

儿童艰难梭菌感染的治疗进展

甘宇¹ 吴志鸿¹ 李前龙² 综述 卢朝霞³ 陈琳琳^{1,2} 审校

(1. 川北医学院, 四川南充 637000; 2. 遂宁市中心医院消化内科, 四川遂宁 629000;
3. 中南大学湘雅医院消化内科, 湖南长沙 410008)

[摘要] 儿童艰难梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI) 是医院获得性胃肠道感染的主要原因。目前对儿童 CDI 的治疗主要是抗菌药物, 然而部分儿童在抗生素治疗后出现复发, 甚至首次复发的儿童使用抗生素治疗后仍有再复发可能, 此时对治疗方案的选择需要慎重, 粪菌移植治疗被证明可用于复发性 CDI 且安全性较高。该文就国内外儿童 CDI 发病机制、危险因素、诊断及治疗的最新研究进展作一综述, 并对粪菌移植治疗作重点概述。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (9): 995-1001]

[关键词] 艰难梭菌感染; 治疗; 粪菌移植; 儿童

Advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection in children

GAN Yu, WU Zhi-Hong, LI Qian-Long, LU Zhao-Xia, CHEN Lin-Lin. Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Lu Z-X, Email: 3867903@163.com); North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China (Chen L-L, Email: 35398784@qq.com)

Abstract: *Clostridium difficile* infection (CDI) is a major cause of hospital-acquired gastrointestinal infections in children. Current treatment for pediatric CDI primarily involves antibiotics; however, some children experience recurrence after antibiotic treatment, and those with initial recurrence remain at risk for further recurrences following subsequent antibiotic therapy. In such cases, careful consideration of treatment options is necessary. Fecal microbiota transplantation has been shown to be effective for recurrent CDI and has a high safety profile. This article reviews the latest research on the pathogenesis, risk factors, diagnosis, and treatment of pediatric CDI domestically and internationally, with a particular focus on fecal microbiota transplantation therapy.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(9): 995-1001]

Key words: *Clostridium difficile* infection; Treatment; Fecal microbiota transplantation; Child

自 2000 年以来, 儿童艰难梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI) 的发病率有所上升^[1]。大多数 CDI 患儿有轻至中度腹泻, 通过抗生素治疗可得到持续的临床治愈, 然而部分患儿停药后可能会出现复发。复发性艰难梭菌感染 (recurrent *Clostridium difficile* infection, rCDI) 是指感染治愈后 8 周内再次发生相同或不同艰难梭菌 (*Clostridium difficile*, CD) 菌株的感染。虽然严重 CDI 在儿童中少见, 但成人与儿童 rCDI 的发生率相

似, 为 10%~30%^[2-6]。近年来, 多位学者已经证明粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是治疗儿童和成人严重 CDI 及 rCDI 的有效微生物疗法, 并且 80%~100% 的患儿经 FMT 后症状得到缓解^[2, 7-14]。与抗生素治疗相比, FMT 能更有效、快速地治疗 rCDI^[15]。本文就儿童 CDI 的发病机制、危险因素、诊断及治疗作一综述, 并重点概述 FMT 治疗的最新进展。

[收稿日期] 2024-05-17; [接受日期] 2024-08-07

[基金项目] 四川省自然科学基金青年项目 (2023NSFSC1614); 川北医学院 2022 年度四川省基层卫生事业发展研究中心资助项目 (SWFZ22-C-87)。

[作者简介] 甘宇, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 卢朝霞, 女, 主管护师, Email: 3867903@163.com; 陈琳琳, 女, 主任医师, Email: 35398784@qq.com。

1 CDI发病机制

CDI主要是由于滥用抗生素后，导致肠道菌群严重失调，从而使CD在肠道大量繁殖^[2, 4]。例如，广谱抗生素的滥用可以抑制CD生长，但同时也会抑制正常肠道菌群的生长，从而引起肠道菌群紊乱并降低CD定植抗性，导致CDI复发^[16]。CDI后，产生的毒素A/B会诱导固有层上皮细胞和免疫细胞释放炎症趋化因子和细胞因子，进而激活固有淋巴细胞启动宿主免疫^[17]。有研究证明CDI患者肠道菌群中，对于抗生素敏感的肠道菌群（厚壁菌门、拟杆菌门等）减少，耐药菌群（放线菌门、变形菌门等）增多，拟杆菌门减少会导致CD过度繁殖，厚壁菌门减少会降低丁酸盐产生，破坏肠上皮细胞完整性^[18]。在儿童中，瘤胃球菌和肺炎克雷伯菌与CD定植有关，而双歧杆菌与未定植有关，并且CDI患儿中双歧杆菌水平较低^[19]。

2 儿童感染CDI的危险因素

儿童CDI的危险因素与成人相似，包括近期使用抗生素（如氟喹诺酮类、克林霉素、第三代头孢菌素、质子泵抑制剂等）、住院治疗、潜在的复杂慢性疾病[如恶性肿瘤、实体器官移植和炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）]、近期

手术、进行气管造口或胃造口^[1-2, 4, 20-22]。并且，患IBD、囊性纤维化或恶性肿瘤的儿童，CD无症状定植的风险较高^[23-25]。有研究发现，类固醇、免疫调节剂或生物制剂不太可能增加CDI风险，而5-氨基水杨酸会增加CDI风险（ $OR=1.95$ ， $95\%CI$: $1.26\sim3.00$ ）^[26-27]。

3 儿童CDI的诊断

目前用于CDI诊断的方法旨在检测粪便中产毒CD菌株或毒素。表1对主要检测方法特征作一简略概括。患IBD或恶性肿瘤的年轻CDI患者（尤其是小于12个月的婴儿），CD无症状定植的风险较高^[1, 28]。因此对于儿童，区分CDI和无症状定植至关重要。美国传染病协会和美国医疗保健流行病学协会指南建议，当有临床症状时，可以仅进行检测毒素A/B基因的核酸扩增试验（nucleic acid amplification test, NAAT），或者通过两步测试策略提高毒素测定灵敏度，即先进行NAAT或谷氨酸脱氢酶（glutamate dehydrogenase, GDH）检测，然后再进行毒素酶免疫分析（enzyme immunoassay, EIA）^[29]。然而Parnell等^[30]研究认为使用NAAT和EIA这两步测试不能区分有症状CDI和无症状定植，可以采用三步测试策略，即在两步测试策略基础上，对阴性标本再进行细胞毒性试验、CD的产毒素培养或NAAT等检测。

表1 CDI常用诊断方法^[1]

检测方法	优点	缺点
NAAT	灵敏度高、实施容易、成本较低、误报率低	不能确定体内是否正在产生毒素；可能导致过度诊断，需要与毒素测试结合
GDH	灵敏度高	特异性低，不能区分产毒与非产毒艰难梭菌菌株
EIA	价廉、易于实施	灵敏度低于NAAT，不建议作为单独检测方法

注：[NAAT] 核酸扩增试验；[GDH] 谷氨酸脱氢酶；[EIA] 酶免疫分析。

4 儿童CDI的治疗

4.1 药物治疗

儿童和成人CDI的病理和临床表现不尽相同，儿童肠道微生物组处于动态变化中^[31-32]。因此，将成人的临床用药方案直接运用到儿童存在争议。对于rCDI的治疗，停止使用任何有复发风险的抗生素是关键的第一步。对于需要持续抗生素治疗的患者，建议在尽可能短的时间内选择窄谱抗生

素，以降低CDI复发风险。表2根据现有指南^[29]概述了儿童CDI治疗方案。一项针对非严重CDI患儿的研究发现，与甲硝唑相比，接受万古霉素治疗的患儿症状缓解更早^[33]。在美国和欧洲，甲硝唑治疗儿童CDI的临床治愈率显著低于万古霉素（ $95\%CI$: $0.19\sim0.93$ ， $P=0.03$ ），然而在亚洲，这两种抗生素的临床治愈率和复发率均无显著差异^[34]。并且有研究表明，因其他疾病原因需要接受全身性抗生素治疗的同时，预防性口服万古霉素可降

低 CDI 患儿的复发^[35]。一项比较非达霉素和万古霉素对 CDI 患儿疗效的随机对照试验发现,经非达霉素治疗可获得较低复发率(11.8% vs 29.0%),并且非达霉素于 2020 年获得美国食品药品监督管理局批准用于治疗儿童 CDI^[36]。总的来说,万古霉素和非达霉素都应被视为儿童 CDI 和 rCDI 的首选治疗方案。

更新的美国传染病协会、美国医疗保健流行病学协会、欧洲临床微生物学和传染病学会、澳大利亚传染病协会指南均推荐人源单克隆抗体贝洛托单抗(bezlotoxumab)用于 6 个月内出现第 2 次 CDI 复发的成人患者^[11-12, 37]。然而在儿童中,贝洛托单抗正处于 3 期临床研究中。

表 2 儿童 CDI 药物治疗方案^[29]

CDI 疾病程度	治疗方案	最大剂量
初发, 不严重	(1) 口服甲硝唑 10 d, 7.5 mg/kg, tid 或 qid; (2) 口服万古霉素 10 d, 10 mg/kg, qid	(1) 甲硝唑 500 mg, tid 或 qid; (2) 万古霉素 125 mg, qid
严重/暴发性	(1) 口服万古霉素 ^a 10 d, 10 mg/kg, qid 或 tid, 加或不加静脉注射甲硝唑 10 d, 10 mg/kg, tid; (2) FMT; (3) 结肠切除术 ^b	万古霉素 500 mg, tid 或 qid
首次复发, 不严重	(1) 口服甲硝唑 10 d, 7.5 mg/kg, tid 或 qid; (2) 口服万古霉素 10 d, 10 mg/kg, qid; (3) 口服非达霉素 10 d, 16 mg/kg, bid	(1) 甲硝唑 500 mg, tid 或 qid; (2) 万古霉素 125 mg, qid; (3) 非达霉素 200 mg
≥2 次复发	(1) 万古霉素渐进式脉冲方案 ^c ; (2) 口服万古霉素 10 d, 10 mg/kg, qid, 再口服利福昔明 ^d 20 d, 400 mg, tid; (3) FMT ^e	(1) 万古霉素 125 mg, qid; (2) 万古霉素 500 mg, qid; 利福昔明 400 mg, tid

注: [FMT] 粪菌移植; [CDI] 艰难梭菌感染; [bid] 每日 2 次; [tid] 每日 3 次; [qid] 每日 4 次。^a不能耐受口服或有肠梗阻/巨结肠时可直肠用万古霉素; ^b患有中毒性巨结肠、结肠穿孔或感染性休克的儿童可考虑, 转袢回肠造口伴结肠灌洗后顺行万古霉素冲洗是一种可改善预后的替代方法; ^c口服万古霉素 10 mg/kg, qid, 持续 10~14 d, 再换为 10 mg/kg, bid, 持续 1 周, 再换为 10 mg/kg, 每日 1 次, 持续 1 周, 最后再换为 10 mg/kg, 2~3 d/次, 持续 2~8 周; ^d利福昔明没有儿童剂量, 在美国尚未被批准用于 12 岁以下儿童; ^e考虑用于多次 CDI 复发或抗生素治疗失败患儿。

4.2 FMT 治疗

4.2.1 FMT 治疗 CDI 的机制 尽管目前 FMT 治疗 CDI 的机制尚不完全清楚, 但有学者已经证明: (1) FMT 可增强细菌多样性, 表现为拟杆菌门等有益菌门丰度增加, 变形杆菌门等致病菌门丰度减少, 增加的有益菌群与 CD 竞争肠内营养以抑制其毒素合成^[2, 10]。(2) FMT 可促进初级胆汁酸向次级胆汁酸转化, 初级胆汁酸具有促进 CD 繁殖的作用, 而次级胆汁酸则起到抑制作用^[38-39]。(3) FMT 还可分解肠道内碳水化合物为短链脂肪酸, 短链脂肪酸能抑制炎症反应, 从而抑制 CD 增殖^[10, 40]。

4.2.2 FMT 治疗儿童 rCDI 的临床疗效 rCDI 患儿在接受抗生素治疗时症状通常会消失, 但部分患儿在停药后 2~8 周内会复发, 并且使用甲硝唑、万古霉素等抗生素治疗 rCDI 可能会加剧肠道菌群失调, 从而导致疾病反复^[4-5, 15]。因此, FMT 在 rCDI 治疗中起着至关重要的作用。

FMT 对免疫抑制的 rCDI 患儿(如患恶性肿瘤、接受器官移植或生物治疗)仍然有效^[7, 41-42]。一项

多中心队列研究发现, 患有 IBD 的 CDI 儿童首次 FMT 成功的可能性并不比非 IBD 儿童低(76% vs 81%, $P=0.17$)^[9]。Tariq 等^[21]分析 141 例患有 IBD 的 rCDI 儿童, 106 例患儿在首次 FMT 后得到缓解, 综合治愈率为 78% (95%CI: 58%~93%)。另有研究表明, 在 42 例免疫功能低下的 rCDI 患儿中, 第 1 次 FMT 成功率为 79%, 1 次或多次 FMT 总成功率为 86%, 随访期间未出现死亡或多重耐药感染^[43]。

2019 年美国食品药品监督管理局针对 FMT 治疗 CDI 患儿的安全问题, 建议应增强对 FMT 风险的认识^[44]。为了指导儿童 FMT 的临床正确使用, 儿童 rCDI 的专家共识及成人指南建议, 当患儿经历初次 CDI 发作且至少 2 次复发、对标准治疗 1 周无反应的中度 CDI 或对标准治疗 48 h 无反应的重度 CDI 时, 应考虑 FMT^[29]。

4.2.3 FMT 治疗儿童 rCDI 疗效的影响因素 FMT 治疗 rCDI 的成功率受多种因素影响。然而在大多数研究报道中, 对于 FMT 前是否进行抗生素预处理及预处理时间、FMT 剂量、FMT 频次及途径、粪便标本的选择等未形成统一意见。

虽然FMT前的抗生素预处理时间尚未确定,但有研究建议在FMT前至少72 h进行适当的抗生素处理(如万古霉素、甲硝唑、非达霉素),FMT前24~48 h停用抗生素^[5, 45]。

FMT的途径多种多样。多项研究表明,通过下消化道进行FMT是治疗CDI的最有效途径^[5, 7, 10, 46]。结肠镜及结肠灌肠是广泛使用的输送方法。近年来兴起的粪菌胶囊逐渐成为儿科FMT的有效输送方式。在一项前瞻性研究中,82%的患者在口服第1个疗程的粪菌胶囊后实现治愈,91%的患者在第2个疗程后实现治愈^[47]。对于能够接受并耐受口服胶囊途径且在治疗时无需进行结肠镜评估的患者,可考虑口服胶囊FMT。然而口服胶囊有卡在食管中并被误吸的风险,并且口服胶囊有效时间相对较短。每种FMT途径各有优缺点,临床医生应根据目的和技术能力选择适当的FMT途径。

大多数情况下,只需1次FMT即可治愈CDI(定义为FMT后2~3个月内症状消退且无复发),但有些患者可能需要多次FMT或继续使用抗生素治疗^[21, 46]。一项针对300多例儿童及年轻CDI患者的多中心回顾性研究显示,第1次和第2次FMT成功率分别为81%和87%^[7]。

粪便标本的选择也至关重要。有研究发现,对于CDI患儿,接受新鲜粪便标本FMT较接受冷冻粪便标本FMT成功率更高^[7]。然而既往成人随机对照试验并未证明使用新鲜或冷冻粪便样本的区别会对CDI患儿的治愈率造成显著差异^[45]。由于儿童微生物群的发育与成人不同,因此在使用健康成人供体粪便进行FMT时,要考虑儿童肠道微生物群恢复的特异性。Wu等^[16]在儿科FMT队列研究中发现,成人供体粪便可以有效地移植到2~18岁的儿童中,并且在rCDI患儿FMT中占主导地位。

还有一些与FMT成功率有关的其他因素。通过结肠镜进行FMT、不使用饲管以及接受FMT前CDI发作次数较少者,FMT成功率更高^[7]。回顾性研究发现,在患有IBD的CDI儿童中,使用新鲜的供体粪便、FMT前没有活动性腹泻以及CDI诊断和FMT操作之间的间隔时间较短,FMT成功率更高^[9, 27]。

4.2.4 FMT治疗儿童rCDI的安全性 在儿童rCDI中,FMT是一种效果显著且相对安全的治疗方法^[3, 5, 7, 10]。在Marcella等^[48]的荟萃分析中,常

见不良事件是出现胃肠道症状(如呕吐、腹痛等)。即使在免疫功能低下的患儿中,FMT通常也不会发生严重不良事件(serious adverse event, SAE)^[49]。一项包括372例CDI患儿的队列研究发现,17例患儿在FMT后出现SAE,其中只有2例SAE(吸入性肺炎和住院治疗脱水)与FMT有关,但均未死亡^[7]。

4.3 益生菌治疗

益生菌可能通过抵消抗生素对肠道微生物群的破坏作用,从而有效预防使用抗生素的儿童发生CDI。虽然有研究认为将益生菌用于临床试验之外的CDI一级预防欠妥^[29]。然而Cochrane对39项临床试验的审查发现,与对照组相比,益生菌组患CDI的风险降低了60%(95%CI: 30%~52%)^[50]。同时,美国胃肠病学协会在2020年建议使用抗生素治疗的成人和儿童服用益生菌来预防CDI(低质量证据的有条件建议)^[51]。

4.4 生物治疗

鉴于FMT缺乏标准化和长期安全性不明确等问题,生物治疗或许是未来治疗rCDI的有效方式。例如,SER-109是来自健康捐赠者的纯化细菌孢子悬浮液,是第一个被批准用于预防rCDI的口服微生物疗法^[52]。还有一些生物治疗药物,例如RBX2660、VE303、CP101等目前仍处于临床试验阶段^[20]。尽管这些生物治疗药物非常有前途,但由于缺乏儿童临床试验,儿科患者在短期内无法从中获益^[8]。

5 总结与展望

儿童肠道微生物组特点与成人不尽相同,因此在CDI诊断和治疗上有所差异,临床医生应根据现有儿科临床指南及经验选择合适的治疗方案。目前对于儿童CDI的治疗主要是抗生素,然而抗生素的滥用可能会导致CDI复发。近年来,FMT已得到广泛应用,对于CDI患儿来说是有效且安全的,rCDI患儿可尽早考虑FMT。虽然FMT对成人和儿童CDI疗效显著,但儿科FMT的临床实践还有待完善和补充。未来需要进行更多更大规模的研究来阐明FMT在儿科患者中的安全性和有效性。

作者贡献声明:甘宇负责文献检索及撰写;吴志鸿和李前龙负责文章检索;卢朝霞负责论文修改及审校;陈琳琳负责论文选题及修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Kociolek LK, Crews JD, Schwenk HT. Recent advances in *Clostridioides difficile* infection epidemiology, diagnosis and treatment in children[J]. Curr Opin Infect Dis, 2021, 34(5): 527-532. PMID: 34232137. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000753.
- [2] Oliva-Hemker M, Kahn SA, Steinbach WJ, et al. Fecal microbiota transplantation: information for the pediatrician[J]. Pediatrics, 2023, 152(6): e2023062922. PMID: 37981872. DOI: 10.1542/peds.2023-062922.
- [3] Joachim A, Schwerdt T, Hölz H, et al. Fecal microbiota transfer (FMT) in children and adolescents: review and statement by the GPG microbiome working group[J]. Z Gastroenterol, 2022, 60(6): 963-969. PMID: 35533688. DOI: 10.1055/a-1801-0284.
- [4] Sattler MM, Crews JD. 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. PMID: 34791399. DOI: 10.1093/jpids/piab079.
- [5] Parnell JM, Nicholson MR, Kellermayer R, et al. Pediatric fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridioides difficile*[J]. Pediatr Ann, 2021, 50(12): e515-e521. PMID: 34889135. DOI: 10.3928/19382359-20211111-01.
- [6] Ruan W, Kellermayer R. Alternative diagnoses in pediatric fecal microbiota transplant referral patients[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 72(5): 693-696. PMID: 33534360. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003060.
- [7] Nicholson MR, Mitchell PD, Alexander E, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in children[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 612-619.e1. PMID: 31009795. PMCID: PMC7549313. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.04.037.
- [8] Hourigan SK, Nicholson MR, Kahn SA, et al. Updates and challenges in fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 73(4): 430-432. PMID: 34238831. PMCID: PMC8455422. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003229.
- [9] Nicholson MR, Alexander E, Ballal S, et al. Efficacy and outcomes of faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection in children with inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(5): 768-777. PMID: 34788420. PMCID: PMC9228903. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab202.
- [10] Gu X, Chen ZH, Zhang SC. Fecal microbiota transplantation in childhood: past, present, and future[J]. World J Pediatr, 2023, 19(9): 813-822. PMID: 36484871. PMCID: PMC9734408. DOI: 10.1007/s12519-022-00655-w.
- [11] Bishop EJ, Tiruvoipati R. Management of *Clostridioides difficile* infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 78(1): 21-30. PMID: 36441203. PMCID: PMC9780550. DOI: 10.1093/jac/dkac404.
- [12] Johnson S, Laverigne V, Skinner AM, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(5): 755-757. PMID: 34492699. DOI: 10.1093/cid/ciab718.
- [13] Cheng YW, Fischer M. Clinical management of severe, fulminant, and refractory *Clostridioides difficile* infection[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 18(4): 323-333. PMID: 32057278. DOI: 10.1080/14787210.2020.1730814.
- [14] Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(6): 1124-1147. PMID: 34003176. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278.
- [15] Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 4(4): CD013871. PMID: 37096495. PMCID: PMC10125800. DOI: 10.1002/14651858.CD013871.pub2.
- [16] Wu Q, Boonma P, Badu S, et al. Donor-recipient specificity and age-dependency in fecal microbiota therapy and probiotic resolution of gastrointestinal symptoms[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2023, 9(1): 54. PMID: 37537181. PMCID: PMC10400536. DOI: 10.1038/s41522-023-00421-4.
- [17] Kelly CP, Poxton IR, Shen J, et al. Effect of endogenous *Clostridioides difficile* toxin antibodies on recurrence of *C. difficile* infection[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(1): 81-86. PMID: 31628838. DOI: 10.1093/cid/ciz809.
- [18] 王晓亚, 安彦波, 戴敏高, 等. 艰难梭菌感染与肠道微生态的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(9): 833-838. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.107.
- [19] Rousseau C, Levenez F, Fouqueray C, et al. *Clostridium difficile* colonization in early infancy is accompanied by changes in intestinal microbiota composition[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(3): 858-865. PMID: 21177896. PMCID: PMC3067754. DOI: 10.1128/JCM.01507-10.
- [20] Bernard R, Hourigan SK, Nicholson MR. Fecal microbiota transplantation and microbial therapeutics for the treatment of *Clostridioides difficile* infection in pediatric patients[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10(Supplement_3): S58-S63. PMID: 34791396. PMCID: PMC8600035. DOI: 10.1093/jpids/piab056.
- [21] Tariq R, Syed T, Yadav D, et al. Outcomes of fecal microbiota transplantation for *C. difficile* infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2023, 57(3): 285-293. PMID: 34864789. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001633.
- [22] Chandrakumar A, Zohni H, El-Matary W. *Clostridioides difficile*

- infection in children with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(11): 1700-1706. PMID: 31765471. DOI: 10.1093/ibd/izz285.
- [23] 张文婷, 赵红梅, 罗艳红, 等. 儿童炎症性肠病艰难梭菌感染及其易感因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(7): 718-723. PMID: 34266530. PMCID: PMC8292652. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2103129.
- [24] Reasoner SA, Fazili IF, Bernard R, et al. Prevalence, risk factors, and sequelae of asymptomatic *Clostridioides difficile* colonization in children with cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2023, 22(5): 884-887. PMID: 36585317. PMCID: PMC10300225. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.014.
- [25] Yang E, Sajhwani D, Fassnacht R, et al. High rates of acquisition of toxigenic *Clostridioides difficile* colonization without subsequent infection during acute lymphoblastic leukemia treatment in children[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(4): 1076-1078. PMID: 37818855. PMCID: PMC11006112. DOI: 10.1093/cid/ciad628.
- [26] Fang SB, Song YQ, Zhang CY, 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. PMID: 34800281. DOI: 10.1007/s12519-021-00486-1.
- [27] Reasoner SA, Nicholson MR. *Clostridioides difficile* infection in pediatric inflammatory bowel disease[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2023, 25(11): 316-322. PMID: 37646895. PMCID: PMC10843265. DOI: 10.1007/s11894-023-00890-9.
- [28] Mani J, Levy S, Angelova A, et al. Epidemiological and microbiome associations of *Clostridioides difficile* carriage in infancy and early childhood[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2203969. PMID: 37096914. PMCID: PMC10132246. DOI: 10.1080/19490976.2023.2203969.
- [29] McDonald LC, Gerding DN, 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. PMID: 29462280. PMCID: PMC6018983. DOI: 10.1093/cid/cix1085.
- [30] Parnell JM, Fazili I, Bloch SC, et al. Two-step testing for *Clostridioides difficile* is inadequate in differentiating infection from colonization in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 72(3): 378-383. PMID: 32925555. PMCID: PMC7870537. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002944.
- [31] Krutova M, de Meij TGI, Fitzpatrick F, et al. How to: *Clostridioides difficile* infection in children[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(8): 1085-1090. PMID: 35283312. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.03.001.
- [32] Hurst JH, Heston SM, Kelly MS. Host microbiome-pathogen interactions in pediatric infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2023, 36(5): 399-404. PMID: 37462955. PMCID: PMC10529085. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000949.
- [33] Yin J, Kocielek LK, Same RG, et al. Oral vancomycin may be associated with earlier symptom resolution than metronidazole for hospitalized children with nonsevere *Clostridioides difficile* infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(12): ofz492. PMID: 31950069. PMCID: PMC6954469. DOI: 10.1093/ofid/ofz492.
- [34] Tashiro S, Mihara T, Okawa R, et al. Optimal therapeutic recommendation for *Clostridioides difficile* infection in pediatric and adolescent populations: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(6): 2673-2681. PMID: 37000258. DOI: 10.1007/s00431-023-04944-y.
- [35] Bao H, Lighter J, Dubrovskaya Y, et al. Oral vancomycin as secondary prophylaxis for *Clostridioides difficile* infection[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(2): e2020031807. PMID: 34330867. DOI: 10.1542/peds.2020-031807.
- [36] Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE) [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(10): 2581-2588. PMID: 31773143. PMCID: PMC7744996. DOI: 10.1093/cid/ciz1149.
- [37] 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. PMID: 34678515. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
- [38] Rotondo-Trivette S, Wang B, Gayer C, et al. Decreased secondary faecal bile acids in children with ulcerative colitis and *Clostridioides difficile* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(6): 792-804. PMID: 34218431. PMCID: PMC8384671. DOI: 10.1111/apt.16496.
- [39] Chen LA, Oliva-Hemker M, Radin A, et al. Longitudinal bile acid composition changes following faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection in children with and without underlying inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(8): 1364-1368. PMID: 36988432. PMCID: PMC10441560. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad057.
- [40] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 25. PMID: 32082260. PMCID: PMC7005631. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.
- [41] Spinner JA, Bocchini CE, Luna RA, et al. Fecal microbiota transplantation in a toddler after heart transplant was a safe and effective treatment for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a case report[J]. *Pediatr Transplant*, 2020, 24(1): e13598. PMID: 31617299. PMCID: PMC6982574. DOI: 10.1111/petr.13598.
- [42] Rodig NM, Weatherly M, Kaplan AL, et al. Fecal microbiota transplant in pediatric solid organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2023, 107(9): 2073-2077. PMID: 37211643. DOI: 10.1097/TP.0000000000004656.
- [43] Conover KR, Absah I, Ballal S, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection in immunocompromised pediatric patients[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 76(4): 440-446. PMID: 36720105.

- PMCID: PMC10627107.
DOI: 10.1097/MPG.0000000000003714.
- [44] Nicholson MR, Hourigan SK, Conrad M, et al. Current challenges in fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection in children[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(9): 1954-1956. PMID: 34140459. PMCID: PMC8410642. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001350.
- [45] Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(2): 142-149. PMID: 26757463. DOI: 10.1001/jama.2015.18098.
- [46] Baunwall SMD, Lee MM, Eriksen MK, et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: an updated systematic review and meta-analysis[J]. EClinicalMedicine, 2020, 29-30: 100642. PMID: 33437951. PMCID: PMC7788438. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100642.
- [47] Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. BMC Med, 2016, 14(1): 134. PMID: 27609178. PMCID: PMC5016994. DOI: 10.1186/s12916-016-0680-9.
- [48] Marcella C, Cui B, Kelly CR, et al. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(1): 33-42. PMID: 33159374. DOI: 10.1111/apt.16148.
- [49] van Lier YF, Davids M, Haverkate NJE, et al. Donor fecal microbiota transplantation ameliorates intestinal graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(556): eaaz8926. PMID: 32801142. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz8926.
- [50] Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 12(12): CD006095. PMID: 29257353. PMCID: PMC6486212. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
- [51] Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. A clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterology, 2020, 159(2): 697-705. PMID: 32531291. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
- [52] Blair HA. SER-109 (VOWST™): a review in the prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection[J]. Drugs, 2024, 84(3): 329-336. PMID: 38441806. DOI: 10.1007/s40265-024-02006-7.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)