

· 标准与规范 ·

中国消化道微生态调节剂临床应用共识 (2016 版)

中华预防医学会微生态学分会

关键词: 肠道菌群; 消化道; 微生态制剂; 共识

中图分类号: R45 文献标志码: A 文章编号: 1005-376X (2016) 06-0621-11

DOI 编码: 10.13381/j.cnki.cjm.201606001

人体肠道内栖息着约 1 000 种以上的细菌, 其总数接近于 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个。肠道内的大部分细菌定植于人体结肠内, 其中每克肠内容物细菌含量高达 10^{12} CFU。肠道的微生态系统是机体最庞大和最重要的微生态系统, 其对宿主的健康与营养起着重要作用, 是激活和维持肠道生理功能的关键因素^[1]。正常情况下, 人体选择性地让某些微生物定植于肠道, 并为其提供适宜的栖息环境和营养; 而这些微生物及其代谢产物在人体内发挥生物屏障功能、参与免疫系统成熟和免疫应答的调节、并对机体内多种生理代谢起着重要作用。甚至有研究指出, 人体肠道内有益菌种类和数量的多少, 在一定程度上可以反应出人体的健康状态^[2]。

当机体受到年龄、环境、饮食、用药等因素影响时, 就会引起肠道微生态失衡, 又称为肠道菌群失衡 (imbalance of gut microbiota)^[3], 主要是指由于肠道菌群组成改变、细菌代谢活性变化或菌群在局部分布变化而引起的失衡状态; 表现为肠道菌群在种类、数量、比例、定位转移 (移位) 和生物学特性上的变化。其主要临床表现按照肠道微生态失衡的程度^[4], 可以分为三度: (1) 一度失衡, 也称潜伏型微生态失衡, 只能从细菌定量检查上发现菌群组成有变化, 临床上无或仅有轻微表现, 为可逆性改变, 去除病因后可自然恢复。(2) 二度失衡, 又称为局限微生态失衡, 不可逆, 在临床上可有多种慢性疾病的表现, 如慢性肠炎、慢性痢疾等。(3) 三度失衡, 也称为菌群交替症或二重感染 (superinfection), 肠道的原籍菌大部分被抑制, 而少数菌过度繁殖, 临床表现病情急且重, 多发生在长期大量应用抗生素、免疫抑制剂、细胞毒性药物、激素、射线后, 或患者本身患有糖尿病、恶性肿瘤、肝硬化等疾病。对肠道微生态失衡的诊断根据主要包

括^[5]: (1) 病史中具有能引起肠道微生态失衡的原发性疾病。(2) 有肠道微生态失衡的临床表现, 如: 腹泻、腹胀、腹痛、腹部不适等症状。(3) 有肠道微生态失衡的实验室依据: ①粪便镜检球/杆菌比值 (成人参考值为 1:3)。但正常参考值各家报道不一, 有人建议采用康白标准 (3:7)。②粪便菌群涂片或培养中, 非正常细菌明显增多, 甚至占绝对优势。③李兰娟院士实验室用 B/E 值, 粪便定量 PCR 检测双歧杆菌与肠杆菌 DNA 拷贝数的对数比值 (B/E 值) <1 ^[4]。④粪便细菌指纹图谱等新技术检测, 明确肠道微生态改变。

近年来, 微生态调节剂在调节肠道微生态, 改善各种疾病等方面取得了可喜的进展。微生态调节剂是在微生态学理论指导下所生产的一类能够调节肠道微生态失衡, 保持微生态平衡, 提高宿主 (人、动植物) 健康水平或增进健康状态的生理性活菌 (微生物) 制品。同时也包括这些菌体的代谢产物以及促进这些生理菌群生长繁殖的物质制品。微生态调节剂是一个内涵比较广泛的术语, 具体应包括活菌体、死菌体、菌体成分、代谢物及生长促进物质。目前国内外较为一致的意见是把微生态调节剂分成益生菌 (probiotics)、益生元 (prebiotics) 和合生元 (synbiotics) 三部分^[6]。

1989 年 Fuller 把益生菌定义为能够促进肠内菌群生态平衡, 对宿主起有益作用的活的微生物制剂^[7]。强调益生菌必须是活的微生物成员, 其死菌及代谢产物则不包括在内。1992 年 Fuller 又对益生菌作了更为详细的描述^[8], 作为制剂应符合以下几个标准: (1) 益生菌必须具有活存能力, 并能进行工业化规模生产。(2) 在使用和贮存期间, 应保持活存状态和稳定。(3) 在肠内或其他生境内具有存活能力 (不一定繁殖)。(4) 必须对宿主产生有益的作用。(5) 无毒、无害、安全、无副作用。

目前各国益生菌制品的种类非常多。益生菌所采用的菌种主要来源于宿主正常菌群中的生理性优势细菌、非常驻的共生菌和生理性真菌三大类。生理性细菌多为产乳酸性细菌, 大致包括 7 个菌属的

通信作者: 李兰娟, 传染病诊治国家重点实验室, 浙江大学附属第一医院, 感染性疾病协同诊治中心, 杭州, 310003, E-mail: ljli@zju.edu.cn

上百个菌种；非常驻的共生菌在宿主体内的占位密度低，是具有一定免疫原性的兼性厌氧菌或需氧菌，它们可以是原籍菌群、外籍菌群或环境菌群如芽孢菌属、梭菌属等；生理性真菌包括益生酵母。在我国通过卫生部（现卫生计生委）批准应用于人体的益生菌主要有以下种类^[9]：（1）乳杆菌属：德氏乳杆菌、短乳杆菌、纤维素乳杆菌、嗜酸乳杆菌、保加利亚乳杆菌、干酪乳杆菌、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、罗特乳杆菌、约氏乳杆菌、格氏乳杆菌、类干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌等。（2）双歧杆菌属：青春型双歧杆菌、两歧双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、动物双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌、嗜热双歧杆菌、乳双歧杆菌等。（3）肠球菌属：粪肠球菌和屎肠球菌。（4）链球菌属：嗜热链球菌、乳酸链球菌等。（5）芽孢杆菌属：枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌属、地衣芽孢杆菌、凝结芽孢杆菌等。（6）梭菌属主要为丁酸梭菌，此菌也称酪酸梭菌。（7）酵母菌属主要是布拉酵母菌。

微生态调节剂能够有效的调节各种原因引起的肠道微生态失调，已被广大学者所认可，并且随着人体微生物学研究的深入和发展，所研发生产的微生态调节剂的品种和应用也越来越广泛。国外对微生态调节剂的研究起步较早，并制定出了有关微生态调节剂使用的规范化指南^[10]，但由于益生菌菌株、剂型和研究人群等因素国内外存在较大差异，因此，完全参照国外标准显然不适用于我国患者。为此，中华预防医学会微生态学分会集学会 30 余年在胃肠道微生态基础及临床应用研究之积累，组织微生态基础研究专家、微生态制剂专家、微生态临床应用专家经过多次论证，结合国内外相关文献，首次制定中国消化道微生态调节剂临床应用共识，以供广大临床医师在选择和应用微生态调节剂时参考。

1 幽门螺杆菌相关性胃炎

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是慢性胃炎的主要病因。随着 *H. pylori* 耐药率的增高和根除率的下降及胃内微生态的组成逐渐明确，益生菌的应用为根除 *H. pylori* 提供了新的思路^[11-13]。有研究指出：某些微生态调节剂可以减轻或消除根除 *H. pylori* 治疗导致的副作用^[14]，布拉酵母菌可提高根除率，降低副作用，减少抗生素相关性腹泻^[15-17]。某些乳酸杆菌^[18-20]及双歧杆菌^[21-22]、酪酸梭菌^[23]等具有一定疗效，荟萃分析发现，添加单株或多株益生菌、使用疗程及剂量不同的亚组与对照组相比，根除率均有显著性差异。

2 非酒精性脂肪性肝病和代谢性疾病

非酒精性肝病 (non-alcoholic fatty liver dis-

ease, NAFLD) 是指除饮酒和其他明确的肝损因素引起的，以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征，包括单纯性脂肪性肝病及其演变的非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)，脂肪性肝纤维化及脂肪性肝硬化^[24]。肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病发病中起重要作用，在国内外研究中均发现调节肠道微生态有助于防治 NAFLD^[25-26]。动物研究发现，在 NAFLD 动物模型中添加益生菌 VSL#3，可有效地改善胰岛素抵抗，降低血清转氨酶水平，减轻肝细胞脂肪变性。在临床研究中也证实，NAFLD 患者口服 3 个月复合益生菌 VSL#3 后，不仅血清转氨酶显著下降，血清 TNF- α 和脂质过氧化终产物亦有降低^[27]。长双歧杆菌可以降低 NAFLD 患者的 TNF- α 、CRP、AST、血清内毒素水平^[28]。保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌联合使用可以显著改善 NAFLD 患者 ALT、AST、GGT 水平^[29]。双歧杆菌三联活菌胶囊也被证实可以降低患者 ALT 及 γ -GT^[30]。鼠李糖乳杆菌不仅可以改善成人非酒精性脂肪肝，而且可以使 NAFLD 患儿血清 ALT 显著下降，并且肝脏酶含量的改善独立于体质指数和内脏脂肪含量。此外，在体外的实验还发现，鼠李糖乳杆菌具有降解胆固醇的作用，并且在动物模型中得到了验证^[31-32]。

国内研究也发现，NASH 患者服用益生菌 Lericol 6 个月，血清 AST 水平和肝内甘油三酯含量较对照组显著下降^[33]。枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊治疗 NASH 患者 4 周，患者治疗前后血清内毒素、DAO、D-乳酸及 ALT 水平显著降低^[34]。NASH 患者，口服双歧杆菌三联活菌胶囊 3 个月，肝功能指标、内毒素、DAO 水平明显下降，肝脏脂肪含量明显减少^[30]。凝结芽孢杆菌治疗 NASH 患者 3 周内毒素、TNF- α 、IL-6 水平显著降低^[35]。

糖尿病及肥胖是 NAFLD 常见的原因之一，且肠道微生态与肥胖、糖尿病密切相关^[36]，动物及临床实验均显示肥胖症与正常个体肠道菌群有显著差异^[37-40]。从人体肠道分离得到阴沟肠杆菌能在无菌小鼠上诱导出肥胖和胰岛素抵抗，首次证明肠道与肥胖之间具有直接因果关系^[37]。在粪菌移植的研究中发现，肥胖患者接受来自消瘦个体的肠道粪菌移植 6 周后，胰岛素抵抗得到了显著改善^[41]。

3 肝硬化

肝硬化是我国常见的消化系统疾病，常见的病因有乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、酗酒等，药物性肝炎及自身免疫性肝病也可以进展到肝硬化。肝硬化存在肠道微生态失衡及肠道细菌代谢改变，肝硬化又有诸多并发症，如内毒素血症、自发性细菌

性腹膜炎、上消化道大出血、肝性脑病、肝肾综合征、肝癌等。肝硬化并发症可独立于病因而出现并加重。这些并发症的发生与肠道生态失衡，肠道定植抗力下降，肠道细菌易位等有密切关系。肠道生态失衡在肝病重型化方面起加速器作用。

目前的研究发现肝硬化存在肠道内细菌总数增多，大肠埃希菌等肠杆菌类细菌数量增多而双歧杆菌等有益菌数量减少；类杆菌等正常位于结肠和小肠下段细菌上行定居及繁衍。宏基因组研究揭示了随着肝病严重程度的变化，齿双歧杆菌等数量增加，发酵乳杆菌等数量减少以及毒力基因的多样性指数上升等规律^[42-43]，这对微生态干预防治肝病重症化和研发新型微生态制剂具有重大意义。《Nature》最新研究表明肝硬化患者除了有益菌（陪伴粪球菌具有抗炎性，柔嫩梭菌能产生丁酸盐促进肠道健康）数量较少外，还存在口腔菌入侵肠道的现象^[44]，这可能对肝硬化发生发展及微生态制剂开发产生重要影响。肝脏功能与肠道生态系统的平衡密切相关，肝硬化患者存在肠道菌群紊乱、细菌异位的现象，引起肠源性内毒素血症，导致自发性腹膜炎、肝性脑病等并发症出现^[45-46]。

3.1 微生态制剂在肝硬化肠源性内毒素血症中的应用 肝硬化患者常常伴有肠源性内毒素血症，内毒素除了对肝脏有直接毒性作用，还可通过增加一些细胞和炎症因子的产生量放大毒性作用对肝脏的损伤。含肠道有益原籍菌（如双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌等）制得的微生态制剂的使用^[47-48]，可促使肠道内乳酸等代谢产物的产生，抑制致病菌的生长定植，提供维持肠道正常生态平衡的厌氧条件，从而减少细菌移位及内毒素的生成。对肝硬化肠源性内毒素血症患者，推荐使用含双歧杆菌、乳杆菌及肠球菌等制剂作为辅助治疗^[49]。此外，乳果糖可促进双歧杆菌和乳杆菌增殖，改善肠道营养环境，降低炎症因子，改善肝功能^[50]。

3.2 微生态制剂在肝硬化自发性腹膜炎中的应用 自发性细菌性腹膜炎是肝硬化失代偿期的严重并发症和导致患者死亡的重要并发症之一。肠道细菌移位是自发性细菌性腹膜炎中起重要作用，大肠埃希菌等革兰阴性肠道杆菌大量增殖，并且上移定植，成为优势菌，释放内毒素；这些致病菌直接通过肠道、血液或淋巴系统形成感染。含有地衣芽孢杆菌的微生态制剂一方面通过消耗氧气制造厌氧环境，促进双歧杆菌、乳杆菌等肠道有益厌氧菌的生长，减少肠道毒素的吸收^[51]，同时促进免疫器官、组织的成熟，提高机体体液免疫和细胞免疫水平。此外，这种微生态制剂还可促进机体对营养物质的吸收，降低血氨，改善肝功能。对肝硬化自发性腹膜炎患者，推荐使用地衣芽孢杆菌、双歧杆菌、乳杆菌等

作为辅助治疗。

3.3 微生态制剂在肝硬化肝性脑病中的应用 肠源性毒性物质血氨和假性神经递质引发的神经毒性作用被认为是肝性脑病的主要原因，而这些毒性物质很大程度上来源于肠道某些革兰阴性肠道杆菌。其中肠道内主要产氨菌（拟杆菌和梭菌）的过度生长会导致有害物质如血氨的产生和吸收增加从而诱发肝性脑病。以酪酸菌为主要成分的微生态制剂能促进双歧杆菌和乳杆菌的增殖，抑制腐败菌的生长，通过减少氨类和吲哚物质的产生降低血氨和假性神经递质水平，改善肝性脑病患者症状^[52]；此外，酪酸菌的代谢产物酪酸还可修复肠上皮细胞。对肝硬化肝性脑病患者，推荐使用酪杆菌、双歧杆菌、乳杆菌等作为辅助治疗。此外，乳果糖和水苏糖可促进双歧杆菌和乳杆菌成倍生长，减少吲哚等胺类物质，降低血氨水平，明显改善肝性脑病的临床症状^[53]。

4 肝衰竭肝移植

肝衰竭是最严重的肝病类型。临床表现为黄疸进行性加深，胆红素每天上升大于 $17.1 \mu\text{mol/L}$ ，或大于正常值 10 倍以上，凝血酶原时间延长 ($\text{PTA} < 49\%$)，出现不同程度肝性脑病及腹水等。临床分为急性肝衰竭，亚急性肝衰竭，慢加急性肝衰竭及慢性肝衰竭。

肝衰竭患者常有纳差、腹胀、腹泻、内毒素血症等，病情凶险，进展迅速，感染发生率达 80%，其中 30% 为真菌感染，病死率高达 70% 以上。上个世纪 90 年代，李兰娟及其团队就开始利用微生态学方法对肠道生态失衡在乙型重型肝炎发生、发展中的作用进行了系列研究。研究发现慢性重型肝炎患者肠道生态严重失衡，肠道双歧杆菌、类杆菌等有益菌显著减少，肠杆菌科细菌、肠球菌、酵母菌等有害菌显著增加，且肠道生态失衡程度与肝炎病情严重程度有关^[54]。李兰娟团队^[55]通过建立肝衰竭大鼠动物模型发现肝衰竭大鼠肠道菌群显著失调，表现为肠杆菌科细菌过度生长，微生态失衡程度与肝损伤程度及门静脉内毒素的水平显著相关。

慢性重型肝炎患者血内毒素水平与肠杆菌科细菌呈正相关，与双歧杆菌数量呈负相关。慢性重型肝炎患者肠道菌群的这种变化在其血内毒素水平的升高及肝脏损伤的进一步加重过程中起到一定的作用。王蜀强等^[56]利用光冈法对慢性乙型重型肝炎患者粪便微生物的研究有类似的发现。Bajaj 研究发现研究对象中 24% 的合并感染的肝硬化患者发展为慢加急性肝衰竭 (acute on chronic liver failure, ACLF)，这部分患者血浆内毒素水平显著升高，肠道微生物革兰阳性菌显著降低，*Clostridiales* XIV

显著降低, 而 *Leuconostocaceae* 显著升高^[45]。

利用 16S rDNA 测序技术对 79 例慢加急性肝衰竭患者的研究发现^[57], ACLF 组肠道微生态发生了显著的失衡。主要表现为整体多样性和丰度显著降低, ACLF 患者肠道拟杆菌科、瘤胃球菌科及其毛螺菌科细菌显著减低, 但巴斯德菌科、链球菌科以及肠球菌科细菌丰度显著升高。通过对患者动态随访发现 ACLF 患者在短时间内肠道微生物保持了相对的稳定性, 抗生素的应用对肠道微生物有一定的影响。该研究还发现巴斯德菌属与终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 指数相关, 并能够独立地预测患者的预后。网络分析比较显示特定的菌科与炎症因子 (IL-6, TNF- α , IL-2) 相关。

乙肝慢加急性肝衰竭患者肠道微生物存在显著的失衡, 总体表现为整体多样性和丰度显著降低, 肠杆菌科细菌等产内毒素的细菌、链球菌科等机会致病菌显著的升高, 内毒素血症进一步诱发的炎症反应可以促进慢加急性肝衰竭的进展。对失衡的肠道微生态的干预是治疗慢加急性肝衰竭的一个重要的靶点。

调节肠道微生态, 改善肠道微生态失衡, 改善内毒素血症^[58], 有望在预防及延缓慢加急性肝衰竭的疾病进展中起辅助治疗作用, 以期降低慢加急性肝衰竭的病死率。

肝移植是治疗肝衰竭等终末期肝病的有效治疗方法。在肝移植动物及临床研究方面^[59-61], 采用厌氧培养方法及分子生物学方法均证明移植受者存在肠道菌群失衡, 突出表现为益生的双歧杆菌、乳酸杆菌及柔嫩梭菌等显著减少, 而潜在致病的肠球菌属、肠杆菌科细菌显著增加。动物研究显示, 补充双歧杆菌及乳酸杆菌可降低同种大鼠肝移植术后感染发生率, 促进肝细胞功能恢复。在肝移植急性排斥大鼠研究也发现, 双歧杆菌及乳酸杆菌可通过增加 Treg 细胞及 TGF- β , 降低 CD4/CD8 起有益作用^[62-63]。肝移植临床研究发现, 肝移植受者术前服用益生菌+益生元可以显著减少移植术后感染的发生率, 缩短抗生素应用时间及住院时间^[64]。同样, 在生存时间长、恢复良好的肝移植受者显示肠道菌群趋于恢复^[60]。因此, 肝移植前后应用微生态制剂对减少肝移植后如感染等并发症有益, 对减少移植后排异, 促进恢复有明显的益处。当然, 肝移植微生态研究仍需要深入研究, 积累更多的数据应用于临床。

5 抗生素相关腹泻

抗生素相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 是指伴随抗生素使用而发生的无法用

其他原因解释的腹泻, 其实是抗生素导致微生态失衡所致腹泻。随着抗生素的广泛应用, AAD 在临床上日益受到重视。在使用抗生素的患者中, AAD 的发病率为 5%~39%^[65], 然而, 不同抗生素引起 AAD 的发病率也不同 (克拉维酸 10%~25%, 头孢克肟 15%~20%, 氨苄西林 5%~10%, 其他头孢类、氟喹诺酮类、阿奇霉素、四环素、红霉素、克拉霉素为 2%~5%)。按 AAD 的病情程度不同, 临床表现可分为: 单纯腹泻、结肠炎或伪膜性结肠炎。伪膜性结肠炎病情严重, 如不及时诊治, 可导致并发症, 病死率高达 15%~24%。而伪膜性结肠炎几乎 100% 由艰难梭菌所致, 艰难梭菌通过分泌毒素 A、毒素 B 及二元毒素引起肠道黏膜损伤和炎症, 导致艰难梭菌相关性腹泻 (clostridium difficile associated-diarrhea, CDAD)。CDAD 占 AAD 发病率的 15%~25%。

国内外大量研究表明, 使用益生菌能有效减少 AAD 发病率, 目前治疗 AAD 的益生菌主要包括双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌、链球菌、肠球菌、芽胞杆菌等^[66-70]。如 Susanne 等^[66] 对 82 种益生菌 (乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌、链球菌、肠球菌、芽胞杆菌) 预防和治疗 AAD 的随机对照临床试验进行荟萃分析, 结果表明: 多数情况下单独使用乳酸杆菌或联合使用其他益生菌能有效减少 AAD 发病率。然而, 亦有不少研究认为益生菌对 AAD 预防和治疗无明显效果, 可能与菌种的选择、配伍、用量有关^[71-72]。

总的来说, 荟萃分析和临床试验均表明益生菌能有效减低 AAD 发病率, 推荐使用益生菌治疗 AAD。

6 肠易激综合征

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一组以腹部不适或腹痛伴有排便习惯改变为特征的功能性肠病, 其发病机制复杂, 可能与内脏感觉过敏、胃肠道动力异常、肠道菌群失调、小肠细菌过度生长、肠道感染、食物不耐受、免疫异常、社会心理因素以及脑-肠轴异常等有关^[73]。诸多研究发现, 肠道微生态失衡可能与 IBS 症状的产生和持续有关, 主要表现为肠道微生物定植抗力受损、大肠埃希菌和肠球菌属数量增加、双歧杆菌和乳杆菌数量减少等^[74-75]。

根据国内外相关报道, 益生菌治疗 IBS 整体有效, 但个别报道认为疗效不确定。益生菌改善 IBS 主要通过以下四个方面起作用: (1) 调节肠道菌群^[76-77]。(2) 改善肠黏膜屏障功能^[78-80]。(3) 调节肠道免疫功能^[81]。(4) 降低内脏高敏感性^[82-83]。

益生菌为临床治疗 IBS 提供了新思路, 但目前

不同研究对于益生菌治疗 IBS 的疗效评价存在差异,可能与不同研究采用的益生菌种类、剂量、剂型、使用方法以及疗效评价标准各不相同有关。根据《2011 年 WGO 益生菌和益生元全球指南》^[10], 益生菌治疗 IBS 可以缓解腹胀、胃肠胀气,一些菌株还可以缓解疼痛,并可获得整体缓解。所以根据患者的病情,选取针对性的益生菌制剂就显得尤为重要。根据国内外的研究报道,尽量选取乳杆菌、双歧杆菌等人体原籍菌较为安全有效,并且根据患者病情适当调整剂量,才能达到治疗缓解 IBS 的目的。总之,益生菌可作为 IBS 治疗的辅助手段,但作为主要治疗药物加以推荐还需要更充实的临床依据。

7 炎症性肠病

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。IBD 患者肠道中微生物种类与正常人有明显差异。临床研究及荟萃分析^[84-86]显示 VSL # 3 在 UC 诱导缓解、维持治疗、预防及治疗术后贮袋炎方面起一定作用,维持治疗与 5-ASA 疗效相当。另外,大肠埃希菌 Nissle 对 UC 也有相当于美沙拉嗪的疗效^[87-88]。国内研究表明枯草杆菌屎肠球菌二联活菌、双歧三联活菌等也有确切疗效^[89-93]。粪菌移植是恢复肠道菌群的治疗方法,对于治疗炎症性肠病具有良好的应用前景^[93]。目前推荐使用益生菌制剂作为辅助治疗^[85-94],治疗 CD 的有效性则尚未定论。

8 结直肠癌

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 又名大肠癌,是大肠黏膜上皮恶性肿瘤,其发生与遗传和环境因素密切相关。肠道菌群作为重要的环境因素,可通过共代谢途径,影响宿主的代谢表型,和大肠癌的发生具有一定的关联性。目前还没有发现某种特定细菌与大肠癌的发生和发展具有因果关系,然而以下细菌和大肠癌的发生相关,包括具核梭杆菌、大肠埃希菌、肝螺杆菌、脆弱拟杆菌和牛链球菌等,这些细菌在大肠癌患者的肠道中数量明显增多,而产丁酸盐菌、罗氏菌、双歧杆菌和乳杆菌的数量则显著减少^[95]。

近年来,关于益生菌对大肠癌的防治有一些报道,认为益生菌防治大肠癌的机制主要为^[96]: (1) 改善肠道菌群,可使 7α -脱氢酶、 β -葡萄糖醛酸酶、 β -葡萄糖苷酶等致癌物失活。(2) 抑制腐败菌和致病菌的生长。(3) 增强宿主免疫功能。(4) 抑制肿瘤细胞的增殖。(5) 抑制酪氨酸激酶信号转导途径。体外实验证实,青春型双歧杆菌、植物乳杆菌、VSL # 3、嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌均能抑

制人结肠癌细胞株 HT-29、SW480 和 Caco-2 的增殖^[97]。体内研究表明,以二甲基胍或氧化偶氮甲烷制备大鼠大肠癌模型,证实干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、婴儿型双歧杆菌、长双歧杆菌、酪酸梭菌和聚酪素芽胞杆菌均能显著减少大鼠肠道畸变隐窝的发生率^[98]。多项临床研究表明,对放疗化疗或围手术期患者口服双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌等益生菌,能有效保护结肠癌术后肠屏障功能和降低术后感染性并发症发生率^[99-102],并且口服益生菌还能够起到降低大肠癌发病风险的作用^[103]。

9 微生态失衡的综合防治

肠道微生态失衡的防治原则主要包括^[104]: (1) 积极治疗原发病,纠正可能的诱发因素,并减少使用、慎用引起肠道微生态失衡的药物(制酸剂、免疫抑制剂、抗生素等),同时关注引起微生态失衡的情况,处理好放疗化疗、各种创伤、围手术期的治疗工作,防止肠道微生态失衡的发生。(2) 调整机体的免疫功能和营养不良状态。对不能进食患者,肠道内营养,鼻饲以保持肠道微生态平衡十分重要,尽可能减少肠外营养,使用肠内营养对维持肠道微生态平衡起重要作用。(3) 合理应用微生态调节剂,可以单独应用活菌制剂(推荐数种活菌联合应用)或益生元制剂,也可活菌制剂+益生元制剂联合应用。此外,近些年开展的粪菌移植治疗,以及我们传统的中医药在微生态失衡的防治方面,也有许多积极作用。

益生元是微生态调节剂的重要组成部分,最早由 Gibson 和 Robefroid^[1]在 1995 年提出,它是一种不被上消化道消化的营养物质,直达结肠能选择性刺激一种或数种生理性细菌生长增殖,从而增进宿主健康的作用。益生元主要包括低聚果糖、低聚异麦芽糖、大豆低聚糖、低聚木糖、低聚半乳糖、水苏糖等数百种低聚糖类,以及抗性淀粉。利用口服活菌(益生菌)来治疗某些疾病如 IBS、IBD 等已有较多报道,使用益生元较益生菌在某些方面有更多优点,其依据是其通过胃肠道后具有更高的存活性和在食品或药品中长期的稳定性。益生元提供了一种激动人心并充满挑战的消化功能概念。通过选择性刺激结肠中有益细菌的生长看,对健康是有明显帮助的。除了在饮食中作为膳食纤维外,不能够被消化的低聚糖已被证明可以促进钙的生物利用度,降低大肠癌的前期病变的风险,改善众多肠黏膜炎症,降低体内甘油三酯等。而且,益生元与传统的防治方法相比没有副作用。通过疾病动物模型以及临床病例验证,服用益生元被认为是一种可控的、有一定效果的临床防治方法^[105]。这些可能会

引起对认真选择益生元作为预防和一线治疗肠道微生态失衡治疗方法的支持。

10 肠内营养在肠道微生态失衡中的应用

10.1 胃肠道黏膜微生态屏障功能障碍及衰竭的诊断要点 1991 年美国胸外科医师协会 (ACCP) 和危重病医学会 (SCCM) 在芝加哥集会联合讨论了有关感染与多器官功能障碍 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 及多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF) 等问题^[106]。随着对多器官功能障碍认识的增加, 胃肠道功能障碍在疾病中的地位日益受到人们的重视。胃肠道作为人体内最大的储菌库和内毒素库, 被认为是全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 的触发器和始动器, 是脓毒症和 MODS 的中心器官^[107-108]。

国内黎介寿^[109]认为, 胃肠道肠功能障碍 (gastrointestinal dysfunction, GID) 是指肠实质和 (或) 功能的损害, 导致消化、吸收营养和 (或) 屏障功能发生严重障碍, 这一定义得到大多数学者的认可。美国胸科医师协会和美国危重症医学会 (ACCP/SCCM) 联席会议 (1992 年) 制定的标准^[106], 凡符合“急性胃肠黏膜病变、应激性溃疡出血、腹胀及肠鸣音减弱、中毒性肠麻痹、非结石性胆囊炎或坏死性小肠结肠炎”5 项之一, 即可诊断为 GID。我国 MODS 病情分期诊断及严重程度评分标准 (1995 年) 中, 有关 GID 的评分标准^[110]: 腹部胀气, 肠鸣音减弱为 1 分; 腹部高度胀气, 肠鸣音接近消失为 2 分; 麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血为 3 分。该标准中所用测量指标简便、可评价性相对较强, 目前国内多采用该诊断标准。

大量的实验研究和在临床救治过程中的体会表明, 胃肠道功能障碍及衰竭的诊断在危重症治疗中至关重要。诊断要点如下:

(1) 胃肠道黏膜屏障功能障碍的诊断要点: ① 进行性腹部胀气, 肠鸣音减弱, 不能耐受饮料和食物的体征超过 5 d; ② 胃肠蠕动消失; ③ 出现中毒性肠麻痹, 有高度腹胀; ④ 应激性溃疡, 无结石性胆囊炎等。

(2) 胃肠道黏膜屏障功能衰竭的诊断要点: ① 有引起胃肠道功能衰竭的前提, 如重症感染, 休克、黄疸、烧伤、脑血管意外, 大手术后, 以及有肺、心、脑、肾、肝等器官功能衰竭的患者, 出现上消化道出血, 应高度警惕胃肠道功能衰竭的发生; ② 疑有应激性出血, 24 h 内失血超过 800 mL; ③ 经内窥镜检查确定胃黏膜有糜烂、溃疡、出血; ④ 胃肠道本身的疾病和一些全身性疾病也可引起胃肠道功能衰竭, 如胃肠道炎症、急性出血坏死性胰腺炎、

高位肠痿、短肠、中枢神经系统疾病、严重创伤、某些药物因素等^[111]。

(3) 胃肠道黏膜屏障功能障碍和衰竭, 需要有以下至少一种病理与生理的改变: ① 肠道微生态失衡: 革兰阴性大肠埃希菌菌群扩增即异常增殖, 粪便细菌/优势菌培养、粪便球/杆菌比例检查、肠道菌群宏基因组测序 (菌群多态性检测)、特定菌群的定量分析、特定菌群的 PCR (ER1 C2 PCR) 指纹图动态监测等可提供诊断依据, 并可作为治疗效果监测指标; ② 宿主自身的防卫功能发生障碍: 血 sIgA 表达水平和粪便 sIgA 含量检测可某种程度上反映肠道黏膜免疫功能; ③ 黏膜屏障结构与功能发生改变: 动态监测血液 D 乳酸含量、二胺氧化酶 (DAO) 活性、细菌内毒素水平、尿乳果糖和甘露醇比值 (L/M) 等生物标志物, 可为肠道通透性监测提供诊断和治疗依据^[112], 以此来评价肠道屏障通透性、肠黏膜损伤、细菌移位及其程度, 指导临床进行合理的肠道屏障功能的修复和肠道复苏。

胃肠功能障碍很少单独发病, 多在其他原发疾病基础上或发展过程中伴随出现, 是病情危重的标志之一。由于其症状隐匿, 易影响临床判断, 延误治疗最佳时机, 因此如何防治肠黏膜屏障功能衰竭是目前研究的重点^[113]。

10.2 胃肠道黏膜微生态屏障功能损伤的病因及机制

10.2.1 缺血缺氧与肠黏膜损伤 在某些情况下, 如低灌注状态, 机体出现全身血流重新分布, 通过减少四肢、胃肠道的血流量, 来保护心、脑等重要器官, 肠道血流灌注相对减少, 胃肠组织氧供下降, 致肠道功能受损^[114]。另外, 组织细胞缺血最根本的治疗是恢复血流灌注, 然而恢复灌注后同样也会引起损伤, 即缺血一再灌注损伤^[115]。黏膜损伤主要是由于缺氧及缺血再灌注后的过氧化损伤引起, 导致黏膜上皮坏死, 黏膜修复能力降低, 致病微生物入侵, 进一步加快了 SIRS/MODS 及 MOF 的发展^[116]。

10.2.2 内毒素与肠黏膜损伤 内毒素是革兰阴性菌菌胞壁的脂多糖 (LPS) 部分, 其生物学效应是由脂多糖的类脂 A 部分所致, 胃肠道黏膜通透性增高, 内毒素、细菌入血, 刺激单核细胞和巨噬细胞, 释放大细胞因子和炎症介质 (NO 和 PG 等), 引起肠黏膜一系列病理改变: 黏膜下水肿、肠绒毛细胞坏死、肠黏膜通透性增加, 从而破坏肠黏膜屏障功能^[117-118]。

10.3 胃肠道黏膜微生态屏障功能障碍及衰竭的营养及微生态治疗 个性化综合营养治疗对胃肠道黏膜屏障功能损伤后的修复至关重要。胃肠道黏膜屏障功能障碍及衰竭时, 一方面机体出现代谢紊乱及

营养素利用障碍, 急需给予补充; 另一方面由于多器官功能障碍, 不能有效利用营养素及排出代谢产物, 应避免过分补充。对此, 采用分阶段、个性化代谢营养支持治疗是阻止病情进一步发展的关键性环节^[119]。

胃肠道黏膜屏障功能障碍及衰竭的营养及微生态治疗原则: (1) 严格把握禁食指征, 尽可能采用肠内营养 (EN) 和/或经口营养补充 (ONS); (2) 肠内营养在初期的主要目的是维护和恢复胃肠道功能和肠道微生态^[120], 而不以满足机体营养需要为核心目标, 否则易加重肠道负担, 此时机体的营养需要可通过肠外营养 (PN) 途径予以补充; (3) 肠内营养治疗以渐进式、分阶段、交叉推进为原则, 包含三方面内容: 剂型选择由预消化制剂过度到整蛋白制剂; 浓度由低到高^[121]; 输注速度由慢到快^[122]。肠内营养初始阶段给予预消化制剂 (氮源由氨基酸型或短肽型提供), 碳水化合物以糊精为主, 忌大剂量葡萄糖或蔗糖的组方, 使用低脂配方或加入部分的中链脂肪酸 (MCT), 同时应有充足的卵磷脂乳化^[123]。热量来源以碳水化合物为主; 氮源渐进, 如果使用动物蛋白, 早期应该使用深度水解物, 建议水解后蛋白肽的分子量低于 10 000 道尔顿以下, 从而确保营养在小肠吸收的同时避免结肠富营养化导致的微生态恶化。建议原料尽量使用红肉类去脂水解, 便于治疗伤口愈合及贫血; 并且水解方法应该使用人类胰酶或者加热水解, 忌用其他工业酶; 低浓度 (0.5 kcal/mL 能量密度起始), 低流量 (20~30 mL/次或 20~30 mL/h); 请特别注意, 短肽或短肽+氨基酸过度到整蛋白期间, 需要评价消化功能的恢复情况; 浓度和流量的推进须交叉进行; (4) 大剂量微生态调节剂冲击治疗, 以预防肠黏膜屏障功能的恶化, 促进肠道微生态的恢复。建议微生态调节剂口服剂量应达 $10^{10} \sim 10^{12}$ CFU (菌落形成单位) 以上, 必要时配合微生态调节剂灌肠; 如禁食状态下更需使用微生态调节剂灌肠治疗; (5) 添加益生元和合生元制剂可促进肠道微生态功能的恢复。益生元是指对双歧杆菌等益生菌有促进作用的物质, 如低聚糖、可溶性膳食纤维等。益生菌和益生元并存会起到协同作用, 这样的制剂称为合生元^[124]。应注意的是, 因益生元具有非消化性, 易在肠道内形成高渗环境, 诱发高渗性腹泻^[125], 临床根据患者大便次数调节剂量使用, 一般每日大便次数在 1~2 次; (6) 肠内营养配方中添加适量 (0.3~0.5 g/kg·d) 的谷氨酰胺可促进肠黏膜结构和功能的恢复^[126]; (7) 使用充足的维生素、矿物质和抗氧化剂可减少肠道缺血及再灌注损伤, 促进肠道功能恢复^[127-128]。

11 粪菌移植在微生态失衡中的应用

粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是指将健康者粪便中的功能菌群移植至患者胃肠道中, 重建肠道微生态平衡, 以治疗特定肠道及肠道外疾病。目前 FMT 明确适应证是: 复发性难辨梭状芽胞杆菌感染 (clostridium difficile infection, CDI), 且 FMT 治疗 CDI 在 2013 年被写入美国医学指南。国外另有报道, FMT 可治疗炎症型肠病、肠易激综合征、慢性疲劳综合征、肥胖症、2 型糖尿病等胃肠道和非胃肠道相关疾病^[129]。FMT 需取得供者和受者的知情同意, 供者可为健康的患者家属、志愿者或标准粪菌库, 健康供者至少需满足: 血清学及粪便检查排除可能的传染病、无近期抗生素治疗史、无胃肠道疾病、无肿瘤、代谢性疾病及免疫相关疾病史, 无其他相关危险因素等。粪菌移植的途径包括: 鼻胃管、胃镜、鼻肠管、结肠镜、灌肠等, 目前尚无明确的文献报道证实何种方式最佳, Gough 等^[130]认为移植方式的选择应取决于病变部位以及所患疾病的特点, 如代谢综合征倾向于经十二指肠输注等。但在临床实施中, 可能结肠镜或灌肠患者更易接受。临床上使用较多的是阿姆斯特丹方案处理粪便标本及粪便量, 即取供者的新鲜粪便 200~300 g 溶解于 500 mL 无菌等渗盐水中, 经搅拌离心过滤后, 形成均一溶液, 再将新鲜粪菌液在 6 h 内注入患者的肠道中^[131]。

目前, 除 CDI 以外 FMT 并无明确的适应症, FMT 治疗相关疾病的机制, 针对不同疾病 FMT 供者的选择、粪菌液制备、移植途径及移植流程等方面未形成统一的标准。虽目前无 FMT 显著不良事件发生的报道, 但 FMT 的安全性仍需要大量随机对照的高质量临床实验证据, 并根据临床具体病历以及个体差异制定适用的治疗方案。由于 FMT 筛选、移植流程复杂, 用粪人工组合菌群移植 (synthetic microbiota transplantation, SMT) 可能成为 FMT 或肠道菌群干预的发展的新方向。

12 中医药在微生态失衡中的应用

中医药学有着数千年的历史, 它是我国古代人民与疾病斗争的经验总结, 具有独特的理论体系和丰富精神的内容。虽然由于历史条件的限制, 古代医家不可能精确地揭示现代微生态学的内容, 但中医学从本质上讲就是生态医学。中医的“正气内存, 邪不可干”的“祛邪扶正”治则与微生态学者提出“矫正生态失调, 保持生态平衡, 间接排除病原体”的微生态调整概念有相通之处^[132]。

中医药与微生态关系的研究还处起步阶段。现有资料证明, 中药多成分体系中, 除含有活性成分

外, 还含有蛋白质、多糖、脂类、微量元素、维生素等营养成分对肠道微生物生态系统的平衡具有很好的保护作用, 很多健脾益气、扶正固本作用的中药制剂能一定程度上调整肠道菌群紊乱。中药对肠道菌群的作用是多方面的, 甚至在浓度不同时对双歧杆菌的增殖作用也截然不同, 或促进或抑制或无明显影响。一些中药如黄芪、党参、枸杞、刺五加、五味子等可以促进双歧杆菌的生长, 充当益生元的作用^[133]。相信随着今后中药对肠道微生态影响的研究在利用宏基因组学、高通量测序及生物信息学分析方法下, 深层次研究中中药对肠道微生态结构及功能的影响, 通过多靶点、多途径明确单味中药及其有效成分对某一疾病优势肠道细菌及其基因表达的影响, 阐明中药调节肠道微生态的物质基础, 为揭示其作用本质提供依据。

微生态学是一门新兴学科, 国内益生菌调节剂的基础研究和应用已受到越来越多人的重视, 但仍有许多问题需要我们借助免疫学技术、宏基因测序技术、转录组学、蛋白质组学、代谢组学技术及生物信息学等生物学技术综合应用于基础及临床研究, 比如, 益生菌与益生元筛选, 益生菌功能特性研究, 益生菌种类、数量及益生元组合对临床效果等等。因此, 本共识为初步专家共识, 以期给广大临床医师在选择和运用微生态调节剂时参考, 但是各疾病具体微生态调节剂治疗时机选择、剂量、剂型、疗程等仍需要大样本、多中心、随机对照的临床试验和不断研究。

参考文献

- [1] Magnus S, Giovanni B, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report[J]. Gut, 2013, 62(1): 159-176.
- [2] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. Acta Acad Agric Sci, 2013, 504(7480): 2729-2732.
- [3] Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) - A novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome[J]. Med Hypoth, 2012, 79(1): 104-112.
- [4] 李兰娟. 医学微生态学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [5] 《中华消化杂志》编委会, 王兴鹏. 肠道菌群失调诊断治疗建议[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(5): 335-337.
- [6] Schrezenmeir J, De VM. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 73(2 Suppl): 361s-364s.
- [7] Fuller R. Probiotics in man and animal[J]. J Appl Bacteriol, 1989, 66(5): 365-378.
- [8] Fuller R. Probiotics - The scientific basis[M]. Springer Netherlands, 1992.
- [9] 袁杰利. 肠道微生态与健康[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2012.
- [10] Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011 [J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(6): 468-481.
- [11] Li XX, Wong GL, To KF, et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without Helicobacter pylori infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use[J]. PLoS One, 2009, 4(11): 1493-1494.
- [12] Em B, Pb E, Sr G, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(3): 732-737.
- [13] 胡伏莲. 以菌制菌——益生菌对幽门螺杆菌抑制作用的探讨[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(29): 2017-2018.
- [14] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 32(10): 618-625.
- [15] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664.
- [16] Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment [J]. Aliment Pharmacol & Therapeut, 2010, 32(9): 1069-1079.
- [17] 何晨熙, 刘改芳, 朱新影, 等. 布拉酵母菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌疗效研究[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(3): 306-309.
- [18] Valeur N, Engel P, Carbajal N, et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract [J]. Appl & Environ Microbiol, 2004, 70(2): 1176-1181.
- [19] Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. Helicobacter, 2009, 14(5): 97-107.
- [20] Qi Y, Gao J, Xia Y, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(43): 6302-6307.
- [21] 张丽艳, 吴战军, 裴长安, 等. 标准三联疗法和加用益生菌对幽门螺杆菌感染的疗效比较[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(11): 770-772.
- [22] Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(1): 25-32.
- [23] 高峰玉, 刘群英, 郑艳, 等. 酪酸梭菌活菌片联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(3): 186-187.
- [24] Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD [J]. Nat Rev Gastroenterol & Hepatol, 2013, 10(11): 637-44.
- [25] Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: The role of bacteria and microbiota [J]. Clin in Liver Dis, 2014, 18(1): 59-71.
- [26] Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells[J]. J Hepatol, 2008, 49(5): 821-830.
- [27] Cfederico L. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases [J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39(6): 540-543.

- [28] Malaguarnera M, Greco F, Barone G, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide(FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Digest Dis & Sci*, 2007, 52(11): 3259-3265.
- [29] Aller R, De Luis DA, Izaola O, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial[J]. *Europ Rev Med & Pharmacolog Sci*, 2011, 15(9): 1090-1095.
- [30] 马丽滨, 罗利飞. 双歧杆菌三联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎患者血清 D-乳酸和二胺氧化酶水平的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(6): 677-679.
- [31] Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol & Nutr*, 2011, 52(6): 740-743.
- [32] Mei L, Tang Y, Li M, et al. Co-administration of cholesterol-lowering probiotics and anthraquinone from *Cassia obtusifolia* L. ameliorate non-alcoholic fatty liver[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138078.
- [33] Vincent WSW, Grace LHW, Angel MLC, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics: A proof-of-concept study[J]. *Annals Hepatol: Offic J Mexic Associat Hepatol*, 2013, 12(2): 256-262.
- [34] 杨林辉, 郭昭友, 曹明, 等. 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎患者血清内毒素水平的影响[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(2): 101-103.
- [35] 观晓辉. 凝结芽孢杆菌活菌片对非酒精性脂肪肝炎患者内毒素及细胞因子影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2009, 21(7): 639-640.
- [36] Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6): 1691-1702.
- [37] Ley RE, Turnbaugh PJ, Samuel K, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023.
- [38] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(31): 11070-11075.
- [39] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. *Isme J Multidisciplin J Microb Ecol*, 2013, 7(4): 880-884.
- [40] Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial [J]. *Europ J Clin Nutr*, 2010, 64(6): 636-643.
- [41] Karlsson FH, Valentina T, Intawat N, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103.
- [42] Xu M, Wang B, Fu Y, et al. Changes of fecal *Bifidobacterium* species in adult patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease[J]. *Microb Ecol*, 2012, 63(2): 304-313.
- [43] Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 562-572.
- [44] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 59-64.
- [45] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5): 940-947.
- [46] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1): 197-209.
- [47] 李斌, 何伟锋, 许岸高. 肝硬化肠道微生态失衡及益生菌的应用[J]. *广东医学*, 2012, 33(7): 1017-1020.
- [48] 张澍田, 赵海英. 微生态调节剂对肝硬化肠屏障改变的干预作用[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(39): 2742-2743.
- [49] 周红宇, 周国华. 一氧化氮和内毒素在肝硬化并发症发病中的机制及益生菌的干预作用研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(7): 560-562.
- [50] 王恒庆. 乳果糖及促肠动力药对失代偿肝硬化肠源性肠道菌群失调及内毒素的影响 [J]. *安徽医学*, 2014, 35(7): 967-968.
- [51] 蔡丽蓉, 王雯. 地衣芽孢杆菌治疗肝硬化并自发性细菌性腹膜炎的临床疗效研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(1): 49-51.
- [52] 朱晓慧, 唐宝英, 刘佳. 酪酸菌对肠道有益菌的增殖作用和共生关系研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2004, 16(4): 193-194.
- [53] 李瑞军, 唐晓山, 杨昭徐. 中药提取物水苏糖对临床/亚临床肝性脑病的预防作用 [J]. *中国新药杂志*, 2001, 10(6): 428-430.
- [54] 李兰娟, 吴仲文, 马伟杭. 慢性重型肝炎患者肠道菌群变化及其作用的研究 [J]. *中华医学杂志(英文版)*, 2001, 114(8): 869-872.
- [55] Li LJ, Wu ZW, Xiao DS, et al. Changes of gut flora and endotoxin in rats with D-galactosamine-induced acute liver failure [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(14): 2087-2090.
- [56] 王蜀强, 林健梅, 黄仁刚, 等. 慢性乙型重型肝炎患者肠道菌群、血浆内毒素动态变化及相关性研究 [J]. *四川医学*, 2014, 35(3): 285-287.
- [57] Chen Y, Guo J, Qian G, et al. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(9): 1429-1437.
- [58] 罗明, 曹武奎. 微生态调节剂治疗重型肝炎内毒素血症的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(7): 775-778.
- [59] Wu ZW, Lu HF, Wu J, et al. Assessment of the fecal lactobacilli population in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis and hepatitis B cirrhosis treated with liver transplant [J]. *Microb Ecol*, 2012, 63(4): 929-937.
- [60] Wu ZW, Ling ZX, Lu HF, et al. Changes of gut bacteria and immune parameters in liver transplant recipients [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11(1): 40-50.
- [61] Xie Y, Luo Z, Li Z, et al. Structural shifts of fecal microbial communities in rats with acute rejection after liver transplantation [J]. *Microb Ecol*, 2012, 64(2): 546-554.
- [62] Ren Z, Jiang J, Lu H, et al. Intestinal microbial variation may predict early acute rejection after liver transplantation in rats [J]. *Transplantation*, 2014, 98(8): 844-852.
- [63] Ren ZG, Liu H, Jiang JW, et al. Protective effect of probiotics on intestinal barrier function in malnourished rats after liver transplantation [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011, 10(5): 489-496.
- [64] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation—a randomized, double-blind trial [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(1): 125-130.

- [65] 李岩. 抗生素相关性腹泻[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(13): 1012-1013.
- [66] Hashimoto S, McCombs CC, Michalski JP. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 307(18): 1959-1569.
- [67] McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(4): 812-822.
- [68] McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(18): 2202-2222.
- [69] Mary H, DSouza AL, Nirmala M, et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial[J]. BMJ, 2007, 335(7610): 80-83.
- [70] Selinger CP, Bell A, Cairns A, et al. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. J Hosp Infect, 2013, 84(2): 159-165.
- [71] Allen SJ, Wareham K, Bradley C, et al. A multicentre randomised controlled trial evaluating lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older people admitted to hospital: the PLACIDE study protocol[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(19): 108.
- [72] Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. Lancet, 2013, 382(9900): 1249-1257.
- [73] Matricon J, Meleine M, Gelot A, et al. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol & Therapeut, 2012, 36(11-12): 1009-1031.
- [74] Kassinen A, Krogius-Kurikka L, M?kivuokko H, et al. The fecal microbiota of Irritable Bowel Syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects[J]. Gastroenterology, 2007, 133(1): 24-33.
- [75] Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome[J]. JAMA, 2004, 292(7): 852-858.
- [76] Fan YJ, Chen SJ, Yu YC, et al. A probiotic treatment containing Lactobacillus, Bifidobacterium and Enterococcus improves IBS symptoms in an open label trial[J]. J Zhejiang Univ (Sci B), 2006, 7(12): 987-991.
- [77] Jacqueline SB, Canale KE, Garry RB, et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(32): 5020-5024.
- [78] Johnsonhenry KC, Donato KA, Shentu G, et al. Lactobacillus rhamnosus strain GG prevents enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7-induced changes in epithelial barrier function [J]. Infect & Immunity, 2008, 76(4): 1340-1348.
- [79] Zeng J, Li YQ, Zuo XL, et al. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol & Therapeut, 2008, 28(8): 994-1002.
- [80] Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from Bifidobacterium infantis enhance epithelial cell barrier function[J]. Am J Physiol Gastrointest & Liver Physiol, 2008, 295(5): G1025-G1034.
- [81] O'mahony L, Mccarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles[J]. Gastroenterology, 2005, 128(3): 541-551.
- [82] Wang B, Mao YK, Diorio C, et al. Lactobacillus reuteri ingestion and IK Ca channel blockade have similar effects on rat colon motility and myenteric neurones[J]. Neurogastroenterol & Motility Official J Europ Gastrointest Motility Society, 2010, 22(1): 98-e33.
- [83] Ait-Belgnaoui A, Eutamene H, Houdeau E, et al. Lactobacillus farciminis treatment attenuates stress-induced overexpression of Fos protein in spinal and supraspinal sites after colorectal distension in rats [J]. Neurogastroenterol & Motility, 2009, 21(5): 567-e19.
- [84] Ray K. IBD: Gut microbiota in IBD goes viral[J]. Nat Rev Gastroenterol & Hepatol, 2015, 12(3): 125-127.
- [85] Dietert RR, Leubke RW. Molecular and integrative toxicology [M]. Humana Press, 2015: 261-310.
- [86] 丁娟, 熊光苏, 杨川华, 等. 益生菌制剂 VSL#3 对溃疡性结肠炎诱导缓解作用的系统评价[J]. 胃肠病学, 2012, 17(9): 521-526.
- [87] Shen J, Zuo Z X, Mao A P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(1): 2526-2528.
- [88] Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine [J]. Gut, 2004, 53(11): 1617-1623.
- [89] 马淑荣, 沈可欣, 周长玉, 等. 益生菌在炎症性肠病中的作用观察[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(1): 150-152.
- [90] 戴子军, 谭全会, 李兴华. 国内益生菌对轻中度溃疡性结肠炎诱导缓解作用的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014(7).
- [91] 胡正波, 陈路佳, 滕飞, 等. 美常安联合常规治疗对溃疡性结肠炎的系统评价[J]. 中国药业, 2013, 22(7): 3-7.
- [92] 霍丽娟, 安丽婷, 师永盛. 美沙拉嗪联合双歧三联活菌治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(8): 297-298.
- [93] Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol & Therapeut, 2012, 36(6): 503-516.
- [94] Dignass A, Lindsay J O, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management[J]. Clin & Res in Hepatol & Gastroenterol, 2010, 4(1): 518-520.
- [95] Orlando A, Russo F. Retraction note to: Intestinal microbiota, probiotics and human gastrointestinal cancers[J]. Am J Obstet & Gynecol, 2013, 44(4): 491-494.
- [96] Anca CF, Maria G. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention[J]. BMC Surgery, 2011, 12(22): : S35.
- [97] Kim Y, Lee D, Kim D, et al. Inhibition of proliferation in colon cancer cell lines and harmful enzyme activity of colon bacte-

- ria by *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212[J]. Arch Pharmac Res, 2008, 31(4): 468-473.
- [98] Singh J, Rivenson A, Tomita M, et al. *Bifidobacterium longum*, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis[J]. Carcinogenesis, 1997, 18(4): 833-841.
- [99] 朱达坚, 陈小伍, 伍锦浩, 等. 结直肠癌围手术期替代应用肠道微生态制剂对肠道菌群及机体免疫功能的影响[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(8): 1190-1193.
- [100] Liu ZH, Huang MJ, Zhang XW, et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial[J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(1): 117-126.
- [101] Reddy BS, Macfie J, Gatt M, et al. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy[J]. Br J Surg, 2007, 94(5): 546-554.
- [102] Osterlund P, Ruotsalainen T, R, Saxelin M, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study[J]. Br J Cancer, 2007, 97(8): 1028-1034.
- [103] Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on Lactobacillus GG[J]. Minerva Gastroenterologica E Dietologica, 2015, 61(4): 273-292.
- [104] Jr SM, Mansour NM. Probiotics and prebiotics in human health[J]. J Mol Microbiol & Biotechnol, 2005, 10(1): 22-25.
- [105] Gibson GR, Mb R. Dietary modulation of the human colonic microbiota; Introducing the concept of prebiotics[J]. J Nutr, 1995, 125(6): 1401-1412.
- [106] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1994, 89(1): 864-874.
- [107] Han H, Wang HL, Xue-Zhong YU. Gastrointestinal dysfunction/failure and critical care medicine[J]. Acta Academiae Mediciniae Sinicae, 2008, 30(30): 224-227.
- [108] 但昭葵. 多器官功能障碍综合征大鼠小肠 ICC 网状结构损伤机理研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [109] 黎介寿. 肠衰竭——概念、营养支持与肠粘膜屏障维护[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(3): 65-67.
- [110] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准(经庐山'95 全国危重病急救医学学术会讨论通过)[J]. 中国危重病急救医学, 1995, (6): 346-347.
- [111] 张安平. 肠功能障碍进展[J]. 创伤外科杂志, 2015, 17(6): 575-576.
- [112] 岳茂兴. 胃肠道功能障碍及衰竭的诊断和治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(1): 3-6.
- [113] Wu X, Conlin VS, Morampudi V, et al. Vasoactive intestinal polypeptide promotes intestinal barrier homeostasis and protection against colitis in mice [J]. PLoS One, 2014, 10(5): e0125225.
- [114] 李洪燕, 马嫦梅, 李慧. 肠内营养安全护理路径在外科重症监护室危重症病人实施效果观察[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(4): 254-256.
- [115] 廖欣鑫. HB-EGF 对大鼠肠道淤血再灌注及肝脏缺血再灌注损伤保护作用的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [116] 石刚, 陈嘉勇, 徐鹏远. 肠道粘膜屏障的损伤与保护[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(1): 61-63.
- [117] Venter M, Rode H, Sive A, et al. Enteral resuscitation and early enteral feeding in children with major burns—Effect on McFarlane response to stress [J]. Burns, 2007, 33(4): 464-471.
- [118] 李峰, 徐传博, 夏红星, 等. 不同时机早期肠内营养对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障的影响[J]. 肝胆胰外科杂志, 2016, 28(2): 10-15.
- [119] 万晓. 肠内营养对小鼠肠道粘膜屏障及肠道微生态的保护作用及机制研究[D]. 南京: 南京大学, 2015.
- [120] 赵静, 李文莉, 迟园园, 等. 肿瘤重症患者不同渗透压肠内营养液配制安全性与耐受性研究[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(10): 869-871.
- [121] 邓云霞, 孙志琴, 徐正梅, 等. ICU 病人早期肠内营养输注速度与腹内压的相关性研究[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(5): 311-312.
- [122] 陈明, 李涛, 曾贵利, 等. 渐进性联合营养支持治疗在重症急性胰腺炎中的作用[J]. 重庆医学, 2010, 39(6): 672-674.
- [123] 张婧, 程中. 肠道微生态制剂及其临床应用和研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2008, 15(6): 463-466.
- [124] 赵杰, 朱维铭, 李宁. 益生菌、益生元、合生元与炎症性肠病[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(4): 251-253.
- [125] 刘海宁. 肠道菌群与功能性便秘的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(4): 564-568.
- [126] 谢彩霞. 创伤性脑损伤肠屏障功能障碍与营养治疗[C]. 2011 中华医学会神经外科学学术会议论文汇编, 2011.
- [127] 谭蓓. 维生素 D 水平与炎症性肠病及其作用机制的相关研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [128] 于晓明, 金宏, 糜漫天. 肠屏障功能的损伤与营养防护[J]. 解放军预防医学杂志, 2006, 24(1): 68-70.
- [129] Singh R, Nieuwdorp M, Berge IJMT, et al. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than Clostridium difficile infection[J]. Clin Microbiol & Infect, 2014, 20(11): 1119-1125.
- [130] Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(53): 994-1002.
- [131] Smits LP, Bouter KEC, Vos De WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation[J]. Gastroenterology, 2013, 145(5): 946-953.
- [132] 李亦德. 走进微生态世界[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002.
- [133] 吴国琳, 余国友, 范小芬, 等. 单味中药及其有效成份对肠道微生态的调节作用研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(9): 134-136.
- 参与撰写讨论专家(按拼音排序): 陈焯, 范旻, 范学工, 房静远, 郭晓奎, 黎介寿, 李兰娟, 李延青, 秦楠, 秦环龙, 冉陆, 盛吉芳, 王红阳, 王立生, 吴仲文, 肖纯凌, 许国强, 袁杰利, 张振玉, 郑鹏远, 郑树森。