

抗生素相关性肠炎治疗方案的临床研究

任权 张红 冯志松 王显飞 贺莉

【摘要】 目的 探讨抗生素相关性肠炎(AAC)的有效治疗方案。**方法** 将148例AAC患者随机分为A、B、C三组。三组患者均在采取综合措施基础上分别加用以下药物。A组(50例):口服枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊、复方谷氨酰胺胶囊;B组(45例):口服甲硝唑片;C组(53例):口服枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊、复方谷氨酰胺胶囊和甲硝唑片。分别观察腹泻的疗效与腹痛、腹胀和纳差等伴随症状缓解情况。**结果** 治疗后腹泻缓解的总有效率分别为:A组76.0%,B组71.1%,两组差异无统计学意义($P > 0.05$);C组94.3%,与B组和A组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),且复发率低,差异有统计学意义($P < 0.01$);同时在缓解AAC伴随症状方面亦较单服甲硝唑片的疗效好,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 口服枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊、复方谷氨酰胺胶囊和甲硝唑片是治疗AAC的有效方法,较单一类药物应用疗效佳。

【关键词】 小肠结肠炎,伪膜性; 枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊; 谷氨酰胺; 甲硝唑

Clinical study of antibiotic-associated colitis REN Quan, ZHANG Hong, FENG Zhi-song, WANG Xian-fei, HE Li. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: REN Quan, Email: renquan00520@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effective treatment schemes of antibiotic-associated colitis (AAC). **Methods** 148 cases of AAC were randomly divided into A, B, C three groups. All three groups were respectively based on the comprehensive measures taken to increase these drugs, Group A (50 cases): oral lived combined bacillus subtilis and enterococcus faecium capsules, compound glutamide capsules; Group B (45 cases): oral metronidazole tablets; Group C (53 cases): oral lived combined bacillus subtilis and enterococcus faecium capsules, compound glutamide capsules, and metronidazole tablets. Effects and abdominal pain, bloating, and anorexia and other symptoms were observed. **Results** The diarrhea relief total effective rate was: Group A 76.0%, Group B 60.0%, the two groups showed no significant ($P > 0.05$); Group C 94.3%, compared with Group B and Group A, the difference was significant ($P < 0.01$), and the difference of recurrence rate was significant ($P < 0.01$); the same time alleviate the symptoms associated with AAC services than single-good effect of Metronidazole Tablets, the difference was significant ($P < 0.01$). **Conclusions** Lived Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Capsules, Compound Glutamide Capsules and Metronidazole Tablets is an effective treatment of AAC, better than the single application of drugs.

【Key words】 Enterocolitis, pseudomembranous; Lived combined bacillus subtilis and enterococcus faecium capsules; Glutamine; Metronidazole

近年来由于人口的老齡化,老年性疾病的发生率不断上升,患者住院时间和次数增加,机体抵抗力下降,加之抗生素的联合、长时间、大量的不合理应用,临床上抗生素相关性肠炎(antibiotic-associated colitis, AAC)的发病率也不断攀高,增加了患者的痛苦、住院时间和医疗费用,应引起广大临床医师的重视。本文总结了2007年2月至2010年5月川北医学院附属医院收治的148例AAC患者的临床资料,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:148例住院患者均符合AAC诊断标准^[1],即有广谱抗生素应用史;严重的腹泻或便血;有腹痛、腹胀、恶心、呕吐、纳差及发热等伴随症状;103例患者结肠镜检查可见肠黏膜充血、水肿、糜烂、黏膜白斑、伪膜或非特异性的小溃疡;以及除外导致腹泻的其他病因。其中男86例,女62例,年龄23~86岁,平均61.5岁,基础疾病有脑血管意外30例、手术后20例、肿瘤13例、血液疾病15例、高血压8例、慢性心功能不全6例、糖尿病7例、慢性肾功能不全6例、重症急性胰腺炎8例、肺部感染17例、盆腔炎8例及慢性肝病10例。按入院时间先后随机分为三组:A组50例,其中男29例,女21例,年龄23~82岁,平均62.1岁,病程5~16d,平均9.2d;B组45例,其中男26例,女19例,年龄25~81岁,平均62.4岁,病程4~15d,平均8.9d;C组53例,其中男31例,女22例,年龄23~86岁,平均63.2岁,病程3~17d,平均9.5d。三组在性别、年龄、基础疾病、病程及病情严重程度等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。三组用药前腹痛、腹胀、纳差等伴随症状分别为38例(76.0%)、45例(90.0%)、44例(88.0%);32例(71.1%)、40例(88.9%)、41例(91.1%);40例(75.5%)、48例(90.6%)、47例(88.7%)。组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 临床表现:125例患者在用抗生素后5~28d,平均9.8d,23例患者在停用抗生素后1~2周内均发生严重腹泻,每日7次至20多次不等,为蛋花样黄色便或海水样淡绿色水样便或少量黏液血便,可见酷似肠黏膜的成片伪膜,伴有腹痛、腹胀、肠鸣、纳差,25例患者伴有发热、恶心、呕吐、全身中毒症状、水电解质酸碱平衡紊乱等。

3. 结肠镜下表现:45例患者镜下无特殊改变;85例患者镜下有结肠黏膜散在充血、水肿、糜烂和非特异性的小溃疡,见图1;18例患者镜下有浅表性、局限性、黄色、椭圆形隆起的伪膜,直径约2~30mm,边界清,黏连牢固,不易脱落,周围可有红晕,伪膜邻近黏膜正常,见图2。同时需结合病史和大便实验室检查与感染性肠炎和真菌性肠炎相鉴别,见图3,4。

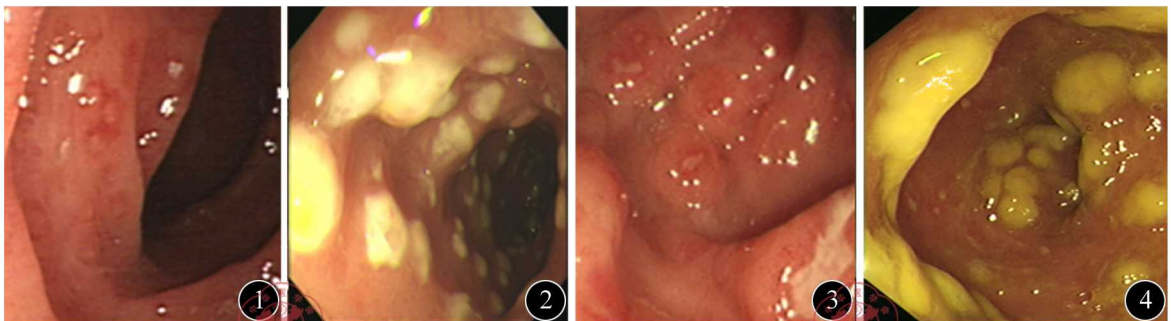


图1 抗生素相关性肠炎 图2 伪膜性肠炎 图3 感染性肠炎 图4 真菌性肠炎

4. 抗生素应用情况:单用抗生素23例,二联抗生素79例,三联抗生素46例,其中三代头孢菌素类112例、青霉素类67例、克林霉素14例、大环内酯类26例、氟喹酮类49例、亚胺培南12例、氨基糖甙类24例,第三代头孢菌素类抗生素约占76%。

5. 治疗方法:三组患者全部均采取综合措施治疗,即在停用抗生素,对症补液,纠正水电解质酸碱平衡和支持治疗的基础上,三组患者分别加用以下药物:A组(50例):口服枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊(北京韩美药品有限公司)500mg,tid;复方谷氨酰胺胶囊(地奥集团成都药业股份有限公司)3粒,tid。B组(45例):口服甲硝唑片400mg,tid。C组(53例):口服枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊500mg,tid;复方谷氨酰胺胶囊3粒,tid;甲硝唑片400mg,tid。7d为一疗程,共2个疗程。

6. 腹泻临床疗效判断标准:(1)显效:用药7d内大便次数、性状及化验结果均恢复正常。(2)有效:用药7d内大便次数、性状及化验结果均有所改善。(3)无效:用药7d内大便次数、性状及化验结果均无明显改善或改用其他方法。总有效率(%)=显效(%) + 有效(%)。

7. 伴随症状临床疗效判断标准:(1)有效:用药7 d内伴随症状明显改善。(2)无效:用药7 d内伴随症状无明显改善。

8. 统计学方法:采用SPSS 11.0进行统计分析,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 三组患者治疗后腹泻的疗效比较:C组患者治疗后腹泻缓解有效率与A组、B组相比有统计学差异($P < 0.01$),见表1。

2. 三组患者停药后复发情况:停药1周后住院观察或出院后跟踪随访其复发情况:A组9例复发,发生率为18.0%;B组11例复发,发生率为24.4%;C组4例复发,发生率为7.5%。C组与A组、B组停药后复发的发生率相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3. 三组患者伴随症状缓解情况比较:C组在缓解AAC患者伴随症状方面与B组相比有统计学差异($P < 0.01$),见表2。

4. 不良反应:三组患者在治疗期间未发生明显的不良反应,均完成治疗。

表1 三组患者治疗后AAC腹泻疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效(%)
A组	50	16	22	12	76.0
B组	45	12	20	13	71.1
C组	53	31	19	3	94.3 ^{ab}

注:^a:与A组比较, $\chi^2 = 6.955, P < 0.01$; ^b:与B组比较, $\chi^2 = 9.612, P < 0.01$

表2 三组患者治疗后伴随症状缓解情况比较

组别	腹痛		腹胀		纳差	
	例数	有效[例,(%)]	例数	有效[例,(%)]	例数	有效[例,(%)]
A组	38	25(65.8)	45	41(91.1)	44	37(84.1)
B组	32	20(62.5)	40	26(65.0) ^c	41	24(58.5) ^c
C组	40	36(90.0) ^{ab}	48	43(89.6) ^d	47	38(80.9)

注:与A组比较,^a $\chi^2 = 6.701, \chi^2 = 8.650, \chi^2 = 6.840, P < 0.01$;与B组比较,^b $\chi^2 = 7.779, \chi^2 = 7.789, P < 0.01$

讨 论

AAC多发生在脑血管意外、感染、手术后、慢性肝肾疾病等机体营养状况及免疫力差的患者,尤其更容易发生在长期大剂量联合应用或频繁更换、滥用广谱抗生素的情况下。长期滥用广谱抗生素可扰乱肠道正常菌群,抑制益生菌的生长,破坏生物屏障,使致病菌和条件致病菌入侵,导致肠道菌群失调而引起。按疾病轻重程度分为抗生素相关性腹泻、抗生素相关性肠炎和伪膜性肠炎,临床上常将三者混用或特指抗生素相关性腹泻伴有结肠黏膜炎症者^[2]。容易引起抗生素相关性肠炎的抗生素是头孢菌素类、林可霉素、广谱青霉素,三者共占了相关病例的85%~90%,其中以头孢菌素类为最多,约占70%,而氨基糖苷类抗生素、利福霉素、喹诺酮类和甲硝唑很少引起^[3-4]。现临床上普遍存在滥用第三代头孢菌素类抗生素,应引起高度重视。引起AAC的主要致病菌是难辨梭状芽孢杆菌^[5],为一种条件致病菌,约占正常人肠道的3%,属革兰阳性厌氧杆菌,易产生耐药性,在肠道内生长繁殖,释放毒素A和B而致病^[6]。检查细胞毒素A和B是诊断该病的金标准^[7],但费时,操作繁杂,费用高,临床上不易推广;而连续直接涂片查大便杆菌比例是临床上一种最简单方便的诊断方法^[8-9];同时因此病主要累及远端结肠,结肠镜检查也快捷方便可靠并可为鉴别其他类型肠炎提供依据,经简单灌肠后即可检查,镜下主要表现为局限性黏膜充血,伪膜形成,严重者伪膜可连成片,不易脱落。因此,临床上通常根据患者应用抗生素后发生腹泻,结合大便实验室检查和结肠镜检查即可快速作出临床诊断。

临床上采取综合措施治疗 AAC, 即停用抗生素, 补液, 纠正水电解质酸碱平衡紊乱, 加强支持治疗, 同时加用微生态制剂。现研究认为微生态制剂可提高人体肠道生理性细菌含量及恢复菌群的平衡, 同时其黏附于肠道上皮细胞后, 定植形成稳定菌群, 对宿主发挥生物屏障、营养、免疫、控制内毒素血症等作用^[10-11]。本资料治疗用的益生菌为枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊, 每 1 粒 (250 mg) 中含活菌 5 亿个, 其中包括屎肠球菌 4.5×10^8 个和枯草杆菌 5.0×10^7 个, 可直接补充正常生理菌丛, 促进营养物质的消化吸收, 并能产生溶菌酶和 80 余种抗菌化合物, 抑制多种有害致病菌, 抑制肠源性毒素的产生和吸收, 达到调整肠道内菌群失调的目的, 同时菌株对多种抗生素耐药, 可与抗生素合用而不影响其生长成为区别于其他益生菌的优势^[12]。复方谷氨酰胺胶囊具有促进肠道黏膜细胞的修复及功能重建, 抗黏膜萎缩作用; 能减少肠内细菌及内毒素入血, 增强黏膜屏障功能, 减少肠源性感染的发生; 提高肠黏液中分泌型免疫球蛋白 (S-IgA) 的含量, 从而提高肠道局部免疫功能; 促进胃肠激素的分泌, 有利于胃肠黏膜的生长及修复, 维持肠道内环境稳定, 改善肠吸收功能, 增强对糖、脂肪、氨基酸三大营养物质的吸收, 同时具有解毒、抗炎、抗过敏及解痉作用^[13]。甲硝唑对厌氧性革兰阳性、阴性杆菌和球菌都有较强的抗菌作用, 长期应用不会诱发二重感染^[4], Bartlett 等^[14-15] 报道甲硝唑与万古霉素治疗 AAC 疗效相当, 但其更经济, 毒副作用小。本资料显示 A 组、B 组治疗 AAC 腹泻的总有效率分别为 76.0%, 71.1%, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示两者疗效相近。但在缓解腹胀、纳差方面, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示 A 组在缓解腹胀、纳差方面的疗效较 B 组好, 但在缓解腹痛方面, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 疗效相近。C 组与 A 组、B 组相比治疗 AAC 腹泻的总有效率为 94.3%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 在缓解伴随症状方面, 也优于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 可见, 同时口服枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊、复方谷氨酰胺胶囊和甲硝唑片是治疗 AAC 的有效方法。对于少数复发、病情严重以及口服甲硝唑疗效不佳者, 可将甲硝唑改为万古霉素 500 mg, tid, 疗程 2 周。尤其是在用抗生素期间, 为防止复发, 其有效抗 AAC 药物需维持到停用抗生素至少 7~10 d^[16]。当然, 预防 AAC 的发生更为重要, 选择合理的抗生素和使用时间, 在年老、体弱、机体营养差、需较长时间使用抗生素, 尤其是需应用第三代头孢菌素类的患者可预防性应用益生菌, 尽可能降低 AAC 的发生率。

参 考 文 献

- [1] O'Connor D, Hynes P, Cormican M, et al. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Microbiol, 2001, 39:2846-2849.
- [2] 王小文, 李宁, 陈惠德, 等. 肝移植术后抗生素相关性肠炎. 中华医院感染学杂志, 2005, 15:67-69.
- [3] Thielman NM. Antibiotic-associated colitis // Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, et al. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Beijing: Beijing Science Press, 2001, 21:1113-1114.
- [4] Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, et al. Evaluation of Clostridium difficile-associated disease pressure as a risk factor for C difficile-associated disease. Arch Intern Med, 2007, 167:1092-1097.
- [5] Wilcox MH. Cleaning up Clostridium difficile infection. Lancet, 1996, 21:348:767-768.
- [6] Zimmerman RK. Risk factors for Clostridium difficile cytotoxin-positive diarrhea after control for horizontal transmission. Infect Control Hosp Epidemiol, 1991, 12:96-100.
- [7] Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. Lancet Infect Dis, 2001, 1:101-114.
- [8] Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. Int Microbiol, 2004, 7:59-62.
- [9] Schroeder MS. Clostridium difficile-associated diarrhea. Am Fam Physician, 2005, 71:921-928.
- [10] Saarela M, Lahteenmaki L, Crittenden R, et al. Gut bacteria and health foods—the European perspective. Int J Food Microbiol, 2002, 78:99-117.
- [11] D'Souza AL, Rajkumar C, Cook J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhoea: Meta-analysis. BMJ, 2002, 324:1361-1364.
- [12] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:503.
- [13] 四川美康医药软件研究开发有限公司. 药物临床信息参考. 成都: 四川科技出版社, 2005:395.
- [14] Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med, 2002, 346:334.
- [15] Lewis S, Burmeister S, Cohen S, et al. Failure of dietary oligofructose to prevent antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther,

2005, 21:469-477.

[16] 黎沾良. 手术后抗生素相关性肠炎. 中华胃肠外科杂志, 2005, 22:110-111.

(收稿日期: 2011-06-16)

(本文编辑: 马超)

任权, 张红, 冯志松, 等. 抗生素相关性肠炎治疗方案的临床研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(19):5694-5698.