

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.029

益生菌的临床研究进展*

赵紫楠¹, 陈丽², 金鹏飞¹, 李可欣³, 田超⁴, 胡欣^{1△}

(1. 北京医院药学部·药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017; 3. 北京医院临床试验研究中心, 北京 100730; 4. 国家儿童医学中心·首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045)

摘要:目的 为益生菌的临床应用提供参考。方法 系统检索益生菌临床应用的理论基础、研究进展和临床使用现状。结果与结论 益生菌在儿科疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、心血管疾病、精神疾病、肿瘤中的应用均有较好的有效性与安全性。高质量、大型的临床研究有待进一步开展,以规范和推广益生菌在临床的使用。

关键词:益生菌;肠道菌群;儿科疾病;消化系统疾病;心血管疾病;精神疾病;进展

中图分类号:R945

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)08-0096-07

Clinical Research Progress of Probiotics

ZHAO Zinan¹, CHEN Li², JIN Pengfei¹, LI Kexin³, TIAN Chao⁴, HU Xin¹

(1. Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing Hospital · National Center of Gerontology · Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100730; 2. Health Service Department of the Guard Bureau of the Joint Staff Department, Beijing, China 100017; 3. Beijing Hospital Clinical Trial Center, Beijing, China 100730; 4. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing, China 100045)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical application of probiotics. **Methods** The theoretical basis, research progress and clinical application of probiotics were systematically searched. **Results and Conclusion** Probiotics are effective and safe in the treatment of pediatric diseases, respiratory diseases, digestive diseases, cardiovascular diseases, mental diseases and tumors. High-quality, large-scale clinical research needs to be further carried out to standardize and promote the clinical use of probiotics.

Key words: probiotics; intestinal flora; pediatric diseases; digestive system diseases; cardiovascular diseases; mental diseases; progress

微生态制剂是利用正常微生物或促进微生物生长的物质制成的活的微生物制剂^[1-2]。依据菌株的来源和作用机制可分为原籍菌制剂、共生菌制剂和真菌制剂^[3]。近年来,微生态制剂在呼吸系统、消化系统、肝胆等多个领域的应用备受关注,目前,益生菌已逐渐被临床认识,尤其在儿科中的应用较广泛。国内外多项循证指南和专家共识^[4-7]均肯定了益生菌在临床不同领域的作用。在此,通过对益生菌临床应用的作用机制、研究进展和现有临床循证证据进行系统综述,为其临床应用提供参考。

1 临床应用

1.1 儿童疾病

腹泻:国内外大量临床及试验证实,多数儿童腹泻存在一定程度的肠道菌群紊乱,应用益生菌制剂可有效防治腹泻^[3]。轮状病毒性肠炎是儿童急性腹泻常见原因^[8]。研究显示,尽早使用益生菌可显著改善轮状病毒导致的水样腹泻,对儿童轮状病毒性肠炎有确切疗效^[9-10]。抗菌药物相关性腹泻和肺炎继发性腹泻为儿科常见继发性腹泻。临床研究显示,双歧杆菌、枯草杆菌、肠球菌等益生菌对

儿童继发性腹泻均有较好的防治效果^[11-12]。

过敏性疾病:包括过敏性鼻炎、特应性皮炎(湿疹)、荨麻疹、支气管哮喘、食物过敏等^[3]。过敏性疾病患儿可能存在一定程度的肠道菌群紊乱,该结论一定程度上奠定了使用益生菌的基础^[13]。目前已有多项随机对照试验(RCT)评价了益生菌对儿童过敏性疾病的预防作用,研究最多的为乳杆菌和双歧杆菌制剂^[14]。2015年,世界过敏组织(WAO)在《益生菌对过敏性疾病预防指南》中提出,尽管目前使用益生菌预防儿童过敏性疾病的证据不足,但推荐在以下情况使用可获益,对于发生过敏性疾病高风险的婴儿,母亲在妊娠后期使用;对于发生过敏性疾病高风险的婴儿,母亲在哺乳期使用;对于发生过敏性疾病高风险的婴儿,婴儿在出生后使用^[15]。辅助治疗方面,一项随机双盲对照试验证实了益生菌对婴儿特应性皮炎和可疑牛奶蛋白过敏的效果^[14]。多项研究结果显示,益生菌对免疫球蛋白E(IgE)介导的儿童特应性皮炎有一定辅助治疗效果,能明显改善患儿的湿疹评分,可提高疗效,降低复发率^[16]。

*基金项目:国家科技重大专项课题[2017ZX09101001]。

第一作者:赵紫楠,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学、循证医学,(电话)010-85133637(电子信箱)bellazhao2015@163.com。

△通信作者:胡欣,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学,(电话)010-85133636(电子信箱)huxinbjyy@126.com。

新生儿黄疸:新生儿在出生早期会出现胆红素分泌水平异常升高导致黄疸的情况^[17]。多数为良性,少数是由于新生儿脂溶性的未结合胆红素影响患儿的神经系统,导致患儿神经系统功能出现障碍。益生菌可促进肠道正常蠕动,降低肠道 pH,改善喂养不耐受等情况,从而加快黄疸消退,促进康复^[18]。

功能性便秘:是常见的儿童胃肠道功能性疾病,占儿童各种原因便秘的 90%~95%^[19]。多项临床研究显示,益生菌可显著改善患儿的排便频次、大便秘结、腹痛、大便失禁、胀气等症状,能有效治疗儿童功能性便秘^[20-22]。

厌食症:是儿科常见疾病,病因较复杂。厌食症患儿肠道中的双歧杆菌、乳酸杆菌等肠道菌群与正常儿童比较有显著差异。益生菌可显著改善患儿的食欲,增加摄食量,可不同程度地改善贫血和营养状况^[23]。

乳糖不耐受:食物中的乳糖不能被分解,能引起渗透性腹泻、肠鸣、腹胀、腹痛等系列临床症状,乳糖不耐受在婴幼儿中发生率较高^[3]。益生菌可分解乳制品中的乳糖,可减轻婴儿乳糖不耐受症状^[24]。

新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC):NEC 是新生儿最常见的消化道疾病,是影响早产儿生命及生存质量的严重疾病^[3]。一项对 90 例早产儿进行的研究结果显示,益生菌有利于肠道正常菌群的建立,可有效降低早产儿 NEC 的发病率、缩短病程、减轻症状、降低 NEC 并发肺部感染的发病率,有助于早产儿的体质量恢复增长^[25]。

1.2 呼吸系统疾病

益生菌可增强机体的抗病原微生物和免疫保护能力^[26]。近年来,多项研究从肠道菌群和微生态制剂的角度出发,探索了其呼吸系统疾病如病毒性肺炎^[27-28]、细菌性肺炎^[29-30]、支气管哮喘^[31-32]、慢性阻塞性肺疾病(COPD)^[33-34]等的预防与治疗的相关性。

肺炎:肺炎特别是重症肺炎患者常出现菌群紊乱、免疫功能低下等并发症。益生菌可有效调节肺部感染患者的肠道菌群,建立正常共生菌落,减轻潜在致病微生物对肠道的侵袭,降低局部病灶炎症反应及肠源性疾病发生率^[29,35]。益生菌可改善肺炎患者特别是老年重症患者的肺部功能,可能与其能有效减轻肠道局部的炎症反应,减少炎症因子随血液循环进入肺脏,从而减轻肺毛细血管及肺泡损伤有关^[36-37]。呼吸机相关性肺炎为机械通气常见并发症,严重威胁患者生命。多项研究显示,对于需要机械通气的患者,特别是老年人和儿童,早期进行益生菌治疗可有效预防呼吸机相关性肺炎的发生,降低机械通气患者继发感染的风险^[37-40]。

支气管哮喘:通过益生菌的免疫调节作用防治支气管哮喘的效果尚存争议^[41]。目前,加氏乳杆菌 A5、鼠李糖乳杆菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、副干酪乳杆菌及丁酸梭

菌均有助于治疗支气管哮喘的相关研究^[42]。部分研究显示,使用益生菌可显著改善患儿的肺部功能和哮喘症状,疗效明显优于传统疗法,且复发率低^[43-44]。也有研究表明,益生菌对哮喘的预防和治疗无显著优势^[45-46]。

COPD:患者肠道益生菌群明显少于正常人,且肠道微生态失衡与慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)发生率相关^[47]。益生菌辅助治疗 AECOPD 可促进胃肠功能恢复,减轻肠黏膜通透性,降低血清 D-乳酸和内毒素水平,减轻内毒素血症,对 AECOPD 有一定效果,且安全性较好^[48-49]。

1.3 消化系统疾病

急性胰腺炎:患者肠道内细胞组织发生缺血,导致上皮、淋巴细胞的功能损失,使得胃肠道内有害病原菌不能及时清除,炎症因子增多,引起肠黏膜上皮细胞脱落、胃肠功能减退,各种病原微生物侵入,导致感染发生。益生菌可有效预防重症急性胰腺炎的发生,缩短急性胰腺炎患者的腹痛缓解时间,降低住院率和病死率^[50]。

抗菌药物相关性腹泻:服用抗菌药物的患者 5%~25% 会发生,其中 20% 为难辨梭菌感染所致^[51]。益生菌防治的机制可能包括调节肠道菌群、促进有益菌生长,抑制致病菌的定植与生长,减轻炎症反应,修复肠黏膜屏障等^[52-53]。含 2 种乳杆菌和 2 种双歧杆菌的多菌株益生菌制剂能显著降低抗菌药物相关性腹泻的发生率,且存在量效关系,高、低剂量组和安慰剂组相比抗菌药物相关性腹泻的发生率分别为 12.5%, 19.6%, 24.6%。不同种类益生菌对不同抗菌药物引起的抗菌药物相关性腹泻效果不同^[54]。有研究发现,干酪乳杆菌预防氨苄西林钠舒巴坦钠、头孢曲松钠和甲硝唑所致腹泻效果最佳^[55]。

感染性腹泻:益生菌有利于恢复肠道菌群平衡,抑制致病菌繁殖,其作用机制可能包括,产生有机酸、细菌素、过氧化氢等活性物质,抑制或杀死致病菌;定植于肠黏膜上皮细胞间,形成生物膜样结构,阻碍致病菌的占位繁殖^[56];作为非特异性免疫调节因子激活免疫细胞,促进 B 细胞产生抗体,增强免疫功能^[57]。益生菌可明显缩短感染性腹泻特别是病毒性腹泻的病程^[58]。多个临床报道表明,地衣芽孢杆菌、双歧四连活菌、双歧三联活菌、酪酸菌、乳酸菌等对轻、中度急、慢性感染性腹泻均有显著疗效^[59-63]。

功能性便秘:是指非全身疾病或肠道疾病引起的原发性持续性便秘^[64]。除饮食、运动等生活方式干预外,传统疗法是使用润滑性栓剂和/或口服泻药^[65-66],效果虽显著,但需长期使用,且还可能出现菌群失调等不良作用。益生菌可改善肠道微环境,促进排便;还能缩短结肠传输时间,促进食物残渣快速通过结肠;可改善功能

性便秘患者的周排便次数和排出干硬便次数,提高患者的 Bristol 粪便性状评分,对粪便残留感、腹痛、腹胀等症状均有缓解^[64]。另外,益生菌治疗便秘无药物依赖性^[67]。

肠易激综合征(IRS):其发病可能与肠道菌群失调、感染、肠道免疫紊乱、应激和精神心理状态、肠上皮通透性变化、遗传易感性及食物不耐受等因素有关^[68]。乳酸杆菌、双歧杆菌、长双歧杆菌、肠球菌、保加利亚乳杆菌等益生菌可显著改善 IRS 患者的腹痛、腹泻、大便次数增多等症状,且不良反应轻微^[69-70]。

炎性肠病(IRD):主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病,好发于青年人,与免疫、感染、饮食、环境等多种因素相关^[71]。目前临床认为,益生菌群缺乏、肠道菌群失调导致的肠道微生物刺激,是肠组织异常炎症反应的主要原因^[72]。益生菌可提升患者肠道黏膜的自身预防机制、刺激免疫球蛋白 A(IgA)分泌,促使患者体内炎症细胞因子水平升高,改善肠道功能^[73]。同时,益生菌还能调控肠道菌群,迅速改善肠道菌群紊乱的症状,快速恢复肠道功能^[74]。益生菌及其制剂对于 UC 患者的活动期诱导缓解和缓解期预防复发均有一定作用,可显著降低 UC 患者的疾病活动指数、Rachmilewitz 内镜指数和 Mayo 指数^[75-77]。目前,益生菌对克罗恩病的治疗效果仍存在争议^[78]。部分临床研究显示,益生菌对于克罗恩病活动期的治疗及缓解期的维持效果与安慰剂组无显著差异^[79-80]。另一部分研究表明,与美沙拉嗪相比,益生菌可显著降低克罗恩病的复发率^[81-82]。

消化系统溃疡:由于胃酸、胆汁形成的环境对益生菌造成一定影响,目前临床关于益生菌治疗消化系统溃疡的研究相对较少^[83]。益生菌对消化系统溃疡的作用机制可能包括,增强黏膜修复作用,提高幽门螺杆菌(HP)的清除作用,抗炎、抗氧化作用和减少药品不良反应,提升治疗依从性^[84]。而益生菌对 HP 的作用机制可能包括调节肠道菌群、形成机械和化学屏障、形成抗炎因子、调节免疫机制和缓解内脏疼痛^[85]。益生菌在消化系统溃疡伴 HP 感染中的使用时间和疗程是临床研究的热点问题。益生菌联合抗菌药物能有效缓解 HP 感染患者的临床症状,提高 HP 根除效果,降低药品不良反应发生率。HP 根除治疗结束后给予益生菌,比治疗期间的联合给药具有更优的 HP 根除效果,但不能有效降低治疗期间的药品不良反应发生率^[86]。

肝胆疾病:1)肝硬化。患者常伴有不同程度的肠道菌群失调,导致葡萄球菌和肠杆菌生长过度、双歧杆菌数量显著减少^[87]。益生菌辅助疗法的应用能使葡萄球菌、肠道内肠杆菌数量显著减少,双歧杆菌数量增加,同时还能对肠道球菌紊乱起到调节作用^[88]。另一方面,益

生菌可控制血液中毒素、血氨和肠道菌群水平,有效抑制肝硬化发展,降低肝性脑病的发生率。对肝硬化患者的生存质量有重要作用^[88]。2)非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。NAFLD 是指除外酒精及其他明确的损肝因素,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要病变的临床病理综合征,包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及相关的肝硬化和肝细胞癌,是我国目前最常见的慢性肝病。益生菌防治 NAFLD 的作用机制主要包括保护肠道机械屏障,改善肠道菌群失衡,调节机体物质代谢和发挥多种抗炎作用^[89]。一项 Meta 分析结果显示,益生菌辅助治疗可改善 NAFLD 患者的丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转肽酶等肝脏生化指标,同时还可改善血脂和胰岛素抵抗水平,且安全性较好^[90]。

1.4 心脑血管疾病及代谢病

血脂异常:多项研究表明,益生菌可降低高胆固醇血症患者的血清总胆固醇和低密度脂蛋白水平,进一步降低心血管风险^[91-93]。益生菌对脂代谢的调节机制可能包括,抑制脂肪基因的表达及脂肪生成酶的活性;益生菌的某些菌株能吸收胆固醇,并将部分胆固醇结合到细菌的细胞膜或细胞壁上;脂肪酸氧化;发酵碳水化合物产生丙酸和丁酸等多种短链脂肪酸,而丙酸可抑制胆固醇和脂肪酸在肝脏的合成,从而降低血清中胆固醇和三酰甘油水平;胆固醇和游离胆酸盐的共沉淀作用;分泌胞外多聚糖的细菌可与去结合型胆酸盐结合,提高胆固醇代谢产物胆酸盐的排泄^[94-96]。针对益生菌对血脂影响的临床研究有待进一步开展。

2 型糖尿病(T2DM):近年的研究发现,T2DM 患者肠道总菌数显著减少,有害菌群数量明显增加^[97],菌群比例的改变导致肠道通透性和黏膜免疫反应增加,从而导致糖尿病的发生、发展。益生菌在治疗 T2DM 中的应用尚存争议,有研究显示,益生菌可改善血糖、血脂水平^[98]。也有研究未发现益生菌对治疗 T2DM 存在积极作用^[99]。目前,尚无益生菌在 T2DM 中应用获益的明确临床证据。

高血压:益生菌可在蛋白质水解过程中产生并释放血管紧张素转换酶(ACE)抑制肽,进而抑制 ACE 活性,并降低血压^[100]。大量体外^[101]和体内^[102]研究表明,益生菌和益生菌发酵食品对高血压的控制效果确切,其可显著降低高血压前期和轻度高血压患者的收缩压和舒张压,有效预防心脑血管事件的发生^[103]。

1.5 精神疾病

阿尔茨海默病(AD):AD 是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变^[104]。动物实验显示,益生菌可通过激活沉默信息调节

因子2同源蛋白依赖性机制显著降低AD模型小鼠脑中的氧化应激指标水平,起到神经保护作用,缓解记忆力减退的症状,降低脑细胞和血清中 β 淀粉样蛋白的水平^[105-106]。这提示益生菌在防治AD中有重要作用。

多发性硬化(MS):是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的疾病^[107]。动物实验显示,益生菌对试验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)有潜在防治效果^[108]。

抑郁症:一项RCT显示,重度抑郁症患者口服益生菌可改善精神压力、胃肠道不适感、抑郁、焦虑评分等^[109]。其可能与益生菌可改善脑单胺递质5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)水平,影响脑源性神经营养因子(BDNF)和c-Fos mRNA的表达相关^[110]。

自闭症谱系障碍(ASD):其特征是不同程度的神经功能障碍导致行为异常。自闭症儿童粪便中的益生菌较正常儿童少。此外,在服用益生菌治疗后的ASD患儿的表达/语言沟通能力、社交能力、感知/认知能力和健康/生理/行为均得到明显改善^[111]。

1.6 肿瘤

由于99%的微生物都寄居在胃肠道内,很多研究集中于探索微生物与结肠癌的相关性^[112],也有少部分涉及乳腺癌、黑色素瘤等肿瘤^[113]。益生菌通过改善肠道菌群,降低由某些微生物产生的如 β -葡萄糖醛酸酶和硝基还原酶等酶,从而抑制这些酶将肠道前致癌物转换为致癌物的作用^[113]。此外,益生菌对肿瘤的作用机制还包括调节宿主免疫系统,调整菌群,调控免疫细胞发挥抗炎作用,使致癌物质失活,发挥抗氧化作用和诱导肿瘤细胞的凋亡作用^[113]。

2 益生菌制剂

临床应用的益生菌制剂种类繁多,包括双歧杆菌、粪肠球菌、芽孢杆菌、乳酸杆菌、酵母菌等;根据剂型益生菌又可分为固态剂型和液态剂型;根据菌株的差异可分为多联活菌制剂和单菌制剂;根据不同来源可分为原籍菌制剂、共生菌制剂和真菌制剂^[114]。

目前,我国上市的益生菌制剂共有36个,其中国家基本药物6个(16.67%),国家医保药品14个(38.89%),儿童专用药品2个(5.56%);含有单一菌种成分的有23个产品,分别为芽孢杆菌类、酪酸梭菌类、双歧杆菌类、乳杆菌类、布拉氏酵母菌、枯草杆菌、活链球菌;含有2种菌种成分的有4个产品,分别为含有枯草杆菌和屎肠球菌,酪酸梭菌和双歧杆菌;含有3种菌种成分的有8个产品,分别为含有长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌,含肠球菌、酪酸梭菌、糖化菌,含长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌,以及含乳酸乳杆菌、嗜酸乳杆菌、乳酸链球菌;含有4种菌种成分的

仅有双歧杆菌四联活菌片1种,成分为双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌^[115]。

3 小结

益生菌在儿科疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、心血管疾病、精神疾病和肿瘤中的应用均有良好的有效性与安全性。但同时,益生菌制剂在临床使用仍存在超适应证、超年龄、超给药剂量、超给药频次等问题,如将益生菌用于新生儿高胆红素血症(黄疸)、坏死性小肠结肠炎;给儿童使用未标注儿童用法用量的益生菌品种等。其矛盾在于多数益生菌虽有临床研究,但厂家未较好地对药品说明书内容进行维护,更新较慢。今后,一方面益生菌领域有待开展更多高质量、大型临床研究,另一方面应建立益生菌应用信息数据库、完善药品说明书信息,从而规范和推广益生菌的临床使用。

参考文献

- [1] 陈艳芳,邢学梅. 微生态制剂在儿科的应用[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(11):17.
- [2] 赵紫楠,金鹏飞,李可欣,等. 微生态制剂在呼吸系统疾病的研究进展及其在新冠肺炎中的应用价值[J]. 中国合理用药探索,2020,17(4):3-13.
- [3] 王文建. 国内儿科微生态制剂的临床应用[J]. 中国实用儿科杂志,2010,25(7):557-559.
- [4] CRUCHET S, FURNES R, MARUY A, et al. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin - American Experts[J]. Pediatric Drugs, 2015,17(3):199-216.
- [5] CAMERON D, HOCK QS, KADIM M, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia - Pacific region[J]. World J Gastroenterol, 2017,23(45):7952-7964.
- [6] 陈洁,程茜,黄璞,等. 益生菌儿科临床应用循证指南[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(2):6-15.
- [7] HUNGIN APS, MULLIGAN C, POT B, et al. Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013,38(8):864-886.
- [8] 高凤霞. 微生态制剂及其在儿科的应用[J]. 吉林医学, 2012,33(20):4383-4384.
- [9] 刘东海,刘小玲. 妈咪爱与思密达联用治疗小儿轮状病毒性肠炎临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2008,23(20):2913-2914.
- [10] 陈汶,周晓玲,崔云龙. 宝乐安(酪酸梭菌散剂)治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎96例疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2008,20(4):390-391.
- [11] 胡祥英,宋欣宜,郑光强,等. 双歧杆菌四联活菌在预防小儿抗生素相关性腹泻的临床应用[J]. 中国微生态学杂志, 2009,21(8):745-746.
- [12] 贺松,张德纯,程芳,等. 国内双歧杆菌制剂预防小儿继发性腹泻临床疗效的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志, 2009,21(8):692-695.

- [13] 丁淑贤, 张昌钦. 金双歧辅助婴幼儿湿疹 40 例报告[J]. 咸宁学院学报(医学版), 2007, 21(5): 415.
- [14] 郑跃杰. 益生菌在儿童过敏性疾病的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(2): 114 - 117.
- [15] FIOCCHI A, PAWANKAR R, CUELLO - GARCIA C, et al. World Allergy Organization - Mc Master University guidelines for allergic disease prevention (GLAD - P): probiotics[J]. World Allergy Organ J, 2015, 8(1): 4.
- [16] FLOCH MH, WALKER WA, SANDERS ME, et al. Recommendations for probiotic use - 2015 update: proceedings and consensus opinion[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(Suppl 1): S69 - S73.
- [17] 刘 泽, 钟绍文, 司秋圆, 等. 益生菌辅助治疗新生儿黄疸作用机制的研究综述[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(96): 185 - 186.
- [18] 王 荣. 探究益生菌辅助治疗新生儿黄疸的作用机理[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(71): 13865.
- [19] LOENING - BAUCKE V. Chronic constipation in children[J]. Gastroenterology, 1993, 105: 1557 - 1564.
- [20] TABBERS MM, CHMIELEWSKA A, ROSEBOOM MG, et al. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN - 173 010 in childhood constipation: a randomized, double - blind, controlled trial[J]. Pediatrics, 2011, 127(6): e1392 - e1399.
- [21] SADEGHZADEH M, RABIEEFAR A, KHOSHNEVISASLP, et al. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial[J]. Int J Pediatr, 2014, 2014: 937212 - 937216.
- [22] BU LN, CHANG MH, NI YH, et al. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation[J]. Pediatr Int, 2007, 49(4): 485 - 490.
- [23] 王 挺, 李 戈, 王爱华. 非器质性厌食症儿童肠道菌群的定量调查与分析[J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(6): 636 - 637.
- [24] 陈 青. 双歧杆菌及酪酸梭菌联合治疗婴儿继发性乳糖不耐受 72 例[J]. 天津医药, 2007, 35(3): 237.
- [25] 韩炳超, 李宗芳, 范秀芳, 等. 酪酸梭菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(6): 584 - 585.
- [26] LIU J, WILLIAMS B, FRANK D, et al. Inside Out: HIV, the Gut Microbiome, and the Mucosal Immune System[J]. J Immunol, 2017, 198(2): 605 - 614.
- [27] GORALSKI KB, MCCARTHY TC, HANNIMAN EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism[J]. J Biol Chem, 2007, 282(38): 28175 - 28188.
- [28] STEED AL, CHRISTOPHI GP, KAIKO GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon[J]. Science, 2017, 357(6350): 498 - 502.
- [29] SCHUIJT TJ, LANKELMA JM, SCICLUNA BP, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia[J]. Gut, 2016, 65(4): 575 - 583.
- [30] STSAY TB, YAND MC, CHEN PH, et al. Gut flora enhance bacterial clearance in lung through toll - like receptors 4[J]. J Biomed Sci, 2011, 18(1): 68 - 75.
- [31] CHEN YS, JAN RL, LIN YL, et al. Randomized placebo - controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis[J]. Pediatr Pulmonol, 2010, 45(11): 1111 - 1120.
- [32] GUTKOWSKI P, MADALINSKI K, GREK M, et al. Effect of orally administered probiotic strains Lactobacillus and Bifidobacterium in children with atopic asthma[J]. Cent Eur J Immunol, 2010, 35(4): 233 - 238.
- [33] WANG Z, BAFADHEL M, HALDAR K, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations[J]. Eur Respir, 2016, 47(4): 1082 - 1092.
- [34] OTTIGER M, NICKLER M, STEUER C, et al. Gut, microbiota - dependent trimethylamine - N - oxide is associated with long - term all - cause mortality in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nutrition, 2017, 45: 135 - 141.
- [35] ICHINOHE T, PANG IK, KUMAMOTO Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(13): 5354 - 5359.
- [36] NAKAO M, MURAMATSU H, YAMAMOTO E, et al. A case of wild - type transthyretin amyloidosis associated with organizing pneumonia[J]. J Rural Med, 2017, 12(2): 130 - 134.
- [37] 胡 明, 李晓莉, 甄 鹏, 等. 益生菌治疗老年肺炎的临床疗效及其对炎性反应、细胞免疫功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 99 - 102.
- [38] MORROW LE, KOLLEF MH, CASALE TB. Probiotic prophylaxis of ventilator - associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(8): 1058 - 1064.
- [39] 陈 芳, 顾 雪, 朱 琳, 等. 益生菌制剂对儿科重症监护病房患儿呼吸机相关性肺炎的预防作用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(3): 294 - 298.
- [40] KARACAER F, HAMED I, OZOGUL F, et al. The function of probiotics on the treatment of ventilator - associated pneumonia (VAP): facts and gaps[J]. J Med Microbiol, 2017, 66(9): 1275 - 1282.
- [41] DE VRESS M, MARTEAU PR. Probiotics and prebiotics: Effects on diarrhea[J]. J Nutr, 2007, 137(3 Suppl 2): 803S - 811S.
- [42] 向 熙, 周龙甫, 周欣芸, 等. 益生菌治疗哮喘的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(9): 1110 - 1113.
- [43] SIMPSON MR, DOTTERUD CK, STORRO O, et al. Perinatal Probiotic Supplementation in the Prevention of Allergy Related Disease: 6 Year follow up of a Randomised Controlled Trial[J]. BMC Dermatology, 2015, 15(1): 1 - 8.
- [44] 张 慧, 赵宇华, 秦 蔚. 益生菌治疗儿童支气管哮喘的临床效果[J]. 中国当代医药, 2016, 23(8): 89 - 91.
- [45] GIOVANNINI M, AGOSTONI C, RIVA E, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long - term

- consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis[J]. *Pediatr Res*, 2007, 62(2): 215-220.
- [46] VLIAGOFTIS H, KOURANOS VD, BETSI GI, et al. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: Systematic review of randomized controlled trials[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 101(6): 570-579.
- [47] 罗勇, 王莹, 韩锋, 等. COPD患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌变化及相关性分析[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(8): 1366-1367.
- [48] 饶常红. 合理肠内营养治疗慢性阻塞性肺疾病并发呼吸衰竭的临床价值[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(29): 34-35.
- [49] 李轲, 郭永忠, 卓致远. 益生菌治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并胃肠功能障碍患者的疗效[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(21): 166-167.
- [50] 杨芬, 肖鸣, 梅齐建. 益生菌对重症急性胰腺炎患者感染发生率的影响[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(7): 36.
- [51] NASIRI MJ, GOUDARZI M, HAJIKHANI B, et al. Clostridioides (*Clostridium*) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. *Anaerobe*, 2018, 50: 32-37.
- [52] PLAZA-DIAZ J, RUIZ-OJEDA FJ, GIL-CAMPOS M, et al. Mechanisms of action of probiotics[J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(suppl 1): S49-S66.
- [53] MCFARLAND LV, SHIP N, AUCLAIR J, et al. Primary prevention of *Clostridium difficile* infections with a specific probiotic combining *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, and *L. rhamnosus* strains: assessing the evidence[J]. *J Hosp Infect*, 2018, 99(4): 443-452.
- [54] OUWEHAND AC, CAI DL, XU WJ, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study[J]. *Vaccine*, 2014, 32(4): 458-463.
- [55] DIETRICH CG, KOTTMANN T, ALAVI M. Commercially available probiotic drinks containing *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce antibiotic-associated diarrhea[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42): 15837-15844.
- [56] 曹红华. 肠道微生态制剂治疗致病菌阴性急性腹泻的临床研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2006, 4(5): 410-411.
- [57] 翟亭立, 薛庆光. 益生菌在感染性腹泻中的合理应用[J]. *基层医学论坛*, 2009, 13(28): 935-936.
- [58] 聂青和. 感染性腹泻研究现状[J]. *中国实用内科杂志*, 2003, 23(10): 631-633.
- [59] 甘丽平, 杨昭徐, 傅丽娜. 肠乐康治疗急性肠炎 694例[J]. *中国新药杂志*, 2001, 10(6): 460.
- [60] 李云平. 金双歧治疗急性腹泻 50例疗效观察[J]. *山东医药*, 2003, 43(7): 14.
- [61] 成留芳, 甘丽平, 董霄. 酪立宁胶囊治疗急性慢性腹泻 70例[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(4): 317.
- [62] 刘晓清, 盛瑞媛, 吴梓, 等. 地衣芽孢杆菌颗粒治疗急性慢性腹泻的随机对照研究[J]. *中国微生态杂志*, 2000, 9(10): 934.
- [63] 徐为民, 杨龔, 吴德, 等. 微生态制剂治疗小儿感染性腹泻病临床研究[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2007, 27(2): 132-133.
- [64] 张莉芳, 赵小平. 益生菌对功能性便秘的防治进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(12): 1036-1040.
- [65] 李天利. 改良开塞露灌肠法有效治疗便秘[J]. *青海医药杂志*, 2011, 41(6): 19.
- [66] 陈慧, 殷玉兰, 邓珍良, 等. 3种治疗长期卧床骨折患者便秘方法的效果比较[J]. *现代临床护理*, 2011, 10(7): 16.
- [67] 李飞, 刘杰, 党光珍, 等. 益生菌防治消化系统疾病的应用研究进展[J]. *科学技术与工程*, 2010, 10(28): 6941-6948.
- [68] 张磊, 宋军. 肠易激综合征的研究新进展[J]. *临床消化病杂志*, 2014, 26(3): 137-138.
- [69] 朱丽明, 柯美云, 周丽雅, 等. 益生菌治疗腹泻型肠易激综合征[J]. *基础医学与临床*, 2008, 28(10): 16.
- [70] 刘素坚. 匹维溴铵联合活菌制剂治疗肠易激综合征[J]. *河北医学*, 2003, 9(9): 829-830.
- [71] 尚星辰, 林征, 罗丹, 等. 积极心理干预在炎症性肠病人中应用的系统评价[J]. *护理研究*, 2018, 32(20): 3229-3235.
- [72] 贺杰. 关于益生菌与炎症性肠病[J]. *医学与哲学*, 2011, 32(10): 46-47.
- [73] 程灿昌, 李国华, 杜国平, 等. 美沙拉嗪联合益生菌治疗炎症性肠病的临床疗效分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(10): 1809-1810.
- [74] 孙海英. 益生菌在炎症性肠病治疗中的临床应用价值评价[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(9): 73.
- [75] TAMAKI H, NAKASE H, INOUE S, et al. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(2): 67-74.
- [76] KRUIS W, SCHÜTZ E, FRIC P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(5): 853-858.
- [77] ZOCCO MA, DAL VERME LZ, CREMONINI F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(11): 1567-1574.
- [78] 刘心意, 孔桂美, 钱锋. 益生菌治疗炎症性肠病研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(7): 840-842.
- [79] DONG J, TENG G, WEI T, et al. Methodological quality assessment of meta-analyses and systematic reviews of probiotics in inflammatory bowel disease and pouchitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168785.
- [80] FEDORAK RN, FEAGAN BG, HOTTE N, et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(5): 928-935.
- [81] GUSLANDI M, MEZZI G, SORCHI M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(7): 1462-1464.

- [82] TATSUGUCHI A, FUJIMORI S, GUDIS K, et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(8): 1199 – 1204.
- [83] 芦艳霞. 标准三联疗法联合益生菌治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果研究[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(9): 226 – 228.
- [84] 梁悦. 益生菌在胃溃疡治疗中的研究进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(28): 189 – 190.
- [85] 郭玉华, 熊良圣, 谢萍, 等. 益生菌对治疗幽门螺杆菌感染的作用[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(31): 165 – 168.
- [86] 彭晨. 益生菌联合含铋剂四联疗法在Hp根除治疗中的临床研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
- [87] 肖孟生, 符丽珍, 朱德康, 等. 谷氨酰胺联合益生菌治疗失代偿肝硬化患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(6): 626 – 628.
- [88] 陈毅华. 益生菌在肝硬化治疗中的应用价值[J]. *北方药学*, 2019, 16(9): 113 – 114.
- [89] 侯捷. 益生菌与非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(55): 110 – 112.
- [90] 喻朝宁, 伍晓华, 何继东, 等. 肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病的系统评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(6): 714 – 717.
- [91] SHARMA S, KURPAD AV, PURI S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta-analysis[J]. *Indian J Public Health*, 2016, 60(4): 280 – 286.
- [92] ITO M, KUSUHARA S, YOKOI W, et al. Streptococcus thermophilus fermented milk reduces serum MDA – LDL and blood pressure in healthy and mildly hypercholesterolaemic adults[J]. *Beneficial Microbes*, 2017, 8(2): 171 – 178.
- [93] 王力, 朱智明, 沈雅庭, 等. 益生菌制品对血脂水平干预疗效的Meta分析[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(3): 160 – 167.
- [94] ISMAIL SH, MARIUSH TM. Clinical Effects of Probiotic Supplementation on Type – 2 Diabetic Iraqi Patients Associated with Dyslipidemia[J]. *J Phys Pharm Adv*, 2013, 3(9): 239 – 246.
- [95] 解傲, 袁杰利. 双歧杆菌降胆固醇的作用机制[J]. *中国微生物学杂志*, 2014, 26(4): 493 – 495.
- [96] 刘瑞芳. 早期肠内营养联合益生菌对危重患者营养状况及胃肠功能的影响[D]. 石河子: 石河子大学, 2016.
- [97] 刘波, 孙艳, 赵静玫, 等. 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群比较[J]. *世界华人消化杂志*, 2003, 11(6): 863 – 865.
- [98] LIN CH, LIN CC, SHIBU MA, et al. Oral Lactobacillus reuteri GMN – 32 treatment reduces blood glucose concentrations and promotes cardiac function in rats with streptozotocin – induced diabetes mellitus[J]. *Br J Nutr*, 2014, 111(4): 598 – 605.
- [99] LINDSAY KL, KENNELLY M, CULLITON M, et al. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: A double – blind, placebo – controlled, randomized trial probiotics in pregnancy study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99(6): 1432 – 1439.
- [100] 王彤, 龙明智. 益生菌与高血压、血脂异常及心血管疾病关系的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(7): 7 – 10.
- [101] SIPOLA M, FINCKENBERG P, SANTISTEBAN J, et al. Longterm intake of milk peptides attenuates development of hypertension in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2001, 52(4 Pt 2): 745 – 754.
- [102] SEPPO L, KEROJOKI O, SUMMALAINEN T, et al. The effect of a Lactobacillus helveticus lbc – 16 h fermented milk on hypertension: A pilot study on humans[J]. *Milchwissenschaft*, 2002, 57(3): 124 – 127.
- [103] DONG JY, SZETO IM, MAKINEN K, et al. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta – analysis of randomised controlled trials[J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(7): 1188 – 1194.
- [104] 王俊, 王延江. 阿尔茨海默病生物标志物的研究进展、问题和展望[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2018, 8(11): 1 – 3.
- [105] YEON SW, YOU YS, KWON HS, et al. Fermented milk of Lactobacillus helveticus IDCC3801 reduces beta – amyloid and attenuates memory deficit[J]. *J Funct Foods*, 2010, 2(2): 143 – 152.
- [106] BONFILI L, CECARINI V, CUCCIOLONI M, et al. SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(10): 7987 – 8000.
- [107] 杨慧敏, 蹇顺海, 黄一凡, 等. VEGF在EAE大鼠血清中的表达及意义[J]. *川北医学院学报*, 2014, 29(5): 442 – 445.
- [108] KWON HK, KIM GC, KIM Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response[J]. *Clin Immunol*, 2013, 146(3): 217 – 227.
- [109] MESSAOUDI M, LALONDE R, VIOLLE N, et al. Assessment of psychotropic – like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects[J]. *Br J Nutr*, 2011, 105(5): 755 – 764.
- [110] WANG H, LEE IS, BRAUN C, et al. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(4): 589 – 605.
- [111] SHAABAN SY, EL GENDY YG, MEHANNA NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open – label study[J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 21(9): 676 – 681.
- [112] 王生, 黄晓星, 余鹏飞, 等. 肠道菌群失调与结肠癌发生发展之间关系的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(8): 1045 – 1049.
- [113] 王爱云, 沈颖, 仲金秋, 等. 益生菌预防肿瘤作用研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(3): 312 – 315.
- [114] 杨少鹏. 不同益生菌联合四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效观察[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [115] 廖智华. 益生菌对溃疡性结肠炎诱导缓解及维持治疗效果的Meta分析[D]. 广州: 暨南大学, 2010.

(收稿日期: 2020 – 04 – 01; 修回日期: 2020 – 08 – 03)