

不同致病菌导致中枢神经系统合并血流感染的病例分析

周丹 施荣 王倩

上海中医药大学附属曙光医院急诊科, 201203

通信作者: 王倩, Email: docqianwang@126.com

【摘要】 中枢神经系统感染是由细菌、病毒、真菌等侵袭脑膜或脑脊髓膜引起的急性感染性疾病,其中细菌多见脑膜炎奈瑟菌(Nm)、肺炎链球菌(Sp)和流感嗜血杆菌(Hi)。由大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌(Kp)等肠杆菌属引起的血流感染近年来报道日益增多。现通过分析 1 例不同致病菌导致中枢神经系统合并血流感染患者的临床资料,基于现代文献,观察中枢神经系统及血流感染的常见致病菌和感染来源,并给予抗菌药物治疗,结果经目标性抗菌药物降阶梯及血液透析等治疗后患者脓毒症症状缓解、多器官功能恢复。

【关键词】 中枢神经系统感染; 血流感染; 肺炎链球菌; 肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类抗菌药物

基金项目: 国家自然科学基金(81774057); 上海市科学技术委员会科研计划项目(15ZR1442000); 北京协和医学基金会睿 E(睿意)急诊医学研究专项基金(R2017008); 上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12017X23)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.027

Case analysis of central nervous system infection complicated with bloodstream infection induced by different pathogenic bacteria Zhou Dan, Shi Rong, Wang Qian

Department of Emergency, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Wang Qian, Email: docqianwang@126.com

【Abstract】 Central nervous system infection is an acute infectious disease caused by the invasion of meninges or cerebrospinal meninges by bacteria, viruses, fungi, etc., among which *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneumoniae* (Sp) and *Haemophilus influenzae* (Hi) are common. Infection of central nervous system caused by bloodstream infection induced by enterobacteria such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* has been more reported in recent years. Through the clinical data analysis of 1 case of central nervous system infection complicated with bloodstream infection caused by different pathogenic bacteria, the common pathogenic bacteria of central nervous system infection and bloodstream infection were discussed based on modern literature, as well as the source of infection in this case and the antimicrobial treatment measures. The results showed that the sepsis symptoms of patients were relieved and multi-organ function recovered after targeted antibiotic ladder descent and hemodialysis.

【Key words】 Central nervous system infection; Bloodstream infections; *Streptococcus pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenems antibiotics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81774057); Scientific Research Project of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (15ZR1442000); Beijing Union Medical Foundation Rui E (rui yi) Special Fund for Emergency Medical Research (R2017008); Shanghai Shenkang Hospital Development Center Clinical Science and Technology Innovation Project (SHDC12017X23)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.027

中枢神经系统感染是一类由细菌、病毒、真菌等侵袭脑膜或脑脊髓膜引起的急性感染性疾病,致病菌以脑膜炎奈瑟菌(Nm)、肺炎链球菌(Sp)和流感嗜血杆菌(Hi)多见。而大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌(Kp)等肠杆菌属引起的血流感染近年来报道日益增多。基于文献搜索临床不同感染部位相同感染源或致病菌的报道多见,而本报告 1 例不同致病菌导致的中枢神经系统合并血流感染患者,探讨中枢神经系统及血流感染致病菌不同的原因、致病菌感染来源及如何采取合理选择抗菌药物治疗,以资同道借鉴。

1 临床资料

1.1 病例简介: 患者男性,40岁,因“发热伴乏力 2 d”于 2019 年 4 月 22 日转入本院急诊重症监护病房(EICU)。2019 年 4 月 21 日因发热伴寒战至当地医院就诊,入院时血常规检查显示:白细胞计数(WBC) $11.55 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例(N) 0.88,血小板计数(PLT) $193 \times 10^9/L$;肝肾功能检

查显示:总胆红素(TBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血氨、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)正常;甲型和乙型流感及呼吸道病毒 9 项检测均为阴性;胸部 CT 显示:双肺小结节,冠状动脉(冠脉)硬化,肝右叶稍低密度影,建议行增强 CT;心电图检查显示:窦性心动过速,电轴中度左偏, J 点型 ST 段压低。考虑肝脓肿可能,给予头孢类抗菌药物和退热药物治疗(具体不详)。2019 年 4 月 22 日转入本院后给予哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染、谷胱甘肽保肝、胸腺肽调节免疫及对症治疗。12:10 患者出现呼吸急促、烦躁不安、谵妄等症状。查体:体温(T) 38℃,血压 180/100 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa),心率 160 ~ 180 次/min、律齐,脉搏血氧饱和度(SpO₂) 0.91 ~ 0.98,意识不清,四肢肌张力增高,颈项强直。急请脑病科会诊,建议行腰椎穿刺脑脊液常规 + 生化 + 培养检查。感染科会诊考虑中枢神经系统感染? 癫痫大发作? 脑卒中? 建议转入 EICU 治疗。13:00 患者持续烦躁不

安,心电监护显示:血压 60/30 mmHg,心率 180 次/min,律齐,呼吸频率 36 次/min,动脉血氧分压(SaO₂)0.50~0.60。查体:意识不清,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,颈项强直,四肢肌张力增高。急给予气管插管,转入本院 EICU,转运途中出现癫痫持续发作状态,呕吐大量咖啡色胃内容物(含食物残渣,考虑误吸可能),患者否认本次发病过程中有胃肠道和泌尿系统感染症状。转至本科时经口插管已被患者吐出,心电监护显示:心率 180 次/min,室上性心动过速,呼吸频率 30~40 次/min, SpO₂ 0.90, 血压 150/100~60/40 mmHg。查体:T 40 °C,深昏迷,格拉斯哥昏迷评分(GCS)3 分,全身抽搐,皮肤湿热,大汗,双肺呼吸音粗,可闻及少许湿啰音,心率 180 次/min,律齐,未能闻及瓣膜杂音,腹软,压痛、反跳痛无法供述,下肢无水肿。脑膜刺激征(+),生理反射征未引出,病理征(-)。既往有糖尿病、高血压、慢性乙型病毒性肝炎病史。

1.2 实验室检查:2019 年 4 月 22 日:脑脊液常规检查显示脑脊液透明,潘氏试验(-),未见凝固物;细胞计数 6/mm³,离心沉淀后红细胞 0~3/mm³。脑脊液生化检查显示葡萄糖 10 mmol/L,氯化物 124 mmol/L,蛋白定量 330 mg/L。2019 年 4 月 23 日:血常规检查显示 WBC 31×10⁹/L, N 0.95, C-反应蛋白(CRP)141 mg/L, PLT 21×10⁹/L,降钙素原(PCT)>100 μg/L;凝血功能检查显示凝血酶原时间(PT)38 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)43 s, D-二聚体 203 mg/L,纤维蛋白降解产物(FDP)492 mg/L。心、肝、肾功能检查显示:TBil 20 μmol/L, ALT 849 U/L, AST 1 433 U/L, SCr 417 μmol/L,白蛋白(Alb)28.5 g/L,肌酸激酶(CK)2 800 U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)72 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)103.8 μmol·s⁻¹·L⁻¹,心肌肌钙蛋白 I(cTnI)25 mg/L, BUN 15 mmol/L。2019 年 4 月 30 日及 5 月 11 日:血常规炎症指标较前明显下降,肝肾功能指标 ALT、AST 恢复正常,SCr 未见明显改变。

1.3 影像学检查:2019 年 4 月 22 日颅脑 CT 平扫显示左侧顶枕叶可疑低密度灶,环池、两侧侧脑室及部分脑沟变窄,建议行磁共振成像(MRI)进一步检查。2019 年 5 月 3 日头颅 MRI 增强显示双侧蝶窦及乳突炎症。2019 年 4 月 23 日胸部 CT 显示左肺下叶基底段微小实性结节,双肺散在少许纤维条索灶。两侧胸膜增厚。2019 年 4 月 29 日胸部 CT 检查显示:①双肺下叶节段实变,考虑节段性肺不张;右肺上叶少许渗出影,建议抗炎后复查。②双肺散在少许纤维条索灶。③两侧胸膜增厚,两侧少量胸腔积液。2019 年 4 月 25 日腹部 B 超显示脂肪肝,肝内不均质高回声,结合病史,考虑肝脓肿可能。2019 年 5 月 3 日肝脏超声造影显示肝右叶占位灶,超声造影呈快进等出局部不增强,考虑肝脓肿。

1.4 细菌学检查:2019 年 4 月 22 日脑脊液基因检测出 Sp,序列数 6;乙型病毒性脑炎未发现。2019 年 4 月 23 日全血基因检测出 Kp,检出序列数 7。2019 年 4 月 24 日血培养可见 Kp,对头孢哌酮舒巴坦、头孢唑啉、替加环素、多黏菌素 E、头孢噻肟、亚安培南敏感。大便培养阴性。2019 年 4 月 27 日痰培养可见 Kp,对替加环素、阿米卡星、多黏菌素 E 敏感。2019 年 5 月 6 日痰培养可见 Kp,对替加环素、阿米卡星、

磷霉素、多黏菌素 E 敏感。

1.5 入院诊断:中枢神经系统感染,脓毒症(脓毒性休克),感染性多器官功能障碍综合征(MODS),缺氧缺血性脑病(继发性癫痫),肝脓肿,吸入性肺炎,应激性溃疡伴出血,2 型糖尿病,高血压 3 级(高危),慢性乙型病毒性肝炎。

1.6 治疗

1.6.1 抗菌药物降阶梯联合激素治疗:2019 年 4 月 22 日至 4 月 30 日给予注射用美罗培南(美平)1.0 g q 8 h;4 月 30 日至 5 月 13 日降为联邦他唑仙 4.5 g, q 8 h;4 月 23 日至 5 月 13 日给予阿昔洛韦 0.5 g q 12 h;5 月 3 日至 13 日给予阿米卡星 400 mg 雾化治疗;4 月 22 日至 26 日给予甲泼尼龙 40 mg;4 月 26 日至 30 日给予甲泼尼龙 20 mg;5 月 3 日停用。

1.6.2 一般对症治疗:患者转入 EICU 后急行气管插管机械通气、留置胃管和导尿管、深静脉穿刺;给予扩容、升压、抑酸护胃、止血、控制心室率、镇静、抗癫痫、解痉化痰、控制血糖及营养支持等对症治疗。此外,患者 PLT 及血浆纤维蛋白原降低,凝血功能差,给予输注新鲜冰冻血浆 200 mL 及冷沉淀 2 U;患者肾功能进行性恶化,但出血风险极大,存在相对禁忌证,4 月 25 日至 28 日经家属同意后行连续性肾脏替代治疗(CRRT)。患者于 2019 年 4 月 25 日 16:37 意识转清,4 月 29 日成功脱机拔管,前后血气维持正常。

1.7 结果:患者入院 2 d 后体温恢复正常,未再发热,后成功拔管,出院时血常规、心、肝和凝血功能明显改善,无发热、气促、意识改变、咳嗽咯痰、腹痛、颈项强直、抽搐等症状,生命体征平稳。患者肾功能尚未恢复正常,5 月 13 日出院后转至本院肾病科行血液透析治疗,经回访,于肾病科血液透析后 SCr 恢复正常,后未再长期透析治疗,定期复查肝肾功能、肝脏 B 超,并肾病科、肝胆外科门诊随访。

2 讨论

急性细菌性脑膜炎(ABM)是一类由细菌侵袭脑膜或脑脊髓膜引起的感染性疾病,严重影响患者中枢神经系统;重症患者病死率较高,30%~50%的患者治愈后会留有意识障碍、神经性耳聋和癫痫等后遗症^[1]。ABM 的病原菌有多种,80%以上为 Nm、Sp 及 Hi^[2]。了解中国 4 个城市由 Nm、Sp、b 型流感嗜血杆菌(Hib)和乙脑病毒(JEV)引起脑膜炎的发病率和流行病学特征,细菌学实验室检测 176 例阳性患者中 Nm 75 例(41.44%)、Sp 91 例(50.28%)、Hib 10 例(8.29%)^[3]。ABM 中细菌培养阳性率为 36.8%,其中 64.15%为革兰阳性球菌(链球菌、葡萄球菌等),18.87%为革兰阴性杆菌(大肠杆菌等)^[4]。在湖北省宜昌市选取 4 家市级医院和 2 家县级医院作为监测哨点,进行急性脑膜炎和脑膜炎的病例监测,对监测病例进行流行病学调查及血清和脑脊液标本的实验室检查,共监测 201 例 ABM 患者,结果显示,其病原菌构成主要为 Sp(50.0%)和金黄色葡萄球菌(33.3%)^[5]。细菌性脑脓肿患者链球菌、葡萄球菌、革兰阴性肠道菌(包括变形杆菌属、肠杆菌属、克雷伯菌属)、厌氧菌分别占培养阳性病原体的 34%、18%、15%、11%^[6]。Meta 分析显示,脑脓肿最常见的致病微生物是链球菌和葡萄球菌,分别占 5 894 种培养菌的 33.9%(2 000 种)和 18.3%

(1 076 种); 86% 的脑脓肿患者存在易感条件, 大多数为相邻或转移性感染灶, 邻近器官感染播散包括中耳炎、乳突炎、牙源性感染、鼻窦炎、脑膜炎; 血源性播散包括肺部感染、感染性心内膜炎; 颅脑外伤或颅内有创操作是感染的主要途径, 部分患者不止 1 项入侵途径, 也有无法确定原发感染灶的隐源性脑脓肿^[7]。

Kp 属肠杆菌科克雷伯菌属革兰阴性杆菌, 有明显荚膜, 荚膜与细菌分型及毒力有关。研究显示, 患者血中 Kp 检出率以 ICU、EICU 和感染病科最高^[8], Kp 引起的血流感染呈增长趋势^[9-10]。Kp 血流感染的原发部位主要是肝胆系统、泌尿系统、腹腔内和肺部^[11-12]。临床常用抗菌药物对碳青霉烯敏感的 Kp 均保持较好抗菌活性, 对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、头孢替坦的敏感性超过 90%, 对第 3 代头孢菌素及左氧氟沙星的敏感性在 80% 以上, 产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs) 菌株 14 株占全部 Kp 菌株的 13.6%; 碳青霉烯耐药 Kp 株 30 株(29.1%) 对临床常用抗菌药物耐药性高, 仅对多黏菌素(100%) 和替加环素(78.6%) 的敏感性较好^[11]。本例患者入院时已处于感染性休克状态, 肝肾功能损伤, 血流动力学不稳定, 需给予广谱抗菌药物, 结合后续二代测序及血培养药敏结果, 碳青霉烯类对 Kp 具有较好的抗菌活性, 治疗 1 周后已达到抗菌药物疗程, 患者发热症状缓解、器官功能逐渐恢复, 生命体征平稳, 故抗菌药物降为联邦他唑仙; 重症感染同时给予激素治疗。本例患者中枢神经系统及血流感染致病菌不同, 追溯其致病菌感染来源, 患者存在多处感染灶且细菌学诊断不一致, 以一元论无法合理解释。病原二代测序技术允许对临床标本中的所有 RNA 或 DNA 序列进行扩增和分析以鉴定感染病原菌并有可能发现新的病原体^[13], 为临床诊断与鉴别诊断提供依据。患者本次发病急, 病情凶险, 2019 年 4 月 22 日脑脊液基因测序检出 Sp, 明确诊断为中枢神经系统感染; 2019 年 4 月 23 日血培养提示 Kp 感染, 考虑诊断脓毒症。实验室检查和症状体征显示患者存在感染性 MODS, 结合病史、肝脏超声造影、胸部 CT 及痰培养结果, 肝脓肿、吸入性肺炎诊断明确。本例患者起初有高热、感染性休克症状、昏迷、颈项强直、继发癫痫, 结合高通量测序技术(NGS) 检测脑脊液和血液病原学可见 Sp 及 Kp, 可以明确诊断为中枢神经系统感染合并血流感染。追根溯源, 明确中枢神经系统及血流感染的易感条件较为困难。笔者认为患者先有肝脓肿表现, 且否认近期有胃肠道及泌尿系统感染症状; 起初胸部 CT 未见感染病灶, 随着病程进展, 感染继续加重, 细菌或毒素入血, 故出现血流感染, 但本例患者肝脓肿范围及程度未达到穿刺引流条件, 未能行脓液培养和药敏试验, 无法进一步明确病原体来源; 而患者起初病情危重未能及时进行头颅 MRI 增强, 但头颅 CT 提示低密度灶, 经脑病科会诊考虑脑脓肿可能, 经抗感染治疗病情缓解后头颅 MRI 增强显示双侧蝶窦及乳突炎症, 先前病灶明显消失; 但从另一个角度提示本例患者中枢神经系统感染是否可能来自邻近器官播散, 即双侧蝶窦及乳突炎症。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Bedford H, de Louvois J, Halket S, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years [J]. *BMJ*, 2001, 323 (7312): 533-536. DOI: 10.1136/bmj.323.7312.533.

[2] Fukasawa LO, Gonçalves MG, Higa FT, et al. Use of cerebrospinal fluid and serum samples impregnated on FTATM Elute filter paper for the diagnosis of infections caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0172794. DOI: 10.1371/journal.pone.0172794.

[3] 吴丹, 李艺星, 邵祝军, 等. 2006—2013 年中国 4 个城市急性脑膜炎肺炎流行病学疾病负担研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53 (2): 164-168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.02.008.

[4] 牛晓艳, 杨娟, 刘强, 等. 回顾性分析成人化脓性脑膜炎细菌构成及其脑脊液分布特点 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24 (2): 110-113, 128. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2017.02.009.

[5] 岳苗苗, 雷亚克, 邹文菁, 等. 湖北省宜昌市 2016 年急性脑炎与脑膜炎症候群监测分析 [J]. *中国热带医学*, 2019, 19 (6): 535-537, 551. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2019.06.08.

[6] 钱奕亦, 金嘉琳, 张文宏. 细菌性脑脓肿的抗感染治疗进展 [J]. *微生物与感染*, 2018, 13 (1): 49-55. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2018.01.009.

[7] Qian YY, Jin JL, Zhang WH. Progress on medical treatment of bacterial brain abscess [J]. *J Microbes Infect*, 2018, 13 (1): 49-55. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2018.01.009.

[8] Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2014, 82 (9): 806-813. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000172.

[9] 沈俊, 李心愿, 孔子艳, 等. 2013 至 2017 年血流感染肺炎克雷伯菌分布及耐药性 [J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39 (4): 814-819. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.021.

[10] Shen J, Li XY, Kong ZY, et al. Distribution and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* in bloodstream infection from 2013 to 2017 [J]. *J Clin Pathol Res*, 2019, 39 (4): 814-819. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.021.

[11] 邓琼, 徐群飞, 刘洋, 等. 血流感染肺炎克雷伯菌耐药机制及传播机制研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28 (6): 685-687, 691. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201606014.

[12] Deng Q, Xu QF, Liu Y, et al. The mechanism of resistance and mode of transmission of *Klebsiella pneumoniae* associated with bloodstream infection [J]. *Chin J Microbiol*, 2016, 28 (6): 685-687, 691. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201606014.

[13] 王莉洁, 梁志欣, 喻航, 等. 大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性比较 [J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38 (4): 306-308, 316. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.04.004.

[14] Wang LJ, Liang ZX, Yu H, et al. Bloodstream infection caused by *Escherichia coli* versus *Klebsiella pneumoniae*: clinical characteristics and drug resistance [J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2017, 38 (4): 306-309. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.04.004.

[15] 林佛君, 蒲彰雅, 陈重, 等. 产超广谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌血流感染的耐药性、危险因素及临床结局分析 [J]. *微生物与感染*, 2017, 12 (5): 299-306. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2017.05.008.

[16] Lin FJ, Pu ZY, Chen Z, et al. Analysis of antimicrobial susceptibility, risk factors and clinical outcomes for bloodstream infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Microbes Infect*, 2017, 12 (5): 299-306. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2017.05.008.

[17] 段瑶, 马序竹, 林金兰, 等. 肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35 (15): 1584-1587, 1591. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.15.012.

[18] Duan Y, Ma XZ, Lin JL, et al. Analysis of clinical characteristic and drug resistance of bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 35 (15): 1584-1587, 1591. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.15.012.

[19] Papa A, Kotrotsiou T, Papadopoulou E, et al. Challenges in laboratory diagnosis of acute viral central nervous system infections in the era of emerging infectious diseases: the syndromic approach [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14 (9): 829-836. DOI: 10.1080/14787210.2016.1215914.

(收稿日期: 2019-09-30)