

254例布鲁菌病患者肝功损伤的回顾性总结

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香, 吉林大学白求恩第一医院
感染科 吉林省长春市 130021

张立波, 在读硕士, 主要从事传染性疾病的研究.

基金项目: 吉林省重点科技攻关基金资助项目, No. 3D515
R343428.

作者贡献分布: 此课题由张立波、林晓威、张淑敏及李玉香
设计; 研究数据及分析工具由李玉香提供; 数据分析由张立波、
林晓威及张淑敏完成; 本论文写作由张立波完成.

通讯作者: 李玉香, 副教授, 130021, 吉林省长春市新民大街
71号, 吉林大学白求恩第一临床学院感染症科.
yuxiangli612@126.com
电话: 0431-88785617

收稿日期: 2016-10-30
修回日期: 2016-11-24
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-28

Characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury: A retrospective evaluation of 254 cases

Li-Bo Zhang, Xiao-Wei Lin, Shu-Min Zhang, Yu-Xiang Li

Li-Bo Zhang, Xiao-Wei Lin, Shu-Min Zhang, Yu-Xiang Li,
Department of Infectious Diseases, the First Hospital of
Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Supported by: Jilin Provincial Key Scientific Research
Project, No. 3D515R343428.

Correspondence to: Yu-Xiang Li, Associate Professor,
Department of Infectious Diseases, the First Hospital of
Jilin University, 71 Xinmin Avenue, Changchun 130021,
Jilin Province, China. yuxiangli612@126.com

Received: 2016-10-30
Revised: 2016-11-24
Accepted: 2016-11-29

Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To summarize the characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury.

METHODS

The clinical and laboratory data of 254 brucellosis patients with liver injury treated at the First Hospital of Jilin University were retrospectively evaluated.

RESULTS

The age of the 254 patients ranged from 2 to 80 years. All of the patients were diagnosed according to the 2012 brucellosis guidelines. Among the 254 patients, the majority had an increase in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels < 3 times, an increase in γ -glutamyl transferase > 3 times, slightly elevated alkaline phosphatase, and normal total bilirubin. The disease duration was shorter in the abnormal liver function group than in the normal liver function group, but the highest temperature was higher in the abnormal liver function group. All patients were treated according to the World Health Organization recommendations. The time to fever relief in the two groups had no significant difference, but white blood cells, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate were higher in patients with normal liver function than in those without. Of 31 patients with abnormal liver function who were followed, no treatment failure occurred, but five had relapse. In the 44 patients with normal liver function who were randomly followed,

背景资料

早在1949年 Popper等已证实了布鲁菌感染可引起肝细胞损伤, 随之证实布鲁菌病可以引起肝脏功能损伤, 如未进行治疗可导致肝硬化、肝脏组织死亡、肉芽肿性肝炎、胆囊炎, 本文主要对肝功损伤作一回顾性分析.

同行评议者

李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 伦永志, 副教授, 大连大学医学院; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学

■ 研发前沿

在近年来的布鲁菌病研究分析中,证实超过70%的布鲁菌病患者存在消化系统并发症,但很少对患者肝功能改变进行评估,急性肝炎更少见,本文以此为切入点进行分析。

three had treatment failure and six had recurrence. There was no significant difference between the two groups in the recurrence rate ($P = 0.764$). Total bilirubin was higher in patients with viral hepatitis than in those without.

CONCLUSION

Brucella infection can cause varying degrees of liver dysfunction, and ALT or AST increase is usually not more than 3 times. Occasionally, patients may develop severe liver injury, but systemic inflammatory is slight. After a short period of treatment, liver function returns to normal in most cases. Liver injury is more severe in those also having viral hepatitis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Brucellosis; Liver function; Inflammatory response; Injury; Treatment

Zhang LB, Lin XW, Zhang SM, Li YX. Characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury: A retrospective evaluation of 254 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 271-275 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/271.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.271>

摘要

目的

分析吉林大学白求恩第一临床学院感染科布鲁菌病合并肝功损伤的特点。

方法

对吉林大学白求恩第一临床学院感染科2000-01/2016-05的住院的254例布鲁菌病合并肝脏损伤患者的症状、体征、实验室检查进行回顾性分析。

结果

肝功损伤患者的年龄在2-77岁之间,并根据2012年布鲁菌病诊疗指南明确诊断为布鲁菌病,其中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高程度多不超过3倍,γ-谷氨酰转肽酶多明显升高超过3倍以上,碱性磷酸酶多数仅轻度升高,总胆红素多处于正常范围内。肝功能异常组与肝功能正常组比较中,肝功能异常组患者病程时间少于肝功能正常组,但最高体温高于肝功能正常组,所有的患者均根据世界卫生组织的推荐方案进行治疗,两组患者的热退时间无明显差异,同时比较两组的生化指标可见肝功能正常组患者的

白细胞、C反应蛋白、血沉高于肝功能异常组患者。肝功能异常组随机回访患者31例,其中无患者出现治疗失败,5例患者复发。肝功能正常组随机回访患者44例,3例患者治疗失败,6例患者复发,两组患者复发率无明显差异($P = 0.764$)。非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较中,合并病毒性肝炎患者的总胆红素高于非病毒性肝炎组。

结论

布鲁菌感染可引起不同程度的肝功损伤,生化指标上ALT、AST多不超过3倍,偶有重度肝损伤患者,但肝损伤患者全身炎症反应较轻,经过短期抗布病治疗后肝功损伤多数可恢复正常,但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 布鲁氏菌病; 肝功能; 炎症反应; 损伤; 治疗

核心提要: 布鲁菌合并肝功损伤时,生化指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶多不超过3倍,偶有重度肝损伤患者,且肝损伤患者全身炎症反应较轻,经过短期抗布病治疗后肝功肝脏损伤多数可恢复正常,但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重。

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香. 254例布鲁菌病患者肝功损伤的回顾性总结. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 271-275 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/271.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.271>

0 引言

布鲁菌病是因布鲁杆菌感染而引起的一种人畜共患病,主要是通过人与患畜或患畜的排泄物接触,或是食用污染的肉、鲜奶或乳制品而感染。布鲁菌病引起的肝脏损伤可以多种形式表现出来,可引起肝脏功能损伤,如未进行治疗可导致肝硬化、肝脏组织死亡、肉芽肿性肝炎、胆囊炎^[1-5],生化指标上多表现为转氨酶升高。本文记录了254例布鲁菌病患者并对这些患者肝功损伤作一回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 254例患者(男性220例,女性34例)为2000-01/2016-05吉林大学白求恩第一临

■ 相关报道

布鲁菌感染可以引起轻度的转氨酶升高,或是引起肝脏重大,有的可引起肝脏慢性化脓性改变,少数可引起急性肝炎等,肝功损伤生化指标上多表现为转氨酶升高,一些文章中认为一般情况下转氨酶升高不到正常值上限的3倍。

表 1 布鲁菌病患者的症状特点

主诉	n
发热	237
乏力	67
多汗	70
肌肉关节痛	128
腰背痛	40
头痛	78
其他 ¹	56

¹包括腹胀、腹痛、皮疹、双下肢无力。

表 2 肝损伤患者的肝功改变特点

肝功	中位数(range)
年龄(岁)	44(1-77)
ALT(IU/L)	79(19.4-3317.7)
AST(IU/L)	86(14.1-2034)
GGT(IU/L)	113.7(6.9-1216.4)
ALP(IU/L)	126(9.3-1057)
总胆红素(μmol/L)	11.8(2.5-333.5)

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶。

床学院感染科的住院患者。

1.1.2 诊断标准: 根据2012年布鲁菌病诊疗指南^[1]明确诊断为布鲁菌病, 诊断标准: (1)流行病学史: 发病前与家畜或畜产品、布鲁菌培养物等有密切接触史, 或生活在布病流行区的; (2)表现出发热, 乏力, 多汗, 肌肉和关节疼痛, 或伴有肝、脾、淋巴结和睾丸肿大等表现; (3)试管凝集试验(SAT): 滴度为 1:100++及以上或病程一年以上滴度 1:50++及以上或半年内有布鲁菌疫苗接种史, 滴度达1:100++及以上者; (4)补体结合试验(CFT): 滴度1:10++及以上; (5)布病抗-人免疫球蛋白试验(Coomb's): 滴度1:400++及以上。具备(1)、(2)两点并同时符合(3)、(4)、(5)中任1条可明确诊断。体液或是组织培养阳性为金标准。肝损伤标准: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)超过40 IU/L或是谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)超过50 IU/L, γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)超过32.4 IU/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)超过105.6 IU/L, 总胆红素超过17.7 μmol/L。

1.2 方法 统计合并肝功损伤的布鲁菌病患者的

症状、体征及实验室检查指标, 同时随机选取2000-01/2016-05吉林大学白求恩第一临床学院感染科的住院布鲁菌病患者(不合并肝功损伤)200例, 将两组患者进行比较。同时在肝功损伤的患者中挑选出合并病毒性肝炎的患者17例, 标记为病毒性肝炎组, 不合并病毒性肝炎的患者归为非病毒性肝炎组, 将两组患者ALT、AST、GGT、ALP、总胆红素进行比较。

统计学处理 将统计的数据通过SPSS软件20.0进行数据分析, 急性期患者与慢性期患者和局灶病变组患者与非局灶病变组患者的生化指标的比较采用二样本Mann-Whitney U检验, $P<0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 布鲁菌病患者的症状特点 254例布鲁菌病患者的症状特点统计如表1, 其中发热是最常见的症状, 占总患者的93.3%。

2.2 肝损伤患者的肝功改变特点 存在肝功损伤患者的年龄在2-77岁之间, ALT、AST、GGT、ALP、总胆红素改变情况如表2, ALT、AST升高程度多不超过3倍, GGT多明显升高超过3倍以上, ALP多数仅轻度升高, 总胆红素多处于正常范围内, 254例患者中48例患者出现总胆红素升高。

2.3 肝功异常组与肝功正常组患者比较 如表3所示, 肝功能异常组患者病程时间少于肝功能正常组, 但最高体温高于肝功能正常组, 所有的患者均根据世界卫生组织的推荐方案进行治疗, 但因患者年龄不同, 对药物的反应情况不同, 同时因药物的不良反应问题, 多西环素、利福平、链霉素、氧氟沙星等以不同的组合应用于治疗中。两组患者的热退时间无明显差异, 同时比较两组的生化指标可见肝功能正常组患者的白细胞、C反应蛋白、血沉高于肝功能异常组患者。在肝功能异常组随机回访患者31例, 其中无患者出现治疗失败, 5例患者复发。在肝功能正常组随机回访患者44例, 3例患者治疗失败, 6例患者复发, $P=0.764$, 两组患者复发率无明显差异。

2.4 非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较 两组患者的ALT、AST、GGT、ALP无明显异常, 合并病毒性肝炎患者的总胆红素高于非病毒性肝炎组(表4)。

■ 创新盘点

本文分析了布鲁菌患者肝功损伤的特点, 同时比较了存在肝功损伤的患者与不合并肝功损伤的患者的症状、生化指标方面的区别, 同时比较和合并病毒性肝炎与不合并病毒性肝炎患者的肝功损伤区别, 这是其他文章中未提到的。

应用要点

随着对布鲁菌感染后合并肝损伤的认识, 通过对布病合并肝损伤的分析可能对临床治疗具有指导意义。

表 3 肝功异常组与肝功正常组患者比较

临床特点	肝功能异常组均值(range)	肝功能正常组均值(range)	P值
病程(d)	34.6(3–365)	86.9(4–3650)	0.000
最高温度(℃)	39.3(37.5–42.1)	39.1(37.4–42.0)	0.017
热退时间(d)	4.5(1–60)	4.1(1–19)	0.354
白细胞($10^9/\text{mm}^3$)	5.5(1.0–26.2)	6.9(1.7–23.7)	0.000
C反应蛋白(mg/dL)	44.9(0.42–232)	54.3(2.11–207)	0.008
血沉(mm/h)	27.9(2–120)	36.5(2–120)	0.020

表 4 非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较

肝功	非病毒性肝炎组中位数(range)	合并病毒性肝炎组中位数(range)	P值
ALT(IU/L)	76.4(19.4–3317.7)	108.8(43.7–617.5)	0.163
AST(IU/L)	85.5(14.1–2034)	96(37–540.1)	0.548
GGT(IU/L)	112.7(6.9–1216.4)	134.4(30–311.7)	0.617
碱性磷酸酶(IU/L)	126(9.3–1057)	138(63.3–274)	0.501
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	11.7(2.5–333.5)	17.1(7.5–69.9)	0.015

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ -谷氨酰转肽酶。

3 讨论

布鲁菌病的症状无特异性, 一般可引起发热、乏力、多汗、关节肌肉痛、腰背痛、头痛等症状, 本篇文章中所有肝功能损伤患者最常见的症状是发热, 254例患者中237例(93.3%)患者以发热为主诉, 与不合并肝功损伤患者无明显差异($P<0.05$)。

有文章^[6]证实超过70%的布鲁菌病患者存在消化系统并发症, 但很少对患者肝功能改变进行评估, 急性肝炎更少见。布鲁菌感染对肝脏的损伤可表现为多种形式, 可以引起轻度的转氨酶升高, 或是引起肝脏重大, 有的可引起肝脏慢性化脓性改变, 少数可引起急性肝炎等^[6–12], 肝功损伤生化指标上多表现为转氨酶升高, 一些文章^[13–17]中认为一般情况下转氨酶升高不到正常值上限的3倍。本篇文章中ALT、AST升高程度与上述文章基本相同, ALT、AST明显升高, 超过3倍的患者61例(占24%), 总胆红素多处于正常范围内, 254例患者中48例(18.9%)患者出现总胆红素升高。可见布鲁菌感染多是引起轻度的肝功损伤, 但也存在转氨酶、胆红素明显升高的重症患者。

本文出现肝功损伤的布鲁菌病患者的病程时间、最高体温, 白细胞数、C反应蛋白、血沉均低于肝功能正常组患者, 可见肝损伤患者全身炎症反应更轻, 但经过抗布病治疗后,

症状改善时间基本相同。同时有些文章中认为合并肝损伤的患者症状更重, 复发率更高^[7]。本篇文章中通过对患者的回访分析, 肝功能异常组患者的复发率16.1%, 肝功能正常组患者的复发率13.6%, 两者之间基本相同, 与上述文章的结果有所不同。

在布鲁菌病和病毒性肝炎同时存在的情况下, 转氨酶、GGT、ALP的升高情况与非病毒性肝炎组未见明显异常, 但总胆红素明显高于非病毒性肝炎组, 肝损伤更重。

总之, 布鲁菌感染可引起不同程度的肝功损伤, 生化指标上ALT、AST多不超过3倍, 偶有重度肝损伤患者, 且肝损伤患者全身炎症反应较轻, 经过短期抗布病治疗后肝功肝损伤多数可恢复正常, 但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重。

4 参考文献

- 1 Caballeria E, Masso RM, Arago JV, Sanchis A. Ascites as the first manifestation of Brucella granulomatous hepatitis. *J Hepatol* 1992; 15: 415–416 [PMID: 1447508 DOI: 10.1016/0168-8278(92)90080-9]
- 2 McCullough NB, Eisele CW. Brucella hepatitis leading to cirrhosis of the liver. *AMA Arch Intern Med* 1951; 88: 793–802 [PMID: 14867983 DOI: 10.1001/archinte.1951.03810120094009]
- 3 Débat-Zoguère D, Badiaga S, Uzan E, Le Treut YP, Lebreuil G, Bourgeade A. [Necrotizing hepatic granuloma of brucellosis origin. Apropos

- of a case]. *Rev Med Interne* 1995; 16: 63-66 [PMID: 7871272 DOI: 10.1016/0248-8663(96)80666-7]
- 4 Cervantes F, Bruguera M, Carbonell J, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med J* 1982; 58: 346-350 [PMID: 7122367 DOI: 10.1136/pgmj.58.680.346]
 - 5 Calik S, Gokengin D. Human brucellosis in Turkey: A review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci* 2009; 41: 549-555
 - 6 Erdem I, Cicekler N, Mert D, Yücesoy-Dede B, Ozyurek S, Goktas P. A case report of acute hepatitis due to brucellosis. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 349-350 [PMID: 16046270 DOI: 10.1016/j.ijid.2004.12.002]
 - 7 Ozaras R, Celik AD, Demirel A. Acute hepatitis due to brucellosis in a laboratory technician. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 264 [PMID: 15288685 DOI: 10.1016/j.ejim.2004.04.010]
 - 8 Ariza J, Pigrau C, Cañas C, Marrón A, Martínez F, Almirante B, Corredoira JM, Casanova A, Fabregat J, Pahissa A. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1024-1033 [PMID: 11264030 DOI: 10.1086/319608]
 - 9 Kilicaslan B, Cengiz N, Pourbagher MA, Cemil T. Hepatic abscess: a rare manifestation of brucellosis in children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 699-700 [PMID: 17618456 DOI: 10.1007/s00431-007-0554-4]
 - 10 Aygen B, Sümerkan B, Doğanay M, Sehmen E. Prostatitis and hepatitis due to *Brucella melitensis*: a case report. *J Infect* 1998; 36: 111-112 [PMID: 9515679 DOI: 10.1016/S0163-4453(98)93486-7]
 - 11 Young E. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2000: 2386-2393
 - 12 Zadeh MA, Allami A, Alavian SM. Acute *Brucella* Hepatitis in an Urban Patient. *Hepat Mon* 2009; 9: 310-313
 - 13 Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, Akdeniz H. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e469-e478 [PMID: 19910232 DOI: 10.1016/j.ijid.2009.06.031]
 - 14 Bzeizi KI, Benmoussa A, Sanai FM. Coincidence of acute *brucella* hepatitis and dengue fever or serologic cross-reactivity? *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 299-301 [PMID: 20871199 DOI: 10.4103/1319-3767.70621]
 - 15 Hizel K, Guzel O, Dizbay M, Karakus R, Senol E, Arman D, Aktas F, Ulutan F. Age and duration of disease as factors affecting clinical findings and sacroiliitis in brucellosis. *Infection* 2007; 35: 434-437 [PMID: 17906836 DOI: 10.1007/s15010-007-6361-z]
 - 16 Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Kondova I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 342-347 [PMID: 17241808 DOI: 10.1016/j.ijid.2006.10.002]
 - 17 Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat Med J* 2010; 51: 327-336 [PMID: 20718086 DOI: 10.3325/cmj.2010.51.327]

同行评价

作者通过分析得出布鲁菌感染可引起不同程度的肝功能损伤, 谷丙转氨酶、AST等生化指标一般不超过3倍, 重度肝损伤者全身炎症反应较轻, 多数经过短期抗布鲁菌病治疗后肝脏损伤可恢复正常, 合并病毒性肝炎时肝损伤更重。具有一定的临床诊断和治疗指导意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

