

浅谈神经科常见抗菌药物的应用

王东

【关键词】 中枢神经系统感染； 抗菌药； 抗真菌药； 综述

【Key words】 Central nervous system infections; Anti-bacterial agents; Antifungal agents; Review

A brief study on the application of common antimicrobial agents in neurology department

WANG Dong

Department of Medical Affairs, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

(Email: cerulindwang@163.com)

抗生素是由微生物产生、在微量时对一些特异性微生物如细菌、真菌、立克次体、支原体、衣原体及螺旋体等有杀灭或抑制作用的一种活性物质，此外，半合成抗生素、化学方法合成的仿制品等亦称为抗生素。抗菌药物系指抗细菌药物和抗真菌药物，包括抗生素及化学合成药物，如磺胺类、喹诺酮类、硝基咪唑类等。基于神经科患者的特点，抗菌药物的应用具有一定的特殊性。当发生感染性疾病时，需根据患者特殊的基础情况、感染部位、常见病原体及耐药情况、抗菌药物药代动力学特点及不良反应等因素进行综合考虑，以期达到合理选择抗菌药物的目的。

神经科感染性疾病发病情况

一、中枢神经系统感染

1. 原发性感染 社区获得性细菌性脑膜炎为临床最为常见的中枢神经系统原发性感染，随着疫苗的广泛接种，以及抗菌药物的迅速发展，其总发病率及病死率明显下降。成年患者细菌性脑膜炎常见致病菌为肺炎链球菌，脑膜炎奈瑟菌感染在青年患者中占较重要地位，随着年龄的增长，李斯特菌感染率逐渐升高。绝大多数细菌性脑膜炎的发病是由于鼻咽部定植细菌经黏膜入侵并引起菌血症，肺炎链球菌和脑膜炎奈瑟菌可透过血-脑脊液屏障到达蛛网膜下隙引起脑膜炎。创伤或先天性解剖

因素导致鼻咽部-蛛网膜下隙异常交通，病原菌可直接由鼻咽部侵犯脑膜。李斯特菌及革兰阴性菌可通过胃肠道进入血液并播散至脑膜。

2. 继发性感染 脑出血、颅脑创伤患者接受开颅手术或病灶引流等治疗，易继发中枢神经系统感染或伤口感染，此外其他部位的感染亦可经血行播散导致外源性中枢神经系统感染。术后感染发生率与手术清洁度密切相关，如污染手术感染发生率高达 30%~80%，清洁手术则低于 5%^[1]。外科手术术后引起感染的常见细菌主要为革兰阳性球菌，以金黄色葡萄球菌居首位，其次为肺炎链球菌、表皮葡萄球菌、革兰阴性杆菌，也有多种细菌引起的混合感染。其中，开放性颅脑创伤或开颅手术后引起的脑膜炎大多由葡萄球菌、链球菌引起，也可见肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌感染；闭合性颅脑创伤或伴有颅骨骨折、脑脊液鼻漏者，以肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染更为常见；分流术后发生的感染多由表皮葡萄球菌和肠杆菌科细菌引起。外源性中枢神经系统感染一般由邻近部位感染灶如中耳炎、乳突炎及鼻旁窦、牙周感染直接蔓延，或远隔部位感染灶如肺脓肿、支气管扩张、脓胸、软组织感染、骨髓炎、腹腔感染、心内膜炎、败血症等经血行播散至颅内所致，常见病原菌为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌及流感嗜血杆菌。

3. 中枢神经系统真菌感染 发病率因地区及人群特征的不同而有所差异，总体来讲，发生真菌感染的病例治疗效果差、病死率高。约 70% 以上的真菌感染患者为免疫功能低下时的机会性感染，如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、造血干细胞移植、淋巴

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.02.002

作者单位: 100142 北京, 空军总医院医疗科,

Email: cerulindwang@163.com

瘤、粒细胞缺乏症、先天性免疫功能缺陷、应用免疫抑制剂等,糖尿病、静脉注射毒品(如海洛因等)及手术或创伤致血-脑脊液屏障破坏,也是颅内真菌感染的高危因素^[2-3]。最常见的致病真菌为曲霉菌、毛霉菌及隐球菌,其中曲霉菌感染主要发生于粒细胞缺乏患者;毛霉菌感染多见于免疫功能低下和代谢功能异常者,如糖尿病酮症酸中毒、铁负荷超载、营养不良等;新型隐球菌是 HIV 感染患者最常见的机会性真菌感染。其他可致中枢神经系统感染的真菌病原体还有球孢子菌、组织胞质菌、皮炎芽生菌、副球孢子菌等。真菌通常经血行播散或种植导致中枢神经系统感染的发生。

二、其他部位感染

神经科其他部位感染多为院内感染,发生率为 5%~8%,居同期院内感染的前列,神经科重症监护病房(NICU)更是院内感染的高发病区,常见感染部位包括呼吸道、泌尿道、胃肠道、皮肤及血流等^[4-5]。主要归因于神经科住院患者以老年人群为主,器官功能减退且合并多种慢性基础疾病,自身免疫力低下。患者常因脑血管病长期卧床,咳嗽吞咽反射弱而不能自主咳痰,胃食管反流,以及鼻胃管、导尿管、气管插管或切开、机械通气、吸痰、深静脉置管等一系列有创性操作和治疗等,破坏了机体完整屏障的功能,导致病原体入侵引起感染。从病原谱上分析,院内感染革兰阴性菌约占 70%,革兰阳性菌分离率略高于真菌,而且以条件致病菌为主,大多数为多重耐药菌^[6-8]。

1. 脑卒中相关性肺炎 急性脑卒中患者脑损伤可致免疫功能降低,且意识和(或)吞咽障碍容易引起误吸,因此脑卒中相关性肺炎发生率高达 10%~50%,为脑卒中常见的并发症^[9];死于肺炎者占脑卒中病死病例的 30%~40%。脑卒中相关性肺炎多为混合性感染,厌氧菌占一定比例^[9];而且病程中病原体多变,因此病原学检查难度较大,易出现多重耐药菌,造成病情迁延、易反复,预后不良。流行病学调查资料显示,脑卒中相关性肺炎常见病原菌依次为革兰阴性菌,几乎占 50%,其次为厌氧菌、金黄色葡萄球菌及真菌;混合感染占 10%~20%^[10-12];真菌感染,主要为白色假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌,且易继发真菌败血症^[13-14]。

2. 血流感染 经血流感染的疾病包括败血症和菌血症,是临床上严重的全身性感染,病情复杂多变且进展迅速。神经科常发生于高龄、合并较多基

础性疾病的患者,因其住院时间长,免疫功能低下,且意识障碍、气管插管、中心静脉置管、胃肠道功能紊乱等情况屡见不鲜。上述因素均是导致血流感染发生的高危因素,尤其以中心静脉导管(CVC)广泛应用造成的导管相关性血流感染的问题最为严重,据统计,医院获得性感染中约 20%为血流感染,其中近 90%与中心静脉置管有关,病死率为 20%~40%^[15-16]。根据 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测报告显示,革兰阳性球菌占 64.30%,革兰阴性杆菌占 35.60%,其中肠杆菌科细菌占 25.70%、不发酵糖革兰阴性杆菌占 9.40%。革兰阳性球菌中常见者依次为凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)、肠球菌、金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌^[17];革兰阴性杆菌依次为大肠埃希菌、克雷伯菌属细菌、不动杆菌属细菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌科细菌、沙门菌属细菌和嗜麦芽窄食单胞菌^[17]。近年来由于广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物的广泛应用,以及各种侵袭性检查和治疗技术的开展,使得真菌血流感染发生率日益增加,甚至高达 10%,其中以白色假丝酵母菌为主,还可分离检出热带假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌^[18-19]。

抗菌药物的选择

一、常见病原体抗生素耐药现状

随着广谱抗菌药物的广泛应用,细菌耐药问题日益突出。同样,神经科常见致病菌耐药情况亦十分严峻。

1. 革兰阳性菌 (1)耐青霉素肺炎链球菌(PRSP):流行病学调查结果显示,2岁或2岁以下儿童是肺炎链球菌感染率最高的群体,老年人亦是罹患肺炎链球菌性感染的高危人群^[20]。肺炎链球菌作为社区感染的首位病原菌,其耐药谱在全球范围内不断传播,表现为对 β -内酰胺类、大环内酯类抗生素的耐药率在世界各地均以较快速度上升,磺胺类、四环素类、氯霉素耐药率普遍较高,并出现了氟喹诺酮类耐药的临床菌株,15%~30%肺炎链球菌为多重耐药菌株^[20]。肺炎链球菌对青霉素的耐药率存在较大的地区差异,标本来源和年龄也是影响耐药率的因素,呼吸道来源、5岁以下儿童和老年人分离菌通常具有较高的耐药率。(2)耐甲氧西林葡萄球菌(MRS):院内革兰阳性球菌耐药率同样不容乐观。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)分别占金黄

色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌的 60% 和 80% 以上^[19]。MRSA、MRCNS 对所有 β -内酰胺类抗生素耐药,万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺敏感性较高,但近年国外文献报道有耐万古霉素和利奈唑胺金黄色葡萄球菌(VRSA、LRSA)感染的病例^[21-22]。(3)耐万古霉素肠球菌(VRE):在革兰阳性球菌引起的感染中,肠球菌是仅次于葡萄球菌的院内感染病原菌。其中屎肠球菌耐药率明显高于粪肠球菌,国内已有文献报道发现耐万古霉素粪肠球菌及屎肠球菌,以及耐替考拉宁及利奈唑胺屎肠球菌^[17]。针对上述耐药肠球菌引起的感染,目前尚无理想的治疗方法。

2. 革兰阴性菌 (1)产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的革兰阴性杆菌:目前肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产 ESBLs 菌株阳性检出率呈上升趋势,该菌株普遍对第三代头孢菌素耐药,并且对 β -内酰胺类- β -内酰胺酶抑制剂复合制剂及碳青霉烯类抗生素的耐药率呈上升趋势。(2)泛耐药鲍曼不动杆菌:鲍曼不动杆菌泛耐药现象越来越普遍,临床常分离出对多种抗生素甚至碳青霉烯类均耐药的菌株,对头孢哌酮-舒巴坦相对敏感,但耐药率也达 30% 以上,鲍曼不动杆菌感染已成为困扰临床医师的重大难题^[23]。(3)多重耐药铜绿假单胞菌:具有多重耐药机制,尤其是近年来对敏感抗生素耐药率呈逐年上升趋势,虽然阿米卡星较少发生耐药,但其为浓度依赖性抗菌药物,增加剂量可提高疗效,但也增加不良反应,且单用易产生耐药。故可考虑与 β -内酰胺类抗菌药物联合应用以发挥协同作用。

二、抗不同病原菌药物的选择

1. 抗细菌药物 (1)肺炎链球菌:首选青霉素、阿莫西林,第一、二代头孢菌素、大环内酯类、林可霉素为备选药物,青霉素中介肺炎链球菌仍可选用青霉素但需加大剂量,或第三代头孢菌素如头孢三嗪、头孢噻肟等;PRSP 可选用万古霉素、克林霉素、新喹诺酮类。(2)流感嗜血杆菌:首选氨苄西林,对产酶菌可首选第二代头孢菌素如头孢呋辛、 β -内酰胺类- β -内酰胺酶抑制剂复合制剂,氟喹诺酮类、阿奇霉素、复方磺胺甲噁唑为备选药物。(3)金黄色葡萄球菌:可选择苯唑西林、氯唑西林单用或联合利福平、红霉素、阿米卡星、磷霉素,也可选用万古霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑、氟喹诺酮类药物;MRSA 首选万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁,必要时可联合选用磷霉素、利福平、氨基苷类,链阳菌

素类、新喹诺酮类,原则上不宜选用 β -内酰胺类抗菌药物。(4)产 ESBLs 的革兰阴性杆菌:可选择 β -内酰胺类- β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、非典型 β -内酰胺类(如氨曲南)、头霉素类,重症患者可联合氨基苷类或喹诺酮类。(5)产 AmpC 的革兰阴性杆菌:主要系肠杆菌属细菌,尤其是阴沟肠杆菌,其次为枸橼酸杆菌、绿脓假单胞菌及沙雷菌。治疗可选择碳青霉烯类、第四代头孢菌素、氟喹诺酮类及氨基苷类,避免使用第三代头孢菌素及其酶抑制剂复合制剂。(6)铜绿假单胞菌:可以选择酰脲类青霉素(如哌拉西林、美洛西林、阿洛西林),氨曲南,第三、四代头孢菌素(如头孢他啶、头孢哌酮、头孢吡肟)或联合酶抑制剂(如头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-三唑巴坦、替卡西林-克拉维酸),碳青霉烯类(如亚胺培南、美罗培南),氟喹诺酮类;联合应用氨基苷类能够增强治疗效果。(7)不动杆菌:首选亚胺培南-西司他丁、头孢哌酮-舒巴坦,对于泛耐药不动杆菌可以选择多黏菌素、替加环素、单药舒巴坦治疗,以及联合用药治疗,如舒巴坦联合阿米卡星、亚胺培南联合阿米卡星、舒巴坦联合亚胺培南及阿米卡星、替卡西林-克拉维酸联合利福平及舒巴坦。(8)嗜麦芽窄食单胞菌:对碳青霉烯类固有耐药,可选择复方磺胺甲噁唑、头孢哌酮-舒巴坦、替卡西林-克拉维酸、头孢他啶、环丙沙星、阿米卡星。

2. 抗真菌药物 最新的治疗指南推荐中枢神经系统隐球菌感染初始治疗首选两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶(5-FC)或氟康唑,维持治疗可选用氟康唑或伊曲康唑^[24]。中枢神经系统曲霉感染首选伏立康唑,替代治疗可选择两性霉素 B,或卡泊芬净,或泊沙康唑。氟康唑推荐用于球孢子菌感染。毛霉菌治疗难度较大,可选用两性霉素 B 或泊沙康唑。泊沙康唑对多种真菌感染有效,且脑脊液浓度较高,尤其是可作为重症或难治性中枢神经系统真菌感染的挽救治疗,以及无法耐受两性霉素 B 不良反应的药物选择。

3. 特殊感染的药物应用 (1)细菌性脑膜炎:由于血-脑脊液屏障的弱渗透作用,大多数抗菌药物在脑脊液的浓度明显低于血药浓度,因此治疗脑膜炎时,抗菌药物剂量通常要高于常规剂量。细菌性脑膜炎的经验性治疗,50 岁以下免疫功能正常成年患者应用第三代头孢菌素,如头孢噻肟 2 g(1 次/4 h)或头孢曲松 2 g(1 次/12 h)静脉滴注,可覆盖绝大多数肺炎链球菌和脑膜炎奈瑟菌感染^[25];怀疑耐药菌

株感染时,推荐加用万古霉素,按照 45~60 mg/kg 计算总剂量,分为每 6 或 8 小时静脉给药,可达到较好的脑脊液浓度^[25]。对于 50 岁以上或伴有免疫功能缺陷的患者,在经验性治疗的基础上可联合氨苄西林 2 g(1 次/4 h) 静脉滴注以覆盖李斯特菌。当然,最好是根据细胞涂片、细菌培养及药敏试验结果选择抗菌药物和给药方式^[25]。由于继发性感染的病原菌谱明显不同于社区获得性感染,万古霉素联合头孢他定或万古霉素联合美罗培南已经被推荐应用于颅脑创伤、神经外科手术、脑脊液旁路手术术后继发细菌性脑膜炎的经验性治疗方案^[26]。由于万古霉素血药浓度太低易导致治疗失败,特别是针对青霉素耐药细菌引起的脑膜炎,可选择鞘内注射万古霉素或经脑室引流管注射万古霉素的方法。(2) 脑卒中相关性肺炎:广谱青霉素- β -内酰胺酶抑制剂复合制剂如哌拉西林-他唑巴坦、氨苄西林-舒巴坦、阿莫西林-克拉维酸均是脑卒中相关性肺炎初始经验性治疗的常用药物。重症患者可选择碳青霉烯类抗生素,或联合用药,如头孢曲松联合甲硝唑,或左氧氟沙星联合甲硝唑,或左氧氟沙星联合克林霉素,或抗假单胞菌头孢菌素联合氨基苷类,再根据病原学检查结果采取降阶梯治疗策略,当主要致病菌为革兰阳性球菌及真菌感染时,可加用万古霉素或利奈唑胺及抗真菌药物。

中枢神经系统感染药物使用原则及注意事项

一、根据药代动力学参数科学应用抗菌药物

神经科抗菌药物的选择不仅要考虑抗菌谱和药敏试验结果,更重要的是需根据透过血-脑脊液屏障能力的大小选择治疗中枢神经系统感染的抗菌药物。据抗菌药物透过血-脑脊液屏障的能力,将其分为 3 种。(1) 能透过正常血-脑脊液屏障的药物,有氯霉素、磺胺嘧啶、甲硝唑、复方磺胺甲噁唑、异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、氟康唑和 5-氟胞嘧啶。(2) 大剂量时能部分透过血-脑脊液屏障或能通过炎症性脑膜的药物,如青霉素、头孢菌素、氨基曲南、磷霉素、碳青霉烯类、氟喹诺酮类、万古霉素、伏立康唑、泊沙康唑。(3) 不能透过血-脑脊液屏障的药物有氨基苷类、大环内酯类、四环素类、多黏菌素、克林霉素和两性霉素 B。

二、慎用具有中枢性不良反应的抗菌药物

临床多种抗生素具有神经毒性,如头孢菌素应用时可能出现中枢神经系统症状,尤其是肾功能障

碍患者,可表现为抽搐,其机制可能与头孢菌素类拮抗 γ -氨基丁酸(GABA) 与其受体结合,从而改变神经突触传递兴奋性和抑制性的平衡有关^[27],故应按内生肌酐清除率调整药物剂量。根据动物实验结果,神经毒性由强到弱依次为头孢唑啉、青霉素、头孢替安、氨基曲南、头孢孟多、阿洛西林、头孢呋辛、哌拉西林、头孢尼西。碳青霉烯类神经毒性发生率较高,主要表现为头痛、惊厥、癫痫发作、肌阵挛和意识障碍,以及兴奋多语、烦躁不安、失眠等精神症状,发生机制主要与其阻止 γ -氨基丁酸与其受体结合有关,导致癫痫发作的危险性增高^[28]。致中枢毒性的危险因素包括肾功能减退、中枢神经系统基础病变、合并用药、年龄 < 7 个月或 > 60 岁、低体质量、脑膜炎、心内膜炎、脑室内或心室内给药等^[29]。神经毒性的发生与脑组织药物浓度具有相关性,而与脑脊液药物浓度无明显相关性。针对抗菌药物的神经毒性,药物选择时可以根据其神经毒性大小选择相对低毒性药物,如碳青霉烯类神经毒性的发生率为 0.01%~3%,其中高剂量亚胺培南(1 g/6 h 或 > 2 g/d) 的发生率为 3%^[30];亚胺培南-西司他丁的发生率约为 1.50%^[31-32];后来上市的帕尼培南、美罗培南、厄他培南及多利培南的神经毒性均较低^[31-33]。鉴于此,对于本身有神经系统器质性疾病病史或伴有神经精神症状的患者,可避开亚胺培南而选择美罗培南。

三、遵循合理用药原则选择抗菌药物

治疗中枢神经系统感染要充分考虑药物特点,结合专科特点,遵循以下原则:(1) 能够透过血-脑脊液屏障进入脑脊液。(2) 对所怀疑或已知的细菌有良好的杀菌活性。(3) 所用药物在脑脊液中的浓度应比该药物的最小杀菌浓度至少高出数倍,因此剂量须够大。(4) 若联合用药,应选择互相具有协同作用的药物配伍,如 β -内酰胺类与氟喹诺酮类。(5) 尽早开始抗菌药物治疗可明显改善预后。有研究显示,脑膜炎发病 6 h 内应用敏感抗菌药物治疗,病死率仅为 5%~6%;6~8 h 治疗,病死率升至 45%;8~10 h 治疗,病死率 > 75%^[25]。

综上所述,神经科抗菌药物的应用有诸多特点,临床医师应综合患者年龄、感染性疾病特点(感染部位、感染程度、常见病原菌及耐药情况、药物到达局部组织的浓度)、基础疾病、肝肾功能、病原菌培养结果及药敏试验等,制定合理、有效且经济的抗感染治疗方案。

参 考 文 献

- [1] The Writing Group of "Guidelines for Prevention and Cure of Surgical Infections by Using Antimicrobial Agents". Guidelines for prevention and cure of surgical infections by using antimicrobial agents (Draft) XII: prevention and cure for neurosurgical infections. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2004, 42: 823-825. [应用抗菌药物防治外科感染的指导意见]撰写协作组. 应用抗菌药物防治外科感染的指导意见(草案)XII-神经外科感染的防治. *中华外科杂志*, 2004, 42:823-825.]
- [2] Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, Bustamante B, Pappas P, Chapman S, Hare RS, Hardalo CJ. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56:745-755.
- [3] Sethia PK, Khanna L, Batra A, Anand I, Sethi NK, Torgovnick J, Arsura E. Central nervous system fungal infections: observations from a large tertiary hospital in northern India. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114:1232-1237.
- [4] Lin Y, Shao QH, An Y. Nosocomial infection in neuro-intensive care unit. *Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi*, 2007, 17: 1520-1522. [林妍, 邵启蕙, 安毅. 神经科重症监护病房医院感染的调查分析. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17:1520-1522.]
- [5] Yu QH, Wang ZY, Zhang XH, Chen FY. Nosocomial infections in 1106 patients in a Department of Neurology. *Zhongguo Gan Ran Kong Zhi Za Zhi*, 2011, 10:380-381. [余秋华, 王作艳, 张小红, 陈峰英. 1106 例神经内科住院患者医院感染调查分析. *中国感染控制杂志*, 2011, 10:380-381.]
- [6] Shi MY, Xie HF, Wei JP. Investigation of pathogenic bacteria for pulmonary infections and their drug resistance in neurological intensive care unit. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2004, 24:1441-1443. [石孟云, 谢惠芳, 魏继鹏. 神经科监护病房患者并发肺部感染致病菌及耐药性研究. *第一军医大学学报*, 2004, 24:1441-1443.]
- [7] Zang DW, Zhang JL, Liu J, Song Y, Li YD. Distribution and antibiotic resistance of isolated pathogens in Department of Neurology from 2006 to 2010. *Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi*, 2012, 22:1974-1976. [臧大维, 张坚磊, 刘娟, 宋杨, 李亚丹. 2006 年-2010 年神经内科患者医院感染病原菌分布及耐药性分析. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22:1974-1976.]
- [8] Xu ZJ, Long J, Qian SX. Nosocomial infection analysis of inpatient in Department of Neurology. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2006, 5:1266-1268. [徐宗俊, 龙军, 钱树星. 神经内科住院病人医院感染分析. *中华神经医学杂志*, 2006, 5: 1266-1268.]
- [9] Heuschmann PU, Kolominshy - Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, Rother J, Buecker-Nott HJ, Berger K; German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med*, 2004, 164:1761-1768.
- [10] Sellars C, Bowie L, Baqq J, Sweeney MP, Miller H, Tilston J, Langhorne P, Stott DJ. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. *Stroke*, 2007, 38:2284-2291.
- [11] Masiero S, Pierobon R, Previato C, Gomiero E. Pneumonia in stroke patients with oropharyngeal dysphagia: a six month follow-up study. *Neurol Sci*, 2008, 29:139-145.
- [12] Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49:557-563.
- [13] Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke*, 2003, 34:975-981.
- [14] Zhang DP, Yan FL, Xu HQ, Yuan BY, Zhu YX. Stroke associated pneumonia in neurological intensive care unit: risk factors and clinical characteristics. *Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi*, 2008, 18:1072-1075. [张道培, 闫福岭, 徐海清, 袁宝玉, 朱奕昕. 神经重症监护病房卒中相关性肺炎的预测因素与临床特点. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18:1072-1075.]
- [15] Li J, Wan XY. The diagnosis and treatment progress of endovascular catheter-related bloodstream infection. *Zhongguo Hu Xi Yu Wei Zhong Jian Hu Za Zhi*, 2012, 11:410-414. [李骏, 万献尧. 血管内导管相关性血流感染诊治进展. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11:410-414.]
- [16] Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. *Infect Dis Clin North Am*, 2009, 23:557-569.
- [17] Li GH, Zhu DM, Wang F, Ni YX, Sun JY, Xu YC, Zhang XJ, Hu YJ, Ai XM, Yu YS, Yang Q, Sun ZY, Chen ZJ, Jia B, Huang WX, Zhuo C, Su DH, Wei LH, Wu L, Zhang ZX, Ji P, Wang CQ, Wang AM, Zhang H, Kong J, Xu YH, Shen JL, Shan B, Du Y. Bacterial distribution and susceptibility in bloodstream infections in China antibiotic resistance surveillance program CHINET 2010. *Zhongguo Gan Ran Yu Hua Liao Za Zhi*, 2012, 12:251-258. [李光辉, 朱德妹, 汪复, 倪语星, 孙景勇, 徐英春, 张小江, 胡云建, 艾效曼, 俞云松, 杨青, 孙自镛, 陈中举, 贾蓓, 黄文祥, 卓超, 苏丹虹, 魏莲花, 吴玲, 张朝霞, 季萍, 王传清, 王爱敏, 张泓, 孔菁, 徐元宏, 沈继录, 单斌, 杜艳. 2010 年中国 CHINET 血流感染的病原菌分布及耐药性. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12:251-258.]
- [18] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*, 2004, 39:309-317.
- [19] Gao G, Li D, Tang J, Jiang H, Zang GQ. Distribution and antimicrobial resistance of pathogens in blood culture during 2009-2011. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi*, 2012, 6:3650-3653. [高果, 李丹, 汤瑾, 江红, 臧国庆. 2009~2011 年血流感染病原菌分布及耐药性分析. *中华临床医师杂志*, 2012, 6: 3650-3653.]
- [20] She TT, Xu YH. Update on the study of resistance and mechanism of streptococcus pneumoniae to antimicrobial agents. *Guo Wai Yi Yao Kang Sheng Su Fen Ce*, 2011, 32:32-37. [余婷婷, 徐元宏. 肺炎链球菌耐药性及其耐药机制研究. *国外医药抗生素分册*, 2011, 32:32-37.]
- [21] Périchon B, Courvalin P. VanA - type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53: 4580-4587.
- [22] Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, Moellering RC, Ferraro MJ. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 2001, 358:207-208.
- [23] Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32:106-119.
- [24] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, 2010, 50:291-322.
- [25] Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: an evidence-based review. *Cleve Clin J Med*, 2012, 79: 393-400.

- [26] Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect*, 2007, 66:71-78.
- [27] Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin*, 1997, 13:741-762.
- [28] Lister PD. Carbapenems in the USA: focus on doripenem. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007, 5:793-809.
- [29] Ma LL, Zhang J. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics. *Yao Wu Bu Liang Fan Ying Za Zhi*, 2010, 12:178-181. [马莉莉, 张健. 碳青霉烯类抗生素的神经毒性. *药物不良反应杂志*, 2010, 12:178-182.]
- [30] Koppel BS, Hauser WA, Politis C, van Duin D, Daras M. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia*, 2001, 42:1590-1593.
- [31] Wang F, Zhang YY. *Practical anti-infective therapy*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 211. [汪复, 张婴元. *实用抗感染治疗学*. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 211.]
- [32] Wang F, Zhang YY. *Practical anti-infective therapy*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 216. [汪复, 张婴元. *实用抗感染治疗学*. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 216.]
- [33] Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52:331-344.

(收稿日期: 2013-01-05)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸
 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
(AMPA)
- 3-氨基-9-乙基卡唑 3-amino-9-ethylcarbazole(AEC)
- 白细胞共同抗原 leukocyte common antigen(LCA)
- 斑点酶联免疫吸附试验
dot enzyme-linked immunosorbent assay(Dot-ELISA)
- 边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)
- Creutzfeldt-Jakob 病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
- Whipple 病 Whipple's disease(WD)
- EB 病毒核抗原 Epstein-Barr virus nuclear antigen(EBNA)
- 超广谱 β -内酰胺酶 extended-spectrum β -lactamase(ESBLs)
- 迟发型过敏反应
delayed-type hypersensitivity reaction(DTH)
- 重复经颅磁刺激
repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
- 传统脑脊液标本镜检处理程序
traditional specimens handling procedure(TSHP)
- 代谢型谷氨酸受体
metabotropic glutamate receptor(mGluR)
- 单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 单核细胞趋化蛋白-1
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
- β -淀粉样蛋白 amyloid- β protein(A β)
- β -淀粉样蛋白分泌酶 1
 β -site amyloid cleaving enzyme-1(BACE-1)
- β -淀粉样蛋白前体 amyloid β -protein precursor(APP)
- 杜氏磷酸盐缓冲液
Dulbecco's phosphate-buffered saline(DPBS)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
- 二甲基亚砷 dimethyl sulfoxide(DMSO)
- 二棕榈酰磷脂酰胆碱
dipalmitoylphosphatidylcholine(DPPC)
- 非蛋白氮 nonprotein nitrogen(NPN)
- 非特异性酯酶 α -naphthyl acetate esterase(ANAE)
- 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)
- 风疹病毒 rubella virus(RV)
- 复发-缓解型多发性硬化
relapse-remitting multiple sclerosis(RRMS)
- 富亮氨酸胶质瘤失活基因 1
leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)
- 改良脑脊液标本镜检处理程序
improved specimens handling procedure(ISHP)
- 干扰素- γ 释放试验 interferon- γ release assay(IGRA)
- 高香草酸 homovanillic acid(HVA)
- 弓形虫 toxoplasma(TOX)
- 骨桥蛋白 osteopontin(OPN)
- 寡克隆区带 oligoclonal bands(OCB)
- 胱氨酸蛋白酶抑制剂 C cystatin C(CystC)
- 过氧化物酶增殖物激活受体
peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)
- 汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
- 汉密尔顿抑郁量表
Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 核酸扩增 nucleic acid amplification(NAA)
- 亨廷顿病 Huntington's disease(HD)
- 环孢素 A cyclosporin A(CSA)
- 环氧合酶-2 cyclooxygenase-2(COX-2)
- 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)