

儿童非伤寒沙门菌感染的临床评估和抗菌治疗

张晓滢

江门市中心医院儿内科, 广东 江门 529000

摘要 : 非伤寒沙门菌是导致5岁以下儿童急性胃肠炎的常见病因, 造成世界性公共卫生问题。非伤寒沙门菌感染临床表现多样, 以肠道急性感染最常见, 少数可出现肠外侵袭性感染、持续性感染和慢性携带。非伤寒沙门菌的耐药形势日益严峻, 国内外在疾病管理上存在一定差异, 抗菌治疗缺乏统一方案。本文对非伤寒沙门菌临床特征和抗菌治疗进展进行综述, 有助于疾病的临床评估和抗菌药物合理使用。

关键词 : 非伤寒沙门菌; 儿童; 临床评估; 抗菌素; 治疗

Clinical Assessments And Antimicrobial Therapy Of Non-Typhoid Salmonella Infection In Children

Zhang Xiaoying

Department of Pediatrics, Jiangmen Central Hospital, Guangdong, Jiangmen 529000

Abstract : Non-typhoid Salmonella (NTS) is a common pathogen of acute gastroenteritis in children under 5 years of age, causing worldwide public health problems. Infection with NTS manifests various, mostly as acute intestinal infection, few as invasive infection, persistence and chronic carriage. The antibiotic resistance of NTS is becoming serious. Managements are different at home and abroad, lacking of unified antimicrobial strategies. This article summarizes the clinical characteristics and antibiotic therapy of NTS, contributing to clinical evaluation and rational use of antibiotics.

Key words : non-typhoid Salmonella; children; clinical assessment; antibiotics; therapy

一、非伤寒沙门菌感染的疾病负担

非伤寒沙门菌 (nontyphoidal Salmonella, NTS) 是除伤寒沙门菌和副伤寒沙门菌以外, 其他血清型沙门菌的统称。NTS是导致儿童腹泻病最常见的致病菌之一, 好发于5岁以下儿童。流行病学调查显示, 我国近年的儿童肠道标本中, 沙门菌属分离率在80%以上^[1, 2]。全球范围内, 每年有约9380万例NTS胃肠炎病例, 造成15.5万人死亡, 是世界性的公共卫生问题之一^[3]。

二、非伤寒沙门菌感染的临床评估

NTS感染的临床表现多样, 有潜伏性、急性或慢性感染的能力^[4], 准确评估NTS感染状态和严重程度对治疗和随访至关重要。

(一) 肠道感染

急性胃肠炎是最常见的感染类型, 主要的NTS血清型为鼠伤寒沙门菌和肠炎沙门菌^[1]。潜伏期通常为6~72小时^[5], 常见症状为中高热、腹泻和腹痛, 呕吐相对不常见。大便性状多变, 黏液便或不伴脓血便, 也可呈非血性的水样便。大便常规可见大量白细胞和数量不定的红细胞。仅通过临床表现和大便常规, 很难与其他感染性腹泻相鉴别^[6]。

病情大多数为轻症, 以胃肠道症状为主, 无脱水及全身中毒症状^[7]。重型腹泻除有较重的胃肠道症状外, 还有较明显的脱

水、电解质紊乱和/或全身感染中毒症状, 如持续发热或体温不升、精神烦躁或萎靡、意识障碍甚至休克等。

在免疫正常个体中, NTS在肠道固有层引起一系列强烈的炎症反应, 可有效阻止NTS入血, 并将感染局限于末端回肠和结肠的固有层^[8]。感染通常是自限性的。发热一般在48~72小时内消退, 腹泻在4~10日内缓解^[9]。

(二) 肠外感染

NTS侵袭性感染 (invasive nontyphoidal Salmonella, iNTS) 比例约5%^[8], 病死率约15%, 死亡病例主要集中在资源缺乏地区^[10]。除菌血症外, 还可以发生脑膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、肺炎和胆管炎等局灶性感染。多方面因素可增加肠外感染风险: ①免疫低下的宿主: 包括婴儿和老年人、原发性和获得性免疫缺陷患者、接受免疫抑制剂治疗、有严重基础病患者^[11]。②易感的胃肠道环境: 胃酸不足、贫血和营养不良、近期使用抗生素或轮状病毒感染^[11, 12]。③较强侵袭力的菌株: 一些不常见血清型的NTS可能有较强侵袭力, 如都柏林血清型、猪霍乱血清型、纽波特血清型, 菌血症风险甚至高于伤寒沙门菌^[13]。④治疗不当: 治疗延误、经验性治疗失败、感染耐药菌株而导致感染未及时控制是侵袭性感染的高危因素之一^[14]。因病已接受抗菌治疗的患者, 如出现症状性的沙门菌感染, 由于菌株可能对所服用的抗菌药物耐药, 同样增加侵袭性感染风险^[14]。

临床表现上, 在免疫正常的人群, NTS菌血症患儿通常有更长的发热和腹泻症状时间, 平均为4天和4天, 而NTS胃肠炎患

通信作者: 张晓滢, 邮箱: 664089551@qq.com

课题: 江门市医疗卫生领域科技计划项目2023YL01091

儿则平均为3天和2天^[15]。白细胞计数、杆状核粒细胞比例、C反应蛋白水平在菌血症和单纯肠道感染患儿间无明显差别^[15]。但在免疫低下的人群,临床特征类似伤寒,以发热和感染中毒症状为主。有缺陷的肠道黏膜屏障可能难以引发有效的炎症反应和排菌症状,免疫低下患者发生菌血症可无腹泻症状^[16]。

(三) 持续感染和慢性携带

少数患者短期内无法清除NTS,导致持续感染或慢性携带。持续感染时,病原体的生长受宿主免疫系统限制,但仍可造成损害或病理反应,出现连续或不连续的疾病症状,即慢性腹泻或复发。携带状态时,病原体不会对宿主造成损害,不引起任何明显的活动性表现。这两种状态的患者均可持续排菌,无症状携带者因难以识别和管理,成为疾病的重要传染源。

有症状或无症状感染NTS后,恢复期携带相对常见。先前的研究显示,5岁以下儿童的中位排菌时间为7周,年龄较大的儿童和成人则平均为3~4周^[17]。超过3个月,仍有0.15%和3.9%的成人和儿童带菌^[18]。超过12个月的慢性携带者比例低于1%^[17]。与伤寒沙门菌不同,NTS未发现终生排菌者,携带者中65%有复发性腹泻症状^[19]。NTS感染者中,儿童的急性排菌时间和排菌量均大于成人^[20],不恰当的抗菌素使用、合并其他肠道病原体感染导致的肠道菌群紊乱,也是排菌时间延长、症状持续的风险因素^[12, 21]。

胆道和胆囊被认为是伤寒沙门菌在慢性携带过程中的主要定居的部位^[22],NTS则可能定植在肠系膜淋巴结和脾脏的巨噬细胞中^[23, 24]。此外,沙门菌可多种方式调节宿主的先天和适应性免疫反应,如下调促进免疫清除的TH1反应而上调促进免疫耐受的TH2反应,以实现免疫逃逸和持续感染^[25]。

在少数遗传易感的宿主中,持续感染可引发更棘手的疾病,如胃肠道癌症(结肠直肠癌、胆囊癌)和自身免疫性疾病(未分化性脊椎关节病、炎症性肠病)^[26]。需要注意的是,任何导致免疫系统受损的微生物感染最终都会导致肠道或肠外的自身免疫性疾病,并非沙门菌感染特有^[27]。

三、非伤寒沙门菌感染的抗菌治疗

(一) 抗菌素耐药情况

随着抗菌素在养殖业和临床上的广泛使用,沙门菌属的耐药形势越发严峻。根据全国细菌耐药监测网的数据^[2],沙门菌属对以往的一线药物氨基苄西林、左氧氟沙星、复方磺胺甲恶唑的耐药率逐年增长且已普遍耐药。目前,沙门菌对酶抑制剂复方制剂、第四代头孢菌素及碳青霉烯类仍维持较高的敏感性,耐药率均在10%以下,其中亚胺培南的耐药率低于1%^[28, 29]。第三代头孢菌素耐药率也较低,但存在较大的地域差异,耐药率11.7%~59.8%不等,均有逐年升高趋势^[28-30]。由于缺乏标准化的截断值,阿奇霉素的药敏试验在国内没有常规进行,药敏流行病学信息仍较匮乏。国内有限的调查数据显示,鼠伤寒沙门菌对阿奇霉素的耐药率低于头孢曲松,约5.5%~11.9%,同样有逐渐升高趋势^[31, 32]。

(二) 抗菌素使用指征

文献中对iNTS的管理建议相对一致,对疑似和确诊患儿均推荐尽早经验性使用抗菌素^[33]。但国内外对NTS胃肠炎患儿的管理则有较大差异。国内的抗菌素使用指征则较宽泛,2016年的临床

实践指南^[34]对NTS胃肠炎患儿均建议抗菌治疗,2020年的腹泻诊疗规范^[7]对考虑为侵袭性细菌感染导致的黏液脓血便者也建议使用抗菌素,均未进行条件限定。国外指南一般建议,3~6个月以下的小婴儿和免疫功能低下者才应接受经验性抗菌治疗,而年龄较大和免疫正常患儿不常规使用抗菌素,以纠正水电解质酸碱紊乱的对症治疗为主^[33]。

系统综述的结果表明,抗菌素可能对NTS腹泻没有统计学意义的临床获益。对于无并发症的NTS胃肠炎,接受抗菌素治疗并未明显缩短病程,却观察到更多不良事件,同时存在更高的复发和恢复期带菌风险^[33]。合理使用抗菌素可控制这类风险发生。对于有细菌侵袭风险、临床表现严重的人群,抗菌治疗可缩短症状持续时间和降低住院天数,且未显示对排菌时间的不利影响^[35]。

对无症状携带者,短疗程抗菌药治疗并不能有效清除沙门菌,且可能诱导细菌耐药和症状复发^[36]。免疫正常的无症状带菌者,除非生活或工作在沙门菌传播高风险环境,如从事食品生产链、医疗保健、老弱病幼的护理等职业,或为避免院内感染,不需要进行根除细菌的治疗,只需要做好手卫生以降低传播风险^[37]。

(三) 抗菌素治疗

第三代头孢菌素是国内外指南一致推荐的经验性治疗药物,建议使用较高剂量以达到有效的胞内杀菌浓度^[37],具体抗菌素方案根据当地流行病学和药敏结果。值得注意的是,国内指南只对静脉用抗菌素进行了推荐,未提及口服剂型^[7, 34],而国外指南还对可以口服治疗的患儿进行阿莫西林、阿奇霉素、复方磺胺甲恶唑、环丙沙星进行一线治疗推荐^[27, 37]。由于沙门菌属为兼性胞内菌,难以穿透组织或细胞的抗菌素的体内有效性较低,因此,第一和第二代头孢菌素、头霉素、氨基糖苷类等在外可能有效,但在体内无效^[20]。第三代头孢菌素、阿奇霉素和氟喹诺酮类均具有细胞内渗透性,对NTS有良好的杀菌活性,但缺乏在儿童NTS中的疗效对比研究。

细菌药敏试验是针对性抗菌的重要依据,但临床上存在体外药敏结果与实际疗效不符的情况,体外治疗敏感但临床疗效不佳较为常见,尤其是继发肠外感染的患儿,敏感性不符合比例高达30.8%(4/13)^[38]。重复细菌培养和药敏试验对于疗效不理想病例是必要的。多重耐药沙门菌可选用碳青霉烯类抗生素,不建议联用抗菌素^[5]。

目前没有统一的抗菌素疗程方案。NTS胃肠炎抗菌治疗的临床试验的抗菌素疗程在3~14天之间,大多数采用5天方案^[33]。对于有细菌侵袭风险、临床表现严重的人群,如高热、明显腹痛、症状持续时间长,抗生素治疗被证明是有益处的,疗程也可适当延长^[35]。NTS菌血症推荐有效抗菌素治疗10~14天,局灶性病灶(如脑膜炎、骨髓炎)则为4~6周,具体根据患者的病情调整^[37]。

四、结论

综上所述,儿童NTS感染是世界性的公共卫生问题,临床表现多样,部分侵袭性感染的不典型表现易漏诊,较长的排菌时间给传染病控制带来挑战。随着细菌耐药率逐年增高,准确评估临床感染状态,把握抗菌素使用指征和治疗方案,是NTS管理的重要课题。

参考文献:

- [1] 付盼, 王传清, 俞蕙, et al. 中国儿童细菌耐药监测组2022年儿童细菌耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志. 2023;18(5):341-8. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2023.05.003.
- [2] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网2014-2019年粪便标本细菌耐药监测报告[J]. 中国感染控制杂志. 2021;2(20).
- [3] Majowicz SE, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis [J]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(6):882-9. DOI: 10.1086/650733.
- [4] Aleksandrowicz A, Carolak E. Better together-Salmonella biofilm-associated antibiotic resistance [J]. 2023;15(1):2229937. DOI: 10.1080/19490976.2023.2229937.
- [5] Worsena C, Miller A, King M. *Salmonella* Infections [J]. *Pediatrics in review*. 2019;40(10):543-5. DOI: 10.1542/pir.2017-0198.
- [6] 贺兆锴, 汪静, 孙昊, et al. 不同病原体导致感染性腹泻的症状特征与差异研究[J]. 中华流行病学杂志. 2020;41(8):1328-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200213-00093.
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 儿童急性感染性腹泻病诊疗规范(2020年版)[J]. 全科医学临床与教育. 2020;18(11):964-7. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.011.002.
- [8] Gal-Mor O. Persistent Infection and Long-Term Carriage of Typhoidal and Nontyphoidal *Salmonellae* [J]. *Clinical microbiology reviews*. 2019;32(1). DOI: 10.1128/cmr.00088-18.
- [9] Qamar F, Hussain W, Qureshi S. Salmonellosis Including Enteric Fever [J]. *Pediatric clinics of North America*. 2022;69(1):65-77. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.09.007.
- [10] Marchello CS, Birkhold M, Crump JA. Complications and mortality of non-typhoidal salmonella invasive disease: a global systematic review and meta-analysis [J]. *The Lancet Infectious diseases*. 2022;22(5):692-705. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00615-0.
- [11] Haselbeck AH, Panzner U, Im J, et al. Current perspectives on invasive nontyphoidal *Salmonella* disease [J]. *Current opinion in infectious diseases*. 2017;30(5):498-503. DOI: 10.1097/qco.0000000000000398.
- [12] Hung TY, Liu MC, Hsu CF, et al. Rotavirus infection increases the risk of bacteremia in children with nontyphoid *Salmonella* gastroenteritis [J]. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2009;28(4):425-8. DOI: 10.1007/s10096-008-0641-0.
- [13] Jones TF, Ingram LA, Cieslak PR, et al. Salmonellosis outcomes differ substantially by serotype [J]. *The Journal of infectious diseases*. 2008;198(1):109-14. DOI: 10.1086/588823.
- [14] Varma JK, Molbak K, Barrett TJ, et al. Antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations [J]. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(4):554-61. DOI: 10.1086/427263.
- [15] Lee C, Lee M, Yang T, et al. Clinical features and risk factors associated with bacteremia of nontyphoidal salmonellosis in pediatric patients, 2010-2018 [J]. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2021;120:196-203. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.04.022.
- [16] Brown M, Eykyn SJ. Non-typhoidal *Salmonella* bacteraemia without gastroenteritis: a marker of underlying immunosuppression. Review Of cases at St. Thomas' Hospital 1970-1999 [J]. *The Journal of infection*. 2000;41(3):256-9. DOI: 10.1053/jinf.2000.0750.
- [17] Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with nontyphi *Salmonella* [J]. *Reviews of infectious diseases*. 1984;6(3):345-56. DOI: 10.1093/clindis/6.3.345.
- [18] Rana S, Maurya S, Chadrasekhar H, et al. Molecular determinants of peaceful coexistence versus invasiveness of non-Typhoidal *Salmonella*: Implications in long-term side-effects [J]. *Molecular aspects of medicine*. 2021;81:100997. DOI: 10.1016/j.mam.2021.100997.
- [19] Marzel A, Desai PT, Goren A, et al. Persistent Infections by Nontyphoidal *Salmonella* in Humans: Epidemiology and Genetics [J]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(7):879-86. DOI: 10.1093/cid/civ1221.
- [20] Cruickshank JG, Humphrey TJ. The carrier food-handler and non-typhoid salmonellosis [J]. *Epidemiology and infection*. 1987;98(3):223-30. DOI: 10.1017/s0950268800061975.
- [21] Endt K, Stecher B, Chaffron S, et al. The microbiota mediates pathogen clearance from the gut lumen after non-typhoidal *Salmonella* diarrhea [J]. *PLoS pathogens*. 2010;6(9):e1001097. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001097.
- [22] Crawford RW, Rosales-Reyes R, Ramírez-Aguilar Mde L, et al. Gallstones play a significant role in *Salmonella* spp. gallbladder colonization and carriage [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(9):4353-8. DOI: 10.1073/pnas.1000862107.
- [23] Monack DM, Bouley DM, Falkow S. *Salmonella typhimurium* persists within macrophages in the mesenteric lymph nodes of chronically infected *Nramp1*^{+/+} mice and can be reactivated by IFN γ neutralization [J]. *The Journal of experimental medicine*. 2004;199(2):231-41. DOI: 10.1084/jem.20031319.
- [24] Nix RN, Altschuler SE, Henson PM, et al. Hemophagocytic macrophages harbor *Salmonella enterica* during persistent infection [J]. *PLoS pathogens*. 2007;3(12):e193. DOI: 10.1371/journal.ppat.0030193.
- [25] Ruby T, McLaughlin L, Gopinath S, et al. *Salmonella*'s long-term relationship with its host [J]. *FEMS microbiology reviews*. 2012;36(3):600-15. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00332.x.
- [26] Esan OB, Pearce M, van Hecke O, et al. Factors Associated with Sequelae of *Campylobacter* and Non-typhoidal *Salmonella* Infections: A Systematic Review [J]. *EBioMedicine*. 2017;15:100-11. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.12.006.
- [27] Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea [J]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(12):e45-e80. DOI: 10.1093/cid/cix669.
- [28] Chen H, Qiu H, Zhong H. Non-Typhoidal *Salmonella* Infections Among Children in Fuzhou, Fujian, China: A 10-Year Retrospective Review from 2012 to 2021 [J]. 2023;16:2737-49. DOI: 10.2147/idr.s408152.
- [29] 高飞, 郑浩, 王洁琳, et al. 1022例儿童感染沙门菌的流行特征及耐药分析[J]. 中华生物医学工程杂志. 2021;27(5):533-40. DOI: 10.3760/cma.j.cn115668-20210820-00209.
- [30] Zhan Z, Xu X, Gu Z, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of invasive non-typhoidal *Salmonella* in China, 2007-2016 [J]. *Infection and drug resistance*. 2019;12:2885-97. DOI: 10.2147/idr.s210961.
- [31] 付盼, 王传清, 俞蕙, et al. 中国儿童细菌耐药监测组2017年儿童细菌感染及耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志. 2018;13(6):406-11. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2018.06.002.
- [32] Wang J, Li Y, Xu X, et al. Antimicrobial Resistance of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium in Shanghai, China [J]. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:510. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00510.
- [33] Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11(11):Cd001167. DOI: 10.1002/14651858.CD001167.pub2.
- [34] 中华医学会儿科学分会消化学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南[J]. 中华儿科杂志. 2016;54(7):483-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.07.002.
- [35] Leinert JL, Weichert S, Jordan AJ, et al. Non-Typhoidal *Salmonella* Infection in Children: Influence of Antibiotic Therapy on Postconvalescent Excretion and Clinical Course-A Systematic Review [J]. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021;10(10). DOI: 10.3390/antibiotics10101187.
- [36] Barbara G, Stanghellini V, Berti-Ceroni C, et al. Role of antibiotic therapy on long-term germ excretion in faeces and digestive symptoms after *Salmonella* infection [J]. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(9):1127-31. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00818.x.
- [37] Wen SC, Best E, Nourse C. Non-typhoidal *Salmonella* infections in children: Review of literature and recommendations for management [J]. *Journal of paediatrics and child health*. 2017;53(10):936-41. DOI: 10.1111/jpc.13585.
- [38] 郭帅, 万朝敏. 儿童非伤寒沙门菌败血症13例病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志. 2023;18(2):129-32. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2023.02.010.