

## · 论著 ·

## 2005—2014 年 CHINET 志贺菌耐药性监测

许云敏<sup>1</sup>, 杜艳<sup>1</sup>, 单斌<sup>1</sup>, 王传清<sup>2</sup>, 薛建昌<sup>2</sup>, 张泓<sup>3</sup>, 王春<sup>3</sup>, 徐英春<sup>4</sup>, 张小江<sup>4</sup>, 孙自镛<sup>5</sup>, 简翠<sup>5</sup>, 汪复<sup>6</sup>, 朱德妹<sup>6</sup>, 杨青<sup>7</sup>, 倪语星<sup>8</sup>, 孙景勇<sup>8</sup>, 胡志东<sup>9</sup>, 李金<sup>9</sup>, 卓超<sup>10</sup>, 苏丹虹<sup>10</sup>, 张朝霞<sup>11</sup>, 季萍<sup>11</sup>, 俞云松<sup>12</sup>, 林洁<sup>12</sup>, 魏莲花<sup>13</sup>, 吴玲<sup>13</sup>, 徐元宏<sup>14</sup>, 沈继录<sup>14</sup>, 胡云建<sup>15</sup>, 艾效曼<sup>15</sup>, 褚云卓<sup>16</sup>, 谢轶<sup>17</sup>, 康梅<sup>17</sup>, 韩艳秋<sup>18</sup>, 郭素芳<sup>18</sup>, 贾蓓<sup>19</sup>, 黄文祥<sup>19</sup>

**摘要:** **目的** 了解 2005 年 1 月—2014 年 12 月中国不同地区 19 所医院临床分离志贺菌属的构成、分布及耐药性。**方法** 收集 19 所教学医院临床分离的志贺菌属, 按照统一方案, 采用纸片扩散法或自动化仪器法进行药敏试验, 按美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) 2014 年版标准判读结果, 采用 WHONET5.6 进行数据统计分析。**结果** 共收集到各医院临床分离志贺菌属 1 110 株。其中宋内志贺菌检出率 48.4%, 福氏志贺菌检出率 46.2%。10 年间, 志贺菌属所测试药物中对氨苄西林耐药率最高 (83.3%~97.6%), 其次是甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 (55.6%~92.3%)、头孢曲松 (0~58.3%)、氨苄西林-舒巴坦 (18.7%~64.4%)、阿莫西林-克拉维酸 (6.8%~100%)、氯霉素 (0~60%)、环丙沙星 (6.8%~46.2%)。成人分离株对环丙沙星、头孢曲松的耐药率分别为 41.1% 和 25.5%, 而儿童分离株对两者耐药率分别为 17.2% 和 54.0%。**结论** 10 年间, 临床分离的志贺菌属以宋内志贺菌和福氏志贺菌为主, 上述分离株对喹诺酮类抗菌药物耐药率相对较低, 对氨苄西林和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率高; 成人分离株对环丙沙星的耐药率高于儿童, 对头孢曲松、氯霉素和阿莫西林-克拉维酸的耐药率低于儿童分离株。药敏试验结果提示临床上常规使用氨苄西林和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑治疗志贺菌感染可能会导致治疗失败。

**关键词:** 志贺菌; 抗菌药物; 细菌耐药性监测

**中图分类号:** R378.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-7708(2016)02-0160-05

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.02.008

**作者单位:** 1. 昆明医科大学第一附属医院, 昆明 650032;

2. 复旦大学附属儿科医院;

3. 上海交通大学附属儿童医院;

4. 北京协和医院;

5. 华中科技大学同济医学院附属同济医院;

6. 复旦大学附属华山医院;

7. 浙江大学附属第一医院;

8. 上海交通大学医学院附属瑞金医院;

9. 天津医科大学总医院;

10. 广州医科大学第一附属医院;

11. 新疆医科大学第一附属医院;

12. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院;

13. 甘肃省人民医院;

14. 安徽医科大学第一附属医院;

15. 北京医院;

16. 中国医科大学附属第一医院;

17. 四川大学华西医院;

18. 内蒙古医科大学附属医院;

19. 重庆医科大学附属第一医院。

**作者简介:** 许云敏 (1979—), 女, 硕士, 主管检验师, 主要从事临床微生物学检验和细菌耐药性监测。

**通信作者:** 单斌, E-mail: shanbin6@139.com。

## Antibiotic resistance profile of *Shigella* isolates in hospitals across China: results of CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program 2005-2014

XU Yunmin, DU Yan, SHAN Bin, WANG Chuanqing, XUE Jianchang, ZHANG Hong, WANG Chun, XU Yingchun, ZHANG Xiaojiao, SUN Ziyong, JIAN Cui, WANG FU, ZHU Demei, YANG Qing, NI Yuxing, SUN Jingyong, HU Zhidong, LI Jin, ZHUO Chao, SU Danhong, ZHANG Zhaoxia, JI Ping, YU Yunsong, LIN Jie, WEI Lianhua, WU Ling, XU Yuanhong, SHEN Jilu, HU Yunjian, AI Xiaoman, CHU Yunzhuo, XIE Yi, KANG Mei, HAN Yanqiu, GUO Sufang, JIA Bei, HUANG Wenxiang. (First Affiliated Hospital of

Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

**Abstract: Objective** To investigate distribution and resistance profile of clinical *Shigella* isolates in hospitals across China from January 2005 through December 2014. **Methods** The *Shigella* isolates were collected for antimicrobial susceptibility testing by means of a unified protocol using Kirby-Bauer method and MIC determination. The results were analyzed according to CLSI 2014 breakpoints. **Results** A total of 1 110 *Shigella* strains were isolated from nineteen hospitals. The proportion of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* were 48.4% and 46.2%, respectively. Over the 10-year period, the highest resistance rate was to ampicillin (83.3%-97.6%), followed by trimethoprim-sulfamethoxazole (55.6%-92.3%), ceftriaxone (0-58.3%), ampicillin-sulbactam (18.7%-64.4%), amoxicillin-clavulanic acid (6.8%-100%), chloramphenicol (0-60%), and ciprofloxacin (6.8%-46.2%). Overall, 41.1% and 25.5% of the strains isolated from adults were resistant to ciprofloxacin and ceftriaxone, respectively. However, only 17.2% and 54.0% of the strains from children were resistant to ciprofloxacin and ceftriaxone, respectively. **Conclusions** In the 10-year period, most *Shigella* isolates were *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* in the hospitals across China. The *Shigella* isolates showed relatively low resistance rate to quinolones, but higher resistance rate to ampicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole. The strains from adults had higher resistance rate to ciprofloxacin than the strains from children, but lower resistance rate to ceftriaxone, chloramphenicol and amoxicillin-clavulanic acid than the strains from children. The treatment with ampicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole may result in failure in *Shigella* infections.

**Key words:** *Shigella*; antimicrobial agent; bacterial resistance surveillance

细菌性痢疾（菌痢）是由志贺菌引起的一种急性肠道传染病，在世界范围内引起的发病率和死亡率居感染性腹泻之首位<sup>[1]</sup>。每年造成 100 万人死亡，尤其是发展中国家 5 岁以下儿童<sup>[2]</sup>。据不完全统计，我国每年约有 50 万例发生志贺菌感染<sup>[3]</sup>。现将 2005—2014 年 CHINET 志贺菌的耐药性监测结果报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 菌株收集** 收集 2005 年 1 月 1 日—2014 年 12 月 31 日中国不同地区 19 所 CHINET 成员医院临床分离志贺菌，剔除同一患者相同部位分离的重复菌株，各医院按统一方案进行细菌对抗菌药物的敏感性试验。

**1.1.2 培养基和抗菌药物** 药敏试验用 MH 琼脂培养基，抗菌药物纸片为英国 OXOID 公司或美国 BBL 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 药敏试验** 按美国临床和实验室标准化协会（CLSI）推荐的纸片扩散法或自动化仪器法进行药敏试验<sup>[4]</sup>。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

**1.2.2 统计方法** 采用 WHONET 5.6 和 SPSS 17 软件进行数据统计分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细菌

**2.1.1 菌株来源** 2005 年 1 月—2014 年 12 月，共收集 1 110 株志贺菌属细菌，分离自粪便标本 1 064 株，占 95.9%，其他 46 株，占 4.1%。住院收集 427 株，占 38.5%；门诊 683 株，占 61.5%。儿童分离到 894 株，占 80.5%；成人 216 株，占 19.5%。

**2.1.2 细菌分布** 10 年间志贺菌的分离率 2005 年最低（14/1 110，1.3%），2006 年最高（297/1 110，26.8%），以后逐渐回落、起伏，总体变化不大。全年均有散发病例。1 110 株志贺菌属检出宋内志贺菌 537 株，占 48.4%，福氏志贺菌 514 株，占 46.3%，鲍氏志贺菌 27 株，占 2.4%，其他 32 株，占 2.9%。537 株宋内志贺菌，2006 年分离最多（175/537，32.6%），2005 年最少（2/537，0.4%）。福氏志贺菌 2006 年分离最多（118/514，23.0%），2005 年及 2014 年分离最少（11/514，2.1%）。

### 2.2 志贺菌对抗菌药物的耐药率和敏感率分析

分离的 1 110 株志贺菌属细菌对氨苄西林耐药率最高（83.3%~97.6%），其次是甲氧苄啶-磺胺甲噁唑（55.6%~92.3%）、头孢曲松（0~58.3%）、氨苄西林-舒巴坦（18.7%~64.4%）、阿莫西林-克拉维酸（4.9%~100%）、氯霉素（0~60%）、环丙沙星（6.8%~46.2%）。分离自门诊患者的菌株除对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率高于住院患者

外 ( $P<0.05$ ), 对其余抗菌药物的耐药率均低于住院患者, 且除氨苄西林外, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。成人分离株对环丙沙星、头孢曲松、氯霉素和阿莫西林-克拉维酸的耐药率分别为 41.1%、25.5%、18.2% 和 0, 而儿童分别为 17.2%、54.0%、35.0% 和 17.8%。差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。其余抗菌药物两者差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1~3。

表 1 志贺菌属对抗菌药物耐药率和敏感率  
Table 1 Susceptibility of *Shigella* isolates to antimicrobial agents by year from 2005 to 2014

		(%)									
Antimicrobial agent		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
		(n=14)	(n=297)	(n=122)	(n=130)	(n=74)	(n=149)	(n=152)	(n=75)	(n=77)	(n=20)
Ampicillin	R	92.3	89.9	97.4	96.3	90.9	95.1	97.6	91.4	88.7	83.3
	S	7.7	8.6	2.4	3.7	9.1	4.1	1.6	8.6	8.1	11.1
Ampicillin-sulbactam	R	25.0	18.7	48.7	31.7	64.6	29.2	24.4	54.4	37.5	50.0
	S	25.0	16.9	27.4	46.2	14.6	46.0	27.6	25.0	41.1	12.5
Amoxicillin-clavulanic acid	R	100	6.8	19.1	39.3	31.2	4.9	15.4	25.0	15.7	16.7
	S	0	48.2	50.0	28.6	12.5	70.7	35.2	28.6	56.9	66.7
Ceftriaxone	R	0	36.4	50.9	49.0	58.3	55.2	30.2	53.0	48.1	45.5
	S	100	62.2	49.1	51.0	41.7	44.8	69.0	47.0	48.1	36.4
Ciprofloxacin	R	46.2	10.0	6.8	30.4	36.5	21.5	16.6	34.7	30.7	29.4
	S	46.2	73.1	77.1	63.4	49.2	68.5	71.7	54.7	58.7	58.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole	R	92.3	84.4	81.4	86.5	68.2	78.6	82.9	83.1	75.0	55.6
	S	7.7	15.3	18.6	12.6	31.8	18.6	15.8	15.5	25.0	44.6
Chloramphenicol	R	0	32.0	47.8	28.6	41.9	29.4	13.5	57.6	37.5	60.0
	S	100	66.4	48.7	61.5	45.2	66.1	82.7	40.7	55.0	30.0

表 2 门诊与住院患者志贺菌对抗菌药物的耐药率和敏感率  
Table 2 Susceptibility of the *Shigella* isolates from outpatients versus those from inpatients to antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Strains from outpatients (n=779)			Strains from inpatients (n=331)			P value
	Number	R/%	S/%	Number	R/%	S/%	
Ampicillin	679	93.1	6.2	298	93.3	5.4	0.634
Ampicillin-sulbactam	704	33.2	32.7	227	53.7	18.1	0.001
Amoxicillin-clavulanic acid	527	13.3	49.3	122	22.1	41.8	0.012
Ceftriaxone	700	39.3	59.9	201	62.2	36.3	0.001
Ciprofloxacin	743	12.7	73.1	314	36.9	53.8	0.001
Trimethoprim-sulfamethoxazole	739	85.3	13.8	315	71.4	27.9	0.001
Chloramphenicol	633	30.6	65.4	175	45.7	48.6	0.001

表 3 成人与儿童分离的志贺菌对抗菌药物耐药率和敏感率  
Table 3 Susceptibility of the *Shigella* isolates from children versus those from adults to antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Strains from adults (n=216)			Strains from children (n=894)			P value
	Number	R/%	S/%	Number	R/%	S/%	
Ampicillin	82	90.2	7.3	432	95.6	3.9	0.160
Ampicillin-sulbactam	60	40.0	36.7	413	38.7	27.6	0.430
Amoxicillin-clavulanic acid	18	0	88.9	236	17.8	42.4	0.011
Ceftriaxone	47	25.5	72.3	398	54.0	45.0	0.001
Ciprofloxacin	107	41.1	57.9	437	17.2	68.2	0.001
Trimethoprim-sulfamethoxazole	103	73.8	22.3	437	79.6	19.7	0.447
Chloramphenicol	33	18.2	78.8	374	35.0	60.2	0.041

相比较，福氏志贺菌对抗菌药物的耐药率高于宋内志贺菌，见表 4。在门诊患者和住院患者分离菌株对抗菌药物耐药率比较中，住院患者福氏志贺菌对头孢曲松、氨苄西林-舒巴坦和环丙沙星的耐药率分别为 69.2%、68.0% 和 42.6%，门诊患者为 46.4%、57.0% 和 29.2%，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），其余抗菌药物两者差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 5；住院患者宋内志贺菌对阿莫西林-克拉维酸和头孢曲松的耐药率为 23.1% 和 50.0%，门诊患者为 6.1% 和 35.2%，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），其余抗菌药物两者差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 6。

表 4 福氏志贺菌和宋内志贺菌对抗菌药物耐药率和敏感率  
Table 4 Susceptibility of *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* to antimicrobial agents

Antimicrobial agent	<i>Shigella flexneri</i> (n=514)			<i>Shigella sonnei</i> (n=537)			P value
	Number	R/%	S/%	Number	R/%	S/%	
Ampicillin	427	95.3	4.2	465	91.8	7.3	0.047
Ampicillin-sulbactam	386	60.6	11.1	478	18.4	44.1	0.001
Amoxicillin-clavulanic acid	257	26.1	23.0	382	7.9	64.1	0.001
Ceftriaxone	392	54.6	44.6	469	36.9	62.0	0.001
Ciprofloxacin	459	32.5	50.5	506	2.2	87.2	0.001
Trimethoprim-sulfamethoxazole	455	71.9	27.3	507	93.1	6.5	0.001
Chloramphenicol	354	67.2	25.4	415	3.9	94.7	0.001

表 5 门诊与住院患者福氏志贺菌对抗菌药物的耐药率和敏感率  
Table 5 Susceptibility of the *Shigella flexneri* isolates from outpatients versus those from inpatients to antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Strains from outpatients (n=296)			Strains from inpatients (n=218)			P value
	Number	R/%	S/%	Number	R/%	S/%	
Ampicillin	263	95.1	4.2	194	96.9	3.1	0.533
Ampicillin-sulbactam	265	57.0	12.8	147	68.0	6.1	0.018
Amoxicillin-clavulanic acid	181	27.1	19.9	74	23.0	31.1	0.114
Ceftriaxone	267	46.4	52.8	133	69.2	30.1	0.001
Ciprofloxacin	284	29.2	52.5	202	42.6	44.1	0.007
Trimethoprim-sulfamethoxazole	280	73.6	25.4	205	69.3	30.2	0.249
Chloramphenicol	251	68.9	23.5	118	63.6	28.8	0.265

表 6 门诊与住院患者宋内志贺菌对抗菌药物的耐药率和敏感率  
Table 6 Susceptibility of the *Shigella sonnei* strains from outpatients and those from inpatients to antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Strains from outpatients (n=462)			Strains from inpatients (n=75)			P value
	Number	R/%	S/%	Number	R/%	S/%	
Ampicillin	399	91.7	7.5	67	91.5	7.5	0.764
Ampicillin-sulbactam	422	17.8	45.0	55	23.6	36.4	0.188
Amoxicillin-clavulanic acid	342	6.1	64.9	39	23.1	59.0	0.001
Ceftriaxone	418	35.2	63.9	50	50.0	48.0	0.034
Ciprofloxacin	437	1.6	86.3	70	5.7	92.9	0.077
Trimethoprim-sulfamethoxazole	437	93.8	5.7	71	88.7	11.3	0.081
Chloramphenicol	369	3.8	94.9	45	4.4	93.3	0.821

### 3 讨论

志贺菌属细菌是引起人类菌痢的主要肠道病原菌之一,一年四季均可发病,以夏秋季节发病率最高。偶可因食用了被污染的水和食物而引起暴发流行。患儿常可引起中毒性菌痢,若抢救不及时,往往造成死亡。志贺菌属分为痢疾、福氏、鲍氏和宋内志贺菌 4 个血清群,其流行病学差异明显:发达国家以宋内志贺菌流行为主,而发展中国家,尤其亚洲国家志贺菌的感染以福氏志贺菌为主<sup>[5]</sup>,我国 20 世纪 90 年代菌痢 86% 由福氏志贺菌引起,其中主要是福氏 2a 型<sup>[6]</sup>。4 种志贺菌中,痢疾志贺菌引起的菌痢较为严重,其他志贺菌感染则相对较轻,具有自限性,很少致死。

本次研究显示我国志贺菌感染以宋内志贺菌为主,福氏志贺菌次之,与国外报道相同<sup>[7]</sup>。国内不同地区的菌种报道有所差异:如杭州萧山以宋内志贺菌为主<sup>[6]</sup>,浙江嘉善以福氏志贺菌为主<sup>[8]</sup>,云南昆明以福氏志贺菌为主<sup>[9]</sup>。10 年间以福氏志贺菌为主的感染时间较长,但分离总数以宋内志贺菌为主,2 种菌群排名每 2~3 年交替一次。可能与不同地区经济发展及生活习惯的差异有关。

本文中志贺菌对所检测的抗菌药物氨苄西林耐药率最高(83.8%~97.6%),其次是甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、头孢曲松、氨苄西林-舒巴坦、氯霉素;对环丙沙星敏感,耐药率低,耐药率与国内同类研究相似<sup>[8-10]</sup>。氨苄西林、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑和四环素是志贺菌的常规治疗药物<sup>[7]</sup>,但本研究结果显示氨苄西林和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑已不适用于志贺菌的经验治疗。该菌对环丙沙星耐药率较其他抗菌药物低。喹诺酮类抗菌药物可作为治疗志贺菌感染的首选药物。门诊患者分离株除对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率高于住院患者外( $P<0.05$ ),对其余抗菌药物的平均耐药率均低于住院患者( $P<0.05$ )。成人对环丙沙星的耐药率高于儿童( $P<0.05$ ),对头孢曲松、氯霉素和阿莫西林-克拉维酸的耐药率低于儿童( $P<0.05$ )。有研究显示,体外药物敏感试验对头孢曲松敏感的,实际临床治疗中也有疗效<sup>[11]</sup>。本组细菌对头孢曲松耐药率为(0~58.3%),尤其在儿童患者中耐药率高(54.0%),加之喹诺酮类抗菌药物在儿童中的使用限制,将增大儿童感染者的治疗难度。

及时合理的抗菌药物治疗,不仅能缩短发热和腹泻的时间,并且能够减少并发症的出现<sup>[6]</sup>。不规范、不合理的抗菌药物治疗可能导致多重耐药菌株的出现,为预防多重耐药志贺菌出现,评估抗菌药物选择合理性及优化治疗过程十分重要<sup>[12]</sup>。同时,今后需要更进一步加强志贺菌流行的血清型别分布和变化趋势研究,为我国痢疾防控策略的制定提供参考,并为解释志贺菌不同血清群的区域流行差异提供新的思路。

### 参考文献:

- [1] 刘桂荣,曲梅,张新,等.北京地区宋内志贺菌分子流行病学特征分析[J].中国热带医学,2013,13(8):950-963.
- [2] LI S, SUN Q, WE X, et al. Genetic characterization of *Shigella flexneri* Isolates in Guizhou Province, China[J]. Plos One, 2015, 10(1): e0116708.
- [3] 苏文莉,李绍娟,杨超杰,等.北京、上海、沈阳三市福氏志贺菌 4c 生物学特性及多位点序列分型分析的研究[J].军事医学,2014,38(4):290-293.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]: Twenty-fourth formational supplement, 2014, M100-S24.
- [5] AZMIL IJ, Khajanchi BK, AKTER F, et al. Fluoroquinolone resistance mechanisms of *Shigella flexneri* isolated in Bangladesh[J]. PLoS One, 2014, 9(7): 1-7.
- [6] 戚雅萍,傅丹青,陈棋炯,等.萧山区宋内氏志贺菌冲场凝胶电泳分型分析中国卫生检验杂志,2014,24(6):829-830.
- [7] US. Department of Health and Human Services, CDC. FoodNet Surveillance Report for 2008 (Final Report) [R]. Atlanta, Georgia: CDC, Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2010.
- [8] 杜晓云.小儿志贺菌感染细菌学分析[J].中国高等医学教育,2014,(4):128-129
- [9] 蒋鸿超,黄海林,苏敏.小儿细菌性痢疾 147 例志贺菌菌型及耐药性分析[J].儿童医学杂志,2013,19(2):43-46.
- [10] 厉小玉,岳美娜,王云桥,等.2008-2012 年杭州市儿童感染性腹泻的志贺菌和沙门菌变迁及耐药性分析[J].疾病监测,2014,29(5):364-368.
- [11] JAIN SK, GUPTA A, GLANZ B, et al. Antimicrobial-resistant *Shigella sonnei*: limited antimicrobial treatment options for children and challenges of interpreting *in vitro* azithromycin susceptibility[J]. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24(6):494-499.
- [12] GUPTA S, MISHRA B, MURALIDHARAN S, et al. Ceftriaxone resistant *Shigella flexneri*, an emerging problem[J]. Indian J Med Sci, 2010, 64(12):556-59.

收稿日期:2015-03-26 修回日期:2015-08-25