

- 定方法[S].
- [23] Seidel V, Foglits E, Schiller K, et al. Simultaneous determination of ochratoxin A and zearalenone in maize by reversed-phase high performance liquid chromatography with fluorescence detection and  $\beta$ -cyclodextrin as mobile phase additive[J]. *Chromatogr*, 1993, 635:227.
- [24] Zimmerli B, Dick R. Ochratoxin A in table wine and grape-juice: occurrence and risk assessment[J]. *Food Addit Contam*, 1996, 13:655.
- [25] Jarczyk A, J-drychowski L, Wróblewska B, et al. Relationship between ochratoxin A content in cereal grain and mixed meals determined by the ELISA and HPLC methods and an attempt to evaluate their usability for monitoring studies[J]. *Pol J Food Nutr Sci*, 1999, 8/49:53.
- [26] De Saeger S, Van Peteghem C. Flow-through membrane-based enzyme immunoassay for rapid detection of ochratoxin A in wheat[J]. *Food Prot*, 1999, 62:65.
- [27] Ruprich J, Ostry V. Enzyme-immunological assays of the mycotoxin ochratoxin A (in Czech) [J]. *Vet Med*, 1991, 36:245.
- [28] Lau B P Y, Scott P M, Lewis D A, et al. Quantitative determination of ochratoxin A by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry [J]. *Mass Spectrom*, 2000, 35:23.
- [29] Degelmann P, Becker M, Herderich M, et al. Determination of ochratoxin A in beer by high-performance liquid chromatography[J]. *Chromatographia*, 1999, 49:543.
- [收稿日期:2004-09-12]

中图分类号:R15;R117 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2004)06-0545-06

## 阪崎肠杆菌的生物学性状与健康危害

裴晓燕 刘秀梅

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100050)

**摘要:**阪崎肠杆菌是肠杆菌科的一种,1980年由黄色阴沟肠杆菌更名为阪崎肠杆菌。阪崎肠杆菌能引起严重的新生儿脑膜炎、小肠结肠炎和菌血症,死亡率高达50%以上。目前,微生物学家尚不清楚阪崎肠杆菌的污染来源,但许多病例报告表明婴儿配方粉是目前发现的主要感染渠道。阪崎肠杆菌的生物学性状及其对人群的健康危害受到人们的关注并被报告。

**关键词:**肠杆菌,阪崎;婴儿食品;食品微生物学;婴儿,新生;脑膜炎;结肠炎

### Biological characteristics and health hazards of *Enterobacter sakazakii*: a review

Pei Xiaoyan, Liu Xiumei

(National Institute for Nutrition and Food Safety, Chinese CDC, Beijing 100050, China)

**Abstract:** As a member of the family *enterobacteriaceae*, *Enterobacter sakazakii* was previously referred to as a 'yellow-pigmented *Enterobacter cloacae*' until 1980. *E. sakazakii* can cause severe neonatal meningitis, enterocolitis and bacteremia. Mortality rates from *E. sakazakii* infection have been reported to be higher than 50%. Although studies have failed to identify the environmental source for this organism, a growing number of reports have established that powdered infant formula is the main vehicle of infection. Very little known about the virulence factors and pathogenicity of *E. sakazakii*. This article reviewed the biological characteristics and health hazards of this putative foodborne pathogen.

**Key Words:** *Enterobacter sakazakii*; Infant Food; Food Microbiology; Infant, Newborn; Meningitis; Colitis

阪崎肠杆菌(*E. sakazakii*)是人和动物肠道内寄生的一种革兰阴性无芽孢杆菌,作为肠杆菌科的一种,一直被称为黄色阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*),直到1980年才更名为阪崎肠杆菌,<sup>[1]</sup>该菌是肠道正常菌丛中的一种,在一定条件下可引起人和动物致病。1961年,Franklin等首次报道了2例由阪崎肠杆菌引起的脑膜炎病例。以后相继在世界范围内(美国、冰岛、荷兰等国家)报道了一系列新生儿阪崎

肠杆菌引起的脑膜炎病例。以后相继在世界范围内(美国、冰岛、荷兰等国家)报道了一系列新生儿阪崎

作者简介:裴晓燕 女 硕士

通讯作者:刘秀梅 女 研究员 课题负责人

中国食品卫生杂志

CHINESE JOURNAL OF FOOD HYGIENE

2004年第16卷第6期

— 550 —



肠杆菌感染事件。

阪崎肠杆菌能引起严重的新生儿脑膜炎、小肠结肠炎和菌血症,并且可引起神经系统后遗症和死亡,该菌感染引起的死亡率高达 50% 以上。<sup>[2]</sup> 虽然现在还不能确定阪崎肠杆菌的宿主和传播模型,但在一些新生儿阪崎肠杆菌感染事件的调查中发现婴儿配方粉是主要的感染渠道。

### 1 生物学性状

阪崎肠杆菌作为肠杆菌科肠杆菌属的一种,在 1980 年之前一直被称为黄色阴沟肠杆菌。随着对该菌认识的加深,根据阪崎肠杆菌与阴沟肠杆菌 DNA-DNA 杂交、生化反应、色素产生和抗生素敏感性的不同,研究人员对该菌的分类提出了质疑。1976 年 Steigerwalt 等发现肠杆菌属菌株可分为与“黄色素存在或缺失”相关的两种不同的 DNA 杂交群。1977 年 Brenner 等发现可根据 D-山梨醇产酸和延迟产生脱氧核糖核酸酶(Deoxyribonuclease, DNase)区分产色素和不产色素的菌株。<sup>[3]</sup> 1980 年 Farmer 等<sup>[1]</sup> 建议对产黄色素的阴沟肠杆菌重新分类,在同一篇文献中 Farmer 等指出通过 DNA-DNA 杂交他们发现阪崎肠杆菌之间 DNA 一致性可达 83%~89%,而阪崎肠杆菌与阴沟肠杆菌的 DNA 共有序列只有 31%~49%。

1.1 培养特征 阪崎肠杆菌兼性厌氧,营养要求不高,能在营养琼脂、血平板、麦康凯(MacConkey, MAC)琼脂、伊红美蓝(eosin methylene blue, EMB)琼脂、脱氧胆酸琼脂等多种培养基上生长繁殖。<sup>[1]</sup>

所有的阪崎肠杆菌都能在胰蛋白酶大豆琼脂(trypsin casein soy agar, TSA)上 36 快速生长,24 h 后形成直径 2~3 mm 的菌落;25 生长 24 h 后形成直径 1~1.5 mm 的菌落,48 h 后形成直径 2~3 mm 的菌落。Farmer 等<sup>[1]</sup> 发现阪崎肠杆菌在结晶紫中性红胆盐葡萄糖琼脂(violet red bile glucose agar, VRBG)平板上首次划线分离时,生长 24 h 后可生成 2 种或 2 种以上的菌落形态,一种干燥或粘液样,周边呈放射状,用接种环触碰可发现菌落极富弹性;另一种是典型的光滑型菌落,极易被接种环移动。目前,尚不清楚这两种不同的菌落是否存在毒力和其它表型上的差别。Farmer 等发现在 TSA 平板上培养 24 h 后,所有的阪崎肠杆菌都产生大量的沉淀物,像是包含团状细胞和无定形组织。

1.2 生化反应 Muytjens 等<sup>[4]</sup> 研究了阪崎肠杆菌和相关菌株的酶反应特点。在对 229 株(其中 129 株是阪崎肠杆菌)细菌的研究中发现阪崎肠杆菌和其它肠杆菌之间存在两个主要的不同:阪崎肠杆菌

- 葡萄糖苷酶活性均为阳性,其它肠杆菌均为阴性(包括产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、成团肠杆菌(*Enterobacter agglomerans*));所有试验菌株中只有阪崎肠杆菌缺少磷酸酯酶。1985 年 Farmer 等<sup>[5]</sup> 又检测了 57 株阪崎肠杆菌,其中 53 株 - 葡萄糖苷酶活性为阳性。由此认为, - 葡萄糖苷酶是用来快速区分阪崎肠杆菌和其它肠杆菌的可靠方法。1983 年 Aldova 等<sup>[6]</sup> 评估了从捷克斯洛伐克分离的 73 株阪崎肠杆菌吐温 80 脂酶的活性,结果显示 97.3% 的菌株含有该酶。1984 年 Postupa 和 Aldova<sup>[7]</sup> 研究了从奶粉和婴儿配方粉中分离到的 6 株阪崎肠杆菌,发现所有的菌株在 25 和 37 培养 7 d 后都产生吐温 80 脂酶。大量的研究表明,阪崎肠杆菌的生化反应与阴沟肠杆菌相似(表 1)。<sup>[3]</sup> 在鉴定阪崎肠杆菌时需注意,该菌总是氧化酶阴性、D-山梨醇阴性、产生吐温 80 脂酶、细胞外 DNase 阳性并形成黄色菌落。

表 1 阪崎肠杆菌及相近肠道条件致病菌生化反应比较<sup>[3]</sup>

试验	生化反应 <sup>(1)</sup>				
	阪崎肠杆菌	阴沟肠杆菌	产气肠杆菌	成团肠杆菌	日钩维肠杆菌
赖氨酸脱羧酶	-	-	+	-	+
精氨酸双水解酶	+	+	-	-	-
鸟氨酸脱羧酶	+	+	+	-	+
KCN 生长	+	+	+	v	+
发酵:					
蔗糖	+	+	+	(+)	+
卫矛醇	-	(-)	-	(-)	-
核糖醇	-	(-)	+	-	-
棉子糖	+	+	+	v	+
D-山梨醇	-	+	+	v	-
X-甲基-葡萄糖甙	+	(+)	-	-	-
D-阿拉伯糖醇	-	(-)	+	-	+
黄色素	+	-	-	(+)	-

注:(1) + :90%~100%阳性; (+) 75%~89%阳性; v:25%~74%阳性; (-) :10%~24%阳性; - :0%~9%阳性。

1.3 抵抗力 Nazarovec-White 等<sup>[8]</sup> 的早期研究认为婴儿配方粉中阪崎肠杆菌的污染与该菌的高度耐热性有关。然而, Breeuwer 等<sup>[9]</sup> 研究发现阪崎肠杆菌并非具有特殊的耐热性,但能耐受一定程度的渗透压和干燥。无论是 Nazarovec-White 等还是 Breeuwer 等人的研究结果都证明,阪崎肠杆菌的耐热性不足以使该菌经标准的巴斯德消毒后幸存,产品的污染很可能发生在干燥和罐装阶段。与大肠埃希菌、沙门菌相比,阪崎肠杆菌对渗透压和干燥具有更高的耐受力,这很可能与细胞内大量的海藻糖酶有关。

Edelson-Mammel 和 Buchanan 研究了人工污染阪崎肠杆菌(根据生产商推荐的冲调方法,配方粉稀释液阪崎肠杆菌浓度约为 10<sup>6</sup> CFU/ml)的婴儿配方粉

长期存放时细菌的生存状态。在将近一年半中配方粉室温放置在一个密闭的带盖瓶子中,定期从中取样做定量检测,在最初的5个月内,阪崎肠杆菌活菌数量下降了2.5 log CFU/ml(从6.0 log CFU/ml下降到3.5 log CFU/ml),每月约下降0.5 log CFU/ml。随后的1年内阪崎肠杆菌活菌数量又下降了0.5 log CFU/ml,终浓度约3.0 log CFU/ml。该结果证明阪崎肠杆菌能在婴儿配方粉中长期存活。<sup>[2]</sup>

1.4 增殖能力 阪崎肠杆菌的传代时间在6~21 h,37℃分别是13.7 h,1.7 h,19~21 min。对阪崎肠杆菌进行危险性评估发现,与本底相比,25℃放置6 h该菌的相对危险性可增加30倍;25℃放置10 h可增加30 000倍。

因此,即使婴儿配方粉中只有极微量的阪崎肠杆菌污染,在配方粉食用前的冲调期和储藏期该菌也可能会大量繁殖。2004年2月FAO/WHO在日内瓦召开的婴儿配方粉中阪崎肠杆菌专家研讨会上提出婴儿配方粉中微量的阪崎肠杆菌(<3 CFU/100 g)污染也能导致感染的发生。<sup>[2]</sup>所以,对奶粉和婴儿配方粉的加工制作过程、家庭/医院的灭菌过程以及婴儿配方粉的储存和食用等关键控制点进行严格管理,是减少该类产品潜在危险性的重点。

1.5 毒力 国际上对阪崎肠杆菌的毒力因子和致病性知之甚少。Pagotto等<sup>[10]</sup>在2003年首次描述了某些阪崎肠杆菌可能产生一种毒力因子—类肠毒素样化合物。组织培养发现一些菌株可产生细胞毒效应。腹腔注射剂量达 $10^8$  CFU/只时,18株试验株均可在3 d内导致哺乳期小鼠死亡。经口灌胃,只有2株能引起哺乳期小鼠致死性损伤。SK92(肠毒素阳性)和MNW6(肠毒素阴性)腹腔注射致死剂量最小,而在最大口服剂量时仍不能引起小鼠的致死性损伤。由此看来,阪崎肠杆菌之间的毒性存在明显不同,而且,某些菌株可能是非致病性的,<sup>[2]</sup>这在某种程度上可能与细菌在胃的酸性环境中存活能力有关。

## 2 环境中的生态分布

2.1 婴儿配方粉的污染 在 multicase 阪崎肠杆菌感染的调查研究中发现,阪崎肠杆菌脑膜炎和婴儿配方粉紧密相关。1988年,Muytjens等<sup>[11]</sup>检测了从35个国家收集的141种婴儿配方粉,其中从13个国家的20种抽检样品中分离到阪崎肠杆菌(14.2%)。定量检测结果显示阪崎肠杆菌阳性样品的污染水平很低,除5种样品外,其他均低于1 CFU/100g(0.36~0.92 CFU/100g)。1983年Muytjens等<sup>[12]</sup>从冲调好的配方奶中分离到阪崎肠杆菌,然而没有从冲调用的

水和配方粉中分离到该菌。1984年Postupa和Aldova<sup>[7]</sup>从捷克斯洛伐克的配方粉中分离到2株阪崎肠杆菌。

1990年Clark等<sup>[13]</sup>调查了2起不相关的院内暴发的新生儿阪崎肠杆菌感染事件。在每起暴发中,都同时从病人和婴儿配方粉中分离到阪崎肠杆菌。采用多种分型方法(质粒分析、耐药谱、染色体限制性核酸内切酶分析、核糖体分型和多位点酶切电泳)对各株阪崎肠杆菌的相关性进行分析后发现虽然各分型方法不同,但在同一暴发事件中,从病人和配方粉中分离到的阪崎肠杆菌具有相同的特征。

阪崎肠杆菌是一种少见的新生儿脑膜炎的病原菌。2001年4月美国田纳西州<sup>[14]</sup>发生阪崎肠杆菌感染事件后,医务人员与田纳西州健康和疾病控制中心协同对感染源进行了调查。对同一新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)中49例其他婴儿进行筛检,结果从10例婴儿体内分离到阪崎肠杆菌。为了查清感染源,研究人员对冲调配方粉的无菌水、已开罐的婴儿配方粉、同一批次未开罐的婴儿配方粉、用于冲调配方粉的用品等进行微生物学检测。无菌水和冲调用品阪崎肠杆菌检测为阴性,从未开罐和开罐的婴儿配方粉中分离到的阪崎肠杆菌脉冲场凝胶电泳(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)指纹图谱与从脑膜炎患儿中分离到的相同。事件发生后,生产厂家在卫生部门的监督下收回了同一批次的所有产品,并对生产该批奶粉的工厂进行停产整顿。这是第一次因阪崎肠杆菌污染引起商业婴儿配方粉被广泛召回的报道。

2002年Block等<sup>[15]</sup>报道了1999年12月至2000年1月耶路撒冷一家医院发生的一起早产儿硝酸盐阴性阪崎肠杆菌感染事件。在这次感染中分离到的阪崎肠杆菌PFGE图谱完全一致,但与1993年~1998年的分离株不同。该菌没有从婴儿配方粉中分离出来,但是从已冲调的配方奶和厨房的搅拌机中分离到。停止使用该搅拌机后,对其重复进行阪崎肠杆菌检测发现至少5个月内仍可分离到阳性菌株,Block等因此认为搅拌器的阪崎肠杆菌污染可能来自该次感染事件发生之前使用的某批次的污染产品。更换使用另一厂家生产的婴儿配方粉,并隔离已感染的患儿后,感染得到有效的控制。

2.2 环境分布 婴儿配方粉在制造过程中要经过巴斯德消毒,阪崎肠杆菌经过这样的处理后不可能继续存活。因此,终产品中阪崎肠杆菌的污染很可能是来自厂房环境、巴斯德消毒后添加热敏感性微量元素的过程或配方粉的冲调期。<sup>[2]</sup>

目前,对环境中的阪崎肠杆菌的分布情况知之甚

少。1990年 Muytjens 和 Kollee<sup>[16]</sup> 为了解环境中阪崎肠杆菌的发生率,对其进行了广泛调查,抽检样品包括地表水、土壤、泥浆、朽木、谷类、家畜、牛、生牛奶等,但未从抽检的样品中分离到阪崎肠杆菌。2002年 Leclercq 等<sup>[17]</sup> 从奶酪、碎牛肉、腊肠和蔬菜中分离到阪崎肠杆菌,但目前仍不能确定该菌的自然宿主。

2003年 Hamilton 等<sup>[18]</sup> 从厩螫蝇中肠中分离到阪崎肠杆菌,据此认为厩螫蝇幼虫肠道是阪崎肠杆菌的环境宿主之一。厩螫蝇在世界范围内广泛分布,以牛、马、狗、猪和人等的血液为食,在牛、猪或马的养殖场可见该蝇,在牛棚更常见,这使牛奶的污染成为可能。流行病学研究发现厩螫蝇的地理分布和阪崎肠杆菌感染直接相关。国际上已有从实验室果蝇肠道内分离到阪崎肠杆菌的报道。美国一家疫情控制公司的技术报告中记载舍蝇中存在阪崎肠杆菌,但没有确切记录该菌究竟是在舍蝇体内还是体外。Hamilton 等从以上报道推测昆虫很可能是阪崎肠杆菌的环境宿主。该结论意味着,为了从根本上减少阪崎肠杆菌的污染,除了要在生产和产品使用期间实施各项控制措施外,还要在医院和生产环境中加强对蝇的消杀工作。

2004年 Kandhai 等<sup>[19]</sup> 从9个工厂和16个家庭(餐桌)取样147份进行阪崎肠杆菌的检测,检测结果显示不同的环境检出率各不相同,但差别无统计学意义。阪崎肠杆菌从奶粉、谷类、巧克力、马铃薯粉、意大利面食加工厂和家庭环境中的检出,为该菌在环境中的广泛分布提供了强有力的证据。在设计预防新生儿阪崎肠杆菌感染的措施时,应该考虑到阪崎肠杆菌环境分布的广泛性。

### 3 临床致病性

阪崎肠杆菌感染的大多数病例都是婴儿,特别是早产儿、出生体重偏低等身体状况较差的新生儿。感染主要引起脑膜炎、脓血症、坏死性小肠结肠炎,阪崎肠杆菌引起的脑膜炎常引起脑梗塞、脑脓肿、囊肿形成和脑室炎等并发症,并且可引起神经系统后遗症或迅速死亡。除了感染新生儿外,该菌偶尔还可引起成人局部感染和菌血症等。<sup>[2,3]</sup>

#### 3.1 新生儿感染

3.1.1 新生儿脑膜炎 1961年,英国的 Franklin 等<sup>[3]</sup> 首次报道2例由阪崎肠杆菌(当时被描述为产黄色素阴沟肠杆菌)引起的脑膜炎病例。2名婴儿2d内先后死于无显著特征的感染性疾病,在脑组织中发现了病理变化。1965年丹麦的 Joker 等报道了1例新生儿病例,该患者在出生后4d内身体状况良好,4d后出现脑膜炎症状,并出现脑脓肿和脑积水

等并发症。经 Urmenyi 和 Franklin 会诊后 Joker 判定分离到的细菌是一种“不常见的肠杆菌”,与 Franklin 等从2例新生儿脑膜炎患儿脊髓液中分离到的细菌大致相同。

1981年, Kleiman 等<sup>[20]</sup> 报道了美国印第安那州1名由阪崎肠杆菌感染引起的严重的新生儿脑膜炎病例,在针对该患儿的病例研究中,研究人员确定了阪崎肠杆菌的致病性。被阪崎肠杆菌感染的患儿原本是健康的5周龄婴儿,入院时,该患儿易激惹但无发热症状,无尿道、胃肠道或中枢神经系统先天发育不良症状。患儿用氨比西林和庆大霉素治疗21d后出院,2个月后,患儿头围迅速增大,必须实行引流手术,患儿健康恢复缓慢并伴有严重的神经系统后遗症。

由于阪崎肠杆菌是1980年重新命名的,所以在脑膜炎的诊断方面仍是一种不为人熟悉的细菌。1983年 Muytjens 等重新分析和评估了血液和脑脊液中的肠杆菌,研究发现了8例阪崎肠杆菌引起的脑膜炎,其中6例新生儿死亡,2例患儿康复,但伴有严重的神经系统后遗症。同时,报道了该菌引起的新生儿小肠结肠炎和4例婴儿菌血症。1985年 Naqvi 等报道了1例出生21d的阪崎肠杆菌脑脓肿患儿,该患儿随后出现脑积水,经血管分流手术后存活下来。<sup>[3]</sup>

3.1.2 新生儿菌血症 1979年 Monroe 和 Tift<sup>[21]</sup> 首次报道了阪崎肠杆菌感染但无脑膜炎症状的新生儿菌血症。感染发生在患儿出生后6d,用氨比西林治疗后疗效显著。1984年 Arseni 等报道了1例早产儿由于阪崎肠杆菌感染引起的致命性菌血症。该事件发生的1个月内,同一新生儿护理室的11名其它新生儿也相继出现了严重的脓血症,其中4人死亡。1990年 Noriega 等从出生6个月院内感染菌血症的婴儿体内分离到阪崎肠杆菌和肠膜明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides*)。在病原菌确定后,用氨比西林和庆大霉素治疗,患儿幸存。<sup>[3]</sup>

3.1.3 新生儿小肠结肠炎 2001年 Acker 等<sup>[22]</sup> 报道了比利时一家医院 NICU 中阪崎肠杆菌引起的坏死性小肠结肠炎暴发事件,1998年6~7月共12例新生儿患坏死性小肠结肠炎,其中一对孪生兄弟因病情严重不治而亡。

3.2 成年人感染 大多数文献报道的阪崎肠杆菌感染都是新生儿。然而,也有成年人阪崎肠杆菌感染的报道。1982年 Gimenez 等报道了由阪崎肠杆菌感染引起的1名76岁老人尿脓血症。1985年 Pribyl 等从1名糖尿病患者足部溃疡部位分离到3种细菌,其中包括阪崎肠杆菌。1991年 Hawkins 等报道

了由阪崎肠杆菌引起的成人菌血症。上述3例成人患者分别用氨曲南、氨比西林和庆大霉素、头孢曲松治疗后康复。<sup>[3]</sup>2001年,Lai等<sup>[23]</sup>报道了马萨诸塞州州立大学医学中心1995年~1996年4例成人阪崎肠杆菌感染事件。在这4名成人患者中,有2名患肺炎,2名患菌血症。尽管使用抗生素治疗,仍有3名患者死亡。2002年Dennison等<sup>[24]</sup>从1名64岁的外周血管病患者的伤口上分离到阪崎肠杆菌。2002年Ongradi等<sup>[25]</sup>报道了阪崎肠杆菌引起匈牙利1名26岁女患者阴道感染。

#### 4 抗生素的治疗及其敏感性

一般说来,与肠杆菌属其它细菌相比,阪崎肠杆菌对常用的抗菌药更敏感。1985年对195株阪崎肠杆菌进行体外实验表明阪崎肠杆菌对先锋霉素和新诺明之外的所有试验用药敏感,且该菌是唯一对氨比西林敏感的肠杆菌。1987年Arseni等报道了在同一NICU内11例婴儿阪崎肠杆菌感染事件。4名婴儿患有严重的脓血症,1例患有脑膜炎,尽管采用抗生素治疗,仍有4名患儿死亡。分离到的阪崎肠杆菌对氨基糖苷类卡那霉素A(即:抗菌素BBK8)和托普霉素耐药,但对庆大霉素敏感。虽然阪崎肠杆菌的最佳抗生素治疗方法尚未确定,但在大多数早期报告的病例中都是应用氨比西林和庆大霉素联合疗法。1988年Willis和Robinson把这种联合疗法称为“阪崎肠杆菌治疗的金标准”。<sup>[24]</sup>

1983年Muyjens等<sup>[12]</sup>对阪崎肠杆菌引起的8例新生儿脑膜炎和脓血症病例进行分析,发现虽然所有菌株在体外试验中均对氨比西林、庆大霉素、氯霉素和卡那霉素敏感,但8例患儿只有2名经治疗后幸存。考虑到上述药物治疗效果不好,Muyjens等建议使用最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)较小且能渗入脑脊液的内酰胺类药物如头孢羟羧氧酰胺(拉氧头孢)或头孢噻肟作为治疗阪崎肠杆菌感染的首选药物,代替常见的“氨比西林和庆大霉素”联合疗法。

早期文献报道的阪崎肠杆菌对各种抗生素都敏感,但自1987年以来,有关该菌耐药性的报道不断增加。2002年Dennison等<sup>[24]</sup>从1名64岁患者伤口上分离到的阪崎肠杆菌药物敏感性与早期文献报道的相差甚远,该菌具有多重耐药性,包括氨比西林、庆大霉素和头孢噻肟,但对环丙沙星(MIC < 0.5 μg/ml)、亚胺培南、妥布霉素和甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑敏感。2002年在Block等<sup>[25]</sup>报道的感染事件中,系统性头孢噻肟治疗对脑膜炎和菌血症有效,但对降低肠道细菌携带者的带菌情况没有可见的疗

效,1名携带者在住院治疗18周后阪崎肠杆菌检测仍然呈阳性。所有临床患者、携带者和环境分离株氨比西林MIC均低于4 mg/L。临床分离株对除头孢唑啉之外的所有试验用药敏感,包括新一代青霉素和头孢霉素、碳青霉烯类、氟化奎林酮类、氨基糖甙类、四环素、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑和氯霉素。所有分离菌株均为β-内酰胺酶阳性,该结果与头孢唑啉耐药相符合,但分离到的菌株对新一代头孢菌素敏感。

针对阪崎肠杆菌耐药性的不断增强,近来相关文献建议采用碳青霉烯类或新一代头孢霉素(如头孢吡肟)和其它药物联合疗法。对于某些对氨基糖甙类和甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑仍然敏感的阪崎肠杆菌,可以把该类药物作为第二线治疗方案。<sup>[24]</sup>当然,阪崎肠杆菌感染的合理治疗方案仍需根据临床诊断和细菌的药敏试验。

#### 参考文献:

- [1] Farmer J J III, Asbury M A, Brenner D J, et al. *Enterobacter sakazakii*: a new species of “*Enterobacteriaceae*” isolated from clinical specimens [J]. *Int J System Bacteriol*, 1980, 30: 569—584.
- [2] Joint FAO/WHO workshop on *Enterobacter sakazakii* and other microorganisms in powdered infant formula, Geneva, 2—5. February 2004 [EB/OL]. <http://www.who.int/food-safety/micro/meetings/en/report.pdf>.
- [3] Nazarowec-White M, Farber J M. *Enterobacter sakazakii*: a review [J]. *Int J food Microbiol*, 1997, 34(2): 103—113.
- [4] Muytjens H L, van der Ros-van de Repce J, van Druuten H A. Enzymatic profiles of *Enterobacter sakazakii* and related species with special reference to the alpha-glucosidase reaction and reproducibility of the test system [J]. *J Clin Microbiol*, 1984, 20(4): 684—686.
- [5] Farmer J J 3rd, Davis B R, Hickman-Brenner F W, et al. Biochemical identification of new species and biogroups of *Enterobacteriaceae* isolated from clinical specimens [J]. *J Clin Microbiol*, 1985, 21(1): 46—76.
- [6] Aldova E, Hausner O, Postupa R. Tween esterase activity in *Enterobacter sakazakii* [J]. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene*, 1983, 256(1): 103—108.
- [7] Postupa R, Aldova E. *Enterobacter sakazakii*: a tween 80 esterase-positive representative of the genus *Enterobacter* isolated from powdered milk specimens [J]. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 1984, 28(4): 435—440.
- [8] Nazarowec-White M, Farber J M. Incidence, survival and growth of *Enterobacter sakazakii* in infant formula [J]. *J Food Protection*, 1997, 60(3): 226—230.
- [9] Breeuwer P, Lardeau A, Peterz M, et al. Desiccation and heat tolerance of *Enterobacter sakazakii* [J]. *J Appl Microbiol*,

- 2003,95(5):967—973.
- [10] Pagotto F J, Nazarowec-White M, Bidawid S, et al. *Enterobacter sakazakii*: infectivity and enterotoxin production in vitro and in vivo[J]. J Food Prot, 2003, 66(3):370—375.
- [11] Muytjens H L, Roelofs-Willemse H, Jaspars G H. Quality of powdered substitutes for breast milk with regard to members of the family *Enterobacteriaceae* [J]. J Clin Microbiol, 1988, 26(4):743—746.
- [12] Muytjens H L, Zanen H C, Sonderkamp H J, et al. Analysis of eight cases of neonatal meningitis and sepsis due to *Enterobacter sakazakii* [J]. J Clin Microbiol, 1983, 18(1):115—120.
- [13] Clark N C, Hill B C, O'Hara C M, et al. Epidemiologic typing of *Enterobacter sakazakii* in two neonatal nosocomial outbreaks[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1990, 13(6):467—472.
- [14] CDC(USA). *Enterobacter sakazakii* infections associated with the use of powdered infant formula-Tennessee, 2001[J]. JAMA, 2002, 287(17):2204—2205.
- [15] Block C, Peleg O, Minster N, et al. Cluster of neonatal infections in Jerusalem due to unusual biochemical variant of *Enterobacter sakazakii* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002, 21(8):613—616.
- [16] Muytjens H L, Kollee L A. *Enterobacter sakazakii* meningitis in neonates: causative role of formula? [J]. Pediatr Infect Dis J, 1990, 9(5):372—373.
- [17] Leclercq A, Wanegue C, Baylac P. Comparison of fecal coli form agar and violet red bile lactose agar for fecal coliform enumeration in foods[J]. Appl Environ Microbiol, 2002, 68(4):1631—1638.
- [18] Hamilton J V, Lehane M J, Braig H R. Isolation of *Enterobacter sakazakii* from midgut of *Stomoxys calcitrans* [J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9(10):1355—1356.
- [19] Kandhai M C, Reij M W, Gorris L C, et al. Occurrence of *Enterobacter sakazakii* in food production environments and households[J]. Lancet, 2004, 363(9402):39—40.
- [20] Kleiman M B, Allen S D, Neal P, et al. Meningoencephalitis and compartmentalization of the cerebral ventricles caused by *Enterobacter sakazakii* [J]. J Clin Microbiol, 1981, 14(3):352—354.
- [21] Monroe P W, Tift W L. Bacteremia associated with *Enterobacter sakazakii* (yellow-pigmented *Enterobacter cloacae*) [J]. J Clin Microbiol, 1979, 10(6):850—851.
- [22] van Acker J, de Smet F, Muyldermans G, et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(1):293—297.
- [23] Lai K K. *Enterobacter sakazakii* infections among neonates, infants, children, and adults. Case reports and a review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2001, 80(2):113—122.
- [24] Sheri K, Dennison Joseph Morris. Multiresistant *Enterobacter sakazakii* Wound Infection in an adult [J]. Infections in Medicine, 2002, 19(11):533—535.
- [25] Ongradi J. Vaginal infection by *Enterobacter sakazakii* [J]. Sex Transm Infect, 2002, 78(6):467.

[收稿日期:2004-09-10]

中图分类号:R15;Q378.2 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2004)06-0550-06

## 卫生部文件

卫监督发[2004]274号

### 卫生部关于食品用二氧化碳监督管理有关问题的批复

福建省卫生厅:

你厅《关于食品用二氧化碳监督管理有关问题的请示》(闽卫法监[2004]130号)收悉。经研究,现批复如下:

一、《食品添加剂卫生管理办法》规定:“食品添加剂生产企业必须取得省级卫生行政部门发放的卫生许可证后方可从事食品添加剂生产。”食品工业用加工助剂活性炭属于食品添加剂范畴,应按照《食品添加剂卫生管理办法》规定,严格卫生许可证发放。

二、食品添加剂二氧化碳应符合《食品添加剂 液体二氧化碳》(GB 10621—1989)的要求,经审查符合要求的应发放卫生许可证。

此复。

中华人民共和国卫生部

二〇〇四年八月十七日