

· 病例报告 ·

布鲁杆菌病患者合并人苍白杆菌感染的一例报道

戴明佳 方圆 郝俊贵 颜学兵

布鲁杆菌 (*Brucella*) 是一类革兰阴性短小杆菌, 易感染牛、羊、猪等家畜, 常引起母畜传染性流产, 人类与病畜接触或食用病畜肉、乳及乳制品后, 也可引起感染, 表现为反复波浪式热型, 逐渐转为慢性, 从而引起关节和神经系统症状, 称此病为布鲁杆菌病 (*Brucellosis*)。人苍白杆菌 (*Ochrobactrum anthropi*) 是有鞭毛的革兰阴性需氧菌, 属苍白杆菌属, 为条件致病菌, 临床比较少见。而布鲁杆菌合并人苍白杆菌感染更是鲜有报道。现对本科室近期收治的1例血培养检出人苍白杆菌的布鲁杆菌病患者的临床资料进行总结, 并结合文献探讨布鲁杆菌病和人苍白杆菌败血症的诊断标准及临床检测方法。

一、病例资料

1. 主诉: 患者, 男性, 56岁, 牧羊工人, 安徽宿州人, 因“间断发热1月余”入院。

2. 现病史: 患者于1个月前无明显诱因出现发热, 多于午后起热, 至晨起好转, 发热伴头晕、疼痛, 口干, 咽干, 热退后症状明显减轻, 体温最高39.5℃, 自服“安乃近”[(1, 5-二甲基-2-苯基-3-氧代-2, 3-二氢-1H-吡啶-4-基) 甲氨基甲烷磺酸钠盐-水合物]或输注抗菌药物(具体不详)。发热前无畏寒、寒战, 偶有咳嗽, 无咯痰, 发热伴出汗。患者无皮疹、口腔溃疡、脱发, 无关节肿痛, 无腹痛、腹泻, 无尿频、尿急、尿痛。入院时饮食睡眠可, 大小便无异常。

3. 既往史: 病前在北京长期从事牧羊工作, 否认高血压、糖尿病史, 无外伤手术及输血史, 无药物、食物过敏史。无血吸虫病等疫水接触史, 不吸烟, 偶有少量饮酒, 无常在外就餐史, 病前无明确损肝药物应用史。否认家族性传染病及遗传病史, 否认既往肝炎病史。

4. 入院查体: 体温37.5℃, 脉搏90次/min, 呼吸18次/min, 血压120/70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kpa)。精神可, 发育正常, 营养中等, 面色不华, 浅表淋巴结未及肿大, 皮肤、巩膜无黄染, 心肺(一); 腹部无压痛、反跳痛, 未及包块, 肝脾肋下未触及, 肝脏剑突下未触及, Murphy's征(一), 腹水征(一), 双肾区无叩击痛, 双下肢无水肿, 生理反射存在, 病理反射未引出。

5. 辅助检查: (1): 一般检查: 血常规: WBC $2.95 \times 10^9/L$, N $1.56 \times 10^9/L$, HGB 142 g/L, RBC $4.66 \times 10^9/L$, PLT $134 \times 10^9/L$; 尿常规: 尿蛋白(一); 粪常规阴性。肝功能指标: 总蛋白80.80 g/L, ALB 37.5 g/L, ALT 286 U/L, AST 50 U/L, GGT 116 U/L, ALP 99 U/L, TBil 14.8 $\mu\text{mol/L}$, DBil 4.4 $\mu\text{mol/L}$ 。凝血功能: 凝血酶原活动度(PTA)为106.8%; 凝血酶原时间(PT)为11.6 s。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP) 1.81 ng/ml; 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) 4.47 ng/ml, 糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 13.01 U/ml, 铁蛋白(Ferritin) 1020.00 ng/ml。免疫系列2: 超敏C-反应蛋白18.10 mg/L, 抗“O” 317.0 IU/ml, 类风湿因子: 597.00 IU/ml。HBsAg、抗-HCV、HEV-IgM、HIV和TP均为阴性。(2) 布鲁杆菌病诊断: 血清凝集实验阳性(1:3200)。(3) 血培养检验报告: 血培养连续3 d检测到人苍白杆菌3次(分别为2012年5月16日至18日)。

6. 诊疗经过: 患者入本院风湿科后暂予甘利欣150 mg/次, 静脉滴注, 1次/24 h; 头孢曲松3 g/次, 静脉滴注, 1次/24 h。疗程为8 d。诊断布鲁杆菌病明确后转入感染科, 予甘利欣150 mg/次, 静脉滴注, 1次/24 h; 还原型谷胱甘肽1.8 g/次, 静脉滴注, 1次/24 h; 左氧氟沙星0.4 g/次, 静脉滴注, 1次/12 h; 口服多西环素, 0.3 g/次, 1次/8h; 利福平0.45 g/次, 口服, 1次/12 h。待血培养结果回报后, 根据药敏之前所用左氧氟沙星敏感, 加用头孢他啶2 g/次, 静脉滴注, 1次/12 h。经1个月治疗后, 患者体温恢复, 血培养阴性, 达临床治愈, 准其出院。

7. 出院诊断: 患者诊断为急性布鲁杆菌病和人苍白杆菌败血症。

讨论 布鲁杆菌最早是由英国军医Bruce在1886年从死于“马尔他热”的士兵脾脏中分离出“布鲁杆菌”, 首次明确了该病的病原体。1897年Wright与其同事发现患者血清与布鲁杆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。目前我国布鲁杆菌病的诊断标准为: ①流行病学接触史; ②临床症状和体征应排除其他疑似病例; ③实验检查: 病原分离、试管凝集实验、补体结合实验、抗人球蛋白实验阳性。凡具备第①、②项和第③项中的任何一项检查阳性即可确诊为布鲁杆菌病。结合本例患者, 病前长期从事牧羊工作, 入院1个月余前出现发热等症状, 无其他不适和阳性体

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.04.035

基金项目: 江苏省“科教兴卫工程”医学重点人才培养基金(No. RC2011117)

作者单位: 221002 徐州市, 徐州医学院附属医院感染病科

通讯作者: 颜学兵, Email: yxbxuzhou@126.com

征, 布鲁杆菌试管凝集实验1:3200, 故诊断布鲁杆菌病明确。

虽然早期布鲁杆菌病经正规、足疗程治疗可以治愈。但如因诊治不及时、不彻底, 患者可能转为慢性, 或出现严重并发症, 甚至导致死亡。同时也使得治疗更为复杂, 疗效更差。所以, 布鲁杆菌病的早期确诊显得尤为重要。如果未及时、正确的鉴定出布鲁杆菌, 而单纯依据经验用药, 虽可暂时缓解患者发热等症状, 但实质上是延误了患者正规治疗的最佳时机, 导致疾病向慢性方向发展, 甚至遗留不可逆的器质性损害。

人苍白杆菌在自然界分布广泛, 旧称CDC vd群, 为革兰阴性需氧菌, 但在临床较为少见, 最早由Appelbaum等^[1]报道了1例人苍白杆菌引起胰腺脓肿的病例, 其后陆续有文献报道^[2-4]。目前, 多数学者认为人苍白杆菌是一类条件致病菌, 其感染往往与患者局部或全身免疫功能低下有关, 但目前有关免疫功能正常感染人群苍白杆菌而致败血症的报道亦不少见^[5]。

国外学者根据人苍白杆菌16s rRNA基因序列分析, 将其归属于Proteobacteria类细菌下的 α -2亚类中, 其中布鲁杆菌和人苍白杆菌关系最为密切^[6]。有国外学者报道, 某患者手术采集的标本中鉴定出1株布鲁杆菌属菌株, 该患者先前两次的血培养报告为人苍白杆菌, 经rRNA测序后, 所有分离株均鉴定为布鲁杆菌属, 且布鲁杆菌和人苍白杆菌在核苷酸序列上存在高度的同源性^[7]。国内亦有学者对1株分离鉴定的人苍白杆菌进行16S rRNA基因的部分核苷酸序列(约900 bp)分析测定, 发现人苍白杆菌分离株与人苍白杆菌标准株和羊种布鲁杆菌的同源程度大于98%^[8-9]。由于16S rRNA基因序列变化非常缓慢, 具有保守性和存在的普遍性, 故16S rRNA基因序列分析的应用性极高, 可以用来标记生物的进化距离和亲缘关系, 现已逐步成为微生物检测和分类鉴定的一种强有力工具^[10]。

那么, 此例患者是否为布鲁杆菌和人苍白杆菌的重叠感染, 还是存在临床上菌种的误诊? 目前已知, 布鲁杆菌的生长速度缓慢, 初代分离培养对营养要求较高, 绵羊布鲁杆菌及牛布鲁杆菌在初代分离时, 需在含5%~10% CO₂环境下培养, 其他布鲁杆菌可在大气条件下进行培养, 且生长中需要硫胺、烟酸和生物素。而人苍白杆菌临床表现无特异性, 主要依靠细菌培养鉴定确诊, 其培养条件没有特殊要求。该例患者血培养产物经美国BD公司PHOENIX100全自动细菌鉴定仪鉴定为“人苍白杆菌”, 药敏试验结果显示其对左氧氟沙星、头孢哌酮、哌拉西林、头孢哌酮/舒巴

坦、头孢吡肟、头孢噻肟、环丙沙星、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦敏感; 对阿米卡星、头孢呋辛、庆大霉素、氨苄西林/舒巴坦、复方新诺明、氨基糖甙类、酶抑制剂复合制剂等 β 内酰胺类抗菌药物均有很强的耐药性^[11-13], 这与本例药敏结果不完全相符。

结合本例临床患者, 先予以正规的布鲁杆菌病的病原治疗方案(利福平联合多西环素), 血培养结果回报培养出人苍白杆菌后, 根据药敏结果调整用药后, 目前临床症状消失, 已无发热, 基本恢复健康状态, 复查布鲁杆菌病血清凝集实验和血培养均为阴性。虽然本例患者血培养出的人苍白杆菌并未行16S rRNA测序, 但布鲁杆菌和人苍白杆菌的错误诊断不能完全排除, 两者的亲缘关系到底有多大, 仍需进一步研究与探讨, 而临床中似乎需要一种更为敏感、特异的遗传学方法去鉴别。

参考文献

- 1 Appelbaum PC, Campbell DB. Pancreatic abscess associated with aehrobacter group Vd biovar 1. J Clin Micmbiol,1980,12(2):282-283.
- 2 Chang HJ, christenson JC, Paria AT, et al. Ochrobactrum anthropi meningitisin pediatric pericardial allograft transplant recipients. J Infect Dis,1996,173(3):656-660.
- 3 Alnor D, Frimodt-Moller N, Espersen F, et al. Infections with the unusual human pathogens Agrobacterium species and Ochrobactrum anthropi. Clin Infect Dis,1994,18(6):914-920.
- 4 Kettaneh, A, Weill FX, Poilane I, et al. Septic shock caused by Ochrobactrum anthropi in an otherwise healthy host. J Clin Microbiol,2003,41(3):1339-1341.
- 5 辛海光, 赵书民, 王俊学, 等. 人苍白杆菌致免疫功能正常人败血症2例报道. 中国感染与化疗杂志,2008,8(3):230-231.
- 6 Cloeckeaert A, Tibor A, Zygmunt MS. Brucella outer membrane lipoproteins share antigenic determinants with bacteria of the family Rhizobiaceae. Clin Diagn Lab Immunol,1999,6(4):627-629.
- 7 Horvat RT, El Atrouni W, Hammoud K, et al. Ribosomal RNA sequence analysis of Brucella infection misidentified as Ochrobactrum anthropi infection. J Clin Microbiol,2011,49(3):1165-1168.
- 8 黄华, 徐传彬, 高国全, 等. 人苍白杆菌深圳分离株16S rRNA基因部分核苷酸序列分析. 国际检验医学杂志,2006,27(7):577-579.
- 9 黄华, 彭常军, 李彬, 等. 人苍白杆菌分离株部分生物学性状的研究. 中华检验医学杂志,2005,28(10):1022-1024.
- 10 杨霞, 陈陆, 王川庆. 16S rRNA基因序列分析技术在细菌分类应用的研究进展. 西北农林科技大学学报,2008,36(2):56-59.
- 11 周华, 凌丽燕, 杨青, 等. 人苍白杆菌耐药性及AmpC酶研究. 中华检验医学杂志,2005,4(28):378-380.
- 12 耿穗娜, 牟成惠, 赖福才, 等. 血培养分离出人苍白杆菌1例报告. 第一军医大学学报,2003,23(1):49.
- 13 黄华, 彭常军. 人类苍白杆菌致脑膜炎一例. 中华医学检验杂志, 1999,22(4):241.

(收稿日期: 2012-10-11)

(本文编辑: 孙荣华)