

益生菌和肠易激综合征

王伟岸, 胡品津

王伟岸, 胡品津, 中山大学附属第一医院消化科 广东省广州市 510058
项目负责人: 王伟岸, 510058, 广东省广州市, 中山大学附属第一医院消化科. wangweian@IBSChina.com
电话: 020-87755766-8172
收稿日期: 2003-05-14 接受日期: 2003-06-19

摘要

流行病学研究表明一部分肠易激综合征(IBS)患者发生在急性肠道感染之后, 也有少数研究报道小肠细菌增生与 IBS 的症状发作有一定联系, 这部分患者在抗生素治疗后症状好转. 这些研究提供了采用肠道菌群调节药物治疗 IBS 的可能性. 益生菌是一类具有调整宿主肠道微生物群生态平衡而发挥生理作用的微生物制剂, 已用于包括 IBS 在内的多种疾病的治疗, 取得了一定的效果. 但有关益生菌治疗 IBS 的研究设计还存在不少问题, 难以提供益生菌治疗肠易激综合征的循证医学依据. 本文从 (1) 正常肠道菌群和益生菌防治策略的概念、(2) 益生菌用于 IBS 治疗的流行病学基础、(3) 益生菌在 IBS 治疗中的应用及 (4) 益生菌治疗 IBS 的问题和展望 4 个方面总结了相关研究进展.

王伟岸, 胡品津. 益生菌和肠易激综合征. 世界华人消化杂志 2004;12(1): 172-176

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/172.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的以结肠症状为主要表现的功能性肠病, 临床上以不能用结构或生化异常来解释的腹部不适和(或)腹痛伴排便习惯改变为特征^[1]. 由于病因和发病机制不清, 临床上缺乏非常有效的治疗药物^[2-5]. 近年来, 随着研究的深入, 对 IBS 病因和病理生理有了新的认识, 针对某一病理生理特征的治疗成了 IBS 治疗药物开发的方向^[3-5]. 流行病学相关研究显示至少一部分 IBS 患者的发病与肠道菌群紊乱有关^[6-9]. 因此, 根据微生物生态学理论采用益生菌(probiotics)恢复正常肠道菌群来预防和(或)治疗这类 IBS 的发病具有可行性^[10-13].

1 正常肠道菌群和益生菌防治策略

人类肠道栖息着大约 400 多种细菌, 这些胃肠道正常菌群主要由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成, 其中专性厌氧菌占 99% 以上, 其中仅类杆菌及双歧杆菌就占细菌总数 90% 以上^[14-16]. 正常情况下, 由于胃酸、胆汁作用及小肠液流量大、肠道蠕动快, 胃、十二指肠、空肠细菌的种类及数量极少, 细菌浓度小于 10^3 /mL,

主要为革兰氏阳性需氧菌, 如链球菌、葡萄球菌和乳酸杆菌. 而回肠末端由于肠液流量少, 蠕动减慢, 细菌数逐渐增加到 10^5 - 10^8 /mL, 主要为乳酸杆菌、大肠杆菌、类杆菌和梭状芽孢杆菌等. 在结肠, 细菌数明显增加(10^9 - 10^{12} /mL), 主要为厌氧的双歧杆菌、类杆菌、乳酸杆菌, 而潜在的致病性梭状芽孢杆菌和葡萄球菌很少^[6-7]. 人在出生前, 肠道是无菌的, 出生后几个小时肠道即可检测到来自母体阴道和粪便的细菌, 在随后发育过程中, 肠道菌群与喂养方式关系密切, 但在断奶后, 人类肠道的菌群在一生中相对稳定, 以至于某些菌株始终可从收集自胃肠道标本中检测到, 不过每个人之间的肠道菌群又有个体化差异^[13-18].

正常人的胃肠道微生物菌群的稳定性是几种因素包括胃液酸度、胃肠动力、胆盐、免疫防御因素、结肠 pH 和微生物之间竞争营养和肠道结合位点的结果^[14]. 这些一起提供了一道抵御微生物菌群破坏的屏障, 即定植抗力^[14-16]. 在长期的进化过程中, 人类肠道菌群通过其间的共生、互生、共养、助生、中立以及偏生、寄生、竞争、吞噬等相互作用保证了肠道菌群的相对稳定, 同时通过与宿主之间的动态性生理性作用建立了微生物与宿主、非生物环境因素相互依赖、相互作用的高度有序的统一体, 即达到了微生态平衡. 这一状态是保证胃肠正常功能发挥的基础^[13-16]. 正常肠道菌群在某种程度上是“被忽视了的营养库”, 不但对上消化道传输下来未被消化吸收的食物残渣进行发酵, 获得自身生存需要的能量, 而且还可合成 B 族维生素和维生素 K 以及肠道上皮细胞的营养物质. 人体结肠内细菌生长的基本底物来自上消化道未消化的碳水化合物. 食物中的碳水化合物约为 10-60 g/d 可到达结肠, 除了食物提供的底物外, 机体本身也产生可酵解的碳水化合物. 酵解的终产物是短链脂肪酸, 同时还产生大量的气体如 H_2 、 CO_2 、 CH_4 、 H_2S 等, H_2 可由细菌进一步分解或排出. 短链脂肪酸可降低肠道微环境的 pH 值, 对致病菌的生长有抑制作用. 肠道菌群还可通过代谢作用使致癌原失活, 使前药转化为活性药物等; 肠道菌群还有助于正常肠道黏膜免疫应答形成和维持, 参与机体的免疫体防御功能^[14-21].

一旦由于外部或内在因素, 正常的肠道微生态平衡被破坏, 即可出现暂时或持久的菌群失调、肠道功能发生障碍, 甚至表现出明显的临床症状^[7, 10, 14, 15], 即为微生态失衡^[14]. 随着人类生活方式的跨越式变化, 人类肠道菌群的进化程度在一定程度上已难以适应现代

的生活方式, 各种应激、膳食结构和进食习惯的改变都对肠道微生态平衡直接产生了不良作用, 进而影响肠道正常功能. 抗生素的大量应用也是破坏胃肠道微生物菌群平衡的重要因素^[14, 22-25]. 这些因素作用的结果是导致胃肠道微生物菌群平衡偏离了潜在的有益或促进健康的细菌, 如乳酸杆菌和双歧杆菌, 而转向有害细菌或病原菌增加^[12, 14, 16, 23-29]. 这一过程是可逆的, 临床可通过改善肠道微生态环境、增强宿主的适应性、进行合理的营养调整、短期应用抗生素、提高益生菌群的定植能力或生态制剂来恢复微生态平衡, 达到防治疾病的目的, 即微生态防治理论的核心内容^[25-29].

所谓益生菌, 又称“益生素”或“益生剂”, 主要是指通过调整宿主肠道微生物群生态平衡而发挥生理作用的微生物制剂^[30-32]. 益生菌能通过宿主消化道屏障而存活下来, 并能定植在宿主消化道而发挥相当的生理作用, 因此益生菌必须是活的具有一定保存期的微生物制剂, 其作用特征是其临床应用价值超出了其本身的营养价值. 目前主要的菌种类型有乳酸菌类和双歧杆菌, 还包括肠球菌属、芽孢杆菌属、大肠杆菌和酵母菌等^[33-36].

益生菌作用的机制还不十分清楚. 一般认为有生物化学性抑制或促进、营养竞争、免疫清除和黏附受体竞争等^[15, 16, 21-24]. 生物化学抑制作用表现在一种细菌可通过分泌细菌素(bacteriocin)抑制另外的细菌. 双歧杆菌和乳酸杆菌都有这种作用^[23, 25, 26, 28]. 乳酸杆菌和双歧杆菌的终末代谢产物是短链脂肪酸, 可降低肠腔 pH 值和氧化还原电势, 而对其他微生物产生拮抗作用, 还可通过与其他细菌竞争有限的特殊营养物直接抑制有害和病原菌的生长. 益生菌是形成宿主定植抗力的重要因素. 定植抗力是拮抗致病菌和条件致病菌在宿主黏膜定植的重要生理作用, 这种定植抗力的形成与双歧杆菌和乳酸杆菌的定植和参与膜菌群的构成有关. 益生菌通过自身细胞壁上多糖结构黏附于宿主黏膜上皮细胞, 形成肠黏膜菌群为第一道生物屏障, 这就是定植、占位、营养争夺、膜菌群和生物屏障拮抗的作用机制. 益生菌还具有免疫刺激因子的作用, 通过刺激免疫器官发育、促进红细胞免疫功能、作为免疫佐剂提高黏膜免疫水平, 进而提高人体总的免疫水平, 增强机体抗病力^[14-16, 22, 31-36]. 此外, 益生菌通过改变肠道微环境, 促进肠蠕动, 从而使外源菌难以与黏膜表面接触而排出体外^[14, 33, 34].

国内商品化的常用的益生菌制剂包括: 丽珠肠乐(双歧杆菌)、整肠生(地衣芽孢杆菌)、促菌生(蜡样芽孢杆菌)、米雅 B M(酪酸菌)、培菲康(三联菌制剂, 主要含双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及肠球菌)、金双歧(含长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌)、威特四联活菌片(由双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌和蜡杆芽孢杆菌构成)等.

近年来, 基于这些作用特征, 益生菌已用于包括与肠道菌群改变有关的一些疾病的治疗, 取得了一定

效果, 这些疾病包括炎性肠病、遗传性过敏症、食物变态反应、血液渗析、肝性脑病^[37-47]. 同时, 还发现对儿童和妇女的健康有重要意义^[48-50].

2 益生菌用于 IBS 治疗的流行病学基础

2.1 肠道菌群紊乱与 IBS 发病的流行病学研究 细菌性胃肠炎在 IBS 症状发作中的作用已被广泛研究. Neal et al^[6]对 544 例经实验室检查证实的细菌性胃肠炎患者进行的队列研究发现, 胃肠炎 6 mo 后 25% 的患者仍有排便习惯改变. Rodriguez et al^[7]对胃肠炎患者的随访研究发现, 1 a 后 303 例胃肠炎患者 IBS 发病率 1 000 人年数为 39.7; 相对危险 11.9, 而 575 169 例对照组的 IBS 发病率 1 000 人年数为 3.5. 这些数据说明至少某一类型的 IBS 是由细菌感染引起的. 新近, Gwee et al^[9]报道, 接受问卷调查的 70 例急性胃肠炎住院的患者中, 22 例后来出现了符合 IBS 的症状, 并且 6 mo 后这些患者症状仍然存在.

抗生素广泛用于人类疾病的预防和治疗, 但抗生素能够通过影响肠道固有的细菌种群以及特定种群而对人类和动物胃肠道微生物菌群生态平衡产生不利地作用, 是一种最可能的(而不是潜在的)胃肠道正常微生物菌群破坏因素, 因此认为抗生素可能参与了 IBS 的发病机制^[14]. 2 组前瞻性研究评价了抗生素在 IBS 病因中可能的作用. 对 300 例子宫切除后预防性给予甲硝唑或安慰剂治疗的患者进行前瞻性双盲对照研究, 发现抗生素预防组 IBS 症状的发生率高于安慰剂组^[14]; Mendall et al^[51]对 421 例普通门诊患者进行调查, 符合曼宁标准的 48 例 IBS 患者症状发作与抗生素关系密切, 优势率(OR)为 3.7 (95% CI: 1.80, 7.60). 同时也有报道, 采用抗生素治疗可减轻 IBS 患者的症状^[8]. 这些研究固然存在研究设计的问题, 但至少说明 IBS 患者存在肠道细菌紊乱和(或)病原菌滋生两种可能性.

2.2 IBS 患者粪便菌群特征 采用常规微生物学技术对 IBS 患者肠道菌群进行研究的报道很多. 1982 年 Balsari et al^[52]对 20 例 IBS 患者的粪便微生物进行了观察, 发现与正常人相比, IBS 患者粪便中大肠菌(coliforms)明显减少, 并且乳酸杆菌和双歧杆菌的数量也显著降低. 这说明尽管 IBS 患者粪便微生物在性质上和正常人很相似, 但在一些细菌种类上有相当大的数量差异. 1987 年 Brad1ey et al^[53]对 1 例与食物有关的 IBS 患者粪便微生物的检测发现, 在随访的 18 mo 内, 该患者粪便总的细菌数量变异很大(每克粪便干重细菌数 $1.3 - 59 \times 10^{11}$ cfu(菌落形成单位, colony forming unit), 以链球菌、大肠埃希氏杆菌和变形杆菌为主的兼性微生物的比例高, 优势厌氧性微生物是梭菌属而不是通常的双歧杆菌. Wyatt et al^[54]让 2 例发作与食物有关的 IBS 患者服用可诱发病状的食物, 观察食物刺激前后粪便微生物的变化, 发现尽管 1 例患者食物刺激后双歧杆菌和乳酸杆菌从 21% 增至 43%, 但在食物刺激过程中主要细菌种类变化不大. 有人对 6 例

符合罗马 II 标准的 IBS 患者进行盲肠活检标本、盲肠腔和粪便微生物的研究,并与 6 例正常人对照.发现与正常人相比,IBS 患者粪便中厌氧菌的数量显著减少. IBS 患者盲肠黏膜和盲肠腔有乳酸杆菌,但在粪便中检测不到. 5 例 IBS 患者盲肠黏膜有需氧性生物生存,而在正常人中只有 2 例^[14].

2.3 结肠发酵异常的证据 食物耐受不良可能是 IBS 发病中的重要因素^[55].所谓食物耐受不良,可定义为非免疫机制介导的对食物的不良反应,这一反应可通过膳食成分剔除疗法(dietary elimination)而缓解,通过食物刺激而诱发^[56-57].约 50% 的 IBS 患者经膳食成分剔除疗法后症状好转, Nanda et al^[56]对 200 例 IBS 患者进行 3 wk 的膳食成分剔除疗法试验, 189 例完成研究的患者中, 91 例 (48.2%)症状改善, 50 % 有 2-5 种可诱发症状的食物,但这些患者无食物变态反应的证据.随后几项研究也有类似的发现^[21-22]. King et al^[58]通过标准饮食和膳食成分剔除疗法的交叉对照试验对 6 例女性 IBS 患者和 6 例女性对照者进行研究,发现正常饮食下, IBS 患者的最大气体排出率高于对照组(2.4 mL/min IQR 1.7-2.6 vs 0.6, 0.4-1.1); 尽管 IBS 患者总的产气量并不比对照组高 (中位值为 527 mL/24 h IQR 387-660 vs 412 234-507), 但氢产量明显增加(332, 318-478 vs 162 126-217, $P=0.009$). 膳食成分剔除疗法后, IBS 患者症状减轻, 最大气体排出率降低(0.5 mL/min IQR 0.3- 0.7). 这些可能由从小肠进入盲肠的食物残渣的发酵功能障碍引起, 以致发酵产气过多, 尤其是氢. 细菌对碳水化合物和蛋白质的厌氧性分解过程即为发酵. 因此, IBS 患者结肠气产量的变化可能与耗氢 - 细菌的活性有关, 发酵异常产生的过量气体是 IBS 症状的重要诱因, 加上 IBS 患者对肠道气体的转运和耐受也发生异常, 因此患者的症状加重.所以, IBS 患者的食物耐受不良与结肠发酵功能障碍有关, 发酵异常可能是 IBS 发病的重要因素.

尽管上述流行病学相关研究尚不足以说明肠道菌群紊乱与 IBS 之间的因果关系, 但 IBS 症状发作期间肠道菌群紊乱是可能的^[14, 59].

3 益生菌在 IBS 治疗中的应用

虽然在 IBS 的治疗策略中, 饮食调整一直被推崇, 但严格限制饮食成分是非常困难的, 难以实施^[55]. 基于上述流行病学相关研究和 IBS 患者的食物耐受不良可能源自结肠异常发酵的假设, 通过对肠道菌群进行调控治疗 IBS 就有了一定的理论基础和事实依据.

有关益生菌治疗 IBS 的经验报道不少, 但严格的临床研究报道却很有限^[14].这可能是因为 IBS 是一种多因素的疾病, 研究同质性患者是困难的. 乐托尔(lacteol fort) 是一种每个胶囊含有 5×10^{10} 热灭菌的嗜酸乳酸菌的益生菌制剂. Halpern et al^[60]1996 年报道了采用随机、双盲、交叉试验方法用乐托尔治疗 18 例 IBS 的结果,

每例患者随机先给予 6 wk 治疗, 在 2 wk 清洗期后, 交叉到另外的治疗组再治疗 6 wk, 发现乐托尔对总体胃肠功能的改善具有统计学上意义($P=0.018$). 几组采用植物乳酸杆菌 299v 治疗 IBS 的试验结果差异很大. Niedzielin et al^[61]观察了植物乳杆菌 299V (LP299v) 对 IBS 患者的影响, 治疗 4 wk 后, 与对照组相比, LP299v 治疗组患者的腹痛明显减轻($P=0.0012$), 便秘患者的排便频率趋于正常 ($P=0.17$).95% 的 LP299v 治疗组患者总的 IBS 症状改善, 而安慰剂组仅 15% ($P<0.0001$); 并且发现以活性形式补充益生菌, 不管是否采用其他药物, 症状改善均比单独给予失活的益生菌或其他药物明显. Nobaek et al^[62]发现服用含有 2×10^{10} cfu 植物乳酸杆菌 (DSM 9843) 的野玫瑰果饮料 4 wk 后, 40% 以上的治疗组 IBS 患者肠胃气胀减轻在 50% 以上, 而安慰剂组仅为 18%; 治疗后 12 mo 随访时, 治疗组患者肠功能仍好于对照组. 新近, Sen et al^[63]采用双盲对照交叉方法研究植物乳酸杆菌 299v 对 12 例 IBS 患者症状和结肠发酵的影响, 发现患者服用 6.25×10^9 cfu/d 的植物乳酸杆菌 299v 后, 尽管治疗组在摄取乳果糖后 120 min 时呼气氢水平显著减少 ($P=0.019$), 但氢总产量和症状并无明显改变.

O' Sullivan et al^[64]通过随机、双盲交叉试验观察干酪乳杆菌菌株(lactobacillus casei) GG (LGG)治疗 IBS 患者的疗效, 符合罗马标准的 24 例患者随机给予 1×10^{10} cfu/d 肠衣 LGG 或安慰剂, 发现尽管 LGG 组可减轻患者的腹泻, 但两组间其他症状(疼痛、排便急迫感和腹胀)的变化并无显著差异.因此, 单独给予干酪乳杆菌 GG 菌株治疗“腹泻型”肠易激综合征亚群的价值值得进一步研究. 张达荣 et al^[65]采用酪酸菌制剂的对 21 例 IBS 患者进行治疗, 治疗后腹泻次数明显减少, 总有效率为 83.4%, 并且双歧杆菌和乳酸杆菌明显升高. 益生菌制剂 VSL-3 含有婴儿双歧杆菌(bifidobacterium infantis)Y1 和短双歧杆菌(bifidobacterium breve) Y8 菌株. Brigidi et al^[66]发现 VSL-3 可改善肠易激综合征或功能性腹泻患者临床症状, 并改变粪便微生物组成和生物化学特性, VSL-3 治疗后粪便乳酸杆菌、双歧杆菌和嗜热链球菌(streptococcus thermophilus)显著增加, 而肠球菌、大肠菌、拟杆菌和产气荚膜梭菌无显著变化. 另外, 粪便 β - 半乳糖苷酶增加, 尿尿素酶活性降低. 新近, 胡品津 et al^[67]报道一组多中心随机双盲双模拟对照试验显示, 采用双歧杆菌(丽株肠乐)治疗符合罗马 II 标准的 60 例患者 4 wk 后, 患者的总体症状评分和腹泻症状评分均明显降低($P<0.01$), 并且随疗程延长, 疗效呈增加趋势. Kim et al^[68]新近报道益生菌 VSL#3 可有效缓解腹泻型 IBS 患者的腹部气胀, 但这种作用与胃肠道动力改变无关.

4 问题和展望

在严格意义上, 益生菌是一种具有健康促进作用的功

能食品, 已用于多种肠道疾病的辅助治疗, 取得了一定的疗效^[32-35, 70]. 但总体而言, 益生菌用于 IBS 的治疗还主要限于试验研究阶段^[14, 69]. 一方面, 目前肠道菌群紊乱与 IBS 的因果关系还不明确^[71, 72]; 另一方面, 现有的益生菌治疗试验结果还不一致, 缺乏支持采用益生菌治疗 IBS 的可靠循证医学证据^[14, 73-75].

总结文献有关益生菌治疗 IBS 的报道, 可发现如下几个可能影响试验结果的主要问题^[14, 73-76]: (1) 采用的研究方法多是随机双盲的安慰剂交叉试验研究, 而非罗马标准委员会推荐的随机双盲的安慰剂平行试验研究, 这种临床试验设计不适合临床症状波动很大的疾病, 如 IBS; (2) IBS 本身是一种临床表现复杂、病因多样的异质性症状群, 而目前报道的研究所包含的样本量偏少, 难以对这些患者按症状学或病理生理特征进一步分层, 说明不同亚型与益生菌效果的关系, 尽管有研究表明益生菌对 IBS 患者的腹泻症状有一定的效果; (3) 益生菌剂型的标准化问题也是值得重视的问题, 目前国内外益生菌生产厂家很多, 每种制剂的活菌数量和种类千差万别, 尽管有关临床经验性报道很多, 也很难通过临床试验资料的荟萃分析来证实益生菌治疗 IBS 的疗效; (4) 即使 IBS 患者存在肠道菌群紊乱, 换言之, IBS 的发生确实与肠道菌群紊乱有关, 但由于每个人的生活环境不同, 正常情况下肠道菌群的组成肯定存在个体化差异. 这种差异是否能够延续到疾病状态还不清楚, 不过采用同一益生菌治疗可能存在不同种类肠道菌群紊乱的 IBS 患者, 其结果相互矛盾就不足为奇了.

因此, 在未来的研究中, 应通过对不同症状亚型和(或)病理生理亚型 IBS 患者粪便和(或)肠道菌群进行定量和定性研究, 为益生菌用于 IBS 治疗奠定基础. 然后, 在预先设置病例入选标准和终效评价指标的基础上, 通过多中心、大规模的随机双盲安慰剂对照平行试验针对性地研究不同益生菌制剂对各类 IBS 患者临床症状甚至肠道菌群的影响, 确立益生菌治疗 IBS 的循证医学依据. 总之, 目前所能预期的, 益生菌概念的提出及相关制剂的临床应用为 IBS 的临床治疗提供了新的思路; IBS 发病与肠道菌群紊乱和结肠发酵异常有一定关联的研究表明, 对那些急性胃肠炎或其他原因造成肠道菌群紊乱而存在发生肠功能紊乱如 IBS 的高危人群进行益生菌预防治疗具有一定的合理性; 益生菌可作为 IBS 治疗的辅助手段, 但作为主要治疗药物加以推荐还需要更扎实的临床证据.

5 参考文献

- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(Suppl 2):II43-II47
- Hasler WL. The irritable bowel syndrome. *Med Clin North Am* 2002;86:1525-1551
- Somers SC, Lembo A. Irritable bowel syndrome: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:507-529
- Berrada D, Canenguez K, Lembo T. New approaches to the medical treatment of irritable bowel syndrome. *Curr*

- Gastroenterol Rep* 2003;5:337-342
- Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:750-758
- Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997;314:779-782
- Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999;318:565-566
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-3506
- Gwee KA. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4:287-291
- Floch MH. Probiotics, Irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:283-288
- Quigley EM. Current concepts of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003;237:1-8
- Marteau PR. Probiotics in clinical conditions. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;22:255-273
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512-519
- Madden JA, Hunter JO. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl 1):s67-72
- Yen PK. Probiotics and prebiotics for bowel health. *Geriatr Nurs* 2003;24:192-193
- Dunne C. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: probiotics and gut disorder. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:136-145
- Saarela M, Lahteenmaki L, Crittenden R, Salminen S, Mattila-Sandholm T. Gut bacteria and health foods-the European perspective. *Int J Food Microbiol* 2002;78:99-117
- Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003;62:67-72
- Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr* 2000;130(Suppl 2):s396-s402
- Gardiner GE, Ross RP, Wallace JM, Scanlan FP, Jagers PP, Fitzgerald GF, Collins JK, Stanton C. Influence of a probiotic adjunct culture of *Enterococcus faecium* on the quality of cheddar cheese. *J Agric Food Chem* 1999;47:4907-4916
- Heller F, Duchmann R. Intestinal flora and mucosal immune responses. *Int J Med Microbiol* 2003;293:77-86
- Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl 1):s39-s49
- Sullivan A, Barkholt L, Nord CE. *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus F19* prevent antibiotic-associated ecological disturbances of *Bacteroides fragilis* in the intestine. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:308-311
- 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
- Schultz M, Linde HJ, Lehn N, Zimmermann K, Grossmann J, Falk W, Scholmerich J. Immunomodulatory consequences of oral administration of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in healthy volunteers. *J Dairy Res* 2003;70:165-173
- Liu Q, Nobaek S, Adawi D, Mao Y, Wang M, Molin G, Ekelund M, Jeppsson B. Administration of *Lactobacillus plantarum* 299v reduces side-effects of external radiation on colon anastomotic healing in an experimental model. *Colorectal Dis* 2001;3:245-252
- McCarthy J, O' Mahony L, O' Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, Fitzgibbon J, O' Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003;52:975-980
- Perdigon G, Locascio M, Medici M, Pesce de Ruiz Holgado A, Oliver G. Interaction of bifidobacteria with the gut and their influence in the immune function. *Biocell* 2003;27:1-9
- Annuk H, Shchepetova J, Kullisaar T, Songisepp E, Zilmer M, Mikelsaar M. Characterization of intestinal lactobacilli as putative probiotic candidates. *J Appl Microbiol* 2003;94:403-412
- Montalto M, Arancio F, Izzi D, Cuoco L, Curigliano V, Manna

- R. Gasbarrini G. Probiotics: history, definition, requirements and possible therapeutic applications. *Ann Ital Med Int* 2002; 17:157-165
- 31 Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl 1):s51-s57
- 32 Fric P. Probiotics in gastroenterology. *Gastroenterology* 2002; 40:197-201
- 33 Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, Roberfroid M, Rowland I, Cherbut C, Klaenhammer TR. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:105-118
- 34 Drisko JA, Giles CK, Bischoff BJ. Probiotics in health maintenance and disease prevention. *Altern Med Rev* 2003;8:143-155
- 35 Kennedy RJ, Kirk SJ, Gardiner KR. Probiotics. *Br J Surg* 2001; 88:1018-1019
- 36 Ouwehand A, Vesterlund S. Health aspects of probiotics. *IDrugs* 2003;6:573-580
- 37 Kalliomaki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:15-20
- 38 Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48:609
- 39 Kwon J, Farrell R. Probiotics and inflammatory bowel disease. *Bio Drugs* 2003;17:179-186
- 40 Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:697-698
- 41 Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003;22: 56-63
- 42 Karthik SV. Probiotics in inflammatory bowel disease. *J R Soc Med* 2003;96:370
- 43 Famularo G, Mosca L, Minisola G, Trinchieri V, De Simone C. Probiotic lactobacilli: a new perspective for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 2003;9:1973-1980
- 44 Charlesworth EN. Probiotics in primary prevention of atopic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:281
- 45 Vanderhoof JA, Young RJ. Role of probiotics in the management of patients with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6 Suppl 3):s99-s103
- 46 Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3 Suppl 1):s142-s145
- 47 Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003;61:307-313
- 48 Van den Driessche M, Veereman-Wauters G. Functional foods in pediatrics. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:45-51
- 49 Vanderhoof JA, Young RJ. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27: 323-332
- 50 Smejkal C, Kolida S, Bingham M, Gibson G, McCartney A. Probiotics and prebiotics in female health. *J Br Menopause Soc* 2003;9:69-74
- 51 Mendall MA, Kumar D. Antibiotic use, childhood affluence and irritable bowel syndrome (IBS). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:59-62
- 52 Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, Fesce E, Poli G. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982;5:185-194
- 53 Bradley HK, Wyatt GM, Bayliss CE, Hunter JO. Instability in the faecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 1987;23:29-32
- 54 Wyatt GM, Bayliss CE, Lakey AF, Bradley HK, Hunter JO, Jones VA. The faecal flora of two patients with food-related irritable bowel syndrome during challenge with symptom-provoking foods. *J Med Microbiol* 1988;26:295-299
- 55 Floch MH, Narayan R. Diet in the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(1 Suppl):s45-s52
- 56 Nanda R, James R, Smith H, Dudley CR, Jewell DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989;30: 1099-1104
- 57 Zar S, Kumar D, Benson MJ. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:439-449
- 58 King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998;352:1187-1189
- 59 Rath HC. The role of endogenous bacterial flora: bystander or the necessary prerequisite? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:615-620
- 60 Halpern GM, Prindiville T, Blankenburg M, Hsia T, Gershwin ME. Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteo Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1579-1585
- 61 Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1143-1147
- 62 Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahne S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in a abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231-1238
- 63 Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002;47:2615-2620
- 64 O' Sullivan MA, O' Morain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Liver Dis* 2000;32:294-301
- 65 张达荣, 董晓旭, 包幼甫. 肠易激综合征患者服用酪酸菌制剂前后肠道菌群状况. *中国微生态学杂志* 1999;11:164-166
- 66 Brigidi P, Vitali B, Swennen E, Bazzocchi G, Matteuzzi D. Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhea. *Res Microbiol* 2001;152:735-741
- 67 胡品津, 林金坤. 广州双歧杆菌协作组. 双歧杆菌治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察. *胃肠病学* 2003;8(增刊):A11-23
- 68 Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895-904
- 69 Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, Amadini C, Campieri M. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2002;34(Suppl 1):s48-s53
- 70 Holmes S. Are probiotics and other functional foods the medicines of the future? *Prof Nurse* 2003;18:627-630
- 71 王伟岸, 潘国宗. 肠道炎症后的肠易激综合征. *国外医学内科分册* 1999;26:93-96
- 72 Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1578-1583
- 73 Barbara G, Corinaldesi R. Probiotics: could they turn out to be ineffective in irritable bowel syndrome? *Dig Liver Dis* 2000; 32:302-304
- 74 Faber SM. Are probiotics useful in irritable bowel syndrome? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:93-94
- 75 Thompson WG. Probiotics for irritable bowel syndrome: a light in the darkness? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13: 1135-1136
- 76 Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Dig Liver Dis* 2002;34(Suppl 2):s2-s7