

传染病学 第十四节 布鲁氏菌病 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/652/2021_2022__E4_BC_A0_E6_9F_93_E7_97_85_E5_c22_652021.htm 布鲁氏菌病

(brucellosis) 又称地中海弛张热，马尔他热，波浪热或波状热，是由布鲁氏菌引起的人畜共患性全身传染病，其临床特点为长期发热、多汗、关节痛及肝脾肿大等。1814年Burnet首先描述“地中海弛张热”，并与疟疾作了鉴别。1860年Marston对本病作了系统描述，且把伤寒与地中海弛张热区别开。1886年英国军医Bruce在马尔他岛从死于“马尔他热”的士兵脾脏中分离出“布鲁氏菌”，首次明确了该病的病原体。1897年Hughes根据本病的热型特征，建议称“波浪热”。后来，为纪念Bruce，学者们建议将该病取名为“布鲁氏菌病”。1897年Wright与其同事发现病人血清与布鲁氏菌的培养物可发生凝集反应，称为Wright凝集反应，从而建立了迄今仍用的血清学诊断方法。我国古代医籍中对本病虽有描述，但直到1905年Boone于重庆对本病作正式报道。[病原学] 布鲁氏菌为革兰氏阴性短小杆菌，初次分离时多呈球状，球杆状和卵圆形，故有人建议称“布鲁氏菌”。该菌传代培养后渐呈短小杆状，菌体无鞭毛，不形成芽胞，毒力菌株可有菲薄的荚膜。1985年WHO布鲁氏菌病专家委员会把布鲁氏菌属分为6个种19个生物型，即羊种（生物型1~3），牛种（生物型1~7.9）。猪种（生物型1~5）及绵羊型副宰种，沙林鼠种，犬种（各1个生物型）。我国已分离到15个生物型，即羊种（1~3型），牛种（1~7.9型），猪种（1.3型），绵羊副宰种和犬种各1个型。临床上以羊、牛、猪三种意义最大，羊种

致病力最强。多种生物型的产生可能与病原菌为适应不同宿主而发生遗传变异有关。本菌生长对营养要求较高，目前实验室研究多用牛、羊新鲜胎盘加10%兔血清制作培养基，其效果较好。但即使在良好培养条件下生长仍较缓慢，在不良环境，如抗生素的影响下，本菌易发生变异。当细菌壁的脂多糖（LPS）受损时细菌落即由S型变为R型。当胞壁的肽聚糖受损时，则细菌失去胞壁或形成胞壁不完整的L型布鲁氏菌。这种表型变异形成的细菌可在机体内长期存在，伺环境条件改善后再恢复原有特性。本菌有A、M和G三种抗原成份，G为共同抗原，一般牛种菌以A抗原为主。A与M之比为20：1；羊种菌以M为主，M比A为20：1；猪种菌A：M为2：1。制备单价A、M抗原可用其鉴定菌种。布鲁氏菌的抗原与伤寒、副伤寒、沙门菌、霍乱弧菌、变形杆菌OX19等的抗原有些共同成份。本菌致病力与各型菌新陈代谢过程中的酶系统，如透明质酸酶、尿素酶、过氧化氢酶、琥珀酸脱氢酶及细胞色素氧化酶等有关。细菌死亡或裂解后释放内毒素是致病的重要物质。布鲁氏菌在自然环境中生活力较强，在病畜的分泌物，排泻物及死畜的脏器中能生存4个月左右，在食品中约生存2个月。加热60℃或日光下曝晒10~20分钟可杀死此菌，对常用化学消毒剂较敏感。[流行病学]本病流行于世界各地，据调查全世界160个国家中有123个国家有布鲁氏菌病发生。我国多见于内蒙、东北，西北等牧区。解放前在牧区常有流行，在北方农区也有散发。解放后国家成立了专门防治机构，发病率也逐年下降。（一）传染源 目前已知有60多种家畜、家禽，野生动物是布鲁氏菌的宿主。与人类有关的传染源主要是羊、牛及猪，其次是犬。染菌动物首先在同种动物间

传播，造成带菌或发病，随后波及人类。病畜的分泌物、排泄物、流产物及乳类含有大量病菌，如实验性羊布氏菌病流产后每毫升乳含菌量高达3万个以上，带菌时间可达1.5~2年，所以是人类最危险的传染源。各型布鲁氏菌在各种动物间有转移现象，即羊种菌可能转移到牛、猪，或相反。羊、牛、猪是重要的经济动物，家畜与畜产品与人类接触密切，从而增加了人类感染的机会。患者也可以从粪、尿、乳向外排菌，但人传人的实例很少见到。

（二）传播途径 经皮肤粘膜接触传染 直接接触病畜或其排泄物，阴道分泌物，娩出物；或在饲养、挤奶、剪毛，屠宰以及加工皮、毛、肉等过程中没有注意防护。可经皮肤微伤或眼结膜受染；也可间接接触病畜污染的环境及物品而受染； 经消化道传染食用被病菌污染的食品、水或食生乳以及未熟的肉、内脏而受染；经呼吸道传染病菌污染环境后形成气溶胶，可发生呼吸道感染。这三种途径在流行区可两种或三种途径同时发生； 其它如苍蝇携带，蜱叮咬也可传播本病。但重要性不大。

（三）易感人群 人类普遍易感，病后可获得一定免疫力，不同种布鲁氏菌间有交叉免疫，再次感染发者有2~7%，疫区居民可因隐性染病而获免疫。

（四）流行特征 本病一年四季均可发病，但以家畜流产季节为多。发病率牧区高于农区，农区高于城市。流行区在发病高峰季节（春末夏初）可呈点状暴发流行。患病与职业有密切关系，兽医、畜牧者、屠宰工人、皮毛工等明显高于一般人群。发病年龄以青壮年为主，男多于女。牧区存在自然疫源地，但疫区流行强度受布鲁氏菌种、型及气候，人们的生活水平与对牧畜、牧场管理情况的影响。

[发病机理与病理变化] 病菌自皮肤或粘膜侵入人体，

随淋巴液达淋巴结，被吞噬细胞吞噬。如吞噬细胞未能将菌杀灭，则细菌在胞内生长繁殖，形成局部原发病灶。此阶段有人称为淋巴源性迁徙阶段，相当于潜伏期。细菌在吞噬细胞内大量繁殖导致吞噬细胞破裂，随之大量细菌进入淋巴液和血循环形成菌血症。在血液里细菌又被血流中的吞噬细胞吞噬，并随血流带至全身，在肝、脾、淋巴结、骨髓等处的单核吞噬细胞系统内繁殖，形成多发性病灶。当病灶内释放出来的细菌，超过了吞噬细胞的吞噬能力时，则在细胞外血流中生长、繁殖，临床呈现明显的败血症。在机体各因素的作用下，有些遭破坏死亡，释放出内毒素及菌体其它成份，造成临床上不仅有菌血症、败血症，而且还有毒血症的表现。内毒素在致病理损伤，临床症状方面目前认为起着重要作用。机体免疫功能正常，通过细胞免疫及体液免疫清除病菌而获痊愈。如果免疫功能不健全。或感染的菌量大、毒力强，则部分细菌逃脱免疫，又可被吞噬细胞吞噬带入各组织器官形成新感染灶，有人称为多发性病灶阶段。经一定时期后，感染灶的细菌生长繁殖再次入血，导致疾病复发。组织病理损伤广泛。临床表现也就多样化。如此反复成为慢性感染。未经治疗的患者血清抗体最先是IgM升高，随后是IgG升高，IgA在其后呈低水平上升，持续约一年后下降。此后每当病情反复加重时，IgG又可迅速回升。动物实验用牛种布鲁氏菌免疫家兔，提取IgM，IgG，分别作杀菌试验，证明IgM，IgG有较强的杀菌活性。用强毒羊种菌感染豚鼠后，提纯IgG，IgM能起保护作用。但也有人认为血清抗体与保护免疫不相关，仅可作为疾病活动的标志。如Hodgkin's病，淋巴瘤的患者布鲁氏菌病发病率高；布鲁氏菌抗原皮试在敏感

患者呈典型超敏反应。说明细胞免疫在抗布鲁氏菌感染上起着重要作用。本病的慢性期检测发现有循环免疫复合物增加，还可出现自身抗体，表明慢性期体液免疫也参与了病理损伤。有人报道慢性期IgG型循环免疫复合物升高占患者的53.13%，IgM型循环免疫复合物升高占患者28.13%，故认为一半以上的患者组织损伤可能为循环免疫复合物所致。研究还发现1/3的患者下丘脑垂体肾上腺系统功能减退，致机体失去了免疫稳定作用，也可能是疾病慢性化的原因之一。机体的各组织器官，网状内皮系统因细菌、细菌代谢产物及内毒素不断进入血流，反复刺激使敏感性增高，发生变态反应性改变。近期的研究表明， CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 型变态反应在布鲁氏菌病的发病机理中可能都起一定作用。疾病的早期人体的巨噬细胞，T细胞及体液免疫功能正常，它们联合作用将细菌清除而痊愈。如果不能将细菌彻底消灭，则细菌、代谢产物及内毒素反复在局部或进入血流刺激机体，致使T淋巴细胞致敏，当致敏淋巴细胞再次受抗原作用时，释放各种淋巴因子，如淋巴结通透因子、趋化因子、巨噬细胞移动抑制因子、巨噬细胞活性因子等。致以单核细胞浸润为特征的变态反应性炎症，形成肉芽肿、纤维组织增生等慢性病变。本病病理变化广泛，受损组织不仅为肝、脾、骨髓、淋巴结，而且还累及骨、关节、血管、神经、内分泌及生殖系统；不仅间质细胞，而且还损伤器官的实质细胞。其中以单核-吞噬细胞系统的病变最为显著。病灶的主要病理变化： $①$ 渗出变性坏死改变 主要见于肝、脾、淋巴结、心、肾等处，以浆液性炎性渗出，夹杂少许细胞坏死； $②$ 增生性改变 淋巴、单核-吞噬细胞增生，疾病早期尤著。常呈弥漫性，稍后常伴纤维细胞增

殖；肉芽肿形成病灶里可见由上皮样细胞、巨噬细胞及淋巴细胞，浆细胞组成的肉芽肿。肉芽肿进一步发生纤维化，最后造成组织器官硬化。三种病理改变可循急性期向慢性期依次交替发生和发展。如肝脏，急性期内可见浆液性炎症，同时伴实质细胞变性、坏死；随后转变为增殖性炎症，在肝小叶内形成类上皮样肉芽肿，进而纤维组织增生，出现混合型或萎缩型肝硬化。[临床表现]本病临床表现复杂多变、症状各异，轻重不一，呈多器官病变或局限某一局部。根据1977年九月我国北方防治地方病领导小组办公室颁发的“人布鲁氏菌病的诊断和治疗效果判定试行标准”，临床上分型为：多性期；慢性活动型；慢性期相对稳定型。国外按鲁德涅夫（HEB）分期法分为：急性期，指患病3个月以内；亚急性期，3个月到1年；慢性期，1年以上。潜伏期为7~60天，平均两周。少数患者可长达数月或1年以上。（一）急性期80%起病缓慢，常出现前驱症状，其表现颇似重感冒。全身不适，疲乏无力，食纳减少，头痛肌痛、烦躁或抑郁等。持续3~5天。10~27%患者急骤起病，以寒战高热，多汗，游走性关节痛为主要表现。发热76.8%以上有发热。典型病例热型呈波浪状，初起体温逐日升高，达高峰后缓慢下降，热程约2~3周，间歇数日至2周，发热再起，反复数次。但据729例热型分析，目前呈典型波状热仅占15.78%，低热占42.11%，不规则热占15.36%，间歇热为12.76%，其它尚有弛张热、稽留热型等。热前多伴寒战畏寒。高热患者意识清晰，部分还可以下床活动，而热退后反感症状恶化，抑郁寡欢，软弱无力。多汗为本病的突出症状之一，每于夜间或凌晨退热时大汗淋漓。也有患者发热不高或处于发热间歇期仍

多汗。汗味酸臭。盛汗后多数感软弱无力，甚至可因大汗虚脱。关节痛 76.09%以上有关节痛，与发热并行。疼痛呈锥刺样或钝痛，痛剧者似风湿，辗转呻吟。但关节疼痛程度与病理改变并不平行。病变主要累及大关节，如髋、肩、膝等，单个或多个，非对称性，局部红肿。也可表现为滑膜炎，腱鞘炎、关节周围炎。少数表现为化脓性关节炎。急性期患者疼痛多呈游走性，慢性期病变已定局，疼痛固定某些关节。肌肉也痛，尤其下肢肌及腓肌，重者呈痉挛性痛。泌尿生殖系病症因睾丸炎及附睾炎引起睾丸肿瘤是男性患者常见症状之一，多为单侧。个别病例可有鞘膜积液、肾盂肾炎。女性患者可有卵巢炎、子宫内膜炎及乳房肿痛。但人类引起流产者少。其它坐骨神经、腰神经、肋间神经、三叉神经等均可因神经根受累而疼痛。脑膜、脑脊膜受累可发生剧烈头痛和脑膜刺激症。其次还可出现肝脾肿大，淋巴结肿大以及皮疹。部分患者还可出现顽固性咳嗽，咳白色泡沫痰、鼻衄、便血等。慢性期由急性期发展而来，也可缺乏急性病史由无症状感染者或轻症者逐渐变为慢性。慢性期症状多不明显，也有典型，呈多样表现。慢性期活动型者具有急性期的表现，也可长期低热或无热，疲乏无力，头痛，反应迟钝，精神抑郁，神经痛，关节痛，一般局限某一部位，但重者关节强直，变形。一部分患者自述症状很多，缺乏体征，类似神经官能症；另一部分患者表现多器官和系统损害，如骨骼肌肉持续不定的钝痛，反反复复，迁延不愈，晚期有的发展成为关节强直，肌肉挛缩，畸形，瘫痪。神经系统表现为神经炎、神经根炎，脑脊髓膜炎。泌尿生殖系统，可有睾丸炎、附睾炎、卵巢炎、子宫内膜炎等。心血管系统可有支气管炎或支

气管肺炎。另外尚有肝脾肿大，淋巴结肿大；视网膜血栓性静脉炎，视神经炎；乳突炎及听神经损伤等。慢性期相对稳定型者，症状、体征较固定，功能障碍仅因气候变化，劳累过度才加重。但久病后体力衰竭、营养不良、贫血。牛种型病例易表现为慢性，羊种型和猪种型病例病情较重，并发症较多。近年来本病有逐渐轻化的趋势，可能与预防接种及抗生素的普遍应用有关。患病后复发率6~10%，常在3个月以内发生。可能是细菌为细胞内寄生，不易为抗生素杀灭或者与疗程不够有关。[诊断] 临床诊断主要依据（一）流行病学资料 是否有流行地区居留史与病畜接触史，进食未严格消毒的乳制品及未煮熟的畜肉史。（二）临床表现反复发作的发热，伴有多汗、游走性关节痛。查体发现肝脾及淋巴结肿大。如有睾丸肿大疼痛，神经痛，则基本可确诊。（三）实验室检查 1. 血象 白细胞半数正常或轻度减少，淋巴细胞相对或绝对增多，分类可达60%以上。血沉在各期均增速。久病者有轻或中度贫血。 2. 细菌学检查患者血液、骨髓、乳汁、子宫分泌物均可做细菌培养。因牛种菌初分离困难。要求严格的环境，故各种标本最好采集两份，一份用含肝浸液的肉汤做培养基，在CO₂孵箱中培养；另一份放一般环境中孵育，培养时间不得短于2周。急性期阳性率高，慢性期低。骨髓标本较血液标本阳性率高。有人建议慢性布鲁氏菌病患者的血液接种到鸡胚卵黄中可获较高阳性率。 3. 免疫学检查（1）血清凝集试验（Wright试验）试管法较灵敏。患者多在第二周出现阳性反应，1:100以上有诊断价值。病程中效价递增4倍及以上意义更大。正常人可有低滴度的凝集素；某些传染病的假阳性率可达30%以上，如兔热病该凝集效价升高；

注射霍乱疫苗的人90%可呈假阳性；接种布鲁氏菌活菌苗者，凝集效价也增高。诊断时要注意分析。另外由于抗体IgA、IgG、IgM量的比例不同，如IgA含量高则可出现患者血清低稀释度为阴性，高稀释度反为阳性的所谓前带现象。因此做该实验时应增大患者血清稀释范围。（2）补体结合试验 补体结合抗体主要为IgG，出现较迟，持续较久，一般1：16以上即为阳性。对慢性患者有较高特异性。（3）抗人球蛋白试验（Coombs' test）用于测定血清中的不完全抗体。不全抗体可阻断完全抗体与抗原的凝集反应，使凝集试验呈假阴性。Coombs试验是使不完全抗体与不可见抗原结合的复合物通过抗人球蛋白血清结合成块，直接可见。故凝集试验阴性者可作此检查。1：160以上为阳性。（4）酶联免疫吸附试验（ELISA）1：320为阳性。此法比凝集法敏感100倍，特异性也好。目前又发展有Dot-ELISA、生物素-新合素ELISA法检测，特异性更好。（5）皮肤试验 为细胞介导的迟发型变态反应，一般发生在起病20天以后。其方法是以布鲁氏菌抗原作皮内试验，阴性有助于除外布鲁氏菌感染。阳性仅反映过去曾有过感染。接种疫苗也可呈阳性，所以对无症状的阳性者可视为本病病人。（6）其它实验检查 琼脂扩散，对流电泳、被动血凝试验，放射免疫及免疫荧光抗体试验等均可应用。特殊检查 并发骨关节损害者可行X线检查；有心脏损害可做心电图；有肝损伤做肝功能检查。对于肿大的淋巴结必要时可做淋巴结活检，镜下看有无特异的肉芽肿。有脑膜或脑病变者可作脑液检查及脑电图。脑脊液变化类似结核性脑膜炎者，应当注意。[鉴别诊断] 主要与伤寒、副伤寒、风湿热，肺结核，疟疾等相鉴别。鉴别时注意体会本病特征性表

现，如发热伴出汗、关节痛、神经痛、全身软弱；游走性关节炎痛；高热但神志精神尚可，很少有谵妄。再结合流行病学和实验室检查可以做出正确诊断。[治疗]（一）治疗原则 早治疗。诊断一经确立，立即给予治疗，以防疾病向慢性发展； 联合用药，剂量足，疗程够。一般联合两种抗菌药，连用2~3个疗程； 中医结合。中医包括蒙医、藏医和汉医； 综合治疗。以药为主，佐以支持疗法，以提高患者抵抗力；增强战胜疾病的信心。（二）基础治疗和对症治疗 休息。急性期发热患者应卧床休息，除上厕所外，一般不宜下床活动；间歇期可在室内活动，也不宜过多。 饮食。应增加营养，给高热量、多维生素、易消化的食物，并给足够水分及电解质。 出汗要及时擦干，避免风吹。每日温水擦浴并更换衣裤一次。 高热者可用物理方法降温，持续不退者也可用退热剂；中毒症状重、睾丸肿痛者可用皮质激素；关节痛严重者可用5~10%硫酸镁湿敷；头痛失眠者用阿斯匹林、苯巴比妥等。 医护人员应安慰病人，做好患者思想工作，以树立信心。（三）抗菌治疗 急性期要以抗菌治疗为主。常用抗生素有链霉素、四环素族药物、磺胺类及TMP，另外氯霉素、利福平、氨基青霉素也可试用。通常采用：链霉素加四环素族药物或氯霉素。链霉素1~2g/日，分两次肌注；四环素族类的四环素2g/日，分四次服；强力霉素较四环素强，仅需0.1~0.2g/日；氯霉素2g/日，分次服。第二为TMP加磺胺类药或加四环素族药。如复方新诺明（每片含TMP80mg，SMZ400mg），4~6片/日，分两次服。为了减少复发，上述方案的疗程均需3~6周，且可交替使用上述方案2~3个疗程。疗程间间歇5~7天。利福平为脂溶性，可透过细胞壁，

抗菌谱较广，值得试用。（四）菌苗疗法适用于慢性期患者，治疗机理是使敏感性增高的机体脱敏，减轻变态反应的发生。方法有静脉、肌肉、皮下及皮内注射，视患者身体情况，接受程度而守。每次注射剂量依次为40万、60万、80万、200万、350万、1050万、2550万、6050万菌体，每天、隔日或间隔3~5日注射一次。以7~10次有效注射量为一疗程。菌苗疗法可引起剧烈全身反应，如发冷、发热、原有症状加重，部分患者出现休克、呼吸困难。故肝肾功能不全者，有心血管疾病、肺结核者以及孕妇忌用。菌苗疗法也宜与抗菌药物同时应用。（五）水解素和溶菌素疗法 水解素和溶菌素系由弱毒布鲁氏菌经水解及溶菌后制成，其作用与菌苗相似，疗效各说不一。（六）中医中药疗法 祖国医学认为急性期系外感湿热病邪为患，慢性期因久病正气耗伤，风、寒、湿三气杂合，表现为虚证、血瘀、痹证和湿热等。治疗应辨证施治。急性期给予清热、利湿、解毒方剂，如三仁汤，独活寄生汤等。慢性期根据证型分别用益气阴煎，细辛牡蛎汤，复方马钱子散，逐瘀汤，化瘀丸，三黄一见喜汤，晰蜴散，穿山龙制剂等。中国科学院流研所应用白瓜丸（白芷、川草、木瓜、牛夕、防风、地骨皮、双花、乳香、当归、全虫、肉桂、生地、白芍、麦冬、甘草、连翘、青陈皮、黄连）治疗190例，总有效率达93.68%对疼痛改善尤为显著。针灸也有一定疗效。（七）其它疗法 肾上腺皮质激素对中毒症状重者，伴有睾丸炎者，伴顽固性关节痛者可应用。免疫增强剂及免疫调节剂，如左旋米唑、转移因子等对调节机体免疫力可能有益。物理疗法对症治疗也可应用。慢性期的并发症治疗可随症使用抗生素及对症措施。[预防] 在我国推广以“检疫

、免疫、捕杀病畜”的综合性防治措施，同时针对疾病流行的三个环节采取相应措施，已使人间发病率由1980年的0.07/10万下降到1989年的0.03/10万。（一）管理传染源对牧场、乳厂和屠宰场的牲畜定期卫生检查。检出的病畜，及时隔离治疗，必要时宰杀之。病畜的流产物及死畜必需深埋。对其污染的环境用20%漂白粉或10%石灰乳消毒。病畜乳及其制品必需煮沸消毒。皮毛消毒后还应放置三个月以上，方准其运出疫区。病、健畜分群分区放牧，病畜用过的牧场需经三个月自然净化后才能供健康畜使用。（二）切断传播途径加强对畜产品的卫生监督，禁食病畜肉及乳品。防止病畜或患者的排泄物污染水源。对与牲畜或畜产品接触密切者，要进行宣传教育，做好个人防护。（三）保护易感人群及健康家畜除注意防护外，重要措施是进行菌苗免疫。对接触羊、牛、猪、犬等牲畜的饲养员，挤奶员、兽医、屠宰人员、皮毛加工员及炊事员等，均应进行预防接种。人用19BA菌苗及104M菌苗，以后者效果稍好。但免疫期均为一年，需每年接种一次，而多次接种又可使人出现高度皮肤过敏甚至病理改变。另外，接种后产生的抗体与自然产生的抗体无法鉴别，给诊断带来困难，因此近年主张不要广泛使用。新近从牛型布鲁氏菌体中提取PI，进行了人群接种，表明免疫原性强，反应较轻，并有利于感染与免疫之鉴别。将来可能代替104M活菌苗，用于人群接种。对健康畜行预防注射，菌苗有牛型19号菌苗及猪型2号菌苗。预防注射对孕畜可引起流产，故应在配种前进行。近年牧区试验的猪型2号苗饮水免疫、羊5号菌苗气雾免疫及对羔羊和犊牛口服（100菌）免疫等都取得了很好效果，各地可因地制宜地采取。更多信息请访问

: #0000ff>百考试题护士网校#333333> 100Test 下载频道开通
，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com