

• 综 述 •

溃疡性结肠炎合并艰难梭菌感染诊治研究进展*

向颖高¹,王 芸^{2△}

(1. 昆明理工大学医学部,云南 昆明 650093;2. 云南省第一人民医院/昆明理工大学
附属医院消化内科,云南 昆明 650032)

[摘 要] 艰难梭菌感染(CDI)发病率和病死率逐年上升,腹泻为其常见症状。溃疡性结肠炎(UC)患者因肠道炎症及免疫抑制状态易感染艰难梭菌,后者又可加剧 UC 症状。目前,对 CDI 导致的腹泻关注度不高,易导致诊治延误。该文综述了 UC 合并 CDI 的发病机制、临床表现、诊治策略、前沿研究等,旨在为临床医生及研究人员提供全面、准确的科学依据。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 艰难梭菌; 感染; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.09.036 中图法分类号:R574.62;R378

文章编号:1009-5519(2025)09-2189-06 文献标识码:A

Progress in diagnosis and treatment of ulcerative colitis complicated
with Clostridium difficile infection*

XIANG Yinggao¹,WANG Yun^{2△}

(1. Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan
650093, China; 2. Department of Gastroenterology, The First People's Hospital
of Yunnan Province/The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and
Technology, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] The incidence and mortality of Clostridioides difficile infection (CDI) are increasing year by year, and diarrhea is a common symptom. Patients with ulcerative colitis (UC) are susceptible to infection with Clostridium difficile due to intestinal inflammation and immunosuppression, which can aggravate UC symptoms. At present, the attention to diarrhea caused by CDI is not high, which can easily lead to delay in diagnosis and treatment. This article reviewed the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment strategies, and frontier research of UC combined with CDI, in order to provide a comprehensive and accurate scientific evidence for clinicians and researchers.

[Key words] Uicerative colitis; Clostridioides difficile; Infection; Review

溃疡性结肠炎(UC)是一种由免疫介导的慢性炎症性肠病(IBD),主要影响大肠黏膜层,多伴肠道菌群失调和免疫紊乱,易发生肠道机会性感染,艰难梭菌感染(CDI)就是其中之一。由于 CDI 可使 UC 的病程复杂化,并可能导致急性重症 UC(ASUC)等不良预后,因此,UC 合并 CDI 越来越受到重视。

艰难梭菌是普遍存在于人体肠道中的条件致病菌,也是引起医院获得性感染性腹泻的主要原因。CDI 的危险因素包括长期暴露于广谱抗菌药物、具有严重基础疾病患者、老年人、使用免疫抑制剂或免疫低下、糖尿病、肾功能衰竭、胃肠手术、管饲、肠道准备、营养不良、IBD(尤其是 UC)患者,以及长期使用质子泵抑制剂和抗组胺剂患者等^[1]。当 UC 患者存

在不规范过度使用抗生素时进一步增加了 CDI 的风险,已有较多研究表明,相较于克罗恩病,UC 患者 CDI 发病率及病死率更高。但目前临床关注度不高且受限于医院现有的临床微生物检测实验室,使得送检率很低,且标本取材及送检流程欠规范,这些均导致不能正确快速识别 CDI。现将 UC 与 CDI 的发病机制、临床症状、诊疗方法、最新研究动态深入分析如下,旨在为临床医生和研究人员提供科学参考依据。

1 艰难梭菌的致病机制

1.1 艰难梭菌的特性 艰难梭菌是一种革兰阳性、能产生毒素的严格厌氧性芽孢杆菌,具备鞭毛构造,并主要通过粪口途径以芽孢形式进行传播。致人患病的艰难梭菌主要来源于 CDI 者或无症状携带者,其

* 基金项目:云南省消化内镜临床医学中心课题(2022LCZXKF-XH12)。
△ 通信作者, E-mail: w88lz@163.com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250630.1702.044\(2025-07-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250630.1702.044(2025-07-01))

可能将粪便中的艰难梭菌芽孢带到周围物体表面,如床、便盆等,而且由于其芽孢抵抗力强,可在环境中存活数月,甚至数年。当芽孢在肠道被初级胆汁酸刺激就会萌发成为新的艰难梭菌,在肠道定殖、生长^[2]。

1.2 毒素的产生 艰难梭菌分为产毒型和非产毒型,仅产毒型能引起临床症状,产毒艰难梭菌中大部分能同时产生毒素 A(肠毒素)和毒素 B(细胞毒素),少数仅产生毒素 B。毒素 A 通过催化 Rho(ρ 因子)鸟苷三磷酸酶糖基化修饰,导致鸟苷三磷酸结合蛋白失活,破坏靶细胞内肌动蛋白骨架稳定性,最终引发细胞坏死;毒素 B 则与基底层细胞膜结合,损害细胞间紧密连接结构,增强细胞膜通透性,导致肠壁细胞坏死^[3]。此外,特定毒株,如 027、078 核糖型菌株还会产生由致病性决定区(PaLoc)外的 cdtA、cdtB 基因编码的二元毒素^[4],这类毒素是一种比毒素 A/B 毒力更强的新型毒素,其由 2 个关键部分组成,即酶组分 CDTa 和递送亚基 CDTb。CDTa 具有核糖基转移酶的催化活性,而 CDTb 负责将 CDTa 递送到靶细胞内^[5]。在 CDTb 的介导下 CDTa 能进入靶细胞质,并催化肌动蛋白发生腺苷二磷酸糖基化修饰,干扰肌动蛋白聚合,最终导致靶细胞骨架崩解^[5]。CDT 显著增强了艰难梭菌的致病能力,可引发更严重的肠道炎症和组织损伤,且有研究表明,感染含 CDT 菌株患者疾病严重程度更高,复发率也增加^[6]。

1.3 免疫反应激活 艰难梭菌产生的毒素包括肠毒素 A、细胞毒素 B 和 CDT^[7],这些毒素能影响丝裂原活化蛋白激酶、核因子- κ B、细胞 Toll 样受体、内质网应激等信号传导,诱导炎症反应,影响集体免疫稳态^[8]。有研究发现,艰难梭菌产生的膜囊泡可刺激肠上皮细胞表达促炎细胞因子基因,包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8 等,进而诱导细胞毒性^[8]。另有研究表明,IL-27 是 CDI 致病过程中的重要节点分子^[9]。有研究表明,CDI 可促进 UC 患者细胞 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路过度激活、IL-27 过度表达,加重 UC 患者肠道炎症反应^[10],进一步加剧了病情严重程度。

1.4 肠道微生态系统紊乱 艰难梭菌能借助其代谢产物或与肠道内其他微生物的相互作用减少肠道微生物的多样性及有益成分,进而引发肠道微生物群的失衡,影响疾病的发生与发展。HARRISON 等^[11]发现,艰难梭菌能生成对甲酚,该物质具有针对革兰阴性菌的选择性作用,能大幅度减少微生物群落的多样性和丰富程度,进而加剧 CDI 并增加复发的风险。艰难梭菌致病诱导的炎症反应,最终导致细胞死亡、肠壁坏死、液体积蓄、出现水样腹泻等,且坏死的肠壁细胞和炎症细胞在肠黏膜上形成伪膜^[12]。

2 UC 合并 CDI 患者的临床特点

艰难梭菌在正常情况下通常不引起疾病,然而,当免疫系统功能异常或肠道菌群失衡时其会大量繁

殖,进而破坏黏膜屏障并引发变态炎症反应,使病情恶化。CDI 通常源于抗菌药物的长期或不规范使用,其常出现多样性的表现,症状可从轻度腹泻发展至严重的伪膜性肠炎,该感染还常伴随着中毒性巨结肠、肠穿孔、感染性休克等危险并发症,甚至导致死亡^[12]。此外,CDI 可能明显增加了患者的手术风险^[13-14]。

UC 合并 CDI 患者的临床表现无明显特异性,河北学者进行一项单中心针对 177 列 UC 患者的回顾性分析发现,UC 合并 CDI 与单纯病情活动的临床表现相似,伪膜为其内镜检查的特异性表现,但发生率较低^[15]。当 UC 患者,特别是重度及 ASUC 患者对治疗无响应且症状恶化(如腹泻加剧、脱水、电解质紊乱等)时应警惕机会性感染,考虑合并艰难梭菌和巨细胞病毒感染的可能^[16]。

有研究表明,糖皮质激素(如强的松)^[17-18]、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤)^[19]、生物制剂(如英夫利昔单抗)^[20-21]等可引起全身感染和免疫抑制的药物、抗生素^[22-23]、非甾体抗炎药和质子泵抑制剂(PPIs)等可破坏肠道菌群和胃酸屏障的药物均会增加合并 CDI 的风险^[24-25]。因此,对已服用这些药物的 IBD 患者,尤其是 UC 患者,医生应警惕 CDI 并及时调整治疗方案。

3 UC 合并 CDI 患者的诊断

CDI 患者的诊断标准为出现中至重度腹泻或肠梗阻,并满足以下任一条件:(1)粪便检测显示产毒艰难梭菌阳性;(2)内镜或组织病理检查显示伪膜性肠炎^[12]。目前,艰难梭菌病原学检测方法包括谷氨酸脱氢酶检测、核酸扩增试验(NAAT)、毒素 A/B 检测(酶联免疫法)、产毒培养、细胞毒素中和测定等。最新指南推荐,疑似 CDI 患者分步检测方法为先以高灵敏度方法(谷氨酸脱氢酶检测或 NAAT)初筛,阳性者再用高特异度方法(毒素 A/B 检测)确诊。

初筛阳性而毒素检测阴性者需具体分析,可加做 NAAT 或给予经验性治疗^[26]。IBD 现在已被确认是 CDI 的独立危险因素,对 IBD 活动期患者应常规送粪便标本进行艰难梭菌检测^[26]。此外,内镜检查是诊断 CDI 的重要手段之一,典型内镜检查特征表现为伪膜性病变,但 IBD 合并 CDI 患者内镜检查表现不典型,大多数无特征性伪膜性病变,据文献报道,IBD 住院患者明确 CDI 的病例中仅有 13% 内镜检测发现伪膜性肠炎改变^[26]。因此,《炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见》指出,内镜检查不作为 CDI 的必须检测方法^[13]。

4 UC 合并 CDI 患者的治疗

4.1 糖皮质激素、免疫抑制剂或生物制剂的使用与否 面对 UC 疑似合并 CDI 患者时是否继续使用糖皮质激素或生物制剂是医生常面临的问题,糖皮质激素、免疫抑制剂或生物制剂是 CDI 的危险因素,但同时也是 UC 的有效治疗手段。糖皮质激素治疗是

ASUC 患者最主要的治疗方式。TRUELOVE 等^[27]进行的随机对照试验研究结果显示,给予 213 例 ASUC 患者糖皮质激素治疗可使 41% 的患者实现临床缓解。美国学者进行的一项研究表明,使用免疫调节剂、皮质类固醇或生物抗肿瘤坏死因子药物不会增加结肠手术或死亡的风险^[28]。如 UC 患者病情处于重度活动期且 CDI 症状相对较轻时停用激素、免疫抑制剂或生物制剂可能会导致 UC 病情的急剧恶化。目前,几乎所有可用的数据均来自回顾性研究,尚缺乏高质量的证据指导 UC 合并 CDI 时抗生素与激素、免疫抑制剂或生物制剂的同时使用,但 2019 年英国胃肠病学会指南建议,ASUC 确诊或可疑合并 CDI 时不应停止使用皮质类固醇治疗,可考虑同时给予抗感染治疗^[29]。《中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)》也指出,ASUC 患者不应因可疑合并感染结果未报而推迟糖皮质激素或生物制剂的使用时间,但需在抗感染和临床密切监测下使用^[16]。总之,需医生全面评估患者具体情况,在有效控制 CDI 的同时尽可能维持 UC 病情的稳定。

4.2 抗生素治疗 UC 合并 CDI 患者抗感染的首要原则是尽可能停止使用除治疗 CDI 外的抗菌药物,其次为口服有效治疗药物^[12]。目前,常根据 UC 患者合并 CDI 的严重程度分级并结合患者具体病情制定治疗方案。UC 患者合并 CDI 可分为轻、中、重、严重并发症 4 个等级^[30]。甲硝唑、万古霉素长期以来均为治疗 CDI 的首选药物,但目前鉴于耐甲硝唑菌株的出现及甲硝唑对肠道微生物群的广泛非特异性杀灭作用对 CDI 治疗构成的不利影响,美国感染病协会在 2017 年更新的成人和儿童 CDI 临床实践指南指出,对 CDI 的初始发作推荐使用万古霉素或非达霉素,而不是甲硝唑,只有在万古霉素或非达霉素可及性有限的情况下且在非严重 CDI 初始发作时使用甲硝唑^[31]。重症 CDI、有严重并发症患者推荐口服万古霉素联合静脉使用甲硝唑或外科干预^[32]。对复发性 CDI 患者可选用非达霉素治疗,但不宜将其作为常规或初始治疗的首选药物;此外,也可考虑万古霉素脉冲式给药^[33]。一项随机对照试验研究结果显示,延长脉冲非达霉素治愈 CDI 的复发率是在 CDI 抗生素治疗随机临床试验中观察到的最低的^[34]。虽然非达霉素未在国内获批上市,但临床试验表明,其与万古霉素疗效相似且更安全、复发率低,故有望未来在国内 CDI 治疗中发挥重要作用。近年来,一种新型抗生素 Ridinilazole 因其高度特异性和潜在的复发率降低特性而备受关注。传统抗生素,如万古霉素虽能有效控制症状,但无法彻底改变肠道环境,导致高复发率。Ridinilazole 属双苯并咪唑类化合物,通过与细菌 DNA 结合,特别是与 DNA 的小沟区域结合而抑制艰难梭菌生长;该药物还能影响艰难梭菌能量生成途径,尤其是影响 Stickland 途径和腺苷三磷酸合酶产

生能量的相关基因,从而影响细菌的生长和存活^[35]。目前,该药正在进行Ⅲ期临床试验。一项全球性的Ⅲ期临床试验结果显示,虽然 Ridinilazole 组患者持续临床反应率与万古霉素组患者相当,但该药复发率更低,且能维持较高的微生物组多样性^[36]。该药在治疗 CDI 方面较万古霉素具有独特的优势,为 CDI 未来的治疗提供了新选择。

4.3 基于微生物组的治疗

4.3.1 益生菌 艰难梭菌通过破坏肠道微生物平衡等机制而致病,益生菌指任何能促进肠道菌种平衡、增加宿主(人体)健康效益的活的微生物。口服布拉酵母菌对原发性 CDI 和复发性 CDI 均显示出保护作用,其分泌的抗体能中和艰难梭菌毒素 A/B^[37]。KANG 等^[38]发现,胆汁酸 7 α -脱羟基肠道细菌 *C. scindens*、*C. sordellii* 分别分泌色氨酸衍生的抗生素 1-乙酰- β -吡啉和涡轮霉素 A,这 2 种抗生素均能抑制艰难梭菌和其他肠道细菌的生长。ZHU 等^[39]发现,产丁酸盐细菌作为益生菌对正常生物功能很重要,通过粪便微生物移植恢复此类细菌的细菌治疗补充剂在治疗复发性和难治性 CDI 方面很成功。摄入植物乳杆菌 299v 可防止接受抗生素治疗的患者出现艰难梭菌相关性腹泻^[40]。此外,有学者对益生菌治疗 CDI 持不同的想法,有基础研究^[41]和综述性文献报道^[42],益生菌可能导致重症患者发生益生菌血流感染,并可能影响正常菌群在结肠的定植。鉴于不同菌种和菌株的生物特性和功能效果的差异,导致研究结果不一,故益生菌对 UC 合并 CDI 患者的疗效尚需深入评估。

4.3.2 粪便微生物群移植(FMT) 对难治性或复发性 CDI 患者可选用 FMT,其是引入健康供者粪便微生物至患者胃肠道,以重建肠道微生物环境,减轻炎症和屏障破坏。UC 患者慢性结肠炎症引起的结肠生态失衡使其更易发生 CDI,而 FMT 能调节肠道微生物环境。虽然有研究表明,FMT 对治疗 UC 有效,但在使用 FMT 治疗 IBD 时已有严重不良事件的文献报道,包括误吸、疑似小肠穿孔,以及病情加重需住院治疗、结肠切除等^[43]。此外,FMT 有可能导致 UC 复发,一项病例报告描述了 2 例已好转 20 多年的 UC 患者给予 FMT 治疗 CDI 后出现 UC 发作^[44]。不可否认的是,FMT 的发现为临床治疗开辟了新的途径,目前,已有较多研究表明,FMT 对预防或治疗复发性 CDI 具有很好的优势。然而,其在实际应用中的不良反应及对患者未来生活质量的具体影响目前尚不明确。因此,需更多大规模、多中心研究进一步验证 FMT 在治疗 IBD 合并 CDI 患者方面的确切效果,同时,IBD 患者在选择 FMT 治疗 CDI 时需谨慎。

4.4 疫苗和单克隆抗体药物 之前的 CDI 预防疫苗主要是针对 2 种强效艰难梭菌毒素(肠毒素 A 和细胞毒素 B)的组合重复寡肽域或受结合域。PF-06425090

疫苗是由经修饰的毒素 A/B 配置而成,保留了低毒性,前期的研究表明,接种 3 剂 PF-06425090 疫苗的患者可在接种后 4 年内产生较强的毒素 A/B 中和抗体^[45-47]。此外,一项评估该疫苗的有效性和安全性的研究表明,3 剂 PF-06425090 疫苗是安全且耐受性良好的,虽然没有达到主要终点,但 PF-06425090 疫苗减少了 CDI 症状持续时间、减少了 CDI 患者寻求医疗护理及抗生素治疗的需要^[48]。目前,针对 CDI 的疫苗研究主要集中于多价 mRNA 疫苗技术方面。最近的一项研究展示了一种多价 mRNA-脂质纳米颗粒疫苗,该疫苗能同时靶向艰难梭菌的多种毒素和毒力因子,在动物模型中显示出强大的全身和黏膜免疫反应,且不破坏肠道微生物群^[49]。贝洛托单抗是一种针对 CDI 毒素 B 的单克隆抗体。有研究表明,虽然联合抗艰难梭菌毒素 A (阿克托单抗)和毒素 B(贝洛托单抗)的人单克隆抗体可增强宿主对艰难梭菌毒素的免疫应答,但只有贝洛托单抗可降低 CDI 的复发^[50-51]。《中国艰难梭菌感染诊治及预防指南(2024)》指出,对其他药物和 FMT 治疗失败的 CDI 患者在药物可及的条件下可考虑贝洛托单抗治疗^[26]。

4.5 饮食疗法 饮食方式会对 CDI 风险和发展产生影响。高脂肪或高蛋白减肥饮食可能会增加抗生素治疗期间的 CDI 风险,高碳水化合物饮食可能具有保护作用。最近的一项动物实验表明,高脂高蛋白饮食小鼠患严重 CDI,而高碳水化合物饮食小鼠轻微感染并康复^[52]。此外,高纤维饮食可更快地帮助消除 CDI,富含纤维的天然食物可被肠道细菌轻易发酵产生短链脂肪酸,其能抑制艰难梭菌生长和增强免疫反应^[53]。膳食纤维通过调节结肠上皮细胞主要组织相容性复合体 II 类(MHC-Ⅱ)的表达影响 CDI 的严重程度,低纤维饮食上调 MHC-Ⅱ 表达,损害肠道健康,增加对 CDI 的易感性。相反,高纤维饮食通过支持上皮细胞抗性和免疫反应抵抗 CDI^[53]。但由于大多数患者无法仅通过饮食达到推荐的膳食纤维摄入量,因此,纤维补充剂可能是有效的。《中国艰难梭菌感染诊治及预防指南(2024)》推荐,CDI 患者在胃肠道可耐受的情况下可优先选用含有可溶性膳食纤维的肠内营养制剂以帮助改善病情^[26]。低脂肪、高纤维饮食还可减少炎症和生态失衡的标志物,并改善 UC 患者的生活质量^[54]。因此,对 UC 患者而言,地中海饮食(MDP)是个不错的选择,其特征为高纤维、低脂肪、低糖、富益生元及抗氧化物,尤其适于临床缓解期 UC 患者。国外的一项研究表明,MDP 可减少临床症状和炎症,促进粪便分泌型免疫球蛋白 A 的产生,重塑肠道微生物组,增加产生有益代谢物的微生物^[55]。因此,可将 MDP 纳入 UC 患者临床缓解期管理计划中,作为维持饮食及辅助治疗。

5 小结与展望

UC 与 CDI 症状重叠,如腹泻、腹痛、发热等,致

使鉴别诊断复杂,CDI 往往在 IBD 框架下隐匿,此外,CDI 加剧 IBD 症状,可能引发中毒性巨结肠等严重并发症,加重患者的临床病情。因此,快速诊断和有效治疗能改善 UC 患者预后。当重症 UC 患者合并 CDI,特别是面临肠梗阻、穿孔等危机时可能需外科手术干预。随着对肠道微生态的深入,未来的研究应聚焦于个性化治疗方案的制定及如何优化肠道微生态环境,从而更好地控制 UC,同时,防范 CDI 的发生,提高患者的生活质量。

参考文献

[1] DIAL S, DELANEY J A C, BARKUN A N, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease [J]. JAMA, 2005, 294(23): 2989-2995.

[2] BALOH M, SORG J A. *Clostridioides difficile* spore germination; initiation to DPA release [J]. Curr Opin Microbiol, 2022, 65: 101-107.

[3] VEDANTAM G, CLARK A, CHU M C E, et al. *Clostridium difficile* infection; toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response [J]. Gut Microbes, 2012, 3(2): 121-134.

[4] 罗雨欣, 韩菲, 张瑞苗, 等. 艰难梭菌感染的流行病学及危险因素 [J]. 临床荟萃, 2018, 33(5): 369-372.

[5] XU X, GODOY-RUIZ R, ADIPIETRO K A, et al. Structure of the cell-binding component of the *Clostridium difficile* binary toxin reveals a di-heptamer macromolecular assembly [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(2): 1049-1058.

[6] STEWART D B, BERG A, HEGARTY J. Predicting recurrence of *Clostridium difficile* colitis using bacterial virulence factors; binary toxin is the key [J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(1): 124-125.

[7] RAMÍREZ-VARGAS G, RODRÍGUEZ C. Putative conjugative plasmids with *tcdB* and *cdtAB* genes in *clostridioides difficile* [J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(9): 2287-2290.

[8] 查志强, 黄莉萍. 艰难梭菌致病机制研究进展 [J]. 微生物学杂志, 2024, 44(3): 113-122.

[9] PETES C, MARIANI M K, YANG Y, et al. Interleukin (IL)-6 inhibits IL-27- and IL-30-Mediated inflammatory responses in human monocytes [J]. Front Immunol, 2018, 9: 256.

[10] 李萍, 李晶, 吴农欣, 等. 艰难梭菌感染对溃疡性结肠炎 TLR4/NF-κB 信号通路及 IL-27 表达水平的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(16): 2431-2435.

[11] HARRISON M A, STRAHL H, DAWSON L F. Regulation of para-cresol production in *Clostridioides difficile* [J]. Curr Opin Microbiol, 2022, 65: 131-137.

[12] 程敬伟, 刘文恩, 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(2): 131-138.

[13] 杨红, 冉志华, 刘玉兰, 等. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(4): 303-

316.

- [14] LIM S C, KNIGHT D R, RILEY T V, et al. Clostridium difficile and one health[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 26(7): 857-863.
- [15] 张瑞苗. 溃疡性结肠炎合并艰难梭菌感染的危险因素及临床特征分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018: 1-8.
- [16] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心, 吴开春, 等. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)[J]. 胃肠病学, 2024, 29(3): 145-173.
- [17] LI Y, XU H, XU T, et al. Case-Control study of inflammatory bowel disease patients with and without clostridium difficile infection and poor outcomes in patients coinfecting with C. difficile and cytomegalovirus[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(11): 3074-3083.
- [18] LIM H W, SCHUSTER I P, RAJAPAKSE R, et al. The impact of corticosteroid use on inpatients with inflammatory bowel disease and positive polymerase chain reaction for Clostridium difficile[J]. Intest Res, 2019, 17(2): 244-252.
- [19] VIAZIS N, PONTAS C, KARMIRIS K, et al. Prevalence of clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients in Greece[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(7): 773-776.
- [20] LICHTENSTEIN G R, FEAGAN B G, COHEN R D, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(5): 621-630.
- [21] ZHANG T, LIN Q Y, FEI J X, et al. Clostridium difficile infection worsen outcome of hospitalized patients with inflammatory bowel disease[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29791.
- [22] SUN X M, HIROTA S A. The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of Clostridium difficile infection[J]. Mol Immunol, 2015, 63(2): 193-202.
- [23] BALRAM B, BATTAT R, AL-KHOURY A, et al. Risk factors associated with clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and Meta-Analysis[J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(1): 27-38.
- [24] REGNAULT H, BOURRIER A, LALANDE V, et al. Prevalence and risk factors of Clostridium difficile infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(12): 1086-1092.
- [25] RAZIK R, RUMMAN A, BAHREINI Z, et al. Recurrence of clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: the RECIDIVISM study[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(8): 1141-1146.
- [26] 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.
- [27] TRUELOVE S C, WITTS L J, et al. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial[J]. Br Med J, 1955, 2(4947): 1041-1048.
- [28] ANANTHAKRISHNAN A N, GUZMAN-PEREZ R, GAINER V, et al. Predictors of severe outcomes associated with Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(7): 789-795.
- [29] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, et al. British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2019, 68(Suppl 3): S1-S106.
- [30] 中华预防医学会. 艰难梭菌感染诊断(T/CPMA 008-2020)[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 58-63.
- [31] MCDONALD L C, GERDING D N, JOHNSON S, et al. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(7): 987-994.
- [32] 赵杏珍, 赵建宏, 魏宏莲, 等. 万古霉素和非达霉素对艰难梭菌体外抗菌活性的稳定性[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(6): 461-466.
- [33] 王浦, 王斯琪. 中国成人炎症性肠病合并艰难梭菌感染处理专家共识[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(4): 448-452.
- [34] GUERY B, MENICHETTI F, ANTILA V J, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 18(3): 296-307.
- [35] MASON C S, AVIS T, HU C, et al. The novel DNA binding mechanism of ridinilazole, a precision clostridioides difficile antibiotic [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 67(5): e0156322.
- [36] OKHUYSSEN P C, RAMESH M S, LOUIE T, et al. A randomized, double-blind, phase 3 safety and efficacy study of ridinilazole versus vancomycin for treatment of clostridioides difficile infection: clinical outcomes with microbiome and metabolome correlates of response[J]. Clin Infect Dis, 2024, 78(6): 1462-1472.
- [37] CHEN K, ZHU Y, ZHANG Y, et al. A probiotic yeast-based immunotherapy against Clostridioides difficile infection[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(567): eaax4905.
- [38] KANG J D, MYERS C J, HARRIS S C, et al. Bile acid 7 α -dehydroxylating gut bacteria secrete antibiotics that inhibit clostridium difficile: role of secondary bile acids[J]. Cell Chem Biol, 2019, 26(1): 27-34. e4.
- [39] ZHU L B, ZHANG Y C, HUANG H H, et al. Prospects for clinical applications of butyrate-producing bacteria [J]. World J Clin Pediatr, 2021, 10(5): 84-92.
- [40] KAZMIERCZAK-SIEDLECKA K, DACA A, FOLWARSKI M, et al. The role of Lactobacillus plantarum 299v in supporting treatment of selected diseases[J]. Cent Eur J Immunol, 2020, 45(4): 488-493.
- [41] 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. e16.

[42] DORON S, SNYDMAN D R. Risk and safety of probiotics[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 2):S129-S134.

[43] LOPETUSO L R, DELEU S, GODNY L, et al. The first international rome consensus conference on gut microbiota and faecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2023, 72(9):1642-1650.

[44] DE LEON L M, WATSON J B, KELLY C R. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(8):1036-1038.

[45] REMICH S, KITCHIN N, PETERSON J, et al. A phase 2 extension study evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of 3 or 4 doses of a *clostridioides difficile* vaccine in healthy US adults aged 65 to 85 years[J]. *J Infect Dis*, 2024, 229(2):367-375.

[46] SHELDON E, KITCHIN N, PENG Y H, et al. A phase 1, placebo-controlled, randomized study of the safety, tolerability, and immunogenicity of a *Clostridium difficile* vaccine administered with or without Aluminum hydroxide in healthy adults [J]. *Vaccine*, 2016, 34(18):2082-2091.

[47] KITCHIN N, REMICH S A, PETERSON J, et al. A phase 2 study evaluating the safety, tolerability, and immunogenicity of two 3-dose regimens of a *clostridium difficile* vaccine in healthy US adults aged 65 to 85 years [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(1):1-10.

[48] DONSKEY C J, DUBBERKE E R, KLEIN N P, et al. CLOVER(*CLO*stridium *difficile* Vaccine Efficacy tRial) Study: a phase 3, randomized trial investigating the efficacy and safety of a detoxified toxin A/B vaccine in adults 50 years and older at increased risk of *clostridioides difficile* infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 79(6):1503-1511.

[49] ALAMEH M G, SEMON A, BAYARD N U, et al. A multivalent mRNA-LNP vaccine protects against *Clostridioides difficile* infection[J]. *Science*, 2024, 386(6717):69-75.

[50] POSTERARO B, PEA F, MASUCCI L, et al. Actoxumab + bezlotoxumab combination; what promise for *Clostridium difficile* treatment? [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(4):469-476.

[51] GERDING D N, KELLY C P, RAHAY G, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *clostridium difficile* infection in patients at increased risk for recurrence[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(5):649-656.

[52] MEFFERD C C, BHUTE S S, PHAN J R, et al. A high-fat/high-protein, atkins-type diet exacerbates *Clostridioides*(*Clostridium*) *difficile* Infection in mice, whereas a high-carbohydrate diet protects [J]. *mSystems*, 2020, 5(1):e00765-19.

[53] FACHI J L, DE OLIVEIRA S, TRSAN T, et al. Fiber and acetate-mediated modulation of MHC-II expression on intestinal epithelium protects from *Clostridioides difficile* infection[J]. *Cell Host Microbe*, 2025, 33(2):235-251. e7.

[54] FRITSCH J, GARCES L, QUINTERO M A, et al. Low-Fat, High-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improves quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(6):1189-1199. e30.

[55] HASKEY N, ESTAKI M, YE J, et al. A mediterranean diet pattern improves intestinal inflammation concomitant with reshaping of the bacteriome in ulcerative colitis: a randomised controlled trial[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(10):1569-1578.

(收稿日期:2024-11-26 修回日期:2025-04-22)

(上接第 2188 页)

[47] WANG Y, YANG Y, WANG Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improved brain connection activity on patients of disorders of consciousness: a pilot study[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3):463-471.

[48] 张丽丽, 王肃馨, 王立峰, 等. 经皮耳迷走神经电刺激联合多感官情景刺激对持续性植物状态患者的促醒效果研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2025, 29(1):23-27.

[49] HILL P L, KIVI M, HANSSON I, et al. Future time perspective and personality trait change during the retirement transition: insights from a six-wave longitudinal study in Sweden [J]. *Psychol Aging*, 2022, 37(2):272-281.

[50] LI Z D, QIU H J, WANG X Q, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in poststroke cognitive impairment: protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(10):e063803.

[51] GAUDRY K S, AYAZ H, BEDOWS A, et al. Projections and the potential societal impact of the future of neurotechnologies[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:658930.

[52] NGUYEN D T, BILCHICK K C, NARAYAN S M, et al. Opportunities and challenges in heart rhythm research: rationale and development of an electrophysiology collaborator[J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(11):1927-1945.

[53] D'ADAMO G L, WIDDOP J T, GILES E M. The future is now? Clinical and translational aspects of “Omics” technologies[J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(2):168-176.

(收稿日期:2025-01-24 修回日期:2025-05-23)