

《布鲁氏菌病诊疗方案(2023年版)》解读

李晓冉 曲俊彦*

(四川大学华西医院感染性疾病中心, 成都 610041)

摘要: 布鲁氏菌病(brucellosis), 简称布病, 是由布鲁氏菌(*Brucella*)感染引起的人畜共患疾病, 属于我国规定的乙类传染病。近些年来我国布病发病率持续上升, 本文通过对国家卫生健康委办公厅颁发的《布鲁氏菌病诊疗方案(2023年版)》中更新内容及要点进行解读, 以供临床医生在实际工作中参考, 提高布病诊治能力, 降低病死率。

关键词: 布鲁氏菌病; 诊断; 治疗; 解读

中图分类号: R378 **文献标志码:** A

Interpretation of *Diagnosis and Treatment Plan for Brucellosis (2023 Edition)*

Li Xiaoran and Qu Junyan

(Center of Infectious Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract Brucellosis is a zoonotic disease caused by *Brucella* infection and belongs to the legal category B infectious diseases in our country. The incidence of brucellosis has continued to rise in recent years domestically. The paper analyzed the updated contents and key points of the *Diagnosis and Treatment Guidelines for Brucellosis (2023 Edition)* issued by the National Health Commission so as to provide reference for clinicians in practical work, improve the diagnosis and treatment ability of brucellosis and reduce the mortality rate.

Key words Brucellosis; Diagnosis; Treatment; Interpretation

布鲁氏菌病(brucellosis), 简称布病, 也称布氏杆菌病、波状热(undulant fever)、地中海热(mediterranean fever)或马耳他热(malta fever), 是由布鲁氏菌(*Brucella*)感染引起的人畜共患疾病, 属于《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病。近些年来我国布病发病率持续上升, 且中国南部、中部、西南部发病率上升迅速^[1-3]。为提高传染病规范化、同质化诊疗水平, 国家卫生健康委办公厅在《2012年布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》的基础上, 结合国内外研究进展和诊疗经验, 制定《布

鲁氏菌病诊疗方案(2023年版)》^[4], 新版诊疗方案增加了病原学、流行病学、发病机制及病理改变部分, 同时临床表现、实验室检查、诊断及治疗方案也有所更新。现针对其中更新内容及要点进行解读, 以供临床医生在实际工作中参考。

1 病原学

布鲁氏菌属于 α 变形菌纲、布鲁氏菌科, 是一组革兰染色阴性的兼性胞内寄生需氧菌, 呈不活动、微小(0.5~1.5 μ m)的多形球状杆菌, 无荚膜、鞭毛及芽孢, 在35~37 $^{\circ}$ C复合培养基中生长较缓慢^[5-6]。布

收稿日期: 2024-03-05

作者简介: 李晓冉, 女, 生于1992年, 硕士, 主要从事细菌真菌性疾病的临床诊治及科研工作, E-mail: lxr2010010@163.com

*通信作者, E-mail: qujunyan15647@wchscu.cn

鲁氏菌对自然环境有较强的耐受性,在8℃的牛奶中可存活2 d,冻肉中可存活3周,奶酪中存活3个月,病畜的分泌物、病死动物的排泄物及器官中可存活120 d,但对光、热、酸和常见的消毒剂敏感^[7-8]。

基于宿主特异性、代谢及血清学特征,已分离出多种不同的布鲁氏菌菌种,当前认证的菌种有12种^[5,9]。随着分子生物学发展,目前在原核生物命名列表(list of prokaryotic names with standing in nomenclature, LPSN)官方网站已报道的布鲁氏菌菌种达34种,但主要引起人类疾病的为羊种(*B. melitensis*)、牛种(*B. abortus*, 也称流产布鲁氏菌)、猪种(*B. suis*)、犬种(*B. canis*) 4种布鲁氏菌^[10-11]。其中,羊种布鲁氏菌最常见,且其导致的布病最严重^[2, 12-13]。每个布鲁氏菌种又可分为不同的亚种,牛种有8个,羊种有3个,犬种有5个^[14]。Liu等^[15]对分离到的107株羊布鲁氏菌进行亚组分析发现,3型是内蒙古自治区主要的流行亚种。虽然布鲁氏菌属有特定的动物宿主,但不同菌种之间可以交叉感染非优先宿主,因此人类也可感染布鲁氏菌^[13]。

2 流行病学

最新研究数据发现,全球布病每年新发病例可达210万^[14]。布病主要集中在发展中国家和地区,包括地中海盆地、中东、撒哈拉以南非洲国家、中国、印度和墨西哥等^[2, 16]。我国人群布病疫情自20世纪90年代中期以来呈持续上升趋势,涉及各个省份,主要聚集在内蒙古、新疆、西藏、青海、宁夏、黑龙江省、陕西省和吉林省等北方地区,近年来有发病中心向西南方向转移的趋势;另外,布病具有明显的季节规律,在2月份至7月份多见,五月份发病率达高峰^[1-2, 17-19]。

2.1 传染源

患病的动物为主要的传染源,包括羊、牛、猪、犬等^[2, 11, 20]。

2.2 传播途径

摄入污染的奶制品或肉制品、直接接触病畜流产或分娩过程中的排泄物,是布病传播主要途径;除接触及消化道传播外,在实验室及屠宰场也可通过气溶胶形式传播;屠夫、实验室工作人员、猎

人、兽医等职业暴露也是重要的感染途径^[11, 14]。人与人之间也可传播布病,包括可通过胎盘、哺乳、性交、输血、骨髓或器官移植等途径传播,但不是主要的传播途径^[9]。另外,布病疫苗在生产及使用过程中也有造成人类感染的风险^[12]。

2.3 易感人群

任何年龄、性别的人群对布病普遍易感,农牧民、屠夫、动物及动物产品加工者、兽医、实验室工作人员等职业感染风险较高^[2, 19, 21]。

3 发病机制

布鲁氏菌感染可分为侵入宿主期(2 d)、急性复制期(2 d~3周)和慢性期3个阶段(6个月至1年)^[22]。

布鲁氏菌主要致病因子为脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、胞质蛋白、VirB IV型分泌系统(T4SS)、双组分调节系统BvrS/BvrR,这些因子有利于布鲁氏菌与宿主细胞相互作用,并形成布鲁氏菌液泡(*Brucella containing vacuole, BCV*)^[23]。布鲁氏菌可通过吞噬细胞如巨噬细胞、树突状细胞进入宿主细胞,在BCV中逐渐成熟^[22]。布鲁氏菌主要寄生在网状内皮系统中,在局部淋巴结增殖,随后进入血流,然后进入各组织器官,如肝脏、脾脏、淋巴结和骨髓等。布鲁氏菌的复制主要发生在内质网中,而不影响宿主细胞的完整性,复制完后可在溶血素帮助下被释放并诱导细胞坏死^[24]。布鲁氏菌可主动和被动地通过各种途径如Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)及NOD样受体[nucleotide binding and oligomerization domain(NOD)-like receptors, NLRs]等逃避固有免疫及特异性免疫,导致引起慢性感染^[24-25]。基于不同的LPS表达,布鲁氏菌分为光滑型和粗糙型菌株,光滑型菌株致病性更强,更易逃避补体系统的识别与控制^[26-27]。

4 病理改变

根据病理变化,布病的发展可分为非特异性炎症伴退行性改变、过敏反应、慢性炎症伴硬化性改变3个阶段。炎性细胞浸润是布病的主要病理特点,急性炎症期特点为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润、坏死及脓肿形成,慢性炎症为淋巴细胞、浆细胞、单核细胞浸润、纤维组织增生、玻璃样变性、

血管形成、肉芽肿组织增生等^[28-29]。布鲁氏菌脊柱炎主要破坏椎间盘与脊柱连接处，或累及整个脊柱或周围，病理学可表现为慢性炎症或急性期慢性炎症，单纯急性炎症较少见^[29]。急性期布鲁氏菌肝炎的最常见病理表现为非特异性炎症伴肝小叶内轻度淋巴细胞浸润，伴或不伴非干酪样肉芽肿^[30]。

5 临床表现

根据病程，2023年版方案将布病分为急性期(短于3个月)、亚急性期(3~6个月)、慢性期(6个月)三期^[19]，与2012版诊疗方案临床分期(急性期和慢性期)不同，使整个病程分期更加明晰。同时，新版方案增加了布病相关并发症，使临床医生对布病全貌有了更深刻的认识，也提醒临床医生诊治布病时对全身各系统布病可能的受累部位进行搜索，制定恰当的治疗方案。

5.1 一般表现

潜伏期为1~4周，部分病例可延长至数月或慢性化，通常为3周^[12,31]。

布病可以影响人体的任何器官和系统，且临床表现及体征无特异性，诊断相对困难，很难与其他疾病相鉴别，确诊主要依靠病原学检查^[13]。

急性期主要表现为间断或不规律发热和流感样症状，包括头痛、乏力、背痛和肌痛等，多伴有大量汗。部分可出现肝脾淋巴结肿大、咳嗽和胸痛，也可伴有胃肠道症状，包括厌食、恶心和呕吐等^[20,22]。

5.2 并发症

若未得到早期规范治疗，可导致病情慢性化，出现并发症，如骨关节炎、心血管病变及神经系统病变等。Gaifer等^[32]研究发现，菌血症的患者比非布鲁氏菌血症患者更易慢性化。

2%~77%的布病患者可累及骨关节系统，急慢性期均可出现，临床表现为脊柱炎、骶髂关节炎、骨髓炎和周围关节炎等；脊柱炎最常累及腰椎(60%)，其次是胸椎(19%)；周围关节主要累及大关节，如膝关节、髋关节及踝关节^[31]。Liu等^[21]对1590例布病患者回顾性分析发现91.82%患者出现并发症，最常见的并发症为骨关节病变，包括关节炎(62.2%)、脊柱炎(29.49%)；14例(0.88%)患者出现中枢神经系统累及。Shi等^[19]对880例布病患者研究发现，骨关节系统

累及率为43.1%，主要表现为周围关节炎(30%)、脊柱炎(16.6%)、骶髂关节炎(2.7%)和椎旁脓肿(5%)；泌尿生殖系统及呼吸系统累及为4.7%，心血管系统为1.3%，神经系统为1%。

既往文献报告，2%~20%的布病患者会出现泌尿生殖系统受累^[7]。Liu等^[7]研究结果提示，53.96%的患者累及外生殖器，主要表现为睾丸积液、睾丸炎、睾丸囊肿和附睾囊肿等。还可表现为膀胱炎、卵巢输卵管脓肿、前列腺炎、肾小球肾炎和肾盂肾炎等^[8]。

Solera等^[33]对累及呼吸系统布病系统回顾发现，常见临床表现为发热、咳嗽、胸膜炎性胸痛、咳嗽，常见CT表现为肺炎、胸腔积液、肺结节和间质性改变。

布病心内膜炎及神经系统并发症发生率分别为1%和4%，但往往是致命的，其中心内膜炎占布病死因的80%^[34-35]。Li等^[34]对207例累及心内膜炎的布病系统分析发现，主要累及的瓣膜为主动脉瓣(58%)及二尖瓣(19.8%)，其中55.1%的患者血培养阳性。布病还可累及主动脉形成主动脉瘤；超过50岁、布鲁氏菌培养阳性的患者，表现为发热、背痛、胸痛时，应及时进行主动脉筛查^[36]。Lu等^[37]发现，28.7%的布病患者出现心电图的异常，应及时超声心动图筛查。

布病可在疾病任意阶段累及中枢神经系统和/或外周神经系统；脑膜炎、脑膜脑炎最常见，临床表现为头痛、发热、恶心、呕吐；还可表现为脑血管疾病、脑或脊髓脓肿、脊髓炎、周围神经病、精神症状和脱髓鞘病变^[16]。

布病还可累及皮肤，表现为弥漫性丘疹、结节红斑、斑丘疹、紫癜等；还可以累及眼睛、甲状腺及乳腺等^[7]。妊娠期妇女罹患布病，可引起自发性流产、宫内死胎及新生儿先天性布病^[38-40]。

约5%~30%的布病可出现复发，多在治疗后的前6个月发生；多与抗菌药物选择不当、疗程不足相关^[31]。

6 实验室检查

新版诊疗方案在病原学检查方面较2012版诊疗方案新增了核酸检测，血清学检查方法增加了胶体金免疫层析试验(colloidal gold immunochromatographic assay, GICA)和酶联免疫吸附

试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 且分为初筛实验及确证实验两类。更多的检测手段为临床医生提供了更多选择, 以期进一步提升布病的早期诊断率。同时, 由于血清学诊断技术的广泛应用, 正确解读检查结果尤为重要, 新版诊疗方案特别强调了不应以抗体检测滴度的变化作为疗效评价指标, 进一步帮助临床医生进行临床决策。

6.1 细菌培养

布鲁氏菌培养阳性是诊断布病的金标准, 且可进一步进行菌种鉴定及药敏试验, 指导临床治疗^[41]。

既往文献报告血培养阳性率波动在15%~70%之间, 可能与布鲁氏菌菌种、疾病的不同阶段、是否使用抗菌药物以及血培养的方法学等相关; 布鲁氏菌毒力相对较弱, 部分患者缺乏发热及典型临床表现, 若临床怀疑布病, 仍建议完善血培养^[13, 32]。布鲁氏菌生长缓慢, 美国微生物协会及世界卫生组织(World Health Organization, WHO)建议培养4周, 并对阴性的血培养基进行盲传代培养; 也有研究显示常规短疗程培养且不需要盲传代就可以在3~7 d内发现布鲁氏菌^[13]。Gaifer等^[32]使用自动血培养系统对147例布病患者进行血培养, 发现42%的患者阳性, 且均在3 d内被检测出, 提示自动血培养比人工单相血培养更快速、有效且节省人力。Sagi等^[42]发现, 自动血培养系统(Bactec FX)在7 d孵化期内检测到96.8%的阳性布鲁氏菌血培养结果, 只有1例在28 d进行肉汤盲传代中被发现, 提示Bactec FX系统具有较高的敏感性, 也可减少实验室暴露风险。但对于病程迁延、局灶感染的布病患者, 可能仍需要延长培养及进行终末传代培养以最大限度地分离布鲁氏菌^[13]。

为提高布病的检出率, 可考虑取富含巨噬细胞的组织, 如骨髓、肝活检标本、淋巴结组织等进行培养; 另外, 脓液、关节炎、睾丸穿刺液、脑脊液等均可进行布鲁氏菌的培养^[13]。

6.2 核酸扩增试验(nucleic acid amplification tests, NAATs)

虽然培养是布病诊断的金标准, 但培养阳性率较低, 尤其是在迁延不愈及局灶并发症的患者。NAAS敏感性高, 且更安全、更快速。但布病聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试验结果在

各实验室之间不一致, 且相关检测标准尚未统一。

另外, 脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)序列不能区分存活及死亡的生物体, 且部分患者在成功治疗后循环单核细胞中可有DNA残留, 因此NAAS不能作为活动性感染的诊断依据^[13]。

6.3 血清学检查

血清学检查不是病原体直接感染的证据, 它主要依靠间接方法检测患者既往接触病原体产生的抗体, 故血清学结果判读相对困难, 经常是不确定的; 患病时间、既往布病病史及职业危险因素等临床和流行病学因素不同, 阳性的判定阈值也不同^[13, 22]。但血清学检查价格低廉、相对简单, 且具有较高的阴性预测值, 在发展中国家及农村地区仍是不可或缺的诊断工具^[13]。

6.3.1 初筛实验

虎红平板凝集试验(rose bengal test, RBT)可检测凝集及非凝集抗体, 其简单、敏感性高(>99%)、快速、价格低廉, 用于布病的筛查。因其在交叉感染的细菌中可出现假阳性, 故对于阳性结果, 需通过其他特异性高的血清学方法进一步证实^[13]。

GICA因其方便、快速、成本低等优点, 且具有较高的敏感性、特异性, 用于布病的筛查^[43]。

ELISA敏感性较高, 特异性低于凝集试验, 可作为并发症、局灶感染及慢性感染患者的首选诊断方法^[13]。

6.3.2 确证实验

标准凝集试验(standard agglutination test, SAT)主要检测S-LPS型布鲁氏菌菌种产生的抗体, 是诊断羊种、牛种及猪种布鲁氏菌感染最常用的方法, 因犬种布鲁氏菌为R-LPS型, 故不用于其诊断。SAT滴度 $\geq 1:160$, 结合临床表现, 是目前确诊布病较为公认的方法^[13]。

补体结合试验(complement fixation test, CFT)主要检测IgG1同型抗体, 因其技术的复杂性及标准不一致通常不用于人群布病的诊断, 广泛用于牲畜的血清学诊断^[22]。

抗人免疫球蛋白试验(coombs test)主要检测不完全、非凝集抗体IgG, 适用于布鲁氏菌长期存在、

局灶并发症等人群的筛查。Hanci等^[44]对布鲁氏菌Coombs凝胶试验(brucella coombs gel test, BCGT)与传统的布病Coombs试验进行比较, BCGT简单、客观, 且可在半小时左右测定抗体滴度, BCGT ≥ 160 诊断布病的敏感性、特异性分别为100%和82.2%。

Camacho-Martínez等^[45]比较了酶联免疫吸附法检测布病IgM抗体(IgM ELISA)与SAT联合2巯基乙醇凝集试验(SAT-2Me)在布病诊断价值, 发现前者敏感性 & 特异性均优于后者^[45]。Koçman等^[46]结合试管凝集滴定试验(standard wright test, SWT)、抗人球蛋白试管凝集试验(tube agglutination test with antihuman globulin, AHG TAT)结果, 对RBT、ELISA总抗体(IgM和IgG)、BCGT 3种筛查方法进行比较, 发现3种方法敏感性相似, 但阳性样本仍需要进一步确诊试验; 另外, 若筛查试验阳性, SWT结果阴性, 建议进行AHG TAT^[46]。

最后新版诊疗方案提出不应以抗体检测滴度的变化作为疗效评价指标, 因治疗后布病抗体的水平不能完全提示治疗失败与否、慢性化趋势及复发风险^[47]。

7 诊断与鉴别诊断

布病临床表现多样, 临床工作者需提高对该病的认识, 详细询问流行病学史, 尤其是对有疫区旅居史、高危工作者等; 另外, 很多资源有限地区缺乏可靠的诊断性实验, 易误诊和漏诊^[22]。布病的临床诊断主要依靠流行病学史、临床表现及辅助检查, 确诊依靠病原学结果。神经性布病的患者, 脑脊液中检测出抗体有助于诊断^[13]。

2023年版方案主要强调了与结核病的鉴别诊断。布病和结核病临床表现多样且相似, 均可表现为长程发热、盗汗、乏力和纳差等, 可累及全身多个组织器官, 临床表现难以鉴别, 需结合流行病学特点、特异性病原学检查、病理组织学等协助鉴别诊断^[48-50]。病理特点上, 布病主要表现为急慢性炎症细胞浸润、肉芽组织增生, 而结核病主要为干酪样肉芽肿性炎、凝固型坏死伴周围中性粒细胞浸润^[29]。

8 治疗

布病治疗目的是减轻及缩短症状期、减少并发症、减少复发及慢性化^[31,34,51]。

用于治疗布病药物有四环素类、利福霉素类、氟喹诺酮类、磺胺类、氨基糖苷类及第三代头孢菌素类药物。为减少治疗失败及复发, 布病药物治疗的主要原则包括至少两种药物联合使用、能够进入巨噬细胞并在酸性细胞内环境中生存、足够长的治疗疗程^[51]。新版方案在治疗上强调, 在结核病高负担地区, 如不能排除结核杆菌感染, 不建议使用利福平治疗。在并发症的治疗方面, 增加了二线方案, 为临床提供了更多的选择。

Gaifer等^[32]对62例血培养的布鲁氏菌药敏试验发现所有菌株均对链霉素、利福平、复方磺胺甲恶唑、四环素和环丙沙星敏感。目前布鲁氏菌流行地区的研究普遍表明, 细菌对多西环素和利福平敏感, 但部分研究也有发现对利福平、复方磺胺甲恶唑耐药的菌株^[22]。Zuo等^[52]对41株布鲁氏菌进行药敏试验发现, 氟喹诺酮类、阿米卡星敏感性100%, 多西环素、复方磺胺甲恶唑、利福平、头孢菌素和妥布霉素敏感性均高于90%。

急性及亚急性无并发症的成人患者, 一线治疗方案为多西环素联合利福平或庆大霉素或链霉素。既往有研究显示, 与多西环素联合链霉素相比, 多西环素联合利福平更易出现治疗失败及复发^[53-54]。而多项临床研究表明, 多西环素联合链霉素与多西环素联合庆大霉素效果相似^[54-56]。替代方案包括氟喹诺酮类联合利福平^[57]、多西环素联合复方磺胺甲恶唑^[58-59]。Salehi等^[60]的随机临床试验结果显示, 与标准剂量600 mg利福平联合多西环素相比, 高剂量(900~1200 mg)利福平联合多西环素临床效果更优。

Hasanain等^[61]的随机对照试验发现, 对于急性、亚急性布病患者, 三联方案(多西环素+利福平+左氧氟沙星)复发率低于二联方案, 且两组的不良反应无统计学差异。Huang等^[62]的Meta分析结果提示, 三联治疗比二联治疗具有更低的治疗失败率及复发率, 进一步亚组分析中发现, 布病累及骨关节系统的治疗, 两组复发率无统计学差异, 故布病合并脊柱炎可考虑二联或三联治疗方案, 延长治疗疗程可以减少复发、预防并发症, 如利福平联合多西环素及氨基糖苷类, 也可考虑头孢曲松代替氨基糖苷类^[22]。Wang

等^[63]的一项比较了合并神经系统损伤的腰椎布病脊柱炎患者围手术期三联(多西环素+利福平+左氧氟沙星)与四联(多西环素+利福平+左氧氟沙星+头孢曲松)治疗的疗效,发现后者可以短期内降低患者围手术期炎症、改善疼痛及促进功能恢复。

对于神经布病,三联方案治疗成功率明显优于二联方案^[64]。第三代头孢菌素、利福平、复方磺胺甲恶唑因具有良好的中枢神经系统渗透性,建议在神经布病中联合使用^[65]。头孢曲松(4 g/d, 4~6周)联合利福平[15 mg/(kg·d), 600~900 mg]与多西环素(100 mg 2次/d)至少12周为一线治疗方案;若头孢菌素过敏,可考虑联合喹诺酮类或复方磺胺甲恶唑^[16,66]。因神经布病容易复发,建议治疗至临床症状消失、脑脊液恢复正常^[16,66]。糖皮质激素可能会有预防细菌毒素的作用、降低长期并发症,虽无临床对照试验证实其作用,但仍建议在病情严重的患者中使用,如蛛网膜炎、颅神经累及、脊髓病变、颅内压升高、视神经炎或视神经乳头水肿^[67]。

布鲁氏菌心内膜炎可考虑多西环素、利福平、氨基糖苷类三联方案,或再联合复方磺胺甲恶唑的四联方案^[51]。Ozsöyler等^[68]报道了5例布鲁氏菌心内膜炎患者,在心脏瓣膜置换术围手术期给予多西环素+利福平+头孢曲松三联治疗方案,患者预后均较好。部分学者更推荐头孢曲松联合多西环素与利福平治疗心内膜炎1年甚至更久^[51,69]。Keshtkar-Jahromi等^[70]的研究表明,布鲁氏菌心内膜炎患者手术治疗可以明显降低患者的死亡率(32.7% vs 6.7%, $P<0.001$)。Li等^[34]的研究提示,86.5%的布鲁氏菌心内膜炎患者接受了外科手术治疗,但未发现手术治疗与预后相关,可能与样本量少、布鲁氏菌更易引起瓣膜纤维化、玻璃样变及钙化,从而引起瓣膜畸形、充血性心力衰竭等有关,故仍推荐病情稳定后立即手术治疗。

Gulsun等^[71]对40例妊娠合并布病患者回顾性分析发现,利福平联合头孢曲松为最有效,目前孕妇最常用的联合方案为复方磺胺甲恶唑+利福平^[16,39]。

表1 布病抗菌药物常用治疗方案
Tab. 1 Common treatment regimens of antibiotics for brucellosis

	一线方案	二线方案
急性期/亚急性期, 无并发症患者, 或仅合并泌尿生殖系统或呼吸系统并发症者, 成人及8岁以上儿童	1.多西环素(100 mg/次, 2次/d)+利福平(600~900 mg/次, 1次/d), 共6周 2.多西环素(100 mg/次, 2次/d, 6周)+链霉素(肌注, 15 mg/kg, 1次/d, 2~3周)	1.多西环素(100 mg/次, 2次/d, 6周)+复方磺胺甲恶唑(2片/次, 2次/d, 6周) 2.利福平(600~900 mg/次, 1次/d, 6周)+左氧氟沙星(500 mg/次, 1次/d, 6周) 3.多西环素(100 mg/次, 2次/d, 6周)+妥布霉素(肌注, 1~1.5 mg/kg, 8 h 1次, 1~2周)
慢性期或复发	用法同急性期, 可适当延长2~3个疗程	
合并脊柱炎、骶髂关节炎	多西环素(100 mg/次, 2次/d, 至少3个月)+利福平(600~900 mg/次, 1次/d, 至少3个月)+头孢曲松(静脉滴注, 2 g/次, 1次/12 h, 1个月)	环丙沙星(750 mg/次, 2次/d, 至少3个月)+利福平(600~900 mg/次, 1次/d, 至少3个月)
合并脑膜炎、脑膜脑炎	多西环素(100 mg/次, 2次/d, 4~6个月)+利福平(600~900 mg/次, 1次/d, 4~6个月)+头孢曲松(静脉滴注, 2g/次, 1次/12 h, 1个月)	多西环素(100 mg/次, 2次/d, 4~6个月)+利福平(600~900 mg/次, 1次/d, 4~6个月)+复方磺胺甲恶唑(2片/次, 2次/d, 4~6个月)
合并心内膜炎	1.多西环素(100 mg/次, 2次/d, 3~6个月)+利福平(600~900 mg/次, 1次/d, 3~6个月)+左氧氟沙星(500 mg/次, 1次/d, 3~6个月)或复方磺胺甲恶唑(2片/次, 2次/d, 3~6个月) 2.多西环素(100 mg/次, 2次/d, 3~6个月)+利福平(600~900 mg/次, 1次/d, 3~6个月)+头孢曲松(静脉滴注, 2 g/次, 1次/12 h, 1个月)	
孕妇和哺乳期女性	利福平(600~900 mg/次, 1次/d)6周+头孢曲松(1~2 g/次, 1次/d)2~3周。	
2月龄至8岁儿童	1.复方磺胺甲恶唑[24~36 mg/(kg·d), 分两次口服, 6周]+利福平(15~20 mg/kg, 1次/d, 口服6周) 2.复方磺胺甲恶唑[24~36 mg/(kg·d), 分两次口服, 6周]+庆大霉素(5 mg/kg, 1次/d, 静脉注射7~10 d)。	复方磺胺甲恶唑过敏者, 可用头孢曲松[14 d以下 20~50 mg/(kg·d), 15 d至12岁 20~80 mg/(kg·d)]2~3周。

Inan等^[40]对242例孕妇的回顾性横断面研究发现,利福平联合头孢曲松或复方磺胺甲恶唑或三药联合治疗,与产科并发症均无明显相关性。哺乳期妇女可考虑使用利福平联合头孢曲松^[39]。但由于复方磺胺甲恶唑有增加胎儿发生神经管缺陷及核黄疸的风险,且可经母乳排泄,新版方案不再推荐含有复方磺胺甲恶唑的方案。

先天性布病及8岁以下儿童布病患者可选择复方磺胺甲恶唑联合氨基糖苷类或利福平,8岁以上儿童治疗方案与成人相同^[39,72-73]。具体治疗方案见表1。

9 预防

目前最有效的预防措施包括消除感染的动物、提高保护意识、采取食物安全措施、加强职业卫生与实验室安全、动物接种疫苗^[2]。建议在3级生物安全实验室进行布鲁氏菌培养操作,试验人员应做好预防措施^[31]。

2023年版方案增加了预防后暴露用药推荐。暴露后预防用药:多西环素(100 mg/次,2次/d)联合利福平(600 mg/次,1次/d),共服用3周;若暴露源为*B. abortus* RB51型,因其对利福平耐药可考虑单用多西环素;若存在多西环素禁忌证,可考虑使用磺胺甲恶唑片(2片/次,1次/d),同时分别在基线、暴露后2、4、6及24周进行血清学随访,并监测症状^[74]。

10 总结

布病临床表现及体征无特异性,且可以累及人体的任何器官和系统,临床工作者需提高对该病的认识,详细询问流行病学史,尤其是对有疫区旅居史、高危工作者等,才能进一步明确诊断及治疗。

《布鲁氏菌病诊疗方案(2023年版)》的更新是基于最新的临床实践,对布病的病原学、发病机制、流行病学特点、临床表现、病原学检查及治疗等进行系统地梳理及总结,更有助于临床医师开展诊疗工作。

参考文献

- [1] Zhang M, Chen X, Bu Q, *et al.* Spatiotemporal dynamics and influencing factors of human brucellosis in China's mainland from 2005-2021[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 76.
- [2] Lai S, Chen Q, Li Z. Human brucellosis: An ongoing global health challenge[J]. *China CDC Weekly*, 2021, 3(6): 120-123.
- [3] 姜海, 阚颀. 我国布鲁氏菌病防控现状、进展及建议[J]. 中华流行病学杂志, 2020, (9): 1424-1427.
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 布鲁氏菌病诊疗方案(2023年版)[EB/OL]. (2023-12-14)http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml.
- [5] Whatmore A M, Foster J T. Emerging diversity and ongoing expansion of the genus *Brucella*[J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 92: 104865.
- [6] Suárez-Esquivel M, Chaves-Olarte E, Moreno E, *et al.* *Brucella* genomics: Macro and micro evolution[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): e7749.
- [7] Jin M, Fan Z, Gao R, *et al.* Research progress on complications of brucellosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1136674.
- [8] Batirel A, Regmi S K, Singh P, *et al.* Urological infections in the developing world: An increasing problem in developed countries[J]. *World J Urol*, 2020, 38(11): 2681-2691.
- [9] Tuon F F, Gondolfo R B, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella* - a systematic review[J]. *Trop Med Int Health*, 2017, 22(5): 539-546.
- [10] Shakir R. Brucellosis[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 420: 117280.
- [11] Pinn-Woodcock T, Frye E, Guarino C, *et al.* A one-health review on brucellosis in the United States[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2023, 261(4): 451-462.
- [12] Vives-Soto M, Puerta-García A, Rodríguez-Sánchez E, *et al.* What risk do *Brucella* vaccines pose to humans? A systematic review of the scientific literature on occupational exposure[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2024, 18(1): e0011889.
- [13] Yagupsky P, Morata P, Colmenero J D. Laboratory diagnosis of human Brucellosis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 33(1): e00073-19.
- [14] Laine C G, Johnson V E, Scott H M, *et al.* Global estimate of human brucellosis incidence[J]. *Emerg Infect Dis*, 2023, 29(9): 1789-1797.
- [15] Liu Z G, Wang M, Ta N, *et al.* Seroprevalence of human brucellosis and molecular characteristics of *Brucella* strains in Inner Mongolia Autonomous region of China, from 2012 to 2016[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 263-274.
- [16] Soares C N, da Silva M T T, Lima M A. Neurobrucellosis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2023, 36(3): 192-197.
- [17] 马云龙, 刘英, 李小龙, 等. 中国布鲁氏菌的时空分布及影响因素[J]. 中华疾病控制杂志, 2023, 27(11): 1241-1246.
- [18] Sun Z X, Wang Y, Li Y J, *et al.* Socioeconomic, meteorological factors and spatiotemporal distribution of human brucellosis in China between 2004 and 2019-A study based on spatial panel model[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2023,

- 17(11): e0011765.
- [19] Shi Q N, Qin H J, Lu Q S, *et al.* Incidence and warning signs for complications of human brucellosis: A multi-center observational study from China[J]. *Infect Dis Poverty*, 2024, 13(1): 18.
 - [20] Samadi A, Amiri M, Hailat N. The Reasons behind long-term endemicity of brucellosis in low and middle-income countries: Challenges and future perspectives[J]. *Curr Microbiol*, 2024, 81(3): 82.
 - [21] Liu B, Liu G, Ma X, *et al.* Epidemiology, clinical manifestations, and laboratory findings of 1,590 human brucellosis cases in Ningxia, China[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1259479.
 - [22] Qureshi K A, Parvez A, Fahmy N A, *et al.* Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment-a comprehensive review[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2295398.
 - [23] Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, *et al.* *Brucella*-virulence factors, pathogenesis and treatment[J]. *Pol J Microbiol*, 2018, 67(2): 151-161.
 - [24] Tonna I, Tonna A. Brucellosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(10): 1071-1072.
 - [25] Byndloss M X, Tsois R M. *Brucella* spp. virulence factors and immunity[J]. *Annu Rev Anim Biosci*, 2016, 4: 111-127.
 - [26] Turse J E, Pei J, Ficht T A. Lipopolysaccharide-deficient *Brucella* variants arise spontaneously during infection[J]. *Front Microbiol*, 2011, 2: 54.
 - [27] Franco M P, Mulder M, Gilman R H, *et al.* Human brucellosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(12): 775-786.
 - [28] Baldi P C, Giambartolomei G H. Immunopathology of *Brucella* infection[J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2013, 8(1): 18-26.
 - [29] Ma H, Zhang N, Liu J, *et al.* Pathological features of *Brucella spondylitis*: A single-center study[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2022, 58: 151910.
 - [30] Young E J, Hasanjanani Roushan M R, Shafae S, *et al.* Liver histology of acute brucellosis caused by *Brucella melitensis*[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(10): 2023-2028.
 - [31] Unuvar G K, Kilic A U, Doganay M. Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis[J]. *North Clin Istanbul*, 2019, 6(4): 415-420.
 - [32] Gaifer Z, Ali M E M, AlJehani B H, *et al.* Risk factors, outcomes and time to detect positive blood culture among cases with acute brucellosis[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2022, 116(2): 133-138.
 - [33] Solera J, Solís García Del Pozo J. Treatment of pulmonary brucellosis: A systematic review[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(1): 33-42.
 - [34] Li X, Wang T, Wang Y, *et al.* Short- and long-term follow-up outcomes of patients with *Brucella* endocarditis: A systematic review of 207 *Brucella endocarditis* cases[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 5162-5172.
 - [35] Narimisa N, Razavi S, Khoshbayan A, *et al.* Prevalence of *Brucella endocarditis*: A systematic review and meta-analysis[J]. *Health Sci Rep*, 2023, 6(5): e1301.
 - [36] Cascio A, De Caridi G, Lentini S, *et al.* Involvement of the aorta in brucellosis: The forgotten, life-threatening complication. A systematic review[J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2012, 12(10): 827-840.
 - [37] Lu L H, Song Y Q, Wu Q M, *et al.* Analysis of electrocardiogram among 108 patients with *Brucella*[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 5251-5254.
 - [38] Alsaif M, Dabelah K, Featherstone R, *et al.* Consequences of brucellosis infection during pregnancy: A systematic review of the literature[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 73: 18-26.
 - [39] Bosilkovski M, Arapović J, Keramat F. Human brucellosis in pregnancy - an overview[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(4): 415-422.
 - [40] Inan A, Erdem H, Elaldi N, *et al.* Brucellosis in pregnancy: Results of multicenter ID-IRI study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(7): 1261-1268.
 - [41] Raj A, Gautam V, Gupta P K, *et al.* Rapid detection of *Brucella* by an automated blood culture system at a tertiary care hospital of north India[J]. *Indian J Med Res*, 2014, 139(5): 776-778.
 - [42] Sagi M, Neshet L, Yagupsky P. The Bactec FX blood culture system detects *Brucella melitensis* bacteremia in adult patients within the routine 1-week incubation period[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(3): 942-946.
 - [43] Quintero A F, Herrera D F D, Alfonso D M, *et al.* Evaluation of two rapid immunochromatographic tests for diagnosis of brucellosis infection in cattle[J]. *Open Vet J*, 2018, 8(3): 236-242.
 - [44] Hanci H, Igan H, Uyanik M H. Evaluation of a new and rapid serologic test for detecting brucellosis: *Brucella* coombs gel test[J]. *Pak J Biol Sci*, 2017, 20(2): 108-112.
 - [45] Camacho-Martínez J C, Rios-Lugo M J, Gaytán-Hernández D, *et al.* Comparison of a *Brucella* enzyme immunoassay and the standard agglutination with 2-mercaptoethanol test in the diagnosis and monitoring of brucellosis in Mexican patients[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(9): 1671-1676.
 - [46] Koçman E E, Erensoy M S, Taşbakan M, *et al.* Comparison of standard agglutination tests, enzyme immunoassay, and Coombs gel test used in laboratory diagnosis of human brucellosis[J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(1): 62-67.

- [47] Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(7): 833-845.
- [48] Mirijello A, Ritrovato N, D'Agruma A, *et al*. Abdominal lymphadenopathies: Lymphoma, brucellosis or tuberculosis? Multidisciplinary approach-case report and review of the literature[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2023, 59(2): 293.
- [49] Wang W, Fan Z, Zhen J. MRI radiomics-based evaluation of tuberculous and *Brucella* spondylitis[J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(8): 3000605231195156.
- [50] Lamba A S, Gupta M, Bansal A, *et al*. Brucellosis masquerading as disseminated tuberculosis: A clinical case report[J]. *Perm J*, 2023, 27(3): 110-115.
- [51] Bosilkovski M, Keramat F, Arapović J. The current therapeutical strategies in human brucellosis[J]. *Infection*, 2021, 49(5): 823-832.
- [52] 左顺武, 倪兆林, 姚颖波, 等. 某市布鲁氏菌抗菌药的敏感性研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2017, (12): 939-941.
- [53] Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, *et al*. Antibiotics for treating human brucellosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10(10): Cd007179.
- [54] Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32090.
- [55] Roushan M R, Amiri M J, Janmohammadi N, *et al*. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: A randomized clinical trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(5): 1028-1035.
- [56] Hasanjani Roushan M R, Mohraz M, Hajiahmadi M, *et al*. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(8): 1075-1080.
- [57] Falagas M E and Bliziotis I A. Quinolones for treatment of human brucellosis: Critical review of the evidence from microbiological and clinical studies[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(1): 22-33.
- [58] Alavi S M and Alavi L. Treatment of brucellosis: A systematic review of studies in recent twenty years[J]. *Caspian J Intern Med*, 2013, 4(2): 636-641.
- [59] Edathodu J, Alamri M, Alshangiti K A, *et al*. Clinical manifestations and treatment outcomes of human brucellosis at a tertiary care center in Saudi Arabia[J]. *Ann Saudi Med*, 2021, 41(2): 109-114.
- [60] Salehi M, Farbod F, Khalili H, *et al*. Comparing efficacy and safety of high-dose and standard-dose rifampicin in the treatment of brucellosis: A randomized clinical trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(4): 1084-1091.
- [61] Hasanain A, Mahdy R, Mohamed A, *et al*. A randomized, comparative study of dual therapy (doxycycline-rifampin) versus triple therapy (doxycycline-rifampin-levofloxacin) for treating acute/subacute brucellosis[J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20(3): 250-254.
- [62] Huang S, Wang H, Li F, *et al*. Better efficacy of triple antibiotics therapy for human brucellosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2023, 17(9): e0011590.
- [63] Wang J, Deng L, Ding Z, *et al*. Comparative study on the efficacy of two perioperative chemotherapy regimens for lumbar brucellosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 3523-3536.
- [64] 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.
- [65] Patra S, Kalwaje Eshwara V, Pai A R, *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.
- [66] Zhao S, Cheng Y, Liao Y, *et al*. Treatment efficacy and risk factors of neurobrucellosis[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1005-1012.
- [67] Soares C N, Angelim A I M, Brandão C O, *et al*. Neurobrucellosis: The great mimicker[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2022, 55: e05672021.
- [68] Ozsöyler I, Yilik L, Bozok S, *et al*. *Brucella* endocarditis: the importance of surgical timing after medical treatment (five cases)[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005, 47(4): 226-229.
- [69] Cay S, Cagirci G, Maden O, *et al*. *Brucella* endocarditis - a registry study[J]. *Kardiol Pol*, 2009, 67(3): 274-280.
- [70] Keshtkar-Jahromi M, Razavi S M, Gholamin S, *et al*. Medical versus medical and surgical treatment for *Brucella* endocarditis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(6): 2141-2146.
- [71] Gulsun S, Aslan S, Satıcı O, *et al*. Brucellosis in pregnancy[J]. *Trop Doct*, 2011, 41(2): 82-84.
- [72] Savion N, Guzner N, Hashavya S, *et al*. Brucellosis in pediatric populations: An 11-year cohort study[J]. *Isr Med Assoc J*, 2023, 25(8): 542-546.
- [73] Bukhari E E. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium[J]. *Saudi Med J*, 2018, 39(4): 336-341.
- [74] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Laboratory-acquired brucellosis--Indiana and Minnesota, 2006[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008, 57(2): 39-42.