

• 新进展 •

成年人慢性腹泻病因的研究进展

张莉娟, 江勇, 刘炳华, 张志广*

【摘要】 慢性腹泻是一组多病因导致的临床综合征, 病因繁多, 发病机制复杂。本文依据病变部位, 将慢性腹泻分为胃源性、肠源性、肝胆胰源性、内分泌疾病、神经内分泌肿瘤及其他病因所致的腹泻。慢性腹泻病因复杂, 多器官系统疾病均可引发, 本文对其病因进行综述, 旨在提高临床医生对慢性腹泻的认识、有效地指导临床实践、提高临床诊治水平。

【关键词】 腹泻; 病理过程; 成年人; 综述

【中图分类号】 R 442.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.378

张莉娟, 江勇, 刘炳华, 等. 成年人慢性腹泻病因的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(22): 2760-2765. [www.chinagp.net]

ZHANG L J, JIANG Y, LIU B H, et al. Advances in the etiology of chronic diarrhea in adults [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(22): 2760-2765.

Advances in the Etiology of Chronic Diarrhea in Adults ZHANG Lijuan, JIANG Yong, LIU Binghua, ZHANG Zhiguang*
Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

*Corresponding author: ZHANG Zhiguang, Professor, Master supervisor; E-mail: zhiguang_zh@sina.com

【Abstract】 Chronic diarrhea is a group of clinical syndromes with multiple and numerous causes and the complex pathogenesis. According to the lesions, chronic diarrhea can be divided into gastric-derived type, intestinal-derived type, hepatobiliary and pancreatic-derived type, endocrine disease, neuroendocrine tumor and types with other causes of diarrhea in this article. The causes of chronic diarrhea which can be triggered by multiple organ system diseases are complex. To improve the clinical diagnosis and treatment of chronic diarrhea, the etiology of this disease is now reviewed in this article in order to effectively guide the clinical practice.

【Key words】 Diarrhea; Pathologic processes; Adult; Review

腹泻是多病因、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特征的临床综合征, 是消化系统疾病常见的临床症状, 按病程长短分为急性、迁延性、慢性腹泻, 通常将病程>2个月定义为慢性腹泻^[1]。我国慢性腹泻的发病率为3%~5%^[1]。慢性腹泻迁延不愈, 若不及时控制, 可造成营养不良、水电解质紊乱、酸碱平衡失调、甚至死亡等不良结局^[2]。本文根据病变部位将慢性腹泻分为胃源性疾病、肠源性疾病、肝胆胰源性疾病、内分泌疾病、神经内分泌肿瘤及其他病因所致的腹泻, 对慢性腹泻的病因做一综述, 旨在提高临床医生对慢性腹泻的认识, 从而采取适当的治疗方法, 改善患者症状, 提高治愈率。

1 胃源性疾病

1.1 慢性萎缩性胃炎 ABBAS等^[3]研究发现, 在腹腔疾病所致的慢性腹泻患者中, 萎缩性胃炎占2.6%。慢性萎缩性胃炎患者, 黏膜下层的慢性炎症延伸到固有层中, 细胞被进行性破坏, 胃黏膜腺体萎缩, 胃泌素分泌减少, 导致胃酸缺乏,

影响人体的消化吸收而导致腹泻^[4]。实验室检查结果显示胃液、胃蛋白酶、血清胃泌素分泌减少, 免疫学检查结果显示壁细胞抗体、内因子抗体等可辅助诊断^[4]。

1.2 胃癌 国家癌症登记中心资料显示, 2015年我国胃癌发病率和死亡率仅次于肺癌, 居恶性肿瘤第2位^[5]。其腹泻机制为肿瘤持续分泌大量胃泌素、5-羟色胺、激肽类、组胺等生物活性因子刺激肠蠕动并影响肠道对水和电解质的吸收^[6]。但部分腹泻可能与治疗有关, 例如胃切除术使得胃酸缺乏, 肠道的正常运转功能发生改变, 胃排空过快, 肠内容物快速地通过肠腔, 与黏膜接触时间过短, 不能有效吸收物质, 导致腹泻发生^[6]。研究表明胃部肿瘤行胃大部切除或胃全切后可导致营养不良, 引起倾倒综合征, 进而引发腹泻^[7]。

2 肠源性疾病

2.1 肠道感染性疾病

2.1.1 痢疾 包括阿米巴和细菌性痢疾。阿米巴滋养体可侵入肠道, 吞噬红细胞并分泌穿孔素和半胱氨酸蛋白酶, 破坏肠黏膜上皮屏障, 导致肠壁溃疡, 引起腹泻^[8]。腹泻程度从轻度、间歇性腹泻到爆发性、致死性不等^[8]。细菌性痢疾所致腹泻与细菌侵入肠道细胞并在细胞间扩散有关, 可引起炎

300211 天津市, 天津医科大学第二医院消化内科

*通信作者: 张志广, 教授, 硕士生导师;

E-mail: zhiguang_zh@sina.com

症和小血管循环障碍,导致肠黏膜炎症、溃疡及坏死^[9]。CHANG等^[10]在国内的一项meta分析结果显示,福氏志贺菌(76.2%)和宋内志贺菌(21.3%)是主要致病菌。

2.1.2 肠结核 占肺外结核的4%,分为溃疡型、增生型、混合型,溃疡型患者的腹泻症状更多见^[11]。结核杆菌侵入肠道的淋巴组织,导致肠壁充血、水肿、纤维蛋白渗出,形成溃疡,引起腹泻^[12]。粪便呈糊状,多无脓血,不伴里急后重^[12]。

2.1.3 肠血吸虫病 据估计我国约有84万人感染日本血吸虫^[13]。其腹泻的机制可能与虫卵在肠道内移行,机械性损伤引起肠壁的出血、水肿、白细胞特别是嗜酸粒细胞浸润有关^[8]。另外,其代谢产物引起的超敏反应也可导致腹泻^[8]。

2.2 肠道非感染性疾病

2.2.1 炎症性肠病 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,其腹泻主要与肠道黏膜炎症所致的炎性渗出、肠黏膜对钠水的吸收障碍、通透性的改变及结肠运动功能失常有关^[14]。TAKAISHI等^[15]研究结果显示,炎症性肠病的动物模型在无菌条件下不发展为结肠炎,因而肠道菌群被认为是与其有关的环境因素之一。溃疡性结肠炎的腹泻特点为粪便量少、次数多,便血多呈鲜红,伴下腹痛、里急后重等,而克罗恩病肉眼血便不多见,常伴脐周或右下腹痛^[15]。

2.2.2 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) 最新的罗马IV诊断标准将IBS分为腹泻型(IBS-D)、便秘型(IBS-C)、混合型(IBS-M)、不定型(IBS-U)4个亚型。IBS在北美的患病率约为12%,在南美洲最常见(21.0%),在东南亚最不常见(7.0%)^[16]。我国的患病率约为6.53%。肠道炎症、细菌过度生长、中枢失调是引发腹泻的主要原因^[17]。腹泻特点是粪便呈糊状或稀水样,可有黏液,但无脓血,严重发作次数可达10余次。研究表明抗-细胞致死性扩张毒素B和抗-组蛋白抗体在IBS-D中升高有助于区分IBS-D和炎症性肠病所致腹泻^[18]。

2.2.3 肠道菌群失调 肠道菌群数量的改变、比例的失调均可使致病菌产生作用而引起腹泻,慢性腹泻可导致并加重菌群失调,腹泻和肠道菌群失调可互为因果^[19]。所以对慢性腹泻患者不应盲目使用抗生素,因为抗生素可消灭敏感的具有屏障作用并拮抗侵袭菌的有益细菌,加重菌群失调^[19]。

2.2.4 嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EGE) 根据所涉及的胃肠道的特定部位和层次表现出多种胃肠道症状。黏膜型多以腹痛、腹泻为主;肌层型则常以呕吐等消化道梗阻症状就诊;浆膜型多合并腹腔积液,表现为腹痛、腹胀^[20]。50%的EGE患者有哮喘、鼻炎、药物过敏等过敏史,腹泻机制可能为在EGE的细胞因子中,白介素3、白介素5及巨噬细胞集落刺激因子可活化嗜酸粒细胞,分泌炎性颗粒,引起腹泻^[20]。此外,PINETON DE CHAMBRUN等^[21]研究表明碱性蛋白、嗜酸粒细胞阳离子蛋白及嗜酸粒细胞来源的神经毒素也可激活嗜酸粒细胞,导致腹泻。

2.2.5 缺血性结肠炎 在一般人群的发病率为4.5例/10万人~44例/10万人,腹泻机制考虑与血液灌注减少,低于结肠的代谢需要,缺血性改变从黏膜层逐渐延伸到浆膜层,导致肠壁溃疡、炎症和出血有关,肠道的缺血-再灌注损伤也可引

起腹泻^[22]。SHERID等^[23]对118例缺血性结肠炎患者临床症状进行分析,结果显示最常见的症状是腹痛(82.2%),其次是直肠出血(74.6%)和腹泻(55.1%)。

2.2.6 放射性肠炎 可发生于肠道的任何节段,发生率为5%~13%,而接受过盆腔放疗者可达20%^[24]。由于细胞代谢率较高,肠黏膜比附近其他结构更容易受到辐射损伤^[24]。腹泻的机制考虑为辐射导致的肠蠕动增强、小肠细菌过度生长、肠道伪膜和溃疡形成、胆汁盐吸收不良等^[25]。临床表现为腹痛、腹泻、里急后重、便血等^[25]。

2.2.7 短肠综合征 在欧洲的患病率因地区而异,从波兰的0.4%到丹麦的约30%不等^[26],而我国尚无确切的统计数据。常见于广泛的肠切除术后,肠道的切除妨碍了肠道对营养物质、水及电解质的吸收,导致腹泻。另外,胃肠道消化液的丢失也可能改变肠道的生理功能,如肠道的运动、消化、吸收等,进而引起腹泻^[27]。其临床特征取决于肠道损失的程度和剩余肠道的代偿能力^[27]。

2.2.8 显微镜下结肠炎 显微镜下结肠炎是慢性水样腹泻的常见原因,占该症状患者的4%~13%^[28]。常伴有腹痛、腹泻和体质量减轻等症状。腹泻的原因可能与细菌或毒素增加了结肠黏膜中的炎性递质,导致黏膜通透性增加、细胞因子增加及肠上皮肌成纤维细胞失调有关^[29]。可能加重腹泻的药物包括非甾体抗感染药、质子泵抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂等^[30]。

2.3 肠道肿瘤

2.3.1 大肠癌 每年因大肠癌死亡人数近70万,近年来大肠癌在我国发病率逐年增加。腹泻是部分大肠癌患者最早出现的症状,病灶越靠近肠道的远端,腹泻症状越明显。大肠癌发生腹泻的机制是肠道肿瘤对肠壁的刺激、肿瘤溃烂及肠道感染^[31]。

2.3.2 胃肠道淋巴瘤 胃肠道淋巴瘤占全部淋巴瘤的5%,占结外淋巴瘤的30%~45%。主要表现为腹痛、腹部包块、腹泻、便血等症状,原发性小肠恶性淋巴瘤发生腹泻者约占半数,腹泻的机制可能是肠黏膜受到炎症、溃疡等病变的破坏,导致分泌增加,引起腹泻^[32]。同时,肠吸收不良和肠道蠕动增强也在腹泻发病中起重要作用^[33]。鲍德明等^[34]研究表明胃肠道淋巴瘤的临床症状依次为腹痛(81%)、腹部肿块(52%)、血便(42%)、腹泻(29%)。

2.3.3 大肠腺瘤 结直肠绒毛状腺瘤易发生渗出、糜烂及坏死,表现为腹泻、腹痛、便血等,个别绒毛状腺瘤可分泌大量含电解质的黏液,引起频繁的腹泻,导致脱水、电解质紊乱、低蛋白血症等。

3 肝胆胰源性疾病

3.1 慢性肝炎 腹泻的特点为无明显腹痛,粪质稀薄或水样,腹泻次数3~20次不等,无黏液脓血便,当腹泻严重时可加重原发肝病。其机制为肠道内细菌过度生长,导致微生态失衡,微生物防御屏障被破坏,致使肠毒素进入门静脉,促进机体炎性反应及感染的发生^[35]。

3.2 肝硬化 腹泻是肝硬化患者常见的慢性并发症之一,发病率为10%~30%^[36],发病机制主要是肝硬化患者病情迁延

难愈,长期慢性腹泻引起肠道菌群失调,肠道分泌型IgA(sIgA)水平下降,免疫功能下降。此外,肝硬化门脉高压导致肠道微循环障碍,使肠黏膜发生淤血、水肿及糜烂;肠壁通透性增加也是发生腹泻的原因^[37]。ROBLES-MEDRANDA等^[38]认为肝硬化继发肠道淋巴管扩张引起的失蛋白性肠病已成为慢性腹泻的另一种可能机制。

3.3 肝癌 慢性腹泻是肝癌患者的常见症状,少数患者以腹泻为首发症状。腹泻特点为大便性状多为黄色稀水样便,每日3~10次不等,发病机制尚不完全清楚。肝癌引起的腹泻与副肿瘤综合征有关,肝癌患者中胃泌素、血管活性肠肽和前列腺素的产生增多,并且用这些物质的拮抗剂治疗后腹泻症状可消失;此外还包括肝癌伴门静脉高压或门静脉癌栓致肠壁淤血水肿,消化吸收和分泌功能紊乱;肠道感染和菌群紊乱也是导致肝癌患者发生腹泻的原因^[38]。

3.4 慢性胆囊炎 我国超过90%的胆囊炎是胆石症引起的。慢性胆囊炎腹泻的原因可能与胆囊运动功能障碍,影响胆汁的排出,干扰脂肪消化有关,胆管系统的细菌感染也可能发挥一定的作用^[39]。

3.5 胆囊切除术 约17%的患者在胆囊切除术后会出现慢性腹泻^[40]。腹泻的机制尚不明确。YUEH等^[41]认为与胆汁酸的吸收不良、加速通过结肠缩短肠道通过时间、大肠中胆汁酸水平增加有关。胆囊切除术后胆汁排泄规律的改变对脂肪的消化与吸收产生影响,有益菌减少,肠道的屏障功能减弱,免疫功能异常,引起肠道功能紊乱,最终出现腹泻。JASIM^[42]研究发现胆囊切除术后腹泻是常发生的问题之一,高体质指数和40岁以上的人群组与胆囊切除术后腹泻的发生有相关性。

3.6 胆汁酸吸收不良 占慢性腹泻患者的3%^[43]。胆汁酸在肝脏合成,储存在胆囊中,并释放到小肠,帮助消化脂质,通常情况下,95%的胆汁酸在回肠末端被重吸收,并通过肠肝循环回肝脏。如果重吸收失败,多余的胆汁酸进入结肠,刺激电解质和水分泌,增加胃肠动力,损伤黏膜,刺激排便,导致慢性水样腹泻^[44]。

3.7 慢性胰腺炎 临床症状是腹痛、黄疸、发热、脂肪泻。脂肪泻特征为体积大,黄色,臭粪便,每日粪便量超过200g,含有超过7g脂肪,原因考虑慢性胰腺炎所致的外分泌功能不全。吸烟的慢性胰腺炎患者可引起胰腺外分泌功能不全,导致腹泻^[45]。匈牙利胰腺研究组的研究中35%的患者体质量明显减轻,12.66%的患者出现脂肪泻^[46]。

3.8 胰腺癌 约有14%的胰腺癌患者在病程中出现腹泻,其机制可能与胰腺外分泌功能不全或胆总管下端和胰腺导管被肿瘤阻塞,胆汁和胰液不能进入十二指肠有关。肿瘤相关治疗、小肠细菌过度生长也是胰腺癌患者腹泻的原因。对不明原因的上腹胀满不适、消瘦、黄疸、腹泻等症状者,应高度警惕胰腺癌的可能性^[47]。

4 内分泌疾病相关腹泻

4.1 甲亢 甲亢性腹泻一般无腹痛、里急后重、黏液脓血便等感染性腹泻的症状,属于肠蠕动增强型腹泻。腹泻的原因考虑:甲状腺激素升高使小肠传递时间明显缩短;自主神经

功能紊乱;甲状腺激素、儿茶酚胺等激素使迷走神经张力增加,导致胃排空和肠蠕动速率加快,引起小肠吸收不良^[48]。在临床上遇到长期腹泻、消瘦者应考虑本病的可能。

4.2 糖尿病 慢性腹泻是糖尿病常见的胃肠道症状,主要见于胰岛素依赖型患者。腹泻的生理学包括自主神经病变的损害,引起迷走神经和副交感神经损伤。糖尿病神经病变导致小肠和结肠运动障碍,电解质和液体吸收受损;另外由于小肠蠕动异常,糖尿病患者特别容易出现肠道细菌过度生长。糖尿病腹泻在1型糖尿病患者中更常见,表现为间歇性大量水样泻,少数伴有腹痛、里急后重等症状^[49]。

4.3 慢性肾上腺皮质功能减退 此病在一般人群中占万分之一,临床表现为全身色素沉着、呕吐、腹痛、腹泻、肌痛等。本症引起的腹泻较为严重,为难治性水样便,并伴有呕吐和腹痛,易引起脱水,严重者可导致危象发生。腹泻的机制考虑与多种病因所致的肾上腺皮质损害,糖皮质激素及盐皮质激素缺乏和血管升压素作用增加有关。肾上腺皮质功能减退的诊断取决于氢化可的松分泌不足的证据^[49]。

5 神经内分泌肿瘤相关腹泻

5.1 胃泌素瘤 临床症状主要是消化性溃疡和腹泻,腹泻的机制与肿瘤持续分泌大量胃泌素刺激胃酸及胃蛋白酶分泌亢进,酸性环境使胰腺消化酶失活,破坏胆汁酸对脂肪的乳化作用;胃泌素刺激肠蠕动并影响肠道对水和电解质的吸收等有关。部分患者出现严重腹泻,表现为大量稀水便,导致脱水 and 低钾^[50]。

5.2 嗜铬细胞瘤 15%~20%的此类肿瘤来源于外肾上腺。其胃肠表现为腹泻、恶心、呕吐等症状。腹泻的机制考虑血清中高水平的血管活性肠肽、儿茶酚胺和降钙素,激活了腺苷酸环化酶系统,增加了脂解活性,引起腹泻^[51]。NOTT等^[52]报道了1例反复呕吐、腹泻的患者,经证实为嗜铬细胞瘤,肿块切除后患者症状很快好转。

5.3 血管活性肠肽瘤 血管活性肠肽瘤是罕见的分泌血管活性肠肽的神经内分泌肿瘤。腹泻的机制考虑血管活性肠肽与肠上皮细胞的受体结合并引起腺苷酸环化酶和环磷酸腺苷活化的多肽产生,导致大量液体和电解质分泌到肠腔中。此外血管活性肠肽还抑制胃酸分泌。经典的临床症状是WDHA综合征,包括水样腹泻、低钾血症及胃酸缺乏症。腹泻的特征是慢性、分泌性的,不受禁食影响,无臭,茶色,无黏液脓血等^[53]。

5.4 生长抑素瘤 可抑制几种激素的分泌,包括胰岛素、胃泌素、胰高血糖素及生长激素。正常缩胆囊素刺激的胰酶分泌和胆囊收缩,肠道氨基酸的吸收和胃酸分泌均受到生长抑素的抑制。生长抑素瘤表现为慢性分泌性腹泻。腹泻与胰酶的抑制和碳酸氢盐分泌减少有关,由于吸收不良,腹泻是渗透性的^[53]。

6 其他病因所致的腹泻

6.1 艾滋病(AIDS) 慢性腹泻是AIDS患者常见和严重的并发症,发生率为30%~70%。人类免疫缺陷病毒(HIV)感染导致肠黏膜萎缩、吸收不良、血管活性肠肽释放以及免疫力下降、肠道细菌过量生长等均可引起慢性腹泻^[54]。CD4⁺T淋

巴细胞计数降低,免疫功能明显受损,慢性腹泻症状更为严重、持续时间更长。热带地区 HIV 感染与肠道寄生虫病之间存在一定的关联,表明隐孢子虫、囊孢子虫等寄生虫也是 HIV 感染者伴发腹泻的主要原因^[55]。

6.2 化疗相关性腹泻 (chemotherapy-associated diarrhea, CAD) 腹泻是化疗较常见的副作用之一,特别是包含 5-氟尿嘧啶和伊立替康的化疗方案。CAD 被认为是消化道黏膜炎症的一种形式。消化道黏膜炎症是由肠道微生物群和黏蛋白分泌的改变而引起的,并且是 CAD 发展的极可能的促成因素。化疗药物能引起小肠黏膜损伤,如上皮细胞脱落、浅表坏死和炎症及刷状缘酶活性抑制等,造成吸收与分泌失衡,小肠产生的大量液体和电解质超过结肠的吸收能力,引起腹泻^[56]。REDMAN 等^[57]认为 CAD 的原因是化疗药物可以改变患者的肠道微生物群。

6.3 移植抗宿主病 移植抗宿主病是移植术后常见的并发症,腹泻是器官移植受者的常见症状,其慢性腹泻通常归因于药物毒性,尤其是与霉酚酸有关^[58]。有研究表明应用免疫抑制剂后感染亦是器官移植受者慢性腹泻的致病因素,包括细菌、病毒、真菌、寄生虫等^[59]。MURALI 等^[60]报告 156 例成年移植抗宿主病患者,临床特征依次为皮疹(92%)、全血细胞减少(78%)及腹泻(65%)。

6.4 旅行者腹泻 (traveler diarrhea, TD) 旅行者腹泻是旅行者中的常见问题。目的地是最相关的风险因素,而旅行目的和旅行方式也有明显的差异。大肠杆菌被认为是 TD 的常见原因。除此之外,诺如病毒也是致病的病原体。据推测,TD 改变了肠道微生物群,但对肠道群落的影响尚未得到研究^[61]。TD 可能会有长期的影响,最常见的是感染性 IBS,一项荟萃分析显示,TD 患者中发生感染性 IBS 者约为 5.4%,但没有 TD 的旅行者仅为 1.4%^[62]。

6.5 钩虫感染 在发展中国家的热带地区感染率高达 80%^[63]。因此,在热带地区如发生慢性腹泻应考虑钩虫感染的可能。幼虫进入胃肠道后侵入黏膜,导致黏膜充血、糜烂、溃疡,引起腹泻,通常伴腹痛症状。DEESOMSAK 等^[64]报告了 1 例慢性腹泻的患者,经结肠镜检查发现了位于盲肠和末端回肠的钩虫虫体,接受了阿苯达唑和铁剂治疗后患者腹泻消失。

6.6 抗生素相关性腹泻 这种情况发生在 5%~39% 的患者中,具体取决于人群和抗生素类型。抗生素的使用可引起肠道菌群紊乱,导致多种临床症状,从轻度自限性疾病到严重的艰难梭菌相关性腹泻,甚至可引起致命性结肠炎的发生^[65]。其腹泻机制与抗生素的应用导致肠道菌群失调有关。但某些抗生素如红霉素,是胃动素受体的激动剂,可刺激胃窦和十二指肠收缩,引起肠蠕动增强,导致腹泻^[66]。

综上所述,慢性腹泻的病因涉及多器官系统,包括胃源性、肠源性、肝胆胰源性、内分泌、神经内分泌肿瘤及其他不常见的原因,慢性腹泻病因涉及面广,发病机制复杂,值得临床工作中进一步研究、总结。同时,临床工作时医务工作者应密切结合患者的病史、体格检查、实验室及影像学检查寻找诊断线索,及早明确病因,制定合

理的治疗方案,改善患者症状,提高治愈率。

作者贡献:张莉娟进行文章的构思与设计,对文章整体负责;张莉娟、刘炳华负责文章的撰写;江勇、张志广负责文章的审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] FAGUNDES-NETO U. Persistent diarrhea: still a serious public health problem in developing countries [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013, 15 (9): 345. DOI: 10.1007/s11894-013-0345-1.
- [2] 曹艳菊,许连壮,张豫生. 抗生素相关性腹泻死亡 6 例分析 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2009, 18 (10): 965, 967. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2009.10.031.
- CAO Y J, XU L Z, ZHANG Y S. The analysis of death cases from antibiotic-associated diarrhea [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2009, 18 (10): 965, 967. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2009.10.031.
- [3] ABBAS Z, RAZA S, YAKOOB J, et al. Varied presentation of celiac disease in Pakistani adults [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2013, 23 (7): 522-524. DOI: 07.2013/JCPSP.522524.
- [4] WANG X, LING L, LI S S, et al. The diagnostic value of gastrin-17 detection in atrophic gastritis: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (18): e3599. DOI: 10.1097/MD.0000000000003599.
- [5] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [6] ZHAO R, WANG Y, HUANG Y Q, et al. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients: a prospective randomized and controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (43): e8418. DOI: 10.1097/MD.0000000000008418.
- [7] DOMÍNGUEZ-LÓPEZ M E, GONZÁLEZ-MOLERO I, RAMÍREZ-PLAZA C P, et al. Chronic diarrhea and malabsorption due to common variable immunodeficiency, gastrectomy and giardiasis infection: a difficult nutritional management [J]. *Nutr Hosp*, 2011, 26 (4): 922-925. DOI: 10.1590/S0212-16112011000400037.
- [8] 诸欣平, 苏川. 人体寄生虫学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [9] ZHANG H, SI Y L, WANG X F, et al. Patterns of bacillary dysentery in China, 2005-2010 [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13 (2): 164. DOI: 10.3390/ijerph13020164.
- [10] CHANG Z L, LU S T, CHEN L H, et al. Causative species and serotypes of shigellosis in mainland China: systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e52515. DOI: 10.1371/journal.pone.0052515.
- [11] YANG G Y, ZHANG W Z, YU T Z, et al. The features of intestinal tuberculosis by contrast-enhanced ultrasound [J]. *Jpn J Radiol*, 2015, 33 (9): 577-584. DOI: 10.1007/s11604-015-0459-5.
- [12] 李兰娟, 任红. 传染病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [13] 周晓农, 汪天平, 王立英, 等. 中国血吸虫病流行现状分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25 (7): 555-558.
- ZHOU X N, WANG T P, WANG L Y, et al. The current status

- of schistosomiasis epidemics in China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2004, 25 (7): 555-558.
- [14] 杨宝峰. 药理学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [15] TAKAISHI H, MATSUKI T, NAKAZAWA A, et al. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. Int J Med Microbiol, 2008, 298 (5/6): 463-472. DOI: 10.1016/j.ijmm.2007.07.016.
- [16] CHEY W D, KURLANDER J, ESWARAN S. Irritable bowel syndrome [J]. JAMA, 2015, 313 (9): 949. DOI: 10.1001/jama.2015.0954.
- [17] SAHA L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (22): 6759-6773. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759.
- [18] PIMENTEL M, MORALES W, REZAIE A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects [J]. PLoS One, 2015, 10 (5): e0126438. DOI: 10.1371/journal.pone.0126438.
- [19] 秦湘红, 胡海棠, 刘思德, 等. 口服双歧杆菌活菌散剂治疗急性慢性腹泻的随机对照双盲双模拟多中心临床研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21 (9): 844-847. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2009.09.028.
- QIN X H, HU H T, LIU S D, et al. Live bifidobacterium oral powder in treatment of acute and chronic diarrhea: a randomized, controlled, double-blind double-dummy, multicenter clinical study [J]. Chinese Journal of Microecology, 2009, 21 (9): 844-847. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2009.09.028.
- [20] INGLE S B, PATLE Y G, MURDESHWAR H G, et al. A case of early eosinophilic gastroenteritis with dramatic response to steroids [J]. J Crohns Colitis, 2011, 5 (1): 71-72. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.10.002.
- [21] PINETON DE CHAMBRUN G, DESREUMAUX P, CORTOT A. Eosinophilic enteritis [J]. Dig Dis, 2015, 33 (2): 183-189. DOI: 10.1159/000369540.
- [22] DOULBERIS M, PANAGOPOULOS P, SCHERZ S, et al. Update on ischemic colitis: from etiopathology to treatment including patients of intensive care unit [J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51 (8): 893-902. DOI: 10.3109/00365521.2016.1162325.
- [23] SHERID M, SIFUENTES H, SAMO S, et al. Ischemic colitis: a forgotten entity. Results of a retrospective study in 118 patients [J]. J Dig Dis, 2014, 15 (11): 606-613. DOI: 10.1111/1751-2980.12182.
- [24] KALAISELVAN R, THEIS V S, DIBB M, et al. Radiation enteritis leading to intestinal failure: 1994 patient-years of experience in a national referral centre [J]. Eur J Clin Nutr, 2014, 68 (2): 166-170. DOI: 10.1038/ejcn.2013.251.
- [25] STACEY R, GREEN J T. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2014, 5 (1): 15-29. DOI: 10.1177/2040622313510730.
- [26] JEPPESEN P B. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38 (suppl 1): s8-13. DOI: 10.1177/0148607114520994.
- [27] 薛聪龙. 短肠综合征 [C] //《医学参考报—营养学频道》编辑部, 广州抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会, 《中华普
- 通外科学文献: 电子版》编辑部. 2011 广州国际肿瘤营养与支持治疗研讨会论文集, 2011.
- [28] PARDI D S, SMYRK T C, TREMAINE W J, et al. Microscopic colitis: a review [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97 (4): 794-802. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05595.x.
- [29] TINA P, DAVID C, CHRISTOPHER M. Microscopic colitis: a review of etiology, treatment and refractory disease [J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21 (29): 8804-8810.
- [30] GUAGNOZZI D, LUCENDO A J, ANGUEIRA T, et al. Drug consumption and additional risk factors associated with microscopic colitis: case-control study [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2015, 107 (6): 347-353.
- [31] BRODY H. Colorectal cancer [J]. Nature, 2015, 521 (s1): 7551. DOI: 10.1038/521S1a.
- [32] NAKAMURA S, MATSUMOTO T, IIDA M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends [J]. Cancer, 2003, 97 (10): 2462-2473. DOI: 10.1002/cncr.11415.
- [33] 张汝钢, 刘迎娣, 聂燕, 等. 以反复腹泻为主要临床表现的肠病相关 T 细胞淋巴瘤 1 例 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25 (7): 837-838. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.07.030.
- ZHANG R G, LIU Y D, NIE Y, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma with recurrent diarrhea as the main clinical manifestations: one case report [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2016, 25 (7): 837-838. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.07.030.
- [34] 鲍德明, 胡乃中. 原发性肠道淋巴瘤临床特点分析 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27 (3): 193-195. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-1432.2007.03.017.
- BAO D M, HU N Z. Analysis of clinical features of primary intestinal lymphoma [J]. Chinese Journal of Digestion, 2007, 27 (3): 193-195. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-1432.2007.03.017.
- [35] LI L J, WU Z W, XIAO D S, et al. Changes of gut flora and endotoxin in rats with D-galactosamine-induced acute liver failure [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10 (14): 2087-2090. DOI: 10.3748/wjg.v10.i14.2087.
- [36] KIYICI M, NAK S G, BUDAK F, et al. Lymphocyte subsets and cytokines in ascitic fluid of decompensated cirrhotic patients with and without spontaneous ascites infection [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21 (6): 963-969. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04229.x.
- [37] 吴仲文, 李兰娟. 肝硬化并发症与肠道菌群 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2006, 33 (1): 34-37, 44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2006.01.010.
- WU Z W, LI L J. Cirrhotic complications and intestinal microflora [J]. International Journal of Epidemiology and Infectious Disease, 2006, 33 (1): 34-37, 44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2006.01.010.
- [38] ROBLES-MEDRANDA C, LUKASHOK H P, NOVAIS P, et al. Chronic diarrhea as first manifestation of liver cirrhosis and hepatocarcinoma in a teenager: a case report and review of the literature [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 42 (4): 434-436. DOI: 10.1097/01.mpg.0000189342.38634.ac.
- [39] ZHOU D, GUAN W B, WANG J D, et al. A comparative

- study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without helicobacter pylori infection in gallbladder mucosa [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e70265. DOI: 10.1371/journal.pone.0070265.
- [40] FISHER M, SPILIAS D C, TONG L K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants [J]. *ANZ J Surg*, 2008, 78 (6): 482-486. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x.
- [41] YUEH T P, CHEN F Y, LIN T E, et al. Diarrhea after laparoscopic cholecystectomy: associated factors and predictors [J]. *Asian J Surg*, 2014, 37 (4): 171-177. DOI: 10.1016/j.asjsur.2014.01.008.
- [42] JASIM H. Postcholecystectomy bowel motion changes and diarrhea a prospective study [J]. *Iraqi Medical Journal*, 2018, 64 (1): 1500.
- [43] BARKUN A N, LOVE J, GOULD M, et al. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment [J]. *Can J Gastroenterol*, 2013, 27 (11): 653-659.
- [44] PATTNIS, WALTERS J R. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption [J]. *Br Med Bull*, 2009, 92: 79-93. DOI: 10.1093/bmb/ldp032.
- [45] LUACES-REGUEIRA M, IGLESIAS-GARCÍA J, LINDKVIST B, et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2014, 43 (2): 275-280. DOI: 10.1097/01.mpa.0000437324.52598.ee.
- [46] SZÜCS Á, MARJAI T, SZENTESI A, et al. Chronic pancreatitis: multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0171420. DOI: 10.1371/journal.pone.0171420.
- [47] BUSTILLO I, LARSON H, SAIF M W. Small intestine bacterial overgrowth: an underdiagnosed cause of diarrhea in patients with pancreatic cancer [J]. *JOP*, 2009, 10 (5): 576-578.
- [48] FABIAN E, KUMP P, KREJS G J. Diarrhea caused by circulating agents [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012, 41 (3): 603-610. DOI: 10.1016/j.gtc.2012.06.008.
- [49] RAFF H, SHARMA S T, NIEMAN L K. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia [J]. *Compr Physiol*, 2014, 4 (2): 739-769. DOI: 10.1002/cphy.c130035.
- [50] BERNA M J, HOFFMANN K M, SERRANO J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2 229 cases from the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2006, 85 (6): 295-330. DOI: 10.1097/01.md.0000236956.74128.76.
- [51] TRUMP D L, LIVINGSTON J N, BAYLIN S B. Watery diarrhea syndrome in an adult with ganglioneuroma-pheochromocytoma: identification of vasoactive intestinal peptide, calcitonin, and catecholamines and assessment of their biologic activity [J]. *Cancer*, 1977, 40 (4): 1526-1532.
- [52] NOTT J, KHAN A, MADHOTRA R, et al. An unusual diagnosis for persistent diarrhoea and vomiting [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2017, 10 (1): 73-74.
- [53] TANG B, YONG X, XIE R, et al. Vasoactive intestinal peptide receptor-based imaging and treatment of tumors (review) [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44 (4): 1023-1031. DOI: 10.3892/ijo.2014.2276.
- [54] PATEL T S, CRUTCHLEY R D, TUCKER A M, et al. Crofeler for the treatment of chronic diarrhea in patients living with HIV/AIDS [J]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2013, 5: 153-162. DOI: 10.2147/HIV.S30948.
- [55] KHALIL S, MIRDHA B R, SINHA S, et al. Intestinal parasitosis in relation to anti-retroviral therapy, CD4 (+) T-cell count and diarrhea in HIV patients [J]. *Korean J Parasitol*, 2015, 53 (6): 705-712. DOI: 10.3347/kjp.2015.53.6.705.
- [56] STEIN A, VOIGT W, JORDAN K. Review: chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2010, 2 (1): 51-63. DOI: 10.1177/1758834009355164.
- [57] REDMAN M G, WARDE E J, PHILLIPS R S. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (10): 1919-1929. DOI: 10.1093/annonc/mdu106.
- [58] LIAPIS G, BOLETIS J, SKALIOTI C, et al. Histological spectrum of mycophenolate mofetil-related colitis: association with apoptosis [J]. *Histopathology*, 2013, 63 (5): 649-658. DOI: 10.1111/his.12222.
- [59] ROBAK K, ZAMBONELLI J, BILINSKI J, et al. Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: beyond graft-versus-host disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29 (5): 495-502. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000833.
- [60] MURALI A R, CHANDRA S, STEWART Z, et al. Graft versus host disease after liver transplantation in adults: a case series, review of literature, and an approach to management [J]. *Transplantation*, 2016, 100 (12): 2661-2670. DOI: 10.1097/TP.0000000000001406.
- [61] KAISER L, SURAWICZ C M. Infectious causes of chronic diarrhoea [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26 (5): 563-571. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.11.001.
- [62] SCHWILLE-KIUNTKE J, MAZURAK N, ENCK P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41 (11): 1029-1037. DOI: 10.1111/apt.13199.
- [63] CHENG H C. Hookworm infestation diagnosed by capsule endoscopy [J]. *J Gastrointest Dig Syst*, 2011 (s1): s3. DOI: 10.4172/2161-069x.s1-003.
- [64] DEESOMSAK M, SAWANYAWISUTH K, PRACHAYAKUL V. An unusual cause of chronic diarrhoea [J]. *Tropical Biomedicine*, 2014, 31 (1): 187-189.
- [65] XIE C, LI J, WANG K, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review [J]. *Travel Medicine & Infectious Disease*, 2015, 13 (2): 128-134. DOI: 10.1016/j.tmaid.2015.03.001.
- [66] VIDELOCK E J, CREMONINI F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 35 (12): 1355-1369. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.

(收稿日期: 2019-03-25; 修回日期: 2019-05-25)

(本文编辑: 殷丽刚)