

中枢神经系统单核细胞增生李斯特菌感染 诊治中国专家共识

中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组 中国医师协会神经内科
医师分会神经感染性疾病学组

通信作者:王佳伟,首都医科大学附属北京同仁医院神经内科,北京 100730, Email:
wangjwcq@163.com; 张家堂,解放军总医院第一医学中心神经内科医学部,北京
100853, Email: zjt1128@aliyun.com; 赵钢,西北大学医学院,西安 710069, Email:
zhaogang@nah.edu.cn

【摘要】 中枢神经系统单核细胞增生李斯特菌感染是一种严重的中枢神经系统感染性疾病,具有临床症状重、诊断难度大、治疗周期长、总体预后差等特点。为规范中枢神经系统单核细胞增生李斯特菌感染的诊断及治疗,中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组及中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病学组成立专家委员会,基于研究证据与专家经验,制订本共识,予以推荐。共识内容包括中枢神经系统单核细胞增生李斯特菌感染的临床表现、辅助检查、诊断及治疗。

【关键词】 中枢神经系统感染; 李斯特菌,单核细胞增生; 诊断; 治疗,临床研究性; 共识

Chinese expert consensus on the diagnosis and management of central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*

Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association, Neuroinfectious Diseases Group, Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Wang Jiawei, Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China, Email: wangjwcq@163.com; Zhang Jiatang, Department of Neurology, the First Medical Center, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China, Email: zjt1128@aliyun.com; Zhao Gang, Northwest University School of Medicine, Xi'an 710069, China, Email: zhaogang@nah.edu.cn

【Abstract】 Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes* is a severe infectious disease characterized by prominent clinical manifestations, diagnostic challenges, prolonged therapeutic requirements, and unfavorable prognosis. In order to standardize the diagnosis and treatment of central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*, the Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association and the Neuroinfectious Diseases Group, Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association developed this consensus based on systematic literature review and expert clinical experience. It consists of clinical manifestations, auxiliary examination, diagnosis, and treatment of central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*.

【Key words】 Central nervous system infections; *Listeria monocytogenes*; Diagnosis; Therapies, investigational; Consensus

Conflicts of interest: None declared

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250511-00274

收稿日期 2025-05-11 本文编辑 郑晴

引用本文:中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组,中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病学组. 中枢神经系统单核细胞增生李斯特菌感染诊治中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(10): 1029-1039. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250511-00274.



单核细胞增生李斯特菌(单增李斯特菌)是一类兼性厌氧、胞内寄生的革兰阳性短杆菌,可侵袭及中枢神经系统导致中枢神经系统单增李斯特菌感染。近年来,随着人口老龄化进程加快、冷藏食物进一步普及以及免疫抑制剂的广泛应用,单增李斯特菌感染的年发病率呈上升趋势^[1-3]。相比于其他细菌(肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌等)导致的中枢神经系统感染,中枢神经系统单增李斯特菌感染的临床表现缺乏特异性,具有临床症状重、诊断难度大、治疗周期长、总体预后差等特点^[4-6]。2016年,欧洲临床微生物和感染病学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)发布的《急性细菌性脑膜炎诊断和治疗指南》中对于中枢神经系统单增李斯特菌感染有所涉及,但尚无专门针对中枢神经系统单增李斯特菌感染的共识或指南供临床医生参考^[7]。为规范该病的诊治,中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组及中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病学组组织专家讨论,结合专家意见及国内外最新进展撰写了本共识,采用改良德尔菲法在临床表现、影像学表现、实验室检查、诊断与鉴别诊断、治疗、疗效评价等6个方面共达成14条推荐意见,供广大医护人员在中枢神经系统单增李斯特菌感染诊治的临床实践中参考。

病原学与流行病学

单增李斯特菌是导致人类李斯特菌感染的主要菌种,也是导致中枢神经系统感染的唯一李斯特菌菌种^[8]。单增李斯特菌具有极强的环境适应能力,在自然界中广泛存在,具有耐酸碱(pH=2.5~9.0)、耐低温的特点,在冷藏温度(4~10℃)下生长良好,在冷冻温度(-20℃)下仍可部分存活^[9]。经口摄入污染的食物是单增李斯特菌感染的主要途径。可疑单增李斯特菌污染食物包括未经高温消毒的牛奶及乳制品、未充分加热的冷藏食品、即食食品、冰淇淋、蔬菜、水果等^[10]。此外,放置于冷藏室的器皿,如易拉罐、啤酒瓶也是单增李斯特菌感染的可能媒介。单增李斯特菌共分为4个谱系(I~IV)及13种血清型。其中,血清型1/2b、4b(谱系I)及血清型1/2a(谱系II)导致95%以上的单增李斯特菌感染,血清型4b毒力最强^[11-12]。全世界范围内均有单增李斯特菌感染的暴发和散发性病例报道,夏秋季节相对高发,年发病率为0.9~4.7/百万

人,其中30.7%累及中枢神经系统,导致中枢神经系统单增李斯特菌感染^[13]。大多数中枢神经系统单增李斯特菌感染的患者至少存在一种易感因素,如高龄、肿瘤、器官移植、糖尿病、糖皮质激素或其他免疫抑制剂使用等^[14-15]。在美国及欧洲,单增李斯特菌是成人社区获得性细菌性脑膜炎第三或第四常见的致病菌,占全部致病菌的5%左右^[7, 16]。据我国部分省市疾病预防控制中心报道,近年来单增李斯特菌是导致细菌性脑膜(脑)炎的优势致病菌,占全部致病菌的11.81%^[17]。2022年中国细菌耐药监测网站报告在3 099份感染相关脑脊液标本中单增李斯特菌的检出率为0.6%。在伴有免疫抑制背景的细菌性脑膜炎患者中,单增李斯特菌占全部致病菌的比例可达到40%^[18]。

病理生理

摄入污染食物后,单增李斯特菌主要通过以下2种途径进入中枢神经系统。

第一种途径:单增李斯特菌引起胃肠感染,若宿主免疫功能低下可进一步导致菌血症,血液中的单增李斯特菌播散至中枢神经系统^[19]。

第二种途径:胃肠道及口腔黏膜中的单增李斯特菌还可通过迷走神经、三叉神经等脑神经以逆向轴突运输的方式直接进入中枢神经系统^[8, 20-22]。

进入中枢神经系统的单增李斯特菌可迅速复制导致炎症反应及组织破坏,脑膜炎、脑脓肿、菱脑炎、血管周围炎症及脑积水是常见的病理改变^[23]。

临床表现

中枢神经系统单增李斯特菌感染以中老年男性居多,往往伴有免疫抑制背景^[24]。急性或亚急性起病,进行性加重。主要表现如下。

一、前驱症状

1. 摄入可疑单增李斯特菌污染食物后约24 h可出现消化道感染症状,表现为发热、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等^[25]。

2. 出现消化道感染症状后约3~5 d可出现菌血症症状,表现为寒战、高热,心率和呼吸频次加快。严重者合并呼吸衰竭、低血压、定向力障碍、弥散性血管内凝血,提示可能发生脓毒症和脓毒性休克^[26-27]。

二、神经系统表现^[5, 7, 24, 28-33]

1. 颅内压增高表现:头痛、呕吐、视乳头水肿等。



2. 脑膜刺激征:颈项强直、Kernig 征和 Brudzinski 征。约 2/3 患者可出现脑膜刺激征阳性,儿童、老年人或昏迷患者可不明显。

3. 脑神经损害:复视、面部感觉异常、面瘫、头晕或眩晕、构音障碍、吞咽困难等。

4. 局灶神经功能缺损:病灶累及脑实质可出现局灶症状,如肢体无力、感觉异常、失语、共济失调、癫痫发作等。

5. 意识障碍和精神症状:表现为嗜睡、昏睡和不同程度的昏迷及欣快、躁狂和谵妄等。

6. 菱脑炎:单增李斯特菌菱脑炎,又称单增李斯特菌脑干脑炎,指单增李斯特菌感染引起延髓、脑桥、小脑等第四脑室周围组织的炎症性病变^[21]。中脑不属于菱脑,但由于结构相邻,广义上中脑受累也属于菱脑炎的一部分(个别研究称为中脑菱脑炎)^[34]。通过脑神经逆向轴突运输可能是单增李斯特菌感染引起菱脑炎的主要途径^[20-22]。单增李斯特菌菱脑炎更易累及无免疫抑制背景的中青年人。多呈双相病程,在早期发热、恶心、呕吐、头痛等症状数天后出现脑干、小脑受累症状及脑膜刺激征^[20, 35]。

推荐意见 1:出现下述 3 项中的 2 项:(1)摄入可疑单增李斯特菌污染食物,尤其是冷藏不洁食物;(2)消化道感染症状;(3)菌血症症状。继而出现中枢神经系统感染症状及体征,应考虑到中枢神经系统单增李斯特菌感染,在完善常规化验及检查基础上,对单增李斯特菌感染进行针对性化验及检查(共识度 99%)。

推荐意见 2:依次出现下述 3 项:(1)摄入可疑单增李斯特菌污染食物,尤其是冷藏不洁食物;(2)消化道感染症状;(3)菌血症症状。继而出现中枢神经系统感染症状及体征,尤其菱脑受累时,应怀疑中枢神经系统单增李斯特菌感染,在完善常规化验及检查基础上,对单增李斯特菌感染进行针对性化验及检查(共识度 99%)。

影像学表现

中枢神经系统单增李斯特菌感染可累及脑膜、脑实质、脑室及脑血管,并出现相应影像学表现(图 1)^[36-39]。MRI 平扫及增强扫描对于病灶的显影优于 CT 平扫及增强扫描,应尽早完成。对于出现局灶性神经功能缺损症状(不包括脑神经麻痹)、新发病性发作、意识障碍(格拉斯哥昏迷评分 < 10 分)、严重的免疫抑制状态等高危患者,应在腰

椎穿刺前行影像学检查评估脑疝风险^[7]。

1. 脑膜:CT 增强扫描及 MRI 增强扫描可见脑膜强化。

2. 脑实质:脑脓肿,多见于菱脑及灰白质交界区,CT 平扫可见边界清楚或不清楚的低密度灶,CT 增强扫描可见脓肿周边斑片状、不规则或规则的环形强化;MRI 平扫可见病灶呈 T₁WI 略低信号、T₂WI 中等或稍高信号,病灶内部弥散加权成像高信号,表现弥散系数降低,MRI 增强扫描可见脓肿周边斑片状、不规则或规则的环形强化。脓肿周边伴水肿,CT 平扫为低密度灶,MRI 平扫呈 T₁WI 低信号、T₂WI 高信号。此外,部分病灶可呈结节样强化。

3. 脑室:(1)脑室炎:CT 增强扫描及 MRI 增强扫描可见室管膜增厚和强化;(2)脑室脓肿:多位于沿重力方向的脑室下部,CT 平扫可见较脑脊液稍高密度灶,MRI 平扫可见较脑脊液 T₁WI 稍高信号、T₂WI 稍低信号,弥散加权成像高信号,表现弥散系数降低;(3)脑积水:CT 平扫及 MRI 平扫可见幕上、幕下脑室系统扩张,脑实质受压变薄。

4. 脑血管:继发血管炎症,出现脑梗死及脑出血相关影像学表现。

推荐意见 3:影像学发现菱脑受累,伴或不伴有脑膜强化、脑脓肿、脑积水等影像学表现时,应怀疑中枢神经系统单增李斯特菌感染,在完善常规化验及检查基础上,对单增李斯特菌感染进行针对性化验及检查(共识度 100%)。

实验室检查

一、血液学检查

1. 血常规及炎症标志物:外周血白细胞计数升高,分类计数以中性粒细胞为主。单核细胞增多(绝对值 > 1 × 10⁹/L, 百分比 > 8% ~ 10%)是单增李斯特菌感染后相对特征性表现,在约 1/3 的中枢神经系统单增李斯特菌感染患者中可出现,对疾病诊断具有提示价值^[28]。红细胞沉降率、白细胞介素-6、C 反应蛋白及降钙素原等炎症标志物可出现不同程度升高^[28]。若白细胞计数明显升高(> 12 × 10⁹/L)或降低(< 4 × 10⁹/L),C 反应蛋白及降钙素原升高达正常值 2 个标准差以上,则提示菌血症及脓毒症可能^[26]。

2. 血生化:约半数患者血生化提示低钠及低氯血症^[40]。



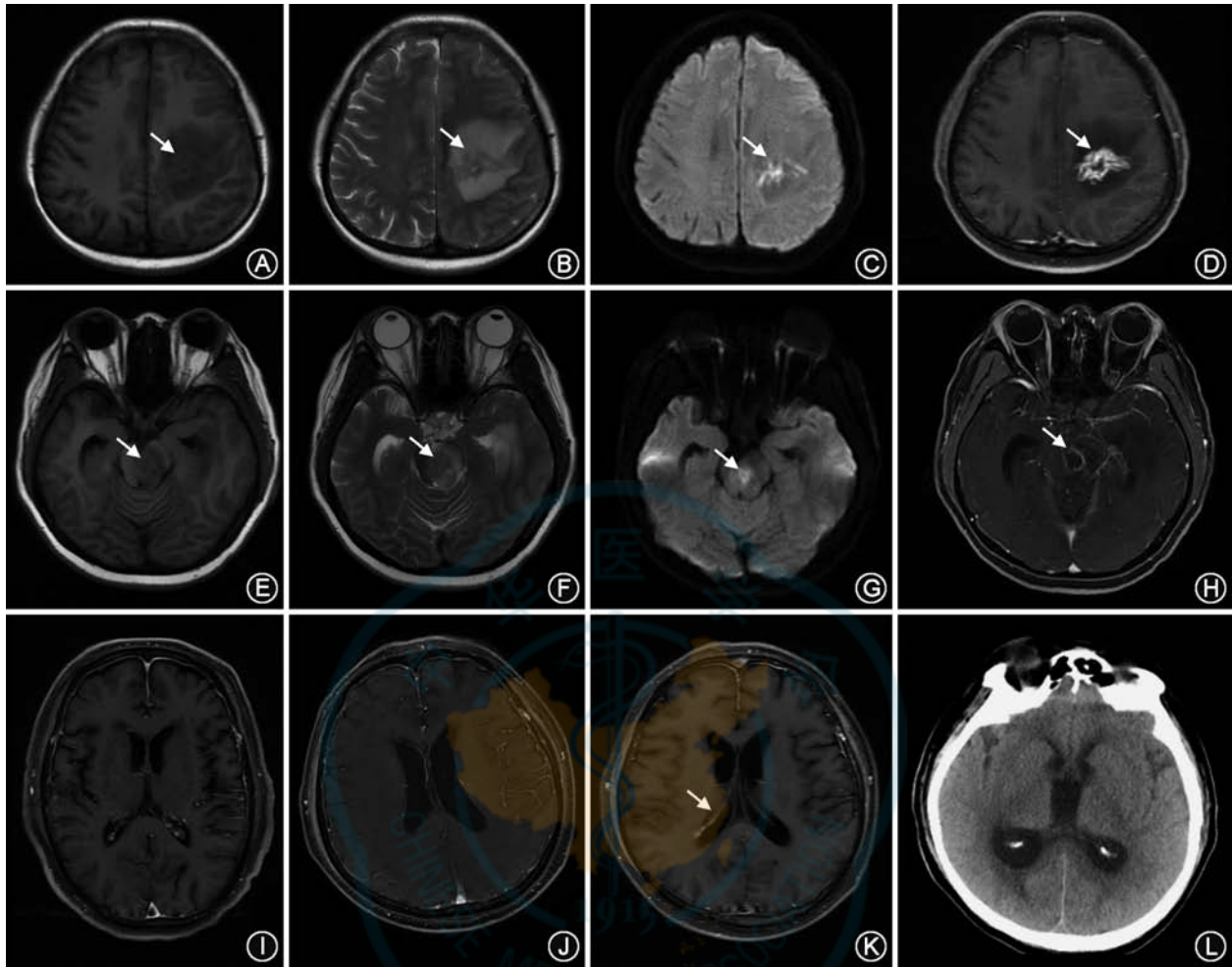


图 1 中枢神经系统单核细胞增生李斯特菌感染的影像学表现(由解放军总医院神经内科医学部提供)。A~D:可见病灶T₁WI低信号、T₂WI高信号、病灶内部弥散受限、病灶周边环形强化(箭头),提示脑脓肿;E~H:可见病灶T₁WI低信号、T₂WI高信号、病灶内部弥散受限、病灶周边环形强化(箭头),提示脑干脑炎;I、J:可见软脑膜弥漫性强化;K:可见室管膜强化(箭头);L:可见幕上脑室系统扩张,脑室周围可见间质性脑水肿

Figure 1 Neuroimaging features of central nervous system infection with *Listeria monocytogenes* (Provided by the Department of Neurology of the People's Liberation Army General Hospital)

3. 血培养:应在治疗开始前留取血培养。在以脑膜(脑)炎和(或)菱脑炎为主要表现形式的患者中,血培养阳性率为10%~75%;在以脑脓肿为主要表现形式的患者中,阳性率为80%~86%^[3, 21, 29, 31, 41]。抗菌药物治疗后阳性率明显降低,如需重复培养应选择抗菌药物处于谷浓度时留取标本。

二、脑脊液检查

1. 脑脊液压力与常规检查:外观呈无色透明、浑浊或典型脓性表现,压力常升高,多超过200~300 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa)。脑脊液白细胞计数升高,多为(500~2 000)×10⁶/L,最高可超过5 000×10⁶/L,但也可低于100×10⁶/L^[3, 15, 24, 29]。脑脊液生化提示蛋白升高、葡萄糖及氯化物降低。脑脊液葡萄糖与血清葡萄糖比值一般低于0.4(对于糖

代谢异常患者应与腰椎穿刺前6 h平均血糖比较)^[24, 28, 42-43]。

2. 脑脊液细胞学:疾病早期以中性粒细胞为主,百分比可超过95%,随后表现为中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及浆细胞并存的混杂细胞学反应,1~2周后随白细胞计数下降以淋巴细胞为主^[23, 44-46]。单次脑脊液细胞学结果仅能反映感染后的即刻情况,动态监测对于疾病诊断及疗效评价有更高价值。

3. 脑脊液涂片及培养:应在治疗开始前留取脑脊液涂片及培养。涂片结果回报速度快,当发现革兰阳性短杆菌时对疾病诊断具有提示价值。但是,涂片阳性率较低,特异性取决于基础设施及检验医师的经验,可能与肺炎链球菌、肠球菌等相混

淆^[41, 47]。脑脊液培养是确诊中枢神经系统单增李斯特菌感染的重要依据,但阳性率仅为 0~43%,且周期较长^[46, 48-50]。

三、分子诊断技术

1. 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR): 是一种靶向扩增病原体特定核酸序列的分子诊断技术^[51]。针对单增李斯特菌特定核酸序列 (如 *hly* 基因) 的 PCR 可用于检测血及脑脊液中的单增李斯特菌,较传统的检测手段有更高的阳性率^[52]。但是,国内尚缺少标准化试剂盒,未在临床实践中常规开展。

2. 宏基因组学第二代测序 (metagenomics next generation sequencing, mNGS): 是一种非靶向检测病原体核酸序列的高通量测序技术^[53-54]。mNGS 诊断阳性率高、结果回报速度快、抗菌药物使用对其影响小,有利于早期明确诊断^[46, 48-50]。对于中枢神经系统单增李斯特菌感染,血液 mNGS 发现单增李斯特菌检测序列数可低至 12 个,脑脊液 mNGS 可低至 8 个^[50, 55]。

推荐意见 4: 对于怀疑中枢神经系统单增李斯特菌感染的患者,应进行脑脊液细胞学检查,并动态监测脑脊液细胞学变化 (共识度 97%)。

推荐意见 5: 对于怀疑中枢神经系统单增李斯特菌感染的患者,应在治疗开始前留取血及脑脊液培养;治疗开始后若需重复培养,应在抗菌药物处于谷浓度时留取标本 (共识度 99%)。

推荐意见 6: 对于怀疑中枢神经系统单增李斯特菌感染的患者,应在治疗开始前行血及脑脊液 mNGS 检查,必要时可重复检查 (共识度 100%)。

诊断与鉴别诊断

一、诊断

1. 临床拟诊: 临床表现及实验室检查符合一般的细菌性脑膜 (脑) 炎特点,同时满足以下 2 个条件,且合理排他,可临床拟诊中枢神经系统单增李斯特菌感染: (1) 具备下方①和 (或)②; (2) 具备下方③和④。①摄入可疑单增李斯特菌污染食物,尤其是冷藏不洁食物,随后依次出现消化道感染症状、菌血症症状及中枢神经系统感染症状及体征;②出现菱脑受累的临床及影像学表现;③血液单核细胞增多,绝对值 $>1 \times 10^9/L$ 或百分比 $>8\% \sim 10\%$;④脑脊液细胞学早期以中性粒细胞为主,随后表现为混杂细胞学反应,发病 1~2 周后以淋巴细胞为主。

2. 病原学确诊: 临床表现及实验室检查符合一般的细菌性脑膜 (脑) 炎特点,满足以下一项或多项,未发现其他可疑致病病原体,可病原学确诊中枢神经系统单增李斯特菌感染: (1) 血培养发现单增李斯特菌; (2) 脑脊液培养发现单增李斯特菌; (3) 血液 mNGS 检测到单增李斯特菌; (4) 脑脊液 mNGS 检测到单增李斯特菌。

二、鉴别诊断

在缺乏病原学诊断依据的情况下,中枢神经系统单增李斯特菌感染需要与多种中枢神经系统感染性疾病及非感染性疾病相鉴别。

1. 结核性脑膜炎: 结核性脑膜炎是中枢神经系统单增李斯特菌感染主要且难以鉴别的疾病之一。该病起病隐匿,多呈慢性病程,亦可急性或亚急性起病。其临床表现为结核中毒症状、头痛、颈项强直、脑神经麻痹、局灶性神经功能缺损症状等^[56]。脑脊液压力通常升高,脑脊液白细胞计数中度升高,早期中性粒细胞占优势,1~2 周后淋巴细胞占优势,蛋白升高,葡萄糖及氯化物降低。影像学检查可见脑膜强化,脑实质粟粒状、结节状或环形强化。脑脊液抗酸染色、培养及 mNGS 有助于鉴别。

2. 其他细菌性脑膜 (脑) 炎: 细菌性脑膜 (脑) 炎起病急,经典三联征包括发热、颈项强直、意识障碍。脑脊液压力通常升高,脑脊液白细胞计数显著升高,中性粒细胞明显占优势,蛋白升高,葡萄糖及氯化物降低^[57-59]。肺炎链球菌及脑膜炎奈瑟菌是除单增李斯特菌外常见致病菌。脑脊液涂片革兰染色、培养及 mNGS 有助于鉴别。

3. 病毒性脑膜 (脑) 炎: 病毒性脑膜炎多急性起病,前期有呼吸道、消化道感染史,表现为头痛、发热、颈项强直,影像学检查多无异常,一般为良性自限性病程^[60]。病毒性脑炎亦急性起病,相比于病毒性脑膜炎还可出现癫痫、意识障碍及局灶性神经功能缺损症状。脑脊液压力正常或轻度升高,脑脊液白细胞计数轻度升高,中性粒细胞一过性升高后以淋巴细胞为主,蛋白正常或轻度升高,葡萄糖及氯化物一般正常。

4. 隐球菌性脑膜炎: 隐球菌性脑膜炎患者多具有免疫抑制背景,亚急性或慢性起病,表现为头痛、发热、颈项强直^[61]。脑脊液压力显著升高,脑脊液白细胞计数轻至中度升高,多呈淋巴细胞为主的混杂细胞学反应,蛋白轻度升高,葡萄糖及氯化物降低。脑脊液墨汁染色、荚膜抗原、真菌培养及 mNGS 有助于鉴别。



5. 中枢神经系统炎性脱髓鞘病:中枢神经系统炎性脱髓鞘病,如多发性硬化、视神经脊髓炎谱系疾病及髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病可累及脑干,出现与单增李斯特菌菱脑炎相近的一系列临床表现。脑脊液压力一般正常,脑脊液白细胞计数正常或轻度升高,蛋白正常或轻度升高,葡萄糖及氯化物正常。脑脊液和(或)血清水通道蛋白4-IgG、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性或出现寡克隆区带可诊断疾病。

6. 结缔组织疾病中枢神经系统受累:多种结缔组织疾病,如系统性红斑狼疮、白塞病等,可累及中枢神经系统导致脑膜(脑)炎及颅内占位性病变。多系统受累症状及血清结缔组织疾病抗体筛查可资鉴别。

7. 肿瘤和血液系统疾病中枢神经系统受累:肿瘤和血液系统疾病中枢神经系统受累可累及脑膜及脑实质,导致脑膜(脑)炎及颅内占位性病变。脑脊液细胞学或组织病理活组织检查发现肿瘤细胞可诊断疾病。

推荐意见 7:在缺乏病原学确诊依据的情况下,若患者具备中枢神经系统单增李斯特菌感染典型的临床表现、实验室检查及影像学特点,且合理排除他,即可临床拟诊中枢神经系统单增李斯特菌感染(共识度 99%)。

推荐意见 8:临床表现及实验室检查符合一般的细菌性脑膜(脑)炎特点,血/脑脊液培养发现单增李斯特菌和(或)血/脑脊液 mNGS 检测到单增李斯特菌,未发现其他可疑致病病原体,即可病原学确诊中枢神经系统单增李斯特菌感染(共识度 97%)。

推荐意见 9:对于怀疑中枢神经系统单增李斯特菌的患者,应常规行脑脊液革兰染色、抗酸染色、墨汁染色、荚膜抗原、细菌和真菌培养及细胞学等化验检查帮助鉴别诊断;对于诊断不清、多次病原学检查阴性的患者,还应注意除外中枢神经系统炎性脱髓鞘病、结缔组织疾病及肿瘤和血液系统疾病(共识度 100%)。

治 疗

一、抗菌药物治疗

正确地选择和使用抗菌药物是治疗中枢神经系统单增李斯特菌感染的关键。对于临床拟诊的中枢神经系统单增李斯特菌感染应给予可以覆盖

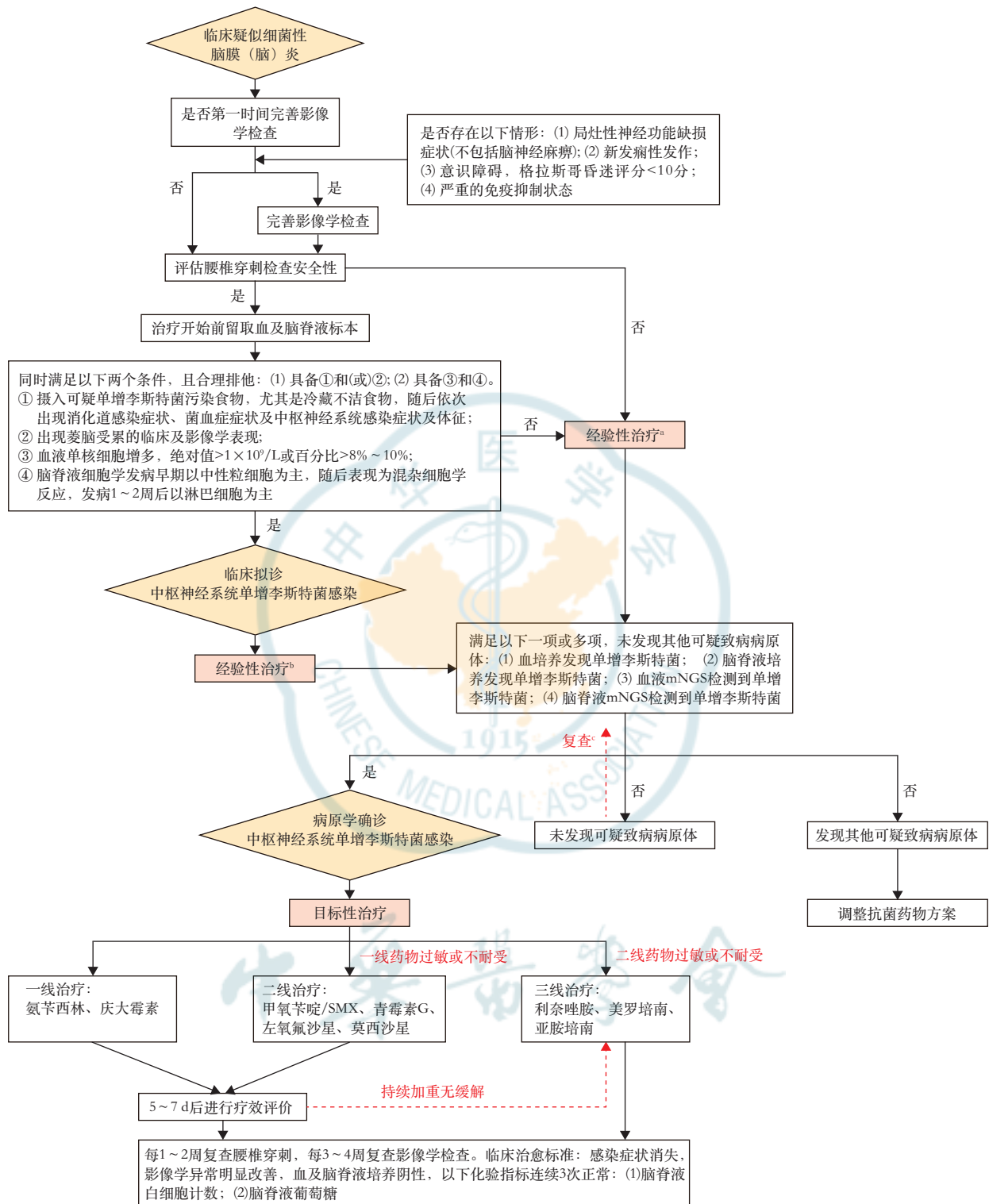
单增李斯特菌的经验性治疗,对于病原学确诊的中枢神经系统单增李斯特菌感染应给予目标性治疗。总体的抗菌药物应用遵循细菌性脑膜炎的“三三三原则”:联合 2~3 种对致病菌敏感的抗菌药物;使用的抗菌药物能够通过血-脑脊液屏障,脑脊液屏障透过率应为 20%~30%;治疗总疗程应维持 2~3 个月。中枢神经系统单增李斯特菌感染治疗疗程偏长,可达 3~5 个月^[62]。中枢神经系统单增李斯特菌诊治流程见图 2。

1. 经验性治疗:对于临床拟诊的中枢神经系统单增李斯特菌感染患者,尽早行经验性抗菌药物治疗^[5, 58, 63]。在兼顾革兰阴性菌及其他革兰阳性菌的同时,选择可以覆盖单增李斯特菌的抗菌药物(详见目标性治疗)^[7]。

2. 目标性治疗:对于病原学确诊的中枢神经系统单增李斯特菌感染患者,应按照以下原则尽早行目标性治疗。(1)强化期:选择 2~3 种抗生素,尽量静脉给药,疗程 1~2 个月。(2)维持期:选择 1~2 种抗生素,可以口服给药,疗程 2~3 个月。(3)抗生素选择原则:尽量选择一线药物;若一线药物过敏或不耐受,则选择二线药物;若二线药物过敏或不耐受,再选择三线药物(表 1)。(4)强化期推荐方案:方案 1:氨苄西林+庆大霉素+复方磺胺甲噁唑(甲氧苄啶/磺胺甲噁唑);方案 2:氨苄西林+庆大霉素+氟喹诺酮(①左氧氟沙星;②莫西沙星)。(5)维持期推荐方案:方案 1:氨苄西林和(或)甲氧苄啶/磺胺甲噁唑;方案 2:利奈唑胺和(或)氟喹诺酮(①左氧氟沙星;②莫西沙星)。

二、抗炎治疗

糖皮质激素作为抗菌药物治疗的辅助药物,具有抑制炎症反应、减轻脑水肿,降低颅内压等作用,可缓解多种中枢神经系统感染性疾病的临床症状。尽管在 2016 年 ESCMID 发布的《急性细菌性脑膜炎诊断和治疗指南》中不建议中枢神经系统单增李斯特菌感染患者使用糖皮质激素,但结合最新的临床证据,即接受糖皮质激素辅助治疗可显著降低患者的不良结局发生率,我们认为在抗菌药物治疗的同时应给予糖皮质激素辅助治疗^[7, 24]。为防止抗菌药物溶菌引起的炎症反应,糖皮质激素的给药时机应为抗菌药物开始使用后 4 h 内^[7]。可选择地塞米松(10~20 mg,每日 1 次)或甲泼尼龙(40~60 mg,每 12 小时 1 次),连续给药 7~10 d,后逐渐减停。需要注意的是,糖皮质激素可能影响患者体温,因而不利于病情变化的判断。



单增李斯特菌: 单核细胞增生李斯特菌; mNGS: 宏基因组学第二代测序; SMX: 磺胺甲噁唑。*同时覆盖革兰阳性菌及革兰阴性菌;
^b在兼顾革兰阴性菌及其他革兰阳性菌的同时, 选择可以覆盖单增李斯特菌的抗菌药物; *选取给予抗菌药物的谷浓度时间点留取血及脑脊液标本

图2 中枢神经系统单增李斯特菌感染诊治流程(此图为作者原创)

Figure 2 Diagnosis and management flow chart for central nervous system infection with *Listeria monocytogenes* (This picture is original by the authors of this article)

此外, 治疗的同时需要注意预防低钾血症、骨质疏松及消化道出血。

三、外科手术辅助治疗

1. 对于脑脓肿的治疗: 当幕上或幕下脓肿直径

表 1 中枢神经系统单核细胞增生李斯特菌感染目标性抗菌药物

Table 1 Specific antibiotic treatment for central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*

抗菌药物	血-脑脊液屏障透过率	剂量 ^a	不良反应
一线治疗药物			
氨苄西林	13%~14%	2 g, 每 4 小时 1 次, 静脉给药	过敏
庆大霉素	0~30%	80 mg, 每 8 小时 1 次, 静脉给药	肾毒性、耳毒性
二线治疗药物			
甲氧苄啶/SMX	甲氧苄啶 50%, SMZ 40%	甲氧苄啶 160 mg, SMZ 800 mg, 每 12 小时 1 次, 口服给药	胃肠道反应、高钾血症、无菌性脑膜炎
青霉素 G	5%~10%	400 万 U, 每 4 小时 1 次, 静脉给药	过敏
左氧氟沙星	30%~50%	500 mg, 每日 1 次, 静脉给药或口服给药	肌腱炎、癫痫发作
莫西沙星	>50%	400 mg, 每日 1 次, 静脉给药或口服给药	肌腱炎、癫痫发作
三线治疗药物			
利奈唑胺	60%~70%	600 mg, 每 12 小时 1 次, 静脉给药	可逆性骨髓抑制、周围神经损害
美罗培南	2%	2 g, 每 8 小时 1 次, 静脉给药	癫痫发作
亚胺培南	8.5%	1 g, 每 6 小时 1 次, 静脉给药	癫痫发作

注:^a肾功能正常成人患者推荐剂量;SMX:磺胺甲噁唑

较大、有明显占位效应甚至可能诱发脑疝、有破入脑室风险、经合理抗菌药物治疗无效时,需考虑行外科手术辅助治疗。

2. 对于脑积水的治疗:脑室外引流及腰大池引流可提高脑脊液循环速度,清除蛛网膜下腔中沉积的细菌碎片及蛋白,降低交通性脑积水的发生风险。当出现交通性脑积水时,可行脑室-腹腔分流术。

四、对症及支持治疗

1. 控制颅内压:可给予 20% 甘露醇 (125~250 ml, 每 6~8 小时 1 次)、呋塞米、人血白蛋白等药物脱水降颅压。

2. 癫痫:出现继发性癫痫的患者应给予正规抗癫痫治疗。

3. 其他:给予营养支持并维持水电解质平衡,加强护理,预防肺感染、褥疮等并发症。

推荐意见 10:对于临床拟诊的中枢神经系统单增李斯特菌感染患者,留取血及脑脊液标本后,无需等待病原学检查结果,应尽早开始经验性治疗(共识度 100%)。

推荐意见 11:对于病原学确诊的中枢神经系统单增李斯特菌感染患者,应尽早开始目标性治疗(共识度 99%)。

推荐意见 12:对于病原学确诊的中枢神经系统单增李斯特菌感染患者,在抗菌药物治疗的同时应给予糖皮质激素辅助治疗(共识度 86%)。

推荐意见 13:中枢神经系统单增李斯特菌感染抗菌药物的选择应在考虑药物敏感性的同时,必须兼顾其血-脑脊液屏障透过率(共识度 100%)。

疗效评价

经验性治疗 2~3 d 后及目标性治疗 5~7 d 后应进行疗效评价,评估患者对治疗的反应性。临床症状及体征改善,血液及脑脊液白细胞计数降低、脑脊液葡萄糖水平上升,提示治疗有效。之后,每 1~2 周复查腰椎穿刺,每 3~4 周复查影像学检查,直至临床治愈。临床治愈标准:感染症状消失,影像学异常明显改善,血及脑脊液培养阴性,脑脊液白细胞计数及葡萄糖连续 3 次正常。

推荐意见 14:经验性治疗 2~3 d 后及目标性治疗 5~7 d 后应进行疗效评价;此后每 1~2 周复查腰椎穿刺,每 3~4 周复查影像学检查,直至临床治愈(共识度 97%)。

执笔 单煜恒(武警部队特色医学中心神经内科)、张家堂(解放军总医院第一医学中心神经内科医学部)

参与讨论专家名单(按姓氏汉语拼音排序) 卜暉(河北医科大学第二医院神经内科)、蔡晓杰(北京医院神经内科)、陈丽霞(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科)、陈燕婷(南京鼓楼医院神经内科)、崔俐(吉林大学第一医院神经内科)、杜芳(空军军医大学西京医院神经内科)、范学文(宁夏医科大学总医院神经内科)、冯国栋(复旦大学附属中山医院神经内科)、符浩(云南省第一人民医院神经内科)、付莹(福建医科大学附属第一医院神经内科)、高枫(北京大学第一医院神经内科)、关鸿志(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、郭守刚(山东省立医院神经内科)、郭燕军(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、何俊瑛(河北医科大学第二医院神经内科)、洪植(四川大学华西医院神经内科)、黄天文(福建医科大学附属协和医院神经内科)、黄文(重庆大学附属中心医院神经内科)、李国忠(黑龙江省医院

神经内科)、李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院神经内科)、李琳(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、李玲[山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科]、李锐(陕西省人民医院神经内科)、李玮(河南省人民医院神经内科)、李媛媛(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、梁辉(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、林艾羽(福建医科大学附属第一医院神经内科)、刘畅(锦州医科大学附属第一医院神经内科)、刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、刘明(北京医院神经内科)、刘卫彬(中山大学附属第一医院神经内科)、刘峥(首都医科大学宣武医院神经内科)、彭福华(中山大学附属第三医院神经内科)、宋红松(北京大学第三医院神经内科)、唐黎黎(安徽医科大学第二附属医院神经内科)、唐洲平(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、王丙聚(延安大学咸阳医院神经内科)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、王洁(山西医科大学第一医院神经内科)、王婧(山西医科大学第一医院神经内科)、王静(青岛大学附属医院神经内科)、王满侠(兰州大学第二医院神经内科)、王振海(宁夏医科大学总医院神经内科)、吴伟(南昌大学第二附属医院神经内科)、武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)、徐平(遵义医科大学附属医院)、徐望舒(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、许勇峰(浙江大学医学院附属第二医院神经内科)、薛岚平(山西白求恩医院山西医学科学院神经内科)、杨丽(天津医科大学总医院神经内科)、殷梅(昆明医科大学第二附属医院神经内科)、俞英欣(解放军总医院第六医学中心神经内科)、岳伟(天津市环湖医院神经内科)、张海南(中南大学湘雅二医院神经内科)、张红鸭(深圳大学总医院神经内科)、张家堂(解放军总医院第一医学中心神经内科医学部)、张萍(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、张齐龙(江西省第三人民医院神经内科)、张善超(山东第一医科大学第一附属医院神经内科)、张祥(复旦大学附属华山医院神经内科)、张馨(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科)、张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、张艳林(苏州大学附属第二医院神经内科)、张哲林(内蒙古医科大学附属医院神经内科)、赵钢(西北大学医学院)、赵伟丽(赤峰学院附属医院神经内科)、周逸凡(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、周益毅(南昌大学第一附属医院神经内科)、朱海青(南京脑科医院病理科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(1): 16-23. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03109.x.
- [2] Pagliano P, Ascione T, Boccia G, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: epidemiological, clinical and therapeutic findings[J]. Infez

Med, 2016, 24 (2): 105-111.

- [3] Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature[J]. Medicine(Baltimore), 1998, 77 (5): 313-336. DOI: 10.1097/00005792-199809000-00002.
- [4] Pagliano P, Attanasio V, Rossi M, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: distinctive characteristics of the clinical and laboratory presentation[J]. J Infect, 2015, 71 (1): 134-136. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.02.003.
- [5] Van Ettehoven CN, Liechti FD, Brouwer MC, et al. Global case fatality of bacterial meningitis during an 80-year period: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open. 2024, 7(8): e2424802. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.24802.
- [6] Koopmans MM, Bijlsma MW, Brouwer MC, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in the Netherlands, 1985-2014: a nationwide surveillance study[J]. J Infect, 2017, 75(1): 12-19. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.04.004.
- [7] 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-S62. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
- [8] 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.
- [9] Lopez-Valladares G, Danielsson-Tham ML, Tham W. Implicated food products for listeriosis and changes in serovars of *Listeria monocytogenes* affecting humans in recent decades[J]. Foodborne Pathog Dis, 2018, 15(7): 387-397. DOI: 10.1089/fpd.2017.2419.
- [10] Pinner RW, Schuchat A, Swaminathan B, et al. Role of foods in sporadic listeriosis. II. Microbiologic and epidemiologic investigation. The *Listeria* Study Group[J]. JAMA, 1992, 267 (15): 2046-2050.
- [11] Vazquez-Boland JA, Wagner M, Scortti M. Why are some *Listeria monocytogenes* genotypes more likely to cause invasive (brain, placental) infection? [J]. mBio, 2020, 11(6): e03126-20. DOI: 10.1128/mBio.03126-20.
- [12] Wu S, Wu Q, Zhang J, et al. *Listeria monocytogenes* prevalence and characteristics in retail raw foods in China [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136682. DOI: 10.1371/journal.pone.0136682.
- [13] De Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, 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.
- [14] 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.
- [15] Brouwer MC, Van De Beek D, Heckenberg SG, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43 (10): 1233-1238. DOI: 10.1086/508462.
- [16] Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007[J]. N Engl J Med, 2011, 364(21): 2016-2025. DOI: 10.1056/NEJMoa1005384.
- [17] 王爱梅, 徐国锋, 孟晓飞, 等. 2010-2018年濮阳市细菌性脑膜炎脑膜炎症候群流行病学监测及病原谱分析[J]. 河南预防医学杂志, 2020, 31(5): 337-340. DOI: 10.13515/j.cnki.

- hnjpm.1006-8414.2020.05.006.
Wang AM, Xu GF, Meng XF, et al. Epidemic surveillance and pathogen spectrum analysis of bacterial encephalitis and meningitis syndrome in Puyang during 2010-2018[J]. Henan J Prev Med, 2020, 31(5): 337-340. DOI: 10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2020.05.006.
- [18] van Veen KEB, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Bacterial meningitis in patients using immunosuppressive medication: a population-based prospective nationwide study[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2017, 12(2): 213-218. DOI: 10.1007/s11481-016-9705-6.
- [19] Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 53 (2): 151-165. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2008.00404.x.
- [20] Karlsson WK, Harboe ZB, Roed C, et al. Early trigeminal nerve involvement in *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis: case series and systematic review[J]. J Neurol, 2017, 264 (9): 1875-1884. DOI: 10.1007/s00415-017-8572-2.
- [21] Wei P, Bao R, Fan Y. Brainstem encephalitis caused by *Listeria monocytogenes*[J]. Pathogens, 2020, 9(9): 175. DOI: 10.3390/pathogens9090715.
- [22] Antal EA, Loberg EM, Dietrichs E, et al. Neuropathological findings in 9 cases of *Listeria monocytogenes* brain stem encephalitis[J]. Brain Pathol, 2005, 15(3): 187-191. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00519.x.
- [23] Engelen-Lee JY, Koopmans MM, Brouwer MC, et al. Histopathology of *Listeria meningitis*[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2018, 77(10): 950-957. DOI: 10.1093/jnen/nly077.
- [24] Brouwer MC, Van De Beek D. Adjunctive dexamethasone treatment in adults with *Listeria monocytogenes* meningitis: a prospective nationwide cohort study[J]. Eclinicalmedicine, 2023, 58: 101922. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101922.
- [25] Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(9): 1327-1332. DOI: 10.1086/429324.
- [26] Angelo KM, Jackson KA, Wong KK, et al. Assessment of the incubation period for invasive listeriosis[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63 (11): 1487-1489. DOI: 10.1093/cid/ciw569.
- [27] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021. Chinese Society of Critical Care Medicine. Chinese guidelines for the treatment of severe sepsis/septic shock [J]. Chin J Intem Med, 2015, 54(6): 557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
- [28] Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(5): 510-519. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.
- [29] Koopmans MM, Brouwer MC, Bijlsma MW, et al. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(2): 247-253. DOI: 10.1093/cid/cit250.
- [30] 王海涛, 张抗怀, 贾森, 等. 单核细胞增生李斯特菌脑膜炎的临床特点及抗感染治疗[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(8): 733-736. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.08.010. Wang HT, Zhang KH, Jia M, et al. Clinical characteristics and anti-infective treatment in *Listeria monocytogenes* meningitis[J]. Chin J Infect Control, 2017, 16(8): 733-736. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.08.010.
- [31] Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: five cases and a review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2001, 80(4): 223-235. DOI: 10.1097/00005792-200107000-00001.
- [32] Zhang C, Yi Z. Brain abscess caused by *Listeria monocytogenes*: a case report and literature review[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(10): 3356-3360. DOI: 10.21037/apm-22-383.
- [33] Limmahakhun S, Chayakulkeeree M. *Listeria monocytogenes* brain abscess: two cases and review of the literature[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2013, 44 (3): 468-478.
- [34] Mrowka M, Graf LP, Odin P. MRI findings in mesenrhombencephalitis due to *Listeria monocytogenes* [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 73(6): 775. DOI: 10.1136/jnnp.73.6.775.
- [35] Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review[J]. Clin Infect Dis, 1993, 16(5): 689-702. DOI: 10.1093/clind/16.5.689.
- [36] Charlier C, Poiree S, Delavaud C, et al. Imaging of human neuroinfection: a prospective study of 71 cases[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(9): 1419-1426. DOI: 10.1093/cid/ciy449.
- [37] Arslan F, Ertan G, Emecen AN, et al. Clinical presentation and cranial MRI findings of *Listeria monocytogenes* encephalitis: a literature review of case series[J]. Neurologist, 2018, 23(6): 198-203. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000212.
- [38] Hsu CC, Singh D, Watkins TW, et al. Serial magnetic resonance imaging findings of intracerebral spread of *Listeria* utilizing subcortical U-fibres and the extreme capsule[J]. Neuroradiol J, 2016, 29(6): 425-430. DOI: 10.1177/1971400916665384.
- [39] Slezak O, Zizka J, Kvasnicka T, et al. Worm-like appearance of *Listeria monocytogenes* brain abscess: presentation of three cases[J]. Neuroradiology, 2020, 62(9): 1189-1193. DOI: 10.1007/s00234-020-02441-9.
- [40] Brouwer MC, Van De Beek D, Heckenberg SG, et al. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis[J]. QJM, 2007, 100(1): 37-40. DOI: 10.1093/qjmed/hcl131.
- [41] Brouwer MC, Tunkel AR, Van De Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3): 467-492. DOI: 10.1128/CMR.00070-09.
- [42] 谭清澈, 张家堂, 邢小微, 等. 脑脊液与血浆氯化物含量及其比值对中枢神经系统感染性疾病早期诊断和鉴别诊断的价值研究[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(5): 401-405. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.05.15. Tan QC, Zhang JT, Xing XW, et al. Significance of chloride contents in cerebrospinal fluid and plasma and their ratio in early diagnosis and differential diagnosis of central nervous system infections[J]. Med J Chin PLA, 2014, 39(5): 401-405. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.05.15.
- [43] 刘嘉义, 齐畅, 王威, 等. 大鼠脑脊液与血液葡萄糖浓度关系实验[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(8): 719-722. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.08.018. Liu JY, Qi C, Wang W, et al. Relationship between CSF and

- blood glucose concentrations in rats[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2018, 39(8): 719-722. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.08.018.
- [44] Adjei PC. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis and cerebral abscess in a heart transplant recipient[J]. Case Rep Infect Dis, 2020, 2020: 8498216. DOI: 10.1155/2020/8498216.
- [45] 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.
- Wang XJ, Guan HZ, Wei K, et al. Clinical data and next-generation sequencing results analysis of central nervous system infection with *Listeria*[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(6): 451-455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.06.009.
- [46] Yu L, Zhang Y, Qi X, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis: a case series of five consecutive patients[J/OL]. J Med Microbiol, 2023, 72(1)(2023-09-01) [2025-01-28]. <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001641#tab2>. DOI: 10.1099/jmm.0.001641.
- [47] Lavetter A, Leedom JM, Mathies AW Jr, et al. Meningitis due to *Listeria monocytogenes*. A review of 25 cases[J]. N Engl J Med, 1971, 285 (11): 598-603. DOI: 10.1056/NEJM197109092851103.
- [48] 李杨, 马玉宝, 李婉君, 等. 成人中枢神经系统单核细胞增生李斯特菌感染误诊的临床分析[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(1): 17-22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.01.004.
- Li Y, Ma YB, Li WJ, et al. Clinical analysis of misdiagnosis in adult central nervous system infections due to *Listeria monocytogenes*[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44(1): 17-22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.01.004.
- [49] Resman Rus K, Bosilj M, Triglav T, et al. Metagenomic sequencing for diagnosing *Listeria*-induced rhombencephalitis in patient and contaminated cheese samples: a case report[J]. Int J Mol Sci. 2025, 26(2): 655. DOI: 10.3390/ijms26020655.
- [50] Li J, Zhang Y, Zhang Q, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of intracranial infection of *Listeria monocytogenes*[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(12): 672. DOI: 10.21037/atm-22-2186.
- [51] Backman A, Lantz P, Radstrom P, et al. Evaluation of an extended diagnostic PCR assay for detection and verification of the common causes of bacterial meningitis in CSF and other biological samples[J]. J Cell Probes, 1999, 13(1): 49-60. DOI: 10.1006/mcpr.1998.0218.
- [52] Le Monnier A, Abachin E, Beretti JL, et al. Diagnosis of *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis by real-time PCR for the *hly* gene[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49 (11): 3917-3923. DOI: 10.1128/JCM.01072-11.
- [53] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54 (12): 1234-1240. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210730-00532.
- Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Expert consensus on clinical application of metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid in the diagnosis of infectious diseases of the central nervous system[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(12): 1234-1240. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210730-00532.
- [54] Xing XW, Zhang JT, Ma YB, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of infectious encephalitis and meningitis: a large, prospective case series of 213 patients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 88. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00088.
- [55] 李牧寒, 李永军, 胡冰, 等. 有并发症的产单核细胞李斯特菌脑膜炎三例临床特点与二代测序结果分析[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(8): 603-607. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.007.
- Li MH, Li YJ, Hu B, et al. Clinical characteristics and next generation sequencing of three cases of *Listeria monocytogenes* meningitis with complications[J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(8): 603-607. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.007.
- [56] 赵钢, 周林甫, 张红鸭. 结核性脑膜炎的诊治[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55 (10): 1154-1160. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220812-00608.
- Zhao G, Zhou LF, Zhang HY. Diagnosis and treatment of tuberculous meningitis[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(10): 1154-1160. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220812-00608.
- [57] Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): 339-347. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00430-2.
- [58] Van De Beek D, Brouwer M, Hasbun R, et al. Community-acquired bacterial meningitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16074. DOI: 10.1038/nrdp.2016.74.
- [59] 肖波, 胡凯. 化脓性脑膜炎的急性期诊治[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55 (8): 877-885. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220421-00321.
- Xiao B, Hu K. Diagnosis and treatment for acute phase of suppurative meningoencephalitis[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(8): 877-885. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220421-00321.
- [60] Kohil A, Jemmeh S, Smatti MK, et al. Viral meningitis: an overview[J]. Arch Virol, 2021, 166(2): 335-345. DOI: 10.1007/s00705-020-04891-1.
- [61] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎诊断的中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(10): 1093-1102. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230505-00327.
- Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Chinese expert consensus on the diagnosis of non-human immunodeficiency virus related cryptococcal meningitis[J]. Chin J Neurol, 2023, 56(10): 1093-1102. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230505-00327.
- [62] Xu X, Shan Y, Cen Y, et al. Clinical characteristics and treatment of *Listeria monocytogenes* infections in the central nervous system[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 5899-5909. DOI: 10.2147/IDR.S424012.
- [63] Arslan F, Meynet E, Sunbul M, et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(6): 1213-1221. DOI: 10.1007/s10096-015-2346-5.

