

菌群失调性腹泻临床研究进展

★ 项涛 陈远能 (广西医科大学第一附属医院消化内科 南宁 530021)

摘要:目的:了解目前菌群失调性腹泻临床特点、发病率、发病因素,提出预防控制措施。方法:对菌群失调性腹泻研究进展资料进行回顾性分析。结果:菌群失调性腹泻发生率约为 5%~30%,与使用抗生素种类、联合用药数量及疗程、采用医疗干预措施、年龄等因素有关。结论:合理使用抗生素、控制广谱抗生素的应用是预防控制关键。

关键词:菌群失调;抗生素;腹泻

中图分类号:R 256.34 **文献标识码:**A

肠道正常菌群作为宿主的生物屏障防御病原体的侵犯,还参与蛋白、糖、脂肪的消化吸收、合成维生素等,对宿主有营养作用,对亚硝胺等致癌物质有降解的功能而起抗癌作用^[1]。由于某种原因破坏了正常菌群内各种微生物之间的相互制约关系,使其在质和量方面失去平衡,称为菌群失调。菌群失调相关性腹泻主要因广谱抗生素抑制肠道内的正常菌群,使其数量急剧减少,影响肠道合成维生素及影响蛋白、糖、脂肪的消化吸收而致的腹泻,它占医院内科性消化道感染的比例较高^[2]。随着抗生素种类的不断增多以及在临床的广泛使用,不合理使用抗生素的情况日渐增多,应当引起我们的重视。本研究的目的是了解医院抗生素相关性腹泻(AAD)的临床特点、发病率、发病因素,从而提出预防、控制措施。

1 病因、机制及临床特点研究

国外报道 AAD 罹患率为 5%~30%,老年患者可高达 40%^[4,5]。国内较大样本的罹患率报道^[5]:住院患者 AAD 的罹患率为 24.00% (296/1 234 例),老年病区的 AAD 罹患率显著高于普通病区,老年患者的 AAD 罹患率显著高于中青年患者,提示老年患者是 AAD 高发人群,老年病区是 AAD 的好发场所。

据文献报道^[6],几乎所有的抗生素都能引起腹泻,其概率大小取决于抗生素菌谱、肠腔内抗菌浓度、使用剂量与疗程、重复的抗菌治疗、配伍使用等。

国内资料显示^[7],较易发生 AAD 的抗生素以第 3 代头孢菌素多见,克林霉素次之,碳青霉烯类及广谱青霉素位于第 3 位,喹诺酮类较少,与以前文献报道的以广谱青霉素或加酶抑制剂,第 3 代及第 4 代头孢菌素,碳青霉烯类等多见有一定差异,可能与第 3 代头孢菌素、克林霉素抗菌谱广,且使用广泛(使用量居所有抗生素的前两位)有关。目前,AAD 的发病机制可以概括为 3 个方面^[8]:(1)应用抗生素后肠道生理菌群(如乳酸杆菌、双歧杆菌等)受抑制减少,对难辨梭菌(*Clostridium difficile*, CD)、金黄色葡萄球菌、产气荚膜梭菌等的拮抗作用减弱,使这些细菌在结肠定植、繁殖而导致结肠炎症和腹泻。其中最主要的是 CD,该菌产生的 A 毒素(肠毒素)和 B 毒素(细胞毒素)是主要致病因素,由其所致的腹泻又称难辨梭菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)或难辨梭菌性结肠炎(*Clostridium difficile*-associated colitis)或 PMC。(2)应用抗生素后肠道正常菌群功能紊乱,导致肠道理化环境改变而引起腹泻。(3)某些抗生素可直接引起结肠黏膜损害、肠上皮纤毛萎缩、细胞内酶的活性降低或与肠道内胆汁结合或直接促进肠蠕动而导致腹泻。由于发病机制的多样性和复杂性,因此 AAD 的临床表现差异也很大。目前临床上一般将 AAD 分为 5 种类型,即单纯腹泻型、结肠炎型、PMC 型、出血性结肠炎型和暴发性结肠炎型,60% 以上的 AAD 属于单纯腹泻型。单纯腹泻型占 73.99%,老年与

中青年患者 AAD 分型的差异无显著性。单纯腹泻型、出血性结肠炎型主要与前述发病机制(2)、(3)有关,其他 3 种类型则主要与发病机制(1)有关。

2 AAD 的防治

临床上早期识别与诊断 AAD 是预防和治疗的关键。在应用抗生素期间要细心观察其不良反应,往往不难早期发现 AAD。如果在近期或正在接受抗生素治疗以及治疗结束后 2 个月内发生腹泻,其大便为水样、糊样,每天 ≥ 3 次,连续 2 天以上,均应考虑发生 AAD 的可能^[9-13]。若伴有腹痛、发热、血白细胞计数高,则应警惕伪膜性肠炎的可能,确诊有赖于病因学和组织学的进一步检查。对于严重和持续的 AAD 病例,关键在于识别难辨梭状芽孢杆菌感染,确诊需在粪便中检测到难辨梭状芽孢杆菌及其肠毒素 A 和(或)细胞毒素 B。尽管检测费时,但组织培养法是诊断的金标准。酶联免疫测定法检测肠毒素 A 或 B 的特异性好,但假阴性率为 10% ~ 20%^[14,15],因此对测定结果要加以分析,综合评价。

目前普遍的防治方法为:合理应用抗生素,严格掌握抗生素应用的适应证,尽量使用小剂量,窄谱,非联合及非口服药,避免长期使用广谱抗生素,已确诊为肠道菌群失调则应停用原抗生素,根据菌群分析及抗菌药物敏感试验选择合适的抗生素,如确诊为难辨梭状芽孢杆菌感染可给予万古霉素口服。

常用治疗药物:(1)活菌制剂:一些研究表明,随着人的老龄化,肠菌群亦发生结构性变化,尤以具有保护性的肠双歧杆菌减少为著,而成为腹泻的原因^[16],所以目前常用的活菌制剂有双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌、乳酸乳杆菌、芽胞乳杆菌、粪链球菌、大肠杆菌、粪杆菌等。(2)非活菌制剂及酵母菌:乐托尔含经热处理的乳酸杆菌及代谢物及亿活(冻干布拉酵母菌)等,此类药可与抗生素同时应用。(3)菌群促进剂:乳果糖等低聚糖可促进双歧杆菌的生长,乳糖和蔗糖有促进乳杆菌生长的作用。(4)对症:对腹泻较重者可给予止泻药物,如思

密达等,并注意维持水、电解质平衡。

参考文献

- [1] 刘思纯. 肠道正常菌群及菌群失调[J]. 新医学, 1999, 30(11): 626-627.
- [2] 张晓炜, 宋佩茹, 邢军. 抗生素相关性肠道菌群失调 38 例临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2001, 11(2): 132-133.
- [3] Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47: 43-50.
- [4] McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatment for antibiotic-associated diarrhea[J]. Dig Dis, 1998, 16: 292-307.
- [5] 郑松柏, 唐曦, 尹曙明, 等. 徐颀相关性腹泻 296 例流行病学及临床分析[J]. 上海医学, 2005, 28(12): 23.
- [6] Wilcox M, Minton J. Role of antibody response in outcome of antibiotic-associated diarrhea[J]. Lancet, 2001, 357(9251): 158-159.
- [7] 许长琼. 危重症患者抗生素相关性腹泻的调查[J]. 中国校医, 2006, 20(3): 33.
- [8] 郑松柏. 老年人抗生素相关性腹泻[J]. 老年医学与保健, 2004, 10: 183-186.
- [9] Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47: 43-50.
- [10] Bartlett J G. Antibiotic-associated diarrhea[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 334-339.
- [11] 杨勇, 曾吉, 江汉珍. 住院患者抗生素相关性腹泻的调查[J]. 华中医学杂志, 2004, 28: 25-26.
- [12] 尹曙明, 郑松柏, 翁书强, 等. 老年住院患者抗生素相关性腹泻调查[J]. 老年医学与保健, 2004(10): 41-45.
- [13] 张莉. 71 例抗生素相关性肠道菌群失调分析[J]. 成都医药, 2004, 30: 85-86.
- [14] Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhea[J]. Int Microbiol, 2004, 7: 59-62.
- [15] Schroeder MS. Clostridium difficile-associated diarrhea[J]. Am Fam Physician, 2005, 71: 921-928.
- [16] Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial population assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles[J]. Gut, 2001, 48(2): 198.

(收稿日期: 2007-03-20)

专题征稿

《江西中医药》为中医药核心期刊, 新设重点栏目《专题荟萃》, 以专病列专题, 论述该病的病因病机、诊疗方案及临床经验, 要求观点、方法新, 经验独到。专题有: 小儿麻痹后遗症、红斑狼疮、类风湿性关节炎、慢性肾炎、哮喘、糖尿病、老年痴呆、高血压、中风、盆腔炎、萎缩性胃炎、癌症疼痛。欢迎广大中西医临床工作者不吝赐稿。