

·临床研究·

布鲁菌病67例临床特征

曾国芬¹, 庄江锋¹, 高亮², 沈堃宇¹, 张杨¹, 苏桂华², 高志良³, 舒欣³

(1. 中山大学附属喀什医院感染科, 新疆喀什844000//中山大学附属第三医院感染科, 广东广州510630//喀什地区第一人民医院感染科, 新疆喀什844000; 2. 喀什地区第一人民医院感染科, 新疆喀什844000; 3. 中山大学附属第三医院感染科, 广东广州510630)

摘要:【目的】分析疫区及非疫区两家三甲医院收治的布鲁菌病(布病)患者的临床特征。【方法】回顾性分析2019年1月至2019年12月中山大学附属喀什医院(喀地一院)及中山大学附属第三医院(中山三院)住院的67例布病患者的临床资料, 包括人口学资料、病史、症状、体征、实验室检查及治疗方案, 比较两地患者临床表现、实验室检查及治疗选择的差异。【结果】喀地一院、中山三院分别有23例(43.4%)、11例(78.6%)患者具有明确的流行病学史($P=0.019$)。发热、乏力、关节疼痛是布病最常见的症状。除了首发纳差症状外, 两家医院患者的起病症状大致相同。患者发热、肌肉疼痛发生率及热峰相似, 但喀地一院多汗、乏力、关节疼痛、皮疹症状较中山三院常见。两家医院患者均有病例出现肝脾肿大, 但均无明显浅表淋巴结肿大。喀地一院、中山三院分别有39例(73.6%)、11例(78.6%)患者发生并发症, 院间发生率无统计学差异($P=0.971$), 且均以肝炎和骨骼损害最常见。中山三院患者脊柱炎($P=0.042$)及神经型布病($P=0.041$)的发生率高于喀地一院, 其余并发症分布无明显统计学差异。喀地一院有7.5%患者使用单药治疗, 59.7%使用二联抗菌治疗, 均高于中山三院(0、50.0%)。后者使用三联方案的比例高于喀地一院(50.0% vs. 11.3%)。【结论】不同地域布病的临床特征总体类似, 但在流行病学史、症状、并发症及治疗方案选择上存在部分差异。临床实践中应结合本地病例的特点综合分析, 提高布病的认识, 减少误诊、漏诊。

关键词: 布鲁菌病; 临床特征

中图分类号: R515.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2022)02-0297-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0216

Clinical Characteristics of 67 Cases of Brucellosis

ZENG Guo-fen¹, ZHUANG Jiang-feng¹, GAO Liang², SHEN Kun-yu¹, ZHANG Yang¹, SU Gui-hua²,
GAO Zhi-liang³, SHU Xin³

(1. Department of Infectious Diseases, The Affiliated Kashi Hospital, Sun Yat-sen University, Kashi 844000, China//
Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China//
Department of Infectious Diseases, The First People's Hospital of Kashi Prefecture, Kashi 844000, China; 2. The First
People's Hospital of Kashi Prefecture, Kashi 844000, China; 3. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated
Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: SHU Xin; E-mail: shuxin@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To analyze the clinical characteristics of brucellosis patients from two tertiary hospitals in epidemic and non-epidemic areas. 【Methods】 The clinical data of 67 brucellosis patients hospitalized in The Affiliated Kashi Hospital of Sun Yat-sen University (Kashi, 53) and The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University (Guangzhou, 14) from January 2019 to December 2019 were retrospectively reviewed, including demographic data, medical his-

收稿日期: 2021-10-09

基金项目: 广东省农村科技特派员项目(KTP2020333)

作者简介: 曾国芬, 硕士, 主治医师, 研究方向: 细菌及真菌感染, E-mail: zenggf@mail.sysu.edu.cn; 舒欣, 通信作者, 博士, 副主任医师, 研究方向: 感染性疾病、病毒性肝炎, E-mail: shuxin@mail.sysu.edu.cn

tory, symptoms, signs, laboratory tests and treatment, and the differences between the two groups were compared.【Results】 There were 23 patients in Kashi and 11 patients in Guangzhou with definite epidemiological history, respectively ($P = 0.019$). Fever, fatigue and arthralgia were the most common symptoms of brucellosis. In addition to anorexia, the onset symptoms of patients in the two hospitals were roughly the same. The incidence of fever, muscle pain and fever peak was similar, but the symptoms of hyperhidrosis, fatigue, arthralgia and rash in Kashi were more common in Guangzhou. There were cases of hepatosplenomegaly in both hospitals, but there was no obvious superficial lymphedema. Complications occurred in 39(73.6%) and 11(78.6%) patients in Kashi and Guangzhou, respectively, with no statistical difference ($P = 0.971$), and hepatitis and bone damage were the most common. The incidence of spondylitis ($P = 0.042$) and neurodegenerative brucellosis ($P = 0.041$) in Guangzhou was higher than that in Kashi, and there was no significant difference in other complications. Of the patients in Kashi, 7.5 % were treated with single antibiotics, and 59.7 % were with dual therapy, which were higher than those in Guangzhou (0, 50.0 %). The proportion of the triple scheme in Guangzhou was higher than that of Kashi (50.0 % vs. 11.3 %).【Conclusions】 The clinical characteristics of brucellosis in different regions are generally similar, but there are some differences in epidemiological history, symptoms, complications and treatment options. The characteristics of local cases should be concerned in clinical practice to reduce misdiagnosis of brucellosis.

Key words: Brucellosis; clinical characteristics

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2022, 43(2): 297-304]

布鲁菌病(简称布病)是全球最常见的人畜共患病之一,也是我国增长最快的传染病,严重危害人类健康及畜牧业生产^[1-3]。近年来,新疆、内蒙古等北方地区依然是布病的主要疫区,但随着物流运输、人员流动等因素,广东等南部地区的病例快速增长^[4-5]。布病可累及机体的各个器官系统,出现关节骨骼、心脏及中枢神经系统等多部位的严重并发症,如不及时诊治可出现较高比例的致残,甚至死亡。然而,布病临床表现复杂多样且非特异,常常造成误诊、漏诊。由于治疗经验相对不足,非疫区的病例更易误诊^[6]。本研究选取新疆喀什及广东广州的布病病例进行分析,探讨疫区与非疫区布病临床特点的异同,总结临床特征,提高临床医生对本病的认识,提高诊断率。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

以2019年1月至2019年12月中山大学附属喀什医院(喀地一院)及中山大学附属第三医院(中山三院)收治的布病确诊患者为研究对象,采取以下入排标准收集临床资料。纳入标准:符合布病诊断标准^[7-8]。排除标准:①重复住院;②布病作为既往疾病且已结束治疗疗程;③临床资料缺失太多的病例。本研究最终纳入67例患者,其中喀地一院53

例,中山三院14例。本研究已申请豁免知情同意书并经过喀地一院和中山三院伦理委员会批准。

1.2 方 法

通过电子病历系统,收集患者人口学资料、症状、体征、实验室检查及治疗用药等临床信息。经核对后对其进行分析。

1.3 统计学分析

本研究使用SPSS.26软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料采用均数±标准差表示,不符合正态分布的采用中位数及四分位数间距表示;分类变量以例数及百分率表示。本研究数据平均缺失率为1.3%。连续变量使用均数或中位数填充,分类变量采用众数填补。对两院患者的病程、热程等定量资料比较使用两独立样本的 t 检验(符合正态分布)或Mann-Whitney U 检验(不符合正态分布)。症状等二分类变量的比较时,当样本量($n \geq 40$)且所有期望频数 $T \geq 5$ 时四格表资料采用 χ^2 检验;当 $n \geq 40$ 但有 $1 \leq T < 5$ 时,四格表资料使用校正的 χ^2 检验;当 $n < 40$ 或有 $T < 1$ 采用Fisher's精确检验, $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料

67例患者中男性33例(49.3%),年龄45.5

(35.3~55.0)岁。感染科为主要的 首诊科室 (71.6%),其余病例首诊于血液内科、呼吸科、皮肤科、脊柱外科及儿科等科室。入院时起病30(15.0~90.0) d,发热19(7.8~60.0) d,其中慢性感染的患者有5例(7.5%),热程超过3周的患者为32例(47.8%),平均住院12(9.0~16.0) d。喀地一院和中山三院两组患者在性别、年龄、首诊科室、病程、热

程、慢性感染及慢性发热的比例分布上差异无统计学意义。喀地一院23例(43.4%)患者具有明确的流行病学史,中山三院有11例(78.6%)患者追溯到流行病学史,两地差异具有统计学意义($P=0.019$),两地患者暴露因素均主要为接触牲畜和饮用生奶(表1)。

表1 67例患者基本资料

Table 1 Basic data of 67 patients

[$n(\%)$, $M(P_{25} \sim P_{75})$]

Items	Kashi ¹⁾	Guangzhou ²⁾	Total	χ^2/Z	P
Male	28(52.8)	5(35.7)	33(49.3)	1.298	0.255
Age /years	45(33.5~54.5)	52(42.0~58.0)	45.5(35.3~55.0)	1.543	0.123
First Infection Division	38(71.7)	10(71.4)	48(71.6)	<0.001	1.000
Course of disease (days)	30(15.0~90.0)	45(17.0~91.5)	30(15.0~90.0)	0.736	0.462
Fever /d	15(7.0~60.0)	36(10.0~77.0)	19(7.8~60.0)	0.970	0.332
Chronic infection	3(5.7)	2(14.3)	5(7.5)	0.271	0.603
Chronic fever	24(45.3)	8(57.1)	32(47.8)	0.624	0.429
Hospitalization days /d	12(9.0~15.5)	12(7.8~18.3)	12(9.0~16.0)	-0.039	0.969
Epidemiology history	23(43.4)	11(78.6)	34(50.7)	5.482	0.019
Consumption of uncooked dairy	11(20.8)	1(7.1)	12(17.9)	0.623	0.430
Contact history	12(22.6)	10(71.4)	22(32.8)	9.843	0.001

¹⁾ patients hospitalized in The Affiliated Kashi Hospital of Sun Yat-sen University; ²⁾ patients hospitalized in The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; NA: not applicable.

2.2 临床表现

发热是最常见的临床表现,其次是乏力(45例,67.2%)、关节疼痛(32例,47.8%)、多汗(30例,44.8%),部分病例有头痛、肌肉疼痛、皮疹及睾丸肿痛的症状。有50例(74.6%)患者以发热为首发症状入院,乏力、腰背/骶部疼痛、纳差、关节痛、盗汗均为常见的首发症状。除了首发纳差症状外,两家医院患者的起病症状大致相同,发热、热峰、肌肉疼痛、睾丸肿痛、头痛表现相似。喀地一院患者多汗、乏力、关节疼痛、皮疹症状较中山三院布病患者常见。脾大是最常见的体征(17例,25.4%),两家医院无显著差异。中山三院患者肝大(2例,14.3%)较喀地一院(1例,1.9%)常见。两家医院患者均无明显浅表淋巴结肿大。喀地一院、中山三院分别有39例(73.6%)、11例(78.6%)患者发生并发症,包括肝炎、脊柱炎、骨关节炎、神经布病、肺炎、胸腔积液及心包积液。两家医院患者的并发症发生率总体

无明显差异,但是中山三院患者脊柱炎的发生率更高(中山三院 vs. 喀地一院:50% vs. 18.9%),且2例患者出现中枢神经系统受累(分别为颅内脓肿及脑膜炎),喀地一院患者中未观察到神经型布病的发生(表2)。

2.3 实验室检查

最常见的实验室异常结果包括血红蛋白减少(49例,73.1%),降钙素原(55例,82.1%)、C反应蛋白(41例,61.2%)、血沉(51例,76.1%)、乳酸脱氢酶(42例,62.7%)升高,两地患者无明显差异。喀地一院患者白细胞升高的发生率高于中山三院,而纤维蛋白原增多的比例较低。两家医院患者在白细胞分类、血小板水平、肝功能异常及免疫球蛋白异常上具有类似的发生率。两家医院患者送检的布病血清学结果,包括虎红平板试验、布病抗体IgG、试管凝集试验均为阳性。喀地一院患者具有更好的病原菌培养阳性率(96.2% vs. 71.4%;表3)。

表2 67例患者临床表现
Table 2 Clinical characteristics of 67 patients [n(%), M(P₂₅~P₇₅)]

Items	Kashi ¹⁾	Guangzhou ²⁾	Total	χ^2/Z	P
Fever	44(83.0)	13(92.9)	57(85.1)	0.247	0.619
Fever peak /°C	39.5(39.1~40.0)	39.5(38.9~39.7)	39.5(39.0~40.0)	-1.346	0.178
Sweats	27(50.9)	3(21.4)	30(44.8)	3.902	0.048
Fatigue	41(77.4)	4(28.6)	45(67.2)	9.843	0.002
Muscle pain	7(13.2)	3(21.4)	10(14.9)	0.120	0.729
Arthralgia	30(56.6)	2(14.3)	32(47.8)	7.949	0.005
Orchitis	1(1.9)	0(0)	1(1.5)		1.000
Headache	16(30.2)	4(28.6)	20(29.9)	<0.001	1.000
Rash	5(9.4)	0(0)	5(7.5)	0.388	0.533
Initial symptom					
Fever	39(73.6)	11(78.6)	50(74.6)	0.001	0.971
Lumbosacral pain	13(24.5)	5(35.7)	18(26.9)	0.251	0.616
Arthralgia	12(22.6)	1(7.1)	13(19.4)	0.854	0.355
Fatigue	26(49.1)	4(28.6)	30(44.8)	1.879	0.170
Poor appetite	18(34.0)	1(7.1)	19(28.4)	2.712	0.100
Sweats	9(17.0)	2(14.3)	11(16.4)	<0.001	1.000
Headache	5(9.4)	3(21.4)	8(11.9)	0.589	0.443
Dizzy	2(3.8)	1(7.1)	3(4.5)		0.511
Hepatomegaly	1(1.9)	2(14.3)	3(4.5)		0.108
Splenomegaly	12(22.6)	5(35.7)	17(25.4)	0.428	0.513
Lymphadenectasis	0(0)	0(0)	0(0)		NA
Complication	39(73.6)	11(78.6)	50(74.6)	0.001	0.971
Hepatitis	26(49.1)	5(35.7)	31(46.3)	0.793	0.373
Spondylitis	10(18.9)	7(50.0)	17(25.4)	4.144	0.042
Osteoarthritis	7(13.2)	1(7.1)	8(11.9)	0.025	0.874
Neurological	0(0)	2(14.3)	2(3.0)		0.041
Orchitis	1(1.9)	0(0)	1(1.5)		1.000
Pneumonia	1(1.9)	0(0)	1(1.5)		1.000
Pleural effusion	2(3.8)	0(0)	2(3.0)		1.000
Pericardial effusion	1(1.9)	0(0)	1(1.5)		1.000

¹⁾ patients hospitalized in The Affiliated Kashi Hospital of Sun Yat-sen University; ²⁾ patients hospitalized in The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; NA: not applicable.

2.4 治疗用药

喀地一院及中山三院治疗布病的治疗习惯差异较大。喀地一院有7.5%患者使用单药治疗,59.7%使用二联抗菌治疗,均高于中山三院(0,50.0%)。后者使用三联方案的比例高于喀地一院(50.0% vs. 11.3%)。多西环素联合利福平是两家

医院最常用的治疗方案,其次是多西环素+庆大霉素、利福平+复方磺胺甲恶唑。喀地一院的三联方案较为集中,多为多西环素+利福平+头孢曲松,而中山三院则更常使用多西环素及利福平基础上联合氨基糖苷类或喹诺酮类抗菌素。抗菌治疗耐受性较好,67例患者中有3例出现恶心、呕吐等消化

表3 67例患者实验室检查
Table 3 Laboratory tests of 67 patients [n(%)]

Items	Kashi ¹⁾	Guangzhou ²⁾	Total	χ^2	P
Leukocytosis	25(47.2)	1(7.1)	26(38.8)	7.472	0.006
Aleucocytosis	14(26.4)	1(7.1)	15(22.4)	1.388	0.239
Neutrophilia	5(9.4)	0(0)	5(7.5)	0.388	0.533
Neutropenia	9(17.0)	2(14.3)	11(16.4)	<0.001	1.000
Lymphocytosis	8(15.1)	0(0)	8(11.9)	1.179	0.278
Lymphocytopenia	5(9.4)	1(7.1)	6(9.0)	<0.001	1.000
Monocytosis	12(22.6)	2(14.3)	14(20.9)	0.099	0.753
Monocytopenia	2(3.8)	0(0)	2(3.0)		1.000
Thrombocytosis	7(13.2)	3(21.4)	10(14.9)	0.120	0.729
Thrombocytopenia	10(18.9)	0(0)	10(14.9)	1.797	0.180
Anemia	36(67.9)	13(92.9)	49(73.1)	2.350	0.125
PCT>ULN	45(84.9)	10(71.4)	55(82.1)	0.605	0.437
CRP>ULN	30(56.6)	11(78.6)	41(61.2)	2.251	0.134
ESR>ULN	40(75.5)	11(78.6)	51(76.1)	<0.001	1.000
ALT>ULN	21(39.6)	3(21.4)	24(35.8)	1.595	0.207
AST>ULN	20(37.7)	4(28.6)	24(35.8)	0.405	0.525
ALB<LLN	23(43.4)	8(57.1)	31(46.3)	0.842	0.359
GLB>ULN	11(20.8)	1(7.1)	12(17.9)	0.623	0.430
TB>ULN	9(17.0)	0(0)	9(13.4)	1.480	0.224
GGT>ULN	23(43.4)	5(35.7)	28(41.8)	0.269	0.604
LDH>ULN	35(66.0)	7(50.0)	42(62.7)	1.218	0.270
Scr>ULN	1(1.9)	0(0)	1(1.5)		1.000
CK>ULN	3(5.7)	2(14.3)	5(7.5)	0.271	0.603
Abnormal PT	1(1.9)	0(0)	1(1.5)		1.000
Fib>ULN	13(24.5)	11(78.6)	24(35.8)	14.070	<0.001
Culture positive	51(96.2)	10(71.4)	61(91.0)	5.588	0.018

PCT: procalcitonin; ULN: upper limits of normal; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALB: albumin; LLN: lower limits of normal; GLB: globulin; TB: total bilirubin; GGT: glutamyl transpeptidase; LDH: lactate dehydrogenase; Scr: serum creatinine; CK: creatine kinase; PT: prothrombin time; Fib: fibrinogen; RBPT: rose bengal plate agglutination test; SAT: serum agglutination test; ¹⁾patients hospitalized in The Affiliated Kashi Hospital of Sun Yat-sen University; ²⁾ patients hospitalized in The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; NA: not applicable.

道症状,1例出现肝功能损害(表4)。

3 讨论

直接或间接接触受感染动物和进食动物产品是布病最常见的暴露因素^[6,9],本研究中接触牲畜和进食生奶是最常见的流行病学史。尤其在广州,

78.6%患者可追溯到暴露因素,明显高于喀什。提示在非疫区,详细的流行病学史的询问有助于提高布病诊断的准确性。在喀什进食生奶的比例高达20.8%,因此,加强宣传健康教育有望显著减少布病的发生。有趣的是,喀什病例接触牲畜的因素低于广州,考虑可能与间接接触被忽视有关。有报道在疫区,非牧民职业是布病延误诊断的危险因素^[10],

表4 67例患者治疗用药
Table 4 Treatment of 67 patients [n(%)]

Items	Kashi ¹⁾	Guangzhou ²⁾	Total
Monotherapy	4(7.5)	0(0)	4(6.0)
Doxycycline	2(3.8)	0(0)	
Cotrimoxazole	1(1.9)	0(0)	
Rifampicin	1(1.9)	0(0)	
Dual therapy	40(59.7)	7(50.0)	47(70.1)
Doxycycline+Rifampicin	32(60.4)	4(28.6)	
Rifampicin+Cotrimoxazole	4(7.5)	0(0)	
Doxycycline+Gentamicin	0(0)	3(21.4)	
Doxycycline+Ciprofloxacin	1(1.9)	0(0)	
Doxycycline+Moxifloxacin	1(1.9)	0(0)	
Rifampicin+Ceftriaxone	1(1.9)	0(0)	
Tetracycline+Rifampicin	1(1.9)	0(0)	
Triple therapy	6(11.3)	7(50.0)	13(19.4)
Doxycycline+Rifampicin+Ceftriaxone	4(7.5)	0(0)	
Doxycycline+Rifampicin+Gentamicin	0(0)	1(7.1)	
Doxycycline+Rifampicin+Streptomycin	0(0)	1(7.1)	
Doxycycline+Rifampicin+Ciprofloxacin	1(1.9)	2(14.3)	
Doxycycline+Rifampicin+Levofloxacin	1(1.9)	1(7.1)	
Doxycycline+Rifampicin+Moxifloxacin	0(0)	1(7.1)	
Doxycycline+Ceftriaxone+Cotrimoxazole	0(0)	1(7.1)	
Unkown	3(5.7)	0(0)	3(4.5)
Adverse reaction	1(1.9)	3(21.4)	4(6.0)
Gastrointestinal discomfort	0(0)	3(21.4)	3(4.5)
Liver injury	1(1.9)	0(0)	1(1.5)

¹⁾Patients hospitalized in The Affiliated Kashi Hospital of Sun Yat-sen University; ²⁾Patients hospitalized in The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University.

提示临床医生应注意对非牧民人群中布病的识别。

发热、乏力、关节疼痛是最常见的三个症状,这与2018年总结的12 842例中国布病患者特征的Meta分析结果一致^[6]。肝脾淋巴结肿大被认为是布病的常见表现之一,我们的研究亦观察到一定比例的患者出现肝脾肿大,其中脾大更为常见。文献报道肌肉疼痛的发生率高达47%~56%,淋巴结肿大的发生率亦较高(38%)^[6,11],而我们的病例中肌肉疼痛仅占14.9%,且未观察到有浅表淋巴结肿大的表现。我们也注意到,症状在疫区与非疫区存在差异。在广州,乏力、多汗、关节疼痛及皮疹的患者明显低于喀什。布病的皮肤病变通常不常见^[12],文

献报道6%~7%布病患者可出现皮疹,且儿童患者发生的概率高于成人^[6,11]。在喀什病例中有1例8岁患儿以双下肢斑丘疹、腹痛、血便及血尿起病,临床考虑过敏性紫癜诊断,住院期间发热,血培养提示马尔他布鲁菌,抗菌、抗过敏等治疗后好转。有报道布鲁菌触发血管炎,引起过敏性紫癜^[12-13]。该病例经过专家讨论,考虑过敏性紫癜为布病引起。因此,布病临床症状多样,接诊时重视常见症状的询问外,也应警惕少见表现,减少漏诊。

实验室检查方面,我们的资料显示布病具有贫血、炎性指标升高的特点。布病的血象常被认为白细胞计数大致正常或偏低,淋巴细胞相对增多^[7-8]。

我们的研究显示白细胞升高(38.8%)略高于减少(22.4%)患者,而淋巴细胞、血小板增多及减少的比率均类似。可见布病的血象缺乏特异性表现,但贫血可相对常见。布病的血清学是辅助诊断布病的重要手段。文献提示血清学阳性率可达100%^[6],我们的病例中亦显示,血清学包括虎红平板凝集试验、IgG抗体、试管凝集试验检测均无假阴性。因此,病原学培养是布病诊断的金标准,但血清学检测可有力佐证诊断,且具有廉价快速的优势。目前布病血清学检测在非疫区医疗机构开展不多,有必要扩大布病血清学检测的可及性,助力布病的防控。喀地一院布鲁菌培养的阳性率明显高于中山三院,原因除了疫区布鲁菌病原诊断经验更丰富外,不排除前者诊断布病更加依赖于病原学培养的结果。在布鲁菌培养阴性时,临床医生仍应注意结合流行病学史、临床表现及血清学结果综合诊断,减少漏诊。

我们的结果显示肝炎是布病最常见的并发症,与中国Meta分析结果一致,而明显低于国外Meta分析的比例(仅为4%)^[6,11],可见不同地域、人种,临床特点可有不同。我们的病例中肝炎多表现为轻度转氨酶升高,无严重黄疸、肝衰竭病例。关节骨损害的发生仅次于肝炎,且以中轴骨脊柱受累更为多见。睾丸/附睾被认为是最常见三大受累器官之一^[14],且更常见于儿童。我们的病例中仅喀什有1例观察到睾丸炎,且为成人患者。广州的病例未发现累及睾丸/附睾的情况,可能与病例数较少有关。神经型布病罕见,Shi报道的2 041例布病患者发生率仅为0.3%^[15],早期极易误诊,延误治疗可导致后遗症甚至死亡。在广州的病例中,有2例累及中枢神经系统。其中1例为脑膜炎,急性病程,因头痛行腰穿诊断,多西环素、头孢曲松、复方磺胺甲恶唑治疗6周脑脊液完全复常,停药后随访未见脑膜炎复发。另1例起病时误诊为结核性脑膜炎,后出现脓肿,由血培养及脑脊液二代测序确诊,使用多西环素、利福平联合莫西沙星,并行颅内病变切除引流术。2例患者预后均较好,目前随访无后遗症及复发。喀什病例中未见中枢神经系统受累。

布病的联合治疗原则于1986年由WHO建立,

一直沿用至今^[16]。多西环素和利福平具有良好的胞内活性、廉价易得等特点^[17],一直被推荐为布病的一线用药^[7,8]。氨基糖苷类抗菌素对布鲁菌高度敏感亦被推荐为一线药物。多西环素联合利福平是两地医院最常用的二联方案,均符合诊疗规范。此外,喀什倾向于利福平加复方磺胺甲恶唑,而广州更多使用多西环素加庆大霉素,与文献报道的存在差异^[18]。推测可能与药物的可及性及医生的用药偏好存在差异相关,其疗效是否不同有待后续进一步的随访观察。

喹诺酮类药物是目前最常用的抗菌素之一,其胞内渗透性好,组织浓度高,但在酸性的胞内环境中活性差^[19],其治疗布病的临床证据较少,通常推荐用作二线药物^[7,8,19-21]。但在临床实践中,含有喹诺酮的三联方案常用于复杂性感染的布病,如有研究使用多西环素+利福平+左氧氟沙星的治疗方案,显示具有较好的临床疗效^[18]。在广州的病例中,多西环素及利福平基础上联合喹诺酮亦是最常采用的三联方案。含喹诺酮的三联方案是否具有更优的疗效及是否增加社区喹诺酮耐药的风险有待进一步研究证实。

综上,我们的分析结果显示疫区与非疫区布病的临床特征总体类似,但在流行病学史、症状、并发症及治疗方案选择上存在部分差异。喀什与广州相距万里,自然环境、社会经济、文化、医疗条件及民族等因素均可能引起两地布病临床特征的不同。喀什作为资源最匮乏的地区之一,获得医疗保健的机会更少^[22]。临床医生诊断布病后,还需重点排除受累的器官,及时的发现及诊治严重的并发症,如神经型布病。广州作为改革开放的前沿城市,经济卫生条件具有优势,但开展布病血清学抗体检测的医疗机构并不多,临床医生对于发热患者应警惕布病可能,需详细询问流行病学史,借助疾病预防控制中心或第三方检验机构尽快获得布病血清学结果,并积极同细菌室沟通,争取提高病原菌培养的阳性率。本文来自真实世界临床实践,旨在帮助接诊医生提高布病的认识,能够及时诊治布病。回顾性研究、病例数少是本文的不足,因此结论有待于后续大样本量前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(12): e317.
- [2] 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.
- [3] Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis [J]. *Vet Microbiol*, 2010, 140(3–4): 392–398.
- [4] Yang H, Zhang S, WANG T, et al. Epidemiological characteristics and spatiotemporal trend analysis of human brucellosis in China, 1950–2018 [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17: 2382.
- [5] Ye HY, Xing FF, Yang J, et al. High index of suspicion for brucellosis in a highly cosmopolitan city in southern China [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 22.
- [6] 李卫, 路恩丽, 张淑敏, 等. 布鲁菌病性脊髓炎 1 例 [J]. *广东医学*, 2017, 38(18): 2899.
Li W, Lu EL, Zhang SM, et al. One case of brucellosis myelitis [J]. *Guangdong Med J*, 2017, 38(18): 2899.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南(试行) [J]. *传染病信息*, 2012, 25(6): 323–324+359.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Brucellosis diagnosis and treatment guidelines [J]. *Infect Dis Info*, 2012, 25(6): 323–324+359.
- [8] 张文宏, 张跃新. 布鲁菌病诊疗专家共识 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(12): 705–710.
Zhang WH, Zhang YX. Expert consensus on brucellosis diagnosis and treatment [J]. *Chin J Infect Dis*, 2017, 35(12): 705–710.
- [9] Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(10): 1407–1412.
- [10] Zhai J, Peng R, Wang Y, et al. Factors associated with diagnostic delays in human brucellosis in Tongliao city, Inner Mongolia Autonomous Region, China [J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 648054.
- [11] 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): e1929.
- [12] Massasso D, Gibson K. Brucellosis mimicking Henoch–Schonlein purpura [J]. *Med J Aust*, 2007, 186(11): 602–603.
- [13] Akgun C, Akbayram S, Guner S, et al. Brucellosis as a trigger agent for Henoch–Schonlein purpura [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2012, 113(8): 506–507.
- [14] Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature [J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(6): 469–478.
- [15] Shi Y, Gao H, Pappas G, et al. Clinical features of 2 041 human brucellosis cases in China [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0205500.
- [16] Joint FAO/WHO expert committee on brucellosis [J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1986, 740: 1–132.
- [17] Solera J. Update on brucellosis: therapeutic challenges [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36 suppl, S18–20.
- [18] Jia B, Zhang F, Lu Y, et al. The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complications [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(5): e0005577.
- [19] Falagas ME, Bliziotis IA. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(1): 22–33.
- [20] Bboilkovski M, Keramat F, Arapovic J. The current therapeutical strategies in human brucellosis [J]. *Infection*, 2021, 49(5): 823–832.
- [21] Pappas G, Christou L, Akritidis N, et al. Quinolones for brucellosis: treating old diseases with new drugs [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(9): 823–825.
- [22] He X, Cao M, Mahapatra T, et al. Burden of tuberculosis in Xinjiang between 2011 and 2015: a surveillance data-based study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187592.