
艰难梭菌感染精准诊断不再“艰难”

作者：writer 来源：爱科学

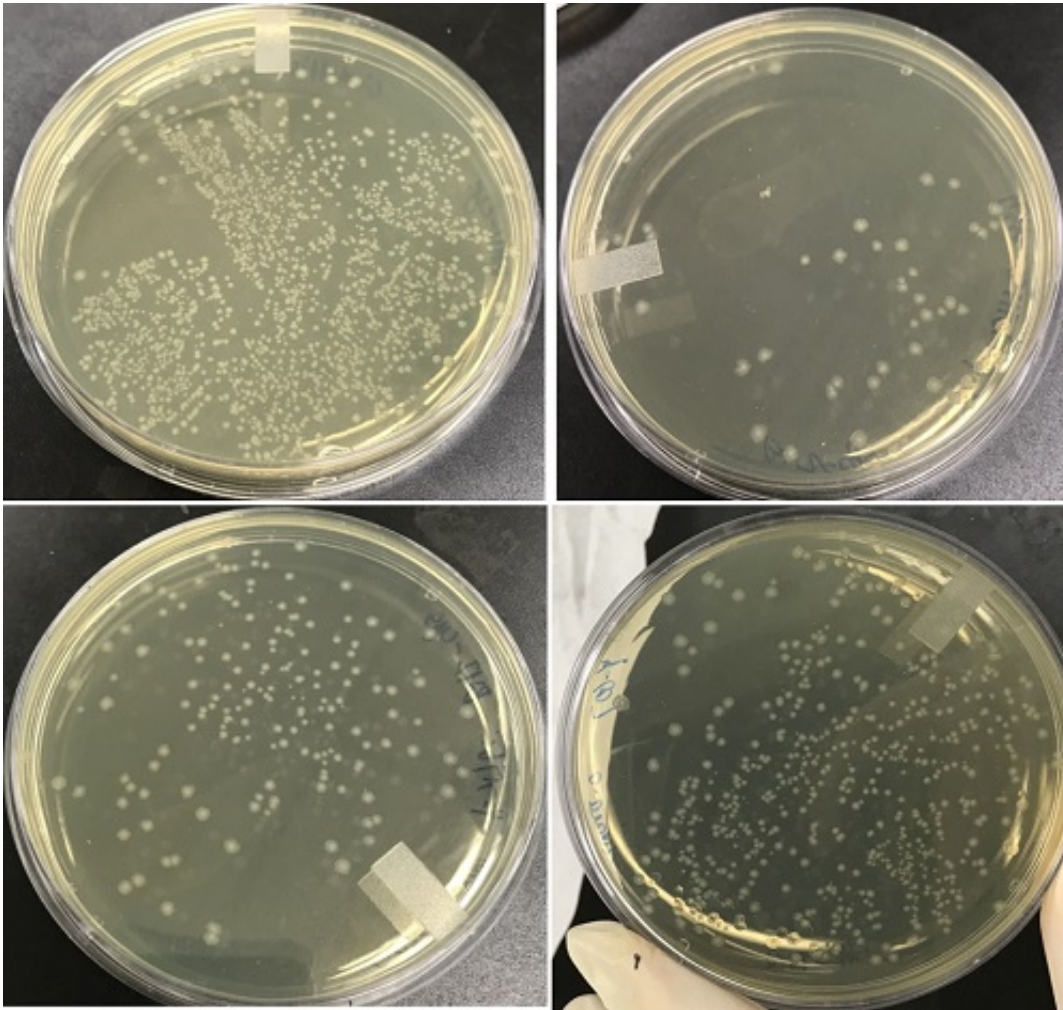
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15269.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

艰难梭菌感染精准诊断不再“艰难”。



真菌对艰难梭菌的抑制效果图 受访者供图



不同真菌对艰难梭菌的抑制效果受访者供图

艰难梭菌是引起医院内肠道感染的主要致病菌之一。随着抗生素的广泛应用，艰难梭菌感染的发病率在全球范围内逐年升高。

由于许多抗生素都无法治疗艰难梭菌感染，所以越来越多的科研工作者重视细菌对艰难梭菌感染的治疗作用，但对于真菌对艰难梭菌繁殖的抑制作用，很少有相关的系统研究。

近日，西北农林科技大学动物营养与健康养殖创新团队副教授曹阳春与美国哈佛医学院合作，在全球首次报道了艰难梭菌感染的精准生物标志物组合的诊断模型，该模型对艰难梭菌感染的准确诊断率高达92.38%。相关成果发表于《胃肠病学》（Gastroenterology）。

威胁全球性公共健康

艰难梭菌是一种革兰氏阳性、产毒素的专性厌氧芽孢杆菌，广泛存在于自然界、人和动物肠道与粪便中。

论文共同第一作者曹阳春告诉《中国科学报》，艰难梭菌1935年首次从健康新生儿的粪便中分离

获得，因其专性厌氧、难以在实验室分离培养。最初被命名为困难芽胞杆菌（*Bacillus difficilis*）。最近被更名为艰难梭菌（*Clostridioides difficile*）。

临床上，约15%~25%的抗菌药物相关性腹泻、50%~75%的抗菌药物相关性结肠炎和95%~100%的伪膜性肠炎是由艰难梭菌感染（CDI）引起。艰难梭菌感染主要是由产毒素艰难梭菌过度繁殖导致肠道菌群失调并释放毒素所引起的，其临床表现多样，包括无症状携带、轻至中度腹泻，严重时可导致死亡。

论文共同通讯作者、哈佛医学院教授Xinhua Chen在接受《中国科学报》采访时解释，艰难梭菌存在于正常的肠道微生物群中，约5%的成年人和15~70%的婴儿肠道内都有艰难梭菌定植。

因肠道菌群能够抑制艰难梭菌生长和保护肠道健康，所以大多数定植艰难梭菌的人不表现出感染症状。Chen说，但当肠道微生物平衡受到破坏时，艰难梭菌开始支配和定居大肠，这是感染的第一步。

然后，大量繁殖的艰难梭菌所分泌的酶和毒素破坏上皮细胞骨架，导致紧密连接中断、液体分泌、中性粒细胞粘附和局部炎症。最终导致肠道屏障完整性崩溃，功能丧失，进而引起艰难梭菌感染。Chen解释了艰难梭菌感染的过程。

自21世纪初，随着高毒力菌株的出现，在北美、澳大利亚及欧洲等国家出现了地区播散性暴发流行。

Chen介绍，已有研究表明，高毒力菌株的出现与非喹诺酮类药物的使用有关。高毒力菌株除了含有编码毒素A和毒素B的基因外，还有一个编码共同毒素的基因TcdC，使得该菌株引起的艰难梭菌感染传播性更强，患者临床症状更严重，并导致艰难梭菌感染的总体发病率快速上升。

论文共同第一作者、西北农林科技大学王腊梅博士说，近年来，艰难梭菌感染的发病率和严重性在全球范围内急剧上升，已对全球性公共健康造成威胁。

2013年，艰难梭菌被美国疾病控制与预防中心列入最高紧急威胁级别的耐药菌首位，虽然各个医院在预防院内感染方面都在不断进步，但是艰难梭菌感染感染率每年仍然保持4%以上的增长，每年约有453000例艰难梭菌感染、83000例复发及29300例死亡，导致住院时间延长，医保费用激增。

王腊梅强调，在大量消耗抗生素的我国，艰难梭菌感染也是威胁人们健康的重大疾病。

而且，艰难梭菌是引起医院内肠道感染的主要致病菌之一。曹阳春指出，这是因为住院病人往往需要服用各类抗生素来治疗疾病，但抗生素容易破坏肠道菌群平衡，当患艰难梭菌感染的住院病人传播艰难梭菌时，医院内的艰难梭菌感染就会相对比较多。

从难检测到准确率超过92%

王腊梅告诉《中国科学报》，目前，艰难梭菌感染诊断是基于对粪便中艰难梭菌毒素基因或蛋白的直接检测，主要包括艰难梭菌培养、谷氨酸脱氢酶测定、细胞毒性试验、毒素A和B的酶联免疫方法和核酸扩增检测毒素基因等。

但上述检测手段均存在缺点，比如艰难梭菌培养和谷氨酸脱氢酶测定耗时长，不能区分非产毒菌株。已有的检测手段假阳性率普遍偏高，单一检测准确率普遍较低，无法精确诊断艰难梭菌感染。王腊梅说，临床诊断中亟需建立一种精准检测和诊断艰难梭菌感染的方法和模型。

曹阳春介绍，越来越多的研究表明，肠道细菌在艰难梭菌感染的发生和发展过程中发挥了重要作用，但科学家对其中真菌的研究相对较少。

我们前期研究发现，乳酸杆菌（一种真菌）在缓解艰难梭菌感染中具有重要作用。因此，我们从肠道真菌组出发，去寻找一些能够作为疾病诊断的生物标志物，以及潜在的可用于预防和治疗艰难梭菌感染的益生真菌。这就是我们为什么关注到了肠道真菌组和艰难梭菌的关系。曹阳春说。

基于此，该团队采集了118例住院患者的粪便和血清样本，应用肠道真菌多样性、高通量信息算法和机体免疫指标，首次筛选到了4类真菌，再结合6个宿主免疫指标，构成一个精准生物标志物组合诊断模型，可用于艰难梭菌感染的诊断。

论文共同通讯作者、哈佛医学院教授Yang-Yu Liu向《中国科学报》说，在正常人和病人肠道中定植的艰难梭菌不一定会导致发病。因此，在临床上就很难判断肠道疾病是否由艰难梭菌定植引起。

他们前期从血清免疫指标测定入手，希望找到能否诊断艰难梭菌感染的指标。结果发现，单一血清免疫指标作为生物标志物的准确性最高仅为84.20%。

为了进一步提高诊断的准确性，我们结合肠道真菌和血清免疫指标来构建模型，尝试探索出一种具有较高诊断准确性的组合。Liu说，最后，通过检测粪便中的4类真菌和血清中的6个宿主免疫指标，艰难梭菌感染诊断准确率达到了92.38%。

治疗之路漫长

将有症状的艰难梭菌感染患者与因其他原因引起的腹泻定植的患者区分开来仍然是一个挑战，Chen说，我们目前的研究表明，在诊断时，粪便分枝杆菌的某些成分可能会将艰难梭菌感染与携带者区分开。需要更多的研究来探索使用真菌标记物进行艰难梭菌感染诊断的临床可行性，并更好地了解真菌在艰难梭菌感染发病机理中的作用。

此外，他们发现，艰难梭菌感染对肠道真菌区系的调控会影响到肠道健康和机体免疫功能。

Chen解释说，在他们的研究中，艰难梭菌感染组的枝孢菌属和曲霉属真菌含量显著降低，而艰难梭菌携带组和对照组的枝孢菌属和曲霉属含量显著升高。

因此，我们推测，枝孢菌属和曲霉属真菌含量显著降低可能促进了艰难梭菌感染的发病。这预示着这两类真菌在预防和缓解艰难梭菌感染过程中可能发挥着重要作用。我们期望从这两类真菌中筛选出能够抑制艰难梭菌的菌株，用于临床治疗。但治疗的具体机制还在研究中。Chen说。

曹阳春说，未来计划从枝孢菌属和曲霉属真菌中开发具有预防和治疗艰难梭菌感染的益生真菌。如果我们治疗艰难梭菌感染用的一些真菌属于肠道益生菌，则发生风险的概率会非常低。从目前的报道来看，他们重点关注的枝孢菌属和曲霉属真菌属于对人体和肠道无害的真菌。但这些真菌究竟如何应用到临床阶段，还需要进一步的详细试验来验证。（来源：中国科学报李晨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.069>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：曹阳春等 来源：《胃肠病学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发