

• 综 述 •

小肠细菌过度生长的概念变迁及其诊断进展*

黄娟 综述, 孙文静[△] 审校

(重庆市第十三人民医院消化内分泌科, 重庆 400053)

[摘要] 小肠细菌过度生长(SIBO)是指各种原因所致小肠内细菌数量过度增长或菌群种类发生较大改变的现象,该概念于 20 世纪 70 年代首次被提出,主要用于描述胃肠手术后患者出现腹痛、腹泻及营养不良的病理、生理机制。随着认识的深入,越来越多的证据表明 SIBO 与炎症性肠病、肠易激综合征、乳糜泻、脂肪性肝病等消化系统疾病,甚至与糖尿病、肥胖等代谢性疾病有着密切的关系。然而,目前对诊断 SIBO 的“金标准”及方法尚存在一些争议。该文就 SIBO 的概念变迁及诊断进行综述。

[关键词] 小肠细菌过度生长; 十二指肠及空肠吸取物细菌培养; 乳果糖氢气甲烷呼气实验; 葡萄糖氢气甲烷呼气实验; 气体胶囊; 小肠采样胶囊; 诊断方法; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.025

中图法分类号:R574.4

文章编号:1009-5519(2023)09-1559-06

文献标识码:A

Progress on conceptual changes and diagnosis of bacterial overgrowth in the small intestine*

HUANG Juan, SUN Wenjing[△]

(Department of Digestive Endocrinology, Chongqing No. 13 People's Hospital, Chongqing 400053, China)

[Abstract] Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) refers to the phenomenon of overgrowth of bacteria in the small intestine and changes of bacterial species caused by various reasons. This concept was first proposed in the 1970s to describe the pathophysiology of abdominal pain, diarrhea and malnutrition in patients after gastrointestinal surgery. With greater understanding, there is growing evidence that SIBO is closely related to digestive diseases such as inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, celiac disease, fatty liver disease, and even metabolic diseases such as diabetes and obesity. Even more, some metabolic diseases such as diabetes and obesity are associated with SIBO. However, there is some debate about the "gold standard" and method for diagnosing SIBO. This article reviews the conceptual changes and diagnosis of SIBO.

[Key words] Small intestinal bacterial overgrowth; Bacterial culture of duodenum and jejunum extracts; Lactulose hydrogen methane breath test; Glucose hydrogen methane breath test; Gas capsule; Small intestine sampling capsule; Diagnostic method; Review

小肠细菌过度生长(SIBO)是指各种原因所致小肠内细菌在数量上过度增长及菌群种类发生较大改变的现象,主要用于描述胃肠手术后患者出现腹痛、腹泻及营养不良的病理、生理机制。其可能的机制为手术改变了正常胃肠道结构,导致肠道短缩,具有阀门作用的幽门/回盲瓣等结构消失,从而削弱了小肠的“自净”功能,最终导致 SIBO,表现出腹痛、腹泻、营养物质吸收不良等肠道功能紊乱的症状。而近年研究发现,除胃肠道手术外,一些可引起小肠运动迟缓或通道异常的疾病亦可导致 SIBO,如硬皮病、糖尿病

自主神经紊乱、肠内瘘管、便秘型肠易激综合征(IRS)等^[1]。目前,对 SIBO 的诊断还存在一些争议,而针对 SIBO 的诊断方法主要有小肠液细菌培养、氢甲烷呼气试验、气体胶囊等,本文就 SIBO 的概念变迁及诊断综述如下。

1 SIBO 认识发展

1906 年,肠管术后狭窄合并贫血患者引起了外科医生的注意,1920 年,有医生提出贫血原因可能是“小肠被细菌毒素污染”。1939 年首次报道了 1 例肠梗阻患者其病因与细菌过度生长有关^[2]。随后外科医

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科科研项目(2022WSJK033);重庆市第十三人民医院院内医学科研孵化基金项目(2021YNXM04)。

[△] 通信作者, E-mail: fountains@163.com。

生逐渐发现,在经手术改变胃肠道正常结构的人群中,术后可出现反复腹泻、腹胀、腹痛等临床症状,且部分患者上述症状可呈现逐渐加重的趋势,严重者可出现维生素 B12 缺乏相关的恶性贫血、严重消瘦及重度营养不良等,必须经临床干预及治疗才可缓解,经典的 SIBO 概念即由此产生。过度生长的细菌通过其数量增长、无氧代谢的增加,产生大量的氢气、甲烷、二氧化碳及硫化氢等肠道气体,并且在肠道内代谢物及细菌量增加等共同作用下,导致肠腔内渗透压升高,大量的液体及气体蓄积于肠道内,从而产生一系列消化道症状。另一方面,由于 SIBO 可导致肠黏膜屏障作用减弱,影响了宿主对营养物质的吸收不良;而细菌参与了宿主营养物质的争夺,可进一步加重宿主营养物质的缺乏,导致出现恶性贫血、极度消瘦及重度营养不良等,而上述临床症候群往往需要积极的临床干预^[3]。近年来,随着对消化道菌群了解的深入及各类针对肠道气体无创检测方法的广泛应用,SIBO 的概念被扩大,并应用于 IBS 及普通人群中,用以描述 SIBO 的状态及各种非特异性消化道症状产生的原因。现有研究表明,多种疾病,例如 IBS、功能性腹胀、炎症性肠病、糖尿病自主神经紊乱、帕金森病等也与 SIBO 有关^[4]。

2 SIBO 认知进展带来的临床价值

小肠菌群数量明显区别于结肠,除开胃酸对细菌的抑制外,还存在以下原因:胰腺(如胰酶)、胆道(如胆汁酸)、肠道黏膜分泌物(如抗菌肽)的共同作用;肠黏膜屏障完整性和肠道免疫系统的作用;小肠复合移行运动、回盲瓣的单向阀作用。这些物理、化学及神经免疫机制,控制着小肠内细菌的数量。若某种因素(如肠道动力障碍、慢性胰腺炎、抗生素滥用、应激或精神压力、免疫功能失调等)影响到上述机制,则可能破坏小肠内菌群的稳态。

而 SIBO 也可影响其他疾病的进程(表 1),导致如 IBS 的症状反复及加重、肝硬化腹水难以纠正及肝性脑病发生、胰腺炎的重症化及病程延长、炎症性肠病中肠道炎症持续及肠道结构重塑、参与糖脂代谢紊乱及帕金森病的发生等。

特别是在 SIBO 参与各类疾病的发病机制中,引起局部或全身炎症是重要的一环。例如,在非酒精性脂肪性肝病中,SIBO 通过 Toll 样受体 4 加重肝脏炎症;在儿童患者中,通过肠微漏引起系统性慢性炎症,从而影响脑肠轴及认知发育;在慢性肾病患者中,通过影响氢氧化氨的形成,引起系统性炎症,进一步加重肾功能不全。

表 1 SIBO 在各种疾病中的发生率

研究	疾病	发生率(%)	研究方法	总数(n)
KURDI 等 ^[5]	慢性胰腺炎	38.6	meta 分析	518
SHAH 等 ^[6]	炎症性肠病	22.3	meta 分析	1 175
RAFIEI 等 ^[7]	非酒精性脂肪性肝病	39.0	描述性分析、横断面研究	98
LOSURDO 等 ^[8]	乳糜泻	20.0	meta 分析	614
CHEN 等 ^[9]	IBS	38.0	meta 分析	8 398
NIU 等 ^[10]	帕金森病	30.2	病例对照分析	182
POLKOWSKA-PRUSZYNSKA 等 ^[11]	系统性硬化	39.0	meta 分析	432
LIU 等 ^[12]	原发性胆汁性胆管炎	32.8	回顾性研究	58
KIM 等 ^[13]	胆石疾病	36.6	前瞻性研究	265
PETZOLD 等 ^[14]	功能性消化不良	44.4	回顾性研究	207
FIALHO 等 ^[15]	深静脉血栓	44.9	回顾性研究、队列分析	321
LAURITANO 等 ^[16]	甲状腺功能减退	54.0	病例对照、前瞻性研究	50
LISOWSKA 等 ^[17]	家族性肝内胆汁淤积	35.0	病例对照分析	26
ADAMSKA 等 ^[18]	1 型糖尿病	22.7	回顾性研究、病例对照分析	75
RANA 等 ^[19]	2 型糖尿病	15.5	病例对照分析	84
DENG 等 ^[20]	结直肠癌	41.9	病例对照分析、前瞻性研究	43
WIJARNPRECHA 等 ^[21]	肥胖	26.0	meta 分析	540
周东晓等 ^[22]	原发性肝癌	71.8	病例对照分析	78
MASLENNIKOV 等 ^[23]	肝硬化	40.8	meta 分析	1 264

当然, SIBO 的本身也会引起一些临床症状, 最主要的有腹泻、腹胀及腹痛。同时也包括其他例如胃肠胀气、便秘、恶心、腹部压痛、脂肪泻等也很常见。在严重的病例中, 可以出现重度营养不良及贫血、消瘦。在儿童患者中, 疲乏是最主要的症状。由于其临床表现并不具有特异性, 且程度轻重不一, SIBO 的临床重要性仍然被低估, 经常会导致诊断延误或者被其他疾病的胃肠道表现所掩盖。

3 SIBO 的检测方法及新进展

关于 SIBO 诊断的“金标准”, 目前还存在着争议, 各种方法在诊断上各具特点及侧重点。

3.1 十二指肠及空肠吸取物细菌培养 20 世纪 70 年代, TABAQCHALI 等^[24]发现, 在胃肠手术后患者常常出现反复腹痛、腹泻、腹胀等消化道症状, 症状持续并加重可进一步导致贫血、消瘦等, 而对这类患者进行上段小肠液培养发现, 其细菌指数波动在 $10^7 \sim 10^9$ cfu/mL, 显著高于健康人群, 且其细菌种类主要为大肠杆菌。由于 SIBO 与患者临床症状间相关性较好, 提示 SIBO 可能为导致其临床症状的原因。目前认为, SIBO 诊断的“金标准”为十二指肠或空肠吸取物的细菌培养, 其通过胃镜到达十二指肠后, 利用胃镜钳道及负压装置吸取十二指肠或空肠肠液后行有氧及厌氧细菌培养, 经典的判断标准为细菌指数大于 10^5 cfu/mL, 且细菌谱与结肠细菌谱相似定义为阳性。但因该方法在取材时需通过胃镜进入十二指肠, 在其通过口腔、食管及胃部时, 胃镜前段可受相应部位细菌污染, 到达十二指肠吸取十二指肠及空肠液体时, 标本可能存在上述部位细菌的污染; 另外人体小肠长度可达数米, 仅取上段小肠液无法准确反映整体小肠细菌状态, 故十二指肠及空肠吸取物细菌培养, 这一目前普遍公认的“金标准”可能也存在缺陷。另有研究发现, 无症状健康人群在进食高脂食物后, 上段小肠细菌培养液中其细菌指数也可大于 10^5 cfu/mL^[25]。此外, 该方法的重复性不高, 重复率仅为 35%~40%^[26]。由此可见, 目前 SIBO 的“金标准”面临极大挑战, 特别是高通量测序技术的出现更新了以往对肠道菌群的认识, SUNDIN 等^[27]用高通量测序测定小肠微生物的研究显示, 传统细菌培养很大程度上低估了小肠微生物群数量及其多样性。故目前临床上亟须创新性的采样及检测肠道微生态技术以解决诊断 SIBO 的问题。

3.2 氢气及甲烷呼气试验

3.2.1 氢气及甲烷呼气试验的理论基础 虽然目前诊断 SIBO 的“金标准”为十二指肠或空肠吸取物的细菌培养, 但因其侵入及有创的特性, 在临床应用上受到限制。近年来, 针对肠道菌群气体代谢产物的无创

检测方法, 诸如氢气及甲烷呼气试验, 逐渐受到关注。其理论基础在于人体对碳水化合物的代谢为彻底的有氧代谢, 最终产物为二氧化碳及水; 而肠道菌群处于肠道微氧及无氧状态下对碳水化合物的代谢主要为无氧酵解, 可产生氢气、甲烷、硫化氢、二氧化碳等多种气体, 上述气体中部分气体对人体有害, 而人体主要通过肠道排气及肺部途径将其排出。在肺部途径中, 上述气体首先通过弥散作用进入肠道微循环, 后经血液循环到达肺部, 最终通过呼气排出体外。当人体与肠道菌群之间处于相对平衡的状态时, 肠道产生及排出的气体也相对平衡, 人体呼出的气体中仅可检测到微量氢气、甲烷及硫化氢。但如肠道菌群过度生长或结肠细菌移位等情况出现时, 可导致大量碳水化合物被夺取并发生无氧酵解, 进而产生大量气体, 并经肺部代偿性呼出, 从而可检测到急剧增加的上述气体。这种检测方式是通过检测细菌的代谢产物状态间接判断其是否处于过度生长的状态。目前依靠该理论而产生的呼气试验包括乳果糖氢气甲烷呼气试验(LBT)、葡萄糖氢气甲烷呼气试验(GBT)、果糖氢气甲烷呼气试验等。

3.2.2 检测方法、检测前准备、检测过程及结果判定 由于上述呼气试验均通过检测细菌的气体代谢产物, 间接判断菌群状态, 故根据以氢和甲烷为基础的胃肠疾病呼吸测试(2016 北美共识)建议, 检测前需降低外部因素对肠道菌群的影响^[28]。具体的检查前准备方式如下: 检查前 4 周需停用抗生素、检查前 1 周停用胃肠道平滑肌促进及松弛药物、检查前 1 d 禁食乳制品及易发酵食物、检查前需空腹 8~12 h、检查当天禁烟及剧烈活动。其检测过程为患者空腹 8~12 h 后, 食入固定载量的底物(其中乳果糖为 10 g、葡萄糖 75 g), 每间隔 15 min 检测呼气中氢气、甲烷及硫化氢的值, 连续检测 1.5 h, 从而绘制各种气体变化趋势图, 并根据口服底物前后呼出气体值的变化进行判读。根据 2016 北美共识, 食入乳果糖或葡萄糖后呼出氢气含量高于基线值 20 p. p. m 或甲烷含量高于基线值 10 p. p. m 时为阳性, 当食入乳果糖或葡萄糖 90 min 时其氢气含量高于基线值 20 p. p. m 时, 提示 SIBO^[26]。而关于硫化氢值的判读, 目前尚缺少统一标准。

3.2.3 LBT 及 GBT LBT 及 GBT 为目前应用最广的测定肠道气体的试验, 其特点是通过检测肠道菌群代谢状态的方式间接反映肠道菌群状态。其理论基础在于通过人体进食的碳水化合物等营养物质, 一部分为人体消化吸收后通过有氧酵解最终转化为二氧化碳及水, 另一部分为肠道菌群所利用通过无氧酵解后最终产生为氢气、甲烷、硫化氢等气体, 正常状态下

机体可产生一定量的氢气、甲烷、硫化氢等气体,但在病理情况下,各种因素导致肠道菌群过度生长、肠道蠕动过快,或肠道正常结构被破坏等多种情况,可导致肠道菌群大量争夺食物后出现过度酵解,产生大量肠道气体超过人体排出限度时,临床上可出现腹胀、腹泻、腹痛等症状出现,故氢呼气试验逐渐被应用于 SIBO、功能性腹泻及碳水化合物吸收不良等疾病检测中^[29]。而氢气甲烷呼气试验由于其所采用的底物不同,可细分为 LBT、GBT、果糖氢气呼气试验等,LBT 是应用最早的底物,其最初用于检测口-盲通过时间(OTT),其理论基础在于乳果糖不能为人体所吸收,口服后亦不能被食管、胃及小肠细菌代谢分解,仅可在到达结肠后被结肠细菌酵解,从而以此可推断出 OTT,但如患者出现 SIBO 时,由于结肠细菌移位至小肠,故乳果糖可提前被分解后产生可检出的氢气、甲烷等气体,从而判定患者是否存在 SIBO^[28]。但因乳果糖具有加快肠道蠕动的特性,在肠道蠕动亢进的人群,如腹泻型 IBS、短肠综合征患者中,可因乳果糖快速到达结肠后分解,此时 LBT 阳性可能由增快的 OTT 所致^[28],不能被判读为 SIBO,故有学者认为 LBT 的阳性是否为 SIBO 所致需结合患者自身 OTT 加以判读^[30]。而 GBT 的底物为葡萄糖,其到达小肠时即可被细菌分解代谢产生氢气、甲烷及硫化氢等多种气体,相较于乳果糖,其受肠道蠕动影响小,更适合用于检测 SIBO^[31],但对于腹泻型 IBS、短肠综合征等本身存在 OTT 时间缩短的人群,对其结果的解读仍应结合其自身 OTT 时间加以判断。

关于肠道气体对人体影响的研究显示,不同的肠道气体可作用于人体产生各种变化,如肠道中甲烷的升高与便秘型 IBS 密切相关,甲烷可通过直接抑制及间接影响 5-羟色胺、抑制肠道平滑肌的收缩,另外硫化氢的升高参与了肠黏膜上皮的损伤、炎症性肠病及肿瘤的发生^[32]。故氢气甲烷呼气试验除可用于 SIBO 等特定疾病的检测外,还可测试肠道菌群对食物争夺及酵解的能力,在氢气甲烷呼气试验阳性的人群中,由于其肠道气体产生较多,可能较氢气甲烷呼气试验阴性人群出现肠道炎症、息肉或肿瘤的概率增加,该原理类似于糖耐量实验(OGTT),或可提示人群中肠道健康是否出现“亚健康状态”。

3.3 呼气检测中新指标 但即便联合氢气和甲烷呼气检测,仍有一部分经小肠液抽吸培养确认为 SIBO 的患者的氢气甲烷呼气检测结果为阴性。这可能是由于这类患者的肠道中存在另外一种氢气消耗型细菌,例如硫酸盐还原菌,这类细菌可以将氢气利用与硫酸盐结合,产生硫化氢^[33]。据报道,大约有 55% 的氢消耗人群肠菌中可能的途径是通过硫酸盐还原菌

产生硫化氢^[32]。由此推断,呼出气硫化氢的测定能补充氢气及甲烷呼气的不足。已经有文献报道,在抽吸小肠液培养阳性的 SIBO 患者中,检测呼出氢气无明显升高的情况下,呼出气硫化氢升高与 SIBO 有明显关联;在其他呼出氢气升高的 SIBO 阳性患者中,呼出气硫化氢与呼出氢气呈良好的正相关;并且在经抗生素治疗后,呼出气硫化氢能预测 SIBO 治疗是否有效^[34]。而北美共识与 2020 年 ACG SIBO 指南则直接提出,硫化氢需要合适的设备进行检测;并连同其他可能的菌群相关的挥发性有机物,在未来作为重要的评估手段,一起用于呼出气多分子联合检测。然而,目前尚缺乏明确呼出气硫化氢的基线值,这有待于更多的大规模临床研究以提供更多的临床依据。

3.4 气体胶囊与小肠采样胶囊 受胶囊内镜启发,近年有学者研制出可实时探测肠道气体的气体胶囊探测系统,其由气体胶囊、体外接收器及手机相关软件组成。其中气体胶囊长约 25 mm,直径约 9.8 mm,由一层特殊纳米材料膜、感应器、传输装置及电池组成,其中纳米材料膜在具有高气体渗透性的同时可有效阻隔肠道内液体及固体渗入,而感应器可有效感应肠道内氧气、氢气、二氧化碳、甲烷等气体,并通过传输装置每 5 分钟将数据传输至体外接收器,最终完整数据通过蓝牙传输方式由体外接收器导入手机相关软件系统中进行分析及绘制相关图形。BEREAN 等^[35]在研究中发现,通过气体胶囊可更直接且实时地反映肠道内气体含量的变化,且胶囊每 5 分钟传输 1 次数据,整颗胶囊在肠道内可运行 10 余小时,数据具有连贯性,可更真实地反映肠道内气体在变化的情况。由于气体胶囊可实时地反映肠道气体的情况,是目前为止最客观反映肠道菌群代谢的一种方式,但因其临床试验样本量较少,且其胶囊需进入机体,其安全性需待进一步考证,故其使用受到一定限制。此外,还有学者研制出小肠采样胶囊,通过该胶囊可在小肠腔内对肠道内容物进行采样,采样后再进行 16s RNA 分析,通过该方法可了解小肠菌群的数量及构成^[36]。

4 小结与展望

目前,人类肠道微生态的生物学及临床意义正引起全世界的关注。虽然,现代分子生物学技术和生物信息学分析方法使研究者对肠道微生物数量及类型的理解有了更深入的了解,但对于各类肠道微生物的功能仍知之甚少。近年来,针对肠道菌群气体代谢产物的检测加速了研究者对肠道微生物功能,以及肠道微生物代谢活动与人类健康之间的关系认识。SIBO 作为肠道菌群紊乱中的一种表现形式越来越受到重视,最后关于小肠液细菌培养作为诊断 SIBO 的“金标

准”,目前受到极大的挑战。而肠道气体呼气试验,因其无创且便捷的特点,以及可侧面反映肠道菌群功能的特性,日益受到关注。但是,关于氢气、甲烷、硫化氢等呼气试验的结果判读、气体数值与疾病特征及临床症状的相关性,以及肠道气体对人体消化道乃至机体产生的影响,有待进一步研究。

参考文献

- [1] LOSURDO G, SALVATORE D'ABRAMO F, INDELLICATI G, et al. The influence of small intestinal bacterial overgrowth in digestive and extra-intestinal disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3531.
- [2] CARD W I. Blind loop syndrome [J]. *Proc R Soc Med*, 1959, 52(1):28-31.
- [3] GABRIELA L, WALTER M, STACY W, et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth [J]. *PLoS One*, 2020, 15:e0234906.
- [4] RAO S S C, BHAGATWALA J. Small Intestinal bacterial overgrowth: Clinical features and therapeutic management [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(10):e00078.
- [5] KURDI B E, BABAR S, ISKANDARANI M E, et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(9):e00072.
- [6] SHAH A, MORRISON M, BURGER D, et al. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(6):624-635.
- [7] RAFIEI R, BEMANIAN M, RAFIEI F, et al. Liver disease symptoms in non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth [J]. *Rom J Intern Med*, 2018, 56(2):85-89.
- [8] LOSURDO G, MARRA A, SHAHINI E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: A systematic review with pooled-data analysis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(6). (2017-12-12) [2022-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28191721/>.
- [9] CHEN B, KIM J J W, ZHANG Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(7):807-818.
- [10] NIU X L, LIU L, SONG Z X, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(12):1381-1386.
- [11] POLKOWSKA-PRUSZYNSKA B, GERKOWICZ A, SZCZEPANIK-KUŁAK P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: A review of the literature [J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311(1):1-8.
- [12] LIU CHEN K IOW J, VINCENT C, SIDANI S, et al. High occurrence of small intestinal bacterial overgrowth in primary biliary cholangitis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(11):e13691.
- [13] KIM D B, PAIK C N, SONG D S, et al. The characteristics of small intestinal bacterial overgrowth in patients with gallstone diseases [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(8):1477-1484.
- [14] PETZOLD G, AMANZADA A, GRESS T M, et al. High prevalence of pathological hydrogen breath tests in patients with functional dyspepsia [J]. *Digestion*, 2019, 100(3):186-191.
- [15] FIALHO A, FIALHO A, SCHENONE A, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and deep vein thrombosis [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2016, 4(4):299-303.
- [16] LAURITANO E C, BILOTTA A L, GABRIELLI M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(11):4180-4184.
- [17] LISOWSKA A, KOBELSKA-DUBIEL N, JANKOWSKA I, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *Acta Biochim Pol*, 2014, 61(1):103-107.
- [18] ADAMSKA A, NOWAK M, PIŁACINSKI S, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in adult patients with type 1 diabetes: Its prevalence and relationship with metabolic control

- and the presence of chronic complications of the disease[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(9):628-634.
- [19] RANA S, BHANSALI A, BHADADA S, et al. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(11):1115-1120.
- [20] DENG L, LIU Y, ZHANG D, et al. Prevalence and treatment of small intestinal bacterial overgrowth in postoperative patients with colorectal cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(5):883-887.
- [21] WIJARNPREECHA K, WERLANG M E, WATHANASUNTORN K, et al. Obesity and risk of small intestine bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(5):1414-1422.
- [22] 周东晓, 马英杰, 陈光耀, 等. 肝细胞癌患者外周血单个核细胞表面 Toll 样受体 2 和 4 与小肠细菌过度生长的关系[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(4):286-290.
- [23] MASLENNIKOV R, PAVLOV C, IVASHKIN V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: Systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(6):567-576.
- [24] TABAQCHALI S. The pathophysiological role of small intestinal bacterial flora[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1970, 6:139-163.
- [25] SAFOURI G B, SHIELDS-CUTLER R R, CHEN J, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2012.
- [26] ACHUFUSI T G O, SHARMA A, ZAMORA E A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Comprehensive review of diagnosis, prevention, and treatment methods[J]. *Cureus*, 2020, 12(6):e8860.
- [27] SUNDIN O H, MENDOZA-LADD A, MORALES E, et al. Does glucose-based hydrogen and methane breath test detect bacterial overgrowth in the jejunum? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(11):e13350.
- [28] REZAIE A, BURESI M, LEMBO A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5):775-784.
- [29] KELLER J, BASSOTTI G, CLARKE J, et al. Expert consensus document: advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(5):291-308.
- [30] PATERSON W, CAMILLERI M, SIMREN M, et al. Breath testing consensus guidelines for SIBO: RES IPSA LOC-QUITOR [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(12):1888-1889.
- [31] MASSEY B T, WALD A. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome: A guide for the appropriate use of breath testing[J]. *Digest Dis Sci*, 2021, 66(2):338-347.
- [32] TRIANTAFYLLOU K, CHANG C, PIMENTEL M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2014, 20(1):31-40.
- [33] KUNKEL D, BASSERI R J, MAKHANI M D, et al. Methane on breath testing is associated with constipation: A systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(6):1612-1618.
- [34] BANIK G D, DE A, SOM S, et al. Hydrogen sulphide in exhaled breath: A potential biomarker for small intestinal bacterial overgrowth in IBS[J]. *J Breath Res*, 2016, 10(2):26010.
- [35] BEREAN K J, HA N, Chrimes A F, et al. The safety and sensitivity of a telemetric capsule to monitor gastrointestinal hydrogen production in vivo in healthy subjects: A pilot trial comparison to concurrent breath analysis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(6):646-654.
- [36] GHAFOR A, KARUNARATNE T, RAOS S C. Bacterial overgrowth and lactose intolerance: How to best assess[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2022, 25(5):334-340.

(收稿日期:2022-10-15 修回日期:2023-03-25)