

· 综述 ·

FODMAP 饮食与肠道菌群失调在肠易激综合征中的作用研究进展

吴高珏¹, 林琳²

1. 南京医科大学附属无锡第二医院消化内科, 江苏 无锡 214002;

2. 南京医科大学第一附属医院消化内科, 江苏 南京 210029

关键词: 肠易激综合征; FODMAP 饮食; 短链; 可酵解; 碳水化合物; 肠道菌群; 功能性胃肠病

中图分类号: R 574.4 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)01-0123-03

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠病(functional gastrointestinal diseases, FGIDs),以腹痛和/或腹部不适伴排便习惯改变为特征,发病率较高且严重影响患者生活质量^[1-2]。饮食中可酵解短链碳水化合物的摄入可诱发或显著加剧 IBS 等 FGIDs 的症状^[3],近来的研究将该类物质统称为 FODMAP(Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides, And Polyols)。FODMAP 饮食在 IBS 发病机制中的作用以及控制摄入对 IBS 的治疗作用,已成为近年来的研究热点。同时,研究表明肠道菌群失调参与 IBS 的病理过程,肠道生态调节是治疗包括 IBS 在内的多种 FGIDs 的新方法^[4]。并且,由于 FODMAP 饮食的部分成分具有益生元作用,在治疗 IBS 时控制 FODMAP 饮食对 IBS 患者肠道菌群的影响也受到了关注。本文就 FODMAP 饮食及肠道菌群失调在 IBS 中的作用、相关机制及两者的关系作一综述。

1 FODMAP 饮食与 IBS 症状

1.1 FODMAP 饮食

控制饮食中的一些特殊的碳水化合物(如乳糖、果糖等)对 IBS 的治疗作用早已得到公认。近来研究将可加剧 FGIDs 症状的短链可发酵的碳水化合物统称为 FODMAP,包括可发酵的低聚糖(或称寡糖, Oligo-saccharides)、双糖(Di-saccharides)、单糖(Mono-saccharides)和多元醇(Polyols)。这类碳水化合物在小肠不易被吸收,在结肠内经细菌发酵,可通过多种途径加剧 IBS 的临床症状。

低聚半乳糖(Galacto-oligosaccharides, GOS)及低聚果糖(Fructo-oligosaccharides, FOS)是食物中低聚糖的常见成分,存在于奶类及奶制品、豆类、谷物及坚果中。这类物质中 90% 以上不能被水解,在结肠由细菌进行发酵。

FODMAP 中双糖的研究热点是乳糖与果糖。乳糖是由葡萄糖和半乳糖组成,在人体内需经乳糖酶水解。但是正常人群中乳糖酶缺乏的比例高达 70% 左右^[5-6],这一比例在健康人与 IBS 患者间无显著差异^[7-8],乳糖不耐受是诱发或加重 IBS 症状的原因之一。果糖是一种 6 碳的单糖,通过肠上皮细胞膜顶端的葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)与葡

萄糖共同吸收^[7]。果糖与葡萄糖 1:1 为最佳吸收比例,而果糖多于葡萄糖的部分则易引起各种 FGIDs 的症状^[9-10]。

食物中的多元醇最常见的是山梨醇和甘露醇,天然来源主要是蔬菜和水果,而目前许多无糖口香糖中人工添加的另一种多元醇——木糖醇,含量达天然果蔬的 10 倍。多元醇仅一部分可在小肠被动吸收,主要是在空肠吸收。

1.2 FODMAP 饮食与 IBS 症状的关系和机制

目前的研究认为,高 FODMAP 饮食在健康人群及 IBS 患者中均可引起或加重腹痛、腹胀、排便习惯、粪便性状改变等症状^[3]。低 FODMAP 饮食则可显著改善 IBS 患者的症状及生活质量^[11-13]。

FODMAP 饮食导致 IBS 症状的机制尚不明确,可能包括几个方面。(1)增加肠道气体的产生:富含 FODMAP 的食物通过肠腔内产气细菌发酵,产生大量 H₂ 和/或甲烷^[14],诱发或加重腹痛、腹胀等。(2)增加肠腔内液体量:Barrett 等^[15]观察了回肠造口术的炎症性肠病患者,发现进食 4 d 高 FODMAP 饮食后,小肠液体积量比低 FODMAP 饮食增加 20%。Marciani^[16]及 Murray 等^[17]等应用 MRI 技术检测小肠液体积量,发现健康人分别进食甘露醇或果糖溶液后,小肠液体积量比进食葡萄糖溶液显著增加。(3)对肠道动力的影响:Madsen 等^[18]发现,健康者进食果糖及山梨醇可减少口盲通过时间,但胃排空时间无减少,提示小肠传输时间缩短。但是, Halmos 等^[19]研究认为,各亚型 IBS 患者在高 FODMAP 或低 FODMAP 饮食干预下,全肠道传输时间无显著差异。

值得注意的是,FODMAP 饮食在内脏高敏感的人群中更易诱发 IBS 症状,Zhu 等^[9]研究发现,进食乳糖导致肠腔产 H₂ 增多,但仅仅在 IBS 患者中诱发了腹胀、肠鸣的症状,仅 59% 主诉腹胀的 IBS 患者存在客观的腹围增加。且该研究中 IBS 患者的直肠感觉阈值下降,提示内脏高敏感可能是 FODMAP 饮食诱发 IBS 症状的重要机制之一。

2 肠道菌群与 IBS

2.1 肠道菌群

肠道菌群种类繁多,多数是专性厌氧菌。目前已认识的菌群中数量占优势的为厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)和放线菌门(Actinobacteria),且其中厚壁菌门和拟杆菌门占总菌群数量的 98% 以上。

上述大多数细菌可以用培养法检测,但耗时、操作复杂,结果不稳定。随着分子生物学的进步,尤其是基于细菌核糖体的 16sRNA 检测技术的发展,目前荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、基于聚合酶链式反应的变性梯度凝胶电泳 (polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE) 技术、实时荧光定量 PCR (real-time polymerase chain reaction) 技术、基因芯片 (gene chip) 技术及测序技术等均已应用于肠道菌群的研究。

根据肠道菌群定植的位置,肠道菌群可分为黏膜相关菌群 (mucosa associate microbiota, MAM) 和腔菌群。MAM 定植于肠黏膜表面,对维护肠黏膜屏障、预防菌群移位、维持正常菌群结构及调节免疫均有重要的作用。腔菌群则发酵 FODMAP 等未消化食物,为肠道菌群提供能量,并产生气体及短链脂肪酸 (short-chain fat acid, SCFA) 等,通过多种机制影响 IBS 的症状。由于研究方法受限,对于病人的肠道菌群研究多为粪便菌群,即腔菌群。

2.2 IBS 患者中肠道菌群的变化 研究发现,10% ~ 84% 的 IBS 患者存在乳果糖呼气试验异常^[20],提示 IBS 患者存在小肠细菌过度增殖。同时,IBS 患者结肠菌群改变也受到关注,许多研究发现,IBS 患者肠道的厚壁菌门数量增多,拟杆菌门数量下降^[21-22];肠道益生菌,如双歧杆菌和乳酸菌较健康人减少^[23-24]。少数针对 MAM 的研究,如 Kerckhoffs 等^[25]应用 PCR-DGGE 技术分析了 IBS 患者和健康人的十二指肠黏膜刷片,发现 IBS 患者十二指肠黏膜刷片所含铜绿假单胞菌数量较健康人显著升高。

2.3 肠道菌群失调诱发 IBS 症状的可能机制 肠道菌群失调可能通过下列机制诱发 IBS 的症状:(1) 菌群失调导致产气菌过度生长、肠腔气体增多、腹胀加重。有研究认为:多数腹泻型 IBS 患者肠道产氢气增多^[26],多数便秘型 IBS 患者肠道产甲烷增多,且甲烷可导致肠道传输减慢^[27],但机制不明。(2) 菌群失调可使 FODMAP 酵解的重要产物 SCFA 含量改变。Chassard 等^[23]研究发现,便秘型 IBS 患者肠道产丁酸盐的细菌比健康人显著减少,且粪便中丁酸盐含量下降。SCFA 具有重要作用:一方面,SCFA 的主要成分丁酸盐,是结肠上皮细胞膜脂合成的基质和能量的来源,可促进细胞生长和分化;但是,肠道丁酸盐过多时亦可抑制杯状细胞分泌、刺激结肠对水电解质的吸收、抑制平滑肌收缩^[28-29]。另一方面,SCFA 可促进 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 分泌,增强结肠收缩、加快结肠传输速度;便秘型 IBS 患者经益生菌治疗后,5-HT 分泌增多,肠道动力显著改善^[30]。(3) 菌群失调诱发肠道炎症、导致 IBS,这方面的研究主要针对感染后 IBS。Thabane 等^[31]所作 Meta 分析提示,细菌性胃肠炎痊愈后 1 年内 IBS 的发病风险是正常人群的 6.5 倍,36 个月后该风险依然显著高于正常人。(4) 肠道菌群失调影响内脏敏感性。Rousseaux 等^[32]发现,乳酸菌可诱导肠上皮细胞表达阿片样受体和大麻素受体,缓解内脏高敏感性。但 IBS 患者的肠道乳酸菌数量减少^[23-24],可能通过上述机制介导了 IBS 的内脏高敏感。

3 低 FODMAP 饮食与肠道菌群在 IBS 中的联系

3.1 FODMAP 与益生元效应 益生元是一类不易消化的食

品配料,可作为底物被肠道正常菌群利用,能选择性刺激结肠内一种或几种细菌生长,或增加其活性,对宿主健康有益。FODMAP 中的低聚糖,如 FOS、GOS 为常见的益生元,它们天然存在于许多高纤维食物中(某些水果、蔬菜和谷物)。因此,FODMAP 中的低聚糖成分具有益生元效应,促进利用糖类的细菌(双歧杆菌和乳酸菌)的生长和活性,抑制肠道病原体的生长。最近研究还表明,通过膳食补充益生元,可使肠道微生物通过增加上皮细胞紧密连接蛋白的表达增加肠上皮屏障的完整性^[33]。

3.2 低 FODMAP 饮食与 IBS 患者肠道菌群的变化 低 FODMAP 饮食可使 IBS 患者的症状得到缓解,但是,也减少了具有益生元效应的低聚糖摄入,导致肠道细菌数量减少和菌群结构改变。研究发现,4 周的低 FODMAP 饮食后,双歧杆菌的数量显著下降^[34]。但是 Halmos 等^[19]一项随机对照交叉设计的研究,对健康人及 IBS 患者进行了 FODMAP 含量不同的饮食干预,用实时定量 PCR 法检测了干预前后的肠道菌群,发现与典型澳大利亚饮食(高 FODMAP 饮食)相比,低 FODMAP 饮食后肠道菌群总量显著减少,其中部分种属的产气荚膜杆菌 (Clostridium cluster XIVa) 减少更明显,但未发现双歧杆菌或乳酸菌等益生菌数量的改变。在该研究中,与高 FODMAP 饮食相比,根据 IBS 患者在低 FODMAP 饮食后症状积分是否改善,将 IBS 患者分为“高反应型”和“低反应型”,结果两组肠道菌群数量及结构无显著差异,提示 FODMAP 饮食可使 IBS 患者症状改变,但肠道菌群结构和数量的变化在上述改变中的作用及其意义仍不明确。

4 问题与展望

FODMAP 饮食可诱发或加重 IBS 症状,合理控制饮食中的 FODMAP 成分,有望成为 IBS 治疗的新方法。但是,目前大多数国家尚未将低 FODMAP 饮食纳入 IBS 的诊疗指南,因为其远期疗效尚不明确,且长期的低 FODMAP 饮食是否导致营养状况下降、菌群严重失调及不良后果,有待进一步研究。

菌群失调可能是 IBS 的发病机制或病理变化之一,IBS 不同亚型的患者肠道菌群数量及结构有何特点,哪种菌群变化在 IBS 中起关键作用,怎样调节菌群更有利于 IBS 的治疗,以及 FODMAP 饮食对 IBS 患者肠道菌群的数量及结构的影响和意义,仍有待研究。

参考文献

- [1] Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7): 712-721.
- [2] Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(5): 643-650.
- [3] Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(7): 765-771.
- [4] Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in func-

- tional bowel disorders; a Rome foundation report [J]. *Gut*, 2013, 62 (1): 159 - 176.
- [5] Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice: myths and realities [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(2): 93 - 103.
- [6] Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake [J]. *J Physiol*, 2013, 591 (Pt 2): 401 - 414.
- [7] Yang J, Deng Y, Chu H, et al. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome [J]. *Clin Gastroenterol, Hepatol*, 2013, 11(3): 262 - 268.
- [8] Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, et al. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(11): 1074 - 1083.
- [9] Zhu Y, Zheng X, Cong Y et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: The role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9): 1516-1525.
- [10] Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(2): G202 - 206.
- [11] Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 67 - 75, e5.
- [12] de Roest RH, Dobbs BR, Chapman B, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study [J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67 (9): 895 - 903.
- [13] Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8 (3): 845 - 852.
- [14] Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(8): 1366 - 1373.
- [15] Barrett JS, Geary RB, Muir JG, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31 (8): 874 - 882.
- [16] Marciani L, Cox EF, Hoad CL, et al. Postprandial changes in small bowel water content in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 469 - 477.
- [17] Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(1): 110 - 119.
- [18] Madsen JL, Linnert J, Rumessen JJ. Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers [J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(1): 147 - 153.
- [19] Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment [J]. *Gut*, 2015, 64(1): 93 - 100.
- [20] 刘建湘, 刘新光. 肠易激综合症的诊断和治疗 [J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(7): 524 - 526.
- [21] Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fetal samples from patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1792 - 1801.
- [22] Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota [J]. *Gut*, 2012, 61(7): 997 - 1006.
- [23] Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(7): 828 - 838.
- [24] Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1): 24 - 33.
- [25] Kerckhoffs AP, Ben-Amor K, Samsom M, et al. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of *Pseudomonas aeruginosa* in irritable bowel syndrome [J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(Pt 2): 236 - 245.
- [26] Grover M, Kanazawa M, Palsson OS, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20(9): 998 - 1008.
- [27] Morken MH, Berstad AE, Nysaeter G, et al. Intestinal gas in plain abdominal radiographs does not correlate with symptoms after lactulose challenge [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 19(7): 589 - 593.
- [28] Barcelo A, Claustre J, Moro F, et al. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon [J]. *Gut*, 2000, 46(2): 218 - 224.
- [29] Squires PE, Rumsey RD, Edwards CA, et al. Effect of short-chain fatty acids on contractile activity and fluid flow in rat colon in vitro [J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(5Pt1): G813 - G817.
- [30] Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(1): 104 - 114.
- [31] Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(4): 535 - 544.
- [32] Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 35 - 37.
- [33] 李小明, 缪应雷. 饮食对炎症性肠病的影响 [J]. *肠外与肠内营养*, 2014, 21(2): 123 - 125, 128.
- [34] Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome [J]. *J Nutr*, 2012, 142(8): 1510 - 1518.