

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233081

· 病例报告 ·

单核细胞增生李斯特菌脑膜炎致颅内静脉窦血栓形成 1 例

吴晓平, 王 冰

(山东大学附属威海市立医院药剂科, 山东 威海 264200)

[摘要] 颅内静脉窦血栓形成(CVST)是一种少见的脑血管病, 颅内感染是其重要的发病原因之一, 而由单核细胞增生李斯特菌(LM)引起颅内感染致 CVST 临床较为罕见。本文报告 1 例 LM 脑膜炎继发 CVST, 经抗感染、抗凝治疗好转出院的病例, 以期临床对该类患者的诊断及治疗提供参考。

[关键词] 单核细胞增生李斯特菌; 脑膜炎; 颅内静脉窦血栓

[中图分类号] R515

Cerebral venous sinus thrombosis caused by *Listeria monocytogenes* meningitis: a case report

WU Xiao-ping, WANG Bing (Department of Pharmacy, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Shandong University, Weihai 264200, China)

[Abstract] Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a rare cerebrovascular disease. Intracranial infection is one of the important causes of CVST, while intracranial infection caused by *Listeria monocytogenes* (LM) is relatively rare in clinic. This paper reports a case of CVST secondary to LM meningitis, which was improved and discharged from hospital after anti-infection and anti-coagulation treatment, so as to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of such patients.

[Key words] *Listeria monocytogenes*; meningitis; cerebral venous sinus thrombosis

颅内静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是以静脉血液回流受阻或脑脊液循环障碍, 导致颅内高压和局灶脑损伤为特征的一类脑血管病, 其病因复杂^[1-2], 主要分为感染性和非感染性两种。CVST 的病因在发达国家以非感染性为主, 但在发展中国家则以感染性多见, 而由单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)脑膜炎引起的 CVST 病例比较少见。本院诊治 1 例由 LM 脑膜炎致 CVST 的患者, 现报告如下。

1 病历资料

1.1 病史 患者男性, 36 岁, 以“头痛 12 d, 加重伴发热 9 d”为主诉于 2021 年 4 月 9 日入院。入院前 12 d 患者无明显诱因出现头痛, 为全头胀痛, 呈持

续性, 无发热, 无恶心、呕吐, 无咳嗽、咳痰, 于当地卫生室应用抗菌药物(具体不详)治疗, 头痛缓解。9 d 前患者无明显诱因出现头痛加重, 伴发热, 周身乏力, 无头晕, 无胸闷、憋气, 无恶心、呕吐, 无意识障碍, 无肢体活动异常, 于当地医院住院治疗, 行颅脑 MRI 未见明显异常。脑脊液检查, 常规示外观微浑, 蛋白定性(+), 白细胞计数(WBC) $879 \times 10^6/L$; 生化检查示: 糖 1.10 mmol/L, 氯 114 mmol/L; 培养为 LM。予美洛西林抗感染, 甘露醇脱水等对症治疗, 患者头痛、发热症状好转, 但血小板计数(PLT)(4 月 2 日 $544 \times 10^9/L$, 4 月 8 日 $610 \times 10^9/L$)逐渐升高, 为进一步明确血小板增多的原因, 以“LM 脑膜炎、继发性血小板增多”收入院。患者既往体健, 否认传染病、心脑血管疾病史, 否认手术、外伤史。

[收稿日期] 2022-06-28

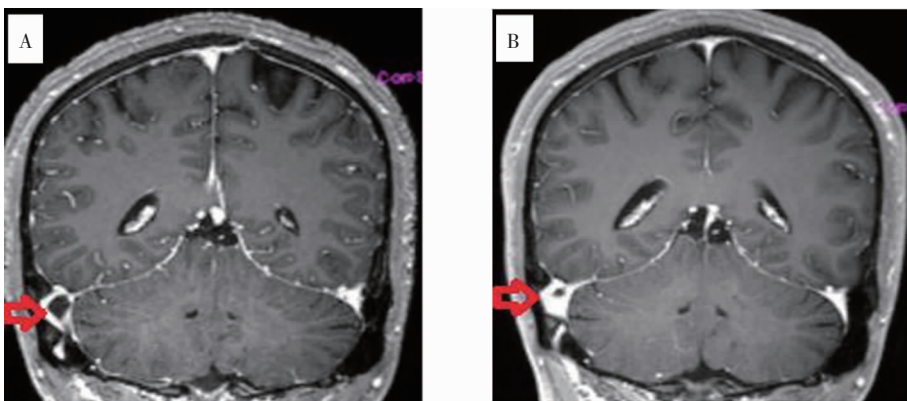
[作者简介] 吴晓平(1981-), 女(汉族), 山东省威海市人, 主管药师, 主要从事临床常见感染性疾病用药合理性的研究。

[通信作者] 吴晓平 E-mail: kathleen1222@126.com

1.2 体格检查 体温 36.5℃, 心率 69 次/min, 呼吸 17 次/min, 血压 120/71 mmHg; 神志清楚, 言语流利, 双侧瞳孔等大同圆, 直径 3.0 mm, 对光反射灵敏, 双侧瞳孔等大, 双眼各方向运动充分, 双侧额纹及鼻唇沟对称, 四肢肢体肌力 5 级, 肌张力正常, 双侧感觉、共济运动正常, 四肢腱反射对称存在, 双侧巴氏征阴性, 脑膜刺激征阴性。

1.3 治疗过程 患者入院后给予氨苄西林(2 g, q4h)、阿米卡星(0.6 g, qd)静脉滴注抗感染, 甘露醇(25 g, q12h 次)静脉滴注降低颅内压等对症治疗。治疗第 3 天(4 月 11 日)患者仍感头痛, 血常规 WBC $16.91 \times 10^9/L$, PLT $648 \times 10^9/L$; 血清降钙素原(PCT)0.11 ng/mL, C-反应蛋白(CRP)8.42 mg/L。行腰椎穿刺脑脊液检查, 颅内压 210 mmH₂O; 常规检查示外观淡黄色透明, WBC $1350 \times 10^6/L$, 潘迪氏试验(+); 生化检查示蛋白 1783.6 mg/L, 糖 3.28 mmol/L, 氯 112.2 mmol/L; 涂片检查未见细菌、结核分枝杆菌、隐球菌, 隐球菌荚膜抗体及肺炎支原体抗体、肠道病毒、柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒检测均为阴性, 脑脊液免疫球蛋白 G 145 mg/L。颅脑 MRI 平扫及增强示脑内及脑膜未见明显异常, 右侧横窦及乙状窦内充盈缺损影, 静脉窦血栓可能(见图 1A)。加用依诺肝素钠(8 000 IU, q12h)皮下注射抗凝治疗。4 月 25 日患者头痛明显减轻, 血常规 WBC $11.9 \times 10^9/L$, PLT $503 \times 10^9/L$; 血清 PCT 0.09 ng/mL, CRP 2.72 mg/L。脑脊液常规检查示: 外观淡黄色透明、WBC $230 \times 10^6/L$ 、潘迪氏试验(++); 脑脊液生化检查示: 蛋白 1833.6 mg/L, 糖 3.59 mmol/L, 氯 115.3 mmol/L; 脑脊液免疫球蛋白 G

127 mg/L, 墨汁染色检查隐球菌阴性, 结核分枝杆菌聚合酶链反应(PCR)检测阴性。颅脑 MRI + MRV 示脑内及脑膜未见明显异常, 右侧横窦及乙状窦内可见条形充盈缺损影, 与前相比范围缩小(见图 1B)。停用甘露醇, 加用地塞米松磷酸钠(10 mg, qd)静脉滴注减轻炎症, 余治疗同前。5 月 3 日患者无明显头痛, 血常规示 WBC $21.04 \times 10^9/L$, PLT $442 \times 10^9/L$; 血清 PCT 0.04 ng/mL; 颅内压正常, 脑脊液常规检查示: 外观淡黄色透明, WBC $35 \times 10^6/L$, 潘迪氏试验(++); 脑脊液生化检查示: 蛋白 2774.4 mg/L, 余基本正常。考虑患者症状好转, 脑脊液 WBC 较前下降, 但脑脊液蛋白及血常规 WBC 较前升高, 请远程会诊, 将抗菌药物调整为氨苄西林(2 g, q4h) + 美罗培南(2 g, q8h)抗感染, 同时加用华法林(3 mg/日)口服抗凝治疗。5 月 8 日停用依诺肝素钠, 单用华法林抗凝。治疗 10 d 后(5 月 18 日)复查血常规 WBC $16.26 \times 10^9/L$, PLT $448 \times 10^9/L$; 脑脊液常规检查示: 外观无色透明, WBC $15 \times 10^6/L$, 潘迪氏试验(-); 脑脊液生化检查示: 蛋白 1285.7 mg/L。停地塞米松及氨苄西林, 单用美罗培南抗感染, 华法林(2.25 mg, qd)抗凝。6 月 1 日患者无头痛, 血清 WBC $10.24 \times 10^9/L$, PLT $332 \times 10^9/L$ 。脑脊液常规及生化检查示: WBC $10 \times 10^6/L$, 蛋白 344.7 mg/L, 余基本正常。多次脑脊液培养未见 LM。患者病情平稳, 准予出院。出院后继续口服复方磺胺甲噁唑(2 片, 2 次/d)、华法林(2.25 mg, 1 次/d), 嘱定期复查。随访 2 个月后患者无任何不适, 停用所有药物。



注:A 为 4 月 11 日;B 为 4 月 25 日。

图 1 患者颅脑 MRI 影像图

Figure 1 Patient's craniocerebral magnetic resonance imaging

2 讨论

LM 是一种重要的人畜共患致病菌,主要通过食源性途径传播,人类多因进食污染食物致病。孕妇、新生儿、老年人及免疫功能低下者易感^[3],轻者为胃肠道症状,严重者可导致脓毒症、细菌性脑膜炎、脑干脑炎、流产、死胎等。LM 脑膜炎发病率低,但病情危重,经规范抗感染治疗后病死率仍高达 31%,确诊 LM 脑膜炎主要依赖于脑脊液培养或脑脊液涂片发现 LM,近年来宏基因二代测序技术有助于提高 LM 脑膜炎诊断率,成为早期诊断的“金标准”^[4]。本例患者发病前曾食用冰箱中过期食物,出现头痛不适时仍熬夜加班,住院后脑脊液培养出 LM,LM 脑膜炎诊断明确。

CVST 依血栓形成部位、累及范围和起病急缓不同,导致临床表现多样,轻重不一。头痛是最常见症状,60%~90%的病例可出现头痛,多由颅内高压或颅内出血引起。上矢状窦为颅内静脉窦血栓的经典好发部位,多为非感染性,以婴幼儿、产褥期妇女和老年患者居多;横窦和乙状窦血栓形成,可分为感染性或非感染性,主要并发症有脑膜炎、脑脓肿、硬膜下或硬膜外脓肿等。本例患者第一次行颅脑 MRI 未见异常,经抗感染治疗后头痛缓解不明显,且 PLT 逐渐升高,再次行颅脑 MRI 平扫及增强发现右侧横窦及乙状窦血栓形成,且排除血栓性疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病、颅内外肿瘤及颅外伤等危险因素,考虑为 LM 脑膜炎直接导致 CVST。文献^[5-6]报道,约有 8.7% CVST 病例由中枢神经系统感染导致,其发病机制可能是各种感染通过改变凝血的级联反应引起血液高凝状态,从而导致 CVST。

临床上中枢神经系统感染所致 CVST 的病例中,以肺炎链球菌、结核分枝杆菌引起的脑膜炎较为常见^[7-9],近几年也有其他病原菌引起脑膜炎继发 CVST 的个案报道^[10-13]。LM 脑膜炎继发 CVST 的病例报道国内外仅检索到 3 例^[14-15],国内报道 1 例患者,为中青年,无基础疾病,经抗感染、抗凝治疗痊愈;国外报道 2 例患者,为老年伴有基础疾病或免疫缺陷的患者,1 例出现精神行为异常,1 例入住 ICU 救治,最终都治愈,未留下神经系统后遗症。治疗上应及早、足量使用敏感抗菌药物控制感染,同时对于无抗凝禁忌证的 CVST 患者应及早接受抗凝治疗,防止血栓扩展,促进血栓溶解,预防肺栓塞和深静脉

血栓形成^[4]。该例患者在明确 LM 脑膜炎后,给予氨苄西林联合阿米卡星治疗,感染控制不理想,国内外也有类似报道^[16-17],其原因除了本身基础疾病严重程度不同,是否还存在宿主、病原体等因素导致侵袭性脑膜炎患者的临床疗效异常,值得进一步研究。另外,患者确诊 CVST 后即给予依诺肝素抗凝,治疗 14 d 复查颅脑 MRI 示血栓范围较前缩小,且无新发脑出血,与研究^[18]认为头颈部感染性疾病导致的 CVST,临床上除积极控制感染外,一般不主张抗凝治疗,以免感染扩散而难于控制不一致,需要更多的临床病例进一步验证。

目前我国 CVST 在临床上少见,由 LM 脑膜炎引起 CVST 的病例更是少见,该病例诊治过程提示,临床上对于头痛、颅内压升高的患者,除考虑颅内感染外应警惕 CVST,建议行 MRI/MRV 检查,一旦发现为 CVST,应及早进行抗凝治疗。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 彭斌. 脑静脉血栓形成: 病因、诊断及治疗[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(10): 811-813.
Peng B. Cerebral venous thrombosis: etiology, diagnosis and treatment[J]. Chinese Journal of Stroke, 2014, 9(10): 811-813.
- [2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国颅内静脉血栓形成诊断和治疗指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(9): 648-663.
Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis 2019[J]. Chinese Journal of Neurology, 2020, 53(9): 648-663.
- [3] Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* infection[J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(3). Doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018.
- [4] 辛子凯, 邹月丽, 范佳, 等. 脑脊液二代测序确诊中枢神经系统李斯特菌感染二例[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(25): 1989-1990.
Xin ZK, Zou YL, Fan J, et al. Two cases of central nervous system *Listeria* infection diagnosed by next generation sequencing of cerebrospinal fluid[J]. National Medical Journal of China, 2019, 99(25): 1989-1990.
- [5] 郑婵新, 王大成, 王姝. 中枢神经系统感染及并发颅内静脉窦血栓形成病例的临床分析[J]. 医学信息, 2016, 29(3): 144-145.
Zheng CX, Wang DC, Wang S. Clinical analysis of infection of central nervous system and the formation of intracranial ve-

- nous sinus thrombosis[J]. Medical Information, 2016, 29(3): 144 - 145.
- [6] 张秋灵, 刘瑶, 蒋敏, 等. 颅内静脉窦血栓形成的临床特征研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(4): 38 - 42, 48. Zhang QL, Liu Y, Jiang M, et al. Clinical features of cerebral venous sinus thrombosis[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(4): 38 - 42, 48.
- [7] Deliran SS, Brouwer MC, Coutinho JM, et al. Bacterial meningitis complicated by cerebral venous thrombosis[J]. Eur Stroke J, 2020, 5(4): 394 - 401.
- [8] 李文, 姚丁. 结核性脑膜炎合并脑静脉窦血栓 3 例报告[J]. 脑与神经疾病杂志, 2004, 12(6): 455. Li W, Yao D. Tuberculous meningitis complicated with cerebral venous sinus thrombosis; report of 3 cases[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2004, 12(6): 455.
- [9] 许媛媛, 王红霞, 张会玲, 等. 结核性脑膜炎合并颅内静脉窦血栓形成 1 例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(6): 457. Xu YY, Wang HX, Zhang HL, et al. A case report of tuberculous meningitis complicated with intracranial venous sinus thrombosis[J]. Journal of Clinical Neurology, 2014, 27(6): 457.
- [10] 周珂珂, 蒋珂妹, 贾亚珍, 等. 病毒性脑膜炎继发颅内静脉窦血栓形成后脑出血一例报道[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(5): 137 - 140. Zhou KK, Jiang YS, Jia YZ, et al. Cerebral hemorrhage after cerebral venous sinus thrombosis secondary to viral meningoencephalitis; a case report[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(5): 137 - 140.
- [11] 王德生, 苏庆杰, 龙发青, 等. 不典型立克次体感染致颅内病变 3 例[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(5): 121 - 123. Wang DS, Su QJ, Long FQ, et al. 3 cases of intracranial lesions caused by atypical rickettsial infection[J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28(5): 121 - 123.
- [12] Chirakkara SKP, Bakhsh ARA, Pariyadath AK, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in a patient with meningococcal meningitis[J]. Oman Med J, 2018, 33(1): 61 - 64.
- [13] 付姝洁, 蔺红好, 郑福浩. 以颅内静脉窦血栓形成起病的新型隐球菌脑膜炎一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(3): 238 - 239. Fu SJ, Man HH, Zheng FH. A case report of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis with intracranial venous sinus thrombosis[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2020, 27(3): 238 - 239.
- [14] 雷德艺, 任亦频, 罗新华. 单核细胞增生李斯特菌脑膜炎伴左侧乙状窦血栓一例[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(6): 375 - 377. Lei CY, Ren YP, Luo XH. *Listeria monocytogenes* meningitis with left sigmoid sinus thrombosis; a case report[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38(6): 375 - 377.
- [15] Schutte CM, Van der Meyden CH, Kakaza M, et al. Life-threatening *Listeria* meningitis; need for revision of South African acute bacterial meningitis treatment guidelines[J]. S Afr Med J, 2019, 109(5): 296 - 298.
- [16] 王海涛, 张抗怀, 贾森, 等. 单核细胞增生李斯特菌脑膜炎的临床特点及抗感染治疗[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(8): 733 - 736. Wang HT, Zhang KH, Jia M, et al. Clinical characteristics and anti-infective treatment in *Listeria monocytogenes* meningitis[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2017, 16(8): 733 - 736.
- [17] Yao M, Zhou JL, Zhu YC, et al. Detection of *Listeria monocytogenes* in CSF from three patients with meningoencephalitis by next-generation sequencing[J]. J Clin Neurol, 2016, 12(4): 446 - 451.
- [18] Zuurbier SM, Coutinho JM, Stam J, et al. Clinical outcome of anticoagulant treatment in head or neck infection-associated cerebral venous thrombosis[J]. Stroke, 2016, 47(5): 1271 - 1277.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:吴晓平,王冰.单核细胞增生李斯特菌脑膜炎致颅内静脉窦血栓形成 1 例[J].中国感染控制杂志,2023,22(2):229 - 232. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20233081.

Cite this article as: WU Xiao-ping, WANG Bing. Cerebral venous sinus thrombosis caused by *Listeria monocytogenes* meningitis; a case report[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(2): 229 - 232. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233081.