

## • 病例报告 •

## 长期应用免疫抑制剂诱发李斯特菌脑膜炎 1 例

许东明<sup>1</sup>

**[摘要]** 本文介绍 1 例长期应用免疫抑制剂诱发李斯特菌脑膜炎患者的临床表现及其诊疗过程。该患者既往有哮喘病史,胸腺瘤术后 8 年,长期服用环孢素,2022 年 4 月加用美卓乐,药物治疗导致免疫功能低下。入院后结合血培养、脑脊液培养和二代基因测序(next generation sequencing, NGS)结果确诊为化脓性脑膜炎(李斯特菌感染),经我院神经内科会诊,结合患者高颅压、癫痫发作,给予加用甘露醇及德巴金对症治疗,病情控制后转至当地医院住院治疗 10 天后病情好转并出院。该患者的诊治过程提示李斯特菌脑膜炎虽较少见,但对于免疫功能低下者需警惕继发感染的可能,结合患者临床表现、血培养、腰穿及高通量测序结果对于明确诊断、治疗乃至控制病情至关重要。

**[关键词]** 免疫抑制;李斯特菌脑膜炎;血培养;高通量测序

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2023.05.008

**[中图分类号]** R517.7 **[文献标志码]** D

## Long-term use of immunosuppressive agents induced listeria meningitis: A case report

XU Dongming

(Department of Emergency Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

Corresponding author: XU dongming, E-mail: xdm8211@sina.com

**Abstract** This article describes the clinical presentation of a patient with listeria meningitis induced by long-term application of immunosuppressive drugs and the course of his treatment. The patient had a previous history of asthma, 8 years after thymoma surgery, and long-term cyclosporine, with the addition of Medrol in April 2022, and drug therapy resulting in immune deficiency. After admission, the diagnosis of septic meningitis (*Listeria monocytogenes* infection) was confirmed with blood culture, cerebrospinal fluid culture and second-generation gene sequencing (next generation sequencing, NGS) results. After consultation by our neurology department, the patient was given symptomatic treatment with mannitol and Depakene in combination with high cranial pressure and seizures, and his condition was controlled and transferred to a local hospital for 10 days after inpatient treatment he patient's condition improved and was discharged from the hospital. The diagnosis and treatment of this patient suggest that although listeria meningitis is rare, immunocompromised patients need to be alerted to the possibility of secondary infection, and the combination of clinical manifestations, blood culture, lumbar puncture and high-throughput sequencing results is crucial for definite diagnosis, treatment and even control of the disease.

**Key words** immunosuppression; listeria meningitis; blood culture; high-throughput sequencing

李斯特菌脑膜炎是由产单核细胞李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, 简称李斯特菌) 引起的细菌性脑膜炎。该病通常发生于免疫功能受损患者, 临床表现常为病情危重, 进展迅速, 病死率和致残率高<sup>[1-2]</sup>。近年来随着免疫抑制剂的大量应用, 导致李斯特菌脑膜炎发病率增加<sup>[3]</sup>。现报道我院急诊科收治并成功救治的 1 例李斯特菌脑膜炎。

### 1 病例报告

现病史: 患者, 女, 66 岁, 急性起病, 主因“发热 1 d”于 2022 年 5 月 31 日收入我科。患者入院前 1 天, 无明显诱因出现发热, 体温最高达 38.9℃, 伴畏寒、鼻塞、流涕、头痛、乏力, 干嗽无痰, 伴喷射性呕吐, 呕吐物为胃内容物, 伴轻度颈项强直。

既往史: 哮喘病史(噻托溴铵吸入治疗)、胸腺瘤术后 8 年(长期服用环孢素、2022 年 4 月增加美卓乐), 重症肌无力(2022 年 4 月我院神经科确诊, 目前应用溴比斯的明), 糖尿病(阿卡波糖)。

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京友谊医院急诊科(北京, 100050)  
通信作者: 许东明, E-mail: xdm8211@sina.com

体格检查: T 38.5°C, 脉搏 98 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 187/110 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 血氧饱和度 91%。意识欠清, 状态弱, 精神差。双侧视力粗测可, 视野无缺损, 双侧瞳孔等大 3.0 mm, 对光反射灵敏, 眼球运动无殊, 面部浅深感觉无殊, 双侧额纹及鼻唇沟正常, 口角不偏, 双侧听力粗测可, 伸舌居中, 言语困难, 轻度颈抵抗。双肺呼吸音粗, 未闻及明显干鸣音, 未闻及湿啰音, 心律齐, 心率 98 次/min, 各瓣膜听诊区无杂音, 腹平坦, 腹质软, 右上腹压痛, 无反跳痛, 无肌紧张, 墨菲征阴性, 麦氏点无压痛, 肠鸣音正常。双下肢不肿。四肢肌力 V 级, 肌张力无增强及减弱。

实验室检查: 血常规 + C 反应蛋白: 白细胞计数 (WBC)  $10.83 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比 (GR%) 93.3%, C 反应蛋白 (CRP) 461.08 mg/L。血生化: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 47 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 132.2 U/L, 白蛋白 (ALB) 35.2 g/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 484 U/L, Na 129.7 mmol/L, Cl 91 mmol/L, 肌酸激酶 (CK) 3511 U/L, CK 16.30 ng/mL, 肌钙蛋白 I (TnI) 0.783 ng/mL, 肌红蛋白 (MYO) > 1 200.0 ng/mL, 降钙素原 (PCT) 10.38 ng/mL, DIC: 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 20.80 s, 纤维蛋白原 (Fbg) 9.57 g/L, 纤维蛋白原降解产物 (FDP) 13.13 mg/L, D-二聚体 (D-dimer) 1.883 mg/L。尿常规: 潜血 3+, 蛋白质 2+, LEU-。真菌 G、结核感染 T、病毒六项、呼吸道病原学九联检、痰涂片: -。

影像学检查: 头颅 CT 示双侧基底核区放射冠区、腔隙性脑梗死不除外, 大脑镰密度增高, 钙化影? 请结合临床建议 MR 检查。胸部 CT 示右肺中叶磨玻璃影及实变影, 磨玻璃影较前新出现, 考虑炎症可能, 双肺多发小结节, 部分炎性结节可能, 大致同前。甲状腺右叶密度欠均匀, 建议结合专科检查; 食管下段管壁增厚。腹部 CT 示胆囊炎, 腹膜炎不除外, 较前新出现。

## 2 诊疗经过

入院后, 予以抗感染、静脉补液、物理及药物降温等治疗。因不排除脑膜炎, 故予以可透过血脑屏障的药物头孢曲松钠抗感染治疗。进一步完善血培养, 腰椎穿刺后, 行脑脊液常规检查 (结果见表 1)、脑脊液生化检查 (结果见表 2) 及高通量二代测序 (NGS) (结果见表 3)。

治疗 1 d 后, 患者体温未见明显改善, 根据药敏结果提示, 调整为美罗培南抗感染治疗。脑脊液压力 170 mmH<sub>2</sub>O (1 mmH<sub>2</sub>O = 0.009 8 kPa), 脑脊液中未找到新型隐球菌、未找到革兰阴性双球菌, 血培养及脑脊液培养结果回报均为产单核细胞李斯特菌, 脑脊液 NGS 结果回报单核细胞增生李斯特菌。因此, 考虑患者诊断为: 化脓性脑膜炎 (李

斯特菌感染)。又因患者出现间断抽搐, 请神经内科会诊, 考虑患者目前高颅压、癫痫发作, 故加用甘露醇及德巴金对症治疗。患者病情得到控制, 病情平稳后, 家属要求转至当地医院进一步住院治疗。经过后期随访得知, 患者于当地医院住院治疗 10 d 后, 病情明显好转并出院。目前身体状况良好, 生活可自理。

表 1 脑脊液常规检查结果

检出指标	检出结果	单位
外观	淡黄色	
透明度	微浑浊	
凝固性	无凝块	
潘氏试验	阳性	
脑脊液白细胞	736.0	10 <sup>6</sup> /L
脑脊液红细胞	1 000.0	10 <sup>6</sup> /L
白细胞分类-单个核细胞	25	%
白细胞分类-多核细胞	75	%

表 2 脑脊液生化检查结果

检出指标	检出结果	单位
UCFP	162.25	mg/dL
K	2.63	mmol/L
Na	131.90	mmol/L
Cl	109.70	mmol/L
GIU	4.76	mmol/L

表 3 脑脊液高通量二代测序结果

检出指标	序列数 (RPTM) <sup>a)</sup>	阳性参考 范围	定性结果
单核细胞增生李斯特氏菌	3 068	≥8	细菌阳性

注: <sup>a)</sup>RPTM, 每 10 000 条测得序列包含的阳性序列条数 (read per ten million)。

## 3 讨论

李斯特菌为革兰阳性, 需氧或兼性厌氧, 无荚膜、无芽孢规则的短杆菌<sup>[4]</sup>, 在环境中广泛分布, 对外界环境耐受性较强。李斯特菌为胞内寄生菌, 可通过血脑屏障和胎盘屏障<sup>[5]</sup>, 人感染李斯特菌引起的疾病称为李斯特菌病, 该病发病率低, 但住院率和病死率高, 是危害最严重的食源性疾病之一。李斯特菌属分为 6 个种, 包括单核细胞增生李斯特菌、伊氏李斯特菌、格氏李斯特菌、无害李斯特菌、威氏李斯特菌和斯氏李斯特菌, 其中单核细胞增生李斯特菌是唯一对人类致病的病原菌, 可通过肉类食品、奶制品、生食蔬菜等污染食物传播<sup>[6]</sup>。

李斯特菌病是一种食源性疾病, 易感人群包括新生儿、妊娠妇女、65 岁以上老人、糖尿病患者、慢

性肝肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病及激素依赖哮喘、营养不良、长期酗酒和免疫功能低下人群(HIV、肿瘤患者、器官移植者、服用免疫抑制剂者等)<sup>[7]</sup>。潜伏期为 3~70 d,进入肠道后,侵入肠黏膜上皮细胞并突破肠道屏障进入肝、脾。健康人群可以通过免疫应答清除,不出现临床症状或仅出现发热性胃肠炎,多为自限性。但长期应用激素及环孢素等免疫抑制剂治疗相关疾病的患者,其免疫功能低下,特别是细胞免疫功能缺陷者,细菌不能被完全清除,感染后可发展为侵袭性李斯特菌病。临床表现为菌血症/败血症、脑膜炎,表现为发热、头痛、肌痛、颈项强直、意识障碍、昏迷等。相关文献报道,约 43%病例出现三联征(发热、颈项强直、意识障碍),脑膜刺激征发生率较其他脑膜炎低,较易合并实质感染,约占 10%,伴有中枢神经系统受累的症状及癫痫发作<sup>[8]</sup>。局灶性感染出现肺炎、心内膜炎、结膜炎、尿道炎、胆囊炎、骨髓炎、肝脓肿等临床表现。细菌培养是确诊李斯特菌病的金标准,从血液、脑脊液等无菌标本中分离到单核细胞增生李斯特菌有助于临床诊断,目前临床广泛应用的高通量二代测序大大提高了诊断的准确性<sup>[9]</sup>。出现脑膜炎的患者要与因结核菌、隐球菌感染所致脑膜炎鉴别<sup>[10]</sup>。因李斯特菌病主要通过食源性途径感染,预防食源性疾病的措施可以有效预防该菌感染。

李斯特菌脑膜炎患者的临床表现与其他细菌性脑膜炎对比并无特异性差异,潜伏期或数日或数周不等,多表现为脑膜刺激征,出现感染症状、颅内压增高等,超半数患者可出现不同程度的意识障碍,部分患者有脑神经麻痹、癫痫发作等表现,严重者甚至可出现感染性休克,部分病例可累及脑实质引发脑炎。本例患者为老年女性,急性起病,且病情迁延,出现发热、畏寒、鼻塞、流涕、头痛、乏力、咳嗽无痰,伴喷射性呕吐等症状,实验室检查发现其 WBC 为  $10.83 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比(GR%)达 93.3%,脑脊液白细胞、脑脊液红细胞分别为  $736.0 \times 10^6/L$ 、 $1\ 000.0 \times 10^6/L$ ,24 h 尿蛋白定量(UCFP)162.25 mg/dL,提示此类患者白细胞计数有一定程度升高,尤以中性粒细胞最为明显,脑脊液检查可见细胞数增多,蛋白质含量则升高,与既往报道<sup>[11]</sup>相符。西班牙一项多中心前瞻性研究发现,李斯特菌脑膜炎患者脑脊液细胞数较低,多核细胞百分比处于更低水平<sup>[12]</sup>,本例患者脑脊液常规检查结果发现白细胞分类-多核细胞占 75%,单个核细胞占 25%,符合细菌性脑膜炎表现。

在临床诊断方面,李斯特菌脑膜炎脑脊液表现并不典型,因此在与结膜炎脑膜炎、隐球菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎的鉴别诊断方面存在一定难度。

脑脊液高通量二代测序技术是一种新兴的基于序列病原微生物的分子诊断技术,具有通量高、灵敏度高和诊断准确度高等典型特点<sup>[13]</sup>,在中枢神经系统感染诊断中有重要应用价值<sup>[14]</sup>。二代测序能检测已知病原体和未知病原体,同时基于全基因组的测序分析可有效避免细菌培养结果类似但很难区分的局限性。本病例经 NGS 检测后定性为细菌阳性,提示其对单核细胞增生李斯特菌具有一定诊断效能。在治疗方面,李斯特菌对头孢菌素天然耐药,临床治疗首选药物为青霉素类,如对青霉素过敏,可选用磺胺或者美罗培南。早期诊断、及时、全程足量使用能覆盖李斯特菌的抗生素能够提高治疗有效率,本例患者在常规治疗基础上给予可透过血脑屏障的药物头孢曲松钠抗感染,并结合其高颅压、癫痫发作,加用甘露醇及德巴金对症治疗,取得较好效果。

#### 4 结论

长期应用免疫抑制剂是诱发李斯特菌脑膜炎的重要因素之一,可通过 T 淋巴细胞亚型分析证实其效应 T 细胞免疫功能受到抑制。当机体的免疫防御、免疫稳定、免疫监视出现功能异常时,皆可使人体发生感染,包括原发性及继发性免疫缺陷感染。临床诊断李斯特菌脑膜炎应结合患者病史、临床表现,及早行脑脊液检查(常规检查、生化检查和高通量二代测序技术)、药敏试验等明确诊断,这对于后续及时治疗和改善预后十分关键。比如本例患者,胸腺瘤术后,长期口服环孢素、糖皮质激素,并伴有重症肌无力、糖尿病及哮喘等危险因素,当出现发热、头痛、呕吐、意识障碍、癫痫等临床表现,应首先考虑长期免疫抑制继发相关感染的可能,尽早完成血液及脑脊液的相关检查,尽早明确诊断并实施相关治疗,可降低病死率,改善预后。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 汤旒,王强,李映霞,等.单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎 1 例[J].神经损伤与功能重建,2021,16(9):554-555.
- [2] 魏冕,程丽姐,张亚恒.单核细胞增生李斯特菌脑膜炎两例报道并文献复习[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(11):114-117.
- [3] 陈平,苟惠,吴文兵,等.脑脊液二代测序技术确诊单核细胞增生李斯特菌脑膜炎两例报道[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(10):133-136.
- [4] Arslan F, Ertan G, Emecen AN, et al. Clinical presentation and cranial MRI findings of *Listeria monocytogenes* encephalitis: a literature review of case series [J]. Neurologist, 2018, 23(6):198-203.
- [5] 高凡,郑文亚,刘彝,等.单增李斯特菌穿越生理屏障机制的研究进展[J].中国人兽共患病学报,2022,38(1):55-61.
- [6] Thonnings S, Knudsen JD, Schönheyder HC, et al.

- Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(8): 725-730.
- [7] Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(10): 1233-1238.
- [8] 李牧寒, 李永军, 胡冰, 等. 有并发症的产单核细胞李斯特菌脑膜炎三例临床特点与二代测序结果分析[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(8): 603-607.
- [9] Reynaud L, Graf M, Gentile I, et al. A rare case of brainstem encephalitis by *Listeria monocytogenes* with isolated mesencephalic localization, Case report and review[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 58(1): 121-123.
- [10] Pagliano P, Ascione T, Boccia G, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: epidemiological, clinical and therapeutic findings[J]. *Infez Med*, 2016, 24(2): 105-111.
- [11] 丁文森, 汪跃春, 沈丽华. 系统性红斑狼疮并发李斯特菌脑膜炎1例[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2017, 37(2): 156-157.
- [12] 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.
- [13] 林爱清, 张璐, 成宝涛, 等. 二代测序技术应用于脑脊液检测在结核性脑膜炎中的早期诊断价值[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020, 14(4): 291-295.
- [14] 张梦瑶, 任建发, 陈亚南, 等. 脑脊液宏基因组二代测序技术及其在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(27): 86-90.
- (收稿日期: 2022-10-10)

(上接第 261 页)

- [9] 杨艳, 邵瑞飞, 陈国兵. 蘑菇中毒机制研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(8): 675-678.
- [10] Wennig R, Eyer F, Schaper A, et al. Mushroom poisoning[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(42): 701-708.
- [11] Thomas B. *Boletus manicus* heim[J]. *J Psychoactive Drugs*, 2003, 35(3): 393-394.
- [12] 代软仙, 孟强, 陈国兵. 神经精神型有毒蘑菇及其毒素研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(8): 493-497.
- [13] 李毅, 于学忠. 毒蕈中毒的早期识别与治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(15): 1172-1173.
- [14] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊专科医联体, 中国医师协会急救复苏和灾难医学专业委员会, 等. 中国蘑菇中毒诊治临床专家共识[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(8): 583-598.
- [15] 姚群梅, 余成敏, 李朝宏, 等. 云南楚雄毒蕈中毒流行病学特点和救治策略的调查分析[J]. *临床医药文献* 电子杂志, 2017, 4(3): 574-575, 579.
- [16] 赵群远, 段宇珠, 陈安宝, 等. 亚稀褶黑菇中毒的临床表现研究[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(10): 792-794.
- [17] 赵继芬. 65例牛肝菌中毒的诊断及治疗体会[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2015, 20(6): 501-502.
- [18] 任成山, 王伟强, 徐梓辉, 等. 毒蕈中毒 3638例临床分型的探讨[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(3): 229-231.
- [19] Diaz JH. Nephrotoxic mushroom poisoning: global epidemiology, clinical manifestations, and management [J]. *Wilderness Environ Med*, 2021, 32(4): 537-544.
- [20] 王毅, 邓元友. 167例急性牛肝菌中毒的治疗[J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(9): 637-638.
- [21] 詹荣庭, 张明强. 蕈中毒所致精神障碍临床分析[J]. *中国民康医学*, 2008, 20(20): 2383.
- [22] 葛丽华. 血液灌流治疗重度致幻型牛肝菌中毒的临床疗效分析[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- (收稿日期: 2023-02-16)