

抗生素相关性腹泻的研究进展

周文静

作者单位: 233003 安徽省, 蚌埠医学院

抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)是指使用抗菌药物后引起的菌群交替性腹泻和伪膜性肠炎,是应用抗生素后发生的与抗生素有关的腹泻。目前研究认为 AAD 主要是抗生素的使用扰乱了肠道菌群的生态平衡引起。随着抗生素的广泛应用, AAD 在临床已非常常见。本文对 AAD 的易感因素、预防、临床诊断与治疗的现阶段研究进展进行综述。

1 AAD 发生的相关因素

腹泻是抗菌药物使用的副作用之一,据文献^[1]报道,有 700 多种药物可引起腹泻,其中 25% 是抗生素,几乎所有的抗菌药物均能诱发 AAD。AAD 与使用抗生素的种类、联合用药数量及疗程、住院天数、患者的年龄、基础疾病严重程度、采用的医疗干预措施等因素有关。

广谱抗生素容易引起 AAD,一般以广谱青霉素类、头孢菌素类、克林霉素及阿奇霉素等多见,氨基糖苷类抗生素较少引起 AAD,抗真菌药物及抗寄生虫药物引起的腹泻尚未见报道^[2]。广谱抗生素的广泛使用,在抑制和杀灭致病菌的同时,也杀灭肠道内的有益菌群,抗生素的联合应用虽然扩大了抗菌谱范围,但更容易使肠道菌群失调,导致 AAD 的发生。抗肠道菌的抗生素和在肠道有高浓度的抗生素,容易导致假膜性肠炎。抗生素使用时间过长,也会使 AAD 发生的可能性增加。据统计,随着抗生素使用时间的延长,尤其抗生素应用时间 ≥ 7 d 者,发生 AAD 的比率明显增加,发病率可上升至 28.9%,而住院时间在 7 d 以内的 AAD 发生的比率则明显下降。也有人认为 AAD 发病与药物剂量或给药途径关系不大^[3]。

AAD 的发生与年龄也有一定关系,高龄和低龄都是 AAD 发生的危险因素,一般认为年龄 > 60 岁是 AAD 发生的危险因素。儿科病房的研究^[4]也表明,年龄小于 1 岁的患儿在住院期间患 AAD 的比率明显高于年龄大于 1 岁的患儿。可能是由于高龄患者的免疫功能较差,低龄患者免疫功能尚未完善,二者的肠道菌群分布都不稳定,易受抗生素的影响而发生腹泻。同时,患者的原发病病情越重,住院期间进行各种侵入性操作的几率就会越大,各种机会性感染及医源性感染也会增加,住院时间也会相对延长,这就间接加大了 AAD 发

生的机率^[5]。

2 引起 AAD 的病原体

引起 AAD 的病原体中以艰难梭菌最为常见,10%~15% 的 AAD 和几乎所有的伪膜性肠炎是由艰难梭菌引起,因此有人把 AAD 和艰难梭菌相关性肠炎混淆,但是能引起 AAD 的病原体远不止艰难梭菌一种^[6]。目前可见报道^[7-9]的引起 AAD 的病原体有念珠菌、产气荚膜梭菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、产酸克雷伯菌、变形杆菌等。抗生素针对细菌,而真菌不受抗生素的抑制,因而就可能造成念珠菌在肠道的过度繁殖,导致腹泻。其他如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、泛耐药的绿脓杆菌等也是 AAD 中常见的病原菌。变形杆菌能引起的婴幼儿肠炎,是婴幼儿发生 AAD 常见的病原菌。

3 AAD 的发病机理

AAD 临床上表现为一般性腹泻、结肠炎和假膜性肠炎。根本原因是抗生素长期使用或应用不当,正常菌群中的敏感菌受到抑制,而艰难梭菌等条件致病菌乘机繁殖,成为优势菌,导致菌群失调,致病菌引起腹泻等临床症状^[10]。临床症状的出现可能与下列机制有关^[11,12]:(1)有些抗生素损害肠道黏膜,导致肠道上皮细胞绒毛萎缩,减少肠细胞内酶的活性,同时抗生素能与肠道内胆汁结合,减少脂肪酸的吸收,导致吸收障碍性腹泻;(2)正常菌群尤其是一些厌氧菌受到抑制,使肠道对糖类的代谢降低,致使糖类吸收不良,肠腔中的有机酸、阳离子和糖类聚集,从而导致渗透性腹泻;(3)具有去羟基作用(尤其是 7 α -去羟基作用)的细菌数量减少,使小肠内未被完全吸收的初级胆酸不能在结肠内进一步去羟基变成次级胆酸,导致分泌性腹泻;(4)有些抗生素如红霉素,为胃动素受体激动剂,可使胃肠蠕动增快;又如阿莫西林有刺激肠蠕动的作用,导致运动性腹泻;(5)青霉素类与复杂的抗菌治疗,可引起出血性肠炎,导致肠炎性腹泻。艰难梭菌所致的假膜性肠炎目前普遍认为是其毒素引起的病理反应,致病菌分泌的毒素可与肠道上皮细胞膜上的特异性受体结合,引起黏膜损伤和炎症反应,导致肠炎性腹泻,严重者可致伪膜性肠炎^[13]。艰难梭菌主要致病毒素为 A 毒素和 B 毒素, A 毒素为肠毒素,能引起回结肠黏膜炎症和细胞浸润,使肠壁通透性增加,导致结肠 Na⁺、Cl⁻分泌过多,具有较强的致死毒性; B

毒素为细胞毒素,在 A 毒素作用的基础上损伤肠壁细胞,使单层肠上皮细胞的紧密连接断裂,加重黏膜病变。

4 AAD 的诊断

AAD 一般发生在使用抗生素的两个半月内或住院后 72 h,但像艰难梭菌引起的腹泻常在抗生素停药后才发生,因此 AAD 的诊断要依靠相关抗生素应用史,典型症状及粪便中细菌数量和种类的检测^[14]。在接受抗菌药物治疗过程中,患者出现腹泻、发热、腹痛、白细胞增高等症状,就应高度警惕 ADD 的存在。

4.1 实验室诊断

4.1.1 粪便常规检查 腹泻者粪便性状为水样或糊样,一日 3~10 余次。镜检可未见异常,或见白细胞,出血性肠炎者可见红细胞或隐血,有假膜性肠炎者粪便中可以见到斑块条索状假膜。

4.1.2 粪便菌群分析 球/杆菌比例失调,粪便涂片多次发现阳性球菌或真菌,如在成人粪便中发现大量粗大阳性杆菌,顶端有芽孢,则可怀疑为艰难梭菌感染。

4.1.3 粪便培养 由艰难梭菌引起的 AAD,粪便厌氧培养检出艰难梭菌及粪便艰难梭菌毒素试验阳性是其确诊的最重要依据。艰难梭菌专性厌氧,对氧气极为敏感,不易培养。对于无培养条件的实验室可做艰难梭菌毒素检测。最常用的毒素检测方法为 ELISA 方法,粪便滤液艰难梭菌毒素测定有相当重要的诊断意义,只要粪便中存在毒素,即使培养阴性也可确立诊断。检测艰难梭菌毒素几种有不同的方法。细胞培养毒素实验最具诊断特异性(85%~100%),敏感性不如便培养;酶免疫测定法检测速度快,最好的检测特异性可超过 95%,但敏感性也不如便培养和细胞培养毒素实验^[15,16];PCR 毒素基因检测尚处于研究阶段。有少数艰难梭菌培养阳性者却不能检测出毒素。

4.2 影像学诊断 必要时可做结肠内镜检查,轻症患者结肠内镜检查可无典型表现,肠黏膜可正常或仅有轻度的充血水肿,重症者肠壁充血、水肿、出血,黏膜表面覆盖黄白色或黄绿色假膜。艰难梭菌便培养和毒素检测呈阳性的腹泻患者中,大约 50%患者可以通过内镜发现伪膜。伪膜多局限于直肠或乙状结肠,也可位于结肠的其它部分。早期伪膜呈斑点状跳跃分布,随病程进展进一步扩大、隆起、周围红晕、红晕周边黏膜正常或水肿。伪膜可呈黄白色、灰色、灰黄色或黄褐色,隆起于黏膜,周围绕以红晕,重症病例伪膜可相互融合成片,甚至可形成伪膜管型。伪膜紧密附着在炎症的黏膜上,强行剥脱后可见其下黏膜凹陷、充血、出血。对可疑病变进行活检和组织学检查有助于明确诊断。伪膜由多形核白细胞、纤维素、慢性炎症细胞、核坏死脱落的上皮碎片组成,伪膜下的黏膜呈火山口样损害。

AAD 常被漏诊或误诊,如未及时采取恰当的治疗措施,

或继续使用抗生素,可导致患者腹泻症状加剧,并出现脱水、中毒性休克或中毒性巨结肠、腹水、麻痹性肠梗阻等,甚至导致死亡。因此,如在使用抗生素期间发生了腹泻,则需警惕 AAD 的发生。但是需要注意的是,AAD 的诊断需排除食物中毒、脂肪泻、病毒性肠炎、菌痢、沙门肠炎、肠易激综合征、缺血性结肠炎及炎症性肠病等肠道疾病。

5 预防和治疗

AAD 是由使用抗生素引起的,因此停用抗生素是其最有效的治疗方法。怀疑有 AAD 的患者可立即停用抗生素,观察症状是否有缓解。必须使用抗生素者可改用针对性较强的窄谱抗生素或不易诱发 AAD 的抗生素。症状较轻的单纯性腹泻患者,停药或换药后可自愈。由于 AAD 存在潜在的高病死率,重症患者可根据细菌培养和其他检查结果,针对不同的病原体选择适当的药物进行抗感染治疗,但不应使用止泻药或抗肠胃蠕动剂治疗。

艰难梭菌可产生芽孢,潜伏在肠道内,不易被消除,故由艰难梭菌引起的 AAD 容易出现复发,复发率高达 20%~25%。可根据药敏结果选择抗菌药物,对于未做细菌培养及药敏者,目前多建议首选甲硝唑治疗。万古霉素也可选用,一般用于甲硝唑治疗无效且病情严重危及生命者,对于复发者同样有效^[17]。

AAD 是由于肠道菌群失调引起,要想预防 AAD 的发生,关键在于恢复肠道的正常菌群分布。益生菌和微生态制剂对 AAD 的预防有一定效果^[18]。

6 参考文献

- 1 Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug 2 induced diarrhea. Drug Safety, 2000, 22: 53-72.
- 2 Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med, 2002, 346: 334-339.
- 3 马淑, 王侠. 抗生素相关性腹泻相关因素分析. 中国误诊学杂志, 2009, 9: 4075-4076.
- 4 吴芝兰. 儿科病房抗生素相关性腹泻危险因素分析. 儿科科学杂志, 2008, 14: 17-19.
- 5 Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. Antimicrob Chem other, 2003, 51: 1339-1350.
- 6 郑跃杰, 段想诚. 肠道细菌易位. 中国微生态学杂志, 2002, 14: 304-305.
- 7 唐向国, 雷国锋, 林蕊艳. 抗生素相关性腹泻临床特征分析. 中国实用医药, 2008, 3: 48-49.
- 8 Boyce JM, Havill NL. Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 1828-1834.
- 9 唐向国, 叶礼燕. 抗生素相关性腹泻病. 人民军医, 2008, 51: 573-

- 575.
- 10 易霞云, 王曼平, 龚瑞娥, 等. 医院感染性腹泻的临床特征分析. 中华医院感染学杂志, 2003, 13: 18-20.
- 11 周雪艳. 抗生素相关性腹泻的发病机制. 中国微生态学杂志, 2004, 16: 376-377.
- 12 周殿元. 肠道菌群和内毒素易位及其防治. 胃肠病学, 2003, 8: 3-5.
- 13 周志平, 聂为民, 谢杨新, 等. 抗生素相关性腹泻. 传染病信息, 2009, 22: 186-189.
- 14 王亚丽, 林静. 抗生素相关性腹泻的临床分析. 中国卫生检验杂志, 2008, 18: 1393-1394.
- 15 Wei SC, Wong JM, Hsueh PR, et al. Diagnostic role of endoscopy, stool culture and toxin in *Clostridium difficile*-associated disease. J Formos Med Assoc, 1997, 96: 879-883.
- 16 Starr J. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: diagnosis and treatment. BMJ, 2005, 331: 498.
- 17 高瑞艳. 抗生素相关性腹泻的诊断与治疗进展. 中国临床医药研究杂志, 2006, 147: 36-37.
- 18 齐建康. 治疗抗生素相关腹泻 268 例的临床研究. 四川医学, 2009, 30: 1087-1088.

(收稿日期: 2011-10-31)

(本文编辑: 李霏)

(上接第 258 页)

1 丛玉隆, 邓新立, 时向民, 等. 噻氯匹啉对心肌梗塞患者血小板微粒膜蛋白动态变化的影响. 中华检验医学杂志, 2003, 26: 654-657.

2 George JN, Thoi LL, McManus LM, et al. Isolation of human platelet membrane microparticles from plasma and serum. Blood, 1982, 60: 834-840.

3 叶应妩, 王毓三, 等主编. 全国临床检验操作规程. 第 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997, 472-531.

4 稿件处理

4.1 本刊实行以同行审稿为基础的三审制(编辑初审、专家外审、编委会终审)。在投稿时作者须告知与该研究有关的潜在利益冲突(即: 是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突)。审稿过程中保护作者稿件的私密权。对不拟刊用的稿件将告知退稿意见, 对稿件处理有不同意见者, 作者有权申请复议, 并提出申诉的文字说明。

4.2 经审核拟定刊用的稿件按退修意见修改整理后, 为缩短刊出周期和减少错误, 请将修改稿以 E-mail 发送, 且修改稿打印件、原稿、退修意见单一并寄回本刊编辑部。

4.3 论文“快速通道”要求 论文具备本专业领域的创新性、科学性和重要性, 该论文的早日公布将对临床和科研工作产生重大影响。“快速通道”投稿要求: (1) 稿件应符合本刊稿约的要求。(2) 作者在投稿前应与编辑部联系说明研究的基本情况, 应提供说明论文需要通过“快速通道”发表理由的书面材料, 同时, 还应提供省级或省级以上文献检索机构出具的“查新报告”。同时有 2 位高级职称的同行专家(至少有 1 位为非本单位专家)书面推荐意见。(3) 经编辑部同意后, 将论文发送到指定的电子信箱, 并邮寄单位介绍信。(4) 作者可推荐 3~5 位审稿专家(包括详细联系方式)供编辑部参考。(5) 来稿应提供作者的通讯地址、电话、手机、传真、E-mail 等联系方式。凡要求进入“快速通道”稿件, 需交纳审稿费每篇 400 元。汇款至《实用检验医师杂志》编辑部, 附言中请务必注明“快速通道审稿费”。对符合“快速通道”要求的论文采用特定审稿流程, 在收稿后 1 个月内就论文审稿结果给予答复, 对符合要求的论文在收稿后 4 个月内予以发表。

4.4 根据《中华人民共和国著作权法》, 并结合本刊实际情况, 凡接到本刊收稿回执后 3 个月内未接到稿件处理通知者, 系仍在审阅中。作者如欲投他刊, 请先与本刊联系, 切勿一稿两投。一旦发现一稿两投, 将立即退稿; 而一旦发现一稿两用, 本刊将进行如下处理: (1) 刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明, 并在中国医师协会系列杂志上通报; (2) 向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报; (3) 两年内拒绝发表以该文第一作者为作者的任何来稿。已在非公开发行的刊物上发表, 或在学术会议交流过, 或已用其他文种发表过(需征得首次刊登期刊的同意)的文稿, 不属于一稿两投, 但作者在投稿时必须注明。已在一种杂志以摘要形式发表的论文可将全文投给其他杂志, 但须征得欲投期刊的同意。

5 投稿地址

来稿请寄: 《实用检验医师杂志》编辑部收, 地址: 天津市河东区成林道 220 号 武警后勤学院附属医院, 邮政编码: 300162。电话: (022) 60577728, 传真: (022) 60577729, E-mail: jianyanyishi@163.com, 电子版投稿请登录编辑平台 www.cjocp.com/org。