

· 临床研究论著 ·

成人不典型细菌性脑膜炎 6 例及文献复习

陈晓瑜 李昂 鲍健 刘军

【摘要】 目的 总结成人不典型细菌性脑膜炎的诊治经验。**方法** 分析 6 例成人细菌性脑膜炎患者的临床资料,并以“细菌性脑膜炎 (Bacterial meningitis)”以及“成人 (adult)”为检索词,对以下数据库的相关论文进行检索:生物医学文献数据库 (PubMed)、中国期刊全文数据库 (CNKI),收集并分析检索到的成人细菌性脑膜炎的病例资料。**结果** 6 例患者均有发热,其脑脊液白细胞数均少于 $1\,000 \times 10^6/\text{L}$ 。2 例脑脊液细菌培养阳性,4 例阴性,该 4 例经经验性治疗有效后也证实为细菌性脑膜炎,1 例影像学检查显示有脑脓肿。6 例经抗生素治疗后均好转。检索文献收集到成人细菌性脑膜炎的相关研究共 7 项,该 7 项研究中确诊为细菌性脑膜炎者共 4 532 例,部分患者脑脊液白细胞数未超过 $1\,000 \times 10^6/\text{L}$,为不典型者,但大部分患者脑脊液细菌培养呈阳性。**结论** 不典型细菌性脑膜炎患者脑脊液白细胞数少于 $1\,000 \times 10^6/\text{L}$,对疑诊者应尽早进行脑脊液细菌培养或进行经验性治疗以助诊断。

【关键词】 细菌性脑膜炎;脑脊液白细胞数;经验性治疗;抗生素

Atypical bacterial meningitis in 6 adults: case report and literature review Chen Xiaoyu, Li Ang, Bao Jian, Liu Jun. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, 510630 Guangzhou, China

【Abstract】 Objective To summarize the experience of clinical diagnosis of atypical bacterial meningitis. **Methods** Clinical data of 6 patients with bacterial meningitis were retrospectively analyzed. Literature review was performed from PubMed and CNKI using the keywords of bacterial meningitis and adult. Clinical data of the retrieved bacterial meningitis adult patients were collected and analyzed. **Results** Six patients presented with fever. The white blood cell count in the cerebrospinal fluid was less than $1\,000 \times 10^6/\text{L}$. The cerebrospinal fluid was positive for bacterial culture in 2 cases, and negative outcomes were observed in 4 patients. These 4 patients were subsequently diagnosed with bacterial meningitis. Imaging examination revealed brain abscess in 1 case. All 6 patients were recovered after antibiotics therapy. A total of 4 532 adult patients with atypical bacterial meningitis were retrieved from 7 articles. The white blood cell counts in the cerebrospinal fluid from some patients were less than $1\,000 \times 10^6/\text{L}$ (defined as not typical). The cerebrospinal fluid sample was positive for bacterial culture in most cases. **Conclusions** The white blood cell count in the cerebrospinal fluid from patients with atypical bacterial meningitis is less than $1\,000 \times 10^6/\text{L}$. Bacterial culture of the cerebrospinal fluid or empirical treatment should be delivered for suspected cases.

【Key words】 Bacterial meningitis; Cerebrospinal fluid white blood cell count; Empirical treatment; Antibiotics

成人细菌性脑膜炎的发生率约为十万分之四至十万分之六,治疗不及时可导致严重神经系统后遗症甚至危及生命,目前报道显示肺炎双球菌与脑膜炎奈瑟菌是其主要致病菌^[1]。脑脊液白细胞数大于 $1\,000 \times 10^6/\text{L}$ 、分类以中性粒细胞为主被认为是

细菌性脑膜炎的重要诊断依据。但临床上部分患者缺乏此典型表现,给诊断带来困难。我们分析了中山大学附属第三医院及中山市人民医院于 2011 年 1 月 1 日至 2015 年 3 月 31 日收治的 6 例成人不典型细菌性脑膜炎患者的临床特点及治疗经过,并结

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.03.009

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目 (B2016142)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科(陈晓瑜,鲍健),博士毕业(陈晓瑜);510120 广州,中山大学附属孙逸仙纪念医院神经内科(陈晓瑜,刘军),在站博士后(陈晓瑜);528403 中山,中山市人民医院(陈晓瑜);518036 深圳,北京大学深圳医院神经内科(李昂)

通讯作者,鲍健,刘军

合文献总结不典型细菌性脑膜炎的诊疗经验。

中不典型者的病例资料。

对象与方法

结 果

一、6 例成人不典型细菌性脑膜炎患者临床资料的收集

中山大学附属第三医院及中山市人民医院神经内科于 2011 年 1 月 1 日至 2015 年 3 月 31 日收治的细菌性脑膜炎成年患者 75 例，其中确诊为不典型细菌性脑膜炎的患者有 9 例，纳入本研究的临床资料完整的患者共 6 例（3 例患者部分诊断资料缺失未纳入本研究）。收集并分析 6 例的病史、体格检查、实验室及辅助检查、诊治经过等资料。

二、文献检索

以“细菌性脑膜炎（Bacterial meningitis）”以及“成人（adult）”为检索词，对以下数据库截至 2017 年 1 月收录的论文进行检索：生物医学文献数据库（PubMed）、中国期刊全文数据库（CNKI），收集并分析检索到的成人细菌性脑膜炎

一、6 例成人不典型细菌性脑膜炎患者的资料

1. 入院时临床症状、体格检查、实验室及辅助检查

6 例患者均有不同程度的发热，伴有头痛 5 例、恶心呕吐 4 例、头晕 2 例、癫痫 1 例。5 例体格检查脑膜刺激征阳性。1 例理解力下降、右侧肢体轻瘫试验阳性，其影像学检查显示有脑脓肿。6 例的一般资料见表 1。

2. 脑脊液检查结果

6 例患者入院时脑脊液常规、生化及细菌培养结果见表 2。其中 2 例可培养出细菌；其余 4 例首次培养结果阴性，但结合患者症状及各项检查结果，并经经验性治疗后病情好转，故均支持细菌性脑膜炎的诊断。

表 1 6 例成人不典型细菌性脑膜炎患者的一般资料						
编号	年龄(岁)	性别	起病至入院时间间隔(d)	入院前抗生素使用情况	脑脊液腹腔分流术	备注
1	17	男	4	头孢曲松钠	否	-
2	35	男	180	-	是	隐球菌脑膜炎 合并化脓性脑膜炎
3	71	女	10	头孢呋辛、头孢羟氨苄	否	-
4	18	女	4	头孢美唑	否	-
5	32	女	1	-	否	-
6	57	女	10	-	否	头颅 MRI 示左侧 侧脑室旁脑脓肿

表 2 6 例成人不典型细菌性脑膜炎患者的脑脊液检查结果							
编号	白细胞数 ($\times 10^6/L$)	中性粒细胞 百分比(%)	蛋白定量 (g/L)	葡萄糖 (脑脊液/血清, mmol/L)	氯化物 (脑脊液/血清, mmol/L)	颅内压 (mm H ₂ O)	脑脊液细菌培养
1	165	0.2	0.49	3.02/5.43	123/101	230	阴性
2	135	0.42	0.52	2.12/5.86	116.6/91.8	330	分流术前:溶血葡萄球菌;分流 术后:革兰阴性杆菌、泡囊短 波单孢菌、栖稻黄色单孢菌
3	38	0.1	1.04	3.51/6.5	117.2/106.5	70	表皮葡萄球菌
4	700	0.2	1.09	2.89/4.91	115/100.6	190	阴性
5	150	0.35	1.63	2.88/6.55	119/107.3	100	阴性
6	118	0.35	0.93	3.18/6.08	110.7/97.2	225	阴性

注:1 mm H₂O = 0.0098 kPa

3. 治 疗

病例 1 入院后曾予抗病毒治疗，病例 3 入院后曾予抗结核治疗，均无好转，复查脑脊液各项指标

均无改善，遂改换抗生素治疗后好转。其余 4 例采用经验性抗生素治疗，其中病例 4、5、6 均按美国感染性疾病协会制定的细菌性脑膜炎治疗指南推荐

方法治疗^[1,11]。病例 1~6 的住院日数分别为 48、38、34、35、24、27 d，病例 4、5、6 疗程较病例 1 短。病例 4、5 为青年女性（小于 50 岁），早期单用三代头孢抗感染后复查脑脊液改善均不明显，加用万古霉素 1 周后脑脊液各项指标明显好转。病例 6 为中年女性（57 岁），入院后予头孢曲松钠（罗氏芬）联合万古霉素治疗 3 d 后复查脑脊液各项指标变化不明显，联用大剂量青霉素后明显好转。病例 3 为老年女性（71 岁），虽未联用三代头孢及万古霉素，但在经验性治疗过程中加用青霉素

后体温明显下降，脑脊液各项指标逐渐改善。所有患者出院后随访结果均正常。其中病例 2 使用的抗生素较复杂，见图 1。

二、成人细菌性脑膜炎的相关文献检索结果

检索文献收集到成人细菌性脑膜炎的相关研究共 7 项，该 7 项研究中确诊为细菌性脑膜炎者共 4 532 例，部分患者脑脊液白细胞数未超过 $1\,000\times 10^6/L$ ，为不典型者，但大部分患者脑脊液细菌培养呈阳性，见表 3。

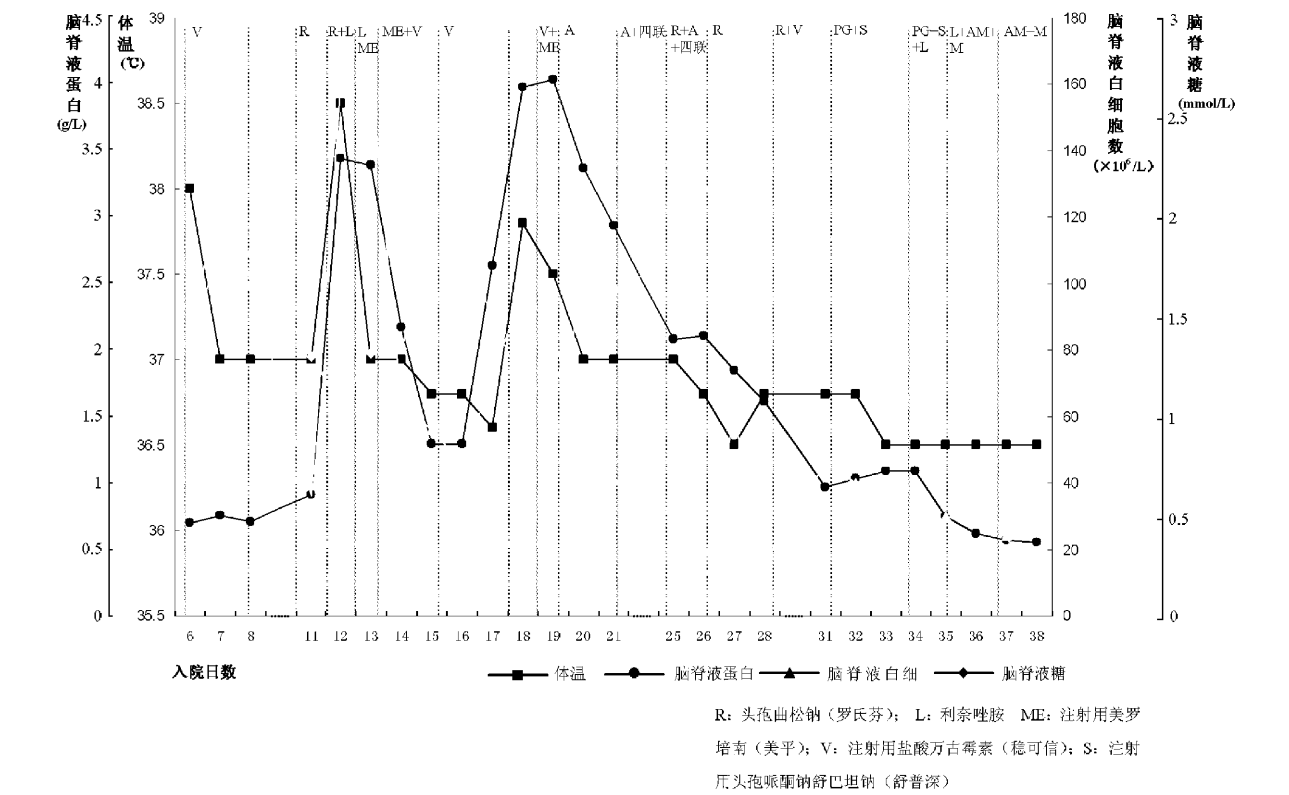


表 3 成人细菌性脑膜炎的相关文献检索结果

序号	第一作者	例数	实验室检查	脑脊液细菌培养	诊 断
1	Mentis AFA ^[2]	696	7% 的患者脑脊液白细胞数小于 $100\times 10^6/L$ ；14% 的患者脑脊液白细胞数介于 $100\times 10^6/L$ 至 $1\,000\times 10^6/L$	均阳性	细菌性脑膜炎
2	Weisfelt M ^[3]	352	33% 的患者脑脊液细胞数低于 $1\,000\times 10^6/L$	均阳性	细菌性脑膜炎
3	Taylor WR ^[4]	113（确诊 62 例，疑似 51 例）	113 例患者脑脊液白细胞平均数为 $500\times 10^6/L$ ；64.5% 患者中性粒细胞增多；51 例疑似细菌性脑膜炎病例的脑脊液白细胞平均数仅为 $195\times 10^6/L$	62 例阳性	细菌性脑膜炎
4	Powers WJ ^[5]	103	脑脊液白细胞小于 $1\,000\times 10^6/L$ 者细胞分类以淋巴细胞为主	均阳性	急性细菌性脑膜炎

续表					
序号	第一作者	例数	实验室检查	脑脊液细菌培养	诊 断
5	Bijlsma MW ^[11]	1 412	-	肺炎链球菌（72%）、脑膜炎奈瑟菌属（11%）、李斯特菌属（5%）、流感嗜血杆菌（3%）及其他	细菌性脑膜炎
6	Ghotaslou R ^[15]	1 074	-	肺炎链球菌（42.1%）、流感嗜血杆菌（17.22%）、肠杆菌属（12.24%）、脑膜炎奈瑟菌（14.57%）及其他	细菌性脑膜炎
7	Li Y ^[14]	833	-	肺炎链球菌（52.7%）、脑膜炎奈瑟菌属（35.1%）等	细菌性脑膜炎

讨 论

近年有研究显示，成人细菌性脑膜炎中不典型者所占的比例逐渐增多，此类患者缺乏细菌性脑膜炎的特征表现，给诊断带来了困难^[1]。通过分析本研究中 6 例成人不典型细菌性脑膜炎患者的资料，并检索相关文献，笔者就以下内容作出总结。

一、脑脊液白细胞数及细胞分类

目前的普遍观点是：脑脊液白细胞数大于 1 000 × 10⁶/L、分类以中性粒细胞为主是典型的细菌性脑膜炎的特征。但也有学者认为脑脊液白细胞计数不是唯一指标，如 Mentis 等^[2]提出脑脊液“中性粒细胞与淋巴细胞比例（NLR）”的概念，并认为 NRL 在细菌性脑膜炎诊断中比单纯白细胞计数意义更大。

目前不同地区的临床研究表明，虽然部分患者脑脊液白细胞计数、细胞分类等指标不符合典型细菌性脑膜炎的特征性变化，但脑脊液细菌培养或抗生素治疗有效等均可证实其为细菌性感染^[2,4-5]。这些患者与其他以中性粒细胞升高为主的患者相比，在病原体种类、发病时间及预后情况上无显著差别，与腰椎穿刺前是否使用过抗生素等无关。国内对此类不典型病例也有报道^[6]。甚至有报道入院时脑脊液结果正常、最后证实为细菌性脑膜炎的患者^[7]。

本研究的 6 例患者入院时脑脊液细胞数均小于 1 000 × 10⁶/L，细胞分类均不是以中性粒细胞为主，与国内外报道相符^[1-7]。造成脑脊液不典型改变的原因可能为：①年龄偏大、免疫力差的患者对感染的免疫应答差而使白细胞升高不明显。Weisfelt 等^[3]对 352 例肺炎双球菌感染导致的细菌性脑膜炎患者进行研究，结果显示脑脊液细胞数低于 1 000 × 10⁶/L 者占 33%，而此类患者多数为高龄

者或处于免疫抑制状态，其血培养阳性率更高、更易产生全身各系统并发症（心功能不全、呼吸衰竭、败血症等），提示脑脊液白细胞数低的患者预后不良；并针对脑膜炎奈瑟菌也提出了相似的结论。本组病例 2 为隐球菌脑膜炎合并化脓性脑膜炎，患者机体免疫力较差；病例 3 为 71 岁高龄患者，提示高龄或免疫力低下者发生细菌性脑膜炎时易表现为不典型。②入院前曾使用抗生素，使细菌在一定程度上得到抑制，炎症介质减少，导致白细胞升高不明显。本文病例 1、3、4 入院前均曾使用头孢类药物。③患者处于细菌感染的早期阶段。细菌入侵脑脊液 14 ~ 16 h 后中性粒细胞从血液中渗入脑脊液，而 18 ~ 24 h 后脑脊液才开始发生炎症反应；也即感染的早期（18 h 内），脑脊液炎症反应轻，导致白细胞数增加不明显。

二、脑脊液的蛋白定量、葡萄糖比例及氯化物比例

国内有文献报道化脓性脑膜炎患者脑脊液蛋白定量升高、葡萄糖正常^[8]。本研究的 6 例患者入院时脑脊液蛋白均升高，4 例脑脊液葡萄糖正常（脑脊液葡萄糖与血糖比例 > 1/2），与该报道相符。但对于这类患者与无菌性脑膜炎患者，若只靠入院时脑脊液蛋白定量、葡萄糖等结果较难鉴别。例如本研究的病例 1 入院后曾予抗病毒治疗，病例 3 入院后曾予抗结核治疗，均无好转，遂改换抗生素治疗后好转（即使用抗生素治疗有效）。因此，脑脊液的蛋白定量、葡萄糖比例及氯化物比例仅为诊断的重要参考之一，对于怀疑为中枢神经系统感染的病例应及早行脑脊液检查，并应在首次腰椎穿刺时即留取脑脊液标本涂片进行培养以排查细菌感染。

三、脑脊液的细菌培养与抗生素方案选择
脑脊液细菌培养阳性是诊断细菌性脑膜炎的金

标准（特异性大于 97%），但根据目前报道可见，培养阳性率约 25%~90%，甚至有报道指出培养阳性率最低仅为 5.3%^[1]。培养阳性率偏低可能与患者年龄偏大、院外使用抗生素以及脑脊液细菌低浓度有关^[9]。本研究中，3 例患者入院前曾接受抗生素治疗，2 例脑脊液培养发现细菌生长，4 例脑脊液培养阴性，但予经验性抗生素治疗后症状均好转，证实为中枢神经系统细菌性感染。

与结核性脑膜炎的治疗原则“早期、规律、全程、联合、适量”类似，有大型前瞻性对照研究提示早期予以抗生素治疗细菌性脑膜炎预后更佳，可降低患者病死率，减少并发症发生率^[10-11]。欧洲神经科学联盟细菌性脑膜炎治疗指南建议患者入院 3~6 h 内即应予抗生素治疗；有研究表明入院后超过 6 h 应用抗生素的患者死亡风险增加 8.4 倍^[12]。研究显示细菌性脑膜炎的患者即应尽快接受抗生素治疗，若病情发展至严重程度，即使采用了恰当的治疗也难以康复^[13]。有学者指出，即使已予患者抗生素治疗，起始治疗后的 4 h 内行腰椎穿刺检查，其阳性率变化不大^[14]。

因此，对于脑脊液培养阴性的疑诊细菌性脑膜炎患者只能采取经验性抗生素治疗；而对于细菌培养阳性的患者，虽可根据药敏结果选用抗生素，但脑脊液细菌培养及药敏试验等过程需 3~5 d，故培养结果回报之前也应早期予经验性治疗。国内外文献报道社区获得性细菌性脑膜炎最常见的致病菌是肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌属、李斯特菌属、流感嗜血杆菌等^[11,14-15]。

对于最常见的肺炎链球菌脑膜炎来说，青霉素耐药是影响其预后的重要因素；随着耐药菌株逐渐增多，三代头孢联合万古霉素成为治疗的首选方案^[1]。美国感染性疾病协会制定的细菌性脑膜炎治疗指南也指出，在经验性治疗细菌性脑膜炎时，2~50 岁患者常见致病菌为脑膜炎奈瑟菌及肺炎双球菌，建议采用万古霉素联用三代头孢的方案；50 岁以上患者常见致病菌为肺炎双球菌、脑膜炎奈瑟菌、李斯特菌及革兰阴性杆菌，推荐使用万古霉素联合氨苄西林联合三代头孢^[11]。

本文 4 例采用经验性治疗的患者中，病例 4、5、6 均按该指南推荐方法治疗，疗程短于病例 1。而考虑年龄因素，不同年龄层的学生经验性治疗时考虑的常见菌属及抗生素选择亦不同，本研究中病例 4 及病例 5 为青年女性，早期单用三代头孢抗感染后效果不明显，加用万古霉素后好转；病例 6 为

中年女性，入院后予头孢曲松钠（罗氏芬）联合万古霉素治疗效果不明显，联用大剂量青霉素后好转；病例 3 为老年女性，在经验性治疗过程中加用青霉素后体温明显下降，脑脊液各项指标逐渐改善。

通过对以上 6 例的总结并结合分析相关文献，我们认为：①脑脊液白细胞数小于 $1\ 000 \times 10^6/L$ 、分类以淋巴细胞为主以及脑脊液葡萄糖正常的中枢神经系统感染患者，不能排除细菌性脑膜炎，首次腰椎穿刺必须留取脑脊液行细菌涂片及细菌培养；②按病毒或结核感染治疗的脑膜炎患者反应欠佳时，须考虑换用或联用抗生素；③怀疑细菌性脑膜炎患者宜尽早进行诊断性治疗，建议采用的经验性抗感染方案为：三代头孢联合万古霉素（2~50 岁），三代头孢、万古霉素联用大剂量青霉素（年龄大于 50 岁）；④密切观察患者体温等临床征象的变化，及时复查脑脊液，为进一步治疗方案的选择募集证据。

参 考 文 献

- [1] Vibha D, Bhatia R, Prasad K, Srivastava MVP, Tripathi M, Singh MB. Clinical features and independent prognostic factors for acute bacterial meningitis in adults. *Neurocrit Care*, 2010, 13 (2): 199-204.
- [2] Mentis AFA, Kyprianou MA, Xirogianni A, Kesanopoulos K, Tzanakaki G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differential diagnosis of acute bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35 (3): 397-403.
- [3] Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Attenuated cerebrospinal fluid leukocyte count and sepsis in adults with pneumococcal meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 2006, 6: 149.
- [4] Taylor WR, Nguyen K, Nguyen D, Nguyen H, Horby P, Nguyen HL, Lien T, Tran G, Tran N, Nguyen HM, Nguyen T, Nguyen HH, Nguyen T, Tran G, Farrar J, de Jong M, Schultz C, Tran H, Nguyen D, Vu B, Le H, Dao T, Nguyen T, Wertheim H. The spectrum of central nervous system infections in an adult referral hospital in Hanoi, Vietnam. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e42099.
- [5] Powers WJ. Cerebrospinal fluid lymphocytosis in acute bacterial meningitis. *Am J Med*, 1985, 79 (2): 216-220.
- [6] 唐宇风, 段劲峰, 冯由军. 成人不典型细菌性脑膜炎 16 例临床分析. *实用医院临床杂志*, 2013 (2): 111-113.
- [7] Sodhi K, Multani KS, Chandrashekar. A clear CSF is not always a normal CSF: a case report of pneumococcal meningitis. *Indian J Pediatr*, 2010, 77 (8): 899-900.
- [8] 杨胜超, 徐瑞贤, 董通, 张庆. 成人化脓性脑膜炎的临床表现与脑脊液细胞学分析. *中国医学创新*, 2009, 6 (1): 20-21.

- [9] Ray P, Badarou-Accossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, Riou B. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med*, 2007, 25 (2): 179-184.
- [10] 林庆裕, 董海平, 徐建辉, 邹永红, 陈志成. 结核性脑膜炎 215 例治疗分析. *新医学*, 2011 (2): 102-103.
- [11] Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16 (3): 339-347.
- [12] Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, Steiner I. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*, 2008, 15 (7): 649-659.
- [13] Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, Bottai M, Lindquist L, Sjolín J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (8): 1162-1169.
- [14] Li Y, Yin Z, Shao Z, Li M, Liang X, Sandhu HS, Hadler SC, Li J, Sun Y, Li J, Zou W, Lin M, Zuo S, Mayer LW, Novak RT, Zhu B, Xu L, Luo H. Population-based surveillance for bacterial meningitis in China, September 2006-December 2009. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (1): 61-69.
- [15] Ghotaslou R, Yeganeh-Sefidan F, Salahi-Eshlaqi B, Ebrahimzadeh-Leylabadlo H. Etiology of acute bacterial meningitis in Iran: a systematic review. *Acta Med Iran*, 2015, 53 (8): 454-461.

(收稿日期: 2017-01-15)

(本文编辑: 洪悦民)

