



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.003>

· 综述与讲座 ·

# 抗生素相关性肠炎

刁隽丽 谭娟 彭波

[关键词] 抗生素相关性肠炎; 肠道菌群; 艰难梭菌; 诊断; 治疗

健康人体肠道有大量且种类繁多的细菌分布,包括需氧菌、厌氧菌、兼性厌氧菌、专性厌氧菌等,共同构成肠道正常菌群,其中最为常见的是专性厌氧菌,占比可达 97%~99%<sup>[1]</sup>。研究证实,肠道正常菌群可为维持肠道微生态平衡创造理想条件,是保障人体健康的基础。但若未合理应用抗生素,可造成肠道正常菌群显著减少,尤其是专性厌氧菌,进而促进“细菌真空”形成,而“细菌真空”仅可由肠道内耐药共生菌、条件致病菌、外来致病菌过度生长予以填补,一方面,对抗生素缺乏敏感特性的菌群因失去制约,繁殖加剧;另一方面,肠道屏障被削弱、菌群紊乱,路过菌或外来菌侵入肠道并定植,促进优势菌群形成,最终引发肠炎或腹泻<sup>[2]</sup>。抗生素相关性肠炎(ACC)可按抗生素相关性腹泻定义,为采用抗生素治疗最常见的不良反应,且有较为广泛的临床表现谱,患者病程初期仅表现为轻度腹泻,随病程进展可发展至重度伪膜性肠炎,进而使原发病加重,病死率明显增加。因此,如何诊治及预防 ACC 是临床研究的重点。

## 一、ACC 的临床特征及表现

ACC 分为轻型、重型和暴发型。其中轻型患者仅表现为腹泻症状,通常在药物应用后 3~14 天出现,以水样便为表现的患者占 90%~95%,血性便或粪便潜血阳性患者占 10%。重型患者以浅绿色水样便或黄色蛋花样便为主要表现,其水样便有与肠黏膜极度相似的成片伪膜漂浮,属特异性表现;同时患者伴发白细胞计数升高、发热及腹部疼痛,但无明显全身症状;下腹绞痛患者占 80%,多与腹泻同时发生或在腹泻前发生,可伴发腹胀、呕吐、恶心。暴发型患者除具有上述症状外,其每日腹泻量可达数千毫升,此外,受肠麻痹影响,其肠腔内有大量肠液积聚,进而在一定程度上减少了腹泻量,但每日腹泻次数仍较多,达数十次;且有

较明显的全身中毒症状,如肠麻痹、腹胀等。部分患者伴有电解质紊乱、低蛋白质血症、严重脱水。ACC 患者中少数为暴发型,随病程进展,病情较为危重,可致外科急腹症,以肠麻痹、高热、中毒性巨结肠、中毒性休克等为主要表现,严重者可致肠穿孔,对患者生命安全构成严重威胁。ACC 患者病情严重程度不同,临床表现也各有差异,腹泻为最常见症状,主要为稀水泡沫样粪便,其次为黏液样便、黏膜脱落坏死。于峰等<sup>[3]</sup>的研究对危重症 ACC 患者进行观察也发现腹泻为其主要临床表现,占比为 98.73%。

## 二、ACC 的发病机制

现阶段的研究指出,ACC 的主要发病机制为菌群失调。机体在健康状态下,肠道内分布的菌群呈相对稳定征象,对宿主有保护作用,可避免病原菌侵害。而应用抗生素后,原籍菌如机体内分布的类杆菌等被杀灭或活性受到一定抑制,肠道正常防御机制表现为丧失的状态,条件致病菌在此时也大量繁殖,明显增加机体腹泻风险。我们对常见致病菌类型及特征加以总结,具体如下:

### 1. 艰难梭菌

在人体固有菌群中,艰难梭菌占比为 3%,通常以非致病形式存在。出现艰难梭菌感染主要由以下原因导致:(1)机体肠道菌群出现失调现象;(2)毒素基因被激活,促使毒素蛋白生成;(3)致病产毒型艰难梭菌发生定植。其中最主要原因为菌群失调。一般情况下,厚壁和拟杆菌门可有效抑制艰难梭菌系统繁殖,同时还可抑制相关芽孢萌发。此外,菌群紊乱可使梭菌繁殖程度明显增强,推动芽孢萌发进程,进而对肠上皮细胞造成损伤,诱导炎症形成,最终引发肠炎<sup>[4]</sup>。

有研究对艰难梭菌的生物学特征进行分析结果显示,艰难梭菌可产生 6 种毒素,分别为毒素 A(tcdA)、毒素 B(tcdB)、毒素 C(tcdC)、毒素 E(tcdE)、毒素 R(tcdR)和二元毒素(CDT),均有对应基因编码。通过

对其 19.6 kb 致病性基因编码区检测发现, *tcdA*、*tcdB*、*tcdC*、*tcdE*、*tcdR* 共同位于致病性基因编码区域上。*tcdC* 为抗转录起始因子, 对 *tcdA* 和 *tcdB* 基因转录起负向调节作用, *tcdR* 为 RNA 聚合酶起始转录因子, 与 *tcdA* 和 *tcdB* 上游启动区结合, 起正向调节作用。在非产毒株中, 由非编码序列 75-115 bp 取代致病性基因编码区, 但经基因转移, 致病基因可自产毒菌株中获得, 进而引发毒素生成。生成的毒素 A、B 与肠上皮细胞分布不等的受体进行结合, 经系列内吞效能, 侵入到机体细胞内部, 毒素自身所具有的蛋白酶结构域可从低 pH 环境转移至细胞质中。出现这种变化的还有 N-端葡萄糖转移酶域, 经肌醇六磷酸物质进行系统活化, 进而引发裂解现象。在葡萄糖转移酶域的作用下, 检测 Rho GTP 酶发现, 其中分布的 GTP 所具有的结合蛋白的能力丧失, 诱导肌动蛋白骨架在一定程度上发生解聚样改变, 同时, 细胞骨架受损后, 细胞可表现为凋亡状态<sup>[5]</sup>。此外, 艰难梭菌可生成 CDT, CDT 由 CDTa 和 CDTb 两个亚基组成, 均位于 6.2 kb 的 CDT 基因决定区上, 在结构上由 CDTa 和 CDTb 进行有效编码, CDTa 在物质特性上属酶活中心, CDTb 属结合部位, 可有效识别分布在细胞表面的相应受体, 于 CDTa 进入细胞的过程中发挥介导作用。CDT 可诱导 ADP 物质发生不同程度的糖基化改变, 进而发生肌动蛋白骨架解聚, 引起细胞微管突起, 这种现象有利于细菌附着。艰难梭菌感染的发生与生物膜也具有一定相关性, 生物膜可对梭菌进行保护, 促使其定植在肠道中, 促进毒素生成。

## 2. 念珠菌

有研究报道指出, 念珠菌在侵入人体后, 可分泌天冬氨酸, 与机体内分布的其他类型细菌竞争, 同时于肠黏膜表面进行不同程度地黏附, 进而有效抑制乳糖酶活性, 增加乳糖不耐受几率, 且机体分泌的一系列毒素可对患者肠腔构成不同程度的刺激, 促使钾、钠分泌量显著增加, 最终引发肠炎。

## 3. 产气荚膜梭菌

在健康人群收集的粪便样本中, 也有产气荚膜梭菌检出, 但此时无致病性。而对于 ACC 患者而言, 需氧菌表现为被杀灭或受抑制的状态, 可促使大量产气荚膜梭菌繁殖。且由此菌生成的肠毒素, 可结合肠上皮细胞致其死亡, 同时促使基膜断裂, 进而影响机体吸收水、电解质的能力, 最终导致疾病发生。

## 4. 金黄色葡萄球菌

目前已知, 金黄色葡萄球菌仅属抗生素相关伪膜性肠炎伴随菌, 无致病作用<sup>[6]</sup>。由金黄色葡萄球菌引发的抗生素相关性腹泻仅占 0.2% ~ 0.4%。

## 5. 产酸克雷伯菌

有报道显示, 产酸克雷伯菌可分泌对 DNA 合成具有抑制作用的毒素, 此毒素可引发机体内多种不同种类和功能的上皮细胞出现明显的凋亡现象。与  $\beta$ -内酰胺类抗生素具一定相关性的出血性肠炎通常由此类毒素引发。大部分患者在应用抗生素后, 可能出现白细胞计数升高、血样稀便、急性腹痛等, 停用抗生素后即可缓解。

此外, 抗生素自身所诱导的不良反应也使肠炎发生风险增加, 如肠黏膜在直接或间接作用下受到明显损害, 进而影响肠道中分布的胆汁酸和糖物质代谢, 刺激胃肠蠕动。

## 三、ACC 的诊断注意事项

如患者临床表现为持续性且典型的腹泻, 同时近期有抗生素用药史, 应怀疑 ACC。在对本病进行诊断前, 需对其他病因进行分析及排除, 包括由葡萄球菌、弧菌、鞭毛虫诱导的急、慢性腹泻; 非抗生素药物引发的不良反应, 如抗病毒药物、化疗药物、泻药等; 慢性胃肠道疾病如克罗恩病、结肠癌、缺血性肠炎等。重症 ACC 患者内镜检查可见肠道水肿、充血等改变, 且有黄白色伪膜附着于黏膜。

如有下列情况发生, 可按艰难梭菌感染确诊: 粪便样本检测示艰难梭菌阳性或内镜示伪膜性肠炎; 患者有肠梗阻或中重度腹泻征象; 细胞毒素中和试验为诊断艰难梭菌感染的金标准<sup>[7]</sup>。其他检测方案还包括临床常用的核酸扩增法、酶免疫分析法等。此外, 也发现有其他类型病原菌引发的 ACC, 需根据病原体培养结果进行诊断<sup>[8]</sup>。

## 四、ACC 的临床危险因素

### 1. 致病菌暴露因素

致病菌暴露为 ACC 发生的重要诱导因素, 在应用类型相似的广谱抗生素时, 门诊收治的患者 ACC 的发生率较低, 而随着住院时间不断延长, 艰难梭菌相关性腹泻发生率增加。

### 2. 患者自身因素

年龄 < 6 岁儿童的 ACC 发生率较高, 7 ~ 50 岁人群的发生率最低, > 50 岁人群的发生率随年龄增长而升高。在成人住院患者中, 相较于非 ACC 患者, ACC 患者年龄更大。年龄 > 65 岁老年患者艰难梭菌相关性腹泻的发生风险更高。若患者合并其他疾病, 如糖尿病、恶性肿瘤、炎症性肠病等, ACC 发生率可进一步升高<sup>[9]</sup>。

### 3. 质子泵抑制剂相关因素

质子泵抑制剂为诱导 ACC 和艰难梭菌感染性腹

泻的危险因素。此类药物被人体摄入后,可相对提升胃内 pH 值,扰乱胃肠道菌群,明显降低中性粒细胞的杀菌活性,为致病菌后续的繁殖创造条件。金利民等<sup>[10]</sup>对 472 例恶性肿瘤合并腹泻患者进行回顾性分析发现,质子泵抑制剂的应用可使艰难梭菌感染率明显升高。

#### 4. 抗生素相关因素

抗生素的类型、给药途径、使用剂量、用药时间及与其他抗生素的联合应用情况均为 ACC 发生的影响因素。应用头孢克肟进行治疗的患者腹泻发生率为 15%~20%;应用阿莫西林克拉维酸钾进行治疗的患者腹泻发生率为 10%~25%。

### 五、ACC 的治疗

#### 1. 抗生素

对于病情较轻的 ACC 患者,较为慎重的治疗手段为将低危抗生素换药或停用,并纠正水、电解质紊乱。若病因明确,对于病情较严重的艰难梭菌感染性腹泻和 ACC 患者,可选取抗生素针对性应用。如为艰难梭菌感染性腹泻,甲硝唑、万古霉素为推荐用药<sup>[11-12]</sup>。

#### 2. 微生态制剂

微生态制剂治疗对机体内分布的吞噬细胞相关吞噬性能的恢复具有一定的促进作用,能提高循环中特异性抗微生物抗体浓度,与相应的病原菌结合预防病原体在肠道黏膜定植和侵袭,进而提升机体的免疫应答能力。同时,微生态制剂可影响肠道中致病菌的分布,并在发挥药效的基础上,降低对正常肠道微生物群构成的干扰。现阶段,以双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、布拉氏酵母菌等微生态制剂最为常用。

#### 3. 单克隆抗体

Bezlotoxumab 于 2016 年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,可作为预防性抗体对艰难梭菌感染进行治疗。有研究结果显示,将 bezlotoxumab 与抗生素联合使用可使艰难梭菌感染复发率显著降低<sup>[13]</sup>。

#### 4. 粪菌移植

粪菌移植指经内镜植入、灌肠等方式将收集的健康人群粪便中的功能菌群向患者胃肠道定植,促使胃肠道正常功能菌群得以重建。李小露等<sup>[14]</sup>的研究结果对此疗法的作用予以了证实。

#### 5. 中医

龚婕等<sup>[15]</sup>对治疗过程中出现抗生素相关性腹泻的婴幼儿支气管肺炎患者的资料进行分析结果显示,

依据中医“脾常不足”理论,采用七味白术散加味进行治疗取得了较为理想的效果。

### 六、小结

近年来,抗生素滥用现象日趋突出,存在包括药物种类多、给药时间长、使用剂量大等诸多问题,同时,社会老龄化加剧,促使 ACC 发生率进一步上升。临床医生需明确本病发生原因,积极诊断及治疗,以使病情得以控制,降低对机体的危害。同时,还需加大预防力度,在使用抗生素时,进行分级控制,对给药途径、使用时间、药物剂量和种类进行把控,以最大程度降低 ACC 的发生率。

### 参 考 文 献

- [1] Wang JZ, Du WT, Xu YL, et al. Gut microbiome-based medical methodologies for early-stage disease prevention[J]. Microb Pathog, 2017, 58(105):122-130.
- [2] 黄清梅,陆斯良,陈玉君,等.  $\beta$ -内酰胺类抗生素及益生菌干预对晚期早产儿肠道菌群的影响[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(5): 664-667.
- [3] 于峰,王海东. 危重病患者抗生素相关性肺炎的临床特征观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(19):105.
- [4] Neemann K, Freifeld A. Clostridium difficile Associated diarrhea in the oncology patient[J]. J Oncol Pract, 2017, 13(1):25-30.
- [5] Singh H, Nugent Z, Yu BN, et al. Higher Incidence of Clostridium Difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2):430-438.
- [6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2005. 745.
- [7] Patel K, Patel A, Hawes D, et al. Faecal microbiota transplantation: looking beyond Clostridium difficile infection at inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2018, 11(1):1-8.
- [8] 秦娟秀,张灏旻,刘倩,等. 艰难梭菌谷氨酸脱氢酶抗原及毒素检测试剂盒的性能评估[J]. 检验医学, 2017, 32(12):1152-1155.
- [9] Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis; implications in diabetes and metabolic abnormalities[J]. Sci Rep, 2017, 7:43640.
- [10] 金利民,沈宇泓,曹晨曦,等. 恶性肿瘤患者艰难梭菌感染相关性腹泻的临床特征分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(5):820-822, 834.
- [11] Lukin DJ, Lawlor G, Hudesman DP, et al. Escalation of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease Is Not Associated With Adverse Outcomes After Infection With Clostridium difficile[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(4):775-781.
- [12] 郭利涛,朱芝静,刘昱,等. 重症复杂性抗菌药物相关性腹泻诊治分析[J]. 中国医药, 2018, 13(9):1381-1384.
- [13] Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection[J]. N Engl J Med, 2017, 376(4):305-317.
- [14] 李小露,王怡仲,李丹,等. 粪菌移植治疗儿童复发性艰难梭菌感染 6 例临床疗效评价[J]. 上海医药, 2018, 39(13):10-14.
- [15] 龚婕,万梦婷. 七味白术散加味治疗婴幼儿支气管肺炎抗生素相关性腹泻体会[J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(1):40-42.

(收稿日期:2020-03-08)

(本文编辑:张一冰)