

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.030

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190122.1725.016.html(2019-01-23)

幽门螺杆菌感染与小肠细菌过度生长的相关性研究进展*

许欢, 虎月燕, 张文龙, 王保灵 综述, 杨红菊[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院老年科, 昆明 650032)

[摘要] 小肠细菌过度生长(SIBO)是指小肠内细菌总量或种类的增加并引起消化吸收障碍的病理生理异常的综合征,其发生、发展有多种危险因素,近年来,多项研究表明幽门螺杆菌感染与 SIBO 存在相关性,幽门螺杆菌通过改变胃肠道 pH 值、损伤胃肠黏膜、致胃肠系统炎症及根除幽门螺杆菌时抑酸剂的长期使用导致 SIBO 的发生。本文就二者关系的研究进展、SIBO 在幽门螺杆菌感染中的病理生理机制、诊断和治疗等方面进行综述,以期预防和根除幽门螺杆菌感染相关的 SIBO 提供依据。

[关键词] 幽门螺旋杆菌; 小肠细菌过度生长; 呼气试验; 相关性; 治疗

[中图分类号] R574.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)09-1564-05

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*)适于生活在胃的酸性环境中,是一种微量需氧、革兰阴性的感染胃黏膜上皮细胞的细菌^[1]。幽门螺杆菌感染有很高的流行率,可能存在于世界人口的一半以上,是一个全世界重大的公共卫生问题^[1-2]。幽门螺杆菌感染是慢性胃炎、萎缩性胃炎、消化性溃疡、胃癌等胃的急慢性炎症反应的主要病因学^[1]。国际癌症研究机构将其列为 1994 类 I 类致癌物^[2]。

小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)是指小肠内细菌总量增加、菌群发生变化、优势菌转化并引起消化吸收障碍等病理生理异常的综合征^[3]。其症状为腹痛、腹胀、腹泻和胃肠胀气等非特异表现^[4]。胃酸产生减少、小肠运动紊乱、肠道解剖改变、糖尿病、肥胖和抗生素循环使用等是发生 SIBO 的风险因素^[5-6]。近年来,幽门螺杆菌感染与 SIBO 的相关性引起人们的兴趣。

1 SIBO 的诊断标准及诊断技术

人类肠道中有 10^{14} 个细菌细胞,高于人体的细胞数的 10 倍^[7],其与人体功能代谢和免疫系统共同进化,在维持系统平衡中至关重要。十二指肠和空肠中细菌总数从 $10^0 \sim 10^3$ CFU/mL,主要由革兰阳性需氧菌组成;回肠细菌计数增加到 $10^5 \sim 10^8$ CFU/mL,包括革兰阴性的需氧菌、专性厌氧菌和肠球菌;而结肠细菌计数为 $10^{10} \sim 10^{12}$ CFU/mL,主要含革兰阴性厌氧细菌。有研究发现,各种原因导致的小肠内细菌增殖,会引起 SIBO^[8]。

1.1 空肠抽吸培养 空肠抽吸培养中,过去认为近端小肠菌落数大于或等于 10^5 CFU/mL(正常值为小于或等于 10^4 CFU/mL)是诊断 SIBO 的金标准;目前的研究建议 10^3 CFU/mL 为确定该综合征的新阈值,特别是结肠型细菌存在于上消化道时^[4-5,9]。然而,基

于小肠抽吸物培养昂贵、耗时、侵入性、存在来自口腔菌群污染所致假阳性、可能检测不出来专性厌氧菌、小肠的中段和远段超出常规内镜及 SIBO 分布不均导致的假阴性等原因,空肠抽吸检测 SIBO 的灵敏度和特异度受到限制,不易被临床广泛应用^[7-8,10]。

1.2 氢呼气及甲烷呼气试验 呼气试验因其简单、无创和廉价的特点广泛应用于 SIBO 的诊断试验中,人类细胞不能产生氢气(H_2)或甲烷(CH_4),健康人的小肠内相对无菌。当 SIBO 时,碳水化合物在进入结肠前被小肠细菌发酵产生 H_2/CH_4 经肠道吸收扩散到全身循环,经肺呼出,可用气相色谱法检测^[8]。SIBO 患者的产气量是可变的,取决于小肠细菌的浓度、小肠内的定植细菌的类型、碳水化合物残留物的有效性和小肠的吸收能力^[11]。

最常用的 H_2 呼气试验(hydrogen breath test, HBT)是葡萄糖氢呼气试验(glucose hydrogen exhalation test, GHBT)和乳果糖氢呼气试验(glucose hydrogen exhalation test, LHBT)。呼气试验于 SIBO 检测所用底物多为糖类物质。2017 年发布的呼气试验北美共识建议葡萄糖、乳果糖用于 H_2 呼气试验的剂量分别为 75、10 g;并认为空腹摄入底物后 90 min H_2 值较基线上升 20 ppm 是 SIBO 阳性试验的理想标准^[10]。SIDDQUI 等^[12]总结出 GHBT 诊断 SIBO 的灵敏度和特异度分别为 62% 和 83%;LHBT 诊断 SIBO 的灵敏度和特异度分别为 31% 和 86%。有研究表明,与 LHBT 相比,GHBT 准确性最高^[13]。也有学者认为葡萄糖在小肠近段被吸收而遗漏小肠远段的 SIBO 病例,因此 GHBT 缺乏灵敏度;相反,乳果糖可通过整个小肠,可以捕捉到所有的 SIBO 病例^[8]。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460076);云南省卫生科技计划项目(2016NS018)。 作者简介:许欢(1991-)在读硕士研究生,主要从事消化内科疾病的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail:1379702184@qq.com。

由于产 CH_4 微生物群的存在,有 8%~27% 的个体在肠道中不产生 H_2 ,仅靠 HBT 诊断 SIBO 显然有较高的假阴性^[4]。MARTINS 等^[43]对 200 例胃肠道症状患者进行的 HBT 和 CH_4 呼气试验,阳性率分别为 56% 和 64%,其中 18% 的患者仅 CH_4 呼气试验阳性。研究强调需要使用能够捕获两种气体(H_2 和 CH_4)的装置,以提高 SIBO 诊断的灵敏度和准确度^[4]。北美共识也建议 H_2 、 CH_4 应在呼气试验中同时测量,且建议 CH_4 浓度较基线值上升大于或等于 10 ppm 为阳性^[40]。目前对 SIBO 仍无黄金标准测试,呼气试验虽然无创、方便,但缺乏较高灵敏度和特异度。因此,迫切需要发现、规定一种灵敏、特异但无创的 SIBO 诊断方法^[14]。

2 幽门螺杆菌感染与 SIBO 存在相关性

幽门螺杆菌感染与 SIBO 均为胃肠道疾病表现,他们之间的相关性流行病学研究相对较少,但越来越受关注。EBKO 等^[15]在利用幽门螺杆菌¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT)、 H_2/CH_4 呼气试验(HMBT)对 109 例患者进行分析,其中 33.0% 的患者¹³C-UBT 阳性,32.1% 的患者 HMBT 阳性,发现¹³C-UBT 阳性与 HMBT 阳性明显相关($P=0.002$);用 95% 可信区间(CI)计算科恩 κ 值,¹³C-UBT 与葡萄糖 HMBT($\kappa=0.31,95\% \text{CI}:0.12\sim 0.50,P=0.001$)有较好的一致性,有 35.2% 的患者在进行幽门螺杆菌根除治疗经 HMBT 确诊为 SIBO。该实验表明,幽门螺杆菌感染与 SIBO 的存在密切相关。此外,SIBO 率在幽门螺杆菌根除治疗后似乎已经增加。一项回顾性分析发现,与非幽门螺杆菌感染者相比,幽门螺杆菌感染的患者中观察到更大的 CH_4 产量(分别为 26.00% 和 47.20%, $P=0.02$)^[16],该实验首次表明幽门螺杆菌感染与 CH_4 产量之间存在明显的相关性,提示幽门螺杆菌可能影响肠道菌群组成。一项多元线性回归分析表明:幽门螺杆菌感染明显影响细菌载量($P<0.05$),幽门螺杆菌细菌胃黏膜负荷与胃黏膜质量呈正相关($r=0.38,P<0.01$),提示幽门螺杆菌感染患者胃内细菌过度生长^[17]。我国的研究数据也表明,幽门螺杆菌感染与 SIBO 密切相关,一项研究将 52 例因腹痛伴腹胀不适住院的患者,分为幽门螺杆菌阳性组和幽门螺杆菌阴性组,采用 GHBT 检测 SIBO 感染的情况,结果幽门螺杆菌阳性组有 22 例为 SIBO 阳性(75.86%),幽门螺杆菌阴性组有 6 例为 SIBO 阳性(21.74%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=0.538,P<0.05$)^[18]。这些研究结果证实,幽门螺杆菌感染及其根除治疗可能在 SIBO 发生和发展过程中发挥着重要作用。目前,尚少有相关研究反驳幽门螺杆菌感染与 SIBO 的相关性。

3 抗幽门螺杆菌治疗与发生 SIBO 的风险

质子泵抑制剂(PPIs)是世界上使用最广泛的药

物之一,也被广泛地用于幽门螺杆菌的根除,尽管其被认为是相对安全的非处方药,但在许多情况下,PPIs 已经被过度使用,甚至被不当使用^[19]。许多研究表明,PPIs 对胃和肠道微生物群的微生物组成造成重大改变。一项前瞻性研究显示,肠道细菌的多样性与 PPIs 的使用有明显的相关性($P<0.01$)^[20]。SU 等^[21]的 Meta 分析表明,使用 PPIs 会适度增加 SIBO 的风险,从而突出了对 PPIs 处方进行适当管理的必要性。PARORI 等^[22]研究发现,不管幽门螺杆菌的状况如何,服用 PPIs 的患者胃肠道的厚壁菌,特别是链球菌相对丰度明显增加,这一现象解释了 PPIs 治疗中的患者消化不良症状的恶化或持续。IMBANN 等^[23]在荷兰对 1 815 例个体的肠道微生物组成进行了评估,发现 PPIs 的使用与不健康的肠道微生物组的发展有关,致病细菌的数量明显增加。服用 PPIs 的患者肠内感染的风险增加,过度使用 PPIs 会导致胃肠道微生物的明显转移,从而导致一个不健康的状态。有研究表明,PPIs 与艰难梭菌、沙门菌、志贺杆菌和弯曲杆菌等引起的肠道感染风险增加有关,这导致美国食品和药物管理局在 2012 年发布了药品安全警告^[20]。抗生素在抗幽门螺杆菌治疗中同样运用广泛,其使用与艰难梭菌感染的风险增加也有关,抗生素杀死了大量的肠道微生物,创造了一个空白的小环境,使梭状芽孢菌得以开拓和过度生长^[24]。目前对 PPIs 长期应用能否引发 SIBO 风险仍有争议。FUJIWARA 等^[25]的多重调整回归显示 PPIs 使用与 LHBT 阳性之间无明显相关性,但餐后饱腹感高度流行。PPIs 很容易被用于儿童,而且常使用超过 6 个月。一项针对儿童的前瞻性队列研究虽然没有统计学意义,但提醒医务工作者关注 PPIs 在 SIBO 儿童用户中存在潜在风险^[26]。

虽然人们欣赏 PPIs 的临床意义,但寻找新的治疗方法来解决与 PPIs 有关的风险和并发症是非常重要的,评估 PPIs 的安全性、对于 PPIs 引起的 SIBO 是否需要停用 PPIs 或与生态制剂联用有待进一步的研究。

4 幽门螺杆菌感染导致 SIBO 可能的机制

4.1 胃 pH 值对胃和小肠细菌菌群的影响 在健康受试者中,胃 pH 是高度酸性的(范围 1.0~2.5),胃液酸度是调节上消化道菌群质量和数量的重要因素。幽门螺杆菌产生多聚尿素酶,并将尿素代谢成氨和碳酸,氨基盐的增加提高了胃黏液中的 pH 值,这可能促进胃和小肠的细菌生长^[15,27-28]。

4.2 幽门螺杆菌对胃肠道黏膜的损伤 幽门螺杆菌激活的中性粒细胞增加黏膜细胞损伤,胃肠道的起搏器-间质细胞减少,胃肠道黏膜免疫受损,利于细菌定植^[15,29]。

4.3 幽门螺杆菌的致癌作用 幽门螺杆菌感染引发黏膜炎症,导致黏膜萎缩,最后癌变,该过程势必损伤

胃肠道黏膜,为 SIBO 的发展提供机会。有研究表明,胃癌患者细菌载量明显增加^[17]。

4.4 幽门螺杆菌导致胃肠道炎症 幽门螺杆菌空泡毒素和细胞毒素相关基因 A 调节宿主细胞代谢,导致胃肠系统炎症,促进多种细菌释放及细胞毒性物质的产生,进而促进 SIBO 的发生^[30-31]。

4.5 根除幽门螺杆菌时抑酸剂的长期使用改变胃肠道生物群 药物诱导的酸分泌抑制可能是 SIBO 的另一个危险因素。PPIs 在全世界被广泛用于根除幽门螺杆菌^[19]。多项研究表明 PPIs 引起多菌种 SIBO^[32]。(1)PPIs 不可逆地结合和灭活胃 H^+/K^+ -ATP 泵诱导深部胃酸缺乏;(2)PPIs 引起激素变化,包括高胃泌素血症和甲状旁腺功能亢进,有可能改变胃肠道菌群,长期应用 PPIs 患者的低镁血症增加,干扰小肠镁转运,致使肠道环境紊乱,给 SIBO 的出现提供机会;(3)慢性抑酸和产生的低氯血症可导致管腔内环境的改变,可能促进小肠中细菌的生长^[26];(4)PPIs 抑制胃酸对小肠细菌组成产生下游效应,PPIs 使用者胃内微生物群数量和多样性的增加与近端小肠细菌数量的增加相平行^[15]。总之,PPIs 改变整个人类胃肠道的微生物群,对人类健康具有重要的潜在威胁,临床工作中使用 PPIs 时应进行安全评估,应鼓励 PPIs 在微生物群落变化中的作用研究。

5 SIBO 的治疗相关进展

5.1 抗菌药物的应用 SIBO 治疗的主旨基于抗菌药物的使用,其目的不是根除整个细菌菌群,而是要改善肠道微生态以缓解症状^[33]。利福昔明是一种合成的、低胃肠道吸收的对革兰阳性、革兰阴性、需氧、厌氧菌均有效的抗菌药物。在过去的几十年里,利福昔明被广泛运用于临床^[33];推荐的剂量是 550 mg,每天 2~3 次,疗程为 10~14 d^[7]。2015 年 5 月,利福昔明被美国食品和药物协会批准用于成人旅行者腹泻、肝脏脑病和肠易激综合征伴腹泻者^[8]。一项荟萃分析表明,利福昔明治疗 SIBO 是有效和安全的^[33]。利福昔明治疗 SIBO 可能的机制除了杀菌作用外,可降低宿主的促炎反应,通过重新设定微生物多样性导致细菌发酵减少^[34]。当 CH_4 产量过剩时,单独使用利福昔明可能没有预期疗效^[11]。一项随机对照试验表明,与新霉素单独治疗产 CH_4 的便秘 SIBO 患者相比,利福昔明与新霉素联合使用效果更佳;试验提倡新霉素和利福昔明治疗 2 周 CH_4 优势菌的过度生长^[35]。

5.2 益生菌 益生菌被定义为在给予足够量时可对宿主产生健康益处的活的微生物,通过营养素竞争、免疫系统增强和抗毒素的产生抑制了与疾病相关的细菌的定植。目前使用的益生菌大多数仍为乳杆菌属和双歧杆菌属。在预防 SIBO 中,益生菌可能无效,在正常胃酸分泌的健康者中,益生菌被胃酸消除而无法存活^[36]。一项 Meta 分析和系统评价显示,益生菌

对 SIBO 去污率为 62.8%,益生菌组比非益生菌组 SIBO 去污率明显提高($RR=1.61,95\%CI:1.19\sim 2.17,P<0.05$)^[36]。此外, H_2 浓度在益生菌使用者中明显降低($95\%CI:44.23\sim 28.47\text{ ppm};P<0.05$)。益生菌治疗在腹痛评分方面有明显下降($95\%CI:2.30\sim 0.04,P<0.05$),重要的是,益生菌加抗菌药物比单独的益生菌实现了更高的净化率(85.8% vs. 53.2%),益生菌与甲硝唑相比,具有明显的治疗效果($RR=1.49$)。因此,益生菌补充可以有效地清除 SIBO,降低 H_2 浓度,减轻腹痛,对预防 SIBO 有积极作用。在治疗中加入益生菌应该考虑时机,比如等到抗菌药物代谢之后^[37]。应有进一步的试验比较各种益生菌种类或剂量的有效性,并探讨益生菌和抗菌药物的协同作用。

5.3 促动力药 在禁食期间(即消化间期),每 90~120 分钟 1 次的 III 期迁徙运动复合物(migrating motor complexes, MMCs)使残留食物颗粒和分泌物从小肠清除。胃动素、5-羟色胺能诱导出与 III 期相类似的 MMCs。因此,促进胃动素受体激动剂的药物(如红霉素、阿奇霉素)和 5-羟色胺激动剂(如替加色罗、西沙必利)在禁食状态可潜在地减少了 SIBO 的发生^[11]。

5.4 饮食控制 在 SIBO 患者中,乳糖、果糖和可发酵低聚糖、二糖、单糖和多元醇(FODMAP)发酵可形成肠胃胀气,腹胀和疼痛,富含复合碳水化合物的饮食有利于致病菌的生长,控制饮食可能改变肠道微生物^[7]。低 FODMAP 已经被证明能够增强抗菌药物疗效^[37]。在一个单盲、随机、交叉试验中,发现不同含量的 FODMAP 饮食与粪便微生物结构的改变有关,与习惯性饮食相比,低 FODMAP 饮食减少总细菌丰度;但是,低 FODMAP 饮食仅建议用于有症状的个体,应避免长期限制^[38]。另一项随机、双盲、对照、交叉研究显示,呼气氢值在摄入低 FODMAP 面包期间明显降低($P=0.01$)^[39]。因此,低 FODMAP 饮食可能对治疗 SIBO 有好处,尤其是对肠易激综合征患者^[5]。

5.5 要素饮食 若 SIBO 患者对抗菌药物过敏或者对最佳剂量无治疗反应,其治疗选择则非常有限,要素饮食可能是极其安全和有效的抗菌药物替代品。要素饮食的宏量元素在小肠的近端被吸收,从而限制向小肠远端的细菌输送营养物质^[11]。PIMENTEL 等^[40]对 124 例受试者进行回顾性研究,对 H_2 呼气试验或 CH_4 呼气试验阳性的 SIBO 受试者给予要素饮食至少 2 周,第 3 周测试发现 80% 的受试者 LHBT 阴性,在这些受试者中呼吸测试阴性症状改善符合率为 66%。可见,要素饮食对治疗 SIBO 也有肯定疗效。

5.6 中草药抗生素 大量的研究已经证明了草药的抗菌活性^[37]。一项非随机开放试验对 37 例呼气试验阳性的 SIBO 患者接受过 10 种草药治疗 4 周时,随访

有 17 例(46%) LHBT 阴性,与利福昔明组(400 mg 每日 3 次)的 23/67(34%)相比,差异无统计学意义($P=0.24$)^[41]。试验表明治疗 SIBO 草药疗法至少与利福昔明有同等疗效,可用于利福昔明无效者的 SIBO 治疗。其中,黄连素是一种传统的抗菌草药,肠道微生物群代谢产物丁酸钠(NaB)是一种潜在的肠道微生物群调制器。研究发现,动物口服黄连素促进肠道微生物群产生丁酸来改变肠道细菌的组成^[42]。此外,还需要前瞻性研究来验证这些发现,并探讨难治性 SIBO 患者的其他替代疗法。

5.7 他汀类药物 近来,他汀类药物的使用引起了人们的兴趣,他汀类药物已被证明能抑制甲烷杆菌菌株的生长和生产,推测其干扰产甲烷杆菌中的类异戊二烯脂质合成需要的甲羟戊酸的合成^[43]。然而,要想获得有意义的临床效益,还需要进一步研究。

6 总 结

综上所述,幽门螺杆菌感染与 SIBO 明显相关,幽门螺杆菌通过改变胃肠道 pH 值、损伤胃肠黏膜、导致胃肠系统炎症及根除幽门螺杆菌时抑酸剂的长期使用导致 SIBO 的发生。SIBO 的诊断金标准仍为空肠抽吸培养,但因侵入性、耗时等原因不易被临床广泛应用,呼气试验因其简单、无创和廉价的特点被广泛运用于临床。摄入底物后 90 min H_2 值较基线上升 20 ppm 是 SIBO 阳性试验的理想标准,使用能够捕获两种气体(H_2 和 CH_4)的装置能提高 SIBO 诊断的灵敏度和准确度。SIBO 是继发性疾病,除非基础疾病得到解决并很好地控制,否则复发的机会仍然很高。因此与幽门螺杆菌感染相关的 SIBO 治疗,根除幽门螺杆菌是必要的,但应注意 PPIs 的合理使用,并予抗菌药物、益生菌、促动力药、饮食限制、要素饮食治疗;抗菌药物以利福昔明效果可观,疗效不佳时可谨慎将草药、他汀类药物应用于临床实践。当然,需要更多高质量、多中心的临床试验、流行病学分析及专家共识来证明幽门螺杆菌感染与 SIBO 的关系及机制,需要确定一种无创、经济、准确、方便的黄金标准测试来诊断 SIBO,以及评估确定最安全、有效的、替代的、多方面的 SIBO 治疗方法。

参考文献

- [1] HOOI J KY, LAI WY, NG W K, et al. Global prevalence of helicobacter pylori infection; systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [2] DIACONU S, PREDESCU A, MOLDOVEANU A, et al. Helicobacter pylori infection: old and new[J]. *J Med Life*, 2017, 10(2): 112-117.
- [3] 闫丽辉, 穆标. 小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(26): 2380-2386.
- [4] MARTINS C P, CHA C, MGB C, et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth in patients with gastrointestinal symptoms[J]. *Arq Gastroenterol*, 2017, 54

- (2): 91-95.
- [5] ADIKE A, DIBAISE J K. Small intestinal bacterial overgrowth; nutritional implications, diagnosis, and management[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, 47(1): 193-208.
- [6] LOSURDO G, MARRA A, SHAHINI E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: a systematic review with pooled-data analysis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(6): doi:10.1111/nmo.13028.
- [7] GHOSHAL U C, SHUKLA R, GHOSHAL U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(2): 196-208.
- [8] AZIZ I, TÖRNBLOM H, SIMRÉN M. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for irritable bowel syndrome: guilty or not guilty[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(3): 196-202.
- [9] GHOSHAL U C, GHOSHAL U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1): 103-120.
- [10] REZAIE A, BURESI M, LEMBO A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders; the north american consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5): 775-784.
- [11] REZAIE A, PIMENTEL M, RAO S S. How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18(2): 8-18.
- [12] SIDDIQUI I, AHMED S, ABID S. Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2016, 7(3): 256-265.
- [13] SHIMURA S, ISHIMURA N, MIKAMI H, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(1): 60-68.
- [14] GHOSHAL U C, GWEE K A. Post-infectious IBS, tropical sprue and small intestinal bacterial overgrowth: the missing link[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 435-441.
- [15] ENKO D, KRIEGSHÄUSER G. Functional ^{13}C -urea and glucose hydrogen/methane breath tests reveal significant association of small intestinal bacterial overgrowth in individuals with active Helicobacter pylori infection[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(1/2): 46-49.
- [16] DEL Z F, OJETTI V, FELICIANI D, et al. Helicobacter pylori infection is associated with high methane production during lactulose breath test[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(16): 3452-3456.
- [17] WANG L, ZHOU J, XIN Y, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(3): 261-266.
- [18] 王静, 吴振军, 张东生, 等. 幽门螺杆菌与小肠细菌过生长的关系分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(12): 1411-

- 1412,1416.
- [19] MINALYAN A,GABRIELYAN L,SCOTT D, et al. The gastric and intestinal microbiome; role of proton pump inhibitors[J]. *Curr Gastroenterol Rep*,2017,19(8):42-50.
- [20] REVELES K R,RYAN C N,CHAN L, et al. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition[J]. *Gut*,2018,67(7):1369-1370.
- [21] SU T,LAI S,LEE A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(1): 27-36.
- [22] PARONI S F,PALLADINI A,MASUCCI L, et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016,82(22):6633-6644.
- [23] IMHANN F,BONDER M J,VICH V A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 740-748.
- [24] IMHANN F,VICH V A,BONDER M J, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota[J]. *Gut Microbes*,2017, 8(4):351-358.
- [25] FUJIWARA Y,WATANABE T,MURAKI M, et al. Association between chronic use of proton pump inhibitors and small- intestinal bacterial overgrowth assessed using lactulose hydrogen breath tests[J]. *Hepatogastroenterology*,2015,62(138):268-272.
- [26] CARES K,AL-ANSARI N,MACHA S, et al. Short article; risk of small intestinal bacterial overgrowth with chronic use of proton pump inhibitors in children[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2017,29(4):396-399.
- [27] SARKER S A,AHMED T,BRÜSSOW H. Hunger and microbiology; is a low gastric acid-induced bacterial overgrowth in the small intestine a contributor to malnutrition in developing countries[J]. *Microb Biotechnol*, 2017, 10(5):1025-1030.
- [28] FERREIRA R M,PEREIRA-MARQUES J,PINTO-RIBEIRO I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. *Gut*,2018,67(2): 226-236.
- [29] CHEN B,ZHU S,DU L, et al. Reduced interstitial cells of Cajal and increased intraepithelial lymphocytes are associated with development of small intestinal bacterial overgrowth in post-infectious IBS mouse model[J]. *Scand J Gastroenterol*,2017,52(10):1065-1071.
- [30] NEJATI S,KARKHAH A,DARVISH H, et al. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders[J]. *Microb Pathog*,2018,117(1):43-48.
- [31] KIM I J,LEE J,OH S J, et al. *Helicobacter pylori* Infection Modulates Host Cell Metabolism through VacA-Dependent Inhibition of mTORC1[J]. *Cell Host Microbe*, 2018,23(5):583-593.
- [32] CORSONELLO A,LATTANZIO F,BUSTACCHINI S, et al. Adverse events of proton pump inhibitors: potential mechanisms[J]. *Curr Drug Metab*,2018,19(2):142-154.
- [33] GATTA L,SCARPIGNATO C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2017,45(5):604-616.
- [34] PIMENTEL M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016,43 Suppl 1:37-49.
- [35] PIMENTEL M,CHANG C,CHUA K S, et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Dig Dis Sci*,2014,59(6):1278-1285.
- [36] ZHONG C,QU C,WANG B, et al. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis and systematic review of current evidence [J]. *J Clin Gastroenterol*,2017,51(4):300-311.
- [37] KWIATKOWSKI L,RICE E,LANGLAND J. Integrative treatment of chronic abdominal bloating and pain associated with overgrowth of small intestinal bacteria; a case report[J]. *Altern Ther Health Med*,2017,23(4):56-61.
- [38] HALMOS E P,CHRISTOPHERSEN C T,BIRD A R, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment[J]. *Gut*, 2015, 64(1): 93-100.
- [39] LAATIKAINEN R,KOSKENPATO J,HONGISTO S M, et al. Randomised clinical trial: low-FODMAP rye bread vs. regular rye bread to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2016,44(5):460-470.
- [40] PIMENTEL M,CONSTANTINO T,KONG Y, et al. A 14-day elemental diet is highly effective in normalizing the lactulose breath test[J]. *Dig Dis Sci*,2004,49(1):73-77.
- [41] CHEDID V,DHALLA S,CLARKE J O, et al. Herbal therapy is equivalent to rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth [J]. *Glob Adv Health Med*,2014,3(3):16-24.
- [42] WANG Y,SHOU J W,LI X Y, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism[J]. *Metabolism*,2017(70):72-84.
- [43] GOTTLIEB K,WACHER V,SLIMAN J, et al. Review article; inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(2): 197-212.