

## ·短篇论著·

## 一起伤寒聚集性发病事件临床分析

田地<sup>1</sup> 王爱彬<sup>1</sup> 葛子若<sup>1</sup> 韩冰<sup>1</sup> 宋美华<sup>1</sup> 徐艳利<sup>1</sup> 宋蕊<sup>1</sup> 蒋荣猛<sup>1</sup>  
刘志强<sup>2</sup> 陈志海<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 了解伤寒聚集性发病事件的流行病学及临床表现,进一步指导临床诊治、减少漏诊误诊。**方法** 回顾2018年8月首都医科大学附属北京地坛医院一起伤寒聚集性发病事件,分析事件人群的流行病学、临床症状以及实验室检查特点。**结果** 13例患者均为北京市平谷地区环卫工人,其中女性8例、男性5例,年龄36~48岁,流行病学史相似。均以发热为首要表现,12例(92.3%)患者伴消化道症状,6例(46.2%)患者出现呼吸道症状。13例患者白细胞计数为 $(5.22 \pm 1.73) \times 10^9/L$ ,5例(39.5%)患者白细胞减少;7例(53.9%)患者嗜酸性粒细胞计数低于正常值下限。11例(84.6%)患者肝功能轻度异常。C-反应蛋白(CRP)为32.5(8.15, 49.45) mg/L。仅1例患者降钙素原(PCT)升高,余12例患者PCT未见明显异常。9例患者腹部超声提示异常。1例患者胸片提示右肺下野外带索条影;1例患者胸片提示左肺舌叶炎症。血培养阳性率为84.6%(11/13);恢复期肥达反应阳性率为61.5%(8/13);13例患者病程第2~3周行便培养均为阴性,经治疗后均好转出院。**结论** 本次13例患者为聚集性发病,病情较轻、症状不典型,肝功能损伤多见。故应警惕呼吸道症状,以肺炎为首要表现者,避免误诊,而轻型、不典型患者应避免漏诊;尽早行血培养有助于明确诊断,肥达反应阴性并不能排除伤寒。

**【关键词】** 伤寒; 聚集性事件; 临床分析

**Clinical analysis on typhoid fever patients in a clustering event** Tian Di<sup>1</sup>, Wang Aibin<sup>1</sup>, Ge Ziruo<sup>1</sup>, Han Bing<sup>1</sup>, Song Meihua<sup>1</sup>, Xu Yanli<sup>1</sup>, Song Rui<sup>1</sup>, Jiang Rongmeng<sup>1</sup>, Liu Zhiqiang<sup>2</sup>, Chen Zhihai<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, National Clinical Key Specialty for Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; <sup>2</sup>Center for Disease Control and Prevention, Pinggu District, Beijing 101200, China

Corresponding author: Chen Zhihai, Email: chenzhihai001@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the epidemiological and clinical features of a occurrence of typhoid fever, and to furtherly guide the clinical diagnosis and treatment to reduce the misdiagnosis of missed diagnosis. **Methods** A clustering event of typhoid fever from Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University in August 2018 was reviewed, retrospectively. The epidemiology, clinical symptoms and laboratory examination were analyzed, respectively. **Results** All the 13 patients were sanitation workers in Pinggu Area of Beijing, including 8 females and 5 males, aged 36-48 years old, with similar epidemiological history. Fever was the primary manifestation, 12 patients (92.3%) of the patients had digestive tract symptoms, and 6 patients (46.2%) had respiratory symptoms. The white blood cell count of 13 patients was  $(5.22 \pm 1.73) \times 10^9/L$ , 5 patients (38.5%) with white blood cell decreased; the counts of eosinophils of 7 patients (53.9%) were lower than the lower limit. There were 11 patients (84.6%) with abnormal liver function. The average level of C-reactive protein (CRP) was 32.5 (8.15, 49.45) mg/L. The level of procalcitonin (PCT) was elevated in only one patient, and there were no significant abnormalities in PCT of the other 12 patients. Abdominal ultrasound showed abnormality in 9 patients. Chest radiography of 1 patient showed cord shadow in the right lung, and

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.06.007

基金项目: 首都医科大学附属北京地坛医院内科研基金“育苗计划”(No.DTYM201811); 国家科技重大专项(No.2018ZX09711003)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心、感染病科国家临床重点专科<sup>1</sup>;  
101200 北京, 北京市平谷区疾病预防控制中心<sup>2</sup>

通信作者: 陈志海, Email: chenzhihai001@126.com

chest radiography of 1 patient showed inflammation in the left lingual lobe. The positive rate of blood culture was 84.6%; the positive rate of Widal's reaction in convalescent period was 61.5% (8/13); 13 patients were all discharged after treatment. **Conclusions** The 13 patients were aggregation disease, with mild condition, atypical symptoms, and liver function damage were more common. The symptoms of the respiratory tract should be alerted to, in order to avoid misdiagnosis of cases with pneumonia as the primary expression; mild and atypical patients should avoid missed diagnosis. It is necessary to carry out the blood culture as early as possible to help clarify the diagnosis, Widal's reaction negative cannot rule out typhoid fever.

**【Key words】** Typhoid fever; Clustering event; Clinical analysis

伤寒是由伤寒沙门菌感染引起的一种急性肠道传染病，多流行于夏秋季，主要临床特征为持续发热、表情淡漠、相对缓脉、玫瑰疹、肝脾大和白细胞减少等，甚至可出现肠出血、肠穿孔等严重并发症。伤寒沙门菌通过粪-口途径传播，水源被污染是最重要的传播途径，常可引起暴发流行。食物被污染也是传播伤寒的主要途径，可引起食物型暴发流行<sup>[1]</sup>。随着我国经济发展，卫生条件及居民生活改善，伤寒暴发呈下降趋势。为提高认识，避免不典型及轻者患者漏诊误诊，造成该疾病传播，本文就首都医科大学附属北京地坛医院一起伤寒聚集性发病事件进行流行病学及临床特点报道，为该病的诊疗提供证据，现报道如下。

资料和方法

一、临床资料

收集2018年8月于本院住院确诊为伤寒的患者13例，均为北京市平谷地区环卫工人，其中女性8例、男性5例，年龄36~48岁，2018年6月先后前往河北省唐山市进行环卫工作，共同就居于当地某宾馆，并固定于某餐厅就餐，于2018年7月先后返京。发病后就诊于北京市平谷区医院，血培养送北京市平谷区疾病预防控制中心进行检测。13例患者于2018年8月转至本院继续诊治。

诊断标准：根据中华人民共和国卫生行业标准中伤寒和副伤寒诊断标准<sup>[2]</sup>，确诊病例：①不明原因持续发热；②恢复期血清中特异性抗体效价较急性期血清特异性抗体效价增高4倍以上（或）从血、骨髓、粪便、胆汁中任一种标本分离到伤寒沙门菌。

二、方法

回顾性分析13例伤寒患者的流行病学资料、临床表现、辅助检查、治疗与转归。其中辅助检查包括血常规、尿常规、便常规、C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、降钙素原（procalcitonin，PCT）、肝肾功能生化指标、血培养、便培养以及肥达试验等，于入院后第1天检测，入院后第2周复查。入院后完善腹部超声、心电图和胸部X线检查。

三、数据描述

应用SPSS 25.0统计学软件采用S-W检验方法对数据

进行正态性检验。正态分布资料（入院时病程、白细胞、ESR）均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布资料（肝功能生化指标、CRP）采用中位数（四分位数）表示。

结 果

一、临床表现

13例患者入院时为病程（9.0 ± 5.7）d，其中7例患者入院时病程已超过1周。所有患者均以发热（体温 > 37.5 °C）为首要表现，其中11例患者发热前伴有畏寒。12例患者病程中伴有消化道症状，包括食欲下降、恶心、腹胀、脐周疼痛、腹泻，1例患者便秘。有6例患者以呼吸道症状为主要表现，包括咽痛、咳嗽、咯白痰。13例患者均无相对缓脉、表情淡漠以及其他神经系统症状，皮肤均未见玫瑰疹。详见表1。

三、辅助检查（表2）

（一）常规检查

1. 血常规：13例患者入院时白细胞计数为（5.22 ± 1.73）× 10<sup>9</sup>/L[正常值为（4~10）× 10<sup>9</sup>/L]，其中5例患者入院时白细胞计数低于正常值下限；7例患者嗜酸性粒细胞计

表 1 13 例伤寒患者的一般临床症状

临床症状	例数	百分比（%）
发热	13	100.0
畏寒	11	84.6
乏力	6	46.2
腹胀	2	15.4
食欲下降	5	38.5
恶心	4	30.8
腹痛	4	30.8
腹泻	5	38.5
便秘	1	7.7
咽痛	4	30.8
咳嗽	5	38.5
咯痰	3	23.1
相对缓脉	0	0.0
表情淡漠	0	0.0
玫瑰疹	0	0.0

数低于正常值下限正常值 $[(0.02\sim0.5)\times 10^9/L]$ ,其中4例嗜酸性粒细胞计数为0;13例患者均未见血小板计数减少。

2. 肝功能:11例患者出现肝功能轻度异常,以丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高为主,ALT:83(50.25,110.6)U/L、AST:65.4(35.8,87.7)U/L。肝功能异常患者ALT和AST最高值出现在病程第(13.3 $\pm$ 3.7)天。所有患者胆红素未见异常。

3. CRP:12例患者出现CRP升高,为32.5(8.15,49.45)mg/L(正常值0~5 mg/L)。

4. PCT:1例患者PCT为1.45 ng/ml,6例患者PCT范围为0.05~0.25 ng/ml,余6例患者PCT<0.05 ng/ml(PCT参考范围:0.25~0.50提示局部细菌感染;0.50~2.00提示可疑败血症;2.00~10.00提示败血症;>10提示严重败血症或休克)。

## (二)病原学检查

1. 血培养:11例患者血培养为伤寒杆菌(其中10例患者的血培养阳性结果由北京市平谷区疾病预防控制中心提供,1例由本院检验科提供),阳性率为84.6%。

2. 肥达反应:13例患者入院第1周肥达反应均为阴性,8例患者入院后第2周肥达反应阳性,阳性率为61.5%;13例患者病程第2~3周行便培养均为阴性。

## (三)影像学检查

1. 腹部超声:2例患者超声提示脾大,1例患者超声提示肝弥漫性病变,6例患者提示胆囊壁毛糙。

2. 胸部X线检查:1例患者胸部X线提示右肺下野外带索条影;1例患者显示左舌叶炎症,其余患者胸部X线均未见异常。

表2 13例患者辅助检查

辅助检查	病例数	百分比(%)
白细胞减少	5	38.5
嗜酸性粒细胞减少	7	53.9
CRP升高	12	92.3
ESR升高	8	61.5
PCT异常	7	53.9
肝功能异常	11	84.6
血培养(+)	11	84.6
肥达反应(+)	8	61.5
便培养(+)	0	0.0
便潜血(+)	3	23.1
脾大	2	15.4
胆囊壁毛糙	6	46.2
胸部X线异常	2	15.4
心电图异常	1	7.7

注:红细胞沉降率:(erythrocyte sedimentation rate, ESR)

## (四)心电图

仅1例患者心电图提示窦性心动过缓,其余12例患者心电图均正常。

## 四、治疗及转归

入院后所有患者均给予甲磺酸左氧氟沙星氯化钠治疗14 d,所有患者体温正常、症状缓解,有2例患者出院前复查白细胞仍低于本院正常值,7例嗜酸性粒细胞计数低于正常值的患者于出院前嗜酸性粒细胞计数均恢复至正常值范围。肝功能异常患者予以保肝治疗,复查肝功能均好转。

## 讨 论

伤寒与副伤寒长久以来一直在全球占有较高的发病率及病死率,尤其在低-中等收入国家,其引起的疾病负担始终居高不下。根据全球疾病负担报道2016年全球伤寒及副伤寒发病近15 500 000例,死亡人数为154 000例<sup>[3]</sup>。1990年后,我国伤寒、副伤寒发生率均呈逐年下降趋势。根据2015至2016年全国伤寒、副伤寒流行病学分析,全国发病水平处于相对较低状态,贵州省、云南省、广西壮族自治区、广东省、浙江省、湖南省和新疆维吾尔自治区为疫情高发省份<sup>[4]</sup>。根据中国疾病预防控制中心发布,2018年全国伤寒及副伤寒发病数为10 843例,死亡2例<sup>[5]</sup>。

本文报道了2018年8月于本院住院的一起聚集性发病的伤寒患者临床特点。13例患者均为北京市平谷地区环卫工人,于2018年6月先后前往河北省唐山市进行环卫工作,工作地点、居住及饮食地点相同,当地的食宿条件欠佳,同时因患者的工作性质为清洁环卫,故工作中可能接触被细菌污染的垃圾。根据流行病学,考虑为水源或食物污染造成的暴发。

与既往研究一致,本研究中13例患者均以发热为首要表现,伴有畏寒、乏力及食欲下降、恶心、腹胀和腹痛等消化道症状。此外,有6例患者除上述症状外,出现以咳嗽、咯痰为主的呼吸道症状,2例患者胸部X线提示异常,其中1例患者胸部X线提示肺炎。伤寒早期可伴有干咳等呼吸道症状,近年来以肺炎为主要表现的伤寒病例报道逐渐增多,诊断为肺伤寒或肺炎型伤寒。发病机制考虑为伤寒沙门菌进入消化道后,未被胃酸杀灭的细菌进入小肠,在肠腔内碱性环境、胆汁和营养物质的适宜条件下繁殖。繁殖后的伤寒沙门菌入侵肠黏膜,经淋巴管进入肠道淋巴组织及肠系膜淋巴结继续繁殖,再由胸导管进入血流,引起早期菌血症。此阶段细菌栓子可滞留肺血管内生长繁殖,栓塞血管引起肺部炎症<sup>[6]</sup>。也有研究认为伤寒菌内毒素刺激巨噬细胞产生花生四烯酸及其代谢产物和游离氧而引起呼吸系统病变<sup>[7]</sup>。以呼吸道症状为首要表现的伤寒患者若无病原学结果时易造成误诊,既往有将伤寒误诊为呼吸道

疾病的病例报道<sup>[8]</sup>。

本研究中13例患者均未见相对缓脉、表情淡漠及玫瑰疹,考虑与早期抗菌药物治疗有关。所有患者中未见明显肠出血,无肠穿孔等严重并发症发生,可能与早期抗菌药物治疗以及嘱无渣饮食有关,但其中3例患者入院早期便潜血阳性,经治疗后便潜血转阴,不排除肠道少量出血。

白细胞减少是伤寒的临床特征之一,本研究中仅有5例患者血常规检查在入院后出现白细胞计数减少,可能因部分患者入院时病程已大于10 d,无病程早期白细胞减少记录。有7例患者嗜酸性粒细胞计数减少或消失,且在病情恢复后逐渐升至正常,与既往研究相符。

伤寒并发症中,中毒性肝炎发生在病程第1~3周,发生率为10%~50%<sup>[1]</sup>。也有研究显示伤寒引起的肝功能异常发生率为25%~94%,黄疸发生率为0.5%~7.6%<sup>[9]</sup>。伤寒所致肝功能损伤为急性非特异性改变,为一过性肝功能损伤<sup>[10]</sup>,病理改变以肝细胞炎性水肿为主,很少发生肝细胞坏死,故肝功能损伤相对较轻。本研究中,11例(84.6%)患者出现肝功能损伤,主要表现为ALT和AST升高,但未见胆红素异常,异常值高峰发生在病程第2周,经治疗后均好转,与既往研究相符。肝脏是伤寒杆菌侵犯的靶器官之一,大量细菌裂解,释放出高浓度内毒素,引起肝功能损伤,同时内毒素刺激巨噬细胞产生的淋巴因子与肝窦阻塞、机体在感染伤寒杆菌后体内产生相应抗体、抗原-抗体复合物的沉积可进一步造成肝功能损伤<sup>[11]</sup>。本研究13例患者未出现心肌和肾脏损伤。

CRP是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白<sup>[12]</sup>。CRP于急性炎症后约8 h开始上升,一般1~2 d上升到高峰。本研究13例患者CRP为32.5(8.15, 49.45) mg/L,其中1例患者CRP< 5 mg/L,1例患者CRP为146.8 mg/L,但患者入院时病程已超过2 d,故考虑本研究CRP未能明确反映伤寒感染初期情况。

PCT为无激素活性的降钙素前肽物质,由神经内分泌细胞(包括甲状腺、肺和胰腺组织的C细胞)表达,对细菌性感染的诊断和鉴别具有独特临床价值,既往多项研究显示革兰阴性菌感染后PCT水平显著高于革兰阳性菌<sup>[12-13]</sup>。尹明实等<sup>[14]</sup>报道57例伤寒患者PCT为(13.63±8.02) μg/L,显著高于健康人。本研究中13例患者中仅1例PCT为1.45 ng/ml,6例患者PCT为0.07~0.23 ng/ml,余6例患者PCT< 0.05 ng/ml,与既往研究不符,考虑可能与患者入院时病程较长有关。

腹部超声在伤寒诊治过程中具有重要意义。Younis等<sup>[15]</sup>报道了350例伤寒患者病程第1周行腹部超声检查,发现110例(31.4%)患者肝肿大、350例(100%)患者脾肿大、227例(64.85%)患者肝内胆管突出、150例(42.85%)肠系膜淋巴结肿大、125例(35.71%)肠壁增厚、57例(16.28%)非结石性胆囊炎。Mateen等<sup>[16]</sup>研究显

示,伤寒患者腹部超声可出现肝脾肿大、回盲肠壁增厚、肠系膜淋巴结肿大以及胆囊壁增厚。本研究中2例患者超声提示脾大,1例患者超声出现肝弥漫性病变,6例患者提示胆囊壁毛糙。

本研究11例患者早期血培养为伤寒沙门菌,阳性率为84.6%,血培养阳性率较高。Habte等<sup>[17]</sup>报道患者发热≥5 d、腹部疼痛以及出现皮疹,此3项可独立预示血培养阳性。所有患者病程第2~3周便培养均为阴性,考虑与抗菌药物治疗有关。肥达反应是应用血清学方法,根据已知伤寒杆菌的“O”、“H”抗原,采用凝集反应检测患者血清标本中的“O”、“H”抗体。本研究中患者入院早期肥达反应阳性率低,恢复期阳性率为61.5%。与本研究相似,Maheshwar等<sup>[18]</sup>研究中伤寒患者入院第1周肥达反应阳性率仅为6.81%(6/88),第2周达67.04%(59/88)。肥达反应作为伤寒辅助诊断方法,早期阴性结果并不能排除伤寒。

综上,伤寒在我国部分地区仍有散发及暴发流行,部分患者临床表现不典型,多以呼吸道症状为主要表现,临床医生需提高警惕、避免误诊。对于轻型患者需详细了解其流行病学史、不能忽视有抗菌药物用药史的发热患者,避免误诊和漏诊<sup>[19-20]</sup>。尽早行血培养,有助于早期明确诊断;且肥达反应阴性不能排除伤寒。伤寒主要通过污染的水、食物及日常生活中接触到病原菌污染过的其他物品而感染,有针对性制定防控措施,保障良好饮水、饮食、环境以及个人卫生,加强餐饮业的监管,均可降低该疾病的发生率。

## 参 考 文 献

- [1] 李兰娟,任红主编. 传染病学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:149-156.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生行业标准: 伤寒和副伤寒诊断标准[S]. WS280-2008.
- [3] Als D, Radhakrishnan A, Arora P, et al. Global Trends in typhoidal Salmonellosis: A systematic review[J]. Am J Trop Med Hyg,2018,99(Suppl 3):10-19.
- [4] 阳波,张静,刘凤凤,等. 2015-2016年全国和高发省份伤寒、副伤寒流行病学分析[J]. 疾病监测,2018,33(5):407-412.
- [5] 疾病预防控制中心. 2018年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/201904/050427ff32704a5db64faef6d57c6c.shtml>.
- [6] 余崇久. 肺炎型伤寒23例分析[J]. 中国误诊学杂志,2004,4(2):299-299.
- [7] 谢树花,唐金绍,陈艺坛. 肺炎型伤寒1例并文献复习[J]. 临床肺科杂志,2013,18(2):378-379.
- [8] 曾宪中. 伤寒误诊为呼吸道疾病52例临床分析[J]. 中国综合临床,2002,18(4):385.
- [9] Ho SW, Hsueh PR, Tseng SP, et al. Typhoid fever and typhoid hepatitis in Taiwan[J]. Epidemiol Infect,2005,133(6):1073-1079.
- [10] 郑闽林,陈洁,周维英,等. 伤寒性肝炎38例临床分析[J]. 现代医药

- 卫生,2010,26(4):550-551.
- [11] 柴丽莉, 毕玲爱. 伤寒并发肝功能损害40例[J]. 中华传染病杂志,2005,23(5):353-354.
- [12] 宋晓菲, 翁伟, 陈继中. 降钙素原联合C反应蛋白检测在诊断细菌感染性疾病中的应用[J]. 临床输血与检验,2016,18(1):35-38.
- [13] 王芊, 华川. 不同细菌感染患者血清降钙素原C反应蛋白和WBC水平差异的研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(17):2301-2302.
- [14] 尹明实, 朴红心, 韩学吉, 等. 伤寒患者血浆降钙素原和IL-18的检测[J]. 现代免疫学,2005,25(2):166.
- [15] Younis SN. The role of abdominal ultrasound in the diagnosis of typhoid fever: An observational study[J]. Travel Med Infect Dis,2014,12(2):179-182.
- [16] Mateen MA, Saleem S, Rao PC, et al. Ultra- sound in the diagnosis of typhoid fever[J]. Indian J Pediatr,2006,73(8):681-685.
- [17] Habte L, Tadesse E, Ferede G, et al. Typhoid fever: clinical presentation and associated factors in febrile patients visiting Shashemene Referral Hospital, southern Ethiopia[J]. BMC Res Notes,2018,11(1):605.
- [18] Maheshwar V, Kaore NM, Ramnani VK, et al. A comparative evaluation of different diagnostic modalities in the diagnosis of typhoid fever using a composite reference standard: a tertiary hospital based study in central India[J]. J Clin Diagn Res,2016,10(10):DC01-DC04.
- [19] 吕沛华. 不典型伤寒2例[J]. 实用医药杂志,2012,29(1):57.
- [20] 陈蔚冰, 王立芸. 血标本中伤寒, 副伤寒沙门氏菌培养结果与临床诊断相符度分析[J]. 医学信息,2018,31(9):157-158.
- (收稿日期: 2019-06-02)  
(本文编辑: 孙荣华)

田地, 王爱彬, 葛子若, 等. 一起伤寒聚集性发病事件临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(6):496-500.