

重视结直肠疾病手术后肠道感染性腹泻的诊断与治疗



扫码阅读电子版

叶晨¹ 陈启仪¹ 姜军²

¹同济大学附属第十人民医院结直肠病专科 肠道微生态诊疗中心,上海 200072;

²东部战区总医院普通外科研究所,南京 210002

通信作者:姜军,Email:jiangjun6987@yohoo.com.cn



姜军

【摘要】 结直肠疾病患者受到疾病本身和术前各种治疗的影响,加之饮食结构和环境因素,使肠道菌群发生严重紊乱并产生许多耐药菌。围手术期麻醉和手术应激致胃肠动力障碍,预防性广谱抗生素和抑酸制剂的广泛应用,加重肠道菌群紊乱而诱发术后严重的肠道感染性腹泻,如伪膜性肠炎和致死性肠炎等,

其临床特点表现为术后重度感染性腹泻,伴有高热及腹胀,病情进展迅速,如延误诊疗,患者可出现感染性休克,增加吻合口漏等严重并发症的发生率,甚至全身多器官功能衰竭而死亡。因此,必须加以重视并予以早期诊断和治疗。

【关键词】 结直肠外科手术; 感染性腹泻; 肠炎

基金项目:国家自然科学基金(81670493)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200414-00208

Pay attention to the diagnosis and treatment of intestinal infectious diarrhea after colorectal surgery

Ye Chen¹, Chen Qiyi¹, Jiang Jun²

¹Department of Colorectal Disease Specialty, Intestinal Microecology Diagnosis and Treatment Center, The Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China;

²Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, Nanjing, Jiangsu 210002, China

Corresponding author: Jiang Jun, Email: jiangjun6987@yohoo.com.cn

【Abstract】 Colorectal surgery patients have severe intestinal flora disorders and antibiotic resistant bacteria due to the disease itself and preoperative treatment, as well as the influence of dietary structure and environmental factors. Perioperative anesthesia and operative stress can cause gastrointestinal motility disorders. In addition, the widespread

use of prophylactic broad-spectrum antibiotics and antacids aggravate intestinal flora disorders and induces severe postoperative infectious diarrhea, such as pseudomembranous enteritis and fatal enteritis. The clinical manifestation are severe infectious diarrhea with high fever and abdominal distension after surgery. The disease progresses rapidly. When the diagnosis and treatment are delayed, the patient can quickly develop shock and other serious complications such as anastomotic leakage, even die of multiple organ failure. Therefore, early diagnosis and treatment are crucial.

【Key words】 Colorectal surgery; Infectious diarrhea; Enteritis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670493)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200414-00208

腹泻是结直肠外科围手术期的常见并发症,其发生率最高可达 21.0%^[1]。术后肠道感染性腹泻严重者可出现暴发型肠炎甚至死亡。近年来,由于受到药物不合理使用、生活及环境等因素的影响,人体肠道菌群可出现严重紊乱,使致病菌大量繁殖,产生致病的肠毒素及细胞毒素,作用于小肠和结肠黏膜,部分细菌甚至为抗生素耐药菌(antibiotic resistant bacteria, ARB),包括难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*, CD)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*Methicillin-resistant staphylococcus aureus*, MRSA)、产气荚膜杆菌、产酸克雷伯杆菌、白色念珠菌等,结直肠疾病围手术期受麻醉和手术应激的影响导致胃肠动力障碍,加重肠道菌群紊乱,使肠道出现伪膜性肠炎,甚至致死性肠炎等凶险的致命性并发症逐渐增多^[2-3]。本文结合文献及相关临床经验,对结直肠疾病术后肠道感染性腹泻的病因、诊断、治疗及预防进行阐述。

一、病因

1. 环境因素: 抗生素为人类的生存与进化带来了巨大的利益, 但目前已对人类环境造成严重污染, 危及人类健康。中国科学院广州地球化学研究所的一项研究结果表明, 2013年中国抗生素一年使用 16.2 万吨, 约占世界用量的一半, 其中 48% 为人类用, 52% 为兽用, 超过 5 万吨抗生素被排放进入水土环境中^[4]。目前珠江流域自来水抗生素残留浓度最高, 为 79.3~109.0 kg·km⁻²·year⁻¹), 中国自来水残留抗生素浓度可能高于其他国家^[4]。自然环境中已有约 220 种抗生素被检测出来。喹诺酮类、氯霉素、磺胺类和大环内酯类是饮用水中被检测出的主要抗生素, 其中环丙沙星的检出浓度最高可达 679.7 ng/L。土壤中四环素类抗生素的残留水平高于喹诺酮类和磺胺类, 中国北方畜禽粪便和土壤中氯氟四环素的浓度最高, 为 11.0 mg/kg, 而磺胺类药物的检测频率也较高, 达 33.33%~100%^[5]。江河、土壤、食物中残留大量的抗生素, 导致自然环境中大量 ARB 的产生, 环境 ARB 已经是威胁人类健康的重要因素。常见的 ARB 有放线菌门、变形菌门和拟杆菌门, 它们时常有将环境中的 ARB 和抗生素耐药基因 (antibiotic resistance gene, ARG) 转移至人类中。上海复旦大学公共卫生学院对江苏、浙江、上海等地 1 000 多名 8~11 岁在校儿童进行尿液检验, 结果显示, 近六成儿童的尿液中含有抗生素。环境中的 ARG 可被环境中的细菌摄取或者导致基因突变, 导致环境 ARB 和病原 ARB 的产生, 这些 ARB 可通过基因水平转移、突变或者直接摄取的方式转移至人类、动物和环境中, 导致病原菌进一步增殖和和突变, 最后导致疾病的发生和抗生素的耐药^[6]。

2. 抗生素: 耐药性是目前全球最紧迫的公共卫生问题之一。世界卫生组织在 2014 年发布的报告称, 抗生素耐药性细菌正蔓延至全球各地, 情况极为严峻。中国有 70% 的住院患者和 20% 的非住院患者都在使用抗生素, 这一使用率是世界卫生组织预期的 2 倍。在中国, 每年由于抗生素的滥用而导致的中重度不良反应约有 1 400 万例^[5,7]。目前, 抗生素滥用已成为引起肠道菌群失调的重要原因。抗生素对肠道菌群影响及影响的程度, 主要取决于抗菌谱、给药途径、肠道内药物浓度等因素^[8]。一般认为喹诺酮类对厌氧菌作用弱, 无论静脉或口服给药, 都对肠道菌群影响相对较小, 但也有报道显示, 在使用环丙沙星治疗后, 健康成年人肠道中多达

30% 细菌的丰度会受到影响^[9]。氨基糖苷类口服给药时, 可引起肠道菌群改变, 但肠道外给药时, 由于主要通过尿液排出体外, 肠道内浓度低, 对肠道菌群影响小。β-内酰胺类抗生素经胆道排泄, 肠内药物浓度高, 对肠道菌群影响明显。克林霉素对厌氧菌作用强, 主要通过胆汁排泄, 所以对肠道菌群影响显著^[8]。有研究报道, 孢菌素和克林霉素对肠道菌群组成的影响可达 2 年时间^[10]。

3. 抑酸制剂: 质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 使用量是全世界排名前十的药物。2013 年, 奥美拉唑在美国的药物营销中排名第二。PPI 的过度使用已经是全球性问题, 其导致的一系列不良反应也引起了广泛的关注。研究表明, 20%~70% 使用 PPI 的患者无明确的临床适应证^[11]。使用 PPI 后, 体内胃酸分泌减少, 消化道第一道胃酸屏障的丧失导致大量致病菌进入消化道, 导致肠道菌群紊乱、小肠细菌过度繁殖和小肠感染, 进而诱发如便秘、腹泻、肠易激综合征及伪膜性肠炎等胃肠道疾病^[12]。同时, PPI 可导致白细胞功能下降, 使全身免疫力低下而增加肺部感染的风险。一项纳入 23 项研究、共 30 万人的荟萃分析发现, 使用 PPI 可使患艰难梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI) 的风险率增加 65%^[13]。在一项 140 例 CDI 患者的研究中发现, CDI 患者使用 PPI 的再发率是未使用 PPI 的 4.1 倍^[14]。另一项 125 例 CDI 患者的研究显示, 44.8% 的患者曾使用 PPI, PPI 是 CDI 的独立危险因素^[15]。此外, 使用过 PPI 的患者中有 50% 出现细菌过度繁殖^[16]。PPI 可增加沙门菌、弯曲杆菌、志贺菌和其他肠道致病菌过度繁殖^[17]。有 20% 肠道菌群会发生变化, 且口腔菌群和潜在的致病菌在肠道中明显增加^[18]。

4. 手术应激: 术前的机械性肠道准备和术前抗生素的应用, 均可导致肠道菌群紊乱^[19]。而手术前疾病本身, 如慢性便秘、各种原因导致的肠梗阻和结直肠肿瘤等疾病也都存在不同程度的肠道菌群紊乱。手术应激和术后胃肠动力障碍则进一步加重其紊乱程度。一项纳入 448 例择期开腹手术患者的研究显示, 有 69 例患者出现肠黏膜、淋巴结和外周血培养阳性, 且以大肠埃希菌居首, 约为 54%, 这些细菌培养阳性的患者有 41% 术后发生脓毒血症^[20]。Correia 等^[21]研究发现, 结肠癌患者肠道菌群的种类、数量、比例、定位和生物学特性在术前就发生了变化, 主要表现为以双歧杆菌为代表的厌氧菌显著减少, 而以大肠埃希菌为代表的需氧菌显著增

加,厌氧菌和需氧菌比例倒置,而手术后这些变化更为显著。Ohigashi等^[22]对81例结直肠癌患者围手术期肠道环境变化的研究发现,术后肠道细菌总数量和益生菌的数量较术前显著降低,而致病菌或潜在致病菌如肠杆菌、肠球菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的数量则较手术前明显增加。

二、诊断

1. 易感人群:诸多研究已经证实,结直肠肿瘤与肠道菌群紊乱及其代谢产物异常密切相关。Ahn等^[23]和孔程等^[24]发现,结直肠癌患者肠道细菌多样性减少,其中厚壁菌门如瘤胃球菌属、梭菌属的丰度出现减少,而拟杆菌门阿托波菌属、促炎性卟啉单胞菌属和梭杆菌门梭形杆菌属等丰度则出现增加,这可诱发结肠炎并增加结直肠癌发病风险。随着年龄的增加,人体肠道菌群多样性也将下降,肠道菌群紊乱加重且修复能力变差,因此,老年患者行结直肠手术时,更容易发生严重肠道感染性腹泻。研究认为,60岁以上老年结肠癌患者术后发生伪膜性肠炎风险最高,其次为直肠癌^[25]。慢性便秘是一种长期慢性结肠不全性梗阻,尤其是伴有粪石性肠梗阻、结肠扭转和巨结肠的患者,其肠道菌群紊乱更为明显,在1100例慢性便秘患者行金陵术的研究中,有2例出现术后肠道MRSA^[26]。

2. 临床表现:感染性腹泻往往发生在术后通气排便后3~5 d内,无明显诱因下突然出现水样泻或脓血便,粪便中带有肠黏膜样组织为其特征性表现,每日排便次数10~20余次,甚至更多,24 h排便量可有2 000~8 000 ml不等,伴有发热、腹胀等,腹痛可不明显,亦可伴发肾功能不全、中毒性巨结肠、结肠穿孔等严重并发症,患者可迅速进入休克失代偿状态,严重者可在48~72 h内出现全身器官功能衰竭而死亡。

3. 辅助检查:内镜检查可见全消化道弥漫性黏膜坏死脱落、弥漫性出血以及伪膜形成。CT检查可见全消化道水肿、扩张、积液以及腹腔积液表现。实验室检查早期可见白细胞、中性粒细胞、降钙素原等炎症反应值升高,但严重者可快速出现这三系降低的表现。由于肠腔内大量浆液性渗出导致血浆白蛋白的丢失,故可出现明显的低蛋白血症和低钾血症等。

4. 病原菌检测:21世纪,随着以16S rDNA基因检测为基础的新检测方法的出现,对围手术期肠道菌群改变有更深入的认识。但目前16S rDNA基因

检测由于耗时、费用较高,对临床急性疾病的诊断难以普及。目前快速、便捷判断肠道菌群紊乱的方法为粪便细菌涂片,根据球菌/杆菌比是否倒置等情况进行评估。粪便涂片革兰染色可见大量阳性球菌,也可见真菌菌体、菌丝和孢子。以此可初步判断是否存在肠道菌群紊乱,随后进行粪便的培养和粪便CDI检测,包括16S rDNA、产毒基因A/B毒素等。常见的粪便培养结果为MRSA、CD、大肠埃希菌、屎肠球菌、产气荚膜杆菌、铜绿假单胞菌和白色念珠菌,偶可见阴性。

三、治疗

1. 病原微生物治疗:首先停用广谱抗生素,针对性抗生素治疗仍然是严重肠道感染性腹泻的重要治疗手段。在未明确病原菌之前,根据经验选择抗生素,主要为针对阳性球菌的万古霉素。对于单纯严重腹泻而循环稳定、全身炎症反应较轻者,仅经肠道给予即可,即通过鼻饲或者口服万古霉素;对于轻中度腹泻的患者,也可通过选择性肠道祛污(selective decontamination of the digestive tract, SDD)治疗。诸多研究已经证实,SDD可缓解肠源性感染的发生^[27]。但对于出现严重全身炎症反应甚至休克患者,除经肠道给予外,还需要经静脉给予,如果对于万古霉素ARB,则可更换为达托霉素,达托霉素是由玫瑰孢链霉菌(*streptomyces roseosporus*)产生的一种新型环脂肽抗生素,其在体内外对耐药革兰阳性致病菌具有强力杀菌作用,达托霉素也被用于治疗由耐万古霉素肠球菌感染引起的脑膜炎、心内膜炎和尿路感染等^[28]。最终根据培养及药敏结果行针对性的抗感染治疗。如果粪便涂片镜检提示为真菌感染,可给予抗真菌治疗。根据既往经验,此类患者主要为念珠菌感染为主,因此,轻度症状者可先口服氟康唑,如出现休克或休克前期症状者,可联合使用静脉用药,最终根据药敏试验针对抗真菌治疗。

2. 抗休克治疗:由于肠腔内大量分泌消化液和吸收功能障碍导致消化液的大量丢失,同时由于肠道黏膜广泛的脱落坏死,肠腔内将出现大量的浆液性渗出,导致全身有效血容量的锐减。因此,部分重度肠道感染性腹泻患者可出现休克症状,而且此类患者一旦进入休克失代偿期,将表现为难治性的休克表现。因此,在患者出现严重腹泻时,早期干预至关重要。我们的经验为,如患者腹泻量>2 000 ml/d、粪便中含有脱落的肠黏膜时,即使患者未出现明显的休克症状,此时也需要补充大量的胶体预防休克

失代偿的出现,主要以血浆和白蛋白为主,补充由于肠道浆液性渗出所丢失的有效循环容量。在抗休克期间,需要血浆 ≥ 800 ml/d、白蛋白 40 g/d。由于肠黏膜屏障的破坏,肠道中的细菌可易位至全身器官,肠道的内毒素也可进入血液循环中,因此,在难治性休克患者,可通过连续性血液净化(continuous renal replacement therapy, CRRT)清除全身炎性介质和内毒素。

3. 保持肠道通畅:由于此类患者并非肠蠕动加快导致的腹泻,而是肠道炎性分泌增多、肠道黏膜坏死脱落后的创面渗出所致。因此,此类患者禁止使用抑制肠蠕动的药物如洛哌丁胺,其可加重导致中毒性巨结肠或者小肠麻痹,进而导致肠道内毒素难以排出,加剧肠道炎性和全身中毒症状。但发生感染性腹泻时,可使用生长抑素类似物如生长抑素或奥曲肽等抑制消化液分泌的药物,以减少消化液的丢失。

4. 肠道菌群调节:此类患者根源在于肠道菌群的失衡,导致致病菌增加,益生菌减少。围手术期给予益生菌和益生元(果胶)可明显降低术后小肠炎性病变的发生,但对于严重的腹泻,益生菌和益生元效果并不明显。因此,我们临床经验发现,对于轻中度的腹泻,可通过给予益生菌和益生元来纠正肠道菌群紊乱,缓解症状;但是对于重度腹泻,则需要菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)来纠正^[29-30]。FMT已经被证实对CDI的疗效优于万古霉素,尤其是对于复发性和难治性CDI更为明显,其有效率可以达到90%^[30]。FMT对克罗恩病术后小肠MRSA感染以及长期抗生素治疗继发多重耐药肺炎克雷伯菌感染的患者也有效^[31-32]。通过16S rDNA基因检测发现,经过FMT治疗后,肠道菌群致病菌明显减少,肠道菌群多样性逐渐恢复^[33]。

5. 肠内营养支持治疗:大量研究已证实,肠内营养具有修复肠黏膜屏障、促进肠功能恢复和减少肠源性感染的作用^[34-35]。术后感染性腹泻患者往往同时存在肠麻痹和胃排空障碍,因此,幽门后喂养更为合理。一旦发生严重肠道感染性腹泻,首先建立鼻肠管的肠内营养途径,从小剂量肠内营养逐渐过渡至全肠内营养,待肠功能完全恢复后逐步恢复经口进食。若肠内营养难以建立,则患者死亡风险相对较高。

四、预防

1. 术前病原微生物检测:对于高危患者,包括

高龄、既往长期使用抗生素和抑酸制剂、有长期慢性结肠不全性梗阻如慢性便秘或巨结肠、中晚期结肠肿瘤、结肠慢性炎性病变如溃疡性结肠炎、家族性息肉病等,在手术前应行肠道菌群检测,如咽试纸和肛门试纸、粪便涂片、培养和药敏试验,对于有条件的单位,可行粪便高通量测序,根据术前的肠道菌群状况,行术前针对性的干预。

2. 术前肠道预康复治疗:术前的肠道菌群状况与术后肠道功能紊乱密切相关。因为胃肠道手术后,胃肠功能的紊乱是最为重要、发生率最高的并发症^[36]。因此,术前纠正既已紊乱的肠道菌群,可明显降低术后胃肠功能紊乱并发症。我们于2016年在国内率先提出加速康复外科理念下的肠道预康复治疗,并建立了慢性便秘和成人巨结肠患者术前肠道预康复临床路径。肠道预康复在慢性便秘患者中,手术前2周给予益生菌、益生元(果胶)和肠内营养;对于存在结肠梗阻的患者,如粪石性肠梗阻、巨结肠患者,术前尽可能恢复肠道通畅性;这一策略可明显降低术后胃肠功能紊乱的发生,降低小肠炎的发生^[36-37]。

3. FMT在高危患者中的应用:对于慢性便秘患者,部分患者可进行FMT治疗。本中心通过FMT治疗慢性便秘患者1300余例,有效率约70%;行1~2个疗程无效患者,则选择手术治疗,结果发现,220例患者行FMT治疗无效再选择手术治疗的,手术后肠炎仅发生2例,而且症状均较轻^[29]。因此,对于明确肠道菌群紊乱患者,术前可通过FMT来纠正。有研究发现,FMT不仅可纠正肠道菌群失衡,还可消除肠道ARG^[38]。FMT对定植在肠道中的耐碳青霉烯类肠杆菌科(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)和耐万古霉素肠球菌(*vancomycin-resistant Enterococcus*, VRE)均具有祛定植的作用^[39]。

4. 避免抗生素和抑酸制剂的滥用:手术后广谱抗生素和抑酸制剂的滥用仍然是术后肠道感染性腹泻的最主要因素,因此,手术后应严格掌握抗生素的适应证,避免超长期地使用广谱抗生素。无胃溃疡病史和应激性溃疡高风险患者,规范抑酸制剂的使用。

5. 术前肠道准备:目前,术前肠道准备仍存在争议。有研究发现,结直肠手术患者术前给予机械性肠道准备和口服抗生素,可明显降低手术部位的感染和吻合口漏的发生。但术前抗生素的使用势

必导致无选择性地杀灭致病菌和益生菌,这可能导致肠道菌群紊乱的发生,由此带来其他更为严重的并发症^[19]。因此,术前应根据疾病的特点和术前菌群的检测结果,来决定是否需要行抗生素的肠道准备。根据既往研究发现,阳性球菌致病菌或者条件致病菌在便秘患者中发生率较高^[40]。因此,便秘和巨结肠患者术前可经肠道给予 1~2 次的万古霉素来预防术后阳性致病菌的繁殖。

6. 提高感控意识:包括 CRE 和 VRE 在内的高耐药性肠道菌正在全球范围内蔓延,这些细菌可在人与人之间传播。有报道显示,重症监护病房医务人员鼻腔病原菌检出率可达 30.44%,多重耐药菌占检出菌的 27.74%,因此,院内感染也是发生肠道感染性腹泻的重要因素^[41]。医护人员需要保持高度的感控意识,做好手卫生等自我防护工作,对病房中发生此类感染的患者,需要进行隔离和消毒,切断传播途径。

综上所述,结直肠疾病术后感染性腹泻的发生及预防均应高度重视。对于抗生素、抑酸制剂的规范化使用以及降低围手术期应激反应,是早期预防的重要措施;对于高度怀疑有肠道菌群紊乱的患者,可行肠道预康复或微生态(FMT、益生菌、益生元和肠内营养等)治疗,以降低感染性腹泻的发生风险。一旦发生感染性腹泻,在病原学结果未明前,应尽早经验性肠道抗生素治疗(万古霉素或达托霉素覆盖阳性球菌为主)、抗休克和维持内稳态,待循环稳定后,尽早给予肠内营养以及肠道微生态治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Blaser AR, Poeze M, Malbrain MLNG, et al. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study [J]. *Intens Care Med*, 2013, 39(5): 899-909. DOI: 10.1007/s00134-013-2831-1.
- [2] Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* - associated disease [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2006, 35(2): 315-335. DOI: 10.1016/j.gtc.2006.03.009.
- [3] Song HJ, Shim KN, Jung SA, et al. Antibiotic - associated diarrhea: candidate organisms other than *Clostridium difficile* [J]. *Korean J Int Med*, 2008, 23(1): 9-15. DOI: 10.3904/kjim.2008.23.1.9.
- [4] 张芊芊. 中国流域典型新型有机污染物排放量估算、多介质归趋模拟及生态风险评估[D]. 北京:中国科学院大学, 2015.
- [5] Ben Y, Fu C, Hu M, et al. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: a review [J]. *Environ Res*, 2019, 169(169): 483-493. DOI: 10.1016/j.envres.2018.11.040.
- [6] Ashbolt NJ, Amezcua A, Backhaus T, et al. Human Health Risk Assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance [J]. *Environ Health Perspectives*, 2013, 121(9): 993-1001. DOI: 10.1289/ehp.1206316.
- [7] Wang Z, Zhang H, Han J, et al. Deadly sins of antibiotic abuse in China [J]. *Control Hospital Epidemiol*, 2017, 38(6): 758-759. DOI: 10.1017/ice.2017.60.
- [8] 李子艳, 刘丽丽, 毛艳艳, 等. 抗生素与肠道菌群关系研究进展 [J]. *科技导报*, 2017, 35(21): 26-31. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.21.002.
- [9] Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing [J]. *PLoS biology*, 2008, 6(11): e280. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060280.
- [10] Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota [J]. *Microbiology*, 2010, 156(Pt11): 3216-3223. DOI: 10.1099/mic.0.040618-0.
- [11] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors [J]. *BMJ*, 2008, 336(7634): 2-3. DOI: 10.1136/bmj.39406.449456.BE.
- [12] Bruno G, Zaccari P, Rocco G, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: current knowledge and aspects to be clarified [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(22): 2706-2719. DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2706.
- [13] Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(7): 1001-1010. DOI: 10.1038/ajg.2012.179.
- [14] Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, et al. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis [J]. *AJHP*, 2007, 64(22): 2359-2363. DOI: 10.2146/ajhp060629
- [15] Kim JW, Lee KL, Jeong JB, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium difficile* - associated diarrhea [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(28): 3573-3577. DOI: 10.3748/wjg.v16.i28.3573.
- [16] Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hep*, 2010, 8(6): 504-508. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.12.022.
- [17] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9): 2047-2057. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01275.x
- [18] Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome [J]. *Gut*, 2016, 65(5): 740-748. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310376.

- [19] Nagata N, Tohya M, Fukuda S, et al. Effects of bowel preparation on the human gut microbiome and metabolome [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4042. DOI: 10.1038/s41598-019-40182-9.
- [20] O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans [J]. *Gut*, 1998, 42(1):29-35. DOI: 10.1136/gut.42.1.29.
- [21] Correia MI, Liboredo JC, Consoli ML. The role of probiotics in gastrointestinal surgery [J]. *Nutrition*, 2012, 28(3):230-234. DOI: 10.1016/j.nut.2011.10.013.
- [22] Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, et al. Significant changes in the intestinal environment after surgery in patients with colorectal cancer [J]. *J Gastrointestinal Surg*, 2013, 17(9):1657-1664. DOI: 10.1007/s11605-013-2270-x.
- [23] Ahn J, Sinha R, Pei Z, et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer [J]. *J National Cancer Institute*, 2013, 105(24):1907-1911. DOI: 10.1093/jnci/djt300.
- [24] 孔程, 高仁元, 黄林生, 等. 肠道菌群及其代谢产物在结直肠癌中的研究进展 [J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2017, 6(5):421-426. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.05.015.
- [25] Causey MW, Spencer MP, Steele SR. Clostridium difficile enteritis after colectomy [J]. *Am Surgeon*, 2009, 75(12):1203-1206.
- [26] 姜军, 陈启仪, 冯啸波, 等. 金陵术治疗顽固性便秘 1100 例疗效分析 [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(1):13-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.01.005.
- [27] Plantinga NL, de Smet A, Oostdijk EAN, et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis [J]. *Clin Microbiol In*, 2018, 24(5):505-513. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.019.
- [28] Gonzalez-Ruiz A, Gargalianos-Kakolyris P, Timerman A, et al. Daptomycin in the clinical setting: 8-year experience with gram-positive bacterial infections from the EU-CORE(SM) registry [J]. *Adv Ther*, 2015, 32(6):496-509. DOI: 10.1007/s12325-015-0220-6.
- [29] 李宁, 田宏亮, 陈启仪, 等. 菌群移植治疗肠道疾病 2010 例疗效分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9):861-868. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.011.
- [30] Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(5):479-493. DOI: 10.1111/apt.14201.
- [31] Wei Y, Gong J, Zhu W, et al. Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant Staphylococcus aureus enterocolitis [J]. *BMC Infectious Dis*, 2015, 15:265. DOI: 10.1186/s12879-015-0973-1.
- [32] Ueckermann V, Hoosien E, De Villiers N, et al. Fecal microbial transplantation for the treatment of persistent multidrug-resistant klebsiella pneumoniae infection in a critically ill patient [J]. *Case Rep Infectious Dis*, 2020; 8462659. DOI: 10.1155/2020/8462659.
- [33] Kousgaard SJ, Michaelsen TY, Nielsen HL, et al. Clinical results and microbiota changes after faecal microbiota transplantation for chronic pouchitis: a pilot study [J]. *Scand J Gastroentero*, 2020; 1-9. DOI: 10.1080/00365521.2020.1748221.
- [34] 李宁. 肠功能障碍的肠内营养策略 [J]. *肠外与肠内营养*, 2010, 17(4):193-194. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2010.04.009.
- [35] 李元新, 李宁, 蒋小华, 等. 肠内营养对术后病人营养支持疗效的前瞻、随机、对照临床研究 [J]. *肠外与肠内营养*, 2003, 10(1):34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2003.01.011.
- [36] 陈启仪, 冯啸波, 倪玲, 等. 围手术期肠道微生态治疗对顽固性功能便秘患者术后并发症及胃肠功能的影响 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(12):1365-1369. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.010.
- [37] 姜军. 加速康复外科理念在金陵术围手术期的应用——肠道预康复治疗 [J]. *临床外科杂志*, 2016, 24(6):422-424. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.06.007.
- [38] Leung V, Vincent C, Edens TJ, et al. Antimicrobial resistance gene acquisition and depletion following fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(3):456-457. DOI: 10.1093/cid/cix821.
- [39] Dinh A, Fessi H, Duran C, et al. Clearance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study [J]. *J Hospital Infection*, 2018, 99(4):481-486. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.02.018.
- [40] 周景欣, 袁杰利, 迟俐, 等. 双歧杆菌低聚果糖制剂对便秘人群肠道菌群的调整作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2006, 18(5):399-400. DOI: 1005-376X(2006)05-0399-02.
- [41] 刘惠芬, 倪玉娥, 谷欣, 等. 重症监护病房医务人员鼻腔带菌及其耐药性 [J]. *中国感染控制杂志*, 2016, 15(3):189-191, 194. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.03.012.

(收稿日期:2020-04-13)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

叶晨, 陈启仪, 姜军. 重视结直肠疾病手术后肠道感染性腹泻的诊断与治疗 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(增刊):S32-S37. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200414-00208.