蒙古农村人群布鲁氏菌病血清流行病学调查

Selenge Tsenda, Zolzaya Baljinnyamb, Bujinkhaim Suurib, Enkhbayar Dashbalib, Baatarkhhuu Oidovc, Felix Rothd, Jakob Zinstagd, Esther Schellingd and Davaalkhamb Dambadarjaac

背景：1990年蒙古由社会主义经济向市场经济转型以后，人感染布鲁氏菌病例重新出现。本研究旨在估计蒙古农村人群布鲁氏菌血清流行率及导致布鲁氏菌病的血清阳性危险因素。

方法：在蒙古的8个省份采用多阶段随机抽样，开展横断面研究。对研究对象进行问卷访谈，获取在布鲁氏菌病史及目前的临床症状以及可能危险因素。采集血标本检测以确定布鲁氏菌病的血清流行率。

结果：共在农村地区随机抽取了2856名研究对象，年龄从4岁至90岁。布鲁氏菌的血清流行率为11.1%（95%可信区间[CI]=10.0%–12.1%），8省份血清流行率在2.3%至22.6%之间。39.2%（609个）的游牧点至少检出一名血清阳性者。布鲁氏菌血清阳性的危险因素为：年龄≥45岁（调整比值比AOR = 6.9，95%CI = 5.1–8.7），以及从事牧业工作（AOR = 2.8，95%CI = 1.5–5.0）。

结论：本研究发现蒙古农村人群布鲁氏菌病血清流行率高。人感染布鲁氏菌可以通过对牲畜进行大规模免疫得到控制，免疫工作完成后还应开展免疫覆盖率调查以保证质量。除此之外，还应提高人群的布鲁氏菌病知晓水平并开展相关教育活动。

布氏菌病是人畜共患病，人往往通过直接或间接接触感染的动物及其制品感染。布氏菌病在世界上许多地区都是一种十分重要的疾病，特别是欧洲的临地中海国家、北非、东非、中东、东亚、中亚和南美洲[1]。

布氏菌病是由布鲁菌属的细菌导致。人类通过破损皮肤直接接触血液、尿液、阴道分泌物、死胎或胎儿后感染[2]。布氏菌病最常见的临床表现为发热、寒颤、乏力、全身疼痛、关节痛、背痛、头痛、厌食、容易疲劳以及虚弱[3]。


2011年开展了全国布鲁氏菌病血清学调查，共从21个省份337个区的11528个游牧点（由2个至4个以上的牧人家庭共同使用同一片草场和水源构成），采集了168027只牲畜的标本[6]。所有21个省、57.3%的区以及8%的游牧点检出了血清布鲁氏菌阳性的牲畜，牲畜品种包括骆驼、牛、绵羊和山羊。其中骆驼血清流行率为0.7%、牛为1.8%、绵羊为0.7%、山羊为0.5%。采用的方法包括平行开展玫瑰红血试验(Rose Bengal Tests, RBT)以及ELISA[6]。

本研究旨在估计蒙古农村人群中布鲁氏菌血清流行率及导致布鲁氏菌病血清学阳性的危险因素。

方法

研究设计和目标人群

本研究采取横断面调查，共纳入8个省份。2010年6月至9月，首先在Sukhbaatar省及Zavkhan省开展调查[7]，2011年11月至2012年1月，进一步在Arkhangai、Khuvsgul、Selenge、Uvs、Umnugovi以及Govi-Altai等6个省份开展相同的调查[1]。采用Excel软件从每个省份随机抽取4个区，基于样本量需求再从每个区随机抽取20个游牧点，每个游牧点随机抽取4–5人。

*蒙古国家传染病中心。
*瑞士发展署蒙古动物健康项目。
*蒙古国立医科大学。
*瑞士热带病及公共卫生研究所，瑞士巴塞尔。

投稿日期：2013年1月2日；发表日期：2014年11月11日
doi: 10.5365/wpsar.2014.5.1.002
图1. 蒙古开展研究工作的省份分布示意图

采用文献记录的单群双样本量计算方法[7]，假设蒙古农村人群布鲁氏菌血清流行率为20%[8]。另外，抽取的群数和每个群抽取的人数根据当地的预算和实际情况进行了最优调整。

本研究通过蒙古医科大学医学伦理委员会以及瑞士巴塞尔伦理委员会的审批。告知所有研究对象本研究详情以及疾病诊断、报告和治疗的相关信息，并签署了知情同意书。年龄小于16岁的研究对象的知情同意书由其父母签署。

数据收集

调查问卷

访谈研究对象，填写统一的问卷，问卷内容包括人口学信息、危险因素以及布鲁氏菌病临床症状。本问卷于2010年在Sukhbaatar、Zavkhan两省[7]开展了预调查。在此后6省的调查中使用了改进版本的问卷，新版本问卷中的问题更易理解并删除了一些过分敏感的问题。

血标本采集和处理

采用5ml Vacutainer®试管采集静脉血。血标本经过每分钟3000转离心5分钟。分离得到的1.5ml血清标本经冷链运输至省级实验室储存，最后统一送往位于乌兰巴托的国家传染病中心的实验室进行检测。

血清学检测

使用RBT法检测流产布鲁氏菌( Brucella abortus )和羊布鲁氏菌( Brucella melitensis )抗体，试剂来自印度Tulip Diagnostic公司。阳性血清经1/2至1/32稀释后用RBT法进行复测[9]，并用酶联免疫吸附试验进行布鲁氏菌IgG定量检测，试剂来自Nova Tec Immundiagnostica GmbH（德国内Revstenbach–63128）公司，根据试剂生产商的说明书进行ELISA检测。

数据录入及统计分析

采用Access 2007软件进行双录入, 使用Epi Info™ 3.5软件订正录入中的错误，使用STATA 10.1软件进行数据分析。经ELISA法或RBT法检测阳性研究对象被统计为布鲁氏菌阳性。

采用Pearson[2]或Fisher's精确检验确定危险因素（如人口学特征、行为相关危险因素以及报告的临床症状）和人布鲁氏菌血清阳性间的关联。使用单变量Logistic回归，应变量为二分类血清学检测结果，采用xtgee命令，并校正了游牧点的随机效应。多变量Logistic回归（校正游牧点的随机效应）使用后退法
表1. 2010–2012年蒙古布鲁氏菌血清学调查阳性研究省份分布

<table>
<thead>
<tr>
<th>省份</th>
<th>调查区数</th>
<th>研究对象数</th>
<th>血清阳性人数</th>
<th>阳性率*（%）</th>
<th>95%可信区间（%）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Khuvsgul</td>
<td>4</td>
<td>400</td>
<td>46</td>
<td>11.5</td>
<td>8.72–14.2</td>
</tr>
<tr>
<td>Umnugovi</td>
<td>4</td>
<td>400</td>
<td>49</td>
<td>12.3</td>
<td>9.64–14.9</td>
</tr>
<tr>
<td>Govi-Altaii</td>
<td>4</td>
<td>398</td>
<td>30</td>
<td>7.5</td>
<td>4.17–10.8</td>
</tr>
<tr>
<td>Selenge</td>
<td>4</td>
<td>391</td>
<td>60</td>
<td>15.3</td>
<td>12.9–17.6</td>
</tr>
<tr>
<td>Arkhangai</td>
<td>4</td>
<td>400</td>
<td>9</td>
<td>2.3</td>
<td>0.45–9.15</td>
</tr>
<tr>
<td>Uvs</td>
<td>3</td>
<td>293</td>
<td>17</td>
<td>5.8</td>
<td>1.27–10.3</td>
</tr>
<tr>
<td>Sukhbaatar</td>
<td>4</td>
<td>318</td>
<td>72</td>
<td>22.6</td>
<td>20.5–24.6</td>
</tr>
<tr>
<td>Zavkhan</td>
<td>4</td>
<td>256</td>
<td>33</td>
<td>12.9</td>
<td>9.7–16.1</td>
</tr>
<tr>
<td>合计</td>
<td>31</td>
<td>2856</td>
<td>316</td>
<td>11.1</td>
<td>10.0–12.1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* 基于平行开展的RBT及ELISA实验结果。

法筛选变量，筛选标准为$P = 0.10$，筛选原理基于似然比法。单变量分析中$p$值小于0.05的变量纳入多变量模型。

用血清流行率为血清阳性持续周期（假设为10.9年）[10]，以确定布鲁氏菌暴露导致总人群的年血清转化率。以血清转化的20%代表真实临床病例进行保守估计（实际上在接受访谈时，所有血清阳性研究对象中，58.5%至少出现两种临床症状，31.5%至少出现三种临床症状），使用该比例乘以0.3，并转换为总人口的10万分率。

结果

共抽取了8个省31个区609个游牧点的2856名研究对象，年龄4岁至90岁（中位年龄为38岁），包括2260名牧民（79.1%）、142名学生（5.0%）、96名文员（3.4%）、70名工人（2.5%）、37名退休者（1.3%）、20名兽医（0.7%）、18名企业家（0.6%）、16名无业者（0.6%）、13名6岁以下儿童（0.5%）以及184名其他居民（6.4%）。

血清流行率

研究对象的布鲁氏菌血清流行率为11.1%（95% CI: 10.0%–12.1%），8省流行率在2.3%至22.6%之间（表1），28个区的流行率在4.1%至43.8%之间。39.2%（95% CI: 38.2%–41.0%）的游牧点至少有1至4名血清阳性者（表2）。计算得到年血清转化率为1145/10万，年发病率率为229/10万。

女性的血清流行率（11.2%）高于男性（10.9%）（$p = 0.029$）。45岁及以上年龄组血清流行率最高，为15.5%（95% CI: 13.9%–17.0%）；4–10岁年龄组最低，为2.6%（95% CI: 1.5%–20.4%）。各个职业人群的血清阳性率在2.8%至30.0%之间（表3）。

表2. 2010–2012年蒙古布鲁氏菌血清学调查阳性研究对象所在游牧点的省份分布

<table>
<thead>
<tr>
<th>省份</th>
<th>调查游牧点数</th>
<th>阳性研究对象所在游牧点数</th>
<th>阳性率*（%）</th>
<th>95%可信区间（%）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Arkhangai</td>
<td>79</td>
<td>7</td>
<td>8.9</td>
<td>1.89–15.9</td>
</tr>
<tr>
<td>Govi-Altaii</td>
<td>80</td>
<td>28</td>
<td>35.0</td>
<td>32.0–37.9</td>
</tr>
<tr>
<td>Khuvsgul</td>
<td>82</td>
<td>35</td>
<td>42.7</td>
<td>40.2–45.1</td>
</tr>
<tr>
<td>Umnugovi</td>
<td>80</td>
<td>33</td>
<td>41.3</td>
<td>38.1–44.5</td>
</tr>
<tr>
<td>Uvs</td>
<td>58</td>
<td>13</td>
<td>22.4</td>
<td>17.5–27.2</td>
</tr>
<tr>
<td>Selenge</td>
<td>78</td>
<td>40</td>
<td>51.3</td>
<td>49.1–53.4</td>
</tr>
<tr>
<td>Sukhbaatar</td>
<td>83</td>
<td>56</td>
<td>67.5</td>
<td>65.9–69.0</td>
</tr>
<tr>
<td>Zavkhan</td>
<td>69</td>
<td>27</td>
<td>39.1</td>
<td>36.1–42.0</td>
</tr>
<tr>
<td>合计</td>
<td>609</td>
<td>239</td>
<td>39.2</td>
<td>38.2–41.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* 基于平行开展的RBT及ELISA实验结果。
感染布鲁氏菌的危险因素分析

单因素分析显示，血清布鲁氏菌阳性的危险因素包括年龄≥45岁(比值比[OR] = 6.6, P = 0.046)、职业为兽医(OR = 3.5, P = 0.016)、接触动物死胎和胎盘(OR = 1.35, P = 0.016)以及食用未完全煮熟的肝脏(OR = 1.51, P = 0.001) (表3)。

多变量分析显示，仅有两个变量与血清阳性相关：年龄≥45岁(调整后的比值比[AOR] = 6.9, 95%CI: 5.1–8.7)以及职业为兽医(AOR = 2.8, 95%CI: 1.5–5.0)。参加调查的兽医中，72.7%参与牲畜分娩助产工作，50%曾直接接触动物死胎及胎盘。兽医感染布鲁氏菌的危险显著高于其他职业(P < 0.001)。

人感染布鲁氏菌病史及临床症状

研究对象中，2.7%(n = 76人)曾接受过布鲁氏菌病治疗；检测期间的中位时间为14年(Q1 = 3.3年，Q3 = 20年)。除去睾丸疼痛，其他症状在各个年龄组分布有显著差异：20-44岁年龄组以及45岁及以上年龄组报告出现更多种临床症状。女性较男性更常出现头痛、关节痛、背痛、肌肉痛，以及虚弱和睡眠障碍等症状(表4)。

表3. 2010–2012年蒙古布鲁氏菌病血清阳性危险因素单变量分析结果

<table>
<thead>
<tr>
<th>特征</th>
<th>研究对象数</th>
<th>血清阳性人数 (%)</th>
<th>OR (95% CI)</th>
<th>P值</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>年龄组(岁)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4–9岁</td>
<td>39</td>
<td>1 (2.6)</td>
<td>1.0</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td>10–14岁</td>
<td>69</td>
<td>4 (5.8)</td>
<td>2.3 (1.2–4.1)</td>
<td>0.440</td>
</tr>
<tr>
<td>15–19岁</td>
<td>96</td>
<td>3 (3.1)</td>
<td>1.2 (0.6–2.7)</td>
<td>0.864</td>
</tr>
<tr>
<td>20–44岁</td>
<td>1769</td>
<td>171 (9.7)</td>
<td>3.9 (1.2–7.6)</td>
<td>0.151</td>
</tr>
<tr>
<td>45岁及以上</td>
<td>883</td>
<td>137 (15.5)</td>
<td>6.6 (4.5–10.2)</td>
<td>0.046</td>
</tr>
<tr>
<td>性别</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>男</td>
<td>1181</td>
<td>132 (11.2)</td>
<td>1.0</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td>女</td>
<td>1675</td>
<td>184 (10.9)</td>
<td>1.0 (0.9–1.2)</td>
<td>0.968</td>
</tr>
<tr>
<td>职业</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>牧民</td>
<td>2260</td>
<td>263 (11.6)</td>
<td>1.3 (0.9–2.5)</td>
<td>0.087</td>
</tr>
<tr>
<td>学生</td>
<td>142</td>
<td>4 (3.0)</td>
<td>0.9 (0.3–2.5)</td>
<td>0.345</td>
</tr>
<tr>
<td>文员</td>
<td>96</td>
<td>7 (7.3)</td>
<td>0.7 (0.2–1.6)</td>
<td>0.267</td>
</tr>
<tr>
<td>工人</td>
<td>70</td>
<td>7 (10.0)</td>
<td>0.9 (0.5–2.0)</td>
<td>0.733</td>
</tr>
<tr>
<td>退休人员</td>
<td>37</td>
<td>7 (18.9)</td>
<td>2.0 (0.8–4.2)</td>
<td>0.112</td>
</tr>
<tr>
<td>兽医</td>
<td>20</td>
<td>6 (30.0)</td>
<td>3.5 (1.6–7.9)</td>
<td>0.016</td>
</tr>
<tr>
<td>企业家</td>
<td>18</td>
<td>4 (22.2)</td>
<td>2.3 (1.0–4.6)</td>
<td>0.119</td>
</tr>
<tr>
<td>无业者</td>
<td>16</td>
<td>1 (6.3)</td>
<td>0.5 (0.3–1.3)</td>
<td>0.521</td>
</tr>
<tr>
<td>6岁以下儿童</td>
<td>13</td>
<td>1 (7.7)</td>
<td>0.7 (0.3–1.6)</td>
<td>0.708</td>
</tr>
<tr>
<td>其他</td>
<td>184</td>
<td>16 (8.7)</td>
<td>0.8 (0.4–1.7)</td>
<td>0.328</td>
</tr>
<tr>
<td>危险因素</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>参与动物接生</td>
<td>778</td>
<td>93 (11.9)</td>
<td>1.5 (0.9–2.5)</td>
<td>0.121</td>
</tr>
<tr>
<td>接触动物死胎及胎盘</td>
<td>769</td>
<td>104 (13.5)</td>
<td>1.4 (1.0–2.1)</td>
<td>0.016</td>
</tr>
<tr>
<td>食用生牛奶</td>
<td>295</td>
<td>32 (10.8)</td>
<td>1.2 (0.7–1.8)</td>
<td>0.546</td>
</tr>
<tr>
<td>食用生肝脏</td>
<td>38</td>
<td>11 (28.9)</td>
<td>0.8 (0.5–1.2)</td>
<td>0.612</td>
</tr>
<tr>
<td>食用未煮熟的肝脏</td>
<td>1067</td>
<td>146 (13.7)</td>
<td>1.5 (0.9–4.3)</td>
<td>0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>食用动物新鲜血液</td>
<td>143</td>
<td>12 (8.4)</td>
<td>1.5 (1.0–1.7)</td>
<td>0.332</td>
</tr>
</tbody>
</table>

OR, 比值比；CI，可信区间。

* 基于平行开展的RBT及ELISA实验结果。
表4. 2010–2012年蒙古布鲁氏菌血清学调查有临床症状者的年龄性别分布（N = 2856人）

<table>
<thead>
<tr>
<th>症状</th>
<th>人 数</th>
<th>0–9</th>
<th>10–14</th>
<th>15–19</th>
<th>20–44</th>
<th>≥45</th>
<th>P值*</th>
<th>男</th>
<th>女</th>
<th>P值*</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>发热</td>
<td>135</td>
<td>0.7</td>
<td>1.6</td>
<td>0.7</td>
<td>52.6</td>
<td>44.4</td>
<td>0.009</td>
<td>3.8</td>
<td>5.4</td>
<td>0.053</td>
</tr>
<tr>
<td>头痛</td>
<td>1268</td>
<td>0.3</td>
<td>2.0</td>
<td>7.0</td>
<td>57.9</td>
<td>39.1</td>
<td>&lt; 0.001</td>
<td>34.3</td>
<td>51.8</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>关节痛</td>
<td>1287</td>
<td>0.4</td>
<td>1.5</td>
<td>1.5</td>
<td>50.7</td>
<td>46.9</td>
<td>&lt; 0.001</td>
<td>38.7</td>
<td>49.5</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>背痛</td>
<td>1351</td>
<td>0.1</td>
<td>0.4</td>
<td>1.4</td>
<td>57.6</td>
<td>40.5</td>
<td>&lt; 0.001</td>
<td>43.6</td>
<td>49.8</td>
<td>0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>肌肉痛</td>
<td>590</td>
<td>0.5</td>
<td>1.0</td>
<td>1.0</td>
<td>46.4</td>
<td>51.1</td>
<td>&lt; 0.001</td>
<td>14.9</td>
<td>24.7</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>虚弱</td>
<td>964</td>
<td>0.3</td>
<td>0.3</td>
<td>0.4</td>
<td>50.7</td>
<td>48.3</td>
<td>&lt; 0.001</td>
<td>26.9</td>
<td>38.6</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>盗汗</td>
<td>336</td>
<td>0.9</td>
<td>0.6</td>
<td>0.6</td>
<td>45.8</td>
<td>52.1</td>
<td>&lt; 0.001</td>
<td>11.4</td>
<td>12.0</td>
<td>0.812</td>
</tr>
<tr>
<td>睡眠障碍</td>
<td>530</td>
<td>0.2</td>
<td>–</td>
<td>0.4</td>
<td>42.3</td>
<td>57.1</td>
<td>&lt; 0.001</td>
<td>14.5</td>
<td>21.4</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>体重减轻</td>
<td>233</td>
<td>1.3</td>
<td>1.3</td>
<td>1.3</td>
<td>40.7</td>
<td>55.4</td>
<td>&lt; 0.001</td>
<td>7.2</td>
<td>8.8</td>
<td>0.115</td>
</tr>
<tr>
<td>流产</td>
<td>31</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>90.3</td>
<td>9.7</td>
<td>0.015</td>
<td>–</td>
<td>100.0</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>睾丸痛</td>
<td>10</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>50.0</td>
<td>50.0</td>
<td>0.749</td>
<td>100.0</td>
<td>–</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* 采取χ²检验或Fisher’s精确检验。


利益冲突

未申报。

基金

2010年在Sukhbaatar及Zavkhan省开展的调查由瑞士发展合作组织资助。2011-2012年的研究由蒙古卫生部、蒙古健康促进基金会以及兽医研究所资助。同时感谢上述机构的人员对本研究提供的帮助。

致谢

感谢Arkhangai、Khuvsugul、Selenge、Uvs、Umnugovi、Govi-Altai、Zavkhan及Sukhbaatar八省的省级卫生部门及所辖区级卫生部门、临床医生及实验室人员协助收集数据。

引用本文地址:


