

《细菌性痢疾诊疗方案(2023年版)》解读

宋承润 陈恩强*

(四川大学华西医院感染性疾病中心, 成都 610041)

摘要: 细菌性痢疾是我国规定的法定传染病之一。近几十年来, 随着卫生设施的改善、水源和食品安全的管理加强以及积极的公共卫生措施, 我国细菌性痢疾的发生率和死亡率大幅下降, 但志贺菌仍是引起急性感染性腹泻的常见致病菌。为进一步规范细菌性痢疾临床诊疗工作, 国家卫生健康委员会医疗应急司组织制定《细菌性痢疾诊疗方案(2023年版)》, 现对该指南的部分意见进行分析, 以促进细菌性痢疾治疗的规范化。

关键词: 细菌性痢疾; 志贺菌; 治疗; 诊断

中图分类号: R378, R9 文献标志码: A

Interpretation of *Diagnosis and Treatment Plan for Bacterial Dysentery (2023 Edition)*

Song Chengrun and Chen Enqiang

(Center of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract Bacterial dysentery is one of the statutory infectious diseases in China. In recent years, with improved sanitation facilities, strengthened management of water and food safety, and active public health measures, the morbidity and mortality of bacterial dysentery in China have significantly decreased. However, *Shigella* is still a common pathogen causing acute infectious diarrhea. In order to further standardize the clinical diagnosis and treatment of bacterial dysentery, the National Health Commission's medical emergency response department has organized the development of *Diagnosis and Treatment Plan for Bacterial Dysentery (2023 Edition)*. Some opinions of this guideline are now being analyzed to promote the standardization of the treatment of bacterial dysentery.

Key words Bacterial dysentery; *Shigella*; Treatment; Diagnosis

腹泻是一个重大的全球健康问题, 而细菌性痢疾是腹泻的主要病因之一。细菌性痢疾是由志贺菌属引起的一种肠道传染病, 可发生在各个年龄段中, 主要表现为血性腹泻、腹痛、发热和里急后重等, 可发生溶血性尿毒症综合征、中毒性巨结肠等多种罕见但严重的并发症。尽管在过去几十年间细菌性痢疾死亡率显著下降, 但每年仍约有16.4万人死

于该病^[1]。细菌性痢疾是《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 为进一步规范其临床诊疗工作, 提高传染病规范化、同质化诊疗水平, 指导各级各类医疗机构做好细菌性痢疾救治工作, 医疗应急司组织制定《细菌性痢疾诊疗方案(2023年版)》, 简称《方案(2023年版)》。本方案从病原学、流行病学、发病机制、诊断治疗等方面进行了

收稿日期: 2024-02-28

作者简介: 宋承润, 女, 生于2001年, 在读硕士研究生, 主要从事疑难危重症肝病与感染病的基础与临床研究, E-mail: chengrunsong@qq.com

*通信作者, E-mail: chenenqiang1983@hotmail.com

详细阐述。现结合临床实践对该指南中细菌性痢疾的诊断和治疗部分推荐意见进行解读,为细菌性痢疾临床诊疗决策提供参考。

1 细菌性痢疾的诊断

《方案(2023年版)》指出,细菌性痢疾的确诊依赖于粪便培养出志贺菌或志贺菌核酸检测阳性^[2]。粪便培养是诊断细菌性痢疾的金标准,粪便培养及进一步的药敏试验有助于明确致病菌和敏感抗菌药物,指导抗菌药物的选择,这对减少耐药志贺菌的产生有重要意义。而志贺菌核酸检测阳性,即粪便PCR诊断技术,具有快速简便的优势,有助于提高诊断率,为病原体的针对性治疗提供参考,但该技术无法提供药敏结果,且需要复杂的实验室设备和人员支持,因此临床使用价值不高,应用较少。

细菌性痢疾的临床诊断病例须有流行病学史、细菌性痢疾的典型表现和相应的粪便镜检结果,这也是《方案(2023年版)》所强调的。除了不洁饮食史、细菌性痢疾患者接触史等流行病学史,年龄<5岁、营养不良、卫生条件差和前往流行地区旅行也是需警惕的高危因素^[3]。细菌性痢疾多急性起病,腹泻症状常在感染后1~2 d开始,最初可能是大量水样腹泻,后转为黏液脓血便,腹部绞痛、发热和里急后重也是常见的症状,进食或饮水往往会加重腹部绞痛^[4]。查体可能发现血容量不足、腹部压痛等体征。

关于细菌性痢疾在临床中的鉴别,《方案(2023年版)》按照细菌性痢疾的病程和严重程度分别做了介绍。急性细菌性痢疾需与非志贺菌引起的细菌性腹泻、病毒性胃肠炎、寄生虫相关腹泻加以区别,黏液脓血便是细菌性痢疾的典型症状,寄生虫相关腹泻和病毒性胃肠炎通常不会引起,而细菌性腹泻大多可有黏液脓血便表现,最常见的是志贺菌和肠出血性大肠埃希菌,艰难梭菌很少引起黏液脓血便,其通常与不规范抗菌药物使用史有关。尽管粪便培养有助于鉴别病原体,但既往研究提示其阳性率仅在2.4%~32%^[5],因此综合流行病学史、症状体征及其他辅助检查结果评估就显得尤为重要。慢性细菌性痢疾需与炎症性肠病、结直肠肿瘤等鉴别,炎症性肠病(克罗恩病、溃疡性结肠炎等)的病程通常比

细菌性痢疾更长,同时可能有该病的既往发作史或家族史及炎症性肠病的肠外表现,若粪便培养无法明确,可以通过内镜检查明确。

2 细菌性痢疾的治疗

2.1 一般治疗

2.1.1 补液治疗

机体感染志贺菌后,细菌在肠道内不断增殖、向邻近上皮细胞扩散,引起一系列炎症反应、上皮细胞死亡等,从而引起感染性腹泻、水电解质流失^[6]。在临床实践中,不论是成人还是儿童,细菌性痢疾的治疗基石都是维持水电解质平衡,《方案(2023年版)》建议细菌性痢疾患者出现脱水时,及时补液,以口服补液为主,不能口服者静脉补液。2017年美国传染病学会感染性腹泻诊疗指南、BMJ临床实践(British Medical Journal, BMJ)关于志贺菌感染的建议和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)都建议轻至中度脱水患者优先接受口服补液盐(oral rehydration salt, ORS)治疗,若出现休克、精神状态改变等症的重度脱水患者则予以静脉补液,无法口服补液盐、肠梗阻患者也建议采用静脉补液方式,同时补液支持应维持直至腹泻、呕吐症状缓解^[7-9]。另外,WHO建议优先选择渗透压<250 mmol/L的低渗ORS,这有可能有益于减少腹泻和呕吐次数、避免不必要的静脉补液,但低渗ORS也有可能诱发低钠血症^[8]。

2.1.2 营养支持

感染志贺菌后,肠道中蛋白质损失和代谢增加,加之患者自身食欲不振、摄入减少,营养不良常常发生,是细菌性痢疾的一个重要并发症。因此适当且早期进行营养支持有助于改善临床结局,尤其是在患者自身营养不良的情况下^[10]。儿童细菌性痢疾患者,应少食多餐,进食富含能量和蛋白质食物,母乳喂养的婴儿鼓励在整个疾病过程中继续哺乳,急性腹泻的患儿可考虑10至14 d的锌补充,可能有助于减少急性感染的严重程度和持续时间、避免再发严重腹泻,推荐剂量为10~20 mg/d^[8]。除此之外,Tickell等^[11]的研究发现无乳糖饮食可缩短腹泻平均持续时间,并减少腹泻或呕吐加重风险。成人患者早期开始进食也能降低感染引起的肠黏膜通透

性,改善营养状况,从而缩短病程。

2.1.3 对症治疗

《方案(2023年版)》建议患者若伴随发热、腹痛等,应予以相应对症处理,发热以物理降温为主,超过38.5℃可应用对乙酰氨基酚等退热药,出现剧烈腹痛,可使用解痉止痛类药物。另外不建议将抗胃肠动力药用于儿童细菌性痢疾患者、虚弱或免疫功能低下的成人患者,这些药物可能会诱发儿童腹胀,并且延长症状持续时间、不利于病原体排出体外^[12]。

2.2 针对病原学的治疗

2.2.1 抗菌药物选择

细菌性痢疾虽然为自限性疾病,但越来越多的证据表明,志贺菌感染引起的水样腹泻可能导致的死亡率增加,而且可能对儿童的营养和发育造成影响,所以仍然建议进行抗感染治疗,从而延缓疾病进展,避免发生严重并发症,同时降低粪便引起的进一步传播^[13-15]。使用适宜的抗菌药物可以有效抑

制细菌生长繁殖,从而减轻发热、腹泻等症状,缩短病程,对于重症细菌性痢疾患者,抗感染治疗可以预防肠穿孔、脓毒血症等并发症的发生。《方案(2023年版)》建议选择抗菌药物应结合本地流行株的药敏结果,首选口服抗菌药物,严重病例可静脉给药,疗程3~5 d,常用的抗菌药物有氟喹诺酮类、磺胺类和头孢菌素类。综述了3项国际指南:WHO细菌性痢疾控制指南、美国传染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)感染性腹泻诊断和管理临床实践指南和BMJ临床实践:志贺菌感染,上述指南关于抗菌药物选择的建议总结在表1。

目前大多数国际指南推荐氟喹诺酮类药物作为一线治疗,给予有效的抗菌药物后,48 h内患者临床症状应该明显缓解,包括腹泻次数减少、血性腹泻减轻、体温下降和食欲改善等,如果患者症状无改善,则提示可能存在抗菌药物耐药情况。

2.2.2 志贺菌耐药

表1 部分国际指南推荐的抗菌药物治疗方案

Tab. 1 Current international guidelines for antibiotic treatment of bacterial dysentery

	时间	一线治疗方案	二线治疗方案
WHO ^[8]	2005年	环丙沙星 ^a	匹美西林 ^b , 头孢曲松 ^c , 阿奇霉素 ^d
IDSA ^[7]	2017年	环丙沙星 ^e 、头孢曲松 ^e 、阿奇霉素 ^e	复方磺胺甲恶唑 ^e 或氨苄西林 ^e (药敏报告敏感时考虑)
BMJ ^[9]	2021年	环丙沙星 ^a 、头孢曲松 ^f 、阿奇霉素 ^d	复方磺胺甲恶唑 ^g 或氨苄西林 ^h

注: ^a成人推荐剂量为500 mg, 儿童为15 mg/kg, 口服, 2次/d, 疗程3 d; ^b国内未上市; ^c儿童50~100 mg/kg, 肌注, 1次/d, 疗程2~5 d, 未给出成人推荐剂量; ^d成人推荐剂量为1~1.5 g, 儿童为6~20 mg/kg, 口服, 1次/d, 疗程1~5 d; ^e未提及剂量; ^f成人推荐剂量为1~2 g, 儿童50~100 mg/kg, 肌注或静脉给药, 1次/d, 疗程2~5 d; ^g成人推荐剂量为160 mg, 口服, 2次/d, 疗程5~7 d, 大于2月龄的儿童, 8~10 mg/(kg·d), 口服, 2次/d, 持续3~5 d; ^h成人推荐剂量为500 mg, 口服, 4次/d, 疗程5~7 d, 儿童为50~100 mg/(kg·d), 口服, 4次/d, 持续5~7 d。

最初用于治疗志贺菌感染的药物是磺胺类、四环素和氯霉素等,但在20世纪50年代出现了对这些抗菌药物都不敏感的菌株,因此志贺菌治疗更新为氨苄西林和复方磺胺甲恶唑类药物,但很快在20世纪80年代再次发生耐药,于是志贺菌治疗便引入氟喹诺酮类抗菌药物^[16-17]。但目前由于该类抗菌药物广泛使用,氟喹诺酮耐药株也屡见不鲜。

我国目前的主要流行株为福氏链球菌、宋内链球菌,过去20年内,福氏链球菌的比例呈下降趋势,而宋内链球菌呈上升趋势,在北京、上海、福建等经济较发达地区,主要流行株为宋内链球菌,其余地区为福氏链球菌^[18-19]。2019年的一项多中心研究结果表明,我国福氏链球菌对环丙沙星、左氧

氟沙星的耐药率都为29%,但敏感率分别为16.2%和71%,对第三代头孢的耐药率为3.2%~35.5%,较同时期报道的亚洲、非洲和南美洲的平均耐药率高;宋内链球菌的耐药性较低,对第三代头孢菌素的耐药率为4.5%~18.2%,没有发现耐氟喹诺酮类的宋内链球菌菌株,与其他地区研究结果相似^[20]。有研究报告了一个多重耐药的宋内链球菌单系群(cef^Razi^R分离株),在我国6次暴发性水源性志贺菌疫情中都发现了该菌株,对头孢曲松、阿奇霉素耐药,对氟喹诺酮类药物的敏感性也较低,甚至部分分离株还获得了黏菌素抗性;除此之外,检测的散发菌株中还有32.9%有cef^Razi^R分离株这一多重耐药菌株^[21]。

《方案(2023年版)》提出的常用抗菌药物有氟喹

诺酮类、磺胺类、头孢菌素类, 但我国目前大多数志贺菌都对磺胺类耐药, 所以除非药敏试验提示磺胺类敏感, 否则应该首先考虑氟喹诺酮类和头孢菌素类^[22]。而头孢菌素类只能肌注或静脉给药才能发挥作用, 因此临床经验性治疗可首选氟喹诺酮类。多个国际指南也推荐阿奇霉素为一线治疗药物(表1), 但阿奇霉素有增加致命性心律失常的风险, 尤其有心血管危险因素人群, 因此, 对于可能发生心脏不良事件的人群, 氟喹诺酮类药物更可取^[23]。

男男性行为者(men who have sex with men, MSM)中出现的广泛耐药菌株也不容忽视。对于MSM人群, 无保护性行为、口肛接触、多个性伴侣等行为会加剧细菌性痢疾等传染病的流行和传播, 如果患者合并HIV感染, 可能会由于免疫功能缺陷而导致慢性感染或复发, 甚至再次感染同一血清型, 导致病原体在MSM群体中再循环^[24]。2009年, 在英国MSM中暴发了一种特别的志贺菌血清型(3a型福式链球菌), 甚至引起了跨地区的传播扩散, 通过MSM人群间的性传播发生在既往细菌性痢疾风险较低的地区^[25]。尽管该菌株在MSM人群中发现前就具有多重耐药性, 但MSM群体中流行的亚系又额外获得了阿奇霉素耐药性。继该多重耐药菌株之后, MSM人群中又相继出现了不同类型的宋内和福氏多重耐药菌株, 对环丙沙星、阿奇霉素等一线治疗药物耐药^[26]。

总体而言, 抗菌药物在细菌性痢疾治疗中起到重要的作用, 可以减轻症状、预防并发症、控制传播等, 然而长期以来抗菌药物的不规范使用导致我国志贺菌耐药率居高不下, 出现多种多重耐药菌株, 使得临床抗菌药物选择受限。因此, 合理、谨慎地使用抗菌药物是至关重要的, 在临床实践中, 除了结合本地区流行株分布情况, 也应该关注流行病学史, 考虑MSM性接触传播等非典型感染模式, 选择有效的抗菌药物治疗, 同时国家也应建立健全的抗菌药物监测和报告系统, 及时掌握细菌耐药性情况, 并采取相应的措施进行管理和干预。

2.3 中医治疗

《方案(2023年版)》还详细阐述了中医治疗, 中医的观点中, 细菌性痢疾属于湿毒蕴结的范畴, 治

疗上的重点是清热解毒、祛湿化痰^[27]。虽然中医治疗细菌性痢疾的理论基础和临床经验存在, 但目前缺乏充分的科学证据来支持中医治疗在控制和治疗细菌性痢疾方面的有效性。

3 尚需关注的临床问题和研究热点

《方案(2023年版)》对细菌性痢疾的病原学、发病机制、诊断治疗和预防等做了详细阐述, 指南提供的诊断治疗意见具体明确, 同时强调地区及个体差异, 适用于不同级别的医疗机构和医务人员, 与我国现有医疗资源相匹配, 可实施性强。现对临床中指南未涉及部分做一简单概述。

3.1 志贺菌相关旅行者腹泻

旅行者腹泻(traveler's diarrhea, TD)指旅行行为相关的腹泻性疾病, 主要症状包括每天排便3次或3次以上, 大便不成形, 以水样便为最常见形式, 同时伴有腹痛、恶心及呕吐等胃肠道症状, 志贺菌属是常见的病原体之一。近年来, 旅游业的蓬勃发展, 加速了全球性的人口流动。据统计, 每年约有3000万人是从发达国家前往发展中国家, 其中约30%~50%的旅行者有过腹泻的经历。我国在对外开放以来, 人民的生活水平得到不断改善和提高, 国内的旅游热情空前高涨, 旅行者腹泻的发病率也逐年增加, 因此医务工作人员有必要了解这一类疾病特点与诊疗, 做好人群的宣教工作, 指导将要进入腹泻高危地区的旅行者了解简单电解质液配制、药物的选择等。利福昔明被认为是预防的首选治疗, 可有效预防TD, 且不产生不良反应^[28]。次水杨酸铋可使TD的发病率降低60%以上, 但由于所需的剂量不方便, 通常不用作TD的预防^[29]。此外, 在临床实践中, 应特别注意这类人群的流行病学史, 根据可能的流行株及药敏结果选取抗菌药物。

3.2 仍在研究中的志贺菌属疫苗

目前还没有针对志贺菌的许可疫苗, 但对人类和动物的研究表明, 通过接种疫苗进行保护是可能的。日益严重的抗菌药物耐药问题、细菌性痢疾造成的医疗和经济负担都支持相关疫苗的开发, 目前有多种临床试验阶段的疫苗, 其中大多数目前正在评估安全性和有效性, 若出现可以临床应用的疫

苗, 中低收入国家的儿童、前往流行地区的旅行者和MSM都能从中受益^[30]。

4 结论

细菌性痢疾是志贺菌属引起的一种肠道传染病。近年来随着传染病防控体系的健全完善, 我国细菌性痢疾的发病率和死亡率大幅下降, 但高于平均水平的耐药率、多重耐药菌株表明其仍是不容忽视的公共卫生问题, 除此而外, 不同地区流行菌株的转变趋势、MSM等非典型感染模式也应当引起重视。因此, 抗菌药物选择应以地区流行株分布情况和药敏试验结果为导向, 抵御细菌耐药的产生, 同时我国应健全完善立足国家层面志贺菌流行情况和耐药监测网, 并加强耐药机制、快速诊断方法、治疗预防新方法的研究, 为制定基于高质量循证证据的国家特色指南或专家共识提供基础, 促进医疗质量与医疗安全。

参考文献

- [1] Hosangadi D, Smith P G, Kaslow D C, *et al.* WHO consultation on ETEC and *Shigella* burden of disease, Geneva, 6-7th April 2017: Meeting report[J]. *Vaccine*, 2019, 37(50): 7381-7390.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 细菌性痢疾诊疗方案(2023年版)[EB/OL]. (2023-12-14) [2024-02-25] <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>.
- [3] Khalil I A, Troeger C, Blacker B F, *et al.* Morbidity and mortality due to shigella and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: The Global Burden of Disease Study 1990-2016[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(11): 1229-1240.
- [4] Riddle M S, DuPont H L, Connor B A. ACG Clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 602-622.
- [5] Lee J Y, Cho S Y, Hwang H S H, *et al.* Diagnostic yield of stool culture and predictive factors for positive culture in patients with diarrheal illness[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30): e7641.
- [6] Torres A G. Current aspects of *Shigella* pathogenesis[J]. *Rev Latinoam Microbiol*, 2004, 46(3-4): 89-97.
- [7] Shane A L, Mody R K, Crump J A, *et al.* 2017 infectious diseases society of america clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, 65(12): e45-e80.
- [8] World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1[EB/OL]. (2005-01-01) [2024-02-25] <https://www.who.int/publications/i/item/9241592330>.
- [9] Barnabas A. *Shigella* infection[EB/OL]. (2024-01-30) [2024-02-25] <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1174?q=Shigella%20infection&c=suggested>.
- [10] Kabir I, Butler T, Underwood L E, *et al.* Effects of a protein-rich diet during convalescence from shigellosis on catch-up growth, serum proteins, and insulin-like growth factor-I[J]. *Pediatr Res*, 1992, 32(6): 689-692.
- [11] Tickell K D, Brander R L, Atlas H E, *et al.* Identification and management of *Shigella* infection in children with diarrhoea: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(12): e1235-e48.
- [12] DuPont H L, Hornick R B. Adverse effect of lomotil therapy in shigellosis[J]. *JAMA*, 1973, 226(13): 1525-1528.
- [13] Salam M A, Bennish M L. Antimicrobial therapy for shigellosis[J]. *Rev Infect Dis*, 1991, 13(Suppl 4): S332-41.
- [14] Haltalin K C, Kusmiesz H T, Hinton L V, *et al.* Treatment of acute diarrhea in outpatients. Double-blind study comparing ampicillin and placebo[J]. *Am J Dis Child*, 1972, 124(4): 554-561.
- [15] Kotloff K L, Riddle M S, Platts-Mills J A, *et al.* *Shigellosis*[J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 801-812.
- [16] Niyogi S K. Increasing antimicrobial resistance—an emerging problem in the treatment of shigellosis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13(12): 1141-1143.
- [17] Chung The H, Baker S. Out of Asia: The independent rise and global spread of fluoroquinolone-resistant *Shigella*[J]. *Microb Genomics*, 2018, 4(4): e000171.
- [18] Liu H, Zhu B, Qiu S, *et al.* Dominant serotype distribution and antimicrobial resistance profile of *Shigella* spp. in Xinjiang, China[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195259.
- [19] Chang Z, Zhang J, Ran L, *et al.* The changing epidemiology of bacillary dysentery and characteristics of antimicrobial resistance of *Shigella* isolated in China from 2004-2014[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 685.
- [20] Kang H, Wang L, Li Y, *et al.* Dissemination of multidrug-resistant *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* with class 1, class 2, and atypical class 1 integrons in China[J]. *Microb Drug Resist*, 2019, 25(10): 1465-1474.
- [21] Qiu S, Liu K, Yang C, *et al.* A *Shigella sonnei* clone with

- extensive drug resistance associated with waterborne outbreaks in China[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7365.
- [22] Baker S, The H C. Recent insights into *Shigella*[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(5): 449-454.
- [23] Bennish M L, Ahmed S. Shigellosis[M]. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Elsevier. 2020: 492-499.
- [24] Baker K S, Dallman T J, Ashton P M, *et al*. Intercontinental dissemination of azithromycin-resistant shigellosis through sexual transmission: A cross-sectional study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(8): 913-921.
- [25] Borg M L, Modi A, Tostmann A, *et al*. Ongoing outbreak of *Shigella flexneri* serotype 3a in men who have sex with men in England and Wales, data from 2009-2011[J]. *Euro Surveill*, 2012, 17(13): 20137.
- [26] Siddiq M, O'Flanagan H, Richardson D, *et al*. Factors associated with sexually transmitted *Shigella* in men who have sex with men: A systematic review[J]. *Sex Transm Infect*, 2023, 99(1): 58-63.
- [27] 姚卫海, 徐光勋. 细菌性痢疾中医内科临床诊疗指南[J]. 北京中医药, 2020, 39(6): 521-525.
- [28] Riddle M S, Connor B A, Beeching N J, *et al*. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: A graded expert panel report[J]. *J Travel Med*, 2017, 24(suppl_1): S57-S74.
- [29] Brum J M, Gibb R D, Ramsey D L, *et al*. Systematic review and meta-analyses assessment of the clinical efficacy of bismuth subsalicylate for prevention and treatment of infectious diarrhea[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(7): 2323-2335.
- [30] Ranjbar R, Farahani A. *Shigella*: Antibiotic-resistance mechanisms and new horizons for treatment[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 3137-3167.