

- to cure cancer patients[J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2(3): 340-356.
- [20] Marotta LL, Almendro V, Marusyk A, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44 (+)CD24(-) stem cell-like breast cancer cells in human tumors[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2723-2735.
- [21] Luo J, Sun X, Gao F, et al. Effects of ulinastatin and docetaxel on breast cancer invasion and expression of uPA, uPAR and ERK[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(4): 716-718.
- [22] Zhao X, Sun X, Gao F, et al. Effects of ulinastatin and docetaxel on breast tumor growth and expression of IL-6, IL-8, and TNF-alpha[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 22.
- [23] Zhong B, Shen H, Sun X, et al. Additive effects of ulinastatin and docetaxel on growth of breast cancer xenograft in nude mice and expression of PGE2, IL-10, and IL-2 in primary breast cancer cells[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(4): 252-258.
- [24] Wang H, Sun X, Gao F, et al. Effect of ulinastatin on growth inhibition, apoptosis of breast carcinoma cells is related to a decrease in signal conduction of JNk-2 and NF-kappaB[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1): 2.
- [25] Gao F, Sun Z, Sun X, et al. Ulinastatin exerts synergistic effects with taxotere and inhibits invasion and metastasis of breast cancer by blocking angiogenesis and the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(3): 218-225.
- (收稿日期: 2014-11-08 修回日期: 2015-02-16)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.16.047

小肠细菌过度生长与肠易激综合征相关性的研究进展

胡水清 综述, 张 玫[△] 审校

(首都医科大学宣武医院消化内科, 北京 100053)

[关键词] 肠易激综合征; 细菌; 小肠; 微生物学; 氢呼气试验

[中图分类号] R574

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)16-2282-03

肠易激综合征(IBS)是临床常见的一种疾病,近期资料显示在世界范围内,4%~30%人群患有此病^[1-2],属于心理-生理-社会多因素共同介导的功能性肠道疾病,目前发病机制并不十分清楚,主要表现为腹痛、腹胀、排便习惯及大便性状的变化。小肠细菌过度生长(SIBO),是指远端肠道内菌群因各种原因移位进入小肠,主要表现为营养吸收不良、腹泻、腹胀及小肠动力异常等。通常,以空肠液细菌培养菌落数大于 1×10^5 CFU/mL 作为诊断 SIBO 的金标准^[3],这是一种侵入性的检测。近年来随着乳果糖氢呼气试验(LHBT)和葡萄糖氢呼气试验(GHBT)等非侵入性方法在 SIBO 诊断中的应用,大量研究显示 IBS 患者中 SIBO 发生率较高^[4-9],且根治 SIBO 后 IBS 的症状部分缓解,提示二者具有一定的相关性。本文就 SIBO 在 IBS 中的研究进展,包括病理生理机制、诊断、治疗等方面进行综述。

1 SIBO 与 IBS 相关性的回顾性研究

近年来已有应用不同检测方法研究 SIBO 与 IBS 相关性的研究报道,IBS 患者 SIBO 的发生率各有不同,波动在 4%~65%,而在对照组仅为 1%~40%^[3-9]。在大多数研究中,SIBO 在 IBS 患者中的发生率显著高于对照组^[4-9]。因此,可以得出结论,SIBO 与 IBS 密切相关。

IBS 分为腹泻为主型、便秘为主型或腹泻便秘交替型。腹泻为主型比其他类型 SIBO 发生率高。Ghoshal 等^[4]在对 129 例非腹泻型 IBS,73 例腹泻为主型的 IBS 和 51 例健康对照组的研究中,用 GHBT 检测 SIBO 的发生率分别为 11(8.5%),16(22.0%)和 1(2.0%)。腹泻为主型肠易激综合征的患者 SIBO 的发生率明显高于其他两组。Sachdeva 等^[5]的研究亦证

实了这一点。不同的研究 SIBO 在 IBS 患者中的发生率波动较大,值得进一步探讨,目前考虑可能与不同的检测手段有关。

2 SIBO 的诊断技术及其局限性

2.1 空肠内容物培养 空肠内容物的培养历来被作为诊断 SIBO 的金标准。近端小肠菌落数大于 1×10^5 CFU/mL 即可诊断为 SIBO,部分学者认为从小肠抽吸液中分离到正常寄居于结肠的菌落数大于 1×10^3 CFU/mL 亦可诊断^[3]。然而,此种检测手段的局限性主要为侵袭性,同时厌氧菌的培养较为困难。厌氧菌一旦暴露在空气中,就无法生长,相当大比例的细菌无法培养出来^[10]。在 IBS 患者中使用小肠分泌物细菌定量培养研究 SIBO 少见报道。Posserud 等^[3]采用空肠内容物培养的检测手段报道的 IBS 患者 SIBO 的发生率仅为 4%,明显低于其他检查手段的阳性率,目前应用较为少见。

2.2 氢呼气试验(HBT) 目前,SIBO 诊断多采用 GHBT 或 LHBT。葡萄糖是一种极易被小肠迅速完全吸收的碳水化合物。因此,健康人口服一定剂量的葡萄糖后不会出现呼气氢气浓度上升的现象,相反,SIBO 患者,口服的葡萄糖会被过量的小肠细菌分解产生氢气,从而在呼气中检测到过量的氢气。乳果糖是一种不能被消化吸收的人工合成碳水化合物,因此,口服一定剂量的乳果糖将会出现呼气氢气浓度上升的现象,如果 SIBO 存在,会产生由于在小肠发酵出现的早高峰图形(通常在 90 min 内)或双峰图形(第一峰是由于小肠发酵产生,第二峰由于结肠发酵产生)^[11]。

HBT 对 SIBO 诊断亦有一些局限性。LHBT 检测 SIBO 阳性率与口-盲肠通过时间密切相关,口-盲肠通过时间过短时,如果以早高峰图形作为诊断标准将会出现假阳性现象^[12]。

研究显示在印度,口-盲肠通过时间健康受试者中位数为 65 min(范围 40~110 min)^[13]。在来自台湾的另一项研究中,平均口-盲肠通过时间为 85 min^[14]。故而预计在 LHBT 中使用了早高峰的标准与对照组比较 SIBO 会得到较高的发生率。应用双峰图形对于 SIBO 的诊断相对是比较敏感的,但单独应用此项标准可能会降低 SIBO 的诊断率。至于 GHBT 检测,近期一项研究显示如果以空肠培养作为诊断的金标准,其诊断的敏感性仅为 44%^[15]。采用 LHBT(早高峰图形)作为诊断手段,SIBO 在 IBS 组和对照组中发生率分别为 44.7%~65.0% 和 7.0%~40.0%,而 GHBT 两组发生率分别为 8.5%~23.7% 和 1.0%~4.2%。

另外一方面,在肠道有 15% 产生甲烷的菌群存在,如拟杆菌属(*Bacteroides*)、梭菌属(*Clostridium*)^[16]。在这些受试者中,只有 HBT 测试可能无法诊断 SIBO,甲烷检测同样需要。部分研究显示在 8.5%~26.0% 的 IBS 患者^[5-6,8-9] 和 0~25.0% 对照组^[5,8,9] 呼气中检测出甲烷。因此,如果不进行甲烷检测,可能会降低 SIBO 的确诊率。目前大量的研究中均未进行甲烷的检测,过量的甲烷与便秘密切相关,这对便秘为主型肠易激综合征患者尤为重要。另外有些人可能属于慢传输型,通过小肠进行长时间的测试最多需要 5 h,在较短期间内测试可能会错过 SIBO 的诊断^[17]。

3 SIBO 导致 IBS 发生的可能机制

在肠腔,细菌起到调节多种肠道功能的重要作用,SIBO 患者,肠腔细菌数量变化干扰小肠的消化和吸收。肠道细菌对于免疫活动同样重要,包括改变上皮分泌,加剧疼痛信号和运动异常等。总之,这些变化可能导致 IBS 样症状。

3.1 SIBO 导致腹胀 腹胀是 IBS 一种常见的症状,来自亚洲的报告显示腹胀的发生率从 26% 上升至 83%^[2]。腹胀的发病机制可能与气体在肠道量增加,分布异常和加剧肠道内脏感觉对胀满的敏感性有关。SIBO 患者,在小肠中细菌发酵摄入的碳水化合物导致气体产生增多,气体在肠内积累导致腹胀和胃肠胀气。过度管腔扩张,甚至可能引起腹部疼痛或不适^[4]。另外 15% 的人群肠道细菌产生的是甲烷,而不是氢气^[16]。有证据表明,产甲烷菌群过度繁殖产生过多的甲烷会导致腹胀、便秘,通过治疗肠道菌群减少甲烷产生可改善便秘^[18]。

3.2 SIBO 损伤肠道黏膜屏障 SIBO 患者肠道细菌发酵后可能会产生有毒的物质,从而会损害小肠和结肠的黏膜。对 SIBO 患者小肠活检的研究表明小肠黏膜和隐窝变薄,上皮内淋巴细胞增生,这可能会导致肠道渗透压负荷增高由此引起腹泻。已有研究表明,SIBO 常见于以腹泻为主的 IBS 患者^[3-3]。细菌也可使存在于肠道的结合胆汁酸脱去甘氨酸等结合物,导致游离胆汁酸产生过多,这些游离胆汁酸可刺激肠道水分泌过多造成腹泻。另外游离胆汁酸对肠黏膜是有毒性的,可导致黏膜炎症反应和促炎性因子的释放,目前已知 SIBO 与 IL-8 水平增加有关^[19]。

3.3 SIBO 影响肠道感觉运动功能 IBS 的病理生理学包括运动改变,内脏感觉过敏和异常脑肠互动。细菌影响肠道的感觉运动功能,细菌趋化肽,如甲酰甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸,刺激肠神经系统和传入神经,而内毒素(细菌脂多糖)可能影响肠能动性。SIBO 患者在小肠的细菌可产生短链脂肪酸(SCFA),如丁酸盐、乙酸盐和丙酸盐。结肠运动增加是由短链脂肪酸酸化所致,与此相反,由于肽 YY,神经降压素和胰高血糖

素样肽-1 在回肠的释放,SCFA 将导致近端小肠的蠕动减慢。因此,改变肠道菌群可能导致肠道蠕动的改变,进而出现 IBS 样症状^[20]。

4 IBS 患者 SIBO 的治疗

多个研究显示 SIBO 存在于 IBS 患者中^[4-9],治疗 SIBO 可缓解 IBS 的症状。Pimentel 等^[21]报道由抗菌药物治疗伴 SIBO 的 IBS 患者,症状完全缓解率达 48%。比其他亚型,SIBO 会更常发生在腹泻型 IBS 患者^[4-5],对腹泻为主的 IBS 患者应用抗菌药物,可使腹胀、腹痛、便溏等症状缓解。非吸收性广谱抗菌药物利福昔明被广泛用于治疗 SIBO,在一项第三阶段,双盲,安慰剂对照试验研究中,对无便秘的 IBS 患者,应用利福昔明治疗,治疗组腹胀、腹痛和水样大便较安慰剂组显著缓解^[22]。

甲烷被证明可导致慢性传输型便秘,这与便秘型 IBS 相关,近日发现,利福昔明可以减少甲烷气体,改善肠道转运。利福昔明和新霉素的联用可更有效地治疗产甲烷型 IBS 患者,与用新霉素和利福昔明作为单一试剂治疗相比,三者疗效分别是 87%、33% 和 28%^[23]。

目前一些研究显示使用益生菌可同样有效地缓解 IBS 相关症状,如腹痛、慢性腹泻、便急、腹胀等。与其他细菌相比,乳酸杆菌是产气较少的菌。因此,在 IBS 患者给乳酸杆菌具有降低气体相关症状的作用。在一个单盲随机对照试验中,IBS 患者随机接受嗜酸乳杆菌、瑞士乳杆菌、双歧杆菌,与接受安慰剂组比较,可显著改善疼痛和腹胀症状^[24]。国内目前亦有研究显示应用枯草杆菌二联活菌治疗伴有 SIBO 的腹泻型 IBS 患者可显著改善腹胀症状,调节炎症因子水平,然而样本数量较小^[25]。关于这方面还需要更多的研究来了解治疗 IBS 益生菌的种类、它们的剂量和持续时间。

5 关于二者相关性的争议

IBS 和 SIBO 之间的关联是肯定的。争论主要存在于 IBS 患者经过进一步检查存在 SIBO 是否还应诊断为 IBS,或者仅是 SIBO 患者有 IBS 样症状。按照目前的罗马诊断标准,IBS 的诊断标准是基于症状。未来在按照此项标准诊断 IBS 之前必须除外 SIBO,尤其是有 SIBO 高度可能性的类型。

对对现有数据的观察,可以看出,在一些研究中,SIBO 的发生率是高估了,在另外一些研究中是低估的。LHBT 因方法简易、无痛苦而更易被患者接受,但采用呼气试验的标准不同,IBS 患者的 SIBO 发生率也可能不同。LHBT 使用早高峰标准比用其他方法会出现较高的 SIBO 的诊断率,最近的研究结果显示,由于口-盲肠通过时间缩短,LHBT 早期峰值标准可出现假阳性。GHBT 诊断 SIBO 具有低灵敏度,因此,GHBT 研究可能低估 SIBO 的发生率。小肠液的直接培养被认为是 SIBO 诊断的金标准,但存在必须插管取样、口咽菌种污染、细菌培养困难及操作复杂等问题。由于细菌的过度生长主要位于远端小肠,而取样常限于近端小肠,故有较高的假阴性率。因此,迫切需要寻找一种更好的临床预测方法和诊断技术。关于 SIBO 引起 IBS 症状产生的病理生理学机制,期待更多的研究来进一步揭示。

参考文献

- [1] Ballou SK, Keefer L. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a

- selective summary [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(10):1127-1133.
- [2] Gwee KA, Lu CL, Ghoshal UC. Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia; Something old, something new, something borrowed [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(10):1601-1607.
- [3] Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gut*, 2007, 56(6):802.
- [4] Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, et al. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(1):40-46.
- [5] Sachdeva S, Rawat AK, Reddy RS, et al. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: Frequency and predictors [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3):135-138.
- [6] Parodi A, Dulbecco P, Savarino E, et al. Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(10):962-966.
- [7] Rana SV, Sinha SK, Sikander A, et al. Study of small intestinal bacterial overgrowth in North Indian patients with irritable bowel syndrome: a case control study [J]. *Trop Gastroenterol*, 2008, 29(1):23-25.
- [8] Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study [J]. *J Pediatr*, 2009, 155(3):416-420.
- [9] Park JS, Yu JH, Lim HC, et al. Usefulness of lactulose breath test for the prediction of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2010, 56(4):242-248.
- [10] Kuwahara T, Ogura Y, Oshima K, et al. The lifestyle of the segmented filamentous bacterium: a non-culturable gut-associated immunostimulating microbe inferred by whole-genome sequencing [J]. *DNA Res*, 2011, 18(4):291-303.
- [11] Ghoshal UC. How to interpret Hydrogen breath tests [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(3):312-317.
- [12] Yang CY, Chang CS, Chen GH. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath tests [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33(8):867-871.
- [13] Ghoshal UC, Ghoshal U, Ayyagari A, et al. Tropical sprue is associated with contamination of small bowel with aerobic bacteria and reversible prolongation of orocecal Transit time [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(5):540-547.
- [14] Lu CL, Chen CY, Chang FY, et al. Characteristics of small bowel motility in patients with irritable bowel syndrome and normal humans: an Oriental study [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1998, 95(2):165-169.
- [15] Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K, et al. Utility of Hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal Transit time [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2006, 25(1):6-10.
- [16] Rana SV, Sharma S, Sinha SK, et al. Incidence of predominant methanogenic flora in irritable bowel syndrome patients and apparently healthy controls from North India [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(1):132-135.
- [17] Resmini E, Parodi A, Savarino V, et al. Evidence of prolonged orocecal Transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6):2119-2124.
- [18] Ghoshal UC, Srivastava D, Verma A, et al. Slow Transit constipation associated with excess methane production and its improvement following rifaximin therapy: a case report [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(2):185-188.
- [19] Shanab AA, Scully P, Crosbie O, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(5):1524-1534.
- [20] Dumoulin V, Moro F, Barcelo A, et al. Peptide YY, glucagon-like peptide-1, and neurotensin responses to luminal factors in the isolated vascularly perfused rat ileum [J]. *Endocrinology*, 1998, 139(9):3780-3786.
- [21] Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(12):3503-3506.
- [22] Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1):22-32.
- [23] Low K, Hwang L, Hua J, et al. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(8):547-550.
- [24] Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, et al. Single-blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome [J]. *Chin J Dig Dis*, 2004, 5(4):169-174.
- [25] 肖琦丽, 张艳丽, 姚树坤. 枯草杆菌二联活菌胶囊治疗伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激综合征的疗效观察 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(12):857-861.