

枯草杆菌二联活菌联合利福昔明治疗小肠细菌过生长

王喜莹, 陈香宇

■背景资料

最近几年, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病率逐渐上升, 一部分患者合并小肠细菌过度生长, 通过治疗小肠细菌过度生长可以有效地改善肠易激患者的临床症状, 提高生活质量。

王喜莹, 陈香宇, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王喜莹, 在读硕士, 主要从事消化内科相关疾病的临床研究。

作者贡献分布: 本课题由王喜莹与陈香宇设计; 研究过程、统计分析及论文写作由王喜莹完成; 陈香宇审阅。

通讯作者: 陈香宇, 副教授, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。
chxybo@hotmail.com
电话: 0371-66862082

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-08-15
接受日期: 2016-08-29
在线出版日期: 2016-10-28

Live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules combined with rifaximin for treatment of small intestinal bacterial overgrowth

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yu Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. chxybo@hotmail.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-08-15
Accepted: 2016-08-29
Published online: 2016-10-28

□同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules combined with rifaximin in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS

From April 2015 to April 2016, 84 IBS patients with SIBO treated at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were included. The patients were randomly divided into either a treatment group ($n = 41$) or a control group ($n = 43$). The treatment group received live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules combined with rifaximin for 14 d, while the control group received rifaximin alone. After treatment, the curative effect was compared between the two groups.

RESULTS

The rate of conversion from positive to negative SIBO was significantly higher in the treatment group than in the control group (85.37% vs 60.47%, $P < 0.05$). There was also a statistically significant difference in the treatment efficiency between the treatment group and control group (92.69% vs 62.76%, $P < 0.01$).

CONCLUSION

The efficacy of rifaximin combined with live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules is significant in IBS patients with SIBO.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Small intestinal bacterial overgrowth; Rifaximin; Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules

Wang XY, Chen XY. Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules combined with rifaximin for treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4200-4204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4200.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i30.4200>

摘要

目的

探讨枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)的腹泻型肠易激综合征患者的效果。

方法

选择2015-04/2016-04在郑州大学第一附属医院消化内科就诊的84例伴SIBO的腹泻型肠易激综合征患者作为研究对象, 随机分为治疗组41例, 对照组43例, 治疗组给予利福昔明联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗, 对照组给予利福昔明治疗, 疗程为14 d, 治疗结束后比较两组疗效。

结果

治疗组与对照组小肠细菌过度生长阳性者转阴率比较(85.37% vs 60.47%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组临床症状治疗有效率比较(92.69% vs 62.76%), 差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论

枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴SIBO的腹泻型肠易激患者的效果明显。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹泻型肠易激综合征; 小肠细菌过生长; 利福昔明; 枯草杆菌二联活菌颗粒

核心提要: 枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过生长的腹泻型肠易激患者的效果明显。

王喜莹, 陈香宇. 枯草杆菌二联活菌联合利福昔明治疗小肠

细菌过生长. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4200-4204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4200.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i30.4200>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床上常见的功能性肠病, 主要以腹痛、腹胀或腹部不适为表现, 常于排便后改善, 伴有排便习惯的改变, 缺乏常规检查可解释的器质性病变^[1]. 大量研究资料显示, IBS患者存在肠道微生态失衡. 在正常情况下, 由于胃酸、胆汁作用及小肠液流量大, 肠道蠕动快, 胃、十二指肠、空肠细菌的种类及数量极少, 细菌浓度 $<10^3/\text{mL}$, 主要为革兰氏阳性需氧菌, 如链球菌、葡萄球菌和乳酸杆菌, 而回肠末端由于肠液流量少, 蠕动减慢, 细菌数逐渐增加到 $10^5/\text{mL}$ - $10^8/\text{mL}$, 主要为乳酸杆菌、大肠杆菌、类杆菌和梭状芽孢杆菌等为主^[2]. 小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是指近端空肠液中的细菌浓度 $>10^5 \text{ CFU/mL}$ ^[3], 既往研究^[4]发现IBS患者存在明显的小肠细菌过度生长. 国外的Meta分析发现氢呼气试验检测提示IBS患者小肠细菌过度生长的发生率高且IBS患者氢呼气试验异常发生率是正常人的4.46倍^[5]. 而大量研究^[6]表明, 利福昔明可以改善非便秘型IBS患者总体症状, 疗效显著优于安慰剂和新霉素等其他肠道不吸收的抗生素, 安全性与安慰剂组无差异. 这可能与利福昔明参与调节肠道细菌有关. 但也有研究指出, 其临床治疗有效率仅达到34%, 部分患者需要进行2次甚至多次治疗, 并且反复性应用利福昔明可能导致难辨梭菌结肠炎、相关性腹泻、溶血性尿毒症综合征以及过敏反应等不良反应^[7], 在《中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海)》中强调了肠道菌群失调与益生菌的应用在IBS中的作用, 本次研究主要对郑州大学第一附属医院84例伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激综合征患者进行研究, 结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料 乳果糖氢气呼气试验: 美国Quintron公司生产的氢呼气检测仪; 利福昔明(昔服申, 意大利ALFA WASSERMANN S.p.A. 国药准字H20120381)0.2 g; 枯草杆菌二联活菌颗粒(美常安, 北京韩美药品有限公司, 国药准字

□ 研发前沿

益生菌联合抗生素应用于治疗小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)越来越引起临床医师的关注, 但对于病情反复的患者是否应该调整方案, 而且对于初治者益生菌的具体疗程、不同益生菌的疗效差异及利福昔明过敏者或耐药者的具体治疗方案尚待进一步研究。

□ 相关报道

Moraru等发现应用抗生素可以改善肠易激患者的临床症状。

创新点

本文发现枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激患者的临床效果用于单药应用的患者。

表 1 两组患者一般情况 $n(\%)$

	对照组	治疗组	P 值
年龄(岁)	40.72 ± 9.915	37.80 ± 9.469	
性别			0.467
男	18(41.86)	14(34.15)	
女	25(58.14)	27(65.85)	

YBS00342003)250 mg.

1.2 方法 选取郑州大学第一附属医院消化内科2015-04/2016-04收治的84例伴SIBO的腹泻型肠易激综合征患者作为研究对象, 其中男32例, 女52例, 年龄18-59岁, 平均年龄为39.30岁 ± 9.837岁, 性别间差异无统计学意义($P>0.05$). 纳入标准: (1)符合RomeIII标准的初治型腹泻型IBS患者; (2)SIBO阳性; (3)无器质性疾病, 实验室检查和其他检查无异常发现, 如炎症因子、肝肾功能、血脂、甲状腺功能、肿瘤标志物、腹部彩超及消化内镜等. 排除标准: (1)伴有消化系统的器质性疾病, 和/或合并甲状腺疾病、肝病、糖尿病、假性肠梗阻等影响胃肠道动力的疾病; (2)腹部外科手术史或外伤史; (3)近4 wk内使用过精神疾病相关药物、抗生素、促胃动力药物、清洁灌肠、消化系统造影等检查; (4)对利福霉素类药物过敏; (5)妊娠或哺乳期妇女; (6)依从性差, 不能配合治疗者. 随机将受试者分为治疗组41例, 平均年龄为37.80岁 ± 9.469岁, 对照组43例, 平均年龄为40.72岁 ± 9.915岁进行研究, 两组年龄无统计学差异. 本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有入选者均签署知情同意书(表1).

对照组单独应用利福昔, 0.2 g/次, 4次/d. 治疗组应用利福昔明联合枯草杆菌二联活菌颗粒, 其中利福昔明疗法同对照组, 枯草杆菌二联活菌颗粒: 2粒/次, 3次/d, 两药间隔3 h服用, 两组患者的疗程均为14 d. 治疗期间嘱咐患者以清淡饮食为主, 避免进食辛辣、刺激性、不耐受食物, 避免服用与本病有关的药物. 治疗过程中, 对每日对患者的不适症状进行详细记录, 如腹胀、腹部不适、腹泻、口臭、营养不良、消瘦等症状.

疗效评定标准: (1)显效: 疗程结束后患者的口臭、腹泻、腹部不适、腹胀、消瘦以及营养不良等症状全部消失, 排便次数为0-2次/d,

粪便转为软便且无黏液; (2)有效: 患者以上症状消失或者>50%明显好转; (3)无效: 治疗后患者以上各症状无变化甚至加重. 总有效率 = 显效率 + 有效率.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行统计分析, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 组间及治疗前后的比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗后两组小肠细菌过度生长阳性者转阴率比较 治疗组41例, 转阴者35例, 未转阴者6例, 转阴率85.37%; 对照组43例, 转阴者26例, 未转阴者17例, 转阴率60.47%. 两组治疗后转阴率差异有统计学意义($\chi^2 = 6.545, P<0.05$).

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组治疗疗效显著有34例, 明显4例, 无效3例, 总有效率为92.69%. 对照组治疗疗效显著为23例, 明显4例, 无效16例, 总有效率为62.76%, 差异有统计学意义($P<0.01$)(表2).

3 讨论

IBS是一种临床常见的功能性胃肠病, 但其发病机制复杂, 目前认为多种因素参与其发病过程, 主要有遗传因素、精神心理异常、肠道感染、黏膜免疫和炎症反应、脑-肠轴功能紊乱、胃肠道动力异常、内脏高敏感、食物不耐受和肠道菌群紊乱等^[8]. 在临床工作中, 常常发现IBS在腹痛、腹胀和大便习惯改变这些主要症状方面与SIBO的表现相似, 以往研究认为SIBO可能是IBS的发病机制一, 因此应用抗生素治疗可能有效改善IBS患者的症状^[9,10].

在最近的指南中提出利福昔明可应用与IBS的治疗中, 利福昔明是一种在利福霉素的基础上设计而半合成的抗生素, 其口服后在胃肠道内几乎不被吸收, 所以在排出的粪便中保持着较高的药物浓度, 且保持着药物原型. 因此临床上利用利福昔明的这一特性来杀死细菌. 利福昔明在人体内通过活体外诱导CYP3A4同工酶进行代谢, 不易与其他药物相互作用, 因此具有较低的耐药性和轻微的不良反^[11]. 但既往研究显示在临床工作中单独应用利福昔明治疗SIBO的总体有效率为34%^[7], 并且在治疗结束后仍有部分患者可能需要2次/多次治疗, 或者采用其他更加有效的

应用要点

在临床工作中, 通过联合用药可以改善此类患者的临床症状, 并且避免单独应用抗生素可能带来的不良反应.

表 2 两组患者临床疗效比较 $n(\%)$

分组	疗效			
	显著	有效	无效	总有效
治疗组	34(82.93)	4(9.76)	3(7.31)	38(92.69)
对照组	23(53.49)	4(9.30)	16(37.30)	27(62.76)
P 值				0.006

治疗方法. 从另一方面而言, 作为一种抗生素, 在临床上反复应用利福昔明可能会导致许多不良反应, 影响正常肠道黏膜的保护屏障及肠道微生态. 从经济上而言, 利福昔明价格昂贵, 长期使用可能会增加患者负担, 并且可能导致患者依从性差, 影响整体疗效.

近几年IBS患者的肠道微生态失衡机制被临床医师认可^[12], 肠道微生态失衡包括微生物构成比例的改变或微生物代谢活性的改变, IBS患者的粪便常表现为粪便肠杆菌增加, 双歧杆菌和乳杆菌减少, 肠道菌群定植抗力受损, 因此在临床工作中应用益生菌调节肠道菌群, 改善患者症状^[13]. 益生菌主要是指通过调整宿主肠道微生物群生态平衡而发挥生理作用的微生物制剂^[14]. 益生菌能通过宿主消化系统屏障而存活下来, 并能定植在宿主消化系统而发挥生理作用, 目前市场上常用的类型主要有双歧杆菌、乳酸菌类等, 但其具体不作用机制尚不十分清楚. 一般认为有生物化学性抑制或促进、营养竞争、免疫清除和黏附受体竞争等. 生物化学抑制作用表现在一种细菌可通过分泌细菌素抑制其他细菌的生长繁殖^[15].

本研究主要是为了探讨枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗与单用利福昔明治疗伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激综合征患者的疗效, 结果显示两药联用, SIBO阳性者的转阴率85.37%, 而单独应用利福昔明治疗组的转阴率60.47%, $P<0.05$, 而相对于治疗的效率而言, 治疗组总有效率为92.69%, 对照则为62.76%, $P<0.01$, 可见, 两药联合应用可有效的提高疗效, 并且增加患者的依从性. 但在临床工作中, 我们常常会发现即使两药联合应用, 仍有一部分患者也会出现病情反复, 因此对于此类患者我们的治疗措施是否应该调整, 而且对于初治者益生菌的具体疗程、不同益生菌的疗效差异及利福昔明过敏者或耐药者的具体治疗方案尚待进一步研究.

■名词解释

肠易激综合征 (IBS): 是一种临床上常见的功能性肠病, 主要以腹痛、腹胀或腹部不适为表现, 常于排便后改善, 伴有排便习惯的改变, 缺乏常规检查可解释的器质性病变; 小肠细菌过生长 (SIBO): 是指近端空肠液中的细菌浓度 $>10^5$ CFU/mL.

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海). 中华消化杂志 2016; 36: 299-312
- 王伟岸, 胡品津. 益生菌和肠易激综合征. 世界华人消化杂志 2004; 12: 172-176
- Chu H, Fox M, Zheng X, Deng Y, Long Y, Huang Z, Du L, Xu F, Dai N. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical Characteristics, Psychological Factors, and Peripheral Cytokines. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3230859 [PMID: 27379166 DOI: 10.1155/2016/3230859]
- Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1033-1042 [PMID: 24665829 DOI: 10.1111/apt.12728]
- Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 23 [PMID: 20175924 DOI: 10.1186/1471-230X-10-23]
- Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1161-1168 [PMID: 24697851 DOI: 10.1111/apt.12735]
- 贺星, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 弓三东, 崔立红. 利福昔明与双歧杆菌三联活菌胶囊序贯疗法治疗小肠细菌过度生长的效果分析. 解放军医学院学报 2015; 36: 973-975
- Zhong L, Hou X. Pathophysiologic findings of irritable bowel syndrome in china. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 19-33 [PMID: 22323985 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.1.19]
- Moraru IG, Moraru AG, Andrei M, Iordache T, Drug V, Diculescu M, Portincasa P, Dumitrascu DL. Small intestinal bacterial overgrowth is associated to symptoms in irritable bowel syndrome. Evidence from a multicentre study in Romania. *Rom J Intern Med* 2014; 52: 143-150 [PMID: 25509557]
- Zhao J, Zheng X, Chu H, Zhao J, Cong Y, Fried M, Fox M, Dai N. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients.

□ 同行评价

腹泻型IBS与SIBO的关系近年来逐渐被重视, 本文通过对98例患者进行治疗研究, 表明利福昔明联合枯草杆菌二联活菌治疗具有较好效果, 有一定临床意义。

- 11 Koobatian TJ, Birkhead GS, Schramm MM, Vogt RL. The use of hospital discharge data for public health surveillance of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1991; 30: 618-621 [PMID: 1789689 DOI: 10.1592/phco.27.10.1361]
- 12 Simrén M. IBS with intestinal microbial dysbiosis: a new and clinically relevant subgroup? *Gut* 2014; 63: 1685-1686 [PMID: 24569059 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306434]
- 13 Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737-1745 [PMID: 24310267 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994]
- 14 Montalto M, Arancio F, Izzi D, Cuoco L, Curigliano V, Manna R, Gasbarrini G. [Probiotics: history, definition, requirements and possible therapeutic applications]. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 157-165 [PMID: 12402663]
- 15 McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 580-593 [PMID: 27366225 DOI: 10.1177/1756283X16637819]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

