

## ·综述·

## 布鲁菌病研究进展

段毓姣<sup>1</sup> 陈勇<sup>2</sup> 孙华丽<sup>1</sup> 窦唱<sup>1</sup> 宋凯丽<sup>1</sup> 徐艳利<sup>1</sup> 蒋荣猛<sup>1</sup> 李兴旺<sup>1</sup>

【摘要】布鲁菌病是最常见的人畜共患病之一，呈全球范围流行，而我国近年来布鲁菌病发病率不断上升，给公众健康和社会经济带来的严重危害。布鲁菌病可以累及全身各个系统，若治疗不及时或不规范易复发或者呈现慢性化，甚至可以发生各种并发症而严重影响患者预后，故早诊断和早治疗至关重要。本文就布鲁菌病的病原学、流行现状、各系统临床表现以及实验室诊断和并发症的治疗进展进行综述。

【关键词】布鲁菌病；临床表现；实验室诊断；治疗

**Research progress on brucellosis** Duan Yujiao<sup>1</sup>, Chen Yong<sup>2</sup>, Sun Huali<sup>1</sup>, Dou Chang<sup>1</sup>, Song Kaili<sup>1</sup>, Xu Yanli<sup>1</sup>, Jiang Rongmeng<sup>1</sup>, Li Xingwang<sup>1</sup>. <sup>1</sup>The National Clinical Department of Infectious diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; <sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Li Xingwang, Email: ditanlxw@163.com

【Abstract】Brucellosis is one of the most common zoonoses all over the world. In China, the incidence of human brucellosis has been rising continually, which brings a serious public health problem and socio-economic issue. Brucellosis can involve different systems, and can lead to relapse or chronicity if not treated timely and properly, and even a variety of complications which will seriously affect the prognosis of patients. So it is critical to diagnose and treat as early as impossible. This paper reviewed the current knowledge on etiology, epidemiology, clinical manifestations, laboratory diagnostics, different systemic complications and antibiotic therapy.

【Key words】Brucellosis; Clinical manifestations; Laboratory diagnostics; Treatment

布鲁菌病是由布鲁菌属的兼性细胞内革兰阴性不动杆菌侵入机体后引起的传染-变态反应性人畜共患的传染病<sup>[1]</sup>。人和动物普遍易感，临床表现多样，可侵犯全身各个系统，感染者易转为难以治愈的慢性患者，被感染动物则造成流产和不孕，给公众健康和社会经济带来严重负担。

### 一、病原学和发病机制

布鲁菌病是一种古老的疾病，可追溯到公元前1 600年埃及的第5次瘟疫。1887年Dvid Bruce第一次从驻扎在马耳他（欧洲岛国）死于马尔他热的士兵脾脏内分离出马耳他布鲁杆菌，至1905年Themistocles Zammit自羊奶中分离出布鲁杆菌，发现其具有动物源性传染的特点，之后美国科学家Alice Evans确定了马尔他热与布鲁杆菌属间的关系<sup>[1]</sup>。目前已经确认布鲁菌属有9种，其中对陆生动物具有致病性的有7种，即牛种布鲁杆菌（*B abortus*）、羊种布鲁杆菌（*B melitensis*）、猪种布鲁杆菌（*B suis*）、绵羊种

布鲁杆菌（*B ovis*）、犬种布鲁杆菌（*B canis*）、沙林鼠布鲁杆菌（*B neotomae*）和田鼠布鲁杆菌（*B microti*）。对海洋动物具有致病性的有2种布鲁杆菌种，即*B ceti*和*B pinnipedialis*。9种已知的布鲁杆菌种中，有5种可感染人类，包括*B melitensis*、*B suis*、*B abortus*、*B canis*和*B ovis*，其中羊种侵袭力和致病力最强，最易引起人类布鲁菌病暴发和流行<sup>[1]</sup>。布鲁杆菌属是兼性细胞内革兰染色阴性杆菌，可以在巨噬细胞中存活并繁殖，导致动物流产以及人类波状热<sup>[2]</sup>。

布鲁杆菌有很强的组织趋向性，可以进入淋巴网状细胞和生殖系统细胞内繁殖，通过限制性融合IV型分泌系统与细胞内溶酶体隔离从而逃避细胞内杀伤，可以抑制感染的单核细胞凋亡，阻止树突状细胞成熟、抗原呈递及幼稚T细胞激活<sup>[2]</sup>，而布鲁菌病的具体发病机制仍未明确，有研究认为维生素D可能参与该病的发生<sup>[3]</sup>。

### 二、现状和流行病学

布鲁菌病仍然是目前最普遍的动物源性传染病之一，全世界每年发病人数超过50万例，遍布世界上170多个国家，而在一些国家年发病率甚至超过10/10万<sup>[4]</sup>。布鲁菌病的全球流行地区有地中海地区、东欧、中东、非洲、中南

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.02.001

基金项目：感染病科国家临床重点专科建设项目

作者单位：100015 北京，首都医科大学附属北京地坛医院感染感染性疾病诊治与研究中心<sup>1</sup>；075000 张家口市，河北北方学院附属第一医院感染科<sup>2</sup>

通信作者：李兴旺，Email: ditanlxw@163.com

美洲、亚洲。布鲁菌病时有暴发,如保加利亚、墨西哥、秘鲁、地中海区域、韩国均有暴发,甚至非流行地区马来西亚也有发生。中国几乎每个省市区的人畜中均有不同程度的流行,我国布鲁菌病自1995年开始发病率呈上升趋势,并逐年递增。尤其是进入2000年以后布鲁菌病报告新发病例由1993年的326例(发病率为0.028/10万)上升至2015年的56 989例(发病率4.183/10万),波及范围不断扩大,几乎各个省市均有报道,发病从牧区转向非牧区,从农村转向城市,甚至南方一些省市也成为流行地区。近年来我国布鲁菌病病例主要分布于内蒙古、山西、黑龙江、新疆维吾尔自治区、河北、辽宁、吉林和宁夏回族自治区等省份。

### 三、传染源和传播途径

布鲁杆菌的储存宿主较多,目前已知有60多种动物(家畜、家禽、野生动物和驯化动物)均可作为储存宿主,以家畜为主,布鲁菌病往往先于家畜或野生动物中传播,随后波及到人类。布鲁菌病传播途径主要是直接接触和经消化道进食带菌乳制品或者动物制品感染,其次经呼吸道吸入带有布鲁杆菌的飞沫、尘埃或气溶胶感染,同时有研究表明布鲁菌病传播与输血<sup>[5]</sup>、骨髓移植、母乳喂养以及性行为均相关。

### 四、易感人群

人群对布鲁菌病普遍易感,各个年龄段包括婴幼儿、儿童、青壮年、老年均易感染,其中以青壮年发病率最高<sup>[6]</sup>。

### 五、临床表现

布鲁菌病临床表现很广泛,既有感染性症状又有非感染性症状,且跨度较大,从轻度的发热到严重的多器官功能损害均有发生。临床表现有发热、乏力、多汗、肌肉关节痛、食欲差、体重下降、肝脾淋巴结肿大等非特异性表现,其中发热和关节痛最常见<sup>[7-8]</sup>,典型表现为波状热,伴或不伴畏寒、寒战,50%患者表现为夜间突然出现发热<sup>[9]</sup>,关节痛多为游走性、大关节痛。布鲁菌病也可以出现全身各个系统的损害,发生率高达36.1%<sup>[10]</sup>,累及骨关节系统、神经系统、心血管系统、血液系统、泌尿生殖系统、消化系统以及呼吸系统。

1. 骨关节系统受累为最常见的并发症,50%以上患者出现肌肉关节痛、背痛等症状,而在出现并发症的病例中骨关节系统受累者占70.1%<sup>[10]</sup>。局部症状表现为关节疼痛、肿胀,关节皮肤发红,肌痛、背痛,下肢无力、感觉异常、反射改变,关节活动受限。背痛为最常见症状,表现为与腰椎间盘突出病相似的体征,可能是软组织损伤及疾病早期炎症反应导致脊髓压缩的结果。外周关节炎最常见,单关节炎和多关节炎均可见,以负重关节受累为主,但也有小关节包括胸锁关节受累<sup>[11]</sup>。其次是骶髂关节炎、脊柱炎、脊柱脓肿,可单侧发病也可双侧发病。然而骶髂关节炎于年轻患者中最常见,外周关节炎和脊柱炎则常发生在

高龄患者中。脊柱布鲁菌病中腰椎最常受累,多为L4~5,其次是胸椎、颈椎和腰骶部<sup>[12]</sup>。

2. 泌尿生殖系统受累常有发生,发生率为2%~20%<sup>[13]</sup>,包括附睾睾丸炎、精囊炎、前列腺炎、肾盂肾炎、肾小管间质肾炎、肾小球肾炎、肾脓肿<sup>[14]</sup>以及微小病理性肾病综合征<sup>[15]</sup>;男性患者表现为睾丸肿胀、疼痛、脓肿形成影响生殖能力<sup>[16]</sup>,排尿困难,血尿或分泌物异常<sup>[17]</sup>。男性患者最常见的受累部位为阴囊,发生率自高至低依次为睾丸附睾炎(占58%)、睾丸炎(占31.8%)和附睾炎(占3.1%)。女性患者肾盂肾炎发生率较男性显著升高,可能与泌尿系统的生理构造不同有关。另有报道布鲁菌病表现为前列腺癌类似的症状<sup>[18]</sup>。

3. 消化系统受累表现为恶心、呕吐、厌食、腹泻、腹痛、便秘及肝脾肿大,出现肝炎、黄疸、胆汁淤积<sup>[19]</sup>、肝硬化、脾脓肿形成<sup>[20]</sup>、自发性脾破裂、肠系膜淋巴腺炎、胰腺炎、自发性细菌性腹膜炎<sup>[21]</sup>和肠梗阻。有报道称1例急性布鲁菌病患者已治愈数十年后继发布鲁杆菌感染引起的肝脓肿<sup>[22]</sup>,而有关布鲁杆菌是否会长期潜伏以及潜伏病灶尚待进一步研究。

4. 呼吸系统常表现为咳嗽、咯痰或者干咳、流涕、咽痛、呼吸困难、胸痛、胸闷,可以有多种肺部表现,包括急性支气管炎、支气管肺炎、胸腔积液、脓胸和肺脓肿<sup>[23]</sup>。

5. 血液系统受累可出现血细胞减少,表现为贫血,白细胞增多或减少,血小板减少,或者全血细胞减少,严重者出现紫癜、瘀点、瘀斑、鼻衄和牙龈出血<sup>[24]</sup>,弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)或血栓性静脉炎、噬血综合征、自身免疫性溶血性贫血等表现<sup>[9, 25-26]</sup>。

6. 神经系统受累少见,但较为严重,可以引起脑炎、脑膜炎、脑膜脑炎、神经炎、垂体脓肿、额叶脓肿、短暂性缺血性脑卒中以及血管闭塞性疾病,表现为头痛、头晕、颈强直及神经精神症状如失语、复视、轻偏瘫、面神经麻痹、震颤、共济失调、抑郁、人格障碍和产生幻觉等<sup>[27]</sup>。

7. 心血管系统受累较少见,但最为严重,包括心内膜炎、心肌炎、心包炎、动脉炎、深静脉血栓、心脏脓肿和动脉瘤。其中心内膜炎最常见也是最主要的致死原因,自身瓣膜和人工瓣膜均可受到感染<sup>[28-32]</sup>。

8. 其他包括皮肤受累,表现为皮肤红斑、斑丘疹、溃疡、脓肿或者出血点;眼睛受累表现为葡萄膜炎、结膜炎、脉络膜炎、角膜炎、视乳头水肿、视网膜出血和眼实质受损<sup>[9]</sup>。

### 六、实验室诊断

1. 血培养是诊断包括布鲁菌病在内的细菌感染的金标准,但布鲁杆菌培养阳性率仅40%~70%。骨髓培养有更高的敏感性,需要更短的培养时间,尤其对于评估既往用过抗菌药物的患者应优先考虑骨髓培养。布鲁杆菌也可从脓

液、组织、脑脊液、胸水、关节液和腹水中培养。

2. 血清学试验包括平板凝集试验、虎红平板凝集试验、标准试管凝集试验、抗球蛋白或Coomb's试验、荧光偏振试验和免疫捕获试验等。

3. 虎红平板凝集试验(rose bengal plate test, RBPT)是目前推荐的快速筛查方法,敏感性高达99%,假阴性结果很少出现,尤其是作为偏远地区或者小型医院的首选检查,但可能会由于发生与其他抗原的交叉反应等情况而出现假阳性结果,故RBPT阳性结果需要进一步经试管凝集试验确认。

4. 标准试管凝集试验(standard tube agglutination test, SAT)是用高温或苯酚灭活的光滑菌体来检测抗-S-LPS,测量凝集抗体的总量。通过最终浓度为0.005 mmol/L的二巯基苏糖醇或者0.05 mmol/L的2-ME磷酸盐缓冲液处理血清,使IgA和IgM的可凝集性失活从而可以定量测定特异性IgG。目前认为滴度 $\geq 1:160$ 或者流行地区滴度 $\geq 1:320$ ,有明确诊断价值。但SAT会因阻断抗体的存在而出现假阴性结果。

5. 抗人球蛋白试验(Coomb's试验)具有较高的敏感性和特异性,是确诊患有长期慢性疾病患者复发的最合适和最灵敏的试验,但试验过程较复杂且需要一定技术含量。

6. 酶联免疫吸附试验(ELISA)是将已知抗原或抗体吸附在固相载体(聚苯乙烯微量反应板)表面,使酶标记的抗原抗体反应在固相表面进行,用洗涤法将液相中的游离成分洗除,通过酶与底物反应后的颜色的深浅定量判断标本中相应抗体或者抗原。ELISA已被并应用于布鲁菌病的标准化试验中。通过检测IgG、IgM、IgA抗体,可以更好地解释患者病情。然而ELISA特异性较凝集试验低。Mantur等通过测定92例疑似布鲁菌病患者的血清样本,将ELISA与SAT和2-ME作对比,得出ELISA灵敏度和特异性分别为100%和71.31%,要高于SAT和2-ME,对疑似布鲁菌病的诊断建议做ELISA试验<sup>[33]</sup>。Asaad等<sup>[34]</sup>将血清学诊断与分子诊断进行比较,得出ELISA(IgM和IgG)敏感性分别为85.2%和96.3%,特异性为100%,认为ELISA诊断布鲁菌病优于常规血清学方法。PCR灵敏度和特异性分别为70.4%和100%,在具有临床症状和体征患者以及阴性血清学结果中可能十分重要,可早期和快速确认布鲁菌病<sup>[34]</sup>。Ahhmed等<sup>[35]</sup>采用基于马耳他布鲁菌的rOMP25、rOMP28和rOMP31组合新开发的rOMPs作为抗原行间接ELISA(rOMPs I-ELISA)试验,记录到100%的灵敏度和100%特异性。其研究结果表明,Melitensis的rOMP抗原具有潜在的诊断价值,且可鉴别血清学诊断中的假阳性病例<sup>[35]</sup>。

7. 荧光偏振测定(fluorescence polarization assay, FPA)灵敏度为96%,特异性为98%,但FPA试验需要校准良好的荧光偏振仪及准确评估<sup>[36]</sup>。

8. 免疫色谱法布鲁菌IgM/IgG抗体侧向流动测定(lateral flow assay, LFA),即简化版本的ELISA,通过采取1滴指尖血便可得出结果,且其敏感性特异性均很高,较适合在流行地区行快速诊断<sup>[36]</sup>。

新近发展起来的抗-布鲁杆菌免疫捕获凝集试验对于检测凝集和非凝集抗体的敏感性和特异性较高,而且操作简便,Casanova等<sup>[37-38]</sup>认为布鲁杆菌免疫捕获试验可在一定程度上替代Coomb's试验。Peeridogaheh等<sup>[39]</sup>认为免疫捕获试验和ELISA试验均有较高的特异性,强烈建议联合应用这两种试验以诊断布鲁菌病。

分子生物学检测方法已取得了很大进展。与传统的聚合酶链式反应(PCR)相比,实时PCR系统检测速度更快,更不易污染,而且临床上更有用,可以用来诊断布鲁菌病复发、评估疗效以及鉴别物种和分型。与血培养相比,PCR可以更好地诊断布鲁菌病的分析性能,并适合于试管凝集试验阳性病例的确认<sup>[40]</sup>。然而不同实验室的PCR敏感性和特异性不同,故需要标准化<sup>[38]</sup>。

## 七、治疗

布鲁菌病的治疗需要应用抗菌药,从而缩短疾病自然病程,减少并发症,避免复发。布鲁菌是胞内菌,合适的抗菌药应该有较高的体外活性和较好的细胞渗透力。四环素类尤其是多西环素和米诺环素是最有效的抗布鲁菌病药物,而且价格便宜、广泛可用同时很少有不良反应,对所有年龄组均安全。四环素类药物可以快速缓解临床症状,通常在2~7 d内退热;但需要6周以上的治疗。有研究认为对于无局灶性病变、低复发风险的布鲁菌病患者来说,可以单用四环素尤其是多西环素效果很好<sup>[41]</sup>。布鲁菌病抗菌治疗方案的选择和疗程与患者病变特点及局灶病变有关。急性期布鲁菌病的常用治疗方案是多西环素加利福平联合治疗6周,在联合治疗的第1周可以用氨基糖苷类替代利福平,其他替代治疗包括多西环素加复方新诺明联合,或者喹诺酮加利福平联合<sup>[41-42]</sup>。目前一线治疗仍然是多西环素加链霉素,二线治疗是多西环素加利福平或者氧氟沙星加利福平<sup>[43]</sup>。有研究比较三药联合与二药联合的疗效,认为多西环素、链霉素和利福平三药联合要比二药联合治疗更有效<sup>[44]</sup>。而在治疗时间方面,应用多西环素、利福平和链霉素治疗6周与治疗8周差异无显著性统计学意义<sup>[45]</sup>。

### (一) 妊娠患者的治疗

已经有描述临床感染布鲁菌病的孕妇发生自发流产、早产、伴有胎儿死亡的宫内感染。从人类胎盘、流产胎儿和其他妊娠产物中均可培养出布鲁杆菌。经早期恰当治疗的女性往往获得成功的母婴结局,正常分娩总成功率为90%。但孕抗菌治疗期应避免应用四环素和链霉素。推荐治疗方案为应用利福平6周替代方案为复方新诺明加利福平联合治疗。然而孕13周前不能应用复方新诺明,因有致畸风



险,孕36周以后亦不能应用,否则可导致核黄疸<sup>[41]</sup>。既往报道布鲁菌病妊娠患者在用复方新诺明伴和不伴利福平抗布鲁菌病治疗时的流产发生率差异并无统计学意义<sup>[46]</sup>。

### (二) 儿童患者的治疗

儿童症状常常比成人少且轻。8岁以上儿童应服用强力霉素45 d或8周加庆大霉素分别治疗7 d或5 d或多西环素45 d和链霉素14 d,多西加利福平或者复方新诺明加利福平为替代治疗<sup>[47]</sup>。

8岁以上儿童应用多西环素45 d或8周联合庆大霉素7 d或5 d,或者多西环素45 d联合链霉素14 d,替代方案是多西环素加利福平或者复方新诺明加利福平治疗45 d<sup>[47]</sup>。8岁以下儿童禁忌使用四环素,首选利福平加复方新诺明治疗6周,替代方案是复方新诺明6周加庆大霉素5 d联合治疗<sup>[41,47]</sup>。

### (三) 复发患者的治疗

布鲁菌病复发率为5%~30%,通常发生在初次治疗后1~6个月内,临床症状相对较轻。自复发患者体内分离的细菌显示体外抗菌药物敏感性与初次获得的细菌的抗菌药物敏感性一样。给予重复抗菌治疗后所有复发病例均有所应答<sup>[41]</sup>。

### (四) 并发症的治疗

骨关节系统并发症,尤其是脊柱受累的治疗尚无标准,药物选择、抗菌药物疗程、是否需行手术治疗仍然存在争议。目前最普遍的抗菌药物是四环素、利福平、氨基糖苷类、复方新诺明、喹诺酮,推荐长期联合治疗。Koubaa等<sup>[12]</sup>回顾性分析了32例脊柱布鲁菌病患者的临床资料,抗菌药物平均疗程为(6.8±2.8)个月(3~13个月),所有患者随访8个月以上,期间未复发。Koubaa等<sup>[12]</sup>认为若有椎旁或者硬膜外脓肿形成,经皮排脓或者清创治疗很有必要,同时抗菌治疗应该持续到影像学消失。Lebre等<sup>[48]</sup>认为布鲁菌病脊柱炎患者是否需要手术治疗及疗程应该个体化。Ulu-Kilic等<sup>[49]</sup>认为有并发症的脊柱布鲁菌病患者抗菌治疗疗程需要延长,而对于是否伴有脊柱周围脓肿形成或者神经受累,抗菌疗效无差异,且不同抗菌治疗方案的疗效无差异。

心内膜炎是最少见但最严重的布鲁菌病并发症,需联合治疗和长疗程治疗。对于长期发热并发现瓣膜有赘生物的患者应该高度怀疑布鲁菌病,及早诊断治疗,从而将瓣膜损害降到最低并尽可能恢复瓣膜的完整性<sup>[50-51]</sup>。Keshtkar-Jahromi等<sup>[52]</sup>比较心内膜炎患者给予不同治疗方案的疗效,发现内科药物治疗基础上行外科手术将病死率由32.7%降至6.7%,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。Turhan等<sup>[53]</sup>认为单用药物能够治愈布鲁菌病心内膜炎,可避免手术治疗。Shetty等<sup>[54]</sup>报道了1例布鲁菌病合并心内膜炎患者仅通过多西环素、利福平联合链霉素治疗最终治愈。

神经系统布鲁菌病患者的治疗方案中,首选多西环素、利福平联合三代头孢,规范、足量、联合用药常有较

好疗效。对头孢菌素过敏患者可应用喹诺酮替代。治疗应该一直持续到临床表现和所有脑脊液检查结果恢复正常,疗程至少需要持续6周。有脓肿形成的患者若无手术禁忌应推荐早期手术,同时全程三药联合应用,疗效佳<sup>[55]</sup>。

### 八、结语

综上所述,布鲁菌病发病率呈上升趋势,波及范围广,尤其是青壮年感染比例较高,可出现全身多个系统损害,骨关节系统和泌尿生殖系统受累最多见,严重危害受感染者的生活质量和劳动能力。目前推荐早期、联合、足疗程抗布鲁菌病治疗,若能早发现、早治疗,预后往往较好;对于有局灶性并发症和疗效不佳的患者,其治疗方案和疗程仍存在争议,但目前尚无判断疗效的统一标准,故需进一步行大样本研究为判断布鲁菌病的治疗和疗效提供依据。

### 参 考 文 献

- [1] Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis[J]. *Vet Microbiol*,2010,140(3-4):392-398.
- [2] de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, et al. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions[J]. *Am J Pathol*,2015,185(6):1505-1517.
- [3] Kurtaran B, Akyildiz O, Candevir Ulu A, et al. The relationship between brucellosis and vitamin D[J]. *J Infect Dev Ctries*,2016,10(2):176-182.
- [4] Zhong Z, Yu S, Wang X, et al. Human brucellosis in the People's Republic of China during 2005-2010[J]. *Int J Infect Dis*,2013,17(5):e289-292.
- [5] Wang W, Liao Q, Wu X, et al. Potential risk of blood transfusion-transmitted brucellosis in an endemic area of China[J]. *Transfusion*,2015,55(3):586-592.
- [6] Kassiri H, Amani H, Lotfi M. Epidemiological, laboratory, diagnostic and public health aspects of human brucellosis in western Iran[J]. *Asian Pac J Trop Biomed*,2013,3(8):589-594.
- [7] Kose S, Serin Senger S, Akkoclu G, et al. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: evaluation of 72 cases[J]. *Turk J Med Sci*,2014,44(2):220-223.
- [8] Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*,2012,6(12):e1929.
- [9] Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis[J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*,2013,8(1):34-41.
- [10] Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature[J]. *Int J Infect Dis*,2010,14(6):e469-478.
- [11] Karabay O, Gozdas HT. Brucellar joint involvement presented with chest pain[J]. *Indian J Med Res*,2012,136(4):680.
- [12] Koubaa M, Maaloul I, Marrakchi C, et al. Spinal brucellosis in South of Tunisia: review of 32 cases[J]. *Spine J*,2014,14(8):1538-1544.
- [13] Aydemir H, Budak G, Budak S, et al. Different presentation types of primary Brucella epididymo-orchitis[J]. *Arch Ital Urol Androl*,2015,87(2):151-153.
- [14] Li J, Li Y, Wang Y, et al. Renal abscess caused by Brucella[J]. *Int J Infect Dis*,2014,28:26-28.
- [15] Sabanis N, Gavrilaki E, Paschou E, et al. Renal manifestations of

- human brucellosis: First report of minimal change disease[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(3):590-594.
- [16] Wang WQ, Guo ZY. Brucella orchitis: A retrospective study of 69 cases[J]. Nat J Androl, 2016, 22(1):46-51.
- [17] Erdem H, Elaldi N, Ak O, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(11):847-853.
- [18] Karabakan M, Akdemir S, Akdemir AO, et al. A rare case of prostatic brucellosis mimicking prostate cancer[J]. Urol J, 2014, 11(6):1987-1988.
- [19] Ozturk-Engin D, Erdem H, Gencer S, et al. Liver involvement in patients with brucellosis: results of the Marmara study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(7):1253-1262.
- [20] Deveer M, Sozen H, Cullu N, et al. Splenic abscess due to acute brucellosis[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013.
- [21] Makaritis KP, Liaskos C, Papadamou G, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: an unusual manifestation of brucellosis in a previous healthy male patient[J]. BMJ Case Rep, 2015, 2015.
- [22] Barutta L, Ferrigno D, Melchio R, et al. Hepatic brucelloma[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(11):987-993.
- [23] Erdem H, Inan A, Elaldi N, et al. Respiratory system involvement in brucellosis: the results of the Kardelen study[J]. Chest, 2014, 145(1):87-94.
- [24] Karsen H, Duygu F, Yapici K, et al. Severe thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis due to brucellosis[J]. Arch Iran Med, 2012, 15(5):303-306.
- [25] Eskazan AE, Dal MS, Kaya S, et al. Two cases of autoimmune hemolytic anemia secondary to brucellosis: a review of hemolytic disorders in patients with brucellosis[J]. Internal Medicine, 2014, 53(11):1153-1158.
- [26] Aydin S, Gunal O, Taskin MH, et al. Brucellosis as a cause of hemophagocytic syndrome[J]. Mikrobiyol Bul, 2015, 49(2):292-294.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Kaya S, Eskazan AE, Elaldi N. Brucellar pericarditis: a report of four cases and review of the literature[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(6):e428-e432.
- [30] Herrick JA, Lederman RJ, Sullivan B, et al. Brucella arteritis: clinical manifestations, treatment, and prognosis[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6):520-526.
- [31] Abid L, Frikha Z, Kallel S, et al. Brucella Myocarditis: A rare and life-threatening cardiac complication of Brucellosis[J]. Internal Medicine, 2012, 51(8):901-904.
- [32] Koubaa M, Frigui M, Cherif Y, et al. Deep vein thrombosis associated with acute brucellosis: a case report and review of the literature[J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(5):628-630.
- [33] Mantur B, Parande A, Amarnath S, et al. ELISA versus conventional methods of diagnosing endemic brucellosis[J]. Am J Trop Med Hyg, 2010, 83(2):314-318.
- [34] Asaad AM, Alqahtani JM. Serological and molecular diagnosis of human brucellosis in Najran, Southwestern Saudi Arabia[J]. J Infect Public Health, 2012, 5(2):189-194.
- [35] Ahmed IM, Khairani-Bejo S, Hassan L, et al. Serological diagnostic potential of recombinant outer membrane proteins (rOMPs) from *Brucella melitensis* in mouse model using indirect enzyme-linked immunosorbent assay[J]. BMC Vet Res, 2015, 11(1):1-10.
- [36] Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(12):775-786.
- [37] Casanova A, Ariza J, Rubio M, et al. BrucellaCapt versus classical tests in the serological diagnosis and management of human brucellosis[J]. Clin Vaccine Immunol, 2009, 16(6):844-851.
- [38] Christopher S, Umapathy BL, Ravikumar KL. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis[J]. J Lab Physicians, 2010, 2(2):55-60.
- [39] Peeridogaheh H, Golmohammadi MG, Pourfarzi F. Evaluation of ELISA and Brucellacapt tests for diagnosis of human Brucellosis[J]. Iran J Microbiol, 2013, 5(1):14-18.
- [40] Hekmatimoghaddam S, Sadeh M, Khalili MB, et al. Comparison of PCR, Wright agglutination test and blood culture for diagnosis of brucellosis in suspected patients[J]. Pak J Biol Sci, 2013, 16(22):1589-1592.
- [41] Solera J. Update on brucellosis: therapeutic challenges[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(Suppl 1):S18-S20.
- [42] Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Antibiotic susceptibility and treatment of brucellosis[J]. Recent Pat Antiinfect Drug Discov, 2013, 8(1):51-54.
- [43] Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, et al. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial[J]. Int J Infect Dis, 2012, 16(4):e247-e251.
- [44] Vrioni G, Bourdakis A, Pappas G, et al. Administration of a triple versus a standard double antimicrobial regimen for human brucellosis more efficiently eliminates bacterial DNA load[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014, 58(12):7541-7544.
- [45] Sofian M, Velayati AA, Aghakhani A, et al. Comparison of two durations of triple-drug therapy in patients with uncomplicated brucellosis: A randomized controlled trial[J]. Scand J Infect Dis, 2014, 46(8):573-577.
- [46] Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Pregnancy associated brucellosis[J]. Recent Pat Antiinfect Drug Discov, 2013, 8(1):47-50.
- [47] Roushan MR, Amiri MJ. Update on childhood brucellosis[J]. Recent Pat Antiinfect Drug Discov, 2013, 8(1):42-46.
- [48] Lebre A, Velez J, Seixas D, et al. Brucellar spondylodiscitis: case series of the last 25 years[J]. Acta Med Port, 2014, 27(2):204-210.
- [49] Ulu-Kilic A, Karakas A, Erdem H, et al. Update on treatment options for spinal brucellosis[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(2):75-82.
- [50] Agarwal SK, Rajani AR, Hussain K, et al. Brucella endocarditis: an occupational hazard[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013.
- [51] Raju IT, Solanki R, Patnaik AN, et al. Brucella endocarditis--a series of five case reports[J]. Indian Heart J, 2013, 65(1):72-77.
- [52] Keshtkar-Jahromi M, Razavi SM, Gholamin S, et al. Medical versus medical and surgical treatment for brucella endocarditis[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(6):2141-2146.
- [53] Turhan V, Salmanoglu M, Karagoz E, et al. Is antimicrobial treatment alone sufficient for *Brucella endocarditis*, and if it is, which antibiotics should we use?[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(2):201-202.
- [54] Shetty RK, Madken M, Naha K, et al. Successful management of native-valve *Brucella endocarditis* with medical therapy alone[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013.
- [55] Zhao S, Cheng Y, Liao Y, et al. Treatment Efficacy and Risk Factors of Neurobrucellosis[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:1005-1012.

(收稿日期: 2017-03-01)

(本文编辑: 孙荣华)