

《布鲁氏菌感染监测与评估指南》地方标准 编制说明

一、工作简况

(一) 任务来源

1. 2023年2月25日,由新疆维吾尔自治区人民医院申请地方标准的立项(项目编号: XJ23-073),根据新疆维吾尔自治区市场监督管理局下达的2023年度新疆维吾尔自治区地方标准制修订项目计划,批准《布鲁氏菌病临床实验室监测与评估工作指南》地方标准的制定。

2. 自治区区域协同创新专项(科技援疆计划)(2022E02118),基于量子点荧光微球开发布鲁氏菌病免疫监控试剂盒及推广应用。

3. 新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年科学基金项目(2022D01E30),外泌体通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路调控巨噬细胞极化参与布鲁氏菌病的免疫机制研究。

(二) 起草单位、协作单位

起草单位: 新疆维吾尔自治区人民医院

协作单位: 新疆维吾尔自治区标准化研究院、乌鲁木齐市妇幼保健院、新疆医科大学第八附属医院、阿勒泰地区人民医院、克孜勒苏柯尔克孜自治州人民医院、巴音郭楞蒙古自治州人民医院、喀什地区第一人民医院、阿克苏地区第一人民医院、昌吉州

人民医院、和田地区人民医院、沙湾市人民医院。

(三) 主要起草人(以表格形式将内容明确)

姓名	性别	职务/职称	工作单位	任务分工
王昌敏	女	主任/主任技师	新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心	项目负责
杨毅宁	男	院长/主任医师	新疆维吾尔自治区人民医院	技术指导
李智伟	男	副主任/副主任技师	新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心	项目协调
罗斌	男	副主任技师	新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心	标准起草
文红梅	女	所长/高级工程师	自治区标准化研究院	标准完善
阿力玛斯·吐尔逊	男	副所长/工程师	自治区标准化研究院	合同咨询
张永萍	女	主任/主任医师	新疆维吾尔自治区人民医院感染科	技术指导
李晓勤	女	主任/主任技师	乌鲁木齐市妇幼保健院检验科	标准起草
王泉	男	主任/主任技师	新疆医科大学第八附属医院检验科	资料查询
胡美娜	女	主任/副主任技师	阿勒泰地区人民医院检验科	预实验
万庆	男	副主任/副主任技师	克孜勒苏柯尔克孜自治州人民医院临床检验中心	预实验
韩霞	女	主任/主任技师	巴音郭楞蒙古自治州人民医院检验科	预实验
许爱敏	女	主任/主任技师	喀什地区第一人民医院检验科	预实验
赵炜	男	主任/主任技师	阿克苏地区第一人民医院检验科	预实验
李建明	男	主任/主任技师	昌吉州人民医院检验科	资料查询
苏云福	男	主任/主任技师	和田地区人民医院检验科	资料查询
范慧	女	主任/副主任技师	沙湾市人民医院检验科	预实验

二、制定(修订)标准的必要性和意义

布鲁氏菌病（简称布病）是一种人畜共患病，在全世界均有流行，每年新发约五十万例。我国有多个省份存在布病的流行，新疆是布病的高发地区。布鲁氏菌病特点是多器官关节受累，易反复，慢性化率高，容易被临床误诊和漏诊。目前已实行的布病筛查/确诊实验中，仍存在局限性，无法满足临床针对复发患者的及时诊断，亟待构建一个布病复发的预测模型，切实提高新疆基层地区布病患者复发的早期筛查和诊断能力。及时有效的开展布病免疫监测，寻找布病复发的早期预警指标，填补布病免疫监测、治疗效果监测的空白，具有重大意义。

布鲁氏菌病建立监测与评估的必要性：该病的临床诊断方法虽然较多，但是布鲁氏菌病的病情进展的监测尚无明确的标志物，特别是没有治疗效果监测的指标。很多布病患者已经复发但被漏诊，或者治疗后因无法评价是否已完全治愈而最终导致落下残疾。这一指标的缺少给临床带来很多困扰，也让患者不仅被布病长期折磨，而且很容易因病返穷。新疆地区经济发展欠佳，特别是刚打赢脱贫攻坚战，精准防止因病返贫尤为重要。

布鲁氏菌病目前只有诊断指标，但还没有用于监测疾病慢性化和治疗效果的指标。无法及时发现患者是否复发，以及评价治疗效果是否到位，这就造成很多时候临床只能依照经验判断。如何患者没有在严格按照方案治疗，或者每次就诊的医院不同，极易导致治疗不彻底。在诊断方面，根据国标 WS269-2019 规定，布病可通过病原菌培养以明确诊断，血液、体液、骨髓、关节积

液等中检出布鲁氏菌病原体是诊断布病的最直接证据。这样方法不适用于治疗后的患者，因为细菌培养难度大，且标本阳性率极低。其次，血清学检测技术无法发挥免疫监控和治疗效果评价的作用。虽然我国的布鲁氏菌病实验室诊断中多采用将 RBPT、SAT 联合应用，但均受限于人为误差问题的缺点。ELISA 是血清学诊断中是国内外认可的检验技术，其主要针对 IgG 抗体，敏感性相对更好，但仅限用于确诊患者，复发患者无法通过其区分。由于布病慢性化程度高，且无有效指标评估是否完全治愈，对于布病进行复发筛查结果的判断和适当、及时、有效的处理，是防止布鲁氏菌对全身多器官持续损害的关键，因此目前特别需要有一种监测手段可以明确患者的疾病进展情况以及治疗效果评价。此病复发时临床表现可能隐匿不易觉察，延误治疗导致病程加重。已实行的布病筛查/确诊实验中，仍存在局限性，无法满足临床针对复发患者的及时诊断，亟待构建一个布病复发的预测模型，及时有效的开展布病免疫监测，寻找布病复发的早期预警指标，填补布病免疫监测、治疗效果监测的空白，具有重大意义。

通过前期总结研究与调研，我们发现布鲁氏菌病的发生发展过程中细胞因子无一例外的发生了改变。因此申请人进一步扩大了细胞因子的检测范围，对 33 种细胞因子进行筛查，结果发现多个细胞因子在布鲁氏菌病的发生发展过程中会发生变化，其中有 12 个细胞因子发生了显著变化，分别是 IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-18、IL-33、IFN- γ 、IFN- α 、

TNF- α ，通过对这些细胞因子的定期检测，结合诊断标准建立布病免疫监控试剂盒的配套算法，有效降低报告单的解读难度，且更加准确的明确患者所处疾病的阶段，便于基层地区大面积开展。该项目实施过程中，项目组还会培训临床医生和检验科师掌握量子点荧光微球多联检技术并精准分析结果，我们将通过举行培训班、现场带教、进修等形式，对基层医务人员进行培训。此研究应用将对新疆布病的防治起到极大的推动作用，取得的成果可向基层地区推广，推动新疆地区布病精准防治医疗水平的发展，在新疆地区带领良好的社会影响，给大量布病家庭带来福音，取得良好的社会效益，真正落实自治区鼓励国内优势科技力量向新疆集聚，促进新技术、新成果在新疆转化的指导方向。此外，建立布病免疫监控与评估标准，极大扩增了受益人群，改善医学水平的同时也改善了社会问题，减少患者家庭经济负担，降低了医保费用，对新疆健康事业发展具有重大意义。

三、主要起草过程

（一）开展调研

2022年10-12月根据自治区区域协同创新专项（科技援疆计划）（2022E02118）基于量子点荧光微球开发布鲁氏菌病免疫监控试剂盒及推广应用项目要求，新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心组织人员深入基层医疗机构调研，针对布鲁氏菌病诊疗过程监测问题开展标准制定。

（二）成立起草组

2023年1月，新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心联合自治区标准化研究院，联系各地州医院检验科专家，抽调人员组成标准编制小组，学习文件编写规范，并就该项目的名称、框架结构、部分技术内容等问题进行了多次线上、线下会议，最终确定了研究内容。同时积极联系地州各级医疗机构，了解基层实际情况，为更加准确、科学、合理制定标准打下基础。

（三）工作组讨论阶段

2023年2月，编制起草小组根据会议内容进一步查阅文献资料，总结分析相关文献，结合前期调研与专家意见，初步形成意见稿。

2023年3月，召开编制小组线上讨论会，邀请传染病和标准编制专家参与讨论编写，确定标准名字，围绕框架明确监测主体构成、关键指标等主要内容，形成《布鲁氏菌感染监测与评估指南》草案。

2023年4月，向自治区市场监督管理局申请立项成功。

2023年5月至7月，继续补充文献资料同时收集标本开展预实验，再次召开编制小组讨论会，形成征求意见讨论稿。

2023年8月至12月，调阅相关参考资料，确定标准结构和关键指标依据，征询专家意见，形成《布鲁氏菌感染监测与评估指南》征求意见稿。

四、制定（修订）标准的原则和依据，与现行法律、法规、标准的关系

（一）制定标准的原则

根据标准制定的目的，结合标准的性质，本标准制定的原则是：遵循国家有关方针、政策、法规和规章；格式上按照 GB/T 1.1-2020 的规定进行编写；严格执行有关方针、政策、法规和规章、标准的要求。

（二）制定标准的依据

《新疆维吾尔自治区国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》中指出，实施传染病及地方病防控行动，保持控制和消除碘缺乏病、布鲁氏菌病等重点地方病，国家卫生健康委《“十四五”卫生健康标准化工作规划》中也在重点领域中提到坚持预防为主，针对严重影响人群健康的传染病、寄生虫病、地方病等重大疾病制定监测预警、检验诊断、控制消除、效果判定等标准。研究开展慢性病预防、早期筛查和综合干预标准化工作，我们依据现有《WS 269-2019 布鲁氏菌病诊断》的指导原则，查询国内外最新文献，结合课题研究结果，编制适合推广的应用的方案，以提高我区人感染布鲁氏菌病的总体诊疗水平。标准编写时参考了以下现行标准：

JJF 1665 流式细胞仪校准规范

WS 269-2019 布鲁氏菌病诊断

WS/T 360 流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群

WS/T 573-2018 感染性疾病免疫测定程序及结果报告

WS/T 503-2017 临床微生物实验室血培养操作规范

WS/T 805-2022 临床微生物检验基本技术标准

WS/T 442 临床实验室生物安全指南

YY/T 0588 流式细胞仪

（三）与现行法律、法规、标准的关系

本文件编写中，以国家现行的《中华人民共和国传染病防治法》，卫生行业标准《WS 269-2019布鲁氏菌病诊断》，《WS/T 360流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群》等法规、规章及强制性国家标准协调一致，没有冲突。

五、主要条款的说明

（一）标准5章 监测与评估主体

根据现行法律、法规、标准的相关要求，结合前期调研和新疆农牧区基层医院实际情况总结，各级医疗机构具有检验资质的专业人员与从事感染病诊疗工作的医务人员分别承担监测与评估任务，使得身处农牧区的基层医疗机构能够较合理高效的完成本草案要求。

（二）标准第6章 监测与评估内容及指标

依据现有卫生行业标准《WS 269-2019布鲁氏菌病诊断》，结合自治区区域协同创新专项（科技援疆计划）（2022E02118）基于量子点荧光微球开发布鲁氏菌病免疫监控试剂盒及推广应用项目前期研究成果，起草小组制定了监测的实验室项目，并查阅国内外文献报道（具体参考文献在说明最后列出），通过调研，结合新疆地域特色各级别医院条件，挑选设置了适用于不同级别医院的

检测指标。表 1 中细胞因子一列中提及的监测与表注中检测表示内容不同，即前者是监控病情变化，后者是实验项目。表注中“*”为三级医院推荐性检测项目，意指具备完成细胞因子及淋巴细胞亚群检测条件的三级医院，应当进行该项目的检测。

（三）标准第 7 章 监测与评估对象

草案编制小组根据现阶段调查情况结合卫生行业标准《WS 269-2019 布鲁氏菌病诊断》，制定需要监测与评估的对象为 3 大类，分别是：1. 实验室初筛阳性人员 2. 通过临床表现和流行病学接触史明确诊断为布鲁氏菌病的病人 3. 其他可能感染的重点人员。

（四）标准第 8 章 方法

本章根据《WS 269-2019 布鲁氏菌病诊断》标准规定和新疆实际工作人员的能力，为便于实验操作和结果判定，免疫凝集试验包括试管凝集试验（SAT）、虎红凝集试验。

（五）标准第 10 章 监测与评估要求

本章主要规定了监测评估的频次、实验室的仪器设备的部分要求、实验室环境与生物安全要求。其中环境与生物安全要求，参照《GB/T 20649-2006 临床实验室设计总则》和《WS/T 442 临床实验室生物安全指南》的规定要求。

（六）标准第 11 章 结果运用

1. 本章内容参考人民卫生出版社的《实用传染病学》（第四版）海科学技术出版社的《哈里森感染病学》，结合国内外近年

的文献报道,以及前期大量临床实验数据验证得出在不同临床分期内,细胞因子指标值产生变化等关键因素,判断至少存在以下一种情形的为急性,即一是血培养中可检出布鲁氏菌属细菌,SAT试验、虎红试验其中一项为阳性;二是细胞因子变化:1)首次检测单个或多个细胞因子升高,IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IFN- γ 、TNF- α ;2)并且监测:IL-6、IL-10逐渐降至正常水平。三是细胞因子中CD3绝对计数升高,CD4/CD8比例低于1.0。

2. 临床分期的依据文献:

[1] Elhassanien A , Alazmi M .PO-0181Acute Brucellosis: Clinical Presentations And Complications In Children[J].Archives of Disease in Childhood, 2014, 99(Suppl2):S16-20.DOI:10.1136/archdischild-2014-307384.842.

[2] Troy S B , Rickman L S , Davis C E .Brucellosis in San Diego: Epidemiology and Species-Related Differences in Acute Clinical Presentations[J].Medicine, 2005, 84.DOI:10.1097/01.md.0000165659.20988.25.

[3] Karaman S , Bitkin E E ,Bülent Snmez,et al.Clinical and Laboratory Findings of Paediatric Patients with Brucellosis[J].Meandros Medical And Dental Journal, 2021, 22(1):63-68.DOI:10.4274/meandros.galenos.2021.94809.

3. 结果解读的依据文献:

[1] Tang Y, Ma C, Sun H, Yang S, Yu F, Li X, Wang L. Serum Levels of Seven General Cytokines in Acute Brucellosis Before and After Treatment. Infect Drug Resist. 2021 Dec 18;14:5501-5510.

[2] Zheng R, Xie S, Zhang Q, Cao L, Niyazi S, Lu X, Sun L, Zhou Y, Zhang Y, Wang K. Circulating Th1, Th2, Th17, Treg and PD-1 Levels in Patients with Brucellosis. Journal of Immunology Research.2019 Aug 6.

[3] 邢少姬,刘永华,刘志国等.TLR2、TLR4及相关细胞因子在布鲁氏菌病患者中的表达及意义[J].现代预防医学,2017,44(15):2873-2876.

[4] 王迪,郭向辉,张元元等.外周血免疫功能指标及IL-2、IL-6、TNF- α 对急、慢性期布鲁氏菌病感染的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2022,32(23):3567-3571.

[5] 李俊娜,韩晓亮,谢东文等.IFN- γ 、IL-4及Tim-3与布鲁菌病病情、治疗效果的相关性研究[J].医学理论与实践,2022,35(18):3075-3077.

[6] Lin ZQ, Lin GY, He WW, Zhang C, Zhang R, Li YD, Wang F, Qin Y, Duan L, Zhao DD, Qu XJ, Gao H, Jiang H. IL-6 and INF- γ levels in patients with brucellosis in severe epidemic region, Xinjiang, China. Infect Diseases Poverty. 2020 May 7;9(1):4

[7] Ellergezen PH, Kizmaz MA, Simsek A, Demir N, Cagan E, Bal SH, Akalin EH, Oral HB, Budak F. Investigation of IL-35 and IL-39, New Members of the IL-12 Family, in Different Clinical Presentations of Brucellosis. Immunol Invest. 2023 Apr;52(3):286-297.

六、重大意见分歧的处理依据和结果

无。

七、作为推荐性或强制性标准的建议及其理由

建议作为推荐性地方标准实施。

八、贯彻标准的措施建议

本标准将由自治区市场监管局按地方标准发布的程序发布实施，作为基层医疗机构布鲁氏菌病人诊疗过程中的监测与评估参考依据。标准实施过程中，标准归口管理部门应加大宣传，加强对标准实施的组织和引导，使标准真正用起来，切实发挥有效作用。另外对本标准在实施过程中使标准真正用起来，切实发挥有效作用。另外对本标准在实施过程中遇到和存在的新问题及时进行反馈和汇总，以便今后对其进一步修改和完善。

九、其他应说明的事项

无。

《布鲁氏菌病临床实验室监测与评估工作指南》

标准起草小组

2023年12月20日