

• 论 著 •

2008~2014 年 228 例布鲁氏杆菌感染患者流行趋势分析

华文浩¹, 万 钢², 徐新民¹, 盛琳君¹, 李 敏¹, 王慧珠^{1△}

(首都医科大学附属北京地坛医院:1. 检验科; 病案统计科, 北京 100015)

摘要:目的 了解首都医科大学附属北京地坛医院 2008~2014 年 228 例布鲁氏杆菌病住院患者发病特征, 为制定布鲁氏杆菌病预防和控制措施提供依据。方法 收集 2008 年 8 月至 2014 年 12 月 228 例布鲁氏杆菌病住院患者的临床资料, 所有数据均采用 SPSS17.0 软件分析完成, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果 2008~2014 年布鲁氏杆菌病患者年龄集中在 51~60 岁, 患者男性与女性性别比例为 4:1, 男性居多, 夏秋季高发, 布鲁氏杆菌病患者出现波状热与未出现波状热比例为 2.6:1.0, 布鲁氏杆菌病患者出现波状热布鲁氏杆菌病患者住院天数短, 但差异无统计学意义 ($P = 0.095$)。血培养结果阳性率较低, 布鲁氏杆菌为革兰阴性小球杆菌, 在培养基上生长缓慢, 容易误诊。布鲁氏杆菌病患者出现并发症肝损伤患者居多, 依次为脑损伤、骨损伤。结论 2008~2014 年首都医科大学附属北京地坛医院收治的布鲁氏杆菌病住院患者呈上升趋势, 目前对该病的治疗没有特效药, 因此要加强对该病的检测和预防。

关键词:布鲁氏杆菌; 流行趋势; 波状热**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.019**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2016)01-0045-03**Analysis on epidemic trend of 228 inpatients with brucellosis during 2008~2014**Hua Wenhao¹, Wang Gang², Xu Xinmin¹, Sheng Linjun¹, Li Min¹, Wang Huizhu^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Medical Records Statistics, Affiliated Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To understand the clinical characteristics of 228 inpatients with brucellosis in our hospital during 2008~2014 to provide the basis for formulating the prevention and treatment measure of brucellosis. **Methods** The clinical data in 228 inpatients with brucellosis were collected and performed the retrospective research. The whole data were analyzed by adopting the SPSS17.0 statistical software. **Results** Majority of the brucellosis patients during 2008~2014 were concentrated in 51~60 years old; the gender ratio of male to female was 4:1, the male patients were in the majority. The summer and autumn had higher occurrence. The ratio of malta fever to non-malta fever was 2.6:1.0. The hospitalization duration in the patients with malta fever was shorter than that in the patient with non-malta fever, but the difference was not statistically significant by the bilateral t test ($P = 0.095$). The positive rate of blood culture was low. *Brucella abortus* as Gram-negative coccobacillus grew slowly in medium, so the misdiagnosis was easier. The most common complication of brucellosis was liver damage, followed by brain damage and bone damage in turn. **Conclusion** The inpatients with brucellosis showed the increasing trend in our hospital from 2008 to 2014. At present there is no specific drug for treating this disease. Therefore the detection and prevention of brucellosis should be strengthened.

Key words:Brucellosis; epidemic trend; malta fever

布鲁氏杆菌病(简称布病)是由布氏菌属的细菌侵入机体, 引起的人畜共患病, 是《中华人民共和国传染病防治法》规定报告的乙类传染病^[1]。羊(山羊和绵羊)、牛、猪是动物布病的主要传染源, 人经皮肤黏膜直接接触病畜及其排泄物、流产物、皮毛、血清, 从事制备布氏菌生物制品等感染布病, 也可经食用病畜或食用不熟的肉制品, 吸入被布氏菌污染的飞沫、尘埃等感染布病。2014 年全国布病发病 57 322 例, 较 2013 年布病发病 43 486 例, 发病率增加 31.48%。北京市作为文化中心, 流动人口增加, 布病发病人数逐年上升^[2]。当前疫情特点呈现为疫区范围扩大、新发病例逐年增多、爆发点增多以及典型病例增多的整体上升趋势, 布病在我国已经成为严重的公共卫生问题之一。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选择 2008 年 8 月至 2014 年 12 月本院布病住院患者 228 例, 男 177 例, 女 51 例, 年龄 1~77 岁。**1.1.1 布病诊断标准** 参考中华人民共和国卫生行业标准WS 269-2007《布鲁氏菌病诊断标准》^[3]。**1.2 方法****1.2.1 仪器与试剂** BD 公司生产的血培养仪 9240 及法国生物梅里埃股份有限公司生产的 VITEK2 Compact 鉴定仪, 试剂为 BD 公司配套的需养瓶。**1.2.2 检测方法** 血培养及鉴定。**1.2.3 标本采集** 严格按照《标本采集手册》要求进行血培养的采集。**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 进行统计分析, 若 $P < 0.05$, 则差异有统计学意义。**2 结 果****2.1** 2008~2014 年 228 例布病住院患者逐年增多, 以夏秋季高发, 年龄集中在 51~60 岁, 性别比例男性:女性 = 4:1, 男性居多, 出现波状热患者与未出现波状热患者比例为 2.6:1.0, 出现波状热布病患者平均住院天数为 14.9 d, 短于

无波状热患者 17.6 d, T 检验(双侧), 差异无统计学意义($P=0.095$)。

2.2 2008~2014 年 228 例布病住院患者血培养结果分布, 见表 1。

表 1 2008~2014 年 228 例布病住院患者血培养结果分布

细菌种类	n	比例(%)
布氏杆菌	21	9.21
阴性杆菌	1	0.44
洋葱伯克霍尔德	1	0.44
无菌生长	205	89.90

2.3 2008~2014 年 228 例布病住院患者出现并发症统计, 见表 2。

表 2 2008~2014 年 228 例布病住院患者出现并发症例数

布病主要并发症	n
肝损伤	38
细菌性脑膜炎	8
脑膜脑炎	7
脑膜炎	4
脑脓肿	1
脑炎	2
关节炎	8
特发性骨坏死	11
脊椎	1

3 讨 论

进入 21 世纪我国布病的发生直线上升, 2006 年全国共报告布病发病 19 013 例, 2007 年全国共报告布病病例 18 116 例, 2008 年全国发病人数和发病率均超过上世纪最高年份, 发病率为 2.24/100 000, 2009 年发病率为 2.80/100 000, 2010 年发病率基本与上一年持平, 但发病范围扩大, 有 28 个省市区的 1 200 多个县区报告布病 35 043 例^[4]。布鲁氏菌可侵犯全身的各个脏器, 造成器质性病变或功能障碍, 由于布病反复发作, 严重危害人体健康及生活质量。若急性期得不到及时、有效、彻底的治疗, 会反复发作转为慢性, 留下后遗症导致终身残疾, 严重者丧失劳动能力或者死亡。目前临床存在布病患者就诊不及时现象, 或就诊于发热门诊、肝病科门诊、骨科门诊, 出现漏诊, 误诊问题。

本研究观察到 2008~2014 年布病住院患者年龄集中在 51~60 岁, 男性居多, 以夏秋季高发。布病患者出现波状热与未出现波状热比例为 2.6 : 1.0, 布病患者出现波状热布病患者住院天数短, 但差异无统计学意义($P=0.095$)。然而, 但布病患者出现波状热更利于临床医生识别与诊断。

本研究观察到 2008~2014 年 228 例布病住院患者血培养结果阳性率较低, 布氏杆菌为革兰阴性小球杆菌, 在培养基上生长缓慢, 容易漏诊。目前对布氏杆菌的研究, 不难看出目前的实验室诊断方法尚有不足, 或培养时间长, 或手工操作人为影响因素大, 或灵敏度、特异度不够好; 寻找快速准确的布氏杆菌诊断方法势在必行^[5-10]。

本研究观察到在 228 例布病住院患者的临床并发症中, 肝损伤占据很大的比例, 但对于肝损伤发生在什么时间, 是如何发生的, 目前并无明确说法, 希望临床可以找到肝损伤的高发阶段, 从而做到及时监控, 尽早发现, 尽早干预^[11]。细菌感染发生后, 由于免疫系统需要对人体进行保护, 因此会分泌大量的细胞因子, 常见的细胞因子包括 γ -干扰素(IFN- γ)、白介素(IL)-4、IL-6 等。对于布氏杆菌的感染, 细胞因子会有特征性的分泌: IFN- γ 大量分泌, 而 IL-4 几乎不可见。由于淋巴细胞中 Th1 主要分泌 IFN- γ , 而 Th2 主要分泌 IL-4, 因此在布氏杆菌感染的患者中 Th1/Th2 比例极端异常, 这也可以作为布氏杆菌感染的一种特征性细胞因子分析。有研究表明, 肝损伤主要是由于 Th1 和 Th17 对自体肝脏的攻击, 因此在布氏杆菌的感染群体中出现肝损伤是可以预见的。其 Th1 和 Th17 的数量, 也可以作为肝损伤发生的指标。结合 CD4 与细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的检测, 可以查看在布氏杆菌感染中肝损伤发生的关键阶段, 找到感染与损伤之间的时间联系, 进行流行病学调查和统计, 从而对于今后的感染者发生肝损伤的关键期可以进行密切的观察和 Th1/Th17 检测, 以做到及时发现, 及时干预。目前所有的治疗效果都是通过临床来进行判断的, 不利于提早发现, 并且对于预后没有明确的指征, 能否通过流式细胞技术检测 CD64、CD4+CTL、CD14、CD38 等指标, 确定感染的阶段来更好地指导临床用药治疗^[12], 并对治疗的效果进行评估, 需要进一步研究。

布病的发病过程复杂, 细菌、毒素(如内毒素)、变态反应 3 种因素不同程度地参与布病的发生与发展过程。与布鲁氏杆菌在细胞内寄生特点密切相关, 具体机制不清楚。急性期得到及时、有效抗炎治疗, 90% 患者可以治愈。慢性期患者存在免疫损伤, 仅进行抗炎治疗效果不佳, 需要结合免疫治疗, 应该引起一线临床医生的重视。

参考文献

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国传染病防治法[A]. 北京: 全国人民代表大会常务委员会, 2004.
- [2] 王宇, 杨维中, 徐建国, 等. 2010 年度中国重点传染病和病媒生物监测报告[M]. 中国疾病预防控制中心, 2011, 7: 187-194.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS 269-2007 布鲁氏菌病诊断标准[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2007.
- [4] 何占英, 李旭, 王小梅, 等. 2005~2010 年北京市布鲁杆菌病监测结果分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2011, 10(5): 368-370.
- [5] Gee JE, De BK, Levett PN, et al. Use of 16SrRNA gene sequencing for rapid confirmatory identification of *Brucella* isolates[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(8): 3649-3659.
- [6] Md AI, Mst MK, Stephen RW, et al. A review of *Brucella* seroprevalence among humans and animals in Bangladesh with special emphasis on epidemiology, risk factors and control opportunities [J]. Veter Microbiol, 2013, 166(3): 317-326.
- [7] Elias BC, Anna M, Diana OR, et al. Neutrophils Exert a Suppressive Effect on Th1 Responses to Intracellular Pathogen *Brucella abortus*[J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(2): e1003167.
- [8] Marina D, Girish R, Jerome H, et al. Active Evasion of CTL Mediated Killing and Low Quality Responding CD8+ T Cells Contribute to Persistence of Brucellosis[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34925.
- [9] Majid S, Ashraf MM, Nima K, et al. Efficient (下转第 48 页)

GIGA 法检测乙肝五项阳性率均小于 ELISA 法,与 ELISA 阳性符合率分别为:HBsAg 98.1%、HbsAb 85.7%、HbeAg 86.4%、HbeAb 92.1%和 HbcAb 87.1%,除 HBsAg 阳性率差别无统计学意义($P>0.05$),其他各项指标差异均有统计学

意义($P<0.05$)。

对上述两种方法检测均为阳性的标本做 1:256 倍比稀释,检测结果见表 2。

表 1 两种方法检测结果比较(原倍血清)

项目	HBsAg 阳性数		HBsAb 阳性数		HBeAg 阳性数		HBeAb 阳性数		HBcAb 阳性数		
	方法	ELISA	GIGA	ELISA	GIGA	ELISA	GIGA	ELISA	GIGA	ELISA	GIGA
阳性数	方法	212	208	98	84	96	83	102	94	162	141
阳性率	方法	50.5%	49.5%	23.3%	20.0%	22.8%	19.7%	24.2%	22.4%	38.5%	33.6%

表 2 两种方法检测结果比较(1:256 稀释)

项目	HBsAg 阳性数		HBsAb 阳性数		HBeAg 阳性数		HBeAb 阳性数		HBcAb 阳性数		
	方法	ELISA	GIGA	ELISA	GIGA	ELISA	GIGA	ELISA	GIGA	ELISA	GIGA
阳性数	方法	204	168	79	52	78	61	82	49	118	89
阳性率	方法	98.1%	80.1%	94.0%	61.9%	93.4%	73.5%	87.2%	52.1%	83.7%	63.1%

由表 2 看出,经过稀释的血清标本,GIGA 法检测乙肝五项各指标阳性率均大幅度下降,与 ELISA 法阳性符合率降为:HBsAg 82.4%、HbsAb 65.8%、HbeAg 78.2%、HbeAb 59.7% 和 HbcAb 75.4%,各指标差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

HBV 是威胁人类健康的重要病原体,我国的 HBV 感染情况尤为严重,在临床实践中,各科均对 HBV 的检测有较高的要求希望快速准确地得到 HBV 检测结果。乙肝五项作为临床常用的诊断治疗 HBV 的检测指标,具有重要的应用价值^[6-7],目前,各级实验室都有开展^[8]。在室间质量控制中,条件较好的实验室已应用放射免疫和化学发光等更敏感的实验方法,但以 ELISA 应用较普遍,部分实验室依然应用 GIGA 法检测。GIGA 法检测乙肝五项,以其快速、简便、不需特殊仪器、可单人份检测、便于保存、特异度和准确度较高等优点,广泛应用于临床对乙型肝炎的初筛、急诊和无偿献血等场所,为各级实验室,特别是实验条件较差的初级实验室所广泛采用。但是由于方法学和制造工艺等因素,GIGA 法又有其自身的缺点,如检测底限为 1 ng/mL,较 ELISA 法底限的 0.1 ng/mL 检测灵敏度差,特别是对一些抗原抗体滴度不高的标本,容易造成漏检^[9]。在室间质评活动中,因质控品的制备方法和使用基质等问题,各抗原抗体的滴度都会有不同程度的稀释,更易造成结果的假阴性,测定中应与普通血清标本相区别,实践证明,用 GIGA 法做室间质控不能得到满意结果^[10]。ELISA 法以其成熟的技术,超高的检测灵敏度等优点,弥补了 GIGA 法的不足,建议在临床试验过程中,不应单纯以 GIGA 法结果判定患

者感染情况,应以 ELISA 法或更灵敏的如化学发光等方法加以验证,为临床提供更确切的诊断依据。

参考文献

- 1 丁善龙,王杰,鲁凤民.乙型肝炎研究及我国防治现状[J].传染病信息,2013,26(6):369-372.
- 2 余大孝,李侃.对检测乙型肝炎方法的研究[J].医学信息(上旬刊),2010,6(6):1964.
- 3 田昌银.ELISA 法检测乙肝五项的影响因素初探[J].中国中医药资讯,2011,3(7):281-282.
- 4 陈佑明,黄敬,刘京平,等.两种方法检测乙型肝炎病毒表面抗原的比较[J].检验医学与临床,2010,6(4):495-496.
- 5 张小丽,王贝晗,张景,等.胶体金检测乙肝病毒血清标志物的实验研究[J].武警医学,2011,22(5):404-405.
- 6 刘运周,胡卫红,张薇.三种检测乙肝两对半常用方法的比较[J].中国医师进修杂志,2012,35(4):452-453.
- 7 丁邦盛,潘建.金标法和 ELISA 法检测乙型肝炎病毒血清标志物的比较[J].临床输血与检验,2012,3(3):225-228.
- 8 郭鑫.关于乙肝五项检测临床意义的探讨[J].中国中医药资讯,2011,10(1):99-100.
- 9 周积满.金标快速法与 ELISA 法检测 HBV 的对比分析[J].中外医疗,2012,1(1):174-175.
- 10 周玲,吕定.金标法检测乙肝表面抗原漏检原因分析[J].检验医学与临床,2014,17(2):268-269.

(收稿日期:2015-07-25)

(上接第 46 页)

- diagnosis and treatment follow-up of human Brucellosis by a novel quantitative taqMan real-time PCR assay: a human clinical survey [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(12):4239-4243.
- Radhika G, Patrick DG, Samuel JB, et al. B lymphocytes provide an infection niche for intracellular Bacterium Brucella abortus[J]. J Infect Dis, 2012, 206(1):91-98.
- Turhan T, Ozgur C, Hale N, et al. Could there be an association

between chronic brucellosis and endothelial damage[J]. J Infect Dev Ctries, 2015, 9(1):48-54.

- Anna M, Kristine VB, Vilma AG, et al. In vivo identification and characterization of CD4+ cytotoxic T cells induced by virulent Brucella abortus infection[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e82508.

(收稿日期:2015-08-18)