

312例布鲁菌病患者的临床特点

段毓姣¹ 陈勇² 孙华丽¹ 窦唱¹ 宋凯丽¹ 蒋荣猛¹ 李兴旺¹

【摘要】目的 回顾性分析布鲁菌病患者的临床特征,为临床及时诊治提供理论依据。**方法** 收集首都医科大学附属北京地坛医院2008年10月至2016年3月收治的312例布鲁菌病住院患者的临床资料,包括一般临床资料、流行病学、临床表现、实验室指标检查等,进行回顾性分析并总结患者的临床特点。**结果** 312例布鲁菌病患者中,急性期患者246例(78.8%),慢性期患者66例(21.2%),有明确流行病学接触史者284例(92.0%)。253例(81.1%)患者表现典型,主要有发热、腰腿痛、关节痛、大汗和乏力;不典型表现病例59例(18.9%),包括消化道症状、呼吸道症状、神经系统症状、运动系统症状或者以颜面部水肿、消瘦起病。急性期发病1个月以内就诊者231例(93.9%),就诊至确诊间隔时间1个月以上者96例(39%)。慢性期主要包括延误诊断和治疗不规范。治愈患者治疗后C-反应蛋白、红细胞沉降率较治疗前显著下降,差异均具有统计学意义($\chi^2 = 79.370$, $P < 0.001$, $\chi^2 = 45.784$, $P < 0.001$)。**结论** 布鲁菌病临床表现形式多样,典型病例占大多数,但延误诊断比例较高,临床医师应加强对本病的认识与警惕,及时诊断并规范治疗以减少并发症和慢性化的发生。

【关键词】 布鲁菌病;急性期;慢性期;临床特征

Clinical characteristics of 312 cases of brucellosis Duan Yujiao¹, Chen Yong², Sun Huali¹, Dou Chang¹, Song Kaili¹, Jiang Rongmeng¹, Li Xingwang¹. ¹The National Clinical Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ²The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China
Corresponding author: Li Xingwang, Email: ditanlxw@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristic of brucellosis, and to provide reference for diagnosis and treatment of brucellosis. **Methods** The clinical data of 312 patients with brucellosis hospitalized in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University during October 2008 to March 2016 were collected, the clinical characteristics and outcomes including the general condition, epidemiology, clinical manifestation and laboratory examination were analyzed, retrospectively. **Results** Total of 312 cases of brucellosis were enrolled, the acute phase cases and chronic phase cases were 78.8% (246 cases) and 21.2% (66 cases), respectively and 284 cases (92.0%) of them had an epidemic history. There were 253 patients who (81.1%) showed a typical clinical symptoms including fever, low back pain, joint pain, sweating and fatigue and the rest 59 cases (18.9%) had atypical symptoms involving gastrointestinal system, respiratory system, neurological system, motor system and even beginning with facial swelling or weight loss. There were 231 cases (93.9%) in the acute phase going to hospital when infected with brucellosis for less than a month, however, 96 cases (39%) were not diagnosed timely in a month. The chronic phase cases mainly resulted in delayed diagnosis and non-standard treatment. The levels of C-reactive protein and the rates of erythrocyte sedimentation after treatment were significantly lower than those before treatment, with significant differences ($\chi^2 = 79.370$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 45.784$, $P < 0.001$). **Conclusions** The clinical manifestations of brucellosis were diverse, typical cases accounts for the majority, but the proportion of delayed diagnosis cases was still high, clinicians should strengthen the awareness and vigilance of the disease, timely diagnosis and standard treatment could reduce complications and chronic cases.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.06.009

基金项目: 感染病科国家临床重点专科建设项目

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染病科国家临床重点专科¹; 075000 张家口市, 河北北方学院附属第一医感染科²

通信作者: 李兴旺, Email: ditanlxw@163.com

【Key words】 Brucellosis; Acute phase; Chronic phase; Clinical characteristic

布鲁菌病是由布鲁菌属的细菌侵入机体后引起的传染性变态反应性人兽共患传染病。人和动物对布鲁菌病普遍易感,若治疗不则容转为难以治愈的慢性患者,严重影响患者预后及生活质量^[1]。而我国布鲁菌病发病率自从1995年开始上升之后,上升速度明显加快,目前布鲁菌病发病率仍然居高不下,防治形式严峻^[2]。因此,掌握该病的临床特点,及时准确地诊断及有效合理地治疗对改善患者病情和预后有重要意义。本文回顾性分析了首都医科大学附属北京地坛医院于2008年10月至2016年3月收治的312例感染布鲁菌病患者的临床资料,现报道如下。

资料与方法

一、资料来源

收集2008年10月至2016年3月首都医科大学附属北京地坛医院医院收治的312例布鲁菌病确诊患者的临床资料,进行回顾性分析。

二、诊断标准

依据我国卫生部2012年颁布的《布鲁氏菌病诊疗指南》关于诊断和分期的标准。

三、统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。对患者的一般临床资料、流行病学资料、临床表现、实验室检查进行统计学描述。患者的实验室检查结果为计数资料,统计分析采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的一般资料

本研究收集的312例患者中男性239例,女性73例,比例为3.3:1。年龄1个月~77岁,其中儿童(0~14岁)46例,青年(15~40岁)59例,中年(41~60岁)162例,老年(61~77岁)45例。

二、流行病学史及地区分布

入组患者中有明确流行病学接触史者284例(92.0%),详见表1。本组312例布鲁菌病患者北京、河北病例数最多,分别为87例和85例,其次为内蒙古、山东以及河南等,遍及16个省份。

三、入组患者的临床特点

1. 主要临床表现:本组312例研究对象中急性期患者246例(78.8%),慢性期患者66例(21.2%)。253例(81.1%)患者表现为发热、腰腿痛、关节痛、大汗、乏力,其中典型波状热79例(28.7%),以中高度热最多见,体温38.0℃~40.9℃者185例(82.2%)。59例(18.9%)患者临床表现不典型,其中急性期患者39例,大部分病例病程中无发热症状,多表现为腰腿痛或关节痛;慢性期患者20例,亦多表现为腰腿痛或者关节痛,详见表2。

2. 急性期病例的临床分析:246例急性期布鲁菌病患者症状出现至就诊时间为7 d内~4个月,发病1个月以内就诊者231例(93.9%),绝大多数患者能够及时就诊。15例(6.1%)患者未及时就诊,发病1~2个月就诊者12例,发病3个月就诊者2

表 1 本研究入组 312 例患者的流行病学史

流行病学史	例 (%)
家中养羊	83 (26.6)
病死羊流产羊接触	80 (25.6)
周围有布鲁菌病患者或疫区生活史	62 (19.9)
邻居养羊或居住地养羊	20 (6.4)
发病前进食羊肉	16 (5.1)
屠宰牛羊或售卖羊肉	9 (2.9)
兽医或从事防疫工作	7 (2.2)
厨师或从事餐饮业者(接触生牛羊肉)	4 (1.3)
死牛流产牛接触史	3 (1.0)
饮用生骆驼奶或生牛乳	2 (0.6)
从事检验科微生物实验室工作	1 (0.3)
无明确流行病学接触史	25 (8.0)

表 2 不同分期患者的临床表现 [例 (%)]

症状	例数	急性期	慢性期
发热	275	225 (91.5)	50 (75.8)
腰腿痛	165	122 (49.6)	43 (65.2)
关节痛	133	98 (39.8)	35 (53.0)
大汗	149	116 (47.2)	33 (50.0)
乏力	65	51 (20.7)	14 (21.2)
畏寒寒战	89	71 (28.9)	18 (27.3)
消化道症状	40	31 (12.6)	9 (13.6)
呼吸道症状	34	27 (11.0)	7 (10.6)
头晕头痛	46	33 (13.4)	13 (19.7)
睾丸肿痛	20	18 (7.3)	2 (3.0)

例,发病4个月就诊者1例。

急性期布鲁菌病患者就诊至确诊间隔时间为7 d内~5个月,见表3。就诊至确诊间隔时间15 d以上者141例(57.3%),超过1个月者58例(23.6%),而此58例均有流行病学史。

3. 慢性期病例的临床分析:慢性期患者病程为6个月~10年。未及时就诊者7例(就诊时间6个月~10年),延误诊断者16例(误诊7例,诊断不明9例),治疗不规范者15例(单药治疗者2例,药物剂量不足者2例,疗程不足2例,自行停药者4例,间断治疗者2例,抗菌药选择不当者1例,腰椎损害者用2联治疗2例),规范治疗效果不佳者16例(有并发症者6例,仍主诉腰痛关节痛但无相应病变者5例,仍主诉头痛者2例,骨关节炎、椎间盘突出3例),复发者10例(均为6个月内复发),再发者2例(均为3年后再发)。

四、误诊疾病

急性期误诊患者共75例(30.5%),其中门诊误诊50例,住院误诊25例。误诊为呼吸系统疾病38例(50.7%),包括感冒23例、呼吸道感染13例、扁桃体炎1例、慢阻肺急性发作1例;误诊为骨关节系统疾病15例(20.0%),包括椎间盘突出腰椎病10例、强直性脊柱炎2例、滑膜炎1例、筋膜炎1例、腱鞘炎1例;误诊为心血管系统疾病3例(4.0%),包括心包炎2例、心肌炎1例;误诊为神经系统疾病7例(9.3%),包括坐骨神经痛、三叉神经痛、神经炎、眩晕症、病毒性脑膜炎、肌肉神经炎、脑供血不足各1例;误诊为消化系统疾病2例(2.7%),包括胆囊炎、肠梗阻各1例;误诊为泌尿生殖系统疾病2例(2.7%),包括睾丸炎、泌尿系感染各1例;其他包括风湿病3例、结核病3例以及类风湿关节炎、淋巴结炎、传染性单核细胞增

多症、成人Still病各1例,见表4。

慢性期延误诊断16例(24.2%),均为患者处于急性期时的延误诊断,误诊疾病有胆囊炎、类风湿关节炎、风湿病、腰椎间盘突出、三叉神经痛、感冒和上呼吸道感染。

五、并发症及器官损害

312例布鲁菌病患者总体并发症发生率47.4%(148/312),可累及多个系统及器官,详见表5。

急性期出现并发症的患者中,有20例在疾病发展过程中出现相应症状,出现时间为发病后8 d~4个月。慢性期出现并发症的患者中仅2例分别于发病6个月和8个月出现相应症状,其余均为发病6个月以内时出现相应症状。

六、实验室指标检查

本组312例布鲁菌病患者血清凝集试验均为阳性,初次化验阳性率99.0%(309/312)。血培养阳性33例,腹水培养阳性1例,血培养阳性率21.0%(33/160),详见表6。急性期治疗后CRP升高率11.1%(5/45),ESR升高率为20.0%(9/45)。治疗后CRP和ESR下降至正常的比例分别为64.4%(38/59)和70.8%(34/48)。

治疗前急性期和慢性期患者的CRP、ESR升高差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治愈患者治疗前后CRP和ESR升高差异具有统计意义($\chi^2 =$

表4 急性期75例患者的误诊疾病

误诊疾病	例(%)
呼吸系统疾病	38 (50.7)
骨关节系统疾病	15 (20.0)
心血管系统疾病	3 (4.0)
神经系统疾病	7 (9.3)
消化系统疾病	2 (2.7)
泌尿生殖系统疾病	2 (2.7)
其他	10 (13.3)
合计	75 (30.5)

表5 并发症及器官损伤发生率[例(%)]

并发症及器官损伤	例数	急性期	慢性期
骨关节系统病变	49	32 (13)	17 (25.8)
神经系统病变	15	11 (4.5)	4 (6.0)
生殖系统病变	8	8 (3.3)	0 (0.0)
心血管系统病变	8	7 (2.8)	1 (1.5)
肝脏损害	73	66 (26.8)	7 (10.6)
肾脏损害	1	1 (0.4)	0 (0.0)

表3 246例急性期布鲁菌病患者就诊至确诊间隔时间

确诊间隔时间	例(%)
≤ 7 d	84 (34.1)
7~15 d	21 (8.5)
15 d~1个月	45 (18.3)
1~2个月	57 (23.2)
2~3个月	21 (8.5)
3个月	12 (4.9)
4个月	4 (1.6)
5个月	2 (0.8)
合计	246 (100.0)

表 6 入组 312 例患者的实验室检查指标

项目	例 (%)
白细胞计数	
< 4 × 10 ⁹ /L	67 (21.5)
4~10 × 10 ⁹ /L	214 (68.7)
> 10 × 10 ⁹ /L	31 (9.8)
降钙素原 > 0.05 ng/ml	20 (58.8)
C-反应蛋白 > 5 mg/L	75 (83.0)
红细胞沉降率 > 15 mm/60 min	58 (69.0)

79.370、 $P < 0.001$; $\chi^2 = 45.784$, $P < 0.001$)。

七、治疗与转归

本组病例抗布鲁菌病治疗方案均符合我国卫生部《布鲁氏菌病诊疗指南》，共随访181例（包括急性期153例，慢性期28例），总治愈率为96.7%（175/181）。其中急性期治愈率为98.0%（150/153）8周治愈率为86.9%（133/153），16疗程延长至3个~6个月治愈（11例并发脊柱炎、关节炎或者脑膜炎，5例主诉关节痛或者腰痛），4例转为慢性期（1例并发关节炎，3例主诉腰痛、关节痛）。慢性期治愈率89.3%（25/28）（3例未愈患者仍主诉关节痛、腰痛）。

讨 论

布鲁菌病是最常见的人畜共患病之一，每年全世界均有50万以上新发病例，遍布170多个国家^[3]。我国布鲁菌病发病率再次回升，所报告的新发病例由1993年的326例（发病率0.028/10万）^[1]上升至2015年的56 989例（发病率4.183/10万）^[4]，且波及范围不断扩大，几乎各个省市均有报道，发病从牧区转向非牧区，从农村转向城市，甚至南方一些省市亦成为了流行地区^[2, 5]。近年来我国布鲁菌病患者主要分布在内蒙古、山西、黑龙江、新疆维吾尔自治区、河北、辽宁、吉林和宁夏回族自治区等省份^[1]。

本研究中312例布鲁菌病患者每年住院病例数不断增加，甚至较前几年成倍增长，仅2015年住院病例数就已达前3年的住院病例总数，可见目前布鲁菌病发病形势严峻。2007年以前北京地区鲜有布鲁菌病病例报道^[5]，而本研究入组的北京地区患者87例，每年住院人数逐渐上升与近年不断出现的养羊户有关，由于多为家庭散养，发现病羊未及时处理反而转卖，导致疫情扩散。由于对布鲁菌病防护

知识知晓率较低，需要加强对牲畜养殖人员的健康教育，尤其是对散养户、间接接触牲畜及牲畜制品的人员及消费者做好防护知识与防护行为的教育工作^[6-7]。布鲁菌病传播途径主要是直接接触，其次为经消化道进食带菌乳制品或者动物制品感染，或经呼吸道吸入带有布鲁菌的飞沫、尘埃、气溶胶感染，同时有研究表明布鲁菌病传播与输血、骨髓移植、母乳喂养以及性行为相关^[8-9]。本组病例中有1例满月患儿，为母乳喂养，其母亲患有本病，考虑传播途径为母乳传播。故对于家中饲养牛羊、有牛羊及其制品接触史、进食过生牛羊肉乳制品以及居住环境中存在布鲁菌柄发生的发热、肌肉关节疼痛的患者应注意筛查本病。

布鲁菌病常见的临床表现为发热、骨关节痛、大汗、乏力等，可侵犯各个器官组织^[10-11]，不典型病例可以以单一系统症状或者合并症的表现为主^[12-14]。本组病例中大多数为典型临床表现，急性期典型病例207例（84.1%）；就诊至确诊间隔时间1个月以上者96例（39%），本病典型病例占主要比例，然而延误诊断比例却很高，考虑与临床医生对本病认知不足警惕性不够和对流行病学史问诊不完善有关，临床医生应该加强对本病的认识，并注意详细询问流行病学史，不难诊断。本研究中不典型病例59例（18.9%），主要有消化道症状、呼吸道症状、神经系统症状、运动系统症状或者以颜面部水肿、消瘦起病，而表现为腰腿痛或关节痛者最多见。本组病例中仅有羊接触史与仅有牛接触史的患者临床表现无显著性差异，提示临床表现是否典型与牛型或者羊型布鲁菌病无显著相关性。

由于布鲁菌病临床表现形式多样，导致临床误诊率高^[15]，可误诊为有强制性脊柱炎、腰椎结核等^[16-17]。李桂梅等^[18]认为布鲁菌病误诊主要与病史采集欠详细、感染途径隐匿、对布鲁菌病认识普遍不足、过度依赖设备检测等有关。多数布鲁菌病患者发病后辗转于多家医院就诊，经历漫长复杂的诊断过程^[19]。布鲁菌病可以导致多种并发症，其中骨关节系统并发症最常见^[20]，常为多部位、多关节、多组织同时受累，大小关节均可累及，以负重关节损害为主，心内膜炎虽然少见但是病死率最高^[25]，此外尚有报道布鲁菌病导致脾脏脓肿、自身免疫性溶血性贫血、深静脉血栓、心肌炎等罕见并发症的发生^[21-24]。本组部分患者起病之初即表现为局灶性病变或者器官系统的病变，亦有部分患者在疾病发

展过程中逐渐出现了并发症或者器官损害,如骨关节炎炎症脓肿、脑膜炎脑炎、生殖系统炎症、肝功能异常等,使临床医生的注意力局限,仅进行经验性针对治疗易导致误诊。若能及早治疗便可抑制疾病的进展,减少并发症的发生。本组慢性期病例中延误诊断及治疗不规范者占主要比例,可见早诊断规范治疗对于减少慢性化发生的重要性,而对于规范治疗效果不佳的病例中,除外发生局灶性感染的原因外,是否存在耐药现象尚需进一步研究。

实验室指标检查方面,本组患者布鲁菌病血清学试验均为阳性,其中有3例患者因初次血清学试验阴性排除本病,导致多方就诊延误诊断。对于布鲁菌血清学试验阴性的患者,临床医生应注意复查血清学试验、注重血培养结果,必要时直接对培养物或血浆进行分子生物学检测。病原菌培养是诊断布鲁菌病的金标准,血清凝集试验是筛查及诊断本病的主要手段。本组多数患者C-反应蛋白、红细胞沉降率、降钙素原升高,可以作为诊断本病的辅助检查指标。本研究发​​现经规范治疗好转患者的C-反应蛋白及红细胞沉降率均较治疗前显著下降,故可将这两种检查可作为评估疗效的辅助手段。

布鲁菌病可以侵犯机体各个器官,表现为感染性或者非感染性症状,而大部分仍然为典型临床表现,但是延误诊断比例较高,临床医生应该提高对本病及流行现状的认识,注重完善流行病学史,早诊断早治疗,减少布鲁菌病慢性化及其带来的严重后果。

由于本研究为回顾性研究,时间跨度大,部分患者的临床资料不完整准确性欠佳,而且失访病例数多,对所得结果数据分析有一定影响,故仍需要扩大样本量进一步对本病进行多中心前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 刘锋,金福芝,江伟,等. 浅析影响我国人间布鲁菌病防控的原因[J]. 中华地方病学杂志,2016,35(5):386-389.
- [3] Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis[J]. Lancet Infect Dis,2006,6(2):91-99.
- [4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 2015年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. [2016-02-18]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201502/847c041a3bac4c3e844f17309be0cabd.shtml>

- [5] Zhong Z, Yu S, Wang X, et al. Human brucellosis in the People's Republic of China during 2005-2010[J]. Int J Infect Dis,2013,17(5):289-292.
- [6] 吴殚,张松建,李长青,等. 北京市顺义区布鲁菌病重点人群防治知识及防护行为调查[J]. 中国健康教育,2014,30(9):846-848.
- [7] 周莉,候权书,黄诚,等. 布鲁氏菌病的危害与个人防护[J]. 中国动物检疫,2016,33(6):52-54,76.
- [8] 苏承,徐文体,李琳. 人感染布鲁菌病的研究进展[J]. 职业与健康,2016,6(32):1566-1568.
- [9] Eyal M, Yechezkel S, Gill S, et al. Sexually Transmitted Brucellosis in Humans[J]. Clinical Infectious Disease,2010,51(2):12-15.
- [10] Buzgan T, Karahocagil M, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1 028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature[J]. Int J Infect Dis,2010,14(6):469-478.
- [11] Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis[J]. Lancet Infect Dis,2007,7(12):775-786.
- [12] 白明辉,刘悦,李铁男. 以结节性红斑为表现的布鲁菌病1例[J]. 临床皮肤科杂志,2014,43(9):555-556.
- [13] 胡文露,刘升云,卢甲盟,等. 以胸锁关节炎为首表现的布鲁菌病三例并文献复习[J]. 中华内科杂志,2015,54(6):530-531.
- [14] Shahcheraghi SH, Ayatollahi J. Skin Rashes on leg in brucellosis: a rare presentation[J]. Acta Med Iran,2015,53(6):387-388.
- [15] 王晓花,廉颖,汪明明,等. 布鲁菌病218例临床特征分析[J]. 中国病原生物学杂志,2014,9(10):928-931.
- [16] 林洁华,徐侦雄,何晓红,等. 误诊为强直性脊柱炎的食源性布鲁菌病1例报道[J]. 重庆医学,2015,44(22):3167-3168.
- [17] 潘俊均,黄敏仪,苏丹虹,等. 误诊为腰椎结核的马耳他布鲁菌感染1例[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(11):1592.
- [18] 李桂梅,唐中权. 42例布鲁菌病临床误诊个例的综合分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(4):463-466.
- [19] 王晓燕,曾兆清,徐清楠,等. 山东省96例布鲁菌病患者的临床特点及诊疗分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2014,8(4):548-551.
- [20] 廉颖,李军,王晓花,等. 布鲁菌病患者骨关节系统损伤的临床特征分析[J]. 中华地方病学杂志,2016,35(4):302-305.
- [21] Mesut Y, Ferhat A, Ozdil B, et al. Splenic abscess due to brucellosis: a case report and a review of the literature[J]. Int J Infect Dis,2014,3(20):68-70.
- [22] Makram K, Makram F, Yousra C, et al. Deep vein thrombosis associated with acute brucellosis: a case report and review of the literature[J]. Korean J Intern Med,2013,28(5):628-630.
- [23] Abid L, Frikha Z, Kallel S, et al. Brucella myocarditis: a rare and life-threatening cardiac complication of brucellosis[J]. Intern Med,2012,51(8):901-904.
- [24] Ahmet EE, Mehmet SD, Safak K, et al. Two cases of autoimmune hemolytic anemia secondary to brucellosis: a review of hemolytic disorders in patients with brucellosis[J]. Intern Med,2014,53(11):1153-1158.
- [25] Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Negl Trop Dis,2012,6(12):1929.

(收稿日期: 2014-10-20)

(本文编辑: 孙荣华)