

益生菌制剂在肠病治疗中的应用进展

赵维俊, 吕嘉莉

赵维俊, 吕嘉莉, 陕西科技大学生命科学与工程学院 陕西省西安市 710021

陕西省“13115”基金资助项目, No. 2009ZDKG-20

作者贡献分布: 本文综述由赵维俊完成; 吕嘉莉审校。

通讯作者: 吕嘉莉, 教授, 710021, 陕西省西安市未央区, 陕西科技大学生命科学与工程学院. luji@sust.edu.cn

收稿日期: 2010-12-31 修回日期: 2011-03-02

接受日期: 2011-03-08 在线出版日期: 2011-05-08

Application of probiotics in the treatment of intestinal diseases

Wei-Jun Zhao, Jia-Li Lv

Wei-Jun Zhao, Jia-Li Lv, College of Life Science and Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China

Supported by: the "13115" Project of Shaanxi Province, No. 2009ZDKG-20

Correspondence to: Professor Jia-Li Lv, College of Life Science and Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Weiyang District, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China. luji@sust.edu.cn

Received: 2010-12-31 Revised: 2011-03-02

Accepted: 2011-03-08 Published online: 2011-05-08

Abstract

Probiotics has been widely applied to medical treatment and health and food industries thanks to its regulatory effect on the micro-ecological balance of the human body. Recent advances in research of intestinal diseases have led to a better understanding of the effectiveness of probiotics in the treatment of these diseases. This paper summarizes the beneficial functions of probiotics and mechanisms involved. Meanwhile, we review its application in the treatment of intestinal diseases.

Key Words: Probiotics; Intestinal diseases; Mechanism; Application; Prospect

Zhao WJ, Lv JL. Application of probiotics in the treatment of intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(13): 1389-1393

摘要

目前, 益生菌在医疗、保健和食品等领域备受欢迎, 这得益于其调节人体微生态平衡的独特

之处。随着肠道疾病研究的逐步深入, 益生菌的治疗效用越发引起关注。本文主要综述了益生菌的功能和作用机制, 在肠病治疗中的应用及其展望。

关键词: 益生菌; 肠道疾病; 作用机制; 应用; 展望

赵维俊, 吕嘉莉. 益生菌制剂在肠病治疗中的应用进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(13): 1389-1393

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1389.asp>

0 引言

近30年来益生菌制剂的研制取得了较大的进展, 并已广泛应用于临床研究借以调整人体内微生态群落或种群结构, 保持菌群平衡, 促进内环境的稳定, 提高宿主的健康状态, 对消化系统疾病的防治起到了一定的作用。目前, 益生菌制剂开始被广泛地应用于炎症性肠病的治疗中, 他可以直接或间接的通过调节内源性的微生态系统或免疫系统作用于肠道, 以不良反应小、治疗效果显著、适合长期服用等优点备受消费者的青睐, 因此, 在治疗炎症性肠病方面正突显其难以替代的作用。

1 益生菌的功能和作用机制

大量研究表明, 益生菌具有以下功能: 改善制品风味; 提高蛋白质、脂类和维生素等的代谢; 改善胃肠道功能; 增强免疫力; 防癌和抗癌作用; 降低胆固醇及改善血脂等。另外, 益生菌对人体的生理活性还包括缓解乳糖不耐症; 防止有害物质产生、延缓人体衰老; 促进生殖泌尿系统健康; 抑制有害菌、防止腹泻; 抗高血压、减少心血管疾病的发病率; 降低与酒精中毒性肝病相关的内毒素的作用等, 这些作用至今已得到了不同程度的证实和临床验证^[1-5]。尤其是在益生菌治疗肠道性疾病方面, 现在已有大量文献报道。钟燕等^[6]经研究认为, 双歧杆菌能够耐受胃肠的酸碱环境在结肠内存活和繁殖, 并影响内源性双歧杆菌和其他细菌组的数量, 改变结肠菌群的构成, 尤其以双歧杆菌更为明显, 这对

■背景资料

肠病在如今是困扰我们生活的常见病之一, 研究者们为寻求其解决办法做了很多研究。通常运用化学药物治疗, 但是化学药物具有不良反应等问题, 因此生物制剂即益生菌制剂治疗肠病以不良反应小、治疗效果显著等优点受到研究者的普遍关注。

■同行评议者

王江滨, 教授, 吉林大学中日联谊医院消化内科

■相关报道

Bengmark认为, 益生菌最为重要的功能有: 减少或清除多种潜在的致病微生物或多种毒素、致变物、致癌物等; 调节先天性与获得性免疫屏障的机制; 促进细胞程序性死亡; 释放大量的营养物质、抗氧化剂、促生长因子、凝集因子以及其他生长必要的因子。

减轻乳糖不耐受症状起到重要作用。Bengmark^[7]认为, 益生菌至少有5方面的功能, 其中对于患者最为重要的有: 减少或清除多种潜在的致病微生物或多种毒素、致变物、致癌物等; 调节先天性与获得性免疫屏障的机制; 促进细胞程序性死亡; 释放大量的营养物质、抗氧化剂、促生长因子、凝集因子以及其他生长必要的因子。另外, 益生菌能够提供营养物质, 促进机体生长。益生菌如果能在体内正常发挥代谢活性, 就能直接为宿主提供可利用的必需氨基酸和各种维生素(维生素B和K族等), 还可提高矿物元素的生物活性, 进而达到为宿主提供必需营养物质、增强动物的营养代谢、直接促进生长的作用^[8-10]。益生菌产生的酸性代谢产物使肠道环境偏酸性, 而一般消化酶的最适pH值为偏酸性(淀粉酶6.5、糖化酶4.4), 这样就有利于营养素的消化吸收。有机酸的产生还可加强肠道的蠕动和分泌, 也可促进消化吸收养分。

2 益生菌制剂在肠病治疗中的应用

正常人体的肠道中生存着100万亿微生物, 包括细菌、真菌、病毒、原虫等。在正常人体肠道菌群中数量上占优势的仅有十几种, 如: 拟杆菌属、乳酸杆菌属、梭状芽孢杆菌属、双歧杆菌属、真菌属、肠球菌属和埃希菌属等。如果上述细菌数量波动在正常生理范围内, 则能维持正常的生理、免疫功能, 即构成人体的正常微生态环境。现如今, 肠道疾病的发生率骤增, 受到了很多医疗研究者的重视。随着乳酸菌等益生菌群研究的发展, 益生菌在肠病治疗中的应用越来越广泛。益生菌被应用于很多炎症性疾病的治疗, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病、腹泻、化疗引起的黏膜炎、胰腺炎、关节炎、遗传性过敏症的湿疹、憩室炎、甾体抗炎药引起的肠病等^[11-13]。

2.1 益生菌制剂在UC中的应用 在形成UC的个体中, 肠道菌群失调或宿主对肠道菌群应答的异常, 是此病特征性免疫失调关键的始动因子和维持因子^[14]。益生菌可能通过生物拮抗、加强肠道上皮屏障功能及调节肠道免疫系统功能等机制参与防治UC。Resta-Lenert等^[15]研究显示活的嗜热葡萄球菌和嗜酸乳杆菌能够抑制肠侵袭型大肠埃希菌对人肠细胞系的黏附和侵袭, 这些益生菌促进上皮细胞紧密连接区肌动蛋白和咬合蛋白的磷酸化。Yan等^[16]研究显示鼠李糖乳杆菌通过抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis fac-

tor, TNF)诱导促凋亡P38丝裂原活化蛋白激酶的活化而预防细胞因子诱导的肠上皮细胞凋亡。Madsen等^[17]通过评价短路电流、经上皮电位差和离体组织的D-甘露醇流量, 显示益生菌能使结肠生理功能和屏障完整性正常化。益生菌能够区分非致病菌和致病菌, 传递特定的细胞因子对基础免疫细胞产生应答, 通过刺激巨噬细胞和自然杀伤细胞, 增加巨噬细胞和淋巴细胞的活性以及肠道黏膜白介素(interleukin, IL)-10的产生和减少TNF- α 和干扰素 γ 的分泌, 因而加强肠道黏膜免疫系统的活性。霍丽娟等^[18]通过对UC大鼠的研究, 发现益生菌可通过抑制IL-1 β mRNA和TNF- α mRNA炎症因子的表达而减轻大鼠结肠黏膜的损伤, 达到治疗UC的作用。在国外的相关益生菌治疗UC的研究中发现, 非致病性大肠杆菌与美沙拉秦同样对治疗有效^[19]。另外, 以双歧杆菌为主的微生态制剂、酵母菌和混有益生菌的合生元制剂治疗UC的研究表明, 其作用都很显著^[20-27]。通过实验表明^[28,29], 益生菌有治疗肠炎的能力主要因为他能阻止结肠病原菌的定植, 降低炎症性细胞因子的表达, 增强上皮细胞增殖, 抑制细胞凋亡以及为肠细胞提供新陈代谢的能量。很多研究表示, 益生菌能够转变动物体内肠道微生物的组成, 但在很多情况下, 微生物的如此转变仅仅持续很短的时间, 随后便随着益生菌的变化而停止。

2.2 益生菌制剂在克罗恩病治疗中的应用 Guslandi等^[30]研究了酵母菌对克罗恩病缓解治疗中的作用, 结果表明酵母菌对克罗恩病的缓解有较好的协同疗效。Guandalini等^[31]对鼠李糖乳酸杆菌在儿科领域中对克罗恩病的治疗作用进行了研究, 发现其同样具有显著效果。另外, 非致病的*E.coli* Nissle 1917相对于安慰剂也能更有效地抑制克罗恩病^[19]。对于益生菌治疗克罗恩病的机制主要来源于对动物疾病模型的研究, 可能的机制包括益生菌对黏膜内T淋巴细胞的调节以及控制对外源菌发挥效应的黏膜细胞因子的转运^[32,33]。

2.3 益生菌制剂在治疗腹泻中的应用

2.3.1 益生菌治疗儿童腹泻: 儿童的急性腹泻主要是因为感染了轮状病毒。在婴儿配方奶粉的标准中, 双歧杆菌嗜热链球菌结合, 被证实可以降低轮状病毒腹泻的发病率^[34]。鼠李糖乳杆菌被人们反复证实能够减少腹泻持续时间约50%。虽然该作用机制暂时还未被充分了解, 但是, 有可能涉及到黏膜的完整性被增强或者激发了免

疫应答反应, 比如通过增加免疫球蛋白IgA^[35]. 通过喂养研究展示, 鼠李糖乳杆菌既能减少腹泻的发病率也不影响安慰剂的水平^[36]. 研究证明, 双歧杆菌能抑制痢疾杆菌、致病性大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌等, 对治疗小儿细菌性腹泻、重症急性细菌性肠炎、UC、伪膜性肠炎、菌痢、霉菌性肠炎、糖尿病性腹泻、顽固性难治腹泻均有良好的疗效, 对各种肠炎及腹泻疗效均在90%以上^[37-41]. 李玉娟等^[42]认为, 益生菌制剂具体应用时应根据临床特点和每一种益生菌制剂的生物特性来选择药物. 临床治疗时, 如需给患儿建立正常的肠道菌群或者治疗儿童腹泻、消化不良, 可选用活菌复合制剂, 因其含有多维乳酸菌, 既能调整肠道菌群、助消化, 又能提供多种维生素和微量元素.

2.3.2 益生菌治疗抗生素引起的腹泻和旅行者腹泻: 经抗生素治疗的患者大约有20%会引发腹泻, 这是由于抗生素可能通过抑制肠道微生物定植和促进病原微生物生长的方式直接影响肠道微生物的组成, 如艰难梭菌和产酸克雷伯菌. 益生菌对于降低运用抗生素以从胃中根除幽门螺杆菌引发的“三重治疗”的不良反应有很好的效果. 如: 鼠李糖乳杆菌能降低腹泻、呕心以及味觉紊乱的发病率^[43]. 有人证实了利用其他的益生菌包括嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和乳链球菌也有类似的结果. Dupont^[44]的研究表示, 利用鼠李糖乳杆菌能够降低旅行者的腹泻发病率. 但是此类研究还存在着一些问题和未知机制, 因为这种腹泻的发生不仅在与恶劣环境还有多种病原微生物, 包括致病性大肠杆菌、沙门氏菌、弯曲杆菌、志贺氏菌以及病毒等. 因此, 在体内运用单一的益生菌抑制如此广谱的病原微生物是不大可能的. 然而, 运用多种益生菌的组合以治疗旅行者腹泻的试验却大多以失败告终.

2.4 益生菌制剂在其他疾病治疗中的应用 在某些基层医院滥用抗生素的现象较为严重, 从而引起多种并发症, 如由幽门螺杆菌感染引起的肠黏膜炎症, 使得相关疾病治疗难度急剧增大. 研究者们已将滥用抗生素等问题提上了议事日程. 体外实验研究表明, 乳酸杆菌和双歧杆菌通过产生乳酸或释放细菌素可抑制幽门螺杆菌生长. 动物活体实验研究显示治疗前供给益生菌可减少幽门螺杆菌定植, 减轻黏膜炎症^[45,46]. 益生菌可减少幽门螺杆菌对胃上皮细胞的黏附及IL-8释放, 从而稳定胃黏膜屏障功能减轻黏膜炎症. 益生菌刺激胃肠道免疫系统, 增强全身和黏

膜免疫反应, 其机制还可能与特异性刺激自然杀伤(natural killer, NK)细胞和先天性防御体系如防御素和IL-10等有关^[47]. 如乳酸杆菌的硫酸脑苷脂结合蛋白能与幽门螺杆菌竞争结合幽门螺杆菌糖脂受体分子和硫酸脑苷脂, 有助于宿主防御幽门螺杆菌定植^[48]. 在临床应用方面, 也有证据表明乳酸杆菌能抑制幽门螺杆菌感染, 减少复发的危险. 国外学者报道^[49,50], 丁酸梭菌能保持肠道内必需厌氧菌不被抗生素减少, 可逆转“三联”药物(阿莫西林、克拉霉素、雷贝拉唑)根除幽门螺杆菌治疗后大肠杆菌被克雷白菌和肠球菌取代的状况, 维持肠道正常的微生态平衡.

胡锦涛等^[51]认为, 益生菌-中药复合制剂能恢复肠道微生态平衡, 降低内毒素, 可保护肝功能. 在胰腺炎治疗方面, 很多研究认为, 绝大多数患有胰腺炎的患者完全丢失了乳酸菌群, 但是所丢失的菌群可以通过补充相关的益生菌得以成功补偿^[52,53]. 李咏梅等^[54-56]在益生菌对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的辅助治疗作用研究中表示, 益生菌对肠道黏膜屏障有保护作用, 对SAP可能具有重要的辅助治疗作用. 临床报道, 采用乳酸杆菌制剂治疗急性胰腺炎可减轻患者的病症^[57]. 使感染性坏死和脓肿等并发症的发生率显著降低^[58,59]. 在应用益生菌制剂治疗全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)方面, Shimizu等^[60,61]研究发现, SIRS患者口服含有益生菌的制剂后, 易感染的并发症比例下降并且病原菌的数目有所降低. 在SIRS的治疗研究中所应用的益生菌的益生机制可能是菌体能够黏附于肠道黏膜以建立肠壁屏障. 除此之外, 益生菌的DNA序列对先天免疫系统有广泛的活性, 这些序列称之为免疫刺激DNA序列或CpG基序, 已经证实其通过抗凋亡和抗炎机制而减轻实验性结肠炎. Jijon等^[62]显示自益生菌中提取的DNA能抑制小鼠脾细胞NF- κ B活化及P38蛋白激酶活性促炎症细胞因子的分泌, 并且减少肠黏膜TNF和干扰素 γ 的分泌. 总之, 益生菌可能经多种不同的机制发挥抗炎及其他保护作用.

3 结论

近年来, 国内外已开发了许多益生菌制剂, 以适用于不同人群及各种疾病. 其中, 在肠道疾病治疗中的应用最为广泛, 并且在临床应用中暂没有负面的病例出现. 益生菌治疗能调节受体增

■创新盘点

本文概括了益生菌制剂在多种肠病治疗中的应用实例, 并分析了可能的作用机制.

■应用要点

本文阐明益生菌制剂在肠病治疗中的作用,有望为肠病的治疗提供依据,并开发新的药物。

效剂的表达并且能降低TNF- α 的产生,这对于慢性疾病尤其是肝病以及其他急性病都是一种便捷有力的工具。益生菌用于调整动物体内独特的肠道菌群平衡及改善病症变的越来越必要。但目前有关益生菌治疗疾病的研究依然不充分,主要体现在:作用机制、疗效维持时间、多种益生菌组合治疗及数据统计等方面。因此,我们需要对益生菌的益生机制有更多的了解,对相关疾病的治疗做更长期的调查研究,以及研究者在临床上的不断探索,为将来开发多种高效的益生菌制剂奠定理论基础和实践经验。

4 参考文献

- 肖平, 吕嘉彬, 沈文. 益生菌的保健功能及其在食品中的应用概述. *食品科技* 2009; 34: 23-26
- 洪黎民. 微生物学及微生态制剂. *水产科技情报* 2006; 33: 208-211
- 王敏, 占秀安, 潘晓东. 提高益生菌作用效果的研究进展. *中国畜牧杂志* 2007; 43: 45-47
- Burns AJ, Rowland IR. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000; 1: 13-24
- Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 2002; 88 Suppl 1: S39-S49
- 钟燕, 黄承钰, 何涛, Harmsen HMJ, Vonk RJ. 益生菌和酸奶对乳糖不耐受者结肠菌群作用研究. *卫生研究* 2006; 35: 587-591
- Bengmark S. Use of some pre-, pro- and synbiotics in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 833-848
- Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430
- Steer T, Carpenter H, Tuohy K, Gibson GR. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics. *Nutr Res Rev* 2000; 13: 229-254
- Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, Vaarala O, Savilahti E. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1254-1259
- 诸琦, 崔英. 微生态疗法与炎症性肠病. *中国实用内科杂志(临床版)* 2006; 26: 974-976
- Douglas LC, Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 510-521
- Bengmark S, Martindale R. Prebiotics and synbiotics in clinical medicine. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 244-261
- 梁生林, 唐志鹏. 益生菌制剂在溃疡性结肠炎治疗中的作用. *中国新药与临床杂志* 2006; 25: 449-452
- Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut* 2003; 52: 988-997
- Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 50959-50965
- Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, Doyle J, Jewell L, De Simone C. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580-591
- 霍丽娟, 赵和平. 益生菌对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜中IL-1和TNF- α 表达的影响. *山西医科大学学报* 2004; 35: 341-343
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639
- Madsen KL. The use of probiotics in gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 817-822
- Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 697-698
- Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54: 242-249
- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-114
- Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C, Sartor RB. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-1546
- Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006; 30: 1848-1855
- Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 119-126
- Bengmark S. Synbiotics to strengthen gut barrier function and reduce morbidity in critically ill patients. *Clin Nutr* 2004; 23: 441-445
- Tooley KL, Howarth GS, Lymn KA, Lawrence A, Butler RN. Oral ingestion of streptococcus thermophilus diminishes severity of small intestinal mucositis in methotrexate treated rats. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 593-600
- Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, Liu YH, Dan HL, Jian YT, Chen XQ. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1521-1525
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-1464
- Gundalini S. Use of *Lactobacillus*-GG in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34 Suppl 2: S63-S65
- Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 107-115
- Tien MT, Girardin SE, Regnault B, Le Bourhis L, Dillies MA, Coppée JY, Bourdet-Sicard R, Sansonetti PJ, Pédrón T. Anti-inflammatory effect of *Lactobacillus casei* on Shigella-infected human intestinal epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176: 1228-1237

- 34 Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046-1049
- 35 Thompson-Chagoyán OC, Maldonado J, Gil A. Aetiology of inflammatory bowel disease (IBD): role of intestinal microbiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. *Clin Nutr* 2005; 24: 339-352
- 36 Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective. *Br J Nutr* 2002; 88 Suppl 1: S51-S57
- 37 刘谦典, 李长虹, 刘鹭. 微生态制剂的作用机理与临床应用. *中国医院药学杂志* 1998; 18: 280-281
- 38 Rinne MM, Gueimonde M, Kalliomäki M, Hoppu U, Salminen SJ, Isolauri E. Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43: 59-65
- 39 Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, Klarczyk M, Schöpfer H, Böckler HM, Wells J. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 36-42
- 40 Shiba T, Aiba Y, Ishikawa H, Ushiyama A, Takagi A, Mine T, Koga Y. The suppressive effect of bifidobacteria on *Bacteroides vulgatus*, a putative pathogenic microbe in inflammatory bowel disease. *Microbiol Immunol* 2003; 47: 371-378
- 41 Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease--therapeutic rationale and role. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 809-818
- 42 李玉娟, 林芸竹, 曹幼红, 周凤, 张伶俐. 微生态制剂在治疗小儿腹泻中的应用. *华西药学杂志* 2007; 22: 716-717
- 43 Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, Cammarota G, Anti M, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 163-169
- 44 DuPont HL. *Lactobacillus GG* in Prevention of Traveler's Diarrhea: An Encouraging First Step. *J Travel Med* 1997; 4: 1-2
- 45 Brzozowski T, Konturek PC, Mierzwa M, Drozdowicz D, Bielanski W, Kwiecien S, Konturek SJ, Stachura J, Pawlik WW, Hahn EG. Effect of probiotics and triple eradication therapy on the cyclooxygenase (COX)-2 expression, apoptosis, and functional gastric mucosal impairment in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2006; 11: 10-20
- 46 Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077-1086
- 47 杨昭徐. 益生菌防治幽门螺杆菌感染的作用. *中华消化杂志* 2006; 26: 850-851
- 48 Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 658-672
- 49 Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C. 'Rescue' therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis* 2006; 24: 113-130
- 50 Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, Di Caro S, Gabrielli M, Santarelli L, Nista E, Lupascu A, De Martini D, Gasbarrini A. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2002; 34 Suppl 2: S81-S83
- 51 胡锦涛, 张奇志, 吴力克, 张娟, 杨舸, 王宇明. 益生菌-中药复合制剂对大鼠急性肝损伤模型的保护作用. *山东医药* 2007; 47: 28-29
- 52 原庆, 王惠吉. 微生态制剂对肝硬化并发症的治疗作用. *北京医学* 2005; 27: 115-117
- 53 邵祥稳, 张庆华, 刘占海. 微生态调节剂治疗肝硬化自发性腹膜炎临床研究. *中华医院感染学杂志* 2002; 12: 677-678
- 54 李咏梅. 益生菌辅助治疗重症急性胰腺炎14例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 302-304
- 55 杨建军, 耿翔, 高志光, 秦环龙. 益生菌及肠内外营养对重症急性胰腺炎大鼠肠道黏附分子及免疫屏障的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 953-957
- 56 秦环龙, 苏振东, 范小兵, 杭晓敏. 益生菌对急性胰腺炎大鼠肠道微生态及紧密连接的影响. *中国临床营养杂志* 2006; 14: 82-86
- 57 Muftuoglu MA, Isikgor S, Tosun S, Saglam A. Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 464-468
- 58 Kecskés G, Belágyi T, Oláh A. [Early jejunal nutrition with combined pre- and probiotics in acute pancreatitis--prospective, randomized, double-blind investigations]. *Magy Seb* 2003; 56: 3-8
- 59 Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. *J Trauma* 2009; 67: 815-821
- 60 Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Matsushima A, Tasaki O, Fujita K, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1071-1078
- 61 Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Yoshiya K, Matsushima A, Sumi Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma* 2006; 60: 126-133
- 62 Jijon H, Backer J, Diaz H, Yeung H, Thiel D, McKaigney C, De Simone C, Madsen K. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology* 2004; 126: 1358-1373

■同行评价

本文内容全面, 使读者能全面了解益生菌制剂在肠病治疗中的应用价值。

编辑 曹丽鸥 电编 李薇