

187例布鲁菌病患者的临床特征和感染指标分析

冯强生 宋月娟 哈小琴 张媛媛 薛荣莉 张晨晨 高保东

【摘要】目的 分析布鲁杆菌感染的诊断方法、临床特征和感染指标,为布鲁菌病诊断提供依据。**方法** 回顾性分析2012年1月至2019年1月解放军联勤保障部队第九四零医院收治的187例布鲁杆菌病患者病例资料,分析患者的诊断方法、基础疾病和并发症。以200例非细菌感染患者作为阴性对照,对187例布鲁杆菌病患者感染指标[降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)和中心粒细胞百分比(N%)]进行ROC曲线分析。**结果** 187例布鲁杆菌病患者中男性152例,女性55例;患者年龄中位数为(49.00 ± 12.23)岁,本地区年发病率为36/100 000。诊断方法中病原菌培养、血清学诊断和临床诊断分别为27% (51/187)、44.92% (84/187)和40.46% (76/187),病原菌培养以血培养为主24.6% (47/187),平均培养时间为(80.86 ± 20.46) h,且血培养阳性瓶全部为需氧瓶。入组187例布鲁菌病患者常见基础疾病有糖尿病(8.57%、16/187)、乙型肝炎(9.09%、17/187)和胆囊炎(12.83%、24/187);并发症主要表现为腰椎病变(49.20%、92/187)、颈椎病变(10.70%、20/187)和膝关节病变(8.02%、15/187)。感染组与对照组比较,WBC、NEU%、PCT和CRP ROC曲线下面积分别为0.403、0.444、0.414和0.703;当CRP ≥ 1.965 mg/ml时,敏感性为0.589,特异性为0.676。**结论** 布鲁杆菌感染多发生于中老年男性,可通过临床特征、微生物学培养、血清学检测和CRP检测等手段诊断,常并发骨关节病变,需避免漏诊。

【关键词】 布鲁菌病; 布鲁杆菌; 血培养; 骨关节病变; 感染指标

Clinical characteristics and infection biomarkers of 187 patients with Brucellosis Feng Qiangsheng, Song Yuejuan, Ha Xiaoqin, Zhan Yuanyuan, Xue Rongli, Zhan Chencheng, Gao Baodong. Department of Clinical Laboratory, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Song Yuejuan, Email: fqs328@163.com

【Abstract】Objective To investigate the diagnosis methods, clinical characteristics and infection biomarkers of *Brucella spp* infection, and to provide experimental basis for the diagnosis of Brucellosis. **Methods** Data of 187 cases of Brucellosis in the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army from January 2012 to January 2019 were analyzed, retrospectively. The clinical diagnostic methods, basic diseases and complications were analyzed, respectively. The infection biomarkers, such as procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) and neutrophil (N%) of the patients were analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC), 200 cases without bacterial infection were collected as negative control. **Results** Among the 187 patients with brucellosis, 152 cases were men; the median age of the patients was (49.00 ± 12.23) years and the annual incidence in this region was 36/100 000. The clinical diagnostic methods included pathogenic bacteria culture, serological diagnosis and clinical diagnosis, which were 27% (51/187), 44.92% (84/187) and 40.46% (76/187), respectively. Blood culture was the main pathogenic bacteria culture [24.6% (47/187)], the average blood culture period was (80.86 ± 20.46) h, all the positive bottles were aerobic bottles. The common clinical basic diseases with *Brucella spp* were mellitus (8.57%, 16/187), hepatitis B (9.09%, 17/187) and cholecystitis (12.83%, 24/187); the main complications of the patients were lumbar spine lesions (49.20%, 92/187), cervical spine lesions (10.70%, 20/187) and knee

joint lesions (8.02%, 15/187). ROC analysis of WBC, N%, PCT and CRP of patients with *Brucella spp* infection showed that, the area under curve were 0.403, 0.444, 0.414 and 0.703, respectively, which indicated CRP had high sensitivity and specificity for Brucella infection, and when CRP was ≥ 1.965 mg/ml, the sensitivity and specificity were 0.589 and 0.676. **Conclusions** Brucellosis often occurs in middle-aged and elderly men, which could be diagnosed by clinical features, microbiological culture, serological detection and CRP detection; and also commonly with complications of osteoarthritis, and missed diagnosis should be avoided.

【Key words】Brucellosis; *Brucella spp*; Blood culture; Osteoarthritis; Infection biomarker

布鲁杆菌感染多发生于中老年男性, 可通过临床特征、微生物学培养、血清学检测和CRP检测等手段进行诊断, 常并发骨关节病变, 需注意漏诊。

布鲁杆菌 (*Brucella spp*) 包括羊布鲁杆菌、牛布鲁杆菌、猪布鲁杆菌、绵羊布鲁杆菌、犬布鲁杆菌和森林鼠布鲁杆菌6个生物变种^[1-2], 临床常见羊布鲁菌感染, 由布鲁菌感染引起的疾病称作布鲁菌病, 为人兽共患疾病^[3]。本文探讨布鲁杆菌感染临床诊断方法和患者并发症, 通过分析患者基础疾病和临床并发症以及感染指标的应用价值, 为布鲁杆菌的预防、诊疗和预后提供依据, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析2012年1月至2019年1月联勤保障部队第九四零医院临床确证的187例布鲁菌病患者 (感染组) 病例资料, 感染组中男性152例、女性35例、男/女为4.34, 患者年龄中位数为 (49 \pm 12.23) 岁, 年龄分布为15~74岁, 本地区发病率为每年36/100 000。选择本院住院患者200例非细菌感染者为对照组, 其中男性113例、女性87例, 年龄中位数为 (52.00 \pm 26.50) 岁。

二、方法

1. 统计分析观察组患者临床诊断方法、基础疾病和并发症。

2. 收集布鲁杆菌感染者和对照组首次入院或血培养阳性采血时间24 h内感染指标降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞计数 (white blood cell, WBC) 和中心粒细胞 (neutrophil, N) 百分比 (N%), 为避免数据重复, 1例患者只计入1次感染指标。

三、布鲁菌病临床诊断^[4-6]

1. 流行病学史: 发病前患者与疑似布鲁杆菌感染的家畜或畜产品有密切接触史, 或生食过牛、羊乳制品, 或生活在布病疫区内; 或从事布鲁杆菌培养、检测或布鲁杆菌疫苗生产、使用等工作。

2. 临床表现: ①发热: 典型病例表现为波状热, 常伴有寒战、头痛等症状, 可见于各期患者。部分病例可表现为低热和不规则热型, 且多发生在午后或夜间。②多汗: 急性期病例出汗尤重, 可湿透衣裤、被褥等。③肌肉和关节疼痛: 为全身肌肉和多发性、游走性大关节疼痛。部分慢性期病例骨关节系统损害, 表现为疼痛、功能障碍和畸形等。④乏力: 几乎全部病例都有此表现。⑤肝、脾及淋巴结肿大: 多见于急性期病例。⑥男性病例可伴有睾丸炎, 女性病例可伴卵巢炎。

3. 确诊试验^[7-9]。①标准试管凝集试验 (serum agglutination test, SAT) 滴度为1:100 (++) 及以上, 病程1年以上患者, 滴度1:50 (++) 及以上。②抗人免疫球蛋白试验 (Coomb's) 滴度1:400 (++) 及以上。③补体结合试验 (complement

表1 两组研究对象的一般资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	PCT [M (P25, P75), ng/ml]	CRP [M (P25, P75), mg/L]	WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	NEU% ($\bar{x} \pm s$)
感染组	187	152/35	49.00 \pm 12.23	0.18 [0.04, 0.24]	4.56 [1.18, 6.90]	6.37 \pm 5.23	59.95 \pm 15.55
对照组	200	113/87	52.00 \pm 26.50	0.30 [0.07, 0.35]	2.23 [0.18, 2.07]	6.70 \pm 3.21	64.37 \pm 13.66
统计量		$\chi^2 = 27.500$	$t = 1.034$	$Z = 3.279$	$Z = 4.349$	$t = 0.540$	$t = 2.258$
P值		0.001	0.303	0.001	0.001	0.591	0.260

fixation test, CFT): 滴度1:10(++)及以上。

④从患者血液、骨髓、关节液、脑脊液、尿液、淋巴组织等标本分离培养到布鲁杆菌。

4. 疑似病例: 同时具备流行病学史和临床表现者。

5. 临床诊断病例: 疑似病例, 同时具备任一初筛结果阳性者。

6. 确诊病例: 疑似病例或临床诊断病例, 同时具备任一项确证实验证据者。隐性感染: 具备流行病学史, 同时具备任一项确证实验证据, 但无临床表现者。

四、标本培养及鉴定

1. 血培养: 成人采血10~20 ml, 标本采集后立即注入血培养瓶(梅里埃或BD)并送实验室, 实验室接收标本并编号、登记后, 将血培养瓶置BacT/Alert 3D血培养仪或BD FX血培养仪器。仪器发出阳性报警时, 观察生长曲线, 并立即用无菌注射器抽取培养瓶内培养液, 做直接革兰染色为阴性或革兰阴性细小杆菌, 瑞士-吉姆萨染色镜检呈细沙样、成团成簇状且血培养时间约为72 h, 将疑似布鲁杆菌的镜下检查结果向临床医师沟通, 记录报告阳性时间; 将培养液按照镜检结果接种于血平板、中国蓝平板或厌氧血平板上于35℃需氧培养48 h或72 h培养, 待菌落形成后用对应的微生物鉴定GN卡在Vitek Compact-2 微生物全自动鉴定仪进行鉴定^[10]。

2. 布鲁杆菌血培养计数: 若同1例患者1周内有多次及以上送检, 仅记录统计第1次的血培养结果。

五、感染指标的检测

鲁菌病患者各项感染指标以首次入院时检测值为准; 若患者布鲁杆菌培养显示阳性, 则选择该患者培养阳性前24 h感染指标检测值。PCT检测采用电化学发光免疫分析法, CRP检测采用速率散射免疫比浊法, WBC和NEU%采用血球分析仪检测。

六、虎红试验和试管凝集试验

1. 虎红试验: 被检血清0.03 ml与抗原0.03 ml相混合, 于4 min内观察结果, 凡出现“+”以上反应者均为阳性。虎红平板凝集试验是一种定性的初筛检测方法, 不能只基于本试验的结果进行诊断, 需进一步结合流行病学、临床症状以及试管凝集试验(standard-tube agglutination test, SAT)或补体结合

试验(complement fixation test, CFT)、抗人免疫球蛋白试验(Coomb's)等结果予以综合判定。

2. 试管凝集试验: 血清稀释: 被检血清及阴、阳性对照血清均行12.5、25、50、100、200倍稀释, 抗原和血清各加0.5 ml混合, 置(37±1)℃温箱反应24 h, 取出与比浊对照管比较读取结果。试管凝集试验用于布鲁杆菌感染的诊断。

七、统计学处理

采用SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料中年龄、WBC和NEU%呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用成组设计资料的 t 检验; PCT和CRP水平为非正态分布, 采用M(P25, P75)表示, 采用 U 检验; 计数资料中性别采用率表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。感染组与对照组临床感染指标敏感性和特异性采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)和ROC曲线下面积分析。

结 果

一、187例布鲁菌病患者的诊断(表1)

1. 病原学诊断: 分析2012年1月至2019年1月本院收治的187布鲁菌病诊断方法包括病原菌培养51例(27%), 其中病原学诊断主要以血培养为主(46例), 其次为关节液培养2例、骨髓培养1例和分泌物培养2例, 布鲁杆菌培养时间与对照组血培养常见大肠埃希菌血培养时间的AUC为0.988, 血培养时间>41.2 h时, 敏感性为0.984, 特异性为0.932, 血培养平均培养时间为(80.86±20.46) h, 培养时间分布为21.6~120 h, 且血培养瓶均为需氧瓶阳性。

2. 血清学诊断(虎红实验和试管凝集实验): 共84例(44.92%), 同时虎红实验、试管凝集实验和血培养阳性病例24例, 其中1例为血培养阳性, 虎红实验和试管凝集实验阴性。

3. 临床诊断: 共76例(40.46%), 包括家畜接触史, 临床特征反复发热、乏力、多汗、肌肉和关节疼痛, 或伴有肝、脾、淋巴结和睾丸肿大等表现等以及相应的影像学特征。

二、布鲁菌病患者主要基础疾病和并发症

入组187例布鲁菌病患者的基础疾病有糖尿病16例(8.57%)、乙型肝炎17例(9.09%)、胆囊炎24例(12.83%)等, 患者急性期并发症主要包

括腰椎病变（92例、49.20%）、颈椎病变（20例、10.70%）和膝关节（15例、8.02%），见表2。

三、感染指标ROC曲线分析

以对照组为参照，感染组患者感染指标WBC、NEU%、PCT和CRP的ROC曲线下面积（AUC）分别为0.403、0.444、0.414和0.703，显示只有CRP对布鲁杆菌感染具有诊断价值，当CRP ≥ 1.925 mg/ml时，敏感性为0.635，特异性为0.676，详见图2和表3。

表 1 入组 187 例布鲁菌病患者的诊断方法

诊断方法	例数 (%)
血清学诊断	84 (44.92)
虎红试验	21 (11.23)
试管凝集试验	10 (5.35)
虎红试验 + 试管凝集试验	29 (15.51)
病原学诊断	51 (27)
血培养	22 (11.77)
关节液培养	2 (1.07)
分泌物培养	2 (1.07)
骨髓培养	1 (0.53)
虎红试验 + 试管凝集试验 + 血培养	24 (12.83)
临床诊断	
临床特征	76 (40.64)

表 2 入组 187 例布鲁菌病患者主要基础疾病和并发症

基础疾病和并发症	例数 (%)
基础疾病	
胆囊疾病	24 (12.83)
乙型肝炎	17 (9.09)
糖尿病	16 (8.57)
肺部感染	6 (3.21)
强直性脊柱炎	3 (1.60)
并发症	
腰椎病变	92 (49.20)
颈椎病变	20 (10.70)
肝功能异常	19 (10.16)
膝关节病变	15 (8.02)
脾及淋巴结肿大	15 (8.02)
髋关节病变	5 (2.67)
髌髁关节病变	5 (2.67)
附睾炎	4 (2.14)

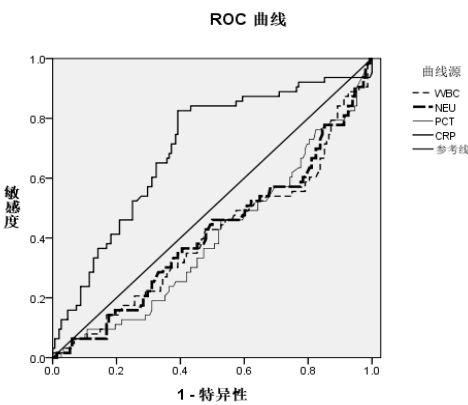


图2 WBC、NEU%、PCT和CRP的ROC曲线

表 3 WBC、NEU%、PCT 和 CRP 的 ROC 曲线参数

变量	ROC曲线面积	标准误 ^a	渐进Sig. ^b	95%CI
WBC	0.408	0.044	0.035	0.322~0.495
NEU%	0.416	0.044	0.052	0.329~0.502
PCT	0.400	0.043	0.022	0.317~0.484
CRP	0.696	0.04	0.000	0.617~0.775

注：^a：在非参数假设下，^b：零假设：实面积 = 0.5

讨 论

布鲁菌病（Brucellosis）是由布鲁杆菌引起的人畜共患性传染病。临床诊断主要包括实验室检查包标准试管凝集试验（SAT）、虎红平板凝集实验，血液、骨髓和关节液分离到布鲁杆菌，以及临床特征包括发病前患者与家畜或畜产品接触史，反复发热、多汗、肌肉和关节酸痛等。本研究中187例布鲁菌病患者以中老年男性为主，本地区年发病率为36/100 000，高于赵永年等^[11-12]报道的新疆生产建设兵团布鲁杆菌年发病率（19.18/100 000），但低于廖飞等^[13]报道的2007年至2016年阿克苏地区累计报告布鲁杆菌病年发病率最高值（50.91/100 000）。

本院布鲁菌病病原菌培养51例（占27%），远高于马琳^[14]报道中分离培养阳性率11.0%，布鲁杆菌培养阳性主要为以血培养为主（46例），且临床特征典型和血清学阳性患者无送检培养的历史记录，布鲁杆菌血培养平均培养时间为（80.86 ± 20.46）h，培养时间分布为21.6~120 h，且血培养阳性瓶全部为需氧瓶。布鲁杆菌血清学诊断（虎红试验和试管凝集试验）共84例，且虎红实验、试管凝集实验和血培养同时阳性确诊24例，临床和微生物学培养联合检测可提高布鲁菌病诊断的特异性和

敏感性^[15-17]。布鲁菌病临床特征包括反复发热、乏力、多汗、肌肉和关节疼痛等,或伴有肝、脾、淋巴结和睾丸肿大等表现等以及影像学特征^[20-23],本文研究发现布鲁菌病并发症主要包括腰椎病变92例(49.20%)、颈椎病变(10.70%)和膝关节15例(8.02%),与章鹏等^[20]和杨新明等^[23]等报道的布鲁菌病并发脊柱炎为2%~53%结果一致。本研究结果显示临床常见感染指标中WBC、NEU%、PCT和CRP仅CRP对布鲁杆菌感染具有诊断价值,当CRP ≥ 1.965 mg/ml时,敏感性和特异性分别为0.589和0.676,与周慕等^[24]报道PCT和CRP可提高早期诊断急性布鲁杆菌感染的灵敏度论不一致,推测布鲁杆菌急性感染可能导致PCT升高。

综上,布鲁菌病是由布鲁杆菌引起的人畜共患性传染病,需注意防控^[25-26]。布鲁杆菌感染常伴随糖尿病、乙型肝炎和胆囊炎等基础疾病,好发生于中老年男性,可通过临床特征、微生物学培养、血清学凝集试验和CRP检测等手段确诊,且布鲁菌病常并发腰椎、颈椎、膝关节和髋关节等骨关节病变,临床应避免漏诊。

参 考 文 献

- [1] Versalovic J, Carroll KC, Fuke G, et al. Manual of clinical microbiology[M]. 10thed. Washington DC: American Society for Microbiology,2011.
- [2] Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. Manual of clinical Microbiology[M]. 9thed. Washington DC: American Society for Microbiology,2007.
- [3] Omolbanin A, Alireza R, Masoud M, et al. A review of the immunopathogenesis of Brucellosis[J]. Infect Dis(Lond),2019,51(5): 321-333.
- [4] 刘耀婷,胡海清,陈险峰,等. 马耳他布鲁菌引起感染性脊柱炎1例报道[J]. 检验医学,2019,34(3):282-284.
- [5] 曾敬,赵洪普,吕玉明,等. 布氏菌性脊柱炎1例并文献复习[J]. 广州医科大学学报,2018,46(5):90-93.
- [6] 张海霞,孙晓梅,魏凯,等. 布鲁氏菌病的研究进展[J]. 山东农业大学学报(自然科学版),2018,49(3):402-407.
- [7] 李静,王子璠,张弛. 琥红平板和试管凝集试验对布鲁杆菌病诊断性能的比较研究[J]. 现代医学,2018,46(10):1169-1171.
- [8] 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.
- [9] 丁雪,王岩,刘丽蓉,等. 布鲁氏菌病检测和防治方法研究进展[J]. 中国动物检疫,2019,36(5):43-48.
- [10] 段京京,宁永忠. 血培养阳性报警时间的临床应用[J]. 中华检验医学杂志,2015,38(1):67-69.
- [11] 赵永年,胡涛,马晓玲,等. 新疆生产建设兵团2011-2015年人间布鲁杆菌病疫情分析[J]. 当代医学,2018,24(30):103-106.
- [12] 耿晓萃,苗长青. 2011年-2015年某市布鲁菌的病流行病学分析[J]. 中国医药指南,2019,17(8):142-143.
- [13] 廖飞,戴思芸,于立,等. 2007-2016年阿克苏地区人间布鲁杆菌病流行病学分析[J]. 疾病预防控制通报,2018,33(1):5-7.
- [14] 马琳. 人布鲁杆菌病的随访调查和诊断方法研究[D]. 吉林大学,2011.
- [15] 何映华,林菁,赵夜,等. 45例儿童急性布鲁菌病患者血培养临床分析[J]. 中国医药科学,2019,9(7):229-231.
- [16] 尉瑞平,王美霞,宋利桃,等. 布鲁氏菌病3种检测方法的比较分析[J]. 医学动物防制,2019,35(7):711-713.
- [17] 王慧飞,宗鹏,徐磊,等. Brucellacapt, RBT, SAT, iELISA四种血清学检测方法对布鲁氏菌病检测价值的比较研究[J]. 现代生物医学进展,2019,19(4):672-675, 641.
- [18] 丁钟鸣,赵江,赵友. MRI影像学分型对胸腰椎布鲁杆菌病性脊柱炎手术术后的效果分析[J]. 浙江创伤外科,2018,23(4):818-819.
- [19] 石珍,侯成云,齐景林. 布鲁氏病MRI诊断1例并临床特点及鉴别诊断分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(29):187.
- [20] 章鹏,杨新明. 布鲁杆菌病性脊柱炎的治疗进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版),2014,30(1):104-107.
- [21] 陈丽娟,王利凤,宋贵波. 42例布鲁菌病的临床分析[J]. 当代医学,2019,25(10):103-104.
- [22] 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.
- [23] 杨新明,孟宪勇,张瑛,等. 手术治疗胸腰椎布鲁杆菌性脊柱炎[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2012,22(7):600-606.
- [24] 周慕,赵冬梅,郑遵荣,等. 人急性布鲁杆菌病降钙素原与C-反应蛋白含量研究及其临床意义[J]. 职业与健康,2016,32(15):2158-2160.
- [25] 岳长风. 布鲁氏菌病的流行病学调查与防控[J]. 畜牧兽医科技信息,2019,35(3):23.
- [26] 陈礼朋,张淼,李新生,等. 我国人畜间布鲁氏菌病流行状况[J]. 中国动物检疫,2018,35(10):1-5.

(收稿日期: 2019-05-13)

(本文编辑: 孙荣华)

冯强生,宋月娟,哈小琴,等. 187例布鲁菌病患者的临床特征和感染指标分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(1):46-50.