

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.07.012

· 论 著 ·

5 例神经型布鲁菌病的临床与实验室特征

许晶晶, 朱玉秋, 邓丽华, 张丽, 顾兵

(徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221000)

[摘要] **目的** 通过对 5 例神经型布鲁菌病的临床资料进行分析, 以提高对该病的临床和实验室诊断能力。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 6 月某院收治的 5 例神经型布鲁菌病患者的临床和实验室资料。**结果** 5 例患者均有牛羊接触史或牛羊制品食用史, 就诊时均以反复发热伴有头痛为主要症状。脑脊液常规显示潘氏试验阳性、白细胞增多且以单核细胞为主; 脑脊液生化显示蛋白含量均增高、氯化物均降低, 3 例患者葡萄糖降低; 脑脊液免疫球蛋白 IgA、IgG 均高于正常值数倍以上; 5 例患者均培养出马耳他布鲁菌; 4 例患者脑部影像学检查显示异常。3 例患者血常规白细胞计数略高, 5 例患者的肝功能(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、 γ -氨基转肽酶)均正常, 4 例患者超敏 C 反应蛋白正常, 1 例患者血清布鲁菌抗体试管凝集试验阳性。5 例患者均使用多西环素联合利福平或利福霉素治疗 2 W 后, 体温均恢复正常, 头痛、头晕症状均有所改善; 脑脊液白细胞计数和蛋白定量均有所下降。**结论** 超敏 C 反应蛋白和血常规白细胞计数在神经型布鲁菌病诊断中未见特征性改变。神经型布鲁菌病临床表现形式多样, 故易造成漏诊、误诊, 应提高临床医务人员对该病的认识。

[关键词] 布鲁菌; 布鲁菌病; 马耳他布鲁菌; 神经型布鲁菌病; 脑脊液培养

[中图分类号] R516.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)07-0615-05

Clinical and laboratory characteristics of 5 cases of neurobrucellosis

XU Jing-jing, ZHU Yu-qiu, DENG Li-hua, ZHANG Li, GU Bing (The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

[Abstract] **Objective** To improve clinical and laboratory diagnosis of neurobrucellosis through analysis on clinical data of 5 cases of neurobrucellosis. **Methods** Clinical and laboratory data of 5 patients with neurobrucellosis in a hospital from January 2015 to June 2017 were analyzed retrospectively. **Results** All 5 patients had history of cattle and sheep contact or history of eating cattle and sheep products, recurrent fever accompanied by headache was the main symptom. Routine cerebrospinal fluid(CSF) test showed that all patients were positive for pandy test and with leukocytosis (mainly mononuclear cells); biochemical analysis of CSF revealed that protein increased and chloride decreased in all patients, glucose decreased in 3 patients; immunoglobulin IgA and IgG in CSF were several times higher than the normal value; 5 patients were cultured *Brucella melitensis*, 4 patients showed abnormal brain imaging. Blood routine test showed that white blood cell count(WBC) was slightly higher in 3 patients, liver function (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase) was normal in 5 patients, high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) was normal in 4 patients, *Brucella* antibody tube agglutination test was positive in 1 patient. After 2-week treatment with doxycycline combined with rifampin or rifamycin, 5 patients' body temperature all returned to normal, symptoms of headache and dizziness all relieved; WBC count and protein in CSF all decreased. **Conclusion** No characteristic changes in hs-CRP and blood routine WBC count are found in the diagnosis of neurobrucellosis. Clinical manifestations of neurobrucellosis are diversity, it is easy to cause missed diagnosis and misdiagnosis, health care workers should improve the understanding of the disease.

[收稿日期] 2017-08-14

[基金项目] 国家自然科学基金(81471994)

[作者简介] 许晶晶(1985-), 女(汉族), 江苏省南通市人, 主管技师, 主要从事微生物学检验。

[通信作者] 顾兵 E-mail: gb20031129@163.com

[Key words] *Brucella*; brucellosis; *Brucella melitensis*; neurobrucellosis; cerebrospinal fluid culture

[Chin J Infect Control, 2018, 17(7): 615 - 618, 622]

布鲁菌病又称波浪热,是由布鲁菌引起的人畜共患传染病,全世界每年新发病例超过 50 万例,男女比例为 2 : 1^[1]。1985 年世界卫生组织(WHO)布鲁菌病专家委员会把布鲁菌属分为 6 个种,即羊种、牛种、猪种、绵羊型副睾种、沙林鼠种及犬种。其中,羊布鲁菌也称马耳他布鲁菌,致病力最强,可通过破损的皮肤黏膜、呼吸道和消化道等途径进行传播,引起人布鲁菌病。神经型布鲁菌病最早于 1896 年由 Hughes 报道,是布鲁菌病少见且严重的并发症,发生率约为 1.7%~10.0%^[2],病死率为 0~7%^[3];常表现为脑膜炎、脑膜脑炎,还可表现为蛛网膜下腔出血、脑脓肿、脑梗死、单纯颅高压综合征、视神经乳头炎、精神行为异常、吉兰-巴雷综合征等^[4]。该病临床表现多样,当患者以神经系统局部症状为首发症状就诊时,若临床医生对本病认识不足,很容易造成误诊、漏诊。因此,本文对某院神经内科 2015 年 1 月—2017 年 6 月收治的 5 例神经型布鲁菌病的临床表现和实验室结果进行分析,以提高临床医生对神经型布鲁菌病的认知。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集某院 2015 年 1 月—2017 年 6 月神经内科收治的 5 例神经型布鲁菌病患者临床资料,其中男性 3 例,女性 2 例。5 例患者均有发热、头痛等症状,且有牛羊接触史或牛羊制品食用史:其中 3 例是从事牛羊养殖的农民,1 例是从事牛羊肉买卖的个体经营者,1 例是曾食用未熟透的牛羊肉的普通职员。5 例患者均行腰椎穿刺术,抽取脑脊液培养,培养报阳后转种至血平板上,培养 48 h 后,经法国梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定仪鉴定为马耳他布鲁菌。

1.2 研究方法 回顾性分析 5 例神经型布鲁菌病患者的临床资料,主要包括性别、年龄、职业、就诊时主要症状;脑脊液压力、常规、生化、免疫球蛋白,脑脊液培养,脑部影像学检查;血常规、血清转氨酶、超敏 C 反应蛋白、血清抗体凝集试验、血培养;用药情况及疗效等。正常值如下:侧卧位腰椎穿刺术脑脊液压力 70~180 mmH₂O,生化葡萄糖 2.20~3.90 mmol/L,氯浓度 119~129 mmol/L,蛋白含量

0.15~0.45 g/L,免疫球蛋白 IgG 0~34 mg/L,免疫球蛋白 IgA 0~5 mg/L,免疫球蛋白 IgM 0~1.3 mg/L。

2 结果

2.1 临床资料 5 例患者就诊时的主要症状均以发热伴头痛、头晕为主,发热大多为波状热,其中 1 例患者发热时伴有肢体抽搐;1 例患者伴有恶心、呕吐,就诊前曾误认为是上呼吸道感染引发的发热、头痛,自行服用头孢类抗生素,无好转;1 例老年女性患者伴有多发性脑梗死。见表 1。

表 1 5 例神经型布鲁菌病患者的临床资料

Table 1 Clinical data of 5 patients with neurobrucellosis

患者	性别	年龄(岁)	职业	就诊时主要症状
病例 1	男	24	职员	发热、头痛 3 d 伴肢体抽搐 1 d,夜间发热,体温波动于 37.1℃~37.6℃
病例 2	男	27	个体经营者	反复发热、头痛 20 d,体温波动于 38.5℃~39.5℃
病例 3	男	33	农民	发热、头痛 20 d,伴有恶心、呕吐,体温波动于 37.1℃~38.5℃
病例 4	女	64	农民	阵发性钝痛型头痛伴发热 15 d,体温波动于 36.7℃~37.6℃
病例 5	女	82	农民	头痛、头晕、夜间发热 10 d,体温波动于 37.1℃~37.5℃

2.2 神经系统资料 5 例患者入院后完善各项辅助检查包括脑部影像学检查,经过眼底检查未见异常后于入院 3 d 内行腰椎穿刺术,术中取左侧膝胸卧位,穿刺取脑脊液送检,5 例患者均培养出马耳他布鲁菌。其中 3 例患者显示颅内压增高,2 例患者颅内压正常。脑脊液常规显示 5 例患者潘氏试验均呈阳性,白细胞计数均增高,单核细胞百分比均高于多核细胞百分比。脑脊液生化显示 3 例患者葡萄糖水平降低,1 例正常,1 例略高于正常;5 例患者氯浓度均降低,蛋白含量均增高。脑脊液免疫球蛋白 IgG、IgA 均高于正常范围数倍以上,IgM 3 例增高,2 例正常。4 例患者脑部影像学检查显示异常。见表 2。

表 2 5 例神经型布鲁菌病患者神经系统资料

Table 2 Data of nervous system of 5 patients with neurobrucellosis

患者	脑脊液			脑脊液常规			脑脊液生化			脑脊液免疫球蛋白 (mg/L)			脑脊液培养
	压力 (mmH ₂ O)	外观	潘氏试验	白细胞计数 (×10 ⁶ /L)	单核细胞百分比 (%)	多核细胞百分比 (%)	葡萄糖 (mg/L)	氯 (mg/L)	蛋白 (g/L)	IgG	IgA	IgM	
病例 1	290	无色透明	阳性	116	98.30	1.70	2.29	118.2	0.94	>103	7.15	0.79	左侧额叶小间隙
病例 2	210	无色透明	阳性	551	54.60	45.40	1.40	114.4	1.84	>103	28.60	2.11	未示明显异常
病例 3	215	无色透明	阳性	521	95.20	4.80	3.91	107.4	4.54	>103	>43.40	>4.92	左侧桥小脑角区占位(考虑表皮样囊肿)
病例 4	100	无色微混	阳性	408	74.00	26.00	2.03	109.7	1.12	>103	>43.40	1.03	多发腔隙性缺血灶
病例 5	98	淡黄色透明	阳性	39	100.00	0.00	2.15	110.2	3.89	>103	16.70	>4.82	多发性脑梗死、脑萎缩、基底动脉局部狭窄明显

2.3 血液实验室检查 5 例患者肝功能(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、γ-氨基转肽酶)均正常。5 例患者血常规结果显示白细胞计数 2 例正常,3 例略高,最高为 12×10⁹/L;中性粒细胞百分比为 55.2%~84.1%。除 1 例患者未检测超敏 C 反应蛋白外,其余 4 例患者均为正常。有 3 例患者未检测血清布鲁菌抗体试管凝集试验,1 例为阳性,1 例为阴性。3 例患者行血培养,其中 1 例患者检出表皮葡萄球菌。见表 3。

2.4 治疗与疗效 5 例患者均使用多西环素联合利福平或利福霉素治疗,用药治疗 2 W 后,患者体温均恢复正常,头痛、头晕症状均有所改善;脑脊液

白细胞计数和蛋白定量均有所下降。见表 4。

表 3 5 例神经型布鲁菌病患者血液实验室检查结果

Table 3 Blood laboratory examination results of 5 patients with neurobrucellosis

患者	血常规		超敏 C 反应蛋白 (mg/L)	血清抗体凝集试验	血培养
	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	中性粒细胞百分比 (%)			
病例 1	6.9	55.2	4.50	未检测	阴性
病例 2	12.0	67.5	2.76	未检测	表皮葡萄球菌
病例 3	9.9	76.0	1.40	未检测	未检测
病例 4	4.6	62.4	3.70	阴性	阴性
病例 5	9.6	84.1	未检测	阳性	未检测

表 4 5 例神经型布鲁菌病患者的治疗经过与疗效

Table 4 Treatment and curative effect of 5 patients with neurobrucellosis

患者	治疗药物	治疗 1~2 W 后疗效	脑脊液	
			白细胞计数 (×10 ⁶ /L)	蛋白定量 (g/L)
病例 1	多西环素、利福平	体温正常,头痛、头晕症状较前好转,无再发肢体抽搐、意识丧失	85	0.69
病例 2	多西环素、利福平	体温正常,头痛、头晕症状好转	45	1.2
病例 3	多西环素、利福平、链霉素、左氧氟沙星	体温正常,未诉头痛、头晕,无恶心、呕吐	29	2.35
病例 4	多西环素、利福平、头孢曲松、左氧氟沙星	无发热,头痛症状减轻	56	0.67
病例 5	多西环素、利福霉素、吡嗪酰胺、异烟肼	无发热,头痛、头晕症状较之前好转	26	1.89

3 讨论

关于神经型布鲁菌病的诊断,Yetkin 等^[5]回顾 1999—2004 年中 305 例确诊为布鲁菌病患者的临床资料和 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,结果显示,从脑脊液中分离培养出布鲁菌是诊断神经型布鲁菌病最准确、最直接的方法,但培养阳性率低且耗时长。布鲁菌一般在血琼脂平板上培养 48 h 后可见细小灰

色不溶血的菌落,通过全自动微生物鉴定仪或者质谱仪进行鉴定。布鲁菌病血清学方法目前大多使用虎红平板凝集试验用于布鲁菌病初筛,再用试管凝集试验检测抗体滴度。

本组 5 例患者中有 1 例患者脑脊液培养出马耳他布鲁菌,但血清抗体试管凝集试验却是阴性,考虑该患者为布鲁菌病慢性期。目前,大多数疾病预防与控制中心的血清学试验只能做虎红凝集和试管凝集试验。试管凝集试验是我国布鲁菌病诊断的主要试验,检测 IgM 敏感性较高,对部分慢性期布鲁菌

病患者无法显示阳性反应结果,且患者抗体滴度达不到诊断水平,易造成误诊和漏诊。诊断慢性期布鲁菌病应使用以检测不完全抗体为主的抗人球蛋白试验和补体结合试验,此类试验过程繁琐,试剂难以获取,大部分疾病预防与控制中心和医院均未开展。

5 例患者的脑脊液实验室检查相同特点为白细胞计数增高且以单个核细胞百分比增高为主,氯浓度降低,蛋白含量增高,脑脊液免疫球蛋白高于正常范围数倍以上。布鲁菌主要在人体网状内皮系统的细胞内繁殖,能够侵犯巨噬细胞、淋巴细胞并阻碍其凋亡,从而延长细菌在体内生存的时间,增加神经系统感染的机会^[7]。布鲁菌释放的内毒素能够诱导以单核细胞浸润为特征的变态反应性炎症,形成慢性病变。2 例患者血白细胞数正常,3 例稍高,但均 $<12 \times 10^9/L$;除 1 例患者未测血清超敏 C 反应蛋白外,余 4 例患者血清超敏 C 反应蛋白值均为正常。5 例患者的肝功能均正常。本地区一项 39 例布鲁菌病患者的研究^[8]显示,96.7% 的布鲁菌病患者血清超敏 C 反应蛋白升高,76.9% 的患者血白细胞计数正常,56.4% 的患者肝功能异常。本研究中 5 例神经型布鲁菌病患者在血白细胞计数、肝功能两个实验室指标与上述研究中的布鲁菌血症患者有差异,考虑可能本研究中神经型布鲁菌病进展缓慢,布鲁菌感染引起的其他系统并发症尚较轻。

本研究中有 4 例患者的影像学检查异常。尽管影像学检查缺乏特异性诊断表现,但一些影像对该病的诊断具有提示意义,并且是鉴别诊断必不可少的手段。Al-Sous 等^[9]研究了 23 例布鲁菌病患者的神经系统影像,主要发现以下 3 种表现:炎症反应、白质损害、血管损伤。炎症反应表现为肉芽肿形成,脑脊髓膜或神经根强化,可通过实验室检查与其他的感染性疾病,如结核病、霉菌感染、类肉瘤病等鉴别。神经型布鲁菌病中脑血管受损主要通过两种机制,第一种机制是细菌性动脉瘤的破裂,另一种机制是血管的炎症过程参与,尤其是动脉炎^[10]。

临床实验室一般不推荐对布鲁菌属进行药物敏感试验,因为临床很少有布鲁菌对抗菌药物耐药和治疗失败的病例。本次研究中的 5 例病例均未做药物敏感试验。如需做药敏试验必须采用稀释法检测最小抑菌浓度,具体操作方法及判断折点依照美国临床实验室标准化协会(CLSI) M45-A2 文件执行^[11]。布鲁菌感染临床治疗首选多西环素,次选复方磺胺甲噁唑,可联合使用四环素、氨基糖苷类、利福平等抗菌药物,用药时间需 4~6 W^[12];而神经型

布鲁菌病目前国内外一般采用多西环素和利福平为基础用药,必要时联合链霉素/喹诺酮类/头孢曲松,三联用药至少使用 3 个月,以减少复发,治疗效果良好^[13];三联用药中需要注意年龄 <8 岁患儿和孕妇采用复方磺胺甲噁唑替代多西环素进行治疗^[14]。WHO 推荐使用多西环素和链霉素联合利福平/复方磺胺甲噁唑治疗神经型布鲁菌病,用药时间至少为 6~8 W^[15]。相关研究^[16]以治疗失败和不良反应作为观察指标,发现多西环素联合链霉素组疗效优于多西环素联合利福平。此外,神经型布鲁菌病的治疗还应考虑抗菌药物疗程长继发细菌耐药、抗菌药物不良反应及患者耐受性等问题,均有待进一步研究。

神经型布鲁菌病临床少见,临床表现形式多样,故易造成漏诊、误诊。临床工作中遇到无法用其他神经系统疾病解释的神经系统症状时,临床医生除了及时进行脑脊液常规、生化、免疫学等检查外,还应该仔细询问患者有无牛羊接触史和牛羊制品食用史,及时进行脑脊液培养和布鲁菌抗体凝集试验,积极开展其他针对神经系统布鲁菌感染的快速诊断方法,提高对该病的诊断能力。作为少见且具备传染性的细菌,布鲁菌应该引起各医院微生物实验室的重视,分离、涂片和染色最好在生物安全柜中操作,并且及时做好实验室环境的消毒,以防止气溶胶对医务人员的感染。

[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] 许莉,牛松涛. 神经系统布氏杆菌病研究现状[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(10): 706-708.
- [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] Habeeb YK, Al-Najdi AK, Sadek SA, et al. Paediatric neuro-brucellosis: case report and literature review[J]. *J Infect*, 1998, 37(1): 59-62.
- [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.

5395.

- [9] 汤璐瑜. 三级甲等综合医院医院感染成本核算研究——以贵州省某三级甲等综合医院为研究对象[D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
- [10] Fukuda H, Lee J, Imanaka Y. Costs of hospital-acquired infection and transferability of the estimates: a systematic review [J]. *Infection*, 2011, 39(3): 185-199.
- [11] 王桂明, 张开刚, 李学军, 等. 神经外科患者手术部位感染的直接经济损失评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(11): 2542-2544.
- [12] 易文华, 张永成, 张柔玲. 医院感染经济损失病例对照研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16(10): 1140-1156.
- [13] 刘一新, 孔萍, 孙代艳. 综合性医院医院感染经济损失病例对照研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(9): 660-661.
- [14] 钟晓祝, 谭细兰, 杨艳. 颅脑手术医院感染及其影响因素 Logistic 回归分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(6): 627-629, 637.
- [15] 马文晖, 高广颖, 王力红, 等. 神经外科 ICU 患者发生医院获得性肺炎的经济学分析[J]. *中国卫生经济*, 2009, 28(6): 64-67.
- [16] Zhou J, Ma X. Cost-benefit analysis of craniocerebral surgical site infection control in tertiary hospitals in China[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2015, 9(2): 182-189.
- [17] 梁俊华, 刘芬, 王汉, 等. 医院感染流行病学调查与危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(9): 2015-2017.

(本文编辑: 陈玉华)

(上接第 618 页)

- [7] Tolomeo M, Di Carlo P, Abbadessa V, et al. Monocyte and lymphocyte apoptosis resistance in acute and chronic brucellosis and its possible implications in clinical management[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(12): 1533-1538.
- [8] 张丽, 邓丽华, 蒋新颖, 等. 苏北地区 39 例布鲁菌病的临床与实验室分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(15): 2052-2054.
- [9] Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, et al. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(3): 395-401.
- [10] Adaletli I, Albayram S, Gurses B, et al. Vasculopathic changes in the cerebral arterial system with neurobrucellosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(2): 384-386.
- [11] 王辉, 任健康, 王明贵. 临床微生物学检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [12] 中华人民共和国卫生部医政司, 卫生部合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [13] 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.
- [14] Budnik I, Fuchs I, Shelef I, et al. Case report: unusual presentations of pediatric neurobrucellosis [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2012, 86(2): 258-260.
- [15] Erdem H, Kilic S, Sener B, et al. Diagnosis of chronic brucellar meningitis and meningoencephalitis: the results of the Istanbul-2 study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(2): E80-E86.
- [16] Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, et al. Antibiotics for treating human brucellosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD007179.

(本文编辑: 刘思娣、左双燕)