

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 4 月 8 日      第 29 卷      第 7 期      (Volume 29 Number 7)



## 7/2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 325 基于肠道微生物对中医外感寒湿伤脾理论的初步探讨  
张晨阳, 谭周进

### 基础研究

- 332 敲除Linc00152对丝裂霉素耐药胃癌细胞NCI-N87/MMC的化疗耐药性影响及机制  
吴明东, 叶洁桐, 朱蓓蕾, 叶芳敏, 汪望月
- 340 敲减LncRNA TPT1-AS1抑制肝癌细胞侵袭及迁移  
刘清秀, 汪晓梅, 吕矫健, 卢毅, 赵园, 樊晓鹏

### 临床研究

- 347 IFOBT与肿瘤标志物、炎症指标联合检测对结直肠进展期腺瘤发生的预测价值  
王绪, 张竞宇, 郑忠青, 王涛, 朴美玉, 刘恒, 刘静, 刘文天
- 356 结直肠癌根治术后肠道菌群、miR-10a表达变化及微生态肠内营养干预作用  
金佳琪, 贾新能, 宣俊毅

### 文献综述

- 366 鼠李糖乳杆菌治疗肠易激综合征机制新进展  
苏帅, 张智芳, 王欣, 王玉明, 王邦茂

### 临床实践

- 372 创伤性颅脑外伤合并急性胃功能损伤患者血清中热休克蛋白70水平的变化及意义  
魏文桂, 张雪琴, 张艳景, 田野

### 病例报告

- 378 类鼻疽伯克霍尔德菌肝脾脓肿超声造影表现1例  
高玲, 时莹瑜, 卢强

## 消 息

- 355 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯  
365 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
382 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

杨晓军, 主任医师, 兰州大学副教授, 硕士研究生导师, 甘肃省人民医院普外二科主任, 美国宾夕法尼亚大学和中国兰州大学联合培养外科学博士, 甘肃省卫生健康行业骨干人才, 青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目引进人才. 专业擅长肝胆胰疾病及消化道肿瘤微创治疗. 目前担任《中国微创外科杂志》、《腹腔镜外科杂志》、《世界华人消化杂志》、《中华肝脏外科杂志电子版》编委, 还担任中国抗癌协会青年理事、中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会、中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会等协会委员. 近五年在 *Cancer Research*、*Cancer Letter*、*PLoS One* 等国际著名刊物发表第一作者学术论文11篇.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 29 Number 7 April 8, 2021

## EDITORIAL

- 325 Preliminary study on theory of spleen injury caused by exogenous cold and dampness based on intestinal microecology

*Zhang CY, Tan ZJ*

## BASIC RESEARCH

- 332 Effect and mechanisms of LINC00152 knockdown on chemotherapy resistance in mitomycin-resistant gastric cancer NCI-N87/MMC cells

*Wu MD, Ye JT, Zhu BL, Ye FM, Wang WY*

- 340 Knockdown of long non-coding RNA TPT1-AS1 inhibits invasion and migration of hepatocarcinoma cells

*Liu QX, Wang XM, Lv JJ, Lu Y, Zhao Y, Fan XP*

## CLINICAL RESEARCH

- 347 Value of combined detection of IFOBT, tumor markers, and inflammatory markers in predicting occurrence of advanced colorectal adenoma

*Wang X, Zhang JY, Zheng ZQ, Wang T, Piao MY, Liu H, Liu J, Liu WT*

- 356 Changes of intestinal flora and microRNA-10a expression after radical resection of colorectal cancer: Effect of microecological enteral nutrition intervention

*Jin JQ, Jia XN, Xuan JY*

## REVIEW

- 366 Mechanism of *Lactobacillus rhamnosus* in treatment of irritable bowel syndrome

*Su S, Zhang ZF, Wang X, Wang YM, Wang BM*

## CLINICAL PRACTICE

- 372 Significance of changes of serum heat shock protein 70 levels in patients with traumatic brain injury and acute gastrointestinal injury

*Wei WG, Zhang XQ, Zhang YJ, Tian Y*

## CASE REPORT

- 378 Contrast-enhanced ultrasound findings in liver and spleen abscesses due to infection with *Burkholderis pseudomallei*: A case report

*Gao L, Shi YY, Lu Q*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 7 April 8, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Jun Yang, Chief Surgeon, MD, PhD, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, No. 204 Dong-gang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** April 8, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 鼠李糖乳杆菌治疗肠易激综合征机制新进展

苏帅, 张智芳, 王欣, 王玉明, 王邦茂

苏帅, 王欣, 王玉明, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

张智芳, 天津市西青医院神经内科 天津市 300380

苏帅, 主治医师, 主要从事肠易激综合征治疗机制方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81570489.

作者贡献分布: 本综述写作由苏帅、张智芳及王欣完成; 王玉明及王邦茂审校.

通讯作者: 苏帅, 主治医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. [sushuai6h6@163.com](mailto:sushuai6h6@163.com)

收稿日期: 2021-01-23

修回日期: 2021-02-19

接受日期: 2021-03-15

在线出版日期: 2021-04-08

### Mechanism of *Lactobacillus rhamnosus* in treatment of irritable bowel syndrome

Shuai Su, Zhi-Fang Zhang, Xin Wang, Yu-Ming Wang, Bang-Mao Wang

Shuai Su, Xin Wang, Yu-Ming Wang, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Zhi-Fang Zhang, Department of Neurology, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570489.

Corresponding author: Shuai Su, Attending Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. [sushuai6h6@163.com](mailto:sushuai6h6@163.com)

Received: 2021-01-23

Revised: 2021-02-19

Accepted: 2021-03-15

Published online: 2021-04-08

### Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a clinically common functional gastrointestinal disease, which affects the quality of life of patients. Therefore, it is of great significance to explore effective treatment methods for IBS. Probiotics can improve the symptoms of IBS patients and their quality of life. *Lactobacillus rhamnosus* is one of the most studied probiotics and has attracted much attention. *Lactobacillus rhamnosus* has been used to treat IBS, and much progress has been made in recent years. *Lactobacillus rhamnosus* can improve the symptoms of IBS by regulating the imbalance of the intestinal flora, protecting the intestinal barrier function, exerting anti-inflammatory activity, regulating the intestinal immunity, improving visceral hypersensitivity, and inhibiting bacteria. This review aims to elucidate the possible mechanism of *Lactobacillus rhamnosus* in the treatment of IBS.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; *Lactobacillus rhamnosus*; Probiotics; Treatment mechanism

**Citation:** Su S, Zhang ZF, Wang X, Wang YM, Wang BM. Mechanism of *Lactobacillus rhamnosus* in treatment of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(7): 366-371

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i7/366.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i7.366>

### 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上常见的功能性胃肠病, 其会影响患者的生活质量. 因此探寻IBS的有效治疗方法具有重要意义. 益生菌可改善IBS患者的症状并提高其生活质量, 其中备受关注的是鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG). LGG是目前被研究最多的益生菌之一. LGG已

经在临床上被用来治疗IBS, 且近年来LGG治疗IBS机制不断有新的进展. LGG可通过调节肠道菌群失调、保护肠道屏障功能、抗炎、调节肠道免疫、改善内脏高敏感和抑菌来发挥作用从而改善IBS症状. 本文就LGG治疗IBS的可能机制作一综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 鼠李糖乳杆菌; 肠易激综合征; 益生菌; 治疗机制

**核心提要:** 鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)具有耐胆汁、胃酸能力及良好的胃肠道定植能力, 且安全性高. LGG可通过调节肠道菌群失调、保护肠道屏障功能、抗炎、调节肠道免疫、改善内脏高敏感和抑菌等机制改善肠易激综合征症状.

**文献来源:** 苏帅, 张智芳, 王欣, 王玉明, 王邦茂. 鼠李糖乳杆菌治疗肠易激综合征机制新进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(7): 366-371

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i7/366.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i7.366>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠病之一, 其在全球的患病率为5%-15%<sup>[1]</sup>. 我国普通人群IBS总体患病率为1.4%-11.5%, 然而仅25%的IBS患者到医院就诊<sup>[2]</sup>. 我国最新专家共识意见定义IBS: 以腹痛、腹胀或腹部不适为主要症状, 与排便相关或伴随排便习惯如频率和(或)粪便性状改变, 通过临床常规检查, 尚无法发现能解释这些症状的器质性疾病<sup>[2]</sup>. IBS虽然不会危及生命, 但它却是影响患者生活质量最常见的病因之一<sup>[3]</sup>. 因此探寻IBS的有效治疗方法具有重要意义. 关于IBS的治疗方法有很多, 其中益生菌对改善IBS症状具有一定疗效且相对安全<sup>[4]</sup>. 鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)是当今世界上最著名、被研究最多的益生菌菌株之一. LGG有其自身的优势以及特点, 其在治疗肠易激综合征方面不断有新的进展. 本文将对LGG及其治疗IBS的可能机制进行简述.

## 1 鼠李糖乳杆菌介绍

鼠李糖乳杆菌(LGG)属于厚壁菌门、芽孢杆菌纲、乳杆菌目、乳杆菌科、乳杆菌属. LGG是由美国教授Barry Goldin和Sherwood Gorbach在上世纪80年代从健康人的肠道中分离获得的一种乳酸杆菌. “GG”即取自Barry Goldin和Sherwood Gorbach两位教授的姓氏首字母, 故称为LGG. 1985年4月17日两位教授为LGG申请了专利. LGG最初由美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)命名为嗜酸乳杆菌GG株,

专利号为53103(ATCC53103), 后被重新分类为鼠李糖乳杆菌.

LGG是第三代益生菌, 本身不带有致病性、产毒素及耐药性基因. 目前LGG(ATCC53103)的基因组序列已被解码<sup>[5]</sup>; LGG基因组测序和分析发现LGG存在spaCBA-srtC1基因岛可以编码SpaC, SpaB和SpaA菌毛蛋白, LGG菌毛能使其在宿主胃肠道长时间定植以及稳定的存在, 亦可参与信号转导以及生物膜的形成等<sup>[6]</sup>. 近些年研究发现<sup>[7-11]</sup>LGG所分泌的多肽或蛋白很多, 其被认为是发挥益生作用的主要活性成分, 其中备受关注的主要包括Msp1/p75、Msp2/p40和HM0539等.

LGG具有一些其它益生菌所不具备的功能, 具有其独特的优势. 首先, LGG对胆汁和胃酸的耐受性比较好, 这使得其被服用后能够稳定地发挥益生作用<sup>[12]</sup>. 其次, LGG菌毛使其对胃肠道环境的定植能力优于其它益生菌菌株. 再次, LGG在最终产品中的稳定性非常好, 可以长期保持较高的活菌数. 最后, LGG发酵过程中只产生乳酸, 对人体无副作用, 安全性比较好.

## 2 鼠李糖乳杆菌治疗肠易激综合征的机制

肠易激综合征发病率近年来逐渐上升, 显著影响着人们的生活质量, 因此探讨IBS发病机制具有重要意义. 但是目前IBS病理生理机制不明, 故目前尚缺乏特异性的药物进行治疗, 而益生菌的应用为IBS的临床治疗提供了新思路. 临床上治疗IBS常用的益生菌很多, LGG是其中一种. 由于LGG有其独特的优势, 用其来治疗IBS成为临床研究的热点之一. 曾有研究对PubMed数据库所发表的13项荟萃分析、3项系统评价和15项随机对照试验进行评估后得出结论: LGG用于治疗儿童IBS证据充分<sup>[13]</sup>.

目前LGG治疗IBS具体机制仍然不明. 研究普遍认为IBS的发病与肠道菌群、肠道屏障功能、肠道免疫功能和内脏敏感性等多种因素有关, 近年来关于LGG对上述多种因素的研究不断有新的进展. 本综述将从6个方面对LGG辅助治疗IBS的机制进行探讨.

**2.1 调节肠道菌群失调** IBS患者存在肠道菌群失调. 研究发现IBS患者肠道菌群在种类和数量上与正常人比较存在明显差异, 如IBS患者粪便中乳酸菌属和双歧杆菌数量下降, 而球形梭菌、多形拟杆菌和绿脓杆菌等增加, 且患者腹胀症状与上述菌群变化相关<sup>[14]</sup>. 研究发现LGG占总乳酸杆菌的比例具有个体差异, 而且其所占比例可能与肠道本来的乳酸杆菌数量有关<sup>[15]</sup>, 当乳酸杆菌数量以及比例下降, 可能引起菌群失调. 所以可通过外源性补充LGG增加肠道内有益菌(比如双歧杆菌和乳酸杆菌)的数量从而改善IBS. 随机对照研究表明补充混合益生菌(包括LGG、嗜酸乳杆菌、乳双歧杆菌、长双歧



杆菌、短双歧杆菌及嗜热链球菌)治疗IBS患者4 wk, 粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌计数明显增加, 肠道菌群恢复正常, IBS患者的症状得到缓解<sup>[16]</sup>. 另有研究发现给予IBS患者补充益生菌(LGG, LC705, 费氏丙酸杆菌)数周, 在治疗结束时对IBS患者进行评分, 治疗后IBS患者评分比治疗前明显降低, 且不适症状减轻, 肠道菌群失调进一步改善<sup>[17]</sup>. 深入研究发现<sup>[18]</sup>LGG可以减少抗生素对肠道菌群的影响: 学龄前儿童经常因各种原因应用青霉素而引起肠道菌群变化, 但摄入LGG后可以减轻青霉素对肠道菌群的影响. 以上研究说明LGG可以调节肠道菌群失调.

LGG调节肠道菌群有其自身独特优势. 与其他菌株相比(如乳酸菌LC705), LGG在胃肠道定植持续时间更长, 相对浓度更高, 这使其能够更稳定地调节肠道菌群<sup>[6]</sup>. 研究发现LGG之所以具有稳定的肠道定植能力, 主要依赖于菌毛, 菌毛是类似伞状菌的附属物, 而这一结构使其具有良好的粘附能力<sup>[19]</sup>. 目前研究发现LGG中SpaCBA菌毛在粘附粘液中起关键作用, 肠粘液层是LGG在人体定植的首要选择<sup>[20]</sup>. 降结肠是LGG倾向于定植的部位<sup>[21]</sup>. 深入研究发现LGG在成年人肠道的粘附率明显高于儿童, 主要是因为成年人的肠道环境更为成熟, 更适合LGG粘附, 这样能使其更稳定的调节肠道菌群.

**2.2 保护肠道屏障功能** 肠道屏障功能对人体具有非常重要的功能, 可以防止有害物质穿过肠粘膜进入体内组织、器官和血液循环. 当发生IBS时, 电镜下发现肠黏膜上皮部分细胞间隙明显增宽, 细胞间可见桥粒样结构, 有绒毛断裂现象, 说明肠道屏障功能受损. 当肠道屏障功能受损, 肠道内细菌、病毒、寄生虫可以直接通过肠上皮细胞进一步危害人体. 益生菌可通过保护上皮细胞间的紧密连接作用, 促进肠道黏蛋白的分泌, 增强黏膜的屏障作用.

益生菌LGG同样具有保护肠上皮屏障的功能<sup>[22]</sup>. (1)LGG可通过增加肠黏蛋白的表达来增强肠上皮屏障功能. LGG分泌产生的P40能够将LS174T细胞和小鼠结肠上皮细胞中EGFR反式激活, 从而促进肠黏蛋白的产生保护肠上皮屏障功能<sup>[23]</sup>. LGG来源的可溶性蛋白HM0539同样能够通过增强肠黏蛋白的表达来保护肠上皮屏障功能<sup>[24]</sup>. (2)LGG可通过增加紧密连接蛋白表达水平来增强肠上皮屏障功能. 腹泻型IBS存在肠黏膜通透性增加, 紧密连接蛋白Claudin-4、Occludin、ZO-1表达会明显下降, 肠道屏障功能随之下降, 但是经过LGG干预后, 紧密连接蛋白表达水平可明显增加, 且结肠黏膜中干扰素和白介素-4的表达水平明显降低, 最终改善肠道屏障功能<sup>[25]</sup>. Orlando等<sup>[26]</sup>同样发现LGG可以增加紧密连接蛋白的表达, 此研究首先用胃蛋白酶-胰蛋白酶

-PTG诱导大鼠肠粘膜的损伤, 随后发现损伤后的肠粘膜会出现肠细胞间紧密连接(tight junctions, TJs)蛋白和粘附连接(adheren junctions, AJs)蛋白表达减少; 进一步给予大鼠LGG饮食, 发现LGG可以阻止TJs蛋白和AJs蛋白表达减少, 进而保护大鼠肠粘膜免受损伤. (3)LGG可通过其他机制来增强肠上皮屏障功能. Henry等<sup>[27]</sup>发现使用鼠李糖乳杆菌预处理上皮细胞, 可使其免受出血型大肠埃希菌的侵害, 其原因是LGG可加固肠黏膜屏障, 帮助肠上皮层抵御致病菌入侵. 进一步研究发现LGG对肠道屏障功能保护作用需要菌毛粘附蛋白SpaC的参与<sup>[28]</sup>.

**2.3 抗炎作用** IBS的发病可能与促炎性细胞因子和炎症抑制因子之间的失衡有关. IBS患者回肠末端、空肠和结肠的肥大细胞数量增多和功能异常, 并且CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>的T淋巴细胞的数量也明显增多.

LGG可能具有抗炎作用. 首先, LGG通过影响NF- $\kappa$ B途径来发挥抗炎作用. Yang等<sup>[29]</sup>应用婴儿沙门氏菌诱导猪的肠道出现炎症, 随后外源性补充LGG后发现其可上调T-bet、激活STAT3通路和下调CCL2通路减轻肠道炎症; 该研究团队进一步发现LGG之所以能够在沙门氏菌感染的猪模型中发挥抗炎作用, 主要是因为其通过抑制NF- $\kappa$ B途径来减少在肠道中NLRP6介导的炎症小体<sup>[30]</sup>. 另有研究发现<sup>[31]</sup>幼年大鼠摄入二氧化钛纳米粒子(titanium dioxide nanoparticles, TiO<sub>2</sub> NPs)可引起结肠上皮组织炎症性损伤, 口服LGG可以通过下调NF- $\kappa$ B的表达改善幼鼠结肠损伤. 不仅LGG能够通过影响NF- $\kappa$ B途径发挥抗炎作用, LGG部分结构成分同样可以影响NF- $\kappa$ B途径发挥抗炎作用. 研究发现<sup>[32]</sup>LGG的部分成分[表层蛋白(surface layer protein, SLP); 基因组DNA(gDNA); 未甲基化的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤的寡脱氧核苷酸(CpG-ODN)]可以抑制LPS所诱导的TLR/MAPK/NF- $\kappa$ B信号传导通路的激活, 减少炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生, 对上皮细胞有抗炎作用. 其次, LGG通过影响肠上皮自噬作用来发挥抗炎作用. LGG可以通过促进表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的激活和Akt的磷酸化, 进而抑制沙门氏菌所导致的猪结肠炎模型中的上皮自噬作用, 从而抑制肠上皮细胞死亡<sup>[33]</sup>, 说明LGG可以恢复自噬相关的肠上皮屏障功能进而减少炎症并控制感染. 另外, 研究发现<sup>[34]</sup>LGG和嗜酸乳杆菌的上清液通过抑制人单核细胞THP-1中MMP-9基因的表达, 增加金属蛋白酶组织抑制因子TIMP-1的表达和减少CD147表达, 从而使炎症因子的活性下降, 同样说明LGG具有抗炎作用.

**2.4 调节肠道免疫** IBS患者结肠黏膜免疫系统被激活, 大量免疫细胞浸润, 炎症细胞因子释放. PI-IBS患者肠黏膜活检中肥大细胞、淋巴细胞等免疫细胞数量增加,



细胞因子产生增多, 以上说明膜免疫可能参与了IBS的发生. LGG及其上清液均具有调节肠道免疫的功能. 首先LGG具有调节肠道免疫的功能: (1)动物试验研究: Shen等<sup>[35]</sup>将从LGG分泌的p40喂养野生型小鼠, 小鼠出生后第2-21天伴随早期IgA的产生, p40同时能够调节T细胞的分化, 这些发现揭示了p40在新生小鼠肠道功能的成熟和先天免疫方面可发挥作用. 另外, LGG通过调节TLR表达和抑制MAPK和NF- $\kappa$ B信号传导通路减少炎症因子, 从而对LPS诱导的猪IEC具有免疫调节作用, 这证实了LGG具有调节肠道免疫的功能<sup>[36]</sup>. (2)临床试验研究: Sindhu等<sup>[37]</sup>发现124名轮状病毒感染的儿童出现腹泻后给予LGG治疗, 患儿IgG的水平显著增加, 肠粘膜通透性显著改善, 以上证明LGG可能参与了免疫调节. 其次, LGG上清液中的成分可能具有调节肠道免疫的功能. 研究表明LGG上清液可激活DC的因子进一步诱导T细胞具有Th1调节表型, 表明了LGG来源的可溶性介质能够调节获得性免疫细胞<sup>[38]</sup>.

LGG之所以具有调节肠道免疫的功能, 可能与其具有免疫效应的关键物质-脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)相关. 研究发现<sup>[39]</sup>LTA是乳酸杆菌与宿主相互作用的重要的分子之一, 并且是抗炎和免疫调节作用的关键因素. 因此目前猜测LGG能够调节肠道免疫的功能需要LTA的参与, 但是这需进一步的研究来证实. LGG上清液能够调节免疫, 也可能有LGG代谢分泌产物的参与, 但这也需要进一步的研究证实.

**2.5 改善内脏高敏感** IBS患者内脏敏感性异常涉及肠道局部、脑-肠轴等多个层面. 目前普遍认为内脏敏感性异常是IBS的主要病理生理学机制. IBS与内脏高敏感密切相关, 腹泻为主的IBS患者对直肠扩张试验的耐受性明显低于对照组<sup>[40]</sup>. 研究表明<sup>[41]</sup>肥大细胞在IBS内脏高敏感中发挥重要作用, 肥大细胞活化脱颗粒释放5-HT、组胺等, 使内脏感觉神经纤维致敏, 导致肠道运动功能异常. 目前普遍认为5-HT参与了调节肠道运动功能. Buhner等<sup>[42]</sup>对76例IBS患者结肠黏膜活检发现, 黏膜肥大细胞数目和上清液中5-HT、组胺含量明显高于对照组.

LGG可以通过改善内脏敏感性进一步改善IBS症状. 动物实验发现给予大鼠LGG和/或益生元聚葡萄糖/半乳糖低聚糖(PDX/GOS)可以通过改善结肠敏感性进一步改善内脏痛觉过敏, 这可能与大脑中神经递质水平的变化有关<sup>[43]</sup>. 我们研究发现<sup>[44]</sup>LGG上清液可以上调PI-IBS大鼠结肠黏膜SERT的表达, 同时改善大鼠内脏敏感性从而进一步改善IBS. 另外, 关于LGG的临床研究发现了相同的结论: LGG治疗肠易激综合征患儿, 不仅可以改善内脏高敏感, 同时还可以改善患儿的疼痛频率和强

度<sup>[45]</sup>; LGG治疗急性胃肠炎患儿可以通过改善内脏高敏感性从而改善腹痛, 并且可以缩短腹泻持续时间<sup>[46]</sup>.

**2.6 抑菌作用** 感染后IBS是IBS患者中一种重要类型. 被肠道病毒、细菌或寄生虫感染的患者, 在病原体已被清除及黏膜炎性反应消退后仍可发生IBS样症状, 提示病原微生物感染可能在某些类型的IBS中发挥作用. 益生菌可以用来治疗感染后IBS. 虽然益生菌治疗感染后IBS具体机制不清楚, 但是目前认为可能作用机制如下: (1)益生菌能够黏附在肠黏膜上皮细胞与肠道其他细菌竞争营养物质和空间, 同时加强黏膜屏障, 并阻止病原体入侵. (2)由益生菌产生的有机酸及细菌素可以抑制致病菌的生长, 降低感染后的炎症反应.

LGG除了通过上述机制发挥抑菌作用, 还具有其自身特点的抑菌机制. Petrova等<sup>[47]</sup>研究筛选了LGG的基因组序列中两个基因(*LGG\_RS\_02780*和*LGG\_RS\_02750*), 它们编码的凝集素样蛋白有N末端保守的L型凝集素结构域, 因此被命名为凝集素样蛋白质1(galectin-like protein 1, Llp1)和凝集素样蛋白质2(galectin-like protein 2, Llp2). Llp1和Llp2具有显著的抑制各种病原体生物膜形成的活性, 包括临床沙门氏菌和尿路病原体大肠杆菌等, 从而达到抑菌作用.

### 3 结论

本文通过对LGG治疗IBS的可能机制进行了回顾总结. 益生菌LGG在体外实验、动物实验以及临床试验中被证明治疗IBS有效, 其作用机制与调节肠道菌群失调、保护肠道屏障功能、抗炎、调节肠道免疫、改善内脏高敏感和抑菌等有关. 但上述机制仍有很多未能明确. 例如, LGG通过何种具体机制在体内发挥用来治疗IBS并不清楚; LGG代谢产物在治疗IBS过程中是否发挥了重要作用仍需要进一步的研究. 同时临床上应用LGG治疗IBS的研究需要进一步完善, 例如LGG的疗程及剂量仍需进一步确定, 从而为临床安全使用LGG治疗IBS提供更多循证医学证据.

### 4 参考文献

- Gendi R, Jahan N. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Irritable Bowel Syndrome and Their Impact on the Quality of Life: A Literature Review. *Cureus* 2020; 12: e9324 [PMID: 32850202 DOI: 10.7759/cureus.9324]
- 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. *中华消化杂志* 2020; 40: 803-818 [DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20201116-00660]
- Niewinna K, Zielińska A, Fichna J. Recent advances in the pharmacological management of constipation predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21: 73-84 [PMID: 31724881 DOI: 10.1097/YCO.0000000000000628]
- Sun JR, Kong CF, Qu XK, Deng C, Lou YN, Jia LQ. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic

- review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2020; 26: 66-77 [PMID: 31898645 DOI: 10.4103/sjg.SJG\_384\_19]
- 5 Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, von Ossowski I, Reunanen J, Partanen P, Satokari R, Vesterlund S, Hendrickx AP, Lebeer S, De Keersmaecker SC, Vanderleyden J, Härmäläinen T, Laukkanen S, Salovuori N, Ritari J, Alatalo E, Korpela R, Mattila-Sandholm T, Lassig A, Hatakka K, Kinnunen KT, Karjalainen H, Saxelin M, Laakso K, Surakka A, Palva A, Salusjärvi T, Auvinen P, de Vos WM. Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human- mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 17193-17198 [PMID: 19805152 DOI: 10.1073/pnas.0908876106]
- 6 Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A Review. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53 Suppl 1: S1-S41 [PMID: 30741841 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001170]
- 7 Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007; 132: 562-575 [PMID: 17258729 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.022]
- 8 Yang L, Higginbotham JN, Liu L, Zhao G, Acra SA, Peek RM Jr, Polk DB, Li H, Yan F. Production of a Functional Factor, p40, by *Lactobacillus rhamnosus* GG Is Promoted by Intestinal Epithelial Cell-Secreted Extracellular Vesicles. *Infect Immun* 2019; 87 [PMID: 31010817 DOI: 10.1128/IAI.00113-19]
- 9 张汉运, 高杰, 何肖龙, 龚泽龙, 万宇, 胡彤彤, 李煜彬, 曹虹. 鼠李糖乳杆菌效应蛋白HM0539增强小鼠对大肠杆菌O157: H7肠道感染的抵抗力. 南方医科大学学报 2020; 40: 211-218 [DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.02.20]
- 10 Shen X, Liu L, Peek RM, Acra SA, Moore DJ, Wilson KT, He F, Polk DB, Yan F. Supplementation of p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein, in early life promotes epidermal growth factor receptor-dependent intestinal development and long-term health outcomes. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 1316-1328 [PMID: 29875401 DOI: 10.1038/s41385-018-0034-3]
- 11 Li Y, Yang S, Lun J, Gao J, Gao X, Gong Z, Wan Y, He X, Cao H. Inhibitory Effects of the *Lactobacillus rhamnosus* GG Effector Protein HM0539 on Inflammatory Response Through the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B Axis. *Front Immunol* 2020; 11: 551449 [PMID: 33123130 DOI: 10.3389/fimmu.2020.551449]
- 12 李慧英. 鼠李糖乳杆菌(LGG)的功能特性及其应用前景. 临床医药文献电子杂志 2017; 50: 9889-9891 [DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.50.135]
- 13 Szajewska H, Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies lactis BB-12 in children. *Postgrad Med* 2020; 132: 441-451 [PMID: 32059116 DOI: 10.1080/00325481.2020.1731214]
- 14 Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN, Ghoshal UC. Fecal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy Controls Using Real-Time Polymerase Chain Reaction: An Evidence of Dysbiosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2953-2962 [PMID: 25784074 DOI: 10.1007/s10620-015-3607-y]
- 15 Chen L, Li H, Li J, Chen Y, Yang Y. *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment improves intestinal permeability and modulates microbiota dysbiosis in an experimental model of sepsis. *Int J Mol Med* 2019; 43: 1139-1148 [PMID: 30628657 DOI: 10.3892/ijmm.2019.4050]
- 16 Yoon H, Park YS, Lee DH, Seo JG, Shin CM, Kim N. Effect of administering a multi-species probiotic mixture on the changes in fecal microbiota and symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 57: 129-134 [PMID: 26388670 DOI: 10.3164/jcbs.15-14]
- 17 Sansotta N, Peroni DG, Romano S, Rugiano A, Vuilleumier P, Baviera G; Italian Society of Pediatric Allergy, Immunology (SIAIP), Microbiota Committee, Italy. The good bugs: the use of probiotics in pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 661-669 [PMID: 31356353 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000808]
- 18 Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kumpu M, Kekkonen RA, de Vos WM. *Lactobacillus rhamnosus* GG Intake Modifies Preschool Children's Intestinal Microbiota, Alleviates Penicillin-Associated Changes, and Reduces Antibiotic Use. *PLoS One* 2016; 11: e0154012 [PMID: 27111772 DOI: 10.1371/journal.pone.0154012]
- 19 Pagnini C, Corleto VD, Martorelli M, Lanini C, D'Ambra G, Di Giulio E, Delle Fave G. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: A proof-of-concept study. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4652-4662 [PMID: 30416313 DOI: 10.3748/wjg.v24.i41.4652]
- 20 Lebeer S, Claes I, Tytgat HL, Verhoeven TL, Marien E, von Ossowski I, Reunanen J, Palva A, Vos WM, Keersmaecker SC, Vanderleyden J. Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 185-193 [PMID: 22020518 DOI: 10.1128/AEM.06192-11]
- 21 Alander M, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A. Recovery of *Lactobacillus rhamnosus* GG from human colonic biopsies. *Lett Appl Microbiol* 1997; 24: 361-364 [PMID: 9172443 DOI: 10.1046/j.1472-765x.1997.00140.x]
- 22 Darby TM, Naudin CR, Luo L, Jones RM. *Lactobacillus rhamnosus* GG-induced Expression of Leptin in the Intestine Orchestrates Epithelial Cell Proliferation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9: 627-639 [PMID: 31874255 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.12.004]
- 23 Wang L, Cao H, Liu L, Wang B, Walker WA, Acra SA, Yan F. Activation of epidermal growth factor receptor mediates mucin production stimulated by p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein. *J Biol Chem* 2014; 289: 20234-20244 [PMID: 24895124 DOI: 10.1074/jbc.M114.553800]
- 24 Gao J, Li Y, Wan Y, Hu T, Liu L, Yang S, Gong Z, Zeng Q, Wei Y, Yang W, Zeng Z, He X, Huang SH, Cao H. A Novel Postbiotic From *Lactobacillus rhamnosus* GG With a Beneficial Effect on Intestinal Barrier Function. *Front Microbiol* 2019; 10: 477 [PMID: 30923519 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00477]
- 25 Han X, Lee A, Huang S, Gao J, Spence JR, Owyang C. *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents epithelial barrier dysfunction induced by interferon-gamma and fecal supernatants from irritable bowel syndrome patients in human intestinal enteroids and colonoids. *Gut Microbes* 2019; 10: 59-76 [PMID: 30040527 DOI: 10.1080/19490976.2018.1479625]
- 26 Orlando A, Linsalata M, Bianco G, Notarnicola M, D'Attoma B, Scavo MP, Tafaro A, Russo F. *Lactobacillus rhamnosus* GG Protects the Epithelial Barrier of Wistar Rats from the Pepsin-Trypsin-Digested Gliadin (PTG)-Induced Enteropathy. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30405050 DOI: 10.3390/nu10111698]
- 27 Johnson-Henry KC, Donato KA, Shen-Tu G, Gordanpour M, Sherman PM. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG prevents enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7-induced changes in epithelial barrier function. *Infect Immun* 2008; 76: 1340-1348 [PMID: 18227169 DOI: 10.1128/IAI.00778-07]
- 28 Ardita CS, Mercante JW, Kwon YM, Luo L, Crawford ME, Powell DN, Jones RM, Neish AS. Epithelial adhesion mediated by pilin SpaC is required for *Lactobacillus rhamnosus* GG-induced cellular responses. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80: 5068-5077 [PMID: 24928883 DOI: 10.1128/AEM.01039-14]
- 29 Yang GY, Yu J, Su JH, Jiao LG, Liu X, Zhu YH. Oral Administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG Ameliorates Salmonella Infantis-Induced Inflammation in a Pig Model via

- Activation of the IL-22BP/IL-22/STAT3 Pathway. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 323 [PMID: 28770173 DOI: 10.3389/fcimb.2017.00323]
- 30 Yu J, Zhu YH, Yang GY, Zhang W, Zhou D, Su JH, Wang JF. Anti-inflammatory capacity of Lactobacillus rhamnosus GG in monophasic variant Salmonella infected piglets is correlated with impeding NLRP6-mediated host inflammatory responses. *Vet Microbiol* 2017; 210: 91-100 [PMID: 29103703 DOI: 10.1016/j.vetmic.2017.08.008]
  - 31 Zhao Y, Tang Y, Chen L, Lv S, Liu S, Nie P, Aguilar ZP, Xu H. Restraining the TiO<sub>2</sub> nanoparticles-induced intestinal inflammation mediated by gut microbiota in juvenile rats via ingestion of Lactobacillus rhamnosus GG. *Ecotoxicol Environ Saf* 2020; 206: 111393 [PMID: 33010597 DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111393]
  - 32 Qi SR, Cui YJ, Liu JX, Luo X, Wang HF. Lactobacillus rhamnosus GG components, SLP, gDNA and CpG, exert protective effects on mouse macrophages upon lipopolysaccharide challenge. *Lett Appl Microbiol* 2020; 70: 118-127 [PMID: 31782817 DOI: 10.1111/lam.13255]
  - 33 Zhang W, Zhu YH, Yang GY, Liu X, Xia B, Hu X, Su JH, Wang JF. Lactobacillus rhamnosus GG Affects Microbiota and Suppresses Autophagy in the Intestines of Pigs Challenged with Salmonella Infantis. *Front Microbiol* 2017; 8: 2705 [PMID: 29403451 DOI: 10.3389/fmicb.2017.02705]
  - 34 Maghsood F, Mirshafiey A, Farahani MM, Modarressi MH, Jafari P, Motevaseli E. Dual Effects of Cell Free Supernatants from Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus rhamnosus GG in Regulation of MMP-9 by Up-Regulating TIMP-1 and Down-Regulating CD147 in PMADifferentiated THP-1 Cells. *Cell J* 2018; 19: 559-568 [PMID: 29105390 DOI: 10.22074/cellj.2018.4447]
  - 35 Shen X, Liu L, Peek RM, Acra SA, Moore DJ, Wilson KT, He F, Polk DB, Yan F. Supplementation of p40, a Lactobacillus rhamnosus GG-derived protein, in early life promotes epidermal growth factor receptor-dependent intestinal development and long-term health outcomes. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 1316-1328 [PMID: 29875401 DOI: 10.1038/s41385-018-0034-3]
  - 36 Gao K, Wang C, Liu L, Dou X, Liu J, Yuan L, Zhang W, Wang H. Immunomodulation and signaling mechanism of Lactobacillus rhamnosus GG and its components on porcine intestinal epithelial cells stimulated by lipopolysaccharide. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50: 700-713 [PMID: 26055689 DOI: 10.1016/j.jmii.2015.05.002]
  - 37 Sindhu KN, Sowmyanarayanan TV, Paul A, Babji S, Ajampur SS, Priyadarshini S, Sarkar R, Balasubramanian KA, Wanke CA, Ward HD, Kang G. Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with Lactobacillus rhamnosus GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1107-1115 [PMID: 24501384 DOI: 10.1093/cid/ciu065]
  - 38 Ludwig IS, Broere F, Manurung S, Lambers TT, van der Zee R, van Eden W. Lactobacillus rhamnosus GG-Derived Soluble Mediators Modulate Adaptive Immune Cells. *Front Immunol* 2018; 9: 1546 [PMID: 30042761 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01546]
  - 39 Claes IJ, Segers ME, Verhoeven TL, Dusselier M, Sels BF, De Keersmaecker SC, Vanderleyden J, Lebeer S. Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of Lactobacillus rhamnosus GG. *Microb Cell Fact* 2012; 11: 161 [PMID: 23241240 DOI: 10.1186/1475-2859-11-161]
  - 40 Zuo XL, Li YQ, Shi L, Lv GP, Kuang RG, Lu XF, Li JM, Desmond PV. Visceral hypersensitivity following cold water intake in subjects with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2006; 41: 311-317 [PMID: 16741609 DOI: 10.1007/s00535-005-1766-x]
  - 41 Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 637-647 [PMID: 21142384 DOI: 10.4321/s1130-01082010001100004]
  - 42 Buhner S, Li Q, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Zeller F, Langer R, Daniel H, Michel K, Schemann M. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1425-1434 [PMID: 19596012 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005]
  - 43 Kannampalli P, Pochiraju S, Chichlowski M, Berg BM, Rudolph C, Bruckert M, Miranda A, Sengupta JN. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) and prebiotic prevent neonatal inflammation-induced visceral hypersensitivity in adult rats. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1694-1704 [PMID: 25298006 DOI: 10.1111/nmo.12450]
  - 44 Cao YN, Feng LJ, Liu YY, Jiang K, Zhang MJ, Gu YX, Wang BM, Gao J, Wang ZL, Wang YM. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG supernatant on serotonin transporter expression in rats with post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 338-350 [PMID: 29391756 DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.338]
  - 45 Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1302-1310 [PMID: 21507030 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x]
  - 46 Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 467-476 [PMID: 23841880 DOI: 10.1111/apt.12403]
  - 47 Petrova MI, Imholz NC, Verhoeven TL, Balzarini J, Van Damme EJ, Schols D, Vanderleyden J, Lebeer S. Lectin-Like Molecules of Lactobacillus rhamnosus GG Inhibit Pathogenic Escherichia coli and Salmonella Biofilm Formation. *PLoS One* 2016; 11: e0161337 [PMID: 27537843 DOI: 10.1371/journal.pone.0161337]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

