

异、灵敏的 DS 产前筛查和诊断新标志物,建立简便、廉价、无创的产前筛查和诊断新技术、新方法已成为产前筛查领域的研究热点。

参考文献

[1] 杨华. 孕中期唐氏综合征产前筛查结果分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(17): 1886-1887.

[2] Rosen T, D'Alton ME. Down Syndrome Screening in the First and Second Trimesters: What Do the Data Show[J]. Semin Perinatol, 2005, 29(6): 367-375.

[3] Benacerraf BR, Frigoletto FD. Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus: standards for normal measurements compared with those in down syndrome[J]. Am J Obstet gynecol, 1987, 157: 1146-1149.

[4] Wald NJ, Bestwick JP, Huttly WJ. Effect of interrupting prenatal Down syndrome screening due to a large nuchal translucency[J]. Prenat Diagn. 2012, 32(7): 655-661.

[5] Odibo AO, Schoenborn JA, Haas K, et al. Does the combination of fronto-maxillary facial angle and nasal bone evaluation improve the detection of Down syndrome in the second trimester[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(10): 947-951.

[6] Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities[J]. Am J Obstet Gynecol, 1984, 148(7): 886-894.

[7] 伍红, 张育森, 吴晓霞, 等. 甲胎蛋白异质体在唐氏综合征筛查中的价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(2): 56-57.

[8] Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study[J]. Ultrasound Obstet

Gynecol. 2012, 39(5): 528-534.

[9] Spencer K, Liao AW, Ong CY, et al. Maternal serum levels of dimeric inhibin A in pregnancies affected by trisomy 21 in the first trimester[J]. Prenat Design, 2001, 21(6): 441-444.

[10] Christel E-S, Stefan G, Inga N, et al. Conflicting results of prenatal FISH with different probes for Down's Syndrome critical regions associated with mosaicism for a de novo del(21)(q22) characterised by molecular karyotyping: Case report[J]. Molecular Cytogenetics, 2010, 3(16): 1-5.

[11] Davanos N, Spathas DH. Relative quantitation of cell-free fetal DNA in maternal plasma using autosomal DNA markers[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(17/18): 1539-1543.

[12] Vodicka R, Vrtel R, Dusek L, et al. Refined fluorescent STR quantification of cell-free fetal DNA during pregnancy in physiological and Down syndrome fetuses[J]. Prenat Diagn. 2008, 28(5): 425-433.

[13] Stanghellini I, Bertorelli R, Capone L, et al. Quantitation of DNA in maternal serum during the first trimester of pregnancy by the use of a DAZ repetitive probe[J]. Mol Hum Reprod, 2006, 12: 587-591.

[14] Farina A, LeShane ES, Lambert-Messerlian GM, et al. Evaluation of cell-free fetal DNA as a second-trimester maternal serum marker of Down syndrome pregnancy[J]. Clin Chem, 2003, 49(2): 239-242.

[15] Liao GJ, Chan KC, Jiang P, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 21 by allelic ratio analysis using targeted massively parallel sequencing of maternal plasma DNA[J]. PLo S One. 2012(5): e38154.

[16] 徐爱群, 边旭明. 胎儿游离 RNA 在产前诊断中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2010, 37(2): 84-89.

(收稿日期: 2012-12-09)

• 综 述 •

艰难梭菌相关性腹泻的实验室诊断

何 英 综述, 陆学东[△]审校
(深圳市福田区人民医院检验医学部, 广东深圳 518033)

关键词: 梭菌, 难辨; 腹泻; 综述
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 07. 039 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2013)07-0837-04

艰难梭菌(*C. Diff*)是导致抗菌药物相关性腹泻、医院性腹泻及假膜性肠炎的主要病原菌^[1-2]。近年来, *C. Diff* 在美国国家蔓延较快, 特别是高致病性菌株的出现, 临床症状严重程度、复发率及死亡率明显上升, 引起医学界越来越多的关注^[2], 对 *C. Diff* 感染的临床诊断和治疗也提出了新的挑战。国内对 *C. Diff* 感染研究不多, 开展 *C. Diff* 培养、检测的实验室也很少。本文就 *C. Diff* 感染致病机理及实验室诊断方法、临床应用优缺点进行了较为全面的综述。

1 感染致病机制

C. Diff 是具有芽孢结构的革兰阳性专性厌氧杆菌, 环境耐受性强, 只有具有新陈代谢活力的营养细胞形式才可能产生毒素^[1-2]。*C. Diff* 主要以孢子形式寄居于小肠, 在菌群失调

或免疫力下降等条件下, 孢子萌发, 产生并释放毒素, 引起腹泻、结肠炎甚至致死性伪膜性肠炎, 统称为 *C. Diff* 感染(CDI), 由 *C. Diff* 引起的腹泻称为 *C. Diff* 相关性腹泻(CDAD)。

C. Diff 致病性与其产生的毒素 A、B 密切相关, 大多数产毒性 *C. Diff* 产生毒素 A 和毒素 B, 不产生毒素的 *C. Diff* 无致病性^[3]。较早研究认为, 单纯的毒素 B 无致病性, 只有在毒素 A 的共同作用下或者在肠黏膜已经受损的情况下, 毒素 B 才具有致病性。近年研究表明, 毒素 B 的毒性远强于毒素 A, 且具有独立致病性, 临床分离到的毒素 A 阴性但毒素 B 阳性的致病性 *C. Diff* 越来越多; 只产毒素 A 的 *C. Diff* 极少见, 其独立致病性尚未明确^[3-4]。

除产生毒素 A 和(或)B 外,近年来发现多次爆发流行的高致病性 BI/NAP1/027 *C. Diff* 株可产生二元毒素(CDT 毒素)。CDT 毒素在 *C. Diff* 致病性中的作用尚未明确。单纯的 CDT 毒素虽有肠毒性,但并无临床症状,可能有增强毒素 A/B 毒性的作用^[5-6]。

毒素 A/B 由一个含 5 个基因(*tcdR*、*tcdB*、*tcdE*、*tcdA*、*tcdC*)的 19.6kb 致病基因编码区域(PaLoc)调控生成^[3,7-9]。*tcdA*、*tcdB* 分别编码肠毒素 A 和细胞毒素 B,毒素生产的调控机制尚未完全明确,*tcdR*、*tcdC* 分别属于正、负调控基因,在毒素表达调控中扮演重要角色,*tcdC* 基因非特异的 18 bp 碱基缺失和 117 位点特异性点突变,可使其负调控功能减弱,027 株高分泌毒素 A/B 即与此有关。CDT 毒素由 PaLoc 外的 *cdtA* 和 *cdtB* 基因编码产生^[6-7]。

2 艰难梭菌感染的实验室诊断

2.1 厌氧培养 粪便接种选择性培养基(常用 CCFA 培养基)厌氧培养 2~5 d 后,根据特殊菌落形态、气味,以及革兰染色进行初步鉴定,可疑菌落进行耐氧实验,耐氧实验阴性者排除 *C. Diff*,耐氧实验阳性者再通过生化鉴定确定^[8]。粪使用酒精或加热处理,杀灭其他细菌有利于孢子富集,辅以其他化学物质可刺激孢子萌发、生长,有助于提高培养敏感度。和直接接种相比,肉汤培养富集可提高敏感度约 20%^[9]。

C. Diff 在健康人群,特别是 2 岁以下的婴幼儿中有一定携带率,且临床约有 30% *C. Diff* 不产生毒素,无致病性^[1,10],因此,虽然厌氧培养是最为灵敏的方法,但其特异度差,单纯的厌氧培养阳性并无临床诊断意义。

2.2 细胞培养毒性试验(CCA) CCA 直接检测大便标本中含有的细胞毒素 B,是最早用于检测 CDI 的方法。标本经稀释、离心、过滤后,将滤液和特定培养细胞系孵育 24~48 h 后观察由毒素 B 所致的细胞病理效应(毒素 B 可破坏细胞骨架而使细胞变圆或成簇),并通过特异性抗体中和试验确定细胞病理效应的特异性(因此也称为细胞培养毒性中和试验)。如果 50% 细胞出现病理效应且加入特异性抗体的细胞无病理效应,则判定为毒素 B 试验阳性。几乎所有的细胞系均可用于检测大便中的细胞毒素,但 Vero 细胞系最为敏感^[8,11]。

因为是直接检测与致病性密切相关的毒素 B,CCA 多年来被看做传统的金标准,其敏感度为 80%~100%,特异度高达 98%~99%(极少报道低于 90%),阳性预测值高于 90%^[10,12]。多种因素如标本在贮存转运期间的稳定性,细胞系的选择,特别是标本稀释处理可导致假阴性,约有 30% 的临床确诊病例未能及时检出^[13];和培养法相比,CCA 的敏感度仅约 66.7%^[14]。

2.3 毒力生成细胞培养试验(TGCC) TGCC 是厌氧培养与毒素 B 检测相结合的一种检测方法。粪便标本处理后,用选择性(必要时用肉汤进行培养)培养基对 *C. Diff* 孢子进行厌氧培养,然后进行毒素检测^[15]。

TGCC 的灵敏度要高于 CCA,CCA 对于临床症状明显的病例易漏检,研究表明 TGCC 检出率比 CCA 高约 15%~23%^[15]。Delmée 等^[13] 回顾分析表明,CCA 阳性检出率为 4.4%,而 TGCC 为 7.7%。TGCC 的灵敏度与培养基的选择以及样品处理过程有关^[16]。由于灵敏度要高于传统的金标准 CCA,FDA 已要求在进行 *C. Diff* 检测新方法评价时必须将 TGCC 作为参比方法^[17]。美国医疗保健流行病学学会(SHEA)推荐 TGCC 作为 *C. Diff* 检测的金标准。作为检测粪便中 *C. Diff* 最为敏感的方法,TGCC 主要缺点是特异性低

于 CCA(高达 25% 的住院患者为无症状携带者)、检测时间长(3~5 d)^[12]。

Ryder 等^[18] 将基于微电极细胞电阻抗变化检测原理的实时细胞分析系统用于 *C. Diff* 毒素 B 的动态、定量检测,检测限可达 0.2 ng/mL。临床样本评估结果表明,该系统具有高阳性预测值,高灵敏度和特异性,且可用于临床药物治疗效果评估。

2.4 抗原检测方法

2.4.1 酶联免疫毒素检测(EIAs) 1983 年文献首次报道 EIAs 用于检测 *C. Diff* 毒素 A^[1,11],此后各种检测毒素 A 和毒素 A/B 的 EIAs 试剂盒不断推出。EIAs 具有检测时间短,劳动强度低,操作人员无需掌握细胞培养技术等优点,欧美大多数实验室采用其检测 CDI^[9,12,19-20]。

敏感性低是 EIAs 的主要缺点,SHEA 甚至不建议将其作为一种单独的检测方法用于临床^[9]。早期的评价多以 CCA 作为金标准,使 EIAs 呈现较高的敏感性,但以 TGCC 为参比标准,敏感性明显降低,仅约 60%^[9,14,20]。Planche 等^[19] 对 6 种在英国广泛使用的 EIAs 试剂盒检测性能分析表明,虽然特异度好(93%~100%),但敏感度为 76%~95%,如果毒素的检出率低于 10%,阳性预测值低至不可接受(<50%),没有一种试剂盒满足作者设定的敏感度大于 90%,假阳性小于 3% 的标准。Tenover 等^[21] 发现 EIAs 的敏感度存在株型变异性,对某些类型的菌株,EIAs 的准确率低至 15%~18%。

不同研究报道的 EIAs 敏感度存在较大差异的原因可能包括样本来源、样本转运贮存过程中毒素蛋白的降解、毒素在肠道内的聚合作用、目标蛋白的遗传多样性^[9,21]。

2.4.2 GDH 检测 GDH 是一种广泛存在于 *C. Diff* 细胞表面的一种酶,产生数量高于毒素且具有较强稳定性,可作为大便中 *C. Diff* 存在的一个标志物。检测 GDH 抗原具有非常高的敏感性和阴性预测值,但由于产毒和非产毒 *C. Diff* 以及梭菌属其他种类细菌均可产生此酶,GDH 检测缺少特异性^[12,16,22]。

早期报道 GDH 检测敏感性为 90%~100%,阴性预测值达 99% 以上^[15,22-23]。Meta 分析也表明,GDH 检测大便中 *C. Diff* 的存在有非常高的准确性,与培养法比较,敏感度大于 90%,阴性预测值大于 98%,假阳性约 20%^[22]。但近期研究显示,GDH 检测敏感性约为 85%,并与菌株类型有关^[14,21,24-25]。检测 NAP-1 株时,敏感性与 RT-PCR 相当,而检测非 NAP-1 株时,敏感性下降至 72%,某些实验室观察到的 GDH 检测约 15% 的假阴性可能与此有关^[16]。

虽然 *C. Diff* 特异性 GDH 单克隆抗体可以避免其他细菌产生的 GDH 所带来的交叉反应,但仍无法区分产毒和非产毒株,缺少特异性,因此,GDH 检测不能单独应用于实验室检测,多作为一种筛查手段^[22,25]。

2.5 分子生物学方法 *C. Diff* 毒素 A 和 B 的生成受 PaLoc 基因调控,基因检测可预测产毒性 *C. Diff* 的存在及其产毒能力强弱。Kato 于 1993 年首先报道采用 PCR 方法对产毒性 *C. Diff* *tcdA* 进行检测,随后许多实验室发展了各种 PCR 方法检测 CDI^[15,17,26]。目前 PCR 方法主要应用 RT-PCR 和环介导等温扩增技术(LAMP)检测大便标本中的产毒 *C. Diff* 的存在^[15,17,27]。FDA 已批准了 4 个分子生物学试剂盒,并逐渐为临床所采用。RT-PCR 检测的目标基因大多选择 *tcdB*,少部分为 *tcdA* 或 *tcdC*,也有同时检测两个基因,如 *tcdA* 和 *tcdB*,*tcdB* 和 *tcdC*^[17]。Chow 等^[28] 采用解旋酶依赖性等温扩增

技术设计了一个艰难梭菌检测试剂盒,方法灵敏度为 20 拷贝。

FDA 批准的 4 个商用 PCR 试剂盒中,美国 BD-GeneOhm 公司推出的 BD-GeneOhm™ Cdiff Assay 最早获得批准,对其性能评价也最为充分。整个检测可在 2 h 内完成,由于采用的比对标准不同,文献报道的灵敏度为 84%~96%,特异度为 94%~99%。Gen-Probe 公司的 PCR 试剂盒敏感度为 77%~92%,特异度为 95%~99%^[14-15,29]。Cepheid 公司的 *C. Difficile* Assay 采用模块式全封闭的自动检测平台,避免了污染,是目前最快、操作最简单的 CDI 的检测方法,文献报道的敏感度为 94%~100%,特异度为 93%~99%^[15,25,30],研究表明,无论对于 NAP1 株抑或非 NAP1 株,均展示了良好的检测能力^[21,30]。Meridian Biosciences 公司开发的 Illumingene assay 是 FDA 最新批准的一种 PCR 方法,采用 LAMP 技术检测 *tcdA*,和金标准 CCA 以及 TGCC 比较,敏感度和特异度均达到 98%,阳性预测值及阴性预测值分别为 92%和 99%^[27],但不同研究间存在差异^[31-32]。

Meta 分析表明,无论是实验室发展的还是商用 RT-PCR 检测方法,总体灵敏度为 90%,特异度为 96%,具有较高的准确度。但诊断准确度与 CDI 流行状况有关联,当检出率低于 10%时,PCR 检测的准确度低至不可接受(71%),当检出率大于 20%时,准确度可达 93%^[17]。Crobach^[20]也得出了类似的分析结果。不同的 PCR 方法是否等效,有待进行全面评估^[32-33]。

和其他检测方法相比,RT-PCR 显示良好的灵敏度和特异度,但考虑到无症状携带者比例高以及多种原因均可导致患者腹泻(*C. Diff* 引起的腹泻仅占约 20%),该方法存在假阳性比例偏高的缺点;PCR 方法也不能用于治疗后临床疗效的判断^[11,16],PCR 方法是否适于单独应用于临床 CDI 检测还有待进一步评估^[16,34]。

2.6 组合检测方案 许多学者^[12,26,29,34]研究并提出了二步法或三步法检测方案,所有组合方案均以 GDH 筛查为基础,GDH 阴性标本判定为阴性结果,GDH 阳性标本用 EIAs、CCA、TGCC 或 PCR 方法进行确证。

组合检测方案具有较高的特异度,灵敏度与确证检测方法有关,约为 75%~100%。对于约 80%的受检标本,可在数小时内获得结果^[11,20]。组合检测方案的组合方式会对最终检测结果产生显著影响^[20]。研究表明,如果 GDH 仅与 EIAs A/B 毒素检测组合,方案总体敏感度甚至可能低于单独使用 EIAs 毒素检测;如果采用 PCR 进行确证,可获得较高的敏感度和特异度^[26,34]。有学者采用一种可同时进行 GDH 和毒素 A/B 检测的试剂盒,并以 PCR 方法对偏差结果进行确证,灵敏度接近 PCR 方法^[25-26]。有研究表明^[34],单独采用 PCR 方法敏感性和特异度高于组合方案,但采用 PCR 方法确证的两步法检测方案和单独使用 PCR 法检测 *C. Diff*,哪种方法更优还存在争议^[9,16,24]。

SHEA、美国感染性疾病协会(IDSA)推荐 GDH 联合 CCA 或 TGCC 方案,因 EIAs 确证方案敏感度低而未被推荐^[35];欧洲临床微生物学和感染病学会^[20]以 CDI 低检出率时阴性预测值可接受性强为基础,提出两种阳性检测组合方案以判定 CDI,接受所有的阴性检测结果,单独的 EIAs 检测阴性即可认为无 CDI,最优组合方案仍有待研究。

综上所述,CDI 的实验室诊断还存在很大的挑战性^[9,16,24]。由于 *C. Diff* 分致病株和非致病株、无症状携带者比例高、患者腹泻原因多种多样等,临床在什么时候应该考虑

CDI 并送样检测对于提高检测阳性率,从而提高检测准确性非常重要。由于目前检测方法的局限性,对检测结果的解读须结合临床症状、病史、风险因素、检测方法、标本选取处理过程等因素进行综合分析;对于检测结果阴性的患者,重复检测价值有限,不提倡短时间内重复送检^[35]。

参考文献

- [1] Gerding DN. Clostridium difficile 30 years on: what has, or has not, changed and why[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(Suppl 1): S2-8.
- [2] Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3): 529-549.
- [3] Carter GP, Rood JI, Lyras D. The role of toxin A and toxin B in the virulence of Clostridium difficile[J]. Trends Microbiol, 2012, 20(1): 21-29.
- [4] Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, et al. Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile[J]. Nature, 2009, 458(7242): 1176-1179.
- [5] McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2433-2441.
- [6] O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile infection caused by the Epidemic BI/NAP1/027 Strain[J]. Gastroenterology, 2009, 136(6): 1913-1924.
- [7] Matamouros S, England P, Dupuy B. Clostridium difficile toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC[J]. Mol Microbiol, 2007, 64(5): 1274-1288.
- [8] Delmée M. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile disease [J]. Clin Microbiol Infect, 2001, 7(8): 411-416.
- [9] Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, et al. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection: can molecular amplification methods move us out of uncertainty? [J]. J Mol Diagn, 2011, 13(6): 573-582.
- [10] Kachrimanidou M, Malisiovas N. Clostridium difficile Infection: A Comprehensive Review[J]. Crit Rev Microbiol, 2011, 37(3): 178-187.
- [11] Kufelnicka AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(12): 1451-1457.
- [12] Schmidt ML, Gilligan PH. Clostridium difficile testing algorithms: what is practical and feasible[J]. Anaerobe, 2009, 15(6): 270-273.
- [13] Delmée M2005, Van Broeck J, Simon A, et al. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhoea: a plea for culture [J]. J Med Microbiol, 2005, 54(Pt 2): 187-191.
- [14] Eastwood K, Else P, Charlett A, et al. Comparison of nine commercially available Clostridium difficile toxin detection assays, a real-time PCR assay for *C. difficile tcdB*, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxigenic culture methods[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(10): 3211-3217.
- [15] Carroll KC. Tests for the diagnosis of Clostridium difficile infection: the next generation[J]. Anaerobe, 2011, 17(4): 170-174.
- [16] Wilcox MH, Planche T, Fang FC, et al. What is the current role of algorithmic approaches for diagnosis of Clostridium difficile infection? [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(12): 4347-4353.
- [17] Deshpande A, Pasupuleti V, Rolston DD, et al. Diagnostic accuracy of real-time polymerase chain reaction in detection of Clostridi-

um difficile in the stool samples of patients with suspected Clostridium difficile Infection: a meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2011,53(7):e81-90.

[18] Ryder AB,Huang Y,Li HJ,et al. Assessment of Clostridium difficile infections by quantitative detection of tcdB toxin by use of a real-time cell analysis system[J]. J Clin Microbiol,2010,48(11): 4129-4134.

[19] Planche T,Aghaizu A,Holliman R,et al. Diagnosis of Clostridium difficile infection by toxin detection kits: a systematic review[J]. Lancet Infect Dis,2008,8(12):777-784

[20] Crobach MJ,Dekkers OM,Wilcox MH,et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI) [J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15 (12): 1053-1066.

[21] Tenover FC,Novak-Weekley S,Woods CW,et al. Impact of strain type on detection of toxigenic Clostridium difficile: comparison of molecular diagnostic and enzyme immunoassay approaches[J]. J Clin Microbiol,2010,48(10):3719-3724.

[22] Shetty N,Wren MWD,Coen PG. The role of glutamate dehydrogenase for the detection of Clostridium difficile in faecal samples: a meta-analysis[J]. J Hosp Infect,2011,77(1):1-6.

[23] Ticehurst JR,Aird DZ,Dam LM,et al. Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin[J]. J Clin Microbiol,2006,44(3):1145-1149.

[24] Chapin K. Discrepancies in testing recommendations for Clostridium difficile infection: updated review favors amplification test systems[J]. Expert Rev Mol Diagn,2012,12(3):223-226.

[25] Sharp SE,Ruden LO,Pohl JC,et al. Evaluation of the C. Diff Quik Chek Complete Assay,a new glutamate dehydrogenase and A/B toxin combination lateral flow assay for use in rapid,simple diagnosis of clostridium difficile disease [J]. J Clin Microbiol, 2010,48(6):2082-2086.

[26] 何英,陆学东,李海静,等. 检测艰难梭菌感染的五种方法比较 [J]. 中华检验医学杂志,2010,33(12):1139-1144

[27] Norén T,Alriksson I,Andersson J,et al. Rapid and sensitive loop-mediated isothermal amplification test for Clostridium difficile detection challenges cytotoxin B cell test and culture as gold standard[J]. J Clin Microbiol,2011,49(2):710-711.

[28] Chow WH,McCloskey C,Tong Y,et al. Application of isothermal helicase-dependent amplification with a disposable detection device in a simple sensitive stool test for toxigenic Clostridium difficile[J]. J Mol Diagn,2008,10(5):452-458.

[29] Kvach EJ,Ferguson D,Riska PF,et al. Comparison of BD GeneOhm Cdiff real-time PCR assay with a two-step algorithm and a toxin A/B enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of toxigenic Clostridium difficile infection[J]. J Clin Microbiol,2010, 48(1):109-114.

[30] Babady NE,Stiles J,Ruggiero P,et al. Evaluation of the Cepheid Xpert Clostridium difficile Epi assay for diagnosis of Clostridium difficile infection and typing of the NAP1 strain at a cancer hospital[J]. J Clin Microbiol,2010,48(12):4519-4524.

[31] Boyanton BL Jr,Sural P,Loomis CR,et al. Loop-mediated isothermal amplification compared to real-time PCR and enzyme immunoassay for toxigenic Clostridium difficile detection[J]. J Clin Microbiol,2012,50(3):640-645.

[32] Pancholi P,Kelly C,Raczkowski M,et al. Detection of toxigenic Clostridium difficile: comparison of the cell culture neutralization,Xpert C. difficile,Xpert C. difficile/Epi, and Illumigene C. difficile assays[J]. J Clin Microbiol,2012,50(4):1331-1335.

[33] Karre T,Sloan L,Patel R,et al. Comparison of two commercial molecular assays to a laboratory-developed molecular assay for diagnosis of Clostridium difficile infection [J]. J Clin Microbiol, 2011,49(2):725-727.

[34] Novak-Weekley SM,Marlowe EM,Miller JM,et al. Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms[J]. J Clin Microbiol,2010,48(3):889-893.

[35] Cohen SH,Gerding DN,Johnson S,et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)[J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2010,31(5):431-455.

(收稿日期:2012-12-06)

• 综 述 •

鲍曼不动杆菌的耐药机制

李依萍 综述,李宜成 审校

(甘肃省兰州市解放军第一医院检验科,甘肃兰州 730000)

关键词:鲍曼不动杆菌; 耐药性,微生物; β内酰胺酶类; 抗菌药
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 07. 040 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2013)07-0840-04

鲍曼不动杆菌由 Beijerinck 于 1911 年发现后,直到上世纪 70 年代,对绝大多数抗菌药物都敏感,随着广谱抗菌药物的广泛应用,其耐药性问题日趋严重,已大量呈现出多重耐药甚至泛耐药趋势,成为了最重要的院内感染的病原菌之一。美国加州大学 2011 年细菌耐药监测报告显示,鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的敏感率除美洛培南和阿米卡星外,均不超过 60%,

其中对头孢类抗菌药物的敏感率最低。我国卫生部 2010 年度全国细菌耐药监测结果也显示鲍曼不动杆菌占非发酵菌的 35.5%。除多黏菌素(敏感率 97.2%)和米诺环素(敏感率 62.7%)外,鲍曼不动杆菌对其他被测试抗菌药物敏感率均小于 50.0%,对碳青霉烯类敏感率约为 45.0%^[1]。

鲍曼不动杆菌不仅在染色体上存在耐药基因,并且有很强

作者简介:李依萍,女,副主任技师. 主要从事细菌病原学研究。