

发酵乳改善胃肠道功能作用的研究进展

张艳杰

(菌小宝健康科技有限公司, 上海 200000)

摘要: 发酵乳制品作为益生菌的优良载体, 已有上百年的历史。近年来, 发酵乳制品因其具有较高的营养价值, 促进人体新陈代谢, 提高人体免疫功能等方面的健康益处而深受消费者的青睐。众所周知, 肠道菌群在体内发挥十分重要的作用, 其中包括免受潜在病原体的侵害、从膳食成分中提取营养、以及调节消化和免疫稳态等。然而, 发酵乳可通过调节肠道菌群, 进而改善胃肠道功能。该研究综述了发酵乳通过调节肠道菌群, 进而改善胃肠道功能作用, 缓解炎症性肠病、便秘、腹泻、胃食管反流以及消化溃疡等疾病。旨在探究发酵乳改善人体胃肠道功能作用方面的主要研究进展, 为发酵乳制品的相关研究及未来发展提供参考。

关键词: 益生菌; 发酵乳; 肠道功能; 胃肠道疾病

文章编号: 1673-9078(2023)07-352-357

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.7.0640

Research Progress on the Roles of Fermented Milk in Improving Gastrointestinal Function

ZHANG Yanjie

(Junxiaobao Health Technology Co. Ltd., Shanghai 200000, China)

Abstract: Fermented dairy products have been used as excellent carriers of probiotics for more than one hundred years. In recent years, fermented dairy products have gained high popularity from consumers due to their high nutritional value, and health benefits including human metabolism-promoting property and human immune-improving function. It is well known that the gut microbiota plays very important roles in the body, including protection against potential pathogens, extraction of nutrients from dietary components, and regulation of digestion and immune homeostasis. Moreover, fermented milk can improve gastrointestinal function by regulating intestinal flora. This paper reviews the roles of fermented milk in improving gastrointestinal function by regulating intestinal flora, thereby alleviating diseases such as inflammatory bowel diseases, constipation, diarrhea, gastroesophageal reflux and peptic ulcers. The aim of this paper is to explore the main research progress on the roles of fermented milk in improving human gastrointestinal function, and provide reference for research and future development related to fermented dairy products.

Key words: probiotic; fermented; intestinal function; gastrointestinal diseases

引文格式:

张艳杰. 发酵乳改善胃肠道功能作用的研究进展[J]. 现代食品科技, 2023, 39(7): 352-357.

ZHANG Yanjie. Research progress on the roles of fermented milk in improving gastrointestinal function [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(7): 352-357.

如今, 人们对食品的需求已经从具有“提供饱腹感”的单一作用, 提升到具有“营养与生物学活性功效”、“品质口感多层次”等多元化价值^[1]。发酵乳作为人类历史上第一批被“加工”过的食品, 不但具有多重营养功能作用, 还具有多层次的口感与良好的感官品质, 恰恰满足如今人们对于新型食品的需求^[2]。发酵作为一种食品的保存方法已经使用了几个世纪。发酵乳通常是通过在经过热处理的动物乳中加入合适的乳

收稿日期: 2022-05-20

作者简介: 张艳杰 (1969-), 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向: 食品科学,

E-mail: zhangyanjie@chgry.com

酸菌, 然后进行培养以降低 pH 值, 采用或不采用凝固预处理得到的发酵食品^[3]。酸奶、发酵奶油、酪乳和开菲尔是市面上最常见的发酵乳品种, 这些食品根据历史文化、地理位置和乳类型的不同, 而产生多种附加产品。嗜热链球菌和德氏乳杆菌保加利亚亚种制成的复合发酵剂是发酵乳制品的常用发酵剂。并且, 在传统发酵剂中, 还会添加乳酸菌和双歧杆菌等益生菌, 进而增加发酵乳中的活菌数量, 并赋予其益生功能。这些能够给机体提供健康益处的发酵乳制品目前占据了发酵食品的主要市场份额^[4]。在过去的几年里, 在发酵食品中, 发酵乳由于其良好的健康益处媒体

上得到了广泛的宣传。含有乳酸菌的发酵乳受到关注,它们的技术和工业用途受到了多维度研究^[3]。此外,由于许多消费者称赞乳酸菌发酵牛奶的健康益处,发酵牛奶的消费量在全球范围内急剧增长^[4]。

人类胃肠道是由 1 000~2 000 余种多样而复杂的微生物组成的,肠道菌群执行许多关键功能,包括保护宿主免受潜在病原体的侵害、从膳食成分中提取营养成分、以及调节消化和免疫稳态^[5]。虽然已有大量的文献报道成人肠道微生物的结构组成是相对稳定的,但抗生素、饮食、疾病、卫生和其他因素都可以干扰这个生态系统的组成和功能^[6,7]。发酵食品中作为乳酸菌被添加到食品中的微生物,以及摄食发酵食品后产生的微生物,不仅会影响人体的肠道菌群,还会进而影响人体的其他生理功能。已有相关研究表明发酵乳制品中含有一些微生物,可以在人体胃肠道消化过程中存活并定植在人体中发挥功能作用^[8]。发酵乳在改善人体肠道功能的作用方面显得尤为突出,包括助消化、治疗炎症性肠炎、消除幽门螺杆菌感染治疗后的副作用、缓解便秘和胃食管反流等^[9-13]。本文围绕发酵乳改善人体肠道功能作用方面的主要研究进展进行综述,为发酵乳制品的相关研究及未来发展提供参考。

1 发酵乳改善肠道功能

1.1 缓解炎症性肠病

炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)是一种尚不明原因的反复性的慢性胃肠道疾病,临床症状表现为持续性的腹泻,腹部疼痛,发热,呕吐等,且粪便中通常伴有血液和黏液。依据发病的不同位置和特征,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病^[14]。目前的多种研究表明 IBD 是遗传和环境因素与机体的肠道菌群产生了相互作用,进而改变了肠道内环境的平衡,削弱了肠道屏障的功能,由此引起遗传易感宿主机体的免疫炎症反应^[15]。IBD 临床治疗目的主要是缓解炎症反应,减缓疾病的进展和降低并发症的发生,改善患者生活质量^[16]。目前,针对 IBD 的治疗方法主要是通过氨基水杨酸类药物进行治疗,但其有很强的毒副作用,长期使用会增加肿瘤发病率^[17,18]。随着研究的深入,微生物制剂和饮食干预已成为治疗 IBD 的新疗法。并且,益生菌、益生元和合生元可通过饮食干预进入体内,进而修复受损的肠道微生物群来缓解 IBD^[19]。基于此表明,通过微生态制剂或含有富含微生物的发酵食品来改变宿主肠道微生物是极具潜力的 IBD 治疗策略,具有重要的研究价值。

目前大量的研究表明,含有乳酸菌的发酵食品可

以通过抗氧化、增强黏膜屏障功能、调节机体免疫反应和改善肠道菌群结构等,在不同程度上缓解动物模型或临床 IBD 患者的炎症反应^[20]。Ahl 等^[21]将含有 *Lactobacillus reuteri* 的发酵乳灌胃 IBD 模型小鼠 7 d 后,小鼠结肠样本的髓过氧化物酶活性和结肠组织损伤都显著下降,降低 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达,显著降低了炎症标记,使黏液层变厚,上调紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的表达,表明了 *L. reuteri* 对结肠炎小鼠肠道的保护作用。Lourdes 等^[22]发现,发酵乳在发酵过程所释放的特定细菌及生物活性物质能够下调与 Th17 细胞相关的促炎因子产生,包括 IL-17、IL-10、IL-6 干扰素和转化生长因子- β 等。这表明发酵乳可以通过下调与 Th17 细胞相关促炎因子的产生,从而缓解炎症性肠病,发酵乳在预防和调控 IBD 方面极具潜力。

1.2 缓解便秘

便秘是一种临床上比较常见的消化系统疾病,主要表现为排便次数减少、粪便干结、排便困难。饮食结构、肠道结构的改变,心理及精神状态的影响,药物的刺激这些都是引起便秘的主要原因^[23]。便秘主要包括继发性便秘及功能性便秘,后者主要与肠道菌群的紊乱相关,其致病因素有很多方面:如肠道运动相关神经递质异常、肠道水通道蛋白分布异常、肠道菌群紊乱或精神心理等^[24]。肠道微生物也可能通过改变宿主代谢和代谢产物进而影响肠道蠕动,肠神经系统可以通过分泌多种兴奋性或抑制性神经递质如 5-羟色胺等,引发结肠蠕动反射。现阶段治疗便秘的方法如药物治疗和手术等方法均含有一定的副作用,相对而言,发酵乳因其含有大量可以缓解便秘的双歧杆菌、干酪乳杆菌等乳酸菌,因此发酵乳是一种新型的缓解便秘良药。

研究表明发酵乳可以改善便秘患者的排便状况。对日常饮用干酪乳杆菌代田株(*Lactobacillus casei* Strain Shirota, LcS)发酵乳产品的人群的肠道菌群进行分析,结果显示这类人群的肠道菌群中的双歧杆菌等有益菌数量较高,而金黄色葡萄球菌及产气荚膜梭菌等有害菌数量较低。对分娩后的女性持续 6 周摄取 LcS 发酵乳产品,结果发现可缓解产后便秘等相关症状。此外发酵乳中的 LcS 还能刺激巨噬细胞分泌 IL-12,这一作用机制在乳酸菌活化宿主免疫系统的过程中发挥着关键作用,且经干预后的 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 水平都显著降低^[25,26]。Wang 等^[27]对干酪乳杆菌 Zhang 和动物双歧杆菌乳亚种 V9 的发酵乳功能作用进行研究。试验结果表明,经发酵乳干预

四周后的便秘患者,其排便频率、排便时间和排便费力程度均有改善,血清脂多糖水平显著降低,脂多糖结合蛋白和 IL-10 水平都显著增加。通过分析便秘患者的肠道菌群的变化情况,发现动物双歧杆菌与患者的排便频率呈正相关。通过分析便秘患者的血液和粪便,发现粪便中差异代谢物主要富集于脂肪酸和维生素 E 合成,血液差异代谢物酰基肉毒碱与排便频次呈正相关。并且,相关研究表明,发酵乳可通过促进肠道蠕动,进而缓解便秘的症状^[28]。

1.3 缓解腹泻

腹泻是全世界普遍存在的健康问题,每年约导致 130 万人死亡,尤其是婴幼儿^[29]。腹泻的主要症状包括排便松散、频繁、水样,以及排便次数明显超过平日习惯的频率。腹泻的发生与肠道微生物群密切相关,以病原体占主导地位为特征的失调(细菌、真菌和病毒失调)在腹泻的人类和动物中被广泛发现,肠道微生物群的相互作用是介导缓解腹泻的主要作用方式。首先,入侵的病原菌会抑制一些微生物的生长,导致胃肠道中有益微生物的数量减少。其次,病原体产生的有毒物质进一步导致肠道功能和免疫反应异常,致使腹泻症状的发生^[30]。目前,已有相关研究表明采用发酵乳可用于治疗或预防腹泻^[31],每天饮用含有双歧杆菌 HN019 (1.9×10^7 CFU/mL) 和益生元低聚糖的发酵乳的强化牛奶三次,为期一年,可以有效降低儿童痢疾的发病率^[32]。此外,在法国进行了一项随机研究,以调查饮用含有干酪乳杆菌的发酵乳对腹泻患者的影响,结果表明,食用发酵乳显著减少了腹泻的平均持续时间。此外,研究还表明发酵乳可以抑制大鼠肠道中细菌素的合成,从而发挥缓解腹泻的功效^[33]。

目前认为发酵乳对腹泻的缓解作用机制可能主要依赖于调节人体肠道微生物群的平衡、提高免疫力、耐热肽聚糖等有益代谢物等,发酵乳的抗腹泻机制应该进一步深入研究,尤其是其对人体中病原体的阻碍和免疫调节作用。此外,发酵乳中乳酸菌对腹泻的有益作用与其菌株种类和含量有着密切的关系,治疗腹泻的最佳发酵乳的选择和使用需要通过更多的临床试验来确定。

1.4 胃食管反流病

胃食管反流病(Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)通常被称为胃灼热或胃酸反流,是一种常见的消化系统疾病,主要是由食管括约肌减弱引起的。由于肌肉衰弱,过多胃、十二指肠内容物反流入食管引起烧心等症状,并可导致食管炎和咽、喉、气道等

食管以外的组织损害。由于 GERD 的普遍性,GERD 对生活质量和医疗成本产生重大影响。目前通常用质子泵抑制剂、抗酸剂和 H₂ 受体阻滞剂进行治疗。研究表明长期使用质子泵抑制剂等可能会抑制胃酸分泌,导致胃酸粘膜功能损伤,引发胃肠道屏障功能障碍及肠道菌群紊乱,影响预后^[34]。

目前已经有研究表明发酵乳具有可以缓解 GERD 的功效作用。Gomi 等^[12]制备含有双歧杆菌 YIT10347 的发酵乳,并分析其对健康日本成年人胃肠道症状的影响作用。结果表明,与安慰剂组比,发酵乳治疗组中的人群餐后不适、肠胃胀气和上腹部疼痛评分显著降低。作者还观察到,GERD 患者每天食用发酵乳后,对餐后的不适感明显降低,且健康指数也得到了提升。发酵乳通过富含的乳酸菌产生粘蛋白或神经肽,粘附胃粘膜,进而诱导相关信号传导,改善十二指肠功能并抑制过敏反应,从而对 GERD 具有显著缓解作用。Aiba 等^[35]从日本健康男性的胃液中分离到一株约氏乳杆菌,研究表明此菌可以通过减少胃中胃泌素阳性细胞的数量来抑制胃酸的分泌,有利于通过三联疗法(包括使用质子泵抑制剂)根除幽门螺杆菌,也有利于预防根除幽门螺杆菌后可能引起的 GERD。因此,约氏乳杆菌由于其具备缓解 GERD 的益生功效,从而在发酵乳中拥有广阔的应用前景^[36]。

1.5 消化性溃疡

消化性溃疡主要指发生于十二指肠和胃的慢性溃疡,如果发生在小肠上部,就会出现小孔并导致十二指肠溃疡,如果发生在胃内壁,就会导致胃溃疡。十二指肠溃疡被认为是最常见的消化性溃疡类型,并且其发病人群以中青年为主^[37]。此外,消化性溃疡也是上消化道最常见、最严重的慢性疾病之一。消化性溃疡最常见的发病原因多为幽门螺杆菌感染或长期频繁使用非甾体抗炎药。幽门螺杆菌是一种革兰氏阴性细菌,与各种胃肠疾病有关,如胃溃疡、十二指肠溃疡和胃癌。值得注意的是,它不会直接引起患者的症状,但会破坏肠粘膜进而引发炎症。使用质子泵抑制剂抑制胃酸分泌和使用克拉霉素、阿莫西林和甲硝唑根除幽门螺杆菌是目前胃溃疡最常使用的治疗方案^[38]。但是,由于这些治疗药物的副作用、幽门螺杆菌对抗生素的耐药性以及溃疡的高复发率^[39],迫切需要新的治疗方法。目前,现有的实验和临床研究表明,富含乳酸菌的发酵乳在改善消化性溃疡方面的应用显示出了良好的效果,具有广阔的应用前景。对小鼠模型的各项体内研究表明,含副干酪乳杆菌的发酵乳可降低人体胃肠道中幽门螺杆菌的密度,改善肠道组织学炎症,

但其作用机制有待进一步研究^[40]。因此,发酵乳可作为膳食补充剂被人体摄入,从而降低幽门螺杆菌感染,以缓解消化性溃疡的症状^[41]。

有研究通过使用发酵乳来辅助治疗根除幽门螺杆菌感染,Sheu等^[42]检测分析含有乳酸杆菌和双歧杆菌的发酵乳是否影响患者根除幽门螺杆菌治疗的成功性,将160例幽门螺杆菌感染患者随机分为发酵乳饮食干预组和纯乳饮食干预组,分别接受为期一周的含发酵乳和不含发酵乳的饮食干预三联治疗。发酵乳饮食干预组人群在治疗后继续服用含乳酸菌的发酵乳四周。八周后,对患者进行幽门螺杆菌根除成功与否的评估。研究表明,膳食补充发酵乳可以提高患者幽门螺杆菌感染的治疗根除率,并可恢复三联疗法后粪便中双歧杆菌含量的损失。基于对30只C57BL/6雌性小鼠的研究,Johenson等^[43]发现,含有嗜酸乳杆菌R0052和鼠李糖乳杆菌R0011的发酵乳可以抑制幽门螺杆菌的定殖。此外,在一项对13名感染幽门螺杆菌的患者的研究中,Mylyloma等^[44]发现,连续56d食用含有四种乳酸菌的发酵乳可降低幽门螺杆菌27%的感染率。因此,发酵乳可作为功能性食品,是治疗胃炎炎症损伤和幽门螺杆菌感染的良好辅助膳食治疗方法。

2 总结

乳制品产业是食品行业中应用乳酸菌的最大产业,高营养价值和便利性使得以乳为基础的乳酸菌产品成为最具发展前景的产品。越来越多的研究表明乳酸菌在饮食和营养方面具有健康益处,与其他食品相比,消费者更容易接受在乳制品中添加乳酸菌,因此可利用其进行疾病的缓解和预防。发酵乳在改善人体肠道功能的作用方面显得尤为突出,包括助消化、治疗炎症性肠炎、消除幽门螺杆菌感染治疗后的副作用、缓解便秘和胃食管反流等方面。由于人们在饮食、生活方式的不同,导致其肠道微生物群的组成与结构多样性,因此还需要进一步更全面的临床研究以确定发酵乳与相应疾病患者疗效之间的关系,明确发酵乳发挥有益功效的机理。在未来,进一步探究乳酸菌菌株在乳品基质中的应用,提升乳酸菌在发酵基质中的稳定性与活性,以及改善产品的品质特性,将会大幅提升发酵乳作为辅助膳食的应用范围,增强机体营养和辅助缓解预防胃肠道相关疾病,有望成为未来发酵乳的重要发展方向。

参考文献

[1] Hasab C, Hzab C. Trends in probiotic(s)-fermented milks and their *in vivo* functionality: a review-science direct [J]. Trends

in Food Science & Technology, 2021, 110: 55-65.

- [2] 胡姝敏,赵臻,巩燕妮.浅谈发酵乳的发展及创新趋势[J].中国乳业,2020,3(10):74-76.
- [3] Marco M L, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond [J]. Current Opinion in Biotechnology, 2017, 44(Complete): 94-102.
- [4] Hill D. Yogurt in Health and Disease Prevention || Microbiology of Yogurt and Bio-Yogurts Containing Probiotics and Prebiotics [M]. Academic Press, 2017, 69-85.
- [5] Lozupone C A, Stombaugh J I, Gordon J I, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota [J]. Nature, 2012, 489(7415): 220-230.
- [6] Mehta R S, Abu-Ali G S, Drew D A, et al. Stability of the human faecal microbiome in a cohort of adult men [J]. Nature Microbiology, 2018, 3(3): 347-355.
- [7] Schmidt T B, Raes J, Bork Peer. The human gut microbiome: from association to modulation [J]. Cell, 2018, 172(6): 1198-1215.
- [8] Sommer F, Anderson J M, Bharti R, et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease [J]. Nature Reviews Microbiology, 2017, 15(10): 630-638.
- [9] Yilmaz I, Dolar M E, Ozpinar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial [J]. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2019, 30(3): 242-253.
- [10] Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, et al. Are probiotics useful for therapy of *Helicobacter pylori* diseases? [J]. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 2019, 64: 1-30.
- [11] Liu C J, Tang X D, Yu J, et al. Gut microbiota alterations from different *Lactobacillus* probiotic-fermented yoghurt treatments in slow-transit constipation [J]. Journal of Functional Foods, 2017, 38: 110-118.
- [12] Gomi A, Yamaji K, Watanabe O, et al. Bifidobacterium bifidum YIT 10347 fermented milk exerts beneficial effects on gastrointestinal discomfort and symptoms in healthy adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. Journal of Dairy Science, 2018, 101(6): 4830-4841.
- [13] Barros C P, Guimares J T, Esmerino E A, et al. Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products - science direct [J]. Current Opinion in Food Science, 2020, 32: 1-8.
- [14] Sugihara K, Kamada N. Diet-microbiota interactions in inflammatory bowel disease [J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1-17.

- [15] Hao X, Luo T, Zhang J, et al. Regulation of intestinal flora structure by pasteurized fermented milk with *Lactobacillus plantarum* yw11 [J]. Food Science, 2019, 40(15): 169-176.
- [16] Zhang X, Tong Y, Lyu X, et al. Prevention and alleviation of dextran sulfate sodium salt-induced inflammatory bowel disease in mice with bacillus subtilis-fermented milk via inhibition of the inflammatory responses and regulation of the intestinal flora [J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 11: 3229-3235.
- [17] 肖炜.不同膳食类型人群肠道来源发酵乳杆菌缓解炎症性肠病的差异效果探究[D].无锡:江南大学,2021.
- [18] Rashidi K, Razi B, Darand M, et al. Effect of probiotic fermented dairy products on incidence of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Nutrition Journal, 2021, 20(1): 61.
- [19] Bucci C, Tremolaterra F, Gallotta S, et al. A pilot study on the effect of a symbiotic mixture in irritable bowel syndrome: an open-label, partially controlled, 6-month extension of a previously published trial [J]. Techniques in Coloproctology, 2014, 18(4): 345-353.
- [20] Elson C O, Cong Y. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease [J]. Gut Microbes, 2012, 3(4), 332-344.
- [21] Ahl D, Liu H, Schreiber O, et al. *Lactobacillus reuteri* increases mucus thickness and ameliorates dextran sulphate sodium-induced colitis in mice [J]. Acta Physiologica, 2016, 217(4): 300-310.
- [22] Santiago L, Hernández M A, Vallejo C B, et al. Th17 immune response in inflammatory bowel disease: future roles and opportunities for lactic acid bacteria and bioactive compounds released in fermented milk [J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 112(10).
- [23] 沈旭丹,吉梦馨,翟齐啸,等.具有肠道动力及肠道菌群调节功能乳杆菌的筛选及功能评价[J].食品科学,2019,40(15): 154-161.
- [24] Mazlyn M M, Nagarajah H L, Fatimah A, et al. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013, 28(7): 1141-1147.
- [25] 千葉勝由.益生菌干酪乳杆菌代田株(*Lactobacillus casei* strain Shirota)的最新研究成果--LcS 对肠道微生物、便秘及免疫应答的作用[C]/乳酸菌与人体健康:第十届乳酸菌与健康国际研讨会摘要汇编,2015:5-6.
- [26] Zhang X, Chen S, Zhang M, et al. Effects of fermented milk containing *Lactocaseibacillus paracasei* strain shirota on constipation in patients with depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2238.
- [27] Wang J, Bai X, Peng C, et al. Fermented milk containing lactobacillus casei zhang and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* v9 alleviated constipation symptoms through regulation of intestinal microbiota, inflammation, and metabolic pathways - sciencedirect [J]. Journal of Dairy Science, 2020, 103(12): 11025-11038.
- [28] 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]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2019, 49: 251-264.
- [29] Troeger C, Forouzanfar M, Rao P C, et al. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 [J]. The Lancet Infectious Diseases Dis, 2017, 17(9): 909-948.
- [30] Sharon M, Donovan G, Rao. Health benefits of yogurt among infants and toddlers aged 4 to 24 months: a systematic review [J]. Nutrition Reviews, 2019, 77: 478-486.
- [31] Sunil S, Usha D, Girish H, et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial [J]. Plos One, 2010, 5(8): 12164-12172.
- [32] Rigo A M, Knipping K, Garssen J, et al. Prevention of rotavirus diarrhea in suckling rats by a specific fermented milk concentrate with prebiotic mixture [J]. Nutrients, 2019, 11(1): 189-204.
- [33] Khan M A, Howden C W. The role of proton pump inhibitors in the management of upper gastrointestinal disorders [J]. Gastroenterology & Hepatology, 2018, 14(3): 169-175.
- [34] Muneki I, Jun N A, Tsuda, et al. Correlation between the serum pepsinogen i level and the symptom degree in proton pump inhibitor-users administered with a probiotic [J]. Pharmaceuticals, 2014, 7: 754-764.
- [35] Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, et al. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against helicobacter pylori, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice [J]. Microbiologyopen, 2015, 4(3): 465-474.

- [36] Goderska K, Agudo P S, Alarcon, T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2017, 102(1): 1-7.
- [37] Malfertheiner. Helicobacter pylori infection - management from a European perspective [J]. Digestive Diseases (Basel, Switzerland), 2014, 32: 275-280.
- [38] Ghotaslou R. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A recent literature review [J]. World Journal of Methodology, 2015, 5(3): 164-176.
- [39] Jin Y Y, Cha J M, Hong S S, et al. Fermented milk containing Lactobacillus paracasei and Glycyrrhiza glabra has a beneficial effect in patients with Helicobacter pylori infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98: 35.
- [40] Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, et al. Are probiotics useful for therapy of helicobacter pylori diseases? [J]. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 2019, 64: 99-108.
- [41] Hu M M, Wu X L, Luo M, et al. Lactobacillus rhamnosus FLRH93 protects against intestinal damage in mice induced by 5-fluorouracil [J]. Journal of Dairy Science, 2020, 103(6): 5003-5018.
- [42] Sheu B S, Wu J J, Lo C Y, et al. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2002, 16(9): 1669-1675.
- [43] Johnson-Henry K C, Mitchell D J, Avitzur Y, et al. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in H. pylori-infected mice [J]. Digestive Diseases & Sciences, 2004, 49(7-8): 1095-1102.
- [44] Myllyluoma E, Kajander K, Mikkola H, et al. Probiotic intervention decreases serum gastrin-17 in Helicobacter pylori infection [J]. Digestive and Liver Disease, 2007, 39(6): 516-523.