

儿童迁延性及慢性腹泻病因研究进展

赵红梅¹ 综述 张静² 游洁玉¹ 审校

(1. 湖南省儿童医院消化内科, 湖南 长沙 410007; 2. 华中科技大学同济医学院儿少妇幼与保健科, 湖北 武汉 430000)

[摘要] 儿童迁延性、慢性腹泻的病程为2周至2个月或超过2个月,是一组多病因导致的临床综合征。本文对其常见病因进行了综述,常见病因包括感染、非特异性炎症性肠病、食物过敏、乳糖不耐受以及抗生素相关性腹泻、神经调节异常、免疫缺陷病、营养不良、乳糜泻、锌缺乏等。 [中国当代儿科杂志,2012,14(8):639-642]

[关键词] 迁延性腹泻;慢性腹泻;病因;儿童

[中图分类号] R725.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)08-0639-04

Research progress in causes of persistent or chronic diarrhea in children

ZHAO Hong-Mei, ZHANG Jing, YOU Jie-Yu. Department of Digestion, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Email: marge_z@sina.com)

Abstract: The disease course of children with persistent or chronic diarrhea lasts from two weeks to two months or over. Diarrhea is a clinical syndrome caused by a group of multiple etiologies. This paper reviews common causes of persistent or chronic diarrhea in children, including intestinal infections, nonspecific inflammatory bowel diseases, food allergy, lactose intolerance, antibiotic-associated diarrhea, neural regulation abnormality, immunodeficiency disease, malnutrition, Celiac disease and zinc deficiency. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(8):639-642]

Key words: Persistent diarrhea; Chronic diarrhea; Etiology; Child

腹泻病按病程的长短分为急性腹泻、迁延性腹泻、慢性腹泻。急性腹泻病程小于2周,迁延性腹泻病程2周至2个月,慢性腹泻指病程迁延超过2个月,甚至数年^[1]。国外的文献大多将腹泻持续超过2周者统称为慢性腹泻(chronic diarrhea)或持续性腹泻(persistent diarrhea)^[2],与国内所称的迁延性、慢性腹泻相当。近年来,随着医疗水平的不断提高,儿科医师对儿童慢性、迁延性腹泻的病因学研究越来越深入,检测手段的增多给儿科医师的诊治提供了更多依据,且随着对过敏性疾病的逐步重视及高度认识,儿童迁延性及慢性腹泻的病因研究又拓展了新的领域。本文将对儿童迁延性、慢性腹泻的病因作一综述。

1 肠道感染

大部分学者一直认为肠道内感染是引起小儿慢性、迁延性腹泻的主要原因,细菌、真菌和寄生虫等为常见病原,而病毒感染则较少引起病程迁延^[3-5]。

1.1 细菌感染

据报道,某医院分析了该院近10年来138例迁延性和慢性腹泻患儿的大便培养结果,结果显示条件致病菌占59.4%,导致慢性腹泻前5位的细菌为:奇异变形杆菌、侵袭性大肠杆菌、枸橼酸杆菌、克雷伯菌属、致病性大肠杆菌^[6]。另外有文献分析141例慢性腹泻患儿的病因中肠内细菌感染占第二位(28.4%),主要细菌为侵袭性大肠杆菌及枸橼酸杆菌等^[7]。

1.2 寄生虫感染

慢胜腹泻的感染因素中,寄生虫感染也是一个不容忽视的原因。尤其是肠阿米巴痢疾,常常导致病程迁延。上海瑞金医院报道建议,有条件的医院,明确慢性腹泻的病因诊断宜常规检查阿米巴滋养体和包囊;兰氏贾第鞭毛虫和隐孢子虫感染不常见,但也需高度警惕^[8]。

1.3 巨细胞病毒感染

巨细胞病毒感染引起慢性腹泻也是目前讨论的热门话题^[9],随着对巨细胞病毒检测水平的提高,

部分学者认为巨细胞病毒感染也可能是儿童慢性腹泻的原因之一,其发病机制及确切相关性有待进一步研究。

2 非特异性炎症性肠病

非特异性炎症性肠病主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,主要临床表现为长期黏液便或黏液血便,其发病机制还未得到确切认识。国内多数学者认为是某种致病微生物或肠腔内的一些抗原作用于具有遗传决定因素的易感个体的肠道黏膜淋巴组织,引起局部组织的免疫紊乱,导致炎症发生,致使肠壁黏膜及肠道外组织损伤,引起相应的临床表现^[4]。很多人认为感染因素是炎症性肠病重要的致病因素,但目前国内外的研究还未发现炎症性肠病与某种特定的病原体密切相关。

有研究报道肠道菌群失调在大多数病例活动期均有发生,且有20%的病人会因合并肠道外的感染致使病情加重而住院^[10]。还有报道巨细胞病毒、麻疹病毒、副结核分枝杆菌在克罗恩病发病中有致病作用^[11-12],目前还缺乏临床上确诊手段和确切的科学根据。因此感染所引起的机体免疫反应异常在炎症性肠病发病机理中的作用还有待进一步的探讨。

综上所述,炎症性肠病的病因复杂,症状多样无特异性,诊断困难。临床医生应引起高度重视,如果遇到反复发作的急慢性腹泻,且伴有持续腹痛、消瘦或不伴有发热,大便性状为黏液便或黏液血便,常规实验室检查无阳性结果时,一般抗感染治疗无效者,应及时行电子结肠镜检查或消化道造影检查,同时取肠黏膜完善组织病理学检查,一旦确诊就必须马上采取积极有效的治疗。

3 食物过敏

近年来由于对食物过敏认识水平的提高,很多学者认为,食物过敏或不耐受可能是慢性、迁延性腹泻的一个重要原因,它可以引起儿童长期反复腹泻,甚至便血,导致过敏性直肠结肠炎^[13]。但由于目前国内对食物过敏认识的程度不高,一直未受重视。

3.1 食物过敏引起慢性、迁延性腹泻的致敏原

许多食物可出现过敏或不耐受,包括牛奶、鸡蛋、谷类、小麦、蔬菜、虾等。然而牛奶蛋白和大豆蛋白仍然是最常见的蛋白抗原,也可来源于母乳,主要

是与母亲的饮食有关^[14]。食物蛋白抗原是一种糖蛋白或酸性蛋白,倾向于对热及酶的变性作用有耐受力。这些蛋白在体内具有抗原稳定性,主要是由于这些蛋白的结构特殊所致。牛奶中乳清蛋白(乳球蛋白)是最常见的致病抗原。据报道,母乳喂养儿也易患过敏性消化道疾病。有文献对20例过敏性直肠结肠炎患儿进行前瞻性研究结果表明,所有患儿中纯母乳喂养儿占45%,其主要临床特征为发病年龄小,多数为半岁以内婴儿,平均年龄为2个月,但较少在早产儿及新生儿中发生,但如果胎儿在宫内就接触了牛奶抗原,则新生儿期也可在1周内出现过敏反应;食物过敏的发病率与年龄呈负相关,大多数患儿在1~2岁后就能逐渐耐受过敏性蛋白抗原^[15]。

3.2 食物过敏与母乳喂养儿迁延性、慢性腹泻的发生相关性

有关对纯母乳喂养儿腹泻相关危险因素分析的文献报道显示,母乳喂养儿出现腹泻的主要相关危险因素包括母亲吸烟、母亲有过敏史、家族有过敏性疾病史、母亲摄食海鲜、鸡蛋等以及患儿伴有湿疹、哭闹、母乳中前列腺素E水平过量及脂肪含量升高等因素^[16]。过去,人们认为母乳喂养儿不易发生食物过敏反应,但临床上却常常见到纯母乳喂养儿出现湿疹、腹泻等现象,应高度警惕食物过敏可能^[17-21]。婴儿发生过敏反应的因素很多,国内大部分专家认为变态反应的基础是家族遗传性。有过敏家族史的婴儿更容易发生食物过敏。据报道,父母任何一方有过敏史的婴幼儿,其危险性为37%,如果父母双方均有过敏史的婴幼儿,则其危险性增至62%^[22]。同时,还有人发现母亲有过敏史的婴儿发生过敏反应的几率远远大于父亲有过敏史的情况^[23]。

4 乳糖不耐受

乳糖是乳类中主要的糖分,属于双糖,由葡萄糖和半乳糖通过1,4-糖苷键连接而成。人乳中约含乳糖7%,牛奶中约含乳糖4.5%~5.0%。人类的肠黏膜不能直接吸收双糖,乳糖必须经乳糖酶水解成单糖后才能被小肠黏膜吸收利用。乳糖酶是所有双糖酶中成熟最晚、含量最低,最易受损,修复又最慢的一种酶。

哺乳期婴儿以乳类食物为主,乳糖的摄入量很高,因而很容易因乳糖酶活性不足导致乳糖吸收不良而出现一系列临床症状,常常称为乳糖不耐受。乳糖不耐受在婴儿期最常见的症状是腹泻,在年长

儿和成人的腹泻症状很轻微或仅有腹胀或腹部不适等。上世纪80年代后期起,国内逐步对乳糖不耐受导致的腹泻引起重视,近10年来的文献报道在婴儿腹泻中乳糖不耐受的发病率占46.9%~70.0%^[24-25]。乳糖不耐受用普通的抗感染药或助消化药均无明显效果。乳糖不耐受如果没有早期确诊,部分患儿会发展成迁延性或慢性腹泻,导致营养不良、生长发育迟缓等严重后果,对小儿的健康危害较大。

患儿有原发性或者继发性乳糖不耐受时都可引起迁延性或慢性腹泻^[26]。要明确诊断乳糖不耐受主要依靠实验室的检查。若无法检测时,可通过改换无乳糖饮食来证明是否存在乳糖不耐受。如果在婴儿期选用无乳糖奶粉喂养,腹泻症状好转,说明有乳糖不耐受,如果症状改善不明显还需警惕脂肪或蛋白不耐受情况。迁延性、慢性腹泻型患儿一般体质较弱,常伴有佝偻病、营养不良,受凉或饮食不当后常出现腹泻,常规粪便检查未找到致泻病原时可考虑乳糖不耐受可能。

5 其他原因

5.1 神经系统调节功能障碍

消化系统的运动是受神经系统调节的。在这个系统调节指挥下,肠道有自己的运动形式。据报道胃肠功能的神经调节主要依赖三个系统:中枢神经系统、自主神经系统和肠道神经系统^[27]。越来越多的人认为神经调节功能紊乱可以引起胃肠道疾病,出现慢性腹泻症状等^[28]。

5.2 免疫缺陷病

免疫缺陷病也常常伴有慢性腹泻,但临床表现无特异性,且腹泻症状常早于其他症状,如果缺乏认识和警惕性,极易导致误诊^[29-30]。有文献报道4例艾滋病患儿中有3例伴有慢性腹泻,均由于在院外长时间被误诊导致病程迁延,疗效欠佳^[31]。其中病程最长的达1年,年龄最小者为5个月。因此,对于慢性腹泻病因不明者,宜尽早做HIV初筛试验以免漏诊或误诊。

5.3 抗生素相关性腹泻

近年来,由于临床大量抗生素的不规则使用,抗生素相关性腹泻的发生呈上升趋势。该病常表现为水样便、血便等,其临床表现多样,病程常常迁延。还有人认为,抗生素相关性腹泻的主要原因是由于抗生素导致肠道菌群紊乱和低钙血症的发生所致,如果大便培养无细菌生长,大便还原糖试验阴性,要考虑

停用抗生素,补充肠黏膜保护剂及微生态制剂,还需补充钙剂^[32-33],必要时还可补充VitB₁₂和叶酸^[34]。

由于肠道外感染导致抗生素的广泛使用也是一个不可忽视的问题,抗生素相关性腹泻主要是由于抗生素使用后使得肠黏膜碳水化合物的转运功能和乳糖酶水平大大下降。有时还因为肠外感染严重导致长期、大量地使用广谱抗生素,引起肠道菌群紊乱,耐药性金黄色葡萄球菌、变形杆菌、绿脓杆菌等大量繁殖,从而导致药物难以控制小肠结肠炎或者伪膜性肠炎。

5.4 营养不良

非母乳喂养的婴幼儿容易出现营养不良,常常也会引起迁延性、慢性腹泻。由于营养不良患儿免疫功能低下,营养物质吸收少,会继发肠道黏膜发育异常,同时还会影响肠道黏膜的修复导致腹泻迁延不愈。先天性小肠吸收功能障碍主要包括先天性小肠黏膜发育异常和先天性小肠淋巴管扩张症,这两种疾病都会导致营养物质吸收不良,引起迁延性及慢性腹泻^[35-36]。其临床表现主要就是慢性腹泻,常合并低蛋白血症、水肿等。

5.5 乳糜泻

乳糜泻是一种由于遗传易感个体摄入麦麸物质后导致的慢性小肠吸收不良综合征,表现为摄入麸质后引起的机体免疫应答反应,主要表现为慢性腹泻、生长发育迟缓等。目前,很多学者认为在北美及欧洲,乳糜泻是一种常见的食物过敏性肠道疾病,其发病率估计在0.3%~1%^[37-38],在小学生中的发病率为1.01%^[39]。随着经济的发展,在发展中国家尤其是亚洲人群中该病的发病情况也越来越引起人们的重视。有报道,在科威特慢性腹泻人群中的发生率为18.5%^[40]。近期,北印度有一个流行病学调查也证实有乳糜泻的存在^[41],而最近在中国成人慢性腹泻患者中也有乳糜泻的报道存在^[42],但在儿童中尚未见报道。

5.6 微量元素缺乏

胃肠道是锌缺乏时最早受影响的器官,患儿的血清中锌的含量下降程度与腹泻有关,当锌的浓度小于8.4 μmol/L时会导致严重的腹泻^[43]。主要是因为锌缺乏可影响肠道免疫系统的完整性及小肠刷状缘酶的活性,机体易因毒素、病原激活腺苷酸及鸟苷肽环化酶激活酸环化酶引起分泌性腹泻。锌缺乏能刺激白细胞介素-1的分泌,上调鸟苷酸环化酶激活肽Ⅱ及神经肽的表达,影响肠道水电解质的吸收,进而延长腹泻病程^[43]。

[参 考 文 献]

- [1] 董永绥. 加强对小儿慢性腹泻病的研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(1):123.
- [2] Ghishan FK. Chronic diarrhea [M]. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004; 1276 - 1281.
- [3] Teo M, Chung S, Chitti L, Tran C, Kritas S, Butler R, et al. Small bowel bacterial overgrowth is a common cause of chronic diarrhea[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(8): 904-909.
- [4] Nelson WE, Richard E. Nelson Textbook of Pediatrics [M]. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001; 765-768.
- [5] Keating JP. Chronic diarrhea[J]. Pediatr Rev, 2005, 26(1): 5-14.
- [6] 王宝西,王茂贵,江逊. 小儿迁延性及慢性腹泻病原学研究[C]. 西北五省(区)第六届儿科学术交流大会论文集汇编, 银川: 2008.
- [7] 王珺,刘泉波. 儿童慢性腹泻病因分析[J]. 中国微生物学杂志, 2011(11):1008-1010.
- [8] 王歆琼,刘伟,徐俊杰,梅红,彭罕鸣,高原,等. 乳糖泻在中国慢性腹泻患儿中的发病情况[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(4):244-247.
- [9] 叶礼燕,聂晓晶. 感染所致慢性腹泻的防治[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(4):318-320.
- [10] Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection: a review [J]. Ann Trop Paediatr, 2005, 25(3): 149-160.
- [11] Shanahan F. Inflammatory bowel disease; immunodiagnostics, immunotherapeutics, and eetherapeutics[J]. Gastroenterology, 2001, 120(3): 622-635.
- [12] 张丙金,毛志芹,孙梅. 儿童炎症性肠病30例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(3):407-409.
- [13] Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease [J]. Lancet, 2004, 364(9439): 1039-1044.
- [14] Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(12):2857-2865.
- [15] 黎海芪. 食源性过敏性疾病[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(1):1-3.
- [16] Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 41(1): 16-22.
- [17] 欧阳文献,游洁玉,段柏萍,陈昌斌. 食物特异性IgG抗体检测在儿童慢性腹泻中的应用价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(1):21-24.
- [18] Crespo JF, James JM, Rodriguez J. Diagnosis and therapy of food allergy[J]. Mol Nutr Food Res, 2004, 48(5): 347-355.
- [19] Sieherer SH, Sampson HA. Food allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2 Suppl Mini-Primer): S470-S475.
- [20] Quack I, Sellin L, Buchner NJ, Theegarten D, Rump LC, Henning BF. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl-long term remission under Montelukast[J]. BMC Gastroenterol, 2005, 5: 24.
- [21] Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management [J]. Paediatr Drugs, 2002, 4(9): 563-570.
- [22] Szépfalusi Z, Nentwich I, Gerstmayr M, Jost E, Todoran L, Gratzl R, et al. Prenatal allergen contact with milk proteins[J]. Clin Exp Allergy, 1997, 27(1): 28-35.
- [23] Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, Weir TD, Bai TR, Spinelli JJ, et al. Polymorphisms in IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(1 Pt 1): 135-140.
- [24] 吕志玲,黎海芪. 食物抗原早期暴露与儿童食物过敏[J]. 中华儿科杂志, 48(8):588-591.
- [25] 戈建军,沈京培,胡伯渊. 乳糖定性试验对婴幼儿腹泻的临床应用价值[J]. 临床儿科杂志, 1991, 9(3):150-151.
- [26] 姜天安,叶瑞云,叶华真. 慢性腹泻患儿乳糖不耐受的研究[J]. 临床儿科杂志, 1991, 9(3):147-148.
- [27] 龚四堂. 小儿慢性腹泻病的诊断[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(10):787-789.
- [28] 庄莹,林志辉. 慢性腹泻神经机制研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2010, 30(10): 9-10.
- [29] 姜天安,叶瑞云,叶华真. 慢性腹泻患儿乳糖不耐受的研究[J]. 临床儿科杂志, 1991, 9(3):147-148.
- [30] Zhang H, Yan Y, Shi R, Lin Z, Wang M, Lin L. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome[J]. Digestion, 2008, 78(2-3): 72-76.
- [31] 徐辉巍,王国丽,邱晓红,王大勇,沈惠青,高萍芝,等. 小儿慢性腹泻流行病学与病因[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(2):112-115.
- [32] 王珺,刘泉波,许红梅. 儿童迁延性慢性腹泻的病因分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2):236-238.
- [33] 文伶俐. 儿童艾滋病4例分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(5):467-468.
- [34] 李甜甜,吕宗舜,王邦茂,张洁. 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(11): 1174-1177.
- [35] 叶礼燕,聂晓晶. 感染所致慢性腹泻的防治[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(4):318-319.
- [36] Wapnir RA. Zinc Deficiency. Malnutrition and the gastrointestinal tract[J]. J Nutr, 2000, 130(55 suppl): 1388S-1392S.
- [37] Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults[J]. Scand J Gastroenterol, 1998, 33(12): 1280-1283.
- [38] Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti-tigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects[J]. Acta Paediatr Suppl, 1996, 412: 29-35.
- [39] Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drao S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(3): 286-292.
- [40] Shaltout AA, Khuffash FA, Hilal AA, el Ghanem MM. Pattern of protracted diarrhea among children in Kuwait[J]. Ann Trop Paediatr, 1989, 9(1): 30-32.
- [41] Poddar U, Thapa BR, Nain CK, Prasad A, Singh K. Celiac disease in India: are they true case of celiac disease? [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002, 35(4): 508-512.
- [42] Jiang LL, Zhang BL, Liu YS. Is adult celiac disease really uncommon in Chinese? [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2009, 10(3): 168-171.
- [43] Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(6): 646-652.

(本文编辑:邓芳明)