

· 病例报告 ·

妊娠期布鲁菌病一例并文献复习

冯铁柱¹ 岑枝梅² 王禄林³

【摘要】目的 提高临床医务人员对妊娠期布鲁菌病的认识。**方法** 分析2019年11月呼和浩特市第二医院收治的1例妊娠期合并布鲁菌病孕妇诊治过程并复习相关文献。**结果** 孕妇仅有轻微乏力、游走性关节痛及腰痛,妊娠20周时虎红平板实验(RBPT)(+)和试管凝集实验(SAT)1:100(++++)。孕妇于30周发生先兆流产,行剖宫产分娩。产妇产后第2日出现发热,给予头孢曲松钠和左氧氟沙星静脉滴注,同时口服多西环素片及利福喷丁胶囊,7天后体温恢复正常,维持上述治疗20 d后改为口服多西环素片及利福喷丁胶囊治疗90 d后停用药物,随访患者6个月,布鲁菌病无复发。新生儿于分娩后第2天检测RBPT(+)和SAT 1:100(+++)。给予利福平及复方磺胺甲氧唑治疗60 d结束疗程,出生后第30天时检测RBPT(+),SAT 1:100(++),随访患儿6个月,无复发;生长发育正常,复查RBPT(+)和SAT(+)**结论** 妊娠期布鲁菌病可导致孕妇流产、早产及新生儿先天性布鲁菌病,应引起重视。

【关键词】 布鲁菌病;妊娠;先天性

A case of brucellosis in pregnancy and literature review Feng Tiezhu¹, Cen Zhimei², Wang Lulin³. ¹Department of Traditional Chinese and Western Medicine, ²Clinical Laboratory, ³Department of Obstetrics and Gynecology, Hohhot Second Hospital, Inner Mongolia Hohhot City, Hohhot 010031, China

Corresponding author: Cen Zhimei, Email: czm201312@163.com

【Abstract】Objective To improve the awareness of brucellosis in pregnancy among clinical medical staff. **Methods** The treatment process of a pregnant woman with brucellosis during pregnancy enrolled in Hohhot Second Hospital on December, 2019 was analyzed, while the relevant literatures were reviewed. **Results** This pregnant women occurred only slight fatigue, migratory joint pain and low back pain, with rose bengal plate agglutination test (RBPT) (+) and serum agglutination test (SAT) 1:100 (++++). This case had threatened abortion at the 30th week and delivered by caesarean section. The patient developed fever on the second day after delivery, and was given intravenous drip of ceftriaxone sodium and levofloxacin, and oral doxycycline tablets and rifampine capsules. After 7 days, the body temperature of the case returned to normal. After maintaining the above treatment for 20 days, oral doxycycline tablets and rifampine capsules were applied for 90 days and then suspended. The case was followed up for 6 months, without recurrence of brucellosis. The newborn was examined for RBPT (+) and SAT 1:100 (++) on the second day after delivery. After treatment with rifampicin and compound sulfamethoxazole for 60 days, the course of treatment ended. RBPT (+) and SAT 1:100 (++) were examined on the 30th day after birth. The child was followed up for 6 months, with no recurrence and normal growth, both RBPT and SAT showed (+). **Conclusions** Brucellosis during pregnancy could lead to serious adverse consequences such as abortion, premature delivery and neonatal congenital brucellosis, which should be paid more attention.

【Key words】 Brucellosis; Pregnancy; Congenital

布鲁菌病是由布鲁杆菌感染引起的动物源性传染病,主要临床表现为发热、多汗、乏力、关节疼痛、腰痛、肝脾及淋巴结肿大。传播途径一般为皮肤黏膜密切接触、消化道和呼吸道等。布鲁菌病的传染源一般为羊、牛等哺乳动物,人作为传染源,由母婴垂直传染给胎儿引起先天性

布鲁菌病少见。现就内蒙古呼和浩特市第二医院收治的1例妊娠期感染布鲁菌病患者发生先兆流产,新生儿患先天性布鲁菌病的资料报道如下。

一、病例资料

1. 一般资料:患者,女性、39岁,农民。因妊娠30周、患布鲁菌病10周,下腹痛2 h于2019年11月10日入本院妇产科住院治疗。患者于妊娠20周时因其配偶患布鲁菌病,该患者体检发现布鲁菌病免疫学指标阳性,仅有轻微乏力、游走性关节痛及腰痛,无发热、寒战、多汗,孕妇拒绝接受布鲁菌病治疗。于本次入院2 h前无诱因出现下腹

部疼痛、阴道少量出血急诊入院。患者有羊密切接触史，家庭中共有4人均患有布鲁菌病。既往体健，无遗传性疾病家族史。

2. 体格检查：体温36.7℃，脉搏80次/min，呼吸19次/min，血压120/80 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）。意识清、精神较好，无贫血貌、皮肤巩膜无黄染，浅表淋巴结未触及。心脏相对浊音界正常，各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹部膨隆，腹肌无紧张，全腹无压痛和反跳痛，肝脾及胆囊未触及，移动性浊音阴性，肠鸣音3~5次/min，双侧肾区叩击痛阴性。四肢关节无红肿，脊椎诸棘突无压痛。妇科查体：有轻微宫缩，阴道少量出血。

3. 辅助检查：（1）实验室检查：血常规、肝肾功能、血糖、国际标准化比值（international normalised ratios, INR）、纤维蛋白原、超敏C-反应蛋白（high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP）和降钙素原，见表1。孕妇于妊娠20周时布鲁菌病免疫学检查：虎红平板实验（rose bengal plate agglutination test, RBPT）（+）和试管凝集实验（serum agglutination test, SAT）1：100（++++）。

（2）心电图检查：未见异常。

（3）彩色多普勒超声：肝脏、胆囊、脾脏、胰腺、肾脏均未见异常。中期妊娠，胎盘低置，胎盘后非均质结构（考虑胎盘后血肿）。单活胎，双顶径约6.5 cm，胎心音102次/min，胎儿横位。

二、诊疗经过

入院诊断：①妊娠30周，先兆流产；②布鲁菌病。入院后因患者宫缩加重，行剖腹产，术中顺利，出血量较少。孕妇于剖腹产术后第2天无诱因出现发热，体温最高39℃，

无寒战，无关节痛、腰痛、腹痛及头痛，无多汗。腹部查体：手术切口无红肿及分泌物，腹部无肌紧张、压痛及反跳痛，宫缩好，阴道出血量少。完善实验室检查：血常规、血糖、INR、纤维蛋白原、hs-CRP、降钙素原以及布鲁菌病免疫学检查，见表1。入院第2天发热时做血培养（需氧菌和厌氧菌）均为阴性。

产妇从剖腹产后第2天开始给予头孢曲松钠（2 g/次、1次/d）静脉滴注；左氧氟沙星（0.4 g/次、1次/d）静脉滴注；口服多西环素片（0.1 g/次、2次/d）及利福喷丁胶囊（0.3 g/次、1次/d）。3天后患者体温逐渐下降，7天后体温恢复正常。头孢曲松钠及左氧氟沙星注射液持续静脉滴注20 d，随后继续口服多西环素片及利福喷丁胶囊治疗90 d后停用药物，随访患者6个月，无自觉症状，病情无复发。

胎儿出生后至随访结束无发热。查体：新生儿体重2.8 kg，发育正常，精神尚可，进食较好，无贫血貌，皮肤巩膜无黄染，浅表淋巴结未触及。胸廓无畸形，双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音。心脏相对浊音界不大，未闻及杂音。腹部平坦，无肌紧张，无压痛及反跳痛，肝脏于肋下约1.5 cm可触及，质地软，脾脏未触及，移动性浊音阴性。新生儿出生后第5天血常规、布鲁菌病免疫学检查结果见表1。诊断：新生儿先天性布鲁菌病。给予利福平及小儿复方磺胺甲基异噁唑治疗60 d，患儿未出现明显的不良反应。出生后第30天查IgM 2.1 U/ml，IgG 28.10 U/ml，布鲁菌病免疫学检查RBPT（+），SAT 1：100（++）。随访患儿6个月，生长发育基本正常，复查RBPT（+）和SAT（+）。

出院诊断：布鲁菌病，孕2产2，剖腹产后，胎盘早剥，早产，新生儿先天性布鲁菌病。

表 1 妊娠期布鲁菌病孕妇及其新生儿实验室指标

指标	孕妇入院时	孕妇分娩后2 d	新生儿
白细胞（× 10 ⁹ /L）	7.2	7.62	16.12
中性粒细胞（× 10 ⁹ /L）	5.1	5.31	10.32
淋巴细胞（× 10 ⁹ /L）	1.9	2.13	5.26
红细胞（× 10 ¹² /L）	3.86	4.18	6.77
血小板（× 10 ⁹ /L）	267	216	228
尿素氮（mmol/L）	3.02	—	—
肌酐（μmol/L）	50.7	—	—
尿酸（μmol/L）	223	—	—
ALT（IU/L）	46.2	—	38.6
AST（IU/L）	29.7	—	40.1
总蛋白（g/L）	52.9	—	56.1
白蛋白（g/L）	40.9	—	41.2
总胆红素（μmol/L）	7.3	—	19.6
直接胆红素（μmol/L）	1.2	—	6.3
总胆汁酸（μmol/L）	2.9	—	6.8
INR	1.03	1.04	—
纤维蛋白原（g/L）	3.16	3.68	—
空腹血糖（mmol/L）	5.8	5.6	—
hsCRP（mg/L）	0.8	1.2	—
降钙素原（ng/L）	0.3	0.4	—
RBPT	+	—	+
SAT	+++	—	+++

注：ALT：丙氨酸氨基转移酶，AST：天门冬氨酸氨基转移酶，INR：国际标准化比值，hsCRP：超敏C-反应蛋白，RBPT：虎红平板实验，SAT：试管凝集实验。“—”表示无相关数据

讨论 我国布鲁菌病发病率自2000年开始呈快速上升趋势^[1], 感染者主要为接触牛羊、皮毛制品的人群, 牧场工作人员以及微生物实验室工作人员, 孕妇感染布鲁菌病引起新生儿先天性布鲁菌病者较少见。布鲁菌病根据病程分为急性和慢性布鲁菌病, 本例孕妇诊断为急性布鲁菌病。

布鲁菌病患者以发热、游走性关节痛、腰痛、多汗为主要临床表现。Zhe等^[2]对521例妊娠期布鲁菌病孕妇的荟萃分析研究显示, 发热(400例、76.8%)、关节痛/肿胀/关节痛(389例、74.7%)、出汗(382例、73.3%)、疲劳/乏力(262例、50.3%)和背痛(189例、36.3%)为最常见的临床症状。土耳其的一项对242例布鲁菌病孕妇的临床研究显示^[3], 布鲁菌病孕妇的临床表现还包括恶心呕吐、阴道出血、贫血、AST水平升高、脾肿大、超声检查显示羊水过少。

《布鲁菌病诊疗专家共识》^[4]未探讨妊娠期感染布鲁菌病对孕妇和胎儿的危害, 但孕妇患布鲁菌病对妊娠和胎儿会产生不良影响, 如自然流产、宫内胎儿死亡或新生儿感染。秘鲁一项自1970至2012年对101例妊娠期布鲁菌病的研究显示^[5], 27.7% (28/101) 患者先兆流产/早产, 12.8% (13/101) 自然流产, 13.9% (14/101) 早产, 其中1例产妇死于严重脓毒症。我国丹措吉等^[6]报告2例妊娠期合并布鲁菌病的孕妇, 1例足月妊娠, 但其胎儿出生2天后死亡; 另1例于妊娠6个月胎死于宫内。王文卿等^[7]报道1例早期妊娠合并布鲁菌病患者, 于妊娠6个月时流产。周建伟等^[8]报道2例妊娠期布鲁菌病孕妇, 1例于预产期患病, 未出现先兆性早产; 另1例于孕期26周患布鲁菌病, 因出现先兆流产而主动终止妊娠, 2例新生儿均未感染布鲁菌病。沙特阿拉伯的一项妊娠期合并布鲁菌病患者与健康孕妇的对比研究显示^[9], 妊娠期合并布鲁菌病是不良生殖结局的危险因素之一, 布鲁菌病孕妇的流产率和宫内胎儿病死率显著高于未患布鲁菌病的孕妇。Zhe等^[2]荟萃分析10个国家521例孕妇布鲁菌病的资料显示, 在32例有完整产科结局资料的病例中10例(31.3%)早产, 12例(37.5%)流产, 3例(9.4%)胎儿宫内死亡。土耳其一项对242例合并布鲁菌病孕妇的研究显示^[3], 早产、流产等产科并发症发生率为14.0% (34/242), 219例(90.5%)孕妇足月分娩。5例(2.1%)胎儿宫内死亡, 17例(7.0%)新生儿为低出生体重儿。一项沙特阿拉伯和加拿大学者的荟萃分析显示^[10]: 在几项大样本的临床研究中, 679例妊娠妇女中181例(26.6%)自然流产, 458例中19例胎儿宫内死亡(4.0%), 362例妊娠中44例(12.1%)早产儿和6例(1.7%)新生儿患有先天性布鲁菌病。一篇来自马其顿学者的报道^[11]显示, 5例妊娠期布鲁菌病孕妇中1例发生自然流产、1例胎儿宫内死亡、2例早产(1例双胎妊娠)和1例足月分娩。Bosilkovski等^[12]荟萃分析亦显示, 妊娠期合并布鲁菌病最常见且最严重的不良结局是产科结局, 表现为流产(2.5%~54.5%)、宫内胎儿死亡(0~20.6%)或早产(1.2%~28.6%)。

目前研究妊娠期合并布鲁菌病产生不良结局原因和机制的文献尚少。一项法国和英国学者的研究表明^[13], 布鲁杆菌能感染人滋养层细胞和绒毛外滋养层。一篇来自以色列

的文献显示^[14], 其报告的7例患者中1例出现绒毛膜羊膜炎, 2例出现子宫内膜炎。布鲁菌病为全身感染性疾病, 布鲁杆菌可感染绒毛膜、羊膜及子宫内层而引起炎症反应, 从而导致自然流产、宫内胎儿死亡等不良结局。

妊娠期合并布鲁菌病除可引起孕妇自然流产、胎儿宫内死亡、新生儿先天性感外, 先天性布鲁菌病患儿因免疫功能较差, 布鲁杆菌易播散, 可引起新生儿较严重的多脏器损害。Schneider-gol等^[15]报道1例患先天性布鲁菌病新生儿, 出生后发生严重的呼吸窘迫, 肺部影像学检查表现为肺叶实变和弥漫性间质浸润, 及时给予该婴儿复方新诺明、利福平等治疗后痊愈。而另一篇文献^[16]报道1例31周出生患先天性布鲁菌病的早产儿, 婴儿于出生后6 h出现严重呼吸窘迫和肝脾肿大等多脏器损害表现。Zhao^[17]报道1例妊娠期布鲁菌病患者于妊娠34周分娩的早产儿出生后诊断为先天性布鲁菌病, 该患儿血培养布鲁杆菌阳性, 患儿有发热、气短、肝脾肿大、血小板减少等多器官损害表现。一项系统性分析文献显示^[18], 44例新生儿中有20例(45%)出生后第1天血培养布鲁杆菌阳性; 通常表现为典型的细菌性贫血, 但2例婴儿确诊时并无症状, 有2例婴儿复发和7例死亡。一项来自科威特的报告显示^[19], 3例患有先天性布鲁菌病的新生儿中, 分别伴有新生儿高胆红素血症、败血症样改变和早产并合并呼吸窘迫。沙特阿拉伯学者报告1例19岁孕妇, 于妊娠29周时发生胎膜早破并早产, 新生儿出现发热、低血压、严重的呼吸抑制、白细胞计数升高^[20]。Xu等报道1例先天性布鲁菌病患儿伴有脑膜炎、高胆红素血症和肝功能不全^[21]。

妊娠期布鲁菌病抗菌治疗可显著降低不良结局的发生率。有研究显示^[22], 产前使用抗菌药物较不使用或不充分治疗更能防止流产的发生, 如产前使用复方新诺明或复方新诺明/利福平抗菌^[23]。Serda等研究显示^[24]: 早产和低出生体重可被视为布鲁菌病的妊娠结局, 头孢曲松/利福平联合用药是预防妊娠期布鲁菌病不良结局的最有效方法。另一项伊朗学者对19例布鲁菌病孕妇的研究显示^[25], 13例孕妇经过复方新诺明联合利福平治疗后, 流产显著减少, 其中仅4例(31.0%)发生流产。

本文报告的孕妇有羊密切接触史, 家庭成员多人患病, 2次布鲁菌病免疫学检查均为阳性, 明确诊断为布鲁菌病。患者妊娠30周时出现先兆性流产、胎膜早剥, 给予剖腹产术及时终止妊娠。新生儿于出生后2天行布鲁菌病免疫学检查RBPT和SAT均阳性, 符合布鲁菌病的诊断标准^[4]。该患儿除体重偏低外, 无其他发育异常, 无发热及其他脏器损害表现。出生后给予及时的抗菌治疗60 d, 随访6个月后, 患儿生长发育正常, 未见复发。该孕妇于妊娠20周时已确诊布鲁菌病, 但患者顾虑抗布鲁杆菌治疗会影响胎儿的生长发育, 未进行及时治疗, 是导致该例孕妇发生先兆流产和新生儿患先天性布鲁菌病的主要原因。

综上, 妊娠期感染布鲁菌病会引起严重后果, 如自然流产、胎儿宫内死亡、先天性布鲁菌病、新生儿多脏器损

害及死亡,甚至导致孕妇严重的败血症及死亡。对妊娠期合并布鲁菌病孕妇给予及时、全疗程的抗菌治疗可显著降低产科并发症以及先天性布鲁菌病的发生率,并且可降低新生儿布鲁菌病相关并发症的发生率和病死率。

参 考 文 献

- [1] 段毓姣,陈勇,孙华丽,等.布鲁菌病研究进展[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(2):105-109.
- [2] Zhe L, Dawei W, Yanjun L, et al. Different clinical manifestations of human brucellosis in pregnant women: A systematic scoping review of 521 cases from 10 countries[J]. Infect Drug Resist,2020,13(4): 1067-1079.
- [3] Asuman I, Hakan E, Nazif E, et al. Brucellosis in pregnancy: results of multicenter ID-IRI study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2019,38(7):1261-1268.
- [4] 《中华传染病杂志》编辑委员会.布鲁菌病诊疗专家共识[J].中华传染病志,2017,35(12):705-710.
- [5] Gustavo V, Miguel E, Guery D, et al. Brucellosis in pregnancy: clinical aspects and obstetric outcomes[J]. Int J Infect Dis,2015,38(7):95-100.
- [6] 丹措吉,格花措.妊娠合并布氏杆菌病二例报告及分析[J].中华妇产科志,2001,36(5):304.
- [7] 王文卿,郭正印,朱鑫,等.妇女妊娠早期合并布鲁菌病致流产1例调查报告[J].中华地方病杂志,2019,38(6):503-504.
- [8] 周建伟,郭正印,朱鑫,等.妊娠合并布鲁氏菌病2例调查报告[J].河南预防医学杂志,2017,28(2):159-160.
- [9] Malak AA, Isamme AF, Rawan AO, et al. Epidemiology of Brucellosis in Saudi Arabia[J]. Saudi Med J,2019,40(10):981-988.
- [10] Manal A, Kamal D, Robin F, et al. Consequences of brucellosis infection during pregnancy: A systematic review of the literature[J]. Int J Infect Dis,2018,73(6):18-26.
- [11] Bosilkovski M, Stojovski M, Siskova D, et al. Brucellosis in pregnancy: A case reports with different outcomes in an endemic region[J]. Acta Clin Croat,2020,59(2):338-343.
- [12] Bosilkovski M, Arapović J, Keramat F. Human brucellosis in pregnancy--an overview[J]. Bosn J Basic Med Sci,2020,20(4):415-422.
- [13] Karellen BG, Soledad MH, Pedro FS, et al. Infection by Brucella melitensis or Brucella papionis modifies essential physiological functions of human trophoblasts[J]. Cell Microbiol,2019,21(7): e13019.
- [14] Hackmon R, Bar-David J, Bashiri A, et al. Brucellosis in pregnancy[J]. Harefuah,1998,135(1-2):88.
- [15] Schneider-Gold C, Müllges W. Congenital brucellosis: a rare cause of respiratory distress in neonates[J]. Am J Perinatol,2007,24(7):409-412.
- [16] Dogan DG, Aslan M, Menekse E, et al. Congenital brucellosis: case report[J]. Ann Trop Paediatr,2010,30(3):229-231.
- [17] Zhao M, Huang F, Zhang A, et al. Congenital brucellosis in a Chinese preterm neonate: A case report[J]. J Int Med Res,2019,47(5):2296-2301.
- [18] Manal A, Kamal D, Hesham G, et al. Congenital brucellosis: A systematic review of the literature[J]. Vector Borne Zoonotic Dis,2018,18(8):393-403.
- [19] Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, et al. Neonatal brucellosis[J]. Eur J Pediatr,1988,147(5):520-522.
- [20] Mohzari YA, Alshuraim RA, Asdaq SMB, et al. Congenital brucellosis: A case report[J]. J Int Med Res,2020,48(12):300060520975576.
- [21] Xu D, Li X, Cheng B, et al. Congenital brucellosis: A case report[J]. Vector Borne Zoonotic Dis,2021,21(9):727-730.
- [22] Jaffar A, Ziad A. Pregnancy associated brucellosis[J]. Recent Pat Antiinfect Drug Discov,2013,8(1):47-50.
- [23] Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women[J]. Clin Infect Dis,2001,32(8):1172-1177.
- [24] Serda G, Selda A, Omer S, et al. Brucellosis in pregnancy[J]. Trop Doct,2011,41(2):82-84.
- [25] Mohammad RHR, Masomeh B, Nesa A, et al. Outcomes of 19 pregnant women with brucellosis in Babol, northern Iran[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg,2011,105(9):540-542.

(收稿日期: 2020-10-27)

(本文编辑: 孙荣华)

冯铁柱,岑枝梅,王禄林.妊娠期布鲁菌病一例并文献复习[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2021,15(5):356-359.