

· 综述 ·

重症艰难梭菌感染者诊治研究进展

熊号峰¹ 刘景院¹ 李兴旺²

【摘要】 艰难梭菌感染(CDI)可引起大肠内膜炎,其主要症状可有不同程度的腹泻、发热、腹痛和便血,也可引起败血症、肠穿孔及腹腔感染。重症患者需要接受抗菌药物、支持治疗以及密切监护,部分患者可能需要接受外科手术治疗。其他替代治疗方案目前正在研究中,包括益生菌、粪便灌肠以及其他一些抗菌药物的治疗。

【关键词】 艰难梭菌;感染;危重症;治疗

Advances in the diagnosis and treatment of severe infection of *Clostridium difficile* Xiong Haofeng¹, Liu Jingyuan¹, Li Xingwang². ¹Department of Critical Care Medicine, ²Infection Diseases Research Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Li Xingwang, Email: dtlxw@163.com

【Abstract】 *Clostridium difficile* infection (CDI) could cause meningitis of the large intestine, the main symptoms may have different degrees of diarrhea, fever, abdominal pain and blood in the stool; it could also cause sepsis, intestinal perforation and abdominal infection. Critical patient needs antibiotics, supportive care and close monitoring, some patients may need to receive surgery. Other alternative treatment options are currently being studied, including probiotics, fecal enemas and other antibiotics.

【Key words】 *Clostridium difficile*; Infection; Critical disease; Treatment

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是一种革兰阳性厌氧杆菌,在肠道菌群发生改变的情况下可在肠道繁殖,通常发生在抗菌药物治疗后。艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infections, CDI)引起大肠内膜炎的主要症状有不同程度的腹泻、发热、腹痛和便血,也可引起败血症、肠穿孔及腹腔感染,在老人及有严重基础疾病患者中甚至导致死亡^[1]。近年来CDI的患病率呈上升趋势,病情亦更为严重,已成为重要的院内感染性疾病^[2]。

重症CDI患者常合并多脏器功能衰竭,且原发病控制困难,治疗上存在较大难度。本文对重症CDI患者诊治进展进行综述。

一、重症急性艰难梭菌感染定义

目前,对于重症CDI的定义并不一致,同时关于疾病严重性的临床定义并没有达成一致^[3-4]。在美国和欧洲相关指南中,重症CDI的定义为白细胞 $> 15\ 000/\mu\text{l}$,或者肌酐升高超过正常值上限1.5倍^[1, 5]。在1991至2003年魁北克CDI暴发期间,临床专家将重症CDI定义为:白细胞计数 $> 20\ 000/\mu\text{l}$ 同时血清肌酐升高^[4]。在另一项

比较甲硝唑和万古霉素的随机试验中,使用了评分的方法来评估疾病的严重程度^[3]。其中1分定义为:年龄 > 60 岁;体温 $> 38.3\ ^\circ\text{C}$;血清白蛋白低于 $25\ \text{g/L}$;入组48 h内外周血白细胞大于 $15\ 000/\mu\text{l}$ 。2分定义为:结肠镜检查存在伪膜性结肠炎表现,或者在重症监护病房(intensive care unit, ICU)进行治疗。2分及以上的患者考虑为重症患者。

综合目前研究,本文将重症CDI定义为:急性CDI患者出现全身中毒症状伴/不伴严重腹泻,需要收住ICU或进行急诊手术的患者。

二、发病率

因重症CDI目前尚缺乏统一的定义,关于其发病率的资料非常少。在魁北克CDI暴发期间,高毒力北美野毒株1(North American pulse field type 1, NAPI)感染出现重症CDI风险为11%^[6]。

严重并发症包括休克、需要肠切除、中毒性巨结肠、穿孔或者30 d内死亡。高龄、白细胞计数升高以及急性肾功能衰竭是并发症的相关因素。

三、治疗

重症患者需要接受抗菌药物、支持治疗以及密切监护。当患者临床症状没有得到改善的同时血清乳酸水平高于 $2.2\ \text{mmol/L}$ 时,可能需要进行外科治疗^[7]。

1. 抗菌药物的使用:目前最新的美国和欧洲相关指南均将口服万古霉素作为重症患者的一线治疗^[1, 5]。而在1990年指南中则推荐使用甲硝唑作为轻症和重症

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.003

基金项目:国家“十二五”科技重大专项(No. 2012ZX10004301-002);首都医科大学重大传染病防治协同创新中心资助项目(No. 3500-11431502)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院危重症内科¹、感染中心²

通讯作者:李兴旺, Email: dtlxw@163.com

CDI患者的初始治疗。这种改变主要是因为甲硝唑治疗CDI失败率升高以及口服万古霉素对于重症患者的疗效较好而做出的^[3-4, 8]。万古霉素的主要药理学优势是肠道使用不吸收,能在病灶达到较高的浓度。甲硝唑的优势是费用较低。就体外活性、复发的风险、耐万古霉素的肠球菌(*vancomycin-resistant Enterococci*, VRE)潜在的风险而言,这两种药物类似^[9-12]。

在一项对于69例重症CDI患者的前瞻、随机双盲研究中^[3],万古霉素治愈率为97%,甲硝唑为76%。尽管资料有限,目前仍推荐使用万古霉素口服作为重症CDI患者首选治疗。许多研究支持使用万古霉素作为重症和(或)有并发症的患者进行治疗^[1, 10, 12]。

2. 抗菌药物使用的临床路径:目前推荐重症患者使用口服万古霉素治疗剂量为125 mg, 1次/6 h,对于临床症状无改善的患者推荐增加剂量至500 mg, 1次/6 h。对于口服万古霉素不耐受的患者,可考虑使用非达霉素^[13](目前尚无更多的资料支持)。对于肠梗阻的患者,推荐加用静脉输注甲硝唑500 mg, 1次/6 h。标准的治疗疗程为10~14 d,但对于重症CDI患者,抗菌药物疗程需要依据疗效进行调整,可在标准疗程结束后再增加1周的疗程。

(1) 口服抗菌药物:对于重症CDI患者,需要立即开始口服万古霉素(125 mg, 1次/6 h)。一些资料表明,大剂量万古霉素500 mg, 1次/6 h与普通剂量疗效相同^[14]。尽管如此,大多数的临床医生在重症患者常使用大剂量^[1]。对于口服万古霉素无效的重症患者,可使用非达霉素(fidaxomicin)(200 mg、2次/d),但其在重症CDI患者中的疗效仍需进一步评估^[13]。在万古霉素和非达霉素均无法获得情况下,口服甲硝唑(500 mg、3次/d或者250 mg、4次/d)治疗14 d,尽管有效性不如万古霉素。

(4) 静脉使用抗菌药物:因为伴有肠梗阻的重症CDI患者口服药物后从胃部运动到结肠的效率显著降低,这些患者可加用甲硝唑500 mg、1次/8 h静脉输注。因甲硝唑可以经胆道和肠道排泄而达到治疗浓度^[15]。然而,并不确定静脉输注能和口服药物起到相同的疗效,因此,在任何能口服的情况下,都要使用口服制剂^[16]。静脉使用万古霉素无效,因其并不能排泄到结肠。对于标准治疗无效的患者,有小部分的研究静脉使用替加环素(tigecycline)取得一定的疗效^[17]。

(3) 直肠内给药:对于无法耐受口服制剂、巨结肠或者肠梗阻的患者,因为万古霉素口服可能无法到达结肠,在这些情况下直肠内给万古霉素(万古霉素灌肠剂)可能有效^[18-20]。在一组针对9例反复发作、中毒性巨结肠或者暴发性肠梗阻的患者的研究中,除标准治疗外使用万古霉素灌肠^[18],8例患者症状缓

解,另外1例患者死于多脏器功能衰竭。

对于严重肠梗阻的患者,直肠内给予万古霉素可能是有效的。尽管理想的剂量和容积在临床试验中并没有得到验证,国外经常给予的剂量是500 mg + 100 ml 生理盐水1次/6 h灌肠^[1, 18-19, 21-22]。一项研究指出,可通过对巨结肠患者结肠镜检查并在右侧直肠放置引流管,来给予1~2 g/d万古霉素溶液^[19]。然而,需要进行进一步的评估。

值得注意的是,万古霉素的剂量需要依据个体情况进行调整,包括直肠疾病的范围和患者体重。另外,万古霉素可能被发炎的结肠黏膜所吸收,并可能导致毒性蓄积,而导致患者肾功能衰竭。万古霉素通过灌肠剂结肠内给药存在结肠穿孔的风险。因此,结肠内使用万古霉素应该严格限定于对于标准治疗无反应的患者,同时由专业人员进行操作。

3. 外科干预:一些重症CDI的患者需要进行外科干预,特别是在中毒性巨结肠、穿孔或者即将穿孔的患者、坏死性结肠炎以及病情快速进展和(或)顽固的系统炎症反应综合征导致多脏器功能衰竭的患者^[23-24]。然而,外科干预的最佳时机并不是很清楚。有研究表明,当发生肠穿孔或者多脏器功能衰竭的患者,对内科治疗48 h无反应,要考虑外科干预^[25]。但是,对于高致病病毒株感染的时候,有些患者存活时间不足48 h。另外,有些重症患者因为肠梗阻或者严重的恶心呕吐无法使用内科药物治疗。在一项回顾性研究中,对于65岁以上,白细胞大于20 000/ μ l以及乳酸在2.2~4.9 mmol/L之间的免疫力正常的患者,肠切除是有效的^[7]。

另外,在出现腹膜炎体征、严重肠梗阻或者中毒性巨结肠的患者,可能也需要进行外科干预。外科手术可分为次全结肠切除术和回肠祥造口术进行结肠灌洗。

(1) 结肠次全切除术:结肠次全切除术是在出现需要紧急外科干预的CDI感染时经验最多的方法^[7, 26-27]。在一项14例患者的回顾性研究中,患者均因为严重CDI进行了手术治疗,9例患者存活,其中8例患者进行了结肠次全切除术,另一位进行了右半结肠切除术^[26]。5例死亡的患者中,有4例进行了左半结肠切除。因为全结肠均存在严重病变,原位结肠吻合不太可能。然而,在结肠炎症消除的情况下,可进行回肠造口术和回肠直肠吻合。

(2) 回肠祥造口术和结肠灌洗:对于严重有并发症的CDI患者而言,回肠祥造口术和结肠灌洗可作为肠切除的替代治疗方法。在一项包括42例重症患者的研究中,与进行肠切除的历史对照病例相比,进行回肠祥造口术和结肠灌洗的患者病死率下降(19% vs 50%; $OR = 0.24$, $P = 0.006$)^[28]。手术径路包括回肠祥造口术、术中通过造瘘口使用温的聚乙二醇溶液灌

肠,术后经造瘘口使用万古霉素进行冲洗。该组病例中,约93%的患者保存了结肠。这种外科手术方法对于治疗重症CDI患者是有希望的,但是需要进行更多的前瞻性、随机对照试验来进行验证。

4. 替代治疗方案:其他替代治疗方案目前正在研究中,包括益生菌、粪便灌肠以及其他一些抗菌药物的使用。

(1) 益生菌:益生菌是一类对宿主有益的活性微生物,是定植于人体肠道内能产生确切健康功效从而改善宿主微生态平衡,发挥有益作用的活性有益微生物的总称。目前在CDI患者的预防和治疗中,益生菌的补充已经越来越引起临床重视^[29]。益生菌的作用机制包括改变肠道菌群、抗菌活性、肠道屏障保护和免疫调节。多项系统研究表明,在CDI风险增加的患者中预防使用益生菌有助于预防CDI发生^[30-31]。但是对于严重CDI感染者,是否常规使用益生菌进行治疗尚存在争议。有些小样本的病例报告指出,益生菌补充后发生菌血症或者真菌血症,较为常见的是布拉酵母菌和鼠李糖乳杆菌导致的菌血症。这些患者通常存在免疫抑制状态、近期手术干预或者住院时间较长等因素^[32]。

(2) 粪菌移植:粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)用健康捐献者粪便灌输给患者的胃肠道腔内的一种方法,可以重建受损的肠道微生物群落,抵御*C. difficile*等致病微生物的定植和感染。美国CDI指南指出,对于超过3次的复发性和难治性CDI,可以谨慎考虑应用FMT代替抗菌药物治疗^[33];近期一项随机对照研究也得出有益的结论,该研究表明,对于复发性艰难梭菌感染的患者用健康捐献者粪便给予十二指肠灌注更可能使患者治愈(81%),比万古霉素与肠腔灌注(31%)或单用万古霉素(23%)治愈率都高^[34]。

(3) 其他抗菌药物:一项对于12项研究共计1 157例患者的荟萃分析对8种不同的抗菌药物进行了评估:万古霉素、甲硝唑、夫西地酸钠、硝唑尼特、替考拉宁、利福平、利福昔明和杆菌肽^[35]。在配对研究中,没有证据表明任何一种抗菌药物较其他抗菌药物疗效要好。使用联合治疗也是无效的^[36]。硝唑尼特可能与万古霉素疗效相同(一项50例CDI患者的随机研究所得出的结论),尽管在非劣性研究中,得出小样本排除硝唑尼特的结论^[37]。替考拉宁可能至少与万古霉素或甲硝唑疗效相同,但费用较高。非达霉素在2011年经美国食品药品监督管理局批准用于轻症CDI患者中,其在重症CDI患者中的疗效仍需进一步评估。

(4) 阴离子吸附剂:阴离子吸附剂有考来替泊和考来烯胺。阴离子树脂治疗的益处是肠道菌群并未改变,有助于快速建立正常的肠道菌群。尽管在复发

时辅助治疗时可能存在益处,但作为艰难梭菌结肠炎治疗时无效^[38]。

(5) 静脉丙种免疫球蛋白:含抗毒素的静脉输注丙种免疫球蛋白在一些复发或者危重的患者中有所应用。尽管有些报道支持静脉丙种免疫球蛋白可能是对于顽固CDI治疗作为抗菌药物的有益补充^[39-40],但是一项对于18例输注静脉丙种免疫球蛋白的患者回顾性研究表明,与配对的病例相比,在临床预后方面并无显著性差异^[41]。

总之,重症CDI感染者可能出现严重并发症,目前病死率仍较高。在治疗原发病的基础上,采用口服万古霉素为基础的综合治疗可能是成功的关键。

参考文献

- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. 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)[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(5):431-455.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever[J]. N Engl J Med, 2008, 359(18):1932-1940.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3):302-307.
- Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity[J]. CMAJ, 2004, 171(5):466-472.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 2):S1-S26.
- Pépin J, Routhier S, Gagnon S, et al. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(6):758-764.
- Lamontagne F, Labbé AC, Haec O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain[J]. Ann Surg, 2007, 245(2):267-272.
- Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea[J]. Clin Infect Dis, 1996, 22(5):813-818.
- Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*[J]. Emerg Infect Dis, 2002, 8(8):802-807.
- Pepin J. Vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: for whom is this expensive bullet really magic?[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(8):1493-1498.
- Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, et al. In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(8):2716-2719.
- Bartlett JG. The case for vancomycin as the preferred drug for treatment of *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(10):1489-1492.
- Mullane KM, Miller MA, Weiss K, et al. Efficacy of fidaxomicin

- versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections[J]. Clin Infect Dis,2011,53(5):440-447.
- 14 Fekety R, Silva J, Kauffman C, et al. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens[J]. Am J Med,1989,86(1):15-19.
- 15 Friedenber F, Fernandez A, Kaul V, et al. Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis[J]. Dis Colon Rectum,2001,44(8):1176.
- 16 Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, et al. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection[J]. Infection,2012,40(5):479-484.
- 17 Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Infect Dis,2009,48(12):1732-1735.
- 18 Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature[J]. Clin Infect Dis,2002,35(6):690-696.
- 19 Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren SM, et al. Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis[J]. Surg Endosc,2001,15(7):653-659.
- 20 Nathanson DR, Sheahan M, Chao L, et al. Intracolonic use of vancomycin for treatment of *Clostridium difficile* colitis in a patient with a diverted colon: report of a case[J]. Dis Colon Rectum,2001,44(12):1871-1872.
- 21 Halsey J. Current and future treatment modalities for *Clostridium difficile*-associated disease[J]. Am J Health Syst Pharm,2008,65(11):705-715.
- 22 McMaster-Baxter NL, Musher DM. *Clostridium difficile*: recent epidemiologic findings and advances in therapy[J]. Pharmacotherapy,2007,27(7):1029-1039.
- 23 Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality[J]. Arch Surg,2009,144(5):433-439.
- 24 Miller MA. Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease[J]. Clin Infect Dis,2007,45(Suppl 2):S122-S128.
- 25 Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications[J]. Ann Surg,2002,235(3):363-372.
- 26 Koss K, Clark MA, Sanders DS, et al. The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis[J]. Colorectal Dis,2006,8(2):149-154.
- 27 Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, et al. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis[J]. Dis Colon Rectum,2004,47(10):1620-1626.
- 28 Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease[J]. Ann Surg,2011,254(3):423-427.
- 29 Surawicz CM. Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea[J]. J Clin Gastroenterol,2008,42(Suppl 2):S64-S70.
- 30 Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children[J]. Cochrane Database Syst Rev,2013,5:CD006095.
- 31 Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA,2012,307(18):1959-1969.
- 32 Graf C, Gavazzi G. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *Saccharomyces boulardii* preparation[J]. J Infect,2007,54(3):310-311.
- 33 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):478-498.
- 34 Van Nood E, Vrieze A, Nicuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*[J]. N Engl J Med,2013,368(5):407-415.
- 35 Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev,2011,9:CD004610.
- 36 Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, et al. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea[J]. Clin Infect Dis,2006,43(5):547-552.
- 37 Musher DM, Logan N, Bressler AM, et al. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study[J]. Clin Infect Dis,2009,48(4):e41-e46.
- 38 Kreutzer EW, Milligan FD. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis with cholestyramine resin[J]. Johns Hopkins Med J,1978,143(3):67-72.
- 39 Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis[J]. Gut,1997,41(3):366-370.
- 40 Warny M, Denie C, Delmée M, et al. Gamma globulin administration in relapsing *Clostridium difficile*-induced pseudomembranous colitis with a defective antibody response to toxin A[J]. Acta Clin Belg,1995,50(1):36-39.
- 41 Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea[J]. Am J Infect Control,2007,35(2):131-137.

(收稿日期: 2014-12-04)

(本文编辑: 孙荣华)

熊号峰, 刘景院, 李兴旺. 重症艰难梭菌感染者诊治研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(5): 608-611.