

小肠细菌过度生长与甲烷关系的研究

刘旭阳¹, 刘洋^{2,3}

¹湖北中医药大学, 湖北 武汉

²湖北省中医院, 湖北 武汉

³湖北省中医药研究院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

目的: 探究小肠细菌过度生长与甲烷的关系。方法: 回顾性分析136例行甲烷氢呼气试验的患者, 分为小肠菌过度生长阳性组68例和阴性组68例, 计算两组在不同时间段甲烷气和氢气的平均丰度值并绘制曲线图, 比较两组值、曲线所呈现出的特征。结果: 在SIBO阴性患者中, 甲烷基线水平往往高于氢气基线。相反, SIBO阳性患者的甲烷基线水平往往低于氢气基线水平。两者差异有统计学意义。结论: 小肠细菌过度生长可能是由于肠道内产甲烷菌不足, 应当为甲烷菌生长提供有利环境。

关键词

小肠细菌过度生长, 甲烷气, 氢气, 肠道菌群, 治疗

The Relationship between Methane and Small Intestine Bacterial Overgrowth

Xuyang Liu¹, Yang Liu^{2,3}

¹Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Hubei Provincial Traditional Chinese Medical Hospital, Wuhan Hubei

³Hubei Academy of Traditional Chinese Medical, Wuhan Hubei

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the relationship between methane and small intestinal bacterial overgrowth. **Methods:** Retrospective analysis was performed on 136 patients who underwent the lactulose methane breath test, and they were divided into a positive group of 68 cases and a negative group of 68 cases. The average abundance values of methane gas and hydrogen in the two groups

文章引用: 刘旭阳, 刘洋. 小肠细菌过度生长与甲烷关系的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1940-1946.

DOI: 10.12677/acm.2023.132268

at different time periods were calculated, and the curves were drawn to compare the characteristics presented by the values and curves of the two groups. Results: In SIBO-negative patients, baseline methane levels tended to be higher than baseline hydrogen. In contrast, baseline methane levels in SibO-positive patients tended to be lower than baseline hydrogen levels. The difference was statistically significant. Conclusion: The lack of methanogens in the intestinal tract may cause small intestinal bacterial overgrowth. A favorable environment should be provided for methanogens to grow.

Keywords

Small Intestinal Bacterial Overgrowth, Methane, Hydrogen, Intestinal Flora, Treatment

Copyright © 2023 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 bacterial overgrowth, 以下简称 SIBO)与消化、内分泌、心血管等多种系统疾病相关[1], 目前已知相关的消化系统疾病有肠易激综合征、炎症性肠病、慢性肝病、幽门螺旋杆菌感染相关性胃炎等[2]。其发病率尚不明确, 但 SIBO 在女人和老人中患病率较高, 且 SIBO 在发展中国家中儿童的患病率有越来越高的趋势[3] [4]。

目前 SIBO 的治疗方案包括抗生素、益生菌和饮食调整, 这些治疗方法均有不足之处。抗生素是目前 SIBO 的主要治疗方法。抗生素对肠道微生物的治疗没有特效性, 其无差别地杀死肠道微生物, 破坏肠道微生态平衡, 不仅会引起耐药性和重复感染, 还可能引起严重的急性肠道疾病[5] [6]。

益生菌也被认为是潜在的 SIBO 治疗药物。但是单用益生菌治疗 SIBO 效果较慢。王帅等[7]建议可以考虑联合抗生素治疗 SIBO。Garcia-Collinot G.等研究表明[8]布拉氏酵母菌联合甲硝唑治疗系统性硬化症患者小肠细菌过度生长比单用甲硝唑更有效。然而, 益生菌和抗生素的选择和疗程存在争议。除了使用益生菌和抗生素, 改善饮食结构, 减少发酵、高糖、低纤维食物的摄入也可以预防和辅助治疗小肠细菌过度生长[3] [9]。然而, 这种方法的有效性和长期饮食调整对肠道菌群的影响尚不清楚。

因此, 有必要探索出治疗 SIBO 的新方法。我们应该从肠道菌群开始寻找解决方案。肠道细菌之间存在着相互的共生关系。肠道细菌分解碳水化合物产生几种副产物, 这些副产品被胃肠道吸收, 最终通过呼吸呼出。这些副产品包括二氧化碳(CO₂)、氢(H₂)和甲烷(CH₄) [10]。作为肠道中的主要气体, 甲烷和氢气有着千丝万缕的联系。甲烷气体的产生离不开氢气, 甲烷菌利用其他微生物酵解产生的氢气和氨气以 4:1 的比例产生甲烷气, 产甲烷菌消耗氢气, 可有效减少肠道内氢气的积累, 维持后肠的厌氧环境, 促进肠道内菌群对于食糜的酵解, 改善肠积气的同时可以促进肠道内营养物质的吸收[11] [12]。同时, 产甲烷菌与硫还原菌争夺氢气, 以减少硫化氢等有害气体的产生, 而硫化氢对结肠癌有特殊的保护作用[11] [13]。

乳果糖甲烷呼吸试验能较好地反映氢气与甲烷的关系。与小肠近端吸出物培养、气敏胶囊技术等其它 SIBO 检测方法相比, 乳糖甲烷呼气试验具有无创、安全、简单、重复性好等优点, 在临床中得到了广泛应用。小肠近端吸出物培养是诊断 SIBO 的金标准, 但由于其侵袭性和较高的程序要求, 在临床中不太普遍。气体感应胶囊技术是 Kalantar [14]等人开发出的一项技术, 其诊断 SIBO 的价值需要更多临床

试验来评估。从氢呼气试验。到甲烷氢呼气试验是 SIBO 诊断方法的不断完善的过程。最初人们没有意识到甲烷的作用, 仅以氢呼气试验用于 SIBO 的临床诊断, 发现肠道中的某些细菌可以分解氢气从而导致氢呼气试验出现假阴性的结果, 后又将甲烷气和氢气呼气试验联合来降低 SIBO 的漏诊率[15]。

因此, 我们回顾了 136 例乳果糖甲烷氢呼气试验的结果, 分析了甲烷、氢与 SIBO 的关系, 探索了 SIBO 的治疗新方法。

2. 资料与方法

本病例对照研究在湖北省中医院脾胃病科进行。统计了从 2018 年 11 月至 2021 年 1 月完成乳果糖氢和甲烷呼气测试的所有 18 岁以上患者的数据。提取了以 ppm、年龄和性别为单位的 H₂ 和 CH₄ 测量值。排除了有饮酒或吸烟史、糖尿病史或可能影响胃肠动力的神经系统疾病、近期使用抗生素(<4 周)和既往胃肠道手术史的患者。

2.1. 检查方法

使用乳果糖作为诊断 SIBO 的底物。患者在本试验前 1 个月不应使用乳果糖、抗生素或其他可能影响胃肠动力的药物。测试前一天, 禁食碳酸饮料、豆类、纤维谷物、糖和高纤维食物。测试前禁食 12 小时, 并要求在测试前 2 小时刷牙。在测试期间, 为了保持二氧化碳的产生恒定, 要求静坐或静卧。

在摄入 10 g 乳果糖(溶解在 200 mL 自来水中)之前采集了一个基线呼吸样本。使用样品袋收集呼气末呼吸样本, 并使用气相色谱分析仪(Quintron Breathtracker Digital Microlyzer SC, Quintron)分析 H₂ 和 CH₄ 的浓度。随后, 每 30 分钟收集一次呼吸样本, 总共 150 分钟。氢气和甲烷的含量均以 ppm 表示。在校准呼吸分析仪后绘制标准折线, 该分析仪检测禁食对象呼吸中的氢气和甲烷水平。测量并记录不同时间点的氢气和甲烷水平, 绘制氢气水平随时间变化的曲线和甲烷水平随时间变化的曲线。

2.2. 诊断标准

根据北美共识[15], 90 分钟内氢气的基线上升 ≥ 20 ppm 或任何时间内甲烷气的基线上升 ≥ 10 ppm 诊断为 SIBO 阳性。

2.3. 统计学处理

数据资料用 SPSS23.0 统计软件分析: 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述分析, 计数资料用 χ^2 检验, 分析采用 t 检验。

3. 结果

3.1. 患者的人口统计

总结 136 例患者的人口学和临床参数, 其中男性 53 例, 女性 83 例。SIBO 阳性组男性 31 例, 女性 37 例, 平均年龄 52.6 ± 12.7 岁。SIBO 阴性组男 22 例, 女 46 例, 平均年龄 54 ± 11.4 岁。在本研究中, 性别和年龄的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2. 单例 SIBO 阴性和阳性患者甲烷和氢气产生的关系

随机选取 1 例小肠细菌过度生长阳性和阴性患者 PPM 曲线(图 1、图 2), SIBO 阴性患者甲烷基线水平趋势高于氢气基线, 甲烷 PPM 值在 3~5 之间, 氢气 PPM 值在 0~2 之间。相反, SIBO 阳性患者的甲烷基线水平趋势低于氢气基线, 甲烷 PPM 值在 0~1 之间, 氢气 PPM 值在 15~35 之间。

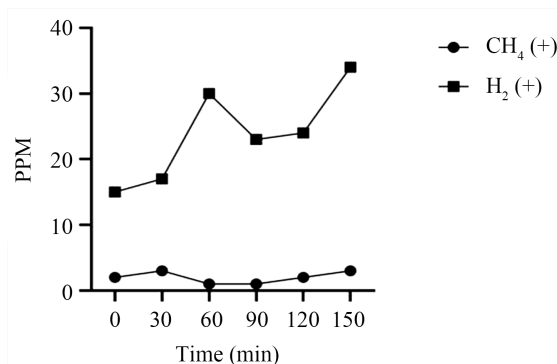


Figure 1. SIBO positive methane, hydrogen polylines

图 1. 单例 SIBO 阳性 PPM 曲线图

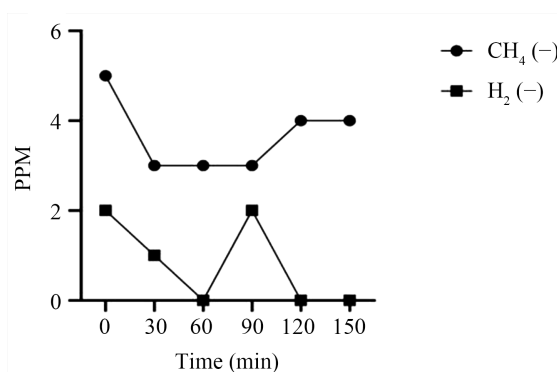


Figure 2. SIBO negative methane, hydrogen polylines

图 2. 单例 SIBO 阴性 PPM 曲线图

3.3. 总体 SIBO 阴性和阳性患者中甲烷和氢气产生的关系

68 例小肠细菌过度生长阳性患者(图 3)在 0、30、60、90、120、150 分钟时的氢气平均 PPM 和甲烷气平均 PPM 折线没有相交,且氢气折线明显高于甲烷气折线。甲烷气体的含量随时间增加而增加,甲烷的 PPM 值在 0~5 之间,氢气的 PPM 值在 17~35 之间。

68 例小肠细菌过度生长阴性患者(图 4)在 0、30、60、90、120、150 分钟时,氢气平均 PPM 与甲烷平均 PPM 折线图相交,甲烷 PPM 折线高于氢气 PPM 折线。甲烷的 PPM 值在 2~3 之间,氢气的 PPM 值在 3~6 之间。

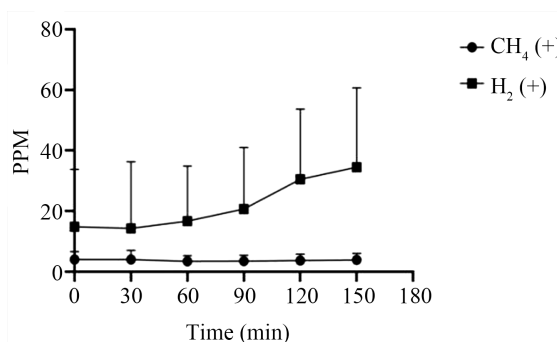


Figure 3. 68 SIBO positive methane and hydrogen PPM average

图 3. 68 例 SIBO 阳性 PPM 曲线图

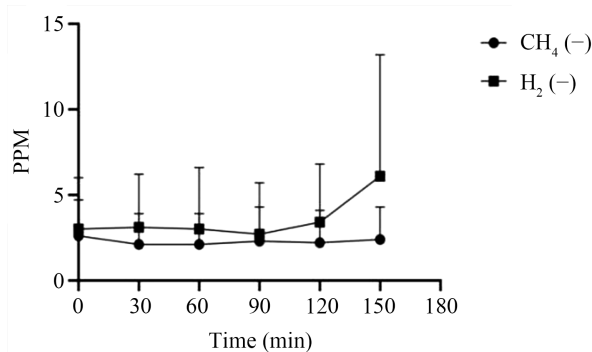


Figure 4. 68 SIBO negative methane and hydrogen PPM average

图 4. 68 例 SIBO 阴性 PPM 曲线图

3.4. SIBO 患者中氢气和甲烷的产气情况

氢气 PPM 减去甲烷气 PPM 之间的差值反映了 SIBO 患者中氢气和甲烷生产的活跃状态。如表 1 所示: 68 例阴性患者 H₂-CH₄ 的差值多为负值, 提示所产氢气不及甲烷气活跃, 68 例阳性患者 H₂-CH₄ 的差值多为正值, 提示所产氢气较甲烷气活跃。

Table 1. Differences and mean values of differences between hydrogen and methane in SIBO patients

表 1. SIBO 患者中氢与甲烷的差异及其平均值

H ₂ -CH ₄ 的差值	SIBO 阳性	SIBO 阴性	χ^2/tP
正值(n%)	66 (97.06%)	38 (55.88%)	$\chi^2 = 32, P < 0.001$
负值(n%)	2 (2.94%)	30 (44.12%)	
差值平均值	32.7 ± 23.4	1.4 ± 5.8	t = 18.5, P < 0.001

4. 讨论

如图 1 和图 3 所示, SIBO 阳性患者肠道中氢气的含量远高于甲烷气体的含量, 甲烷的 PPM 值在 0~5 之间。表 1 显示, 97.06% 的 SIBO 阳性患者产氢气比产甲烷气更活跃。提示 SIBO 阳性患者肠道菌群以产生氢气为主, 相反, 从图 2 和图 4 可以看出, SIBO 阴性患者肠道中甲烷气体和氢气的产量相比, 甲烷气的含量高于氢气, 甲烷的 PPM 值在 2~5 之间。因此推断 SIBO 阳性患者缺乏产甲烷菌。

产甲烷菌的缺失严重影响肠道功能和健康。产甲烷菌与细菌之间存在互惠共生的关系, 产甲烷菌可以阻止 H₂、甲酸盐和乙酸盐等的积累, 防治其抑制新陈代谢和诱导细胞毒性酸化[16]。葛婷等[11] [13] 发现 IBS 患者肠道中产甲烷菌数量比正常人群少, 是 IBS 患者肠胀气的原因, 而产甲烷菌通过利用氢气促进后肠发酵效率, 减少肠积气[17]。史密斯甲烷短杆菌是能量收集的主要参与者, Camara 等[18]发现史密斯甲烷短杆菌在严重急性营养不良儿童的肠道中严重减少, 其认为史密斯甲烷短杆菌的缺失是肠道菌群失调的因素之一, 添加史密斯甲烷短杆菌作为益生菌可能是恢复肠道共生的治疗方法的重要补充。

因此, 我们可以通过培养适合产甲烷菌的肠道环境, 增加小肠肠道中产甲烷菌的数量, 从而降低小肠细菌过度生长的阳性率。

首先, 中性或弱碱环境, 能促进产甲烷菌的生长[19]。产甲烷菌体外培养较困难, 属古菌界, 肠道中优势产甲烷菌主要为史氏甲烷短杆菌。质子泵抑制剂抑制胃酸分泌, 创造胃内中性或弱碱环境有利于产甲烷菌的生长。另外厌氧环境也有助于培养产甲烷菌。产甲烷菌属古菌界, 是一种厌氧菌, 部分益生菌如枯草杆菌、地衣芽孢杆菌等是专性需氧菌, 有强大的夺氧能力, 在生长过程中消耗大量的氧气, 为厌

氧菌的生长繁殖创造有利条件[20]。

因此质子泵抑制剂联合益生菌可以有效治疗 SIBO。王洪艳的临床研究发现[21], 埃索美拉唑联合枯草杆菌二联活菌用于反流性食管的治疗, 降低了疾病的复发率, 并认为与降低了小肠细菌过度生长的阳性率有关。另有邵详稳[22]等发现用整肠生胶囊联合质子泵抑制剂能够有效改善慢性肝病患者肠道微生态环境, 纠正菌群失调现象, 其认为质子泵抑制剂通过改善胃肠道免疫、PH 值、分解胃酸等可直接改善肠道中益生菌数量, 从而恢复胃肠道微生态系统平衡。孙清华等[23]通过对埃索美拉唑联合益生菌(枯草芽孢杆菌和粪肠球菌)治疗反流性食管炎患者的研究中发现用药 8 周后治疗组的小肠细菌过度生长阴性率明显高于对照组, 并且认为这是通过益生菌与有害细菌的竞争, 产生抑制有害菌生长的代谢物来实现的。

对于缺乏产甲烷菌的 SIBO 阳性患者, 质子泵抑制剂联合益生菌可为产甲烷菌的生长繁殖提供良好的环境, 有效调节肠道菌群失衡, 增加肠道细菌过度生长阴性率, 从而达到治疗 SIBO 的效果。本研究创造性地为 SIBO 的临床诊断和治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] 余杨, 马颖才. 小肠细菌过度生长的病因及危险因素研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(33): 99-103.
- [2] 杜艳茹, 任玉青, 章蒙, 等. HP 相关性胃炎病人小肠细菌过度生长与血清中叶酸、维生素 B₁₂及胃酸关系的研究[J]. 肠外与肠内营养, 2020, 27(3): 152-155.
- [3] Saffouri, G.B., Shields-Cutler, R.R., Chen, J., et al. (2019) Small Intestinal Microbial Dysbiosis Underlies Symptoms Associated with Functional Gastrointestinal Disorders. *Nature Communications*, **10**, 2012. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09964-7>
- [4] 刘作静, 段雨萍. 小肠细菌过度生长研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(8): 793-795.
- [5] Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M.L., et al. (2008) The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLOS Biology*, **6**, e280. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>
- [6] 严明, 李小峰. 小肠细菌过度生长诊断和治疗研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020, 29(11): 1301-1304.
- [7] 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(4): 303-306.
- [8] Garcia-Collinot, G., Madrigal-Santillan, E.O., Martinez-Bencomo, M.A., et al. (2020) Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 1134-1143. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05830-0>
- [9] Sonnenburg, E.D. and Sonnenburg, J.L. (2014) Starving Our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metabolism*, **20**, 779-786. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.003>
- [10] Suri, J., Kataria, R., Malik, Z., et al. (2018) Elevated Methane Levels in Small Intestinal Bacterial Overgrowth Suggests Delayed Small Bowel and Colonic Transit. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e10554. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010554>
- [11] 葛婷, 慕春龙, 朱伟云. 人肠道产甲烷菌与肠道健康[J]. 微生物学报, 2015, 55(6): 661-666.
- [12] Kengen, S.W., de Bok, F.A., van Loo, N.D., et al. (1994) Evidence for the Operation of a Novel Embden-Meyerhof Pathway That Involves ADP-Dependent Kinases during Sugar Fermentation by *Pyrococcus furiosus*. *Journal of Biological Chemistry*, **269**, 17537-17541. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)32474-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)32474-2)
- [13] 唐帅, 万军, 张茹, 等. 小肠细菌过度生长相关疾病研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(2): 190-192.
- [14] Kalantar-Zadeh, K., Berean, K.J., Burgell, R.E., et al. (2019) Intestinal Gases: Influence on Gut Disorders and the Role of Dietary Manipulations. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 733-747. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0193-z>
- [15] Rezaie, A., Buresi, M., Lembo, A., et al. (2017) Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *American Journal of Gastroenterology*, **112**, 775-784. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>
- [16] Djemai, K., Drancourt, M. and Tidjani, A.M. (2022) Bacteria and Methanogens in the Human Microbiome: A Review of Syntrophic Interactions. *Microbial Ecology*, **83**, 536-554. <https://doi.org/10.1007/s00248-021-01796-7>
- [17] Seo, M., Heo, J., Yoon, J., et al. (2017) Methanobrevibacter Attenuation via Probiotic Intervention Reduces Flatulence

in Adult Human: A Non-Randomised Paired-design Clinical Trial of Efficacy. *PLOS ONE*, **12**, e184547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184547>

- [18] Camara, A., Konate, S., Tidjani, A.M., *et al.* (2021) Clinical Evidence of the Role of *Methanobrevibacter smithii* in Severe Acute Malnutrition. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 5426. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84641-8>
- [19] 时佳子, 翟骁, 陈晓, 等. 甲烷在肠道疾病中的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(2): 119-122.
- [20] 肖怡. 三种益生菌对肉羊甲烷排放、物质代谢和瘤胃发酵的影响[D]: [硕士学位论文]. 阿拉尔: 塔里木大学, 2016.
- [21] 王洪艳. 埃索美拉唑联合枯草杆菌二联活菌治疗反流性食管炎的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛大学, 2017.
- [22] 邵祥稳, 潘月飞, 王启荣, 等. 整肠生胶囊联合质子泵抑制剂对慢性肝病患者肠道微生态的影响研究[J]. 吉林医学, 2021, 42(9): 2180-2182.
- [23] Sun, Q.H., Wang, H.Y., Sun, S.D., *et al.* (2019) Beneficial Effect of Probiotics Supplements in Reflux Esophagitis treated with Eesomeprazole: A Randomized Controlled Trial. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 2110-2121.