

系统性红斑狼疮合并李斯特菌脓毒症1例

年李想*, 葛沈瑞, 帅垠琦

成都中医药大学附属医院临床学院, 四川 成都

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月12日

摘要

本文选取2022年四川省中医医院中医经典病房MICU收治的系统性红斑狼疮合并李斯特菌感染继发脓毒症及隐匿性脑炎、脑膜炎案例1则, 结合患者既往病史, 临床病情发展, 发现诊疗中的不足, 以指导临床。

关键词

系统性红斑狼疮, 李斯特菌, 败血症, 脓毒症, 中枢系统感染, 脑炎, 脑膜炎, 中医药

A Case of Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Listeria Sepsis

Lixiang Nian*, Shenrui Ge, Yinqi Shuai

Clinical College, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 12th, 2024

Abstract

In this paper, a case of systemic lupus erythematosus combined with listeria infection secondary sepsis and occulted encephalitis and meningitis was selected from MICU in the classical ward of Sichuan Hospital of Traditional Chinese Medicine in 2022. Based on the patient's previous medical history and clinical development, deficiencies in diagnosis and treatment were found for clinical guidance.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Listeria, Septicemia, Sepsis, Central System Infection,

*通讯作者。

Encephalitis, Meningitis, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

李斯特菌是一种胞内兼性厌氧菌，主要存在于各种奶制品及熟食中。虽然李斯特菌在国内成散在起病，侵袭性感染发病率不高，但其病死率高，且极易发生在孕妇、老人等免疫力低下的人群，常常并发脓毒症及中枢神经系统的感染，临床容易误诊，预后不佳。

2. 临床资料

2.1. 病史简介

患者，女，27岁，因发热、头痛伴呕吐2d，于2022年10月10日就诊于四川省中医院。患者既往系统性红斑狼疮病史10+年，长期口服“羟氯喹0.2g·qd、泼尼松片10mg·qd、白芍总苷0.6g·qd”，入院前4天已停药。2022年10月8日，患者突然出现发热，自测体温40℃，伴头痛(炸裂样)，呕吐，呕吐物为墨绿色胃内容物，无意识及肢体活动障碍，自行服用“对乙酰氨基酚”退热止痛，症状未明显缓解，于次日至当地医院治疗，完善相关检查——血常规：中性粒细胞百分比88.2%，超敏C反应蛋白39.53mg/L，PCT：0.14ng/ml，生化未见明显异常，新冠核酸检测(-)。予对症处理(具体不详)后，体温下降，头痛仍未缓解，遂就诊于我院。急检测体温40℃，完善头、胸、腹部CT：1) 头颅、腹部平扫未见明显异常；2) 右肺中叶外段小结节，大小约5*4mm，多系炎性结节；3) 双侧颈根部、双侧锁骨下及双侧腋窝多发淋巴结，部分肿大。予补液、甲强龙40mg·qd抗炎等对症处理，请风湿免疫科会诊后，收入我科MICU治疗。

入院症见：患者意识清楚，精神差，对答切题、流利，阵发性头部胀痛，伴头晕、发热、寒战、汗出、胸闷、呕吐，呕吐物为胃内容物，小便正常，大便不成形；查体：T：40.5℃、P：113次/分、R：17次/分、BP：113/75mmHg，双侧瞳孔等大等圆，直径约2.5mm，对光反射灵敏，脑膜刺激征(-)，全身皮肤、粘膜未见明显异常，未触及异常肿大淋巴结，心率快，余无明显异常，肺、腹未见明显异常，四肢肌力、肌张力正常，病理征未引出。辅助检查：血常规：白细胞：12.2*10⁹/L、中性粒细胞数：11.47*10⁹/L、中性粒细胞百分比：94.1%、淋巴细胞百分比：3.3%、血红蛋白：73g/L、全血C反应蛋白：111.65mg/L、电解质+肝肾功能+心肌酶谱+心肌损伤标志物：钾：3.46mmol/L、钠：134.1mmol/L、钙：1.98mmol/L、镁：0.74mmol/L、无机磷：0.42mmol/L、葡萄糖：8.25mmol/L、总二氧化碳：17.4mmol/L、总蛋白：86.3g/L、门冬氨酸氨基转移酶：12U/L；DIC：凝血酶原时间：14.8sec、活化部分凝血活酶时间：44.3sec、血浆纤维蛋白原：6.4g/L、血浆凝血酶时间：15.4sec、D二聚体：4.02ug/ml、纤维蛋白(原)降解产物：8.17ug/ml；红细胞沉降率：120mm/1h；白介素6：128.3pg/ml；自身免疫抗体谱：抗核抗体：阳性(+)、抗U1RNP抗体：阳性(+++)、抗Sm抗体：阳性(+++)、抗SSA抗体：阳性(+)、抗核糖体P蛋白抗体：阳性(+++)、抗核小体抗体：阳性(++)、抗组蛋白抗体：阳性(+++)；POCT：肌钙蛋白：<5ng/ml、BNP：163.84pg/ml、PCT：0.06ng/ml；抗磷脂类抗体检测：抗心磷脂抗体(IgAG/M型)：12.45RU/ml、抗β₂-糖蛋白1抗体(IRA/G/M型)：85.45RU/m。心电图：窦性心动过速；T：V2~V5低平、双向。

处理：予一般物理降温、补液，氢化可的松 0.1 g 抗感染，头孢唑肟钠 2 g·q 8 h 抗感染、洛索洛芬消炎退热止痛，羟氯喹 0.2 g bid + 白芍总苷胶囊 0.6 g bid 控制原发病，胃复安(穴位注射)止吐。再次追问患者病史，患者诉入院 2 周前因进食冰箱冷藏食物后出现呕吐，腹痛、腹泻，自行服用药物后缓解(具体不详)，未系统诊治，后间断性发热，偶有呕吐、腹泻，直至入院前 2 天再发头痛，呕吐，发热。

2.2. 病情变化图

如图 1 所示：患者在住院期间的病情急剧变化，病情危重。

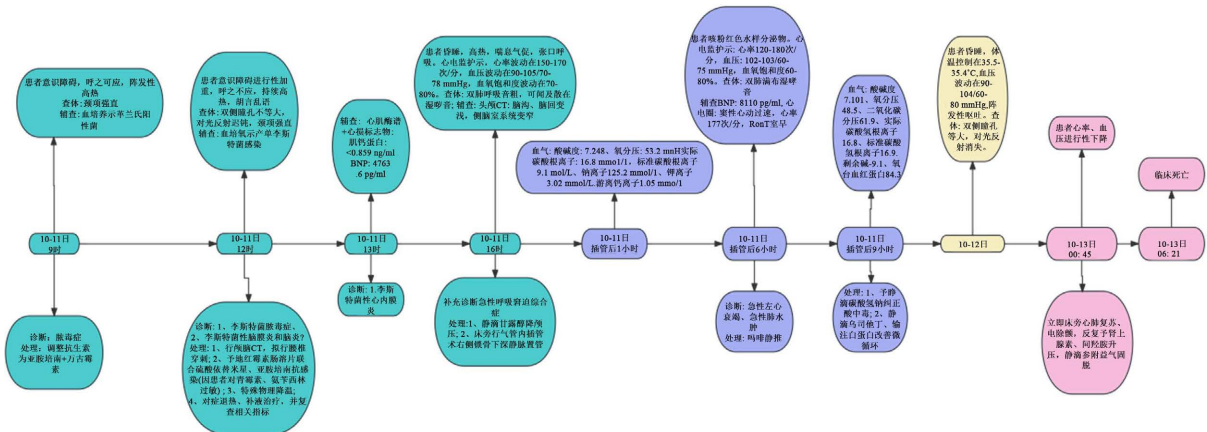


Figure 1. Change of the illness
图 1. 病情变化

2.3. 感染指标变化趋势图

如图 2、图 3 所示：患者入院后白细胞、C 反应蛋白、白介素 6 等感染标志物逐日递增。

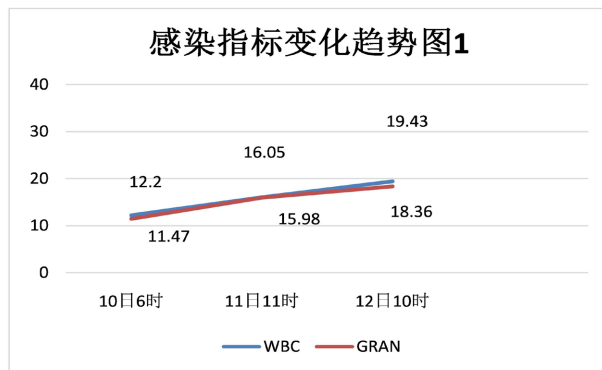


Figure 2. Index of infection (WBC, GRAN)
图 2. 感染指标(WBC、GRAN)

3. 讨论

3.1. 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病[1], 临床表现复杂, 容易复发, 从而导致器官损害加剧, 预后不佳。皮肤和关节的受累是 SLE 最常见的表现类型, 而肾、肺及中枢神经系统也不少累及。其中以

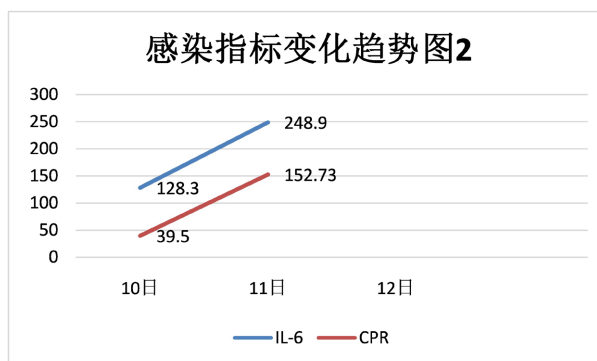


Figure 3. Index of infection (IL-6, CPR)

图 3. 感染指标(IL-6、CPR)

一系列神经、精神症状为主要表现的狼疮脑病在 SLE 的发生率约 21%~95% [1]。据文献报道, 神经精神狼疮患病率在成年系统性红斑狼疮患者中高达 14%~80%, 而成年患者最常见的神经精神症状为头痛(20%~40%) [2]。狼疮脑病作为 SLE 严重的并发症之一, 可使 SLE 的病死率大大增加[3]。对于 SLE 及狼疮脑, 西医治疗主要以激素、免疫调节剂和生物制剂为主, 目前尚无特效治疗方法[1]。但长期应用激素和免疫制剂极易发生继发性感染, 因此合并细菌感染是系统性自身免疫病(SAID)患者死亡的主要原因之一[4]。

3.2. 李斯特菌及相关疾病

产单李斯特菌(又名单核细胞增多性李斯特菌、产单核细胞性李斯特菌), 是一种革兰氏阳性菌, 广泛分布在自然界。它具有嗜冷特性, 常存在于冰箱的各种即食食物中。误食后, 其可通过各种毒力因子穿越人体胃肠道防御系统, 跨越上皮细胞屏障, 侵袭人体[5]。此外, 李斯特菌具有嗜神经性, 可侵犯血-脑屏障, 引发中枢神经系统感染[6] [7]。因此它是一种食源性致病菌[8], 且致病后易发生李斯特菌败血症及脑炎、脑膜炎[9], 平均病死率高达 20%~30% [6]。由于其是一种胞内菌, 在机体内的清除依赖细胞免疫, 故极易发生在免疫力低下的群体[10], 如新生儿、妊娠妇女、长期使用激素和免疫抑制剂者及 SLE、肿瘤患者等[7]。免疫力正常的人对其具有一定的抵抗力, 仅表现为轻度的胃肠炎, 具有一定的自限性[11]。

李斯特菌败血症及李斯特菌脑炎、脑膜炎最常见的临床症状是发热, 病程中可伴有胃肠炎的表现, 随着疾病进展可出现头痛、意识障碍等神经、精神症状, 并可能引起脓毒症、心内膜炎、关节炎等。李斯特菌的致病机制决定了其在疾病早期常以消化道症状为主, 加之大众缺乏对李斯特菌及相关知识的普遍了解, 使其极易被人忽略, 从而延误病情。往往就医时, 细菌入血、入脑, 病情危重, 进展迅速, 预后不佳。此外, 李斯特菌败血症及脑炎、脑膜炎难以用常规检查确诊, 尤其是在合并 SLE 时[12], 使得临床诊断、鉴别难度大, 容易误诊。由于 SLE 合并狼疮性脑病发生率高, 且与李斯特菌脑炎、脑膜炎临床症状不易区分[13]。因此当 SLE 患者出现中枢神经系统症状时, 首先要区分是狼疮脑病还是中枢系统感染[13]。值得一提的是, 上述症状也可作为副作用出现在使用糖皮质激素和免疫抑制治疗 SLE 患者中。经证实, 感染李斯特菌后, 机体缺乏特异性的炎症标志物, 且两者均可累及中枢神经系统, 因此脑脊液检查与微生物培养是非常必要和重要的。但由于早期抗生素的使用, 致使脑脊液阳性率较低[14]; 而且上述方法所需时间较长, 相对禁忌症明确, 使得临床应用具有一定的局限性。因而提高李斯特菌相关知识及探索新的简便、经济、可重复的诊断方法是非常必要的。近年来, 有学者提出了同步脑脊液宏基因检测的方法, 虽然在一定程度上提高了阳性率, 但仍受测试标本、检查仪器、技术人员及经济费用等限制。经证实, 降钙素原 PCT、C 反应蛋白可间接用于 SLE 继发性中枢系统感染与狼疮脑的鉴别[15] [16],

但其特异性较差。结合本案例，患者疾病早期出现了类似急性胃肠炎的恶心、腹泻、发热等症状，未予重视，随后病情快速进展，出现持续高热及头痛、呕吐等明显症状，但由于体征不典型，颅脑 CT 无明显异常，血培养周期长等原因，加之入院前停口服激素，致使未能及时明确诊断，病程后期因颅内压升高，无法行腰穿培养脑脊液明确诊断，从而未能及时处理。值得注意的是，在其住院期间多次复查 PCT、血常规、C 反应蛋白均升高，且呈进行性升高，在一定程度上揭示了疾病的预后[17] (见图 2、图 3)。

对于李斯特菌败血症及脑膜炎的治疗，由于病情变化迅速，常常是病因治疗与对症治疗同时进行。因李斯特菌对头孢菌素类天然耐药，所以目前临床上首选氨苄西林和青霉素 G 为治疗方案[18]。若对青霉素过敏者，可用复方磺胺甲恶唑、替考拉宁、红霉素或万古霉素代替[19]，同时常联合庆大霉素等氨基糖苷类药物，随后可根据药敏结果进一步调整。对于上述药物均不能使用时，美罗培南可作为二线药物使用。对于经验性使用抗菌药物，以广谱、革兰氏阴性菌、真菌为主，这主要依据于系统性红斑狼疮的病原体研究[20]。近年，也有学者提出以头孢曲松联合氨苄西林，可增加氨苄西林体外活性[21]。也许，联合易透血脑屏障的药，不失为一种新的治疗靶点。对症治疗常以降颅压、维持呼吸及循环系统稳定、水电解质补充以及营养支持等措施为主。由于狼疮脑病与 SLE 合并中枢神经系统感染在临床上极易混淆，不易诊断，从而致使李斯特菌败血症及脑炎、脑膜炎误诊，亦或是治疗效果不佳，其病死率达 40% 以上。本案例的患者持续发热、头痛，虽然其无明显的系统性红斑狼疮体征，长期口服激素量较大，已经有潜在感染的风险；在本案例中结合患者院外检查，可明确的是患者合并了感染，暂不能排除狼疮活跃、狼疮脑，故在入院后持续使用小剂量激素抗炎、调节免疫，控制原发病，并积极完善相关检查，明确病因；在确诊李斯特菌败血症时，及时调整抗生素方案，但因其对青霉素及氨苄西林过敏，故调整抗生素方案为地红霉素肠溶片联合硫酸依替米星、亚胺培南抗感染。随后的患者感染情况并未控制，反而进行性加重出现了多器官功能障碍。此时，激素使用的利与弊就不可单一而论。因此，有学者提出：对于无法明确诊断狼疮脑还是系统性红斑狼疮合并中枢系统感染的患者，在排除机会性感染之前不能使用免疫抑制剂治疗，可用免疫球蛋白联合抗生素作为替代性治疗，特别是针对低丙种球蛋白血症的患者[22]。由于国内本病案例较少，现仍无明确的指南或共识对于此类情况加以说明。

3.3. 不足与展望

因此，基于李斯特菌发病的隐匿性、病情发展的迅速性以及用药的局限性，探索新的治疗措施是非常必要、重要的。目前大家对于本病的治疗多关注在李斯特菌败血症及脑炎、脑膜炎上。经研究证实，抗 IL-10 特异性单克隆抗体联合抗生素在李斯特菌感染的动物试验中，可改善药物的耐药性，提高疗效，缩短抗菌药物使用时间[23]。此外常常易被忽略的是李斯特菌是一种条件致病菌，李斯特菌病的发病基础是免疫力低下的群体[24]。故对于基础病的治疗以及提高患者的免疫力的治疗是非常重要的，可以从源头上减少李斯特菌感染及败血症、脑膜炎的发病率。积极控制原发病的进展、复发，也许是一种新思路。结合本案例患者的基础疾病时 SLE，因此有效的控制 SLE 的病程显得尤为重要。近年来，中医药在调节免疫力、改善 SLE 症状以及减轻不良反应方面颇有疗效，也不失为一种新的方法[25]。

参考文献

- [1] 张索, 刘冬舟. 系统性红斑狼疮脑病的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(3): 414-419. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2020.03.028>
- [2] 张真, 肖岚, 曾秋明, 等. 累及中枢神经系统的神经精神狼疮临床分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(1): 43-48.
- [3] Abdul-Sattar, A.B. (2014) Neuropsychiatric Manifestations in a Consecutive Cohort of Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **16**, 715-723.

<https://doi.org/10.1111/1756-185X.12213>

- [4] Yap, D.Y.H., Tang, C.S.O., Ma, M.K.M., *et al.* (2012) Survival Analysis and Causes of Mortality in Patients with Lupus Nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 3248-3254. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs073>
- [5] 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.
- [6] 吴庆军, 朱燕林, 唐福林. 系统性红斑狼疮合并急性细菌性脑膜炎 10 例临床分析[J]. 北京医学, 2007(7): 443.
- [7] 郭益群, 尹玉东, 王春雷, 等. 成人单核细胞增生李斯特菌脑膜炎 3 例并文献复习[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(1): 122-125. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-77952017.01.025>
- [8] 宋鹏, 司延芳, 师传师, 等. 系统性红斑狼疮并发单核细胞李斯特菌脑膜炎 1 例报道[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(12): 1572-1574. <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.000976>
- [9] 冯延芳, 冉陆, 张立实. 2000-2009 年中国李斯特菌病文献报告病例分析[J]. 疾病监测, 2011, 26(8): 654-659.
- [10] 王澎, 陈颖茜, 王焕玲, 等. 妊娠期李斯特菌病 16 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(9): 763-767.
- [11] 黄梅会, 吴华, 苏屿, 等. 1 例单增李斯特菌误诊病例分析并文献复习[J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(1): 75-79+83.
- [12] 张家盆, 王维平, 仇圣刚. 系统性红斑狼疮中枢神经系统感染与狼疮性脑病临床分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(34): 7132-7134.
- [13] 冯学兵, 康兴, 丁以珠, 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]. 中华风湿学杂志, 2010, 14(3): 188-191.
- [14] Richards, R.J., Simon, M.S., Phillips, C.D., *et al.* (2018) Rapid Detection of *Listeria monocytogenes* Rhombencephalitis in an Immunocompetent Patient by Multiplexed PCR. *BMJ Case Reports*, **2018**, bcr2018225575. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225575>
- [15] 张丽娟. C 反应蛋白联合降钙素在鉴别系统性红斑狼疮活动与合并感染中的意义[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(16): 151-153.
- [16] 余金泉, 徐冰凌, 陈冬莹, 等. 血清降钙素原在系统性自身免疫病患者细菌感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5537-5539.
- [17] 白重阳, 顾师权. 降钙素质预繁脓告血症一例[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(6): 1661.
- [18] Liang, J.J., He, X.Y. and Ye, H. (2019) Rhombencephalitis Caused by *Listeria monocytogenes* with Hydrocephalus and Intracranial Hemorrhage: A Case Report and Review of the Literature. *World Journal of Clinical Cases*, **7**, 538-547. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i4.538>
- [19] Swaminathan, B. and Gerner-Smidt, P. (2007) The Epidemiology of Human Listeriosis. *Microbes and Infection*, **9**, 1236-1243. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.05.011>
- [20] 杨梦妮, 游运辉, 王涵, 等. 系统性红斑狼疮合并感染的病原体变迁及革兰阴性菌耐药性变化[J]. 中国医学工程, 2019, 27(5): 17-22. <https://doi.org/10.19338/j.issn.1672-2019.2019.05.004>
- [21] Lepe, J.A., Rodriguez-Villodres, A., Martin-Gutierrez, G., *et al.* (2019) *In Vitro* Study of Synergy of Ampicillin with Ceftriaxone against *Listeria monocytogenes*. *Revista Española de Quimioterapia*, **32**, 465-468.
- [22] 贾四友, 张云凤. 红斑狼疮的发病机制、治疗现状及进展[J]. 吉林医学, 2010, 31(13): 1915-1916.
- [23] 焦颖, 张巍. 李斯特菌生物学特征与临床相关性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 491-495. <https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2015.05.005>
- [24] 王曲僵, 杨尧, 曲俊彦, 廖志鸿, 吕晓菊. 李斯特菌败血症 13 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 405-407. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-7708.2014.05.007>
- [25] 温成平, 范永升, 李永伟, 等. 中西医结合治疗系统性红斑狼疮的增效减毒作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(3): 305-309.