

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的中西医治疗进展

李丹, 任爱民

李丹, 任爱民, 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科 北京市 100050

李丹, 在读硕士, 主要从事急诊医学的研究。

作者贡献分布: 文献检索分析及撰写由李丹完成; 选题及审校由任爱民完成。

通讯作者: 任爱民, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 100050, 北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科. renaimin@163.com
电话: 010-63138773

收稿日期: 2011-09-04 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

Dan Li, Ai-Min Ren

Dan Li, Ai-Min Ren, Department of Infectious Diseases, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China

Correspondence to: Ai-Min Ren, Professor, Department of Infectious Diseases, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China. renaimin@163.com

Received: 2011-09-04 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) is a serious subtype of antibiotic-associated diarrhea. In recent years, the incidence and severity of CDAD have significantly increased worldwide. *Clostridium difficile* is a Gram-positive enteric pathogen and can produce toxin A and toxin B, which induce cytopathic changes and lead to a series of clinical manifestations of infection. Although the use of broad spectrum antibiotics is the most common cause for the development of CDAD, age, chronic disease, long-term hospitalization and other factors are also possible risk factors. Patients with confirmed or highly suspected CDAD should immediately discontinue antibiotics and switch to other drugs which do not tend to cause CDAD. Treatment with metronidazole or vancomycin is recommended. Recent studies show that teicoplanin, probiotics, monoclonal antibody and Chinese medicine are also effective for this disease. In this paper, we discuss the prevention and treatment of CDAD.

Key Words: *Clostridium difficile*-associated diarrhea;

Treatment; Prevention; Risk factors

Li D, Ren AM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 497-504

摘要

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)是由难辨梭状芽孢杆菌感染引起的腹泻, 是抗生素相关性腹泻中的一个严重亚型。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。目前在美国、加拿大和欧洲等国家CDAD的发病率和严重程度显著增加, 甚至出现暴发流行。难辨梭状芽孢杆菌是一种革兰阳性肠道病原体, 可产生毒素A和毒素B, 侵入肠黏膜后引起细胞病变, 导致一系列感染相关临床表现。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、慢性病史、长期住院等因素亦为该病发生的危险因素。一旦确诊或高度怀疑本病, 应立即停用原有抗生素或换用其他不易导致CDAD的药物, 同时应用甲硝唑或万古霉素治疗。近期相关研究表明, 除甲硝唑、万古霉素外, 还可应用替考拉宁、微生态制剂、单克隆抗体、复方中药制剂等治疗CDAD。本文就难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的危险因素、治疗与预防方法等研究进展作一综述。

关键词: 难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻; 治疗; 预防; 危险因素

李丹, 任爱民. 难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的中西医治疗进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 497-504

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/497.asp>

0 引言

难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*, CD)是一种厌氧的革兰染色阳性芽孢杆菌, 广泛分布于自然环境及动物和人的粪便中。繁殖体如暴露于空气中会很快死亡, 但芽孢抵抗力较强, 耐干燥、耐热并能抵抗多种消毒剂, 可在医院环境及医务人员手上至少存活6 mo. 绝大多数

■背景资料

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)是由难辨梭状芽孢杆菌感染引起的腹泻, 多由于长期、大量使用抗生素, 破坏正常的肠道微生态平衡, 导致CD得以迅速繁殖并产生毒素而致病。随着抗生素的越来越广泛的使用, CDAD的发病率及病死率逐年增加, 如何有效治疗及预防该病成为目前临床上棘手的问题。

■同行评议者

王俊平, 教授, 山西省人民医院消化科

■ 研发前沿

目前临床上仍将甲硝唑及万古霉素作为治疗CDAD的一线药物。许多学者开始探索新的治疗方法,如替考拉宁、中药、微生物制剂及免疫疗法等,对于某些复发病例其疗效并不比传统药物差,但仍缺乏大规模临床研究,其疗效有待进一步观察。

CDAD都是外源性感染。当患者肠道菌群失调出现CD过度生长并释放毒素时,便引起难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的相关疾病^[1]。当长期使用抗生素时,可杀灭脆弱类杆菌和产气荚膜杆菌等敏感的厌氧菌,破坏正常的肠道微生态平衡,导致CD得以迅速繁殖并产生毒素而致病^[2,3]。过去10多年,随着抗生素的越来越广泛的使用,CDAD的发病率逐年增加,美国CDC的数据显示,出院诊断中有CDAD的住院患者由1996年的31/10万升高到2005年的84/10万,而加拿大和欧洲的数据也提示CDAD的报道率明显升高,尤其在超过65岁的高龄患者。更为引起巨大影响的是加拿大的魁北克省出现多家医院内CDAD爆发性流行,住院患者从1991年35.6/10万患CDAD到2003年的156.3/10万,到2006年则扩展到7个省^[4-7]。由于CDAD的发病率与死亡率逐年提高,如何有效治疗及预防该病,成为近期研究重点。目前治疗CDAD的一线药物仍为甲硝唑和万古霉素,但复发率逐年提高,可达10%-25%,尤其是抗CDAD药物疗程过短^[8]。因此,国内外学者做了相关临床研究和动物实验学研究,探索了一些疗效比较好的治疗方法,取得了一定进展。

1 支持治疗

对于确诊为CD感染阳性的患者,应首先停用可能造成CDAD的抗菌药物,对疑诊患者也要试停抗生素,如因有严重疾病不能停药者,也应改变抗菌素方案,使用一些较少加剧CDAD的药物。同时应避免使用复方苯乙哌啶、阿托品、咯哌丁胺及麻醉止痛剂抑制肠蠕动的药物,防止使用以上药物而导致中毒性巨结肠及毒素滞留肠腔^[9]。同时进行必要的对症支持治疗,如纠正水、电解质紊乱,纠正低白蛋白血症等,有休克表现的应及时予以抗休克治疗。对于腹泻次数>10次/d的患者,应给予肠外营养支持,既可以保证营养的供给,又减少胃肠道分泌,利于控制病变。若腹泻次数<10次/d,肠道消化、吸收功能尚好,应尽早改为要素饮食。相关实验研究表明早期给予患者要素饮食可为肠道菌群提供发酵的食物来源,有助于恢复肠道正常菌群,进一步降低CD相关性腹泻的发生率^[10]。

2 抗生素治疗

2.1 甲硝唑和万古霉素 由于对厌氧性革兰阳性、阴性杆菌和球菌都有较强的抗菌作用,且

双歧杆菌对其耐药,且价格低廉,同时为防止出现万古霉素耐药菌株,美国感染病学会、胃肠病学会和流行病学会推荐甲硝唑作为治疗CD相关性腹泻的一线药物^[11,12]。一般用法为200-400 mg,每日3-4次,连续口服7-10 d^[13]。如果高度怀疑该病且患者病情中度或严重,在确诊前可口服甲硝唑作为实验性治疗,使用方法为:500 mg,每天3次,口服。对重症频繁呕吐者、机械性或麻痹性肠梗阻、胃肠减压等不能口服用药者,可静脉应用甲硝唑500-750 mg,1次/8 h,但疗效明显低于口服给药^[14]。近期多项临床研究发现,甲硝唑治疗组与万古霉素治疗组耐万古霉素肠球菌(*vancomycin-resistant enterococci*, VRE)表皮培养及空气培养阳性率无统计学差异,同时两组治疗前后VRE阳性率也无明显差异,说明甲硝唑可能并不能有效预防VRE的出现^[15,16]。同时鉴于甲硝唑治疗CDAD的无效率从2003年的10%,到加拿大CDAD大爆发时的28%,再到近期的40%^[17-20],因此美国食品与药物管理局将万古霉素作为治疗CDAD的唯一药物^[21]。但目前国内临床上多对于甲硝唑治疗失败或不能服用者(如过敏、妊娠等)、对甲硝唑耐药者及重症患者,才应用去甲万古霉素或万古霉素治疗。由于万古霉素既不能在肠道吸收也不经肠道排泄,因此静脉应用万古霉素治疗CDAD无效,一般采用口服、经鼻饲管或保留灌肠给药,一般用法为125-500 mg,每日3-4次,连续服用7-10 d,但重症病例可能需要治疗更长时间,过早停药会使复发风险增加^[22,23]。万古霉素对多数病原微生物具有杀菌作用。可抑制CD生长,抑制细菌细胞壁的合成,与细菌细胞壁前体的D-丙氨酰-D-丙氨酸部分紧密结合,导致细菌细胞溶解,而且可改变细菌细胞膜渗透性,并选择性地抑制RNA的合成。有研究证明,对于血白蛋白低于25 g/L及长期应用抗生素治疗的ICU患者,万古霉素抗CD的效果较甲硝唑更优^[24]。然而某些临床试验发现,在治疗CDAD上甲硝唑和万古霉素疗效相似^[25]。Jamal等^[26]发现在分别应用甲硝唑、万古霉素治疗CDAD后第2天患者体温有所下降,第4-6天腹泻症状均有所缓解,应用万古霉素两周后最低抑菌浓度为0.75-2.00 mg/L,反之甲硝唑组最低抑菌浓度为0.2-2.0 mg/L。对合并肠梗阻者,静脉用甲硝唑的同时,可给予万古霉素灌肠。对复发患者常规不用甲硝唑,而用万古霉素^[27]。CDAD常出现复发,复发率为20%-25%^[28]。据相关研究,甲硝唑治疗后复发病例的危险因素有:

年龄(65岁以上),女性,既往CD感染的次数,合并基础疾病,长期应用非抗CD的其他抗生素,血清抗CD毒素A抗体水平低等^[29-31]。对于复发病例原来用甲硝唑的,可改用万古霉素;原来用万古霉素的,可重新使用,依然有效。据报道^[32]万古霉素递减疗法对复发病例有一定疗效。但相关研究表明,即使复发病例得到有效治疗,未来再次复发的风险将提高45%-60%^[28]。多次复发应考虑在抗生素基础上加用其他治疗方法,包括毒素结合治疗、生物治疗和静脉滴注丙种球蛋白等。Nelson等^[33]回顾了20年中1 157例CDAD病例,比较了甲硝唑、万古霉素、替考拉宁、夫西地酸、硝唑尼特、利福平、利福昔明、杆菌肽八种药物,发现甲硝唑、万古霉素的疗效并不优于其他几种药物,同时发现对于治疗CDAD联合用药效果并不佳。Pogue等^[34]发现口服万古霉素治疗移植物抗宿主病(GVHD)合并CDAD的患者,万古霉素的不良反应会表现得更加明显,因此必要时监测血药浓度是合理治疗GVHD合并CDAD的关键。由于甲硝唑和万古霉素治疗CDAD的效果越来越差,国内外许多学者开始研究治疗该病的新方法。

2.2 其他抗菌药物 其他抗CD感染的药物尚有:杆菌肽、替考拉宁、夫西地酸等^[35]。杆菌肽是枯草杆菌和地衣芽孢杆菌产生的环肽,抑制革兰氏阳性菌细胞壁肽聚糖的合成,有杀菌作用,也抑制糖蛋白核心寡糖的合成。20世纪80年代大量国外研究发现杆菌肽和万古霉素治疗有效率为76%-100%,两者之间无明显差异。成人使用剂量为2 500 U,每日4次^[36]。但杆菌肽价格昂贵,也限制了其应用。替考拉宁和夫西地酸疗效与甲硝唑或万古霉素近似,但无口服制剂^[35]。在一项欧洲临床实验研究中发现,经替考拉宁治疗后的患者有19%粪便中仍能检测出CD,而万古霉素治疗组发现有45%的患者未能完全清除CD^[37]。然而夫西地酸由于不良反应较多,同时治疗CDAD后不能降低其复发率,因此临床上较少应用^[38]。研究发现,6 mg/L浓度的革兰氏阳性杆菌产生的抗菌肽lantibiotic3147可以杀灭菌落计数为106的CD,加速CD细胞溶解。但由于抗菌肽价格偏贵,疗效尚不十分明确,因此尚需要大规模临床试验研究^[39]。利福昔明可以通过抑制细菌RNA合成而发挥抗菌活性,安全性好,体外显示出较好的抗CD活性,有报道临床应用利福昔明400 mg,3次/d,持续14 d,后减量至200 mg,3次/d,治疗14 d,患者痊愈^[40]。但Garey^[41]统计了

1996-2008年PubMed上收录的应用利福昔明治疗CDAD的文章,发现利福昔明会提高CDAD发生率及严重度。近期研究发现^[42],苏云金芽孢杆菌产生的苏云金菌素经提纯得到苏云金菌素CD可以有效杀灭难辨梭状芽孢杆菌,从而为治疗CDAD提供了一种新药物。雷莫拉宁是一种糖肽类抗革兰阳性菌的抗生素,通过阻断肽聚糖合成影响细胞壁形成,从而起到抗CD作用,可以抑制大部分CD菌株。该药物优点是肠道药物浓度高,与万古霉素无交叉耐药,能减少毒素产生,有效杀死芽孢并防止其再生。用法为200 mg或400 mg,2次/d,疗程10 d,雷莫拉宁治疗CDAD有效率(83%)与万古霉素(85%)相似^[27]。噁唑烷酮类抗菌药是一类新型化学全合成抗菌药,具有抑制多重耐药革兰阳性菌的作用,Mathur等^[43]通过动物实验发现,一种新的联苯噁唑烷酮RBx11760仅用0.25-0.50 mg/L浓度就可抑制CD毒素产生,同时比万古霉素、甲硝唑组更为有效,实验动物的存活率也大大增加,可能成为未来治疗CDAD的有效药物。

3 中药治疗

针对CDAD,中医至今尚无明确病名,根据其主要临床表现,多数学者把CDAD列入“泄泻”、“暴泻”、“热痢”、“痢疾”等范畴。孔月晴^[44]认为,CDAD多由于不合理应用抗生素所致,抗生素性多寒凉,长期应用常会导致中焦受损,出现脾胃气虚,甚则气虚下陷证,使疾病的性质发生改变或加重。临床表现以腹泻、腹痛为主要症状,按中医辨病归属泄泻范畴。孙汇玲^[45]认为CDAD为药毒外邪,侵及肠胃,病毒弥散,气血阻滞,气血与疫毒相搏,脂膜肠络受伤,腐败化为脓血黏液则腹痛、里急后重;如药毒伤及脾胃,水谷不化,肠胃传化失常则泄泻;如素体阳虚或泻痢日久,伤阴耗液则化为阳虚之痢;邪毒过盛,正气不足,气阳耗伤,热毒内陷,则致阳虚欲脱之变。目前中医治疗CDAD多以健脾、温阳、利湿、清热解毒、分利清浊等为法,以中药口服、灌肠为主。罗艳春等^[46]通过动物试验发现黄芪、白术、枳壳可扶植肠道正常菌群生长、调整菌群失调、修复肠黏膜损伤,起到益生元的作用,从而可辅助治疗CDAD。刘明兰等^[47]认为CDAD属于中医“泄泻”范畴,口服实脾饮治疗60例,其中痊愈12例,占20.00%;显效35例,占58.33%;有效10例,占16.67%;无效3例,占5.00%;总有效率为95.00%。王友杰^[48]采用中西医结合治疗抗

■创新盘点

本文综述了近几年来有关CDAD治疗、预防及危险因素方面的新进展,为临床医生提供了治疗CDAD的新思路。特别是祖国医学治疗该病方面的新方法,开辟了中西医结合治疗CDAD的新途径。

■同行评价
该文章综述有一定的学术价值。

生素相关性结肠炎72例,取得良好疗效。西药组给予:万古霉素片1-2 g/d,分4次口服;思密达(粉剂)每次3 g,每日3次口服;为恢复肠道正常菌群,给予微生态制剂;中西医结合组除上述药物外加用葛根芩连汤加减:葛根、黄连、制大黄等加水500 mL,煎取300 mL,每次150 mL,每日2次口服,7 d为1个疗程。2组治疗7 d后,2组总有效率比较,差异具有统计学意义。韩洁等^[49]报道了1例抗生素相关性肠炎病例,经中医辨证属寒湿中阻,给以中药薏苡仁苦参汤加减,水煎后适温灌肠,1次/d。应用3次后患者症状明显好转,大便次数减少。患者仍感乏力,食欲差,予上方加炮姜、炒白术、党参,继续应用3次后症状完全缓解,大便正常,治愈。孔月晴^[44]应用补中益气汤治疗抗生素相关性肠炎21例,21例经治疗临床症状全部消失,大便常规及革兰氏染色均恢复正常菌群,临床治愈。时间最短6 d,最长27 d。中医中药在调节机体免疫功能方面的作用优于微生态制剂,具有广阔的应用前景。但目前亦存在不少问题,现研究报道仍以临床疗效观察为主,对病理机制、药物作用机制的研究较少;且中医作为经验医学,在辨证分型与疗效评估以及用药剂量上难以达成统一,不利于临床的总结、分析及对药物疗效的重复验证。

4 替代治疗

4.1 菌群调节治疗

4.1.1 微生态制剂: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。微生态制剂是指能促进正常微生物群生长繁殖并产生一定生态效应的一类制剂,包括益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)和合生素(synbiotics)3个类别。可选用含嗜酸乳杆菌、双歧杆菌等药物口服,目前应用的微生态制剂有活菌、死菌及其代谢产物。微生态制剂治疗CDAD的作用机制主要有如下几点:(1)抗生素使用后通过不同途径削弱了吞噬细胞的吞噬功能和趋化功能,口服益生菌有恢复和增强其吞噬功能的作用;(2)增强免疫应答,益生菌能提高循环中特异性抗微生物抗体的浓度,并能与相应病原体结合,预防其在肠黏膜上定植和侵袭;(3)影响致病菌在肠道定植:益生菌可增强上皮紧密连接以阻止致病菌的侵入,并可通过与致病菌竞争肠上皮微绒毛上的脂质和蛋白质多糖受体而阻止致病菌的定植^[50]。多项临床试验发现,应用微生态制剂可有效降

低CDAD的发生率。每天联合应用菌落计数为5-40亿的鼠李糖乳酸杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、鲍氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)可有效降低儿童CDAD的发生率^[51]。Graul等^[52]连续观察了3年当地2所医院使用乳酸杆菌和双歧杆菌治疗、预防CDAD的情况,发现乳酸杆菌和双歧杆菌可能对CDAD发生率及死亡率的下降有一定作用,但其疗效和作用机制仍需要进一步研究。某些随机双盲临床研究将受试者分为3组,在给予抗生素治疗36 h后,分别给予2粒嗜酸乳杆菌、1粒嗜酸乳杆菌和安慰剂,在停用抗生素治疗后再连续应用5 d微生态制剂或安慰剂,发现给予2粒嗜酸乳杆菌组CDAD发生率明显低于其余两组,差异具有统计学意义^[53]。最近一项研究发现,噬菌体可以抑制CD生长,同时降低毒素A和毒素B的产生,而肠道正常菌群却并不受影响,没有发现明显减少。然而应用甲硝唑组,对肠道正常菌群产生了不利影响。从而推断噬菌体也可用于抗CD^[54]。

4.1.2 粪便替代疗法:有报道在应用万古霉素基础上,用正常人大便150 g,300-400 mL生理盐水稀释灌肠,恢复正常肠道菌群,治疗复发性艰难梭菌腹泻取得较好效果^[55]。Garborg等^[56]用健康人大便灌肠治疗复发的CDAD,发现83%的患者治疗有效,同时所有患者无不良反应。因此认为粪便替代疗法是一种易于操作、可以耐受并且有效的治疗CDAD的方法。但目前由于国内患者难以接受,因此未得到广泛应用。

4.2 免疫治疗 血清抗CD毒素A抗体水平低是CD感染的主要危险因素之一,这为静脉滴注丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗CDAD提供了理论依据。有报道静脉注射人免疫球蛋白配合基础疗法治疗复发CDAD获得成功,方法为:在抗生素治疗基础上,给予静脉注射150-500 mg/kg人免疫球蛋白。但存在输液反应、溶血性贫血、中性粒细胞减少、过敏反应、肾毒性、无菌性脑膜炎等不良反应^[1]。有学者统计了1970-2008年PubMed上收录的应用免疫球蛋白治疗CDAD的文章,虽然前期研究认为免疫球蛋白可能是治疗复发CDAD的有效方法之一,但现有的文献无法提供明确的使用建议。于是得出目前缺乏大规模的临床试验,尚不能评估免疫球蛋白能否有效治疗复发及重症CDAD的结论^[57]。近年来,对于高浓度的sIgA抗体的研究逐渐增多,这种单克隆抗体是从经灭活CD免疫的奶牛的奶中提取的,通过多次动物

试验发现这种单克隆抗体可以杀灭CD^[58]。一项临床试验也发现, 经过单克隆抗体治疗的复发CDAD患者, 粪便中CD毒素转阴, 并且90%的患者1年内无复发, 同时无不良反应^[59]。王祥等^[60]用艰难梭菌产毒株人工感染BALB/c小鼠。感染前后分别用非产毒艰难梭菌进行预防与治疗, 发现非产毒艰难梭菌不能预防艰难梭菌的感染, 但在艰难梭菌感染后能明显降低盲肠黏膜的病理损伤。从而得出非产毒艰难梭菌对感染艰难梭菌的BALB/c小鼠有一定的治疗作用的结论。

4.3 吸附剂治疗 使用吸附剂治疗CDAD的原理是利用吸附剂可与黏附在肠道上皮细胞的CD毒素结合, 从而减轻毒素对肠黏膜的损伤。吸附剂包括考来烯胺/考来替泊、聚苯乙烯吸附剂(tol-evamer)及一种合成的低聚糖Synsorb 90。考来烯胺/考来替泊是阴离子交换树脂, 其本身作用有限, 一般需联合甲硝唑或万古霉素治疗。许多试验证明其可以成功治愈复发型CDAD。考来烯胺(消胆胺)的常用剂量为4 g tid或qid, 最大剂量为24 g/d。该药能与万古霉素结合而降低其活性, 故用于治疗CDAD尚有争议^[61,62]。多聚体药物聚苯乙烯吸附剂(tolevamer)是一种非吸收型的药物, 可以结合并除去CD产生的毒素A和毒素B, 并且可降低疾病的复发次数。Tolevamer可抑制由毒素导致的液体积聚, 从而迅速减少腹泻液量, 可明显降低CDI的病死率^[63]。Synsorb 90可与毒素A相结合, 在一项动物实验中发现Synsorb 90有效中和了毒素, 从而减轻了毒素A引发的液体分泌及渗出反应^[64]。

5 预防

预防的根本措施为合理应用广谱抗生素, 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, 避免肠道菌群失调。其次是补充微生态制剂。多项临床研究和系统分析均证实布拉酵母菌能有效预防CDAD^[32,65,66]。新近报道的Meta分析再次证实益生菌能有效预防AAD, 可使其危险性下降52%(95%CI为35%-65%)^[67]。一个完善的控制院内感染的方案包括定期环境消毒, 用含氯消毒剂如漂白剂杀灭病房内的CD孢子, 一次性医疗器械及加强对患者的教育等^[68]。一旦发生CDI, 要及时阻断艰难梭菌的粪-口途径传播和减少危险因素。应将CDI患者隔离在单间并配独立的便池, 同时注意环境清洁消毒。接触患者之后要洗手, 接触CD腹泻患者时应戴手套。Ungurs等^[69]发

现先使用清洁剂擦拭含有CD的不锈钢钢材, 再应用强效消毒剂二氯异氰尿酸钠, 可在2-20 min内迅速减少环境中CD的芽胞数量, 从而起到比单纯应用消毒剂更为有效的杀灭CD的作用。

6 危险因素

Raveh等^[70]回顾性分析610例CDAD患者的临床资料, 对可能影响CDAD的因素进行单因素分析与Logistic回归模型分析, 发现抗生素的使用仍为发生CDAD的重要危险因素, 除此之外, 长期大量应用利尿剂、高龄(>68岁)、血白细胞 $>15 \times 10^9/L$ 、尿素氮 $>29 \text{ g/L}$ 、血红蛋白 $<2.9 \text{ g/dL}$ 均为CDAD的独立危险因素。Yearsley等^[71]对155名住院后发生CDAD的患者进行了前瞻性病例对照研究。CDAD组中143人(92%)在确诊前3 mo内有抗生素使用史, 对照组中76人(50%)有抗生素使用史。在有抗生素使用史的患者中病例组有59人(41%)同时使用了抑酸药, 对照组中21人(28%)使用。发生CDAD患者中病例组64人使用了抑酸药物, 对照组中共40人使用了抑酸药。因此认为, 有明确抗生素使用史的住院患者发生CDAD的危险性可能与使用质子泵抑制剂密切相关。Shakov等^[72]观察了651例复发的CDAD患者, 通过建立回归模型, 发现糖尿病成为CDAD重要的独立危险因素(OR: 3.79-5.46), 但其机制尚不明确。通过以上研究, 可以清楚了解CDAD的相关危险因素, 因此临床上可以对高危患者制定针对性预防措施减少CDAD的发生。同时针对具有以上危险因素的高度怀疑CDAD患者, 早期按照疗程应用药物治疗疗效更佳。

7 结论

针对CDAD发病率日益增多的趋势, 广大临床医务工作者在抗生素的使用上要根据抗生素的药理学特点、药敏实验和患者的生理及病理特征选用抗生素, 尽量减少CDAD的发生。在CDAD的治疗上, 多数首选甲硝唑, 重症和多次复发患者推荐用万古霉素。同时进一步加强中药、微生态制剂、免疫疗法在CDAD治疗上的应用性研究, 使CDAD的治疗更有效、合理, 以提高CDAD的治愈率, 减少CDAD的复发率及死亡率。

8 参考文献

- 1 Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-1940
- 2 Barbut F, Meynard JL, Guiguet M, Avesani V, Bochet MV, Meyohas MC, Delmée M, Tilleul P, Frottier J, Petit JC. Clostridium difficile-associated diarrhea in

- HIV-infected patients: epidemiology and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16: 176-181
- 3 Barreiro PM, Pintor E, Rosario Burón M, Díaz B, Valverde J, de la Torre F. [Diarrhea associated with *Clostridium difficile*. One-year retrospective study at a tertiary hospital]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 359-363
- 4 Riley TV, Huovinen P. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Introduction. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 5: 1
- 5 Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 6: 2-18
- 6 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
- 7 池肇春. 艰难梭菌感染进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2003; 12: 494-496
- 8 Mezzoff E, Mann EA, Hart KW, Lindsell CJ, Cohen MB. *Clostridium difficile* infection and treatment in the pediatric inflammatory bowel disease population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 437-441
- 9 吴云林. 抗生素相关性肠炎治疗现状与进展. 胃肠病学 2002; 7: 62-63
- 10 O'Keefe SJ. A guide to enteral access procedures and enteral nutrition. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 207-215
- 11 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
- 12 Schroeder MS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005; 71: 921-928
- 13 Kuijper EJ, Coignard B, Brazier JS, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, Pituch H, Reichert P, Schneider F, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Barbut F, Delmée M, Wilcox M, Pearson A, Patel BC, Brown DJ, Frei R, Akerlund T, Poxton IR, Tüll P. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007; 12: E1-E2
- 14 Hedge DD, Strain JD, Heins JR, Farver DK. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI). *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 949-964
- 15 Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Donskey CJ. Skin and environmental contamination with vancomycin-resistant Enterococci in patients receiving oral metronidazole or oral vancomycin treatment for *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 13-17
- 16 Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2403-2406
- 17 Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1591-1597
- 18 Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1586-1590
- 19 Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, Smaill F, Lee C. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 547-552
- 20 Tomkins K, Raynor J, Rothwell L, DeSilva J, Wilson C. The management of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a community hospital. *West Indian Med J* 2011; 60: 57-60
- 21 Gerding DN. Metronidazole for *Clostridium difficile*-associated disease: is it okay for Mom? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1598-1600
- 22 Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 315-335
- 23 Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious DiseasesM. Amsterdam: Elsevier, 2005: 1249-1263
- 24 Fernandez A, Anand G, Friedenber F. Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 38: 414-418
- 25 Surowiec D, Kuyumjian AG, Wynd MA, Cicogna CE. Past, present, and future therapies for *Clostridium difficile*-associated disease. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2155-2163
- 26 Jamal WY, Mokaddas EM, Verghese TL, Rotimi VO. In vitro activity of 15 antimicrobial agents against clinical isolates of *Clostridium difficile* in Kuwait. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 270-274
- 27 Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S32-S42
- 28 Tang-Feldman Y, Mayo S, Silva Jr J, Cohen SH. Molecular analysis of *Clostridium difficile* strains isolated from 18 cases of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3413-3414
- 29 Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, Xu H, Leffler DA, Kelly CP. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009; 136: 1206-1214
- 30 Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403-410
- 31 Jung KS, Park JJ, Chon YE, Jung ES, Lee HJ, Jang HW, Lee KJ, Lee SH, Moon CM, Lee JH, Shin JK, Jeon SM, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Risk Factors for Treatment Failure and Recurrence after Metronidazole Treatment for *Clostridium difficile*-associated Diarrhea. *Gut Liver* 2010; 4: 332-337
- 32 Meier RF. Probiotics: a new treatment for antibiotic-associated diarrhea? *Digestion* 2005; 72: 49-50
- 33 Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD004610
- 34 Pogue JM, DePestel DD, Kaul DR, Khaled Y, Frame DG. Systemic absorption of oral vancomycin in a peripheral blood stem cell transplant patient with severe graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 467-470
- 35 方颖, 董玲, 沈锡中. 抗生素相关性腹泻. 世界临床药物

- 2006; 27: 724-728
- 36 Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick J, Nightingale CH, Quintiliani R. Oral bacitracin vs vancomycin therapy for Clostridium difficile-induced diarrhea. A randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1101-1104
- 37 de Lalla F, Nicolin R, Rinaldi E, Scarpellini P, Rigoli R, Manfrin V, Tramatin A. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and Clostridium difficile-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2192-2196
- 38 Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 813-818
- 39 Rea MC, Clayton E, O'Connor PM, Shanahan F, Kiely B, Ross RP, Hill C. Antimicrobial activity of lactacin 3,147 against clinical Clostridium difficile strains. *J Med Microbiol* 2007; 56: 940-946
- 40 Johnson S, Schriever C, Patel U, Patel T, Hecht DW, Gerding DN. Rifaximin Redux: treatment of recurrent Clostridium difficile infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe* 2009; 15: 290-291
- 41 Garey KW, Salazar M, Shah D, Rodrigue R, DuPont HL. Rifamycin antibiotics for treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 827-835
- 42 Rea MC, Sit CS, Clayton E, O'Connor PM, Whittall RM, Zheng J, Vederas JC, Ross RP, Hill C. Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against Clostridium difficile. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9352-9357
- 43 Mathur T, Kumar M, Barman TK, Kumar GR, Kalia V, Singhal S, Raj VS, Upadhyay DJ, Das B, Bhatnagar PK. Activity of RBx 11760, a novel biaryl oxazolidinone, against Clostridium difficile. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1087-1095
- 44 孔月晴. 补中益气汤治疗抗生素相关性肠炎21例. *新中医* 2008; 40: 76-77
- 45 孙汇玲. 以中医辨证为主治疗伪膜性肠炎体会. *中国乡村医师* 2005; 7: 57-58
- 46 罗艳春, 韩晶莉, 罗艳秋, 张涛, 黄茂, 白术, 枳壳对大鼠肠道微生态失调的调整作用. *中国老年学杂志* 2009; 29: 1485-1487
- 47 刘明兰, 张志明. 实脾饮治疗抗生素相关性腹泻60例临床观察. *中医药学报* 2009; 37: 98-99
- 48 王友杰. 中西医结合治疗抗生素相关性结肠炎72例. *中国中西医结合杂志* 2003; 23: 586
- 49 韩洁, 包培荣. 抗生素致伪膜性肠炎中药灌肠治验. *山东中医杂志* 2007; 26: 63-64
- 50 秦环龙. 肠屏障功能的基础与临床. 上海: 上海交通大学出版社, 2007: 241-251
- 51 Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175: 377-383
- 52 Graul T, Cain AM, Karpa KD. Lactobacillus and bifidobacteria combinations: a strategy to reduce hospital-acquired Clostridium difficile diarrhea incidence and mortality. *Med Hypotheses* 2009; 73: 194-198
- 53 Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1636-1641
- 54 Meader E, Mayer MJ, Gasson MJ, Steverding D, Carding SR, Narbad A. Bacteriophage treatment significantly reduces viable Clostridium difficile and prevents toxin production in an in vitro model system. *Anaerobe* 2010; 16: 549-554
- 55 Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 580-585
- 56 Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 857-861
- 57 O'Horo J, Safdar N. The role of immunoglobulin for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 663-667
- 58 van Dissel JT, de Groot N, Hensgens CM, Numan S, Kuijper EJ, Veldkamp P, van 't Wout J. Bovine antibody-enriched whey to aid in the prevention of a relapse of Clostridium difficile-associated diarrhoea: preclinical and preliminary clinical data. *J Med Microbiol* 2005; 54: 197-205
- 59 Young KW, Munro IC, Taylor SL, Veldkamp P, van Dissel JT. The safety of whey protein concentrate derived from the milk of cows immunized against Clostridium difficile. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007; 47: 317-326
- 60 王祥, 傅思武. 非产毒艰难梭菌对艰难梭菌感染BALB/c小鼠的防治作用. *兰州医学院学报* 2009; 35: 35-37
- 61 Moncino MD, Falletta JM. Multiple relapses of Clostridium difficile-associated diarrhea in a cancer patient. Successful control with long-term cholestyramine therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 361-364
- 62 Surawicz CM, McFarland LV. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion* 1999; 60: 91-100
- 63 Barker RH, Dagher R, Davidson DM, Marquis JK. Review article: tolevamer, a novel toxin-binding polymer: overview of preclinical pharmacology and physicochemical properties. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1525-1534
- 64 Nilsson UJ, Heerze LD, Liu YC, Armstrong GD, Palcic MM, Hindsgeul O. Immobilization of reducing sugars as toxin binding agents. *Bioconjug Chem* 1997; 8: 466-471
- 65 Katz JA. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 249-255
- 66 Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173: 167-170
- 67 Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-382
- 68 McMullen KM, Zack J, Coopersmith CM, Kollef M, Dubberke E, Warren DK. Use of hypochlorite solution to decrease rates of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 205-207
- 69 Ungurs M, Wand M, Vassey M, O'Brien S, Dixon D, Walker J, Sutton JM. The effectiveness of sodium dichloroisocyanurate treatments against Clostridium difficile spores contaminating stainless steel. *Am J*

- Infect Control* 2011; 39: 199-205
- 70 Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, Rudensky B, Yinnon AM. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 231-237
- 71 Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 613-619
- 72 Shakov R, Salazar RS, Kagunye SK, Baddoura WJ, DeBari VA. Diabetes mellitus as a risk factor for recurrence of *Clostridium difficile* infection in the acute care hospital setting. *Am J Infect Control* 2011; 39: 194-198

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2011 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2011-01-01/2011-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1576篇,退稿932篇,退稿率59.13%,发表文章644篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评35篇(5.43%),基础研究135篇(20.96%),临床研究71篇(11.02%),焦点论坛17篇(2.64%),文献综述111篇(17.24%),研究快报58篇(9.01%),临床经验189篇(29.35%),病例报告24篇(3.73%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院。在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献! (编辑部主任:李军亮 2012-01-01)