

标准与讨论

中国艰难梭菌感染诊治及预防指南(2024 版)解读

刘哲璇 陈林茹 何俊妍 张晓岚

河北医科大学第二医院消化内科,河北石家庄 050000



专家简介: 张晓岚,河北医科大学第二医院消化内科主任医师,二级教授,博士生导师,博士后合作导师。河北医科大学第二医院炎症性肠病中心主任。美国 Cedars - Sinai 医学中心访问学者。中华医学会消化病学分会常委、临床疑难重症诊治及临床思维协作组组长、微生物学组委员。中国女医师协会消化病学专委会常委。中国老年医学学会消化分会常委。海峡两岸医药卫生交流协会消化病学分会常委。全国炎症性肠病诊疗质控专委会委员。河北省医学会内科学分会主任委员。河北省医师协会内科医师分会候任主任委员。河北省医学会消化病学分会前任主任委员。河北省老年医学学会消化专委会主任委员。河北省炎症性肠病联盟主任委员、中华消化心身联盟河北省委员会主任委员。承担国家自然科学基金面上项目 6 项。

摘要 2024 年 10 月,中华外科杂志发表了中华医学会外科学分会和中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会共同制定的《中国艰难梭菌感染诊治及预防指南(2024)》,该指南对艰难梭菌感染的诊断、治疗与预防方面进行了更新与完善,提出了共 20 条建议。本文对指南进行解读,以期帮助临床医生更好地认识艰难梭菌感染的诊断与治疗。

关键词 艰难梭菌; 感染; 诊断; 治疗; 预防; 指南解读

中图分类号 R378 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250102

Interpretation of guidelines for diagnosis, treatment and prevention of clostridium difficile infection in China(2024)

LIU Zhe-xuan, CHEN Lin-ru, HE Jun-yan, ZHANG Xiao-lan. Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang, 050000, China

Corresponding author: ZHANG Xiao-lan, E-mail: xiaolanzh@126.com

Abstract In October 2024, the Chinese Journal of Surgery published the guideline for diagnosis, treatment and prevention of clostridium difficile infection in China (2024) jointly developed by Chinese Society of Surgery of Chinese Medical Association and Infectious Diseases Society for Evidence-based and Translational Medicine of Chinese Research Hospital Association. This guideline has been updated and improved in the diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infection, with a total of 20 recommendations. This article interprets the guideline in order to help clinical doctors better understand the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection.

Key words Clostridium difficile; Infection; Diagnosis; Treatment; Prevention; Interpretation of guidelines

艰难梭菌(*clostridioides difficile*, CD)为革兰阳性专性厌氧杆菌,可定植于健康人肠道内,为机会致病菌。在肠道菌群遭到破坏时,其可释放毒素,引发艰难梭菌感染(*clostridioides difficile* infection, CDI)。CDI 与几乎所有的伪膜性肠炎及 15% ~ 25% 的抗生素相关性腹泻有关^[1],严重影响患者的生命健康,显著增加患者的经济负担和病死率。目前国内已经发布了 2 篇关于 CDI 的诊治及预防的相

关指南^[2, 3],但二者并未将诊治与预防相结合,且近年来 CDI 相关领域出现了较多新的研究成果,如诊断流程的更新、新药物的使用、预防措施的进步等。在此基础上,中华医学会外科学分会和中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会共同制定了《中国艰难梭菌感染诊治及预防指南(2024)》^[4](以下简称本指南),结合最新研究,在 CDI 的感染诊治及预防方面为我国临床诊疗工作提

供合理有效的指导意见,主要亮点在于首次以临床问题为导向引出相关建议,使用 GRADE 分类推荐强度与证据质量^[5],同时将诊治与预防部分相结合,详细描述了诊断流程、一般治疗、抗感染治疗、粪菌移植及日常护理预防等多个方面。本指南专家组通过对全球范围内相关领域研究进行回顾与综述,以及仔细讨论和分析利弊,得出了 20 条 CDI 相关诊断、治疗及预防的推荐意见,并为临床工作的实施提供相应的建议。本文对本指南进行了解读,以期加深理解,帮助临床有效管理 CDI。

一、CDI 的诊断

本指南有关 CDI 诊断标准基本与 2017 年颁布的中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识^[2](以下简称 2017 共识)诊断标准一致,但对 CDI 的诊断手段进行了更详细的分析。本指南对现有 CD 检测方法的灵敏度、特异度等指标进行比较,见表 1,展示了各方法的临床应用,强调了各方法鉴别定植或感染的价值,提出了最新的两步检测方法。第一步先

采取灵敏度较高的方法,如谷氨酸脱氢酶(GDH)或核酸扩增试验(nucleic acid amplification test, NAAT);第二步则是对以上任意实验中阳性的标本进行特异度较高的检测,即 CD 毒素 A 和 B 检测,二者任意阳性即可确诊并开始治疗。另一更新亮点在于本指南细化了第一步阳性而第二步阴性时的后续处理策略,第一步使用 GDH 检测阳性的可再进行 NAAT 检测,亦为阳性者可临床确诊并开始治疗;对于疑似 CDI 患者,GDH 或 NAAT 任一项阳性,毒素 A 和 B 检测均为阴性也可以进行经验性治疗,见图 1。

在影像学检查方面,本指南强调了超声、CT 及 MRI 与 CDI 诊断的相关建议。本指南认为不能单纯依赖影像学结果对 CDI 进行诊断,这与 2017 共识认为 CT 检查缺乏特异性与敏感性一致;同时本指南强调了对于重型或暴发性 CDI 患者,可以考虑进行腹部影像学检查进行病情评估,有助于选择合适的后续治疗方式。本指南并未对内镜检查进行讨论。

表 1 艰难梭菌不同检测方法比较与临床应用推荐

方法	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	鉴别定植或感染	临床应用及其他说明
谷氨酸脱氢酶检测	94 ~ 96	90 ~ 96	34 ~ 38	100	不可	推荐
核酸扩增试验	95 ~ 96	94 ~ 98	46	100	不可	推荐 检测毒素 B 基因
毒素 A 和 B 检测 (酶联免疫法)	57 ~ 83	99	69 ~ 81	99	可	推荐 检测游离毒素
产毒培养	94	99	—	—	不可	不推荐 检测艰难梭菌产毒株
细胞毒素中和测定	93	98	—	—	可	不推荐 确证存在游离毒素 B

注:—示无数据

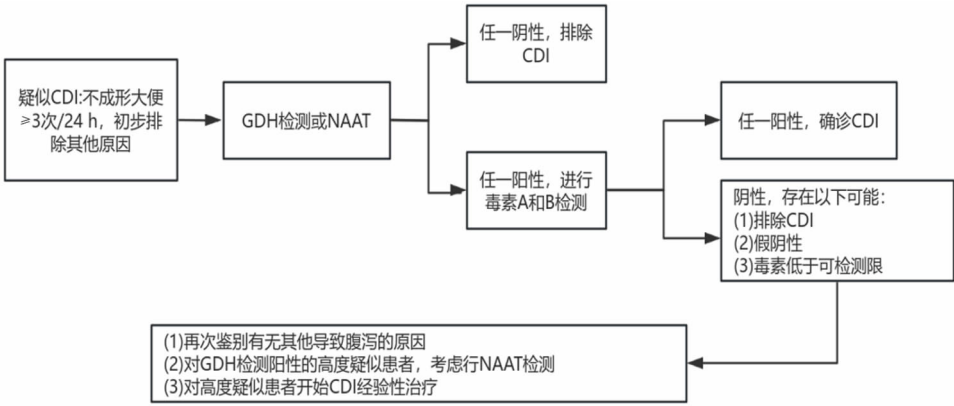


图 1 艰难梭菌感染的诊断流程图

二、CDI 的治疗

(一) 治疗原则

本指南在“尽可能停止正在使用的抗菌药物”这一治疗原则的基础上,强调了 CDI 患者应该在接受抗 CDI 药物治疗的同时停止使用可疑诱发 CDI 的抗菌药物。同时本指南新增了针对患者情况的具体分析,对于因感染治疗需要但药物选择受限的患者,建议医师应根据个体情况判断停药的可及性及相应的替代治疗方案是否满足需要。同样,本指南再次强调了用于 CDI 的治疗药物应口服给药。

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)会提高 CDI 的发生风险^[6]。本指南有选择性地延续了 2017 共识内科治疗注意事项中有关 PPI 的使用原则,重申了 2017 共识尽可能避免使用 PPI 的观点,但强调了应在充分评估停用 PPI 的相关风险前提下停药。如果患者有明确 PPI 治疗需求,如消化道出血,则建议继续使用 PPI;而对于因正在进行根除幽门螺杆菌治疗而使用 PPI 的患者,本指南建议暂停根除治疗,以降低 CDI 复发风险。

(二) 对症治疗和支持治疗

本指南与 2017 共识均不建议对 CDI 患者常规使用止泻药物(如盐酸洛哌丁胺),因它作为一种肠动力抑制剂,在细菌感染导致的腹泻中不利于毒素的排出^[7]。在此基础上本指南还强调了禁用人,即使用免疫抑制剂的 CDI 患者、暴发型 CDI 患者、CDI 并发肠梗阻或肠梗阻患者等。

本指南首次讨论了 CDI 患者是否该接受营养支持,弥补了这一空白领域。认为可以有条件地支持营养支持在 CDI 患者中的使用,同时提出了营养支持的适用情况,即①电解质紊乱的 CDI 患者;②不能进食、进食受限或有营养不良风险的 CDI 患者;③重型或暴发型 CDI 患者。既往有研究表明肠内营养可能增加病原菌定植的风险^[8],但世界急诊外科手术协会认为,可在评估患者风险与获益之后谨慎使用肠内营养^[9]。综合以上研究,本指南更新了肠内营养方式的选择标准:CDI 患者可首先选择口服肠内营养,在启动肠内营养之前评估患者情况;强调需慎用要素型肠内营养制剂,因其属于导致 CDI 发生的危险因素之一^[10],可优先选择含可溶性膳食纤维的肠内营养制剂,更好地缓解症状,调节肠道菌群^[11]。本指南还明确了启动肠外营养的时机:当存在肠内营养晋级时,或因腹泻导致脱水、循环障碍、精神状态改变,而肠内营养无法满足病情需要时,可采用肠外营养。

同时本指南探讨了胃肠道营养在预防 CDI 方面的作用,同意在胃肠道功能允许的 CDI 患者中(包括非重型 CDI)早日恢复针对性胃肠道营养,尽管其对 CDI 的预防效果并不确定。

(三) 抗感染治疗

抗生素治疗已经成为多项国内外指南推荐的 CDI 首选治疗方法^[12~14]。2017 共识的治疗中抗生素选择主要为万古霉素及甲硝唑。本指南与 2017 共识意见相同,认可了万古霉素与甲硝唑在 CDI 患者中的疗效,同时做出了如下更新:

1. 本指南并未依据不同病情调整给药方案,而是统一提出了药物用法,即口服万古霉素(125 mg, 每 6 小时 1 次),口服甲硝唑(500 mg, 每 8 小时 1 次),疗程均为 10 d。

2. 新增了去甲万古霉素的用法,去甲万古霉素和万古霉素的临床特点存在相似性,二者属于同级别推荐,建议口服去甲万古霉素(100 mg, 每 6 小时 1 次),疗程 10 d。

3. 与强调口服给药的治疗原则不同的是,本指南特别指出重型或暴发型 CDI 患者使用甲硝唑时应静脉注射。

4. 更新了暴发型 CDI 患者抗生素治疗方案,即甲硝唑静脉滴注(500mg, 每 8 小时 1 次)联合高剂量万古霉素(500 mg, 每 6 小时 1 次)或去甲万古霉素(400 mg, 每 6 小时 1 次),同时去除了后续减量治疗和灌肠治疗的描述。

除了万古霉素与甲硝唑之外,本指南更新亮点还在于更加具体分析其他抗生素治疗的有效性及安全性:①新增了替考拉宁治疗相关推荐,认为替考拉宁可以作为 CDI 的治疗药物,建议口服替考拉宁(100~200 mg, 每 12 小时 1 次)疗程 10 d;②肯定了利福昔明作为 CDI 治疗药物的疗效,用法为口服(200~400 mg, 每 8 小时 1 次),疗程 10 d;③更新了非达霉素的治疗建议,近年来欧美指南^[13, 14]已将非达霉素作为 CDI 的一线用药之一,本指南虽然认同非达霉素的疗效,但是结合我国现状,非达霉素在我国的可及性较差,建议在药物可及的情况下限定其在 CDI 复发或有复发风险的患者中使用。如需使用,建议口服(200 mg, 每日 2 次),初治疗程 10 d。复发治疗的疗程至少 2~3 周。

本指南完善了 CDI 补救治疗的抗生素选择,指出在常规药物疗效不佳、治疗失败或复发时,或者并发腹腔感染的 CDI 患者中,可以使用替加环素静脉注射作为补救治疗。而非达霉素则不建议在 CDI

患者治疗失败时作为常规补救措施。

本指南同时补充了新一代四环素衍生物依拉环素、奥马环素在 CDI 中的使用。二者的抗菌谱广,不仅对 CD 有抗菌活性,且尚无研究发现其会诱发 CDI。因此本指南建议可在本身感染未愈又存在 CDI 的患者中使用依拉环素、奥马环素进行同步治疗,也可在需要再次应用曾引发 CDI 的同一抗菌药物的患者中使用。

(四)粪菌移植

2017 共识在其他治疗方法中提及了粪便菌群移植(fecal microbiota transplant, FMT)的适应证、操作、途径和方法。本指南在此基础上更新了 FMT 的适用人群及注意事项:

1. 与 2017 共识认为 FMT 只适用于复发性 CDI 尤其是第 3 次发作之后不同,本指南建议对复发 ≥ 2 次或难治性 CDI 患者使用 FMT 治疗。

2. 本指南提出了具体的实施建议:

(1)对于 GDH 或 NAAT 任一检测阳性而 CD 毒素检测阴性的疑似 CDI 二次复发或难治的患者,建议重新检测或启动 FMT 治疗。

(2)对于接受过 CDI 治疗的患者,再次出现疑似 CDI 的临床症状,且排除了其他可能原因,医疗机构不具备 GDH、NAAT 检测条件时,可考虑 FMT 治疗。

(3)选择 FMT 治疗途径时应综合考虑以下因素:患者的病情,选择相对更安全的途径;建立移植途径的可及性,即医疗机构在技术可及的前提下选择相对更安全的途径

(4)对相关医务人员进行 FMT 治疗相关知识的普及教育。

与 FMT 相关的最新指南还包括 2024 年美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)发布的基于粪便微生物群的特定消化系统疾病的治疗指南,它建议对第 2 次复发后的患者,或有复发性 CDI 或 CDI 相关疾病复发高风险的特定患者,可以考虑使用基于粪便微生物群的疗法进行预防。相对来说,本指南虽未重点提及 FMT 的预防作用,但鉴于有研究表明 FMT 对于复发性 CDI 的疗效可达 90%^[15],FMT 在预防 CDI 方面同样是一种有效手段。

此外,2024 AGA 发布的指南提到的粪便微生物群疗法包含了 FMT 与粪便微生物药物,我国指南尚未对粪便微生物药物进行讨论。

(五)单克隆抗体免疫治疗

贝佐妥单抗是一种全人源单克隆抗体,作用机制为与 CD 毒素 B 相结合。综合国内外相关研究,本指南判断使用贝佐妥单抗治疗的最显著获益为降低 CDI 复发风险,且未发现有严重的副作用,但鉴于该药物在我国可及性较差,最终建议对于其他药物和 FMT 治疗失败的高复发风险的 CDI 患者,在药物可及的条件下,可考虑贝洛托舒单抗治疗,成人推荐剂量为 10 mg/kg,单剂输液时间 >60 min。

已有国外指南指出贝佐妥单抗可用于预防 CDI 复发,且预防效果与 FMT 相似。本指南同样肯定了贝佐妥单抗在预防 CDI 复发方面具有较显著的优势。

(六)手术治疗

针对暴发型 CDI 患者,在上文提到的抗感染药物治疗方案以外,还需要考虑进行手术干预。本指南认为结肠切除术或回肠造口术均为暴发型 CDI 的可选治疗措施;可在药物治疗的同时,由外科医生评估手术的必要性;如需手术干预,建议医患双方共同决策。

三、CDI 的预防

(一)清洁消毒与接触隔离

2017 共识在防护方面提出了接触隔离和不使用乙醇消毒液的建议。本指南主要在清洁消毒、接触隔离方面进行了更新。

1. 明确了相关方案和评估措施,即制订并实施 CDI 患者接触环境、使用设备的每日和终末清洁-消毒核对表。

2. 要使用对 CD 芽孢有效的消毒剂对患者房间及高频率接触物进行至少每日 1 次的消毒。

3. 在患者出院或转科后进行终末清洁-消毒。

4. 在患者短暂停留的可能接触区域也要进行清洁消毒。

此外,本指南还分别单独强调了 CDI 患者使用的非一次性物品应专用并行终末清洁-消毒;对于 CDI 患者使用的卫生间也同样如此。

本指南重申了接触隔离的重要性,全球各大指南均将接触隔离作为预防的主要措施。本指南则在接触隔离的基础上,更深入地强调了院内不能隔离管理的 CDI 或 CD 携带者,可以使用包括床单位隔离的集束化管理方案。

(二)抗生素预防

本指南更加重视 CDI 的预防性药物治疗,转变了 2017 共识不建议给予抗生素预防治疗的观点,强调预防性使用抗生素可以降低长期使用抗菌药物人

群发生 CDI 的风险,同时提出了具体的应用条件、抗生素类别及用法。已有研究表明万古霉素在接受移植手术的人群中具有预防 CDI 的疗效^[16,17],本指南综合文献及临床实践,建议仅在 CDI 病史且有 CDI 复发风险的长期使用抗菌药物(不包括治疗 CDI 的药物)治疗患者中使用预防性抗 CDI 药物治疗(万古霉素 125 mg 或去甲万古霉素 100 mg 或替考拉宁 100~200 mg,口服每日 1 次)至全身抗菌药物使用终止后 5 d。

(三) 益生菌预防

本指南新增了益生菌在 CDI 高风险人群中的预防作用。尽管益生菌可能通过维持肠道菌群平衡、抑制 CD 的定植和生长等机制降低 CDI 感染的风险,但也有研究指出,益生菌可能会导致重症患者发生血流感染病且影响肠道正常菌群定植^[18],综合分析,本指南不支持在 CDI 高危人群中服用口服益生菌预防。

(四) 干细胞或器官移植术前预防

干细胞或器官移植患者因免疫抑制及长期使用广谱抗生素治疗而成为 CDI 高危人群,在此基础上,本指南首次探讨了干细胞或器官移植术前是否需要 CD 筛查阳性受者去定植处理。目前关于 CDI 病原检测的前提是患者具有疑似 CDI 症状,即不成形粪便 ≥ 3 次/24 h,不应送检并检测成形粪便标本。因此,尽管属于高危人群,本指南也并不推荐在实体器官或同种异体干细胞移植前对无症状受者进行 CD 主动筛查及去定植用药。

四、小结

本指南整合了 CDI 诊治与预防相关内容,对 CDI 的诊断流程进行了更新,完善了治疗原则,强调了抗生素治疗的重要性,对 CDI 患者营养支持治疗及预防的方法进行了阐述,肯定了 FMT 和单克隆抗体的疗效,同时对 CDI 相关预防手段进行了更详细的说明。本指南提高了医务人员对 CDI 诊断、治疗及预防的重视,鉴于我国存在老龄化加重、抗生素滥用等情况,及时更新 CDI 相关指南并进行解读对减少 CDI 感染、提高疾病治愈率有很大的帮助。

参考文献

- 1 Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of clostridium difficile infection[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(Suppl 1): S12-S18.
- 2 程敬伟, 刘文思, 马小军, 等. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(Z1): 131-138.

- 3 中国艰难梭菌医院感染预防与控制指南[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(23): 3674-3680.
- 4 中华医学会外科学分会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 中国艰难梭菌感染诊治及预防指南(2024)[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(10): 893-908.
- 5 Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction[J]. J Evid Based Med, 2013, 6(1): 50-54.
- 6 McDonald EG, Milligan J, Frenette C, et al. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent clostridium difficile infection[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(5): 784-791.
- 7 Leung A, Leung A, Wong A, et al. Travelers' diarrhea: a clinical review[J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2019, 13(1): 38-48.
- 8 Wang D, Dong D, Wang C, et al. Risk factors and intestinal microbiota: clostridioides difficile infection in patients receiving enteral nutrition at intensive care units[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 426.
- 9 Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients[J]. World J Emerg Surg, 2019, 14(1): 8.
- 10 O'Keefe SJ. Tube feeding the microbiota and Clostridium difficile infection[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(2): 139-142.
- 11 O'Keefe SJ, Ou J, Delany JP, et al. Effect of fiber supplementation on the microbiota in critically ill patients[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2011, 2(6): 138-145.
- 12 Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG clinical guidelines: prevention diagnosis and treatment of clostridioides difficile infections[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(6): 1124-1147.
- 13 Johnson S, Laverne V, Skinner AM, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of clostridioides difficile infection in adults[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(5): e1029-e1044.
- 14 van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(Suppl 2): S1-S21.
- 15 Ianiro G, Maida M, Burisch J, et al. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(8): 1232-1244.
- 16 Bajrovic V, Budev M, McCurry KR, et al. Vancomycin prophylaxis for clostridium difficile infection among lung transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(8): 874-876.
- 17 Ganetsky A, Han JH, Hughes ME, et al. Oral Vancomycin prophylaxis is highly effective in preventing clostridium difficile infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(12): 2003-2009.
- 18 Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT[J]. Cell, 2018, 174(6): 1406-1423.

(2024-12-30 收稿)