

阪崎肠杆菌污染与婴幼儿配方粉安全管理

刘喜红 宋一

(北京军区总医院附属八一儿童医院, 北京市东城区 100700)

从阜阳事件到三鹿事件, 食品安全危象层出不穷, 危害了广大婴幼儿生命安全和身心健康发育。这些事件引起党和政府高度重视, 也成为群众和社会关注的焦点。婴幼儿配方粉是国际组织〔世界卫生组织 (WHO)、联合国粮农组织 (FAO)、国际食品法典委员会 (Codex CAC)〕高度重视、强化管理的一个医用食品, 有一套科学的国际标准和完备的法规, 目的在于防止一切可能出现的不安全问题。在婴幼儿配方粉的细菌污染事件中, 以阪崎肠杆菌污染尤其受瞩目。

自 1961年 Umeny和 Frankli^[1]首次报道两例由阪崎肠杆菌 (*E. sakazaki*)引起的新生儿脑膜炎之后, 美国、丹麦、希腊、加拿大、比利时、英国、荷兰、冰岛等国相继发现了新生儿阪崎肠杆菌感染事件, 其中有大规模感染及暴发流行的报道^[2-3]。阪崎肠杆菌临床致病性主要集中在早产儿、低体重儿, 其发病急、过程凶险, 容易造成大面积群体性暴发。但多年来, 各界对阪崎肠杆菌的发病规律、临床转归和控制策略等基础研究和临床治疗, 以及卫生防疫、食品管理多有困惑。如果掌控不力, 极有可能演变为一场新的群体性婴幼儿配方粉食品安全事件。本文对国内外阪崎肠杆菌研究进展及临床现状介绍如下。

一、阪崎肠杆菌微生物特性

1. 形态特征 阪崎肠杆菌形态粗而短、周身有菌毛、无芽胞, 属于肠杆菌科肠杆菌属的一种条件致病菌。

2. 培养特性 阪崎肠杆菌营养要求不高, 能在多种培养基中生长繁殖。不同的琼脂培养其菌落颜色不同, 如在结晶紫中性红胆盐葡萄糖琼脂 (VRBG)平板中 36℃孵育 24 h可出现紫色菌落, 而接种在胰蛋白酶大豆琼脂 (TSA)平板 25℃ 48 ~ 72 h可出现黄色菌落^[4], 在胰蛋白酶大豆琼脂 (TSA)上加 5-溴-4-氯-吲哚- α -D吡喃葡萄糖

苷 (Xa-GLC), 能产生蓝绿色菌落, 现已作为阪崎肠杆菌快速培养的选择性培养基^[5]。

3. 生化反应 阪崎肠杆菌在 1980年更名前被命名为产黄色素的阴沟肠杆菌, 与其他肠杆菌之间存在两个主要差异: 阪崎肠杆菌 α 葡萄糖苷酶活性阳性, 磷酸胺酶活性阴性^[5]。另外, 吐温-80脂酶活性测定也可作为阪崎肠杆菌的鉴定依据。

4. 抵抗力 阪崎肠杆菌耐高温, 如在 72℃仍能存活; 同时, 由于含有大量的海藻糖酶, 使其较其他细菌更能耐受干燥和渗透压, 从而使之能在婴儿配方粉中长期存活。

5. 增殖能力 阪崎肠杆菌于 25℃放置 6 h其相对危险性可增加 30倍; 25℃放置 10 h相对危险性可增加 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大量繁殖。

6. 毒力 阪崎肠杆菌可产生类肠毒素样化合物, 但不同的基因型和表型之间的毒性存在明显不同, 某些菌株可能是非致病性的。

二、阪崎肠杆菌感染所导致的疾病

阪崎肠杆菌感染主要是脑膜炎、脓血症、坏死性小肠结肠炎。

1. 新生儿感染

(1)新生儿脑膜炎: 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。1961年 Frankli^[1]首次报道 2例由阪崎肠杆菌引起的脑膜炎病例先后于 2天内死亡。1965年丹麦 Jøker^[6]、1981年美国 Kēmar^[7]及 1985年 Naqv^[8]等人^[8]各报道 1例新生儿脑膜炎, 分别出现脑脓肿和/或脑积水等并发症。1983年 Muyljens^[9]等人^[9]发现 8例阪崎杆菌引起的脑膜炎, 6例新生儿死亡, 2例伴有严重的神经系统后遗症。

(2)新生儿菌血症: 1979年 Monro^[10]最早报道 1例出生 6天的新生儿, 血培养分离到阪崎肠杆菌。

据 Bowen^[11]对 46 例阪崎肠杆菌感染的新生儿分析,菌血症发病率 26%,多数症状较轻,如出现严重脓毒血症死亡率可达 36%。

(3) 新生儿小肠结肠炎 (neonatal necrotizing enterocolitis NEC): Acker 等^[12]报道了 12 例阪崎肠杆菌引起的 NEC 暴发事件,均为人工喂养的早产、低出生体重儿。

2 成年人感染 由于阪崎肠杆菌是条件致病菌,当机体因其他疾病导致免疫功能低下时(如肿瘤、糖尿病患者及老年人等)可引起菌血症、脓毒血症,以及泌尿道、呼吸道、创伤面或局部感染^[3, 13]。

三、阪崎肠杆菌感染的高危人群

实际上各年龄组人群均可感染阪崎肠杆菌,但 1 岁内婴儿是其感染的高危人群,特别是新生儿,其中早产儿、低出生体重儿及免疫力低下的婴儿更可能成为受害者,尤其 2 个月内已经出院的早产儿。而 HM 阳性母亲的婴幼儿则面临着双重危险性:①他们主要依靠奶粉喂养;②他们比其他婴幼儿更易感染。

四、阪崎肠杆菌存在的部位

阪崎肠杆菌是一种普遍存在的微生物,可以存在于健康人或动物肠道内。同时自然界中也广泛存在,如水、土壤、植物或农作物的根茎(如玉米、黄瓜、柠檬和葡萄藤的根茎部)等,食物包括干酪、发酵面包、豆腐、盐腌肉、肉末等^[14],以及加工食品。其中婴儿配方奶粉是婴儿感染阪崎肠杆菌的主要渠道。

1974 年,日本微生物学家 Sakazaki 等^[15]从土壤、水、排污管、动物和人类排泄物中分离到该菌。2003 年 Hamilton 等^[16]从厩螯蝇的肠中分离到阪崎肠杆菌,据此认为厩螯蝇幼虫肠道是阪崎肠杆菌的环境宿主之一。而厩螯蝇以牛、马、狗、猪和人等的血液为食,在世界范围内广泛分布,牛棚中更常见,这使牛奶的污染成为可能。而流行病学研究发现,厩螯蝇的地理分布与阪崎肠杆菌感染直接相关。

五、阪崎肠杆菌如何污染婴儿配方粉

1. 婴儿配方粉污染事件 近几年来,国内外报道了一系列配方粉污染事件。

(1) 国外配方粉污染事件: 2001 年美国田纳西州发生婴儿阪崎肠杆菌感染事件^[17]。医务人员与当地疾控中心协同对感染源进行调查,从未开罐和

开罐的婴儿配方粉中分离到了阪崎肠杆菌。

2002 年 FDA 在本土某些国际乳业巨头生产的婴儿配方奶粉中检出阪崎肠杆菌^[18]。

2002 年美国惠氏药厂(中国)有限公司生产的爱儿乐妈妈(S26 MAMA)孕产妇配方奶粉、爱儿素(NURSOY)婴儿豆基配方粉,因阪崎肠杆菌超标被限令召回^[18]。

2002 年德国“美乐宝 HN25”婴儿特别配方奶粉因被检出含有一种可能导致初生婴儿肠道及脑膜发炎的“阪崎氏肠杆菌”,而被香港食物环境卫生署要求召回^[18]。

2003 年又一家国际乳业巨头公司主动召回在美国生产的一批检出极微量阪崎肠杆菌的罐装早产儿特殊配方奶粉,阪崎肠杆菌从此成为世界瞩目的焦点^[19]。

2004 年美国美赞臣奶粉因阪崎肠杆菌奶粉超标被判为不合格产品被销毁,并对消费者进行赔偿^[19]。

2007 年新西兰恒天然多个批次的全脂奶粉被检验出含有致病菌阪崎肠杆菌^[20]。

2009 年 6 月韩国 Maeil 公司 695 kg 婴儿配方粉发现阪崎肠杆菌污染,13 8 独立小包装 53 460 袋^[21]。

(2) 国内配方粉污染事件: 2004 年安徽阜阳劣质奶粉事件发生后,中国疾控中心刘秀梅等^[22]检测了 87 份样品,11 份阪崎肠杆菌阳性,污染阳性率为 12.6%。这是国内首次从婴儿配方奶粉中分离到阪崎肠杆菌菌株。

2008 年三鹿多聚脲胺事件后,多批次婴幼儿奶粉大规模召回,也检出了阪崎肠杆菌。

2 阪崎肠杆菌污染配方粉的途径 主要污染途径有 3 条:①通过生产婴儿配方奶粉的原料。国外对相关配方产品进行的生产原料调查资料表明,在配方粉生产使用的配方原料中,淀粉被致病性微生物污染的危险性更高^[23]。②在巴氏杀菌后污染或随其他添加剂干粉带入。③喂养婴儿前被污染。

虽然阪崎肠杆菌感染的散发病例可以发生在儿童也可见于成人,但似乎与配方粉无关。只有阪崎肠杆菌暴发感染才与配方粉有关(原因尚不清楚)且多见于新生儿监护病房。尤其值得注意的是,阪崎肠杆菌好发于夏季,因高温繁殖迅速。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)污染也可能在奶粉冲调、放

置过程中大量繁殖而成为感染的危险因素^[24]。

3 阪崎肠杆菌感染的预防与管理 目前的技术还不能完全消除生产环境中的阪崎杆菌。因此,减少阪崎肠杆菌感染应重在预防。由于食物链各环节均可能污染,为减少其危害性,需要不同的部门参与并加以注意,从生产厂家、医护人员、托儿所到看护者。FAO/WHO于2008年发布的关于婴儿配方粉准备、储存和使用指南中提出9条预防和管理措施^[25]:

- (1)原料生产或制造企业应确保农业、畜牧业等卫生学标准;
- (2)营养成分及包装材料企业应采用 HACCP 系统监测各生产环节;
- (3)配方粉生产企业应采用和遵循法规和标准;
- (4)企业应提供准确易懂的信息,以保证食物链下游人员包括最后的使用者/看护者正确使用产品;
- (5)批发商、运输人员或零售商按照生产商的指示,保证准确掌握配方粉管理及保存;
- (6)医疗机构配备有洁净的配奶间(食物准备、卫生制度、温度控制等),同时应对看护者进行专业培训;
- (7)儿保人员对父母或看护者进行专业卫生知识培训;
- (8)医疗看护者应遵照生产企业的指示确保配方粉正确保存与使用;
- (9)为保证有效执行法规,政府应设相关的立法机构,食品进出口应遵守相关法规,如婴幼儿食品国际卫生操作规范(CAC/GL26-1997)及 Codex 标准。

阪崎肠杆菌感染已成为目前许多国家的公共卫生问题,近几年国际和国内组织对食品安全及配方粉阪崎肠杆菌污染方面做了很多努力。如1996年第29次国际食品卫生法典委员会(Codex Committee on Food Hygiene CCFH)大会,明确了关于食品中微生物的安全控制不应停留在终产品的检测上,应控制食品的生产、加工、贮存、制备、销售等全过程,强调运用 GMP 和 HACCP 等科学管理体系,以保证出厂产品的安全性。

1999年第32次 CCFH 大会,将食品中病原菌的危险性评估列为 CCFH 讨论的重要议程^[26]。2003年第35次 CCFH 大会上,美国和加拿大提出了有关控制婴幼儿配方奶粉中阪崎肠杆菌的危险性

框架,指出1岁以下易感婴幼儿感染阪崎肠杆菌后有生命危险。2004年2月,FAO/WHO在日内瓦召开有关婴幼儿配方奶粉中阪崎肠杆菌及其他病原微生物(包括沙门菌、肉毒杆菌等)的专家咨询会。专家委员会认为,奶粉中的阪崎肠杆菌和沙门菌等是导致婴幼儿感染、疾病和死亡的主要原因,且可能引起极为严重的疾病导致发育障碍或死亡。2004年3月在美国华盛顿召开的第36次 CCFH^[27]大会,阪崎肠杆菌受到了食品安全专家的高度重视。与会专家认为,阪崎肠杆菌是食品安全控制的新目标,大会一致通过并设立了以加拿大为首的起草工作组,加速修订婴幼儿食品国际卫生操作规范,制定阪崎肠杆菌及其他可能导致婴幼儿健康危害的相关病原菌的微生物标准。

鉴于我国安徽阜阳劣质奶粉事件的发生,全社会对婴儿食品特别是配方奶粉的安全性给予了极大的关注和重视。2004年8月,卫生部卫生监督中心在“婴儿配方奶粉标准研讨会”上宣布成立修订婴幼儿配方奶粉标准的专家组;2005年5月,通过了《奶粉中阪崎肠杆菌检测方法》行业标准的审定;同年10月,出台《奶粉中阪崎肠杆菌检测方法》行业标准,解决了我国检测婴幼儿配方奶粉中阪崎肠杆菌无标准、无检测方法的问题。

六、阪崎肠杆菌感染与医学监督

制定法规的目的,主要是为政府、企业、医疗机构,以及婴幼儿和儿童看护者提供实用性的指导和建议。准确地说,就是关于配方粉的生产、制备、操作及配奶等各个步骤和过程中卫生学规程,并强调控制微生物(特别是沙门菌属和阪崎肠杆菌)的危害性。

尽管阪崎肠杆菌已经引起了全世界食品安全的极大关注,但主要囿于食品生产管理领域,在临床医学界尚未引起足够重视。我国至今尚无阪崎肠杆菌引起的婴幼儿感染病例报道,这并不等于没有病例。阪崎肠杆菌的高危人群是新生儿,特别是早产儿、低出生体重儿。由于他们的生理成熟度低,免疫力低下,是阪崎肠杆菌主要攻击靶位。此外,这些特殊婴幼儿往往因各种原因无法使用母乳喂养以满足他们生理需要,故婴儿配方粉成为他们唯一的营养源和粮食。在院内 NICU 病房,或在出院后喂养时,由于母亲、照料者或基层医务人员缺乏相关知识和技术,难免发生阪崎肠杆菌感染。因此,医学监督和报告系统是防范阪崎肠杆菌感染扩散的重要防线。单纯

建立产品质量监督是不够的,应尽快建立产品质量监督与不良事件医学监督的联合处置机制,创建一种新的医学与管理模式。同时,对人体正常菌群中阪崎肠杆菌的分布,阪崎肠杆菌的传播、流行及其对人体的致病因素、致病机理和耐药等尽快进行深入研究。所取得的成果将对妇幼卫生工作有所裨益。

参考文献

[1] Umenyi AM, Franklin AW. Neonatal death from pigmented coliform infection [J]. Lancet 1961 1 (7172): 313-315

[2] Nazarov WH, White M, Farber M. Enterobacter sakazakii a review [J]. Int J Food Microbiol 1997 34 (2): 103-113

[3] Lai KK. 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

[4] U S Food and Drug Administration Center for Food Safety. Isolation and Enumeration of Enterobacter sakazakii from Dehydrated Powdered Infant Formula 2002 [DB]. [http // www. foodsafety. gov / comm / nme. sakaz. htm].

[5] Iversen C, Druggan P, Fosythe S. A selective differential medium for Enterobacter sakazakii: a preliminary study [J]. Int J Food Microbiol 2004 96 (2): 133-139

[6] Joker RN, Northon T, Shoni KE. A case of neonatal meningitis caused by a yellow enterobacter [J]. Dan Med Bull 1965 12 (5): 128-130

[7] Kleiman MB, Allen SD, Neal P, et al. Meningoencephalitis and compartmentalization of the cerebral ventricles caused by Enterobacter sakazakii [J]. J Clin Microbiol 1981 14 (3): 352-354

[8] Naqvi SH, Maxwell MA, Dunkle LM. Cephalosporin therapy of neonatal gram-negative bacillary meningitis [J]. Pediatr Infect Dis 1985 4 (5): 499-502

[9] Muyltjens HL, Zanen HC, Sonderkam PHJ, et al. 3rd Analysis of eight cases of neonatal meningitis and sepsis due to Enterobacter sakazakii [J]. J Clin Microbiol 1983 18 (1): 115-120

[10] Monroe PW, Tift WL. Bacteremia associated with Enterobacter sakazakii (Yellow pigmented Enterobacter cloacae) [J]. J Clin Microbiol 1979 10 (6): 850-855

[11] Bowen AB, Braden CR. Invasive Enterobacter sakazakii disease in infants [J]. Emerg Infect Dis 2006 12 (8): 1185-1189

[12] van Acker J, de Smet F, Muyltjens G, et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with Enterobacter sakazakii in powdered milk formula [J]. J Clin Microbiol 2001 39 (1): 293-297

[13] See KC, Than HA, Tang T. Enterobacter sakazakii bacteremia with multiple splenic abscesses in a 75-year-old woman: a case report [J]. Age Ageing 2007 36 (5): 595-596

[14] Kandhari MC, Reij MW, Gorris IG, et al. Occurrence of Enterobacter sakazakii in food production environments and households [J]. Lancet 2004 363: 39-40

[15] Hamilton N, Lohane MD, Braeg HR. Isolation of Enterobacter sakazakii from midgut of Stomoxys calcitrans [J]. Emerg Infect Dis 2003 9: 1355-1356

[16] Sakazaki R. Bergey's manual of determinative bacteriology [M]. 8th ed. In Buchanan RE and Gibbons NE. Baltimore: Williams & Wilkins Co 1974: 325

[17] Enterobacter sakazakii Infections Associated with the Use of Powdered Infant Formula-Tennessee 2001. CDC MMWR Week 51 (14): 298-300

[18] 张雪梅, 孙鑫贵, 卢阳, 等. 阪崎肠杆菌的研究进展 [J]. 中国乳品工业, 2008 36 (3): 42-46

[19] Kandhari MC, Reij MW, Gorris IG, et al. Occurrence of Enterobacter sakazakii in food production environments and households [J]. Lancet 2004 363 (9402): 39-40

[20] Food and Agriculture Organization World Health Organization (FAO-WHO). Enterobacter sakazakii and Salmonella in powdered infant formula: Second Risk Assessment Workshop [http // www. who. int / foodsafety / publications / micro / mag / en].

[21] South Korea's Maeil Dairy Baby Formula Contaminated With Enterobacter Sakazakii. Posted on July 13 2009 [http // www. enterobactersakazakii. blog. com / articles / e. sakazakii. watch].

[22] 刘秀梅, 裴晓燕, 郭云昌. 中国安徽阜阳劣质婴儿配方粉中阪崎肠杆菌的污染 [J]. 中国食品卫生杂志, 2005 17 (1): 10-12

[23] Joint FAO/ WHO Workshop on Enterobacter sakazakii and Other Microorganisms in Powdered Infant Formula Geneva 2004 [J].

[24] Joint FAO/ WHO Workshop on Enterobacter sakazakii and Other Microorganisms in Powdered Infant Formula Geneva 2004 [http // www. who. int / foodsafety / micro / meetings / feb2004 / en].

[25] Code of Hygienic Practice for Powdered Formulae for Infants and Young Children CAC/RCP66 - 2008

[26] Codex Alimentarius 99/27 Report of the 32nd Session of the Codex Committee on Food Hygiene 1999 [DB / OL]. [ftp // ftp. fao. org / codex].

[27] Codex Alimentarius 04/27 Report of the 36th Session of the Codex Committee on Food Hygiene 2004 [DB / OL]. [ftp // ftp. fao. org / codex].

(收稿日期: 2009-09-30)