

## · 病例报告 ·

## 急性淋巴细胞白血病合并抗菌药物相关腹泻一例

李继霞 公衍文 武静 胡成进

**【摘要】目的** 探讨抗菌药物相关腹泻的临床特征、实验室检查及治疗方法。**方法** 回顾性分析联勤保障部队第960医院2017年收治的1例急性淋巴细胞白血病患者合并抗菌药物相关腹泻患者的病例资料和诊疗过程。**结果** 患者经过多次化疗,在行造血干细胞移植术前予以抗菌药物治疗以清洁肠道、预防感染,使用抗菌药物后发生腹泻、高热、恶心、呕吐;实验室检查:粪便涂片可见革兰阳性芽孢杆菌,疑似梭状芽孢杆菌;艰难梭菌抗原阳性、毒素阳性。及时停用抗菌药物,加用盐酸万古霉素和相应的补液、营养、调节菌群等对症治疗,腹泻症状逐渐缓解。**结论** 长期住院、免疫力低下及长期使用抗菌药物为抗菌药物相关性腹泻的重要危险因素,应合理规范的使用抗菌药物,准确及时检查诊断、进行正规治疗。

**【关键词】** 白血病; 抗菌药物相关腹泻; 艰难梭菌

**A case with acute lymphoblastic leukemia and antibiotic associated diarrhea** Li Jixia, Gong Yanwen, Wu Jing, Hu Chengjin. Department of Laboratory Diagnosis, The 960 Hospital of PLA Joint Logistics Support Unit, Jinan 250031, China

Corresponding author: Hu Chengjin, Email: hcj6289@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical features, laboratory examination and treatment of antimicrobial-associated diarrhea. **Methods** A case of acute lymphoblastic leukemia (ALL) complicated with antimicrobial drug-associated diarrhea (ACD) in General Hospital of Jinan Military Area in 2017 was analyzed, retrospectively. **Results** After repeated chemotherapy, the patient was treated with antibiotics before hematopoietic stem cell transplantation to clean the intestine and prevent infection. The patient occurred diarrhea, high fever, nausea and vomiting after the use of antimicrobial agents. Laboratory examination: Gram-positive bacillus was found in fecal smears, suspected clostridium; with Clostridium difficile antigen and toxin positive. The symptoms of diarrhea were gradually alleviated when antibiotics were suspended in clinical practice, and treated with vancomycin hydrochloride and corresponding rehydration, nutrition, microflora regulation and other corresponding symptomatic measures. **Conclusions** Long-term hospitalization, low immunity and long-term use of antimicrobial agents were important risk factors for antimicrobial associated diarrhea. The use of antibiotics should be reasonably standardized, accurate and timely examined and diagnosed, and regular regimen should be taken.

**【Key words】** Leukemia; Antibiotic associated diarrhea; Clostridium difficile

随着医院抗菌药物的广泛过度使用,抗菌药物相关性腹泻越来越常见。艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是医院抗菌药物相关性腹泻最常见的确诊病因<sup>[1]</sup>,其正确、及时的诊断直接影响疾病的预后转归和患者的生活质量。本文通过对联勤保障部队第960医院2017年收治的1例由急性淋巴细胞白血病治疗引发的抗菌药物相关腹泻的诊疗来提高对该病的认识,现报道如下。

## 一、病例资料

患者于2015年3月份无明显诱因出现双下肢疼痛,于4月23日就诊于山东大学齐鲁医院,诊断为“急性淋巴细胞白血病”。

于2015年5月1日给予患者长春润滨+去甲氧柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+地塞米松(VCR+IDA+L-Asp+Pred, VILP)方案化疗。

2015年6月11日再次予患者VILP化疗,此后未行规律化疗,自行口服中药治疗,自诉复查血常规大致正常。

2016年10月患者出现头痛、发热,就诊于山东

大学第二附属医院,行骨髓穿刺术示:骨髓增生明显活跃,可见65%原始淋巴细胞,形态多呈病理样畸形。给予长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+地塞米松(VCR+DNR+CTX+L-asparaginase+Pred, VDCLP)方案化疗。

2016年11月23日患者骨髓穿刺显示骨髓完全缓解,再次给予VDCLP方案化疗1疗程。患者与其父亲人类白细胞抗原5/10(human leukocyte antigen 5/10, HLA5/10)位点相合,拟行造血干细胞移植术,于2017年1月31日于联勤保障部队第960医院就诊。

入院予清洁灌肠后,于2017年2月5日入层流病房,予黄连素、庆大霉素、复方新诺明、氟康唑片、盐酸万古霉素口服,以清洁肠道,预防感染治疗,2017年2月6日行右锁骨下静脉置管术,术后予注射用头孢美唑2 g静脉输注2次/d,预防感染。2月10日予司莫斯汀+进口注射用阿糖胞苷+进口兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白+注射用环磷酰胺预处理。2月11日出现腹泻,排黄绿色稀水样便10~20余次,伴腹痛、以脐周明显,发热(体温最高39.1℃),恶心、呕吐。

## 二、诊疗过程

2017年2月11日患者出现腹泻后,停用头孢美唑,加用更昔洛韦和亚胺培南西司他丁钠治疗,症状无缓解,2月12日腹泻共16次。2月13日上午送检

大便培养,结果显示:未检出沙门菌、志贺菌,标本直接涂片,行革兰染色,可见阳性芽孢杆菌(见图1),疑似梭状芽孢杆菌。用艰难梭菌谷氨酸脱羧酶抗原及毒素检测试剂盒。酶联免疫层析法(TECHLAB, Inc)检测,结果显示:艰难梭菌抗原阳性、毒素阳性。遂立即报告。当日患者加用卡泊芬净和人免疫球蛋白,同时口服盐酸万古霉素,当日腹泻减至6次。2月14日请消化科医生会诊,会诊考虑为伪膜性肠炎,立即停用泰能、更昔洛韦和卡泊芬净,将盐酸万古霉素加量至0.5 g,口服,1次/d,禁食,加用脂肪乳、氨基酸补液,以静脉营养支持治疗,予固肠止泻丸、进口匹维溴铵、双歧四联活菌片,对症治疗,腹泻症状逐渐缓解,当日大便3次,成糊状,腹痛症状缓解。2月15日腹泻症状不明显,腹痛症状缓解,大便2次,体温降至37.4℃,无恶心呕吐,无咳嗽及咳痰,无胸痛、胸闷,无心悸及气短,腹软无压痛及反跳痛。2月17日,盐酸万古霉素减至0.5 g,口服,1次/d;大便正常。2月24日停用盐酸万古霉素。2月25日行异基因造血干细胞移植术。术后腹泻无再发。整个诊疗过程详见表1。

## 三、诊断依据

伪膜性肠炎的诊断主要依据以下几个方面:

1. 病史:老年患者、腹部大手术后、长期住院、机体免疫力差并长期使用抗菌药物的患者。

表1 本例急性淋巴细胞白血病患者诊疗过程

时间	检查	治疗	患者状况
2017年2月5日	—	黄连素、庆大霉素、复方新诺明、氟康唑片、盐酸万古霉素口服,以清洁肠道,预防感染治疗	入层流病房
2017年2月6日	—	行右锁骨下静脉置管术,术后予注射用头孢美唑2 g静脉输注,2次/d,预防感染治疗	—
2017年2月10日	—	司莫斯汀+进口注射用阿糖胞苷+进口兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白+注射用环磷酰胺预处理	—
2017年2月11日	—	停用头孢美唑,加用更昔洛韦和亚胺培南西司他丁钠	出现腹泻,绿色稀水样便10~20余次,伴腹痛、高热、恶心、呕吐。
2017年2月12日	—	同2017年2月11日	腹泻16次
2017年2月13日	大便检查:涂片可见阳性芽孢杆菌;艰难梭菌抗原阳性、毒素阳性	加用卡泊芬净和人免疫球蛋白,口服万古霉素	腹泻6次
2017年2月14日	—	停用注射用亚胺培南西司他丁钠、更昔洛韦和卡泊芬净,将盐酸万古霉素加量至0.5 g,口服,1次/d,禁食,加用脂肪乳、氨基酸补液,以静脉营养支持治疗,予固肠止泻丸、进口匹维溴铵、双歧四联活菌片	大便3次,成糊状,腹痛症状缓解
2017年2月15日	—	同上2017年2月14日	大便2次,腹泻症状不明显,腹痛症状缓解
2017年2月17日	—	盐酸万古霉素减至0.5 g,口服,1次/d	恢复正常
2017年2月24日	—	停用盐酸万古霉素	恢复正常
2017年2月25日	—	行异基因造血干细胞移植术	恢复正常

注:“—”表格无相关内容

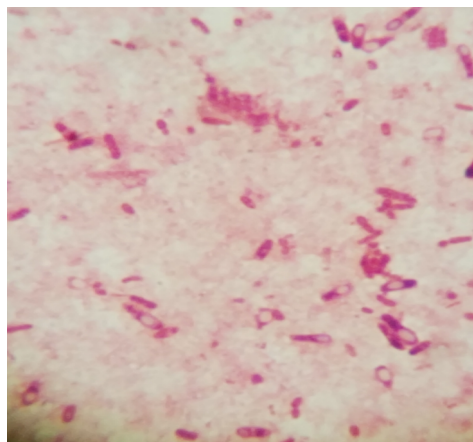


图1 本例患者大便标本培养涂片革兰染色镜检  
(油镜 $10\times 100$ )

2. 临床症状: 腹泻是其最主要的临床表现。同时伴有腹胀。由于细菌毒素的吸收导致发烧, 甚至高烧、心动过速、全身软弱、有意识模糊、定向力障碍或嗜睡等毒血症状。

### 3. 实验室检查:

(1) 血生化: 常伴有电解质紊乱, 低钾、低钠及低蛋白症。

(2) 血常规: 白细胞计数及中性粒细胞比例增高。

(3) 大便常规: 粪便检查中白细胞增多, 隐血试验阳性。

(4) 病原学检查: 大便涂片可见革兰阳性芽孢杆菌, 艰难梭菌抗原检测阳性。有条件的实验室大便可以培养到艰难梭菌。

4. 影像学检查: 内镜检查是诊断伪膜性肠炎快速而可靠的方法。伪膜性肠炎主要发生在大肠, 偶见于小肠等部位。早期或治疗及时时可无明显改变, 或仅有轻度充血、水肿, 严重者可以见到黏膜脆性增强及明显溃疡形成, 黏膜表面附有黄白或黄绿色伪膜形成。伪膜具有特征性和确诊性。

**讨论** 伪膜性肠炎由Finny于1893年最先描述, 现已证实是由艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)毒素引起。艰难梭菌是机会厌氧菌, 当肠道正常菌群被破坏后就会在肠道中生长, 其产毒株携带的编码毒素基因与疾病发生有关<sup>[2-3]</sup>。目前已被确认主要的致病毒素为毒素A与毒素B, 毒素A是组织破坏性肠内毒素, 是主要致病毒素; 毒素B是细胞毒素。艰难梭菌产毒株可以产生两种毒素或只产生毒素B。粪便中毒素A与毒素B的携带与溃

疡性结肠炎发病、疾病分期无明显相关性<sup>[4]</sup>。近年来, 随着抗菌药物的广泛应用, 抗菌药物相关腹泻发病率大幅增加。因其可导致严重并发症, 甚至死亡, 病死率可达1%~2%, 日益引起重视<sup>[5-10]</sup>。但目前该疾病检测方法有限, 导致临床确诊病例较少。

本例患者的诊断应用了美国TECHLAB生产的艰难梭菌谷氨酸脱氢酶抗原及毒素检测试剂盒(C. DIFF QUIK CHEK Complete), 该试剂是同时检测粪便标本中的艰难梭菌谷氨酸脱氢酶抗原和毒素A、毒素B的一种快速膜酶免疫试验, 可在20 min内完成辅助诊断, 确定该病例病原菌为艰难梭菌产毒株。实验室快速检测并及时通知临床为本研究病例的及时诊断起到了关键作用。

长期住院且使用两种或两种以上抗菌药物与艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infections, CDI)发病高度相关<sup>[11-12]</sup>, 严重病例一般出现在老年人、疗养院和免疫功能低下的患者<sup>[13-15]</sup>。CDI症状可从轻微的自限性腹泻到出血及黏液性腹泻, 再到伪膜性肠炎<sup>[16]</sup>。CDI可在使用抗菌药物后立即发病, 也可在使用抗菌药物后4~6周发病。可引起抗菌药物相关性腹泻的抗菌药物种类繁多, 按照发生频率依次为: 三代头孢、青霉素类、碳青霉烯类、二代头孢和克林霉素<sup>[12, 17]</sup>。未发现化疗药、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)对产毒艰难梭菌定植的影响<sup>[11]</sup>。

发生抗菌药物相关性腹泻, 如症状较轻, 则停用抗菌药物即可; 病情严重患者应立即停用现用抗菌药物, 补充益生菌, 保护肠黏膜, 选择合适的抗菌药物治疗。艰难梭菌对甲硝唑、万古霉素、非达霉素敏感性较高<sup>[11]</sup>。一般轻度、初始发作CDI宜选用甲硝唑, 中度CDI首选万古霉素, 有研究显示口服非达霉素治疗CDI不良效果和复发率均低于口服万古霉素, 非达霉素可能为治疗CDI患者严重感染的有效药物<sup>[18-19]</sup>。另有研究显示, 粪便移植在CDI的复发治疗中卓有成效<sup>[20]</sup>。从医院环境中根除艰难梭菌对医务人员来说较为困难, 严格按照抗菌药物临床应用指导原则和我国国家卫生健康委员会第38号文件, 做好抗菌药物的规范使用, 选用合理手段准确诊断, 采取正确方案及时治疗。

### 参 考 文 献

- [1] 詹姆斯H. 约根森, 迈克尔A. 普法勒主编; 王辉等译. 临床微生物



- 学手册(第11版)[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社,2017,6:1214-1215.
- [2] Braun V, Hundsberger T, Leukel P, et al. Definition of the single intergration site of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile*[J]. *Gene*,1996,181(1-2):29-38.
- [3] Peniche AG, Savidge TC, Dann SM. Recent insights into *Clostridium difficile* pathogenesis[J]. *Curr Opin Infect Dis*,2013,26(5):447-453.
- [4] 牛敏, 刘淑敏, 杜艳. 溃疡性结肠炎患者粪便中艰难梭菌毒素基因A/B携带情况的研究[J]. *国际检验医学杂志*,2017,38(4):436-438.
- [5] 王虑, 何超. 多发伤合并伪膜性肠炎1例报道[J]. *亚太传统医药*,2010,6(6):90-91.
- [6] Bloomfield LE, Riley TV. Epidemiology and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a narrative review[J]. *Infect Dis Ther*,2016,5(3):231-251.
- [7] Vardakas KZ, Trgikidis KK, Boukouvala E, et al. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials:a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2016,48(1):1-10.
- [8] Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults:a systematic review[J]. *JAMA*,2015,313(4):398-408.
- [9] Li YT, Cai HF, Wang ZH, et al. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2016,43(4):445-457.
- [10] Li Y, Huang Y, Li Y, et al. Clinical characteristics of *Clostridium difficile* associated diarrhea among patients in a tertiary care center in China[J]. *Pak J Med Sci*,2016,32(3):736-741.
- [11] 王洁. 血液病患者产毒艰难梭菌定植和感染危险因素的前瞻性研究及临床分离艰难梭菌的耐药性分析[D]. 河北医科大学,2014.
- [12] 项迎春. 110例抗生素相关性腹泻的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*,2012,22(4):814-816.
- [13] Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, et al. A predominant clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality[J]. *N Engl J Med*,2005,353(23):2442-2449.
- [14] McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene variant strain of *Clostridium difficile*[J]. *N Engl J Med*,2005,353(23):2433-2441.
- [15] Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infect[J]. *Clin Infect Dis*,2008,46(Suppl 1):S12-S18.
- [16] Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection[J]. *Clin Infect Dis*,2008,46(Suppl 1):S12-S18.
- [17] Zucca M, Scutera S, Savoia D. Novel avenues for *Clostridium difficile* infection drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*,2013,8(4):459-477.
- [18] 梁桐尔, 王烜. 艰难梭菌和炎症性肠病相关性研究进展[J]. *实用医学杂志*,2015,31(22):3802-3804.
- [19] Ritter AS, Petri WA Jr. New developments in chemotherapeutic options for *Clostridium difficile* colitis[J]. *Curr Opin Infect Dis*,2013,26(5):461-470.
- [20] Martin J, Mawer D, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: biological therapies[J]. *Curr Opin Infect Dis*,2013,26(5):454-460.

(收稿日期: 2018-05-22)

(本文编辑: 孙荣华)

李继霞, 公衍文, 武静, 等. 急性淋巴细胞白血病合并抗菌药物相关腹泻一例[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(6):617-620.