

人类布鲁氏菌病罕见临床表现研究进展

牛娟龙¹ 邵文彩^{1*} 蒋妮²

1. 甘肃省白银市会宁县人民医院 甘肃白银 730700

2. 甘肃省兰州市兰州大学第一医院 甘肃兰州 730000

摘要: 布鲁氏菌病系一种全球流行的人畜共患传染病,可累及全身多个系统及脏器。本文从中枢神经系统、心血管系统、泌尿生殖系统、骨肌系统、血液系统、胸腔及呼吸系统、腹腔及腹腔脏器、眼耳及皮肤、营养代谢等多个方面,综述近年来布鲁氏菌病罕见临床表现及其研究进展,为临床医生提供诊疗依据,达到早诊早治,减轻患者医疗负担的目的。

关键词: 布鲁氏菌病; 布鲁氏菌; 罕见; 临床表现

布鲁氏菌病(Brucellosis)简称布病,被认为是全球最常见的人畜共患传染病^[1]。布鲁氏菌(*Brucella*)被局部组织淋巴细胞摄取,通过区域淋巴结进入循环,并在全身播散,可导致多部位感染,常见临床表现为发热、全身肌肉疼痛、关节痛等。本文对布病的罕见表现进行了归纳总结。

1 中枢神经系统

神经布鲁氏菌病是一种罕见的严重并发症,常见表现包括:急性或慢性脑膜炎、脑脓肿、脊髓炎、神经根炎、蛛网膜下腔出血、缺血性或出血性卒中以及神经精神症状等^[2]。神经布病临床表现无特异性,脑脊液检查无特殊指征,脑脊液培养阳性率仅为18.4%,诊断标准和治疗方案仍存在争议,因此需要引起我们的重视。

神经布病临床症状多样,多缓慢起病,如发热、头痛、头晕、恶心、呕吐等。急性发病例较少见,包括发作性共济失调、口齿不清或非发热性强直阵挛发作;也有患者可出现短暂局灶性神经症状,如短暂性脑缺血、中风、痴呆、偏瘫等;若病变累及视神经、动眼神经、外展神经、前庭神经等颅神经,患者还会出现听力损伤和视力损伤等表现。还有一些更罕见的神经布病表现:肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、格林-巴利综合征(Guillain-barre syndrome, GBS)、脱髓鞘、多发性颅神经麻痹、肥厚性脑膜炎、精神病、病毒性脑膜炎、病毒性脑膜脑炎等^[3]。

影像学技术是诊断神经布鲁氏菌病的重要手段之一,常表现为炎症和血管变化,颅内占位性病灶极其罕见,曾有报道过与布鲁氏菌病相关的脑内肉芽肿,但有研究报道30%神经布病患者的放射学图像正常^[4],因此无影像学证据,不

能排除神经布鲁氏菌病。

同时布病脑膜炎需及时与结核性脑膜炎(tubercular meningitis, TBM)鉴别,二者都无特异性神经系统症状表现,也无影像学特征,且先前的研究表明,用于诊断TBM的Thwaites和Lancet评分系统错误地将布病脑膜炎识别为TBM。故任何结核性脑膜炎,尤其是抗痨效果欠佳时,都需要与神经布病鉴别。

抗生素通过血脑屏障是神经布病治疗的难点,多西环素与利福平、复方新诺明、环丙沙星或头孢曲松联合使用被认为是神经布病治疗的首。在多个研究中发现头孢曲松是治疗神经布病最有效的广谱抗生素。头孢曲松可以穿过血脑屏障,作用于化脓性细菌引起的中枢神经系统感染。药物使用疗程应持续至临床症状好转,脑脊液检验指标改善后。世界卫生组织建议至少6至8周,可以根据临床反应延长治疗时间。神经布病的尽早治疗可以达到完全缓解,同时避免后遗症出现。因此,在流行地区,出现无法解释的神经、精神症状的患者,应注意神经布病的鉴别。

2 心血管系统

布病患者中大概有3%的患者出现心血管受累,表现有:心内膜炎、心肌炎、心包炎、动脉内膜炎、血栓性静脉炎和(或)主动脉或心室的感染性动脉瘤。心内膜炎是最常见的心血管并发症(发生于1%-2%的患者),主动脉瓣、二尖瓣感染比较常见,是布鲁氏菌病导致死亡的主要原因,需尽早开始有效抗感染治疗,必要时需要手术治疗进行瓣膜置换去除赘生物^[5]。

布病感染可偶发血管瘤、静脉血栓等表现,有关于蛛

网膜下腔出血，颅动脉分支血管血栓，侧窦、乙状窦和同侧颈内静脉血栓等病例报道，通常在急性血管事件后才能明确诊断，因此预后极差。与其他因素引起的动脉瘤相比，感染性动脉瘤进展更快，破裂的可能性更高。需立即开始抗菌治疗，以减少死亡率。

3 泌尿生殖系统

在布病患者中累及泌尿生殖系统并出现临床症状者占比高达8%，在疾病的不同阶段有40-50%患者尿液中可以出现该种微生物。布鲁氏菌病患者肾脏并发症和临床症状少见，主要包括膀胱炎、间质性肾炎、肾小球肾炎。布鲁氏菌累及肾脏的临床类型可以分为急性期布鲁氏菌病多为急性肾炎或者急性间质性肾炎，主要表现为血尿、蛋白尿和高血压；慢性期布鲁氏菌病主要为慢性肉芽肿性间质性肾炎，肾脏受累症状类似于肾结核；第三种类型为肾脏脓肿；第四种类型为肾小球肾炎伴或不伴心内膜炎。此外有病例报道继发于布鲁氏菌病的IgA肾病，随着抗布鲁氏菌治疗，肾脏症状也随之得到缓解。

生殖系统感染在布病感染病例中占比2.7%。涉及感染部位包括卵巢、睾丸、附睾、精囊、前列腺等，主要表现为有发热、前列腺肿大、炎症性或化脓性分泌物、排尿困难等^[6]。

睾丸脓肿是布鲁氏菌病十分罕见的一种并发症，迄今为止已有9例已发表的病例。临床表现包括阴囊红肿、疼痛，缺乏特征性临床表现不易诊断^[7]，应用超声检查可以帮助该疾病进行诊断。对于睾丸肿块，应特别注意鉴别睾丸坏死性肿瘤，一方面后者需要进行切除手术，另一方面布鲁氏菌病的睾丸脓肿误诊可能导致治疗延迟和睾丸部分或全部坏死。

孕妇感染布病后不良结局（流产、胎儿宫内死亡和早产）发病率从14%到46%，目前可以肯定的是布鲁氏菌感染会增加自然流产的风险，也会增加早产和宫内胎儿死亡的发病率。妊娠期布鲁氏菌病的临床症状缺乏特异性，表现为发热、寒战、出汗、脾肿大、呕吐、阴道出血、贫血、腹泻等症状。母体菌血症、弥散性血管内凝血、胎盘炎、炎症因子及介质释放可能导致流产、早产。

先天性布病可通过胎盘感染但极其罕见，从1988年到2007年，美国仅报告了15例先天性布鲁氏菌病^[8]。先天性布病的发病率和死亡率高，临床上表现为进食不良、发热、黄疸、呼吸窘迫综合征、胎粪吸入综合征、败血症和多器官衰竭。布鲁氏菌病除垂直传播外，婴儿还可以通过食用母乳

感染布鲁氏菌病。有病例报告报道了一例孕妇分娩后食用受感染的牛奶和乳制品而感染，她5个月大的婴儿通过母乳喂养感染了布病，并出现了Coombs阳性的自身免疫性溶血性贫血。

治疗上，因四环素类、喹诺酮类和氨基糖苷类药物在孕妇、儿童中并不推荐，故利福平和复方新诺明的单药治疗或联合治疗，头孢曲松加利福平，氨基糖苷1周加利福平和复方新诺明6周等为文献中推荐使用的方案。

孕妇、婴幼儿感染布病会造成不良结局，因此在流行地区，应该对上述人群进行布鲁氏菌病筛查。

4 骨骼肌肉系统

骨骼肌肉病变是布病最常见的表现形式之一，常见的表现有骶髂关节炎和脊柱炎、外周关节炎、肌肉疼痛、肌力减退，病变侧肢体无力，活动受限等。

骨关节特殊部位感染病例报道包括：硬膜外脓肿、腰肌脓肿；鹰嘴滑囊炎、肩峰下滑囊炎、慢性膝关节炎；胸骨、股骨、耻骨联合等部位骨髓炎；人工膝关节和髋关节植入术后出现布鲁氏菌性关节炎，这类关节感染药物不能起效，需要移除假体。慢性布鲁氏菌病常会引起肌肉乏力、肌肉萎缩。肌肉萎缩大部分发生于神经布病^[9]。布鲁氏菌侵入神经系统，释放的内毒素会引起免疫反应和炎症反应损害神经结构和功能。神经布病中出现肌肉萎缩可能是由于周围神经受损，肌肉失去神经支配和营养。周围神经损害还可以表现为四肢末端对称性或者不对称性麻木、感觉过敏、感觉异常等，肢体腱反射减退及消失，肢体无力，瘫痪等。有病例报道布病患者感染后仅出现肢体无力，检查发现双手骨间肌及大鱼际肌萎缩，而被误诊为肌萎缩侧索硬化。对于此类患者诊断困难，容易误诊为其他疾病，从而延误治疗加重病情，需尽早明确诊断，给予足量联合足疗程抗布氏杆菌治疗，对于病程长、炎症反应重者可加用糖皮质激素治疗。

5 血液系统

血液系统并发症在布鲁氏菌病较常见，主要包括全血细胞减少、贫血、白细胞减少、血小板减少等，布鲁氏菌病患者血液学异常可能由脾功能亢进、骨髓抑制、噬血细胞增多等多因素造成。大部分病例临床表现通常较轻，出现轻微贫血或者血小板减少，约3%-19%的血小板减少症患者会出现出血等症状，在应用抗菌治疗后可以减轻。布鲁氏菌病也可以发生严重的血液学并发症，例如自身免疫性溶血性贫血。

血和血小板破坏^[10]。

其中 Sari 等人报道了一例急性布鲁氏菌病患者表现为 Coombs 阳性自身免疫性溶血性贫血, 患者出现发热、皮肤出现瘀点出血, 自觉易疲劳, 肝脾肿大, 贫血, 血小板、白细胞计数减少, 经验性抗生素治疗后症状进一步恶化, 后应用糖皮质激素并静脉注射免疫球蛋白三天后病情稳定。自身免疫性溶血或血小板破坏是一种罕见并发症, 在 Coombs 阳性自身免疫性溶血性贫血的诊断中应注意鉴别布鲁氏菌病。对于并发 Coombs 阳性自身免疫性溶血性贫血的布鲁氏菌病患者, 抗布鲁氏菌感染治疗效果不佳, 应根据疾病变化及时改变治疗策略^[11]。

6 胸腔及呼吸系统

布病呼吸系统受累十分罕见, 包括肺炎、支气管炎、肺结节、脓胸、等, 临床表现为发热、盗汗、咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、呼吸困难等。儿童呼吸系统并发症症状更容易被观察到, 在 Ahmetagić 的一项研究中, 246 名儿童患者中有 41 名出现咳嗽^[12]。非特异性临床和影像学表现是造成治疗延迟的主要原因, 不易区分布鲁氏菌病和其他肺部感染(如肺结核), 常常造成临床上的误诊和治疗延迟, 需积极追查流行病学史。

亦有侵犯甲状腺、乳腺等罕见布病病例报道, 临床表现同样无特异性, 均表现为相应部位炎症改变, 如甲状腺炎或急性化脓性乳腺炎。病变部分组织病理学活检后微生物培养, 有助于明确诊断, 尽早治疗控制全身感染。

7 腹腔及腹腔脏器

布病在腹腔内表现包括肝或脾脓肿、胆囊炎、胰腺炎、回肠炎、结肠炎、腹膜炎。布病的腹腔内表现形式多样, 肝脾肿大是最常见的表现, 肉芽肿肝炎、肝脾脓肿、自发性脾脏破裂可能发生于布鲁氏菌长期感染的病例中。

肝脓肿是布鲁氏菌病的一种罕见并发症, 常在慢性布病患者中出现, 有文献报道患者在急性布病发作 33 年后诊断为肝脓肿, 最终病原菌证实为布鲁氏杆菌^[13]。有研究统计在 1904–2013 年期间, 总共 41 例肝布氏菌病, 临床表现包括持续发烧, 出汗和寒战、乏力、关节肌痛、食欲减退、体重减轻, 右上腹部疼痛; 非典型症状有胸痛、胸闷、黄疸、肝脾肿大; 感染指标升高, 肝功能异常, 影像学有特征性改变, 可为单发、多发或弥漫性改变。对腹腔布病患者需长期抗生素治疗, 必要时脓肿引流或手术切除。

胰腺炎是布病罕见并发症之一, 临床表现不典型常表现为腹痛、呕吐、恶心、发热。有研究报道了回顾性招募的 347 名急性布鲁氏菌病患者中有 21 名被诊断为胰腺炎并接受了抗生素治疗。其中患者的高血糖、贫血、肝转氨酶升高和胆汁淤积酶浓度可能有助于布病相关胰腺炎的诊断, 同时可以作为评估布鲁氏菌病和急性胰腺炎患者疾病严重程度的新方法^[13]。

布鲁氏菌病可以累及消化道, 临床表现包括腹痛、恶心、呕吐, 严重者可以发生胆囊炎、回肠炎、结肠炎、肠梗阻等并发症。胆囊炎是布病罕见并发症, 据文献报道胆囊炎患者的血培养以及胆汁培养可以培养出布鲁氏菌, 病例报告中多数患者进行抗菌治疗后有改善, 症状严重者需行胆囊切除术。因布病导致的非结石性胆囊炎更为少见, 有研究统计在 1934–2019 年间, 共发现 19 例非结石性胆囊炎, 患者影像表现可见无结石, 胆囊壁水肿增厚, 肝内外胆管无扩张, 肝脾肿大。非结石性胆囊炎及时诊断并进行足疗程抗菌治疗后, 可以有效治疗急性胆囊炎, 无需进行胆囊切除。回肠炎是布病罕见且严重的一类疾病, 现已报道的病例极少, 患者出现发热、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等症状, 严重者会发生肠穿孔、急性腹膜炎等严重并发症, 必须引起重视。病人通常有食用未消毒乳制品病史, 血清学检测虎红平板凝集试验(RBPT)和血清凝集试验(SAT)呈阳性。布鲁氏菌病诊断需要血培养布鲁氏菌阳性或血清学检测阳性结合临床表现并排除其他鉴别诊断, 例如炎症肠病、感染性腹泻等。

8 眼及耳

在布病眼部受累中葡萄膜炎是最常见的形式, 其次为脉络膜炎, 还可以表现为角膜结膜炎、角膜溃疡、虹膜睫状体炎、钱币状角膜炎、视神经炎、视乳头水肿和眼内炎等。

葡萄膜炎急性期会出现前房积脓, 该症状可自行缓解或者使用类固醇治疗可取得较好效果。重症葡萄膜炎可能表现为眼内炎或者患者突然症状加重丧失视力。慢性葡萄膜炎常反复出现巩膜炎、脉络炎症状, 病人患病时间长且症状隐匿, 不易被医生重视而造成误诊。布鲁氏菌眼部并发症常因缺乏特异临床表现, 不易被早期诊断并给予正确治疗。在布鲁氏菌流行地区的葡萄膜炎以及脉络膜炎应将布鲁氏菌病列入鉴别诊断, 并且对于葡萄膜炎患者进行布鲁氏菌感染的血清学检查。

布病患者亦可表现出部分或永久性听力损失。有病例

报道布病感染数周后出现双侧重度感音神经性耳聋，后行人工耳蜗植入。也有患者因布鲁氏菌感染引起视神经萎缩和外展神经麻痹导致视力受损。对这类患者而言，为避免造成不可逆的眼耳损伤，需尽早明确诊断，及时治疗^[14]。

9 皮肤

皮肤病变是布鲁氏菌病罕见并发症之一，大约5%的布鲁氏菌病患者会发生皮肤病变，常常表现为非特异性损伤。布病感染患者皮肤表现不典型，表现形式包括：黄斑丘疹、麻疹样皮疹、湿疹、血管炎性皮损、溃疡性皮损、银屑病样皮损、结节样皮损，以及皮肤溃疡、瘀点、紫癜、肉芽肿性血管炎和脓肿等。亦有研究报道布病感染的双下肢蜂窝组织炎，表现为双侧下肢肿胀、皮肤红斑、发热和压痛。因此在流行地区，尤其是可能接触传染源的情况下，布病应作为皮疹及皮肤软组织感染的鉴别诊断。部分布病患者出现皮肤出血性改变，可能与布鲁氏菌感染引起凝血及造血功能异常有关。上述表现经有效抗菌治疗后可完全改善，同时在抗感染基础上，短程标准计量糖皮质激素治疗有效。

10 营养状况

根据研究数据表明，布鲁氏菌病患者的主要临床表现为发热、乏力、关节痛和肌肉疼痛。慢性感染者常伴随长期低热，机体物质代谢变化大，基础代谢率升高，组织细胞对物质的消耗增加，细胞相对缺氧，乳酸、血糖升高，水、维生素等物质的消耗增多，呼吸中枢兴奋引起呼吸加快，患者因过度通气可能发生呼吸性碱中毒。低热有利于机体对疾病的抵抗，但是长期持续性低热会增加机体营养物质损耗，出现消瘦、乏力、营养不良、免疫功能下降等。布病患者大量出汗引起水电解质紊乱、脱水，乏力导致消化功能障碍，表现为食欲不振、恶心厌食、腹胀、便秘等。出现明显消化系统症状时，机体的消耗更加明显，能量大量消耗，患者肠内营养不足，营养物质流失出现营养不良、贫血等症状。临床上及时给予营养支持，可能改善疾病预后。目前对于布鲁氏菌病患者营养代谢情况的研究较少，临床上缺乏数据参考，不利于科学有效地治疗和完成后期疾病康复。

11 其他

目前布病传染源均被认为来自于哺乳动物，也有两栖型布鲁氏菌，也就是通过青蛙引起的人类布鲁氏菌病，表现为发热、淋巴结肿大等，因此无典型流行病学史也不能忽视布鲁氏菌病的鉴别。

综上，布鲁氏菌病临床表现涉及全身多个系统，表现形式多样，在布鲁氏菌病流行地区，对于全身各个系统临床症状均应与布病进行严格鉴别。在疾病早期开展布病的筛查与诊疗，能够有效减少误诊率，降低慢性布病发生率，防止布病并发症的发生，能够提升人民群众卫生素质，减轻政府医疗负担。

参考文献：

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 中国感染控制杂志[J].2024.39(5): 661-664.
- [2] Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, et al. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome[J]. Int J Infect Dis,2007,11(4):342-347.
- [3] 潘淑芳,常艳宇,王晓红,等.喀什地区神经型布鲁氏菌病的临床特征分析[J].中山大学学报(医学科学版),2024,45(4):649-656.
- [4] Patra S, Kalwaje EV, Pai AR. Evaluation of clinical, diagnostic features and therapeutic outcome of neurobrucellosis: a case series and review of literature[J]. Int J Neurosci,2021(1):1-11.
- [5] Turel O, Abdillah FK, Yozgat CY, et al. A Rare Presentation of Neurobrucellosis in a 6-Year-Old Pediatric Patient with Sagittal Sinus Thrombosis[J]. Neuropediatrics, 2021,52(1):48-51.
- [6] 徐卫民,王衡,杨洋,等.布鲁氏菌病误诊致睾丸切除1例[J].中国病原生物学杂志,2008,3(4):244-250.
- [7] Glocwicz J, Stonecipher S, Schulte J. Maternal and congenital brucellosis in Texas: Changing travel patterns and laboratory implications[J]. J Immigr Minor Health, 2010,12(6):952-955.
- [8] Bosilkovski M, Zesoski M, Siskova D, et al. Clinical characteristics of human brucellosis in patients with various monoarticular involvements[J]. Clin Rheumatol,2016,35(2): 2579-2584.
- [9] Pappas G, Kitsanou M, Christou L, et al. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of Brucella-induced thrombocytopenia[J]. Am J Hematol,2004,75(3):139-141.
- [10] Uluğ M, Can-Uluğ N. Pulmonary involvement in

brucellosis[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol,2012,23(1):13-15.

[11]Scholz HC, Nöckler K, Göllner C, et al. Brucella inopinata sp. nov. isolated from a breast implant infection[J]. Int J Syst Evol Microbiol,2010,60(4):801-808.

[12]Speiser L, Hsieh L, Huang SS, et al. Brucellosis Presenting as Cholecystitis: A Case Report and Literature Review[J]. Open Forum Infect Dis,2019,6(10):ofz334.

[13]Rodrigues Dos Santos J, Silva R, Nejo P, et al. A Case of Brucellosis with Possible Ileal Involvement[J]. GE Port J Gastroenterol,2020,27(4):269-273.

[14]Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: An overview[J].

Int J Infect Dis,2003,7(3):173-182.

作者简介:

牛娟龙(1993—),女,汉族,甘肃会宁,大学本科,学士学位,甘肃省白银市会宁县人民医院,主治医师,研究方向:感染性疾病

通讯作者:邵文彩(1991—),男,汉族,甘肃会宁,大学本科,学士学位;甘肃省白银市会宁县人民医院 主治医师 研究方向:重症感染。

基金项目:

项目名称:慢性布鲁菌病患者免疫功能及其影响因素分析,项目编号:2023-ZD-105。