·综述·

炎症性肠病合并艰难梭菌感染的研究进展

沈许燕　方家恒　张舒琪　李国熊

【摘要】 艰难梭菌(CDR)是一种革兰阳性的厌氧杆菌,是人类肠道中的定植菌群之一,当患者肠道菌群失调,CDR 过度生长并且释放毒素时,可引起艰难梭菌感染(CDI)。近年来,流行病学研究显示 CDR 在炎症性肠病(IBD)中的感染率逐渐上升,严重影响其预后。CDI 与 IBD 的临床表现相似,由于目前临床上尚未开展 CDI 常规检测,所以难以诊断。此文就 IBD 合并 CDI 的流行病学、发病机制、临床表现、诊断及治疗作一综述,以期为诊治 IBD 合并 CDI 患者提供一定的临床参考。

【关键词】 炎症性肠病;艰难梭菌;溃疡性结肠炎;克罗恩病
DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.001

炎症性肠病(IBD)是环境因素作用于遗传易感者,在肠道菌群作用下,引起肠道黏膜免疫系统异常反应和炎性反应过程的疾病,临床上较难治愈,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。艰难梭菌(CDR)是一种革兰阳性、有芽孢、产毒素的梭状菌,主要通过粪口途径传播,属条件致病菌,是医源性腹泻、抗生素相关性腹泻及伪膜性肠炎的主要病菌,其中 20%～30%患者在首次治愈后易复发。近年来,CDR 在 IBD 患者中的感染率不断上升,并严重影响其预后[1]。本文就 IBD 合并艰难梭菌感染(CDI)的流行病学、发病机制、临床表现、诊断及治疗作一综述。

1　IBD 合并 CDI 的流行病学研究

随着 CDR 高毒力菌株尤其是 BI/NAPI/027 型的爆发,IBD 合并 CDI 发病率在全球范围内迅速升高[1],IBD 患者比正常人群更易定植 CDR 并发展为活动性感染,进而加重 IBD 的临床症状。

1.1　IBD 合并 CDI 的发病率

研究发现,全球范围内,IBD 合并 CDI 发病率逐渐升高,严重程度不断增加。Issa 等[2]在北美的一项研究指出,2004 年至 2005 年在该中心随访的 IBD 患者中,CDI 发病率从 1.8%增加至 4.6%,其中超过 50%IBD 合并 CDI 患者需要住院治疗。另有研究指出,美国 1998 年至 2004 年间,CDI 在 UC 患者中的发病率从 2.4%增加至3.9%,在 CD 患者中的发病率从 0.8%增加至1.2%[3]。Zhang 等[4]在发展中国家的一项研究对 CD 合并 CDI 组和单纯性 CD 组随访 2 年,发现 CD 合并 CDI 组患者病情加重,甚至达到临床中度甚至重度 CD。诸多研究发现,CDI 的复发率可达 20%～30%,且 CDI 在 IBD 人群中的复发率更高,Razik 等[5]回顾性分析了西奈山医院 594 例复发性 CDI(rCDI)患者,其中 IBD 患者复发率高达 32%,而非 IBD 患者则为 24%,两者差异具有统计学意义。

1.2　医疗费用和住院天数

CDI 通常可使 IBD 患者的病情变得更复杂,并发症发生率升高;UC 合并 CDI 时,爆发性巨结肠的发生率显著升高。此外,IBD 合并 CDI 使医疗费用增加,住院天数延长。Sandberg 等[6]的一项回顾性分析结果显示,IBD 合并 CDI 组的医疗费用为单纯 IBD 组的 1.74 倍。Ardesia 等[7]指出,IBD 合并 CDI 患者的平均住院时间长达 25 d,而单纯 IBD 患者的住院时间仅为 5 d。

1.3　手术治疗率和病死率

多项研究证实,CDI 是 IBD 患者结肠切除率及病死率升高的高危因素之一。近期有荟萃分析指出,CDI 是 IBD 疾病恶化的重要危险因素,一旦感染 CDR,尤其是在 UC 患者中,结肠切除率将增加近 1 倍,研究存在显著异质性[8]。Ardesia 等[7]研究发现,IBD 合并 CDI 患者较单纯 IBD 患者接受手术的治疗次数增加 50%,且单纯 IBD 患者病死率仅为

作者单位:310011　杭州师范大学附属医院消化内科
通信作者:李国熊,Email: guoxiongli849@hotmail.com

IBD 合并 CDI 患者的 14.29%。

2 IBD 合并 CDI 的发病机制

2.1 肠道微生态失调

成人肠道菌群主要集中在回肠末端和结肠，在正常生理状态下人体肠道内有近 500 种菌群，是人体最大的微生物菌群，约是体内真核细胞的 10 倍。IBD 患者尤其是处于活动期的患者，肠道菌群失调后肠道益生菌减少，CDR 不断繁殖，其分泌的肠毒素使肠黏膜通透性增加，细菌直接侵袭肠黏膜破坏其屏障，并且激活肠黏膜巨噬细胞，诱导核因子 κB(NF-κB)激活产生一系列炎性物质。

2.2 毒素

CDR 菌株有多种毒力因子帮助其黏附与定植，包括表面层蛋白、鞭毛蛋白和表面暴露的黏附蛋白，在营养缺乏的环境下形成孢子，定植于结肠，导致无症状携带或临床症状。通常，CDR 通过产生毒素 A(TcdA)和毒素 B(TcdB)致病。TcdA 为肠毒素，可刺激肠黏膜细胞分泌增多，引发水样便和出血症状。TcdB 为细胞毒素，可促进单核巨噬细胞释放炎性因子，引起肠黏膜细胞变性坏死，造成出血甚至肠穿孔。但有研究发现，TcdA 阴性合并 TcdB 阳性亦可引起 CDI 相关性腹泻，推测 TcdB 也可能具有肠毒素活性，但仍存在争议[8]。

2.3 机体免疫反应

机体免疫反应分为先天性免疫反应和适应性免疫反应，后者包括体液免疫和细胞免疫。对 TcdA 和 TcdB 的先天性免疫应答常通过促炎细胞因子的激活和募集加重组织损伤，单核细胞和肠巨噬细胞暴露于 TcdA 和 TcdB，可通过 IBD 炎性小体显著加重黏膜炎性反应。在 IBD 合并 CDI 中，适应性免疫应答中的体液免疫发挥主要作用，能产生抗毒素抗体，缓解 CDI 症状并抗复发。有研究发现，IBD 合并 CDI 可检测到抗 TcdA IgG 抗体和抗 TcdB IgG 抗体，且差异无统计学意义，但有 1 例 UC 合并 CDI 患者在治疗后第 2 年，对 TcdA 有显著抗体反应，且具有较低的抗 TcdB 抗体滴度，推测 TcdB 是主要致病毒素[9]。

2.4 危险因素

近期服用广谱抗生素患者、肿瘤患者和免疫力低下患者发生 CDI 的危险性增加，而这些危险因素大多数存在于 IBD 患者中。此外，长期应用质子泵抑制剂或 H_2 受体阻滞剂、频繁住院、内镜检查及治疗、手术治疗均与 CDI 发病率上升有关。Razik 等[5]发现 IBD 合并 rCDI 患者多于近期接受抗生素治疗、5-氨基水杨酸治疗、生物治疗、英夫利昔单抗治疗等。

3 IBD 合并 CDI 的诊断

IBD 的临床表现与 CDI 相似，均表现为腹泻、水样便，且偶有黏液脓血便，临床上难以鉴别。IBD 合并 CDI 后，轻者发生自愈性腹泻，重者发生伪膜性结肠炎。由于 CDR 芽孢高抗性使感染难以在短期内得到有效控制，可进一步导致 IBD 疾病恶化。当 IBD 患者出现水样便次数增加或活动期治疗迁延不愈伴随并发症(肠梗阻或中毒性巨结肠)，应及时进行 CDR 粪便检测。因此，密切观察 IBD 患者的病情变化是及时诊断 CDI 的关键。

目前诊断 IBD 主要依靠临床表现、内镜表现和病理学表现。CDI 诊断需结合临床症状和辅助检查，即 24 h 内腹泻 3 次以上以及粪便检出毒素，或结肠镜、组织病理学发现伪膜性肠炎[10]。Gerding 等[11]研究显示，CDR 粪便检测在社区无症状者中约有 3%的阳性率，在医院内无症状者中阳性率为 4%～29%。若对此类患者进行抗生素治疗可能会进一步导致肠道菌群紊乱。因此若临床表现不明显，临床上无需筛查 CDR。

科研中常用的 CDR 检测方法有酶联免疫法(ELISA)、聚合酶链反应(PCR)、粪便培养、免疫层析法(D-EIA)，在特异度、灵敏度、阳性预测值、阴性预测值上各具优势。迄今为止，国内外尚无理想的、应用于临床的 CDI 实验室诊断方法，目前多采用 PCR 方法。

4 IBD 合并 CDI 的治疗

4.1 抗生素治疗

万古霉素属于糖肽类抗生素，是第一种被广泛用于治疗 CDI 的药物，是目前美国食品药品管理局(FDA)批准用药，在 IBD 合并 CDI 的早期应用万古霉素可减少住院时间。2013 年美国指南推荐万古霉素，剂量 125 mg，每 6 h 1 次，共用 10 d[12]。国内外多项研究证实万古霉素更适用于重度 CDI，而对轻中度 CDI，与甲硝唑相比较治愈率差异无统计学意义。一项跨国汇总分析指出，万古霉素和甲硝唑对于轻中度 CDI 的临床疗效相似，而对于重度 CDI 的治愈率分别为 78.5%和 66.3%($P<0.01$)，差异具有统计学意义[13]。

甲硝唑广泛应用于抗厌氧菌感染，作用机制是抑制 CDR DNA 合成。虽然甲硝唑不是 FDA 批准用于 CDI 的抗菌药物，但仍是 CDR 指南中的一线药物，剂

量为口服甲硝唑 500 mg,每 8 h 1 次,共用 10 d[12]。

非达霉素是一种新型的应用于 CDI 的大环内酯类抗生素,属于窄谱抗生素,主要针对革兰阳性菌,其作用机制为抑制细菌转录过程中 RNA 聚合酶活性,在机体内呈现低血浆浓度、高粪便浓度,且对正常肠道菌群影响较小。已有多项研究表明非达霉素的临床疗效不弱于万古霉素。一项北美Ⅲ期临床研究指出非达霉素与万古霉素治疗 CDI 的有效率分别是 88.2%和 85.8%,复发率分别是 15.4%和 25.3%[14]。一项多中心研究显示,非达霉素与万古霉素对于 CDI 的治愈率相近,而治疗 1 个月后前者复发率比后者低 50%[14]。

4.2　粪菌移植

CDI 合并 IBD 经治疗后复发率高达 40%,较单纯性 CDI 高 20%～25%。粪菌移植(FMT)是将来自健康人群的胃肠道菌群以粪便悬液的方式通过胃镜、结肠镜、鼻-空肠管或灌肠等方式输入患者胃肠道内,利用健康人群的益生菌重建肠道菌群,从而治疗某些超级细菌引起的疾病。Rossen 等[15]观察了 50 例轻中度 UC 患者接受 FMT 后的临床缓解情况,结果显示试验组临床缓解率为41.2%,对照组仅为 25%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Kelly[16]研究发现,应用 FMT 治疗 CDI 引起的伪膜性肠炎的缓解率是应用万古霉素治疗的 3 倍。FMT 在 CDI(尤其是 rCDI)的治疗中已得到广泛应用,治愈率显著高于其他治疗方法。在治疗 IBD 中,FMT 已成为新型的治疗方法,其不仅可以缓解 IBD 的症状,小部分还可达到临床、内镜甚至病理学上的逆转[17]。

目前,国内外有关 FMT 治疗 IBD 合并 CDI 的报道较少,且结果显示有效率较低,治愈率仅为 74.4%,而单纯性 CDI 的治愈率可达 92.1%[18]。有学者认为 FMT 治疗 IBD 合并 CDI 仍存在争议,有 25%患者接受 FMT 治疗后症状加重[19]。有病例报告指出,FMT 治疗 CD 合并 CDI 后出现高热等菌血症表现[20]。此外,UC 合并 CDI 后伪膜性肠炎多可缓解,但 UC 仍处于活动期[21]。另有研究发现,在 IBD 合并 CDI 患者中,FMT 能否治愈 CDI 与 IBD 的类型密切相关,其中 CD 回结肠型、UC 合并硬化性胆管炎(PSC)的失败率较高,UC 合并 PSC 的复发率、手术治疗率较高[22]。

4.3　其他治疗

结肠切除术多应用于症状较严重且经内科治疗无效的患者,当出现伪膜性结肠炎、腹膜炎、结肠穿孔时应积极行手术治疗。结肠次全切联合回肠造口是常用的手术方式,其次是回肠造口联合结肠灌洗,后者保留结肠,可提高患者生存质量,目前较为提倡。

众所周知,高纤维饮食可改变排便习惯,根据最新文献报道,高纤维饮食可减少 rCDI。Gupta 等[23]指出 25% CDI 患者治愈后出现肠易激综合征等肠道功能不适,研究者对此类患者增加膳食纤维摄入,8 周后其症状得以改善,且在 2 年内无复发症状,考虑 IBD 可表现为肠道功能不适,在 IBD 合并 CDI 患者中,高纤维饮食亦可预防 rCDI。

5　总结与展望

随着 IBD 合并 CDI 的发病率在全球范围内逐年上升,严重影响 IBD 预后,CDI 的及时诊断及治疗已成为热点话题。尽管目前有诸多治疗方法,但是 CDI 复发率仍居高不下,期待今后有更多更好的治疗方案应用于临床,提高患者的生存质量。

参　考　文　献

1　Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: expert review from the clinical practice updates committee of the AGA institute [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15: 166-174.

2　Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5: 345-351.

3　Ananthakrishnan AN, Mcginley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2008, 57: 205-210.

4　Zhang T, Lin QY, Fei JX, et al. *Clostridium difficile* infection worsen outcome of hospitalized patients with inflammatory bowel disease[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29791.

5　Razik R, Rumman A, Bahreini Z, et al. Recurrence of *Clostridium difficile* infection in patients With inflammatory bowel disease. The RECIDIVISM Study [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111: 1141-1146.

6　Sandberg KC, Davis MM, Gebremariam A, et al. Disproportionate rise in *Clostridium difficile*-associated hospitalizations among US youth with inflammatory bowel disease, 1997-2011[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 60: 486-492.

7　Ardesia M, Villanacci V, Fries W. The aged gut in inflammatory bowel disease[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2015, 61: 235-247.

(下转第 351 页)

20 Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13: 539-547.
21 Click B. Silent Crohn's disease: asymptomatic patients with elevated C-reactive protein are at risk for subsequent hospitalization[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21: 2254-2261.
22 Zubin G, Peter L. Predicting endoscopic Crohn's disease activity before and after induction therapy in children: a comprehensive assessment of PCDAI, CRP, and fecal calprotectin[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21: 1386-1391.
23 Yang DH, Yang SK, Park SH, et al. Usefulness of C-reactive protein as a disease activity marker in Crohn's disease according to the location of disease[J]. Gut Liver, 2015, 9: 80-86.
24 Cerrillo E. Fecal calprotectin in ileal Crohn's disease: relationship with magnetic resonance enterography and a pathology score[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21: 1572-1579.
25 Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, et al. Fecal calprotectin as predictor of relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50: 147-151.
26 Gecse KB. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease [J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50: 841-847.
27 Mosli MH. C-Reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110: 802-819.

（收稿日期：2017-07-03）
（本文编辑：周骏）

（上接第 343 页）

8 Chen Y, Furuyakanamori L, Doi SA, et al. *Clostridium difficile* infection and risk of colectomy in patients with inflammatory bowel disease: a bias-adjusted meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23: 200-207.
9 Monaghan TM, Cockayne A, Mahida YR. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection and its potential role in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21: 1957-1966.
10 Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review [J]. JAMA, 2015, 313: 398-408.
11 Gerding DN, Meyer T, Lee C, et al. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection. JAMA, 2015, 313: 1719-1727.
12 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108: 478-498.
13 Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59: 345-354.
14 Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 422-431.
15 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2015, 149: 110-118. e4.
16 Kelly CP. Fecal microbiota transplantation an old therapy comes of age[J]. N Engl J Med, 2013, 368: 474-475.
17 Cui B, Feng Q, Wang H, et al. Fecal microbiota transplantation through midgut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility and efficacy trial results[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30: 51-58.
18 Fischer M, Kao D, Kelly C, et al. Fecal Microbiota transplantation is safe and efficacious for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22: 2402-2409.
19 Khoruts A, Rank KM, Newman KM, et al. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14: 1433-1438.
20 Quera R, Espinoza R, Estay C, et al. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. J Crohns Colitis, 2014, 8: 252-253.
21 De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11: 1036-1038.
22 Krista MN, Kevin MR, Byron PV, et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection using fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2017, 8: 303-309.
23 Gupta A, Khanna S. Repeat *Clostridium difficile* Testing[J]. JAMA, 2016, 316: 2422-2423.

（收稿日期：2017-05-16）
（本文编辑：周骏）