

布鲁氏菌病并发症及治疗研究进展

刘志国^{1,2},王妙³,崔步云¹,李振军¹

摘要:布病也称马尔他热或地中海热,是由布鲁氏菌感染引起的人兽共患传染病。直接或间接与感染动物及其产品接触是最主要的感染途径。该病临床表现多变且无特征性的症状。因此,临床诊断仍是极大的挑战,其症状主要包括发热、多汗、全身不适、头痛、肌肉关节痛、背痛、厌食等。布病的并发症可能涉及全身任何组织器官,骨关节受侵是最常见的布病并发症,另有生殖泌尿系统、中枢神经系统、心脑血管系统、消化系统和造血系统等并发症。本文就布病常见并发症及治疗进展予以概述,为布病并发症的诊断治疗提供理论依据。

关键词:布病;并发症;治疗

中图分类号:R378.5

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2019)05-0447-08

Research progress on the complications of brucellosis and treatment

LIU Zhi-guo^{1,2}, WANG Miao³, CUI Bu-yun¹, LI Zhen-jun¹

(1. National Institute of Infectious Diseases Control and Prevention,

Chinese Center for Disease Control and Prevention/Collaborative Innovation Center for Diagnosis
and Treatment of Infectious Disease, Beijing 102206, China;

2. Inner Mongolia Autonomous Region Central for Comprehensive Disease Control and Prevention, Huhhot 010031, China;

3. Ulanqab Center for Endemic Disease Control and Prevention, Ulanqab 012000, China)

Abstract: Brucellosis, known as Malta fever or Mediterranean fever, is a zoonosis causing by *Brucella*. Direct or indirect contact with infected animals or their product are the most important transmission route. Clinical manifestation of Brucellosis is varied and nonspecific. Therefore, the clinic diagnosis of this disease remains a vast challenge. Clinical symptoms include fever, sweating, general discomfort, headache, muscle and joint pain, back pain and anorexia. Brucellosis complications may be related to any tissue or organ, articulations involved are the most frequent complications of brucellosis, others complications including genitourinary system, central nervous system, cardio cerebral vascular system, digestive system and hematopoietic system, et al. Brucellosis common complication and treatment advance were summarized in this paper, to improve efficiency the diagnosis and treatment of complications of Brucellosis.

Keywords: brucellosis; complications; treatment

Supported by Nation Infectious Importance Special Fund (No. 2017ZX10303401), Bio-Safety Key Special Fund (No. 2017YFC1200303, No. 2016YFC1200701), Nature Science Fund of Inner Mongolia Autonomy Region (No. 2018MS08004)
Corresponding author: Li Zhen-jun, Email: Li.Zhenjun@icdc.cn

传染病重大专项(No. 2017ZX10303401),生物安全重点专项(No. 2017YFC1200303, No. 2016YFC1200701)和内蒙古自治区自然科学基金项目(No. 2018MS08004)联合资助

通讯作者:李振军,Email: Li.Zhenjun@icdc.cn;

ORCID:0000-0003-0947-8839

作者单位:1.中国疾病预防控制中心传染病预防控制所,传染病预防

控制国家重点实验室,北京 102206;

2.内蒙古自治区综合疾病预防控制中心,呼和浩特
010031;

3.乌兰察布市地方病防治中心,乌兰察布 012000

布鲁氏菌病(简称布病)是一种全球分布的人兽共患传染病。病原菌为革兰氏阴性、兼性厌氧胞内寄生菌。该病可侵犯动物的生殖系统导致流产、死胎和不育等,也可使牲畜生产和使役能力下降造成重大的经济损失^[1-2]。同时,对人类健康存在极大的威胁。人感染布病后主要表现为发热、多汗、肌肉关节疼痛、乏力等临床表现,使患者身体和心理遭受严重打击,不仅影响患者的生活质量,而且该病反复发

作难以治愈,极大地耗费医疗资源,增加社会负担,阻碍当地经济社会发展。布病具有多样化的临床表现,与多种疾病具有相似或相近的临床特征,给临床诊断造成了极大的困扰。布病时常导致误诊和误治,在一定程度上增加了并发症的发生^[3]。急性期布病主要采用2种以上抗生素联合治疗的方案,慢性期则采用中西或中西蒙结合的治疗方法。对布病并发症的准确判定对治疗药物、治疗时间的选择以及病程评价等具有重要意义^[4]。另外,由于受到财力、经济发展、社会模式等因素的制约在发展中国家或欠发达国家执行全面彻底的布病预防措施较为困难,而且布鲁氏菌具有较强的在人群、家畜和野生动物中循环传播的能力,并具有较强的感染力和较高的发病率^[5]。布病已成为全球范围内较为严重的公共卫生问题。布病可引发包括骨骼系统、生殖系统、中枢神经系统、肝脏、心脏和肺部等组织器官的并发症^[6-12],布病并发症的诊断治疗亟待重视。因此,对布病常见并发症的特征和治疗方案等进行综述,对提升布病诊断水平和提高治疗效果具有重要的临床意义。

1 骨骼系统并发症

骨关节疼痛是布病最为常见的并发症,临床表现主要包括关节痛、关节炎、脊椎炎、骨髓炎、腱鞘炎、滑囊炎。85%患者可出现关节痛,最常见的疼痛部位是骶髂关节。脊柱炎是布病最严重的并发症之一,约2%~58%的布病患者会并发脊柱炎^[13-14];该并发症通常见于老年患者,导致腰椎病变,常引起背部或颈部疼痛、发烧和全身症状;感染持续扩展可见椎旁脓肿、脊髓硬膜外脓肿和神经系统等病症^[15]。肌肉骨骼系统并发症的发生率为33.7%(51/151),而腹膜炎和皮肤受累的病例相对较少^[16]。布病骨关节症状是成人患者较为常见的临床表现,但儿童少见。应强化布病导致的脊柱炎的鉴别诊断,特别是对于不明原因发热、背部及腹部剧烈疼痛的患者。应根据接触史、实验室检查综合判定,必要时采用MRI(核磁共振成像)进一步确认;该病采用OIE推荐的治疗方案通常可获得良好的治疗效果^[17]。若患者出现病因不明的发热、急性腰骶疼痛等综合征,建议诊断时必须排除布病,以免错过最佳治疗期。布病也可导致患者脊髓硬膜外脓肿,虽然患者未表现典型的布病症状,但可引发极为严重的颈椎椎间盘炎、硬膜外脓肿等症状^[18]。另外,布病可引起全血细胞减少症和骨髓纤维化^[19]。对布病引发的全血细胞减少症病例的骨髓检查可见细胞构成正常、

细胞过多、噬血细胞现象和肉芽肿等病症。骨骼系统受侵的患者较难治愈,复发率相对较高。在治疗过程中应选择合适的药物,适当延长治疗期和按时复查,减少复发。

2 中枢神经系统并发症

布病神经系统受累可能是由细胞内微生物的直接作用引起或是引发免疫学机制的间接影响导致神经病理^[20]。在布病病例中约有2%~6.5%的患者涉及神经系统受累,神经系统并发症可能发生在疾病的任何阶段,临床症状包括脑膜炎、脑炎、脑膜脑炎、神经根炎,脊髓炎和视神经炎;其中最常见的表现是脑膜炎,可能是急性或慢性期发病,可能是单一部位的表现或是全身性疾病,占神经性布病病例的17%~74%^[21]。脑膜炎可引发严重的颅内受累,神经病变、血管损伤、神经根炎以及脑积水^[22]。对480名布病患者的神经系统并发症研究表明,约6.5%(31/480)的患者有神经系统症状,其中17例为脑膜炎,其余有脑炎、脊髓炎、脑膜脑炎、脑脊髓膜炎、多发性神经根神经炎、外周神经炎、脑膜炎合并周围神经炎和脑梗死等^[23]。

布病性脑膜炎临床表现为亚急性或慢性病。对脑脊液分析显示淋巴细胞增多、蛋白升高,而血糖较低^[24]。另外,1 028例布病患者中有5.6%(58/1 028)的患者涉及神经系统症状,77.6%(45/58)的患者表现为脑膜炎或脑膜脑炎并发症,12.1%(7/58)的患者有脑炎并发症,其余患者表现为脊髓炎、垂体脓肿、额叶脓肿以及持续性癫痫症状等并发症^[25]。神经性布病并发脑积水的病例,通常伴有双侧听力损失、运动障碍、共济失调、头部核磁共振交通性脑积水^[26]。若患者被确诊为神经性布病,应进一步检查排除脑积水等相关病症。另外,神经系统并发症通常较为严重,治疗极为困难。若治疗不及时可导致患者死亡,应给予高度重视。

3 心血管系统并发症

心血管系统并发症中,心内膜炎是最严重的临床症状,可能导致死亡,但通常情况下该并发症的发生率不到2%,并与其它细菌性心内膜炎的临床表现较为相似。主动脉瓣或二尖瓣感染比较常见,另有并发心肌炎、心包炎、感染性主动脉瘤等。偶有合并脑膜炎、肺炎、肝炎、皮肤损害等多系统受累的病例^[27-28]。采用抗生素和手术置换的方案是治疗该类疾病的最佳选择^[29],而且心内膜炎置换术应在患者临床病症改善后进行,但若有心力衰竭的迹象,应执

行紧急心脏瓣膜置换术。

布病心内膜炎患者常表现为发烧,胸痛,呼吸困难,心悸和持续性疲劳,但布病单一并发心包炎的病例极为罕见,抗生素治疗可取得良好的效果^[30]。另外,布病还可引发完全性的房室传导阻滞^[31],在临床中应与单纯的心脏疾病鉴别,以免引起误诊误治。

布病可导致溶血并发症,包括血栓性微血管病(TMA)和溶血性贫血^[32]。布鲁氏菌感染也可引起严重血小板减少症,类似于原发性血液系统疾病,但在适当的抗菌治疗后疾病是可逆的。在布病诱发的免疫性血小板减少性紫癜的病例,短期标准剂量的糖皮质激素治疗可能是一种替代和补充的治疗方法^[33]。此外,布病可并发深静脉血栓^[34]。因布病无特异性的临床症状,可能导致全身组织器官包括血管在内的原因不明或异常的疾病,应强化鉴别诊断。

布病不仅可引发严重的心血管系统并发症,同时还可导致患者的血液生理生化的显著改变。患者血清非对称二甲基精氨酸(ADMA)水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。ADMA可能是布病感染过程中具有重要作用的标志物。ADMA是一氧化氮合酶的主要内源性抑制剂被认为导致血管内皮功能障碍的主要原因,但布病与ADMA间的关联仍需研究证实^[35]。布病还可导致急性期反应蛋白(CRP)和血清铁蛋白(SF)升高^[36]。血清铁蛋白水平升高被认为是机体存在非特异性组织损伤、铁代谢异常和造血功能衰竭共存的表现^[37-39],提示布病对血液循环系统和血液的生理生化具有严重的损害。因此,在布病临床治疗中关注患者生理生化指标的异常变化,与其他系统疾病相鉴别,尽可能排除干扰。

4 消化系统并发症

布病胃肠系统并发症包括厌食症,恶心、呕吐、腹泻、腹痛、消化道出血,约50%的患者伴有肝脾肿大和转氨酶轻度升高^[40]。布病的胃肠道并发症较为常见,但导致腹水特别罕见,通常发生在肝硬化等易感的情况下。布病引起腹水的患者多表现为渗出型,且以淋巴细胞渗出为主^[41];用四环素和利福平治疗取得了良好的效果。布病引发肝脓肿的病例较为罕见,通常不表现临床症状。超声检查(US)、计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)检查虽不具有特异性,但可为该类疾病的诊断提供重要的参考,病例的确诊需要结合布病血清学实验结果^[42]。此外,布病可造成胆汁淤积。胆汁淤积、白细胞减少

和血小板减少症为患者急性时相反应指标;影像学检查显示有许多小、圆形、低密度肝脾局灶性病变^[43]。采用强力霉素和链霉素联合治疗可取得良好结局,临床症状和影像学的改变可完全消退。布病的局灶性并发症较多,特别是来自布病疫区的患者应加以鉴别。

5 造血系统并发症

贫血、白细胞减少和血小板减少等血液系统异常表现在布病患者中较为常见。白细胞和淋巴细胞增多是布病的特征^[44]。54.6%的患者表现为贫血、6.5%的患者白细胞增多、7.7%白细胞减少症、另有淋巴细胞减少症、血小板减少症以及少数患者有瘀点或紫癜性皮肤黏膜等病变^[45]。另外,个别病例伴有鼻出血、咯血、胃肠道或阴道出血,且这些并发症与血小板计数降低,纤维蛋白原减少及凝血酶凝固时间延长等凝血功能障碍相关^[46]。偶有血小板减少症患者可致出血和死亡,而血小板减少的机制可能与脾功能亢进、反应性噬血细胞与血小板的免疫功能遭到破坏相关。应与原发性造血系统病症相鉴别,以免发生误诊误治,延误病情。

6 生殖泌尿系统并发症

在布病患者中约1%~20%的病例可发生泌尿生殖系统的损害,其中单侧睾丸炎是常见的表现。并发肾盂肾炎、间质性肾炎、肾脓肿、膀胱炎和前列腺炎较为罕见。通常78%并发症在急性期发作,22%发生在亚急性或慢性,临床表现包括泌尿生殖道症状和全身症状^[47]。在怀孕的动物中布鲁氏菌优先在妊娠中晚期的胎盘滋养细胞中繁殖,可引起流产、早产和宫内感染伴胎儿死亡。

睾丸炎和附睾炎是男性布病的并发症,但发病比例较少,通常多见于新发病例。睾丸附睾炎通常伴有波状热,阴囊疼痛、肿胀及关节受累。应综合既往病史、血培养及特异性血清学实验结果进行诊断。采用口服强力霉素、利福平和链霉素的抗生素治疗方案可取得较好的临床疗效,而外科手术治疗仅限于特殊病例^[48]。临幊上睾丸和附睾同时受累的病例较多^[49]。侵犯生殖道的同时并发其他器官的感染也较为常见,在临床诊疗过程中应予以重视。在布病病程中观察到轻微的蛋白尿较为常见,但活检证实布病并发肾小球肾炎的病例相当罕见。在布病并发膜增生性肾小球肾炎的病例中,个别患者伴有心衰,发热,尿异常和蛋白尿;肾活检表现为微灶性肾小球肾病^[50]。尽管临床表现增加并并发心内膜炎

的可能性,需经超声检查证实赘生物的存在。

布病并发肾脏相关疾病大致分为3类。急性感染过程中发生的暂时的急性间质性肾炎或肾盂肾炎引起的蛋白尿、血尿或脓尿^[51];其次是慢性布病引起形成肉芽肿、干酪样坏死或阳离子钙化结节,与肾结核极为相似^[52];第3类与并发布病性心内膜炎有关,该病变极为罕见。布病肾脏受累可能由细菌直接入侵引发间质性肾炎所致,而肾小球受累的发病机制可能与循环免疫复合物有关^[53]。在布病临床中该类疾病应与原发性肾病加以鉴别,确保对症治疗。

7 呼吸系统并发症

布病的肺部表现较为罕见。在我国某些地区布病、结核病均有流行,明确的诊断对布病的治疗具有重要意义。患者的主要表现特征是布病并发呼吸系统相关症状,表现为胸部积液和呼吸困难、咳嗽、咳痰、疼痛及发热等其他全身症状;胸部X射线表现为胸部异常,并有胸腔积液。利福平和多西环素联合治疗可见明显的临床和影像学的改善^[54]。另有患者表现为发烧、咳嗽和粘液脓性痰,两侧肺部有毛玻璃状阴影、肺部血管和支气管周围增厚、胸腔积液等症状。胸部X光片显示肺部片状实变和间质性肺炎^[55-56]。ELISA检查IgM、IgG和IgA抗体均为阳性;患者的胸腔积液布鲁氏菌培养可呈阳性。布病的肺部并发症较易忽视,应结合实验室和影像学检查综合判定确诊,同时,应与肺结核等相关肺部疾患相鉴别,确保患者早诊断、早治疗。

8 胸壁受累

虽然布病具有不同的临床表现,但胸壁受累的病症较为罕见。患者的主要临床表现为胸锁关节剧烈疼痛、胸骨缘附近的肋骨间隙小型肿块或胸骨结节,个别患者表现为胸骨旁肿块^[57]。患者经多西环素和利福平治疗均好转或痊愈。布病可能表现出稀有的和不可预知的临床表现,可能误诊为结核病和恶性肿瘤,尤其是在结核病和布病流行地区。临床医师应加强对布病的认识,综合多方面的检验、检查结果进行综合判定,提高诊断准确性和治疗的针对性。

9 多系统并发症

布病是一种多系统疾病,可导致广泛的临床表现。虽然肝脏受累在布病并不少见,但多器官有明显症状的并发症极为罕见。布病可并发肝炎、心肌

炎、急性播散性脑脊髓炎和肾功能衰竭等多种疾病。主要临床表现为发热、共济失调、构音障碍。生理生化特征为转氨酶、血尿素氮、肌氨酸酐、肌酸磷酸激酶显著升高、并有中度蛋白尿;同时,心电图和脑核磁共振均异常^[58]。需要采用血培养、血清学和PCR技术等多种方法进行确诊,进而为疾病的治疗提供依据。建议在布病流行地区,患者表现为任何不寻常的涉及多个组织器官的疾病是应首选考虑布病,集合多种检查方法做出诊断,尽早排除布病感染。

10 其他组织器官并发症

布病可引发多系统并发症,包括皮肤、眼部、甲状腺及其他器官病变。布病的皮肤并发症包括斑丘疹皮损,丘疹、瘀点、紫癜、脓疱等。布病的眼部病变有葡萄膜炎、脉络膜炎和巩膜炎等^[59-60];呼吸系统受累包括大叶性肺炎、支气管炎、肺结节、急性呼吸窘迫综合征、纵隔炎、脓胸^[61-62]。布病也可引发甲状腺炎,患者表现为典型的甲状腺炎症状,却掩盖了布病的症状^[63]。布病还可引发乳腺相关并发症;乳腺呈肉芽肿性乳腺炎伴脓肿,细胞学检查显示中性粒细胞浸润,与急性化脓性炎症相一致^[64]。患者病灶材料可培养获得布鲁氏菌。病变部位的针吸活检是一种极有帮助的初诊方法,病灶样本的微生物培养对诊断该类疾病具有相对优势,有助于明确诊断,提升治疗效果而控制全身感染。

此外,布病可引发吉兰—巴雷综合征。患者通常有明确的布病抗体,并有提举运动无力、深腱反射消失和脑脊液白蛋白升高的典型特征。实验动物研究表明羊种布鲁氏菌表面存在GM1神经节苷脂样分子。羊种布鲁氏菌免疫小鼠的血清可与空肠弯曲菌和GM1神经节苷脂发生交叉反应,但不与非吉兰巴雷相关菌发生反应。此外,用羊种布鲁氏菌免疫产生的抗GM1神经节苷脂抗体可导致虚弱无力和共济失调样症状^[65]。羊种布鲁氏菌LPS与GM1神经节苷脂的免疫学交叉反应可能揭示了患者感染布鲁氏菌时呈现急性轴突多发性神经病的机制。因此,在布病流行区吉兰巴雷综合征并发急性瘫痪应考虑急性布病,从而提高布病诊断的准确性。

11 布病并发症的诊断治疗

布病的诊断需从患者的血液、组织液或组织中检出布鲁氏菌,或依据阳性血清学结果与临床表现。从各种临床样本(主要是血液)中检出布鲁氏菌是布病的确诊实验。若患者伴有并发症,用于病原培养的材料最好是来自并发症涉及的组织或器官,包括

肝、脾、淋巴结、脓肿、滑膜液、前列腺炎和脑脊液等^[66-67]。在体外布鲁氏菌生长缓慢,用经典的双向培养瓶大多数急性患者的血液培养物在7~21 d出现阳性结果^[68]。全自动血培养系统极大地缩短了检测时间,最快3 d即可获得阳性结果^[69],不仅缩短了确诊时间,而且为早期治疗创造了良机。另外,急性期布病患者的骨髓培养比血培养更为敏感,并可在较短时间内获得培养结果^[70]。建议对不明原因发热、血清学阴性、血液系统受累的患者以及可疑的慢性布病病例进行骨髓细菌培养,对疾病的确诊有极大的帮助。

血清学方法是目前最为常用的布病临床诊断方法。琥红平板凝集试验用于初筛,试管凝集试验用于确证;ELISA(包括I-ELISA和C-ELISA)多用于科研或大批量样本的检验检测,可对布病的抗原或抗体进行检测。采用免疫印迹试验(Western blot)检测患者的脑脊液对神经型布病的诊断具有极大的帮助^[71]。另外,布鲁氏菌与耶尔森O:9可发生血清学交叉反应。因光滑型布鲁氏菌LPS和耶尔森O:9有相同的A抗原表位,是布鲁氏菌与耶尔森O:9发生交叉血清学反应的原因;而M表位为布鲁氏菌独有,是开发特异性布病诊断试剂的潜在靶点。

近年,PCR技术也被尝试用于布病的早期快速诊断,外周血及病变部位组织或渗出液等均可进行检测,减少了获得性感染风险,缩短了诊断时间。对菌血症、非菌血症及伴有局灶性并发症布病患者的初步诊断具有较高的敏感性和特异性,也可用于复发性布病的早期诊断,但目前该方法并未被批准用于布病的临床诊断和检测。建议大力开展相关研究,利用该方法快速、特异的优势,建立相应的诊断标准提升布病的诊断检测能力。

布病的治疗是世界性的医疗难题。治疗布病的抗生素应在体外具有明显的杀菌活性和在细胞内有足够的药物浓度。大量研究表明四环素、多西环素和链霉素等在体外对布鲁氏菌具有较强的杀灭活性。布鲁氏菌对米诺环素和斯帕沙星极为敏感,被推荐用于布病临床治疗^[72]。布鲁氏菌对复方新诺明耐药较为严重,土耳其、马来西亚、墨西哥及中国等地均发现有耐药菌株,同时,国内外对利福平的耐药的菌株也有报道。体外药物敏感性试验显示布鲁氏菌对红霉素敏感性较差,不建议使用^[73]。在体外药物敏感性试验中布鲁氏菌对许多抗生素表现为敏感,但体外药敏试验结果并不能完全与临床治疗效果相关。此外,该病禁止采用单一抗生素进行治疗,采用多种抗生素联合应用并适当延长治疗期是最佳

治疗方案,但具体的治疗时间应根据受累的组织器官而定,特别是中枢神经系统、心血管系统和骨关节受累,应制定合理的治疗方案,确保取得良好的效果。中枢神经受累的患者通常联合三代头孢菌素类药物可取得良好的治疗效果;利福平、多西环素联合头孢曲松钠治疗神经性布病具有较为理想的治疗效果,但具体疗程应根据患者的恢复状况而定。并发心内膜炎的患者采用抗生素和主动脉瓣置换术相结合的联合治疗方案,患者的病症可获得显著改善。多西环素和链霉素被广泛使用,相关的复发率为5%^[74-75]。庆大霉素或奈替米星与多西环素合用也是有效的治疗方案,并有较少的不良反应^[76-77]。多西环素与链霉素的治疗效果显著好于多西环素与利福平,复发率分别为7%和24%^[78]。在布病型脊柱炎的治疗中,多西环素与链霉素的治疗方案比多西环素与利福平更有效^[79]。通常情况下布病性脊柱炎治疗期必须延长,一般持续8~12周^[80]。骨关节受累的患者比其他系统并发症的患者有更高的治疗失败率^[81],在治疗过程中应给予重视,减少复发和慢性化。

无局灶性病变而有并发症的患者应遵循布病的治疗方案,少数有局灶性病变的患者需引入外科治疗,可获得较好的治疗效果^[82]。具体治疗方案应根据患者的病情而定。当前所用的大多数抗生素均可使患者的症状和并发症得到缓解,但治疗失败和复发也较为常见。应选择合适的药物和制定合理的治疗方案,适当的延长治疗期。

布病是一种系统性的疾病,可引发全身各组织器官的病变。在临幊上无明显的特异性表现,与多种疾病的临幊表现极为相似,给诊断和治疗造成极大的困扰,极易导致误诊、误治。在布病的临幊诊断中应整合多方面检查、检验结果进行综合判定,进而提高诊断准确性,杜绝误诊、漏诊。在布病的临幊治疗中应根据患者的病情和受累的组织器官制定合理的救治方案,推荐采取两种以上抗生素联合治疗,减少延迟治疗和误诊,防止慢性化的发生,提升布病的治疗效果,预防复发和并发症的产生。

利益冲突:无

引用本文格式:刘志国,王妙,崔步云,等.布鲁氏菌病并发症及治疗研究进展[J].中国人兽共患病学报,2019,35(5):447-454.DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.045

参考文献:

- [1] Çiftci G, Yigit Ö, Çiftci A. The effects of the conjunctival *Bru-*

- cella* vaccine on some biochemical parameters in sheep[J]. *Trop Anim Health Prod*, 2018(2):1-7. DOI: 10.1007/s11250-018-1695-3
- [2] Singh BB, Khatkar MS, Aulakh RS, et al. Estimation of the health and economic burden of human brucellosis in India[J]. *Prev Vet Med*, 2018, 154:148-155. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2018.03.023
- [3] Vila A, Pagella H, Vera Bello G, et al. *Brucella suis* bacteraemia misidentified as *Ochrobactrum anthropi* by the VITEK 2 system[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2016, 10(4):432-436. DOI: 10.3855/jidc.7532
- [4] Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview[J]. *Int J Infect Dis*, 2003, 7(3):173-182. DOI: 10.1016/S1201-9712(03)90049-X
- [5] Corbel MJ. Brucellosis: an overview[J]. *Emerg Infect Dis*, 1997, 3:213-221.
- [6] Lee MK, Fung KS. A case of human brucellosis in Hong Kong [J]. *Hong Kong Med J*, 2005, 11:403-6.
- [7] Guler E, Guler S, Ucmak H, et al. Epididymoorchitis and pan-cytopenia caused by brucellosis[J]. *Indian Pediatr*, 2007, 44: 699-700.
- [8] 张培楠, 杨新明, 孟宪勇, 等. 布氏杆菌病性脊椎炎的影像学分型[J]. 河北医科大学学报, 2015, 3:334-337. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2015.03.027
- [9] 张莉, 冯玉涵, 刘欣, 等. 布鲁菌病并发中枢神经系统感染的护理与预防[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 06(5):55-57. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.05.015
- [10] 翟永贞, 张琪, 冯国和. 188例布鲁杆菌病患者的临床特征[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(1):9-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.01.003
- [11] 王季秋. 1例合并心内膜炎、肾盂肾炎、髋关节损伤和甲状腺炎的布病病例[J]. 中国地方病防治杂志, 2009, (5):326-326
- [12] 张文宏. 复杂性布氏菌病临床诊治亟待重视[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(10): 721-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.001
- [13] 杨新明, 石蔚, 杜雅坤, 等. 布氏杆菌性脊柱炎影像表现及治疗[J]. 中国人兽共患病学报, 2007, 23(10): 1055-1058.
- [14] 蓝旭, 高杰, 许建中, 等. 布氏杆菌性脊柱炎的影像学分型与治疗方案选择[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(1):40-43. DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2017.01.01
- [15] Tekkok IH, Berker M, Gzcan OE, et al. Brucellosis of spine [J]. *Neurosurgery*, 1993, 33:838-844.
- [16] Demiroelu YZ, Turunç T, Alitkan H, et al. Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features of 151 cases[J]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2007, 41(4):517-27.
- [17] Hadzic D, Mladina N, Colic B, et al. Brucellosis spondilitis in a ten years boy[J]. *Med Arh*, 2008, 62(62):172-174.
- [18] Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, et al. Brucellar spinal epidural abscess[J]. *Eur J Neurol*, 1999, 6(1):87-89.
- [19] Bakri F G, Al-Bsoul N M, Magableh A Y, et al. Brucellosis presenting as myelofibrosis: first case report[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(2):158-160. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.03.018
- [20] Bains R, Dahhan T, Belzowski A, et al. An interesting case of neurobrucellosis mimicking neuropsychiatric lupus[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2018, 8:2018:9793535. DOI: 10.1155/2018/9793535
- [21] Karsen H, Tekin K S, Duygu F, et al. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. *Arc Iran Med*, 2012, 15(8): 491. DOI: 012158/ AIM.0010
- [22] Rossi M, Tascini C, Carannante N, et al. Neurobrucellosis: diagnostic and clinical management of an atypical case[J]. *New Microbiol*, 2018, 41(2):165-167.
- [23] Aygen B, Dognullanay M, Sümerkan B, et al. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients[J]. *Médecine Et Maladies Infectieuses*, 2002, 32 (9): 485-493. DOI: 10.1016/S0399-077X(02)00403-1
- [24] Mclean DR, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features[J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 15(4):582-590.
- [25] Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases a retrospective evaluation and review of the literature[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(6): e469-e478. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.06.031
- [26] Guney F, Gumus H, Ogmegul A, et al. First case report of neurobrucellosis associated with hydrocephalus[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(7):739-742. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.04.002
- [27] Al-Mudallal DS, Mousa ARM, Marafie AA. Apyrexic *Brucella melitensis* aortic valve endocarditis[J]. *Trop Geogr Med*, 1989, 41:372-376.54.
- [28] Aygen B, Stimerkan B, Yıldız O, et al. An unusual manifestation of brucellosis: a case with multisystemic involvement and adult respiratory distress syndrome[J]. *Probl Infect Parasitic Dis*, 2001, 29 (1):10-11.
- [29] Koumallos N, Paschalidis A, Antoniades C, et al. Valve replacement for *Brucella endocarditis*: two case reports[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127(2): e83-e85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.081
- [30] Kaya S, Eskazan A E, Elaldi N. Brucellar pericarditis: a report of four cases and review of the literature[J]. *Int J Infect Dis Ijid*, 2013, 17(6):e428-e432. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.01.001
- [31] Bilici M, Demir F, Yilmazer MM, et al. Brucella Infection Associated with Complete Atrioventricular Block[J]. *Balkan Med J*, 2016, 33 (5): 556-558. DOI: 10.5152/balkanmedj.2016.140684
- [32] Eskazan A E, Dal M S, Kaya S, et al. Two cases of autoimmune hemolytic anemia secondary to brucellosis: a review of hemolytic disorders in patients with brucellosis[J]. *Int Med*, 2014, 53(11):1153. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.0936
- [33] Sevinc A, Buyukberber N, Camci C, et al. Thrombocytopenia in brucellosis: case report and literature review[J]. *J Natl Med Assoc*, 2005, 97(2):290-293.
- [34] Odeh M, Pick N, Oliven A. Deep venous thrombosis associated with acute brucellosis-a case report[J]. *Angiology*, 2000,

- 51(3):253-256. DOI: 10.1177/000331970005100310
- [35] Mengeloglu Z, Sünnecioglu M, Tosun M, et al. High asymmetric Dimethylarginine (ADMA) levels in patients with brucellosis[J]. Inflammation, 2014, 37(1): 127-31. DOI: 10.1007/s10753-013-9720-1
- [36] Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferring receptors measurement in assessing iron status[J]. Nutr Rev, 1998, 56: 133-136.
- [37] Arica V, silfeler i, Arica S, et al. Brucellosis with very high ferritin levels: report of five cases[J]. Hum & Exp Toxicol, 2012, 31(1):104-106. DOI: 10.1177/0960327111414281
- [38] Bayraktar M, Bayraktar N, Bayindir Y, et al. Serum C-reactive protein in patients with brucellosis, iron and ferritin levels in the diagnosis and follow-up value[J]. Ankem J, 2005, 19: 61-63.
- [39] Efe S, Karahocagil MK, Dilek I, et al. High ferritin levels in patients with brucellosis: report of 3 cases[J]. Van Tip J, 2007, 14: 87-89.
- [40] Trujillo IZ, Zavala AN, Caceres JG, et al. Brucellosis[J]. Infect Dis Clin North Am, 1994, 8:225-241.
- [41] Akritidis N, Pappas G. Ascites caused by brucellosis: a report of two cases[J]. Scand J Gastroenterol, 2001, 36(1):110-112. DOI: 10.1080/00365520120826
- [42] Sisteron O, Souci J, Chevallier P, et al. Hepatic abscess caused by *Brucella* US, CT and MRI findings: case report and review of the literature[J]. Clin Imaging, 2002, 26(6):414-417. DOI: 10.1016/S0899-7071(02)00507-7
- [43] Fernández Fernández M A, García d P M M, Mateos C R, et al. Brucellosis infection presenting with cholestasis[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14 (Suppl 3): e322-e324. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.04.001
- [44] Young EJ, Tarry A, Genta RM, et al. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review[J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(4): 904-909. DOI: 10.1086/318129
- [45] Dieckhaus KD, Kyebambe PS. Human Brucellosis in rural uganda: clinical manifestations, diagnosis, and comorbidities at kabale regional referral hospital, Kabale, Uganda[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(4): ofx237. DOI: 10.1093/ofid/ofx237
- [46] Crosby E, Llosa L, Quesada MM, et al. Hematologic changes in brucellosis[J]. J Infect Dis, 1984, 150:419-424.
- [47] Gorvel JP, Moreno E. *Brucella* intracellular life: from invasion to intracellular replication[J]. Vet Microbial, 2002, 90: 281-297. DOI: 10.1016/S0378-1135(02)00214-6
- [48] Pérez Fentes D, Blanco Parra M, Alende Sixto M, et al. Brucella orchyoepididymitis: case report [J]. Arch Esp Urol, 2005, 58 (7): 674-677. DOI: 10.4321/S0004061420050007-00014
- [49] Bosilkovski M, Kamiloski V, Miskova S, et al. Testicular infection in brucellosis: report of 34 cases[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2018, 51(1):82-87. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.02.004
- [50] Altiparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ON, et al. *Brucella* glomerulonephritis: review of the literature and report on the first patient with brucellosis and mesangiocapillary glomerulonephritis[J]. Scand J Infect Dis, 2002, 34(6):477-480. DOI: 10.1080/003655402320170354
- [51] Dunea G, Kark RM, Lannigan R, et al. *Brucella* nephritis[J]. Ann Intern Med, 1969, 70: 783-90.
- [52] Petereit MF. Chronic renal brucellosis: simulator of tuberculosis: Case report[J]. Radiology, 1970, 96: 85-6.
- [53] Erdem H, Elaldi N, Ak O, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(11):0847-53. DOI: 10.1111/1469-0691.12680
- [54] Kochar DK, Sharma BV, Gupta S, et al. Pulmonary manifestations in brucellosis: a report on seven cases from Bikaner (north-west India) [J]. J Assoc Physicians India, 2003, 51: 33-6.
- [55] Lubani MM, Lulu AR, Araj GF, et al. Pulmonary brucellosis [J]. Q J Med, 1989, 71(264): 319-24.
- [56] Simsek F, Yildirmak MT, Gedik H, et al. Pulmonary involvement of Brucellosis: a report of six cases[J]. Afr Health Sci, 2011, 11 Suppl 1: S112-6. DOI: 10.4314/ahs.v1i13.70080
- [57] K Rahmdel, R Golsha, E Golshah, et al. Chest wall involvement as a manifestation of Brucellosis[J]. J Glob Infect Dis, 2011, 3(1): 86-88. DOI: 10.4103/0974-777X.77302
- [58] Khorvash F, Keshteli AH, Behjati M, et al. An unusual presentation of brucellosis, involving multiple organ systems, with low agglutinating titers: a case report[J]. J Med Case Rep, 2007, 1:53. DOI: 10.1186/1752-1947-1-53
- [59] FrancoVicoria R, Belpardo J, Santamaría JM, et al. Cutaneous vasculitis in a patient with acute brucellosis[J]. Dermatologica, 1985, 171(2):126-128.
- [60] Berger TG, Guill MA, Goette DK. Cutaneous lesions in brucellosis[J]. Arch Dermatol, 1981, 117:40-42.
- [61] Mili M, Auckenthaler R, Micod LP. Chronic *Brucella* empyema[J]. Chest, 1993, 103:620-621.
- [62] Gelfand MS, Kaiser AB, Dale WA. Localized brucellosis: popliteal artery aneurysm, mediastinitis, dementia and pneumonia [J]. Rev Infect Dis, 1989, 11:783-788.
- [63] von Graevenitz A, Colla F. Thyroiditis due to *Brucella melitensis*-report of two cases[J]. Infection, 1990, 18(3):179-80.
- [64] Nemenqani D, Yaqoob N, Khoja H. Breast brucellosis in Taif, Saudi Arabia: cluster of six cases with emphasis on FNA evaluation[J]. J Infect Dev Countr, 2009, 3(4):255-259.
- [65] Watanabe K, Kim S, Nishiguchi M, et al. *Brucella melitensis* infection associated with Guillain-Barre's syndrome through molecular mimicry of host structures[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2005, 45: 121-127. DOI: 10.1016/j.femsim.2005.03.001
- [66] Trujillo IZ, Zavala AN, Caceres JG, et al. Brucellosis[J]. Infect Dis Clin North Am, 1994, 8:225-241.
- [67] Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, et al. *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observation in 160 patients[J]. J

- Infect, 2000, 40(1):59-63. DOI: 10.1053/jinf.1999.0586
- [68] Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, et al. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: the value of bone marrow culture[J]. J Infect Dis, 1986, 153:122-125.
- [69] Sumerkan B, Gokahmetoglu S, Esel D. *Brucella* detection in blood: comparison of the Bat T/Alert Standard aerobic bottle, Bact T/Alert FAN aerobic bottle and BacTiAlert enhanced FAN aerobic bottle in simulated blood culture[J]. Clin Microbial Infect, 2001, 7:369-372.
- [70] Queipo-Ortuno MI, Morata P, Ocan P, et al. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral blood PCR assay[J]. J Clin Microbiol, 1997, 35:2927-2930.
- [71] Kittelberger R, Bundesen PG, Cloeckaert A, et al. Serological cross-reactivity between *Brucella abortus* and *Yersinia enterocolitica* O:9: IV Evaluation of the M-and C-epitope antibody response for the specific detection of *B. abortus* infection[J]. Vet Microbial, 1998, 60:45-57.
- [72] Liu Z G, Di D D, Wang M, et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of human *Brucella melitensis*, isolates from Ulanqab of Inner Mongolia, China[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):43. DOI: 10.1186/s12879-018-2947-6
- [73] Stimerkan B, Doganay M, Bakiskan V, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Brucella melitensis* [J]. Turkish J Med Sci, 1993, 18:17-22.
- [74] Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin[J]. Ann Intern Med, 1992, 117:25-30.
- [75] Young EJ. Human brucellosis[J]. Rev Infect Dis, 1983, 5: 821-842.
- [76] Solera J, Espinosa A, Geijo P, et al. Treatment of human brucellosis with netilmicin and doxycycline[J]. Clin Infect Dis, 1996, 22:441-445.
- [77] Solera J, Espinosa A, Martinez-Alfaro E, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(1):80-84.
- [78] Solera J, Rodrigues-Zapata M, Geijo P, et al. Doxycycline rifampin versus doxycycline streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(9):2061-2067.
- [79] Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin[J]. Ann Intern Med, 1992, 117:25-30.
- [80] Mousa ARM, Muhtaseb SA, et al. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases[J]. Rev Infect Dis, 1987, 9(3): 531-543.
- [81] Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, et al. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: an evaluation of 480 patients[J]. Med Mal Infect, 2002, 32(9):485-493. DOI: 10.1016/S0399-077X(02)00403-1
- [82] Aygen B, Stimerkan B, Mirza M, et al. Treatment of neuro-brucellosis with a combination of ceftriaxone, rifampicin and doxycycline[J]. Med Mal Infect, 1996, 26:1199-1201.

收稿日期:2018-08-08 编辑:张智芳

(上接第 446 页)

- [42] Miller CN, Smith EP, Cundiff JA, et al. A *Brucella* type IV effector targets the COG tethering complex to remodel host secretory traffic and promote intracellular replication [J]. Cell Host Microbe, 2017, 13, 22(3):317-329.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.017
- [43] Kenta Watanabe, Masato Tachibana, Satoshi Tanaka, et al. Heat shock cognate protein 70 contributes to *Brucella* invasion into trophoblast giant cells that cause infectious abortion[J]. BMC Microbiology, 2008, 5(8):212. DOI: 10.1186/1471-2180-8-212
- [44] Jain S, Kumar S, Dohre S, et al. Identification of a protective protein from stationary-phase exoproteome of *Brucella abortus* [J]. Pathog Dis, 2014, 70(1):75 -83. DOI: 10.1111/2049-632X.12079
- [45] Naghavi M, Sekhavati MH, Tahmooraspur M, et al. Design and production of a novel recombinant chimeric IL2-Omp31 antigen against *Brucella* infection[J]. Arch Razi Inst, 2018, 73 (3):199-206. DOI: 10.22092/ARI.2017.110504.1131
- [46] Li Z, Wang S, Zhang H, et al. Immunization with recombinant GntR plasmid confers protection against *Brucella* challenge in BALB/c mice[J]. Microb Pathog, 2017, 111:357-361. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.09.010
- [47] Tadepalli G, Konduru B, Murali HS, et al. Intraperitoneal administration of a novel chimeric immunogen (rOP) elicits IFN-γ and IL-12p70 protective immune response in BALB/c mice against virulent *Brucella* [J]. Immunol Lett, 2017, 192: 79-87. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.10.013
- [48] Im YB, Park WB, Jung M, et al. Comparative analysis of immune responses to outer membrane antigens OMP10, OMP19, and OMP28 of *Brucella abortus* [J]. Jpn J Infect Dis, 2018, 71 (3):197-204. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.019
- [49] Saadi M, Karkhah A, Nouri HR. Development of a multi-epitope peptide vaccine inducing robust T cell responses against brucellosis using immunoinformatics based approaches[J]. Infect Genet Evol, 2017, 51:227-234. DOI: 10.1016/j.meegid.2017.04.009
- [50] Hop HT, Arayan LT, Huy TXN, et al. Immunization of BALB/c mice with a combination of four recombinant *Brucella abortus* proteins, AspC, Dps, InpB and Ndk, confers a marked protection against a virulent strain of *Brucella abortus* [J]. Vaccine, 2018, 36(21):3027-3033. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.019

收稿日期:2018-10-08 编辑:张智芳