

利福昔明联合泮托拉唑治疗胃食管反流病的疗效观察及其对小肠细菌过度生长的影响

杨洁 杨红菊

昆明医科大学第一附属医院 3 号楼消化内科 云南昆明 650032

摘要：目的 探讨利福昔明联合泮托拉唑治疗胃食管反流病的临床疗效及其对小肠细菌过度生长的影响。方法 选择 2021 年 3 月—2023 年 12 月昆明医科大学第一附属医院就诊的 148 例胃食管反流病并伴有小肠细菌过度生长的患者，按照随机数字表法将患者随机分配为研究组和对照组，各 74 例。对照组接受口服泮托拉唑肠溶片的治疗，研究组在对照组治疗基础上加用利福昔明片，两组均连续接受 4 周的治疗。比较两组 GERD 症状、Gerd Q 评分、SIBO 转阴率及 SIBO 氢和甲烷值变化和治疗的不良反应。结果 治疗后，研究组的总有效率显著高于对照组 ($X^2=6.154, P=0.013$)；两组患者的烧心、反流、睡眠障碍、OCT 用药、GERD Q 总分均低于同组治疗前，且研究组低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，两组 SIBO 转阴率比较差异有统计学意义 ($z=20.745, P < 0.001$)；两组的 H₂、CH₄ 值均明显降低，且研究组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 利福昔明联合泮托拉唑治疗 GERD 患者疗效显著，可有效缓解患者相关症状体征、维持肠道菌群平衡、改善胃肠道功能，具有一定临床应用价值。

关键词：胃食管反流病；利福昔明；泮托拉唑；疗效；小肠细菌过度生长

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是一种常见的慢性消化系统疾病，主要症状包括烧心、反流、胃灼热、声嘶、咽喉不适、嗝气等。根据全球范围统计数据，每周 ≥ 1 次 GERD 症状发作的患者占比约为 13.3%^[1]。由于 GERD 复杂的病理机制，其发病机制尚未完全阐明，导致治疗效果不尽如人意^[2]。泮托拉唑为质子泵抑制剂，在酸性环境下被激活为环次磺胺，与 H⁺K⁺-ATP 酶巯基共价结合，从而抑制胃酸分泌^[3]。小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 是一种由于小肠内细菌种类或数量过多引起腹痛、腹胀、腹泻以及便秘等一系列胃肠道症状的临床综合征^[4]。有研究显示，SIBO 可能通过产生甲烷或氢气增加腹内压，生成短链脂肪酸延缓胃排空、松弛食管下括约肌，细菌或毒素引发炎症反应等机制加剧 GERD 的症状^[5]。本研究对伴有 SIBO 的 GERD 患者采用利福昔明与泮托拉唑的联合治疗方案，比较治疗前后 GERD 症状、Gerd Q 评分、SIBO 转阴率及 SIBO 氢和甲烷值变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月至 2023 年 12 月在昆明医科大学第一附属医院 3 号楼消化内科就诊的 148 例合并小肠细菌过度生长 (SIBO) 的胃食管反流病 (GERD) 患者。其中 71 例男性，77 例女性。年龄 22 ~ 84 岁，平均年龄 (52.03 ± 14.79) 岁。本研究已通过昆明医科大学第一附属医院伦理审批 (伦理号 (2022) 伦审 L 第 166 号)。

纳入标准：(1) 符合《2020 年中国胃食管反流病专家共识》中的诊断标准^[6]；(2) 患者及家属均了解本研究的内容，并自愿参与。

排除标准：(1) 最近 1 月内服用抗生素、益生菌、促胃动力药、抑酸药物等；(2) 胃镜示食管裂孔疝、食管狭窄等食管疾病；(3) 患有溃疡性结肠炎或其他消化系统疾病；(4) 既往有腹部或消化道手术史；(5) 存在严重感染、恶性肿瘤、免疫系统疾病或精神疾病等；(6) 合并心脏、肝脏、肾脏等重要器官功能不全；(7) 治疗依从性差，无法遵循医嘱者；(8) 对治疗方案中药物过敏者；(9) 妊娠或哺乳

期妇女。

1.2 药物信息

本研究使用的药物包括：

利福昔明片，由阿尔法西格玛股份有限公司生产，规格为 0.2g/片，产品批准文号为 H20181212；

泮托拉唑肠溶片，由辽宁诺维诺制药股份有限公司生产，规格为 20mg/片，产品批准文号为 H20059067。

1.3 分组与治疗方案

按照数字表法将 148 例参与者随机分配为研究组和对照组，每组各 74 例。两组患者在性别、年龄等一般资料上的比较显示，差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 1)。

表 1 两组患者一般资料的比较

	对照组 (n=74)	研究组 (n=74)	X ² /t	P
性别(男/女)	36/38	35/39	0.027	0.869
年龄	50.95 ± 13.63	53.11 ± 15.89	0.889	0.376
BMI	23.20 ± 3.14	22.68 ± 3.14	1.013	0.313
吸烟史	23 (31.1%)	20 (27.0%)	0.295	0.587
饮酒史	21 (28.4%)	18 (24.3%)	0.313	0.576

对照组接受口服泮托拉唑肠溶片的治疗，2 次/d，20mg/次。研究组患者在对照组治疗基础上加用利福昔明片，4 次/d，0.2 g/次。两组均连续接受 4 周的治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 比较两组的治疗效果

所有患者记录每天不适症状及变化(烧心、反流、胃灼热、声嘶、咽喉不适、嗝气等)。显效：上述症状基本消失，内镜示黏膜损伤分级减少 ≥ 2 级；有效：部分或半数上述症状消失、好转，内镜示黏膜分级减少 1 ~ 2 级；无效：治疗后各项症状及内镜显示均无好转或加重^[6]。总有效率为显效率与有效率之和。

1.4.2 比较两组治疗前、后胃食管反流病问卷(GerdQ)评分

患者根据自身近期出现的症状及频率填写问卷，问卷内容涵盖以下六个方面：烧心、反流、上腹痛、恶心、睡眠障碍以及非处方药物(OCT)的使用情况。问卷总分为 18 分，分数越高，表示症状发作的频率也越高。

1.4.3 比较两组治疗前、后 SIBO 的情况

采用乳果糖氢呼气试验(Lactulose Hydrogen Breath Test, LHBT)诊断 SIBO。首先测定患者空腹基础状态下呼气氢和甲烷气浓度，随后患者随机口服 10g 250ml 乳果糖溶液(荷

兰苏威制药生产，商品名：杜密克)。自口服乳果糖开始，每间隔 20 分钟测定 1 次呼气氢和甲烷气浓度，连续监测 2h。根据测定结果绘制时间-呼气氢和甲烷气浓度变化曲线。比较治疗后两组患者 SIBO 转阴率、研究组治疗前后以及两组治疗后 SIBO H₂、CH₄ 值差异。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据，使用 S-W 检验(Shapiro-Wilk W test)方法检验数据正态性，正态分布数据采用 $\bar{X} \pm S$ 表示，两组间差异采用 t 检验进行比较。使用四分位数(M(P₂₅, P₇₅))描述不符合正态分布的数据，应用 Mann-Whitney U 检验进行两组间的比较。分类数据采用例数和率(%)表示，使用卡方检验(X²检验)进行组间比较，以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果的比较

研究组中显效 24 例，有效 39 例，无效 11 例，治疗总有效率 85.2% (63/74)。对照组中显效 10 例，有效 46 例，无效 18 例，治疗总有效率 75.6% (56/74)。研究组治疗后的总有效率显著高于对照组 ($X^2=6.154, P=0.013$)。

2.2 两组治疗前、后 GerdQ 评分的比较

两组患者治疗后的烧心、反流、睡眠障碍、OCT 用药、GerdQ 总分均低于同组治疗前，且研究组低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组治疗前、后的 GerdQ 评分比较 (n=74, M(P₂₅,P₇₅))

	对照组		研究组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
烧心	2(1,3)	1(0,2)#	2(1,3)	0(0,1)*#
反流	2(1,3)	1(0,2)#	2(1,3)	0(0,1)*#
上腹痛	2(1.75,3)	2(1,3)	3(1.75,3)	3(2,3)#
恶心	3(2,3)	3(2,3)	3(1.75,3)	3(2,3)#
睡眠障碍	1(0,2)	1(0,1)#	1.5(1,2)	0(0,1)*#
OCT 用药	1(0,2)	0(0,1)#	1(0,2)	0(0,0)*#
总分	10(8,11.25)	8(6,10)#	10(9,12)	6(5,8)*#

注：* 表示与对照组治疗后相比 $P < 0.05$ ，# 表示与同组治疗后相比 $P < 0.05$

2.3 两组治疗后 SIBO 转阴率的比较

研究组 74 例患者治疗后转阴 50 例，SIBO 转阴率为 67.6%；对照组 74 例患者治疗后转阴 4 例，SIBO 转阴率为 5.4%。两组比较，差异有显著统计学意义 ($z=20.745, P < 0.001$)。

2.4 研究组治疗前后 SIBO H₂、CH₄ 值及两组治疗后的比较

研究组治疗后 H₂ 值较治疗前明显降低 (图 1), H₂ 100min 时间段与对照组有统计学差异 ($P < 0.05$) (图 2); 研究组治疗后 CH₄ 值同样降低明显, 且各时段研究组降低幅度均优于对照组 ($P < 0.05$) (图 3、4)。

注 *表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$, ***表示 $P < 0.001$, ****表示 $P < 0.0001$

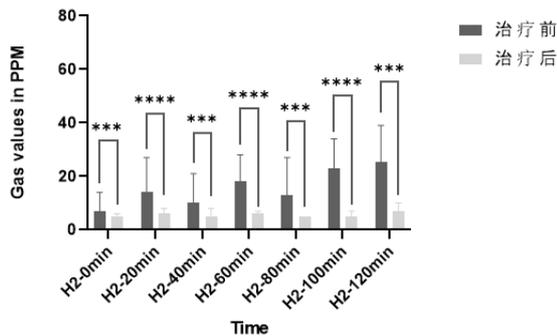


图 1 研究组治疗前后 SIBO H₂ 值的比较

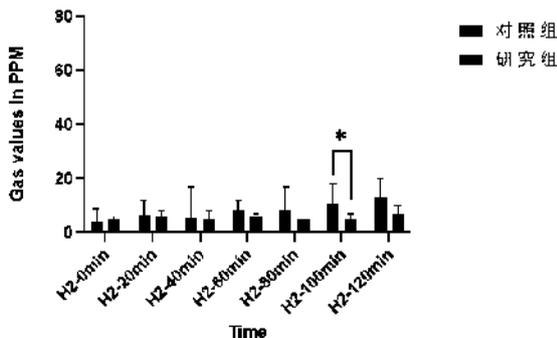


图 2 两组治疗后 SIBO H₂ 值的比较

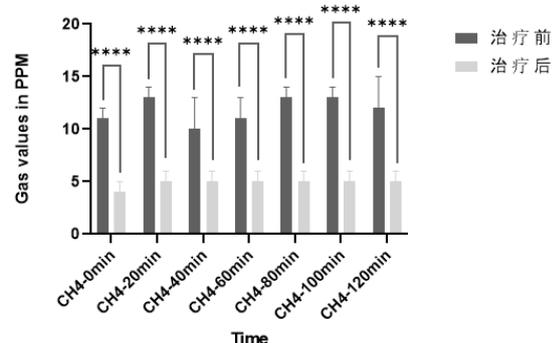


图 3 研究组治疗前后 SIBO CH₄ 值的比较

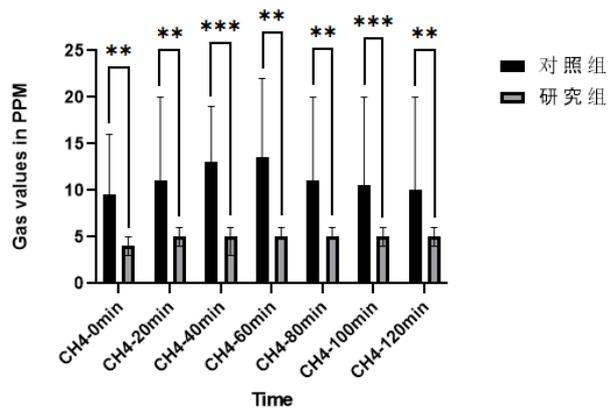


图 4 两组治疗后 SIBO CH₄ 值的比较

2.5 两组治疗不良反应的比较

治疗过程中, 两组患者不良反应发生率之间的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 3)。

表 3 两组治疗不良反应的比较 (n=74, 例 (%))

组别	头痛	恶心、呕吐	腹痛、腹胀	皮疹	失眠	不良反应总计
研究组	1 (1.35)	1 (1.35)	1 (1.35)	0 (0)	0 (0)	3 (4.05)
对照组	1 (1.35)	2 (2.70)	1 (1.35)	0 (0)	1 (1.35)	5 (6.76)
卡方	-	-	-	-	-	0.534
P	-	-	-	-	-	0.719

3 讨论

胃食管反流病受多种因素影响, 包括肥胖、吸烟、饮酒等, 这些因素随我国居民生活习惯变化而增加, 导致 GERD 发病率上升^[7]。除疾病本身引起的不适, GERD 还可能增加哮喘和反流性咽喉炎风险, 严重时还可进一步导致食管癌发生^[8]。当前临床治疗 GERD 的常用药物类型包括质子泵抑制剂 (PPIs)、黏膜保护剂以及钾离子竞争性酸阻滞剂等^[9]。泮托拉唑作为一种 PPIs, 能够减少基础胃酸分泌以及因刺激导致的胃酸分泌。然而, 对于病情反复、难以治疗的 GERD 患者, 仅使用泮托拉唑的疗效可能有限^[10]。

GERD 发病机制包括食管下括约肌松弛、食管廓清能力下降、胃内容物排空速度延缓, 以及包括小肠细菌过度生长在内的肠道微生态失衡等问题^[11]。过度生长的肠道菌群可能会刺激人体免疫系统, 促进炎症介质释放, 加剧胃肠功能的损伤^[12]。因此, 调节和治疗肠道菌群, 恢复肠道微生态平衡, 为 GERD 治疗提供了新的方向。

利福昔明 (Rifaximin) 是一种能够有效对抗多种革兰阳性和革兰阴性细菌具有广泛抗菌作用的利福霉素衍生物。它

通过结合细菌 RNA 聚合酶 β -亚基, 抑制蛋白质合成, 从而达到杀菌效果^[13]。利福昔明口服后主要在肠道内发挥抗菌作用, 由于其在肠道吸收率低, 因此在安全性方面具有优势, 有助于 SIBO 临床症状的缓解^[14-15]。本研究结果显示, 研究组患者治疗后的疗效优于对照组。在治疗前后比较中, 两组患者烧心、反流、睡眠障碍、OCT 用药以及胃食管反流病 (GERD) 总评分均有所下降, 且研究组的下降幅度较对照组更为显著。表明利福昔明与泮托拉唑的联合用药方案, 相较于单一使用 PPI, 能更有效地提高 GERD 患者的临床治疗效果, 减轻与反流相关的症状和体征, 降低睡眠障碍的发生频率以及减少非处方药物的使用。这与吴洁等^[16]研究相似, 研究对 149 例伴有 SIBO 的 GERD 进行艾普拉唑联合利福昔明治疗 4 周, 结果显示试验组在内镜下表现缓解情况及 GERDQ 评分等方面均优于对照组。

临床研究表明采用质子泵抑制剂可能对胃酸屏障造成一定的损害, 并可导致肠道菌群的失衡。在服用 PPI 人群中, 不少人出现腹痛、腹胀、腹泻、便秘等症状, 因此许多研究探讨 PPI 使用与 SIBO 的关系。张茹等^[17]发现长期使用 PPI 的患者小肠细菌过度生长发病率高达 88.6%, 显著高于按需服用 PPI 的群体 (65.7%) 和对照组 (58.3%)。PPI 与多种微生物类群和代谢途径的变化有关, 可能通过改变肠道 pH 值影响微生物生长。酸度变化及肠道生态环境改变, 间接促使小肠内副血链球菌等典型口腔致病菌生长, 同时直接抑制肠道共生菌 (包括 Dorea 和 Ruminococcus 菌种), 从而影响肠道微生物生长及组成^[18]。PPI 抑制胃酸分泌不仅导致小肠细菌生长, 还影响胃及食管菌群, 胃、食管 pH 值升高, 原本不该生长的细菌在胃及食管内定植生长^[5]。目前已有多项研究对 GERD 并服用 PPI 的患者加以益生菌类药物对肠道菌群紊乱进行调节, 抑制有害菌繁殖及对肠道菌群的破坏, 降低胃、食管黏膜氧化应激反应, 增强肠道免疫力, 改善肠道功能, 从而对缓解 GERD 症状、提高治疗效果具有极大的促进作用 [19-20]。本项研究对两组患者治疗前后的小肠细菌过度生长 (SIBO) 状况进行了观察, 结果显示, 研究组的 SIBO 转阴率显著高于对照组 ($P < 0.001$), 且研究组患者的 100min 氢气 (H_2) 和各时段甲烷 (CH_4) 水平的降低幅度也优于对照组。这些结果表明, 利福昔明与泮托拉唑的联合治疗方案不仅能够改善胃食管反流病患者自身的肠道菌群失衡问题, 还能对抗因使用质子泵抑制剂而引起

的肠道菌群紊乱, 发挥出一举两得的作用, 整体降低呼气试验氢气和甲烷气体的浓度, 尤其甲烷气体。

目前直接针对 GERD 与利福昔明疗效的研究较少, 但考虑到 GERD 与 SIBO 之间的关联, 以及利福昔明在治疗 SIBO 中的积极效果, 结合本研究结果可以推测利福昔明对伴有 SIBO 的 GERD 患者有一定的疗效。本研究具有一些局限性, 包括样本量小、观察指标不全、依赖呼气试验分析菌群、对联合用药耐药性和安全性评估不够深入, 未来需进一步的临床研究评估和验证。

参考文献:

- [1]Eusebi L H, Ratnakumaran R, Yuan Y H, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis [J]. *Gut*, 2018, 67(3): 430-440.
- [2]Zheng Z, Shang Y, Wang N, et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2021,17(15):4154-4164.
- [3]刘朝辉, 金嘉媛. 西酞普兰结合泮托拉唑和伊托必利治疗反流性食管炎的效果及对患者临床症状的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2024,9(06):51-54.
- [4]汤世琳, 冯才举, 张秀梅, 等. 小肠细菌过度生长与非糜烂性胃食管反流病相关性研究进展 [J]. *华西医学*, 2024,39(01):129-135.
- [5]赵飞燕, 崔立红. 小肠细菌过度生长与胃食管反流病的相关性分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2023,48(09):1076-1080.
- [6]中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识 [J]. *中华消化杂志*, 2020,40(10) 649-663.
- [7]Lu T L, Li S R, Zhang J M, et al. Meta-analysis on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2022,28(45):6410-6420.
- [8]GBD Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020,5(6):561-581.
- [9]Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: Looking beyond acid [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1486(1): 3-14.

[10] Naik R D. Overview of refractory gastroesophageal reflux disease [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2022, 18(8): 474–476.

[11] Yang F, Xie XH, Li X, et al. Analysis of psychological and gut microbiome characteristics in patients with non-erosive reflux disease[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 741049.

[12] Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(8): 2138–2144.

[13] 赵敬丹, 刘浩. 超临界流体色谱法测定利福昔明及其制剂的杂质谱 [J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(10): 1806–1811.

[14] WANG J, ZHANG L, HOU X, et al. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(12): 1385–1399.

[15] CHOJNACKI C, POPLAWSKI T, KONRAD P, et al. Antimicrobial treatment improves tryptophan metabolism and mood of patients with small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Nutr Metab(Lond)*, 2022, 19(1): 66.

[16] 吴洁, 董魁, 王军, 等. 胃食管反流病并小肠细菌过度生长患者的临床特征及利福昔明治疗效果研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2024, 29(1): 36–39.

[17] 张茹, 李园, 马金霞, 等. 长期维持质子泵抑制剂治疗对老年人小肠细菌过度生长的影响分析 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(9): 706–710.

[18] Vich Vila A, Collij V, Sanna S, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 362.

[19] 杨燕, 吴佳荣, 贾高鹏. 埃索美拉唑联合双歧杆菌四联活菌片胃食管反流病患者肠道菌群、胃泌素及食管反流情况的研究 [J]. *贵州医药*, 2023, 47(8): 1188–1190.

[20] 黄坚, 邓家征. 长期使用质子泵抑制剂对反流性食管炎小肠细菌过度生长的影响及双歧杆菌的纠正作用 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(6): 784–787.

作者简介:

杨洁(1994—), 女, 壮族, 云南文山, 在职硕士研究生, 单位: 昆明医科大学第一附属医院3号楼老年消化内科, 主治医师, 研究方向: 消化内科。

通讯作者: 杨红菊(1971—), 女, 汉族, 云南昆明, 博士, 昆明医科大学第一附属医院3号楼老年消化内科, 主任医师, 研究方向: 消化内科;

基金项目:

2022年, 昆明医科大学第一附属医院, 云南省“兴滇英才支持计划”(XDYCCXTD20220015)。