

# 肠易激综合征与小肠细菌过度生长的相关性研究进展

罗 绪<sup>1\*</sup>, 彭卓崙<sup>2#</sup>, 梁远峰<sup>1</sup>, 王超雷<sup>1</sup>, 陈雪晴<sup>1</sup>, 陈月桥<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学第一临床医学院, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院脾胃病科, 广西 南宁

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月17日; 发布日期: 2023年8月24日

## 摘 要

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是消化系统常见疾病之一, 目前, IBS缺乏确定的器质性改变及相关的实验室检查指标诊断证据, 病因尚不明确, 而小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)可导致IBS系列症状, 根治小肠细菌过度生长后IBS的部分症状可缓解, 因此本文就近五年IBS与小肠细菌过度生长之间相互关系的文献提供新的研究进展。

## 关键词

肠易激综合征, 小肠细菌过度生长, 研究进展

# Research Progress on the Relationship between Irritable Bowel Syndrome and Small Intestinal Bacterial Overgrowth

Xu Luo<sup>1\*</sup>, Zhuoyu Peng<sup>2#</sup>, Yuanfeng Liang<sup>1</sup>, Chaolei Wang<sup>1</sup>, Xueqing Chen<sup>1</sup>, Yueqiao Chen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>Department of Spleen and Stomach Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Jul. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 24<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the common diseases of the digestive system. At present,

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 罗绪, 彭卓崙, 梁远峰, 王超雷, 陈雪晴, 陈月桥. 肠易激综合征与小肠细菌过度生长的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13555-13560. DOI: 10.12677/acm.2023.1381893

**IBS lacks confirmed organic changes and relevant laboratory test indicators for diagnosis, and the etiology is still unclear. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) can lead to a series of symptoms of IBS, and some symptoms of IBS can be relieved after radical treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Therefore, this article provides new research progress on the relationship between IBS and small intestinal bacterial overgrowth in the past five years.**

## Keywords

Irritable Bowel Syndrome, Bacterial Overgrowth in the Small Intestine, Research Progress

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

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是一种功能性胃肠道疾病,在北美,IBS的成年人多达10%~12% [1]。在中国,IBS年度相关的直接和间接费用估计达到1230亿元,严重影响患者生活质量和社会职能,其特点是反复出现腹痛,伴有大便性状或频率异常[2]。IBS是全世界最常见的脑肠相互作用疾病之一,它的病理生理学是多因素的,尚不明确,可能涉及遗传因素、环境因素、胃肠道感染、心理因素、神经系统、免疫系统、饮食和肠道微生物组等危险因素的影响[3] [4] [5]。IBS的诊断依据为最新版本罗马IV标准,将IBS定义为与排便相关的腹痛,与大便频率和/或大便形式的变化相关。根据其主要的大便模式分为腹泻型IBS (IBS-D)、便秘型IBS (IBS-C)、混合排便习惯的IBS (IBS-M)或未分类的IBS (IBS-U) [6]。腹泻为主的IBS患者更容易出现小肠细菌过度生长[7]。SIBO涉及多种消化道和肠外疾病,通过将大量文献进行综述,显示SIBO与IBS、炎症性肠病、乳糜泻、肝性脑病、肥胖及相关疾病、皮肤病、帕金森等疾病相关,其中最近关于IBS的25项研究,包括3192例IBS患者和3320例其它肠病对照,显示IBS患者的SIBO患病率显著高于对照(比值比=3.7);腹泻型IBS患者SIBO发生率(35.5%),提示小肠细菌过度生长与IBS的联系似乎是最牢固的[8]。近年来,小肠细菌过度生长作为IBS的发病机制之一获得大量研究者关注。

SIBO定义为在小肠中存在过多细菌而导致胃肠道症状,胃肠胀气和腹泻是SIBO患者最常见的症状,肥胖患者的SIBO风险可能高于非肥胖患者[9];诊断以十二指肠或空肠抽吸物中细菌菌落计数为 $10^3$  (CFU/mL);另两种诊断方式:第一种为甲烷的乳果糖或葡萄糖呼气试验呈阳性,即在测试任一时间段中甲烷浓度 $\geq 10$  ppm;第二种为氢的乳果糖或葡萄糖呼气试验呈阳性,其中90分钟内呼吸氢气 $\geq 20$  ppm以上[10]。

虽然目前诊断的金标准是十二指肠或空肠抽吸细菌计数和培养,但是具有侵入性、价格昂贵、容易污染等缺点。呼气试验是评估小肠中细菌是否过量的一种间接方法,是非侵入性的且廉价、简单又安全。因此临床大多使用呼气试验诊断SIBO,与健康人对照相比,IBS患者小肠细菌过度生长的患病率增加,IBS患者呼吸测试异常的几率高出3.5到4.7倍,人类肠道中主要的古细菌和甲烷长是肠道微生物组营养不良的一种表现,在IBS中非常普遍。小肠细菌过度生长可能导致IBS患者增加肠道通透性,动力障碍,慢性炎症,自身免疫性,胆汁盐吸收减少,甚至改变肠和中枢神经元活动等一系列问题[11]。大量研究显示,超三分之一的IBS患者小肠细菌过度生长检测呈阳性,IBS中小肠细菌过度生长的几率增加了近五

倍[12]。因此,根除小肠细菌过度生长后可缓解 IBS 的症状,有望提高 IBS 患者的生活质量。本文就 IBS 与小肠细菌过度生长两者的相互关系的近几年的新进展进行综述,具体如下:

## 2. IBS 患者与小肠细菌过度生长的相关性

Kang-Qi 等[13]将 IBS-D 患者与 60 名健康者对照通过乳糖呼气试验以诊断小肠细菌过度生长。IBS-D 患者中小肠细菌过度生长的患病率高于健康对照者(51.7% vs. 16.7%,  $P \leq 0.001$ )。IBS-D 患者的普氏杆菌显着增加,尤其是 IBS-D 小肠细菌过度生长阳性的患者。小肠细菌过度生长与 IBS-D 有关,可能与肠道菌群改变有关。表明普雷沃氏菌在小肠细菌过度生长和 IBS-D 之间的胃肠道症状中具有有效作用,从而为小肠细菌过度生长和 IBS-D 之间的联系提供了新颖的见解。Arjun 等[14]检索了 MEDLINE (PubMed)和 Embase 电子数据库,以获取 IBS 和炎症性肠病(IBD)中小肠细菌过度生长的病例对照和患病率研究的报告。所有研究均使用呼气测试进行小肠细菌过度生长诊断。利用随机效应模型计算得出 IBS 和 IBD 中甲烷阳性型小肠细菌过度生长的患病率分别为 25.0%和 5.6%。与对照组相比,IBS 中的甲烷阳性小肠细菌过度生长没有增加( $OR = 1.2$  [95% CI 0.8~1.7,  $P = 0.37$ ]),但与 IBS-D 相比,IBS-C 中明显更普遍( $OR = 3.1$  [95% CI 1.7~5.6,  $P = 0.0001$ ])。IBD 患者中甲烷阳性型小肠细菌过度生长的患病率比对照组的 23.5%低 3 倍,为 7.4%。与溃疡性结肠炎相比,克罗恩病中甲烷阳性型小肠细菌过度生长的患病率显着降低。这项系统评价分析表明,呼气测试中的甲烷阳性与 IBS-C 呈正相关,与 IBD 呈负相关。Min 等[15]把 IBS-D 患者随机分组,根据标准的葡萄糖氢呼气试验鉴定出小肠细菌过度生长。与没有小肠细菌过度生长的患者相比,IBS-D 患者伴小肠细菌过度生长的黏膜微生物群较正常腔内细菌有更明显的营养不良的表现。因此,直肠粘膜相关菌群可能是 IBS-D 患者小肠细菌过度生长的潜在预测指标。

## 3. 小肠细菌过度生长对 IBS 造成的影响

### 3.1. 小肠细菌过度生长会加重 IBS 的严重程度

小肠是暴露营养抗原和维持食物和共生微生物免疫耐受的主要部位,越来越多地被探索为 IBS 病理学的一个部位,大量研究表明,IBS 患者的小肠在生理、微生物群落和免疫激活方面发生了变化[16]。肠道微生物组的改变会影响肠脑轴、内脏敏感性、肠道屏障、肠道分泌、肠道运动和免疫激活,在成人生活中,肠道微生物组受到生活方式、胃肠道感染和抗生素的影响,从而进一步激活免疫系统,影响肠脑轴,使内脏敏感性增高,反过来又会加重 IBS 症状。几项研究报告称,与基于葡萄糖或乳果糖呼气生产者 *Msmithii*。在动物研究中,甲烷已被证明会减慢小肠传输及加重便秘严重程度,并且与便秘型 IBS (IBS-C)相关[17]。Ayesha 等[18]做的荟萃分析显示,小肠细菌过度生长与 IBS 相关,此外,甲烷阳性小肠细菌过度生长与 IBS-C 之间存在正相关,即小肠细菌生长越多,IBS-C 患者症状愈严重。X.-W 等[19]将 IBS 患者为治疗组进行乳果糖氢和甲烷呼气试验,与健康人为对照;分析小肠细菌过度生长阳性与阴性的百分比和口盲通过时间(OCTT),OCTT 与。结果:治疗组小肠细菌过度生长阳性率(72%)明显高于对照组(38%),治疗组的 OCTT 明显低于对照组( $P < 0.05$ )。说明小肠细菌过度生长与 IBS 相关,可延长 OCTT。

### 3.2. 治疗小肠细菌过度生长可改善 IBS 的临床症状

Seok-Hoon 等[20]最近的研究表明 IBS-D 与小肠细菌过度生长有关。通过招募根据罗马 III 标准诊断为 IBS-D 的成年人。比较摄入益生菌 8 周前后,测得微生物粪便分析中有益菌数增加,有害菌数减少。SIBO 患病率在治疗结束时也有所下降。粪钙保护素的平均含量亦呈下降趋势。使用多菌株益生菌治疗 8 周后,肠道中有益菌数量显著增加,IBS-D 患者胃肠道症状也得到改善。Stefanolo 等[21]把 IBS-D 和 IBS-M

患者检测是否患小肠细菌过度生长, 无论阳性或阴性均给予利福昔明治疗 14 天。结果显示合并 SIBO 阴性患者和阳性患者 IBS 严重程度: 治疗 1 月后, 分别减少 144 分(IQR 33~230 分)和 182 分(IQR 76~290 分); 治疗 3 月后, 分别降低 119.5 (IQR -2~210)和 139 (IQR 76~290)分。提示利福昔明缓解 IBS 合并小肠细菌过度生长阳性的病人的症状的临床效果更好。

#### 4. IBS 与小肠细菌过度生长的治疗

IBS 与小肠细菌过度生长存在相关关系, 其治疗可以改善相关症状, 延缓病情进展, 具体用药情况如下:

##### 4.1. 利福昔明的应用

Phillip Gu 等[22]发现在 IBD 中, 产甲烷受到抑制, 氢营养细菌过多。这些表明产甲烷和氢营养微生物是微生物组驱动的生物标志物和疗法的潜在靶标。利福昔明具有良好的抗菌活性和低胃肠道吸收, 据报道, 它的抗菌作用几乎没有副作用, 因此适用于小肠细菌过度生长的长期治疗。在其前期研究中, 临床耐药利福昔明在用于治疗小肠细菌过度生长超 3 个月时没有出现该症状[23]。利福昔明短疗程(2 周)可改善中国 IBS-D 患者是否患有 SIBO 的胃肠道症状和生活质量[24]。Ashok K. Tuteja 等[25]在研究中发现, 利福昔明是治疗非便秘 IBS 的安全抗生素, 非便秘的 IBS 海湾战争退伍军人的症状或生活质量有任何显著改善。利福昔明可以改善普通民众的症状。

##### 4.2. 益生菌的应用

Konstantinos Leventogiannis 等[26]让 5 名 IBS 和 SIBO 患者和 21 名没有 SIBO 的 IBS 患者每 12 小时服用一次含有布拉氏酵母、乳双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和植物乳杆菌的口服胶囊, 治疗结束 30 天后, IBS 合并与未合并 SIBO 的患者的 IBS 总分分别下降 71.3%和 10.6% ( $P < 0.017$ )。这项前瞻性试验证明益生菌在患有 SIBO 的 IBS 患者中具有卓越临床疗效的研究, 益生菌摄入可以改善腹泻型和便秘型 IBS 患者的某些症状。

##### 4.3. PPI 应用的风险

Tingting Su 等[27]通过 PubMed, Embase 和 Cochrane 图书馆数据库以及 Web of Science 的 19 篇文章荟萃分析, 结果显示: SIBO 风险增加与 PPI 使用之间存在统计学意义的关联  $OR = 1.71$  [95%置信区间 1.20~2.43]。分析表明, 使用 PPI 会适度增加 SIBO 的风险, 从而强调需要适当地开具 PPI 处方。MJ Schmulson [28]等发现 PPI 与肠道症状和 IBS 的关联在墨西哥很常见, PPI 导致小肠细菌过多或生态失调可能是由引起 IBS 症状的原因之一。

##### 4.4. 饮食结构对 SIBO 的影响

益生菌、纤维补充剂和正念饮食与低 FODMAP 饮食对肠道微生物组有负面影响, 尤其是在 IBS 患者中。由于缺乏包括 SIBO 患者在内的研究, 将这些建议应用于 SIBO 的治疗尚无定论。根据目前可用的文献, IBS 饮食在 SIBO 中的潜在疗效在很大程度上是假设性的, 需要未来的研究来描述治疗 SIBO 的具体饮食建议。Justyna Paulina Wielgosz-Grochowska 等[29]使用 PubMed、ScienceDirect 和 Google Scholar 数据库进行叙述性文献综述, 发现小肠细菌过度生长(SIBO)在肠易激综合征(IBS)中非常普遍。饮食控制可能有助于缓解 SIBO 胃肠道症状。为 IBS 提出的低 FODMAP 饮食可能会促进肠道微生物群的负转变, 并加深 SIBO 患者现有的生态失调状态。根据目前可用的文献, 仍需要未来大量研究来设定治疗 SIBO 的特定饮食方案。

## 4.5. 中药治疗

CIARA P. WRIGHT 等[30]研究了一名患有严重 IBS 症状合并 SIBO 检测呈阳性的患者的案例, 通过使用含有大蒜、小檗碱、牛至、葡萄柚籽提取物和辛酸的草药配方, 同时遵循低可发酵寡糖、二糖、单糖和多元醇(FODMAP)的饮食, 治疗后患者的生活质量评估显著改善。该病例报告表明了使用草药疗法和低 FODMAP 饮食根除这种情况可减轻 IBS 的症状并改善患者的生活质量。

## 5. 展望

综上研究与荟萃表明, 虽然诊断 SIBO 的金标准是小肠液抽吸和培养, 但根据目前经济效应的问题, 大多使用乳果糖呼气试验有假阳性率的限制, 而葡萄糖呼气试验可能无法充分吸收远端肠中的 SIBO, 存在局限性。标准化诊断需要更多的验证研究。因此需要开发和验证技术, 以使我们能够更好地表征 IBS 患者的营养不良并理想地指导治疗。同时研究中 IBS 合并 SIBO 患者的样本量仍较少, 需要后期大规模研究, 研究结果可能更准确。并且。这些发现为使用益生菌或粪便微生物组移植治疗的 IBS-D 和临床证据提供了新的视角。

总之, 很大一部分 IBS 患者患有 SIBO, SIBO 与 IBS 相关。这种关系可能与肠道菌群的组成和丰度有关, 这为 SIBO 与 IBS 患者之间的联系提供了新颖的见解。中西医结合治疗可以减少 SIBO, 改善 IBS 患者的临床症状及预后, 所以在综合治疗 IBS 时不应忽视中西药的作用, 后续临床研究可进一步探讨 SIBO 与 IBS 之间的相关性, 观察中西药联用的疗效, 以期挖掘重要内容与突破点。

## 参考文献

- [1] Ford, A.C., Moayyedi, P., Chey, W.D., *et al.* (2018) American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>
- [2] Ford, A.C., Sperber, A.D., Corsetti, M. and Camilleri, M. (2020) Irritable Bowel Syndrome. *The Lancet*, **396**, 1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
- [3] Camilleri, M., Zhernakova, A., Bozzarelli, I. and D'Amato, M. (2022) Genetics of Irritable Bowel Syndrome: Shifting Gear via Biobank-Scale Studies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 689-702. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00662-2>
- [4] Black, C.J. and Ford, A.C. (2020) Global Burden of Irritable Bowel Syndrome: Trends, Predictions and Risk Factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 473-486. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0286-8>
- [5] Aguilera-Lizarraga, J., Hussein, H. and Boeckxstaens, G.E. (2022) Immune Activation in Irritable Bowel Syndrome: What Is the Evidence? *Nature Reviews Immunology*, **22**, 674-686. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00700-9>
- [6] Vasant, D.H., Paine, P.A., Black, C.J., *et al.* (2021) British Society of Gastroenterology Guidelines on the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Gut*, **70**, 1214-1240. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>
- [7] Ghoshal, U. C., Nehra, A., Mathur, A., and Rai, S. (2020) A Meta-Analysis on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Different Subtypes of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **35**, 922-931. <https://doi.org/10.1111/jgh.14938>
- [8] Losurdo, G., D'Abramo, F., Indelicati, G., *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>
- [9] Wijarnpreecha, K., Werlang, M.E., Watthanasuntorn, K., Panjawananan, P., Cheungpasitporn, W., Gomez, V., Lukens, F.J. and Ungprasert, P. (2020) Obesity and Risk of Small Intestine Bacterial Overgrowth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 1414-1422. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05887-x>
- [10] Pimentel, M., Saad, R.J., Long, M.D. and Rao, S. (2020) ACG Clinical Guideline Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *The American Journal of Gastroenterology*, **115**, 165-178. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>
- [11] Takakura, W. and Pimentel, M. (2020) Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome—An Update. *Frontiers in Psychiatry*, **11**, Article 664. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00664>
- [12] Chen, B., Kim, J.J.-W., Zhang, Y., Du, L. and Dai, N. (2018) Prevalence and Predictors of Small Intestinal Bacterial

- Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 807-818. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1476-9>
- [13] Wu, K.-Q., Sun, W.-J., Li, N., *et al.* (2019) Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome by Increasing Mainly *Prevotella* Abundance. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **54**, 1419-1425. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1694067>
- [14] Gandhi, A., Shah, A., Jones, M.P., *et al.* (2021) Methane Positive Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Microbes*, **13**, Article 1933313. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1933313>
- [15] Yang, M., Zhang, L., Hong, G., *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>
- [16] Burns, G.L., Talley, N.J. and Keely, S. (2022) Immune Responses in the Irritable Bowel Syndromes: Time to Consider the Small Intestine. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02301-8>
- [17] Singh, P. and Lembo, A. (2021) Emerging Role of the Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology Clinics of North America*, **50**, 523-545. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.03.003>
- [18] Shah, A., Talley, N.J., Jones, M., *et al.* (2020) Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *The American Journal of Gastroenterology*, **115**, 190-201. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000504>
- [19] Ding, X.W., Liu, Y.X., Fang, X.C., *et al.* (2017) The Relationship between Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 5191-5196.
- [20] Lee, S.-H., Joo, N.-S., Kim, K.-M. and Kim, K.-N. (2018) The Therapeutic Effect of a Multistrain Probiotic on Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Study. *Gastroenterology Research and Practice*, **2018**, Article ID: 8791916. <https://doi.org/10.1155/2018/8791916>
- [21] Stefanolo, J.P., Tevez, A., Manresa, M.M., *et al.* (2019) Therapeutic Response to Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Irritable Bowel Syndrome (IBS). Is It Useful to Test For? *Gastroenterology*, **156**, S-190-S-191. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37267-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37267-1)
- [22] Gu, P., Patel, D., Lakhoo, K., *et al.* (2020) Breath Test Gas Patterns in Inflammatory Bowel Disease with Concomitant Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms: A Controlled Large-Scale Database Linkage Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 2388-2396. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05967-y>
- [23] Lee, S.-H., Cho, D.-Y., Joo, N.-S. and Kim, K.-N. (2019) Effect of Eradicating Hydrogen-Forming Small Intestinal Bacterial Overgrowth with Rifaximin on Body Weight Change. *Medicine*, **98**, e18396. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018396>
- [24] Zhuang, X., Tian, Z., Luo, M. and Xiong, L. (2020) Short-Course Rifaximin Therapy Efficacy and Lactulose Hydrogen Breath Test in Chinese Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01336-6>
- [25] Tuteja, A.K., Talley, N.J., Stoddard, G.J. and Verne, G.N. (2019) Double-Blind Placebo-Controlled Study of Rifaximin and Lactulose Hydrogen Breath Test in Gulf War Veterans with Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 838-845. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5344-5>
- [26] Leventogiannis, K., Gkolfakis, P., Spithakis, G., *et al.* (2018) Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, **11**, 627-634. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9401-3>
- [27] Su, T., Lai, S., Lee, A., He, X. and Chen, S. (2017) Meta-Analysis: Proton Pump Inhibitors Moderately Increase the Risk of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 27-36. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1371-9>
- [28] Schmulson, M.J. and Frati-Munari, A.C. (2019) Síntomas intestinales en pacientes que reciben inhibidores de bomba de protones (IBP). Resultados de una encuesta multicéntrica en México. *Revista de Gastroenterología de México*, **84**, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.02.008>
- [29] Wielgosz-Grochowska, J.P., Domanski, N. and Drywien, M.E. (2022) Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients*, **14**, Article No. 3382. <https://doi.org/10.3390/nu14163382>
- [30] Wright, C., Dooley, M. and Leeson, H. (2021) Eradication of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome Using Herbal Therapy: A Case Report. *International Journal of Functional Nutrition*, **2**, Article No. 13. <https://doi.org/10.3892/ijfn.2021.23>