

老年患者艰难梭菌感染影响因素的临床回顾性研究*

陈阳 巩应军** 李翠 李欢 陈佳 苏慧 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** 探究老年住院患者艰难梭菌感染的危险因素, 为防治艰难梭菌感染提供理论依据。**方法** 选取 2013 年 11 月—2022 年 6 月西京医院老年病科住院的 121 例患者进行回顾性分析, 依据艰难梭菌感染检测结果分为阴性组 (51 例) 及阳性组 (70 例), 对两组患者的一般资料及临床数据进行对比和分析。**结果** 阳性组质子泵抑制剂、抗生素及糖皮质激素使用率均高于阴性组 ($P < 0.05$), 阳性组的血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、白蛋白、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转移酶及维生素 D 水平均低于阴性组 ($P < 0.05$), 阳性组血肌酐水平高于阴性组 ($P < 0.05$)。多因素二元 logistic 回归分析显示: 血红蛋白、白蛋白、维生素 D 是艰难梭菌感染的保护因素 ($P < 0.05$), 抗生素使用和血肌酐是艰难梭菌感染的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 艰难梭菌感染发生率与血红蛋白、白蛋白、维生素 D 水平呈负相关, 与抗生素使用及血肌酐水平呈正相关, 上述指标需在老年住院患者中密切监测。

[关键词] 艰难梭菌; 感染; 危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.01.005

A retrospective clinical study on the influencing factors of *Clostridium difficile* infection in elderly patients

Chen Yang, Gong Yingjun**, Li Cui, Li Huan, Chen Jia, Su Hui, Wang Xiaoming, Ning Xiaoxuan

Department of Geriatric, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032

** Corresponding author: Gong Yingjun, email: gyjkfzls@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of *Clostridium difficile* infection in elderly inpatients and provide the theoretical basis for the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection. **Methods** A total of 121 patients hospitalized in the Department of Geriatrics of Xijing Hospital from November 2013 to June 2022 were selected for regression analysis and divided into a negative group (51 cases) and positive group (70 cases) according to the detection results of *Clostridium difficile* infection. The general data and clinical data of the two groups were compared and analyzed. **Results** The use rate of proton pump inhibitors, antibiotics and glucocorticoids in the positive group was higher than that in the negative group ($P < 0.05$), the hemoglobin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, albumin, alkaline phosphatase and γ -glutamyl transferase and vitamin D levels in the positive group were lower than those in the negative group ($P < 0.05$), and the serum creatinine level in the positive group was higher than that in the negative group ($P < 0.05$). Multivariate binary logistic regression analysis showed that hemoglobin, albumin, and vitamin D were protective factors for *Clostridium difficile* infection ($P < 0.05$), and antibiotic use and serum creatinine were independent risk factors for *Clostridium difficile* infection ($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of *Clostridium difficile* infection is negatively correlated with vitamin D, albumin and hemoglobin levels, and positively correlated with antibiotic use and serum creatinine level. The above indicators need to be closely monitored in elderly hospitalized patients.

[Key words] *Clostridium difficile*; Infection; Risk factors

艰难梭菌是一种产毒素的革兰氏阳性厌氧菌, 其在肠道定植, 是造成医疗保健相关感染性腹泻的主要原因之一^[1-2]。有调查显示, 艰难梭菌造成 2011 年美国近 50 万人感染, 约 8 万人复发, 约 3 万人死亡, 其中 50% 以上的患者为大于 65 岁人群, 每年近 26 万例, 而由此产生的住院费用每年高达近 60 亿美元, 造成沉重的社会和经济负担^[3-4]。随

着我国人口老龄化程度加剧, 艰难梭菌感染亦呈现增长趋势。本研究通过统计老年艰难梭菌感染患者的临床数据, 回顾性调查老年艰难梭菌感染的危险因素, 以期对该疾病的诊疗提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 11 月—2022 年 6 月西京医院老年

收稿日期: 2024-06-18 修回日期: 2024-08-05 录用日期: 2024-08-12

* 空军军医大学西京医院学科助推计划项目 (XJZT21L15)

** 通信作者: 巩应军, 电子邮箱 gyjkfzls@126.com

病科住院患者进行回顾性分析。纳入标准：①年龄 ≥ 65 岁；②伴随腹泻、腹胀、腹痛等临床症状；③同意检测艰难梭菌毒素。排除标准：①临床数据不全；②消化道肿瘤患者；③急性胃肠炎患者。经上述标准共纳入 121 例老年患者，分为艰难梭菌阳性组（70 例）和阴性组（51 例）。本研究方案经空军军医大学西京医院伦理委员会批准（XJLL-KY-20222315）。

1.2 方法

利用医院 HIS 系统调取患者资料。（1）基本信息，包括年龄、性别、临床症状及药物（抗生素、质子泵抑制剂、糖皮质激素）使用情况等。（2）临床化验数据：①血常规，包括白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、红细胞、血红蛋白、平均红细胞体积、红细胞分布宽度、血小板；②肝功能，包括丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、球蛋白、白蛋白、总胆红素、碱性磷酸酶、

γ -谷氨酰转移酶；③肾功能，包括血肌酐、血尿素氮、胱抑素 C、尿酸；④维生素 D 及艰难梭菌毒素检测结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验；服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以 $M (P_1, P_3)$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；采用多因素二元 logistic 回归模型分析影响艰难梭菌感染的相关因素；检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基本资料比较

两组性别、年龄、消化道症状等比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；阳性组的质子泵抑制剂、抗生素及糖皮质激素使用率均高于阴性组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组基本资料比较

Tab. 1 Comparison of basic data between the two groups

资料	阴性组 (51 例)	阳性组 (70 例)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			1.271	0.260
男	41(80.4)	50(71.4)		
女	10(19.6)	20(28.6)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	86.6 \pm 7.0	86.4 \pm 9.9	0.092	0.927
消化道症状[例(%)]				
腹痛	20(39.2)	24(34.3)	0.310	0.578
腹胀	29(56.9)	33(47.1)	1.116	0.291
腹泻	37(72.5)	49(70.0)	0.093	0.760
药物使用[例(%)]				
质子泵抑制剂	18(35.3)	39(55.7)	4.938	0.026
抗生素	15(29.4)	40(57.1)	9.151	0.002
糖皮质激素	13(25.5)	30(42.9)	3.885	0.049

2.2 两组血常规比较

阳性组血红蛋白水平低于阴性组 ($P < 0.05$)，其

他血常规指标组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 两组血常规比较 [$M (P_1, P_3)$]

Tab. 2 Comparison of blood routine between the two groups [$M (P_1, P_3)$]

变量	阴性组 (51 例)	阳性组 (70 例)	Z 值	P 值
白细胞($\times 10^9/L$)	6.85(4.98, 11.22)	7.20(5.42, 10.80)	-0.199	0.842
中性粒细胞(%)	0.77(0.69, 0.85)	0.76(0.67, 0.85)	-0.562	0.574
淋巴细胞(%)	0.14(0.06, 0.18)	0.14(0.08, 0.20)	-0.682	0.495
红细胞($\times 10^{12}/L$)	3.35(2.87, 3.83)	3.21(2.80, 3.68)	-0.879	0.379
血红蛋白(g/L)	100.0(91.0, 116.0)	96.5(87.3, 106.0)	-1.998	0.046
平均红细胞体积(fL)	94.9(91.6, 99.6)	94.8(90.4, 99.6)	-0.055	0.956
红细胞分布宽度(%)	0.16(0.14, 0.17)	0.15(0.14, 0.17)	-0.147	0.883
血小板($\times 10^9/L$)	133.0(84.0, 193.0)	138.5(97.8, 180.8)	-0.260	0.795

2.3 两组肝功能、肾功能比较

阳性组丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、白蛋白、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转移酶水平

均低于阴性组 ($P < 0.05$), 阳性组血肌酐水平高于阴性组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组肝功能及肾功能比较**Tab. 3** Comparison of liver and kidney function between the two groups

变量	阴性组 (51 例)	阳性组 (70 例)	<i>t</i> / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
丙氨酸氨基转移酶 [$M(P_1, P_3)$, IU/L]	21.0 (12.0, 39.0)	16.0 (8.0, 20.0)	-2.689	0.007
天门冬氨酸氨基转移酶 [$M(P_1, P_3)$, IU/L]	28.0 (19.0, 47.0)	20.0 (15.0, 32.5)	-2.513	0.012
球蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	26.68 \pm 6.40	26.94 \pm 6.67	-0.217	0.828
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	33.39 \pm 4.86	31.52 \pm 3.46	2.342	0.021
总胆红素 [$M(P_1, P_3)$, μ mol/L]	13.5 (8.0, 19.6)	12.0 (7.4, 17.0)	-0.651	0.515
碱性磷酸酶 [$M(P_1, P_3)$, IU/L]	110.0 (68.0, 155.0)	73.5 (55.8, 100.3)	-2.872	0.004
γ -谷氨酰转移酶 [$M(P_1, P_3)$, IU/L]	63.0 (23.0, 145.0)	33.5 (21.8, 68.5)	-2.011	0.044
血肌酐 [$M(P_1, P_3)$, μ mol/L]	87.0 (73.0, 104.0)	96.0 (79.8, 138.0)	-2.756	0.006
血尿素氮 [$M(P_1, P_3)$, mmol/L]	8.1 (5.19, 15.11)	7.79 (5.11, 12.66)	-0.451	0.652
胱抑素 C [$M(P_1, P_3)$, mg/L]	1.65 (1.23, 2.58)	1.64 (1.27, 2.37)	-0.360	0.719
血尿酸 [$M(P_1, P_3)$, mg/L]	265.0 (195.0, 364.0)	243.0 (158.8, 416.5)	-0.073	0.941

2.4 两组维生素 D 水平比较

阳性组维生素 D 水平 [(17.7 \pm 2.5) ng/mL] 低于阴性组 [(20.3 \pm 2.4) ng/mL], 差异有统计学意义 ($t = 5.584$, $P < 0.05$)。

2.5 艰难梭菌感染影响因素分析

将艰难梭菌感染作为因变量 (阴性 = 0, 阳性 = 1), 将年龄 (因众多研究及临床实践中均表明, 年龄是艰难梭菌感染的独立危险因素, 故分析时纳入回归模型, 连续型变量原值代入方程)、质子泵抑制

剂使用 (无 = 0, 有 = 1)、抗生素使用 (无 = 0, 有 = 1)、糖皮质激素使用 (无 = 0, 有 = 1) 和血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、白蛋白、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶、血肌酐、维生素 D (连续型变量原值代入方程) 作为自变量, 进行多因素 logistic 回归分析。结果显示: 血红蛋白、白蛋白、维生素 D 是艰难梭菌感染的保护因素 ($P < 0.05$), 抗生素使用和血肌酐是艰难梭菌感染的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 多因素 logistic 回归分析结果**Tab. 4** Multivariate logistic regression analysis results

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	-0.023	0.027	0.730	0.393	0.978 (0.928 ~ 1.030)
质子泵抑制剂使用	0.221	0.665	0.111	0.739	1.248 (0.339 ~ 4.594)
抗生素使用	2.082	0.814	6.536	0.011	8.018 (1.625 ~ 39.555)
糖皮质激素使用	-1.036	0.881	1.382	0.240	0.355 (0.063 ~ 1.995)
血红蛋白	-0.038	0.019	3.972	0.046	0.962 (0.927 ~ 0.999)
丙氨酸氨基转移酶	0.017	0.010	3.087	0.079	1.017 (0.998 ~ 1.037)
天门冬氨酸氨基转移酶	-0.024	0.017	2.089	0.148	0.976 (0.945 ~ 1.009)
白蛋白	-0.133	0.064	4.360	0.037	0.875 (0.773 ~ 0.992)
碱性磷酸酶	0.003	0.003	1.778	0.182	1.003 (0.998 ~ 1.008)
γ -谷氨酰转移酶	-0.002	0.002	0.957	0.328	0.998 (0.993 ~ 1.002)
血肌酐	0.019	0.009	4.325	0.038	1.019 (1.001 ~ 1.038)
维生素 D	-0.506	0.119	18.22	<0.001	0.603 (0.478 ~ 0.761)

3 讨论

艰难梭菌感染是最常见的医院获得性感染之一,也是导致医疗相关感染性腹泻的主要原因,占抗生素相关腹泻的15%~25%,该疾病已成为全球公共健康问题^[4]。据2015年美国疾病预防控制中心数据显示,艰难梭菌感染患者数量呈逐年增长趋势^[5]。我国的艰难梭菌感染率与国际趋势相同,2008年中国住院患者艰难梭菌感染率为17.1‰(78/45 743)^[6]。而据2017年的一项荟萃分析显示,国内住院腹泻患者艰难梭菌感染发生率已高达19%^[7]。老年人是艰难梭菌感染的高危人群,高龄、共病、长期住院、肾功能不全、有创机械通气,以及质子泵抑制剂或抗生素使用史等已被证实为艰难梭菌感染的独立危险因素^[8-9]。本研究中,住院患者艰难梭菌感染发生率达57.9%(70/121),高于国内外平均水平,可能与入组患者高龄且伴有多种危险因素有关。

本研究单因素分析显示,艰难梭菌阳性组与阴性组间年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),与目前主流研究结果不符,这可能是由于入组患者年龄为72~98岁导致。单因素分析中,阳性组质子泵抑制剂及糖皮质激素使用率高于阴性组,而在进一步行多因素二元 logistic 回归中这两个指标并未进入方程,可能与混杂因素较多有关。抗生素的使用已成为公认的艰难梭菌感染独立危险因素,本研究中阳性组抗生素使用率高于阴性组。白蛋白水平作为评估艰难梭菌感染严重程度的指标之一,在临床应用愈加广泛,本研究中阳性组白蛋白水平低于阴性组。抗生素使用率及白蛋白水平在多因素分析的结果与目前主流报道及本研究组之前的研究结论相一致^[10]。

血肌酐是反映肾脏功能的敏感指标。本研究显示,阳性组血肌酐水平高于阴性组。美国感染协会制定的2017年艰难梭菌感染诊疗指南中,将血肌酐值作为区分重度及非重度艰难梭菌感染的评判标准^[11]。Miller等^[12]利用临床常见资料构建了简易评估工具,对艰难梭菌感染严重程度进行了量化评分,评估内容中同样包含了血肌酐。有研究显示,随着肾脏功能减退,包括血肌酐在内的毒素在肠腔中蓄积,导致肠道菌群失调、通透性增加及肠黏膜屏障受损^[13]。而肠道菌群失调会使艰难梭菌过度繁殖,这可能是肾功能不全成为艰难梭菌感染危险因素的机制之一。近年来,有学者提出艰难梭菌的肾毒性学说,并进行多项研究加以说明,但截至目前,仍缺乏强有力数据证实该学说^[14-16]。

贫血在一定程度上反映患者的一般营养状况。有研究显示,小鼠急性结肠炎模型中贫血与结肠炎之间存在关联^[17]。Morceau等^[18]研究显示,促炎细胞因子介导的红细胞生成抑制也会影响贫血。Lee等^[19]在针对社区艰难梭菌感染预后不良的危险

因素研究中发现,结局不良组的平均血红蛋白水平低于结局良好组,进而推测贫血可能是社区艰难梭菌感染预后不良的一个重要因素,可以作为潜在艰难梭菌感染及严重程度的预测指标。

本研究发现,艰难梭菌阳性组患者维生素D水平低于阴性组。已有报道显示,低维生素D水平与艰难梭菌感染严重程度呈正相关,且更易使艰难梭菌感染进展至脓毒症,导致死亡率及医疗费用的增加^[20-21]。维生素D是一种重要的膳食营养素,不仅促进钙质吸收、维持骨密度,同时也在免疫系统中起到重要调控作用,缺乏可导致肠道屏障及微生物组成的改变^[22-23]。而微生物多样性对于降低肠道感染的易感性至关重要^[24]。有研究发现,补充维生素D可增加肠道微生物多样性,尤其是双歧杆菌的丰度,而该菌的丰度与艰难梭菌感染的发生发展呈负相关^[25-26]。维生素D缺乏还与感染期间的固有和适应性免疫应答受损密切相关,原因在于其可刺激内源性抗菌肽的产生^[27-28]。抗菌肽是哺乳动物体内的一种关键抗菌肽,常存在于炎症部位,参与对细菌及病原体的防御^[29]。而维生素D的缺乏导致抗菌肽生成减少,宿主抵御细菌及病原体能力下降,免疫功能受损。我国60岁以上人群的维生素D水平随着年龄增长而逐渐下降,故导致艰难梭菌感染的风险进一步增加^[30]。因此,临床中需对老年患者检测维生素D水平,必要时予以补充。

本研究也存在不足之处,可能对结果造成一定偏倚。首先研究为单中心分析,代表性较为局限;其次,纳入样本相对不足,一些临床数据因数据缺失等条件限制未纳入分析。后续研究可从多中心、大样本上加以改进,使证据更加充分。

综上所述,艰难梭菌感染是危害老年健康的一大疾病,尤其是老年住院患者。抗生素使用及血肌酐是艰难梭菌感染的独立危险因素,而血红蛋白、白蛋白、维生素D水平是艰难梭菌感染的保护因素。对于老年患者,上述指标需要进行严密动态监测,必要时予以积极干预。

参考文献

- [1] Principi N, Gnocchi M, Gagliardi M, et al. Prevention of clostridium difficile infection and associated diarrhea: an unsolved problem[J]. Microorganisms, 2020,8(11): 1640.
- [2] Bartlett J G. Clostridium difficile infection[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017,31(3):489-495.
- [3] Lessa F C, Mu Y, Bamberg W M, et al. Burden of clostridium difficile infection in the United States[J]. N Engl J Med, 2015,372(9):825-834.
- [4] Shorr A F, Zilberberg M D, Wang L, et al. Mortality and costs in clostridium difficile infection among the elderly in the United States[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016,37(11):1331-1336.

- [5] Kwon J H, Olsen M A, Dubberke E R. The morbidity, mortality, and costs associated with clostridium difficile infection[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2015,29(1): 123-134.
- [6] Huang H, Weintraub A, et al. Distinct ribotypes and rates of antimicrobial drug resistance in *Clostridium difficile* from Shanghai and Stockholm[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009 Dec;15(12): 1170-1173.
- [7] 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.
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.
- [8] Asempa T E, Nicolau D P. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management[J]. *Clin Interv Aging*, 2017,12:1799-1809.
- [9] Antonelli M, Martin-Loeches I, Dimopoulos G, et al. *Clostridioides difficile* (formerly *Clostridium difficile*) infection in the critically ill: an expert statement[J]. *Intensive Care Med*, 2020,46(2):215-224.
- [10] 陈阳, 巩应军, 黄柏勇, 等. 老年住院患者艰难梭菌感染的危险因素分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2023,22(2):114-118.
Chen Y, Gong Y J, Huang B Y, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in elderly hospitalized patients[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2023,22(2): 114-118.
- [11] 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.
- [12] Miller M A, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy[J]. *BMC Infect Dis*, 2013,13:148.
- [13] Caggiano G, Cosola C, Di Leo V, et al. Microbiome modulation to correct uremic toxins and to preserve kidney functions[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020,29(1):49-56.
- [14] Kochhar G, Edge P, Blomme C, et al. *Clostridium difficile* enteropathy is associated with a higher risk for acute kidney injury in patients with an ileostomy—a case-control study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018,24(2):402-409.
- [15] Charilaou P, Devani K, John F, et al. Acute kidney injury impact on inpatient mortality in *Clostridium difficile* infection: a national propensity-matched study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018,33(6):1227-1233.
- [16] Cimolai N. Are clostridium difficile toxins nephrotoxic? [J]. *Med Hypotheses*, 2019,126:4-8.
- [17] Carter P R, Watts M N, Kosloski-Davidson M, et al. Iron status, anemia, and plasma erythropoietin levels in acute and chronic mouse models of colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013,19(6):1260-1265.
- [18] Morceau F, Dicato M, Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis [J]. *Mediators Inflamm*, 2009, 2009:405016.
- [19] Lee E, Song K H, Bae J Y, et al. Risk factors for poor outcome in community-onset *Clostridium difficile* infection [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018,7:75.
- [20] van der Wilden G M, Fagenholz P J, Velmahos G C, et al. Vitamin D status and severity of *Clostridium difficile* infections: a prospective cohort study in hospitalized adults[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015,39(4): 465-470.
- [21] Gayam V, Mandal A K, Ditah C M, et al. Outcomes of *Clostridioides difficile* in patients with vitamin D deficiency: a propensity-matched national inpatient sample analysis[J]. *South Med J*, 2020,113(11):593-599.
- [22] Chang S W, Lee H C. Vitamin D and health—the missing vitamin in humans[J]. *Pediatr Neonatol*, 2019,60(3): 237-244.
- [23] Yamamoto E A, Jørgensen T N. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2019,10:3141.
- [24] Mosca A, Leclerc M, Hugot J P. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:455.
- [25] Singh P, Rawat A, Alwakeel M, et al. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):21641.
- [26] Wei Y, Yang F, Wu Q, et al. Protective effects of bifidobacterial strains against toxigenic *Clostridium difficile* [J]. *Front Microbiol*, 2018,9:888.
- [27] Loureiro A V, Barbosa M, Morais M, et al. Host and *Clostridioides difficile*-response modulated by micronutrients and glutamine: an overview[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:849301.
- [28] Hing T C, Ho S, Shih D Q, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin modulates *Clostridium difficile*-associated colitis and toxin A-mediated enteritis in mice[J]. *Gut*, 2013,62(9):1295-1305.
- [29] Peng L, Scheenstra M R, Van Harten R M, et al. The immunomodulatory effect of cathelicidin-B1 on chicken macrophages[J]. *Vet Res*, 2020, 51(1):122.
- [30] 李海侠, 龚美亮, 邓新立, 等. 中国老年人维生素 D 水平多中心调查分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(1):39-44.
Li H X, Gong M L, Deng X L, et al. Multicenter survey and analysis of vitamin D level in elderly people in China [J]. *Chin J Laborat Med*, 2021,44(1):39-44.