

人布鲁氏菌病的流行、检测与防治研究进展

邱宇鹤 王锦 何淑云

作者单位:132001 吉林市,吉林市疾病预防控制中心

【摘要】 布鲁氏菌病为人畜共患病,主要通过接触患病动物或动物产品而感染。该病疫情近年来在我国呈扩散趋势。布鲁氏菌病不仅影响畜牧业和相关产业的发展,也对人类的健康构成重大威胁。布鲁氏菌病的临床表现复杂,缺乏特异性,实验室检测是确诊该病的重要依据。常用的布鲁氏菌病实验室检测方法有分离培养、血清学检测和分子生物学检测。其中分离培养法为金标准,但耗时长,不适合临床快速诊断;分子生物学检测为灵敏度和特异性均较高的方法,具有快速诊断的优势。目前针对动物的预防布鲁氏菌病疫苗技术已较成熟,而对人用布鲁氏菌病疫苗的研发工作还在进行中。人布鲁氏菌病与动物疫情密切相关,因此应多部门协作加强畜牧业的生产管理等工作。同时大力开展疾病防控知识的宣传和培训,提高重点人群的防护意识和能力。

【关键词】 人布鲁氏菌病;血清学检测;分子生物学检测;疾病防治;疫苗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.014

布鲁氏菌病是由布鲁氏菌属细菌感染引起的分布广泛的人畜共患传染病,多种动物可作为布鲁氏菌的宿主,人类对其普遍易感。布鲁氏菌病不仅影响畜牧业和相关产业的发展,造成社会经济损失,并且对人类的健康构成重大威胁^[1],我国《传染病防治法》规定其为乙类传染病,美国疾病预防控制中心将布鲁氏菌列为潜在的生物恐怖剂^[2,3]。上世纪末以来,人布鲁氏菌病在世界范围内的发病率呈上升态势,每年新发病例数超过 50 万例,已成为重要的国际性公共卫生问题^[4]。本文从病原学、流行特点、诊断检测、疾病治疗与预防等方面对人布鲁氏菌病的研究进展做一综述。

1 病原学与流行特点

布鲁氏菌是兼性胞内寄生的革兰氏阴性球状、球杆状或短杆状细菌,根据生物学特性和主要宿主,传统的布鲁氏菌分类包括 6 个种 19 个型,即羊种(*B. melitensis*, 3 个型)、牛种(*B. abortus*, 8 个型)、猪种(*B. suis*, 5 个型)、犬种(*B. canis*)、绵羊附睾种(*B. ovis*)和沙林鼠种(*B. neotomae*),近年来又相继分离出鲸种(*B. ceti*)、鳍种(*B. pinnipedialis*)、田鼠种(*B. microti*)和未知宿主的 *B. inopinata*^[5]。布鲁氏菌的不同种型之间致病能力存在差异,其中以羊种、牛种和猪种对人类危害最大,犬种也有一定影响^[1]。

布鲁氏菌在自然环境中抵抗力较强,可以通过呼吸道、消化道和皮肤黏膜等多种途径传播,人感染的途径主要是接触携带病原体的动物或食用被污染的动物产品,罕见人与人之间的直接传播,因此人布鲁氏菌病的危险人群分布与职

业、饮食、环境和生活特点等具有相关性。Nasinyama 等^[6]的研究显示,摄入未煮沸的牛奶和乌干达 Mbarara 区人群的血清布鲁氏菌阳性情况显著相关,但不同年龄和性别人群并无差异。Rodríguez-Morales^[7]对 1990 年至 2000 年间墨西哥地区人布鲁氏菌病情况和海洋厄尔尼诺指数的比较研究发现,厄尔尼诺年的发病数有所上升,表明气候变化和布鲁氏菌病的发病有关。在我国,近年来随着畜牧业的发展和旅游业的兴盛,人布鲁氏菌病疫情的空间分布有了进一步扩散趋势。2005 年-2010 年,我国共报告了 155 979 个新发病例,6 年内人布鲁氏菌病发病率大幅度提高,从 1.41/100 000 上升至 2.56/100 000,病例的报告省份由 2005 年的 18 个扩大为 30 个,疫情形势严峻^[8]。值得关注的是,接触含有布鲁氏菌病原体样本的实验室工作人员也存在暴露感染的风险,是最常见的实验室获得性感染之一^[9]。其主要传播途径为气溶胶暴露,同时也可能经由皮肤直接接触等方式传播。

2 诊断检测

人感染布鲁氏菌病临床症状表现复杂,缺乏特异性,可影响多种器官和系统,不易与其他疾病相区别,因此其诊断需要结合流行病学史、临床症状和实验室检测结果来进行,其中实验室检测是确诊的重要依据^[10]。目前,常用的布鲁氏菌病实验室检测方法有分离培养、血清学检测和分子生物学检测。

2.1 分离培养 从血液、骨髓或其他组织培养分离细菌是检测布鲁氏菌病的金标准,而该方法对于操作时的生物安全防

护要求严格、耗时长、阳性检出率较低,并且抗生素的使用、布鲁氏菌的浓度和培养条件等都会对分离结果产生影响。Mantur 等^[11]对 103 例人布鲁氏菌病患者的检测结果显示,骨髓培养(82.5%)的灵敏度高于血培养(45.6%),同时可以降低平均检测时间。但是从减轻患者痛苦的角度考虑,骨髓培养应该仅限制性的应用于特定病例检测^[12]。

2.2 血清学检测 血清学检测是实验室常用的方法,包括虎红平板凝集试验、试管凝集试验(serum tube agglutination test, STAT)、补体结合试验、抗人球蛋白试验(coombs' test, CT)、2-巯基乙醇试验、酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)等。免疫捕获凝集试验(immuncapture agglutination test, IcAT)是建立在双抗体夹心 ELISA 上的一种新的血清学检测方法,Sangüzel 等^[13]对 STAT、CT 和 IcAT 检测方法进行比较性研究发现,三者的灵敏度分别为 41.6%、85.7%和 95.2%;我国赵娜等^[14]对 IcAT 和双抗体夹心 ELISA 法的对比研究也发现,IcAT 的特异性、符合率、Kappa 值和受试者工作特征曲线下面积均高于 ELISA,是一种可靠有效的诊断方法。

2.3 分子生物学检测 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)作为一种具有较高的灵敏度和特异性的分子生物学检测方法,近年来越来越受到人们关注。PCR 操作相对安全简便,工作周期短,可以为布鲁氏菌病患者提供早期、快捷的临床检测,也可以应用于治疗后的随访工作^[15]。Kamal 等^[16]对 61 例急性发热性患者的研究发现,通过 two-stage PCR 检出 50 例(81.9%)布鲁氏菌阳性,而血清学只检出 44 例阳性(72%),证明了其作为快速诊断工具的优势。同时分子生物学方法能从基因水平上开展布鲁氏菌分型鉴定和进化分析等研究。

3 疾病的治疗与预防

布鲁氏菌为兼性细胞内寄生,易逃避抗生素的作用和宿主的免疫应答,人布鲁氏菌病的治疗目的主要是缩短病程、防止疾病的复发以及避免并发症如脑膜炎、脊椎炎、心内膜炎的发生等。目前人布鲁氏菌病的治疗方案以抗生素联合治疗为主,对于部分有并发症的病例必要时可给予相应外科手术^[17]。我国采用中医及中西医结合疗法也取得了一定效果,郭凤兰^[18]对 96 例人布鲁氏菌病患者进行中西医结合治疗的结果观察发现,治疗的总有效率为 99.0%,治愈率为 85.4%,表现出良好的临床应用价值。

由于感染动物是布鲁氏菌病的主要传染源,从防控动物布鲁氏菌病着手是防控布病最有效、最经济的方法,其中接种疫苗为重要的防控手段^[4]。当前应用于预防动物布鲁氏菌病的疫苗包括灭活疫苗、活疫苗和亚单位疫苗等新型疫苗,其中活疫苗成本较低廉,其免疫效果优于灭活疫苗,在当前应用中占主要地位,常见的包括牛种 S19、牛种 RB51、羊种

Rev.1、猪种 S2 疫苗等,新兴的亚单位疫苗虽然能够保证对动物和人的安全性,但与活疫苗相比在免疫原性上存在差距,且生产成本高昂^[19]。目前尚无可大范围推广应用的人用布鲁氏菌病疫苗,对于未来人用疫苗的研发工作,必须要同时考虑安全性和有效性,以用于对职业人群和流行区居民的防护以及应对生物恐怖风险^[20]。

4 展望

人布鲁氏菌病与动物疫情密切相关,面对近年来发病趋势上升的挑战,需要多部门统一规划、综合干预,加强畜牧业生产管理、基础设施和技术队伍建设,切实保证食品安全,做好公共卫生和临床诊治工作。在这个协作体系中,疾病预防控制部门所承担的职责十分重要,需要从流行病学的角度规范做好疫情监测,及时把握疫情动态和流行规律,提高疫情预警预测能力,为制定合理有效的疾病预防控制措施提供科学依据,进一步对目标人群有效开展行为干预,提高人布鲁氏菌病防控效率。同时要大力开展疾病防控知识的培训指导和宣传教育工作,提高全社会特别是重点人群的防护意识和能力,保持健康正确的工作和生活习惯。

5 参考文献

- Olsen SC, Palmer MV. Advancement of knowledge of Brucella over the past 50 years. *Vet Pathol*, 2014, 51: 1076-1089.
- 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南(试行). *传染病信息*, 2012, 25: 323-324.
- Doganay GD, Doganay M. Brucella as a potential agent of bioterrorism. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2013, 8: 27-33.
- Gwida M, Al Dahouk S, Melzer F, et al. Brucellosis—regionally emerging zoonotic disease? *Croat Med J*, 2010, 51: 289-295.
- O'Callaghan D, Whatmore AM. Brucella genomics as we enter the multi-genome era. *Brief Funct Genomics*, 2011, 10: 334-341.
- Nasinyama G, Ssekawojwa E, Opuda J, et al. Brucella sero-prevalence and modifiable risk factors among predisposed cattle keepers and consumers of un-pasteurized milk in Mbarara and Kampala districts, Uganda. *Afr Health Sci*, 2014, 14: 790-796.
- Rodríguez-Morales AJ. Climate change, climate variability and brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2013, 8: 4-12.
- Zhong Z, Yu S, Wang X, et al. Human brucellosis in the People's Republic of China during 2005-2010. *Int J Infect Dis*, 2013, 17: e289-e292.
- Traxler RM, Lehman MW, Bosserman EA, et al. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *J Clin Microbiol*, 2013, 51: 3055-3062.
- Galińska EM, Zagórski J. Brucellosis in humans—etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agric Environ Med*, 2013, 20: 233-238.
- Mantur BG, Mulimani MS, Bidari LH, et al.

h 之后检测结果逐渐下降不同。据报道^[5,6],脑死亡后光镜下可见肾小管内有均质状粉染物,肾小管上皮细胞肿胀,界限不清,管腔狭窄闭塞,部分可见炎症细胞浸润,少数肾小管细胞坏死。说明脑死亡早期,肾脏组织即可出现明显的病理生理改变。本文研究将 IL-8 检测水平与肾功能指标具体检测数据做相关性分析的结果显示,IL-8 水平与尿素的变化呈正相关,而与 Cr 的变化无相关性,从而进一步证实了脑死亡早期升高的 IL-8 因子可造成组织器官局部嗜中性粒细胞聚集并首先攻击肾小管,引起肾小管的炎性损伤,但其对肾小球损伤相对较轻,尿素升高的原因可能是 IL-8 的升高激活嗜中性粒细胞对组织细胞的损伤,组织细胞坏死及凋亡后出现的蛋白质降解造成尿素来源的增高,最终导致血液尿素浓度的升高^[7,8]。

综上所述,脑死亡可引起机体大量释放 IL-8,并可导致组织器官的不可逆性损伤。因此,临床为保护潜在移植器官应在脑死亡确立以后及时采取有效的血液净化吸附 IL-8,以尽可能降低组织器官的炎性损伤。

4 参考文献

1 Auraen H, Mollnes TE, Bjortuft O, et al. Multiorgan procurement increases systemic inflammation in brain dead donors. *Clin Transplant*,

2013, 27: 613-618.
 2 Ranasinghe AM, Bonser RS. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25: 799-812.
 3 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准 (成人)(修订稿). *中国脑血管病杂志*, 2009, 6: 220-224.
 4 Rech TH, Moraes RB, Crispim D, et al. Management of the brain-dead organ donor: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*, 2013, 95: 966-974.
 5 Floerchinger B, Oberhuber R, Tullius SG. Effects of brain death on organ quality and transplant outcome. *Transplant Rev (Orlando)*, 2012, 26: 54-59.
 6 Oltean S, Pullerits R, Flodén A, et al. Increased resistin in brain dead organ donors is associated with delayed graft function after kidney transplantation. *J Transl Med*, 2013, 11: 233.
 7 Watts RP, Thom O, Fraser JF. Inflammatory signalling associated with brain dead organ donation: from brain injury to brain stem death and posttransplant ischaemia reperfusion injury. *J Transplant*, 2013, 52: 1369.
 8 Zhao G, Shen X, Nan H, et al. Remifentanyl protects liver against ischemia/reperfusion injury through activation of anti-apoptotic pathways. *J Surg Res*, 2013, 183: 827-834.

(收稿日期: 2015-06-04)

(本文编辑: 陈淑莲)

(上接第 188 页)

Bacteremia is as unpredictable as clinical manifestations in human brucellosis. *Int J Infect Dis*, 2008, 12: 303-307.
 12 Al Dahouk S, Sprague LD, Neubauer H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. *Rev Sci Tech*, 2013, 32: 177-188.
 13 Sangtülzel FM, Kayman T, Celik I, et al. Comparison of standard tube agglutination, Coombs' and BrucellaCapt tests in the diagnosis of brucellosis. *New J Med*, 2011, 28: 113-115.
 14 赵娜, 赵赤鸿, 荣蓉, 等. 布鲁氏菌病血清学 Brucellacapt 和 iELISA 检测方法的比较. *中国人兽共患病学报*, 2014, 30: 1045-1047.
 15 Wang Y, Wang Z, Zhang Y, et al. Polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of human brucellosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2014, 13: 31.

16 Kamal IH, Al Gashgari B, Moselhy SS, et al. Two-stage PCR assay for detection of human brucellosis in endemic areas. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 145.
 17 Herrick JA, Lederman RJ, Sullivan B, et al. Brucella arteritis: clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 520-526.
 18 郭凤兰. 中西医结合治疗布鲁氏菌病的临床疗效观察. *中国伤残医学*, 2014, 22: 168-169.
 19 Yang X, Skyberg JA, Cao L, et al. Progress in Brucella vaccine development. *Front Biol (Beijing)*, 2013, 8: 60-77.
 20 Perkins SD, Smither SJ, Atkins HS. Towards a Brucella vaccine for humans. *FEMS Microbiol Rev*, 2010, 34: 379-394.

(收稿日期: 2015-08-20)

(本文编辑: 张志成)