

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

黄坚¹, 邓家征²

1. 德阳市人民医院药剂科, 四川 德阳 618000; 2. 德阳市人民医院消化内科, 四川 德阳 618000

摘要: **目的** 探讨长期使用质子泵抑制剂(PPIs)对反流性食管炎(RE)小肠细菌过度生长(SIBO)的影响,以及双歧杆菌的纠正作用。**方法** 选取2017年1月至2018年12月在德阳市人民医院诊治的RE患者100例(RE组),并选取同期健康志愿者60例作为对照组,采用乳果糖氢呼气试验(LHBT)诊断SIBO。按照治疗方法将RE组分为A组(口服PPIs+双歧杆菌)和B组(口服PPIs)各50例,治疗时间为1个月,比较两组治疗前及治疗后1个月(治疗后)大便目标菌群。**结果** 治疗前RE组的SIBO阳性率为12.0%(12/100),与对照组的10.0%(6/60)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后RE组的SIBO阳性率为53.0%(53/100),明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。RE组大便菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌数量与对照组比较明显较低,差异有统计学意义($P<0.01$);RE组大便菌群中葡萄球菌数量与对照组比较明显较高,差异有统计学意义($P<0.01$)。A组大便菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌数量与B组比较明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$);A组大便菌群中大肠埃希菌、葡萄球菌数量与B组比较明显较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 长期使用PPIs后RE患者的SIBO阳性率明显增高,并可降低双歧杆菌和乳酸杆菌,同时联合双歧杆菌可纠正PPIs导致的肠道菌群失调。

关键词: 质子泵抑制剂; 反流性食管炎; 小肠细菌过度生长; 双歧杆菌; 肠道菌群; 纠正作用

中图分类号: R 571 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)06-0784-04

Effects of long-term use of proton pump inhibitors on bacterial overgrowth in small intestine of patients with reflux esophagitis and the correction of *bifidobacteria*

HUANG Jian*, DENG Jia-zheng

* Pharmacy Department, People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of proton pump inhibitors (PPIs) on intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with reflux esophagitis (RE) and the corrective effect of *bifidobacteria*. **Methods** A total of 100 RE patients who received treatment at Deyang people's Hospital from January 2017 to December 2018 were selected as RE group, and 60 healthy volunteers in the same period were selected as the control group. SIBO was diagnosed by lactulose hydrogen breath test (LHBT). According to the treatment, RE group was divided into group A (oral PPIs + *bifidobacterium*) and group B (oral PPIs only) with 50 cases each. The treatment time was one month. The fecal flora before treatment and one month after treatment were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the positive rate of SIBO between RE group and control group before treatment [12.0% (12/100) vs 10.0% (6/60), $P>0.05$]. The positive rate of SIBO in RE group was higher after the treatment [53.0% (53/100) vs 12.0% (12/100), $P<0.05$]. The number of *bifidobacterium* and *lactobacilli* in feces of RE group was significantly lower than that of control group ($P<0.01$). The number of *Staphylococcus* in fecal flora of Re Group was significantly higher than that of control group ($P<0.01$). The number of *bifidobacteria* and *lactobacilli* in group A was significantly higher than that in group B ($P<0.05$). The number of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* in group A was significantly lower than that in group B ($P<0.05$). **Conclusion** After long-term use of PPIs, the positive rate of Sibo in RE patients was significantly increased, and *bifidobacteria* and *lactobacilli* were reduced. The combination of *bifidobacterium* can correct the imbalance of intestinal flora caused by PPIs.

Key words: Proton pump inhibitors; Reflux esophagitis; Intestinal bacterial overgrowth; *Bifidobacteria*; Intestinal flora; Corrective effect

Fund program: Sichuan Science and Technology Program for Tackling Key Problems (2017JY0315)

反流性食管炎(RE)是一种常见的消化道疾病,其发病机制为胃部食管压力高于食管压力,使食管和胃交界抗反流屏障功能出现障碍,从而引发RE,临床主要表现为胃灼烧、反酸,发病率较高^[1]。质子泵抑制剂(PPIs)作用于胃壁细胞,可有效、长久、稳定地阻断胃酸的分泌,经PPIs治疗后约有80%的RE患者可完全缓解^[2]。但长期使用PPIs可能会增加感染、消化道黏膜病变等的发生率,造成腹痛、腹胀、便秘等症状,与小肠细菌过度生长(SIBO)症状相似,但长期使用PPIs是否会引发SIBO尚不明确^[3]。基于此,本文以RE患者为研究,分析长期使用PPIs对RE患者的SIBO的影响,以及双歧杆菌的纠正作用,以期为临床治疗提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年12月在我院诊治的RE患者100例作为研究对象,其中男性54例,女性46例。纳入标准:(1)经临床诊断均为RE患者,均符合LoS Angeles分类^[4]中的诊断标准;(2)近期末使用抗生素、益生菌等;(3)年龄26~60岁。排除标准:(1)肝肾功能异常者;(2)有甲状腺、糖尿病、溃疡性结肠炎等病史者;(3)胰腺疾病导致的吸收不良、便秘者等;(4)中途退出本研究者。选取同期健康志愿者60例为对照组,按照治疗方法将RE患者分为A组和B组各50例。A组(口服PPIs+双歧杆菌),男性28例,女性22例,年龄26~59(42.32±10.89)岁。B组(口服PPIs),男性26例,女性24例,年龄26~60(43.12±10.93)岁。对照组,男性33例,女性27例,年龄26~60(42.95±10.93)岁。各组的性别、年龄等各项资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有研究比较的价值。

1.2 方法

1.2.1 SIBO测定及评判 (1)呼气试验:患者于治疗前、治疗后1个月(治疗后)进行SIBO测定,健康志愿者于体检当天测定。检查前1d RE患者及健康体检者均禁食乳制品、豆制品、辛辣刺激食物,在检查前空腹时间至少为14h,晨起排便,刷牙。检查时,连接D型接口与呼气仪,校正后检测基础呼气的氢气浓度,口服250ml温水和乳果糖,每15分钟对准D型接口吹气一次,均匀缓慢呼10次,共进行150min。在呼气结束后描绘以时间为横坐标,氢气浓度为纵坐标的时间-氢气浓度曲线。(2)SIBO评判:当氢气浓度超过12ppm,则不口服乳果糖,30min后再次测

量,若氢气浓度仍超过12ppm,则为SIBO;当氢气浓度为0~12ppm,60min内出现小波峰,60min后出现大波峰,且两波峰间有波谷或出现融合,则为SIBO;当氢气浓度为0~12ppm,60min内超过12ppm,且氢气浓度一直升高并出现大长峰,则为SIBO。

1.2.2 大便菌群数量定量分析 患者于治疗前、治疗后采集,健康志愿者于体检当天采集。取2g以上的中段大便1次,存储于无菌冻存管,半小时内保存(-80℃)。选择0.3g大便,采用DNA提取试剂盒提取大便DNA,保存待用(-80℃)。采用GenBank数据库筛选出有较强特异性的引物与大便DNA合成。采用7种细菌的16SrDNA聚合酶链式反应(PCR)对提取的DNA进行定量分析。

1.2.3 治疗方法 A组给予口服PPIs(艾司奥美拉唑镁肠溶片,阿斯利康,国药准字:H20046379)+双歧杆菌[双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康),上海信谊药厂,国药准字:S10950032]治疗,B组仅予口服PPIs治疗,时间为1个月。

1.3 观察指标 (1)比较治疗前RE患者和健康志愿者的SIBO阳性率,并比较RE患者治疗前后的SIBO阳性率;(2)比较RE患者治疗前和健康志愿者的大便菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌、肠球菌、大肠埃希菌、葡萄球菌、产气荚膜梭菌)数量,并比较RE患者治疗前后的大便菌群数量。

1.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS 22.0软件处理分析。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SIBO发生情况 治疗前RE组的SIBO阳性率为12.0%(12/100),与对照组的10.0%(6/60)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后RE组的SIBO阳性率为53.0%(53/100),与治疗前的12.0%比较明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 RE患者和健康体检者大便菌群数量比较 治疗前,RE组大便菌群中肠杆菌、肠球菌、大肠埃希菌、产气荚膜梭菌数量与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);RE组大便菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌数量低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);RE组大便菌群中葡萄球菌数量与对照组相比明显较高,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

2.3 RE 患者大便菌群数量比较 治疗后, AB 两组大便菌群中肠杆菌、肠球菌、产气荚膜梭菌, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A 组双歧杆菌、乳酸杆菌数量

高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组大肠埃希菌、葡萄球菌数量低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 RE 患者和健康体检者大便菌群数量比较 (logN/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌	大肠埃希菌	葡萄球菌	产气荚膜梭菌
RE 组	100	4.98 ± 0.77	4.33 ± 0.56	8.75 ± 0.63	8.63 ± 0.64	7.94 ± 0.77	8.76 ± 0.85	7.28 ± 0.79
对照组	60	5.63 ± 0.89	5.02 ± 0.66	8.82 ± 0.56	8.73 ± 0.73	7.86 ± 0.92	8.12 ± 0.84	7.16 ± 0.81
t 值		4.873	7.051	0.709	0.907	0.591	4.631	0.921
P 值		0.000	0.000	0.480	0.366	0.555	0.000	0.358

表 2 RE 患者大便菌群数量比较 (logN/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌	大肠埃希菌	葡萄球菌	产气荚膜梭菌
A 组	50							
治疗前		4.95 ± 0.77	4.36 ± 0.64	8.75 ± 0.64	8.62 ± 0.70	8.18 ± 0.78	8.88 ± 0.80	7.24 ± 0.78
治疗后		5.49 ± 0.62 ^a	4.88 ± 0.68 ^a	8.88 ± 0.66	8.48 ± 0.79	7.58 ± 0.86 ^a	8.31 ± 0.75 ^a	7.33 ± 0.86
t 值		3.862	3.938	1.000	0.938	3.654	3.676	0.548
P 值		0.000	0.000	0.320	0.351	0.000	0.000	0.585
B 组	50							
治疗前		4.98 ± 0.77	4.24 ± 0.59	8.72 ± 0.73	8.60 ± 0.66	8.04 ± 0.79	8.80 ± 0.85	7.29 ± 0.85
治疗后		5.02 ± 0.82	4.37 ± 0.75	8.90 ± 0.81	8.34 ± 0.79	7.95 ± 0.73	8.67 ± 0.91	7.41 ± 0.72
t 值		0.251	0.963	1.167	1.786	0.592	0.738	0.762
P 值		0.802	0.338	0.246	0.077	0.555	0.462	0.448

注: 与 B 组治疗后比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

PPIs 具有高强度、持久的抑酸性, 可使胃内 pH 值达到 7 左右, 持续抑制胃酸的分泌。胃酸是机体的重要屏障, 可防止消化道出现细菌异常定植。PPIs 的抑酸治疗理论上来说可能会促进异常定植, 但不同研究结果相互矛盾, 因而无法确认 PPIs 与菌群紊乱是否有关^[5-6]。SIBO 是指小肠内菌群种类或菌群数量发生变化, 并引起腹胀、腹泻、便秘等临床症状^[7]。临床上对 SIBO 的诊断可分为侵入法和非侵入法, 侵入法操作难、花费高、耗时长, 且不同部位的差异性较大, 因而较少采用^[8]。非侵入法以乳果糖氢呼气试验 (LHBT) 和葡萄糖氢呼气试验 (GHBT) 最为常见。LHBT 由于无创、操作简单、结果直观、高特异性等优点, 被罗马 III 共识推荐为最佳方法^[9]。本文研究结果显示, 治疗前 RE 组的 SIBO 阳性率 (12.0%) 与对照组 (10.0%) 无明显差异; 治疗后 RE 组的 SIBO 阳性率为 (53.0%) 明显高于治疗前 (12.0%)。结果证明长期使用 PPIs, RE 患者发生 SIBO 阳性率越高, 与王洪艳等^[10]的研究结果一致。

正常情况下, 肠道菌群处于稳定状态, 其中有益菌群总量约为 90%, 包括双歧杆菌、乳酸杆菌等, 起到免疫调节、物质与营养代谢、生物屏障等作用。正常情况下细菌、宿主和环境之间处于平衡状态, 而三者的平衡被打破后, 易引发各种疾病。本文对长期使用 PPIs 的 RE 患者进行大便菌群数量分析, 结果显

示, 治疗前 RE 组大便菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌数量明显低于对照组, 葡萄球菌数量明显高于对照组。结果证实长期使用 PPIs 会减少有益菌数量, 增加有害菌数量, 与有关研究结果相一致^[11]。长期使用 PPIs 后胃内处于强酸环境, 病原微生物乃至多数微生物生存不适应, 高 pH 值降低微端的屏障功能, 使肠道菌群和胃内细菌定植过度增长。胃酸被抑制分泌以及 pH 值持续升高, 影响脂肪酶和蛋白酶的活性, 而人体蛋白质和脂肪的吸收主要依靠胃肠道内蛋白酶和脂肪酶的分解, 碳水化合物的吸收主要依靠淀粉酶的分解, 因而长期使用 PPIs 后会造成胃肠道营养物质吸收异常, 抑制正常菌群的代谢生长, 对肠内菌群的稳定造成影响。

肠道益生菌可以增强肠道免疫力, 参与肠道的防御屏障, 抑制致病菌对肠道的侵袭, 同时还可促进厌氧菌的生长, 产生抗菌物质, 从而抑制大肠埃希菌等致病菌的生长, 对肠道菌群失调起到调节作用^[12]。双歧杆菌是人体重要菌群, 一旦减少, 则肠道的通透性就会增高, 机体对水、钠的吸收也减少, 从而会产生腹泻等症状, 造成肠内菌群失调。本研究中, RE 组中的 A 组口服 PPIs + 双歧杆菌, B 组仅口服 PPIs, 研究结果显示, 治疗后 A 组大便菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌数量明显高于 B 组, 大肠埃希菌、葡萄球菌数量明显低于 B 组。结果证实, 补充双歧杆菌可有效减少有害菌数量, 增加有益菌数量, 从而改善肠道菌群, 纠正因长期使用 PPIs 而造成的菌群失调, 因而对于

长期使用 PPIs 的患者,需考虑补充双歧杆菌。

综上所述,长期使用 PPIs 后 RE 患者的 SIBO 阳性率明显增高,并可降低双歧杆菌和乳酸杆菌,同时联合双歧杆菌可纠正 PPIs 导致的肠道菌群失调。

参考文献

[1] 蒋建梅. 埃索美拉唑与莫沙必利联用对反流性食管炎患者的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(5): 108-110.

[2] Johnson DA. Nutritional consequences of long-term acid suppression; are they clinically important? [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(2): 136-140.

[3] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases-A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression [J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 179.

[4] Erdogan A, Rao SS. Small intestinal fungal overgrowth [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, 17(4): 16.

[5] 宋明伟, 姜葵. 质子泵抑制剂与小肠细菌过生长关系的研究 [J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(6): 445-447, 458.

[6] Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, et al. Proton pump inhibitor

therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(5): 730-735.

[7] 王为, 徐爱蕾, 智发朝, 等. 小肠细菌过度生长阳性患者的回盲瓣舒缩功能变化及其意义 [J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(5): 286-288.

[8] Enko D, Halwachs-Baumann G, Stolba R, et al. Refining small intestinal bacterial overgrowth diagnosis by means of carbohydrate specificity: a proof-of-concept study [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(3): 265-272.

[9] 马英杰, 高晓, 魏新朋, 等. 乙型肝炎肝硬化患者小肠细菌过度生长与外周血树突状细胞异常的相关性 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(3): 443-448.

[10] 王洪艳, 孙士东, 毕英杰, 等. 长期使用质子泵抑制剂与小肠细菌过度生长的关系研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(11): 1302-1304.

[11] 陈慧娟, 王溯源. 长期使用质子泵抑制剂对老年胃食管反流病患者肠道菌群的影响 [J]. 中国处方药, 2019, 17(2): 58-59.

[12] 何海涛, 丁西平, 王金平, 等. 长期使用质子泵抑制剂对老年胃食管反流病患者肠道菌群的影响 [J]. 山东医药, 2018, 58(18): 47-50.

收稿日期: 2019-09-12 编辑: 王娜娜

(上接第 783 页)

[2] 邢颖, 孙亚东, 谢立凯. 早期糖尿病肾病诊断指标的研究进展 [J]. 吉林医学, 2019, 40(9): 2115-2117.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

[4] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. 糖尿病天地 (临床), 2016, 10(6): 243-253.

[5] 田冬琴, 刘开翔, 占志朋, 等. 糖尿病肾病规范化诊断研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(3): 132-137.

[6] 焦素敏, 李绍梅, 闫喆, 等. 早期糖尿病肾病: 远远不止微量白蛋白尿 [J]. 医学争鸣, 2018, 9(6): 34-37.

[7] 王卫, 龙艳, 苏珂, 等. 超敏 C 反应蛋白和胱抑素 C 与 2 型糖尿病微血管病变早期诊断的关系 [J]. 广东医学, 2013, 34(13): 2061-2063.

[8] 王建, 雷雨涵. 血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 联合检测在评估糖尿病肾病预后中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19): 2356-2360, 2364.

[9] Comai G, Malvi D, Angeletti A, et al. Histological evidence of diabetic kidney disease precede clinical diagnosis [J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(1): 29-36.

[10] 朱清红, 李德奎, 罗英. 3 项指标联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(19): 2828-2831.

[11] 傅天啸, 吴国琳. 黄芪注射液对糖尿病肾病大鼠的炎症介质和肾脂联素表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 150-153.

[12] Lee H, Na W, Lee SB, et al. Potential diagnostic hemorheological indexes for chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes

[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1062.

[13] 周达利. 血清 Cys C、HbA1c、IL-6 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值 [J]. 临床检验杂志 (电子版), 2019, 8(4): 254-255.

[14] 谢国强. 糖尿病肾病患者糖化血红蛋白与尿微量白蛋白检测分析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(23): 51-52.

[15] 吕平. 血清 Cys-C、hs-CRP 和 Hcy 联合检测在 2 型糖尿病肾病诊断中的应用 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(23): 52-53.

[16] 张秀丽. Hcy、HbA1c 和 Hs-CRP 联合检测对 2 型糖尿病早期肾损伤筛查的临床诊断意义 [J]. 吉林医学, 2019, 40(9): 2088-2089.

[17] 周正维, 吴莉莉, 唐劲松. 探讨尿微量白蛋白/肌酐比值在糖尿病肾病早期诊断中的应用 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(24): 11-13.

[18] Jiang SM, Yu T, Zhang Z, et al. Prognostic nomogram and score to predict renal survival of patients with biopsy-proven diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 155: 107809.

[19] Kang EY, Lo FS, Wang JP, et al. Nomogram for prediction of non-proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type 1 diabetes: a cohort study in an Asian population [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12164.

[20] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1364-1370.

收稿日期: 2019-10-31 编辑: 王娜娜