

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0034-06

微生物生态制剂临床应用进展

【作者】 于芝颖 李玉珍

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R97

【文献标识码】 B

微生物生态学 (Microecology) 于 1977 年由德国学者 Volker Rush 提出, 是一门在细胞或分子水平上研究微生物层次生态规律的学科, 在医学保健、疾病预防等方面具有重要的价值。近年来, 由于人们生活方式的改变, 广谱高效抗生素的应用, 放疗、化疗的广泛使用, 使人体正常菌群发生改变和失调, 从而导致疾病的发生。微生物生态制剂的应用, 可以治疗或治愈疾病, 使机体重新获得平衡, 因而受到广泛的关注和重视。本文就这一情况作一介绍。

1 人体正常菌群和微生物生态平衡

众所周知, 人出生后就携带大量微生物, 胃肠道的微生物占人体微生物总量的 78.6%。胃肠道的正常微生物不仅数量大, 而且种群多, 大多分布在小肠下段及大肠部位。胃、十二指肠、空肠细菌的种类及数量极少, 主要为革兰阳性菌, 如链球菌、葡萄球菌和乳酸杆菌等, 由于胃酸、胆汁作用及小肠液流量大, 蠕动节奏快, 细菌在繁殖前即被冲洗到远端回肠及结肠, 细菌浓度 $< 10^3/\text{mL}$ 。而回肠末端由于肠液流量少, 蠕动减慢, 细菌数逐渐增加到 $10^5 \sim 10^8/\text{mL}$, 主要含乳酸杆菌、大肠杆菌、类杆菌和梭状芽孢杆菌等。至结肠, 细菌数明显增加, 浓度 $10^9 \sim 10^{12}/\text{mL}$, 主要为厌氧菌, 其中双歧杆菌、类杆菌、乳酸杆菌占绝对优势, 为优势菌群, 而有潜在致病性的梭状芽孢杆菌和葡萄球菌仅有少量。肠道菌群保持共生或拮抗关系, 维持微生物生态平衡, 与宿主健康及疾病有密切关系。

肠道个体菌群分为 3 个部分: ①生理性细菌与宿主共生关系, 为专性厌氧菌, 是肠道的优势菌群, 如双歧杆菌、类杆菌、梭杆菌和消化球菌等, 是膜

菌群的主要构成者, 具有营养及免疫调节作用; ②条件致病菌与宿主共栖, 以兼性厌氧菌为主, 为肠道非优势菌群, 如肠球菌、肠杆菌, 在肠道微生物生态平衡时是无害的, 在特定的条件下具有侵袭性, 对人体有害; ③病原菌多为过路菌, 长期定植的机会少, 生态平衡时, 这些菌数量少, 不会致病, 如果数量超出正常水平, 则可引起人体发病, 如变形杆菌、假单胞菌和常为韦氏梭菌等^[1,2]。

一般来讲, 健康人体内正常存在的各种菌群关系是平衡的, 但由于环境条件、年龄、生理状态的改变, 或者由于滥用抗生素、受到辐射等原因, 微生物生态平衡有可能被打破。微生物生态平衡的破坏会引起微生物生态失调, 包括菌群种类的失调、菌量失调和定位转移, 从而导致宿主发生便秘、急慢性腹泻、肠胃炎、肠功能紊乱以及外来菌感染等疾病, 长期菌群失调还导致宿主产生各种疾病或促进衰老, 甚至引发癌症。

2 微生物生态制剂的作用机制

2.1 微生物生态制剂的定义

微生物生态制剂 (Microecologics) 又称为微生物生态调节剂, 是一类以微生物理论制成的含大量益生菌的活菌制剂, 有的还含有它们的代谢产物或 (和) 添加有益菌的生长促进因子, 具有调节宿主微生物生态平衡和提高宿主健康水平的功能。根据菌种特性、所含成分或生理功能等, 将微生物生态制剂分为 3 类^[3,4]: 益生菌 (probiotics)、益生元 (prebiotics) 和合生元 (synbiotics)。

2.1.1 益生菌 指能促进肠道内菌群平衡、对宿主起到有益作用的活的微生物生态制剂。常见益生菌有

以下几类：①乳酸菌（lactic acid bacteria，LAB）包括乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌、粪链球菌和枯草杆菌。②芽孢杆菌属包括蜡样芽孢杆菌和地衣芽孢杆菌。③非常驻菌包括丁酸梭菌和酪酸梭菌。

2.1.2 益生元 指一种不易被宿主消化的食物成分，能选择性刺激一种或几种结肠内常驻菌的活性和生长繁殖，以改善宿主健康。益生元分为低聚糖类（如水苏糖，大豆低聚糖，乳果糖，各种寡聚糖如蔗糖寡聚糖、棉子寡聚糖和寡聚麦芽糖等）、生物促进剂（双歧因子）和中药促进剂等。果寡糖（Fructooligo saccharides，简称 FOS）和棉子糖（Rafinose，简称 RAF）是应用最为广泛的益生元。美国食品与药品管理局（FDA），已认可果寡糖是安全的食品成分，用作临床鼻饲营养液的主要成分之一。近年来，我国研制的中草药作为微生态调节剂，引起国内外高度重视，研究发现阿胶、五味子、刺五加等中药对双歧杆菌有明显促进作用，这可能与中药的低聚糖类等物质有关。

2.1.3 合生元 又称合生素，是将益生菌和益生元合并应用的一类制剂。合生元既可以发挥益生菌的生理活性，又可选择性增加这种菌的数量，使益生作用更显著。微生态制剂按剂型可分为固态（胶囊、片剂）和液态（口服液、发酵乳）两类，根据所含菌种数可分为多联活菌制剂和单菌制剂。

2.2 微生态制剂的作用机制^[5 6]

2.2.1 营养作用 乳酸菌发酵产生乳酸，可以提高钙、磷的利用率，促进铁和维生素 D 的吸收，防止缺铁性贫血和维生素 D 缺乏症的发生；乳酸菌发酵乳糖产生半乳糖，构成脑神经系统中的脂类成分，与婴儿出生后脑的迅速成长有密切关系；能合成多种维生素（如维生素 B₁、B₂、B₆、B₁₂、叶酸、烟酸等）和生物酶等供人体利用。

2.2.2 增强免疫机能 定植于肠道，相当于天然自动免疫，另一方面，可以增强免疫球蛋白 IgG、IgM、IgE，T 细胞及巨噬细胞的产生，诱导机体特异性和非特异性免疫，增强人体的免疫功能。

2.2.3 抗肿瘤作用^[7] 可使与结肠癌有关的酶

（如 7 α -羟化酶、 β -葡萄糖苷酸酶、硝基还原酶等）的活性显著降低，从而降低发生肿瘤的危险性。另有学者推测，微生态制剂可通过抑制将前致癌物转化为活性致癌物的细菌生长、直接抑制肿瘤细胞的生长、与活性致癌物结合而抑制其吸收等方式抑制肿瘤的发生。

2.2.4 抗感染 乳酸菌发酵产酸，使肠道 pH 下降，对致病菌如痢疾杆菌、伤寒杆菌、产气荚膜杆菌、绿脓杆菌等有拮抗作用；嗜酸乳杆菌、保加利亚乳杆菌还可产生 H₂O₂，抑制葡萄球菌等致病菌的生长；双歧杆菌等益生菌可通过磷壁酸与肠粘膜上皮细胞相互作用而密切结合，与其他厌氧菌一起共同形成生物学屏障；而其代谢产物如乳酸、乙酸、过氧化氢和细菌素（bacteriocin）等活性物质形成了一个化学屏障，可阻止致病菌、条件致病菌的定植和侵入。有些乳酸菌还可以产生细菌素。

2.2.5 抗衰老 口服乳酸杆菌和双歧杆菌的动物，以放射线照射后，比未口服菌剂的对照动物存活时间长。其机制可能是乳酸菌可以抑制腐败细菌的繁殖，减少胺、吲哚、氨、粪毒素、硫化氢、致癌物质和其他有害物质，使机体衰老过程减缓。

2.2.6 改善肝功能 益生菌可利用、吸收肠道内含氮有害物质，抑制产胺的腐败菌，减少内毒素来源和对肝脏的损害，并降低肠道内酸度，达到降低血氨、保护肝脏的作用。

2.2.7 降低胆固醇 有人认为乳酸菌可产生 3-羟基-3-甲基戊二酸（HMG），从而抑制了胆固醇合成时所必需的羟基戊二酰辅酶 A 还原酶活性。也有人认为发酵乳中乳清酸衍生的代谢物可降低胆固醇浓度；或由于乳酸菌可将胆固醇有效地同化或将其捕住使之不能进入血液。

3 微生态制剂的发展现状

微生态制剂的应用最早应归功于俄国微生物学家、诺贝尔生理医学奖获得者 E. Methchnihoff。他通过研究以酸奶为主要食品的保加利亚人长寿的秘密，于 1908 年发表了著名的《The Prolongation of life》。

微生物制剂可分为两大类，一类是用于临床的制剂，另一类是用于保健的制剂。剂型则有胶囊、微胶囊的冻干粉以及片剂、水剂（口服剂）、酸奶或冷饮等形式。在临床应用方面，国内外早在 20 世纪五六十年代就有“乳酶生”，主要含粪链球菌（*Enterococcus faecalis*），具有治疗腹泻、便秘等功能。当前我国已有多种正式获得国家食品和药品监督管理局（SFDA）批准且为国家一类生物制剂的益生菌上市，即口服双歧杆菌活菌制剂（丽珠肠乐）、口服双歧杆菌三联活菌制剂（培菲康）、口服蜡样芽孢杆菌活菌制剂（促菌生）、口服地衣芽孢杆菌活菌制剂（整肠生）等。

4 临床应用

4.1 乳糖消化

许多成年人小肠乳糖酶活性下降，故消化乳糖的能力差。其结果是乳糖的吸收不充分，产生乳糖不耐受症的症状和体征，包括肠管内气体增多，腹部胀气和腹泻，水样便，量多。保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌和嗜酸乳杆菌（*Lactobacillus aciophilus*）含有乳糖酶，可以促进乳糖的消化和吸收，使乳糖不耐受症状减轻。对乳糖吸收不良的小儿，给予加入嗜酸乳杆菌的牛奶后症状亦显著改善。对碳水化合物吸收不良的小儿，急性腹泻期每日摄食发酵牛奶制品，特别是食用酸奶后症状减轻与乳糖吸收增加有关^[8,9]。

4.2 消化系统疾病方面的应用^[6,10,11,12]

4.2.1 预防和治疗腹泻 可用于预防和治疗小儿病毒性腹泻（轮状病毒感染）、旅游者腹泻、抗生素相关性腹泻（AAD）、难辨梭状芽孢杆菌腹泻、放射相关性腹泻和人免疫缺陷病毒（HIV）感染者的腹泻。

4.2.2 小肠细菌过度生长 如手术后贮袋炎（pouchitis）。

4.2.3 炎症性肠病（IBD）^[13,14] Kruis 和 Rembacken 采用随机对照法，比较了美沙拉嗪和大肠杆菌在溃疡性结肠炎（UC）患者中维持缓解效果。两组患者在接受皮质激素和庆大霉素治疗后，一组口

服美沙拉嗪，另一组口服大肠杆菌，缓解后维持治疗 12 个月。结果：两组在缓解率、达到缓解天数、复发率和平均缓解天数方面均没有显著性差异。故在维持缓解炎症性肠病方面两者同样有效。

4.2.4 肠易激综合征（IBS）^[15] Niedzielin 等在 40 例 IBS 患者中进行了口服植物性乳酸杆菌 299V 和安慰剂的对照试验。结果：治疗组在腹痛消失、便秘正常化方面比对照组有明显效果。

4.2.5 结肠癌的预防

4.2.6 腹膜炎

4.2.7 急性胰腺炎

4.2.8 治疗缓解各种便秘

4.2.9 慢性肝炎和肝硬化 据卜淑蕊^[16]等报道，应用微生物制剂可以减轻肝硬化时肝细胞损伤及细胞器变形程度，减慢假小叶的形成速度以及改善肝功能。

4.3 治疗细菌性阴道病和滴虫性阴道病^[17]

长期以来，利用乳酸菌治疗妇女下生殖道疾病始终是世界各国妇科专家关注的课题。美国《Ann Int Med 1992, 116, 419》报道：1992 年纽约州 St. Miaohees 医疗中心的 Drutz 医师用乳酸酪置入阴道治疗阴道炎，并据此提出微生物制剂疗法的新概念。

乳酸杆菌是阴道正常菌群中最重要、数量最多的常驻菌。细菌性阴道病（bacterial vaginosis, BV）时阴道内乳酸杆菌显著减少或完全消失。临床治疗 BV 的主要药物是甲硝唑，但甲硝唑的消化道反应较明显。应用抗生素治疗虽然可以使 BV 的症状得到暂时缓解，但也进一步杀死残余很少的乳酸杆菌，使阴道正常优势菌不能再建立，加重阴道微生态失衡，这是临床上 BV 患者顽固复发的一个重要原因。由于 BV 的主要病理生理改变是阴道的菌群失调，因此使用恢复患者阴道微生态平衡的制剂是治疗 BV 的关键。

滴虫性阴道炎属性传播疾病，发病率较高。滴虫性阴道炎患者阴道分泌物的滴虫、支原体、链球菌以及厌氧菌群的分离率增加，其他微生物变化不明显。乳酸杆菌活菌制剂能充分补充阴道中最重要

的乳酸杆菌，维持阴道的酸性环境，加强阴道自净作用，破坏滴虫的生态环境，有助于恢复阴道的微生态平衡^[18]。

5 临床常用微生态制剂^[19 20]（见表 1）

表 1 临床常用微生态制剂

商品名(别名)	成分	规格及每剂含活菌数
丽珠肠乐(回春生)	青春型双歧杆菌	0. 35g/粒 0. 5 亿/粒
培菲康	双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌	0. 21g/粒 0. 5 ×10 ⁸ /粒
常乐康	婴儿双歧杆菌、酪酸梭状芽孢杆菌	420mg/粒 酪酸菌≥1.0 ×10 ⁷ /g ,双歧杆菌≥1.0 ×10 ⁶ /g
整肠生	地衣芽孢杆菌、甘露醇、乳糖	0. 25g/粒 2. 5 亿/粒
妈咪爱	乳酸菌培养物、链球菌、枯草杆菌、维生素等	1g/袋 1. 5 亿活菌/袋
美常安	枯草杆菌、粪肠球菌活菌肠溶胶囊	250mg/粒 枯草杆菌 5. 0 ×10 ⁷ ,粪肠球菌 4. 5 ×10 ⁸ ,5 亿/粒
乳酸菌素片	乳酸菌素(嗜酸菌素、乳酸杀菌素、嗜酸乳菌素)、乳酸、醋酸	0. 12g/片
米雅 BM	芽孢酪酸菌、维生素 B ₁ 、B ₆ 、泛酸钙	20mg/片 1 000 万活菌/片
米雅利桑爱儿 A	酪酸菌	1g/包 8 000 万活菌/包
天三奇	H. D 等 3 种有益菌、维生素、氨基酸、微量元素、辅酶 Q 等	0. 32g/粒
威特四联活菌	双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、蜡样芽孢杆菌	
乐托尔	热处理的嗜酸乳杆菌及代谢产物 ,为死菌制剂	50 亿/粒
普乐拜尔	婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌、蜡样芽孢杆菌等	0. 5g/片 0. 5 亿/片
强力若素	米曲霉 NK 菌、乳酸菌、维生素、酵母、碳酸钙等	250mg/粒
乐腹康促菌生	蜡样芽孢杆菌	
源首	蜡样芽孢杆菌	0. 25g/粒 4 亿/粒
蓉生乐腹康	蜡样芽孢杆菌活菌制剂	6 亿活菌/粒
聚克	乳酸杆菌、嗜酸乳杆菌、乳酸链球菌	0. 33g/粒 活乳酸菌 >2 万/粒
乳酶生	主要是粪肠球菌	0. 3g/片 活菌数≥300 万/g
乳果糖 ¹	乳果糖、少量半乳糖和果糖	300mL/瓶
倍生 ¹	双歧因子	
肠泰合剂 ²	白术、茯苓、双歧杆菌	10mL/支
肠泰口服液		
金双歧 ²	长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌、促菌因子、低聚糖	0. 5g/片 0. 5 亿/片
贝飞达 ²	长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、双歧因子、淀粉、乳糖	210mg/粒 活菌数≥5. 0 ×10 ⁷ /g

¹ 益生元制剂² 合生元制剂

5. 1 双歧三联活菌胶囊（ bifico，培菲康）
5. 1. 1 菌种 系两歧双歧杆菌（ *Bifidobacterium bifidum* ）、嗜酸乳杆菌、粪链球菌组成的三联活菌胶囊。嗜酸乳杆菌为革兰阳性杆菌，属兼性需氧菌，

能产生多量乳酸,不产生芽孢,无荚膜。耐 pH 3 酸性的乳酸菌,乳酸生成力强。粪链球菌为革兰阳性球菌,无芽孢、无荚膜、无鞭毛,呈卵圆形,多呈双排列或直短链状。发酵葡萄糖时,以产生乳酸为主。生存力强,繁殖力旺盛。

5.1.2 组成 长型双歧杆菌 70mg,嗜酸乳杆菌 70mg,粪链球菌 70mg。规格 0.21g/粒,含活菌数 0.5×10^8 /粒。

5.1.3 用法用量 成人 2 ~ 4 粒/次,2 ~ 3 次/d;儿童 2 ~ 3 次/d,0 ~ 1 岁每次 0.5 粒,1 ~ 6 岁每次 1 粒,6 ~ 13 岁每次 1 ~ 2 粒。

5.2 丽珠肠乐(Bifidobiogen)

含 DM8504 青春型双歧杆菌。规格 0.35g/粒,含活菌数 0.5 亿/粒。用法用量:每次 1 ~ 2 粒,早晚餐后各服一次,重症加倍,儿童酌减。婴幼儿服用可取胶囊内药粉用温开水或牛奶调服。

5.3 米雅 BM

含酪酸菌。规格 20mg/片,含活菌数 1 000 万/片。用法用量:每日 3 次,每次 2 片。可用开水冲服、温开水吞服,亦可加入牛奶、稀粥中服用。

5.4 美常安(Medilac - S)

含粪肠球菌、枯草杆菌。采用包衣技术制成肠溶胶囊,完整跨越胃酸屏障,活菌安全直达肠道。到达肠道后迅速崩解,活菌 100% 释放。采用特殊隔湿包装,无需低温保存,方便存放和服用。规格 250mg/粒,含活菌数 5 亿/粒。用法用量:12 岁以上儿童及成人,口服每次 1 ~ 2 粒,每日 2 ~ 3 次,或遵医嘱。

5.5 复合乳酸菌胶囊(聚克)

含乳酸杆菌(*Lactobacillus Lactis*)、嗜酸乳杆菌和乳酸链球菌(*Streptococcus lactis*)。为将活菌混合制成的肠溶胶囊制剂。规格 0.33g/粒,含活乳酸菌 > 2 万/粒。用法用量:口服每次 1 ~ 2 粒,每日 1 ~ 3 次。

5.6 整肠生

含地衣芽孢杆菌,简称 BL20386 无毒菌株。规格 0.25g/粒,含活菌数 2.5 亿/粒。用法用量:每次 0.5g,每日 3 次,首剂量加倍。小儿减半,5 岁以下儿童每次半袋,每日 3 次,或遵医嘱。

5.7 强力若素

100g 强力若素中米曲霉菌 NK 菌培养末 50g,酵母(强化维生素)37g,乳酸菌培养末(粪链球菌)10g。1 片强力若素中含有米曲霉菌 NK 菌 10^2 个,粪链球菌 10^7 个以上。

米曲霉菌 NK 菌能产生丰富的淀粉酶、蛋白酶、脂肪酶等消化酶。粪链球菌繁殖最快的有益肠道乳酸菌,可抑制有害菌,促进双歧杆菌、嗜酸乳杆菌等正常菌群的繁殖。酵母含有丰富的维生素、矿物质、氨基酸等营养素。含有食物纤维。规格 250mg/粒,含活菌数米曲霉菌 NK 菌 10^2 个,粪链球菌 10^7 以上。用法用量:11 岁以上每次 5 ~ 9 片,11 岁以下每次 3 ~ 6 片,每日 3 次,饭后服用。

5.8 金双歧(Golden Bifid)

含长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌、促菌因子、低聚糖、脱脂奶粉。规格 0.5g/片,含活菌数 0.5 亿/片。用法用量:成人每日 2 次,每次 4 片;儿童 0 ~ 1 岁每次 1 片,1 ~ 6 岁每次 2 片,6 ~ 13 岁每次 3 片,每日 2 次。重症或首剂用双倍或 3 倍量。婴儿可将药片溶于温热(约 40℃)牛奶中送服。与抗生素错开 2h 服用。饭后温水送服。

6 微生态制剂的临床评价

6.1 关于死菌和活菌的问题

著名微生物学家光冈知足教授最近撰文说:“益生菌的许多生理功能,不论活菌、死菌体都能发挥同样的生物学效果。活乳酸菌或其发酵产物可对有害菌之定植起阻止作用,或依靠其抗菌机制促进其他有益菌的生长而抑制有害菌,从而发挥整肠作用,而这种作用不论是灭活细胞或非肠道乳酸菌,如菌体量大,在一定程度上也能起到与活菌同样的作用。”光冈指出,活菌制剂即使能通过胃肠道而不死,但在肠道中增殖也非常困难,因为肠道中一旦有了细菌定植形成了正常菌群后,再摄入的外来菌,即使能在肠道增殖,也几乎不可能定植,所以即使是活菌制剂也必须天天补充摄取才有效。

6.2 耐药因子转移的问题

由于多数乳酸菌、双歧杆菌对不少抗生素有抗药

性 ,大量吃入益生菌后 ,它的抗药性能否转移给肠道细菌呢 ? 研究表明 除个别乳酸菌的抗药基因是由质粒编码而可在远源细菌中转移外 ,大多数乳酸菌、双歧杆菌的这种耐药性是不转移的。例如乳酸菌对万古霉素有抗药性 ,但多年来还未发现其抗万古霉素特性转移至其他细菌。

6.3 安全性问题

采用双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、酪乳杆菌菌粉喂饲小鼠作半数致死量(LD₅₀)实验 结果表明 :每 Kg 体重至少要 25g 或 6g 以上 ,而在 1 ~ 2g 干粉中活菌数量约有 100 亿 ,故认为是安全的。大多数研究证明 ,益生菌对人体是安全的。只有个别免疫力太低(免疫缺陷或抑制)、口腔细菌太多或拔牙的老人可能引起严重感染。

6.4 药物相互作用

不应与抗生素同时服用 ,如需使用抗生素 ,应错开 2h 服用。

6.5 不良反应

未见明显不良反应。

6.6 服用方法

饭后以温水送服。

迄今尚没有对微生态制剂的药代动力学的系统描述。据报道 ,服用微生态制剂后 ,第二天即可在粪便中检出乳酸菌 ,第三四天菌量可达高峰 ,第八天维持正常。尚没有一种微生态制剂长期在肠道定植 ,停用益生菌后 ,其作用只能维持 1 ~ 2d ,最长 1 周作用即消失。并且 ,益生菌在肠道发挥作用的有效剂量及定植所需剂量无法明确。至今仍缺乏对微生态制剂的大规模、多中心、随机、双盲和前瞻性临床试验 ,评价品种少。

【参考文献】

[1] 胃肠病学. 上海科学技术出版社 2001 ,115 ~ 116
[2] 于敏 ,霍继明 ,杨景云. 微生态调节剂的临床作用与发展趋势. 中国微生态学杂志 ,1998 ,10 :117 ~ 119
[3] 光冈知足. Savage DC ,M acfarlane GT. 21 世纪肠道细菌学

[4] 沙科. 国内微生态制剂销售现状及市场分析. 中国新药杂志 , 2001 ,10(5) 387 ~ 388
[5] Salminen S ,Arvilommi H. Probiotics demonstrating efficacy in clinical settings. Clin Infect Dis 2001 ,32 :1577 ~ 1578
[6] Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. Am J Clin Nutr 2001 ,73 :1147 ~ 1151
[7] 李瑞军 ,杨昭徐. 微生态制剂在消化系统疾病中的应用进展. 中国新药杂志 2003 ,12(6) :416 ~ 419
[8] Alvarez - Olmos MI ,Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious disease :a modern perspective on a tradition therapy. Clin Infect Dis 2001 ,32 :1567 ~ 1576
[9] 程勇前 ,葛青和. 感染性腹泻的微生态疗法. 世界华人消化杂志 2001 ,9 :932 ~ 934
[10] Isolauri E. Probiotics in human disease. Am J Clin Nutr 2001 ,73 (suppl) S1142 ~ S1146
[11] Bengmark S. Colonic food pre - and probiotics. Am J Gastroenterol ,2000 ,95 (Suppl 1) S5 ~ S7
[12] 微生态制剂的临床应用. 胃肠病学 2003 ,8(1) 37 ~ 39
[13] Kruis W ,Schutz E ,Fric P et al. Double - blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther ,1997 ,11 : 853 ~ 858
[14] Rembacken BJ ,Snelling AM ,Hawkey PM ,et al ,Non - pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis :a randomized trial . Lancet ,1999 ,354 :635 ~ 639
[15] Niedzielin K ,Kordecki H ,Birkenfeld B. A controlled ,double - blind ,randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 ,13 :1143 ~ 1147
[16] 卜淑蕊 ,关志明 ,闫柱. 调整肠道菌群对肝硬化大鼠组织学的影响. 中国微生态杂志 2001 ,13(2) 83 ~ 84
[17] 范学工 ,黄燕. 微生态制剂的临床应用. 中国实用内科杂志 , 2002 22(11) :691 ~ 693
[18] Schrezenmeir J ,de Vrese M. robiotics ,prebiotics ,and synbiotics. Am J Clin Nutr 2001 ,73 :361 ~ 364
[19] 汤光 ,李大魁主编. 现代临床药理学. 化学工业出版社 ,2003 年 5 月
[20] 陈新谦 ,金有豫主编. 新编药理学. 第 15 版. 人民卫生出版社 , 2003 年 5 月