

· 标准与规范 ·

神经型布鲁菌病诊治专家共识(2025 版)

中华医学会结核病分会结核性脑膜炎专业委员会

通信作者: 武力勇, 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053, Email: wmywly@hotmail.com

【摘要】 神经型布鲁菌病是布鲁菌累及神经系统所导致的一种疾病,常作为布鲁菌病多系统受累的一部分出现,也可能是布鲁菌病的唯一表现。国内外现有的人类布鲁菌病临床实践指南和共识发表年代久远,且对于神经型布鲁菌病诊疗的推荐意见和说明有限,已经越来越难以满足临床工作者和患者的诊疗需求。为全面提升我国临床工作者的神经型布鲁菌病诊治水平,规范神经型布鲁菌病诊断与治疗的临床实践,中华医学会结核病分会结核性脑膜炎专业委员会成立了神经型布鲁菌病诊治专家共识制订工作组,严格遵循临床实践指南和共识制订方法学,开展《神经型布鲁菌病诊治专家共识(2025 版)》制订工作。本共识从流行病学史、临床表现、脑脊液表现、免疫学检测、病原学检测、影像学 and 电生理检查、诊断和鉴别诊断、治疗方案及预后评估 9 个方面共形成 12 条推荐意见,并以此为基础形成中国神经型布鲁菌病的诊断标准和诊治流程。

【关键词】 布鲁杆菌病; 神经型布鲁菌病; 诊断准则; 循证医学

基金项目: 北京市卫健委高层次公共卫生技术人才建设项目(领军人才-03-03);北京市医院管理中心“登峰”计划(DFL20240805)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN652)

Expert consensus on the diagnosis and treatment of neurobrucellosis (2025 edition)

The Tuberculous Meningitis Subcommittee of the Tuberculosis Branch of the Chinese Medical Association

Corresponding author: Wu Liyong, Department of Neurology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China, Email: wmywly@hotmail.com

【Abstract】 Neurobrucellosis is a neurological disorder caused by Brucella infection. It typically occurs as part of the multisystem involvement of brucellosis, or may also present as brucellosis. The existing clinical practice guidelines and expert consensus on human brucellosis are outdated and provide limited guidance specific to the diagnosis and management of neurobrucellosis, failing to meet the evolving needs of healthcare providers and patients. To comprehensively improve the diagnostic and therapeutic capabilities for neurobrucellosis in China, as well as to standardize clinical practice of diagnosis and treatment for neurobrucellosis, the Tuberculous Meningitis Subcommittee of the Tuberculosis Branch of the Chinese Medical Association established the Expert Consensus Development Working Group for Neurobrucellosis. Following rigorous methodologies for clinical practice guideline and consensus formulation, Expert consensus on the diagnosis and treatment of neurobrucellosis (2025 edition) was developed. This consensus outlines 12 recommendations in 9 aspects: epidemiological history, clinical manifestations, cerebrospinal fluid analysis, immunological testing, pathogen identification, imaging and electrophysiological assessments, diagnosis and differential diagnosis, therapeutic strategies, and prognostic evaluation. Based on these recommendations, the diagnostic criteria and diagnosis and treatment process for Chinese neuroblastoma have been developed.

【Key words】 Brucellosis; Neurobrucellosis; Diagnostic criteria; Evidence-based medicine

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240721-01683

收稿日期 2024-07-21 本文编辑 朱瑶

引用本文: 中华医学会结核病分会结核性脑膜炎专业委员会. 神经型布鲁菌病诊治专家共识(2025 版)

[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(5): 346-357. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240721-01683.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Fund program: High-level Public Health Talents Training Program of Beijing Municipal Health Commission(Leading Talent-03-03); Beijing Hospitals Authority Ascent Plan(DFL20240805)

Practice guideline registration: International Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2023CN652)

布鲁菌病是一种由布鲁菌感染所致的人畜共患病,在《中华人民共和国传染病防治法》中被列为乙类传染病。该病以牛羊猪等牲畜为主要传染源,在我国北方地区春夏季节高发,暂无全国性流行病学数据报道^[1]。布鲁菌是一种无鞭毛的革兰阴性菌,可在人体巨噬细胞中长时间存活而导致菌血症,并随血液循环进入肝、脾及骨等各器官形成迁徙性感染病灶,也可通过免疫反应间接导致各系统损伤^[2]。据国内外各项研究报道,0.5%~25.0%的布鲁菌病可累及患者神经系统,被称为神经型布鲁菌病^[3]。

神经型布鲁菌病因临床表现多样而难以被识别,且由于中枢神经系统血脑屏障的存在而使得治疗更加困难,容易反复发作并留有后遗症,为家庭和社会带来了沉重的经济负担^[4]。然而,目前国内尚无针对神经型布鲁菌病的指南或共识。为提高临床医师对神经型布鲁菌病的认识,规范神经型布鲁菌病的诊断标准和治疗方案,中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会成立了专项工作组,组织神经内科、感染科、神经外科、检验、影像、病理、药学及护理等多学科专家,依据循证医学证据及专家讨论结果制订神经型布鲁菌病诊治专家共识(2025 版)。本共识回答了神经型布鲁菌病在临床诊疗中亟待解决的关键问题,并构建了适用于我国神经型布鲁菌病诊断标准和诊疗流程。

一、共识制订方法

1. 共识制订原则及应用范围:共识由中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会于 2023 年 8 月发起,严格遵循美国医学研究所最新指南定义和《世界卫生组织指南制订手册》的临床实践指南制订方法学,参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》和《循证临床实践指南的制定与实施》的制订流程,符合指南研究与评价工具 II 的报告要求^[5-8]。按照指南科学性、透明性和适用性评级工具(Scientificity, Transparency, Applicability Rankings, STAR)清单和卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)制作共识实施方案和共识全文^[9-10]。共识制订工作组由指导委员

会、秘书组、证据评价组、推荐意见共识组和外审专家组共 61 名专家及 2 例患者构成。本共识以指导临床医师在神经型布鲁菌病的诊断和治疗工作中合理决策为主要目的,以可疑神经型布鲁菌病患者为拟实施的目标人群,适用于各级医疗机构神经内科、布病科及感染科等各学科临床工作者。

2. 临床问题收集及确定:秘书组通过文献回顾、专家咨询和患者调研的方式收集临床问题,并对问题进行去重、合并及重要性排序,拆解成人群、干预、对照和结局的格式呈现,交由指导委员会遴选,构建初始临床问题列表。将临床问题确定表通过电子邮件发送给推荐意见共识组专家,并收集其根据推荐意见分级评估、制订与评价(GRADE)工作组推荐方法对临床问题及其结局重要性进行的评分。7~9 分表示对决策和推荐至关重要,4~6 分表示重要,1~3 分表示不太重要。指导委员会根据重要性评分确定本指南最终纳入的临床问题清单。

3. 证据检索、筛选及数据提取:计算机检索中国知网、万方全文数据库、中国生物医学文献服务系统、Ovid MEDLINE 和 Cochrane Library 等中英文数据库,检索式由“布鲁杆菌属”“布氏杆菌”“布鲁杆菌属”“布鲁菌”“布鲁杆菌”“布病”“Brucellosis”“Brucelloses”及“Brucella”等中英文相关词汇以逻辑符号组合而成,检索时间为从建库到 2024 年 1 月,语种限制为中文或英文,研究类型为系统评价或荟萃分析、随机对照试验、队列研究及病例对照研究等。同时,补充检索相关指南或共识以及纳入文献的参考文献等。由两组人员依照题目、摘要和全文顺序对检索到的文献进行独立筛选,并根据预先编制的表格提取信息。若存在分歧时,则请第三方人员裁定。

4. 证据的质量评价和综合:运用随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具对定量系统评价和荟萃分析进行评价^[11];运用 Cochrane 偏倚风险评估量表对随机对照试验进行评价^[12];运用纽卡斯尔-渥太华质量评价清单对队列研究和病例对照研究进行评价^[13];运用美国医疗保健研究与质量局横断面研究质量评价清单对横断面研究进行评价^[14]。评价过程由 2 组独立完成,若存在分歧,则



请第三方人员裁定。根据质量评价结果,对于高质量的系统评价和荟萃分析,相关结果可直接纳入指南推荐意见。若无相关系统评价或荟萃分析,或评价质量较低或缺乏时效性,则按系统评价要求自行更新或制作。

5. 证据质量和推荐强度分级:根据 GRADE 证据质量分级分为高、中、低和极低 4 个等级,详见表 1^[15]。在定量证据质量分级过程中考虑局限性、不精确性、不一致性、间接性和发表偏倚 5 个降级因素,以及效应量大、评估混杂因素偏倚及剂量效应关系 3 个升级因素。完成证据分级后通过证据概要表呈现证据^[16]。

表 1 GRADE 的证据质量和推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常确定真实效应值接近效应估计值
中(B)	对效应估计值有中等程度信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性
低(C)	对效应估计值的确定程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注:GRADE 为推荐意见分级评估、制订与评价

6. 达成共识方法:推荐意见共识组成员参考证据、目标人群偏好和价值观、成本和可行性等因素通过改良德尔菲法调查就指南推荐意见达成共识^[17]。指导委员会和推荐意见共识组共 33 名专家参与投票,若超过 2/3 的专家同意该条推荐意见,则达成共识;对于未达成共识的推荐意见,则根据专家意见修改后进行第二轮专家投票,直到达成共识。达成共识后的推荐意见交由指南指导委员会完善和审定通过,指导委员会在征得共识专家组 2/3 成员同意的情况下,可对推荐意见存在的重要问题进行修订和完善,秘书组全程记录修订过程。

二、神经型布鲁菌病的临床问题和推荐意见

(一)临床问题 1:哪些患者应高度怀疑神经型布鲁菌病可能?

推荐意见 1:有明确家畜或畜产品密切接触史,畜牧区生活史或旅游史等相关流行病学史,并出现神经系统症状的患者,应高度怀疑神经型布鲁

菌病的可能。(1B)

推荐意见 2:有明确布鲁菌病病史的患者出现神经系统症状,且不能用其他神经系统疾病解释,应高度怀疑神经型布鲁菌病的可能。(1B)

推荐说明:

神经型布鲁菌病是由布鲁菌直接侵犯或免疫反应间接累及神经系统所致,既可以是一种急慢性布鲁菌病的神经系统并发症,也可以是布鲁菌局灶性损害的唯一表现^[2]。神经型布鲁菌病患者多通过与受感染的猪牛羊等动物或其排泄物密切接触,吸入病菌污染环境中的气溶胶,摄入未经巴氏杀菌的奶制品或受污染的生肉蔬菜等途径被传染^[18-19]。既往也有少量人际间垂直传播、性传播及血液传播的报道^[20-22]。本共识纳入文献中有流行病学史描述的 1 095 例神经型布鲁菌病患者进行统计,发现其中约 92% 都汇报了可追溯的传播途径^[23-24]。而那些出现神经系统症状但无相关流行病学史的患者,也并不能除外神经型布鲁菌病的可能。神经型布鲁菌病还容易继发于有布鲁菌病病史的患者^[25]。既往研究表明,布鲁菌病患者随年龄增长和病程延长发生神经系统并发症的风险逐渐增高,免疫力低下老年患者更容易患神经型布鲁菌病^[26]。综上所述,对于所有出现神经系统症状的患者,临床医师都应关注其既往史及流行病学史,以判断其发生神经型布鲁菌病的可能性。

(二)临床问题 2:神经型布鲁菌病包括哪些临床分型和临床表现?

推荐意见 3:神经型布鲁菌病包括脑膜炎、周围和颅神经病变、脊髓炎、脑血管病及脱髓鞘病等临床分型,其中以布鲁菌性脑膜炎最为常见。(1B)

推荐说明:

神经型布鲁菌病的临床分型广泛,可根据受累部位粗略分为中枢神经型布鲁菌病、周围神经型布鲁菌病和混合受累型布鲁菌病。据本共识系统评价估计,脑膜炎(伴或不伴脑炎)是神经型布鲁菌病最常见的临床分型,约占患者总数的 70%,其次为周围神经病变、颅神经病变、脊髓病变、脑血管病、中枢神经系统脓肿和脱髓鞘病。孤立性精神行为障碍、单纯颅高压、帕金森综合征及神经型尿崩症等罕见表现也偶有报道^[27-29]。神经型布鲁菌病常见临床分型及其典型症状如下所述。

布鲁菌性脑膜炎通常表现出发热、头痛、恶心呕吐和颈部僵硬等症状,合并脑炎时常出现意识状态改变和各种局灶性神经功能障碍;也可伴有颅神



经病变,以前庭蜗神经最常受累,其次为外展神经和面神经,常表现为听力下降、视物重影及周围性面瘫^[18, 30]。布鲁菌性周围神经病则多因累及神经根而出现腱反射消失,远端感觉异常、四肢无力及根性疼痛等症状^[31-32]。布鲁菌性脊髓病变包括横贯性脊髓炎、脊髓蛛网膜炎、脊髓梗死及髓内脓肿等多种形式,常以背痛、共济失调、四肢瘫痪或截瘫、括约肌障碍及脊髓型感觉异常等为主要表现^[33-34]。布鲁菌性脑血管病包括脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血及静脉血栓形成等,以脑梗死最为常见^[34-36]。布鲁菌性中枢神经系统脓肿相对少见,神经系统表现主要取决于病灶的解剖位置,极难与结核性及梅毒性脓肿相区分^[37]。布鲁菌性脱髓鞘病的报道也不多,最常见的形式为类多发性硬化症或类急性播散性脑脊髓炎^[38]。此外,由于布鲁菌可引起菌血症并侵犯全身各器官,尤其容易累及肝、脾、淋巴结、骨关节及泌尿生殖器官等部位,所以各类型神经型布鲁菌病都可同时伴有乏力、多汗、肌痛、体重减轻、食欲不振、关节疼痛及腹痛等其他系统损害的症状^[39-40]。

(三)临床问题3:神经型布鲁菌病患者的常规脑脊液检查结果如何?

推荐意见4:多数神经型布鲁菌病患者脑脊液检查可见淋巴细胞增多,蛋白质升高,葡萄糖水平正常或降低,少数患者脑脊液检查可无异常。(1C)

推荐说明:

神经型布鲁菌病患者的常规脑脊液检查结果不具有特异性,与结核性、梅毒性及病毒性神经系统感染的检查结果十分相似^[41-42]。大多数患者脑脊液外观清亮透明,白细胞轻中度升高以淋巴细胞为主,蛋白含量轻中度升高,葡萄糖含量、脑脊液/血清葡萄糖比值及氯化物含量可正常或轻度降低,目前没有证据表明不同临床表型的患者脑脊液检查结果存在差异^[39]。一项荟萃分析结果表明,神

经型布鲁菌病患者脑脊液淋巴细胞、蛋白及葡萄糖水平的异常率可分别达93%、92%和62%^[39]。此外多篇文献报道,神经型布鲁菌病患者脑脊液腺苷脱氨酶水平和24 h鞘内免疫球蛋白合成率升高,部分患者寡克隆区带阳性,但均不具有鉴别诊断意义的划界值^[43-44]。

(四)临床问题4:可疑神经型布鲁菌病患者是否应行血液布鲁菌免疫学检测?

推荐意见5:推荐可疑神经型布鲁菌病患者行血液布鲁菌免疫学检测。(1D)

推荐说明:

血液免疫学检测操作简便且创伤性小,是布鲁菌病诊断及病情监测最常用的方法,可以粗略分为两类:操作简单、价格便宜且灵敏度较高的初筛试验,主要用于早期筛查患病可能性;操作相对复杂、价格相对昂贵但特异性较高的确证试验,主要用于疾病的确定诊断^[2]。根据国家卫生健康委员会2023年制订的《布鲁菌病诊疗方案》,推荐我国临床实施的免疫学初筛试验包括虎红平板凝集试验、胶体金免疫层析试验及酶联免疫吸附试验,确证试验包括试管凝集试验、补体结合试验和抗人免疫球蛋白白试验^[45]。本共识系统评价结果表明,按照布鲁菌病诊断标准划界,血液免疫学初筛试验及确证试验在神经型布鲁菌病患者中的汇总阳性率均可达95%左右,可用于神经型布鲁菌病的筛查^[31, 46]。临床医师可根据可及性选择适合的血液免疫学检测,并在任一检测结果符合布鲁菌病临床诊断或确定诊断标准时高度怀疑神经型布鲁菌病的可能,诊断标准详见表2。

(五)临床问题5:可疑神经型布鲁菌病患者应行哪些脑脊液病原学及免疫学检测?

推荐意见6:推荐可疑神经型布鲁菌病患者行脑脊液布鲁菌培养等病原学检测,有条件时行脑脊液宏基因组学第二代测序以协助诊断和鉴别诊

表2 神经型布鲁菌病血液和脑脊液免疫学检测诊断标准^[45]

类型	免疫学检测	血液诊断标准 ^a	脑脊液诊断标准
初筛试验	虎红平板凝集试验	阳性	阳性
	胶体金免疫层析试验	阳性	
	酶联免疫吸附试验	阳性	
确证试验	试管凝集试验	滴度 1:100++及以上,或病程持续1年以上仍有临床症状者且滴度 1:50++及以上	阳性(抗人免疫球蛋白白试验抗体滴度<1:8时应慎重)
	补体结合试验	滴度 1:10++及以上	
	抗人免疫球蛋白白试验	滴度 1:400++及以上	

注:^a血液诊断标准参照国家卫生健康委员会发布的布鲁菌病诊断标准(2023年版)



断。(1D)

推荐意见 7: 推荐可疑神经型布鲁菌病患者行脑脊液布鲁菌免疫学检测, 建议有条件时优先选择 IgG 酶联免疫吸附试验及抗人免疫球蛋白试验。(1C)

推荐说明:

脑脊液中检测出布鲁菌是确诊神经型布鲁菌病的金标准, 主要的病原学检测方法包括细菌培养, 聚合酶链式反应检测和宏基因组学第二代测序。布鲁菌生长缓慢, 传统脑脊液培养方法检测通常需要 1~2 周, 而近年来改良的自动化脑脊液培养方法可在 4~7 d 内分离出布鲁菌, 且检测阳性率更高, 结合药物敏感性检测对指导抗生素选择具有重要意义^[47-48]。此外, 血液、骨髓、乳汁、尿液及子宫分泌物等均可以进行布鲁菌培养, 以骨髓培养的阳性率最高, 疾病急性期为著^[49-50]。本共识系统评价结果表明, 神经型布鲁菌病患者脑脊液培养的汇总阳性率约为 15% (95%CI: 11%~20%), 可能略低于血液培养的汇总阳性率 (21%, 95%CI: 16%~26%)^[31]。出现神经系统症状的患者, 在任何系统检测出布鲁菌病原体, 均应考虑神经型布鲁菌病的可能性^[51-52]。

脑脊液聚合酶链式反应和宏基因组学第二代测序技术被认为是更具有前途的病原学检测方法, 在部分研究中展现出了较高的布鲁菌检出率^[53-54]。应用这两种方法诊断神经型布鲁菌病患者的报道十分少见, 且异质性较高, 可能存在发表偏倚, 所以其诊断效能目前尚不明确^[55-56]。但考虑到脑脊液宏基因组学第二代测序技术已被广泛应用于结核性脑膜炎, 神经梅毒及病毒性脑炎等各种中枢神经系统感染性疾病的诊断中, 具有无偏倚检测广谱病原体的优势, 本共识仍推荐可疑神经型布鲁菌病患者有条件时尽早完善该检测以协助诊断和鉴别诊断^[57-59]。

由于神经型布鲁菌病患者脑脊液病原学检测的阳性率有限, 脑脊液免疫学检测结果通常被认为是该病确定诊断的重要标准。本共识系统评价结果表明, 虎红平板凝集试验和试管凝集试验在神经型布鲁菌病患者脑脊液中的汇总阳性率 (58%, 95%CI: 31%~82%; 75%, 95%CI: 59%~88%) 明显较在血液中低 (94%, 95%CI: 85%~100%; 95%, 95%CI: 89%~99%), 而抗人免疫球蛋白试验在患者脑脊液中的汇总阳性率 (93%, 95%CI: 86%~98%) 则基本与其在血液中持平, 显著高于其他免

疫学检测^[23, 55]。目前仅有 5 项研究报道了相关免疫学检测在神经型布鲁菌病患者脑脊液中的诊断效能^[30, 60-63]。据有限数据分析, IgG 酶联免疫吸附试验及抗人免疫球蛋白试验的汇总灵敏度 (100%, 95%CI: 94%~100%; 96%, 95%CI: 87%~100%) 优于其他试验, 汇总特异度分别可达 100% (95%CI: 97%~100%) 及 82% (95%CI: 72%~89%), 是诊断神经型布鲁菌病的首选脑脊液免疫学检测方法。需要注意的是, 虽然目前普遍认为脑脊液中存在任何滴度的布鲁菌抗体均可被视为神经型布鲁菌病的诊断依据, 但由于外周产生的布鲁菌抗体可能透过受损的血脑屏障少量进入到脑脊液中, 既往文献对于脑脊液抗人免疫球蛋白试验低滴度阳性结果 (< 1:8) 是否能诊断神经型布鲁菌病存在争议^[60]。目前共有两项研究同时检测了神经型布鲁菌病和非神经型布鲁菌病患者脑脊液抗人免疫球蛋白试验的抗体滴度, 以 $\geq 1:8$ 为划界值诊断神经型布鲁菌病的汇总灵敏度和汇总特异度分别为 94% (95%CI: 84%~99%) 和 97% (95%CI: 90%~99%)^[60, 62]。

(六) 临床问题 6: 可疑神经型布鲁菌病患者应行何种检查辅助诊断?

推荐意见 8: 推荐可疑神经型布鲁菌病患者尽早完成临床症状相关部位的 MRI 检查, 推荐有脑膜及神经根受累表现的患者行增强 MRI 检查。(1C)

推荐意见 9: 推荐有周围神经受累表现或视听觉障碍的患者尽早行神经电生理检查。(1D)

推荐说明:

可疑神经型布鲁菌病患者应根据其临床表现及体征针对性选择相应的辅助检查。影像学检查在神经型布鲁菌病诊断中发挥了重要作用, 其不但能提示脑和脊髓的实质病变, MRI 增强检查还能显示出软脑膜和神经根的炎性强化。神经型布鲁菌病的影像学表现主要可分为 4 种类型: 正常表现、炎性改变、白质病变和血管损伤病变^[64]。

炎性改变既可以是以软脑膜强化为主的弥漫性炎症表现, 也可以是包括脑/脊髓炎、神经根强化、肉芽肿及脓肿形成在内的局灶性炎症表现。经过充分治疗, 这些影像学炎性改变可能会随着患者临床症状的恢复而消失^[64]。白质病变在 MRI-T₂ 加权影像上表现为高强度信号, 可能与多发性硬化症、急性播散性脑脊髓炎及莱姆病的影像学表现十分类似^[65-66]。主要包括三种模式: 影响弓状纤维区域的弥漫性白质病变, 不影响弓状纤维区域的脑室



周围白质病变,以及局灶性脱髓鞘表现。这些白质变化的性质和原因尚不清楚,即使在治疗后临床痊愈的患者中也可能没有明显改善,被认为与中枢神经系统对布鲁菌感染的免疫反应有关^[38]。血管损伤病变的常见表现是由小血管或静脉系统炎症导致的腔隙性梗死、小出血或静脉血栓形成,磁共振血管成像或 CT 血管造影检查可见弥漫性血管炎^[47]。此外,也可能出现由细菌性动脉瘤破裂或细菌性栓塞引起的出血/缺血性梗死^[47]。

神经电生理检查能发现布鲁菌病患者临床及亚临床的周围神经损害,对诊断神经型布鲁菌病具有重要价值。多篇电生理研究发现,周围神经型布鲁菌病患者常同时存在髓鞘和轴索损害,且相比于运动神经,感觉神经受累时间更早,受累程度更高^[26, 67-68]。对于出现听力及视觉障碍的患者,脑干诱发电位检查还能探测视听觉传导通路上的外周及中枢神经系统功能,帮助识别受累部位^[69-70]。

(七)临床问题 7:可疑神经型布鲁菌病患者应如何与其他疾病鉴别诊断?

推荐意见 10:建议可疑神经型布鲁菌病患者根据其临床分型完善相应检查并进行鉴别诊断。(2D)

推荐说明:

据本共识系统评价估计,我国临床中 85% 以上的神经型布鲁菌病患者都表现为脑膜炎型或周围神经病变型,应根据其临床分型完善相应检查并进行鉴别诊断。布鲁菌性脑膜炎患者与病毒、结核分枝杆菌、梅毒螺旋体及各种真菌感染性脑膜炎患者的临床表现十分相似,主要依靠相应的特异性病原学及免疫学检测鉴别诊断。此外,不同疾病的临床特征也可作为鉴别诊断的依据,如病毒性感染通常

病程较短且具有自限性,结核分枝杆菌感染常能在胸部 X 线或 CT 检查中发现阳性结果,梅毒螺旋体感染常有明确的性传播途径和既往病史,而真菌感染多有明确感染病灶及免疫抑制病史^[26, 42, 71]。布鲁菌性周围神经病则常需要与糖尿病、中毒及自身免疫等所致的周围神经病相鉴别,应尽早完善血糖、毒物、神经节苷脂及脱髓鞘抗体等检测^[72]。神经型布鲁菌病的常见鉴别诊断及诊断依据详见表 3。对于临床中少见的神经型布鲁菌病分型,也应根据其特征进行相应鉴别诊断。如脊髓病变患者应与视神经脊髓炎谱系病、硬脊膜动静脉瘘及脊髓痨等相鉴别,脑血管病患者应与动脉粥样硬化性脑梗死及结核性血管炎等相鉴别,脑脓肿患者应与其他细菌性脑脓肿、脑囊虫病及脑肿瘤等相鉴别,中枢神经系统脱髓鞘患者应与多发性硬化症及亚急性播散性脑脊髓炎相鉴别。

(八)临床问题 8:神经型布鲁菌病患者应如何治疗?

推荐意见 11:推荐成年神经型布鲁菌病患者首选头孢曲松、多西环素及利福平联合治疗,治疗时长应根据患者症状和脑脊液检查结果个体化制订。(1C)

推荐说明:

布鲁菌主要在细胞内生存繁殖,再加上血脑屏障的作用导致抗生素不易进入中枢神经系统,所以神经型布鲁菌病很难根治且容易复发,目前国内外治疗方案多以联合应用对细胞和中枢神经系统高渗透作用的抗生素为主^[40]。四环素类、利福霉素类、氟喹诺酮类、磺胺类、氨基糖苷类及三代头孢菌素类药物均有被使用的报道^[51]。头孢曲松是一种能有效透过血脑屏障的广谱抗生素,在未经明确诊

表 3 神经型布鲁菌病的常见鉴别诊断及诊断依据^[26, 42, 71]

鉴别诊断	临床特征	鉴别诊断试验
布鲁菌性脑膜炎		
病毒性脑膜炎	急性起病,常伴病毒感染症状,病程具有自限性	血白细胞计数及分类检验、脑脊液病原学检测、头颅 MRI 及脑电图
结核性脑膜炎	亚急性或慢性起病,可伴午后低热、夜间盗汗及体重减轻等结核中毒症状	胸部 CT, 血液 γ -干扰素释放试验,脑脊液及痰液等病原学检测
神经梅毒	慢性疾病,特殊个人生活史或先天梅毒感染史,可出现阿-罗瞳孔	血和脑脊液梅毒试验
真菌性脑膜炎	亚急性或慢性疾病,常有免疫抑制病史	脑脊液病原学及免疫学检测
布鲁菌性周围神经病		
糖尿病周围神经病	慢性疾病,有糖尿病病史	血糖、糖化血红蛋白及糖耐量试验
中毒性周围神经病	有毒物接触史	毒物筛查(血、尿或毛发)
免疫相关性周围神经病	可有前驱感染或疫苗接种病史	血和脑脊液神经节苷脂抗体及脱髓鞘疾病相关抗体



断的中枢神经系统细菌感染性疾病中作为经验性治疗的首选用药,已被多项研究证实为对体内外布鲁菌最有效的头孢类抗生素^[73-74]。多西环素、利福平和复方磺胺甲噁唑则分别因较长的半衰期、较低的最小抑菌浓度和较高的中枢神经系统渗透性而比其他抗生素更广泛用于神经型布鲁菌病的治疗^[75-76]。此外,左氧氟沙星(400 mg/次,1次/d,静脉滴注)常作为对头孢菌素过敏患者的替代用药^[26]。对复方磺胺甲噁唑过敏或不能耐受不良反应的患者,则通常会改用环丙沙星(750 mg/次,2次/d,口服)^[77]。链霉素曾经也作为神经型布鲁菌病的首选抗生素被广泛应用,然而考虑到其血脑屏障通透性有限且具有耳毒性,现已逐渐被其他抗生素替代^[78]。另有少量报道称阿米卡星(7.5~10.0 mg·kg⁻¹·次⁻¹,最高 800 mg,1次/d,静脉滴注)和米诺环素(首次剂量 200 mg,后续 100 mg/次,每 12 小时或 24 小时 1 次,口服)治疗神经型布鲁菌病患者效果显著^[79-80]。

目前我国治疗成人布鲁菌性脑膜炎及脑膜脑炎的一线治疗方案是头孢曲松(4 g/次,1次/d,静脉滴注,1个月)+多西环素(100 mg/次,2次/d,口服,4~6个月)+利福平(10 mg·kg⁻¹·次⁻¹,最高 900 mg/次,1次/d,口服,4~6个月)^[45]。头孢曲松过敏或一线治疗效果不佳的患者,可考虑改用二线治疗方案,多西环素(100 mg/次,2次/d,口服,4~6个月)+利福平(10 mg·kg⁻¹·次⁻¹,最高 900 mg/次,1次/d,口服,4~6个月)+复方磺胺甲噁唑(960 mg/次,2次/d,口服,4~6个月)^[45]。上述治疗方案均经多项回顾性研究及病例系列研究证实,根据患者用药反应调整治疗时长后,对多数患者治疗效果良好^[60, 81]。一项纳入了 448 例神经型布鲁菌病患者的荟萃分析结果表明,上述基于头孢曲松静脉注射的一线治疗方案比全口服药物的二线治疗方案用药周期更短,治疗效果更佳^[39]。对于儿童及妊娠期患者,通常用复方磺胺甲噁唑或头孢曲松替代多西环素以避免出现严重不良反应^[82]。对于妊娠超过 36 周的患者,也应避免使用复方磺胺甲噁唑以降低产生新生儿核黄疸的风险。此外,尽管缺乏确定性研究证据,但短期小剂量糖皮质激素被认为能有效降低患者后遗症的发生率,广泛应用于以蛛网膜炎、颅神经受累、脊髓病、脱髓鞘病、顽固性高颅压和视乳头水肿为表现的神经型布鲁菌病患者中^[83-85]。目前已报道多例出现严重炎症反应的患者在加用糖皮质激素后临床症状得到显著

改善^[86-87]。

各项国内外研究普遍认为抗生素治疗疗程并无明确时间限定,应持续至患者临床表现消失,且脑脊液细胞学及生化检查结果恢复正常为止(布鲁菌免疫学检查可能持续阳性)^[60]。典型的急性布鲁菌性脑膜炎患者通常至少需要治疗 6 周,更复杂的临床表现形式可能需要延长治疗时间至 1 年左右。虽然目前尚缺乏充足的研究证据表明上述治疗方案可有效治疗其他类型的神经型布鲁菌病,但已有多例成功治疗布鲁菌性脑血管病、周围神经病及中枢神经系统脱髓鞘疾病的报道^[35, 88]。在新的研究证据出现之前,本共识建议将上述治疗方案沿用至所有类型的神经型布鲁菌病中。

(九)临床问题 9:神经型布鲁菌病临床表型对预后的影响?

推荐意见 12: 神经型布鲁菌病的临床表型是影响患者预后的关键因素,布鲁菌性脑膜炎患者通常预后良好(1B)。

推荐说明:

神经型布鲁菌病的预后很大程度上取决于其临床表型。在本共识系统评价纳入的 290 例布鲁菌性脑膜炎(伴或不伴脑炎)患者中,完全治愈人数可达 98% 左右,明显优于其他临床表型的患者^[23]。从既往病例数量有限的报道中发现,虽然神经型布鲁菌病的病死率并不高,但约 1/5 的周围神经病患者会遗留感觉或运动障碍,约 1/2 的脊髓炎或血管疾病患者会遗留肢体瘫痪,接近 90% 的中枢神经系统脱髓鞘患者会出现不同程度的永久性功能损害^[34, 89]。运动系统症状和听力减退是神经型布鲁菌病最常见的长期后遗症,此外还可能遗留尿便障碍、视力下降、认知障碍、肢体麻木及精神异常等症状,早期适当抗生素的联合应用和足够的治疗持续时间可能减少后遗症的出现和疾病的复发^[34]。在抗生素治疗期间,应注意定期监测患者血常规、肝功能及肾功能等指标,以避免可能出现的药物不良反应^[25]。在停用抗生素后,为避免疾病复发通常建议每 3 个月随访 1 次,至少持续 2 年^[26]。

三、神经型布鲁菌病的诊断标准和诊治流程

根据上述推荐意见及专家讨论结果,制订神经型布鲁菌病的诊断标准和诊治流程,见表 4 和图 1。

四、未来研究方向

神经型布鲁菌病治疗相关研究具有广阔前景和临床价值。目前用于治疗神经型布鲁菌病的抗生素选择多样,治疗持续时间尚无共识,且缺少对



表 4 神经型布鲁菌病诊断标准

诊断分级	诊断标准
可疑病例	有明确家畜或畜产品密切接触史, 畜牧区生活史或旅游史等相关流行病学史, 并出现神经系统症状的患者
临床诊断病例	在除外其他神经系统疾病的情况下, 满足以下三项标准之一: (1) 有神经系统症状的患者血液虎红平板凝集试验、胶体金免疫层析试验及酶联免疫吸附试验任意一项阳性, 针对神经型布鲁菌病的抗生素治疗后病情改善 (2) 有神经系统症状的患者血液布鲁菌病原学、试管凝集试验、补体结合试验及抗人免疫球蛋白试验中任意一项阳性 (3) 已明确诊断布鲁菌病的患者, 满足以下条件之一: ①存在提示神经型布鲁菌病的神经系统症状和体征; ②脑脊液淋巴细胞增多、蛋白质增加且葡萄糖水平降低; ③MRI 或 CT 等检查提示符合神经型布鲁菌病的异常表现
确定诊断病例	可疑病例或临床诊断病例的脑脊液中检测出布鲁菌病原体(和/或)抗布鲁菌抗体

注: “布鲁菌病确定诊断标准参照中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的布鲁菌病诊疗方案(2023 年版): 有发热、乏力、多汗、肌肉和关节疼痛等临床表现, 伴或不伴肝、脾、淋巴结和睾丸肿大, 且有家畜或畜产品、布鲁菌培养物等密切接触史, 或布病流行区生活史等相关流行病学史的患者, 病原学或免疫学确证试验中任意一项阳性。病原学检测阳性: 细菌培养, 聚合酶链式反应检测或宏基因组学第二代测序发现布鲁菌; 免疫学确证试验阳性: (1) 试管凝集试验滴度为 1:100++ 及以上, 或病程持续 1 年以上仍有临床症状者且滴度为 1:50++ 及以上; (2) 补体结合试验滴度为 1:10++ 及以上; (3) 抗人免疫球蛋白试验滴度为 1:400++ 及以上

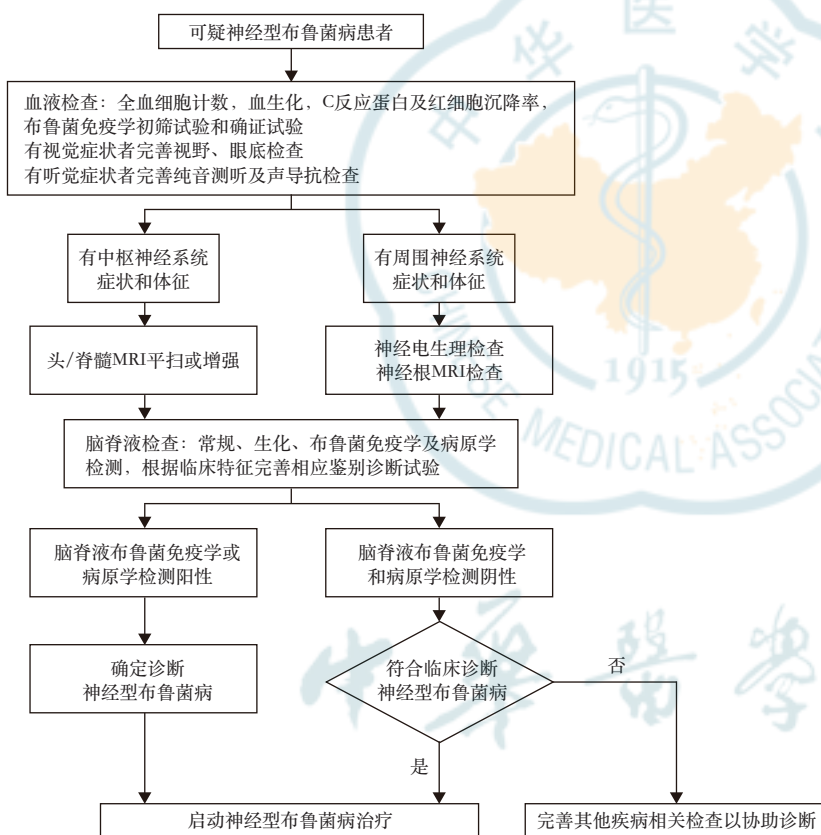


图 1 神经型布鲁菌病诊治流程图

于不同临床表型患者的针对性治疗方案。糖皮质激素治疗是否能有效改善神经型布鲁菌病患者的预后也尚不明确, 大样本量的回顾性或者前瞻性研究结果将在临床治疗中起到重要指导作用。此外, 脑脊液的免疫学和病原学检测在神经型布鲁菌病中的诊断效能尚待进一步研究。虽然各种免疫学检测在布鲁菌病患者血液中的诊断效能已得到广泛验证, 但其在神经型布鲁菌病患者脑脊液中的诊断效能及最佳界值尚不清楚。同时, 脑脊液宏基因

组学二代测序具有广谱病原体检测优势, 已在少数病例中显示出与免疫学检测相当的敏感性, 进一步的诊断性研究对于验证其临床推广价值至关重要。

本共识部分推荐意见级别因受到整体证据质量的限制而较低, 临床医师在实践中应根据具体情况在本共识的基础上制定个性化方案。由于医疗资源限制, 本共识中推荐的某些检验检查可能在部分地区不具备可实施性。临床医师应根据实际情况在本共识的基础上推行适合当地实践的方案。本共识是基于文献和专家的意见制订, 不具有法律效力, 其内容也将随着医学证据的演进而不断更新, 实施时应结合临床具体情况综合考虑。

共识制定工作组名单:

执笔者: 崔玥(首都医科大学宣武医院神经内科); 叶红(首都医科大学宣武医院神经内科);

张婧(首都医科大学宣武医院神经内科)

指导委员会主席: 武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科); 韩利军(长春市传染病医院结脑中心)

指导委员会(按姓氏汉语拼音排序): 高岩(复旦大学附属华山医院感染科, 国家传染病医学中心); 关鸿志(中国医学科学院北京协和医院神经内科); 彭福华(中山大学附属第三医院神经内科); 杨昆(首都医科大学宣武医院循证医学中心); 张家堂(解放军总医院第一医学中心神经内科); 张立群(广州国家实验室检测与诊疗技术研部)

秘书组: 崔玥(首都医科大学宣武医院神经内科); 李欢(长



长春市传染病医院结脑中心);冯雪丹(北京丰台右安门医院神经内科);叶红(首都医科大学宣武医院神经内科);张婧(首都医科大学宣武医院神经内科)

推荐意见共识组(按姓氏汉语拼音排序):卜晖(河北医科大学第二医院神经内科);曹敬荣(首都医科大学宣武医院检验科);陈浩(徐州医科大学附属医院);陈莉(首都医科大学宣武医院病理科);陈卫碧(首都医科大学宣武医院神经内科);陈颜强(河北省胸科医院神经内科);杜芳(空军军医大学第一附属医院神经内科);范思远(中国医学科学院北京协和医院神经科);冯国栋(复旦大学附属中山医院神经内科);韩文革(潍坊市第二人民医院结核内科);黄麦玲(首都医科大学附属北京胸科医院结核内科);李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院神经内科);刘凤春(首都医科大学宣武医院神经内科护理);刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科);刘玉峰(山东省公共卫生中心青岛分中心);刘袁媛(复旦大学附属华山医院感染科);梅早仙(天津大学天津医院呼吸内科);彭劼(南方医科大学南方医院感染内科);齐志刚(首都医科大学宣武医院放射与核医学科);王雪(首都医科大学宣武医院医学信息研究室);王亚明(首都医科大学宣武医院神经外科);王振海(宁夏医科大学总医院神经内科);袁保东(武汉市肺科医院结核科);张齐龙(江西省胸科医院神经内科);甄瑾(内蒙古自治区人民医院神经内科);郑立恒(北京胸科医院检验科);庄伟(首都医科大学宣武医院药理学);两名神经型布鲁菌病患者

证据评价组(按姓氏汉语拼音排序):蔡文姬(长春市传染病医院结脑中心);陈亚南(河北大学附属医院神经内科);高冉(首都医科大学宣武医院神经内科);何红彦(河北省胸科医院神经内科);李静雅(应急总医院神经内科);李军杰(首都医科大学宣武医院神经内科);李倩(甘肃省庆阳市第二人民医院神经内科);莫希超(南方医科大学南方医院感染内科);秦桂香(长春市传染病医院结脑中心);王冬欣(石家庄市人民医院神经内科);王霏(酒泉市人民医院神经内科);王文娇(首都医科大学宣武医院医学信息研究室);王震(首都医科大学宣武医院神经内科);魏宇魁(首都医科大学宣武医院神经外科);杨菊英(贵阳市第二人民医院神经内科);张燕(宁夏医科大学总医院心脑血管病医院神经内科);张玉婧(北京丰台右安门医院神经内科);赵文栋(新乡医学院第一附属医院神经内科)

外审组(按姓氏汉语拼音排序):何俊瑛(河北医科大学第二医院神经内科);王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科);赵钢(西北大学第一医院神经内科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 以下人员为本共识推荐意见及说明的形成提供了建议,按姓名首字拼音排序:崔立成(开封肺科医院);傅爱(长沙市中心医院);韩骏锋(天津大学海河医院);胡清亮(重庆市公共卫生医疗救治中心);黄富礼(西南医科大学附属医院);李福建(河北省保定市人民医院);李玮(河南省人民医院);李秀(成都市公共卫生临床医疗中心);李志强(河北省沧州市第三医院);吕艳(山东省公共卫生临床中心);宋春华(呼伦贝尔市传染病医院);孙红(安徽省胸科医

院);王光明(浙江省宁波市第二医院);吴庆国(广西壮族自治区胸科医院);武艳霞(郑州市第六人民医院);杨变转(联勤保障部队第九八五医院);叶琳(江西省胸科医院);尤英霞(郑州市第六人民医院);张凡(呼伦贝尔市传染病医院);赵承杰(浙江金华广福肿瘤医院);赵雪瑶(长春市传染病医院);郑丽华(吉林省结核病医院);郑淑兰(河南省胸科医院);朱琦(武汉市肺科医院);宗兆婧(遵义医科大学附属医院)

参 考 文 献

- [1] 张晶,王占黎,李星男,等.人类布鲁氏菌病流行病学研究进展[J].中国感染控制杂志,2023,22(2):239-243. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20232094.
- [2] 《中华传染病杂志》编辑委员会.布鲁菌病诊疗专家共识[J].中华传染病杂志,2017,35(12):705-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.12.001.
- [3] Bouza E, García de la Torre M, Parras F, et al. Brucellar meningitis[J]. Rev Infect Dis, 1987, 9(4): 810-822. DOI: 10.1093/clinids/9.4.810.
- [4] 林怡如,王波,丁国锋.神经型布鲁菌病的研究进展[J].国际医药卫生导报,2023,29(2):166-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2023.02.005.
- [5] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd edit. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [6] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J].中华医学杂志,2022,102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [7] 王小钦,王吉耀.循证临床实践指南的制定与实施[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [8] Brouwers MC, Florez ID, McNair SA, et al. Clinical practice guidelines: tools to support high quality patient care[J]. Semin Nucl Med, 2019, 49(2): 145-152. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2018.11.001.
- [9] 杨楠,赵巍,潘旸,等.针对临床实践指南科学性、透明性和适用性的评级工具研发[J].中华医学杂志,2022,102(30):2329-2337. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220219-00340.
- [10] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [11] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- [12] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [13] Wells GA, Wells G, Shea B, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis[EB/OL].[2018-04-27].https://api.semanticscholar.org/CorpusID:79550924.
- [14] Owens DK, Lohr KN, Atkins D, et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions--agency for healthcare research and quality and the effective health-care program[J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(5):513-523. DOI:



- 10.1016/j.jclinepi.2009.03.009.
- [15] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
 - [16] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
 - [17] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive[J]. *BMJ*, 2008, 337:a744. DOI: 10.1136/bmj.a744.
 - [18] 王小波, 冼冬炼, 蔡业峰. 布鲁杆菌病合并脑膜炎的临床特点及诊治分析[J]. *中国地方病防治杂志*, 2018, 33(5): 556-557.
 - [19] Demiraslan H, Metan G, Mese EA, et al. Neurobrucellosis: an evaluation of a rare presentation of brucellosis from a tertiary care centre in Central Anatolia, Turkey[J]. *Trop Doct*, 2009, 39(4):233-235. DOI: 10.1258/td.2009.080430.
 - [20] Calik M, Iscan A, Gul M, et al. Severe neurobrucellosis in a young infant[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(7): 1046-1048. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.041.
 - [21] Tikare NV, Mantur BG, Bidari LH. Brucellar meningitis in an infant--evidence for human breast milk transmission [J]. *J Trop Pediatr*, 2008, 54(4): 272-274. DOI: 10.1093/tropej/fmn017.
 - [22] Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella*-a systematic review[J]. *Trop Med Int Health*, 2017, 22(5): 539-546. DOI: 10.1111/tmi.12856.
 - [23] 张梅杰, 孙素真, 刘战东. 河北地区小儿布鲁杆菌性脑膜炎的流行病学分析[J]. *中国地方病防治杂志*, 2016, 31(1): 56-57.
 - [24] 马元元, 马晓娟, 刘爱翠, 等. 神经型布鲁氏杆菌病临床分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2016, 38(5): 391-394. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2016.05.0391.
 - [25] 刘磊. 布氏杆菌病合并脑膜炎 27 例临床分析[J]. *中外健康文摘*, 2012, 09(24): 102-103. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5085.2012.24.088.
 - [26] Zhao S, Cheng Y, Liao Y, et al. Treatment efficacy and risk factors of neurobrucellosis[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1005-1012. DOI: 10.12659/msm.897947.
 - [27] Molins A, Montalbán J, Codina A. Parkinsonism in neurobrucellosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987, 50(12):1707-1708. DOI: 10.1136/jnnp.50.12.1707-a.
 - [28] Yilmaz S, Serdaroglu G, Gokben S, et al. A case of neurobrucellosis presenting with isolated intracranial hypertension[J]. *J Child Neurol*, 2011, 26(10):1316-1318. DOI: 10.1177/0883073811402205.
 - [29] Sturniolo G, Mondello P, Bruno S, et al. Neurobrucellosis associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with resultant diabetes insipidus and hypothyroidism[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(10): 3806-3809. DOI: 10.1128/JCM.00721-10.
 - [30] Mousa AR, Koshy TS, Araj GF, et al. *Brucella* meningitis: presentation, diagnosis and treatment--a prospective study of ten cases[J]. *Q J Med*, 1986, 60(233):873-885.
 - [31] Shakir RA, Al-Din AS, Araj GF, et al. Clinical categories of neurobrucellosis. A report on 19 cases[J]. *Brain*, 1987, 110 (Pt 1):213-223. DOI: 10.1093/brain/110.1.213.
 - [32] Ertem GT, Kutlu G, Hatipoglu ÇA, et al. A rare presentation of brucellosis: polyradiculopathy and peripheral neuritis [J]. *Turk J Med Sci*, 2012, 42(2): 359-364. DOI: 10.3906/sag-1007-969.
 - [33] 张宇, 于占水, 程大伟, 等. 急性布鲁氏菌病并发中枢神经损害患者临床特征分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2019, 35(3): 281-283. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.014.
 - [34] Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, et al. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region[J]. *Braz J Infect Dis*, 2011, 15(1): 52-59. DOI: 10.1016/S1413-8670(11)70140-4.
 - [35] 廖雅丽, 赵世刚, 张哲林. 32 例神经型布氏杆菌病(中枢型)的临床特点及影像学研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(03): 284-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.03.013.
 - [36] İnan Sarıkaya R, Kardeşahin Ö, Çoban MK. A case report on subarachnoid hemorrhage secondary to neurobrucellosis in a patient with cerebral aneurysm[J]. *Mikrobiyol Bul*, 2023, 57(3):481-489. DOI: 10.5578/mb.20239940.
 - [37] 钱芳, 高学松, 郭嘉祯, 等. 神经型布鲁菌病的临床特点及诊治分析[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(1): 41-45. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.01.009.
 - [38] al Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, et al. Neurobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis, and outcome[J]. *Neurology*, 1989, 39(4):498-501. DOI: 10.1212/wnl.39.4.498.
 - [39] Tajerian A, Sofian M, Zarinfar N, et al. Manifestations, complications, and treatment of neurobrucellosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Neurosci*, 2024, 134(3):256-266. DOI: 10.1080/00207454.2022.2100776.
 - [40] Soares CN, da Silva M, Lima MA. Neurobrucellosis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2023, 36(3): 192-197. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000920.
 - [41] Davis LE, Rastogi KR, Lambert LC, et al. Tuberculous meningitis in the southwest United States: a community-based study[J]. *Neurology*, 1993, 43(9): 1775-1778. DOI: 10.1212/wnl.43.9.1775.
 - [42] Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(4): 448-455. DOI: 10.1055/s-0039-1688942.
 - [43] Jiao LD, Chu CB, Kumar CJ, et al. Clinical and laboratory findings of nonacute neurobrucellosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(13): 1831-1833. DOI: 10.4103/0366-6999.159362.
 - [44] Abduljabbar MS. Adenosine deaminase concentration in cerebrospinal fluid during brucella meningitis[J]. *J Infect*, 1994, 29(1): 41-44. DOI: 10.1016/s0163-4453(94) 95033-4.
 - [45] 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)[J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(5): 661-664. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245429.
 - [46] Dreshaj S, Shala N, Dreshaj G, et al. Clinical manifestations in 82 neurobrucellosis patients from Kosovo[J]. *Mater Sociomed*, 2016, 28(6): 408-411. DOI: 10.5455/msm.2016.28.408-411.
 - [47] Erdem H, Senbayrak S, Meriç K, et al. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study [J]. *Infection*, 2016, 44(5): 623-631. DOI: 10.1007/s15010-016-0901-3.
 - [48] 矫黎东, 王宪玲, 袁泉, 等. 神经型布氏杆菌病 6 例临床分析[J]. *北京医学*, 2015, 37(5): 412-414. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.5.003.



- [49] 王丹, 赵世刚. 神经型布氏杆菌病的研究进展与分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 33(10): 927-932. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2017.10.016.
- [50] Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1 028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(6): e469-e478. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.06.031.
- [51] Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007, 5(6): 983-990. DOI: 10.1586/14787210.5.6.983.
- [52] Conkar S, Kosker M, Cevik S, et al. Association of brucellosis with renal tubular and glomerular damage in children in Turkey[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(2): 284-289. DOI: 10.4103/1319-2442.229288.
- [53] Fan S, Ren H, Wei Y, et al. Next-generation sequencing of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurobrucellosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 67: 20-24. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.11.028.
- [54] 叶红, 高冉, 张婧, 等. 脑脊液宏基因组学第二代测序在神经型布鲁菌病病原诊断试验中的比较研究[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(11): 1128-1133. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210320-00204.
- [55] Erdem H, Senbayrak S, Gencer S, et al. Tuberculous and brucellosis meningitis differential diagnosis[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2015, 13(2): 185-191. DOI: 10.1016/j.tmaid.2015.02.008.
- [56] 常李军, 李婷, 王秀丽, 等. 六例神经型布鲁菌病患者临床特点分析[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(1): 71-75. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20200512-00360.
- [57] Xiang ZB, Leng EL, Cao WF, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing for diagnosing tuberculous meningitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1223675. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1223675.
- [58] Pan X, Zhang Y, Chen G. The clinical utility of metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of central nervous system infectious diseases[J]. *Neurol Res*, 2023, 45(10): 919-925. DOI: 10.1080/01616412.2023.2247299.
- [59] Zhou X, Peng S, Song T, et al. Neurosyphilis with ocular involvement and normal magnetic resonance imaging results affirmed by metagenomic next-generation sequencing[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 985373. DOI: 10.3389/fcimb.2022.985373.
- [60] Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(10): 1407-1412. DOI: 10.1093/cid/cit072.
- [61] Araj GF, Lulu AR, Saadah MA, et al. Rapid diagnosis of central nervous system brucellosis by ELISA[J]. *J Neuroimmunol*, 1986, 12(3): 173-182. DOI: 10.1016/s0165-5728(86)80001-7.
- [62] Díaz R, Maraví-Poma E, Delgado G, et al. Rose Bengal plate agglutination and counterimmunoelectrophoresis tests on spinal fluid in the diagnosis of *Brucella* meningitis[J]. *J Clin Microbiol*, 1978, 7(2): 236-237. DOI: 10.1128/jcm.7.2.236-237.1978.
- [63] Araj GF, Lulu AR, Khateeb MI, et al. ELISA versus routine tests in the diagnosis of patients with systemic and neurobrucellosis[J]. *APMIS*, 1988, 96(2): 171-176.
- [64] Al-Sous MW, Bohllega S, Al-Kawi MZ, et al. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(3): 395-401.
- [65] Bussone G, La Mantia L, Grazzi L, et al. Neurobrucellosis mimicking multiple sclerosis: a case report[J]. *Eur Neurol*, 1989, 29(4): 238-240. DOI: 10.1159/000116419.
- [66] Karaoglan I, Akcali A, Ozkur A, et al. Neurobrucellosis mimicking demyelinating disorders[J]. *Ann Saudi Med*, 2008, 28(2): 148-149. DOI: 10.5144/0256-4947.2008.148.
- [67] 张哲林, 廖雅丽, 程焱, 等. 布鲁菌病合并周围神经系统损害的临床及神经电生理特点[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(2): 107-109. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.02.010.
- [68] 任彩云, 张哲林, 殷旭华, 等. 神经型布氏杆菌病周围神经损害的临床与电生理研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(5): 279-283. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2017.05.005.
- [69] Khuraibet AJ, Shakir RA, Trontelj JV, et al. Brainstem auditory evoked potential (BAEP) abnormalities in brucellosis[J]. *J Neurol Sci*, 1988, 87(2-3): 307-313. DOI: 10.1016/0022-510x(88)90255-9.
- [70] Ergun U, Ertem GT, Kutlu G, et al. Visual evoked potentials in neurobrucellosis[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2008, 13(4): 363-365.
- [71] 中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019 中国中枢神经系统结核诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(7): 400-408. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200606-00645.
- [72] Namiduru M, Karaoglan I, Yilmaz M. Guillain-Barré syndrome associated with acute neurobrucellosis[J]. *Int J Clin Pract*, 2003, 57(10): 919-920.
- [73] Palenque E, Otero JR, Noriega AR. In vitro susceptibility of *Brucella melitensis* to new cephalosporins crossing the blood-brain barrier[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986, 29(1): 182-183. DOI: 10.1128/AAC.29.1.182.
- [74] Bosch J, Liñares J, López de Goicoechea MJ, et al. In-vitro activity of ciprofloxacin, ceftriaxone and five other antimicrobial agents against 95 strains of *Brucella melitensis*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1986, 17(4): 459-461. DOI: 10.1093/jac/17.4.459.
- [75] Bashir R, Al-Kawi MZ, Harder EJ, et al. Nervous system brucellosis: diagnosis and treatment[J]. *Neurology*, 1985, 35(11): 1576-1581. DOI: 10.1212/wnl.35.11.1576.
- [76] Gul HC, Erdem H, Gorenk L, et al. Management of neurobrucellosis: an assessment of 11 cases[J]. *Intern Med*, 2008, 47(11): 995-1001. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0866.
- [77] Bouferraa Y, Bou Zerdan M, Hamouche R, et al. Neurobrucellosis: brief review[J]. *Neurologist*, 2021, 26(6): 248-252. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000348.
- [78] 潘妍婷. 中枢神经系统布鲁杆菌病 20 例临床分析[J]. 临床荟萃, 2008, 23(13): 987-987. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2008.13.027.
- [79] 曹敬荣, 王岩, 王育英, 等. 神经型布鲁菌病临床特点和实验室诊断分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(3): 235-239. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.03.007.
- [80] 王利花, 刘燕燕. 27 例神经型布鲁杆菌病的临床分析[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2020, 1(3): 183-185. DOI: 10.3969/j.issn.2096-8493.2020.02.019.
- [81] 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. DOI: 10.1128/AAC.05974-11.
- [82] 毕显清, 赵超, 魏丽惠. 妊娠合并布鲁菌病一例[J]. 中国妇



- 产科临床杂志, 2013, 14(4): 367-368. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1861.2013.04.026.
- [83] Ata F, Yousaf Z, Sharif MK, et al. Demyelinating steroid-responsive neurobrucellosis[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(3):e233798. DOI: 10.1136/bcr-2019-233798.
- [84] Soares CN, Angelim A, Brandão CO, et al. Neurobrucellosis: the great mimicker[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2022, 55: e05672021. DOI: 10.1590/0037-8682-0567-2021.
- [85] Kesav P, Vishnu VY, Khurana D. Is neurobrucellosis the Pandora's Box of modern medicine? [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(7):1056-1057. DOI: 10.1093/cid/cit398.
- [86] McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features[J]. Clin Infect Dis, 1992, 15(4): 582-590. DOI: 10.1093/clind/15.4.582.
- [87] 徐艳丽, 孙华丽, 韩冰, 等. 布鲁菌病合并脑膜炎 32 例的临床诊治[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(4): 382-387. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.04.014.
- [88] 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. DOI: 10.1016/j.ijid.2006.05.007.
- [89] Karsen H, Akdeniz H, Karahocagil MK, et al. Toxic-febrile neurobrucellosis, clinical findings and outcome of treatment of four cases based on our experience[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(11-12): 990-995. DOI: 10.1080/00365540701466199.

·读者·作者·编者·

关于论文写作中的作者署名与志谢

一、作者署名的意义和应具备的条件

1. 署名的意义: (1) 标明论文的责任人, 文责自负。(2) 医学论文是医学科技成果的总结和记录, 是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶, 也是作者对医学事业作出的贡献, 并以此获得社会的尊重和承认的客观指标, 是应得的荣誉, 也是论文版权归作者的一个声明。(3) 作者署名便于编辑、读者与作者联系, 沟通信息, 互相探讨, 共同提高。作者姓名在文题下按序排列, 排序应在投稿时确定, 在编排过程中不应再作更改。

2. 作者应具备下列条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者。(2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3) 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者。(4) 除了负责本人的研究贡献外, 同意对研究工作各方面的诚信问题负责。以上 4 条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入志谢部分。对文章中的各主要结论, 均必须至少有 1 位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定 1 位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定, 如在来稿中未特殊标明, 则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时, 在

论文首页脚注通信作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者, 应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位, 于文末列整理者姓名。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通信作者。通信作者只列 1 位, 由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢, 但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向: (1) 确实得到某些单位或个人的帮助, 甚至用了他人的方法、思路、资料, 但为了抢先发表, 而不公开志谢和说明。(2) 出于某种考虑, 将应被志谢人放在作者的位置上, 混淆了作者和被志谢者的权利和义务。(3) 以名人、知名专家包装自己的论文, 抬高论文的身份, 将未曾参与工作的, 也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。被志谢者包括: (1) 对研究提供资助的单位和个人、合作单位。(2) 协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。(3) 协助诊断和提出重要建议的人。(4) 给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5) 作出贡献又不能成为作者的人, 如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人, 此时应阐明其支援的性质。(6) 其他需志谢者。

