



电子、语音版

·论著·

## 神经型布鲁氏菌病的临床特点分析

张维雄, 曹妍妍, 杜敢琴

河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471000

**摘要:**目的 探讨神经型布鲁氏菌病的临床特点, 提高诊治水平。方法 对 2017 年 4 月至 2021 年 10 月河南科技大学第一附属医院收治的 17 例神经型布鲁氏菌病患者的临床资料进行回顾性分析。结果 17 例神经型布鲁氏菌病患者中, 男性 13 例, 女性 4 例, 平均年龄(48.8±15.1)岁。16 例患者有与牛羊或奶制品接触史。临床表现为脑膜炎 9 例, 脑炎 3 例, 脑膜脑炎 1 例, 椎管内脓肿并脊髓压迫 1 例, 椎管内脓肿并脊髓损害 1 例, 脑血管病 1 例, 周围神经病变 1 例。布鲁氏菌血清凝集试验阳性 16 例, 其中 1 例患者血培养标本中发现羊布鲁氏菌, 1 例患者的脑脊液中通过二代测序技术发现了羊布鲁氏菌。脑脊液白细胞计数升高 15 例, 蛋白升高 13 例, 葡萄糖降低 10 例, 氯化物降低 12 例。所有患者均应用了多西环素、利福平、头孢曲松、左氧氟沙星、链霉素中的 2 种或 3 种联合治疗。多数患者预后良好。结论 神经型布鲁氏菌病患者临床表现多样, 脑脊液检查缺乏特异性, 对伴有发热的不明原因的神经系统病变, 需要考虑到该病。[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(3): 37-40]

**关键词:**中枢神经系统感染; 布鲁氏菌病; 临床特点

中图分类号: R742

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.03.008

## Clinical features of neurobrucellosis

ZHANG Weixiong, CAO Yanyan, DU Ganqin

First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471000, China

Corresponding author: DU Ganqin, Email: dgq99@163.com

**Abstract:** **Objective** To study the clinical features of neurobrucellosis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 17 patients with neurobrucellosis who were admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from April 2017 to October 2021. **Results** Among the 17 patients with neurobrucellosis, there were 13 male patients and 4 female patients, with a mean age of (48.8±15.1) years, and 16 patients had a history of contact with cattle and sheep or dairy products. Clinical manifestations included meningitis in 9 patients, encephalitis in 3 patients, meningoencephalitis in 1 patient, intraspinal abscess with spinal cord compression in 1 patient, intraspinal abscess with spinal cord lesion in 1 patient, cerebrovascular disease in 1 patient, and peripheral neuropathy in 1 patient. Of all patients, 16 tested positive for Brucella serum agglutination test, among whom 1 patient was found to have *Brucella melitensis* in blood culture, and 1 patient was found to have *Brucella melitensis* in cerebrospinal fluid by next-generation sequencing. Among the 17 patients, 15 had elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid, 13 had elevated protein, 10 had a reduction in glucose, and 12 had a reduction in chloride. All patients were given combined treatment with two or three drugs out of doxycycline, rifampicin, ceftriaxone, levofloxacin, and streptomycin. Most patients had a good prognosis. **Conclusions** Patients with neurobrucellosis tend to have diverse clinical manifestations, and there is a lack of specificity in cerebrospinal fluid examination. Neurobrucellosis should be considered for unexplained nervous system lesions with fever. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(3): 37-40]

**Keywords:** central nervous system infection; brucellosis; clinical feature

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ202110590)。

收稿日期: 2022-07-28; 修回日期: 2022-11-06

作者简介: 张维雄(1984—), 男, 主治医师, 硕士, 主要从事神经系统感染性疾病的临床研究。Email: weixiong216@163.com。

通信作者: 杜敢琴(1971—), 女, 主任医师, 博士, 主要从事脑血管疾病及神经系统感染性疾病的临床研究。Email: dgq99@163.com。

布鲁氏菌病是世界各地常见的人畜共患传染病<sup>[1]</sup>。神经系统受累可以是布鲁氏菌病多系统病变之一,也可以是其唯一的表现<sup>[2]</sup>。国外布鲁氏菌病累及神经系统的发生率为0%~25%<sup>[3-4]</sup>。Zheng等<sup>[5]</sup>对中国人布鲁氏菌病的临床表现进行荟萃分析,显示中枢神经系统功能障碍的发生率为5%。临床上神经型布鲁氏菌病并不少见,其临床表现多样,缺乏特异性的影像学及脑脊液表现,容易误诊、漏诊。本研究回顾性分析了17例神经型布鲁氏菌病患者的临床特征、实验室及影像学检查,以及治疗方法,以期进一步了解其临床特征,提高对该病的诊疗水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2017年4月至2021年10月于河南科技大学第一附属医院神经内科就诊的17例神经型布鲁氏菌病患者的临床资料,其中男性13例,女性4例;年龄14~75岁,平均年龄(48.8±15.1)岁。所有患者均符合神经型布鲁氏菌病的诊断标准<sup>[6]</sup>。

### 1.2 研究方法

对17例神经型布鲁氏菌病患者的流行病学资料、临床表现、实验室检查、影像学表现和治疗进行回顾性分析。

## 2 结果

### 2.1 流行病学资料

16例患者有明确的牛羊接触史,其中6例家中养羊,2例家中养牛;3例贩卖牛羊肉;2例经常生饮牛羊奶;1例经常进食羊肉;2例从事牛羊肉食品加工;1例患者接触史不明确。

### 2.2 临床特点

17例患者病程为15 d至3年,其中急性期16例(病程<6个月),慢性期1例(病程≥6个月)。14例患者有发热,体温37.4~40.0℃。17例患者中脑膜炎9例,脑炎3例,脑膜脑炎1例;脊柱炎、椎管内脓肿并脊髓压迫1例,脊柱炎、椎管内脓肿并脊髓炎症1例。以脑血管症状起病者1例,表现为头晕、步态不稳;周围神经病变1例。17例神经型布鲁氏菌病患者的常见症状及体征见表1、表2。

表1 17例神经型布鲁氏菌病患者的症状

症状	例数	症状	例数
发热	14	颈部疼痛	2
头痛	11	意识障碍	2
头晕	4	眩晕	1
恶心、呕吐	3	言语障碍	1
步态不稳	3	精神异常	1
关节痛	3	排尿障碍	1
肢体麻木无力	2	肢体抽搐	1
发作性肢体无力	2	睾丸肿大	1

表2 17例神经型布鲁氏菌病患者的体征

体征	例数	体征	例数
脑膜刺激征	10	肌力下降	2
共济失调	2	复视	1
腱反射亢进	2	认知下降	1
感觉平面	2	踝阵挛阳性	1
病理征阳性	2		

### 2.3 实验室检查

2.3.1 血液检查 17例患者外周血白细胞计数为 $3.09\times 10^9/L\sim 12.76\times 10^9/L$ (17例患者中2例轻度升高);红细胞沉降率为5~67 mm/h(17例患者中9例升高)。

2.3.2 病原学检查 16例患者布鲁氏菌血清凝集试验阳性(滴度>1:160),其中1例患者血培养标本中发现羊布鲁氏菌,1例患者的脑脊液中通过二代测序技术发现了羊布鲁氏菌。

2.3.3 脑脊液检查 颅内压力增高11例,正常6例。脑脊液外观无色透明11例,淡黄色3例,浑浊2例,黄色1例。脑脊液白细胞计数升高15例( $11\times 10^6/L\sim 215\times 10^6/L$ ),正常2例;葡萄糖水平降低10例( $1.13\sim 2.45\text{ mmol/L}$ ),正常7例;蛋白含量升高13例( $0.51\sim 2.39\text{ g/L}$ ),正常4例;氯化物降低12例( $112\sim 119\text{ mmol/L}$ ),5例正常。脑脊液培养均为阴性。

### 2.4 神经影像学 and 电生理检查

16例患者进行了影像学检查,其中4例患者存在脑白质病变;4例患者表现为脑膜强化;1例患者左侧颞叶病灶,表现为长T1长T2,弥散加权成像等信号,液体衰减反转恢复高信号,无强化;1例患者右侧小脑异常信号;1例患者颈胸椎MRI显示:C3、C4、T8、T9、T12椎体内异常信号,T8~T9椎间盘水平椎管内异常信号,T8~T10椎体水平脊髓内异常信号,呈T1低信号,T2不均匀稍高信号;1例患者颈椎MRI提示:C5~C6椎体及椎旁长T1、不均匀长T2信号病变,不均匀强化,脊髓受压;其余4例患者影像学检查未发现异常。

1例患者进行了电生理检查,显示为多发性周围神经病变。

### 2.5 治疗

17例患者中,10例采用多西环素+利福平+头孢曲松治疗;3例采用多西环素+利福平治疗;2例采用多西环素+利福平+左氧氟沙星治疗;2例采用多西环素+利福平+链霉素治疗。

13例患者出院时症状有不同程度改善,4例症状改善不明显。所有患者出院后继续接受多西环素+利福平口服治疗,疗程6周至6个月不等,其中2例椎管内脓肿的患者治疗时间长达6个月。

出院6个月后随访,15例患者症状完全缓解,2例患者留有不同程度后遗症,包括排尿障碍和肢体麻木无力。

### 3 讨论

布鲁氏菌病是由布鲁氏菌感染引起的最常见的人畜共患传染病之一,多见于牧区。近年来,疫情有向农区甚至城市蔓延的趋势<sup>[7]</sup>。本研究纳入的患者均来自河南洛阳各县区,大部分患者为农民,从事牛羊喂养、贩卖牛羊肉职业,少数患者生活在城区,有饮生牛羊乳史、经常进食羊肉或从事牛羊肉食品加工职业。人类流行性布鲁氏菌病以绵羊和山羊为主要传染源,散发性布鲁氏菌病传染源则是牛和猪<sup>[8]</sup>。也有研究表明,患者通过接触狗而感染<sup>[9]</sup>。本研究有1例患者无明确接触史,可能和我们询问接触史不详细有关。由此可见,患者感染来源多样,医生询问病史时要详细全面,切勿局限于牛羊接触史。

神经型布鲁氏菌病可发生在布鲁氏菌病的任何阶段,临床表现为慢性脑膜炎、脑炎、脑膜脑炎、脊髓炎、中风湿、神经根神经炎、脱髓鞘病变、颅内高压、周围神经病变、脓肿、脑静脉血栓形成、硬膜下出血、颅神经病变等。其中最常见的是脑膜炎、脑膜脑炎或脑脊髓炎<sup>[2]</sup>。本组病例中,脑膜炎9例,脑炎3例,脑膜脑炎1例;常见临床表现为发热、头痛、恶心、呕吐,其余表现有肢体无力、意识不清、肢体抽搐、认知功能下降、精神异常等。该病可累及1个或多个颅神经,其中前庭及听神经受累最常见,其次是外展神经。本组病例中有1例表现为眩晕,提示前庭神经受累;1例外展神经受累。布鲁氏菌病导致脑血管损害多有报道,包括缺血性脑血管病、脑出血、蛛网膜下腔出血、颅内静脉血栓形成等<sup>[10]</sup>。本组患者中有2例在病程中出现发作性肢体无力、言语不清,表现为短暂性脑缺血发作;1例患者出现小脑出血。布鲁氏菌所致脊柱炎和椎管内脓肿较多见,脊髓病变较少见,多见于个案报道<sup>[11-12]</sup>。本组病例中有2例患者出现了椎管内脓肿,导致脊髓压迫,其中1例合并长节段脊髓病变,同时,这2例患者均有颈部疼痛,可能与累及神经根有关。布鲁氏菌可导致周围神经损害,表现为多发性周围神经病变、吉兰-巴雷综合征、多发性神经根病,以及颅神经病变<sup>[13-14]</sup>。本组病例中有1例患者表现为四肢麻木无力,神经电生理表现为正中神经、尺神经、腓肠神经、腓总神经潜伏期延长,传导速度减慢,波幅降低,提示多发性感觉运动神经病变。

目前认为神经型布鲁氏菌病的病理机制为<sup>[8,13,15]</sup>:①布鲁氏菌侵入血脑屏障,通过血行途径或巨噬细胞感染中枢神经系统,导致的直接损伤;②布鲁氏菌可通过细胞因子、内毒素和(或)宿主对细菌的炎症反应直接或间接影响神经系统,星形胶质细胞和小胶质细胞在其中起了重要作用;③在动物实验模型中发现,布鲁氏菌表面的神经节苷脂类似物刺激抗神经节苷脂抗体形成,从而导致周围神经病变。目前认为出现多种病理机制,可能与神经系统广泛受累有较大关系。

神经型布鲁氏菌病患者的血常规基本无特殊改变,本组病例中仅2例患者白细胞数轻度升高,但有9例患者出现红细胞沉降率升高,占总患者的比例较高,可能和本研究中多数患者处于疾病早期有关。神经型布鲁氏菌病患者脑脊液无特异性,白细胞计数轻中度升高,以淋巴细胞增多为主,蛋白含量升高或正常,糖和氯化物降低或正常<sup>[3]</sup>。本组病例的脑脊液改变与之一致。神经型布鲁氏菌病患者脑脊液无特异性,难与结核性脑膜炎和隐球菌脑膜炎鉴别,最终确诊还要依靠病原血清学检查。血液或脑脊液布鲁氏菌培养阳性是诊断神经型布鲁氏菌病的“金标准”,但阳性率低<sup>[16]</sup>。目前神经型布鲁氏菌病的诊断主要依赖于临床症状,血清和(或)脑脊液检查<sup>[6]</sup>。本组病例中,16例布鲁氏菌血清凝集试验阳性,1例通过脑脊液二代测序技术发现羊布鲁氏菌。近些年来,应用二代测序技术诊断神经系统感染性疾病有重要突破,陆续有文献报道应用脑脊液二代测序技术确诊神经型布鲁氏菌病<sup>[17-18]</sup>。与传统的临床诊断相比,二代测序技术大幅缩短了诊断周期,使患者得到更及时的诊治。

神经型布鲁氏菌病患者颅脑影像无特异性,表现为炎症、血管病变、白质改变等<sup>[10]</sup>。本组病例中,有10例患者颅脑MRI出现异常表现,病灶部位累及颞叶、皮质下白质、基底节区、小脑、脑膜。布鲁氏菌病可导致孤立的脊髓病变或脊髓病变与其他神经部位同时受累,MRI表现为脊髓内长T1、长T2异常信号<sup>[11-12]</sup>。本组患者中有1例T8~T10椎体水平脊髓内异常信号,呈T1低信号、T2不均匀稍高信号。

目前布鲁氏菌病治疗常用四环素类、利福霉素类药物,亦可使用喹诺酮类、磺胺类、氨基糖苷类及三代头孢类药物<sup>[19]</sup>。中枢神经系统受累选择用药时,需要考虑药物透过血脑屏障的能力。目前国内文献报道中,多采用多西环素+利福平,联合头孢曲松、氨基糖苷类或喹诺酮类中的1种来治疗神经型布鲁氏菌病<sup>[20-21]</sup>,根据脑脊液的状况和临床症状的改善来决定药物治疗时间。本组病例给予二联或三联抗菌治疗,取得较好的效果,且无严重后遗症,可能和本组病例基线症状较轻有关。虽然免疫性炎症在神经型布鲁氏菌病的病理生理中发挥重要作用,但目前还没有足够的证据支持或反对类固醇激素治疗神经型布鲁氏菌病的作用<sup>[22]</sup>,其有效性的证据仅来自少量病例报告<sup>[23]</sup>。如患者有神经系统脱髓鞘病变,可尝试使用类固醇激素治疗,但使用前需先抗感染治疗。有研究表明,患者的年龄及发病的持续时间与治疗效果及预后相关<sup>[24]</sup>,目前尚缺乏对神经型布鲁氏菌病统一的临床分型方法,也没有关于临床分型与治疗用药、治疗疗程及预后的相关研究。有研究将其分为急性脑膜炎或脑膜脑炎、慢性外周型(神经根病)和慢性中枢神经系统感染(脑膜脑炎、脊髓炎、小脑受累、颅神经麻痹)<sup>[25]</sup>,早期神经



型布鲁氏菌病患者的脑神经麻痹,通过抗生素治疗完全缓解,而慢性中枢神经系统感染的患者往往有永久性的神经功能缺损<sup>[20]</sup>。不同类型的病变,可能需要选择不同类型的药物、不同的用药疗程,其治疗效果及预后也可能不同,需要设计前瞻性的临床研究进一步探讨。

总之,神经型布鲁氏菌病临床表现复杂多样,无临床特异性,对于来自疫区或经常接触牛羊和其制品的患者,出现神经系统症状时,需要高度警惕神经型布鲁氏菌病,尽早行布鲁氏菌血清凝集试验,并结合脑脊液及影像学检查,使患者能够获得早期诊断和及时治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] SHAKIR R. Brucellosis[J]. J Neurol Sci, 2021, 420: 117280.
- [2] DAR W, WANI M, MIR F, et al. Isolated neurobrucellosis: characteristic clinical and laboratory features[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(6): 1469-1475.
- [3] MAJI S, MANJUNATH N, BAHUBALI VH, et al. Neurobrucellosis: a neglected entity? An update from tertiary care neurocentre of South East Asia[J]. J Neurol Sci, 2020, 411: 116683.
- [4] DRESHAJ S, SHALA N, DRESHAJ G, et al. Clinical manifestations in 82 neurobrucellosis patients from Kosovo[J]. Mater Sociomed, 2016, 28(6): 408-411.
- [5] ZHENG RJ, XIE SS, LU XB, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 5712920.
- [6] YANG H, WANG ZF, SHI SJ, et al. Identification of cerebrospinal fluid metabolites as biomarkers for neurobrucellosis by liquid chromatography-mass spectrometry approach[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6996-7010.
- [7] 伍忠辉,高立冬,胡世雄,等. 2010~2014年湖南省人间布鲁氏菌病网络直报系统监测数据分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(9): 1117-1119.
- [8] RODRÍGUEZ AM, DELPINO MV, MIRAGLIA MC, et al. Immune mediators of pathology in neurobrucellosis: from blood to central nervous system[J]. Neuroscience, 2019, 410: 264-273.
- [9] 赵梦川,李贵霞,李文辉,等. 河北省17例儿童布鲁氏菌病流行特征及临床特征分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(2): 163-168.
- [10] TURKOGLU SA, HALICIOGLU S, SIRMATEL F, et al. Vasculitis and neurobrucellosis: evaluation of nine cases using radiologic findings[J]. Brain Behav, 2018, 8(4): e00947.
- [11] GÜNDÜZ T, TEKTÜRK PT, YAPICI Z, et al. Characteristics of isolated spinal cord involvement in neurobrucellosis with no corresponding MRI activity: a case report and review of the literature[J]. J Neurol Sci, 2017, 372: 305-306.
- [12] ANADURE RK, GOEL J, SAHU S, et al. Recurrent encephalopathy with transverse myelitis: an uncommon presentation of neurobrucellosis[J]. J Neurosci Rural Pract, 2019, 10(4): 703-706.
- [13] ALANAZI A, NAJJAR SAL, MADKHALI J, et al. Acute brucellosis with a Guillain-Barre syndrome-like presentation: a case report and literature review[J]. Infect Dis Rep, 2021, 13(1): 1-10.
- [14] MAHDAVI FS, ABBASI KHOSHSHIRAT N, MADANIPOUR A. Lumbosacral polyradiculitis associated with brucellosis[J]. IDCases, 2020, 23: e01028.
- [15] 赵婷婷,赵世刚,苏霄,等. 神经型布鲁氏菌病的发病机制、诊断及预防[J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(6): 503-508.
- [16] BOUFERRAA Y, ZERDAN MBOU, HAMOUCHE R, et al. Neurobrucellosis: brief review[J]. Neurologist, 2021, 26(6): 248-252.
- [17] MONGKOLRATTANOTHAI K, NACCACHE SN, BENDER JM, et al. Neurobrucellosis: unexpected answer from metagenomic next-generation sequencing[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017, 6(4): 393-398.
- [18] FAN SY, REN HT, WEI YP, et al. Next-generation sequencing of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurobrucellosis[J]. Int J Infect Dis, 2018, 67: 20-24.
- [19] BOSILKOVSKI M, KERAMAT F, ARAPOVIĆ J. The current therapeutical strategies in human brucellosis[J]. Infection, 2021, 49(5): 823-832.
- [20] PATRA S, KALWAJE ESHWARA V, PAI AR, et al. Evaluation of clinical, diagnostic features and therapeutic outcome of neurobrucellosis: a case series and review of literature[J]. Int J Neurosci, 2022, 132(11): 1080-1090.
- [21] 黄宝和,是明启,张弘娟. 12例神经型布鲁氏菌病患者的临床特点及诊治分析[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(11): 61-64.
- [22] TAJERIAN A, SOFIAN M, ZARINFAR N, et al. Manifestations, complications, and treatment of neurobrucellosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Neurosci, 2022: 1-11. Epub ahead of print.
- [23] ATA F, YOUSAF Z, SHARIF MK, et al. Demyelinating steroid-responsive neurobrucellosis[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(3): e233798.
- [24] ZHAO SG, CHENG Y, LIAO YL, et al. Treatment efficacy and risk factors of neurobrucellosis[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1005-1012.
- [25] NADERI H, SHEYBANI F, PARSA A, et al. Neurobrucellosis: report of 54 cases[J]. Trop Med Health, 2022, 50(1): 77.

责任编辑:龚学民