

DOI:10.13350/j.cjpb.200917

• 临床研究 •

难治性癫痫患者呼吸道感染病原菌分布特征、 耐药性及感染因素分析

裴静¹, 陈明¹, 田新玮², 高华^{1*}

(1. 新疆医科大学第五附属医院神经内科, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第五附属医院风湿免疫科)

【摘要】 **目的** 检测和分析难治性癫痫患者呼吸道感染病原菌分布特征、耐药性及感染因素。 **方法** 选择2017年1月—2019年12月住院治疗的难治性癫痫合并感染患者302例,统计患者感染位置,检测呼吸道感染病原菌种类及耐药性,并对感染的发生进行单因素分析和多因素 Logistic 回归分析。 **结果** 302例难治性癫痫合并感染患者中呼吸道感染占79.47%(240/302)。240例难治性癫痫合并呼吸道感染患者共培养分离出病原菌261株,其中革兰阴性菌占63.61%(166/261),以鲍曼不动杆菌(29.12%)、铜绿假单胞菌(17.24%)、肺炎克雷伯菌(9.58%)为主;革兰阳性菌占30.26%(79/302),以金黄色葡萄球菌(24.90%)为主;真菌占6.13%(16/261)。鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南、氯霉素的耐药率均为0;铜绿假单胞菌对哌拉西林、头孢吡肟、氨苄西林的耐药率均>50.00%,对头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南、阿米卡星、米诺环素以及氯霉素耐药率均为0;金黄色葡萄球菌对苯唑西林、莫西沙星的耐药率均>50.00%,对甲氧西林、万古霉素、利奈唑胺耐药率均为0。经 Logistic 多因素分析,年龄>55岁、住院时间>10 d、合并慢性基础疾病、意识昏迷、侵入性操作、抗生素使用时间>7 d、癫痫持续状态为难治性癫痫患者合并呼吸道感染的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。 **结论** 呼吸道感染为难治性癫痫发病率较高的感染类型,病原菌以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌为主,应结合药敏结果选择适宜的抗菌药物治疗,改善患者预后。

【关键词】 难治性癫痫; 呼吸道感染; 病原菌; 药敏试验; 危险因素分析

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2020)09-1080-04

[Journal of Pathogen Biology. 2020 Sep; 15(9): 1080-1083, 1092.]

Distribution characteristics, drug resistance, and risk factors for a respiratory tract infection in patients with intractable epilepsy

PEI Jing¹, CHEN Ming¹, TIAN Xin-wei², GAO Hua¹ (1. Neurology; 2. Rheumatic Immunology, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi, China 830000)*

【Abstract】 **Objective** To detect and analyze the distribution characteristics, drug resistance, and factors for a respiratory tract infection in patients with refractory epilepsy. **Methods** Subjects were a total of 302 patients with refractory epilepsy and an infection who were seen by Neurology at the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2017 to December 2019. The sites of infection were tallied, and blood, sputum, urine, and pus samples were collected for culturing. An automated microbial identification system was used to identify pathogens and to test the drug sensitivity of the main strains. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to analyze the incidence of infection in patients with refractory epilepsy. **Results** A respiratory tract infection was noted in 79.47% (240/302) of 302 patients with refractory epilepsy. Two hundred and sixty-one strains of pathogens were isolated from 240 patients with refractory epilepsy and a respiratory tract infection. Gram-negative bacteria accounted for 63.61% (166/261) and were mainly *Acinetobacter baumannii* (29.12%), *Pseudomonas aeruginosa* (17.24%), and *Klebsiella pneumoniae* (9.58%). Gram-positive bacteria accounted for 30.26% (79/302) and were mainly *Staphylococcus aureus* (24.90%). Fungi accounted for 6.13% (16/261). The resistance of *A. baumannii* to cefoperazone/sulbactam, aztreonam, and chloramphenicol was 0%. The resistance of *P. aeruginosa* to piperacillin, cefepime, and ampicillin was higher than 50.00%, and its resistance to cefoperazone/sulbactam, aztreonam, amikacin, minocycline, and chloramphenicol was 0%. The resistance of *S. aureus* to oxacillin and moxifloxacin was higher than 50.00% while its resistance to methicillin, vancomycin, and linezolid was 0%. Logistic multivariate analysis indicated that age>55 years, hospitalization>10 days, a chronic underlying condition, coma, an invasive procedure, a duration of antibiotic use>7 days, and status epilepticus were independent risk factors for a respiratory tract infection in patients with refractory epilepsy ($P < 0.05$ for

* **【通讯作者】** 高华, E-mail: gaohuasnow@163.com

【作者简介】 裴静(1980-), 女, 新疆乌鲁木齐人, 硕士, 主治医师。主要研究方向: 癫痫的诊治。E-mail: peijing2356@163.com

all). **Conclusion** A respiratory tract infection often develops in patients with refractory epilepsy. The main pathogens causing an infection were *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, and *S. aureus*. Appropriate antibiotic therapy needs to be selected in conjunction with the results of drug sensitivity testing to improve patient prognosis.

【Key words】 Intractable epilepsy; respiratory tract infection; pathogens; drug sensitivity test; risk factor analysis

癫痫为发病率、致残率双高的慢性中枢神经系统疾病,我国报道的癫痫发病率约为5%,主要因脑内神经元高度同步化异常放电所致,对患者神经系统损伤严重,因其长期反复发作的特点造成患者情感、智能障碍,给患者及家庭带来巨大痛苦,亦为社会发展及医疗资源带来沉重负担^[1-2]。癫痫发病急,病情重,患者临床表现为呼吸道分泌物增多、吞咽困难、意识障碍等。患者的免疫功能低下,感染风险较高,而感染的发生不但耽误病情的缓解,严重时还会造成感染性休克、脓毒血症等严重合并症,加重患者病情,甚至危及生命^[3]。因此,了解癫痫合并感染的病原菌种类及耐药性,明确感染发生的相关因素对疾病的预防和控制十分重要。本研拟检测分析难治性癫痫患者呼吸道感染病原菌种类、耐药性及感染发生的相关因素,结果报道如下。

对象与方法

1 受试对象

2017年1月—2019年12月本院收治的难治性癫痫合并感染患者302例为观察组,其中男177例,女125例;癫痫发作时间0.5h~7h,平均发作时间(3.2±2.1)h。选择同期住院的未出现感染的难治性癫痫患者100例为对照组,其中男56例,女44例;癫痫发作时间0.5h~7.5h,平均发作时间(3.5±2.2)h。本研究经医院伦理委员会审查批准,患者及其家属均自愿签署知情同意书。

感染诊断标准:参照《医院感染诊断标准》^[4]中的相关标准,患者入院48h后发生感染即为医院感染。

纳入标准:①符合《临床诊疗指南—癫痫病学分册》^[5]中难治性癫痫的相关诊断标准;②均经临床、脑电图以及头颅CT或MRI等神经影像学检查后确诊为癫痫;③癫痫发作频繁,每月发作≥3次,且患者经治疗后3年内仍不能较好地控制癫痫发作的则确定为难治性癫痫。

排除标准:①合并全身感染患者;②存在严重颅脑损伤的患者;③合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍的患者。

2 方法

2.1 病原菌检测及药敏试验 采集感染患者血液、痰液、尿液以及伤口脓液标本,接种于相应培养基,在37℃、5% CO₂培养箱中培养48h,参照《医院感染诊断标准(试行)》^[4]中的相关标准,采用全自动细菌鉴定/

药敏系统进行病原菌的鉴定及主要菌株的药敏试验,严格参照《全国临床检验操作规程》^[6]操作。药敏结果判定参照美国临床和实验室标准协会标准进行。

2.2 感染因素分析 收集302例合并感染及100例未合并感染的难治性癫痫患者的临床资料,包括年龄、性别、住院时间、意识昏迷、合并慢性基础疾病、侵入性操作、抗生素使用时间、癫痫临床分型等,分析其与感染发生的相关性。

2.3 统计学处理 采用SPSS 17.0进行统计学分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,进行 χ^2 检验。难治性癫痫合并感染的发生采用单因素分析和多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 难治性癫痫患者合并感染的部位

302例难治性癫痫合并感染患者中,呼吸道感染占79.47%(240/302),泌尿系统感染占12.58%(38/302),颅内感染占0.99%(3/302)(表1)。

表1 难治性癫痫患者感染部位分析
Table 1 Analysis of infection sites in patients with intractable epilepsy

| 位置 Position | 例数 No. of cases | 构成比(%) Constituent ratio |
|----------------|--------------------|-----------------------------|
| 呼吸道 | 240 | 79.47 |
| 泌尿系统 | 38 | 12.58 |
| 皮肤 | 10 | 3.31 |
| 消化系统 | 6 | 1.99 |
| 血行 | 5 | 1.66 |
| 颅内 | 3 | 0.99 |
| 合计 Total | 302 | 100.00 |

2 呼吸道感染的病原菌种类及其耐药性

240例难治性癫痫合并呼吸道感染患者共培养分离出病原菌261株,其中革兰阴性菌占63.61%(166/261),居前三位的是鲍曼不动杆菌(29.12%,76/261)、铜绿假单胞菌(17.24%,45/261)和肺炎克雷伯菌和(9.58%,25/261);革兰阳性菌79株,占30.26%,以金黄色葡萄球菌占多数(24.90%,65/261);真菌占6.13%(16/261)(表2)。

对检出的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌以及金黄色葡萄球菌进行药敏试验结果见表3。其中鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南、亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星、妥布霉素、阿米卡星、米诺环素以及氯霉素的耐药率均<50.00%,头孢哌酮/舒巴坦、氨曲

南、氯霉素耐药率均为 0；铜绿假单胞菌对哌拉西林、头孢吡肟、氨苄西林的耐药率均 >50.00%，头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南、阿米卡星、米诺环素以及氯霉素耐药率均为 0；金黄色葡萄球菌对苯唑西林、莫西沙星的耐药率均 >50.00%，甲氧西林、万古霉素、利奈唑胺耐药率均为 0。

3 感染发生相关因素

单因素分析显示，年龄、住院时间、意识昏迷、慢性基础疾病、侵入性操作、抗生素使用时间以及癫痫临床分型与感染的发生存在一定相关性(均 $P < 0.05$) (表 4)。经多因素 Logistic 回归分析，年龄 >55 岁、住院时间 >10 d、合并慢性基础疾病、意识昏迷、存在侵入性操作、抗生素使用时间 >7d 及癫痫持续状态为难治性癫痫患者感染发生的独立危险因素(均 $P < 0.05$) (表 5)。

表 2 呼吸道感染病原菌分布
Table 2 Distribution characteristics of pathogenic bacteria in respiratory tract infection

| 病原菌 Pathogens | 株数 No. | 百分比(%) Percent |
|------------------|-----------|-------------------|
| 革兰阴性菌(n=166) | 鲍曼不动杆菌 | 29.12 |
| | 铜绿假单胞菌 | 17.24 |
| | 肺炎克雷伯菌 | 9.58 |
| | 大肠埃希菌 | 3.45 |
| | 阴沟肠杆菌 | 3.07 |
| | 其他 | 1.15 |
| 革兰阳性菌(n=79) | 金黄色葡萄球菌 | 24.90 |
| | 肺炎链球菌 | 2.68 |
| | 表皮葡萄球菌 | 1.53 |
| | 其他 | 1.15 |
| 真菌(n=16) | 白念珠菌 | 2.68 |
| | 光滑念珠菌 | 1.53 |
| | 热带念珠菌 | 1.15 |
| | 曲霉菌 | 0.77 |
| 合计 Total | 261 | 100.00 |

表 3 呼吸道感染主要病原菌的耐药性
Table 3 Analysis of drug resistance of pathogenic bacteria in respiratory tract infection

| 抗菌药物 Antibacterial drugs | 鲍曼不动杆菌 <i>A. baumannii</i> (n=76) | | 铜绿假单胞菌 <i>P. aeruginosa</i> (n=45) | | 抗菌药物 Antibacterial drugs | 金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i> (n=65) | |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| | 株数 No. | 耐药率 Drug resistance rate(%) | 株数 No. | 耐药率 Drug resistance rate(%) | | 株数 No. | 耐药率 Drug resistance rate(%) |
| 哌拉西林 | 65 | 85.53 | 45 | 100.00 | 甲氧西林 | 0 | 0.00 |
| 头孢噻肟 | 65 | 85.53 | 20 | 44.44 | 庆大霉素 | 18 | 27.69 |
| 头孢唑林 | 70 | 92.11 | 21 | 46.67 | 克林霉素 | 26 | 40.00 |
| 头孢吡肟 | 42 | 55.26 | 38 | 84.44 | 红霉素 | 25 | 38.46 |
| 头孢哌酮/舒巴坦 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 磺胺甲恶唑/甲氧苄啶 | 18 | 27.69 |
| 氨曲南 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 呋喃妥因 | 11 | 16.92 |
| 亚胺培南 | 8 | 10.53 | 10 | 22.22 | 四环素 | 21 | 32.31 |
| 美罗培南 | 32 | 42.11 | 17 | 37.78 | 万古霉素 | 0 | 0.00 |
| 左氧氟沙星 | 6 | 7.89 | 1 | 2.22 | 利奈唑胺 | 0 | 0.00 |
| 庆大霉素 | 41 | 53.95 | 13 | 28.89 | 左氧氟沙星 | 14 | 21.54 |
| 妥布霉素 | 33 | 43.42 | 2 | 4.44 | 苯唑西林 | 51 | 78.46 |
| 阿米卡星 | 4 | 5.26 | 0 | 0.00 | 环丙沙星 | 27 | 41.54 |
| 米诺环素 | 4 | 5.26 | 0 | 0.00 | 莫西沙星 | 42 | 64.62 |
| 氨苄西林 | 76 | 100.00 | 43 | 95.56 | | | |
| 氯霉素 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | | | |

讨论

癫痫在神经内科住院患者的发生率仅次于脑血管疾病，但目前对癫痫的发病机制尚不十分明确，可能与遗传、系统性疾病、脑部疾病等多种因素存在一定关系，临床上主要采用左乙拉西坦等抗癫痫药物进行保守治疗，大部分患者癫痫情况能够获得较好的控制^[7-8]。但感染的发生会诱发癫痫发作，如若患者发病持续时间过长或者频率较高，则会造成患者神经系统出现不可逆的损伤，严重时甚至危及患者生命^[9]。因此，控制难治性癫痫患者感染的发生，选择适宜抗菌药物进行治疗十分重要。

本研究结果显示，呼吸道是难治性癫痫患者感染

发生率较高的部位，79.47%，可能是癫痫患者口腔分泌物增多、吞咽困难造成的，而长期未科学有效地处理口腔分泌物又可增加患者呼吸道感染的风险。提示医护人员需及时清理难治性癫痫患者口腔分泌物，保证患者气道通畅，控制呼吸道感染的发生。而对于已经出现呼吸道感染的患者，则需要明确病原菌信息的情况下，选择合适的抗菌药物进行积极有效的治疗。本研究分析了呼吸道感染患者的病原菌分布特征和耐药情况，结果显示革兰阴性菌占检出病原菌的 63.61%，其中鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌分别占 29.12%、17.24%和 9.58%；检出的革兰阳性菌占 30.26%，以金黄色葡萄球菌为主，占 24.90%；真菌检出占 6.31%。表明鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞

表4 难治性癫痫患者合并呼吸道感染单因素分析
Table 4 Single factor analysis of high risk factors of infection

| 组别 Group | 感染者 Infected person(n=302) | 未感染者 Uninfected person(n=100) | χ^2 | P |
|-------------|-------------------------------|----------------------------------|----------|-------|
| 年龄(岁) | ≤55 | 172 | 21.972 | 0.000 |
| | >55 | 130 | | |
| 性别 | 男 | 177 | 0.210 | 0.647 |
| | 女 | 125 | | |
| 住院时间(d) | ≤10 | 76 | 59.957 | 0.000 |
| | >10 | 226 | | |
| 意识昏迷 | 是 | 197 | 101.920 | 0.000 |
| | 否 | 105 | | |
| 慢性基础疾病 | 是 | 237 | 20.832 | 0.000 |
| | 否 | 65 | | |
| 侵入性操作 | 是 | 222 | 83.554 | 0.000 |
| | 否 | 80 | | |
| 抗生素使用时间(d) | ≤7 | 41 | 169.740 | 0.000 |
| | >7 | 261 | | |
| 癫痫临床分型 | 癫痫持续状态 | 156 | 81.851 | 0.000 |
| | 癫痫大发作 | 73 | | |
| | 癫痫小发作 | 42 | | |
| | 癫痫局部发作 | 31 | | |

表5 难治性癫痫患者合并呼吸道感染多因素 Logistic 回归分析
Table 5 Single factor analysis of high risk factors of infection

| 独立危险因素 Independent risk factors | B | S. E | Wald 值 Wald Value | OR(95% C. I) | P |
|---------------------------------|-------|-------|-------------------|---------------------|-------|
| 年龄>55岁 | 1.722 | 0.514 | 11.224 | 5.566(2.039~15.197) | <0.05 |
| 住院时间>10d | 1.356 | 0.431 | 9.898 | 3.865(1.665~8.971) | <0.05 |
| 意识昏迷 | 1.113 | 0.522 | 4.546 | 3.033(1.094~8.412) | <0.05 |
| 合并慢性基础疾病 | 1.369 | 0.457 | 8.974 | 3.917(1.603~9.562) | <0.05 |
| 侵入性操作 | 1.473 | 0.635 | 5.381 | 4.343(1.256~15.019) | <0.05 |
| 抗生素使用时间>7d | 1.221 | 0.567 | 4.637 | 3.378(1.116~10.229) | <0.05 |
| 癫痫持续状态 | 1.414 | 0.573 | 6.090 | 4.095(1.336~12.545) | <0.05 |

菌以及金黄色葡萄球菌为难治性癫痫患者合并呼吸道感染的主要病原菌,与谭庆晶等^[3]的研究结果一致。因此建议医护人员在接收癫痫合并感染患者且未得到病原菌检测结果之前,应首要考虑鲍曼不动杆菌感染的可能,并给予经验性治疗。对上述主要病原菌进行的药敏试验结果显示,鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南、亚胺培南、左氧氟沙星、阿米卡星、米诺环素以及氯霉素均敏感,金黄色葡萄球菌对甲氧西林、万古霉素、利奈唑胺敏感。因此可将头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南、氯霉素以及利奈唑胺等耐药率较低药物作为难治性癫痫合并感染治疗的首选药物。

经 Logistic 回归分析,年龄>55岁、住院时间>10d、合并慢性基础疾病、意识昏迷、侵入性操作、抗生素使用时间>7d、癫痫持续状态是造成难治性癫痫患者感染发生的独立危险因素($P<0.05$)。住院时间越长,患者在院内暴露的时间越长,遭受感染的风险更大。侵入性操作会直接造成患者机体防御屏障遭受破坏,故而更容易引发感染。在未明确患者感染病原菌种类的情况下,长时间、多种类使用抗菌药物,会造成

患者体内菌群失调且合成对此类抗菌药物失效的酶,影响药物对细菌的杀灭效果,增加患者二次感染的风险^[10]。年龄较大或者合并慢性基础疾病患者身体机能不佳,免疫功能减弱,为感染的高发群体;意识昏迷或者癫痫持续状态会使患者身体机能损耗较大,更容易发生感染,严重者会危及生命^[11]。因此,应给予存在上述危险因素的难治性癫痫患者更多的关注,降低感染发生的风险。

综上所述,呼吸道感染在难治性癫痫患者为常见感染类型,病原菌以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌为主,因此应合理缩短患者住院时间,结合药敏试验结果选择适宜抗菌药物治疗,尤其注意侵入性操作过程的无菌规范,并加强对基础疾病的关注,减少感染的发生,这对改善患者预后具有积极意义。

【参考文献】

- [1] 张雅静,王慧,范增楠,等. 合并医院获得性肺炎的癫痫持续状态患者痰液病原菌培养及药敏试验结果分析[J]. 山东医药,2016,56(27):67-9.

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