

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.014

· 综述 ·

副伤寒流行病学和耐药情况研究进展

陈小琴, 詹学 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R516.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)05-0050-03

Progress of Epidemiology and Drug Resistance of Paratyphoid Fever

Chen Xiaoqin, Zhan Xue (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

副伤寒包括副伤寒甲、副伤寒乙、副伤寒丙,其分别由甲、乙、丙型副伤寒沙门菌引起。副伤寒沙门菌归属于沙门菌属,肠道沙门菌种,肠道亚种。根据细菌 O 抗原的不同,还可将沙门菌分为不同的群,其中甲、乙、丙型副伤寒沙门菌分别归属于沙门菌属 A、B、C 三个血清群^[1-2]。副伤寒沙门菌是兼性厌氧的革兰阴性菌,具有 O 抗原和 H 抗原,为副伤寒血清学诊断的基础。此外,丙型副伤寒沙门菌还具有一种有毒力的表面抗原(Vi 抗原),可破坏补体和吞噬细胞。副伤寒沙门菌具有宿主特异性,主要感染人类,极少可从动物中分离。在我国,副伤寒在成人中以副伤寒甲为主,在儿童中以副伤寒乙、丙较为常见。副伤寒沙门菌感染所致副伤寒和伤寒沙门菌感染所致伤寒在临床表现、诊断、治疗方面基本相同。

1 流行病学

1.1 疾病负担现状

副伤寒在全世界各地呈散发流行,以中低收入国家负担较重。全球范围内,2017 年共约 340 万人感染副伤寒,其中 1.91 万人死亡,以儿童的发病率和病死率最高^[3-5]。副伤寒病死率与患者年龄、收入密切相关;在高收入国家的成人患者中,副伤寒病死率为 0.3% (0.1%~0.8%),而在低收入国家婴儿患者中,其病死率可达 0.9% (0.4%~1.9%)。2017 年因副伤寒致残而导致的健康生命年损伤达 0.94 万,因感染副伤寒早逝而导致的健康生命年损失达 130 万,副伤寒和伤寒共导致 980 万伤残调整生命年,其中约 67% 发生于 15 岁以下儿童患者。

1.2 全球流行现状

副伤寒在不同国家、同一国家不同地区之间流行情况差异较大,南亚、撒哈拉以南的非洲副伤寒发病率较高,以甲型副伤寒最多见,乙型次之^[5-6]。目前,不同国家副伤寒发病率分布差异较大,东亚:中国 2015-2016 年为 0.19/100 000^[7];日本 1999-2008 年为 0.2/100 000^[8]。东南亚:老挝万象 2015-2017 年为 0.5/100 000;缅甸仰光 2015-2016 年为 107/100 000;泰国 2003-

2014 年为 0.41/100 000~0.77/100 000^[11]。南亚:印度 1950-2015 年为每年 107/100 000^[12];孟加拉国 2003-2004 年为每年 40/100 000;巴基斯坦卡拉奇 2007-2008 年 <5 岁儿童为每年 76/100 000^[14]。撒哈拉以南的非洲:1980-2009 年为每年 77.4/100 000^[15]。中东和北非地区发病率较低,1995-2013 年没有国家超过 1.3/100 000。拉丁美洲和加勒比地区发病率波动最大,1983-1987 年不同国家发病率波动于 0~770/100 000。欧洲和中亚区域发病率最低,2001-2014 年均低于 0.1/100 000^[6]。综上所述,副伤寒发病率在东亚、太平洋地区,随时间推移呈总体上升趋势,在东亚、欧洲、中亚、拉丁美洲及加勒比地区呈总体下降趋势。

在我国,随着经济的发展和防控措施的不断完善,副伤寒和伤寒发病率呈整体下降趋势:1995 年前为 10/100 000~50/100 000,1995-2004 年为 3.85/100 000~6.01/100 000,2009-2013 年为 0.88/100 000~1.28/100 000^[17]、2015-2016 年为 0.83/100 000^[7]。依据世界卫生组织(WHO)发病率区域分类,目前我国属于低发病率国家(<10/100 000)^[18],但仍存在伤寒和副伤寒的区域性高发流行,如云南红塔区 1999-2015 年的年均发病率高达 99.77/100 000^[19]。2016 年副伤寒在我国年均发病率为 0.19/100 000,发病高峰在 6 月及 8 月,<4 岁儿童发病率最高(0.80/100 000),以农民工、散居儿童和学生为主要致病(发病)对象,云南(1.68/100 000)、广西(0.44/100 000)、贵州(0.41/100 000)、福建(0.30/100 000)为高发地区^[7]。在三型副伤寒中,甲型副伤寒最多见,以成人为主。1990 年后,甲型副伤寒在广西、贵州等地区暴发流行,并在我国不断扩大流行区,1999 年已成为广西主要流行株。2005-2014 年,我国各个伤寒、副伤寒监测点实验室进行的细菌培养中,甲型副伤寒沙门菌的阳性率高于伤寒沙门菌,至 2015 年伤寒沙门菌超过甲型副伤寒沙门菌,再次成为优势菌群^[7]。

2 耐药情况

副伤寒在治疗方面同伤寒相似,但在抗生素的耐药性方面,其表现却与伤寒不同。总的来说,副伤寒的多重耐药(multidrug resistance, MDR)率低于伤寒,对氟喹诺酮类不敏

作者简介:陈小琴(1993.10-),女,硕士,住院医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: xiaoqince@163.com。

通讯作者:詹学(1967.12-),男,大学本科,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: zhanxue@hotmail.com。

感率高于伤寒。

2.1 氯霉素、氨苄西林、复方磺胺甲噁唑

1948 年,氯霉素被作为第一个用于伤寒治疗的抗生素^[23]。随后,由于耐氯霉素菌株的出现和流行,氨苄西林、复方磺胺甲噁唑在 20 世纪 70 年代被列入伤寒的治疗方案^[24]。至 20 世纪 80 年代,伤寒沙门菌的 MDR 菌株(即对氯霉素、氨苄西林和复方磺胺甲噁唑均耐药)开始被报道。副伤寒沙门菌 MDR 菌株在各地区的流行情况不尽相同,在南亚大多数报道未发现或仅发现低水平副伤寒沙门菌 MDR 菌株,仅少数报道超过 20% 的多重耐药率:巴基斯坦卡拉奇 2008-2010 年甲型副伤寒为 58.14%、乙型副伤寒为 57.41%^[25];印度巴斯塔尔地区 2010-2014 年为 26.67%^[26]。撒哈拉以南非洲:尼日尼亚拉各斯 1997-1998 年报道副伤寒沙门菌 MDR 率为 24.00%^[27]。在我国,通过对中国细菌耐药性检测网 2005-2014 年沙门菌属的耐药性检测发现,副伤寒沙门菌的多重耐药率为 1.80%,且在儿童患者中对氯霉素、氨苄西林、复方磺胺甲噁唑、氨苄西林/舒巴坦的耐药率高于成人^[28]。但在北京一项长达 10 年的研究中(2008-2018 年),甲型副伤寒沙门菌的多重耐药率为 28.60%,乙型副伤寒沙门菌为 15.00%^[29],耐药率出现较大差异考虑与样本量的大小相关。

2.2 氟喹诺酮类

MDR 菌株的出现使氟喹诺酮类药物成为伤寒、副伤寒治疗的主要药物^[22]。但随着氟喹诺酮类药物的广泛使用,具有旋转酶和拓扑异构酶基因点突变的菌株也不断增加,该突变可导致菌株对氟喹诺酮类药物敏感性降低^[30-31]。一项荟萃分析显示,南亚、东亚地区甲型副伤寒对氟喹诺酮类不敏感[即环丙沙星最小抑菌浓度(MIC)为 0.125~1.000 μg/mL 或萘啶酸耐药]菌株的分离率达 53%~94%。在东南亚和撒哈拉以南非洲地区相对较低,仅 0%~47%。在孟加拉国 2012-2016 年的研究中,>99% 伤寒和甲型副伤寒菌株对环丙沙星的敏感性降低^[32]。我国北京地区的研究中,甲型副伤寒沙门菌对萘啶酸和环丙沙星的耐药率分别为 100.0% 和 57.1%^[29]。2015-2016 年,有研究对来自云南、湖南和浙江省的 50 株甲型副伤寒沙门菌进行药敏试验,发现云南省副伤寒沙门菌除对萘啶酸、利福平全部耐药,对环丙沙星耐药率近 30%^[7]。

2.3 第三代头孢菌素、阿奇霉素

由于多重耐药和对氟喹诺酮类药物不敏感菌株的不断增加,第三代头孢菌素和阿奇霉素被纳入伤寒、副伤寒的治疗选择^[22]。尽管如此,第三代头孢菌素、阿奇霉素也存在耐药性问题。全球范围内,甲型副伤寒的头孢曲松耐药率多<5%,较高耐药率的报道集中在南亚印度、尼泊尔地区。在我国,不同地区耐药率报道不尽相同:成都市 2012-2017 年从腹泻儿童患者中分离的乙型副伤寒菌株对头孢噻肟的耐药率为 8%^[33];福建省 1984-2016 年甲型副伤寒中未发现对头孢曲松、头孢噻肟耐药的菌株,乙型副伤寒对头孢噻肟的耐药率为 7.7%,未发现对头孢曲松耐药的菌株^[34];北京市 2008-2018 年副伤寒对头孢曲松的耐药率,甲型伤寒为 0.0%、乙型伤寒为 5.0%、丙型副伤寒为 7.2%^[29]。Nair S

等^[35]在 1 例从孟加拉国返回的旅游者身上发现了首例产超广谱 β 内酰胺酶的副伤寒沙门菌株。该副伤寒沙门菌株产生耐药性的机制为含有携带 bla_{CTX-M-15} 型超广谱 β 内酰胺酶基因的质粒,同既往发现的伤寒沙门菌耐药机制类似^[36]。目前孟加拉国的其他监测机构尚无类似报道^[22]。因而,仍需进一步调查以明确产超广谱 β 内酰胺酶的副伤寒沙门菌真实情况。

有关副伤寒沙门菌对阿奇霉素耐药的报道见于孟加拉国、印度和尼泊尔。目前,有关副伤寒沙门菌对阿奇霉素耐药的标准来源于伤寒沙门菌,即 MIC>16 mg/L 或纸片扩散法中区域直径≤18 mm 则被判定为耐药^[21]。在孟加拉国两个最大的儿童医院住院部,2009-2016 年从 143 株副伤寒沙门菌中分离出 1 株副伤寒沙门菌对阿奇霉素耐药^[22]。在印度地区一项 1993-2016 年的研究中,分离得到的 133 株甲型副伤寒沙门菌中有 102 株(76.7%)的 MIC≤16 mg/L, MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值随时间推移呈上升趋势^[37]。因此,需尽早明确副伤寒沙门菌对阿奇霉素耐药的标准,以掌握副伤寒沙门菌对阿奇霉素的真实耐药情况。

3 小结

副伤寒为全球性疾病,在不同国家之间流行情况差异较大,尽管发病率较上世纪有明显降低,但副伤寒仍为中低收入国家的重要负担。副伤寒的主要治疗手段为抗生素,面对日趋严重的抗生素耐药问题,加强抗生素管控、及时根据药敏结果调整药物使用具有十分重要的意义。近期一项荟萃分析^[38]表明,水源污染为全球副伤寒暴发流行的最主要因素。因此,重视基础卫生设施的建设使人们可获得清洁安全的饮用水、增加对环境干预措施的投资、加强对良好的个人卫生习惯的宣传教育是副伤寒防控的重要环节。目前,尚无获准生产的副伤寒疫苗,通过资金支持、技术交流等加紧副伤寒疫苗的研制是疾病防控的重要措施。

参考文献:

- [1] 李兰娟, 王宇明. 感染病学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 304-312.
- [2] HOODA Y, SAJIB M S I, RAHMAN H, et al. Molecular mechanism of azithromycin resistance among typhoidal *Salmonella* strains in Bangladesh identified through passive pediatric surveillance [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(11): e0007868.
- [3] JAMES S L, ABATE D, ABATE K H, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [4] ROTH G A, ABATE D, ABATE K H, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1736-1788.
- [5] STANAWAY J D, REINER R C, BLACKER B F, et al. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(4): 369-381.

- [6] ALS D, RADHAKRISHNAN A, ARORA P, et al. Global trends in typhoidal salmonellosis: a systematic review [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 99(Suppl 3): 10-19.
- [7] 阳波, 张静, 刘凤凤, 等. 2015-2016 年全国和高发省份伤寒、副伤寒流行病学分析[J]. *疾病监测*, 2018, 33(5): 407-412.
- [8] TANIGUCHI K, YOSHIDA M, SUNAGAWA T, et al. Imported infectious diseases and surveillance in Japan [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2008, 6(6): 349-354.
- [9] CHANTHAVILAY P, MAYXAY M, XONGMIXAY P, et al. Estimation of incidence of typhoid and paratyphoid fever in Vientiane, Lao People's Democratic Republic [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 102(4): 744-748.
- [10] OO W T, MYAT T O, HTIKE W W, et al. Incidence of typhoid and paratyphoid fevers among adolescents and adults in Yangon, Myanmar [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(Suppl 2): S124-S129.
- [11] TECHASAENSIRI C, RADHAKRISHNAN A, ALS D, et al. Typhoidal trends in Thailand [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 99(Suppl 3): 64-71.
- [12] JOHN J, VAN AART C J C, GRASSLY N C. The burden of typhoid and paratyphoid in India: systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(4): 1-14.
- [13] NAHEED A, RAM P K, BROOKS W A, et al. Burden of typhoid and paratyphoid fever in a densely populated urban community, Dhaka, Bangladesh [J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(Suppl 3): e93-e99.
- [14] OWAIS A, SULTANA S, ZAMAN U, et al. Incidence of typhoid bacteremia in infants and young children in southern coastal Pakistan [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(11): 1035-1039.
- [15] BUCKLE G C, WALKER C L F, BLACK R E. Typhoid fever and paratyphoid fever: systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010 [J]. *J Glob Health*, 2012, 2(1): 1-9.
- [16] 闫梅英, 梁未丽, 李伟, 等. 1995-2004 年全国伤寒副伤寒的流行分析[J]. *疾病监测*, 2005, 20(8): 401-403.
- [17] 曹阳, 韩营营, 刘凤凤, 等. 2009-2013 年全国伤寒/副伤寒流行特征及分子分型分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(3): 337-341.
- [18] CRUMP J A, LUBY S P, MINTZ E D. The global burden of typhoid fever [J]. *Bull World Health Organ*, 2004, 82(5): 346-353.
- [19] 艾敏, 闫梅英, 王树坤, 等. 1999-2015 年玉溪市红塔区伤寒与副伤寒时间分布特征及 Gompertz 模型分析[J]. *应用预防医学*, 2019, 25(5): 407-412.
- [20] 马小垒, 黄亚铭. 广西伤寒及副伤寒防治研究 60 年[J]. *基层医学论坛*, 2014, 18(19): 2559-2561.
- [21] BROWNE A J, KASHEF H B H, KUMARAN E A P, et al. Drug-resistant enteric fever worldwide, 1990 to 2018: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC medicine*, 2020, 18(1): 1.
- [22] SAHA S, SAJIB M S I, GARRETT D, et al. Antimicrobial resistance in typhoidal *Salmonella*: around the world in 3 days [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(Suppl 2): S91-S95.
- [23] WOODWARD T E, SMADEL J E. Preliminary report on the beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever [J]. *Annals of internal medicine*, 1948, 29(1): 131-134.
- [24] OLARTE J, GALINDO E. *Salmonella typhi* resistant to chloramphenicol, ampicillin, and other antimicrobial agents: strains isolated during an extensive typhoid fever epidemic in Mexico [J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1973, 4(6): 597-601.
- [25] ABDULLAH F E, HAIDER F, FATIMA K, et al. Enteric fever in Karachi: current antibiotic susceptibility of *Salmonellae* isolates [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2012, 22(3): 147-150.
- [26] YADAV V C, KIRAN V R, SHARMA R. Enteric fever in Bastar tribal region-prevalence and sensitivity patterns [J]. *Journal of evolution of medical and dental sciences*, 2016, 5(53): 3526-3530.
- [27] AKINYEMI K O, COKER A O, OLUKOYA D K, et al. Prevalence of multi-drug resistant *Salmonella typhi* among clinically diagnosed typhoid fever patients in Lagos, Nigeria [J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2000, 55(5-6): 489-493.
- [28] 许云敏, 杜艳, 单斌, 等. 2005-2014 年 CHINET 沙门菌属细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(3): 294-301.
- [29] 曲梅, 黄璞, 张新, 等. 2008-2018 年北京市伤寒、副伤寒沙门菌病原学特征 [J]. *首都公共卫生*, 2019, 13(2): 57-61.
- [30] WHITE N J, DUNG N M, VINH H, et al. Fluoroquinolone antibiotics in children with multidrug resistant typhoid [J]. *Lancet*, 1996, 348(9026): 547-547.
- [31] HIROSE K, HASHIMOTO A, TAMURA K, et al. DNA sequence analysis of DNA gyrase and DNA topoisomerase IV quinolone resistance-determining regions of *Salmonella enterica* serovar Typhi and serovar Paratyphi A [J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2002, 46(10): 3249-3252.
- [32] SAHA S, ISLAM M, SAHA S, et al. Designing comprehensive public health surveillance for enteric fever in endemic countries: importance of including different healthcare facilities [J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(Suppl 4): S227-S231.
- [33] 张俊英, 谢晓丽, 熊励晶, 等. 成都地区腹泻儿童伤寒和副伤寒沙门氏菌感染状况研究 [J]. *四川医学*, 2019, 40(9): 881-885.
- [34] 陈建辉, 欧剑鸣, 陈伟伟, 等. 1984-2016 年福建省人源与食源性沙门菌血清分型和耐药特征研究 [J]. *疾病监测*, 2019, 34(4): 316-321.
- [35] NAIR S, DAY M, GODBOLE G, et al. Genomic surveillance detects *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A harbouring bla_{CTX-M-15} from a traveller returning from Bangladesh [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0228250.
- [36] DJEGHOUT B, SAHA S, SAJIB M S I, et al. Ceftriaxone-resistant *Salmonella Typhi* carries an IncII-ST31 plasmid encoding CTX-M-15 [J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(5): 620-627.
- [37] SHARMA P, KUMARI B, DAHIYA S, et al. Azithromycin resistance mechanisms in typhoidal *Salmonellae* in India: a 25 years analysis [J]. *Indian J Med Res*, 2019, 149(3): 404-411.
- [38] KIM S, LEE K S, PAK G D, et al. Spatial and temporal patterns of typhoid and paratyphoid fever outbreaks: a worldwide review, 1990-2018 [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 6): S499-S509.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-10-24 修回日期:2021-01-11)