

# 益生菌治疗儿童肠易激综合征研究进展

左力, 韩伟娟

首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050

**摘要** 肠易激综合征作为功能性胃肠疾病, 影响儿童生活质量, 造成儿童心理负担。肠道屏障受损、肠道炎症反应平衡失调是本病发生的可能病理生理机制。研究表明, 使用益生菌治疗可有效改善肠道屏障功能, 促进抗炎因子生成, 使患者症状得到有效控制, 达到治疗效果。然而目前益生菌的具体机制及临床应用尚处于研究阶段, 本文综述肠易激综合征的致病机制和益生菌的作用机理、疗效、安全性等研究进展。

**关键词** 肠易激综合征; 益生菌; 白介素 10; Toll 样受体; 菌株

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠疾病, 本病以排便习惯改变、腹痛为主要临床表现, 不伴有肠道结构及生化改变。在该病的流行病学研究方面, 中国总体发病率处于 5.0%~9.9%, 在美国、英国发病率为 2%~14%。其中, 根据美国流行病学研究统计, 儿童发病率为 1.2%~2.9%<sup>[1-2]</sup>。而在患有慢性腹痛疾病的儿童当中, 肠易激综合征患儿约占 21%~45%。根据患者的临床表现差异, 将本病分为腹泻型( IBS with predominant diarrhea, IBS-D)、便秘型( IBS with predominant constipation, IBS-C)、混合型( IBS with mixed bowel habits, IBS-M)及未分类型( IBS unclassified, IBS-U)<sup>[3]</sup>。在 2016 年罗马 IV 修订中, 将肠易激综合征诊断标准进行了校正: 1) 患者在 1 月内腹痛至少 4 天以上, 并包含下列临床表现中的至少一项: 腹痛与排便相关、排便习惯改变、排便性状改变。2) 在儿童便秘中, 疼痛不随便秘的好转而缓解。3) 在正确评估病情后, 症状不能由其他疾病解释<sup>[4]</sup>。由于 IBS 的病生理机制尚不明确, 缺乏诊断疾病的分子标志物及有效的治疗方案, 使得患者生活质量无法得到有效改善, 造成远期经济压力与心理负担。目前, IBS 的药物治主要包括: 益生菌治疗及抗胆碱能药物治疗。研究显示肠易激综合征的病生理机制之一为肠道菌群失调, 服用益生菌能够调节肠道菌群, 缓解腹胀、腹痛等不适。使用抗胆碱能药物治疗, 可通过缓解患者慢性腹痛症状提高生活质量; 抗抑郁药, 其中包含三环类抗抑郁药( tricyclic antidepressants, TCAs)及选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂( selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 缓解患者紧张状态、减轻症状, 该治疗方法对合并心理障碍的患儿更为有效。此外, 心理治疗、行为认知治疗等非药物疗法目前也应用于临床当

中<sup>[5]</sup>, 利用该疗法对家长进行培训, 给予儿童更少的心理压力, 指导患病儿童利用有效的技巧缓解焦虑情绪。

## 1 IBS 发病机制

IBS 是基因、环境及心理等多重方面共同作用的疾病。肠黏膜上皮屏障是保护机体不受肠道菌群侵袭的重要组成部分, 肠黏膜屏障通透性的增加是导致 IBS 的主要原因之一<sup>[6]</sup>。其中, 肠上皮细胞之间的紧密连接蛋白的作用尤为突出<sup>[7]</sup>。在 IBS 易感人群中, 由于胃肠道存在急性或慢性的感染, 在摄入含有果聚糖或谷蛋白的食物, 或出现肠道菌群失调的情况时, 会造成紧密连接蛋白功能的减弱, 导致局部发生炎症反应, 引起下游炎症细胞的募集与氧化应激的产生, 改变神经肌肉功能, 最终导致腹泻、便秘、腹痛症状<sup>[8-9]</sup>。Bertiaux-Vandaele 等<sup>[10]</sup>取 IBS 患者与正常人群(  $n=81$  )的降结肠活检进行分析, 发现闭锁蛋白( occludin)及密封蛋白-1( claudin-1)的表达量与症状的持续时间明显相关。目前菌群紊乱的致病机制尚存在一定争议——IBS 患者中, 链球菌属、瘤胃球菌属等潜在致病菌有所上升; 另有研究表明, 胃肠道有益菌( 例如乳酸菌、双歧杆菌属)在患者当中存在上升、下降或者不变的矛盾结果<sup>[11]</sup>。

免疫功能的改变也是导致 IBS 临床表现的可能原因。结肠抗炎因子白介素 10( interleukin-10, IL-10)在疾病过程中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。基因方面, 基因多态性可能使成人分泌 IL-10 的量出现差异, 从而影响疾病的发生率<sup>[13]</sup>; 在儿童基因多态性研究中, IBS 的发生与 IL-10 遗传变异并无相关性<sup>[14]</sup>。肠道方面, Bashashati 等<sup>[15]</sup>的 Meta 分析结果显示, IBS 患者中, IL-10 的表达成下降趋势, 与此对应的是, 血清与血浆中的促炎

收稿日期: 2017-06-20; 修回日期: 2017-10-09

作者简介: 左力, 主管护师, 研究方向为儿童内科疾病护理, 电子信箱: zuoli63138408@sina.com; 韩伟娟( 通信作者), 主治医师, 研究方向为儿科常见病诊断, 电子信箱: hanweijuan211@163.com

引用格式: 左力, 韩伟娟. 益生菌治疗儿童肠易激综合征研究进展[J]. 科技导报, 2017, 35(21): 32-36; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.21.003

因子肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )水平较正常明显升高,而TNF- $\alpha$ 以及IL-10的分泌平衡被打破,导致IBS的发生。此外,在肥大细胞在炎症因子的介导下被激活,引起脱颗粒反应使得5-羟色胺、组胺增多,刺激神经引起患者出现IBS腹痛症状发生<sup>[16]</sup>。上调抗炎因子IL-10的方法起初用于治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),考虑到IBD与IBS都存在肠道炎性改变,该疗法在治疗IBS中的地位也相应提升。

另一方面,在IBS氧化应激、免疫反应发生过程中,肠黏膜细胞Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)在激活机体炎症反应中起到重要作用。多项研究显示,在肠道出现炎症反应时,肠黏膜细胞Toll样受体表达会出现相应改变<sup>[17]</sup>。肠道出现炎症时,屏障功能减弱,抗原分子与Toll样受体结合,并募集下游分子MyD88,磷酸化并降解I $\kappa$ B,使NF- $\kappa$ B进入细胞核,引起免疫反应,造成肠道功能紊乱。Brint等<sup>[18]</sup>获取健康人群与IBS患者结肠组织,并检测TLR表达,发现IBS患者的TLR4表达明显增加;Koçak等<sup>[19]</sup>发现TLR2、NO表达明显提高;Dlugosz等<sup>[20]</sup>得出类似结论,发现患者小肠TLR4、TLR5、TLR9的表达也相应提高。上述临床试验研究均提示在IBS的疾病进展中,肠道免疫屏障出现了紊乱。

## 2 益生菌与IBS

世界卫生组织(WHO)将益生菌定义为:通过摄取适当的量,对食用者的身体健康能发挥有效作用的活菌<sup>[21]</sup>。德国将定义进行了进一步补充:益生菌是一类能够有充足数量到达胃肠道且产生健康效应的可培养细菌<sup>[22]</sup>。在临床应用与实验研究中,乳酸杆菌、双歧杆菌两大类细菌使用最为频繁。此外,酵母菌、芽孢杆菌、尼氏大肠杆菌及部分链球菌在特定情况下也会使用<sup>[23]</sup>。益生菌主要依靠调机体免疫、减轻局部或全身炎症反应发挥作用,从而减轻患者症状。消化系统方面,益生菌在肠道黏膜上皮聚集形成保护屏障,竞争性抑制抗原抗体反应,分泌代谢产物提供适宜的肠道pH值,多方面使得胃肠道获益<sup>[24-27]</sup>。然而,由于益生菌的种类较多,临床试验显示,部分类型并未对IBS产生明显的疗效。益生菌在治疗儿童消化系统疾病中正处于研究阶段,FDA尚未将系统性规范疗法纳入到肠易激综合征的治疗当中。

### 2.1 益生菌治疗IBS的机理

由IBS的致病机理看出,益生菌能够发挥拮抗作用,达到减轻症状,改善胃肠道功能的目的。

1) 益生菌调节胃肠道免疫功能,减轻炎症反应<sup>[28]</sup>。益生菌表面的磷壁酸可作用于树突状细胞,使得IL-10分泌增多,激活下游转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription-3, STAT-3)通路,发挥抗炎作用<sup>[29]</sup>;益生菌减少Th1细胞产生TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 等促炎因子及活性氧的生成。Shi等<sup>[30]</sup>给予IL-10基因缺陷小鼠培菲康治疗,发现炎症因子分泌减少,肠道炎症减轻。在成人的临床研究中,Jeon等<sup>[31]</sup>研究指出,短双歧杆菌通过介导调节性T细胞,促进结肠

黏膜固有层的IL-10分泌;Noguchi等<sup>[32]</sup>通过体外实验证实胚芽乳杆菌能够促进T细胞分泌IL-10。在此基础上,研究人员将乳酸乳杆菌基因组中导入分泌IL-10的相关基因,经此治疗IBS,起到良好的胃肠道保护效果<sup>[33]</sup>。尽管目前IBS缺少有效的化验指标以确定患者的分型、病程、严重程度,但研究显示,IL-10可能成为这类疾病,特别是腹泻型IBS的分子标志物。此外,Compare等<sup>[34]</sup>利用脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)模拟感染后IBS患者的肠道环境,发现正常被试与IBS患者的TLR4水平较对照组显著提高,给予干酪乳杆菌后,其表达量成下降趋势。

在儿童方面的临床试验中,由于行结肠镜取肠道黏膜标本存在困难,可行性差,通过观察血液中IL-10的浓度变化亦能间接反映肠易激综合征中的炎症反应。Hua等<sup>[35]</sup>选取外周血作为实验标本,发现无论是腹泻型、便秘型或混合型,循环中的IL-10水平较正常儿童均有下降。目前对于儿童接受益生菌治疗前后TLR表达变化的研究相对较少,儿童是否区别于成人有待进一步验证。

2) 益生菌能作用于肠上皮细胞的紧密连接蛋白,增强蛋白的稳定性。研究人员测定新生小鼠肠道的渗透性,发现出生3周的小鼠肠道屏障功能开始成熟,渗透性显著降低,而紧密连接蛋白claudin-3的表达也相应提升;生后2周的小鼠给予鼠李糖乳酸杆菌,可实现肠道屏障的提前成熟。益生菌可能通过激活蛋白激酶C与MAPK依赖的信号通路,增强该蛋白的保护作用<sup>[36]</sup>。Dai等<sup>[37]</sup>应用益生菌VSL#3对小鼠进行体内与体外试验发现:在益生菌的作用下,患病鼠的紧密连接蛋白的表达量明显恢复;与此同时,使用MAPK抑制剂会削弱益生菌的保护效应,以此证明其可能通过MAPK途径保护紧密连接蛋白功能。

### 2.2 益生菌治疗IBS的临床研究

从目前的试验结果来看,大部分研究认为益生菌可有效治疗肠易激综合征。Didari等<sup>[38]</sup>将2007—2013年益生菌治疗IBS的相关研究进行了Meta分析,发现从整体上看,益生菌能够有效治疗IBS。研究人员主要通过疼痛评分、症状观察、生活质量等方式对益生菌的疗效进行评估。对于需要长期口服及副作用较大的药物,应用于儿童需谨慎,因此监测不良反应显得尤为重要。相比于传统的抗抑郁药、抗胆碱能药,服用益生菌带来的不良反应相对较少。尽管大量临床试验、细胞体外实验都认可益生菌的积极作用,但是考虑到细菌菌株有所差异,是否所有的益生菌都能起到类似的作用,达到缓解患者症状的效果仍然需要进一步考证。在成人IBS研究中,Abbas等<sup>[39]</sup>将72名腹泻型IBS患者进行双盲的随机对照试验,37名受试者每日服用750 mg布拉氏酵母菌,6周后检测血液发现:促炎因子IL-8、TNF- $\alpha$ 水平明显低于安慰剂组,抗炎因子IL-10水平明显高于安慰剂组( $p < 0.001$ )。其中,34名受试者出现腹泻、胀气、腹痛、嗜睡、烧心症状,但程度均为轻度,血常规、生化、免疫球蛋白水平均未出现异常;而Stevenson等指出,虽然植物乳杆菌299v经体外研究证实

能够促进 IL-10 分泌,起到免疫调节作用,但在实际的临床随机对照试验中,经过 8 周的治疗,患者的腹痛症状改善( $p=0.800$ )与生活质量评分( $p=0.687$ )较安慰剂组无明显差异<sup>[40]</sup>。

关于益生菌用于儿童的研究较少,但由于菌株不同带来的疗效差异同样存在。Martens 选取 203 名 4~18 岁患 IBS 儿童开展观察性研究,予 Symbioflor 2(含大肠杆菌活菌与灭活菌的制剂)口服,平均治疗 43 天后观察患儿服药的耐受性、不良反应以及症状缓解情况,未发现不良反应,且症状明显好转( $p<0.001$ );Guandalini 等将 59 名 4~18 岁儿童分为两组进行双盲的交叉对照试验,一组给予 6 周 VSL#3 治疗,另一组给予安慰剂,此后相互交换,继续 6 周试验。结果显示,VSL#3 组对于腹痛、腹胀具有明显疗效( $p<0.05$ ),对家庭生活的负面影响明显减少( $p<0.01$ ),且未出现不良反应;Wojtyniak 等<sup>[41]</sup>开展双盲随机对照试验,给予 48 名小于 5 岁的儿童  $8 \times 10^8$  CFU 鼠李糖乳杆菌 35(Lcr35)制剂,治疗结果无明显差异( $RR$  0.6, 95%  $CI$  0.24~1.5,  $p=0.4$ )。

相较国外研究而言,国内发表的关于儿童服用益生菌的临床试验很少,未来开展类似研究对于益生菌在中国的推广使用有极大的帮助与借鉴作用。而对于儿童 IBS 的用药可以参考成人,选取临床疗效好、不良反应少的制剂。

### 2.3 益生菌治疗 IBS 的安全性

目前尚未出现益生菌治疗儿童 IBS 不良事件的系统综述或 Meta 分析。Doron 等对益生菌治疗胃肠道相关疾病进行了系统综述,当中存在以下常见的几种不良反应:1) 全身性感染;2) 有害代谢反应;3) 过度免疫刺激;4) 基因转移。对部分对于功能性胃肠疾病的研究出现的不良反应进行总结如表 1 所示。研究显示双歧杆菌、乳杆菌、芽孢杆菌等治疗儿童胃肠道疾病方面不良反应发生率极低<sup>[42]</sup>。由此推断,以上的不良反应均可能潜在发生于益生菌治疗 IBS 中,在临床试验中应密切监测受试者的血常规、血生化、感染指标、肠道菌群的耐药基因等。

表 1 益生菌治疗功能性胃肠疾病的相关不良反应

Table 1 Adverse events associated with probiotics in treatment of functional gastrointestinal disorders

作者	研究疾病	研究对象	菌株	不良反应	例数
Ducrotté 等 <sup>[43]</sup>	肠易激综合征	成人	胚芽乳酸杆菌 299v	一过性眩晕	1
Stevenson 等 <sup>[40]</sup>	肠易激综合征	成人	胚芽乳酸杆菌 299v	皮疹*	1
Abbas 等 <sup>[39]</sup>	肠易激综合征	成人	布拉氏酵母菌	腹泻、胀气、腹痛、嗜睡、烧心	34
Amirimani 等 <sup>[44]</sup>	肠易激综合征	成人	罗伊氏乳杆菌	腹泻、腹胀、腹痛、口腔异味、上腹饱胀、肛门疼痛、大便颜色改变、皮疹、眼痒等	24
Wojtyniak 等 <sup>[41]</sup>	功能性便秘	儿童	鼠李糖乳杆菌 35	大便气味改变、腹痛腹胀、食欲不振	3

\* 该不良反应病因确定为妇科疾病。

### 3 结论与展望

随着益生菌在各个疾病领域的不断尝试与应用,其对于机体的保护作用越来越受到人们的关注。了解其中的机理很可能给疾病的致病机制提供线索。IBS 的致病因素复杂,临床表现差异性大,其病因及发病机制仍然不能完全阐明,单一的因子或通路不能够有效解释疾病的发生发展,这在很大程度上限制了治疗措施的选择。囿于本文篇幅有限,对于 IBS 的致病机制没有介绍全面,例如 IBS 的易感基因、神经调节等因素。而益生菌相关实验与临床应用的出现,则从多角度逆向地向人们验证 IBS 病生理机制的多种猜测,这无疑对于未来的进一步探索具有指导作用。

益生菌在缓解 IBS 症状,提高生活质量方面起到积极作用。对于不同临床表现的 IBS 患者,采取个体化治疗是临床实践的重点与难点。治疗剂量的确定在儿童用药方面尤为重要,药物的过量很可能导致不良反应的发生,反而无法达到理想的治疗效果。本文对于益生菌临床应用的不良反应总结尚不详尽。另外,菌株的选择也是决定病情发展的另一大关键因素,选取疗效好且不良反应少的菌株是目前研究人

员需要明确的。近年,中国对于益生菌治疗儿童 IBS 的研究相对较少,筛选出适合中国儿童服用的制剂,明确治疗量,制定相关指南可能成为未来的研究趋势。

### 参考文献(References)

- [1] Lovell R M, Ford A C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis[J]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 10(7): 712-721.
- [2] Devanarayana N M, Rajindrajith S, Pathmeswaran A, et al. Epidemiology of irritable bowel syndrome in children and adolescents in Asia[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2015, 60(6): 792-798.
- [3] Drossman D A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.
- [4] Hyams J S, Di L C, Saps M, et al. Functional disorders: Children and adolescents[J]. *Gastroenterology*, 2016.
- [5] Chogle A, Mintjens S, Saps M. Pediatric IBS: an overview on pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Pediatric Annals*, 2014, 43(4): 76-82.
- [6] Ringel Y, Maharshak N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal & Liver Physiology*, 2013, 305(8): G529.

- [7] 王黎黎. 益生菌治疗肠易激综合征机制和疗效的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(12):1781-1784.  
Wang Lili. Research progress in probiotic therapy and therapeutic effect for irritable bowel syndrome[J]. Journal of Hainan Medical University, 2013, 19(12): 1781-1784.
- [8] Whitehead W E, Engel B T, Schuster M M. Irritable bowel syndrome [J]. Digestive Diseases & Sciences, 1980, 25(6): 404-413.
- [9] Ford A C, Lacy B E, Talley N J. Irritable bowel syndrome[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(26): 2566-2578.
- [10] Bertiauxvandaële N, Youmba S B, Belmonte L, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype[J]. American Journal of Gastroenterology, 2011, 106(12): 2165-2173.
- [11] Ringel Y, Ringelkula T. The intestinal microbiota and irritable bowel syndrome[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2015, 49(Suppl 1): S56.
- [12] Schmulson M, Pulido-London D, Rodriguez O, et al. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico[J]. American Journal of Gastroenterology, 2012, 107(5): 747-753.
- [13] Qin S Y, Jiang H X, Lu D H, et al. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(48): 9472-9480.
- [14] Hua M C, Chao H C, Yao T C, et al. Investigation of interleukin-10 promoter polymorphisms and interleukin-10 levels in children with irritable bowel syndrome[J]. Gut & Liver, 2013, 7(4): 430-436.
- [15] Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Neurogastroenterology & Motility, 2014, 26(7): 1036-1048.
- [16] Holtmann G J, Ford A C, Talley N J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome[J]. Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2016, 1(2): 133-146.
- [17] Belmonte L, Beutheu Y S, Bertiaux-Vandaële N, et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype[J]. PloS One, 2012, 7(8): e42777.
- [18] Brint E K, Macsharry J, Fanning A, et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome[J]. American Journal of Gastroenterology, 2011, 106(2): 329-336.
- [19] Koçak E, Akbal E, Köklü S, et al. The colonic tissue levels of TLR2, TLR4 and nitric oxide in patients with irritable bowel syndrome[J]. Internal Medicine, 2016, 55(9): 1043-1048.
- [20] Dlugosz A, Zakikhany K, Acevedo N, et al. Increased expression of toll-like receptors 4, 5, and 9 in small bowel mucosa from patients with irritable bowel syndrome[J]. Biomed Research International, 2017, 2017(11): 9624702.
- [21] Reid G. Probiotics: Definition, scope and mechanisms of action[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2016, 30(1): 17-25.
- [22] Nagpal R, Yadav H, Kumar M, et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics[M]//Food Biotechnology. Berlin Heidelberg Springer, 2008: 1-66.
- [23] Panigrahi P. Probiotics and prebiotics in neonatal necrotizing enterocolitis: New opportunities for translational research[J]. Pathophysiology, 2014, 21(1): 35-46.
- [24] Sarkar A, Mandal S. Bifidobacteria-insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action[J]. Microbiological Research, 2016, 192: 159-171.
- [25] De K S, Tobin M C, Forsyth C B, et al. Regulation of intestinal immune responses through tlr activation: implications for pro-and prebiotics[J]. Frontiers in Immunology, 2014, 5(60): 60.
- [26] Hörmannspurger G, Haller D, Haller D, et al. Molecular crosstalk of probiotic bacteria with the intestinal immune system: clinical relevance in the context of inflammatory bowel disease[J]. International Journal of Medical Microbiology, 2010, 300(1): 63-73.
- [27] Nébotvivinus M, Harkat C, Bziouche H, et al. Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(22): 6832-6843.
- [28] 姚树坤. 益生菌治疗肠易激综合征的临床研究进展[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(12): 806-808.  
Yao shukun. Clinical research advance in probiotic therapy for irritable bowel syndrome[J]. Chinese Journal of Digestion, 2013, 33(12): 806-808.
- [29] Kumar S, Shukla R, Ranjan P, et al. Interleukin-10: A compelling therapeutic target in patients with irritable bowel syndrome[J]. Clinical Therapeutics, 2017, 39(3): 632-643.
- [30] Shi C Z, Chen H Q, Liang Y, et al. Combined probiotic bacteria promotes intestinal epithelial barrier function in interleukin-10-gene-deficient mice[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(16): 4636.
- [31] Jeon S G, Kayama H, Ueda Y, et al. Probiotic Bifidobacterium breve induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon[J]. PloS Pathogens, 2012, 8(5): e1002714.
- [32] Noguchi S, Hattori M, Sugiyama H, et al. Lactobacillus plantarum NRIC1832 enhances IL-10 production from CD4<sup>+</sup> T cells *in vitro*[J]. Bioscience Biotechnology & Biochemistry, 2012, 76(10): 1925-1931.
- [33] Rebeca M, Florian C, Sylvie M, et al. Effects in the use of a genetically engineered strain of Lactococcus lactis delivering in situ IL-10 as a therapy to treat low-grade colon inflammation[J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2014, 10(6): 1611-1621.
- [34] Compare D, Rocco A, Coccoli P, et al. Lactobacillus casei DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: An *ex-vivo* organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome[J]. Bmc Gastroenterology, 2017, 17(1): 53.
- [35] Hua M C, Lai M W, Kuo M L, et al. Decreased interleukin-10 secretion by peripheral blood mononuclear cells in children with irritable bowel syndrome[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, 2011, 52(4): 376-381.
- [36] Patel R M, Myers L S, Kurundkar A R, et al. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function [J]. American Journal of Pathology, 2012, 180(2): 626-635.
- [37] Dai C, Zhao D H, Jiang M. VSL#3 probiotics regulate the intestinal epithelial barrier *in vivo* and *in vitro* via the p38 and ERK signaling pathways[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2012, 29(2): 202-208.
- [38] Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis [J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(10): 3072-3084.
- [39] Abbas Z, Yakoob J, Jafri W, et al. Cytokine and clinical response to Saccharomyces boulardii therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized trial[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2014, 26(6): 630-639.
- [40] Stevenson C, Blaauw R, Fredericks E, et al. Randomized clinical trial: Effect of Lactobacillus plantarum, 299v on symptoms of irritable bow-

- el syndrome[J]. *Clinical Nutrition*, 2014, 30(10): 1151–1157.
- [41] Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, et al. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in the management of functional constipation in children: A randomized trial[J]. *Journal of Pediatrics*, 2017, 184: 101–105.
- [42] Doron S, Snyderman D R. Risk and safety of probiotics[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 60(Suppl 2): S129.
- [43] Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(30): 4012–4018.
- [44] Amirmani B, Nikfam S, Albaji M, et al. Probiotic vs Placebo in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial[J]. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 2013, 5(2): 98–102.

## Recent research progress of pediatric irritable bowel syndrome with probiotic therapy

ZUO Li, HAN Weijuan

Beijing Friendship Hospital Affiliated to the Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China

**Abstract** Irritable bowel syndrome is a functional gastrointestinal disorder, which can affect the quality of children's life and cause mental stress. Defection of the gastrointestinal barrier and imbalance of the inflammatory effect could be the pathophysiological mechanism. Research shows that probiotics can improve the function of the barrier and promote the secretion of anti-inflammatory factors. Symptoms are controlled and patients get efficacy in this therapy, but the mechanism and the application of probiotics are currently still under investigation. This review concerns the pathogenic mechanism of IBS, as well as the mechanism, efficacy and safety of the probiotics.

**Keywords** irritable bowel syndrome; probiotic; IL-10; Toll-like receptor; strain

(责任编辑 田恬)