

· 病例研究 ·

脑脊液二代测序技术确诊单核细胞增生
李斯特菌脑膜炎两例报道扫描二维码
查看原文陈平¹, 苟惠², 吴文兵³, 黄露雯⁴, 任思冲⁵

【摘要】 单核细胞增生李斯特菌脑膜炎临床少见, 病死率高, 传统检测方法不易获得其病原学证据, 且单核细胞增生李斯特菌对头孢菌素类抗生素天然耐药, 因而其早期诊断与精准治疗仍是临床面临的挑战。二代测序技术使得单核细胞增生李斯特菌脑膜炎病原菌检出率不断提高, 本文报道2例通过脑脊液二代测序成功确诊单核细胞增生李斯特菌脑膜炎病例, 并及时给予合理抗菌药物治疗, 患者预后良好, 以期为临床提供参考。

【关键词】 脑膜炎, 利斯特菌性; 单核细胞增生李斯特菌; 脑脊液; 二代测序; 病例报告

【中图分类号】 R 515.2 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.263

陈平, 苟惠, 吴文兵, 等. 脑脊液二代测序技术确诊单核细胞增生李斯特菌脑膜炎两例报道 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (10): 133-136. [www.syxnf.net]

CHEN P, GOU H, WU W B, et al. Diagnosis of *Listeria monocytogenes* meningitis by next-generation sequencing technology: two cases report [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (10): 133-136.

Diagnosis of *Listeria Monocytogenes* Meningitis by Next-generation Sequencing Technology: Two Cases Report

CHEN Ping¹, GOU Hui², WU Wenbing³, HUANG Luwen⁴, REN Sichong⁵

1. Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

2. Department of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Southwest Medical University, School of Basic Medical Sciences, Luzhou 646000, China

4. Department of Neurology, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

5. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Corresponding author: REN Sichong, E-mail: 1213067656@qq.com

【Abstract】 *Listeria monocytogenes* meningitis is a rare disease with high mortality. Traditional detection methods are difficult to obtain its etiological evidence and *Listeria monocytogenes* are naturally resistant to cephalosporin antibiotics. Therefore, its early diagnosis and precise treatment are still clinical challenges. Next-generation sequencing technology improves the detection rate of *Listeria monocytogenes* meningitis. In order to provide clinical reference, this article reports two cases of *Listeria monocytogenes* meningitis who successfully detected by next-generation sequencing technology of cerebrospinal fluid, timely treated with reasonable antibiotics and had good prognosis.

【Key words】 Meningitis, *Listeria*; *Listeria monocytogenes*; Cerebrospinal fluid; Next-generation sequencing; Case reports

单核细胞增生李斯特菌脑膜炎 (*Listeria monocytogenes* meningitis, LMM) 是由单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria*

monocytogenes, LM) 感染引起的中枢神经系统细菌性脑膜炎, 其病情凶险, 进展迅速, 死亡率高且临床特征不典型。传统检测方法操作繁琐、耗时长且阳性率极低, 通常不能为临床提供有效的病原学证据。目前, LM感染的早期诊断与精准治疗仍面临挑战。近几年随着脑脊液病原学诊断技术的不断进步, 尤其是二代测序技术 (next-generation sequencing, NGS) 的蓬勃发展, 脑膜炎的病原学诊断阳性率不断提高, 为LMM的诊断提供了新思路。现将2例经脑脊液NGS确诊的LM感染引起的LMM诊治经过报道如下, 以供临床医生参考。

1 病例简介

1.1 病例1 患者, 男性, 76岁, 主因“四肢麻木1个月”于

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81803967)

1.629000四川省遂宁市中心医院药学部

2.646000四川省泸州市, 西南医科大学附属医院药学部

3.646000四川省泸州市, 西南医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室

4.629000四川省遂宁市中心医院神经内科

5.610500四川省成都市, 成都医学院第一附属医院肾内科

通信作者: 任思冲, E-mail: 1213067656@qq.com

2021-02-02就診于遂宁市中心医院神经内科。1个月前,患者无明显诱因出现四肢麻木,双下肢麻木自远端向上逐渐进展,伴有双下肢无力感,逐渐出现双上肢手指尖麻木,就診于当地医院,给予甲钴胺、维生素B₁₂等营养神经,症状未明显改善,遂就診于遂宁市中心医院。既往史及个人史:既往体健,否认结核、免疫疾病,否认鸽子粪接触史,无食物、药物过敏史。体格检查:体温36.8℃,脉搏95次/min,血压156/93 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),呼吸频率20次/min。心、肺、腹部检查未见异常;意识清楚,精神可,言语清晰,记忆力、理解力均正常。双下肢踝关节以下针刺痛觉减退,双上肢腱反射减弱,跟膝胫试验欠稳准。闭目难立征阳性,余基本正常。辅助检查:血、尿、便常规及肝肾功能、免疫全套、凝血功能、电解质检查未见明显异常。影像学检查:(1)颅脑MR平扫+增强检查未见明显异常;(2)脑脊液检查:压力正常,白细胞计数 $2 \times 10^6/L$,蛋白定量偏低(1.33 g/L),病毒系列、抗酸染色、墨汁染色均阴性。临床考虑:多发性周围神经病变,格林巴利综合征?

治疗经过:入院第1天,给予静脉注射人免疫球蛋白冲击治疗,当日患者出现过敏性休克,改用甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗,症状逐渐好转。入院第19天,患者出现发热伴头痛,最高体温39.0℃,颈阻(+),意识模糊。辅助检查:白细胞计数 $28.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例84.1%,中性粒细胞计数 $23.74 \times 10^9/L$,全血超敏C反应蛋白5.28 mg/L;脑脊液检查:压力400 mm H₂O(1 mm H₂O=0.009 8 kPa),浅黄色,潘氏蛋白定性(+),白细胞计数 $230 \times 10^6/L$,多核细胞比例79%,蛋白定量1.77 g/L,氯化物107.3 mmol/L,葡萄糖4.01 mmol/L,脑脊液细菌、结核、真菌等病原学常规涂片及培养阴性,病毒抗体阴性。颅脑MR平扫+增强检查未见明显异常。临床考虑化脓性脑膜炎可能性大?给予美罗培南(2 g/次,1次/8 h)联合万古霉素(1 g/次,1次/12 h)经验性的广覆盖病原菌抗感染治疗,甘露醇(125 ml/次,1次/8 h)联合甘油果糖氯化钠(250 ml/次,1次/12 h)交替静脉输注以脱水降颅压,辅补钙、补钾维持电解质,加强营养,补液等对症支持治疗。入院第24天,患者体温恢复正常,头痛程度明显减轻,颈阻(+),脑脊液NGS结果回报LM,停用万古霉素,继续使用美罗培南抗感染治疗。入院第42天,患者体温正常,无头痛,颈阻(-),腰椎穿刺脑脊液检查基本正常,见表1。予以出院。

1.2 病例2 患者,女性,25岁,2 d前,患者无明显诱因出现头痛伴发热、恶心、呕吐,体温波动在40.0~40.8℃,社区诊所给予布洛芬退热,症状改善不明显。4 h前,患者头痛加重,出现胡言乱语,因“头痛伴发热2 d”于2021-08-04就診于遂宁市中心医院,家属诉患者喜食冰冻瓜果、熬夜喝酒等。既往史及个人史:既往体健,否认结核、免疫疾病,否认鸽子粪接触史,无食物、药物过敏史。体格检查:体温40.9℃,脉搏100次/min,血压125/76 mm Hg,呼吸频率20次/min。心、肺、腹部检查未见明显异常;双侧瞳孔等大圆,直径约2.5 mm,直接及间接对光反射灵敏;眼球各向活动检查不配合,鼻唇沟无变浅,伸舌不配合;四肢肌力不配合,四肢肌张力正常;四肢腱反射对称存在;共济运动检查不配合;双侧针刺痛觉不配合;双侧病理征阴性;颈阻(+).辅助检查:白细胞计数 $15.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例

91.6%,中性粒细胞计数 $13.9 \times 10^9/L$,全血超敏C反应蛋白184.25 mg/L,血清降钙素原1.55 $\mu\text{g/L}$;脑脊液检查:外观呈黄色浑浊,压力480 mm H₂O,白细胞计数 $800 \times 10^6/L$,潘氏蛋白定性(+),多核细胞比例72%,蛋白定量1.92 g/L,氯108.1 mmol/L,葡萄糖0.37 mmol/L,脑脊液抗酸墨汁、新型隐球菌涂片及一般细菌涂片均为阴性。尿常规、便常规、肝肾功能、免疫全套、凝血功能、电解质检查未见明显异常。入院诊断“颅内感染,原因待查?脓毒血症?”。

治疗经过:入院第1天给予头孢曲松(2 g/次,1次/12 h)抗感染治疗,患者体温波动在39.0~40.8℃,入院第3天升级为美罗培南(2 g/次,1次/8 h)继续抗感染治疗,患者仍反复发热,热峰值波动在39.0~39.4℃,脑脊液NGS结果回报LM,立即停用美罗培南,改用青霉素(800万U/次,1次/8 h)继续抗感染治疗。入院第9天,患者体温恢复正常,头痛明显缓解,意识清楚,颈阻(-),腰椎穿刺脑脊液检查结果较前好转。入院第14天,患者体温正常,无头痛,精神可,颈阻(-),主动要求出院,医生建议出院后继续在当地医院抗感染治疗,总疗程维持在3周以上。2021-09-01随访,患者病情稳定,无发热、头痛等,外院复查脑脊液结果已基本趋于正常,见表1。

表1 病例1及病例2抗生素治疗前后腰椎穿刺脑脊液检查结果
Table 1 Results of lumbar puncture cerebrospinal fluid test before and after antibiotic treatment in case 1 and case 2

检查项目	病例1		病例2	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
外观	浅黄色	无色透明	黄色浑浊	无色透明
压力(mm H ₂ O)	400	95	480	160
白细胞计数($\times 10^6/L$)	230	8	800	17
蛋白定量(g/L)	1.77	1.64	1.92	0.62
氯化物(mmol/L)	107.3	115.4	108.1	118.2
葡萄糖(mmol/L)	4.01	2.76	0.37	2.86

2 讨论

LM是一种革兰阳性菌兼厌氧性细菌,在20世纪80年代被首次确认为食源性病原体,可污染多种食物,主要通过奶制品、果蔬、肉类食品进行传播^[1],具有高度嗜神经性^[2],因LM嗜冷,能够在4℃下生长繁殖,故常被称为“冰箱杀手”^[3-4]。荷兰一项多中心研究发现,中枢神经系统LM感染患者中50岁以下者常伴有免疫力低下,而未合并免疫力低下患者均大于50岁^[6]。2019年波兰的一项单中心回顾性研究显示,高龄、肿瘤、饮酒、接受免疫抑制剂治疗的人群容易感染LM^[7]。摄入LM污染的食物,LM经口进入消化道,侵犯肠黏膜并透过肠道屏障与血-脑脊液屏障诱发感染,易聚集于哺乳动物的胎盘和中枢神经系统,引起脑膜炎甚至脑脓肿^[8]。据统计,全球每年LM感染的发病率为3/100万~6/100万^[9],20%~25%的LM感染累及中枢神经系统^[10-11],导致严重的LMM^[12],病死率高达20%~30%,免疫缺陷患者的病死率甚至达70%^[13-15],造成了沉重的医疗负担。有研究发现,推迟使用有效的抗菌药物超过6 h,患者病死率增加2.7倍^[16]。因此,快速准确识别病原体并给予有效的抗菌药物治疗是患

者预后良好的关键。细菌培养是LM感染诊断的“金标准”，但传统方法培养耗时长，培养阳性率仅为40%^[17]，故多数患者不能明确病原体，给临床诊治带来极大挑战。NGS具有高通量、检测周期短、准确率高、可快速明确致病微生物等特点，近几年已经发展成为脑脊液病原体检测高效敏感的方法，提高了LM感染检出率^[18-20]，弥补了以脑脊液涂片、鉴定、细菌培养为主的传统病原体检测的不足^[21]。2016年，北京协和医院YAO等^[22]在国际上首次报道了3例脑脊液培养阴性的急性/亚急性脑膜脑炎患者，其脑脊液标本采用NGS最终诊断为LMM。2017年，王晓娟等^[23]采用NGS确诊了5例LMM患者，且均通过PCR验证，但脑脊液培养结果提示阴性。2020年，LAN等^[24]采用NGS检测1例临床表现疑为结核性脑膜脑炎的患者脑脊液，最终确诊为LMM。以上报道足以说明NGS在LMM检测方面具有独特的优势。本文病例1为老年患者，既往体健，入院后检查未发现肿瘤，但住院期间接受大剂量激素冲击治疗，考虑患者颅内感染可能与年龄偏大、大剂量使用激素引起免疫力低下有关。病例2为年轻女性，喜食冰箱冷藏水果、熬夜饮酒，既往体健，未发现肿瘤及免疫系统疾病，考虑感染可能与食用被LM污染的冷藏水果，熬夜饮酒导致抵抗力降低有关。2例患者脑脊液涂片、培养均为阴性，NGS提示LM感染。因此，对于不明原因的严重颅内感染患者，若家属同意，可积极尝试脑脊液NGS，有利于病原学诊断并及时给予精准治疗，以提高患者治愈率。

LMM目前尚未有统一的诊断标准，临床常根据患者急性高热，意识改变，脑膜刺激征阳性，外周血白细胞计数、中性粒细胞计数升高，淋巴细胞计数减少，C反应蛋白升高，腰椎穿刺脑脊液检查显示压力升高、外观浑浊、白细胞计数与蛋白定量升高等与病毒性脑炎、结核性脑炎等相鉴别，但LMM本质属于细菌性脑膜炎，与临床常见的细菌性脑膜炎相比，其临床特征无明显特异性。结合相关文献报道^[25-26]并总结本文2例患者临床特征，笔者认为如果出现以下临床表现，可怀疑LM感染：（1）夏季发病，有食用冰箱冷藏瓜果或熬夜饮酒；（2）急性起病伴高热、意识改变、脑膜刺激征阳性；（3）使用免疫抑制剂；（4）血白细胞计数为 $(10\sim 20)\times 10^9/L$ ，以中性粒细胞为主，超敏C反应蛋白升高；（5）脑脊液压力升高，脑脊液白细胞计数、蛋白质升高，葡萄糖和氯化物基本正常。

临床医生常采用第三代头孢菌素经验性治疗常见细菌性脑膜炎，但LM对头孢菌素类抗生素天然耐药，常导致经验性治疗失败而延误病情，因此，及时准确地明确病原体和识别LMM尤为重要。目前，国内外均推荐氨苄西林或青霉素作为治疗LM的一线用药，单药治疗或与氨基糖苷类联用^[27-29]，二者联合可以增强体内杀菌作用^[30]。《欧洲临床微生物和感染病学学会急性细菌性脑膜炎诊治指南》^[31]提出可选用美罗培南、复方新诺明、利奈唑胺作为治疗LM感染的替代药物，但美罗培南治疗LM感染的效果不一，如2016年丹麦对229例患者展开的一项回顾性研究发现，使用美罗培南治疗的患者3 d死亡率高于使用苄青霉素或氨基青霉素治疗的患者^[32]，而大量临床案例也提示美罗培南可成功治疗LMM^[33]。至于

抗感染疗程，《ABX指南：感染性疾病的诊断与治疗》^[34]建议LMM患者抗菌治疗至少3周，脑脓肿或后脑炎疗程可达4~6周。本文病例1初始病情危重，病原学未明确，故选用可覆盖多种病原菌的广谱抗生素美罗培南联合万古霉素抗感染治疗，患者临床症状及相关检验结果趋于好转，脑脊液NGS结果回报提示LM感染后立即停用万古霉素，继续使用美罗培南抗感染治疗，治疗有效。病例2为年轻女性，起病急，病情危重，先后使用第三代头孢（头孢曲松）、美罗培南治疗效果不理想，脑脊液NGS结果回报提示LM感染，立即改用青霉素抗感染治疗，患者临床症状及相应炎症指标明显改善，治疗有效，可供临床参考。

综上所述，LMM临床少见，病情凶险，临床特征缺乏特异性，传统实验室方法检测LM耗时长、阳性率低，且LM对经验性治疗细菌性脑膜炎的三代头孢天然耐药，导致临床漏诊、误诊，延误治疗。因此，早期精准诊断、及时给予合理抗生素治疗可改善患者预后，减轻医疗负担，脑脊液NGS有助于病原学诊断，为临床医生提供有效的病原学参考，对于病情危重但病原菌未明确的细菌性脑膜炎患者，若条件允许可考虑行脑脊液NGS，并根据结果给予合理的抗菌药物治疗。

作者贡献：陈平、黄露雯进行文章的构思与设计、可行性分析；苟惠进行文献/资料收集；吴文兵进行文献/资料整理；陈平撰写、修订论文；任思冲负责文章的质量控制及审核，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 蒋钟吉, 许智坤, 吴劲松, 等. 深圳单核细胞增生李斯特菌感染10例临床分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022. [Epub ahead of print]. DOI: 10.13461/j.cnki.cja.007293.
- [2] 于泽, 张凯淇, 肖洋洋, 等. 食品中单增李斯特菌检测进展[J]. 中国食品添加剂, 2021, 32(8): 151-160. DOI: 10.19804/j.issn1006-2513.2021.08.021.
- [3] HAN J, ZHANG X, HE S S, et al. Can the coronavirus disease be transmitted from food? A review of evidence, risks, policies and knowledge gaps [J]. Environ Chem Lett, 2021, 19(1): 5-16. DOI: 10.1007/s10311-020-01101-x.
- [4] RANJBAR R, HALAJI M. Epidemiology of *Listeria monocytogenes* prevalence in foods, animals and human origin from Iran: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 1057. DOI: 10.1186/s12889-018-5966-8.
- [5] BECATTINI S, LITTMANN E R, CARTER R A, et al. Commensal microbes provide first line defense against *Listeria monocytogenes* infection [J]. J Exp Med, 2017, 214(7): 1973-1989. DOI: 10.1084/jem.20170495.
- [6] 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. DOI: 10.1086/508462.
- [7] PACIOREK M, BIENKOWSKI C, BEDNARSKA A, et al. The clinical course and outcome of *Listeria monocytogenes* meningitis: a retrospective single center study [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2019, 40(2): 79-84.

- [8] ZHANG J L, HUANG S F, XU L Y, et al. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: a case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (31) : e26839. DOI: 10.1097/MD.00000000000026839.
- [9] DE NOORDHOUT C M, DEVLEESSCHAUWER B, ANGULO F J, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (11) : 1073–1082. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9.
- [10] DISSON O, LECUIT M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes* [J]. *Virulence*, 2012, 3 (2) : 213–221. DOI: 10.4161/viru.19586.
- [11] 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: 172–183.
- [12] DESAI A N, ANYOHA A, MADOFF L C, et al. Changing epidemiology of *Listeria monocytogenes* outbreaks, sporadic cases, and recalls globally: a review of ProMED reports from 1996 to 2018 [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 84: 48–53. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.04.021.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: *Listeria* illnesses, deaths, and outbreaks—United States, 2009–2011 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013, 62 (22) : 448–452.
- [14] FENG Y F, WU S Y, VARMA J K, et al. Systematic review of human listeriosis in China, 1964–2010 [J]. *Trop Med Int Health*, 2013, 18 (10) : 1248–1256. DOI: 10.1111/tmi.12173.
- [15] 杨雪, 方灵芝, 魏丽娜, 等. 免疫正常患儿李斯特菌脑膜炎的药学监护 [J]. *中国药物警戒*, 2020, 17 (9) : 622–624. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2020.09.16.
- [16] LIM S, CHUNG D R, KIM Y S, et al. Predictive risk factors for *Listeria monocytogenes* meningitis compared to pneumococcal meningitis: a multicenter case-control study [J]. *Infection*, 2017, 45 (1) : 67–74. DOI: 10.1007/s15010-016-0939-2.
- [17] ACEWICZ A, WITKOWSKI G, ROLA R, et al. An unusual presentation of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51 (2) : 180–183.
- [18] LI Z Y, DANG D, WU H. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for the diagnosis of unexplained central nervous system infections [J]. *Pediatr Neurol*, 2021, 115: 10–20. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.011.
- [19] 郭凌云, 李勤静, 刘钢. 宏基因组测序技术在中枢神经系统感染病原体检测中的应用现状 [J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37 (5) : 314–317. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.05.016.
- [20] 辛子凯, 邹月丽, 范佳, 等. 脑脊液二代测序确诊中枢神经系统李斯特菌感染二例 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (25) : 1989–1990. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.25.018.
- [21] BROWN J R, BHARUCHA T, BREUER J. Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases [J]. *J Infect*, 2018, 76 (3) : 225–240. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.12.014.
- [22] YAO M, ZHOU J L, ZHU Y C, et al. Detection of *Listeria monocytogenes* in CSF from three patients with meningoencephalitis by next-generation sequencing [J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12 (4) : 446–451. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.4.446.
- [23] 王晓娟, 关鸿志, 魏珂, 等. 中枢神经系统李斯特菌感染患者的临床和脑脊液二代测序结果分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (6) : 451–455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.06.009.
- [24] LAN Z W, XIAO M J, GUAN Y L, et al. Detection of *Listeria monocytogenes* in a patient with meningoencephalitis using next-generation sequencing: a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1) : 721. DOI: 10.1186/s12879-020-05447-z.
- [25] 蔡志强, 杨菊艳, 蒋小燕. 单核细胞增生李斯特菌感染的临床特征 [J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19 (10) : 900–903. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205894.
- [26] 范张玲, 甘沛, 谢静, 等. 成人中枢神经系统李斯特菌感染患者的临床特征 [J]. *基础医学与临床*, 2019, 39 (7) : 1036–1039. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2019.07.021.
- [27] PAGLIANO P, ARSLAN F, ASCIONE T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia [J]. *Infez Med*, 2017, 25 (3) : 210–216.
- [28] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则 (2015年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 60–61.
- [29] 何礼贤, 肖永红, 陆权. 国家抗微生物治疗指南 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [30] CHARLIER C, GOFFINET F, AZRIA E, et al. Inadequate management of pregnancy-associated listeriosis: lessons from four case reports [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 (3) : 246–249. DOI: 10.1111/1469-0691.12281.
- [31] VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (Suppl 3) : S37–62.
- [32] THØNNINGS 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. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.06.006.
- [33] ZHU G X, JIA S J. Reasonable drug analysis of *Listeria monocytogenes* meningitis related to mantle cell lymphoma [J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12 (5) : 744–747. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.04.010.
- [34] BARTLETT J G, AUWAERTER P G, PHAM P A. ABX指南: 感染性疾病的诊断与治疗 [M]. 马小军, 徐英春, 刘正印, 译. 北京: 科学技术文献出版社, 2012.

(收稿日期: 2022-06-05; 修回日期: 2022-08-18)

(本文编辑: 张浩)