

文章编号 1006-8147(2014)06-0445-03

论 著

质子泵抑制剂与小肠细菌过生长关系的研究

宋明伟, 姜 葵

(天津医科大学总医院消化科, 天津 300052)

摘要 目的:探讨质子泵抑制剂(PPIs)的使用与小肠细菌过生长(SIBO)发生之间的关系。方法:采用前瞻性对照性研究收集30例服用低剂量PPI的患者、28例服用高剂量PPI的患者,20例健康志愿者作为对照,通过乳果糖呼气 H_2 试验连续观察SIBO的发生情况。结果:低剂量PPI组中SIBO阳性18例,阴性12例,高剂量PPI组阳性22例,阴性6例,对照组阳性1例,阴性19例,低剂量与高剂量PPI组分别与健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$),高剂量PPI组与低剂量组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两个服药组的SIBO阳性率随服药时间的增加而增加($P>0.05$);同一时间段,高剂量PPI组的SIBO阳性率高于低剂量PPI组($P>0.05$);两组PPI的使用时间与SIBO阳性率均存在正相关。结论:长期、大量使用PPI的患者可增加小肠细菌过生长的阳性率,可能进一步增加疾病发生的风险。

关键词 质子泵抑制剂;乳果糖呼气 H_2 试验;小肠细菌过生长

中图分类号 R574

文献标志码 A

Relationship between the proton pump inhibitors and small intestinal bacterial overgrowth

SONG Ming-wei, JIANG Kui

(Department of Gastroenterology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To explore the relationship between the proton pump inhibitors (PPIs) and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). **Methods:** Thirty patients with low dose PPI, 28 patients with high dose PPI and 20 healthy volunteers were prospectively analysed by lactulose H_2 breath test. **Results:** Eighteen SIBO positive and 12 negative cases in low dose PPI group, 22 SIBO positive and 6 negative cases in high dose PPI group, 1 SIBO positive and 19 negative cases in the volunteer group were observed. Significant difference was found between the two PPI groups and volunteer group ($P<0.01$), as well as between the low dose PPI group and the high dose PPI group ($P<0.05$); Longer duration of PPI therapy, there was accompanied by increased SIBO positive rate ($P>0.05$); With the same duration of PPI use, the SIBO positive rate of high dose PPI group was significantly higher than low dose PPI group ($P>0.05$); A positive relationship was found between the SIBO positive rate and the length of time taking PPI. **Conclusion:** High dose of PPI in the long term could increase the SIBO positive rate, which could induce some diseases.

Key words proton pump inhibitors ;lactulose H_2 breath test ;small intestinal bacterial overgrowth

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)在临床上应用广泛,以其强大的抑酸作用主要用于治疗胃食管反流病、反流性食管炎、溃疡、胃癌、幽门螺杆菌等疾病的治疗。近年来研究发现,胃酸长期处于缺乏状态时可促进胃和十二指肠细菌增殖^[1],虽有研究表明PPI可致小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)的阳性率增加^[2],而关于SIBO与PPI应用具体剂量及时间关系的研究较少。本研究从剂量及时间角度来探讨PPI应用与SIBO发生率的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性收集天津医科大学总医院2011年6月-2012年10月消化科门诊及住院患者58例(低剂量PPI组30例,高剂量PPI组28例,健

康对照组21例)。患者组纳入标准:(1)年龄18~65岁;(2)符合蒙特利尔定义^[3]的胃食管反流病患者且症状反复发作超过3个月及其他具有上腹不适症状需服用PPI的患者;(3)患者自就诊后未服用或者就诊前已停用PPI药物超过3个月;(4)能够长期连续服用PPIs超过2周。健康对照组纳入标准:(1)年龄18~65岁;(2)无重大疾病史;(3)近1年未服用PPI抑制剂及其他抑酸药物。所有组受试者的排除标准:(1)近2~4周内使用过抗生素、制酸药、乳果糖及影响胃肠动力的药物如美托洛尔、多潘立酮等;(2)甲状腺疾病、糖尿病、硬皮病、肠易激综合征、肠梗阻、炎症性肠病等引起胃肠动力不良的疾病;(3)使用抗抑郁药、泼尼松、阿片类等药物;(4)乳糖不耐受,近1个月内进行过灌肠和结肠镜检查;(5)慢性腹泻、吸收不良等;(6)既往有肾功能不全、胃肠道或腹腔外科手术史。

作者简介 宋明伟(1985-),女,硕士在读,研究方向:消化系疾病;通信作者:姜葵, E-mail: jiangkui66@sohu.com。

1.2 方法

1.2.1 用药方法 低剂量 PPI 组用量:口服奥美拉唑 20 mg, 1 次/d, 埃索美拉唑 20 mg, 1 次/d; 高剂量 PPI 组用量:奥美拉唑 20 mg, 2 次/d, 埃索美拉唑 40 mg, 1 次/d。每日餐前 15~30 min 内空腹服用。

1.2.2 检测仪器 乳果糖呼气 H_2 试验采用深圳市中核海得威生物科技有限公司生产的 HHBT-01 型呼气氢测试仪,乳果糖溶液购于上海苏威制药有限公司。

1.2.3 检测方法 检查前一日晚餐以米饭、肉、蛋类为主,避免过饱,避免奶类、豆制品、粗纤维、面类及饮料等食物,检查前应禁食 12 h 以上,避免吸烟和剧烈运动。受检者在空腹 12 h 以上做基础呼气 H_2 测量后,口服乳果糖溶液(10 g 乳果糖+100 mL 温水),每 30 min 检测 1 次,共检测 2 h。记录呼气中氢浓度,以各时间点的氢浓度值减去空腹基础值作为各时间点的呼气氢浓度实际值(ΔH_2 , ppm)。SIBO 阳性评判标准:基础呼气氢值 ≥ 20 ppm,每隔 30 min 重复测 2 次,其 ΔH_2 均 ≥ 20 ppm,或者根据 SIBO 阳性标准^[4]符合下述标准诊断:(1)出现明显的双峰图形,即小肠峰和结肠峰;(2)服用乳果糖后 90 min 内产氢,且 $\Delta H_2 > 20$ ppm。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;时间与 SIBO 的关系采用 Spearman 相关分析,以 $P = 0.05$ 为分割点。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 经比较,3 组患者年龄($F = 0.103, P = 0.891$)、性别($\chi^2 = 0.19, P = 0.991$)、用药前 SIBO 阳性率($\chi^2 = 0.124, P = 0.940$)均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 用药后各组间 SIBO 阳性率的比较 低剂量 PPI 组中 SIBO 阳性 18 例,阴性 12 例,高剂量 PPI 组阳性 22 例,阴性 6 例,对照组阳性 1 例,阴性 20 例,经 χ^2 检验,3 组间比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 27.459, P < 0.01$);两两比较,低剂量与高剂量 PPI 组与健康对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),高剂量 PPI 组与低剂量组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.3 两个 PPI 组的用药时间与 SIBO 发生的相关性

本研究中,低剂量 PPI 组内,服药 2 周患者 SIBO 阳性 3 例,服药 4 周患者 SIBO 阳性 4 例,服药 8 周患者 SIBO 阳性 5 例,服药 12 周患者 SIBO 阳性 6 例;对应高剂量 PPI 组内同一服药时间段内 SIBO

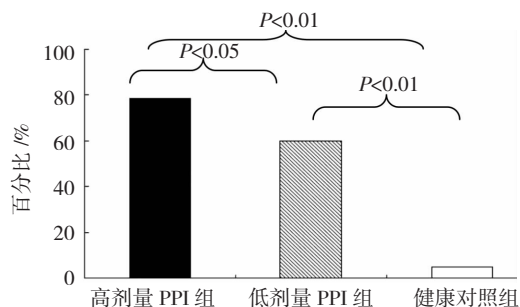


图1 各组间 SIBO 阳性率比较

Fig 1 Prevalence of SIBO as assessed by lactulose hydrogen breath test

阳性例数分别为 5 例、7 例、5 例、5 例。采用 SPSS 17.0 统计包进行统计处理,经 Spearman 等级相关,分别计算低/高剂量 PPI 组用药时间与 SIBO 呈阳性的相关性,得低剂量 PPI 组: $r_s = 0.603, P < 0.01$;高剂量 PPI 组: $r_s = 0.872, P < 0.01$,即 PPI 制剂使用时间与 SIBO 阳性率的产生呈正相关。

2.4 用药前后两组内的 SIBO 阳性率比较 低剂量 PPI 组内,服药 2 周患者 7 例,服药 4 周患者 8 例,服药 8 周患者 8 例,服药 12 周患者 7 例,其 SIBO 阳性率分别为 42.9%、50%、62.5%、85.7%,经 Fisher's 确切概率法检测,各个时间段上 SIBO 阳性率差异无显著性意义($P > 0.05$)。

高剂量 PPI 组内,服药 2 周患者 8 例,服药 4 周患者 9 例,服药 8 周患者 6 例,服药 12 周患者 5 例,其 SIBO 阳性率分别为 62.5%、77.8%、83.3%、100%,经确切概率法检测,各个时间段上 SIBO 阳性率差异亦无显著性意义($P > 0.05$)。

两个服药组在同一时间段上的 SIBO 阳性率比较, $P > 0.05$,亦无统计学上差异(图 2)。

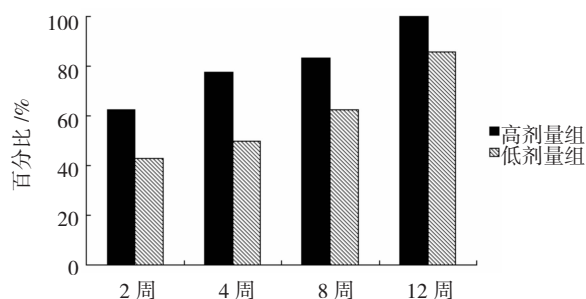


图2 两组 PPI 使用时间与 SIBO 阳性率关系

Fig 2 Relationship between time of PPI use and SIBO positive rate

3 讨论

SIBO 是指小肠内细菌数量的增多和/或细菌类型的改变,近端小肠菌落数 $\geq 10^5$ CFU/mL (正常值为 $\leq 10^4$ CFU/mL),可无临床症状,也可表现为腹泻、腹胀、腹痛等非特异的临床综合征。小肠液菌落计

数培养是诊断 SIBO 的金标准,但此方法操作复杂,患者痛苦大,故多用于科学研究^[9]。

氢呼气试验作为一种非侵入性胃肠功能检查方法,因其简便、无创、准确、迅速、经济等特点在临床上受到广泛关注。目前最常用的氢呼气试验是乳果糖氢呼气试验(LHBT)和葡萄糖氢呼气试验(GHBT)。一些研究显示,LHBT 是一种将乳果糖作为底物的呼气试验,其原理是乳果糖作为一种小肠不能吸收的糖,进入肠道后只能被肠道内的细菌进行无氧酵解,产生氢气,而产生的氢气经由呼吸系统排出体外,通过检测呼出的氢气浓度即可判断小肠内有无过多的细菌存在,可以反映整个小肠的情况。其较 GHBT 有更高的特异性,而在敏感度方面无明显差别^[6],是目前普遍应用的检测 SIBO 的方法。故在本研究中,采用 LHBT 探讨 PPI 应用与 SIBO 发生率的关系。在 Law^[7]的研究中,采用 LHBT 检测肠预激综合征(IRS)患者中服用 PPI 组与未服药组的 SIBO 的阳性率统计学上无差异性,产生这种结果可能是因为 IRS 患者本身就存在肠动力异常使得非 PPI 相关的 SIBO 已存在。

PPI 是一种强有效的抑制胃酸分泌的药物,其作用机制是阻断胃壁细胞的 H^+K^+-ATP 酶。在 1994 年,国外首次报道 PPI 的使用可能会增加 SIBO 发生的概率^[8-9]。胃酸可杀灭绝大多数来自口腔、食物或呼吸道的细菌,当 $pH < 4$ 时,胃内细菌会在 30 min 内被胃酸杀死,如果 $pH > 5$ 时,便可有较多的细菌可以生存,如耐酸的乳酸杆菌和链球菌^[10]。

一项大型研究显示抑制胃酸分泌能够增加肠道腹泻的危险及其他脏器感染的概率^[11-12],考虑 SIBO 发生的机制是胃内 pH 值的升高,能够减弱正常胃肠酸度对内脏器官所提供的保护屏障,从而使患者对胃和近段小肠异位细菌感染更为敏感,增加了胃肠炎发生的危险性^[13]。

在本研究中,服药的受试者共 58 例,其中 SIBO 阳性者占 58.6%,这与国内金玲肖^[14]的研究结果相近。SIBO 在高剂量 PPI 服药组的阳性率为 78.6%,明显高于低剂量 PPI 组与健康对照组。在研究中我们可以发现,无论在低剂量 PPI 组还是高剂量 PPI 组,各个时间段的 SIBO 阳性率比较在统计学检测上无显著意义,但是,随着服药时间的延长,SIBO 阳性率逐渐升高;一项研究表明^[15],与 PPI 相关的 SIBO 阳性率与患者用药周期密切相关,即用药时间越长,SIBO 的发生率及相应临床症状越严重,支持我们在试验中的结论;同时,该研究中 SIBO 阳性患者服用利福昔明 400 mg,每日 3 次,2 周后再次进行

呼气试验,发现 87% 的 SIBO 阳性患者转为阴性。结合该研究,笔者认为服用 PPI 与 SIBO 的发生密切相关。目前尚无研究以服药剂量为因素分组,在两个服药剂量组,同一时间段上的 SIBO 阳性率差异亦无统计学意义,但是不同时间段上的 SIBO 阳性率在高剂量 PPI 组明显要高于低剂量 PPI 组,考虑到服药剂量越大,可能会缩短诱发 SIBO 的产生周期,与“长时间、常规剂量”有等效效应。

与 PPI 使用相关的 SIBO 会被误诊,原因在于各种临床症状的重叠,从而误诊为 IRS 或其他疾病。由此,临床医生在应用 PPI 的同时要考虑到其引起小肠细菌过生长的可能,以便在治疗效果与不引起副作用之间寻求平衡。由于本研究中各时间段相关病例例数较少,有待于进一步大规模,单因素样本的深入研究,这对酸相关性疾病适量的使用抑酸药物具有现实指导意义。

参考文献:

- [1] Williams C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2001, 15(3): 511
- [2] Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are Independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(11): 1103
- [3] Vakil N, van Zanten S V, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(8): 1900
- [4] 杨雪敏,吕宗舜,王邦茂,等.小肠细菌过生长与非酒精性脂肪性肝病关系的探讨[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(3): 223
- [5] Stotzer P O, Kilander A F. Comparison of the 1-gram (14)C-D-xylose breath test and the 50-gram Hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth[J]. Digestion, 2000, 61(3): 165
- [6] Ghoshal U C, 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
- [7] Law D, Pimentel M. Proton pump inhibitor therapy does not affect Hydrogen production on lactulose breath test in subjects with IRS[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(8): 2302
- [8] Fried M, Siegrist H, Frei R, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole[J]. Gut, 1994, 35(1): 23
- [9] Nelis G F, Engelage A H, Samson G. Does long-term inhibition of gastric acid secretion with omeprazole lead to small intestinal bacterial overgrowth[J]. Neth J Med, 1994, 45(3): 93
- [10] Riordan S M, Mciver C J, Duncombe V M, et al. Evaluation of the rice breath hydrogen test for small intestinal bacterial overgrowth[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(10): 2858

患者无严重伴发疾病;肿瘤的局部浸润及转移程度较低;吻合口附近肠壁色泽和肠段血供良好,且无张力。(2)术中进行合理有效的肠道减压及局部肠腔灌洗。该类患者发病急,术前准备往往不充分,此方法可在某种程度上代替术前肠道准备,是保证一期切除吻合成功的关键。术中对梗阻近端肠管减压可清除肠道内粪便及大量细菌,减少肠内毒素的吸收,降低分离过程中肠管破裂致腹腔感染与术中、术后感染性休克发生的概率,同时还能减轻梗阻近端肠管扩张及肠壁水肿,缩小肠管两切端口径差,改善肠壁血液循环,降低吻合口张力。我们采用灌洗待吻合两断端局部肠腔的方法,既去除了行肠管吻合时的局部污染源,减少了吻合口肠壁间脓肿的形成,降低了吻合口瘘的发生率,也避免了因全结肠灌洗对末端回肠壁及结肠黏膜造成的损伤,并缩短了手术操作时间。(3)条件允许尽量使用管状吻合器。吻合口漏的原因除局部血运差、张力高外,多是吻合口处肠壁间脓肿破裂所致,而吻合器吻合针距均匀,大大降低了手工操作的不稳定性,不但可保证肠壁各层的良好对合,有利于血管的沟通和再建,还会使肠腔内壁光滑,粪便不易停留,且能缩短手术时间^[6],同时亦能减少吻合口处肠壁间脓肿的形成,吻合口常规浆肌层缝合加固。(4)严格履行无菌、无瘤技术操作。术中肠道减压、灌洗时要注意隔离防护,避免细菌污染腹腔,更要注意优先阻断隔离肿瘤血流通道,血垫覆盖包裹肿瘤组织,防止术中肿瘤扩散和转移。(5)吻合口瘘多延迟发生,不易发现。术前需与家属做有效的沟通,一旦术后再次出现腹膜刺激征及腹痛、发热等症状,考虑吻合口瘘时,不要待出现严重腹腔感染再手术。此时患者全身状况多已处于相对稳定状态,采取近端造瘘、远端关闭的措施,多能取得较好的结局。

综上所述,左半结肠癌合并肠梗阻,在选取合适病例的基础上,经积极适当术前准备改善肠梗阻

状态,加之术中合理有效的肠道减压及局部肠腔灌洗,行一期切除吻合是可行的,可使患者免受分次手术的痛苦,提高生活质量,节省医疗费用,并有助于提高远期生存率,但同时应该充分考虑一期切除吻合的风险。一方面,术后吻合口瘘是其最严重的并发症,本研究中一期切除吻合组患者虽未发生术后吻合口瘘,但由于病例数目过少,且未与以往的阶段性的相关数据进行纵向比较,因此并不能据此得出吻合口瘘发生率下降的结论;另一方面,虽然两组并发症发生率、围手术期死亡率及手术时间无显著差异,但此结果与入院初期治疗方法的选择有密切关系,而众多因素如医生的术前告知、患者家庭的经济状况、患者家属的认知水平等对治疗方案的选择有重要影响。对不符合上述条件者不应勉强行一期切除吻合,应做分期手术,一期尽可能切除肿瘤,行近远断端双腔造瘘或 Hartmann 手术,二期行肠吻合术。

参考文献:

- [1] Kim H J, Choi G S, Park J S, et al. Higher rate of perineural invasion in stent-laparoscopic approach in comparison to emergent open resection for obstructing left-sided colon cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013,28(3):407
- [2] Hsu T C. Comparison of one-stage resection and anastomosis of acute complete obstruction of left and right colon[J]. *Am J Surg*, 2005, 189(4):384
- [3] 孟凡亭. 左半结肠和直肠癌并急性肠梗阻的一期切除吻合治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2009,18(10):1098
- [4] Pasie F, Salkic N N. Predictive score for anastomotic leakage after elective colorectal cancer surgery: a decision making tool for choice of protective measures[J]. *Surg Endosc*, 2013,27(10):3877
- [5] Al S A, Fasih T, Hayat M. Use of self-expandable stents for obstructive distal and proximal large bowel cancer: a retrospective study in a single centre[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2010,41(1):43
- [6] 季加孚,步召德. 吻合器在直肠癌外科手术中的合理应用[J]. *中国实用外科杂志*, 2007,27(6):451

(2014-04-25 收稿)

(上接第 447 页)

- [11] Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11): 2816
- [12] Leonard J, Marshall J K, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9): 2047
- [13] Yearsley K A, Gilby L J, Ramadas A V, et al. Proton pump in-

hibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(4): 613

- [14] 金玲肖,刘福,龙惠珍,等. 应用质子泵抑制剂导致小肠细菌过度生长发生的可能性[J]. *中国微生态学杂志*, 2010, 22(12): 1113
- [15] Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(6): 504

(2014-04-28 收稿)