

文章编号: 1005-376X(2011)12-1140-03

【综述】

## 益生菌与肠道健康

胡长霞 黄志华 晏晓敏

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 儿科 湖北 武汉 430030)

**【摘要】** 肠道菌群与人体肠道健康密切相关。益生菌在防治感染、调节机体菌群平衡、提高机体免疫力和儿童生长发育等发挥关键作用。本文主要介绍了益生菌与肠道健康的主要作用机制及益生菌在消化道疾病的应用。

**【关键词】** 益生菌; 肠道健康; 儿科

**【中图分类号】**R378 **【文献标识码】**A

### Probiotics and gut health

HU Chang-xia, HUANG Zhi-hua, YAN Xiao-min

(Department of Pediatrics Tongji Hospital Affiliated with Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**【Abstract】** Intestinal flora is closely related with human intestinal health. Probiotics has played a key role in the prevention of infection, regulating body microflora balance, improving immunity and child growth and development. This paper describes the mechanism of probiotics and gut health, and the application of probiotics in gastrointestinal diseases.

**【Key words】** Probiotics; Gut health; Pediatric

2001年FAO和WHO联合将益生菌定义为“经适量服用后,能够对宿主健康产生有益作用的活的微生物”,即定植在宿主体内,用以调节体内菌群生态平衡,从而促进宿主健康的具有明确名称的活的微生物。益生菌的标准评价:(1)属/种/株的鉴定;(2)体外实验:对胃酸的抵抗力、对胆汁的抵抗力、对人肠上皮细胞和细胞系和/或粘液的粘附力、对潜在致病菌的抗菌活性、降低致病菌的粘附力;(3)具有安全性;(4)已经动物和人体试验;(5)声明与标示完整。常见的益生菌包括:双歧杆菌、嗜热乳酸杆菌、地衣芽孢杆菌、酪酸梭菌、嗜热链球菌、肠球菌、布拉氏酵母菌等。目前,益生菌在人和动物的健康营养中使用,在防治感染、调节机体正常菌群平衡、提高机体免疫力和儿童生长发育等发挥着关键作用。在肠道内,小肠的菌群数量相对较少,但因有肠相关淋巴组织(GALT)的存在,因此机体的免疫和过敏现象可能主要是由

小肠的GALT介导。补充益生菌可刺激产生Treg细胞<sup>[1]</sup>。本文着重于益生菌对肝肠健康的作用和临床应用。

#### 1 肠道健康

目前“肠道健康”没有明确的定义,根据1948年WHO对“健康”的定义,建议用更加积极的定义来代替“无疾病状态”。肠道健康即在医生诊断后,没有胃肠疾病征象,无肠道疾病风险,没有确诊的肠道疾病,身心良好的状态。从患病个体的角度来看,肠道健康是他们期望没有症状,至少不需要去看病。从医生角度来说,能够诊断潜在肠病,特别是恶性肠病,尤其是在患者没有明显症状情况下。肠道健康主要是依赖排除法和某些主观标准。致力于肠道健康课题的科学委员会商讨制定了以下五条主要标准(表1),内容积极客观<sup>[2]</sup>。

表1 肠道健康标准

关于肠道健康的五项主要标准	肠道健康征象
食物消化和吸收正常	营养状况正常,有效吸收食物、水、和矿物质;肠道运动节律、通过时间正常,无腹痛、腹胀;粪便正常,无恶心、呕吐、腹泻、便秘和腹胀。
胃肠道无疾患	无胃酸性疾病,无胃食管反流或其他胃肠炎症性疾病;无酶缺乏或碳水化合物不耐受;无炎症性肠病、乳糜泻或其他炎症性疾病、无结肠直肠癌或其他胃肠肿瘤。
肠道微生态正常稳定	无细菌过度生长,肠微生物组成和活力正常;无胃肠感染或抗生素相关性腹泻。
正常的免疫功能	胃肠黏膜屏障正常,粘液分泌正常,无细菌易位;IgA水平正常,免疫细胞的数量和活性正常;免疫耐受,无过敏或黏膜高反应性。
健康状态	生活质量高,或肠道舒适度正常;5-羟色胺分泌正常,肠神经系统功能正常。

#### 2 益生菌与肠道屏障作用机制

**【收稿日期】**2011-08-11

**【作者简介】**胡长霞(1986-)女,硕士研究生,从事儿科感染、消化与肝病研究,Email: kfhchx@163.com;黄志华,男,通讯作者,教授,博士生导师,Email: zhhuang@tjh.tjmu.edu.cn

肠道屏障和胃肠微生物是保证肠道健康的两个主要因素。肠道屏障是机体抵御病原微生物和食物变应原进入肠道的第一道防线,益生菌能保护这道防线。益生菌刺激肠上皮粘蛋白的产生,促进肠上皮细胞分泌β防御素,增强肠上皮细胞的自我保护。同时增加紧密连接蛋白对上皮细胞层的作用,从而抵抗病原对上

皮细胞紧密连接的破坏<sup>[3]</sup>。除了增强物理屏障作用,共生菌和补充的特殊益生菌能够增加小肠粘液的分泌,促进免疫屏障功能。细菌和免疫系统相互作用,细菌的衍生物如代谢产物能被肠细胞和免疫活性细胞产生应答。共生菌不同于病原体,不被肠道内的巨噬细胞杀灭,而不引起肠道黏膜的免疫反应<sup>[4]</sup>。同时,树突状细胞摄取共生菌,将其转运至肠系膜淋巴结,这些摄取共生菌的树突状细胞(DC)能诱导特异性B细胞的局部免疫应答,产生分泌性IgA<sup>[5]</sup>。这种由共生菌和益生菌刺激产生的特异性局部免疫不引起宿主全身和黏膜的炎症。

益生菌能抑制病原菌如霍乱弧菌、福氏志贺菌、空肠弯曲菌、鼠伤寒沙门菌、金黄色葡萄球菌的生长,促进双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌的生长。益生菌能调节肠道上皮细胞功能。肠上皮细胞识别肠道菌群后,释放淋巴细胞生成素(TSLP)、TGF- $\beta$ 和IL-10等,直接影响DC分泌前炎症因子;菌群刺激信号可以促进1型调节性T细胞(TR1)、TH2和TH3细胞,抑制炎症反应,维持肠道免疫稳定。其可能作用机制包括<sup>[6]</sup>:(1)益生菌作用于肠道紧密连接复合物,调节肠道的通透性,维持肠道机械屏障功能;(2)调节和预防上皮细胞凋亡;(3)诱导细胞核内保护基因表达增强,减少促炎症反应基因表达,从而起免疫调节作用;(4)减少活性氧族增殖的信号传导。同时益生菌能调节炎症信号通路<sup>[7]</sup>。肠道上皮细胞受炎症刺激,激活I $\kappa$ B的泛素化途径(UBQ途径),使I $\kappa$ B从NF $\kappa$ B上解离并降解,通过刺激效应通路,使细菌产物如肽聚糖和脂多糖与模式识别受体(PRRs)相互作用,从而活化NF- $\kappa$ B,易位入细胞核内并激活促炎性基因如TNF- $\alpha$ 和IL-8的转录。而共生菌可通过阻断I $\kappa$ B的泛素化途径,抑制NF- $\kappa$ B活性,从而阻断促炎性基因的激活。

某些益生菌株可刺激单核细胞产生促炎因子TNF- $\alpha$ ,称促免疫调节类益生菌;而另一些可抑制单核细胞产生TNF- $\alpha$ 产生的益生菌株称抗炎类益生菌。益生菌的此种效应可缓解炎症性疾病,也可预防和治疗机体感染。抗炎类益生菌可减少慢性炎症发生,预防和治疗IBD和IBS;而促免疫调节类益生菌可用来增强机体免疫,预防和治疗急性胃肠道感染。

### 3 益生菌与腹泻病

腹泻病是儿科常见病,可分为侵袭性细菌性感染性腹泻和非侵袭性细菌性感染性腹泻。儿童时期肠道免疫功能不健全,肠道菌群处于生理性演替过程,其肠道定植力等生理功能也处于相对不稳定状态,年龄越小,肠道微生态平衡越脆弱,更易受到各种因素如病毒、细菌、食物毒素、药物作用、变态反应、全身性疾病等的影响。腹泻时肠道菌群紊乱,以双歧杆菌为主的益生菌数量明显减少,易使病原菌侵袭和定植,从而导致腹泻;而腹泻又加重了肠道菌群紊乱。补充有益活菌制剂对小儿腹泻有较好的治疗作用。给药后一方面补充了人体肠道正常生理性细菌,并在肠道内定植、增殖,形成一层有保护作用的生物屏障;肠道微生态菌群发酵糖产生醋酸和乳酸,同时能产生一些抗菌活性物质,形成有广泛抗菌作用的化学屏障;同时双歧杆菌等刺激机体免疫系统产生sIgA等免疫活性物质,形成免疫屏障。研究发现<sup>[8]</sup>,对于艰难梭菌感染性腹泻,布拉酵母菌能分泌一种54 kDa的蛋白水解艰难梭菌毒素A和B;对于霍乱弧菌性腹泻,布拉氏酵母菌能产生120 kDa

的蛋白,作用于肠道黏膜,抑制霍乱毒素激活腺苷酸环化酶(AC),从而降低Cl<sup>-</sup>的分泌,同时布拉氏酵母菌也能粘附霍乱毒素,从而将其排出体外。

### 4 益生菌与炎症性肠病

炎症性肠病(溃疡性结肠炎和克罗恩病)的发病机制目前还不清楚,但是肠微生物丛的参与起了重要作用。在UC患者中发现,微生物菌群的组成发生了较大变化,促炎反应的细菌如肠杆菌、脆弱拟杆菌等增加,而起保护作用的细菌如乳酸杆菌和双歧杆菌减少。用益生菌进行治疗,通过肠上皮细胞的相互作用,可以减轻IBD的症状。其机制可能是短链脂肪酸(SCFA)的类别改变,减少促炎细胞因子分泌,提高Th1/Th2的比例,清除病原体。一些大肠炎的小鼠模型(缺少IL-10)表明乳酸杆菌和VSL#3能减少细菌易位(BT),降低结肠的肠黏膜渗透性<sup>[9]</sup>。植物乳杆菌无菌培养的上清液能抑制肠道的炎症反应,如抑制小鼠结肠细胞和巨噬细胞的NF- $\kappa$ B和蛋白酶体的活化<sup>[10]</sup>。

### 5 益生菌与肠易激综合征( IBS)

IBS包括一系列的症状,如腹痛、排便习惯的改变、胃肠胀气,而肠等结构正常。目前还没有根治的方法,对于IBS一般采取对症和支持治疗,但常常达不到满意的效果。研究发现,当患者的肠微生物丛发生改变时,肠道感染机会增加。因此益生菌可能是改善症状的有效方法。关于23种益生菌治疗的20例IBS<sup>[11]</sup>患者的meta分析表明益生菌能改善IBS的症状[risk ratio (RR) = 0.77]降低腹痛(RR = 0.78)。由于使用了很多菌株,具体哪一种起作用尚不清楚。菌株包括婴儿双歧杆菌株、乳酸菌株、酵母菌、屎链球菌、VSL#3(八种菌混合)等。最近BRENNER等<sup>[12]</sup>在16个随机对照人体试验中发现,其中有11个达到了试验标准,他们总结使用婴儿双歧杆菌株35624能有效缓解IBS的症状。益生菌可有效治疗IBS,但是具体菌株、剂量及治疗时间还有待研究。

### 6 益生菌与非酒精性脂肪肝

LOGUERCIO等<sup>[13]</sup>用“肝肠轴”来形容肝肠关系,他们认为微生物可能是慢性肝脏损害的一个辅助因子。这些慢性损害可通过酒精或引起的脑病(氨、乙醇、乙醛、酚类、内毒素、苯二氮卓类等产物导致)等并发症而发生。益生菌与肝病之间是通过增加肠道的屏障功能,阻止细菌易位来相互联系。G<sup>-</sup>菌能增加肠黏膜的渗透性,破坏免疫,从而导致细菌易位,细菌易位的速率与肝硬化的严重程度有很大关联。益生菌可以加强肠道保护机制,增加屏障功能。

随着生活方式的改变,非酒精性脂肪肝(NAFD)的患病率随着肥胖和2型糖尿病的患病率的增加而增加。脂肪肝临床上一般无症状,但却使肝脏易遭受如LPS或肝毒素的损害,从而导致肝硬化。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是NAFLD的中间状态,有小叶的炎症损害;肝硬化是最严重的形式。NAFLD的组织病理学变化与酒精性肝病相似,发展途径可能相同。其发生过程为“多次事件”假设<sup>[14]</sup>,首先如肥胖和亚临床胰岛素抵抗可能促进脂肪肝的发生,从而导致肝脏易受乙醇、LPS等因子的损害,进而增加促炎因子如TNF- $\alpha$ 的产生;进而导致胰岛素抵抗,产生氧化应激(增加肝细胞和肝巨噬细胞的活性氧的产生)造成细胞器损害,肝细胞死亡,促进肝脏炎症细胞发生和NASH的发展。经过若

千年的慢性炎症发展,造成肝纤维化,肝硬化。在 NAFLD 发展中,微生物通过增加肠腔内乙醇和 LPS 的产生,使肝脏发生氧化应激反应,使肠上皮和肝巨噬细胞产生致炎细胞因子。从而导致肠上皮的损伤,损坏肠屏障功能,使肝脏暴露于这些肠衍生的毒素中。肠细菌过度生长能促进鼠和人脂肪肝的发展,患有 NASH 的肥胖患者又会促进细菌过度生长,从而进一步支持该假设。肥胖者肠蠕动功能降低,更易发生细菌过度生长。最近的临床试验发现 NASH 患者肠黏膜屏障的渗透性增加,小肠细菌过度生长<sup>[15]</sup>。

因此,控制 NAFLD 的关键是对肠微生物丛的控制,从而减少细菌易位。虽然抗生素能够有效治疗,但由于其严重的副作用,抗生素的使用仍有争议。采用益生菌治疗能从不同方面阻止 NAFLD 的发展。益生菌能竞争性抑制病原体,改变由于肠道细菌过度生长引起的炎症影响。在动物和人体试验中发现<sup>[16]</sup>,益生菌能提高肠上皮的功能,减少细菌易位和内毒素血症。在一小鼠饲养研究中,CANI 等<sup>[17]</sup>发现,高脂饮食可改变肠微生物丛的组成(双歧杆菌减少),增加血浆中的 LPS 和促炎细胞因子水平,从而导致肠黏膜的渗透性增加。采用益生菌治疗,增加双歧杆菌属,可以抵抗这些效应。ob/ob 小鼠的一项研究中发现<sup>[18]</sup>,分别采用益生菌(VSL#3)和 TNF- $\alpha$  抗体来治疗 NAFLD,两种方法都能改善肝脏功能,降低肝脏脂肪酸的水平,干扰 NF- $\kappa$ B 信号,减少肝脏脂肪酸的  $\beta$  氧化接近于瘦鼠水平,从而改善胰岛素抵抗。

## 7 益生菌与肝硬化

肝硬化时,细菌过度生长导致细菌易位,增加肠黏膜通透性,降低宿主的防御功能。肝硬化的严重程度与细菌易位和菌群平衡失调有很大关联。在急性肝损伤的大鼠模型<sup>[19]</sup>中,用乳酸杆菌和双歧杆菌治疗,治疗组较对照组,降低了肝损伤(ALT 和胆红素)程度,减少细菌易位,肝 TNF- $\alpha$  和谷胱甘肽水平趋向正常。乳酸杆菌有抑制细菌易位的作用,可能是通过以下机制:(1)促进厌氧菌和 G<sup>+</sup> 菌的生长,同时抑制 G<sup>-</sup> 菌;(2)增加短链脂肪酸同时降低肠道 PH,诱导生长因子和微生物群的生长,抑制病原体的侵袭和粘附。肝硬化患者肠道菌群失衡,有氧菌(肠杆菌和肠球菌)和厌氧菌(梭菌)增加,而双歧杆菌减少。在益生菌干预治疗的肝硬化患者(主要是有乙型和丙型肝炎引起)实验中<sup>[20]</sup>,患者给予两种不同的益生菌胶囊(双歧杆菌+L.嗜酸菌制剂+肠球菌或枯草杆菌+屎肠球菌)。这两组益生菌治疗后,双歧杆菌数量增加,粪便的 PH 和氨水平及血氨都降低。而且,用枯草杆菌+和屎肠球菌治疗组中,梭状芽胞杆菌的数量减少,血中的内毒素水平也降低。肝硬化时菌群失调可能是由于肠道运动功能降低、分泌性 IgA、溶菌酶、粘液、酸的分泌减少,PH 升高,胆汁酸缺乏,乙醇吸收增加等原因所致,而血氨升高是引起肝性脑病的关键因素。LOGUERCIO 等<sup>[13]</sup>从这些研究中发现,微生物是慢性肝病病因的重要因素之一,可以采用益生菌来治疗。

## 8 益生菌与母乳性黄疸

母乳性黄疸的发病机制表明,但与  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶( $\beta$ -GD)活性过高或由于肠道内正常菌群尚未建立导致胆红素肠

肝循环增加有关。黄志华等<sup>[21]</sup>研究发现,治疗组给予多维乳酸粪链球菌和枯草杆菌,与对照组相比,治疗组的血清总胆红素值明显下降,十二指肠液和粪便中  $\beta$ -GD 活性均显著降低。其具体机制可能为迅速建立肠道正常菌群,改变了肠道的 pH,降低氧化还原电势,增加肠内的胆红素还原成粪、尿胆原;抑制了胆汁和肠道中  $\beta$ -GD 酶活性;促进肠蠕动,使肠道中胆红素排出增加,减少了胆红素的肠肝循环。

## 9 益生菌的研究展望

益生菌与肠道健康密切相关,但仍有许多问题需要探讨。如肠道菌群功能与肠道健康的具体关系及作用机制;益生菌的何种成分介导免疫调节;是否存在一些迄今没有发现的微生物参与免疫调节;何为健康,及在动物和人体试验中怎么去评估健康等。总之,临床中使用益生菌是安全有效的,“抗生素之后的时代将是微生态制剂时代”。

## 【参考文献】

- [1] Ouwehand A C. Antiallergic effects of probiotics [J]. J Nutr, 2007, 137 (3): 794-797.
- [2] BISCHOFF S C. Gut health: a new objective in medicine? [J]. BMC Med, 2011, 9(24): 1-14.
- [3] OTTE J M, PODOLSKY D K. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 286(4): 613-626.
- [4] CORTI SY B, GASKINS H R, MERCENIER A. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system [J]. J Nutr, 2007, 137 (3): 781-790.
- [5] MACPHERSON A J, UHR T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria [J]. Science, 2004, 303 (5664): 1662-1665.
- [6] ARTIS D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8 (6): 411-420.
- [7] PATEL R M, PATRICIA W L. Developmental biology of gut-probiotic interaction [J]. Gut Microbes, 2010, 1(3): 186-195.
- [8] CZERUCKA D, RAMPAL P. Experimental effects of Saccharomyces boulardii on diarrheal pathogens [J]. Microbes Infect, 2002, 4(7): 733-739.
- [9] MADSEN K, CORNISH A, SOPER P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function [J]. Gastroenterology, 2001, 121(1): 580-591.
- [10] PETROF E O, CLAUD E C, SUN J, et al. Bacteria-free solution derived from Lactobacillus plantarum inhibits multiple NF- $\kappa$ B pathways and inhibits proteasome function [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15 (10): 1537-1547.
- [11] McFARLAND L V, DUBLIN S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(17): 2650-2661.
- [12] BRENNER D M, MOELLER M J, CHEY W D, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(4): 1033-1049.

(下转第 1145 页)

泻、消化不良等疾患取得了显著的效果。目前我国对酪酸菌制剂的研究开发还处于起步阶段,微生物学是近年来发展很快的一门生命科学,也是理论与实践结合得相当紧密的一门科学。随着微生态理论的进展,它的实践产物生态制剂不断涌现,并引起临床医学工作者的高度重视。酪酸梭菌营养要求简单,其发酵工艺和发酵设备也相对简单,酪酸梭菌的产品成本低廉,在市场上很有竞争力。

酪酸梭菌具有抑制肠出血性大肠埃希菌、痢疾志贺菌、霍乱沙门菌、霍乱弧菌等肠道致病菌的生长繁殖,抑制艰难梭菌生长繁殖,促进双歧杆菌、乳酸菌等肠道有益菌的生长繁殖,加强肠道黏膜营养代谢、保护受损的黏膜屏障,激活免疫细胞、改善并恢复肠道正常免疫力,防治肿瘤的生长作用。酪酸梭菌制剂为新一代芽孢类生态制剂,与芽孢类生态制剂相比,其具有对胃酸和温度有更好的耐受性,利于常温保存,便于携带和服用,而且能和某些抗生素联合使用。因此酪酸梭菌制剂具有很大的研究前景,也值得我们去开发。

#### 【参考文献】

- [1] SKERMAN V B D, MCGOWAN N V, SNEATH P H A. Approved list of bacterial names [J]. Int J Syst Bacteriol, 1980, 30: 225-420.
- [2] PRZAMOWSKI A. Untersuchung fiber die Entwicklungsgeschichte und Fermentwirkung einiger Bacterien-Arten [M]. Leipzig: Inaugural Dissertat Hugo Voigt, 1880: 1-58.
- [3] CHEN Sui, PAN Ling-jia, ZHANG Xiu-rong, et al. Disturbance of balance between intestinal microflora in patients with chronic diarrhea and the significance of microecologic treatment with biological agents [J]. Chin J Microecol, 1989, 1(2): 48. (in Chinese)  
陈穗, 潘令嘉, 张秀荣, 等. 慢性腹泻患者肠道微生物菌群失调的调查及应用微生态学治疗的意义 [J]. 中国微生物学杂志, 1989, 1(2): 48.
- [4] XIONG De-xin, CUI Yun-long, WAN Fu-chang, et al. Anti-diarrhea effect of Laolining capsule in mice with experimental diarrhea [J]. Chin New Drugs J 2002, 11(4): 3910321. (in Chinese)  
熊德鑫, 崔云龙, 万阜昌, 等. 酪立宁胶囊对实验性腹泻小鼠的止泻作用 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(4): 319-321.
- [5] CHENG Liu-fang, GAN Li-ping, DONG Lei, et al. The efficacy of Laolining capsule in treatment of 70 patients of acute and chronic diarrhea [J]. Chin New Drugs J 2002, 11(4): 317-319. (in Chinese)  
程留芳, 甘立平, 董雷, 等. 酪立宁胶囊治疗急慢性腹泻 70 例 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(4): 317-319.
- [6] CHENG Liu-fang, CUI Yun-long, YANG Zhao-xu, et al. Baolian powder in treatment of 61 patients with acute and chronic diarrhea: a randomized double-blind double-dummy, controlled trial [J]. Chin J Clin Gastroenterol 2005, 17(5): 214-216. (in Chinese)  
程留芳, 崔云龙, 杨昭徐, 等. 宝乐安散剂治疗急慢性腹泻 61 例随机双盲双模拟对照试验 [J]. 临床消化病杂志, 2005, 17(5): 214-216.
- [7] 任义先, 宛学云, 李静美. 酪酸菌治疗婴幼儿病毒性肠炎 60 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(4): 241-242.
- [8] 王德颖, 谭阳. 酪酸菌制剂治疗婴幼儿秋季腹泻 30 例临床观察 [J]. 中国微生物学杂志, 1999, 11(2): 95.
- [9] ZHANG Shu-bo, CUI Yun-long, WU Shun-e, et al. Inhibitory effect of *Clostridium butyricum*(C.B.) on bacteria [J]. Chin New Drugs J 2002, 11(4): 322-324. (in Chinese)  
张树波, 崔云龙, 吴顺娥, 等. 酪酸梭菌的抑菌作用研究 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(4): 322-324.
- [10] 黑岩丰秋. 酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYARI 588) 肠管病原菌抑制作用 [J]. 感染症学杂志, 1982, 64(3): 257-263.
- [11] MEIE, REMY, STEUERWALD, et al. Place of probiotics [J]. Curr Opin Crit Care 2005, 11(4): 318-325.
- [12] SZYMANSKI H, PEJ CZ J, JAWIEN M, et al. treatment of infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three lactobacillus rhamnosus strains—a randomized double-blind, placebo-control Led trail [J]. Aliment Pharmacol Ther 2006, 23(2): 247-253.
- [13] 熊淑平. 匹维溴铵联合酪酸梭菌治疗肠易激综合症的疗效评价 [J]. 实用中西医结合临床, 2009, 9(5): 54.
- [14] 金巧英, 柳锡永. 酪酸梭菌活菌散剂对新生儿黄疸的影响 [J]. 全科医学临床与教育, 2010, 8(2): 205-206.
- [15] 吕建平, 徐秀丽, 付孟莉. 酪酸梭菌的药理作用及临床应用 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(20): 159-160.
- [16] 张见麟. 病毒性胃肠炎与肠道病毒感染的异同点 [J]. 疾病监测, 2008, 23(12): 799-802.
- [17] CHEN Bing-rong, SHEN Li-ping, JIN Ji-xiang, et al. Efficacy of *Clostridium butyricum* powder for treatment of hand-foot-mouth disease in children [J]. Chin J Child Health Care, 2010, 18(6): 527-529. (in Chinese)  
陈冰蓉, 沈丽萍, 金骥翔, 等. 酪酸梭菌活菌散辅助治疗手足口病疗效观察 [J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(6): 527-529.
- metabolism and metabolic disease [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(13): 1546-1558.
- [18] LI Z, YANG S, LIN H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology 2003, 37(2): 343-350.
- [19] ADAWI D, AHRN? S, MOLIN G. Effects of different probiotic strains of Lactobacillus and Bifidobacterium on bacterial translocation and liver injury in an acute liver injury model [J]. Int J Food Microbiol, 2001, 70(3): 213-220.
- [20] ZHAO H Y, WANG H J, LU Z, et al. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis [J]. Chin J Dig Dis 2004, 5(2): 64-67.
- [21] 蔡宝珍, 黄志华. 微生态调节剂干预母乳性黄疸临床观察和机制探讨 [J]. 新生儿科杂志, 2002, 17(4): 150.

(上接第 1142 页)

- [13] LOGUERCIO C, De SIMONE T, FEDERICO A, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? [J]. Am J Gastroenterol 2002, 97(8): 2144-2146.
- [14] SOLGA S F, DIEHL A M. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics [J]. J Hepatol 2003, 38(5): 681-687.
- [15] MIELE L, VALENZA V, La TORRE G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology 2009, 49(6): 1877-1887.
- [16] EIZAGUIRRE I, URKIA N G, ASENSIO A B, et al. Probiotic supplementation reduces the risk of bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. J Pediatr Surg. 2002; 37(5): 699-702.
- [17] CANI P D, DELZENNE N M. The role of the gut microbiota in energy