

结核分枝杆菌实验室获得性感染事件分析

陆兵 刘秋焕 王荣 李京京 程洪亮 陈芳 吕京

加强疫苗、结核病新药和诊断方法研究是当前“遏制结核病策略”之一。为此,国家在“十一五”科技重大专项中设立了“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”专项,其中包括结核病防治课题。而在展开结核病防治研究的过程中,如何避免实验室获得性感染则是首先需要解决的问题。本研究收集了 20 世纪 50 年代以来国际上文献报道的实验室获得性结核感染事件,并对事件原因进行了分析,以期为我国实验室安全开展 Mtb 研究提供参考。

材料和方法

一、文献筛选与获得

1. 利用 Medline 数据库进行文献搜索,检索式为“tuberculo * [Title/Abstract] AND laborator * [Title/Abstract] AND (acquired[Title/Abstract] OR associated[Title/Abstract] OR exposure * [Title/Abstract] OR infection * [Title/Abstract])”,获得 1950—2010 年间的记录 1737 条。阅读所获得记录,并识别出本研究适用的文献,追踪原始文献。
2. 阅读第一批原始文献,并根据其参考文献,追溯性搜集、获取与本文相关的原始文献。
3. 利用 CNKI 中国知网数据库进行文献搜索,检索词为“结核”“实验室”“感染”,相互间逻辑选“并且”,检索项为“摘要”,获得 1979—2010 年间的记录 386 条。阅读所获得记录,并识别出适用文献。

二、实验室获得性感染事件信息的筛选与整理

根据文献报道的内容,摘录 Mtb 实验室获得性感染的相关信息,包括事件发生的时间、地点、人员(职业、性别、年龄、数量)、过程、原因、结果,选择其中信息较全的 17 次事件列于表 1,并对相关信息整理后进行分析。

结 果

一、实验室获得性感染事件

20 世纪 50 年代以来有关 Mtb 实验室获得性感染的文献,筛选出其中对事件进行具体描述的报道,汇总于表 1,文献自 1950 年一直到 2010 年为止。

二、实验室获得性感染事件分析

1. 感染途径分析:实验室获得性结核感染总共报道 66

例,其中明确由吸入造成感染的 25 例,另有 36 例感染途径不明确。在已知感染途径的患者中,吸入感染占 83.33%,是实验室获得性结核感染的绝对主要途径。

有 5 例为锐器伤害造成的感染,包括针刺造成的意外接种、沾染 Mtb 的锐器割伤以及操作 Mtb 时擦伤等。

2. 感染原因分析:在报道的 66 例实验室获得性感染中,因设备故障或缺陷、锐器损伤或擦伤、操作失误、呼吸暴露(多数为未进行有效的呼吸防护)而造成感染的分别有 9 例、5 例、5 例和 17 例,另有 30 例为感染原因不明确。除了 5 例锐器损伤或擦伤患者外,其他原因所导致的感染事件,基本可以判断为呼吸道传播,也就是说存在操作过程中个体防护措施不充分的因素(其他原因导致的感染事件基本可判断为呼吸道感染,这在实验室生物安全领域是公认的,也是普遍被接受的)。

所有实验室获得性结核感染事件中,未见三级生物安全实验室发生结核感染的报道,未见充分呼吸防护后发生结核感染的报道,也可以充分证明这一点。

3. 感染患者的性别、年龄状况:实验室获得性结核感染患者中,36 例未注明性别,40 例未注明年龄。对于已知性别、年龄的感染者,其性别分布和年龄分布没有明显特点,可能与从业人员的性别和年龄结构有关。

讨 论

Mtb 的传播途径主要是以空气为传播介质的呼吸道感染。此外,还有伤口传染、消化道传染、皮肤传染和其他传染如胎盘、生殖器官等途径的传染。不同的传播途径直接决定了不同的感染途径。

呼吸道吸入感染是实验室感染的最主要类型。本次文献调查发现,除了 5 例锐器损伤或擦伤患者外,其他原因所导致的感染事件,基本可以判断为呼吸道传播,也就是说存在操作过程中个体防护措施不充分的因素。当操作者未采取适当的呼吸防护时,如果实验操作或意外产生 Mtb 气溶胶,即有可能造成吸入感染。实验操作中易产生微生物气溶胶的有^[22]:(1)接种操作:接种和划线培养,在培养介质中“冷却”接种环、燃烧接种环等;(2)吸管操作:混合微生物悬液;吸管操作时液体易溢出在固体表面;(3)针头和注射器操作:排除注射器中的空气;从塞子中拔出针头;接种动物;针头从注射器上脱落喷出菌液;(4)打开培养容器:由于容器内外本身可能存在压差,以及打开容器瞬间的气流都可能使容器内的液体特别是固体粉末形成气溶胶;(5)离心机、搅拌器、匀浆器、振荡器、超声和混合设备、冻干设备以及过滤装置等;在使用上述仪器设备时,均会产生气溶胶;(6)其他:倒入

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划(2008BAK42B08);“十一五”科技重大科技专项(2009ZX10004-501)
作者单位:100071 北京,军事医学科学院生物工程研究所生物安全战略与技术研究室(陆兵、刘秋焕、李京京、程洪亮、陈芳);中国合格评定国家认可中心四处(王荣、吕京)

表 1 Mtb 实验室获得性感染事件汇总表

序号	年份	地点	事件描述	感染例数	性别	年龄(岁)
1 ^[1]	2008	克罗地亚	医院工作人员不明原因感染 1 例	1	女	40
2 ^[2]	2006 ^a	荷兰	实验室意外溢洒及清理溢洒物时未进行呼吸防护,造成吸入感染 2 例	2	男 1 例, 未知 1 例	— ^b
3 ^[3]	2004	美国	气溶胶暴露设备泄漏,造成 3 例吸入感染	3	— ^b	— ^b
4 ^[4]	2000 ^a	土耳其	对患者活组织采样时意外针刺,造成针刺感染 1 例	1	女	37
5 ^[5]	1996 ^a	英国	病理学研究生尸检时未进行呼吸防护,造成 1 例吸入感染	1	女	40
6 ^[6]	1994	荷兰	为实验操作中意外擦伤的伤口感染 1 例,另 1 例感染原因不明确	2	男 1 例, 女 1 例	— ^b
7 ^[7]	1990—1994	美国	操作失误造成 5 例感染,未明确感染途径;通风系统故障造成 2 例感染,属吸入感染	7	— ^b	— ^b
8 ^[8-12]	1980—1989	英国	离心机故障造成 1 例感染,不明原因感染 24 例,包括尸检时感染,以及次代感染	25	男 8 例, 女 3 例, 未知 14 例	略
9 ^[13]	1987	美国	安全柜故障造成吸入感染 3 例(原文献未提供另外 2 例的性别和年龄)	3	女 1 例	30
10 ^[14]	1984—1985	日本	尸检时吸入感染 1 例,不明原因感染 1 例	2	男 1 例, 女 1 例	32, 26
11 ^[15]	1981	瑞典	对患者诊断不及时,尸检人员未进行呼吸防护,造成 2 例吸入感染	2	男 2 例	29,23
12 ^[16]	1979	澳大利亚	对患者诊断不及时,在一次尸检示范课时参与人员未进行呼吸防护,造成 9 例吸入感染	9	— ^b	— ^b
13 ^[17]	1977 ^a	英国	动物实验时意外针刺,造成 1 例针刺感染	1	男	— ^b
14 ^[18]	1975	丹麦	不明原因实验室感染 1 例	1	男	62
15 ^[19]	1974	瑞典	对患者诊断不及时,尸检人员未进行呼吸防护,造成 2 例吸入感染	2	男 1 例, 女 1 例	23, 37
16 ^[20]	1954—1955	加拿大	动物实验时意外针刺感染 1 例、处理溢洒物时意外扎伤感染 1 例、原因不明感染 1 例	3	女 3 例	23,47, 45
17 ^[21]	1952	— ^b	原因不明感染 1 例	1	男	26

注:^a:文献报道中未注明事件确切时间,此处标注的是文献发表年份,实际事件发生应更早;^b:文献未提供该项具体信息

或倒出液体、鸡胚接种和收获以及感染性材料溢洒等,都会产生气溶胶。吸入感染的发生与气溶胶浓度、微生物的毒力和活性、吸入者的免疫状态等因素有关。

此外,本次调查文献中,报道的 66 例实验室获得性感染中,有 5 例为锐器伤害造成的感染,包括针刺造成的意外接种、沾染 Mtb 的锐器割伤以及操作 Mtb 时擦伤等。说明针刺或伤口感染也是不容忽视的感染途径。使用注射器操作不当或意外,均可能扎伤引起经血液感染。锐器或破损玻璃器皿可能刺伤皮肤造成伤口感染。在处理感染动物时被咬伤、抓伤也会导致伤口感染。擦伤导致皮肤破损后,在病原体暴露情况下也会造成伤口感染。

综合分析本次的研究结果,针对 Mtb 实验室获得性感染,可以有以下发现:(1)实验室操作的 Mtb 样本,以及医院处理的结核患者及其样本,是造成实验室获得性结核感染的感染源;(2)在实验操作及临床处理中做好感染源的控制,切断传染途径(吸入和伤口),是防止实验室获得性结核感染的基础;(3)实验室工作人员做好个体防护,特别是呼吸防护,是防止实验室获得性结核感染的最重要措施;(4)防止针刺、扎破、擦伤以及动物抓咬等意外创伤事件,在防止实验室获得性结核感染中不容忽视;(5)在通风受控、人员进行呼吸防护的条件下,人与人之间传播的实验室获得性结核感染的可

能性比较小;(6)未见三级生物安全实验室发生结核感染的报道;未见充分呼吸防护后发生结核感染的报道。

参 考 文 献

[1] Lalić H, Kukuljan M, Pavčić MD. A case report of occupational middle ear tuberculosis in a nurse. Arh Hig Rada Toksikol, 2010, 61(3): 333-337.

[2] Leyten EM, Mulder B, Prins C, et al. Use of enzyme-linked immunospot assay with *Mycobacterium tuberculosis*-specific peptides for diagnosis of recent infection with *M. tuberculosis* after accidental laboratory exposure. J Clin Microbiol, 2006, 44(3): 1197-1201.

[3] Laboratory-acquired tuberculosis- Faulty Aerosol Chamber Infects 3 [EB/OL]. [2010-10-20] <http://portland.indymedia.org/en/2005/04/315802.shtml>.

[4] Oymak SF, Gülmez I, Demir R, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* by accidental needlestick. Respiration, 2000, 67(6): 696-697.

[5] Stenton SC, Hendrick DJ. Occupational tuberculosis and a failed postgraduate medical examination. Occup Med (Lond), 1996, 46(1): 87-88.

[6] Peerbooms PG, van Doornum GJ, van Deutekom H, et al. Laboratory-acquired tuberculosis. Lancet, 1995, 345(8960): 1311-1312.

[7] Kao AS, Ashford DA, McNeil MM, et al. Descriptive profile of tuberculin skin testing programs and laboratory-acquired tuberculosis infections in public health laboratories. J Clin Mi-

crobiol, 1997, 35(7): 1847-1851.

[8] Grist NR, Emslie JA. Infections in British clinical laboratories, 1988-89. J Clin Pathol, 1991, 44(8): 667-669.

[9] Grist NR, Emslie JA. Infections in British clinical laboratories, 1986-87. J Clin Pathol, 1989, 42(7): 677-681.

[10] Grist NR, Emslie JA. Infections in British clinical laboratories, 1984-85. J Clin Pathol, 1987, 40(8): 826-829.

[11] Grist NR, Emslie JA. Infections in British clinical laboratories, 1982-83. J Clin Pathol, 1985, 38(7): 721-725.

[12] Grist NR. Infections in British clinical laboratories, 1980-81. J Clin Pathol, 1983, 36(2): 121-126.

[13] Shireman PK. Endometrial tuberculosis acquired by a health care worker in a clinical laboratory. Arch Pathol Lab Med, 1992, 116(5): 521-523.

[14] Sugita M, Tsutsumi Y, Suchi M, et al. High incidence of pulmonary tuberculosis in pathologists at Tokai University Hospital: an epidemiologic study. Tokai J Exp Clin Med, 1989, 14(1): 55-59.

[15] Lundgren R, Norrman E, Asberg I. Tuberculosis infection transmitted at autopsy. Tubercle, 1987, 68(2): 147-150.

[16] Wilkins D, Woolcock AJ, Cossart YE. Tuberculosis; medical students at risk. Med J Aust, 1994, 160(3): 395-397.

[17] Sakula A. Accidental self-inoculation with killed *Mycobacterium tuberculosis* in Freund's complete adjuvant. Tubercle, 1977, 58(4): 221-223.

[18] Engbaek HC, Vergmann B, Bunch-Christensen K. Pulmonary tuberculosis due to BCG in a technician employed in a BCG laboratory. Bull World Health Organ, 1977, 55(4): 517-520.

[19] Lundgren R, Norrman E, Asberg I. Tuberculosis infection transmitted at autopsy. Tubercle, 1987, 68(2): 147-150.

[20] Gale GL. Accidental infection with tubercle bacilli in laboratory technicians. Can Med Assoc J, 1957, 76(8): 646-648.

[21] 王宇. 实验室感染事件案例集. 北京: 北京大学医学出版社. 2007: 37-39.

[22] Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(3): 389-405.

(收稿日期:2011-09-15)
(本文编辑:张晓进)

· 病例报告 ·

治疗肺结核合并 Gilbert 综合征一例

何丙生 李双初 陈晖 冷剑辉

患者,男,50 岁。2009 年 4 月 8 日因“肺结核化疗 1 个月,恶心、厌食、乏力 1 周余”住院。

患者 1 个月前因咳嗽、咯痰 15 d,就诊于孝感市中心医院。胸部 CT 示右肺上叶后段、下叶背段及中叶斑片状、结节状高密度影。血常规:WBC $4.2 \times 10^9/L$,RBC $3.84 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 127 g/L,血小板(platelet,PLT) $110 \times 10^9/L$,淋巴细胞比率 0.292,单核细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞比率之和 0.080,中性粒细胞比率 0.628。肝功能:丙氨酸转移酶(alanine transaminase,ALT)23 U/L,总胆红素(serum total bilirubin,STB) $44.7 \mu\text{mol/L}$,结合胆红素(conjugated bilirubin,CB) $5.7 \mu\text{mol/L}$,非结合胆红素(unconjugated bilirubin,UCB) $39.0 \mu\text{mol/L}$ 。肾功能正常,乙肝表面抗原和表面抗体、e 抗原和 e 抗体、核心抗体均阴性,丙肝抗体 IgM 和 IgG、甲肝抗体 IgM、戊肝抗体 IgM 均阴性,肝胆脾及双肾 B 超均无异常。诊断为黄疸并肺结核可能。转当地县 CDC 结核病防治科(简称“结防科”),痰涂片查抗酸杆菌 3 次 1+,以 $2\text{H}_3\text{R}_3\text{E}_3\text{Z}_3/4\text{H}_3\text{R}_3$ 化疗,H 0.6 g、R 0.6 g、E 1.25 g、Z 2.0 g,均隔日空腹顿服,同时采用肌苷

和葡醛内酯护肝。服药 1 个月后复诊,咳嗽、咯痰消失,诉恶心、厌食、乏力 1 周余,转我所住院。

既往史:否认结核病史。2006 年曾因反复黄疸 20 余年在华中科技大学附属同济医院住院诊治。肝穿刺病理诊断报告:镜下见 2 小条肝穿刺组织,肝细胞索及肝窦结构清晰,小叶结构完整,部分肝细胞呈轻度水样变,少许呈气球样变,肝细胞内可见细小棕黄色色素颗粒沉积,以小叶中央静脉周围为主,窦腔内可见少许炎症细胞浸润。意见:Gilbert 综合征可能性大;请临床结合病史进一步考虑。出院诊断为 Gilbert 综合征。服苯巴比妥(phenobarbital,Phb)有效,易反复。服用 Phb 后产生轻度皮肤过敏。其父亲也患 Gilbert 综合征。

查体:皮肤及巩膜黄染,未见出血点及瘀点瘀斑,双肺呼吸音粗,心腹无异常。实验室检查:ALT 378 U/L,STB $75.4 \mu\text{mol/L}$,CB $16.2 \mu\text{mol/L}$,UCB $59.2 \mu\text{mol/L}$ 。肾功能检查正常。血常规检查:WBC $3.1 \times 10^9/L$,RBC $3.89 \times 10^{12}/L$,Hb 126 g/L,PLT $44 \times 10^9/L$,淋巴细胞比率 0.340,单核细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞比率之和 0.082,中性粒细胞比率 0.587。痰涂片抗酸杆菌阴性。连续 3 d 查血常规,PLT 分别为 $42 \times 10^9/L$ 、 $39 \times 10^9/L$ 、 $46 \times 10^9/L$,WBC 分别为 $3.2 \times 10^9/L$ 、 $3.4 \times 10^9/L$ 、 $3.5 \times 10^9/L$ 。诊断:(1)肺结核;(2)Gilbert 综合征;(3)药物性肝损害;(4)抗结核药致 WBC 和 PLT 减少。

作者单位:432000 湖北省孝感市结核病防治所门诊部(何丙生、李双初、陈晖),住院部(冷剑辉)
通讯作者:何丙生,Email: hebingsheng@yahoo.com.cn