

感染性腹泻的发病机制研究进展及治疗指导

聂青和

腹泻是消化道内水份和电解质的积聚和排出,表现为便次增多及粪便稀释度降低,以排便超过 3 次/d 或排便量大于 200 ~ 300 g/d 为腹泻。当腹泻被疑及或证实继发于病原微生物感染时,称为感染性腹泻(Infectious diarrhea)。感染性腹泻是一个古老而常见的疾患,是由病原微生物及其产物或寄生虫所引起的以腹泻为主的一组肠道传染病^[1]。1989 年我国传染病防治法将除霍乱(甲类传染病)、痢疾、伤寒和副伤寒(乙类传染病)以外的微生物引起的腹泻,称为“感染性腹泻病”,并列为丙类传染病。

近 20 年来,感染性腹泻的研究取得了较大进展。但是,感染性腹泻在世界大部分地区仍是重要的医学难题之一,在造成感染性腹泻的原因中,致腹泻的新病原体不断涌现和一些老的病原体重新活跃或菌种基因变异等,均给实验室诊断及临床治疗带来新的课题和挑战^[2]。本文将从感染性腹泻的病原学特点、发病机制及研究进展、诊疗等方面讨论其对感染性腹泻病临床治疗学的指导意义。

一、感染性腹泻的病原学特点

感染性腹泻病为一组广泛存在并流行于世界各地的胃肠道传染病,也是当今全球性重要的公共卫生问题之一,其发病率仅次于上呼吸道感染。在我国,感染性腹泻的发病率居所有传染病首位。从细菌学监测来看,在所检出的病原菌中,痢疾杆菌仍处首位,其次为空肠弯曲菌,尤以感染 5 岁以下儿童为多,新生儿也可感染。空肠弯曲菌在小儿感染性腹泻中的重要性日益受到人们的重视。第三位为非伤寒性沙门菌,近年来其发病率有普遍上升的趋势,引起人类沙门菌感染的菌种亦逐年增多^[3]。

感染性腹泻的病原有细菌、病毒、寄生虫、真菌等,随着近年来微生物学鉴定技术和分子生物学的发展及应用,临床上又发现不少新的肠道病原体,但仍有 20% ~ 35% 的腹泻患者未能检出病因,而被称为“非特异性急性胃肠炎”。已知感染性腹泻的主要病原体有:(1)细菌:包括肠杆菌科、弧菌科、螺菌科、厌氧芽胞杆菌属和球菌科等;(2)病毒:包括轮状病毒、诺瓦克病毒、星状病毒和肠腺病毒、非典型性肺炎(severe acute respiratory syndrome, SARS)冠状病毒等;(3)寄生虫:常见的有溶组织阿米巴、蓝氏贾第鞭毛虫、隐孢子虫、人芽囊原虫等;(4)真菌:包括念珠菌、曲菌、毛霉菌等^[1-3]。

作者单位:710038 西安,第四军医大学唐都医院感染病科
通讯作者:聂青和 Email:nieqinghe@163.com

二、正常肠道生理及肠道微生态

(一) 肠道生理

肠道是消化系统的重要器官,它与食物的消化、吸收、容纳及排泄密切相关,在机体的生长发育和内环境的稳定中起着重要作用。正常人每日摄入的液体和消化道分泌的液体总量约为 9 L,其中摄入的液体约 2 L,分泌液约 7 L,分泌液中唾液为 1 L、胃液 2 L、胆汁 1 L、胰液 2 L、肠液约 1 L。通常进入小肠的液体 85% 被小肠吸收,其中空肠吸收 3 L~5 L,回肠吸收 2 L~4 L,进入结肠的液体大部分被结肠吸收,最终随粪便排出的液体仅 100 ml~150 ml。研究表明,腹泻的主要病理生理机制是肠内水分和电解质吸收和分泌的平衡障碍。

正常情况下,水和电解质的运转主要在小肠中进行,参与此过程的主要包括 3 种细胞:

1. 绒毛上皮细胞:绒毛上皮细胞可通过下述 3 种机制完成其运转:(1)水和钠通过上皮细胞刷状缘细胞膜上的“孔穴”及细胞间紧密结合部被动吸收;(2)通过刷状缘的共同载体蛋白,经葡萄糖、氨基酸等将钠离子逆梯度差转入细胞;(3) H^+ 与 Na^+ 交换, HCO_3^- 与 Cl^- 交换进出,使耦联的钠和氯同时被吸收。进入细胞内的钠,通过 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶系统主动泵入细胞间隙。

2. 隐窝细胞:有主动分泌 Cl^- 的作用。细胞间隙中的 Na^+ 和 Cl^- ,沿着 Na^+ 的渗透压梯度,主动进入隐窝细胞底部, Na^+ 被重新泵入细胞间隙,由于细胞内 Cl^- 的浓度高于肠腔,从而通过刷状缘向肠腔内弥散,即主动分泌氯。

3. 肠上皮细胞对电解质的运转受细胞内介质的控制:(1) cAMP 是调节肠道分泌的重要介质,其作为第二信使可激活细胞内的激酶,促进细胞内蛋白质磷酸化,从而引起细胞功能改变。cAMP 可刺激陷窝细胞主动引起钠依赖性氯离子的分泌增加,抑制绒毛细胞对钠和氯的正常吸收;(2) cGMP 在多数情况下其作用与 cAMP 相反,但在肠上皮细胞内具有与 cAMP 类同的作用,可减少钠的吸收,刺激氯的分泌;(3) 钙离子:最近研究发现,钙在肠上皮细胞电解质的运转中,也是重要的细胞内调节物。钙离子的增加可刺激细胞分泌 Na^+ 和 Cl^- ,反之则促进细胞吸收。这些均可能是通过联结与激活钙调节蛋白(calmodulin)来进行调节。

(二) 肠道免疫

肠道是病原体最常入侵的部位。侵入肠道的微生物可黏附于或穿过黏膜上皮细胞,引起黏膜局部或黏膜下感染。病原体也可经局部淋巴系统扩散,导致全身性感染。正常肠道不仅有被覆其表层的黏膜免疫屏障,而且在肠道黏膜下淋巴组织中含有丰富的淋巴细胞,能有效地执行特异性免疫功能。已证明口服疫苗具有良好的免疫效果,是目前防御肠道感染的有效免疫方式。不容忽视的是,肠道正常菌丛对外来菌具有很强的生物拮抗作用,使外来菌难以在肠道定植。其中专性厌氧菌数量庞大,在与外来菌争夺营养中处于绝对优势。此外,厌氧菌在代谢过程中产生的脂肪酸和乳酸能有效抑制外来菌的生长。

正常人体对肠道感染的防御作用主要表现为以下 5 个方面^[4]:(1)胃酸:在

pH 2.0 条件下,多数微生物均被杀死在胃中。临床上,在胃酸减少或缺如者极易感染细菌性腹泻;(2)肠蠕动可以促进对病原体的清除。事实上腹泻本身可能是机体的保护机制之一。实验表明,如使用抗肠蠕动的鸦片类制剂,可使平常对伤寒和霍乱不敏感的动物发生肠道感染;(3)正常菌丛:数量庞大的正常肠道细菌组成了一个保护屏障,尤其表现在对防止沙门菌侵袭上。如仅给小白鼠使用一次量的链霉素后,就可使之对沙门菌的易感性增高 10 000 倍之多;(4)免疫力:抗肠道感染时局部免疫比全身免疫更为有效。但是当前由于没有口服菌苗的供应而仍用以往感染这个唯一的方法来实现肠道免疫。现用于全身性的菌苗如伤寒、霍乱等效果均较差,而有关志贺菌、大肠埃希菌及其他病原菌的口服菌苗尚在研制中;(5)卫生条件:讲究卫生可减少暴露者接触病原因子的数量,管理好水和食品的卫生可减少发病。

(三)肠道微生态系统

健康人肠道生存的细菌有 400 ~ 500 种之多,其中主要为在肠道环境中不致病的原籍菌群(autochthonous flora),而转移至外环境方致病的外籍菌或一些致病的外源菌称为外籍菌群(allochthonous flora)。正常成人肠道由许多正常菌群组成,主要包括拟杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌和肠球菌等。肠道微生物群除细菌外,还有少量的真菌、支原体、螺旋体和病毒,这些微生物在一定条件下也具有生理作用^[5]。

肠道微生物生态系统的生理功能主要为:(1)保持宿主正常的组织学和解剖学结构。已知无菌动物的盲肠肿大,肠黏膜变薄、纤毛纤细、隐窝表浅,导致黏膜表面积减少;黏膜固有层疏松,仅含少量淋巴细胞和单核细胞,Peyer 结变小,只有少量生发中心;(2)参与食物的消化吸收过程,多种维生素如维生素 B 族、D 和 K 的合成,某些性激素的代谢;(3)防御屏障作用。正常肠道占据优势的厌氧菌可以产生肠道定植拮抗(colonization resistance, CR)作用,可抵抗新摄入微生物的定植。肠道正常菌群还可作为与宿主终生相伴的抗原库,刺激免疫系统产生免疫应答,使机体保持一定水平的免疫力;另外还可促进宿主免疫器官的发育成熟,产生免疫清除和功能。

在病理条件下,如胃肠道手术、免疫功能低下、感染或长期使用大量抗生素时,肠道的微生态系统也可发生失调,产生不同程度的菌群失调、菌群易位及血行感染等。其临床表现多种多样,从感染性腹泻至多脏器功能衰竭。

三、感染性腹泻的发病机制

1. 细菌性腹泻的发病机制^[6]:根据病原体对肠黏膜的侵袭程度,将发病机制分为 5 型:(1)肠毒素的产生:已知多种病原菌进入肠道后,并不侵入肠上皮细胞,仅在小肠内繁殖,并黏附于黏膜,释放致病性肠毒素。肠毒素为外毒素,能在肠道中引起分泌性反应。大多数肠毒素通过细胞毒或非细胞毒机制,使黏膜分泌增加。非细胞毒性肠毒素称为细胞兴奋素(cytotonic)或细胞兴奋型肠毒素;细胞毒性肠毒素称为细胞毒素(cytotoxin)或细胞毒素型肠毒素。各种细菌所产生的

肠毒素作用机制不尽相同。细胞兴奋型肠毒素作用于细胞膜的核苷酸环化酶,从而扰乱了环核苷酸系统。根据其分子量的大小及其在细胞内的作用方式,又分为 2 型:① cAMP 介导的细胞兴奋型肠毒素:分子量为 70 kD ~ 90 kD,由各种有活性的亚单位组成,能激活腺苷酸环化酶,如霍乱弧菌、大肠埃希菌的不耐热肠毒素(LT)、沙门菌、亲水气单胞菌的肠毒素等;② cGMP 介导的细胞兴奋型肠毒素:其分子量甚低,为 5 kD ~ 10 kD,能激活鸟苷酸环化酶,促使细胞内 cGMP 浓度增高。同样引起分泌性腹泻,如大肠埃希菌的耐热性肠毒素(ST),小肠结肠炎耶尔森菌的肠毒素等;(2) 侵袭和破坏上皮细胞:侵袭性病原菌借助其侵袭力,可直接侵入肠上皮细胞,并在其内生长繁殖,引起细胞功能障碍和坏死;(3) 侵入固有层和肠系膜淋巴结:沙门菌属是重要的肠道致病菌,除伤寒杆菌外,该类细菌可侵入肠上皮细胞,通过吞饮囊穿过细胞,进入肠壁的固有层,引起固有层大量多形核白细胞聚积的趋化反应和炎性病变,导致渗出性腹泻。并可迅速被排入肠系膜淋巴结内,甚至引起全身感染或菌血症。除沙门菌外,还可见于空肠弯曲菌、耶尔森菌及少数志贺菌;(4) 穿透固有层和侵及全身:伤寒杆菌、副伤寒杆菌和部分沙门菌等肠道致病菌,可穿透黏膜上皮到达固有层引起巨噬细胞的聚集,如伤寒结节,并在肠壁与肠系膜淋巴结内繁殖,经胸导管进入体循环引起菌血症或迁徙性病变,而肠上皮细胞病变轻微;(5) 黏附作用:这是近年提出的作用机制。病原体黏附于肠黏膜,不侵入上皮细胞,不损害肠黏膜,也不产生肠毒素,如黏附性大肠埃希菌,通过其菌毛抗原的定居因子,黏附于上皮细胞刷状缘,可瓦解微绒毛,并使之变钝、扭曲、变形、甚至液化,致使肠黏膜吸收面积减少,刷状缘表面酶的减少,造成吸收障碍,可致吸收障碍性腹泻及渗透性腹泻。

2. 病毒性腹泻发病机制^[7]:至今仍不甚清楚,多数认为病毒存在于小肠绒毛上皮细胞内,引起细胞变性与脱落,位于隐窝部的基底细胞,加速向顶部移行以取而代之,由于移行过速,基底细胞未能充分发育,致使上皮细胞由柱状上皮变为立方上皮细胞,除仍保持其原有的分泌特征外,吸收功能则明显不足。由于含有丰富的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的绒毛顶部细胞受损,细胞对钠离子的吸收转运发生障碍,造成大量水份与电解质在肠内积聚,引起吸收障碍性腹泻。绒毛上皮细胞的病变,又使刷状缘表面的双糖酶活性减少,双糖不能水解为单糖,以及木糖(D-xylose)、乳糖、脂肪等的吸收障碍,肠腔内渗透压增高,水份大量渗入导致渗透性腹泻的发生。病毒性腹泻时,肠黏膜上环化酶活性正常,其大便中电解质含量低于分泌性腹泻,所以均不支持由肠毒素所致。

3. 寄生虫性腹泻:寄生虫性腹泻的发病机制主要为渗出型、渗透型、分泌型、脂肪泻及肠外致病。

4. 全身感染伴随性腹泻^[8]:除了上述的一些感染性腹泻病外,许多全身性感染如艾滋病、幼儿急疹、麻疹、肾综合征出血热、病毒性肝炎及败血症等均可伴发腹泻,有时甚至以腹泻为主要表现。但这些疾病均有其特有的临床表现,应结合其具体临床特点作出诊断。

四、毒力岛与细菌致病性

毒力岛又称致病岛(pathogenicity island),是近年来在细菌分子生物学研究领域出现的新概念。1997 年 Hacker 等对毒力岛下了较为精确的定义:即毒力岛是编码细菌毒力基因簇的分子量相对较大的一段染色体 DNA 片段。毒力岛虽然都是编码毒力相关基因的 DNA 大片段,但其产物却因细菌不同而有差异^[9]。有的毒力岛具有编码Ⅲ型分泌系统的基因,对致病菌侵袭宿主上皮细胞以及在巨噬细胞内的存活具有重要意义。除了编码Ⅲ型分泌系统外,细菌的毒力岛还编码一些表面蛋白(如菌毛、环境感受器等)和外毒素等。

目前在大肠埃希菌中发现了 6 个毒力岛,分别称为 Pai I、Pai II、Pai III、Pai IV、Pai V、Pai VI。已经在沙门菌中发现了 5 个毒力岛,分别命名为 SPI1、SPI2、SPI3、SPI4、SPI5。已经在耶尔森菌中发现了 4 个毒力岛。在志贺氏菌中已有 4 个毒力岛被发现,分别为 She、SHI-2、SHI-3 和 SRL 毒力岛。随着近几年毒力岛研究的深入,其他一些细菌中也相继发现有毒力岛或结构类似的基因岛(genomic island)存在。

毒力岛的形成是细菌通过基因组水平转移,从一种病原菌转移到另一种细菌中,细菌的遗传物质亦随之转移到另一种细菌,并构成新的基因岛或毒力岛,使细菌在短期内发生质和量的变化,产生许多新的变种,这种演变是细菌进化的关键。毒力岛直接或间接地增强了细菌的适应性,使细菌和宿主之间相互影响,有助于细菌生态学的适应性和致病性,并推进了细菌的演变。毒力岛的结构特点,决定了 DNA 重组的可能性,这也意味着毒力岛可能在新病原菌出现的过程中发挥着作用。例如在 O139 霍乱流行株中发现一个 35 kb 的毒力岛,主要编码荚膜和 O 抗原。目前认为 O139 霍乱流行株的出现与它获得这一毒力岛有关,这个毒力岛 DNA 片段的插入取代了一部分 O1 菌株的 O 抗原决定簇。因此,目前认为毒力岛也与新出现的病原菌有关。

毒力岛的发展与研究使我们对细菌的致病性有了更进一步的了解,也为研究新的病原菌致病机制以及追踪新的病原菌提供了思路。另外,细菌毒力岛的发现为探索和发现新的毒力因子,研发有效的减毒疫苗开辟了新途径。

五、细菌耐药性研究

细菌耐药性分为固有耐药即细菌自身代代相传的天然耐药性和获得性耐药,即病原菌因各种原因对抗菌药物产生了抵抗力(即由原来敏感变为不敏感),致使疗效降低或治疗失败。固有耐药是由细菌染色体基因决定的,而获得性耐药是通过染色体基因突变或耐药基因转移而产生,其中质粒介导的耐药性远比染色体介导的耐药性普遍。

耐药菌株出现和扩散的因素很多,但起关键作用的是:(1)耐药基因发生突变使耐药谱增大;(2)细菌间遗传物质交换,将耐药基因转移到新宿主;(3)抗生素的广泛应用为耐药菌产生和长期存在于体内或更为广泛地扩散提供了重要的选择压力。

目前细菌的耐药主要集中在志贺菌属和沙门菌。志贺菌对四环素、复方新诺明和氨苄青霉素等药呈多重耐药性,志贺菌对氟喹诺酮类的耐药性也呈迅速增长趋势,研究表明这与细菌编码 DNA 旋转酶 A 亚单位的基因突变或细菌体内药物浓度改变有关^[10]。沙门菌对环丙沙星和第三代头孢菌素的耐药率呈上升趋势,且不同地区的沙门菌有其不同的耐药谱,多重耐药沙门菌的检出率越来越高,使临床治疗变得极为棘手^[11]。细菌耐药可由染色体、质粒、整合子等诸多方式介导,耐药传播方式和耐药机制的复杂性导致耐药模式多样性,但目前认为痢疾杆菌与沙门菌的耐药性主要是由耐药质粒所控制,质粒介导耐药性使耐药菌株迅速扩散蔓延,导致对其预防 and 治疗的困难。

六、感染性腹泻的治疗

针对腹泻类型,治疗有所侧重,分泌性腹泻以补液疗法为主,病因治疗为辅;侵袭性腹泻除补液外,尚需积极进行病因治疗^[12];病毒性腹泻大都为自限性,对小儿与衰弱者应注意纠正脱水。

1. 补液疗法:与一般临床脱水补液疗法原则相同,不予赘述。世界卫生组织(WHO)推荐“口服补液盐”(oral rehydration salts, ORS),治疗重度腹泻伴脱水,或即将脱水的患者,采用 2% 葡萄糖电解质溶液(氯化钠 3.5 g,碳酸氢钠 2.5 g,氯化钾 1.5 g,葡萄糖 20 g/1000 L),补液量应为排泄量的一倍半,少量多次,每 2~3 h/次,4~6 h 服完规定量。近年来有人用蔗糖 10 g 或稻米粉 40 g,或用蜂蜜代替葡萄糖。1984 年 WHO 使用枸橼酸三钠 2.9 g,替代上方中的碳酸氢钠,称为 ORS-Citrate 液,对纠正酸中毒更为有利,减少排便量更为满意。

2. 病因治疗:基本上可分 3 类^[13], (1) 无需特效治疗者:如病毒性胃肠炎、普通型细菌性食物中毒、分泌性腹泻等; (2) 按病情酌情使用抗生素者:如空肠弯曲菌、肠产毒性大肠埃希菌(*Enterotoxigenic E. coli*, ETEC)、肠侵袭性埃希大肠埃希菌(*Enteroinvasive E. coli*, EIEC)、非伤寒沙门菌、耶尔森菌感染等; (3) 有抗生素治疗指征者:如志贺菌、伤寒沙门菌、溶组织阿米巴、蓝氏贾第鞭毛虫感染等。对于细菌性腹泻,现多选用氟喹诺酮类抗生素如诺氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、环丙沙星(ciprofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)等; (4) 微生态疗法:微生态疗法有助于恢复肠道正常菌群的生态平衡,抑制病原菌定植和侵袭,有利于控制腹泻。常用双歧杆菌、嗜乳酸杆菌和粪链球菌制剂等。微生态制剂在国内已开始广泛应用,常用的微生态制剂中,一类是活菌制剂,另一类是死菌或其代谢产物,活菌制剂不宜与抗生素同时用,如果同时需要用抗生素时,应选用死菌或其代谢产物。补充微生态制剂能增加肠道益生菌的数量,具有广泛的抗菌作用,并可以抑制肠道致病菌的生长繁殖,限制条件致病菌的过度生长。应用微生态制剂治疗感染性腹泻,尤其病毒性腹泻可明显缩短病程^[14]。

3. 对症治疗:包括抗蠕动、黏附剂及抗分泌药物 3 种^[15]: (1) 抗蠕动药(atimotility agents)或解痉剂,可用于分泌性腹泻、慢性非感染性腹泻,可减少肠道分泌; (2) 黏附剂(absorbents)或收敛剂:如白陶土、活性炭等可与细菌内毒素结合,

一般不作常规治疗使用。对分泌性腹泻可增加大便成形度,减少水份丢失;(3) 抗分泌药物(antisecretory drugs):针对肠毒素作用机制,选用适当抑制剂。小檗碱可抑制肠毒素活化,并延长其潜伏期;吡哌美辛、阿司匹林可抑制肠毒素与 GM1 受体结合;烟酸、氯丙嗪、氯苯哌酰胺(洛哌胺 loperamide)、地西洋可抑制环化酶活性,均可减少肠道分泌。而皮质激素则可促进小肠吸收和逆转肠毒素的分泌作用。目前国外使用最多、效果最佳的为氯苯哌酰胺。

此外,将纯化的肠毒素 B 亚单位,或人工合成的神经节苷脂(GM1)制成口服制剂服用,以取代肠毒素或与肠毒素结合,可使腹泻明显减轻,在发病 8 h ~ 15 h 内使用更为有效。

4. 母乳喂养:这是防治婴幼儿腹泻的重要措施。6 个月以内的婴儿,对大肠埃希菌的某些菌株比较易感,这是由于 IgM 分子量过大,不能由母体传给婴儿,而革兰阴性菌抗原的抗体,则大多数存在于 IgM 中。初乳与人乳中的 IgA,可阻止细菌黏附于肠壁,是真正的抗菌“油漆”,可涂于肠黏膜表面而起到保护作用。人乳中含有抗大肠埃希菌和轮状病毒的抗体,有较高的抗菌能力,更含有铁蛋白,可阻止需铁细胞如大肠埃希菌等的生长。此外,尚含有抗菌力较强的白细胞。

5. 抗生素的合理使用:细菌耐药性已成为世界性问题,由于抗生素广泛使用,各种致病菌耐药株的不断出现有时甚至为多重耐药,抗生素治疗感染性腹泻最大的问题就在于肠道病原菌耐药性的进行性增加,因此在临床实践中对抗生素的使用需高度谨慎,合理有效地选用抗生素治疗尤为重要^[16]。病毒性腹泻、非重症腹泻及其他细菌引起的分泌亢进为主的非炎性腹泻不应使用抗生素^[17]。对不需要抗菌治疗者,如果滥用抗生素,可能导致肠道菌群失调,延长排菌时间,促进耐药性的发展或继发真菌性肠炎、伪膜性肠炎,使治疗更加困难。

选择抗生素时应严格掌握用药指征,首选窄谱抗生素,把一些广谱、强效和新型价格昂贵的抗生素作为备用药。需要联合或交替使用抗生素时尽量避免耐药株的产生。避免不必要或过多过长地使用抗生素。抗生素选择应参考当地细菌和药敏监测情况而定^[18]。探索非抗生素治疗感染性腹泻以降低抗生素用药频率,对延缓细菌耐药性的发生和发展具有更积极重要的意义。感染性腹泻病的诊断和判断是否需要抗生素治疗主要依据病原学检查,药敏试验对临床正确使用抗生素具有首要指导价值。正确选用抗生素,防止滥用新的抗生素,对治疗感染性腹泻病具有重要的现实意义^[19,20]。

七、感染性腹泻病的治愈标准及好转标准

感染性腹泻病治愈标准及好转标准:应参考细菌性痢疾治愈标准及好转标准。临床治愈应达到:临床症状消失,大便性状、镜检恢复正常。

感染性腹泻病好转标准:临床症状好转,大便性状接近正常,大便次数明显减少。

参 考 文 献

- 1 聂青和,主编. 感染性腹泻病. 北京:人民卫生出版社,2000. 1-959.
- 2 Steiner TS, Samie A, Guerrant RL. Infectious diarrhea: new pathogens and new challenges in developed and developing areas.

- Clin Infect Dis, 2006,43:408-410.
- 3 聂青和. 感染性腹泻临床现状和新病原体研究动态. 继续医学教育-系列培训专刊,2006,2:1-12.
- 4 聂青和. 感染性腹泻. 见:梅长林,李兆申,主编. 内科学教程. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社. 2003. 1356-1366.
- 5 程勇前,聂青和. 感染性腹泻的微生态疗法. 世界华人消化杂志,2001,9:932-934.
- 6 Stephen J. Pathogenesis of infectious diarrhea. Can J Gastroenterol, 2001,15:669-683.
- 7 聂青和. 轮状病毒性腹泻流行病学及临床诊治研究进展. 传染病信息,2005,18:61-63.
- 8 聂青和. 艾滋病疫苗的研究进展. 中华传染病杂志,2000,18:281-284.
- 9 Coombes BK, Lowden MJ, Bishop JL, et al. SseL is a salmonella-specific translocated effector integrated into the SsrB-controlled salmonella pathogenicity island 2 type III secretion system. Infect Immun, 2007,75:574-580.
- 10 Jeong YS, Lee JC, Kang HY, et al. Epidemiology of nalidixic acid resistance and TEM-1- and TEM-52-mediated ampicillin resistance of *Shigella sonnei* isolates obtained in Korea between 1980 and 2000. Antimicrob Agents Chemother,2003,47:3719-3723.
- 11 Wybot I, Wildemaue C, Godard C, et al. Antimicrobial drug resistance in nontyphoid human *Salmonella* in Belgium: trends for the period 2000-2002. Acta Clin Belg,2004,59:152-160.
- 12 聂青和. 感染性腹泻病的诊断与治疗. 世界华人消化杂志, 2001,9:925-946.
- 13 聂青和. 感染性腹泻研究进展. 见:王宇明, 顾长海, 主编. 感染病学新进展. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社. 2001. 1200-1233.
- 14 聂青和. 感染性腹泻研究现状. 中国实用内科杂志,2003,23:631-633.
- 15 Steiner TS, Samie A, Guerrant RL. Infectious diarrhea: new pathogens and new challenges in developed and developing areas. Clin Infect Dis, 2006,43:408-410.
- 16 Brooks JT, Ochieng JB, Kumar L, et al. Surveillance for bacterial diarrhea and antimicrobial resistance in rural western Kenya, 1997-2003. Clin Infect Dis, 2006,43:393-401.
- 17 聂青和, 罗新栋. 严重急性呼吸综合征相关性腹泻. 中华传染病杂志,2006,24:285-286.
- 18 DuPont HL. Azithromycin for the self-treatment of traveler's diarrhea. Clin Infect Dis, 2007,44:347-349.
- 19 聂青和. 感染性腹泻病中的特殊类型-旅行者腹泻. 世界华人消化杂志,2005,13:1210-1215.
- 20 聂青和. 细菌性食物中毒研究进展. 继续医学教育-系列培训专刊,2006,2:26-33.

(收稿日期:2007-06-22)

(本文编辑:樊文梅)