

儿童肠易激综合征合并小肠细菌过度生长的治疗

高鑫磊¹ 李瑞凤² (通讯作者)

(1.内蒙古医科大学 内蒙古呼和浩特 010000; 2.内蒙古妇幼保健院 内蒙古呼和浩特 010000)

【摘要】近年来,儿童肠易激综合征因发病率呈逐年上升趋势,严重影响患者生活质量而受到人们的广泛关注。小肠细菌过度生长在肠易激综合征发病中起到的作用也逐渐受到重视,小肠细菌过度生长与肠易激综合征之间的关系及相关因素分析的研究成为了国内外研究的热点,但不论是国外还是国内,对于儿童群体的研究数据及论著都远远不及成人。

【关键词】肠易激综合征; 小肠细菌过度生长; 儿童; 治疗

【中图分类号】R574.4

Treatment of children with irritable bowel syndrome combined with small intestinal bacterial overgrowth

Gao Xinlei¹ Li Ruifeng² (corresponding author)

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000;

2. Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010000)

[Abstract] In recent years, pediatric irritable bowel syndrome has gained widespread attention due to its increasing incidence and significant impact on patients' quality of life. The role of small intestinal bacterial overgrowth in the development of irritable bowel syndrome is also receiving more attention. Research on the relationship between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome, as well as related factors, has become a hot topic both domestically and internationally. However, whether in foreign or domestic studies, data and publications on pediatric populations are far fewer than those on adults.

[Key words] irritable bowel syndrome; small intestinal bacterial overgrowth; children; treatment

引言

儿童肠易激综合征是一种功能性肠道疾病,具有复杂的发病原因及机制,以往研究重点围绕肠道动力异常、内脏高敏感性、肠道菌群失调等方面,随着研究的深入,对于该病的认识也不断深化,其中小肠细菌过度生长的作用引起了广泛关注。下面就对二者之间的关联以及治疗情况展开研究。

1 儿童肠易激综合征及小肠细菌过度生长概述

肠易激综合征是一种常见的儿童功能性胃肠道疾病。儿童肠易激综合征以腹痛、腹胀为特征,发病与排便习惯和/或大便性状改变有关,普遍认为与胃肠道结构和生化异常无关,其患病率在过去几十年中在儿科人群中呈上升趋势,儿童肠易激综合征的患病率在研究过程中各不相同,而对肠易激综合征的分析显示儿童的患病率为12.4%,它对受影响儿童的日常活动、教育以及健康相关生活质量产生了显著影响。如果对肠易激综合征的病理生理学没有明确和可靠的认识,就不容易设计和开展有效的临床试验。此外,治疗肠易激综合征的方法在儿童肠易激综合征中并没有得到很好的研究。随着全球对包括肠易激综合征在内的非传染性疾病的深入研究,以及新兴的新型调查技术的出现,如今有更多的机会了解儿童肠易激综合征的可能病理生理学,开发更多的治疗方式来支持儿童,并且开发潜在的预防方法。

小肠细菌过度生长是一种由各种原因导致的小肠内细菌数量和/或种类改变的临床综合征,是儿童非特异性胃肠道症状的常见原因,主要表现为腹痛、腹泻和腹胀等症状,缺铁性贫血、脂溶性维生素B12和维生素D缺乏并不常见,通常见于术后解剖改变或盲环综合征的患者。

越来越多的证据表明,小肠细菌过度生长可能是肠易激综合征的重要发病机制之一。目前已有多项研究数据验证了肠易激综合征患者中小肠细菌过度生长的发生率高于健康人群。Ghoshal等[1]提出在肠易激综合征患者中4%~84%的患者同时有小肠细菌过度生长,在对照组中有1%~40%有小肠细菌过度生长,而该发生率的差异可能与诊断小肠细菌过度生长的检测方法、肠易激综合征诊断标准、肠易激综合征亚型以及地域的差异等有关。同时,小肠细菌过度生长患者的胃肠道症状与肠易激综合征患者有很多重合和相似,例如腹胀、腹痛、腹泻等,并且多项研究表明小肠细菌过度生长得到规范治疗后,其肠易激综合征症状也得到明显改善,这表明两者之间可能存在直接的关联性。本文旨在对小肠细菌过度生长在儿童肠易激综合征发病机制中作用的相关研究进行论述。

2 肠道菌群在肠易激综合征发病机制中可能存在的作用

肠道菌群从内脏高敏感性、胃肠道运动功能障碍两方面

对肠易激综合征发病产生影响。现在人们普遍认为肠道菌群可以直接或间接调节宿主5-羟色胺系统。Legan及其团队[2]提出肠道微生物群影响宿主血清素系统的直接和间接机制。直接机制为肠道微生物群主要通过改变5-羟色胺相关基因的表达,在调节宿主血清素系统中起着关键作用。Chang等[3]通过肠易激综合征患者的结肠镜活检标本,发现与健康对照组相比,肠易激综合征患者的结肠镜活检标本中观察到高密度的黏膜神经纤维染色5-羟色胺7(5-HT7),并在小鼠模型中,发现5-HT7的过表达通过增强肠黏膜的神经突生长参与了内脏超敏反应(VH),而抑制5-HT7激活对VH小鼠具有明显的镇痛作用,故而提出肠易激综合征中5-HT7受体依赖性肠神经突生长导致内脏超敏反应。此外,肠易激综合征中常见的肠蠕动改变被认为是5-HT代谢改变介导的。5-HT分泌增加或减少,分别表现为腹泻或便秘。

肠道上皮屏障在维持宿主体内平衡中起着重要作用。它主要由黏液层、上皮层和下面的固有层组成。上皮细胞通过紧密连接蛋白相连。目前已经发现肠道菌群可以调节紧密连接蛋白的表达,Geng等[4]观察到在十二指肠、空肠和回肠中发现的四种紧密连接蛋白(claudin5、occludin、 α -actin和ZO-1)在属水平上与关键的肠道微生物群表现出密切的关系。而在肠易激综合征中,四种紧密连接蛋白在十二指肠、空肠和结肠中的表达水平降低。如果肠道菌群失调,紧密连接蛋白的表达受到影响,引起肠道上皮屏障的完整性被破坏,同时与肠易激综合征发病机制产生了联系。

一旦肠道屏障被破坏,细菌和肠腔内抗原向黏膜的移位,就会与宿主的免疫系统相互作用,引发一系列免疫反应,导致肠壁发生低度黏膜炎症。小肠细菌过度生长可增加肠道黏膜通透性。肠道通透性的增加,为肠道菌群及其代谢产物打开通道,使其进入肠神经系统(ENS)、免疫细胞和体循环,进一步导致肠道壁的低度黏膜炎症。肥大细胞被认为是肠黏膜炎症的关键参与者。Lee等[5]指出肠易激综合征患者肠黏膜中的肥大细胞数量多于健康对照组,电镜下观察肠易激综合征患者结肠中存在较多的脱颗粒肥大细胞,并且这些肥大细胞位于靠近肠神经的位置。它们的脱颗粒会导致炎症介质(组胺、血清素和蛋白酶)的释放,从而导致淋巴细胞激活和细胞因子失衡。此外,肥大细胞脱颗粒已被证明可能通过胰蛋白酶释放降低紧密连接蛋白的表达。

肠道菌群的代谢产物如胆汁酸(BA)已被研究为肠易激综合征症状的原因。Min等[6]阐述了该观点。初级胆汁酸在肝脏中合成,并与糖结合后释放到十二指肠中。肠道微生物群对胆汁酸进行了生物转化,生成多种次级胆汁酸。然而,将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸的菌属只有少数几种,主要是梭菌属。类似于肠道微生物群对胆汁酸轮廓的改变,胆汁酸可以通过直接和间接作用来塑造肠道微生物群。胆汁酸具有促进分泌和调节肠道运动的作用,并且还能影响肠道敏感性。肠道微生物群和胆汁酸在肠道功能中扮演重要角色,他

们之间可能存在着相互影响,并且在肠易激综合征的发病机制方面具有关键意义。

3 肠易激综合征患者小肠细菌过度生长的治疗

肠易激综合征患者小肠细菌过度生长的治疗原则主要包括去除病因、缓解症状、控制感染、适当的营养支持和饮食调节以及改善生活方式等诸多方面。通过国内外专家学者多年来的研究,目前有多种方法可以治疗肠易激综合征患者的小肠细菌过度生长,使用抗生素、益生菌治疗以及饮食调节等治疗方案对调节肠道菌群的效用越来越被广泛应用。针对单一治疗方式的治疗试验不太可能对具有多重综合病理生理的肠易激综合征合并小肠细菌过度生长的患者产生有临床意义的治疗效果。侧重于多种联合药物和非药物治疗的试验可能会产生更多的益处。

3.1 抗生素

抗生素减轻肠易激综合征症状的确切机制尚不明确,据推测,抗生素可以改变肠道微生物组成,减少有害细菌产物,改变炎症和免疫反应。在过去,甲硝唑、四环素类药物、复方新诺明及喹诺酮类药物都曾被用于小肠细菌过度生长的治疗,这些药物均为肠道易吸收的广谱抗菌药物,但不良反应较多。而在最近大多数肠易激综合征患者的研究中,利福昔明一直是首选抗生素。

利福昔明是一种广谱抗生素,是一种几乎不被肠道吸收的利福霉素衍生物,副作用少,耐药证据低。2017年的一项meta分析中,纳入32项研究,涉及1331名患者,利福昔明总体根除率为70.8%。最近的一项meta分析评估了2845例肠易激综合征患者小肠细菌过度生长的抗生素治疗,其中1805名非便秘型肠易激综合征患者(主要是腹泻型肠易激综合征)使用了最低吸收的抗生素利福昔明,结果显示利福昔明在肠易激综合征症状的总体改善方面比安慰剂更有效。

利福昔明已被广泛用于治疗小肠细菌过度生长,它对需氧菌和厌氧菌都有效果,对革兰氏阳性菌株及革兰氏阴性菌株都有高度活性。根据患者的病情,通常建议服用利福昔明7-10天,但也可以定期使用。对于小肠细菌过度生长的治疗,高剂量(1200-1600毫克/天)比标准剂量(600-800毫克/天)更有效^[7]。利福昔明不仅能改善大多数症状,还能对80%的过度生长的细菌进行杀菌。

此外,一项针对儿童抗生素治疗研究的试验结果显示,利福昔明每天600mg,连续7天的疗程有效改善了肠易激综合征患儿的症状,并且64%的儿童乳果糖氢呼气实验的结果转为阴性。不过,Cho等[7]的文章中也提到了许多研究在儿童小肠细菌过度生长抗生素治疗的影响方面显示出不同的结果,关于利福昔明对合并有小肠细菌过度生长的肠易激综合征儿童患者的研究数据很少,因此需要进一步的调查。

3.2 益生菌

一些临床试验表明,当服用足够数量的益生菌时,它比安慰剂更能减轻肠易激综合征的症状。大多数益生菌属于乳杆菌属和双歧杆菌属,这些菌株均为革兰氏阳性乳酸菌,是构成正常人类肠道微生物的重要组成部分。既往很多研究中发现使用益生菌治疗肠易激综合征的基本原理是口服的益生菌可以取代过度生长的肠道细菌。现在更多研究也表明益生菌可能通过抑制促炎细胞因子、维持肠道上皮的完整性,改变内脏高敏感性来起作用。

在一项前瞻性试验中,5名肠易激综合征合并小肠细菌过度生长患者和21名不合并小肠细菌过度生长的肠易激综合征患者,根据肠易激综合征严重程度评分系统(SSS)对症状的严重程度进行分级,每12小时口服含有布拉氏酵母菌的胶囊。治疗结束后30天,肠易激综合征合并小肠细菌过度生长患者的总评分下降了71.3%,而没有小肠细菌过度生长的患者的总评分下降了10.6%。这是一项前瞻性研究,证明益生菌对肠易激综合征合并小肠细菌过度生长患者具有优越的临床疗效,尤其是证明了益生菌治疗肠易激综合征机制中的抗炎作用。分型分析还显示,摄入益生菌对腹泻和便秘为主的肠易激综合征患者的某些症状有相当大的益处。

不过,现有的研究在关于给予益生菌的类型和治疗的持续时间方面有很大的争议。一项包括16项随机试验的meta分析得出的结论是生活质量的最大益处来自服用含乳杆菌种且治疗时间不超过8周的混合制剂^[8]。

3.3 饮食调节

尽管传统观点认为饮食在肠易激综合征发病机制中的作用相对较小,但有50%的肠易激综合征患者报告餐后症状加重是直接或延迟反应。饮食控制可能有助于肠易激综合征患者,特别是小肠细菌过度生长患者。在小肠细菌过度生长患者中,小肠中的细菌可发酵碳水化合物,如乳糖、果糖以

及膳食中可发酵的低聚糖、二聚糖、单糖和多元醇(FODMAPs),形成气体,导致胀气、腹胀和疼痛。因此,限制这些饮食成分可改善这些症状。

2022年的一项meta分析和综述中检索了截至2021年4月2日的医学文献,以确定低FODMAP饮食在肠易激综合征中的随机对照试验。通过对整体肠易激综合征症状改善或个体肠易激综合征症状改善的二分法评估来判断疗效,发现与其他干预措施相比,低FODMAP饮食治疗对比常规饮食对整体肠易激综合征症状改善更有效。如果一般的生活方式和饮食建议不起作用,建议肠易激综合征患者采用低FODMAP饮食。不过,文中也提到了不建议长期限制FODMAPs,以尽量减少营养不足的风险。

4 结语

综合目前已有的研究,小肠细菌过度生长以及其他形式的肠道微生物群失调可能在肠易激综合征发病机制中扮演关键角色,导致某些肠易激综合征患者出现症状,这为指导治疗方案提供了重要线索。鉴于其治疗潜力,需要进一步深入探讨肠易激综合征和小肠细菌过度生长之间的相互关系。目前,成人小肠细菌过度生长的诊断和治疗已有大量研究资料,而针对儿童的精心研究仍然匮乏。国内外学者和专家未来应开展更多前瞻性研究,探讨已被证明对成人有效的抗生素在儿科患者中的疗效,研究益生菌的治疗效果及儿童肠道生态失调的影响,评估儿童小肠细菌过度生长的复发率,并识别和预测治疗失败或复发的因素。除了治疗外,未来还应关注肠易激综合征的预防策略。

参考文献:

- [1]Ghoshal U C, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy[J]. Gut Liver, 2017, 11 (2): 196-208.
- [2]Legan T B, Lavoie B, Mawe G M. Direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota influence host serotonin systems[J]. Neurogastroenterol Motil, 2022, 34 (10): e14346.
- [3]Chang W Y, Yang Y T, She M P, et al. 5-HT (7) receptor-dependent intestinal neurite outgrowth contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome[J]. Lab Invest, 2022, 102 (9): 1023-1037.
- [4]Geng S, Yang L, Cheng F, et al. Gut Microbiota Are Associated With Psychological Stress-Induced Defections in Intestinal and Blood-Brain Barriers[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 3067.
- [5]Lee K N, Lee O Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 2031480.
- [6]Min Y W, Rezaie A, Pimentel M. Bile Acid and Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2022, 28 (4): 549-561.
- [7]Cho Y K, Lee J, Paik C N. Prevalence, risk factors, and treatment of small intestinal bacterial overgrowth in children[J]. Clin Exp Pediatr, 2023, 66 (9): 377-383.
- [8]王帅, 左丽娟, 高扬, 等. 小肠细菌过度生长的治疗研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33 (04): 303-306.