

抗生素相关性腹泻

Antibiotic-Associated

Diarrhea:ADD

翁心华

复旦大学附属华山医院



定 义

抗生素相关性腹泻被定义为：

**在抗生素治疗过程中发生的不能解释的
泻。其发生概率取决于所用抗生素的种类。**

流行病学



- 在接受氨苄西林治疗的病人中，发生率大约有5% ~10%。
- 使用阿莫西林-克拉维酸的病人中，大约有10% ~25%
- 使用头孢克肟治疗的病人中，发生率有15% ~20%。
- 接受其他药物治疗，例如头孢菌素类、氟喹诺酮、阿奇霉素、克拉霉素、红霉素、四环素，发生率仅2% ~5%。
- 非口服抗生素，特别是那些参与肠肝循环的抗生素，发生率与口服药相近。

病因

病因:

- 几乎所有口服抗菌药物均可引起腹泻，常见的抗生素有青霉素类、氨基苄西林类、氯霉素、头孢菌素类、林可霉素、克林霉素、利福平等。

- 病原体：**艰难梭菌 (Clostridium difficile)**，沙门氏菌，产气荚膜杆菌A型，金黄色葡萄球菌和白色念珠菌。

Clostridium difficile on cycloserine-cefoxitin-fructose agar (CCFA); yellow ground-glass colonies



艰难梭菌相关性肠炎 (Clostridium difficile associated diarrhea, CDAD)

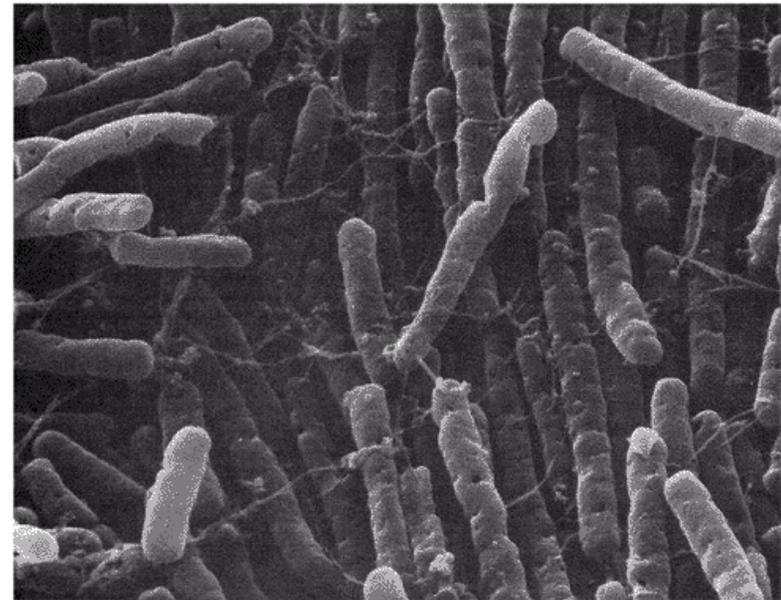
- 由艰难梭菌感染引起。占抗生素相关性腹泻的10%~20%。
- 是严重结肠炎的主要原因，也是医院感染性腹泻的主要病因。
- 可表现：

伪膜性肠炎

(pseudomembranous colitis)

中毒性巨结肠

(toxic megacolon)



引起CDAD的常见抗生素

较常见的

不常见的

很少发生的

Ampicillin

/amoxicillin

Cephalosporins

Clindamycin

Quinolones

Chloramphenicol

Macrolide

Sulfonamide

Tetracycline

Trimethoprim

Metronidazole

Parenteral

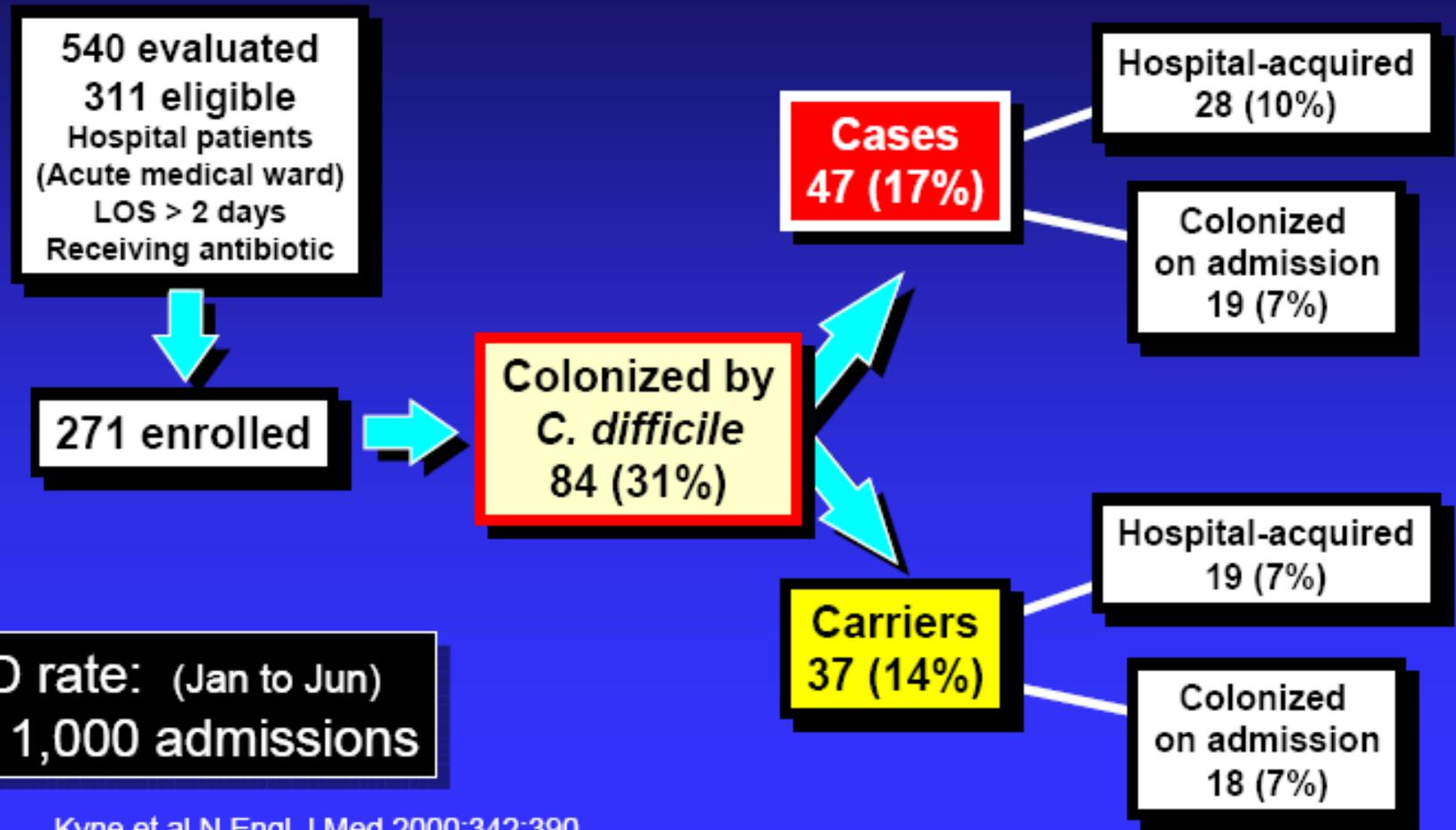
aminoglycoside

Vancomycin

CDAD流行病学

- 美国国家医院感染监测系统的资料显示，1980-2001年CDAD的发病率呈现上升趋势。2001年与2000年相比，美国出院诊断为CDAD的患者比例上升了26%，是1990-1999年的2倍。
- 多数表现为轻至中度腹泻，重症者出现暴发性结肠炎，约1%-5%需结肠切除、重症监护甚至导致死亡。
- 近年来可出现爆发和流行。

院内获得性艰难梭菌感染引起的腹泻 和无症状携带者是很常见的

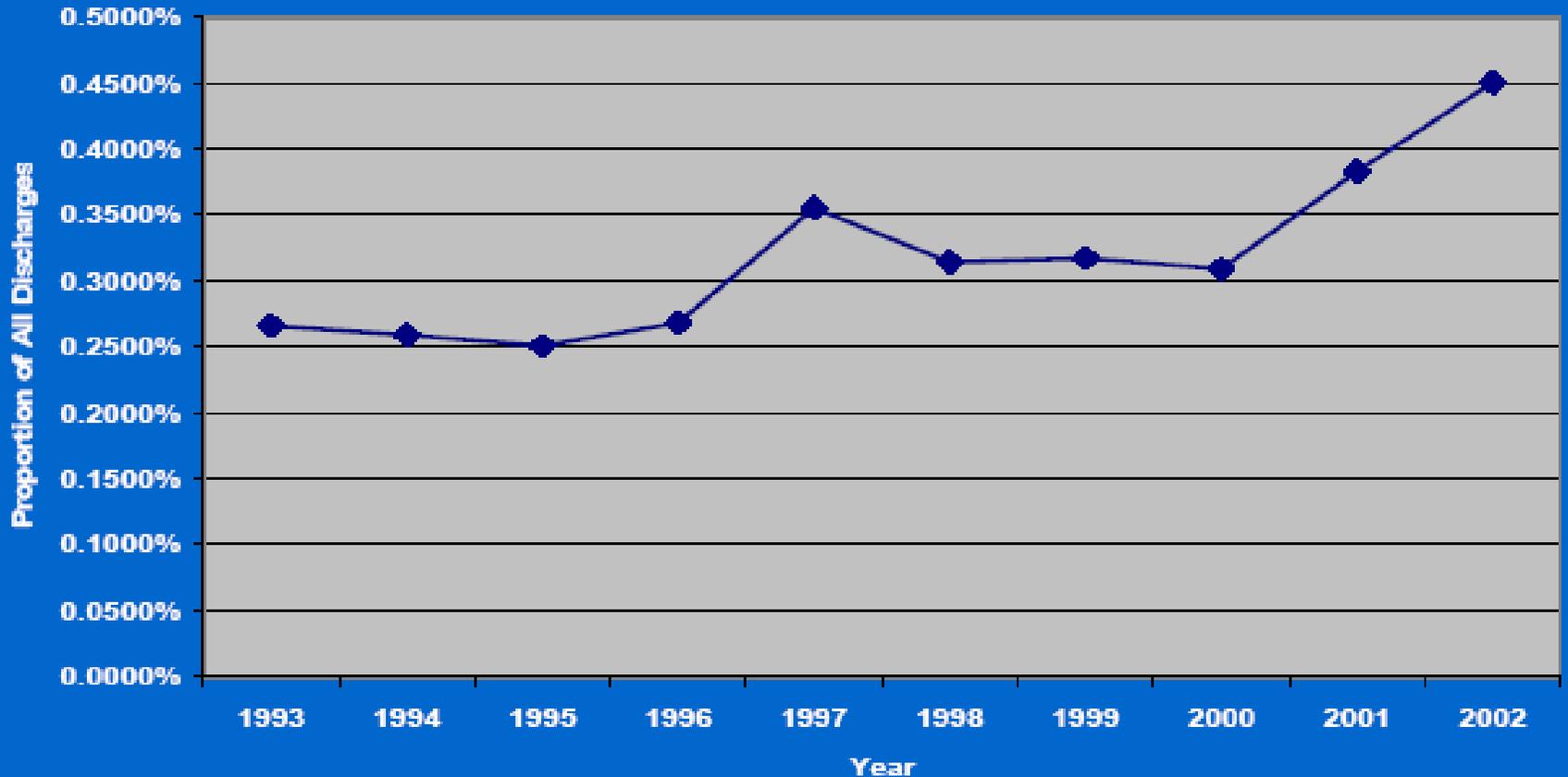


Nosocomial diarrhea

Antibiotic-associated diarrhea (3% to 30% of pts on antibiotics)

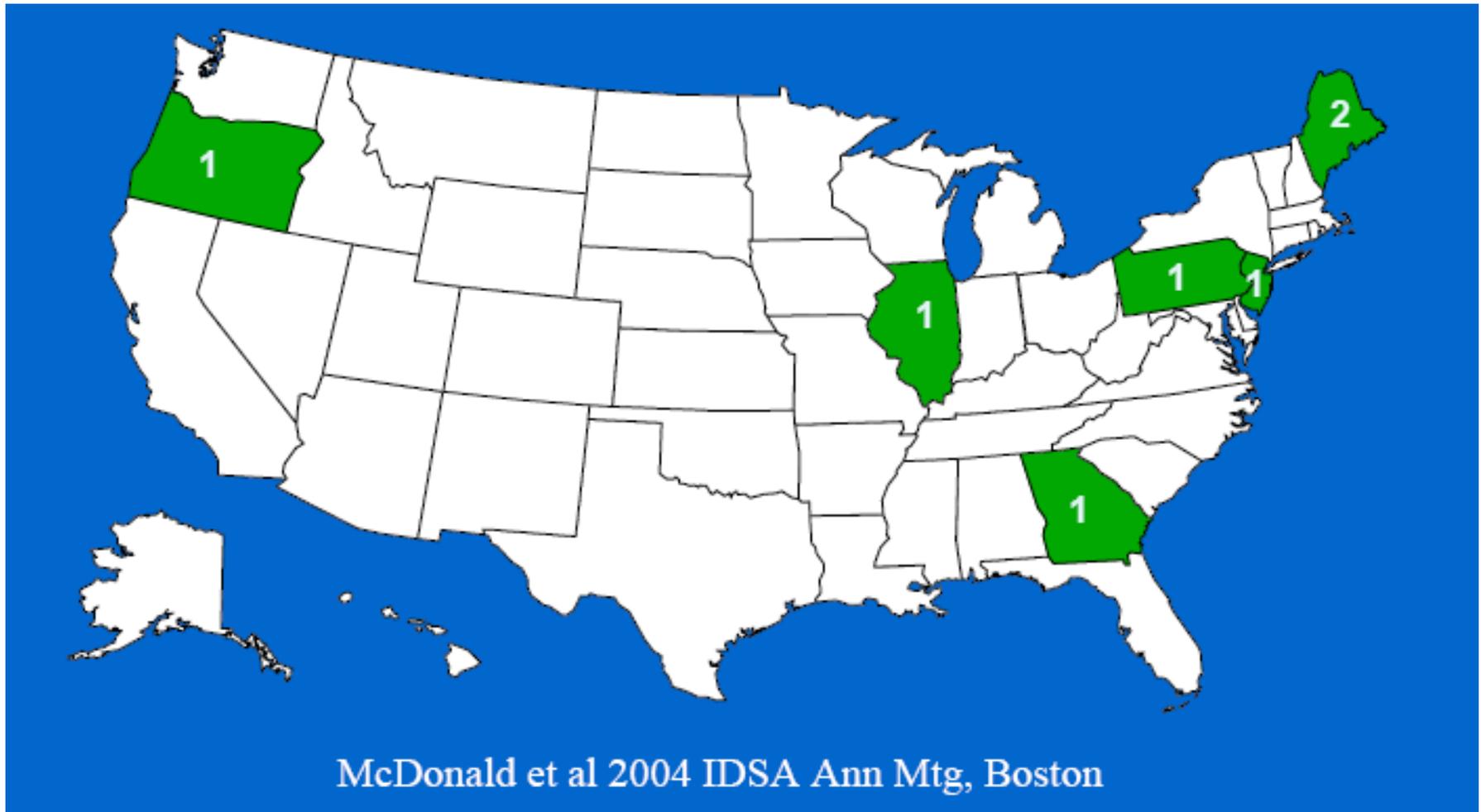
C DAD (20% to 30% of A-AD)

美国急诊护理机构出院 诊断为CDAD的比例



McDonald et al. 14th Annual Scientific Meeting of the
Society for Healthcare Epidemiology of America, Philadelphia, PA. 2004

2001-2004年间美国出现急诊医院内 由耐药菌株导致的CDAD的爆发



CDAD发病机制

- 由艰难梭菌过量繁殖后产生致病的肠毒素(外毒素)所致。使用抗菌药物后可导致该菌过度生长。
- 20世纪70年代研究发现，艰难梭菌分泌的毒素A和B与CDAD发病有关。2个毒素分别由tcd A和tcd B基因编码。

抗生素使用



肠道正常保护性菌群受到破坏



艰难梭菌通过粪-口传播途径在肠道繁殖



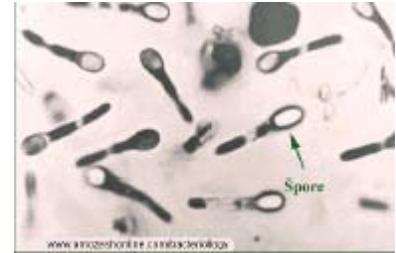
产生毒素A和毒素B



A/B: 细胞支架被破坏，失去细胞间紧密连接。
A: 粘膜损伤，炎症，体液流失。



结肠炎和腹泻



抗生素相关性腹泻危险因素

- 高龄，住院，使用抗生素的类型
- 住院成人的发生率高达20%~30%，远远高于非住院病人的3%。
- 在挪威的一项调查表明，大于60岁的人群中，艰难梭菌毒素阳性的发生率是10~20岁的人群20~100倍。
- 近期研究发现氟喹诺酮类应用亦是CDAD的危险因素之一。

不同年龄人群CDAD的发病率

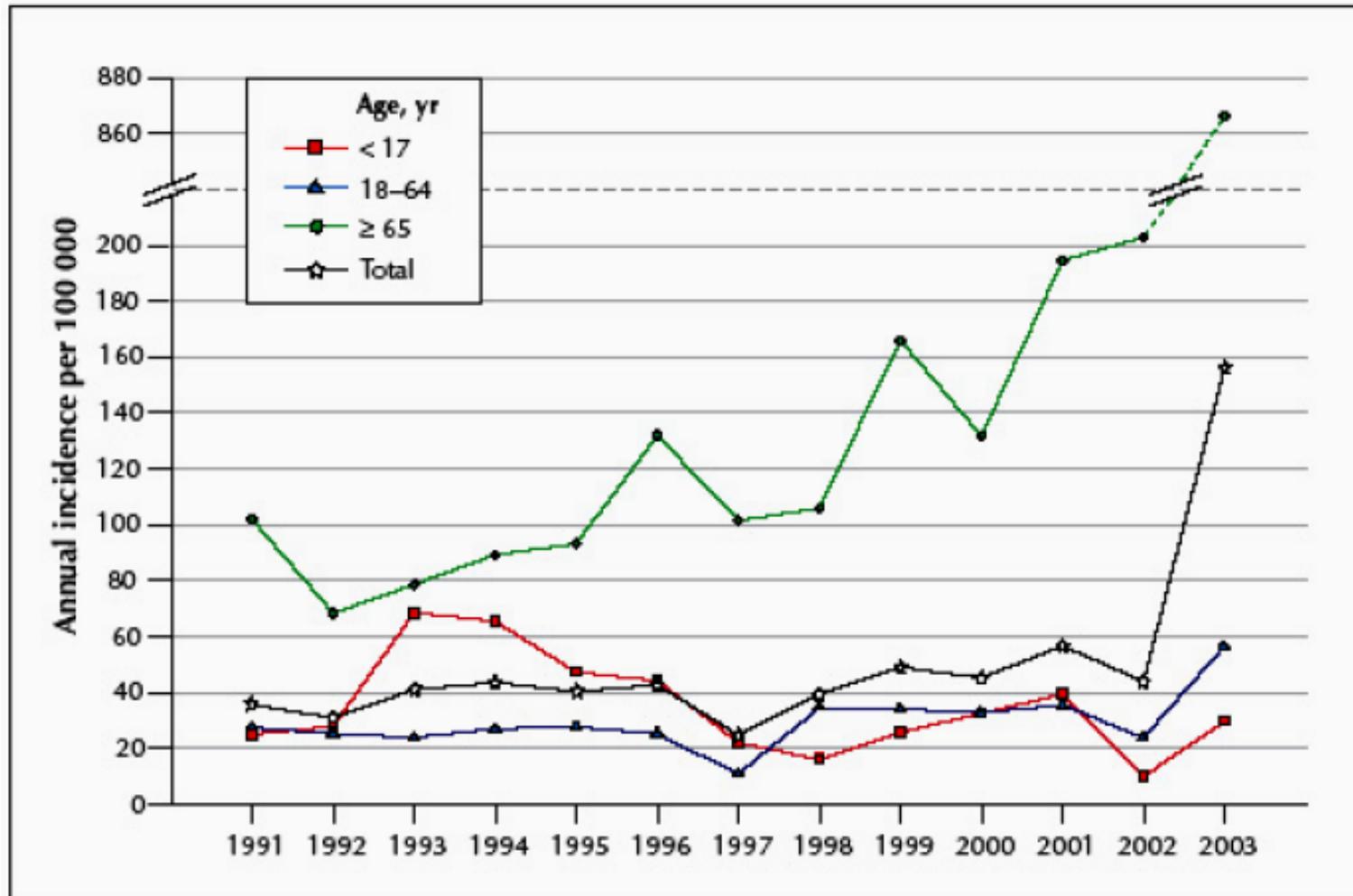
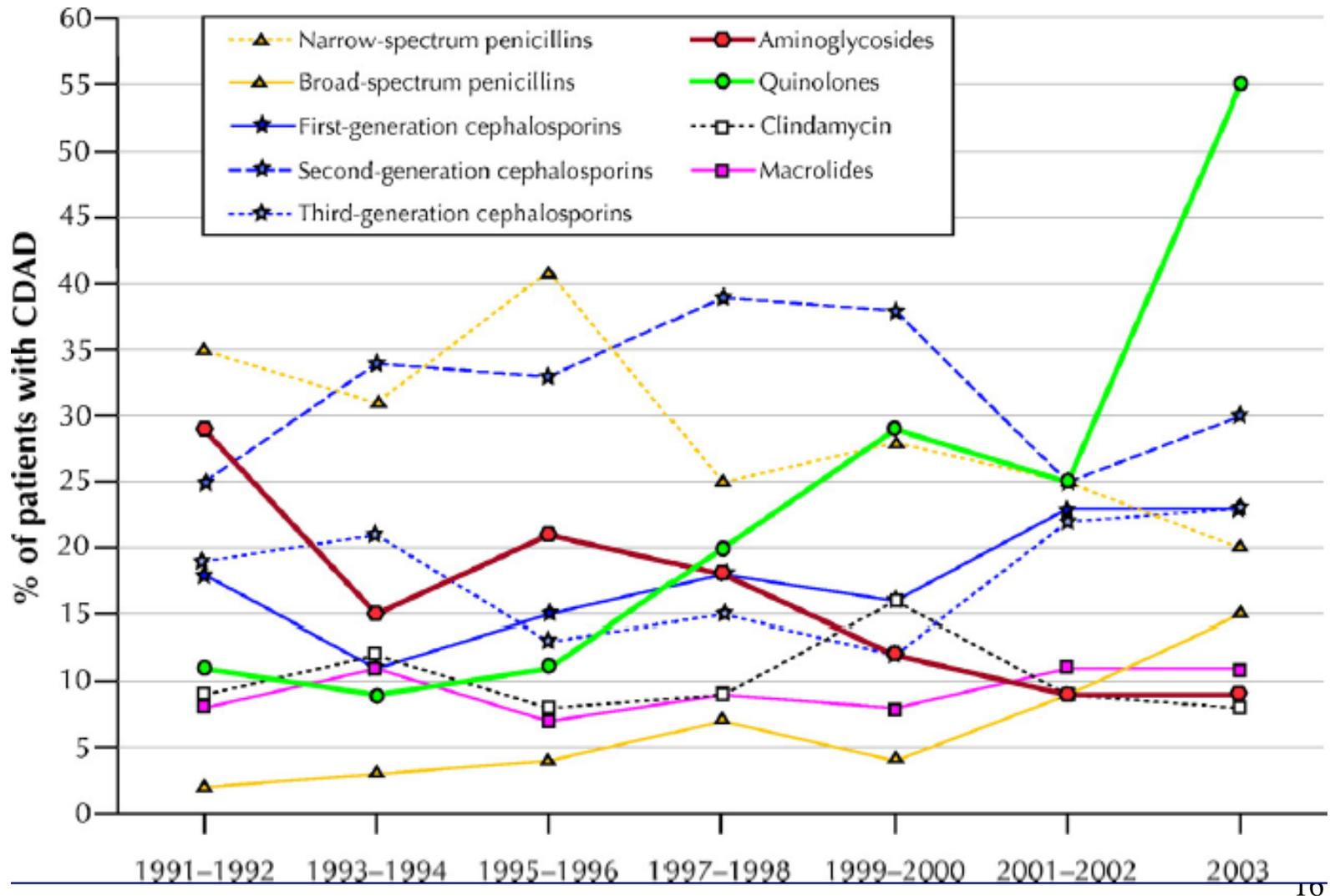


Fig. 1: Annual incidence (per 100 000 population) of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in Sherbrooke, Que., 1991–2003.

使用不同抗生素导致的CDAD 的发病率是不同的



临床表现

- 腹泻常发生于抗菌治疗的过程中(>80%,一般在治疗4-5天后)或停药后1~2周内,最迟可发生在治疗疗程的第10周。
- 发病与药物剂量或给药途径关系不大。
- 临床上可分为艰难梭菌导致的CDAD和其他原因所致腹泻两种类型。

CDAD的主要症状和并发症

- 无症状携带者
- 腹泻（中到重度）
- 结肠炎伴或不伴伪膜性肠炎（内镜表现）
- 中毒型巨结肠（影像学表现）
- 结肠穿孔/腹膜炎
- 毒血症和急腹症而没有腹泻（如肠梗阻）

伪膜性肠炎与其他病因所致腹泻 临床症状比较

	其他所致腹泻	伪膜性肠炎
相关抗生素	克林霉素，头孢菌素 阿莫西林-克拉维酸	克林霉素，头孢菌素，青霉素
腹泻	水泻，轻-中度	腹痛，发热，血便，粘血便，块状或条状假膜 失水常伴显著电解质紊乱
毒血症	轻	重，高热，以至中毒性休克
结肠镜	粘膜正常或轻度充血	有灰黄或灰白斑块假膜
并发症	通常无，个别有脱水	低蛋白血症，水肿，中毒性巨结肠，甲硝唑或 万古霉素治疗后复发
粪便艰难梭菌芽孢	低	高（90%）
流行模式	散发	可在医院或日托机构流行
停抗生素	多数有效	可能有效，但多数持续或进展
治疗	对症治疗，停抗生素	万古霉素或甲硝唑口服
预后	较好	差，病死率高达20%~30%

伪膜性肠炎典型的内镜下表现

广泛弥散的灰白斑片

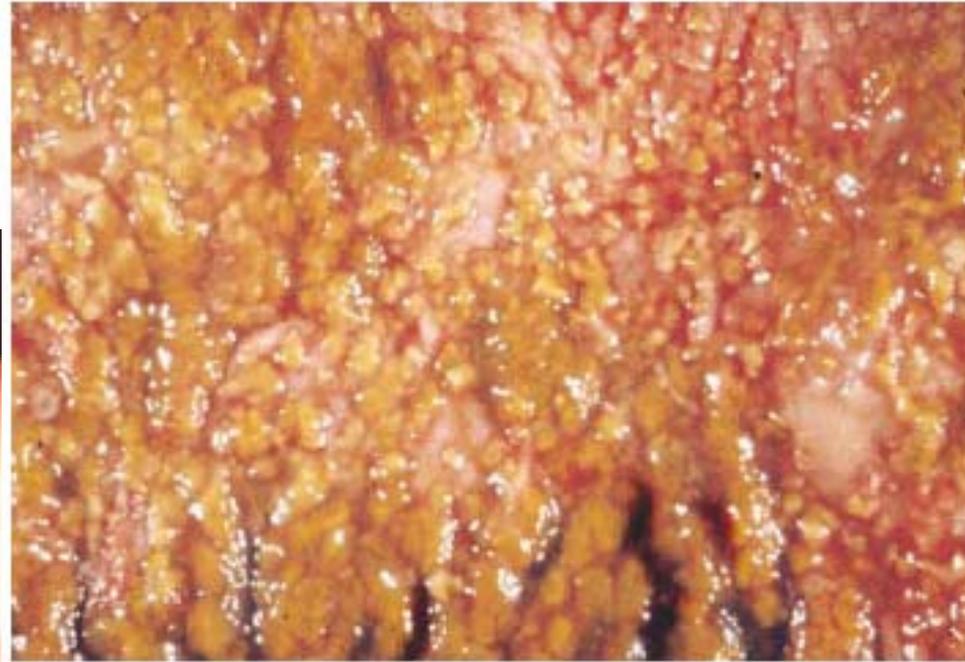
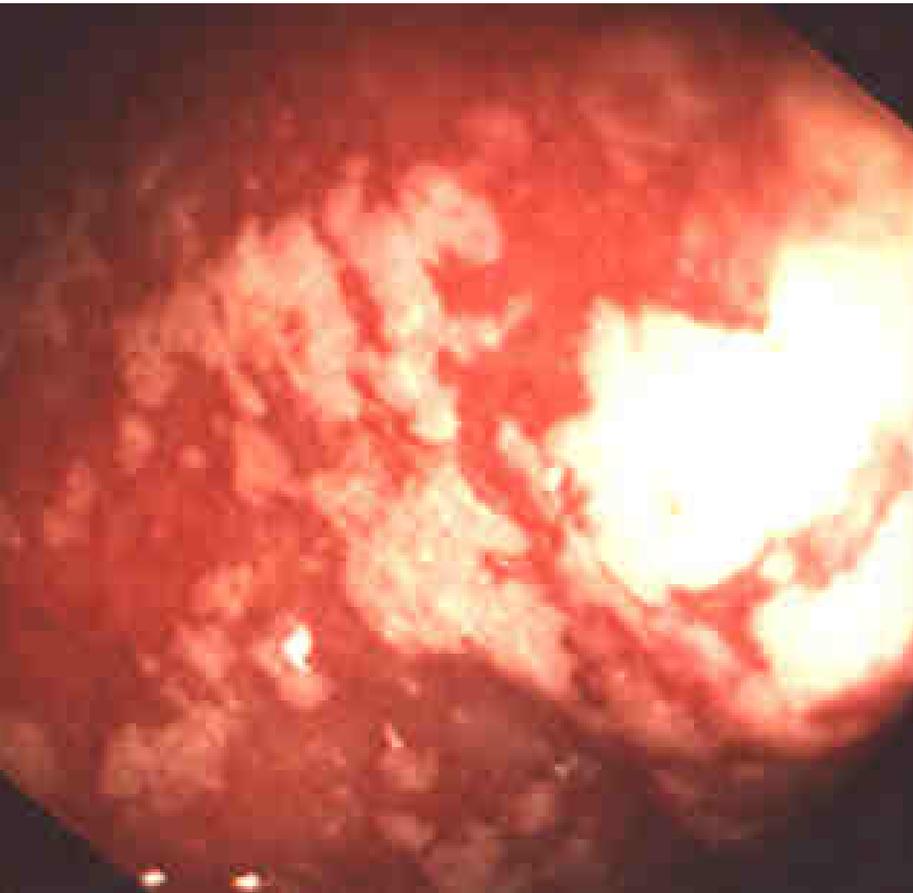
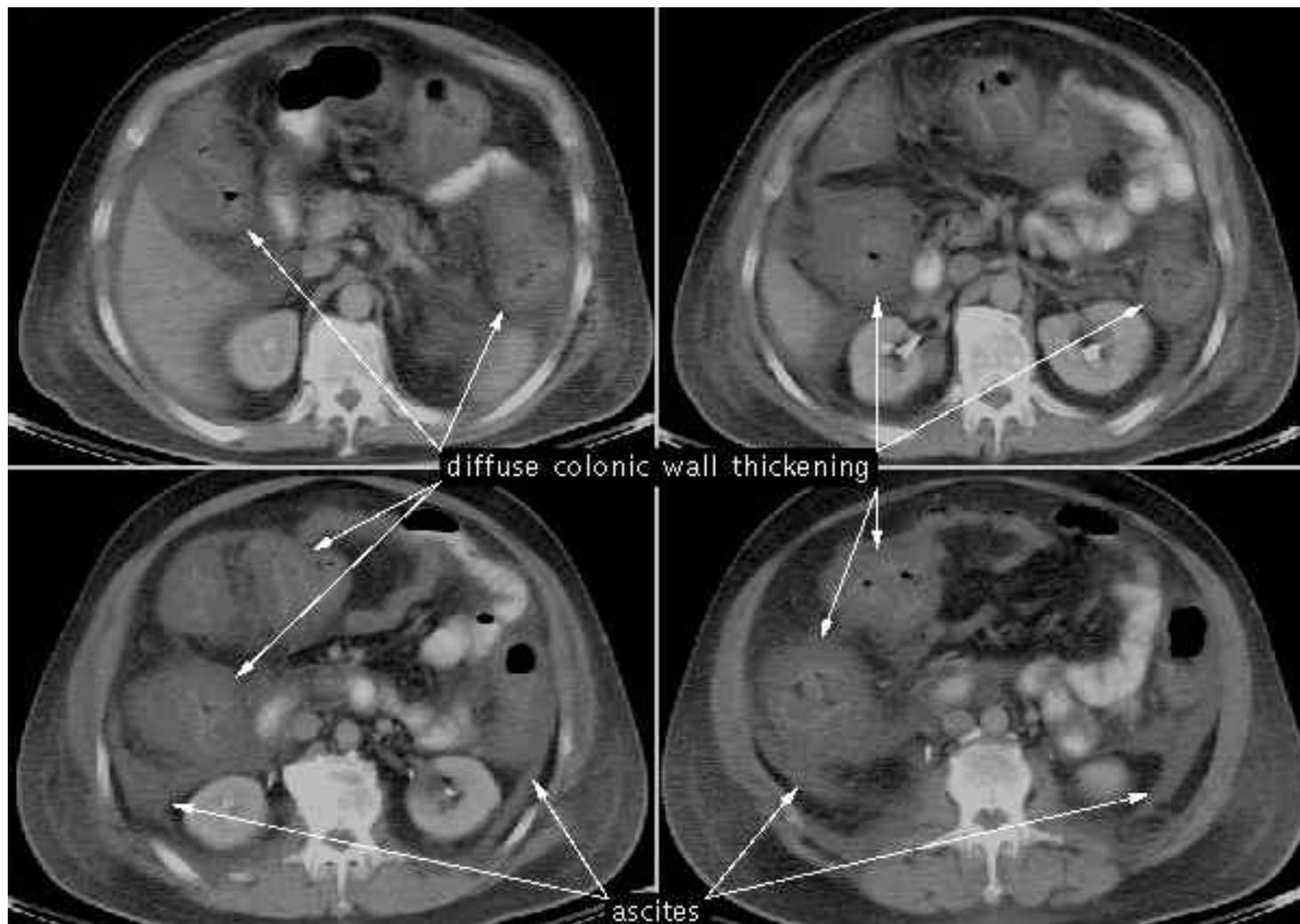


Figure 1. Typical Endoscopic Findings in a Patient with Diarrhea Associated with *Clostridium difficile* Infection.

Widely disseminated, punctate yellow plaques are present, which are characteristic of pseudomembranes.

中毒型巨结肠的影像学表现





肠梗阻的X线表现

伪膜性肠炎组织学形态



CDAD诊断标准

- 腹泻
 - 持续水样便超过36小时
 - 每天有3次不成形便，已持续2天
 - 8次不成形便超过了48小时
- 在内镜下看到伪膜性肠炎表现或者粪便检查艰难梭菌阳性
- 没有其他腹泻的病因
- 在过去的6-8周内使用过抗生素
- 非特异性的：白细胞增多，低蛋白血症，粪便见白细胞。

艰难梭菌毒素检测指南2002年

美国感染性疾病协会和美国医院流行病学协会 (SHEA) 公布

- 除非有肠梗阻，否则只检测腹泻患者的粪便
- 可用于流行病学调查，但不应该作为判断治愈的检测手段
- 只对一岁以上的患者进行标本的检测。
- 酶联免疫法可以作为细胞毒素检测方法的候选方法，但是敏感性略低
- 住院3天后出现的腹泻，应只检测艰难梭菌毒素。

CDAD的一般治疗

1. 停用与腹泻相关的抗生素制剂或者改用其他发生ADD
概率较小的抗生素 (20% to 25%的病例可以成功)
2. 维持体液和电解质平衡
3. 避免使用抗蠕虫制剂：会加重腹泻，促成中毒型巨结肠
的形成
4. 如果保守治疗无效：需要采用药物治疗
5. 无症状携带者不需要治疗
6. 治疗后不需要进行毒素检测

CDAD的药物治疗

- 首选甲硝唑：口服剂量为500mg每天三次或者250mg每天四次，治疗10天，90%-97%有效。
- 万古霉素的适应症：甲硝唑禁忌或者治疗3-5天后仍然无效。口服万古霉素的剂量为125mg每天四次。
- 服用调整肠道菌群的药物：培菲康、乳酸菌素、乐托尔等。
- 治疗目标：能够在1天内控制发热，在4到5天内控制腹泻。

治疗艰难梭菌感染相关腹泻 和结肠炎指南（SHEA）

- 停止使用致腹泻的抗生素。
- 如果仍然需要治疗原发感染，应该使用很少会引起抗生素相关腹泻的抗生素治疗，如氨基糖苷类，大环内酯类，磺胺类，万古霉素，四环素，还有氟喹诺酮类，避免使用克林霉素，头孢菌素类，广谱青霉素类抗生素。
- 使用支持疗法，纠正液体丢失和电解质平衡，对中度以上的严重腹泻，应该给予额外口服补液或静脉补液。
- 避免使用抗肠蠕动制剂。

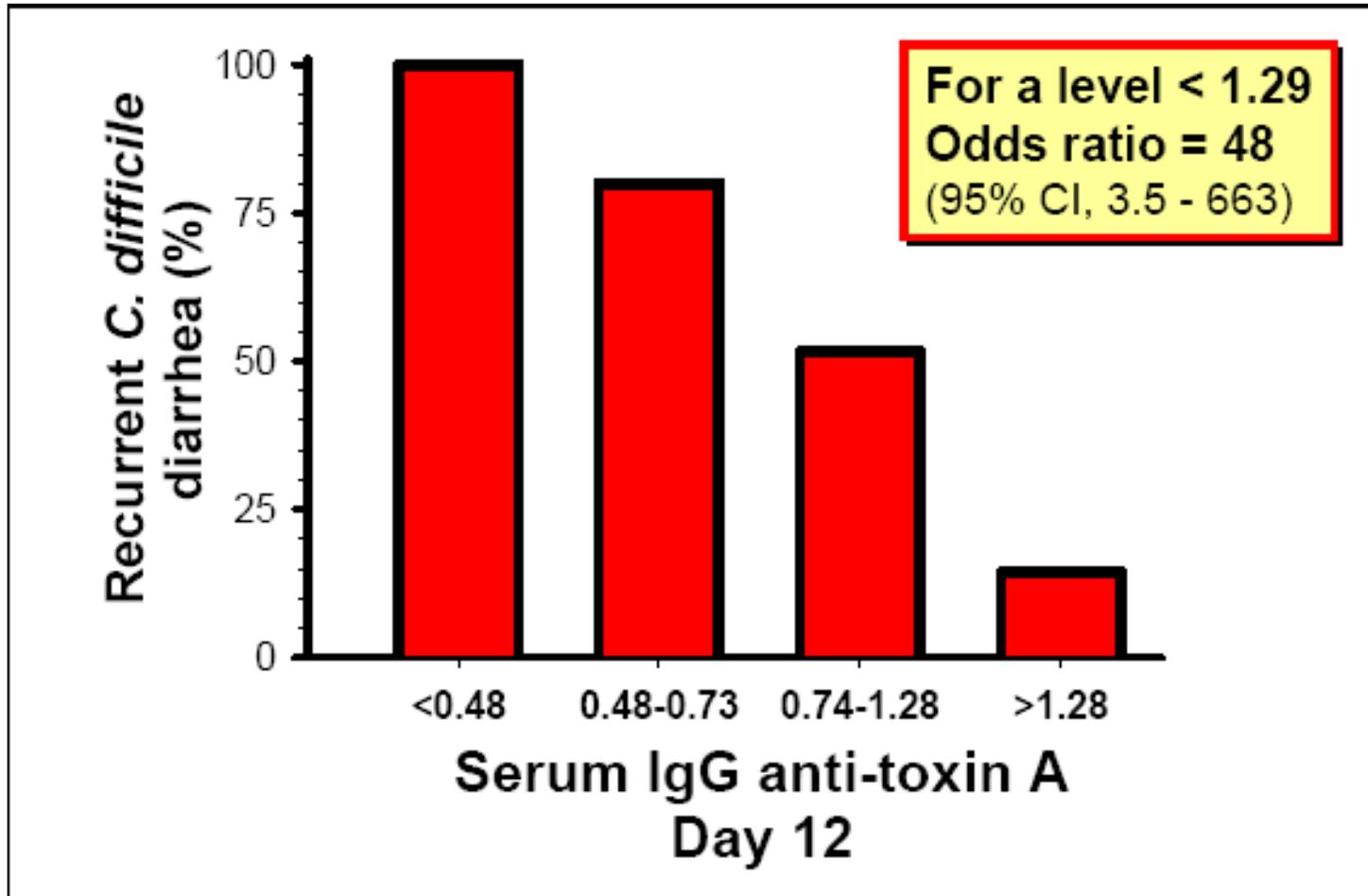
治疗艰难梭菌感染相关腹泻 和结肠炎指南（SHEA）

- 避免使用抗肠蠕动制剂。
- 遵守住院病人感染控制策略。
- 对于严重的腹泻，有结肠炎依据的，停用致腹泻制剂腹泻症状仍然持续的，或者需要继续治疗原发感染的，都要使用抗生素治疗。
- 通常的治疗包括每天三次口服甲硝唑500mg，或者每天四次口服250mg，维持10天。对于孕妇，不能耐受甲硝唑，或者对甲硝唑治疗没有应答的患者，可以使用万古霉素125mg，每天四次口服，维持10天。

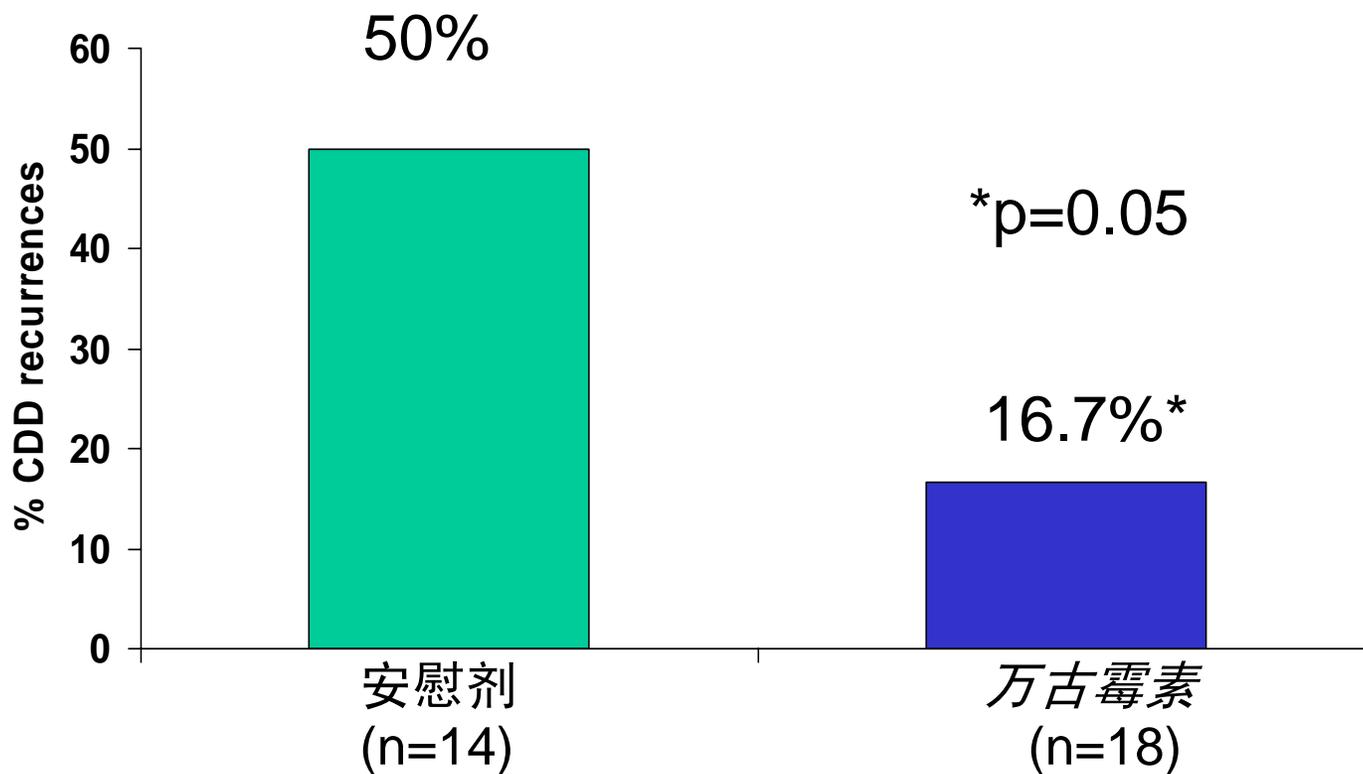
复发

- 20%-30%的CDAD患者可以发生，3%-5%的患者可出现6次以上的复发。
- 通常在停止治疗后1-3周。
- 一般是同一菌株的再感染。（艰难梭菌芽孢的持续存在）
- 有些复发是由于从环境中再获得相同的菌株。
- 还有一部份是感染了新的菌株。

血清中高水平的抗毒素A-IgG 与较低的复发率相关



万古霉素联合治疗艰难梭菌感染 对复发的影响



复发的治疗

- 对初始的治疗方案仍然是有效的：标准剂量甲硝唑，治疗10天。
- 反复复发：可采用大剂量万古霉素（每隔一天125mg，使艰难梭菌维持在芽胞状态），阴离子交换树脂来吸收艰难梭菌毒素（例如每天三次4g消胆胺，蒙脱石制剂等）。
- 采用人类粪便或者用肉汤培养剂培养的粪便菌群进行灌肠。

控制医院内和长期护理机构艰难梭菌感染的指南（美国疾控中心）

- 医务人员应该经常用肥皂洗手。
- 医生在检查患者时应该带乙烯基手套。
- 医院的环境表面要用杀孢子制剂清洗。
- 出现症状的患者应该隔离，尤其当他们出现大便失禁。
- 应该避免使用直肠温度计。
- 出现感染爆发时应该限制抗生素的使用。



谢谢!

