

难辨梭菌感染 238 例临床特点分析

高倩 柏明见 邵冬华

作者单位: 100049 北京, 航天中心医院检验科

通信作者: 邵冬华, Email: shaodonghua2006@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.009

【摘要】 **目的** 了解难辨梭菌感染患者的特点和临床表现, 规范辅助检查和治疗方案。**方法** 选取航天中心医院 2016 年 9 月—2018 年 9 月进行粪便难辨梭菌毒素 A/B 检测的 357 例住院患者作为研究对象, 其中难辨梭菌毒素 A/B 阳性患者 238 例(难辨梭菌阳性组), 难辨梭菌毒素 A/B 阴性患者 119 例(难辨梭菌阴性组)。采用两步夹心法和终点荧光检测相结合的技术检测难辨梭菌毒素 A/B, 搜集所有患者的一般情况、发病及复发危险因素相关信息、相关辅助检查指标情况、临床表现、治疗用药和临床转归等, 根据 2010 年美国卫生流行病学和美国感染性疾病协会的临床实践指南标准对患者进行疾病严重程度分类, 对数据进行统计学分析。**结果** 航天中心医院 2016 年 9 月—2018 年 9 月难辨梭菌感染(CDI)患者最多的 4 个科室分别为老年科、肾内风湿免疫科、血液科和消化科; 91.6% CDI 患者发病前曾使用过至少 1 种抗菌药物, 66.4% CDI 患者发病前曾联合应用抗菌药物; 全身及胃肠道免疫缺陷人群在未使用抗菌药物的情况下易感染难辨梭菌; 所有患者中, 重型 CDI 1 例, 肠梗阻 4 例, 复发 14 例; 治疗最常用的手段为益生菌、止泻药、万古霉素、甲硝唑、静脉注射免疫球蛋白。**结论** 全身及胃肠道免疫抑制、胃肠道黏膜损坏、联合应用抗菌药物的患者为 CDI 易感人群, 与指南相比, 本院治疗方案中的止泻药和益生菌应用比例较高, 益生菌治疗有效性和安全性有待进一步评估。

【关键词】 难辨梭菌感染; 抗菌药物相关腹泻; 伪膜性肠炎; 危险因素; 治疗

基金项目: 北京市医药卫生首都卫生发展科研专项(首发 2014-4-6081)

Analysis of clinical characteristics of 238 patients with *Clostridium difficile* infection

Gao Qian, Bai Mingjian, Shao Donghua. Department of Clinical Laboratory, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

Corresponding author: Shao Donghua, Email: shaodonghua2006@126.com

【Abstract】 **Objective** To realize the characteristics and clinical manifestations of patients with *Clostridium difficile* infection (CDI) and standardize their auxiliary laboratory examinations and treatment program. **Methods** Three hundred and fifty seven in-patients undergoing *Clostridium difficile* toxin A/B detection in feces from September 2016 to September 2018 in Aerospace Central Hospital were selected as the study subjects. The examination results showed there were 238 patients with positive *Clostridium difficile* toxin A/B and 119 patients with negative *Clostridium difficile* toxin A/B, and the former ones were arranged in the positive *Clostridium difficile* positive group and the latter ones in the negative *Clostridium difficile* group. *Clostridium difficile* toxin A/B was detected by two-step sandwich method combined with end-point fluorescence detection. Information of the general situation, disease onset and risk factors of recurrence, relevant auxiliary examination indicators, clinical manifestations, therapeutic drugs and clinical outcomes of all patients were collected. The severity of the disease was classified according to the clinical practical standard guidelines of the 2010 American Health Epidemiology and American Association of Infectious Diseases, and the data were statistically analyzed. **Results** The largest numbers of CDI patients from September 2016 to September 2018 in Aerospace Central Hospital were distributed in geriatrics, nephrology and rheumatism immunology, hematology and digestion departments; 91.6% of CDI patients had used at least one antibiotic before onset, and 66.4% of patients had used antibiotics in combination before onset. The persons with systemic and gastrointestinal immunodeficiency were susceptible to *Clostridium difficile* infection under the situation without using any antibiotics. Among all the patients, there were 1 case with severe CDI, 4 cases accompanied by intestinal obstruction and 14 cases with recurrence; the most commonly used therapeutic methods were probiotics, anti-diarrhea drugs, vancomycin, metronidazole and intravenous injection of immunoglobulin. **Conclusions** Patients with systemic and gastrointestinal immunosuppression, gastrointestinal mucosa damage, and combined use of antibiotics are susceptible to CDI. Compared with the therapeutic measures used in guidelines,

in this hospital, the proportion of using anti-diarrheal drugs and probiotics are relatively higher. And the efficacy and safety of probiotics are necessary to be further evaluated.

【Key words】 *Clostridium difficile* infection; Antibiotics-associated diarrhea; Pseudomembranous enteritis; Risk factors; Treatment

Fund program: Capital Health Development Scientific Research Project of Beijing Medicine and Health (2014-4-6081)

难辨梭菌是一种革兰阳性(G⁺)芽孢杆菌,生长迅速,对热及消毒剂均稳定,是唯一可以引起院内感染的厌氧菌。1978年首次报道难辨梭菌导致的伪膜性肠炎^[1],难辨梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)从此引起了临床医师的重视。难辨梭菌可产生毒素A和毒素B,分别为肠毒素和细胞毒素,之后发现的高毒力菌株(如B1/NAP1/027型)还含有二元毒素^[2-3]。CDI常表现为抗菌药物相关腹泻和院内感染的伪膜性肠炎,轻者为自限性腹泻,重者可有肠梗阻、中毒性巨结肠、肠穿孔甚至死亡。本研究回顾分析2016年9月—2018年9月238例难辨梭菌毒素A/B检测阳性的住院患者,以了解难辨梭菌感染患者的特点和临床表现,规范相关辅助检查和治疗方案,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组 选取北京航天中心医院2016年9月—2018年9月所有送检粪便中难辨梭菌毒素A/B检测阳性的238例住院患者作为难辨梭菌阳性组,其中男性128例,女性110例;平均年龄(72.0±18.7)岁。另选粪便难辨梭菌毒素A/B检测阴性的119例无腹泻住院患者作为难辨梭菌阴性组,其中男性73例,女性46例;平均年龄(68.0±21.2)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 搜集信息 ①一般信息:性别、年龄、住院时间、基础疾病(如血液病、自身免疫病、慢性肾脏病、糖尿病等)、既往有无CDI等;②发病及复发危险因素相关信息:发病前90d内的侵入性操作、血液透析、各类药物(包括抗菌药物)的使用情况和时间(仅纳入使用≥3d的抗菌药物)、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)、化疗药物、类固醇激素、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARBs)类药物等的使用、基础疾病进展情况等;③相关辅助检查指标:血常规、生化常规、粪便常规及涂片、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉、乳酸、结肠镜检查

等;④临床表现:腹泻次数及性状、有无腹痛、有无发热及其时间、心率及血压变化、有无严重并发症(中毒性巨结肠、肠穿孔、肠梗阻等)、有无全身多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)等;⑤治疗用药:所用药物(如甲硝唑、万古霉素、微生态制剂、丙种球蛋白)的剂量及时间;⑥临床转归:有无感染后肠功能紊乱、有无复发及相关复发后治疗等。

将上述信息进行组间比较,按照2010年美国卫生流行病学和美国感染性疾病协会的临床实践指南标准^[4],对难辨梭菌阳性组患者的疾病严重程度进行分类:①轻中度自限性腹泻:白细胞计数(white blood cell count, WBC) < 15×10⁹/L,肌酐升高小于基线的1.5倍;②重型伪膜性肠炎:WBC ≥ 15×10⁹/L,肌酐升高≥基线的1.5倍;③重型复杂型CDI:发生中毒性巨结肠、肠梗阻、肠穿孔、中毒性休克或MOF,白蛋白 < 30 g/L。

1.2.2 实验室检测方法 难辨梭菌毒素A/B检测:采用两步夹心法与终点荧光检测相结合技术,取大便200~300 mg加入1 000 mL提取液中,漩涡震荡并离心5 min(12 000×g),取上清300 μL,于mini VIDAS(中国梅里埃公司)机器检测。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$),两组间比较采用单因素方差分析;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及发病危险因素 CDI患者平均住院天数较难辨梭菌阴性组延长约15 d。CDI患者最多的4个科室分别为老年科、肾内风湿免疫科、血液科和消化科,存在导致全身和肠道免疫受损的基础疾病[如血液系统肿瘤、异基因造血干细胞移植术后移植物抗宿主病(graft versus-host disease, GVHD)、慢性肾功能不全、自身免疫病、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等]的人群为CDI易感人群。与难辨梭菌阴性组比较,CDI患者在发病前90 d内有胃肠镜和深静脉置管操作史的比例以及PPI、化疗药物和ACEI/ARB类药物的使用率

表 1 两组患者的一般情况及发病危险因素比较

项目	难辨梭菌 阳性组	难辨梭菌 阴性组	P 值	项目	难辨梭菌 阳性组	难辨梭菌 阴性组	P 值
性别(例)				侵入操作[例(%)]			
男性	128	73	0.213	手术	24(10.1)	9(7.6)	0.562
女性	110	46		胃肠镜	18(7.6)	2(1.7)	0.026
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.0 ± 18.7	68.0 ± 21.2	0.791	胃管	10(4.2)	4(3.4)	0.781
心肺功能衰竭[例(%)]	19(7.9)	15(12.6)	0.182	深静脉置管	61(25.6)	11(9.2)	0.000
住院天数(d, $\bar{x} \pm s$)	65.5 ± 56.2	40.1 ± 34.3	0.014	抗菌药物使用情况[例(%)]			
科室[例(%)]				至少应用以下 1 种抗菌药物	218(91.6)	77(64.7)	0.000
老年科	87(36.6)	46(38.7)	0.728	β 内酰胺类	141(64.7)	40(51.9)	0.057
肾内风湿免疫科	40(16.8)	13(10.9)	0.157	喹诺酮类	63(28.9)	12(15.6)	0.022
血液科	22(9.2)	15(12.6)	0.359	碳青霉烯类	58(26.6)	19(24.6)	0.880
消化科	22(9.2)	14(11.8)	0.461	糖肽类	60(27.5)	14(18.2)	0.126
基础疾病及合并症[例(%)]				磺胺类	41(18.8)	13(16.9)	0.864
血液系统肿瘤	27(11.3)	13(10.9)	1.000	氨基糖苷类	15(6.9)	6(7.8)	0.799
合并 GVHD	26(10.9)	6(5.0)	0.016	大环内酯类	11(5.0)	5(6.5)	0.573
IBD	9(3.8)	1(0.8)	0.009	抗真菌药物	40(18.3)	11(14.3)	0.486
慢性肾功能不全	18(7.6)	5(4.2)	0.047	联合用药	158(66.4)	36(30.3)	0.000
自身免疫性疾病	22(9.2)	2(1.7)	0.005	其他药物使用情况[例(%)]			
合并感染	128(53.8)	40(33.6)	0.039	PPIs	8(3.4)	13(10.9)	0.007
实体肿瘤	12(5.0)	5(4.2)	0.799	化疗药	39(16.4)	11(9.2)	0.076
慢性肝脏疾病	12(5.0)	4(3.4)	0.593	类固醇激素	71(29.8)	38(31.9)	0.715
糖尿病	51(21.4)	21(17.6)	0.484	免疫抑制剂	64(26.9)	31(26.1)	0.900
心血管疾病	16(6.7)	11(9.2)	0.402	ACEI/ARBs	40(16.7)	2(1.7)	0.000

明显升高。91.6% CDI 患者在发病前 90 d 内至少使用过 1 种抗菌药物, 66.4% CDI 患者在发病前 90 d 内曾联合应用抗菌药物。两组患者的一般情况及发病危险因素见表 1。

另外, 本研究发现 20 例发病前未曾使用抗菌药物治疗的 CDI 患者, 其中男性 11 例, 女性 9 例; 平均年龄(65.9 ± 17.1) 岁; 所有患者均为首次发病, 其中 6 例为 IBD, 7 例为免疫抑制, 12 例既往 90 d 内有腹泻史, 8 例有激素使用史。

2.2 临床表现及实验室检查 CDI 患者的临床表现除腹泻 ≥ 每日 3 次外, 部分患者有发热、腹痛, 甚至肠梗阻等严重并发症。共计 36 例中重型 CDI 患者, 其中出现伪膜型肠炎的重型 CDI 1 例, 该患者为 86 岁女性, 肺癌骨转移, 行胸椎后路切除术后静脉应用舒普深, 7 d 后出现发热及腹泻, 腹泻每日 5 次, 水样便伴白膜, 静脉给予去甲万古霉素 400 mg 每日 2 次, 治疗 4 d 后好转, 未出现中毒性巨结肠、肠梗阻、肠穿孔、中毒性休克或 MOF; 重型复杂型 CDI 病例为 4 例肠梗阻患者, 其基础疾病为结肠溃疡(原因待查) 或结肠肿瘤切除术后; 另有 31 例为各种病因导致中毒性休克或 MOF 的患者。CDI 患者中性粒细胞比例和 CRP 普遍升高, 约半数患者粪便潜血实验阳性。CDI 患者临床表现及实验室检查结果见表 2。

表 2 238 例 CDI 患者的临床表现及实验室检查情况

项目	数值
临床表现	
腹泻[例(%)]	219(92.0)
腹泻[次/d, 均值(范围)]	6.5(3 ~ 25)
发热[例(%)]	131(55.0)
腹痛[例(%)]	128(53.8)
肠梗阻[例(%)]	4(1.7)
实验室检查	
中性粒细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	72.3 ± 14.4
肌酐升高[例(%)]	32(13.4)
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	65.3 ± 71.6
粪便潜血阳性[例(%)]	130(54.6)
粪便 WBC 阳性[例(%)]	41(17.2)
粪便涂片菌群失调[例(%)]	39(16.4)
疾病严重程度分类[例(%)]	
轻中度自限性腹泻	201(84.5)
重型伪膜性肠炎	1(0.4)
重型复杂型 CDI	36(15.1)

2.3 治疗及转归 本院治疗 CDI 最常用方式按照使用频率从高到低依次为肠道益生菌(美常安、培菲康等)、止泻药(思密达、盐酸小檗碱等)、万古霉素、甲硝唑、停用可疑抗菌药物及静脉注射免疫球蛋白等。CDI 患者的治疗方法及转归情况见表 3。

238 例 CDI 患者中复发 14 例, 其中 9 例年龄 > 75 岁, 包括肺部感染 6 例, 均联合使用 3 种以上抗菌药物 ≥ 3 d; 下消化道出血 2 例, 均使用 PPI; 非全身及肠道免疫缺陷患者 2 例, 停用可疑抗菌药物后好转; 急性髓系白血病(异基因造血干细胞移植术

表 3 238 例 CDI 患者的治疗及转归情况

项目	数值
治疗用药〔例(%)〕	
益生菌	178(74.8)
止泻药	137(57.6)
甲硝唑	119(50.0)
万古霉素	109(45.8)
甲硝唑、万古霉素联合用药	48(20.2)
停用可疑抗菌药物	50(21.0)
免疫球蛋白	29(12.2)
临床转归〔例(%)〕	
治愈	102(42.9)
好转	77(32.4)
死亡	31(13.0)
复发	14(5.9)
感染后肠功能紊乱	14(5.9)

后)患者 1 例,去甲万古霉素 400 mg、每日 2 次,治疗 2 周后出现肠功能紊乱,后因肺泡出血、感染性休克死亡;IBD 合并非霍奇金淋巴瘤患者 1 例,后行全结肠切除术;颅脑损伤疾病恶化 1 例。

3 讨论

在 CDI 发病危险因素方面,本研究与文献[5]结论相同,患者长期联合应用抗菌药物、全身及肠道免疫功能缺陷、慢性肾衰和长期住院等均为 CDI 的发病危险因素。有研究发现,社区获得性 CDI 越来越多,且患者无抗菌药物应用史^[1]。本研究显示,无抗菌药物应用史的 20 例 CDI 患者以 IBD、血液病、自身免疫疾病和肿瘤为主,6 例社区获得性 CDI 均有肠道黏膜和菌群完整性破坏,其中 4 例应用免疫抑制剂,对于是否有院内感染因素参与还需进一步研究。相关研究也发现,任何导致肠道菌群失调以及免疫抑制的因素都有可能是 CDI 易感因素,如 IBD、先天性巨结肠、血液病、实体肿瘤、器官移植、囊性纤维化、胃或空肠造瘘术后置管等^[6]。

CDI 临床谱广泛,轻者为自限性腹泻,重者可出现肠梗阻、中毒性巨结肠、肠穿孔甚至死亡,因此判断 CDI 疾病的严重程度也是临床工作的重点,为后续制定治疗策略的重要依据。在疾病严重性方面,欧洲 2010—2013 年的一项研究表明,住院患者 CDI 发病率为 2.1%,其中严重 CDI 的发病率为 12.6%,血液科、消化科和肾内科为 CDI 高发病率科室,分别为 3.29%、2.5% 和 2.46%^[7]。中重型 CDI 患者 36 例(15.1%),与上述研究结果相近,但欧洲共识提出,CDI 的实验室诊断最好采取两步法的检查策略,即首先联合谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)检测和核酸扩增检测(NAATs)排除阴性样本后再检测难辨梭菌毒素^[8]。而本研究仅采用酶联免

疫方法检测难辨梭菌毒素,该方法的检测敏感度低,可能使本研究对重症 CDI 发病率的估计有所偏差。

在治疗方面,研究推荐治疗应基于疾病严重程度以及复发或产生并发症危险程度^[9]。甲硝唑和万古霉素为目前治疗 CDI 的一线药物,对于轻中型 CDI,甲硝唑和万古霉素的治疗有效率无明显差异;对于重型 CDI,万古霉素较甲硝唑疗效好,若复发危险因素较多可选择非达霉素;对于严重复杂型 CDI,必要时可考虑外科手术治疗。本研究常用治疗手段中,除甲硝唑、万古霉素应用广泛外,止泻药和微生态制剂的应用比例也均在 50% 以上。目前微生态制剂治疗 CDI 的有效性以及免疫抑制患者应用的安全性等尚无明确的研究结论,微生态制剂有无引发免疫缺陷患者真菌感染的可能需进一步研究。

综上所述,CDI 好发于长期联合应用抗菌药物、全身及肠道免疫功能缺陷、慢性肾衰的患者,临床实践中应高度关注相关危险因素以及对 CDI 发病的识别,检查手段推荐两步法策略,即联合 GDH 检测和 NAATs,排除阴性样本后再检测难辨梭菌毒素,一旦确诊 CDI,应评估疾病严重程度和复发可能性,并据此制定科学的治疗策略,加强院内感染控制。

参考文献

- 1 韩兴,文力. 难辨梭菌感染诊治进展[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(4): 277-280. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20140425.
- 2 刘颖梅,王辉,曹彬. 难辨梭菌相关性疾病概述[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(12): 1416-1419. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1009-9158.2009.12.027.
- 3 Rineh A, Kelso MJ, Vatansever F, et al. *Clostridium difficile* infection: molecular pathogenesis and novel therapeutics [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(1): 131-150. DOI: 10.1586/14787210.2014.866515.
- 4 Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review [J]. JAMA, 2015, 313(4): 398-408. DOI: 10.1001/jama.2014.17103.
- 5 Predrag S. Analysis of risk factors and clinical manifestations associated with *Clostridium difficile* disease in Serbian hospitalized patients [J]. Braz J Microbiol, 2016, 47(4): 902-910. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.07.011.
- 6 温海楠,杨靖,赵建宏. 艰难梭菌在儿童中的定植与感染[J]. 临床荟萃, 2013, 28(8): 943-946. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2013.08.047.
- 7 Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(21): 6728-6735. DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6728.
- 8 Aguado JM, Anttila VJ, Galperine T, et al. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at the front line [J]. J Hosp Infect, 2015, 90(2): 117-125. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.03.001. Epub 2015 Mar 11.
- 9 Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review [J]. JAMA, 2015, 313(4): 398-408. DOI: 10.1001/jama.2014.17103.

(收稿日期: 2018-12-21)

(本文编辑: 张耘菲)