

神经型布鲁菌病的临床特点及诊治分析

钱芳 高学松 郭嘉祯 张亦瑾 段雪飞

【摘要】目的 探讨神经型布鲁菌病的临床特点、诊断标准及抗菌药物联合治疗方案。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院2008年9月至2014年7月收治的10例神经型布鲁菌病患者的临床资料。**结果** 神经型布鲁菌病以青壮年男性为主, 均有明确的流行病学史, 临床多表现为脑膜炎和脑膜脑炎等。所有患者血清布鲁杆菌凝集试验阳性, 6例患者行脑脊液布鲁杆菌凝集试验, 其中4例阳性。所有患者均行腰椎穿刺检查, 7例患者脑脊液压力升高, 9例白细胞数升高(以单核细胞升高为主), 9例患者蛋白升高, 5例糖减低。全部病例给予多西环素和利福平基础上联合三代头孢、氨基糖苷类、复方新诺明、喹诺酮类中的一种或两种组成三联或四联初始抗病原治疗, 序贯长疗程口服抗菌药物, 平均疗程> 6个月。**结论** 神经型布鲁菌病的临床表现复杂多样, 大部分患者预后良好, 少数患者可留有后遗症。治疗上不同药理学机制的抗菌药物联合、足量、长疗程治疗有效。

【关键词】 神经型布鲁菌病; 诊断标准; 治疗学; 回顾性研究

The clinical features, diagnostic criteria and treatment analysis of neurobrucellosis Qian Fang, Gao Xuesong, Guo Jiazhen, Zhang yijin, Duan Xuefei. General Medicine Department, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Duan Xuefei, Email: duanxuefei@vip.sina.com

【Abstract】Objective To describe the clinical characteristics, diagnostic criteria and evaluated antibiotic combinations of patients with neurobrucellosis. **Methods** The clinical data of 10 patients with neurobrucellosis treated in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from September 2008 to July 2014 were analyzed, retrospectively. **Results** The majority of the patients with neurobrucellosis were young male. All patients had certain contact history of the source of infection of brucellosis. Meningitis and meningoencephalitis were the main clinical manifestations. Brucella blood serum agglutination test were positive in 10 cases. There were 6 patients underwent Brucella cerebrospinal fluid (CSF) agglutination test, 4 cases were positive. All cases underwent lumbar puncture. Increased CSF pressure were detected in 7 cases. Analysis of CSF revealed increased cell number (mainly for the monocyte) in 9 cases, protein increased in 9 cases and decreased glucose in 5 cases. All patients were given initial therapy and sequential therapy. The initial treatment regimen was composed of triple or quadruple drugs, based on doxycycline and rifampin, combined with one or two components of the three generation cephalosporin, aminoglycosides, trimethoprim-sulfamethoxazole and quinolones. Sequential treatment were with long course of doxycycline and rifampin. The average duration were longer than six months. **Conclusions** The clinical presentation of neurobrucellosis varies greatly. The majority of the patients had favorable prognosis, while fewer patients might have sequel. The combined treatment by antibiotics of different pharmacological mechanisms with full dose and long course is effective.

【Key words】 Neurobrucellosis; Diagnostic criteria; Therapeutics; Retrospective studies

布鲁菌病是布鲁杆菌侵入机体所引发的变态反应性人畜共患性传染病, 可广泛累及全身各器

官系统, 临床以长期发热、多汗、关节疼痛、肝脾及淋巴结肿大特点。全世界每年新发病例超过50万例, 男女比例2:1^[1]。我国主要流行区为内蒙古自治区、吉林省、黑龙江省和新疆维吾尔自治区等牧区, 主要传染源为羊、牛、猪, 经皮肤接触、消化道及呼吸道传播。平均潜伏期2~3周(3d~9个月)。急性期可表现为寒战、发热、多

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.01.009

基金项目: 新发突发传染病研究北京市重点实验室资助(No. 2014 XFTF03)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院综合科
通讯作者: 段雪飞, Email: duanxuefei@vip.sina.com

汗,热型特点为波浪热,也可呈不规则型。病程超过6个月转为慢性期^[2]。布鲁杆菌可引起神经系统损害,表现为脑膜炎、脑膜脑炎、脑脊髓膜炎和多发性神经根神经炎等,是布鲁杆菌病少见但重要的并发症,发生率为1.7%~10.0%^[3]。为提高临床医师对此并发症的认识,减少误诊并及时规范治疗,现总结10例神经型布鲁菌病患者的临床资料,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

收集首都医科大学附属北京地坛医院2008年9月至2014年7月确诊为布鲁菌病的住院患者共124例,其中男性105例,女性29例。此124例患者中有10例(8.1%)诊断为神经型布鲁菌病,其中男性8例,女性2例,男女比例4:1。年龄15~59岁,平均年龄33.9岁。

二、诊断标准或诊断依据

10例患者均为布鲁菌病的确诊病例,符合2012年我国卫生部颁布的《布鲁氏菌病诊疗指南》^[2]。目前神经型布鲁菌病仍缺乏统一的诊断标准,本组病例诊断依据^[4-6]:①神经系统的相关临床表现;②脑脊液改变:白细胞升高,以淋巴细胞为主,蛋白升高,葡萄糖降低;③血清学布鲁杆菌凝集试验阳性或脑脊液布鲁杆菌凝集试验阳性;④针对布鲁杆菌病原治疗病情好转。

三、研究方法

对10例神经型布鲁菌病患者的流行病学资料、临床表现、病原特异性检查、腰椎穿刺脑脊液结果、影像学资料、抗感染治疗方案及疗效进行回顾性分析和总结。

结 果

一、流行病学史

10例患者均有传染源接触史,其中7例家中养羊,1例从事宰羊工作,1例家中养牛,1例经常进食牛、羊肉。

二、临床表现

10例患者于本院就诊时病程14 d至2年不等,按就诊时间进行编号,主要表现为不同程度的发热(100%)、头痛(80%)、恶心呕吐(60%)、关节疼痛(50%)及神经系统症状(意识障碍、症状性癫痫、反应迟钝、复视、听力障碍和肢体活动障碍等)。5例患者出脑膜刺激征,1例(患者8)出现双下肢肌力减低、感觉减退,及双膝腱反射消失,所有患者无肝、脾肿大及病理征阳性。患者3除常见临床症状外出现表情淡漠、懒言、怕冷、贫血和无欲等继发垂体功能减低及继发性尿崩症等表现。10例患者中,1例伴有颅神经受累(患者6:展神经及听神经),2例伴有脊神经受累2例(患者8:C5;患者9:L4-S1),具体见表1。

表1 10例患者入院时临床资料

患者	发病至出现神经系统症状时间	本院就诊时病程	临床表现	影像学检查	临床诊断
1	2个月	2个月	发热、出汗、头痛、双下肢疼痛;颈抵抗(+)	无	脑膜炎
2	起病当时	1个月	发热、关节痛、头痛、恶心、呕吐;颈抵抗(-)	无	脑膜炎
3	6个月	6个月	发热、出汗、头痛、恶心、呕吐、尿崩症;颈抵抗(-)	头部MRI:脑实质未见明显异常;垂体:鞍区2.0 cm×1.8 cm×1.8 cm,考虑为脓肿,视交叉受压上移	脑膜炎,鞍上脓肿
4	9个月	12个月	发热、乏力、恶心、排尿困难、下肢无力;颈抵抗(-)	头部MRI:未见异常;腰椎MRI:L5/S1椎间盘部分变性,余未见异常	脑脊膜膜炎
5	起病当时	2个月	发热、头痛、恶心、呕吐、意识不清、躁动、谵语、幻视;颈抵抗(+)	头部MRI:额叶皮层下陈旧性梗塞灶,脑电图:中度异常(发作慢波)	脑膜脑炎
6	起病当时	9个月	发热、关节痛、头痛、头晕、恶心、呕吐、复视、左眼斜视、听力下降、症状性癫痫抽搐、意识丧失;颈抵抗(+)	头部MRI:颅内多发病变,为脑炎,脓肿灶形成。颅底脑室闭塞,脑膜强化,考虑为脑膜炎,脑积水	脑膜脑炎,脑脓肿
7	18个月	19个月	发热、关节痛、睾丸肿痛、乏力、手抖、头晕、头痛、反应迟钝;颈抵抗(+)	无	脑膜炎
8	1周	2周	发热、腰痛、头痛、乏力;颈抵抗(-)	头部MRI:右侧侧脑室后角感染性病变	脑膜脑炎,脑脓肿
9	18个月	24个月	发热、关节疼痛、双下肢乏力、左上肢活动欠稳准、排尿困难;颈抵抗(-)	头部MRI:脑积水 颈椎、腰椎MRI:蛛网膜下腔积水	脑脊膜膜炎,脊髓炎
10	3周	1个月	发热、腹痛、恶心、呕吐、多汗、头痛、眼眶痛;颈抵抗(+)	脑电图:正常	脑膜炎

三、辅助检查

1. 血常规及生化：10例患者血常规提示白细胞均正常，1例患者中性粒细胞比例升高，其余患者中性粒细胞比例正常。1例患者出现轻度贫血，其余患者血色素正常。10例患者中3例患者丙氨酸氨基转移酶升高（低于5倍正常值高限），总胆红素及直接胆红素均正常。

2. 脑脊液检查：所有患者于本院均行腰椎穿刺检查，具体结果详见表2。

3. 病原学特异性检查：①布鲁杆菌凝集试验检查：所有10例患者血清布鲁杆菌凝集实验阳性；其中6例行脑脊液布鲁杆菌凝集实验，4例阳性，2例阴性。②细菌培养检查：6例患者行布鲁杆菌血

培养，2例患者行骨髓培养，所有10例患者行脑脊液培养，均未检出病原菌。详见表2。

4. 影像学检查：详见表1。

四、治疗及预后

全部病例给予多西环素和利福平基础上联合三代头孢、氨基糖苷类、复方新诺明、喹诺酮类中的一种或两种组成三联或四联初始治疗，序贯长疗程口服抗菌药物，取得较好的疗效。患者5病情危重，初始四联治疗长达约16周，序贯治疗12周后停药2周，但患者再次出现神志不清，考虑复发，再次给予三联治疗4周后神志清楚，其后维持治疗18个月后停药未再复发。所有患者治疗方案详见表3。

表 2 10 例患者入院时脑脊液检查及血清学病原特异性检查

患者	脑脊液						布鲁杆菌凝集试验	血清布鲁杆菌凝集试验
	压力 (mmH ₂ O)	白细胞 (× 10 ⁶ /L)	单核白细胞比例 ^a	蛋白 (mg/dl)	葡萄糖 (mmol/L)			
1	300	300	80	184.6	2.49		未做	1 : 1600
2	320	15	—	153.0	2.83		未做	1 : 200
3	160	285	95	119.4	1.94		未做	1 : 400
4	150	572	95	199.9	1.09		(+)	1 : 400
5	> 330	320	80	187.7	0.48		(+)	1 : 100
6	> 330	113	60	205.4	2.57		(-)	1 : 200
7	> 330	4	—	158.3	0.48		(+)	1 : 100
8	205	48	—	42.6	4.36		未做	(+)
9	110	80	—	231.7	2.89		(+)	(+)
10	190	500	98	145.9	2.80		(-)	(+)

注：^a脑脊液白细胞 < 100 × 10⁶/L 时未进行单核及多核分类

表 3 10 例患者的治疗方案及疗程

患者	初始治疗	序贯治疗	总疗程
1	DOX + RIF + STR, 3 周	DOX + RIF, 18 个月	19 个月
2	DOX + STR, 1 周; DOX + RIF + CFXN, 1 周; DOX + RIF + LVF, 2 周	DOX + RIF, 1.5 个月	2.5 个月
3	DOX + RIF + LVF + CFXM, 4 周; DOX + LVF + CFXM, 3 周	失访	失访
4	DOX + RIF + LVF, 3.5 周; RIF + TMP-SMZ + CFXM, 5.5 周; DOX + RIF + LVF + CFXM, 2.5 周;	DOX + RIF, 25.5 个月	27.5 个月
5	DOX + RIF + SMZ-TMP + CFXM, 14 周; DOX + RIF + SMZ-TMP, 6 周; DOX + RIF, 6 周 (停药 2 周后复发)	DOX + RIF + CFXM, 4 周 DOX + RIF, 18 个月	27 个月
6	DOX + RIF + LVF + STR, 1.5 周 DOX + RIF + TMP-SMZ + CFXM, 1 周	DOX + RIF, 6 个月	7 个月
7	DOX + RIF + CFXM, 4 周	DOX + RIF, 7 个月	8 个月
8	DOX + RIF + CFXN, 3 周	DOX + RIF, 5 个月	6 个月
9	DOX + RIF + LVF, 2 周 DOX + RIF + LVF + TMP-SMZ, 1.5 周	DOX + RIF + TMP-SMZ, 7 个月	8 个月、未结束
10	DOX + RIF + CFXM, 2 周	DOX + RIF, 4.5 个月	5 个月、未结束

注：RIF：利福平（0.6 或 0.9 g、1次/d、口服）；DOX：多西环素（0.1 g、2次/d、口服）；STR：链霉素（1 MIU、1次/d、肌肉注射）；CFXN：头孢曲松（2 g、1次/d、静脉输注）；LVF：左氧氟沙星（0.2 g、2次/d、静脉输注）；SMZ-TMP：复方新诺明（3片、3次/d、口服）；CFXM：头孢噻肟舒巴坦（2.25 g、3次/d、静脉输注）

于2014年12月末进行电话随访,患者3失访,其余患者病情好转。其中患者9及患者10尚未结束抗病原治疗,其余患者已结束治疗,且停止抗病原治疗后未复发。患者9目前仍遗留双下肢无力,其余患者无后遗症。

讨 论

神经型布鲁菌病最早于1896年由Hughes报道,是布鲁菌病的少见但重要的并发症,发生率约为1.7%~10.0%^[3],病死率为0~7%^[7]。布鲁杆菌通过体表皮肤、黏膜接触或消化道和呼吸道等途径侵入人体,累及多个组织器官,通过直接细菌感染及内毒素引发的炎症免疫反应导致神经系统损伤,可发生于布鲁菌感染的各个时期,侵犯中枢和(或)外周神经系统,其临床表现具有异质性。中枢神经系统的损害多表现为脑膜炎、脑炎和脑脊髓膜炎,临床上常见脑膜刺激症状,如头痛、颈项强直等。典型的脊髓病变可导致脊髓通道病变,出现上运动神经元综合征。周围神经病临床上多表现为多发性神经根神经病,腰骶神经病和坐骨神经痛等,可常见到关节、肌肉和神经综合性损害的表现。颅神经损害中听神经和外展神经最易受累,其次为面神经。临床上可出现听力减退、眼肌麻痹、面神经瘫痪,球后视神经炎,视神经盘水肿^[4]。除神经系统症状外,还可出现行为及心理异常。本组病例中,最常见的临床表现为脑膜炎和脑膜脑炎,与文献报道相符,但1例患者除上述常见临床表现外,出现垂体脓肿,促甲状腺激素、促性腺激素及促肾上腺皮质激素分泌不足,经抗病原及激素替代治疗后,患者出院时脓肿缩小,症状缓解。

关于神经型布鲁菌病的诊断,目前国际上仍缺乏统一的诊断标准。Gul等^[4]汇总分析了自1998至2007年收治的187例神经型布鲁菌病确诊病例的临床资料,其诊断标准如下:①出现不能用其他神经系统疾病解释的神经系统临床表现,且由血清或脑脊液培养出布鲁杆菌或凝集试验阳性所确证。②脑脊液异常改变(脑脊液淋巴细胞升高,蛋白升高,糖减低)。Yetkin等^[5]回顾了1999至2004年305例确诊为布鲁菌患者的临床资料,其中有20例诊断为神经型布鲁菌病,其诊断标准为:确诊布鲁菌病患者的症状及体征符合神经型布鲁菌病的临床表现,并具有以下任意一条:①在异常脑脊液(脑

脊液淋巴细胞 $> 10 \times 10^6$ cells/L,蛋白 > 45 mg/L,糖 < 40 mg/dl)中分离出布鲁杆菌和(或)检出布鲁杆菌特异性抗体(任何滴度均可);②应用针对布鲁杆菌病原治疗后临床症状改善。Guven等^[6]于2013年报告了48例神经型布鲁菌病患者的临床及诊断特征,诊断为布鲁菌病患者若出现以下任何一条即可诊断为神经型布鲁菌病:①出现符合神经型布鲁菌病的症状及体征;②脑脊液中分离布鲁杆菌和(或)出现布鲁杆菌特异性抗体;③脑脊液淋巴细胞升高,蛋白升高,糖水平降低;④颅脑核磁共振或CT异常表现。

上述文献所列出的诊断标准虽有细微差别,但共同之处在于:①具有神经系统受累的症状及体征;②脑脊液有异常改变(淋巴细胞升高,蛋白升高,糖减低);③脑脊液中病原特异性检查(特异性抗体或病原培养)具有阳性结果。从脑脊液中分离培养出布氏杆菌是最准确、最直接的方法,但培养阳性率低而且耗费时间。Guven等^[6]报道中脑脊液中布鲁菌培养阳性率为15%。本组研究中10例患者均行脑脊液布鲁杆菌培养,但无阳性结果。结合国际上的文献以及本研究中患者的实际临床资料,本作者认为对于布鲁菌病确诊病例,若出现持续的头痛、恶心、呕吐、肢体无力及其他神经系统症状体征,结合异常的脑脊液结果,脑脊液布鲁杆菌凝集试验,及对特异抗病原治疗好转反应,可做出神经型布鲁菌病诊断。

对于布鲁菌病的治疗,2007年约阿尼纳建议^[9](The Loannina Recommendation)推荐:对于无并发症患者,以多西环素(100 mg、bid,连续6周)联合链霉素(15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续2~3周)为标准方案;多西环素(100 mg、bid,连续6周)或联合利福平(600~900 mg、qd,连续6周)被认为是最方便可行的方案。但针对神经型布鲁菌病的抗病原治疗(抗菌药物方案的选择及疗程),目前国际上仍缺乏具体的指南意见。特别是累及中枢神经系统的神经型布病,是仅应用口服抗菌药物治疗(例如多西环素、利福平和复方磺胺甲噁唑等)还是在抗感染方案中联合应用易通过血脑屏障的静脉广谱抗菌药物,目前的研究更倾向于后者。有研究报道,对于急性中枢神经系统感染不建议单纯应用口服抗菌药物^[10-11]。Erdem等^[12]对比了头孢曲松为基础的方案(CFXN联合DOX、RIF)与单纯口服药联合方案(SMZ-TMP联合DOX、RIF)的有效性

及耐受性,发现就总体治疗失败率和复发率而言,以头孢曲松为基础方案(3.6%)较口服药联合方案(14.3%)成功率更显著($P = 0.017$)。Karsen等^[13]报道了17例神经型布鲁菌病患者的临床表现、诊断及治疗,其中11例患者给予DOX(100 mg、bid) + RIF(600 mg、qd) + CFXN(2 g、bid、iv)方案4周,其后行腰椎穿刺,脑脊液结果恢复正常,而后序贯DOX(100 mg、bid) + RIF(600 mg、qd)4周终止治疗。经上述方案治疗后,此11例患者在之后1年的随访中无复发。有研究认为,头孢曲松是目前针对布鲁杆菌最有效的广谱头孢类抗菌药物^[14]。本组患者中除患者1及患者9外,其余8例均应用含有三代头孢类抗菌药物的治疗方案,取得较好的治疗效果,与文献报道较一致^[12-14]。复方新诺明易于透过血脑屏障,且为口服药易于提高患者的依从性,与多西环素、利福平组成三联方案,差异具有统计学意义,对于医疗资源有限的地区,推荐上述三联方案。

关于抗病原治疗疗程,多推荐为数月,并依据患者的治疗反应(包括临床症状的缓解及脑脊液检查复常)进行调整。Erdem等^[12]报道的平均疗程为4.5~6.5个月,SMZ-TMP联合DOX、RIF方案较以头孢曲松为基础方案平均延长1~2个月。Gul等^[15]报道应用合适的抗菌药物方案疗程推荐约6个月。本研究中,所有患者均初始应用静脉抗菌药物序贯长疗程口服抗菌药物治疗神经布鲁菌病,平均疗程大于6个月,除患者3失访外,疗程结束后均无复发。

综上,关于神经型布鲁菌病的治疗方案,建议在口服多西环素及利福平的基础上联合应用易通过血脑屏障的头孢类抗菌药物,疗程宜偏长,并结合临床症状以及脑脊液结果来确定。此外,还应考虑到由于抗菌药物疗程长,继发细菌耐药、抗菌药物的不良反应及患者耐受性等问题,有待进一步

研究。

参 考 文 献

- 1 Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*,2008,336(7646):701-704.
- 2 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南[J]. 传染病信息,2012,6(25):323-324, 359.
- 3 Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, et al. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment[J]. *J Infect*,1998,36(3):297-301.
- 4 Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases[J]. *Int J Infect Dis*,2009,13(6):e339-e343.
- 5 Yetkin MA, Bulut C, Erdinc FS, et al. Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis[J]. *Int J Infect Dis*,2006,10(6):446-452.
- 6 Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features[J]. *Clin Infect Dis*,2013,56(10):1407-1412.
- 7 Habeeb YK, Al-Najdi AK, Sadek SA, et al. Paediatric neurobrucellosis: case report and literature review[J]. *J Infect*,1998,37(1):59-62.
- 8 Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi, et al. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,2004,25(3):395-401.
- 9 Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations[J]. *PLoS Med*,2007,4(12):1872-1878.
- 10 Erdem H, Kilic S, Coskun O, et al. Community-acquired acute bacterial meningitis in the elderly in Turkey[J]. *Clin Microbiol Infect*,2010,16(8):1223-1229.
- 11 Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. *Clin Infect Dis*,2004,39(9):1267-1284.
- 12 Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2012,56(3):1523-1528.
- 13 Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, et al. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. *Arch Iran Med*,2012,15(8):491-494.
- 14 Bodur E, Balaban N, Aksaray S, et al. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates[J]. *Scand J Infect Dis*,2003,35(5):337-338.
- 15 Gul HC, Erdem H, Gorenek L, et al. Management of neurobrucellosis: an assessment of 11 cases[J]. *Intern Med* 2008,47(11):995-1001.

(收稿日期: 2015-03-14)

(本文编辑: 孙荣华)

钱芳, 高学松, 郭嘉祯, 等. 神经型布鲁菌病的临床特点及诊治分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 10(1): 41-45.