

小肠细菌过度生长与小肠肿瘤的关系及其临床意义

刘 扬, 李 媛, 张东生, 张爱军, 许 琳

刘扬, 李媛, 张爱军, 许琳, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化科 山东省青岛市 266071

张东生, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院肝胆外科 山东省青岛市 266071

刘扬, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化内科在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究.

作者贡献分布: 课题设计由许琳完成; 研究病例由刘扬、李媛、张东生、张爱军及许琳挑选获取; 所用仪器及所用试剂由张爱军与许琳提供; 操作过程由刘扬与李媛完成; 数据分析由刘扬完成; 本论文的写作由刘扬、李媛及许琳完成.

通讯作者: 许琳, 副主任医师, 266071, 山东省青岛市东海中路5号, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院东区消化内科.

xulin1968@163.com

电话: 0532-88905629

收稿日期: 2013-06-25 修回日期: 2013-08-21

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-11-08

Significance of small intestinal bacterial overgrowth in small intestinal tumors

Yang Liu, Yuan Li, Dong-Sheng Zhang, Ai-Jun Zhang, Lin Xu

Yang Liu, Yuan Li, Ai-Jun Zhang, Lin Xu, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Dong-Sheng Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Correspondence to: Lin Xu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, 5 Donghai Middle Road, Qingdao 266071, Shandong Province, China. xulin1968@163.com

Received: 2013-06-25 Revised: 2013-08-21

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-11-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and tumors of the small intestine and to observe the role of rifaximin in improving gastrointestinal symptoms in patients with small intestinal tumors and SIBO.

METHODS: Glucose hydrogen breath test (GHBT) was performed to evaluate the incidence rate of SIBO in 28 patients with small intestinal tumors and 30 healthy volunteers. Hydrogen

levels during GHBT and gastrointestinal symptom scores were recorded. All the patients were treated routinely, and patients with positive SIBO results were additionally given oral rifaximin (1200 mg/d for 5 d). GHBT was performed again after rifaximin treatment, and hydrogen levels and gastrointestinal symptom scores were recorded again.

RESULTS: There was a significant difference in the SIBO positive rate between patients with small intestinal tumors and healthy controls (57.14% vs 3.33%, $P < 0.05$). Gastrointestinal symptom scores were significantly higher in patients with small intestinal tumors than in healthy controls ($P < 0.05$). After treatment with rifaximin, hydrogen levels declined significantly ($P < 0.05$). There was a significant difference between pretreatment and post-treatment gastrointestinal symptom scores (10.72 ± 2.19 vs 8.83 ± 0.79 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Patients with small intestinal tumors are more likely to have SIBO than healthy individuals. SIBO may be a reason for aggravation of digestive tract symptoms in patients with small intestinal tumors. Appropriate application of rifaximin can improve gastrointestinal symptoms in patients with small intestinal tumors and SIBO.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Small intestinal bacterial overgrowth; Small intestinal tumors; Glucose hydrogen breath test; Rifaximin

Liu Y, Li Y, Zhang DS, Zhang AJ, Xu L. Significance of small intestinal bacterial overgrowth in small intestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3435-3439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3435.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3435>

摘要

目的: 研究小肠肿瘤患者小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 的

■背景资料

小肠肿瘤缺乏特异性的临床表现且诊断方法局限, 导致确诊时患者症状已较重, 严重影响了患者的生活质量. 近年来, 小肠肿瘤的发病率呈逐年上升的趋势, 因此我们通过研究小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 与小肠肿瘤的关系, 旨在了解两者有无相关性, 并期望通过治疗 SIBO 改善患者的消化系症状, 提高小肠肿瘤患者的生活质量.

■同行评议者

杨柏霖, 副主任医师, 南京中医药大学附属医院

■ 研发前沿

近年来,关于SIBO的研究越来越受到重视。国内外大量研究表明SIBO与消化系统疾病如肠易激综合征、功能性胃肠病、慢性肝病、急性重症胰腺炎等相关,并通过抗生素或益生菌制剂治疗SIBO可改善患者的消化系统症状。但是SIBO与小肠肿瘤的研究较少,而且目前缺乏系统治疗消化系肿瘤患者的SIBO的资料。

发生情况及观察应用利福昔明治疗SIBO能否改善小肠肿瘤患者胃肠道症状。

方法:采用葡萄糖氢呼气试验(glucose hydrogen breath test, GHBT)检测小肠肿瘤组28例与健康对照组30例,并对所有患者行消化系症状评分, SIBO阳性患者在原有治疗的基础上给予利福昔明治疗,疗程结束后复查GHBT,观察并记录呼气氢浓度及消化系症状评分变化情况。

结果:小肠肿瘤组SIBO阳性率(57.14%)显著高于健康对照组(3.33%),差异有统计学意义($P<0.05$);肿瘤组SIBO阳性患者(7.50 ± 3.14)消化系症状积分高于SIBO阴性患者(4.00 ± 3.22),差异有统计学意义($P<0.05$)。SIBO阳性患者经利福昔明治疗后复查GHBT,呼气氢浓度和消化系症状积分较治疗前均下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论:小肠肿瘤患者较健康人更容易发生SIBO,且SIBO可能是加重患者消化系统症状的原因之一。应用利福昔明治疗SIBO后,患者消化系统症状改善,一定程度上提高了患者的生活质量。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 小肠细菌过度生长; 小肠肿瘤; 氢呼气试验; 利福昔明

核心提示: 小肠肿瘤患者较健康人更容易发生小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO),且SIBO可能是加重患者消化系统症状的原因之一。应用利福昔明治疗小肠肿瘤患者的SIBO,患者的消化系统症状有缓解,对改善患者预后有意义。

刘扬, 李媛, 张东生, 张爱军, 许琳. 小肠细菌过度生长与小肠肿瘤的关系及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3435-3439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3435.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3435>

0 引言

小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是由于肠道内菌群易位引起小肠菌群数量或菌群种类改变,达到一定程度而表现为营养吸收不良、腹泻和腹胀等症状的临床综合征^[1]。小肠肿瘤的发病率呈逐年上升的趋势^[2],多伴有腹胀、乏力、消瘦、乳糜泻、小肠吸收不良等症状,两者的临床症状有重叠,提示SIBO

可能与小肠肿瘤有关。本文通过研究SIBO与小肠肿瘤的关系,了解两者有无相关性,并期望通过治疗SIBO改善患者的消化系症状,提高肿瘤患者的生活质量。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-01/2012-12在青岛市市立医院东西两院消化内科、普外科、肝胆外科、肿瘤科的住院患者(所行检查经患者知情同意并签署知情同意书),经胃镜、结肠镜、小肠镜、全消化系钡餐等影像学及肿瘤标志物等辅助检查确诊为小肠肿瘤患者28例,男性20例,女性8例,年龄40-86岁,平均年龄 64.00 ± 11.71 岁。对照组30例,选自门诊及学校的健康人群,男性20例,女性10例,年龄25-62岁,平均年龄 42.10 ± 13.43 岁。所有研究对象应符合:(1)无糖尿病、甲状腺疾病、假性肠梗阻、肠易激综合征等引起胃肠动力不良的疾病,无乳糖不耐受。(2)近1 mo内未使用抗生素、抑酸药、益生菌制剂。(3)无使用激素、抗抑郁药、鸦片类药物史,无长期大量吸烟史。(4)近4 wk内未行结肠镜检查 and 灌肠治疗。(5)无肾功能不全史及其他部位的感染。

1.2 方法

1.2.1 氢呼气试验(hydrogen breath test, HBT): 所有入选对象均行葡萄糖氢呼气试验(深圳市中核海得威生物科技有限公司HHBT-01型)。(1)检查前1 d不服镇静安眠药,不吸烟,禁食面食、蔬菜、水果、豆制品、奶制品及其他富含纤维素类食物。(2)检查前1 d晚餐以大米为主食,肉蛋类为副食,避免过饱。(3)晚餐后20:00起禁饮食,空腹时间达12 h以上,以保证第2天早晨空腹呼气氢值较低。(4)试验前1 d禁烟,整个试验过程均不得吸烟,试验场所也必需禁烟。检测期间禁饮食,受试者不剧烈运动、不打盹,取坐位,试验前仔细刷牙。(5)实验方法:受试者口含一次性吹气管慢慢呼气,时间尽可能长,流量控制在250 mL/min,吹完一口气后换气再吹,直到LCD显示屏上数字不再上升为止,约需70 s。先测定基础值(FBH),用50-80 g葡萄糖+200-250 mL温开水做试餐底物(试餐后漱口,以减少口腔细菌对实验的影响),试餐后每20 min测一次呼气氢浓度,共2 h。

1.2.2 SIBO诊断标准: 试餐后氢呼气浓度上升超过12 ppm提示为小肠细菌过度生长(SIBO)阳性,反之为阴性。

1.2.3 治疗: 给予SIBO阳性患者连续5 d利福昔明

表 1 症状及疗效积分问卷调查表

症状	1分	2分	3分
腹泻	水样便或糊状便<3次/d	水样便或糊状便, 3-4次/d	水样便或脓血便, >6次/d
便秘	大便前端干燥, 2 d 1次, 排便费力	干燥, 2-3 d 1次, 排便费力	羊粪状, >3 d 1次, 排便困难
腹胀	自觉无腹胀, 经他人提醒后感腹胀	腹胀呈间断性, 不影响进食	腹胀明显, 呈持续性, 影响进食
腹痛	偶发腹痛, 基本不影响休息	阵发性腹痛, 影响休息	持续腹痛, 影响休息和正常生活
纳差	进食较前减少<1/3	进食较前减少1/3-2/3	不思饮食, 食量较前减少2/3以上
发热	体温基本正常	间断发热, 2-3次/7 d	持续低热

■相关报道

Ivan等通过治疗SIBO成功改善了1例合并SIBO的胰腺癌患者的腹泻症状。王为等对168例食管癌、胃癌、肝癌患者进行研究, 发现其SIBO阳性率分别为47.1% (16/34)、49.4% (41/83)、76.5% (39/51)。均提示消化系统肿瘤患者容易发生SIBO。

表 2 GHBT检测结果比较 (mean ± SD, ppm)

时间	基础值	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	P值	t值
治疗组									
肿瘤组	6.75 ± 3.98	17.64 ± 11.84	23.25 ± 23.32	27.82 ± 29.56	30.50 ± 39.01	27.21 ± 37.79	24.43 ± 31.15	<0.05	5.360
对照组	6.37 ± 4.04	9.40 ± 6.83	6.30 ± 6.62	5.77 ± 5.60	4.17 ± 4.49	4.23 ± 4.28	3.57 ± 3.53		
SIBO阳性									
治疗前	8.19 ± 4.12	24.38 ± 10.54	34.38 ± 24.57	43.31 ± 31.07	48.31 ± 44.04	42.69 ± 44.34	38.25 ± 35.53	<0.05	3.070
治疗后	6.38 ± 3.46	17.31 ± 7.19	21.38 ± 20.35	21.00 ± 18.23	20.19 ± 19.93	17.81 ± 15.46	15.69 ± 12.98		

GHBT: 葡萄糖氢呼气试验; SIBO: 小肠细菌过度生长。

治疗, 1200 mg/d, 疗程结束后复查葡萄糖氢呼气试验(glucose hydrogen breath test, GHBT), 观察呼气氢浓度及消化系症状积分变化情况, 并分析患者症状是否得到改善。

1.2.4 症状积分: 以腹泻、便秘、腹胀、腹痛、纳差、发热等症状按严重程度和发作频率计分, 各项目分数的总和即为症状积分(表1)。

1.2.5 疗效判定标准: (1)显效: 症状积分下降≥75%; (2)有效: 75%>症状积分下降≥50%; (3)进步: 50%>症状积分下降≥25%; (4)无效: 症状积分下降<25%。

统计学处理 应用SPSS19.0软件对结果进行统计学分析, 实验结果以mean±SD表示, 定性资料采用 χ^2 检验, 定量资料采用两样本均数比较的t检验, 检测正态性和方差齐性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小肠肿瘤组与健康对照组比较 28例小肠肿瘤患者中, 16例为SIBO阳性, 健康对照组中, 1例为SIBO阳性, 肿瘤患者SIBO阳性率(57.14%, 16/28)显著高于健康对照组(3.33%, 1/30), 差异

有统计学意义($P<0.05$, $\chi^2 = 20.22$)。两组呼气氢浓度均数比较, 肿瘤组高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, $t = 5.360$, 表2)。SIBO阳性患者消化系症状积分(7.50±3.14)较阴性患者(4.00±3.22)高, 差异有统计学意义($P<0.05$, $t = 2.887$)。

2.2 SIBO阳性患者应用利福昔明疗效 16例SIBO阳性小肠肿瘤患者均接受利福昔明治疗, 疗程结束后复查GHBT, 呼气氢浓度治疗前后均有不同程度的下降, 差异有统计学意义($P<0.05$, $t = 3.070$, 表2), 消化系症状积分应用利福昔明后(4.00±2.61)较治疗前(7.50±3.14)有所下降, 差异有统计学意义($P<0.05$, $t = 3.535$), 其中25.00%(4/16)为显效, 25.00%(4/16)有效, 6.25%(1/16)进步, 43.75%(7/16)无效, 有效率为56.25%。对照组有1例SIBO阳性, 因无不适, 未予处理。

3 讨论

近年来, 小肠肿瘤的发病率成逐年上升的趋势, 但因其缺乏特异性的临床表现, 且诊断方法局限, 导致确诊时患者症状已较重, 严重影响了患者的生活质量^[3]。研究表明, SIBO与消化

■创新盘点

本文提供了小肠肿瘤SIBO的发生情况,并应用在肠道以原形排泄的利福昔明治疗小肠肿瘤患者的SIBO,为评估其疗效以及改善患者生活质量提供理论依据;关于PPI与SIBO相关性的研究结论并不一致,我们选择近1 mo来未使用PPI制剂的患者,排除了PPI可能对SIBO结果的影响。

系统疾病如肠易激综合征、慢性肝病、肝硬化、急性重症胰腺炎等相关,并通过抗生素或益生菌制剂治疗SIBO可改善患者的消化系症状^[4-7]。Bustillo等^[8]通过治疗SIBO成功改善了1例合并SIBO的胰腺癌患者的腹泻症状。王为等^[9]对168例食管癌、胃癌、肝癌患者进行研究,发现其SIBO阳性率分别为47.1%(16/34)、49.4%(41/83)、76.5%(39/51)。均提示消化系肿瘤患者容易发生SIBO。结合小肠肿瘤的临床症状及相关特点,我们考虑小肠肿瘤患者可能存在SIBO。

正常情况下,小肠处于一种相对无菌的状态。当机体处于免疫力低下、小肠淤积、肠道细菌易位等状态时,可引起SIBO^[10-12]。而小肠肿瘤患者常常存在免疫力低下,防御机制受损,可使肠黏膜屏障受到破坏,导致菌群失调;肿瘤表面糜烂、溃疡、坏死可引起消化系出血,细菌滋生,加重感染;肠粘连、肠梗阻等并发症的发生,可引起小肠淤滞,导致动力异常,使细菌在小肠停留时间过长。以上因素均可导致SIBO。本研究结果也显示,小肠肿瘤组SIBO阳性率明显高于健康对照组。因而,小肠肿瘤患者较健康人容易发生SIBO。

SIBO可以通过各种因素作用于肠道加重患者的消化系症状。研究表明,过度生长的细菌可同宿主争夺膳食中的维生素B₁₂、干扰胆盐的代谢、影响氨基酸的吸收,引起患者维生素B₁₂缺乏、腹泻、低蛋白血症^[13,14]。小肠细菌过度繁殖可使黏附到肠壁的细菌增多,产生大量代谢产物和毒素,破坏肠黏膜结构。细菌可通过其发酵的终末产物和细菌内物质释放一系列信号影响肠道神经内分泌及免疫系统释放介质,进而影响肠道的感觉和运动功能^[15];发酵底物产生的过量气体(氢气、甲烷、二氧化碳等)可以加重患者腹部胀痛症状^[16]。本研究结果表明, SIBO阳性的小肠肿瘤患者消化系症状积分较阴性者高,说明SIBO与消化系症状有关,且考虑小肠肿瘤患者SIBO阳性率与患者疾病严重程度有关。本研究应用利福昔明治疗小肠肿瘤患者的SIBO,观察治疗前后患者症状的变化。利福昔明为利福霉素衍生物,不被肠道吸收,在肠道以原形排泄,患者不良反应小^[17]。经利福昔明治疗后,呼气氢浓度及症状积分均有所下降,且对56.25%的患者有效,进一步说明SIBO与消化系症状相关。治疗SIBO后患者症状有一定程度的改善,对小肠肿瘤患者生活质量的提高有意义。

小肠肿瘤患者由于肿瘤本身的消耗及其他各种因素容易发生SIBO,而SIBO又可通过造成营养不良、内毒素血症等反过来加重肿瘤患者的症状,形成恶性循环。本研究通过对小肠肿瘤患者进行GHBT检查,发现其与SIBO有相关性,治疗后可在一定程度上缓解消化系症状,提高患者小肠对营养物质的吸收,防止可能由肠道细菌引起的严重感染及并发症,提高肿瘤患者的生活质量。但本研究样本量少,并且没有长期的追踪随访调查,对治疗后SIBO复发情况没有进一步的研究,有待于更深入的探讨。

4 参考文献

- 1 陶琳,柯美云,王智凤. 小肠细菌过度生长与功能性胃肠疾病的关系. 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 122-123
- 2 俞利结,李淑德,傅传刚,李兆申. 小肠恶性肿瘤625例临床特征分析. 肿瘤 2012; 32: 811-818
- 3 陈灏珠,林果为. 原发性小肠肿瘤. 第13版. 复旦大学上海医学院, 2011: 2021-2023
- 4 许琳,王青,姜相君,张爱军,元玉琴. 肠易激综合征与小肠细菌过度生长关系的研究. 中华消化杂志 2007; 27: 704-705
- 5 Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzgen AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364-2370 [PMID: 12358257]
- 6 刘伟,蒋义斌,钟良,戎兰,孙大裕. 慢性肝病小肠细菌过度生长与内毒素血症. 中华消化杂志 2005; 25: 398-400
- 7 Sánchez E, Casafont F, Guerra A, de Benito I, Pons-Romero F. Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 805-814 [PMID: 16438624]
- 8 Bustillo I, Larson H, Saif MW. Small intestine bacterial overgrowth: an underdiagnosed cause of diarrhea in patients with pancreatic cancer. *JOP* 2009; 10: 576-578 [PMID: 19734643]
- 9 王为,刘峰,徐爱蕾,颜君,蔡娜,葛研芹. 三种消化道肿瘤小肠细菌过度生长情况的研究. 医学综述 2011; 17: 946-947
- 10 陈实,练海燕. 小肠细菌过度生长的诊断方法评价. 国际消化病杂志 2009; 29: 125-128
- 11 Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300]
- 12 杨丽丽,金建军. 小肠细菌过度生长与消化系统疾病关系的研究进展. 河南科技大学学报(医学版) 2007; 25: 314-316
- 13 Fan X, Sellin JH. Review article: Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1069-1077 [PMID: 19222407]
- 14 李方儒. 小肠细菌过度繁殖所致吸收不良. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1420-1422
- 15 Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midt-

- vedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G368-G380 [PMID: 11171619]
- 16 Passos MC, Serra J, Azpiroz F, Tremolaterra F,

- Malagelada JR. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. *Gut* 2005; 54: 344-348 [PMID: 15710981]
- 17 胡乐义, 王巧民. 利福昔明治疗肠易激综合征的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 82-85

■同行评价

本文的研究内容对临床工作有一定指导意义, 切入点较新, 相关研究步骤论述清晰。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。