

以蛛网膜下腔出血为首发而血培养阴性的感染性 心内膜炎 1 例报道并文献回顾

袁 远, 沈 明, 高旭光[△]

(北京大学人民医院神经内科, 北京 100044)

[摘 要] 患者, 男性, 43 岁, 3 个月前出现发作性头痛, 为左侧枕部尖锐、针刺样疼痛, 可自行缓解, 伴言语不清, 右侧上肢麻木。头颅 CT 示左侧颞叶出血合并左侧蛛网膜下腔少量出血, 头颅数字减影血管造影示左侧颈内动脉虹吸部动脉瘤可能性大。1 个月前患者出现间断发热, 体温最高 39 °C, 20 天前再次出现头痛, 疼痛部位、性质、持续时间、缓解方式均较前相似。内科系统查体: 心尖区可闻及收缩期 2/6 级吹风样杂音。神经系统查体: 右侧 Babinski 症 (+)。住院第 4 天超声心动图发现二尖瓣前叶赘生物, 考虑感染性心内膜炎菌栓脱落导致脑栓塞, 立即给予万古霉素治疗。住院期间 3 次血培养均阴性, 采血标本送至中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 行间接免疫荧光法 IgG 抗体检测, 结果提示汉赛巴尔通体 IgG 抗体阳性, 因此, 临床诊断考虑汉赛巴尔通体感染所致感染性心内膜炎并发蛛网膜下腔出血和脑栓塞。巴尔通体是一种需要复杂营养的细胞内革兰氏阴性杆菌, 1993 年首次作为导致心内膜炎的原因被记载, 此后作为血培养阴性感染性心内膜炎的一个重要病原体日益得到公认。对于明确的巴尔通体心内膜炎, 美国传染病协会指南建议 2 周的庆大霉素联合 6 周的强力霉素治疗, 以获得更高的治愈率。

[关键词] 蛛网膜下腔出血; 心内膜炎; 巴尔通体感染

[中图分类号] R743.35 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2017)06-1081-06

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2017.06.026

Presented with subarachnoid hemorrhage and then blood culture negative infective endocarditis: a case report and literature review

YUAN Yuan, SHEN Ming, GAO Xu-guang[△]

(Department of Neurology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

SUMMARY The patient, a 43-year-old man, had paroxysmal headache three months ago, and he had complained the left occipital sharp pain, which could be alleviated by itself, with alalia and the right side of the upper limb numbness. Head computed tomography (CT) revealed a left temporal lobe intraparenchymal hemorrhage with the left side of the subarachnoid hemorrhage in small quantities. Digital subtraction angiography (DSA) revealed a suspicious aneurysm on the left internal carotid artery siphon. He had intermittent fever 1 month ago, with maximum body temperature 39 °C. He suffered headache again 20 days ago, with pain nature, duration and the way of easing up similar to the earlier onset. General examination demonstrated 2/6 grade blowing systolic murmurs at apex area. Neurological examination revealed that Babinski's sign was positive on the right side. Echocardiographic found an anterior mitral valve vegetation on the 4th day in hospital. So his clinical diagnosis was infective endocarditis with cerebral embolism. He received vancomycin treatment immediately. His three blood cultures remained negative in hospital. His blood specimens were sent to Chinese Center for Disease Control and Prevention, indirect immunofluorescence method (IFA) IgG antibody detection revealed that the *Bartonella henselae* IgG antibody was positive. Therefore the clinical diagnosis was *Bartonella* endocarditis complicated with subarachnoid hemorrhage and cerebral embolism. *Bartonella*, an intracellular fastidious, gram-negative bacilli, was first documented as a cause of endocarditis in 1993 and since then has been increasingly recognized as an important etiology of infective culture-negative endocarditis. In cases of documented *Bartonella* endocarditis, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines recommended 2 weeks of gentamicin plus 6 weeks of doxycycline treatment, to achieve a higher cure rate.

KEY WORDS Subarachnoid hemorrhage; Endocarditis; *Bartonella* infections

感染性心内膜炎是微生物感染引起的心内膜炎症, 心脏瓣膜赘生物形成是其特异性表现。瓣膜赘

生物脱落可引起重要器官栓塞或感染漫延, 甚至危及生命, 死亡率较高。本文报道北京大学人民医院

[△] Corresponding author's e-mail, gxx56@tom.com

网络出版时间:2017-11-6 9:31:30 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20171106.0931.012.html>

收治的 1 例以蛛网膜下腔出血为首发而血培养阴性的感染性心内膜炎病例,并进行文献回顾。

1 病例报道

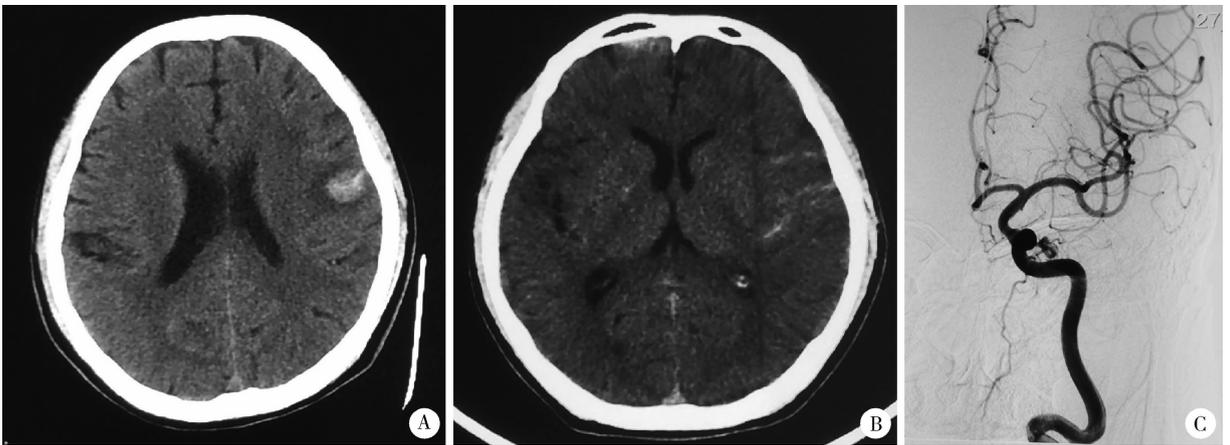
患者,男性,43 岁,3 个月前无明显诱因出现发作性头痛,为左侧枕部尖锐、针刺样疼痛,伴言语不清,右侧上肢麻木,发作时无恶心、呕吐,无眩晕,无视物模糊、视物成双等不适,可自行缓解。就诊于当地医院,头颅 CT 示左侧颞叶出血合并左侧蛛网膜下腔少量出血(图 1A、B),头颅数字减影血管造影示左侧颈内动脉虹吸部动脉瘤可能性大(图 1C)。住院给予控制血压,抑制血管痉挛等治疗 2 周,上述症状好转后出院。1 个月前患者出现间断发热,体温最高 39℃,多在下午 4:00~6:00,无鼻塞、流涕,无咳嗽、咳痰等不适,予布洛芬口服后体温可下降至正常,但发热反复出现。20 d 前患者再次出现头痛,疼痛部位、性质、持续时间、缓解方式均较前相似,发病 3 个月体重下降 5 kg。患者为职业工人,既往身体健康。个人史:吸烟 20 年,20 支/天,已戒烟 3 个月;饮酒 20 年,相当于酒精 130 g/d;否认饲养猫、狗、禽类宠物。

神经系统查体:意识清楚、言语流利;双侧眼球位置居中,双侧瞳孔直径 3 mm,直接、间接对光反射灵敏,双眼球各方向运动充分,未见复视及眼震;双侧鼻唇沟对称等深,悬雍垂居中,双侧软腭上抬有力,咽反射存在,伸舌居中;四肢肌张力正常,肌力 5 级,双侧腱反射对称引出,双侧 Hoffmann 征(-),右

侧 Babinski 症(+),左侧 Babinski 症(-);双侧指鼻及跟膝胫试验稳准;感觉检查未见异常,颈无抵抗,克氏症(-)。内科系统查体:心尖区可闻及收缩期 2/6 级吹风样杂音,眼底未见 Roth 斑,亦无皮肤甲床出血,无 Osler 结节和 Janeway 损害,全身浅表淋巴结未及肿大,余内科系统未见阳性体征。

实验室检查:入院时全血白细胞 $7.50 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞百分比 23.1%、单核细胞百分比 7.5%、中性细胞百分比 68.9%、红细胞 $3.04 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 93 g/L、血小板计数 $198 \times 10^9/L$;尿潜血阳性,(尿流式)红细胞 $19/\mu L$;C 反应蛋白 72.30 mg/L(参考范围 ≤ 8.00 mg/L),红细胞沉降率 112 mm/h(参考范围 0~15 mm/h),抗链球菌溶血素 O 68.8 IU/mL(参考值 0~116 IU/mL),类风湿因子 61.7 IU/mL(参考值 0~20 IU/mL)。

入院前 2 d 行腰椎穿刺脑脊液检查,甘露醇脱水后 2 h 脑脊液压力 170 mmH₂O(1 mmH₂O = 9.8 Pa);脑脊液常规检查:外观清透,潘氏试验阴性,总细胞 $60/\mu L$ 、白细胞 $50/\mu L$ 、单个核细胞 60%、多个核细胞 40%;脑脊液生化检查:微量蛋白 0.64 g/L,葡萄糖 2.11 mmol/L,氯 121.2 mmol/L;普通细菌涂片及染色(霉菌)未见细菌、真菌及菌丝,病毒检测未见异常。脑脊液检查提示白细胞数增高、蛋白质升高、糖降低,未找到病原体,考虑脑炎可能性大,入院后予美平每 8 小时 0.5 g 抗感染治疗,甘露醇每 12 小时 250 mL 脱水降颅压治疗 2 d,患者头痛较前好转,仍间断发热。



A, axial noncontrast head computed tomography (CT) before admission with a left temporal lobe intraparenchymal hemorrhage; B, the subarachnoid hemorrhage in small quantities on the left side; C, digital subtraction angiography confirms a suspicious left internal carotid artery siphon aneurysm.

图 1 住院前头颅 CT 和数字减影血管造影成像

Figure 1 Head CT and digital subtraction angiography before hospitalization

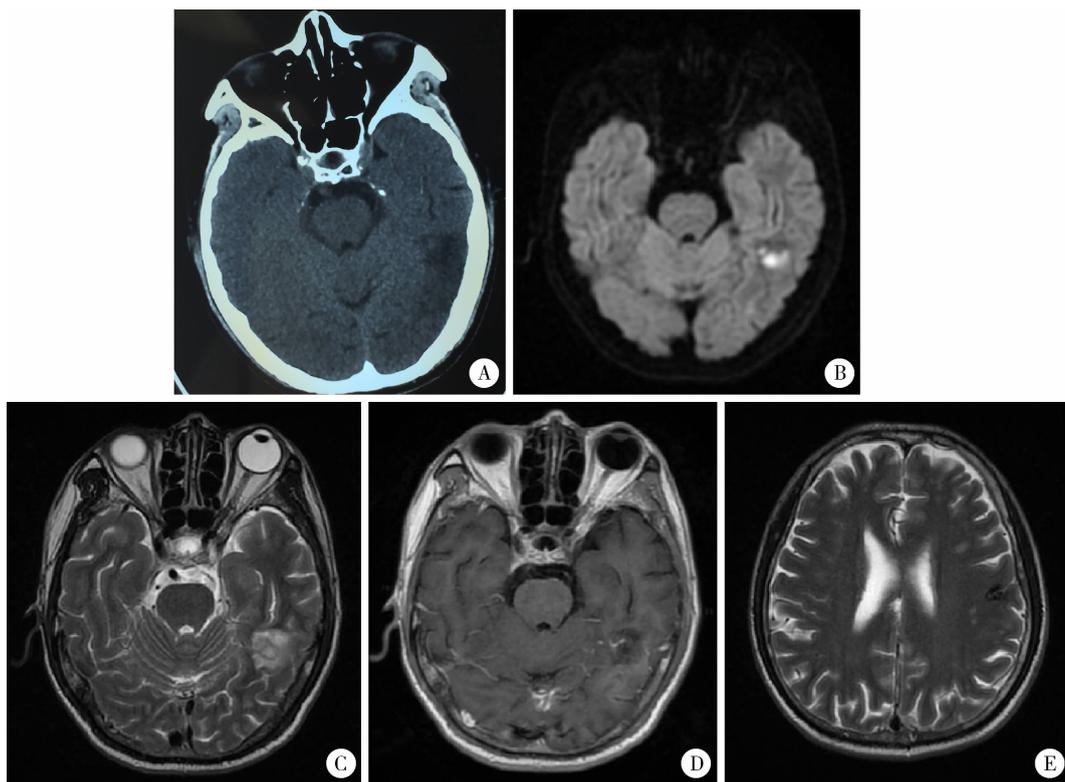
辅助检查:住院头颅 CT 示左侧颞叶梗塞灶,左侧顶叶沿脑沟回分布线样高密度影,少许蛛网膜下

腔出血可能(图 2A)。住院第 2 天头颅 MRI 示左侧颞叶异常信号灶,考虑脑炎或脑梗塞(急性亚急性

期)可能;左侧颞叶异常信号,考虑含铁血黄素沉积可能(图 2B~E)。脑电图广泛轻度异常,胸片提示双肺纹理增重,腹部彩超报告肝、胆、胰、脾、双肾均未见明显异常。

住院第 4 天超声心动图发现二尖瓣前叶赘生物,约 $1.3\text{ cm} \times 0.6\text{ cm}$ (图 3A),考虑感染性心

内膜炎菌栓脱落导致脑栓塞,立即给予万古霉素每 6 小时 500 mg 静脉滴注治疗。万古霉素治疗 14 d 后超声心动图提示二尖瓣叶赘生物变小,约 $0.75\text{ cm} \times 0.6\text{ cm}$ (图 3B)。5 周后超声心动图发现二尖瓣前叶穿孔,二尖瓣中重度反流(图 3C)。



A, axial noncontrast head computed tomography (CT) on admission with an infarction on the left side of the temporal lobe; B, axial head MRI shows a lamellar bright signal in the left temporal lobe on a diffusion-weighted MRI, indicating a recent infarction; C, T2-weighted MRI of the brain shows bright signal in the same area; D, T1-weighted MRI shows gyri enhancing lesions; E, a low signal is seen in the left temporal lobe on T2-weighted MRI, considered containing hemosiderin deposit possible.

图 2 住院时头颅磁共振成像

Figure 2 Head magnetic resonance imaging during hospitalization



A, the view of the heart shows mitral valve demonstrating a small mobile vegetations ($1.3\text{ cm} \times 0.6\text{ cm}$) on anterior leaflets of the mitral valve; B, the mitral vegetations becomes small ($0.75\text{ cm} \times 0.6\text{ cm}$) after vancomycin treatment for 14 days; C, echocardiography shows that anterior mitral valve perforation is about 0.5 cm after 5 weeks.

图 3 超声心动图

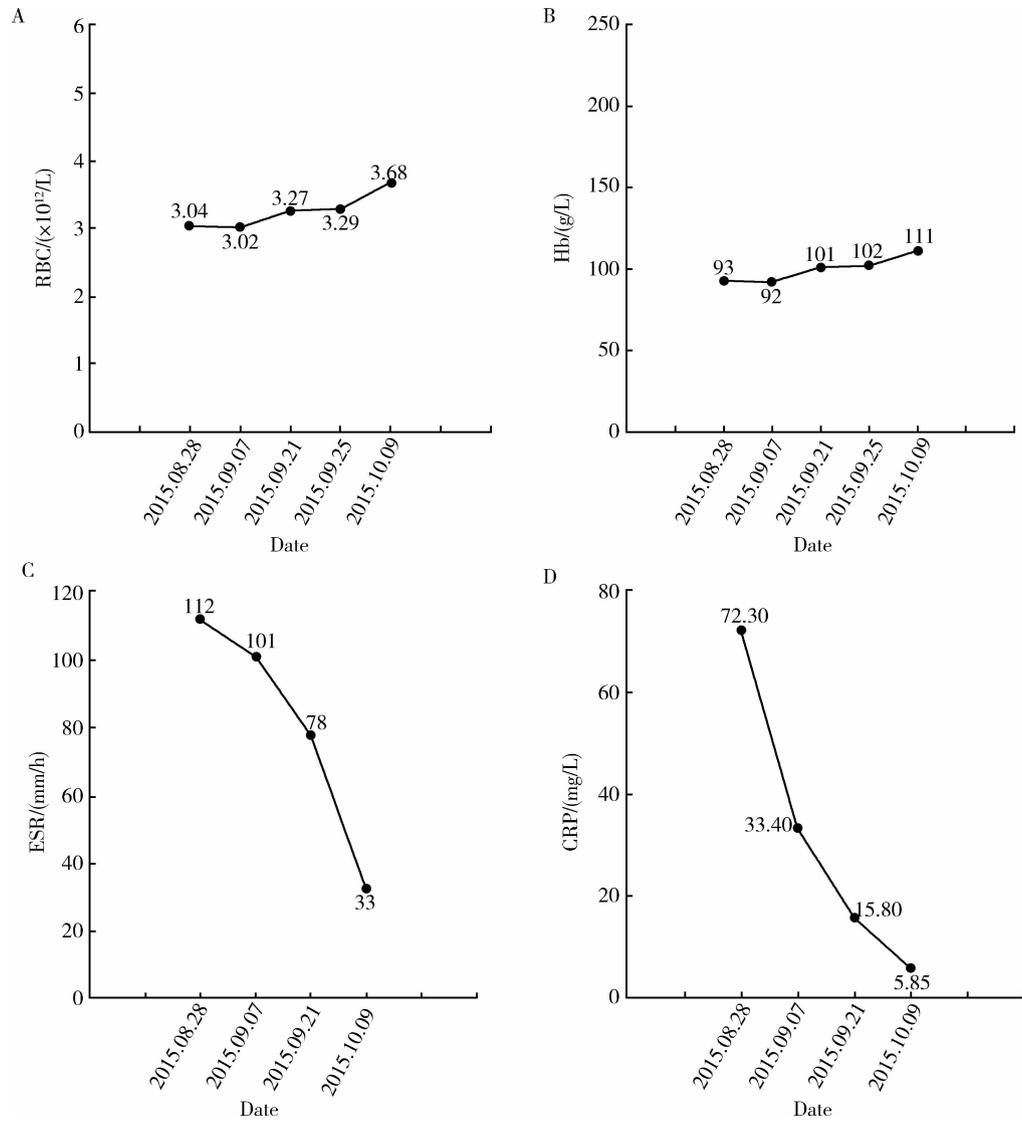
Figure 3 Echocardiography

住院期间间断发热 3 次,间隔 8~9 d,每次均于下午 4:00~6:00 左右发热,分别为 $39.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $38.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、

$37.9\text{ }^{\circ}\text{C}$,出院前 1 周末再发热。应用抗生素前采血培养 1 次,给予抗生素治疗后分别采血培养 2 次,经过 5

d 培养,经鉴定均未生长细菌和厌氧菌。住院期间积极查找病因:结核菌抗体试验阳性,呼吸道合胞病毒抗体检测流感病毒 B 阳性,副流感病毒可疑阳性,柯萨奇病毒 A 阳性,埃可病毒阳性,肺炎支原体及衣原体抗体测定、嗜肺军团菌血清学分型(1~15)均未见异常,不支持感染性心内膜炎病原学诊断。再次采血标本送至中国疾病预防控制中心传染病预防控制所,间接免疫荧光法 IgG 抗体检测发现汉赛巴尔通体 (*Bar-*

tonella henselae) IgG 抗体阳性,五日热巴尔通体 (*Bar-tonella quintana*) IgG 抗体阴性,经过 22 d 血培养仍阴性,荧光定量 PCR 检测阴性。因此,诊断为汉赛巴尔通体感染所致感染性心内膜炎并发蛛网膜下腔出血和脑栓塞,经万古霉素抗感染、营养神经、补铁治疗,患者的贫血指标和炎症指标逐渐得到改善,尿红细胞逐渐减少(图 4)。建议患者继续接受抗巴尔通体感染治疗,由于患者失访,治疗后未复查巴尔通体抗体滴度。



A, red blood cell (RBC) increases with time; B, hemoglobin (Hb) increases with time; C, erythrocyte sedimentation rate (ESR) decreases with time; D, C reactive protein (CRP) changes decreasingly over time.

图 4 住院期间血液指标变化

Figure 4 Blood index changes during hospitalization

2 讨论

脑栓塞合并出血性梗死发生率约 30%,心源性脑栓塞占 60%~75%,其中感染性心内膜炎是不容忽视的原因之一,而且继发于血栓栓塞的卒中是最

常见的神经系统表现。
 Sonnevile 等^[1]报道,感染性心内膜炎的神经系统并发症脑出血约占 12%~30%,动脉瘤是其具有潜在破坏性的并发症,但在 2%~4% 的感染性心内膜炎患者,由于无症状而未能得到诊断。感染性心内膜炎并发脑出血的机制主要为细菌性动脉瘤的破

裂,心瓣膜表面附着有细菌性赘生物,易脱落,随血液向身体各处播散产生脓肿栓塞,如栓塞发生在脑部动脉,细菌栓子堵塞血管腔,微生物增殖,炎症反应破坏管壁,造成血管壁扩张,甚至管壁坏死,破裂出血,引起颅内出血。Chukwudelunzu 等^[2]在 489 例感染性心内膜炎患者中发现 8 例合并蛛网膜下腔出血,其中有 6 例存在局灶性神经系统症状、严重头痛和感觉障碍。单纯蛛网膜下腔出血的出血部位多在基底池,而感染性心内膜炎合并蛛网膜下腔出血多为大脑表面细小动脉。感染性心内膜炎合并蛛网膜下腔出血的患者中,57% 源于细菌性动脉瘤破裂出血。伴有急性炎症反应的坏死性全层动脉炎是细菌性动脉瘤的病理学特征,Chukwudelunzu 等^[2]研究证实细菌性动脉瘤基底及周围 1 cm 处均可见炎症反应。

脑出血可以作为感染性心内膜炎的首发症状,该类患者以并发症形式发病,临床症状不典型,明确诊断难度较大。对于没有感染性心内膜炎典型表现的就诊患者,比如不明原因的脑出血及伴有突发意识障碍或神经功能缺失的发热患者均应高度怀疑感染性心内膜炎^[3],并进行相关检查。有文献报道经胸超声心动图和经食管超声心动图诊断感染性心内膜炎的敏感性分别为 40% ~ 60% 和 90% ~ 100%^[4]。

感染性心内膜炎是指因细菌、真菌或其他微生物(如病毒、立克次体、衣原体、螺旋体等)直接感染导致的心瓣膜或心室壁内膜炎症,18% ~ 20% 的感染性心内膜炎发生于心脏正常者。在重复血培养结果阴性情况下,需要考虑非感染性心内膜炎,非感染性心内膜炎与自身免疫性疾病有关(如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮),也可能与血液高凝状态有关(如恶性肿瘤),后者被称为消耗性心内膜炎^[5]。虽然本例患者类风湿因子增高,但既往无类风湿临床表现,且头颅数字减影血管造影显示可疑动脉瘤形成,而动脉瘤不会在非感染性心内膜炎出现。根据感染性心内膜炎 Duke 诊断标准,该患者存在间歇性发热、蛛网膜下腔出血和脑栓塞以及二尖瓣赘生物,虽 3 次血培养阴性,仍符合可能的感染性心内膜炎诊断。

血培养阴性的感染性病因,包括真菌及需要复杂培养的细胞内微生物,如变异型链球菌、HACEK 细菌群(包括嗜血杆菌属、放线杆菌属、心杆菌属、艾肯菌属和金氏杆菌属 5 种革兰氏阴性杆菌)、伯纳特氏立克次氏体、巴尔通体和惠普尔养障体^[5]。人畜共患的微生物,特别是伯纳特氏立克次氏体和巴尔通体,可导致 50% 的血培养阴性的感染性心内膜炎^[6]。

迄今为止已报告巴尔通体属中有 7 种可导致心内膜炎,五日热巴尔通体及汉赛巴尔通体占多数。五日热巴尔通体是战壕热的原因,宿主是人和体虱;汉赛巴尔通体是猫抓病的病原体,宿主是猫和猫跳蚤。

巴尔通体感染性心内膜炎血培养阳性率只有 25% ~ 29%。巴尔通体潜伏期为 21 ~ 45 d,因此血培养需要 1 ~ 2 周,瓣膜活检组织培养有更好的识别可能性,但阳性率也只有 40%^[5]。所以诊断通常依靠典型的巴尔通体血清学检测,检测巴尔通体最广泛的方法是血清学间接免疫荧光试验和酶联免疫吸附试验,本例患者即为通过血清学间接免疫荧光测定发现汉赛巴尔通体 IgG 抗体阳性。

巴尔通体是一种需要复杂营养的细胞内革兰氏阴性杆菌,1993 年首次作为心内膜炎的致病原因被记载,此后作为血培养阴性感染性心内膜炎的一个重要病因日益得到公认。在较大样本量的一项巴尔通体心内膜炎研究中,101 例患者平均年龄 50 岁,85% 为男性^[5],研究结果表明,五日热巴尔通体的风险因素包括酗酒、无家可归和接触体虱,而汉赛巴尔通体风险因素包括接触猫、猫身上的跳蚤和既往心脏瓣膜病。

赘生物见于 90% 的巴尔通体感染性心内膜炎,并多侵犯主动脉瓣。40% 的感染性心内膜炎患者出现系统性栓塞,其中包括脑栓塞。在感染性心内膜炎患者中,感染性颅内动脉瘤发生率为 2% ~ 4%,其中 25% 为多发颅内动脉瘤。但在未排除采血之前使用抗生素治疗的外周血培养阴性的感染性心内膜炎患者中,13% 会出现感染性颅内动脉瘤。感染性颅内动脉瘤一旦破裂,导致的死亡率高达 80%^[5],这些动脉瘤通常发生在大脑中动脉分叉处的远端分支,也见于大脑后动脉。神经系统后遗症约发生在 30% 的心内膜炎患者^[5]。

以蛛网膜下腔出血和脑栓塞为临床特征的感染性心内膜炎报道较少,及时、适当地抗感染治疗可以预防出血性脑血管并发症的发生。美国传染病协会推荐使用氨苄西林联合庆大霉素抗感染治疗,对青霉素过敏的患者采用万古霉素、庆大霉素和环丙沙星治疗血培养阴性的感染性心内膜炎^[7]。

巴尔通体感染性心内膜炎的相关文献较少,只有少数病例报告,因此其最佳治疗方案尚不明确,但这些观察性研究已经表明,治疗方案应包括至少 2 周的一种氨基糖苷类抗生素(如庆大霉素),以提高治愈率,获得更好的预后,且与其他方案相比可减少复发的风险。氨基糖苷类抗生素是杀菌剂,在任何

心内膜炎治疗方案中都是必不可少的。除 2 周氨基糖苷类抗生素抗感染治疗外,对于疑似巴尔通体心内膜炎患者还应给予 6 周的头孢曲松钠治疗,因为其抗菌谱包括许多其他病原体(如链球菌和葡萄球菌),在可能的情况下考虑增加强力霉素治疗。对于明确的巴尔通体心内膜炎,美国传染病协会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)指南建议 6 周的强力霉素联合 2 周的庆大霉素治疗^[7]。

早期外科手术仍然是减少感染性心内膜炎高危患者住院病死率的有效措施^[8]。结合 2015 年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)关于感染性心内膜炎诊断、治疗和并发症的管理指南^[9],左心自体瓣膜心内膜炎的早期手术指征包括:(1)存在瓣膜功能不全,出现心力衰竭症状或体征的患者(I 级 B 证据);(2)真菌性或高度耐药微生物导致的心内膜炎(例如万古霉素耐药肠球菌、多种药物耐药革兰氏阴性杆菌)(I 级 B 证据);(3)合并传导阻滞、瓣周环形或主动脉脓肿,或破坏性的穿透性损伤(I 级 B 证据);(4)在开始适当抗感染治疗之前存在持续感染证据(持续菌血症或发热持续大于 5~7 d,且存在其他部位感染)(I 级 B 证据);(5)尽管经过适当的抗感染治疗,仍出现反复栓塞,赘生物持续存在或增大(II a 级 B 证据);(6)严重的瓣膜反流和活动的赘生物 > 10 mm(II a 级 B 证据);(7)二尖瓣前叶赘生物 > 10 mm,且伴有其他相关手术适应征(II b 级 C 证据)。

目前比较公认的手术时机为感染完全控制,血培养阴性后 2 周。对并发慢性心力衰竭的感染性心内膜炎患者,虽经内科治疗心功能处于较为稳定的状态,但由于其引起的血流动力学障碍及瓣膜损害仍将继续存在和进一步加重,应在积极抗感染后尽早手术^[10-11],以清除感染灶^[12]。

本例患者 3 个月后电话随访时已于心脏专科医院住院并接受心脏手术治疗,一般情况良好,未再出现病情反复。

参考文献

[1] Sonnevile R, Mourvillier B, Bouadma L, et al. Management of

- neurological complications of infective endocarditis in ICU patients [J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1): 10.
- [2] Chukwudelunzu FE, Brown RD Jr, Wijidicks EF, et al. Subarachnoid haemorrhage associated with infectious endocarditis: case report and literature review [J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9(4): 423-427.
- [3] Chen ZW, Fang LZ, Huang LX, et al. Cerebral hemorrhage, splenic and renal embolisms due to infective endocarditis [J]. *Intern Med*, 2009, 48(14): 1247-1250.
- [4] 郑宏健, 卢新政. 2009 欧洲感染性心内膜炎防治指南的解读 [J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(4): 512-515.
- [5] Lockrow J, Longstreth W, Davis AP, et al. Intracranial aneurysms from presumed infective endocarditis: the dilemma of persistently negative cultures [J]. *Neurohospitalist*, 2016, 6(2): 80-86.
- [6] Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(2): 131-140.
- [7] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Circulation*, 2005, 111(23): e394-434.
- [8] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the international collaboration on endocarditis-prospective cohort study [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(5): 463-473.
- [9] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 132(15): 1435-1486.
- [10] 孙筱璐, 王国干. 金黄色葡萄球菌致左侧自体瓣膜感染性心内膜炎合并广泛前壁高侧壁急性心肌梗死 [J]. *中国医刊*, 2013, 48(4): 109-110.
- [11] 刘成硅, 董念国, 孙宗全, 等. 120 例感染性心内膜炎的外科治疗 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2012, 19(3): 323-325.
- [12] 李海洋. 感染性心内膜炎合并二尖瓣关闭不全的临床研究 [J]. *中国医刊*, 2013, 48(8): 33-34.

(2016-02-14 收稿)

(本文编辑:赵 波)