

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.07.040

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210218.1431.010.html\(2021-02-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210218.1431.010.html(2021-02-18))

粪菌移植治疗肠道艰难梭状芽孢杆菌感染 1 例

孙文静, 张丽, 肖娟, 彭永梅, 冉亚梅, 梁仁政, 湛斌[△]

(重庆市第十三人民医院消化内分泌科 400052)

【关键词】 艰难梭状芽孢杆菌; 肠道感染; 粪菌移植; 病例报告

【中图分类号】 R516

【文献标识码】 B

【文章编号】 1671-8348(2021)07-1258-03

艰难梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)是抗生素相关性腹泻主要的病因,也是医院获得性感染主要的病因之一^[1]。CDI 在全球范围的发病,尤其是重症 CDI 的发病及 CDI 相关的死亡均呈上升趋势^[2]。但目前,临床医务工作者,尤其是基层医院的临床医务工作者对 CDI 的认识及早期辨别难治性 CDI 尚且不足。本文报道本院消化内分泌科收治并成功救治的老年人肠道 CDI 患者 1 例,并结合相关文献对诊治经验及思路进行讨论,旨在提高临床医务工作者对 CDI 的认识。

1 临床资料

患者,男,88岁,因“发作性抽搐5d”于2020年4月9日入院。患者入院前5d,无明显诱因出现发作性意识丧失、双眼凝视、肢体抽搐,共发作4次,每次发作时间3~5min,同时伴有小便失禁,醒后感肢体乏力。无畏寒、发热、咳嗽、咯痰、胸闷、胸痛、双下肢水肿等。遂到当地医院就诊,血压65/40mmHg,头颅CT提示未见出血灶及梗死灶,胸部CT提示双下肺炎,血气分析提示pH7.25,乳酸9.8mmol/L,氧分压157mmHg,二氧化碳分压30mmHg,碱剩余-14.1mmol/L,血糖28.27mmol/L,完善血酮体检查提示阴性。当地医院考虑癫痫持续状态、低血容量休克、乳酸酸中毒、肺部感染,并给予胰岛素降糖、补液、抗感染、抗癫痫对症治疗后送入本科治疗。患者既往诊断2型糖尿病、糖尿病足、糖尿病周围血管病变、糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病,给予门冬胰岛素30注射液、利格列汀5mg1次/日控制血糖,空腹血糖控制在6~8mmol/L,餐后血糖控制在9~13mmol/L;长期口服甲钴胺0.5mg3次/日;既往诊断高血压2级、冠状动脉粥样硬化性心脏病、慢性心力衰竭、腔隙性脑梗死、高脂血症,长期口服坎地沙坦4mg1次/日降压治疗,间断口服拜阿司匹林、硝酸异山梨酯、匹伐他汀、西洛他唑治疗。患者半年前因十二指肠肠球部溃疡伴穿孔行十二指肠肠球部溃疡穿孔修补术,术后伤口感染伴液化,经换药及负压引流后逐

渐愈合。家族史无特殊。入院查体:体温36.5℃,脉搏76次/分钟,呼吸20次/分钟,血压110/64mmHg,体型偏瘦,神志清楚,精神萎靡。双肺呼吸音粗,双肺未闻及干湿啰音。心率75次/分钟,律齐,未闻及明显病理性杂音。腹部平坦,中下腹可见一长约10cm陈旧性手术瘢痕,未见胃肠型及蠕动波,无腹壁静脉曲张,腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝、脾肋下未扪及,腹部叩诊呈鼓音,肝、脾、双肾区无叩痛,移动性浊音阴性,肠鸣音3次/分钟。四肢皮肤痛觉、温度觉减退,双下肢无水肿。右足拇趾及食趾皮下瘀斑,左侧拇趾及食趾趾端皮肤呈黑色,伴有浅溃疡形成,周围皮肤色泽稍苍白,有少量渗液,无脓性分泌物,双侧足背动脉波动未扪及,足背皮温稍低。入院时随机血糖:18.30mmol/L。胸片提示双下肺炎。血常规检查:白细胞计数 $10.89 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比80.20%,中性粒细胞计数 $8.73 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.06 \times 10^{12}/L$,血红蛋白122g/L,血小板计数 $167 \times 10^9/L$ 。C反应蛋白240.00mg/L。肾功:尿素10.34mmol/L,肌酐125.0 $\mu\text{mol}/L$;肝功:清蛋白31.8g/L,总蛋白58.7g/L,胆红素、肝酶谱正常。入院诊断:癫痫持续状态、肺部感染、2型糖尿病、糖尿病足、糖尿病周围血管病变、糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病、高血压3级、很高危。

入院后完善血培养、尿培养检查,给予降糖、控制血压、稳定斑块、抗血小板聚集等对症治疗,同时头孢唑肟1.0g每12小时1次联合左氧氟沙星0.2g每12小时1次抗感染治疗。入院后第2天,患者解4次稀水样大便,每次约50g,无黏液脓血便,无黑便及便血,伴有里急后重,无腹痛、恶心、呕吐、畏寒、发热。查大便常规提示:性状稀糊状,未见红细胞、脓细胞,隐血阴性。考虑肠道功能紊乱,加用枯草杆菌/肠球菌二联活菌肠溶胶囊500mg口服3次/日调节肠道菌群,并给予盐酸洛哌丁胺胶囊2mg口服1次/日止痛,同时继续给予抗感染治疗,治疗后患者大便次数较前有所下降,1~2次/日,但仍为稀便。入院后第7

天,复查 C 反应蛋白 136.7 mg/L,复查血常规:白细胞计数 $7.37 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 61.70%,中性粒细胞计数 $4.56 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.22 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 96 g/L,血小板计数 $140 \times 10^9/L$ 。足部分泌物培养为黏质沙雷菌,提示对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、厄他培南等药物敏感,故换用头孢哌酮/舒巴坦 1.5 g 每 8 小时 1 次治疗。入院后第 14 天,患者出现腹泻,每日大便 10 余次,为水样,粪质中可见白色黏液样物质,无脓液及脓血,无里急后重,无腹痛、发热等症状。大便常规提示黏液++,镜检红细胞 1~3 个/HP,镜检脓细胞 5~7 个/HP。复查血常规:白细胞计数 $5.49 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 62.90%,中性粒细胞计数 $3.45 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.21 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 96 g/L,血小板计数 $121 \times 10^9/L$ 。大便培养未见细菌生长。给予蒙脱石散、枯草杆菌/肠球菌二联活菌肠溶胶等对症治疗后症状无改善。因患者高龄,有多种基础疾病,有前期使用抗生素的病史,目前主要表现为腹泻,故考虑抗生素相关性腹泻,予以停用抗生素治疗,完善谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase, GDH) 试验提示为阳性,艰难梭菌毒素 A/B 检测为阳性,故诊断肠道 CDI。给予甲硝唑 500 mg 口服每 8 小时 1 次治疗。10 d 后,患者腹泻症状无缓解,仍每日腹泻 10 余次,粪便中仍可见白色黏液,换用利福昔明 0.2 g 口服每 8 小时 1 次治疗。7 d 后,患者腹泻症状仍无缓解,每日腹泻仍达 10 余次,无畏寒、发热、寒战等症状。考虑口服抗生素治疗效果差,故停用抗生素,予以口服粪菌胶囊(由陆军特色医学中心消化内科提供)进行粪菌移植。治疗后第 2 天,患者解成形大便 4 次,治疗 2 周后,患者每日解成形大便 1~2 次,无腹泻、黏液脓血便、里急后重、黑便、便血、恶心、呕吐、畏寒、发热等症状。出院诊断:肠道 CDI、癫痫持续状态、肺部感染、2 型糖尿病、糖尿病足、糖尿病周围血管病变、糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病、高血压 3 级、很高危。出院后 2 个月随访,患者大便正常,每日 1~2 次,无腹泻、便秘。

2 讨 论

CDI 是常见的院内及社区感染性腹泻,是伪膜性肠炎、抗生素相关性腹泻重要的病因^[1]。艰难梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*, CD)是一种革兰阳性厌氧芽孢杆菌,CD 在肠道内的过度繁殖并释放肠毒素 A 和细胞毒素 B,导致肠道上皮细胞通透性增加、炎症反应、细胞坏死、肠壁坏死、肠壁液体积蓄,临床上可表现为发热、腹痛、水样腹泻等症状,严重者可出现中毒性巨结肠、肠穿孔、感染性休克、死亡^[3-4]。

CDI 发病通常与长期的抗生素使用史、长期使用质子泵抑制剂、高龄、合并严重的基础疾病、合并炎症

性肠病、使用免疫抑制剂或免疫力低下、糖尿病、肾功能衰竭、胃肠手术、营养不良等因素有关^[5-6]。本病例报道的患者为 88 岁的老年人,合并有糖尿病、糖尿病足、糖尿病肾病、高血压、肺部感染等多种基础疾病,且使用抗生素的时间较长,由此可见,该患者是 CDI 的高风险人群。

从病史资料可以看出,该患者有以下 6 个特点:(1)高龄;(2)基础疾病众多;(3)在抗生素使用后第 14 天出现了水样腹泻;(4)无全身症状及重症感染症状;(5)粪便常规检查提示有脓细胞,但粪便培养为阴性;(6)常规的止泻、补充益生菌治疗无效。其临床特点具有典型的 CDI 临床表现。按照《中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识》(简称《专家共识》),目前 CDI 的诊断标准为:中至重度腹泻或肠梗阻,并满足以下任一条件(粪便检测 CD 毒素或产毒素 CD 结果阳性,内镜下或组织病理检查显示为伪膜性肠炎^[6])。由于该患者高龄,合并众多基础疾病,有癫痫病史,不能很好配合完成肠镜检查,故未行肠镜检查,无法获得内镜下检查结果及病理学检查结果。按照《专家共识》推荐的诊断流程,笔者完善了 GDH 检测提示阳性,进而完善了 CD 毒素检测试验,提示毒素 A 和毒素 B 均为阳性,故诊断 CDI 明确。

目前,我国的《专家共识》推荐非重症 CDI 首选甲硝唑 500 mg,3 次/日,10~14 d 的治疗方案;对于重症 CDI 感染,可选用万古霉素 125 mg,4 次/日,10~14 d 的治疗方案;对于复发性 CDI,给予万古霉素 125 mg,4 次/日,10~14 d 的治疗方案^[6]。而对于不同药物治疗 CDI 的疗效评价来说,有随机对照研究的数据显示万古霉素治疗的临床症状缓解率高于甲硝唑^[7-8],万古霉素与非达米星具有相似的临床症状缓解率,但非达米星对于降低复发的效果优于万古霉素^[9-10]。利福昔明是一种肠道不可吸收抗生素,广泛被应用于治疗旅行者腹泻、肝性脑病、肠易激综合征等疾病。从理论上讲,利福昔明可抑制 CD 的增殖,并能重建肠道内环境的平衡^[11]。一项随机对照试验数据显示,对于万古霉素或甲硝唑治疗成功者给予利福昔明治疗,可降低 CDI 复发的可能性^[12]。对利福昔明用于 CDI 初治及其疗效评价仍需更多的临床研究予以证实。

近年来,肠道菌群与人类疾病的关系备受关注,肠道微生态药物已经成为研究与发展的重要内容。肠道微生态药物,包括肠道菌群/活体生物药物和小分子微生态调节剂,在维持、重建及恢复肠道微环境平衡,治疗相关疾病中具有重要的作用^[13]。粪菌移植是将人类健康粪便中的功能菌落移植到患者肠道内,以重建肠道菌群,恢复肠道微生态,达到治疗肠内及肠外疾病的目的^[14]。一项关于粪菌移植治疗复杂性

CDI 有效性评价的随机临床研究数据显示^[15], 有 22 例患者接受经结肠镜异体粪菌移植, 其中 20 例 (90.9%) 获得临床治愈, 有 24 例接受自体粪菌移植仅有 15 例 (62.5%) 获得临床治愈 ($P=0.042$), 接受自体粪菌移植的患者中有 9 例出现了复发性 CDI, 上述 9 例患者在接受了异体粪菌移植后均无 CDI 的复发。由此可见, 粪菌移植在治疗 CDI 中具有较高的有效性。本病例中, 患者在经过甲硝唑及利福昔明治疗失败后, 接受了粪菌移植治疗, 且治疗后第 2 天即出现临床症状的缓解, 也证实了粪菌移植在治疗难治性 CDI 中具有较好的疗效。

综上所述, 本例患者是 CDI 发病的高危人群, 在较长时间应用抗生素后出现水样腹泻应考虑 CDI, 应尽早完善相关实验室检查明确诊断。粪菌移植已被国内外多部指南推荐用于复发性难治性 CDI 的治疗, 且疗效较好, 值得广泛应用。但关于粪菌移植在 CDI 一线治疗中的应用, 以及移植途径、移植方式对疗效的影响, 仍值得进一步探讨。

参考文献

[1] LEFFLER D, LAMONT J T. Clostridium difficile infection[J]. N Engl J Med, 2015, 372(16): 1539-1548.

[2] KARAS J A, ENOCH D A, ALIYU S H. A review of mortality due to Clostridium difficile infection[J]. J Infect, 2010, 61(1): 1-8.

[3] CARROLL K C, BARTLETT J G. Biology of clostridium difficile; implications for epidemiology and diagnosis [J]. Annu Rev Microbiol, 2011, 65(6): 501-521.

[4] HAWKEY P M, MARRIOTT C, LIU W E, et al. Molecular epidemiology of Clostridium difficile infection in a major Chinese hospital; an underrecognized problem in Asia[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(10): 3308-3313.

[5] DIAL S, DELANEY J A, BARKUN A, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease [J]. JAMA, 2005, 294(23): 2989-2995.

[6] 徐英春, 张曼. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(2): 131-138.

[7] JOHNSON S, LOUIE T J, GERDING D N, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for

Clostridium difficile infection; results from two multinational, randomized, controlled trials[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(3): 345-354.

- [8] ZAR F A, BAKKANAGARI S R, MOORTHY K M, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(4): 302-307.
- [9] LOUIE T J, MILLER M A, MULLANE K M, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364(5): 422-431.
- [10] HOUSMAN S T, THABIT A K, KUTI J L, et al. Assessment of clostridium difficile burden in patients over time with first episode infection following fidaxomicin or vancomycin[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016, 37(2): 215-218.
- [11] DUPONT H L. Review article; the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43 Suppl 1 (Suppl 1): 3-10.
- [12] MAJOR G, BRADSHAW L, BOOTA N, et al. Follow-on RifAximin for the prevention of recurrence following standard treatment of infection with clostridium difficile (RAPID): a randomised placebo controlled trial[J]. Gut, 2019, 68(7): 1224-1231.
- [13] BORODY T J, ESLICK G D, CLANCY R L. Fecal microbiota transplantation as a new therapy; from Clostridioides difficile infection to inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and colon cancer[J]. Curr Opin Pharmacol, 2019, 49(1): 43-51.
- [14] BAKKEN J S, BORODY T, BRANDT L J, et al. Treating clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(12): 1044-1049.
- [15] KELLY C R, KHORUTS A, STALEY C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent clostridium difficile infection; a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2016, 165(9): 609-616.