

# 功能性便秘与肠道菌群的关系及其微生态治疗研究进展

贾增增<sup>1,2</sup>, 徐月姣<sup>1</sup>, 李吉<sup>1</sup>, 何若冲<sup>2\*</sup>

(1. 山西医科大学研究生学院, 太原 030001; 2. 山西医学科学院山西大医院普通外科, 太原 030032)

中图分类号: R256.35; R574.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)08-1577-05

**摘要:**功能性便秘(FC)是一种发病机制复杂的胃肠道疾病,具体机制尚不清楚。目前,FC的治疗仍依赖于传统方法,如泻剂通便治疗和外科治疗等,但效果欠佳,可对患者肠道自身功能造成破坏。近年来,随着对肠道菌群的深入研究,肠道菌群与FC的密切关系逐渐被阐明。FC患者肠道菌群组成较健康人有显著差异,且肠道菌群紊乱参与FC的发生、发展,因此,益生菌、益生元及粪菌移植等微生态治疗逐渐应用于FC的治疗,与传统治疗方法相比,微生态治疗更具优势。

**关键词:**功能性便秘;肠道菌群;益生菌;益生元;粪菌移植;微生态治疗

## Research Progress in Relationship between Functional Constipation and Intestinal Flora and Microecological Therapy

JIA Zengzeng<sup>1,2</sup>, XU Yuejiao<sup>1</sup>, LI Ji<sup>1</sup>, HE Ruochong<sup>2</sup>. (1. Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of General Surgery, Shanxi Grand Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Taiyuan 030032, China)

**Abstract:** Functional constipation(FC) is a common gastrointestinal disease with complex etiology and pathogenesis, and the specific mechanism is not yet clear. At present, the treatment of FC still relies on traditional methods, such as laxative cathartic treatment and surgical treatment, but the effect is not good, which can cause damage to the intestinal function of the patients. In recent years, with the deepening of the study of intestinal microbiota, the close relationship between intestinal microbiota and FC has been gradually clarified. The intestinal microbiota composition of FC patients is significantly different from that of healthy people, and intestinal microbiota disorder is involved in the occurrence and development of FC. Therefore, probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation are gradually applied to the treatment of FC. Compared with traditional treatment methods, microecological treatment has more advantages.

**Key words:** Functional constipation; Intestinal microbiota; Probiotics; Prebiotics; Fecal microbiota transplantation; Microecological treatment

功能性便秘(functional constipation, FC)指生理、心理和社会因素相互作用产生,肠镜检查无明显器质性病变的功能性疾病。临床表现为排便费力,排干硬便,排便不尽感,排便时肛门直肠堵塞感,需要手法辅助排便以及排便频率少于每周3次。根据罗马IV的诊断标准,有上述2个或2个以上症状即可诊断FC,且频度阈值统一设定为“1/4以上的排便或周数”存在症状<sup>[1]</sup>。某些人群FC的患病率高达20%,并可发生在儿童、成人和老年人,不仅造成患者生理功能下降,还会导致不同程度的心理

障碍,严重影响生活质量<sup>[2]</sup>。FC的病理生理机制复杂,目前确切病因尚未明确,临床治疗具有挑战性。肠道菌群是机体的重要组成部分,细菌数量几乎是人体细胞总数的10倍,种类达1000多种<sup>[3]</sup>。肠道菌群与FC之间相互影响,尤其是“脑-肠-菌”轴概念的提出,在一定程度上有助于FC病理生理机制的阐释<sup>[4]</sup>。此外,有研究表明,微生态治疗作为FC的新型疗法亦有明确的疗效<sup>[5]</sup>。现结合国内外最新研究成果,对FC患者肠道菌群改变、肠道菌群调节肠动力、FC微生态治疗方面的研究进展予以综述。

### 1 FC患者肠道菌群改变

FC患者的肠道菌群组成在种类和数量上较健康人群有显著差异。绝大多数肠道菌群不可培养,

传统培养依赖型研究方法不能完全反映真正的肠道菌群组成。随着分子生物学技术的发展以及高通量测序技术的出现,对 FC 患者肠道菌群组成的研究也逐渐精确。Feng 等<sup>[6]</sup>应用实时荧光定量聚合酶链反应技术分别检测 FC 患者粪便标本和结肠黏膜菌群发现,粪便标本中双歧杆菌属和乳酸杆菌属水平明显低于健康人群,结肠黏膜中双歧杆菌属也存在相同的变化。此外,一项罗马基金会的研究报告显示,便秘型肠易激综合征患者肠道菌群改变主要表现为双歧杆菌属、梭菌属和柔嫩梭菌属的显著减少,以及拟杆菌属和肠杆菌科的显著增高<sup>[7]</sup>。双歧杆菌属、乳杆菌属等厌氧菌是人体优势菌群,同时也是人体益生菌群,提示 FC 的发生、发展可能与益生菌群减少有密切关系。Zhu 等<sup>[8]</sup>运用 16S 核糖体 RNA 焦磷酸测序技术对儿童 FC 患者和健康儿童粪便标本菌群的检测,未见儿童 FC 患者双歧杆菌属数量明显减少。另一项研究也表明,儿童 FC 患者粪便双歧杆菌属和梭菌属水平显著高于健康对照组<sup>[9]</sup>。这与上述 FC 患者双歧杆菌属的显著减少存在矛盾,提示成人与儿童 FC 患者肠道菌群变化存在区别。目前,只有少数研究系统分析了儿童 FC 患者的肠道菌群组成,因此应谨慎将成人的研究结果直接推断于儿童。

FC 患者存在的肠道菌群失调可通过影响生理活性物质和肠道微环境进一步影响肠功能。但在不同研究中,FC 患者肠道菌群的改变缺乏一致性,甚至出现相反的结论,可能是不同细菌定量研究方法和其他因素(如患者饮食和表型特征等)的影响。大多数研究是通过粪便菌群的分析完成对肠道菌群的评估,并不能完全代表肠道内的菌群组成。相较于粪便菌群,附着于黏膜处的菌群更能反映肠道菌群的组成,也更能体现对黏膜上皮的调节功能。Parthasarathy 等<sup>[10]</sup>对 FC 患者粪便菌群和乙状结肠黏膜菌群分别进行操作分类单元聚类分析和多样性分析发现,黏膜的菌群构成与 FC 症状关系更为密切。因此,制订相关标准完善肠道菌群的定量研究方法可使有关 FC 患者肠道菌群改变的研究更为精确。

## 2 肠道菌群调节肠动力

肠动力障碍是 FC 的最常见原因。目前,治疗 FC 药物大多通过促进肠动力发挥治疗作用,如临床

常用的普鲁卡比利就是通过激活 5-羟色胺受体增强胃肠道中蠕动反射盒推进运动模式。肠道菌群可通过各种途径调节肠动力,对 FC 的发生、发展起重要作用。目前,大多数针对肠道菌群调节肠动力的研究都是基于无菌动物的研究。一项对无菌大鼠肠道内移植特定菌群的研究表明,嗜酸乳杆菌属和双歧杆菌属可降低消化间期移行性复合运动周期,并加快小肠运动,但藤黄微球菌和大肠埃希菌则表现出抑制作用<sup>[11]</sup>。Barbara 等<sup>[12]</sup>提出,肠道菌群至少具有自身发酵代谢产物、参与胃肠激素和神经内分泌因子产生以及调节肠道免疫系统 3 种调节肠动力的机制。

**2.1 肠道菌群自身发酵代谢产物的作用** 肠道菌群可通过发酵肠腔内的底物产生一系列代谢产物,包括胆汁酸、短链脂肪酸、硫化氢和甲烷等,这些产物通过作用于肠壁影响肠动力。某些肠道菌群分泌的胆酸盐水解酶可将肝脏产生的胆汁酸代谢成非结合胆汁酸,而非结合胆汁酸可以促进肠动力,并在一定程度上诱导胆汁酸相关性腹泻<sup>[13]</sup>。短链脂肪酸是共生菌群代谢可溶性膳食纤维的主要活性产物,包括乙酸、丙酸和丁酸等,可通过与肠嗜铬细胞表面的 G 蛋白偶联受体结合,上调 5-羟色胺,从而促进肠蠕动。Bhattarai 等<sup>[14]</sup>研究发现,移植人源性肠道菌群无菌大鼠肠腔内 5-羟色胺明显上调,并发现该变化由乙酸作用所致。此外,肠道菌群代谢底物产生的气体也可影响肠道平滑肌收缩,并与腹痛腹胀密切相关,其中硫化氢与胃肠道疾病的关系最为密切。有研究表明,给予外源性硫化氢(硫化氢供体)可抑制胃肠道蠕动,诱导平滑肌扩张<sup>[15]</sup>。甲烷也可影响肠动力,有研究显示,慢传输型 FC 患者呼出气体中的甲烷含量升高,而正常传输型 FC 患者和健康人群呼出气体中的甲烷含量正常,表明甲烷可能会降低肠动力<sup>[16]</sup>。

**2.2 肠道菌群参与神经内分泌因子和胃肠激素的产生** 神经内分泌因子是由神经末梢分泌的高效能多肽类物质,又称神经肽,主要与神经系统共同调节消化器官的运动、分泌和吸收。与肠道菌群有密切关系的神经肽包括 5-羟色胺、血管活性肠肽以及 P 物质等,其中 5-羟色胺可刺激消化道平滑肌收缩,血管活性肠肽在消化系统的主要作用是舒张平滑肌。Yano 等<sup>[17]</sup>研究发现,产芽孢细菌尤其是梭菌

属定植于肠道可促进肠嗜铬细胞分泌 5-羟色胺,进而促进胃肠道蠕动。傅丽霞<sup>[18]</sup>的研究发现,双歧杆菌四联活菌片可升高血清血管活性肠肽水平、降低 P 物质水平,能较快并持久缓解腹泻型肠易激综合征患者的症状。5-羟色胺和血管活性肠肽在生物体内具有双重作用,既是神经肽,又是胃肠激素,不仅存在于肠神经系统,也存在于中枢神经系统,对机体发挥多种作用。胃肠激素是由机体内分泌器官和肠道内分泌细胞产生的胃肠肽,其中与肠道菌群密切相关的胃肠激素有生长抑素和胰高血糖素样肽 1 等。Lenard<sup>[19]</sup>首次发现枯草芽孢杆菌可以促进生长抑素分泌,而生长抑素对胃肠运动和消化道激素的分泌均有一定的抑制作用。胰高血糖素样肽 1 由肠道 L 细胞分泌,可延缓胃排空和肠蠕动,Breton 等<sup>[20]</sup>的研究发现,肠内灌注大肠埃希菌属增殖对数期蛋白液能引起无菌小鼠血清胰高血糖素样肽 1 水平升高。可见,肠道菌群可影响神经内分泌因子和胃肠激素的产生,参与调控肠动力。

**2.3 肠道菌群对肠道免疫系统的调节** 肠道免疫系统可通过 Toll 样受体和其他模式识别受体特异性识别病原微生物,对病原微生物产生免疫应答,有效降低肠道部位的感染率。调节型 T 细胞是 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞亚群之一,可诱导和维持机体的免疫耐受,而肠道菌群可活化调节型 T 细胞,参与肠道免疫系统的调节。免疫细胞释放的炎症介质参与调节各种消化功能,其中大多数有肠神经系统的参与,如白细胞介素-1 $\beta$  能够抑制乙酰胆碱和去甲肾上腺素的分泌和释放<sup>[21]</sup>。另有研究表明,白细胞介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎症细胞因子能抑制去甲肾上腺素的分泌和释放,而肠腔相关神经递质的异常则会导致肠动力障碍<sup>[22]</sup>。目前,关于神经免疫方面的研究较少,但肠道免疫系统与肠动力的密切关系不可否认。

### 3 FC 的微生物治疗

**3.1 益生菌** 益生菌指可在适当剂量下给宿主带来健康益处的活菌剂或死菌剂,目前公认的益生菌包括双歧杆菌属、乳酸杆菌属、酪酸梭菌、肠球菌以及布拉酵母菌等。一项 Meta 分析表明,益生菌可明显提高 FC 患者的每周排便次数,目前已被广泛用于 FC 患者的替代治疗<sup>[23]</sup>。益生菌改善 FC 的机制为:①调节患者肠道菌群平衡;②益生菌代谢物改

善肠道感觉运动功能;③增加短链脂肪酸产生,降低肠腔 pH 值,改善肠道环境。一项大型随机对照研究证实,摄入有效剂量的植物乳杆菌和短双歧杆菌可以显著缓解 FC 患者的排便困难<sup>[24]</sup>。但另一项随机对照研究表明,单独使用乳酸双歧杆菌 NCC2818 对治疗 FC 无效,可能与人体肠道菌群的多样性有关<sup>[25]</sup>。有益菌群之间的相互作用,如酪酸梭菌可通过其代谢产物丁酸改善肠道环境,从而促进双歧杆菌等其他有益菌群的生长<sup>[26]</sup>。由此可见,补充单一益生菌并不能发挥其最大效应,现临床常用的双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)与双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康)均属于包含多种益生菌的复合物。

益生菌已被广泛用于 FC 的治疗,但安全性仍有待确定。肠黏膜屏障功能不全时,益生菌活菌制剂可能通过肠黏膜屏障引起全身脓毒症。Young 和 Vanderhoof<sup>[27]</sup>曾报道 2 例因益生菌治疗短肠综合征引起乳酸杆菌菌血症的病例。此外,Besselink 等<sup>[28]</sup>对急性重症胰腺炎患者预防性鼻饲益生菌产品(嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、唾液乳杆菌、乳酸乳球菌、两歧双歧杆菌和乳酸双歧杆菌混合物)的研究发现,使用益生菌产品并没有降低感染性相关并发症的发生率,反而增加了死亡风险。目前暂无益生菌在 FC 治疗中并发症的报道,但是益生菌使用前评估患者的肠黏膜屏障功能仍十分重要。

**3.2 益生元与合生元** 益生元指能够被宿主体内菌群选择性利用并转化为有益于宿主健康的物质,能够刺激肠道双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌的生长繁殖<sup>[29]</sup>。乳果糖、低聚果糖、低聚半乳糖和低聚木糖等益生元现已被广泛应用,此外,纤维和纤维补充剂在 FC 治疗中也可发挥益生元的效应。一项临床试验表明,每日补充菊粉(一种低聚果糖)能够软化儿童 FC 患者的粪便硬度<sup>[30]</sup>。另一项临床试验也表明,菊粉能够显著增加成人 FC 患者的排便次数、软化粪便,提高生活质量<sup>[31]</sup>。益生元在结肠被菌群代谢生成的短链脂肪酸作为代谢底物可降低肠道 pH 值,改善肠功能。合生元是适当的益生菌和益生元的组合,能够提高益生菌的生存率,并调节肠道菌群平衡,对 FC 有积极的治疗作用。一项 Meta 分析表明,合生元对改善 FC 患者症状的效果较安慰剂好(治疗失败的相对风险为 0.78,95% CI 0.67~0.92)<sup>[32]</sup>。另

一项 Meta 分析表明,益生元(特指低聚半乳糖)与合生元(特指益生菌与低聚果糖的组合)能够增加 FC 患者的排便次数并软化粪便<sup>[33]</sup>。

综上所述,益生元对 FC 具有调节作用,但盲目摄入仍存在潜在风险。Liu 等<sup>[34]</sup>对 35 名健康青年的临床试验发现,低聚果糖和低聚半乳糖可能会减少肠道内产丁酸菌的数量,进而影响葡萄糖代谢。因此,对益生元生理作用的充分研究可避免 FC 治疗过程中相关不良反应的发生。

**3.3 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)** FMT 是将健康人粪便中的功能菌群,通过鼻胃管、鼻肠管、肠镜、灌肠或口服胶囊等多种方式移植到患者肠道内,重建肠道菌群多样性,从而达到治疗胃肠疾病的目的。1958 年,FMT 被用于治疗伪膜性结肠炎,目前 FMT 作为一种可靠有效的方法已被用于艰难梭菌感染的治疗,并尝试用于 FC 的治疗。我国现代标准的 FMT 开始于 2012 年张发明等<sup>[35]</sup>对“粪菌移植”的翻译和推介,现以李宁教授为核心的肠道微生态诊疗团队将 FMT 进一步推广。田宏亮等<sup>[36]</sup>对 15 例 FC 患者进行连续 3 d 的粪菌胶囊治疗,并随访 12 周发现,FC 的临床缓解率和治愈率分别达 53.3% 和 40.0%,排便频率增加[(2.2 ± 1.5)次/周比(3.1 ± 2.1)次/周],粪便性状 Bristol 评分降低[(6.7 ± 1.3)分比(5.1 ± 1.8)分],Wexner 便秘评分明显下降[(13.7 ± 3.5)分比(10.1 ± 2.3)分],胃肠生活质量表评分升高[(87.2 ± 14.6)分比(110.9 ± 10.5)分],并且没有发生明显的不良事件。李宁等<sup>[37]</sup>通过对 276 例接受 FMT 治疗的 FC 患者进行回顾性分析发现,FC 的临床缓解率和治愈率分别达 67.4% 和 40.2%。随着临床经验的不断积累,医务工作者将 FMT 与其他治疗方法结合可进一步提高疗效。刘巧云等<sup>[38]</sup>采用 FMT 联合聚乙二醇治疗 35 例顽固性 FC 患者发现,患者临床症状显著改善。运动是一种经济、简便的改善 FC 患者症状方式,若将运动与 FMT 有效结合可以明显提高患者生活质量。

FMT 的总体治疗效果安全有效,并发症较少,多为暂时性腹泻、恶心、腹痛、腹胀等,多在 2 d 内消失。目前,由于缺乏粪便筛选、处理和植入等操作流程的统一标准,FMT 过程带来未知病原体感染的风险仍较大,导致其治疗有效性和安全性的报道不

一。但随着研究的不断深入以及相关方法学的不断完善,未来 FMT 治疗 FC 将有广阔的应用前景。

#### 4 小结

肠道菌群改变在 FC 发病机制中至关重要。目前,相关研究大都是基于粪便菌群,但实际附着于黏膜处的菌群更能反映肠道菌群的组成,与 FC 关系更为密切,可见未来研究应着重于更为精确的黏膜菌群而非粪便菌群。人体肠道菌群种类繁多,不同菌群之间可相互作用,目前关于 FC 与肠道菌群的研究大都基于独立的菌属或菌种,而忽略不同菌群之间的相互影响,故应致力于菌群之间相互作用的研究,以更好地阐述 FC 的发病机制。与传统治疗相比,FC 微生态治疗具有效果好、并发症少等优势,但不可忽视安全性问题,临床实践和治疗流程的标准化对 FC 的益生菌、益生元及 FMT 等微生态治疗有重要意义。

#### 参考文献

- [1] 方秀才. 罗马 IV 诊断标准在慢性便秘诊断中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(12):1321-1323.
- [2] Kang DW, DiBaise JK, Ilhan ZE, et al. Gut microbial and short-chain fatty acid profiles in adults with chronic constipation before and after treatment with lubiprostone[J]. *Anaerobe*,2015,33:33-41.
- [3] Blaser M, Bork P, Fraser C, et al. The microbiome explored: Recent insights and future challenges[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013,11(3):213-217.
- [4] Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease[J]. *Gastroenterology*,2009,136(6):2003-2014.
- [5] 于莉莉,刘响,安莹莹,等. 肠道菌群失调与慢性便秘的研究进展[J]. 国际消化病杂志,2017,37(2):83-86.
- [6] Feng X, Su Y, Jiang J, et al. Changes in fecal and colonic mucosal microbiota of patients with refractory constipation after a subtotal colectomy[J]. *Am Surg*,2015,81(2):198-206.
- [7] Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report[J]. *Gut*, 2013,62(1):159-176.
- [8] Zhu L, Liu W, Alkhoury R, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients[J]. *Physiol Genomics*,2014, 46(18):679-686.
- [9] Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, et al. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation[J]. *Acta Paediatr*, 1998, 87(8):836-841.
- [10] Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation[J]. *Gastroenterology*,2016,150(2):367-379. e1.

- [11] Husebye E, Hellström PM, Sundler F, *et al.* Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(3):G368-380.
- [12] Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, *et al.* Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(11):2560-2568.
- [13] Floch MH. Bile salts, intestinal microflora and enterohepatic circulation [J]. *Dig Liver Dis*, 2002, 34 Suppl 2: S54-57.
- [14] Bhattarai Y, Schmidt BA, Linden DR, *et al.* Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT<sub>3</sub> receptor expression via acetate production [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313(1):G80-87.
- [15] Deplancke B, Gaskins HR. Hydrogen sulfide induces serum-independent cell cycle entry in nontransformed rat intestinal epithelial cells [J]. *FASEB J*, 2003, 17(10):1310-1312.
- [16] Attaluri A, Jackson M, Valetin J, *et al.* Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(6):1407-1411.
- [17] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2):264-276.
- [18] 傅丽霞. 双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效及对血清脑肠肽水平的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(2):179-181.
- [19] Lenard J. Mammalian hormones in microbial cells [J]. *Trends Biochem Sci*, 1992, 17(4):147-150.
- [20] Breton J, Tennoune N, Lucas N, *et al.* Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2):324-334.
- [21] Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: Implications for motility and inflammatory disorders [J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(6):1683-1699.
- [22] O'sullivan JB, Ryan KM, Curtin NM, *et al.* Noradrenaline reuptake inhibitors limit neuroinflammation in rat cortex following a systemic inflammatory challenge: Implications for depression and neurodegeneration [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(5):687-699.
- [23] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, *et al.* The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(4):1075-1084.
- [24] Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, *et al.* The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: A double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44 Suppl 1: S30-34.
- [25] Dimidi E, Zdanaviciene A, Christodoulides S, *et al.* Randomised clinical trial: Bifidobacterium lactis NCC2818 probiotic vs placebo, and impact on gut transit time, symptoms, and gut microbiology in chronic constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, Dec 25.
- [26] 李碧云, 傅思武, 王金丰. 酪酸梭菌的研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(1):112-114.
- [27] Young RJ, Vanderhoof JA. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39(4):436-437.
- [28] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9613):651-659.
- [29] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8):491-502.
- [30] Closa-Monasterolo R, Ferré N, Castillejo-DeVillasante G, *et al.* The use of inulin-type fructans improves stool consistency in constipated children. A randomised clinical trial: Pilot study [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2017, 68(5):587-594.
- [31] Micka A, Siepelmeyer A, Holz A, *et al.* Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2017, 68(1):82-89.
- [32] Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, *et al.* Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10):1547-1561.
- [33] Yu T, Zheng YP, Tan JC, *et al.* Effects of Prebiotics and Synbiotics on Functional Constipation [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(3):282-292.
- [34] Liu F, Li P, Chen M, *et al.* Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):11789.
- [35] 张发明, 范志宁, 季国忠. 粪菌移植的概念、历史、现状和未来 [J]. *中国内镜杂志*, 2012, 18(9):930-934.
- [36] 田宏亮, 丁超, 马春联, 等. 粪菌胶囊治疗慢传输型便秘 15 例临床疗效分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(4):430-432.
- [37] 李宁, 田宏亮, 马春联, 等. 菌群移植治疗肠道疾病 406 例疗效分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1):40-46.
- [38] 刘巧云, 张松, 曹海超, 等. 粪菌移植对顽固性功能便秘患者临床疗效及生活质量的影响 [J/CD]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2017, 7(1):4-8.

收稿日期:2018-11-14 修回日期:2019-03-04 编辑:李瑾