

## 温度、湿度、人口因素与肠杆菌科细菌感染的相关性

徐莲<sup>1</sup> 王淑颖<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江中医药大学第四临床医学院,杭州 310053;<sup>2</sup>杭州市第一人民医院院感科,杭州 310000

通信作者:王淑颖,Email: wsy7310@163.com

**【摘要】** 肠杆菌科细菌是临床上最常见的细菌之一,其所致的感染率及耐药率逐年升高,尤其是耐碳青霉烯类肠杆菌更成为临床上抗感染的一大难题。目前临床上针对肠杆菌科细菌感染的相关风险因素研究较为丰富,且针对肠杆菌科细菌感染的季节性特征已较为明确。本文对环境温度、平均湿度及人口密度三个重要因素与常见的肠杆菌科细菌感染率之间的相关性进行综述,为临床及公共卫生制定控制肠杆菌科细菌感染措施提供依据。

**【关键词】** 肠杆菌科感染;环境温度;平均湿度;人口密度;季节特征

**基金项目:**浙江省基础公益研究计划(LGF18H260009);杭州市卫生科技计划(Z20220104)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211011-00198

### Association of temperature, humidity, demographic factors with *Enterobacteriaceae* infection

Xu Lian<sup>1</sup>, Wang Shuying<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Forth Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; <sup>2</sup>Department of Hospital Infection Management, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Wang Shuying, Email: wsy7310@163.com

**【Abstract】** *Enterobacteriaceae* is one of the most common bacteria in clinic. The infection rate and drug resistance rate are increasing in recent years, especially carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, which has become a difficult problem in clinical anti-infection treatment. At present, studies about the related risk factors of *Enterobacteriaceae* infection are abundant, and the seasonal characteristics of *Enterobacteriaceae* infection are clear. Based on the previous studies, the correlations between environmental temperature, average humidity, population density and the prevalence of common *Enterobacteriaceae* are reviewed in this paper, so as to provide the basis for clinical and public health measures to control *Enterobacteriaceae* infection.

**【Key words】** *Enterobacteriaceae* infections; Environmental temperature; Average humidity; Population density; Seasonal characteristics

**Fund program:** Zhejiang Provincial Basic Public Welfare Research Plan(LGF18H260009); Hangzhou Health Science and Technology Project(Z20220104)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211011-00198

肠杆菌科细菌属于革兰阴性无芽孢杆菌,具有分布广和寄主范围大等特点,可引起肠道、呼吸系统和泌尿系统等广泛感染,进而引起严重的血流感染。近年来,临床上肠杆菌感染率及耐药率不断升高,尤其是广泛耐药的耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)更是给临床抗感染治疗带来了巨大挑战。全球化背景下,人们逐渐意识到气温升高、人口增长,老龄化加剧等气候和人口因素对病原菌的影响<sup>[1]</sup>。肠杆菌科细菌感染也存在季节波动。本文对温度、湿度及人口因素与大肠埃希菌、沙

门菌属及肺炎克雷伯菌等临床常见肠杆菌科细菌感染及耐药的相关性进行综述。

#### 一、肠杆菌科细菌感染和耐药现状

近年来发现,肠杆菌科细菌耐药率日趋增高,据 2018 年 CHINET 细菌耐药监测显示,肠杆菌科细菌占有分离菌株的 44%,其中大肠埃希菌占 43.6%,肺炎克雷伯菌占 35.8%,大肠埃希菌对头孢噻肟、头孢曲松、环丙沙星、左氧氟沙星、哌拉西林和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑的耐药率均高于 50%<sup>[2]</sup>。细

菌对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物产生耐药性的主要原因是其产生的  $\beta$ -内酰胺酶及 AmpC 酶。碳青霉烯类抗菌药物因对多种  $\beta$ -内酰胺酶具有高度稳定性而具有广谱抗菌活性,近年出现了碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌,并呈现快速上升趋势<sup>[1]</sup>,已成为临床上抗感染治疗的一大难题。

## 二、不同肠杆菌科细菌与温度的相关性

环境温度与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及沙门菌属发病率的正相关关系可能是病原体、宿主以及环境等因素部分或共同作用的结果。高温不仅可通过调节革兰阴性菌细胞壁中脂多糖的结构及脂质的合成<sup>[4]</sup>,增加革兰阴性菌的毒力,还可以促进环境中细菌及人体内定植菌群的生长。

### 1. 大肠埃希菌与温度的关系

已有许多研究表明,大肠埃希菌所致感染的发病率呈现明显的季节性<sup>[5]</sup>。Al-Hasan 等<sup>[3]</sup>发现每年 6—9 月,大肠埃希菌血流感染发病率为 50.2/10 万人年,而在当年其余时间发病率为 37.1/10 万人年。Fortaleza 等<sup>[6]</sup>发现巴西一家医院温暖月份大肠埃希菌的发病率要明显高于寒冷月份,且月平均温度与发病率之间存在正相关关系。Philipsborn 等<sup>[6]</sup>纳入近 40 年 (1974—2010 年)15 个不同国家/地区的数据进行研究,结果表明月平均温度增加 1 °C,大肠埃希菌感染发病率增加 8%。相似地,Al-Hasan 等<sup>[3]</sup>和 Eber 等<sup>[7]</sup>的研究表明月平均温度每升高 5.556 °C,大肠埃希菌感染率分别增加 7%和 3.5%。以上三个团队的研究数据可能因地区、气候及菌种的不同而存在差异,但均表明大肠埃希菌感染率随着月平均温度升高而升高。

### 2. 肺炎克雷伯菌与温度的关系

与大肠埃希菌相似,肺炎克雷伯菌传播与感染率和温度之间也呈正相关:产生广谱  $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 (ESBL-E/K) 在普通人群的粪便检出中即呈现一定的温度相关性<sup>[8]</sup>。Anderson 等<sup>[9]</sup>研究表明,肺炎克雷伯菌在温暖季节的发病率较其余时间高出 1.5 倍,且其发病率的增加与温度呈线性相关。Schwab 等<sup>[10]</sup>对 2001—2012 年德国 41 家医院和 73 家 ICU 的病原体分离物进行的一项前瞻性研究结果显示,在高温下肺炎克雷伯菌的感染率增加了 26%。Eber 等<sup>[7]</sup>也发现月平均温度升高 5.556 °C,肺炎克雷伯菌血流感染率升高 8.0%。Anderson 等<sup>[9]</sup>对四大洲的四家医院肺炎克雷伯菌、肠杆菌及沙门菌血流感染率与月平均温度的相关性研究中发现,肺炎克雷伯菌结果与上述结果相似,但肠杆菌属细菌及沙门菌血流感染率与温度无关,认为肺炎克雷伯菌相较于其余 2 种肠杆菌的高耐热性有助于解释该现象。

肺炎克雷伯菌感染多发生于医院内,院内温度常与外界环境温度相差较大,评估院外环境温度与肺炎克雷伯菌的血

流感染相关性是否合理值得商榷。巴西的一家教学医院进行了一项未来生态研究,发现即使在有温度、湿度等环境条件控制下的医院 ICU 内也能检测到温度与细菌之间的季节相关性<sup>[11]</sup>,但是 ICU 患者的高易感性、经验性抗菌药物的选择以及密切监测等都可能对上述研究结果产生一定影响。Rodrigues 等<sup>[12]</sup>认为,病原体的这种特点与医疗行为的改变 (如医疗相关感染、ICU 住院、介入手术) 无关,属于微生物的内在特征。

### 3. 沙门菌属与温度的关系

沙门菌属是引起细菌性食物中毒最重要的病原菌之一,食物中的沙门菌可在食物的生产、加工、运输、保存等各个环节中受到温度的影响,较高的环境温度延长了食源性病原体的复制及传播周期,长时间的传播周期则进一步增加了食品污染的机会<sup>[13]</sup>。在澳大利亚<sup>[14]</sup>、俄罗斯<sup>[15]</sup>、新西兰<sup>[16]</sup>和哈萨克斯坦<sup>[17]</sup>等各种不同气候地区的研究均发现温度与沙门菌感染总体数量呈正相关;平均环境温度每升高 1 °C,沙门菌属感染月病例数可增加 1.84%~5.5%。各种研究中温度对病例数的影响表现出 5~30 d 不等的滞后效应,可能受食品处理错误、食物消耗的时间长短及症状发作的延迟、寻求医疗措施等过程的影响,也可能与不同地区沙门菌属血清型、噬菌体类型的差异、受感染的剂量、毒力、传播途径和个体易感性有关。相对而言,国内对沙门菌属与气候间的研究仍较少,虽然香港地区有类似发现<sup>[18]</sup>,但无法代表国内的整体情况。

## 三、肠杆菌与湿度的相关性

### 1. 湿度与肠杆菌感染的关系

湿度对肠杆菌科细菌的影响主要体现在大肠埃希菌和沙门菌属等食源性病原菌中,湿度可影响食品的生产、保存、加工和运输等各方面。沙门菌在夏季的发病高峰已经非常明确,但是湿度对其影响可能不完全符合其季节性模式,仍需进一步探究。有研究表明,食源性疾病的暴发也表现出明显的季节性,夏季常为食源性疾病发病高峰<sup>[19]</sup>。韩国一项研究分析了 8 个气候因素与 13 例食源性病原菌感染病例的关系,发现沙门菌和大肠埃希菌 O157:H7 与相对湿度均表现出显著正相关性<sup>[20]</sup>。然而,不同地区对沙门菌属研究结果不一,新加坡的一项研究发现,平均相对湿度增加 1%,6 周后沙门菌感染率反而下降 1.3%,湿度对沙门菌属感染影响存在一定滞后效应<sup>[21]</sup>。由于气候变量可能并不总是直接影响食源性感染,如食品加工或摄入等都可能对湿度产生滞后效应,还需要进一步的研究来确定这些因素。

### 2. 湿度与抗菌药物耐药基因丰度的关系

有研究分析了不同湿度条件下,抗菌药物抗性基因丰度对病原菌的影响,发现与 20 个抗菌药物抗性基因水平相关

的大肠埃希菌 *eaeA* 基因在潮湿天气中被更频繁地检测出,其中与碳青霉烯类耐药肠杆菌相关的 *bla<sub>KPC</sub>* 基因和 *bla<sub>NDP</sub>* 基因仅在潮湿天气中被检测到<sup>[22]</sup>。由此可见,潮湿的环境不仅影响了细菌的生长及感染,还对其携带的抗菌药物耐药基因造成影响,但相关机制仍不明确。

#### 四、肠杆菌与人口的关系

##### 1. 人口迁移

不同国家肠杆菌科细菌构成及抗菌药物耐药情况差异明显<sup>[23]</sup>,不同地区的人口迁移可能会扩大原肠杆菌细菌谱或引起菌种分布差异。此外,临床上重要抗菌药物抗性基因的原始宿主通常来自非临床生态系统中的微生物,它们从环境微生物转移成为人类病原体<sup>[24]</sup>。随着人口迁移到以前无人居住的地区,人类和野生动物之间的接触增加,经粪-口途径感染肠杆菌的情况也随之增加,已有研究证明该方式是耐药菌增加的重要途径之一<sup>[25]</sup>。

##### 2. 老龄化人口

免疫力低下的老年人群增加不仅引起定植在人体内及环境中肠杆菌感染率增加,还增加了常见院内感染细菌甚至 CRE 感染风险。此外,有研究提出新型冠状病毒的强传染性或低免疫抗性变体的出现部分原因是由于免疫抑制个体在慢性感染期间病毒发生选择的结果<sup>[24]</sup>,然而该单个病例报道对其他病原体参考价值较低,免疫力低下甚至免疫抑制个体中的肠杆菌侵袭性变化情况需要进一步研究。

##### 3. 人口密度

现国内外已有多项研究发现较高的人口密度与风疹、疟疾以及新型冠状病毒肺炎等感染性疾病的感染率相关,并可作为部分地区感染风险预测的重要指标<sup>[23-26]</sup>。肠杆菌科细菌作为社区和医院获得性感染的常见来源,在卫生投入不足的地区,较高的人口密度可为其传播及感染创造更多机会。有研究表明人口密度的增加与排水沟中较高的大肠埃希菌浓度显著相关<sup>[27]</sup>。此外,较高人口密度还可能增加耐药肠杆菌的传播, Van Eldere 等<sup>[28]</sup>研究发现,高群体密度和接近高耐药区域都有利于细菌多重耐药的发生。由于目前对于肠杆菌的易感性与人口密度的研究较少,有待进一步验证。

##### 4. 人类行为

人类行为对肠杆菌科细菌的传播也会产生影响。肺炎克雷伯菌在人类胃肠道中的定植能力被证实是食源性接触与肠道外感染之间的一个重要联系<sup>[29]</sup>,即摄入食源性肺炎克雷伯菌会导致胃肠道定植,具有抗药性的肺炎克雷伯菌将通过该途径对临床上感染后抗菌药物耐药问题产生影响。大肠埃希菌、沙门菌属等食源性病原菌更易受人类生产、加工、运输、销售、消费模式的影响,工业化和小农畜牧生产系统中抗

菌药物的大量使用将促进抗菌药物耐药<sup>[30]</sup>。除此之外,烧烤、露营、游泳、户外水上活动等季节性人类行为的增加也可能增加大肠埃希菌、沙门菌属等肠杆菌科细菌传播风险。

#### 五、结语

大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌及沙门菌属等肠杆菌科细菌作为临床上常见的革兰阴性菌,仅研究其感染与季节相关性远远不够,在此基础上,探究温度、湿度及人口因素对细菌感染的影响,对临床工作有更大的意义。随着气候变暖和世界人口的增长,温室效应将不断加剧,在这样的情势下如何开展 CRE 防控,将是今后的一个研究方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Hu F, Guo Y, Yang Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019,38(12):2275-2281. DOI: 10.1007/s10096-019-03673-1.
- [2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4):377-387.
- [3] Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, et al. Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infection: a population-based study[J]. Clin Microbiol Infect, 2009,15(10):947-950. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02877.x.
- [4] Redeker C, Briscoe WH. Interactions between mutant bacterial lipopolysaccharide (LPS-Ra) surface layers: surface vesicles, membrane fusion, and effect of Ca(2+)and temperature[J]. langmuir, 2019, 35(48): 15739-15750. DOI: 10.1021/acs.langmuir.9b02609.
- [5] Fortaleza CM, Caldeira SM, Moreira RG, et al. Tropical healthcare epidemiology: weather determinants of the etiology of bloodstream infections in a Brazilian hospital[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014,35(1):85-88. DOI: 10.1086/674392.
- [6] Philipsborn R, Ahmed SM, Brosi BJ, et al. Climatic drivers of diarrheagenic *Escherichia coli* incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. J Infect Dis, 2016,214(1):6-15. DOI: 10.1093/infdis/jiw081.
- [7] Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, et al. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients[J]. PLoS One, 2011,6(9): e25298. DOI: 10.1371/journal.pone.0025298.
- [8] Wienders C, Van Duijkeren E, Van Den Bunt G, et al. Seasonality in carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the general population: a pooled analysis of nationwide cross-sectional studies[J]. Epidemiol Infect, 2020,148:e68. DOI: 10.1017/S0950268820000539.
- [9] Anderson DJ, Richet H, Chen LF, et al. Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents[J]. J Infect Dis, 2008,197(5):752-756. DOI: 10.1086/527486.
- [10] Schwab F, Gastmeier P, Meyer E. The warmer the weather, the

- more gram-negative bacteria - impact of temperature on clinical isolates in intensive care units[J]. PLoS One, 2014,9(3):e91105. DOI: 10.1371/journal.pone.0091105.
- [11] Limaylla DC, Silva MO, Fortaleza C. Temperature, humidity, and climate control in hospital units: a clue for understanding the seasonality of healthcare-associated pathogens[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2019, 40(7): 829-830. DOI: 10.1017/ice.2019.97.
- [12] Rodrigues FS, Clemente de Luca FA, Ribeiro da Cunha A, et al. Season, weather and predictors of healthcare-associated gram-negative bloodstream infections: a case-only study[J]. J Hosp Infect, 2019, 101(2): 134-141. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.06.015.
- [13] Lal A, Hales S, French N, et al. Seasonality in human zoonotic enteric diseases: a systematic review[J]. PLoS One, 2012,7(4): e31883. DOI: 10.1371/journal.pone.0031883.
- [14] Milazzo A, Giles LC, Zhang Y, et al. The effect of temperature on different *Salmonella* serotypes during warm seasons in a Mediterranean climate city, Adelaide, Australia[J]. Epidemiol Infect, 2016,144(6):1231-1240. DOI: 10.1017/S0950268815002587.
- [15] Grijibovski AM, Bushueva V, Boltenkov VP, et al. Climate variations and salmonellosis in northwest Russia: a time-series analysis[J]. Epidemiol Infect, 2013,141(2):269-276. DOI: 10.1017/S0950268812000544.
- [16] Britton E, Hales S, Venugopal K, et al. Positive association between ambient temperature and salmonellosis notifications in New Zealand, 1965-2006[J]. Aust N Z J Public Health, 2010,34(2):126-129. DOI: 10.1111/j.1753-6405.2010.00495.x.
- [17] Grijibovski AM, Kosbayeva A, Menne B. The effect of ambient air temperature and precipitation on monthly counts of salmonellosis in four regions of Kazakhstan, Central Asia, in 2000-2010 [J]. Epidemiol Infect, 2014,142(3):608-615. DOI: 10.1017/S095026881300157X.
- [18] Wang P, Goggins WB, Chan E. Associations of *Salmonella* hospitalizations with ambient temperature, humidity and rainfall in Hong Kong[J]. Environ Int, 2018,120:223-230. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.014.
- [19] Simpson RB, Zhou B, Naumova EN. Seasonal synchronization of foodborne outbreaks in the United States, 1996-2017[J]. Sci Rep, 2020,10(1):17500. DOI: 10.1038/s41598-020-74435-9.
- [20] Park MS, Park KH, Bahk GJ. Combined influence of multiple climatic factors on the incidence of bacterial foodborne diseases[J]. Sci Total Environ, 2018, 610-611:10-16. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.045.
- [21] Aik J, Heywood AE, Newall AT, et al. Climate variability and salmonellosis in Singapore - a time series analysis[J]. Sci Total Environ, 2018,639:1261-1267. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.05.254.
- [22] Ahmed W, Zhang Q, Lobos A, et al. Precipitation influences pathogenic bacteria and antibiotic resistance gene abundance in storm drain outfalls in coastal sub-tropical waters[J]. Environ Int, 2018, 116: 308-318. DOI: 10.1016/j.envint.2018.04.005.
- [23] Ilardi A, Chieffi S, Iavarone A, et al. SARS-CoV-2 in Italy: population density correlates with morbidity and mortality[J]. Jpn J Infect Dis, 2021,74(1):61-64. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.200.
- [24] Jahangiri M, Jahangiri M, Najafgholipour M. The sensitivity and specificity analyses of ambient temperature and population size on the transmission rate of the novel coronavirus (COVID-19) in different provinces of Iran[J]. Sci Total Environ, 2020,728:138872. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138872.
- [25] Kabaria CW, Gilbert M, Noor AM, et al. The impact of urbanization and population density on childhood *Plasmodium falciparum* parasite prevalence rates in Africa[J]. Malar J, 2017,16(1):49. DOI: 10.1186/s12936-017-1694-2.
- [26] Yoshikura H. Impact of population size on incidence of rubella and measles in comparison with that of other infectious diseases[J]. Jpn J Infect Dis, 2014, 67(6): 447-457. DOI: 10.7883/yoken.67.447.
- [27] Berendes DM, Kirby AE, Clennon JA, et al. Urban sanitation coverage and environmental fecal contamination: links between the household and public environments of Accra, Ghana[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0199304. DOI: 10.1371/journal.pone.0199304.
- [28] Van Eldere J, Mera RM, Miller LA, et al. Risk factors for development of multiple-class resistance to *Streptococcus pneumoniae* strains in Belgium over a 10-year period: antimicrobial consumption, population density, and geographic location[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(10): 3491-3497. DOI: 10.1128/AAC.01581-06.
- [29] Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, et al. Defining and combating antibiotic resistance from one health and global health perspectives[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(9): 1432-1442. DOI: 10.1038/s41564-019-0503-9.
- [30] Karkman A, Pärnänen K, Larsson D. Fecal pollution can explain antibiotic resistance gene abundances in anthropogenically impacted environments[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 80. DOI: 10.1038/s41467-018-07992-3.

(收稿日期:2021-10-11)