

重症监护病房内艰难梭菌感染患者的临床特点及相关危险因素分析

于弘明¹ 刘勤富¹ 苏生林¹ 李刚² 杨晓军¹

¹宁夏医科大学总医院重症医学科,银川 750000; ²宁夏医科大学总医院微生物实验室,银川 750000

通信作者:杨晓军, Email: yxjicu@163.com

【摘要】 目的 探讨重症监护病房(ICU)内艰难梭菌感染(CDI)患者的临床特点及相关危险因素。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2023年5月1日至8月30日宁夏医科大学总医院ICU收治的腹泻患者。根据患者是否为CDI分为CDI组和非CDI组。收集并比较两组患者的临床资料,包括性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、住院时间、血乳酸、肠外营养时间、白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、凝血指标、白蛋白、抗菌药物暴露等。采用多因素Logistic回归分析ICU腹泻患者发生CDI的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析各危险因素对ICU腹泻患者发生CDI的预测价值。**结果** 共纳入24例ICU腹泻患者,其中CDI组9例,非CDI组15例。CDI组患者肠外营养时间明显长于非CDI组[$d: 18.0(13.5, 19.5)$ 比 $10.0(4.0, 18.0)$],血乳酸水平[mmol/L: $4.40(3.00, 15.25)$ 比 $2.50(1.90, 3.20)$]及血乳酸 >3.9 mmol/L比例[66.67%(6/9)比6.67%(1/15)]均明显高于非CDI组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素二元Logistic回归分析显示,血乳酸水平为ICU腹泻患者发生CDI的独立危险因素[优势比(OR)=3.193, 95%可信区间(95%CI)为1.011~10.080, $P=0.048$]。ROC曲线显示,血乳酸水平对ICU腹泻患者发生CDI的预测价值较高,曲线下面积(AUC)为0.815,截断值为3.9 mmol/L时,敏感度为66.7%,特异度为93.3%。**结论** 入院时血乳酸水平较高(>3.9 mmol/L)的ICU腹泻患者罹患CDI的风险更高。

【关键词】 重症监护病房; 艰难梭菌感染; 乳酸; 肠外营养

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2023BEG02024, 2023BEG02003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240725-00633

Analysis of clinical characteristics and related risk factors of patients with *Clostridioides difficile* infection in the intensive care unit

Yu Hongming¹, Liu Qinfu¹, Su Shenglin¹, Li Gang², Yang Xiaojun¹

¹Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ²Microbiology Laboratory, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Corresponding author: Yang Xiaojun, Email: yxjicu@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and related risk factors of *Clostridium difficile* infection (CDI) in intensive care unit (ICU). **Methods** A retrospective study was conducted. Patients with diarrhea admitted to the ICU of the General Hospital of Ningxia Medical University from May 1 to August 30, 2023 were selected. Patients were divided into CDI group and non-CDI group based on the presence or absence of CDI. Clinical data from two groups of patients meeting the criteria were collected and compared, including gender, age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), length of hospital stay, serum lactic acid, parenteral nutrition time, white blood cell count (WBC), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), coagulation indicators, albumin, antibiotic exposure, etc. Multivariate Logistic regression analysis was performed to analyze the risk factors for CDI in ICU diarrhea patients. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the predictive value of each index for CDI in diarrhea patients. **Results** A total of 24 patients with diarrhea were enrolled, including 9 patients in the CDI group and 15 patients in the non-CDI group. The time of parenteral nutrition in the CDI group was significantly longer than that in the non-CDI group [days: $18.0(13.5, 19.5)$ vs. $10.0(4.0, 18.0)$], the serum lactic acid level [mmol/L: $4.40(3.00, 15.25)$ vs. $2.50(1.90, 3.20)$] and the ratio of serum lactic acid >3.9 mmol/L [66.67% (6/9) vs. 6.67% (1/15)] were significantly higher than those in the non-CDI group, with statistical significance (all $P < 0.05$). Multivariate binary Logistic regression analysis showed that the serum lactic acid level of the patients was an independent risk factor for CDI [odds ratio (OR) = 3.193, 95% confidence interval (95%CI) was 1.011–10.080, $P = 0.048$]. ROC curve showed that serum lactic acid level had a high predictive value for CDI in ICU patients with diarrhea, and the area under the curve (AUC) was 0.815, respectively. When the cut-off value of serum lactic acid was 3.9 mmol/L, the sensitivity was 66.7% and the specificity was 93.3%. **Conclusions** Patients with diarrhea who have higher serum lactate levels (>3.9 mmol/L) on admission are at increased risk of developing CDI.

【Key words】 Intensive care unit; *Clostridium difficile* infection; Lactic acid; Parenteral nutrition

Fund program: Ningxia Hui Autonomous Region Key Research and Development Plan (2023BEG02024, 2023BEG02003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240725-00633

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是一种孢子形成的革兰阳性厌氧杆菌,过去 10 年世界范围内艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的发生率和严重程度不断增加,成为常见的医院获得性感染之一^[1]。CD 在人类、家畜及野生哺乳动物的肠道中广泛定植^[2]。CD 包括产毒株和非产毒株,其中产毒株只在人类中存在,产生毒素 TcdA 和 TcdB^[3]。CDI 的临床表现多样,从无症状携带者状态到不同程度腹泻,再到危及生命的结肠炎导致死亡^[4]。

在美国,CDI 是最常见的医疗保健相关感染,导致医疗保健成本增加 48 亿美元^[5]。2011 年,美国 CDI 患者近 50 万例,其中约 29 000 例与死亡相关。目前已证实,CDI 患者相关的重要危险因素是抗菌药物暴露、高龄和住院^[6]。尤其是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者,病情危重,有时甚至合并多种病原体感染,抗菌药物使用的种类多、级别高、周期长,导致 ICU 内 CDI 情况更为常见,严重影响 ICU 患者的预后^[7]。为此,本研究收集宁夏医科大学总医院 ICU 收治的腹泻患者的临床资料进行统计学分析,旨在探讨 CDI 患者的临床特点及相关危险因素,现报告如下。

1 资料及方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,选择 2023 年 5 月 1 日至 8 月 30 日宁夏医科大学总医院综合 ICU 收治的腹泻患者。

1.1.1 诊断标准:CDI 诊断标准参照 2017 年美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)及美国医疗保健流行病学协会(Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA)联合发布的成人和儿童 CDI 临床诊治实践指南。腹泻定义为 24 h 内稀便、糊状便或水样便 ≥ 3 次(因便秘使用导泄剂导致腹泻的患者除外)。

1.1.2 纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;24 h 内不成形粪便 ≥ 3 次;入住 ICU 48 h 后发生腹泻。

1.1.3 排除标准:入院时及入院前已有腹泻症状。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学科研伦理审查委员会批准(审批号: KYLL-2023-0480),所有治疗和检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 CD 检测方法:① 初步鉴定:将所得粪便标本于室温下解冻后与 95% 无水乙醇等体积混合,用

漩涡器震荡充分混匀,室温下放置 30 min 去除杂菌,离心去上清,将沉淀物接种于 CD 选择性培养平板(头孢西丁环丝氨酸果糖琼脂);37 °C 厌氧条件下培养 48 ~ 72 h 后观察菌落;根据菌落形态及气味,结合革兰染色镜检进行初步鉴定。② CD 鉴定:根据革兰染色镜下形态及特殊马廐性气味进行初步筛选;利用质谱仪对筛选出的可疑菌落进行菌种鉴定。③ 毒素检测:采用微生物培养法,使用 GeneXpert 试剂盒检测毒素。

1.2.2 研究分组:根据腹泻患者是否为 CDI 将患者分为 CDI 组和非 CDI 组。

1.2.3 临床资料收集:在医院电子病历系统收集患者的临床资料,包括性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、住院时间、血乳酸、肠外营养时间、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、凝血指标、白蛋白、抗菌药物暴露等。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计软件分析临床数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较使用独立样本 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。绘制小提琴图比较两组患者的血乳酸水平和肠外营养时间;选取单因素分析中差异有统计学意义的指标进行多因素二元 Logistic 回归分析,寻找影响 ICU 腹泻患者发生 CDI 的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析各危险因素对 ICU 腹泻患者发生 CDI 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料:最初纳入 175 例 ICU 腹泻患者,根据纳入和排除标准,最终纳入 24 例患者。24 例患者中,男性 18 例,女性 6 例;年龄 18 ~ 90 岁;CDI 组 9 例,非 CDI 组 15 例。CDI 组患者肠外营养时间明显长于非 CDI 组,血乳酸水平及血乳酸 > 3.9 mmol/L 比例均明显高于非 CDI 组,其余指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1);其中,比较两组患者间血乳酸水平和肠外营养时间的小提琴图见图 1。

表 1 CDI 组与非 CDI 组 ICU 腹泻患者的一般资料比较							
指标	CDI 组 (n=9)	非 CDI 组 (n=15)	U 值	P 值	指标	CDI 组 (n=9)	非 CDI 组 (n=15)
年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$]	70.0 (66.5, 76.5)	69.0 (58.0, 74.0)	53.5	0.411	WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	16.40 (13.96, 19.74)	17.65 (12.97, 24.55)
男性 [例 (%)]	6 (66.7)	12 (80.0)	Fisher	0.635	PCT [$\mu g/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	9.70 (1.98, 13.00)	4.00 (1.50, 24.00)
BMI [kg/m^2 , $M(Q_L, Q_U)$]	24.00 (22.20, 26.40)	22.86 (19.03, 26.12)	54.5	0.446	CRP [mg/L , $M(Q_L, Q_U)$]	90 (50, 149)	119 (75, 198)
基础疾病 [例 (%)]					IL-6 [ng/L , $M(Q_L, Q_U)$]	132 (62, 424)	161 (54, 387)
高血压	5 (55.5)	9 (60.0)	Fisher	0.582	APTT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	39.4 (33.1, 46.0)	37.8 (35.4, 43.5)
糖尿病	3 (33.3)	4 (26.7)	Fisher	0.532	D-二聚体 [mg/L , $M(Q_L, Q_U)$]	15.54 (7.54, 72.73)	10.66 (7.86, 22.08)
心梗	0 (0)	2 (13.3)	Fisher	0.511	血乳酸 [$mmol/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	4.40 (3.00, 15.25)	2.50 (1.90, 3.20)
脑血管疾病	0 (0)	3 (20.0)	Fisher	0.225	血乳酸 > 3.9 $mmol/L$ [例 (%)]	6 (66.67)	1 (6.67)
中重度慢性肾脏病	1 (11.1)	1 (6.7)	Fisher	0.620	LYM [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	0.35 (0.15, 0.43)	0.40 (0.33, 0.49)
冠心病	4 (44.4)	5 (33.3)	Fisher	0.453	白蛋白 [g/L , $M(Q_L, Q_U)$]	21.60 (15.15, 26.45)	24.30 (23.90, 25.70)
肿瘤疾病	2 (22.2)	3 (20.0)	Fisher	0.640	白蛋白 > 25 g/L [例 (%)]	2 (22.2)	7 (46.6)
APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	20.0 (13.5, 26.0)	19.0 (16.0, 23.0)	55.0	0.482	28 d 死亡 [例 (%)]	2 (22.2)	2 (13.3)
住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	19 (13, 29)	13 (9, 22)	45.0	0.194	抗菌药物联合 > 3 种 [例 (%)]	6 (66.7)	8 (53.3)
肠外营养时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	18.0 (13.5, 19.5)	10.0 (4.0, 18.0)	34.5	0.048			
机械通气时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$]	247.00 (150.00, 572.00)	308.36 (101.52, 461.53)	61.0	0.726			

注：CDI 为艰难梭菌感染，ICU 为重症监护病房，BMI 为体质量指数，APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II，WBC 为白细胞计数，PCT 为降钙素原，CRP 为 C-反应蛋白，IL-6 为白细胞介素-6，APTT 为活化部分凝血活酶时间，LYM 为淋巴细胞计数

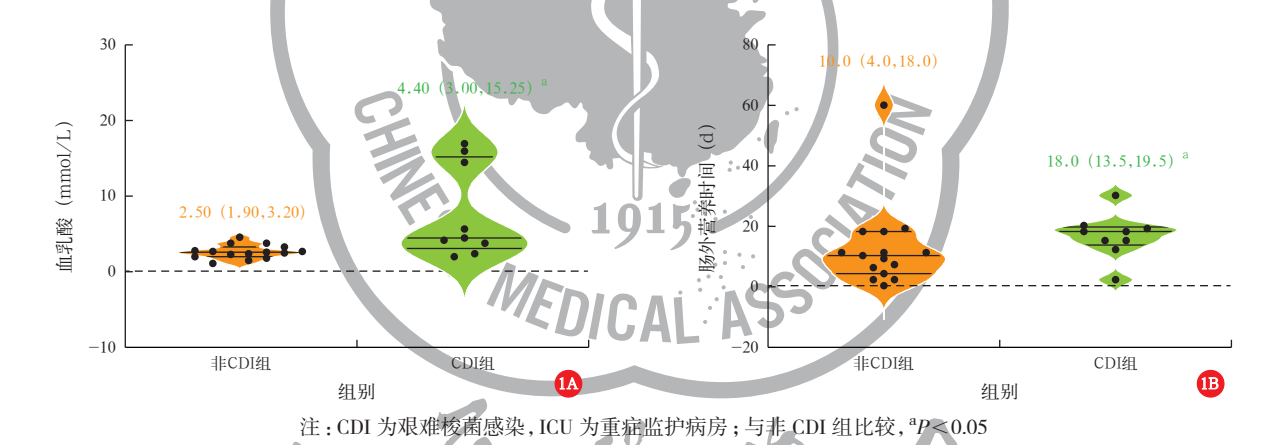


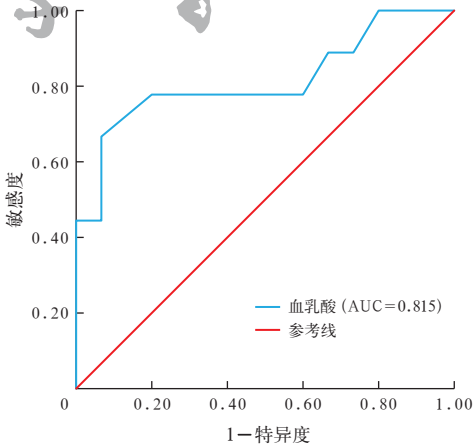
图 1 CDI 组与非 CDI 组 ICU 腹泻患者血乳酸(A)和肠外营养时间(B)比较的小提琴图

2.2 多因素 Logistic 回归分析(表 2)：多因素二元 Logistic 回归分析显示，血乳酸水平是 ICU 腹泻患者发生 CDI 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

表 2 ICU 腹泻患者发生 CDI 的多因素 Logistic 回归分析						
变量	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
血乳酸	1.161	0.587	3.916	3.193	1.011 ~ 10.080	0.048
肠外营养时间	-0.008	0.044	0.032	0.992	0.911 ~ 1.081	0.858

注：ICU 为重症监护病房，CDI 为艰难梭菌感染，OR 为优势比，95%CI 为 95% 可信区间

2.3 ROC 曲线分析(图 2)：ROC 曲线显示，血乳酸水平对 ICU 腹泻患者发生 CDI 有一定预测价值，曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.815，截断值为 3.9 $mmol/L$ 时，敏感度为 66.7%，特异度为 93.3%。



注：ICU 为重症监护病房，CDI 为艰难梭菌感染，ROC 曲线为受试者工作特征曲线，AUC 为曲线下面积

图 2 血乳酸预测 ICU 腹泻患者发生 CDI 的 ROC 曲线

3 讨论

本研究显示,本院综合 ICU 腹泻患者的 CDI 发生率为 5.14%,略低于欧美国家(12.1%)^[8],低于四川省某大型医院统计数据(16.79%)^[9],但略高于我国西部地区(4.3%)^[10]。表明我国不同地区的 CDI 发生率存在差异,需进一步加强对 CDI 的监测与防控。

本研究中,患者入院时血乳酸水平与 CDI 密切相关,且血乳酸 > 3.9 mmol/L 时预测价值最大。乳酸作为无氧糖酵解产物,是反映组织灌注情况的敏感指标^[11],同时与患者病情严重程度及预后相关^[12]。乳酸水平升高,提示组织缺血缺氧。有研究表明,在缺氧条件下细胞旁通透性增加,导致肠上皮细胞间紧密连接减弱,破坏了肠道的机械屏障^[13]。同时在缺氧应激期间,肠道菌群的多样性和相对丰度明显下降,肠道的微生物屏障也被破坏^[14],引起肠道内菌群失调及移位,增加了 ICU 内 CDI 的发生风险。

本研究表明,CDI 组与非 CDI 组的炎症免疫指标水平无明显差异,与李来等^[15]的研究结果一致。可能是因为 ICU 患者的病情均较危重,CDI 导致可能的炎症指标变化被患者原发疾病所掩盖。大量使用抗菌药物也已被证实是 CDI 发生的重要因素^[16]。有研究表明,高氧会影响肠代谢^[17],但本研究显示 CDI 组与非 CDI 组的机械通气时间无显著差异。

此外,本研究显示,CDI 组与非 CDI 组的肠外营养时间有明显差异,虽然多因素分析显示肠外营养时间并非 ICU 腹泻患者发生 CDI 的独立危险因素,但仍需重点关注这类长期使用肠外营养制剂的患者。标准肠外营养由于缺乏肠黏膜必需氨基酸和肠道刺激^[18],引起肠黏膜免疫系统改变,肠腔细菌分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, sIgA) 包被率下降^[19]。肠外营养时间过长可能会导致 ICU 患者免疫功能下降,进而更容易感染 CD。因此建议对于无明显肠内营养禁忌证的患者应早期使用肠内营养^[20],尽量避免长时间的肠外营养。

综上所述,对于本院 ICU 收治的因病情需要长期使用肠外营养制剂及各种病因导致休克缺氧引起肠道应激反应的患者,罹患 CDI 的风险较大,建议将 CD 监测纳入此类患者的常规检测并早期使用益生菌^[21],同时加强环境消毒,噬菌体、疫苗和抗菌药物抑制剂等也可能在未来成为有效选择^[22]。本研究的局限性:本研究作一项单中心研究,且仅纳入了本院综合 ICU 患者,样本量较少,可能导致结果偏倚,观察的结果后续还需扩大样本收集范围及统

计量来进行大量验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38 (7): 1211–1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6.
- [2] Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease [J]. Gut Liver, 2014, 8 (1): 1–6. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.1.
- [3] Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*: more difficult than ever [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (18): 1932–1940. DOI: 10.1056/NEJMra0707500.
- [4] 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): 478–499. DOI: 10.1038/ajg.2013.4.
- [5] Sandhu BK, McBride SM. *Clostridioides difficile* [J]. Trends Microbiol, 2018, 26 (12): 1049–1050. DOI: 10.1016/j.tim.2018.09.004.
- [6] Xiao Z, Chen H, Chen H, et al. Advanced diagnostic strategies for *Clostridium difficile* infection (CDI) [J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15 (6): 1113–1134. DOI: 10.1166/jbnn.2019.2782.
- [7] 周勇, 吴媛, 曾汇文, 等. 艰难梭菌的感染特征及其危险因素: 基于中南地区某市住院腹泻患者的标本 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44 (5): 998–1003. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.05.23.
- [8] Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (13): 1198–1208. DOI: 10.1056/NEJMoa1306801.
- [9] 朱晓艳, 熊丽, 郭丽霞, 等. 四川某大型综合医院艰难梭菌感染危险因素及分子特征 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44 (21): 2575–2580. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.004.
- [10] Zhang XX, Wang XH, Yang JY, et al. Colonization of toxigenic *Clostridium difficile* among ICU patients: a prospective study [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 397. DOI: 10.1186/s12879-016-1729-2.
- [11] Li XL, Yang YY, Zhang B, et al. Lactate metabolism in human health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7 (1): 305. DOI: 10.1038/s41392-022-01151-3.
- [12] Wardi G, Brice J, Correia M, et al. Demystifying lactate in the emergency department [J]. Ann Emerg Med, 2020, 75 (2): 287–298. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2019.06.027.
- [13] Lian PQ, Braber S, Varasteh S, et al. Hypoxia and heat stress affect epithelial integrity in a Caco-2/HT-29 co-culture [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 13186. DOI: 10.1038/s41598-021-92574-5.
- [14] 白雪, 刘贵琴, 杨建鑫, 等. 肠道菌群介导高原低氧对药物代谢的调节 [J]. 药学报, 2021, 56 (10): 2787–2796. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0805.
- [15] 李来, 王洋, 朱婉, 等. ICU 艰难梭菌感染及其影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29 (13): 1940–1944. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-190703.
- [16] Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2015, 36 (2): 132–141. DOI: 10.1017/ice.2014.39.
- [17] 张文, 陈涛, 付豹, 等. 高氧导致小鼠肠代谢紊乱 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (9): 980–983. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230607-00427.
- [18] Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review [J]. Intern Emerg Med, 2024, 19 (2): 275–293. DOI: 10.1007/s11739-023-03374-w.
- [19] Cheng JF, Sun YM, Zhao YL, et al. Research progress on the mechanism of intestinal barrier damage and drug therapy in a high altitude environment [J]. Curr Drug Deliv, 2024, 21 (6): 807–816. DOI: 10.2174/1567201820666230309090241.
- [20] 薄世宁, 赵志伶, 奚晶晶, 等. 肠内营养支持治疗对脓毒症患者临床结局的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (1): 71–76. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221111-00978.
- [21] Valdés-Varela L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Probiotics for prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection [J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1435: 101–116. DOI: 10.1007/978-3-031-42108-2_6.
- [22] Di Bella S, Sanson G, Monticelli J, et al. *Clostridioides difficile* infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options [J]. Clin Microbiol Rev, 2024, 37 (2): e0013523. DOI: 10.1128/cmr.00135-23.

(收稿日期: 2024-07-25)

(责任编辑: 张耘菲 李银平)