DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000976

系统性红斑狼疮并发产单核细胞李斯特菌脑膜炎 1 例报道

宋　鹏[1]，司延芳[2]，师传帅[3]，孙红莹[1]，李明娴[1]
（吉林大学第一医院 1. 呼吸内科；2. 风湿免疫科；3. 检验科，长春　130021）

Systemic lupus erythematosus complicated with monocyte listeria monocytogenes meningitis: one case report

Song Peng[1], Si Yanfang[2], Shi Chuanshuai[3], Sun Hongying[1], Li Mingxian[1]
(1. Department of Respirator; 2. Department of Rheumatology; 3. Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Jilin University)

【中图分类号】R593.24　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2016-02-26

系统性红斑狼疮（systemic lapns erythematosus，SLE）是一种累及多系统多器官的自身免疫疾病，临床表现不典型，容易误诊误治，而以多浆膜腔积液等非典型症状为首发表现者更是极易误诊，本院收治 1 例以结核感染 T 斑点阳性及 CA125 升高为特征的患者，治疗过程中并发产单核细胞李斯特菌脑膜炎，特将诊治过程中的经验教训报道如下，以期更好的指导类似患者的诊疗。

作者介绍：宋　鹏，Email：471613851@qq.com，
研究方向：人类缠核与睡眠呼吸暂停低通气综合征的关系。
通信作者：李明娴，Email：songpeitong@163.com。
基金项目：吉林省科技厅自然基金（白求恩专项）资助项目（编号：20160101146JC）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20160513.1643.098.html（2016-05-13）

1　临床资料

患者，女，21 岁，自述 1 周前食用海鲜后出现胸闷、腹痛，持续不能缓解，考虑“海鲜过敏”收入某医院，行超声提示大量腹腔积液，中等量胸腔积液，结核 T 细胞斑点（+），拟诊“结

柔软。这与学者 Yoshimura 等[8]的临床研究结果相似，患者对移植后皮肤的自然纹理、柔软度、软组织填充后的塑形等都很满意。

总之，从本组病例来看，采用改良 FPF 移植修复面部瘢痕性凹陷畸形，手术效果肯定，脂肪吸收率不高，无排出、变形，外形良好，局部瘢痕色泽、质地都有一定程度改善，所制备的 FPF 为脂肪移植提供了一种更为可靠的方法。本术式简便易行，术后并发症少，是修复面部瘢痕性凹陷畸形的理想方法。

参　考　文　献

[1] 高伟成，陈小平，林金德，等. 自体 PRP/PRF 脂肪颗粒移植面部填充的回顾性临床分析[J]. 中国美容整形外科杂志，2015，26(3)：149-152.
[2] Xie Y，Zheng D，Li Q，et al. The effect of centrifugation on viability of fat grafts：an evaluation with the glucose transport test[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg，2010，63(3)：482-487.
[3] Clauser LC，Tieghi R，Galie M，et al. Structural fat grafting：facial volumetric restoration in complex reconstructive surgery[J]. J Craniofac Surg，2011，22(5)：1695-1701.
[4] Kumar RV，Shubhashini N. Platelet rich fibrin：a new paradigm in periodontal regeneration[J]. Cell Tissue Bank，2013，14(3)：453-463.
[5] 李　龙. ASCs 复合 PRF 促进自体移植脂肪血管化的实验研究[D]. 西安：第四军医大学，2012.
[6] Zhao JH，Tsai CH，Chang YC. Clinical and histologic evaluations of healing in anextraction socket filled with platelet rich fibrin[J]. J Dental Sci，2011，6(6)：116 -122.
[7] 李艳秋，刘金凤，张海鑫，等. PRF 制备方法研究进展[J]. 中国口腔种植学杂志，2016，21(1)：47-49.
[8] Yoshimura K，Sato K，Aoi N，et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy：efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells[J]. Dermatol Surg，2008，34(9)：1178-1185.

（责任编辑：方　济）

核性多浆膜腔积液”，给与实验性抗结核治疗应用 5 d 后，患者腹痛稍缓解，但复查超声提示积液量无明显改变，为求系统治疗入我院。入院查体：体温 36.6 ℃，脉搏 72 次/min，呼吸 20 次/min，血压 100/60 mmHg。营养较差，面色苍白，神清语明，心肺听诊无异常改变。腹壁稍韧，左下腹压痛（+ -），无反跳痛，余查体未见异常。询问患者有脱发病史，无口腔溃疡、光过敏及猖獗性龋齿等。辅助检查：血常规：血红蛋白 94 g/L。尿常规：尿蛋白 3+。肿瘤标志物：CA125 241 U/ml（正常值< 35 U/ml），血白蛋白：21.4 g/L，血沉 49 mm/h，ANA 系列：抗ANA 均质型：1:3 200（阳性），抗-dsDNA 1:32，抗核小体抗体 ++。24 h 尿蛋白：1.87 g/24 h，补体 C3 0.2 g/L，C4 0.03 g/L。腹水相关化验：腹水常规：蛋白 23.3 g/L，雷氏实验（±），腹水结核抗体 IgG（-），3 次腹水脱落细胞均未见癌细胞。肝功、肾功、凝血常规、ANCA 确证及筛查实验、抗心磷脂综合症抗体均未见明显异常。B 超示大量胸、腹腔积液，心脏彩超示微量心包积液，心功能尚可。妇科腔内超声及全腹 CT 未见明显占位性病变，肺 CT 未见结核及占位征象，结合相关辅助检查，依据美国风湿病协会 1997 年分类诊断标准，诊断为系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎，停用抗结核药物，给予激素、免疫抑制剂（甲强龙 40 mg 2 次/d 静点及骁悉 750 mg 3 次/d 口服）、利尿等治疗。入院第 6 天，复查胸水、腹水仍未见明显减少，尿蛋白 3+，24 尿蛋白定量 1.60 g/24 h。全科会诊后给予环磷酰胺 0.8 g 冲击治疗 1 次，第 9 日复查 B 超，可见积液量明显降低，白蛋白回升至 29 g/L，24 h 尿蛋白定量 0.75 g，治疗效果明显。患者自觉病情明显好转，于入院第 13 天开始连续 7 日静点药物后自行回家，第 20 日晨返院后开始出现高热，最高达 39.4 ℃，并伴有剧烈头痛，查体颈项强直弱阳性，布氏征及克氏征均阴性，行脑部磁共振检查提示脑内多发点状缺血灶，血常规提示中性粒 0.9，生化无异常，考虑狼疮脑病不能除外，暂维持激素量不变，给予丙种球蛋白冲击及甘露醇间断降颅压治疗，并行腰穿检查，脑脊液常规：颅压 300 mmH_2O，蛋白 1.10 g/L，葡萄糖 176 mmol/L，氯 106.8 mmol/L，白细胞 156 × 10^6 个/L，送检血及脑脊液细菌培养、EB 病毒、呼吸道病原体 9 项、TORCH 病毒、脑脊液隐球菌培养、墨汁染色等检查，患者入院后应用激素及免疫抑制剂，且 T-SPOT.TB（+），神经内科及传染病院会诊考虑结核性脑膜炎可能性大，建议异烟肼 0.3 g/d，复方利福平 0.40 g/d，乙胺丁醇 0.75 g/d，吡嗪酰胺 1.5 g/d，口服抗结核治疗，用药 4 d 后，患者仍有间断头痛，发热症状。后相关结果回报：血培养及脑脊液培养均查见产单核细胞李斯特菌（图 1），余脑脊液检查未见异常；依据细菌学证据，确诊产单核细胞李斯特菌脑膜炎，因患者激素不能停用且用量较大，停用抗结核药，给予美罗培南联合利奈唑胺抗感染，用药 2 周后，患者头痛、发热症状基本消失，颈抵抗（-），再次复查脑脊液，颅内压 100 mmH_2O，蛋白 0.55 g/L，葡萄糖 2.2 mmol/L，氯 128 mmol/L，白细胞 16×10^6，血及脑脊液二次细菌培养未见细菌，住院 35 d 后好转出院。

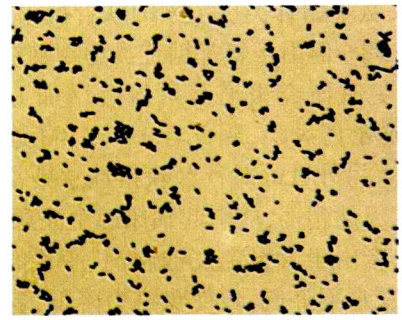


图 1 李斯特菌镜下所见（革兰氏染色，1 000 ×）

Fig.1 Listeria seen under the microscope(Gram staining,1 000 ×)

2 讨 论

产单核细胞李斯特菌（Lm）为一种兼性厌氧的 G^+短杆菌，是李斯特菌属中唯一的食源性致病菌，其已知 16 型中有 1/2a、1/2b 和 4b 3 种血清型可感染人类[1]。Lm 为胞内条件致病菌，主要依靠细胞免疫清除，因此细胞免疫功能缺陷的SLE、恶性肿瘤及器官移植术后患者为该菌的易感人群；Lm偏好侵蚀脑微血管的特性，使其易引起中枢神经系统的感染[2]。导致产单核细胞李斯特菌脑膜炎（Lm-ABM），北京协和医院蔡建芳等[3]发现 SLE 是 Lm-ABM 极显著相关的危险因素，Hung 等[4]报道长期应用皮质类固醇激素患者容易发生李斯特菌脑膜炎，Lm-ABM 在国内外较为罕见，年发病率约为 0.07例/10 万人[5]，其预后相对较差，北京协和医院姜秀国等[6]报道 Lm 所致的 ABM 病死率可达 33.3%。Lm-ABM 的临床表现有头痛、意识改变、癫痫发作等，其所致的脑膜刺激征发生率显著低于其他 Ac-ABM，本例即未见明显脑膜刺激征表现。大约 77%的 Lm-ABM 患者脑神经受累，尤以面神经及动眼神经最易受累[7]，但该患未见明显颅神经受累表现，考虑与患者感染细菌数量少，细菌独立弱有关，亦可解释患者 2 周抗炎即可好转。Lm-ABM 患者脑脊液表现白细胞计数及多核白细胞比例明显低于一般细菌感染所致化脓性脑膜炎，且白细胞计数多小于 1×10^9 个/L，本例脑脊液监测与此相符。有分析认为 Lm-ABM 这种“不典型”的 CSF 表现与其发病呈亚急性过程密切相关，Lm-ABM 的起病时间明显长于其他 Ac-ABM 病例[8]，基于此，笔者认为本例 Lm-ABM 在诊疗初始即已存在，糖皮质激素，免疫抑制剂及反复外出应是 Lm-ABM 的诱发因素，其海鲜食用史应是其感染因素。因此 SLE 合并脑膜炎且无明显脑脊液改变时经验用药应想到李斯特菌感染的可能，目前多推

荐青霉素及氨基糖苷类抗生素的联合抗菌方案，疗程多在 4~6 周。但由于氨基糖苷类药物脑脊液血药浓度较低，更有研究报道其可显著增加 Lm-ABM 不良预后或死亡风险，因此在 Lm-ABM 诊疗中仍存在争议[8]。另外，Lm 对社区获得性感染常用的头孢类抗生素天然耐药，应引起临床医生注意[9]。

SLE 患者由于大量免疫抑制剂、激素的使用及血清补体C3 水平降低，致使免疫力降低，容易合并中枢神经系统感染，对于出现 CNS 症状的患者，首要任务即为 CNS 感染与狼疮脑病的鉴别，两者临床表现极为相似，行脑脊液检查仍是目前鉴别两者的重要手段，脑脊液细胞数的增加与糖量降低是区分 CNS 感染与狼疮脑病最为敏感的指标[10]。另外，发病前应用激素剂量较大且联合较强免疫抑制剂，狼疮 SLEDAI 评分<10 分，症状以头痛与持续高热为主，均高度提示 CNS 感染的可能。值得引起注意的是，既往报道中提及的发病时脑脊液自身抗体水平及头部 MRI 的检测对于区别两者并无明显意义[10-11]。据文献报道，SLE 中 CNS 感染以结核性脑膜炎最为多见[12]，结脑 CSF 蛋白质升高，糖与氯化物下降，糖蛋白分离是结脑的重要征象；化脑 CSF 白细胞明显增加，以中性粒细胞为主，糖与氯化物下降；隐球菌脑膜炎 CSF 压力明显升高，细胞数升高以淋巴细胞为主，糖与氯化物多下降，墨汁染色可见新型隐球菌；但南方医科大学姜涛等[13]报道利用 CSF 常规检测及头部 MRI 判断 CNS 感染类型的准确率仅为 59.1%。Lm 所致脑脊液的改变即与结核性脑膜炎所致脑脊液改变极为相似[2]，均为蛋白升高，糖低、氯低，而这也是本例误诊为结脑最主要的原因，T-spot TB(+)更佐证了这一错误诊断。因此，尽早行血及脑脊液细菌培养及涂片，获得病原学证据仍是确诊的最准确方法。

及时识别 SLE 患者的感染高危因素并加以干预，可显著改善患者的预后。国外有多篇文献报道，SLE 患者外周血淋巴细胞数下降，SLEDAI 评分>12，脉冲与血浆置换，低补体水平，静注波尼松>20 mg/d 且联合应用环磷酸酰胺者、质子泵抑制剂的使用均为 CNS 感染的高危险因素[14-16]，有高水平的证据发现，羟氯醛的应用可大幅降低 SLE 患者感染风险(孕妇亦可考虑使用)。另外，避免超过 5 mg/d 以上的泼尼松维持剂量、合理选用免疫抑制剂的种类与剂量、加强营养支持及住院病人加强住院管理可能均有益于 SLE 患者 CNS 感染的防治[15-16]。

总之，SLE 患者的临床表现复杂多样，诊疗中若出现中枢神经系统症状，应及时行腰穿检查，送检脑脊液培养明确病原菌，以降低误诊率，改善患者预后。

参 考 文 献

[1] Lukinmas S, Miettinen M, Nakariu M, et al. Listeria isolates from invasive infections: variation of sero-and genotypes during an 11-yearperiod in Finland[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(4): 1694-1700.

[2] Posfay-Barbe KM, Wald ER. Listeriosis[J]. Pediatr Rev, 2004, 25(5): 151-159

[3] 蔡建芳，王焕玲，盛瑞媛. 李斯特菌脑膜炎 5 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志，2003，23(3)：164-166.

[4] Hung JJ, Ou LS, Lee WI, et al. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2005, 32(1): 40-43.

[5] Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Community-acquired listeria monocytogenes meningitis in adults[J]. Clinic Infect Dis, 2006, 43(10): 1233-1238

[6] 姜秀国，王 辉，顾 明，等. 成人社区获得性单核细胞增生李斯特菌脑膜炎[J]. 中华急诊医学杂志，2012，23(10)：1140-1146.

[7] Huber W, Seige M, Stimmer H, et al. Bacterial meningoencephalitis. Case report and differential diagnosis[J]. Internist (Berl), 1998, 39(6): 645-649.

[8] Amaya-Villar R, Garcia-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(11): 324-331.

[9] Cheung VY, Sirkin WL. Listeriosis complicating pregnancy[J]. Can Med Assoc[J]. 2009, 181(11): 821-822.

[10] 冯学兵，周康兴，丁从珠，等. 系统性红斑狼疮合并中枢神经系统感染与神经精神性狼疮的临床区别[J]. 中华风湿病学杂志，2010，14(3)：188-191.

[11] Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narvaez, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis[J]. Plos One, 2008, 3(10): e3347

[12] 王 颖，冷晓梅，张卓莉，等. 系统性红斑狼疮合并中枢神经感染 30 例临床分析[J]. 中华风湿病学杂志，2009，13(3)：166-168.

[13] 姜 涛，张爱武，方燕南，等. MRI 及脑脊液分析在中枢神经系统感染鉴别中的作用[J]. 中华神经医学杂志，2014，13(1)：76-79.

[14] Jeong SJ, Choi H, Lee HS, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus[J]. Scand J Infect Dis, 2009, 41(1): 268-274.

[15] Ruiz-Irastorza G, OlivaresN, Ruiz-Arruza I, et al. Predictors of major infections indsystemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(4): R109.

[16] Gullespie IA, Mclanchlin J, Little CL, et al. Disease presentation in relation to infection foci for non-preanancy-associated human listeriosis in England and Wales, 2001-2007[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(10): 3301-3307.

（责任编辑：冉明会）