

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的认识进展

姜春燕

姜春燕, 首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心 北京市 100050

通讯作者: 姜春燕, 100050, 北京市宣武区永安路95号, 首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心.

jchy12368@yahoo.com.cn

电话: 010-63138442

收稿日期: 2009-07-07 修回日期: 2009-08-30

接受日期: 2009-09-07 在线出版日期: 2009-09-18

Recent advances in *Clostridium difficile*-associated diarrhea

Chun-Yan Jiang

Chun-Yan Jiang, Medical and Health Care Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Chun-Yan Jiang, Medical and Health Care Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, 95 Yong'an Road, Xuanwu District, Beijing 100050, China. jchy12368@yahoo.com.cn

Received: 2009-07-07 Revised: 2009-08-30

Accepted: 2009-09-07 Published online: 2009-09-18

Abstract

The incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) is increasing worldwide. The risk factors for CDAD include exposure to broad-spectrum antibiotics, aging, immune injury, and long-term hospitalization. The diagnosis of the disease is based primarily on the detection of toxin A and toxin B produced by *Clostridium difficile*. Once the diagnosis of CDAD is confirmed or highly suspected, the initial antibiotic therapy should be discontinued. Treatment with metronidazole or vancomycin has been proven to be effective. In this article, we will review the recent advances in the epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea.

Key Words: *Clostridium difficile*; Diarrhea; Risk factor; Diagnosis; Treatment

Jiang CY. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(26): 2709-2713

摘要

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的发病率及严

重程度在全球范围内呈上升趋势。其发病绝大多数与近期内接受广谱抗生素治疗有关, 但高龄、免疫损伤状态、长期住院等因素亦为该病发生的危险因素。粪便中难辨梭状芽孢杆菌毒素测定仍被认为是本病实验室诊断的“金标准”。一旦确诊或高度怀疑本病, 应立即停用原有抗生素, 应用甲硝唑或万古霉素治疗。本文就难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的流行病学、临床表现、诊断及治疗方法等研究进展作一综述。

关键词: 难辨梭状芽孢杆菌; 腹泻; 危险因素; 诊断; 治疗

姜春燕. 难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的认识进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(26): 2709-2713

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2709.asp>

0 引言

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)是一种主要发生于结肠黏膜的急性渗出坏死性炎症, 因在受累黏膜表面常有一层伪膜形成, 又称伪膜性肠炎(pseudomembranous colitis, PMC)。本病发病绝大多数与近期内接受广谱抗生素治疗有关, 故又称抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD), 后者的致病菌主要是难辨梭状芽孢杆菌。近年来, 随着广谱抗生素的广泛应用和人口的老龄化, CDAD的发病率及严重程度在全球范围内呈上升趋势^[1]。以往认为重症CDAD及死亡病例比较少见, 因此在很长时间内低估了CDAD的重要性。2000-2004年, CDAD在北美和欧洲出现了地区播散性爆发流行, 其流行株出现基因变异, 产毒素的能力增强, 患者的病死率增高, 引起医学界的重视^[2-3]。目前, 难辨梭状芽孢杆菌已成为医院获得性感染性腹泻的主要病原菌^[4], 对CDAD的认识也在不断更新。本文对CDAD的研究进展作一综述, 以提高临床医师对该病的认识和诊治水平。

1 微生物特性

难辨梭状芽孢杆菌为革兰氏阳性专性厌氧杆菌,

■背景资料

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻(CDAD)是一种医源性疾病。近年来, CDAD因其发病率及严重程度逐年增高受到各国专家的普遍关注。据世界卫生组织公布的调查报告显示, 我国住院患者抗生素类药物使用率高达80%, 联合使用两种以上抗生素的占58%, 远远高于国外的30%, 因此, CDAD应当引起我国临床医师的充分重视。本文对CDAD的流行病学、临床表现、诊治及预防进展进行综述, 以提高对该病的认识和诊治水平。

■同行评议者

林志辉, 教授, 福建省立医院消化内科; 白爱平, 副教授, 南昌大学第一附属医院消化内科

■研发前沿

在北美、澳大利亚、欧洲等地, CDAD的发病率和严重程度均呈上升趋势。我国目前尚无CDAD的大规模流行病学资料。资料显示, 几乎所有的抗生素均可诱发CDAD, 高龄、伴有严重的基础疾病、免疫抑制状态、长期住院等亦为CDAD发生的危险因素。早期识别与诊断CDAD是预防和治疗的关键。如何在高危患者中采取更为有效的预防和治疗措施是目前研究的重点。

■相关报道

Aslam *et al*指出, 难辨梭状芽孢杆菌是导致院内感染和死亡的重要因素。现有的证据表明口服甲硝唑仍是治疗CDAD的一线药物, 口服万古霉素作为二线药物不是因其疗效问题, 而是为防止出现万古霉素耐药菌株。对反复复发的CDAD患者, 上述药物的疗效欠佳, 目前正在探索生物疗法和疫苗接种等治疗措施。

有鞭毛, 可形成芽孢。繁殖体如暴露于空气中会很快死亡, 但芽孢在外界环境中可存活5 mo, 他耐干燥、耐热并能抵抗多种消毒剂。难辨梭状芽孢杆菌主要产生A毒素(肠毒素)、B毒素(细胞毒素)、动力改变因子及不稳定因子等4种毒素。A毒素是主要的致病因子, 通过激活巨噬细胞、肥大细胞及中性粒细胞, 释放强效的炎症递质和细胞因子, 引起局部黏膜血管通透性增加、黏液分泌、炎症细胞浸润、出血及绒毛损害, 甚至黏膜坏死; B毒素可刺激单核细胞释放炎症细胞因子, 造成局部变态反应使黏膜变性坏死, 纤维素、黏蛋白渗出形成伪膜; 动力改变因子除能引起黏膜损伤外, 更重要的是能激发肠道平滑肌肌电位而加重腹泻; 不稳定因子的作用类似于霍乱弧菌、大肠埃希菌的肠毒素, 引起肠液分泌增加, 但不引起组织损伤^[5]。难辨梭状芽孢杆菌属条件致病菌, 健康成人粪便中难辨梭状芽孢杆菌的阳性率为2%-3%, 而住院患者的携带率为10%-15%。30%-80%的新生儿和婴儿粪便中可分离出此菌, 甚至可有毒素产生, 但并无临床症状, 对此的可能解释包括: 婴儿的肠上皮缺乏特异的毒素A受体; 新生儿和婴儿肠道内的细菌为不产毒或产低毒的菌株。该菌同样也存在于土壤、家畜体内。

2 流行病学

正常人肠道中存在大量不同种属的细菌, 这些细菌相互依赖又相互制约, 形成一个微生态平衡, 具有相对的稳定性。长期应用广谱抗生素后, 正常肠道菌群中的敏感细菌受到抑制或被杀灭, 而对其耐药的难辨梭状芽孢杆菌因失去了其他细菌的拮抗和制约而大量繁殖, 于是发生菌群失调。迅速繁殖的难辨梭状芽孢杆菌产生大量的外毒素, 引起黏膜坏死、渗出性炎症伴假膜形成。国内外统计资料显示, 几乎所有的抗生素均可诱发CDAD, 其中最常见的是广谱青霉素(主要是氨苄青霉素)或加酶抑制剂, 其次是头孢菌素类、碳青霉烯类、克林霉素、氨基糖甙类及磺胺药复方新诺明等, 以往发生率较高的氯霉素、四环素相关性腹泻因用药减少现已罕见。联合使用抗生素比单一使用抗生素发生CDAD的概率更高, 其相对危险性与抗生素的使用频率、强度和使用时间有关^[6]。另外, 接受胃肠道手术或操作、麻醉、伴有严重的基础疾病如严重心、肺疾病、尿毒症、免疫损伤状态如恶性肿瘤接受化疗、接受脏器移植治疗、高龄、妊

娠、ICU患者、长期住院以及接受质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗等因素, 亦为CDAD发生的危险因素^[7-8]。

目前, 在北美地区、澳大利亚、欧洲等地, CDAD的发病率和严重程度均显著增加^[9-11]。美国国家医院感染监测系统的资料显示, 2001年与2000年相比, 美国出院诊断为CDAD的患者比例上升了26%。2000年到2004年, CDAD分别在美国和加拿大出现了暴发流行^[12-13]。加拿大魁北克省在2004-01/06, 共有1703人被发现感染了难辨梭状芽孢杆菌, 感染后30 d的病死率高达7%^[14]。目前在美国和欧洲CDAD的病死率达1%-1.5%^[15]。

我国目前尚缺乏CDAD的大规模流行病学资料。胡云建 *et al*报告1999-2001年在临床有腹泻症状的368份粪便中, 难辨梭状芽孢杆菌的阳性率为17.1%, A或B毒素阳性率29.4%^[16]。中国人民解放军广州军区武汉总医院2001年报道了1起CDAD小区域暴发流行的情况, 其中老年住院患者的病死率高达40%^[17]。

3 临床表现

CDAD的临床表现不一, 可从轻度腹泻到威胁患者生命。常见临床表现为突发性腹泻, 可发生在抗生素治疗过程中或在停用抗生素后4 wk内, 大多数患者出现在抗生素使用后的4-10 d^[18]。腹泻可呈黄绿色、米汤样或海蓝色稀水便, 内含半透明蛋花样或长条黏膜样物(伪膜), 重者可排血水样便, 并可排出呈肠管状的伪膜。部分患者亦可无腹泻, 这是由于肠道中毒麻痹扩张, 大量粪便和渗液积存在肠管内不能排出, 此种病例的病情更严重。根据腹泻的程度不同, CDAD可分为轻、中、重和暴发型4型。(1)轻型: 腹泻次数每日3-5次, 体温<38℃, 无脱水及酸中毒的表现, 外周血白细胞计数正常。(2)中型: 腹泻次数每日5-20次, 体温>38℃, 伴脱水、酸中毒的表现, 外周血白细胞计数(10-15)×10⁹/L。(3)重型: 腹泻次数每日20次以上或脓血便, 体温>39℃, 患者脱水、酸中毒明显, 或出现中毒性休克、中毒性巨结肠等, 外周血白细胞计数>15×10⁹/L。(4)暴发型: 多见于近期手术或使用免疫抑制剂的患者。除腹泻外, CDAD患者常伴有腹痛, 多在下腹部, 呈钝痛、胀痛或痉挛性疼痛, 也可伴有腹胀、恶心、呕吐、发热等, 重型及暴发型者可出现水电解质紊乱、低蛋白血症、中毒性及低血容量性休克。

4 辅助诊断方法

血常规可见中性白细胞增多, 便检可见脓细胞。粪便普通细菌培养无致病菌, 厌氧菌培养可见到难辨梭状芽孢杆菌, 但不能区分携带者和结肠炎患者。鉴于住院患者中携带者的比率颇高, 粪便培养不能作为常规推荐, 但若内镜下取病灶行厌氧菌培养阳性率可达87.5%^[19]。粪便中难辨梭状芽孢杆菌毒素测定仍被认为是本病实验室诊断的“金标准”^[20], 但目前毒素A、B检测均比较复杂且出结果较晚, 故对临床指导意义有限^[18]。以PCR方法行毒素A基因或毒素B基因扩增阳性率虽高, 但仅适用于科研而不适合临床应用^[21]。ELISA方法检测难辨梭状芽孢杆菌谷氨酸脱氢酶的敏感性和特异性与PCR方法一致, 且更为简单、快速, 适于在临床应用^[22-23]。连续直接涂片查大便杆菌比例也是一种简单而方便的诊断方法。正常人大便杆菌比例为3.5-5:1, CDAD早期大便杆菌比例并不失调, 但一般1-2 d后杆菌比例明显失调为1:1或倒置。内镜检查是诊断CDAD的重要和可靠方法。CDAD主要侵犯直肠、乙状结肠, 呈连续性分布, 严重者可累及全结肠及远端小肠。内镜下肉眼观察和直视下活组织检查可发现本病的特征性改变: 多发性伪膜。伪膜呈黄白色斑点状, 散在分布, 大小不一, 从数毫米到30 mm不等, 严重者可融合成片。伪膜界限分明, 周边黏膜相对正常。根据病变程度不同, CDAD内镜下表现不一, 轻者仅见黏膜充血水肿, 血管纹理不清, 呈非特异性肠炎表现; 稍重者可见黏膜散在浅表糜烂, 伪膜呈斑点状分布, 周边充血; 严重病例伪膜呈斑片状或地图状, 伪膜不易脱落, 部分脱落区可见溃疡形成。病理见伪膜是由纤维素、中性粒细胞、单核细胞、黏蛋白及坏死细胞碎屑组成。黏膜固有层有中性粒细胞、浆细胞及淋巴细胞浸润, 重者腺体破坏断裂、细胞坏死。黏膜下层因炎症渗出而增厚, 伴血管扩张、充血及微血栓形成。坏死一般限于黏膜下层, 偶尔累及肠壁全层导致肠穿孔。结肠镜可直接观察病变分布的范围和程度, 快速帮助临床诊断, 还可追踪判断治疗效果, 但也存在一定的风险, 操作中需动作轻柔, 一般见到典型病变即止。

5 治疗

一旦确诊或高度怀疑发生CDAD, 应立即停用原有抗生素, 对疑似患者也要试停抗生素, 对原发病必须使用抗生素者, 可选用针对性强的窄谱抗

生素。避免使用解痉剂, 以免毒素滞留于肠腔。对重症患者应加强支持疗法, 积极纠正水、电解质紊乱, 有休克表现的应及时予以抗休克治疗。

目前, 甲硝唑仍被认为是治疗本病的一线药物^[24]。治疗时首先予以甲硝唑口服给药, 使其在肠道快速达到有效浓度, 一般用法为200-400 mg, 每日3-4次, 连续服用7-10 d, 95%的患者治疗反应良好。重症频繁呕吐者可静脉给药, 但疗效明显低于口服给药。对甲硝唑耐药或有严重不良反应的患者, 可换用去甲万古霉素或万古霉素治疗^[1], 有效率可达95%-100%。万古霉素口服不吸收, 对肾脏无损害, 在肠道内可达到高浓度, 静脉给药不宜采用。一般用法为0.25-0.5 g, 每日3-4次, 连续服用7-10 d, 治疗48 h应有效, 4-7 d内应恢复正常, 但重症病例可能需要治疗更长时间。关于甲硝唑与万古霉素疗效的问题, Bartlett认为二者疗效相当, 甲硝唑比万古霉素价格便宜, 故治疗CDAD应首选甲硝唑^[18]。Shetler *et al*认为, 由于甲硝唑的广泛应用, 其治疗CDAD的疗效已减退, 最有效的药物是万古霉素^[25]。为防止出现万古霉素耐药菌株, 美国感染病学会、美国胃肠病学院和美国临床流行病学学会推荐首选甲硝唑治疗, 以防止突然出现万古霉素耐药菌^[26-27]。大约近年有学者对甲硝唑和万古霉素外的其他药物进行了研究。Anton *et al*比较了利福拉奇(利福平衍生物)与万古霉素对CDAD模型仓鼠的疗效, 结果显示前者对于治愈CDAD有明显优势, 从而为CDAD的治疗提供了新的思路^[28]。由于CDAD通常是肠道正常菌群失调的结果, 给予微生态制剂补充、扶植肠道正常菌群有助于本病治疗。可选用含乳酸杆菌、双歧杆菌、屎肠球菌、嗜热链球菌等微生态制剂口服, 也可用正常人的粪便灌肠来恢复患者肠道的正常菌群。微生态制剂有利于改善肠内微生物菌群平衡, 但应与甲硝唑、万古霉素等抗生素间隔2 h服用, 防止微生态制剂中的有益菌群被杀灭。此外, 应用抑制毒素吸收的药物如思密达(蒙脱石散)也取得一定的协同疗效。

研究发现, 有15%-30%的患者会再次发生CDAD^[29], 除少数系细菌耐药外, 多数患者系治疗后难辨梭状芽孢杆菌在结肠产生芽孢定植或再发感染。对于大多数复发患者, 再次使用标准剂量的甲硝唑(0.5-1.0 g, 静脉滴注或分次口服)或万古霉素(250-500 mg, 每日4次, *po*)治疗仍有效。5%的患者会有几次复发, 对这些患者的治疗有待进一步研究。近年来一些实验和临床研究

■创新盘点

本文综述了CDAD的病原学、流行病学、临床表现、辅助诊断方法、治疗方法及预防措施等多个方面内容, 并介绍了近期报道的多种CDAD的危险因素、防治策略及预后影响因素, 有助于对本病的全面认识。

■应用要点

本文提示长期不合理的使用抗生素可引发多个系统的不良反应与严重后果,其中CDAD是不合理使用抗生素导致的消化系统危害之一。提高对CDAD的认识和诊治水平、加强对高危患者的监测和管理是减少CDAD发病和死亡率的关键环节,具有重要的临床意义。

表明,免疫球蛋白治疗可预防CDAD复发^[30],如用 γ 球蛋白400 mg/kg静脉滴注,每3周1次。3%的患者属于重型CDAD,死亡率高达30%-85%,必须给予高度重视。目前主张治疗一开始就应给予静脉滴注甲硝唑,同时口服万古霉素,一旦治疗失败,或出现肠穿孔、中毒性巨结肠,则必须立即实施全结肠切除和回肠造瘘术,但手术死亡率极高^[31]。

6 预防

预防措施主要是合理使用抗生素,严格控制广谱抗生素的滥用。用药要有明确的适应证,必须使用抗生素时,首先选用窄谱抗生素,慎用广谱抗生素。加强院内感染管理,对患者接触的物品要严格消毒,及时隔离可疑CDAD患者。对医护人员进行教育和培训,提高对CDAD的认识,对可疑患者要及时诊断、避免漏诊,并及时行粪便难辨梭状芽孢杆菌毒素测定,以期做到早期诊断、早期治疗,从而降低病死率。对老年住院患者,特别是住院时间超过2-4 wk的患者,建议定期行难辨梭状芽孢杆菌毒素测定,使病程控制在最轻的阶段。

Henrich *et al* 回顾性分析了336例粪便中检测到难辨梭状芽孢杆菌毒素的CDAD患者,对严重病例(12.2%)和非严重病例的临床特征进行了分析比较,结果显示以下因素与严重CDAD显著相关($P \leq 0.05$): 年龄>70岁,最高白细胞计数>20 000/mL,最低白蛋白水平<2.5 kg/L,最高血肌酐水平>2 g/L、小肠梗阻或肠梗阻、CT扫描显示结直肠炎症。这些临床和实验室指标提示患者预后很差或死亡的风险增高^[32]。目前虽然未能证实预防性使用微生态活菌制剂能有效减低CDAD的发生率,但多数专家认为在高危患者中预防性使用微生态活菌制剂是有益的。

7 结论

随着广谱抗生素的广泛应用和人口的老龄化,CDAD的发病率及严重程度在全球范围内呈上升趋势。其发病绝大多数与近期内接受广谱抗生素治疗有关,但高龄、免疫损伤状态、伴有严重的基础疾病、长期住院等因素亦为该病发生的危险因素。CDAD的临床表现不一,可从轻度腹泻到威胁患者生命。粪便中难辨梭状芽孢杆菌毒素测定仍被认为是本病实验室诊断的“金标准”。一旦确诊或高度怀疑发生CDAD,应立即停用原有抗生素。甲硝唑是治疗本病的一线药物,对甲硝唑耐药或有严重不良反应的

患者,可换用去甲万古霉素或万古霉素治疗。预防措施主要是合理使用抗生素。对可疑患者要及时诊断、早期治疗,从而降低病死率。

8 参考文献

- 1 Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 315-335
- 2 Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pépin K, Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171: 466-472
- 3 Valiquette L, Low DE, Pépin J, McGeer A. *Clostridium difficile* infection in hospitals: a brewing storm. *CMAJ* 2004; 171: 27-29
- 4 Gould CV, McDonald LC. Bench-to-bedside review: *Clostridium difficile* colitis. *Crit Care* 2008; 12: 203
- 5 Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 247-263
- 6 Pareja Sierra T, Hornillos Calvo M. [*Clostridium difficile* associated diarrhea in the elderly patient] *Rev Clin Esp* 2007; 207: 86-90
- 7 Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2785-2791
- 8 Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1554-1580
- 9 Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 346-353
- 10 Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004; 171: 51-58
- 11 Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 137-140
- 12 Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-2449
- 13 Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254-1260
- 14 Oldfield EC 3rd. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: resurgence with a vengeance. *Rev Gastroenterol Disord* 2006; 6: 79-96
- 15 Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired

- Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006; 175: 745-748
- 16 胡云建, 胡继红, 陶凤荣, 张秀珍. 难辨梭状芽孢杆菌检测与临床应用. *中华检验医学杂志* 2004; 27: 167-169
- 17 陈文军, 靳桂明, 刘幼英, 葛娅, 许桦林. 老年住院患者难辨梭菌感染暴发流行的调查. *中华医院感染学杂志* 2001; 11: 23-24
- 18 Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-339
- 19 徐国良, 潘令嘉, 孙勇, 张秀荣. 肠粘膜细菌培养诊断抗生素相关性腹泻的价值. *现代消化及介入诊疗* 1999; 4: 37-38
- 20 Lemee L, Dhalluin A, Testelin S, Mattrat MA, Maillard K, Lemeland JF, Pons JL. Multiplex PCR targeting tpi (triose phosphate isomerase), tcdA (Toxin A), and tcdB (Toxin B) genes for toxigenic culture of Clostridium difficile. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5710-5714
- 21 van den Berg RJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LS, Gerritsen HJ, Endtz HP, van der Vorm ER, Kuijper EJ. Prospective multicenter evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5338-5340
- 22 Zheng L, Keller SF, Lyerly DM, Carman RJ, Genheimer CW, Gleaves CA, Kohlhepp SJ, Young S, Perez S, Ye K. Multicenter evaluation of a new screening test that detects Clostridium difficile in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3837-3840
- 23 Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, Borek AP, Hargrove JT, Carroll KC. Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1145-1149
- 24 Cloud J, Kelly CP. Update on Clostridium difficile associated disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 4-9
- 25 Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren SM, Triadafilopoulos G. Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. *Surg Endosc* 2001; 15: 653-659
- 26 Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *Int Microbiol* 2004; 7: 59-62
- 27 Schroeder MS. Clostridium difficile--associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005; 71: 921-928
- 28 Anton PM, O'Brien M, Kokkotou E, Eisenstein B, Michaelis A, Rothstein D, Paraschos S, Kelly CP, Pothoulakis C. Rifalazil treats and prevents relapse of clostridium difficile-associated diarrhea in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3975-3979
- 29 Maroo S, Lamont JT. Recurrent clostridium difficile. *Gastroenterology* 2006; 130: 1311-1316
- 30 Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent Clostridium difficile diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 882-884
- 31 Surawicz CM. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775-783
- 32 Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe Clostridium difficile-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 415-422

■同行评价

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻问题在临床上日益突出, 文章对国内外相关文献进行回顾, 对该方面的进展作了较为全面的综述, 文章内容较新颖, 结构合理, 具有一定的临床参考价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(科学编辑: 李军亮 2009-09-18)