

- drome. Am J Gastroenterol, 2000, 95: 3503~3506
- [34] Toskes PP, Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome In: Feldman M. Scharschmidt BF. Sleisenger MH ed. Feldman Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Harcourt Publishers Limited, 2001, 1523~1535
- [35] 张达荣, 萧树东. 丽珠肠乐(回春生)治疗小肠细菌过度繁殖综合征及肠易激综合征的近期疗效观察. 中国微生态学杂志, 1993, 5: 16~21
- [36] 张厚德, 曾宗铭. 小肠细菌过度生长综合征与肠易激综合征关系研究. 中国微生态学杂志, 2001, 13 (4): 208~209
- [37] 傅丽娜, 张泰昌, 张尚忠, 等. 肠乐康治疗肠易激综合征 347 例. 中国新药杂志, 2001, 10 (6): 463~466
- [38] 张达荣, 董晓旭, 龙福宝, 等. 肠易激综合征患者服用酪酸梭菌制剂后肠道菌群状况. 中国微生态学杂志, 1999, 11 (3): 164~167
- [39] Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. J Clin gastroenterol, 1999, 28: 869~872
- [40] Li LJ, Wu Z, Ma W, et al. Change in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. Chin Med, 2001, 114: 869~872
- [41] 华静, 李继强, 曾明德, 等. 肝硬化患者肠道菌群的研究. 中华肝病杂志, 1998, 6: 79~81
- [42] 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 等. 慢性重症肝炎患者肠道定植抗力的研究. 中华肝病杂志, 2001, 6: 329~330
- [43] Van Derouwer SJH. Intestinal endotoxemia clinical significance. Gastroenterology, 1998, 94: 825~829
- [44] Murawaki Y, Kobayashi M, et al. Effects of lactulose on intestinal bacterial flora fecal organic acids in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res, 2000, 17: 56~64
- [45] 李迎慧, 刘衡川, 余倩, 等. 肠康双歧杆菌增殖胶囊对肠道菌群影响的研究. 中国微生态学杂志, 2001, 13: 138~139
- [46] Horsmans Y, Solbreux PM, Daenens C, et al. Lactulose improves psychometric testing in cirrhotic patients with subclinical encephalopathy. Ali Pha Ther, 1997, 11: 165~170
- [47] Watanabe A, Sakai T, Sato S, et al. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. Hepatology, 1997, 26: 1410~1414
- [48] 李瑞军, 杨昭徐. 肝性脑病的药物治疗. 中国新药杂志, 2001, 10 (3): 75~79
- [49] 李春梅, 王超, 张成有, 等. 丽珠肠乐对肝硬化疗效的观察. 中国微生态学杂志, 1994, 6 (2): 21~23
- [50] 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. 中国微生态学杂志, 2001, 13 (2): 83~84
- [51] 蔡访勤. 肠道菌群与结肠癌. 中国微生态学杂志, 1992, 3: 72~78
- [52] 孔宪寿, 王文凤, 陆立君. 分叉双歧杆菌对小鼠腹水瘤的抑制作用. 中国微生态学杂志, 1992, 4: 1~3

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0034-06

微生态制剂的分类及临床应用新进展

【作者】 牟方宏^{1, 2} 胡伏莲¹

1 北京大学第一医院 (北京 100034)

2 航天中心医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R97

【文献标识码】 B

微生态学是近年来发展的一门新兴生命科学。在人的胃肠道栖息着大约 10^{14} 个, 约 400 多种, 占粪便湿重的 20%~40%, 可分为 3 大类: ①厌氧菌, 也称为共生菌或益生菌, 占总数的 99% 以上, 以双歧杆菌及类杆菌为代表, 这些细菌对宿主有益无

害, 有保持宿主健康的作用。②需氧菌, 包括韦氏梭菌、葡萄球菌、变形杆菌、假单胞菌等。在生态平衡时这些细菌数量少, 不会致病, 但如果数量超出了正常水平, 则引起宿主发病。③兼需氧菌, 即中间菌, 如乳杆菌、大肠杆菌、链球菌等, 数量介

于需氧菌和厌氧菌之间,其作用也具有生理作用和致病性两个方面,具有潜在的有害性。其数量增加,可导致腐败物质、细菌毒素、致癌物增加,从而可能导致疾病或衰老。菌群失调指正常菌群的种类、数量、比例发生异常变化,导致人体患病。微生态制剂是用来调节菌群失调、保持微生态平衡、治疗疾病的益生菌及其代谢产物或促进物质制成的制剂。随着微生态学的发展,微生态调节剂在临床上的应用日益广泛,并不断地推陈出新,目前微生态制剂进入到一个飞速发展的阶段。截止到2003年,已批准了20余种制剂应用于临床,微生态制剂正在发挥着越来越重要的作用。

1 微生态制剂的分类

微生态制剂可根据所含成分的属性分为益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)、合生元(synbiotics)。益生菌是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态制剂,按剂型可分为固态(胶囊、片剂)和液态(口服液、发酵乳),根据所含菌种数可分为多联活菌制剂和单菌制剂。益生元是指能够选择性地促进宿主肠道内原有的一种或几种有益菌(益生菌)生长繁殖的物质。益生元分为低聚糖类(如水苏糖、大豆低聚糖、乳果糖等)、生物促进剂和中药促进剂等。合生元又称为合生素,是将益生菌与益生元合并应用的一类制剂。合生元既可发挥益生菌的生理活性,又可选择性地增加这种细菌的数量,使益生作用更显著。

1.1 活菌制剂

1.1.1 单一细菌的活菌制剂 如丽珠肠乐(双歧杆菌),其主要特点为:①与肠黏膜上皮细胞结合,与其他厌氧菌一起占据肠黏膜表面,形成生物学屏障,构成肠道定植阻力,从而阻止致病菌及条件致病菌的定植和入侵;②双歧杆菌能发酵葡萄糖,产生大量乳酸及醋酸,降低pH和Eh值,抑制痢疾、伤寒、变形、绿脓杆菌和真菌等致病菌的生长;还可产生细胞外糖苷酶,降解肠黏膜上皮细胞上作为潜在致病菌及其内毒素结合受体的复杂多糖,从而阻止潜在致病菌及其毒素对肠黏膜上皮细胞的粘

附;③能在肠内合成多种维生素和生物酶,并使肠道酸化,利于二价铁、钙及维生素D的吸收,并含有多种微量元素和氨基酸,增加人体营养;④作为免疫赋活剂和生物反应修饰剂,主要通过其菌体及菌体成分刺激机体产生特异性及非特异性免疫,发挥抗肿瘤作用;⑤丽珠肠乐还具有清除自由基及过氧化脂质的能力,因而能够延缓细胞的衰老。

1.1.2 地衣芽孢杆菌制剂 如整肠生。整肠生为中国首次分离的地衣芽孢杆菌无毒菌株的活菌胶囊制剂。其主要特点是作用机制独特,具有双向双重生物效应:①其在肠道的生长代谢过程中能产生多种抗菌活性物质,等于在肠内植入一个抗生源,所以对致病菌有明显的生物拮抗作用;②地衣芽孢杆菌为兼性厌氧菌,在有氧状态下,能迅速消耗生态环境中的游离氧,产生强大的生物夺氧作用,造成肠道内的低氧环境,促进如双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌及消化性链球菌等厌氧菌的生长,起到调整肠道菌群失调的作用,因而具有双向双重生物效应;③整肠生不是肠道固有菌,不会在肠道内长期定植,一般停药10d即可全部排出体外,在生长繁殖中可产生50%的芽孢,生命力及耐受能力强。

1.1.3 酪酸菌制剂 如米雅BM。本品为含有酪酸梭状芽孢杆菌(酪酸菌)的活菌制剂,并含有维生素B₂、维生素B₆、泛酸钙。其主要特点为:①酪酸菌是一种耐酸抗腐蚀性很强的厌氧性芽孢杆菌,属人体肠道内暂住的正常有益菌群,可抑制肠内腐败菌、食物中的毒素、病原菌等的增殖,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、副伤寒沙门菌、伤寒沙门菌、变形杆菌、痢疾杆菌、亲水气单孢菌等均有抑菌或杀菌作用,对引起伪膜性肠炎的难辨梭状杆菌有抑制增殖作用,并能阻止其毒素的产生,降低毒素的活性,可抑制毒素源性大肠杆菌产生毒素并降低毒素的毒性;②酪酸菌可抑制肠道内异常发酵产生的氨、胺、吲哚等有害物质,具有淀粉糖化作用,在肠道内可产生B族维生素(B₁、B₂、叶酸、烟酸)、维生素K和淀粉酶,对儿童具有良好的保健作用,其代谢产物酪酸是肠上皮组织细胞再生和

修复的主要营养物质；③酪酸菌能与双歧杆菌、乳酸杆菌等肠内有益菌共生，并促进其发育，特别是它能产生促进双歧杆菌发育的因子，对双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌、类杆菌等肠道有益菌均有促进增殖作用。

1.1.4 多维乳酸菌散 如妈咪爱散剂。本品为复方乳酸菌营养剂，含有活的粪链球菌、枯草杆菌及维生素C、维生素B₆、维生素B₁₂、烟酸酰胺、乳酸钙、氧化锌。其主要特点为：①口服后粪链球菌和枯草杆菌可在肠道内定居并迅速繁殖；②粪链球菌可分泌促肠活动素、细菌素等，对肠道内有害菌有抑制作用，对多种病原菌如鼠伤寒沙门菌和大肠杆菌等有抗菌作用；③枯草杆菌可产生溶菌酶，对变形杆菌属、大肠杆菌、葡萄球菌属等有害毒株有抑制作用，同时可形成肠道厌氧环境，促进双歧杆菌等肠道有益菌群的生长繁殖；④枯草杆菌可分泌促进消化的副消化酶，分解碳水化合物、脂肪、蛋白质及一般消化酶所不能分解的物质如纤维蛋白、明胶等，从而促进消化功能；⑤能提供婴幼儿生长发育期所必需的多种维生素及锌、钙等微量元素，促进婴幼儿的生长发育，并能通过抑制肠道有害细菌和促进有益菌群生长，产生β-葡萄糖醛酸酶，而使结合胆红素还原为尿胆原排出体外；⑥乳酸菌进入人体后可在直肠内迅速定居、繁殖，并产生大量乳酸，调整肠内pH值，促进大肠蠕动及消化吸收功能，从而促进排便，治疗便秘。

1.1.5 双歧三联活菌制剂 如培菲康、金双歧。培菲康为粪链球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌3种肠道固有菌的活菌微生态复方制剂。这3种菌为健康人肠道正常菌群，给药后通过重建宿主的肠道菌群间的微生态平衡而治疗由内源性或外源性微生物引起的感染。三联活菌的优点在于：①3个菌种能分别定植在肠道的上、中、下部位，抑制整个肠道中的有害菌，清除整个肠道中的有害物质，抵制外来微生物的入侵，因而使宿主的生物屏障作用增强，具有明显的抗感染能力；②3种菌种各有特点：上部粪链球菌为需氧菌，繁殖速度最快，12h内达高峰；

中部嗜酸乳杆菌为兼性厌氧菌，24h进入生长稳定期；下部双歧杆菌为厌氧菌，48h进入生长稳定期。这样就组成了一个在不同条件下都能生长，作用快而持久的联合菌群，在整个肠道黏膜表面形成一道生物屏障；③能诱导局部黏膜分泌性抗体的形成、T淋巴细胞亚群的致敏和激活以及巨噬细胞吞噬细菌抗原后的活化过程，有免疫调节作用；④具有调节肠道运动、促进营养等生理作用，能补充人体所需的各类营养物质（包括人体必需的维生素、氨基酸和微量元素），有利于分解、转化和利用蛋白质、糖类和脂类等物质及某些无机盐类（如钙、磷、铁、钴等）的吸收、利用。另一种双歧三联活菌制剂是金双歧，为长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌等组成的活菌制剂。长双歧杆菌对人体安全性、适应性好。经过驯化，长双歧杆菌抗氧性增强，活菌存活时间长，耐酸性强，可有效通过胃酸屏障。长双歧杆菌和保加利亚乳杆菌中富含β-半乳糖苷酶，提高国人（尤其是老年人）对乳制品的耐受性，促进乳品消化，增加钙质吸收。金双歧中的长双歧杆菌代谢过程中产生的乳酸和乙酸比其他双歧杆菌多，并且繁殖速度快，竞争排斥力强。

1.1.6 复方乳酸菌制剂 如聚克，含有乳酸杆菌、嗜酸乳杆菌、乳酸链球菌等多种活乳酸菌。其特点为：①以上3种菌是维持人体肠道固有菌群平衡的主要菌类，能在肠道较好地定植、发育、增殖，对肠道致病菌有拮抗和抑制作用。其主要特点为直接补充乳酸菌，定植于肠道中、下部，24~48h稳定增殖，产酸，拮抗致病菌。②本品可与14种抗生素（链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、卡那霉素B、红霉素、竹桃霉素、交沙霉素、四环素、多粘菌素B、多粘菌素E1、萘定酸、头孢氨苄、氨苄西林）同时使用。

1.1.7 屎肠球菌和枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 即美常安，其作用特点是：①屎肠球菌对致病菌抑制作用强、繁殖迅速；②枯草杆菌产生多种消化酶，有助于分解碳水化合物、脂肪、蛋白质及纤维蛋白、明胶等，促进消化吸收，并能产生溶菌酶和80

余种抗菌化合物,抑制变形杆菌属、大肠杆菌、葡萄球菌属等有害菌,从而预防和治疗肠道感染性疾病。③菌株对多种抗生素耐药,包括:青霉素 G、氨苄西林、头孢哌酮、头孢唑啉、诺氟沙星、红霉素、复方新诺明、丁胺卡那霉素、氯林可霉素等,可与这些抗生素合并使用;④在室温下有效期长达 2 年,稳定性好,室温保存,应用方便;⑤采用先进的肠溶胶囊技术,完全跨越胃酸屏障,活菌安全直达肠道,并迅速崩解。

1.2 死菌制剂

1.2.1 乐托尔 乐托尔含经热处理的嗜酸性乳酸杆菌及代谢产物(乳酸杀菌素、乳酸杆菌素、乳酸乳菌素、乳酸菌素)。其主要特点为:①是唯一从人体分离的细菌,对人体肠黏膜有很强的附着能力;②其发酵过程中的代谢产物对 G⁻及 G⁺菌有广谱的抗菌作用,对细胞内的病原体同样有效;③为经高温灭活的死菌制剂,细菌浓度稳定,不会随时间的延长而出现递减的可能,不会经肠道转移,造成二度感染,没有抗药性基因转移,因而不会增加致病菌抗药性的危险;④为高度浓缩的微生态制剂,每袋含 100 亿个菌体;⑤不影响同时使用抗菌素。

1.2.2 乳酸菌素片 乳酸菌素片为乳酸菌菌体及其代谢产物的干燥混合物,其主要特点为:①乳酸菌在发酵过程中产生乳酸菌素(包括乳酸、醋酸及多种抗生素如嗜酸菌素、乳酸杀菌素、嗜酸乳菌素等),有抑制致病菌的作用;②减少肠道有害物质的产生,降低内毒素水平;③促进酪蛋白的消化吸收,促进肠蠕动。

2 微生态制剂的临床应用进展

2.1 腹泻的预防和治疗

2.1.1 治疗和预防抗生素相关性腹泻 抗生素相关性腹泻与肠道菌群的数量和质量改变有关。McFarland 等^[1]对 193 例至少接受 1 种广谱抗生素治疗的患者同时应用乳酸杆菌或安慰剂治,结果显示,在接受乳酸杆菌治疗的患者中腹泻的发生率为 7.2%,而安慰剂组腹泻的发生率高达 14.6%。在抗生素相关性腹泻中,有代表性的是伪膜性肠炎,其

致病菌为难辨梭状芽孢杆菌。正常情况下难辨梭状芽孢杆菌占正常人肠道菌群的 3%。抗生素可抑制肠道内乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌,使难辨梭状芽孢杆菌异常增殖,其产生的毒素可介导产生腹泻及结肠炎症,重者可导致患者死亡。应用甲硝唑、万古霉素等抗生素治疗伪膜性肠炎,停用抗生素后肠炎容易复发,且复发后病情更加严重。有研究^[2]显示,微生态制剂与抗生素合用是治疗伪膜性肠炎及防止其复发的安全、有效的治疗措施。

2.1.2 防治旅行者腹泻 许多研究显示,微生态制剂对旅行者腹泻有良好的预防作用。Black 等^[3]给予含有乳酸杆菌和双歧杆菌的复合益生菌以预防腹泻的发生,与安慰剂比较,腹泻发生率由对照组的 71%降低为预防组的 43%。但另有研究^[4]显示,单一益生菌制剂对旅行者腹泻的预防作用有地区特异性,乳酸杆菌只能降低其中一个目的地腹泻的发生率,而对去另一地区的旅行者无效,且其临床效果老年人要优于青年人。

2.1.3 其他腹泻的防治 腹泻患者多存在肠道菌群失调,微生态制剂通过增加腹泻患者肠道内有益菌的数量和活力,抑制致病菌的生长,以恢复正常的菌群平衡,达到缓解腹泻症状的作用,对成人或小儿细菌性腹泻、菌痢、顽固性难治性腹泻均有良好的预防和治疗作用。轮状病毒感染是小儿秋季腹泻的主要病因,Guandalini^[5]研究显示,嗜酸性乳杆菌治疗可使儿童轮状病毒感染性腹泻迅速恢复,患者的平均病程及住院天数均明显缩短。

2.2 在肠易激综合征(IBS)治疗中的作用

IBS 发病机制尚未明确,有研究^[6]显示,IBS 患者大部分存在肠道菌群失调。益生菌制剂可使 IBS 患者肠道乳酸杆菌、双歧杆菌显著增加,大便 pH 值显著下降,症状明显缓解,小肠菌群过生长试验转阴率达 50%以上^[7]。

2.3 炎症性肠病的治疗

炎症性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,有研究^[8]显示,这 2 种疾病可能与肠道微生态菌群紊乱有关。在缓解期给予患者口服微生态制剂,可与

5-氨基水杨酸一样起到防止溃疡性结肠炎复发的效果^[9,10]。有学者为观察非致病性酵母菌 *bordarii*, 对克罗恩病的治疗作用, 对临床缓解期的 32 例患者应用 5-氨基水杨酸或 5-氨基水杨酸加用酵母菌 *bordarii* 治疗 6 个月, 结果显示, 单独应用 5-氨基水杨酸组复发率为 37.5%, 而与微生态制剂合用的患者中克罗恩病的复发率仅为 6.25%^[11]。提示微生态制剂可作为溃疡性结肠炎和克罗恩病维持治疗的另外一条途径。

2.4 幽门螺旋杆菌 (Hp) 的治疗

Hp 作为慢性胃炎、消化性溃疡甚至胃癌的主要致病因素, 至今仍没有一个理想的根治方法^[12], Mldolo 等^[13]发现乳杆菌可在体外抑制 Hp 生长; 动物实验发现, 用乳杆菌感染小鼠后, 再给小鼠喂服 Hp, 则 Hp 无法在胃内定植, 而给已感染 Hp 的小鼠服用乳杆菌后, 乳杆菌可清除 Hp, 且血清中抗体的滴度大大降低甚至无法测出^[14-16]。龙敏等^[17]从健康人胃肠道中分离出 26 株乳杆菌菌株, 对 CagA 阳性 Hp 毒力株进行体外拮抗实验, 筛选出 4 株对 Hp 毒力株有明显拮抗作用的嗜酸乳杆菌。王文凤等^[18]发现乳杆菌、双歧杆菌和 DL 菌 3 株菌共生发酵液对 Hp 有一定的抑菌作用。目前微生态治疗还不能替代传统的抗生素疗法, 但可与抗生素合用。另外, 常用 1 周的三联疗法根除 Hp, 胃肠道的不良反应是它的主要问题, 微生态制剂可减少或阻止这些药物相关性临床表现。Armuzzi 等^[19]对 60 例无症状 Hp 感染者随机应用克拉霉素、替硝唑、雷贝拉唑治疗 1 周及乳酸杆菌或安慰剂治疗 2 周, 并随访 3 周, 结果显示, 乳酸杆菌可明显减轻腹泻、恶心、味觉障碍等不良反应。益生菌防治 Hp 相关性疾病的研究尚处于起步阶段, 对于其具体作用机制、最佳治疗方案等还需要作进一步研究。

2.5 预防结肠癌的发生

益生菌可降低大便内可能参与结肠癌的酶、致突变物质及次级胆汁酸的浓度, 并可降低大便内将前致癌物转化为致癌物的酶的活性, 从而减少结肠癌的发生。

2.6 治疗缓解各种便秘

益生菌在体内代谢产生多种有机酸, 使肠腔内 pH 降低, 进而调节肠道正常蠕动, 有效缓解便秘。

2.7 慢性肝炎和肝硬化

有研究^[20]显示, 肝硬化患者存在菌群失调并伴有不同程度的内毒素血症, 且这种菌群失调与肝功能损害程度成正比。微生态制剂可以减轻肝硬化时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肠黏膜功能^[21], 改善肝硬化患者症状, 促进黄疸消退, 降低患者转氨酶并增高白蛋白, 消除内毒素血症, 同时可升高双歧杆菌与大肠杆菌比值, 对肝硬化的并发症如肝性脑病、自发性腹膜炎也有一定的防治作用。

3 使用微生态制剂应注意的几个问题

3.1 微生态制剂不是营养保健品, 其应用有适应证, 健康人无必要作保健品用, 应根据临床需要用药, 不宜长期服用。

3.2 一般地说, 活菌制剂不宜与抗生素同时应用, 但有些活菌制剂例外, 如美肠安、整肠生、米雅、聚克等可与抗生素合用。除以上几种制剂外, 如同时需用抗生素, 宜选用死菌及其代谢产物制剂, 如乳酸菌素片及乐托尔。

3.3 微生态制剂应用的选择

微生态制剂种类很多, 但都大同小异, 作用机制大体相似, 但具体应用时应根据临床特点及其生物学特性来选择, 大致原则是: ①如需尽快建立一个肠道的正常菌群, 宜选用三联活菌制剂, 如培菲康, 3 种细菌分别定植于肠道上、中、下三部分以不同的速度进行繁殖, 其作用快而持久; ②小儿腹泻或消化不良, 则宜选用多维乳酸菌散 (妈咪爱), 因为它既能调整肠道菌群, 助消化, 又能提供多种维生素和微量元素。③腐败菌感染, 如伪膜性肠炎、食物中毒等, 宜选用酪酸菌, 如米雅。

【参考文献】

- [1] McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. Prevention of btea-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* in

- compared with placebo. *Amj Gastroenterol*, 1995, 90: 439~448
- [2] McFarlang LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A Randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *Jam Med Assoc*, 1994, 271: 1913~1918
- [3] Black FT, Anderse PL, Orskov J, et al. Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhea. *Travel Med*, 1989, 7: 333~335
- [4] Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Prevention of travels, diarrhea by *Lactobacillus*. *.GG. Ann Med*, 1990, 22 (1): 53~56
- [5] Guandalini S, Pensabene S, Zikri MA, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30 (2): 214~216
- [6] Premenmetel M, Eyely J, Chow BA, et al. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Amj Gastroenterol*, 2000, 95: 3503~3506
- [7] 张厚德, 曾宗铭. 小肠细菌过生长综合征与肠易激综合征关系研究. *中国微生态学杂志*, 2001, 13 (4): 208~209
- [8] Linskens PK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, et al. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics *Scand. J Gastroenterol*, 2001, 234 (Suppl), S29~S40
- [9] Kruis W, Schutz E, Fric P, et al. Double blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11 (5): 853~858
- [10] Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Nonpathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet*, 1999, 354 (9194): 2000~2001
- [11] Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 2000, 45 (7): 1462~1464
- [12] 袁建平, 吴凯宇, 童善庆. 幽门螺杆菌感染的微生态治疗. 见胡伏莲, 周殿元主编. 幽门螺杆菌感染的基础与临床 (修订版). 北京: 中国科学技术出版社, 2002: 378~381
- [13] Mldolo PD, Lambert JR, Hull R, et al. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 1 1637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol*, 1995, 79: 475~479
- [14] Kabia AMA, Aiba Y, Takagi A, et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli murine model. *Gut*, 1997, 41 (1): 49~55
- [15] Karita M, Li Q, Cantero D, et al. Establishment of a small animal model for human *Helicobacter pylori* infection using germfree mouse. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89 (2): 208~213
- [16] Karita M, Kouchiyama T, Okita k, et al. New small model for human gastric *Helicobacter pylori* infection: success in both nude and euthymic mice. *Am J Gastroenterol*, 1991, 86: 1596~1603
- [17] 龙敏, 龙北国, 别平华, 等. 体外拮抗幽门螺杆菌的人嗜酸乳杆菌的选育. *中国微生态学杂志*, 2000, 12 (6): 317~330
- [18] 王文凤, 陆立君. 三株菌共生发酵液对幽门螺杆菌生长的抑制作用. *中国微生态学杂志*, 1998, 10 (4)
- [19] Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15 (2): 163~169.
- [20] 华静, 李继强, 曾朋德, 等. 肝硬化患者肠道菌群的研究. *中华肝脏病杂志*, 1998, 6 (2): 79~81
- [21] 卜淑蕊, 关志明, 闫柱. 调整肠道菌群对肝硬化大鼠肝组织学的影响. *中国微生态学杂志*, 2001, 13 (2): 83~84
- [22] 成虹, 胡伏莲. 微生态调节剂的临床应用. *中国新药杂志*, 1999, 8 (4): 276~278

.....

(上接第 45 页)

- [12] Uhl W, Anghelacopoulos SE, Friess H, et al. The roles of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion*, 1999, 60: 23~30
- [13] Altus Biologics A, Inc; Safety, clinical results for ThraCLEC presented at conference. *Biotech*, 2003 Nov, 19~30
- [14] Chronic Pancreatitis: Alliance targets development of novel pancreatic enzyme preparations. *Drug Week. Atlanta*, 2003 Mar, 21~24
- [15] Takeo C, Myojo S. Marked effect of octreotide acetate in a case of pancreatic pleural effusion. *Current Medical Research and Opinion, Newbury*, 2000, 16 (3): 171~177