

## 小肠细菌过度生长的诊断方法评价

陈 实 练海燕

**摘要:**小肠细菌过度生长在多种疾病恶化过程中扮演着十分重要的作用。如何便捷地诊断小肠细菌过度生长将有利于临床医生早期判断病情发生、发展及预后。判断小肠细菌过度生长的方法很多,而呼气试验是目前使用较广泛、较具临床价值的方法之一。此文就小肠细菌过度生长的各种诊断方法、特点、优缺点及临床利用价值作一综述。

**关键词:**小肠细菌过度生长;诊断方法;呼气试验

### 1 小肠细菌过度生长的定义

小肠是消化管中最长的一段,也是体内最重要的消化器官之一。成人正常情况下,由于胃酸和肠蠕动的作用胃和空肠内细菌极少,主要是乳酸杆菌、肠球菌等革兰氏阳性需氧菌,大肠杆菌少见,为“污染”性路过菌,细菌数目很少超过 $<10^3$ /g 肠内容物,无厌氧菌生长。回肠菌群处于空肠和结肠间的移行状态,菌群数目逐渐增加到 $10^5 \sim 10^8$ /g 肠内容物,并且菌种增加,有大肠杆菌、拟杆菌和厌氧菌出现。过了回盲部,肠道菌群发生急剧变化,细菌数目增至 $10^9 \sim 10^{12}$ /g 肠内容物,菌种超过400种,并以厌氧菌为主,如拟杆菌、厌氧乳酸杆菌、梭形芽孢杆菌等<sup>[1]</sup>。

当小肠内细菌数量达到 $10^{10}$  CFU/ml,即定义为小肠细菌过度生长(SIBO),此时细菌种类除拟杆菌、厌氧乳酸杆菌、梭形芽孢杆菌外还包括类杆菌、肠球菌和梭状芽孢杆菌等<sup>[2]</sup>。

### 2 小肠细菌过度生长的病因及后果

小肠细菌过度生长的病因主要有四点:其一,肠道细菌易位。其二,小肠淤积,对菌群的清除率降低。见于:(1)小肠解剖异常。如胃手术后盲袢形成、肠道憩室、瘘管形成、小肠机械性梗阻、回盲瓣抗倒流作用因结核、克罗恩病等破坏或因手术切除而消失等。(2)小肠动力障碍。如众所周知的糖尿病、甲状腺机能低下、硬皮病、假性肠梗阻等,以及常被忽略的急慢性肝炎、肝硬化、慢性心、肺、肾功能不全、肠易激综合征。成人乳糜泻患者存在小肠细菌过度生长,可能与动力障碍等因素有关。值得强调的是重症胰腺炎、急性肠缺血综合征等急腹症引起的急性肠麻痹。其三,免疫力低下。见于老年

人、肿瘤患者特别是化疗者、艾滋病患者等。其四,肝、胆、胰消化功能不全。胆汁酸和胰酶缺乏不仅对从胃排入肠内细菌的杀灭能力减弱,而且因食物消化不良为发酵菌提供营养而致其过生长。其余还有肠道的微环境的破坏和神经体液等多方面的原因。

小肠细菌过生长的后果主要有:破坏消化酶和分解胆汁酸造成各种营养物质的消化不良;产生大量有害代谢物质引起机体急慢性毒性反应,尤其是急性肠源性内毒素血症在绞窄肠梗阻、肠缺血综合征、重症胰腺炎、重症肝炎等的疾病恶化过程中起着十分重要的作用<sup>[3-4]</sup>。

### 3 小肠细菌过度生长的诊断方法

#### 3.1 小肠液菌落计数培养

通过胃镜直接指导抽取小肠液作菌落计数培养,其方法为空腹8 h后,自口腔插入预充二氧化碳或氮气的双腔小肠管,在X线下送至小肠适当的部位,以充有二氧化碳或氮气的注射器抽取小肠液送检,细菌培养包括厌氧菌和需氧菌培养。其诊断标准目前多以每毫升小肠内容物计数超过 $10^3$ /ml为可疑,超过 $10^5$ /ml为阳性,存在不同数量的类杆菌、乳酸厌氧菌、大肠杆菌及肠球菌,即可确定为小肠细菌过度生长<sup>[5]</sup>。

这种方法准确,是诊断细菌过度生长金标准。但此方法需要小肠插管及时间依赖性微生物分析方法,较复杂,重复性差,患者痛苦大,需要复杂的设备和较高的技术条件,且某些细菌如一些拟杆菌属或其他厌氧菌培养困难。此外细菌过度生长可能只在远侧小肠,而小肠镜无法到达,因此难以在临床上推广应用,多用于科学研究<sup>[6]</sup>。

#### 3.2 小肠活检

在小肠细菌过度生长患者的空肠黏膜中可以见到不同程度的黏膜灶性损伤。可见伴随增厚及粗钝的绒毛固有层的淋巴细胞、浆细胞及多形核白

作者单位:545001 广西医科大学附属第五医院,柳州市人民医院 消化内科

细胞浸润。其优点是直观,可以与其他疾病如克罗恩病等鉴别,其缺点是在临床上不易操作,缺乏特异性,目前小肠镜在临床上尚未普及,且行小肠活检费用高,患者痛苦大,故临床上一般不用来诊断小肠细菌过度生长,而用于与其他器质性疾病的鉴别和实验研究<sup>[7]</sup>。

### 3.3 小肠钡剂灌肠

小肠钡剂灌肠是一种非侵入性的诊断方法,可发现盲襻、狭窄、瘘管等,以及肠道动力减退、小肠淤滞等,但这种方法只是间接征象,不能明确是否存在小肠细菌过度生长,只能作为辅助检查。

### 3.4 对氨基苯甲酸(PABA)尿排泄率测定法

包括对氨基苯甲胆酸(choloyl-PABA)试验和熊去氧胆酸-对氨基苯甲酸(Ursodexychoic acid-PABA)试验等。其原理为:PABA结合胆酸如对氨基苯甲胆酸、熊去氧胆酸-对氨基苯甲胆酸口服进入消化道后,可被细菌胆酸水解酶水解,释放出PABA,迅速吸收后从尿中排出。正常人PABA结合胆酸主要在大肠中水解,尿液中PABA排泄率在胆酸服后4~6h内升高。Bardhan等<sup>[8]</sup>研究显示,<sup>14</sup>C-D木糖呼吸试验与对氨基苯甲胆酸后4h末,尿PABA分泌率为1.6%,健康人为1.1%,<sup>14</sup>C-D木糖呼吸试验与对氨基苯甲胆酸试验相关性为85.7%。PABA尿排泄率测定法为非侵入性、非放射性检测;对氨基苯甲胆酸等只被细菌胆酸水解酶水解,不受胰酶、肠酶影响;PABA吸收迅速、安全、易测,但PABA吸收排泄受小肠吸收功能、肾功能、肝脏功能影响。为提高实验准确性,建议:(1)同时测服后30min血浆PABA浓度;(2)增加其他示踪剂,如对氨基水杨酸、<sup>75</sup>Se-同型牛磺酸;(3)同时做Schilling实验。

### 3.5 血清脱结合胆汁酸测定

结合型初服胆汁酸随胆汁分泌入肠道后,在小肠下段及大肠中细菌作用下,发生水解、脱氧,转变为脱结合胆汁酸,在大肠中通过被动扩散进入门静脉,进行肝肠循环。小肠细菌过度生长时,细菌对胆汁酸水解、脱氧增多,导致血清脱结合胆汁酸浓度升高。Melgarejo等<sup>[9]</sup>试验显示,小肠细菌过度生长试验组狗的血清脱结合胆汁酸浓度比健康对照组高10到20倍。血清脱结合胆汁酸测定的干扰因素有肝脏血流、小肠中胆汁酸总数、肝肾清除率、空肠被动吸收率等,可与葡萄糖呼吸试验结合进行,以提高诊断的敏感性和特异性。

### 3.6 呼气试验

呼气试验是指予受试者口服产生CO<sub>2</sub>或H<sub>2</sub>试

餐后测定呼气中CO<sub>2</sub>或H<sub>2</sub>含量变化以反映消化道生理病理变化的试验。作为一种非侵入性的检查方法,因具有简便、迅速、无创伤等优点,从1984年起在国内广泛开展应用,受到消化科医师的重视,是目前用于诊断小肠细菌过度生长的主要方法<sup>[10]</sup>。根据所用基质的不同有<sup>14</sup>C-甘氨酸呼气试验、<sup>14</sup>C-D-木糖呼气试验、乳糖或葡萄糖氢呼气试验。

<sup>14</sup>C-甘氨酸呼气试验是最早应用的呼气试验,底物为<sup>14</sup>C标记的甘氨酸。该试验的原理是基于小肠中高浓度的细菌能分解胆酸。口服<sup>14</sup>C-甘氨酸后,正常人绝大部分在回肠吸收,循环到肝脏再排入胆道,仅极小部分排至结肠而从粪中排出;另一部分则代谢成<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>通过肺排出。在小肠内有大量细菌繁殖、回肠切除或功能失调时,由肺呼出<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>和粪内<sup>14</sup>C的排出量明显增多,可达正常人的10倍。其诊断标准为正常人口服<sup>14</sup>C-甘氨酸3.7×10<sup>5</sup>Bq(10μCi)后,4h内粪内<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>的排出量<总量的1%,24h排出量<8%,6h内呼出<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>大于摄入<sup>14</sup>C总放射量的4%有诊断意义。尽管胆酸呼气试验能监测出细菌过度生长,但由于该试验不能与回肠的损害或切除引起的吸收不良鉴别,而且也无法区别胆盐丢失所致的假阳性,另外,经小肠液培养证实的细菌生长过度患者的30%~40%出现假阴性结果,说明其敏感性和特异性差,现多已废弃<sup>[11-12]</sup>。

<sup>14</sup>C-D-木糖呼气试验是较为敏感和特异的试验,底物为<sup>14</sup>C标记的D-木糖。其测试的原理为:木糖可以被革兰氏阴性需氧菌代谢,这些细菌通常是过度生长细菌的一部分,木糖经细菌发酵产生<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>,未被代谢的木糖由近端小肠吸收,排除了下游结肠细菌分解代谢底物的干扰,而且木糖主要在小肠近端吸收而胆盐是在回肠吸收,因此木糖不会大量倾入结肠。世界范围内有大量的实验证实了<sup>14</sup>C-D-木糖呼气试验对于小肠细菌过度生长诊断的可靠性。Stotzer等<sup>[6]</sup>的研究发现,采用<sup>14</sup>C标记的木糖来进行试验,以小肠液细胞培养≥10<sup>5</sup>CFU/ml为对照,敏感度达70%。然而,最近的一些研究对这些试验的正确性提出了一些异议,怀疑木糖吸收试验的可靠性。木糖吸收试验阳性必须有过度生长的革兰氏阴性大肠杆菌。有研究显示,如果在小肠液培养发现缺乏足够的革兰氏阴性大肠杆菌时,木糖吸收试验的可靠性不明确<sup>[13]</sup>。而且<sup>14</sup>C标记的木糖因具有放射性也不能用于对儿童及孕妇的细菌过度生长的诊断。

乳果糖或葡萄糖氢呼气试验(HBT)是目前应用最广泛的呼气试验检查手段之一,其测试的原理为:包括人类在内的哺乳动物机体细胞不产生氢气,且正常人绝大多数可吸收的碳水化合物在到达结肠前可以完全吸收,肠道细菌发酵代谢未被吸收的碳水化合物是人体呼吸中氢气的唯一来源。正常呼吸中仅含极微量的氢气,但肠内只要有2g以上的糖类物质发酵,呼吸中的氢气量即可明显增加。在禁食时给予一定量的双糖(如蔗糖、乳糖)或单糖(葡萄糖),当存在小肠细菌过度生长时,口服的糖类物质在进入结肠之前,即被过度生长的细菌发酵产生氢气,其中约14%~21%的氢弥散入血,循环到肺而呼出。应用氢气检测仪可以测定呼吸中微量氢气的存在,此时测定呼吸中氢出现时间及水平可发生变化,可通过这种方法检测小肠内细菌过度生长<sup>[14]</sup>。

葡萄糖氢呼吸试验(GHBT):葡萄糖是一较理想的基质,葡萄糖溶液在小肠内几乎全部快速吸收,如果小肠内存在细菌过度生长,则葡萄糖被细菌酵解产生 $\text{CH}_4$ 、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2$ 、 $\text{N}_2$ 等短链脂肪酸,其中1%~21%的 $\text{H}_2$ 被小肠黏膜毛细血管吸收,最后经肺排出,使用测氢仪灵敏度可达 $1/10^6$ ,故可精确测定终末呼出气中出现的氢含量升高。其诊断标准为:(1)基础呼吸 $\text{H}_2 \geq 20$  ppm为阳性;(2)试餐后呼吸氢浓度上升超过12ppm为小肠细菌过度生长阳性,反之为阴性;由于罕有葡萄糖吸收不良者,葡萄糖氢呼气试验诊断小肠细菌过度生长是特异性最高的呼气试验。以菌落计数为标准,葡萄糖氢呼气试验的敏感性和特异性分别为62%~91%和75%~100%<sup>[15]</sup>,比乳果糖氢呼气试验的敏感性及特异性均高。

乳果糖氢呼吸试验(LHBT):由于葡萄糖主要在近段小肠吸收,对于发生在远段的小肠细菌过度生长检查有困难,乳果糖氢呼吸试验则弥补了这一不足,因为乳果糖是一种不吸收糖,口服后将全部进入结肠,如果存在小肠细菌过度生长,部分糖会提前分解,形成所谓“双峰图形”,可诊断小肠细菌过度生长。所谓双峰图形是指餐后呼吸 $\text{H}_2$ 呈现2次上升和下降过程,一般认为第1峰系小肠内细菌过度生长所致,第2峰系结肠细菌所致。但目前对乳果糖氢呼气试验的准确性却颇具争议。如前所述,双峰图形是乳果糖 $\text{H}_2$ 呼气试验诊断小肠细菌过度生长的基础,但Riordan等<sup>[16]</sup>将乳果糖和核素示踪剂同时口服,发现50%的双峰图形的第1峰是在核素示

踪剂进入盲肠时出现。可见,双峰图形并非绝对反应小肠和结肠两次产气。以空肠液菌落计数为标准,试验的敏感性17%~71%、特异性44%~80%,结果并不理想<sup>[17]</sup>。Pimentel等<sup>[18]</sup>则认为,以空肠液菌落计数作为评价标准并不可信,因为它无法反映远段小肠状态;同时为了克服单有双峰图形判断的局限,规定了判断小肠峰的时间标准(双峰图形第1峰出现时间 $<90$ min),第1峰出现越早,判定为小肠峰的可靠性越大。以此为标准,“正常人”乳果糖氢呼气试验阳性率约为5%,而非酒精性脂肪肝<sup>[19]</sup>、肠易激综合征<sup>[20-21]</sup>等患者的阳性率高达60%~85%,差异显著。更为重要的是,阳性患者经抗生素治疗后,不仅试验阴转,临床症状也随之好转<sup>[18]</sup>。这些结果提示,改良的乳果糖氢呼气试验诊断小肠细菌过度生长还是可行的。

葡萄糖或乳果糖氢呼气试验的优点是操作简便,采用无放射性物质(葡萄糖或乳果糖),不需要同位素跟踪,对儿童和孕妇有利,因为哺乳动物组织不会产生大量的氢,因而此试验可以将过度生长的细菌代谢产物与人的代谢产物分开。尽管氢呼吸试验有很多优点,是目前普遍应用监测小肠细菌过度生长的方法,但有多种因素可影响呼吸中氢浓度的检查结果,如肠道细菌的不完全发酵、肠道内缺乏发酵产氢菌群等抑制氢的生长;近期内腹泻,葡萄糖在近端小肠的快速吸收,同时出现腹泻的水洗效应或肠腔的酸化;实验前口服抗生素、促动力药、镇静药或灌肠等;糖尿病患者因不能服糖而无法进行试验;还有患者睡眠状态、抽烟、剧烈活动、进食富含纤维素的食物等均可影响结果<sup>[22]</sup>。因此,尽管氢呼吸试验的敏感性和特异性都很高,但尚不能取代 $^{14}\text{C-D}$ -木糖呼气试验诊断小肠细菌过度生长。而且,对这个被广泛应用的试验还存在一定的争论和分歧,有些现象是它无法解释的,有时还会导致错误的结论<sup>[23]</sup>。

有关呼气试验诊断小肠细菌过度生长的可靠性一直受到部分学者的强烈质疑,理由是餐后标志气体的升高并不能肯定就是来源于小肠。口腔、胃、小肠、结肠任何一个部位的细菌代谢都可以导致餐后标志气体升高。如果是 $^{13/14}\text{CO}_2$ 呼气试验,餐后呼吸 $^{13/14}\text{CO}_2$ 还可以来自机体对底物的代谢。葡萄糖、木糖、乳果糖3种常用呼气试验的设计理念是根据底物特征判断产气部位。这种“黑箱”式推断在多数情形可能是正确的,但机体条件发生变异时,就可能错判。

#### 4 结语

目前诊断小肠细菌过度生长的方法很多,小肠液菌落计数培养为金标准,但操作困难;小肠活检及小肠钡剂灌肠主要用于鉴别诊断及科研研究;<sup>14</sup>C-呼气试验具有一定的放射性;现在临床上应用广泛的葡萄糖或乳果糖氢呼气试验因其具有简单易行的优点,其敏感度和特异度也很高,目前还有便携式的呼气检测仪,更优于在临床推广应用,作为一种简便、无创、经济、实用的检测方法,随着测定技术的改进和先进分析设备的开发,氢呼气试验将更多地被应用于小肠细菌过度生长的临床诊断和治疗过程中的动态观察,目前应进一步研究氢呼气试验等在诊断小肠细菌过度生长方面的合理应用。

#### 参 考 文 献

- 1 戈之铮,刘文忠. 小肠病学:基础与临床. 上海:世界图书出版公司, 2005.
- 2 Riordan SM, McIver CJ, Duncombe VM, et al. Evaluation of the rice breath hydrogen test for small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 2858-2864.
- 3 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.
- 4 Esposito I, de Leone A, Di Gregorio G, et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: An observation on non-absorbable antibiotics. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 6016-6021.
- 5 Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology*, 1990, 98: 302-309.
- 6 Stotzer PO, Kilander AF. Comparison of the 1-gram(<sup>14</sup>C)-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion*, 2000, 61: 165-171.
- 7 林三仁. 胃肠道感染. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2005.
- 8 Bardhan PK, Feger A, Kogon M, et al. Urinary choloyl-PABA excretion in diagnosing small intestinal bacterial overgrowth: evaluation of a new noninvasive method. *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 474-479.
- 9 Melgarejo T, Williams DA, O'Connell NC, et al. Serum unconjugated bile acids as a test for intestinal bacterial overgrowth in dogs. *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 407-414.
- 10 郑家驹. 呼气氢试验临床应用与研究进展. *中华消化杂志*, 1999, 19: 51-52.
- 11 King CE, Toskes PP, Guilarte TR, et al. Comparison of the one gram <sup>14</sup>C-xylose breath test to the <sup>14</sup>C-bile acid breath test in patients with small intestine bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*, 1980, 25: 53-58.
- 12 Ferguson J, Walker K, Thomson AB. Limitations in the use of <sup>14</sup>C-glycocholate breath and stool bile acid determinations in patients with chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol*, 1986, 8: 258-262.
- 13 Riordan SM, McIver CJ, Duncombe VM, et al. Factors influencing the 1-gram <sup>14</sup>C-D-Xylose breath test for bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90: 1455-1460.
- 14 钟良,刘伟,戎兰,等. 慢性肝病与小肠细菌过度生长-氢呼气试验的结果. *胃肠病学*, 2006, 11: 96-98.
- 15 Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab*, 1998, 24: 530-536.
- 16 Riordan SM, McIver CJ, Walker BM, et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 1795-1803.
- 17 Riordan SM, Duncombe VM, Thomas MC, et al. Small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, and non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2002, 50: 136-138.
- 18 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 3503-3506.
- 19 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumor necrosis factors alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2001, 48: 206-211.
- 20 O'Leary C, Quigley EM. Small bowel bacterial overgrowth, celiac disease, and IBS: what are the real associations? *Am J Gastroenterology*, 2003, 98: 720-722.
- 21 Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*, 2004, 292: 852-858.
- 22 刘伟,蒋义斌,孙大裕. 氢呼气试验的临床应用. *国外医学·消化系疾病分册*, 2005, 25: 365-367.
- 23 Simren M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*, 2006, 55: 297-303.

(收稿日期:2008-06-30)

(本文编辑:李瑞芳)