

[26] RICKE-HOCH M, HOES M F, PFEFFER T J, et al. In peripartum cardiomyopathy plasminogen activator inhibitor-1 is a potential new biomarker with controversial roles[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(11):1875-1886.

[27] ODIETE O, HILL M F, SAWYER D B. Neuregulin in cardiovascular development and disease[J]. Circ Res, 2012, 111(10):1376-1385.

[28] RAMIREZ M, WU Z, MORENO-CARRANZA B, et al. Vasoinhibin gene transfer by adenoassociated virus type 2 protects against VEGF- and diabetes-induced retinal vasopermeability[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(12):8944-8950.

[29] ZAMARRIPA D A, DIAZ-LEZAMA N, GARCIA R M, et al. Vasoinhibins regulate the inner and outer blood-retinal barrier and limit retinal oxidative stress[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8:333.

[30] FARJO K M, MA J X. The potential of nanomedicine therapies to treat neovascular disease in the retina[J]. J Angiogenes Res, 2010, 2:21.

[31] HONICKE U, ALBRECHT S, SCHROTTER H, et al. Prolactin and its 16-kDa N-terminal fragment: are higher in patients with precapillary pulmonary hypertension than in a healthy control group[J]. Tex Heart Inst J, 2012, 39(1):44-50.

[32] WAYBRIGHT T J, XU X, FAUPEL-BADGER J M, et al. Preparation of human serum for prolactin measurement by multiple reaction monitoring mass spectrometry[J]. Methods Mol Biol, 2013, 1002:195-203.

[33] TRIEBEL J, HUEFNER M, RAMADORI G. Investigation of prolactin-related vasoinhibin in sera from patients with diabetic retinopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161(2):345-353.

[34] 宋继洋, 王楠, 方砚. 绝经后女性催乳素裂解与高血压及心功能不全关系的研究[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(11):1058-1062.

(收稿日期:2021-01-24 修回日期:2021-06-01)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.036

艰难梭菌感染防治措施的研究进展

孟宪涛, 曹 月 综述, 郭占军[△] 审校
山东省聊城市中医医院医学检验科, 山东聊城 252000

关键词: 艰难梭菌; 感染; 肠道菌群; 芽孢
中图法分类号: R378.8 文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)22-3338-04

艰难梭菌是革兰阳性厌氧芽孢杆菌,芽孢位于菌体次极端,可在体外存活数月以上^[1]。艰难梭菌可在人体肠道无症状定植,也可引发轻度至重度腹泻、伪膜性肠炎(PMC),严重者可导致死亡。艰难梭菌通过产生肠毒素 A(TcdA)和细胞毒素 B(TcdB)这两种毒素致病,TcdA 和 TcdB 是导致上皮细胞坏死和炎症的主要原因^[2]。抗菌药物是艰难梭菌感染(CDI)的首选治疗手段,也是公认的艰难梭菌相关性腹泻(CDAD)的危险因素,长期使用抗菌药物会导致肠道菌群失调,引起芽孢萌发^[3]。最近,部分非抗菌药物因素,如免疫系统、饮食习惯、微生物菌群、高龄、质子泵抑制剂等也被确认为 CDAD 的危险因素。CDI 多次复发是治疗的一大难点^[4]。近年来,针对 CDI 的预防和治疗措施不断有新的进展,本文就艰难梭菌流行、治疗和预防措施方面的研究新进展综述如下。

1 流行情况

在过去的 20 多年里,由于艰难梭菌高产毒株(BI/NAP1/O27 毒素Ⅲ型)的出现,CDI 发病率在全球显著升高^[5]。核糖体(RT)017 型菌株毒素鉴定为 A⁻B⁺,可引起严重并发症。RT017 型菌株起源于亚

洲,自 2000 年以来,RT017 型 CDI 已在亚洲以外的国家暴发 4 次。葡萄牙 CDI 病例中 RT017 型菌株发病率超过 10%。在中国、韩国,15%~40% CDI 患者诊断为 RT017 型菌株感染^[6]。CDI 已经不局限于医院获得性感染,在美国和英国,20%~45% 的 CDI 是社区获得性感染。

2 临床意义

健康者肠道中的乳酸杆菌、D 群淋球菌以及真菌等均能对艰难梭菌产生较强的拮抗作用,而长时间使用头孢菌素、红霉素以及其他类型的抗菌药物容易引起肠道菌群失调,同时还可对正常菌群的生长产生较强的抑制作用,降低以上菌群对艰难梭菌的拮抗作用,导致已经发生耐药的艰难梭菌在肠道中过度增殖,从而诱发 CDAD、PMC 等疾病,临床表现为不同程度的水样便、血便、稀便等大便性状的改变,部分患者的粪便中可出现坏死的黏膜。此时应考虑对患者停用抗菌药物。对于轻度腹泻,以及无严重疾病或并发症风险的患者,可以观察几天后再决定是否停用抗菌药物。与此同时,应纠正患者的体液和电解质失衡。避免使用抗肠道蠕动的药物,因其可能阻止毒素

[△] 通信作者, E-mail: 17763538760@163.com。
本文引用格式: 孟宪涛, 曹月, 郭占军. 艰难梭菌感染防治措施的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3338-3341.

的排出导致疾病加重^[7]。严重时,艰难梭菌甚至还可诱发不同程度的气性坏疽、脑膜炎、腹腔炎症或菌血症等,严重威胁患者的生命健康。

3 治 疗

3.1 肠道菌群治疗 CDI

3.1.1 膳食纤维、碳水化合物发酵 肠道菌群既可以产生短链脂肪酸(SCFA),也可通过发酵膳食纤维和碳水化合物产生 SCFA,提高 SCFA 的水平可以减轻炎症和增强宿主免疫系统效应。据报道,CDI 患者 SCFA 水平以及产 SCFA 的细菌量低于健康人。SCFA 中乙酸、丙酸和丁酸占 95%^[8],FACHI 等^[9]发现,丁酸能够促进细胞紧密连接,降低肠上皮通透性,抑制肠道炎症和艰难梭菌易位,从而保护肠上皮免受艰难梭菌毒素的损伤。

3.1.2 胆盐水解酶和 7 α -脱氢酶 粪肠球菌、长双歧杆菌、唾液乳酸杆菌、产气荚膜杆菌等肠道菌群通过产生胆盐水解酶和 7 α -脱氢酶进行胆汁酸代谢,初级胆汁酸在肠道菌群的作用下与牛磺酸或者甘氨酸结合形成次级胆汁酸,次级胆汁酸如石胆酸、鹅脱氧胆酸能抑制艰难梭菌芽孢萌发^[10]。

3.1.3 粪便菌群移植(FMT) FMT 是治疗复发性艰难梭菌感染(rCDI)的一种新型治疗方法,也是目前治疗 rCDI 最有效的方法。推荐复发两次及两次以上的 CDI 患者进行 FMT 治疗。JALANKA 等^[11]证明,结肠镜 FMT 和口服胶囊 FMT 治疗 rCDI 都是经济、有效的方法。目前 FMT 常联用抗菌药物治疗 rCDI, FMT 联合万古霉素治疗 rCDI 的疗效明显优于单用非达霉素治疗及单用万古霉素治疗的 rCDI 患者^[9]。

3.2 抗菌药物治疗

3.2.1 万古霉素 口服万古霉素递减疗法通常被作为治疗 rCDI 的常用方法,但是一项研究发现,口服万古霉素递减疗法治疗 10 d 后,肠道微生物菌群没有恢复稳态,在第 18 天后肠道菌群进一步紊乱且艰难梭菌开始出现耐药性^[12]。口服万古霉素递减疗法是否可以治疗 CDI 还有待验证。

3.2.2 非达霉素 非达霉素是美国食品和药物管理局(FDA)2011 年批准上市的大环内酯类窄谱类抗菌药物,它可以抑制 RNA 聚合酶,阻止细菌转录,抑制艰难梭菌芽孢的形成。非达霉素在减少 rCDI,以及对感染非 BI/NAP1/O27 菌株患者的治疗效果方面优于万古霉素。有研究对 2011—2012 年 925 例 CDI 患者进行药敏试验,结果显示全部患者对非达霉素敏感^[13]。MOMANI 等^[14]研究发现口服非达霉素 2 次/天 $\times$ 200 毫克/次最有效。与使用万古霉素相比,使用非达霉素的 CDI 患者粪便肠道菌群处于相对稳定状态。

3.2.3 卡达唑胺 卡达唑胺是一种新型噁唑烷酮类抗菌药物,结合了噁唑烷酮和氟喹诺酮基,呈中度亲脂性,偏酸性,水溶性差。它的作用机制是通过干扰

细菌 tRNA 与 a 位点的结合来抑制蛋白质合成。卡达唑胺在抑制艰难梭菌毒素的产生和芽孢形成方面优于万古霉素和甲硝唑。在临床 II 期试验中 EN-DRES 等^[15]发现,卡达唑胺治疗 CDI 的复发率低于万古霉素,临床治愈率(68%~80%)与万古霉素相似(68%)。在临床 III 期试验中,GERDING 等^[16]发现卡达唑胺的安全性和万古霉素相似,卡达唑胺临床治愈率为 81%~88%,持续治愈率为 63%~65%,复发率为 15%。

3.2.4 雷莫拉宁 雷莫拉宁是一种糖肽类抗菌药物,能有效抑制细胞壁肽聚糖的生物合成,对胃肠道万古霉素耐药肠球菌(VRE)和艰难梭菌具有抗菌活性。FREEMAN 等^[17]研究表明,雷莫拉宁和万古霉素可以减少艰难梭菌毒素的产生,并证明雷莫拉宁在杀死芽孢和预防 rCDI 方面比万古霉素更有效。CHILTON 等^[18]发现雷莫拉宁并不是直接杀死芽孢,而是长时间附着在芽孢外胚层,杀伤正在萌发的芽孢。在临床 II 期试验中,雷莫拉宁(400 毫克/次,2 次/天)与万古霉素(125 毫克/次,4 次/天)相比,临床治愈率相近,分别为 85.2%和 85.7%^[19]。

4 预 防

4.1 益生菌 益生菌作为一种公认的治疗药物,可以预防胃肠道疾病并恢复肠道菌群的生态平衡。乳酸杆菌是一种常用的益生菌,已经被列入欧洲食品安全局名单,用于食品和饲料生产。在一项随机对照试验中,33 例 CDI 患者,每天口服益生菌胶囊 1 次,胶囊中包含嗜酸乳杆菌 NCFM、副干酪乳杆菌 Lpc-37、乳双歧杆菌 Bi-07 和乳双歧杆菌 Bi-04,与对照组相比,服用益生菌治疗后的 CDI 患者腹泻情况显著改善^[20]。

4.2 母乳 多达 50%的婴儿体内正常定植艰难梭菌,人工喂养的婴儿比母乳喂养的婴儿更容易感染艰难梭菌。母乳被认为是新生儿的最佳食物来源,含有多钟有益物质,其中包括一种独特的脂肪成分乳脂球膜^[21]。乳铁蛋白是乳汁中另一种重要的非血红素铁结合糖蛋白,它可以夺取细菌生长所需的铁,从而抑制细菌生长。CHILTON 等^[22]通过肠道模拟证明全乳铁蛋白能够预防抗菌药物诱导的 CDI。

4.3 免疫牛初乳(HBC) 奶牛在妊娠期间被动免疫产生 HBC, HBC 是母牛产仔后 72 h 内所分泌的乳汁,含有针对性抗体,适合口服,是治疗胃肠道感染的理想选择。接受 TcdB 免疫牛得到的牛初乳或者 TcdB 和芽孢共同免疫牛得到的牛初乳或者 TcdB 和营养细胞免疫牛得到的牛初乳,均可以治疗 CDI 以及预防 rCDI,降低 67%的复发^[23]。TcdA 和 TcdB 重组突变体反复免疫妊娠期奶牛,接受 HBC 的仔猪与对照组相比只出现轻度 CDI 症状,且 HBC 对肠道正常菌群无明显影响。因此,口服 HBC 是一种经济、安全、有效的治疗 CDI 的方法^[24]。TcdA 和 TcdB 感染奶牛后,可从牛奶中分离出乳清蛋白。有研究将小鼠分

为 6 组,分别是正常组,CDI 小鼠后接受抗艰难梭菌乳清蛋白抗体的 10 000、1 000、100 乳清蛋白组,以及接受万古霉素治疗组和不接受任何治疗的感染组。接受乳清蛋白治疗的 100、1 000、10 000 乳清蛋白组小鼠相比感染组存活率从 0 分别上升至 50%、80%、100%,接受万古霉素治疗组的小鼠由于发生 rCDI,死亡率高达 90%^[25]。因此有必要对 HBC 治疗 CDI 的机制进一步研究。

5 小 结

防治 CDI 仍然是全球面临的公共卫生重大挑战之一。在美国,抗菌药物的使用以及多种危险因素导致的艰难梭菌已经替代耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,成为医院感染首位的病原菌。因此,应采取相关措施防治 CDI,如合理使用抗菌药物,尤其是限制克林霉素的使用;加强环境清洁和消毒;使用肥皂洗手;食用部分益生菌、膳食纤维;提倡母乳喂养。抗菌药物是治疗 CDI 的首选方法,甲硝唑因其价格低廉,目前已成为治疗 CDI 的首选药物。万古霉素和非达霉素治疗 CDI 的疗效高于甲硝唑。FMT 是治疗 rCDI 最有效的方法,但肠道菌群治疗还未广泛应用于 CDI 的临床治疗,需要进一步的研究。

参考文献

- [1] ZHOU Y, MAO L, YU J, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in hospitalized adults and the first isolation of *C. difficile* PCR ribotype 027 in central China [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 232-246.
- [2] ABT M C, MCKENNEY P T, PAMER E G. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(10): 609-620.
- [3] MCDONALD J A K, MULLISH B H, PECHLIVANIS A, et al. Inhibiting growth of *Clostridioides difficile* by restoring valerate, produced by the intestinal microbiota [J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1495-1507.
- [4] BARTLETT J G. *Clostridium difficile* Infection [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 31(3): 489-495.
- [5] AKTORIES K, PAPATHEODOROU P, SCHWAN C, et al. Binary *Clostridium difficile* toxin (CDT): avirulence factor disturbing the cytoskeleton [J]. Anaerobe, 2018, 53: 21-29.
- [6] TANG C, CUI L, XU Y, et al. The incidence and drug resistance of *Clostridium difficile* infection in mainland China: a systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 37865.
- [7] GERDING D N, CORNELLY O A, GRILL S, et al. Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile* infection: results of two double-blind, placebo-controlled, non-inferiority, randomised phase 3 trials [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(3): 265-274.
- [8] CORREA-OLIVEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. Clin Transl Immunology, 2016, 5: e73.
- [9] FACHI J L, FELIPE J S, PRAL L P, et al. Butyrate protects mice from *Clostridium difficile* induced colitis through an HIF-1-dependent mechanism [J]. Cell Rep, 2019, 27(3): 750-761.
- [10] YOON S, YU J S, MCDOWELL A, et al. Bile salt hydrolase-mediated inhibitory effect of *Bacteroides ovatus* on growth of *Clostridium difficile* [J]. J Microbiol, 2017, 55(11): 892-899.
- [11] JALANKA J, HILLAMAA A, SATOKARI R, et al. The long-term effects of faecal microbiota transplant-ation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(3): 371-379.
- [12] HOTA S S, SALES V, TOMLINSON G, et al. Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: an open-label, randomized controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 265-271.
- [13] WOLF J, KALOCSAI K, FORTUNY C, et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (sunshine) [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(10): 2581-2588.
- [14] MOMANI L A A, ABUGHANIMEH O, BOONPHENG B, et al. Fidaxomicin vs. vancomycin for the treatment of a first episode of *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis and systematic review [J]. Cureus, 2018, 10(6): e2778.
- [15] ENDRES B T, BASSÈRES E, ALAM M J, et al. Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile* [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26(4): 509-514.
- [16] GERDING D N, CORNELLY O A, GRILL S, et al. Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile* infection: results of two double-blind, placebo-controlled, non-inferiority, randomised phase 3 trials [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(3): 265-274.
- [17] FREEMAN J, BAINES S D, JABES D, et al. Comparison of the efficacy of ramoplanin and vancomycin in both in vitro and in vivo models of clindamycin-induced *Clostridium difficile* infection [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(4): 717-725.
- [18] CHILTON C H, PICKERING D S, FREEMAN J, et al. Microbiologic factors affecting *Clostridium difficile* recurrence [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(5): 476-482.
- [19] CRUZ M D L, GONZÁLEZ I, PARISH C A, et al. Production of ramoplanin and ramoplanin analogs by actinomycetes [J]. Front Microbiol, 2017, 5: 96.
- [20] BARKER A K, DUSTER M, VALENTINE S, et al. Randomized controlled trial of probiotics for *clostridium difficile* infection in adults (PICO) [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(11): 3177-3180.
- [21] BHINDER G, ALLAIRE J M, GARCIA C, et al. Milk fat

- globule membrane supplementation in formula modulates the neonatal gut microbiome and normalizes intestinal development[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45274.
- [22] CHILTON C H, CROWTHER G S, SPIEWAK K, et al. Potential of lactoferrin to prevent antibiotic-induced *clostridium difficile* infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(4):975-985.
- [23] HUTTON M L, CUNNINGHAM B A, MACKIN K E, et al. Bovine antibodies targeting primary and recurrent *clostridium difficile* disease are a potent antibiotic alternative[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3665.
- [24] SPONSELLER J K, STEELE J A, SCHMIDT D J, et al. Hyperimmune bovine colostrum as a novel therapy to combat *clostridium difficile* infection[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(8):1334-1341.
- [25] HEIDEBRECHT H J, WEISS W J, PULSE M, et al. Treatment and prevention of recurrent *clostridium difficile* infection with functionalized bovine antibody-enriched whey in a hamster primary infection model[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(2):98.

(收稿日期:2021-01-22 修回日期:2021-06-22)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.037

非酒精性脂肪性肝病与 FGF21 的研究进展

徐 静 综述, 章述军, 黄文祥[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 成纤维细胞生长因子 21; 单纯性脂肪肝; 脂肪性肝炎

中图法分类号: R575.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)22-3341-04

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是由糖脂代谢紊乱诱发的以肝细胞脂质沉积为表现的肝脏疾病, 包括单纯性脂肪肝 (NAFL)、脂肪性肝炎 (NASH)、NASH 相关肝硬化及肝癌^[1]。NAFLD 影响全球近 1/4 的人, 它是慢性肝病的主要病因^[2]。NAFLD 定义为在无继发性因素影响下, 肝脏脂肪含量 (脂肪变性) $\geq 5\%$ ^[3]。NAFLD 包括简单的肝脏脂肪积累 (脂肪变性)、小叶炎症和肝细胞膨胀状态。NASH 患者经历肝纤维化加速, 约有 20% 将发展为广泛的、不可逆转的肝纤维化 (肝硬化), 最终需要肝移植^[4-5]。

随着人们对 NAFLD 及其后遗症的研究加深, 对人群筛查方法的需求也逐渐增加。目前, 首选肝纤维酶谱和超声联合应用于 NAFLD 的诊断, 但由于诊断精准程度、普及性和相对成本而受到限制^[6]。采用磁共振扫描进行衰减参数控制的评分评估^[7], 为传统超声提供了一种更敏感、具体的替代方法, 然而, 这种新技术的成本却限制了它的应用。其他成像方式, 如磁共振波谱和计算机断层扫描结果是非常精准的, 但这些方法不容易获得的, 也不具有成本效益。由于缺乏可靠的 NAFLD 生物标志物, 患者常常未被诊断。

近年来, 有研究发现成纤维细胞生长因子 (FGF) 21 水平差异与肝脏疾病的多个发展阶段有关。肝脏不仅产生 FGF21, 也是其主要代谢的场所。因此, 本文通过对 NAFLD 发病机制的阐述, 重点介绍近年来 NAFLD 与 FGF21 的关系。

1 流行病学研究

NAFLD 在全球的患病率和发病率逐年增加, 有

流行病学调查显示, NAFLD 患病率为 26%~45%, 已成为慢性肝病的重要病因^[8-9]。脂肪肝早期无任何症状, 但肝细胞在脂质长期浸润下早已发生病理生理改变。NAFL 患者在 10~20 年进展为肝硬化的概率为 0.6%~3.0%, 而 NASH 患者在同期的肝硬化发生率为 15%~25%。近几年有研究表明, NAFLD 患者的死亡风险与对照组并无差异, 增加 NAFLD 死亡风险的是 NASH, 并指出肝纤维化程度是预测 NAFLD 不良预后的重要危险因素, 以肝硬化的发生和纤维化的进展程度作为观察指标, 同样发现 NAFL 与 NASH 转归截然不同^[9-11]。因此, 及早辨别 NAFL 与 NASH 显得极为重要。

2 NAFLD 的相关机制

流行病学数据表明, 约 1/3 的 NAFL 患者会进展为 NASH^[12]。脂毒性已被确定为一种共同的潜在致病机制。当肝脏酯化游离脂肪酸 (FFAs) 的能力被掩盖, 导致肝脏的 FFAs 积累时, 就会发生电位毒性^[13]。由于 FFAs 可诱发炎症、内质网应激、线粒体功能障碍和活性氧 (ROS) 的形成, 对细胞具有毒性。肝实质损伤促进巨噬细胞、淋巴细胞的浸润, 再次加重肝小叶炎症和肝细胞变性。同时, 宿主抗原的氧化修饰触发 CD4⁺ T 细胞的激活, 导致 M1 巨噬细胞的进一步激活和肝纤维化的发展^[14]。最终, 肝脏发生弥漫性纤维化、失代偿和肝癌的风险急剧增加。NAFLD 患者在不积极治疗的前提下, 有较高的风险发展为 NASH 相关肝癌。有研究表明, 肝癌患者体内及小鼠肝癌模型中 FGF21 的表达水平明显增加, 在表型正常的肝

[△] 通信作者, E-mail: wenxiang_huang@163.com。

本文引用格式: 徐静, 章述军, 黄文祥. 非酒精性脂肪性肝病与 FGF21 的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3341-3344.