

糖尿病合并细菌性肝脓肿与布鲁菌病一例

姜敏¹ 谢松松² 张鹏飞¹ 左维泽²

【摘要】目的 提高医务工作者对非典型布鲁菌病的认识。**方法** 分析1例布鲁菌病合并肝脓肿及初发糖尿病患者的诊疗过程,并结合相关文献进行复习。**结果** 1例66岁老年男性布鲁菌病合并肝脓肿及2型糖尿病患者,予以综合抗感染治疗,引流肝脓肿及降糖对症治疗,患者体温正常,布鲁菌病及肝脓肿病情好转后出院,后期随访疗效显著。**结论** 及时确诊及规范治疗是控制布鲁菌病、肝脓肿病情及预后的关键。

【关键词】 布鲁菌病; 糖尿病; 肝脓肿; 多重感染

A case of diabetes mellitus with bacterial liver abscess and brucellosis Jiang Min¹, Xie Songsong², Zhang Pengfei¹, Zuo Weize². ¹Shihezi University School Of Medicine Internal Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region 832000, China; ²Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Medical College Shihezi University, Xinjiang Uygur Autonomous Region 832000, China
Corresponding author: Zuo Weize, Email: zzw0604@qq.com

【Abstract】Objective To improve the awareness of atypical brucellosis. **Methods** The diagnosis and treatment of one case of brucellosis with hepatic abscess and initial diabetes were analyzed and reviewed with relevant literature. **Results** A 66-year-old male patients with brucellosis combined with hepatic abscess and type 2 diabetes was treated, after comprehensive anti-infection treatment, drainage of liver abscess and hypoglycemic symptomatic therapy, the body temperature returned to normal, brucellosis and liver abscess improved, and he was discharged from hospital. **Conclusion** Timely diagnosis and standard treatment are the key to control brucellosis and hepatic abscess.

【Key words】 Brucellosis; Diabetic; Hepatic abscess; Multiple infection

布鲁菌病为布鲁杆菌感染所致,羊布鲁杆菌对人最具有致病性和侵袭力,该病主要经皮肤及黏膜接触传播。人感染布鲁杆菌后,临床症状不具有特异性,主要表现为发热、多汗、肝脾肿大、全身无力、关节及肌肉疼痛等(主要侵犯大关节:肩、肘、腕、髌、膝关节),疼痛呈游走性,严重者可导致关节的生理活动异常。布鲁菌病的临床症状可表现单一,仅为局部脓肿;或表现复杂,为多脏器及系统同时受累,但合并肝脓肿少见。布鲁菌病不会自行痊愈或转变成慢性病。

一、病例摘要

1. 患者,男性、66岁,维吾尔族,牧民,因“发热、尿频、尿痛1周,双下肢疼痛3 d”于2017年10月8日收入石河子大学医学院第一附属医院感染科,发病前有病羊接触

史。患者入院前1周无明显诱因出现发热,体温最高达约38.0℃,未用药,体温可自行下降,伴尿频、尿痛不适,无腰痛。起初未在意,入院前2日晨起后开始出现双下肢疼痛,且发热、尿痛渐加重,近5个月体重减轻23 kg,于发病当日于石河子人民医院住院治疗,查血常规:白细胞: $22.38 \times 10^9/L$,中性粒细胞: 90.4%,淋巴细胞: 5.8%,血红蛋白: 113 g/L,血小板计数: $532 \times 10^9/L$,降钙素原: 0.76 ng/ml;尿常规:白细胞: 45.60,红细胞: 46.30,潜血3+;生化指标:白蛋白: 22.44 g/L,碱性磷酸酶: 154.0 U/L,谷氨酰转肽酶: 60.0 U/L,血钾: 3.66 mmol/L;血凝分析:血浆凝血酶原时间: 16.10 s,甲型、乙型、丙型、肝炎病毒定量分析、梅毒相关指标、抗-HIV均为阴性。予以对症治疗(具体用药不详),2017年10月8日新疆维吾尔自治区第六人民医院检验科回报,虎红平板凝集反应:阳性,标准试管凝集试验: 1/100,故确诊为布鲁菌病,建议转入本院诊治。故收入本院感染科。既往否认高血压、糖尿病、冠心病等病史,否认肝炎、结核等传染病病史,否认输血史,否认手术外伤史,否认食物药物过敏史。

2. 入院体格检查:体温: 38.0℃,心率: 90次/min,呼

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.01.017

基金项目:石河子大学2017年度资助支持校级科研立项项目(No. ZZZC201718A)

作者单位: 832000 新疆维吾尔自治区,石河子大学医学院内科学¹; 832000 新疆维吾尔自治区,石河子大学医学院第一附属医院感染科²

通信作者: 左维泽, Email: zzw0604@qq.com

吸: 22次/min, 血压: 120/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清、精神可、贫血貌, 全身皮肤黏膜无黄染, 全身淋巴结无肿大, 颜面无浮肿, 睑结膜苍白, 口唇无发绀, 咽部无充血, 双侧扁桃体无肿大; 双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿啰音; 心律齐, 未闻及杂音, 腹部平软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾未触及肿大, 生理反射存在, 病理征未引出, 双下肢无浮肿。

3. 辅助检查: 2017年10月9日: 血常规: 白细胞: 15.2×10^9 , 血红蛋白: 112 g/L, 血小板计数: 410×10^9 /L, 红细胞计数: 3.77×10^{12} /L, 中性粒细胞计数: 12.8×10^9 /L, 中性粒细胞百分比: 84.2%, 淋巴细胞百分比: 8.5%。C-反应蛋白: 117.8 mg/L。红细胞沉降率: 27 mm/h。血凝分析: 凝血酶原时间: 14.7 s, 凝血酶原比率: 1.24, 国际标准化比值 (international normalised ratios, INR): 1.23, 纤维蛋白原: 4.16 g/L, D二聚体 > 4 $\mu\text{g/ml}$ 。25羟维生素D: 28.13 nmol/L; 肝肾功能指标: 总蛋白: 24.9 g/L, 白蛋白: 24.9 g/L, 白蛋白/球蛋白: 0.7, 天门冬氨酸氨基转移酶: 58 U/L, 葡萄糖: 13.18 mmol/L, 肌酐: 50.7 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸96 $\mu\text{mol/L}$, 尿素: 3.02 $\mu\text{mol/L}$ 。电解质: 钠: 128 mmol/L, 氯: 95 mmol/L, 钙: 1.86 mmol/L, 镁: 0.72 mmol/L。糖化血红蛋白: 9.02%。

心肌酶学未见异常。腹部彩超: ①肝左内叶异常不均质低回声 (7.8 cm \times 6.2 cm), 建议进一步检查; ②胆囊壁厚, 胆囊壁胆固醇结晶, 胆囊内异常强回声, 考虑结石。泌尿系常规超声: ①左肾囊肿; ②前列腺增生伴钙化灶。上腹部平扫 + 增强CT (图1): ①考虑肝左内叶内肝脓肿; ②副脾。

2017年10月11日~14日: 尿常规提示尿糖、潜血及白细胞增多。

2017年10月16日: 穿刺液一般细菌培养及鉴定: 肺炎克雷伯菌。尿一般细菌培养及鉴定: 无细菌生长。肝脏超声: 肝内异常不均质低回声 (7.6 cm \times 6.6 cm), 考虑肝脓肿治疗后该变 (内见引流管)。

2017年10月20日: 穿刺液一般细菌培养及鉴定: 大肠埃希菌。

2017年10月22日: 肝肾功能指标: 白蛋白: 26.3 g/L, 白蛋白/球蛋白: 0.7, 肌酐: 45.1 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸: 150 $\mu\text{mol/L}$, 经治疗后尿常规无异常。

2017年10月24日~2017年12月13日间断复查肝脏超声示肝脓肿进行性减小。

2018年2月26日肝脏超声: 肝内异常不均质低回声-考虑肝脓肿治疗后。

二、诊疗经过

1. 入院诊断: “布鲁菌病、泌尿道感染? 贫血、低蛋白血症”。

2017年10月8日患者发热, 有尿频、尿痛及双下肢疼

痛, 予以左氧氟沙星 (0.4 g, 静脉滴注、1次/d) 抗感染对症治疗, 患者血红蛋白、白蛋白偏低, 考虑由疾病消耗所致, 予以“养血饮口服液”及“水解蛋白口服液”对症治疗, 并予以电磁波对症治疗缓解双下肢疼痛。

10月9日患者无发热、无双下肢疼痛, 仍有尿频、尿痛, 患者血象较前有所下降, 但仍偏高, 红细胞沉降率及C-反应蛋白高, 符合“布鲁菌病”表现, 肝功能无明显异常, 开始利福平胶囊 (0.5 g, 口服1次/d), 多西环素片 (0.1 g, 口服2次/d) 抗布鲁杆菌感染治疗; 患者明显多饮、多食及三多一少症状, 入院后检测血糖及糖化血红蛋白显著偏高, 确诊为“糖尿病”, 予以甘精胰岛素14 U、1次/d皮下注射, 门冬胰岛素30注射液早、中、晚各8 U餐时皮下注射降糖处理。多次尿常规提示白细胞, 潜血, 且有尿频、尿痛症状, 考虑存在“泌尿系感染”, 经验性使用“左氧氟沙星”后, 患者症状消失, 复查尿常规指标正常。根据上腹部增强CT结果, 确诊为“肝脓肿”。

10月13日超声引导下肝脓肿穿刺置管引流术, 引流液体300 ml, 穿刺液送检并行药敏试验。

10月16日患者无发热、无尿频、尿痛, 无双下肢疼痛, 一般症状好转, 肝脏引流管通畅, 术后至今共引流液体900 ml, 穿刺部位无不适。尿一般细菌培养及鉴定无异常, 穿刺液一般细菌培养及鉴定: 肺炎克雷伯菌, 对目前使用的“左氧氟沙星”敏感, 可继续目前抗感染、抗布鲁菌病、降糖对症治疗方案, 肝脏彩色多普勒超声未见肝脓肿明显减小, 继续引流。

10月20日患者未诉不适, 近3日引流液体共约100 ml, 穿刺液一般细菌培养及鉴定: 大肠埃希菌, 对左氧氟沙星敏感, 继续维持治疗。

10月22日患者无不适, 复查血常规, 白细胞计数正常, C-反应蛋白明显下降, 尿常规正常, 肝肾功能无明显异常, 停用左氧氟沙星注射液。

10月26日患者病情明显好转, 近两日引流液体5 ml。引流液明显减少, 办理出院。嘱患者①口服利福平胶囊 (0.5 g, 口服1次/d), 多西环素片 (0.1 g, 口服2次/d) 抗布鲁杆菌感染治疗, 疗程6周, 服药3周时复查肝肾功能, 6周后随诊。②调节饮食, 控制血糖, 甘精胰岛素14 U、1次/d皮下注射, 门冬胰岛素30注射液早、中、晚各8 U餐时皮下注射降糖处理, 定期监测血糖, 内分泌科门诊随诊, 根据血糖水平调整胰岛素用量。③注意引流管护理, 避免脱落, 根据引流情况1~2周复查肝脏彩色多普勒超声。患者随诊2个月后, 脓肿直径约为2.0 cm, 故拔管, 继续随诊2个月, 疗效较好 (见图2)。

出院诊断: ①布鲁菌病; ②肝脓肿; ③糖尿病; ④泌尿道感染; ⑤贫血; ⑥低蛋白血症。

讨论 本例患者有病羊接触史, 且有发热及双下肢疼痛

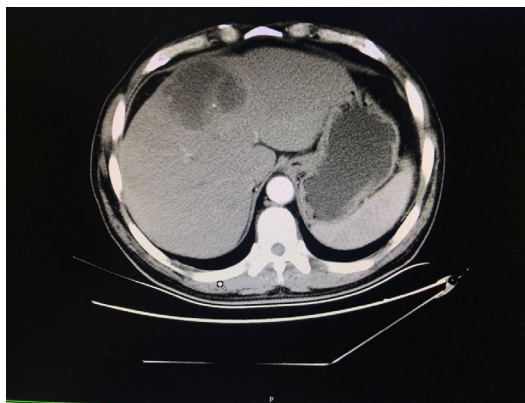


图1 本例患者腹部CT

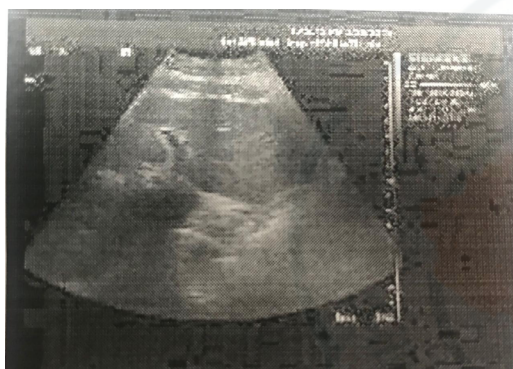


图2 本例患者腹部超声

疼痛症状,应高度怀疑布鲁菌病,完善虎红平板凝集反应、标准试管凝集试验后,根据《布鲁氏菌病诊疗专家共识》^[1]中诊断标准确诊为布鲁菌病。布鲁菌病实验室检查血常规白细胞计数多正常或偏低,淋巴细胞相对增多,有时可出现异常淋巴细胞,少数病例红细胞、血小板减少^[1]。本例患者白细胞升高明显,与其泌尿道感染、肝脓肿有关。

本病例患者通过此次检查,首次确诊糖尿病,糖尿病患者免疫功能与健康人相比较低^[2],并发感染临床多见,糖尿病患者发生肝脓肿为糖尿病的一种感染性并发症,糖尿病患者罹患肝脓肿风险为健康人群的3倍以上,而克雷伯杆菌易在此类人群引起肝脓肿是高风险性的重要原因^[3],若未能早期诊治,则可导致疾病加重,造成全身化脓性迁移性病灶如肺脓肿和败血症等,更严重则导致残疾或死亡^[4]。本病例患者伴有肝脓肿,考虑与血糖控制差有关。许建新等^[5]对糖尿病合并肝脓肿的80例患者进行分析得出结论:糖尿病合并肝脓肿患者的主要表现为发热、腹痛和贫血等,肝脏脓肿为(9.8±2.8)cm,革兰阴性菌63株(占78.8%),革兰阳性菌17株(占21.3%);其中肺炎克雷伯菌48例(占60%);80例患者肝脓肿穿刺液病原菌以革兰阴性菌为主,其中肺炎克雷伯菌为主要病原体。另有研究表明^[6],糖尿病合并肝脓肿患者除与单纯性肝脓

肿患者一致表现外,其特点为类似“疟疾”发作。首先畏寒、寒战10~30 min,持续高热(>39.5℃)数小时后,体温自行恢复正常伴大汗,常于午后发作1~2次,体征常无肝肿大及肝区叩击痛,临床易误诊为“疟疾”。糖尿病合并肝脓肿患者体征不明显,可能与糖尿病神经病变,导致感觉迟钝;脓肿距肝包膜远,肝包膜张力不高,患者反应性差有关^[7]。本病例患者无明显体征且首次穿刺液细菌培养为肺炎克雷伯杆菌,考虑与糖尿病有关。穿刺液第2次细菌培养为大肠埃希菌,相关研究^[8]表明有胆道病变或恶性病史的肝脓肿患者细菌培养多为大肠埃希菌。本病例患者经控制血糖及“左氧氟沙星”抗感染对症治疗肺炎克雷伯杆菌得到控制,因该患者合并胆道疾病,同时伴有大肠埃希菌感染,故肺炎克雷伯杆菌得到控制后,第二次细菌培养结果为大肠埃希菌。

布鲁菌病患者通常伴有全身性感染,而合并糖尿病患者炎症感染时间较未合并糖尿病患者长。为了解布鲁菌病合并糖尿病的病程,Yumuk等^[9]将布鲁杆菌感染模型用于链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠,发现羊布鲁杆菌感染在糖尿病大鼠中进行得更严重,糖尿病的严重程度影响患者预后。目前糖尿病合并布鲁菌病的报道较少,有报道^[10]指出2型糖尿病合并布鲁菌病的患者以双下肢疼痛为主要表现,可能会因其认识不足而误诊为糖尿病周围神经病变。故当遇到糖尿病伴游走性关节疼痛、双下肢疼痛时不能排除合并布鲁杆菌感染。Yumuk等^[9]经体外和体内实验,未发现羊布鲁杆菌和胰岛素有关,故糖尿病合并布鲁菌病患者的治疗首选胰岛素。

布鲁菌病合并肝脓肿者较为少见,其发生机制可能与布鲁杆菌导致的变态反应引起的一系列免疫损伤有关^[11]。作为胞内寄生菌,布鲁杆菌可抵抗嗜中性粒细胞的杀伤,在巨噬细胞内和“非专业”吞噬细胞内复制,并与宿主细胞保持持久的相互作用^[12]。布鲁杆菌进入人体后随淋巴循环到达全身淋巴结,继而吞噬细胞吞噬,若细菌未被吞噬细胞消灭,则大量繁殖而导致吞噬细胞破裂。细菌进入淋巴液和血液循环系统可导致菌血症,同时易在肝、脾、骨髓、淋巴结等单核-吞噬细胞系统中形成新的感染灶^[13]。迟发型变态反应可引起由上皮样细胞、巨细胞等组成的肉芽肿,在肝、脾、淋巴结和骨髓中均可发生类似病变,同时也可波及这些脏器的小血管及毛细血管,从而导致血管内膜炎、浆液性炎性反应以及坏死等,累及各个器官系统的变态反应而导致相应的临床症状^[14]。因此,本例患者穿刺液细菌培养不易检出布鲁杆菌。

肝脓肿是常见的化脓性疾病,其中细菌性肝脓肿最常见,西方国家主要致病菌是大肠埃希菌,而亚洲国家是肺炎克雷伯杆菌^[15]。尽管抗菌药物难以进入脓腔,但抗菌治疗仍是重要的治疗手段,国外文献^[16]指出,静脉滴注3周抗

菌药物后口服1~2周抗菌药物,亦可静脉输注2周抗菌药物后口服3周抗菌药物,即可达到抗菌治疗目的。我国细菌性肝脓肿主要为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,对其他细菌所致的肝脓肿合并布鲁菌病患者,在抗布鲁菌病治疗的同时经验性用药,在穿刺液细菌培养及药敏试验结果确定后再针对性用药,防止延误病情。目前对于直径较大的脓肿采取经皮穿刺引流或外科手术切开引流仍具有较大争议^[17-18]。有研究认为直径>7.3 cm的肝脓肿应考虑外科手术切开引流,因穿刺引流效果不佳^[19]。另有相关文献^[20]表明,脓肿直径3~5 cm可穿刺抽脓,脓肿直径超过5 cm或老体弱、全身状态差而无法耐受手术患者可置管引流。肝脓肿较大时,应在积极抗感染对症治疗的基础上,根据患者具体情况选择最合适的穿刺方式。

参 考 文 献

- [1] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. 中华传染病杂志,2017(12):705-710.
- [2] Hohlbrugger G, Riedl C. Non-bacterial cystitis[J]. Curr Opin Urol,2000,10(5):371-380.
- [3] Tsai FC, Huang YT, Chang LY, et al. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan[J]. Emerg Infect Dis,2008,14(10):1592-1600.
- [4] 盛正妍,顾鸣宇,黄云鸿,等. 糖尿病合并肝脓肿的临床特点和治疗[J]. 疑难病杂志,2003,2(05):263-265.
- [5] 许建新,纪明锁,任敬,等. 糖尿病患者细菌性肝脓肿的临床特征与病原菌分布[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(7):1546-1547.
- [6] 毕旭东,赵晶,王海龙,等. 糖尿病并发细菌性肝脓肿的治疗[J]. 中国现代医学杂志,2006,16(17):2694-2695.
- [7] 潘凡,熊日晖,潘晨,等. 110例细菌性肝脓肿的诊断和治疗分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(1):56-59.
- [8] Shelat VG, Chia CL, Yeo CS, et al. Pyogenic Liver Abscess: Does *Escherichia Coli* cause more adverse outcomes than *Klebsiella Pneumoniae*?[J]. World J Surg,2015,39(10):2535-2542.
- [9] Yumuk Z, Kucukbasmaci O, Buyukbaba Boral O, et al. The effects of streptozotocin-induced diabetes on brucellosis of rats[J]. FEMS Immunol Med Microbiol,2003,39(3):275-278.
- [10] 梁栋,孟海艳,唐全,等. 2型糖尿病合并布鲁氏菌病1例报告[J]. 山西医科大学学报,2015,46(9):944-945.
- [11] 周建伟,郭正印,李蓬. 布鲁氏菌病治疗现状分析[J]. 河南预防医学杂志,2018(05):340-344.
- [12] Dornand J, Gross A, Lafont V, et al. The innate immune response against *Brucella* in humans[J]. Vet Microbiol,2002,90(1-4):383-394.
- [13] 罗海光,郑贵专. 我国非疫区人布鲁菌病首例病例流行情况[J]. 职业与健康,2017(24):3441-3444.
- [14] Ozaras R, Celik AD, Demirel A. Acute hepatitis due to brucellosis in a laboratory technician[J]. Eur J Intern Med,2004,15(4):264.
- [15] Wang J, Yan Y, Xue X, et al. Comparison of pyogenic liver abscesses caused by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* and non-*Klebsiella pneumoniae* pathogens in Beijing: a retrospective analysis[J]. J Int Med Res,2013,41(4):1088-1097.
- [16] Nazir NT, Penfield JD, Hajjar V. Pyogenic liver abscess[J]. Cleve Clin J Med,2010,77(7):426-427.
- [17] 刘军廷,闫军. 超声引导经皮肝穿刺置管引流与腹腔镜手术引流治疗细菌性肝脓肿的疗效研究[J]. 中国卫生标准管理,2015,6(21):49-51.
- [18] 高越,曹军英,于馨,等. 超声引导下穿刺置管引流治疗肝脓肿的疗效分析[J]. 现代生物医学进展,2016,16(5):885-887.
- [19] Biskup E, Yang XY. Pyogenic hepatic abscess--Less is more. A review for general internists[J]. Praxis (Bern 1994),2015,104(20):1091-1095.
- [20] 章瑾,蒋天安. 超声引导穿刺置管引流术在肝脓肿治疗中的临床应用[J]. 中华临床感染病杂志,2009,2(2):114-115.

(收稿日期: 2018-09-03)

(本文编辑: 孙荣华)

姜敏,谢松松,张鹏飞,等. 糖尿病合并细菌性肝脓肿与布鲁菌病一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(1):85-88.

中 华 医 学 会