

世界胃肠病学组织全球指南

类圆线虫病的治疗

2018.02



杜丽君 译 戴宁 审校
浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科

WGO 审查小组

Michael Farthing (英国), Marco Albonico (意大利), Zeno Bisoffi (意大利),
Donald A.P. Bundy (英国), Dora Buonfrate (意大利), Peter Chiodini (英国),
Peter Katelaris (澳大利亚), Paul Kelly (赞比亚), Lorenzo Savioli (瑞士),
Anton Le Mair (荷兰)

内容

1	分级管理和要点	4
1.1	指南要点	4
1.2	WGO 关于诊断和治疗类圆线虫病的分级管理	4
1.2.1	WGO 分级管理	4
1.2.2	WGO 诊断类圆线虫病分级管理	4
1.2.3	WGO 治疗类圆线虫病分级管理	4
2	引言	5
2.1	土壤传播的蠕虫病和类圆线虫病	7
2.2	病理生理学	7
2.3	疾病负荷和地方流行性	9
2.4	感染危险因素和特殊人群	11
2.5	播散性感染的危险因素和特殊人群	12
2.6	类圆线虫病和免疫抑制患者	12
2.7	致死率和患病率	12
3	症状和体征	12
4	诊断和鉴别诊断	14
4.1	粪便检测	14
4.2	类圆线虫病的血清学诊断	17
4.3	鉴别诊断	18
5	类圆线虫病的治疗	18
5.1	单纯性类圆线虫病	18
5.2	重度感染和播散性感染	19
5.3	预防和疾病控制	19
5.4	预后	20
6	附录	21
6.1	缩写	21
6.2	金标准指南	21
6.3	参考文献	22

附表目录

表 1	诊断类圆线虫病分级管理	4
表 2	根据资源情况治疗类圆线虫病分级管理	5
表 3	世界卫生组织 (WHO) 关于类圆线虫病的要点	5
表 4	粪类圆线虫感染类型-术语说明	6
表 5	单纯性类圆线虫病: 症状和体征	13
表 6	重度感染和播散性感染的症状和体征	13
表 7	类圆线虫粪便检测	15
表 8	试管自然沉淀法 (STS) 操作方法	15
表 9	治疗类圆线虫病的首选药物	18
表 10	指南中的缩写词	21

附图目录

图 1	显微镜下的粪类圆线虫	6
图 2	粪类圆线虫的杆状幼虫	7
图 3	十二指肠活检标本中的粪类圆线虫	7
图 4	粪类圆线虫生活史	8
图 5	类圆线虫病高患病率	9
图 6	东南亚地区粪类圆线虫的患病率	10
图 7	拉丁美洲类圆线虫病患病率	11
图 8	各国难民和移民中粪类圆线虫病患病率	11
图 9	患者臀部肛周匍匐疹的红斑洞	13
图 10	类圆线虫病的诊断染色和培养技术	16
图 11	Baermann 漏斗技术	17

1 分级管理和要点

1.1 指南要点

- 粪类圆线虫是土壤传播的蠕虫，但它有一个独特的生命周期，可在人类宿主完成，这个过程称为自身感染。
- 世界范围内的疾病负荷是巨大的（3-4 亿）。类圆线虫病主要流行于热带和亚热带地区，但目前没有控制该寄生虫的全球公共卫生策略。
- 感染人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型 (HTLV-1) 和使用免疫抑制剂的患者感染尤其严重，并可能在消化道外传播。
- 临床征象往往不存在，却是具有诊断意义的（肛周匍匐疹）。腹泻和吸收不良可能存在于慢性感染。
- 传统的诊断是通过鉴定粪便中的幼虫（使用 Baermann 漏斗技术）建立，但这种诊断方法已经逐步被商业化的可获得的血清学诊断试剂盒所取代。
- 治疗选择单剂量伊维菌素 200ug/kg。替代性治疗是阿苯达唑，但该药效果欠佳并不推荐。
- 通过避免与含有幼虫的土壤接触可以防止感染。

1.2 WGO 关于类圆线虫病诊断和治疗的分级管理

1.2.1 WGO 分级管理

WGO 分级管理: 分级管理是通过现有的资源对同样的疾病进行分级诊断和治疗。

世界胃肠病组织 (WGO) 指南和分级管理旨在强调针对各地区的合适的，环境敏感的，资源敏感的管理方案，而不管这些地区是发展中、半发达或者发达。WGO 分级管理是环境敏感的，而环境不仅仅由资源可用性来定义。

分级管理对于诊断和治疗类圆线虫病非常关键，是该指南最重要的部分，尤其强调在金标准、中等资源、资源匮乏不同类别下的选择。此外，我们建议一种或者多种可以通过患者的临床病史，临床症状和体征，诊断试验和治疗方案等途径指导临床医生的流程。

1.2.2 WGO 诊断类圆线虫病的分级管理

表 1 诊断类圆线虫病分级管理

资源等级	诊断方法分级
金标准	IgG 抗类圆线虫病血清加粪便试验: Baermann 或者 PCR
中等资源	IgG 抗类圆线虫病血清加粪便试验: STS
资源匮乏	粪便试验: STS

PCR, 聚合酶链反应; STS, 试管自然沉淀法.

N.B.: 为了确认治疗后根除, 需要阴性粪便试验加上血清学滴度的降低. 利用 PCR 进行诊断仍在不断改进.

1.2.3 治疗类圆线虫病分级管理

对于类圆线虫病治疗分级管理，只有一个选择，即单剂量伊维菌素，不需要考虑当地资源水平。对于治疗失败的患者，鉴于缺乏替代治疗的证据，我们建议 2 天内重复伊维菌素疗程。

表 2 根据资源情况治疗类圆线虫病分级管理

资源等级	抗生素分级管理
金标准	单剂量伊维菌素
中等资源	单剂量伊维菌素
资源匮乏	单剂量伊维菌素

2 引言

类圆线虫病是由广泛生长在热带和亚热带地区，同时存在于气候温和国家（表 3）的一种线虫-粪类圆线虫（图 1）感染引起。

- 人类圆线虫病是由两类圆线虫引起。其中，粪类圆线虫是人类最常见的病原体，福氏类圆线虫在非洲和巴布亚新几内零星分布。
- 感染性粪类圆线虫可直接在肠道内繁殖并感染自身-自身感染是区分类圆线虫病和其他经土壤传播的蠕虫病的关键点。感染人体寄生虫主要包括蛔虫（人蛔虫）、鞭虫（毛首鞭形线虫）和钩虫（美洲钩虫和十二指肠钩虫）[1]。
- 雄性成虫只存在于土壤中。它不是组织寄生虫，因此，无法在宿主体内找到。
- 雌性成虫非常微小，几乎为透明。长约 2.2-2.5mm，直径约 50 μ m，寄生在人体小肠上皮细胞间的管道内。
- 感染性幼虫可在污染的土壤中繁殖并感染暴露的个体。

类圆线虫病有别于其他土壤传播的蠕虫感染，其雌虫可在人类宿主体内以单性生殖方式繁殖，在肠道内孵化并发育成杆状幼虫。

- 幼虫通常随粪便排出体外，但有幼虫在体内发育成感染性丝状蚴，通过穿透末端肠道或者肛周皮肤再次感染宿主（自身感染周期）。
- 依据宿主的免疫反应，可以造成播散性或者重度感染（表 4）。

表 3 世界卫生组织（WHO）关于类圆线虫病的要点

- 全世界约有 3.7 亿人感染[2] (详见 2.5); 在流行地区患病率的精确数据尚不清楚。
- 在农业生产、家务和娱乐活动中通过与受污染的土壤直接接触获得感染；可发生自身感染。
- 与其它土壤传播的蠕虫病一样，感染风险与卫生条件差有关，儿童特别易感。
- 类圆线虫病常常不能明确诊断，因为许多病例没有症状；而且，常用的诊断方法也缺乏敏感性。
- 没有适当的治疗，感染不能清除甚至可能持续终生。
- 免疫缺陷患者的感染可能非常严重甚至威胁生命。
- 全球范围内还没形成用于控制疾病的公共卫生策略。
- 2017 年 4 月，伊维菌素添加至 WHO 基本药物清单，推荐用于类圆线虫病。

来源: http://www.who.int/intestinal_worms/epidemiology/strongyloidiasis/en/.

表 4 粪类圆线虫感染类型-术语说明

类圆线虫感染途径

自身感染	寄生虫长期生存于宿主体内，多无临床症状
重度感染	强烈的自身感染，可在新鲜粪便中找到第三期幼虫
播散性感染	重度感染的结局，幼虫可见于所有组织和体液中，包括痰液、尿液和胃液

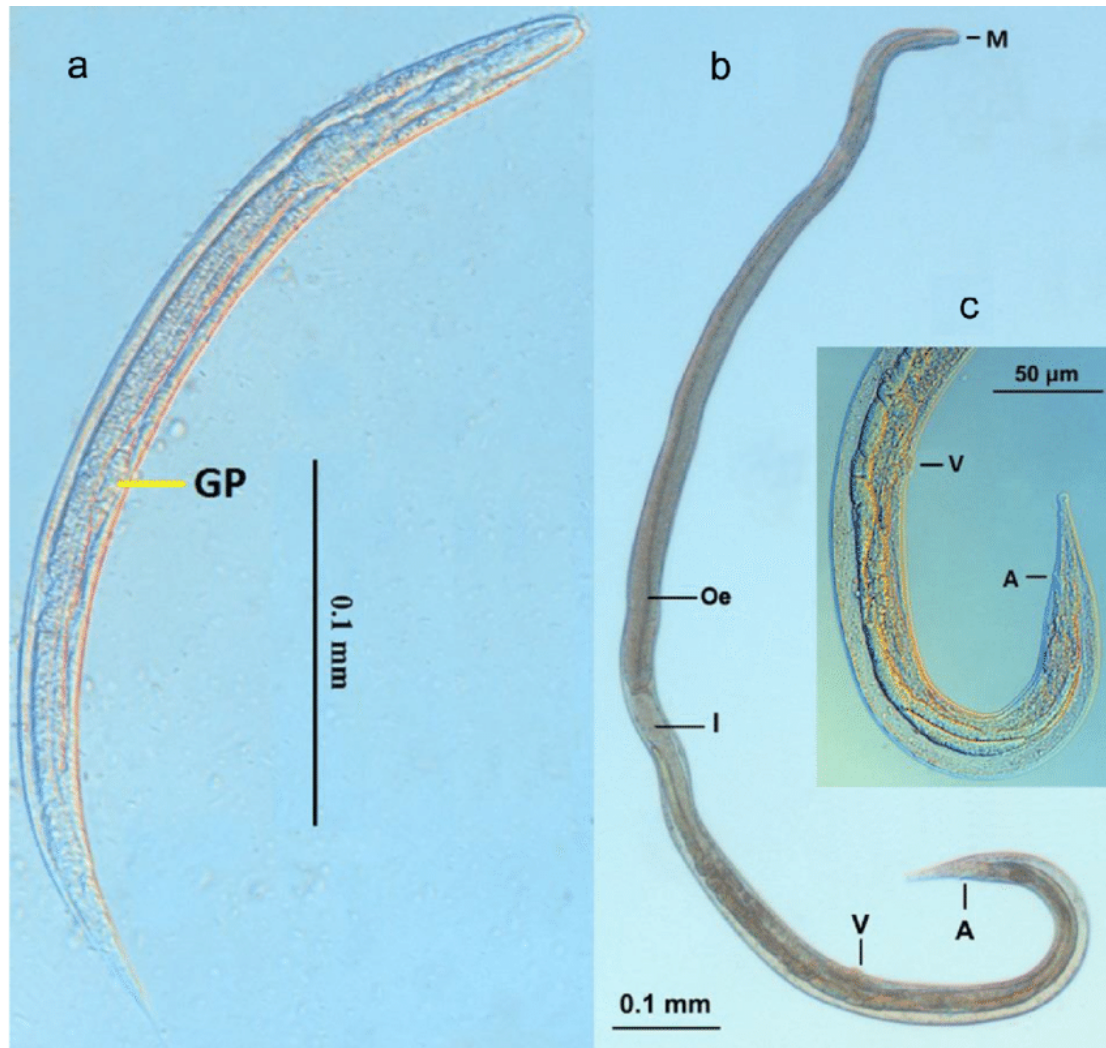


图 1 显微镜下的粪类圆线虫 a 第一期幼虫 b 雌性幼虫 c 雌性幼虫尾端 A, 肛门; GP, 生殖原始细胞; I, 肠道; M, 口; Oe, 食管; V, 阴门 来源: Umur et al., *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 2017;41:312-5 [3].

粪类圆线虫生活周期分两个重要阶段，即杆状蚴阶段和丝状蚴阶段（图 2,3）。

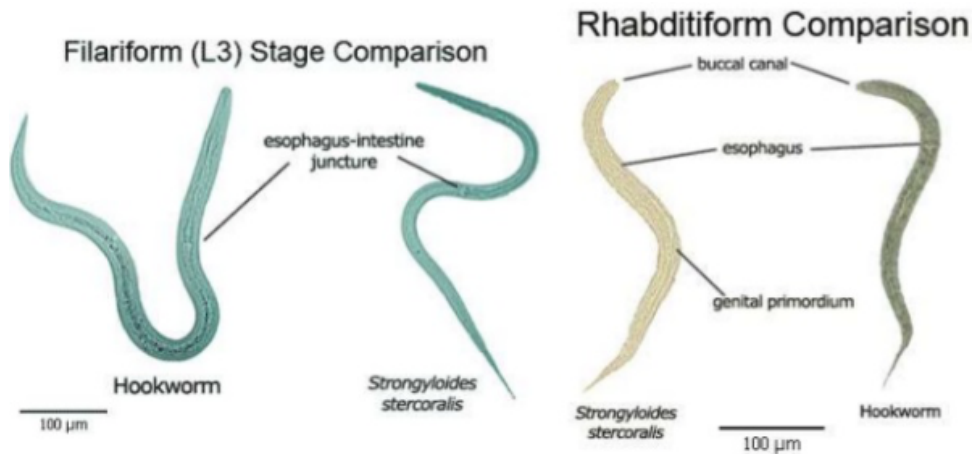


图2 粪类圆线虫的杆状幼虫，会被误认为钩虫。来源: Pidchayathanakorn (2015), www.slideshare.net [4].

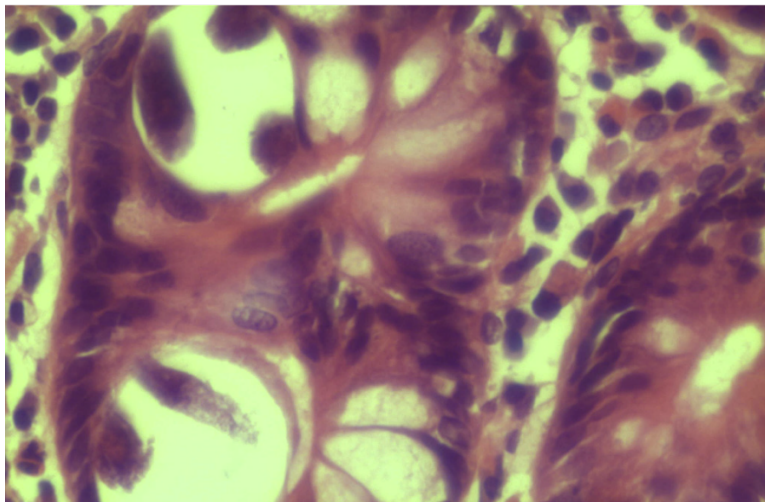


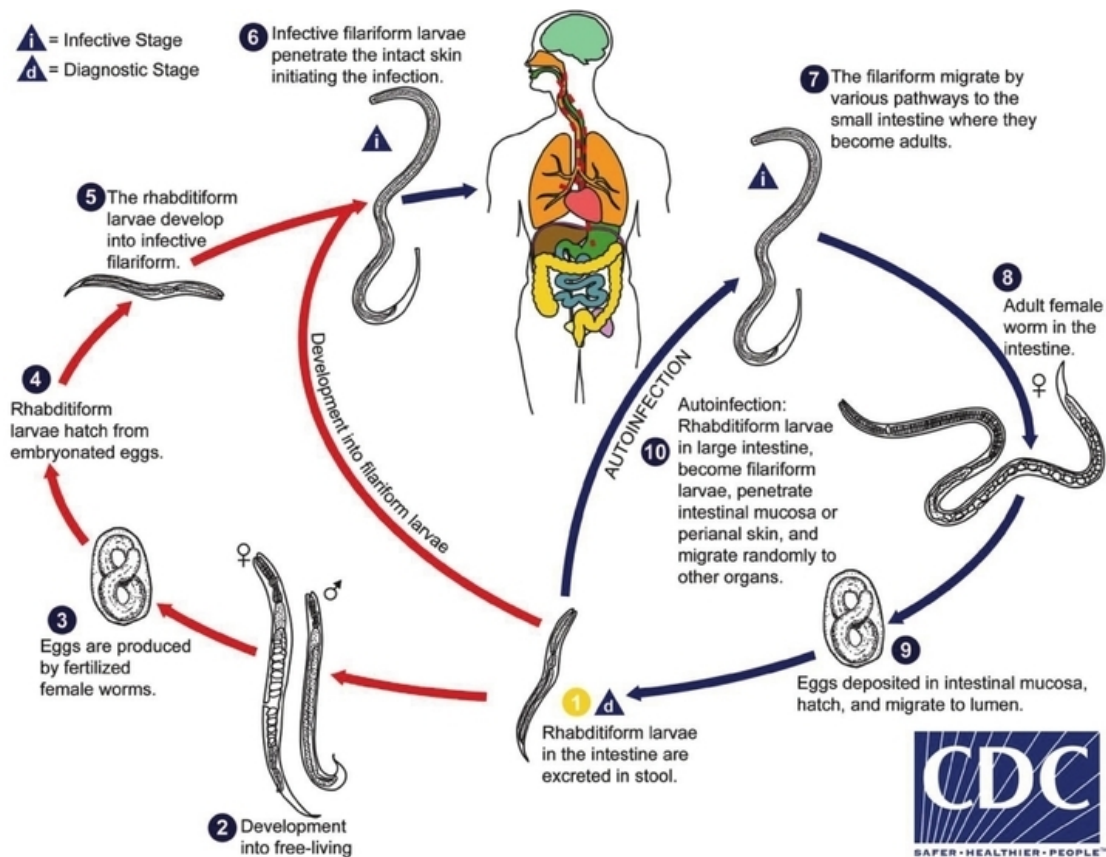
图3 赞比亚病人十二指肠活检标本中的粪类圆线虫 来源: Kelly, *Medicine* 2015;43:253-8 [5] (reproduced with permission from Elsevier, Inc.).

2.1 土壤传播的蠕虫病和类圆线虫病

尽管类圆线虫病和其它土壤传播的蠕虫病感染途径类似，它需要除显微镜外其它诊断工具和不同的治疗方法。在预防性应用伊维菌素控制盘尾丝虫病或淋巴丝虫病的地区，类圆线虫病的流行率显著下降[6-10]。世界卫生组织基本药物委员会已将伊维菌素列入其中，和阿苯达唑共同用于治疗类圆线虫病。大约有 9 亿人正接受这种联合治疗对抗被忽视的热带病[11]。

2.2 病理生理学

粪类圆线虫有其独特而复杂的生活史。图 4 描述了粪类圆线虫独特的繁殖方式。



①肠道内杆状蚴随粪便排出；②发育成自生周期的成虫；③受精雌虫产卵；④受精卵孵育为杆状蚴；⑤杆状蚴发育成为感染性丝状蚴；⑥感染性丝状蚴侵入皮肤并开始感染；⑦丝状蚴经各种途径到达小肠发育成成虫；⑧小肠中的雌性成虫；⑨卵沉积在肠粘膜，孵化成虫并迁移到肠腔；⑩自身感染：杆状蚴进入大肠，发育成丝状蚴，穿过肠粘膜或肛周皮肤，随机迁移到其它器官。

图 4 粪类圆线虫生活史。来源: Centers for Disease Control and Prevention [12].

类圆线虫的生活史较其他线虫更为复杂，它可在自生周期与寄生周期之间进行转变，并具有自身感染和宿主体内自主繁殖的能力。该线虫的两种生活周期如下：

- **自生周期：**随粪便排出的杆状蚴可经过两次蜕皮发育成具有感染性的丝状蚴（直接发育），或者经过 4 次蜕皮发育为自生周期的雌雄成虫，并交配排卵孵育为杆状蚴。后者可进入新的自生周期或者发育成感染性丝状蚴。丝状蚴经皮肤侵入人体，并开始寄生周期。

线虫的生命周期中自生阶段最多 1 代[13]。这个类圆线虫病独特的特征对于治疗感染者和预防传播的环境控制具有重要的指示意义。这意味着高效的根除治疗是非常重要的，以清除感染者体内所有活的虫体。。

- **寄生周期：**由污染土壤经皮肤侵入人体的丝状蚴，经静脉系统转移至肺，穿过肺泡腔，沿支气管运送至咽部，被咽下并到达小肠。在小肠中蜕皮两次，发育成雌性成虫。寄生在小肠上皮的雌性成虫单性生殖并产卵，孵化为杆状蚴。杆状蚴可随粪便排出（见上述的自生周期），或导致自身感染。杆状蚴发育成感染性丝状蚴，可穿过肠道粘膜（体内自身感染）或者肛周皮肤（体外自身感染）引起自身感染。两种方式均可通过以上描述的途径，转运至肺、支气管树、咽部、小肠，发育为成虫；也可能散播于全身。迄今引起人体自身感染的蠕虫仅见于粪类圆线虫与菲律宾毛细线虫。其中粪类圆线虫更常见和普遍。粪类圆线虫自身感染的理论解释了非疫区的

患者长期持续感染（目前记录为最长 65 年）以及免疫抑制患者危及生命的重度感染现象的机制-在蠕虫感染中是不常见的。

2.3 疾病负荷和地方流行性

类圆线虫病主要流行于热带和亚热带地区（图 5-8），它的患病率已经远远超过了之前预计的 1 亿人口：甚至估计已经高达 3.7 亿人口[2]。在东欧及地中海地区年长人群中亦有流行。

我们对感染的患病率和疾病的临床负担知之甚少。如果它确实广泛流行，那么医源性的重度感染（免疫抑制治疗）就是一项挑战。类圆线虫病的感染在某些热带和亚热带地区已达 40% [14]。

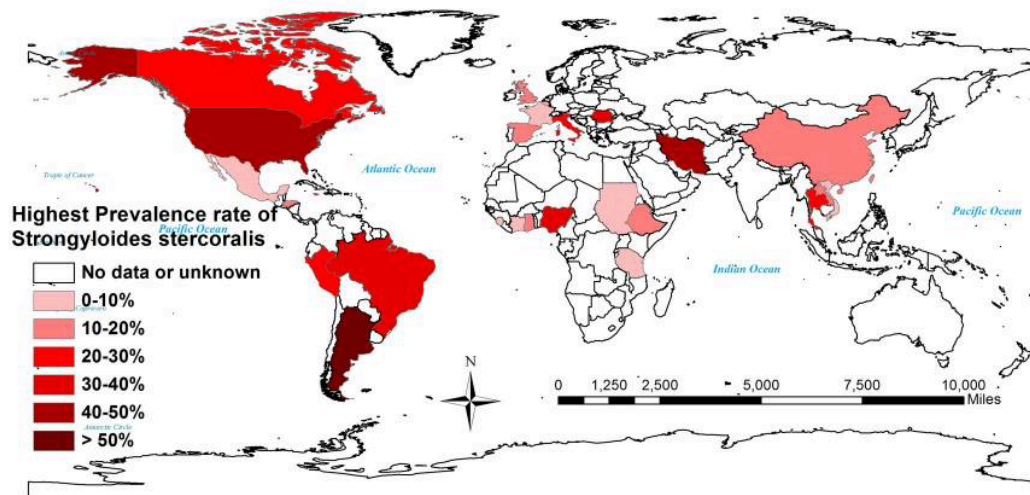


图 5 类圆线虫病高患病率 来源: Puthiyakunnon et al., *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014;8:e3018 [15].

重要提示: 与其它发达国家一样，澳大利亚也有类圆线虫病“热点”区未在地图中显示（尤其是来自流行地区的移民，以及澳大利亚北部土著居民区）[13,16]。

该图同样证实了数据的匮乏。令人难以置信的是，大部分非洲和亚洲地区不存在类圆线虫。其它研究表明，类圆线虫感染广泛存在。同样令人难以置信的是，一些国家人口患病率高达 50%，这可能存在选择偏倚。

移民感染可发生在任何国家，是潜在的全球性危害。该疾病可在任何诊室出现。

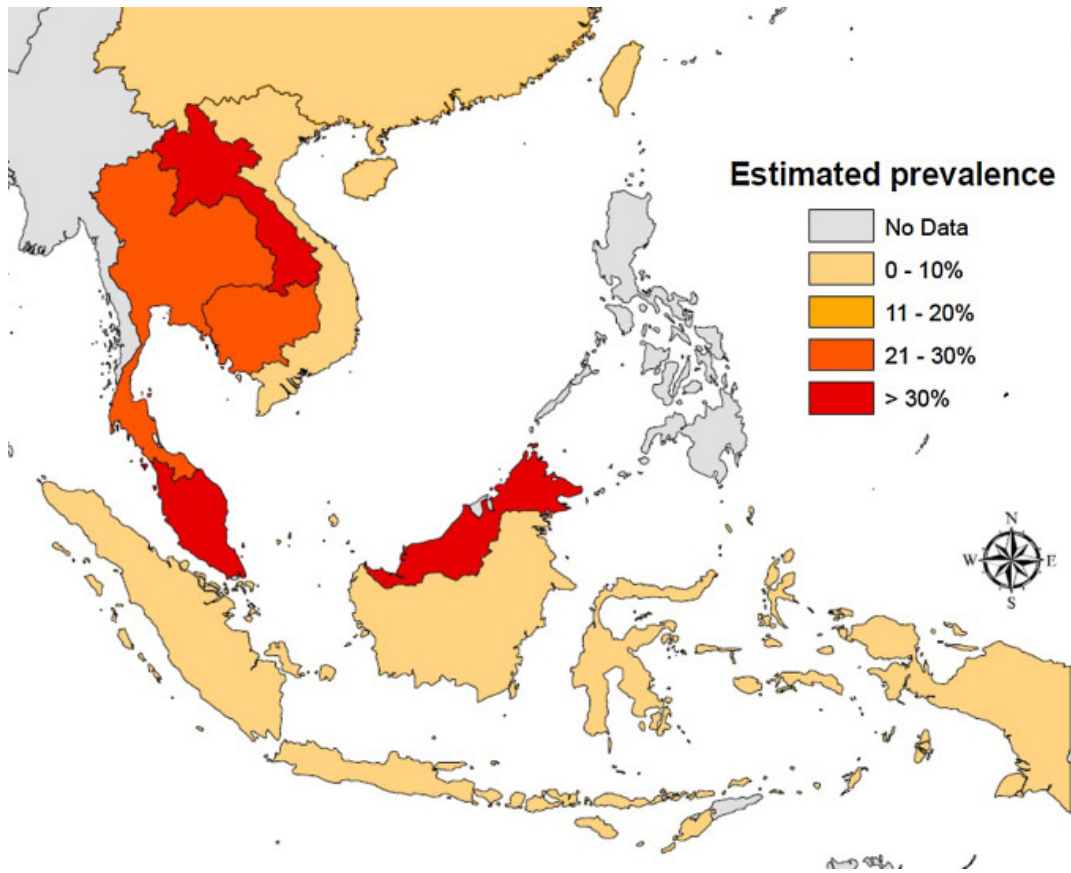


图 6 东南亚地区粪类圆线虫的患病率 来源: Schär et al., *Acta Tropica* 2016;159:227–38 [17].



图7 拉丁美洲类圆线虫病患病率 来源: Buonfrate et al., *Epidemiology and Infection* 2015;143:452–60 [18].

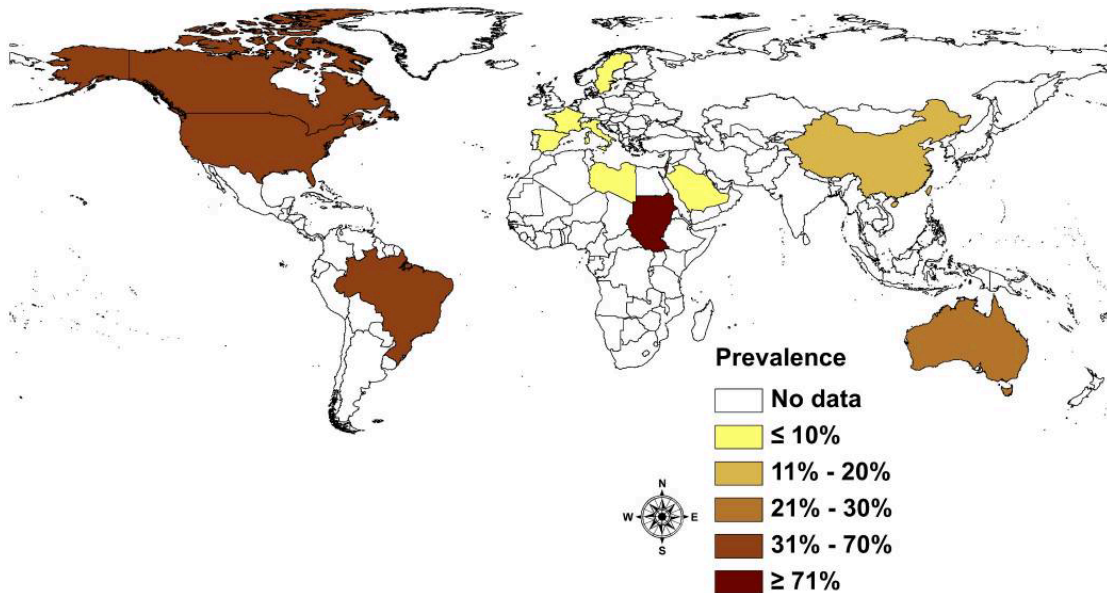


图8 各国难民和移民中粪类圆线虫病患病率 来源: Schär et al., *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2013;7:e2288 [14].

2.4 感染危险因素和特殊人群

在类圆线虫病流行区，最大危险因素是社会经济上的劣势。

- 贫穷、住房资源短缺、卫生条件差、光脚行走、生活在开放排便环境中
- 战俘
- 难民的地位—来自类圆线虫病流行区的难民
- 出入疫区的旅游者
- 一些研究表明男性、高龄、动物与人之间的传播、热带和亚热带地区潮湿气候是危险因素[17]

2.5 播散性感染的危险因素和特殊人群

- 免疫抑制剂-尤其是糖皮质激素、他克莫司和化疗药物
- 细胞免疫异常
- 人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型感染
- 肿瘤，特别是血液系统恶性肿瘤（淋巴瘤、白血病）
- 器官移植（同种异体肾移植受者）
- 次要/可能的危险因素：胶原血管疾病，吸收不良和营养不良状态，终末期肾病，糖尿病，局部宿主因素，憩室和盲袢（肠盲袢中持续类圆线虫感染）

2.6 类圆线虫病和免疫抑制患者

类圆线虫病从完全没有症状到严重表现，可发展为重度感染综合征和播散性疾病，与免疫缺陷患者的高死亡率相关。

在热带地区，有许多类风湿性关节炎、支气管哮喘和肾小球肾炎患者接受长期类固醇激素治疗，患者可以直接从药店购买类固醇激素。

类圆线虫病是一种与人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型相关的机会性感染，而不是重要的艾滋病相关机会性感染[19]。观察性研究表明，患有人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征（HIV/AIDS）的患者患播散性类圆线虫病或者重度感染综合征的风险并不增加[20]。

2.7 致死率和患病率

急性类圆线虫病通常无症状并可潜伏数十年。免疫力正常的患者如果不治疗通常为慢性无症状性终生感染。

慢性感染是不明疾病的潜在重要原因。同样由于缺乏有效的诊断工具，方法繁琐且敏感性低，因此，确切的感染患病率和发病率尚不清楚。由于类圆线虫病被视为一种罕见的疾病，因此，在诊断或流行病学调查中，尤其在儿童中少有投资。

临床上明显的类圆线虫病感染可导致皮肤、胃肠道和肺部症状。

3 症状和体征

类圆线虫病诊断的关键（表 5）是要有一个可疑的指标-并进一步在粪便中找到蠕虫时才能确诊。由于虫量较少以及间歇性排入大便，因此，单次检测通常不能明确诊断。有必要连续分析 3 天以上的标本。白细胞检测非常重要，通常可发现嗜酸性粒细胞增多（50%患者升高）。

但嗜酸性粒细胞增多有时会干扰判断：它是普通的无并发症感染的有力证据，但在播散性类圆线虫病中少有增高。

表 5 单纯性类圆线虫病：症状和体征

疾病阶段	症状
急性期	<ul style="list-style-type: none"> • 肛周匍匐疹-类圆线虫的皮内迁移（最具特征性的标志，但这一阶段极为罕见） • 瘙痒（通常位于足部） • 喘鸣/咳嗽/低热 • 上腹部压痛 • 腹泻/恶心/呕吐
慢性期 通常为自身感染的 结果	<ul style="list-style-type: none"> • 肛周匍匐疹（最具特征性表现，见图 9） • 上腹部压痛 • 无症状/轻微上腹部不适 • 间歇性腹泻（与便秘交替） • 偶有恶心、呕吐 • 体重减轻（如为严重感染） • 瘙痒或者复发性皮疹（慢性荨麻疹）

图 9 患者臀部肛周匍匐疹的红斑洞。注意：4 周前的活检瘢痕可见。来源: Smith et al., *Archives of Dermatology* 1976;112:1161-3 [21].

表 6 列出了重度感染综合征和播散性感染的症状和体征[20].

表 6 重度感染和播散性感染的症状和体征

胃肠道表现

- 上腹痛，恶心，呕吐，腹泻
- 肠梗阻，肠道水肿
- 粘膜溃疡和继发性腹膜炎或细菌性败血症
- 肠道大出血

肺部表现和检查

- 咳嗽，喘鸣，呼吸困难，声音嘶哑
- 肺炎
- 咯血
- 呼吸衰竭
- 胸片显示弥漫性间质性浸润或融合成片

神经系统检查

- 无菌性或者革兰阴性脑膜炎
- 脑脊液、脑膜血管、硬脑膜、硬膜外、硬膜下和蛛网膜下腔均可发现幼虫

全身特点

- 蛋白丢失性肠病继发低蛋白血症引起的周围水肿和腹水
- 幼虫携带细菌穿过粘膜壁引起复发性革兰阴性菌血症/败血症
- 抗利尿激素分泌不当综合征（SIADH）
- 外周血嗜酸性粒细胞通常不增加

皮肤表现

- 由于反复自身感染，复发性斑丘疹或荨麻疹最常见于臀部、会阴和大腿，但可在皮肤上任何地方见到
- 肛周匍匐疹-特征性的匍行性或荨麻疹性皮炎范围以 10cm/h 扩大

CSF, 脑脊液 来源: Centers for Disease Control and Prevention [20].

4 诊断和鉴别诊断

证据表明，即使没有在流行区居住或旅行史，也需要对嗜酸性粒细胞增多患者进行调查[22].

近年来，已经发展了多种诊断方法，他们的使用取决于当地实际情况和相关专业知识：吞线试验、十二指肠吸引、十二指肠活检、支气管肺泡灌洗（BAL）、免疫诊断试验，以及用不同方法重复检测新鲜的粪便。

长期以来，粪类圆线虫病在全球的患病率被低估了。这可能是由于依赖流行病学研究常用却不能确诊粪类圆线虫病的粪便的直接镜检和 Kato-Katz 方法[23]。常用的以粪便为基础的方法具有极低的灵敏度。显微镜检可以通过检测多份粪便样本，改良浓缩技术提高检出率[24]，但灵敏度仍较低。

在低/中等收入及发达国家，在显微镜鉴定寄生虫方面受到良好训练的人员数目似乎在减少。

- 尽管落后于病毒学或细菌学，分子检测的应用有望在寄生虫学方面增加。
- 粪类圆线虫感染的分子诊断尚未显示出最佳的敏感性。
- 分子诊断不可能完全取代其他诊断技术。
- 血清学检测显示出最高的敏感性，对粪类圆线虫的筛查和治疗评估具有重要意义 [23]。

Lodh 等[25]研究表明，粪类圆线虫的 DNA 可在尿里检测到。一旦可用且如果足够敏感，尿液样本的检测可能具有吸引力，因为它们不需要密集的劳力和资源，并且没有检测新鲜粪便的健康风险[25]。

4.1 粪便检测

通过显微镜在粪便、十二指肠液或偶尔在其它组织或液体中找到幼虫可明确粪类圆线虫的诊断（表 7, 8; 图 10, 11）。然而，由于幼虫密度较低，单次检测往往是不敏感的 [26]。

用显微镜观察粪便中幼虫的几种方法。

- 浓缩后进行镜检
 - Baermann 漏斗技术（仍被认为是金标准）
 - 福尔马林-醚浓缩技术（FECT）

- 培养后镜检
 - Harada–Mori 滤纸技术培养
 - Koga 琼脂平板培养
- 直接镜检
 - 利用解剖显微镜观察琼脂平板上的幼虫
 - 粪便涂片生理盐水-卢戈氏碘染色

以上方法的使用取决于当地的实际情况和显微镜技术人员的专业水平。

Baermann 漏斗技术和 Koga 琼脂平板培养方法检测类圆线虫是该领域最好的诊断方法。这些方法检测寄生虫比其它粪便检测方法具有更高的灵敏度。

表 7 类圆线虫粪便检测

粪便试验	个体诊断和筛选	疗效评价
试管自然沉淀法 (STS)	适用于流行地区基础实验室；敏感性有争议的结果	不适用
福尔马林-醚浓缩技术 (FECT)	不适用（灵敏度欠佳）	不适用
Baermann 漏斗技术, Koga 琼脂平板培养 (APC)	目前为止最准确的粪便检测，阴性不排除感染；繁琐，不常规进行	合适，但如果单独使用，往往会高估治愈率。
聚合酶链反应 (PCR), 实时聚合酶链反应 (RT-PCR)	好，有潜在成本效益，可同时检测多种病原体；对轻度感染的敏感性低	许多实验室已经验证（与其他方法结合）。可在试验和治愈监测中参考该粪便试验

来源: Buonfrate et al., *Clinical Microbiology and Infection* 2015;21:543–52 [23].

- PCR 是有潜力的，但是还没有标准化；人们对于 PCR 的敏感性有所顾虑，因为它在不同的研究中有所差异。
- Anamnart 等 [27]运用口服单剂量 400mg 阿苯达唑刺激类圆线虫分泌到大便中进行检测并建议应用阿苯达唑和改良的福尔马林-醚浓缩技术应用于疑似无症状的类圆线虫病患者，包括不明原因的慢性腹泻，从疫区回来的患者和其他寄生虫检测结果阴性的患者[27]。

表 8 试管自然沉淀法 (STS) 操作方法

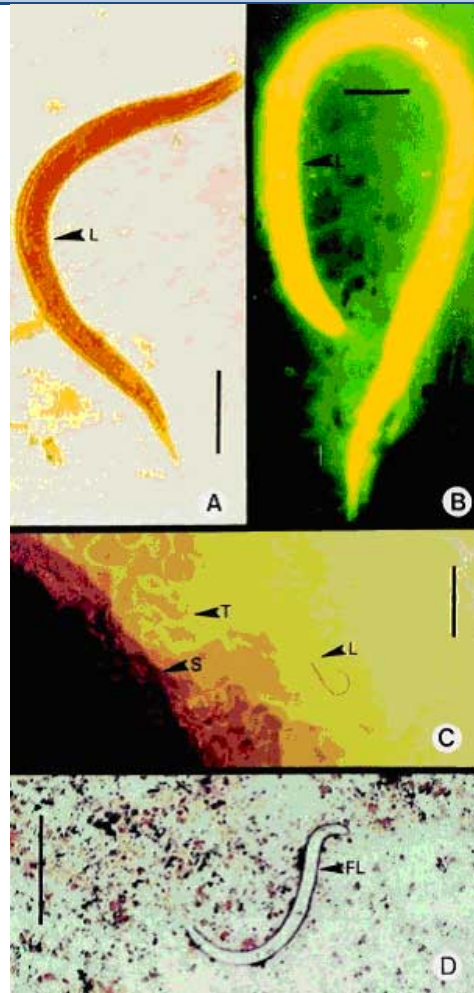
操作步骤	描述
均质大便	将 10g 粪便和 10ml 生理盐水混合，直至均质化（30-60 秒或更长）
自然沉淀	将匀浆液倒入锥形管（13 x 2.5cm, 50ml 容积）锥形瓶顶部用滤器覆盖（外科纱布） 丢弃纱布，用生理盐水把管子灌满，不要过量，再把盖子盖紧，注意不要与里面的东西接触 震荡 30 秒，将管子置于垂直位置 45 分钟
沉淀分	用塑料移液管从管底取沉淀物

析 滴 2-3 滴于涂片上，将卢戈氏液加在其中一片上，盖玻片（6 x 2cm）覆盖后显微镜下观察(100 × 和 400 ×)

来源: Tello et al., *International Journal of Infectious Diseases* 2012;16:e414–6 [28].

染色培养技术 (标尺 = 25 μm)

- A 粪便杆状蚴卢戈氏碘染色。该技术在临床微生物实验室应用最广泛。单次粪检仅可检出 30% 感染者。
- B 人粪便涂片金胺 O 染色，杆状蚴在紫外光下显现出橙黄荧光。痰液或其他呼吸道分泌物（如支气管灌洗液）和粪便的常规抗酸染色也是有效的检查方法。
- C 琼脂平板培养法。可见活动的杆状蚴或丝状蚴（后者需要培养时间更长），以及幼虫在粪便标本附近活动形成典型的轨迹或沟槽。这一方法费力费时（2-3 天），但比其他检测粪便中幼虫的方法（如湿涂片分析法）更为敏感。轨迹标记（箭头，T）。琼脂平板上的粪便标本。L，幼虫。
- D 粪类圆线虫丝状蚴革兰染色。痰液的革兰氏染色是诊断肺类圆线虫病较好的方法。



琼脂平板培养操作步骤

- 1 将粪便放入琼脂平板
- 2 密闭平板防止意外感染
- 3 平板室温放置 2 天
- 4 携带细菌的幼虫在平板表面爬行，留下清晰可见的痕迹
- 5 确定平板有无幼虫
- 6 10% 福尔马林溶液清洗平板，沉降法收集幼虫

由于虫量少和排虫不规律，需要连续 6-7 天重复该检查。研究证明，琼脂平板培养法较 a) 直接图片，b) 福尔马林-醚沉降技术，c) 滤纸法优越。然而，琼脂平板法尚未普及，有时只在大城市和教学医院才有。

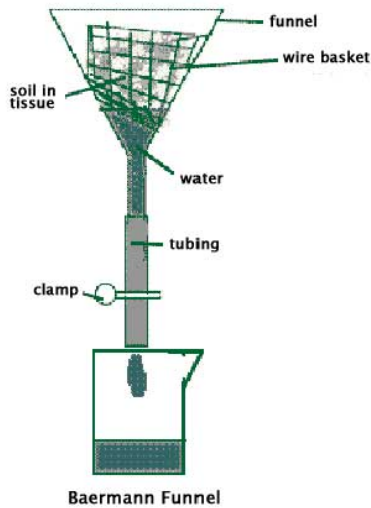
图 10 类圆线虫病的诊断染色和培养技术。来源: Siddiqui and Berk, *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1040–7 [29].

Baermann 漏斗技术

虽然有许多改良方法，Baermann 漏斗技术最基本的方法是应用一个顶部嵌套筛状

金属篮的玻璃漏斗。用一段橡胶管套住漏斗管部并以夹子夹闭。漏斗的筛网内放入粪便及植物组织，并加水使覆盖组织。筛篮内衬一张薄纸用于分隔并尽可能减慢粪便的漏过。线虫离开粪便或者植物组织，穿过薄纸层，并在以夹子夹闭的橡胶管中聚集。经过一段时间后，轻轻松开夹子使少量的溶液进入容器，从而收集到清澈的溶液便于显微镜下观察。已有多个实验室对这一技术的各个操作进行了改良。

材料	操作过程
<ul style="list-style-type: none"> • 纸巾 • 细孔筛（金属） • 小金属篮（或塑料食物篮） • 漏斗 • 橡皮管（与漏斗底部的管径吻合） • 夹子 • 显微镜，载玻片，盖玻片，石蜡油（用于观察标本） 	<ul style="list-style-type: none"> • 细孔筛筛选每个样本，分离出其中粪便 • 当大块物质弄碎后，将标本在一张纸上铺开，至少 1cm 厚 • 用这张纸将粪便包裹起来，并放入金属篮或者塑料食物篮中。 • 将以夹子夹闭的橡皮管套在大漏斗颈部，并将网篮与粪便放入漏斗中。



- 1 确定夹子固定在橡皮管上。在漏斗中加入足量的水，使粪便底部沉入水中。
- 2 放置 2-3 天
- 3 可能需要在漏斗中补充蒸发掉的水分
- 4 在这段时间内，活动的线虫可从粪便游入水中，沉入漏斗的底部并在橡皮管中聚集，这时松开夹子使橡胶管中的液体流入烧杯，可得到标本

图 11 Baermann 漏斗技术

4.2 类圆线虫病的血清学诊断

与 Baermann 技术和琼脂平板培养相比，血清学试验具有更高的敏感性，尽管有些作者担心它的特异性[20]。

- 许多血清学试验与丝虫寄生虫、血吸虫和蛔虫交叉反应，降低了试验的特异性。
- 由于抗体可持续一段时间，比较难区分活动病例和历史病例。
- 利用重组抗原的更特异的血清学试验已经在发展且在特殊实验室开展。
- 血清学试验通常显示根除寄生虫后 6-12 月滴度明显下降，因此，可用来评估治愈情况[20]。

最方便和广泛使用的血清学方法是酶联免疫吸附试验（ELISA）检测针对丝状幼虫粗提物的免疫球蛋白 G（IgG）。ELISA 比较费力，且需要一定水平的实验室基础设施实施和解读结果，这阻碍了它的适用性，尤其是在类圆线虫病流行区[26]。此外，血清学在疫区治愈后随访价值有限，因为可能再次感染。

4.3 鉴别诊断

类似的症状也可发生以下许多情况，包括引起急慢性腹泻和吸收不良的原因，引起嗜酸性粒细胞增多的原因，和引起革兰阴性败血症原因。以下鉴别诊断需要考虑：

- 肠道感染—阿米巴，细菌性结肠炎，志贺菌，弧形杆菌，耶尔森菌，难辨梭状芽孢杆菌；见 WGO 全球指南急性腹泻，表 4 [30].
- 非人钩虫感染，产生皮肤幼虫移行症-需要与粪类圆线虫的肛周匍匐疹鉴别，当肛周匍匐疹没有结痂、快速迁移、肛周受累和荨麻疹。
- 炎症性肠病
- 肠易激综合征
- 功能性腹部疾病
- 药物-非甾体类消炎药和其它能引起嗜酸性粒细胞增多的药物

诊断的关键在于将类圆线虫病作为一个可能的诊断并且直接或者通过血清学/分子试验明确寄生虫感染。

5 类圆线虫病的治疗

- 由于寄生虫自身感染的独特周期，不能自愈。
- 应该治疗所有的类圆线虫感染患者，即使没有症状，因为存在重度感染的风险，这是一种潜在的致命并发症。
- 在免疫抑制治疗之前或针对感染 HTLV-1 或 HIV 的患者，需要对高感染风险的患者进行可靠的诊断，以便准确的识别和治疗。
- 如果先前未确诊的类圆线虫感染患者需要紧急免疫抑制治疗，并且诊断测试不能马上进行（很少有医院可以当天做血清学检查），则应考虑使用伊维菌素进行推定治疗。
- 单剂量伊维菌素可能治愈。
- 伊维菌素治疗失败通常是由于宿主免疫功能受损所致（在 HTLV-1 感染患者中经常发生）[26,31].

5.1 单纯性类圆线虫病

与其他蠕虫感染的治疗相比，类圆线虫病的治疗（表 9）更为困难，因为需将体内虫体完全清除。

- 由于体内虫量减少和不规则排虫，很难确定是否完全清除感染。
- 仅依赖于随访粪便检查阴性结果来判定感染治愈是不可靠的-同时需要血清学滴度和嗜酸性粒细胞的下降。
- 已知粪类圆线虫感染者单次粪检阴性率可高达 70%，因此，可靠的试验需要进行多次粪便检测，至少三次，并且利用合理的技术。

表 9 治疗类圆线虫病的首选药物

伊维菌素

商品名: Stromectol, Mectizan	<ul style="list-style-type: none"> • 急性和慢性类圆线虫病治疗候选药物 • 与无脊椎动物神经肌肉细胞谷氨酸门控的氯离子通道选择性结合，导致细胞死亡 • 半衰期 16 小时，肝脏代谢
---------------------------	---

成人剂量	<ul style="list-style-type: none"> • 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为单次口服剂量
儿童剂量	<ul style="list-style-type: none"> • 大于 2 岁或者大于 15kg, 与成人剂量相同 • 小于 15kg, 安全性和疗效不确定
禁忌症	<ul style="list-style-type: none"> • 对该药物过敏
药物相互作用	<ul style="list-style-type: none"> • 未见报道
妊娠	<ul style="list-style-type: none"> • 孕期用药的安全性尚未证明 • 孕期 3 月内禁用, 如果可能, 避免用药直至分娩 • 如果重度 (或高风险) 感染, 获益大于风险需要治疗
注意事项	<ul style="list-style-type: none"> • 需要哺乳的母亲一般不用药, 除非延误治疗的危险性超过药物经乳汁分泌后对新生儿的危害性 • 进行粪便检测明确感染已根除 • 免疫抑制的患者可能需要重复治疗 • 可能导致恶心呕吐, 轻度中枢神经系统抑制, 嗜睡等 • 伊维菌素极少在伴随罗阿丝虫严重感染的患者中诱发脑炎, 这是由于微丝蚴在中枢神经系统大量被杀灭。治疗疫区患者应排除罗阿丝虫病
作为公共卫生干预	<ul style="list-style-type: none"> • 单剂量伊维菌素的使用目前是流行地区的社区抗类圆线虫病战役的一种治疗, 作为综合预防性化疗的一部分

CNS, 中枢神经系统。来源: Medscape [32].

- 在热带地区, 随访是一个问题, 如果只有粪便检测能够进行, 那它就是唯一的选择。
- 阿苯达唑 (400mg 每日两次 连续 3 天) 是替代性的选择[33,34]。然而, 和伊维菌素相比, 阿苯达唑治疗类圆线虫病的效率非常低, 因此, 除非别无选择, 否则不应使用阿苯达唑[35]。

5.2 重度感染和播散性感染

- 虽然有些作者强调, 这两个词描述的是感染的不同方面 (重度感染: 在常见感染部位虫量高负荷; 播散性感染: 身体任何部位存在幼虫, 不局限于寄生周期)。但它们可能可以互换使用。事实上, 重度感染和播散性感染均是指感染相当严重并迅速播散—通常发生在免疫抑制的患者, 尤其是皮质类固醇激素使用者。重度感染的患者容易合并发生革兰氏阴性菌败血症, 需给予广谱抗生素治疗, 尤其是为了预防细菌性脑膜炎的发生。

对于患有重度感染或者播散性感染的类圆线虫病而不能口服给药的危重病人, 伊维菌素已通过皮下途径成功给药[36]。对于危重病人, 每天给予伊维菌素并且至少持续 14 天, 治疗总疗程取决于显微镜检体液幼虫阳性变为阴性 (粪便或者尿液, 或者重度感染时其它部位) [37]。

5.3 预防和疾病控制

避免皮肤直接接触含丝状蚴的土壤可以预防感染。高危人群—尤其是儿童—在疫区活动时穿鞋。高危人群进行免疫抑制治疗前首先应进行相关检查以检出感染者。

家庭成员与患者的日常接触不是感染的危险因素。对患者排泄物的恰当处理是阻断类圆线虫病传播的重要措施。

目前尚无该疾病预防性药物或疫苗。

对类圆线虫病感染住院患者应采取标准的预防措施。穿戴手套、大褂、勤洗手对可能接触患者粪便的人很重要[20]。

- 早期检测和有效治疗粪类圆线虫感染。
- 在免疫抑制治疗前，对感染类圆线虫病高风险患者进行筛查，尤其是类固醇使用者。
- 世界卫生组织尚未建议对粪类圆线虫感染行预防性化疗，也未将其纳入土壤传播蠕虫控制战略。然而，在淋巴丝虫病和盘尾丝虫病消除方案中重复使用 PC 联合伊维菌素/阿苯达唑或单独联合伊维菌素，已证实对粪类圆线虫病的流行具有一致的抑制作用[38]。
- 使用粪便检测（高敏感试验如 Baermann 技术，滤纸培养和琼脂平板培养）和特异性 IgG 血清学检测随访 1-2 年来正确评价治疗[39]。
- 来自肠道寄生虫流行国家（钩虫、鞭毛虫、蛔虫和粪类圆线虫）的难民的海外推定治疗方案[40]。
- 废物安全处理系统的安装和使用仍然很重要[41]。
- 穿鞋可以阻断类圆线虫病的传播，但接受度较低，尤其在炎热气候中，所以需要评估其它环境控制方法[42]。没有鞋子的人通常没有椅子，因此，臀部就是另外一个感染部位。
- 早期检测驱虫药的耐药性。可使用各种体内外方法评估驱虫剂的功效，并且可以应用特定的实验室方法确认该领域耐药情况，比如世界兽医寄生虫学促进协会（WAAVP）研究建议和指南[43-45]。

Forrer 等[46]的研究表明，以社区为基础的单剂量伊维菌素治疗粪类圆线虫病和卫生设施有效的降低了柬埔寨农村社区的感染风险，85%以上村民在治疗 1 年后仍保持阴性。感染控制是可行及非常有益的，特别是与卫生设施改进相结合[46]。

Khieu 等 [47] 发现家里有厕所的人感染粪类圆线虫概率显著低于没有厕所的人。如果所有受试者使用厕所进行排便，计算出的人口归因危险度降低 39% [17,47]。

Crocker 和 She 指出，洛杉矶县潜伏类圆线虫感染者中嗜酸性粒细胞增多症的高患病率突出了筛查嗜酸性粒细胞增多患者的重要性，当其他更常见的原因被排除后[48]。

StrongNet [38]是一个国际网络，用于提高对类圆线虫病的诊断和治疗，它提倡更好的地区间合作诊断及大规模使用伊维菌素控制流行地区的类圆线虫病。在该网络的努力下，伊维菌素最近被列入世界卫生组织治疗类圆线虫病的基本药物清单；最终目标是制定公共卫生控制战略，将粪类圆线虫纳入世界卫生组织的土壤传播寄生虫病的预防性化疗战略中。

5.4 预后

急性和慢性类圆线虫病预后良好。由于自身感染的存在，未治疗的患者可终身带虫。患者长期脱离疫区并不能保证不再发病。严重的播散性感染通常导致死亡，且通常对治疗无应答。

在慢性类圆线虫病中，免疫抑制加快了自身感染的风险。这可能导致脓毒症样综合征，粪类圆线虫重度感染，和幼虫向远处器官播散，如中枢神经系统，可引起类圆线虫相关脑膜炎[49]。

6 附录

6.1 缩写

表 10 指南中的缩写词

AIDS	获得性免疫缺陷综合征
APC	琼脂平板培养
BAL	支气管肺泡灌洗
CNS	中枢神经系统
CSF	脑脊液
ELISA	酶联免疫吸附试验
FECT	福尔马林-醚浓缩技术
HIV	人免疫缺陷病毒
HTLV-I	人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型
MFECT	改良的福尔马林-醚浓缩技术
NSAID	非甾体类消炎药
NTD	被忽视的热带疾病
PC	预防性（驱虫药）化疗 ¹
PCR	聚合酶链反应
RT-PCR	实时聚合酶链反应
SIADH	抗利尿激素分泌不当综合征
STH	土壤传播的蠕虫病 ²
STS	试管自然沉淀法
WAAVP	世界兽医寄生虫学促进会
WBC	白细胞（计数）
WGO	世界胃肠组织
WHO	世界卫生组织

1. 2013 年世界卫生大会关于非传染性疾病预防的决议(WHA 66.12): 预防性化疗意味着使用安全、单剂量、有质量保证的药物大规模预防蠕虫病和沙眼[50]。

2. 感染人的主要种类是蛔虫(人蛔虫)，鞭虫(鞭虫)，和钩虫(美洲钩虫和十二指肠钩虫)[1]。

6.2 金标准指南

- 疾病预防控制中心。寄生虫-圆线虫类。供卫生专业人员参考。来源：https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html. [20].

6.3 参考文献

1. World Health Organization. Soil-transmitted helminth infections [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [accessed 2018 Mar 13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/>.
2. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Méndez A, Muñoz J, Krolewiecki AJ, et al. *Strongyloides stercoralis*: a plea for action. PLoS Negl Trop Dis 2013 May 9;7(5):e2214.
3. Umur Ş, Meral Y, Bölükbaş CS, Gürler AT, Açici M. First clinical *Strongyloides stercoralis* case in a dog in Turkey. Turk J Vet Anim Sci 2017;41:312–5.
4. Pidchayathanakorn P. Nematelminthes [46 slides] [Internet] 2015 [accessed 2018 Mar 13]. Available from: <https://www.slideshare.net/PaemikaPidchayathana/nematelminthes-review>.
5. Kelly P. Infectious diarrhoea. Med Abingdon 2015 May;43(5):253–8.
6. Knopp S, Mohammed KA, Rollinson D, Stothard JR, Khamis IS, Utzinger J, et al. Changing patterns of soil-transmitted helminthiasis in Zanzibar in the context of national helminth control programs. Am J Trop Med Hyg 2009 Dec;81(6):1071–8.
7. Anselmi M, Buonfrate D, Guevara Espinoza A, Prandi R, Marquez M, Gobbo M, et al. Mass administration of ivermectin for the elimination of onchocerciasis significantly reduced and maintained low the prevalence of *Strongyloides stercoralis* in Esmeraldas, Ecuador. PLoS Negl Trop Dis 2015 Nov;9(11):e0004150.
8. Barda B, Albonico M, Buonfrate D, Ame SM, Ali S, Speich B, et al. Side benefits of mass drug administration for lymphatic filariasis on *Strongyloides stercoralis*. Prevalence on Pemba Island, Tanzania. Am J Trop Med Hyg 2017 Sep;97(3):681–3.
9. Bisoffi Z. Human strongyloidiasis: time to act? Paper presented at the 27th European Congress of Clinical Microbiology And Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, April 2017. Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2017. (ESCMID eLibrary). Available from: www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=44339.
10. World Health Organization. What are intestinal worms (soil transmitted helminthiasis)? [Internet]. Geneva: World Health Organization; [accessed 2018 Mar 13]. Available from: http://www.who.int/intestinal_worms/disease/en/.
11. Bundy DAP, Appleby LJ, Bradley M, Croke K, Hollingsworth TD, Pullan R, et al. Mass deworming programs in middle childhood and adolescence. In: Bundy DAP, de Silva N, Horton S, Jamison DT, Patton GC, editors. Child and Adolescent Health and Development [Internet]. 3rd ed. Washington, DC: International Bank for Reconstruction and Development / World Bank Group; 2017. p. 165–82. (Disease Control Priorities; vol. 8). Available from: <http://dcp-3.org/chapter/2437/deworming>.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites — *Strongyloides* [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [accessed 2018 Mar 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/biology.html>.
13. Ross KE, Bradbury RS, Garrard TA, O'Donahoo FJ, Shield JM, Page W, et al. The National *Strongyloides* Working Group in Australia 10 workshops on: commendations and recommendations. Aust N Z J Public Health 2017 Jun;41(3):221–3.
14. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. *Strongyloides stercoralis*: global distribution and risk factors. PLoS Negl Trop Dis 2013;7(7):e2288.
15. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, et al. Strongyloidiasis — an insight into its global prevalence and management. PLoS Negl Trop Dis 2014 Aug;8(8):e3018.
16. Kearns TM, Currie BJ, Cheng AC, McCarthy J, Carapetis JR, Holt DC, et al. *Strongyloides* seroprevalence before and after an ivermectin mass drug administration in a remote Australian Aboriginal community. PLoS Negl Trop Dis 2017 May;11(5):e0005607.
17. Schär F, Giardina F, Khieu V, Muth S, Vounatsou P, Marti H, et al. Occurrence of and risk factors for *Strongyloides stercoralis* infection in South-East Asia. Acta Trop 2016 Jul;159:227–38.

18. Buonfrate D, Mena MA, Angheben A, Requena-Mendez A, Muñoz J, Gobbi F, et al. Prevalence of strongyloidiasis in Latin America: a systematic review of the literature. *Epidemiol Infect* 2015 Feb;143(3):452–60.
19. Crompton DWT, Engels D, Savioli L, Montresor A, Neira M, editors. Preparing to control schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in the twenty-first century [special double issue of journal]. *Acta Trop* 2003;86(2–3):121–347.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites — Strongyloides. Resources for health professionals [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [accessed 2018 Mar 13]. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html.
21. Smith JD, Goette DK, Odom RB. Larva currens. Cutaneous strongyloidiasis. *Arch Dermatol* 1976 Aug;112(8):1161–3.
22. Repetto SA, Ruybal P, Solana ME, López C, Berini CA, Alba Soto CD, et al. Comparison between PCR and larvae visualization methods for diagnosis of *Strongyloides stercoralis* out of endemic area: A proposed algorithm. *Acta Trop* 2016 May;157:169–77.
23. Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Microbiol Infect* 2015 Jun;21(6):543–52.
24. Knopp S, Mgeni AF, Khamis IS, Steinmann P, Stothard JR, Rollinson D, et al. Diagnosis of soil-transmitted helminths in the era of preventive chemotherapy: effect of multiple stool sampling and use of different diagnostic techniques. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(11):e331.
25. Lodh N, Caro R, Sofer S, Scott A, Krolewiecki A, Shiff C. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis*: detection of parasite-derived DNA in urine. *Acta Trop* 2016 Nov;163:9–13.
26. van Doorn HR, Koelewijn R, Hofwegen H, Gilis H, Wetsteyn JCFM, Wismans PJ, et al. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in humans. *J Clin Microbiol* 2007 Feb;45(2):438–42.
27. Anamnart W, Pattanawongsa A, Intapan PM, Maleewong W. Albendazole stimulates the excretion of *Strongyloides stercoralis* larvae in stool specimens and enhances sensitivity for diagnosis of strongyloidiasis. *J Clin Microbiol* 2010 Nov;48(11):4216–20.
28. Tello R, Terashima A, Marcos LA, Machicado J, Canales M, Gotuzzo E. Highly effective and inexpensive parasitological technique for diagnosis of intestinal parasites in developing countries: spontaneous sedimentation technique in tube. *Int J Infect Dis* 2012 Jun;16(6):e414–416.
29. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 2001 Oct 1;33(7):1040–7.
30. World Gastroenterology Organisation. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective [Internet]. Milwaukee, WI: World Gastroenterology Organisation; 2012 [accessed 2018 Mar 13]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>.
31. Varatharajalu R, Kakuturu R. *Strongyloides stercoralis*: current perspectives. *Rep Parasitol* 2016;(5):23–33.
32. Medscape. Ivermectin (Rx). Brand and other names: Stromectol. Dosage forms & strengths. [Internet]. Medscape; [accessed 2018 Mar 13]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/stromectol-ivermectin-342657>.
33. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology* 2000;121 Suppl:S113–132.
34. Venkatesan P. Albendazole. *J Antimicrob Chemother* 1998 Feb;41(2):145–7.
35. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC, Terashima A, Samalvides F, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jan 18;(1):CD007745.
36. Chiodini PL, Reid AJ, Wiselka MJ, Firmin R, Foweraker J. Parenteral ivermectin in *Strongyloides* hyperinfection. *Lancet* 2000 Jan 1;355(9197):43–4.

37. Boulware DR. *Strongyloides* infection. BMJ Best Pract [Internet]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/907/treatment/step-by-step.html>.
38. Albonico M, Becker SL, Odermatt P, Angheben A, Anselmi M, Amor A, et al. StrongNet: An international network to improve diagnostics and access to treatment for strongyloidiasis control. PLoS Negl Trop Dis 2016 Sep;10(9):e0004898.
39. Luvira V, Watthanakulpanich D, Pittisuttithum P. Management of *Strongyloides stercoralis*: a puzzling parasite. Int Health 2014 Dec;6(4):273–81.
40. Maskery B, Coleman MS, Weinberg M, Zhou W, Rotz L, Klosovsky A, et al. Economic analysis of the impact of overseas and domestic treatment and screening options for intestinal helminth infection among US-bound refugees from Asia. PLoS Negl Trop Dis 2016 Aug;10(8):e0004910.
41. Nelson GS. [Review of D.I. Grove, A history of human helminthology (1990)]. J Helminthol 1991;65(2):120.
42. Ross KE, O'Donahoo FJ, Garrard TA, Taylor MJ. Simple solutions to *Strongyloides stercoralis* infection. BMJ Clin Res Ed 2013 Oct 22;347:f6294.
43. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). Reflection paper on anthelmintic resistance [Internet]. London: European Medicines Agency; 2017 [accessed 2018 Mar 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001563.jsp&mid=WC0b01ac058002ddc2.
44. Wood IB, Amaral NK, Bairden K, Duncan JL, Kassai T, Malone JB, et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). Vet Parasitol 1995 Jun;58(3):181–213.
45. Coles GC, Bauer C, Borgsteede FH, Geerts S, Klei TR, Taylor MA, et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. Vet Parasitol 1992 Sep;44(1–2):35–44.
46. Forrer A, Khieu V, Schindler C, Schär F, Marti H, Char MC, et al. Ivermectin treatment and sanitation effectively reduce *Strongyloides stercoralis* infection risk in rural communities in Cambodia. PLoS Negl Trop Dis 2016 Aug;10(8):e0004909.
47. Khieu V, Schär F, Forrer A, Hattendorf J, Marti H, Duong S, et al. High prevalence and spatial distribution of *Strongyloides stercoralis* in rural Cambodia. PLoS Negl Trop Dis 2014 Jun;8(6):e2854.
48. Croker C, She R. Increase in reports of *Strongyloides* infection — Los Angeles County, 2013–2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015 Aug 28;64(33):922–3.
49. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 2004 Jan;17(1):208–17.
50. World Health Organization. World Health Assembly adopts resolution on neglected tropical diseases [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [accessed 2018 Mar 13]. Available from: http://www.who.int/neglected_diseases/WHA_66_seventh_day_resolution_adopted/en/.