

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.12.048

早发型新生儿李斯特菌败血症 3 例并文献学习

马娟^{1,2}, 唐仕芳¹, 伍莉², 薛莹¹, 母开洪¹, 李宛卫², 沈蕾蕾^{3△}

1. 重庆北部宽仁医院儿科, 重庆 401120 ; 2. 陆军特色医学中心儿科, 重庆 400042;

3. 陆军军医大学第一附属医院儿科, 重庆 400038

关键词: 李斯特菌; 败血症; 新生儿

中图分类号: R722.13+1

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2020)12-1785-03

单核细胞增多性李斯特菌是一种可致严重疾病甚至死亡的致病菌, 李斯特菌病是由该菌感染的人畜共患病, 该病病情凶险, 病死率高, 尤以新生儿病死率最高。据报告, 新生儿李斯特菌病发病率为 8.6/100 000, 其中美国和欧洲的病死率可高达 20%~30%, 但在发展中国家报道较少, 我国对该病报道甚少, 且暂无流行病学研究^[1]。本文收集近 2 年于陆军特色医学中心儿科新生儿重症监护病房(NICU)诊治的 3 例早发型新生儿李斯特菌败血症患儿的临床资料, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例 1 患儿, 男, 出生半小时, 因“母亲发热 2 d, 胎膜早破 23 h, 胎心监护示胎心减速”于 2017 年 12 月于陆军特色医学中心妇产科急诊剖宫产出生, 孕 32⁺¹ 周, 怀孕 2 次、生产 2 次, 出生体质量 1.05 kg, 羊水Ⅲ度, 胎盘脐带未见异常, 生后患儿重度窒息, 1、5、10 min 的 Apgar 评分分别为 1、5、8 分, 立即给予窒息复苏处理后, 患儿在气管插管下立即转入本科 NICU 继续治疗。查体: 入院后患儿在气管插管下呼吸机同步间歇指令通气(SIMV)模式辅助呼吸, 自主呼吸约 20 次/分, 血压 52/30 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 心率 140 次/分, 体温 36.6 °C, 前肤色苍灰, 全身皮肤可见散在出血点, 胸前区可见淤斑, 肌张力低, 反应差, 双肺可闻及呼吸机通气音, 心腹(一)。入院后积极完善各项检查(包括床旁胸片、血气分析、血常规、血培养及肝肾功能、生化、凝血功能等), 给予呼吸机支持、纠正酸中毒、扩容及抗感染等支持治疗, 患儿生命体征暂平稳, 急查胸片提示白肺, 建议家长给予肺表面活性物质气管滴入治疗, 家长拒绝, 且强烈要求放弃治疗, 经多次劝住无效, 家长签字放弃后患儿死亡。辅助检查: 血常规示白细胞计数(WBC) 43×10⁹/L, 中性粒细胞比例(N%) 91%, 血小板计数(PLT) 62×10⁹/L, C 反应蛋白(CRP) 78 mg/L; 凝血功能示活化部分凝血酶时间(APTT) 107 s, 凝血酶原时间(PT) 35 s, 纤维蛋白原(FIB), 1.2 g/L; 血培养阳性, 提示李斯特菌感染。主要诊断: (1) 早发型新生儿败血症(李斯特菌感染); (2) 新生儿呼吸窘迫综合征; (3) 新生儿窒息(重度)。病史补充如下: 母亲孕期患妊娠期糖尿病、妊娠期胆汁淤积, 未行正规产检及

治疗; 2 d 前母亲自感发热, 体温波动在 37.5~38.5 °C, 未来院检查及治疗, 23 h 前出现阴道流液, 且逐渐增多, 2 h 前遂就诊于本院门诊, 行胎心监护提示患儿宫内缺氧, 立即行急诊手术。追问病史诉母亲发热前一晚曾进食冰箱剩饭菜。

1.2 病例 2 患儿, 男, 出生 3 d, 孕 38⁺³ 周, 怀孕 2 次、生产 1 次, 出生体质量 3.02 kg, 羊水Ⅱ度, 胎盘脐带未见异常, 1、5、10 min Apgar 评分分别为 10、10、10 分, 因“少吃 2 d, 发热伴皮肤黄染 1 d”于 2018 年 3 月收入本科 NICU。入院查体: 呼吸 68 次/分, 心率 140 次/分, 血压 52/29 mm Hg, 体温 38.7 °C, 前囟饱满, 张力不高, 口唇发绀, 反易激惹, 四肢肌张力高, 全身皮肤及巩膜黄染, 经皮胆红素 20 mg/dL, 肢端冰凉, 呼吸急促, 可见点头样呼吸, 双肺呼吸音粗, 可闻及明显湿啰音, 心腹(一)。入院辅助检查如下: 血常规示 WBC 21×10⁹/L, N% 86%, PLT 86×10⁹/L, CRP 50 mg/L; 肝功能示总胆红素 366 μmol/L, 间接胆红素 358 μmol/L, 丙氨酸氨基转移酶 67 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 56 U/L; 凝血功能示 APTT 87 s, PT 30 s, FIB 1.8 g/L; 脑脊液常规示混浊, 潘氏试验(++++), WBC 180×10⁶/L, 多核细胞 67%; 脑脊液生化示蛋白 3.6 g/L, 糖 1.1 mmol/L; 床旁胸片提示双肺纹理增粗, 右上肺可见斑片状影; 床旁头颅、心脏彩超未见明显异常; 脑脊液培养及血培养均阳性, 提示单核细胞增多性李斯特菌生长。主要诊断: (1) 早发型新生儿败血症(李斯特菌感染); (2) 化脓性脑膜炎; (3) 新生儿高胆红素血症。治疗上立即给予大剂量青霉素抗感染, 余治疗上给予光疗退黄、吸氧、镇静、补液等营养支持治疗, 治疗中, 多次复查脑脊液检查提示白细胞以及蛋白逐渐下降, 糖及氯化物逐渐升高, 直至出院前 2 次脑脊液常规正常, 多次血培养和脑脊液培养未见异常, 该患儿经过 28 d 积极治疗后临床治愈出院。在院期间行床旁头颅彩超提示第四脑室增宽, 进一步完善头颅 CT 提示第四脑室扩大, 考虑脑积水。特请神外科会诊后建议: 密切观察患儿临床表现, 随访头颅 CT, 暂无特殊处理, 必要时行手术治疗。出院前复查头颅彩超提示第四脑室稍增宽, 较前好转。出院后 1 个月返院复查头颅磁共振成像(MRI)未见明显异常。追问病史诉母亲产前曾进食冰淇淋。

△ 通信作者, E-mail: 1252262162@qq.com。

1.3 病例 3 患儿,女,出生 2 d,孕 31⁺₅ 周,G1P1, 出生体质量 1.02 kg,羊水Ⅲ度,胎盘提示化脓性炎性病变,脐带未见异常,1、5、10 min Apgar 评分 10、10、10 分,因“少吃 2 d,发热伴皮肤黄染 1 d”于 2018 年 6 月由外院转入本科 NICU。入院查体:呼吸 72 次/分,心率 140 次/分,血压 52/29 mm Hg,体温 38.7℃,前囟饱满,张力不高,口唇发绀,反易激惹,四肢肌张力高,全身皮肤及巩膜黄染,经皮胆红素 20 mg/dL,肢端冰凉,呼吸急促,可见点头样呼吸,双肺呼吸音粗,可闻明显及湿啰音,心腹(一)。入院辅助检查如下:动脉血气分析示 pH 7.15,动脉血氧分压(PO₂) 42 mm Hg,动脉血二氧化碳分压(PCO₂) 62 mm Hg;血常规示 WBC 28×10⁹/L,N% 86%,PLT 86×10⁹/L,CRP 50mg/L;肝功能示总胆红素 366 μmol/L,间接胆红素 358 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶 67 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 56 U/L;凝血功能示 APTT 87 s,PT 30 s,FIB 1.8 g/L;脑脊液常规示混浊,潘氏试验(+++),WBC 180×10⁶/L,多核细胞 67%;脑脊液生化示蛋白 3.6 g/L,糖 1.1 mmol/L;床旁胸片提示双肺纹理增粗,右上肺可见斑片状影;床旁头颅、心脏彩超未见明显异常;脑脊液培养及血培养均阳性,提示单核细胞增多性李斯特菌生长。主要诊断:(1)早产儿;(2)极低出生体质量儿;(3)新生儿败血症;(4)化脓性脑膜炎;(5)新生儿肺炎(重症);(6)呼吸衰竭。入院后立即给予气管插管下呼吸机辅助呼吸,入院时给予美罗培南抗感染治疗,待查见脑脊液及血培养结果后即联合青霉素抗感染治疗,余治疗上给予镇静、丙种球蛋白及营养心肌细胞、光疗等支持治疗 36 d 后临床好转出院,出院体质量 3.1 kg,出院前 2 次复查脑脊液及血培养均阴性,出院前头颅 MRI 检查未见异常。追问病史诉母亲发作前曾进食烧烤等不洁食物。

2 讨 论

李斯特菌系一种革兰阳性短小的无芽孢杆菌,具有低温增殖性,广泛分布于自然界的一种人畜共患病的致病菌,该菌在低温条件下易生长,耐冷不耐热,-20℃低温也可耐受,所以该菌可在冰箱冷藏室内长期生存,当然该菌也能生存在肉类食物、奶制品及海产类等被污染的各类食物中^[2-3]。李斯特菌主要通过受污染的食物传染,该菌感染的危险食物主要是蔬菜沙拉、水果、卤肉、凉拌菜等即食食品及外卖不洁食物^[4]。病例 1 患儿母亲发热前一晚曾进食冰箱剩饭菜,病例 2 母亲产前曾进食冰淇淋,病例 3 患儿母亲生产发作前曾进食烧烤等不洁食物。李斯特菌进入人体后是否致病,其与以下因素相关:宿主免疫力和细菌的毒力。该菌产生溶血性外毒素,介导李斯特菌的清除中起到重要作用的是 T 淋巴细胞,体液免疫不能对该菌感染起保护作用,所以细胞免疫低下者易感染该菌^[5]。其易感人群包括老年人、孕妇及新生儿。

母婴传播为新生儿李斯特菌败血症的主要感染

方式,其患病患儿母亲临产时常会出现以下情况:发热、羊水污染、胎儿宫内窘迫等异常病史。3 例患儿羊水均Ⅱ~Ⅲ度污染,病例 1 和病例 2 患儿母亲临床前均出现发热表现。新生儿李斯特菌败血症主要是通过胎盘和产道传染,该病起病急,病情危重且病死率高。李斯特菌可产生溶血性外毒素,该菌在血液中迅速繁殖引起败血症,且侵犯各个脏器,尤其容易侵入颅内引起化脓性脑膜炎,该菌是引起新生儿脑膜炎的三大致病菌之一,临床上与 B 组链球菌、大肠埃希菌感染相似,但是病死率更高^[6]。国外报道李斯特菌感染患儿中仅 68.2%痊愈,12.7%存在严重神经系统后遗症,24.5%死亡,且该菌发病率逐年增长^[7]。临床上新生儿李斯特菌败血症分为早产型和晚发型,该菌感染无特异性临床表现。早发型是生后 7 d 内发病,以早产儿多见,其临床表现主要是败血症、肺炎、脑膜炎。晚发型是生后 7 d 后发病,多见于足月儿,其临床表现主要是发热,败血症等感染症状不明显^[8]。该病发病越早,神经系统的后遗症出生率越高,病死率甚至高达 30%~70%。总结新生儿较易感染且致病,可能与新生儿先天性免疫应答未能及时转变为 T 细胞介导的免疫应答与巨噬细胞的延迟应答有关^[9]。该 3 例患儿均属于早发型感染,且临床表现均以败血症和脑膜炎为主。所以决定该病的预后及疗效是早期明确诊断,本院微生物实验室采用的培养系统是法国生物梅里埃的 3D 血培养系统,儿童专用血培养瓶,鉴定采用的是生物梅里埃的质谱仪。本文 3 例患儿均在入院后较短时间获得早期实验室诊断,后续有效治疗得以保障。

新生儿李斯特菌败血症治疗的首选药物是氨苄西林、青霉素和阿莫西林。李斯特菌细胞膜上存在至少 5 种青霉素结合蛋白,而头孢菌素类不能与李斯特菌细胞膜上的青霉素结合蛋白-3 结合,故该菌对青霉素敏感,对头孢菌素天然耐药^[10]。临床上,针对部分病情加重患儿需联合用药,包括万古霉素、美罗培南和利奈唑胺等抗菌药物,但目前为止,暂无充足的临床证据支持以上药物联合使用的有效疗效。由于美罗培南在体外实验中证实其对李斯特菌仅有极低的最小抑菌浓度,但是临床仍有多例联合用药的成功案例,包括本文病例 3。万古霉素透过血脑屏障的能力有限,可能不能达到理想的治疗浓度标准,且耐药和肾损害病例也逐年增加。利奈唑胺的相对分子质量较小,组织穿透力强,可达到理想的需要浓度,而且不良反应小于万古霉素,可能是针对新生儿及早产儿的更合适选择,该观点仍需更多的大样本研究和临床案例证实^[11]。对青霉素过敏患儿可选择磺胺甲噁唑、氨基糖苷类和利福平^[10-12]。因为该菌血培养阳性率较低,致病性强、致死率高,然而青霉素或氨苄西林等药物安全性较高,所以在临床上存在可能感染李斯特菌的高危新生儿,应尽早经验性选用青霉素或者氨苄西林治疗。

总之,新生儿李斯特菌败血症病情凶险,后遗症

严重,应加强围生期的预防,孕产妇加强食品安全观念,避免摄入被污染食物。提高对该疾病的认识、早诊断是治疗该病的关键。

参考文献

[1] HERNÁNDEZ-MILIÁN A, GARCÍA G M, DÍAZ A P, et al. *Listeria monocytogenes* disease[J]. *Revista Clinica Espanola*, 2014, 214(2): 110.

[2] SAÁ I P, HERRERA J J, CABO M L. Comparison between the resistance of benzalkonium chloride-adapted and nonadapted biofilms of *Listeria monocytogenes* to modified atmosphere packaging and nisin once transferred to mussels[J]. *J Food Prot*, 2011, 74(7): 1112-1118.

[3] SIM J S, KIM M J, JUNG J H, et al. Nosocomial empyema caused by a rare serotype, serotype 4c, of *Listeria monocytogenes* in a patient with rheumatoid arthritis and chronic kidney disease: a case report and review of the literature[J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(11): 824-827.

[4] FOULEX A. *Listeria monocytogenes* infectious periaortitis: a case report from the infectious disease standpoint [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 326.

[5] SHARMA P, KHAIRNAR V, MADUNIC I V, et al. SGLT1 deficiency turns listeria infection into a lethal dis-

ease in mice[J]. *Cellular Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1358-1365.

[6] 张巍. 妊娠及新生儿期李斯特菌病[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(13): 5738-5740.

[7] ATSAWARUNGRUANGKIT A, DOMINGUEZ F, BORDA G, et al. *Listeria monocytogenes* brain abscess in Crohn's disease treated with adalimumab[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2017, 11(3): 667-671.

[8] 王颖源, 方盼盼, 刘大鹏, 等. 新生儿早发李斯特菌败血症诊治分析[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2019, 11(1): 27-30.

[9] 张鸾, 林晓洁, 王芳芳, 等. 早发型新生儿李斯特菌病临床特征和治疗分析[J]. *临床儿科杂志*, 37(3): 165-169.

[10] 王广州, 于凤琴, 姜凯. 新生儿李斯特菌败血症 15 例诊疗分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(8): 154-155.

[11] CLAVIJO G O, SALADO C T, CARNERERO E L, et al. *Listeria monocytogenes* and its relationship with non-biological therapy in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2014, 38(7): 442-443.

[12] 刘畅, 岳冬梅. 新生儿李斯特菌败血症临床分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25(5): 377-381.

(收稿日期: 2019-09-18 修回日期: 2020-03-09)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 12. 049

胸腔积液和腹水清蛋白检测假性增高 1 例

李德涛¹, 周 密², 侯玉磊^{1△}

重庆医科大学附属第一医院: 1. 检验科; 2. 药学部, 重庆 400016

关键词: 胸腔积液和腹水; 清蛋白; 溴甲酚绿

中图法分类号: R446. 1

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2020)12-1787-03

胸腔积液和腹水总蛋白测定是鉴别渗出液和漏出液的重要指标之一^[1], 一般认为胸腔积液和腹水总蛋白高于 25 g/L 为渗出液, 低于 25 g/L 则为漏出液^[2]。清蛋白在胸腔积液和腹水中的检测主要用于提示血清-清蛋白梯度, 能够比较真实地反映门静脉压力, 有利于提高胸腔积液和腹水性质的鉴别准确性^[3-4]。基于溴甲酚绿的比色法检测清蛋白水平操作简单, 特异性强, 目前国内常用于清蛋白的水平检测。本院检验科发现基于溴甲酚绿比色法检测胸腔积液和腹水清蛋白假性增高 1 例, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者, 女, 25 岁, 因肝部肿瘤住院。患者因上腹部腹胀伴恶心 1 周入院。查体: 体温 36.5℃, 心率 98 次/分, 呼吸 18 次/分, 血压 113/72 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。辅助检查: 妇科彩超显示肝右前叶实性占位, 增强 CT 显示肝右前叶肝左外叶占位。血清肝功结果: 总蛋白 64 g/L、清蛋白 38 g/L、总胆红素 (TBIL) 14.9 μmol/L、丙氨酸氨基

转移酶 (ALT) 160 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 105 U/L。该患者胸腔积液和腹水外观呈浅绿色, 在全自动生化分析仪 RL7600 上进行生化检验, 检测结果为总蛋白 46.6 g/L、清蛋白 533.3 g/L、TBIL 15.7 μmol/L、乳酸脱氢酶 (LDH) 1 876 U/L、腺苷脱氨酶 (ADA) 28 U/L。因该胸腔积液和腹水标本清蛋白水平高于总蛋白, 根据清蛋白反应曲线初步怀疑为清蛋白假性增高, 分别用稀释不同倍数的生理盐水、其他患者血清, 以及胸腔积液和腹水标本进行检测。

1.2 方法 本次检测分别在本实验室 3 个检测系统下进行总蛋白和清蛋白浓度检测: 系统 1 为日立 7600 仪器加四川迈克单试剂, 系统 2 为罗氏 Cobas c701 封闭检测系统, 系统 3 为强生干化学 Vitros 5.1 FS 封闭检测系统。以上检测系统清蛋白的检测实验原理均是基于溴甲酚绿的比色法。

2 结果

2.1 该标本使用不同方法稀释在系统 1 的总蛋白和清蛋白结果 系统 1 使用不同稀释液稀释后检测该

△ 通信作者, E-mail: jykyfy@foxmail.com。