

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.11.019

· 综述 ·

## 艰难梭菌感染研究进展

### Advances in *Clostridium difficile* infection

李洪涛(LI Hong-tao), 曹守根(CAO Shou-gen), 周岩冰(ZHOU Yan-bing)

(青岛大学附属医院, 山东 青岛 260003)

(Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 260003, China)

[关键词] 艰难梭菌; 腹泻; 流行病学; 危险因素; 诊断; 治疗; 预防

[中图分类号] R378.8 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2015)11-0789-04

凡不能用其他原因解释的腹泻(稀便 $\geq 3$ 次/24 h), 加上粪便中检测出艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)及其毒素, 或结肠镜和组织学检查证实为假膜性结肠炎均可确诊为 CD 感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)<sup>[1]</sup>。CD 是引起抗菌药物相关性腹泻最常见的病原体, 约占抗菌药物相关性腹泻的 10%~30%。近年来, 毒力更强的 BI/NAPI/027 型 CD 菌株的出现使 CDI 发病率增加, 且疾病程度更加严重<sup>[2]</sup>。

#### 1 病原学及流行病学

CD 是一种革兰阳性专性厌氧产芽孢细菌, 在自然界中广泛存在, 通过粪-口途径传播。当肠内菌群失调, 拮抗 CD 的定植、繁殖能力下降时, 进入肠道的 CD 大量繁殖, 释放大量的毒素 A 及毒素 B, 破坏肠道黏膜, 导致患者腹泻, 甚至发展成假膜性肠炎, 严重危害患者的健康, 增加患者的医疗负担。目前, 随着 CD 高毒力菌株(BI/NAPI/027 型)的出现, 在世界范围 CDI 发病率呈上升趋势。高毒力型 CDI 暴发以来, 13 年间加拿大魁北克 CDI 发病率提高约 4 倍<sup>[3]</sup>。2005 年美国德克萨斯州 CDI 死亡率(1.20/100 000)比 1999 年(0.20/100 000)年增加了 6 倍<sup>[4]</sup>。2011 年, 根据美国疾病预防控制中心的数据, CD 已经成为医疗相关感染中最常见的病原体(12.10%)<sup>[5]</sup>。

#### 2 CDI 危险因素

抗菌药物的使用是 CDI 最重要的危险因素, 可造成患者肠道菌群失调, 导致拮抗 CD 定植和繁殖的细菌减弱, 从而增加 CD 感染的易感性。Hensgens 等<sup>[6]</sup>发现 CDI 患者和正常患者抗菌药物使用率分别为 77% 和 49%, 正在接受抗菌药物治疗的患者罹患 CDI 的风险增加 7~10 倍。高级别抗菌药物的使用加剧患者肠道菌群的紊乱, 第二、三代头孢类抗生素及碳青霉烯类抗生素导致 CDI 的相对危险度分别为 3.30、5.30 及 4.70。胃肠道手术是 CDI 另一个重要的危险因素, 使 CDI 风险增加 23.20 倍, 术后管饲避免了胃酸对 CD 的杀灭作用, 使其更易在结肠定植、繁殖, 同时术后肠蠕动的抑制, 以及术前应用抗菌药物增加患 CDI 的危险性<sup>[7]</sup>。高龄患者肠道免疫功能减退, 肠道微生态易发生紊乱, 研究<sup>[8]</sup>表明, 超过 65 岁的老年人年龄每增加 1 岁, 罹患 CDI 的风险增加 2%。其他危险因素包括入住重症监护室、质子泵抑制剂使用、肾功能不全、肥胖、免疫功能抑制(恶性肿瘤、化学治疗、肾上腺糖皮质激素治疗、器官移植、肝硬化等)<sup>[9-11]</sup>。

#### 3 CDI 诊断标准及临床表现

3.1 CDI 检测方法 凡伴有腹泻的住院患者都应进行 CD 检测, 检测方法包括 CD 培养、谷氨酸脱氢

[收稿日期] 2015-04-16

[作者简介] 李洪涛(1989-), 男(汉族), 山东省烟台市人, 硕士研究生, 主要从事胃肠外科研究。

[通信作者] 周岩冰 E-mail: zhouyanbing999@aliyun.com

酶的检测、核酸扩增试验、酶学免疫毒素检测等<sup>[11]</sup>。目前,我国最常用的检测方法是 CD 毒素检测,这是一种简单、准确、快速的检测方法<sup>[12]</sup>。

3.2 CDI 临床表现 CDI 的临床表现从轻度腹泻到威胁生命的假膜性结肠炎,常表现为突发性腹泻( $\geq 3$ 次/24 h),多发生抗菌药物使用后的 4~10 d,呈黄绿色、米汤样或海水样便,内含半透明蛋花样或长条黏膜样物(假膜),重者可排血水样便。CDI 按

疾病严重程度可分为轻中度 CDI、重度 CDI、严重或复杂性 CDI、复发性 CDI(见表 1)。其中,复发性 CDI 目前尚缺乏统一有效的治疗方法,在初始治疗后 8 周内复发率为 10%~20%,再复发率增加至 40%~50%。Abou 等<sup>[13]</sup>报道,高龄、白细胞增多、肾衰竭、潜在疾病与重度或复杂性 CDI 相关,高龄、CDI 确诊后抗菌药物的继续使用、质子泵抑制剂的使用、菌株的类型与 CDI 复发相关。

表 1 CDI 严重程度分级

CDI 严重程度	标准
轻中度	仅以腹泻为唯一症状,无其他症状及体征达到重度 CDI 的标准
重度	CDI 患者出现低蛋白血症(血浆总蛋白 $< 30.00\text{g/L}$ ),以及下之一者:(1)白细胞 $\geq 15.0 \times 10^9/\text{L}$ ;(2)腹痛
严重或者复杂性	重度 CDI 并伴有下列至少一项者:需转入重症监护病房、需升压药物维持、体温 $\geq 38.5\text{C}$ 、肠梗阻、严重腹胀、精神状态改变、白细胞 $\geq 35.0 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 2.0 \times 10^9/\text{L}$ ,血清乳酸 $> 2.20\text{mmol/L}$ ,或出现任何器官衰竭的证据
复发性	初步治疗后症状消失,8 周内症状再次出现

#### 4 治疗

4.1 基础治疗 一旦确诊或者高度怀疑 CDI,应立即停用相关抗菌药物,如有必要继续使用抗菌药物,可选用针对性强的窄谱抗菌药物。避免使用抑制肠蠕动的药物,如阿托品、洛派丁胺、麻醉止痛剂等,防止毒素聚集于肠腔而加重疾病,预防中毒性巨结肠的发生。对于重症患者给予对症支持治疗,如纠正脱水、电解质紊乱,有休克表现应及时抗休克治疗。

4.2 抗菌治疗 万古霉素及甲硝唑是治疗 CDI 的一线药物。万古霉素临床试验初次反应效果最佳,体外实验对 CD 所有菌株有效,由于消化道不吸收,结肠内药物浓度足以对抗 CD。甲硝唑体外实验对菌株 100%有效,口服甲硝唑人体吸收较多,结肠内药物浓度难以预测。2013 年《美国胃肠病学杂志》发表的 CDI 预防指南<sup>[11]</sup>建议:轻中度感染者,推荐首选甲硝唑;重度感染患者,首选万古霉素;推荐疗程均为 10 d。甲硝唑治疗 5~7 d 无效的患者,改为标准剂量万古霉素进行治疗。对于存在甲硝唑耐药、过敏或因妊娠或哺乳而不能使用者,应采用标准剂量万古霉素治疗。对于回肠造瘘、结肠改道等口服药物无法达到肠道病变部位者,建议在口服药物治疗的同时加用万古霉素灌肠直至患者症状缓解。对于重症及复杂性 CDI 者可选择口服万古霉素联合静脉滴注甲硝唑的治疗方案。对于合并肠梗阻、中毒性巨结肠、腹胀严重的患者可选择口服万古霉素联合万古霉素灌肠,同时静脉滴注甲硝唑治疗。

首次复发者采用初始方案治疗,对于症状严重的患者采用万古霉素治疗,第二次复发者可采用万古霉素逐渐减少方案或者脉冲式给药方案<sup>[14]</sup>。

非达霉素是治疗 CDI 的新药,是一种针对 CDI 的新型、窄谱抗菌药物,对 CD 有强力的杀菌活性,但对正常肠道菌群无影响<sup>[15]</sup>。Louie 等<sup>[16]</sup>报道非达霉素的疗效与万古霉素相仿,而复发率显著低于万古霉素。CDI 初次和复发 CDI 的抗菌药物治疗见表 2~3。

表 2 CDI 初次的抗菌药物治疗

药物	剂量
甲硝唑	口服 500 mg, 3 次/d, 连续 10 d
万古霉素	口服 125 mg, 4 次/d, 10~14 d 严重复杂 CDI 口服 250~500 mg, 4 次/d, 并存肠梗阻时,给予 500 mg 溶于 100 mL 生理盐水中保留灌肠, 4 次/d
非达霉素	口服 200 mg, 2 次/d, 连续 10 d

表 3 复发 CDI 的抗菌药物治疗

药物	剂量
第一次复发,重复先前给药	甲硝唑:口服 500 mg, 3 次/d 万古霉素:口服 125 mg, 4 次/d 非达霉素:口服 200 mg, 2 次/d
第二次复发,万古霉素逐渐减少用药方案	第 1 周口服 125 mg, 4 次/d 第 2 周口服 125 mg, 2 次/d 第 3 周口服 125 mg, 1 次/d 第 4 周口服 125 mg, 1 次/2d 第 5、6 周口服 125 mg, 1 次/3d
第二次复发,万古霉素脉冲式给药方案	125 mg/2 d 或 500 mg/3 d, 连用 3 周
非达霉素	口服 200 mg, 2 次/d, 10~20 d

4.3 手术治疗 除 CDI 并发结肠穿孔,目前手术治疗适应证及时机选择尚未达成共识。手术方式以结肠切除+末端回肠造口为主,病死率高达 35%~80%,因此需严格把握手术适应证。若出现下列情况之一者建议手术:(1)需要血管加压维持的患者;(2)脓毒症或器官(肾或肺)衰竭患者;(3)精神状态改变;(4)白细胞计数 $\geq 50.0 \times 10^9/L$ ;(5)血乳酸盐 $\geq 5.00 \text{ mmol/L}$ ;(6)复杂性 CDI 规范治疗 5 d 后仍无明显效果;由于手术治疗具有较高的病死率,所以应对高风险因素加以识别。Lee 等<sup>[17]</sup>多因素分析显示,高龄( $\geq 80$ 岁)、术前休克状态、慢性阻塞性肺疾病、Ⅲ类手术切口、凝血功能障碍和肾功能不全与 CDI 术后死亡发生有关。回肠造口+结肠灌洗是一种新兴的手术方式,创伤轻,可保留结肠,疗效满意。研究<sup>[18]</sup>表明,此方法与传统的结肠切除术相比能明显改善患者生存率(50% VS 19%, OR = 0.24, P = 0.006)。

4.4 粪便移植 近年来,肠道微生态引起人们广泛重视,被认为是遗忘的“功能器官”。粪便移植是通过移植捐赠者粪便中的正常微生物群纠正菌群失调,恢复肠道微生态的多样性,以及抵抗病原体的能力,因此认为是一种特殊的“器官移植”。Eiseman 等<sup>[19]</sup>1958 年首次报道粪便灌肠治疗假膜性肠炎取得较好疗效。抗菌药物治疗效果较差的反复复发的 CDI 是粪便移植的适应证。某项多中心、长期随访研究<sup>[20]</sup>表明,第 1 次粪便移植有效率高达 91%,第 2 次粪便移植后达 98%。目前尚未发现粪便移植的副作用,但这种方法患者难以接受,且存在传播疾病的可能,因此粪便移植前捐赠者应接受严格的体格检查。

4.5 免疫治疗 CDI 治疗后腹泻症状的缓解与抗毒素抗体的升高相关。因此,通过免疫学方法治疗严重的(难治的)及复发的 CDI 引起人们关注。静脉免疫球蛋白治疗 CDI 机制是使用抗毒素 A 的 IgG 抗体中和毒素 A,目前这种方法在动物实验中取得满意效果,但尚无大规模临床应用及研究的报告<sup>[21]</sup>。目前,人们已研制出针对 CD 毒素 A 及毒素 B 单克隆抗体,Lowy 等<sup>[22]</sup>已经报道单克隆抗体能明显降低 CDI 的复发(7% VS 25%, P < 0.001)。

## 5 感染的预防及控制

5.1 抗菌药物合理使用 抗菌药物使用是 CD 最重要的危险因素,最近报道了 1 例因抗菌药物滥用

引发严重 CDI,最终导致患者死亡的病例<sup>[23]</sup>,该病例给临床医生敲响警钟,良好的医院感染管理方案可以有效降低 CDI 发病率。使用抗菌药物需有明确的适应证,必须使用时,应尽量首选窄谱抗菌药物,慎用广谱抗菌药物。

5.2 环境消毒与患者隔离 在腹泻症状控制前,CDI 患者应隔离治疗,避免交叉感染。高度疑似而未确诊患者也应隔离。医务人员、来访者进入 CDI 患者或疑似感染患者的病房前必须戴手套和穿隔离衣,并及时进行手消毒。病房内尽量使用一次性器具,用完即丢弃,统一处理;对于非一次性使用器具,要做到专人专用,使用后必须及时严格消毒。对于具有潜在感染 CD 的区域需使用能够杀灭 CD 孢子的环境消毒剂或含氯消毒剂进行全面消毒处理<sup>[24]</sup>。

5.3 手卫生 手卫生被认为是防止医院获得性感染的有效措施,CD 芽孢可以通过握手传播。Sklansky 等<sup>[25]</sup>报道医务人员手 CD 检出率高达 59%,因此,医疗机构中禁止握手非常重要。然而,医护人员自觉洗手的依从性仅 40%左右,患者及探视者更差,因此贯彻手卫生的教育对控制 CDI 至关重要。乙醇类手消毒剂无法杀灭 CD 的孢子,建议使用肥皂水洗手。

5.4 益生菌 口服益生菌的目的是重建肠道正常菌群,对抗菌药物相关性腹泻具有一定预防作用,但疗效尚无定论。2013 年 CDI 预防指南<sup>[11]</sup>表明,益生菌可治疗及预防抗菌药物相关性腹泻,但对于已经确诊的 CDI 无益。由于益生菌是活的生物体,严重免疫抑制的患者有可能发生菌血症及真菌血症的风险。Niault 等<sup>[26]</sup>报道 1 例因给予布拉氏酵母菌而发生真菌血症的病例(经积极治疗后,患者康复)。因此,ICU 患者及免疫功能不全的患者不推荐使用。

总之,随着 CD 高产毒株 027/NAP1/BI 的暴发流行,CDI 引起人们高度重视,其中抗菌药物的不合理使用是 CDI 危险因素之一。手卫生、患者隔离、清洁消毒是预防疾病传播的主要方式。目前,主要采用万古霉素及甲硝唑等针对性抗菌药物,若出现中毒出血坏死性巨结肠等严重并发症应采取外科手术、粪便移植、免疫疗法等方法积极治疗。

## [参考文献]

[1] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; update of the

- treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 (Suppl 2): 1 - 26.
- [2] Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe [J]. Lancet, 2005, 366(9491):1079 - 1084.
- [3] Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of *Clostridium difficile* infection in inpatient and outpatient settings[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 4(4):409 - 416.
- [4] Salazar M, Baskin L, Garey KW, et al. *Clostridium difficile*-related death rates in Texas 1999 - 2005 [J]. J Infect, 2009, 59(5):303 - 307.
- [5] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections[J]. N Engl J Med, 2014, 370(13):1198 - 1208.
- [6] Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, et al. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(3):742 - 748.
- [7] Brown E, Talbot GH, Axelrod P, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990, 11(6):283 - 290.
- [8] Keller JM, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection in the elderly[J]. Clin Geriatr Med, 2014, 30(1): 79 - 93.
- [9] Keddis MT, Khanna S, Noheria A, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(11):1046 - 1053.
- [10] Bishara J, Farah R, Mograbi J, et al. Obesity as a risk factor for *Costridium difficile* infection[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(4):489 - 493.
- [11] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4):478 - 498.
- [12] 李文丽, 简子娟, 刘文恩, 等. 艰难梭菌毒素 A&B 测定在医院腹泻患者中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(4): 261 - 263.
- [13] Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, et al. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98400.
- [14] Dupont HL. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(10): 1216 - 1223.
- [15] Sears P, Ichikawa Y, Ruiz N. Advances in the treatment of *Clostridium difficile* with fidaxomicin: a narrow spectrum antibiotic[J]. Ann N Y Acad Sci, 2013, 1291:33 - 41.
- [16] Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364(5):422 - 431.
- [17] Lee DY, Chung EL, Guend H. Predictors of mortality after emergency colectomy for *Clostridium difficile* colitis: an analysis of ACS-NSQIP[J]. Ann Surg, 2014, 259(1):148 - 156.
- [18] Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease[J]. Ann Surg, 2011, 254(3): 423 - 427.
- [19] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. Surgery, 1958, 44(5):854 - 859.
- [20] Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(7):1079 - 1087.
- [21] Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(1):19 - 26.
- [22] Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins[J]. N Engl J Med, 2010, 362(3):197 - 205.
- [23] Sullivan T. Antibiotic overuse and *Clostridium difficile*: a teachable moment[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(8):1219 - 1220.
- [24] Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 updates[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(8):965 - 977.
- [25] Sklansky M, Nadkarni N, Ramirez-Avila L. Banning the handshake from the health care setting[J]. JAMA, 2014, 311(24):2477 - 2478.
- [26] Niault M, Thomas F, Prost J, et al. Fungemia due to *Saccharomyces* species in a patient treated with enteral *Saccharomyces boulardii*[J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(4):930.

(本文编辑:熊辛睿)