

• 论 著 •

四川某大型综合医院艰难梭菌感染危险因素及分子特征*

朱晓艳¹, 熊 丽², 郭丽霞¹, 杜宝忠³, 张勇仓^{3△}

1. 西藏大学医学院实验中心, 西藏拉萨 850000; 2. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041;

3. 西藏大学医学院基础医学部, 西藏拉萨 850000

摘要:目的 了解四川某大型综合医院艰难梭菌感染(CDI)的临床特征及流行病学特征,为院内感染控制及临床治疗提供参考。方法 收集2020年5月至2021年8月四川某大型综合医院住院腹泻患者粪便标本,采用酶免疫分析法(EIA)检测谷氨酸脱氢酶(GDH)及艰难梭菌毒素A/B(CDAB),将GDH阳性粪便标本在厌氧环境下分离培养获得艰难梭菌,并对部分菌株进行药物敏感性试验。采用聚合酶链式反应(PCR)检测艰难梭菌毒素基因及多位点序列分型(MLST)。通过统计学方法比较CDI组和非CDI感染组(non-CDI组)患者的临床资料,分析CDI的危险因素。结果 810份粪便标本分离培养出艰难梭菌136株,艰难梭菌培养阳性率为16.79%(136/810),检出产毒菌株79株,CDI阳性率为9.75%(79/810)。危险因素分析发现,合并慢性肾脏疾病与CDI发病有关($P<0.05$)。MLST分型获得29个ST型,优势型别以ST39、ST54、ST3、ST37为主,分别占22.06%、14.71%、13.24%和8.09%。79株产毒株共获得24个ST型,优势型别依次为ST54[25.32%(20/79)],ST37[13.92%(11/79)],ST35[12.66%(10/79)]。43株艰难梭菌对万古霉素和甲硝唑均敏感,对莫西沙星耐药率为26.83%(11/43)。结论 艰难梭菌的分子型别具有地域差异性,对四川某大型综合医院住院患者CDI阳性率、危险因素以及该地艰难梭菌分子流行情况的研究,可为西南地区乃至我国CDI的预防和控制提供数据支撑。

关键词:艰难梭菌; 感染; 危险因素; 分子特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.004

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2023)21-2575-06

文献标志码:A

Risk factors and molecular characteristics of *Clostridium difficile* infection in a large general hospital in Sichuan*

ZHU Xiaoyan¹, XIONG Li², GUO Lixia¹, DU Baozhong³, ZHANG Yongcang^{3△}

1. Lab Center of Medical College, Tibet University, Lasa, Tibet 850000, China; 2. Department of Experimental Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

3. Department of Basic Medicine, Tibet University, Lasa, Tibet 850000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical and epidemiological characteristics of *Clostridioides difficile* infection (CDI) in a large general hospital in Sichuan Province, and to provide reference data for nosocomial infection control and clinical treatment. **Methods** Collect fecal samples of diarrhea patients hospitalized in a large general hospital in Sichuan from May 2020 to August 2021, detect glutamate dehydrogenase (GDH) and *Clostridium difficile* toxin A/B (CDAB) by enzyme-linked immunosorbent assay (EIA), isolate and culture GDH positive fecal samples in anaerobic environment to obtain *Clostridium difficile*, and conduct drug sensitivity test on some strains. The toxin gene of *Clostridium difficile* and multilocus sequence typing (MLST) were detected by common polymerase chain reaction (PCR). Compare the clinical data of patients with *Clostridium difficile* infection (CDI group) and non CDI group using statistical methods, and analyze the risk factors for CDI. **Results** Out of 810 fecal samples, 136 strains of *Clostridium difficile* were isolated and cultured. The positive rate of *Clostridium difficile* culture was 16.79% (136/810), and 79 strains of toxin producing strains were detected. The CDI positive rate was 9.75% (79/810). Risk factor analysis found that concurrent chronic kidney disease was associated with the onset of CDI ($P<0.05$). Twenty-nine ST types were obtained through MLST typing, with the dominant types being ST39, ST54, ST3, and ST37, accounting for 22.06%, 14.71%, 13.24%, and 8.09%, respectively. A total of 24 ST types were obtained from 79 virus producing

* 基金项目:西藏大学科研培育基金项目(ZDQM/JH19-20);西藏大学医学院青年科学培育基金项目(YXYKY2020-02、YXYKY03)。

作者简介:朱晓艳,女,助理实验师,主要从事临床微生物检验方面的研究。△ 通信作者,E-mail:781592624@qq.com。

strains, with the dominant types being ST54 [25.32% (20/79)], ST37 [13.92% (11/79)], and ST35 [12.66% (10/79)]. 43 strains of clostridium difficile were sensitive to Vancomycin and Metronidazole, and the resistance rate to Moxifloxacin was 26.83% (11/43). **Conclusion** The molecular types of Clostridium difficile have regional differences. This study aims to provide data support for the prevention and control of CDI in South-west China and even in China by studying the CDI positive rate, risk factors, and molecular prevalence of Clostridium difficile among hospitalized patients in a large general hospital in Sichuan.

Key words: Clostridium difficile; infection; risk factors; molecular characteristics

艰难梭菌感染(CDI)已成为医疗保健相关腹泻的常见病因,占成人抗菌药物相关性腹泻的13%~28%^[1]。临床表现包括无症状携带、轻度腹泻、暴发性感染性结肠炎,偶可危及生命。引起CDI的病原体艰难梭菌是一种严格厌氧的革兰阳性芽孢杆菌,该菌的主要毒力因子是肠毒素A(TcdA)和细胞毒素B(TcdB),以及部分高毒力菌株携带的二元毒素(CDT)。

病原微生物的分子流行病学研究是确定和控制疾病暴发或流行的关键,多位点序列分型(MLST)可用于全球流行病学微生物分型和细菌种群研究。通过检索2013年1月之后公开发表在PubMed上的有关中国大陆艰难梭菌分子流行病学的相关文献,发现我国目前对CDI的分子流行病学研究主要集中在北京、上海、浙江等地区,西南地区仅检索到两项相关研究报道^[2-3]。为了更好地了解本地区CDI情况,本文通过调查研究四川某大型综合医院住院腹泻患者的感染情况,了解本院CDI情况,同时采用MLST分型技术对分离的艰难梭菌进行分子流行病学研究,为我国西南地区CDI流行病学提供基础数据,也为CDI防治和院内感染控制提供参考。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集2020年5月至2021年8月四川某大型综合医院住院腹泻患者(腹泻次数≥3次/天)的粪便标本810份,采用酶免疫分析(EIA)法检测谷氨酸脱氢酶(GDH)及艰难梭菌毒素A/B(CD-AB)。收集CDI组及部分非CDI患者(non-CDI组)临床资料,包括年龄、性别、住院时间、合并症、抗菌药物使用情况,以及部分实验室检测结果。收集GDH

阳性患者的粪便标本,-20℃储存待培养。

1.2 仪器与试剂 GDH及CDAB抗原检测试剂盒购自美国Alere公司,环丝氨酸-头孢西丁-果糖琼脂(CCFA)培养平板购自上海科玛嘉微生物技术有限公司,布氏琼脂、脱纤维羊血、氯血红素、维生素K₁、E-test条购自青岛海博生物公司,厌氧产气包采用法国BioMérieux公司,细菌基因组DNA提取试剂盒购自北京天根生物科技公司,PCR Taq酶、引物合成及测序由生工生物工程(上海)股份有限公司提供,质谱仪购自Bruker公司,PCR扩增仪购自美国ABI公司,凝胶成像系统购自美国Bio-Rad公司。

1.3 菌株分离培养及鉴定 将GDH阳性粪便标本接种于CCFA平板,37℃厌氧培养48h,挑取淡黄色、扁平、边缘不整齐的“油煎蛋”样菌落进行基质辅助激光解吸-电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)鉴定,用哥伦比亚血平板分离、传代培养鉴定为艰难梭菌的菌落,-80℃保存样本。

1.4 毒素基因检测 依据细菌DNA提取试剂盒说明书提取细菌基因组DNA,样本保存于-20℃冰箱备用。参照LEMEE^[4]及GRIFFITHS^[5]的聚合酶链式反应(PCR)方法检测艰难梭菌毒素基因tcdA、tcdB,序列如表1所示。

PCR反应体系25μL:2×Taq PCR预混液12.5μL,上、下游引物(10μmol/L)各1.5μL,DNA模板1.5μL,ddH₂O 8μL。PCR反应条件:95℃ 5min;94℃ 30s,55℃ 30s,72℃ 30s,30个循环;72℃ 7min。扩增产物采用1.5%琼脂糖凝胶电泳后成像,观察结果并记录。

表 1 艰难梭菌基因扩增引物信息

基因	引物	序列	产物大小(bp)
tcdA	tcdA-F	AGA TTC CTA TAT TTA CAT GAC AAT AT	369
	tcdA-R	GTA TCA GGC ATA AAG TAA TAT ACT TT	110
tcdB	tcdB1	TGA TGA AGA TAC AGC AGA AGC	688
	tcdB2	TGA TTC TCC CTC AAA ATT CTC	
adk	adk1-F	TTA CTT GGA CCT CCA GGT GC	635
	adk1-R	TTT CCA CTT CCT AAG GCT GC	
atpA	atpA1-F	TGA TGA TTT AAG TAA ACA AGC TG	674
	atpA1-R	AAT CAT GAG TGA AGT CTT CTC C	

续表 1 艰难梭菌基因扩增引物信息

基因	引物	序列	产物大小(bp)
dxr	dxr3-F	GCT ACT TTC CAT TCT ATC TG	525
	dxr4-R	CCA ACT CTT TGT GCT ATA AA	
glyA	glyA1-F	ATA GCT GAT GAG GTT GGA GC	625
	glyA1-R	TTC TAG CCT TAG ATT CTT CAT C	
recA	recA2-F	CAG TAA TGA AAT TGG GAG AAG C	705
	recA2-R	ATT CAG CTT GCT TAA ATG GTG	
sodA	sodA5-F	CCA GTT GTC AAT GTA TTC ATT TC	585
	sodA6-R	ATA ACT TCA TTT GCT TTT ACA CC	
tpi	tpi2-F	ATG AGA AAA CCT ATA ATT GCA G	640
	tpi2-R	TTG AAG GTT TAA CAC TTC CAC C	

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析,本研究中患者年龄、住院时间、白细胞计数等计量资料为非正态分布,采用秩和检验;性别、抗菌药物种类、是否合并低蛋白血症等计数资料采用 χ^2 检验。双侧检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 多位点序列分型 参考 GRIFFITHS^[5] 建立的 MLST 分型方法,扩增 7 个管家基因(adk、atpA、dxr、glyA、recA、sodA、tpi),引物序列见表 1。PCR 反应体系 25 μL :2 $\times$ Taq PCR 预混液 12.5 μL ,管家基因上下游引物(10 $\mu\text{mol/L}$)各 1.5 μL ,DNA 模板 1.5 μL ,ddH₂O 8 μL 。PCR 反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,58 $^{\circ}\text{C}$ 40 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 60 s,35 个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 7 min。扩增产物经电泳后成像,观察结果,将与预期条带大小一致的样品送生物公司测序。测序结果上传数据库(<https://pubmlst.org>)获得等位基因号及 ST 型。使用 MEGA X 构建所得艰难梭菌的亲缘进化树^[6]。

1.7 药敏试验 将万古霉素、甲硝唑、莫西沙星的药物 Etest 条贴在强化布氏琼脂平板(含有 1 $\mu\text{g/mL}$ 维生素 K₁,5 $\mu\text{g/mL}$ 氯血红素和 5% 去纤维羊血)上,37 $^{\circ}\text{C}$ 厌氧培养 48 h 后读取最低抑菌浓度(MIC)。结果判读标准参照欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(EUCAST 2017 欧盟药敏试验标准)及美国临床实验室标准协会(2021 CLSI-M100)折点。以艰难梭菌 ATCC 700057 为质控菌株。

2 结 果

2.1 标本来源及艰难梭菌分离培养情况 810 例粪便标本中检出 GDH 阳性标本 163 例,163 例标本分离培养出 136 株艰难梭菌,艰难梭菌检出率为 16.79%(136/810)。136 例患者主要来自 13 个科室检出率,排列前 5 位依次为:感染科 23 例(16.91%)、血液内科 20 例(14.71%)、消化内科 19 例(13.97%)、老干科 17 例(12.50%)、ICU 16 例(11.76%)。各科室艰难梭菌检出率见表 2,ICU 检出率高达 28.07%,肾脏内科次之,为 26.19%。

2.2 毒素基因检测结果 136 株艰难梭菌毒素基因检测结果显示,产毒菌株 79 株,其中(tcdA+tcdB+)65 株,占 47.79%(65/136),(tcdA-tcdB+)14 株,占 10.29%(14/136),非产毒菌株(tcdA-tcdB-)57 株,占 41.91%(57/136)。根据毒素基因检测结果,CDI 阳性率为 9.75%(79/810)。各科室 CDI 阳性率见表 2。肾脏内科最高,为 19.05%,老干科次之,为 15.07%。

2.3 CDI 患者一般情况及危险因素分析 结合 79 例 CDI 患者临床资料,男 48 例(60.76%),平均年龄(56.85 $\pm$ 21.34)岁;女 31 例(39.24%),平均年龄(57.72 $\pm$ 20.35)岁。不同年龄段 CDI 发生率分别为:<18 岁 5.41%(2/37),18~35 岁 5.41%(8/148),>35~55 岁 3.72%(7/188),>55~65 岁 4.92%(6/122),>65 岁 7.94%(25/315)。不同年龄段 CDI 发生率差异无统计学意义($\chi^2=4.232,P=0.375$)。79 例 CDI 患者主要来自 8 个科室,排列前 5 位依次为:感染科、老年科、血液内科、消化内科、肾内科,见表 2。

表 2 各科室艰难梭菌检出率及毒素基因型分布情况

科室	检验例数[n(%)]	检出例数[n(%)]	检出率 (%)	CDI 阳性率 (%)	毒素基因型		
					A+B+	A-B+	A-B-
感染科	108(13.33)	23(16.91)	21.30	12.04	7	6	10
血液内科	134(16.54)	20(14.71)	14.93	7.46	8	2	10
消化内科	163(20.12)	19(13.97)	11.66	5.52	8	1	10

续表 2 各科室艰难梭菌检出率及毒素基因型分布情况

科室	检验例数[n(%)]	检出例数[n(%)]	检出率 (%)	CDI 阳性率 (%)	毒素基因型		
					A+B+	A-B+	A-B-
老干科	73(9.01)	17(12.50)	23.29	15.07	9	2	6
ICU	57(7.04)	16(11.76)	28.07	8.77	5	0	11
肾脏内科	42(5.19)	11(8.09)	26.19	19.05	7	1	3
呼吸内科	45(5.56)	8(5.88)	17.78	11.11	4	1	3
中西医结合	49(6.05)	6(4.41)	12.24	12.24	5	1	0
急诊	18(2.22)	3(2.21)	16.67	11.11	2	0	1
内分泌科	14(1.73)	3(2.21)	21.43	14.29	2	0	1
风湿免疫科	24(2.96)	2(1.47)	8.33	8.33	2	0	0
神经内科	23(2.84)	2(1.47)	8.70	8.70	2	0	0
心脏内科	22(2.72)	2(1.47)	9.09	9.09	2	0	0
其他	38(4.69)	4(2.94)	10.53	5.26	2	0	2
合计	810(100.00)	136(100.00)	16.79	9.75	65	14	57

CDI 组 79 例与 non-CDI 组 136 例临床资料及危险因素统计学比较,合并肾脏疾病的患者更易感染艰难梭菌($P<0.05$),而合并心血管疾病或糖尿病患者并不是 CDI 的高危因素($P>0.05$)。性别、年龄、抗菌药物等药物暴露在两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。实验室检查结果显示,CDI 组粪便隐血率(87.34%)显著高于对照组(56.62%),差异有统计学意义($P<0.05$)。CRP、血清清蛋白、总胆汁酸等其他实验室检测结果在两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 艰难梭菌感染组与非感染组统计学比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

变量	CDI 组 ($n=79$)	non-CDI 组 ($n=136$)	χ^2	P
性别(男)	48(60.76)	77(56.62)	0.546	0.460
平均年龄	60.32±25.03	59.54±22.36	—	0.861
>65 岁	40(50.63)	65(47.79)	0.161	0.688
住院时长	48.34±46.23	48.64±42.03	—	0.593
合并症				
肾脏疾病	22(27.85)	22(16.18)	4.182	0.041*
心血管疾病	28(35.44)	38(27.94)	1.322	0.250
糖尿病	18(22.78)	22(16.18)	1.441	0.230
抗菌药物使用种类				
未使用	23(29.11)	54(39.71)	2.474	0.290
1~2 种	50(63.29)	74(54.41)		
≥3 种	6(7.59)	8(5.88)		
质子泵抑制剂	23(29.11)	38(27.94)	0.034	0.854
糖皮质激素	29(36.71)	46(33.82)	0.183	0.669
实验室检查				
粪隐血	69(87.34)	77(56.62)	21.645	<0.010*

续表 3 艰难梭菌感染组与非感染组统计学比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

变量	CDI 组 ($n=79$)	Non-CDI 组 ($n=136$)	χ^2	P
血白细胞($\times 10^9/L$)	10.30±11.90	8.70±8.50	—	0.433
血清清蛋白(mg/L)	35.00±6.80	34.00±5.20	—	0.571
C 反应蛋白(mg/L)	56.32±7.32	42.74±4.32	—	0.099
血清总胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	7.05±5.10	10.90±3.20	—	0.262

注: * $P<0.01$, — 表示无数据。

2.4 多位点序列分型 采用 PCR 方法扩增 136 株艰难梭菌的 7 个管家基因,共获得 29 个 ST 型。排列前 5 的型别有 ST39 30 株(22.00%)、ST54 20 株(15.00%)、ST3 19 株(14.00%)、ST37 11 株(8.00%)ST35 10 株(7.00%),见图 1。分析该 5 个 ST 型在各科室的分布情况,发现 ICU 与感染科各有 8 株 ST39,均占 26.70%(8/30),余 ST 型在各科室分布无规律。

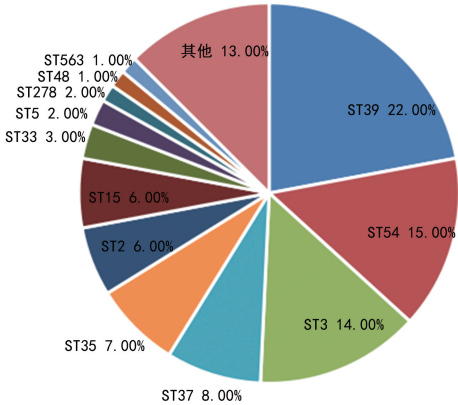


图 1 136 株艰难梭菌 MLST 型分布图

采用 MEGA 软件构建 136 株艰难梭菌的进化关系图,见图 2。Clade1 为本研究艰难梭菌主要分支。本研究发现 1 株 ST11,该菌株来自消化内科,追溯消

化内科该时段未发现 ST11 型别的流行趋势。

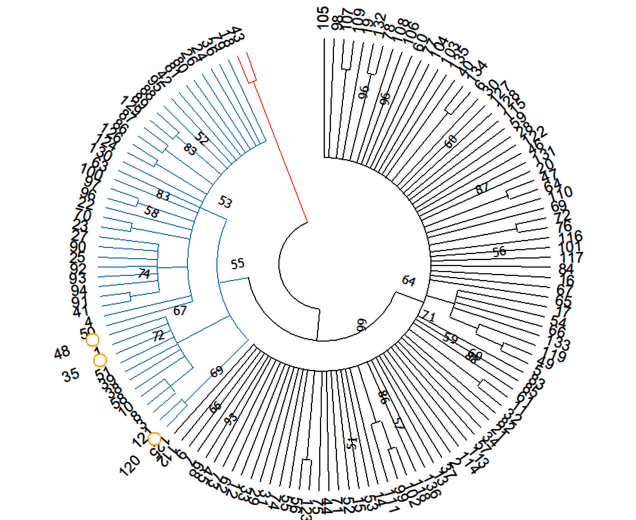
2.5 药敏试验 43 株艰难梭菌对 3 种抗菌药物的 MIC 结果见表 4。所有菌株对万古霉素和甲硝唑均敏感,对莫西沙星耐药率为 26.83%。其中非产毒株

有 4 株对莫西沙星耐药,产毒株中有 7 株对莫西沙星耐药,非产毒株对莫西沙星耐药率 33.3%,较产毒株 22.6%高,但两组差异无统计学意义($\chi^2=0.525, P=0.467$)。

表 4 43 株艰难梭菌药敏结果及 MIC 范围(mg/L)

抗生素	折点	非产毒株(n=12)				产毒株(n=31)			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range 范围	敏感率(%)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range 范围	敏感率(%)
万古霉素 ¹	≥2	0.190	0.190	0.190~0.250	0.00	0.38	0.38	0.125~0.500	0.00
甲硝唑 ²	≥32	0.125	0.125	0.125~0.19	0.00	0.19	0.75	0.094~0.750	0.00
莫西沙星 ²	≥8	0.750	0.750	0.750~1.000	33.33	1.00	1.50	>0.750~32.000	22.58

注:¹表示 MIC 折点参考 EUCAST(2017);²表示 MIC 折点参考 CLSI(2021)。



注:黑色分枝代表 Clade1;黄色圆圈代表 Clade3;蓝色分枝代表 Clade4;红色分枝代表 Clade5;圈外数字代表菌株编号;圈内数字代表进化树 Bootstrap 检验值,>50 为结果可信。

图 2 136 株艰难梭菌进化关系

3 讨论

过去十年,CDI 被认为是北美和欧洲成年人医院相关性腹泻的主要原因,因而逐渐受到重视。由于我国对 CDI 的研究起步较晚,加之艰难梭菌对培养条件要求较为严苛,目前对 CDI 的流行病学研究地域分散,未形成完整的全国感染情况报告。本研究对 810 例住院腹泻患者进行评估,了解本院 CDI 的阳性率、高危因素、分子特征等情况,补充该地区对 CDI 的研究数据,为医院内感染控制及临床诊治提供数据支撑。

美国疾控中心一项多中心研究显示,CDI 阳性率为 7.00%~20.00%^[7]。中国一项 Meta 分析显示,腹泻患者中产毒艰难梭菌发病率为 14.00%^[8]。本研究中 CDI 阳性率为 9.75%,低于云南地区报道的 14.30%^[3],分析可能为控制抗菌药物使用的效果。ICU 患者具有大量使用抗菌药物、高龄、住院时间长、并发症较多等特点,因此 CDI 发生率较高。本研究 ICU 医疗单元艰难梭菌检出率虽然较高,但产毒菌株

分离仅 5 株(8.77%),低于既往研究的 17.80%^[9]。

既往研究报道的 CDI 危险因素包括:高龄、抗菌药物和(或)质子泵抑制剂暴露、住院时间长、合并肾脏等慢性疾病。本研究发现,合并肾脏疾病患者更易感染艰难梭菌,考虑慢性肾脏疾病可能导致抗菌排泄不良,血液中药浓度过高,从而导致肠道菌群失调^[10]。高龄及使用质子泵抑制剂不是本研究中 CDI 的危险因素。有研究指出 CDI 发生的部分原因可能是患者使用抗菌药物导致肠道菌群结构变化,而不是高龄^[11]。实验室检查、粪隐血在 CDI 患者占比明显较高,考虑 CDI 导致肠黏膜变性、坏死引起。

随着 CDI 抗菌治疗和新治疗方法如粪便微生物菌群移植(FMT)的研究日益增多,2021 年欧洲临床微生物学和传染病学学会(ESCMID)在《成人艰难梭菌治疗指南》中指出将非达霉素和万古霉素作为治疗 CDI 的一线药物,而不再将甲硝唑作为首选药物^[12]。由于非达霉素未在我国上市,因此本研究采用万古霉素及甲硝唑进行药敏试验。有研究已发现甲硝唑耐药菌株,一项研究指出耐药菌株对甲硝唑和万古霉素的耐药率分别为 1.80%和 0.40%^[13]。我国一项研究发现,艰难梭菌对甲硝唑具有异质耐药性,且该类型的耐药性只出现在第一代培养菌株中,几代后就会消失^[14]。由此可知,艰难梭菌对这两种药物的耐药性在我国和其他国家不尽相同。本研究与国内多数研究一致,未发现万古霉素及甲硝唑耐药菌株。虽然莫西沙星不用于治疗 CDI,却是临床常用抗菌药物。临床上在使用该类抗菌药物后出现腹泻要警惕 CDI^[15]。本研究产毒株与非产毒株对莫西沙星耐药率分别为 22.58%、33.33%,低于德国^[16]与中国上海地区^[17]的相关研究报道。

本研究 136 株艰难梭菌的优势型别为 ST39、ST54、ST3 和 ST37,与其他相关报道^[17-19]具有一定差异,说明艰难梭菌的优势 ST 型具有地域差异性。ST37 毒素基因型别为 tcdA-tcdB+,对应的核糖体分型为 RT017,该型别曾在全球多次报道,以及与之相关的非暴发病例,特别是在亚洲^[20]。该基因型在亚洲许多国

家被报道为优势产毒菌株之一,在我国也普遍存在^[20]。本研究分离出 11 株 ST37 型艰难梭菌,其在各科室呈散在分布。有报道指出,ST37 (RT017)引起的临床症状与高毒力株 ST1(RT027)相似^[21],且这些菌株对多种抗菌药物的耐药性大于其他 ST 型,易导致复杂、严重的 CDI^[22],因此对其防控不容忽视。

综上所述,艰难梭菌的分子型别具有地域差异性,合并肾脏疾病的患者更易感染艰难梭菌,虽然目前艰难梭菌对常用抗菌药物均较敏感,但为预防 CDI 的发生,临床医生需针对患有慢性肾脏疾病等慢性基础疾病的患者控制抗菌药物的使用。由于我国对艰难梭菌的研究较为分散,本研究可为我国西南地区 CDI 流行病学提供基础数据。

参考文献

- [1] MCFARLAND L V, OZEN M, DINLEYICI E C, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(11): 3078-3104.
- [2] DAI W, YANG T, YAN L, et al. Characteristics of *Clostridium difficile* isolates and the burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in a tertiary teaching hospital in Chongqing, Southwest China [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 277.
- [3] LIAO F, LI W, GU W, et al. A retrospective study of community-acquired *Clostridium difficile* infection in southwest China [J]. *Scientific reports*, 2018, 8(1): 3992.
- [4] LEMEE L, DHALLUIN A, TESTELIN S, et al. Multiplex PCR targeting *tpi* (triose phosphate isomerase), *tdcA* (Toxin A), and *tdcB* (Toxin B) genes for toxigenic culture of *Clostridium difficile* [J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(12): 5710-5714.
- [5] GRIFFITHS D, FAWLEY W, KACHRIMANIDOU M, et al. Multilocus sequence typing of *Clostridium difficile* [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(3): 770-778.
- [6] KUMAR S, STECHER G, LI M, et al. MEGA X: molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms [J]. *Mol Biol Evol*, 2018, 35(6): 1547-1549.
- [7] COHEN J, LIMBAGO B, DUMYATI G, et al. Impact of changes in *Clostridium difficile* testing practices on stool rejection policies and *C. difficile* positivity rates across multiple laboratories in the United States [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(2): 632-634.
- [8] 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.
- [9] 蔺伟, 贾晓鹏, 唐学飞, 等. ICU 重症患者艰难梭菌感染情况及危险因素 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(16): 2436-2441.
- [10] RAMESH M S, YEE J. *Clostridioides difficile* infection in chronic kidney disease/end-stage renal disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(1): 30-34.
- [11] FISCHER N, RELMAN D A. *Clostridium difficile*, Aging, and the gut: can Microbiome rejuvenation keep us young and healthy? [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(2): 174-176.
- [12] 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.
- [13] MARTIN H, WILLEY B, LOW D E, et al. Characterization of *Clostridium difficile* strains isolated from patients in Ontario, Canada, from 2004 to 2006 [J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(9): 2999-3004.
- [14] CUI Y, DONG D, ZHANG L, et al. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection and colonization among patients admitted to an intensive care unit in Shanghai, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 961.
- [15] MIZRAHI S, HAMO Z, AZRAD M, et al. Molecular characterization and moxifloxacin susceptibility of *Clostridium difficile* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8(3): 118.
- [16] ABDRABOU AMM, UL HABIB BAJWA Z, HALFMANN A, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of *Clostridioides difficile* in Germany, 2014–2019 [J]. *Int J Med Microbiol*, 2021, 311(4): 151507.
- [17] YANG Z, HUANG Q, QIN J, et al. Molecular epidemiology and risk factors of *Clostridium difficile* ST81 infection in a teaching hospital in Eastern China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 578098.
- [18] 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.
- [19] WANG B, LV Z, ZHANG P, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of human *Clostridium difficile* isolates from a single institution in Northern China [J]. *Medicine*, 2018, 97(25): e11219.
- [20] IMWATTANA K, KNIGHT DR, KULLIN B, et al. *Clostridium difficile* ribotype 017: characterization, evolution and epidemiology of the dominant strain in Asia [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 796-807.
- [21] XU X, LUO Y, CHEN H, et al. Genomic evolution and virulence association of *Clostridioides difficile* sequence type 37 (ribotype 017) in China [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 1331-1345.
- [22] JIN D, LUO Y, HUANG C, et al. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients in Eastern China [J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(3): 801-810.