

妊娠期小肠细菌过度生长对孕妇血脂代谢及并发症的影响

贾莉^{1*}, 寇深¹, 黄福丹², 刘群英², 高峰玉¹

¹山东省妇幼保健院消化内科, 山东 济南

²山东省妇幼保健院产科, 山东 济南

收稿日期: 2022年9月19日; 录用日期: 2022年10月11日; 发布日期: 2022年10月19日

摘要

目的: 探讨妊娠期小肠细菌过度生长(small intestinal bacteria overgrowth, SIBO)对孕妇血脂代谢水平及并发症的影响。方法: 筛选2020年2月~2022年2月来我院进行体检的85例孕妇作为研究对象, 根据氢和甲烷呼气试验检测结果分为病例组(n = 34)与参照组(n = 51), 检测与统计两组的各项血脂指标水平及并发症发生情况。结果: 两组孕妇的SF、TC、TG、LDL-C、HDL-C、APO-B及FFA值存在显著差异(P < 0.05); 多因素Logistic回归分析结果显示: TC、TG、LDL-C、HDL-C是导致妊娠期孕妇发生SIBO的独立影响因素; 线性拟合分析发现, 呼气H₂浓度值与TC、TG及LDL-C值呈正相关(R² = 0.779, 0.602, 0.820), 与HDL-C值呈负相关(R² = 0.614); 病例组孕妇的并发症总发生率显著高于参照组(P < 0.05)。结论: 妊娠期SIBO可能会导致孕妇血脂代谢水平发生异常, 并诱发多种并发症的出现, 及时诊治SIBO, 对改善分娩结局、促进胎儿的正常生长发育具有重要意义。

关键词

妊娠期小肠细菌过度生长, 血脂代谢, 并发症

The Effect of Gestation Small Intestinal Bacteria Overgrowth on Maternal Blood Lipid Metabolism and Complications

Li Jia^{1*}, Luan Kou¹, Fudan Huang², Qunying Liu², Fengyu Gao¹

¹Department of Gastroenterology, Maternal and Child Health Care Hospital of Shandong Province, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 贾莉, 寇深, 黄福丹, 刘群英, 高峰玉. 妊娠期小肠细菌过度生长对孕妇血脂代谢及并发症的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9337-9343. DOI: 10.12677/acm.2022.12101351

Abstract

Objective: To investigate the effect of gestation small intestinal bacteria overgrowth (SIBO) on maternal blood lipid metabolism and complications. **Methods:** 85 pregnant women for physical examination from February 2020 to February 2022 were selected as research subjects. According to the hydrogen and methane breath test results, the research subjects were divided into case group (n = 34) and reference group (n = 51), the level of blood lipid indicators and complications of the two groups were detected and counted. **Results:** SF, TC, TG, LDL-C, HDL-C, APO-B and FFA values significantly between the two groups ($P < 0.05$); The results of the multivariate Logistic regression analysis showed that TC, TG, LDL-C and HDL-C were the independent factors affecting the maternal SIBO in pregnancy; Linear-fitting analysis found that expiratory H_2 concentrations positively correlated with TC, TG and LDL-C values ($R^2 = 0.779, 0.602, 0.820$), negative correlation with HDL-C values ($R^2 = 0.614$); The overall incidence of maternal complications was significantly higher in the case group than in the reference group ($P < 0.05$). **Conclusion:** SIBO during pregnancy may lead to abnormal maternal blood lipid metabolism level, and induce the emergence of various complications. Timely diagnosis and treatment of SIBO is of great significance to improve the delivery outcome and promote the normal growth and development of the fetus.

Keywords

Small Intestinal Bacterial Overgrowth during Pregnancy, Lipid Metabolism, Complications

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

小肠细菌过度生长(small intestinal bacteria overgrowth, SIBO)是指小肠内细菌数量的增多和(或)种类的异常[1] [2]。SIBO 会引起小肠粘膜功能紊乱, 进而影响人体的免疫功能、内分泌及肠道功能, 多数患者出现一系列肠道症状反应, 如: 腹泻、腹痛、便秘等。现有研究证实[3] [4], 肠道菌群结构紊乱可致使肠黏膜通透性增加, 导致脂多糖和乳糜微粒吸收增加, 引起人体消化、免疫等系统疾病。研究发现, 肠道菌群变化与非孕期体重过度增加所导致的肥胖密切相关, 而非孕期体重增长与产妇代谢性疾病的发生密切相关[3]。妊娠期妇女作为特殊的群体, 对其肠道微生态的研究备受关注。有研究发现, SIBO 会破坏母体肠道微生态的平衡, 影响维生素及铁剂的吸收, 导致铁剂及维生素缺乏, 会导致母体营养不良, 影响子宫环境, 进而推测可导致胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR) [5]。

血脂代谢异常与妊娠期并发症的发生有着密切联系, 可表现为不同程度的血糖、血压、血脂升高等内分泌代谢综合相似的症状, 作为内分泌代谢综合征的评价指标, 血脂在妊娠期高血压(pertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)的研究中越来越受到重视[6] [7] [8]。当前未有研究明确证实 SIBO 对产妇产血脂代谢水平及并发症的影响, 本实验通过氢和甲烷呼气试验检测 SIBO, 探寻其与血脂代谢水平及并发症的关系, 为临床诊治提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

抽选 2020 年 2 月~2022 年 2 月来我院进行体检的 85 例孕妇作为研究对象, 年龄 < 35 周岁, 本研究符合赫尔辛基宣言(2013) [9]。根据甲烷和氢呼气试验结果分为: 病例组(SIBO 阳性)和对照组(SIBO 结果阴性)。以上情况, 均在患者知情同意下进行。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准: ① 临床资料完整, 既往无基础疾病; ② 全部产妇未服用影响血脂代谢的药物; 排除标准: ① 合并急慢性感染性疾病、恶性肿瘤或心血管疾病者; ② 精神、智力障碍者; ③ 孕前合并高血压、甲状腺功能亢进、糖尿病等代谢性疾病者。

2.3. 评价方法

采用标准化氢和甲烷呼气试验检查方案[10], 评估受试者的小肠细菌过度生长情况。分析仪购自美国 Quintron 公司生产的 QuinTron SC 型号。试验检查要求: ① 4 周内避免使用抗生素、微生态制剂、乳果糖、制酸剂或影响胃肠动力药物; ② 至少 2 周内不应开展结肠镜检查或任何的清洁肠道准备; ③ 在接受试验前 24 h 内避免食用乳制品、豆制品、麦面制品等产氢食品, 避免饱食; ④ 检查前 12 h 禁食、禁水。⑤ 检查当日刷牙、漱口, 禁止吸烟。检查过程中保持清醒、安静、不剧烈活动。测试者首先测试基础(空腹)呼气中氢气, 快速服用底物(我院采用乳果糖 10 g)的溶液, 之后每隔 30 min 呼气 1 次, 共呼气 6 次, 测定呼气中氢气、甲烷浓度并绘制其浓度曲线。

血脂检测方法: 检测前 1 日晚上 10 点开始禁食, 次日清晨采集空腹时静脉血 3 mL 检测各项血脂指标: 三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。及实验室指标: 血清铁蛋白(SF)、白细胞(WBC)、载脂蛋白 B (APO-B)、血清游离脂肪酸(FFA)、空腹血糖值(FPG)。

2.4. 检查判断标准

氢和甲烷呼气试验诊断标准: 操作者在试验结束后描绘时间 - 呼气 H_2 浓度曲线, 以时间为横坐标, H_2 浓度为纵坐标。本试验规定 H_2 浓度的本底值为 0~12 mg/L, 符合以下任意 1 项则判定为 SIBO 阳性[11]: ① 基础呼气浓度 > 12 mg/L, 若受试者基础呼气浓度 > 12 mg/L, 则暂不服用乳果糖, 30 min 后复测基础呼气浓度, 如果仍 > 12 mg/L 则直接判定为 SIBO 阳性, 若差异较大, 则需要改日检查; ② 基础呼气浓度在 0~12 mg/L 的患者, 60 min 内出现较小的波峰, 并且 60 min 后出现较大波峰, 双峰之间有波谷, 或双峰在早期出现融合, 可判断为 SIBO 阳性。

血脂异常诊断采用成人血脂异常标准[12]定义: $TC \geq 6.22$ mmol/L, $TG \geq 2.26$ mmol/L, $LDL-C \geq 4.14$ mmol/L, $HDL-C \leq 1.04$ mmol/L。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差[Mean ± SD]表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料用百分比(%)表示, 组间率的比较采用 X^2 进行检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床资料比较

除平均孕周、平均体重、平均年龄、孕次、产次、WBC 值、FPG 值外, 两组孕妇的其他临床资料存

在显著差异($P < 0.05$), 见表 1:

Table 1. Comparison of maternal clinical data

表 1. 产妇临床资料比较

项目	病例组(n = 34)	参照组(n = 51)	X ² /t	P
平均孕周(Mean ± SD, 周)	33.26 ± 2.16	33.28 ± 2.18	0.042	0.967
体重(Mean ± SD, kg)	60.16 ± 5.43	60.41 ± 5.32	0.211	0.834
平均年龄(Mean ± SD, 岁)	26.18 ± 2.36	26.22 ± 2.41	0.076	0.940
孕次(Mean ± SD, 次)	2.45 ± 0.54	2.37 ± 0.57	0.647	0.519
产次(Mean ± SD, 次)	1.62 ± 0.34	1.71 ± 0.32	1.239	0.219
SF (μg/L)	27.90 ± 17.37	36.95 ± 16.85	2.396	<0.05
WBC (×10 ⁹ /L)	7.36 ± 1.35	7.43 ± 1.42	0.227	0.821
TC (mmol/L)	7.72 ± 2.12	6.04 ± 1.85	3.868	<0.05
TG (mmol/L)	3.92 ± 2.36	2.90 ± 2.16	2.055	<0.05
LDL-C (mmol/L)	4.94 ± 2.29	3.84 ± 2.58	2.012	<0.05
HDL-C (mmol/L)	1.42 ± 0.47	1.73 ± 0.76	2.121	<0.05
APO-B (g/L)	1.31 ± 0.78	0.98 ± 0.26	2.804	<0.05
FFA (mmol/L)	0.52 ± 0.22	0.40 ± 0.13	3.160	<0.05
FPG (mmol/L)	7.69 ± 0.18	7.74 ± 0.21	1.151	0.253

3.2. 妊娠期 SIBO 发生的多因素回归分析

以孕妇是否发生 SIBO 为因变量(SIBO = 1), 将有统计学意义的单因素纳入多因素 Logistic 回归模型得出: TC、TG、LDL-C、HDL-C 是导致妊娠期孕妇发生 SIBO 的独立影响因素。见表 2:

Table 2. Multivariate regression analysis of SIBO during pregnancy

表 2. 妊娠期 SIBO 发生的多因素回归分析

自变量	OR 值	95% CI	P 值
SF	0.938	0.938~1.051	0.993
TC	1.461	1.110~1.921	0.007
TG	1.301	1.004~1.687	0.046
LDL-C	0.627	0.422~0.930	0.020
HDL-C	4.247	1.162~15.524	0.029
APO-B	9.806	0.312~308.563	0.194
FFA	126.022	0.074~213192.536	0.202

3.3. 呼气 H₂ 浓度值与各项血脂代谢指标水平的线性拟合分析

通过线性拟合分析发现, 呼气 H₂ 浓度值与 TC、TG 及 LDL-C 值呈正相关($R^2 = 0.779, 0.602, 0.820$), 与 HDL-C 值呈负相关($R^2 = 0.614$), 详见图 1, 其中图 1(A)为呼气 H₂ 浓度值与 TC 值的线性拟合分析,

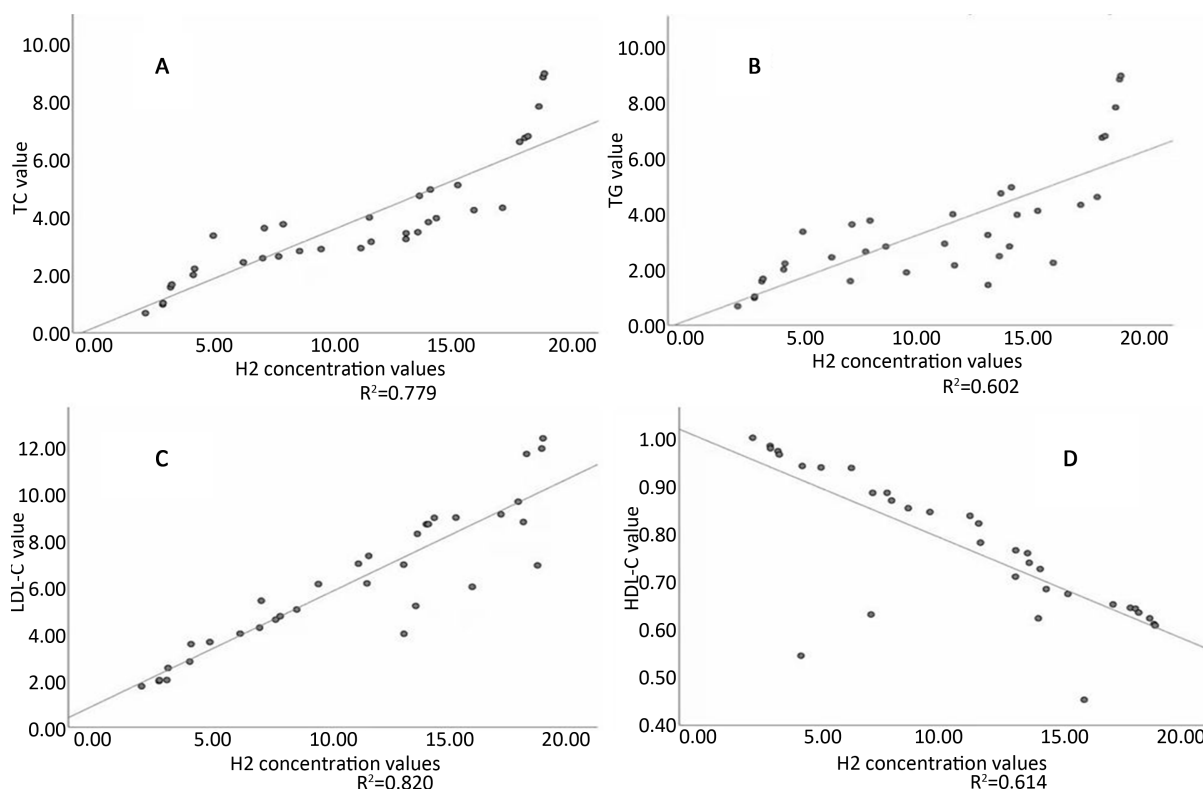


Figure 1. Linear fitting analysis of expiratory H₂ concentration and blood lipid levels

图 1. 呼气 H₂ 浓度值与各项血脂水平的线性拟合分析

横轴、纵轴分别为呼气 H₂ 浓度值、TC 值；图 1(B)为呼气 H₂ 浓度值与 TG 值的线性拟合分析，横轴、纵轴分别为呼气 H₂ 浓度值、TG 值；图 1(C)为呼气 H₂ 浓度值与 LDL-C 值的线性拟合分析，横轴、纵轴分别为呼气 H₂ 浓度值、LDL-C 值；图 1(D)为呼气 H₂ 浓度值与 HDL-C 值的线性拟合分析，横轴、纵轴分别为呼气 H₂ 浓度值、HDL-C 值。

3.4. 两组并发症发生情况比较

病例组的并发症总发生率显著高于参照组($P < 0.05$)，见表 3：

Table 3. The comparison of incidence of complications between the two groups [n (%)]

表 3. 两组并发症发生情况比较[n (%)]

组别	n	子痫前期	前置胎盘	剖宫产	胎膜早破	总发生率
病例组	34	2 (5.88%)	1 (2.94%)	3 (8.82%)	1 (2.94%)	20.59% (7/34)
参照组	51	1 (1.96%)	0 (0.00)	1 (1.96%)	0 (0.00%)	3.92% (2/51)
X ²						5.986
P						<0.05

4. 讨论

SIBO 是指小肠内细菌总量增加、菌群发生变化、优势菌转化并引起消化吸收障碍等病理异常的综合征[4]。其临床表现为腹胀、腹痛、腹泻及胃肠胀气等消化道症状。若在妊娠期出现，则可能造成孕妇出

现营养不良、铁及维生素缺乏等,影响胎儿正常发育。以往研究证实,SIBO可破坏机体肠道微生态平衡,进而影响子宫内环境,诱导机体低密度炎症并引起脂代谢紊乱[13][14]。因此我们推测SIBO的发生会引发血脂代谢水平发生变化,但目前尚未发现SIBO与血脂代谢及并发症相关关系的研究报道。随着二胎政策的开放,高龄及肥胖孕妇数量不断增多,加之生活方式的改变及饮食结构的不合理,导致孕妇血脂异常的总体患病人数显著升高[15]。孕期血脂水平适宜升高不仅能满足新生儿生长发育的需要,又可为妊娠期、分娩期及产后哺乳期储备能量[16]。但若过度升高,则会造成母体血液黏滞度增加,血脂易聚集在胎盘的血管壁处,损伤血管内皮,进而诱发妊娠期子痫前期等并发症的产生[17]。

本研究结果显示,病例组产妇的TC、TG及LDL-C值均显著高于参照组($P < 0.05$),而HDL-C值低于参照组($P < 0.05$),多因素Logistic回归分析发现,TC、TG、LDL-C、HDL-C是导致妊娠期孕妇发生SIBO的独立影响因素,进一步证实了SIBO与血脂代谢水平存在相关性。

研究发现,SIBO可使内毒素进入血液诱导低密度炎症,可能会导致广泛内皮损伤,使多种炎症细胞因子表达上调,进而调节葡萄糖代谢与脂质代谢,引起胰岛素抵抗,影响孕妇的血脂代谢水平,影响胎儿的成长发育,同时还会诱发多种妊娠期并发症的产生[18][19]。近年来诸多学者研究母体肠道微生态与妊娠期并发症的关系,有学者认为,孕妇若出现SIBO将会在一定程度上影响胎儿的肠道微生物群,导致不良妊娠结局的发生[20]。本研究发现,病例组孕妇的妊娠期并发症总发生率显著高于参照组($P < 0.05$),说明SIBO可能会增加妊娠期并发症的产生。

综上,SIBO会影响孕妇血脂代谢水平发生变化,增加妊娠期并发症发生率。妊娠期母体肠道微生物生态成为近年来研究的热点,母体肠道菌群失衡与子痫前期、前置胎盘等妊娠期并发症紧密相关,这也为防治诸多妊娠期并发症提供了新方向。鉴于本研究所纳入样本量较小,加之未分析孕妇的长期预后,故还需更多大样本临床研究来获取更多充分的循证医学证据。

基金项目

山东省医药科技卫生发展计划项目(编号:2019WS418)。

参考文献

- [1] Ghoshal, U.C., et al. (2017) Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut and Liver*, **11**, 196-208. <https://doi.org/10.5009/gnl16126>
- [2] 闫丽辉, 穆标. 小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(26): 2380-2386.
- [3] Giuseppe, L., D'Abramo Fulvio, S., Giuseppe, I., et al. (2020) The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3531. <https://doi.org/10.3390/ijms21103531>
- [4] 张哲, 章蒙, 任玉青, 等. 加减胃康安对幽门螺杆菌相关性胃炎患者小肠细菌过度生长、胃酸分泌功能及叶酸的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2707-2710.
- [5] 韩宁, 陈莹莹, 许雅娟, 等. 胎儿生长受限与小肠细菌过度生长的相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(3): 208-211.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [7] 顾颖, 冯亚玲, 许倩. 妊娠期高血压疾病的相关危险因素分析[J]. 中国卫生统计, 2017, 34(4): 618-619, 624.
- [8] 邵余萍, 顾斯仪, 金红梅. 妊娠晚期血脂水平与不同类型子痫前期相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(19): 2639-2641.
- [9] World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, **310**, 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- [10] Kvit, K.B., Kharchenko, N.V., Kharchenko, V.V., et al. (2019) The Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in the Pathogenesis of Hyperlipidemia. *Wiadomości Lekarskie*, **72**, 645-649. <https://doi.org/10.36740/WLek201904127>

-
- [11] Carrara, M., Desideri, S., Azzro, M., *et al.* (2008) Small Intestine Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **12**, 197-202.
- [12] 中华医学会内分泌学分会脂代谢学组. 中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2017 年修订版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(11): 925-936.
- [13] Rasmussen, J. and Duriancik, D.M. (2019) Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Adult Patients. *Gastroenterology Nursing*, **42**, 269-276. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000369>
- [14] Chen, Y.H., Liu, Z.B., Ma, L., *et al.* (2020) Gestational Vitamin D Deficiency Causes Placental Insufficiency and Fetal Intrauterine Growth Restriction Partially through Inducing Placental Inflammation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **203**, Article ID: 105733. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105733>
- [15] 许容钦. 不同年龄段经产妇妊娠期糖尿病发病的影响因素研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [16] 杨扬, 孟涛. 血脂干预对子痫前期早期预防作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 10(10): 766-769.
- [17] 刘静芳, 赵凯萍, 王雪卿, 等. 妊娠中期 β -hCG、AFP 及 uE3 对子痫前期及胎儿生长受限的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(4): 347-350.
- [18] Rao Satish, S.C. and Bhagatwala, J. (2019) Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **10**, e00078. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000078>
- [19] Krajicek, E.J. and Hansei, S.L. (2016) Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Primary Care Review. *Mayo Clinic Proceedings*, **91**, 1828-1833. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.025>
- [20] Yang, M., Zhang, L., Hong, G.C., *et al.* (2020) Duodenal and Rectal Mucosal Microbiota Related to Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **35**, 795-805. <https://doi.org/10.1111/jgh.14910>