

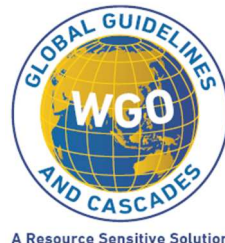
世界胃肠病学组织全球指南

益生菌和益生元

2011年10月

杜颖 译 戴宁 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科 (310016)



评阅组

Francisco Guarner (主席, 西班牙)

Aamir G. Khan (巴基斯坦)

James Garisch (南非)

Rami Eliakim (以色列)

Alfred Gangl (奥地利)

Alan Thomson (加拿大)

Justus Krabshuis (法国)

Ton Lemair (荷兰)

邀请专家

Pedro Kaufmann (乌拉圭)

Juan Andres de Paula (阿根廷)

Richard Fedorak (加拿大)

Fergus Shanahan (爱尔兰)

Mary Ellen Sanders (美国)

Hania Szajewska (波兰)

B.S. Ramakrishna (印度)

Tarkan Karakan (土耳其)

Nayoung Kim (南韩)

目录

1 益生菌—概念 3

2 产品，健康声明和商业贸易 6

3 益生菌—科学性 11

4 临床应用 14

5 益生菌，益生元和证据—全球情况 17

列表

表 1 国际科学学会所使用的有关益生菌和益生元的定义 3

表 2 定义 4

表 3 微生物系统命名法 6

表 4 产品中所含益生菌示例 7

表 5 益生菌和益生元供应商信息 9

表 6 人类肠道微生态. 消化道微生物构成了一个多样和动态的生态系统，包括细菌，古菌和真核生物，它们适应性生活在肠道粘膜表面或肠腔内。 12

表 7 益生菌/宿主相互作用机制. 可以使用益生菌或益生元对肠道微生态系统进行药物或营养干预来最优化微生物和宿主的共生状态。 13

表 8 基于证据的益生菌和益生元在儿童胃肠道疾病中的应用 17

表 9 基于证据的益生菌和益生元在成人胃肠道疾病中的应用 20

列图

图. 1 黏附于 Caco-2 细胞的唾液乳杆菌 118 4

图. 2 益生菌可以影响的健康和疾病范围。 6

图. 3 正常的微生物和益生菌与宿主在代谢活动和免疫功能中相互作用，预防机会性和病原性微生物的定植 13

1 益生菌—概念

历史和定义

一个世纪之前，Elie Metchnikoff (俄罗斯科学家，诺贝尔奖得主，巴黎巴斯德学院教授)提出了乳酸菌 (lactic acid bacteria，LAB)可以促进健康，延长寿命的假设。他提出通过调整肠道微生态和用有益菌替代蛋白水解菌可以抑制“肠道自我中毒”及其所导致的衰老。蛋白水解菌包括梭菌属 (Clostridium)，它可以消化蛋白，产生有毒物质-如酚类，吲哚和氨。他开发了一种食物，其中含有“保加利亚杆菌 (Bulgarian bacillus)”发酵的牛奶。

1917年，在Sir Alexander Fleming 发现青霉素之前，德国教授Alfred Nissle从一位第一次世界大战士兵的粪便中分离了一株无致病性的大肠杆菌 (Escherichia coli) 菌株，这位士兵在一次严重的志贺菌爆发中没有患小肠结肠炎。人们常常用活性非致病菌改变或替换肠道微生态来治疗肠道疾病。Nissle于1917年分离的大肠杆菌菌株是少量非乳酸菌益生菌的一种。

Henry Tissier (巴斯德学院) 第一次从一位母乳喂养的婴儿体内分离出双歧杆菌 (Bifidobacterium)，并命名为普通双歧杆菌 (Bacillus bifidus communis)。Tissier声称双歧杆菌可以替代引起腹泻的蛋白水解细菌，并推荐有腹泻症状的患儿使用双歧杆菌。

“益生菌”一词由Lilly 和 Stillwel在1965年第一次提出，与抗生素相反，益生菌被定义为由微生物衍生出来能刺激其他有益菌增殖的因子 (表1)。在1989年，Roy Fuller强调了保持益生菌活性的必要性，并提出了它们有利于宿主健康的观点。

表 1 国际科学学会所使用的有关益生菌和益生元的定义

益生菌	一种活的微生物，在给予足够剂量时，对宿主的健康有利。
益生元	选择性发酵的成分，可以导致特定的胃肠道微生物组成和/或活性改变，这有利于宿主健康。
合生元	同时含有益生菌和益生元的产品

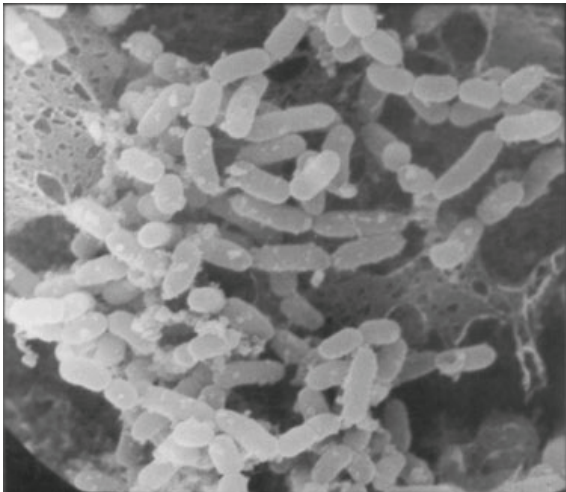


图. 1 黏附于 Caco-2 细胞的唾液乳杆菌 118 (*Lactobacillus salivarius* 118) 的电子显微镜照片 (来源 *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:166 – 72).

什么是益生菌？

益生菌是活的微生物，可以制成很多不同类型的产品，包括食物，药物和食品添加剂。乳酸杆菌种（图1）和双歧杆菌种是最常用的益生菌，其他比如酿酒酵母菌（*Saccharomyces cerevisiae*）和一些大肠杆菌和其他杆菌种也被用作益生菌。乳酸菌（LAB），包括乳酸杆菌种，数千年来被用于发酵保存食物，具有双重作用；一方面作为食物的发酵剂，另一方面有潜在的促进健康作用。但是严格地讲，“益生菌”一词仅可用于那些经对照的人体临床试验证实可增进健康的活性微生物。食物发酵提供了特征性的味道并降低了pH值，从而避免了潜在病原体的污染。全球都应用发酵保存大量生的农产品（谷物，根，块茎，水果和蔬菜，牛奶，肉类，鱼类等等）。

表 2 定义

乳酸菌(LAB)	一种功能性分类，包括一类无致病性，无毒性，革兰氏阳性的发酵菌，它们与分解碳水化合物产生乳酸相关，在食物发酵中作用很大，乳酸杆菌种，乳酸球菌种（ <i>Lactococcus</i> ）和嗜热链球菌种（ <i>Streptococcus thermophilus</i> ）均包括在这类细菌中。因为双歧杆菌属与食物发酵无关，而且在分类上与乳酸菌不同，通常它不被归于乳酸菌一类。很多的益生菌是乳酸菌，但是也有些益生菌（如一些大肠杆菌的特定菌株，产孢子菌株和酵母菌）并不属于乳酸菌属。
发酵	一个微生物将食物转化为其他产物的过程，通常产生乳酸，乙醇和其他代谢终产物。

益生元和益生元

益生元是一种食物成分（多由人体内酶难以消化的非淀粉多糖和低聚糖构成），它营养消化道内特定的一群微生物。它们促进有益菌的生长，使之超过有害菌的生长。

与益生菌不同，大多数的益生元被用作食物成分—比如在饼干，谷类，巧克力，糊状食品和奶制品中。常见的益生元有：

- 低聚果糖
- 菊糖
- 低聚半乳糖
- 乳果糖
- 母乳低聚糖

乳果糖是一种合成的双糖，用做药物可以治疗便秘和肝性脑病。益生元低聚果糖(OF)可以在很多天然食物中找到，比如小麦，洋葱，香蕉，蜂蜜，大蒜和葱类。低聚果糖也可以从菊苣根中分离或从蔗糖中进行酶合成获得。

低聚果糖在结肠中发酵可以产生许多生理效应，包括：

- 增加结肠中双歧杆菌的数量
- 增加钙的吸收
- 增加粪便的重量
- 缩短胃肠道传输时间
- 有可能降低血脂水平

增加结肠双歧杆菌已被认为有益于人体健康，因为它可以产生化合物抑制潜在的病原体，降低血氨水平，产生维生素和消化酶。

合生元是适当的益生菌和益生元合成物。合生元产品同时兼有益生菌和益生元的功效。。

菌属，菌种和菌株

研究提示益生菌具有多种潜在的促进健康作用。但是，报道的功效仅属于已被测试的菌株，而不是菌种或者整个乳酸菌群或其他益生菌。

菌株特异性功效的涵义是：

1. 必须通过对销售产品中特定菌株的测试证明具有促进健康的功效。
2. 对特定菌株研究得到的结果和综述文章不能被用作为支持未经检测菌株健康功效的证据。
3. 显示特定菌株特定剂量有效的研究不能用作支持较低剂量菌株也具有健康功效的充分证据。

同时必须考虑到载体/赋型剂在功效中的作用。有些功效在使用不同的载体/赋型剂后就无法重现—比如，可能造成了菌株活性的降低。

一个益生菌菌株按照菌属，菌种和字母数字命名排列。在科学界，有一种公认的微生物命名法—比如，干酪乳杆菌 DN-114 001 (*Lactobacillus casei* DN-114 001) 或鼠李糖乳杆菌 GG (*Lactobacillus rhamnosus* GG) (表 3)。

表 3 微生物系统命名法

菌属	菌种	菌株
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG
<i>Lactobacillus</i>	<i>casei</i>	DN-114 001

市场和贸易用名没有规则，公司可以按自身喜好命名他们的益生菌产品—比如, LGG。

2 产品，健康声明和商业贸易

市场潜力

高益生菌含量的产品已在欧洲，亚洲和最近在世界其他地区都获得了巨大的成功。市场的成功将促进消费及产品研发。

通常，营养师或医生都会推荐益生菌，市场上有很多类型的产品销售(图. 2)。

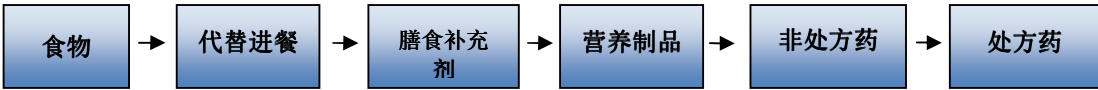


图. 2 益生菌可以影响的健康和疾病范围。

健康声明

益生菌的作用是协助机体的天然肠道微生物群。一些益生菌制剂已被用于预防抗生素导致的腹泻，或作为抗生素相关性微生态失调治疗中的一部分。研究已显示益生菌对许多胃肠道或胃肠道外疾病都有疗效，包括炎症性肠病（IBD），肠易激综合征（IBS），阴道感染和增强免疫力。有些益生菌还被发现能提高早产儿的存活率，也有实验研究了一些益生菌与特应性湿疹和肝硬化并发症的关系。虽然有一些研究证据显示益生菌可以降低胆固醇，但尚不确定。

总体而言，有关益生菌最有力的临床证据与其在提高肠道健康和刺激免疫功能中的作用相关。

正当性 — 研究和证据

有关益生菌益处的声明多种多样，这取决于应用何种产品。最常见的声明提出了益生菌和人体正常结构及功能的相关性，被称为“结构—功能声明”。这通常被认为是“软”声明，因为不允许在声明中提到疾病或病态，而这些声明尚须经过一些严格设计，双盲和安慰剂对照的人体研究来证实。体外和动物试验虽然在临床研究中很重要，但是作为健康声明的证据仍不够充分。

农业科技委员会(www.cast-science.org)已经发表了一篇有关益生菌的文章，对产品的健康声明有如下阐述：

- 很不幸，目前一些产品被冠名为益生菌，但是缺乏妥善定义或是人体对照试验支持。
- 有关益生菌的研究速度近年有所加快：在 2001–2005 中发表的有关益生菌的人体临床试验数量是 1996–2000 年间的 4 倍之多。
- 对于某些产品，市场所宣称的疗效与研究所证实的疗效之间有很大的差距。
- 有记录表明某些产品所标明的含活菌数量和种类，以及产生健康疗效所需的摄入量并不符合实际情况。
- 政府在制定新益生菌株开始用于人体的卫生政策时，应该将 FAO/WHO 工作组于 2002 年所提出的检验食品中益生菌功能和安全科学证据指南作为起点。
- 建议制造商标明产品中每种益生菌的菌属，菌种和菌株，以及每个益生菌株在保质期末所含有的活菌数。

表 4 产品中含益生菌株举例

菌株名 (可选择的命名)	商品名	制造商
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	Chr. Hansen	
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods

菌株名 (可选择的命名)	商品名	制造商
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	L. reuteri Protectis	BioGaia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit and others	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii) lyo	DiarSafe, Ultralevure, 其他.	Wren Laboratories, Biocodex,其他.
检验为混合物: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 & <i>L.casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
检验为混合物: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 & <i>L. reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
检验为混合物: VSL#3 (mixture of one strain of <i>Streptococcus thermophilus</i> , four <i>Lactobacillus</i> spp., & three <i>Bifidobacterium</i> spp. strains)	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
检验为混合物: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 & <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
检验为混合物: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 & <i>L. rhamnosus</i> R0011	A'Biotica 和其他	Institut Rosell
检验为混合物: <i>Bacillus clausii</i> strains O/C, NR, SIN, and T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

产品：剂量和质量

益生菌最常见的产品形式是奶制品和益生菌强化食品（表4）。但是，也有各种含冻干细菌的片剂，胶囊和药囊销售。

所需益生菌的剂量因菌株和产品不同而差异很大。虽然很多非处方产品提供的剂量范围为10-100亿cfu/剂，但是某些产品被发现在较低剂量时也有效，而某些产品所需的剂量要多得多。比如，婴儿双歧杆菌（*Bifidobacterium infantis*）1亿cfu/天的剂量就可以有效地缓解IBS症状，但是，VSL#3研究使用的药囊制剂剂量为一日三次的3000–4500亿 cfu。确定一个所需益生菌的普遍剂量是不可能的，剂量应根据提示有健康功效的人体试验来决定。

虽然存在科学共识，但对“益生菌”一词还没有法律定义。益生菌产品所必需的最低标准是：

- 种属特异性— 有关特定益生菌菌株的研究不能被应用于任何市场上作为益生菌销售的产品。
- 活性。
- 在保质期内能保持足够的剂量（不同批次之间差异很小）。
- 在人体对照试验中显示有疗效。
- 使用安全

因为尚未普遍确立和/或执行有关产品内容和商标说明的标准，所以，产业界（表5）应该在制剂和标注上保持完整性，以使消费者对于这一类产品有信心。

表 5 益生菌和益生元供应商的信息

公司	介绍	URL
BioGaia	<i>Lactobacillus reuteri</i> 培养物有三种不同的，方便制造商使用的形式：冻干粉，冻干 DVS(Direct Vat Set)颗粒和冷冻药丸	www.biogaia.com
Bio K +	含益生菌 <i>L. acidophilus</i> 和 <i>L. casei</i> 混合物的制造商和销售商	www.biokplus.com
Chr. Hansen	“nu-trish”牌益生菌培养物系列包括 Probio-Tec, Yo-Fast,和其他 nu-trish 培养物与有明确粘度谱而且快速发酵物质的混合物	www.chr-hansen.com
Cerbios-Pharma	<i>Enterococcus</i> LAB SF 68 的制造商	www.cerbios.ch
Danisco	培养部门负责生产和开发，并且销售起始培养物，介质，促凝剂，用于奶酪，新鲜牛奶和其他食物产品的酶，同时提供食物和添加剂的益生菌培养物和天然食物保护剂。	www.danisco.com
Danone	多种含益生菌的发酵奶制品品牌的制造商	www.danone.com
DSM	Lafti 系列的益生菌配方稳定，存活力强，浓度高，含 <i>L. acidophilus</i> (Lafti L10), <i>L. casei</i> (Lafti L26), 和 <i>Bifidobacterium</i> (Lafti B94)	www.dsm.com
GTC Nutrition	NutraFlora短链果寡糖是(scFOS)一种蔗糖或甜菜糖中衍生出的天然益生元纤维	www.gtcnutrition.com
Lallemand	加拿大供应商，为营养制品，功能食品和制药产业提供益生菌和生物添加剂。	www.lallemand.com
National Starch	Hi-Maize牌玉米抗性淀粉有多种功效，可作为一种促进消化健康的益生元	www.hi-maize.com
Orafti	BeneoSynergy1 是一种独特的，享有专利的菊粉益生元，富含低聚果糖，用于有关益生元和结肠癌的里程碑式的SynCan研究	www.orafi.com
Probi	这一生物科技公司开发并获得了多个益生菌菌株的专利，包括 <i>L. plantarum</i> 299v 和 <i>L. rhamnosus</i> 271。 <i>L. plantarum</i> 299 尚未商	www.probi.com

公司	介绍	URL
Proctor & Gamble	品化，但是在获取执照阶段 “Align” 是一种 益生菌 添加剂，从 含 Bifidobacterium infantis 35624 的 P&G. Align 胶囊中制得	www.aligngi.com
Sanofi-Aventis	Bacillus clausii 菌株 O/C, NR, SIN, 和 T 的生产商，作为 Enterogermina 在欧洲，亚洲和南美销售	www.sanofi-aventis.com
Sensus	Frutafit 菊粉和 Fructalose 果寡糖(FOS) 是可溶性膳食纤维，具有 bifidogenic /益生元特性，适用于多种食物系列，可以增加纤维，减低热卡，代替糖和脂肪	www.sensus.us
Solvay	治疗便秘和肝性脑病的乳果糖(Duphalac) 的生产商	www.solvay.com
Valio	Lactobacillus rhamnosus GG 是全球研究最多的益生菌，最近已给予Dannon 执照在美国酸奶市场销售。含 LGG 的 Gelifilus 家族在全球销售	www.valio.fi
VSL Pharmaceuticals	VSL#3 是 8 个菌株的混合物，每包含 4500 亿活菌。	http://www.vsl3.com
WinClove	公司销售不同适应证的益生菌菌株混合物	www.winclove.com
Yakult	生产含有 L. casei Shirota 的益生菌饮品	www.yakult.co.jp

产品安全性

- 一些乳酸杆菌和双歧杆菌属是正常定居或经常通过人类消化系统的菌群，所以没有感染性或毒性。
- 传统的乳酸菌长久以来被用于食物发酵，健康人作为食物或添加剂服用传统剂量是安全的。
- 很多国家对膳食添加剂没有规定，即使有，也比处方药的规定宽松得多。
- 目前，FDA 没有批准任何有关益生菌能降低疾病风险的声明。结构—功能声明通常被用于益生菌，但是它们不需要经过 FDA 批准。
- 不同的生产商或同一生产商在不同时间生产的膳食添加剂是不同的。产品的疗效和副作用在不同的菌株、产品、品牌、甚至同一品牌的不同批次间也有不同。购买到的产品也许与实验研究中使用的产品并非完全相同。
- 大多数膳食添加剂（除维生素和矿物质以外）的长期疗效并不明确。许多膳食添加剂不被长期使用。
- 最近随着在重症患者中大量使用肠道分离的细菌，其安全问题已被提上议程。在患者中使用益生菌仅限于疗效确切的菌株和适应证，具体内容请参考第五章。在其他的疾病中试验和使用益生菌需要经过独立的伦理委员会批准。

- 基于乳酸杆菌在发酵食品中普遍存在，是人体正常的寄居菌群，并且感染的发生率低，它们的安全性已被评估，因此可认为它们潜在的致病性很弱。
- 根据 FAO/WHO 报告[2002]，FAO/WHO 联合工作组起草的食品中益生菌评估指南报告，需要多学科合作来检验新益生菌菌株的病理，遗传，毒性，免疫，胃肠道和微生物安全特性。传统的毒性和安全评估是不够的，因为一种益生菌必须存活和/或增殖才可造福人类。

从科学的观点来讲，在产品的标注上应合理地描述益生菌下列特性：

- 与现行科学界公认的系统命名法符合的菌种和菌属。
- 菌株的命名
- 在保质期末，每个菌株含有的活菌数
- 推荐的保存条件
- 在推荐使用条件下的安全性
- 可以诱导生理效应的推荐剂量
- 法律允许的生理效应的准确描述
- 销售后监督的联系信息

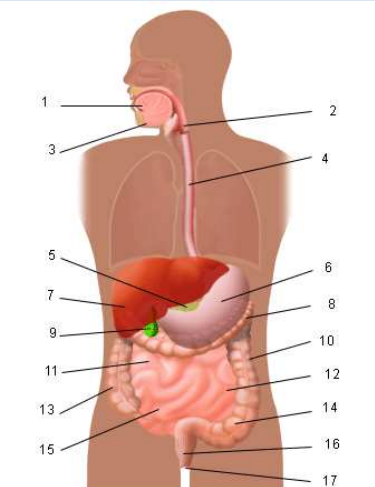
3 益生菌 — 科学性

微生态系统和黏膜免疫

我们对健康和疾病状态下肠道生态系统中微生物的组成了解有限 (表 6).

- 肠道包含大量的微生物— 1,000,000 亿的细菌， 平均每人 600,000 个基因— 主要位于结肠，包括上百种细菌。大多数粪便中的细菌在培养基中不能生长。
- 在菌属和菌株层面，个体间微生物的差异性非常显著：每个个体拥有其自身独特的菌群组成形式，这主要由宿主的基因型和出生时通过垂直传播在肠道定植的菌群决定。
- 在健康的成人中，粪便组分相对稳定。在人类肠道生态系统，主要有 3 组细菌：拟杆菌门，壁厚菌门和更少量的放线菌门。

表 6 人类肠道微生态. 消化道微生物构成了一个多样和动态的生态系统, 包括细菌, 古菌和真核生物, 它们适应性生活在肠道粘膜表面或肠腔内。

胃和十二指肠	• 定居了极少量的微生物：每克肠道内容物含有 $< 10^3$ 细菌细胞 • 主要是乳酸杆菌和链球菌	
空肠和回肠	• 酸, 胆汁和胰腺的分泌物抑制了大多数吞食的微生物 • 消化道时相性的推进活动阻碍了菌群在腔内的定植	
大肠	• 每克内容物所含细菌数目在空肠中约 10^4 细胞, 到回肠末端增加到 10^7 细胞 • 有大量的厌氧菌：每克内容物含 10^{12} 细胞	

图片来自 www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_digest/images/ei_0132.gif.

1, 嘴; 2, 咽; 3, 舌; 4, 食管; 5, 胰腺; 6, 胃; 7, 肝脏; 8, 横结肠; 9, 胆囊; 10, 降结肠; 11, 十二指肠; 12, 空肠; 13, 升结肠; 14, 乙状结肠; 15, 回肠; 16, 直肠; 17, 肛门。

肠道菌群和宿主之间的相互作用是一种共生关系。小肠粘膜中 (Peyer's patches) 存在的大量淋巴组织提示肠道上段细菌对免疫功能的重要影响。它们的上皮尤其适合抗原的摄取和处理, 而且包含淋巴生发中心, 诱导适应性免疫反应。在结肠, 微生物能够通过发酵来源于食物或者内源性分泌物的底物进行增殖。

肠道是人体最重要的免疫相关器官: 大约 60% 的机体免疫细胞位于肠道粘膜。免疫系统可以控制应对下列刺激的反应:

- 膳食蛋白
- —预防食物过敏
- 病原微生物
- —病毒(轮状病毒, 脊髓灰质炎病毒)
- —细菌(沙门氏菌, 李斯特氏菌, 梭菌等)
- —寄生虫(弓形虫)

作用机制

益生元通过增加有益的厌氧菌和减少潜在的病原微生物来影响肠道细菌 (图. 3). 益生菌通过拮抗/竞争潜在的病原菌刺激粘膜免疫和非免疫机制对肠道生态系统发挥作用(表 7). 这些现象被认为介导了大多数的良性效应, 包括降低了腹泻的发病率和严重程度, 这也是益生菌最被广泛认同的用法。益生菌在动物模型中降低了结肠癌的风险, 这可能是因为益生菌可以抑制某些能够增加致癌物水平的细菌酶活性, 但是在人体上的作用还未被证实。

表 7 益生菌/宿主相互作用机制. 可以使用益生菌或益生元对肠道微生态系统进行药物或营养干预来最优化微生物和宿主的共生状态。

益生菌	
免疫效应	• 激活局部的巨噬细胞, 增加抗原对 B 淋巴细胞的呈递和在局部和全身增加分泌性免疫球蛋白(IgA)的产生 • 调节细胞因子 • 诱导对食物抗原的低反应性
非免疫效应	• 消化食物, 与病原体竞争营养物质 • 改变局部 pH 值, 创造一个不利于病原体生长的局部环境 • 产生细菌素, 抑制病原体 • 清除过氧化物自由基 • 刺激上皮粘蛋白的产生 • 增强肠黏膜屏障功能 • 与病原体竞争黏附 • 调节病原体衍生的毒素
益生元	
• 代谢作用: 产生短链脂肪酸, 脂肪代谢和离子吸收(Ca, Fe, Mg) • 增强宿主免疫(IgA 产生, 细胞因子调节, 等.)	

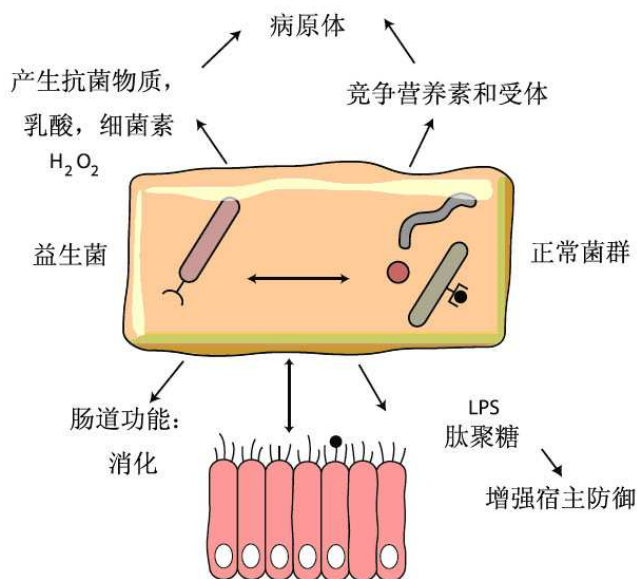


图. 3 正常的微生物和益生菌与宿主在代谢活动和免疫功能中相互作用, 预防机会性和病原性微生物的定植(来源: J Intern Med 2005;257:78–92).

4 临床应用

目前有关各种益生菌或益生元的临床应用总结如下（按字母顺序）

心血管疾病

- 使用益生菌/益生元是否可以预防和降低心血管疾病的风险尚未获得证实。

结肠癌

- SYNCAN 研究检测了低聚果糖加两种益生菌菌株对有结肠癌风险的患者的作用。结果提示益生元制剂可以降低结直肠癌生物标记物的表达。

腹泻

急性腹泻的治疗:

- 不同的益生菌菌株(见表 8 和 9), 包括 *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001, 和酿酒酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* (boulardii) 都被证实可以降低儿童急性感染性腹泻的严重程度和持续时间。口服益生菌可以将儿童急性腹泻的病程缩短大约一天。
- 一些已发表的临床对照试验的荟萃分析与系统性回顾的结果一致, 提示益生菌是安全和有效的。对病毒性胃肠炎的研究证据比对细菌性或寄生虫性感染的证据更有说服力。作用机制是菌株特异性的: 有证据表明乳酸杆菌的一些菌株(如, *Lactobacillus casei* GG 和 *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) 和酵母菌 (*Saccharomyces boulardii*) 是有效的。给药时机也很重要。

急性腹泻的预防:

- 在预防成人和儿童腹泻方面, 仅有提示性的证据显示 *Lactobacillus* GG, *L. casei* DN-114 001, 和 *S. boulardii* 在特殊情况下有效(见表 8 和 9)。

抗生素相关性腹泻:

- 在抗生素相关性腹泻中, 有力的证据显示 *S. boulardii* 或 *L. rhamnosus* GG 在进行抗生素治疗的成人和儿童患者中有效。有一个研究提示了 *L. casei* DN-114 001 可以有效预防住院成年患者发生抗生素相关性腹泻和艰难梭菌 (*C. difficile*) 腹泻。

放射诱导性腹泻:

- 尚无充分证据提示 VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, and *Streptococcus thermophilus*)可以有效治疗放射诱导性腹泻。

根除幽门螺杆菌

- 一些乳酸杆菌和双歧杆菌菌株，和 *Bacillus clausii* 似乎可以减少抗生素治疗的副作用，并提高患者的依从性。一些菌株可以有效地减少副作用，但是对于根除率没有影响。最近的一项对 14 个随机试验的荟萃分析提示在抗幽门螺杆菌的抗生素疗法中加入一些益生菌可能可以有效地提高根除率，对根除失败的患者可能有效。目前没有足够的证据支持仅仅使用益生菌而不联合抗生素会有效。总之，目前有文献提示在根除幽门螺杆菌感染中，某些益生菌作为辅助治疗可能是有效的。

过敏

- 最强的证据是使用某些益生菌可以预防孕妇和 6 个月的新生儿发生特应性皮炎。但是，最近的一个临床试验没有证实这些结果。有关对于过敏性疾病的治疗，一些设计良好的研究已经证实了特定的益生菌菌株可以有效地治疗一部分特应性湿疹患者。有关益生菌预防食物过敏的疗效尚不清楚。

肝性脑病

- 益生元如乳果糖常常被用于预防和治疗肝硬化的这种并发症。50%的轻度肝性脑病患者在使用合生元制剂（4 种益生菌菌株和 4 种可发酵的纤维，包括菊粉和抗性淀粉）30 天后疾病可逆转。

免疫反应

- 有一些提示性的证据证实一些益生菌菌株和益生元低聚果糖可用于增强免疫反应。在一些预防急性感染性疾病（如儿童院内腹泻，冬季流感的流行）和检测对疫苗的抗体反应的研究中已获得间接的证据。

炎症性肠病 (IBD)

储袋炎:

- 有很好的证据支持益生菌(VSL#3)可用于预防初发的储袋炎，以及预防抗生素诱导缓解后储袋炎的复发。益生菌可被推荐用于治疗轻度储袋炎的患者，或作为缓解期患者的维持治疗。

溃疡性结肠炎:

- 益生菌 *E. coli* Nissle 菌株在溃疡性结肠炎的维持缓解中可能与美沙拉嗪等效。研究显示益生菌混合物 VSL#3 在儿童和成人轻中度溃疡性结肠炎的诱导和维持缓解中有效。

克罗恩病:

- 有关研究益生菌在克罗恩病中的疗效令人失望，最近 Cochrane 系统评价的结论是，没有证据表明益生菌在克罗恩病维持缓解中有效。

肠易激综合征 (IBS)

- 一些研究已经证明与安慰剂相比，益生菌有显著的疗效。已发表的研究一致发现益生菌治疗可以缓解腹胀和胃肠胀气;一些菌株可缓解疼痛，并可获得整体的缓解 (*B. infantis* 35624)。最近的一项针对 90 位患婴儿腹痛的母乳喂养婴儿的研究提示 *Lactobacillus reuteri* 在治疗一周内可改善肠绞痛症状。总之，有文献表明，某些益生菌可改善功能性腹痛患者的一些症状。

乳糖吸收不良

- 嗜热链球菌 (*Streptococcus thermophilus*) 和德氏乳杆菌亚种保加利亚乳杆菌 (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*) 可以改善乳糖消化和减少乳糖不耐受的相关症状。这一结果已在一些食用含活培养物酸奶的对照研究中获得证实。

坏死性小肠结肠炎

- 临床试验表明，益生菌添加剂降低了早产儿患坏死性小肠结肠炎的风险。一个随机对照试验的系统回顾也提示益生菌治疗组中死亡的风险降低。总之，有力的证据支持在早产儿中使用某些益生菌菌株。使用益生菌预防 1 例由于任何病因引起死亡的需治疗人数是 20。

非酒精性脂肪肝

- 益生菌的疗效尚未被随机的临床试验充分证实。

全身感染的预防

- 无充分的证据支持益生菌和合生元对重症监护室中的成年重症患者的治疗作用

5 益生菌, 益生元和证据—全球状况

表 8 和 9 总结了一些临床状况, 在这些临床状况中, 至少有一个设计合理且有效能的临床试验证实口服一种特定的益生菌对于健康或疾病治疗有益或有效。列表可能并不完整, 因为在过去几年中不断地有新的研究发表。证据的等级因适应证而不同。推荐剂量是临床试验中证实的有效剂量。产品排列的顺序是随机的。目前, 尚无足够的来源于比较性试验的证据可以按疗效对产品进行排列。

表 8 基于证据的益生菌和益生元在儿童胃肠道疾病中的应用

疾病, 治疗	益生菌株 / 益生元	推荐剂量	证据等级	参考文献	评价
治疗急性感染性腹泻	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10^{10} – 10^{11} cfu, 一日两次	1a	1	随机对照研究的荟萃分析; ESPGHAN/ESPID 推荐
	<i>Saccharomyces boulardii</i> , 菌株 <i>S. cerevisiae</i>	200 mg, 一日三次	1a	2	
	Indian Dahi 包含 <i>Lactococcus lactis</i> , <i>L. lactis cremoris</i> 和 <i>Leuconostoc mesenteroides cremoris</i>	每个菌株包含 10^{10} cfu, 一日两次或三次	2b	3	
预防抗生素相关性腹泻	<i>S. boulardii</i> , <i>S. cerevisiae</i> 菌株	250 mg, 一日两次	1a	4,5	随机对照研究的荟萃分析
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10^{10} cfu, 一日一次或两次	1b	6,7	
	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>	$10^7 + 10^6$ cfu/g 制剂	1b	8	
	<i>L. rhamnosus</i> (菌株 E/N, Oxy 和 Pen)	2×10^{10} , 一日两次	1b	9	
预防医源性腹泻	<i>L. rhamnosus</i> GG	10^{10} – 10^{11} cfu, 一日两次	1b	10,11	
	<i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophilus</i>	$10^8 + 10^7$ cfu/g 配方	1b	12	
预防常见的社区获得性胃肠道感染	在发酵牛奶中的 <i>L. casei</i> DN-114 001	10^{10} cfu, 一日一次	1b	13,14, 15	
	<i>B. lactis</i> Bb-12 或 <i>L. reuteri</i> ATCC 55730	10^7 cfu/g 配方粉	1b	16	

疾病, 治疗	益生菌株 / 益生元	推荐剂量	证据等级	参考文献.	评价
	在发酵牛奶中的 <i>L. casei</i> Shirota	10 ¹⁰ cfu, 一日一次	1b	17	
根除幽门螺杆菌的辅助治疗	在发酵牛奶中的 <i>L. casei</i> DN-114 001	每天 10 ¹⁰ –10 ¹² cfu, 共 14 天	1b	18	益生菌与 7 天的奥美拉唑, 阿莫西林和克拉霉素三联疗法合用
减轻功能性结肠障碍的一些症状	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ cfu, 一日两次	1a	19	随机对照研究的荟萃分析
	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ cfu, 一日两次	1b	20,21	
婴儿腹绞痛	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ cfu/天	1b	22	
预防早产儿坏死性小肠结肠炎	<i>B. bifidum</i> NCDO 1453, <i>L. acidophilus</i> NCDO 1748	每个菌株 10 ⁹ , 一日两次	1b	23	来自不同益生菌制剂的随机对照研究的荟萃分析证实了益生菌添加剂在降低早产新生儿死亡和疾病方面有显著的疗效[26]。
	Infloran®: <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	每个菌株 10 ⁸ cfu, 一日两次	1b	24	
	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i>	每个菌株 10 ⁹ , 一日一次	1b	25	
治疗轻度活动性溃疡性结肠炎	VSL#3 混合物	4 至 9x10 ¹¹ cfu, 每日两次	1b	27	

表 8 的参考文献

1. Szajewska H, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhea in children. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177–84.
2. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64.
3. Agarwal KN, Bhasin SK. Feasibility studies to control acute diarrhoea in children by feeding fermented milk preparations Actimel and Indian Dahi. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 4:S56–9.
4. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:583–90.
5. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:365–72.

6. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhoea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:1–4.
7. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J Pediatr* 1999;135:564–8.
8. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:385–89.
9. Ruszczyński M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:154–61.
10. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361–5.
11. Hojsak I, Abdovića S, Szajewska H, Milosevića M, Krznarića Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010;125:e1171–7.
12. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;334:1046–9.
13. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:669–77.
14. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract* 2000;54:568–71.
15. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract* 1999;53:179–84.
16. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115: 5–9.
17. Sur D, Manna B, Niyogi SK, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect* 2011;139:919–26.
18. Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:692–8.
19. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302–10.
20. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatrics* 2010;157:598–602.
21. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2010 Jul 8. [Epub ahead of print].
22. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526–33.
23. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693–700.
24. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1–4.
25. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147:192–6.
26. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921–30.

27. 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; 104:437-43

表 9 基于证据的益生菌和益生元在成人胃肠道疾病中的应用

疾病, 治疗	益生菌株 / 益生元	推荐剂量	证据等级	参考文献.	评价
治疗成人急性腹泻	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ cfu, 一日三次	1b	1	
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 或 <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ cfu 一日两次	2b	2	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> , 菌株 <i>S. cerevisiae</i>	250mg 胶囊含 10 ⁹ cfu, 每日 2-6 颗胶囊	1b	1,3,4	
预防成人抗生素相关性腹泻	<i>E. faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ cfu, 一日两次	1b	5	
	<i>S. boulardii</i> , 菌株 <i>S. cerevisiae</i>	每天 1 g 或 4 × 10 ⁹ cfu	1b	5	
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ cfu, 一日两次	1b	5	
	发酵牛奶中的 <i>L. casei</i> DN-114 001	10 ¹⁰ cfu, 一日两次	1b	6	
	<i>Bacillus clausii</i> (Enterogermina 菌株)	2 × 10 ⁹ spores, 一日三次	1b	7	
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ cfu, 一日一次或两次	1b	8,9	菌株按胶囊或发酵的奶制品给药
预防成人艰难梭菌腹泻	发酵牛奶中的 <i>L. casei</i> DN-114 001	10 ¹⁰ cfu, 一日两次	1b	6	
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (Cultech 菌株)	每个菌株 2 × 10 ¹⁰ cfu, 一日一次	1b	10	文献中没有提供菌株命名
	Oligofructose	4 g, 一日三次	1b	11	
	<i>L. rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	每个菌株 10 ⁹ , 一日一次	2b	12	服用益生菌可以减轻老年无腹泻患者粪便中艰难梭菌的数量
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ⁹ cfu, 一日一次或两次	1b	9	

疾病，治疗	益生菌株 / 益生元	推荐剂量	证据等级	参考文献.	评价
	<i>S. boulardii</i> , 菌株 <i>S. cerevisiae</i>	2–3 × 10 ⁹ 共使用 28 天，然后在延续治疗 4 周	1b	13,14	
成人根除幽门螺杆菌的辅助诊疗	<i>L. rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ cfu, 一日两次	1b	15	
	<i>B. clausii</i> (Enterogermina 菌株)	2 × 10 ⁹ 芽孢, 一日三次	1b	15	
	<i>S. boulardii</i> , 菌株 <i>S. cerevisiae</i>	每天 500 mg–1 g 或 2–4 × 10 ⁹ cfu	1b	15–19	
	Kefir	250 mL 一日两次	2b	20	提高根除率 (78% vs 50%)
	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	10 ⁸ cfu/天	1b	21	
减轻与乳糖消化不良相关的症状	含 <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> 和 <i>Streptococcus thermophilus</i> 活菌株的酸奶	每克产品至少含每种菌株 10 ⁸ cfu	1a	22	随机对照研究的系统回顾
减轻肠易激综合征的症状	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ cfu, 一日一次	1b	23, 24, 25	
	发酵的牛奶中 <i>B. animalis</i> DN-173 010	10 ¹⁰ cfu, 一日两次	1b	26, 27, 25	
	<i>L. acidophilus</i> SDC 2012, 2013	每天 10 ¹⁰ cfu	2b	28, 25	
	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99 和 <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i>	10 ¹⁰ cfu, 一日一次	1b	29, 30, 25	
	<i>B. longum</i> 101 (29%), <i>L. acidophilus</i> 102 (29%), <i>Lactococcus lactis</i> 103 (29%), 和 <i>S. thermophilus</i> 104 (13%)	10 ¹⁰ cfu, 一日一次	1b	31, 25	
	短链低聚果糖	每天 5 g	2b	32	
	低聚半乳糖	每天 3.5 g	2b	33	
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ cfu, 一日一次	2b	34	

疾病, 治疗	益生菌株 / 益生元	推荐剂量	证据等级	参考文献.	评价
溃疡性结肠炎中的维持缓解	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5×10^{10} 活菌, 一日两次	1b	35	
治疗轻度活动的溃疡性结肠炎或储袋炎	VSL# 3 8 个菌株的混合物(1 个 <i>S. thermophilus</i> , 4 个 <i>Lactobacillus</i> , 3 个 <i>Bifidobacterium</i>)	$2 \times 9 \times 10^{11}$ cfu, 一日两次	1b	36, 37, 43	
预防和维持缓解储袋炎	VSL# 3 8 个菌株的混合物(1 个 <i>S. thermophilus</i> , 4 个 <i>Lactobacillus</i> , 3 个 <i>Bifidobacterium</i>)	$2 \times 4.5 \times 10^{11}$ cfu, 一日两次	1b	38	
治疗便秘	乳果糖	20–40 g/天	1a	39	队列研究回顾
	低聚果糖	> 20 g/天	2a	40	队列研究回顾
治疗肝性脑病	乳果糖	45–90 g/天	1a	41	随机对照研究的系统回顾
预防运动员呼吸道感染	发酵牛奶中的 <i>L. casei</i> Shirota	10^{10} cfu, 一日一次	1b	42	

表 9 的参考文献

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD003048.
2. Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R; Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. J Clin Gastroenterol 2010;44 Suppl 1:S35–41.
3. Hochter W, Chase D, Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. Munch Med Wochenschr 1990;132:188–92.
4. Mansour-Ghanaei F, Dehbashi N, Yazdanparast K, Shafaghi A. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* with antibiotics in acute amoebiasis. World J Gastroenterol 2003;9:1832–3.
5. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 2006;6:374–82.
6. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 2007;335(7610):80.
7. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1181–8.
8. Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-

- associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2007;21:732–6.
9. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose–response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1636–41.
 10. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *Int Microbiol* 2004;7:59–62.
 11. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:442–8.
 12. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM[®] modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age (Dordr)* 2011 Jan 25. [Epub ahead of print].
 13. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913–8.
 14. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012–7.
 15. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68.
 16. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007;12:309–16.
 17. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2744–9.
 18. Duman DG, Bor S, Özütemiz O, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1357–61.
 19. Song MJ, Park DI, Park JH, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010;15:206–13.
 20. Bekar O, Yilmaz Y, Gulten M. Kefir Improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food* 2011;14:344–7.
 21. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomised placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1461–8.
 22. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2010;8:1763.
 23. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51.
 24. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581–90.
 25. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325–32.
 26. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475–86.

27. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:104–14.
28. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714–8.
29. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387–94.
30. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovics M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48–57.
31. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:147–52.
32. Paineau D, Payen F, Panserieu S, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr* 2008;99:311–8.
33. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:508–18.
34. Dolin BJ. Effect of a proprietary *Bacillus coagulans* on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:655–9.
35. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–23.
36. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2218–27.
37. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2075–82.
38. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202–9.
39. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr* 2002;41 Suppl 1:117–25.
40. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr* 2002; 87 Suppl 2: S163–8.
41. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662–71.
42. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, Tauler P. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011;21:55–64.
43. 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; 7:1202-9.

6 自主检索和参考阅读

自主 PubMed 检索



既往6个月中在顶尖临床杂志上发表的有关益生菌研究的精确文献检索

Click on the WGO logo to begin the search



过去3年内在所有杂志上发表的有关益生菌研究的敏感文献检索

Click on the WGO logo to begin the search

参考文献和扩展阅读

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003048.pub3>
2. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Pediatrics. 2010 May;125(5):921-30. PMID20403939
3. Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJ, et al. Recommendations for probiotic use. J Clin Gastroenterol 2006;40:275-8. PMID 16633136
4. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995;125:1401-12. PMID 7782892
5. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. BMJ 2007;335:80. PMID 17604300
6. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD004827. PMID 17443557
7. Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Probiotics in paediatric gastrointestinal diseases. J Paediatr Child Health 2007;43:331-6. PMID 17489821
8. Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. Nutr Rev 2007;65:469-89. PMID 18038940
9. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD005165. PMID 17253543
10. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD005573. PMID 17943867
11. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. Oral Dis 2007;13:443-51. PMID 17714346
12. O'Mahony LJ, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005;128:541-51. PMID 15765388

13. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006475. [PMID 17943912](#)
14. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011 Mar;40(1):207-22. [PMID21333908](#)
15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. . A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65. [PMID20203602](#)
16. Sazawal SG, Hiremath U, Dhingra P, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374–82. [PMID 16728323](#)
17. Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6):1808-12. [PMID20965190](#)
18. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006;149:367–72. [PMID 16939749](#)
19. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64. [PMID 17269987](#)
20. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:871–81. [PMID 17402990](#)
21. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68. [PMID 17229240](#)
22. Van Loo JV, Gibson GR, Probert HM, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004;17:259–75. [PMID19079930](#)
23. Yan F, Polk DB. Probiotics: progress toward novel therapies for intestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Mar;26(2):95-101. [PMID19952741](#)

7 有用的网站

- <http://www.isapp.net>
ISAP:国际益生菌和益生元科学协会
组织的目标是创造和传播有关益生菌和益生元的高质量、多学科科学研究的信息，并在全球促进经科学证实、并促进健康的益生菌和益生元产品的开发。
- <http://www.usprobiotics.org>
网络播放：益生菌:在胃肠道健康和疾病中的应用
同时播放第72届美国胃肠病学会年会 (2007 秋)
- http://www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp
The FAO 益生菌食品安全和质量网站

- <http://www.nestlefoundation.org/>
- <http://www.dannonprobioticscenter.com/index.asp>

Danone 公司 — 一个领先的益生菌研究机构

8 问题和反馈

该指南委员会欢迎读者的任何意见和问题。您是否认为我们忽略了这个主题的某些方面？您是否觉得某些作法与额外的风险相关？告诉我们您自己的经验。欢迎您发 e-mail 至下面的地址，告诉我们您的观点。



guidelines@worldgastroenterology