

·病例报告·

喹诺酮耐药甲型副伤寒沙门菌 ST129 型血流感染一例

王强¹ 饶桂华¹ 赵芳¹ 赵步芳¹ 江月² 周毅彬³ 许学斌⁴ 陈明亮²

¹复旦大学附属闵行医院检验科, 上海 201199; ²复旦大学附属闵行医院急性损伤和继发感染研究与转化实验室, 上海 201199; ³闵行区疾病预防控制中心急性传染病防治科, 上海 201101; ⁴上海市疾病预防控制中心病原生物检定所细菌实验室, 上海 200336

通信作者: 陈明亮, Email: cmlbright@126.com

【关键词】发热; 腹泻; 沙门菌属; 血流感染; 药敏试验; 基因组

基金项目: 国家自然科学基金(82272381)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20241118-00187

患者, 女, 28 岁, 2024 年 7 月 17—23 日出现腹泻症状, 2~3 次/d, 性状稀糊, 7 月 21 日曾自行购买蒙脱石散服用、并自觉症状缓解, 随即每天外出就餐或食用外卖。直至 8 月 2 日突然在家中无明显诱因体温升高(最高 39.9 °C), 伴畏寒、寒战, 无其他感冒症状与肌肉酸痛等, 自行服用退热药物。2 d 后患者因畏寒发热复发无好转, 遂至社区医院就诊。血常规: 白细胞 6.85×10⁹/L, 中性粒细胞 80.9%, 嗜酸性粒细胞 0, 血小板 241×10⁹/L, C 反应蛋白 39.84 mg/L。呼吸道筛查相关病毒, 结果均为阴性。胸部断层扫描 CT 无明显异常。医嘱予头孢呋辛经验抗感染及对症支持治疗, 患者体温高峰无下降, 发热时仍伴有畏寒寒战, 遂以“畏寒发热 4 d”于 2024 年 8 月 5 日上午 11 时转至复旦大学附属闵行医院急诊、拟“感染性发热”收住入院。

患者入院后精神可, 食纳略差, 大小便正常, 无基础性疾病史, 主诉有畸形肾病史, 反复发生肾盂肾炎, 无药物与谷物过敏史, 否认外出旅游、宠物接触与养殖史、冰箱内不洁食物饮用史和服用抗菌药物。查体: 体温 37.4 °C, 心率 140 次/min, 呼吸 25 次/min, 血压 120/78 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神清, 全身无皮疹瘀斑, 两肺呼吸音清, 腹软, 病理征阴性。血常规: 红细胞计数 4.62×10¹²/L, 血红蛋白 133 g/L, 白细胞计数 6.14×10⁹/L, 中性粒细胞占比 72.30%, 嗜酸性粒细胞占比为 0, 血小板 186×10⁹/L, C 反应蛋白 88.56 mg/L; 医嘱当日送检双侧血培养(需氧+厌氧), 同时经验性苹果酸奈诺沙星抗感染治疗。8 月 6 日临床微生物室危急值报告: 血培养提示革兰阴性杆菌。复查血常规: 白细胞计数 3.98×10⁹/L, 中性粒细胞占比为 67.80%, 嗜酸性粒细胞占比为 0, C 反应蛋白 83.90 mg/L, 降钙素原 0.30 ng/mL; 铁蛋白测定 177.50 ng/mL, 脂多糖

0.126 3 EU/mL, 血浆 D-二聚体 1.67 mg/L, 血浆纤维蛋白(原)降解产物 9.24 mg/L。8 月 7 日实验室培养结果为甲型副伤寒沙门菌(环丙沙星耐药), 临床遂将抗生素调整为头孢哌酮/舒巴坦(头孢曲松临床疗效不佳, 故未选用)。4 d 后患者体温恢复正常, 体征转归, 临床继续用头孢哌酮/舒巴坦治疗, 并于 8 月 13 日和 8 月 20 日分别做血培养, 皆阴性, 患者遂于 8 月 21 日治愈出院。

甲型副伤寒感染属于我国乙类传染病, 故电告医防科做好大疫情网传报, 加强病房消毒隔离等生物安全措施; 菌株送辖区公共卫生实验室, 经区域肠道参比实验室复核鉴定无误。使用 Vitek 2 药敏卡(法国生物梅里埃公司)进行药敏检测, 参照 2024 年美国临床实验室标准化协会 M100-S34 文件, 发现其对左氧氟沙星[最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)=2 µg/mL]和环丙沙星(MIC=1 µg/mL)耐药, 对氨曲南、复方磺胺甲噁唑、美洛培南、黏菌素、哌拉西林/他唑巴坦、多西环素、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、亚胺培南、氨苄西林、头孢曲松、氨苄西林/舒巴坦和阿莫西林/克拉维酸均敏感。于 8 月 7 日和 8 日分别送检粪便做一般细菌培养, 经 48 h 培养, 均未见沙门菌和志贺菌生长。

全基因组测序及序列分析结果显示, 分型为甲型副伤寒沙门菌 ST129 型。ResFinder 数据库注释该菌存在氨基糖苷类抗菌药物相关的耐药基因 *aac(6′)-Iaa*、喹诺酮类药物相关耐药基因 *gyrA* 的突变 Ser 83-Phe(丝氨酸突变为苯丙氨酸, 简称为 S83F)和 *parC* 的 T57S 突变。基于 VFDB 毒力因子数据库注释该菌的毒力基因(设置相似度≥80%), 识别 26 种 149 个毒力基因, 和分泌系统相关的毒力因子数最多(达 72 个)。甲型副伤寒沙门菌 ST129 与中国沙门菌区域血清型数

数据库(<http://nmcdc.cn/clsgdbv2>)比对^[1-2],属于国内较为少见甲型副伤寒沙门菌的 ST 型(国内菌株以 ST85 为主),并且携带喹诺酮耐药基因突变,与耐药表型一致。

讨 论

甲型副伤寒是由甲型副伤寒沙门菌引起的一种急性肠道传染病,人类是唯一已知的宿主^[3],主要通过粪-口途径传播,其中粪便和尿液污染的水或食物,苍蝇、蟑螂接触等都可引起局部暴发和流行,属我国法定乙类传染病^[4]。2017 年,甲型副伤寒沙门菌估计感染全球 340 万人,造成 19 000 多人死亡^[5]。在我国的沙门菌中,甲型副伤寒沙门菌的比例约为 1%^[6],而 ST129 在甲型副伤寒沙门菌中比例较低,约占 4%^[1],属于罕见型。本例患者极有可能食入了被甲型副伤寒沙门菌污染的外卖,先引发腹痛腹泻,进而通过肠道移行入血导致血流感染,临床症状为高热寒战,热型符合稽留热型特征,通过血培养分离鉴定识别耐药型甲型副伤寒,随即我院立即对患者进行了隔离治疗,同时做好病例网络传报,密切接触者 1 人居家健康监测,兼顾临床精确诊断和生物安全防护。

甲型副伤寒沙门菌除了引起最常见的肠热病外^[6],还可引起心内膜炎、乳房脓肿、感染性动脉瘤、透析患者血流感染等罕见病例^[7-10]。在临床上一些罕见的感染类型中,也要警惕甲型副伤寒沙门菌的存在。由于广谱抗生素的大量应用,甲型副伤寒沙门菌的临床耐药株已经出现和传播^[11]。有报道显示亚洲各地出现了多重耐药的菌株,使得氨苄西林、复方磺胺甲噁唑和氯霉素的使用受到了限制^[3]。本例患者的菌株药敏结果显示对左氧氟沙星和环丙沙星耐药,属于 WHO 于 2024 年更新的细菌重点病原体清单中的高度优先级^[12],序列分析发现其耐药性是由于喹诺酮类靶蛋白 GyrA 和 ParC 的突变所引起,可能和临床喹诺酮类大量经验性治疗有关。除了沙门菌天然耐药的氨基糖苷类和一、二代头孢菌素,该菌对其他抗菌药物均敏感,而临床也是在拟诊“感染性发热”后,第一时间经验性使用喹诺酮类药物(苹果酸奈诺沙星)进行治疗,效果欠佳。经血培养和药敏结果明确诊断后,临床改用头孢哌酮/舒巴坦,患者感染得到有效控制。

对于传染性疾病,主要是控制传染源、切断传播途径、保护易感人群。对于患者而言,选用积极有效的抗生素是治疗的关键。本例患者拟诊“感染性发热”后,在血液中检测出罕见的 ST129 型甲型副伤寒沙门菌,虽然经验性治疗效果不理想,但在改用敏感的抗生素后,病情马上得到有效控制,表明药物敏感试验是实现精准个体化治疗的重要手段之一,能够提高患者的生活质量和治疗满意度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王强:实验研究及起草文章;饶桂华:分析/解释数据;赵芳:行政、技术或材料支持;赵步芳:实施研究;江月:实施研究;周毅彬:采集数据;许学斌:指导;陈明亮:酝酿和设计实验及获取研究经费

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Xu X, Zhu B, et al. Genomic analysis of almost 8,000 *Salmonella* genomes reveals drivers and landscape of antimicrobial resistance in China[J]. Microbiol Spectr, 2023,11(6):e0208023. DOI: 10.1128/spectrum.02080-23.
- [2] Wang Y, Liu Y, Lyu N, et al. The temporal dynamics of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* and predominant serovars in China[J]. Natl Sci Rev, 2023,10(3):nwac269. DOI: 10.1093/nsr/nwac269.
- [3] Martin LB, Khanam F, Qadri F, et al. Vaccine value profile for *Salmonella enterica* serovar *Paratyphi* A[J]. Vaccine, 2023, 41 Suppl 2: S114-S133. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.01.054.
- [4] 李毅, 谢爱蓉, 谢中必. 基于全基因组测序的甲型副伤寒沙门菌暴发疫情分离株分子特征研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2022,38(10): 898-905. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2022.00.135.
- [5] GBD 2017 Non-Typhoidal *Salmonella* Invasive Disease Collaborators. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): 1312-1324. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30418-9.
- [6] Manesh A, Meltzer E, Jin C, et al. Typhoid and paratyphoid fever: A clinical seminar[J]. J Travel Med, 2021, 28(3): taab012. DOI: 10.1093/jtm/taab012.
- [7] Narasaraaju K, Jadhav KP, Nadiminty S, et al. A rare case of *Salmonella paratyphi* A endocarditis[J]. J Cardiol Cases, 2024, 30(2): 55-58. DOI: 10.1016/j.jccase.2024.04.011.
- [8] Deshpande A, Dash L, Pandya JS, et al. *Salmonella paratyphi* A infection presenting as breast abscess[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(4): e228887. DOI: 10.1136/bcr-2018-228887.
- [9] Han Y, Zhang Y, Gong G, et al. Mycotic pseudoaneurysm of thoracic aortic caused by *Salmonella paratyphi* A: A case report[J]. Infect Drug Resist, 2023,16:4171-4176. DOI: 10.2147/IDR.S416783.
- [10] 马小波, 梁朝霞, 陈应清, 等. 透析患者甲型副伤寒血流感染 1 例[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(5): 1325-1326. DOI:10.3969/j.issn.1674-1129.2021.05.081.
- [11] Prabhurajan R, Selvam R, Padmavathy K. Unusual antibiotic resistance pattern among blood culture isolates of *Salmonella paratyphi* A[J]. J Infect Dev Ctries, 2021, 15(4): 579-583. DOI: 10.3855/jidc.12336.
- [12] WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance [M]. Geneva: World Health Organization, 2024.

(收稿日期:2024-11-18)