

益生菌对炎症性肠病的治疗作用和机制

杨明, 韩真

■背景资料

炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。IBD的病因涉及遗传、环境和免疫三方面以及三者之间的相互作用。临床研究发现, 正常细菌的数量减少, 若给患者补充正常细菌即益生菌, 使肠道内菌群失调得到纠正, 可使病情缓解。本文将益生菌对炎症性肠病的治疗作用和机制作一综述。

杨明, 韩真, 皖南医学院弋矶山医院消化内科 安徽省芜湖市 241000

通讯作者: 韩真, 241000, 安徽省芜湖市, 皖南医学院弋矶山医院消化内科. hanzhen1028@hotmail.com
电话: 0553-5739316

收稿日期: 2007-03-14 接受日期: 2007-03-23

Therapeutic effect and mechanism of probiotics on inflammatory bowel disease

Ming Yang, Zhen Han

Ming Yang, Zhen Han, Department of Gastroenterology, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China

Correspondence to: Zhen Han, Department of Gastroenterology, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China. hanzhen1028@hotmail.com

Received: 2007-03-14 Accepted: 2007-03-23

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Many studies demonstrate an involvement of intestinal microflora in the pathogenesis of IBD. Tissue damages can result from dysregulated immune response to intestinal bacteria in genetically susceptible individuals. Therefore, alteration of the intestinal microflora may represent a feasible therapeutic approach for IBD. Probiotics can change the proportion of intestinal microflora, improve the function of intestinal epithelial barrier, prevent intestinal bacterial translocation and alleviate the inflammation degree. In this article, we reviewed the effect of probiotics in the treatments of IBD and its mechanism.

Key Words: Probiotics; Inflammatory bowel disease; Intestinal microflora

Yang M, Han Z. Therapeutic effect and mechanism of probiotics on inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(14):1634-1638

摘要

炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。炎

症性肠病患者肠道内存在菌群失调, 若给患者补充正常细菌即益生菌, 使肠道内菌群失调得到纠正, 可使病情缓解。益生菌能改变肠道菌群比例、转化某些肠内物质、提高肠上皮的屏障功能、防止肠细菌易位以及通过调节细胞因子减轻炎症。本文对益生菌以上作用及机制作一综述。

关键词: 益生菌; 炎症性肠病; 肠道菌群

杨明, 韩真. 益生菌对炎症性肠病的治疗作用和机制. *世界华人消化杂志* 2007;15(14):1634-1638

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1634.asp>

0 引言

炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。自从1859年首次报道UC以来, 这种疾病的病因学方面的研究少有进展。目前认为, IBD的病因涉及遗传、环境和免疫三方面以及三者之间的相互作用。临床研究发现, 正常细菌的数量减少, 若给患者补充正常细菌即益生菌, 使肠道内菌群失调得到纠正, 可使病情缓解。益生菌是含有生理性活菌或死菌(包括其组分和代谢产物)的生物制品, 经口服或其他途径摄入, 旨在改善黏膜表面的微生物群与酶的平衡, 或刺激机体特异性或非特异性免疫机制。1989年Fuller^[1]将益生菌定义为: 经饮食摄取的能促进宿主机体微生态平衡的活微生物。本文就益生菌对炎症性肠病的治疗作用和机制作一简要综述。

1 益生菌对炎症性肠病的治疗作用

益生菌虽有百余年历史, 但真正应用于临床还是最近几十年才开始。Kruis *et al*^[2]在327例UC患者维持治疗中比较美沙拉嗪(mesalazine)和益生菌的治疗效果。两组患者分别口服美沙拉嗪500 mg 3次/d和埃希杆菌Nissle1917 1次/d, 疗程12 mo。两组的复发率、缓解天数及疾病活动指数相接近, 说明益生菌治疗可取得与抗炎药物相似的疗效, 且无药物副作用。予18例活动期UC患者长双歧杆菌和菊粉、寡果糖治疗1 mo后, 治疗组

的乙状结肠镜评分降低, 而安慰剂组无改善, 治疗组临床症状改善^[3]. 传统药物治疗无反应的34例轻、中度活动期UC患者接受6 wk的一种新近生产的益生菌制剂VSL#3治疗, 缓解率为53%, 24%患者有反应. 说明VSL#3对UC有一定的治疗作用^[4].

慢性贮袋炎是溃疡性结肠炎回直肠吻合术后的难治性并发症, 被认为是炎症性肠病的第3种类型, 其病因不明, 可能与细菌过度生长和双歧杆菌、乳杆菌减少有关^[5]. Gionchetti *et al*^[6]应用VSL#3维持治疗慢性贮袋炎, 他们将40例临床和内镜下均缓解的慢性贮袋炎患者分为两组, 一组口服益生菌制剂VSL#3, 6 g/d; 另一组口服安慰剂. 服药9 mo后, VSL#3组仅3例复发, 而安慰剂组20例全部复发, 提示益生菌可有效地用于慢性贮袋炎缓解期的维持治疗. Mimura *et al*^[7]得到了类似的结果.

很多学者也研究了益生菌对CD的治疗效果. Schultz *et al*^[8]将11个处于中度活动期的CD患者随机分成两组, 分别接受乳酸杆菌GG(LGG-CM)和安慰剂治疗6 mo, 治疗组和对照组的缓解期中位数分别是16±4 wk和12±4.3 wk, 统计学无差异. 75例CD儿童在维持治疗时接受LGG治疗2 a. 其平均缓解时间LGG组9.8 mo, 安慰剂组11 mo, 复发率LGG组为31%, 安慰剂组为17%, 与安慰剂比较无差异^[9]. 法国GETAID工作组也得到了类似的结果^[10]. 他们将98个行肠切除的CD患者随机分成两组, 分别接受乳酸杆菌johnsonii strain LA1和安慰剂治疗6 mo, 内镜下复发率分别是49%和64%, 临床症状上复发人数分别是4和3, 两组间差异无显著性, 乳酸杆菌johnsonii strain LA1对CD患者无明显的治疗效果.

IBD是一种自身免疫性疾病, 有全身多个系统损害, 伴有一系列肠外表现, 包括硬化性胆管炎、关节炎、慢性肝炎等. 某些益生菌能减轻某些肠外表现. Karimi *et al*^[11]用益生菌复合制剂VSL#3治疗饱受关节痛之苦的静止期IBD患者, 这些患者的关节痛病史均超过2 wk. 关节痛强度采用Ritchie Articular评分标准和直观类比标度评分. 29人中有16人完成了试验, 根据评分标准, 有10人关节痛症状有了明显改善. 遗憾的是, 该研究没有设立对照组, 以及未能阐明其可能机制, 尚需进一步研究.

总之, 益生菌治疗IBD的疗效是有限的, 从目前的资料看, 其作用主要体现在对贮袋炎和UC缓解期的维持治疗, 对CD的疗效不明确. 可

能原因是: (1)菌株特异性: 不同的菌株对IBD可能作用不同, 例如大肠埃希杆菌nissle比乳酸杆菌和双歧杆菌更能刺激外周血单核细胞释放细胞因子^[12]; (2)与肠道不同部位的细菌含量不同有关, 大肠内细菌数量比空回肠多, 益生菌对UC的疗效优于CD可能与此有关^[13]; (3)UC和CD发病机制可能不一样.

2 益生菌对炎症性肠病的作用机制

2.1 益生菌能改变肠道菌群比例、转化某些肠内物质 IBD患者存在肠道菌群比例失调. UC患者急性期肠杆菌、肠球菌和小梭菌增加, 而双歧杆菌和乳酸杆菌减少, 缓解期拟杆菌和双歧杆菌较急性期明显上升, 而小梭菌数量下降; 急性期CD患者肠杆菌和酵母菌增加, 而双歧杆菌和乳杆菌下降, 缓解期双歧杆菌有回升, 但仍明显低于正常, 缓解期与急性期相比双歧杆菌的数量有明显差异^[14]. 某些益生菌能改变肠道菌群比例, 予IBD患者补充益生菌能增加肠道内的有益菌, 减少有害菌, 促使失调的肠道菌群正常化^[15]. Madsen *et al*^[16]发现, 给已患结肠炎的大鼠大肠重新定植乳杆菌reuteri后, 大鼠的结肠炎明显减轻, 黏膜黏附和易位的细菌比例明显下降, 说明肠道菌群比例已趋于正常, 其机制可能是通过竞争性抑制发挥作用. Macfarlane *et al*^[17]运用细菌学检验和直肠活组织检查方法发现UC患者肠内双歧杆菌数量明显减少. 他们设计了一个随机对照实验, 用含有双歧杆菌的合生元给处于活动期的UC患者口服, 为期1 mo, 在实验开始前和结束后用细菌学检验和直肠活组织检查方法检查患者肠内细菌比例. 结果发现定植在肠黏膜上的双歧杆菌明显增加.

乳酸盐是结肠内发酵的中间产物, 可以代谢成短链脂肪酸. 而高乳酸盐产物与IBD等疾病引起的大肠功能紊乱有关. Hashizume *et al*^[18]将12只无特异性致病菌的雄性斯普拉-道来大鼠(Sprague-Dawley rats)以寡聚果糖(100 g/kg)喂养, 在肠道内转化成乳酸盐. 持续喂养后第2天大便中乳酸盐的分泌量都大于30 mmol/kg. 第4天将12只大鼠随机分成两组, 一组($n=5$)以M.elsdenil JCM1772喂养3 d, 另一组以普通鼠食作为对照. 结果实验组的乳酸盐分泌量明显低于对照组, 而代之以丁酸盐的分泌量明显增加.

IBD患者罹患肾结石的危险度是普通人的10-100倍, 其原因是肠源性尿草酸盐过多. 某些益生菌能限制肠内草酸盐的吸收. Lieske *et al*^[19]

■研究前沿

如何选择最佳菌株、选用适宜的剂量和疗程; 微生物制剂发挥作用的机制; 进行大规模、多中心、随机、双盲和前瞻性临床试验; 每一种益生菌作用的分子机制的进一步研究.

■同行评价

本文详细叙述了益生菌治疗炎症性肠病的作用机制,有一定的参考价值。

将由各种原因导致的尿草酸盐过多的10个病人连续3 mo口服乳杆菌制剂,剂量每月增加一次,同时收集24 h尿量计算每个月尿草酸盐的平均浓度,第4个月不服药物,发现1 mo后平均尿草酸盐排泄量下降19%($P<0.05$),2 mo后下降了24%($P<0.05$),但是第3个月后有上升,第4个月又下降20%。因此他们得出结论:益生菌能影响尿草酸盐的排泄从而减少尿石的形成。

2.2 益生菌能提高肠上皮的屏障功能、防止肠细菌易位 Garcia-Urkia *et al*^[20]将32只成年Wistar鼠的十二指肠空肠曲到盲肠上10 cm的80%小肠全部切除,造成实验性短肠综合症(SBS),然后用标准鼠食和自来水喂养。10 d后,随机分成两组,对照组14只,实验组18只。实验组每天加饲双歧杆菌Lactis。实验结束时将大鼠全部处死。将大鼠肠系膜淋巴结、外周血、门静脉血样本分别进行培养。结果对照组90%发生了细菌易位,而实验组的发生率只有44%,差异具有显著性。他们由此得出结论,口服双歧杆菌Lactis能减少实验性短肠综合症细菌易位的发生。Osman *et al*^[21]将60只斯普拉-道来大鼠随机分成6组,前7 d分别以生理盐水和5种益生菌菌种喂养,后7 d继续上述制剂外,在大鼠饮水中加入5%右旋糖酐硫酸酯钠(DSS)以诱发结肠炎。将大鼠处死后取结肠病理。结果显示,与对照组相比,5个实验组的炎症明显减轻,且易位到肠系膜淋巴结的细菌菌落数明显低于对照组。

肠道屏障功能受损,通透性增高,肠腔内的抗原、内毒素等促炎症物质进入肠黏膜固有层,诱发免疫反应。益生菌能调节肠道上皮细胞间的连结,改善肠上皮的物理屏障功能。益生菌通过对底物和肠上皮微绒毛上的脂质和蛋白质多糖受体结合位点的竞争排除病原。拮抗致病菌的黏附定植^[22]。Madsen *et al*^[23]研究发现,VSL#3复合制剂中的一种或几种菌属能释放一种可溶性蛋白质,提高肠上皮的物理屏障功能。IL-10基因缺陷鼠体内和体外结肠甘露醇灌注实验均证实肠黏膜上皮通透性增高。经过4 wk VSL#3治疗后,甘露醇流量完全正常。他们应用VSL#3作用于单层肠上皮细胞T84,能显著提高细胞抗沙门氏菌侵袭的能力。用培养过VSL#3的条件培养液作用于单层肠上皮细胞T84,也可见到上述效应,说明一种可溶性因子被释放作用于上皮细胞。该因子对热不稳定,能被蛋白酶水解,提示可能是一种蛋白质。Tao *et al*^[24]发现乳酸杆菌GG(LGG-CM)分泌的一种可溶性蛋白质能引

起肠上皮细胞热休克蛋白(Hsp)表达增多,包括Hsp70和Hsp25。这种诱导作用持续时间很短,但上皮细胞能持续表达Hsp,提示信号转导途径参与其中。实验证实LGG-CM通过激活MAPKs途径而调节肠上皮细胞Hsp表达,p38和JNK的抑制剂能阻断Hsp的表达。Hsp能保护肠上皮细胞免于氧应激,保持肠上皮细胞完整性。

2.3 益生菌能调节细胞因子减轻炎症 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是一种主要由活化的单核-巨噬细胞所产生的具有多种生物活性的细胞因子,可使白细胞在炎症局部聚集,刺激单核细胞、血管内皮细胞等产生细胞因子,诱导细胞因子合成并产生级联反应,最终导致组织的炎症损伤。Peran *et al*^[25]使用能释放谷胱甘肽的发酵乳杆菌治疗IBD,发现其主要通过降低结肠内TNF- α 水平和诱导氮氧合酶的表达,从而调节NO等炎症反应介质产生,改善炎症症状。霍利娟 *et al*^[26]应用益生菌和SASP治疗UC模型大鼠,发现肠黏膜中的IL-1 β mRNA和TNF- α mRNA均较模型组显著下降,说明益生菌可能通过抑制炎症因子的表达,在一定程度上达到缓解炎症,且与SASP同样起到治疗UC的作用。两歧双歧杆菌BCN4能抑制大鼠肠道IFN- γ , MCP-1的产生,同时使大鼠IBD临床症状明显减轻^[27]。Dalmasso *et al*^[28]研究发现,酵母菌boulardii能使分泌IFN- γ 的Th1淋巴细胞局限于肠系膜淋巴结内,同时CD4⁺淋巴细胞的数量及其分泌的IFN- γ 也减少。乳杆菌的一种亚型B21060能抑制CD4⁺淋巴细胞和单核细胞的增殖而不影响细胞因子的水平^[29]。由此可见,益生菌可能通过改变T淋巴细胞的迁移、增殖、抑制Th1淋巴细胞的浸润和前致炎因子的扩增发挥抗炎作用。

TNF- α , IL-1 β 表达是由NF- κ B调控的^[30]。UC鼠模型的结肠黏膜中巨噬细胞和上皮细胞核因子NF- κ B表达较正常对照明显增强,且其表达与炎症严重程度呈正相关。NF- κ B可能是免疫调节的中心环节^[31]。UC模型小鼠口服双歧杆菌能够减少小鼠结肠黏膜中NF- κ B的表达^[32]。

TLR家族是一个物种进化中的保守家族,在结构上具有高度同源性,每个TLR成员都是模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR),能够识别某种高度保守的结构基序,即病原相关的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)。Lee *et al*^[33]将活的、死的和照射灭活的益生菌饲于TLR-2, TLR-4, TLR-9和MyD88的基因敲除IBD模型小鼠,研究表明,益

生菌能够减轻TLR-2, TLR-4基因敲除小鼠结肠炎症的严重程度, 对于TLR-9, MyD88基因敲除小鼠则无这种作用. 喂给小鼠益生菌DNA也能减轻小鼠结肠炎症的严重程度, 而喂给小鼠甲基化DNA、小牛胸腺DNA、DNA酶处理的益生菌则无效. 接下来的研究中, 他们发现细菌DNA通过TLR-9诱导免疫细胞产生I型干扰素介导抗炎效应, I型干扰素中和抗体消除了抗炎效应, 反之重组基因产物INF- β 模拟TLR-9诱导的抗炎效应. 他们由此得出结论, 益生菌的这种保护作用主要是其自身DNA介导的, 与其代谢产物和定植能力关系不大. 细菌DNA通过TLR-9诱导免疫细胞产生I型干扰素, 而I型干扰素则可以阻止肠上皮屏障的破坏, 起到抗炎的作用.

目前看来, 信号转导过程与益生菌有关, 包括通过抑制蛋白酶体介导的NF- κ B的调节, HSP的诱导及激活. 最具挑战性的发现是: 益生菌的有益作用可以通过其DNA、分泌的可溶性因子介导产生; TLR-9可能介导了益生菌与免疫细胞间的相互作用.

总之, 由于引起IBD的细菌抗原尚不清楚, 所以到目前为止, 人们还很难去设计抗原特异性的免疫治疗. 利用益生菌的生物活性拮抗致病菌的作用, 给IBD治疗提供了一种新的思路. 但在临床实际应用中存在不少问题: 如何选择最佳菌株、选用适宜的剂量和疗程都是益生菌治疗IBD需要考虑的事情; 缺乏对微生态制剂的认识和使用经验, 尤其是大规模、多中心、随机、双盲和前瞻性临床试验少, 评价种类也少; 微生态制剂发挥作用确切的机制尚有待于进一步阐明; 每一种益生菌作用机制需进一步研究; 没有一项研究验证益生菌制剂的最小有效剂量; 目前关于益生菌对IBD的治疗作用的临床试验较少, 且样本量较小, 还需进一步行大样本临床试验^[34]. 我们相信随着对益生菌治疗炎症性肠病实用价值的深入研究, 人类终究会发现应用便捷、安全而有效的微生态治疗方法.

3 参考文献

- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-378
- Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623
- 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
- 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
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209
- 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
- Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 5
- Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, Goldin B, Hartigan L, Kugathasan S, Levy J, Murray KF, Oliva-Hemker M, Rosh JR, Tolia V, Zholudev A, Vanderhoof JA, Hibberd PL. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833-839
- Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, Cadot G, Soule JC, Bourreille A, Metman E, Lerebours E, Carbonnel F, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Abitbol V, Blum-Sperisen S, Mary JY. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55: 842-847
- Karimi O, Pena AS, van Bodegraven AA. Probiotics (VSL#3) in arthralgia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41: 453-459
- Helwig U, Lammers KM, Rizzello F, Brigidi P, Rohleder V, Caramelli E, Gionchetti P, Schrenzenmeir J, Foelsch UR, Schreiber S, Campieri M. *Lactobacilli*, *bifidobacteria* and *E. coli* nissle induce pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5978-5986
- 周俊, 台卫平, 张玫. 益生菌对炎症性肠病的治疗作用. *胃肠病学* 2006; 11: 633-636
- Laake KO, Bjornekleit A, Aamodt G, Aabakken L, Jacobsen M, Bakka A, Vatn MH. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J*

- Gastroenterol* 2005; 40: 43-51
- 15 Kuhbacher T, Ott SJ, Helwig U, Mimura T, Rizzello F, Kleessen B, Gionchetti P, Blaut M, Campieri M, Folsch UR, Kamm MA, Schreiber S. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut* 2006; 55: 833-841
 - 16 Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. Lactobacillus species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999; 116: 1107-1114
 - 17 Macfarlane S, Furrie E, Kennedy A, Cummings JH, Macfarlane GT. Mucosal bacteria in ulcerative colitis. *Br J Nutr* 2005; 93 Suppl 1: S67-72
 - 18 Hashizume K, Tsukahara T, Yamada K, Koyama H, Ushida K. Megasphaera elsdenii JCM1772T normalizes hyperlactate production in the large intestine of fructooligosaccharide-fed rats by stimulating butyrate production. *J Nutr* 2003; 133: 3187-3190
 - 19 Lieske JC, Goldfarb DS, De Simone C, Regnier C. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int* 2005; 68: 1244-1249
 - 20 Garcia-Urquia N, Asensio AB, Zubillaga Azpiroz I, Zubillaga Huici P, Vidales C, Garcia-Arenzana JM, Aldazabal P, Eizaguirre I. Beneficial effects of Bifidobacterium lactis in the prevention of bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. *Cir Pediatr* 2002; 15: 162-165
 - 21 Osman N, Adawi D, Ahrne S, Jeppsson B, Molin G. Modulation of the effect of dextran sulfate sodium-induced acute colitis by the administration of different probiotic strains of Lactobacillus and Bifidobacterium. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 320-327
 - 22 Korzenik JR, Podolsky DK. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 197-209
 - 23 Madsen KL, Malfair D, Gray D, Doyle JS, Jewell LD, Fedorak RN. Interleukin-10 gene-deficient mice develop a primary intestinal permeability defect in response to enteric microflora. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 262-270
 - 24 Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O, Chang EB, Petrof EO. Soluble factors from Lactobacillus GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C1018-1030
 - 25 Peran L, Camuesco D, Comalada M, Nieto A, Concha A, Adrio JL, Olivares M, Xaus J, Zarzuelo A, Galvez J. Lactobacillus fermentum, a probiotic capable to release glutathione, prevents colonic inflammation in the TNBS model of rat colitis. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 737-746
 - 26 霍丽娟, 赵和平. 益生菌对溃疡性结肠炎大鼠结肠粘膜中IL-1和TNF- α 表达的影响. *山西医科大学学报* 2004; 35: 341-343, 349
 - 27 Kim N, Kunisawa J, Kweon MN, Eog Ji G, Kiyono H. Oral feeding of Bifidobacterium bifidum (BGN4) prevents CD4(+) CD45RB(high) T cell-mediated inflammatory bowel disease by inhibition of disordered T cell activation. *Clin Immunol* 2007; 123: 30-39
 - 28 Dalmaso G, Cottrez F, Imbert V, Lagadec P, Peyron JF, Rampal P, Czerucka D, Groux H, Foussat A, Brun V. Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology* 2006; 131: 1812-1825
 - 29 Peluso I, Fina D, Caruso R, Stolfi C, Caprioli F, Fantini MC, Caspani G, Grossi E, Di Iorio L, Paone FM, Pallone F, Monteleone G. Lactobacillus paracasei subsp. paracasei B21060 suppresses human T-cell proliferation. *Infect Immun* 2007; 75: 1730-1737
 - 30 Palanki MS. Inhibitors of AP-1 and NF-kappa B mediated transcriptional activation: therapeutic potential in autoimmune diseases and structural diversity. *Curr Med Chem* 2002; 9: 219-227
 - 31 Marco ML, Pavan S, Kleerebezem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action. *Curr Opin Biotechnol* 2006; 17: 204-210
 - 32 崔海宏, 陈村龙, 王继德, 杨玉捷, 孙勇, 王亚东, 赖卓胜. 双歧杆菌影响溃疡性结肠炎患者肠黏膜的研究. *中华内科杂志* 2003; 42: 554-557
 - 33 Lee J, Rachmilewitz D, Raz E. Homeostatic effects of TLR9 signaling in experimental colitis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1072: 351-355
 - 34 Santosa S, Farnworth E, Jones PJ. Probiotics and their potential health claims. *Nutr Rev* 2006; 64: 265-274

电编 郭海丽 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

关于2006年度山西省期刊质量评估结果的通报

本刊讯 为推动期刊出版事业的繁荣和发展,中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅共同组织了2006年度期刊质量评估工作.此次参评的为2005年度山西省出版的196种期刊,其中,社科期刊110种、科技期刊86种.评估结果如下:一级(优秀)期刊共88种,其中社科期刊42种,科技期刊46种,包括世界胃肠病学杂志和世界华人消化杂志;二级期刊共103种,其中社科期刊64种,科技期刊39种;三级期刊共5种,其中社科期刊4种,科技期刊1种.(中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅 2007-01-30)