

核素显像联合氢呼气试验诊断小肠细菌过度生长的价值研究

宁艳丽 陈东方 楼岑 黄中柯

[摘要] **目的** 探讨核素显像联合乳果糖氢呼气试验对腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者小肠细菌过度生长(SIBO)的诊断与预后评价价值。**方法** 63例 IBS-D患者纳入本次研究。禁食12 h后,测定基础氢呼气值,空腹口服试餐后,即刻记录氢呼气值,采集全腹静态图像,后每间隔15 min重复呼气与图像采集,至3 h结束。试验结束分别记录乳果糖氢呼气试验口盲转运时间(OL)、核素显像口盲转运时间(OR)及诊断OR时间相关性氢呼气值(HR)。参照Miller标准将63例 IBS-D患者分为SIBO阳性组与阴性组。所有SIBO阳性患者与三分之一阴性患者接受利福昔明治疗,并记录治疗前后腹部症状罗马Ⅲ问卷评分差。**结果** IBS-D患者中SIBO阳性率为46.03%,SIBO阳性组与SIBO阴性组性别、年龄、体重指数、婚姻状态、教育程度、家庭收入、职业、吸烟史、饮酒史、药物治疗史、焦虑、抑郁及应激性生活事件评估表(LES)评分比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.03, t=-0.85, U=432.00, \chi^2$ 分别=3.82、0.04、0.00、0.11、1.14、0.01、0.01, t 分别=0.98、1.11, $U=492.00, P$ 均 >0.05)。OL为诊断IBS-D患者SIBO阳性的危险因素,OR为诊断SIBO阳性的保护因素(OR 分别=0.91、1.11, P 均 <0.05)。OR、OL及HR值与预后评分无相关性(r 分别=0.11、-0.19、0.26, P 均 >0.05)。OR受试者工作特征曲线下面积为0.66,最佳界值为67.50 min。**结论** 核素显像联合乳果糖氢呼气试验对IBS-D患者SIBO有明确诊断价值,但尚不能用于预后评估。

[关键词] 小肠细菌过度生长; 肠易激综合征; 乳果糖氢呼气试验; 核素显像

Clinical value of the radionuclide imaging combined with lactulose hydrogen breath test on the diagnosis of SIBO NING Yanli, CHEN Dongfang, LOU Cen, et al. Department of Nuclear Medicine, Hangzhou Xiasha Hospital, Hangzhou 310018, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of radionuclide imaging (RI) combined with lactulose hydrogen breath test (LHBT) for the diagnosis and therapeutic evaluation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). **Methods** Sixty-three consecutive patients diagnosed as IBS-D were retrospectively analyzed. RI and LHBT was proceeded respectively per 15 min until 3 h. The oro-cecum transit time (OCTT) for LHBT (OL), OCTT for RI (OR) and the temporal correlation of H₂ level of OR (HR) were measured. Patients were divided into SIBO positive group and SIBO negative group based on the results of Miller's standard. IBS-D patients with positive SIBO entered a trial of oral rifaximin and their curative effects were recorded. **Results** According to the diagnostic criteria, the positive rate of SIBO in IBS-D patients was 46.03%. There were no significant differences in gender, age, body mass index, marital status, education level, family income, occupation, smoking history, drinking history, medication history, anxiety, depression and LES score between the SIBO positive group and the SIBO negative group ($\chi^2=0.03, t=-0.85, U=432.00, \chi^2=3.82, 0.04, 0.00, 0.11, 1.14, 0.01, 0.01, t=0.98, 1.11, U=492.00, P>0.05$). The OL value was a risk factor for SIBO in IBS-D patients, while the OR value was a protective factor ($OR=0.91, 1.11, P<0.05$). These three quantitative indicators including OR, OL, and HR were not correlated with curative effect ($r=0.11, -0.19, 0.26, P>0.05$). The area under the curve of OR was 0.66 and the cut-off value was 67.50 min. **Conclusion** For IBS-D patients, the

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.06.003

基金项目:浙江省科技厅公益技术研究社会发展项目(2014C33176)

作者单位:310018 浙江杭州,杭州市下沙医院核医学科(宁艳丽、陈东方);浙江大学医学院附属邵逸夫医院核医学科(楼岑、黄中柯)

通讯作者:楼岑, Email: 3194110@zju.edu.cn

quantitative indicators calculated from RI combined with LHBT method could be used for diagnosing SIBO and especially for OR but not for therapeutic evaluation.

[Key words] small intestinal bacterial overgrowth; irritable bowel syndrome; lactulose hydrogen breath test; radionuclide imaging

近年来多项研究提示小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)密切相关^[1],尤其是腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)患者。然而,关于SIBO的诊断方法存在着很大的争议。乳果糖氢呼气试验(hydrogen breath test with lactulose, LHBT)是目前使用最为常见的SIBO诊断方法,但是由于个体口盲转运时间(oro-cecum transit time, OCTT)存在巨大差异,其准确性受到普遍质疑。锝-99m标记的二乙三胺五醋酸(technetium-99m labeled diethylene triamine pentaacetic acid, ^{99m}Tc-DTPA)作为一种经典的核素显像剂,可用于监测小肠中液体或固体的移动,提供可视化定位及定性诊断信息。本次研究旨在探讨核素显像联合LHBT对IBS-D患者SIBO的诊断及预后评估价值,为SIBO的临床诊断提供无创性与可重复性的检查手段。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2011年1月至2016年6月就诊于浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化内科63例IBS-D患者资料,其中男性34例、女性29例;年龄24~77岁,平均年龄(44.81±12.62)岁;诊断标准参照罗马Ⅲ标准,同时至少25%的排便为松散粪或水样粪,且硬粪或干球粪<25%。排除患有其他IBS亚型、具有消化道疾病史(包括手术、炎症性肠病、恶性肿瘤、胰腺炎、消化性溃疡或肝病等)的患者。

1.2 方法 所有患者在试验前1月内未接受任何治疗。知情同意后,所有患者需完成问卷调查,包括评估胃肠道症状的罗马Ⅲ问卷,评估精神心理状态的医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)与应激性生活事件评估量表(life event stress, LES)。所有患者于就诊后2周内完成LHBT检查与核素显像。于检查前一晚避免食用牛奶、豆制品、难消化的食物及葱蒜等,禁食至检查结束,可少量饮水。检查前嘱所有患者予复方硼砂含漱液10 ml,用50 ml温开水稀释后含漱5 min后吐出,以手持式氢呼气检测仪(由英国迈科医疗器械有限公司生产)测定基础氢呼气值3次,由消化内科

医师负责操作与记录。放射性核素示踪剂由消化内科医师负责配置,示踪剂为15 ml乳果糖(含10 g乳果糖,由荷兰苏威药业有限公司生产)+0.5 ml ^{99m}Tc-DTPA(放射性剂量37MBq,放射化学纯度超过95%,由杭州原子高科医药有限公司生产)+100 ml温水。嘱患者在1 min内饮尽,使用Millennium VG型单光子发射计算机断层扫描仪器(由美国GE公司生产)即刻采集全腹平面静态图像,后每间隔15 min分别行LHBT与核素显像。图像数据由Xeleris Workstation工作站处理,并由两名核医学医师独立诊断。

1.3 监测指标 SIBO诊断参照Miller标准,即氢呼气开始升高时间(连续两个以上的呼气值高于基础值5 ppm)早于核素在盲肠聚集超过摄入量10%的时间15 min即为SIBO阳性^[2],并以此标准将所有IBS-D患者分为SIBO阳性组与SIBO阴性组。检查结束后分别记录乳果糖氢呼气试验口盲转运时间(OCTT for LHBT, OL),核素显像口盲转运时间(OCTT for radionuclide imaging, OR)及诊断OR时间相关性氢呼气值(the temporal correlation of H₂ level of OR, HR)。所有SIBO阳性IBS-D患者与三分之一阴性患者接受利福昔明治疗。利福昔明胶囊(由海南三叶制药厂有限公司生产)200 mg口服,每日二次,每次3片,疗程为10 d。治疗结束后两周消化内科门诊随访,重新评估腹部症状(罗马Ⅲ问卷)。预后评价指标为治疗前后腹部症状罗马Ⅲ问卷评分差。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0软件进行统计分析。正态分布数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用两样本 t 检验;非正态分布数据以中位数(四分位间距)描述,采用Mann-Whitney U 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。评估定量结果与SIBO诊断的相关性多因素采用logistic回归分析;评价定量结果和预后相关性采用Spearman秩相关分析。建立受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估定量指标诊断效能。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SIBO结果 所有纳入研究的63例IBS-D患者分为SIBO阳性组29例,SIBO阴性组34例。IBS-D

患者中SIBO阳性率为46.03% (29/63)。两组的基本信息、精神心理状态、LES评分及OR、OL、HR比较见表1。

表1 两组IBS-D患者基本信息、精神心理状态、LES评分及OR、OL、HR比较

指标	SIBO阳性组	SIBO阴性组
性别(男/女)	16/13	18/16
平均年龄/岁	43.34 ± 13.06	46.06 ± 12.29
体重指数/kg/m ²	21.36(5.92)	22.03(7.76)
婚姻状态		
已婚	24(82.76)	33(97.06)
未婚	5(17.24)	1(2.94)
教育程度		
小学及以下	8(27.59)	7(20.59)
初中	6(20.69)	10(29.41)
高中	9(31.03)	10(29.41)
大学及以上	6(20.69)	7(20.59)
家庭月收入		
<1000元	3(10.34)	2(5.88)
1000~4999元	14(48.28)	20(58.82)
5000~9999元	8(27.59)	6(17.65)
≥10000元	4(13.79)	6(17.65)
职业		
白领	18(62.07)	19(55.88)
蓝领	5(17.24)	9(26.47)
待业	6(20.69)	6(17.65)
吸烟史		
从不	21(72.41)	26(76.47)
1~9根/d	5(17.24)	3(8.82)
10~19根/d	1(3.45)	2(5.89)
≥20根/d	2(6.90)	3(8.82)
饮酒史		
从不	15(51.72)	16(47.06)
偶尔	12(41.38)	15(44.12)
经常	0	1(2.94)
很多	2(6.90)	2(5.88)
药物治疗史		
无	21(72.41)	25(73.53)
有	8(27.59)	9(26.47)
焦虑/分	5.28 ± 3.92	4.44 ± 2.51
抑郁/分	5.83 ± 4.07	4.85 ± 2.61
LES/分	73.00(93.00)	77.00(87.25)
OR/min	75.00(52.50)	60.00(30.00)
OL/min	15.00(45.00)	60.00(37.50)
HR/ppm	7.00(4.50)	5.00(7.25)

由表1可见,IBS-D患者SIBO阳性组与SIBO阴性组性别、年龄、体重指数、婚姻状态、教育程度、家庭月收入、职业、吸烟史、饮酒史、药物治疗史、焦

虑、抑郁及LES评分比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.03, t=-0.85, U=432.00, \chi^2$ 分别=3.82、0.04、0.00、0.11、1.14、0.01、0.01, t 分别=0.98、1.11, $U=492.00, P$ 均>0.05)。IBS-D患者SIBO阳性组OR值、HR值明显高于SIBO阴性组,OL值明显低于SIBO阴性组,差异有统计学意义(Z 分别=-8.01、-2.55、-10.21, P 均<0.05)。

2.2 定量指标与SIBO诊断相关性见表2

表2 SIBO阳性的多因素logistic回归分析统计结果

指标	β	SE	P	OR	95% CI
OR	-0.10	0.03	<0.05	0.91	0.85 ~ 0.97
OL	0.11	0.34	<0.05	1.11	1.04 ~ 1.19
HR	0.14	0.11	>0.05	1.15	0.93 ~ 1.41

由表2可见,OL为诊断IBS-D患者SIBO阳性的危险因素,OR为诊断SIBO阳性的保护因素(OR分别=0.91、1.11, P 均<0.05)。

2.3 预后分析 SIBO阳性组1例患者失访。28例SIBO阳性IBS-D患者与11例SIBO阴性IBS-D患者接受利福昔明治疗。Spearman秩相关性分析结果显示OR、OL及HR值与预后评分(治疗前后腹部症状罗马Ⅲ问卷评分差)无相关性(r 分别=0.11、-0.19、0.26, P 均>0.05)。

2.4 OR、OL及两因素共同作用诊断SIBO效能评价的ROC曲线图见图1

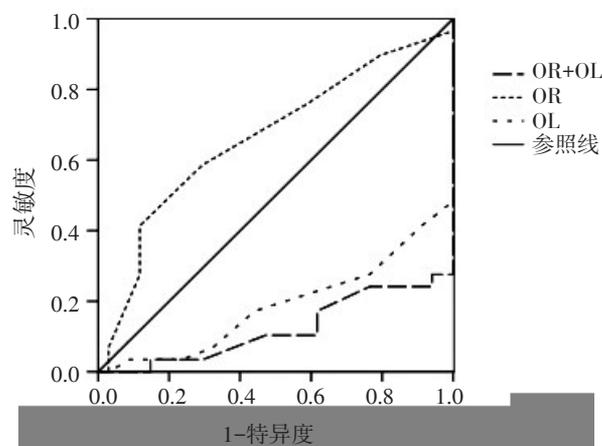


图1 OR、OL及两因素共同作用ROC曲线

由图1可见,OR、OL及两因素共同作用诊断IBS-D患者SIBO的曲线下面积分别为0.66、0.19、0.12,OR最佳界值为67.50 min。

3 讨论

IBS是一种常见的功能性消化系统疾病,西方国家发病率为10%~20%^[3],亚洲发病率为6.6%~

10.9%^[4],而中国发病率为0.8%~5.7%^[5]。IBS与腹部不适、严重吸收不良以及营养不良有密切关系,涉及多种复杂病理生理因素。IBS根据排便习惯分为多种亚型,包括腹泻型、混合型、便秘型与不定型,其中以腹泻型最为常见。SIBO的发病机制与细菌发酵密切相关,即当细菌分解摄入碳水化合物时,会产生气体(氢气、甲烷等)与短链脂肪酸,引起腹胀、腹痛和腹泻等临床症状。已有大量研究提示SIBO与功能性肠病之间的密切联系^[1,6,7],且IBS患者中SIBO的发生率显著高于健康志愿者^[1,7],以IBS-D患者为著。在IBS患者中SIBO发生率为4%~78%^[6],可导致腹胀、腹泻等临床症状。诊断SIBO的金标准是小肠抽吸液细菌培养,但其具有创伤性、可重复性差、部分细菌培养较困难、假阴性率高等缺点,临床应用受限。目前临床中常用的SIBO诊断方法有LHBT、葡萄糖氢呼气试验(hydrogen breath test with glucose, GHBT)及甲烷呼气试验等。近年来,核素显像联合LHBT作为一种无创性、可视化的临床检查逐步受到重视。因此,本次研究拟在排除基本因素干扰条件下,评估核素显像联合LHBT对IBS-D患者SIBO的诊断及预后评价价值。

有研究提示IBS与性别、年龄和心理因素等密切相关^[8]。亦有研究提示高龄、女性及酗酒是IBS患者SIBO的危险因素^[6]。本次研究结果显示IBS-D患者的SIBO阳性组和阴性组的一般信息和社会心理状态比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05),这与上述研究结果存在一定的差异,可能原因在于所有因素都会有交互作用,同时由于样本量与IBS-D亚型的限制,可能会对分析结果存在一定的影响。

氢呼气试验已在临床开展多年,包括多种类型,以LHBT最常用^[1],但其诊断价值易受质疑,OL会受到食物、药物、炎症或糖尿病等多种因素的影响而影响检查结果^[9,10],同时,不能直观可视化观察试剂转运是其最大弊端。因此,研究者引入核素显像来实现LHBT结果的可视化与定量分析。临床医师逐步形成共识,放射性核素显像可直观准确定位肠道转运,且在健康志愿者与IBS患者的乳果糖和核素转运率相似^[2,7]。早在1988年Hirakawa等^[11]研究就发现健康志愿者OL约在90 min以上,亦有研究结果提示IBS-D患者OL明显早于其他亚型IBS患者^[7],与Hirakawa等^[11]的研究结果相似。本次研

究结果提示SIBO阴性组OR与OL时间中位数均为60 min,而在SIBO阳性组OR中位数为75 min,OL中位数为15 min。OR延迟的原因可能在于SIBO导致的小肠糖酵解进一步延迟了IBS-D患者的肠道转运,也进一步解释了IBS-D患者的腹胀^[7]。考虑到OR、OL及HR在IBS-D患者SIBO诊断中的交互作用,本次研究采用多因素logistic回归分析评估IBS-D患者定量结果与SIBO诊断的相关性,结果显示OL是SIBO的危险因素,OR是SIBO的保护因素,即当OR时间越早,SIBO的风险越低。

为了验证OL和OR对IBS-D患者预后评价的价值,本次研究进行了相关分析。结果显示OL和OR均与患者预后无明确相关性,原因可能在于预后评分来源于调查问卷,可能受主观因素影响较明显。本次研究亦通过ROC曲线评价OL与OR对IBS-D患者SIBO的诊断效能,结果显示OR曲线下面积为0.66,最佳界值为67.50 min,可作为IBS-D患者SIBO阳性的临床诊断指标,但尚需大样本的进一步验证。OL与两因素共同作用曲线的曲线下面积均小于0.5,没有临床参考价值。

综上所述,核素显像联合LHBT可用于诊断IBS-D患者SIBO阳性与否,以定量指标OR值诊断价值最突出,但尚不适用于患者临床预后。应扩大样本、扩展亚型及病种,进一步探索核素显像联合呼气试验诊断胃肠功能性疾病的价值。

参考文献

- 1 侯妮,宁艳丽,陈东方,等.核素示踪乳果糖氢呼气试验诊断小肠细菌过度生长[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(8):478-481.
- 2 Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, et al. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit[J]. Dig Dis Sci, 1997, 42(1):10-18.
- 3 Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome—An inflammatory disease involving mast cells[J]. Asia Pac Allergy, 2011, 1(1):36-42.
- 4 Katsumata R, Shiotani A, Murao T, et al. Gender differences in serotonin signaling in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. Intern Med, 2017, 56(9):993-999.
- 5 Li CY, Li SC. Treatment of irritable bowel syndrome in China: a review[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(8):2315-2322.

(下转第620页)

总之,急性肺栓塞患者血清 miRNAs 标志物检测及 miR-134 的具有潜在的临床诊断价值,可为肺栓塞提供更多的诊断依据。本次研究由于条件所限仅评估了例数不多的急性肺栓塞患者,后期仍需进一步前瞻性研究来论证。

参考文献

- 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[S]. 中华心血管病杂志, 2016,44(3): 197-211.
- 何建国,程显声,高明哲,等. 全国21家医院急性肺栓塞诊治情况的调查分析[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(24): 1490-1492.
- 陈央,周海霞,胡月红,等. 老年和非老年肺栓塞的危险因素及Caprini血栓风险评估量表的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2017,97(10): 755-760.
- 朱丽华,孙瑞娟,董尔丹. 国家自然科学基金资助心血管领域微小RNA相关研究的概况与分析[J]. 中华心血管病杂志, 2013,41(5): 357-362.
- 张婷婷,谢谦,邵家骧,等. MicroRNAs与脑卒中的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2012,4(1): 1-10.
- 高成芳,杨巍. 微小RNA与心血管病炎症[J]. 国际心血管病杂志,2014,41(1): 1-3,10.
- Zhang L, Lv Z, Xu J, et al. MicroRNA-134 inhibits osteosarcoma angiogenesis and proliferation by targeting the VEGFA/VEGFR1 pathway[J]. FEBS J, 2018, 285(7):1359-1371.
- Wang ZL, Zhang CB, Wang Z, et al. MiR-134, epigenetically silenced in gliomas, could mitigate the malignant phenotype by targeting KRAS[J]. Carcinogenesis, 2018, 39(3):389-396.
- Schulte C, Molz S, Appelbaum S, et al. miRNA-197 and miRNA-223 Predict Cardiovascular Death in a Cohort of Patients with Symptomatic Coronary Artery Disease[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0145930.
- Wang X, Luo Y, Liu S, et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment with valproic acid for epilepsy patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(42):72748-72754.
- DU Y, Yang SH, Li S, et al. Circulating microRNAs as novel diagnostic biomarkers for very early-onset (≤ 40 years) coronary artery disease[J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29(8):545-554.
- Liu Y, Sun Y, Zhao A. MicroRNA-134 suppresses cell proliferation in gastric cancer cells via targeting of GOLPH3[J]. Oncol Rep, 2017, 37(4):2441-2448.
- He F, Lv P, Zhao X, et al. Predictive value of circulating miR-328 and miR-134 for acute myocardial infarction [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 394(1-2): 137-144.

(收稿日期 2018-07-20)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第612页)

- Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10):2482-2491.
- Zhao J, Zheng X, Chu H, et al. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(6): 794-802.
- Zhang QE, Wang F, Qin G, et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(11): 1504-1512.
- 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.
- Ning Y, Lou C, Huang Z, et al. Clinical value of radionuclide small intestine transit time measurement combined with lactulose hydrogen breath test for the diagnosis of bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome[J]. Hell J Nucl Med, 2016, 19(2):124-129.
- Hirakawa M, Iida M, Kohrogi N, et al. Hydrogen breath test assessment of orocecal transit time: comparison with barium meal study[J]. Am J Gastroenterol, 1988, 83(12): 1361-1363.

(收稿日期 2018-06-01)

(本文编辑 蔡华波)