

## 附件 8

# 布鲁氏菌病诊疗方案

(2023 年版)

布鲁氏菌病 (Brucellosis, 简称布病) 又称“波状热”, 是由布鲁氏菌 (*Brucella*) 感染引起的人畜共患传染病, 我国主要在北方地区流行, 近年来南方地区的流行强度亦有所增加, 局部地区时有疫情发生。布鲁氏菌病为《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病。为进一步规范临床诊治工作, 在 2012 年原卫生部印发的《布鲁氏菌病诊疗指南 (试行)》基础上, 结合国内外研究进展和诊疗经验, 制定本诊疗方案。

### 一、病原学

布鲁氏菌属是一组微小的球状、球杆状、短杆状细菌, 共有 12 个种, 包括羊种、牛种、猪种、犬种、沙林鼠种、绵羊附睾种、鲸种、鳍种、田鼠种、人源种和赤狐种。其中羊种、牛种、猪种和犬种布鲁氏菌可造成人感染。电镜下羊种布鲁氏菌为明显的球形, 大小约为 0.3~0.6 $\mu\text{m}$ , 牛种和猪种布鲁氏菌多呈短杆状或球杆状, 大小约为 0.6~2.5 $\mu\text{m}$ 。布鲁氏菌没有鞭毛, 不形成芽胞和荚膜。布鲁氏菌形态易受外界环境因素的影响而发生改变, 呈现多态性, 细胞壁可增厚, 也可变薄, 或者脱落。

布鲁氏菌对湿热、紫外线、常用的消毒剂等比较敏

感；对干燥、低温有较强的抵抗力。55℃湿热 1 小时或者 60℃湿热 10~20 分钟、75%酒精、0.1%新洁尔灭和含氯消毒剂可将其灭活。

## 二、流行病学

### （一）传染源。

感染的羊、牛、猪是主要传染源，其次是鹿、犬、啮齿动物等。

### （二）传播途径。

1.接触传播：主要通过皮肤黏膜直接接触带菌动物的组织（如胎盘或流产物等）、血液、尿液或乳汁等感染，也可通过间接接触污染的环境及物品感染。

2.消化道传播：食用含菌的生奶、水及未加工熟的肉制品等食物感染。

3.呼吸道传播：可通过吸入病菌污染环境中的气溶胶感染。

### （三）易感人群。

人群普遍易感。农牧民、兽医、皮毛加工及屠宰工的感染率比一般人群高。

## 三、发病机制

布鲁氏菌侵入人体后，被巨噬细胞吞噬，在局部淋巴结生长繁殖并形成感染灶，约 2~3 周后突破淋巴结屏障而侵入血液循环产生菌血症，表现出发热、乏力等感染中毒症状。进入血液循环的布鲁氏菌在肝、脾、骨髓、淋巴结

等单核-吞噬细胞系统中形成新的感染灶，细菌繁殖再次入血，发热等症状再现，可在全身各脏器引起迁徙性病灶，累及的脏器出现相应病变。布鲁氏菌内毒素及菌体还可导致变态反应性病变。布鲁氏菌在巨噬细胞内有特定的生存机制，通过阻断巨噬细胞凋亡、抑制 Th1 特异性免疫反应和抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的产生等免疫逃逸机制而受到保护，使病原体不易被清除。

#### 四、病理改变

急性期主要病理改变为单核-吞噬细胞系统弥漫性增生，器官受累时出现细胞变性及坏死，慢性期主要表现为肉芽组织增生。

##### (一) 肝、脾。

有不同程度的细胞浸润、实质坏死及库弗氏细胞增生等，可在肝门等部位形成肉芽肿。

##### (二) 淋巴结。

感染早期几乎都会受累，表现为淋巴结内纤维组织增生，形成硬结；可发生坏死，出现化脓破溃。

##### (三) 骨、关节。

主要表现为关节和关节周围软组织肿胀，多侵及脊柱和大关节，引起骨质改变，甚至形成局限性骨质破坏、脓肿，也可见颅骨等少见部位骨质破坏等，继而出现广泛的骨修复，表现为软骨下和破坏灶周围弥漫性骨质硬化，关节间隙变窄甚至骨性强直以及肌腱韧带附着处骨化。

#### （四）泌尿生殖系统。

可有睾丸炎、附睾炎、卵巢炎、子宫内膜炎等相关病理表现。

#### （五）中枢神经系统。

主要表现为脑脊髓膜炎，由细菌直接侵犯神经细胞和机体的变态反应两方面因素所致，病理改变为神经细胞变性、坏死、肉芽组织增生和硬化，神经纤维脱髓鞘。脑脓肿偶见发生。

#### （六）心、血管系统。

心脏病变相对少见，主要侵犯主动脉瓣、二尖瓣，可发生溃疡、穿孔。主要组织学改变为纤维化、肉芽肿及钙化。还可累及心脏内膜、心肌和心包膜，血管病变主要为血管内膜炎、血管周围炎、血管炎、血栓形成等。

### 五、临床表现

#### （一）一般表现。

潜伏期一般为 1~4 周，平均为 2 周。

以寒颤、发热、多汗、乏力、肌肉关节疼痛等为主要表现。发热多发生在午后或夜间，体温下降时可出现大汗。肌肉疼痛多见于两侧大腿和臀部，可呈痉挛性疼痛。关节痛多见于脊柱、骶髂、膝、肩等大关节，可为游走性刺痛。可有肝、脾及淋巴结肿大。持续时间约为 2~3 周。部分病例可仅有低热。在此期间若未能得到规范有效治疗，在数天至 2 周无热期后可再次出现发热表现，呈现出

“波状热”。随着病情进展，可出现骨关节、神经系统、泌尿生殖系统损害等并发症。

病程在3个月以内为急性期，3~6个月为亚急性期，超过6个月为慢性期。

## （二）并发症。

多见于早期未得到规范有效治疗的患者。

1.骨关节：脊柱炎（多为胸椎和腰椎）最为常见，还可表现为外周关节炎（通常累及膝关节、髋关节和踝关节）和骶髂关节炎。

2.泌尿生殖系统：表现为睾丸炎、附睾炎、卵巢炎、肾小球肾炎、肾脓肿等。

3.呼吸系统：可见肺炎、胸腔积液。

4.神经系统：表现为脑脊髓膜炎、颅神经病变、周围神经病、舞蹈症等，也可引起脑脓肿。

5.心血管系统：表现为心内膜炎、血管炎、心肌炎等。

6.皮肤：包括斑疹、丘疹、结节性红斑、皮肤溃疡、紫癜、肉芽肿性血管炎及局部脓肿形成。

脑脊髓膜炎和心内膜炎是造成死亡的主要原因。

## 六、实验室检查

### （一）一般检查。

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，少数病例可有全血细胞减少，严重者可引起噬血细胞综合征。急性期可出现血沉增快、C反应

蛋白升高，降钙素原升高不明显。累及肝脏者可有肝酶升高。

## （二）病原学检查。

1.细菌培养：血液、骨髓、乳汁、脓性分泌物、关节液、脑脊液、泌尿系统受累时的尿液等标本可培养到布鲁氏菌。由于布鲁氏菌生长缓慢，应适当延长培养时间至少到1周。

2.核酸检测：上述标本布鲁氏菌核酸检测阳性，可协助菌株鉴定。

## （三）血清学检查。

### 1.初筛实验。

- （1）虎红平板凝集试验（RBT）阳性；
- （2）胶体金免疫层析试验（GICA）阳性；
- （3）酶联免疫吸附试验（ELISA）阳性。

### 2.确证实验。

（1）试管凝集试验（SAT）滴度为 1:100++及以上，或病程持续一年以上仍有临床症状者且滴度为 1:50++及以上；

（2）补体结合试验（CFT）滴度为 1:10++及以上；

（3）抗人免疫球蛋白试验（Coomb's）滴度为 1:400++及以上。

需注意的是，不应以抗体检测滴度的变化作为疗效评价指标。

#### （四）其他检查。

脑脊液检查适用于脑脊髓膜炎患者，可见脑脊液细胞数（淋巴细胞为主）和蛋白增高。脑电图改变为非特异性。骨关节影像学检查，脊柱炎时可见椎体骨质呈虫蚀状破坏，椎体边缘多发类圆形低密度影，椎间盘内低密度或等密度影，伴相应椎间隙轻度狭窄，可形成椎旁脓肿；周围骨关节炎时可见关节周围软组织肿胀、滑膜炎、骨质破坏等。

### 七、诊断

结合流行病学史、临床表现、实验室检查综合分析，作出诊断。

#### （一）疑似病例。

符合上述临床表现，且有相关流行病学史。

#### （二）临床诊断病例。

疑似病例，血清学初筛试验任一项阳性者。

#### （三）确诊病例。

疑似或临床诊断病例，病原学或血清学确证试验中任一项阳性者。

#### （四）隐性感染。

有流行病学史，符合确诊病例病原学和血清学检查标准，但无临床表现。

### 八、鉴别诊断

布病临床表现多样，缺乏特异性，容易误诊、漏诊，

应与以下疾病鉴别。

#### （一）结核病。

我国布病与结核病流行区多有重叠，临床表现类似，均可有长期低热、多汗、乏力、淋巴结肿大等症状。病原学以及特异性实验室检查（如结核菌素试验、 $\gamma$ 干扰素释放试验、结核杆菌涂片、培养及核酸检测等）有助于鉴别。

#### （二）其他骨关节炎。

布病性骨关节炎与其他骨关节炎临床表现相似，影像学、病原学及特异性实验室检查有助于鉴别。

#### （三）风湿热。

布病与风湿热均可出现发热及游走性关节痛，但风湿热可见风湿性结节及红斑，多合并心脏损害，而肝脾肿大、睾丸炎及神经系统损害极为少见。实验室检查抗链球菌溶血素“O”阳性，布病特异性检查阴性有助于鉴别。

#### （四）风湿性关节炎。

风湿性关节炎多有风湿热病史，病变多见于大关节，关节腔积液少见，一般不发生关节畸形，血清抗链球菌溶血素“O”滴度增高，布病特异性检查阴性有助于鉴别。

#### （五）伤寒、副伤寒。

伤寒、副伤寒患者以持续高热、表情淡漠、相对脉缓、玫瑰疹、肝脾肿大为主要表现，而无肌肉、关节疼痛、多汗等布病表现。实验室检查血清肥达反应阳性，伤寒杆菌培养阳性，布病特异性检查阴性有助于鉴别。



## 九、治疗

治疗原则为早期、联合、足量、足疗程，必要时延长疗程。根据有无并发症及并发症类型来选择药物及疗程。

### （一）一般治疗。

注意休息，注意水、电解质及营养补充，给予高热量、足量 B 族维生素以及易于消化的饮食。高热者物理降温，必要时适当使用退热剂等。

### （二）病原治疗。

常用四环素类、利福霉素类药物，亦可使用氟喹诺酮类、磺胺类、氨基糖苷类及三代头孢菌素类药物。治疗过程中注意定期监测血常规、肝肾功能等。在结核病高负担地区，如不能排除结核杆菌感染，不建议使用利福平治疗。

#### 1. 无并发症患者（成人）的抗菌药物治疗，见表 1。

##### （1）急性期和亚急性期

一线药物：多西环素联合利福平或链霉素。

二线药物：因药物过敏或可及性等原因不能使用一线药物或效果不佳的，可酌情选用以下方案：多西环素合用复方磺胺甲噁唑；利福平合用氟喹诺酮类。

##### （2）慢性期和复发

慢性期和复发病例建议根据药敏结果合理选择抗菌药物。无药敏结果，根据症状缓解程度适当延长 2~3 个疗程。

表 1 无并发症患者抗菌药物治疗方案（成人）

类别	一线方案	二线方案
急性期/亚急性期	1.多西环素（100mg/次，2次/天，6周） + 利福平（600~900mg/次，1次/天，6周） 2.多西环素（100mg/次，2次/天，6周） + 链霉素（肌注，15mg/kg，1次/天，2~3周）	1.多西环素（100mg/次，2次/天，6周）+ 复方磺胺甲噁唑（2片/次，2次/天，6周） 2.利福平（600~900mg/次，1次/天，6周）+ 左氧氟沙星（500mg/次，1次/天，6周） 3.多西环素（100mg/次，2次/天，6周）+ 妥布霉素（肌注，1~1.5 mg/kg，8小时1次，1~2周）
慢性期	用法同急性期，可适当延长疗程	

2.有并发症患者（成人）的抗菌药物治疗，见表 2。

合并骨关节炎者建议三联治疗；心内膜炎者建议四联治疗；合并脑膜炎、脑膜脑炎建议三联治疗，定期行脑脊液常规和生化检查。根据症状缓解程度、骨关节损害恢复情况、心内膜炎缓解情况及脑脊液化验结果来决定疗程。

表 2 有并发症患者抗菌药物治疗方案（成人）

类别	一线方案	二线方案
合并脊柱炎、 骶髂关节炎	多西环素（100mg/次，2次/天，至少3个月）	环丙沙星（750mg/次，2次/天，至少3个月）+ 利福平（600~900mg/次，1次/天，至少3个月）

	天，至少 3 个月)	个月)
	+ 头孢曲松 (静脉滴注，2g/次， 1 次/12 小时，1 个月)	
合并脑膜炎、 脑膜脑炎	多西环素 (100mg/次，2 次/天， 4~6 个月) + 利福平 (600~900mg/ 次，1 次/天，4~6 个月) + 头孢曲松 (静脉滴注，2g/次，1 次/12 小时，1 个月)	多西环素 (100mg/次，2 次/天， 4~6 个月) + 利福平 (600~900mg/ 次，1 次/天，4~6 个月) + 复方磺胺 甲噁唑 (2 片/次，2 次/天，4~6 个 月)
合并心内膜炎	① 多西环素 (100mg/次，2 次/天， 3~6 个月) + 利福平 (600~900mg/ 次，1 次/天，3~6 个月) + 左氧氟沙 星 (500mg/次，1 次/天，3~6 个月) 或复方磺胺甲噁唑 (2 片/次，2 次/ 天，3~6 个月)  ② 多西环素 (100mg/次，2 次/天， 3~6 个月) + 利福平 (600~900mg/ 次，1 次/天，3~6 个月) + 头孢曲松 (静脉滴注，2g/次，1 次/12 小时，1 个月)	

### 3. 特殊人群治疗。

#### (1) 孕妇和哺乳期女性。

利福平 (600 ~ 900mg/次，1 次/天) 6 周，联合头孢曲

松（1~2g/次，1次/天）2~3周。

## （2）儿童。

2月龄至8岁儿童：复方磺胺甲噁唑（24~36mg/kg/d，分两次口服，6周）+利福平（15~20mg/kg，1次/天，口服6周）或者复方磺胺甲噁唑（24~36mg/kg/d，分两次口服，6周）+庆大霉素（5mg/kg，1次/天，静脉注射7~10天）。

复方磺胺甲噁唑过敏者，8岁以上儿童可用多西环素（4.4mg/kg/d，每日最大量200mg，分两次口服，6周），8岁以下儿童可用头孢曲松（14天以下20~50mg/kg/d，15天~12岁20~80mg/kg/d，体重50kg及以上的儿童，同成人常规剂量，1次/天）2~3周。

## （三）并发症治疗。

### 1. 脊柱炎、骶髂关节炎。

若复发感染，脊椎不稳定，显著的脊椎后突，引起难以控制的疼痛，形成局灶脓肿经抗菌治疗无缓解等情况时建议外科手术。

### 2. 脑膜炎、脑膜脑炎。

颅压高者给予降颅压治疗。疗程根据患者的治疗反应情况而定，建议以脑脊液恢复正常为治疗终点。

### 3. 心内膜炎。

出现瓣膜穿孔、破裂、脱垂或脓肿，赘生物有随时脱落危险，引发急性充血性心力衰竭等情况时，应考虑外科

干预。

#### 4. 卵巢炎或睾丸炎。

在抗菌药物治疗基础上，可短期加用小剂量糖皮质激素。

#### （四）中医治疗。

布病之核心病机为湿热疫邪痹阻经筋、肌肉、关节，耗伤肝肾阴血。临床分急性期、亚急性期、慢性期三期论治。

##### 1. 急性期。

临床表现：发热或呈波状热，午后热甚，恶寒，大汗出而热不退，烦渴，或伴胸脘痞闷、关节肿疼、睾丸肿痛，舌红，苔黄或黄腻，脉滑数。

推荐方剂：宣痹汤加减。

常用药物与参考剂量：生石膏 30g（先煎）、知母 20g、苍术 15g、厚朴 10g、生薏米 30g、青蒿 12g、黄芩 10g、忍冬藤 12g、汉防己 10g、杏仁 10g、广地龙 9g、六一散 20g（包煎）。

煎服法：每日 1 剂，水煎服，每次 100~200ml，每日 2~4 次，口服。以下处方服法相同（如有特殊，遵医嘱）。

推荐中成药：痰热清注射液。

##### 2. 亚急性期。

临床表现：发热，汗出，午后热甚，身重肢困，肌肉关节疼痛，脘腹胀满，睾丸肿痛，舌红，舌苔白腻或黄

腻，脉弦滑或濡。

推荐处方：独活寄生汤。

常用药物与参考剂量：独活 15g、桑寄生 15g、薏苡仁 30g、防己 10g、秦艽 10g、桑枝 10g、苍术 15g、地龙 9g、赤芍 10g、丹参 10g、黄芩 10g、甘草 6g。

3.慢性期。

临床表现：病情迁延，面色无华，气短懒言，汗出夜甚，肌肉关节困胀，舌质淡，苔白，脉沉细无力。

推荐方剂：十全大补汤。

常用药物与参考剂量：生黄芪 30g、党参 15g、苍术 15g、茯苓 15g、山药 15g、当归 9g、白芍 9g、威灵仙 6g、鸡血藤 15g、薏苡仁 30g、白术 12g、炙甘草 6g。

## 十、预防

预防的主要措施包括牲畜布病疫苗预防接种、病畜管理及职业人群个人防护，同时要加强健康教育和行为干预，保持良好卫生习惯，防止病从口入。

暴露后预防：利福平（600mg/次，1次/天，口服）联合多西环素（100mg/次，2次/天，口服）或复方磺胺甲噁唑片（2片/次，2次/天，口服），21天。