

# 布鲁氏菌病诊断标志物与治疗靶点研究进展

王波, 丁海涛\*

内蒙古自治区人民医院临床检验医学中心, 呼和浩特 010017

**摘要** 布鲁氏菌病(布病)是由布鲁氏杆菌感染引起的人畜共患传染病。从细胞、蛋白和基因3个层面综述了布病诊断标志物的研究进展,细胞水平的研究提示布鲁氏菌感染后的外周血巨噬细胞、T细胞的亚群特征,多形核中性粒细胞计数,以及巨噬细胞特殊能量代谢途径可辅助诊断布病;蛋白水平的研究提示重组布鲁氏菌外膜蛋白2b可辅助诊断布病;基因水平的研究提示某些微小RNA、长链非编码RNA可辅助诊断布病。从疫苗研发和新型蛋白质靶点2个层面综述了布病治疗靶点的研究进展,二磷酸腺苷-葡萄糖焦磷酸化酶是疫苗研发和药物制备的重要靶点,布鲁氏菌感染后的某些功能性效应蛋白可成为布病的潜在治疗靶点。

**关键词** 布鲁氏杆菌;布鲁氏菌病;诊断标志物;传染病;治疗靶点

布鲁氏菌病(Brucellosis, 简称布病), 也称“波状热”, 是一种由布鲁氏杆菌引起的常见的人畜共患传染病之一<sup>[1]</sup>。人类可以通过接触感染动物的血液、尿液、乳汁、肉类等感染布病。布病主要表现为不同程度的发热、多汗、头痛、关节痛、淋巴结肿大等症状, 其中以骨关节受累最为常见, 特别是骶髂关节炎, 关节疼痛常累及骶髂、髌、膝、肩等大关节, 呈游走性刺痛。其余表现还包括脊椎炎、周围关节

炎、骨髓炎等, 严重时可引起心脏、神经系统等损伤<sup>[2]</sup>。人群对布鲁氏菌普遍易感, 尤其与家畜接触频繁的职业是感染的高危人群。全球约有35亿人面临感染布病的持续风险, 每年有超过50万例新增病例, 其中亚洲和东欧等地区感染人数较多<sup>[3-4]</sup>。中国的首例布病报道于1905年, 目前中国大陆的人类布病总发病率从2004年的0.92例/10万人上升至2014年的4.2例/10万人<sup>[5]</sup>。农牧民是布病高

收稿日期: 2023-10-14; 修回日期: 2024-01-19

基金项目: 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0060); 内蒙古自治区卫生健康委员会医疗卫生科技计划项目(202201054)

作者简介: 王波, 副主任检验师, 研究方向为感染免疫与临床检验, 电子信箱: wangbo1558@126.com; 丁海涛(通信作者), 主任医师, 研究方向为临床分子诊断, 电子信箱: htdmmy12@126.com

引用格式: 王波, 丁海涛. 布鲁氏菌病诊断标志物与治疗靶点研究进展[J]. 科技导报, 2024, 42(11): 84-91;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.12.01927

危人群,近年一项关于内蒙古地区农牧民布病防治知识的调查发现,内蒙古地区农牧民的布病患病率高达18%,病畜卖出比例高达57.0%,农牧民布病防治知识认知程度不高,存在诸多布病高危生活习惯<sup>[6]</sup>。因此,加强布病防治工作刻不容缓。

布病常因其非特异性的临床表现和检测的局限性而容易被误诊误治,进而转为慢性阶段,患者关节和肌肉疼痛、乏力等反复发作,带来严重的经济负担。2022年12月,中国动物疫病预防控制中心和疾病预防控制中心印发的《布鲁氏菌病防控技术要点(第一版)》再次强调了布病流行态势、防控难点和实际需求,指导养殖场/户、基层动物防疫和检疫、疾控等有关人群做好防控工作<sup>[7]</sup>。控制布病除了日常宣传教育、卫生管理、疫苗接种等工作以外,对感染病例的精准诊疗亦是关键环节。本文总结近年关于布病诊疗的关键靶点的研究进展。

## 1 布病的临床表现

布病临床表现因感染的病原体、病程阶段和累及器官系统不同而有异,羊型和猪型布病大多症状较重,牛型较轻<sup>[2]</sup>。布病病程6个月以内的感染为急性期,6个月以上仍未痊愈则转为慢性感染期<sup>[2]</sup>。

骨关节受累是布病运动系统中常见的并发症,发生率为10%~85%,表现多为骶髂关节炎、脊柱炎、骨髓炎、周围性关节炎以及腱鞘炎,但缺乏特异性的临床症状和体征,需要综合体格检查、实验室检查和影像学检查等进行诊断<sup>[8]</sup>。消化系统中肝和脾受累较为常见,可表现为肝脾肿大。布病累及肝脏可致肝实质组织和门静脉间隙不同部位肉芽肿、弥漫性肝脏肿大、转氨酶升高<sup>[8-9]</sup>。羊种布鲁氏菌(*B. melitensis*)是致病力最高的一种类型,对睾丸和附睾有明显的趋向性,可导致睾丸附睾炎,表现为阴囊疼痛、阴囊肿胀和发热等,如不及时诊疗可致严重的并发症,如睾丸脓肿,甚至需行睾丸切除<sup>[8,10]</sup>。布病亦可引起卵巢炎、子宫内膜炎、输卵管炎等妇科疾病,影响生殖能力<sup>[8]</sup>。布病累及肾脏可出现蛋白尿等肾损害的表现<sup>[11]</sup>。

神经型布病较为罕见而隐匿,临床表现包括脑

膜炎、脑膜脑炎、脑炎、颅神经病变、颅内高压、鼻窦血栓形成、神经根炎、周围神经病变、脊髓炎和精神病学症状等<sup>[12]</sup>。布病累及心血管系统很罕见,但心脏受累引起的并发症是慢性布病患者发病和死亡的最常见原因<sup>[8]</sup>。布鲁氏菌感染浸润内皮细胞可导致感染性心内膜炎和感染性动脉瘤,影响主动脉瓣、二尖瓣的功能<sup>[8]</sup>。布病累及呼吸或内分泌系统均较罕见。布病呼吸道并发症的发生率小于1%~5%,常见表现为发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难、咯血等,最常见的影像学表现为间质性肺炎、大叶性肺炎和胸腔积液<sup>[8]</sup>。布病累及甲状腺造成内分泌系统损害者可表现为甲状腺疼痛性肿胀、喉咙痛和吞咽困难等<sup>[8]</sup>。

总之,布病的临床表现通常缺乏特异性,这为精准诊疗带来困难。因此,在布病流行的地区应综合患者的疫区接触史、既往病史、临床表现、微生物学检测和影像学检查等结果进行诊断。

## 2 布病现有临床诊断方法

目前,临床上诊断布病主要是综合考虑患者的疫区接触史、既往史、临床表现、一般实验室检查、细菌培养和血清学检测结果。布病患者的一般实验室检查通常表现为白细胞计数正常或偏低,淋巴细胞相对增多<sup>[2]</sup>,但实验室检查结果缺乏诊断特异性。细菌培养是布病的诊断金标准,但培养时间长,有一定几率的假阴性。血清学检测主要是机体对菌体细胞膜上的光滑脂多糖产生的抗体。发病初期免疫球蛋白M效价上升,约1周后免疫球蛋白(IgG)效价升高,而后抗体效价随病程改变而异<sup>[2]</sup>。但由于布鲁氏菌抗原可能与其他革兰氏阴性菌种存在交叉反应、抗体的种类和效价因病程不同而异、抗体检测的界值难以确定,所以该方法在灵敏度和特异性上仍存在一定局限<sup>[2]</sup>。

分子生物学检测方面,针对布鲁氏菌特定的基因片段IS711或IS650、16S~23S rRNA片段、布鲁氏菌细胞质蛋白31基因(*brucella cytoplasmic protein 31, BCP31*)、布鲁氏菌外膜蛋白2a基因(*outer membrane protein 2a, Omp2a*)的聚合酶链反应

(polymerase chain reaction, PCR)检测具有快速和敏感的优点,但由于PCR尚未标准化、现有被广泛认可的靶点较少,因此在临床上的应用还需验证,尚不适合常规检测<sup>[2]</sup>。

### 3 布病的诊断标志物

#### 3.1 免疫细胞诊断标志物的研究进展

布病感染后可启动免疫系统第一道防线——自噬,清除和降解细胞内病原体<sup>[13]</sup>。这一过程通常由Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)途径和辅助性T细胞(Th)1细胞因子的分泌而诱导;TLR2、TLR4和TLR9是布鲁氏菌识别中最重要的受体<sup>[14]</sup>。TLRs激活宿主免疫反应、招募树突状细胞和T效应细胞以及上调主要组织相容性复合物I和II,这在控制布鲁氏菌感染方面发挥了关键作用<sup>[13]</sup>。巨噬细胞和树突状细胞都能吞噬细菌,并通过将病原体产生的肽递呈给新生的T细胞来促进适应性免疫反应<sup>[13]</sup>。此外,淋巴细胞(自然杀伤细胞(NK细胞)、T细胞)可以识别非肽类抗原,通过Fas配体介导的细胞毒性、巨噬细胞活化等途径抑制布鲁氏菌的细胞内生存;中性粒细胞可以通过向吞噬体提供抗菌颗粒来杀死细胞内的病原体<sup>[15-16]</sup>。但这些天然免疫过程对降低布鲁氏菌的活性作用较为有限,而针对布鲁氏菌的IgG抗体在布病后期才会产生<sup>[17]</sup>。因此,布病感染后虽然可激发多种相关免疫细胞反应,但是布鲁氏菌仍可通过多种免疫逃逸机制长期寄存于宿主细胞内<sup>[17]</sup>。

##### 3.1.1 巨噬细胞

巨噬细胞是对抗布病感染的主要免疫细胞之一。在布鲁氏菌感染的急性期,被经典路径激活的巨噬细胞(M1)可降低脾脏中的布鲁氏菌的存活率,而慢性期的巨噬细胞则以替代活化的巨噬细胞(M2)为主<sup>[17]</sup>。M1和M2巨噬细胞的细胞能量代谢存在显著差异,M2巨噬细胞通过过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)依赖性的 $\beta$ 氧化途径获得三磷酸腺苷,细胞内的葡萄糖水平高于M1细胞<sup>[18-19]</sup>。布鲁氏菌可利用M2细胞的葡萄糖而持续存在<sup>[17]</sup>。因此,巨噬细胞的亚群特征和PPAR依赖性的 $\beta$ 氧

化途径的检测可作为布病辅助诊断的潜在方法。

##### 3.1.2 T细胞

T细胞是布病感染后急、慢性期发病机制的另一类主要的免疫细胞。2019年的一项研究针对布病患者不同T细胞亚群失衡的程度和功能失调的情况进行探究<sup>[20]</sup>。研究将患者分为不同阶段(急性期、慢性期和康复期),通过流式细胞仪检测外周血中Th1、Th2、Th17、调节性T细胞(Treg)和程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)的频率,并通过细胞微珠阵列检测血清中T细胞因子的表达。结果显示,Th1、Th17和Treg细胞免疫在急性期占主导地位,而Th2、Th17和Treg细胞免疫在慢性期占主导地位;PD-1在CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞上的表达在急性和慢性病患者中显著不同;康复期患者在停药后1年内Th1细胞的百分比仍高于健康对照组<sup>[20]</sup>。这些结果表明,T细胞的亚群特征可能成为布病诊断及疗效评估的潜在标志物。

##### 3.1.3 中性粒细胞

中性粒细胞几乎不被布鲁氏菌激活,研究显示,布病早期的目标器官中被布鲁氏菌感染的中性粒细胞很有限<sup>[21]</sup>。然而,布鲁氏菌可诱导轻微的活性氧形成,并通过其脂多糖促进中性粒细胞释放趋化因子而促使单核细胞的吞噬,导致中性粒细胞过早死亡,并成为布鲁氏菌复制的易感者和细菌散布的载体<sup>[21]</sup>。这种调节作用在适应性免疫充分激活之前为细菌在宿主组织中的播散奠定了基础,有利于布鲁氏菌的长期感染而使病情进入慢性期。布鲁氏菌感染后的多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)可作为细菌传播的载体,是布病的潜在诊断标志物之一。

#### 3.2 蛋白质标志物的研究进展

蛋白通过其各自功能及相互作用在疾病的进展和转归中发挥着至关重要的作用。目前布病的检测是基于全细胞抗原和检测血清中针对布鲁氏菌株外膜的脂多糖抗体<sup>[22]</sup>,但其缺点是将接种疫苗的动物误诊为受感染的动物,而且还可能与其他革兰氏阴性菌发生交叉反应。已有研究发现应用重组布鲁氏菌外膜蛋白2b(Omp2b)可以区分布鲁氏菌感染的动物和非感染的动物,用基于Omp2b的

间接ELISA法检测牛血清的诊断敏感性为88.5%，特异性达100%，准确性达90.8%。因此重组的Omp2b可作为蛋白质抗原用于家畜的布病诊断，并可能成为人类布病诊断的潜在标志物<sup>[23]</sup>。

### 3.3 基因标志物的研究进展

基因检测和测序技术的发展为布病的诊断提供了新技术。人类布病的临床诊断往往存在一定困难，免疫学试验一直是诊断布病最常用的方法，但与血清相比，全血中存在的靶标DNA更适合基于定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)的布病诊断。已有研究验证了qPCR方法检测IS711和*bcp31*基因诊断布病的效力，提示标准化的基于qPCR的布鲁氏菌检测方法具有快速、敏感和特异的优势，可以提高布病的诊断效力<sup>[24]</sup>。

#### 3.3.1 微小RNAs

布鲁氏菌对宿主免疫系统的主要逃避机制是抑制补体通路和Toll样受体信号通路、干扰CD4阳性T淋巴细胞的有效抗原表达、选择性颠覆吞噬通路、抑制树突状细胞激活、抑制吞噬溶酶体融合和巨噬细胞凋亡，而微小RNAs(microRNAs, miRNAs)在布病的免疫发病机制中具有重要功能<sup>[25]</sup>。2018年报道的一项研究构建了布鲁氏菌Omp25缺失突变体(M5-90-Δ *omp25*)，并对感染的RAW264.7细胞进行了miRNAs分析，确定了8个差异表达的miRNAs (mmu-miR-146a-5p、mmu-miR-155-5p、mmu-miR-3473a、mmu-miR-149-3p、mmu-miR-671-5p、mmu-miR-1224-5p、mmu-miR-1895和mmu-miR-5126)，这些miRNAs可能是布病的潜在诊断标志物<sup>[26]</sup>。

临床中，有10%~30%的布病患者会发展至慢性期，一项研究从急、慢性布病患者的外周血中筛选出CD4<sup>+</sup> T细胞，用miRNAs微阵列分析筛选了2000多个miRNAs并进行了验证，结果发现与急性病例相比，有28个miRNAs的表达水平在慢性病例中发生了显著的改变，miR-4649-3p在急性病例中的表达降低，且其余27个miRNAs在急性病例中均无表达，上述miRNAs可能参与调控的靶基因涉及丝裂原活化蛋白激酶号通路、调节肌动蛋白细胞骨

架、内吞作用和内质网的蛋白质加工<sup>[27]</sup>，可以作为布病转变为慢性期的诊断标志物。但亦有研究认为miRNAs可能与布病诊疗关联性较弱<sup>[28]</sup>。

#### 3.3.2 长链非编码RNAs

一项针对长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)在调控炎症和抗布鲁氏菌反应中作用的研究表明，lncRNA Gm28309参与调节布鲁氏菌诱发的炎症，Gm28309的过量表达可通过抑制miR-3068-5p来抑制p65的磷酸化过程，减少寡核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症体、IL-1β、IL-18的分泌，Gm28309作为miR-3068-5p的内源竞争RNA，通过靶向κB-Ras2(一种NF-κB信号的抑制剂)来激活NF-κB途径，当Gm28309过度表达或miR-3068-5p或p65被抑制时，细胞内布鲁氏菌的数量则更多，但是这可被miR-3068-5p的模拟物所逆转<sup>[29]</sup>。提示lncRNA Gm28309可能是布病的潜在诊断标志物。

#### 3.3.3 布鲁氏菌株的基因检测方法

有研究将核心基因组多焦点序列分型(core-genome multilocus sequence typing, cgMLST)方法与全基因组单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)分析和传统的多焦点变数串联重复分析(multilocus variable-number tandem repeat analysis, MLVA)的检查方法进行比较<sup>[30]</sup>。结果显示与MLVA相比，cgMLST和SNP分析表现出更高的系统分辨率，特别是对于属于同一品系的菌株，可使不同的、不相关的基因型能够被更有把握地识别出来，因此应用cgMLST方案对布鲁氏菌株进行鉴定的临床价值可能更大。

## 4 布病的治疗靶点

### 4.1 疫苗研究进展

接种疫苗是预防布病最好的方法，但现存的减毒活疫苗存在一定比例的接种后不良事件。有研究利用生物信息学分析对基于布鲁氏菌外膜蛋白(Omp)抗原的新重组疫苗进行研究，发现Omp16蛋白有3个表位可能具有抗原性，能刺激B细胞和T细胞介导的免疫反应的保护能力，因此可能是开发

基于布鲁氏菌表位的免疫原性疫苗的候选靶点<sup>[31]</sup>。关于疫苗的研究发现二磷酸腺苷-葡萄糖焦磷酸化酶(UDP-glucose pyrophosphorylase, UGP 酶)在布鲁氏菌疫苗株 M5 和毒株 16M 中具有明显不同的表达模式<sup>[32]</sup>, UGP 酶的突变对细菌的结构、生长和毒力有多种影响,表明 UGP 酶也是选择性抑制病原体的一个潜在靶点。2020 年的研究发现,UGP 酶可以调节 IV 型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)的病毒 B 蛋白(virB3、virB4、virB5、virB6、virB8、virB9、virB10 和 virB11)以及布鲁氏菌的效应物(vceC、btpA、btpB、ricA、bspB、bspC),通过促进核糖体 S12 蛋白(ribosomal S12 protein, rpsL)、BMEI1825 和 2,4,5-三羟基苯丙氨酸醌(2,4,5-trihydroxyphenylalanine, topA)蛋白的表达,进而抑制细胞 NF- $\kappa$ B 的激活,影响布鲁氏菌的毒力<sup>[33]</sup>。这些发现为布鲁氏菌逃避免疫识别的机制提供新的见解,对布鲁氏菌疫苗的设计和药物靶点的筛选具有重要价值。

#### 4.2 蛋白治疗靶点

一项研究考虑到蛋氨酸在蛋白合成中发挥着不可或缺的作用,利用分子结构和表型方法探究布鲁氏菌蛋氨酸 tRNA 合成酶(*Brucella melitensis* methionyl-tRNA-synthetase, BmMetRS)是否可成为布病药物开发的一个潜在靶点<sup>[34]</sup>。该研究选出了 3 种 BmMetRS 抑制剂,均能抑制 BmMetRS 的酶功能并对 *B. melitensis* 菌株 16M 的生长也有抑制作用<sup>[34]</sup>。另有研究发现效应物 BspF(T4SS 的效应物之一)通过干扰跨高尔基体网络和循环内细胞区间的囊泡运输促进布鲁氏菌在网状结构的空泡内的复制和生长,其中关键的作用蛋白包括 ADP-核糖基化因子 6(ADP-ribosylation factor 6, Arf6)、GTP 酶激活蛋白等,这为布鲁氏菌调控膜运输以促进其在细胞内空泡中的增殖提供机制上的验证和思路<sup>[35]</sup>。2023 年的一项研究报道了布鲁氏菌效应物 NyxA 和 NyxB 可干扰宿主类泛素蛋白酶 3(sentrin-specific protease 3, SENP3)而有利于病原体的细胞内复制,SENP3 是布鲁氏菌感染期间核蛋白亚细胞定位的重要调节器<sup>[36]</sup>。这些发现也许可以作为治疗布病的潜在药物开发靶点,但是仍需更多研究进一步

验证。

从细胞内细菌蛋白质组的重组和布鲁氏菌感染组织的蛋白质组学研究,到确定布鲁氏菌细胞外蛋白质在细胞信号传导和致病机制中的假定作用,蛋白质组学已经证明了其对布鲁氏菌生物学关键研究问题的贡献,包括免疫优势蛋白、宿主细胞相互作用、应激反应、抗生素靶点和抗性、蛋白质分泌等<sup>[37]</sup>。近年的一项研究通过减法蛋白质组学分析,共提取了 56 株布鲁氏菌的 2604 个核心蛋白来确定布鲁氏菌菌株中的新型药物靶点<sup>[38]</sup>。其中有 31 个蛋白参与病原体特有的 10 条代谢途径,泛酸- $\beta$ -丙氨酸连接酶作为高可信度的靶点被筛选出来。因其与参与生物合成次生代谢途径的人类肠道菌群基因组不同源,所以泛酸合成酶可能是布病的最佳治疗靶点之一<sup>[38]</sup>。此外,亦有利用减法蛋白质基因组学分析方法的研究筛选出异柠檬酸酯酶可能是潜在药物靶点,进而基于结构研究推荐 ZINC95543764 化合物可能是治疗布病新的强效候选药物,但是这些靶点蛋白是否可转化为临床所用仍需更多的实验验证<sup>[39]</sup>。

## 5 结论

布病因其缺乏特异性的临床表现,以及现有检测技术的特异性和敏感性不足而常被误诊、误治,甚至转为慢性期,给患者及社会带来生活和经济负担。基于缺乏精准诊断标志物和治疗靶点的问题,本综述从细胞、蛋白、基因这 3 方面总结了近年布病的诊断标志物的研究进展。布鲁氏菌感染后的外周血巨噬细胞、T 细胞的亚群特征,PMNs 计数,以及巨噬细胞特殊能量代谢途径可作为诊断布病的潜在细胞学标志物,重组的 Omp2b 可作为诊断布病的潜在蛋白标志物,某些 miRNAs、lncRNAs 可作为诊断布病的潜在基因标志物。虽然现阶段的研究结果较多,但几乎均停留在基础医学研究层面,且研究分散、尚无统一结论或共识。说明上述新型诊断标志物的临床转化过程尚处于初级阶段,未来仍需大量基础及临床研究来验证这些潜在诊疗标志物的实际临床价值。

本文从疫苗研发和新型蛋白质靶点 2 个层面综述了布病治疗靶点的研究进展。UGP 酶是未来布鲁氏菌疫苗研发和药物制备的重要靶点,布鲁氏菌感染后的功能性效应蛋白,如 BmMetRS、Arf6、GTP 酶激活蛋白、SENP3 可成为布病的潜在治疗靶点,但尚需进一步研究以明确这些蛋白治疗靶点的临床有效性和安全性,包括药代动力学、最佳剂量和持续给药时间的研究。

“健康中国 2030”战略强调:“加大传染病及地方病防治工作力度是维护人民健康的迫切需要,也是健康扶贫的重要举措。”<sup>[40]</sup>建议个人从生活和工作中提高自我防范意识,充分认识疫苗对于预防疾病的重要作用,养成良好的卫生习惯,接触禽畜后要洗手等;疫区及重点防控地区的卫生部门应做好布病筛查、健康教育、疫苗接种等工作。前沿科学研究对布病精准诊疗靶点的探索及加强个人和社会对布病传染的防控工作降低布病患率、提高疫区人群及患者健康水平、降低经济负担、改善生活质量的关键。本综述可为制定布病精准诊疗方案提供未来研究方向和思路。

### 参考文献 (References)

- [1] 罗波艳, 聂守民, 王曦迎, 等. 《布鲁氏菌病诊断》(WS 269—2019)标准应用的调查评价[J]. 中国人兽共患病学报, 2023, 39(5): 509—514.
- [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.
- [3] Bosilkovski M, Keramat F, Arapović J. The current therapeutic strategies in human brucellosis[J]. Infection, 2021, 49(5): 823—832.
- [4] Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2006, 6(2): 91—99.
- [5] Zheng R J, Xie S S, Lu X B, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China[J]. BioMed Research International, 2018, 2018: 5712920.
- [6] 张伟, 刘岩, 张志龙, 等. 内蒙地区农牧民布病防治知识及高危行为调查[J]. 华南预防医学, 2020, 46(3): 257—259.
- [7] 中国动物疫病预防控制中心, 中国疾病预防控制中心. 中国动物疫病预防控制中心、中国疾病预防控制中心关于印发《布鲁氏菌病防控技术要点(第一版)》的通知[BE/OL]. (2023-01-10) [2023-07-03]. [https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/blsjb/cbw/202301/t20230110\\_263298.html](https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/blsjb/cbw/202301/t20230110_263298.html).
- [8] 李宛洋, 黄天鹏, 翟景波. 人间布鲁菌病临床表现的研究进展[J]. 中国地方病防治, 2023, 38(2): 95—97.
- [9] Agin M, Kayar Y. Demographic, laboratory, and clinical comparison of pediatric *Brucella* cases with and without liver involvement[J]. Cureus, 2020, 12(10): e10862.
- [10] Baykan A H, Sayiner H S, Inan I. *Brucella* and non-*Brucella* epididymo-orchitis: Comparison of ultrasound findings[J]. Medical Ultrasonography, 2019, 21(3): 246.
- [11] 耿兴花, 吴其明, 张素娟, 等. 布氏杆菌病肾损害的临床分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 803—805.
- [12] Rodríguez A M, Delpino M V, Miraglia M C, et al. Immune mediators of pathology in neurobrucellosis: From blood to central nervous system[J]. Neuroscience, 2019, 410: 264—273.
- [13] Amjadi O, Rafiei A, Mardani M, et al. A review of the immunopathogenesis of Brucellosis[J]. Infectious Diseases, 2019, 51(5): 321—333.
- [14] Surendran N, Hiltbold E M, Heid B, et al. Role of TLRs in *Brucella* mediated murine DC activation *in vitro* and clearance of pulmonary infection *in vivo*[J]. Vaccine, 2012, 30(8): 1502—1512.
- [15] Oliaro J, Dudal S, Liautard J, et al. V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells use a combination of mechanisms to limit the spread of the pathogenic bacteria *Brucella*[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2005, 77(5): 652—660.
- [16] Nauseef W M. How human neutrophils kill and degrade microbes: An integrated view[J]. Immunological Reviews, 2007, 219(1): 88—102.
- [17] Mirzaei R, Sholeh M, Jalalifar S, et al. Immunometabolism in human brucellosis: An emerging field of investigation[J]. Microbial Pathogenesis, 2021, 158: 105115.
- [18] Xavier M N, Winter M G, Spees A M, et al. PPAR $\gamma$ -mediated increase in glucose availability sustains chronic *Brucella abortus* infection in alternatively activated macrophages[J]. Cell Host & Microbe, 2013, 14(2): 159—170.
- [19] Eisele N A, Ruby T, Jacobson A, et al. *Salmonella* require the fatty acid regulator PPAR $\delta$  for the establishment of a metabolic environment essential for long-term persistence[J]. Cell Host & Microbe, 2013, 14(2): 171—182.

- [20] Zheng R J, Xie S S, Zhang Q, et al. Circulating Th1, Th2, Th17, Treg, and PD-1 levels in patients with brucellosis[J]. *Journal of Immunology Research*, 2019, 2019: 3783209.
- [21] Moreno E, Barquero-Calvo E. The role of neutrophils in brucellosis[J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2020, 84(4): e00020–e00048.
- [22] Corrente M, Desario C, Parisi A, et al. Serological diagnosis of bovine brucellosis using *B. melitensis* strain B115[J]. *Journal of Microbiological Methods*, 2015, 119: 106–109.
- [23] Vatankhah M, Beheshti N, Mirkalantari S, et al. Recombinant Omp2b antigen-based ELISA is an efficient tool for specific serodiagnosis of animal brucellosis[J]. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2019, 50(4): 979–984.
- [24] Becker G N, Tuon F F. Comparative study of IS711 and bcs31-based polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of human brucellosis in whole blood and serum samples[J]. *Journal of Microbiological Methods*, 2021, 183: 106182.
- [25] Kazemi S, Mirzaei R, Sholeh M, et al. MicroRNAs in human brucellosis: A promising therapeutic approach and biomarker for diagnosis and treatment[J]. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2021, 9(4): 1209–1218.
- [26] Zhu H P, Jiao H W, Nie X, et al. Alterations of microRNAs and their predicted targeting mRNAs expression in RAW264.7 macrophages infected with *Omp25* mutant *Brucella melitensis*[J]. *Innate Immunity*, 2018, 24(6): 382–389.
- [27] Budak F, Bal S H, Tezcan G, et al. The microRNA expression signature of CD4<sup>+</sup> T cells in the transition of brucellosis into chronicity[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198659.
- [28] Kazemi S, Afshar S, Keramat F, et al. Assessment of association between miR-146a polymorphisms and expression of miR-146a, TRAF-6, and IRAK-1 genes in patients with brucellosis[J]. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(3): 1995–2002.
- [29] Deng X M, Guo J, Sun Z H, et al. Brucella-induced downregulation of lncRNA Gm28309 triggers macrophages inflammatory response through the miR-3068-5p/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 581517.
- [30] Janowicz A, De Massis F, Ancora M, et al. Core genome multilocus sequence typing and single nucleotide polymorphism analysis in the epidemiology of *Brucella melitensis* infections[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018, 56(9): e00517–e00518.
- [31] Rezaei M, Rabbani-khorasgani M, Zarkesh-Esfahani S H, et al. Prediction of the Omp16 epitopes for the development of an epitope-based vaccine against brucellosis[J]. *Infectious Disorders-Drug Targets*, 2019, 19(1): 36–45.
- [32] 杨艳玲, 盛雪玲, 唐婕, 等. 羊布鲁菌强毒株 16M 与疫苗株 M5 外膜蛋白蛋白质组学研究[J]. *中国兽医学报*, 2010, 30(10): 1334–1342.
- [33] Zhou Y C, Bu Z Y, Qian J, et al. The UTP-glucose-1-phosphate uridylyltransferase of *Brucella melitensis* inhibits the activation of NF- $\kappa$ B via regulating the bacterial type IV secretion system[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 164: 3098–3104.
- [34] Ojo K K, Ranade R M, Zhang Z S, et al. *Brucella melitensis* methionyl-tRNA-synthetase (MetRS), a potential drug target for brucellosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160350.
- [35] Borghesan E, Smith E P, Myeni S, et al. A *Brucella* effector modulates the Arf6-Rab8a GTPase cascade to promote intravacuolar replication[J]. *The EMBO Journal*, 2021, 40(19): e107664.
- [36] Louche A, Blanco A, Santos Lacerda T L, et al. *Brucella* effectors NyxA and NyxB target SENP3 to modulate the subcellular localisation of nucleolar proteins[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 102.
- [37] Poetsch A, Marchesini M I. Proteomics of *Brucella*[J]. *Proteomes*, 2020, 8(2): 8.
- [38] Rahman N, Shah M, Muhammad I, et al. Genome-wide core proteome analysis of *Brucella melitensis* strains for potential drug target prediction[J]. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2021, 21(18): 2778–2787.
- [39] Khan K, Alhar M S O, Abbas M N, et al. Integrated bioinformatics-based subtractive genomics approach to decipher the therapeutic drug target and its possible intervention against brucellosis[J]. *Bioengineering*, 2022, 9(11): 633.
- [40] 健康中国行动(2019—2030年)[EB/OL]. (2019-07-15) [2023-06-28]. [https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content\\_5409694.html](https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.html).

## Research progress on diagnosis markers and treatment targets of Brucellosis

WANG Bo, DING Haitao\*

Clinical Laboratory Medicine Center, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China

**Abstract** Brucellosis is a widespread zoonotic disease caused by *Brucella* infection, which poses a significant risk to both human and animal health. Despite efforts to control its spread, the incidence of brucellosis in China continues to rise. Unfortunately, due to the non-specific symptoms of brucellosis, misdiagnosis, and mistreatment often result in chronic and recurring illness, leading to a significant burden on the society. In this review, we summarize recent research progress on potential diagnosis markers of brucellosis from perspectives of proteins, genes, and cells, as well as potential treatment targets of brucellosis from perspectives of vaccine development and new type protein targets, providing a comprehensive summary of new knowledge and perspectives for the development of precise diagnostic and therapeutic strategies for brucellosis.

**Keywords** *Brucella*; Brucellosis; diagnosis makers; infectious disease; treatment targets ●



(责任编辑 傅雪)