

2011—2018 年北京市中心城区儿童中耶尔森菌病流行特征及临床诊断

汪静¹ 孙昊¹ 祁亮² 石旭辉² 周莹¹ 闵开元³ 段然⁴ 王鑫⁴ 王联君¹

¹北京市东城区疾病预防控制中心 100009; ²北京市东城区妇幼保健与计划生育服务中心 100061; ³北京协和医学院 100005; ⁴中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206

通信作者: 王鑫, Email: wangxin@icdc.cn, 电话: 010-58900758; 王联君, Email: jing2000@sohu.com, 电话: 010-67021006

【摘要】目的 分析北京市中心城区儿童耶尔森菌病流行特征以及临床诊断的准确性。**方法** 选取北京市中心城区一家儿童医院在 2011—2018 年开展连续性腹泻病例的病原学监测, 共 3 493 例; 收集患者的流行病学和临床特征信息, 分析患者耶尔森菌病、细菌性痢疾临床诊断与病原学诊断情况, 比较不同特征患者小肠结肠炎耶尔森菌检出情况。**结果** 3 493 例患者年龄为 6 d 至 13 岁, $M(P_{25}, P_{75})$ 为 1.50(0.75, 3.17) 岁, 28 例检出小肠结肠炎耶尔森菌, 病原学诊断为耶尔森菌病, 检出率为 0.80%, 月份峰值出现在 2 和 5 月。耶尔森菌病患者中, 5 岁以下占 85.71%(24 例), 3~4 岁组的检出率最高(1.52%), 0~1 岁组的检出率最低(0.18%), 差异有统计学意义($P=0.025$)。出现黏液便、伴随发热症状、便常规中检出白细胞以及红细胞症状体征的患者小肠结肠炎耶尔森菌检出率均高于无该症状体征患者($P>0.05$)。28 例耶尔森菌病患者中, 9 例临床诊断都被错诊为细菌性痢疾。**结论** 北京市中心城区 14 岁以下儿童耶尔森菌病患者以 5 岁以下为主, 腹泻症状以黏液便、伴随发热、便常规镜检可见白细胞、红细胞为特点, 临床初步诊断容易与细菌性痢疾相混淆。

【关键词】 耶尔森菌病, 小肠结肠炎; 腹泻; 病原学监测

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10713003-002、2018ZX10713001-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.014

The surveillance of Yersiniosis among children in central area of Beijing from 2011 to 2018

Wang Jing¹, Sun Hao¹, Qi Liang², Shi Xuhui², Zhou Ying¹, Min Kaiyuan³, Duan Ran⁴, Wang Xin⁴, Wang Lianjun¹

¹Dongcheng District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100009, China; ²Dongcheng District Center for Maternal and Child Health Care and Family Planning Service, Beijing 100061, China; ³Peking Union Medical College, Beijing 100005, China; ⁴National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, China Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Wang Xin, Email: wangxin@icdc.cn, Tel: 0086-10-58900758; Wang Lianjun, Email: jing2000@sohu.com, Tel: 0086-10-67021006

【Abstract】 Objective To illuminate the epidemic characteristics of Yersiniosis among children in the central city of Beijing and the accuracy of current clinical diagnosis towards Yersiniosis. **Methods** Etiological surveillance of diarrheal patients, a total of 3 493 cases, was performed in a children hospital in central area of Beijing from 2011 to 2018 continuously. Collected the epidemiological and clinical information of the cases, analyzed the clinical and etiological diagnosis for Yersiniosis and bacterial dysentery and compared the distribution of Yersiniosis cases with the different symptoms. **Results** A total of 3 493 acute diarrhea cases distributed from the age of 6 months to 13 years old, $M(P_{25}, P_{75})$ was 1.50(0.75, 3.17) years old. The 28 cases were isolated Yersinia enterocolitica (isolation rate of 0.80%) and they could be diagnosed as Yersiniosis by etiology. The isolation peaked in May and February. A total of 85.71%(24/28) of Yersiniosis cases were under 5-year old. The children of 3-4 age group had the highest isolation rate (1.52%) while the rate (0.18%) of 0-1 age group was the lowest ($P=0.025$). The Yersinia enterocolitica isolation rates of diarrheal patients with the symptoms including mucus feces, fever, white blood cell (WBC)

and red blood cell (RBC) in feces were higher than the patients without these symptoms ($P > 0.05$). The 9 of 28 Yersiniosis cases by etiology diagnosis were clinical diagnosed as bacillary dysentery. **Conclusion** The infants and young children under 5-year old were the main population of Yersiniosis adolescent patients under 14-year old. The typical symptoms characterized with mucus stool, fever, WBC and RBC by routine microscopic examination. The preliminary clinical diagnosis of Yersiniosis is easily confused with bacterial dysentery.

【Key words】 Yersiniosis, enterocolitica; Diarrhea; Etiological surveillance

Fund program: National Science and Technology Major Project (2018ZX10713003-002, 2018ZX10713001-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.014

小肠结肠炎耶尔森菌是全球各地流行的食源性致病菌和人兽共患肠道病原菌,人感染后导致的疾病称为耶尔森菌病。耶尔森菌病患者以儿童居多,尤其是5岁以下婴幼儿^[1],症状以急性胃肠炎为主,部分患者可继发出现反应性关节炎等自身免疫性并发症,甚至可发展到脓毒症,造成死亡。耶尔森菌病绝大多数病例临床特征以腹泻为主,缺乏特异性,症状上与志贺菌等其他造成腹泻的病原体相似,大部分医疗机构无法进行病原学诊断,鉴别诊断困难,致使有些儿童延误最佳治疗时机,造成持续感染,甚至并发多种慢性自身免疫性并发症^[2],影响预后,造成额外疾病负担。北京市缺乏对耶尔森菌病整体流行情况的掌握,故本研究在北京市中心城区设立监测点,展开了历时7年的连续性监测,调查14岁以下儿童中耶尔森菌病流行状况,为该病准确诊断和制定有针对性的防控策略提供了科学依据。

对象与方法

一、病例来源

于2011年10月1日至2018年9月30日在北京市中心城区一家儿童医院设立监测点,开展连续性病原学监测。纳入其间由于急性腹泻就诊的全部14岁以下儿童患者共3 493例,使用统一设计的个案调查表收集患者性别、年龄、发病时间、每日腹泻频率、是否伴随发热、呕吐症状、粪便性状、便常规检验结果等人口学和临床特征信息,并采集患者新鲜粪便平行分离小肠结肠炎耶尔森菌和志贺菌。目前小肠结肠炎耶尔森菌全球商业化分型血清只能鉴定5种血清型别,分别为:0:1,2、0:3、0:5、0:8、0:9。

二、病例及关键名词定义

病例纳入标准按照WHO急性腹泻的定义^[3],

每日排便3次及以上,且大便性状有改变,在发病14 d以内就诊的病例。排除标准为住院病例,或病例腹泻14 d以上。季节划分按照3—5、6—8、9—11月,以及12月至次年2月分别为春、夏、秋、冬季。发热定义为腋下体温 ≥ 37.3 °C。根据感染性腹泻诊断标准,急性腹泻患者粪便样本中分离到小肠结肠炎耶尔森菌,病原学诊断为感染性腹泻中小肠结肠炎耶尔森菌感染,即耶尔森菌病^[4]。同样,从急性腹泻患者粪便样本中分离到志贺菌,病原学诊断为细菌性痢疾。

三、样本采集与病原学检测

将病例5~10 g新鲜粪便样本置于Carry-Blair运输培养基(英国OXOID公司)内,全程4 °C于24 h内送至中国疾病预防控制中心传染病预防控制所进行菌株分离培养。样本接种于改良PBS增菌液(美国Sigma-Aldrich公司)进行20 d 4 °C冷增菌后,接种于耶尔森菌选择性平板(CIN平板),25 °C培养48 h,挑选“公牛眼”状可疑菌落接种于克氏双糖琼脂(北京陆桥公司)、尿素培养基(日本荣研公司),选择斜面、底层均变黄色且不产气不产 H_2S 且分解尿素的菌株,使用Api20E生化条(法国梅里埃公司)25 °C培养进行系统生化鉴定,最终确定是否为小肠结肠炎耶尔森菌。粪便样本在接种改良PBS增菌液同时接种麦康凯平板(英国OXOID公司),按照文献^[5]所述方法分离志贺菌。

四、统计学分析

采用Excel 2010软件建立数据库,核对无误后采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。患者的年龄、腹泻频率,以及发热患者的体温不符合正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法比较不同人口学特征、临床特征患者耶尔森菌检出率的差异。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

五、质量控制

监测方案根据国家科技重大专项统一培训实

施,严格病例纳入标准,统一标本采集、转运、检测,准确录入审核信息。

结 果

一、腹泻病例人口学及临床特征

3 493 例患者年龄为 6 d 至 13 岁, $M(P_{25}, P_{75})$ 为 1.50(0.75, 3.17) 岁, 其中 3 163 例(90.55%) 患者在腹泻 3 d 内就诊; 腹泻频率范围为 3~10 次/d, $M(P_{25}, P_{75})$ 为 4(3, 5) 次/天; 其中 417 例(11.94%) 患者同时伴有发热, 体温为 $(38.35 \pm 0.6)^\circ\text{C}$, 范围为 37.3~40.0 $^\circ\text{C}$ 。性别、年龄别、季节发病情况见表 1, 每日腹泻频率、粪便性状、临床便常规等临床特征信息见表 2。

表 1 2011—2018 年北京市中心城区儿童腹泻病例及耶尔森菌病例基本特征

项目	腹泻病例数	耶尔森菌病例数	检出率(%)	χ^2 值	P 值
性别				0.01	0.944
男	2 098	17	0.81		
女	1 395	11	0.79		
年龄(岁)				0.025 ^a	
0	1 111	2	0.18		
1	1 055	12	1.14		
2	389	5	1.29		
3	264	4	1.52		
4	167	1	0.60		
5~13	507	4	0.79		
发病季节				0.666 ^a	
春	797	9	1.13		
夏	1 404	119	0.78		
秋	859	6	0.70		
冬	433	2	0.46		
合计	3 493	28	0.80		

注:^aFisher 确切概率法; 检出率=检出小肠结肠炎耶尔森菌病例数/腹泻病例数

二、小肠结肠炎耶尔森菌及志贺菌分离培养

3 493 例患者中, 28 例(0.80%) 检出小肠结肠炎耶尔森菌, 可被病原学诊断为耶尔森菌病。其中, 20 株为 O:3 血清型, 2 株为 O:9 血清型, 2 株为 O:8 血清型, 1 株为 O:5 血清型, 其余 3 株为非 O:1, 2, O:3, O:5, O:8, O:9 型菌株。同时所有患者中有 8 例(0.23%) 检出志贺菌, 可被病原学诊断为细菌性痢疾。

三、耶尔森菌病患者特征

28 例耶尔森菌病患者的年龄为 7 月龄至 8 岁, M

表 2 2011—2018 年北京市中心城区儿童腹泻病例及耶尔森菌病例临床特征

临床特征	腹泻病例数	耶尔森菌病例数	检出率(%)	χ^2 值	P 值
腹泻频率(次/d)				0.29	0.589
<5	2 290	17	0.74		
≥4	1 203	11	0.91		
发热					0.004 ^a
有	417	9	2.16		
无	3 076	19	0.62		
呕吐					1.000 ^a
有	400	3	0.75		
无	3 093	25	0.81		
水样便				1.11	0.294
是	2 087	14	0.67		
否	1 406	14	1.00		
稀便				0.04	0.834
是	1 188	9	0.76		
否	2 305	19	0.82		
黏液便					0.016 ^a
是	218	5	2.29		
否	3 275	23	0.70		
便常规白细胞检验 ^b				16.26	<0.001
阳性	1 227	20	1.63		
阴性	2 260	8	0.35		
便常规红细胞检验 ^b					<0.001 ^a
阳性	347	12	3.46		
阴性	3 140	16	0.51		
合计	3 493	28	0.80		

注:^aFisher 确切概率法; ^b共有 3 487 例患者完成便常规检测; 检出率=检出小肠结肠炎耶尔森菌病例数/腹泻病例数

(P_{25}, P_{75}) 为 2.17(1.35, 3.75) 岁, 5 岁以下患者较多, 占 85.71%(24 例)。不同年龄患者耶尔森菌检出率不同($P=0.025$), 3~4 岁组的检出率较高(1.52%), 0~1 岁组的检出率较低(0.18%), 见表 1。从月份分布看, 存在两个较高的峰值, 检出率最高为 5 月, 其次为 2 月, 见图 1。出现黏液便、伴随发热症状、便常规中检出白细胞以及红细胞症状体征的患者, 小肠结肠炎耶尔森菌检出率较高, 表 2。

四、临床诊断及病原学诊断情况

28 例耶尔森菌病患者中, 11 例(39.29%) 被诊断为感染性腹泻, 9 例(32.14%) 被诊断为细菌性痢疾, 8 例(28.57%) 被诊断为消化不良。28 例患者均未分离到志贺菌。3 493 例腹泻患者中, 临床诊断为细菌性痢疾的共有 122 例, 其中 9 例病原学诊断为耶尔森菌病, 错诊率达 7.38%(9/122)。而在这 122 例临床诊断为细菌性痢疾患者中, 有 3 例符合

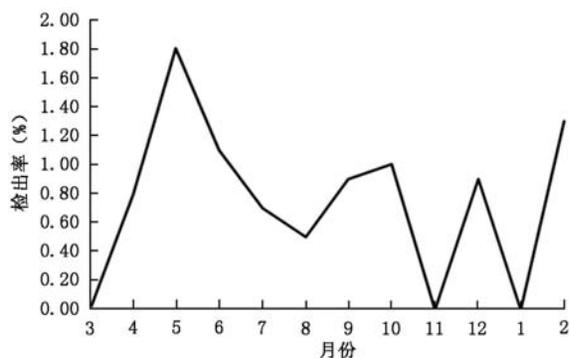


图1 2011—2018年监测耶尔森菌病例时间分布

病原学诊断,诊断符合率仅2.46%(3/122)。在8例病原学诊断细菌性痢疾的患者中,仅3例临床诊断为细菌性痢疾,其余5例均被诊断为感染性腹泻。见表3。

表3 耶尔森菌病、细菌性痢疾临床诊断与病原学诊断情况比较(例)

病原学诊断	临床诊断			合计
	细菌性痢疾	感染性腹泻	消化不良	
耶尔森菌病	9	11	8	28
细菌性痢疾	3	5	0	8

讨 论

耶尔森菌病是我国丙类传染病其他感染性腹泻中的一种,很多发达国家建立了完善的监测系统,美国、欧洲的一些国家还作为法定传染病上报^[6-7],该病为重要的食源性疾病,与沙门菌感染、致泻性大肠埃希感染、弯曲杆菌等作为经济较发达城市较常见的一种重要的感染性腹泻病原菌。虽然在以往的研究中发现,北京5岁以下婴幼儿腹泻中以病毒性腹泻流行为主^[8],但一直缺乏专门的监测系统,临床对该病几乎不知晓,不掌握流行情况,更无从评估在北京的人群感染风险、疾病负担等问题。

通过连续7年的监测发现,北京市中心城区14岁以下腹泻儿童中,耶尔森菌病的检出率为0.80%,高于2010—2015年调查报道的全国儿童检出率(0.59%)^[1],亦高于报道的全国成人检出率(0.11%)^[1,9-10]。本研究耶尔森菌病患者中5岁以下儿童占85%左右,5岁以下儿童是主要人群。美国、德国先后报道了5岁以下儿童是耶尔森菌病高发人群^[7,11],也有研究表明2岁以下儿童感染远超其他人群^[12]。流行型别多为O:3、O:9血清型国内结果一致^[1]。

该菌主要通过粪口途径传播,在冻、鲜猪肉等食品中检出^[13-14]。该菌还具嗜冷性,故该病又被称为“冰箱病”。患儿冬春季感染比例较高可能与病原体嗜冷特性有关。小肠结肠炎耶尔森菌是一种人兽共患病原菌^[15],多个地区(包括北京)的调查表明猪的带菌率最高^[16-17],猪被证实为最主要的动物宿主^[18-20]。芬兰、加拿大、美国等报道的分离率为0.6%~2.9%^[21-22],国外儿童的高感染率可能与生食食品^[11,20]的饮食习惯有关。与其他国家的报道相比,我国儿童检出率处于中等偏低水平,这也可能与我国的饮食习惯以完全熟食食物为主有关。此外,由于缺乏系统的监测体系,本研究发现的耶尔森菌病患者可能只是冰山一角,这也可能造成检出率相对国外研究偏低。

在我国的腹泻临床诊断中,出现黏液便(即便中可能带肠道炎性分泌物)、便常规镜下可见白细胞,通常即被诊断为细菌性痢疾(即志贺菌感染)。耶尔森菌病患者出现腹泻伴发热、黏液便,便常规检出白细胞及红细胞的可能性较其他腹泻患儿高,该病的临床特征与细菌性痢疾有相当程度的重合,可能会出现一定程度的误诊。本研究中临床诊断和病原学诊断结果的比较也证实了这一问题,约1/3的耶尔森菌病的病例被临床诊断为细菌性痢疾。此外,本研究中志贺菌检出率低于小肠结肠炎耶尔森菌,且临床诊断为细菌性痢疾的病例都未分离到志贺菌。以上结果可以推断出临床医院报告的乙类传染病中细菌性痢疾的报告病例数明显偏高,其中包含了小肠结肠炎耶尔森菌在内的非志贺菌感染导致的腹泻,因此从防病上高估了细菌性痢疾在北京市中心城区的威胁。同时由于病原学诊断的缺位,临床上缺乏对耶尔森菌病的诊断,低估了耶尔森菌病在北京实际的流行水平。另一方面,临床治疗用药上的偏差可能使患者不能及时对症治疗,延误病情,故提示对于痢疾样症状的病例,临床医生要考虑鉴别诊断耶尔森菌病。从目前施行的其他感染性腹泻行业标准等操作规范中,亟待纳入针对耶尔森病的诊断与实验室检测方法,能够对腹泻患者中耶尔森菌病患者做出准确诊断,减少误诊,一方面可以准确评估耶尔森菌实际的流行情况,更为重要的是,准确及时地诊断可为真正的耶尔森菌病患者提供有针对性的治疗,避免迁延不愈,甚至耶尔森菌病肠外并发症的发生,有效减轻疾病负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Duan R, Liang J, Zhang J, et al. Prevalence of *Yersinia enterocolitica* Bioserotype 3 / O: 3 among Children with Diarrhea, China, 2010–2015[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017,23(9): 1502-1509. DOI: 10.3201/eid2309.160827.
- [2] Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1997,10(2):257-276.
- [3] Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study[J]. *Lancet*, 2013,382(9888):209-222. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. *Yersinia enterocolitica* (Yersiniosis), Diagnosis and Treatment[EB/OL]. [2019-01-01]. <https://www.cdc.gov/yersinia/diagnosis.html>.2016/05/26.
- [5] 景怀琦. 腹泻症候群病原学监测与检测技术[M]. 广州:中山大学出版社,2016.
- [6] European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2010[EB/OL]. [2019-01-01]. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2014.3547E>.
- [7] Ong KL, Gould LH, Chen DL, et al. Changing Epidemiology of *Yersinia enterocolitica* Infections: Markedly Decreased Rates in Young Black Children, Foodborne Disease Active Surveillance Network(FoodNet), 1996–2009[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54 Suppl 5:S385-390. DOI: 10.1093/cid/cis053.
- [8] 王联君, 周莹, 祁亮, 等. 北京市东城区 5 岁以下人群感染性腹泻病原学特征分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018,52(9): 936-940. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.09.013.
- [9] 王鑫. 2010—2014 我国感染性腹泻病原流行特征研究[D]. 北京:北京协和医学院,2016.
- [10] 秦帅, 段然, 景怀琦, 等. 我国 2010—2014 年不同城乡类型地区细菌性腹泻病原谱的流行特征[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(5): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.05.021.
- [11] Rosner BM, Stark K, Werber D. Epidemiology of reported *Yersinia enterocolitica* Infections in Germany, 2001–2008[J]. *BMC Public Health*, 2010, 10(1): 1. DOI: 10.1186/1471-2458-10-337.
- [12] Huovinen E, Sihvonen LM, Virtanen MJ, et al. Symptoms and sources of *Yersinia enterocolitica*-infection: a case-control study[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 122. DOI: 10.1186/1471-2334-10-122.
- [13] 刘振, 吴旭东, 刘宗东. 冷冻食品中小肠结肠炎耶尔森氏菌检测[J]. *中国公共卫生*, 2005, 21(11): 1322-1322. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0580.2005.11.074.
- [14] Liang J, Wang X, Xiao Y, et al. Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in pigs slaughtered in Chinese abattoirs[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2012, 78(8): 2949-2956. DOI: 10.1128/AEM.07893-11.
- [15] 古绍文, 徐葛林, 吴泰才, 等. 广西家犬携带狂犬病的实验研究[J]. *广西预防医学*, 2003,9(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1673-758X.2003.01.001.
- [16] 李旭, 梁俊容, 肖玉春, 等. 小肠结肠炎耶尔森菌在中国家畜家禽间分布的研究[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2015, (2): 145-147, 171. DOI: 10.11853/j.issn.1003.4692.2015.02.009.
- [17] 肖玉春, 梁俊容, 古文鹏, 等. 不同宿主动物小肠结肠炎耶尔森菌分离及结果分析[J]. *中国人兽共患学报*, 2012, 28(5): 418-420.
- [18] Nesbakken T, Iversen T, Lium B. Pig herds free from human pathogenic *Yersinia enterocolitica*[J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(12):1860-1864. DOI: 10.3201/eid1312.070531.
- [19] Horisaka T, Fujita K, Iwata T, et al. Sensitive and specific detection of *Yersinia pseudotuberculosis* by loop-mediated isothermal amplification[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(11): 5349-5352. DOI: 10.1128/JCM.42.11.5349-5352.2004.
- [20] Tauxe RV, Vandepitte J, Wauters G, et al. *Yersinia enterocolitica* infections and pork: the missing link[J]. *Lancet*, 1987, 1(8542): 1129-1132. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91683-7.
- [21] Simjee S. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*[M]. Totowa: Humana Press, 2007.
- [22] Zaidi AK, Macone A, Goldmann AD. Impact of simple screening criteria on utilization of low-yield bacterial stool cultures in a Children's Hospital[J]. *Pediatrics*, 1999,103(6 Pt 1):1189-1192. DOI: 10.1542/peds.103.6.1189.

(收稿日期:2019-04-10)

(本文编辑:梁明修)