小,而社会功能影响因素众多,未全面涵盖社会功能相关指标,关于认知矫正治疗对精神分裂患者社会功能的影响有待进一步研究。

参考文献:

[1] 谭西英, 甘景梨, 高存友, 等. 精神分裂症患者的认知功能损害[J]. 国际精神病学杂志, 2011, 38(1): 33-36.

[2] Goff D C, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2011, 99(2): 245-253.

[3] Trapp W, Landgrebe M, Hoesl K, *et al*. Cognitive remediation improves cognition and good cognitive performance increases time to relapse--results of a 5 year catamnestic study in schizophrenia patients[J]. BMC Psychiatry, 2013, 13: 184.

[4] Eack S M. Cognitive remediation: a new generation of psychosocial interventions for people with schizophrenia[J]. Soc Work, 2012, 57(3): 235-246.

[5] First M B, Gibbon M, Spitzer R L, *et al*. Structured clinical interview for DSM- axis I disorder(SCID-II)[M]. Washington: American Psychiatric Press, 1997.

[6] Young D A, Freyslinger M G. Scaffolded instruction and the remediation of Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic schizophrenia[J]. Schizophr Res, 1995, 16(3): 199-207.

[7] 宓为峰, 邹连勇, 李梓萌, 等. 精神分裂症患者用药依从性及复发情况的调查[J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(1): 25-28.

[8] King D, Knapp M, Patel A, *et al*. The impact of non-adherence to medication in patients with schizophrenia on health, social care and societal costs. Analysis of the QUATRO study[J]. Epidemiol Psychiatr Sci, 2014, 23(1): 61-70.

[9] David A S. Treatment adherence in psychoses[J]. Br J Psychiatry, 2010, 197(6): 431-432.

[10] Acosta F J, Hernandez J L, Pereira J, *et al*. Medication adherence in schizophrenia[J]. World J Psychiatry, 2012, 2(5): 74-82.

(**收稿**:2015-03-02;**修回**:2015-03-31)

(编辑 王小寒)

短篇论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201411151

宁夏地区成人化脓性脑膜炎脑脊液细菌构成及特点

牛晓艳[1],王妍柏[2],刘 强[3],王振海[3] (750004 银川,宁夏医科大学:临床医学院[1],总医院脑脊液细胞学研究室[2],总医院神经病学中心,宁夏颅脑重点实验室[3])

[**摘要**] **目的** 分析宁夏地区成人化脓性脑膜炎(purulent meningitis in adult,APM)脑脊液细菌构成,并探讨其细菌培养阳性患者的特点。**方法** 收集我院近13年来收治的201例APM患者的临床资料,回顾性分析144例行细菌培养的脑脊液细菌构成并比较致病菌检出阳性病例(CP组)与阴性病例(CN组)的临床及实验室特点。**结果** APM的细菌检出阳性率为36.81%,致病菌以革兰阳性球菌常见(64.15%),其中以凝固酶阴性葡萄球菌最多,金黄色葡萄球菌次之;CP组年龄、男性病例数、以意识障碍及癫痫发作表现者显著高于CN组($P<0.05$),且其血中性粒细胞比例、脑脊液白细胞计数及脑脊液蛋白含量均较CN组高($P<0.05$);在发病10 d内就诊的患者,CP组脑脊液压力、脑脊液白细胞计数、脑脊液中性粒细胞比例均较CN组高,脑脊液淋巴细胞比例较CN组低($P<0.05$)。**结论** 成人APM的致病菌以革兰阳性球菌多见,其细菌培养阳性患者的临床特点与培养阴性者有差异,可早期预测细菌培养结果。

[**关键词**] 成人化脓性脑膜炎;脑脊液;细菌培养

[**中图法分类号**] R372;R515.2 [**文献标志码**] A

化脓性脑膜炎(purulent meningitis in adult,APM)发病急骤、病情凶险,具有很高的病死率和致残率[1]。全球范围内每年新发的APM病例达120万,且以发展中国家居多,病死率仍高至20%以上[2]。快速诊断APM并早期治疗,以期明显减轻其病死率及致残率。但在临床工作中,脑脊液培养及涂片技术相对滞后,我国部分地区缺乏实验条件,无法完成致病菌的分离,临床常依靠经验性治疗。APM患者的临床表现、实验室检查结果及预后与其流行病学特点关系密切,尽管偶尔有罕见致病菌感染,但其初期经验性抗生素治疗的

[**基金项目**] 国家自然科学基金地区科学基金(81160151)

[**通信作者**] 王振海,E-mail:wangzhenhai1968@163.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141208.1339.011.html(2014-12-08)

选择,仍依赖于大量的流行病学数据及近几年发病的常见致病菌株。

我们假设APM脑脊液细菌培养阴性与阳性患者在临床特点、实验室检查等方面存在一定的差异,那么在脑脊液培养结果回报之前,能够早期预测细菌培养结果,对患者的病情进展有早期认识,从而指引进一步的临床诊疗工作,避免严重感染的化脓性脑膜炎患者病情加重,影响预后。本研究回顾性分析我院近13年收治住院的成人APM患者临床资料,分析其常见致病菌株,并比较脑脊液细菌培养阴性患者的临床特征及实验室检查指标与阳性患者的差异,以期为临床成人APM患者的进一步诊疗措施提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2002年1月至2014年7月在宁夏医科大学总医院住院诊治并明确诊断的201例成人APM患者的脑脊液检查结果及临床资料,包括男性142例(70.6%),女性59例(29.4%),年龄18~83(37.8±16.6)岁。其中,在发病10 d内就诊145例,发病10 d后就诊56例;行细菌培养等检查的患者144例,其中检出致病菌53例,未检出致病菌91例。

1.2 方法

1.2.1 收集观察指标 收集患者性别、年龄、首诊症状及症状发生至就诊时间、体征、基础疾病、入院初次行腰椎穿刺术所测得的脑压、脑脊液细胞学、生化、血常规白细胞计数及中性粒细胞比例、血培养、脑脊液培养、药敏结果、治疗及转归等临床资料。

1.2.2 分组比较 对以上患者按其发病时间分为A(2002-2007年)、B(2008-2014年)两组,然后分别对其细菌培养结果、药敏、治疗及转归进行对比。同时,将行细菌培养的144例患者按其是否培养出致病菌分为阴性组(CN)及阳性组(CP),然后对两组的临床资料、实验室检查指标进行对比分析,并在此基础上,对比发病至就诊10 d内的CN组与CP组患者临床资料及实验室检查指标的差别。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件,计数资料以百分比或率表示,对于性别、机体状况、临床表现及预后等资料行χ^2检验或校正的χ^2检验;计量数据以$\bar{x}\pm s$表示,对于年龄、血白细胞计数、血中性粒细胞比例、脑脊液压力、脑脊液白细胞计数、脑脊液中性粒细胞比例、脑脊液淋巴细胞比例、脑脊液氯化物、糖及蛋白质含量行参数或非参数检验。

2 结果

2.1 201例APM患者临床资料

22例患者有鼻窦炎病史,10例患者有中耳炎病史,首诊症状分别为发热189例(94.03%),头痛、恶心、呕吐160例(79.60%),伴寒战40例(19.90%),意识障碍66例(32.84%),精神症状24例(11.94%),癫痫发作22例(10.95%)。198例查体合作的患者中,155例患者(78.28%)有脑膜刺激征,肢体肌力减退者5例,言语障碍者2例,复视者2例,视力减退者2例。行影像学检查后提示脑水肿或脑积水的患者16例,脑实质缺血性改变的患者25例。

2.2 致病菌株的分析

201例APM患者行细菌培养144例,共分离出53例致病菌株,阳性率为36.81%,其中,革兰阳性球菌34例(64.15%),以凝固酶阴性葡萄球菌最多,其次为金黄色葡萄球菌;革兰阴性杆菌10例(18.87%),以大肠埃希菌最多;革兰阳性杆菌9例(16.98%),以单核细胞增生李斯特菌检出率最高。对以上常见致病菌株行药敏试验后,其结果见表1。

表1 53例APM患者常见致病菌的药敏结果

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=7)		肺炎链球菌(n=4)		凝固酶阴性葡萄球菌(n=16)		单核细胞增生李斯特菌(n=7)		大肠埃希菌(n=3)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
青霉素	1	6	4	0	3	13	5	2	–	–
氨苄西林/舒巴坦	1	6	3	1	5	11	6	1	0	3
阿莫西林	3	4	1	3	9	7	–	–	–	–
苯唑西林	2	5	–	–	6	10	–	–	–	–
哌拉西林/他唑巴坦	3	4	–	–	4	12	–	–	3	0
头孢唑林	3	4	–	–	8	8	6	1	0	3
头孢呋辛	–	–	–	–	8	8	–	–	0	3
头孢曲松	–	–	4	0	–	–	6	1	2	1
头孢他啶	–	–	–	–	–	–	–	–	0	3
头孢哌酮	–	–	1	3	5	11	–	–	–	–
亚胺培南	3	4	–	–	13	3	–	–	3	0
左氧氟沙星	6	1	4	0	10	6	6	1	2	1
环丙沙星	5	2	–	–	7	9	–	–	0	3
红霉素	1	6	1	3	2	14	6	1	–	–
阿奇霉素	–	–	0	4	–	–	–	–	–	–
庆大霉素	3	4	–	–	10	6	–	–	2	1
万古霉素	6	1	4	0	16	0	6	1	–	–
利奈唑烷	6	1	3	1	14	2	7	0	–	–
呋喃妥因	2	5	–	–	4	12	–	–	1	2

S:敏感;R:耐药

2.3 行细菌培养的APM患者临床资料的比较

144例患者中CN组患者为91例,CP组患者为53例,CP组男性患者比例较CN组大,且其年龄较CN组患者大,多为40岁以上($P<0.05$);CP组患者表现

为意识障碍、癫痫发作均较CN组常见($P<0.05$);但是两组患者在住院时间、预后、高热、头痛、恶心、呕吐、伴随精神症状、寒战及脑实质改变方面均无明显差异($P<0.05$)。见表2。

表2 行细菌培养的APM患者致病菌检出阳性组与阴性组的临床特点比较

指标	CN组($n=91$)	CP组($n=53$)	P值
临床表现			
高热(≥39.0 ℃)	63	38	0.755
头痛、恶心、呕吐	76	43	0.716
寒战	15	16	0.054
意识障碍	21	21	0.035
精神症状	9	9	0.215
癫痫发作	7	10	0.045
影像学改变			
脑实质缺血性改变	8	8	0.246
脑水肿、脑积水	5	8	0.102
预后(好转或痊愈)	68	38	0.691
男性	57	43	0.020
住院时间(d)	27.72±25.76	34.49±26.97	0.137

2.4 行细菌培养的APM患者实验室检查比较

144例行细菌培养的APM患者均行血常规、腰椎穿刺脑脊液压力测量、脑脊液细胞学及生化检查,其中,CP组患者的血中性粒细胞比例、脑脊液白细胞计数及脑脊液蛋白含量均较CN组高($P<0.05$);而两组间血白细胞计数、脑脊液中性粒细胞比例、脑脊液淋巴细胞比例、脑脊液压力、脑脊液葡萄糖、脑脊液氯化物含量均无明显差异($P<0.05$,表3)。

表3 行细菌培养的APM患者致病菌检出阳性组与阴性组的实验室特点比较

指标	CN组($n=91$)	CP组($n=53$)	P值
血常规白细胞计数($\times10^9$/L)	12.50±7.60	13.67±6.75	0.356
血中性粒细胞比例(%)	78.13±13.25	82.52±9.43	0.022
脑脊液压力(mmH_2O)	240.33±66.15	250.62±67.72	0.374
脑脊液白细胞计数($\times10^6$/L)	2 181.61±4 440.87	4 078.13±5 739.24	0.010
脑脊液中性粒细胞比例(%)	54.34±34.51	62.58±34.17	0.168
脑脊液淋巴细胞比例(%)	35.28±31.39	26.13±29.22	0.087
脑脊液蛋白含量(g/L)	2.18±2.01	2.99±2.67	0.041
脑脊液葡萄糖含量(mmol/L)	2.16±0.96	1.98±1.03	0.289
脑脊液氯化物含量(mmol/L)	117.88±8.12	115.35±9.92	0.101

将行细菌培养并在发病10 d内就诊的101例APM患者分为CN组63例,CP组38例,两组患者间血白细胞计数、血中性粒细胞比例、脑脊液蛋白、葡萄糖及氯化物含量均无明显差异($P>0.05$);而CP组患者脑脊液压力、脑脊液白细胞计数、脑脊液中性粒细胞比例均较CN组高,脑脊液淋巴细胞比例较CN组低($P<0.05$,$P<0.01$,表4)。

表4 发病10 d内就诊的APM患者培养致病菌检出阳性组与阴性组实验室特点比较

指标	CN($n=63$)	CP($n=38$)	P值
血常规白细胞计数($\times10^9$/L)	13.55±8.36	15.02±7.09	0.369
血中性粒细胞比例(%)	80.81±11.29	84.51±7.94	0.057
脑脊液压力(mmH_2O)	236.03±66.26	263.82±55.05	0.032
脑脊液白细胞计数($\times10^6$/L)	2 745.97±5 193.33	4 660.45±5 756.37	0.008
脑脊液中性粒细胞比例(%)	56.79±35.54	70.21±30.51	0.048
脑脊液淋巴细胞比例(%)	32.02±32.10	18.92±24.10	0.023
脑脊液蛋白含量(g/L)	2.32±2.14	2.87±2.04	0.202
脑脊液葡萄糖含量(mmol/L)	2.17±1.06	1.87±1.07	0.171
脑脊液氯化物含量(mmol/L)	119.13±7.86	116.55±7.95	0.116

3 讨论

成人APM是一种严重的中枢神经系统感染疾病[3]。在回顾性研究急诊入院的APM患者中发现,若在6 h内给予抗生素,其病死率仅为5%~6%,若在6~8 h内给予抗生素,其病死率为45%,若在8~10 h内给予,其病死率高达75%[4],表明对APM患者尽早做出诊断并早期给予充分的抗生素治疗,可以明显改善预后;同时,其预后与是否对患者的病情进展有早期认识并积极给予有效的干预措施密切相关。因此,对APM患者早期诊断及治疗显得至关重要。

本研究回顾性分析我院201例住院诊治并行腰椎穿刺脑脊液检查的成人APM患者资料,其主要症状为发热、头痛、恶心及呕吐,可伴有意识障碍、精神症状及癫痫发作,但仍有部分患者无上述典型症状,同时,其体征以颈抵抗为主,并有患者无阳性体征,与文献[3,5]报道相符,提示在早期发病的APM患者,可不具有典型的脑膜刺激征。因此在遇到有持续头痛,即便查体无阳性体征,也不能忽视对APM的怀疑。

APM的诊断主要依靠细菌培养及脑脊液检查。本研究行细菌培养的144例患者,培养阳性者仅有53例(36.81%),与其他研究[6]相比较低,然而培养阴性的91例患者的临床表现及脑脊液检查均符合APM的表现,可能与未及时将采集的脑脊液送至实验室或过早的给予抗生素干预有关。分析培养阳性的53例患者致病菌,革兰阳性球菌居多,其中以葡萄球菌属感

染者最多,其次为单核细胞增生李斯特菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌及草绿色链球菌。目前研究结果提示,肺炎链球菌感染已由以前的常见菌株逐渐呈下降趋势,而与此同时,葡萄球菌属感染却更常见,而且近期研究[3]发现,革兰阳性菌株的的感染率呈上升趋势,其中,以葡萄球菌属感染多见,感染率达71%,与本研究所发现的细菌构成相符。表1显示葡萄球菌属对3代头孢以下的抗菌药物产生耐药,但对头孢哌酮等易透过血脑屏障的3代头孢及万古霉素较敏感。本研究APM患者临床中多选用头孢曲松,其疗效较好,部分患者后期换用万古霉素后亦取得较好疗效;大肠埃希菌耐药谱较广,抗菌药物选择性压力较大,临床医师应以药敏试验结果选择抗菌药物,提示其对亚胺培南及哌拉西林他唑巴坦敏感;对于单核细胞增生李斯特菌,其敏感抗菌药物较多,故在选用抗生素方面困难性相对较小。

细菌培养结果在APM的诊断中至关重要,但由于留取标本污染、送标本途中耽误、抗生素使用等因素[7],都可导致细菌培养结果异常及阳性率低,因此,并非APM患者的细菌培养均可找到致病菌[8]。本研究表明,CP组患者在临床表现方面较CN组更严重,并以年龄较大及男性患者多见,且其血中性粒细胞比例、脑脊液白细胞计数及脑脊液蛋白含量均较高,说明培养阴性的APM大体上为低毒性或已被院外抗生素的应用抑制部分炎症,使得其引起的炎性反应普遍低于培养阳性的患者。同时,我们还对比了发病10 d内就诊的细菌培养阴性患者与阳性患者实验室检查结果,发现CP组患者脑脊液压力、脑脊液白细胞计数及脑脊液中性粒细胞比例较CN组高,可能与患者发病前期至就诊过程中,病灶仍处于炎症反应急性期,且对于培养阳性的患者其细菌毒力较强,发病早期炎性细胞明显增多,分泌大量炎性因子有关。

综上所述,近几年APM培养菌株仍以革兰阳性球菌多见。对于细菌培养阳性的患者,其发病年龄较大,且男性居多,若首发症状有意识障碍及癫痫发作,应考虑到细菌培养可能为阳性。同时,对于早期就诊的细菌培养阳性的患者,其脑脊液白细胞计数、中性粒细胞比例及脑脊液压力均较高,可以在脑脊液培养结果回报之前,能够早期预测细菌培养结果,避免严重感染的APM患者病情加重,影响预后。

参考文献:

[1] Chang W N, Lu C H, Huang C R, *et al*. Changing epidemiology of adult bacterial meningitis in southern taiwan: a hospital-based study[J]. Infection, 2008, 36(1): 15-22.

[2] Lucas S. Acute bacterial meningitis during and after pregnancy[J]. BJOG, 2012, 119(13): 1555-1557.

[3] van-de-Beek D, de-Gans J, Spanjaard L, *et al*. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis[J]. N Engl J Med, 2004, 351(18): 1849-1859.

[4] Proulx N, Frechette D, Toye B, *et al*. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis[J]. QJM, 2005, 98(4): 291-298.

[5] Abdulrab A, Algobaty F, Salem A K, *et al*. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital based study in yemen[J]. Jpn J Infect Dis, 2010, 63(2): 128-131.

[6] Al-Khorasani A, Banajeh S. Bacterial profile and clinical outcome of childhood meningitis in rural Yemen: a 2-year hospital-based study[J]. J Infect, 2006, 53(4): 228-234.

[7] Gomez E, Cazanave C, Cunningham S A, *et al*. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(11): 3501-3508.

[8] Choi H R, Kwon Y M, Freiberg A A, *et al*. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome[J]. J Arthroplasty, 2013, 28(6): 899-903.

(**收稿**:2014-11-17;**修回**:2014-12-02)

(编辑 王小寒)