

论著

一起由丁酸梭菌引起的婴儿E型肉毒中毒的实验室诊断

李孟寒¹,白莉¹,李凤琴¹,胡豫杰¹,赵帅²,林肖惠³,李鑫³,江涛¹,董银苹¹

(1. 国家食品安全风险评估中心,国家卫生健康委员会食品安全风险评估重点实验室,北京 100021;
2. 天津市疾病预防控制中心,天津 300011;3. 天津农学院食品科学与生物工程学院,天津 300384)

摘要:目的 对1例疑似婴儿肉毒中毒病例的粪便、相关食品和环境样品等44份样品进行实验室检测。方法 参照国家标准检测方法GB 4789.12—2016,对采集到的样品进行肉毒毒素检测及产毒素梭菌的分离鉴定。结果 患儿双手涂抹样品及尿布涂抹样品、患儿母亲双手涂抹样品、多次采集的患儿粪便及灌肠液样品经培养后,其培养物可使实验小鼠出现典型肉毒毒素中毒症状,继而死亡。培养物经胰酶处理后毒性增强。混合型及单价E型肉毒毒素诊断血清可对小鼠起到保护作用。从上述肉毒毒素呈阳性的样品中均分离到梭状芽孢杆菌,该菌经表型、PCR及荧光定量PCR检测后,结果为产E型肉毒毒素的丁酸梭菌。结论 患儿的中毒原是由丁酸梭菌引起的E型肉毒中毒。

关键词:肉毒毒素;丁酸梭菌;婴儿肉毒中毒;E型肉毒中毒

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2024)12-1305-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2024.12.001

**Laboratory confirmation of an infant botulism case caused by type E BoNT producing
*Clostridium butyricum***

LI Menghan¹, BAI Li¹, LI Fengqin¹, HU Yujie¹, ZHAO Shuai², LIN Xiaohui³, LI Xin³,
JIANG Tao¹, DONG Yinping¹

(1. NHC Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China; 2. Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; 3. College of Food Science and Bioengineering, Tianjin Agricultural University, Tianjin 300384, China)

Abstract: Objective Laboratory confirmation was conducted on 44 stool, food and environmental samples from a suspected case of infant botulism. **Methods** According to the National Standard GB 4789.12—2016, *Clostridium* spp. isolation, identification and botulinum neurotoxins (BoNTs) determination were carried out. **Results** Mice injected with the culture supernatant of infant's and mother's hand swabs, infant's diaper swab, infant's stool and enema samples exhibited the typical signs of botulism before death. The toxicity of culture was enhanced after the treatment by trypsin. The polyvalent BoNTs antitoxin and the monovalent BoNT type E antitoxin could protect mice from death. Also, *Clostridium* was isolated from the above samples and further characterized by morphological characteristics, virulence gene PCR and strain identification qPCR. The result showed that *Clostridium* isolated from these samples were *C. butyricum* that harbors *bont/e* gene. **Conclusion** The patient was diagnosed with type E BoNT poisoning that produced by *C. butyricum*.

Key words: Botulinum neurotoxins; *Clostridium butyricum*; Infant botulism; Type E botulism

近年来,随着医疗水平的提高,对婴儿肉毒中毒的诊断能力逐渐增强,病例报道也逐渐增多。婴儿肠道屏障尚未成熟及肠道菌群构成防御能力差等因素导致产肉毒毒素梭菌孢子进入婴儿体内后

收稿日期:2024-12-20

基金项目:北京市自然科学基金(7212146)

作者简介:李孟寒 男 助理研究员 研究方向为食品微生物学 E-mail:limenghan@cfsa.net.cn

通信作者:董银苹 女 研究员 研究方向为食品微生物学 E-mail:dongyinping@cfsa.net.cn

江涛 男 研究员 研究方向为食品微生物学 E-mail:jiangtao001@cfsa.net.cn

董银苹和江涛为共同通信作者

可在其肠道内定植、繁殖并产毒,引发肉毒中毒症状,发病高峰期通常在出生后14周左右^[1]。婴儿肉毒中毒初始常以腹胀、便秘等临床症状为主,进而表现为纳奶减少、反应减弱、肌张力减退和眼睑下垂等中毒症状,由于没有特效的治疗手段,治疗周期相对较长,平均住院时间可超过20 d^[2-3]。实验室诊断过程中,从患儿的粪便或灌肠液样品中检出产肉毒毒素梭菌是最主要的诊断依据。现有婴儿肉毒中毒的报道中,患儿粪便或灌肠液样品中产肉毒毒素梭菌的检出率几乎可以达到100%^[4]。

国内外报道的数据显示,99%以上的婴儿肉毒中毒是由A型和B型肉毒毒素引起,仅不到1%的病例是E型或F型肉毒中毒,中毒类型与食源性肉毒中毒构成类似,但E型肉毒中毒比例更低^[1]。

本研究报道了1例由丁酸梭菌引起的E型婴儿肉毒中毒,对患儿两次入院采集的粪便、灌肠液、相关食品和居家环境等样本进行了全面的实验室检测,为E型肉毒中毒的病例诊断及临床救治提供了技术支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要仪器与试剂

恒温培养箱:德国MMM Incucell;生物安全柜:美国Labconco;冷冻离心机:日本日立;厌氧培养装置:荷兰Anoxomat MARK II;普通PCR仪及荧光定量PCR仪:美国BIO-RAD。

庖肉肉汤(Cooked Meat Medium, CMM)培养基、胰蛋白胨葡萄糖酵母浸膏(Trypticase peptone glucose yeast extract, TPGY)肉汤培养基、卵黄琼脂培养基购自北京陆桥技术股份有限公司;哥伦比亚血琼脂平板购自青岛中创;涂抹棉拭子购自3M公司;DNA提取试剂盒、2×taq PCR MasterMix、Superreal Premix (probe)购自天根生化科技有限公司;0.45 μm滤器购自美国pall;胰酶(活力1:250)购自美国Gibco;A-F多价及单价抗肉毒毒素诊断血清购自兰州生物制品研究所;明胶购自美国Sigma;无水乙醇、磷酸氢二钠购自北京化工厂。

1.1.2 实验动物

SPF级单一性别(雄性)ICR小鼠,体质量15~20 g。购自北京维通利华实验动物技术有限公司。动物饲养于20℃~23℃、相对湿度为40%~60%的环境中,昼夜交替时间为10/14(h)。动物按体质量随机分组,3只/笼,自由进食饮水,并在实验的前1夜禁食但自由进水。

1.2 方法

1.2.1 病例资料

天津市某医院报告1例疑似肉毒毒素中毒的婴儿病例。患儿男,3.5月龄,既往体健,6月24日20:00左右出现明显拒乳、哭声弱、睡眠时间减少及反应迟钝等表现。25日上午10:00左右发现患儿四肢瘫软、面色苍白、眼神呆滞、呼吸减弱等,立即送往区级妇幼保健院,并接受了气管插管、吸氧、抗生素及激素等治疗。治疗后患儿未见明显好转后于当日下午转入天津市某医院重症监护室病房。经检查,患儿主要表现为反应迟钝、口周微发绀、手足微凉、脉搏弱,瞳孔对光反射弱,临床诊断为“疑似肉毒毒素中毒”。

流行病学调查结果显示,患儿出生后一直混合喂养,2月龄左右开始食用某品牌婴幼儿配方奶粉(网络平台购买),每日早餐第一次喂奶后使用奶瓶清洁剂清洗一次,其余使用后均用清水涮洗,从未对奶瓶进行煮沸消毒。患儿于发病前10日左右在患儿姥姥家居住,其余无外出史。

1.2.2 待检样品

患儿第一次入院采集相关样品30份,包括:患儿粪便样品1份、患儿血清样品1份、患儿食用剩余婴儿配方粉1份、患儿及家庭保育人员手涂抹样品6份、居家环境涂抹样品21份。

患儿第二次入院采集相关样品14份,包括:患儿粪便样品1份、患儿灌肠液样品1份、患儿食用剩余婴儿配方粉1份、患儿及家庭保育人员手涂抹样品3份、母亲乳头涂抹样品1份、母亲双臂涂抹1份、居家环境涂抹样品3份、家居周围土壤样品3份。

1.2.3 实验室检测

1.2.3.1 样品处理及毒素检测

参照GB 4789.12—2016《食品安全国家标准食品微生物学检验 肉毒梭菌及肉毒毒素检验》方法对除血清以外的其他样品进行增菌培养,培养后的培养液及血清样品进行肉毒毒素检测,有阳性检出时对阳性的待测样品进行进一步毒素分型确证^[5]。

1.2.3.2 菌的分离及鉴定

取患儿粪便样品,加入适量明胶磷酸盐缓冲液充分混匀后,取1 mL置于无菌5 mL离心管内,患儿灌肠液样品取1 mL置于无菌5 mL离心管内,两者均加入等体积无水乙醇混匀后,室温条件下静置1 h。取1.2.3.1中经5 d厌氧培养后的CMM和TPGY培养液各1 mL,按照上述步骤同样进行乙醇处理。用接种环取室温静置1 h后的各样品,分别划线接种于哥伦比亚血琼脂平板及卵黄琼脂平板

培养基,接种后将两种培养基置于 36 °C 厌氧培养 24~48 h。挑取培养后的可疑菌落进行传代和分纯培养用于后续实验。

1.2.3.3 产肉毒毒素基因检测

取分离到的单克隆可疑菌落,划线接种哥伦比亚血琼脂平板,36 °C 厌氧培养 24 h 后,按 DNA 提取试剂盒操作步骤提取菌株 DNA,参照 GB 4789.12—2016^[5]方法检测肉毒毒素产毒基因。

1.2.3.4 分离株的鉴定

取经前述步骤确认携带肉毒毒素毒力基因的菌株 DNA,参照文献[6]方法,利用荧光定量 PCR 技术对可疑菌落进行进一步鉴定。

2 结果

2.1 毒素检测结果

患儿第一次入院采集到的粪便样品、患儿双手涂抹样品、患儿母亲双手涂抹样品、患儿的尿布涂抹样品,患儿第二次入院采集的粪便及灌肠液样品,经 CMM 和 TPGY 培养基 5 d 培养后,其培养物经腹腔注射实验小鼠,都可导致实验小鼠出现典型的肉毒中毒症状,表现为竖毛、典型的蜂腰式呼吸、四肢麻痹继而死亡。上述培养物加热煮沸 10 min 再腹腔注射小鼠后,未出现上述中毒症状。培养物经胰酶处理后,可致小鼠在更短时间内(1~1.5 h 左右)出现肉毒中毒症状并死亡。患儿血清样品及其他样品培养物腹腔注射小鼠后,小鼠无异常表现。小鼠出现典型肉毒中毒症状的样品情况见表 1。

2.2 肉毒毒素分型

对上述出现小鼠典型肉毒中毒症状的样品进行毒素分型确认,给予 A、B、F 单价肉毒毒素诊断血清的培养物组的小鼠仍然表现出典型肉毒中毒症状,并最终死亡,而给予 E 型单价肉毒毒素诊断血清和多价混合型肉毒毒素诊断血清的培养液组小鼠未出现中毒表现,存活良好。

2.3 菌株分离

两次采集的患儿粪便及第二次入院采集的患儿灌肠液样品增菌培养前后、第一次入院采集的患儿和母亲双手涂抹样品及患儿使用过的尿布涂抹样品经增菌培养后,都可分离出同样菌落,可疑菌落编码为 Z-2、Z-4、Z-7、Z-15、Z-43、Z-44。在哥伦比亚血琼脂平板上,该分离株呈不规则扁平白色菌落,边缘不整齐(见图 1A),在卵黄琼脂平板上呈蔓延生长,边缘不整齐,且无肉毒梭菌常见虹彩现象(见图 1B)。

2.4 产肉毒毒素基因检测

对从上述 6 个样品中分离到的 6 株可疑菌落

(编号分别为 Z-2、Z-4、Z-7、Z-15、Z-43、Z-44)分别进行 *bont/a*、*bont/b*、*bont/e*、*bont/f* 4 种产毒基因检测后发现,经 *bont/a*、*bont/b*、*bont/f* 3 种引物扩增后未见目的条带出现,而经 *bont/e* 引物扩增后可见大小约 400 bp 的 PCR 产物,这与 *bont/e* 基因产物大小一致(图 2)。推定该 6 株分离株携带 E 型肉毒毒素产毒基因。

2.5 分离株鉴定

分离到的 6 株可疑菌落,经荧光定量 PCR 鉴定结果显示,6 株菌的梭菌属鉴定结果均为阳性,Ct 值为 18~20(见图 3A)。丁酸梭菌鉴定结果均为阳性,Ct 值为 14~18(见图 3B)。产气荚膜梭菌鉴定结果均为阴性(见图 3C)。

3 讨论

肉毒中毒是由肉毒毒素引起的一种严重麻痹性的中毒性疾病,在国内外均有发生。临床上通常将肉毒中毒分成 3 类,即食源性肉毒中毒、伤口性肉毒中毒和婴儿肉毒中毒,其中以食源性肉毒中毒最为常见,是由食用肉毒毒素污染的食品引起,婴儿肉毒中毒次之,是由产肉毒毒素孢子在婴儿肠道定植后繁殖产毒引起。近年来,婴儿肉毒中毒病例报道逐渐增多,引发大量关注^[7]。

不同于食源性肉毒中毒,婴儿肉毒中毒感染因素较多,病例常呈散发状态,无聚集性。又因婴儿肉毒中毒临床表现不典型,早期常以腹胀、便秘等症状为主,易误诊、漏诊,给疾病的诊断带来较大困难^[3]。目前在我国,市级以下医疗机构对于婴儿肉毒中毒的诊断能力仍有欠缺。

美国的监测数据显示,2001—2019 年,共监测到 2 176 例婴儿肉毒中毒病例,占有肉毒中毒病例的 70% 左右,平均每年有近 115 例,数量远超其他国家,但平均病死率仅有 0.1% 左右,中毒型别以 A 型或 B 型为主,占总病例数的 99% 以上,E 型仅有 0.09%($n=2$)^[8]。加拿大 1979—2019 年监测数据中仅报告了 63 例婴儿肉毒中毒,平均每年 1.6 个病例,发病率为 4.3 人/百万出生人口,其中 A 型 48 例、B 型 13 例、AB 型 1 例、F 型 1 例,无 E 型中毒病例^[3]。但加拿大 2006—2021 年报道的食源性肉毒中毒病例中 50% 以上均为 E 型肉毒中毒,这与婴儿肉毒中毒型别存在较大差别^[9]。推测可能与产 E 型肉毒毒素梭菌更多分布于海底淤泥及海产品等食品中,进而易引发食源性肉毒中毒相关。1995 年丹麦发现了第 1 例婴儿肉毒中毒病例,自此至 2015 年的 20 年时间里共监测到 9 例婴儿肉毒中毒报道,其中 5 例为 B 型、3 例为 A 型,也未有 E 型中毒病例^[10]。我

表1 实验小鼠对不同样品毒性反应情况
Table 1 Toxicity of mice to different samples

入院阶段	样品名称	培养基	分组及处理	动物数/只	死亡动物数/只
第一次入院	患儿粪便	TPGY	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
		CMM	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
	患儿双手涂抹	TPGY	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
		CMM	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
	患儿母亲双手涂抹	TPGY	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
		CMM	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
	患儿尿布涂抹	TPGY	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
		CMM	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
第二次入院	患儿粪便	TPGY	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
		CMM	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
	患儿灌肠液	TPGY	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
		CMM	培养物原液组	3	3
			培养物加热处理组 ^a	3	0
			培养物胰酶处理组 ^b	3	3
肉毒毒素		培养物原液组	3	3	
阳性对照	CMM	培养物加热处理组 ^a	3	0	
(A型)		培养物胰酶处理组 ^b	3	3	
对照	CMM	阴性对照组	3	0	
	TPGY	阴性对照组	3	0	
	GBS	阴性对照组	3	0	

注:a表示培养液原液经100℃加热10min;b表示每9份培养液原液中加入1份胰酶溶液



图1 丁酸梭菌分离株在哥伦比亚血平板和卵黄琼脂平板上的菌落形态

Figure 1 Morphology of *Clostridium butyricum* isolate on Columbia blood agar plate and egg yolk agar plate



图2 6株丁酸梭菌可疑分离株肉毒毒素产毒基因PCR检测结果

Figure 2 PCR detection of *bont* genes of 6 suspicious *Clostridium butyricum* isolates

国近几年婴儿肉毒中毒的病例报道有逐渐增多趋势,这与临床医院的诊断意识及实验室的诊断能力提高

有较大关系。2018—2023的5年时间里,我国有文献报道的婴儿肉毒中毒共有26例,其中有5例E型

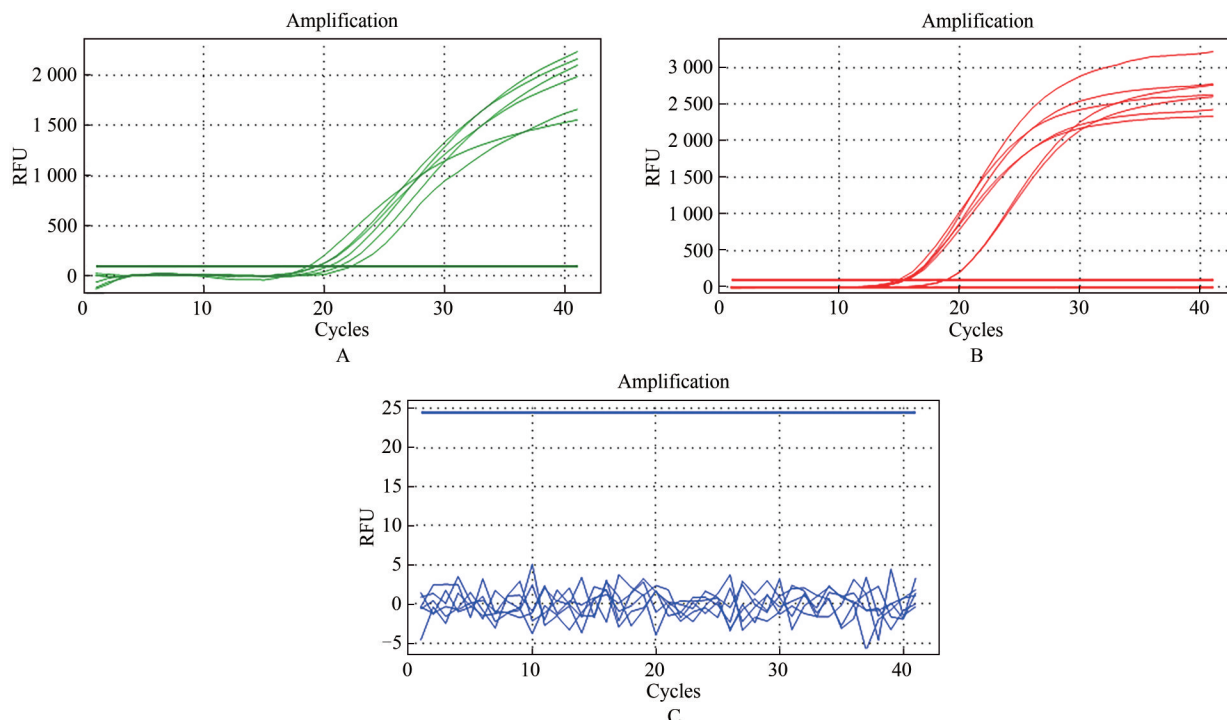


图3 6株丁酸梭菌分离株荧光PCR鉴定结果

Figure 3 qPCR identification result of 6 *Clostridium butyricum* isolates

肉毒中毒,占比近20%,比其他国家有更高的检出率^[11-15]。相较于成人肉毒中毒,婴儿肉毒中毒需要长时间的入院治疗,入院治疗时间可达20 d以上。本文报道的患儿在首次入院治疗7 d中毒症状消失后即办理了出院手续,但出院后不久患儿又出现相同中毒症状,再次入院治疗12 d后康复出院,两次入院治疗总时间近20 d,与现有的婴儿肉毒中毒治疗周期相符。我们在患儿第二次入院采集的粪便样品中同样检出产肉毒毒素丁酸梭菌,推测患儿在第一次入院治疗后虽然中毒症状消失,但患儿肠道仍有少量的丁酸梭菌存活,在患儿出院停止治疗的时间内该菌再次繁殖产毒,造成第二次中毒症状出现。

婴儿肉毒中毒的临床治疗主要以支持治疗为主,由于肉毒毒素主要作用于神经肌肉接头,影响肌肉功能,因此约50%的患儿在住院期间需要进行机械通气。2003年针对婴儿肉毒中毒的特异性治疗用静脉注射肉毒免疫球蛋白(Botulism immune globulin intravenous, BIG-IV)在美国获批上市,2005年被批准可在其他国家使用^[2,16]。现有治疗数据显示,BIG-IV的使用既可减少重症病例数量也可缩短治疗时间^[16-18],但存在的主要问题是,除美国外的其他国家购买BIG-IV困难,即便买到后治疗费用也相对昂贵。

综上,本例由丁酸梭菌感染引发的E型婴儿肉毒中毒病例,在婴儿粪便、灌肠液、患儿手及母亲手、患儿尿布样本中检出产肉毒毒素丁酸梭菌,其他家居环境及患儿食用的配方粉等样品中均未检

出产毒丁酸梭菌,尚不能判定中毒污染来源。有报道在两起婴儿肉毒中毒病例相关的宠物龟饲养水箱中分离出产E型肉毒毒素丁酸梭菌,我国学者也在病例家庭周边环境的土壤样本中检出产E型肉毒毒素丁酸梭菌^[19-20]。由于婴儿肉毒中毒是由产肉毒毒素梭菌孢子经口进入婴儿的消化系统引起,各种途径感染均可引发疾病,因此不排除本次中毒在环境及食品样品的采集过程中未采集到真正污染点或是采集量较小等造成实验室未成功在环境中分离到病原体,建议在婴儿肉毒中毒事件采样过程中要加大对环境采样力度,尽量对婴儿生活范围内的全环境进行样品收集。本次病例中,流行病学调查也显示,患儿在日常保育过程中,其使用的奶瓶等用品从未进行煮沸消毒,这种情况下,一旦受到产肉毒毒素梭菌孢子污染极易引发婴儿肉毒中毒的发生。因此仍建议患儿在保育过程中应注重日常用品、家居环境及保育人员的清洁卫生,尽量避免婴儿接触梭菌等污染源。一旦发现中毒症状,应立即送往有诊断能力的儿童医院进行专业诊断和彻底治疗,并在治疗过程中应辅以肠道内产毒梭菌的彻底消失作为出院的重要依据,尽量避免治疗不彻底引发患儿二次入院治疗的情况发生。

参考文献

- [1] KOEPKE R, SOBEL J, ARNON S S. Global occurrence of infant botulism, 1976—2006[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(1): e73-e82.

- [2] FENICIA L, ANNIBALLI F. Infant botulism [J]. *Annali Dell' Istituto Superiore Di Sanita*, 2009, 45(2): 134-146.
- [3] HARRIS R, TCHAO C, PRYSTAJECKY N, et al. A summary of surveillance, morbidity and microbiology of laboratory-confirmed cases of infant botulism in Canada, 1979—2019 [J]. *Canada Communicable Disease Report*, 2021, 47(78): 322-328.
- [4] MIDURA T F. Update: infant botulism [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 1996, 9(2): 119-125.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 食品安全国家标准 食品微生物学检验 肉毒梭菌及肉毒毒素检验: GB 4789.12—2016[S]. 北京: 中国标准出版社, 2016.
- National Health and Family planning Commission of the People's Republic of China, China Food and Drug Administration. National Food Safety Standards Microbiological Examination of Food Examination of *Clostridium botulinum* and botulinum neurotoxin: GB 4789.12—2016[S]. Beijing: Standards Press of China, 2016.
- [6] 董银苹, 李凤琴, 王美美, 等. 梭状芽胞杆菌鉴定用荧光PCR方法的建立[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(12): 2229-2232.
- DONG Y P, LI F Q, WANG M M, et al. The establishment of real-time quantitative PCR methods for the Clostridia identification [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2018, 45(12): 2229-2232.
- [7] JEFFERY I A, NGUYEN A D, KARIM S. Botulism [M]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- [8] CDC. Public Health [EB/OL] (2024-05-17) [2024-12-12]. <https://www.cdc.gov/botulism/site.html>.
- [9] HARRIS R A, TCHAO C, PRYSTAJECKY N, et al. Foodborne Botulism, Canada, 2006—2021 [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2023, 29(9): 1730-1737.
- [10] DRIVENES B, KRAUSE T G, ANDERSSON M, et al. Infant botulism in Denmark from 1995 to 2015 [J]. *Danish Medical Journal*, 2017, 64(9): A5404.
- [11] 张迪, 李颖, 康利民, 等. 低龄婴儿肉毒中毒的临床特点分析及实验室诊断[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(12): 1500-1502.
- ZHANG D, LI Y, KANG L M, et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory diagnosis of infant botulism in young infants [J]. *Chinese Journal of Clinicians*, 2018, 46(12): 1500-1502.
- [12] 范祎慕, 武洁, 霍枫, 等. 婴儿肉毒中毒14例临床表现及早期识别[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2024, 39(7): 533-536.
- FAN Y M, WU J, HUO F, et al. Clinical manifestations and early recognition of infant botulism in 14 cases [J]. *Chinese Journal Applied Clinical Pediatrics*, 2024, 39(7): 533-536.
- [13] 王丽靖, 王晓敏, 张丽萍. E型丁酸梭菌致婴儿肉毒中毒3例临床分析[J]. *江苏医药*, 2023, 49(6): 639-641.
- WANG L J, WANG X M, ZHANG L P. Clinical analysis of 3 cases of infant botulism caused by type E *Clostridium butyricum* [J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2023, 49(6): 639-641.
- [14] 葛绣山, 孙启杰, 徐雪芳, 等. B型肉毒梭菌致婴儿肉毒中毒三例临床分析及实验室诊断[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(6): 4.
- GE X S, SUN Q J, XU X F, et al. Clinical analysis and laboratory diagnosis of three cases of infant botulism caused by type B *Clostridium botulinum* [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020, 58(6): 4.
- [15] 董银苹, 江涛, 赵帅, 等. 我国首例由丁酸梭菌引起婴儿E型肉毒中毒实验室诊断研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2020, 32(5): 499-503.
- DONG Y P, JIANG T, ZHAO S, et al. Laboratory investigation of the first infant botulism case caused by type E botulinum neurotoxin producing *Clostridium butyricum* in China [J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2020, 32(5): 499-503.
- [16] ARNON S S, SCHECHTER R, MASLANKA S E, et al. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354: 462-471.
- [17] ROSOW L K, STROBER J B. Infant botulism: review and clinical update[J]. *Pediatric Neurology*, 2015, 52: 487-492.
- [18] PIFKO E, PRICE A, STERNER S. Infant botulism and indications for administration of botulism immune Globulin [J]. *Pediatric Emergency Care*, 2014, 30: 120-124, 125-127.
- [19] SHELLEY E B, O' ROURKE D, GRANT K, et al. Infant botulism due to *C. butyricum* type E toxin: a novel environmental association with pet terrapins [J]. *Epidemiology and Infection*, 2015, 143(3): 461-469.
- [20] MENG X, YAMAKAWA K, ZOU K, et al. Isolation and characterisation of neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* from soil in China [J]. *Journal of Medical Microbiology*, 1999, 48(2): 133-137.