

• 个案分析 •

非霍奇金淋巴瘤并发单核细胞增多性李斯特菌感染 1 例并文献复习*

沈 燕, 姜世锋, 陈 姝, 李 欢, 张艳芳, 罗 云[△]

(重庆医科大学附属第二医院血液科, 重庆 400010)

关键词: 非霍奇金淋巴瘤; 单核细胞增多性李斯特菌; 血流感染; 脑膜炎; 流行病学特征; 治疗**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.033**中图法分类号:** R733**文章编号:** 1673-4130(2019)12-1534-03**文献标识码:** C

产单核细胞李斯特菌(LM)是一种较罕见的病原体,常经食物传播,人摄入后引发感染,称为李斯特菌病。李斯特菌感染多发生于新生儿、老年人、肿瘤患者等免疫低下人群,临床表现多样,包括发热、嗜睡、呕吐、腹泻等症状,感染后病死率可高达 30%^[1],故及时做细菌学检查以指导治疗尤为重要。本研究对 1 例复发难治的非霍奇金淋巴瘤患者 LM 感染的临床病例资料进行分析,并进行文献复习,旨在加强临床对该病的认识和重视,以便提高诊断治疗该病的能力。现将研究报告报道如下。

1 临床资料

患者,男,60 岁,因“确诊淋巴瘤 9 月余,发热半天”入本科室。该患者 9 个月前因咳嗽、喘累、乏力起病,伴双侧腹股沟、颈部、腋下浅表淋巴结无痛性肿大,入本院后完善 PET-CT、骨髓检查、染色体分析、FISH 检查等确诊为高级别 B 细胞淋巴瘤(C-myc 及 Bcl-6 双打击),Ⅳ期 B 组。予以 R-CHOP(第 1 天予以美罗华 600 mg,第 2 天予以环磷酰胺 1.2 g、多柔比星 70 mg、长春地辛 4 mg,第 2~6 天予以强的松 100 mg)化疗 4 个疗程,治疗过程中予以腰椎穿刺及鞘内注射阿糖胞苷 30 mg 及甲氨蝶呤 15 mg 预防中枢神经系统浸润。治疗后复查 PET-CT、骨髓检查等提示疾病完全缓解(CR)。于 5 个月前行自体干细胞移植,预处理方案为 CBV,移植+11 d 造血重建。4 个月前逐渐出现腰背部及左侧膝关节疼痛,复查 CT 未发现疾病进展,脑脊液检查提示蛋白增高,予以腰椎鞘内注射阿糖胞苷及甲氨蝶呤后好转,并予美罗华输注维持治疗。因其后并发肺部真菌病暂未再使用美罗华维持治疗。1 个月前患者出现左侧腮腺包块,经活检证实为淋巴瘤复发,予以 CHOP 方案化疗后包块缩小。此次因畏寒、发热,体温最高 38.9℃,伴腹痛入院。入院时无恶心呕吐、腹泻便血,无头晕头痛,精神

食欲可。查体:体温 38℃,脉搏 110 次/分,呼吸 20 次/分,血压 86/60 mm Hg。神志清楚,对答切题,左侧腮腺处可扪及一肿块,约 1 cm×3 cm。皮肤黏膜无瘀斑瘀点。浅表淋巴结未扪及肿大。无颈阻。咽不充血,扁桃体不大。双肺未闻及干湿啰音。心律齐。腹软,右中上腹压痛,无反跳痛及肌紧张,Murphy 征可疑阳性,肝脾肋下未扪及。双下肢不肿。无颈阻,病理征未引出。入院后辅助检查(1)血常规:红细胞 $3.16 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 105 g/L,白细胞 $0.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞 86%,血小板 $42 \times 10^9/L$;(2)降钙素原:0.41 ng/mL;(3)1,3-β-D 葡聚糖 15 pg/mL;(4)肝功能:总蛋白 52.7 g/L,清蛋白 25.8 g/L;丙氨酸氨基转移酶 101 U/L;(5)CT:胆囊增大,考虑胆囊炎可能;腹-盆腔及腹膜后、双侧腹股沟区多发淋巴结较前稍增大。考虑化疗后骨髓抑制,出现粒细胞缺乏伴感染。血培养示 LM。根据药敏结果选择哌拉西林他唑巴坦及阿米卡星联合抗感染治疗。患者仍发热,体温最高 39℃,复查降钙素原增高为 0.41 ng/mL,考虑患者为免疫力极低,可能合并其他病原体感染,联用伏立康唑及替考拉宁抗感染,重组人粒细胞集落刺激因子升白细胞后患者骨髓抑制恢复,体温降至正常,腹痛缓解。但患者出现嗜睡,逐渐加重,考虑淋巴瘤浸润、颅内感染及药物副作用可能,建议完善脑磁共振成像(MRI)及脑脊液检查,家属拒绝。后患者嗜睡症状进行性加重,多次沟通后行腰椎穿刺,脑脊液外观清亮,压力升高,脑脊液常规提示有核细胞数 $316 \times 10^6/L$,单个核细胞 33.3%,多个核细胞 66.7%。脑脊液生化提示氯 101 mmol/L,葡萄糖 1.81 mmol/L,蛋白 2 215.5 mg/L。脑脊液培养提示产单核 LM 生长。结合患者基础疾病及临床表现,考虑 LM 脑膜炎,给予大剂量青霉素(600 万单位,每 12 小时 1 次)抗感染治疗。患者神志逐渐改善,10 d 后意识完全恢复正常,

* 基金项目:重庆市基础科学与前沿技术研究计划项目(cstc2017jcyjAX0239);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项一般项目(stc2017shmsA130084)。

[△] 通信作者, E-mail: luo555@163.com。

本文引用格式: 沈燕, 姜世锋, 陈姝, 等. 非霍奇金淋巴瘤并发单核细胞增多性李斯特菌感染 1 例并文献复习[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12): 1534-1536.

亦未在发热。现继续大剂量青霉素抗感染治疗中。

2 讨 论

LM 是一种细胞内寄生的革兰阳性兼性厌氧菌, 1926 年首次在兔和豚鼠体内发现, 约 60 年后才证实 LM 为食源性病原菌。LM 在自然界广泛分布, 土壤、腐烂食物等均可分离出该菌。成人感染 LM 多经口摄入, 细菌穿过肠黏膜后全身扩散。该菌常易于累及胎盘和中枢神经系统, 具体机制尚不明确。当孕妇出现 LM 败血症后, 该菌可穿过胎盘, 造成胎儿感染, 引起胎死宫中、胎儿早产、新生儿败血症等。LM 不在人与人之间传播, 其感染食品后在低湿度、高盐甚至 4℃ 低温环境中仍能生长繁殖, 故一旦发生爆发性感染, 疾病不容易被控制^[2-5]。

LM 感染的高危人群包括孕妇、老年人、免疫低下者、胎儿和新生儿^[5-6]。LM 直接经细胞间接触播散, 不暴露于细胞外的体液免疫, 因此细胞免疫在 LM 病的发生、发展中发挥重要作用^[7]。MOOK 等^[8]研究了 LM 病在各类疾病中的相对危险度, 肝脏疾病最高为 22.4, 其次为结缔组织病、血液系统疾病和糖尿病(分别为 18.3、17.6 和 22.4)。作为常见的血液系统肿瘤之一淋巴瘤的患者具有 LM 感染的倾向性。本文报道的患者处于肿瘤的复发阶段, 1 个月前才接受了含大剂量糖皮质激素的 CHOP 方案化疗, 既往输注了 5 个疗程的美罗华, 多次查外周血淋巴细胞亚群提示 B 细胞比例几乎为零。除了 LM 感染, 2 个月前该患者还并发了肺部真菌感染。

LM 感染在健康人群中可表现为发热和胃肠炎, 症状轻微且具有自限性。但高危人群的 LM 感染常常为侵袭性表现, 如脑膜炎、脑膜脑炎、菌血症, 可不伴消化道症状^[9]。脑膜炎是中枢神经系统感染最常见的表现, 患者可出现头痛、恶心、神志改变、癫痫发作、运动障碍和发热等临床症状^[10]。但接近一半的患者在入院时没有脑膜炎表现, 中枢神经系统感染的潜伏期约为 9 d(1~14 d)^[11]。本文报道的患者出现了典型的发热、神志改变的典型症状。

对于 LM 病的诊断依赖于血液及其他体液培养。血液培养的阳性率为 60%~80%, 脑脊液培养的阳性率可高达 80%~95%^[12-13]。MYLONAKIS 等^[14]指出脑脊液中细菌量少、标本少以及前期不恰当的抗感染治疗导致脑脊液培养的灵敏度低。脑膜脑炎时脑脊液培养通常是阳性, 而脑膜炎时培养的阳性率较低。许多病例中脑脊液的常规及生化检查不能提供有意义的鉴别依据, 都表现为以多核细胞为主的细胞增多、蛋白升高和葡萄糖降低^[15]。而脑干脑炎患者的脑脊液中则以淋巴细胞增多为主^[16]。逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 hly 基因可以给 LM 脑膜脑炎的诊断提供快速可靠的依据^[17]。脑 MRI 检测推荐用于出现脑膜炎、败血症和中枢神经系统症状的患者。

LM 经血源和颅神经播散感染中枢神经系统。MRI 可发现脑局部高密度病灶和脑髓质脓肿^[10], 该表现与其他细菌性脑脓肿不同, 可用于早期诊断 LM 相关的脑炎以及指导经验性治疗^[18]。本文报道的患者脑脊液常规检测结果与文献报道类似, 多核细胞增多、蛋白升高和葡萄糖降低, 脑脊液和血培养均培养出 LM 生长。遗憾的是因患者个人原因未能进行脑 MRI 检查。

LM 对大多数抗菌药物敏感, 对头孢菌素天然耐药。对于普通人群的 LM 胃肠炎, 不需要抗菌药物治疗, 多可自愈。严重的 LM 干扰首选大剂量青霉素或苄青霉素(2 g 静脉滴注每 4 小时 1 次或 400 万单位, 每 4 小时 1 次)。中枢神经系统感染、心内膜炎、新生儿感染和免疫抑制人群需联合使用氨基糖苷类抗菌药物。青霉素过敏者可选择复方磺胺甲恶唑。高危患者推荐经验性使用广谱抗菌药物如哌拉西林他唑巴坦或碳青霉烯类抗菌药物。但至今尚无 LM 病抗菌药物种类及疗程的随机对照研究^[10]。2 周的抗菌药物治疗对于正常免疫力人群是足够的, 若为中枢神经系统感染, 抗菌药物治疗需延长至 4 周。免疫低下人群常需要 3~6 周的时间, 中枢神经系统感染则需 4~8 周^[10]。TÖNNINGS 等^[2]对 LM 病的抗菌药物治疗进行了回顾性研究。所有纳入研究的患者均由血培养或脑脊液培养证实 LM 感染, 一共有 229 例患者, 大多数为老年人或免疫低下患者。最常见的为脑膜炎, 其次为胃肠炎、心内膜炎、骨髓炎和细菌学关节炎。败血症和脑膜炎患者间病死率差异无统计学意义。但未接受足量抗菌药物治疗的患者病死率明显增高, 其他高危因素还包括神志改变、感染性休克和低体温状态。此外, 接受美罗培南抗感染治疗的患者病死率高于接受青霉素和氨苄青霉素的患者。90% 的 LM 病患者需要接受住院治疗, 病死率也高达 41%。LM 脑膜脑炎的预后差, 在美国 LM 占脑炎相关死亡的第 3 位^[19]。本例患者初期无神经系统症状, 仅表现为 LM 败血症, 使用哌拉西林他唑巴坦及阿米卡星联合抗感染 48 h 后体温未能控制, 考虑该患者粒缺, 可能合并其他病原菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、真菌等, 经验性加用替考拉宁和伏立康唑后体温得到控制。随后患者出现嗜睡, 脑脊液培养 LM 生长, 使用大剂量青霉素治疗后神经系统症状消失, 神志恢复, 治疗有效。

综上所述, LM 是一种在环境中广泛分布的食源性病原菌, 在低免疫力人群特别是有自身免疫性疾病和血液肿瘤基础疾病者高发, 病死率高。起病初期可无特征性症状, 提高对 LM 病的警惕性, 及早进行血液及脑脊液培养, 及时诊断、足量足疗程治疗是关键。免疫力低下者应注意食品安全、加强手卫生教育、不吃生冷及半熟食、不吃久存冰箱食物、饮用煮沸牛奶

等,是预防 LM 病的重要措施。

参考文献

[1] CDC. Infectious disease/CDC update. Vital signs: Listeria illnesses, deaths, and outbreaks-United States, 2009-2011 [J]. *Ann Emerg Med*, 2013, 62(5): 536-537.

[2] TØNNINGS S, KNUDSEN J D, SCHØNHEYDER H C, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(8): 725-730.

[3] EVANS E W, REDMOND E C. Older adult consumer knowledge, attitudes, and self-reported storage practices of ready-to-eat food products and risks associated with listeriosis[J]. *J Food Prot*, 2016, 79(2): 263-272.

[4] MATSUO T, MORI N, SAKURAI A, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis [J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(6): 1195.

[5] BUCHANAN R L, GORRIS L G M, HAYMAN M M, et al. A review of *Listeria monocytogenes*: an update on outbreaks, virulence, dose-response, ecology, and risk assessments[J]. *Food Control*, 2017, 75(14): 1-13.

[6] LOMONACO S, NUCERA D, FILIPELLO V. The evolution and epidemiology of *Listeria monocytogenes* in Europe and the United States[J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 35(6): 172-183.

[7] SOUTHWICK F S, PURICH D L. Intracellular pathogenesis of listeriosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(12): 770-776.

[8] MOOK P, O' BRIEN S J, GILLESPIE I A. Concurrent conditions and human listeriosis, England, 1999-2009[J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(1): 38-43.

[9] MCDUGAL C E, SAUER J D. *Listeria monocytogenes*: The Impact of Cell Death on Infection and Immunity[J]. *Pathogens*, 2018, 7(1): E8.

[10] CLAUSS H E, LORBER B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes* [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2008, 10(4): 300-306.

(上接第 1533 页)

本科生参与临床科室实习的探索与体会[J]. *继续医学教育*, 2017, 31(3): 60-61.

[5] 李树平, 舒向俊, 阳大庆, 等. 影响医学检验技术专业临床实习质量的因素及对策[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(4): 500-501.

[6] 吴志奇, 张洁心, 谢而付, 等. 导师制教学模式在医学检验专业实习中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(24): 3494-3496.

[7] 李美琴, 李春宏, 黄玲莎, 等. 一对一规范带教法在检验科实习带教中的应用[J]. *蛇志*, 2014, 26(4): 447-449.

[11] GOULET V, KING L A, VAILLANT V, et al. What is the incubation period for listeriosis? [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(4): 11.

[12] BROUWER M C, VAN DE BEEK D, HECKENBERG S G, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(10): 1233-1238.

[13] SUAREZ M M, BAUTISTA R M, ALMELA M, et al. *Listeria monocytogenes* bacteremia: analysis of 110 episodes [J]. *Med Clin (Barc)*, 2007, 129(6): 218-221.

[14] MYLONAKIS E, HOHMANN E L, CALDERWOOD S B. 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): 313-336.

[15] BAROCCI S, MANCINI A, CANOVARI B, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in an immunocompromised patient [J]. *New Microbiol*, 2015, 38(1): 113-118.

[16] 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.

[17] LE MONNIER A, ABACHIN E, BERETTI J L, et al. Diagnosis of *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis by realtime PCR for the hly gene [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(11): 3917-3923.

[18] MANO T, SAITO M, YOSHIZAWA T. Axonal invasion of *Listeria monocytogenes*: implications for early diagnosis with magnetic resonance imaging [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 373(1): 7-8.

[19] TACK D M, HOLMAN R C, FOLKEMA A M, et al. Trends in encephalitis-associated deaths in the United States, 1999-2008 [J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 43(1): 1-8.

(收稿日期: 2018-12-03 修回日期: 2019-03-11)

[8] 吴晓莉, 葛芳芳, 王倩蕾, 等. 医学检验专业改制后人才培养模式的思考[J]. *中国高等医学教育*, 2014, 28(10): 23, 126.

[9] 任淑珍, 高巧珍. 谈在基层医院检验科实习带教的几点体会[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(19): 31-33.

[10] 肖光文, 蔡国雄, 陈美任, 等. 基于应用能力培养的“微生物学及检验技术”实验课教学改革的实践[J]. *医学教育研究与实践*, 2018, 26(5): 844-847.

(收稿日期: 2018-12-19 修回日期: 2019-02-21)