

艰难梭菌感染

Linda Ferrari, M.D.¹ • Alessandro Fichera, M.D.²

¹ Guy's and St. Thomas National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom

² Baylor University Medical Center, Dallas, Texas

资金/支持：无。

财务披露：无。

通讯作者：Alessandro Fichera, M.D., Baylor University Medical Center, 3409 Worth Street, Worth Tower, Suite 600, Dallas, TX 75246. Email: alessandro.fichera@bswhealth.org

翻译：徐海霞 南京中医药大学附属医院

审校：竺平 南京中医药大学附属医院

病例摘要

一名 70 岁患者被确诊为社区获得性肺炎，既往有 COPD 病史和吸烟史。应用大环内酯类抗生素治疗 6 天后出现腹泻（在过去 24 小时内发作 5 次）。通过两步法进行的核酸扩增试验（nucleic acid amplification test, NAAT）联合毒素酶免疫检测（enzyme immunoassay, EIA），她的粪便标本中艰难梭菌呈阳性。尽管将抗生素改为万古霉素，两天后患者出现腹痛、腹胀和呼吸窘迫。

邀请外科会诊以排除中毒性巨结肠或结肠穿孔。腹部及盆腔 CT 提示严重的结肠扩张，肠壁水肿增厚（图 1）。急诊行结肠次全切除加末端回肠造口术。术中探查发现结肠脾曲穿孔导致的粪性腹膜炎。最终该患者顺利康复，并于术后 7 天出院。

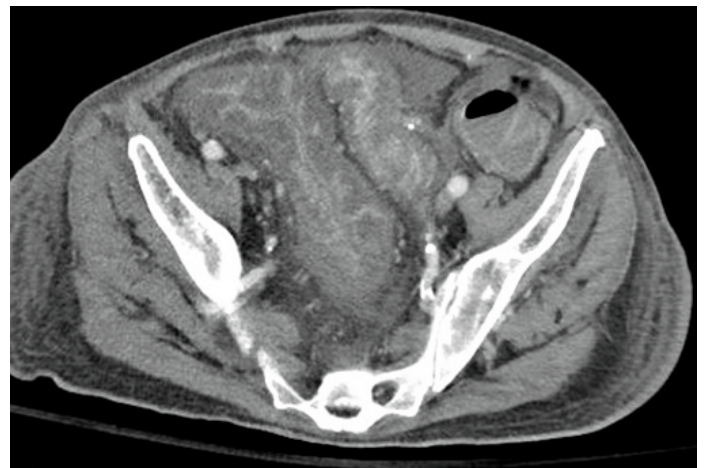


图1. 重度艰难梭菌感染的CT表现。

临床问题/学习目标

哪些诊断性检测适用于疑似艰难梭菌感染（*Clostridioides Difficile* Infection, CDI）？

艰难梭菌感染有哪些药物治疗选择？

需要手术治疗时，如何确定正确的时机？

暴发型艰难梭菌感染的手术方式有哪些？

艰难梭菌感染有哪些新的治疗方法？

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

背景

艰难梭菌是一种厌氧芽孢杆菌。当正常肠道菌群发生改变时，便会定植于成年人的胃肠道中¹。艰难梭菌的毒性是由2种毒素引起的。毒素A是一种外毒素，能够与肠粘膜的刷状缘相结合并破坏其结构。毒素B具有细胞毒作用，能够破坏肠上皮细胞的细胞骨架结构，导致伪膜的形成。除了这两种毒素外，某些菌株还产生第三种毒素，称为二元毒素。

艰难梭菌具有粪-口途径性，通常与住院和使用抗生素有关。艰难梭菌BINAP1/027，目前被称为核糖体型（027型），是一种高毒力菌株，会导致毒素A和B过量产生。目前在美国该菌株占艰难梭菌感染（CDI）的28.1%¹。CDI的危险因素包括抗生素暴露、使用质子泵抑制剂（PPI）、年龄大于65岁、其他伴发病、近期行胃肠道手术、近期抗肿瘤药物暴露、炎症性肠病和住院时间延长¹。

临床表现可能从无症状携带者到暴发性感染。抗生素是CDI的一线治疗方案¹，仅在疾病进展时才需要手术治疗²。针对严重和反复感染的新治疗方法正在不断涌现³。

临床表现和诊断

CDI的严重程度取决于细菌的毒性和患者的免疫功能。专家共识¹将CDI分为轻-中度、重度和暴发型。

轻-中度感染的患者表现为在近期住院、手术干预或使用抗生素后，新发生的腹泻（不服用泻药的情况下在过去24小时内发作至少3次）⁴。这些患者的血流动力学尚稳定并伴有轻度的腹部症状。实验室检查略有改变（白细胞 $\leq 15,000/\mu\text{L}$ ，肌酐 $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ）。CDI需要通过两步法^{1,2}即联合核酸扩增试验（nucleic acid amplification test, NAAT）和毒素酶免疫检测（toxin-enzyme immunoassay, EIA）方可确诊。检测样本包括有明显腹泻患者的粪便样本、或近端粪便转流患者用直肠拭子获取的标本（图2）。

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

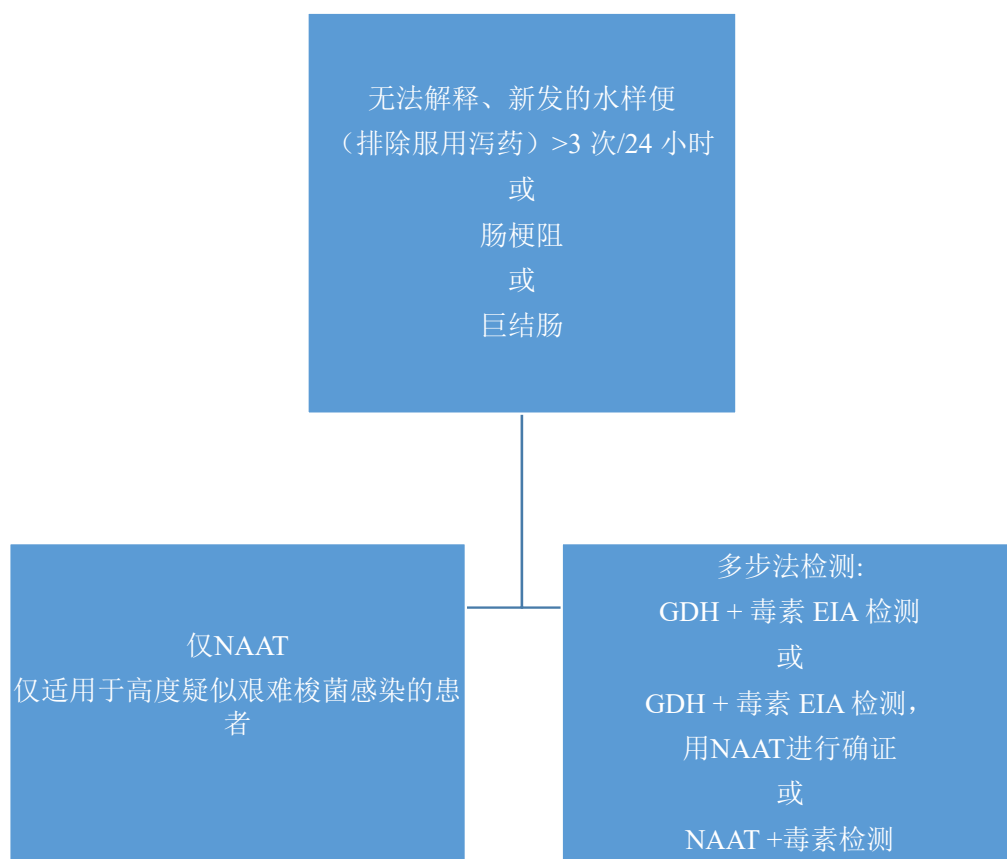


图 2. 艰难梭菌感染的诊断性检测。NAAT:核酸扩增试验。EIA:毒素酶免疫检测。GDH:谷氨酸脱氢酶。

如果患者进展为重度感染，支持的临床证据包括白细胞升高 ($\geq 15,000/\mu\text{L}$) 或血清肌酐水平 $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ ⁴。暴发型感染患者会出现全身中毒症状，包括腹部扩张和腹膜刺激征或白细胞减少，一个或多个终末器官功能衰竭，并出现电解质紊乱、血容量不足、乳酸性酸中毒和低蛋白血症¹。当感染合并感染性休克、肠梗阻和巨结肠时，1-3%的病例会进展为暴发型感染。

严重感染的患者应接受腹部 X 线检查，评估是否存在游离气体以及大肠和小肠的扩张。如果没有绝对禁忌证，应行口服和静脉 CT 增强造影。如果出现结肠

穿孔，CT 可能显示典型的结节状结肠袋增厚、结肠扩张、腹水和游离气体（图 1）。内窥镜检查适用于特定情况，如对巨结肠进行减压或对肠梗阻或近端造口转流患者进行 CDI 明确诊断。

治疗

如果怀疑 CDI，则应尽可能停用治疗之前感染的抗生素和 PPI^{1,2}。如需要继续治疗持续存在的原发性感染，则应考虑不会加重 CDI 的抗菌药物，如氨基糖苷类、磺胺类、大环内酯类、万古霉素或四环素/替加环素。

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

药物治疗

最新指南^{1,2}建议使用万古霉素或非达霉素代替甲硝唑治疗首次发作的 CDI。表 1 列出了治疗 CDI 抗生素的推荐剂量，以及抗生素治疗无效的非暴发型 CDI 的替代疗法。

口服万古霉素治疗重度 CDI 要优于甲硝唑，因为复发率较低¹。此外，对于肠梗阻患者而言，万古霉素灌肠可能是有效的替代疗法。可通过造口顺行灌肠或在内镜检查时直接应用。最近的试验表明非达霉素的疗效和万古霉素相当^{1,2}。可考虑作为高复发风险患者的一线治疗。

暴发型 CDI 的治疗方案为 500 mg 万古霉素口服，每日 4 次。若患者有肠梗阻，推荐将 500 mg 万古霉素用 100 mL 生理盐水稀释，每 6 小时一次经直肠进

行保留灌肠。经口或经直肠万古霉素治疗应同时给予甲硝唑 500 mg 静脉滴注，每 8 小时一次²。

手术治疗

现已证明，延长病情进展的难治性患者药物治疗时间会增加患者的并发症和死亡率^{6,7}。因此建议尽早进行外科会诊。最新的研究表明，在患者出现感染性休克、需要升压药的低血压、终末器官衰竭和神志改变之前，及时进行手术干预可降低并发症和死亡率^{8,9}。标准手术方式是经腹全结肠切除术（total abdominal colectomy, TAC）加末端回肠造口术（图 3），以切除大部分病变结肠，而无需行直肠切除^{2,6,7}。因为患者的其他伴发症，TAC 治疗暴发型 CDI 的死亡率为 32%-36%，并且这些患者会经历无法回纳的回肠造口带来的长期后遗症。



图3. 重度艰难梭菌感染经腹全结肠切除术的手术标本。

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

为了评估重度和暴发型 CDI 患者的结肠保留方法，Neal 等¹⁰在 2009-2011 年间于匹兹堡大学医学中心（University of Pittsburgh Medical Center, UPMC）进行了一项前瞻性研究。在评估了结肠的活性和进行腹腔灌洗后，总共 42 例患

者接受了袢式回肠造口术（diverting loop ileostomy, DLI）。然后用 8 L 温聚乙二醇溶液通过放置在回肠造口输出袢的导管进行冲洗。术后除静脉滴注甲硝唑外，造口的输出袢用 500 mg 万古霉素灌肠，每 8 小时一次。他们观察到 30 天死亡率比 TAC 显著降低（19% vs 50%， $p = 0.006$ ），42 名患者中有 39 名保留了结肠（93%）。

最近一项系统评价¹¹对 TAC 和 DLI 治疗暴发型 CDI 进行了比较。五项非随机研究共纳入 3683 名 CDC 患者，包括 733 例 DLI 和 2950 例 TAC。总死亡率相似（TAC 31.3% vs. DLI 26.1%， $p = 0.22$ ）。术后并发症也相似，包括 DVT、感染和再次手术。唯一的显著性差异是造口回纳率，DLI 组为 76%-100%（ $p = 0.0002$ ）。这些数据表明，在没有中毒性巨结肠、坏死或穿孔的情况下，DLI 加结肠灌洗可作为某些患者的有效治疗方法。

非手术治疗

粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）是一种治疗 CDI

的新方法。将健康供体的粪便转移到患者的肠道以恢复菌群的内稳态。理论基础是 CDI 是结肠菌群改变的结果。通过供体粪便重新引入正常菌群可以纠正这种不平衡。它被认为是标准抗生素治疗后 CDI 复发患者的有效治疗方案³。

两项安慰剂对照试验研究了抗艰难梭菌毒素单克隆抗体的作用¹²。总共有 2655 名患者参加了 MODIFY I 和 MODIFY II 试验，Bezlotoxumab 或安慰剂加入标准的抗生素治疗中。Bezlotoxumab 作为一种 FDA 批准的人源性单克隆抗体，可阻止毒素 B 与宿主细胞结合，从而限制肠道上皮的损伤^{1,3,12}。12 周时，两项试验均显示 bezlotoxumab 组与安慰剂组相比 CDI 的复发率显著降低（MODIFY I: 17% vs 28% $p < 0.001$ ；MODIFY II: 16% vs 26% $p < 0.001$ ）。

总结

CDI 是常见的医院内获得性感染。保守治疗已详细阐述，大多数情况下可成功控制感染。也会进展为暴发型感染，尤其是体弱患者和免疫系统受损时。重度和暴发型感染需要采取多学科治疗，并且要尽早进行手术干预。

评估和治疗流程

艰难梭菌感染的药物和外科治疗（图 4）。

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

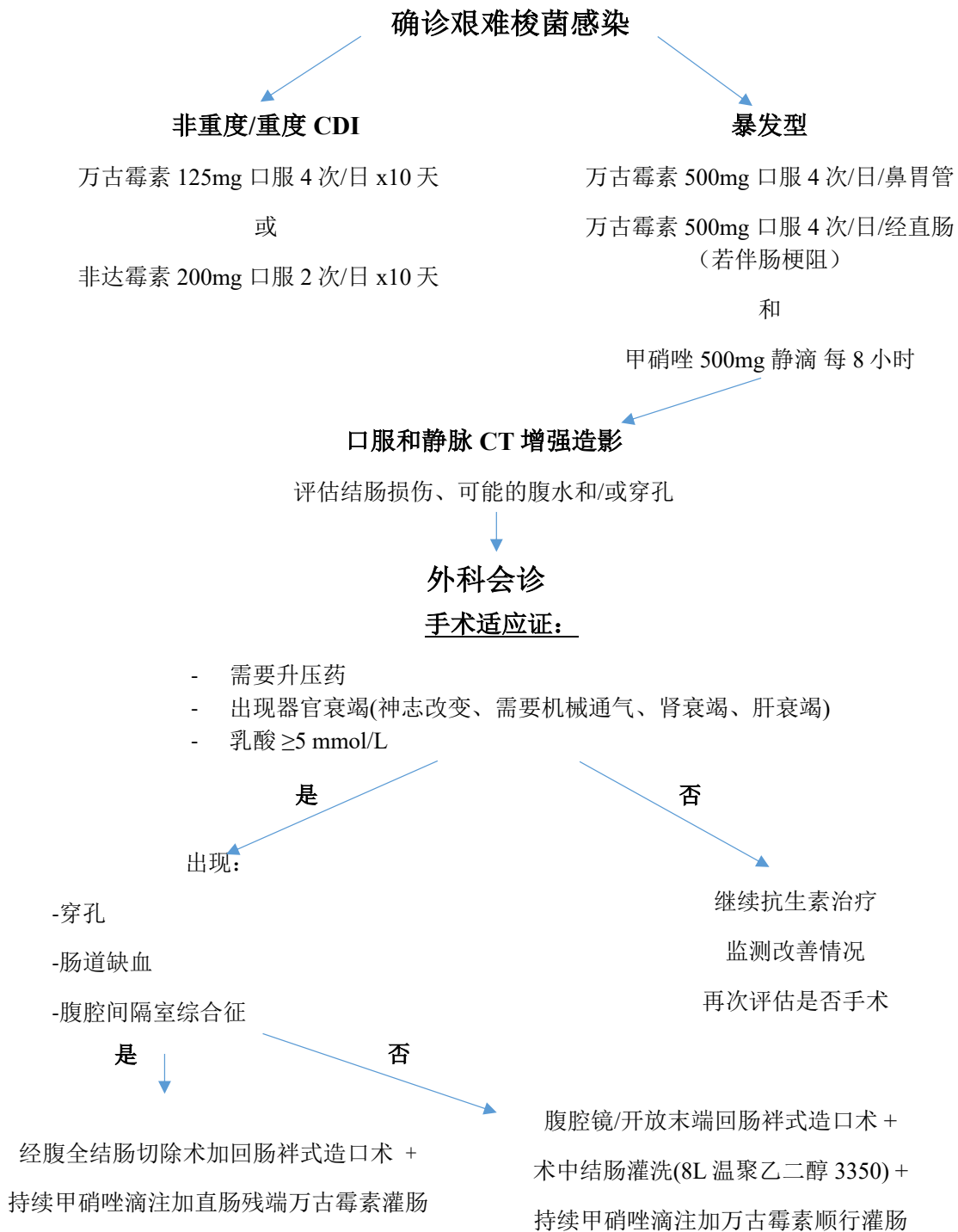


图 4. 艰难梭菌感染的内科与外科治疗。

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

参考文献

1. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1–e48.
2. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019 Feb 28;14:8. eCollection 2019.
3. Bowman JA, Utter GH. Evolving strategies to manage *Clostridium difficile* colitis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24:484–491.
4. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:398–408.
5. Guerri S, Danti G, Frezzetti G, Lucarelli E, Pradella S, Miele V. *Clostridium difficile* colitis: CT findings and differential diagnosis. *Radiol Med (Torino)*. 2019;124:1185–1198.
6. Ferrada P, Velopulos CG, Sultan S, et al. Timing and type of surgical treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:1484–1493.
7. Girotra M, Kumar V, Khan JM, et al. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18:133–139.
8. Hall BR, Armijo PR, Leinicke JA, Langenfeld SJ, Oleynikov D. Prolonged non-operative management of *clostridium difficile* colitis is associated with increased mortality, complications, and cost. *Am J Surg*. 2019;217:1042–1046.
9. Ahmed N, Kuo Y-H. Early colectomy saves lives in toxic megacolon due to *Clostridium difficile* infection. *South Med J*. 2020;113:345–349.
10. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011;254:423–427.
11. McKechnie T, Lee Y, Springer JE, Doumouras AG, Hong D, Eskicioglu C. Diverting loop ileostomy with colonic lavage as an alternative to colectomy for fulminant *Clostridioides difficile*: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35:1–8.
12. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305–317.

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

艰难梭菌感染的专家评述

David B. Stewart, M.D.

University of Arizona, Tucson, Arizona

基金/支持：无。

经济披露：无。

通讯地址：University of Arizona, Department of Surgery, 1501 N Campbell Ave., P.O. Box 245131, Tucson, AZ 85724. Email: dbstewart@surgery.arizona.edu. Twitter handle: @DbsDiff

翻译：姚一博 上海中医药大学附属龙华医院

审校：竺平 南京中医药大学附属医院

艰难梭菌感染（CDI）与治疗其他感染性肠炎不同，它的主要危险因素也是主要治疗方法：抗生素。这就解释了为什么 CDI 是美国最常见的医院内感染，以及为什么 CDI 首次发作后的复发率维持在 10%-30%（从某种意义上来说，我们试图用该病的诱因之一来治疗它）。传统抗生素的局限性在于缺乏生物特异性，导致广泛的肠道生态紊乱，从而有利于病原菌的种群扩张。在病原菌中，艰难梭菌进化的尤其善于利用这些环境。一种可能的解决方案是实施粪菌移植（fecal microbiota transplants, FMT），直接改变肠道微生物组成，从而消除有利于艰难梭菌生长的环境优势。尽管与万古霉素等药物相比，FMT 治疗的复发率较低，目前缺乏支持 FMT 作为首次发作 CDI 的一线治疗的数据。另一个阻碍是如何获得可以口服、有效并能被患者所接受，且经过预先筛选并广泛可用的粪便。另一种解决方案是创造出比现有药物更针对艰难梭菌的抗生素，后一个研究领域虽然有希望，但仍处于实验阶段。

外科医生参与 CDI 治疗最常见的情况是会诊处理药物难治的暴发性感染。外科医生面临的挑战是如何正确识别难治性患者。造成识别困难的原因包括：这些患者往往复苏不全；经常没有将治疗非致命性感染的非艰难梭菌特异性抗生素降级；以及 CDI 常伴有夸张的白细胞增多，其并不总是与患者的病情成正比。外科文献中关于手术干预时间的研究很有限，以及外科医生治疗 CDI 患者时所面临的挑战都是这种识别困难的具体表现。通过对需要监护的 CDI 患者尽早开展多学科治疗能部分缓和这种挑战，目的是让外科医生可以在多个时间点上评估这些患者的疾病发展轨迹，这种评估在大多数情况下比单一评估更能作为手术干预的衡量标准。将抗生素限制为仅针对 CDI 的药物，并完成目标导向的复苏措施，如果完成以上措施实施之后的 12 小时内，白细胞 $>30,000 \text{ cells/mm}^3$ ($30 \times 10^9/\text{L}$) 和/或血肌酐 $>2 \text{ mg/dL}$ 未出现下降趋势，可以推荐手术治疗。

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

虽然节段性结肠切除不是全结肠切除的合理替代方案，而回肠造口术可能是个合理的选择。需要更多的研究将细菌核糖体基因型和宿主对 CDI 的反应与保留结肠手术后的结果进行关联。目前，回肠造口术更

适合愿意手术、但不适合进行全结肠切除的老年及多伴发病患者。对于这些患者来说，对回肠造口术不确定性的担心被缺乏更安全可行的治疗方法所抵消。

Disclaimer: The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.