

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.08.009

· 论 著 ·

## 湖南省某三甲医院 32 例布鲁菌病患者临床特点分析

林湘萍, 黄 勋, 李春辉, 唐 涛, 王 杨, 熊辛睿, 周鹏程

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

**[摘要]** **目的** 分析布鲁菌病患者的临床特点。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月—2018 年 3 月湖南省某三级甲等综合医院收治的确诊为布鲁菌病患者的临床和流行病学资料。**结果** 2014 年 1 月—2018 年 3 月共确诊 32 例患者, 其中 2017 年确诊的病例数最多(12 例, 37.5%)。患者发病年龄集中在 14~60 岁(23 例, 71.9%), 29 例(90.6%)居住在农村。19 例患者有明确的牛羊接触史。16 例(50.0%)首诊于感染病科, 12 例(37.5%)首诊于脊柱外科。主要临床表现和异常的检查结果如下: 发热(29 例, 90.6%), 腰腿痛(18 例, 56.3%); 20 例进行了脊柱影像学检查的患者中 5 例(25.0%)出现腰椎或骶椎骨质破坏, 7 例(35.0%)出现椎体周围软组织病变; 21 例(65.6%)患者血红蛋白降低, 9 例(28.1%)血小板降低; 62.5%(15/24)的患者降钙素原升高, 96.7%(29/30)的患者 C 反应蛋白升高, 74.2%(23/31)的患者血沉加快。21 例(62.5%)患者使用多西环素加利福平治疗, 30 例完成随访, 29 例痊愈。**结论** 布鲁菌病临床表现多样, 对于不明原因发热, 特别是接触牛羊后出现发热伴有腰腿痛的患者应考虑该病可能, 避免漏诊和误诊。

**[关键词]** 布鲁菌病; 布氏杆菌; 临床特点; 流行病学

**[中图分类号]** R516.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)08-0697-05

## Clinical characteristics of 32 brucellosis patients in a tertiary first-class hospital in Hunan Province

LIN Xiang-ping, HUANG Xun, LI Chun-hui, TANG Tao, WANG Yang, XIONG Xin-rui, ZHOU Peng-cheng (Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze clinical characteristics of patients with brucellosis. **Methods** Clinical and epidemiological data of patients with brucellosis and admitted to a tertiary general hospital in Hunan Province from January 2014 to March 2018 were analyzed retrospectively. **Results** From January 2014 to March 2018, a total of 32 patients were diagnosed with brucellosis, the number of confirmed cases in 2017 was the most ( $n = 12$ , 37.5%). The age of onset was concentrated on 14-60 years ( $n = 23$ , 71.9%), 29(90.6%) patients lived in rural areas. 19 patients had definitely contacted with cattle and sheep. 16 cases (50.0%) were initially diagnosed in the infectious diseases department, and 12 (37.5%) were initially diagnosed in the spine surgery department. The main clinical manifestations and abnormal findings were as follows: fever ( $n = 29$ , 90.6%), lumbago and leg pain ( $n = 18$ , 56.3%); among 20 patients with spinal imaging examination, 5 (25.0%) had damage in lumbar vertebra or sacral vertebra, 7(35.0%) had soft tissue lesion around the vertebral body, 21(65.6%) had lower hemoglobin, and 9(28.1%) had thrombocytopenia; 62.5% (15/24) of patients had elevated procalcitonin, 96.7%(29/30) had elevated C-reactive protein, and 74.2% (23/31) had accelerated erythrocyte sedimentation rate. 21(62.5%) patients were treated with doxycycline plus rifampicin, 30 patients completed follow-up, and 29 patients recovered. **Conclusion** Clinical manifestations of brucellosis are diverse, patients with fever of unknown origin, especially those with fever and lumbago and leg pain after contacting cattle and sheep should consider the possibility of brucellosis, so as

**[收稿日期]** 2018-03-19

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81673719); 湖南省自然科学基金(2017JJ3481)

**[作者简介]** 林湘萍(1991-), 女(汉族), 湖南省祁东县人, 硕士研究生, 主要从事感染及脑外伤相关研究。

**[通信作者]** 周鹏程 E-mail: xypez@csu.edu.cn

to avoid missed diagnosis and misdiagnosis.

[Key words] brucellosis; *Brucella*; clinical characteristic; epidemiology

[Chin J Infect Control, 2018, 17(8): 697-701]

布鲁菌病是一种由布鲁菌感染引起的,在全球范围广泛传播的人畜共患疾病<sup>[1]</sup>。布鲁菌病是我国《传染病防治法》规定的乙类传染病。该病的主要传染源是感染布鲁菌的羊和牛等牲畜,通常经破损的皮肤黏膜、呼吸道和消化道等途径传播<sup>[2]</sup>。该病急性期主要的临床表现有发热、多汗、乏力、肌肉关节疼痛及肝、脾、淋巴结大,随着病程的延长,患者发热减少,取而代之的是关节和肌肉酸痛<sup>[3-4]</sup>。湖南并非布鲁菌病主要的疫区,但近年来散发病例有上升趋势。由于该病表现多样,且无特异性,诊断较为困难,许多患者从发病到确诊经历曲折过程。本文回顾性分析湖南某三级甲等综合医院于 2014 年 1 月—2018 年 3 月收治并确诊的 32 例布鲁菌病患者的临床资料,旨在为非疫区临床医生进一步了解该病提供更为详细的诊疗资料,减少漏诊和误诊。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2014 年 1 月—2018 年 3 月就诊于中南大学湘雅医院且确诊为布鲁菌病的住院患者。依据中华人民共和国卫生部颁发的《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》<sup>[5]</sup>进行诊断。

1.2 检测方法 取患者血、骨髓或组织脓液,血标本采样时需氧瓶和厌氧瓶各需 8~10 mL,骨髓或组织脓液约 5 mL。静脉血培养采用 BACTEC 9120 全自动血培养仪(美国 BD 公司),在血培养仪阳性提示后,将其接种于血平板,置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 2~3 d。如出现微小、无色、凸起、不溶血菌落,革兰染色阴性,则高度疑似布鲁菌,进行尿素酶实验进行检测<sup>[6]</sup>。检测结果呈阳性患者的血清样本送往当地疾病预防控制中心进行血清学检测确诊。先进行虎红平板凝集试验,针对结果呈阳性的样本,再使用试管凝集试验复检<sup>[7]</sup>。

1.3 临床和流行病学资料的获取 通过电子病历系统查询患者相关资料,包括一般资料(籍贯、性别、年龄)、流行病学特点、首诊科室、确诊时间、临床症状、体征、实验室检查、脊柱损害表现以及治疗情况。患者出院后电话回访治疗效果,急性期患者随访不少于 3 个月,慢性期患者随访不少于 6 个月。

1.4 疗效评价标准 参考文献<sup>[8]</sup>的报道,将布鲁菌病的疗效分为治愈、好转、无效三类。治愈:随访结束时,同时满足下列三项标准。(1)发热及其他临床症状消失;(2)基本劳动能力和体力得到恢复;(3)血培养阳性的患者,系统治疗后复查血培养结果需为阴性。好转:随访结束时满足上述 3 项标准中的任意 2 项者,或完全满足上述三项标准,但随访尚未结束。无效:治疗后临床症状无显著改变或短时间内改善,但停药后再次出现布鲁菌病的相关临床表现。

## 2 结果

2.1 患者情况 2014 年 1 月—2018 年 3 月共有 32 例布鲁菌病患者纳入研究,其中 21 例为血培养阳性,5 例为血培养及骨髓需氧培养阳性,5 例为组织脓液培养阳性,均符合诊断标准,1 例具备该病流行病学史及临床症状,血液及组织标本未分离出布鲁菌,但病理证实为布鲁菌病,并经联用多西环素与利福平进行诊断性治疗,临床症状明显好转,也纳入本次研究中。

2.2 流行病学特征 2014 年 1 月—2018 年 3 月每年均有病例报道,其中 2017 年确诊的病例数最多,为 12 例。除 1 例常住地为江西萍乡外,其余 31 例患者均来自湖南省各个市州,其中 6 例患者常住地为永州市,在湖南省内各市中居于首位。32 例患者中男性 26 例(81.2%),女性 6 例(18.8%)。年龄≤14 岁的患者 2 例(6.2%),14~60 岁的患者 23 例(71.9%),>60 岁的患者 7 例(21.9%)。29 例(90.6%)居住在农村,3 例(9.4%)居住在城市。19 例(59.4%)患者有明确的牛羊或牛羊肉接触史。职业主要是农民(13 例,40.6%),发病时间多集中在每年 4—6 月,共 15 例(46.9%)。2 例(6.2%)患者处于慢性期,其余患者确诊时均处于急性期。24 例(75.0%)患者从发病到确诊所经历的时间>1 个月。见表 1。

2.3 首诊科室 16 例(50.0%)患者的首诊科室为感染病科,而首诊于脊柱外科的达 12 例(37.5%),2 例(6.2%)首诊科室为儿科,风湿免疫科及呼吸内科各 1 例(各占 3.1%)。

表 1 32 例布鲁菌病患者流行病学特征

Table 1 Epidemiological characteristics of 32 patients with brucellosis

基本特征	例数	构成比(%)	基本特征	例数	构成比(%)
性别			职业		
男性	26	81.2	农民	13	40.6
女性	6	18.8	退休人员	4	12.5
年龄(岁)		0.0	个体经营户	3	9.4
≤14	2	6.2	自由职业者	2	6.2
14~60	23	71.9	学生	2	6.2
>60	7	21.9	工人	2	6.2
接触史			其他职业	6	18.8
屠宰或处理生牛羊肉	7	21.9	每年发病时间(月)		
饲养牛羊	7	21.9	1—3	8	25.0
居住地附近养牛羊	3	9.4	4—6	15	46.9
接触羊粪便	1	3.1	7—9	4	12.5
野外工作	1	3.1	10—12	5	15.6
无明确牛羊接触史	13	40.6	发病至确诊所需时间(月)		
居住地			≤1	8	25.0
城市	3	9.4	~3	19	59.4
农村	29	90.6	~6	3	9.4
			~12	2	6.2

2.4 主要临床表现 29 例(90.6%)患者出现发热,热型及发热时间不规律;5 例(15.6%)伴有多汗,11 例(34.4%)伴有乏力,7 例(21.9%)伴有寒战,6 例(18.8%)伴有呼吸系统症状,主要表现为咳嗽咳痰。18 例(56.3%)出现腰腿痛,其中 12 例(37.5%)是以腰痛为主诉于该院就诊。2 例(6.2%)患者早期无腰痛,随着病程的延长,出现腰痛,并且不断。其中 1 例(3.1%)首发症状为双下肢结节性红斑,发热并伴有关节肿痛。未发现并发脑膜炎、脑膜脑炎和心内膜炎的患者。见表 2。

表 2 32 例布鲁菌病患者的主要临床症状及体征

Table 2 The main clinical symptoms and signs of 32 patients with brucellosis

症状及体征	例数	构成比(%)
发热	29	90.6
多汗	5	15.6
腰腿痛	18	56.3
关节痛	6	18.8
乏力	11	34.4
肝及(或)脾大	12	37.5
淋巴结大	12	37.5
结节性红斑	1	3.1
咳嗽咳痰	6	18.8
寒战	7	21.9
腹痛	2	6.2

2.5 实验室检查 29 例(90.6%)患者白细胞计数基本正常( $3.5 \times 10^9/L \sim 9.8 \times 10^9/L$ ),16 例(50.0%)患者出现红细胞计数下降( $<4.3 \times 10^{12}/L$ ),21 例

(65.6%)患者出现血红蛋白降低( $<130 \text{ g/L}$ ),血小板计数降低( $<125 \times 10^9/L$ )的患者 9 例(28.1%)。24 例患者进行降钙素原检测,其中 15 例(62.5%)出现不同程度的升高( $\geq 0.05 \text{ ng/mL}$ )。30 例患者检测 C 反应蛋白,其中 29 例(96.7%)升高( $>8 \text{ mg/L}$ )。31 例患者检测了血沉,其中 23 例(74.2%)血沉加快( $>38 \text{ mm/h}$ )。见表 3。

2.6 脊柱损害表现 20 例患者进行了脊柱的 MRI、CT 或 X 线的影像学检查,其中 5 例(25.0%)影像学检查示腰椎或骶椎骨质破坏,分别发生在 L2 至 L5 和 S1;7 例(35.0%)出现椎体周围软组织病变,包括椎体周围软组织肿胀或脓肿形成;4 例(20.0%)进行了椎体周围软组织病理检查,结果均显示为炎细胞浸润,纤维组织增生,慢性化脓性炎症等。

2.7 治疗情况 32 例患者在确诊布鲁菌病后的抗菌治疗情况见表 4。多数患者(21 例,65.6%)采用标准多西环素 + 利福平二联疗法。2 例(6.2%)患者初期使用多西环素及利福平治疗,发热有所缓解但仍有持续性腰痛,加用庆大霉素治疗后腰痛明显缓解。1 例(3.1%)患者确诊后,考虑可能合并结核分枝杆菌感染,使用利福喷丁 + 莫西沙星 + 多西环素,病情好转后改用多西环素 + 利福平进行治疗。1 例使用利福平;1 例患者较特殊,在治疗初期使用多西环素及左氧氟沙星,出现血小板减少的现象,考虑可能与左氧氟沙星有关,改用阿米卡星,但随后出现血压下降,停用阿米卡星后血压恢复正常。25 例患者在用药 2~5 d 后症状明显缓解或消失,其余 7 例

**表 3** 32 例布鲁菌病患者实验室检查结果

**Table 3** Laboratory detection results of 32 patients with brucellosis

检查项目	例数	构成比(%)
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )		
>9.8	1	3.1
3.5~9.8	29	90.6
<3.5	2	6.2
红细胞计数( $\times 10^{12}/L$ )		
>5.8	0	
4.3~5.8	16	50.0
<4.3	16	50.0
血红蛋白(g/L)		
>175	0	
130~175	11	34.4
<130	21	65.6
血沉 <sup>a</sup> (mm/h)		
$\leq 38$	8	25.8
>38	23	74.2
血小板计数( $\times 10^9/L$ )		
>350	1	3.1
125~350	22	68.8
<125	9	28.1
降钙素原 <sup>b</sup> (ng/mL)		
<0.05	9	37.5
0.05~0.5	13	54.2
0.5~2	1	4.2
2~10	1	4.2
C 反应蛋白 <sup>c</sup> (mg/L)		
$\leq 8$	1	3.3
>8	29	96.7

注:a、b、c 检测例数分别为 31、24、30 例

**表 4** 32 例布鲁菌病患者抗菌治疗情况

**Table 4** Antimicrobial treatment of 32 patients with brucellosis

抗菌药物	例数	疗效评价
多西环素 + 利福平	21	20 例治愈, 1 例无效
多西环素	4	均治愈
多西环素 + 利福平 + 左氧氟沙星	1	治愈
多西环素 + 利福平 + 庆大霉素	2	1 例治愈, 1 例好转(随访中)
多西环素 + 左氧氟沙星	1	治愈
多西环素 + 莫西沙星	1	治愈
多西环素 + 利福喷丁 + 莫西沙星	1	治愈
利福平	1	好转(随访中)

患者在用药 6~12 d 后症状明显缓解。30 例急性期患者出院后继续治疗至 6 周, 2 例慢性期患者出院后继续治疗 12 周。30 例患者已完成随访, 结果显示 29 例患者痊愈, 2 例正在随访中的患者临床表现已明显好转。但仍有 1 例患者使用利福平 + 多西环素治疗 6 W 停药后, 出现反复发热, 归为无效。

### 3 讨论

布鲁菌病是一种在全球广泛流行的人兽共患传染病。每年全世界的新增病例超过 50 万例, 部分国家的发病率超过了 1/10 000<sup>[9]</sup>。近年来随着全国畜牧养殖业及交通运输业的发展, 畜牧养殖业有南迁的趋势, 南方省份布鲁菌病的发病率也持续上升<sup>[10]</sup>。

本研究对中南大学湘雅医院 2014 年 1 月—2018 年 3 月确诊的布鲁菌病患者进行回顾性分析。由于该院每年确诊的布鲁菌病病例较少, 该院并未开展布鲁菌病的血清学检测。本次收录的病例均为骨髓、组织脓液或血培养中布鲁菌阳性, 并经当地疾病预防控制中心确诊的患者, 以及具备本病的流行病学史、临床表现、诊断性治疗后有效的患者。我国南方地区多数医疗机构缺乏快速诊断该病的血清学检测工具, 多数患者从发病到确诊的时间超过 1 个月, 甚至部分患者超过 6 个月。布鲁菌病的主要传播途径是直接接触传播, 其次为食用带菌的乳制品或动物制品<sup>[11]</sup>。本研究表明, 湖南省布鲁菌病患者多数有明确的牛羊接触史。因此, 流行病学史对于本病的诊断有重要提示意义。患者临床症状表现形式多样<sup>[12]</sup>, 最常见的症状是发热, 本研究中的 32 例患者多为午后或夜间高热。在急性期可出现关节游走性疼痛, 易误诊为风湿热、类风湿性关节炎等风湿免疫疾病。

本研究发现非疫区的患者重要临床特点是由于长期得不到确诊和治疗, 导致病程延长, 后期发热不明显, 而腰腿痛反而突出, 致使高达 37.5% 的患者首诊于脊柱外科。腰腿痛主要是由于并发脊柱炎和椎间盘炎。布鲁菌主要侵犯胸椎和腰椎, 导致脊柱活动受限, 引起腰椎持续性疼痛、压痛、叩击痛, 部分患者伴有神经根放射痛<sup>[13]</sup>。因此, 针对发热、腰痛, 并有椎体骨质破坏的患者, 应进一步了解其流行病学史, 警惕患有布鲁菌病的可能。

与普通细菌感染有所不同, 多数布鲁菌病患者实验室检查中白细胞变化不明显; 但由于布鲁菌对骨髓、脾具有特殊的趋向性, 可导致脾功能亢进和骨髓抑制, 同时感染布鲁菌后会引发噬血细胞现象<sup>[14-15]</sup>。超过一半的布鲁菌病患者的 C 反应蛋白、血沉、降钙素原升高。C 反应蛋白可以反映机体炎症水平, 血沉是判断病情活动的重要指标, 降钙素原是反映机体感染及感染的严重程度主要生物标志物<sup>[16-17]</sup>。因此动态观察 C 反应蛋白和降钙素原的

水平,血沉的变化幅度,有助于对患者预后的及时判断<sup>[18]</sup>。值得注意的是本研究确诊的布鲁菌病中 31 例为血培养或骨髓培养阳性患者,应为全身性的感染,但仅 1 例患者降钙素原 $>2$  ng/mL,低于普通细菌所致的全身感染,提示布鲁菌病和普通细菌感染所致的机体反应仍有差异,借此在一定程度上可作鉴别诊断。

2012 年我国颁布的《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》急性期治疗的方案中,一线药物推荐使用多西环素,合用利福平或链霉素<sup>[5]</sup>。本次调查的患者中多数使用两种或两种以上的抗菌药物进行联合治疗,其中以多西环素联合利福平居多,经过系统治疗,多数患者的临床症状得到明显的缓解。我国指南中指出,难治性病例可加用氟喹诺酮类药物,有合并脊柱炎的患者需加用庆大霉素进行三联抗菌治疗<sup>[4]</sup>。病例中有多例合并脊柱炎的患者,加用左氧氟沙星或莫西沙星或庆大霉素进行抗菌治疗症状缓解。另有数例患者未按照指南推荐,仅单用多西环素或利福平治疗,尽管取得了满意的疗效,我们对此持保守态度,仍然推荐联合治疗。由于布鲁菌病的治疗周期较长,多数患者需要出院后继续抗感染治疗,故采用电话回访,发现绝大多数患者痊愈或好转,仅 1 例患者疗效不佳。

由于本次研究仅在一所医院进行了病例采集,疾病覆盖范围较小,样本量较少,代表性有限。由于是回顾性研究,部分病例中的流行病学史和临床表现记录不详细,导致了部分资料不完整。此外,该院微生物实验室未达到相应的生物安全级别,不能开展布鲁菌的药敏试验,且本研究为回顾性研究没有保留菌种,故未能获得菌株的耐药性情况。

布鲁菌病在我国南方地区的发病率不断上升,对当地人民的生产生活构成了威胁,而目前该地区多数医院缺乏快速诊断的试剂,使得该病早期诊断存在一定的困难<sup>[19]</sup>。医务人员应加强对该病的学习,充分认识到该病临床表现的多样性和不典型性,避免漏诊和误诊,及早治疗,为患者减轻本病带来的痛苦。

#### [参 考 文 献]

[1] 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.

- [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] 何晶晶,张雁,赵琳琳,等. 急性布鲁菌病流行病学特征及实验室检查项目特点分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(5):353-358.
- [4] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(12):705-710.
- [5] 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, 359.
- [6] 李军,邹明祥,豆清娅,等. 白细胞、降钙素原和 C 反应蛋白在血流感染早期诊断中的应用价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(5):594-596.
- [7] 宁华杰,谭丹,刘增再,等. 2010—2016 年湖南省长沙市布鲁氏菌病流行形势[J]. 中国动物检疫, 2017, 34(7):16-19.
- [8] 曲长春,武坤莎,钱起龙,等. 利福霉素钠联合多西环素治疗急性布氏杆菌病疗效观察[J]. 传染病信息, 2006, 19(4):214-216.
- [9] KöseŞ, Serin Senger S, Akkoçlu G, et al. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis; evaluation of 72 cases[J]. Turk J Med Sci, 2014, 44(2):220-223.
- [10] 伍忠辉,高立冬,胡世雄,等. 2010—2014 年湖南省人间布鲁氏菌病网络直报系统监测数据分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(9):1117-1119.
- [11] 江胜利,白玉兰,陈佰义. 辽宁省 82 例布鲁菌病患者临床特点[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(3):134-137.
- [12] 董炳梅,王金良,唐娜,等. 布鲁氏菌的致病机制与细胞免疫机制研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2012, 28(6):635-639, 643.
- [13] 李瑞,房丽华. 骨关节型布鲁氏菌病 32 例分析[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(1):126-127.
- [14] 张立波,李卫,张淑敏,等. 25 例布鲁菌病患者合并三系减少的回顾性分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(7):160-163.
- [15] 王书郁,佟长青. 布鲁菌病患者的血液学变化[J]. 广东医学, 2011, 32(19):2563-2564.
- [16] 奥敦托娅,其其格. 降钙素原、淀粉样蛋白 A 和 C 反应蛋白在急性布鲁菌感染中的价值[J]. 中国医药导报, 2017, 14(25):51-53.
- [17] 姚冬云,霍河水,赵文敏,等. 内地散发伴多关节炎的布鲁菌血流感染患者血降钙素原测定及分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(43):9-10, 12.
- [18] 李社军,霍建峰,杨立文,等. 血清 C 反应蛋白、细胞沉降率与降钙素原在布氏杆菌脊柱炎患者中的应用价值[J]. 医疗装备, 2016, 29(7):126-127.
- [19] 罗开忠,曹伟,王敏,等. 细菌培养阳性的人布鲁菌病 27 例的临床及流行病学分析[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(11):1654-1657.

(本文编辑:陈玉华)