

· 论著 ·

布鲁菌病 44 例临床特征分析

刘青华¹, 胡春岭*, 张颖*, 齐文晶*, 宋宇*, 付宝庆²

摘要: **目的** 分析大庆地区44例布鲁菌病患者临床表现及实验室相关指标的变化,为临床诊治提供依据。**方法** 回顾性分析大庆油田总医院2014年2月—2018年8月44例布鲁菌病患者的临床特征。**结果** 大庆地区布鲁菌病患者以农牧民(25例,56.8%)和30岁以上患者(31~69岁,93.2%)为主,临床主要表现为贫血30例(68.2%)、发热23例(52.3%)、胆囊疾病9例(20.5%)、脾肿大9例(20.5%)、胃炎7例(15.9%)、关节炎关节痛6例(13.6%)、睾丸附睾炎4例(9.1%)、心包积液4例(9.1%)、全血细胞减少2例(4.5%)、胸壁脓肿1例(2.3%)。实验室相关指标中,降钙素原(PCT)升高31例(31/32,96.9%),C反应蛋白(CRP)升高33例(33/35,94.3%),红细胞沉降率(ESR)增快11例(11/13,84.6%),44患者中白蛋白减少37例(84.1%),肝功能异常27例(61.4%),单核细胞增多23例(52.3%),白细胞升高10例(22.7%),血小板减少7例(15.9%)。**结论** 布鲁菌病随受累器官不同临床表现多样,除常见症状外,胆囊病变也是其可能出现的临床特征;在实验室相关指标中,可出现单核细胞增多及血小板减少,PCT普遍升高且以轻度升高为主。临床医师应加强对该病的认识,以做到早期诊断和治疗。

关键词: 布鲁菌病; 布鲁菌; 胆囊疾病; 单核细胞增多; 血小板减少

中图分类号: R516.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-7708(2019)05-0495-04

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2019.05.006

Clinical analysis of 44 cases of brucellosis

LIU Qinghua, HU Chunling, ZHANG Ying, QI Wenjing, SONG Yu, FU Baoqing. (Department of Infectious Diseases, Daqing Oilfield General Hospital, Daqing Heilongjiang 163001, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical manifestations and laboratory findings of 44 patients with brucellosis in Daqing and provide evidence for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A retrospective analysis was conducted for 44 patients with brucellosis in Daqing Oilfield General Hospital from February 2014 to August 2018. **Results** The patients with brucellosis were mainly farmers and herdsmen (25, 56.8%) and middle-aged and elderly (31-69 years old, 93.2%). The main clinical manifestations were anemia in 30 cases (68.2%), fever in 23 cases (52.3%), gallbladder disease in 9 cases (20.5%), splenomegaly in 9 cases (20.5%), gastritis in 7 cases (15.9%), arthritic joint pain in 6 cases (13.6%), testicular epididymitis in 4 cases (9.1%), pericardial effusion in 4 cases (9.1%), decreased whole blood cell in 2 cases (4.5%), and chest wall abscess in 1 case (2.3%). Among the laboratory abnormalities, procalcitonin increased in 31 cases (96.9%). C-reactive protein increased in 33 cases (94.3%). Erythrocyte sedimentation rate accelerated in 11 cases (84.6%). Albumin decreased in 37 cases (84.1%). Liver function abnormalities in 27 cases (61.4%). Monocytosis was found in 23 cases (52.3%), elevated white blood cells in 10 cases (22.7%), and thrombocytopenia in 7 cases (15.9%). **Conclusions** The clinical manifestations of brucellosis vary with the organs involved. Except for common symptoms, gallbladder disease is also a clinical symptom. Brucellosis is associated with mononucleosis, thrombocytopenia, and procalcitonin elevation. Clinicians should be aware of the disease for early diagnosis and treatment.

Keywords: brucellosis, *Brucella*, gallbladder disease, monocytosis, thrombocytopenia

作者单位: 1. 大庆油田总医院感染性疾病科, 黑龙江大庆 163001; *检验科;

2. 厦门大学附属翔安医院检验科。

第一作者简介: 刘青华(1973—),女,本科,副主任医师,从事临床感染性疾病的诊断及治疗工作。

通信作者: 付宝庆, E-mail: fbq@sina.com。

布鲁菌病(brucellosis)是呈全球性分布的人兽共患疾病,每年WHO报告的布鲁菌病超过50万例^[1],我国布鲁菌病的发病率从1993年的

0.028/10万(326例)快速上升到2016年的3.44/10万(47 139例),波及31个省市自治区,疫情严重^[2-3]。布鲁菌病主要由马耳他布鲁菌(羊布鲁菌)、牛布鲁菌、猪布鲁菌和犬布鲁菌引起,我国流行的主要是马耳他布鲁菌。该病病理变化极为广泛,几乎所有器官组织均可受累,临床表现复杂多样、无明显特征性,易出现漏诊而延误治疗。为提高临床对本病的认识、减少漏诊,现对本院近5年诊断的44例布鲁菌病患者的临床资料进行回顾性分析。

1 材料与方法

1.1 资料来源

选择大庆油田总医院2014年2月—2018年8月收治的44例布鲁菌病患者,所有病例均为血培养马耳他布鲁菌阳性(细菌鉴定使用法国生物梅里埃公司VITEK2 GN革兰阴性细菌鉴定卡),均符合《布鲁氏菌病诊断标准》^[4]。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 回顾性分析44例布鲁菌病患者的临床资料,包括患者基本信息、主要临床表现、实验室相关检查结果等。

1.2.2 统计学处理 应用SPSS 13.0统计软件处理数据。

2 结果

2.1 一般资料

44例布鲁菌病患者中,男30例(68.2%),女14例(31.8%);农牧民25例(56.8%),城市居民18例(40.9%),农村儿童1例(2.3%)。年龄为3~69岁,10岁以下1例(2.3%),10~40岁4例(9.1%),41~69岁39例(88.6%)。中老年感染占绝大多数(30岁以上感染者41例,占93.2%)。

2.2 临床表现

在44例布鲁菌病患者中,累及血液系统32例、消化系统25例、骨关节系统9例、泌尿生殖系统6例、心血管系统4例;主要表现包括贫血30例(68.2%),发热23例(52.3%),脾肿大9例(20.5%),胆囊疾病9例(20.5%),胃炎7例(15.9%),关节炎关节痛6例(13.6%),睾丸附睾炎及心包积液各4例(9.1%),全血细胞减少、头痛、腰痛、胸腔积液及肾囊肿各2例(4.5%),肠息肉及胸壁脓肿各1例(2.3%)。

2.3 实验室相关检查

布鲁菌病患者的实验室相关指标中,降钙素原(PCT)升高31例(31/32, 96.9%),C反应蛋白(CRP)升高33例(33/35, 94.3%),红细胞沉降率(ESR)加快11例(11/13, 84.6%),44例患者中白蛋白减少37例(84.1%),肝功能异常27例(61.4%)、单核细胞增多23例(52.3%),白细胞升高10例(22.7%),血小板减少7例(15.9%);6例检测抗核抗体(ANA)的患者及3例检测铁蛋白的患者均是阳性。

3 讨论

布鲁菌病传染性较强,人类主要是通过接触病畜或被污染的畜产品,经皮肤、黏膜、消化道、呼吸道、眼结膜等途径感染。随感染部位的不同其临床表现各异。潜伏期一般1~3周,平均2周,也可长至数月甚至1年以上。急性感染指患病在3个月以内;亚急性感染指患病3个月~1年;慢性感染指患病1年以上。在本研究的44例布鲁菌病患者中,急性感染者28例,亚急性感染者9例,慢性感染者7例。在23例发热患者中,9例表现出布鲁菌病特征性的“波状热”,与相关报道类似^[5]。

肝脏是人体单核巨噬细胞最丰富的脏器,当布鲁菌被巨噬细胞吞噬后,经血流传播易引起肝细胞的炎性反应、病变甚至坏死,导致肝脏肿大及肝功能异常。本研究中肝功能异常者有61.4%,白蛋白减少者有84.1%,与相关研究结果类似^[6]。提示肝脏损伤是布鲁菌感染较易出现的临床症状。布鲁菌病合并胆囊疾病的报道较少,国内仅见一篇报道^[7];AL-Otaibi^[8]报道1例布鲁菌引起急性胆囊炎病例,并对Medline收录的1934—2005年文献进行了检索,仅发现16篇布鲁菌引起胆囊病变的报道,其中9例合并胆囊结石,3例合并胆囊息肉。2011年Eruz等^[9]报道1例布鲁菌病合并多发脾脏脓肿及胆囊呈泥沙样结石的女性患者,经利福平及多西环素治疗24 d后,脾脏和胆囊均恢复正常。本研究中出现胆囊病变者有20.5%,表明随着B超诊断技术的普及与进步,布鲁菌病合并胆囊病变的检出率显著提高;提示有牛羊接触史的患者出现胆囊病变时需排查布鲁菌病。

布鲁菌可引起骨髓感染出现造血功能异常。本研究中贫血者有68.2%,脾肿大20.5%,血小板减少15.9%,全血细胞减少4.5%。布鲁菌病患者出现血小板减少及全血细胞减少的症状较少见报

道。本研究提示布鲁菌可引起骨髓感染,患者可表现出不同程度的造血功能障碍。

临床常用的感染性疾病检测指标有PCT、CRP、内毒素及ESR等。布鲁菌病患者与PCT关系的报道较少,本组32例患者中31例PCT升高,其中PCT<0.5 μg/L 24例,PCT>0.5 μg/L的7例,其检测值明显低于临床常见细菌(肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌)引起菌血症时的水平,与相关报道结果类似^[10],提示布鲁菌病患者PCT普遍升高,且以轻度升高为主;接受检测的布鲁菌病患者PCT、CRP、ESR的异常率均高于80%,提示这3项检测是辅助诊断布鲁菌病的灵敏度指标。单核细胞增多与布鲁菌病关系的研究较少,本研究中有23例(52.3%)布鲁菌病患者单核细胞增多,与相关报道结果类似^[11]。本研究还有6例检测ANA的患者和3例检测铁蛋白的患者结果均为阳性,此结果未见相关报道,其与布鲁菌病的关系有待进一步研究。

布鲁菌病主要通过职业接触感染,牧民、屠夫、兽医、厨师等是主要感染人群。本研究中1例农村儿童的感染是由于喝了污染布鲁菌的生羊奶所致;18例城市居民的感染途径不明,与吴玉荣等^[12]报道接近。目前感染途径不明的城市布鲁菌病患者增加趋势明显,有文献报道布鲁菌在牛奶和冰淇淋中可存活3周,在新鲜羊奶酪中可存活数月^[13-14],这或许是那些无明确接触史的城市布鲁菌病患者的可能感染途径之一。

布鲁菌病是常见传染病,可通过多种接触方式导致感染,高危接触者感染概率较大。但只要早期诊断和规范治疗,较易治愈。布鲁菌为胞内寄生菌,所以治疗应选择能进入细胞内的抗菌药物,并采用联合治疗。对急性和亚急性感染的治疗:①成人及8岁以上儿童,WHO推荐的一线治疗方案为多西环素(100 mg,口服,2次/d,6周)联合利福平(600~900 mg,口服,1次/d,6周),或多西环素(100 mg,口服,2次/d,6周)联合氟喹诺酮类药物。②8岁以下儿童,可使用利福平联合甲氧苄啶-磺胺甲噁唑,或利福平联合氨基糖苷类药物。③孕妇,可采用利福平联合甲氧苄啶-磺胺甲噁唑治疗。如果在妊娠12周内发生布鲁菌病,可选用第三代头孢菌素类药物联合甲氧

苄啶-磺胺甲噁唑治疗,可减少妊娠中断的发生;药物治疗对孕妇存在潜在的危险,应权衡利弊使用。④并发症,合并中枢神经系统疾病,必须采用易于渗透血脑屏障的药物,同时疗程应适当延长,应用多西环素、链霉素联合利福平或甲氧苄啶-磺胺甲噁唑共6~8周;合并心内膜炎,也可采用上述治疗方案,但常需同时采取瓣膜置换术,疗程也应适当延长;合并睾丸炎,除采用多西环素联合利福平外,可短期加用小剂量糖皮质激素;合并脊柱炎,应采用多西环素联合利福平,可延长疗程至8周或更长,必要时外科手术治疗。对慢性感染的治疗:①病原治疗,同急性和亚急性感染,必要时需要重复治疗几个疗程。②脱敏治疗,采用少量多次注射布鲁菌抗原避免引起剧烈的组织损伤。③对症治疗,根据患者的具体情况采取相应的治疗方法^[15]。

本研究发现,布鲁菌病随受累器官不同临床表现多样,除常见症状外,胆囊疾病也是布鲁菌病的临床特征;在实验室相关指标中,可能出现单核细胞增多及血小板减少,PCT普遍升高且以轻度升高为主。临床医师应加强对本病的认识,对临床可疑布鲁菌病患者可做布鲁菌血清凝集试验进行快速筛查,同时做血液、骨髓、关节液等标本的细菌培养来进行确诊,以做到早期诊断和治疗。

参考文献

- [1] PAPPAS G, PAPADIMITRIOU P, AKRITIDIS N, et al. The new global map of human brucellosis[J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(2): 91-99.
- [2] 崔步云. 中国布鲁菌病流行状况及防治对策[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(12): 1035-1038.
- [3] 中华人民共和国卫生健康委员会. 2016年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. [2018-12-23]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/201702/38ca5990f8a54ddf9ca6308fec406157.shtml>.
- [4] 中华人民共和国卫生健康委员会. 布鲁氏菌病诊断标准[EB/OL]. [2018-12-17]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/200704/38807.shtml>.
- [5] 段毓姣, 陈勇, 孙华丽, 等. 312例布鲁菌病患者的临床特点[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(6): 568-572.
- [6] 阿尔孜古丽·木塔力甫, 郭淑丽, 罗先道, 等. 124例布鲁菌病患者血清肝功能指标的检测[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(3): 273-276.
- [7] 杨正贵, 季艳艳, 张玉萌, 等. 从细菌培养结果差异发现布鲁菌病诊断线索[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(4): 63-64.
- [8] AL-OTAIBI F E. Acute acalculus cholecystitis and hepatitis

- caused by *Brucella melitensis*[J]. J Infect Dev Ctries, 2010, 4 (7): 464-467.
- [9] ERUZ E D, BIRENGEL S, AZAPA, et al. A case of brucellosis presenting with multiple hypodense splenic lesions and bilateral pleural effusions[J]. Case Rep Med, 2011, 2011: 614546.
- [10] 吴奎海, 伍启康, 李炜焯. 布鲁菌感染患者降钙素原、C-反应蛋白、白细胞计数和血沉等炎性指标研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(3): 363-365.
- [11] 苏群志, 唐荣德, 李洁云, 等. 布鲁菌病与其他菌属感染患者PCT, hs-CRP及白细胞检测结果对比分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17): 2505-2506.
- [12] 吴玉荣, 费晓, 蒋荣猛, 等. 44例布鲁菌病的临床表现和治疗研究[J]. 传染病信息, 2012, 25(1): 22-25.
- [13] CORBEL M J. Brucellosis: an overview[J]. Emerg Infect Dis, 1997, 3(2): 213-221.
- [14] FALENSKI A, MAYER-SCHOLL A, FILTER M, et al. Survival of *Brucella* spp. in mineral water, milk and yogurt[J]. Int J Food Microbiol, 2011, 145(1): 326-330.
- [15] 李兰娟, 任红, 高志良, 等. 传染病学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 187.

收稿日期: 2018-12-26 修回日期: 2019-04-01

· 信息交流 ·

利福平选择性降低金黄色葡萄球菌对万古霉素和达托霉素的敏感性

Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin and daptomycin: global selection by rifampin

细菌对利福平耐药是由于*rpoB*基因突变, 从而影响药物的结合位点所致。*rpoB*主要编码细菌RNA聚合酶的β亚单位, *rpoB*特定位点突变的作用不仅影响细菌对利福平的敏感性并可导致其他后果。最近一项全基因组研究发现, 对万古霉素具有异质耐药性的金黄色葡萄球菌最显著的遗传标记是*rpoB* 481残基的特异性突变。同时, 该位点的突变对达托霉素和各种β内酰胺类抗生素的活性也有不利影响。此外, 残基481和RelA128的特异性改变与MRSA持续感染有关, 并能增加细菌产生荚膜及其在小鼠模型中的毒力减弱, 同时对先天性免疫应答元素的敏感性降低。

Guérillot及其同事对7 099株金黄色葡萄球菌进行研究, 其中372株(5.2%)携带与利福平耐药相关的*rpoB*基因。MRSA及MSSA *rpoB*的阳性率仅占6.7%和0.9%。总计有8种该基因的突变(占93%)。

对7 099株分离株系统发育树中所有独立*rpoB*突变进行大规模进化分析, 确定了32个突变。其中最常见的是H481N, 其次是H481Y, 这些突变

与持久性及其降低先天免疫反应的敏感性相关。进一步分析发现, 利福平是对*rpoB*进化产生的主要选择压力。H481N/Y虽不影响其体外适应性, 但它与近几十年利福平耐药克隆在全球的传播紧密相关。等位交换实验证明H481N突变促进利福平耐药小菌落变异株(small colony variants, SCV)的出现。此外, 86%利福平耐药株携带的特异性突变能促进对万古霉素的交叉耐药性, 其中52%对万古霉素和达托霉素敏感性均有不利影响。

以上所述表明金黄色葡萄球菌持续感染, 特别是MRSA感染, 尽管应采取适当抗生素治疗, 但由于存在天然免疫性以及SCV的发展, 使用利福平和万古霉素治疗凝固酶阴性葡萄球菌或MRSA所致的人工心瓣心内膜炎是否明智仍不能过早下结论。

In the literature. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin and daptomycin: global selection by rifampin. Clin Infect Dis, 2019, 68(15 January): iii.

李 培摘译 林东昉审校

收稿日期: 2019-01-28