

益生菌在炎症性肠病中的应用

刘揆亮, 吕愈敏, 顾芳

刘揆亮, 吕愈敏, 顾芳, 北京大学第三医院消化科 北京市 100191

刘揆亮, 北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

作者贡献分布: 本文综述由刘揆亮完成; 吕愈敏与顾芳审核。

通讯作者: 吕愈敏, 教授, 主任医师, 100191, 北京市, 北京大学第三医院消化科, ddbbol@163.com

收稿日期: 2010-09-06 修回日期: 2010-11-05

接受日期: 2010-11-10 在线出版日期: 2010-12-28

Role of probiotics in the management of inflammatory bowel disease

Kui-Liang Liu, Yu-Min Lv, Fang Gu

Kui-Liang Liu, Yu-Min Lv, Fang Gu, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Kui-Liang Liu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Beijing 100038, China

Correspondence to: Professor Kui-Liang Liu, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. ddbbol@163.com

Received: 2010-09-06 Revised: 2010-11-05

Accepted: 2010-11-10 Published online: 2010-12-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a disorder characterized by chronic recurrent colitis. Probiotics have emerged as a new therapy for IBD over the last decade. The efficacy of probiotics in attenuating experimental colitis and preventing clinical relapse had been proved in some animal and human studies but data are still inconsistent. There are many problems to be solved in future studies. This review focuses on recent advances in understanding the role of probiotics in the management of IBD.

Key Words: Probiotics; Inflammatory bowel disease; Experimental colitis

Liu KL, Lv YM, Gu F. Role of probiotics in the management of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(36): 3891-3895

摘要

炎症性肠病(IBD)是一种慢性复发性肠道炎症性疾病, 益生菌是近10余年用于IBD治疗的新

兴药物。一些动物实验证实益生菌可减轻实验性结肠炎; 临床研究提示益生菌用于维持缓解可能有效, 但结果均不一致。益生菌用于IBD治疗还有许多问题有待解决。本文就益生菌在IBD中应用的研究情况作一简要综述。

关键词: 益生菌; 炎症性肠病; 实验性结肠炎

刘揆亮, 吕愈敏, 顾芳. 益生菌在炎症性肠病中的应用. *世界华人消化杂志* 2010; 18(36): 3891-3895

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3891.asp>

0 引言

益生菌是“含有活的、达到一定数量的特定微生物, 能通过种植或定植改变宿主某一部位的微环境从而发挥有益的健康效应的制剂或产品”^[1]。近10年来, 基于对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者肠道菌群变化, 尤其是对双歧杆菌与乳酸杆菌等有益菌含量减少的认识, 人们一直在尝试以益生菌治疗IBD, 并已进行了大量的研究。

1 动物研究

益生菌减轻实验性结肠炎的作用在多种动物模型中均有证实。从目前的研究结果来看: 不同益生菌在同一动物模型中作用并不一致, 同一益生菌在不同动物模型中的作用也不一致; 益生菌对于实验性结肠炎的预防作用较治疗作用更为明显。

IL-10^{-/-}小鼠可发生自发性结肠炎, 是IBD研究中最常用的基因缺陷动物模型。Madsen等^[2]报道, 提前给予IL-10^{-/-}小鼠罗伊乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)可减轻随后出现的自发结肠炎。Feighery等^[3]则报道给予IL-10^{-/-}小鼠唾液酸乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*)对于自发性结肠炎既无预防作用也无治疗作用。三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的结肠炎是IBD研究中最常用的化学诱导结肠炎模型之一。Kennedy等^[4]最初发现以TNBS诱导大鼠结肠炎后24 h再给予植物乳杆菌(*Lactobacillus*

■背景资料

益生菌是近10余年用于炎症性肠病治疗的新兴药物。一些研究提示益生菌可能有效, 但结果不太一致。益生菌用于IBD治疗还有许多问题有待解决。

■同行评议者

吴军, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所

■相关报道

Miele等的研究中,对新诊断为UC的儿童患者在激素诱导缓解及美沙拉嗪维持缓解治疗的基础上加用VSL#3可将缓解率由36.4%提高到92.8%($P < 0.001$),提示益生菌用于IBD的治疗仍有较好的前景。

plantarum)不能减轻大鼠结肠炎症,并推测由于该模型的结肠炎症为化学及免疫性损伤所致,不适宜用于评价益生菌的疗效。但随后Lamine等^[5]发现在造模前提前给予香肠乳杆菌(*Lactobacillus farciminis*)可减轻结肠炎症。刘伟等^[6]在TNBS灌肠后1 d给予大鼠双歧三联活菌[长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)与粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)的混合物]灌胃4 wk,发现大鼠结肠炎症明显改善。葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎是IBD研究中另一常用的化学性结肠炎模型。Mennigen等^[7]的研究证实提前应用VSL#3[(一种由长双歧杆菌、婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)、短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)、嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、植物乳杆菌、保加利亚乳杆菌(*Lactobacillus bulgaricus*)与嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)共8种益生菌组成的混合制剂)]可明显减轻DSS诱导的小鼠实验性结肠炎。而Gaudier等^[8]在小鼠开始饮用DSS 5 d后给予VSL#3,虽然小鼠的结肠菌群有明显改善,但炎症程度并无减轻。

目前尚缺乏能较理想地模拟人类IBD发作-缓解-复发过程的动物模型,仅有少数研究评价益生菌对于实验性结肠炎复发的作用。Dieleman等^[9]报道应用广谱抗生素控制HLA-B27转基因大鼠的自发结肠炎后给予鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus* GG)可明显减轻随后出现的结肠炎复发。Di Giacinto等^[10]待给予TNBS灌肠诱导的结肠炎症缓解后给予小鼠VSL#3治疗,再次给予TNBS,灌肠模拟实验性结肠炎复发时,治疗组小鼠炎症较未应用VSL#3的对照组明显减轻。

2 临床研究

临床研究中,益生菌在克罗恩病(Crohn's disease, CD)治疗中的价值目前仍不明确。关于益生菌对CD诱导缓解治疗的作用目前仅有一项随机对照试验。Schultz等^[11]对总共11例中度以上活动性CD患者在使用糖皮质激素及抗生素常规诱导缓解治疗的同时分别加用鼠李糖乳杆菌GG或安慰剂治疗6 mo,治疗组(5例)与对照组(6名)分别有4例(80%)与5名(83.3%)达到缓解(P 值未报道)。Guslandi等认为在CD患者维持缓解治疗时联合应用布拉迪酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)与美沙拉嗪可以减少美沙拉嗪的用量($P = 0.04$),但进

一步的分析认为该结论并没有统计学意义^[12,13]。Doherty等^[14]的荟萃分析指出益生菌对于预防CD患者的术后复发无效。

益生菌在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)中的作用也存在一定争议。Sang等^[15]的荟萃分析指出益生菌辅助治疗并不能提高诱导缓解治疗的有效率,但在维持缓解治疗中较安慰剂有效。Zocco等^[16]将187例缓解期UC患者随机分为3组,分别接受鼠李糖乳杆菌GG,美沙拉嗪(2.4 g/d)及鼠李糖乳杆菌GG+美沙拉嗪(剂量同前两组)治疗。发现3组患者治疗12 mo时的复发率均无显著差异($P = 0.77$),但单独应用鼠李糖乳杆菌GG组及联合应用鼠李糖乳杆菌GG与美沙拉嗪组及美沙拉嗪组相比能有效延长维持缓解的时间($P = 0.01, 0.03$)。近年的研究发现益生菌混合制剂VSL#3可能具有较好的疗效。Sood等^[17]将147例轻中度活动的UC患者随机分入VSL#3治疗组及安慰剂对照组,治疗3 mo时两组缓解率分别为42.9%与15.7%($P < 0.001$)。Miele等^[18]对29名新诊断为UC的儿童在继续激素诱导缓解及美沙拉嗪维持缓解治疗的基础上随机加用VSL#3或安慰剂,两组的缓解率分别为92.8%与36.4%($P < 0.001$),1年时两组的复发率分别为21.4%与73.3%($P = 0.014$)。

3 益生菌治疗IBD的可能机制

3.1 免疫调节作用 益生菌可抑制促炎细胞因子表达,还可抑制一些炎症相关的信号转导途径。Bai等^[19]将长双歧杆菌与UC患者的黏膜活检标本共同孵育后,活检标本上清液中的白介素(interleukin, IL)-8与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 的含量均明显降低。Cui等^[20]发现双歧三联活菌可明显抑制缓解期UC患者肠黏膜内核因子(nuclear factor, NF)- κ B的表达及其DNA结合活性。近年有研究认为,健康状态下益生菌主要具有免疫刺激作用,而益生菌减轻实验性结肠炎的作用可能是通过刺激免疫系统实现的。Pagnini等^[21]发现,在衰老加快小鼠P1/YIT系(senescence-accelerated mouse P1/YIT strain, SAMP1/YIT)小鼠出现自发性结肠炎之前给予VSL#3可刺激小鼠肠道的免疫反应,激活NF- κ B转导途径及促进TNF- α 表达,并且小鼠的自发性结肠炎明显减轻,黏膜屏障功能几乎恢复正常;而抗TNF- α 治疗可抑制益生菌的这种减轻结肠炎症的作用。这一发现对于深入认识益生菌减轻结肠炎症作用的机制具有重要意义。

■创新盘点

本文较全面地介绍了近年的相关研究成果,在国内益生菌用于炎症性肠病治疗的综述中,第一次对益生菌的菌种选择、用药剂量、疗程、时机等问题进行了归纳讨论。

3.2 增强肠黏膜屏障 益生菌可通过调节肠道菌群、增强机械屏障、调节肠黏膜免疫功能从而自生物屏障、机械屏障、免疫屏障三个层次增强肠黏膜屏障. Fuentes等^[22]在健康人中应用干酪乳杆菌与植物乳杆菌的研究发现两种益生菌均可增加肠黏膜内乳酸杆菌属细菌的多样性. Mennigen等^[7]则发现VSL#3不仅能维持ZO-1、claudin-1、claudin-3、claudin-4、claudin-5等多种紧密连接蛋白的表达, 还可抑制肠上皮细胞的凋亡; 值得注意的是, 在诱导小鼠DSS结肠炎的同时给予VSL#3灌胃7 d后的小鼠, 与对照组相比虽仍有轻度组织学炎症, 但黏膜通透性、紧密连接蛋白表达水平及上皮细胞凋亡比例均明显改善, 并与正常对照小鼠相当接近. Wang等^[23]的研究证实VSL#3可改变不同表型及功能的树突细胞在小鼠肠黏膜固有层及PP中分布的比例, 进而调节肠黏膜免疫功能. Kwon等^[24]给予健康小鼠嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、罗伊乳杆菌、双歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)与嗜热链球菌5种益生菌的混合物, 证实其可诱导小鼠肠道内CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞向CD4⁺分叉头盒状蛋白3(forkhead box protein 3, Foxp3)⁺调节性T淋巴细胞的分化并可增强CD4⁺CD25⁺调节性T淋巴细胞的抑炎效应.

4 益生菌用于IBD治疗存在的问题

4.1 菌种选择 现有动物研究表明不同益生菌在同一动物模型中疗效并不相同, 同一益生菌在不同动物模型中的作用及机制也不一致. Foligne等^[25]发现即使同为嗜酸乳杆菌, 不同菌株的抗炎效应也有显著差异, 部分菌株对TNBS诱导结肠炎几乎没有保护作用. 因此有必要在选择用于临床的益生菌前进行完善的评估. Foligne等^[25,26]提出可应用人的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)及TNBS诱导的实验性结肠炎模型建立相关的评价体系筛查适用于临床研究的益生菌. 近年的动物及临床研究均提示益生菌混合制剂VSL#3的疗效较为理想. Timmerman等^[27]提出多株益生菌的混合制剂可能有助于增加生物多样性, 并构成一种有助于外源性益生菌定植的小生态环境(niche), 使得益生菌更易定植于肠道; 并且多株益生菌的混合制剂有助于综合发挥各益生菌株间的不同生物学特性, 可能产生协同效应. 不过混合制剂中各菌株之间的相互抑制作用也值得关注. Christensen等^[28]发现不同种类的乳酸杆菌

也具有相互作用, 如罗伊乳杆菌可抑制干酪乳杆菌对树突细胞表面B7-2分子的上调. 对如何合理选择临床应用的益生菌株及益生菌混合制剂的疗效及作用机制均需要深入研究.

4.2 给药剂量、时机及疗程 Foligne等^[26]的动物研究发现益生菌的保护作用与活菌数量具有明显量效关系. 实际上, 如将目前结果较为理想的动物实验中所用益生菌剂量换算为人类用量, 其剂量远超过当前临床用药剂量^[7]. 在保证用药安全的前提下是否能够进一步提高临床用药的剂量, 提高剂量是否有助于增强疗效均有待进一步研究. Mane等^[29]在一组实验中比较了在TNBS诱导结肠炎前后分别开始益生菌治疗的疗效差异, 证实提前应用益生菌可减轻结肠炎, 但诱导结肠炎后开始益生菌治疗时则对结肠组织学评分没有明显影响. 临床研究同样发现, 益生菌单独应用于IBD活动期治疗时效果不佳, 用于UC缓解期维持复发时疗效则与低剂量美沙拉嗪相当^[16], 因此益生菌的最佳用药时机还有待商榷. Mane等^[29]还发现, 在TNBS诱导小鼠结肠炎中, 当TNBS灌肠后开始益生菌治疗时, 虽然治疗1 wk时益生菌组与对照组组织学评分无明显差别, 但第2周及第3周时益生菌组的组织学评分明显低于对照组, 提示益生菌的治疗作用还可能与其疗程相关, 益生菌的适宜疗程的确定也有待进一步研究.

4.3 安全性 益生菌长期以来均被认为“通常比较安全”(generally regarded as safe, GRAS), 但从治疗作用考虑而选择的益生菌株通常对肠上皮细胞具有较好的黏附能力, 而这一特性也可导致细菌易位的可能性增加^[30]. 临床上已有益生菌在一些免疫力低下的个体中引起菌血症、感染性心内膜炎与肝脓肿的报道, 不过这些情况多出现于存在基础疾病的患者, 目前尚没有在健康人中引起相关病变的报道. 2002年芬兰的一项前瞻性研究指出, 虽然自20世纪90年代以后含鼠李糖乳杆菌GG的奶制品在芬兰使用迅速增加, 但乳酸杆菌引起的败血症发生率并未增加^[31]. 目前使用益生菌的大规模临床试验中仅发现一些腹痛、腹泻、腹胀、便秘、胀气等轻微的不良反应. 最近Conen等^[32]报道1例38岁的女性UC患者因病情持续活动加用含益生菌的酸奶治疗2 mo后出现发热、颈痛, MRI证实为颈椎硬膜外脓肿及咽后脓肿, 穿刺引流培养结果为鼠李糖乳杆菌感染, 提示我们还需进一步关注益生菌用于治疗IBD时的安全性.

■应用要点

本文对益生菌在炎症性肠病治疗中应用的研究思路与方向具有一定的提示作用.

■名词解释

肠黏膜屏障: 广义的肠黏膜屏障包括生物屏障(肠腔菌群), 机械屏障(肠上皮层)与免疫屏障(肠黏膜免疫系统), 近年的研究认为肠黏膜屏障缺陷在IBD的肠道炎症形成及维持过程中可能具有关键的作用, 而益生菌与肠黏膜屏障间的关系也受到广泛的关注。

5 结论

现有研究已证实益生菌在实验性结肠炎及IBD治疗中具有一定作用, 其临床应用价值主要在于预防缓解期UC患者的结肠炎复发。将来还需要进行大量的工作明确益生菌的确切疗效及作用机制。动物的实验性结肠炎模型是IBD研究的重要工具, 虽然近年来不断有学者开发新的动物模型或对经典的动物模型予以改进, 但目前仍缺乏可理想模拟IBD发病机制及其发作-缓解-发作为特点的疾病模型; 益生菌种类繁多, 各菌株之间生物学特性千差万别, 现有动物实验及临床研究提示益生菌混合制剂的疗效优于单一益生菌制剂, 益生菌混合制剂中各菌株间的相互作用仍需要进一步的关注; 益生菌虽已进入IBD的临床应用, 但用药的剂量、时机、疗程、安全性等诸多问题仍有待研究明确。

6 参考文献

- Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 361S-364S
- 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
- Feighery LM, Smith P, O'Mahony L, Fallon PG, Brayden DJ. Effects of Lactobacillus salivarius 433118 on intestinal inflammation, immunity status and in vitro colon function in two mouse models of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2495-2506
- Kennedy RJ, Hoper M, Deodhar K, Kirk SJ, Gardiner KR. Probiotic therapy fails to improve gut permeability in a hapten model of colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1266-1271
- Lamine F, Eutamène H, Fioramonti J, Bueno L, Théodorou V. Colonic responses to Lactobacillus farciminis treatment in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in rats. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1250-1258
- 刘伟, 丁伟群, 戎兰, 钟良, 蒋义斌. 益生菌对结肠炎大鼠黏膜细胞因子表达的影响. *中华消化杂志* 2006; 26: 801-804
- Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, Bruewer M. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1140-G1149
- Gaudier E, Michel C, Segain JP, Cherbut C, Hoebler C. The VSL# 3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr* 2005; 135: 2753-2761
- Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, Sprengers D, Torrice C, Hoentjen F, Grenther WB, Sartor RB. Lactobacillus GG prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. *Gut* 2003; 52: 370-376
- Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells. *J Immunol* 2005; 174: 3237-3246
- 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
- Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; : CD004826
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-1464
- Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 802-809
- Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1908-1915
- Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-1574
- Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-1209. e1
- Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-443
- Bai AP, Ouyang Q, Xiao XR, Li SF. Probiotics modulate inflammatory cytokine secretion from inflamed mucosa in active ulcerative colitis. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 284-288
- 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
- Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 454-459
- Fuentes S, Egert M, Jiménez-Valera M, Ramos-Cormenzana A, Ruiz-Bravo A, Smidt H, Monteoliva-Sanchez M. Administration of Lactobacillus casei and Lactobacillus plantarum affects the diversity of murine intestinal lactobacilli, but not the overall bacterial community structure. *Res Microbiol* 2008; 159: 237-243
- Wang X, O'Gorman MR, Bu HF, Koti V, Zuo XL, Tan XD. Probiotic preparation VSL#3 alters the distribution and phenotypes of dendritic cells within the intestinal mucosa in C57BL/10J mice. *J Nutr* 2009; 139: 1595-1602
- Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, Nam JH, Rhee JH, Hwang KC, Im SH. Generation of regulatory dendritic cells and CD4⁺Foxp3⁺ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:

- 2159-2164
- 25 Foligne B, Nutten S, Grangette C, Dennin V, Goudercourt D, Poirer S, Dewulf J, Brassart D, Mercenier A, Pot B. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 236-243
- 26 Foligné B, Nutten S, Steidler L, Dennin V, Goudercourt D, Mercenier A, Pot B. Recommendations for improved use of the murine TNBS-induced colitis model in evaluating anti-inflammatory properties of lactic acid bacteria: technical and microbiological aspects. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 390-400
- 27 Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics--A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol* 2004; 96: 219-233
- 28 Christensen HR, Frøkiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002; 168: 171-178
- 29 Mañé J, Lorén V, Pedrosa E, Ojanguren I, Xaus J, Cabré E, Domènech E, Gassull MA. Lactobacillus fermentum CECT 5716 prevents and reverts intestinal damage on TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1155-1163
- 30 Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256-1264; quiz 1446-1447
- 31 Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, Järvinen A. Lactobacillus bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e35-e44
- 32 Conen A, Zimmerer S, Trampuz A, Frei R, Battegay M, Elzi L. A pain in the neck: probiotics for ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 2009; 151: 895-897

■同行评价

本文内容全面, 对益生菌用于IBD的治疗具有一定的参考价值。

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种。本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)