

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.009

神经系统疾病专题

复方磺胺甲噁唑与头孢曲松对合并发热的神经型布氏杆菌病患者疗效及脑脊液炎性因子水平影响的比较

刘波, 孙晓凤, 郑丽娇, 陈慧园, 石雪梅



基金项目: 省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室资助项目(SKL-HIDCA-2023-38)

作者单位: 841100 乌鲁木齐, 省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室(刘波、石雪梅); 830013 乌鲁木齐,

新疆医科大学第一附属医院感染科(孙晓凤、郑丽娇); 830000 新疆维吾尔自治区第三人民医院(陈慧园)

通信作者: 孙晓凤, E-mail: 603044576@qq.com

【摘要】 目的 观察复方磺胺甲噁唑与头孢曲松对合并发热的神经型布氏杆菌病患者疗效及脑脊液炎性因子水平影响的比较。方法 选取 2021 年 8 月—2023 年 12 月新疆医科大学第一附属医院感染科诊治合并发热的神经型布氏杆菌病患者 88 例作为研究对象, 随机数字表法分为对照组($n=44$)和观察组($n=44$)。2 组患者均接受利福平、多西环素治疗, 对照组加用头孢曲松钠, 观察组加用复方磺胺甲噁唑, 患者均连续治疗 6 周。治疗前后比较 2 组异常症状、体征、血常规及生化指标、脑脊液炎性因子的变化; 治疗 6 周后比较 2 组患者治疗有效率及不良事件发生率。结果 观察组患者治疗总有效率高于对照组(97.73% vs. 84.09%, $\chi^2/P=4.950/0.026$); 治疗 6 周后, 2 组患者红细胞沉降率(ESR)、血清 C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平均低于治疗前, 且观察组均低于对照组($t/P=5.342/<0.001$, $5.654/<0.001$, $5.543/<0.001$); 2 组患者脑脊液白介素 10(IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及干扰素 γ (IFN- γ)水平均低于治疗前, 且观察组均低于对照组($t/P=4.273/<0.001$, $3.140/0.002$, $2.650/0.010$); 2 组患者异常症状及体征、不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 包含复方磺胺甲噁唑的三联药物治疗方案能够有效改善合并发热的神经型布氏杆菌病患者异常症状及体征, 明显降低患者脑脊液炎性因子水平, 提高整体临床治疗效果, 且不良反应发生率较低。

【关键词】 神经型布氏杆菌病; 复方磺胺甲噁唑; 头孢曲松; 炎性因子; 疗效**【中图分类号】** R741 **【文献标识码】** A

Comparison between compound sulfamethoxazole and ceftriaxone on therapeutic effects and influence on cerebrospinal fluid inflammatory factors in patients with neurogenic brucellosis complicated with fever Liu Bo^{*}, Sun Xiaofeng, Zheng Lijiao, Chen Huiyuan, Shi Xuemei. ^{*} State Key Laboratory for the Cause and Control of High Incidence in Central Asia, Jointly Established by the Ministry and the Province, Xinjiang Province, Urumqi 841100, China

Funding program: Open Project of State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia(SKL-HIDCA-2023-38)

Corresponding author: Sun Xiaofeng, E-mail: 603044576@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the impact of ceftriaxone and compound sulfamethoxazole on the therapeutic outcomes and levels of inflammatory markers in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neuroborreliosis accompanied by fever. **Methods** From August 2021 to December 2023, 88 patients diagnosed with neuroborreliosis were admitted to our hospital and divided randomly into two groups: the standard treatment group ($n=44$) and the combined treatment group ($n=44$). Both groups received a treatment regimen consisting of rifampicin and doxycycline. Additionally, ceftriaxone sodium was administered to the standard treatment group, while the combined treatment group received compound sulfamethoxazole. Treatment was carried out continuously for a duration of 6 weeks. A comparative analysis was conducted on the demographic characteristics of the patients in the two groups, changes in abnormal symptoms and signs, as well as variations in blood routine and biochemical indexes and cerebrospinal fluid inflammatory markers before and after treatment. Furthermore, the study also assessed the treatment response rates and the occurrence of adverse events in both groups. **Results** The overall treatment efficacy in the combined therapy group reached 97.73%, surpassing significantly the efficacy observed in the standard treatment group (84.09%, $\chi^2/P=4.950/0.026$). Post-treatment, the mean values of erythrocyte sedimentation

rate (ESR), serum C reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) in the combined therapy group exhibited a significant decline compared to baseline levels and standard treatment group ($t/P = 5.342/ < 0.001, 5.654/ < 0.001, 5.543/ < 0.001$). Furthermore, the average concentrations of interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interferon gamma (IFN- γ) in the cerebrospinal fluid of the combined therapy group were markedly lower post-treatment than those in the pre-treatment and standard treatment groups ($t/P = 4.273/ < 0.001, 3.140/0.002, 2.650/0.010$). Moreover, there was no discernible difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups (34.09% vs. 22.73%, $P > 0.05$). **Conclusion** The use of a combination of three drugs that include sulfamethoxazole has shown to be beneficial in alleviating the abnormal symptoms and signs in patients suffering from neuroborreliosis and fever. Furthermore, this regimen has demonstrated efficacy in reducing the levels of inflammatory factors in the cerebrospinal fluid, thereby enhancing the overall clinical outcomes. Compared to traditional treatments, the triple therapy has a lower incidence of adverse reactions, making it a safe and effective option with promising prospects for clinical applications.

[Key words] Neuroborreliosis; Compound sulfamethoxazole; Ceftriaxone; Inflammatory factors; Therapeutic effect

布氏杆菌病的医治依然是全球范围内的医疗难题,同时也是我国正面临的一项重大公共卫生问题^[1]。神经型布氏杆菌病是由布氏杆菌感染神经系统导致的一种罕见且严重的并发症,其临床表现多样且复杂,但发病机制至今尚未完全明确^[2]。小胶质细胞的过度激活、星形胶质细胞异常增生、炎性细胞因子及趋化因子异常分泌、先天免疫活性增强等均可能导致该病发生、发展^[3-4]。国内外推荐三联抗生素治疗方案,但关于不同方案的疗效及安全性尚无明确优劣之分^[5-6]。基于此,现比较包含复方磺胺甲噁唑或头孢曲松在内的三联药物治疗方案对合并发热的神经型布氏杆菌病患者临床治疗效果、脑脊液中炎性因子表达水平的影响及不良反应发生率,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 8 月—2023 年 12 月新疆医科大学第一附属医院感染科诊治合并发热的神经型布氏杆菌病患者 88 例作为研究对象,随机数字表法分为对照组 ($n = 44$) 和观察组 ($n = 44$)。2 组患者性别比例、年龄、体质量指数、病程、最高体温、心率、收缩压、舒张压及基础病史情况等比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (K202107-06),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①患者持续性发热;②经凝集试验、胶体金免疫层析实验等诊断为布氏杆菌感染阳性;③存在神经系统受损的临床症状和体征;④临床资料及实验室检查结果完整且可调取;⑤患者意识清晰且具有正常理解、沟通能力。(2) 排除标准:①由其他脑部疾病导致的神经系统损伤;②合并任何类型良、恶性肿瘤;③合并自身免疫性疾病或凝血功能障碍;④合并严重心、肺、肝、肾等脏器功能障碍或衰竭;⑤入院时合并其他类型急、慢性感染性疾病;⑥临

床资料或检验结果缺失,且无法通过问诊等方式获取患者信息。

表 1 观察组与对照组合并发热的神经型布氏杆菌病患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between observation group and control group with fever in patients with neurogenic brucellosis

临床资料	观察组 ($n = 44$)	对照组 ($n = 44$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 25(56.82)	24(54.55)	0.046	0.830
	女 19(43.18)	20(45.45)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	39.61 \pm 2.32	39.64 \pm 2.04	0.049	0.961
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.20 \pm 1.46	23.44 \pm 1.23	0.845	0.400
病程[$M(Q_1, Q_3)$, 月]	20(19, 22)	20(17, 21)	1.085	0.278
最高体温($\bar{x} \pm s$, °C)	38.15 \pm 0.62	38.20 \pm 0.50	0.603	0.548
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	129.25 \pm 6.42	126.89 \pm 5.29	1.884	0.063
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	76.23 \pm 4.02	77.80 \pm 4.00	1.836	0.070
心率($\bar{x} \pm s$, 次/min)	75.66 \pm 4.53	75.14 \pm 3.54	0.399	0.691
基础病史 [例(%)]	高血压 7(15.91)	6(13.64)	0.090	0.764
	糖尿病 5(11.36)	4(9.09)	0.124	0.725
	高血脂症 4(9.09)	5(11.36)	0.125	0.725

1.3 治疗方法 患者均接受利福平胶囊(沈阳红旗制药有限公司)联合盐酸多西环素片(江苏联环药业股份有限公司)作为基础治疗方案。利福平胶囊 0.3 g/次、盐酸多西环素片 0.1 g/次,每日 2 次,早晚服用,治疗 6 周。对照组患者在此治疗方案基础上联合应用头孢曲松钠(上海新亚药业有限)2 g + 用 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注,每日 1 次,连续治疗 2 周后间隔 1 周再持续治疗 2 周。观察组患者在基础治疗方案上联合应用复方磺胺甲噁唑片(江苏平光制药有限公司,每片 0.4 g:80 mg)2 片/次口服,每日 2 次,连续治疗 2 周天后间隔 1 周再持续治疗 2 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 异常症状及体征观察:记录患者乏力、头痛、关节肿胀、肌力下降、肌张力增高、腱反射活跃、病理征等情况。

1.4.2 血常规及 ESR、CRP、PCT 指标检测:分别于治疗前后清晨抽取患者肘静脉血 5 ml,以全自动血常规分析仪(购自南京贝登医疗股份有限公司,型号:BC-30S)测定患者外周血白细胞(white blood cells, WBC)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)计数及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR);静脉血 3 ml 离心留取血清以全自动临床生化分析仪(购自济南欧莱博技术有限公司,型号:BK-400)测定 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)及降钙素原(procalcitonin, PCT)表达水平。

1.4.3 脑脊液炎性因子检测:于治疗前后腰椎穿刺测定脑脊液压力并抽取患者脑脊液,以酶联免疫吸附法测定脑脊液中白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-10、TNF- α 及干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)的水平。所有试剂盒均购自天津肽链生物科技有限公司(货号:TL16564、TL16563、TL16579、TL16238、TL16315)。

1.4.4 不良事件发生率:记录患者治疗期间出现的任何药物相关不良事件(主要包括胃肠道反应、肝功能损伤、过敏、肾功能损伤等),并统计各不良事件的总发生率。

1.5 治疗效果评价 根据《布氏杆菌病诊疗指南(试行)》^[7]中对布氏杆菌病的治疗效果评价划分为:(1)显效,患者关节疼痛、发热、肢体运动功能障碍等异常症状及体征基本消失,布氏杆菌培养呈阴性,各脏器功能及检查恢复正常。(2)有效,患者关节疼痛、发热、肢体运动功能障碍等异常症状及体征显著缓解,布氏杆菌培养呈阴性,各脏器功能及检查基本恢复正常。(3)无效,患者异常症状及体征无明显好转或加重,布氏杆菌培养呈阳性。总有效率=(显效+有效)/总例数 \times 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 *t* 检验,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 描述,组间比较采用非参数秩和检验,治疗前后比较采用重复方差分析;计数资料以频数或率(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗 6 周后,观察组患者治疗总有效率为 97.73%,高于对照组的 84.09% ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 观察组与对照组合并发热的神经型布氏杆菌病患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between observation group and control group with fever in patients with neurogenic brucellosis

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	44	16(36.36)	27(61.36)	1(2.27)	97.73
对照组	44	13(29.55)	24(54.55)	7(15.91)	84.09
U/χ^2 值			$U = 1.413$		$\chi^2 = 4.950$
<i>P</i> 值			0.158		0.026

2.2 2 组患者异常症状及体征比较 治疗后 2 组患者乏力、头痛、关节肿胀、肌力下降、肌张力增高、腱反射活跃、病理征阳性患者比例均低于治疗前(χ^2/P 观察组内值 = 36.312/ < 0.001 、33.153/ < 0.001 、22.681/ < 0.001 、29.131/ < 0.001 、15.441/ < 0.001 、23.563/ < 0.001 、19.636/ < 0.001 ; χ^2/P 对照组内值 = 36.855/ < 0.001 、40.909/ < 0.001 、16.971/ < 0.001 、24.478/ < 0.001 、16.147/ < 0.001 、21.836/ < 0.001 、21.836/ < 0.001),但 2 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 观察组与对照组合并发热的神经型布氏杆菌病患者异常症状及体征比较 [例(%)]

Tab. 3 Comparison of abnormal symptoms and signs in neurogenic brucellosis patients with fever between the observation group and the control group

项目		对照组 (<i>n</i> = 44)	观察组 (<i>n</i> = 44)	χ^2 值	<i>P</i> 值
乏力	治疗前	40(90.91)	39(88.64)	0.124	0.725
	治疗后	12(27.27)	11(25.00)	0.059	0.808
头痛	治疗前	37(84.09)	35(79.55)	0.306	0.580
	治疗后	7(15.91)	8(18.18)	0.080	0.777
关节肿胀	治疗前	23(52.27)	25(56.82)	0.183	0.669
	治疗后	5(11.36)	4(9.09)	0.124	0.725
肌力下降	治疗前	26(59.09)	27(61.36)	0.047	0.828
	治疗后	4(9.09)	3(6.82)	0.155	0.694
肌张力增高	治疗前	21(47.73)	22(50.00)	0.045	0.831
	治疗后	4(9.09)	5(11.36)	0.124	0.725
腱反射活跃	治疗前	23(52.27)	24(54.55)	0.046	0.831
	治疗后	3(6.82)	3(6.82)	0.001	0.999
病理征	治疗前	23(52.27)	20(45.45)	0.409	0.522
	治疗后	3(6.82)	2(4.55)	0.212	0.645

2.3 2 组患者血常规及 ESR、CRP、PCT 比较 2 组患者治疗后 WBC、LYM、ESR、血清 CRP 及 PCT 水平均显著低于治疗前($P < 0.01$);治疗 6 周后观察组患者 ESR、血清 CRP 及 PCT 水平均显著低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

2.4 2 组脑脊液炎性因子比较 2 组患者治疗后脑脊液 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 及 IFN- γ 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.01$); 治疗 6 周后观察组患者脑脊液 IL-10、TNF- α 及 IFN- γ 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.5 2 组不良事件发生率比较 观察组患者不良反应总发生率为 34.09%, 高于对照组患者的 22.73%, 但 2 组比较差异无统计学意义 ($\chi^2/P = 1.397/0.237$), 见表 6。

3 讨论

神经型布氏杆菌病是一种罕见且严重的并发症, 但其临床症状并不明显^[8]。脑 MR 和脑脊液的检测结果在诊断上并没有明确的帮助, 且其发病原因至今仍不完全清楚, 治疗上主要依赖于常规型布氏杆菌病的治疗策略^[9]。既往研究表明, 布氏杆菌可能是通过直接或间接侵入血脑屏障, 从而诱导炎性细胞因子的分泌, 导致神经系统感染, 或者是炎性反应引发的神经胶质细胞线粒体功能障碍, 从而导致氧化应激损伤神经^[10-11]。因此, 基于抗菌疗法, 抑制促炎介质和炎性细胞因子、调控小

胶质细胞的激活以及切断炎性反应途径可能成为延缓神经型布氏杆菌病发展的关键治疗方法^[12-13]。

目前中枢型布氏杆菌病的主要治疗策略是联合使用具有强烈细胞和中枢系统渗透能力的抗生素, 其中最常用的是多西环素、利福平与氨基糖苷类、三代头孢或喹诺酮类药物中的一种进行联合治疗^[14]。复方磺胺甲噁唑作为布氏杆菌病患儿的首选推荐用药, 其安全性可能高于头孢三代或喹诺酮类药物, 但第三种药物的选择在神经型布氏杆菌病中的疗效及安全性尚未明确^[15-16]。因此寻找能够提高疗效、降低不良反应发生率的联合治疗方案也是临床亟待解决的重要问题。

对于神经型布氏杆菌病患者, 治疗时必须严格按照早期、联合、充足和持续的原则进行。在治疗过程中关键的一步是早期识别, 及时完成临床诊断, 以便能够尽早开始进行临床治疗^[17]。既往研究指出, 多西环素、利福平以及第三代头孢菌素应当被认为是治疗神经型布氏杆菌病的标准和首选药物。为了提升治疗效果和改善预后, 治疗方案应当至少持续 6 周, 并充分运用多种药物的联合应用。本研究发现, 不论接受头孢

表 4 观察组与对照组合并发热的神经型布氏杆菌病患者血常规及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of blood routine and biochemical indicators between the observation group and the control group with fever in patients with neurogenic brucellosis

组别	时间	WBC($\times 10^9/L$)	LYM($\times 10^9/L$)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)
对照组 (n=44)	治疗前	5.74 \pm 0.55	2.40 \pm 0.34	28.35 \pm 2.51	13.31 \pm 2.60	2.77 \pm 0.40
	治疗后	5.16 \pm 0.51	1.79 \pm 0.40	15.85 \pm 2.64	4.27 \pm 0.98	0.54 \pm 0.15
观察组 (n=44)	治疗前	5.68 \pm 0.52	2.41 \pm 0.34	28.78 \pm 2.87	13.94 \pm 2.68	2.66 \pm 0.49
	治疗后	5.09 \pm 0.41	1.92 \pm 0.38	12.79 \pm 2.74	3.19 \pm 0.81	0.39 \pm 0.10
t/P 对照组内值		4.662/ <0.001	7.748/ <0.001	23.424/ <0.001	23.310/ <0.001	38.067/ <0.001
t/P 观察组内值		6.600/ <0.001	6.367/ <0.001	23.920/ <0.001	25.102/ <0.001	30.837/ <0.001
t/P 治后组间值		0.755/ 0.452	1.603/ 0.113	5.342/ <0.001	5.654/ <0.001	5.543/ <0.001

表 5 观察组与对照组合并发热的神经型布氏杆菌病患者脑脊液炎性因子比较 ($\bar{x} \pm s, ng/L$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factors in cerebrospinal fluid between observation group and control group with fever in patients with neurogenic brucellosis

组别	时间	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α	IFN- γ
对照组 (n=44)	治疗前	144.18 \pm 13.81	535.53 \pm 62.41	4.83 \pm 1.28	11.31 \pm 2.55	802.59 \pm 125.22
	治疗后	57.86 \pm 11.04	205.16 \pm 55.80	2.74 \pm 0.83	4.35 \pm 0.94	232.62 \pm 63.35
观察组 (n=44)	治疗前	144.46 \pm 12.08	529.32 \pm 70.04	4.96 \pm 1.18	11.40 \pm 3.60	794.09 \pm 130.41
	治疗后	57.05 \pm 10.16	215.30 \pm 50.81	1.97 \pm 0.87	3.70 \pm 1.00	199.31 \pm 54.24
t/P 对照组内值		31.440/ <0.001	23.262/ <0.001	9.997/ <0.001	17.247/ <0.001	26.413/ <0.001
t/P 观察组内值		43.004/ <0.001	27.358/ <0.001	14.113/ <0.001	13.460/ <0.001	27.233/ <0.001
t/P 治后组间值		0.356/ 0.723	0.892/ 0.375	4.273/ <0.001	3.140/ 0.002	2.650/ 0.010

表 6 观察组与对照组合并发热的神经型布氏杆菌病患者不良事件发生率比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of adverse event rates in neurogenic brucellosis patients with fever between the observation group and the control group

组别	例数	胃肠道反应	肝功能损伤	过敏	肾功能损伤	总发生率(%)
观察组	44	6(13.64)	2(4.55)	4(9.09)	3(6.82)	34.09
对照组	44	5(11.36)	1(2.27)	3(6.82)	1(2.27)	22.73

曲松还是复方磺胺甲噁唑三联治疗的患者,治疗后乏力、头痛、关节肿胀、肌力下降、肌张力增高、腱反射活跃、病理征阳性患者比例均低于治疗前,且组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。但联合复方磺胺甲噁唑治疗的患者 ESR、血清 CRP、PCT 及脑脊液 IL-10、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著低于治疗前和对照组,且治疗总有效率显著较高、不良反应总发生率无明显增加,提示基于复方磺胺甲噁唑的三联治疗方案在合并发热的神经型布氏杆菌病患者中具有更显著的有效性及其安全性。利福霉素和利福喷丁是细胞内抗菌药物,可以穿越血脑屏障,进入患者的脑膜,而且它们的细胞毒性相对较低^[18]。头孢三代药物,以及多西环素、四环素等,都是常见的细胞外抗菌药物,通常会从不同类型的药物中挑选 1~2 种。通过联合用药的方式,不仅可以规避单一用药可能引发的耐药性问题,还能增强药物之间的协同效应^[19]。我国布氏杆菌病诊疗指南^[7]中提到,对于布氏杆菌病患儿,应首选复方磺胺甲噁唑作为第三联药物,且以往研究发现应用头孢曲松或复方磺胺甲噁唑可明显降低复发率,而本研究从多层次进一步论证了复方磺胺甲噁唑对于神经型布氏杆菌病患者的疗效及安全性更具有优势。

由于本研究的样本量相对较少,可能对研究结果造成一定偏倚,后期应开展多中心、样本量扩大研究以提高结论的可信度和准确性。此外,本研究缺少对复方磺胺甲噁唑减轻神经型布氏杆菌病患者炎症反应水平的具体机制,需要纳入更多炎症因子来描述患者接受三联治疗后机体炎症反应水平的改善程度。

综上,包含复方磺胺甲噁唑的三联药物治疗方案能够有效改善合并发热的神经型布氏杆菌病患者异常症状及体征,同时更有利于降低患者脑脊液炎症因子表达水平、提高整体临床治疗效果。该三联治疗方案的不良反应发生率较低,相比传统治疗方案具有安全、优效的特点,具有较为广阔的临床应用前景。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘波:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;孙晓凤、郑丽娇、陈慧园:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;石雪梅:进行统计学分析

参考文献

- [1] 刘文兴,步志高. 中国布氏杆菌病的防控[J]. 中国科学:生命科学,2023,53(12):1713-1721.
- [2] 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.
- [3] Tao Z, Chen Q, Chen Y, et al. Epidemiological characteristics of human brucellosis - China, 2016-2019[J]. China CDC Wkly, 2021, 3

(6):114-119. DOI:10.46234/ccdcw2021.030.

- [4] 曹秀云,张哲林,石树君,等. 神经型布氏杆菌病发病机制的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报,2022,38(9):843-848. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2022.00.118.
- [5] 张永花,张红梅,再吐娜·买买提. 慢性布鲁菌病的临床特点和治疗策略[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(11):946-948. DOI:10.19538/j.nk2021110108.
- [6] Al Jindan R. Scenario of pathogenesis and socioeconomic burden of human brucellosis in Saudi Arabia[J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(1):272-279. DOI:10.1016/j.sjbs.2020.09.059.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 布氏杆菌病诊疗指南(试行)[J]. 传染病信息,2012,25(6):323-324,359. DOI:10.3969/j.issn.1007-8134.2012.06.002.
- [8] 赵婷婷,赵世刚,苏霄,等. 神经型布氏杆菌病的发病机制、诊断方法及预防[J]. 中国人兽共患病学报,2020,36(6):503-508. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2020.00.066.
- [9] 中华医学会放射学分会传染病学组,中国研究型医院学会感染与炎症放射学专业委员会,中国艾滋病性病防治协会艾滋病放射学专业委员会,等. 影像学诊断布鲁氏菌性脊柱炎专家共识[J]. 中国医学影像技术,2023,39(7):961-965. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.07.001.
- [10] 马紫恒,赵鹏翔,马雪梅,等. 布氏杆菌病的病原学、流行病学及防治研究进展[J]. 江苏农业科学,2021,49(1):28-32,42. DOI:10.15889/j.issn.1002-1302.2021.01.005.
- [11] 杨雨玮,卢佩佩,西丽娜依·买买提,等. 布氏杆菌感染者血清 Tim-3/HMGB1 与相关细胞因子的变化[J]. 疑难病杂志,2020,19(10):1016-1019. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.011.
- [12] 刘治国,王妙,崔步云,等. 布氏杆菌病并发症及治疗研究进展[J]. 中国人兽共患病学报,2019,35(5):447-454. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.045.
- [13] Zhao J, Bi W, Xiao S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice[J]. Sci Rep, 2019,9(1):5790. DOI:10.1038/s41598-019-42286-8.
- [14] Dar W, Wani M, Mir F, et al. Isolated neurobrucellosis-characteristic clinical and laboratory features[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(6):1469-1475. DOI:10.1007/s13760-020-01573-2.
- [15] Turkoglu SA, Halicioğlu S, Sirmatel F, et al. Vasculitis and neurobrucellosis: Evaluation of nine cases using radiologic findings[J]. Brain Behav, 2018,8(4):e00947. DOI:10.1002/brb3.947.
- [16] Spyrou A, Natsis KS, Papamichalis E, et al. Intraventricular haemorrhage and seizures in a patient with dementia: A case of chronic neurobrucellosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(4):601-602. DOI:10.1093/ageing/afz020.
- [17] Esmael A, Elsherif M, Elegezy M, et al. Cognitive impairment and neuropsychiatric manifestations of neurobrucellosis[J]. Neurol Res, 2021,43(1):1-8. DOI:10.1080/01616412.2020.1812805.
- [18] Rodriguez AM, Trotta A, Melnyczajko AP, et al. Brucella abortus-stimulated platelets activate brain microvascular endothelial cells increasing cell transmigration through the Erk1/2 pathway[J]. Pathogens, 2020,9(9):708. DOI:10.3390/pathogens9090708.
- [19] Maji S, Manjunath N, Bahubali VH, et al. Neurobrucellosis: A neglected entity? An update from tertiary care Neurocentre of South East Asia[J]. J Neurol Sci, 2020,411:116683. DOI:10.1016/j.jns.2020.116683.

(收稿日期:2024-05-11)