

45例非牧区儿童布鲁菌病临床分析

张玉凤¹ 邓慧玲¹ 余鹏博² 陈宝宝² 袁娟¹ 刘瑞清¹ 冯雨萱³ 徐鹏飞¹ 唐甜甜¹

【摘要】目的 探讨非牧区儿童布鲁菌病的流行特点、临床特征及实验室检查, 为非牧区儿童布鲁菌病的诊断提供依据。**方法** 采用回顾性分析方法, 收集2014年1月至2018年12月陕西省疾病预防控制中心及西安市儿童医院确诊的45例非牧区布鲁菌病患儿的临床资料, 对其临床特征及实验室检查结果进行分析。**结果** 3~9月份为非牧区儿童布鲁菌病发病高峰期, 且2014年至2018年儿童布鲁菌病发病呈逐年增多趋势。45例布鲁菌病患儿中, 男19例、女26例, 0~3岁儿童为非牧区儿童布鲁菌病主要发病人群 (53.3%、24/45), 传播途径以消化道传播 (64.4%、29/45) 为主; 临床表现多样, 发热为最主要的临床表现 (82.2%、37/45), 其次为关节肿痛 (40.0%、18/45) 和肝肿大 (28.9%、13/45), 但多汗 (11.1%、5/45) 和乏力 (6.7%、3/45) 较少见。实验室检查以炎症指标异常为主, 降钙素原升高者30例 (66.7%), 红细胞沉降率者 (ESR) 增快者10例 (22.2%), C-反应蛋白 (CRP) 升高者7例 (15.6%); 血常规检查中无全血细胞数下降的患儿; 45例患儿血培养布鲁杆菌阳性者35例 (77.8%), 另外10例 (22.2%) 试管凝集试验阳性。45例患儿中4例 (8.9%) 出现神经系统受累症状, 且其脑脊液均培养出布鲁杆菌。**结论** 儿童布鲁菌病临床表现复杂, 非牧区儿童存在长期发热、关节肿痛或肝肿大等症状时, 儿科医师应高度怀疑布鲁菌病, 以尽早诊断和及时治疗。

【关键词】 布鲁菌病; 临床特点; 非牧区; 儿童

Clinical analysis on 45 children with brucellosis in non-pastoral areas Zhang Yufeng¹, Deng Huiling¹, Yu Pengbo², Chen Baobao², Yuan Juan¹, Liu Ruiqing¹, Feng Yuxuan³, Xu Pengfei¹, Tang Tiantian¹.
¹Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ²Institute of Virology, Shaanxi Provincial Center for Diseases Control and Prevention, Xi'an 710054, China; ³Department of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

【Abstract】Objective To investigate the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of children with brucellosis, and to provide evidence for its diagnosis in non-pastoral areas. **Methods** Clinical data of 45 children with brucellosis in non-pastoral areas from Shaanxi Provincial Center for Diseases Control and Prevention, and Xi'an Children's Hospital from January 2014 to December 2018 were analyzed, retrospectively, and the clinical characteristics and laboratory examinations were summarized and analyzed, respectively. **Results** The incidence of childhood brucellosis in non-pastoral areas peaked from March to September, and the incidence of childhood brucellosis increased year by year from 2014 to 2018. Among the 45 children, 19 were males and 26 were females. Children aged 0-3 years were the main group with brucellosis in non-pastoral areas (53.3%, 24/45). The main route of transmission was digestive tract transmission (64.4%, 29/45). Children with brucellosis had various clinical manifestations, the main clinical manifestations were fever (82.2%, 37/45), followed by joint swelling and pain (40.0%, 18/45) and hepatomegaly (28.9%, 13/45), while hyperhidrosis (11.1%, 5/45) and fatigue (6.7%, 3/45) were rare.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.010

基金项目: 国家科技重大专项 (No. 2013ZX10004202); 陕西省科技统筹重点产业创新链工程计划资助项目 (No. 2016KTZDSF02-04); 西安市科学技术局医疗卫生研究资助项目 (No. 2016052SF/YX08); 西安市科技计划项目 [No. 201805098YX6SF32 (7)]

作者单位: 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科¹; 710054 西安市, 陕西省疾病预防控制中心病毒所²; 710061 西安市, 西安交通大学医学部³

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com

Inflammation indexes were the main abnormal factors in laboratory examination, procalcitonin increased in 30 cases (66.7%), the erythrocyte sedimentation rate (ESR) increased in 10 cases (22.2%), C-reactive protein (CRP) increased in 7 cases (15.6%); no child occurred decreased total number of whole blood cells in routine examination. Among the 45 children, 35 (77.8%) cases were *Brucella* positive in blood culture and 10 (22.2%) cases were positive in test tube agglutination detection. Symptoms of nervous system involvement were found among 4 cases (8.9%), and *Brucella* was cultured in cerebrospinal fluid of the above 4 cases. **Conclusions** The clinical manifestations of children with brucellosis are complex. In non-pastoral areas, when children had long-term fever, joint swelling and pain, and liver enlargement, pediatricians should be highly suspicious of brucellosis and make early diagnosis and timely treatment.

【Key words】 Brucellosis; Clinical characteristics; Non-pastoral areas; Child

布鲁菌病是由布鲁杆菌感染所致的人畜共患传染性疾病,属于自然疫源性疾[1-2],人群普遍易感,以青壮年发病率最高,临床表现多样,可累及全身各个系统及器官,严重危害人类健康[3]。近年来,因畜牧养殖业发展和未经检疫牛羊的引入,元贝在疫区才会发生的布鲁菌病呈现多发态势,非牧区儿童布鲁菌病亦有增多趋势[4],目前国内对儿童布鲁菌病的报道较少,且部分患儿临床表现无特异性,流行病学史采集相对困难,极易导致误诊。故本研究回顾性分析2014年1月至2018年12月陕西省疾病预防控制中心及西安市儿童医院确诊的45例布鲁菌病患儿的临床资料,以提高对儿童布鲁菌病的认识和早期诊断,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

研究对象为2014年1月至2018年12月陕西省疾病预防控制中心布鲁杆菌凝集实验确诊及西安市儿童医院经血培养确诊的45例布鲁菌病患儿。

诊断及排除标准:诊断标准参照国家卫生健康委员会(原卫生部)2007年颁布的布鲁菌病诊断标准(WS 269-2007)[5]和2017年颁布的布鲁菌病诊疗专家共识[6],即:试管凝集试验(*Brucella* test tube agglutination test, SAT)布鲁菌病抗体效价在1:100(++)以上且有临床症状或血培养证实布鲁杆菌感染;排除标准:资料不全的病例,就诊前1年内去过牧区的病例。本次研究中涉及的检查和治疗均经患儿家长的知情同意,且经本院医学伦理委员会批准(文号:20190025)。

二、方法

回顾性分析入组布鲁菌病患儿的住院病历,收集其临床资料:性别、年龄、个人史、喂养史、

临床症状、体征、辅助检查和治疗等。

三、数据处理

应用Excel 2007建立数据库,采用描述性流行病学方法分析布鲁菌感染患儿的病例资料。计数资料以例(%)表示。

结 果

一、45例布鲁菌病患儿的一般资料

布鲁菌病患儿45例,其中男性19例,女性26例,男女比例为1:1.37;年龄为0.23~11.42岁、平均(6.28±2.90)岁,0~3岁儿童为主要发病人群;农村/郊区是儿童布鲁菌病的高发区,为城市发病患儿例数的8倍;感染途径:鲜羊奶饮用感染者29例(64.4%),有与羊接触史者19例(42.2%),与布鲁菌病患者接触史者10例(22.2%),经布鲁菌病母亲母乳喂养感染者1例(2.2%),见表1。

二、农村/郊区病例的流行特点

农村/郊区是儿童布鲁菌病的高发区,为城市发病患儿例数的8倍,故了解该部分病例的流行特点对布鲁菌病的防控至关重要。在40例农村/郊区病例中,每月发病例数分别为1、1、4、3、4、6、7、7、4、1、1、1例,即3至9月份为发病高峰期,年龄最小者2个月24 d,系布鲁菌病母亲母乳喂养患儿。农村/郊区病例中,26例患儿有饮鲜羊奶的病史,19例患儿与羊有接触史,8例患儿有与布鲁菌病患者的接触史。

三、发病季节特点

45例布鲁菌病患儿中,每月发病例数分别为1、1、4、3、4、7、8、9、5、1、1、1例,即不同季节儿童布鲁菌病发病率不同(见图1);提示每年3至9月份为儿童布鲁菌病发病高峰期,发病率

最高达88%以上。45例布鲁菌病患儿中,2014年至2018年发病例数分别为3例、5例、12例、12例和13例,逐年增多。

四、45例布鲁菌病患儿常见症状及体征

入组患儿中发热所占比例最大,共37例(82.2%);关节疼痛者18例(40.0%),以大关节为主;肝肿大者13例(28.9%);脾肿大者9例(20.0%);因头晕、头痛、抽搐经脑脊液检查确诊为脑膜脑炎者4例(8.9%);但多汗、乏力、寒战少见,详见表2。

五、实验室指标检查

45例布鲁菌病患儿血培养显示布鲁杆菌阳性者35例(77.8%)(其中4例患儿脑脊液培养为布鲁杆菌阳性),10例(22.2%)患儿试管凝集试验阳性(1:100、++者3例,1:200、++者5例,

1:400、++者2例)。炎症指标检测,降钙素原(procalcitonin, PCT)升高者30例(66.7%),红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)增快者10例(22.2%),C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高者7例(15.6%),以PCT升高者为主;肝功能损伤较常见,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高者14例(31.1%);血常规改变:血红蛋白降低14例(31.1%),白细胞降低3例(6.7%),升高4例(8.9%),血小板减少2例(4.4%),尚未出现全血细胞数下降的患儿,见表3。脑脊液检查:4例出现神经系统受累的患儿均行脑脊液检查,结果示:脑脊液糖、氯化物均降低,白细胞计数升高[(18~200) × 10⁶/L],脑脊液蛋白水平升高[(150~210) mmH₂O],治疗后均恢复正常。

5例关节受累患儿其关节正侧位片均表现为关节腔积液,见表3。

六、治疗和预后

8岁以下儿童(39例)口服利福平+复方新诺明,8岁以上儿童(6例)给予多西环素+利福平,肝功能异常者辅以保肝治疗,43例患儿经过联合、足量、规范治疗后临床症状消失,肝功能指标、白细胞、CRP等指标复常。

2例(均<8岁)患儿经口服利福平+复方新诺明治疗后仍反复发热,肝脾较前增大,排除其他感染及其他可能疾病后考虑难治性病例,经与家长充分沟通,经本院药剂科、药事委员会以及医学伦理委员会同意后给予使用多西环素+利福平+三代头孢抗感染,治疗2 d后体温正常,1周后临床症状消失,实验室指标恢复正常;3个月后随访无不适。

表1 45例布鲁菌病患儿的一般特征

一般特征	例数	构成比(%)
年龄		
0~3(婴幼儿期)	24	53.3
3~6(学龄前期)	14	31.1
6~12(学龄期)	7	15.6
居住地		
农村/郊区	40	88.9
城市市区	5	11.1
感染途径		
饮鲜羊奶	29	64.4
布鲁菌病患者接触	10	22.2
布鲁菌病母亲母乳喂养	1	2.2
羊接触史	19	42.2

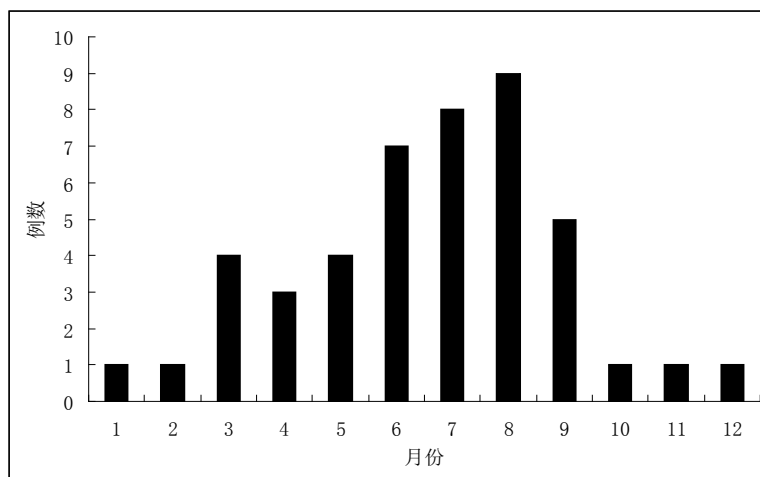


图1 45例布鲁菌病患儿发病时间分布

表 2 45 例布鲁菌病患儿的临床症状及体征

症状或体征	例数	比例 (%)
发热	37	82.2
关节疼痛	18	40.0
肝肿大	13	28.9
脾肿大	9	20.0
皮疹	7	15.6
多汗	5	11.1
寒战	4	8.9
精神差, 头晕/痛	4	8.9
乏力	3	6.7

表 3 45 例布鲁菌病患儿实验室指标

实验室指标	例数	比例 (%)
血培养阳性	35	77.8
白细胞计数异常	7	15.6
减少	3	
升高	4	
血红蛋白降低	14	31.1
血小板降低	2	4.4
ALT升高	14	31.1
PCT升高	30	66.7
ESR增快	10	22.2
CRP升高	7	15.6
脑脊液细菌培养阳性	4	8.9
关节腔积液	5	11.1

注: 正常参考值: 白细胞计数: $(5 \sim 12) \times 10^9/L$, 血红蛋白: $(110 \sim 120) \times 10^{12}/L$, 血小板: $(100 \sim 300) \times 10^9/L$, ALT: $4 \sim 35 U/L$, PCT: $0.00 \sim 0.05 ng/ml$, ESR: $0 \sim 20 mm/h$, CRP: $0 \sim 10 mg/L$

讨 论

布鲁菌病仍然是全球最常见的人畜共患疾病之一^[7], 每年报告病例超过50万例^[8], 主要见于成人, 儿童和青少年少见^[9-11], 且我国主要集中内蒙、东北、西北、青藏高原等牧区, 且该病临床表现复杂多样、非牧区儿科医师对该病认识不足, 易造成漏诊, 甚至误诊、误治^[12-13]。以往报道显示我国布鲁菌病的发病率近年呈逐年增长趋势, 且非牧区布鲁菌病的感染率亦呈上升趋势^[14]。本研究显示非牧区儿童布鲁菌病发病率呈逐年上升的趋势, 2018年发病率较2014年显著上升; 且该病从3月份开始发病率有显著上升趋势, 考虑与3月份气

候转暖、人群外出活动增多、牛羊繁殖、与病畜接触机会增多等有关, 不同季节儿童布鲁菌病发病率不同, 3~9月份为儿童布鲁菌病发病高峰期和成人3~7月份发病率较高略有不同^[15], 考虑和儿童继续饮用病畜生奶制品有关。

本研究布鲁菌病患儿主要来自农村/郊区, 推测与以圈养为主的牛羊饲养方式有关, 患儿被感染的机率较大^[16]。本研究中3岁以下婴幼儿发病率最高, 且以女童为主, 与我国的监测数据(对我国1955年至2003年的汇总数据和2004年至2014年的个案数据的监测结果, 包括牧区和疫区)以5~14岁患儿的发病率高、以男童为主不符^[17], 提示非牧区儿童布鲁菌病和牧区儿童发病年龄及性别不同, 原因考虑与感染途径有关。本研究患儿感染方式多为进食未经消毒的奶制品。本研究显示, 在非牧区布鲁菌病发病多为进食不洁病畜奶肉制品导致患儿感染出现症状, 传播途径为消化道传播, 故3岁以下低龄患儿易患布鲁菌病。本组29例患儿感染途径为鲜羊乳传播, 高达64.4% (29/45)。近些年来, 错误的营养观念认为生喝牛羊奶更加营养, 尤其对于儿童, 已成为导致相关疾病出现的重要原因之一^[18]。45例患儿中有1例2个月24天患儿出生后纯母乳喂养, 与其母同期确诊布鲁菌病, 患儿传播途径则考虑经母乳传播, 但无明确证据排除垂直传播; 胡丹等^[19]研究亦发现2例双胞胎布鲁菌病患儿出生后仅母乳喂养, 与其母同期确诊布鲁菌病, 提示布鲁菌病母乳传播的途径确有可能, 但仍需更多报道及研究进一步证实, 因此, 临床医生需对低月龄布鲁杆菌感染儿童提高警惕, 并仔细询问其母亲流行病学史。本研究中10例患儿无牛羊接触史, 无生牛/羊乳饮用史, 但有明确布鲁菌病患者接触史, 考虑传播途径为人传人, 虽人传人罕见, 但急性期菌血症以及各种分泌物中也能够排出布鲁杆菌而导致传播。

儿童布鲁菌病因其临床表现复杂多样且缺乏特异性故易导致误诊、漏诊^[20]。文献报道儿童布鲁菌病易被误诊为幼年类风湿关节炎、骨结核, 其次为肝炎、血小板减少性紫癜、中枢神经系统疾病等^[21]。布鲁菌病临床表现多样化, 但发热为儿童布鲁菌病最主要的临床表现及其就诊原因, 其次为关节肿痛及肝脾肿大, 多汗和乏力较少见, 这是与成人布鲁菌病不同之处^[22-23]。本研究中发生率最高的症状为发热和关节痛。因发热较易被家长发现, 故37例儿童患儿以发热症状为最初就诊原因, 本结果与文

献报道一致^[19]。布鲁菌病患者关节痛持续时间相对最长,布鲁杆菌进入血液后可在肝、脾、骨髓、关节等部位形成感染灶(骨关节的损伤以负重关节为主,且发病缓慢,病程长,最易受累关节为腰椎);因儿童骨骼正处在生长发育的关键阶段,应密切观察布鲁菌病对儿童骨骼生长发育造成的危害。

布鲁菌病可造成多系统多脏器损伤,且临床表现具有多样性和非特异性。布鲁菌病患者CRP水平升高、ESR增快、Hb降低、WBC计数减少、PLT减少、全血细胞减少为最常见的实验室检查异常指标^[24-25],但本研究入组患儿PLT减少、全血细胞减少者较少(占4.4%)。炎症指标中PCT升高为主,其次为ESR,提示感染布鲁杆菌后患儿体内炎症反应较强,易反复发热;生化指标中肝功能指标异常较常见,布鲁菌病患者ALT显著升高可能被误诊为肝炎,应根据腹部超声、体格检查、肝病家族史以及相关病原学检查加以区别。布鲁菌病患者中4%~13%会累及神经系统^[26-27],以脑膜脑炎、脑膜炎、蛛网膜下腔出血、精神行为异常、格林巴利综合征等为常见临床表现。需根据患儿的神经系统症状,脑脊液炎症改变,布鲁杆菌感染为证据,脑脊液培养出布鲁杆菌为最终确诊依据。本研究中有4例患儿出现神经精神症状,经脑脊液检查证实布鲁菌病感染致中枢神经系统感染;17例存在关节疼痛及活动受限,X线检查可见其中5例患儿存在关节腔积液,余12例未见异常。

综上,近年来布鲁杆菌感染在中国非牧区呈逐年上升趋势,其临床表现复杂多样,常累及多个系统。因此在临床中若遇到不明原因发热,或伴有关节肿痛、肝脾、淋巴结肿大的患儿,应警惕非常见病原体感染,并及时完善布鲁杆菌抗体及血培养以尽早确诊。

参 考 文 献

- [1] 李智伟.《布鲁菌病诊疗专家共识》解读[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2018,45(4):225-228.
- [2] Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Pregnancy associated brucellosis[J]. Recent Pat Antiinfect Drug Discov,2013,8(1):47-50.
- [3] Bao Y, Tian M, Li P, et al. Characterization of *Brucella abortus* mutant strain Δ22915, a potential vaccine candidate[J]. Vet Res,2017,48(1):17.
- [4] 李梅,邓江玲,祖拉古丽·肉孜,等. 未成年人布鲁菌病248例临床特

点[J]. 中华传染病杂志,2017,35(3):172-173.

- [5] 卫生部传染病标准专业委员会. WS269-2007中华人民共和国卫生行业标准:布鲁氏菌病诊断标准[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2007.
- [6] 《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.
- [7] El-Sayed A, Awad W. Brucellosis: Evolution and expected comeback[J]. Int J Vet Sci Med,2018,6(Suppl):S31-S35.
- [8] Ran X, Chen X, Wang M, et al. Brucellosis seroprevalence in ovine and caprine flocks in China during 2000-2018: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Vet Res,2018,14(1):393.
- [9] Zheng R, Xie S, Lu X, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human Brucellosis in China[J]. Biomed Res Int,2018,5712920.
- [10] Çiftdoğan DY, Aslan S. Unrecognized pediatric and adult family members of children with acute brucellosis[J]. Braz J Infect Dis,2017,21(5):520-524.
- [11] Megged O, Chazan B, Ganem A, et al. Brucellosis outbreak in children and adults in two areas in Israel[J]. Am J Trop Med Hyg,2016,95(1):31-34.
- [12] 刘春艳,张鹏鹏,李永凤,等. 儿童布鲁菌病临床研究[J]. 中国实用医刊,2016,43(20):62-64.
- [13] 何晶晶,张雁,郑遵荣,等. 儿童布鲁菌病患者的临床特征及实验室检查结果特点分析[J]. 中华地方病学杂志,2017,36(5):370-373.
- [14] 刘景瑶,毕惠梅,赵冬梅,等. 布病血清学检测在布鲁杆菌病诊断中的价值[J]. 国际免疫学杂志,2018,41(3):284-286.
- [15] 吕蓓,张红芳,刘建,等. 2010-2015年浙江省桐乡市布鲁菌病危险因素分析[J]. 中华地方病学杂志,2016,35(12):917-921.
- [16] 白华,段志娴,张学红,等. 儿童布鲁氏菌病48例临床特点分析[J]. 宁夏医学杂志,2015,37(12):1190-1191.
- [17] Lai S, Zhou H, Xiong W, et al. Changing epidemiology of human brucellosis, China, 1955-2014[J]. Emerg Infect Dis,2017,23(2):184-194.
- [18] 胡丹,赵夜,林菁. 46例儿童布鲁菌病的流行病学特征及临床分析[J]. 中国当代医药,2018,25(22):113-115.
- [19] 胡丹,赵夜,林菁. 46例儿童布鲁菌病的流行病学特征及临床分析[J]. 中国当代医药,2018,25(22):113-115.
- [20] 马晓雪,范妍,张乾忠. 儿童布氏杆菌病的临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(10):782-783.
- [21] 韩丽红,孙美艳. 儿童布氏杆菌病14例临床特点分析[J]. 内蒙古医学杂志,2016,48(1):93-94.
- [22] 沈定霞. 布鲁菌感染的临床特性及实验室检测[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(1):8-9.
- [23] 胡小琦,彭焕文. 四川省达州市非牧区布鲁菌病防控措施探讨[J]. 中华地方病学杂志,2017,36(6):454.
- [24] 孙华丽,徐新民,蒋荣猛,等. 人布鲁菌感染血清学检测及其临床应用价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(2):114-119.
- [25] Ahmetagic S, Porobic Jahic H, Koluder N, et al. Brucellosis in children in Bosnia and Herzegovina in the period 2000-2013[J]. Med Glas (Zenica),2015,12(2):177-182.
- [26] 段毓姣,陈勇,孙华丽,等. 布鲁菌病研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(2):105-109.
- [27] Algahtani H, Shirah B, Abdulghani D, et al. Occupational neurobrucellosis mimicking a brain tumor: A case report and review of the literature[J]. Case Rep Infect Dis,2017,1434051.

(收稿日期: 2019-02-21)

(本文编辑: 孙荣华)

张玉凤,邓慧玲,余鹏博,等. 45例非牧区儿童布鲁菌病临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(5):402-406.