

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.020

非疫区布鲁氏菌病的早期诊断与防治

武爱荣¹, 晋 兴¹, 黄 波¹, 曹义战^{2△}

(1. 西安高新医院检验科, 西安 710075; 2. 中国人民解放军空军军医大学唐都医院急诊科, 西安 710038)

摘 要:目的 探讨布鲁氏菌病的流行、临床诊断及实验室检查等特征, 为该病的诊断和防治提供依据。
方法 回顾性分析西安高新医院 2011 年 11 月至 2017 年 5 月收治的 8 例布鲁氏菌病患者的临床和实验室资料。
结果 8 例患者临床表现均有发热、多汗、乏力、血培养或穿刺液、骨髓培养菌阳性, 经细菌学鉴定均为布鲁氏杆菌。其他伴随症状和体征有咳嗽、咳痰、心慌、头痛、全身肌肉和关节疼痛、肝功异常等。患者就诊科室有呼吸科、内分泌科、神经内科、心内科。
结论 布鲁氏菌病临床表现多样, 非疫区城市医院临床医生及病原微生物实验室均应高度重视该病, 对不明原因发热者应及早进行血培养检查和布鲁氏菌凝集试验, 同时增强高危人群防护意识, 防止暴发流行。

关键词:布鲁氏菌病; 布鲁氏菌凝集试验; 流行病学; 实验室检查

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2427-04

Early diagnoses and prevention of Brucellosis in non-epidemic areas

WU Airong¹, JIN Xing¹, HUANG Bo¹, CAO Yizhan^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710075 China; 2. Department of Emergency Medicine, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038 China)

Abstract: **Objective** To discuss the prevalence, clinical diagnosis, laboratory test data for enhancing preventive measures and to improve the cognition and diagnostic level of Brucellosis. **Methods** We retrospective analysed the clinical and laboratorial data of eight Brucellosis patients that admitted from November 2011 to May 2017. **Results** All eight patients had the following clinical symptoms: fever, sweating and weakness with blood cultures or puncture fluid / bone marrow culture was positive which identified as Brucellosis based on bacteriology. Other concomitant symptoms included cough, expectoration, palpitation, headache, muscle pain, arthralgia, liver dysfunction and so on. Patients had been treated in respiratory department, endocrinology department, neurology department, and department of internal medicine. **Conclusion** In non-epidemic areas, the clinical manifestations of brucellosis should be weighed carefully by clinicians and laboratory in which pathogenic organisms are diverse. Blood culture and Brucella agglutination test should be as early as possible for those with fever of unknown origin. At the same time, the awareness of protection of population with high-risk should be enhanced so as to prevent outbreaks.

Key words: Brucellosis; Brucella agglutination test; epidemiology; laboratory examination

布鲁氏菌病简称布病, 是由布鲁氏杆菌引起的人畜共患性急、慢性细菌性传染病, 被列为我国乙类传染病, 其临床特点有发热、乏力、神经痛、肌肉酸痛及关节痛等, 严重危害人类健康。随着养殖业、奶产业、肉食加工业及其他畜产品加工制造业的迅速发展, 布鲁氏菌病发病呈上升趋势^[1], 由于该病初期临床表现与多种疾病相似, 临床难以鉴别, 尤其在非疫区的散发病例易被误诊、漏诊。现收集 2011 年 11 月至 2017 年 5 月西安高新医院(以下简称“本院”)确诊的 8 例布鲁氏菌病患者临床资料, 旨在讨论非疫区布鲁氏菌病的临床诊断和实验室诊断, 提高临床医生和检验工作者对布鲁氏菌病的认识, 减少误诊误治, 使患者得到及时治疗, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2011 年 11 月至 2017 年 5 月经血培养分离出布鲁氏杆菌和(或)布鲁氏菌凝集试验阳性者共 8 例, 其中, 呼吸科 5 例, 内分泌科 1 例, 神经内科 1 例, 心内科 1 例。

1.2 仪器与试剂 法国梅里埃 Bact/Alert 3D 全自动血培养仪及配套血培养瓶、VITEK2 COMPACT 鉴定仪、GN 鉴定卡和 API20NE 鉴定试剂、血琼脂平板培养基。

1.3 方法 回顾性分析患者的临床表现、入院诊断、B 超、影像学(X 线片、CT、MRI)特点, 尤其是实验室血培养病原学特征。应用法国梅里埃 3D 血培养仪培养, 并通过 API20NE、VITEK2 COMPACT 鉴定仪

GN 鉴定卡、常规生化试验及布鲁氏杆菌血清凝集试验(SAT)对细菌进行鉴定。

1.4 统计学处理 采用 Microsoft Excel 2007 整理数据。

2 结 果

2.1 流行病学特点 8 例患者来本院就诊前均不在本市居住,来自不同地区;女性 5 例,男性 3 例,年龄 46.4(22.0,65.0)岁;潜伏期 8(1,13)个月;4 例无明确接触史,4 例有明确接触史的患者,都与羊有密切接触。李某家既往有圈养牛羊史,张某、杨某发病前曾与羊有密切接触史,刘某家在 2013 年年初家中饲养的羊出现不明原因的成群死亡,其父在当地被诊断为布鲁氏菌病;流行季节发生在 1~8 月。患者具体流行病学资料见表 1。

表 1 患者流行病学资料							
患者	性别	年龄(岁)	职业	居住地	接触史	潜伏期(月)	发病时间
周某	男	56	农民	陕西	无	3	2011 年 8 月
任某	女	23	农民	陕西	无	12	2013 年 3 月
王某	女	57	农民	陕西	无	2	2013 年 4 月
李某	女	63	农民	陕西	家养羊	1	2013 年 8 月
郑某	女	65	农民	陕西	无	1	2013 年 6 月
张某	男	39	个体	河北	接触羊	2	2014 年 1 月
刘某	男	22	农民	陕西	家养羊	13	2014 年 7 月
董某	女	63	农民	陕西	无	1	2017 年 5 月

2.2 临床特征和误诊情况 8 例患者均来自基层医院,经治疗未见好转,均以发热、多汗、乏力等不明原因来院就诊,其中 3 例以急性上呼吸道感染收住呼吸科。8 例患者均在下午和夜间发热明显,最高体温达 41.5℃;均有关节疼痛的症状;4 例患者体质量减轻明显,均超过 5 kg;周某、董某、王某均以不明原因发热就诊呼吸科,其中王某经 B 超检查结果显示胆囊炎、胆囊息肉,CT 检查结果提示肝肿大。任某颈部增粗 1 年,发热 2 周,全身乏力、肌肉疼痛等症状来本院急诊科,以“甲状腺炎”收住内分泌科,B 超检查显示右侧甲状腺囊腺瘤及脾大,甲状腺穿刺液病理检查显示显示急性化脓性甲状腺炎。李某全身关节游走性疼痛 1 个月,5 d 前间断发热就诊呼吸科,8 d 前在外院行 CT、MRI 检查,诊断“腰椎间盘突出症”。郑某间断性心悸 20 余年,加重伴发热 1 周就诊心内科。张某发热 9 d,咳嗽 1 d 住呼吸科,鼻窦 CT 检查结果显示慢性鼻窦炎。刘某以双膝关节以下疼痛、麻木伴头痛,行走缓慢 2 月余,住神经内科,行 MRI 检查结果显示颈、腰均有椎间盘轻度突出和骨质增生。患者具体临床特征和误诊情况见表 2。

2.3 实验室诊断

2.3.1 血培养与 SAT 8 例血培养,平均 3 d 报警阳性;8 例血培养阳性涂片、革兰染色镜检均为革兰阴性小球杆菌或小杆菌,呈细沙样排列。该菌在有氧条件

下,37℃培养 24~48 h,血和巧克力平板上均形成圆形、突起、无色半透明、光滑湿润、边缘整齐、不溶血、直径均约 2~3 mm 的小菌落,麦康凯平板上不生长。氧化酶试验和触酶试验均阳性。第 1 例患者 2 次做甲状腺穿刺及血培养,最初用 API20NE 均误鉴定为 91%苯丙酮酸嗜冷杆菌,但鉴定注释为:可能为布鲁菌属的某些种、嗜蚀艾肯菌、人苍白杆菌。结合病史,后经陕西省疾病预防控制中心检测,结果显示控布鲁氏菌抗体检查阳性,并将保存菌株用 VITEK2 COMPACT 鉴定仪 GN 鉴定卡复检,结果为马耳他布鲁杆菌,最终确诊为布鲁氏菌病。其他 7 例也被鉴定为马耳他布鲁杆菌。8 例患者在诊治过程中,抽血送陕西省疾病预防控制中心做 SAT 检查,7 例患者 SAT(+),1 例 SAT(-),结合血培养结果 8 例最终确诊为布鲁氏菌病。

表 2 患者临床特征和误诊情况						
患者	最高体温(℃)	发热时间段	关节病	脾大	体质量减轻(kg)	外院误诊
周某	40.5	下午及夜间	—	—	3	上呼吸道感染
任某	39.4	下午及夜间	+	+	3	上呼吸道感染
王某	40.6	下午及夜间	+	+	10	浅表性胃炎
李某	39.5	下午及夜间	+	—	5	关节炎
郑某	41.5	下午及夜间	—	—	4	风湿性心脏病
张某	40.0	下午及夜间	+	—	4	急性上呼吸道感染
刘某	38.4	下午及夜间	+	+	5	关节炎
董某	38.5	下午及夜间	+	—	10	上呼吸道感染

注: + 表示检测结果为阳性; — 表示检测结果为阴性

2.3.2 其他实验室结果 8 例患者白细胞计数(WBC)平均值为 $4.85 \times 10^9/L$,3 例降低,5 例正常;红细胞沉降率、超敏 C 反应蛋白、天门冬氨酸氨基转氨酶均升高;除张某血红蛋白正常,其他 7 例均降低;任某甲状腺功能指标均高;腹部彩超均提示不同程度的脾大。MRI 提示椎体病变 2 例。常规实验室检查结果,见表 3。

2.3.3 临床诊断和治疗 8 例患者中有 6 例入院时初步诊断为发热原因待查,其他 2 例入院时分别诊断为亚急性甲状腺炎和急性上呼吸道感染,均被误诊。8 例患者自入院到确诊布鲁氏菌病,平均用时 10.6 d,任某是本院第 1 例确诊患者,用时 27 d;董某是第 8 例患者,用时 6 d,临床确诊所用时间明显缩短。在治疗方面,4 例有基础疾病的患者经在本院对症进行足疗程治疗,治愈出院;4 例转到传染病院接受治疗。

2.3.4 诊疗中的预防措施 本院微生物实验室在鉴定第 1 例患者血培养和甲状腺穿刺液培养时,由于对该病的认识不足和鉴定试剂的局限性,生物安全防护做不到位,为防止实验室发生获得性感染,紧急报告感染办,同时让所有参与实验的工作人员,口服复方磺胺甲噁唑,连服 3 d,杜绝了感染事件发生。当实验室在高度怀疑所检测细菌为布鲁氏杆菌时,需第一时间通知临床做好隔离和防护;通知感染办,联系防疫站,进一步做 SAT 筛查。由于本院未设传染病房,临

床在确诊患者是布鲁氏菌病时,均转诊到市传染病院 生感染。
继续治疗。在诊断 8 例患者过程中,医务人员均未发

表 3 患者常规实验室检查结果

患者	WBC (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞 百分比(%)	血红蛋白 (g/L)	红细胞沉降率 (mm/h)	超敏 C 反应蛋白 (mg/dL)	降钙素原 (ng/mL)	天门冬氨酸氨基 转移酶(U/L)	谷氨酸-丙酮酸氨基 转移酶(U/L)	尿培养
周某	4.82	53.2	124	23	2.65	0.23	43.0	52.0	—
任某	5.91	74.9	104	105	6.98	0.56	73.0	110.0	—
王某	3.37	48.6	84	101	3.46	0.43	58.0	48.0	—
李某	4.89	62.8	104	26	7.35	0.63	41.0	53.0	—
郑某	1.80	63.0	98	39	3.68	0.69	54.0	63.0	—
张某	5.66	54.8	123	42	6.18	0.10	61.0	94.0	—
刘某	4.44	60.4	101	45	1.68	0.12	82.0	117.0	—
董某	2.87	38.5	105	44	1.53	0.04	42.0	48.0	—

注:—表示检测结果为阴性

3 讨 论

当前布鲁氏菌病的流行出现了新的趋势,即从疫区到非疫区,从农村到城市^[2];形式以多发的、分散的点状流行代替了大规模爆发流行^[3]。我国多见于内蒙古、东北、西北等牧区,近年流行区域南移,全国布病疫情呈快速上升趋势^[4]。2000 年以后,国内布鲁氏菌病疫情逐年上升,北方局部省份出现疫情暴发和流行^[5]。本组病例中,3 例来自陕西省的 3 个不同城市,均以农业和养殖业发展地方经济;来自山西的患者家中有养羊经历,而且羊曾出现成群死亡;来自河北的患者,从事皮毛加工行业,曾与羊有密切接触史。所以,疫区农民、牧民及畜产品贩卖、加工等职业为高危人群。该病潜伏期 7~60 d,平均 2 周,也有长达数月甚至超过 1 年。本组病例潜伏期是 1~13 个月,这使临床医生对患者实际感染的时间难以确定,影响对该病的诊断和治疗。

布鲁氏菌病患者临床症状无特异性,发热、多汗、乏力、关节疼痛为该病共同的主要临床表现,这与以往的相关报道基本一致^[6]。但多数患者在发病初期曾有过不同的临床处置方案(如应用抗菌药物等),导致该病的流行特点不断发生演变,临床表现多样且常有合并症表现,加上传播途径和被传染人群的改变,以及细菌鉴定错误等原因均易导致误诊、漏诊^[7-10]。本组病例中,7 例来自农村,首次就诊于村卫生室、乡镇卫生院、乡村个体诊所等基层及县级医疗服务机构;其中 2 例以急性上呼吸道感染就诊于本院,均被误诊,说明临床医生对该病的诊治认识不足。因此,医务人员在接诊发热、多汗、乏力、血液、神经、泌尿生殖、骨关节、及免疫等系统功能受损,常规治疗效果不佳的患者时,要特别注意询问流行病学资料,对不明原因发热患者,同时进行实验室相关检查,特别是血培养。掌握地方病和传染病的流行特点和临床特征,对高危人群及布鲁氏菌病流行地区群众进行布鲁氏

菌病防治知识宣传,对高危人群可以给予预防接种,对个体诊所和基层医务人员加强培训,是减少布鲁氏菌病发病和误诊的重要措施。

实验室对布鲁氏菌病的诊断有重要作用,从发热布鲁氏菌病患者的血液中或慢性感染患者的组织(如骨髓)中分离出布鲁氏杆菌是诊断该病的金标准^[8]。所以,当血培养在 3 d 左右报警阳性,涂片经革兰染色镜检到淡染的阴性球杆菌,在血平板上生长为细小菌落、麦康凯平板上不生长,氧化酶、触酶试验均阳性,吡啶试验阴性,特别是 5 min 内尿素水解试验阳性的微生物应被判定为布鲁氏杆菌,并应采取生物恐怖预防措施^[11]。本院微生物实验室在鉴定第 1 例布鲁氏菌病患者时,用时较长,一方面原因是实验室人员对该菌的认识不足;另一方面,实验室所使用的商品化鉴定试剂(如 API 20NE)和自动化细菌鉴定系统,在鉴定生长较为缓慢及生化反应模式相近的细菌种类时,误鉴定率较高。有文献报道,布鲁氏杆菌可被误鉴定为苯丙酮酸嗜冷杆菌或解脲寡源杆菌、人苍白杆菌、支气管败血鲍特菌、动物溃疡伯格军、莫拉菌属或流感嗜血杆菌生物Ⅳ型等^[3]。所以,要提高对该菌的准确鉴定率,首先是提高实验室人员对该菌的认识,其次,建议细菌鉴定系统生产厂家应该完善其数据库中专家系统,当鉴定为上述菌时,系统提示需与布鲁氏杆菌鉴别,以免漏诊及误诊。作为实验室诊断,分离布鲁氏杆菌不仅可以提供病原学证据,而且有利于后续的研究分析^[12]。

虽然血培养检出布鲁氏杆菌是诊断该病的金标准,但该菌对培养条件要求严格而且时间长,所以,对高度怀疑布鲁氏菌病的患者,在进行血培养的同时,可以做血清凝集试验。我国现行的《布鲁氏菌病诊断标准》(WS 269-2007)规定 SAT 和分离布鲁氏杆菌均为确诊的检测方法。SAT 与临床诊断有较高的符合率,结果可以显示效价,对实验室的仪器要求低,能够

在基层医疗机构广泛地开展^[13]。本组病例,均在陕西省疾病预防控制中心进行 SAT 检测,只有 1 例阴性,可能与抗体效价低有关。该方法对慢性期的患者,不仅可以帮助诊断,还可以确定是否复发。

分子生物学鉴定是近年逐渐发展起来的技术,在布鲁氏杆菌基因和蛋白检测的基础上,将布鲁氏杆菌鉴定分型^[14]。通过该方法不断地完善改进,以及最新技术的应用,布鲁氏杆菌的鉴定分型手段呈多元化的趋势,该技术必将成为我国布鲁氏菌病的预防控制的支撑技术,同时为提高和扩展布病防控能力提供新模式、新思路。

布鲁氏杆菌是胞内寄生菌,选择易穿透细胞膜的药物才能发挥作用,而且应采取联合用药,保证足够疗程治疗的原则。世界卫生组织推荐的治疗方案为口服多西环素 200 mg/d,联合利福平 600~900 mg/d,坚持使用 6~8 周^[15]。本文报道的 8 例患者,4 例转到地方传染病院治疗,4 例均在病情稳定后转回当地传染病院接受治疗。用药期间要检查肝功能指标,同时服用护肝药,防止肝功的受损。

综上所述,布鲁氏菌病早期诊断尤为重要,及时有效的治疗可以迅速缓解患者症状,解除病痛,减少并发症。非疫区的临床医生对患者早期症状和接触史的掌握,实验室对布鲁氏杆菌的认知能力的提高、对患者血培养鉴定的及时准确性,均是减少布鲁氏杆菌病误诊的重要手段。同时,医务人员,尤其是实验室工作人员,应做好标准防护工作。各疫区疾病防控部门,应对高危人群和易感人群进行相关知识的宣传,改进试验方法,严密做好布鲁氏杆菌的筛查和确诊工作,降低发病率和感染率,减少布鲁氏菌病由疫区向非疫区的扩散。

参考文献

[1] 崔步云. 关注中国布鲁杆菌病疫情发展和疫苗研究[J]. 中国地方病学杂志, 2012, 31(4): 355-356.
[2] 曹敬荣, 刘刚, 沈定霞, 等. 我院 30 例布鲁菌病临床与实

验室分析[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(7): 726-728.
[3] 杨倩, 任晓庆, 褚美玲, 等. 细菌自动鉴定仪 3 例布鲁氏菌鉴定及文献复习[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(20): 2491-2494.
[4] 申晓君, 廖瑜, 肖芳. 长沙市一起布鲁氏菌病暴发疫情的调查与防控策略探讨[J]. 医学动物防制, 2016, 32(2): 211-213.
[5] 施玉静, 赖圣杰, 陈秋兰, 等. 我国南北方 2015—2016 年人间布鲁氏菌病流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(4): 435-440.
[6] 杨旭欣, 徐立青, 李亚楠, 等. 2012 年青海省人间布鲁氏菌病调查结果分析[J]. 中华地方病学杂志, 2014, 33(4): 422-424.
[7] 李向红, 刘淑毓. 8 例布氏杆菌病误诊分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2010, 42(8): 986-987.
[8] 胡振, 陈燕启. 不典型急性布氏杆菌病 6 例临床分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(11): 1455-1457.
[9] 沈定霞. 布鲁菌感染的临床特征及实验室检测[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(1): 8-9.
[10] 王金河, 李红, 田梅, 等. 布鲁杆菌脊柱炎误诊为脊柱结核 21 例临床分析[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(8): 45-48.
[11] 余淑霞, 王志翔, 许婷, 等. 1 例微生物室实验人员感染布鲁氏菌的调查分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(1): 107-109.
[12] 孙岩, 杜雅楠, 崔步云. 布鲁氏菌的分离、鉴定与分型技术研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2014, 30(5): 511-515.
[13] 刘熹, 姜海, 田国忠, 等. 对 2004—2014 年人间布鲁氏菌病实验室检测方法的系统评价[J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(12): 920-925.
[14] 梁雪妮, 崔步云, 毛玲玲, 等. PCR-HRM 方法快速鉴定布鲁氏菌的初步应用[J]. 中国人兽共患病学报, 2015, 31(3): 255-259.
[15] 郭新珍, 徐潜. 非疫区布鲁氏菌病 21 例病例分析[J]. 中日友好医院学报, 2013, 27(2): 76-78.

(收稿日期: 2017-11-13 修回日期: 2018-02-06)

(上接第 2426 页)

mized controlled trial[J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(17): 1433-1438.
[14] TSUKADA S, WAKUI M, HOSHINO A. Pain control after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: A randomized controlled trial comparing periarticular injection and epidural analgesia[J]. J Bone Joint Surg Am, 2015, 97(5): 367-373.
[15] SPRENG U J, DAHL V, HJALL A, et al. High-volume local infiltration analgesia combined with intravenous or local ketorolac plus morphine compared with epidural analgesia after total knee arthroplasty[J]. Br J Anaesth, 2010, 105(5): 675-682.
[16] KEHLET H. Fast-track hip and knee arthroplasty[J].

Lancet, 2013, 381(9878): 1600-1602.
[17] CAPDEVILA X, BARTHELET Y, BIBOULET P, et al. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery[J]. Anesthesiology, 1999, 91(1): 8-15.
[18] CHOI P T, BHANDARI M, SCOTT J, et al. Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3): CD003071.
[19] DOBIE I, BENNETT D, SPENCE D J, et al. Periarticular local anesthesia does not improve pain or mobility after THA[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(7): 1958-1965.

(收稿日期: 2017-12-02 修回日期: 2018-02-26)