

布鲁氏菌感染患者临床特征和实验室指标分析及预后模型建立研究

马 晨, 陈 葳, 张 祎, 张 晶, 袁 晶 (西安交通大学第一附属医院检验科, 西安 710061)

摘要: **目的** 探讨布鲁氏菌感染患者临床与实验室指标的差异, 并以此构建预后模型, 为临床诊治布鲁氏菌感染提供依据。**方法** 选取2013年1月~2021年10月于西安交通大学第一附属医院收治的布鲁氏菌感染患者120例作为研究对象, 根据治疗结果将患者分为预后不良组($n=40$)和预后良好组($n=80$)。对所有纳入对象一般资料、临床症状及体征、实验室指标、并发症情况进行分析, 采用多因素 Logistic 回归分析影响布鲁氏菌感染患者预后不良的影响因素, 采用 R 软件构建预测其预后不良发生的列线图模型, 采用 ROC 曲线和校准曲线评价模型的区分度和准确度。**结果** 120 例患者, 54.17% 患者年龄低于 50 岁, 男性患病率高于女性, 有明确牲畜、生牛羊肉等方面接触史以及从事相关工作, 且部分患者具有阳性家族史; 布鲁氏菌感染临床表现前三位的症状为乏力 (68.33%)、关节痛 (64.17%) 和盗汗 (54.17%), 体征为发热 (63.33%)、体重减轻 (19.17%)、睾丸肿胀和关节红肿 (各占 3.33%); 单因素分析发现年龄 ≥ 50 岁、病程 ≥ 31 天、关节痛、腰背痛、发热、淋巴细胞降低、ALT >40 U/L, AST >42 U/L, 血培养阳性、服用多西环素+利福平比例与预后不良有关 ($\chi^2=4.271\sim 13.070$, 均 $P<0.05$); 多元 Logistic 回归模型结果显示, 年龄、病程、关节痛和腰背痛均是布鲁氏菌感染患者预后不良发生的独立危险因素, 淋巴细胞降低是保护因素 ($P<0.05$); 根据多因素分析结果, 构建预测列线图模型, 得到的回归方程为 $\text{Logit}(P)=1.384+0.552X_1+1.064X_2-0.140X_3+0.600X_4+0.449X_5$, 该模型 AUC (95%CI) 为 0.853 (95%CI: 0.804 ~ 0.895), 灵敏度和特异度分别为 0.827, 0.795, 表明该预测模型区分度较好, 校准曲线表明该模型准确度较高。**结论** 布鲁氏菌感染临床表现各异且不典型, 可累及全身多个系统。年龄 ≥ 50 岁、病程 ≥ 31 天、关节痛、腰背痛均是患者预后不良的独立危险因素, 而淋巴细胞 $<0.8 \times 10^9/\text{L}$ 为保护因素, 临床医生可结合以上指标做到早诊断和规范治疗。

关键词: 布鲁氏菌; 临床特征; 实验指标; 预后模型

中图分类号: R378.5; R446.5 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 06-142-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.026

Analysis of Clinical Characteristics and Laboratory Indicators of Patients with *Brucella* Infection and Establishment of Prognostic Model

MA Chen, CHEN Wei, ZHANG Yi, ZHANG Jing, YUAN Jing (Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: **Objective** To explore the difference between clinical and laboratory indicators of patients with *Brucella* infection, and build a prognosis model based on this, so as to provide a basis for clinical diagnosis and treatment of *Brucella* infection. **Methods** 120 patients with *Brucella* infection who were admitted to the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2013 to October 2021 were selected as the study objects. According to their prognosis, the patients were divided into poor prognosis group ($n=40$) and good prognosis group ($n=80$). The general data, clinical symptoms and signs, laboratory indicators and complications of all the subjects were analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the poor prognosis of patients with *brucella* infection, and used R software to build a nomograph model to predict the occurrence of poor prognosis, ROC curve and calibration curve were used to evaluate the discrimination and accuracy of the model. **Results** Among 120 patients, 54.17% were younger than 50 years old, and the prevalence rate of males was higher than that of females, they had a clear history of contact with livestock, raw beef and mutton, and had engaged in relevant work, and some patients had a positive family history. The top three clinical manifestations of *Brucella* infection were fatigue (68.33%), arthralgia (64.17%) and night sweats (54.17%). The physical signs were fever (63.33%), weight loss (19.17%), testicular swelling and joint redness (3.33% each). Univariate analysis showed that patients in both groups had poor prognosis in terms of age ≥ 50 years, course ≥ 31 days, arthralgia, low back pain, fever, lymphopenia, ALT >40 U/L, AST >42 U/L,

作者简介: 马晨 (1988-), 女, 硕士研究生, 主管检验师, 研究方向: 临床微生物检验、细菌耐药监测、微生物快速鉴定, E-mail: i4hmhh@126net.com.cn。

通讯作者: 陈葳 (1962-), 女, 博士研究生, 主任检验师, 研究方向: 分子诊断方向, E-mail: 2398023255@qq.com。

positive blood culture, and the proportion of taking doxycycline \pm rifampicin ($\chi^2=4.271\sim13.070$, all $P<0.05$). The results of multiple logistic regression model showed that age, course of disease, joint pain and low back pain were independent risk factors for poor prognosis of patients with *Brucella* infection, and lymphocytes was a protective factor ($P<0.05$). According to the results of multifactor analysis, a predictive nomogram model was constructed, and the regression equation was $\text{Logit}(P)=1.384+0.552X_1+1.064X_2-0.140X_3+0.600X_4+0.449X_5$. The AUC (95%CI) of the model was 0.853 (95%CI: 0.804 ~ 0.895). The sensitivity and specificity was 0.827, 0.795, respectively, and indicating that the prediction model had good discrimination, and the calibration curve indicated that the model had high accuracy. **Conclusion** *Brucella* had different and atypical clinical manifestations, which could affect multiple systems of the whole body. If the patient's age is ≥ 50 years old, the course of disease is ≥ 31 days, arthralgia, and low back pain could increase its risk, while lymphocytes $<0.8 \times 10^9/\text{L}$ could improve the possibility of cure. Clinicians can combine the above indicators to achieve early diagnosis and standardized treatment.

Keywords: *Brucella*; clinical characteristics; experimental indicators; prognostic model

布鲁氏菌病作为一种人畜共患的传染性过敏性疾病,由布鲁氏菌属细菌引起,其主要宿主和传染源为牛、羊等牲畜,可经过消化道、受损皮肤黏膜、呼吸道等途径传播给人类,人群普遍具有易感、易复发及迁延成慢性^[1-3]。近年来,由于我国畜牧业及相关产业迅速发展,牛、羊饲养量增加、频繁流通,布鲁氏菌病发病率逐年上升,对畜牧业生产及人民身体健康造成严重威胁^[4-5]。临床上布鲁氏菌病表现多样,且临床症状复杂、不典型,具有一定的诊断难度。特别在急性期,患者主要表现为多汗、乏力、发热、肌肉及关节疼痛等,严重者可出现肝、脾、淋巴结肿大等症状;慢性期主要表现为不孕不育、关节损害等。布鲁氏菌感染患者由于治疗不规范时容易发展为慢性,最终导致长期不愈、反复发作,严重时可能导致其丧失一定的劳动能力,对家庭及其社会造成严重负担^[6]。因此,本研究通过对我院收治的120例布鲁氏菌感染患者进行分析,旨在探讨布鲁氏菌感染患者的临床特征以及预后不良发生的危险因素,并基于此构建预后模型,为临床预防和治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月~2021年10月于西安交通大学第一附属医院收治的布鲁氏菌感染患者120例作为研究对象,纳入标准:①符合布鲁氏菌的诊断标准^[7];②有疫区生活接触史者;③治疗依从性良好;④临床资料完整者。排除标准:①并发感染其他疾病者;②存在精神疾病者;③存在自身免疫系统疾病者;④随访期间失访者。依据治疗结果分为预后不良组($n=40$)和预后良好组($n=80$),预后不良组年龄 ≥ 50 岁24例, <50 岁16例,其中男性31例,女性9例;预后良好组年龄 ≥ 50 岁31例, <50 岁49例,男性65例,女性15例。

1.2 仪器与试剂 Bact/ALERT 3D全自动血培养仪(法国生物梅里埃)及配套血培养瓶;VITEK-2 Compact全自动微生物鉴定系统(法国生物梅里埃)

及配套细菌鉴定卡;血琼脂平板、M-H琼脂平板(济南百博生物);布鲁氏菌凝集试剂盒,氧化酶(法国生物梅里埃公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及临床资料收集:所有受检者在采集血液样本前需在前1天晚上10点之后禁食,于清晨8点抽取血液标本10ml,其中乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝静脉血标本2ml,枸橼酸钠抗凝静脉血标本2.7ml,5ml静脉血置于含分离胶的金黄色头盖真空采血管内,待血液凝固,3 000 r/min离心20 min,保留血清进行检测;收集所有研究对象临床资料包括性别、职业、年龄、暴露史及方式、阳性家族史,并发症(包括骨关节系统、脾肿大、肝肿大)等。

1.3.2 实验室指标检测:实验室指标检测包括:血细胞计数(白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数等)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆红素、尿素氮、肌酐、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR);布鲁氏菌血清学检测:试管凝集试验(standard tube agglutination test, SAT),具体操作严格按照试剂说明进行,SAT滴度结果在1:100以上则为阳性。

1.3.3 随访:对所有患者均进行规范治疗,出院后通过电话、门诊进行随访12个月,每月随访1次。本研究分为预后不良组(临床症状和体征未完全消失或死亡)40例,预后良好组(临床症状和体征完全消失或基本消失)80例,无失访病例。

1.4 统计学分析 采用SPSS22.0软件进行数据分析处理,计数资料采用 χ^2 检验,以率(%)表示。采用Logistic多元回归分析影响布鲁氏菌感染患者预后不良发生的影响因素,根据多因素分析结果,采用R软件(R3.3.2)和软件包rms构建预测布鲁氏菌感染患者预后不良发生的列线图模型;分别采用受试者工作特征(receiver operating characteris-

tic, ROC) 曲线和校准曲线评价模型预测的区分度和准确度。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料分析 本研究共纳入 120 例研究对象, 年龄 ≥ 50 岁占 45.83%, 男女性别比为 4 : 1, 主要为农牧民 101 例 (84.17%), 有动物接触史 114 例 (95.00%), 且主要接触动物为羊 111 例 (92.50%)、牛 105 例 (87.50%), 主要接触方式为饲养 108 例 (90.00%)、接羔 77 例 (64.17%)、屠宰 35 例 (29.17%)。阳性家族史有 19 例 (15.83%)。

2.2 患者临床症状、体征 120 例患者中乏力 82 例 (68.33%)、关节痛 77 例 (64.17%)、盗汗 65 例 (54.17%)、腰背疼 48 例 (40.00%)、食欲不振 29 例 (24.17%)、寒颤 20 例 (16.67%)、肌肉

疼痛 16 例 (13.33%)、睡眠障碍 14 例 (11.67%), 在临床症状中, 主要表现为乏力; 在体征方面, 发热 76 例 (63.33%)、体重减轻 23 例 (19.17%)、睾丸肿胀和关节红肿各 4 例 (3.33%)、淋巴结肿大 3 例 (2.50%)、其他 1 例 (0.83%), 且发热表现最为突出。

2.3 预后不良组与良好组的临床特征及实验室指标比较分析 见表 1。与预后良好组相比, 预后不良组在年龄 ≥ 50 岁、病程 ≥ 31 天、关节痛、腰背痛方面所占比例显著增加, 而发热、淋巴细胞降低、ALT>40U/L, AST>42U/L, 血培养阳性、服用多西环素 + 利福平所占比例显著降低 (均 $P<0.05$); 其余指标比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表 1 预后不良组与良好组的临床特征及实验室指标比较分析 [n(%)]

类 别		预后不良组 (n=40)	预后良好组 (n=80)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	≥ 50	24 (60.00)	31 (38.75)	4.850	0.028
	<50	16 (40.00)	49 (61.25)	—	—
性别	男	31 (77.50)	65 (81.25)	0.234	0.628
	女	9 (22.50)	15 (18.75)	—	—
病程 (天)	≤ 7	4 (10.00)	23 (28.75)	3.750	0.053
	8 ~ 30	7 (17.50)	27 (33.75)	3.468	0.063
	31 ~ 90	19 (47.50)	23 (28.75)	4.121	0.042
	91 ~ 180	9 (22.50)	7 (8.75)	4.363	0.037
	>180	1 (2.50)	0 (0.00)	2.017	0.006
症状	乏力	27 (67.50)	55 (68.75)	0.019	0.890
	肌肉疼痛	6 (15.00)	10 (12.50)	0.144	0.704
	关节痛	31 (77.50)	46 (57.50)	4.639	0.031
	腰背痛	22 (55.00)	26 (32.50)	5.625	0.018
	盗汗	21 (52.50)	44 (55.00)	0.067	0.796
体征	发热	20 (50.00)	56 (70.00)	4.593	0.032
	睾丸肿胀	1 (2.50)	3 (3.75)	0.129	0.719
	肝肿大	15 (37.50)	36 (45.00)	0.614	0.433
	脾肿大	9 (22.50)	21 (26.25)	0.200	0.655
实验室指标	贫血	18 (45.00)	22 (27.50)	3.675	0.055
	白细胞 <4 × 10 ⁹ /L	5 (12.50)	9 (11.25)	0.040	0.841
	白细胞 >10 × 10 ⁹ /L	4 (10.00)	3 (3.75)	1.896	0.168
	淋巴细胞 <0.8 × 10 ⁹ /L	8 (20.00)	31 (38.75)	4.274	0.039
	淋巴细胞 >4 × 10 ⁹ /L	9 (22.50)	15 (18.75)	0.234	0.628
	血小板 <100 × 10 ⁹ /L	1 (2.50)	3 (3.75)	0.129	0.719
	ALT>40U/L	8 (20.00)	32 (40.00)	4.800	0.028
	AST>42U/L	5 (12.50)	25 (31.25)	5.000	0.025

续表 1 预后不良组与良好组的临床特征及实验室指标比较分析 [n(%)]					
	胆红素 >18.6umol/L	13 (32.50)	14 (17.50)	3.441	0.064
	尿素氮 >7.14mmol/L	2 (5.00)	2 (2.50)	0.517	0.472
	肌酐 >124umol/L	1 (2.50)	1 (1.25)	0.254	0.614
	CRP>10mg/L	16 (40.00)	33 (41.25)	0.017	0.896
	ESR 升高	21 (52.50)	43 (53.75)	0.017	0.897
	血培养阳性	12 (30.00)	41 (51.25)	4.883	0.027
	SAT ≥ 1:100	26 (65.00)	51 (63.75)	0.018	0.893
治疗方案	多西环素 + 利福平	14 (35.00)	44 (55.00)	4.271	0.039
	多西环素 + 利福平 + 左氧氟沙星	15 (37.50)	25 (31.25)	0.469	0.494
	其他治疗方案	11 (27.50)	11 (13.75)	3.367	0.067

2.4 影响患者预后不良的多因素分析 见表2。以患者是否预后不良为因变量，以单因素分析中差异具有统计学意义的指标为自变量进行 Logistic 多元回归分析。结果显示：年龄 ≥ 50 岁、病程 ≥ 31 天、

关节痛、腰背痛均是布鲁氏菌感染患者预后不良发生的独立危险因素，淋巴细胞 $<0.8 \times 10^9/L$ 是保护因素（均 $P<0.05$ ）。

表 2 布鲁氏菌感染患者预后不良的多因素分析					
因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄 ≥ 50 岁	0.552	0.271	4.143	1.736(1.151~2.232)	0.021
病程 ≥ 31 天	1.064	0.456	5.441	2.897(1.407~4.236)	0.011
淋巴细胞 $<0.8 \times 10^9/L$	-0.140	0.313	0.201	0.869(0.412~0.975)	0.009
关节痛	0.600	0.241	6.208	1.823(1.357~2.863)	0.016
腰背痛	0.449	0.449	1.001	1.567(1.081~2.123)	0.024

2.5 模型构建 见图1。将表2中影响布鲁氏菌感染患者预后不良发生的因素构建预测模型，得到的回归方程为 $\text{Logit}(P)=1.384+0.552X_1+1.064X_2-0.140X_3+0.600X_4+0.449X_5$ ， $95\%CI=e^{\text{logit}(P)}/(1+e^{\text{logit}(P)})$ ，其中 X_1 为年龄（≥ 50 岁 =1；<50 岁 =0）， X_2 为病程（>180=3；91 ~ 180=2；31 ~ 90=1；<31=0）， X_3 为淋巴细胞（≥ $0.8 \times 10^9/L$ =1；< $0.8 \times 10^9/L$ =0）， X_4 为关节痛（是=1；否=0）， X_5 为腰背痛（是=1；否=0）。

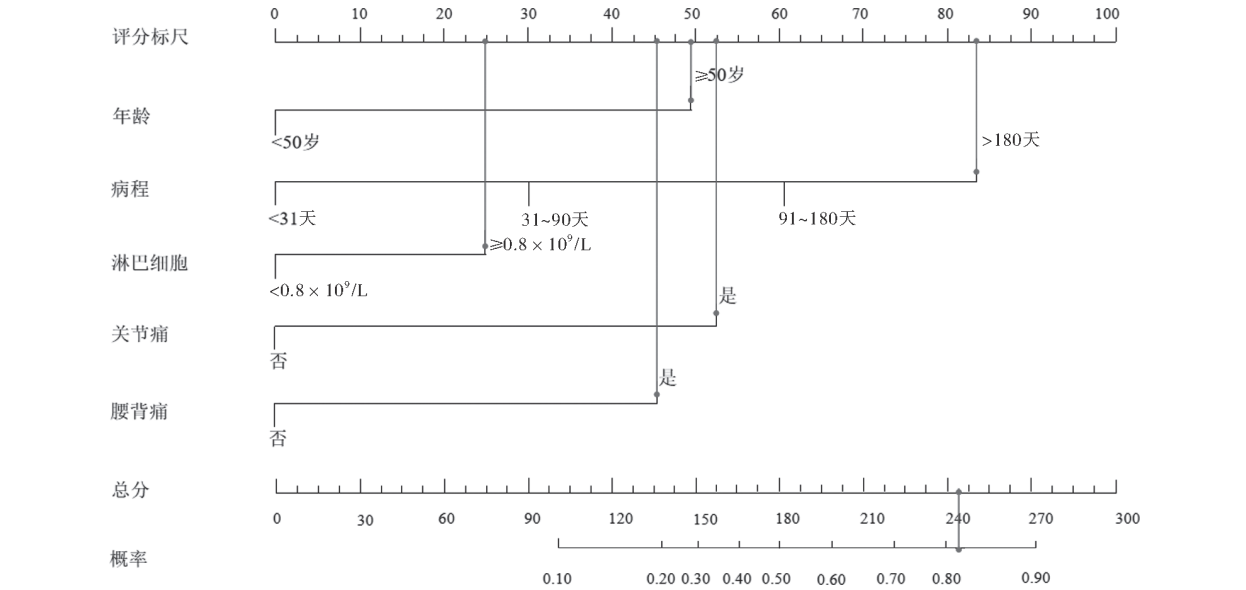
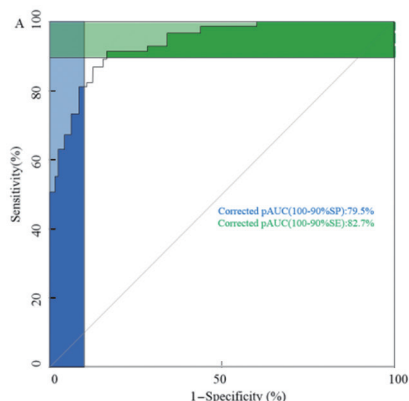
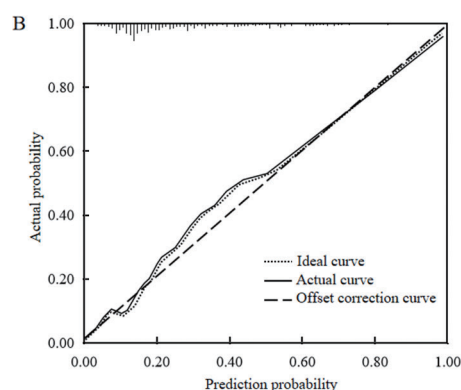


图1 构建预测布鲁氏菌感染患者预后的列线图

2.6 模型评价 通过绘制 ROC 曲线对预测模型进行评价,该模型 AUC (95%CI) 为 0.853 (95%CI: 0.804 ~ 0.895), 灵敏度和特异度分别为 0.827, 0.795, 表明该预测模型的区分度尚可, 见图 2A。



该模型的内部数据验证结果显示标准曲线能够较好的贴合预测曲线, 提示预测预后不良发生情况与实际情况一致性良好, 见图 2B。



A: ROC 曲线; B: 内部验证校准图

图 2 预测模型的 ROC 曲线及内部验证校准图

3 讨论

布鲁氏菌病分布广泛, 虽病死率低, 但人畜均可共患病, 同时也给畜牧业发达地区公共卫生问题造成严重影响^[8-9]。布鲁氏菌感染周期、致病能力与其在吞噬细胞内的生存能力密切相关, 其从皮肤、黏膜侵入人体后, 在吞噬细胞内通过生长繁殖进而形成局部原发病灶, 持续繁殖使得细胞破裂加剧, 进而引起菌血症、发热及其他相关症状, 但不具有典型性, 容易造成病情迁延, 使得发病至确诊时间延长, 并且在进入淋巴和血液循环中能够持续生长、繁殖, 最终遍布全身^[10-11]。因此, 明确布鲁氏菌感染的患者临床特征及影响预后的相关因素, 能够为预防布鲁氏菌病发生、提高治疗效果提供参考依据。

布鲁氏菌病是一种多系统疾病, 对其他传染性和非传染性的疾病具有模仿性, 前人研究指出成人布鲁氏菌病的主要表现为发热、乏力、关节痛^[12]; 本研究中患者主要以接触动物为羊 (92.50%)、牛 (87.50%) 的农牧民 (84.17%) 为主, 说明近几年随着布鲁氏菌病防控项目不断推进, 群众健康教育有所提高, 慢性病例相对较少, 但对于农牧民而言, 其接触牲畜机会更大, 在接触动物前更需要注意个人职业防护, 降低患病风险。在临床症状中, 布鲁氏菌感染临床表现前三位的症状为乏力 (68.33%)、关节痛 (64.17%)、盗汗 (54.17%), 体征为发热 (63.33%)、体重减轻 (19.17%)、睾丸肿胀和关节红肿 (各占 3.33%), 进一步提示布鲁氏菌病会造成患者全身性感染, 临床表现呈多系统损害, 其病变几乎波及全身器官和组织, 肝、脾、骨髓等单核吞噬系统损害最明显, 表现为长期发热、多汗、关节疼痛、乏力、肝脾及淋巴结肿大等, 而患者骨

关节受累比较常见, 但处于不同临床分期的患者, 其临床症状和体征的特点均存在差异, 临床应根据患者症状及影像学表现尽早给予合理治疗方案, 提高患者生活质量。

此外, 本研究通过随访 12 个月, 单因素分析发现年龄 ≥ 50 岁、病程 ≥ 31 天、关节痛、腰背痛、发热、淋巴细胞降低、血培养阳性、服用多西环素 + 利福平与预后不良有关, 进一步通过 Logistic 多元回归分析显示年龄、病程、关节痛、腰背痛均是布鲁氏菌感染患者预后不良发生的独立危险因素, 而淋巴细胞降低是保护因素。这可能是由于机体细胞免疫水平随着年龄增大逐渐下降, 增加其感染风险, 而在临床上患者主要表现为关节痛、腰背痛, 且均为骨关节并发症, 这与前人研究结果一致, 说明布鲁氏菌病最常累及部位为骨关节系统, 当病菌在患者关节内增殖时, 容易造成深部感染, 往往进行药物治疗时要彻底清除相对困难, 特别是当骨关节系统造成不可逆的损伤时, 可能会残留后遗症, 进而影响预后^[13-14]。因此, 有此症状患者应尽早就医, 及时采取有效措施进行干预治疗。而病程越长, 更易造成病情不断迁移, 增加了并发症的发生风险, 本研究中, 发病 1 周内和 1 个月内就诊的病例其预后无明显区别, 但发病超过 3 个月来就诊的病例, 其预后不良的风险显著增加, 更加不利于恢复。同时, MOHAMMADBEIGI 等^[15]研究也证实了延迟治疗 <50 天、51 ~ 150 天和 >151 天患者复发率分别为 5.4%、6.2% 和 20.0%。且延迟治疗 >50 天其复发率增加了 4 倍以上, 进一步说明尽早诊断治疗才能降低预后不良的发生风险。而淋巴细胞异常一般为布鲁氏菌感染进展中一过性并

发症,短时间即可恢复到正常,在本研究预后不良组患者淋巴细胞 $<0.8 \times 10^9/L$ 占20%,显著低于预后良好组(38.75%),出现这种现象的原因可能是由于布鲁氏菌感染后,中性粒细胞发生中毒样改变,且菌体及其释放的内毒素对机体反复刺激使其产生变态反应,促使组织细胞大量增生,进而吞噬破坏中性粒细胞,造成外周血中性粒细胞减少,淋巴细胞比例升高,产生较多的细胞因子如IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ 和TNF- α ,而LIN等^[17]研究证实了IL-6和INF- γ 是布鲁氏菌病严重程度的独立危险因素,且Th1细胞因子有助于机体最初对抗布鲁氏菌,而Th2细胞因子参与了布鲁氏菌病的发病过程,这同时也表明了布鲁氏菌感染与其他细菌感染所引起的机体炎症反应不同,借此在一定程度上可作鉴别诊断^[17-18]。最后,基于Logistic多元回归分析结果构建了预测模型,回归方程为 $\text{Logit}(P)=1.384+0.552X_1+1.064X_2-0.140X_3+0.600X_4+0.449X_5$,该模型AUC为0.853(95%CI:0.804~0.895),灵敏度和特异度分别为0.827, 0.795,表明该预测模型区分度较好,校准曲线表明该模型准确度较高,可为临床进一步预防和治疗提供新思路,但本研究的局限性在于本院流动或常驻人群无法只通过籍贯来判断,因而对于不同区域患者疾病特点是否不同区分存在困难,且纳入样本量有限,以后可开展多中心、更大人群进行深入研究。

综上所述,本研究结果提示年龄 ≥ 50 岁、病程 ≥ 31 天、关节痛、腰背痛均能使布鲁氏菌感染患者预后不良发生的风险增加,而淋巴细胞 $<0.8 \times 10^9/L$,腰背痛均是保护因素,临床应及时关注此类患者,充分评估此类患者发生预后不良的风险,尽早进行预防和治疗。

参考文献:

- [1] 张翠红,林胜红,刘新荣,等.山西省大同市2017-2019年布鲁氏菌病患者医疗费用分析[J].中华流行病学杂志,2022,43(12):1965-1971.
ZHANG Cuihong, LIN Shenghong, LIU Xinrong, et al. Medical costs of brucellosis patients in Datong of Shanxi province, 2017-2019[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2022, 43(12): 1965-1971.
- [2] GAO Tielei, GAO Qingfeng, WANG Rui, et al. Interleukin-33 as a potential diagnostic and prognostic factor in human Brucellosis[J]. Clin Lab, 2022, 68(2): 210406.
- [3] 梁英凤,吴金英,刘岩,等.62株临床分离布鲁氏菌对四种常用抗生素药物敏感性实验[J].现代检验医学杂志,2020,35(4):116-117,129.
LIANG Yingfeng, WU Jinying, LIU Yan, et al. Sensitivity test of 62 strains of *Brucella* isolated from clinical to four common antibiotics[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 116-117, 129.
- [4] JIANG Wenhui, CHEN Jiwang, LI Qian, et al. Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang province, China[J]. BMC Infectious Diseases, 2019, 19(1): 439.
- [5] 张夏男,张洪伟,叶萌,等.我国南北方2004-2017年布鲁氏菌病发病趋势的Joinpoint回归分析[J].中国人兽共患病学报,2020,36(9):758-762.
ZHANG Xianan, ZHANG Hongwei, YE Meng, et al. Joinpoint regression analysis for the trends of brucellosis incidence in Northern and Southern Areas of China, 2004-2017[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2020, 36(9): 758-762.
- [6] BOSILKOVSKI M, SISOVA D, SPASOVSKA K, et al. The influence of illness duration before diagnosis on clinical characteristics and outcome in human brucellosis[J]. Tropical Doctor, 2019, 49(3): 177-181.
- [7] 李树军,张玉龙,马龙,等.虎红平板凝集试验、标准试管凝集试验、酶联免疫吸附方法在布鲁氏菌病中检测的特性及诊断效能[J].中国热带医学,2022,22(11):1078-1081.
LI Shujun, ZHANG Yulong, MA Long, et al. Characterization and diagnostic efficacy of Rose-Bengal plate agglutination test, standard-tube agglutination test and enzyme-linked immunosorbent assay methods in detecting brucellosis[J]. China Tropical Medicine, 2022, 22(11): 1078-1081.
- [8] JIANG Hai, O'CALLAGHAN D, DING Jiabao. Brucellosis in China: history, progress and challenge[J]. Infectious Diseases of Poverty, 2020, 9(1): 55.
- [9] 李丹,王妍,戴青荃,等.儿童布鲁菌病106例临床特征及预后分析[J].中国感染与化疗杂志,2021,21(5):530-535.
LI Dan, WANG Yan, DAI Qingquan, et al. Clinical characteristics and outcomes of brucellosis in 106 children[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2021, 21(5): 530-535.
- [10] 焉鑫,李干武,胡森,等.布鲁氏菌分泌系统及其底物蛋白的研究进展[J].中国预防兽医学报,2021,43(9):1019-1024.
YAN Xin, LI Ganwu, HU Sen, et al. Research progress on secretion system and substrate protein of *Brucella*[J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2021, 43(9): 1019-1024.
- [11] 刘文静,孙宏莉,张小江,等.2009~2018年北京协和医院布鲁菌感染的临床与实验室特点分析[J].现代检验医学杂志,2019,34(6):126-129,137.
LIU Wenjing, SUN Hongli, ZHANG Xiaojian, et al. Analysis of clinical and laboratory characteristics of *Brucella* infection in Peking Union Medical College Hospital from 2009 to 2018[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(6): 126-129, 137.
- [12] ZHENG Rongjiong, XIE Songsong, LU Xiaobo, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China[J]. Biomed Research International, 2018, 2018: 5712920.

间内快速提取毛霉菌核酸,所需成本低,操作简便,所提取的毛霉菌核酸模板的浓度可满足实时荧光定量PCR扩增的要求,因此为了节省时间和成本可应用改良碱裂解法提取毛霉菌核酸。

参考文献:

- [1] 杨政,刘正印. 毛霉菌病的诊断和治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(11): 1013-1016.
YANG Zheng, LIU Zhengyin. Recent advances in the diagnosis and treatment of mucormycosis[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2021, 60(11): 1013-1016.
- [2] SHADRIVOVA O V, BURYGINA E V, KLIMKO N N. Molecular diagnostics of mucormycosis in hematological patients: a literature review[J]. Journal of Fungi (Basel, Switzerland), 2019, 5(4): 112.
- [3] WEI Linwei, ZHU Peiqiu, CHEN Xiaoqing, et al. Mucormycosis in mainland China: a systematic review of case reports[J]. Mycopathologia, 2022, 187(1): 1-14.
- [4] SUGAR A M. Mucormycosis[J]. Clinical Infectious Diseases, 1992, 14 (Suppl 1): S126-S129.
- [5] BALDIN C, SOLIMAN S S M, JEON H H, et al. PCR-Based approach targeting Mucorales-Specific gene family for diagnosis of mucormycosis[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2018, 56(10): e00746-18.
- [6] 马梦亭,王凤超. 临床患者血流真菌感染的实验诊断及治疗研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 161-164.
MA Mengting, WANG Fengchao. Advances in experimental diagnosis and treatment of blood flow fungal infection in clinical patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4): 161-164.
- [7] MILLON L, LAROSA F, LEPILLER Q, et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients[J]. Clinical Infectious Diseases, 2013, 56(10): e95-101.
- [8] 邹治情,王俊玲,陈思,等. 改良碱裂解法和煮沸法提取金黄色葡萄球菌DNA效果的比较[J]. 江苏大学学报(医学版), 2018, 28(3): 267-270.
ZOU Zhiqing, WANG Junling, CHEN Si, et al. Comparison of improved alkali cracking method and boiling method for extracting DNA of Staphylococcus aureus[J]. Journal of Jiangsu University(Medicine Edition), 2018, 28(3): 267-270.
- [9] 雷果平,王福,杨楸楠,等. 黄曲霉真菌DNA提取方法考察及产毒菌株的鉴别[J]. 现代养生, 2018(8): 75-76.
LEI Guoping, WANG Fu, YANG Qiunan, et al. The DNA extraction of *Aspergillus flavus* and preliminary identification of toxigenic strains[J]. Health Care Today, 2018(8): 75-76.
- [10] 许蕊,陈芳艳,赵静雅,等. 毛霉菌病预防与控制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(13): 2075-2080.
XU Rui, CHEN Fangyan, ZHAO Jingya, et al. Progress of research on prevention and control of mucormycosis[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2023, 33(13): 2075-2080.
- [11] 闻子钰,梁昊,顾一心,等. 细菌核酸提取方法对荧光定量PCR检测差异分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(6): 621-624.
WEN Ziyu, LIANG Hao, GU Yixin, et al. Comparison of methods of DNA extraction for real time PCR analysis[J]. Journal of Pathogen Biology, 2019, 14(6): 621-624.
- [12] 何慧,何松哲,陈懿,等. 六种真菌基因组DNA快速提取方法比较[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(1): 36-41.
HE Hui, HE Songzhe, CHEN Yi, et al. Comparison of six methods for fungal genomic DNA extraction[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2015, 8(1): 36-41.

收稿日期: 2023-07-16

修回日期: 2023-10-06

(上接第147页)

- [13] SU Xiao, ZHAO Shigang, SONG Yijun. Expression of NLRP3 and AIM2 in inflammasome in peripheral blood in Chinese patients with acute and chronic brucellosis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15123.
- [14] 温占平,杨宏伟,朱悦. 2016-2018年张家口市布鲁菌病流行特征及危险因素分析[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2019, 42(5): 332-335.
WEN Zhanping, YANG Hongwei, ZHU Yue. The epidemiological characteristics and risk factors of brucellosis in Zhangjiakou city, 2016-2018[J]. Chinese Journal of Frontier Health and Quarantine, 2019, 42(5): 332-335.
- [15] MOHAMMADBEIGI A, SAGHAFIPOUR A, HAMTA A, et al. Epidemiological features of brucellosis and factors affecting its treatment failure and relapse in Qom Province, Iran[J]. Ghana Medical Journal, 2021, 55(3): 206-212.
- [16] LIN Zhiqiang, LIN Guoyue, HE Wenwen, et al. IL-6 and INF- γ levels in patients with brucellosis in severe epidemic region, Xinjiang, China[J]. Infectious Diseases of Poverty, 2020, 9(1): 47.
- [17] 赵梦川,李贵霞,李文辉,等. 河北省17例儿童布鲁氏菌病流行特征及临床特征分析[J]. 中国人兽共患学报, 2020, 36(2): 163-168.
ZHAO Mengchuan, LI Guixia, LI Wenhui, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 17 children with brucellosis in Hebei province[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2020, 36(2): 163-168.
- [18] XU Nannan, DONG Xiaomeng, YAO Yongyuan, et al. Improved early detection of focal brucellosis complications with anti-*Brucella* IgG[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2020, 58(10): e00903-e00920.

收稿日期: 2022-12-20

修回日期: 2023-07-04