

· 临床研究 ·

老年住院患者艰难梭菌感染的危险因素分析

陈阳, 巩应军, 黄柏勇, 马瑞, 李翠, 曹桂花, 王小明, 宁晓暄*

(空军军医大学西京医院老年病科, 西安 710032)

【摘要】目的 分析老年住院患者艰难梭菌感染(CDI)的影响因素。**方法** 回顾性分析2013年11月至2021年9月于空军军医大学西京医院老年病科收治的具有腹痛、腹胀及腹泻等症状114例患者的临床资料。采用多重聚合酶链式反应方法对艰难梭菌毒素进行检测,根据检测结果将患者分为毒素阴性组(47例)及毒素阳性组(67例),比较2组患者的一般资料及实验室化验指标。采用SPSS 25.0软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用独立样本 t 检验、秩和检验和 χ^2 检验进行组间比较;采用多因素二元logistic回归分析CDI的影响因素。**结果** 与阳性组相比,阴性组的谷草转氨酶[29.0(22.0, 49.0)和20.0(15.0, 34.0)U/L]、谷丙转氨酶[21.0(14.0, 41.0)和16.0(8.0, 20.0)U/L]、白蛋白[(33.22±4.94)和(31.53±3.49)g/L]、碱性磷酸酶[113.0(69.0, 163.0)和74.0(56.0, 101.0)U/L]、 γ -谷氨酰转肽酶[64.0(23.0, 157.0)和35.0(22.0, 76.0)U/L]和凝血酶时间[18.6(17.6, 20.4)和17.8(16.7, 18.9)s]显著升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);与阳性组相比,阴性组冠心病发病率[8(17.0%) 和 32(47.8%)]、质子泵抑制剂[16(34.0%) 和 42(62.7%)]及抗生素[9(19.1%) 和 39(58.2%)]的使用率降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素二元logistic回归分析显示:白蛋白水平是CDI的保护性因素($OR=0.894, 95\%CI 0.802\sim 0.996; P=0.041$);抗生素使用率是CDI的独立危险因素($OR=18.398, 95\%CI 1.225\sim 276.346; P=0.035$)。**结论** CDI的发生率与白蛋白水平呈负相关,与抗生素使用率呈正相关;抗生素的使用会升高CDI发生率,在老年住院患者中需动态监测并及时干预。

【关键词】 老年人; 艰难梭菌; 危险因素

【中图分类号】 R574

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.02.022

Risk factors for *Clostridium difficile* infection in elderly hospitalized patients

Chen Yang, Gong Yingjun, Huang Baiyong, Ma Rui, Li Cui, Cao Guihua, Wang Xiaoming, Ning Xiaoxuan*

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Objective To analyze the influencing factors of *Clostridium difficile* infection (CDI) in elderly hospitalized patients. **Methods** The clinical data of 114 inpatients with abdominal pain, abdominal distension and diarrhea admitted to our department from November 2013 to September 2021 were collected and retrospectively analyzed. *Clostridium difficile* toxin was detected with multiplex polymerase chain reaction. According to the results, the patients were divided into a toxin-negative group ($n=47$) and a toxin-positive group ($n=67$). Their general data and results of laboratory tests were compared between the two groups. SPSS Statistics 25.0 was used for statistical analysis. Based on data types, independent sample t test, rank sum test or Chi -square test was employed for comparison between groups. Multivariate binary logistic regression analysis was applied to analyze the influencing factors of CDI. **Results** The patients from the negative group had significantly higher aspartate aminotransferase [29.0(22.0, 49.0) vs 20.0(15.0, 34.0) U/L], alanine aminotransferase [21.0(14.0, 41.0) vs 16.0(8.0, 20.0) U/L], albumin [(33.22±4.94) vs (31.53±3.49) g/L], alkaline phosphatase [113.0(69.0, 163.0) vs 74.0(56.0, 101.0) U/L] and γ -glutamyl transpeptidase [64.0(23.0, 157.0) vs 35.0(22.0, 76.0) U/L], and obviously longer thrombin time [18.6(17.6, 20.4) vs 17.8(16.7, 18.9) s] when compared with the patients of the positive group (all $P<0.05$). Lower incidence of coronary heart disease [8(17.0%) vs 32(47.8%)] and usage ratios of proton pump inhibitor [16(34.0%) vs 42(62.7%)] and antibiotics [9(19.1%) vs 39(58.2%)] were observed in negative group than positive group (all $P<0.05$). Multivariate binary logistic regression analysis showed that albumin level was a protective factor for CDI ($OR=0.894, 95\%CI 0.802\sim 0.996; P=0.041$), while use of antibiotics was an independent risk factor for CDI ($OR=18.398, 95\%CI 1.225\sim 276.346; P=0.035$). **Conclusion** The incidence of CDI is negatively correlated with albumin level, and positively with use of antibiotics in the elderly inpatients. Because antibiotic use increases the incidence of CDI, dynamic monitoring and timely intervention should be implemented for the elderly hospitalized patients.

收稿日期: 2022-07-19; 接受日期: 2022-10-08

基金项目: 西京医院学科助推计划(XJZT21L15)

通信作者: 宁晓暄, E-mail: ningxx01@fmmu.edu.cn

【Key words】 aged; *Clostridium difficile*; risk factors

This work was supported by the Discipline Boosting Program of Xijing Hospital (XJZT21L15).

Corresponding author: Ning Xiaoxuan, E-mail: ningxx01@fmmu.edu.cn

艰难梭菌 (*Clostridium difficile*, CD) 是一种厌氧、产孢的革兰阳性杆菌, 可通过粪-口途径传播^[1], 现已成为全球主要的公共健康问题。仅在美国, 2015 年约有 45 万例艰难梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI) 病例, 其中死亡病例 3.5 万例^[2], 而老年人为 CDI 的易患人群^[3]。CDI 的治疗费用高昂, 几乎为其他疾病的 1 倍^[4]。目前国内针对 CD 的检测意识不强, 易出现漏诊。本研究通过收集老年住院患者的临床资料, 回顾性分析 CDI 的危险因素, 以期临床诊疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 11 月至 2021 年 9 月于空军军医大学西京医院老年病科住院的老年患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 65 岁; (2) 具有腹痛、腹胀及腹泻等临床表现; (3) 接受 CD 毒素检测; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 年龄 < 65 岁; (2) 拒绝 CD 毒素检测; (3) 临床资料不完整。共有 114 例符合标准的患者纳入本研究, 年龄 (86.2 $\pm$ 8.9) 岁, 其中男性 85 例, 女性 29 例。根据毒素检测结果将患者分为毒素阴性组 (47 例) 和毒素阳性组 (67 例)。本研究所有患者均知情同意并签字, 经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

(1) 查阅病历, 收集患者性别、年龄、症状、共病

情况、质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 及抗生素用药史等一般资料; (2) 分析患者的血常规、肝功能、血凝及炎症反应等生化指标; (3) 生化指标检查由老年病科护士于清晨抽取空腹静脉血后送西京医院检验科化验, 对粪便标本送西京医院检验科进行多重聚合酶链式反应 (multiple polymerase chain reaction, MPCR) 检测。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验; 非正态分布的计量资料, 用中位数 (四分位数间距) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 采用 Wilcoxon 检验。计数资料用例数 (百分率) 表示, 采用 χ^2 检验。采用多因素二元 logistic 回归分析 CDI 的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的基线资料比较

本研究最终纳入共老年患者 114 例, 其中毒素阴性组患者 47 例, 年龄 (86.1 $\pm$ 10.0) 岁; 毒素阳性组患者 67 例, 年龄 (86.3 $\pm$ 7.2) 岁。2 组患者各项临床资料包括性别、年龄、症状及高血压、脑梗死、肿瘤共病等方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 与阴性组相比, 阳性组患者的冠心病发病率及药物的使用率显著增高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$; 表 1)。

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Toxins negative group ($n = 47$)	Toxins positive group ($n = 67$)	t/χ^2	P value
Gender (male/female, n)	38/9	47/20	1.668	0.197
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	86.1 $\pm$ 10.0	86.3 $\pm$ 7.2	-0.098	0.922
Comorbidity [$n(\%)$]				
CHD	8 (17.0)	32 (47.8)	11.460	0.001
HBP	16 (34.0)	21 (31.3)	0.092	0.762
CI	6 (12.5)	12 (17.9)	0.550	0.458
Cancer	5 (10.6)	6 (8.9)	0.090	0.764
Digestive symptoms [$n(\%)$]				
Abdominal pain	19 (40.4)	23 (34.3)	0.441	0.506
Abdominal distension	28 (59.6)	34 (50.7)	0.868	0.362
Diarrhea	36 (76.6)	48 (71.6)	0.350	0.554
Drug use [$n(\%)$]				
PPI	16 (34.0)	42 (62.7)	9.068	0.003
Antibiotics	9 (19.1)	39 (58.2)	17.288	<0.001

CHD: coronary heart disease; HBP: high blood pressure; CI: cerebral infarction; PPI: proton pump inhibitor.

2.2 2组患者的血常规及炎症反应指标比较

2组患者血常规中白细胞计数、中性粒细胞百分率、淋巴细胞百分率、红细胞计数、血红蛋白、平均红细胞体积、红细胞分布宽度百分率及血小板等指标相比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);2组患者白细胞介素6、超敏C反应蛋白及降钙素原等炎症指标相比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表2)。

2.3 2组患者肝功能及血凝指标比较

2组患者球蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、部分凝血酶原时间及D二聚体等指标比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与毒素阴性组相比较,毒素阳性组患者谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transami-

nase,ALT)、谷草转氨酶(glutamic oxalacetic transaminase,AST)、白蛋白(albumin,ALB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, γ -GT)及凝血酶时间(thrombin time,TT)显著降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$;表3)。

2.4 CDI危险因素分析

以老年住院患者CD毒素是否阳性作为因变量,以ALB、ALP、AST、ALT、TT、 γ -GT、PPI、抗生素使用率及冠心病发病率为自变量。多因素二元logistic回归分析结果显示:ALB水平是CDI的保护因素,抗生素使用率是CDI的独立危险因素(均 $P<0.05$;表4)。

表2 2组患者血常规及炎症反应结果比较

Table 2 Comparison of blood routine and inflammatory response between two groups

Item	Toxins negative group($n=47$)	Toxins positive group($n=67$)	t/Z	P value
WBC[$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	7.04(5.38,10.78)	6.85(4.98,12.82)	-0.026	0.979
NEUT[%, $M(Q_1, Q_3)$]	0.77(0.70,0.86)	0.76(0.67,0.85)	-0.662	0.508
LYMYH[%, $M(Q_1, Q_3)$]	0.14(0.06,0.18)	0.13(0.07,0.20)	-0.901	0.368
RBC($\times 10^{12}/L$, $\bar{x}\pm s$)	3.36 $\pm$ 0.70	3.32 $\pm$ 0.66	-0.307	0.760
HGB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	103.64 $\pm$ 16.31	98.42 $\pm$ 14.38	-1.804	0.074
MCV(fl, $\bar{x}\pm s$)	94.98 $\pm$ 7.38	95.08 $\pm$ 6.28	0.078	0.938
RDW[%, $M(Q_1, Q_3)$]	0.16(0.14,0.17)	0.15(0.14,0.17)	-0.216	0.829
PLT[$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	148.0(82.0,190.5)	136.0(99.5,179.0)	-0.400	0.689
IL-6[pg/ml, $M(Q_1, Q_3)$]	39.7(22.5,120.1)	25.7(14.8,99.6)	-1.768	0.077
hsCRP[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	42.1(11.3,50.0)	42.8(10.7,58.4)	-0.127	0.899
PCT[ng/ml, $M(Q_1, Q_3)$]	0.65(0.12,2.20)	0.16(0.10,1.39)	-1.480	0.139

WBC: white blood cell; NEUT: neutrophils; LYMYH: lymphocytes; RBC: red blood count; HGB: hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume; RDW: red blood cell distribution width; PLT: blood platelet; IL-6: interleukin-6; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; PCT: procalcitonin.

表3 2组患者肝功能及血凝结果比较

Table 3 Comparison of liver function and blood coagulation between two groups

Item	Toxins negative group($n=47$)	Toxins positive group($n=67$)	t/Z	P value
ALT[U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	21.0(14.0,41.0)	16.0(8.0,20.0)	-2.817	0.005
AST[U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	29.0(22.0,49.0)	20.0(15.0,34.0)	-2.621	0.009
GLB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	26.67 $\pm$ 6.56	26.60 $\pm$ 6.62	-0.035	0.972
ALB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	33.22 $\pm$ 4.94	31.53 $\pm$ 3.49	-2.147	0.034
TBil[μ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	13.6(8.6,21.3)	12.3(7.4,17.0)	-0.956	0.339
ALP[U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	113.0(69.0,163.0)	74.0(56.0,101.0)	-3.051	0.002
γ -GT[U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	64.0(23.0,157.0)	35.0(22.0,76.0)	-2.130	0.033
PT[s, $M(Q_1, Q_3)$]	13.0(11.7,14.7)	12.4(11.6,13.8)	-0.518	0.604
APTT[s, $M(Q_1, Q_3)$]	32.8(28.3,41.2)	32.9(26.8,38.7)	-0.797	0.425
TT[s, $M(Q_1, Q_3)$]	18.6(17.6,20.4)	17.8(16.7,18.9)	-2.934	0.003
D-Dimer[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.92(1.20,4.68)	2.11(1.06,4.87)	-0.430	0.687

ALT: glutamic-pyruvic transaminase; AST: glutamic oxalacetic transaminase; GLB: globulin; ALB: albumin; TBIL: total bilirubin; ALP: alkaline phosphatase; γ -GT: gamma-glutamyltransferase; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; TT: thrombin time.

表 4 多因素二元 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate binary logistic regression analysis

Factor	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i> value	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
ALB	-0.112	0.055	4.169	0.041	0.894(0.802-0.996)
ALP	0.001	0.002	0.335	0.563	1.001(0.997-1.005)
ALT	0.000	0.007	0.002	0.962	1.000(0.986-1.015)
AST	0.001	0.012	0.015	0.903	1.002(0.978-1.026)
TT	-0.113	0.073	2.420	0.120	0.893(0.774-1.030)
γ-GT	-0.003	0.002	1.772	0.183	0.997(0.993-1.001)
PPI	0.949	0.900	1.114	0.291	2.584(0.443-15.074)
Antibiotics	2.912	1.382	4.438	0.035	18.398(1.225-276.346)
CHD	-0.334	1.158	0.083	0.773	0.716(0.074-6.925)

ALB: albumin; ALP: alkaline phosphatase; ALT: glutamic-pyruvic transaminase; AST: glutamic oxalacetic transaminase; TT: thrombin time; γ-GT: gamma-glutamyl transpeptidase; PPI: proton pump inhibitor; CHD: coronary heart disease.

3 讨 论

CDI 已成为医疗相关性腹泻的常见原因^[5], 然而老年人群发病率、复发率及病情复杂程度更高^[6,7]。本研究中, 老年住院患者 CDI 的发生率为 58.8%(67/114), 这可能与研究样本特点不同有关。多项研究显示, 年龄、反复住院、既往抗生素治疗、免疫抑制、PPI、胃肠道手术及共病等因素都与 CDI 的发生具有相关性^[8,9]。虽老年人群 CDI 风险增加, 但潜在的生物学原因却是多因素的。老年人肠道微生物群的特点是定植抗性降低, 竞争性厌氧菌减少, 导致对 CD 生长的抑制能力下降^[10], 故在评估老年人 CDI 风险时, 需在实际年龄和生物年龄之间做区分。国外资料显示, 实际年龄并不是 CDI 的独立危险因素^[11]。本研究发现, 毒素阳性组与阴性组的性别、年龄相比较差异无统计学意义, 可能与研究对象年龄>65 岁有关。

本研究还发现, 有抗生素使用史的老年患者 CDI 发生率明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。几乎所有抗菌药物的使用均会增加 CDI 风险, 而具有强风险因素的抗生素有氟喹诺酮类、第三代头孢类、第四代头孢类及克林霉素^[12]。CDI 的发生率随着抗生素的数量增加而升高, 与仅接受一种抗生素的患者相比, 使用两种或少于五种抗生素的患者调整后风险比分别为 2.5 和 9.6^[13]。Dubberke 等^[14]研究提示, CDI 风险与抗生素的限定日剂量呈正相关, 在索引日期前 3 个月内使用 ≥ 14 限定日剂量的抗生素与 CDI 相关性最强。而与 CDI 相关的抗生素治疗方案包括 17 d 疗程的第一代或第三代头孢菌素、7~10 d 疗程的第四代头孢菌素和 17 d 疗程的喹诺酮类。老年人群抗生素使用率较高, 抗生

素治疗期间和停用后的第 1 个月发生 CDI 的风险增加 7~10 倍, 第 2、3 个月风险仍旧存在, 甚至发生腹泻前 13 个月使用抗生素仍可能与 CDI 有相关性^[15]。因此, 在使用抗菌药物期间, 需密切观察患者临床表现, 必要时行 CD 毒素检测。

本研究显示, CD 毒素阳性组患者 ALB 水平较阴性组明显降低, ALB 水平与老年住院患者 CDI 的发生呈负相关。Carter 等^[16]研究表明, CDI 的发病机制与 CD 毒素, 尤其是毒素 B 的有害作用密切相关, 而 ALB 具有使有毒化合物失活能力^[17], 从而抑制了这种毒素相关的细胞表型, 表明 ALB 可以保护肠上皮细胞免受毒素 B 诱导的凋亡^[18]。目前 ALB 已成为 CDI 复发、严重程度及死亡率的预测因子^[19]。白细胞也被作为评估 CDI 严重程度的指标之一, 重度 CDI 患者白细胞计数可达 $15 \times 10^9/L$ 以上^[20]。但在本研究中, 毒素阳性组与阴性组间血常规和炎症指标差异无统计学意义, 且阳性组白细胞指标均未超过重度标准, 可能与我国 CD 毒素流行株并非高产毒型 RT027 有关^[9]。

本研究也存在不足之处, 首先样本量偏少, 一些临床资料受客观条件限制, 如甲状腺功能、血脂、肾功能等指标未纳入分析; 其次, 本研究为单中心回顾性分析, 且未设置干预后 CDI 改善情况的观察分析。以上因素可能对研究结果造成一定偏倚, 不足之处在后续的研究中加以完善。

综上, CDI 在老年住院患者中的发病率较高, 影响患者临床转归。抗生素使用率是 CDI 的独立危险因素, 而 ALB 是 CDI 的保护因素, 因此在临床中针对有抗生素使用史和低 ALB 患者需及时进行监测及干预, 以减少 CDI 的发生。

【参考文献】

- [1] Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, *et al.* 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients[J]. World J Emerg Surg, 2019, 14;8. DOI: 10.1186/s13017-019-0228-3.
- [2] Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in adults in 2020[J]. JAMA, 2020, 323(14): 1403–1404. DOI: 10.1001/jama.2019.3849.
- [3] Mizusawa M, Doron S, Gorbach S. Clostridium difficile diarrhea in the elderly: current issues and management options[J]. Drugs Aging, 2015, 32(8): 639–647.
- [4] Zhang V, Woo A, Scaduto C, *et al.* Systematic review on the definition and predictors of severe clostridioides difficile infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(1): 89–104. DOI: 10.1111/jgh.15102.
- [5] Abad C, Safdar N. A review of Clostridioides difficile infection and antibiotic-associated diarrhea[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2021, 50(2): 323–340. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.02.010.
- [6] Donskey CJ. Clostridium difficile in older adults[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(4): 743–756. DOI: 10.1016/j.idc.2017.07.003.
- [7] Olsen MA, Stwalley D, Demont C, *et al.* Clostridium difficile infection increases acute and chronic morbidity and mortality[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2019, 40(1): 65–71. DOI: 10.1017/ice.2018.280.
- [8] Abdelsattar ZM, Krapohl G, Alrahmani L, *et al.* Postoperative burden of hospital-acquired Clostridium difficile infection [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2015, 36(1): 40–46. DOI: 10.1017/ice.2014.8.
- [9] 程敬伟, 刘文恩, 马小军, 等. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(Z1): 131–138. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.03.011.
- Cheng JW, Liu WE, Ma XJ, *et al.* Expert consensus on diagnosis and treatment of adult Clostridium difficile infection in China[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2017, 8(Z1): 131–138. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.03.011.
- [10] Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, *et al.* Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights[J]. Nutr Healthy Aging, 2018, 4(4): 267–285. DOI: 10.3233/NHA-170030.
- [11] Olsen MA, Stwalley D, Demont C, *et al.* Increasing age has limited impact on risk of Clostridium difficile infection in an elderly population[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(7): ofy160. DOI: 10.1093/ofid/ofy160.
- [12] 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): 987–994. DOI: 10.1093/cid/ciy149.
- [13] Stevens V, Dumyati G, Fine LS, *et al.* Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(1): 42–48. DOI: 10.1093/cid/cir301.
- [14] Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, *et al.* Clostridium difficile — associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(12): 1543–1549. DOI: 10.1086/523582.
- [15] Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, *et al.* Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(3): 742–748.
- [16] Carter GP, Rood JJ, Lyras D. The role of toxin A and toxin B in the virulence of Clostridium difficile[J]. Trends Microbiol, 2012, 20(1): 21–29. DOI: 10.1016/j.tim.2011.11.003.
- [17] Fanali G, di Masi A, Trezza V, *et al.* Human serum albumin: from bench to bedside[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(3): 209–290.
- [18] Soe MM, Gould CV, Pollock D, *et al.* Reply to Jones *et al* [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2015, 36(12): 1477–1478.
- [19] Knafl D, Vossen MG, Gerges C, *et al.* Hypoalbuminemia as predictor of recurrence of Clostridium difficile infection[J]. Wien Klin Wochenschr, 2019, 131(3–4): 68–74. DOI: 10.1007/s00508-018-1432-y.
- [20] Rauseo AM, Olsen MA, Reske KA, *et al.* Strategies to prevent adverse outcomes following Clostridioides difficile infection in the elderly[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 18(3): 203–217. DOI: 10.1080/14787210.2020.1717950.

(编辑: 温玲玲)