

重症单核细胞增生型李斯特菌性脑干脑膜脑炎的特点及转归

王 萍¹, 魏红璐^{1△}, 展群岭², 刘 丽² (重庆市第五人民医院: 1 检验科; 2. 神内科 400062)

【摘要】 目的 总结重症单核细胞增生型李斯特菌性脑干脑膜脑炎的临床特点及治疗转归。**方法** 根据临床症状、血液细菌培养和药敏试验结果, 使用药物进行治疗, 判断病情好转情况。**结果** 血培养单核细胞增生型李斯特菌诊断为脑干脑膜脑炎(李斯特菌感染), 使用青霉素联合氨基糖苷类药物治疗, 病情好转出院。**结论** 李斯特菌广泛存在于自然环境中, 在免疫功能低下、老年人及糖尿病患者中, 易引起中枢神经系统感染, 在国内散发存在, 病死率高, 其确诊依赖于血液和脑脊液中检出单核细胞增生型李斯特菌。

【关键词】 单核细胞增生型李斯特菌; 脑干脑膜脑炎; 血培养

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 13. 014 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)13-1776-02

Characteristics and outcomes of brainstem meningoencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* WANG Ping¹, WEI Hong-lu^{1△}, ZHAN Qun-ling², LIU Li² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurology, the Fifth People's Hospital of Chongqing, 400062, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and outcome of brainstem meningoencephalitis caused by *Listeria monocytogenes*. **Methods** According to the clinical symptoms, blood bacterial culture and drug sensitivity test results, drugs were rationally used. Then, the disease condition was evaluated. **Results** The patient was diagnosed as brainstem encephalitis (*Listeria monocytogenes*), based the blood culture result that *Listeria monocytogenes* was identified. Penicillin combined with aminoglycoside were used, and disease condition of the patient was improved and the patients was discharged. **Conclusion** Infection of central nervous system caused by *Listeria*, widely exist in the natural environment, could occur in peoples with low immune function, elderly subjects and diabetic patients, which might distributed exist in China, with high mortality, and its diagnosis should rely on the detection of *Listeria monocytogenes* in blood and cerebrospinal fluid.

【Key words】 *Listeria monocytogenes*; brainstem meningoencephalitis; blood culture

李斯特菌广泛存在于自然环境中, 国际上公认的有 7 个菌株, 其中单核细胞增生型李斯特菌(LM)是惟一能引起人类疾病的菌株。LM 是一种兼性厌氧菌, 能在 2~42 ℃ 环境下生存, 可在冰箱冷藏室内较长时间生长繁殖, 酸性、碱性条件下均适应, 是最致命的食源性病原体之一。LM 感染在欧美国家有广泛的报道, 国内散在报道了一些治疗成功的脑膜脑炎。本文报道 1 例治疗成功的李斯特菌性脑干脑膜脑炎, 并总结该病的临床特点及治疗转归, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者, 女, 59 岁, 因头昏伴步态不稳 4 d, 于 2013 年 5 月 28 日入院。入院前 4 d 无明显诱因出现持续性头部昏沉感, 阵发性加重, 伴步态不稳, 偶有恶心、呕吐胃内容物, 非喷射样。2 d 前感觉发热, 自测体温 38.5 ℃, 服用“阿司匹林”控制体温, 仍有间断发热, 无明显畏寒、寒战, 无咳嗽、咳痰、无腹痛、腹泻。1 d 前于本院门诊就诊, 行血常规检查无明显异常, 随机血糖 13.5 mmol/L, 给予对症治疗后症状无明显缓解。

既往“糖尿病”病史 8 年, 否认“高血压”“心脏病”史, 无“肝炎”“结核”等传染病史。5 月 28 日入院, 神经系统检查: 体温 40 ℃, 脉搏 98 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 130/80 mm Hg; 神志清, 精神差, 轮椅推入病房, 口齿清楚, 双侧瞳孔等大等圆, 直接和间接对光反射灵敏, 未见眼震, 左侧球结膜下片状出血, 左侧额纹变浅, 左眼闭合不全, 左侧鼻唇沟变浅, 口角向右侧歪

斜, 伸舌居中, 下唇左侧可见疱疹融合痂, 四肢肌力肌张力正常, 共济运动检查正常, 无痛温觉改变, 颈项强直(一), Brudzinski 征(一), Kernig 征(一), 双侧 Babinski 征、Chaddock 征、Oppenheim 征、Gordon 征(一)。入院血常规白细胞(WBC) $11.17 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比(N) 81.7%, 血糖波动在 18.9~24.8 mmol/L, 结核抗体测定为阴性, 进行血培养检测。头颅 CT 未见明显异常, 胸部 CT 提示双肺上叶纤维瘢痕、钙化, 右侧肺门区及右侧支气管周围可见软组织影, 成连续点状影考虑为血管影可能性大。患者 5 月 29 日凌晨开始反复出现畏寒、寒战, 给予美林口服液后体温下降不明显, 呼吸 40 次/分, 后给予亚胺培南静脉滴注加强抗感染治疗; 体温在 37.4~41.4 ℃ 波动, 复查血常规提示 N 90.41%, WBC $14.99 \times 10^9/L$, 电解质提示血钾 3 mmol/L, 血钠 133.9 mmol/L, 血糖波动在 10.7~23.1 mmol/L, 糖化血红蛋白 8.2%, 红细胞沉降率 80 mm/h; 脑脊液检查压力正常, 细胞总数 $0.71 \times 10^9/L$, 蛋白质 813 mg/L, 细菌涂片未找到细菌, 脑脊液培养无细菌生长; 考虑为病毒性感染, 给予糖皮质激素和抗病毒治疗。5 月 30 日患者出现谵妄状态, 言语错乱, 伴有幻视, 血常规 WBC $16.1 \times 10^9/L$, N 83%。5 月 31 日血常规 N 84.4%, WBC $13.59 \times 10^9/L$; 体温在 36.6~39.2 ℃ 波动, 给予对症治疗。6 月 1 日无谵妄, 无幻觉, 仍高热, 但在积极补液、抗感染、美林口服等治疗后体温可下降至 37.4 ℃; 血常规 N

75.5%, WBC $10.88 \times 10^9/L$, 肝功能检测, 天门冬氨酸氨基转移酶 49 U/L, 丙氨酸氨基转移酶 52.1 U/L, 骨髓穿刺检查考虑感染征象可能性大, 暂不考虑恶性肿瘤及寄生虫病。6 月 2 日患者神志清楚, 间断谵妄状态, 诉左耳耳屏疼痛, 左耳外耳道痛痒不适, 无头痛, 患者左侧周围性面瘫较前有所好转, 颈项强直(+), Brudzinski 征(+), Kernig 征(+), 血常规提示 N 81.1%, WBC $11.42 \times 10^9/L$, 未发现疟原虫, 血培养结果为 LM。临床诊断为脑干脑膜炎, 用青霉素及阿米卡星抗感染治疗。6 月 3 日患者仍有嗜睡症状, 颈项强直(+), Brudzinski 征(+), Kernig 征(+), 行腰椎穿刺, 脑脊液压力 152 mm H₂O, 无色透明, 细胞计数 $0.23 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 0.45%, 多形核细胞 0.55%, 脑脊液葡萄糖 6.4 mmol/L, 蛋白 2 062.6 mg/L, 氯 125.3 mmol/L (同步血糖 23.2 mmol/L), 脑脊液培养无细菌生长, 涂片未找到抗酸杆菌, 体温波动在 36.6~38.5 °C, 未再出现畏寒、寒战。6 月 4 日出现双侧颞部疼痛, 以右侧疼痛为主, 呈现阵发性刺痛, 持续几秒钟可自行缓解, 未出现谵妄, 无明显幻视及言语错乱。左耳耳屏仍有疼痛, 未诉左耳外耳道痒, 左侧周围性面瘫较前有所好转, 布氏征(+), 血常规 N 82.91%, WBC $9.35 \times 10^9/L$ 。6 月 5 日仍有双侧颞部阵发性疼痛, 左耳耳屏疼痛, 颈项强直(+), Brudzinski 征(+), Kernig 征(+), 左侧周围性面瘫, 电解质钠 130 mmol/L, 氯 91.8 mmol/L。6 月 6 日增加抗菌药物用药时间, 由 12 小时 1 次改为 8 小时 1 次, 并给予丙种球蛋白或血浆支持治疗, 2 次/周。6 月 7 日患者诉颞部阵发性刺痛及左耳耳屏疼痛较前有所好转, 左侧周围性面瘫, 颈项强直(+), Brudzinski 征(+), Kernig 征(+), 电解质钠 131.6 mmol/L, 患者未再出现高热, 血象中 WBC、N 未再升高, 血培养结果阴性。6 月 8 日未出现发热, WBC 及 N 正常, 电解质正常, 左侧周围性面瘫较前明显好转, 颈项强直(+), Brudzinski 征(+), Kernig 征(+), 四肢肌力 V 级, 肌张力正常。至 6 月 14 日患者未再发热, WBC 及 N 正常, 但左侧周围性面瘫仍存在, 颈项强直(-), Brudzinski 征(+), Kernig 征(-), 左颞部阵发生刺痛及左耳耳屏疼痛明显好转。患者于 6 月 25 日病情治愈出院, 出院时血培养结果阴性, WBC 及 N 正常, 颈项强直(-), Brudzinski 征(-), Kernig 征(-), 左侧周围性面瘫恢复正常, 面部仅有轻微麻木感, 无其他不适。

1.2 方法 根据临床症状, 在患者入院后使用抗菌药物之前, 进行左、右手腕 2 个部位采集血液培养两瓶, 中间间隔半小时; 同时抽取脑脊液进行细菌培养, 对培养生长细菌, 用梅里埃细菌分析仪进行细菌分析和药敏试验分析, 判断出细菌为 LM, 根据药敏试验结果, 使用药物进行治疗, 判断病情好转情况。

2 结果

血培养结果为 LM 后, 临床诊断此患者为脑干脑膜炎, 立即改变治疗方案, 使用青霉素及阿米卡星抗感染治疗, 此后 WBC 开始下降, 患者症状开始减轻, 未再出现畏寒、寒战, 病情得到控制并逐渐好转。

3 讨论

李斯特菌适应力强, 不易被冻融, 在冰箱中仍能缓慢生长, 并存在于土壤、污水、烂菜及生肉中。因此, 在饮食上注意从冰箱中取出的食物应该加热煮沸后再食用, 蔬菜要清洗干净并丢弃腐烂菜叶, 食用生菜时要注意, 最好加热煮熟后食用, 对于肉制品更要煮熟后食用, 并注意生熟分开, 防止生肉污染熟食。

健康成人感染 LM 可出现轻微流感症状, 免疫缺陷人群、

老年人、糖尿病患者对 LM 的易感性增加^[1], 本例为女性患者, 59 岁, 既往糖尿病病史 8 年。急性起病, 出现高热、精神障碍、左侧周围性面瘫和脑膜刺激征(+), 血培养为 LM, 诊断为 LM 性脑干脑膜炎, 大部分李斯特菌性脑膜炎有脑神经受累表现。入院后检测头颅 CT 及胸部 CT 均无异常, 在未培养出 LM 前考虑为病毒性感染, 进行抗病毒治疗, 效果不佳。李斯特菌脑膜炎的确诊依赖脑脊液细菌培养^[2], 但本病例多次脑脊液培养均未培养出 LM, 而是在血培养中培养出 LM。在对本例多次血培养中也只在第 1 次血培养中培养出 LM。本院采集血培养均使用双份血培养送检, 而本次血培养也只在双份血培养中的其中一份标本中培养出 LM, 由此可以看出双份血培养送检大大提高了血培养标本的阳性率^[3]。因为 LM 广泛存在于自然环境中, 最初实验室也考虑污染的可能, 经和临床沟通, 与病情相符, 而之后的治疗效果也证实非污染, 而只有第 1 次血培养中培养出 LM, 其后培养结果应与使用抗菌药物有关。根据王文娟等^[4]对 LM 的药敏试验研究, LM 对亚胺培南敏感, 本病例使用亚胺培南虽然没有改变患者感染高热状况, 但在一定程度上降低了血培养的阳性率。根据 LM 经验用药(青霉素联合氨基糖苷类)对患者进行治疗, 患者 WBC、N 及高热症状开始得到控制, 并治愈出院, 由此可见高热感染患者进行无菌血液、体液培养特别是血液进行细菌培养找到致病菌, 在疾病治疗过程中起着十分重要的作用。

对于 LM 的治疗用药, 可使用复方磺胺甲噁唑、万古霉素、红霉素^[5], 临床上也采用氨苄西林联合庆大霉素治疗。王文娟等^[4]的研究也证实 LM 对氨苄西林、青霉素、亚胺培南、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、红霉素、万古霉素、庆大霉素敏感, 并主张首先使用氨苄西林或青霉素配伍氨基糖苷类。本病例就是使用青霉素联合氨基糖苷类药物, 治疗效果较好。

本例患者为糖尿病患者, 入院前 1 d 门诊随机血糖为 13.5 mmol/L, 因为感染加重了患者血糖代谢紊乱, 加之使用激素对患者对症治疗, 加重了血糖代谢紊乱, 在感染控制后血糖水平得以控制。对于此类糖尿病与感染并存的病例, 血糖水平的控制除了使用胰岛素外, 更重要的是抗感染治疗。

脑干脑膜炎与其他疾病的鉴别诊断。(1) Miller-Fisher 综合征(MFS), 两种都可出现意识障碍, 共济失调, 都可出现面瘫^[6]。MFS 为周围性面瘫, 脑干脑膜炎为中枢性面瘫。MFS 对周围神经系统影响大, 而脑干脑膜炎对中枢神经系统影响大。脑干脑膜炎可表现出与中枢神经系统损伤有关的嗜睡与昏迷, 并有病理征出现, 部分可出现影像学异常, 实验室检查脑脊液蛋白常在脑干脑膜炎中常升高, 因为其为中枢神经系统损害, 可发生血-脑屏障破坏。(2) 脑干肿瘤的鉴别诊断, 发病年龄: 一般脑干肿瘤多发生在儿童与青少年, 而脑干脑膜炎多发生在青壮年; 起病形式: 脑干脑膜炎多起病较急, 而脑干肿瘤多缓慢; 临床表现: 脑干肿瘤一般为单侧性, 脑干脑膜炎多为双侧; 在影像学检查上 CT 和 MRI 对脑干肿瘤率更高。但对于发病年龄较大, 起病较急, 影像学尚未发现肿瘤的脑干肿瘤患者易被误诊为脑干脑膜炎, 需要特别留意。(3) 病毒性脑炎的鉴别诊断: 病毒性脑炎的发生常有流行季节性, 脑脊液检查糖及氯化物正常或稍高, 蛋白增高不明显而细菌性糖及氯化物降低, 可通过血清学检测及病毒分离进行诊断; 发生脑干脑膜炎时, 患者出现意识障碍, 共济失调, 对中枢神经系统的影响大, 可出现颈肌及肩胛肌弛缓性瘫痪, 由此临床症状与一般脑膜炎鉴别。(下转第 1780 页)

分析得到 $F=0.582$, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 不需要做两两比较 q 检验。

3 讨 论

通过本文一系列试验可以看出, 在批量成人血铅的检测中微波消解法及混合基体改进剂法同国标中酸脱蛋白法前处理标本, 最终所测结果差异无统计学意义 ($P>0.05$), 由此表明微波消解法是同国标中酸脱蛋白法一样可靠的标本前处理手段。而从标准曲线线性来看, 微波消解法的曲线 $r=0.9995$ 要优于酸脱蛋白法的 $r=0.9965$ 及混合基体改进剂法的 $r=0.9942$; 微波消解法的 $RSD\%(2.8\%)$ 和检出限 ($2.7\text{ }\mu\text{g/L}$) 也显著低于酸脱蛋白法的 $RSD\%(4.1\%)$ 和检出限 ($5.4\text{ }\mu\text{g/L}$) 及混合基体改进剂法的 $RSD\%(4.5\%)$ 和检出限 ($3.6\text{ }\mu\text{g/L}$)。

3.1 酸脱蛋白法 最经典、最常用的血铅标本前处理方法, 使用试剂单一, 前处理步骤简单。但由于采用了牛血配制标准曲线, 基质成分复杂, 标准曲线相关系数较差 ($r=0.9965$), 并且 $5\%\text{ HNO}_3$ 并不能彻底消除牛血中各种复杂成分的干扰, 最后离心出的上清液中有有机物成分较多, 平台石墨管容易积碳, 导致 $RSD\%$ 较高, 检出限高。

3.2 混合基体改进剂法 通过加入一系列混合基体改进剂能有效减少血样中基质干扰, 增加样品中铅稳定性^[5], 降低液体表面张力, 改善进样效果^[8]。直接进样的方法免去了离心分离上清液的步骤, 进一步降低了工作量。但由于无离心过程, 进样溶液中有有机物含量较酸脱蛋白法更多, 平台石墨管在长时间使用后积碳现象更严重, 影响了标准曲线的 $r, RSD\%$ 较大。而且涉及试剂较多, 增大了污染机会。

3.3 微波消解法 通过微波消解仪对血样标本进行消解, 利用微波的快速加热、过热效应、不断产生新的接触表面、降低反应活化能等特性^[9], 在较短时间内将样品中的血细胞、蛋白质等消解成大量无机离子, 基本消除了样品中的有机成分, 彻底释放出其中结合的铅离子。因此积碳现象较轻, $RSD\%$ 较低,

检出限较低, 准确度高。且标准曲线的配制无需使用牛血, 成分简单, 曲线 r 高 ($r=0.9995$)^[10]。

综上所述, 采用微波消解仪处理全血标本, 标准曲线线性、 $r, RSD\%$ 、准确度等指标均令人满意, 是血铅处理的理想方法。

参考文献

[1] 线引林. 生物材料中有毒物质分析方法手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 86.
[2] 中华人民共和国卫生部. WS/T 174-1999. 血中铅、镉的石墨炉原子吸收光谱测定方法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2000.
[3] 线引林. 生物材料中有毒物质分析方法手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 23-24.
[4] 吕海燕, 曹小云, 杨绿舜. 不同混合基体改进剂在测定血铅中的比较[J]. 中国医药指南, 2014, 12(8): 42-43.
[5] 王俊, 刘焕珍, 梁疆莉. 基体改进剂在血铅测定中的应用[J]. 中国职业医学, 2003, 30(3): 54-55.
[6] 黄树梁. 微波消解-原子吸收法测定全血中铁锌钙镁铜铅镉[J]. 中国卫生检验杂志, 2006, 16(7): 800-801.
[7] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会, GB/T6682-2008. 分析实验室用水国家标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
[8] 徐碧珠, 黄杰周. 石墨炉原子吸收法直接测定尿中锰[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(7): 870-871.
[9] 罗琦林, 倪海燕. 浅论微波消解[J]. 天津化工, 2008, 22(2): 58-60.
[10] 车超. 全血中铅含量的微波消解-原子吸收测定法[J]. 职业与健康, 2010, 26(4): 390-391.

(收稿日期: 2013-11-05 修回日期: 2014-02-11)

(上接第 1777 页)

LM 感染脑干脑膜脑炎与一般细菌性脑膜炎难以鉴别, 病死率高, 可达 30% ^[7-8]; 由于饮食习惯不同, 在中国本病发生较少, 处于散发状态, 报道较多的为 LM 感染的脑膜脑炎, 而少有脑干脑膜脑炎。对于本病目前无早期快速的诊断方法, 因此在诊疗过程中容易忽略 LM 感染。对于此类感染性持续高热的病例, 头孢类抗菌药物治疗无效, 医生应提高警惕, 考虑到 LM 感染的可能, 在早期经验性用药时尽量覆盖 LM, 避免产生严重后果。

参考文献

[1] van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis[J]. N Engl J Med, 2004, 351(18): 1849-1859.
[2] 刘袁媛, 张文宏, 王冯滨. 重症单核细胞增多性李斯特菌脑膜脑炎 1 例[J]. 微生物与感染, 2011, 6(3): 153-157.
[3] 陶黎黎, 胡必杰, 周春妹, 等. 3 644 瓶阳性血培养病原菌分析及双份血培养意义评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(2): 258-261.

[4] 王文娟, 刘晶, 赵金辉. 感染产单核李斯特菌的孕妇临床特点及药敏分析[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(6): 131-132.
[5] Charpentier E, Courvalin P. Antibiotic resistance in *Listeria* spp. [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(9): 2103-2108.
[6] 吴磊, 吴卫平, 黄德晖. Miller-Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎的临床特点及鉴别诊断[J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(2): 84-86.
[7] Thigpen MC, Whitney CG, Schuchat A et al. For the Emerging Infectious Program Network. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007[J]. N Engl J Med, 2011, 364(21): 2016-2025.
[8] Yucel N, Citak S, Onder M. Prevalence and antibiotic resistance of *Listeria* species in meat products in Ankara, Turkey[J]. Food Microbiol, 2005, 22(2): 241-245.

(收稿日期: 2014-01-28 修回日期: 2014-03-14)