DOI:10.16016/j.1000-5404.201907204

自体造血干细胞移植期间腹泻患者艰难梭菌感染及其影响因素分析

毛 蕾,夏 冰,田 晨,赵海丰,杨洪亮,于 泳,陈 静,张翼鹭 300060 天津,天津医科大学肿瘤医院血液科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室

[摘要] **目的** 探讨自体造血干细胞移植期间腹泻患者中艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection,CDI)发病情况及相关危险因素,为自体造血干细胞移植期间艰难梭菌感染诊治提供思路。**方法** 回顾性分析2009年5月至2019年7月天津医科大学附属肿瘤医院血液科自体造血干细胞移植期间腹泻患者的资料。将艰难梭菌厌氧培养及酶免疫方法检测艰难梭菌毒素A/B结果阳性的患者纳入CDI组,其余患者纳入非CDI组,分析CDI发病情况及相关危险因素。**结果** 自体造血干细胞移植期间共计202例患者发生腹泻,其中33例(16.3%)发生CDI,进入移植病房后中位CDI发生时间为12(8~17)d。单因素分析结果显示白消安、硼替佐米和卡莫司汀为CDI发生的危险因素,多因素分析结果显示白消安和硼替佐米为CDI发生的独立危险因素。CDI患者中位腹泻持续时间为6(4~9)d,2例(6.0%)患者发生感染性休克并死亡。**结论** 自体造血干细胞移植期间CDI发生率较高,白消安与硼替佐米为CDI发生的危险因素。

[关键词] 自体造血干细胞移植;艰难梭菌感染;发病率;危险因素
[中图法分类号] R378.8; R442.2; R617.06 [文献标志码] A

Incidence and risk factors for *Clostridium difficile* infection in patients with diarrhea during autologous hematopoietic stem cell transplantation

MAO Lei, XIA Bing, TIAN Chen, ZHAO Haifeng, YANG Hongliang, YU Yong, CHEN Jing, ZHANG Yizhuo
Department of Hemotology, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, 300060, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the incidence and risk factors for *Clostridium difficile* infection (CDI) in patients with diarrhea during autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and provide guidance for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Clinical data of patients with diarrhea during auto-HSCT between May 2005 and July 2019 were collected and retrospectively analyzed. The patients with positive results of *Clostridium difficile* anaerobic culture and *Clostridium difficile* toxin A/B test were assigned into the CDI group, and the others were into the non-CDI group. The incidence and risk factors for CDI were analyzed in this case-control study. **Results** A total of 202 patients developed diarrhea during auto-HSCT in this study. Thirty-three patients suffered from CDI, with an incidence rate of 16.3% and a median onset of 12 (8~17) d since the admission of transplantation ward. The results of the univariate analysis indicated that the incidence of CDI was associated with the administration of busulfan, bortezomib and carmustine (all $P<0.05$). The multivariate analysis showed that busulfan and bortezomib were the independent risk factors for CDI (all $P<0.05$). The median time of diarrhea was 6(4~9) d in CDI patients, and 2 patients (6.0%) developed septic shock and died. **Conclusion** The incidence rate of CDI is quite high in the patients with diarrhea during auto-HSCT. The administration of busulfan and bortezomib are risk factors for CDI.

[**Key words**] autologous hematopoietic stem cell transplantation; *Clostridium difficile* infection; incidence; risk factor

Corresponding author: ZHANG Yizhuo, E-mail: zhangyzh@sysucc.org.cn

[通信作者] 张翼鹭,E-mail:zhangyzh@sysucc.org.cn。现工作单位:中山大学肿瘤防治中心,华南肿瘤学国家重点实验室,肿瘤医学协同创新中心

艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection,CDI)常见的临床表现为腹泻,严重者可出现脱水、中毒性休克、伪膜性肠炎甚至死亡,其患病率及相关死亡率逐年上升。CDI 可延长患者住院时间、加重医疗经济负担[1],已引起欧美国家医护人员重视。国外文献报道造血干细胞移植期间 CDI 发生率为 8%~20%,恶性肿瘤、大剂量化疗、大剂量长期广谱抗生素应用等多重因素均会增加造血干细胞移植期间患者 CDI 发生风险[2-4],国内曾有小样本量研究报道普通住院腹泻患者、重症监护室患者及恶性肿瘤患者中 CDI 感染情况,其发病率为 16%~20%[5-7],但尚缺乏自体造血干细胞移植期间腹泻患者 CDI 相关研究。本研究回顾性分析天津医科大学附属肿瘤医院 2009 年 5 月至 2019 年 7 月行自体造血干细胞移植期间腹泻患者的临床资料,初步探讨 CDI 发生情况及相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经天津医科大学附属肿瘤医院伦理委员会批准,通过检索电子病历系统、实验室信息系统及医嘱系统筛选出 2009 年 5 月至 2019 年 7 月于我院血液肿瘤科行自体造血干细胞移植期间发生腹泻的患者 202 例,患者均进入单人移植层流病房以除外艰难梭菌暴发或交叉感染。

1.2 调查内容

收集患者年龄、性别、原发病、既往 CDI 感染史、既往化疗周期数、在仓时间、中性粒细胞及血小板恢复时间、预处理化疗药物、静脉使用抗生素等一般资料。患者静脉应用药物情况:①抗生素:三代头孢包括头孢他啶、头孢哌酮;碳青霉烯类包括美罗培南、亚胺培南;多肽类包括万古霉素;抗真菌类包括氟康唑、伏立康唑、卡泊芬净;②预处理方案:白消安、卡铂、马法兰、环磷酰胺、西达本胺、依托泊苷、硼替佐米、阿糖胞苷、卡莫司汀。参照常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0 版,真菌感染定义:正在应用抗生素仍持续发热,满足 G 试验≥20 μg/mL 且 GM 试验≥0.5 μg/L;肝功能受损定义为血清谷丙转氨酶或谷草转氨酶较基线水平升高 2 倍以上;急性肾损伤定义为血清肌酐水平增加>0.3 mg/dL 或超过基线 1.5 倍;低蛋白血症定义为血浆白蛋白<30 g/L;严重贫血定义为血红蛋白≤60 g/L;中性粒细胞重建时间定义为造血干细胞回输至连续 3 d 中性粒细胞≥0.5×10^9/L 时间;血小板重建时间定义为造血干细胞回输至连续 3 d 无输注血小板且血小板计数≥20×10^9/L 时间。

1.3 CDI 相关检测

急性腹泻或者腹泻加重 1~3 d 内采集患者粪便标本,每例患者至少留取 3 次及以上粪便标本,在 24 h 内将粪便标本接种到艰难梭菌鉴定培养基进行厌氧培养 48~72 h,同时采用酶免疫方法检测艰难梭菌 A/B 毒素,检测值<0.13 为阴性,0.13~0.36 为可疑阳性,≥0.37 为阳性,若检测结果可疑阳性,则尽快再次送检。由于调查期间患者骨髓功能尚未完全恢复,出血感染风险较高,故患者均未行肠镜检查辅助诊断 CDI。

1.4 研究分组

依据 2017 年美国感染病学会(IDSA)和美国医疗保健流行病学协会(SHEA)联合发布的成人和儿童艰难梭菌感染临床诊治实践指南[8],分为 2 组。CDI 组:正在应用抗生素;发生急性腹泻(24 h 内大便次数≥3 次,大便性状稀松或水样便且持续 2 d 以上);采用艰难梭菌鉴别培养基显色培养出艰难梭菌菌株或酶免疫方法检测艰难梭菌毒素 A/B 为阳性。其余腹泻患者纳入非 CDI 组。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布连续型变量以中位数(四分位数)[$M(Q)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,分类资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析差异有统计学意义的变量纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析筛选独立危险因素。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

202 例患者中位年龄为 27(2~66)岁,其中男性 124 例(61.4%),女性 78 例(38.6%)。CDI 组患者 33 例(16.3%),中位年龄 26(4~51)岁,其中成人(>18 岁)患者 17 例(51.5%),儿童(≤18 岁)患者 16 例(48.5%),移植前中位化疗 8(6~9)个周期;非 CDI 组移植前中位化疗 7(5~9)个周期。两组患者移植前基本临床特征差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 CDI 组与非 CDI 组患者一般临床资料比较[例(%)]

临床特征	CDI 组(n=33)	非 CDI 组(n=169)	χ^2 值	P 值
年龄			0.56	0.45
≤18 岁	16(48.5)	70(41.4)		
>18 岁	17(51.5)	99(58.6)		
性别			0.10	0.92
男	20(60.6)	104(61.5)		
女	13(39.4)	65(38.5)		
既往 CDI 病史	2(6.0)	14(8.3)	0.19	0.67
原发病			2.60	0.46
淋巴瘤	7(21.2)	53(31.4)		
白血病	3(9.1)	9(5.3)		
多发性骨髓瘤	7(21.2)	43(25.4)		
实体瘤	16(48.5)	64(37.9)		

2.2 自体造血干细胞移植期间 CDI 危险因素分析

单因素分析结果显示,移植期间使用白消安、硼替佐米、卡莫司汀为 CDI 发生的危险因素(P 值均<0.05,表 2)。将单因素分析结果中有显著统计学意义的因素纳入 Logistic 回归分析,多因素分析结果显示,移植期间使用白消安与硼替佐米为 CDI 发生的独立影响因素(表 3)。

表 3 自体造血干细胞移植期间 CDI 多因素分析

因素	OR	95%CI	P 值
白消安	0.21	0.08~0.54	<0.01
硼替佐米	0.10	0.02~0.41	<0.01
卡莫司汀	1.19	0.39~3.68	0.76

2.3 CDI 患者治疗及预后

33 例自体造血干细胞移植期间 CDI 感染患者中,入仓后中位 CDI 发生时间为 12(8~17)d,中位腹泻持续时间为 6(4~9)d,其中 12 例(36.4%)患者为轻到中度感染,21 例(63.6%)患者为重度感染。患者均伴随发热症状,15 例(45.5%)患者伴随恶心、呕吐症状,8 例(24.2%)患者伴随腹痛症状,2 例(6.0%)患者伴随弥漫性腹膜炎并发生感染性休克。所有患者未停用抗生素,30 例(90.9%)患者使用益生菌联合蒙脱石治疗,3 例(9.1%)患者接受口服甲硝唑治疗,7 例(21.0%)患者接受口服万古霉素治疗。29 例(87.9%)患者接受治疗后腹泻好转,4 例(12.1%)患者接受治疗后腹泻症状仍恶化,2 例(6.0%)发生感染性休克的患者死亡。

表 2 自体造血干细胞移植期间 CDI 单因素分析

因素	CDI 组(n=33)	非 CDI 组(n=169)	检验值	P 值
在仓时间[$M(Q)$]/d	27(23~35)	27(24~32)	U=2 650	0.98
真菌感染[例(%)]	9(27.3)	47(27.8)	χ^2=0.01	0.95
肝功能受损[例(%)]	8(24.2)	24(14.2)	χ^2=2.09	0.15
急性肾损伤[例(%)]	2(6.1)	11(6.5)	χ^2=0.01	0.92
低蛋白血症[例(%)]	4(12.0)	39(23.0)	χ^2=1.98	0.16
严重贫血[例(%)]	2(6.1)	11(6.5)	χ^2=0.01	0.92
中性粒细胞重建时间[$M(Q)$]/d	12(10~13)	11(10~14)	U=2 425	0.43
血小板重建时间[$M(Q)$]/d	10(0~14)	6(0~12)	U=2 179	0.09
化疗药物[例(%)]				
白消安	13(39.4)	25(14.8)	χ^2=10.94	0.01
卡铂	5(15.2)	23(14.2)	χ^2=0.06	0.81
马法兰	17(51.5)	89(52.6)	χ^2=0.02	0.90
环磷酰胺	12(36.4)	91(53.8)	χ^2=3.38	0.07
西达本胺	3(9.0)	20(11.8)	χ^2=0.21	0.65
依托泊苷	10(30.3)	82(48.5)	χ^2=3.69	0.05
阿糖胞苷	6(18.2)	43(25.5)	χ^2=0.79	0.37
硼替佐米	5(15.2)	4(2.4)	χ^2=9.02	<0.01
卡莫司汀	2(6.0)	53(31.4)	χ^2=8.92	<0.01
抗生素[例(%)]				
三代头孢	8(24.2)	51(30.2)	χ^2=0.47	0.49
碳青霉烯类	29(87.9)	134(79.3)	χ^2=1.31	0.25
多肽类	14(42.4)	86(50.9)	χ^2=0.79	0.37
抗真菌类	21(63.6)	103(60.9)	χ^2=0.08	0.77

3 讨论

近年来,随着抗生素的广泛应用,艰难梭菌是医疗机构内感染性腹泻常见的病原体之一。艰难梭菌感染(CDI)已引起欧美等发达国家医院感染管理者的重视,但我国尚无系统的艰难梭菌感染流行病学数据[9]。

本次单中心、回顾性临床研究结果显示,自体造血干细胞移植期间腹泻患者 CDI 发生率为 16.3%,患者中位年龄 26(4~51)岁,入仓后中位 CDI 发生时间为 12(8~17)d。2017 年发布的一项中国住院腹泻患者艰难梭菌感染率的荟萃分析显示我国住院患者 CDI 发生率为 19.0%[10]。普通病房住院腹泻患者 CDI 发生率相对较低,北京大学人民医院各科室住院腹泻患者 CDI 发生率为 13.04%,其中血液科送检的 CD 毒素检测阳性率为 5.49%,艰难梭菌培养阳性率为 8.24%[11]。恶性肿瘤患者、大剂量化疗和大剂量长期广谱抗生素应用的患者 CDI 发生率明显增高。中国医科大学附属医院 ICU 病房腹泻患者 CDI 发生率为 16.9%,四川大学华西医院抗生素相关腹泻患者中 CDI 发生率为 22.2%[12]。欧美国家一些大样本回顾性分析显示自体造血干细胞移植期间患者 CDI 发生率为 6%~8%[13-14]。国内关于 CDI 的研究均为小样本量回顾性研究,并且目前尚无造血干细胞移植患者 CDI 相关报道。本研究中自体造血干细胞移植期间腹泻患者 CDI 发生率明显高于近几年国内研究所报道的普通住院腹泻患者,但与 ICU 腹泻患者 CDI 发生率接近,考虑与以下原因有关:①普通住院患者住院时间相对较短,而 ICU 与接受造血干细胞移植的患者住院时间更长。②与普通住院患者相比,接受造血干细胞移植的患者和 ICU 患者均存在病情危重、并发症多或免疫功能抑制等多种 CDI 发生的危险因素。③与普通住院患者相比,接受造血干细胞移植的患者和 ICU 患者在治疗过程中使用大剂量、长期疗程、广谱抗生素的概率明显增多。而与国外自体造血干细胞移植期间 CDI 发生率相比,本研究中 CDI 发生率亦明显增加,碳青霉烯类、多肽类抗生素及抗真菌药物在 CDI 组及非 CDI 组患者中使用比例均超过 50%,考虑可能与本研究中造血干细胞移植期间长期、大剂量使用广谱抗生素有关。

CDI 发生率也与区域流行情况、医院检测流程及实验室方法等多种因素相关。中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识推荐 CDI 诊断标准为[15]:患者出现中至重度腹泻或肠梗阻,并满足以下任一条件:①粪便检测 CD 毒素或产毒素 CD 结果阳性;②内镜下或组织病理检查显示伪膜性肠炎。临床上发现艰难梭菌毒素 A/B 有假阳性时需进一步行肠镜检查,但本研究中 CDI 发生的中位时间为入仓后 12(8~17)d,多数患者处于大剂量化疗后骨髓抑制期,出血及感染的风险极高,故未进一步行肠镜检查确诊,也提示在造血干细胞移植术后及其他存在结肠镜检查禁忌的特殊高危患者群体中,CDI 诊断标准有待进一步商榷。此外,国外研究中多采用灵敏度及特异度更高的 q-PCR 法检测艰难梭菌基因及毒素,并可对艰难梭菌菌株进一步分型,本研究采用艰难梭菌厌氧培养及酶免疫方法检测艰难梭菌毒素 A/B 方法,缺乏对艰难梭菌分型数据资料,亦为本研究的不足之处,提示合理规范诊断 CDI 在造血干细胞移植期间的重要性。

本研究详细分析了预处理方案中化疗药物及移植期间抗生素种类对 CDI 发生的影响,结果显示化疗药物如白消安、硼替佐米及卡莫司汀可能增加 CDI 发生风险,与既往研究报道的结果类似,化疗是 CDI 发生的高危因素[16]。白消安、硼替佐米及卡莫司汀常见副作用为骨髓抑制及消化道不良反应,故可能增加 CDI 发生风险。既往报道某些抗生素,如克林霉素、碳青霉烯类、氟喹诺酮类可增加 CDI 发生风险[17],但本研究结果尚不支持碳青霉烯类、多肽类及抗真菌药等抗生素影响 CDI 发生的结论,可能与本研究样本量小且为回顾性研究有关。

此外,本研究 33 例 CDI 患者中位腹泻持续时间为 6(4~9)d,多数患者为中至重度感染,可能与造血干细胞移植期间患者接受大剂量化疗药物导致免疫功能低下有关;但由于患者均处于粒细胞缺乏伴发热期,故未停止使用抗生素,仅少量患者接受口服甲硝唑及万古霉素治疗,且有 4 例患者接受治疗后腹泻症状仍加重,2 例患者出现弥漫性腹膜炎及感染性休克,最终发生死亡,提示造血干细胞移植期间 CDI 发生可能增加患者严重不良预后的风险。即使完成疗程的 CDI 患者,仍有 20%左右的复发可能,但本研究缺乏对 CDI 患者出院后随访资料,故无法评估自体造血干细胞移植期间 CDI 患者复发风险。因此,在造血干细胞移植期间应更加重视规范化治疗 CDI,改善患者预后。

综上,本研究显示,自体造血干细胞移植期间腹泻患者 CDI 发生率较高,化疗药物白消安、硼替佐米可增加自体造血干细胞移植期间腹泻患者 CDI 发生风险。在临床实践中应加强医务人员对 CDI 的认识,提高监测及防控 CDI 能力,避免医院感染暴发,合理规范使用抗生素,规范诊治 CDI。

参考文献:

[1] BANAEI N, ANIKST V, SCHROEDER L F. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States[J]. N Engl J Med, 2015, 372(24): 2368-2369. DOI: 10.1056/NE-

JMc1505190.

[2] SALAMONOWICZ M, OCIEPA T, FRACZKIEWICZ J, *et al*. Incidence, course, and outcome of *Clostridium difficile* infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(9): 1805-1812. DOI:10.1007/s10096-018-3316-5.

[3] LAVALLÉE C, LABBÉ A C, TALBOT J D, *et al*. Risk factors for the development of *Clostridium difficile* infection in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A single-center study in Québec, Canada[J]. Transpl Infect Dis, 2017, 19(1): e12648. DOI:10.1111/tid.12648.

[4] ILETT E E, HELLEBERG M, REEKIE J, *et al*. Incidence rates and risk factors of *Clostridioides difficile* infection in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(4): ofz086. DOI:10.1093/ofid/ofz086.

[5] 廖亚龙, 侯铁英, 邵裕燊, 等. 艰难梭菌感染临床特征与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21): 4837-4840. DOI:10.11816/cn.ni.2016-153850
LIAO Y L, HOU T Y, SHAO Y S, *et al*. Clinical characteristics of *Clostridium difficile* infections and risk factors[J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26(21): 4837-4840. DOI:10.11816/cn.ni.2016-153850.

[6] 金利民, 沈宇泓, 曹晨曦, 等. 恶性肿瘤患者艰难梭菌感染相关性腹泻的临床特征分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(5): 820-822, 834. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000224.
JIN L M, SHEN Y H, CAO C X, *et al*. Clinical characteristics for *Clostridium difficile*-associated diarrhea among malignant tumor patients[J]. Chin J Gen Pract, 2018, 16(5): 820-822, 834. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000224.

[7] 李来, 王洋, 朱婉, 等. ICU 艰难梭菌感染及其影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 1940-1944. DOI:10.11816/cn.ni.2019-190703.
LI L, WANG Y, ZHU W, *et al*. Influencing factors for *Clostridium difficile* infection in ICU[J]. Chin J Nosocomiol, 2019; 29(13): 1940-1944. DOI:10.11816/cn.ni.2019-190703.

[8] 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): 987-994. DOI:10.1093/cid/ciy149.

[9] 中华预防医学会医院感染控制分会. 中国艰难梭菌医院感染预防与控制指南[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(23): 3674-3680. DOI:10.11816/cn.ni.2018-183451.
Chinese Association for Hospital Infection Control. Guidelines for the prevention and control of *Clostridium difficile* nosocomial infection in China[J]. Chin J Nosocomiol, 2018, 28(23): 3674-3680. DOI:10.11816/cn.ni.2018-183451.

[10] 谢和宾, 曾鸿, 尹柯, 等. 我国住院腹泻患者艰难梭菌感染率的荟萃分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(5): 961-964. DOI:10.11816/cn.ni.2016-163019.
XIE H B, ZENG H, YIN K, *et al*. Prevalence rate of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea in China: a meta-analysis[J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(5): 961-964. DOI:10.11816/cn.ni.2016-163019.

[11] 李曙光, 张菲菲, 刘井波, 等. 北京一所教学医院艰难梭菌感染分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(19): 4352-4355. DOI:10.11816/cn.ni.2017-170632.
LI S G, ZHANG F F, LIU J B, *et al*. Analysis of *Clostridium difficile* infection in a teaching hospital in Beijing[J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(19): 4352-4355. DOI:10.11816/cn.ni.2017-170632.

[12] 龙海燕, 冯萍. 抗生素相关性腹泻患者艰难梭菌和白色念珠菌检测与临床特征分析[J]. 华西医学, 2018, 33(5): 555-560. DOI:10.7507/1002-0179.201610067.
LONG H Y, FENG P. The investigation of toxin-producing *Clostridium difficile* and Candida albicans in the patients with antibiotic-associated diarrhea[J]. West China Med J, 2018, 33(5): 555-560. DOI:10.7507/1002-0179.201610067.

[13] BRUMINHENT J, WANG Z X, HU C, *et al*. *Clostridium difficile* colonization and disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(9): 1329-1334. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.04.026.

[14] DUBBERKE E R, RESKE K A, OLSEN M A, *et al*. Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile* infection in allogeneic hematopoietic cell and lung transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(2): e12855. DOI:10.1111/tid.12855.

[15] 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.1674-9081.2017.03.010.
CHENG J W, LIU W E, MA X J, *et al*. Expert consensus on diagnosis and treatment of *C. difficile* infection in Chinese adults[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2017, 8(Z1): 131-138. DOI:10.3969/j.issn.1674-9081.2017.03.010.

[16] SHAH N N, MCCLELLAN W, FLOWERS C R, *et al*. Evaluating risk factors for *Clostridium difficile* infection in stem cell transplant recipients: A national study[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2017, 38(6): 651-657. DOI:10.1017/ice.2017.12.

[17] HASSOUN A. *Clostridium difficile* associated disease[J]. BMJ, 2018: k4369. DOI:10.1136/bmj.k4369.

(**收稿**:2019-07-26;**修回**:2019-09-08)

(编辑 汪勤俭)