

DOI:10.13350/j.cjpb.200918

• 临床研究 •

老年肺炎继发抗生素相关性腹泻患者的粪便病原学特点及相关危险因素分析

吴登峰^{1*}, 林振伟², 陈凤翥³, 黄重桃¹(1. 福建省莆田市第一医院消化内科, 福建莆田 351100; 2. 福建省莆田市第一医院老年医学科;
3. 福建省莆田市第一医院医学检验科)

【摘要】 **目的** 分析老年肺炎继发抗生素相关性腹泻(AAD)患者的粪便病原学特点及腹泻发生的危险因素。 **方法**

选取2019年1月—2019年12月本院收治的60例老年肺炎继发AAD患者为观察组,另选取同期收治的78例老年肺炎未继发AAD患者作为对照组。检测60例AAD患者的粪便病原菌分布以及耐药情况;通过Logistic回归分析法分析老年肺炎患者继发AAD的危险因素。 **结果** 60例AAD患者的粪便中共分离出病原菌89株,其中革兰阴性菌58株(65.17%),以大肠埃希菌为主;革兰阳性菌26株(29.21%),以难辨梭状芽孢杆菌为主;真菌5株(5.62%),以白色念珠菌为主。58株革兰阴性菌对青霉素类、喹诺酮类、头孢菌素类药物均产生了不同程度的耐药性;白色念珠菌对两性霉素B和制霉菌素敏感率均为100%;难辨梭状芽孢杆菌对甲硝唑和万古霉素敏感率均为100%。多因素Logistic回归分析显示,重症肺炎、应用机械通气、抗生素持续应用超过7d、联合应用抗生素以及禁食均是老年肺炎患者继发AAD的独立危险因素($P < 0.05$)。 **结论** 老年肺炎继发AAD患者的粪便病原菌以大肠埃希菌和难辨梭状芽孢杆菌为主,临床应严格掌握抗生素的应用指征,合理应用抗生素,减少AAD的发生。

【关键词】 老年患者;肺炎;继发抗生素相关性腹泻;病原菌;耐药性

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2020)09-1084-04

[Journal of Pathogen Biology. 2020 Sep; 15(9): 1084-1087, 1092.]

Analysis of fecal etiology and related risk factors in elderly patients with antibiotic-associated diarrhea secondary to pneumonia

WU Deng-feng¹, LIN Zhen-wei², CHEN Feng-hong³, HUANG Zhong-tao¹ (1. Geriatrics; 2. Gastroenterology; 3. Medical Laboratory, Putian First Hospital of Fujian Province, Putian, Fujian, China 351100)*

【Abstract】 **Objective** To analyze the etiological characteristics of and risk factors for diarrhea in elderly patients with antibiotic-associated diarrhea (AAD) secondary to pneumonia. **Methods** Sixty elderly patients with AAD secondary to pneumonia seen at this Hospital from January 2019 to December 2019 served as the observation group. Seventy-eight elderly patients with pneumonia without secondary AAD served as the control group. The distribution and drug resistance of fecal pathogens were detected in 60 patients with AAD. Some feces (such as bloody, stool, or mucoid stool) were collected with a sterile fecal box. A fecal culture was performed and Clostridium difficile toxins were detected within 2 hours. The Vitek-32 automated microbial analyzer (bioMérieux, France) was used for bacterial identification. The A and B toxins of *C. difficile* were detected using ELISA. The K-B disk diffusion method was used to test drug sensitivity. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for secondary AAD in elderly patients with pneumonia. **Results** A total of 89 strains of pathogens were isolated from the feces of 60 patients with AAD. Of those, 58 (65.17%) were strains of Gram-negative bacteria, which were mainly *Escherichia coli*. Twenty-six of the strains were Gram-positive bacteria (29.21%), which were mainly *C. difficile*. Five of the strains were fungi (5.62%), which were mainly *Candida albicans*. The 58 strains of Gram-negative bacteria were resistant to penicillin, quinolones, and cephalosporins. The sensitivity of *C. albicans* to amphotericin B and nystatin was 100%. The sensitivity of *C. difficile* to metronidazole and vancomycin was 100%. Multivariate logistic regression analysis indicated that severe pneumonia, use of mechanical ventilation, continuous use of antibiotics for more than 7 days, and a combination of antibiotics and fasting were independent risk factors for secondary AAD in elderly patients with pneumonia ($P < 0.05$). **Conclusion** *E. coli* and *C. difficile* are the main pathogens found in the feces of elderly patients with AAD secondary to pneumonia. Therefore, indications for antibiotics need to be strictly ascertained and antibiotics need to be used rationally to reduce

* **【通讯作者(简介)】** 吴登峰(1978—),男,福建莆田人,硕士,副主任医师。研究方向:消化内科疾病的诊治。E-mail: wdfeng23@163.com

the incidence of AAD.

【Key words】 Elderly patients; pneumonia; secondary antibiotic-associated diarrhea; pathogens; drug resistance

抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)是指应用抗生素后出现的无法用其他原因所解释的腹泻^[1]。由于患者自身的健康状况以及抗生素应用种类的不同, AAD的发生率也不尽相同, 一般认为该病的发生率在5%~35%^[2]。AAD患者可表现为轻度自限性腹泻, 也可表现为危及生命的严重腹泻(如假膜性肠炎)^[3]。在我国, 随着抗生素的广泛应用, 临床病原菌耐药现象日趋加重, 住院患者AAD的发生率逐年递增^[4]。老年肺炎患者免疫功能较差, 且大多合并有慢性疾病, 在此基础上应用抗生素治疗肺部感染会引起AAD的发生, 影响患者的预后^[5]。本研究旨在探讨继发AAD的老年肺炎患者粪便病原菌分布和耐药性特点, 并分析AAD发生的相关因素, 以期临床合理用药提供依据。

对象与方法

1 病例

2019年1月—2019年12月本院收治的老年肺炎继发AAD患者60例, 其中男性34例, 女性26例; 年龄60~75岁, 平均年龄为(68.5±6.7)岁。另选取同期收治的老年肺炎未继发AAD患者78例作为对照组, 其中男性41例, 女性37例; 年龄60~76岁, 平均年龄(67.2±7.3)岁。本研究经院医学伦理委员会批准, 所有患者及其家属均对该项研究知情同意。

纳入标准: 符合《临床疾病诊断与疗效判断》^[6]中关于肺炎的诊断标准, 继发AAD患者同时符合《医院感染诊断标准(试行)》^[7]中关于腹泻的诊断, 且无法用其他原因解释的急性腹泻; 近期应用或正在应用抗生素治疗; 年龄在60岁及以上; 治疗依从性良好。排除标准: 患有急性胃肠炎、炎症性肠炎、病毒性肠炎、缺血性结肠炎、类癌瘤、细菌性痢疾等肠道疾病的腹泻患者; 慢性腹泻患者; 饮食不当患者; 腹泻前3d服用过泻药; 严重肝肾功能不全者; 合并血液系统疾病者; 合并其他感染性疾病患者; 不愿意参与调查者。

2 方法

2.1 标本采集 用无菌粪盒采集患者的部分粪便(如血便、水样便、粘液便等发生性状改变的粪便部分), 同时注意粪便标本内不要混入卫生纸、棉签等异物。于2h内进行粪便接种培养以及艰难梭菌毒素检测。

2.2 细菌的培养鉴定 每份标本分别接种于中国蓝培养基、血培养基、真菌显色培养基、SS培养基, 置于35℃恒温箱中孵育48h后观察结果; 另接种CCFA和PY培养基, 置于35℃厌氧袋内孵育48h后观察

结果。采用法国生物梅里埃公司生产的VITEK-32微生物全自动分析仪进行细菌鉴定。质控菌为金黄色葡萄球菌(ATCC6538)、大肠埃希菌(ATCC8739)、铜绿假单胞菌(ATCC9027)和白色念珠菌(ATCC10231, 购自北京百欧博伟生物技术有限公司。参照CLSI标准^[8]进行结果判定。

2.3 难辨梭状芽孢杆菌毒素检测 采用酶联免疫分析法检测难辨梭状芽孢杆菌的A、B毒素。分别取300μl粪便与900μl的样品稀释液, 充分混匀后12000 r/min(离心半径8 cm)离心5 min, 取300μl上清液(注意不要摇动试剂, 及时去除上清液中的飘浮物)及标准品分别加至VITEK-32分析仪中的试剂条样品孔内进行结果分析, 于1h后应用法国生物梅里埃公司生产的艰难梭菌毒素A/B测定仪对艰难梭菌毒素A/B的检出情况进行判定。质控品、标准品等操作步骤同上。

2.4 药敏试验 药敏试验采用K-B纸片扩散法。抗菌纸片均购自上海士峰生物科技有限公司, M-H琼脂购自广东环凯微生物科技有限公司, 参照CLSI标准^[8]判定结果。

2.5 影响因素分析 收集两组患者的一般资料, 如性别、年龄、饮酒史、吸烟史、给药途径等, 分析其与AAD发生的关系。

2.6 数据处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数资料的比较均采用 χ^2 检验, 计量资料的比较采用 t 检验; AAD发生单因素分析采用 χ^2 检验, 并进行多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

1 病原菌分布

60例AAD患者的粪便标本中共分离出病原菌89株, 包括革兰阴性菌58株(65.17%), 以大肠埃希菌为主; 革兰阳性菌26株(29.21%), 以难辨梭状芽孢杆菌为主, 其中仅含A毒素或含A/B毒素的概率和仅含B毒素的概率分别为80.00%和20.00%; 真菌5株(5.62%), 以白色念珠菌为主(表1)。

2 细菌的耐药性

21株大肠埃希菌对青霉素类、喹诺酮类、头孢菌素类药物均产生了不同程度的耐药性(表2); 4株白色念珠菌对两性霉素B和制霉菌素的敏感率均为100%(表3); 10株难辨梭状芽孢杆菌对甲硝唑和万古霉素的敏感率均为100%。

表1 老年肺炎继发AAD患者粪便病原菌分布
Table 1 Distribution of fecal pathogenic bacteria in elderly patients with pneumonia secondary to AAD

病原菌 Pathogen	株数(株) No.	构成比(%) Composition ratio
革兰阴性菌(G ⁻)	58	65.17
肺炎克雷伯菌	12	13.48
大肠埃希菌	21	23.60
铜绿假单胞菌	9	10.11
鲍曼不动杆菌	9	10.11
阴沟肠杆菌	4	4.49
其他	3	3.37
革兰阳性菌(G ⁺)	26	29.21
金黄色葡萄球菌	9	10.11
粪肠球菌	7	7.87
难辨梭状芽孢杆菌	10	11.24
其他	2	2.25
真菌	5	5.62
白色念珠菌	4	4.49
其他	1	1.24
合计 Total	89	100.00

3 影响老年肺炎患者继发AAD的单因素分析

单因素分析显示,性别、年龄、饮酒史、吸烟史、给药途径与老年肺炎患者AAD的发生有一定关系(均 $P>0.05$);肺炎严重程度、应用机械通气、抗生素持续应用时间、联合应用抗生素、禁食等与AAD的发生有

一定关系(均 $P<0.05$)(表4)。

表2 老年肺炎继发AAD患者肠道大肠埃希菌的耐药性
Table 2 Analysis on the main pathogenic bacteria resistance of *E. coli* in elderly patients with pneumonia secondary to AAD

抗菌药物 Antibacterial drugs	大肠埃希菌 <i>E. coli</i> (n=21)	
	耐药株数 No.	耐药率(%) Drug resistance rate
氨苄西林/舒巴坦	4	19.05
哌拉西林/他唑巴坦	8	38.09
头孢哌酮/舒巴坦	6	28.57
环丙沙星	7	33.33
左氧氟沙星	10	47.62
亚胺培南	6	28.57
头孢他啶	11	52.38
头孢曲松	17	80.95

表3 老年肺炎继发AAD患者肠道白色念珠菌的耐药性
Table 3 Analysis of *Candida albicans* resistance in elderly patients with pneumonia secondary to AAD

抗菌药物 Antibacterial drugs	白色念珠菌 <i>Candida albicans</i> (n=4)	
	耐药株数 No.	耐药率(%) Drug resistance rate
氟康唑	1	25.00
酮康唑	2	50.00
咪康唑	2	50.00
两性霉素B	0	0.00
制霉菌素	0	0.00
球红霉素	1	25.00

表4 老年肺炎患者继发AAD单因素分析
Table 4 Univariate analysis of secondary AAD in elderly patients with pneumonia

因素 Factor		AAD组(n=60) AAD group	对照组(n=78) Control group	t/χ ² 值 t/χ ² value	P值 P value
性别	男	34	41	0.230	0.631
	女	26	37		
年龄(x̄±s岁)	68.5±6.7	67.2±7.3	1.074	0.142	
肺炎严重程度	重症肺炎	41	29	13.069	0.000
	非重症肺炎	19	49		
是否应用机械通气	是	32	20	11.075	0.001
	否	28	58		
抗生素持续应用时间(d)	≥7	41	32	10.150	0.001
	<7	19	46		
联合应用抗生素	是	39	35	5.525	0.019
	否	21	43		
禁食	是	19	9	8.495	0.004
	否	41	69		
饮酒史	有	38	48	0.047	0.829
	无	22	30		
吸烟史	有	39	51	0.002	0.962
	无	21	27		
给药途径	口服	18	25	0.249	0.883
	静脉注射	34	41		
	肌肉注射	8	12		

4 多因素 Logistic 回归分析

对上述因素作 Logistic 回归分析,结果见表5。重症肺炎、应用机械通气、抗生素持续应用超过7d、联

合应用抗生素以及禁食均是老年肺炎患者继发AAD的独立危险因素($P<0.05$)。

表5 老年肺炎患者继发AAD多因素Logistic回归分析
Table 5 Multivariate logistic regression analysis of secondaryAAD in elderly patients with pneumonia

因素 Factor	回归系数 B	标准误 S. E	Wald值 Wald value	P值 P value	OR值 OR value	OR (95%CI)
重症肺炎	0.785	0.231	11.548	<0.05	2.187	1.393-3.435
应用机械通气	0.826	0.247	11.183	<0.05	2.278	1.406-3.692
抗生素持续应用超过7d	1.255	0.301	17.384	<0.05	3.494	1.941-6.292
联合应用抗生素	0.934	0.347	7.245	<0.05	2.537	1.288-4.999
禁食	0.652	0.273	5.704	<0.05	1.916	1.124-3.266

讨论

正常情况下,人体的肠道菌群和外部环境处于生理平衡状态,能有效阻止入侵微生物的定值,对维持机体正常的生理功能起到至关重要的作用^[9-10]。随着当代医学的迅速发展,广谱抗生素的广泛应用使得AAD的发生率不断上升。AAD发生机制较为复杂,主要是由于肠道微生物受到破坏,引起菌群失调。目前认为引起AAD的主要菌群有大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽孢杆菌等,但是各种病原菌所占比例不尽相同。

本研究对该院60例老年肺炎继发AAD患者进行粪便病原菌培养,结果显示主要病原菌为大肠埃希菌(21/89, 23.60%)和难辨梭状芽孢杆菌(10/89, 11.24%)。究其原因可能是因为抗生素的使用引起肠道菌群失调,使大肠埃希菌等成为优势菌群。而难辨梭状芽孢杆菌感染主要为机会致病菌,大多由应用抗生素后引起,该菌对氧极为敏感,临床分离较为困难,属于肠道正常菌群,而耐药的难辨梭状芽孢杆菌产生的A毒素可导致宿主发生相关性腹泻以及假膜性肠炎等疾病^[11],本研究结果与其相一致。周芬芬^[12]的研究显示,难辨梭状芽孢杆菌是AAD重要的病原菌,占有AAD的20%~30%。除此之外,90%以上的假膜性肠炎均由难辨梭状芽孢杆菌所致,故及时发现AAD患者感染的病原菌尤为重要。针对以上60例老年肺炎继发AAD患者的主要粪便病原菌做耐药性分析,结果显示21株大肠埃希菌对青霉素类、喹诺酮类、头孢菌素类药物均产生了不同程度的耐药性,4株白色念珠菌对两性霉素B和制霉菌素均敏感,10株难辨梭状芽孢杆菌对甲硝唑和万古霉素均敏感。提示临床上不能盲目应用抗生素,应根据患者的粪便病原菌检出情况选择敏感性药物治疗(尽量选择抗菌谱较窄的抗生素),白色念珠菌感染患者可应用两性霉素B和制霉菌素治疗,从而减少AAD的发生,改善患者预后。此外,患者一旦发生假膜性肠炎,应立即停止原用抗生素,而给予甲硝唑和万古霉素治疗。

对老年肺炎患者AAD的发生进行多因素Logistic回归分析,结果显示重症肺炎、应用机械通气、抗生素持续应用超过7d、联合应用抗生素以及禁食均是老

年肺炎患者继发AAD的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。老年肺炎患者由于疾病的影响,机体免疫功能下降,重症肺炎患者更是需要应用机械通气等进行辅助治疗,而这些侵入性操作会增加外来病原菌入侵的风险,成为AAD的诱因。故临床上应对老年重症患者尽早采取强效广谱抗生素治疗,同时减少侵袭性操作。此外,抗生素连续应用时间过长以及抗生素联合应用均会破坏机体肠道菌群的动态平衡,使得敏感菌受到抑制,耐药菌或其他外来病原菌趁机过度增殖产生毒素,引起肠道发生炎性病变,从而诱发AAD。表5显示抗生素连续应用时间过长以及抗生素联合应用的OR值分别为3.494和2.537,高于其他致病因素。提示在用药过程中应严格掌握抗生素的适应症,尽量减少联合用药。同时,禁食与AAD的发生密切相关,与钟嘉荣等^[13]的研究结果相一致。究其原因,可能是长期禁食会导致胃肠蠕动减慢,极易引起肠粘膜萎缩,使肠道保护性粘液分泌减少,从而引起肠道屏障功能障碍,导致肠道粘膜受损,增加AAD的发生。因此应在早期给予患者肠道营养支持治疗,如使用肠道营养制剂,以此增强患者的肠道吸收功能和促进肠道恢复。

综上所述,老年肺炎患者AAD的发生率较高,临床上应根据患者的粪便病原菌检测结果合理应用抗生素。对于病情危重患者,应及时治疗原发疾病,减少侵入性操作,指导患者合理饮食,改善预后。

【参考文献】

- [1] Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12(6):CD004827.
- [2] Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 62(3):495.
- [3] Ehrhardt S, Guo N, Hinz R, et al. Saccharomyces boulardii to prevent antibiotic-associated diarrhea: randomized, double-masked, placebo-controlled trial[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(1):ofw011.
- [4] 王琦婧,俞栋,尹惠梅,等.重症细菌性感染患儿继发抗生素相关性腹泻的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(8):1215-8.
- [5] 张冬梅,许斌斌,余砾,等.布拉酵母菌预防住院老年患者抗生素相关性腹泻的前瞻性随机对照研究[J].中华内科杂志,2017,56(6):398-401.

(下转1092页)

获得抗生素抗性基因的同时原有的基因组可能被转座或者以质粒的形式存在,因此出现的突变致使原有抗性基因破坏或沉默而不能发挥相应的功能^[11]。

分析 16 例病人分离的 57 株铜绿假单胞菌耐药谱,超过 80% 的病人末次检出铜绿假单胞菌相较首次检出时耐药谱发生变化,且大多数耐药抗生素种类有所增加。经 RAPD 分型发现同一病人多次检出的铜绿假单胞菌型别存在较大差异,耐药谱发生变化的比率也较大。其中病人 C、D、H、J、P 在进行耐药谱和 RAPD 分型分析时发现首次分离菌株与末次分离菌株之间的差异较大,说明感染周期越长细菌发生变异及耐药性变化越大。其中病人 J 第 4 次、病人 H 第 7 次、病人 P 第 5 次分离的菌株 RAPD 分型一致,且均是第 4 次及以上分离得到的菌株,说明 3 例病人有可能感染同一菌株,因此不排除院内感染,或同一时段接触病原菌的可能^[12]。

【参考文献】

[1] Crousilles A, Maunders E, Bartlett S, et al. Which microbial factors really are important in *Pseudomonas aeruginosa* infections? [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(11): 1825-36.

[2] Valencia EY, Esposito F, Spira B, et al. Ciprofloxacin-mediated mutagenesis is suppressed by subinhibitory concentrations of amikacin in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(3): e02107-16.

[3] 李成忠, 陆小琴, 李忠琴, 等. 鲍曼不动杆菌的耐药监测及 rapd 基因分型意义研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12(6): 583

-5, 589.

[4] Mahenthalingam E, Marchbank A, Drevinek P, et al. Use of colony-based bacterial strain typing for tracking the fate of *Lactobacillus* strains during human consumption[J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9(7): 251.

[5] Arroyo-Lopez FN, Bautista-Gallego J, Dominguez-Manzano J, et al. Formation of lactic acid bacteria-yeasts communities on the olive surface during Spanish-style Manzanilla fermentations [J]. *Food Microbiol*, 2012, 32(2): 295-301.

[6] Azizian R, Nasser A, Askari H, et al. Sewage as a rich source of phage study against *Pseudomonas aeruginosa* PAO [J]. *Biologicals*, 2015, 43(4): 238-41.

[7] Pang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies [J]. *Biotechnol Adv*, 2019, 37(1): 177-92.

[8] Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Resistance mechanisms and implications for therapy [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(1): 71-93.

[9] Chua SL, Yam JK, Hao P, et al. Selective labelling and eradication of antibiotic-tolerant bacterial populations in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. *Nat Commun*, 2016(7): 10750.

[10] Chatterjee M, Anju CP, Biswas L, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options [J]. *Int J Med Microbiol*, 2016, 306(1): 48-58.

[11] El Zowalaty ME, Al Thani AA, Webster TJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(10): 1683-706.

[12] Angeletti S, Cella E, Prosperi M, et al. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial strains: Molecular epidemiology and evolution [J]. *Microb Pathog*, 2018, 11(123): 233-41.

【收稿日期】 2020-05-09 【修回日期】 2020-07-10

(上接 1083 页)

[2] Koshal P, Jamwal S, Kumar P. Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) and neurotransmitters signaling in epilepsy: An insight review [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136(Pt B): 271-9.

[3] 谭庆晶, 古联, 王天保, 等. 癫痫患者感染的病原学特点及对血清热休克蛋白与胶质纤维酸性蛋白的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(15): 3456-9.

[4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *现代实用医学*, 2003, 10(7): 460-5.

[5] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[6] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 南京: 东南大学出版社, 1991.

[7] Tianfu Li. Epilepsy and associated comorbidities [J]. *Neuropsychiatry*, 2017, 7(s1): 1-3.

[8] Petelin Gadze Z, Milat D, Derke F, et al. Epilepsy caused by superficial hemosiderosis of the central nervous system [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(4): 781-3.

[9] DePaula-Silva AB, Sonderegger FL, Libbey JE, et al. The immune response to picornavirus infection and the effect of immune manipulation on acute seizures [J]. *J Neurovirol*, 2018, 24(4): 464-77.

[10] 刘雪芳, 张红梅, 苗凤茹. 神经内科癫痫患者院内感染 80 例临床特点及感染相关危险因素分析 [J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(14): 1707-9.

[11] 朱海霞, 李小晶, 王秀英. 儿童惊厥性癫痫持续状态的病因及其预后的影响因素 [J]. *广西医学*, 2017, 39(8): 1160-3.

【收稿日期】 2020-05-31 【修回日期】 2020-08-26

(上接 1087 页)

[6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 132-9.

[7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *现代实用医学*, 2003, 81(7): 460-5.

[8] 王辉, 史红. 引进 CLSI 微生物检验标准促进实验室标准化进程 [J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(6): 485-7.

[9] Bilici M, Oz II, Ilkhan SU, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on intestinal flora in peritoneal fibrosis [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2017, 11(3): 223-8.

[10] 蔚晓霞, 刘占举, 胡艺, 等. 炎症性肠病患者的肠道菌群分布与血清 TNF- α 与 IL-6 水平的相关性 [J]. *现代生物医学进展*,

2017, 17(16): 3076-8, 3102.

[11] Rodriguez-Varón A, Muñoz OM, Pulido-Arenas J, et al. Antibiotic-associated diarrhea: clinical characteristics and the presence of *Clostridium difficile* [J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2017, 82(2): 129-33.

[12] 周芬芬. 2012-2013 年华山医院抗生素相关性腹泻患者中艰难梭菌感染的分子流行病学调查 [D]. 上海: 复旦大学, 2014.

[13] 钟嘉荣, 谭嘉莉, 余秀峰. 呼吸系统危重症患者抗生素相关性腹泻的临床观察 [J]. *北方药学*, 2015, 12(12): 41-2.

【收稿日期】 2020-05-31 【修回日期】 2020-08-26