

## · 论 著 ·

## 益生菌治疗肠易激综合征临床疗效的系统分析

李贵敏<sup>1</sup>, 陈平<sup>2\*</sup>

(1. 内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059;  
2. 内蒙古医科大学附属医院 消化内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**【摘要】**本系统分析的目的是通过检索PubMed数据库中2019年3月至2022年3月关于益生菌治疗肠易激综合征(IBS)的随机对照试验(RCTs),以评估益生菌对IBS患者的治疗效果。其中符合纳入和排除标准的RCTs共9项,7项(77.78%,7/9)研究报告,与安慰剂相比,益生菌可显著改善IBS患者症状( $P < 0.05$ ),其余2项(22.22%,2/9)没有报告IBS症状的显著缓解。报告有益的7项研究中,4项使用单菌株益生菌,其余3项使用多菌株益生菌。2项研究对IBS亚型进行分析,结果显示,益生菌可改善IBS亚型患者的临床症状。总体而言,无论是单菌株还是多菌株益生菌,均可显著改善IBS患者症状,两者疗效无明显差异。

**【关键词】**益生菌;肠易激综合征;随机对照试验;治疗效果

中图分类号: R473

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)05-0449-05

## SYSTEMATIC ANALYSIS OF CLINICAL EFFICACY OF PROBIOTICS IN TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

LI Guimin<sup>1</sup>, CHEN Ping<sup>2\*</sup>

(1. College of First Clinical Medical, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;  
2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

**【Abstract】**The purpose of this systematic analysis was to evaluate the efficacy of probiotics in patients with irritable bowel syndrome (IBS) by searching the PubMed database of randomized controlled trials (RCTs) on probiotics for IBS from March 2019 to March 2022. A total of 9 RCTs that met the criteria were retrieved. In which, 7 studies (77.78%) reported that probiotics significantly improved IBS patients' symptoms compared with placebo ( $P < 0.05$ ), and the remaining 2 studies (22.22%) reported no significant relief of IBS symptoms. Of the seven studies that reported benefit, four used mono-strain probiotic and the remaining three used multi-strain probiotic. Two studies analyzed IBS subtypes and showed that probiotics improved clinical symptoms in patients with IBS subtype. Overall, both single-strain and multi-strain probiotics can significantly improve symptoms in patients with IBS, and there is no significant difference in efficacy between the two.

**【Keywords】** Probiotic; Irritable bowel syndrome; Randomized controlled trials; Therapeutic effects

### 1 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠病(FGIDs),在全球的患病率约5%~15%<sup>[1]</sup>。目前我国IBS的诊断标准(Rome IV

标准)指病程超过6个月,过去3个月每周发作>1次,以腹痛、腹胀、腹部不适为主要症状,伴排便频率或性状的变化,同时缺乏可解释这些症状的器质性疾病<sup>[2]</sup>。根据粪便性状可将肠易激综合征分为4个亚型,即腹泻型IBS(IBS-D)、便秘型IBS(IBS-C)、混合

收稿日期: 2022-07-06; 修回日期: 2022-11-27

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2019LH08025); 国家自然科学基金项目(82260115)

第一作者: 李贵敏(1996-),女,2020级在读硕士研究生。E-mail: 1152530941@qq.com

\*通信作者: 陈平,女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。研究方向: 消化内科。E-mail: nmgcp@sina.com

型IBS( IBS-M)及未定型IBS( IBS-U)<sup>[3]</sup>。肠易激综合症的病理生理机制尚未完全明确,现有研究认为其与胃肠动力异常、内脏高敏感、脑-肠轴相互作用、肠道菌群紊乱及代谢异常、胃肠道感染与炎症、食物因素、精神心理因素与中枢神经失调、遗传与基因多态性等因素相关<sup>[4]</sup>。目前肠易激综合症的治疗主要是对症治疗,包括药物治疗(胃肠道调节剂、抗胆碱药物、止泻药、5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、肠促泌剂、5-HT<sub>4</sub>受体激动剂、抗抑郁、焦虑药物等)和非药物治疗(低FODMAP饮食、益生菌、食用可溶性纤维、适量运动等)<sup>[5]</sup>。

越来越多的研究表明肠道菌群紊乱是IBS的发病机制之一,通过调节IBS患者的肠道菌群能有效改善相关临床症状<sup>[6]</sup>。

益生菌被定义为对宿主有益的具有活性的微生物<sup>[7]</sup>。分子生物学和遗传学研究确定了益生菌发挥有益作用的4种机制:通过产生抗微生物物质产生拮抗作用、与病原体竞争黏附上皮和营养物质、宿主的免疫调节和抑制细菌毒素的产生<sup>[8]</sup>。同时大

量临床试验研究了益生菌对IBS的治疗效果<sup>[9-17]</sup>,但结果不完全一致。大部分研究发现与安慰剂相比,益生菌可显著改善IBS患者症状,少部分研究则未能证明益生菌有明显效果。这种差异可能与不同试验所用的方法学不同有关,例如使用的益生菌类型、剂量、治疗时间和结局评价指标等。总的来说,益生菌被认为对IBS患者有益。本系统分析旨在检索近3年的随机对照试验(RCTs),以评估益生菌对IBS患者症状的影响。

## 2 材料与方法

搜索方法及纳入和排除标准:在PubMed数据库中进行文献检索,使用的关键词是“益生菌(probiotic,IBS)”和“肠易激综合症(irritable bowel syndrome)”,搜索过滤器为“过去3年(2019年3月至2022年3月)”、“随机对照试验(RCTs)”、“人类(Human)”。纳入标准和排除标准如表1所示。

表1 本系统分析的纳入和排除标准  
Tab. 1 Inclusion and exclusion criteria for this systematic analysis

纳入	排除
IBS患者 成年人(≥18岁) 随机对照试验 双盲或三盲试验	健康成年人或非IBS患者 儿童(<18岁) 非随机对照试验 单盲或部分盲试验
根据罗马Ⅲ或罗马Ⅳ诊断标准	根据罗马Ⅰ、Ⅱ或曼宁标准
以IBS病情变化为主要研究结果	不以IBS病情变化为主要研究结果
仅研究干预组中益生菌治疗效果	同一干预组中同时研究益生菌与其他IBS治疗效果

## 3 结果

### 3.1 纳入研究

在PubMed数据库中共搜索到25项研究,其中符合纳排标准的研究共9项。所有研究均采用随机、双盲/三盲、安慰剂对照试验方法,包括根据罗马Ⅲ/罗马Ⅳ标准诊断的IBS患者。下文列出了纳入本系统分析研究的主要方法(表2)并总结其主要结果(表3)。

### 3.2 主要发现

本系统分析纳入的9项研究中,主要结局不尽相同,7项<sup>[9, 11-15, 17]</sup>(77.78%, 7/9)研究报告与安慰剂相比益生菌可显著改善IBS症状;其余2项<sup>[10, 16]</sup>(22.22%, 2/9)研究报告益生菌组有小幅改善,但与安慰剂组相比,效果不显著。使用单菌株益生菌的

5项<sup>[9-13]</sup>研究中有4项(80.00%, 4/5)<sup>[9, 11-13]</sup>报告益生菌可显著改善IBS症状,使用多菌株益生菌的4项<sup>[14-17]</sup>研究中有3项(75.00%, 3/4)报告益生菌可显著改善IBS症状。总体而言,无论是单菌株益生菌还是多菌株益生菌均能有效改善IBS患者症状且效果显著,而两者效果差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

在报告单菌株益生菌有益的5项研究中,有2项研究使用了凝结芽孢杆菌,其余3项研究使用的益生菌菌种各不相同。报告多菌株益生菌有益的3项研究均使用了乳杆菌属,其中植物乳杆菌种是被应用最多的菌种,3项研究所使用的菌株各不相同。目前研究尚不能评估特定菌株对IBS的治疗效果。

本系统分析纳入的9项研究中有2项研究对IBS亚型进行分析,结论显示益生菌可有效缓解IBS

表2 纳入本系统分析的9项研究摘要  
Tab. 2 Abstracts of 9 studies were included in this systematic analysis

第一作者,发表年份,国家	样本量	益生菌菌株(数量)	频率	IBS亚型	性别	干预时间	症状评估指标
单菌株益生菌							
Martoni, 2020, USA <sup>[9]</sup>	330	嗜酸乳杆菌 DDS-1/乳双歧杆菌 UABla-12(10 <sup>10</sup> CFU)	1次/d	未分型	男+女	6周	APS-NRS、IBS-SSS、IBS-QOL
Lewis, 2020, Canada <sup>[10]</sup>	251	副干酪乳杆菌 HA-196/长双歧杆菌 R0175(10 <sup>10</sup> CFU)	1次/d	IBS-C,-D,-M	男+女	8周	IBS-SSS、SF-36、HADS
Andresen, 2020, German <sup>[11]</sup>	443	热灭活双歧杆菌 MIMBb75 (SYN-HI-001)(5 × 10 <sup>8</sup> CFU)	1次/d	IBS-C,-D,-M,-U	男+女	8周	7点 Likert 量表、IBS-SSS、11点 Likert 量表、VAS、SGA、SF-12
Gupta, 2021, India <sup>[12]</sup>	40	凝结芽孢杆菌 LBSC(2 × 10 <sup>9</sup> CFU)	3次/d	未分型	男+女	80 d	5点 Likert 量表、IBS-SSS、IBS-QOL
Madempudi, 2019, India <sup>[13]</sup>	136	凝结芽孢杆菌 Unique IS2 (2 × 10 <sup>9</sup> CFU)	1次/d	未分型	男+女	8周	APS-NRS、6点 Likert 量表
多菌株益生菌							
Oh, 2019, Korea <sup>[14]</sup>	61	副干酪乳杆菌、唾液乳杆菌、植物乳杆菌(共 1 × 10 <sup>9</sup> CFU)	1次/d	IBS-D,-M,-U	男+女	4周	SGA、VAS
Skrzydłowski-Radomńska, 2021, Poland <sup>[15]</sup>	51	短双歧杆菌、长双歧杆菌、两歧双歧杆菌、乳双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、副干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、植物乳杆菌、嗜热链球菌(共 2.5 × 10 <sup>9</sup> CFU)	2次/d	IBS-D	男+女	8周	IBS-SSS、IBS-GIS、IBS-QOL
Sadri, 2019, Franch <sup>[16]</sup>	80	嗜酸乳杆菌 NCFM(2.5 × 10 <sup>9</sup> CFU)、嗜酸乳杆菌瑞士亚种 LAFTI L10 (2.5 × 10 <sup>9</sup> CFU)	2次/d	未分型	男+女	8周	VAS
Xu, 2020, China <sup>[17]</sup>	48	干酪乳杆菌 Zhang、动物乳杆菌亚种 V9、植物乳杆菌 P-8 (共 10 <sup>10</sup> CFU)	1次/d	未分型	男+女	4周	IBS-SSS、IBS-QOL

注:CFU:活菌个数;IBS-C:便秘型肠易激综合征;IBS-D:腹泻型肠易激综合征;IBS-M:混合型肠易激综合征;IBS-U:未定型型肠易激综合征;IBS-SSS:肠易激综合征病情严重程度评分;IBS-QOL:肠易激综合征生活质量评分;HADS:汉密尔顿焦虑抑郁量表;APS-NRS:腹痛严重程度-数值评分表;SF-12:健康相关生活质量量表(简);SF-36:健康相关生活质量量表(详);VAS:疼痛视觉模拟评分法;SGA:主观评估量表;IBS-GIS:肠易激综合征整体评估量表。

表3 纳入本系统分析分析的9项研究的主要结果概述  
Tab. 3 An overview of the primary results of the 9 studies included in this systematic analysis

第一作者,发表年份,国家	主要结果	主要结果的主要发现
单菌株益生菌		
Martoni, 2020, USA <sup>[9]</sup>	腹痛严重程度的变化 (APS-NRS)	嗜酸乳杆菌 DDS-1 组(-2.59 ± 2.07)和乳双歧杆菌 UABLA-12 组(-1.56 ± 1.83)的腹痛严重程度较安慰剂组(-0.85 ± 1.45)显著降低(P = 0.001)
Lewis, 2020, Canada <sup>[10]</sup>	IBS-SSS 评分变化	在第4周和第8周,3组的IBS-SSS均较基线显著降低(P < 0.001),而组间差异无统计学意义
Andresen, 2020, German <sup>[11]</sup>	疼痛反应和IBS症状充分缓解的复合反应率	益生菌组的复合反应率较安慰剂组高出1.7倍,组间差异具有统计学意义
Gupta, 2021, India <sup>[12]</sup>	胃肠道症状频度变化、IBS-SSS 评分变化、大便稠度的变化	益生菌组患者各种胃肠道症状的频率均显著改善,IBS-SSS 评分显著降低(P < 0.0001),大便稠度明显改善(P = 0.0002)
Madempudi, 2019, India <sup>[13]</sup>	腹痛/腹部不适的减轻和完全自发排便的增加	从基线到8周,益生菌组腹痛/腹部不适程度较安慰剂组明显减轻(分别为 8.2 ± 1.37 to 3.4 ± 2.08 VS. 8.3 ± 1.25 to 6.7 ± 1.92, P < 0.001);益生菌组完全自发排便的有效率显著高于安慰剂组(79.25% VS. 40.00%, P < 0.001)

表3 纳入本系统分析的9项研究的主要结果概述(续)  
Tab. 3 An overview of the primary results of the 9 studies included in this systematic analysis

第一作者,发表年份,国家	主要结果	主要结果的主要发现
多菌株益生菌		
Oh, 2019, Korea <sup>[14]</sup>	IBS相关症状充分缓解的总体反应率	益生菌组的总体症状改善率明显高于安慰剂组
Skrzydło-Radomińska, 2021, Poland <sup>[15]</sup>	IBS-SSS评分变化及用IBS-GIS评估的IBS整体症状的改善/恶化情况	益生菌能明显改善IBS患者症状
Sadrin, 2019, France <sup>[16]</sup>	两组间腹痛/不适评分(VAS)的差异	益生菌组与安慰剂组腹痛/不适均有显著改善(均 $P < 0.0001$ ),且益生菌组优于安慰剂组,但差异无统计学意义(分别为 $19.0 \pm 2.5$ VS. $25.1 \pm 2.6$ , $P = 0.06$ )
Xu, 2020, China <sup>[17]</sup>	IBS-SSS及IBS-QOL评分变化	两组IBS-QOL评分上升,而IBS-SSS下降,且益生菌组变化更明显;第28天时,益生菌组的IBS-SSS评分显著低于对照组( $P < 0.01$ ),IBS-QOL未提供具体数据

亚组的临床症状,不同亚组间疗效未进行比较。9项研究中有1项研究纳入IBS-D患者,结论认为服用益生菌能显著改善IBS-D患者症状。

不同研究的治疗时间范围从4周到80 d不等,研究人群40~443人不等,使用的益生菌剂量也各不相同。此外,用于评估症状严重程度的工具也不同,如肠易激综合征症状严重程度评分(IBS-SSS)、视觉类比量表(VAS)和腹痛严重程度-数字评定量表(APS-NRS)等。

#### 4 讨论

本系统分析认为益生菌可显著改善IBS患者症状,这与最近的几项荟萃分析结果一致。Ford等<sup>[18]</sup>对1946~2013年发表的53项随机对照研究进行分析,认为益生菌能有效改善IBS症状,并强调使用多菌株益生菌时效果更明显。Didari等<sup>[19]</sup>对2007~2013年发表的15项随机对照研究进行分析,认为益生菌能显著缓解IBS患者的疼痛和症状严重程度。但Ford等<sup>[20]</sup>的另一篇荟萃分析评估了益生菌、益生元和抗生素对肠易激综合征的疗效,他们得出结论:益生菌的特定组合或特定菌属和菌株才能改善IBS症状和腹痛。Sun等<sup>[21]</sup>的研究也证实了这一点,然而,由于部分试验的异质性高及存在偏倚,尚不能明确哪种特定组合或特定菌属和菌株最有效,因此未来仍需大量设计精妙的临床试验来明确这一点。

本系统分析纳入研究所使用的益生菌制剂因形式、剂量、菌株及菌株组合的不同而各不相同(见表2),结果显示给予单菌株和多菌株益生菌对肠易激综合征的治疗效果差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),

这一点与Ford等<sup>[18]</sup>的荟萃分析结果不一致。在解释这一差异的原因前,我们需考虑本系统分析存在的几点局限性:(1)本系统分析只纳入过去3年在Pubmed上发表的随机对照试验(RCTs),样本量较小;(2)不同研究所使用的益生菌类型、菌株、剂量、治疗时间和症状评估方法的差异均可能影响研究结果。Zhang等<sup>[22]</sup>的研究认为低剂量和短疗程的单菌株益生菌在改善IBS总体症状和生活质量方面更有效;而Ford等<sup>[18]</sup>的研究则强调使用多菌株益生菌效果更明显。因此我们建议未来研究应集中在益生菌的类型、菌株、剂量和治疗时间上。值得注意的是,在纳入的9项研究中,有6项研究使用了IBS-SSS问卷评估病情变化情况,建议在未来的研究中将其标准化使用。

本系统分析所纳入研究中,一项研究<sup>[14]</sup>纳入了IBS所有亚型的患者并进行单独分析,结果显示服用了益生菌的所有亚型患者的症状缓解程度均显著优于安慰剂组,不同亚型组间疗效未进行比较。Lewis等<sup>[10]</sup>研究纳入的患者包括IBS-C、IBS-D、IBS-M 3个亚型,该研究报告3个亚型患者的IBS-SSS评分均较基线降低(未提供具体数据),不同亚型组间未进行比较。一项研究<sup>[15]</sup>仅纳入IBS-D患者,结论认为服用益生菌能显著改善IBS-D患者症状。Preston等<sup>[23]</sup>在2018年进行的一项临床试验结果显示与安慰剂组相比,益生菌组患者临床症状和生活质量均有不同程度的改善,其中女性和IBS-D患者改善百分比比较高,益生菌组IBS-C、IBS-D亚组的排便频率、大便稠度均有改善,而女性受试者,特别是IBS-D亚型的受试者,反应更好。基于上述发现,未来仍需大量临床试验来评估益生菌对不同IBS亚型的治疗效果。

## 5 结论

综上所述,益生菌可显著改善肠易激综合征患者症状。基于目前的研究结果,未来应进行大量设计精妙的临床试验,以评估单菌株益生菌与多菌株益生菌在治疗IBS效果上的差异。应使用标准化临床症状问卷评估病情变化情况(最好是IBS-SSS)以获得是否多菌株益生菌在改善IBS症状方面优于单菌株益生菌,哪种特定益生菌组合或特定菌属和菌株、哪种剂量及治疗时间最有效以及哪些亚型在益生菌治疗中获益最大。

## 参考文献

- [1]Gendi R, Jahan N. Pharmacological and non-pharmacological treatments of irritable bowel syndrome and their impact on the quality of life: a literature review[J]. *Cureus*, 2020, **12**(7):e9324
- [2]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[J]. *中华消化杂志*, 2020, **40**(12): 803-818
- [3]Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, **116**(1): 17-44
- [4]曾灏瑜,白涛,侯晓华. 肠易激综合征发病机制研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, **40**(2): 115-118
- [5]Fukudo S, Okumura T, Inamori M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020[J]. *J Gastroenterol*, 2021, **56**(3): 193-217
- [6]朱柳艳,黄炳武,张雪良,等. 益生菌、益生元、合生元在肠易激综合征中的应用与最新进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2022, **30**(8): 375-380
- [7]Sharifi RJ, Rodrigues CF, Stojanovic RZ, et al. Probiotics: versatile bioactive components in promoting human health[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, **56**(9): 433
- [8]Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health[J]. *Nutrients*, 2017, **9**(9): 1021
- [9]Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. Lactobacillus acidophilus DDS-1 and bifidobacterium lactis UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2020, **12**(2): 363
- [10]Lewis ED, Antony JM, Crowley DC, et al. Efficacy of lactobacillus paracasei HA-196 and bifidobacterium longum R0175 in alleviating symptoms of irritable bowel syndrome (IBS): a randomized, placebo-controlled study[J]. *Nutrients*, 2020, **12**(4): 1159
- [11]Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated bifidobacterium bifidum MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, **5**(7): 658-666
- [12]Gupta AK, Maity C. Efficacy and safety of bacillus coagulans LBSC in irritable bowel syndrome: a prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study[J]. *Medicine*, 2021, **100**(3): e23641
- [13]Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, et al. Randomized clinical trial: the effect of probiotic bacillus coagulans unique IS2 vs. placebo on the symptoms management of irritable bowel syndrome in adults[J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 1-9
- [14]Oh JH, Jang YS, Kang D, et al. Efficacy and safety of new lactobacilli probiotics for unconstipated irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2019, **11**(12): 2887
- [15]Skrzydło RB, Prozorow KB, Cichoż LH, et al. The effectiveness and safety of multi-strain probiotic preparation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized controlled study[J]. *Nutrients*, 2021, **13**(3): 756
- [16]Sadri S, Sennoune S, Gout B, et al. A 2-strain mixture of lactobacillus acidophilus in the treatment of irritable bowel syndrome: a placebo-controlled randomized clinical trial[J]. *Dig Liver Dis* 2020, **52**(5): 534-540
- [17]Xu H, Ma C, Zhao F, et al. Adjunctive treatment with probiotics partially alleviates symptoms and reduces inflammation in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Eur J Nutr*, 2021, **60**(5): 2553-2565
- [18]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
- [19]Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, **21**(10): 3072-3084
- [20]Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, **48**(10): 1044-1060
- [21]Sun JR, Kong CF, Qu XK, et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2020, **26**(2): 66-77
- [22]Zhang Y, Li L, Guo C, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, **16**(1): 1-11
- [23]Preston K, Krumian R, Hattner J, et al. Lactobacillus acidophilus CL1285, Lactobacillus casei LBC80R and Lactobacillus rhamnosus CLR2 improve quality-of-life and IBS symptoms: a double-blind, randomised, placebo-controlled study[J]. *Benef Microbes*, 2018, **9**(5): 697-706