

· 案例分析 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.043

## 韶关地区 1 例羊布鲁氏菌感染及文献回顾\*

廖卿宇, 胡雪梅, 黄丽芳

广东省韶关市第一人民医院检验中心, 广东韶关 512000

关键词: 布鲁氏菌; 布鲁氏菌病; 实验室诊断

中图分类号: R372

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2021)14-2134-03

布鲁菌病是布鲁氏菌引起的急性或慢性传染病, 属于全国乙类传染病, 是目前世界范围, 尤其是发展中国家流行最广、危害最大的人兽共患传染病之一。导致人布鲁氏菌感染的致病菌有 5 种, 即羊种、牛种、猪种、犬种和海洋种。羊种布鲁氏菌是绵羊和山羊共同的致病菌, 是对人毒力最强、危害最大的亚种, 占感染总量的 80%, 而牛种和猪种感染分别仅占 10%、1%, 感染以上种系布鲁氏菌的病畜是我国人畜布鲁氏菌感染的主要感染源<sup>[1]</sup>。

布鲁氏菌感染主要危险因素包括接触病畜流产胎及胎盘、乳类及其制品(0℃条件下牛奶中的布鲁氏菌可存活长达 18 个月); 接触病畜肉类、内脏或尸体; 接触某些特定环境, 如有病畜的养殖场的空气、尘土、土壤和水源等<sup>[2]</sup>。本研究就 1 例本院发现的布鲁氏菌感染患者进行探讨及文献回顾。

## 1 临床资料

患者为中年男性, 因“咳嗽、咳痰 1 周伴发热 1 d”于 3 月 22 日入院。详细询问病史得知, 患者近期一直在家中未出门, 未接触过新型冠状病毒肺炎患者和疑似人员, 只是 2 个月前到养山羊的农场游玩过。

入院后患者体温最高达 39.2℃, 完善相关检查后发现, 患者白细胞总数基本正常, 单核细胞百分比稍高, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、超敏 C-反应蛋白、红细胞沉降率、降钙素原(PCT)均高于正常值。肺部 CT 平扫显示左肺少许炎症, 右肺局部支气管扩张。新型冠状病毒双靶点核酸检测均阴性。23 日患者最高体温 39.0℃, 24 日最高体温 38.7℃, 体温下降并不明显, 前期的抗感染治疗效果欠佳。

24 日患者血培养报阳, 取少量血液涂片, 革兰染色为革兰阴性杆菌, 转接血琼脂平板培养 1 d 后出现无色、半透明、表面光滑、无溶血的菌落, 镜下菌体较小, 呈细沙状, 偶见集聚成小团(图 1)。挑取少量菌落进行触酶和氧化酶试验均为阳性, 脲酶快速试验亦为阳性。实验室高度怀疑该菌为布鲁氏菌, 立即与临床沟通, 详细询问患者病史得知患者有山羊接触史, 存在布鲁氏菌感染可能。26 日细菌鉴定仪结果报告为马耳

他布鲁氏菌(纯度为 98%), 与此前的试验结果吻合。

结合患者的流行病学、临床表现及实验室检查结果, 确诊为布鲁菌病。管床医生即刻通知院感科, 并上报市疾控中心, 同时将患者收治到单间病房隔离治疗, 改用多西环素抗感染, 27 日体温最高 37.3℃, 复查各项炎症指标结果均有好转。患者 28 日复查血常规及 PCT 等感染指标均恢复正常。



注: A 为革兰染色结果; B 为油镜结果。

图 1 血培养结果(1 000×)

## 2 文献回顾

**2.1 人布鲁菌病临床症状** 布鲁菌病一般有 2 周潜伏期, 羊种布鲁氏菌毒力强, 潜伏期相对较短, 发病急骤。布鲁氏菌胞内寄生的特点, 导致其感染可影响人体内的所有器官及系统, 因此临床表现多样, 容易与其他疾病混淆, 使得较多布鲁菌病患者在一开始的检查中都未进行布鲁氏菌的检测。发热为该病最常见症状, 急性患者 100% 有发热, 且波状热型为布鲁菌病最古老、最典型的热型。多数患者也可表现为潮热、头痛、肌肉和关节疼痛<sup>[3]</sup>。若治疗及时有效, 急性期患者可被治愈, 但也可转为亚急性、慢性, 有的甚至死亡。大部分慢性患者因长期接受治疗和病情复发而出现神经官能症, 多数还常有精神不振、失眠、烦躁等表现; 也有少量因布鲁氏菌感染导致的假体关节病变, 以及脾脏脓肿、自发性脾脏破裂、肾脓肿的罕见病例<sup>[4]</sup>。可见布鲁菌病对人类健康和生活均造成了极大的负面影响。

**2.2 流行病学特征** 布鲁菌病可出现在 1 年中任何季节, 但发病期集中在每年 2—6 月, 与羊的分娩时期

\* 基金项目: 韶关市卫生健康科研项目(Y21279)。

本文引用格式: 廖卿宇, 胡雪梅, 黄丽芳. 韶关地区 1 例羊布鲁氏菌感染及文献回顾[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(14): 2134-2136.

密切相关。布鲁菌病人群患病率无性别差异,且任何年龄阶段的人群都可能感染布鲁菌病,同时,布鲁菌病是一种高危的职业相关性传染病,我国及其他发展中国家感染者主要集中在兽医、牧民、屠夫、挤奶工和棉纺织者;近年来由于布鲁菌病致病菌种类、爆发地区、感染人群、感染途径和流行模式不断演变且多样化,青年和非职业人群,尤其是免疫力低下的儿童和老人的感染率也不断上升,可见布鲁菌病的危害已影响到城镇普通人群日常生活<sup>[5]</sup>。

**2.3 布鲁菌病的实验室诊断** 人布鲁菌病的临床表现多样、无特异性,实验室的准确及时诊断对患者的正确治疗至关重要。布鲁氏菌感染实验室诊断方法主要包括细菌分离培养、血清学检测和核酸扩增检测。

布鲁氏菌具有生长缓慢的特征,并且布鲁氏菌分离对实验室生物安全具有较高要求,对慢性或局部感染病例的检测灵敏度较低,但从患者血液、骨髓、其他体液及排泄物等任一种病理材料中分离到布鲁氏菌仍是临床诊断的最直接、最有力的证据。分离培养也为细菌的种属、基因型及耐药性的准确检测提供了可能,以追溯其来源。临床工作中以血液培养分离鉴定为主。

布鲁氏菌的培养传代时间较长,生长条件苛刻,低浓度时血培养分离鉴定非常困难,因此多次的血培养对布鲁氏菌的诊断非常重要。调查报告显示,布鲁氏菌血液培养的灵敏度为 10%~90%,在布鲁菌病的初始阶段,虽然血液中细菌水平较低,但经过 2~3 次的血液培养可以很容易地培养出细菌。随着感染的发展,细菌逐渐被巨噬细胞吞噬,血液中的细菌水平进一步降低,使得从血液中分离细菌变得越来越困难。目前最常用的血培养时间是 3~7 d,但世界卫生组织及美国相关工作者为最大程度培养出病原菌,均采用培养孵育 4 周时间,并对阴性样品再盲传一代的方法,以求最大限度的检出感染病例。至于孵育 4 周及盲传一代的方法与孵育 3~7 d 的检出率有多大的区别,目前仍缺乏研究。

除常用的单相血液培养之外,为增加布鲁氏菌的分离成功率,研究者对血液培养的方法进行了不断的改进,包括改良培养基、双相培养、去除白细胞后培养、凝血块培养等。

值得注意的是全球 2% 的布鲁菌病是由实验室感染引起的,研究显示细菌可通过呼吸道、结膜、胃肠道及受损的皮肤进入人体,10~100 个活细菌就能引起操作人员的感染,而布鲁氏菌在物体表面可存活 1 周至 1 个月。所以检测人员应该清楚认识到布鲁氏菌检测中存在的传播风险,严格遵守操作及消毒程序<sup>[6]</sup>。

与病原菌分离培养及核酸扩增检测相比,血清学检测并不是直接检测病原菌,而是检测机体感染后产生的抗体,所以血清学检测只能间接证明机体曾经发生过感染,而无法直接证明体内携带有活的布鲁氏菌。

包括用于实验室初筛的虎红平板凝集试验、胶体金免疫层析试验、酶联免疫吸附试验;用于实验室确诊的试管凝集试验、补体结合试验、抗人免疫球蛋白试验等<sup>[7-8]</sup>。

目前用于布鲁氏菌诊断及细菌分型的各项 PCR 技术、分子杂交技术、基因测序均慢慢发展起来,如实时荧光定量 PCR 检测细菌载量,Abortus Melitensis Ovis Suis-PCR 用于布鲁氏菌种型鉴定<sup>[9-10]</sup>。PCR 技术是一个操作简便、灵敏度和特异性非常高的快速(2 h 内)检测方法,非常适合早期检查和大量样品的同时检测。但 PCR 检测也存在一定的假阴性和假阳性,且会造成实验室污染。多年来,众多研究者试图将 PCR 检测技术应用于布鲁氏菌的临床检测,鉴于操作的标准化及结果判定的客观化,其临床效果不理想,目前该方法多用于科研诊断,较少用于临床检测。经过这次新型冠状病毒肺炎疫情,各一线医疗机构的分子诊断实验室建设水平获得了质和量的提升,作者认为下一步布鲁氏菌荧光定量 PCR 检测在临床上的应用将大有前景。布鲁氏菌核酸检测将成为布鲁菌病病原学、病因学研究中不可缺少的重要部分<sup>[11]</sup>。

**2.4 人布鲁菌病治疗** 布鲁菌病的治疗主要目的是缩短病程、防止复发、避免并发症。世界卫生组织推荐的治疗方案是用多西环素和利福平混合给药 6 周的新治疗方案,替代四环素给药 6 周结合最初 2~3 周链霉素混合给药的旧治疗方案。但目前仍没有定论新旧方案优劣。还有使用其他抗菌药物的替代疗法,比如氟喹诺酮、复方磺胺甲噁唑及其与利福平的联合用药。目前,相关专家统一推荐的一线治疗方案为多西环素和链霉素或多西环素和利福平的 2 种药物混合治疗,只是不同地区用药量并没有统一。有研究显示双药物组合中前者疗效稍好于后者,前者治疗后复发的相对危险度为 2.86(1.84~4.43),而后者为 11(8~17)<sup>[12-13]</sup>。

**2.5 布鲁菌病的防控** 随着布鲁氏菌的病原学、病因学和致病机制研究的不断深入,对布鲁菌病的临床症状和传播方式及实验室诊断的认识和理解不断加深,许多国家和地区陆续开展了有针对性的布鲁菌病防控工作,主要有:(1)奶制品消毒加工,切断布鲁菌病的传播源;(2)运用更新、更好、更快的诊断技术坚决剔除感染动物;(3)牛、羊等牲畜的布鲁菌病疫苗。目前针对动物的常规疫苗主要有羊种布鲁氏菌 M5 疫苗、Rev. 1 疫苗,牛种布鲁氏菌 S19 疫苗,猪种布鲁氏菌 S2 疫苗等。同时也有针对人布鲁菌病的牛种布鲁氏菌 BA-19 和 104M 疫苗,但因布鲁氏菌疫苗多为活疫苗,一般不用于预防人布鲁氏菌感染。近年来,重组基因工程疫苗和 DNA 疫苗开始出现,与常规疫苗结合能够进一步预防和控制布鲁氏菌流行<sup>[14]</sup>。因此,运用有效的动物疫苗并结合血实验室诊断技术,加强检疫,在第一时间消除感染源,消除疾病隐患将成为目前布鲁菌病防控的主要措施。

### 3 小 结

由于布鲁菌病致病菌种类、暴发地区、感染人群、感染途径和流行模式不断演变且多样化,布鲁菌病的危害已进入城镇普通人群日常生活。布鲁氏菌引起疾病有急有缓,临床症状复杂,前期症状类似感冒,极易造成误诊或漏诊,因此病史的追溯及专业的检查对该病的确诊尤为重要。临床工作可参照我国卫生行业标准中所述的布鲁菌病诊断流程进行。本文所述病例的最初症状仅仅是简单的发热,并且出现在新型冠状病毒肺炎疫情防控期间,可能会导致临床医生的漏诊,作为辅助诊断的临床检验结果就显得尤为重要,这不仅能实现精确诊断,还能实现精准治疗,缩短病程,让患者更快康复。畜牧业等相关行业从业人员在工作中应注意防护,普通民众应尽量少接触牲畜,尤其病畜,加工相关食品时注意皮肤是否有破损,并且不食用未经煮熟的牛羊肉、奶及其制品等,尽量避免接触病原体。

### 参考文献

[1] KNEIPP C, MALIK R, SIOBHAN M M, et al. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis [J]. *Front Microbiol*, 2019, 14(10): 1859.

[2] KATO Y, MASUDA G, ITODA I, et al. Brucellosis in a returned traveler and his wife; probable person-to-person transmission of *Brucella melitensis* [J]. *J Travel Med*, 2007, 14(5): 343-345.

[3] ULU-KILIC A, METAN G, ALP E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis [J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2013, 8(1): 34-41.

[4] KIZILKILIC O, CALLI C. Neurobrucellosis [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2011, 21(4): 927-937.

[5] CHEN J D, KE C W, DENG X, et al. Brucellosis in Guangdong province, People's Republic of China, 2005-2010 [J].

*Emerg Infect Dis*, 2013, 19(5): 817-818.

[6] YAGUPSKY P, MORATA P, COLMENERO J D. Laboratory diagnosis of human Brucellosis [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 33(1): e00073-19.

[7] 吴雨航. 布氏杆菌病间接 ELISA 方法的建立及吉林省梅花鹿主要养殖地区鹿布氏菌病血清学调查 [D]. 吉林: 吉林农业大学, 2015.

[8] AVIJGAN M, ROSTAMNEZHAD M, JAHANBANI-ARDAKANI H. Clinical and serological approach to patients with brucellosis: a common diagnostic dilemma and a worldwide perspective [J]. *Microb Pathog*, 2019, 129(2): 125-130.

[9] GEMECHU M Y, GILL J P, ARORA A K, et al. Polymerase chain reaction (PCR) assay for rapid diagnosis and its role in prevention of human brucellosis in Punjab, India [J]. *Int J Prev Med*, 2011, 2(3): 170-177.

[10] KAMAL I H, GASHGARI B A, MOSELHY S S, et al. Two-stage PCR assay for detection of human brucellosis in endemic areas [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 145.

[11] MUCHOWSKI J K, KOYLASS M S, AL A D. Using molecular tools to identify the geographical origin of a case of human brucellosis [J]. *Case Reports Epidemiol Infect*, 2015, 143(14): 3110-3113.

[12] SKALSKY K, YAHAV D, BISHARA J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2008, 336(7646): 701-704.

[13] SOLERA J, JULIÁN S G D P. Treatment of pulmonary brucellosis: a systematic review [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(1): 33-42.

[14] SMAEILNEJAD-GANJIS M E, ESMAEILNEJAD-GANJIS M R. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: a review [J]. *World J Orthop*, 2019, 10(2): 54-62.

(收稿日期: 2020-10-12 修回日期: 2021-02-18)

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.044

## 甲状腺过氧化物酶基因高频突变 c. 2268insT 的家系报道及文献复习\*

杨 柳<sup>1</sup>, 戚小艳<sup>1</sup>, 施依彤<sup>1</sup>, 马绍刚<sup>2△</sup>

1. 江苏省宿迁市第一人民医院检验科, 江苏宿迁 223800; 2. 广西中医药大学第一附属医院内分泌科, 广西南宁 530023

**关键词:** 特发性亚临床甲状腺功能减退症; 基因突变; 甲状腺过氧化物酶基因

**中图法分类号:** R34

**文献标志码:** C

**文章编号:** 1672-9455(2021)14-2136-03

常见的亚临床甲状腺功能减退症(简称甲减)患者血清促甲状腺激素(TSH)水平升高,并伴有甲状腺

\* 基金项目: 宿迁市领军人才引进专项资金项目[宿发(2011)35号]。

△ 通信作者, E-mail: mashaogang@163.com。

本文引用格式: 杨柳, 戚小艳, 施依彤, 等. 甲状腺过氧化物酶基因高频突变 c. 2268insT 的家系报道及文献复习 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(14): 2136-2138.