

布鲁氏菌病患者单一感染与混合感染的临床特征分析

罗燕

(云南省西双版纳州勐海县人民医院 药剂科 勐海 666200)

【摘要】目的 本文通过回顾性分析布鲁氏菌病单一感染和混合感染患者的流行病学信息总结感染的临床特征差异,旨在为临床诊断与治疗提供参考依据。方法 通过医院his系统收集222例确诊布鲁氏菌病住院患者的病历资料包括入院患者基本信息(姓名、性别、年龄、户籍、民族),病史资料(主诉、既往史、现病史、过敏史、用药史、接触史),体温单,病程记录,实验室检查,出院小结。针对有无合并其它病原体感染,分为单一感染组及混合感染组两组,分别为146例及76例,分析并对比两组的临床特征,采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。结果 与单一感染组比较,混合感染组年龄、血压、显著升高,转归率显著降低;临床表现特征显示,混合感染组咳嗽发生率显著高于单一感染组;实验室指标显示,混合感染组的谷氨酰转肽酶、肌酐、C反应蛋白、白介素-6及中性粒细胞百分比、中性粒细胞计数显著高于单一感染组;混合感染组淋巴细胞、嗜酸性粒细胞百分比显著低于单一感染组。结论 布鲁氏菌病混合感染患者较单一感染患者炎症反应更强烈,器官受损更严重,合并并发症风险增加,病程更长。

【关键词】布鲁氏菌;单一感染;混合感染;临床特征

Analysis of clinical characteristics of single infection and mixed infection in patients with brucellosis

Luo Yan

(Department of Pharmacy, Menghai County People's Hospital, Xishuangbanna Prefecture, Yunnan Province, Menghai 666200)

[Abstract] Purpose This article summarizes the differences in clinical characteristics of infection by retrospectively analyzing the epidemiological information of patients with single infection and mixed infection with brucellosis, aiming to provide a reference for clinical diagnosis and treatment. Methods The medical records of 222 confirmed inpatients with brucellosis were collected through the hospital's His system, including basic information of admitted patients(name, gender, age, household registration, ethnicity), medical history data (chief complaint, past history, current history, allergy history, medication history, contact history), body temperature sheets, disease course records, laboratory tests, and discharge summary. Based on whether there were infections with other pathogens, they were divided into two groups: a single infection group and a mixed infection group, with 146 cases and 76 cases respectively. The clinical characteristics of the two groups were analyzed and compared, and SPSS 22.0 software was used to perform statistical analysis on the data. Results Compared with the single-infection group, the age, blood pressure, and prognosis rate of the mixed-infection group were significantly higher, and the outcome rate was significantly lower. The clinical performance characteristics showed that the cough incidence rate in the mixed-infection group was significantly higher than that of the single-infection group. Laboratory indicators showed that glutamyl transpeptidase, creatinine, C-reactive protein, interleukin-6, neutrophil percentage, and neutrophil count in the mixed-infection group were significantly higher than those in the single-infection group. The percentages of lymphocytes and eosinophils in the mixed-infection group were significantly lower than those in the single-infection group. Conclusion Patients with mixed infection of brucellosis have stronger inflammatory response, more severe organ damage, increased risk of complications and longer course of disease than patients with single infection.

[Key words] Brucella; single infection; mixed infection; clinical characteristics

布鲁氏菌病 (Brucellosis) 简称布病, 由布鲁氏菌感染引起的人畜共患传染病, 按乙类传染病进行管理^[1]。布病在全球范围内广泛分布, 全球每年布病新发病例数约为160-210万例^[2]。我国布病的发病率呈持续上升趋势, 2023年新增病例约7万例, 疫情分布呈现由北方传统疫区向周边邻近区域扩散, 同时在南方地区出现跳跃性扩散的总体趋势^[3]。布病主要通过接触感染动物及其污染的制品传播, 以寒战、发热、乏力、多汗、肌肉关节痛、肝脾肿大为主要临床表现, 且缺乏特异性, 容易误诊、漏诊, ^[4]。部分布病患者在感染过程中可同时合并其他病原体 (如细菌、病毒、真菌等), 形成混合感染, 其症状常与布病本身症状重叠或相互影响, 增加了疾病的复杂性和诊疗难度, 导致病程延长, 预后不良。本研究将对单一感染与混合感染的布病患者的临床资料进行分析, 有助于提高临床对混合感染的认知与识别, 为临床早期诊断及优化诊疗策略、提高预后提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

基于昆明市第三人民医院 his 系统, 回顾性收集 2024 年 1 月 1 日-12 月 31 日期间, 感染二科、结核科、呼吸科、外科诊断为布鲁氏菌病的 222 例住院患者的病历资料, 收集人口学信息及临床表现 (民族、户籍、职业、性别、年龄、身高、体重、血压、体温、病程、症状、接触史、合并感染、生活习惯), 实验室检查指标 (AST (谷草转氨酶)、ALT (谷丙转氨酶)、GGT (谷氨酰转肽酶)、ALP (碱性磷酸酶)、IL-6 (白介素-6)、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、血小板、红细胞、C 反应蛋白、纤维蛋白原、补体、白细胞、中心粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、嗜碱性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比、中心粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、嗜碱性粒细胞计数、嗜酸性粒细胞计数), 经昆明市第三人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳排标准

纳入标准 (1) 临床资料完整; (2) 符合布鲁氏菌病诊断标准 (WS 269-2019)^[5]; (3) 明确合并其它病原体感染

的 (细菌、病毒、真菌) 病例。排除标准 (1) 关键信息缺失; (2) 重复住院仅保留首次入院记录。按是否存在混合感染分组: (1) 单一感染组: 仅证实布鲁氏菌感染; (2) 混合感染组: 除布鲁氏菌外, 同时满足以下任一证据的其它病原体感染: 培养阳性、核酸/测序阳性、抗原阳性或符合指南的血清学阳性并结合临床。通过排纳标准得到单一感染组 146 (65.8%) 例, 混合感染组 76 (34.2%) 例, 混合感染病原体包含 (1) 细菌 (支原体、葡萄球菌、结核杆菌、梅毒), 病毒 (乙肝、EB、流感、新冠), 真菌 (白色念珠菌、耶氏肺孢子虫)。

1.3 统计学方法

通过 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 T 检验, 计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 人口学基本特征

指标	单一感染组	混合感染组	χ^2	P 值
性别			0.011	0.915
男	95	50		
女	51	26		
年龄	48.24 ± 16.63	55.36 ± 9.91		0.001
BMI	21.87 ± 3.49	22.44 ± 3.48		0.249
收缩压	112.18 ± 15.59	117.57 ± 16.29		0.017
舒张压	72.01 ± 10.12	75.64 ± 10.73		0.014
体温	37.68 ± 1.31	37.74 ± 1.22		0.741
病程	103.19 ± 138.47	126.62 ± 167.91		0.279
入院天数	12.73 ± 5.41	14.11 ± 6.71		0.014
吸烟	47	25	0.002	0.946
喝酒	32	21	0.611	0.434
接触史			0.592	0.442
羊、牛、猪	138	69		
未接触	8	7		

表 2 单一感染组和混合感染组的临床表现特征

临床表现	单一感染 (n=146)	混合感染 (n=76)	X ²	P 值
发热	有	90	0.001	0.977
	无	56		
腰背痛	有	89	0.004	0.950
	无	57		
乏力	有	21	0.276	0.599
	无	125		
头痛	有	9	0.238	0.626
	无	137		
咳嗽	有	6	10.786	0.001
	无	140		
肌肉关节痛	有	66	3.132	0.077
	无	80		
转归情况			11.846	0.001
转归	146	70		
未愈	0	6		

2 结果

2.1 流行病学特征

区域分布：省内 203 例，昆明 121 例（54.5%）、曲靖

49 例（22.1%）、昭通 7 例（3.2%）、玉溪 5 例（2.3%）、楚雄 4 例（1.8%）、红河 4 例（1.8%）、大理 4 例（1.8%）、丽江 4 例（1.8%）、普洱 3 例（1.4%）、文山 1 例（0.4%）、临沧 1 例（0.4%）；省外 19 例，贵州 18 例（8.1%）、四川凉山 1 例（0.4%）。

职业情况：农民 161（72.5%）、自由职业 32（14.4%）、兽医 12（5.4%）、学生 11（5.0%）屠宰加工 6（2.7%）。

2.2 人口学基本体征

单一感染与混合感染的布病患者人口学特征结果见表 1，混合感染组的年龄、收缩压、舒张压、入院天数，显著高于单一感染组（ $P < 0.05$ ），差异有统计学意义。

2.3 临床表现特征

单一感染与混合感染的布病患者临床特征结果见表 2，混合感染组中咳嗽显著高于单一感染组（ $P < 0.05$ ）；混合感染组转归率低于单一感染组（ $P < 0.05$ ），差异有统计学意义。

2.4 实验室检验结果

单一感染与混合感染的布病患者实验室检查结果见表 3。混合感染组中 GGT（谷氨酰胺转移酶）、肌酐、补体、C 反应蛋白、纤维蛋白原、IL-6（白介素-6）、中性粒细胞百分比、中性粒细胞计数显著高于单一感染组（ $P < 0.05$ ），差异有统计学意义；混合感染组中淋巴细胞百分比、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞百分比数值显著低于单一感染组（ $P < 0.05$ ），差异有统计学意义。

指标	单一感染	混合感染	T 值	P 值
ALT	28.26 ± 25.69	29.01 ± 23.77	-0.208	0.835
AST	24.72 ± 16.77	24.91 ± 17.15	-0.079	0.937
GGT	53.26 ± 49.60	77.02 ± 77.49	-2.759	0.006
ALP	106.42 ± 53.03	109.44 ± 47.94	0.413	0.680
IL-6	7.51 ± 6.66	12.98 ± 12.25	-3.957	0.000
尿素氮	5.11 ± 1.65	5.26 ± 2.25	0.532	0.595
肌酐	62.51 ± 14.65	72.29 ± 45.99	-2.363	0.019
尿酸	296.69 ± 78.18	306.46 ± 92.84	-0.812	0.418
补体	198.97 ± 39.30	212.32 ± 43.67	2.256	0.026
白细胞（10 ⁹ /L）	5.97 ± 1.99	6.49 ± 2.53	-1.670	0.096
红细胞（10 ¹² /L）	4.68 ± 0.64	4.66 ± 0.59	0.249	0.804
血小板（10 ⁹ /L）	252.95 ± 79.37	257.52 ± 89.95	-0.386	0.70
C 反应蛋白	15.56 ± 20.56	24.29 ± 25.37	-2.656	0.009

纤维蛋白原	3.64 ± 1.08	4.21 ± 1.28	-3.466	0.001
总胆红素	10.71 ± 9.31	11.19 ± 7.23	-0.392	0.696
直接胆红素	3.80 ± 2.23	4.44 ± 3.59	1.491	0.137
间接胆红素	6.90 ± 7.12	6.71 ± 4.29	0.211	0.833
淋巴细胞百分比 (%)	33.1 ± 12.1	27.2 ± 10.8	-3.567	0.000
单核细胞百分比 (%)	7.74 ± 2.7	8.45 ± 3.7	1.741	0.083
中性粒细胞百分比 (%)	55.5 ± 13.5	60.0 ± 15.40	2.224	0.027
嗜碱性粒细胞百分比 (%)	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.720	0.472
嗜酸性粒细胞百分比 (%)	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01	4.072	0.000
淋巴细胞计数 (10 ⁹ /L)	1.90 ± 0.73	1.62 ± 0.63	2.838	0.005
单核细胞计数 (10 ⁹ /L)	0.53 ± 0.73	0.52 ± 0.21	0.069	0.945
中性粒细胞计数 (10 ⁹ /L)	3.48 ± 1.75	4.77 ± 5.70	2.508	0.013
嗜碱性粒细胞计数 (10 ⁹ /L)	0.04 ± 0.05	0.03 ± 0.02	0.81	0.419
嗜酸性粒细胞计数 (10 ⁹ /L)	0.13 ± 0.19	0.10 ± 0.22	1.057	0.292

2.5 混合感染组的病原体

混合感染组合病原体统计见表4。

表4 混合感染组合病原体统计表

类型	细菌	病毒	真菌
数量 (n=76)	40 (52.63%)	29 (38.15%)	7 (9.22%)

3 讨论

布鲁氏菌病是自然源性疾病,对畜牧业发展和人类健康造成严重危害,该病可引起多系统、多脏器的炎症反应,严重时会导致致命性并发症^[6]。

本研究回顾性分析了222例布病患者的临床资料,发现布病感染患者以滇中、滇东地区为主,仅少数病例来源于滇西及滇南地区;在职业分布上,农民同样占据绝大多数,养殖从业人员(特别是羊接触者)为本病的核心受累群体。这与杨向东等的研究报道^[7]中阐述的云南省近年来布病疫情呈上升态势,流行范围广,昆明、曲靖、玉溪、红河为发病的重点区域,布病病例的职业分布较广,农民为主要发病群体结论相符。

本研究中混合感染组年龄高于单一感染组,提示随着年龄的增长,机体对多种病原体的防御能力减退。有研究表明年龄增长,导致T淋巴细胞数量减少,对病原体的免疫应答能力减弱;同时,NK细胞分泌的细胞因子水平下降,其识

别和清除异常细胞的功能减退;这一系列变化削弱了机体对感染的抵抗力,进而增加老年人感染的易感性^[8-9],从而证实了此观点。本研究结果显示,混合感染组患者的血压显著升高,提示混合感染组患者年龄偏大,同时炎症导致血管内皮细胞受损,对循环系统产生影响。有研究表明混合感染可诱导机体释放IL-6等炎症因子,通过多种途径影响血压调节。多种病原体共同作用时,炎症负荷更大,大量炎症因子如(白介素-6、肿瘤坏死因子- α)刺激交感神经系统和肾素-血管紧张素系统(RAAS)激活,促进血管壁重构及平滑肌细胞增殖进一步提升外周助力,直接损伤血管内皮细胞功能,破坏血管舒缩平衡;同时,还能通过加剧全身性炎症反应及氧化应激状态,干扰血压的稳态调控^[10-11]。有研究表明年龄因素与血压水平之间存在明确的正相关性,即随着年龄增长,血压通常呈现逐渐升高的趋势^[12]。本研究中混合感染组患者预后较差,表现为住院时间延长及转归率降低,且出现1例死亡病例。提示多种病原体相互作用导致患者症状加重,全身循环系统负担加重,诱发并发症,病程延长,增加重症及死亡风险。这与多种病原体协同作用致病的病理生理过程相符^[13]。

布鲁氏菌具有胞内寄生特性,能够通过免疫逃逸机制避免被清除,从而在体内长期存活并导致慢性感染,可涉及不同的器官和系统,因此出现复杂多样的症状和表现^[14-15]。本研究中混合感染组的咳嗽发生率高于单一感染组,提示混合

感染的病原体中涉及呼吸道病原体,多种病原体(如病毒、过敏原)可激活免疫系统,引发炎症反应。有研究表明,病毒侵入气道上皮细胞后,可释放炎症介质,吸引中性粒细胞和嗜酸性粒细胞进入气道,进一步释放炎症介质(如白三烯、组胺、缓激肽),导致气道炎症、气道高反应性、咳嗽等症状^[6],临床表现显著。从而证实了此观点。本研究发现混合感染组患者的肾功能损伤肌酐显著升高、肝功能异常尤其是 GGT 明显高于单一感染组,提示混合感染可导致严重的组织损伤。有研究表明,混合感染时促炎因子(如白介素-6、白介素-10、肿瘤坏死因子- α)大量释放,引发强烈的炎症反应,刺激肾小管上皮细胞,肾小球内皮细胞产生氧化应激和凋亡信号,同时导致内皮细胞分子上调,白细胞黏附,血流阻塞,进一步加重局部缺血缺氧导致微血管内皮功能障碍,炎症细胞(中心粒细胞、巨噬细胞)渗入肾间质,释放酶类和补体破坏基底膜结构,导致内皮细胞受损,使肾小球滤过率(GFR)显著降低,血清肌酐清除率下降,血清肌酐升高^[17-18]。GGT 主要位于肝细胞微粒体和胆管上皮细胞膜上,炎症因子(尤其是肿瘤坏死因子- α)可激活 NF- κ B/Keap1-Nrf2 通路,促进 GGT 转录和酶活性上调^[19],导致 GGT 显著升高。

本研究发现,混合感染组的白介素-6、C 反应蛋白、纤维蛋白原及补体显著升高。有研究表明,机体炎症反应时巨噬细胞、单核细胞释放白介素-6 及白介素 1 β 等细胞促炎因子,这些因子通过正反馈机制,进一步激活炎症反应,最终

促进肝细胞合成急性期蛋白如 C 反应蛋白及纤维蛋白原^[20-21]。在布病混合感染中,剧烈的炎症刺激导致白介素-6 水平激增,进而驱动肝脏产生远超正常水平的 C 反应蛋白和纤维蛋白原。补体是机体重要的免疫系统组成,不同病原体对补体激活途径不相同,多种病原体共同刺激导致免疫通路的多重激活,进而引起补体系统过度激活^[22],补体数量剧增。混合感染组的中性粒细胞计数和百分比显著升高,而淋巴细胞计数和百分比则显著降低。这种“中性粒细胞增多、淋巴细胞减少”的模式是严重细菌感染的典型特征,反映了机体为清除病原体而进行的强烈免疫应答,同时也可能是严重感染导致免疫功能紊乱的信号^[23]。此外混合感染组嗜酸性粒细胞百分比显著降低,可以考虑混合感染病原体为病毒,有研究表明年龄较大的布病患者嗜酸性粒细胞降低更明显^[24]。

综上所述,布病混合感染组较单一感染组患者年龄偏大,病程延长,并发症发生率更显著,受累器官多。布病混合感染时需重点关注以下指标:炎症标志物(c-反应蛋白、降钙素原、中心粒细胞比);肝肾功能(ALT、AST、GGT、肌酐、胆红素);血小板及凝血,血小板下降或凝血时间延长往往提示病情进展。临床实践建议结合流行病学史与实验室结果,及时进行病原学培养或分子检测以明确合并病原体。通过上述指标的系统监测,能够在早期识别布鲁氏菌病的单一感染与混合感染,及时调整抗生素方案和支持治疗,降低并发症风险,提高患者的治愈率。

参考文献:

- [1]国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局综合司.布鲁氏菌诊疗方案(2023年版)[J]中国感染控制杂志,2024.23(1):661.
- [2]Laine C G, Johnson V E, Scott H M, et al. Global estimate of human brucellosis incidence[J]. Emerging infectious diseases, 2023, 29(9): 1793.
- [3]张云飞,李新楼,徐强,等 2010-2024 年中国人布鲁氏菌病的流行动态及时空扩散趋势分析[J].中华预防医学杂志,2025, 59(6): 887-889
- [4]国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局综合司.布鲁氏菌诊疗方案(2023年版)[J]中国感染控制杂志,2024.23(1):662-663.
- [5]中华人民共和国国家卫生健康委员会.布鲁氏菌病诊断标准:WS 269-2019[S].北京:人民卫生出版社,2019.

- [6]Pal M, Kerorsa GB, Desalegn C, et al. Human and animal brucellosis: A comprehensive review of biology, pathogenesis, epidemiology, risk factors, clinical signs, laboratory diagnosis[J]. American Journal of Infectious Diseases, 2020, 8 (4): 118–126
- [7]杨向东, 杨雪, 于彬斌, 等. 2006–2018年云南省布鲁氏菌病流行病学特征分析[J]. 疾病监测, 2019, 34 (12): 1074.
- [8]Chen R, Zou J, Chen J, Wang L, Kang R, Tang D. Immune aging and infectious diseases. Chin Med J (Engl). 2024; 137 (24): 3010–3014.
- [9]陈梦梦, 谢中玉, 邹伟, 等. 免疫衰老及免疫细胞在衰老中的作用[J]. 生命的化学, 2023, 43 (05): 690–696.
- [10]Tanase DM, Gosav EM, Radu S, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker?. Int J Hypertens. 2019; 2019: 3159283. Published 2019 May 2
- [11]Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. Biomed Res Int. 2014; 2014: 406960
- [12]张伟强, 雒方, 朱春华, 等. 基于 82782 例人群的年龄、疾病与血压相关性的调查分析[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44 (10): 107–113.
- [13]Lu Yafei, Xue Jiangdong, Bi Yuhai. Coinfection and secondary infection of seasonal influenza virus with other pathogens: a review. Acta Microbiologica Sinica, 2022, 62 (12): 4734
- [14]柳建新, 陈创夫, 王远志. 布鲁氏菌致病及免疫机制研究进展[J]. 动物医学进展, 2004, (03): 62–65.
- [15]Agin M, Kayar Y. Demographic, Laboratory, and Clinical Comparison of Pediatric Brucella Cases With and Without Liver Involvement[J]. Cureus, 2020, 12 (10): e10862.
- [16]Gem JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. Nat Rev Immunol. 2002; 2 (2): 132–138. doi: 10.1038/nri725
- [17]Akash Deep M D, Director P I C U, Bunchman T E. 9 th International Conference on Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy[J]. Cell, 804: 822–0659.
- [18]王雪洁, 陈孜瑾, 杜雯, 等. 不同病原菌致血流感染相关急性肾损伤的危险因素分析[J]. 内科理论与实践, 2021, 16 (01): 22–26.
- [19]蒋智, 刘亚伟, 祁付珍, 等. NLR、CA19-9/GGT 比值与肝细胞癌术前微血管侵犯的关系[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30 (06): 431–436.
- [20]Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol. 2018; 9: 754. Published 2018 Apr 13.
- [21]Bertsch T, Triebel J, Bollheimer C, et al. C-reactive protein and the acute phase reaction in geriatric patients. Z Gerontol Geriatr. 2015; 48 (7): 595–600.
- [22]Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. Front Immunol. 2015; 6: 262.
- [23]Akya A, Bozorgomid A, Ghadiri K, et al. Usefulness of Blood Parameters for Preliminary Diagnosis of Brucellosis[J]. J Blood Med, 2020, 11: 107–113.
- [24]Luxuan Y, Dan X, Chuanwu Z, et al. Clinical Implications of Eosinopenia in Adult Brucellosis Patients[J]. Journal of Clinical and Nursing Research, 2024, 8 (11): 266–276.