

# 导致儿童腹泻的肠道原虫研究进展

李鑫, 许红梅\*

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年1月21日; 录用日期: 2024年2月14日; 发布日期: 2024年2月22日

## 摘要

腹泻性疾病在发展中国家是导致5岁以下儿童死亡的主要原因之一, 寄生虫也是引起儿童腹泻的原因。虽然随着社会进步, 其发病率逐年下降, 但在许多欠发达地区, 寄生虫感染仍然是重要的公共卫生问题。在肠道寄生虫中, 肠道原虫感染所占比例逐渐增高, 常见的肠道原虫为阿米巴原虫、蓝氏贾第鞭毛虫、隐孢子虫、人芽囊原虫等。本文将对常见的导致儿童腹泻的肠道原虫的研究现状进行介绍。

## 关键词

肠道原虫, 腹泻, 儿童

# Research Progress on Intestinal Protozoa Causing Diarrhea in Children

Xin Li, Hongmei Xu\*

Department of Pediatric Infection, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: Feb. 14<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 22<sup>nd</sup>, 2024

## Abstract

Diarrheal diseases are one of the main causes of death in children under 5 years old in developing countries, and parasites are also the cause of diarrhea in children. Although its incidence decreases annually with social progress, parasitic infections remain an important public health problem in many less developed areas. In intestinal parasites, the proportion of intestinal protozoan infection

\*通讯作者。

is gradually increasing, and the common intestinal protozoa are amoeba, giardia, cryptosporidium, human blasodium, etc. This article will introduce the current status of the common intestinal protoparasites causing childhood diarrhea.

## Keywords

Intestinal Protozoa, Diarrhea, Children

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

腹泻病是由多种病原、多种因素引起的以大便次数增多和(或)大便性状改变为主要表现的消化道综合征。腹泻性疾病在发展中国家是导致 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一, 据估计, 在发展中国家每天约有 1200 名儿童死于腹泻[1]。

寄生虫曾经是引起儿童腹泻的重要原因, 虽然其发病率呈下降趋势, 但在许多欠发达地区, 寄生虫感染仍然是重要的公共卫生问题[2], 在发达国家, 虽然卫生条件良好, 但仍可出现暴发流行。随着许多国家卫生运动的成功开展, 曾经严重影响人类健康的土源性蠕虫感染率明显下降, 肠道原虫(Intestinal protozoa)在肠道寄生虫感染中占比逐渐增多[3]。2011 年在玻利维亚随机挑选 268 名 2 至 12 岁的来自不同地区的儿童中, 通过显微镜检查粪便发现寄生虫总体感染率为 69%, 发现在肠道寄生虫感染的 185 名儿童中, 有 89.2%的儿童为原虫感染, 仅有 5.9%为蠕虫感染[3]。Erismann 等[4]对布基纳法索中部高原和中西部地区随机选择的 8 所学校的 385 名 8~14 岁儿童进行了一项横断面调查显示, 84.7%的儿童检测出原虫, 而仅 10.7%检测出蠕虫。而在肠道原虫中, 溶组织内阿米巴、蓝氏贾第鞭毛虫、隐孢子虫最为常见[5], 近年来新发现的人芽囊原虫也分布广泛。但由于肠道原虫相较于病毒、细菌而言相对少见, 临床医生对于该病原了解不充分, 不能及时诊治可能导致腹泻迁延不愈, 甚至影响儿童的生长发育, 故本文将对一些常见引起儿童腹泻的肠道原虫进行简要阐述, 以增加对导致儿童腹泻的肠道原虫的认识。

## 2. 常见肠道原虫病的共同特征

1) 大多数肠道原虫为人兽共患寄生虫, 人与动物均可作为传染源, 其包囊在体外可长期存活, 途径传播多, 故多呈全球分布, 以热带及亚热带地区为著, 中低收入国家疾病负担更大[6]。但在卫生条件相对好的发达国家, 也时有水源性或食源性暴发流行的报道。

2) 人体感染后是否发病及严重程度与感染数量、虫种及免疫力等因素密切相关, 多数免疫功能正常者感染后可无症状或仅有轻微症状。临床表现大多缺乏特异性, 主要为腹泻、腹痛, 可伴有食欲缺乏、恶心、呕吐等非特异性表现, 故常需要与其他胃肠道疾病鉴别。儿童感染肠道寄生虫后可出现营养不良、贫血, 甚至生长发育迟缓[7]。2019 年在埃塞尔西亚南部进行的一项关于肠道寄生虫感染与儿童营养不良之间关系的研究中指出, 感染肠道寄生虫感染的儿童发育迟缓的发生率显著高于未感染儿童[8]。

3) 肠道寄生虫病的诊断依赖实验室检查, 主要的检查方法包括显微镜检查、免疫学方法、分子学方法等[9]。传统显微镜检查虽然耗费人力, 需要多次送检粪便以提高检出率, 并且对于检验人员要求较高, 容易误诊、漏诊, 但由于价格低, 操作方便, 仍然是许多发展中国家主要的检测方法[2] [9]。免疫学方法

可检测特异性抗体或粪便中抗原[10],常用的方法包括酶联免疫吸附试验、间接血凝试验、直接或间接荧光免疫法、免疫电泳等,比显微镜检敏感度和特异度更高,对于肠外阿米巴病的检验尤其适用[11]。分子生物学方法如常规 PCR、多重 PCR、巢式 PCR、实时 PCR、环介导等温扩增分析等,具有高灵敏度和特异度,可同时定量检测了解虫体负荷量及鉴别虫种亚型,但因价格昂贵及对操作人员及设备要求较高等因素限制了在发展中国家的应用[12]。

目前分子诊断技术的发展已经向宏基因组学技术的方向发展,第二代测序(Next-generation sequencing, NGS)技术已广泛应用于各种微生物研究,可对各种样本进行检测。但由于真核生物的基因组比原核生物的基因组更大、更复杂,将 NGS 用于肠道寄生虫的分析仍然是一个挑战[2]。

4) 治疗原则相似,主要包括针对相应病原的抗原虫治疗,防治并发症,维持水、电解质平衡等对症支持治疗,治疗基础疾病,此外还可使用保护肠黏膜,促进肠黏膜修复的药物以缩短病程。

5) 大多数肠道原虫分布广泛、具有人兽共患性、其包囊对于环境抵抗性强,且目前尚缺乏有效疫苗,全球经济一体化加快了各种病原传播速度,也加大了防控难度,故防控复杂。一些公共卫生干预措施(如提供清洁的水、健康知识宣教、重视食品卫生和良好的环境卫生)及养成良好的个人卫生习惯,防止病从口入是预防的关键。例如,Seid 等人于 2021 年 6 月至 9 月在埃塞俄比亚进行的一项关于在 COVID-19 期间遵守手卫生对肠道寄生虫感染的影响的观察性研究发现手卫生依从性良好与依从性较差的参与者肠道寄生虫感染率分别为 14.65% 及 35.13%,指出良好的手卫生依从性可降低 52% 的肠道寄生虫感染风险,该研究表明良好的手卫生依从性与减少肠道寄生虫感染显著相关[13]。

### 3. 常见导致儿童腹泻的肠道原虫流行现状

#### 3.1. 溶组织阿米巴(*Entamoeba histolytica*, *E. histolytica*)

阿米巴原虫包括致病性与非致病性两类,虽然近年来发现除了 *E. histolytica*,其他阿米巴原虫如莫氏阿米巴、迪斯帕内阿米巴等也可能具有致病性[14],但 *E. histolytica* 仍然是最广泛认识的致病性阿米巴原虫。1883 年 Koch 首次展示了该病原与肠道病变有关,1903 年因其具有导致组织溶解的能力而被 Schaudinn 命名为溶组织内阿米巴。

据报道,*E. histolytica* 在世界范围内每年感染多达 5000 万人,导致约 100,000 人死亡,在发展中国家,尤其是卫生条件有限的地区流行较多[15]。该虫是许多发展中国家儿童不可忽视的健康威胁,是寄生虫中引起发展中国家儿童死亡的第四大原因[16]。一项对孟加拉一个贫民窟里 289 名学龄前儿童进行的为期 4 年的前瞻性观察研究表明,有 80% 的儿童至少检测到一次 *E. histolytica* 感染,53% 的儿童有重复感染[17]。在我国,有文章统计 2005 年至 2019 年共报道 28,229 例阿米巴痢疾,儿童(尤其是 1 岁以下儿童)所占比例最大[18]。

该病原主要通过粪口途径传播,约 90% 为无症状感染者,仅 10% 出现症状[19]。包囊经口吞入后在回肠末端脱囊发育为滋养体,滋养体借助其伪足的机械运动、酶及毒素等直接或间接作用于肠黏膜,引起肠黏膜溃疡,盲肠是最常累及部位[19]。感染后潜伏期一般为 1~2 周,其症状范围从轻度腹泻、痢疾到侵袭性结肠炎、肝脓肿和罕见的肺和/或脑脓肿[16],腹泻是最常见症状[19]。每个人严重程度不同,可表现为从间歇性的轻微腹泻到危及生命的暴发性疾病[20]。典型大便性状为酱红色或果酱样,可伴有腹痛、呕吐等常见消化道症状,全身症状往往轻微,多无发热或仅有低热。暴发性结肠炎为较少见并发症,在肠阿米巴病中仅占 0.5% [1],由于该病与炎症性肠病临床症状相似,而传统的显微镜检查敏感度较低,容易误诊,误用激素可导致暴发性结肠炎,致死率高,临床上多有高热、寒战、精神萎靡等全身症状,可迅速出现脱水、电解质紊乱甚至休克,易并发肠出血及肠穿孔,因此需要慎用激素。

### 3.2. 蓝氏贾第鞭毛虫(*Giardia intestinalis*, *G. lamblia*)

1681年列文虎克在检查自己的腹泻粪便时首次发现该虫,但直到20世纪60年代才真正作为一种致病源受到关注[21]。*G. lamblia*呈全球分布,是最常见的肠道原虫之一,目前已知基因型有八种,基因型A和B为感染人类的主要亚型[22]。

该虫主要分布在欠发达地区,据统计,*G. lamblia*在工业化国家的感染率约2%~5% [23],而在低至中等收入国家为20%~30%不等[24],在非洲、亚洲及拉丁美洲每年约有2亿人有症状感染[25]。儿童较成人更易感。Wu等[26]在黑龙江省采集413名腹泻患者粪便标本,通过PCR方式检测,得出腹泻患者中*G. lamblia*流行率为5.81% (24/413),其中5~17岁年龄段人群检出率最高。美国1995年至2016年期间[27],平均每年报告病例数为19,781例(范围为14,623至27,778例),0~4岁发病率最高。

*G. lamblia*主要通过粪口途径传播,人体食入约10个左右感染性包囊即可致病[6]。其致病性可能与滋养体附着于小肠黏膜上皮细胞形成机械屏障阻碍营养物质吸收、多种肠道微生物的联合作用以及宿主免疫反应等机制有关[21]。临床上以无症状感染者多见,潜伏期多为1~2周,腹痛、腹泻为常见症状,可伴腹胀、呕吐、乏力、发热等非特异性症状,病程约1~2周。不同年龄临床表现可有差异,腹泻更常见于5岁以下儿童,而5岁以上儿童更常见腹痛及荨麻疹[28],婴儿和儿童可出现发育迟缓和营养不良[29]。在感染后数年,患者还可能出现肠易激综合征及慢性疲劳综合征[21] [30]。

### 3.3. 隐孢子虫(*Cryptosporidium*)

隐孢子虫于1976年首次被报道,在20世纪80年代之前很少被认为是致病原,现已成为常见人兽共患原生寄生虫[31] [32]。该病原呈全球分布,是导致发展中国家儿童腹泻和死亡的第二大疾病[33],据全球肠道多中心研究在撒哈拉以南的非洲和南亚进行的一项包含2万多名儿童的研究中指出,在2岁以下的儿童中,*Cryptosporidium*导致中重度腹泻仅次于轮状病毒[34]。

在发展中国家,*Cryptosporidium*占有儿童腹泻病例的20% [35],发达国家相对少见,约占儿童腹泻病例的9% [36]。我国于1987年首次报道,迄今已在27个省、自治区和直辖市的不同人群中进行了流行病学调查,平均患病率为2.97%,不同省份流行率为0.65%~11.15%,偏远地区为1.77%~12.87%,城市为0%~3.7% [37]。现今已发现超过30种亚型,人隐孢子虫及微小隐孢子虫为感染人类的主要亚型,占比超过90% [38]。

主要通过粪口途径传播,卵囊进入消化道后,在小肠脱囊并释放子孢子,子孢子借助其细胞器和分泌毒素黏附于黏膜上皮细胞绒毛膜表面,致微绒毛膜萎缩、融合、脱落,从而影响黏膜吸收和分泌功能而致腹泻。潜伏期约为2~10 d,免疫功能正常者症状大多较轻,多为自限性腹泻[38]。免疫功能低下或缺乏者常表现为难治的慢性、迁延性腹泻,在这些患儿中多伴有发热及营养不良,严重者可致死[38]。除了肠道症状之外,还可出现肠外隐孢子虫病,如胰腺炎、胆囊炎、胆管炎、肺炎等[38]。

### 3.4. 人芽囊原虫(*Blastocystis*)

人芽囊原虫于1849年由Oesch首次发现,在20世纪70年代以前,都认为对人体无致病性[39]。基于小亚基核糖体RNA基因序列分类至少可分为28种亚型[40],人类主要感染ST1~ST4,大多数国家主要感染亚型为ST3 [41]。

该病原分布广泛,在包含欧洲人口在内的发达国家中其感染率可能达到20%,在发展中国家可能达到50% [42],儿童为主要感染人群。2012年12月至2013年9月期间在法国11家医院进行的一项大规模多中心研究,随机收取788份粪便标本,通过定量PCR方法进行检测,得出其总体感染率达18.1% (143/788),亚组分析显示感染高峰年龄为5~9岁[42]。Paulos等[43]在于2014年1月至12月在西班牙北

部的阿拉瓦省进行了一项关于 *Blastocystis* 的流行及其分子多样性研究, 采用 PCR 方法检测, 在 63 个有豢养猫狗的家庭中收集的 179 份粪便中, 其检出率为 35.2%, 其中 6~10 岁年龄段儿童感染率最高。饲养动物可增加感染风险, 2020 年在广东省广州市开展了多中心现况调查, 发现在 684 例 5 岁以下腹泻儿童中, *Blastocystis* 感染率为 4.97%, 其中 70.6% 的感染儿童家中饲养宠物[44]。

主要通过粪口途径传播。其致病机制尚不明确, 感染后大多数为无症状携带者或仅有轻微症状。临床表现缺乏特异性, 腹泻、腹痛为常见症状, 可出现肠易激综合征、荨麻疹等并发症[39]。

#### 4. 肠道原虫的治疗

目前常用药物包括硝基咪唑类(如甲硝唑、赛硝唑、替硝唑、奥硝唑等), 苯并咪唑类(如阿苯达唑和甲苯达唑)、硝唑尼特、呋喃唑酮、奎纳克林、氯喹和巴龙霉素等[5]。甲硝唑价格便宜, 至今仍是最常用的一线药物, 常见不良反应有恶心、厌食、呕吐、口腔金属味、头晕、共济失调等[45], 相较而言, 替硝唑疗程短, 副作用更小且仅需每日顿服, 依从性较甲硝唑好。硝唑尼特是一种咪唑类药物, 为 FDA 唯一批准用于治疗隐孢子虫病药物, 对于无免疫功能缺陷的儿童及成人疗效较好, 同时也可用于阿米巴及蓝氏贾第鞭毛虫感染的治疗[5]。

目前缺乏有效疫苗, 同时药物选择有限而耐药性不断出现, 肠道原虫仍未能得到控制, 除了研究疫苗之外, 也迫切需要开发新药。由于资金有限, 新的药物研究进展缓慢, 重新利用现有药物, 通过发现新靶点, 以获得原适应症范围之外的新适应症, 是一种低成本且快速的方式[46]。例如, 有研究指出奥美拉唑可能成为一种新型的安全且实惠的抗贾第虫病药物。

随着社会进步, 肠道原虫所致感染总体呈下降趋势, 但仍未被完全消除, 由于少见, 许多临床医师及检验科医师对于肠道原虫的认识有限, 容易误诊及漏诊, 引起腹泻迁延不愈, 患儿可能出现营养不良、生长发育迟缓等情况, 因此需要提高诊断水平, 以降低肠道原虫感染对儿童的影响。目前检验方法仍以显微镜检查为主, 其敏感度及特异度相对较低, 对检验科医师要求较高, 并且需要多次送检新鲜粪便以提高检出率, 一些分子学及免疫学方法敏感度及特异度相对更高, 但由于价格昂贵, 目前应用较少。目前对于肠道原虫的治疗药物选择有限且暂未开发出有效疫苗, 因此做好手口卫生宣教工作, 防止病从口入是预防的关键。同时需要坚持贯彻“one health”理念, 坚持人类健康与动物健康、环境健康是一个大的整体, 维护人与动物健康, 改善环境卫生, 预防人兽共患疾病, 从而促进全人类的健康。

#### 参考文献

- [1] Gupta, S., Smith, L. and Diakiw, A. (2022) Amebiasis and Amebic Liver Abscess in Children. *Pediatric Clinics of North America*, **69**, 79-97. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.08.003>
- [2] Fitri, L.E., Candradikusuma, D., Setia, Y.D., et al. (2022) Diagnostic Methods of Common Intestinal Protozoa: Current and Future Immunological and Molecular Methods. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, **7**, Article No. 253. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7100253>
- [3] Macchioni, F., Segundo, H., Gabrielli, S., et al. (2015) Dramatic Decrease in Prevalence of Soil-Transmitted Helminths and New Insights into Intestinal Protozoa in Children Living in the Chaco Region, Bolivia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **92**, 794-796. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0039>
- [4] Erismann, S., Diabougou, S., Odermatt, P., et al. (2016) Prevalence of Intestinal Parasitic Infections and Associated Risk Factors among Schoolchildren in the Plateau Central and Centre-Ouest Regions of Burkina Faso. *Parasites & Vectors*, **9**, Article No. 554. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1835-4>
- [5] Santos, H.L.C. and Rebello, K.M. (2022) An Overview of Mucosa-Associated Protozoa: Challenges in Chemotherapy and Future Perspectives. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 860442. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.860442>
- [6] Chifunda, K. and Kelly, P. (2019) Parasitic Infections of the Gut in Children. *Paediatrics and International Child Health*, **39**, 65-72. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1479055>

- [7] Chifunda, K. and Kelly, P. (2019) Parasitic Infections of the Gut in Children. *Paediatrics and International Child Health*, **39**, 65-72. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1479055>
- [8] Yoseph, A. and Beyene, H. (2020) The High Prevalence of Intestinal Parasitic Infections Is Associated with Stunting among Children Aged 6-59 Months in Boricha Woreda, Southern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *BMC Public Health*, **20**, 1213-1270. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09377-y>
- [9] Saidin, S., Othman, N. and Noordin, R. (2019) Update on Laboratory Diagnosis of Amoebiasis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **38**, 15-38. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3379-3>
- [10] Das, S., Rajkumari, N., Gunalan, A., et al. (2022) A Comparative Analysis of Microscopy, Coproantigen Serology, and Nested Multiplex PCR in the Laboratory Diagnosis of Entamoeba Histolytica Infection. *Journal of Laboratory Physicians*, **14**, 125-131. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732488>
- [11] Hayman, D., Garcia-Ramirez, J.C., Pita, A., et al. (2023) Diagnosis of Protozoa Diarrhoea in Campylobacter Patients Increases Markedly with Molecular Techniques. *PLOS Global Public Health*, **3**, e0001527. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001527>
- [12] Hooshyar, H. and Rostamkhani, P. (2022) Accurate Laboratory Diagnosis of Human Intestinal and Extra-Intestinal Amoebiasis. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, **15**, 343-359.
- [13] Seid, M., Yohanes, T., Goshu, Y., et al. (2022) The Effect of Compliance to Hand Hygiene during COVID-19 on Intestinal Parasitic Infection and Intensity of Soil Transmitted Helminthes, among Patients Attending General Hospital, Southern Ethiopia: Observational Study. *PLOS ONE*, **17**, e0270378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270378>
- [14] Sardar, S.K., Ghosal, A., Haldar, T., et al. (2023) Prevalence and Molecular Characterization of Entamoeba Moshkovskii in Diarrheal Patients from Eastern India. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **17**, e0011287. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011287>
- [15] Shrivastav, M.T., Malik, Z. and Somlata (2021) Revisiting Drug Development against the Neglected Tropical Disease, Amebiasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article ID: 628257. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.628257>
- [16] Li, J., Cui, Z., Li, X., et al. (2021) Review of Zoonotic Amebiasis: Epidemiology, Clinical Signs, Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. *Research in Veterinary Science*, **136**, 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.02.021>
- [17] Haque, R., Mondal, D., Duggal, P., et al. (2006) Entamoeba Histolytica Infection in Children and Protection from Subsequent Amebiasis. *Infection and Immunity*, **74**, 904-909. <https://doi.org/10.1128/IAI.74.2.904-909.2006>
- [18] Huang, J., Chen, Y., Sun, J., et al. (2020) Amoebic Dysentery-China, 2005-2019. *China CDC Weekly*, **2**, 811-814. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.222>
- [19] Guillén, N. (2023) Pathogenicity and Virulence of Entamoeba Histolytica, the Agent of Amoebiasis. *Virulence*, **14**, Article ID: 2158656. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2158656>
- [20] Yanagawa, Y. and Singh, U. (2023) Diversity and Plasticity of Virulent Characteristics of Entamoeba Histolytica. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, **8**, Article No. 255. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8050255>
- [21] Adam, R.D. (2021) *Giardia duodenalis*: Biology and Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*, **34**, e0002419. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-19>
- [22] Belkessa, S., Ait-Salem, E., Laatamna, A., et al. (2021) Prevalence and Clinical Manifestations of *Giardia intestinalis* and Other Intestinal Parasites in Children and Adults in Algeria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **104**, 910-916. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0187>
- [23] Yoder, J.S., Gargano, J.W., Wallace, R.M., et al. (2012) Giardiasis Surveillance—United States, 2009-2010. *MMWR. Surveillance Summaries*, **61**, 13-23.
- [24] Rafiei, A., Baghlaninezhad, R., Koster, P.C., et al. (2020) Multilocus Genotyping of *Giardia duodenalis* in Southwestern Iran. A Community Survey. *PLOS ONE*, **15**, e0228317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228317>
- [25] Hajare, S.T., Chekol, Y. and Chauhan, N.M. (2022) Assessment of Prevalence of *Giardia lamblia* Infection and Its Associated Factors among Government Elementary School Children from Sidama Zone, SNNPR, Ethiopia. *PLOS ONE*, **17**, e0264812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264812>
- [26] Wu, Y., Yao, L., Chen, H., et al. (2022) *Giardia duodenalis* in Patients with Diarrhea and Various Animals in Northeastern China: Prevalence and Multilocus Genetic Characterization. *Parasites & Vectors*, **15**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05269-9>
- [27] Coffey, C.M., Collier, S.A., Gleason, M.E., et al. (2021) Evolving Epidemiology of Reported Giardiasis Cases in the United States, 1995-2016. *Clinical Infectious Diseases*, **72**, 764-770. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa128>
- [28] Almirall, P., Alfonso, M., Ávila, I., et al. (2013) Clinical Features of Giardiasis in Different Age Groups of Pediatric In-Patients. *Revista Chilena de Infectología*, **30**, 502-506. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000500006>
- [29] Berkman, D.S., Lescano, A.G., Gilman, R.H., et al. (2002) Effects of Stunting, Diarrhoeal Disease, and Parasitic Infec-

- tion during Infancy on Cognition in Late Childhood: A Follow-Up Study. *The Lancet*, **359**, 564-571. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07744-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07744-9)
- [30] Fink, M.Y. and Singer, S.M. (2017) The Intersection of Immune Responses, Microbiota, and Pathogenesis in Giardiasis. *Trends in Parasitology*, **33**, 901-913. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.08.001>
- [31] Navin, T.R. and Juraneck, D.D. (1984) Cryptosporidiosis: Clinical, Epidemiologic, and Parasitologic Review. *Reviews of Infectious Diseases*, **6**, 313-327. <https://doi.org/10.1093/clinids/6.3.313>
- [32] Rossignol, J. (2010) Cryptosporidium and Giardia: Treatment Options and Prospects for New Drugs. *Experimental Parasitology*, **124**, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.07.005>
- [33] Checkley, W., White, A.J., Jaganath, D., et al. (2015) A Review of the Global Burden, Novel Diagnostics, Therapeutics, and Vaccine Targets for Cryptosporidium. *The Lancet Infectious Diseases*, **15**, 85-94. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70772-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70772-8)
- [34] Kotloff, K.L., Nataro, J.P., Blackwelder, W.C., et al. (2013) Burden and Aetiology of Diarrhoeal Disease in Infants and Young Children in Developing Countries (The Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A Prospective, Case-Control Study. *The Lancet*, **382**, 209-222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2)
- [35] Ryan, U., Fayer, R. and Xiao, L. (2014) Cryptosporidium Species in Humans and Animals: Current Understanding and Research Needs. *Parasitology*, **141**, 1667-1685. <https://doi.org/10.1017/S0031182014001085>
- [36] Ryan, U., Zahedi, A. and Paparini, A. (2016) Cryptosporidium in Humans and Animals—A One Health Approach to Prophylaxis. *Parasite Immunology*, **38**, 535-547. <https://doi.org/10.1111/pim.12350>
- [37] Liu, A., Gong, B., Liu, X., et al. (2020) A Retrospective Epidemiological Analysis of Human Cryptosporidium Infection in China during the Past Three Decades (1987-2018). *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **14**, e0008146. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008146>
- [38] Gerace, E., Lo, Presti, V.D.M. and Biondo, C. (2019) Cryptosporidium Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Differential Diagnosis. *European Journal of Microbiology & Immunology*, **9**, 119-123. <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00019>
- [39] Lepczynska, M., Bialkowska, J., Dzika, E., et al. (2017) Blastocystis: How Do Specific Diets and Human Gut Microbiota Affect Its Development and Pathogenicity? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **36**, 1531-1540. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2965-0>
- [40] Ozkan-Ahmetoglu, M., Demirel, F., Tasar, M.A., et al. (2023) Investigation of Intestinal Parasites by Conventional and Molecular Methods in Children with Gastrointestinal System Complaints. *Parasitology Research*, **122**, 1361-1370. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-07836-0>
- [41] Jiménez, P.A., Jaimes, J.E. and Ramírez, J.D. (2019) A Summary of Blastocystis Subtypes in North and South America. *Parasites & Vectors*, **12**, Article No. 376. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3641-2>
- [42] El, S.D., Cian, A., Nourrisson, C., et al. (2016) Prevalence, Risk Factors for Infection and Subtype Distribution of the Intestinal Parasite Blastocystis Sp. from a Large-Scale Multi-Center Study in France. *BMC Infectious Diseases*, **16**, Article No. 451. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1776-8>
- [43] Paulos, S., Koster, P.C., De Lucio, A., et al. (2018) Occurrence and Subtype Distribution of Blastocystis Sp. in Humans, Dogs and Cats Sharing Household in Northern Spain and Assessment of Zoonotic Transmission Risk. *Zoonoses Public Health*, **65**, 993-1002. <https://doi.org/10.1111/zph.12522>
- [44] 徐维荣, 王国淑, 李琴, 等. 广州市 5 岁以下腹泻儿童人芽囊原虫感染流行病学特征及影响因素[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2022, 34(6): 598-603.
- [45] Morch, K. and Hanevik, K. (2020) Giardiasis Treatment: An Update with a Focus on Refractory Disease. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **33**, 355-364. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000668>
- [46] Santos, H. and Rebello, K.M. (2022) An Overview of Mucosa-Associated Protozoa: Challenges in Chemotherapy and Future Perspectives. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 860442. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.860442>