、食用、埋葬病(死)猪等。结果发现与病(死)猪的众多接触方式中,屠宰和洗切加工是主要的危险环节。尤其是屠宰,危险OR值高达12,估计屠宰过病(死)猪的人员中的发病者90%以上是由于屠宰暴露引起的。换句话说,如果能够对此过程中的危险环节实施有效的预防或防护,可避免90%以上的发病。其他接触方式,如喂养、销售、食用、埋葬等,在本研究人群中未发现可以增加疾病发生的危险性。单因素分析中,“食用病(死)猪”经检验是有统计学意义的,但是在多因素分析中被剔除。这可能是由于屠宰和/或洗切加工与食用行为间存在相关,有屠宰和/或洗切加工经历的人多数同时具有食用病(死)猪的经历,而屠宰和/或洗切加工本身又是感染发病的重要危险因素,因此在这里成为食用暴露与疾病间关联研究的混杂因素,一旦在多因素分析中对屠宰和/或洗切加工暴露加以控制,食用暴露与疾病的关联随即消失。此次爆发疫情所有的204例病例中,没有单纯食用煮熟的病死猪肉或制品者发病,同样印证了此结果。

尽管本研究获得了一些有意义的结果,但是由于是在爆发初期开展的,仍存在一定的缺陷。此次爆发病因明确后,当地政府迅速采取了禁止屠宰病(死)猪等综合性控制措施,在疫情得到有效控制后,针对发病的具体暴露环节和高危因素的研究,可以有进一步完善的空间。一方面,可将更多的实验室确诊病例纳入研究,增加样本量;另外在病例具体的暴露环节上可进一步丰富,例如细化屠宰病(死)猪前、中、后的各个环节、接触病(死)猪的具体部位、个体暴露的具体部位、个体皮肤破损程度、部位及个人防护措施等内容。但要揭示人感染猪链球菌病的具体传播途径和传播机制,单纯依赖于流行病学调查是远远不够的,还需要研究人感染猪链球菌的发病机理、猪链球菌在猪群中的携带、感染、发病状况及其具体的传播途径和机制,同时也需建立试验动物模型,开展猪链球菌病的感染动物试验等研究。

参 考 文 献

- 1 Perch B, Kristjansen P, Skadhauge K. Group R streptococci pathogenic for man. two cases of meningitis and one fatal case of sepsis. Acta Pathol Microbiol Scand, 1968, 74:69-76.
- 2 胡晓抒,朱凤才,汪华,等. 人-猪链球菌感染性综合征研究. 中

- 华预防医学杂志, 2000, 34: 150.
- 3 Francois B, Gissot V, Ploy MC, et al. Recurrent septic shock due to *Streptococcus suis*. J Clin Microbiol, 1998, 36: 2395.
 - 4 Matsuo H, Sakamoto S. Purulent meningitis caused by *Streptococcus suis* in a pig breeder. Kansenshogaku Zasshi, 2003, 77: 340-342.
 - 5 Strangmann E, Froleke H, Kohse KP. Septic shock caused by *Streptococcus suis*: case report and investigation of a risk group. Int. J Hyg Environ Health, 2002, 205: 385-392.
 - 6 Trotter S, Higgins R, Brochu G, et al. A case of human endocarditis due to *Streptococcus suis* in North America. Rev Infect Dis, 1991, 13: 1251-1252.
 - 7 Bartelink AKM, Kregten E. *Streptococcus suis* as threat to pig-farmers and abattoir workers. Lancet, 1995, 346: 1707.
 - 8 中国疾病预防控制中心. 四川省人感染猪链球菌病诊断标准. <http://www.chinacdc.cn/n272442/n272530/n273736/n273781/n337425/n338736/6858.html>
 - 9 Arends JP, Zanen HC. Meningitis caused by *Streptococcus suis* in humans. Rev Infect Dis, 1988, 10: 131-137.
 - 10 Robertson ID, Blackmore DK. Occupational exposure to *Streptococcus suis* type 2. Epidemiol Infect, 1989, 103: 157-164.
 - 11 Breton J, Mitchell WR, Rosendal S. *Streptococcus suis* in slaughter pigs and abattoir workers. Can J Vet Res, 1986, 50: 338-341.
 - 12 倪大新, 胡晓抒, 刘光中, 等. 猪链球菌感染性综合征流行因素病例对照研究. 中国人兽共患病杂志, 2001, 17: 98-99.
- (收稿日期: 2005-08-30)
(本文编辑: 尹廉)

· 疾病控制 ·

非典型狂犬病一例报告

严家新 鲜文 徐葛林 冯彦文 郑新雄 祝玉桃 刘碧芬

2004 年 12 月武汉市江夏区发生一例疑似狂犬病死亡患者, 经调查确认系非典型狂犬病病例。死者 61 岁, 武汉市江夏区郑店街某村农民。发病前无外出史, 未发现有心、脑血管疾病史, 健康状况正常。2004 年 9 月 25 日, 该患者被本村邻居自养犬咬伤左踝关节处, 当时未作伤口冲洗及消毒处理。12 月 15 日出现全身发痒症状, 16 日外出回家时感觉“骨痛”, 17 日出现下肢瘫软等症状, 送当地医院诊治, 因疑为狂犬病即转往武汉市传染病医院就诊。院方知其有犬伤史且有“喝水打呛”表现, 初诊为狂犬病。由于患者家属不同意住院而返回家中, 尔后数日患者未作任何治疗。20 日患者出现下肢瘫痪、衰竭症状, 被送往广州军区武汉总医院住院诊治, 诊断为“昏迷待查; 吸入性肺炎”。12 月 25 日患者因呼吸衰竭在家中死亡。

该伤人犬外观正常, 但有“进食不爽、发声低下”表现; 该犬咬伤死者前曾与同村另 2 只犬打斗, 并致死其中一只。此犬伤人后, 被犬主带回拴系时又咬伤男主人手腕。由于连伤 2 人, 该犬被犬主施以“饿罚”, 3 天后犬主将毙亡犬弃于村外后被其他村犬分食。犬主认为该犬伤人前后并无过多异常, 但现在看来, 该犬当时已属可疑疯犬。该死者被咬前后未使用过狂犬病疫苗和抗狂犬病血清(或狂犬病人免疫球蛋白)。12 月 20 日, 死者生前在家中由郑店卫生院检验员采集血标本和痰液标本各一份, 当即送往武汉生物制品研究所基因工程室(武汉所基因工程室)检测。经采用 ELISA 方法分别对两份标本进行抗狂犬病抗体及狂犬病抗原检测, 结果均为阴性(抗狂犬病抗体滴度为零)。24 日武汉市传染病医院再次

采集血样送武汉所基因工程室检测, 结果为抗体阳性, 用快速荧光抑制试验(RFFIT)进一步检测, 确定抗狂犬病中和抗体滴度为 4.2 IU/ml。

讨论: ①病例的确定性: 死者有被可疑疯犬咬伤史, 未及及时冲洗处理伤口, 且发病前后未接受任何主动和被动免疫预防措施, 经过 80 天潜伏期后发病, 出现皮肤瘙痒、下肢瘫痪等症状; 患者经血清学检测结果为抗狂犬病抗体阳性, 且滴度较高(4.2 IU/ml); 发病 10 天后因衰竭昏迷导致死亡。由于狂犬病毒的抗体不可能在隐性感染的情况下自然产生, 故对于从未接种过狂犬病疫苗的患者, 抗体检测的明确阳性结果可确诊其为狂犬病。②病例的特殊性: 一般将狂犬病病例分为狂躁型和麻痹型两种。典型的狂犬病病例多为狂躁型, 且表现有恐水、畏光、吞咽困难等狂犬病特异症状。死者发病期间缺乏上述狂犬病特异“恐水症”, 病程较国内常见时间(3-7 天)稍长, 可认为该病例是一个不典型(麻痹型)的狂犬病病例。③相关病例: 被该犬同时咬伤的犬主, 亦未接受抗狂犬病免疫预防接种, 迄今状态良好。因狂犬病的潜伏期有可能长达数年, 所以我们曾多次建议该犬主应尽快补种全程狂犬病疫苗和抗血清。④传染来源: 可疑犬伤人前数月, 无离村外出史, 死者所在村也未发现有外来疯犬或可疑犬窜入骚扰。全江夏区在前 3 年中, 仅于 2003 年 7 月在距死者住地数十里的某乡报告过一例狂犬病确诊病例。因此, 该狂犬病例的传染来源有待进一步探究。⑤实验室抗体检测的诊断价值: 由于狂犬病毒的抗体不可能在隐性感染的情况下自然产生, 对于从未接种过狂犬病疫苗者(如本病例), 抗体检测的明确阳性结果, 对狂犬病诊断有肯定意义; 而有文献资料显示, 抗体检测的阴性结果则不能完全排除狂犬病。

(收稿日期: 2005-07-07)

(本文编辑: 张林东)

作者单位: 430060 武汉生物制品研究所(严家新、徐葛林、郑新雄、祝玉桃、刘碧芬); 武汉市疾病预防控制中心(鲜文); 武汉市传染病医院(冯彦文)