

抗生素种类及营养状况对伪膜性肠炎首发时间的影响

丁西平,殷实,方向,王冬青,黄毕林,李烨,周欢

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年消化科,合肥 230001]

[摘要] **目的** 探讨应用抗生素种类及患者营养状况对伪膜性肠炎首发时间的影响。**方法** 回顾性分析 56 例伪膜性肠炎患者应用抗生素种类及营养状况与伪膜性肠炎首发时间的关系。**结果** 应用 3 种以下抗生素组和 3 种及以上抗生素组患者伪膜性肠炎的首发时间分别为(14.2 ± 4.4) d 和(11.8 ± 4.7) d, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 营养正常组伪膜性肠炎的首发时间(15.3 ± 4.4) d 较营养不良组患者(9.1 ± 2.2) d 延迟, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 应用抗生素均需及早警惕伪膜性肠炎发生; 营养不良患者发生伪膜性肠炎时间早, 改善营养状况是延迟伪膜性肠炎发生的重要辅助治疗。

[关键词] 小肠结肠炎, 伪膜性; 抗菌药; 营养状况; 危险因素

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.013

Influence of the types of antibiotics and nutritional status on the starting time of pseudomembranous colitis

Ding Xiping, Yin Shi, Fang Xiang, Wang Dongqing, Huang Bilin, Li Ye, Zhou Huan (Department of Gastroenterology and Geriatrics, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of the types of antibiotics and nutritional status on the starting time of pseudomembranous colitis (PMC) by retrospective analysis. **Methods** A total of 56 cases with PMC were admitted. The influence of the types of antibiotics and nutritional status on the starting time of PMC were analyzed. **Results** There were no significant differences in the starting time of PMC between the group in which patients used less than three types of antibiotics (14.2 ± 4.4) d and the group in which patients used three or more than three types of antibiotics (11.8 ± 4.7) d. The starting time of PMC in the normal nutrition group (15.3 ± 4.4) d was significantly later than that of the malnutrition group (9.1 ± 2.2) d. **Conclusion** Close observation will be necessary during antibiotic therapy. Improve the nutrition status will be helpful to reduce the occurrence of PMC.

[Keywords] Enterocolitis, pseudomembranous; Anti-bacterial agents; Nutritional status; Risk factors

伪膜性肠炎(PMC)是临床较常见的一种肠道疾病,主要发生在结肠,也可累及小肠的急性黏膜坏死、纤维素渗出性炎症。近年来 PMC 发病率不断上升,多由抗生素不合理应用导致肠道正常菌群失调及难辨梭状芽孢杆菌(CD)过度繁殖引起^[1]。临床常表现为腹痛、腹泻、发热等症状及白细胞增高等实验室指标异常;患者病情进展快,可导致死亡。本文回顾分析 56 例 PMC 患者的临床资料,探讨抗生素应用种类及患者营养状况对伪膜性肠炎首发时间的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2016 年 7 月于安徽省立医院诊断为伪膜性肠炎的患者 56 例,其

中男 39 例,女 17 例;年龄范围 40 ~ 91 岁,年龄(71.2 ± 13.6)岁;合并高血压病 26 例,脑梗死 24 例,肺部感染 22 例,2 型糖尿病 14 例,缺血性肠炎 12 例,胆囊结石合并感染 6 例,肺癌 6 例,溃疡性结肠炎 5 例,慢性肾功能不全 5 例,心房颤动 5 例,气管切开状态合并感染 4 例,系统性红斑狼疮 3 例,干燥综合征 2 例,自身免疫性肝炎 2 例,结肠癌 2 例,急性胃肠炎 2 例,中暑 2 例,脑出血 2 例,类风湿关节炎 1 例,胃癌 1 例,横纹肌溶解 1 例。患者多病共存情况:2 种疾病 3 例,3 种疾病 18 例,4 种以上疾病 35 例。患者住院期间应用的抗生素分类:青霉素类、头孢类、喹诺酮类、大环内酯类、碳青霉烯类等。

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1808085MH304)

作者简介:丁西平,主任医师,博士生导师,Email:dingxipingyx@163.com

表1 应用不同抗生素种类患者 PMC 的首发时间及基线资料

抗生素应用种类数目	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 (例)	合并疾病(例)					营养不良 (例)	PMC 的首发时间 ($\bar{x} \pm s$, d)
				高血压病	脑梗死	肺部感染	2型糖尿病	缺血性肠病		
<3种	17	71.5 ± 13.4	12	7	9	8	4	4	8	14.2 ± 4.4
≥3种	39	71.1 ± 13.9	27	19	15	14	10	8	18	11.8 ± 4.7
$t(\chi^2)$ 值		0.092	(0.010)	(0.271)	(1.024)	(0.618)	(0.028)	(0.064)	(0.005)	1.742
P值		0.927	0.919	0.603	0.314	0.432	0.867	0.800	0.950	0.087

注:PMC 为伪膜性肠炎

表2 不同营养状况患者 PMC 的首发时间及基线资料

营养状况	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 (例)	合并疾病(例)					抗生素≥3种 (例)	PMC 的首发时间 ($\bar{x} \pm s$, d)
				高血压病	脑梗死	肺部感染	2型糖尿病	缺血性肠病		
营养正常	30	70.4 ± 12.3	22	14	10	10	7	5	21	15.3 ± 4.4
营养不良	26	72.2 ± 15.2	17	12	14	12	7	7	18	9.1 ± 2.2
$t(\chi^2)$ 值		-0.496	(0.416)	(0.001)	(2.393)	(0.960)	(0.096)	(0.870)	(0.004)	6.577
P值		0.622	0.519	0.969	0.122	0.327	0.757	0.351	0.950	<0.001

1.2 诊断标准 PMC:发病前有可追溯的抗生素使用史,腹泻次数≥3次/天,肠镜检查有伪膜样改变或用甲硝唑或(和)万古霉素治疗有效^[2];营养不良:依据 Rubenstein 等^[3]提出的简易营养评价法 MNA-SF 量表进行测试,评分标准为:MNA-SF 值≥11 为营养正常,MNA-SF 值<11,为营养不良。

1.3 治疗方法 所有 PMC 患者首选甲硝唑治疗,无效及复发患者应用万古霉素治疗,部分患者同时应用双歧三联活菌或其他微生态制剂口服治疗。甲硝唑每次 0.5 g,静脉滴注,每日 2 次,连用 7 d;万古霉素口服或从胃管注入,每次 125 mg,每天 4 次,连用 7 d。

1.4 指标观察 (1)应用 3 种以下和 3 种及以上抗生素患者 PMC 的首发时间;(2)营养不良及营养正常患者 PMC 的首发时间;(3)治疗及复发情况。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较应用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 应用不同抗生素种类患者 PMC 的首发时间及基线资料 根据应用抗生素种类不同,将 56 例患者分为应用 3 种以下和应用 3 种及以上抗生素组。两组例数分别为 17 例及 39 例;组间年龄、性别、疾病共存(高血压病、脑梗死、肺部感染、2 型糖尿病及缺血性肠病)、营养状况(主要是营养不良)等基线资料具有可比性,两组患者 PMC 首发时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同营养状况患者 PMC 的首发时间及基线资料 根据患者营养状况,将 56 例患者分为营养正常及营养不良组。两组例数分别为 30 例及 26 例;组间年龄、性别、疾病共存(高血压病、脑梗死、肺部感染、2 型糖尿病及缺血性肠病)、抗生素种类(3 种及以上)等基线资料具有可比性。营养正常住院患者 PMC 的首发时间较营养不良住院患者延迟,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗及复发情况 56 例 PMC 患者中应用甲硝唑治疗 7 d 后治愈者 37 例,其中 23 例加用微生态制剂口服;治疗无效者 19 例改用万古霉素治疗 7 d 后痊愈。停药 1 周后复发 7 例,均为营养不良患者;经营养支持、输血等处理,同时再应用万古霉素治疗 7 d 后痊愈。

3 讨论

CD 是一种条件致病菌,正常情况下仅少量存在肠道正常菌群中,且可被肠道其他益生菌抑制其过度繁殖,并降解其产生的毒素。长期滥用广谱抗生素后,肠道菌群平衡被破坏,耐药 CD 大量繁殖,产生毒素而致病^[4]。CD 产生的最具特征性的是毒素 A(肠毒素)和毒素 B(细胞毒素),两者均可引起被感染者腹泻及结肠炎症的发生。PMC 不仅会降低人们的生活质量,而且会导致中毒性巨结肠、穿孔、休克等一系列严重并发症,因此及时有效预防 PMC 至关重要^[5]。

PMC 多由抗生素的不合理应用引起,几乎所有的抗菌药物都能引起 CD 感染;其中以阿莫西林、头

孢类抗生素、克林霉素、林可霉素最为常见^[6]。本研究纳入的56例PMC患者中有多例具有阿莫西林、头孢类抗生素应用史,且有患者应用多种抗生素。朱军等^[7]研究表明,除万古霉素和氨基糖苷类抗生素外几乎所有的抗生素都能引起PMC,而联合应用2种或2种以上抗生素均可使PMC的患病率增加。郭威^[8]研究表明应用抗生素种类 ≥ 3 种是PMC的危险因素,并与PMC的发生密切相关。黄开红等^[9]通过对73例PMC患者研究表明,联合应用抗生素患者比单一抗生素PMC的发病概率更高。这些研究均提示应用抗生素种类是PMC的危险因素。虽然既往研究提示联合抗生素可能增加PMC的发病概率,但本研究提示应用3种以下抗生素和3种及以上抗生素对PMC症状的首发时间的影响差异无统计学意义,提示我们在临床工作中,不论应用几种抗生素,需及早警惕PMC发生,并及时治疗PMC,同时有待更大的临床样本进一步研究证实。

PMC被认为多发生于老年人和免疫力低下者;手术、创伤、感染等应激因素可导致肠道黏膜缺血,促使细菌与毒素异位;引起菌群失调,CD大量繁殖,产生毒素,最终导致PMC。本研究的56例PMC患者的年龄为(71.2 \pm 13.6)岁,提示应用广谱抗生素的高龄患者出现腹痛、腹泻,要特别警惕PMC可能。此外本研究首次报告营养正常患者PMC首发时间较营养不良患者延长,提示在营养不良患者中应用抗生素时更需注意PMC的发生。且PMC治疗停药1周后复发的患者均存在营养不良,因此,改善营养不良亦是重要的辅助治疗。宋青等^[10]对12例PMC患者在常规治疗基础上采用肠内营养,持续胃管泵入肠内营养剂3~10d后,所有PMC患者腹胀、腹泻症状明显缓解,其中8例患者症状是3~5d后缓解,有4例患者1周后症状缓解,无一例死亡;同时结肠镜检也提示原有病变肠管黏膜基本正常,伪膜消失。田旭等^[11]研究表明由于PMC患者常出现肠功能紊乱,患者出现各种营养不良症状,根据不同情况及时合理地补充营养有利于减轻PMC患者的一系列并发症。此外,Allen等^[12]研究表明长期应用顺铂化疗的卵巢癌患者会出现反复发作的腹泻,其主要原因是CD引起的PMC;主要的治疗方式是根除CD感染。长期应用顺铂化疗的卵巢癌患者免疫

力及营养状况都较差,从侧面表明营养状况差异致PMC。这些均提示在临床工作中加强高危患者营养支持,会延迟PMC发生的时间甚至促进PMC的治愈。改善PMC患者的营养状况将是PMC的重要的辅助治疗,对治疗PMC患者具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] WISTROM J, NORRBY S R, MYHRE E B, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47 (1): 43-25.
- [2] 陈哲, 霍继荣. 伪膜性肠炎32例临床分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2010, 19(1): 49-52.
- [3] RUBENSTEIN L Z, HARKER J O, SALVÀ A, et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF) [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(6): M366- M372.
- [4] 李文丽, 刘文恩. 艰难梭菌相关性腹泻诊疗进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(10): 1119-1121.
- [5] SEO G S. Clostridium difficile infection: What's New? [J]. *Intest Res*, 2013, 11(1): 1-13.
- [6] 谭彬, 虞荣斌, 安建博, 等. 艰难梭菌感染的临床诊断与治疗研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(8): 972-974.
- [7] 朱军, 刘建华, 王凌云, 等. 抗生素相关性伪膜性肠炎的诊断和治疗[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(4): 556-557.
- [8] 郭威. 伪膜性肠炎的相关危险因素研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(2A): 397-399.
- [9] 黄开红, 李楚强, 陈为宪, 等. 抗生素相关性伪膜性肠炎的临床及内镜特点[J]. *中国内镜杂志*, 2007, 13(8): 854-856.
- [10] 宋青, 周飞虎. 肠内营养在治疗伪膜性肠炎中的作用[J]. *军医进修学院学报*, 2007, 28(2): 143-144.
- [11] 田旭, 梁兴梅, 傅思武. 艰难梭菌相关性腹泻的治疗进展及对我国的启示[J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(3): 283-285.
- [12] ALLEN V A, MANAHAN K J, GEISLER J P. Recurrent pseudomembranous colitis in an ovarian cancer patient undergoing carboplatin chemotherapy [J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2016; 1-3. DOI: 10.1155/2016/7540302.

(收稿日期: 2019-06-19)