

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.22.021

## 24 例副伤寒甲临床特征和耐药分析

王 辉<sup>1</sup>, 秦 波<sup>2</sup>, 高 源<sup>3</sup>(1. 重庆市江津区中心医院感染科 402260; 2. 重庆医科大学附属第一医院感染科 400016;  
3. 重庆市江津区中心医院检验科 402260)

**[摘要]** **目的** 探讨副伤寒甲临床表现及耐药情况,为其有效预防和合理治疗提供参考依据。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 24 例副伤寒甲流行病学资料、临床表现、诊断、药物敏感试验、治疗及转归,分析耐药性特征。**结果** 近期副伤寒甲临床表现不典型,急性高热占 95.83%,肌肉酸痛占 87.50%,腹痛、腹泻占 20.83%,恶心呕吐占 16.67%,无表情淡漠、皮肤玫瑰疹、相对缓脉等。白细胞计数  $(5.078 \pm 1.480) \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞计数为  $(0.003 \pm 0.007) \times 10^9/L$ ;降钙素原小于或等于 0.5 ng/mL 占 58.33%;超敏 C 反应蛋白  $(96.89 \pm 80.17) \text{mg/L}$ ,脾大占 20.8%,肝大占 4.17%。耐药率前 5 位由高到低为:氯曲南(62.50%),哌拉西林/他唑巴坦(50.00%),氨苄西林(29.20%),阿莫西林/克拉维酸(12.50%),哌拉西林(12.50%)。敏感率由高到低为:碳青霉烯类(100.00%),替卡西林/克拉维酸(100.00%),三代头孢菌素(95.83%),左氧氟沙星(95.83%),复方新诺明(95.83%)。**结论** 副伤寒甲临床表现不典型,氨曲南、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林耐药率高;左氧氟沙星或(和)头孢曲松耐药率低,疗效确切。

**[关键词]** 沙门菌,甲型副伤寒;氧氟沙星;头孢曲松;耐药分析**[中图分类号]** R453.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)22-3083-03

## Analysis of clinical characteristics and antimicrobial resistance of 24 cases of paratyphoid A

Wang Hui<sup>1</sup>, Qin Bo<sup>2</sup>, Gao Yuan<sup>3</sup>

(1. Department of Infection, Jiangjin Central Hospital of Chongqing, Chongqing 402260, China;

2. Department of Infection, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

3. Department of Clinical Laboratory, Jiangjin Central Hospital of Chongqing, Chongqing 402260, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical manifestations and drug resistance of paratyphoid fever A in 2015, and to provide reference for the effective prevention and reasonable treatment. **Methods** A retrospective analysis of clinical manifestations and drug resistance of pathogenic bacteria in blood and stool culture from January 2015 to January 2016 were carried out, including epidemiological data, clinical features, diagnosis, drug sensitivity test, treatment and outcomes. **Results** Recent paratyphoid A clinical manifestation were not typical, acute fever (95.83%), myalgia (87.50%), abdominal pain and diarrhea (20.83%), nausea and vomiting (16.67%), no malaise, skin roseola, relative bradycardia. White blood cell count  $(5.078 \pm 1.480) \times 10^9/L$  in all of cases. Eosinophils count  $(0.003 \pm 0.007) \times 10^9/L$ . PCT  $< 0.5 \text{ ng/mL}$ , accounting for 58.33%; high sensitivity C reactive protein:  $(96.89 \pm 80.17) \text{ mg/L}$ . The resistance rate of the top five from high to low: aztreonam (62.50%), piperacillin tazobactam (50.00%), ampicillin (29.20%), amoxicillin and clavulanate potassium, piperacillin, piperacillin (12.50%). Sensitive rates were from high to low: carbapenems and Ticarcillin Disodium and Clavulanate Potassium (100.00%), third-generation cephalosporin (95.83%), Levofloxacin (95.83%), SMZ-TMP (95.83%). **Conclusion** The clinical manifestation of paratyphoid A was not typical, the resistant rate of aztreonam, piperacillin-tazobactam and ampicillin was higher; the resistant rate of levofloxacin or (and) ceftriaxone was lower, curative effect.

**[Key words]** salmonella paratyphi A; ofloxacin; ceftriaxone; drug resistance analysis

副伤寒甲是由甲型副伤寒沙门菌引起的肠道细菌性传染病,因时间、空间的改变,甲型副伤寒沙门菌对抗菌药物敏感性发生了变化。动态监测病原菌耐药特点有利于副伤寒甲临床诊治,指导临床合理用药。本文旨在通过回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 1 月江津区中心医院收治的 24 例副伤寒甲临床特征及其耐药性分析,为副伤寒甲临床诊治及防控提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 24 例病例均系确诊甲型副伤寒沙门菌感染病例,23 例经血培养,1 例大便培养。其中男 13 例,女 11 例;发病年龄 15~68 岁,平均  $(39.21 \pm 17.64)$  岁;住院前发病时间 3 h 至 7 d,平均  $(6.63 \pm 4.58)$  d;住院后治疗时间 5~21 d,平均

 $(7.43 \pm 5.69)$  d。

**1.2 细菌培养及药敏试验** 细菌培养、菌种鉴定及药物敏感试验按常规进行,根据临床实验室标准化协会标准操作及判断结果。选择 17 种抗生素进行药物敏感试验:氨苄西林,阿莫西林/克拉维酸,氨曲南,头孢曲松,头孢他啶,头孢噻肟,环丙沙星,头孢吡肟,厄他培南,亚胺培南,左氧氟沙星,美罗培南,哌拉西林,哌拉西林/他唑巴坦,替卡西林/克拉维酸,四环素,复方新诺明。

## 2 结果

**2.1 临床表现特点** 24 例住院患者中 1 例以恶心呕吐、腹泻表现的急性胃肠炎症状,23 例(95.83%)以急性高热为主要表现;伴有四肢酸痛者 21 例(87.50%),头痛 14 例(58.33%),腹

痛、腹泻 5 例(20.83%),恶心呕吐 4 例(16.67%),咳嗽咳痰 4 例(16.67%),鼻塞、咽痛 3 例(12.50%),便血 1 例(4.17%)。无表情淡漠、意识障碍表现,体格检查未见皮肤玫瑰疹、相对缓脉。

**2.2 实验室检查** 白细胞均数 $(5.078 \pm 1.480) \times 10^9/L$ , $< 4.0 \times 10^9/L$  6 例(25%), $4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$  18 例(75%);嗜酸性粒细胞 $(0.003 \pm 0.007) \times 10^9/L$ ,绝对值为 $(0.00 \sim 0.01) \times 10^9/L$ ;嗜碱性粒细胞 $(0.008 \pm 0.009) \times 10^9/L$ ,绝对值 $(0.00 \sim 0.03) \times 10^9/L$ ;大便隐血阳性 15 例(62.50%),X 线检查显示肺炎 3 例(12.50%),肺纹理增多增粗 16 例(66.67%)。肝脏生化检查谷丙转氨酶升高 9 例(37.50%),谷草转氨酶升高 8 例(33.33%), $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶升高 13 例(54.17%),乳酸脱氢酶升高 19 例(79.17%)。降钙素原 $(1.04 \pm 2.45) \text{ ng/mL}$ ,其中 $(0.01 \sim 0.50) \text{ ng/mL}$  为 14 例(58.33%), $(0.51 \sim 1.79) \text{ ng/mL}$  为 9 例(37.50%),1 例为  $12.2 \text{ ng/mL}$ 。超敏 C 反应蛋白 $(96.89 \pm 80.17) \text{ mg/L}$  $(0.50 \sim 319.35 \text{ mg/L})$ ,B 超检查发现脾大 5 例(20.83%),肝大 1 例(4.17%)。

**2.3 药物敏感试验** 见表 1。

表 1 24 株甲型副伤寒沙门菌药物敏感试验情况(%)

抗菌药物	耐药	中介	敏感
氨苄西林	29.20	0	70.80
阿莫西林/克拉维酸	12.50	0	87.50
氨曲南	62.50	16.70	20.80
头孢曲松	4.17	0	95.83
头孢他啶	0	4.17	95.83
头孢噻肟	4.17	0	95.83
环丙沙星	4.17	25.00	70.83
头孢吡肟	0	4.17	95.83
厄他培南	0	0	100.00
亚胺培南	0	0	100.00
左氧氟沙星	0	4.17	95.83
美洛培南	0	0	100.00
哌拉西林/他唑巴坦	50.00	8.33	41.67
哌拉西林	12.50	29.20	58.30
复方新诺明	4.17	0	95.83
四环素	4.17	8.33	87.50
替卡西林/克拉维酸	0	0	100.00

**2.4 治疗转归** 根据是否来自副伤寒甲流行区,结合临床症状、体征,首选头孢曲松  $1.0 \sim 2.0 \text{ g}$  每天 1~2 次和(或)左氧氟沙星  $0.4 \text{ g}$  每天 1 次经验性抗感染治疗,并根据抗感染治疗后转归及药敏试验调整抗菌药物种类及剂量。对高热者给予非甾体抗炎药、肾皮质激素抗炎、退热,并予以补液治疗。患者 3~15 d 退热,无死亡严重后遗症,随访至今未见复发病例。

### 3 讨论

甲型副伤寒沙门菌是引起副伤寒甲的致病菌,自然条件下只感染人类。我国呈地方性流行的特点,主要通过水源、食物、密切接触及苍蝇、蟑螂等接触传播,潜伏期短,起病急,多以急性胃肠炎症状为主,继而短期内出现伤寒样症状,如稽留热或弛张热、皮肤玫瑰疹、相对缓脉、肝脾肿大、白细胞减少等。本

组病例资料显示除 1 例以急性胃肠炎表现外,其他所有患者均已急性发热,畏寒、肌肉酸痛、头痛等非特异症状为主而易误诊为“普通感冒”,未见皮肤玫瑰疹、相对缓脉,提示副伤寒甲典型伤害特征不突出。刘思瑛等<sup>[1]</sup>报道漏诊率为 36.5%,本组资料漏诊率为 4.17%(1/24),入院时误诊为支气管炎。目前经血、骨髓、粪便培养可确诊,但时间长,使漏(误)诊率增加,根据甲型副伤寒沙门菌特异基因 SPA4289 设计特异性引物及探针,李杰等<sup>[2]</sup>建立双重 TaqMan 荧光定量聚合酶链反应体系,为副伤寒甲快速诊断、菌种鉴定提供了简易手段。杨进等<sup>[3]</sup>使用 ELISA 法以血清脂多糖 IgG 抗体滴度大于或等于 35 EU 作为阈值来筛查副伤寒甲阳性对象,灵敏度和特异度可达 86% 和 89%。

本组资料实验室检查提示白细胞正常或降低,嗜酸性粒细胞绝对值明显降低,37.50% 合并中毒性肝炎,54.17% 合并中毒性心肌炎,尽管心肌酶谱在判断副伤寒甲引起心肌炎有重要价值,但心肌酶对心肌炎的灵敏度和特异度不如超敏肌钙蛋白 T,因此副伤寒甲并发心肌炎的发病率值得进一步研究。已有文献报道副伤寒甲还可以出现脾脏脓肿、肝脓肿、阑尾穿孔、乳腺脓肿、脑干脑炎等<sup>[4-8]</sup>,在本组病例中没有发现。

降钙素原是一种无激素活性的蛋白质,其升高幅度与感染严重程度呈正相关。降钙素原大于  $0.5 \text{ ng/mL}$  被认为是感染性疾病诊断的分界值,对脓毒症等的诊断、疗效评价、预后评估有重要价值,本组资料中降钙素原水平 $(1.04 \pm 2.45) \text{ ng/mL}$ ,58.33% 的病例不高于  $0.5 \text{ ng/mL}$ ,而超敏 C 反应蛋白 $(96.89 \pm 80.17) \text{ mg/L}$ ,提示降钙素原在副伤寒甲的诊断以及评估炎症程度中价值有限,超敏 C 反应蛋白属于急性时相反反应蛋白之一,对微生物具有直接性辅助清除的作用,因此作者认为对甲型副伤寒沙门菌感染严重度及炎症活动度的评估,其价值不一定优于超敏 C 反应蛋白,联合降钙素原对病情评估更佳。

20 世纪 90 年代以来喹诺酮类药物曾被广泛用于副伤寒甲的治疗,其直接作用于 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV 抑制 DNA 生物合成起到控制感染的作用。gyrA 和 gyrB 基因编码 DNA 促旋酶的 A 和 B 亚基,parC 和 parE 基因编码拓扑异构酶 IV 的 C 和 E 亚基,任一基因突变均可引起耐药,复习近 5 年文献甲型副伤寒沙门菌对喹诺酮类药物呈中介或耐药<sup>[9-13]</sup>,有学者对 2002~2007 年深圳地区的喹诺酮耐药菌株研究进一步研究显示喹诺酮耐药决定区(quinolone resistant determining region,QRDR)的突变是产生耐药性的主要原因,表现为 gyrA (Ser83 → Phe/Pro/Tyr, or Asp87 → Gly/Asn)<sup>[14]</sup>,并未发现 gyrB、parC、orparE、AmpC 耐药基因<sup>[10]</sup>,也未发现质粒介导的 qnr 基因突变。Baucheron 等<sup>[15]</sup>认为主动外派机制也介导甲型副伤寒沙门菌对喹诺酮类的耐药。但本组资料中左氧氟沙星敏感率达 95.83%,与刘斌等<sup>[16]</sup>报道昆明市 105 例甲型副伤寒沙门菌对喹诺酮类药物耐药分析类似。

2003 年有报道对副伤寒甲连续 5 年流行特点及细菌耐药性监测分析氨曲南耐药率为 3.8%,头孢曲松耐药率高达 40.0%,在本组病例中,头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟对甲型副伤寒沙门菌敏感率达 95.83%,三、四代头孢菌素对革兰阴性菌具有强大的抗菌活性,毒副反应低,可用于左氧氟沙星禁用或存在不良反应的患者;尽管碳青霉烯类药物对甲型副伤寒沙门菌敏感率 100%,但属于特殊类抗生素,且费用高,从抗菌药物管理及经济效益学分析角度不建议用于副伤寒甲的抗感染治疗。需要注意的是,耐药率较高的前 5 位抗菌药物为氨曲

南、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸钾、哌拉西林,均为  $\beta$ -内酰胺抗生素,Mawatari 等<sup>[17]</sup>报道 1 例曾到中国、缅甸、印度的旅游期间出现发热、腹泻、呕吐症状的日本旅游者系产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶甲型副伤寒沙门菌感染,因此需要提高警惕。

综上所述,本组副伤寒甲患者或来自于流行区疑诊本病的急性感染性发热患者,推荐首选喹诺酮类,必要时联合头孢曲松等三代头孢菌素,根据治疗效果及药敏结果调整抗菌药物治疗。

## 参考文献

- [1] 刘思瑛,韦彤,刘友仪. 重庆地区伤寒、副伤寒 84 例临床分析[J]. 重庆医药,1986,15(6):22-23.
- [2] 李杰,肖燕,樊粉霞. 利用双重 TaqMan 荧光定量聚合酶链反应技术鉴别诊断粪便标本中的伤寒和甲型副伤寒沙门菌[J]. 疾病监测,2014,29(4):310-315.
- [3] 杨进,周凌云,秦卫文. 甲型副伤寒携带者脂多糖血清学抗体滴度调查[J]. 应用预防医学,2014,20(6):5-8.
- [4] 秦波,郭树华. 副伤寒甲并发肺炎及多发性脾脓肿 1 例[J]. 重庆医科大学学报,2003,28(2):243.
- [5] Jeans AR. Salmonella Paratyphi A liver abscess--secondary infection of an amoebic liver abscess [J]. Travel Med Infect Dis,2007,5(2):144-146.
- [6] 汪志强,乔东升. 甲型副伤寒并发阑尾穿孔 1 例报道[J]. 医学信息(中旬刊),2011,181(7):3026-3027.
- [7] 李杰芬,陈静宜. 乳腺脓肿脓液中检出一株甲型副伤寒沙门菌 1 例[J]. 实用医技杂志,2014,21(8):920.
- [8] Sheng B, Ho WS, Lau KK, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis complicating Salmonella Paratyphi A infection[J]. J Neurol Sci,2011,302(1/2):108-111.
- [9] 陈希莲,朱德全,季海生. 甲型副伤寒沙门菌超广谱  $\beta$ -内酰胺酶和喹诺酮类耐药基因检测[J]. 中华医院感染学杂

志,2010,20(18):2749-2751.

- [10] 麦浩,杨进,李秀蕊. 广西桂林市 1999~2008 年甲型副伤寒病带菌者菌株的耐药性分析[J]. 微生物学免疫学进展,2014,42(1):40-43.
- [11] 杨艳秋,陈艳华,袁帅. 伤寒沙门菌与甲型副伤寒沙门菌的药敏结果对比分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(23):3492-3493.
- [12] Dutta S, Das S, Mitra U, et al. Antimicrobial resistance, virulence profiles and molecular subtypes of salmonella enterica serovars typhi and paratyphi a blood isolates from kolkata, india during 2009-2013 [J]. PLoS One, 2014,9(8):e101347.
- [13] Meltzer E, Stienlauf S, Leshem E. A large outbreak of Salmonella Paratyphi A infection among israeli travelers to Nepal[J]. Clin Infect Dis,2014,58(3):359-364.
- [14] Wu WY, Hui W, Jian L, et al. Genetic Diversity of Salmonella enteric serovar Typhi and Paratyphi in Shenzhen, China from 2002 through 2007[J]. BMC Microbiol,2010,10(1):32-38.
- [15] Baucheron S, Monchaux I, Le Hello S, et al. Lack of efflux mediated quinolone resistance in Salmonella enterica serovars Typhi and Paratyphi A [J]. Front Microbiol, 2014,5:12.
- [16] 刘斌,殷水泽,马世武. 昆明市一起甲型副伤寒流行的临床分析[J]. 西南国防医药,2011,21(3):288-290.
- [17] Mawatari M, Kato Y, Hayakawa K, et al. Salmonella enterica serotype Paratyphi A carrying CTX-M-15 type extended-spectrum beta-lactamase isolated from a Japanese traveller returning from India, Japan, July 2013 [J]. Euro Surveill,2013,18(46):1-3.

(收稿日期:2016-02-09 修回日期:2016-03-16)

(上接第 3082 页)

的,则采取全子宫切除。由于辅助化疗和放疗对于平滑肌肉瘤患者生存期的影响不大,因此,对于 STUMP 当前不用辅助治疗。同时要让患者了解本病的相关知识并定期随访,以便及时发现可能发生的复发并迅速给予处理。

## 参考文献

- [1] Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases [J]. Am J Surg Pathol,1994,18(6):535-558.
- [2] 沈丹华,鲍冬梅. 不能确定恶性潜能的子宫平滑肌肿瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志,2008,15(5):408-411.
- [3] 牛多山,杨杰,姚丰,等. 不能确定恶性潜能的子宫平滑肌肿瘤 2 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2014,30(12):1412-1413.
- [4] Ip JJ, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases [J]. Am J Surg Pathol,2009,33(7):992-1005.
- [5] O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, et al. Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential [J]. Histopathology,2007,50(7):851-858.
- [6] Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors [J]. Int J Gynecol Pathol,2008,27(3):326-332.
- [7] Niemann TH, Raab SS, Lenel JC, et al. p53 protein overexpression in smooth muscle tumors of the uterus [J]. Hum Pathol,1995,26(4):375-379.
- [8] Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors [J]. Hum Pathol,2001,32(9):984-987.
- [9] Petrovic D, Babic D, Forko JI, et al. Expression of Ki-67, p53 and progesterone receptors in uterine smooth muscle tumors. Diagnostic value [J]. Coll Antropol,2010,34(1):93-97.

(收稿日期:2016-03-25 修回日期:2016-05-13)