

第2版

旅行腹泻

TRAVELERS' DIARRHEA

原著 Charles D. Ericsson
Herbert L. Dupont
Robert Steffen

主译 王 青 张爱军



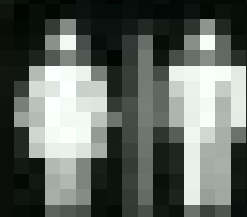
人民卫生出版社

第 2 版

旅行腹泻药

TRAVELERS' DIARRHEA

THE LANCET
LONDON
1998
351: 1151-1155



© 1998 The Lancet Publishing Group

旅行腹泻

Travelers' Diarrhea

第 2 版

原 著 Charles D. Ericsson
Herbert L. DuPont
Robert Steffen

主 译 王 青 张爱军

副主译 张晓梅 许 琳

译 者

王 青	青岛市市立医院消化科	主任、主任医师、硕士生导师
张爱军	青岛市市立医院消化科	副主任医师、医学硕士
张晓梅	青岛市中心医院科教科	馆员
许 琳	青岛市市立医院消化科	副主任医师、医学博士
董全江	青岛市市立医院消化科	副主任医师、医学博士
孟欣颖	青岛市市立医院消化科	副主任医师、医学博士
张巍巍	青岛市市立医院消化科	主治医师、医学博士
曲海霞	青岛市市立医院消化科	主治医师、医学硕士
李 媛	青岛市市立医院消化科	主治医师、医学硕士
宋明全	青岛市市立医院消化科	主治医师、医学博士
姜大磊	青岛市市立医院消化科	主治医师、医学硕士

人 民 卫 生 出 版 社

Travelers' Diarrhea by Ericsson, DuPont, Steffen, 2/e
The original English language work has been published by BC Decker, Inc. Hamilton, Ontario, Canada

© 2008 DC Decker Inc.

Now published and distributed by
People's Medical Publishing House-USA, Ltd.
2 Enterprise Drive, Suite 509, Shelton, CT 06484, USA
Tel: (203) 402-0646
E-mail: info@pmph-usa.com

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or media or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from PMPH-USA.

版权所有,包括全部或部分资料的翻译、复印、图片再使用、引用、广播、微缩或其他途径复制、数据库储存等。违者必究。

出版者不能保证本书中关于剂量和应用的所有信息完全准确。在每一个个例中读者必须参考相关信息。

图书在版编目(CIP)数据

旅行腹泻/(美)艾瑞克森(Ericsson)主编;王青等译. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 4
ISBN 978 - 7 - 117 - 13692 - 1

I. ①旅… II. ①艾… ②王… III. ①旅游卫生 - 腹泻 -
防治 IV. ①R128②R574. 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 031343 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

旅行腹泻

主 译: 王青 张爱军
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph @ pmph.com
购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830
010 - 59787586 010 - 59787592
印 刷: 北京人卫印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 17
字 数: 526 千字
版 次: 2011 年 4 月第 1 版 2011 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 13692 - 1/R · 13693
定 价: 49.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编者名单

JAVIER A. ADACHI, MD
Department of Infectious Diseases
University of Texas, MD Anderson
Cancer Center
Houston, Texas

ROBERT L. ATMAR, MD
Department of Medicine
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

RON H. BEHRENS, BSc, MB ChB, MD
Department of Infectious and Tropical
Diseases
University of London, School of Hygiene
and Tropical Medicine
London, England

JAIME BELKIND-GERSON, MD, MS
Instituto Nacional de Salud Publica de
Mexico
Centro de Investigacion en Salud
Poblacional
Cuernavaca, Mexico

ROBERT E. BLACK, MD
Department of International Health
Bloomberg School of Public Health
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

JEAN-PAUL BUTZLER, MD, PhD
Clinical Microbiology and Epidemiology
Vrije Universiteit Brussel
Brussels, Belgium

SANTIAGO PÉREZ CACHAFEIRO,
MD, MSc
Galician Agency for Health Technology
Assessment
Santiago de Compostela
A Coruña, Spain

JUAN-PABLO CAEIRO, MD
Department of Medicine
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

FRANCESCO CASTELLI, MD
Department of Infectious and Tropical
Diseases
University of Brescia
Brescia, Italy

SANTANU CHATTERJEE, MBBS,
DTM&H
Travel and Tropical Medicine
Woodlands Medical Centre
Kolkata, India

JOHN D. CLEMENS, MD
International Vaccine Institute
Seoul, Republic of Korea

BRADLEY A. CONNOR, MD
Department of Medicine
Gasterenterology and Hematology
Weill Cornell Medical College
New York, New York

EILIF DAHL, MD, MHA, PHD
Department of Surgery 1
Rikshospitalet – Radiumhospitalet
Oslo, Norway

CHIARA DEBERNARDIS, MD
Division of Communicable Diseases
University of Zürich/ISPM
Zürich, Switzerland

ANDREW W. DUPONT, MD, MSPH
Department of Internal Medicine,
Gastroenterology
The University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

HERBERT L. DUPONT, MD
Department of Medicine
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

CHARLES D. ERICSSON, MD
Clinical Infectious Diseases
University of Texas Medical School at
Houston
Houston, Texas

DAVID O. FREEDMAN, MD
Departments of Medicine and
Epidemiology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

ROGER I. GLASS, MD, PhD
Fogarty International Center and NIH
for International Programs
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

SHERWOOD L. GORBACH, MD
Tufts University School of Medicine
Tufts New England Medical Center
Boston, Massachusetts

WILLIAM B. GREENOUGH III, MD
John Hopkins University
Department of Medicine
Baltimore, Maryland

RICHARD L. GUERRANT, MD
Center for Global Health
Division of Infectious Diseases and
International Health
University of Virginia School of
Medicine
Charlottesville, Virginia

NIKLAUS GYR, MD, MPH&TM
Department of Internal Medicine
University Hospital Basel
Basel, Switzerland

STEPHEN HANAUER, MD
Section of Gastroenterology and
Nutrition
University of Chicago Medical Center
Chicago, Illinois

DAVID R. HILL, MD, DTM&H, FRCP
Department of Tropical and Infectious
Diseases
London School of Hygiene and Tropical
Medicine
London, England

LYNN L. HORVATH, MD
Army Medical Center, Department of
Medicine
Infectious Disease Service
Fort Sam Houston, Texas

DAVID B. HUANG, MD, PhD
Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals
Clinical Operations
Ridgefield, Connecticut

ZHI-DONG JIANG, MD, PhD
Center for Infectious Diseases
University of Texas School of Public
Health
Houston, Texas

ERICA N. JOHNSON, MD
Department of Medicine, Infectious
Disease Service
Brooke Army Medical Center
Fort Sam Houston, Texas

GILBERT R. KAUFMANN, MD
Department of Internal Medicine
University Hospital Basel
Basel, Switzerland

HERWIG KOLLARITSCH, MD
Institute for Specific Prophylaxis and
Tropical Medicine
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

PHYLLIS E. KOZARSKY, MD
Department of Medicine
Emory University
Atlanta, Georgia

STEPHANIE A. LEE, MD
Infectious Diseases Associates
Private Practice
Newark, Delaware

6 / 编者名单

- MYRON LEVINE, MD, DTPH
Center for Vaccine Development
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
- STUART B. LEVY, MD, FAAM
Department of Molecular Biology and
Microbiology and Medicine
Tufts University, School of Medicine
Boston, Massachusetts
- LEENA MATILLA, MD, PhD
Faculty of Medicine
University of Helsinki
Helsinki University Central Hospital
Helsinki, Finland
- C. KENNETH McALLISTER, MD
Department of Internal Medicine,
Infectious Diseases
University of Kentucky School of Medicine
Lexington, Kentucky
- PATRICK F. McDERMOTT, PhD
US Food and Administration
Center for Veterinary Medicine
Laurel, Maryland
- ROBIN McKENZIE, MD
Department of Medicine
Infectious Diseases
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland
- SUSAN L.F. McLELLAN, MD, MPH
Infectious Diseases Section - Medicine
Department of Tropical Medicine,
SPHTM
Tulane University Health Sciences Center
New Orleans, Louisiana
- JAMES P. NATARO, MD, PhD
Center for Vaccine Development
University of Maryland, School of
Medicine
Baltimore, Maryland
- DEBORAH J. NICOLLS, MD
Department of Medicine, Infectious
Diseases
Emory University, School of Medicine
Atlanta, Georgia
- NEBOJŠA NIKOLIĆ, MD, MS
Faculty of Maritime Studies
University of Rijeka
Rijeka, Croatia
- RICHARD A. OBERHELMAN, MD
Department of Tropical Medicine and
Pediatrics
Tulane University, School of Public
Health and Tropical Medicine
New Orleans, Louisiana
- PABLO C. OKHUYSEN, MD
Department of Internal Medicine,
Infectious Diseases
University of Texas Medical School at
Houston
Houston, Texas
- PRATIVA PANDEY, MD
Medical Director
The CIWEC Clinic Travel Medicine
Center
Kathmandu, Nepal
- WILLIAM A. PETRI Jr, MD, PhD
Department of Internal Medicine
University of Virginia
Charlottesville, Virginia
- ISRAEL POTASMAN, MD
Faculty of Medicine
B'nai Zion Medical Center
Haifa, Israel
- MARK S. RIDDLE, MD, MPH&TM
Naval Medical Research Center
Enteric Diseases Department
Silver Spring, Maryland
- ROISIN ROONEY, MS
Department of Public Health and Policy
London School of Hygiene and Tropical
Medicine
London, England
- EDWARD T. RYAN, MD, DTMH
Associate Professor
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
- R. BRADLEY SACK, MS, MD, ScD
Department of International Health
John Hopkins Bloomberg School of
Public Health
Baltimore, Maryland
- JOHN W. SANDERS, MD, MPH&TM
Uniformed Services University of the
Health Sciences
Internal Medicine, Infectious Diseases
Bethesda, Maryland
- SUNIL SAZAWAL, MD, MPH, PhD
Department of International Health
Bloomberg School of Public Health
John Hopkins University
Baltimore, Maryland
- DAVID R. SHLIM, MD
Jackson Hole Travel and Tropical
Medicine
Jackson Hole, Wyoming
- CYNTHIA B. SNIDER, MD, MPH
Department of Medicine
University of Virginia School of
Medicine
Charlottesville, Virginia
- ROBIN C. SPILLER, MD, MSC, FRCP
Wolfson Digestive Diseases Centre
University of Nottingham
Nottingham, England
- ROBERT STEFFEN, MD
Division of Communicable Diseases
University of Zürich/ISPM
Zürich, Switzerland
- ANN-MARI SVENNERHOLM, MD, PhD
Department of Microbiology &
Immunology
Soteborg University
Institute Biomedicin
Göteborg, Sweden
- THOMAS D. SZUCS, MD, MPH, MBA, LLM
Institute of Social and Preventive
Medicine
University of Zürich
Zürich, Switzerland
- CLAUDE THIBEAULT, MD
University of Texas Medical Branch
Preventive and Community Medicine
Galveston, Texas
- DAVID R. TRIBBLE, MD, DrPH
Uniformed Services, University of the
Health Sciences
Preventive Medicine and Biometrics
Infectious Disease Clinical Research
Program
Bethesda, Maryland
- JOSEPH TORRESI, MBBS, BMedSci,
PhD, FRACP
Department of Medicine
The University of Melbourne
Royal Melbourne Hospital
Parkville, Australia
- FRANK VON SONNENBURG, MD,
MPH
Division of International Medicine and
Public Health
University of Munich
Munich, Germany
- JORDI VILA, MD, PhD
Department of Microbiology
University of Barcelona, School of
Medicine
Barcelona, Spain
- THOMAS WEINKE, MD
Department of Gastroenterology and
Infectious Diseases
Klinikum Ernst von Bergmann
Potsdam, Germany
- DAVID G. WHITE, BS, MS, PhD
Office of Research
US Food and Drug Administration
Center for Veterinary Medicine
Laurel, Maryland
- ANNELIES WILDER-SMITH, MD,
PhD, MIH, DTM&H
National University Singapore
Department of Community,
Occupational and Family Medicine
Singapore

前言

虽然我们对旅行腹泻的发病机制和治疗的理解取得了重大的进步,但是许多发展中国家的卫生条件和基础设施并没有明显改善。因此,旅行腹泻仍然是一个经常出现的疾病,尤其是对公差人员和休闲旅行者而言更是如此。在这里,我们选择了许多新的作者来写作和编辑旅行腹泻第2版以更新并详尽地阐述病例故事。本书的作者都是各自领域的专家,有些作者是以往的研究者,有一些是新星。我们仍然坚持每章由两个专家作者执笔来寻求公允的观点。我们的目的是通过本书传达一个丰富的研究历史,一个对本学科基本的了解,先进的治疗建议,以及对未来研究的思索。

我们对感染旅行腹泻的危险因素有广泛深入的了解,并将继续探寻宿主易感性的差异。最近的研究提出了对成人旅行腹泻补液治疗的关键作用的质疑。现在有越来越多的药物可用于缓解症状,最引人注目的是专门对抗致病生物的非吸收性抗生素。现代分子和基因技术阐明了肠道病原体的毒性和保护性的抗体反应。尽管根据这些基本理论发展出来的免疫疫苗还处在不同的测试阶段,用疫苗来对抗某些病原,尤其是肠产毒大肠杆菌的希望还是比较高的。新的生产技术可以大幅度降低疫苗费用,也可以使用食物作为疫苗载体。这样就可以使疫苗的应用在一些对疫苗持排斥态度的发展中国家带来可能性。

几十年来,尽管全球各地公共卫生服务的提高降低了一些发展中国家婴儿的死亡率,但旅行者中的腹泻率并没有随之降低。即使再好,疫苗也只将提供部分的解决办法。而公共卫生的持续改善有望解决旅行腹泻的根源,即粪-口污染。但是,这条路很长,而在此之前,传统的防治方法如自我治疗,预防性药物,以及调整高危行为将继续发挥核心作用。

我们希望这本书可以对旅行医学专家和学者等提供一些有益的帮助。

Charles D. Ericsson, MD

Herbert L. DuPont, MD

Robert Steffen, MD

目 录

第 1 章 旅行腹泻的历史性回顾·····	1
-----------------------	---

第一部分 病原学与发病机制

第 2 章 细菌性致病原·····	6
第 3 章 病毒性致病原 ·····	17
第 4 章 寄生虫性致病原 ·····	29
第 5 章 细菌对抗生素的耐药性 ·····	40
第 6 章 发病机制 ·····	53
第 7 章 病原体及非感染性病因的相对重要性 ·····	70
第 8 章 非肠道感染相关的腹泻 ·····	76

第二部分 流行病学和特殊人群

第 9 章 旅行腹泻的流行病学 ·····	84
第 10 章 特殊宿主:儿童、孕妇和老人·····	95
第 11 章 免疫缺陷(包括 AIDS)患者的旅行腹泻 ·····	103
第 12 章 移居国外者的腹泻 ·····	110
第 13 章 与航空旅行相关的腹泻暴发 ·····	116
第 14 章 海上急性胃肠炎以及与航行相关的暴发 ·····	123
第 15 章 军队人群中的腹泻:从历史因素到现代 ·····	129

第三部分 临床特征

第 16 章 肠道感染遗传易感性:在地方病和旅行腹泻中的意义·····	138
第 17 章 旅行腹泻的临床特征及其综合征 ·····	143
第 18 章 感染后肠易激综合征 ·····	152

第四部分 预防

第 19 章 饮食与风险教育 ·····	162
第 20 章 预防用药 ·····	171
第 21 章 旅行腹泻与益生菌 ·····	183
第 22 章 由暴露形成的天然免疫力 ·····	189
第 23 章 免疫预防及免疫治疗 ·····	194
第 24 章 旅行腹泻治疗的误区 ·····	211

第 25 章 非特异性治疗:饮食及口服补液治疗..... 214

第 26 章 对症治疗 216

第 27 章 抗微生物药物治疗 222

第 28 章 在国外和最近返回的旅行者中急性旅行腹泻的经验性处理 231

第 29 章 返回的旅行者长期腹泻的处理方法 235

第 30 章 旅行腹泻的成本-效益分析方法 238

第 31 章 旅行腹泻过去的进展和将来的方向 251

索引..... 254

第 1 章

旅行腹泻的历史性回顾

从旅行腹泻的历史来看,早期与军事战役紧密相关。在那时,腹泻和痢疾造成的战士死亡多于战争相关性死亡^[1-3]。后来,旅行者腹泻多与国际旅游、流放及在高危地区短期学习相关。

由于人们很早就认识了到一些特定的热带和亚热带城市和区域旅行时常常会发生腹泻,所以就出现了很多流行并且丰富多彩的名字来形容这个疾病:德里肚(Delhi belly)、土耳其泻(Turkey trots)、蒙帝祖玛的复仇病(Montezuma's revenge)、胃肠病(GIs)、旅行者腹泻(Turista,源自墨西哥语-译者注)、卡萨布兰卡怪病(Casablanca crud)、阿兹台克两步病(Azyec two-step)、马耳他狗(Malta dog)、新加坡寒战(Singapore shakes)、加那利群岛病(Canary disease)、寨普(埃及)肚(Egyptian tummy)、亚丁肠(Aden gut)、巴士拉肚(Basra belly)、嘣砰(Poonah Pooh)、香港狗(Hongkong dog)、胡志明市病(Ho Chi Minh)、仰光泻(Rangoon runs)、东京泻(Tokyo trot)、旧金山病(San Franciscitis)、希腊跑肚(Greek gallop)、罗马泻(Rome runs)和托洛斯基(Trotsky)病。研究旅行者腹泻综合征的历史发展至少可以分成 7 个时期:

1. 高危人群的定义。
2. 该综合征的临床和流行病学特征的描述。
3. 区域特异性疾病因素和免疫力的产生。
4. 病因和来源。
5. 药物预防。
6. 药物治疗。
7. 研究的现代时期,包括优化治疗、遗传易感性的研究和疫苗预防。

我们将扼要地讲述前六个时期的重要的决定性的研究。

高危人群的定义

表 1 简述了发生旅行者腹泻的各种高危人群,同时附有参考文献以回顾相关背景。如前所述,军

人在参加战役时曾经常发生肠道疾病。Kean 指出运动员参加奥林匹克运动会的比赛结果常常由是否患上腹泻来决定^[4]。到墨西哥的学生被作为旅行者腹泻研究对象有近 50 年的历史^[4,9]。在海外生活较长时间的人群,无论是流放者、传教士或者是和平组织志愿者,常常会染上急性或复发性腹泻^[10-12]。腹泻曾经是航海人员的一个重要问题,偶尔也会给巡航船乘客和飞机乘客造成麻烦^[13-15]。娱乐性或者商业性国际旅行者是已知的高危人群^[16,17]。许多年以前就知道发生腹泻的两个关键预测因素是旅行者的国家和目的地的卫生状况。从肠道感染的内在易感性方面来说,国际旅行者与目的地国家的儿童相似。在那些发生旅行者腹泻的高危地区肯定有很高的婴儿腹泻发病率。

表 1 发生旅行者腹泻的历史性人群

人 群	参考文献
军事人员	1 ~ 3
奥林匹克参赛者	4
学生	4, 8
流放者和传教士	11, 12
和平组织志愿者	10
巡游参加者、航海者和商业飞行乘客	13 ~ 15
旅行者和商业人员	16, 17, 20

临床和流行病学特征

Kean 首次具体地描写了旅行者腹泻的临床特点。在他的这篇经典论文中,他以图表的形式描写了该病并且揭示了该病所导致的不适(表 2)^[4]。从 1963 年到 1983 年,研究者报道了旅行者腹泻的流行病学特点包括到达高危地区后染上腹泻的时间和危险因素^[4, 8, 16]。发病时间通常是在到达高危地区后的第一周,几乎所有病例均在两周内发病。腹泻呈自限性,持续 2 ~ 5 天。年轻的旅行者发病的危险

性最高,并且如果在高危地区停留超过 5 周,大约 15% 的旅行者会出现复发性腹泻^[8]。

表 2 旅行者腹泻的临床和流行病学特点

观 察	参考文献
疾病的临床报道	4
疾病的流行病学描述	4,8,16
世界各地的相对危险性	16,20
天然免疫力的产生与停留时间	8,19

区域特异性疾病因素和
免疫力的产生

随着报道旅行者发生腹泻数据的积累,人们清

楚地认识到世界各地的发病危险性存在差异。据此我们在 1981 年试着将世界划分成三种危险类别:高、低和中^[18]。后来的一项关于欧洲到各地的旅行者的研究确定了特定的危险程度^[19]。在高风险地区包括拉丁美洲、南亚和非洲的多个地区,腹泻发生率平均为 30% ~ 50%^[5,8,9,16,17,20]。停留超过两周的话,发病率常超过 60%^[17]。

以在墨西哥的美国学生为对象的研究进行了近 50 年,结果发现腹泻发生率居高不下(33% ~ 60%) (参考文献详见表 3)。最高的发病率见于前瞻性随访 4 周的研究,研究对象每天到诊所就诊。这个结果与到达墨西哥两周内研究对象自己报告腹泻情况的研究不同。尽管对旅行者腹泻的病因和危险因素以及食品和个人卫生的现代观点的认知程度很高,但是到墨西哥的美国旅行者发病率仍然很高。

表 3 到墨西哥参加夏季课程超过 14 天的美国学生旅行者腹泻发生危险性

年份	学习时间(周)	墨西哥区域	疾病报告方式	发生率(%)	参考文献
1958	2	墨西哥市	自我报告	33	5
1975	4	乔鲁拉	每日就诊	40	8
1986 ~ 1987	4	瓜达拉哈拉	每日就诊	50	9
2003	4	瓜达拉哈拉	每日就诊	54	31

对 1939 ~ 1945 年驻扎在埃及的英国军队的研究发现高发病率仅见于到达后的第一个月,第二年的腹泻发生率非常低^[19]。与此相似,在墨西哥的美国学生如果停留超过一个学期腹泻发生率则减半^[8]。在危险地区停留会产生天然免疫,这为研发预防疾病的疫苗提供了希望。

腹泻的来源和病因

古谚说在国际旅行时“不要喝那里的水”。这个说法在 1976 年和 1977 年受到质疑,因为研究发现腹泻的发生与进食或者是特定食物品种有关(表 4、表 5)^[21,22]。作为腹泻发生的主要致病菌在食物

表 4 食物作为旅行者腹泻和肠道感染的病源

观 察	参考文献
食物产地与旅行者腹泻发生相关	21
进食特定食物与腹泻发生相关	22
在高危人群进食的食物中发现重要的致病菌	23
如果仔细挑选食品可以避免腹泻	24

表 5 旅行者腹泻的细菌性病因确立

观 察	参考文献
抗生素预防腹泻	5,6,31
传统的肠道致病菌与腹泻无关	7
发现 ETEC 引起大多数腹泻	25
ETEC,肠聚集性大肠杆菌(EAEC)和各种各样的细菌引起多数腹泻	26,27
作为治疗用药,抗生素有效缩短病程	26
抗生素耐药导致治疗的复杂化	32,33
ETEC 免疫力的产生以及 ETEC 性腹泻可以被口服抗体被动预防或者通过口服或皮下注射疫苗主动预防	38 ~ 41

中发现,并且在那些注意食品选择的人群中腹泻的发生率低^[23,24]。

细菌因素作为旅行者腹泻重要病因的第一条证据是抗生素在降低发病率方面有效,尽管这个证据是间接的。

Kean 及其同事在查找可以用抗生素预防的腹泻的病因方面做了尝试。在早期,他们的研究小组

未能发现传统的细菌或者寄生虫致病因素^[7]。1973年, Gorbach 加入了 Kean 的研究小组, 开始了一项关于在墨西哥的美国学生的研究, 结果发现肠产毒素性大肠杆菌 (*enterotoxigenic escherichia coli*, ETEC) 是大多数腹泻的病因^[25]。在接下来的10年里, ETEC 作为主要病因已经非常明确。但是, 该细菌仅是引起旅行者腹泻的多种致病菌的一种^[26]。最近另外一种大肠杆菌菌种, 可以聚集黏附在组织培养细胞的被称为肠聚集性大肠杆菌的细菌与 ETEC 竞争旅行者腹泻的主要致病菌^[27]。近年来发现诺如病毒也是旅行者腹泻, 特别是伴有呕吐者的重要病因^[28]。

药物预防

有趣的是早期的研究是评价药物预防旅行者腹泻的效果而不是治疗效果。尽管报道了很多的药物预防旅行者腹泻的经验性非对照研究, 但是最早的安慰剂对照研究是由 Kean 及其同事于1958年和1960年分别完成的^[5,6]。其中一项的研究药物为氯碘喹啉(一种卤化喹啉)、硫酸新霉素合用高岭土及果胶, 加上安慰剂。另一项研究的药物为邻苯二甲酰磺胺噻唑、硫酸新霉素和安慰剂^[5,6]。邻苯二甲酰磺胺噻唑和硫酸新霉素有一定的预防作用, 而喹啉无效。后来, 强力霉素成功地用于预防国际旅行者的腹泻^[29]。1985年在美国举行的共识会达成会议声明: 在不产生耐药性的安全抗生素产生之前, 不主张常规使用药物作为该病的预防措施^[30]。这主要是担心药物副作用、耐药的发生和难以判定需要预防用药的人群。

用于治疗旅行者腹泻的难吸收性利福昔明研发成功后, 对该药物作为预防性用药进行了研究。在对留学墨西哥的美国学生的研究中发现有效^[31]。进一步的研究正在进行。

药物治疗

一个重要且合理的观察是抗生素作为治疗用药可以缩短旅行者腹泻的病程^[26]。这已经成为标准的处理措施。问题是抗生素耐药已成为一个世界性问题, 这使寻找治疗重症病例的抗生素变得重要起来^[32,33]。除了抗生素, 在腹泻机制得到更多的认识之后, 许多症状缓解性药物已经出现, 包括动力抑制性药物洛哌丁胺、钙调蛋白抑制剂扎达来特、氯离子

通道阻滞剂克罗非莫 (*crofelemer*)^[34-36]。值得注意的是优化的治疗包括症状缓解性药物洛哌丁胺和活性抗生素的联合应用^[37]。

免疫预防

在高风险地区停留的旅行者所产生的天然免疫力似乎是针对 ETEC 的^[8,38]。这个观察促使多个研究小组追求免疫措施预防旅行者腹泻。尽管理论上前景诱人, 但是研究发现使用初乳或者牛抗体被动性预防旅行者腹泻未见有效^[39]。到目前为止, 更多的成功来自于主动免疫, 特别是使用 ETEC 细菌(含有细菌的定居因素)和霍乱毒素的相似结合亚单位, 使用方法为旅行前分两次口服^[40]。一种新的 ETEC 免疫措施是透皮制剂经过皮肤给药^[41]。有足够多的理由令人相信终有一天有效的 ETEC 疫苗可以预防大多数的旅行者腹泻。

参考文献

1. Davison WC. A bacteriological and clinical consideration of bacillary dysentery in adults and children. *Medicine* 1922;1:389-510.
2. Butler T, Middleton FG, Earnest DL, Strickland GT. Chronic and recurrent diarrhea in American service-men in Vietnam. An evaluation of etiology and small bowel structure and function. *Arch Intern Med* 1973;132:373-7.
3. Cook GC. Influence of diarrhoeal disease on military and naval campaigns. *J R Soc Med* 2001;94:95-7.
4. Kean BH. The diarrhea of travelers to Mexico. Summary of five-year study. *Ann Intern Med* 1963;59:605-14.
5. Kean BH, Waters SR. The diarrhea of travelers II. Drug prophylaxis in Mexico. *N Engl J Med* 1959;261:71-4.
6. Kean BH, Schaffner W, Brennan RW, Waters SR. The diarrhea of travelers V. Prophylaxis with phthalylsulfathiazole and neomycin sulphate. *J Am Med Assoc* 1962;180:367-71.
7. Varela G, Kean BH, Barrett EL, Keegan CJ. The diarrhea of travelers II. Bacteriologic studies of U.S. students in Mexico. *Am J Trop Med* 1959;8:353-7.
8. DuPont HL, Haynes GA, Pickering LK, et al. Diarrhea of travelers to Mexico: relative susceptibility of United States and Latin American students attending a Mexican university. *Am J Epidemiol* 1977;105:37-41.
9. Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ III. Epidemiologic observations on diarrhea developing in U.S. and Mexican students living in Guadalajara, Mexico. *J Travel Med* 1995;2:6-10.
10. Herwaldt BL, de Arroyave KR, Roberts JM, Juranek DD. A multiyear prospective study of the risk factors for an incidence of diarrheal illness in a cohort of Peace Corps volunteers in Guatemala. *Ann Intern Med* 2000;132:982-8.

11. Haberberger RL Jr, Lissner CR, Podgore IA, et al. Etiology of acute diarrhea among United States embassy personnel and dependents in Cairo, Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51:870-4.
12. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, et al. Persistent high risk of diarrhea among foreigners in Nepal during the first 2 years of residence. *Clin Infect Dis* 1999;29:613-6.
13. Hershey R. The incidence and effects of travelers' diarrhea in a seafaring population. *J Maritime Policy Management* 1980;7:147-54.
14. Merson MH, Tenney JH, Meyers JD, et al. Shigellosis at sea: an outbreak aboard a passenger cruise ship., 1975;101:165-75.
15. Tauxe RV, Tormey MP, Mascola L, et al. Salmonellosis outbreak on transatlantic flights; foodborne illness on aircraft: 1947-1984. *Am J Epidemiol* 1987;125:150-7.
16. Steffen R, Van der Linde F, Gyr K, Schar M. Epidemiology of diarrhea in travelers. *J Am Med Assoc* 1983;249: 1176-80.
17. von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P, et al. Risk and aetiology of diarrhea at various tourist destinations. *Lancet* 2000;356:133-4.
18. DuPont HL, DuPont MW. *Travel with health*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1981.
19. Bulmer E. A survey of tropical diseases as seen in the Middle East. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1944;37:225-42.
20. Steffen R. Epidemiologic studies of travelers' diarrhea, severe gastrointestinal infections and cholera. *Rev Infect Dis* 1986;8Suppl 2:S122-30.
21. Tjoa W, DuPont HL, Sullivan P, et al. Location of food consumption and travelers' diarrhea. *Am J Epidemiol* 1977; 106:61-6.
22. Merson MH, Morris GK, Sack DA, et al. Travelers' diarrhea in Mexico: a prospective study of physicians and family members attending a congress. *N Engl J Med* 1976;294: 1299-305.
23. Wood LV, Ferguson LE, Hogan P, et al. Incidence of bacterial enteropathogens in foods from Mexico. *Appl Environ Microbiol* 1983;46:328-32.
24. Kozicki M, Steffen R, Schar M. "Boil it, cook it, peel it or forget it": does this rule prevent travelers' diarrhoea? *Int J Epidemiol* 1985;14:169-72.
25. Gorbach SL, Kean BH, Evans DG, et al. Travelers' diarrhea and toxigenic *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1975;292:933-6.
26. DuPont HL, Reves RR, Galindo E, et al. Treatment of travelers' diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. *N Engl J Med* 1982;307: 841-4.
27. Adachi JA, Jiang Z-D, Mathewson JJ, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a major etiologic agent in travelers' diarrhea in 3 regions of the world. *Clin Infect Dis* 2001;32:1706-9.
28. Ko GP, Garcia C, Jiang ZD, et al. Noroviruses as a cause of traveler's diarrhea among students from the United States visiting Mexico. *J Clin Microbiol* 2005;43:6126-9.
29. Sack DA, Kaminsky DC, Sack RB, et al. Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea: results of a prospective double-blind study of Peace Corps volunteers in Kenya. *N Engl J Med* 1978;298:758-63.
30. Travelers' Diarrhea—Consensus Conference *J Am Med Assoc* 1985;253:2700-4.
31. DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med* 2005;142:805-12.
32. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis* 1995;21:536-41.
33. Gomi H, Jiang Z-D, Adachi JA, et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing travelers' diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:212-6.
34. Johnson PC, Ericsson CD, DuPont HL, et al. Comparison of loperamide with bismuth subsalicylate for the treatment of acute travelers' diarrhea. *J Am Med Assoc* 1986;255:757-60.
35. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al. Zaldaride maleate (Zm), an intestinal calmodulin inhibitor, in the therapy of travelers' diarrhea. *Gastroenterology* 1993;104: 709-15.
36. DiCesare D, DuPont HL, Mathewson JJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of SP-303 (Provir) in the symptomatic treatment of acute diarrhea among travelers to Jamaica and Mexico. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2585-8.
37. Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ, et al. Treatment of travelers' diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. *J Am Med Assoc* 1990;263: 257-61.
38. Brown MR, DuPont HL, Sullivan PS. Effect of duration of exposure on diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli* in travelers from the United States to Mexico. *J Infect Dis* 1982;145:582.
39. Tacket CO, Losonsky G, Link H, et al. Protection by milk immunoglobulin concentrate against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1988;318: 1240-3.
40. Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, et al. Prevention of travelers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991;338:1285-9.
41. Glenn GM, Villar CP, Flyer DC, et al. Safety and Immunogenicity of an Enterotoxigenic *Escherichia coli* Vaccine Path Containing Heat-Labile Toxin: Use of Skin Pretreatment to Disrupt the Stratum Corneum. *Infect Immun* 2007;75(5):2163-70.

第一部分

病原学与发病机制

第 2 章

细菌性致病原

到 20 世纪 70 年代终于证实了旅行者腹泻的病因是感染性因素^[1]。在不同地区完成的多个调查发现了一系列引起旅行者腹泻的细菌性、病毒性和寄生虫性因素。在美国细菌性腹泻占不到 5%^[2]。相比之下发展中国家细菌性腹泻占 50% ~ 80%^[3]。依据在不同地区进行多个研究的结果,旅行者腹泻的细菌性病原学列于表 1^[4-10]。

Kean 和他的同事^[11]在 60 年代早期进行的多项研究证实抗生素可以有效地预防腹泻。这为大多数腹泻是由于细菌性因素引起的学说提供了第一个线索。后来,在 1975 年,Kean 与 Gorbach 及其同事^[12]合作研究获得了一个重要的发现:肠产毒素性大肠杆菌(ETEC)是旅行者腹泻的主要病因。目前的研究表明感染性微生物是旅行者腹泻的根本原

因。在这些微生物中,细菌性肠道致病菌是分离到的最主要的致病因素。ETEC 以及肠聚集性大肠杆菌(enteroaggregative *E. coli*, EAEC)、志贺菌属、空肠弯曲菌、沙门菌属、气单胞菌属、邻单胞菌属和非霍乱弧菌是最常发现的致病菌^[13,14]。如果把引起腹泻的大肠杆菌看做一组,那么它们是引起绝大多数旅行者腹泻的原因。根据临床相关性、血清型和不同毒力特征的表型分析,致腹泻大肠杆菌大致分成 5 个类型:ETEC、肠致病性大肠杆菌(EPEC)、肠出血性大肠杆菌、肠聚集性大肠杆菌和肠侵袭性大肠杆菌。最近几年报道了许多与此分类不一致的分离株。这些未分类的菌株以及肠致病性大肠杆菌、肠出血性大肠杆菌和肠侵袭性大肠杆菌很少引起成人腹泻。它们在旅行者腹泻发病中的作用尚未肯定。

表 1 旅行者腹泻细菌性病原学的地理分布

致病菌	墨西哥(%)	牙买加(%)	印度(%)	肯尼亚(%)	泰国(%)	合计(%)
肠产毒素性大肠杆菌	15 ~ 60	15 ~ 40	5 ~ 40	5 ~ 40	10 ~ 20	5 ~ 60
肠侵袭性大肠杆菌	0 ~ 40	0 ~ 30	0 ~ 20	0 ~ 15	5 ~ 10	0 ~ 40
弯曲菌属	0 ~ 5	0 ~ 5	0 ~ 10	0 ~ 30	10 ~ 40	0 ~ 40
沙门菌属	0 ~ 15	0 ~ 15	0 ~ 30	5 ~ 25	0 ~ 10	0 ~ 30
志贺菌属	0 ~ 30	0 ~ 15	0 ~ 15	0 ~ 10	0 ~ 15	0 ~ 30
无致病菌	20 ~ 60	20 ~ 70	10 ~ 55	10 ~ 55	20 ~ 60	10 ~ 70

肠产毒素性大肠杆菌

肠产毒素性大肠杆菌 (enterotoxigenic *E. coli*, ETEC) 是一些能够产生任一种以下两种明确的肠毒素的大肠杆菌:热稳定性 (heat-stable, ST) 和不耐热 (heat-labile, LT) 肠毒素^[15]。ETEC 在世界范围内均有分布,是发展中国家儿童腹泻以及到这些地区旅行者发生腹泻的重要原因^[16,17]。

流行病学

在 20 世纪 70 年代和 80 年代的早期,被认为是到墨西哥旅行的美国学生发生腹泻的最重要原因^[12,18]。后来发现在世界范围内 ETEC 均为旅行者腹泻的主要原因^[13,19,20],与发展中热带和亚热带地区发生的 5% ~ 60% 旅行者腹泻病例有关。ETEC 也经常引起发展中国家当地的儿童人群胃肠炎的发生^[21-23],在这些国家这些儿童和旅行者一样都暴露于被该菌污染的食物^[24-26]。

ETEC 感染在拉丁美洲的大多数地方都非常流行,如加勒比海地区和其他多个地方均比亚洲和非洲高。在亚洲的某些地区如泰国,ETEC 感染率低于弯曲菌^[27-29]。Steffen 及其同事^[30]发现在去牙买加的旅行者发生的 ETEC 性腹泻无季节相关性。但是,Mattila 及其同事报道夏秋季节(>50%)高于冬季(15%)^[31],在墨西哥有同样的季节相关性,在多雨的夏季 ETEC 是旅行者腹泻的最常见致病菌而在干燥的冬季则几乎消失^[32]。

微生物学与检测

大肠杆菌是埃希杆菌属中的一种典型细菌,主要包括肠杆菌科中的革兰阴性杆菌^[33]。在 37℃ 有氧环境中用普通或选择性培养基可以容易的分离大肠杆菌。粪便中的大肠杆菌经常用 MacConkey 或者伊红-亚甲蓝琼脂平板分离。这些培养基含有抑制革兰阳性细菌的化合物,也含有乳糖。乳糖是一种双糖可用来区分乳糖发酵菌和非乳糖发酵菌。它们可以有选择地生长肠杆菌科的细菌并且容许从形态学上区分肠道细菌^[33]。

证实分离到的大肠杆菌为 ETEC 依赖于肠毒素 LT 和(或)ST。起初用兔空肠结扎环分析的方法检测 ST^[34],后来由于花费大和无法标准化而被新生小鼠分析方法取代^[35]。检测 LT 的传统生物学分析方法利用细胞培养技术,Y1 肾上腺细胞分析或者中国仓鼠卵巢(CHO)细胞分析。Y1 分析是将 ETEC 培养的上清液加到 Y1 细胞中,检测细胞圆形变^[36]。在 CHO 分析中,LT 会导致细胞延长^[37]。ETEC 是致病性微生物中最早具有分子诊断技术的细菌之一。早在 1982 年^[38]DNA 探针就用来检测粪便和环境标本中的 LT 和 ST 编码基因。尽管同位素标记的 LT 多核苷酸探针具有良好的敏感性和特异性^[39],但是由于 ST 基因较小导致 ST 多核苷酸探针敏感性和特异性较低。为此,寡核苷酸探针被用于 ST 检测,通常来说更加敏感和特异^[40]。

采用杂交方法检测 ST 和 LT 时,乳糖发酵大肠杆菌转移到 Whatman 滤纸(541 号),然后裂解、变性、探针原位杂交然后放射线曝光于 X 线底片产生图像。寡核苷酸探针包括以下序列:ST-h,5'-GCTGTGAATTGTGTTGTAATCC-3'; ST-p,5'-GCTGTGAACCTTGTGTAATCC-3';^[33] LT,5'-GCGAGAGGAACACAAACCGG-3'。

致病机制与毒力因子

像大多数黏膜致病菌一样,可以说大肠杆菌遵

守一个精致的感染策略:(1) 定居局部黏膜;(2) 产生毒素;(3) 净分泌状态的形成。

LT 与霍乱弧菌表达的霍乱肠毒素(CT)在结构和功能上密切相关^[41]。LT 激活位于极化肠上皮细胞底侧面细胞膜上的腺苷酸环化酶^[42],导致细胞内 cAMP 水平的升高^[43]。尽管升高的 cAMP 刺激氯离子分泌是 LT 或 CT 引起腹泻的传统机制解释,但是越来越多的证据提示 LT 或 CT 能够激发肠道炎症反应^[44]。据报道,CT 可以刺激促炎性细胞因子白介素-6 的产生,从而激活肠道免疫系统^[45]。

与大分子量多聚的 LT 相反,ST 较小且为单聚毒素。ST 分为两类不相关的毒素,它们的结构和作用机制均有区别。编码这两类毒素的基因均主要位于质粒上,有些也见于转座子。ST-I 毒素由大肠杆菌和包括小肠结肠炎耶尔森菌和非 O1 霍乱弧菌在内的其他几种革兰阴性细菌产生。ST-II 仅见于 ETEC。ST-I 的主要受体为鸟苷酸环化酶 C(GC-C)。GC-C 位于肠上皮细胞的顶端,其细胞外结构域结合配体后刺激细胞内酶活性。ST-I 与 GC-C 结合后刺激 GC 的活性,引起细胞内 cGMP 升高^[46]。该活性最终刺激氯离子分泌和抑制氯化钠的吸收,导致肠道液体的净分泌。与 ST-I 不同,ST-II 引起肠上皮的组织学损伤。ST-II 的受体尚不清楚。与 ST-I 引起的氯分泌不同,ST-II 刺激肠上皮细胞分泌碳酸氢盐^[44]。

为了定居肠道,ETEC 菌株在细胞表面表达一种叫做定居因子抗原(CFA)的菌毛抗原^[47]。起初从人分离的 ETEC 菌株中发现了两种定居因子抗原,CFA/I 和 CFA/II^[48],之后发现了其他多种菌毛抗原^[49]。CFA/I 是一种僵直、杆状菌毛,而 CFA/II 和 CFA/IV 可能含有僵直的菌毛和非菌毛抗原。后来发现 CFA/II 包括三种亚结构,弯曲的表面(CS)相关抗原:CS1,CS2 和 CS3^[50]。在所有 CFA/II 组的菌株中均存在 CS3,可以单独或者同时存在 CS1 或 CS2。最明确的 ETEC 定居因子为 CFA/I、CFA/II 和 CFA/IV。CFA/IV 由三种独特的抗原组成:CS4、CS5 和 CS6^[51]。与 CFA/II 相似,CS6 可以单独产生或者与 CS5、CS6 一起产生。最近,CFA/III 在定居中的作用也得到证实^[52]。

疫苗的研制

在人们有暴露于感染的风险时,天然 ETEC 免疫力就会产生并维持^[53]。这个发现激发研究者们认为可以制备保护性 ETEC 疫苗来预防该病。目前

有多个备选疫苗正在研制中。在最有希望的备选疫苗中,有些是使用霍乱毒素 B 亚单位^[54],它与 ETEC 的 LT 在免疫学和物理结构上均相似。它所诱发的抗 LT 免疫是特异的并且对只产生 ST 的菌株无交叉保护作用。ST 只有在结合于载体时才有免疫原性^[55]。而且试验表明无法合成具有诱导中和抗体反应能力的,并且无残留毒性的 ST 毒素类似物^[55]。其中一个研究^[13]表明分离的 ETEC 菌株的约 1/2 仅分泌 ST 毒素,因而无法期望抗-LT 疫苗会起到预防作用。备选疫苗要有效可能必须含有多个 ETEC 的 CFA,这正是前面提到的霍乱毒素 B 亚单位疫苗研制者所采用的方法。

超过一半的 ETEC 菌株产生确定的 CFA^[13]。在两项南美国家进行的研究^[56,57]表明 CFA/II 是主要的黏附类型,而在秘鲁的一项研究证实了 CFA/IV 的重要性^[58]。设计用于蒙巴萨(肯尼亚)、果阿(印度)和 Montego 海湾(牙买加)的疫苗时,在制品中最好含有 CFA/II (CS3 最重要)和 CFA/IV (特别是 CS6)^[13]。因此建议广泛应用于发展中国家的 ETEC 疫苗应该含有多价结合的 CS6 和 CS3。

肠聚集性大肠杆菌

肠聚集性大肠杆菌(enteroaggregative *E. coli*, EAEC)是新发现的在世界范围内都有分布的肠道致病菌,可能引起与 ETEC 数量相当的旅行者腹泻。这种致病类型的大肠杆菌定义为具有在加入到 Hep-2 细胞培养中可以产生独特黏附类型能力的菌株。这种细菌黏附像一叠垒砌的砖。EAEC 可以从 19%~33% 的旅行者腹泻患者中分离到^[59]。

流行病学

Mathewson 及其同事在 1985 年首先发现 EAEC 可能引起旅行者腹泻^[60]。以后的研究支持 EAEC 作为急性旅行者腹泻^[59,61]、发展中地区儿童持续性腹泻^[62,63]以及 AIDS 相关慢性腹泻^[64,65]病因的致病作用。Adachi 及其同事证实在世界多个地区发生的旅行者腹泻,高达 26% 的病因可以归于 EAEC^[59]。因此它是该病的主要病因之一。一项最近的研究表明在发展中地区的旅行者常常发生 ETEC 和 EAEC 的合并感染以及无症状的 EAEC 感染^[66]。但是在这些病例中很难证实 EAEC 是致病菌。然而,腹泻病例中的 56% (90/162) EAEC 是唯一的致病菌,这一事实解释了 30% 其他方法未能诊

断清楚的病例。还有观察发现,在无其他致病菌分离出的病例使用抗生素治疗可以改善病情。这进一步支持 EAEC 是致病因素^[67,68]。

微生物学与检测

肠聚集性大肠杆菌这一术语是描述哪些能够以独特的方式黏附(垒砖样排列)Hep-2 细胞的大肠杆菌,而且它们也不属于 EPEC 相关血清型。

Hep-2 黏附分析方法是由 Cravioto 及其同事首先报道的^[69]。黏附分析是先将新鲜的细菌培养与 Hep-2 细胞共同孵育,然后固定,细胞单层染色,观察黏附特征。EAEC 阳性是指黏附表现为 Nataro 及其同事所描述的特征性垒砖样聚集^[70]。

致病机制与毒力因子

EAEC 菌株间存在致病力差异^[70]。该菌引起腹泻的病理生理学机制以及毒力特征尚不清楚。宿主和环境因素可以影响 EAEC 腹泻的发生(如:饮食、接种量、遗传特征、应急、移位等)。目前正在研究 EAEC 特定的毒力决定子在人腹泻发病中的特定作用^[71]。在局部流行区域的食物中发现存在 EAEC 大肠杆菌^[26],尽管如前所述无症状性感染非常常见^[66]。在去墨西哥旅行的个体中经常发生无症状 EAEC 感染以及缺乏炎症标志物使该菌在这些病例中的致病机制受到质疑。

通常 EAEC 不分泌 LT 或者 ST 肠毒素但是可以产生其他肠毒素如 Pet(质粒编码毒素)、EAST-1(热稳定肠毒素)、Shet-1 和 Shet-2(志贺肠毒素)、隐性分泌蛋白 AspU 和鞭毛蛋白(FliC)。EAEC 也能够 在肠黏膜上形成黏液生物膜。特征性的黏附表现是由一个巨大的 60Mda 质粒(pAA)的一组基因编码。EAEC 通过聚集性黏附菌毛蛋白 AAF/Ihe AAF/II 黏附于肠上皮,这两个蛋白由位于 pAA 质粒上的 *aggA* 和 *aafA* 基因分别编码并受菌毛表达转录激活子 *aggR* 还有最近报道的菌毛蛋白 AAF/III 的调控。志愿者试验研究表明 EAEC 引起疾病的能力存在差异。还有几个研究未能证实 EAEC 与腹泻相关。最近的研究表明携带调节毒力因子的 *aggR* 基因最有可能与疾病相关,这些细菌应该称为“典型”EAEC。

免疫与细胞因子产生

研究表明 EAEC 菌株通常会引起旅行者腹泻患者的免疫反应(50%)^[72]。

一项关于到墨西哥旅行的美国成年人的独立研