

## 肾病综合征并发单核细胞增生性李斯特菌脑膜脑炎一例

周环<sup>1</sup> 许倬<sup>2</sup> 刘建军<sup>3</sup> 傅求真<sup>4</sup>

**【摘要】目的** 提高医务工作者对单核细胞增生性李斯特菌脑膜脑炎的认知。**方法** 报道2018年10月24日解放军火箭军特色医学中心医学收治的1例肾病综合征并发单核细胞增生性李斯特菌脑膜脑炎患者的诊疗过程,同时结合相关文献进行分析和复习。**结果** 该例25岁年轻男性肾病综合征合并单核细胞增生性李斯特菌脑膜脑炎患者,予以综合抗感染治疗及对症治疗体温正常,李斯特菌病及脑膜脑炎病情好转后出院,后期随访疗效显著。**结论** 早期确诊及规范的抗菌药物治疗是控制单核细胞增生性李斯特菌脑膜脑炎病情及预后的关键。

**【关键词】** 李斯特菌病; 脑膜脑炎; 肾病综合征

**A case report of nephrotic syndrome complicated with *Listeria monocytogenes* meningoen- cephalitis**  
Zhou Huan<sup>1</sup>, Xu Zhuo<sup>2</sup>, Liu Jianjun<sup>3</sup>, Fu Qiuzhen<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Medical Imaging Department, <sup>2</sup>Nephrology Department, <sup>3</sup>Gastroenterology Department, <sup>4</sup>Cadre Ward, PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, 100088 Beijing, China

Corresponding author: Fu Qiuzhen, Email: fuqiuzhen@163.com

**【Abstract】Objective** To improve the awareness of *Listeria monocytogenes* meningoen- cephalitis in clinical practice. **Methods** The diagnosis and treatment of a case with nephrotic syndrome complicated with *Listeria monocytogenes* meningoen- cephalitis collected from PLA Rocket Force Characteristic Medical Center at October 24th, 2018 were analyzed and relevant literature was reviewed. **Results** The 25-year-old male patient with nephrotic syndrome complicated with *Listeria monocytogenes* meningoen- cephalitis was treated with comprehensive anti-infection therapy and symptomatic treatment. The temperature of the patient returned to normal, after the improvement of the *Listeria* state and meningoen- cephalitis, the patient was discharged from hospital, with good prognosis. **Conclusion** Early diagnosis and standard antibiotic treatment are the key to the state and prognosis of *Listeria monocytogenes* meningoen- cephalitis.

**【Key words】** *Listeria meningoen- cephalitis*; Meningoen- cephalitis; Nephrotic syndrome

李斯特菌病 (*Listeria monocytogenes* disease, LD) 为单核细胞增生性李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, LM) 所致,多发生于免疫功能受损的患者,近年来其发病率呈逐渐升高趋势。LM易侵犯中枢神经系统,导致单核细胞增生性李斯特菌性脑膜脑炎,且临床症状和影像表现不具特异性。现报道解放军火箭军特色医学中心成功救治的1例LM脑膜脑炎患者的临床资料及诊治过程,以提高医务工作者对该病的认知,现报道如下。

#### 一、病例摘要

1. 患者,男性,25岁,主因“间断双下肢水肿2年余,发热、头痛3 d”于2018年10月24日急诊入本院。

患者曾经于2016年8月腹泻后出现双下肢水肿,化验24 h尿蛋白定量12.55 g,血白蛋白14.8 g/L,血肌酐113 μmol/L,诊断为“肾病综合征”,肾活检病理结果显示:不典型膜性肾病,给予“甲泼尼龙片口服40 mg/d”及环磷酰胺冲击治疗,复查24 h尿蛋白定量< 1 g,血白蛋白> 30 g/L,血肌酐正常,甲泼尼龙片逐渐减量于2018年6月停用。停药后无诱因出现食欲减退,呃逆、呕吐,畏寒,午后低热,体温不超过38℃,查尿蛋白3+,给予护肾疗效不佳。

患者于2018年7月复查肾活检病理示:不典型膜性肾病伴缺血性肾损伤及亚急性肾小管间质肾病。胸部CT示:右肺下叶基底段磨玻璃影,肺泡灌洗液病原学检查未见细菌、真菌等感染,给予甲泼尼龙片32 mg/d口服,2个月后减量至28 mg/d,患者呕吐、呃逆减轻,体温正常。

2018年10月14日,患者复查24 h尿蛋白定量为1.54 g,加用吗替麦考酚酯分散片0.5 g/次、2次/d口服。

2018年10月21日无诱因出现发热,体温最高38.2℃,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.016

基金项目:北京市自然科学基金重点项目(No. 7161006)

作者单位:100088 北京,解放军火箭军特色医学中心医学影像科<sup>1</sup>、肾内科<sup>2</sup>、消化科<sup>3</sup>、干部病房<sup>4</sup>

通信作者:傅求真,Email: fuqiuzhen@163.com

伴寒战、头痛、恶心、呕吐，无咳嗽、咳痰、胸闷、憋气，就诊于当地卫生院，先后给予“地塞米松、氨曲南、利巴韦林、头孢西林钠、左氧氟沙星、氨林巴比妥”抗感染、退热治疗，体温波动于39~42℃。

2018年10月23日患者出现意识模糊，不能进食和进水，不能行走，为求进一步治疗入住本院肾脏内科。患者高血压病史2年余。

2. 入院体格检查：体温：42℃，脉搏：127次/min，血压：168/100 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）。嗜睡，全身皮肤多处紫纹，双肺呼吸音粗，未闻及干、湿性啰音，心律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音，腹软，上腹部压之可见痛苦表情，无反跳痛，颅神经检查无异常，四肢肌张力正常，四肢腱反射2+，双侧Babinski征阳性，颈抵抗，脑膜刺激征阳性。

3. 辅助检查：入院后查血常规：白细胞： $14.09 \times 10^9/L$ 、血小板计数： $70 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比：88.3%、淋巴细胞绝对值： $0.89 \times 10^9/L$ ；C-反应蛋白：200 mg/L；降钙素原：5.58 ng/ml；红细胞沉降率：121 mm/h；铁蛋白：3 081 ng/ml；胸部CT：左下肺前内基底段炎性改变，心包积液，右侧胸膜局限性增厚、黏连。

## 二、诊断和治疗过程

1. 入院诊断：不典型膜性肾病，高血压病。停用吗替麦考酚酯分散片，给予美罗培南1 g/次、静脉输注、1次/8 h、更昔洛韦0.25 g/次、静脉输注、1次/d、复方磺胺甲噁唑片3片、鼻饲1次/8 h、米诺环素100 mg/次、口服、2次/d抗感染，甲泼尼龙40 mg/次、静脉输注、1次/d、培哌普利吡达帕胺片（其中培哌普利4 mg，吡达帕胺1.25 mg）1片、鼻饲1次/d，并给予降尿蛋白、甘露醇降颅压、免疫球蛋白提高免疫力及冰毯降温等治疗。

入院第2日，予腰椎穿刺术测颅内压270 mmH<sub>2</sub>O，脑脊液潘氏试验阳性，涂片未查见抗酸杆菌、新型隐球菌，血培养检出单核细胞李斯特菌。调整抗菌药物为美罗培南2 g/次、1次/8 h+青霉素320万单位/次、1次/8 h，静脉输注。

患者于入院后2 d神志转清，入院后3 d晚上准备排尿时突然出现抽搐，伴意识丧失，无口吐白沫，无大小便失禁，牙关紧闭，双眼向右上方凝视。查体：血压128/62 mmHg，血钾3.82 mmol/L、钠131 mmol/L、钙1.63 mmol/L，考虑脑膜炎引起的痫性发作，予地西洋、丙戊酸钠静推，继之丙戊

酸钠持续泵入，后抽搐停止。随后检查结果示G试验、GM试验正常；布鲁杆菌虎红试验、外斐反应、肥达反应、肺炎支原体、抗-衣原体IgM/IgG、抗-莱姆病IgG、抗-钩端螺旋体IgG、抗-弓形虫IgM/IgG、抗-巨细胞病毒IgM/IgG、抗-单纯疱疹病毒IgM/IgG、抗-风疹病毒IgM/IgG和抗-EB病毒IgM/IgG均阴性。逐渐停用更昔洛韦、复方磺胺甲噁唑片、米诺环素，青霉素使用1周后亦停用。

入院后5 d，患者体温降至38℃以下，诉乏力，轻微头痛，复视，双眼内收位，外展受限，左眼为著，双眼可见水平粗大眼震。

入院后6 d，患者行头颅MRI平扫+增强检查示：平扫右侧海马环回肿胀，可见片状长T1长T2信号影，增强扫描呈片状强化，局部脑膜有强化，病变符合脑膜脑炎影像表现。

入院后16 d，患者停用甲泼尼龙静脉输注，给予甲泼尼龙片24 mg/次、口服、1次/d并逐渐减量。

入院20 d后，患者复查脑脊液常规。入院后3次腰椎穿刺脑脊液指标检测结果详见表1。

2. 出院时患者复视较前好转，无发热、头痛。复查血常规：白细胞 $13.95 \times 10^9/L$ 、血小板 $215 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比79.6%；C-反应蛋白1.81 mg/L；24 h尿蛋白定量1.79 g；降钙素原0.047 ng/ml；铁蛋白：467.80 ng/ml。美罗培南共使用36 d后停药，停药后病情平稳无反复。

3. 出院诊断：（1）单核细胞增生李斯特菌脑膜脑炎：①菌血症（单核细胞增生李斯特菌）；②痫性发作；（2）肾病综合征：不典型膜性肾病，（3）高血压病（3级，很高危）。半年后随访，患者体温正常，无不舒适主诉，无后遗症。

讨论 LM是一种革兰阳性胞内寄生菌，食用LM污染的食物可使人致病。该病在我国以散发病例为主，多发生于新生儿、老年、孕妇及使用免疫抑制剂的人群中。本例患者无不洁食物史，但伴肾病综合征，使用糖皮质激素及免疫抑制剂，导致免疫功能低下。韩国学者进行的一项全国多中心病例对照研究发现，与肺炎链球菌相比，LM感染可使1个月内接受过免疫抑制治疗的患者脑膜炎风险增加8.1倍<sup>[1]</sup>。本例患者属易患人群，主要症状为高热、头痛、呕吐、抽搐，脑膜刺激征阳性，脑脊液压力高，白细胞数明显升高（以中性粒细胞为主），蛋白含量显著升高。血培养可见单核细胞增生李斯特菌，MRI检查头颅海马区可

表1 患者住院期间脑脊液指标

日期	颅内压 (mmH <sub>2</sub> O)	腰椎穿刺时随机血糖 (mmol/L)	糖 (mmol/L)	蛋白 (mg/L)	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	单核细胞 (%)	多核细胞 (%)
2018年10月25日	270	11.6	4.6	2 352	1 153	21	79
2018年10月30日	180	9.8	7.7	1 950	94	40	60
2018年11月14日	185	11.4	4.7	1 083	45	99	1

见异常信号, 给予美罗培南加青霉素治疗后症状好转, 符合李斯特菌脑膜脑炎诊断。

LD发病率低, 病死率高, 我国非围产期LD病死率可达23.78%<sup>[2]</sup>, 合并中枢神经系统感染者(脑膜炎和脑炎等)病死率高达39.1%<sup>[3]</sup>。该患者病初表现为普通感染症状, 随病情进展, 出现神经系统症状: 嗜睡、脑膜刺激征、癫痫发作、复视、双眼外展受限、双眼水平震颤等, 最终血培养确认。免疫功能低下患者出现中枢神经系统感染症状时, 应考虑李斯特菌脑膜脑炎, 及时进行病原学检查确诊, 以免延误治疗。

李斯特菌脑膜脑炎病初的常见症状为发热(68%)、头痛(29%)、意识障碍(24%)<sup>[4]</sup>, 起病急, 病情进展快, 病死率高, 临床表现及脑脊液改变无特异性, 与结核性脑膜炎及其他中枢神经系统细菌感染等鉴别困难, 极易误诊。曾有报道误诊为脑干梗死等<sup>[5-6]</sup>, 头部核磁共振异常率为64%, 1/3病例MRI表现为脑干脑炎, 表现为增强后占位效应, 脑实质内的微小脓肿, 多位于脑干, 也可见于半球, 也可以见到脑膜非特异征象(FLAIR序列上软脑膜间隙高信号, 钆剂增强后可见T1和FLAIR序列的强化)<sup>[7]</sup>。Arslan报道了82例LD脑炎的MRI表现, 其中T2高信号者81例, 对比增强者60例, 脑脓肿环形增强者46例, 有8例有占位效应, 分布于脑干、小脑半球、小脑脚、脑室底部、额叶皮层及额颞叶白质, 所有脑部病损定位常见于脑干、幕上白质、小脑半球、小脑脚<sup>[8]</sup>。本例患者病损部位仅局限于海马, 而无脑干小脑等其他部位病损, 在其他文献报导中较为少见<sup>[9-10]</sup>, 这是该病例影像学表现的特殊之处。头颅MRI对LM脑膜脑炎的早期诊断至关重要, 但影像征象缺乏特异性表现, 需要结合临床及相关实验室检查。建议对怀疑LM脑膜脑炎患者首选头颅MRI平扫+增强检查, 以发现病灶, 明确诊断, 有利于LM脑膜脑炎的及时治疗。

LM脑膜脑炎的脑脊液细胞、蛋白、糖等实验室指标与其他细菌感染的脑膜脑炎基本相同, 有研究显示脑脊液细胞、蛋白显著低于其他细菌性脑膜脑炎, 脑脊液多核细胞不占优势, 脑脊液葡萄糖水平降低不明显<sup>[11]</sup>。本例患者脑脊液葡萄糖正常, 脑脊液细胞数和蛋白显著高于正常, 颅内压升高较为突出, 符合化脓性脑膜脑炎的脑脊液特点。但临床上对LM脑膜脑炎, 不能仅根据脑脊液常规生化结果作出诊断<sup>[4]</sup>, 确诊必须依赖于脑脊液、血液病原学培养, 病程中复查脑脊液病原学培养亦非常必要。

LM脑膜脑炎发病率极低, 目前尚无统一治疗标准, 首选抗菌药物治疗, LM对第一代喹诺酮类药物、磷霉素和第三代头孢菌素具有天然耐药性, 近30年来, 不断有报道从各类食品及临床病例中分离到一种甚至多种抗菌药物耐受的菌株<sup>[12]</sup>。目前, 临床用于治疗李斯特菌病的药物主要为β-内酰胺类抗菌药物(氨苄西林和青霉素), 常用备选治

疗方案为甲氧苄啶和磺胺类药物<sup>[13]</sup>。在确诊之前使用适当的抗菌药物是治疗细菌性脑膜脑炎的关键, 不适当的初始经验性治疗会增加30 d病死率<sup>[14]</sup>。丹麦学者研究发现, 30 d内死亡风险因素中, 不适当的经验性抗菌药物治疗是其中之一( $OR = 3.8$ 、95% $CI: 1.8 \sim 8.1$ ), 而这些病例中, 使用头孢菌素者占90%<sup>[15]</sup>。欧洲临床微生物与感染性疾病学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)制定的社区获得性脑膜脑炎诊疗指南指出当50岁以上成人或50岁以下成人存在LM危险因素(如糖尿病、使用免疫抑制药物和癌症), 经验性抗菌药物治疗应覆盖LM, 包括阿莫西林或氨苄西林, 确诊后治疗推荐阿莫西林、氨苄青霉素或青霉素<sup>[16]</sup>。虽然有相关文献也指出美罗培南在体外对LM有活性<sup>[12]</sup>, LM对苄青霉素、氨基青霉素和美罗培南的最小抑制浓度是相当的, 也有使用美罗培南成功治愈患者的案例报道<sup>[17-19]</sup>, 但丹麦学者研究发现, 与苄青霉素和氨基青霉素治疗相比, 使用美罗培南作为确诊后抗菌药物治疗的患者的30 d病死率更高<sup>[15]</sup>, 并且有美罗培南使用后无效的个案<sup>[18]</sup>, 说明在美罗培南的使用上仍有争议。本例患者初始经验治疗时曾短时间( $< 2 d$ )应用头孢菌素, 后改用美罗培南加磺胺类, 可以覆盖LM, 确诊后将美罗培南剂量加倍, 并加用青霉素, 病情逐渐好转, 疗效较好, 1周后停用青霉素, 继续应用美罗培南, 病情继续好转, 支持美罗培南对LM有疗效的观点。目前尚无研究评估LM脑膜脑炎的最佳治疗持续时间, 指南建议治疗21 d或更长时间<sup>[16]</sup>, 本例患者已使用36 d, 疗程足够, 停药后半年未再复发, 达到治愈标准。

本例患者既往有肾病综合征史, 长期用皮质类固醇激素, 在强效的抗菌药物治疗下, 使用激素是安全的, 除此之外, 皮质类固醇激素可以减少细菌性脑膜脑炎导致的听力减退及神经系统后遗症<sup>[20]</sup>, 因此继续应用原有激素治疗仍可获益。

随着LD发病率的逐年上升<sup>[2]</sup>, 应对该类疾病加强认识, 对于化脓性脑膜脑炎, 尤其合并脑实质损害者, 需警惕李斯特菌感染的可能, 应在抗菌药物应用前及时完善脑脊液及血液病原学检查, 并进行头颅影像学检查。对免疫功能低下或使用免疫抑制剂的患者更需警惕李斯特菌感染可能, 及早行经验性抗菌药物治疗, 抗菌药物的选择应覆盖LM, 确诊后应及时应用有效的足量、足疗程的抗菌药物, 视病情可加用皮质醇激素, 以期降低感染者的病死率及减少后遗症。

## 参 考 文 献

- [1] Lim S, Chung DR, Kim YS, et al. Predictive risk factors for *Listeria monocytogenes* meningitis compared to pneumococcal meningitis: a multicenter case-control study[J]. Infection, 2017, 45(1):67-74.
- [2] Fan Z, Xie J, Li Y, et al. Listeriosis in mainland China: A systematic

- review[J]. Int J Infect Dis,2019,81:17-24.
- [3] 孙照琨, 吴璇, 陈蕊, 等. 李斯特菌既往中国文献报告病例分析[J]. 中国微生物学杂志,2016,28(11):1323-1326.
- [4] 范张玲, 甘沛, 谢静, 等. 成人中枢神经系统李斯特菌感染患者的临床特征[J]. 基础医学与临床,2019,39(7):1036-1039.
- [5] 赵蕾, 高岱伶, 宿英英. 误诊为脑梗死的单核细胞增生李斯特菌颅内感染1例报告[J]. 北京医学,2018,40(5):487-488.
- [6] Acewicz A, Witkowski G, Rola R, et al. An unusual presentation of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis[J]. Neurol Neurochir Pol,2017,51(2):180-183.
- [7] Bertrand A, Leclercq D, Martinez-Almoyna L, et al. MR imaging of adult acute infectious encephalitis[J]. Med Mal Infect,2017,47(3):195-205.
- [8] 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.
- [9] 花菲菲, 侯炳辉, 谢安木. 李斯特菌脑膜炎1例报告[J]. 中国神经精神疾病杂志,2017,43(9):567-569.
- [10] 张冉, 付贺飞, 牛云梅, 等. 成功治疗2例单核细胞增多性李斯特菌脑干脑炎并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志,2018,35(04):342-344.
- [11] 吴思颖, 刘雅, 肖玉玲, 等. 产单核细胞李斯特菌感染的临床和实验室检查分析[J]. 四川大学学报(医学版),2017,48(6):917-920.
- [12] Noll M, Kleta S, Al Dahouk S. Antibiotic susceptibility of 259 *Listeria monocytogenes* strains isolated from food, food-processing plants and human samples in Germany[J]. J Infect Public Health,2018,11(4):572-577.
- [13] 冯有为, 潘佳栋, 陈思思, 等. 单核细胞增生李斯特菌的耐药特征及机制[J]. 中国人兽共患病学报,2019,35(2):158-163.
- [14] Choi MH, Park YJ, Kim M, et al. Increasing incidence of listeriosis and infection-associated clinical outcomes[J]. Ann Lab Med,2018,38(2):102-109.
- [15] Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia[J]. Clin Microbiol Infect,2016,22(8):725-730.
- [16] van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. Clin Microbiol Infect,2016,22(Suppl 3):S37-S62.
- [17] 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.
- [18] Li N, Huang HQ, Zhang GS, et al. Encephalitis caused by *Listeria monocytogenes* in a healthy adult male in China: A case report[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(25):e16145.
- [19] 张弥兰, 冯淑曼, 黄月, 等. 系统性红斑狼疮并单核细胞增生李斯特菌感染性脑膜炎一例[J]. 脑与神经疾病杂志,2017,25(9):561-565.
- [20] Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis[J]. Cochrane Database Syst Rev,2015,(9):CD004405.

(收稿日期: 2019-07-27)

(本文编辑: 孙荣华)

周环, 许倬, 刘建军, 等. 肾病综合征并发单核细胞增生性李斯特菌脑膜炎一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(5):436-439.