

# 抗生素的临床应用与难辨梭菌的检出

周贵民 谢灵

(中国人民解放军总医院检验科,北京)

大家已注意到在医学临床上应用抗生素,特别是广谱抗生素或联合使用抗生素时,容易导致二重感染。其在消化道的主要表现是腹泻或肠炎。有许多证据表明专性厌氧的难辨梭菌(*Clostridium difficile*)是这种抗生素性腹泻的主要病因。我们对抗生素的临床应用与难辨梭菌检出的关系做了调查,并对其可能的机制做了讨论。

## 材料与方法

### (一) 标本的收集

1. 健康成人粪便: 选本院工作人员及其家属,年龄在12岁以上,近三个月未接受过抗菌药物治疗、无肠道疾患和近期无腹泻者,每人留粪便1份,送检。
2. 住院病人粪便: 随机取做常规检查的各

科住院病人的粪便标本。

## (二) 难辨梭菌检查

1. 培养基: 按文献[1]方法配制难辨梭菌选择性培养基——头孢甲氧霉素、环丝氨酸、果糖琼脂(简称CCFA)。用前不作预还原处理。冰箱至少可保存10天。

2. 标本接种: 用接种环挑取较多粪便划线分离于CCFA平板上。

3. 厌氧培养: 将接种的平板放于厌氧罐(Anaerobic System, Oxoid)中, 37℃孵育48小时左右。

4. 鉴定: 按我们实验室的程序<sup>[2]</sup>鉴定。

## (三) 临床资料

对难辨梭菌阳性, 而且其临床记录较为完整的病人, 统计其应用抗生素及腹泻情况。

# 结 果

## (一) 难辨梭菌检出率

健康成人粪便标本71份未检出难辨梭菌。住院病人粪便509份分离出难辨梭菌65株, 阳性率为12.8%。两者差异显著。

## (二) 用抗生素情况

44例难辨梭菌阳性的病人中, 36例于3个月内用过抗生素(81.8%), 另8例是否用过抗生素, 病历中无记载。在用过抗生素的病人中, 34例于留检标本的当天正在使用或于1个月内用过抗生素。其中用1种抗生素者5例, 用2种者17例, 用3种及3种以上者14例。由此看来用过2种或2种以上抗生素的病人占多数(86%)。应用青霉素类(包括青霉素G、氨苄青霉素、羧苄青霉素等)者最多, 达29例; 用氨基糖甙类(主要为庆大霉素及链霉素)者次之, 26例; 用大环内酯类(包括白霉素、红霉素等)者12例; 用其他抗生素者6例。

## (三) 腹泻情况

44例难辨梭菌阳性的病人中, 10例(22.7%)有腹泻。每日排便皆在4次以上。除1例为结肠癌手术后未用抗生素外, 其余9例都有1周内使用抗生素的历史。

# 讨 论

难辨梭菌在健康成人粪便中很难见到, 我们于71人中未获阳性结果, Viscidi氏等检查60人亦无1株阳性<sup>[3]</sup>, Phillips氏等于200人粪便中也只分离到4株<sup>[4]</sup>。可见难辨梭菌在健康成人肠道的不是常居菌, 而是过路菌。

在病人应用抗菌药物特别是应用大量广谱抗生素时, 可因敏感菌受抑制或原菌群被清除, 而使原有细菌间生态平衡被打破, 未被抑制者或外部乘虚侵入者得以生长繁殖。难辨梭菌对多种常用抗生素耐药, CCFA即是根据这一特点设计的。此培养基中含头孢甲氧霉素(ccfoxitin) 16μg/ml, 环丝氨酸(cycloserine) 500μg/ml, 能抑制多种革兰氏阳性和阴性细菌, 而难辨梭菌仍能生长。那么, 以此类推, 当一些抗生素抑制了肠道正常菌群时, 原在肠道中的或可能以芽胞形式从外界新进入体内的难辨梭菌即可乘机大量繁殖。

本试验结果表明, 难辨梭菌阳性病人大都用了抗生素, 其中以青霉素类、氨基糖甙类及大环内酯类者为多。动物试验也证明了这些抗生素能造成小鼠结肠炎, 并能从其肠内容物中分离到难辨梭菌<sup>[5]</sup>。青霉素类能抑制大部分厌氧菌(难辨梭菌除外), 红霉素能抑制革兰氏阳性厌氧球菌。由于这些抗生素的应用, 相应的厌氧菌被清除或抑制, 原来由这些厌氧菌占据的肠粘膜细胞上的细菌受体, 被病人自身的或来自外来的难辨梭菌附着、定居。这种定居将使此菌可能更多地接近必需营养素, 从而导致其大量增殖<sup>[6]</sup>。氨基糖甙类等抗生素不抑制厌氧菌, 但对需氧及兼性厌氧菌却是广谱抗生素。实验证明肠道中专性厌氧和兼性厌氧菌同时定居的协同作用, 才能抑制潜在的病原体<sup>[7]</sup>。破坏了这种平衡或协同, 也就会给非正常菌群的繁殖造成条件。这就可以解释对正常肠道厌氧菌无抑制作用的抗生素为何也能使病人难辨梭菌的携带率增加。

粪便中带有难辨梭菌未必都发生腹泻, 对此已有许多报道, 我们的调查也说明了这一点。

人们普遍认为抗生素引起的腹泻主要是难辨梭菌产生的毒素所致。有的难辨梭菌菌株不产毒素，因此被侵染的病人可以没有病状。但产毒素与否尚有其他一些条件。有人认为毒素形成可能与抗生素亚抑菌水平有关，如青霉素、万古霉素、氯林可霉素、林可霉素的亚抑菌水平能够刺激难辨梭菌产生毒素<sup>[8,9]</sup>。

由此看来，医生应用抗生素为病人治疗感染性疾病时，有可能发生难辨梭菌及其毒素所致的肠炎或腹泻。这种疾病也可以发生在腹部大手术后、抗肿瘤化疗后以及其他胃肠病理情况下。因此，这一过程决不是简单的耐药菌的重复感染，它可能包含着若干目前尚不完全清楚的重要环节，以及影响这一进程的许多因素。

显然，进一步弄清这些问题，对于正确地应用抗生素、防止由难辨梭菌及其毒素引起的腹泻都具有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] George, W. L. et al.: *J. Clin. Microbiol.* 9: 214, 1979.
- [2] 周贵民等: 中华老年医学杂志, 2: 221, 1983.
- [3] Viscidi R, et al.: *Gastroenterol.* 81: 5, 1981.
- [4] Phillips, K. D. et al.: *J. Clin. Pathol.* 34: 642, 1981.
- [5] 刘林祥等: 微生物学报, 25(1): 60, 1985.
- [6] Weymann, L. H.: *Am. J. Med. Tech.* 48: 927, 1982
- [7] Mackowiak, P. A.: *New. Engl. J. Med.* 307: 83, 1982.
- [8] Saginur, R, et al.: *J. Infect. Dis.* 141: 772, 1980.
- [9] Shibl, A. M.: *Rev. Infect. Dis.* 5: 865, 1983.