

· 综 述 ·

感染性腹泻常见 6 种病原体研究进展

何长龙 综述, 毛 青[△] 审校

(第三军医大学西南医院感染科, 重庆 400038)

关键词: 腹泻; 感染; 病原; 传染病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)34-3511-03

感染性腹泻是由多种病原微生物及其产物引起的以腹泻为主要表现的一组肠道传染病。1989 年中国传染病防治法将除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的由微生物感染引起的腹泻,称为其他感染性腹泻,并列为丙类传染病。中国卫生部公布的 2009 年度法定传染病疫情中,其他感染性腹泻发病数占丙类传染病总数的 27.33%,占全部传染病发病总数的 11.11%^[1]。由此可见,其他感染性腹泻仍是中国面临的重要公共卫生问题。本文就导致其他感染性腹泻常见的 6 种病原体进行综述。

1 肠出血型大肠埃希菌(EHEC0157:H7)

1.1 流行病学及病原特征 EHEC0157:H7 是食源性致病菌。1982 年首次在美国暴发,随后在其他一些国家相继发现由它引起的感染^[2]。中国也报道过 EHEC0157:H7 引起的严重感染^[3]。EHEC0157:H7 感染以 10 岁以下的儿童为主,并且大多数病例最终发展为溶血尿毒综合征。不同于国外报道,中国感染病例以农民居多,重症病例以老年为主,儿童少见。EHEC0157:H7 感染发病夏、秋季是高峰季节,中国 1999~2000 年在江苏、安徽两省发生的两起大规模暴发高峰期都在 6 月。但是,欧洲和澳洲的发病主要发生在寒冷季节,明显不同于北美洲和亚洲^[4]。EHEC0157:H7 为革兰阴性菌,最适温度 37℃。该菌耐酸耐碱,能在 pH=2、温度低于 5℃的环境中生存。EHEC0157:H7 少于 50 个病原菌就可传染,甚至 5 个菌也可能引发感染,所以非常容易传播^[5]。EHEC0157:H7 感染患者及无症状携带者,以及感染 EHEC0157:H7 的动物都可能是传染源。EHEC0157:H7 通过未消毒牛奶及被污染的水和食物等经消化道传播,可分为食物型、水型和接触型传播。

1.2 检测技术 目前 EHEC0157:H7 有细菌学分离培养、免疫学方法、分子生物学、基因芯片技术及生物传感技术等检测方法。中国以免疫学方法及分子生物学检测技术为主,其中 ELISA 法应用最广泛。PCR 技术也是检测 EHEC0157:H7 最常用的方法之一,目前已经从单一 PCR 发展到多重 PCR 乃至荧光定量 PCR,其敏感性和特异性较之前大有提高。

1.3 致病特点及防治 EHEC0157:H7 感染潜伏期为 1~8 d。临床可表现为无症状感染、轻度腹泻、出血性结肠炎、溶血性尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜等,严重者可导致死亡,致死率达 5%~10%^[6]。

EHEC0157:H7 感染患者和疑似患者的治疗以对症支持疗法为主,原则上不用止泻药和抑制肠蠕动的药物。EHEC0157:H7 疫苗研究仍未取得突破性进展,预防主要是管理好传染源和注意食品卫生。

2 大肠弯曲菌

2.1 流行病学及病原特征 大肠弯曲菌是一种人畜共患病

原菌,1973 年 Dekeyser 和 Butzler 首次从急性肠炎患者粪便中分离并确定致病性。大肠弯曲菌在发达国家急性腹泻病原菌中居首位^[7],主要以 0~4 岁、15~44 岁为发病高峰。近年来亦成为发展中国家腹泻的主要病原菌,多集中在 5 岁以下儿童,成人患者相对较少,这可能与经常暴露于低水平抗原,从而获得一定免疫力有关。该菌发达国家感染多发生于夏、秋季;发展中国家感染高峰季节在不同国家、不同地区之间存在较大差异。中国成都报道当地感染率春、夏季高,秋、冬季低,而台湾冬季感染占全年 35.12%,明显高于春、夏、秋季^[8]。大肠弯曲菌为革兰阴性微需氧菌,呈弧形、S 形或螺旋形;无芽孢、荚膜,有鞭毛。42℃ 生长良好,易被直接阳光及弱消毒剂杀灭,对热敏感,60℃、20 min 即可杀灭,但耐寒冷。大肠弯曲菌的传染源主要是动物,此外大肠弯曲菌患者也是重要的传染源。其传播途径以食物和水源为主,尤以食物多见。

2.2 检测技术 传统大肠弯曲菌生化鉴定等方法由于步骤繁琐、耗时长,逐渐被分子生物学检测技术所取代。目前一般以 16SrRNA、mapA、ceuE 和 flaA 等基因作为其检测的靶基因,以 PCR 方法进行扩增。此外,PCR 结合 ELISA、套式 PCR、荧光定量 PCR 等均得到了大量的应用^[9-10]。

2.3 致病特点及防治 大肠弯曲菌感染潜伏期为 3~5 d。主要表现为腹泻。大部分患者同时伴有发热、腹痛、恶心、呕吐等症状。少数可并发败血症、反应性关节炎和脑膜炎等肠道外疾病,格林巴利综合征(guillain barre syndrome, GBS)是弯曲菌感染后最严重的并发症^[11]。维持水电解质平衡是弯曲菌肠炎的基本治疗原则。目前尚无预防大肠弯曲菌感染的疫苗,只能针对其流行特点及环节进行阻断和采取相应措施。

3 副溶血性弧菌(vibrio parahaemolyticus, VP)

3.1 流行病学及病原特征 VP 是一种人畜共患病病原菌,1950 年首次在日本被分离,是引起食源性腹泻的主要病原菌之一。主要存在于近海岸的海水、海底沉积物、海产品和盐渍食品中。中国主要以沿海地区多见^[12]。其感染以青壮年为主,病后免疫力不强,可重复感染,常造成集体发病。近年来沿海地区发病有增多的趋势。夏、秋季是 VP 高发季节,尤以夏季为甚。VP 为革兰阴性兼性厌氧菌。该菌嗜盐畏酸,对高温抵抗力小,80℃、1 min 即可被杀死。目前已知有 13 种 O 抗原及 71 种 K 抗原,中国主要以 O3:K6 为主^[13]。海水是该菌的污染源,海产品、海盐及带菌者均可造成该病的传播。

3.2 检测技术 常规的 VP 检测方法包括增菌培养、选择性培养、生化试验和血清学反应等,但耗时长、操作繁琐、检出率低。近年来一些现代生物学方法以其特异性强、敏感性高、操作简单、稳定性好、耗时短的优势逐渐成为现代检验学的主流^[14]。目前分子生物学技术、免疫学方法这两大方面的技术

[△] 通讯作者, Tel: (023) 68754141; E-mail: qingmao@yahoo.com.

是 VP 的主要检测方法。

3.3 致病特点及防治 VP 感染潜伏期为 1 h 至 4 d, 临床症状较重, 但致死率低。主要表现为腹痛、腹泻, 每天 3~5 次, 可多达 20~30 次。严重者可出现全身痉挛及脱水中毒表现, 甚至出现循环衰竭、中毒性脑病或急性肾衰竭。该病的治疗主要为支持对症治疗。症状较重者可给予复方新诺明、庆大霉素、喹诺酮类药物进行抗感染治疗。病程一般为 3~5 d, 预后良好。预防主要是注意生活习惯的养成, 防止生熟食物操作时交叉污染, 海产品用饱和盐水浸渍保藏等。

4 志贺菌 (shigellae)

4.1 流行病学及病原特征 志贺菌是细菌性痢疾的致病菌, 俗称痢疾杆菌。全世界每年的痢疾病例的 95% 以上在发展中国家, 5 岁以下儿童是主要受害者。志贺菌导致的细菌性痢疾全年均可发病, 以 7~10 月为高峰。志贺氏菌是革兰阴性兼性厌氧杆菌, 无荚膜、动力。分 4 个血清群: A 群即痢疾志贺菌 (*shigella dysenteriae*), 有 15 个血清型; B 群即福氏志贺菌 (*shigella flexneri*), 有 14 个血清型或亚型; C 群即鲍氏志贺菌 (*shigella boydii*), 有 20 个血清型; D 群即宋内志贺菌 (*shigella sonnei*), 只有 1 个血清型。中国以 B 群为主, 其次为 D 群。志贺菌感染的痢疾患者是主要传染源, 粪-口途径是其传播途径, 也可通过日常生活接触、虫媒、性交等其他途径传播。

4.2 检测技术 志贺菌的传统检测方法包括细菌培养和生化鉴定法。但目前分子生物学检测技术受到越来越多的重视^[15], 主要包括 PCR 技术、基因芯片技术^[16]和病原体同源性分析等。

4.3 致病特点及防治 志贺菌感染潜伏期为 1~2 d, 主要表现为腹痛、发热和腹泻。少数可致肠道外症状, 如菌血症、溶血性尿毒综合征、关节炎等。该菌感染可用磺胺类药、氨苄西林、氯霉素等抗生素治疗。特异性预防主要采用口服减毒活菌苗, 近年来试用者有 Sd 株、神氏 2a 变异株等, 但这些活菌苗免疫力弱, 维持时间短, 口服剂量大、型间无保护性交叉免疫, 故其大规模应用还受一定限制。

5 轮状病毒 (rotavirus, RV)

5.1 流行病学及病原特征 RV 是引起婴幼儿腹泻的主要病原体之一^[17], 通过感染小肠上皮细胞引起腹泻。RV 每次感染人体后免疫力会逐渐增强, 后续感染的损伤就会减轻^[18], 因而对成人影响较小。在全球范围内, 每年因 RV 感染造成的死亡超过 60 万例^[19], 其中大部分发生在发展中国家。中国婴幼儿 RV 感染仍然是婴幼儿腹泻的最主要原因。RV 在 20 °C 左右活跃, 秋季是高发期。RV 系呼肠孤病毒科 (reoviridae), RV 属。目前 RV 分为 A~G 7 个群, 人类主要感染 A、B、C 群, 其中以 A 群感染最常见, 主要导致婴幼儿腹泻; B 群即成人 RV, 主要引起成人腹泻, 1984 年中国首先发现^[20], 该病感染率较高, 有世界蔓延的可能。RV 主要经粪-口途径传播, 也可经接触和呼吸道传染。

5.2 检测技术 RV 经典病原检测方法主要有电镜技术和分离培养, 但目前应用最广泛的是 ELISA 双抗体夹心法。此外, RT-PCR 可以检测并识别所有种群与所有血清型的人类 RV^[21]。基因检测技术目前主要在研究实验室中应用。

5.3 致病特点及防治 RV 感染潜伏期通常为 2~3 d, 起病急, 病程短。主要临床表现为急性发热、呕吐及腹泻, 排黄色水样便, 无黏液及脓血, 量多, 严重者可因体液丢失过多而死亡。RV 感染的治疗主要是对症支持治疗。对于症状控制良好的感染者来说, 预后极佳。只有极少数报道出现中枢神经系统并

发症。目前国际上已获许可的两种 RV 口服疫苗被认为对儿童是安全、有效的, 分别是由葛兰素史克制造的“罗特律”和默克大药厂制造的“轮达停”。

6 诺如病毒 (Norovirus, NV)

6.1 流行病学及病原特征 NV 系杯状病毒属, 是一组形态相似、抗原性略有不同的病毒颗粒, 其导致的腹泻在全世界范围内均有流行^[22]。2007 年中国首次出现 NV 感染者, 迄今为止已暴发多例^[23]。NV 的感染全年均可发生, 尤以冬季居多, 感染对象主要是成人和儿童。NV 直径约为 26~35 nm, 无包膜, 表面粗糙, 球形, 呈二十面体对称; 基因组为单股正链 RNA。患者、隐性感染者、健康携带者、患者的大便和呕吐物、带菌牡蛎均可成为该病的传染源, 主要由污染的水、食物等经粪-口途径传播致病。

6.2 检测技术 NV 的检测主要有电镜检查、RT-PCR、ELISA、基因芯片等几种手段^[24], 报道较多的为 RT-PCR 及其衍生技术。就中国目前的经济水平看, ELISA 技术因价格低廉、操作方便等原因, 应用前景越来越广泛。

6.3 致病特点及防治 NV 感染潜伏期为 24~48 h, 主要症状为恶心、呕吐、发热、腹痛和腹泻。儿童患者呕吐普遍, 成人患者腹泻居多。严重者可出现脱水症状。人类是 NV 胃肠炎惟一的传染源。NV 可在所有年龄段、不同场所引起暴发^[25]。NV 感染以对症支持治疗为主, 预后良好。脱水是 NV 感染性腹泻的主要死因, 对严重病例应及时纠正脱水、酸中毒及电解质紊乱。

综上所述, 由于检测手段的不成熟和不统一, 治疗和预防方法上的局限, 所以目前肠道病原体导致的感染性腹泻仍然是中国乃至世界最重要的公共卫生问题。其发生和流行受自然、社会多因素影响。另外, 致肠道感染性腹泻新病原体的不断涌现和一些老病原体的重新活跃或菌种基因变异等, 均对疫情的应对及处理带来新的挑战, 因此, 对肠道感染病原体的研究具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 卫生部. 卫生部公布 2010 年 1 月及 2009 年度全国法定报告传染病疫情[J]. 卫生部公报, 2009(3): 65-68.
- [2] Karch H, Tarr PI, Bielaszewska M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine[J]. Int J Med Microbiol, 2005, 295(6/7): 405-418.
- [3] 刘加彬, 杨川, 景怀琦, 等. 1999~2006 年江苏省徐州市肠出血性大肠埃希菌 O157:H7 感染状况的流行病学研究[J]. 疾病监测, 2007, 22(8): 516-518.
- [4] 宋彬, 熊海燕. 肠出血性大肠杆菌 O157 的流行病学研究进展[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(8): 760-764.
- [5] Pond K. Water recreation and disease. Plausibility of associated infections; acute effects, sequelae and mortality [M]. London: WHO, 2005: 65-70.
- [6] 邹全明. 肠出血性大肠杆菌 O157 感染防治研究进展[J]. 微生物学杂志, 2004, 24(5): 96-98.
- [7] Fernández-Cruz A, Muñoz P, Mohedano R, et al. *Campylobacter* bacteremia: clinical characteristics, incidence, and outcome over 23 years[J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(5): 319-330.
- [8] Lin CW, Yin PL, Cheng KS. Incidence and clinical manifestations of *Campylobacter* enteritis in central Taiwan

- [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 1998, 61(6): 339-345.
- [9] Zhang MJ, Gu YX, Ran L, et al. Multi-PCR identification and virulence genes detection of *Campylobacter jejuni* isolated from China [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2007, 28(4): 377-380.
- [10] Al-Shaikh SA, Senok AC, Ismaeel AY, et al. Invasive capabilities of *Campylobacter jejuni* strains isolated in Bahrain: molecular and phenotypic characterization [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2007, 54(2): 139-150.
- [11] Nachamkin I, Allos BM. Ho T *Campylobacter* species and Guillain-Barré syndrome [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1998, 11(3): 555-567.
- [12] Yang ZQ, Jiao XA, Zhou XH, et al. Isolation and molecular characterization of *Vibrio parahaemolyticus* from fresh, low-temperature preserved, dried, and salted seafood products in two coastal areas of eastern China [J]. *Int J Food Microbiol*, 2008, 125(3): 279-285.
- [13] 黎薇, 方伟, 柯昌文, 等. 广东省 2003~2008 年副溶血性弧菌血清分型研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2009, 4(7): 485-488.
- [14] 王国玲, 奕玉明, 陆家海, 等. 副溶血弧菌检测方法的研究进展 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(6): 1574-1576.
- [15] 严睿, 朱凤才. 志贺菌分子生物学检测技术研究进展 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2008, 3(6): 464-470.
- [16] Li Y, Liu D, Cao B, et al. Development of a serotype-specific DNA microarray for identification of some *Shigella* and pathogenic *Escherichia coli* strains [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(12): 4376-4383.
- [17] Ward RL. Rotavirus vaccines: how they work or don't work [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10: e5.
- [18] Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JD, et al. Epidemiology of rotavirus subgroups and serotypes in Belem, Brazil: a three-year study [J]. *Ann Inst Pasteur Virol*, 1988, 139(1): 89-99.
- [19] Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(2): 304-306.
- [20] Hung T, Chen GM, Wang CG, et al. Rotavirus-like agent in adult non-bacterial diarrhoea in China [J]. *Lancet*, 1983, 2(8358): 1078-1079.
- [21] Fischer TK, Gentsch JR. Rotavirus typing methods and algorithms [J]. *Rev Med Virol*, 2004, 14(2): 71-82.
- [22] 易彬程, 李东力. 诺瓦克病毒流行病学研究概况与防治对策 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2008, 12(5): 473-475.
- [23] 李晖, 莫艳玲, 柯昌文, 等. 2005~2008 年广东省诺如病毒胃肠炎暴发的分子流行病学特征 [J]. *病毒学报*, 2010, 26(3): 202-207.
- [24] 何金林. 诺如病毒检验进程 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(2): 453-455.
- [25] Goodgame R. Norovirus gastroenteritis [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2006, 8(5): 401-408.

(收稿日期: 2011-05-09 修回日期: 2011-09-12)

· 综 述 ·

低潮气量机械通气在呼吸机相关性肺损伤中的应用进展

刘冠锦 综述, 林高翔[△] 审校

(桂林医学院附属医院麻醉科, 广西桂林 541001)

关键词: 通气机, 机械; 潮气量; 间歇正压通气; 呼吸机相关性肺损伤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)34-3513-03

机械通气用于急症患者的呼吸支持治疗和外科手术患者的全麻通气支持已经几十年, 尽管它提供了一种救命的手段, 但同时还可导致一系列并发症, 其中呼吸机相关性肺损伤 (ventilator induced lung injury, VILI) 是机械通气最严重的并发症之一, 其发生率在机械通气患者中高达 15%。低潮气量机械通气作为一种保护性通气策略用于急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 及急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的治疗, 使得用于肺健康患者的机械通气潮气量也逐步减少, 但对于肺健康患者 VILI 的研究结果却不尽相同。什么样的通气策略可以真正“保护”健康肺仍然没有定论。近年来低潮气量机械通气在预防 VILI 中的应用成为研究热点, 下面就其应用进展进行综述。

1 VILI 的概念

VILI 是指机械通气损伤正常肺组织或使已损伤的肺组织损伤加重, 引起肺组织的生物学损伤, 即肺部炎症反应上调, 中性粒细胞浸润, 支气管肺泡腔灌洗液中炎症介质增加。其概念

已经从单纯的气压伤发展为气压伤、容积伤、剪切伤、生物伤 4 种类型。近年来研究显示牵拉、扩张等机械应力的刺激, 通过炎性细胞因子和炎症介质的作用, 使肺损伤发生和发展, 即生物伤, 是 VILI 重要的机制^[1-2]。

VILI 早期表现为富含蛋白质渗出液淹没肺间质和肺泡, 同时有红细胞渗出, 逐渐衍变为肺毛细血管通透性增高性肺水肿, 引起肺通气和换气功能不全的一系列病理、生理改变。广泛的病理损害使气道陷闭, 导致炎性细胞因子释放^[3]。大量炎症介质释放入肺并进入血液循环, 促进和加重全身炎症反应综合征及多器官功能衰竭^[4]。其中中性粒细胞、肺泡巨噬细胞和肺泡上皮细胞发挥了重要作用。肺泡上皮受到机械牵拉后可释放多种炎性细胞因子, 如 MIP-1 α 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-8 等, 使中性粒细胞和巨噬细胞在肺内大量募集活化。活化后不但产生大量弹力酶和胶原酶, 还可释放大量的活性氧, 这些物质可直接或间接破坏肺泡上皮和血管内皮细胞, 引起肺组织损伤^[5]。另外, 机械通气时对肺泡表面活性物质的数量和质量均

[△] 通讯作者, Tel: 13517530512; E-mail: lingx2810257@126.com.