

· 共识与指南 ·

呼气检测在消化系统疾病中应用的专家共识^{*#}

中华医学会消化病学分会胃肠微生态学组 《中华消化杂志》编辑委员会

摘要 氢气、甲烷呼气试验已广泛应用于小肠细菌过度生长等疾病的临床诊断,我国尚无相关技术标准或临床应用指南。一氧化氮和硫化氢作为重要的气体信号分子,近年来其呼气检测在消化系统疾病中的研究和应用日益增加。中华医学会消化病学分会胃肠微生态学组和《中华消化杂志》编辑委员会组织相关专家,针对氢气、甲烷、硫化氢、一氧化氮呼气检测的方法学、适应证、临床应用等方面的研究证据,依照共识指南制定原则和方法制定此共识,针对呼气检测在成人消化系统疾病中的 13 个临床问题和在儿童消化系统疾病中的 4 个临床问题形成共 21 条推荐意见,为呼气检测在消化系统疾病中的规范使用提供参考依据。

关键词 呼气检测; 消化系统疾病; 氢气; 甲烷; 硫化氢; 一氧化氮

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台 (PREPARE-2025CN707)

Expert Consensus on Application of Breath Test in Digestive Disorders Gut Microbiota Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Digestion

Correspondence to: YANG Yunsheng, Department of Gastroenterology and Hepatology, the First Medical Center, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing (100853), Email: sunnyddc@plagh.org; CHEN Shiyao, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Evidence-base Medicine of Fudan University, Shanghai (200032), Email: chen.shiyao@zs-hospital.sh.cn; XIE Weifen, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Shanghai Changzheng Hospital), Shanghai (200003), Email: weifenxie@medmail.com.cn

Abstract Hydrogen and methane breath tests have been widely used in clinical detection of diseases such as small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), yet China lacks relevant technical standards or clinical application guidelines. As important signal molecules, nitric oxide and hydrogen sulfide have appeared in increasing researches and applications in breath testing for digestive disorders in recent years. The Gut Microbiota Group of Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association and the Editorial Board of Chinese Journal of Digestion organized experts to review research evidence on the methodology, indications, and clinical applications of hydrogen, methane, hydrogen sulfide, and nitric oxide breath testing. Following the principles and methods of consensus and guideline development, this consensus was formulated, including 21 recommendations addressing 13 clinical questions in adult digestive disorders and 4 clinical questions in pediatric gastroenterology. It aims to provide a reference for the standardized use of breath testing for digestive disorders.

Key words Breath Test; Digestive System Diseases; Hydrogen; Methane; Hydrogen Sulfide; Nitric Oxide

Practice Guideline Registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN707)

消化道内含有大量细菌、病毒、真菌等微生物和多种气体。消化道内的气体来自吞咽的空气、扩

散自血液的气体 and 消化道腔内微生物发酵食物产生的代谢气体^[1],如硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)、氢气(hydrogen, H₂)、甲烷(methane, CH₄)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等。肠道细菌发酵碳水化合物产生 H₂和短链脂肪酸,产甲烷菌可进一步利用 H₂合成 CH₄,硫酸盐还原菌则可利用 H₂合成 H₂S^[2],其中 H₂和 CH₄完全源自胃肠道细菌代谢^[3]。

消化道微生态和代谢气体与消化系统疾病密切相关。消化道内气体可经呼吸道呼出,疾病状态

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.10.003

*原文刊载于《中华消化杂志》,经中华医学会和《中华消化杂志》编辑部授权转载

*本文通信作者:杨云生,解放军总医院第一医学中心消化内科 解放军总医院国家老年疾病临床研究中心(100853), Email: sunny-ddc@plagh.org; 陈世耀,复旦大学附属中山医院消化内科 复旦大学循证医学中心(200032), Email: chen.shiyao@zs-hospital.sh.cn; 谢渭芬,海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科(200003), Email: weifenxie@medmail.com.cn

下消化道产生的代谢气体异常,可表现为呼出气体水平异常。因此,对呼出气体的成分和浓度进行检测分析有助于消化系统疾病的诊断和治疗监测。

呼气检测包括底物法和空腹法。底物法呼气试验指受试者在测试基线呼气水平后,摄入一定剂量的底物(如葡萄糖、乳果糖、果糖、山梨醇、蔗糖、菊糖等),而后在不同时间点继续测试若干次,以底物摄入后与摄入前呼气浓度的差值来诊断小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)、乳糖不耐受(lactose intolerance, LI)、果糖吸收不良、口-盲肠传输时间异常等^[4-7]。空腹法呼气测定指以受试者呼气浓度的绝对值(仅测试1次)诊断SIBO^[8]。

H₂和CH₄呼气检测已广泛应用于临床,受试者可通过摄入不同底物评估不同疾病状态。底物葡萄糖、乳果糖等可用于评估SIBO,可吸收碳水化合物(如果糖和乳糖)可用于评估小肠吸收不良,不可吸收的碳水化合物(如乳果糖)可用于评估口-盲肠传输时间^[4-7]。近年来,越来越多的研究将H₂S呼气测定作为H₂和CH₄呼气检测的补充,H₂S可作为菌群失衡的重要潜在指标^[4,6]。经口或鼻呼出的内源性NO可作为炎症分子标志物^[9]。呼气末NO分析的是经肺泡交换后来自全身血液循环的气体,可作为以消化道为主的全身性炎症标志物,指导抗炎抗菌治疗并评估疗效。

目前临床上开展的代谢气体呼气检测为非侵入性检测方法,在消化系统疾病的筛查、诊断、治疗评价、机制研究等方面具有重要价值,受到临床工作者的广泛关注,并普遍应用于临床疾病评估,但我国尚缺乏相关共识或指南。有鉴于此,中华医学会消化病学分会胃肠微生态学组、《中华消化杂志》编辑委员会,以及指南制定方法学相关专家,组成共识制定专家组,总结更新国内外研究证据,制定本共识意见,以期代谢气体呼气检测在消化系统疾病中的临床应用和研究提供指导意见和参考依据。

一、共识制定方法学

本共识的制定以患者为本,基于最佳证据和专家共识,旨在为临床实践提供可靠建议。2024年3月,由中华医学会消化病学分会胃肠微生态学组发起,确定共识主题和适用范围,并组建多学科工作组,成员包括胃肠微生态学组成员、《中华消化杂

志》编辑委员会相关临床专家,以及方法学、统计学专家等,以保证共识制定的专业性和规范性。工作组成员的利益冲突管理依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对利益冲突管理的指导原则执行,并按照WHO指南手册要求规范具体工作流程。

1. 证据检索、整合和分级:系统检索PubMed、EmBase、Web of Science、Cochrane 图书馆、中国知网、维普网、中国生物医学文献数据库和万方数据知识服务平台,并在英国国家卫生与保健优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、国际指南协作网(guidelines international network, GIN)等指南数据库中查找相关指南,查阅其参考文献目录作为补充检索。使用RoB 2.0和ROBINS-I(Risk of Bias in Non-randomised Studies-of Interventions)工具评估研究质量。证据分级采用推荐等级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment, development, and evaluation; GRADE)系统^[10],考虑研究设计、偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、报告偏倚、证据整体质量。将证据质量分为高、中等、低、极低四个等级。

2. 利用证据到决策框架(evidence to decision framework, EtD)形成推荐意见:决定推荐意见的因素除证据质量外,专家组成员还通过共识会议对利弊平衡、安全性、成本、公平性、患者偏好等因素进行系统回顾和详细讨论,采用德尔菲法解决分歧(尤其是在证据不足时),每条推荐意见的通过率阈值设定为80%。推荐强度分为强推荐、弱推荐或最佳实践声明。

共识报告遵循临床指南研究与评估系统(appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE)^[11]和卫生保健实践指南报告规范(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[12]。

二、呼气检测在成人消化系统疾病中的应用

1. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染:Hp感染与SIBO之间存在相关性,两者均可导致腹胀、腹痛等消化不良症状。Hp感染可损伤消化道黏膜屏障,引发胃黏膜炎症,影响胃酸分泌,加剧肠道菌群紊乱^[13]。Hp根除治疗亦会干扰胃肠道微生物群组成,增加SIBO发生风险。SIBO则可能通过改变胃肠道微环境平衡,影响Hp的感染状态,故有必要评估Hp感染患者的肠道菌群和胃肠道炎症状态。

代谢气体 H_2 、 CH_4 呼气检测作为一种简便、安全的 SIBO 辅助诊断方法,被北美共识推荐作为评估腹胀、胃肠道微生物定植的无创替代方法,可用于评估 Hp 感染患者的肠道微生态,是一种便捷的检测方法^[4]。

临床问题 1: H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验对 Hp 感染患者合并 SIBO 的诊断价值如何? 对根治方案的选择有何指导意义?

推荐意见 1: 建议对有消化不良症状的 Hp 感染患者同时进行 H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验,以较全面地评估其是否合并 SIBO,为临床治疗提供进一步的客观依据。

推荐强度: 最佳实践声明

国内外多项横断面研究发现, Hp 感染与 SIBO 之间存在相关性^[13-15]。Hp 感染与成人较高的 SIBO 患病率密切相关 ($OR=1.82$, 95% CI : 1.29~2.58, $P<0.001$)^[13]。我国两项纳入有消化道症状患者的研究显示, Hp 感染会增加 SIBO 发生风险^[16-17]。Hp 根除治疗使用的抗菌药物、质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 等药物会改变肠道菌群构成,影响 SIBO 的发展。一篇 meta 分析表明,使用 PPI 在一定程度上会增加 SIBO 的发生风险^[18]。一项随机对照研究将 Hp 感染合并 SIBO 患者分为两组,分别给予泮托拉唑+阿莫西林+利福昔明,或泮托拉唑+阿莫西林+甲硝唑治疗,结果显示两组 Hp 根除率差异无统计学意义,但加用利福昔明治疗组患者的腹部症状改善更为显著^[19]。上述结果提示对 Hp 感染患者行 H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验有助于评估肠道微生态失衡情况并指导治疗。

推荐说明: Hp 感染与 SIBO 之间存在相关性,基于现有证据,使用 H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验鉴别 Hp 感染患者是否合并 SIBO,对临床诊疗有一定帮助。

临床问题 2: H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验对 Hp 感染合并 SIBO 患者根除治疗后的疗效评估有何价值?

推荐意见 2: 建议 Hp 感染合并 SIBO 患者在根除治疗前后进行 H_2 、 CH_4 呼气试验测定,通过对比检测结果,评估 SIBO 症状的改善情况。

推荐强度: 最佳实践声明

2018 年一项针对 Hp 感染合并 SIBO 患者的研究显示, Hp 根除治疗后 H_2 呼气值明显降低^[19]。2022 年一项研究发现, 53 例经含阿莫西林、甲硝唑四联疗法成功根除 Hp 的患者中, 66.7% 的 H_2 或 CH_4 呼气

试验结果转为阴性,且治疗后患者整体症状,特别是腹胀症状显著改善 ($P<0.001$)^[16]。对于 H_2 、 CH_4 呼气试验阳性的 Hp 感染患者,使用含阿莫西林、甲硝唑的四联方案可在获得良好 Hp 根除率的同时有效改善 H_2 和 CH_4 呼气试验结果,缓解临床症状。因此,对于 Hp 感染合并 SIBO 患者, H_2 、 CH_4 呼气试验对 Hp 根治后的 SIBO 状态评估有参考价值。

推荐说明: Hp 感染合并 SIBO 患者进行 Hp 根除治疗后, H_2 、 CH_4 呼气试验结果转阴提示肠道微生态紊乱有所改善,但关于 H_2S 呼气试验的研究鲜有报道。目前缺乏比较不同 Hp 根除方案对消化代谢气体呼气测定结果影响的研究, H_2 、 CH_4 呼气试验阳性 Hp 感染者的最佳治疗方案尚不明确。

2. 功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD): FD 指具有上腹部饱胀感、上腹痛、早饱感等症状,但无法以器质性、系统性或代谢性疾病解释的一组临床症候群^[20]。FD 的发病机制涉及胃肠运动功能障碍、内脏高敏感、十二指肠低度炎症、肠道菌群失衡、肠-脑互动异常等诸多因素^[21-22]。对于 FD 合并肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 和 (或) SIBO 重叠综合征,或难治性 FD 患者,可通过代谢气体呼气试验进一步评估胃肠功能紊乱情况,以指导选择用药方案^[23]。

临床问题 3: H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验对 FD 的诊断和治疗有何价值?

推荐意见 3-1: 推荐 H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验用于 FD 合并 IBS 和 (或) SIBO 重叠综合征的辅助诊断和疗效评估。

证据级别: 低; **推荐强度:** 强推荐

一篇纳入 7 项研究 (含 263 例 FD 患者和 84 名健康对照者) 的 meta 分析显示, FD 患者发生 SIBO 的概率高于健康对照组 ($OR=4.3$, 95% CI : 1.1~17.5)。然而,由于 H_2 、 CH_4 底物法呼气试验使用的底物种类不同,导致结果存在一定的异质性: ①乳果糖底物法诊断的 FD 患者 SIBO 患病率高于葡萄糖底物法 [53.4% (95% CI : 33.9%~71.9%) 对 17.2% (95% CI : 8.6%~31.6%)]; ②使用葡萄糖作为底物 (3 项高质量病例对照研究,共 200 例受试者), FD 患者合并 SIBO 的风险是健康对照组的 2.8 倍 (95% CI : 0.8~10.0), 该研究的异质性最小。同时,不同亚型 FD 患者的 SIBO 患病率差异无统计学意义^[24]。

另一项研究发现,使用乳果糖 H_2 呼气试验诊断

SIBO时,FD患者中餐后不适综合征和上腹痛综合征亚型人群的呼气试验SIBO阳性率均高于健康人,且H₂呼气试验结果与消化不良症状严重程度呈正相关;予利福昔明治疗后,餐后不适综合征患者的H₂呼气水平由治疗前的 $(53.5\pm 14.0)\times 10^{-6}$ 下降至 $(20.6\pm 8.0)\times 10^{-6}$ ($P<0.001$),上腹痛综合征患者的H₂呼气水平由治疗前的 $(48.5\pm 11.0)\times 10^{-6}$ 下降至 $(15.6\pm 7.27)\times 10^{-6}$ ($P<0.001$),两组消化不良症状评分亦显著下降,餐后不适综合征患者由 (7.88 ± 1.54) 分下降至 (4.73 ± 1.69) 分 ($P<0.001$),上腹痛综合征患者由 (7.95 ± 1.38) 分下降至 (3.98 ± 1.64) 分 ($P<0.001$)^[25]。该研究提示H₂呼气试验不仅可帮助诊断FD合并SIBO等重叠综合征,还能在抗菌药物治疗后结合症状综合评估疗效。

根据目前证据,FD与SIBO之间存在紧密联系,但由于诊断SIBO的H₂、CH₄呼气试验方法不同,其结果存在临床异质性,需要更恰当的设计来研究SIBO与FD之间的联系。对于H₂S呼气试验在诊断FD合并SIBO中的临床价值,亦需要更多的研究加以阐明。

推荐说明:目前缺少相关领域的高质量研究,主要以观察性研究报告为主,证据有限。由于FD易重叠IBS,IBS易合并SIBO,SIBO与FD的临床症状和疗效反应有一定关联,结合临床需求,从利弊、可接受性、可行性等方面考虑,推荐FD患者行H₂、CH₄、H₂S呼气试验,协助FD合并IBS和(或)SIBO重叠综合征的诊断和治疗。

推荐意见3-2:建议行H₂、CH₄呼气试验以评估FD患者的胃排空以及腹胀、腹部膨隆等气体相关症状。

证据级别:低;推荐强度:强推荐

H₂、CH₄呼气试验北美共识的适应证部分建议在评估伴有腹胀的疾病时进行呼气检测^[4]。Maity等^[26]的研究结果表明,消化性溃疡病(peptic ulcer disease, PUD)和非溃疡性消化不良(non-ulcer dyspepsia, NUD)患者的呼气H₂水平不同,摄入柠檬酸后,Hp感染的NUD患者呼气H₂水平增高,Hp感染的PUD患者呼气H₂水平降低,Hp未感染人群的呼气H₂水平则在正常参考值范围内,表明Hp相关消化性溃疡和FD与呼气H₂水平之间存在潜在关联,提示H₂呼气试验可作为诊断消化性溃疡的新策略。两项临床研究同样表明,消化性溃疡患者呼气

H₂、NO水平与非溃疡患者存在明显差异^[14,27]。以上结果皆提示呼气试验可作为鉴别消化性溃疡与FD的新方法。

推荐说明:呼气试验无创、便捷,临床开展的患者接受度高。特别是H₂的菌群产生和代谢路径与消化道胀气等症状相关,推荐用于FD相关症状的评估。

3. 乳糜泻:目前认为乳糜泻是遗传易感者暴露于膳食麸质后引发的慢性自身免疫性小肠疾病,主要表现为小肠黏膜上皮内淋巴细胞增多、隐窝增生和不同程度的绒毛萎缩^[28]。越来越多的证据表明,乳糜泻的发病与肠道微生物群生态失衡密切相关^[29],表现为革兰阴性菌数量增加和革兰阳性菌数量减少^[30]。乳糜泻患者由于小肠黏膜受损,常伴随LI、果糖吸收不良、SIBO等问题。因此,代谢气体呼气测定在乳糜泻的诊断和治疗中具有潜在应用价值。

临床问题4:H₂呼气试验在乳糜泻筛查中的应用价值如何?

推荐意见4-1:建议H₂呼气试验作为乳糜泻的筛查手段之一,H₂呼气试验对亚临床乳糜泻的诊断价值优于血清特异性抗体。

证据级别:低;推荐强度:强推荐

意大利学者Corazza等^[31]的研究发现,未经治疗的乳糜泻患者空腹H₂水平 $[(22.5\pm 19.3)\times 10^{-6}]$ 高于健康志愿者 $[(5.8\pm 3.1)\times 10^{-6}]$ 、功能性肠道疾病患者 $[(6.6\pm 4.4)\times 10^{-6}]$ 、经治疗的乳糜泻患者 $[(9.9\pm 8.1)\times 10^{-6}]$ 和除乳糜泻以外的小肠疾病患者 $[(7.0\pm 6.7)\times 10^{-6}]$ 。未经治疗的乳糜泻与SIBO患者的空腹呼气H₂水平 $[(22.5\pm 19.3)\times 10^{-6}]$ 对 $[(14.7\pm 14.0)\times 10^{-6}]$ 比较差异无统计学意义。除外SIBO患者(43.7%),未经治疗的乳糜泻患者空腹H₂水平升高的比例高于健康志愿者(58.8%对8.0%, $P<0.001$)。14例乳糜泻患者在接受无麸质饮食(gluten-free diet, GFD)治疗前后,空腹H₂水平从 $(26.6\pm 18.0)\times 10^{-6}$ 降至 $(11.6\pm 10.0)\times 10^{-6}$,仅肠黏膜愈合的患者H₂水平恢复至正常参考值范围内。该研究结果表明,空腹H₂水平升高是未经治疗的乳糜泻患者的特征之一,空腹H₂水平恢复至正常参考值范围提示绒毛再生。

意大利学者Tursi等^[32]比较了山梨醇H₂呼气试验与抗肌内膜抗体(anti-endomysial antibody, EMA)在亚临床和(或)无症状乳糜泻诊断中的效果,并对

亚临床和(或)无症状乳糜泻患者的组织病理学表现进行比较。96 例亚临床乳糜泻患者的山梨醇 H₂ 呼气试验阳性率[97.9% (94/96)]高于 EMA 阳性率[80.2% (77/96)],差异有统计学意义($P<0.001$); 27 例无症状乳糜泻患者的山梨醇 H₂ 呼气试验阳性率[96.3% (26/27)]高于 EMA 阳性率[63.0% (17/27)],差异有统计学意义($P<0.001$)。该研究表明,95% 以上的亚临床和(或)无症状乳糜泻患者山梨醇 H₂ 呼气试验结果呈阳性,且最优切点(呼气 H₂ 峰值浓度和达峰时间)与组织病理学表现之间存在明显相关性,相较于肠道损伤轻微的患者,肠道损伤严重者的呼气 H₂ 峰值浓度更高,达峰时间更短(P 均 <0.001)。EMA 在亚临床和(或)无症状乳糜泻患者中的阳性率低于预期。因此,山梨醇 H₂ 呼气试验可能成为一种早期诊断乳糜泻的手段。

Tursi 等^[33]比较了山梨醇 H₂ 呼气试验和血清特异性抗体,如抗麦胶蛋白抗体(anti-gliadin antibody, AGA)、EMA 和组织转谷氨酰胺酶(tissue trans-glutaminase, tTG)抗体作为筛查试验在检测和估计乳糜泻 1 级亲属患病率方面的有效性。结果显示,AGA、EMA 和抗 tTG 抗体仅在严重肠道损伤(Marsh III b-c 病变)患者中表现出强阳性,AGA、EMA 和 tTG 抗体总体阳性率分别为 36.7%、38.8% 和 44.9%,而山梨醇 H₂ 呼气试验在轻度组织学损伤患者(Marsh I - III a 病变)中也表现出强阳性,总体阳性率为 83.7%。因此,仅通过血清学试验筛查乳糜泻患者亲属的患病率可能会有部分漏诊,而山梨醇 H₂ 呼气试验在提高乳糜泻筛查阳性率方面具有潜在价值。

D-木糖 H₂ 呼气试验已被证明可用于成人乳糜泻的诊断。Casellas 等^[34]的研究发现,D-木糖 H₂ 呼气试验诊断成人和老年乳糜泻患者的敏感性分别为 0.83 和 0.71,特异性分别为 0.51 和 0.50。D-木糖 H₂ 呼气试验对筛查老年人乳糜泻有一定价值。

推荐说明:现有证据支持 H₂ 呼气试验在临床实践中可作为乳糜泻的筛查和早期诊断手段,特别是在传统检测指标难以覆盖的亚临床或无症状患者群体中更具价值。纳入的研究均为小样本观察性研究,研究结果一致性较好。该推荐需要更多大样本研究进一步验证其有效性和普适性。

推荐意见 4-2: 建议乳糖 H₂ 呼气试验阳性的患者进行乳糜泻血清学筛查。

证据级别: 低; 推荐强度: 条件推荐

Ojetti 等^[35]评估了乳糖 H₂ 呼气试验阳性患者的乳糜泻患病率。这项研究纳入了来自意大利南部的 54 例出现 LI 症状(因摄入牛奶或乳糖而发生腹泻、腹胀)的患者,这些患者的乳糖 H₂ 呼气试验结果呈阳性,葡萄糖 H₂ 呼气试验结果呈阴性。此外,该研究还从相似人群中抽取了 50 名献血者,匹配性别和年龄,作为献血对照组。通过测量血清 EMA、tTG 抗体和总 IgA 抗体水平,筛查所有患者是否患有乳糜泻。对于这些标志物中至少有一项呈阳性的患者,推荐接受上消化道内镜检查。研究结果显示,24% 的乳糖 H₂ 呼气试验阳性患者表现为乳糜泻相关抗体阳性,而献血对照组阳性率为 2%($P<0.001$)。与献血对照组相比,乳糖 H₂ 呼气试验阳性患者的乳糜泻患病率较高。在这些受试者中,乳糖酶缺乏似乎是乳糜泻的唯一表现。因此,该研究建议所有 H₂ 呼气试验阳性、有 LI 症状的患者在接受 LI 相关治疗前进行乳糜泻血清学筛查。

推荐说明:基于上述小样本病例对照研究,推荐乳糖 H₂ 呼气试验阳性的患者在开始排除乳制品饮食前进行乳糜泻血清学筛查,以避免误诊和处理不当。然而,由于样本量小、人群差异等局限,需开展更多大样本临床研究以验证这一筛查策略的有效性和临床价值。

临床问题 5: H₂ 呼气试验在乳糜泻患者治疗管理中的临床价值如何?

推荐意见 5: 推荐使用 H₂ 呼气试验作为筛查乳糜泻合并 SIBO 的有效方法。

证据级别: 中等; 推荐强度: 强推荐

2022 年发表的一篇纳入 14 项研究的 meta 分析表明,乳糜泻患者中 SIBO 的合并患病率为 18.3% (95% CI: 11.4%~28.1%),与健康对照组相比,乳糜泻患者的 SIBO 发病率明显升高($OR=5.1$, 95% CI: 2.1~12.4, $P=0.0001$)。利用 H₂ 呼气试验诊断乳糜泻患者的 SIBO 合并患病率,结果为 20.8% (95% CI: 11.9%~33.7%)。在接受 GFD 治疗期间,无反应性乳糜泻患者的 SIBO 合并患病率为 17.1% (95% CI: 9.5%~28.7%),与反应性乳糜泻患者相似($OR=1.5$, 95% CI: 0.5~5.0, $P=0.511$)^[36]。美国一项研究结果表明,乳糜泻合并 SIBO 的总体患病率较低(8.7%, 95% CI: 6.1%~11.9%),而在亚洲(22.1%, 95% CI: 15.4%~30.2%)和欧洲(23.3%, 95% CI: 17.5%~29.9%)研究中,SIBO 合并患病率均较高^[36]。乳糜泻

合并 SIBO 患者在接受抗菌药物治疗后, 95.7% (22/23, 95% CI: 78.0%~99.9%) 的胃肠道症状得到改善。合并乳糜泻的 SIBO 与小肠组织学或乳糜泻血清学表现的严重程度变化无关^[36]。与未合并 SIBO 的患者相比, 乳糜泻合并 SIBO 的患者往往年龄更大, 吸收不良表现更严重, 表现为血红蛋白、血清 β -胡萝卜素、白蛋白水平均较低, 粪便脂肪水平较高^[36]。

2017 年发表的一篇纳入 11 项研究的 meta 分析表明, 乳糜泻患者的 SIBO 平均患病率为 20% (95% CI: 10%~30%)^[37]。与无症状对照组相比, 乳糜泻患者发生 SIBO 的风险较高 ($OR=10.52$, 95% CI: 2.69~41.21, $P=0.0007$)。应用空肠抽吸物培养评估乳糜泻患者的 SIBO 患病率, 结果为 11% (95% CI: 3%~19%), 而呼气试验可获得更高的阳性率 (23%, 95% CI: 10%~37%)。接受 GFD 治疗但仍有症状的乳糜泻患者的 SIBO 合并患病率为 28% (95% CI: 10%~47%), 高于无症状乳糜泻患者 (10%, 95% CI: 3%~16%, $P=0.060$)^[3]。因此, SIBO 可能是麸质戒断后乳糜泻症状持续的原因。

Rana 等^[38]对来自印度北部的 87 例乳糜泻患者和 87 名年龄、性别匹配的健康对照组进行 80 g 葡萄糖 H_2 呼气试验以诊断 SIBO。2 h 内呼气 H_2 浓度 $> 10 \times 10^{-6}$ 被认为是 SIBO。该研究发现, 20.7% (18/87) 的乳糜泻患者 H_2 呼气试验阳性, 提示 SIBO, 而健康对照组 H_2 呼气试验结果均为阴性。

GFD 治疗后症状持续或无反应的最常见原因是持续摄入麸质。同时, 可能涉及其他共存疾病, 如 SIBO、胰腺功能不全、贾第鞭虫病、食物过敏、淋巴细胞性结肠炎、溃疡性空肠炎和难治性乳糜泻^[39]。一项来自沙特阿拉伯的研究表明, 在对 GFD 无反应的乳糜泻患者中, 乳糖 H_2 呼气试验诊断的 SIBO 患病率为 31%, 空肠抽吸物定量培养诊断的 SIBO 患病率为 15%^[40]。Tursi 等^[41]的研究发现, SIBO 是麸质戒断后乳糜泻症状持续最常见的原因, 66.7% 的乳糜泻患者麸质戒断后存在持续性胃肠道症状, 适当的抗菌药物治疗可使 SIBO 症状消失, 从而消除对难治性乳糜泻的怀疑。

亚太地区关于胃肠道疾病中 SIBO 的共识在声明 5 中指出, SIBO 与各种胃肠道和非胃肠道疾病相关, 乳糜泻是与 SIBO 相关的胃肠道疾病之一^[42]。

推荐说明: SIBO 是乳糜泻患者常见且需要关注的合并症, 且可能是治疗无反应、疗效不佳的根源。

基于上述证据, 推荐乳糜泻患者 (尤其是对 GFD 治疗无反应或症状持续者) 通过 H_2 呼气试验筛查或排除 SIBO, 这不仅有助于早期识别和治疗 SIBO, 改善患者的临床症状和生活质量, 还能降低误诊难治性乳糜泻的风险, 提高乳糜泻患者的整体管理水平。

临床问题 6: H_2 呼气试验能否作为乳糜泻患者 GFD 治疗前后效果的评价方法?

推荐意见 6: 推荐 H_2 呼气试验作为评估乳糜泻患者 GFD 治疗前后效果评价的有效手段, 包括肠道黏膜恢复情况。

证据级别: 中等; 推荐强度: 强推荐

Casellas 等^[43]的研究发现, 以 D-木糖为底物的 H_2 呼气试验是评估治疗反应简单可靠的测试手段, 并可预警并发症。17 例乳糜泻患者中有 11 例在治疗后临床症状有所改善, D-木糖 H_2 呼气试验结果恢复至正常参考值范围内; 而在 6 例无反应的乳糜泻患者中, 5 例 D-木糖 H_2 呼气试验结果依旧保持较高水平。因此, 以 D-木糖为底物的 H_2 呼气试验是随访乳糜泻治疗效果的实用检测方法。

Ojetti 等^[44]的研究发现, 24% 的乳糖吸收不良 (lactose malabsorption, LM) 且无 SIBO 的患者受到无症状乳糜泻的影响。该研究团队探讨了以乳糖 H_2 呼气试验评估高脂饮食对 LM 的影响, 以及与乳糜泻患者十二指肠活检病理正常化的关系。该研究予 15 例乳糖 H_2 呼气试验阳性和葡萄糖 H_2 呼气试验阴性的乳糜泻患者 GFD 治疗, 治疗 6 个月后通过乳糖 H_2 呼气试验重新进行评估, 治疗 12 个月后行乳糖 H_2 呼气试验和上消化道内镜活检病理检查。研究结果显示, 15 例患者有 1 例在 GFD 治疗 6 个月后乳糖 H_2 呼气试验结果恢复至正常参考值范围内, 其余 14 例中有 9 例在 GFD 治疗 12 个月后恢复至正常参考值范围内。十二指肠活检显示 8 例患者绒毛正常, 5 例患者绒毛部分萎缩, 2 例患者绒毛完全萎缩。该研究结果表明, 很大一部分乳糜泻患者在接受 GFD 治疗后 LM 症状有所缓解, 这可能与小肠绒毛刷状缘的正常化和乳糖酶活性的提高有关。对于接受 GFD 治疗的乳糜泻患者, 应在治疗 12 个月后进行乳糖 H_2 呼气试验以评估 LM 是否持续或消失, 从而避免不必要的无乳糖饮食。

Tursi 等^[45]比较了山梨醇 H_2 呼气试验与 EMA 和 tTG 抗体在乳糜泻随访中评估组织学恢复的有效性。研究结果显示, 在接受 GFD 治疗 6、12 和 18 个

月后,患者平均 H_2 浓度从治疗前的 63×10^{-6} 分别下降至 35×10^{-6} 、 19×10^{-6} 和 12×10^{-6} ,差异有统计学意义(P 均 <0.001),并与组织学恢复具有相关性;EMA和tTG抗体变化与组织学改善之间无相关性。综上,山梨醇 H_2 呼气试验与组织学损伤有良好的相关性,用于随访GFD治疗开始后乳糜泻患者的组织学恢复优于EMA和tTG抗体。

推荐说明:通过上述3项前瞻性队列研究的综合评估, H_2 呼气试验能有效评估乳糜泻患者的GFD治疗效果,具有较高的临床应用价值。

综上所述, H_2 呼气试验在乳糜泻的诊断和管理中具有应用和研究价值。 CH_4 、 H_2S 、NO呼气检测在乳糜泻相关研究中尚未得到广泛应用。乳糜泻作为一种涉及肠道黏膜损伤和微生态失衡的免疫介导疾病,呼气检测可部分反映肠道内微生物代谢物的变化,尤其是与发酵过程相关的气体。未来研究可探索这些气体与肠道通透性、炎症反应和肠道微生物群改变之间的关系,为乳糜泻的早期诊断、疗效监测和个体化治疗提供新的研究方向。

4. IBS: IBS是一种功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorder, FGID)。基于罗马IV分型,根据排便习惯改变和Bristol粪便性状量表,IBS可分为腹泻型、便秘型、混合型 and 未定型。肠道菌群改变是IBS发病的重要因素之一^[46]。肠道菌群失衡与IBS及其重叠的其他FGID症状相关。Zhu等^[47]基于无监督机器学习算法,并结合症状和消化气体代谢特征对FGID患者进行聚类分析,发现仅有单纯IBS症状的患者合并SIBO的比例为51.6%,而重叠早饱、餐后饱胀症状的IBS患者SIBO发生率高达100.0%,且呼气中 H_2 、 H_2S 、 CH_4 水平最高。另一项研究也显示,IBS与SIBO患者的症状谱特征和菌群结构差异有统计学意义^[28]。因此,识别与SIBO相关的IBS症状谱并完善消化代谢气体呼气检测有助于检出IBS合并SIBO患者,以指导后续治疗。

临床问题7: H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验对诊断不同亚型IBS患者及其肠道菌群失衡的价值如何?

推荐意见7: 推荐使用 H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验对不同亚型IBS患者的症状及其肠道菌群失衡状态进行评估。

证据级别: 中等; **推荐强度:** 强推荐

依据1篇meta分析和3项基于16S rRNA的研究,美国胃肠病学院发表的SIBO临床指南指出,IBS

患者存在以SIBO为特征的肠道菌群失衡,IBS患者中SIBO发生率可达78%,推荐使用 H_2 、 CH_4 呼气试验评估IBS患者是否合并SIBO^[6]。Villanueva-Millan等^[48]开展的包含171例IBS患者的观察性研究结果显示,便秘型IBS患者呼气 CH_4 水平较高,与粪便中产甲烷菌相对丰度升高、肠道传输时间延长相关。Liu等^[49]的一项前瞻性队列研究纳入127例腹泻型IBS患者和49名 H_2 、 CH_4 呼气试验阴性的健康对照者,结果显示与 H_2 、 CH_4 呼气试验阴性的健康对照者和腹泻型IBS患者相比,呼气试验阳性的腹泻型IBS患者呼气 H_2 水平较高,可能与粪便中毛螺菌科、瘤胃菌科等碳水化合物发酵菌富集相关。也有研究报道呼气试验 H_2S 水平较高与便秘或腹泻相关,可能主要与硫酸盐还原菌富集相关^[50-51]。基于呼气试验结果可以将便秘型和腹泻型IBS与不同肠道菌群类型相关联。

推荐说明:基于2020年美国胃肠病学院临床指南以及上述4项观察性研究和前瞻性队列研究结果^[6],推荐使用 H_2 、 CH_4 、 H_2S 呼气试验对不同亚型IBS患者的症状和肠道菌群失衡状态进行评估。

临床问题8: 对于IBS患者, H_2 、 CH_4 呼气试验对选择抗菌药物治疗方案的价值如何?

推荐意见8: 推荐IBS患者进行 H_2 、 CH_4 呼气试验,以指导临床抗菌药物治疗方案的选择。

证据级别: 中等; **推荐强度:** 强推荐

一项前瞻性队列研究纳入127例腹泻型IBS患者,予利福昔明治疗(400 mg/次、2次/d、28 d),并对治疗后15例呼气试验阴性腹泻型IBS患者和24例呼气试验阳性腹泻型IBS患者进行随访,发现在利福昔明治疗后,合并SIBO的IBS患者消化道症状得到不同程度的缓解,治疗效果优于 H_2 、 CH_4 呼气试验阴性者($P<0.001$)^[49]。Low等^[52]对74例 CH_4 呼气试验阳性IBS患者的回顾性研究结果显示,利福昔明联合新霉素治疗 CH_4 呼气试验阳性IBS患者(27例)的效果优于单独使用新霉素(8例)和单独使用利福昔明(39例),呼气 CH_4 水平降低的比例依次为78%、33%和28%($P=0.001$),提示利福昔明联合新霉素的治疗方案更适合呼气 CH_4 阳性的IBS患者,在临床症状缓解和减少 CH_4 载量方面具有优势。

推荐说明:基于2022年美国胃肠病学会临床实践指南建议腹泻型IBS患者使用利福昔明以改善症状^[53],《2020年中国肠易激综合征专家共识意见》^[54]

推荐使用肠道不吸收的抗菌药物改善非便秘型 IBS 患者的总体症状,以及腹胀、腹泻症状,并结合现有前瞻性队列研究和回顾性队列研究证据,推荐 IBS 患者应用 H_2 、 CH_4 呼气试验指导临床治疗方案的选择。

临床问题 9: 对于 IBS 患者,肠源 NO 评估肠道异常以及监测抗菌药物治疗反应的价值如何?

推荐意见 9: 推荐使用呼气末 NO 评估 IBS 患者的肠道功能紊乱以及对肠道不吸收抗菌药物治疗的反应。

证据级别: 低; **推荐强度:** 条件推荐

NO 是一种氧化还原介质,参与宿主和肠道菌群对胃肠道氧化还原反应的调控^[55-56],在调节胃肠道黏膜屏障功能、平滑肌功能、内脏高敏感方面发挥重要作用^[57],参与了 IBS 肠功能紊乱的发生^[58]。呼气末 NO 可通过电化学法测定,设定口呼吸流速 ≥ 200 mL/s,可用肺泡或小气道处 NO 浓度代表消化道弥散出的 NO 水平^[59]。陈坚等^[59]以空腹时呼气 NO 体积分数 $\geq 1 \times 10^{-8}$ 为切点,发现合并 SIBO 的 IBS 患者呼气 NO 阳性率高于不合并 SIBO 者(90% 对 40%, $P < 0.010$)。另一项前瞻性队列研究予 37 例合并 SIBO 的 IBS 患者利福昔明治疗(200 mg/次、3 次/d, 14 d),SIBO 转阴率为 52.8%,呼气 NO 转阴率为 41.7%,提示呼气 NO 可作为评估 IBS 患者 SIBO 相关肠道功能紊乱的辅助检查手段,监测呼气 NO 水平可用于评估 IBS 合并 SIBO 患者对利福昔明治疗的反应^[60]。

推荐说明: 需要开展更多高质量研究以进一步明确肠源 NO 对 IBS 患者肠功能紊乱的诊断价值及其对 IBS 治疗的指导价值。

5. 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD): IBD 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病。IBD 患者存在肠道微生态失衡^[61],肠道代谢气体是 UC 潜在的诊断和治疗标志物^[62]。有研究表明 IBD 患者产 H_2 的脆弱拟杆菌属和类杆菌属减少^[63],瘤胃球菌属增多^[64];产甲烷古细菌(如史氏甲烷短杆菌)减少^[65];产 H_2S 的硫酸盐还原菌(如脱硫弧菌)增多^[66]。此外,IBD 患者也可能合并 SIBO^[67],尤其是克罗恩病患者的回盲瓣功能和肠道运动功能受损,SIBO 患病率高于健康人群^[68]。SIBO 可引起腹胀、腹泻等多种消化道症状,使 IBD 症状加重^[69-70]。

NO 由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)

催化,以 L-精氨酸为底物产生,参与炎症反应过程。IBD 患者的促炎细胞因子如内毒素、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)能在多种炎症细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞)中促使诱导型 NOS 产生 NO^[71]。

临床问题 10: H_2 、 CH_4 和 H_2S 呼气试验在 IBD 的病情评估中有何价值?

推荐意见 10-1: 推荐将 H_2 呼气试验用于检测 IBD 患者的肠道微生态失衡。

证据级别: 中等; **推荐强度:** 强推荐

推荐意见 10-2: 建议将 CH_4 和 H_2S 呼气试验用于检测 IBD 患者的肠道微生态失衡。

证据级别: 中等; **推荐强度:** 条件推荐

在 H_2 呼气试验相关研究中,Eadala 等^[72]的病例对照研究纳入 70 例克罗恩病患者、95 例 UC 患者和 30 名健康对照者,发现 IBD 患者空腹 H_2 呼气基线浓度高于健康对照者,在 UC 患者、克罗恩病患者和健康对照者中,空腹 H_2 呼气水平高于均值+2 倍标准差的比例分别为 42.0%、41.0% 和 14.3%;病变累及小肠、小肠和结直肠、结直肠的克罗恩病患者空腹 H_2 呼气基线浓度高于均值+2 倍标准差的比例分别为 73%、56% 和 15%,上述结果反映了疾病间胃肠道产 H_2 微生物的差异。一篇 meta 分析纳入 11 项使用底物法呼气试验的病例对照研究[10 项 H_2 呼气试验研究(以葡萄糖或乳果糖为底物)和 1 项 CO_2 呼气试验研究(以 ^{14}C -甘氨酸为底物)],共包含 1 175 例 IBD 患者和 407 名健康对照者^[73]。结果显示,UC 患者的 SIBO 患病率为 14.30% (95% CI: 10.52%~18.08%),克罗恩病患者的 SIBO 患病率为 25.40% (95% CI: 22.48%~28.34%),均显著高于健康对照者[OR=7.99 (95% CI: 1.66~38.35)、10.86 (95% CI: 2.76~42.69)]。然而,在克罗恩病患者中并未发现 SIBO 与疾病活动度存在相关性,且缺乏 SIBO 与 UC 活动度关联性的研究。此外,目前尚无证据表明克罗恩病患者的 SIBO 患病率与使用硫唑嘌呤或生物制剂相关^[74-75]。相反,抗菌药物治疗可显著改善 IBD 患者的 SIBO 患病率[57 例 IBD 患者接受治疗后呼气试验转阴率为 92.9% (95% CI: 86.4%~99.6%)]^[73]。

在 CH_4 呼气试验相关研究中,McKay 等^[76]的病例对照研究纳入 40 例 UC 患者、40 例克罗恩病患者和 142 名健康对照者,发现 UC、克罗恩病患者空腹 CH_4 呼气基线浓度低于健康对照者[(0.47 $\pm$ 0.33)、

(0.43 ± 0.33) $\mu\text{mol/L}$ 对 (0.77 ± 0.52) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$], 与 H_2 呼气试验结果相反。此外, IBD 患者中也可能存在 CH_4 主导型 SIBO。一篇纳入 7 项底物法 (6 项以葡萄糖为底物, 1 项以乳果糖为底物) CH_4 呼气试验、共 626 例 IBD 患者的 meta 分析结果显示, CH_4 主导型 SIBO 在 IBD 患者中的患病率为 5.6% (95% CI : 2.6%~11.8%), 其中 UC 患者的 SIBO 患病率是克罗恩病患者的 4 倍 [20.2% (95% CI : 12.8%~29.4%) 对 5.3% (95% CI : 3.0%~8.5%)], 但 IBD 患者的 CH_4 主导型 SIBO 患病率与健康对照者相比差异无统计学意义 ($OR=0.5$, 95% CI : 0.2~1.3)^[77]。

与 H_2 和 CH_4 呼气试验不同, H_2S 呼气试验研究仅见于非底物负荷的空腹呼气测试研究, 反映的是肠道硫酸盐还原菌和半胱氨酸分解代谢菌的产 H_2S 水平, 以及肠上皮细胞代谢含硫氨基酸的水平^[62]。一篇纳入 3 项病例对照研究 (含 82 例 UC 患者、178 例克罗恩病患者和 85 名健康对照者) 的 meta 分析显示, 无论是 UC 患者还是克罗恩病患者, 呼气 H_2S 水平与健康对照者相比差异均无统计学意义 (UC 效应值 = 0.427, 95% CI : -0.075~0.929, $P=0.095$, $I^2=0.47$; 克罗恩病效应值 = -0.018, 95% CI : -0.814~0.779, $P=0.965$, $I^2=0.83$)^[62,77-78]。有两项研究发现, 克罗恩病患者呼气 H_2S 浓度低于 UC 患者 (效应值 = -0.416, 95% CI : -0.685~0.146, $P=0.003$, $I^2=0$)^[77-79]。Dryahina 等^[79]的研究发现, IBD 患者的呼气 H_2S 浓度与疾病活动度不相关。

2020 年美国胃肠病学院 SIBO 指南建议将 H_2 、 CH_4 和 H_2S 呼气试验联合用于检测肠道微生态失衡^[6]。

推荐说明: IBD 患者应用 H_2 呼气试验, 可检出显著微生态失衡的证据较为充分, 但阴性结果需考虑患者近期抗菌药物治疗史等。UC 与克罗恩病患者的 CH_4 和 H_2S 呼气试验结果存在差异, 需开展更多高质量研究, 控制异质性, 研究其确切临床价值。

临床问题 11: NO 呼气试验在 IBD 的病情评估中有何价值?

推荐意见 11: NO 呼气水平反映了 UC 和克罗恩病的肠道炎症反应, 有助于 UC 和克罗恩病疾病活动度的评估和治疗监测。

证据级别: 中等; 推荐强度: 强推荐

Boughton-Smith 等^[80]的病例对照研究纳入 6 例 UC 患者、4 例克罗恩病患者和 11 名健康对照者, 结

果显示 UC 患者结肠黏膜 NOS 活性是健康对照者的 8 倍, 而克罗恩病患者的结肠黏膜 NOS 活性与健康对照者相比差异无统计学意义。Herulf 等^[81]的病例对照研究 (包含 10 例活动性 UC、6 例活动性克罗恩病、6 例非活动性 UC 和 24 例非炎症对照者) 发现, 活动性 UC、活动性克罗恩病患者的直肠腔内 NO 水平高于非活动性 UC 和非炎症对照者 [体积分数: ($6\ 983 \pm 2\ 215$) $\times 10^{-9}$ 、($15\ 895 \pm 4\ 297$) $\times 10^{-9}$ 对 (460 ± 55) $\times 10^{-9}$ 、(593 ± 60) $\times 10^{-9}$, $P < 0.001$]。Avdagić 等^[82]的病例对照研究 (含 30 例 UC 患者、30 例克罗恩病患者和 30 名健康对照者) 发现, UC 和克罗恩病患者的血清 NO 水平均高于健康对照者 [15.25 (13.47, 19.88)、14.54 (13.03, 16.32) $\mu\text{mol/L}$ 对 13.29 (12.40, 13.92) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$]。

NO 呼气试验测量的是非底物负荷的空腹呼气 NO 浓度。IBD 患者呼气 NO 水平增高可能与前述结肠腔内和血液中 NO 水平增高相关, 也可能与 IBD 对肺部的影响有关^[83-84]。一篇纳入 5 项病例对照研究 (含 134 例 UC 患者、186 名健康对照者) 的 meta 分析发现, UC 患者的呼气 NO 水平高于健康对照者 (效应值 = 0.805, 95% CI : 0.296~1.314, $P=0.002$, $I^2=0.77$)^[83-87]。另一篇纳入 6 项病例对照研究 (含 158 例克罗恩病患者、191 名健康对照者) 的 meta 分析发现, 克罗恩病患者的呼气 NO 水平与健康对照者相当 (效应值 = 0.298, 95% CI : 0.325~0.921, $P=0.349$, $I^2=0.87$)^[83,86-89]。

在疾病活动度方面, Koek 等^[85]的病例对照研究 (含 24 例 UC 患者、31 例克罗恩病患者和 27 名健康对照者) 发现, 呼气 NO 检测值与 UC 和克罗恩病的临床疾病活动度呈正相关 ($r=0.63$ 、 0.39 , $P < 0.05$)。Ragnoli 等^[84]的病例对照研究 (含 42 例 UC 患者和 41 名健康对照者) 发现, 克罗恩病活动指数 (Crohn's disease activity index, CDAI) ≥ 6 分的 UC 患者呼气 NO 水平高于 CDAI < 6 分者 [(28.1 ± 12.9) $\times 10^{-9}$ 对 (7.7 ± 5.7) $\times 10^{-9}$, $P < 0.000\ 1$]。Malerba 等^[88]的病例对照研究 (含 30 例克罗恩病患者、21 名健康对照者) 发现, 克罗恩病患者的 CDAI 与呼气 NO 水平呈正相关 ($r=0.544$, $P=0.001\ 6$)。Quenon 等^[89]的病例对照研究 (含 16 例活动期和 34 例静止期克罗恩病患者) 也发现, 活动期克罗恩病患者的呼气 NO 水平与 CDAI 呈正相关 ($r=0.68$, $P < 0.01$)。但 Protopapas 等^[86]的病例研究 (含 10 例 UC 患者、17 例克罗恩病患者和 39 名

健康对照者)并未发现呼气NO与UC和(或)克罗恩病的临床活动度和C反应蛋白水平存在相关性,考虑可能与研究样本量偏小、检验效能不足等因素有关。综合以上证据,可认为UC和克罗恩病疾病活动度与呼气NO水平之间存在相关性。

2020年美国胃肠病学院SIBO指南建议未来呼气试验将H₂、CH₄和H₂S联合应用于检测肠道微生物生态失衡^[6]。联合NO呼气试验可能有助于检测IBD患者的肠道微生物生态失衡和炎症活动。

推荐说明:NO呼气试验可反映UC和克罗恩病患者的肠道炎症活动度,与疾病活动度存在相关性;但研究异质性较高,且部分结果存在矛盾,尤其是在克罗恩病相关研究中。未来需要更多高质量研究分析包括病变部位、疾病活动度等因素的影响,才能获得更为确切可信的结果。在解读结果时需考虑慢性肺病和吸烟的影响。

6. 结直肠癌:结直肠癌是起源于结直肠黏膜上皮的恶性肿瘤,发病率和死亡率分别位居全球恶性肿瘤的第3位和第2位^[90]。我国结直肠癌发病率和死亡率呈逐年上升趋势,2016年中国结直肠癌新发病例为40.8万例,占全部恶性肿瘤新发病例的10.0%,位居所有癌症发病谱的第2位^[91]。

结直肠癌的发生、发展大多遵循腺瘤→癌的演变规律,从癌前病变进展至癌的时间一般为5~10年,故临床实践中可通过早期筛查发现病变并及时治疗^[92]。常用的结直肠癌检查方法如下:①结肠镜检查 and 活检病理是诊断结直肠癌的金标准,但作为一项侵入性操作,患者依从性较差,加之我国人口众多,医疗资源紧张,不适合作为普遍筛查的检测方法。②粪便免疫化学测试(fecal immunochemical test, FIT)对诊断结直肠癌有较高的敏感性,但特异性较低,准确性维持在60%~70%。③多靶点粪便FIT-DNA检测费用较高。

粪便隐血试验联合结肠镜检查是当前推荐的结直肠癌筛查策略,但仍有待完善。H₂S、NO、H₂、CH₄等代谢气体呼气检测安全、无创、便捷,更适合大规模筛查使用。大量基础医学研究已发现或证实,气体信号分子H₂S、NO等与结直肠癌的发生、发展有关,表现为呼气、血液中相关气体浓度的异常变化,或相关组织细胞中酶活性表达异常^[93-95]。

临床问题12:H₂S、NO、H₂、CH₄代谢气体呼气检测是否可用于结直肠癌筛查?

推荐意见12:H₂S呼气测定或H₂S、NO、H₂、CH₄多气体联合检测对结直肠癌早期筛查有潜在价值。

证据级别:低;推荐强度:条件推荐

越来越多的证据发现结直肠癌发生、发展过程中伴有明显的肠道菌群失衡,特别是某些代谢产生H₂S的细菌(如具核梭杆菌)过度生长。此外,人体细胞也能合成H₂S,表现为结直肠癌组织和(或)细胞中H₂S合成酶高表达(如胱硫醚β-合成酶、胱硫醚-γ-裂解酶、3-巯基丙酮酸转硫酶)^[96]。目前一致认可的病理机制是H₂S的双相作用模型:H₂S在低浓度区间内可促进结直肠癌进展,包括维持肿瘤细胞能量合成,促进肿瘤血管生成,支持肿瘤转移、侵袭等;而在高浓度区间(如通过药物提供外源性H₂S),H₂S可抑制肿瘤细胞增殖^[97]。

一项发表于2021年的临床研究表明,结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)患者口、鼻呼气H₂S水平均高于健康对照组^[98]。口呼气H₂S水平>28.8×10⁻⁹预测CRA的敏感性为63%,特异性为77%;鼻呼气H₂S水平>13.3×10⁻⁹预测CRA的敏感性为57%,特异性为78%。呼气H₂S对CRA具有一定诊断价值。

Du等^[93]的病例对照研究分析了结直肠癌患者的口和鼻呼气H₂S水平,发现其H₂S水平均高于健康个体;口呼气H₂S水平>16.4×10⁻⁹预测结直肠癌的敏感性为91%,特异性为33%,ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.73;鼻呼气H₂S水平>16.6×10⁻⁹预测结直肠癌的敏感性为90%,特异性为36%,AUC为0.71。同时,呼气H₂S水平还与患者性别、年龄、病变位置和癌变程度相关,也提示H₂S可能在结直肠癌相关病理机制中发挥作用。

1977年Lancet刊载的一项研究显示,结直肠癌患者呼气CH₄水平高于普通结直肠疾病患者和健康对照者,但单一指标并不完全适用于结直肠癌的筛查,因为3组人群的呼气CH₄数据存在一定重合^[99]。

Liu等^[100]应用纳库伦呼气分析仪检测了结直肠癌患者、CRA患者和健康志愿者的空腹口、鼻呼气H₂、CH₄、NO、H₂S等不同气体代谢物的水平,结果显示结直肠癌组口、鼻呼气中4种气体(H₂、CH₄、H₂S、NO)水平均高于健康对照组。该作者基于Logistic多元回归分析结果构建了新的结直肠癌预测模型(hydrogen, methane, hydrogen sulfide, nitric oxide; HCHSN), HCHSN评分=0.219×H₂+0.928×CH₄+

$0.196 \times \text{H}_2\text{S} + 0.038 \times \text{NO} - 11.583$ 。如以 HCHSN 评分 > 0.9 分为参考值,其预测结直肠癌的精确度优于单变量模型, AUC 为 0.962, 敏感性为 92.5%, 特异性为 97.5%。此外,多变量 Cox 分析表明,该模型可作为结直肠癌的独立预后辅助判断工具。

推荐说明:呼气检测作为一种新型非侵入性检查方法,对结直肠癌和 CRA 的诊断具有一定预警价值,但在文献研究和临床开展方面均仍存在亟待解决的问题。①循证依据待积累:上述临床证据主要是针对已确诊结直肠癌患者的观察性研究,对于暂未确诊的高危人群仍缺乏高质量前瞻性队列研究。②评估标准待建立:在气体种类方面,针对结直肠癌的呼气检测研究以 H_2S 居多, NO 、 CH_4 、 H_2 的相关报道较少,各代谢气体和不同组合形式的评估标准有待建立。③实施路径待确证:呼气检测如何与现有筛查方法协同进行诊断评估,即阳性结果如何指导下一步的检查,或呼气检测阳性结果能否作为结肠镜检查指征等问题,均需研究阐明和解决。

7. 呼气检测与肠道菌群检测

临床问题 13: 肠道菌群检测能否指导代谢气体测试值升高时的抗菌药物治疗?

推荐意见 13: 对于代谢气体测试值升高的患者,可进行肠道菌群检测。

证据级别: 低; **推荐强度:** 条件推荐

2019 年一项由 13 个中心参与的前瞻性单臂试验结果显示,呼气 H_2 阳性的产氢气菌过度生长首选利福昔明治疗,患者反应率为 76.5%;对于呼气 CH_4 阳性的产甲烷菌,单一抗菌药物可能无法有效控制^[101]。小规模研究显示呼气 CH_4 阳性的患者使用利福昔明联合新霉素治疗临床反应性更优(临床反应率为 85%)^[52],而单独使用利福昔明者的临床反应率为 56% ($P=0.010$),单独使用新霉素者为 63% ($P=0.150$)。同时,利福昔明联合新霉素治疗组的呼气 CH_4 根除率为 87%,显著高于单独使用利福昔明组的 28% ($P<0.001$) 和单独使用新霉素组的 33% ($P<0.001$)^[52]。在高复发风险 SIBO 人群中,一般推荐在反复治疗中交替使用不同抗菌药物,以减少细菌产生耐药性。一项回顾性研究发现,交替使用喹诺酮和咪唑类药物的患者 H_2 、 CH_4 呼气试验转阴率高于反复使用单一抗菌药物的患者(70.0% 对 50.8%, $P=0.050$),并伴随胃肠生活质量指数显著提升($P=0.035$)和腹胀症状改善($P=0.004$)^[102]。

推荐说明:抗菌药物是 SIBO 和腹泻型 IBS 的重

要治疗方法。目前认为,消化道中 H_2 、 CH_4 和 H_2S 水平升高系由不同微生物种群所致,因此需选择不同抗菌药物治疗方案。为避免抗菌药物长期使用带来的耐药性等问题,未来研究应结合培养组学和病原体基因检测手段报告病原菌(如大肠埃希菌、克雷伯菌、产甲烷菌等)及其与抗菌药物敏感性的关系,以提升临床医师对代谢气体测试值升高病原的理解并指导优化抗菌药物治疗策略。目前,肠道菌群检测指导代谢气体测试值升高的抗菌药物治疗相关研究证据有限,相关研究有待开展,并建立更好的临床治疗反应预测模型。

三、呼气检测在儿童消化系统疾病中的应用

1. 儿童 LM 和(或)LI: 中国人是儿童 LM 和 LI 高发人群,汉族人群乳糖酶缺乏发生率为 75%~95%,少数民族人群发生率为 76%~95.5%,儿童乳糖酶缺乏发生率随年龄增长呈升高趋势,3~5、7~8 和 11~13 岁年龄段儿童的 LI 发生率分别为 12.2%、32.2% 和 29.0%^[103]。乳糖酶(β -半乳糖苷酶)分布在小肠黏膜上皮细胞表面的绒毛刷状缘上,其活性从十二指肠近端向远端逐渐增加,在空肠或近回肠处达高峰,末端回肠处水平降低。由于乳糖酶缺乏,乳糖进入小肠后不能被充分消化吸收,未被吸收的乳糖进入结肠后在厌氧菌群的作用下发酵产生酸(如乙酸、丙酸、丁酸、乳酸等短链脂肪酸)、代谢气体(如 CO_2 、 H_2 、 CH_4 等)和其他发酵产物。产生的代谢气体大部分弥散入血,或进入肺部,随呼吸排出体外。消化道内未被吸收的产物可引起肠鸣、腹胀、腹痛甚至腹泻。临床上将乳糖酶缺乏所致的乳糖不能被充分分解成单糖(葡萄糖和半乳糖)吸收入血称为 LM,将未被吸收的乳糖在结肠发酵引起的如肠鸣、腹胀、腹痛、渗透性腹泻等消化道症状称为 LI^[104]。 H_2 和 CH_4 的唯一来源是细菌代谢碳水化合物^[105]。 H_2 呼气试验是一种安全、经济有效、非侵入性的检查工具^[106],敏感性(70%~100%)和特异性(69%~100%)均较高^[107]。根据 H_2 呼气测试罗马共识^[7]、北美共识^[4]、欧洲指南^[5]等推荐,底物法 H_2 、 CH_4 呼气试验可用于评估碳水化合物吸收不良、LI 等。儿童诊断标准与成人一致,摄入底物后与底物前 H_2 水平差值 $\geq 20 \times 10^{-6}$ 即为阳性, CH_4 任何一次实测值 $\geq 10 \times 10^{-6}$ 即为阳性。

临床问题 14: H_2 和 CH_4 呼气试验对临床疑似 LM 和(或)LI 患儿是否有诊断价值?

推荐意见 14-1: 对于临床疑似 LM 和(或)LI 的

患儿,推荐行H₂呼气试验进行诊断。

证据级别:低;推荐强度:强推荐

推荐意见 14-2:CH₄呼气试验对儿童LM和(或)LI的诊断具有重要参考意义。

证据级别:低;推荐强度:条件推荐

一项纳入225名8~18岁受试者的横断面研究根据受试者的不同肤色和不同年龄段进行分组,其中白种人154名,非白种人71名;8~12岁146名,13~18岁79名,应用H₂呼气试验诊断LM。测试前受试者禁食3 h,摄入250 mL全脂牛奶后,分别于第60、120和180 min测定呼气H₂浓度,相对于基线水平增加值 $>20 \times 10^{-6}$ 者诊断为LM。研究发现白种人受试者中8例(5.2%)确诊,非白种人受试者中11例(15.5%)确诊,两者差异有统计学意义($P=0.020$);8~12岁学生受试者中15例(10.3%)确诊,13~18岁学生受试者中4例(5.1%)确诊,两者差异无统计学意义($P=0.227$)^[108]。该研究认为儿童LM在非白种人中发生率更高,种族是LM发生率的影响因素之一,年龄与LM发生率无关。

一项研究对2009—2011年因胃肠道不适而就诊于儿科诊所的36名儿童进行H₂呼气试验,12例结果阳性,其中8例确诊LI,4例确诊SIBO^[109]。该研究认为H₂呼气试验是一种简单、非侵入性且经济有效的检测方法,可用于诊断儿童LI。

一项纳入209名1~17岁儿童行H₂和CH₄呼气试验的研究发现,48.3%(101/209)的儿童H₂和CH₄呼气试验结果为阴性,5.7%(12/209)仅CH₄呼气试验阳性,45.9%(96/209)的H₂呼气试验阳性,其中32.3%(31/96)的CH₄呼气试验亦呈阳性^[110]。研究发现H₂呼气试验阳性者均存在消化道不适症状,仅CH₄呼气试验阳性者中约50%出现临床症状,接受低乳糖饮食治疗后消化道症状均明显改善,表明CH₄呼气试验对LI的诊断具有辅助价值^[100]。

一项纳入138名4~17岁受试者行H₂和CH₄呼气试验的研究发现,H₂和CH₄呼气试验均阳性者占29.7%,仅CH₄呼气试验阳性者占18.1%。结合H₂呼气试验临床诊断LM者占31.0%;结合CH₄呼气试验时,确诊率上升至44.0%,因此该研究认为CH₄呼气试验可作为LM的辅助诊断手段^[111]。

一项研究纳入46例9~18岁的腹痛患者行H₂和CH₄呼气试验,根据临床症状结合呼气检测结果,66.6%的患者存在LI;基因检测结果显示64.4%为CC纯合子(基因型为胞嘧啶-胞嘧啶),提示基因检

测与呼气试验具有较高的一致性^[112]。

一项研究随机选择383名3~19岁的意大利撒丁岛人行H₂呼气试验,发现H₂呼气试验阳性率随年龄增长而增高,9岁时达85%,所有9岁以上个体均具有临床表型,故认为9岁应被视为乳糖酶缺乏基因测试的最低年龄^[113]。

推荐说明:本推荐意见主要基于临床疑似LI患儿的呼气试验检测结果进行综合判断,提示呼气试验敏感性高而特异性较低,但目前缺少敏感性和特异性均较高的诊断指标。鉴于呼气试验是一项简单、非侵入性且经济有效的试验,推荐其用于儿童LM和LI的诊断。

临床问题 15:H₂和CH₄呼气试验对判断FGID患儿是否合并LM有无诊断价值?

推荐意见 15:H₂呼气试验可用于FGID患儿是否合并LM的辅助诊断,而CH₄呼气试验尚需进一步研究。

证据级别:低;推荐强度:条件推荐

一项研究纳入31例FGID患儿行H₂呼气试验,发现5例呼气试验阳性者均存在LM,其中3例小肠乳糖酶测定结果呈阳性,1例三重糖筛查H₂呼气试验呈阳性,诊断为果糖吸收不良,限制相应糖饮食后临床症状改善^[114]。由此认为FGID患儿可根据H₂呼气试验结果判断是否存在LM。

一项研究纳入130例FGID患儿,根据H₂呼气试验结合儿童碳水化合物感知问卷调查,临床判断是否存在LM和LI,结果显示41例(31.5%)患儿存在LM,56例(43.1%)存在LI,认为H₂呼气试验可判断LM,结合儿童碳水化合物感知问卷调查能更好地评估LI^[115]。

一项研究纳入95名儿童受试者进行H₂呼气试验,结果显示阳性者占66.3%,相对于阴性者,阳性者腹泻和肛门排气增多发生率更高(31.7%对9.4%, $P=0.016$;69.8%对40.6%, $P=0.006$),腹痛和腹胀发生率差异无统计学意义^[116]。研究认为腹泻和肛门排气增多是LI典型的临床症状,结合H₂呼气试验可临床诊断LI,如将H₂呼气试验与实时问卷评估结合,则更有助于确诊。

综上所述,H₂呼气试验对于LM和LI具有临床诊断价值,CH₄呼气试验具有辅助诊断价值。H₂呼气试验对判断FGID是否合并LM具有诊断价值,但CH₄呼气试验仍需进一步研究。

推荐说明:①H₂和CH₄呼气试验无创、便捷,是

诊断小儿 LI 的可选工具。临床开展时需考虑儿童能否配合呼气试验的要求,灵活运用。②对于儿童患者, H_2 和 CH_4 呼气试验诊断 LI 的循证医学证据尚不充分。③关于试验底物(乳糖、果糖、葡萄糖)的选择差异是否影响 H_2 和 CH_4 呼气试验结果的临床研究十分有限。④ H_2 和 CH_4 呼气试验用于 LI 的诊断具有临床价值。

2. 儿童消化系统疾病:儿童消化系统疾病临床表现常不典型,加之患儿自述病情能力有限,临床实践中极易出现漏诊、误诊等情况。 H_2 、 CH_4 呼气试验作为无创、简易、便捷的诊断方法,已广泛应用于成人消化系统疾病中 SIBO 的诊断或辅助诊断,而对于其在儿童消化系统疾病如 Hp 感染、IBD、IBS、功能性便秘(functional constipation, FC)中诊断 SIBO 的有效性,目前尚存在争议。

临床问题 16:在儿童消化系统疾病(如 Hp 感染、IBD、IBS、FC)中, H_2 和 CH_4 呼气试验是否具有辅助诊断 SIBO 的价值?

推荐意见 16: H_2 和 CH_4 呼气试验可作为儿童消化系统疾病合并 SIBO 的辅助诊断技术。

证据级别:低;**推荐强度:**条件推荐

关于 H_2 、 CH_4 呼气试验在儿童 Hp 感染、IBD 中的诊断价值,目前鲜有研究报道。对于其在儿童 IBS 中的临床应用,一项研究纳入 43 例 IBS 患儿(试验组)和 56 名健康儿童(对照组),以 H_2 、 CH_4 呼气试验结合视觉模拟评分量表进行症状评估,包括腹痛、腹部不适、便秘、腹泻、腹胀,以判断是否存在 SIBO^[117],结果显示 IBS 患儿的 H_2 、 CH_4 呼气试验阳性率高于对照组[65.1% (28/43)对 7.1% (4/56); $OR=3.9$, 95% CI : 7.3~80.1],提示对于伴有腹胀的 IBS 患儿, H_2 、 CH_4 呼气试验阳性结合视觉模拟评分量表可辅助临床判断是否合并 SIBO。

便秘在儿科门诊较为常见,90% 以上为 FC。FC 病因涉及诸多元素,包括排便抑制行为、肛门直肠功能障碍、饮食变化、运动不足、心理问题等,其中肠道微生物群组成的改变在便秘中发挥重要作用,因此肠道菌群失衡和肠道代谢物的相应变化是评估 FC 的重要因素之一。 CH_4 系由结直肠中的厌氧菌代谢活动产生,主要由史密斯甲烷短杆菌产生。有研究表明 CH_4 的产生与排便不当之间存在关联^[118]。

一项纳入 40 例 3~13 岁慢性便秘患儿的研究分析了慢性便秘患儿 CH_4 呼气试验与结肠传输时间

之间的关系,发现 CH_4 呼气试验阳性和阴性者的中位结肠传输时间分别为 80.5 h 和 61.0 h ($P=0.040$),中位右半结肠传输时间分别为 17.5 h 和 10.5 h ($P=0.580$);中位左半结肠传输时间分别为 29.5 h 和 10.5 h ($P=0.001$);中位直肠乙状结肠传输时间分别为 31.5 h 和 27.0 h ($P=0.202$),提示慢性便秘患儿 CH_4 呼气试验阳性与结肠传输时间延长之间存在关联^[119]。

一项研究纳入 34 例 3~13 岁慢性 FC 患儿(试验组)和 15 名健康儿童(健康对照组),行不同底物 H_2 呼气试验评估口-盲肠传输时间,并测量总结肠传输时间和分段结肠传输时间^[120],结果显示 34 例慢性 FC 患儿中 21 例(61.8%)总结肠传输时间增加(>62 h),13 例(38.2%)总结肠传输时间正常(≤ 62 h)。以乳果糖为底物的 H_2 呼气试验结果显示,结肠传输时间增加的试验组和正常患儿口-盲肠传输时间分别为 (63.8 ± 16.3) min、 (66.9 ± 22.9) min,健康对照组口-盲肠传输时间为 (65.3 ± 15.5) min,差异无统计学意义($P=0.727$)。以豆类为底物的 H_2 呼气试验结果显示,试验组中总结肠传输时间增加患儿的口-盲肠传输时间高于结肠传输时间正常的患儿和健康对照组 [(252.4 ± 23.2) min 对 (227.7 ± 39.6) min 和 (205.3 ± 23.3) min],差异均有统计学意义(P 均 <0.05),由此认为以豆类为底物的 H_2 呼气试验结果能反映总结肠传输时间异常的慢性 FC 患儿的口-盲肠传输时间^[120]。

推荐说明:① H_2 和 CH_4 呼气试验无创、便捷,是诊断儿童消化系统疾病合并 SIBO 的可选工具。临床开展相关检测时需考虑儿童能否配合呼气试验的要求,灵活运用。②上述研究报道了 H_2 和 CH_4 呼气试验用于诊断 IBS 合并 SIBO,以及评估 FC 的价值,但现有证据资料不充分,尚需更多的研究证据。③目前缺乏不同底物(乳糖、果糖、葡萄糖)对 H_2 和 CH_4 呼气试验结果影响的相关研究。

临床问题 17:乳糖 H_2 呼气试验可否用于乳糜泻患儿 GFD 治疗后的疗效评价?

推荐意见 17:乳糖 H_2 呼气试验可用于乳糜泻患儿 GFD 治疗后的效果评价。

证据级别:低;**推荐强度:**条件推荐

Murphy 等^[121]的研究发现,44 例儿童乳糜泻患者中 47.8% (21/44)就诊时乳糖 H_2 呼气试验结果呈阳性,85.7% (18/21)的患儿接受 GFD 治疗 4 周后 H_2 呼气试验结果转为阴性,至 8 周时,所有患儿 H_2 呼

气试验结果均转为阴性,提示乳糖H₂呼气试验能客观反映GFD对乳糜泻患儿的治疗效果。

推荐说明:现有证据资料有限,尚需更多的研究证据。

利益冲突:专家组所有成员声明不存在利益冲突

共识起草执笔成员(按姓氏汉语拼音排序):曹海龙(天津医科大学总医院消化内科),陈坚(复旦大学附属华山医院消化内科),陈世耀(复旦大学附属中山医院消化内科 复旦大学循证医学中心),陈烨(南方医科大学深圳医院消化内科 整合微生态诊疗中心),段丽萍(北京大学第三医院消化内科),高峰(新疆维吾尔自治区人民医院消化内科),姜泊(北京清华长庚医院消化内科),金雪娟(复旦大学附属中山医院心血管病研究所 复旦大学循证医学中心),任渝棠(北京清华长庚医院消化内科),沙卫红(广东省人民医院消化内科),王邦茂(天津医科大学总医院消化内科),谢渭芬[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],杨云生(解放军总医院第一医学中心消化内科 解放军总医院国家老年疾病临床研究中心),张琳(河北医科大学第三医院儿科),赵笛(上海市第十人民医院结直肠病专科)

共识制定成员(按姓氏汉语拼音排序):白飞虎(海南医科大学第二附属医院消化内科),曹海龙(天津医科大学总医院消化内科),陈东风(陆军特色医学中心大坪医院消化内科及消化内镜中心),陈坚(复旦大学附属华山医院消化内科),陈启仪(上海市第十人民医院结直肠病专科),陈世耀(复旦大学附属中山医院消化内科 复旦大学循证医学中心),陈烨(南方医科大学深圳医院消化内科 整合微生态诊疗中心),陈颖(复旦大学附属闵行医院消化内科),陈源文(复旦大学附属华东医院消化内科),崔立红(解放军总医院海南医院消化内科),段丽萍(北京大学第三医院消化内科),高峰(新疆维吾尔自治区人民医院消化内科),顾而立(复旦大学附属华山医院静安分院消化内科),郭旭(中国医学科学院阜外医院消化内科),韩俊岭(秦皇岛市第一医院消化内科),黄锦(解放军联勤保障部队第九八八医院消化内科),黄晓铨(复旦大学附属中山医院消化内科 复旦大学循证医学中心),江学良(山东中医药大学第二附属医院消化中心),江逊(空军军医大学第二附属医院儿科),姜柳琴(江苏省人民医院消化内科),姜泊(北京清华长庚医院消化内科),金雪娟(复旦大学附属中山医院心血管病研究所 复旦大学循证医学中心),李明松(广州医科大学附属第三医院消化内科),李锐(苏州大学附属第一医院消化内科),李异玲(中国医科大学附属第一医院消化内科),梁彪(广东省第二人民医院消化医学部),梁运啸(广西壮族自治区人民医院消化内科),林江(上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科),林以晗(福建省立医院消化内科),吕宾(浙江中医药大学附属第一医院消化内科),毛建山(浙江大学医学院附属第二医院消化内科),毛志芹(中国医科大学附属盛京医院小儿消化科),孟宪梅(内蒙古科技大

学包头医学院第二附属医院消化内科),孟祥军(上海交通大学医学院附属第九人民医院消化内科),彭春艳(南京鼓楼医院消化内科),任建林(厦门大学附属中山医院消化内科),任渝棠(北京清华长庚医院消化内科),沙卫红(广东省人民医院消化内科),宛新建(上海市第六人民医院消化内科),王邦茂(天津医科大学总医院消化内科),王丽波(吉林大学第一医院小儿消化内科),王蔚虹(北京大学第一医院消化内科),王歆琼(上海交通大学医学院附属瑞金医院北院小儿内科),温志立(南昌大学第二附属医院消化内科),吴利俊(复旦大学图书馆医学科),夏璐(上海嘉会国际医院消化内科及内镜中心),谢渭芬[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],徐龙(深圳大学总医院消化内科),徐世平(解放军总医院第二医学中心消化内科),杨仕明[陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)消化内科],杨文义(河南大学第一附属医院消化内科),杨云生(解放军总医院第一医学中心消化内科 解放军总医院国家老年疾病临床研究中心),余熠(上海交通大学医学院附属瑞金医院儿内科),曾欣(同济大学附属东方医院消化内科),曾悦(上海市第一人民医院消化内科),张琳(河北医科大学第三医院儿科),张茹(解放军总医院第二医学中心消化内科),张婷(上海交通大学医学院附属儿童医院消化科),张晓岚(河北医科大学第二医院消化内科),张修礼(解放军总医院第一医学中心消化内科医学部),赵笛(上海市第十人民医院结直肠病专科),宗晔(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科),邹多武(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科及消化内镜中心),左秀丽(山东大学齐鲁医院消化内科)

参考文献

- [1] MUTUYEMUNGU E, SINGH M, LIU S, et al. Intestinal gas production by the gut microbiota: a review[J]. J Funct Foods, 2023, 100: 105367.
- [2] DORDEVIĆ D, JANČÍKOVÁ S, VÍTEŽOVÁ M, et al. Hydrogen sulfide toxicity in the gut environment: meta-analysis of sulfate-reducing and lactic acid bacteria in inflammatory processes[J]. J Adv Res, 2020, 27: 55-69.
- [3] KALANTAR-ZADEH K, BEREAN K J, BURGELL R E, et al. Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (12): 733-747.
- [4] 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.
- [5] HAMMER H F, FOX M R, KELLER J, et al; European H₂ - CH₄ - breath test group. European guideline on

- indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus[J]. United European Gastroenterol J, 2022, 10 (1): 15-40.
- [6] PIMENTEL M, SAAD R J, LONG M D, et al. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115 (2): 165-178.
- [7] GASBARRINI A, CORAZZA G R, GASBARRINI G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome consensus conference [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29 Suppl 1: S1-S49.
- [8] 黄欢,李慧臻,王艳荣,等. 单次法氢-甲烷呼气试验在小肠细菌过度生长诊断中的应用价值初探[J]. 中华内科杂志, 2023, 62 (11): 1335-1340.
- [9] DWEIK R A, BOGGS P B, ERZURUM S C, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184 (5): 602-615.
- [10] ATKINS D, BEST D, BRISS P A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2004, 328 (7454): 1490.
- [11] BROUWERS M C, KERKVLIT K, SPITHOFF K, et al. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. BMJ, 2016, 352: i1152.
- [12] CHEN Y, YANG K, MARUŠIC A, et al; RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Working Group. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166 (2): 128-132.
- [13] LIAO L, SU B B, XU S P. *Helicobacter pylori* infection and small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Microbiol, 2023, 23 (1): 386.
- [14] CHEN Y H, CHEN S C, WANG J W, et al. Exhaled hydrogen after lactulose hydrogen breath test in patient with duodenal ulcer disease: a pilot study for *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease[J]. Life (Basel), 2022, 13 (1): 45.
- [15] ENKO D, KRIEGSHÄUSER G. Functional ¹³C-urea and glucose hydrogen/methane breath tests reveal significant association of small intestinal bacterial overgrowth in individuals with active *Helicobacter pylori* infection[J]. Clin Biochem, 2017, 50 (1/2): 46-49.
- [16] 朱蝶,王小蕾,戴芸,等. 幽门螺杆菌感染和根除治疗对小肠细菌过度生长的影响[J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (42): 3382-3387.
- [17] 王静,吴振军,张东生,等. 幽门螺杆菌与小肠细菌过生长的关系分析[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27 (12): 1411-1412, 1416.
- [18] SU T, LAI S, LEE A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth[J]. J Gastroenterol, 2018, 53 (1): 27-36.
- [19] KONRAD P, CHOJNACKI J, GĄSIOROWSKA A, et al. Therapeutic efficacy of amoxicillin and rifaximin in patients with small intestinal bacterial overgrowth and *Helicobacter pylori* infection[J]. Prz Gastroenterol, 2018, 13 (3): 213-217.
- [20] PALSSON O S, WHITEHEAD W E, VAN TILBURG M A L, et al. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults[J]. Gastroenterology, 2016, 150 (6): 1481-1491.
- [21] SHAH A, TALLEY N J, HOLTMANN G. Current and future approaches for diagnosing small intestinal dysbiosis in patients with symptoms of functional dyspepsia[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 830356.
- [22] PICHETSHOTE N, REZAIE A. Breath tests for functional gastrointestinal disorders: when and for what? [J]. NeurogastroLatam Rev, 2018, 2: 87-97.
- [23] LIU X J, XIE W R, WU L H, et al. Changes in oral flora of patients with functional dyspepsia[J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 8089.
- [24] GURUSAMY S R, SHAH A, TALLEY N J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116 (5): 935-942.
- [25] CHOJNACKI C, KONRAD P, BŁOŃSKA A, et al. Usefulness of the hydrogen breath test in patients with functional dyspepsia[J]. Prz Gastroenterol, 2020, 15 (4): 338-342.
- [26] MAITY A, PAL M, MAITHANI S, et al. Molecular hydrogen in human breath: a new strategy for selectively diagnosing peptic ulcer disease, non-ulcerous dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection[J]. J Breath Res, 2016, 10 (3): 036007.
- [27] SOM S, DUTTA BANIK G, MAITY A, et al. Exhaled nitric oxide as a potential marker for detecting non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease[J]. J Breath Res, 2018, 12 (2): 026005.
- [28] ELLI L, LEFFLER D, CELLIER C, et al. Guidelines for best practices in monitoring established coeliac disease in

- adult patients[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21 (3): 198-215.
- [29] VALITUTTI F, CUCCHIARA S, FASANO A. Celiac disease and the microbiome[J]. *Nutrients*, 2019, 11 (10): 2403.
- [30] GIRBOVAN A, SUR G, SAMASCA G, et al. Dysbiosis a risk factor for celiac disease[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2017, 206 (2): 83-91.
- [31] CORAZZA G R, STROCCHI A, GASBARRINI G. Fasting breath hydrogen in celiac disease[J]. *Gastroenterology*, 1987, 93 (1): 53-58.
- [32] TURSI A, BRANDIMARTE G, GIORGETTI G M. Sorbitol H₂-breath test versus anti-endomysium antibodies for the diagnosis of subclinical/silent coeliac disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36 (11): 1170-1172.
- [33] TURSI A, BRANDIMARTE G, GIORGETTI G M, et al. Effectiveness of the sorbitol H₂ breath test in detecting histological damage among relatives of coeliacs[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38 (7): 727-731.
- [34] CASELLAS F, SARDI J, DE TORRES I, et al. Hydrogen breath test with D-xylose for celiac disease screening is as useful in the elderly as in other age groups[J]. *Dig Dis Sci*, 2001, 46 (10): 2201-2205.
- [35] OJETTI V, NUCERA G, MIGNECO A, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance[J]. *Digestion*, 2005, 71 (2): 106-110.
- [36] SHAH A, THITE P, HANSEN T, et al. Links between celiac disease and small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review and meta - analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (10): 1844-1852.
- [37] LOSURDO G, MARRA A, SHAHINI E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: a systematic review with pooled - data analysis[J]. *Neuro - gastroenterol Motil*, 2017, 29 (6): e13028.
- [38] RANA S V, SINHA S K, LAL S, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in north Indian patients with celiac disease[J]. *Trop Gastroenterol*, 2007, 28 (4): 159-161.
- [39] ABDULKARIM A S, BURGART L J, SEE J, et al. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97 (8): 2016-2021.
- [40] SAFI M A, JIMAN -FATANI A A, SAADAH O I. Small intestinal bacterial overgrowth among patients with celiac disease unresponsive to a gluten free diet[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2020, 31 (11): 767-774.
- [41] TURSI A, BRANDIMARTE G, GIORGETTI G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98 (4): 839-843.
- [42] GHOSHAL U C, SACHDEVA S, GHOSHAL U, et al. Asian - Pacific consensus on small intestinal bacterial overgrowth in gastrointestinal disorders: an initiative of the Indian Neurogastroenterology and Motility Association [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2022, 41 (5): 483-507.
- [43] CASELLAS F, DE TORRES I, MALAGELADA J R. Follow-up of celiac disease with D-xylose breath test[J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41 (10): 2106-2111.
- [44] OJETTI V, GABRIELLI M, MIGNECO A, et al. Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43 (2): 174-177.
- [45] TURSI A, BRANDIMARTE G, GIORGETTI G M. Sorbitol H₂-breath test versus anti-endomysium antibodies to assess histological recovery after gluten - free diet in coeliac disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2002, 34 (12): 846-850.
- [46] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (1): 99-114. e3.
- [47] ZHU L, XU S, GUO H, et al. Machine learning - based phenogroups and prediction model in patients with functional gastrointestinal disorders to reveal distinct disease subsets associated with gas production[J]. *J Transl Int Med*, 2024, 12 (4): 355-366.
- [48] VILLANUEVA -MILLAN M J, LEITE G, WANG J, et al. Methanogens and hydrogen sulfide producing bacteria guide distinct gut microbe profiles and irritable bowel syndrome subtypes[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117 (12): 2055-2066.
- [49] LIU Z, ZHU S, HE M, et al. Patients with breath test positive are necessary to be identified from irritable bowel syndrome: a clinical trial based on microbiomics and rifaximin sensitivity[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135 (14): 1716-1727.
- [50] 郭怀珠,董文欣,张曦,等. 硫化氢呼气试验在小肠细菌过度生长诊断中的应用价值初探[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60 (4): 356-361.
- [51] PIMENTEL M, HOSSEINI A, CHANG C, et al. Exhaled hydrogen sulfide is increased in patients with diarrhea: results of a novel collection and breath testing device[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (6): Fr248.
- [52] LOW K, HWANG L, HUA J, et al. A combination of

- rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44 (8): 547-550.
- [53] LEMBO A, SULTAN S, CHANG L, et al. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163 (1): 137-151.
- [54] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020 年中国肠易激综合征专家共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40 (12): 803-818.
- [55] PRASAD S, SINGH S, MENGE S, et al. Gut redox and microbiome: charting the roadmap to T-cell regulation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1387903.
- [56] FANG F C, VÁZQUEZ - TORRES A. Reactive nitrogen species in host-bacterial interactions[J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 60: 96-102.
- [57] WALLACE J L. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176 (2): 147-154.
- [58] SHAH V, LYFORD G, GORES G, et al. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126 (3): 903-913.
- [59] 陈坚, 邱志兵, 罗忠光, 等. 肠易激综合征患者 50 例的小肠细菌过度生长和低度炎症反应[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38 (11): 769-773.
- [60] 陈坚, 张会禄, 邱志兵, 等. 小剂量、短程利福昔明对小肠细菌过度生长相关肠易激综合征的疗效[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39 (10): 678-682.
- [61] 任荣荣, 彭丽华, 王子恺, 等. 肠道微生态与炎症性肠病[J]. *生命科学*, 2017, 29 (7): 644-650.
- [62] ZHANG X, ZHANG X, YANG Y. Update of gut gas metabolism in ulcerative colitis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 18 (7): 339-349.
- [63] GUO X, HUANG C, XU J, et al. Gut microbiota is a potential biomarker in inflammatory bowel disease[J]. *Front Nutr*, 2022, 8: 818902.
- [64] LI W, SUN Y, DAI L, et al. Ecological and network analyses identify four microbial species with potential significance for the diagnosis/treatment of ulcerative colitis (UC)[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21 (1): 138.
- [65] SCANLAN P D, SHANAHAN F, MARCHESI J R. Human methanogen diversity and incidence in healthy and diseased colonic groups using *mcrA* gene analysis[J]. *BMC Microbiol*, 2008, 8: 79.
- [66] ROWAN F, DOCHERTY N G, MURPHY M, et al. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53 (11): 1530-1536.
- [67] NI J, WU G D, ALBENBERG L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (10): 573-584.
- [68] GHOSHAL U C, YADAV A, FATIMA B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with inflammatory bowel disease: a case - control study[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2022, 41 (1): 96-103.
- [69] KLAUS J, SPANIOL U, ADLER G, et al. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 61.
- [70] LEE J M, LEE K M, CHUNG Y Y, et al. Clinical significance of the glucose breath test in patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30 (6): 990-994.
- [71] MONCADA S, PALMER R M, HIGGS E A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology[J]. *Pharmacol Rev*, 1991, 43 (2): 109-142.
- [72] EADALA P, MATTHEWS S B, WAUD J P, et al. Association of lactose sensitivity with inflammatory bowel disease: demonstrated by analysis of genetic polymorphism, breath gases and symptoms[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34 (7): 735-746.
- [73] 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.
- [74] SÁNCHEZ - MONTES C, ORTIZ V, BASTIDA G, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (38): 13999-14003.
- [75] RICCI J E R Jr, CHEBLI L A, RIBEIRO T C D R, et al. Small - intestinal bacterial overgrowth is associated with concurrent intestinal inflammation but not with systemic inflammation in Crohn's disease patients[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52 (6): 530-536.
- [76] MCKAY L F, EASTWOOD M A, BRYDON W G. Methane excretion in man: a study of breath, flatus, and faeces[J]. *Gut*, 1985, 26 (1): 69-74.
- [77] HICKS L C, HUANG J, KUMAR S, et al. Analysis of exhaled breath volatile organic compounds in inflammatory bowel disease: a pilot study[J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9 (9): 731-737.
- [78] RIEDER F, KURADA S, GROVE D, et al. A distinct

- colon - derived breath metabolome is associated with inflammatory bowel disease, but not its complications[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2016, 7 (11): e201.
- [79] DRYAHINA K, SMITH D, BORTLÍK M, et al. Pentane and other volatile organic compounds, including carboxylic acids, in the exhaled breath of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. J Breath Res, 2017, 12 (1): 016002.
- [80] BOUGHTON-SMITH N K, EVANS S M, HAWKEY C J, et al. Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Lancet, 1993, 342 (8867): 338-340.
- [81] HERULF M, LJUNG T, HELLSTRÖM P M, et al. Increased luminal nitric oxide in inflammatory bowel disease as shown with a novel minimally invasive method [J]. Scand J Gastroenterol, 1998, 33 (2): 164-169.
- [82] AVDAGIĆ N, ZACIRAGIĆ A, BABIĆ N, et al. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2013, 13 (1): 5-9.
- [83] PERADZYŃSKA J, KRENKE K, LANGE J, et al. Low prevalence of pulmonary involvement in children with inflammatory bowel disease[J]. Respir Med, 2012, 106 (7): 1048-1054.
- [84] RAGNOLI B, CENA T, POCHETTI P, et al. Lung involvement in patients with ulcerative colitis: relationship between exhaled nitric oxide and lung function[J]. J Clin Med, 2024, 13 (2): 354.
- [85] KOEK G H, VERLEDEN G M, EVENEPOEL P, et al. Activity related increase of exhaled nitric oxide in Crohn's disease and ulcerative colitis: a manifestation of systemic involvement?[J]. Respir Med, 2002, 96 (7): 530-535.
- [86] PROTOPAPAS A A, VRADELIS S, KARAMPITSAKOS T, et al. Elevated levels of alveolar nitric oxide may indicate presence of small airway inflammation in patients with inflammatory bowel disease[J]. Lung, 2019, 197 (5): 663-670.
- [87] BĄK-DRABIK K, MALIK M, GWOŹDZIEWICZ K, et al. Pulmonary function in paediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. J Clin Med, 2022, 11 (20): 6095.
- [88] MALERBA M, RAGNOLI B, BUFFOLI L, et al. Exhaled nitric oxide as a marker of lung involvement in Crohn's disease[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24 (4): 1119-1124.
- [89] QUENON L, HINDRYCKX P, DE VOS M, et al. Hand-held fractional exhaled nitric oxide measurements as a non - invasive indicator of systemic inflammation in Crohn's disease[J]. J Crohns Colitis, 2013, 7 (8): 644-648.
- [90] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 4 (3): 229-263.
- [91] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103 (48): 3896-3908.
- [92] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43 (1): 16-38.
- [93] DU P, TSENG Y, LIU P, et al. Role of exhaled hydrogen sulfide in the diagnosis of colorectal cancer[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2024, 11 (1): e001229.
- [94] KUNDAKTEPE B P, SOZER V, DURMUS S, et al. The evaluation of oxidative stress parameters in breast and colon cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (11): e25104.
- [95] OLÁH G, MÓDIS K, TÖRÖ G, et al. Role of endogenous and exogenous nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide in HCT116 colon cancer cell proliferation[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 149: 186-204.
- [96] LIN H, YU Y, ZHU L, et al. Implications of hydrogen sulfide in colorectal cancer: mechanistic insights and diagnostic and therapeutic strategies[J]. Redox Biol, 2023, 59: 1026011.
- [97] WANG R H, CHU Y H, LIN K T. The hidden role of hydrogen sulfide metabolism in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (12): 6562.
- [98] LIU N, TSENG Y, ZHANG H, et al. The role of exhaled hydrogen sulfide in the diagnosis of colorectal adenoma[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2021, 2021: 8046368.
- [99] HAINES A, METZ G, DILAWARI J, et al. Breath - methane in patients with cancer of the large bowel[J]. Lancet, 1977, 2 (8036): 481-483.
- [100] LIU P, DU P, HUANG G, et al. A novel exhaled gas detection model for diagnosis and prognosis prediction of colorectal cancer[J]. Research Square, 2023, Preprint (version 1).
- [101] REZAIE A, HEIMANSON Z, MCCALLUM R, et al. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114 (12): 1886-1893.
- [102] RICHARD N, DESPREZ C, WUESTENBERGHS F, et al. The effectiveness of rotating versus single course

- antibiotics for small intestinal bacterial overgrowth[J]. United European Gastroenterol J, 2021, 9 (6): 645-654.
- [103] YANG Y, HE M, CUI H, et al. The prevalence of lactase deficiency and lactose intolerance in Chinese children of different ages[J]. Chin Med J (Engl), 2000, 113 (12): 1129-1132.
- [104] 吴晖, 牛晨艳, 黄巍峰, 等. 乳糖不耐受症的现状及解决方法[J]. 现代食品科技, 2006, 22 (1): 152-155.
- [105] SIMRÉN M, STOTZER P O. Use and abuse of hydrogen breath tests[J]. Gut, 2006, 55 (3): 297-303.
- [106] DI CAMILLO M, MARINARO V, ARGNANI F, et al. Hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption: the importance of timing and the number of breath samples [J]. Can J Gastroenterol, 2006, 20 (4): 265-268.
- [107] ROMAGNUOLO J, SCHILLER D, BAILEY R J. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence - based review of indications and pitfalls in interpretation[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97 (5): 1113-1126.
- [108] PRETTO F M, SILVEIRA T R, MENEGAZ V, et al. Lactose malabsorption in children and adolescents : diagnosis through breath hydrogen test using cow milk[J]. J Pediatr (Rio J), 2002, 78 (3): 213-218.
- [109] UPATISSA K M, RODRIGUES B F, PATEL H, et al. Lactose hydrogen breath test (Lhbt) in children: is it a useful tool?[J]. Arch Dis Child, 2012, 97 (Suppl 2): A199.
- [110] DE GEYTER C, VAN DE MAELE K, HAUSER B, et al. Hydrogen and methane breath test in the diagnosis of lactose intolerance[J]. Nutrients, 2021, 13 (9): 3261.
- [111] MORAN S, MINA A, DUQUE X, et al. Prevalence of lactose malabsorption in Mexican children: importance of measuring methane in expired air[J]. Arch Med Res, 2013, 44 (4): 291-295.
- [112] ROJO C, JAIME F, AZÓCAR L, et al. Concordance between lactose quick test, hydrogen-methane breath test and genotyping for the diagnosis of lactose malabsorption in children[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30 (5): e13271.
- [113] SCHIRRU E, CORONA V, USAI-SATTA P, et al. Decline of lactase activity and c/t - 13910 variant in Sardinian childhood[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007, 45 (4): 503-506.
- [114] TEITELBAUM J E, UBHRANI D. Triple sugar screen breath hydrogen test for sugar intolerance in children with functional abdominal symptoms[J]. Indian J Gastroenterol, 2010, 29 (5): 196-200.
- [115] STERNISTE G, HAMMER K, MEMARAN N, et al. Significance of validated symptom assessment versus breath testing for malabsorption after lactose load in children[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2022, 34 (3): 274-280.
- [116] GLATSTEIN M, REIF S, SCOLNIK D, et al. Lactose breath test in children: relationship between symptoms during the test and test results[J]. Am J Ther, 2018, 25 (2): e189-e193.
- [117] SCARPELLINI E, FUNDARÒ C, GIORGIO V, et al. M1194 small intestinal bacterial overgrowth in a children population affected by irritable bowel syndrome: a case - control study[J]. Gastroenterology, 2009, 136 (5 Suppl 1): A-370.
- [118] FIEDOREK S C, PUMPHREY C L, CASTEEL H B. Breath methane production in children with constipation and encopresis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1990, 10 (4): 473-477.
- [119] SOARES A C, LEDERMAN H M, FAGUNDES-NETO U, et al. Breath methane associated with slow colonic transit time in children with chronic constipation[J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39 (6): 512-515.
- [120] SOARES A C, LEDERMAN H M, FAGUNDES-NETO U, et al. Breath hydrogen test after a bean meal demonstrates delayed oro - cecal transit time in children with chronic constipation[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 41 (2): 221-224.
- [121] MURPHY M S, SOOD M, JOHNSON T. Use of the lactose H₂ breath test to monitor mucosal healing in coeliac disease[J]. Acta Paediatr, 2002, 91 (2): 141-144.

原文刊载于:

《中华消化杂志》2025 年第 45 卷第 9 期 577-594 页