

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.038

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210429.1327.009.html\(2021-04-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210429.1327.009.html(2021-04-29))

## 全内脏反位合并以血小板减少为主要表现的中枢神经系统感染 1 例\*

李娜,张荣耀,李章志,张露璐<sup>△</sup>

(太和医院血液内科,湖北十堰 442000)

[关键词] 血小板减少;内脏反位;中枢神经系统感染;利奈唑胺

[中图分类号] R742.9 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2021)15-2698-03

中枢神经系统感染病死率高,易遗留后遗症,及时诊断并给予有效治疗意义重大。本院收治 1 例全内脏反位合并中枢神经系统感染患者,罕有报道。该病例中枢神经系统感染并不典型,以血小板(PLT)极度减少为主要特点,同时存在不同部位不同病原菌感染,诊治过程有一定的难度。本文就该患者的诊疗经过进行总结分析,为临床相似病例提供参考。

### 1 临床资料

患者男,70 岁。因“突发意识障碍 1 d”入院。患者 1 d 前无明显诱因感觉头晕不适,伴定位障碍、胡言乱语、烦躁不安,无发热、恶心、呕吐等症状,病后至当地医院就诊,行颅脑 CT 未见明显异常,血液分析提示 PLT 计数  $6 \times 10^9/L$ ,给予安定镇静处理,本院急诊以“PLT 减少,精神障碍”收治。既往史:发现全内脏反位 40 余年。有间断头痛、头晕伴失眠 5 年余,未行特殊诊治。入院查体:体温  $36.7^\circ C$ ,脉搏 78 次/分钟,心率 19 次/分钟,血压 118/68 mm Hg,脉搏血氧饱和度( $SpO_2$ )100%。神志镇静,查体不能配合。右眼结膜出血,双下肢可见散在出血点及淤斑,瞳孔对光反射灵敏,双肺呼吸音低,未闻及明显干、湿性啰音,右位心,心率 78 次/分钟,心律齐,心脏各瓣膜听诊区未闻及明显杂音,腹平软,肝脾肋下未及,双下肢不肿。门诊资料:血分析白细胞(WBC)计数  $6.65 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞(NE)计数  $5.68 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(HGB)148 g/L,PLT 计数  $6 \times 10^9/L$ 。心电图显示:窦性心动过速,偶发室性早搏,右位心。胸部、上腹部、颅脑 CT 显示:(1)脑萎缩;(2)蛛网膜囊肿;(3)慢性支气管炎,肺气肿;(4)镜像右位心,肝脾反位。入院后初步诊断:(1)血栓性血小板减少性紫癜;(2)全脏器反位。完善自身抗体谱、凝血功能及凝血因子活性、血气分析、肝肾功能电解质、心肌酶、肌钙蛋白检查,脑钠肽(BNP)未见明显异常。2019 年 12 月 6 日尿液分析显示:颜色暗红色,透明度浑浊,亚硝酸盐

2+,WBC 3+,蛋白 2+,隐血 2+,WBC  $537.5/\mu L$ ( $\uparrow$ ),红细胞  $7960.6/\mu L$ ( $\uparrow$ ),管型  $11.36/\mu L$ ( $\uparrow$ ),细菌  $17400.6/\mu L$ ( $\uparrow$ )。胸部 X 线片显示:右位心,左下肺纹理增强(图 1)。心脏彩色超声显示:右位心,左心室前壁、前间壁运动稍减弱,左心室收缩功能正常范围,心包脏壁层未见明显分离。腹部彩色超声显示:脏器反位,肝多发囊肿,胆囊壁毛糙,脾、门静脉、胰腺未见明显异常。骨髓流式细胞检测正常。骨髓涂片及印片显示:巨核细胞成熟障碍。颅脑磁共振成像(MRI)颅内未见明显异常高信号灶。2019 年 12 月 8 日复查尿常规显示:透明度浑浊,亚硝酸盐 2+,蛋白 1+,隐血 3+,WBC  $182.7/\mu L$ ,红细胞  $1293.4/\mu L$ ,细菌  $51655.6/\mu L$ 。甲状腺功能未见明显异常。血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)活性 65.8%。2019 年 12 月 10 日及 2019 年 12 月 13 日 2 次尿培养显示:多重耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA)mecA 阳性。入院后给予糖皮质激素(甲强龙 40 mg)、血浆置换 3 次、丙种球蛋白注射(20 g,5 d)、预防出血、镇静、预防癫痫、抗感染(左氧氟沙星→替考拉宁+派拉西林他唑巴坦)等综合治疗,患者 PLT 逐渐升至正常,2019 年 12 月 11 日复查血液分析:WBC 计数  $9.69 \times 10^9/L$ ,NE 计数  $8.16 \times 10^9/L$ ,HGB 134 g/L,PLT 计数  $137 \times 10^9/L$ 。造血质量:未见破碎红细胞。复查尿分析好转,但患者清醒状态下瞻望症状无改善。镇静状态下进一步完善腰椎穿刺术,测得脑脊液压力 230 mm  $H_2O$ ,脑脊液生化:葡萄糖(Glu)6.24 mmol/L。脑脊液常规未见明显异常。2019 年 12 月 14 日脑脊液培养:溶血链球菌。最终诊断:溶血链球菌性化脓性脑膜炎。继续给予镇静、抗癫痫对症处理,根据脑脊液培养药敏结果,患者使用替考拉宁效果不佳,考虑静脉输注万古霉素透过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)较差,遂选用利奈唑胺继续治疗约 1 周后患者逐渐意识状态恢复正常,生活能够自理,4

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81900141)。

作者简介:李娜(1987—),主治医师,硕士,主要从事恶性血液病的研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhangluluhematology@taihehospital.com。

月余后(2020 年 5 月)电话随访,患者精神状态持续正常,复查 PLT 正常范围。



图 1 患者胸部 X 线片

## 2 讨 论

PLT 减少的发生原因较多,多见于多种血液类疾病,也可见于风湿免疫类疾病、放化疗后及药物引起的小血小板减少。本例患者病史特点是急性起病,极低的 PLT 数量,伴有胡言乱语、行为异常的精神症状,起初尿培养发现金黄色葡萄球菌,需高度怀疑血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)。TTP 是一种严重的弥散性血栓性微血管病,预后差,病程短,不及时治疗的病死率为 80%~90%,诊断明确或高度怀疑该病时,应立即开始治疗。TTP 以“微血管病性溶血、血小板减少性紫癜、神经精神异常,伴不同程度的肾脏损伤及发热”典型五联症为主要表现,但并非所有患者均具有五联症,血小板减少伴有神经精神症状时应高度怀疑该病,血涂片镜检发现破碎红细胞、血管性血友病因子(vWF)多聚体发现超大分子量 vWF(UL-vWF)、vWF 裂解蛋白酶 ADAMTS13 活性下降则有助于诊断<sup>[1-4]</sup>。本例患者在治疗前期积极给予血浆置换、丙种球蛋白冲击、抗感染治疗,治疗 4 d 后 PLT 逐渐提升至正常,但精神症状未见改善,可见,精神症状不能用 TTP 解释。同时 TTP 的本质是有微血管病性溶血性贫血、消耗性 PLT 减少,严重缺乏 ADAMTS13。本例患者外周血未见破碎红细胞,ADAMTS13 活性结果未见明显下降,TTP 诊断最终不支持<sup>[5]</sup>。结合患者尿培养可见金黄色葡萄球菌,脑脊液培养可见溶血链球菌,其 PLT 减少原因考虑感染相关性 PLT 减少<sup>[6-7]</sup>。经过前期积极治疗,患者 PLT 完全恢复正常,为后续行腰椎穿刺术明确溶血性链球菌脑膜炎的诊断创造了条件。

细菌性脑膜炎是威胁全球人类健康的重大疾病,特别是在婴幼儿、老年人和免疫功能低下的人群中。BBB 作为中枢神经系统的重要屏障,其完整性的破坏是病原菌入侵中枢神经系统引起细菌性脑膜炎的重要环节。研究发现,链球菌可以通过跨细胞途径进入微血管内皮细胞,其参与 BBB 完整性破坏的主要毒力因子有脂磷壁酸、菌毛蛋白 PilA、aC 蛋白、链球菌纤

维连接蛋白结合蛋白等<sup>[8]</sup>。同时本例患者有先天性的全内脏反位,脏器反位为少见的先天发育畸形。研究发现脏器反位与一些基因异常相关<sup>[9]</sup>,是否有其自身先天的 BBB 及免疫功能的异常尚需进一步研究。有回顾性病例分析显示,肺炎、鼻窦炎、免疫抑制状态、中耳炎、脑外伤、败血症、尿路感染为成人细菌性脑膜炎的易感因素,其中伴有尿路感染者占 15%<sup>[10]</sup>,但均为不同部位相同致病菌的感染,少有不同部位不同致病菌感染的报道<sup>[11]</sup>。本例患者中枢神经系统及尿路感染致病菌不同,追溯其脑膜炎致病菌感染来源较为困难。有研究报道表示,溶血链球菌可以无症状地定植于下生殖道和胃肠道,且大多数溶血性链球菌定植者没有发生侵袭性疾病,但可能因为细菌、宿主自身的因素导致溶血性链球菌由定植菌向病原菌转化。有研究发现,溶血性链球菌母体定植与死产和早产有关,可导致新生儿早产、新生儿败血症、脑炎等,但转化机制仍不明确<sup>[12]</sup>。作者猜测,患者有明确的金黄色葡萄球菌尿路感染,而链球菌可能作为泌尿道的定植菌,因宿主尿路局部微环境发生改变和破坏,进入血液循环,一过性菌血症最终导致细菌性脑膜炎。遗憾的是本例患者血培养结果并未找到溶血性链球菌菌血症的依据。

本例患者存在多处感染灶且病原学诊断不一致,以一元论无法合理解释,宏基因组二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)作为一项新的测序技术,可以不基于培养,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(细菌、病毒、真菌和寄生虫等),并有可能发现新的病原体。若本例患者能进行 mNGS 检测,则更有助于对患者的感染病原菌追根溯源<sup>[13]</sup>。有文献报道,A 群链球菌脑膜炎发病率仅占化脓性脑膜炎的 1%左右,但因其耐药率高,病死率可达 10%~30%,可见脑脊液培养对中枢神经系统感染的诊治意义重大<sup>[14]</sup>。本例患者脑脊液培养出溶血链球菌,尽管早期给予敏感抗生素替考拉宁,但效果不佳,考虑静脉输注万古霉素脑脊液中渗透有限,遂换用利奈唑胺静脉输注治疗后取得良好效果。积极查找病原菌并给予有效治疗是本例患者治愈未遗留后遗症的关键<sup>[15-16]</sup>。

## 参考文献

- [1] 贾茜,何杨,阮长耿. 获得性血栓性血小板减少性紫癜的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2018,26(4):1230-1234.
- [2] 余洪艳,杨桂玲. 血浆置换联合药物治疗血栓性血小板减少性紫癜 2 例报道[J]. 重庆医学, 2017,46(13):1870-1872.

- [3] 刘焜,王春森. 血栓性血小板减少性紫癜治疗新进展[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(3): 272-275.
- [4] GEORGE J N. The remarkable diversity of thrombotic thrombocytopenic purpura: a perspective[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(12): 1510-1516.
- [5] ROOSE E, SCHELPE A S, JOLY B S, et al. An open conformation of ADAMTS13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 378-388.
- [6] 陈涛. 重症感染合并血小板减少症的影响因素及其相关性分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(1): 51-52, 55.
- [7] 苏天皎, 赵久法. 感染性疾病伴血小板减少症的临床分析[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(2): 185-189.
- [8] 高建国. 中枢神经系统感染性疾病的流行特征分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(8): 1604-1607.
- [9] 卢翠翠, 邹东娜, 冷冰, 等. 万古霉素脑室内注射治疗成人中枢神经系统感染的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(7): 778-783.
- [10] 钱宇, 高闯, 龚之涛, 等. 利奈唑胺替代万古霉素治疗颅内细菌性感染的初步探讨[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(7): 718-722.
- [11] 郭文斐, 黄晶, 雷连成. 脑膜炎性病原菌破坏血脑屏障机制的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(10): 95-98.
- [12] 刘思捷, 李婷婷, 陈笋, 等. CITED2 基因在内脏反位患者中的突变分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5): 500-504.
- [13] 张勇, 董红娟, 梁静静, 等. 成人急性细菌性脑膜炎临床特征和不良预后的危险因素分析[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 509-512.
- [14] 周丹, 施荣, 王倩. 不同致病菌导致中枢神经系统合并血流感染的病例分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(4): 488-490.
- [15] ARMISTEAD B, OLER E, ADAMS WALDO-RF K, et al. The double life of group B Streptococcus: asymptomatic colonizer and potent pathogen[J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(16): 2914-2931.
- [16] 张赞, 石晓丹, 杜芳, 等. 宏基因组二代测序技术在中枢神经系统感染性疾病病原诊断中的应用及发展[J]. 中国临床神经科学, 2020, 28(3): 328-333.

(收稿日期: 2020-10-28 修回日期: 2021-03-08)

(上接第 2697 页)

- 同济大学线上教学状况及质量分析报告[R]. [2020-07-10]. <http://www.ciqa.org.cn/education-jxcp-service-web/ciqafile/view/152>.
- [2] 秦颖, 张军芳, 谢冬萍, 等. 基于网络的医学整合课程教学平台构建与应用[J]. 中华医学教育杂志, 2018, 38(3): 373-376.
- [3] 房林. 浅谈高校“线上教学”的现状、问题及嵌入路径[J]. 市场研究, 2018, 66(12): 15-17.
- [4] PEI L, WU H. Does online learning work better than offline learning in undergraduate medical education? A systematic review and meta-analysis [J]. *Med Educ Online*, 2019, 24(1): 1666538.
- [5] SUBRAMANIAN A, TIMBERLAKE M, MITTAKANTI H, et al. Novel educational approach for medical students: improved retention rates using interactive medical software compared with traditional lecture-based format[J]. *J Surg Educ*, 2012, 69(2): 253-256.
- [6] 刘雅芳, 田旭升, 程伟. PBL 教学法与 CBL 教学法的比较研究[J]. 河北农业大学学报(农林教育版), 2016, 18(3): 62-65.
- [7] 谭刚, 黄星星, 吴刚, 等. 课堂革命: 认识“翻转课堂”[J]. 解剖学杂志, 2020, 43(3): 245-247.
- [8] REIMSCHISEL T, HERRING A L, HUANG J, et al. A systematic review of the published literature on team-based learning in health professions education[J]. *Med Teach*, 2017, 39(12): 1227-1237.
- [9] 周毕文, 李金林, 田作堂. 互动式教学法研究分析[J]. 北京理工大学学报(社会科学版), 2007, 9(z1): 104-107.
- [10] 沈理, 钮晓音, 周栋, 等. 上海交通大学医学院在线教学的探索与实践[J/CD]. 高校医学教学研究(电子版), 2020, 10(2): 4-8.
- [11] LAURILLARD D. Rethinking university teaching: a framework for the effective use of learning technologies [M]. 2nd ed, London: Routledge, 2002.

(收稿日期: 2020-11-18 修回日期: 2021-03-08)