

艰难梭菌感染的现状及感染控制

保跃琼 张兴配* 王 锦 王冬芬 罗 兰

云南省传染病医院 云南昆明 650300

摘要: 抗生素广泛应用于临床后, 艰难梭菌感染的发生率和病死率日趋升高。艰难梭菌被认为是抗生素和医疗机构相关性腹泻的主要病原, 曾被美国疾病预防控制中心列为抗生素相关的紧迫公共卫生威胁之一, 我国艰难梭菌感染的发生率也在显著上升。艰难梭菌CD是产芽胞革兰阳性厌氧菌, 产毒素艰难梭菌可导致艰难梭菌感染CDI。产毒素艰难梭菌已被公认是抗菌药物相关性腹泻最常见的病原体, 也是发达国家最常见的导致住院患者腹泻感染的原因之一。艰难梭菌感染的治疗目前仍然以药物治疗为主, 包括甲硝唑、万古霉素和非达霉素, 但艰难梭菌对药物的敏感性有所下降, 耐药性的增加对治疗提出了新的挑战。本综述从艰难梭菌感染的国内外现状, 艰难梭菌的流行特征及相关因素, 艰难梭菌感染的治疗及耐药性, 实施有效的监测和防控等方面进行总结, 有助于对艰难梭菌的管控。

关键词: 艰难梭菌; 感染; 控制

艰难梭菌感染 (clostridium difficileinfection) 是指艰难梭菌 (clostridium difficile, CD) 所致的感染。具备相应临床症状 (通常是腹泻), 并且实验室检测到艰难梭菌毒素 (粪便培养产毒艰难梭菌阳性或结肠镜检或组织病理学检查显示假膜性肠炎) 即可诊断。艰难梭菌感染是导致医院内抗生素相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 的最重要因素之一, 约有20%的AAD病例由艰难梭菌引起, 故又称艰难梭菌相关性腹泻 (clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD)。在自然环境下, 艰难梭菌芽孢对干燥、强酸、抗生素和辐射均有很强的抵抗力。21世纪初以来, 艰难梭菌感染 (Clostridium difficile infection, CDI) 一直是全球主要的公共卫生问题之一。据统计, CDI每年仅在美国就造成近50万例感染和2.9万例死亡, 临床上95%~100%的暴发性伪膜性肠炎是由CDI引起的。CDI是由胃肠道毒素介导的疾病, 主要通过粪-口途径传播。近年来中国CDI的发病趋向于年轻化, 一些未使用过抗生素的年轻人群以及之前被认为是低风险人群的孕妇和儿童的发病率也在上升。

一、国内外流行情况

目前, 在美国CD已经代替耐甲氧西林金黄色葡萄球菌成为医源性感染最主要致病菌。美国CDC自2009年开始开展全国CD流行病学调查, 2011年监测结果显示, 美国发生约50万例CDI, 造成约29000人死亡, 其中65.8%为医源性感染。欧洲许多国家相继报道CD感染率明显升高, 严重程度明显加重, 可能与高毒力菌株的出现有关。英国传染性疾病预防中心据显示, 英格兰和威尔士地区

CDI发病率逐年升高。我国对CDAD的报道最早可追溯到二十世纪八十年代初, 21世纪后我国CDI呈上升趋势。2002年起欧美地区艰难梭菌感染发病率和病死率均明显增高, 耐药艰难梭菌的出现和传播更给临床治疗和预防带来了挑战。

二、流行特征及相关因素

1. 艰难梭菌在我国部分地区的检出率呈较高水平, 金慧等对杭州市某院ICU患者艰难梭菌的分离率高达32.14%。高珊等研究也提示医院感染高风险科室的住院患者中艰难梭菌分离率较高。国外的研究也显示, 住院和长期住院患者艰难梭菌的定植率可高达30%~50%。使用喹诺酮类、第三代头孢菌素、 β -内酰胺酶抑制剂和碳青霉烯类会明显增加艰难梭菌定植或CDI发生风险。抗菌药物的使用是CDI的独立危险因素, 近一个月内使用抗菌药物能使艰难梭菌的定植风险增加4.7倍。

2. 高风险的患者包括: 老年患者 (年龄 ≥ 65 岁); 住院时间长; 患严重基础疾病; 长期使用广谱抗菌药物 (如广谱的二、三代头孢菌素、广谱青霉素、克林霉素、氟喹诺酮类)。使用质子泵抑制剂或其他抑酸剂的患者; 机体存在免疫抑制 (包括恶性肿瘤和器官移植等因素); 化学治疗、应用糖皮质激素、免疫系统缺陷等。

3. 抗生素的选择性使用。有部分研究表明, 质子泵抑制剂 (PPI) 的使用与艰难梭菌感染存在流行病学关联, 而相比使用PPI, H2受体阻滞剂能降低艰难梭菌感染的风险。在ICU内使用质子泵抑制剂、侵入性操作、机械通气、糖尿病病史及 β -内酰胺酶抑制剂使用的患者存在着艰难梭菌流行的风险。

三、艰难梭菌感染的治疗及耐药性

甲硝唑 (metronidazole, Mtr) 和万古霉素 (vancomycin, Van) 是几十年来治疗 CDI 的一线药物, 由于耐 Mtr 菌株的出现导致治疗失败, 并且 Mtr 对肠道菌群的广谱杀灭也不利于 CDI 治疗, Mtr 现已逐渐退出 C. difficile 抗生素药物的第一选择行列。Van 是一种通过抑制细菌细胞壁合成发挥作用的糖肽类抗菌药物, 是临床治疗革兰阳性菌引起重度感染的重要药物。近几年的研究中新发现了非达霉素 (fidaxomicin, Fid), 是一种窄谱大环内酯类抗生素, 于 2011 年被 FDA 批准用于 CDI 的治疗, 比 Mtr 和 Van 抗菌效果更特异、持久, 不仅能够提高整体治愈率 (Fid 73%, Van 62.9%), 还能降低复发风险 (Fid 3.3%, Van 4%), 但其高昂费用很大程度上限制其使用范围。FMT 是一种恢复肠道正常菌群的新兴治疗方法, 可用于 rCDI 的治疗, 治疗有效率为 80%~90%。该疗法将来自健康供体的粪便经适当处理后植入复发 CDI 患者的结肠中, 用于恢复结肠微生物多样性来达到治疗 rCDI 的目的。FMT 方法的适用人群为已使用常规抗生素治疗但仍有 ≥ 3 次 CDI 复发的患者。

CDI 的治愈有两大难点: 第一, 有效治疗的药物有限, 在细菌耐药问题非常严峻的背景下, 一旦发生耐药菌的传播不仅会提高治疗难度, 还会带来用药成本增加、延长住院时间和影响患者愈后等一系列问题; 第二, 约 30% 的复发率给医疗系统造成很大的经济负担。目前有多种新型抗生素正在进行临床评估试验, 包括卡达唑胺、舒罗托霉素、利地尼唑及 LFF571 等。

艰难梭菌感染仍然是医疗卫生系统的严重威胁和负担, MDR 菌株普遍存在, 临床常用治疗药物如甲硝唑和万古霉素对 CDI 的疗效下降, 替代选择如利福霉素类药物更易导致 CD 耐药性的快速产生。除传统机制如药物转化、靶位改变、主动外排、生物膜形成等可共同参与耐药形成外, 耐药质粒亦可介导艰难梭菌的甲硝唑或万古霉素耐药。由于艰难梭菌为产芽孢的厌氧革兰阳性菌, 以往用于需氧菌耐药机制研究的分子生物学技术很多不适用于艰难梭菌耐药研究, 但是近几年随着 CRISPR-Cas 技术的发展应用, 推出了多种基因编辑质粒并可商业获得, 有助于对艰难梭菌耐药机制特别是对甲硝唑和万古霉素等治疗用药物的耐药机制进行深入研究。随着对耐药性变迁和耐药机制的更好了解, 将为抗菌药物合理应用, 遏制耐药菌的产生和播散、新抗菌药以及新耐药菌快速检测试剂盒的研发提供理论基础。

四、患者的管理

我国当前的艰难梭菌感染防控措施均集中在有症状患者的检测和隔离上, 对艰难梭菌无症状定植患者的防

治尚有欠缺, 大大增加了 CDI 的风险。住院患者艰难梭菌定植率较高, 且无论是产毒还是不产毒型艰难梭菌都可以在体内定植而不引发腹泻症状, 而无症状艰难梭菌定植者有可能发展为有症状的艰难梭菌感染患者。因此, 有必要加强对住院患者中无腹泻症状人群的关注。

1. 接触隔离与个人防护

接触隔离是预防 CDI 感染的措施之一, 全球主要的 CDI 预防指南或策略都将其列为一项重要预防措施。

(1) 医护之间及时有效沟通, 开具隔离医嘱。病房条件允许, 将 CDI 患者放入单间病房, 不允许的情况下将患者集中收治, 但不要将 CDI 患者与其他多重耐药菌感染患者 (如 VRE、MRSA) 混合队列管理。进行床旁隔离的患者, 在两个患者之间更换隔离服和手套。在门口、床头、床旁护士工作站等醒目位置设置接触隔离警示牌, 提示医务人员做好个人防护。

(2) 进入患者房间时穿上隔离衣和手套, 有可见污染、接触被粪便污染的表面或物品后、从污染到清洁的操作时应该立即更换手套, 离开病房前, 脱掉隔离衣和手套进行手卫生, 严格进行流动水洗手, 坚持做到流动水冲洗, 快速手消不能去除病菌。

(3) 患者的医护设备 (如听诊器) 应做到专人专用。患者的医用设备、床单元、床旁护士工作台每班至少擦拭一次, 使用专用的含氯消毒湿纸巾。

(4) 限制人员进出, 谢绝访客。也有研究发现, 接触隔离措施一直持续到患者肠道功能正常后 48 小时, 才能终止暴发, 因此建议接触隔离措施至少持续到腹泻症状消失后 48 小时, 在此期间限制家属探视, 谢绝访客以防止传染导致暴发。

2. 手卫生

艰难梭菌与其他革兰阳性耐药菌如 MRSA、VRE 有许多共同的流行病学特征。当患者的皮肤和环境都受到污染时, 医护人员的手也可能因触摸环境或患者而受到污染。这三种病原体之间的主要差异在于艰难梭菌能形成芽孢, 而另外两种不能。酒精不能杀灭芽孢, 因此对含醇的速干手消毒剂用于 CDI 的预防有争议。研究显示, 与洗手相比, 含醇的速干手消毒剂对去除志愿者手上的艰难梭菌芽孢无效, 但也发现含醇的速干手消毒剂能减少手掌表面的芽孢。处理 CDI 患者或在患者房间内戴手套可有效预防艰难梭菌的传播。根据世界卫生组织 (WHO) 手卫生指南中的手卫生指征严格执行手卫生, 并且在进入 CDI 患者房间前、后使用洗手液和水或含醇手消毒剂进行认真的手卫生。在暴发或高度流行区域处理 CDI 患者后, 优先使用洗手液和水做手卫生, 而不是使用含醇手消毒剂。用肥皂和水洗手时确保手卫生步骤

正确、执行到位。

3. 环境清洁与消毒

尽管环境是感染艰难梭菌的重要来源，但是医务人员的间接传播是患者获得艰难梭菌的主要途径。艰难梭菌芽孢能污染患者居住的环境和使用的仪器设备，包括病房内床栏、床头柜、地板、马桶、直接接触患者的医疗设备（如温度计、听诊器和血压袖带）、被医护人员和患者频繁接触的表面（如门把手、静脉注射泵）。艰难梭菌也能污染病房外的表面，但污染频率和芽孢数量比 CDI 患者病房内的表面上要低得多。这些被污染的环境表面和仪器设备都是艰难梭菌的储菌库。常规推荐使用 2000–5000mg/l 含氯消毒剂或批准的杀芽孢产品用于在暴发或高流行区域的环境消毒。医院要制定环境清洁消毒工作方案，并定期评估清洁消毒工作执行的依从性。确保患者病房内的环境表面、医疗设备和电子设备（如电脑）得到充分、有效的清洁与消毒。可以建立环境清洁核查表，经常对环境清洁人员进行技术培训与指导。

抗生素广泛应用于临床后，艰难梭菌感染的发生率和病死率日趋升高，目前缺乏有效的临床检测方法，导致艰难梭菌检出少，治疗后复发率较高。近年来，随着适应性强、毒力强的 BI/NAPI/027 型艰难梭菌菌株的出现，在社区、儿童和无抗生素暴露史的人群中艰难梭菌感染的发病率逐渐升高，耐药艰难梭菌的出现和传播更给临床治疗和预防带来了挑战。临床上需要加强对艰难梭菌耐药性的监测，避免盲目使用广谱抗菌药物对于降低耐药艰难梭菌感染的发生和传播也极为重要。其次做好艰难梭菌患者的管理，从人、物、环境全面做好监测与管理，从而减少艰难梭菌的传播。

参考文献

[1] 吴媛, 李文革, 贾筱溪, 王媛媛, 张文竹. 我国艰难梭菌流行特征和研究进展 [J]. 疾病监测, 2021 年 4 月 30 日第 36 卷第 4 期: 319.

[2] 中国艰难梭菌医院感染预防与控制指南. 中华预防医学会医院感染控制分会·中华医院感染学杂志, 2018 年第 28 卷第 23 期 3674

[3] Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, et al. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare associated infection due to methicillin-resistant staphylococcus aureus in community hospitals [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011, 32(4):387–390.

[4] Nissle K, Kopp D, Roseler A. Asymptomatic and

yet *C. difficile*-toxin positive? Prevalence and risk factors of carriers of toxigenic *Clostridium difficile* among geriatric in-patients [J]. *BMC Geriatr*, 2016, 16(1):185.

[5] Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: beta-analysis [J]. *Am J J Gastroenterol*, 2012, 107(7):1011–1019.

[6] Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measure to limit the spread of *Clostridium difficile* [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 5:2–20.

[7] Guerrero DM, Nerandzic MM, Jury LA, et al. Acquisition of spores on gloved hands after contact with the skin of patients with *Clostridium difficile* infection and with environmental surfaces in their rooms [J]. *Am J Infect Control*, 2012, 40(6):556–558.

[8] 高琼, 黄海辉. 艰难梭菌耐药性及耐药机制研究进展 [J]. 遗传 *Hereditas* (Beijing), 2015 年 5 月, 37 (5): 458–464.

[9] 孔懿, 叶家欣. 艰难梭菌流行病学国内外研究进展 [J]. 中国感染控制杂志, 2017 年 3 月第 16 卷第 3 期: 280.

[10] 吴媛, 李文革, 贾筱溪, 王媛媛, 张文竹. 我国艰难梭菌流行特征和研究进展 [J]. 疾病监测, 2021 年 4 月 30 日第 36 卷第 4 期 319.

[11] 肖艳艳, 张智洁, 秦晓松. 艰难梭菌研究现状 [J]. 艰难梭菌研究现状微生物学杂志, 2018 年 4 月第 38 卷第 2 期: 105.

[12] 肖园园, 李春辉. 艰难梭菌医院感染管理 [J]. 监测与防控疾病监测, 2021 年 9 月 30 日第 36 卷第 9 期: 969.

[13] 陈伟, 刘文恩, 简子娟等. 艰难梭菌临床分离菌株病原学和分子流行病学及临床特征分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37 (11): 855–860.

[14] 郭银莉, 洪守强等. 艰难梭菌感染的临床治疗策略及新药物研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2023 年 10 月第 48 卷第 10 期: 1106–1117

[15] 夏加英, 金旭华. ICU 艰难梭菌定植与感染的危险因素研究, 中国卫生检验杂志 [J]. 2020 年 4 月第 30 卷第 8 期: 997–1004.

[16] 马开慧, 吕治. 住院患者艰难梭菌定植和感染特征分析 [J]. 检验医学, 2023 年 2 月第 38 卷第 2 期: 153–156.

[17] 胥腾, 黄海辉. 艰难梭菌抗菌药物耐药机制研究进展 [J]. 遗传 *Hereditas* (Beijing), 2023 年 11 月, 45 (11): 1028–1038.

[18] 杨处. 艰难梭菌感染的预防及治疗研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2022 年 4 月第 50 卷第 2 期: 83–89.