

· 临床研究 ·

34例布鲁菌病患者临床与实验室特征回顾分析

金 菲, 张晓慧*, 夏文颖*, 倪 芳, 刘根焰

南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:通过对南京医科大学第一附属医院2015年1月—2017年12月34例布鲁菌病患者进行病例分析,探讨其临床感染及实验室检测特点。方法:收集34例布鲁菌病患者的性别、年龄、职业、居住地域、发病部位及病灶分布等流行病学资料,对患者的临床表现、影像学B超资料、实验室检测指标、血培养阳性报警时间等进行回顾性分析。结果:34例患者中18例有明确接触史者均与羊接触有关;临床主要表现为发热(100.0%)、骨关节疼痛(38.2%)、多汗(32.4%)、肝脾肿大(29.4%)、淋巴结肿大(14.7%)和乏力(11.8%);白细胞异常者12例(35.3%),肝功能异常者25例(73.5%),血沉升高者24例(70.6%);C反应蛋白升高者30例(88.3%);降钙素原升高者30例(88.2%);血培养阳性报警时间为101.5 h(四分位间距为98~109 h),骨髓培养阳性报警时间为85.5 h(四分位间距为74~105 h),骨髓阳性报警时间短于血液阳性报警时间($P < 0.05$)。结论:对怀疑布鲁菌感染的病例,临床医生和微生物工作者应重视患者的流行病学接触史,加强沟通,结合临床表现、影像学检查及实验室检测指标和血培养阳性报警时间等,尽早诊断,及时治疗。

[关键词] 布鲁菌病;流行病学;指标;血培养

[中图分类号] R516.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)11-1663-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20191127

布鲁菌病是由布鲁菌感染引起的人畜共患的自然疫源性疾病。国内主要流行于内蒙古、吉林和黑龙江等牧区。流行病学研究显示,其流行具有从疫区向半农牧区、农区及城市蔓延的趋势,流行的形式以多发分散的点状流行代替了大规模爆发流行,非农牧职业人群具有发病增多的趋势^[1]。自2015—2017年以来,南京医科大学第一附属医院布鲁菌检出率呈上升趋势,与江苏周边城市及全国流行病学变化吻合^[2]。布鲁菌病发病率不断攀升,其临床表现日益多样化,误诊率也明显上升。本文对2015年1月—2017年12月在南京医科大学第一附属医院诊治的34例布鲁菌病患者进行病例分析,现报道如下。

1 对象和方法

2015年1月—2017年12月共诊治布鲁菌病患者34例,血清经虎红平板凝集试验均阳性,所有病例均经血培养或骨髓培养确认,符合我国疾病预防

控制中心布鲁菌病的诊断标准^[3]。

Bactec FX400全自动血培养仪、含树脂需氧瓶及含溶血素厌氧瓶购自美国BD公司;虎红平板凝集试验(rose bengal plate agglutination test, RBPT)抗原由江苏省疾病预防控制中心提供,均在有效期内使用。仪器报警提示阳性时,及时转种血平板和巧克力平板,置37℃、5%~10% CO₂培养24~48 h,同时涂片做革兰染色,镜下见“细沙样”革兰阴性小杆菌。分离培养出的细菌,均转交江苏省疾病预防控制中心做PCR鉴定,PCR试剂盒由江苏省疾控中心根据国家指南自制。

回顾性分析34例布鲁菌病患者的临床表现,收集患者的影像学(B超、CT、MRI)资料、血培养阳性报警时间和实验室检测指标,并收集患者性别、年龄、职业、居住地域、发病部位及病灶分布等流行病学资料。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。数据分析采用SPSS20统计软件,采用配对 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学资料

34例患者中,2015年、2016年、2017年感染例

[基金项目] 国家临床检验重点专科建设项目;江苏省实验诊断学重点实验室(ZDXKB2016005);南京医科大学“十三五”教育研究课题(QN2017138)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 970289757@qq.com; xiawenyong21106891@163.com

数分别为2例(5.9%)、12例(35.3%)和20例(58.8%),发病人数呈现逐年递增的趋势。其中女12例,平均年龄53.4(21~66)岁;男22例,平均年龄51.6(32~69)岁。共有28例发病时间集中在4—9月,发病月份分布详见图1。有明显接触牛羊及其制品者18例(52.9%),16例(47.1%)无明确接触史。有明显接触史的患者具体职业及可能传播途径见表1。

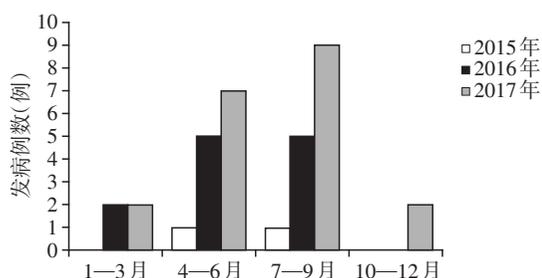


图1 2015—2017年布鲁菌病患者发病月份分布

表1 2015—2017年18例羊接触布鲁菌病患者的职业及可能传播途径

职业	可能传播途径	例数	构成比(%)
农民	养羊	10	55.6
农民	宰养及接触生羊肉	3	16.7
兽医	接触病畜	2	11.1
牧场工人	牧场接触	1	5.6
个体	吃羊肉串	1	5.6
农民	服用羊胎盘	1	5.6

2.2 临床表现

本研究中34例患者均来自基层医院,经治疗未见好转后转入本院。34例患者分别来自感染科(30/34)、骨脊柱科(1/34)、心脏大血管科(1/34)、风湿科(1/34)和门诊(1/34)。1例门诊及30例感染科患者均因发热就诊;1例患者因低热伴腰部疼痛伴双下肢麻木明显就诊脊柱外科,腰椎CT显示L4~5、L5~S1椎间盘突出;1例患者因发热伴左侧踝关节肿胀疼痛,双侧肘关节可见结节状红斑,质硬伴疼痛就诊风湿科;1例患者因感染性心内膜炎就诊心脏大血管外科。患者就诊时均有发热(100%),发热1周~1个月者15例;1~3个月者14例,3个月以上者5例。就诊时患者体温37.5~42.0℃不等,下午和晚上显著。7例布鲁菌病合并骨关节并发症的患者,其中5例髌髌关节受累,1例膝关节,1例肩肘部。其他临床表现为:关节疼痛13例(38.2%),多汗11例(32.4%),脾大9例(26.5%),淋巴结肿大5例(14.7%),乏力4例(11.8%),肝大1例(2.9%)。

2.3 实验室检测指标

34例患者中,白细胞升高2例,降低10例,白细胞降低的患者中,1例为肝炎肝硬化脾功能亢进所致,1例骨髓见吞噬组织细胞,诊断为巨噬细胞活化综合征;血红蛋白降低者10例(29.4%);肝功能异常者25例(73.5%),其中丙氨酸氨基转移酶(ALT)异常者18例,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)异常者25例;血沉升高者24例(70.6%);C反应蛋白(CRP)升高者30例(88.25%);降钙素原(PCT)升高者30例(88.2%)。

2.4 血培养报警阳性时间

34例患者均经血培养或骨髓培养确认培养到布鲁菌,所有阳性报警瓶均为需氧瓶,未有厌氧瓶报阳。34例血培养阳性报警时间分析,48~72 h、72~96 h、96~120 h和>120 h阳性报警的例数分别为2例(5.9%)、5例(14.7%)、25例(73.5%)和2例(5.9%)。最早阳性报警时间为62 h,最晚阳性报警时间为130 h,阳性报警的中位数时间为101.5 h(四分位间距为98~109 h)。其中有14例患者同时做了骨髓培养和血培养,比较骨髓培养和血培养的中位阳性报警时间分别为85.5 h(四分位间距为74~105 h)和102 h(四分位间距为97~107 h),骨髓培养阳性报警时间短于血液培养阳性报警时间($P < 0.05$)。

2.5 治疗及预后

所有患者均采用多西环素联合其他抗菌药物的方案,包括多西环素联合莫西沙星或利福平、多西环素联合利福平及左氧氟沙星(或莫西沙星)。经治疗后,患者体温均在1~2周恢复正常,多数关节疼痛的症状在治疗过程中缓解。在随访中未发现布鲁菌病复发。有关节疼痛症状的患者中有7例MRI明确合并骨关节炎,大多采用三联用药,且需要2~4个疗程,复查血培养均未复发。

3 讨论

从流行病学看,布鲁菌病患者男性居多,18例有明确接触史者14例(77.8%)是农民,养羊及宰羊共13例(72.3%),2例兽医及1例牧场工人有牛羊接触可能,1例喜食羊肉串,1例服用过羊胎盘。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^[4]。还有16例患者无明确接触史,其中农民8例(50.0%),说明农民存在更高的布鲁菌感染风险。28例布鲁菌病(82.4%)发病月份都集中在4—9月,可能与

该季节屠宰加工及剪羊毛活动增加有关,这与其他报道相一致^[5]。

布鲁菌病起病隐匿,能引起人和多种动物的急性或慢性感染,表现出广泛多样的临床症状和体征,如发热、盗汗、关节疼痛、乏力、体重减轻和肝脾肿大等。34例布鲁菌患者中有3例就诊于风湿科、心血管外科、骨科,血培养确诊后才转诊感染科。另外有15例发热伴不同程度咳嗽、头痛等感冒症状,在基层医院就诊,易按普通感冒治疗误诊,或自行服用感冒药。但病情反复,迁延不愈。在本院就诊时发热最短1周,最长已达11个月。布鲁菌病并发症可涉及多个器官和组织,合并骨关节炎最常见,也有累及生殖器和神经系统的病例。1例女性患者伴尿频、尿痛的尿路刺激症状,尿常规白细胞3+,红细胞1+,但肾脏输尿管B超显示无结石及尿路畸形,中段尿培养阴性,确诊后多西环素联合莫西沙星治疗有效,3d后尿常规正常。1例患者发热伴下腹剧烈疼痛1个月余,腹部B超无明显异常,考虑可能为布鲁菌感染引起的神经性疼痛,确诊后多西环素联合莫西沙星治疗腹痛好转。

布鲁菌病患者血常规的白细胞大多在正常范围内,而肝功能及其他急性炎症指标血沉、CRP、PCT大多升高。与本科室其他病原菌血培养阳性报警时间相比^[6],布鲁菌的报阳时间显著长于这些病原菌,平均时间为101.5 h。且骨髓培养报警时间短于血液阳性报警时间短,平均报阳时间为85.5 h,两者存在显著性差异($P < 0.05$),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。对于临床医生来说,为缩短确诊时间,可建议同时做骨髓培养和血液培养。但是骨髓抽取过程较抽血过程复杂,污染概率更大,不建议只送骨髓培养。1例患者同时送检血培养和骨髓培养,血培养培养出布鲁菌,但骨髓培养13 h培养出凝固酶阴性葡萄球菌,两培养结果不一致。在细菌鉴定时怀疑骨髓可能在抽取过程中污染,为证实猜想,遂从骨髓培养瓶中抽出5 mL注入新瓶,同时注入万古霉素注射液重新培养。新培养瓶在84 h报阳,培养48 h长出布鲁菌,说明污染的凝固酶阴性葡萄球菌掩盖了布鲁菌的生长,凝固酶阴性葡萄球菌被万古抑制后,布鲁菌生长达到一定量后报警阳性。值得注意的是,34例血培养中有2例患者血培养超过120 h报阳,血培养仪设定最长培养时间是

120 h,所以普通血培养存在5.9%(2/34)的漏检风险,建议怀疑布鲁菌感染的患者血培养时间设定为7 d或更长^[7]。对于高度怀疑布鲁菌感染患者,可通过反复送检提高检出率,尤其对误诊时间长、使用抗生素时间长的患者^[8]。同时加强临床与检验人员的沟通,以防漏检。

布鲁菌病的治疗以抗菌治疗为主,对症支持治疗为辅。布鲁菌病患者治疗均采用多西环素联合其他抗菌药物的方案。据报道,抗菌药物联合治疗可减少复发,合理的抗生素治疗可降低布鲁菌病的发病率、预防并发症,最大限度减少复发^[9]。

总之,为提高布鲁菌的检出率,需同时加强临床医生和微生物工作者对布鲁菌的认识及对布鲁菌病的重视,加强沟通。提高自身业务水平,对怀疑布鲁菌的案例,重视患者的流行病学接触史,结合临床表现、影像学检查、实验室检测指标、血培养报阳时间等,尽早诊断,及时治疗。

[参考文献]

- [1] 李 晔,余晓花,王大力,等. 2006—2012年全国布鲁氏菌病引起突发公共卫生事件特征分析[J]. 疾病监测, 2013, 28(9): 723-725
- [2] 张 丽,邓丽华,蒋新颖,等. 苏北地区39例布鲁菌病的临床与实验室分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(15): 2052-2054
- [3] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南(试行)[J]. 传染病信息, 2012, 25(6): 323-324
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 夏文颖,许雨乔,金 菲,等. 2013—2015年血培养主要病原菌分布及药物敏感性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(10): 1349-1352
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 王 辉,马筱玲,钱 渊,等. 临床微生物学手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2017: 1107-1120

[收稿日期] 2018-08-23