

艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展

肖新云, 赵先平, 谭周进

肖新云, 赵先平, 谭周进, 湖南中医药大学医学院微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生物生态学的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81173214

作者贡献分布: 本文综述由肖新云与赵先平完成; 谭周进审校。
通讯作者: 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学医学院微生物教研室。 tanzhjin@sohu.com

电话: 0731-85381154

收稿日期: 2015-02-02 修回日期: 2015-03-04

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clostridium difficile-associated intestinal diseases

Xin-Yun Xiao, Xian-Ping Zhao, Zhou-Jin Tan

Xin-Yun Xiao, Xian-Ping Zhao, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Medical College, Hu'nan University of TCM, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173214

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Medical College, Hu'nan University of TCM, 300 Bachelor Road, Science Park in Hanpu, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2015-02-02 Revised: 2015-03-04

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

Clostridium difficile (CD), as one of the normal flora in human and animal intestine, is a Gram-positive anaerobic bacillus. It could cause opportunistic infections, resulting in CD-associated diarrhea, CD-associated colitis and other intestinal diseases. There have ever been massive epidemics of CD infection in both China and other countries, and it has become a global public health problem. The main pathogenic toxins of CD are toxin A, toxin B and newly discovered binary toxins (CDT).

For CD infection prevention and treatment, the reasonable use of new antimicrobial drugs, traditional Chinese medicine, probiotics, CD vaccine and other clinical treatments can be adopted.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Clostridium difficile*; Intestinal diseases; Pathogenic mechanism; Clinical symptoms; Prevention and treatment

Xiao XY, Zhao XP, Tan ZJ. *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1539-1545 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1539>

摘要

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是一种G⁺厌氧芽胞粗大杆菌, 是人和动物肠道中的正常菌群, 可引起机会性感染, 出现CD相关性腹泻、CD相关性肠炎等肠道疾病, 在国内外出现过大规模流行, 是全球面临的公共健康问题。CD的主要致病毒素是A毒素、B毒素和近年来新发现的二元毒素(CDT毒素), 对于其防治可采用合理的护理措施和采用新型抗菌药物、CD疫苗、中药复方、微生态制剂等进行临床治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 艰难梭菌; 肠道疾病; 致病机制; 临床症状; 防治

核心提示: 艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是

■背景资料

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是肠道内的正常菌群, 是革兰氏阳性专性厌氧芽胞杆菌, 广泛分布于自然界。由于抗生素的滥用, CD在肠道内过度繁殖, 而导致肠道菌群失调, 出现艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)。CD毒素大, 抵抗力强, 对欧美地区甚至全球造成了巨大损害, 全世界对其研究逐渐深入, 有CD毒素基因的研究, 流行性病学研究以及CDI的防治等, 现对这些方面进行综述。

■同行评议者

邓庆, 副研究员, 上海人类基因组研究中心功能基因组部

■ 研发前沿

当前对于A⁺B⁺型毒素基因的研究, 新型抗生素药物的研制, 应用于人体的CD疫苗研制都是目前研究的热点, 目前急需解决的是如何防治CD的暴发流行, 减少CD的发病率和病死率。

一种条件致病菌, 能引起CD感染, 造成相关性腹泻和伪膜性肠炎等, 菌型027型在欧美引起了暴发流行, 其病死率和严重程度引起了全球的高度关注, 在中国关于CD还没有全国性的检测资料。主要产A/B两种毒素, A⁺B⁺和A⁺B⁻两种毒素基因型, 对于其治疗可以从有效的预防, 新型抗生素、研制CD疫苗、中药复方和微生态制剂等。

肖新云, 赵先平, 谭周进. 艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1539-1545 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1539>

0 引言

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)又称难辨梭菌, 是一种革兰氏阳性专性厌氧菌, 对氧十分敏感, 营养要求较高, 分离培养较为困难, 1935年Hall等^[1]首次分离获得, 被认为是人类肠道内的正常菌群。该菌有鞭毛, 鞭毛位于菌体近端至颈端, 无荚膜, 能形成芽胞, 具有较强的抵抗力, 可在外界环境存活数周至数月。CD广泛分布于水、土壤等自然环境以及人和动物的肠道及粪便中^[2], 约占人体肠道菌群的3%以下。1978年Bartlett等^[3]对CD的抗生素相关性肠炎和产毒菌株研究中发现, CD是可引起人类疾病的病原菌, 是一种条件致病菌。随着新菌株B1/NAP1/027、PCR-078的出现, CD感染的发生率和病死率日趋升高, 现就有关CD所致疾病与临床症状、流行情况、致病机制和预防治疗等内容做一综述。

1 所致疾病及临床症状

1.1 所致疾病 CD对氨苄西林、头孢菌素、林可霉素、克林霉素、红霉素、四环素等耐药。当长期使用这些抗生素(尤其是克林霉素)、机体免疫力降低、菌体移位寄生(如胃肠道外科手术或胃管插入)、反复灌肠、抗肿瘤化学制剂等情况时均可影响肠道内生态平衡, 引起菌群失调, 肠道内的双歧杆菌、乳杆菌等优势菌群对CD的拮抗作用受到限制, 耐药的CD大量繁殖而致病, 易引起艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI), 是引起艰难梭菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)和艰难梭菌相关性肠炎(*Clostridium difficile*-associated colitis,

CDAC)的主要病因, 甚至严重者有致死性假膜性肠炎和中毒性巨结肠, 临床多以肠道炎性病变和形成伪膜为主要特点。

1.2 临床症状 CDI临床表现轻重不一, 可以是携菌无症状、轻中度腹泻、暴发性或致死性假膜性肠炎。主要症状常见于棕色或水状腹泻、腹痛、伪膜性肠炎、充血、水肿、黏膜白斑、假膜和非特异性的小溃疡或糜烂^[4], 还可引起肾盂肾炎、脑膜炎、腹腔及阴道感染、菌血症和气性坏疽等, 部分严重者可出现中毒性巨结肠、肠穿孔、麻痹性肠梗阻、脱水、酸中毒和电解质紊乱、低蛋白血症、低血容量性休克、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、脓毒症和肾衰竭甚至死亡^[5]。典型的腹泻表现为大便频数多, 有黏液或潜血, 但肉眼血便不常见。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, 周边黏膜相对正常或略有水肿。近年来, 通过对CD疾病的深入研究发现CDI呈现出一些新的特点, 如发病年龄低, 高发率、可以通过亲密接触传播、血性腹泻、无明显抗生素暴露史及低危险人群发病^[6], 这对于预防CD造成感染进一步提高了警惕。

2 流行情况

CD可存在于正常人体的肠道内, 由于接受抗菌药物的治疗而产生耐药性, 在肠道内异常增殖、释放毒素而发病, 引发内源性感染, 同时该菌可存在于外界环境, 主要通过粪口途径^[7], 以接触传播方式而发病, 引起外源性感染或交叉感染。

2.1 社区和医院 以往一直认为CDI是医源性感染, 但近年来在其他人群如一般社区、长期看护机构(long-term care facilities, LTCF)中CDI的发生率有所增加^[8]。2007年, 美国感染病学会^[9]对CDI提出了分类指南, 对CDI进行了重新定义为社区获得性感染和医院获得性感染。2010年, 美国卫生保健流行病学学会(Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA)与感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)进一步监测CDI时使用标准化病例定义: (1)卫生保健机构发病, 卫生保健相关CDI; (2)社区发病, 卫生保健相关CDI; (3)社区发病, 社区相关CDI^[10]。CD是造成医院患者

感染性腹泻的主要因素, 甚至超过了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 成为美国最常见的院内感染菌^[11,12]. CDI现在也越来越被认为是社区腹泻的主要原因, 尤其是在年轻的个体和缺乏传统的CDI的危险因素, 如住院治疗和抗生素暴露等等^[13-15]. CDI一般好发于新生儿和老年人, 在医院和社区暴发流行较高且难以控制. 通常住院患者的病原携带率为7%-11%, 而新生儿高达70%^[16], 在社区和医院, CD可引起30%的抗生素相关性腹泻, 50%-70%的抗生素相关性肠炎, 90%-100%的抗生素相关性假膜性肠炎, 感染的病死率达17%^[17]. 现伴随着与PCR-027型相似的PCR-078型菌株的出现, CDI在社区、儿童中以及无基础疾病的人群中发病率逐年升高^[18].

2.2 欧洲和北美 自1978年CD首次被证实引起伪膜性结肠炎以来, 世界各地的CDI发病率和病死率逐年升高, 引起全球的高度关注. 2001年后, 随着新型高毒力株PCR-027的出现, CDI的发病率和严重程度在世界各地呈上升趋势, 特别是欧洲和北美, 成为全球令人担忧的健康问题^[5]. 据相关报道, 2006-2007年, 法国北部的38所医疗卫生机构22 mo CDI的大规模爆发, 其中50%以上是由027型毒株所致^[19]. 加拿大魁北克省在2004-01-06发现了1703例CDI患者, 感染后造成病死率高达7%^[20]. 奥地利的CDI检出率也从2003年的777例升至2006年的2192例^[21]. 德国情况也不容乐观, 2000-2007年仅南部的一个乡村的病例数由95例增至796例, 毒素阳性检测率由7.0%上升到12.8%^[22]. 美国2000-2005年CDI发病率从5.5/10000增至11.2/10000, 病死率从2000年1.2%增至2004年2.2%^[23,24]. 2006年美国医院CDI的发生率每年超过30万例, 而来自俄亥俄州的数据显示, 在该地区的医院和养老院估计每年有50万例, 且每年会有1.5-2.0万例死于CDI^[25].

2.3 亚洲 在报道较少的亚洲国家(如韩国、新加坡)也呈迅速上升趋势, 韩国的产毒素CD检出率从2002年的7.0%上升至2004年的50.3%^[26], 新加坡CDI的发病率从2001年的1.49/10000升至2006年的6.64/10000, 毒素阳性率从7%升至11%^[27]. 我国目前还没有全国性的检测资料, 北京、广州、济南3个城市有报道共分离出64株CD, 毒素基因型以A⁺B⁺型(45株, 70.31%)为主, A⁺B⁻型19株(29.69%), PCR-核糖

体分型共有9种型别, 以017型为主^[28]. 根据中南大学湘雅医院和伯明翰大学在长沙一所大型医院关于CDI的最新研究显示, 主要流行株为核糖体017型, 占到48%^[29], 但从相关的研究报道可以看出研究发现核糖体017型与欧美暴发流行的027型具有相似的毒力表达, 但A、B毒素序列多态性更高^[28].

3 致病机制

3.1 侵袭力 侵袭力是病原菌通过抵抗机体的防御功能, 进而侵入机体, 适应机体环境定位于某组织进行繁殖和扩散的能力, 主要与菌毛、荚膜等菌体表面结构和侵袭性酶类等有关, 是致病的先决条件. CD有菌毛和多种侵袭性酶类(如透明质酸酶、胶原酶、蛋白酶、软骨素-4-硫酸酶等). 菌毛通过与宿主细胞表面的相应受体结合而黏附定居在黏膜表面, 助于CD侵入机体; 侵袭性酶类能增加机体的通透性, 促进CD能在肠道中扩散、定植. 但从目前的研究来看, 关于CD的菌毛、侵袭性酶类等与菌株的毒力并无相关性, 对于其具体的机制还有待于进一步的研究.

3.2 毒素 CD主要靠产生毒素引起机体损伤而致病. CD能产生肠毒素A和细胞毒素B2种大分子梭菌毒素, 分别由*tcdA*和*tcdB*基因编码. 毒素A对白细胞有趋化作用, 能与肠黏膜刷状缘细胞上的毒素受体结合, 改变细胞肌动蛋白骨架, 介导黏膜上皮细胞的cAMP系统使水和盐分泌增加引发分泌性腹泻, 导致肠黏膜炎症反应, 毒素B作用较强, 可直接刺激单核细胞释放炎症因子, 破坏肠壁细胞, 引发肠黏膜细胞变性、坏死、凋亡和脱落, 甚至形成伪膜^[30]. 毒素A/B是由携带19.6 kb致病基因编码区域PaLoc(pathogenicity locus)调控生成, 包含*tcdR*、*tcdB*、*tcdE*、*tcdA*和*tcdC*. *tcdR*、*tcdC*分别属于正、负调控基因, 在毒素表达调控中扮演重要角色, *tcdC*基因存在18个碱基的缺失, 导致毒素的增加和毒力的增强, *tcdE*基因编码一种类似穿孔素的蛋白质, 能促进毒素A和毒素B的释放. 较早的研究认为单纯的毒素B不致病, 只有在毒素A的作用下或细胞损伤的情况下, 毒素B才具有致病性^[31]. 但近10年来, 临床分离到毒素A阴性, 但毒素B阳性的CDI菌株, 证实毒素B无需毒素A的预先作用, 毒素B具有独立致病性. A⁺B⁺型CD的PaLoc区

■ 相关报道

Gupta等对CD的报道比较详细, 主要讲了社区CDI和CDI的危险因素. Goudarzi也对CD进行了全面的报道, 涉及有流行病学、致病机制、危险因素、和临床预防及其治疗等.

■ 创新盘点

本文主要是在前人基础上进行总结和提炼出来的, 比如所致疾病和临床症状单独全面概括出来, 而且对于流行情况也不同以往思路, 我对其进行了分类从医院社区、欧洲和北美、亚洲3个方面论述, 方便读者比较. 治疗原则上也在前人基础上进行了补充和概括, 让读者对于目前有的治疗方法一目了然.

域包括毒力编码基因*tcdA*、*tcdB*以及毒力调控基因*tcdR*、*tcdC*和*tcdE* 5个基因, 其中, *tcdA*基因由于存在不同程度的缺失, 不能编码A毒素; *tcdB*基因编码270 kDa的B毒素^[32]. 现在认为, 两种毒素的作用是协同的, 先由毒素A启动细胞损伤, 破坏细胞间的紧密连接, 激活上皮细胞内的鸟苷酸环化酶, 导致AMP增加而引起Na⁺分泌增多, 在毒素A的基础上, 毒素B发挥细胞毒作用, 增加上皮细胞的通透性, 造成电解质紊乱和肠液分泌增加, 严重者可出现细胞脱落、坏死以及伪膜的形成. 除产生毒素A和B外, 研究发现多次暴发流行的B1/NAP1/027还可产生二元毒素(CDT毒素). 由基因*cdtA*和*cdtB*编码. CDT毒素是一种腺苷二磷酸核糖转移酶, 可以介导细胞骨架的破坏, 研究发现CDT还具有增加毒性A和毒性B的不良反应^[23]. 有最新研究资料表明CD毒素基因的表达是由正向调节*TcdR*, 抑制剂*TcdC*和全面调节蛋白*CodY*调控^[33].

4 防治

4.1 有效合理的护理措施 CD在医院能通过医护人员的手以及受污染的医疗器械和环境传播, 造成医院交叉感染. 潘杰维等^[34]通过护理举措在预防医院内获得CDAD的作用中运用观察组和对照组实验得出, 有效的护理举措对医院内CDAD的预防有重要作用. 比如加强医护人员及护工的消毒隔离知识培训, 提高对CDAD的认识, 对易感高危患者如高龄、危重病患者、化疗后免疫抑制、合并多种慢性病等实施重点保护, 提前预防护理干预, 接触患者及用品前后要用肥皂及时清理双手, 及早留取患者标本、进行CD分离培养等一些有效的护理举措能减少院内CDAD的发病率.

4.2 新型窄谱抗生素药物 CDI主要是由抗生素的不当使用引起, 应立即停用可能诱发CDI的抗菌药物. 目前控制CDI的首要措施是合理使用抗菌药物, 传统的药物为甲硝唑和万古霉素^[10]. 但该两种药物使用后, 20%-25%的CDI患者会复发^[16,35]. 过去认为对于初次发作的轻、中度CDI, 可首选甲硝唑口服, 初次发作的严重CDI可首选万古霉素, 治疗严重复杂的CDI推荐使用万古霉素口服给药, 单用或联用甲硝唑静脉滴注, 治疗第二次或以后的CDI复发可选用万古霉素^[36]. 自2011年美国FDA批准非达

霉素作为治疗CDI的新药之后, 非达霉素成为CDI领域的研究新热点^[37]. 有实验^[38]表明, 非达霉素对CDI的疗效不亚于万古霉素, 而且复发率更低, 并且具有极高的粪便排泄率, 其药物相互作用发生率低. 非达霉素由于其窄谱抗菌活性和较长的抗生素后效应的特点, 其应用前景巨大.

4.3 CD疫苗 CD能造成医院和社区的CDI大规模流行, 疫苗研制是防治CDI的最理想的途径和方法^[39]. CD疫苗的研究已近20年, 具体进展有毒素A和毒素B相关疫苗、S-层蛋白相关疫苗、细胞壁蛋白Cwp66相关疫苗、蛋白酶蛋白Cwp84相关疫苗、鞭毛蛋白FliC和鞭毛帽蛋白FliD相关疫苗、细胞壁磷脂多糖PS-I和PS-II相关疫苗等等^[40-45]. 但目前尚未有正式上市的可用于人体的疫苗, 除了针对A毒素与B毒素的单克隆抗体疫苗、类毒素疫苗(如赛诺菲-巴斯德类毒素疫苗, 目前进入二期预防性和治疗性试验)在人体中取得较好的效果外, 一些针对A毒素与B毒素受体结合区以及一些针对CD致病因子的基因重组疫苗在动物实验中也取得了良好的防治效果.

4.4 中药复方 在中医的角度认为, CDAD是一种“脾失健运”病, 内因是肠道内菌群失调, 外因是CD的侵入和定植, 中医药遵循的是辨证论治, 强调治疗中的整体观和扶正祛邪理念^[46,47]. 有研究^[48]表明, 参苓白术散作为一种中药复方具有健脾、益气、祛痰、渗湿等多种功效, 能抑制CD的生长, 对于治疗CD疾病疗效明显. 另有一些文献报道^[49], 参苓白术散可以明显的促进人体益生菌如乳酸菌和双歧杆菌的生长, 这对于治疗CD疾病又开拓了一个有价值的研究点.

4.5 微生态制剂 目前对于CD相关疾病的常规疗法大多进行抗生素治疗, 包括甲硝唑、万古霉素等, 但CD的芽胞可以抵御抗生素的作用而存于肠道使疾病复发^[50]. CD致病主要是肠道内优势菌受到限制, 劣势菌过度生长而导致微生态平衡遭到破坏. 通过微生态制剂来调节肠道菌群平衡对于治疗CD疾病不失为一剂良方. 益生菌是一种对宿主起有益作用的活的微生态制剂, 能够促进肠道内菌群生态平衡. 目前应用较多的是双歧杆菌和乳酸杆菌, 乳酸菌及其产物细菌素、过氧化氢、生物表面活性物质等, 对CD的生长具有拮抗作用. 也可向机

体内补充益生菌生长所需的底物益生元, 通过胃液屏障直接到达肠道, 被肠道益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌等直接利用, 促进其生长代谢。益生元是益生菌和益生元的组合制剂, 一方面益生菌补充肠道菌群的数量, 促进肠道菌群的恢复, 另一方面, 益生元促进益生菌在肠道内的定值和存活, 使益生菌更好的发挥作用^[51]。D'souza等^[52]2002年的Meta分析纳入9项随机双盲安慰剂对照试验, 其中4项使用*S.boulardii*酵母菌, 4项使用乳酸杆菌, 1项使用产乳酸肠球菌, 结果显示微生态制剂可预防抗生素相关性腹泻。也有报道^[53], 粪链球菌、枯草杆菌、酪酸梭菌等能修复因使用抗生素引起的肠黏膜损伤, 有利于CDI相关腹泻的恢复, 显示出良好的临床效果。据统计, 每例住院患者控制抗生素相关性腹泻的花费约为50-79欧元, 使用益生菌可显著降低相关治疗费用, 并可有效控制感染复发^[54]。对于微生态制剂的安全性, 也有文献报道, 服用微生态制剂组相对于对照组, 恶心、呕吐、腹部疼痛、皮疹等不良反应的发生率明显降低, 且具有统计学意义^[55]。可见研发有针对性功能的微生态制剂将对CDI的防治上有巨大的潜力和前景。

5 结论

CD作为肠道内的正常菌群能引起机会性感染, 是引起CDAD和CDAC的主要病因, 菌株PCR-027型在北美和欧洲造成了CDI暴发流行, 在我国目前报道较少。CD核糖分型多样, 毒素A/B表达由PaLoc区域编码, 随着新型菌株PCR-078的出现, CD的发病率和病死率也将进一步提升。对于其防治和治疗过去研究较多的是抗生素和CD疫苗的研制, 而使用中药复方和微生态制剂也越来越有所报道, 且疗效显著, 不良反应少, 费用低。

6 参考文献

- Hall IC, O Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficile*. *Am J Dis Child* 1935; 48: 390-402
- Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1339-1350 [PMID: 12746372]
- Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531-534 [PMID:

- 625309 DOI: 10.1056/NEJM197803092981003]
- O'Connor D, Hynes P, Cormican M, Collins E, Corbett-Feeney G, Cassidy M. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2846-2849 [PMID: 11474001]
- 郑跃杰, 张国成. 儿童艰难梭菌感染. 临床儿科杂志 2011; 29: 501-505
- 白驹, 雷雨婷, 张吉波. 艰难梭菌相关性腹泻的临床特点分析和防治策略. 中外医学研究 2013; 11: 1-2
- Mutters R, Nonnenmacher C, Susin C, Albrecht U, Kropatsch R, Schumacher S. Quantitative detection of *Clostridium difficile* in hospital environmental samples by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect* 2009; 71: 43-48 [PMID: 19041162]
- Garg S, Mirza YR, Girotra M, Kumar V, Yoselevitz S, Segon A, Dutta SK. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD): a shift from hospital-acquired infection to long-term care facility-based infection. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3407-3412 [PMID: 24154638]
- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-145 [PMID: 17265394]
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-455 [PMID: 20307191]
- Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 387-390 [PMID: 21460491]
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Growth and geographic variation in hospitalizations with resistant infections, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1756-1758 [PMID: 18976563]
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95 [PMID: 22108454 DOI: 10.1038/ajg.2011.398]
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 388-396 [PMID: 18434341 DOI: 10.1093/jac/dkn163]
- Bauer MP, Goorhuis A, Koster T, Numan-Ruberg SC, Hagen EC, Debast SB, Kuijper EJ, van Dissel JT. Community-onset *Clostridium difficile*-associated diarrhoea not associated with antibiotic usage--two case reports with review of the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Neth J Med* 2008; 66:

应用要点

本文主要应用与方便读者快速比较全面的了解CD这一条件致病菌, 以及目前的研究热点及哪些需要突破和继续解决的领域。

■ 名词解释

社区获得性感染: 如果在社区症状开始出现或者在医院住院48 h之内, 之后12 wk内没有住院治疗; 医院获得性感染: 如果在医院的时间多余48 h或者出院后4 wk之内的时间症状开始发生; 或者出院后4-12 wk内不确定症状是否开始出现在社区。

- 207-211 [PMID: 18490799]
- 16 Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-1940 [PMID: 18971494 DOI: 10.1056/NEJMra0707500]
- 17 Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S12-S18 [PMID: 18177217 DOI: 10.1086/521863]
- 18 Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 17-26 [PMID: 21119612 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.190]
- 19 Birgand G, Blanckaert K, Carbonne A, Coignard B, Barbut F, Eckert C, Grandbastien B, Kadi Z, Astagneau P. Investigation of a large outbreak of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infections in northern France, 2006-2007 and associated clusters in 2008-2009. *Euro Surveill* 2010; 15: pii: 19597 [PMID: 20587362]
- 20 Oldfield EC. Clostridium difficile-associated diarrhea: resurgence with a vengeance. *Rev Gastroenterol Disord* 2006; 6: 79-96 [PMID: 16699477]
- 21 Indra A, Huhulescu S, Fiedler A, Kernbichler S, Blaschitz M, Allerberger F. Outbreak of Clostridium difficile 027 infection in Vienna, Austria 2008-2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19186 [PMID: 19422768]
- 22 Borgmann S, Kist M, Jakobiak T, Reil M, Scholz E, von Eichel-Streiber C, Gruber H, Brazier JS, Schulte B. Increased number of Clostridium difficile infections and prevalence of Clostridium difficile PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveill* 2008; 13: pii: 19057 [PMID: 19081002]
- 23 McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-2441 [PMID: 16322603]
- 24 Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 929-931 [PMID: 18507904 DOI: 10.3201/eid1406.071447]
- 25 Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 526-536 [PMID: 19528959 DOI: 10.1038/nrmicro2164]
- 26 Shin BM, Kuak EY, Yoo HM, Kim EC, Lee K, Kang JO, Whang DH, Shin JH. Multicentre study of the prevalence of toxigenic Clostridium difficile in Korea: results of a retrospective study 2000-2005. *J Med Microbiol* 2008; 57: 697-701 [PMID: 18480325 DOI: 10.1099/jmm.0.47771-0]
- 27 Lim PL, Barkham TM, Ling LM, Dimatac F, Alfred T, Ang B. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated disease, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1487-1489 [PMID: 18760029 DOI: 10.3201/eid1409.070043]
- 28 王晶, 李春辉, 杜鹏程, 曹波, 陈晨, 卢金星, 李中杰, 余宏杰, 程颖. 中国部分地区艰难梭菌PCR-核糖体分型及毒素基因多态性研究. *中国感染控制杂志* 2014; 13: 1-7
- 29 Hawkey PM, Marriott C, Liu WE, Jian ZJ, Gao Q, Ling TK, Chow V, So E, Chan R, Hardy K, Xu L, Manzoor S. Molecular epidemiology of Clostridium difficile infection in a major Chinese hospital: an underrecognized problem in Asia? *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3308-3313 [PMID: 23903542 DOI: 10.1128/JCM.00587-13]
- 30 Geric B, Rupnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S. Distribution of Clostridium difficile variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. *J Med Microbiol* 2004; 53: 887-894 [PMID: 15314196 DOI: 10.1099/jmm.0.45610-0]
- 31 何英, 陆学东. 艰难梭菌相关性腹泻的实验室诊断. *国际检验医学杂志* 2013; 34: 837-840
- 32 李先平, 李文革, 王晶, 卢金星. 中美艰难梭菌A-B株毒力编码区域转录及B毒素表达的研究. *中国感染控制杂志* 2014; 13: 65-70
- 33 Matamouros S, England P, Dupuy B. Clostridium difficile toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Mol Microbiol* 2007; 64: 1274-1288 [PMID: 17542920 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05739.x]
- 34 潘杰维, 王轶, 欧阳琴. 护理举措在预防医院内获得艰难梭菌相关腹泻的作用. *现代医院* 2013; 13: 84-86
- 35 Lynch T, Chong P, Zhang J, Hizon R, Du T, Graham MR, Beniac DR, Booth TF, Kibsey P, Miller M, Gravel D, Mulvey MR. Characterization of a stable, metronidazole-resistant Clostridium difficile clinical isolate. *PLoS One* 2013; 8: e53757 [PMID: 23349739 DOI: 10.1371/journal.pone.0053757]
- 36 徐少华, 黄海辉, 李光辉. 成人艰难梭菌感染临床实践指南: 美国卫生保健流行病学学会与感染病学学会2010年更新. *中国感染与化疗杂志* 2011; 11: 426-427
- 37 Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289 [PMID: 22321770 DOI: 10.1016/S1473-3099]
- 38 肖宇博, 于锋. 艰难梭菌感染的治疗新药—非达霉素. *药学与临床研究* 2012; 20: 419-424
- 39 Hussack G, Arbabi-Ghahroudi M, van Faassen H, Songer JG, Ng KK, MacKenzie R, Tanha J. Neutralization of Clostridium difficile toxin A with single-domain antibodies targeting the cell receptor binding domain. *J Biol Chem* 2011; 286: 8961-8976 [PMID: 21216961 DOI: 10.1074/jbc.M110.198754]
- 40 Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205 [PMID: 20089970 DOI: 10.1056/NEJMoa0907635]
- 41 Wang H, Sun X, Zhang Y, Li S, Chen K, Shi L, Nie W, Kumar R, Tzipori S, Wang J, Savidge T, Feng H. A chimeric toxin vaccine protects against primary and recurrent Clostridium difficile infection. *Infect Immun* 2012; 80: 2678-2688 [PMID: 22615245 DOI: 10.1128/IAI.00215-12]
- 42 Permpoonpattana P, Hong HA, Phetcharaburanin J, Huang JM, Cook J, Fairweather NF, Cutting SM. Immunization with Bacillus spores expressing toxin A peptide repeats protects against infection with Clostridium difficile strains producing toxins A and B. *Infect Immun* 2011; 79: 2295-2302 [PMID: 21514196 DOI: 10.1099/jmm.0.45610-0]

- 21482682 DOI: 10.1128/IAI.00130-11]
- 43 Drudy D, Calabi E, Kyne L, Sougioultzis S, Kelly E, Fairweather N, Kelly CP. Human antibody response to surface layer proteins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 41: 237-242 [PMID: 15196573]
- 44 Péchiné S, Janoir C, Collignon A. Variability of *Clostridium difficile* surface proteins and specific serum antibody response in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5018-5025 [PMID: 16207956 DOI: 10.1128/JCM.43.10.5018-5025.2005]
- 45 Oberli MA, Hecht ML, Bindschädler P, Adibekian A, Adam T, Seeberger PH. A possible oligosaccharide-conjugate vaccine candidate for *Clostridium difficile* is antigenic and immunogenic. *Chem Biol* 2011; 18: 580-588 [PMID: 21609839 DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.03.009]
- 46 楼淑瑾. 抗生素相关性腹泻相关因素与对策. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 120-121
- 47 蒋兆年. 肉蔻四神丸治疗AAD 21例临床观察. 首都医药 2007; 14: 47
- 48 舒青龙, 徐刚, 叶荷平, 章喜林, 封勇, 魏娜. 参苓白术散对体外艰难梭菌生长的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 258-262
- 49 丁维俊, 周邦靖. 参苓白术散对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响. 北京中医药大学学报 2006; 29: 530
- 50 Heinlen L, Ballard JD. *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci* 2010; 340: 247-252 [PMID: 20697257 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8]
- 51 姜良铎, 赵长琦. 中医药与微生态学. 北京: 化学工业出版社, 2008: 9
- 52 D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361 [PMID: 12052801]
- 53 Chen CC, Kong MS, Lai MW, Chao HC, Chang KW, Chen SY, Huang YC, Chiu CH, Li WC, Lin PY, Chen CJ, Li TY. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 135-138 [PMID: 20135748 DOI: 10.1097/INF.0b013e3181b530bf]
- 54 Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 80 [PMID: 17604300]
- 55 McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822 [PMID: 16635227 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x]

同行评价

本文综述了CD相关肠道疾病的国内外最新研究进展, 主要包括所致疾病与临床症状、流行情况、致病机制和预防治疗等内容, 在该研究领域内具有一定的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)