

· 综述 ·

布鲁氏菌感染性心内膜炎的诊断与治疗*

董维凯¹ 杨丽娟² 李伟^{1,*}

1.滨州医学院附属医院心脏大血管外科(山东 滨州 256600)

2.滨州医学院附属医院医学研究中心(山东 滨州 256600)

【摘要】布鲁氏菌感染性心内膜炎是一种由革兰氏阴性杆菌—布鲁氏菌引起的罕见且严重的心内膜炎。布鲁氏菌病通常影响肌肉骨骼和网状内皮系统，它也可以导致感染性心内膜炎，其特征是心脏瓣膜定植和感染。与其他种类的心内膜炎相比，布鲁氏菌感染性心内膜炎的症状具有不典型性。因其临床表现缺乏特异性，经常无法及时明确诊断，易导致误诊。此外，布鲁氏菌感染性心内膜炎的治疗需要长期联合应用抗生素，以实现有效治疗并防止复发。在严重的瓣膜损伤或并发症的情况下，可能需要手术干预。因此，全面了解布鲁氏菌感染性心内膜炎的诊断和治疗策略，对于改善患者预后和防止该传染病的传播至关重要。

【关键词】布鲁氏菌感染性心内膜炎；诊断；治疗

【中图分类号】R516.7

【文献标志码】A

【基金项目】山东省中医药科技重点项目(2020Z24)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.057

Brucella Infective Endocarditis: Diagnosis and Treatment*

DONG Wei-kai¹, YANG Li-juan², LI Wei^{1,*}

1.Department of Cardiovascular Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

2.Department of Medical Research Center, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Abstract: Brucella infective endocarditis is a rare and severe endocarditis caused by the gram-negative bacterium Brucella. Brucellosis usually affects the musculoskeletal and reticuloendothelial systems, and it can also lead to infectious endocarditis, which is characterized by heart valve colonization and infection. Compared with other types of endocarditis, the symptoms of brucella infective endocarditis are atypical. Due to the lack of specificity of its clinical manifestations, it is often unable to make a clear diagnosis in time, which is easy to lead to misdiagnosis. In addition, the treatment of brucellosis infective endocarditis requires a long-term combination of antibiotics to achieve effective treatment and prevent recurrence. In cases of severe valve damage or complications, surgical intervention may be required. Therefore, a comprehensive understanding of diagnostic and treatment strategies for brucellosis infective endocarditis is essential to improve patient outcomes and prevent the spread of this infectious disease.

Keywords: Brucella Infection Endocarditis; Diagnosis; Treatment

1 前言

布鲁氏菌是一种革兰氏阴性杆菌，其引发的布鲁菌病是世界上最常见的人畜共患疾病之一。根据世界卫生组织(WHO)报告，每年全球新发布鲁菌病高达50万例^[27]。布鲁氏菌感染性心内膜炎(brucella infective endocarditis, BIE)是一种罕见但可能危及生命的疾病，是由革兰氏阴性杆菌引起的菌血症导致的。文献报道BIE仅占布鲁氏菌感染的0.5%~8%，然而病死率可高达80%^[1]。其发病机制复杂，涉及病原菌、宿主免疫反应和心内膜结构功能的相互作用。

近年来，世界各国对布鲁氏菌感染性心内膜炎的诊断和治疗越来越重视。研究人员一直在探索这种疾病诊治的不同方面，以改善患者的预后并优化管理策略。布鲁氏菌感染性心内膜炎的诊治技术一直是其研究的主要领域，特别是开发更准确和有效的诊治方法。其中诊断包括聚合酶链反应检测、血清学检测和超声心动图等成像技术的使用。此外，已经进行了一些研究来评估不同治疗方案的疗效，包括使用抗菌药物，手术干预和联合疗法。这些研究的目的是确定最佳的治疗策略，以确保改善患者的预后，减少复发的风险，并尽量减少与布鲁氏菌

感染性心内膜炎相关的并发症。

2 布鲁氏菌心内膜炎

2.1 发病机制 BIE发病机制的第一步是机体布鲁氏菌的感染，摄入受污染的食品、吸入受感染的气溶胶或直接接触受感染的动物均可能导致布鲁氏菌侵入机体。一旦进入血液，布鲁氏菌将在巨噬细胞内生存和复制^[2]，使它们能够逃避宿主的免疫反应，并建立系统性感染。布鲁氏菌抑制巨噬细胞的凋亡，抑制TNF- α 的分泌，从而引起慢性持续感染^[24]。

布鲁氏菌还可通过抑制MHC- I类和 MHC- II类的抗原呈递，降低T淋巴细胞识别感染的能力，弱化适应性免疫应答反应而导致慢性感染^[25]。其通过诱导CD4⁺/CD25⁺T淋巴细胞产生IL-10，作为抗炎细胞因子与促炎细胞因子形成平衡状态，从而造成持续感染。布鲁氏菌还可通过影响树突状细胞的成熟，减少IL-12分泌，阻止T淋巴细胞激活，影响适应性免疫应答的有效建立^[23-24]。

布鲁氏菌侵入心内膜表面引起心内膜炎的确切机制尚不完全清楚。循环中的布鲁氏菌会附着在受损的心脏瓣膜上，特别

【第一作者】董维凯，男，硕士研究生，主要研究方向：心血管外科。E-mail: 18553396186@163.com

【通讯作者】李伟，男，主任医师，主要研究方向：心血管外科。E-mail: lwylybyfy@126.com

是那些已有瓣膜疾病或人工瓣膜影响的瓣膜。细菌与心内膜的粘附是由各种粘附素和表面分子介导的,包括外膜蛋白、脂多糖(lipopolisaccharide, LPS)^[3]、IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)、BvrR/BvrS 双组分调控系统等毒力因子等^[22-23]。一旦被粘附,布鲁氏菌就开始形成生物膜,抵抗宿主的免疫防御和抗菌剂。

布鲁氏菌的致病性是多因素的,如:毒力因素和布鲁氏菌逃避或破坏宿主免疫反应的能力。细菌通过各种机制来抵抗吞噬作用,避免补体介导的杀死,并干扰参与免疫激活的细胞内信号通路^[4]。布鲁氏菌还具有调节宿主细胞因子产生的能力,并在感染细胞中诱导免疫抑制表型,进一步促进细菌生存和传播。

2.2 临床表现 BIE是一种罕见且可能危及生命的疾病,其临床表现具有多样化和非特异性,早期诊断和治疗具有挑战性。BIE患者可出现多种全身症状,包括发热、寒战、盗汗、呼吸困难、乏力、体重减轻、骨关节和肌肉症状^[5]。这些全身症状通常伴有心脏的表现,如新出现的或原有杂音的改变、心力衰竭和栓塞事件的体征,如中风等。叶晶晶等^[28]将BIE与非布鲁氏菌IE进行比较发现,BIE组中贫血、合并肺感染、栓塞、心力衰竭、过敏性紫癜比例高于IE组,差异有统计学意义($P<0.05$)。BIE较非布鲁氏菌IE病情更严重、临床表现更为复杂多样。

2.3 诊断 诊断BIE具有挑战性,因为其非特异性的临床表现,诊断依赖于临床表现结合心脏超声检查、血清学检测及微生物培养等手段。

心脏超声检查是诊断BIE简便易行的筛查手段。经胸和经食管超声心动图,在可疑心内膜炎的评估中起着核心作用。经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)是首选的初始成像方式。它可以评估瓣膜的结构和功能,识别赘生物,评估瓣膜损伤的严重程度^[6]。然而,TTE的敏感性和特异性有限,特别是在鉴别小的赘生物或脓肿时。如果TTE结果不确定或阴性,应进行经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE),以提供更详细的心脏瓣膜和心内结构的评估。CT及磁共振技术在布鲁氏菌相关骨关节炎^[30]及脊柱炎^[31]中的诊断已有报道,今后亦有望在BIE的诊断中发挥作用。

血清学检测是诊断布鲁氏菌感染性心内膜炎的关键。最常用的血清学试验是虎红平板凝集试验(rose bengal test, RBT)、标准凝集试验(serum agglutination test, SAT)和Coombs试验^[7-9]。RBT具有高灵敏度和可快速执行的特点,使其具有很高的应用价值,有利于筛选。然而,因其可能出现假阳性结果,故缺乏特异性。SAT具有高特异性和敏感性,其检测针对布鲁氏菌抗原的凝集抗体水平,滴度 $\geq 1:160$ 被认为是活动性感染。Coombs试验评估了抗IgG包被的布鲁氏菌细胞抗体的存在,在RBT和SAT结果为阴性的情况下有助于鉴别。

聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)具有特异性强、灵敏度高、简便快速等优点,因此被广泛应用于布鲁氏菌检测^[10]。该方法能从血清、体液、组织、牛奶等多种样本中检出布鲁氏菌,而且能从血清学阴性样品中检出病原,弥补了血清学检测

方法的不足^[11]。

微生物培养是确定布鲁氏菌感染性心内膜炎诊断的“金标准”^[29]。血培养是分离布鲁氏菌病原体的主要方法。由于布鲁氏菌的生长速度缓慢,血液培养应延长培养时间,最好是6周,以增加发现的机会。在血液培养呈阴性,特别是存在心内膜炎相关并发症的情况下,可取骨髓、滑膜液或瓣膜组织等其他标本进行培养。总之,BIE的诊断依赖于临床怀疑、超声医学检查、血清学检查和微生物培养的结合。准确及时的诊断对于开始相应的治疗和预防BIE的并发症至关重要。

2.4 治疗

2.4.1 抗生素治疗 布鲁氏菌感染需要长期治疗,因为它是一种细胞内耐药感染^[12]。一线药物的选择围绕着对布鲁氏菌的疗效以及对患者临床情况的考虑。治疗布鲁氏菌感染性心内膜炎的一线药物包括强力霉素、链霉素和利福平。

强力霉素是一种抑菌四环素类抗生素,对布鲁氏菌有很好的抑制作用。它通过结合30S核糖体亚基和阻止氨基酸添加到生长的肽链来抑制细菌蛋白质的合成。它对细胞内和细胞外布鲁氏菌都有效,使其成为治疗的理想选择。除了抑菌特性,强力霉素还具有良好的组织渗透能力,包括心脏瓣膜,这对于到达心内膜炎感染部位至关重要。然而,它具有与四环素相似的不良反应如恶心、呕吐、肝肾损伤及牙齿损害等^[26]。链霉素是一种氨基糖苷类抗生素,是对抗布鲁氏菌最有效的药物。它通过不可逆地结合30S核糖体亚基发挥杀菌作用,抑制蛋白质合成。然而,由于其潜在的肾毒性和耳毒性作用,应定期监测血清药物水平,特别是有肾损害或高龄的患者。利福平的作用机制是抑制细菌DNA依赖的RNA聚合酶,导致RNA转录的停止,且具有独特的能力渗透入细胞内。然而,它可以诱导肝酶的合成,并与许多其他已知药物相互作用,包括口服避孕药、抗凝血剂和抗逆转录病毒药物等。因此,在使用时应注意潜在的药物相互影响,并相应地调整剂量或使用替代药物。

有学者提出在四环素和利福平的组合中添加第三代头孢菌素(如头孢曲松)比氨基糖苷类药物更有效^[13]。然而,不同抗生素的选择、组合与病死率间无显著相关性,抗生素治疗的总疗程对患者的预后差别目前也缺乏统一认识^[12,14]。为减少布鲁氏菌复发,应尽可能使用强效的抗菌药物^[15]。抗生素的使用时间从1个月至14个月不等。在2015年ESC的IE指南中,推荐BIE的药物治疗方案为:多西环素(200mg/24h)联合复方新诺明(960mg/12h)及利福平(300~600mg/24h),口服 $\geq 3\sim 6$ 个月,治疗有效的标准为抗体滴度 $< 1:60$ ^[16]。除此之外,部分专家还建议在3周内添加大霉素以增强抗菌效果^[16]。联合使用两种或两种以上的一线药物是有效治疗布鲁氏菌感染性心内膜炎的基础。联合治疗的目的是最大限度地消除胞内和胞外的布鲁氏菌,防止耐药性的发展。

Mert等人^[17]审查了仅通过药物治疗治愈的所有布鲁氏菌心内膜炎病例,他们认为应使用药物治疗来代替非必要的手术治疗,仅在BIE导致心力衰竭、瓣膜破坏、脓肿形成或人工瓣膜功能障碍时可考虑手术治疗,并强调定期必要的随诊对于防止复发而言是必要的。

2.4.2 手术干预 布鲁氏菌感染性心内膜炎是一种严重的威胁生命的疾病,需要综合的治疗方法。虽然药物治疗往往是治疗的第一道防线,但在某些情况下,手术干预可能是必要的,以防治其并发症和改善预后。

在关于布鲁氏菌心内膜炎的文献中^[18-20],作者建议早期手术。术前抗生素治疗,临床稳定后立即手术,因为组织溃疡和破坏的程度,布鲁氏菌的高复发率和对药物治疗的抗药性以及大赘生物的发展具有显著的栓塞风险^[21]。

是否需要手术治疗取决于是否存在严重的瓣膜功能障碍、脓肿形成、环周延长、假体瓣膜感染或尽管有适当的药物治疗,但仍持续感染等情况。此外,在决定手术治疗时,应考虑到瓣膜修复或置换的可能性,以及患者的年龄、合并症和整体临床状态。

对于布鲁氏菌引起感染性心内膜炎的心脏瓣膜病,应首先考虑瓣膜修复,以确保更好的预后。然而,瓣膜修复的可行性取决于瓣膜破坏的程度、脓肿或环周延长的存在等。瓣膜成形术,如连合成形术、瓣环成形术和瓣叶成形术等,可使其在保留原瓣的前提下恢复瓣膜功能。

手术方法的选择,无论是传统的胸骨切开术还是微创技术,取决于患者的实际病情,既往手术史,受累结构的范围,以及外科医生的专业知识等。术中应广泛清创,清除感染组织,彻底清洁以根除感染。使用含抗生素的移植植物或心包补片有助于预防再感染和降低心内膜炎复发的风险。在脓肿形成的情况下,应进行引流和清创术,以及任何相关的并发症,也应及时处理。

3 小结与展望

通过对现有文献的回顾,我们发现BIE的准确诊断往往由于其临床表现的非特异性和疾病的罕见性而延迟或漏诊。然而,有几种诊断方法已经显示出帮助识别这种疾病的希望,包括血液和组织培养、血清学测试、分子技术和超声医学研究。此外,布鲁氏菌感染性心内膜炎的治疗策略多年来在现有证据和专家共识的基础上不断发展。治疗的基础仍然是抗生素的联合使用,在某些情况下可能需要手术干预。虽然在诊断和治疗布鲁氏菌感染性心内膜炎方面取得了进展,但以下几个领域需要进一步的研究和调查。首先,开发更敏感和更具体的诊断试剂对于改善早期发现和及时开始适当治疗至关重要。开发新的分子诊断技术,如PCR和下一代测序技术等。此外,还需要更多的临床研究来确定最佳的治疗时间,评估手术干预在特定患者群体中的作用,并评估与布鲁氏菌感染性心内膜炎相关的长期结果和并发症。

参考文献

[1] Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(12): 775-86.
 [2] Lacerda TL, Salcedo SP, Gorvel JP. Brucella T4SS: the VIP pass inside host cells [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(1): 45-51.
 [3] Cardoso PG, Macedo GC, Azevedo V, et al. Brucella spp noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system [J]. *Microb Cell Fact*, 2006, 5: 13.
 [4] 冯鑫, 李干武, 胡森, 等. 布鲁氏菌分泌系统及其底物蛋白的研究进展 [J]. *中国预防兽医学报*, 2021, 43(9): 1019-1024.
 [5] Taamallah K, Hammami F, Gharsallah H, et al. Brucella prosthetic valve endocarditis: a systematic review [J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2021, 33(3): 198-212.

[6] Mehanic S, Mulabdic V, Baljic R, et al. Brucella endocarditis in prosthetic valves [J]. *Mater Sociomed*, 2012, 24 (Suppl 1): 11-2.
 [7] 邵卫星, 盖文燕, 左媛媛, 等. 正确认识和应用布鲁氏菌虎红平板凝集试验 [J]. *中国动物检疫*, 2022, 39(10): 72-78.
 [8] 李树军, 张玉龙, 马龙, 等. 虎红平板凝集试验、标准试管凝集试验、酶联免疫吸附方法在布鲁氏菌中检测的特性及诊断效能 [J]. *中国热带医学*, 2022, 22(11): 1078-1081.
 [9] 范晓辉, 王云玲, 丁书明, 等. IL-1Ra/IL-1 β 比值联合血清学方法在布鲁氏菌病感染鉴别中的应用 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21): 3238-3241.
 [10] Ren H, Yang M, Zhang G, et al. Development of a rapid recombinase polymerase amplification assay for detection of Brucella in blood samples [J]. *Mol Cell Probes*, 2016, 30(2): 122-124.
 [11] 王璟, 代蕾, 章瑶, 等. 动物布鲁菌病诊断方法 [J]. *动物医学进展*, 2019, 40(12): 114-117.
 [12] 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): 2141e6.
 [13] Cay S, Cagirci G, Maden O, et al. Brucella endocarditis - a registry study [J]. *Kardiol Pol*, 2009, 67(3): 274-280.
 [14] 叶晓芳, 乔志钰, 朱俊明, 等. 8例布鲁菌感染性心内膜炎患者临床诊治分析 [J]. *心肺血管病杂志*, 2023, 42(2): 137-141, 192.
 [15] al Kasab S, al Fagih M, al Rasheed A, et al. Management of Brucella endocarditis with aortic root abscess [J]. *Chest*, 1990, 98(6): 1532-4.
 [16] Gilbert H, Lancellotti P, Antunes AJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(44): 3075e128.
 [17] Mert A, Kocak F, Ozaras R, et al. The role of antibiotic treatment alone for the management of Brucella endocarditis in adults: a case report and literature review [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 8(6): 381-385.
 [18] Karahocagil M, Karanfil A, Uyar ME. Combined Brucella melitensis and Staphylococcus aureus endocarditis in a patient with a prosthetic aortic valve with fatal outcome [J]. *Eur J Intern Med*, 2005, 16(7): 534.
 [19] Ozkokeli M, Sensoz Y, Kayacioglu I, et al. Treatment of Brucella endocarditis: our surgical experience with 6 patients [J]. *Heart Surg Forum*, 2005, 8(4): E262-E265.
 [20] Lee SA, Kim KH, Shin HS, et al. Successful medical treatment of prosthetic mitral valve endocarditis caused by Brucella abortus [J]. *Korean Circ J*, 2014, 44(6): 441-443.
 [21] Tasbakan MI, Yamazhan T, Arda B, et al. Tissue culture positive prosthetic aortic valve Brucella endocarditis [J]. *Ir J Med Sci*, 2006, 175(2): 84.
 [22] Gowacka P, akowska D, Naylor K, et al. Brucella - virulence factors, pathogenesis and treatment [J]. *Pol J Microbiol*, 2018, 67(2): 151-161.
 [23] 王媛, 赵世刚. 布鲁氏菌病及其慢性持续感染形成机制的研究进展 [J]. *传染病信息*, 2023, 36(1): 80-85.
 [24] Jiao H, Zhou Z, Li B, et al. The mechanism of facultative intracellular parasitism of Brucella [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3673.
 [25] Barrionuevo P, Giambartolomei GH. Inhibition of antigen presentation by Brucella: many more than many ways [J]. *Microbes Infect*, 2019, 21(3-4): 136-142.
 [26] 邹青, 卜艳丽, 腾洪松. 多西环素不良反应文献概述 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2016, 22(6): 366-367.
 [27] 张晶, 王占黎, 李星男, 等. 人类布鲁氏菌流行病学研究进展 [J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(2): 239-243.
 [28] 叶晶晶, 王芳, 曹伟, 等. 布鲁氏菌感染性心内膜炎与非布鲁氏菌感染性心内膜炎临床特征对比研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(12): 1018-1022.
 [29] 张维雄, 曹妍妍, 杜敬琴. 神经型布鲁氏菌病的临床特点分析 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(3): 37-40.
 [30] 江松峰, 刘晋新, 陈碧华, 等. 布鲁氏菌性骨关节炎的CT表现 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2014, 12(1): 72-74.
 [31] 张小娟, 胡娜, 李宇璞, 等. 磁共振T2mapping技术在布氏杆菌性脊柱炎诊断中的应用 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2025, 23(4): 172-175.

(收稿日期: 2024-02-19)

(校对编辑: 翁佳鸿)