

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.08.010

· 论 著 ·

单核细胞增生李斯特菌脑膜炎的临床特点及抗感染治疗

王海涛, 张抗怀, 贾 森, 蔡 艳, 王 娜, 刘 娜

(西安交通大学第二附属医院, 陕西 西安 710004)

[摘要] **目的** 描述单核细胞增生李斯特菌(Lm)脑膜炎病例的临床特点和抗感染治疗情况。**方法** 回顾性分析某院 6 例 Lm 脑膜炎患者的临床表现和脑脊液检查结果。根据相关指南和文献制定评价方法, 评价 Lm 脑膜炎患者抗感染治疗及转归情况。**结果** 4 例 Lm 脑膜炎成年患者中 2 例出现发热、颈强直和精神状态改变的三联征, 首次脑脊液(CSF)的平均白细胞计数为 $997 \times 10^6 / L$ 、脑脊液/血液葡萄糖比值为 0.32、蛋白为 1.43 g/L; 2 例新生儿出现发热, 并发癫痫、低钠血症, 其 CSF 的白细胞计数均 $> 1\,000 \times 10^6 / L$, CSF 蛋白均 $> 1 g/L$, CSF/血液葡萄糖比值 < 0.5 。6 例患者当中无 1 例使用适当的初始经验性抗感染治疗, 经 CSF 或血培养确诊, 5 例使用氨苄西林抗感染, 1 例患者因青霉素过敏而使用复方磺胺甲噁唑; 1 例新生儿死亡, 1 例老年患者中度残疾, 其余 4 例均康复出院。**结论** Lm 脑膜炎临床表现、CSF 指标与其他化脓性脑膜炎无明显差别, 而临床常用于治疗化脓性脑膜炎的抗菌药物又对 Lm 不敏感, 需引起临床警觉。

[关键词] 单核细胞增生李斯特菌; 回顾性分析; 经验性抗感染; 抗菌谱

[中图分类号] R512.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)08-0733-04

Clinical characteristics and anti-infective treatment in *Listeria monocytogenes* meningitis

WANG Hai-tao, ZHANG Kang-huai, JIA Miao, CAI Yan, WANG Na, LIU Na (The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

[Abstract] **Objective** To describe clinical characteristics and anti-infective treatment of *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) meningitis. **Methods** Clinical manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) examination results of 6 patients with *L. monocytogenes* meningitis in a hospital were analyzed retrospectively. Evaluation methods were developed according to relevant guidelines and literatures, anti-infective treatment and prognosis of patients with *L. monocytogenes* meningitis were evaluated. **Results** Two of 4 adults with *L. monocytogenes* meningitis had triad of fever, stiff neck, and altered mental status, the mean white blood cell count (WBC) of the initial CSF detection was $997 \times 10^6 / L$, CSF/blood glucose ratio was 0.32, CSF protein was 1.43g/L; the other 2 neonates had fever, epilepsy, and hyponatremia, WBC were both $> 1\,000 \times 10^6 / L$, CSF protein were both $> 1 g/L$, CSF/blood glucose ratio was < 0.5 . Of 6 patients, none were treated with appropriate initial empiric anti-infection therapy, confirmed by CSF or blood culture, 5 cases were treated with ampicillin anti-infective therapy, 1 used compound sulfamethoxazole due to penicillin allergy; 1 neonate died, 1 elderly patient was with moderate disability, the remaining 4 cases were all recovered and discharged from hospital. **Conclusion** Clinical manifestations and CSF findings of *L. monocytogenes* meningitis are not different from other purulent meningitis, commonly used antimicrobial agents for the treatment of purulent meningitis are not sensitive to *L. monocytogenes*, which should be paid attention in clinic.

[Key words] *Listeria monocytogenes*; retrospective analysis; empiric anti-infection therapy; antimicrobial spectrum

[Chin J Infect Control, 2017, 16(8): 733-736]

[收稿日期] 2016-07-15

[作者简介] 王海涛(1978-), 男(汉族), 陕西省安康市人, 主管药师, 主要从事临床抗感染药物研究。

[通信作者] 王海涛 E-mail: acmilan781114@yahoo.com

李斯特菌属细菌在自然界普遍分布和存在,目前的研究表明只有单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, Lm)对人类致病。Lm 是一种革兰阳性、无芽孢杆菌,可以在 $-4^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 生长。广泛分布于植物、土壤和水面上,也可以在饲料、生活污水、屠宰场垃圾、人和动物的粪便中发现。Lm 的主要传播方式为使用污染过的食物(如未处理的牛奶、甜瓜等)^[1]和母婴垂直传播。Lm 在一些国家化脓性脑膜炎常见病原菌中位于第三或第四位^[2]。健康成年人感染 Lm 脑膜炎概率较低,主要易患人群包括老年人、免疫力受损的人群和新生儿等。然而,目前关于 Lm 的报道和研究大部分在西方发达国家,东亚以及发展中国家的报道相对较少。本文通过对 Lm 脑膜炎病例进行比较,总结 Lm 脑膜炎病例的临床特点、抗感染治疗和转归情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 某三级甲等医院 2010 年 10 月—2015 年 10 月确诊为 Lm 脑膜炎并经治疗的患者。

1.2 诊断标准 成人 Lm 脑膜炎的患者临床表现至少符合以下四种表现中的一种:(1)发热;(2)头痛;(3)颈强直;(4)精神状态改变。脑脊液(CSF)诊断标准为至少符合以下四个条件中的两条,其中第四条为必需条件:(1)CSF 白细胞计数 $> 100 \times 10^6 / \text{L}$;(2)CSF 蛋白 $> 1 \text{ g/L}$;(3)CSF/血糖 < 0.5 ;(4)CSF 培养或血培养或两者培养发现 Lm^[3]。新生儿 Lm 脑膜炎的诊断标准为符合以下两个条件中的一条:(1)有临床表现如发热、低体温、嗜睡、脑膜刺激征、呕吐、腹泻、呼吸窘迫、癫痫、囟门膨胀等,并且 CSF 培养发现 Lm;(2)CSF 白细胞计数 $> 10 \times 10^6 / \text{L}$,并且 CSF 或血培养为 Lm。

1.3 相关定义 年龄 ≥ 60 岁的患者为老年患者;低钠血症为血钠浓度 $< 135 \text{ mmol/L}$;长期使用糖皮质激素、使用细胞抑制剂、糖尿病、酗酒、肝硬化、肾病末期或艾滋病的患者为免疫受损的患者。

1.4 经验性抗感染治疗评价标准 经验性抗感染治疗是指选用可以穿透血脑屏障的抗菌药物治疗化脓性脑膜炎。在治疗 Lm 脑膜炎案例中初始抗感染方案中有氨苄西林、青霉素或复方磺胺甲噁唑被认为是适当的经验性治疗,否则认为是不适当的经验

性治疗。

1.5 临床转归评价指标 临床转归情况使用格拉斯哥评分:(1)死亡;(2)植物状态;(3)严重残疾;(4)中度残疾(患者可以独立生存但不能工作或上学);(5)轻微或没有残疾。

2 结果

2.1 流行病学特征 2010 年 10 月—2015 年 10 月共有 6 例病例诊断为 Lm 脑膜炎,其中新生儿 2 例,成年人 4 例。4 例成年人中老年患者 2 例,其余 1 例为艾滋病患者,另 1 例为长期使用糖皮质激素患者。

2.2 临床表现 4 例成年人患者,症状持续均 $> 24 \text{ h}$,其中 2 例 $\geq 4 \text{ d}$;2 例出现发热、颈强直和精神状态改变经典的三联征;另 2 例中酗酒患者有发热和头痛,艾滋病患者有发热和精神状态的改变。2 例新生儿出生前母亲均有发热,均属局灶宫内感染,仅从宫腔或宫腔分泌物检出 Lm,其他部位未检出 Lm,有 1 例母亲还伴有恶心、呕吐等症状;2 例新生儿出生后开始发热,并出现抽搐、全身僵直伴轻微抖动、口角发青等癫痫症状,均并发低钠血症。见表 1。

2.3 检查结果 Lm 脑膜炎患者的主要检查结果见表 1,包括白细胞计数、首次腰穿颅内压以及 CSF 中的白细胞计数、糖浓度、蛋白质、CSF/血液葡萄糖比值等。在 4 例成人患者中有 3 例 CSF 培养和 1 例血培养结果为 Lm,2 例新生儿中 1 例为 CSF 培养出 Lm,另外 1 例脑脊液和血培养均为 Lm。

2.4 治疗经过 6 例患者中初始经验性抗感染治疗方案均未使用氨苄西林、青霉素或复方磺胺甲噁唑,均属于不适当经验性抗感染治疗;有 2 例成年患者使用地塞米松;6 例患者从入院到接受适当的抗感染治疗时间为 3 d,其中 4 例在 CSF 或血培养结果出来以后,2 例在初始抗感染治疗 2 d 疗效不理想请其他科室会诊后。5 例患者使用氨苄西林抗感染,1 例患者由于对青霉素过敏而使用复方磺胺甲噁唑。见表 2。

2.5 临床转归 6 例 Lm 脑膜炎患者中 1 例新生儿死亡,1 例老年患者中度残疾,其余 4 例均康复出院。

表1 6例Lm脑膜炎患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 6 patients with *L. monocytogenes* meningitis

患者	性别	年龄	临床症状	危险因素	并发症	颅内压 (mmH ₂ O)	CSF 白细胞计数 ($\times 10^6/L$)	糖 (mmol/L)	蛋白 (g/L)	CSF/ 葡萄糖比	白细胞 计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒 细胞百分比 (%)
患者1	男	62岁	发热、头痛	酗酒、>60岁	低钠血症	220	1 124	1.08	0.75	0.28	12.34	85.31
患者2	男	65岁	发热、头痛、精神状态改变	>60岁	脓毒血症	350	1 154	0.83	2.39	0.19	10.34	92.20
患者3	男	30岁	发热、精神状态改变	艾滋病	低钠血症	255	86	1.88	0.56	0.53	4.79	82.14
患者4	女	43岁	发热、头痛、精神状态改变	长期使用糖皮质激素	呼吸机辅助通气	270	1 624	1.06	2.02	0.46	12.54	54.64
患者5	女	1天	发热、全身僵直	低龄、母亲发热	低钠血症、癫痫	-	1 756	1.65	4.10	0.16	10.63	67.74
患者6	男	1天	发热、抽搐	低龄、母亲发热	低钠血症、癫痫	-	1 106	1.10	1.50	0.30	11.26	72.36

表2 6例Lm脑膜炎患者经验性抗感染治疗情况

Table 2 Empiric anti-infective treatment in patients with *L. monocytogenes* meningitis

患者	初始经验性抗感染治疗药物	给药途径 (初始)	目标抗感染 治疗药物	给药途径 (目标治疗)	疗程(d)	格拉斯哥评分
患者1	头孢曲松	静脉滴注	氨苄西林	静脉滴注	28	5
患者2	头孢曲松	静脉滴注	青霉素	静脉滴注	21	4
患者3	头孢曲松	静脉滴注	复方磺胺甲噁唑	口服	28	5
患者4	头孢曲松+万古霉素	静脉滴注	氨苄西林	静脉滴注	32	5
患者5	头孢噻肟	静脉滴注	氨苄西林	静脉滴注	15	1
患者6	头孢噻肟	静脉滴注	氨苄西林	静脉滴注	30	5

3 讨论

本研究中6例患者均为免疫受损的患者,2例为老年患者,2例为新生儿,而作为细胞内寄生的细菌,大部分相关研究都得出了类似的结果^[3-4]。Lm感染健康的年轻人较为少见,在一篇含有许多案例分析 and 个案报道的大型文献综述中,提到此类人群占有Lm脑膜炎患者的6%^[5],本研究样本小尚未有上述发现。从临床症状和表现来看,6例患者中,4例成人患者2例出现发热、颈强直和精神状态改变经典的三联征,另2例中1例有发热和头痛,另1例有发热和精神状态的改变。在一篇社区获得性化脓性脑膜炎的研究中,患者出现经典三联征的发生率为44%,而几乎所有的患者至少发生了发热、头痛、颈强直和精神状态改变四种临床表现中的两种^[5]。而新生儿和成人化脓性脑膜炎的临床表现和体征是有差别的。新生儿化脓性脑膜炎的临床表现可能是细微的、反复不定的、无特异性的,甚至是没有表现的^[5]。新生儿化脓性脑膜炎的表现可能有

发热、低体温、嗜睡、脑膜刺激征、呕吐、腹泻、呼吸窘迫、癫痫、囟门膨胀等^[6]。文献^[7]报道,在所有新生儿化脓性脑膜炎中有62%的病例发生发热或低体温。本研究2例新生儿均有发热、癫痫等临床表现,但均无脑膜刺激征。文献^[3, 8]报道在12个月以下化脓性脑膜炎的患儿中,相比较大年龄儿童未发生脑膜刺激征的概率更高。根据本研究以及目前对Lm脑膜炎的研究表明,Lm脑膜炎的临床表现与其他细菌性脑膜炎并无明显差别。

6例患者均进行了腰椎穿刺,4例成人Lm脑膜炎首次CSF的平均白细胞计数为 $997 \times 10^6/L$ 、CSF/血液葡萄糖比值为0.32、蛋白为1.43 g/L。仅1例成人患者的白细胞计数 $<100 \times 10^6/L$,CSF/血液葡萄糖比值 >0.5 ,表现为非典型化脓性脑膜炎的CSF常规和生化,其他3例患者均表现为典型的化脓性脑膜炎的CSF检查结果。2例新生儿CSF的白细胞计数均 $>1 000 \times 10^6/L$,CSF蛋白均 $>1 g/L$,CSF/血液葡萄糖比值 <0.5 ,呈现典型的化脓性脑膜炎的CSF检查结果。从目前关于Lm脑膜炎的研究来看,CSF检查结果和其他细菌引起的

脑膜炎的结果差别不大^[3,8]。也有文献^[8]报道 Lm 脑膜炎的 CSF 检查结果相比其他的化脓性脑膜炎可能有较低的 CSF 白细胞计数、蛋白浓度和糖浓度。但在临床上,我们不能仅依据 CSF 的白细胞计数、蛋白浓度和糖浓度诊断 Lm 感染。

6 例 Lm 脑膜炎患者中 1 例新生儿死亡,1 例老年患者中度残疾,其余 4 例均康复出院。目前的研究表明 Lm 脑膜炎的病死率为 17%~28%^[3,8],较高的病死率可能与 Lm 易感人群有关。早期使用适当的抗菌药物是治疗化脓性脑膜炎的关键。对化脓性脑膜炎患者,不适当的初始经验性治疗会增加致残率和病死率^[9]。本研究 6 例患者初始经验性抗感染治疗均未使用相应的抗菌药物覆盖 Lm 感染。国外的相关研究^[8]显示,对 Lm 脑膜炎患者不适当初始经验性治疗占 7%~30%。4 例成人患者中有 3 例单用头孢曲松,1 例使用头孢曲松和万古霉素进行经验性治疗;2 例新生儿均单用头孢噻肟。由于 Lm 对常用于治疗化脓性脑膜炎的第三代头孢菌素类(头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶)以及万古霉素均耐药。所以,目前的 IDSA(2004)指南和《热病》(43 版)均推荐对于 Lm 感染高风险人群,如老年人、嗜酒者、免疫力受损的患者、新生儿,抗感染治疗应以氨苄西林为基础联合其他抗菌药物经验性治疗化脓性脑膜炎^[10]。如果患者对氨苄西林过敏,可考虑使用复方磺胺甲噁唑作为替代药物。有使用美罗培南成功治愈患者的案例报道^[11],相关文献也指出美罗培南在体外对 Lm 有活性。然而,本文中有 1 例 Lm 脑膜炎患者在使用美罗培南后病情并无好转,直到使用氨苄西林方出现好转。Lm 脑膜炎一般抗感染治疗疗程至少为 21 d,本研究中 4 例治愈的患者均治疗 21 d 以上,有 1 例患者治疗 32 d。

有 2 例成年患者在使用 Lm 脑膜炎时使用地塞米松,但均是在使用抗菌药物后使用。目前的指南均推荐在与首剂抗菌药物同时或稍提前使用地塞米松^[10]。然而,一个随机、双盲、对照的研究显示,地塞米松不仅对确诊为化脓性脑膜炎的患者有益,而且对之前使用过抗菌药物的脑膜炎患者也有促进作用。近期的一篇 meta 分析指出地塞米松可以降低肺炎链球菌脑膜炎的病死率,可减少儿童流感嗜血杆菌脑膜炎的失聪率^[12]。地塞米松对 Lm 脑膜炎患者是否有益仍有争议,还需要多中心的随机对照研究证明。

目前,我国关于 Lm 的研究和报道大部分为个

案报道以及 Lm 病,而 Lm 脑膜炎报道还较少。Lm 脑膜炎对临床工作者在诊断和治疗上都是一个挑战。因为我国目前尚未将其列入法定报告疾病名录,也未见对人感染情况的流行病学研究报告,但其临床表现、CSF 指标和其他化脓性脑膜炎无明显的差别,而临床常用于治疗化脓性脑膜炎的抗菌药物又对 Lm 不敏感,需引起临床警觉。

[参 考 文 献]

- [1] McCollum JT, Cronquist AB, Silk BJ, et al. Multistate outbreak of Listeriosis associated with cantaloupe[J]. N Engl J Med, 2013, 369(10): 944-953.
- [2] Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007[J]. N Engl J Med, 2011, 364(21): 2016-2025.
- [3] Dzapova O, Rozsypal H, Smiskova D, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in adults: the Czech Republic experience [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 846186.
- [4] Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes* [J]. Curr Infect Dis Rep, 2008, 10(4): 300-306.
- [5] Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature[J]. Medicine (Baltimore), 1998, 77(5): 313-316.
- [6] Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(1): 32-42.
- [7] Galiza EP, Heath PT. Improving the outcome of neonatal meningitis[J]. Curr Opin Infect Dis, 2009, 22(3): 229-234.
- [8] Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E, et al. Three-year multicenter surveillance of community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults [J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 324.
- [9] van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults[J]. N Engl J Med, 2006, 354(1): 44-53.
- [10] 桑福德. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 译. 43 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013, 8-10.
- [11] Matano S, Satoh S, Harada Y, et al. Antibiotic treatment for bacterial meningitis caused by *Listeria monocytogenes* in a patient with multiple myeloma[J]. J Infect Chemother, 2010, 16(2): 123-125.
- [12] Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 6: CD004405.

(本文编辑:文细毛)