

DOI:10.13350/j.cjpb.220623

· 综述 ·

伯氏疏螺旋体感染与痴呆相关性的研究进展*

段懿^{1,2},徐鑫^{1,3},范雨鑫^{1,3},刘玫肖^{1,3},陈晶晶^{1,4},曹文静^{1,4},李冰雪^{1,3},
孔璟^{1,4},周国忠^{1,3},文世媛^{1,3},彭莉^{1,4},柳爱华^{1,3**},宝福凯^{1,4**}(1. 云南省高校热带传染病重点实验室,昆明医科大学,云南昆明 65050;2. 昆明医科大学基础医学院临床系;
3. 昆明医科大学病原生物学与免疫学系;4. 昆明医科大学生物化学与分子生物学系)

【摘要】 伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*, *Bb*)是莱姆病(Lyme disease, LD)的病原体,经蜱传播,莱姆病患者的关节、心脏以及神经系统等均可受累。当患者神经系统受到感染以后,称为神经莱姆病(Lyme neuroborreliosis, LNB)。LNB患者的常见症状包括淋巴细胞性脑膜炎、颅神经炎和疼痛性神经根炎,个别患者可发展为痴呆及人格障碍。*Bb*感染可能与痴呆的发病机制有关。阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是痴呆的常见类型,其发病机制尚不完全清楚。*Bb*感染与AD发病机制的主流观点“淀粉样蛋白级联假说”有关,推测*Bb*可能与 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)的形成有一定的联系。本文就*Bb*感染神经系统与痴呆发病的关系及其研究进展进行综述。

【关键词】 伯氏疏螺旋体;阿尔兹海默症;痴呆;相关性;综述

【中图分类号】 R377 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2022)06-0730-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Jun.;17(6):730-733.]

Research Progress on the relationship between *Borrelia burgdorferi* infection and dementiaDUAN Yi^{1,2}, XU Xin^{1,3}, FAN Yu-xin^{1,3}, LIU Mei-xiao^{1,3}, CHEN Jing-jing^{1,4}, CAO Wen-jing^{1,4}, LI Bing-xue^{1,3}, KONG Jin^{1,4}, ZHOU Guo-zhong^{1,3}, WEN Shi-yuan^{1,3}, PENG Li^{1,4}, LIU Ai-hua^{1,3}, BAO Fu-kai^{1,4} (1. Yunan Province Key Laboratory for Tropical Infectious Diseases in Universities, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. Grade 2019, Basic Medicine, Kunming Medical University; 3. Department of Microbiology and Immunology, Kunming Medical University; 4. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kunming Medical University)

【Abstract】 *Borrelia burgdorferi* (*Bb*) is the pathogen of Lyme disease (LD). Transmitted by ticks, the joints, heart and nervous system of patients with LD can be affected. When the patient's nervous system is infected, it is called Lyme neuroborreliosis (LNB). The common symptoms of the patients with LNB include lymphocytic meningitis, cranial neuritis and Guillain-Barré syndrome, some patients can develop dementia and personality disorder. Studies have found that the infection of *Bb* is probably related to the pathogenesis of dementia. AD is a common type of dementia whose pathogenesis is not completely clear. At present, studies have found that *Bb* is related to the mainstream view of the pathogenesis of AD "amyloid cascade hypothesis", which indicates that *Bb* may be related to the formation of amyloid- β (A β). In this review, we will discuss the relationship between the infection of the nervous system by *Bb* and dementia as well as the development of the latest researches.

【Key words】 *Borrelia burgdorferi*; Alzheimer's disease; dementia; Lyme neuroborreliosis; review

***莱姆病(Lyme disease, LD)是北美洲和欧洲常见的自然疫源性疾病之一,每年超50万人患病^[1-4]。伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*, *Bb*)是LD的病原体,经蜱传播,患者关节、心脏以及神经系统等均可受累^[5]。神经莱姆病(Lyme neuroborreliosis, LNB)是*Bb*感染神经系统后引起的神经系统损伤,病变累及中枢神经系统和周围神经系统^[6]。目前,LNB的发病机制尚不清楚,但是研究者认为LNB与多种神经系统疾病有关,其中包括痴呆^[7]。阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)作为最常见的痴呆类型,已有大量证据表明*Bb*感染与AD为首的痴呆病症有关^[8]。近年来*Bb*感染中枢神经系统与痴呆的相关性研究备受关注。

1 AD与*Bb*感染的相关证据

关于AD的发病机制研究较多,但其具体的发病机制尚不

清楚,其治疗问题也尚未解决^[8]。AD通常是在生活中逐渐发展起来的,因而推测患者在早期就感染了一种慢性感染的病原体,并且病原体需要数年才能在人体内变得活跃,而这可能和AD的病因有关,*Bb*就属于这类病原体^[9]。有研究者使用直接检测方法在一定比例的AD患者的大脑中检测到*Bb*,且比

* **【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(No. 32060180, 82160304, 81860644, 81560596); 云南省自然基金资助项目[2019FE001(-002)]。

** **【通讯作者】** 柳爱华, E-mail: liuaihua@kmmu.edu.cn;
宝福凯, E-mail: baofukai@kmmu.edu.cn

【作者简介】 段懿(2001-),男,云南腾冲人,本科在读,主要从事感染免疫的学习和研究。E-mail: 3607637498@qq.com

对照组 AD 患者大脑中发现 *Bb* 的频率高 13 倍^[10]。回顾文献,近 30 年来有近 60 多篇文章研究和探讨了 *Bb* 感染和痴呆发病的相关性^[11]。

由细菌感染引起痴呆的假说在神经科学研究领域已经延续了数年^[12]。目前 AD 发病机制的主流观点是“淀粉样级联假说”,推测主要为大脑中的粘性分子,称为 β -淀粉样蛋白(*amyloid- β* , $A\beta$),它们聚集成斑块,引起炎症,杀死神经元^[12]。众多研究表明,AD 中聚集成螺旋状团块或菌块的老年斑与在梅毒性痴呆和莱姆性痴呆中分别由梅毒螺旋体(*T. pallidum*)和 *Bb* 形成的团块或斑块是相似的^[8,13-16]。螺旋体目里各种类型的螺旋体^[13,16-18],包括 *Bb*^[13-14,19] 和几种牙周病原性螺旋体已从 AD 患者大脑中检测或培养出^[16,18,20]。螺旋体在体外和体内形成聚集团块或菌块。螺旋体菌块的形成也发生在原代细胞和器官型培养与 *Bb* 共培养过程中^[21-22]。这些体外形成的螺旋体菌落在形态和生化上与痴呆患者大脑的老年斑相似,并且这些螺旋体菌落与老年斑的重要成分 $A\beta$ 二者会产生免疫反应^[23]。类似于未成熟和成熟斑块的螺旋体菌块也发生在 LNB 患者大脑中,并揭示了 *Bb* 特定抗原、DNA、 $A\beta$ 的存在^[13-14]。陈旧的螺旋体菌块在形态上与痴呆患者大脑成熟斑块相同,用原位杂交技术在痴呆患者大脑斑块的嗜银性中心部分检测到 *Bb* 特异性 DNA 的存在^[18]。*Bb* 可以引起痴呆和再现 AD 的特征,表明痴呆的发生和 *Bb* 感染存在一定的联系。

生物膜的形成使细菌对抗生素和其他抗菌剂产生耐药性,并有助于建立慢性感染。大多数微生物具有形成生物膜的能力,老年斑具有 *Bb* 生物膜的特征。研究表明, β -淀粉样前体蛋白(*amyloid- β protein precursor*, $A\beta$ PP)和 $A\beta$ 是老年斑的重要成分和 *Bb* 斑块的组成部分,有助于 AD 中的淀粉样蛋白沉积。细菌 DNA 和螺旋体特异性 DNA 的存在进一步表明老年斑由螺旋体组成,并与生物膜相对应^[23]。

一女性患者在 54 岁时首次感染 *Bb*,随后发展为神经退行性痴呆,于 15 年尸检证实该患者的大脑和脊髓组织中检测到 *Bb*^[24]。然而,这些结果尚不能证明螺旋体感染与进行性神经退行性疾病有关。这可能是一个不相关的偶然发现,也可能是中枢神经系统感染 *Bb* 与神经退行性痴呆症的发展之间存在关系^[24]。采用脑组织标本直接检测方法是研究 AD 大脑组织是否存在 *Bb* 的最佳方法^[25],而采用这类直接检测方法已证明 LNB 与痴呆症之间存在关联^[26-29]。

2 *Bb* 在莱姆病性痴呆中的可能作用

莱姆病性痴呆较为罕见,经抗生素治疗后效果良好,并发现鞘内抗疏螺旋体抗体指数(*intrathecal anti-Borrelia antibody index*, AI)阳性,但这些发现并未经脑组织病理证实^[23]。*Bb* 感染也与轻度至重度认知缺陷有关^[30,31]。在 LD 流行地区,必须仔细考虑 *Bb* 感染作为认知障碍的可能原因。当然,研究显示 LD 与 AD 之间不存在地理相关性^[32]。

为了探究疏螺旋体属在痴呆症中的作用,从 1 594 名痴呆症患者中确定了 20 名 AI 呈阳性的患者,表明患者过去或现在患有 LD^[32]。在这 20 名患者中,有 7 名神经疏螺旋体痴呆症患者在接受头孢曲松治疗后表现出认知功能的稳定性或轻度改善,而其他患者在接受抗生素治疗后仍表现出病情逐渐恶化^[32]。在这些临床病例中,个体报告显示,在抗生素治疗后患者认知功能改善了 60%。然而,这种改善并没有持续下去,并

且认知能力逐渐恶化,这一发现与之前的一项研究一致^[33],该研究表明接受抗生素治疗的 LND 患者仍存在认知功能缺陷。

Bb 可在感染早期穿过血脑屏障侵入神经系统,导致脑膜播散^[34],随后导致 LND。为了确定导致神经功能损伤的关键因素,欧洲的一项研究检查了 68 名因 LND 而住院的患者的临床表现。经检查发现,脑膜炎是其中最不常见的疾病之一,只出现在 6% 的患者中^[35],而颅神经炎是最常见的疾病(25%)。在此莱姆病病例中,多形性红斑疹(*erythema multiforme*, EM)发生时,同样记录了病例中出现脑膜炎症状,这支持了早期感染时发生轻度脑膜炎的可能性。同时,在梅毒螺旋体感染与痴呆关系的研究中,导致认知障碍的梅毒螺旋体相关脑膜炎也有相关的研究报告^[15]。

痴呆作为 LNB 的主要症状是比较少见的^[31]。在 2004 年至 2017 年间,维也纳的三级医疗机构 SMZ-Ost-Donauspital 的神经内科和精神科共诊断出 3 例伴有痴呆样综合征的 LNB 确诊患者。所有患者的诊断均符合 LNB 的欧洲神经学会联合会(EFNS)指南^[31]。有研究显示,在三级医疗机构中,成年 LNB 患者中痴呆样综合征的发生率低于 6%^[31]。当应用 EFNS 关于 LNB 诊断的指南时,仅有少数关于 LNB 确诊病例的报告^[36]。当使用较不严格的诊断标准时,与 LD 相关的痴呆样综合征会更频繁发生,*Bb* 感染甚至可能导致或触发原发性痴呆,如 AD^[16,32,37]。

3 神经莱姆病痴呆的病程发展及症状

Bb 引起脑膜血管型伴脑血管梗死、萎缩型伴脑膜炎、皮质萎缩和胶质增生 3 种基本类型损伤,可导致发展更为迅速的痴呆^[11],萎缩型伴脑膜炎与迅速进展型痴呆症有关^[26,38]。中枢神经系统外的感染导致中枢神经系统内的免疫反应,可能与缓慢进展型痴呆症有关^[39]。

LNB 患者的痴呆表现为在症状出现后 6-12 个月内迅速发展至中度痴呆。除了快速发生的克雅氏病痴呆外,大多数神经退行性痴呆发展缓慢,通常导致缓慢进展性痴呆(如 AD 和额颞痴呆)的疾病很少出现快速病程^[40]。在罕见的 LNB 引起的血管炎病例中,也有报道称,LNB 引起的突发或逐步恶化的认知障碍,并伴有偏瘫、偏盲或复视,表明血管性痴呆可能是神经莱姆病不可逆性痴呆的原因^[38,41-43]。体重减轻是在 LNB 中观察到的并发症之一,这也与 AD 的诊断相一致^[44],但是当体重减轻发生在慢性 LNB 中时,症状更加明显,可以达到 20kg/年^[46-49],而几乎所有 AD 患者的体重减轻并不明显,平均为 0.9 kg/年^[50]。

Ackermann 于 1985 年报告了继发性痴呆是 LNB 中慢性进展性脑膜脑脊髓炎的表现^[51]。这种罕见的疾病是由活跃且持续的中枢神经系统炎症过程引起的,发生在大约 2%~6% 的 LNB 病例中^[52-54]。该疾病的最大病例系列包括 44 名患者,具有广泛的临床分型,其中,痉挛性瘫痪或四肢瘫痪、共济失调、尿失禁、构音障碍和听力障碍是最常见的症状。在这 44 名患者中有 12 名出现轻度记忆和注意力障碍,其中有 2 名患者“表现出严重的精神障碍,包括痴呆样缺陷、定向障碍甚至意识改变”^[55]。然而神经莱姆病慢性脑脊髓炎的发病机制尚不完全清楚。Ramesh 等^[56]开展 LND 动物模型研究证明,螺旋体侵入中枢神经系统会诱发强烈的细胞因子驱动的炎症反应,这会导致与人类 LND 相似的病理改变。

4 小结与展望

综上所述, *Bb* 与痴呆的发生可能存在一定的关系。AD 作为痴呆最重要的类型之一, 其发病机制、治疗尚未完全研究清楚。目前有关 AD 的发病机制仍存在争议, 尽管“淀粉样级联假说”是 AD 的发病机制的主流学说, *Bb* 感染神经系统与 AD 发病机制的有关研究也在广泛开展, $A\beta$ 是老年斑的重要成分, *Bb* 在体内形成生物膜, 感染 LD 的 AD 患者的老年斑中具有 *Bb* 的生物膜特征且有螺旋体成分。因此, 推测 *Bb* 与痴呆的发病存在一定的关系。这为 AD 的发病机制研究指明了新方向, 也为 AD 的治疗问题提供了新思路。

【参考文献】

- [1] van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Simoes M, et al. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area[J]. Euro Surveill, 2017, 22(27):30569.
- [2] Cairns V, Wallenhorst C, Rietbrock S, et al. Incidence of Lyme disease in the UK: a population-based cohort study [J]. BMJ Open, 2019, 9(7): e025916.
- [3] Kugeler KJ, Schwartz AM, Delorey MJ, et al. Estimating the frequency of lyme disease diagnoses, United States, 2010-2018[J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(2):616-619.
- [4] Schwartz AM, Kugeler KJ, Nelson CA, et al. Use of commercial claims data for evaluating trends in lyme disease diagnoses, United States, 2010-2018[J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(2):499-507.
- [5] Kim TK, Tirloni L, Bencosme-Cuevas E, et al. *Borrelia burgdorferi* infection modifies protein content in saliva of Ixodes scapularis nymphs[J]. BMC Genomics, 2021, 22(1):152.
- [6] Garkowski A, Cebkowska U, Kubas B, et al. Imaging of Lyme Neuroborreliosis: A pictorial review[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(10):370.
- [7] Haahr R, Tetens MM, Dessau RB, et al. Risk of neurological disorders in patients with european lyme neuroborreliosis: A nationwide, population-based cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6):1511-1516.
- [8] Miklosy J. Historic evidence to support a causal relationship between spirochetal infections and Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2015(7):46.
- [9] Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease [J]. Arch Neurol, 1985, 42(11):1097-1105.
- [10] MacDonald AB. *Borrelia* in the brains of patients dying with dementia[J]. JAMA, 1986, 256(16):2195-2196.
- [11] Bransfield RC. Neuropsychiatric lyme borreliosis: An overview with a focus on a specialty psychiatrist's clinical practice[J]. Healthcare (Basel), 2018, 6(3):104.
- [12] Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? [J]. Nature, 2020, 587(7832):22-25.
- [13] Miklosy J. Alzheimer's disease-a spirochetosis? [J]. Neuroreport, 1993, 4(7):841-8.
- [14] Miklosy J, Khalili K, Gern L, et al. *Borrelia burgdorferi* persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease[J]. J Alzheimers Dis, 2004, 6(6):639-649.
- [15] Miklosy J. Biology and neuropathology of dementia in syphilis and Lyme disease[J]. Handb Clin Neurol, 2008(89):825-844.
- [16] Miklosy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria[J]. J Neuroinflammation, 2011(8):90.
- [17] Miklosy J. Chronic inflammation and amyloidogenesis in Alzheimer's disease- role of Spirochetes[J]. J Alzheimers Dis, 2008, 13(4):381-391.
- [18] Miklosy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease [J]. Expert Rev Mol Med, 2011, 13:e30.
- [19] MacDonald AB, Miranda JM. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease[J]. Hum Pathol, 1987, 18(7):759-761.
- [20] Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease[J]. Oral Microbiol Immunol, 2002, 17(2):113-118.
- [21] Miklosy J, Kasas S, Zurn AD, et al. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis[J]. J Neuroinflammation, 2008(5):40.
- [22] Miklosy J, Kis A, Radenovic A, et al. Beta-amyloid deposition and Alzheimer's type changes induced by *Borrelia spirochetes* [J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(2):228-236.
- [23] Miklosy J. Bacterial Amyloid and DNA are important constituents of senile plaques: Further evidence of the spirochetal and biofilm nature of senile plaques[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 53(4):1459-1473.
- [24] Gadila SKG, Rosoklija G, Dwork AJ, et al. Detecting borrelia spirochetes: A case study with validation among autopsy specimens[J]. Front Neurol, 2021(12):628045.
- [25] Bransfield RC. Neuropsychiatric lyme borreliosis: an overview with a focus on a specialty psychiatrist's clinical practice [J]. Healthcare (Basel), 2018, 6(3):104.
- [26] Miklosy J. Chronic or late lyme neuroborreliosis: analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis[J]. Open Neurol J, 2012(6):146-157.
- [27] Noguchi H, Moore JW. A demonstration of *treponema pallidum* in the brain in cases of general paralysis[J]. J Exp Med, 1913, 17(2):232-238.
- [28] Miklosy J, Donta S, Mueller K, et al. Chronic or late lyme neuroborreliosis: present and future[J]. Open Neurol J, 2012(6):78.
- [29] MacDonald AB. Plaques of Alzheimer's disease originate from cysts of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete[J]. Med Hypotheses, 2006, 67(3):592-600.
- [30] Kaplan RF, Jones-Woodward L. Lyme encephalopathy: a neuropsychological perspective[J]. Semin Neurol, 1997, 17(1):31-37.
- [31] Kristoferitsch W, Aboulenein-Djamshidian F, Jecel J, et al. Secondary dementia due to lyme neuroborreliosis[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(15-16):468-478.
- [32] Blanc F, Philippi N, Cretin B, et al. Lyme neuroborreliosis and dementia[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 41(4):1087-1093.
- [33] Eikeland R, Ljostad U, Mygland A, et al. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(3):480-487.
- [34] Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC, et al. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection[J]. JAMA, 1992, 267(10):1364-1367.

- [35] Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, et al. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):90.
- [36] Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(1):8-16, e1-4.
- [37] Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, et al. Microbes and alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 51(4):979-984.
- [38] Back T, Gr nig S, Winter Y, et al. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life[J]. J Neurol, 2013, 260(6):1569-1575.
- [39] Bransfield RC. The psychoimmunology of lyme/tick-borne diseases and its association with neuropsychiatric symptoms[J]. Open Neurol J, 2012(6):88-93.
- [40] Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia[J]. Continuum (Minneapolis Minn), 2016, 22(2 Dementia):510-537.
- [41] Rom n GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia; diagnostic criteria for research studies; Report of the NINDS-AIREN International Workshop[J]. Neurology, 1993, 43(2):250-260.
- [42] Almoussa M, Goertzen A, Fauser B, et al. Stroke as an unusual first presentation of lyme disease[J]. Case Rep Neurol Med, 2015(2015):389081.
- [43] Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, et al. Cerebrovascular manifestations of lyme neuroborreliosis-a systematic review of published cases[J]. Front Neurol, 2017(8):146.
- [44] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease[J]. Neurology, 1984, 34(7):939-944.
- [45] Verma V, Roman M, Shah D, et al. A case of chronic progressive lyme encephalitis as a manifestation of late lyme neuroborreliosis [J]. Infect Dis Rep, 2014, 6(4):5496.
- [46] Weder B, Wiedersheim P, Matter L, et al. Chronic progressive neurological involvement in *Borrelia burgdorferi* infection[J]. J Neurol, 1987, 234(1):40-44.
- [47] Druschky K, Stefan H, Grehl H, et al. Sekundärer normaldruck-hydrozephalus komplikation der chronischen neuroborreliose[J]. Nervenarzt, 1999, 70(6):556-559.
- [48] Winter EM, Rothbarth PH, Delfos NM. Misleading presentation of acute Lyme neuroborreliosis[J]. BMJ Case Rep, 2012(2012):6840.
- [49] Malick C, Montan de la Roque P, Boilevin L, et al. Maladie de Lyme revelee par un amaigrissement pseudoneoplasique [J]. Rev Med Interne, 2002, 23(2):206-207.
- [50] White H, Pieper C, Schmader K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality; a longitudinal analysis[J]. J Am Geriatr Soc, 1998, 46(10):1223-1227.
- [51] Ackermann R, Gollmer E, Rehse-Kupper B. Progressive borrelien-enzephalomyelitis. chronische manifestation der erythema-chronicum-migrans-krankheit am nervensystem[J]. Dtsch Med Wochenschr, 1985, 110(26):1039-1042.
- [52] Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990: A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production[J]. Brain, 1992, 115 (Pt 2):399-423.
- [53] Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis[J]. J Neurol, 1998, 245(5):262-272.
- [54] Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(8):446-456.
- [55] Ackermann R, Rehse-Kupper B, Gollmer E, et al. Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 1988(539):16-23.
- [56] Ramesh G, Didier PJ, England JD, et al. Inflammation in the pathogenesis of lyme neuroborreliosis[J]. Am J Pathol, 2015, 185(5):1344-1360.

【收稿日期】 2022-02-16 【修回日期】 2022-05-10