

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20245429

标准·规范·指南

布鲁氏菌病诊疗方案(2023 年版)

Diagnosis and treatment scheme for Brucellosis (2023 Edition)

[关键词] 布鲁氏菌病; 布鲁氏菌; 诊疗方案

[Key words] Brucellosis; *Brucella*; diagnosis and treatment scheme

[中图分类号] R516.7

布鲁氏菌病(Brucellosis, 简称布病)又称“波状热”,是由布鲁氏菌(*Brucella*)感染引起的人畜共患传染病,我国主要在北方地区流行,近年来南方地区的流行强度亦有所增加,局部地区时有疫情发生。布鲁氏菌病为《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病。为进一步规范临床诊治工作,在2012年原卫生部印发的《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》基础上,结合国内外研究进展和诊疗经验,制定本诊疗方案。

一、病原学

布鲁氏菌属是一组微小的球状、球杆状、短杆状细菌,共有12个种,包括羊种、牛种、猪种、犬种、沙林鼠种、绵羊附睾种、鲸种、鳍种、田鼠种、人源种和赤狐种。其中羊种、牛种、猪种和犬种布鲁氏菌可造成人感染。电镜下羊种布鲁氏菌为明显的球形,大小约为0.3~0.6 μm,牛种和猪种布鲁氏菌多呈短杆状或球杆状,大小约为0.6~2.5 μm。布鲁氏菌没有鞭毛,不形成芽孢和荚膜。布鲁氏菌形态易受外界环境因素的影响而发生改变,呈现多态性,细胞壁可增厚,也可变薄,或者脱落。

布鲁氏菌对湿热、紫外线、常用的消毒剂等比较敏感;对干燥、低温有较强的抵抗力。55℃湿热1小时或者60℃湿热10~20分钟、75%酒精、0.1%新洁尔灭和含氯消毒剂可将其灭活。

二、流行病学

(一)传染源

感染的羊、牛、猪是主要传染源,其次是鹿、犬、啮齿动物等。

(二)传播途径

1. 接触传播:主要通过皮肤黏膜直接接触带菌动物的组织(如胎盘或流产物等)、血液、尿液或乳汁等感染,也可通过间接接触污染的环境及物品感染。

品等食物感染。

3. 呼吸道传播:可通过吸入病菌污染环境中的气溶胶感染。

(三)易感人群

人群普遍易感。农牧民、兽医、皮毛加工及屠宰工的感染率比一般人群高。

三、发病机制

布鲁氏菌侵入人体后,被巨噬细胞吞噬,在局部淋巴结生长繁殖并形成感染灶,约2~3周后突破淋巴结屏障而侵入血液循环产生菌血症,表现出发热、乏力等感染中毒症状。进入血液循环的布鲁氏菌在肝、脾、骨髓、淋巴结等单核-吞噬细胞系统中形成新的感染灶,细菌繁殖再次入血,发热等症状再现,可在全身各脏器引起迁徙性病灶,累及的脏器出现相应病变。布鲁氏菌内毒素及菌体还可导致变态反应性病变。布鲁氏菌在巨噬细胞内有特定的生存机制,通过阻断巨噬细胞凋亡、抑制Th1特异性免疫反应和抑制肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的产生等免疫逃逸机制而受到保护,使病原体不易被清除。

四、病理改变

急性期主要病理改变为单核-吞噬细胞系统弥漫性增生,器官受累时出现细胞变性坏死,慢性期主要表现肉芽组织增生。

(一)肝、脾

有不同程度的细胞浸润、实质坏死及库弗氏细胞增生等,可在肝门等部位形成肉芽肿。

(二)淋巴结

感染早期几乎都会受累,表现为淋巴结内纤维组织增生,形成硬结;可发生坏死,出现化脓破溃。

(三)骨、关节

主要表现为关节和关节周围软组织肿胀,多侵及脊柱和大关节,引起骨质改变,甚至形成局限性骨质破坏、脓肿,也

可见颅骨等少见部位骨质破坏等,继而出现广泛的骨修复,表现为软骨下和破坏灶周围弥漫性骨质硬化,关节间隙变窄甚至骨性强直以及肌腱韧带附着处骨化。

(四)泌尿生殖系统

可有睾丸炎、附睾炎、卵巢炎、子宫内膜炎等相关病理表现。

(五)中枢神经系统

主要表现为脑脊髓膜炎,由细菌直接侵犯神经细胞和机体的变态反应两方面因素所致,病理改变为神经细胞变性、坏死、肉芽组织增生和硬化,神经纤维脱髓鞘。脑脓肿偶见发生。

(六)心、血管系统

心脏病变相对少见,主要侵犯主动脉瓣、二尖瓣,可发生溃疡、穿孔。主要组织学改变为纤维化、肉芽肿及钙化。还可累及心脏内膜、心肌和心包膜,血管病变主要为血管内膜炎、血管周围炎、血管炎、血栓形成等。

五、临床表现

(一)一般表现

潜伏期一般为 1~4 周,平均为 2 周。

以寒战、发热、多汗、乏力、肌肉关节疼痛等为主要表现。发热多发生在午后或夜间,体温下降时可出现大汗。肌肉疼痛多见于两侧大腿和臀部,可呈痉挛性疼痛。关节痛多见于脊柱、骶髂、膝、肩等大关节,可为游走性刺痛。可有肝、脾及淋巴结肿大。持续时间约为 2~3 周。部分病例可仅有低热。在此期间若未能得到规范有效治疗,在数天至 2 周无热期后可再次出现发热表现,呈现出“波状热”。随着病情进展,可出现骨关节、神经系统、泌尿生殖系统损害等并发症。

病程在 3 个月以内为急性期,3~6 个月为亚急性期,超过 6 个月为慢性期。

(二)并发症

多见于早期未得到规范有效治疗的患者。

1. 骨关节:脊柱炎(多为胸椎和腰椎)最为常见,还可表现为外周关节炎(通常累及膝关节、髋关节和踝关节)和骶髂关节炎。

2. 泌尿生殖系统:表现为睾丸炎、附睾炎、卵巢炎、肾小球肾炎、肾脓肿等。

3. 呼吸系统:可见肺炎、胸腔积液。

4. 神经系统:表现为脑脊髓膜炎、颅神经病变、周围神经病、舞蹈症等,也可引起脑脓肿。

5. 心血管系统:表现为心内膜炎、血管炎、心肌炎等。

6. 皮肤:包括斑疹、丘疹、结节性红斑、皮肤溃疡、紫癜、肉芽肿性血管炎及局部脓肿形成。

脑脊髓膜炎和心内膜炎是造成死亡的主要原因。

六、实验室检查

(一)一般检查

白细胞计数多正常或偏低,淋巴细胞相对增多,有时可出现异常淋巴细胞,少数病例可有全血细胞减少,严重者可引起噬血细胞综合征。急性期可出现血沉增快、C 反应蛋白升高,降钙素原升高不明显。累及肝脏者可有肝酶升高。

(二)病原学检查

1. 细菌培养:血液、骨髓、乳汁、脓性分泌物、关节液、脑脊液、泌尿系统受累时的尿液等标本可培养到布鲁氏菌。由于布鲁氏菌生长缓慢,应当适当延长培养时间至少到 1 周。

2. 核酸检测:上述标本布鲁氏菌核酸检测阳性,可协助菌株鉴定。

(三)血清学检查

1. 初筛实验。

(1)虎红平板凝集试验(RBT)阳性。

(2)胶体金免疫层析试验(GICA)阳性。

(3)酶联免疫吸附试验(ELISA)阳性。

2. 确证实验。

(1)试管凝集试验(SAT)滴度为 1:100++ 及以上,或病程持续一年以上仍有临床症状者且滴度为 1:50++ 及以上。

(2)补体结合试验(CFT)滴度为 1:10++ 及以上。

(3)抗人免疫球蛋白试验(Coomb's)滴度为 1:400++ 及以上。

需要注意的是,不应以抗体检测滴度的变化作为疗效评价指标。

(四)其他检查

脑脊液检查适用于脑脊髓膜炎患者,可见脑脊液细胞数(淋巴细胞为主)和蛋白增高。脑电图改变为非特异性。骨关节影像学检查,脊柱炎时可见椎体骨质呈虫蚀状破坏,椎体边缘多发类圆形低密度影,椎间盘内低密度或等密度影,伴相应椎间隙轻度狭窄,可形成椎旁脓肿;周围骨关节炎时可见关节周围软组织肿胀、滑膜炎、骨质破坏等。

七、诊断

结合流行病学史、临床表现、实验室检查综合分析,作出诊断。

(一)疑似病例

符合上述临床表现,且有相关流行病学史。

(二)临床诊断病例

疑似病例,血清学初筛试验任一项阳性者。

(三)确诊病例

疑似或临床诊断病例,病原学或血清学确证试验中任一项阳性者。

(四)隐性感染

有流行病学史,符合确诊病例病原学和血清学检查标准,但无临床表现。

八、鉴别诊断

布病临床表现多样,缺乏特异性,容易误诊、漏诊,应与

以下疾病鉴别。

(一) 结核病

我国布病与结核病流行区多有重叠,临床表现类似,均可有长期低热、多汗、乏力、淋巴肿大等症状。病原学以及特异性实验室检查(如结核菌素试验、 γ 干扰素释放试验、结核杆菌涂片、培养及核酸检测等)有助于鉴别。

(二) 其他骨关节炎

布病性骨关节炎与其他骨关节炎临床表现相似,影像学、病原学及特异性实验室检查有助于鉴别。

(三) 风湿热

布病与风湿热均可出现发热及游走性关节炎,但风湿热可见风湿性结节及红斑,多合并心脏损害,而肝脾肿大、睾丸炎及神经系统损害极为少见。实验室检查抗链球菌溶血素“O”阳性,布病特异性检查阴性有助于鉴别。

(四) 风湿性关节炎

风湿性关节炎多有风湿热病史,病变多见于大关节,关节腔积液少见,一般不发生关节畸形,血清抗链球菌溶血素“O”滴度增高,布病特异性检查阴性有助于鉴别。

(五) 伤寒、副伤寒

伤寒、副伤寒患者以持续高热、表情淡漠、相对脉缓、玫瑰疹、肝脾肿大为主要表现,而无肌肉、关节疼痛、多汗等布病表现。实验室检查血清肥达反应阳性,伤寒杆菌培养阳性,布病特异性检查阴性有助于鉴别。

九、治疗

治疗原则为早期、联合、足量、足疗程,必要时延长疗程。根据有无并发症及并发症类型来选择药物及疗程。

(一) 一般治疗

注意休息,注意水、电解质及营养补充,给予高热量、足量 B 族维生素以及易于消化的饮食。高热者物理降温,必要时适当使用退热剂等。

(二) 病原治疗

常用四环素类、利福霉素类药物,亦可使用氟喹诺酮类、磺胺类、氨基糖苷类及三代头孢菌素类药物。治疗过程中注意定期监测血常规、肝肾功能等。在结核病高负担地区,如不能排除结核杆菌感染,不建议使用利福平治疗。

1. 无并发症患者(成人)的抗菌药物治疗,见表 1。

(1) 急性期和亚急性期

一线药物:多西环素联合利福平或链霉素。

二线药物:因药物过敏或可及性等原因不能使用一线药物或效果不佳的,可酌情选用以下方案,多西环素合用复方磺胺甲噁唑;利福平合用氟喹诺酮类。

(2) 慢性期和复发

慢性期和复发病例建议根据药敏结果合理选择抗菌药物。无药敏结果,根据症状缓解程度适当延长 2~3 个疗程。

表 1 无并发症患者抗菌药物治疗方案(成人)

类别	一线方案	二线方案
急性期/ 亚急性期	1. 多西环素(100 mg/次,2次/天,6周)+利福平(600~900 mg/次,1次/天,6周) 2. 多西环素(100 mg/次,2次/天,6周)+链霉素(肌注,15 mg/kg,1次/天,2~3周)	1. 多西环素(100 mg/次,2次/天,6周)+复方磺胺甲噁唑(2片/次,2次/天,6周);2. 利福平(600~900 mg/次,1次/天,6周)+左氧氟沙星(500 mg/次,1次/天,6周);3. 多西环素(100 mg/次,2次/天,6周)+妥布霉素(肌注,1~1.5 mg/kg,8小时1次,1~2周)
慢性期	用法同急性期,可适当延长疗程	

2. 有并发症患者(成人)的抗菌药物治疗,见表 2。

合并骨关节炎者建议三联治疗;心内膜炎者建议四联治疗;合并脑膜炎、脑膜脑炎建议三联治疗,定期行脑脊液常规

和生化检查。根据症状缓解程度、骨关节损害恢复情况、心内膜炎缓解情况及脑脊液化验结果来决定疗程。

表 2 有并发症患者抗菌药物治疗方案(成人)

类别	一线方案	二线方案
合并脊柱炎、 骶髂关节炎	多西环素(100 mg/次,2次/天,至少3个月)+利福平(600~900 mg/次,1次/天,至少3个月)+头孢曲松(静脉滴注,2 g/次,1次/12小时,1个月)	环丙沙星(750 mg/次,2次/天,至少3个月)+利福平(600~900 mg/次,1次/天,至少3个月)
合并脑膜炎、 脑膜脑炎	多西环素(100 mg/次,2次/天,4~6个月)+利福平(600~900 mg/次,1次/天,4~6个月)+头孢曲松(静脉滴注,2 g/次,1次/12小时,1个月)	多西环素(100 mg/次,2次/天,4~6个月)+利福平(600~900 mg/次,1次/天,4~6个月)+复方磺胺甲噁唑(2片/次,2次/天,4~6个月)
合并心内 膜炎	①多西环素(100 mg/次,2次/天,3~6个月)+利福平(600~900 mg/次,1次/天,3~6个月)+左氧氟沙星(500 mg/次,1次/天,3~6个月)或复方磺胺甲噁唑(2片/次,2次/天,3~6个月) ②多西环素(100 mg/次,2次/天,3~6个月)+利福平(600~900 mg/次,1次/天,3~6个月)+头孢曲松(静脉滴注,2 g/次,1次/12小时,1个月)	

3. 特殊人群治疗。

(1) 孕妇和哺乳期女性。利福平(600~900 mg/次, 1次/天)6周,联合头孢曲松(1~2 g/次,1次/天)2~3周。

(2) 儿童。2月龄至8岁儿童:复方磺胺甲噁唑(24~36 mg/kg/d,分两次口服,6周)+利福平(15~20 mg/kg, 1次/天,口服6周)或者复方磺胺甲噁唑(24~36 mg/kg/d,分两次口服,6周)+庆大霉素(5 mg/kg,1次/天,静脉注射7~10天)。

复方磺胺甲噁唑过敏者,8岁以上儿童可用多西环素(4.4 mg/kg/d,每日最大量200 mg,分两次口服,6周),8岁以下儿童可用头孢曲松(14天以下20~50 mg/kg/d,15天~12岁20~80 mg/kg/d,体重50 kg及以上的儿童,同成人常规剂量,1次/天)2~3周。

(三) 并发症治疗

1. 脊柱炎、骶髂关节炎。若复发感染,脊椎不稳定,显著的脊椎后突,引起难以控制的疼痛,形成局灶脓肿经抗菌治疗无缓解等情况时建议外科手术。

2. 脑膜炎、脑膜脑炎。颅压高者给予降颅压治疗。疗程根据患者的治疗反应情况而定,建议以脑脊液恢复正常为治疗终点。

3. 心内膜炎。出现瓣膜穿孔、破裂、脱垂或脓肿,赘生物有随时脱落危险,引发急性充血性心力衰竭等情况时,应考虑外科干预。

4. 卵巢炎或睾丸炎。在抗菌药物治疗基础上,可短期加用小剂量糖皮质激素。

(四) 中医治疗

布病之核心病机为湿热疫邪痹阻经筋、肌肉、关节,耗伤肝肾阴血。临床分急性期、亚急性期、慢性期三期论治。

1. 急性期。

临床表现:发热或呈波状热,午后热甚,恶寒,大汗出而热不退,烦渴,或伴胸脘痞闷、关节肿痛、睾丸肿痛,舌红,苔黄或黄腻,脉滑数。

推荐方剂:宣痹汤加减。

常用药物与参考剂量:生石膏30 g(先煎)、知母20 g、苍术15 g、厚朴10 g、生薏米30 g、青蒿12 g、黄芩10 g、忍冬藤12 g、汉防己10 g、杏仁10 g、广地龙9 g、六一散20 g(包煎)。

煎服法:每日1剂,水煎服,每次100~200 mL,每日2~4次,口服。以下处方服法相同(如有特殊,遵医嘱)。

推荐中成药:痰热清注射液。

2. 亚急性期。

临床表现:发热,汗出,午后热甚,身重肢困,肌肉关节疼痛,腕腹胀满,睾丸肿痛,舌红,舌苔白腻或黄腻,脉弦滑或濡。

推荐处方:独活寄生汤。

常用药物与参考剂量:独活15 g、桑寄生15 g、薏苡仁30 g、防己10 g、秦艽10 g、桑枝10 g、苍术15 g、地龙9 g、赤芍10 g、丹参10 g、黄芩10 g、甘草6 g。

3. 慢性期。

临床表现:病情迁延,面色无华,气短懒言,汗出夜甚,肌肉关节困胀,舌质淡,苔白,脉沉细无力。

推荐方剂:十全大补汤。

常用药物与参考剂量:生黄芪30 g、党参15 g、苍术15 g、茯苓15 g、山药15 g、当归9 g、白芍9 g、威灵仙6 g、鸡血藤15 g、薏苡仁30 g、白术12 g、炙甘草6 g。

十、预防

预防的主要措施包括牲畜布病疫苗预防接种、病畜管理及职业人群个人防护,同时要加强对健康教育和行为干预,保持良好卫生习惯,防止病从口入。

暴露后预防:利福平(600 mg/次,1次/天,口服)联合多西环素(100 mg/次,2次/天,口服)或复方磺胺甲噁唑片(2片/次,2次/天,口服),21天。

转载自:国家卫生健康委办公厅,国家中医药局综合司. 布鲁氏菌病诊疗方案(2023年版)[EB/OL](2023-12-28)[2024-04-25]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cff021a484d0c9c200f85f2bf746b/files/636b3c3d724c41d0876092944162f1ec.pdf>.