

不同年龄组儿童艰难梭菌感染临床特点及预后影响因素

薛宁,魏绪霞,徐俊杰,唐运萍,杨露

(山东大学附属儿童医院消化科,山东 济南 250022)

摘要:目的 分析不同年龄儿童艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的临床特征及预后,探讨疾病复发的危险因素。方法 回顾性分析山东大学附属儿童医院2019年1月-2024年12月收治的63例初发CDI患儿的临床资料,按年龄分为婴幼儿组($n=29$, <3岁)和儿童组($n=34$, 3~12岁);根据治疗后是否复发分为复发组($n=11$)和未复发组($n=52$)。应用Mann-Whitney U 检验及 χ^2 检验比较两组临床数据资料,总结临床及内镜特征,并通过二元logistic回归分析CDI复发的危险因素,以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析影响因素对复发的预测价值。结果 婴幼儿组以腹泻、便血最常见,儿童组以腹泻、腹痛、便血最常见。儿童组腹痛发生率(73.52% vs. 34.48%)和血沉水平[7.00(3.75, 10.25) mm/h vs. 3.00(2.00, 5.00) mm/h]高于婴幼儿组,差异有统计学意义($P<0.05$)。所有患儿均进行了结肠镜检查,婴幼儿组结肠镜检查阳性率为62.06%,结肠镜分度以轻度为主;儿童组结肠镜检查阳性率为64.70%,结肠镜分度以中度为主;婴幼儿组肠镜分度低于儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据患儿病情选择单一或联合药物抗感染治疗,出院2个月随访显示,两组患儿复发率(17.24% vs. 17.65%)差异无统计学意义($P>0.05$)。对复发组和未复发组进一步分析显示,复发组合并炎症性肠病率(36.36% vs. 1.92%)、血白细胞计数[(12.72±2.44)×10⁹/L vs. (8.89±3.15)×10⁹/L]、C反应蛋白[11.49(7.31, 13.67) mg/L vs. 3.20(1.56, 3.65) mg/L]、粪便钙卫蛋白[341.90(226.80, 431.00) μg/g vs. 89.30(29.03, 183.28) μg/g]水平高于未复发组,复发组血清前白蛋白[(139.00±26.87) mg/L vs. (170.70±46.27) mg/L]水平低于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。二元logistic回归分析结果显示,高粪便钙卫蛋白(OR=1.009, 95%CI:1.001~1.017)是CDI患儿复发的独立危险因素,ROC曲线显示粪便钙卫蛋白预测复发的曲线下面积为0.886,灵敏度为0.727,特异度为0.942,最佳截断值为300.30 μg/g。结论 不同年龄儿童CDI临床症状及炎症标志物差异不大,结肠镜分度具有一定差异,高粪便钙卫蛋白可能是CDI患儿复发的独立危险因素,需引起临床医师的重视。

关键词:儿童;艰难梭菌感染;临床表现;结肠镜特征;危险因素

中图分类号:R725

文献标志码:A

Clinical characteristics and prognosis influencing factors of *Clostridium difficile* infection in children of different age groups

XUE Ning, WEI Xuxia, XU Junjie, TANG Yunping, YANG Lu

(Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250022, Shandong, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics and prognosis of *Clostridium difficile* infection (CDI) in children of different age groups and to explore risk factors for disease recurrence. **Methods** Clinical data from 63 children with initial CDI admitted to Children's Hospital of Shandong University from January 2019 to December 2024 were retrospectively analyzed. Patients were divided into infant group ($n=29$, <3 years) and child group ($n=34$, 3-12 years). Based on post-treatment recurrence, they were further categorized into recurrence group ($n=11$) and non-recurrence group ($n=52$). Mann-Whitney U test and χ^2 test were used to compare clinical data between the two groups, summarize clinical and endoscopic features, and analyze the influencing factors of CDI recurrence through binary logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of influencing factors for recurrence. **Results** Diarrhea and blood in stool were most common in the infant group, while diarrhea, abdominal pain, and blood in stool were most common in the child group. The incidence of abdominal pain (73.52% vs. 34.48%) and sedimentation rate [7.00(3.75, 10.25) mm/h vs. 3.00(2.00, 5.00) mm/h] were higher in the child group, with statistical significance ($P<0.05$). All children underwent colonoscopy. The positive rate of colonoscopy was 62.06% in the infant group, and the degree of colonoscopy was mainly mild; the positive rate of colonoscopy was 64.70% in the child group, and the degree of colonoscopy was mainly moderate; the degree of colonoscopy was lower in the infant group than in the child group, with statistical significance ($P<0.05$). According to the child's condition, single or combined drug anti-infective treatment was chosen. Follow-up 2 months after discharge showed that the recurrence rate (17.24% vs. 17.65%) was not statistically significant ($P>0.05$). Further analysis of the recurrence group and non-recurrence group showed that the recurrence group had a higher rate of inflammatory bowel disease (36.36% vs. 1.92%), white blood cell count [(12.72±2.44)×10⁹/L vs. (8.89±3.15)×10⁹/L], C-reactive protein [11.49(7.31, 13.67) mg/L vs. 3.20(1.56, 3.65) mg/L], fecal calprotectin [341.90(226.80, 431.00) μg/g vs. 89.30(29.03, 183.28) μg/g] levels higher than the non-recurrence group, and the recurrence group had lower levels of serum prealbumin [(139.00±26.87) mg/L vs. (170.70±46.27) mg/L] than the non-recurrence group, with statistical significance ($P<0.05$). Binary logistic regression analysis results showed that high fecal calprotectin (OR=1.009, 95%CI:1.001~1.017) was an independent risk factor for CDI recurrence in children. The ROC curve showed that fecal calprotectin predicted recurrence with an area under the curve of 0.886, sensitivity of 0.727, and specificity of 0.942. The best cut-off value was 300.30 μg/g. **Conclusion** Clinical symptoms and inflammatory markers of CDI in children of different ages are not significantly different, but colonoscopy findings are different. High fecal calprotectin may be an independent risk factor for CDI recurrence in children, which should be重视 by clinical physicians.

rence group($n=52$). Employing statistical methods such as the Mann-Whitney U test and χ^2 test, this study compared clinical data between two groups, summarized clinical and endoscopic characteristics, and identified risk factors for CDI recurrence through binary logistic regression analysis, with the predictive value of these factors for recurrence evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Diarrhea and hematochezia were most common in infant group, while diarrhea, abdominal pain, and hematochezia predominated in child group. The incidence of abdominal pain(73.52 % vs. 34.48%) and erythrocyte sedimentation level [7.00(3.75,10.25) mm/h vs. 3.00(2.00, 5.00)mm/h]were significantly higher in child group than infant group ($P<0.05$). All patients underwent colonoscopy. The colonoscopy positivity rate was 62.06% in infant group (predominantly mild), and 64.70% in child group (predominantly moderate). The infant group exhibited a lower degree of endoscopic severity compared to the child group ($P<0.05$). Patients received single or combined anti-CDI therapy. At 2-month follow-up, there was no significant difference in recurrence rates(17.24% vs. 17.65%) between two groups ($P>0.05$). Further analysis of recurrence (11 cases) and non-recurrence (52 cases) groups showed higher rate of inflammatory bowel disease (36.36% vs. 1.92%), higher white blood cell count[(12.72 $\pm$ 2.44) $\times 10^9$ /L vs. (8.89 $\pm$ 3.15) $\times 10^9$ /L], higher C-reactive protein[11.49(7.31, 13.67)mg/L vs. 3.20(1.56,3.65)mg/L], higher fecal calprotectin [341.90(226.80,431.00) μ g/g vs. 89.30(29.03, 183.28) μ g/g] levels in recurrence group ($P<0.05$)and lower serum prealbumin [(139.00 $\pm$ 26.87)mg/L vs. (170.70 $\pm$ 46.27)mg/L] in recurrence group ($P<0.05$). Binary logistic regression identified high fecal calprotectin (OR=1.009, 95%CI:1.001-1.017) was anindependentrisk factor for recurrence in children with CDI. ROC curve analysis demonstrated that fecal calprotectin predicted recurrence with an area under the curve of 0.886, a sensitivity of 0.727, a specificity of 0.942, and an optimal cut-off value of 300.30 μ g/g. **Conclusion** Clinical symptoms and inflammatory markers of CDI vary minimally between age groups, but colonoscopy severity differs. High fecal calprotectin may be an independent risk factor for recurrence, warranting clinical attention.

Key words: Children; *Clostridium difficile* infection; Clinical manifestations; Colonoscopic features; Risk factors

儿童艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的患病率和严重程度会对公共卫生安全构成严重威胁^[1]。CDI 临床表现轻重不一,主要表现为腹泻、腹痛、黏液血便等,感染严重时可形成伪膜性肠炎,甚至导致死亡。艰难梭菌婴幼儿(0~3岁)定植率远高于儿童(>3岁)及成人,儿童和成人 CDI 临床特征、疗效及治疗后复发的危险因素存在一定差异;药物是儿童及成人 CDI 的主要治疗方式,但均存在治疗后复发率偏高的问题^[2]。目前,国内有关儿童 CDI 的相关研究较少。本研究对比分析山东大学附属儿童医院消化科近年来收治的儿童 CDI 相关临床资料,总结不同年龄组儿童 CDI 临床特点及预后,以提高临床医生对该病的认识,减少误诊与误治的可能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 资料来源

收集 2019 年 1 月至 2024 年 12 月在山东大学附属儿童医院消化科收治的 63 例初次临床诊断为 CDI 并行结肠镜检查的住院患儿相关临床资料,按年龄将其分为婴幼儿组和儿童组。婴幼儿组 29 例,

男 15 例、女 14 例,0~3 (1.28 $\pm$ 0.76) 岁;儿童组 34 例,男 18 例、女 16 例,3~12 岁(7.8 $\pm$ 2.85) 岁。本研究经山东大学附属儿童医院伦理委员会批准同意(伦理批号:SDFE-IRB/T-2025067),均已取得患儿监护人知情同意。

1.1.2 诊断标准、初发及复发评判

根据美国传染病学会和美国医疗保健流行病学学会 2017 年发布的《成人和儿童 CDI 临床实践指南》^[3],CDI 诊断应具有腹泻、便血等临床症状,同时有以下任一指标阳性:①粪便中艰难梭菌毒素/基因检测阳性;②或直接在粪便中检测到产毒艰难梭菌;③或结肠镜或病理组织学表现为伪膜性结肠炎。初发定义为初次艰难梭菌检测阳性并出现腹泻、便血等 CDI 临床症状。以 CDI 经治疗后 8 周内再次出现症状和粪便艰难梭菌检测阳性判定为复发^[2]。结肠镜检查阳性定义为结肠镜下肠道黏膜呈不同程度的伪膜性结肠炎改变。

1.1.3 纳入标准与排除标准

纳入标准:①年龄 0~12 岁;②根据患儿病史、体格检查、实验室和辅助检查诊断为 CDI。排除标准:①排除肠易激综合征、肠套叠、阑尾炎等其他腹部疾病;②具有麻醉和(或)结肠镜检查禁忌证者。

1.1.4 艰难梭菌肠炎内镜分度

根据成人艰难梭菌肠炎结肠镜分度标准分为轻、中、重度^[4]。轻度:仅以黏膜充血、水肿为主,偶见零星伪膜样病灶;中度:病变肠段黏膜可见散在小的圆形或卵圆形,微隆起性病灶,表面覆盖薄白苔样伪膜,不易剔除,周边红晕,病灶间黏膜正常或充血;重度:表现为病变肠段黏膜充血、水肿,可见密集分布地图样斑片状覆盖较厚伪膜样病灶,伪膜甚至可融合成片形成管型覆盖整个黏膜面,剔除覆盖伪膜后,可见黏膜糜烂、渗血及浅凹陷性溃疡。

1.2 方法

1.2.1 艰难梭菌检测

艰难梭菌毒素蛋白检测采用艰难梭菌 A/B 检测试剂盒(法国生物梅里埃公司)进行。艰难梭菌毒素基因检测采用实时定量荧光聚合酶链式反应法进行。

1.2.2 结肠镜检查

术前取得患儿监护人同意,充分肠道准备并空腹 6 h 后进行结肠镜检查。患儿取左侧卧位或仰卧位,丙泊酚静脉麻醉后经肛门循腔进镜到达末端回肠,观察肠腔内情况并根据病情需要进行组织病理活检。术后唤醒患儿观察有无腹痛、腹胀等并发症。

1.2.3 抗 CDI 策略

确诊患儿停用原有抗生素,根据患儿病情选择单一或联合抗 CDI 治疗(益生菌、甲硝唑、万古霉素),疗程 7~14 d。复发者给予甲硝唑+万古

霉素+益生菌联合治疗,疗程 14 d。益生菌选用布拉氏酵母杆菌+酪酸梭菌活菌散剂,其中酪酸梭菌与抗生素间隔 2 h 服用。

1.2.4 观察指标

包括 CDI 患儿的病史,临床表现(腹泻、便血、腹痛、呕吐、发热等),炎症指标(血白细胞计数、C 反应蛋白、血沉、粪便钙卫蛋白),结肠镜特点,治疗及预后影响因素等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。单因素分析结果取 $P<0.05$ 纳入多因素分析,多因素分析采用二元 logistic 回归分析,以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析影响因素对复发的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较

婴幼儿组与儿童组患儿性别、药物暴露、合并基础疾病等一般情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿一般情况				
Table 1 General information of the children between two groups				
一般特征	婴幼儿组($n=29$)	儿童组($n=34$)	χ^2	P
性别			0.01	0.923
男	15(51.72)	18(52.94)		
女	14(48.28)	16(47.06)		
药物暴露				
抗生素	8(27.58)	13(38.23)	0.79	0.371
抑酸剂	3(10.34)	8(23.52)	1.88	0.169
基础疾病				
炎症性肠病 [#]	2(6.89)	4(11.76)		0.678
免疫缺陷 [#]	1(3.44)	1(2.94)		>0.999
短肠综合征 [#]	2(6.89)	1(2.94)		0.590
过敏相关肠炎 [#]	3(10.34)	1(2.94)		0.326
血液肿瘤 [#]	0(0.00)	1(2.94)		>0.999

注:[#]采用 Fisher 确切概率法。

2.2 两组患儿主要临床特征与炎症标志物比较

CDI 患儿主要表现为腹泻、便血、腹痛、呕吐、发热等,其中婴儿组以腹泻、便血最常见,儿童组

以腹泻、腹痛、便血最常见。儿童组腹痛发生率和血沉水平较明显高于婴幼儿组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 CDI 主要临床特征及炎症标志物比较
Table 2 Comparison of major clinical characteristics and inflammatory markers in CDI

指标	婴幼儿组(<i>n</i> = 29)	儿童组(<i>n</i> = 34)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
腹泻 [#]	29(100.00)	32(94.11)		0.495
便血	17(58.62)	20(58.82)	0.00	0.987
腹痛	10(34.48)	25(73.52)	9.66	0.002
呕吐	9(31.03)	13(38.23)	0.36	0.550
发热	8(27.58)	10(29.41)	0.03	0.873
血白细胞计数/($\times 10^9/L$)	9.61 $\pm$ 2.74	9.52 $\pm$ 3.85	0.09	0.922
C 反应蛋白/(mg/L)	3.20(2.52, 10.13)	3.33(2.95, 9.74)	0.52	0.605
血沉/(mm/h)	3.00(2.00, 5.00)	7.00(3.75, 10.25)	3.07	0.002
粪便钙卫蛋白($\mu g/g$)	98.50(32.93, 240.03)	112(36.00, 264.30)	0.17	0.863

注:[#]采用 Fisher 确切概率法。

2.3 结肠镜特征、分度及年龄分布情况

所有患儿均完成了电子结肠镜检查,两组患儿结肠镜检查阳性率相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。结肠镜分度结果为:轻度 21 例(婴幼儿组 14 例,儿童组 7 例),以直肠、乙状结肠受累为主;中度 15 例(婴幼儿组 3 例,儿童组 12 例),以左半结肠病

变为主;重度 4 例(婴幼儿组 1 例,儿童组 3 例),全结肠受累(图 1A~C)。婴幼儿组结肠镜分度以轻度为主,儿童组结肠镜分度以中度为主,婴幼儿组结肠镜分度低于儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。所有结肠镜检查患儿均进行了黏膜病理送检(图 1D)。

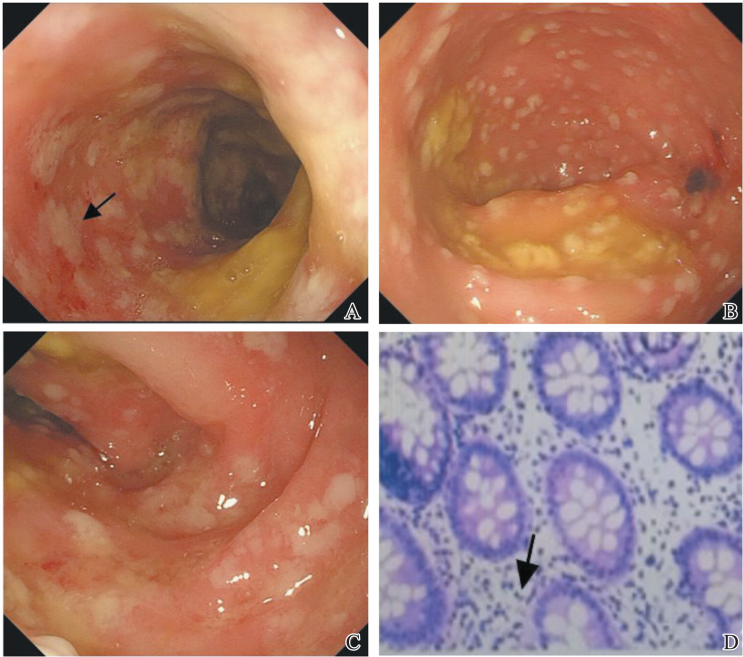


图 1 艰难梭菌肠炎结肠镜及组织病理学特征
A~C: 重度艰难梭菌肠炎结肠镜表现为横结肠、降结肠、乙状结肠黏膜充血、水肿,可见散在点状隆起的黄白色伪膜样物(黑色箭头所示),部分融合成片; D: 黏膜病理示结肠上皮变性脱落,固有层血管扩张充血,较多中性粒细胞(黑色箭头所示),少量淋巴细胞及浆细胞浸润,腺体变性(HE, $\times 400$)。

Figure 1 Colonoscopy manifestations of *Clostridium difficile* colitis

A-C: Colonoscopy in severe *Clostridium difficile* colitis revealed hyperemia and edema of the mucosa in the transverse colon, descending colon, and sigmoid colon, with scattered punctate elevated yellowish-white pseudomembranous lesions (black arrow), some of which coalesced into confluent plaques; D: Histopathological examination of the mucosal biopsy showed degeneration and exfoliation of the colonic epithelial cells, vascular dilation and congestion in the lamina propria, with abundant neutrophilic infiltration (black arrow), along with scattered lymphocytes and plasma cells, and glandular degeneration (HE, $\times 400$).

表 3 两组患儿结肠镜表现与分度
Table 3 Colonoscopic findings and grading of the children in two groups

结肠镜结果	婴幼儿组(<i>n</i> = 29)	儿童组(<i>n</i> = 34)	χ^2	<i>P</i>
结肠镜结果阳性	18(62.06)	22(64.70)	0.05	0.828
肠段分布			0.85	0.653
直肠、乙状结肠	5(27.77)	8(36.36)		
左半结肠	10(55.56)	9(40.91)		
全结肠	3(16.67)	5(22.73)		
结肠镜分度			-3.24	0.001
轻度	14(77.78)	7(31.81)		
中度	3(16.66)	12(54.55)		
重度	1(5.56)	3(13.64)		

2.4 治疗及预后

经治疗,所有患儿均临床症状好转出院,无中毒性巨结肠、穿孔等严重并发症发生。出院停药 2 月为时间节点进行随访,有 11 例患儿临床确定复发

(婴儿组 5 例,儿童组 6 例),两组复发率差异无统计学意义($P>0.05$),复发患儿均给予甲硝唑+万古霉素+益生菌联合治疗方案,所有复发患儿经治疗 2 周后痊愈,未出现第 2 次复发。见表 4。

表 4 两组治疗方案及预后比较
Table 4 Comparison of treatment and outcomes between two groups

治疗及预后	婴幼儿组(<i>n</i> = 29)	儿童组(<i>n</i> = 34)	χ^2	<i>P</i>
治疗方案			0.32	0.854
益生菌	4(13.79)	6(17.65)		
甲硝唑	19(65.52)	20(58.82)		
甲硝唑+万古霉素	6(20.69)	8(23.53)		
复发	5(17.24)	6(17.65)	0.01	0.966

2.5 预后因素分析

2.5.1 单因素分析结果

11 例经初次治疗后复发(复发组),52 例未复发(未复发组)。复发组合并炎症性肠病率、血白细

胞计数、C 反应蛋白、粪便钙卫蛋白水平高于未复发组,复发组血清前白蛋白水平低于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 未复发组患儿和复发组患儿临床特点比较
Table 5 Comparison of clinical characteristics between children with non-recurrence and recurrence groups

临床特点	复发组(<i>n</i> = 11)	未复发组(<i>n</i> = 52)	$Z/\chi^2/t$	<i>P</i>
年龄/岁	4.90(1.00,8.00)	3.95(1.05,8.00)	0.12	0.906
性别			0.26	0.613
男	5	28		
女	6	24		
诊疗年度			0.23	0.632
2019—2021 年	4	23		
2022—2024 年	7	29		
合并炎症性肠病 [#]	4(36.36)	1(1.92)		0.003
合并牛奶蛋白过敏 [#]	2(18.18)	1(1.92)		0.076
合并短肠综合征 [#]	2(18.18)	1(1.92)		0.076
合并免疫缺陷 [#]	2(18.18)	0(0.00)		>0.999
合并血液系统肿瘤 [#]	0(0.00)	1(1.92)		>0.999
合并嗜酸细胞性胃肠炎 [#]	0(0.00)	1(1.92)		>0.999
抗生素暴露 [#]	4(36.36)	17(32.69)		>0.999
抑酸剂暴露 [#]	4(36.36)	7(13.46)		0.089
腹泻 [#]	11(100.00)	50(96.15)		>0.999

续表				
临床特点	复发组(<i>n</i> = 11)	未复发组(<i>n</i> = 52)	<i>Z</i> / χ^2 / <i>t</i>	<i>P</i>
便血	8 (72.72)	29 (55.76)	0.49	0.483
腹痛/阵发性哭闹	6 (54.54)	29 (55.76)	0.00	0.995
呕吐	7 (63.63)	21 (40.38)	1.16	0.282
发热	4 (36.36)	16 (30.76)	0.00	0.995
血白细胞计数/($\times 10^9$ /L)	12.72 $\pm$ 2.44	8.89 $\pm$ 3.15	3.78	<0.001
C 反应蛋白/(mg/L)	11.49 (7.31, 13.67)	3.20 (1.56, 3.65)	3.15	0.002
血沉/(mm/h)	6.00 (2.00, 7.00)	5.00 (2.00, 9.50)	0.17	0.868
粪便钙卫蛋白/(μ g/g)	341.90 (226.80, 431.00)	89.30 (29.03, 183.28)	4.00	<0.001
血清前白蛋白/(mg/L)	139.00 $\pm$ 26.87	170.70 $\pm$ 46.27	2.18	0.033
肠镜结果阳性	10 (90.90)	31 (59.61)	2.66	0.103

注:#采用 Fisher 确切概率法。

2.5.2 影响预后多因素分析

将复发组和未复发组患儿对比分析差异 *P* < 0.05 的项目纳入二元 logistic 回归分析,以 CDI 患儿复发情况为因变量(复发=1,未复发=0),以合并炎症性肠病、白细胞计数、C 反应蛋白、粪便钙卫蛋白、血清白蛋白为自变量,采用强制进入法纳入模型分

析。结果显示,高粪便钙卫蛋白是 CDI 患儿复发的独立危险因素,见表 6。ROC 曲线分析显示,粪便钙卫蛋白预测复发的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.886,灵敏度为 0.727,特异度为 0.942,最佳截断值为 300.30 μ g/g,见图 2。

表 6 CDI 复发多因素分析
Table 6 Multivariableanalysis of factors associated with CDI recurrence

因素	<i>B</i>	SE	χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
合并炎症性肠病	2.374	1.456	2.66	0.103	10.744	0.619~186.446
血白细胞计数	0.168	0.171	0.97	0.326	1.183	0.846~1.654
C 反应蛋白	0.013	0.036	0.13	0.724	1.013	0.944~1.086
粪便钙卫蛋白	0.009	0.004	4.44	0.035	1.009	1.001~1.017
血清前白蛋白	-0.018	0.013	1.87	0.172	0.983	0.958~1.008

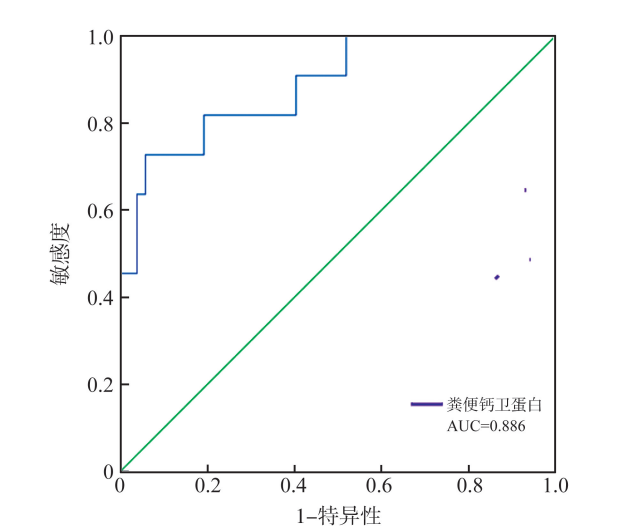


图 2 粪便钙卫蛋白预测 CDI 复发的 ROC 曲线
Figure 2 ROC curve of fecal calprotectin for predicting CDI recurrence

3 讨 论

艰难梭菌是一种存在于人体肠道内的专性厌氧

革兰氏阳性芽孢杆菌,约 20%~30%的儿童抗生素相关性腹泻及几乎所有的伪膜性肠炎都与 CDI 有关^[2,5]。临床上 CDI 的严重程度轻重不一,伪膜性肠炎是 CDI 的典型且严重的表现形式,主要累及结肠,严重者累及小肠^[6-7]。腹泻是最主要的症状,大便性状多样,如黏液便、血便等,部分粪便中可见片状膜性物。CDI 患儿可伴有发热、恶心、呕吐、腹痛、腹胀等表现,严重时可能出现中毒性巨结肠、肠穿孔、腹膜炎、多器官功能衰竭等严重并发症。本研究显示两组患儿均以腹泻、便血为主要临床表现,提示腹泻、便血是 CDI 感染的重要临床表现,但单纯依靠上述两种症状进行 CDI 诊断存在局限性。虽然腹泻在 CDI 的诊断中并不具有特异性,但便血是相对特殊的报警信号,因为在临床工作中儿童腹泻合并便血相对少见。本研究显示,儿童组腹痛发生率和血沉水平明显高于婴幼儿组,提示腹痛、血沉升高在儿童 CDI 中更常见,这可能与不同年龄儿童对感染的免疫应答存在一定差异有关。

儿童 CDI 的危险因素包括:年龄、抗生素暴露、质子泵抑制剂、慢性疾病、住院及合并其他病原感

染。抗生素暴露是最主要的危险因素,青霉素、克林霉素、头孢菌素是最常见的诱发 CDI 的抗生素种类^[8-10]。Borali 等^[11]对 124 例艰难梭菌感染患儿回顾性分析发现,在 22 例 CD 毒素检查阳性患儿中,仅 13.6% 患儿有明确抗生素使用史。本研究结果显示抗生素暴露和合并基础疾病是最为常见的因素,其中两组患儿抗生素暴露率高于上述研究,提示在实际临床工作中,儿童 CDI 可明确的抗生素暴露史并不多。与成人不同,儿童 CDI 大部分为社区获得性感染,并没有经历暴露抗生素后发病的典型模式,对病毒学检查阴性及近期没有抗生素应用史的腹泻患儿,临床上同样要警惕 CDI 的可能^[12]。儿童时期不同年龄阶段生理及病理特点存在差异,年龄作为一个独立的危险因素值得临床医生关注。既往文献显示,1~5 岁是儿童 CDI 的好发年龄阶段,1~2 岁则是儿童发生 CDI 的危险因素,而随着年龄的增长,儿童 CDI 后的病情严重程度在增加^[12-13]。本研究显示两组患儿感染人数差异不大,婴幼儿组总体结肠镜分度低于儿童组,进一步构成比显示,婴幼儿组结肠镜分度以轻度为主,儿童组结肠镜分度以中度为主,提示婴幼儿 CDI 病情偏轻;而儿童组病情更重,符合既往文献有关儿童 CDI 的特点,这可能与儿童肠道微生态及免疫特点有关。

依据病史、临床表现结合病原学检查或结肠镜及组织病理学发现即可做出 CDI 诊断^[14-16]。虽然内镜检查不是诊断 CDI 的常规手段,但对判定有无 CDI 仍具有重要的价值,因为 CDI 的结肠黏膜内镜下多有特征性表现,黏膜病理也有助诊断和鉴别诊断。本研究对所有患儿均进行了结肠镜检查,结果显示两组患儿结肠镜阳性率均较高,提示即便是轻度的 CDI,结肠黏膜也可能受损。此外,结肠镜检查还可对病情严重程度进行分级及治疗后复查,有助于疾病的诊疗。

CDI 的治疗原则为尽可能停止正在使用的抗菌药物,根据患者感染的严重程度给予不同的治疗方案。目前,对于初发严重 CDI 的患儿,推荐万古霉素治疗,可以联合或不联合甲硝唑治疗^[17]。在临床实际工作中受万古霉素制剂类型、价格等因素影响,本研究仍以甲硝唑为主要应用药物,并取得了基本满意的临床效果。CDI 治疗后的复发是临床治疗中的难题,复发性 CDI 意味着需要更长的治疗时间及更高的医疗耗费。约 20% 的 CDI 患儿会在首次抗生素治疗后复发,部分患儿甚至经历多次复发,儿童复发性 CDI 的治疗较成人难度更大,因为批准可应用于儿童的药物更加有限^[18-20]。研究显示,甲硝唑

的复发率较万古霉素略高(22.4% vs. 14.2%),而甲硝唑与万古霉素治疗儿童 CDI 的复发率类似,分别为 27.1% 和 24%^[21-22]。首次复发 CDI 患儿推荐使用甲硝唑或万古霉素治疗,对于复发 2 次或以上的患儿,口服万古霉素优于甲硝唑^[17]。对于难治性复发 CDI,联合用药或借鉴成人的万古霉素减量疗法则可能有更好的疗效。本研究总体复发率 17.5% (11/63),低于既往文献统计的复发率,主要考虑与地域、菌株及人种差异有关。此外,本研究纳入病例数不多,也是导致复发率存有差异的因素。本研究中两组患儿初次治疗复发率相似,对于复发的患儿均给予了甲硝唑+万古霉素+益生菌联合疗法,取得了较为满意的疗效,未出现反复复发病例,提示添加益生菌似乎更有利于预防复发,推测可能的原因为添加多种益生菌有助于肠道菌群的平衡和恢复,减少有害菌的危害。

预防 CDI 复发的关键在于识别高危患者。关于成人患者的研究表明,CDI 在年龄>65 岁的老人、女性、白种人、有抗生素暴露和质子泵抑制剂使用史及严重基础疾病的病人中更常见^[23]。对儿童复发性 CDI 高危因素目前研究较少。文献报道儿童 CDI 复发的危险因素包括恶性肿瘤、炎症性肠病、抗生素暴露史、移植、气管切开等^[24]。曹荣等^[25]总结了 138 例 CDI 患儿临床资料发现,伪膜性肠炎和医院获得性 CDI 是住院 CDI 患儿复发的独立危险因素。本研究结果显示,高粪便钙卫蛋白是 CDI 患儿复发的独立危险因素,但受样本量数量影响,可能会造成统计偏差。

总之,儿童 CDI 以轻、中度为主,不同年龄组患儿均以腹泻、便血为主要临床表现,临床症状及炎症标志物差异不大,婴幼儿组结肠镜分度低于儿童组,结肠镜检查在 CDI 的诊疗中发挥了重要的作用,高粪便钙卫蛋白可能是 CDI 患儿复发的独立危险因素。抗生素分级、合理应用,加强对 CDI 的临床管理都是需要持续采取的重要措施。本研究的主要局限性为纳入病例数偏少,复发阳性数低,这会导致一定程度的统计偏差,后续应开展多中心、大样本研究,进一步指导临床工作。

参考文献:

- [1] Shirley D A, Tornel W, Warren C A, et al. *Clostridioides difficile* infection in children: recent updates on epidemiology, diagnosis, therapy [J]. *Pediatrics*, 2023, 152(3): e2023062307. DOI: 10.1542/peds.2023-062307
- [2] Kelly C R, Allegretti J R. Review article: gastroenterology

and *Clostridium difficile* infection: past, present, and future[J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(Suppl 6): S463-S470.

[3] 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): e1-e48.

[4] 张细元, 梅红, 王宝香. 儿童伪膜性肠炎的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 90-92.
Zhang Xiyuan, Mei Hong, Wang Baoxiang. Clinical analysis of childhood pseudomembranous colitis[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2015, 17(1): 90-92.

[5] Krutova M, de Meij T G J, Fitzpatrick F, et al. How to: *Clostridioides difficile* infection in children [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(8): 1085-1090.

[6] Leinert J L, Weichert S, Jordan A J, et al. *Clostridioides difficile* infection in children-an update[J]. Pediatr Infect Dis J, 2023, 42(1): e35-e37.

[7] Kociolek L K, Sandora T J, Mehrotra P. *Clostridioides difficile* in children[J]. Infect Dis Clin North Am, 2025, 39(4): 709-725.

[8] Boralí E, De Giacomo C. *Clostridium difficile* infection in children: a review [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(6): e130-e140.

[9] Dong N, Li Z R, Qin P, et al. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in children: a systematic review and meta-analysis [J]. J Hosp Infect, 2022, 130: 112-121. DOI: 10.1016/j.jhin.2022.09.004

[10] Fang S B, Song Y Q, Zhang C Y, et al. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2022, 18(1): 27-36.

[11] Boralí E, Ortisi G, Moretti C, et al. Community-acquired *Clostridium difficile* infection in children: a retrospective study[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(10): 842-846.

[12] Adams D J, Barone J B, Nylund C M. Community-associated *Clostridioides difficile* infection in children: a review of recent literature[J]. J Pediatr Infect Dis Soc, 2021, 10(Supplement_3): S22-S26.

[13] Kim J, Shaklee J F, Smathers S, et al. Risk factors and outcomes associated with severe *Clostridium difficile* infection in children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(2): 134-138.

[14] Cymbal M, Chatterjee A, Baggott B, et al. Management of *Clostridioides difficile* infection: diagnosis, treatment, and future perspectives[J]. Am J Med, 2024, 137(7): 571-576.

[15] Watkin S, Yongblab F, Burton J, et al. *Clostridioides difficile* detection and infection in children: are they just small adults? [J]. J Med Microbiol, 2024, 73(3): 001816. DOI: 10.1099/jmm.0.001816

[16] Dong N, Li Z R, Qin P, et al. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in children: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hosp Infect, 2022, 130: 112-121. DOI: 10.1016/j.jhin.2022.09.004

[17] 赵春娜, 吴捷. 儿童艰难梭菌感染的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2025, 40(6): 492-496.
Zhao Chunna, Wu Jie. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection in children[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2025, 40(6): 492-496.

[18] Kociolek L K, Espinosa R O, Gerding D N, et al. Natural *Clostridioides difficile* toxin immunization in colonized infants[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(10): 2095-2102.

[19] 李悠然, 张婷. 儿童复发性艰难梭菌感染的诊治进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019(10): 730-732.
Li Youran, Zhang Ting. Diagnosis and treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection in children [J]. International Journal of Pediatrics, 2019(10): 730-732.

[20] Sattler M M, Crews J D. Challenges in the diagnosis and management of recurrent and severe *Clostridioides difficile* infection in children[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10(Supplement_3): S27-S33.

[21] Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M L S T, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 302-307.

[22] Vardakas K Z, Polyzos K A, Patouni K, et al. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(1): 1-8.

[23] Berry P, Khanna S. Recurrent *Clostridioides difficile* infection: current clinical management and microbiome-based therapies[J]. BioDrugs, 2023, 37(6): 757-773.

[24] Di Bella S, Sanson G, Monticelli J, et al. *Clostridioides difficile* infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options[J]. Clin Microbiol Rev, 2024, 37(2): e0013523. DOI: 10.1128/cmr.00135-23.

[25] 曹荣, 李小露, 王怡仲, 等. 儿童艰难梭菌感染临床特征及疾病复发危险因素分析[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(8): 821-825.
Cao Rong, Li Xiaolu, Wang Yizhong, et al. Analysis on clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in children and risk factors of the disease recurrence[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2023, 16(8): 821-825.

(编辑:房红娟)