

• 论 著 •

苏北地区 39 例布鲁菌病的临床与实验室分析*

张 丽, 邓丽华, 蒋新颖, 杨荣胜, 康海全, 顾 兵[△]

(徐州医学院附属医院检验科, 江苏徐州 221004)

摘 要:**目的** 通过布鲁菌病流行病学特征, 提高临床和实验室的诊断能力。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2015 年 6 月收治的布鲁菌病患者的临床资料、实验室数据。**结果** 39 例病例大多有羊接触史, 临床主要表现为发热(100.0%)、骨关节疼痛(64.1%)、多汗(51.3%)、乏力(33.3%)、淋巴结肿大(23.1%)、肝脾肿大(12.8%)。实验室检查, 有肝功能异常、红细胞沉降率增快、超敏 C-反应蛋白增高、淋巴细胞比例增高, 布鲁菌抗体凝集试验阳性, 静脉血或骨髓培养阳性, 经细菌学鉴定为马耳他布鲁菌。**结论** 布鲁菌病临床表现多样, 易误诊, 苏北地区散发病例逐年增多, 应重视流行病学线索, 加强对布鲁菌病的认识, 对不明原因发热者应及早进行血培养和布鲁菌凝集试验。

关键词: 布鲁菌病; 血培养; 布鲁菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.15.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)15-2052-03

Clinical and laboratory analysis on 39 cases of brucellosis in northern Jiangsu area*

ZHANG Li, DENG Lihua, JIANG Xinying, YANG Rongsheng, KANG Haiquan, GU Bing[△]

(Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

Abstract:**Objective** To analyze the epidemiological characteristics of brucellosis for improving its clinical and laboratory diagnostic ability. **Methods** The clinical and laboratorial data of the patients with brucellosis in our hospital from January 2013 to September 2015 were retrospectively analyzed. **Results** In 39 cases of brucellosis, the majority had the sheep-contacting history and the clinical manifestations were mainly fever(100.0%), bone and joint pain(64.1%), hidrosis(51.3%), weak(33.3%), lymph node enlargement(23.1%) and hepatosplenomegaly(12.8%). The laboratory detections showed the abnormal liver function, rapid erythrocyte sedimentation rate(ESR), hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP)increase, lymphocytes percentage increase, positive for brucellosis antibody agglutination test, positive blood culture or medulloculture, which was identified as *Brucella melitensis* by bacteriology. **Conclusion** The clinical manifestations of brucellosis are diversity and is easy to be misdiagnosed. The sporadic cases in northern Jiangsu area are increased year by year. The epidemiological clue should be paid attention to and the recognition on brucellosis should be strengthened. The patients with fever of undetermined origin should be conducted the blood culture and brucellosis antibody agglutination test as early as possible.

Key words: brucellosis; blood culture; brucella

布鲁菌属细菌是一类人畜共患病原体, 包括羊布鲁菌(又称马尔他布鲁菌)、牛布鲁菌(又称流产布鲁菌)、猪布鲁菌、狗布鲁菌、绵羊布鲁菌及森林鼠布鲁菌 6 个菌种, 以羊种菌毒力最强^[1], 可通过破损的皮肤黏膜、呼吸道和消化道等途径传播, 引起人布鲁菌病, 主要流行于我国内蒙古等北方牧区。近年来由于经济发展, 农村养殖业发展及牲畜交易活跃, 该病在我国呈增多趋势, 从牧区向农区及城市蔓延^[2]。我市地处江苏北部, 以农业为主, 随着农村城镇化, 可耕地减少, 且养殖业利润较高, 农民中专业及业余牛羊养殖户逐渐增多, 本市及周边地区陆续出现散发病例, 且发病人数有逐年增多的趋势, 与全国的流行特点变化相吻合^[3]。现笔者对徐州医学院附属医院 2013 年 1 月至 2015 年 6 月收治的 39 例布鲁菌病进行病例分析及讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2013 年 1 月至 2015 年 6 月收治 39 例布鲁菌病病例, 所有病例均经布鲁菌虎红平板凝集试验及试管

凝集试验或血培养确诊, 均符合国家卫生部颁布的《布鲁氏菌病诊断标准及处理原则》^[4]。39 例患者中男 33 例(84.6%)、女 6 例(15.4%), 年龄 23~78 岁, 平均(50.5±11.2)岁。

1.2 方法 回顾性分析 39 例布鲁菌病病例的临床资料, 包括患者一般资料、主要临床表现、主要实验室检查结果、用药情况及疗效等。

2 结 果

2.1 流行病学资料 39 例病例中, 2013 年有 10 例(25.6%), 2014 年有 20 例(51.3%), 2015 年 1~6 月有 9 例(23.1%)。发病月份以春季为高发。具体职业及可能传播途径见表 1。

2.2 临床表现 39 例病例以发热、关节疼痛、多汗、乏力、淋巴结肿大、肝脾大等为主要症状, 具体见表 2。

2.3 确诊时间 39 例病例中有 8 例在门诊或外院已明确诊断转入本院治疗, 其余病例入本院后 3 d 内确诊 11 例(28.2%, 首诊科室为感染科), 4~7 d 确诊 10 例(25.6%, 首诊科室为感染科), 8~14 d 确诊 6 例(15.4%, 首诊科室包括风湿

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81471994)。

作者简介: 张丽, 女, 副主任技师, 主要从事临床微生物学检验。

[△] 通讯作者, E-mail: gb20031129@163.com。

科、血液科、神经内科、感染科),15~22 d 确诊 4 例(10.3%)。其中超过 15 d 才确诊的首诊科室有急诊科 1 例,疼痛科 1 例,风湿科 1 例,骨科 1 例。

表 1 39 例布鲁菌病患者的职业及可能传播途径

职业	可能传播途径	n	构成比(%)
农民	养羊	27	69.2
个体	宰羊	2	5.1
个体	贩羊	2	5.1
个体	养水貂、狐狸	1	2.6
其他	食用过羊肉	3	7.6
矿工	冷库运死狗	1	2.6
厨师	烹饪牛羊肉	1	2.6
兽医	治疗病畜	1	2.6
退休	被狗咬伤	1	2.6
合计		39	100.0

表 2 39 例布鲁菌病患者的主要临床表现

临床症状	n	构成比(%)
发热	39	100.0
多汗	20	51.3
关节疼痛	25	64.1
乏力	13	33.3
浅表淋巴结肿大	9	23.1
肝大	2	5.1
脾大	3	7.7
自行用药或当地就医	39	100.0

2.4 实验室检查 39 例病例中,肝功能(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、γ-氨基转肽酶)异常(22 例,56.4%);35 例红细胞沉降率检测病例中升高 27 例(77.1%);30 例超敏 C-反应蛋白检测病例中升高 29 例(96.7%);39 例病例中白细胞减少 7 例(17.9%)、增多 2 例(5.10%)、正常 30 例(76.9%),淋巴细胞比例增高 15 例(38.5%),血小板减少 5 例(12.8%),红细胞减少 6 例(15.4%)。布鲁菌抗体凝集结果≥100 有 39 例(100.0%)。另外血液或骨髓培养阳性结果有马耳他布鲁菌 4 例,产碱假单胞菌 3 例,人苍白杆菌 2 例,表皮葡萄球菌 2 例,溶血葡萄球菌 2 例,人葡萄球菌 1 例,麻疹李生球菌 1 例,唐菖蒲伯克霍尔德菌 1 例。

2.5 治疗及疗效 抗菌治疗方案采用多西环素联合利福平及左氧氟沙星,部分病例仅多西环素联合利福平或者加用三代头孢类抗菌药物,1 周内体温恢复正常 26 例(66.7%),2 周内体温恢复正常 9 例(23.1%),3 周内体温恢复正常 3 例(7.7%),4 周内体温恢复正常 1 例(2.6%)。关节疼痛症状多在抗菌治疗 1 周之内症状缓解,多汗、乏力等症状随体温恢复而减轻。

3 讨论

布鲁菌为细胞内寄生菌,是布鲁菌病的病原体,能引起人和多种动物的急性或慢性感染,临床表现为反复发热、全身乏力、关节疼痛;可逐渐转为慢性,侵袭骨骼系统、中枢神经系统、

呼吸道、胃肠道、心血管系统与皮肤^[5]。临床表现复杂多变,缺乏特异性,加大了临床医生诊断难度,极易导致误诊、误治,使病情延误。

首先,临床医师对布鲁菌病缺乏全面认识及应有的警惕性,未详细询问患者流行病学接触史,对发热患者普遍应用抗生素及糖皮质激素治疗,病情可能一度好转,临床表现更加多样、不典型,导致细菌培养出现假阳性或假阴性,增加误诊概率^[6]。本文中 39 例患者均以发热为首发症状或伴随症状,无一例外均在当地医院或诊所按感冒治疗,或自行服用过退烧药,使病情延误。因此,应加强对布鲁菌病的认识,仔细询问患者的流行病学史,对于长期发热者,应注意除外布鲁菌病。

本文 39 例病例中,养羊、贩羊、宰羊患者 31 例,占 79.5%,值得注意的是有 3 例食用过羊肉,另有 1 例厨师和 1 例兽医。有文献报道病畜的胚胎、乳、肉、内脏及皮毛含有大量的布鲁杆菌,人接触后可通过体表不完整的皮肤黏膜、消化道或者呼吸道侵入人体而发病^[7]。笔者发现,本文中除 8 例外院转入患者外,其余 31 例病例能在入院一周内明确诊断的有 21 例,占 53.8%,首诊科室均为感染科,说明本院感染科对布鲁菌病的认知能力较强。有 4 例病例在入院 15 d 后才得到确诊,占 10.3%,其中 5 例以膝、腕、肩关节疼痛、腰痛、偏头痛为主诉,首诊入住风湿科、骨科、疼痛科、急诊科及神经内科,均请感染科会诊后确诊。因此,有必要对相关临床科室的人员进行有关布鲁菌病甚至其他感染性疾病相关的培训。另 1 例需引起注意的是以发热为主诉首诊在感染科,但在入院常规检查中,发现 EB 病毒呈高滴度阳性,于是误诊为 EB 病毒感染,在保肝基础上使用更昔洛韦、膦甲酸钠等治疗,期间患者发热等症状确有好转,因此延误诊断。

39 例布鲁菌病例均经布鲁菌抗体凝集试验阳性确诊,而在送检的血或骨髓培养中,仅 2015 年 6 月鉴定出 4 例马耳他布鲁菌。鉴定仪器为法国生物梅里埃公司的 VITEK-2-Compact。梅里埃的 VITEK-2-Compact 是本科室新购置的鉴定仪,之前用过 BDPhoenix-100,而 VITEK-2-Compact 以外的型号,如 VITEK 32、ATB 以及 BDPhoenix-100 等无法检出布鲁菌,因为这些仪器的细菌鉴定名录数据库中并没有布鲁菌属,所以无法鉴定。但是,Dhar 等^[8]早就采用 API 20E 板条鉴定出布鲁菌属,所以 API 系统仍然作为细菌鉴定的金标准。在 4 例马耳他布鲁菌鉴定过程中,笔者发现送检的血液或骨髓经 4~5 d 培养,仪器报阳后转种血平板置 35℃、5%CO₂ 环境 24 h 未生长,继续放置 24 h 才有可见菌落。初时菌落微小,针尖状,后可稍增大并渐混浊。血平板上菌落呈灰白色,培养久后,能产生草绿色色素,似草绿色链球菌,但非溶血现象。涂片经革兰染色,为革兰阴性小球杆菌,呈细沙样,且细胞壁不易被碱性复红复染,染色时着色较淡,无经验者不易分辨,很可能作出错误的判断,造成漏诊。

有研究指出按血培养仪器厂家推荐的 5 d 培养时间,将有 7.5%的漏检率,因为布鲁菌对营养要求苛刻、生长缓慢,产生 CO₂ 微弱,培养仪可能出现漏检,所以建议延长血培养时间至 7 d 或更长^[9]。对于高度怀疑布鲁菌感染患者,可通过反复送检或进行骨髓培养来提高检出率,尤其对误诊时间长、使用抗生素时间长的患者^[10]。本文中病例也有 1 例血培养阴性,骨髓培养阳性,提示骨髓培养在布鲁菌病病原分离上有重大意

义,原因可能与布鲁菌为胞内寄生菌,骨髓中含有大型吞噬细胞,布鲁菌含量较高有关。

另外,布鲁菌是生物危害极强的高致病性病原体,病菌污染环境后形成气溶胶,可发生呼吸道感染,特别是临床微生物室更是布鲁菌感染的高危区,可导致实验室获得性感染,引起实验室内暴发流行,应注意提高生物安全防护级别,操作应在生物安全柜内进行^[11]。同时要求实验室制订严格的操作规程,严格消毒实验相关器械,防止实验室泄露,并且加强员工培训教育,提高实验室工作人员的警惕性,以减少接触(暴露)危险病原体的风险。

总之,我们要充分认识布鲁菌病,需要引起医院、临床医师和检验人员的高度重视,不断提高业务水平,加强与临床沟通,多学科交流,开拓诊疗思路,可以提高该病的诊断率及减少误诊率,减轻患者的痛苦和医疗费用。

参考文献

[1] 倪语星,尚红. 临床微生物学检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:162-163.

[2] 田林. 人畜共患病防控工作开始起步[J]. 农业知识(科学养殖),2012,9(3):59-61.

[3] 丁芹,王莉娜,潘玉,等. 徐州地区 30 例布鲁菌病的临床特征分析[J]. 中外医学研究,2014. 12(36):1-4.

[4] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊断标准及处理原则:GB15988-1995[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,

1996.

[5] 陈东科,孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:496-498.

[6] Fanni F, Shahbaznejad L, Pourakbari B, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and therapeutic regimen in hospitalized children with brucellosis in an Iranian Referral Children Medical Centre[J]. J Health Popul Nutr, 2013, 31(2):218-222.

[7] Kassiri H, Amani H, Lotfi M. Epidemiological, laboratory, diagnostic and public health aspects of human brucellosis in western Iran[J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2013, 3(8):589-594.

[8] Dhar R, Dhar PM, Gafoor M. Recurrent epidermal cyst infection caused by *Brucella melitensis* in a diabetic patient [J]. J Clin Microbiol, 1988, 26(5):1040-1041.

[9] 欧内玉,冯慧. 研究布鲁菌血培养阳性在不同时间段的阳性率[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(9):1199-1200.

[10] 王小涛. 非传统流行区布鲁菌病 3 例诊疗分析[J]. 中国人兽共患病学报,2014,30(12):1281-1282.

[11] 董兰梅. 一例马耳他布鲁菌血流感染病例报道[J]. 检验医学,2015,30(3):291-294.

(收稿日期:2015-08-05 修回日期:2016-05-21)

(上接第 2051 页)
可靠的实验模型和参考依据。

参考文献

[1] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):e279-e289.

[2] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2000, 406(6797):747-752.

[3] Naumova E, Ubezio P, Garofalo A, et al. The vascular targeting property of paclitaxel is enhanced by SU6668, a receptor tyrosine kinase inhibitor, causing apoptosis of endothelial cells and inhibition of angiogenesis [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(6):1839-1849.

[4] 刘为军,王昆华,龚昆梅,等. 乳腺癌研究及治疗新靶点——乳腺癌干细胞的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(1):66-69.

[5] 刘春萍,栗东雪,马锌. 紫杉醇联合表阿霉素治疗乳腺癌不良反应的护理[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(30):68-69.

[6] 谢联斌,谢莉,袁丽方. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2010, 4(3):339-342.

[7] 王丽,曹波,曹译心,等. 三阴性和非三阴性乳腺癌中耐药蛋白的差异表达及临床意义[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(16):2433-2435.

[8] Germano S, O' driscoll L. Breast cancer: understanding sensitivity and resistance to chemotherapy and targeted therapies to aid in personalised medicine[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2009, 9(3):398-418.

[9] Mizutani T, Masuda M, Nakai E, et al. Genuine functions of P-glycoprotein (ABCB1) [J]. Curr Drug Metab, 2008, 9(2):167-74.

[10] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20):3271-3277.

[11] Maia AR, De Man J, Boon U, et al. Inhibition of the spindle assembly checkpoint kinase TTK enhances the efficacy of docetaxel in a triple-negative breast cancer model [J]. Ann Oncol, 2015, 26(10):2180-2192.

[12] Tzeng HE, Yang L, Chen K, et al. The pan-PI3K inhibitor GDC-0941 activates canonical WNT signaling to confer resistance in TNBC cells: resistance reversal with WNT inhibitor[J]. Oncotarget, 2015, 6(13):11061-11073.

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-05-03)