

肠道菌群失调与迁延性腹泻的研究进展

谢小红, 詹学

重庆医科大学附属儿童医院消化科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月24日

摘要

迁延性腹泻仍是威胁小儿生长发育及健康的重要疾病。人体肠道是一个复杂的微生态系统, 多种因素可导致稳态平衡失调。研究发现肠道菌群失调在迁延性腹泻发生中起着重要作用。本文阐述了肠道菌群与迁延性腹泻的关系及菌群失调的诊断方法及新近治疗。

关键词

迁延性腹泻, 肠道菌群失调, 诊断, 治疗

Research Progress of Intestinal Flora Imbalance and Persistent Diarrhea

Xiaohong Xie, Xue Zhan

Department of Gastroenterology Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 20th, 2022; accepted: Apr. 14th, 2022; published: Apr. 24th, 2022

Abstract

Persistent diarrhea is still an important disease threatening the growth, development and health of children. The human gut is a complex micro-ecosystem, and a variety of factors can lead to homeostatic imbalance. Studies have found that intestinal flora imbalance plays an important role in the occurrence of persistent diarrhea. This article describes the relationship between intestinal flora and persistent diarrhea, as well as the diagnostic methods and new treatments for dysbacteriosis.

Keywords

Persistent Diarrhea, Intestinal Flora Imbalance, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据 WHO 统计, 在过去的 30 年间, 腹泻病仍是 5 岁以下儿童患病及死亡的重要原因之一[1]。根据腹泻的病程长短可分为急性腹泻(小于 2 周)、迁延性腹泻(大于 2 周), 其中迁延性腹泻因其病程迁延、病因复杂、诊治困难、并发症多成为一个亟待解决的临床难题。有研究显示, 肠道菌群与迁延性腹泻的发生有着密不可分的联系。因此, 调节肠道微生物群的稳态, 维持宿主与肠道菌群之间的内环境稳定, 对预防或治疗迁延性腹泻起着至关重要的作用。

2. 迁延性腹泻患者的肠道菌群情况

人体肠道是一个庞大而复杂的微生态系统, 定居了大量细菌、真菌、病毒、原虫等微生物群落, 其中细菌占绝大多数。研究发现正常情况下, 在肠道定植的细菌约 30 属超过 350,000 种, 以厌氧菌为主, 其中双歧杆菌和类杆菌约占 90% [2] [3] [4]。儿童肠道菌群则以拟杆菌为主, 厚壁菌门/拟杆菌门的比例从出生到成年时会随着年龄的增长逐渐增加, 达到一个相对恒定的比例[5]。

肠道菌群的组成从出生后受母体菌群、分娩方式、饮食及药物等多种因素影响一直动态变化着, 朝向一个数量及比例相对稳定的趋势发展。在健康个体中, 它们与宿主相互依存、相互制约, 在参与机体营养代谢、维持能量代谢稳态、调节宿主免疫、维持肠道屏障稳定抵御病原等方面均发挥着重要作用[6] [7] [8]。

国内外多项研究表明, 迁延性腹泻患者普遍存在肠道菌群失调。临床分析发现[9] [10], 迁延性腹泻的病因包括抗菌药物相关性腹泻(Antibiotic-associated diarrhea, AAD)、非特异性炎症性肠病、食物过敏、乳糖不耐受、感染、神经调节异常、免疫缺陷病、营养不良等。导致迁延性腹泻的病因不同, 患儿出现肠道菌群失调的程度、比例也不尽相同。

有研究通过粪便培养及基因测序的方法分析了儿童使用抗生素后肠道菌群的变化, 培养结果显示, 在接受抗生素治疗的儿童中, 双歧杆菌属(*Bifidobacterium* spp.)、拟杆菌属/副杆菌属(*Bacteroides* spp./*Parabacteroides* spp.)、梭菌属(*Clostridium* spp.)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)的比例与未接受抗生素治疗的儿童相比, 存在不同程度降低; 基因测序结果发现, 接受抗生素的儿童除了乳酸杆菌属(*Lactobacillus* spp.)外, 其他所有微生物的拷贝数均较低, 双歧杆菌、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、大肠杆菌、史密斯甲烷短杆菌(*Methanobrevibacter smithii*)和厚壁菌门(*Phylum Firmicutes*)拷贝数显著降低[11]。在庆大霉素和头孢拉定组成的混合抗生素建立的小鼠腹泻的模型中发现, 抗生素降低了肠道细菌乳糖酶基因的多样性及丰度, 改变了乳糖酶基因的菌株, 如乳酸杆菌属、双歧杆菌属、芽孢杆菌属、大肠杆菌、嗜热链球菌、产气肠杆菌等, 使它们的结构发生改变, 引起肠道菌群失调导致了迁延性腹泻[12]。

国内学者[13]根据菌群数量、比例、种类的不同改变将菌群失调分为三度: 1) I 度菌群失调: 细菌总数正常或稍减少, 革兰阳性杆菌在正常值下限, 革兰阴性杆菌略增加, 革兰阳性球菌处于正常值上限或

增多, 类酵母菌、梭菌等真菌数量常有增加, 杆菌比例升高至 50%~75%; 2) II 度菌群失调: 细菌总数明显减少或无明显改变, 革兰阳性杆菌明显减少, 革兰阴性杆菌明显增多, 杆菌比例倒置, 类酵母菌或梭菌明显增多; 3) III 度菌群失调: 细菌总数显著减少, 大部分菌群被抑制, 仅有少数机会菌、真菌成为优势状态。

3. 肠道菌群失调的诊断

3.1. 粪便涂片检查

粪便涂片是利用无菌容器保存患者的新鲜粪便, 选取适量的粪便标本, 均匀涂抹在清洁的玻片上, 等待自然干燥后固定, 进行革兰染色, 再应用高倍或电子显微镜选取 3~5 个视野进行观察, 以估算总菌数、革兰阳性菌/革兰阴性菌比例、球/杆菌比例及发现病原菌种类。

粪便涂片中正常肠道菌群在 1 个高倍镜(HP)视野中可见菌数的范围在 500~5000 个, 当可见菌数低 500/HP 时即可诊断为全菌减少型菌群失调, 若菌数超过 5000/HP 时则诊断为全菌增加型菌群失调[14]。同时, 参考《肠道菌群粪便涂片检查图谱》中诊断肠道菌群的理论基础, 也可快速、客观判断是否存在菌群紊乱及失调程度[15]。

国内多项临床回顾性分析均提示粪便涂片操作简便、经济, 可快速诊断肠道菌群失调, 对分析迁延性腹泻患儿肠道菌群失调有较高的准确性, 对儿童腹泻的诊断和治疗具有指导意义[14] [16] [17]。

3.2. 粪便细菌培养

粪便培养是一种经典的定量测定肠道菌群的检验方法, 是采用选择性的培养基, 将粪便标本定量稀释后进行 24~72 小时培养, 然后鉴定细菌种类及定量计数从而诊断是否存在肠道菌群失调。粪便菌群中 99% 的细菌为厌氧菌, 需氧菌约为占 1%, 一般检测厌氧菌中的双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、梭菌和需氧菌中的肠杆菌、肠球菌、葡萄球菌和酵母等。不同培养基可培养细菌的总类及数量不同, 且培养基仅能分离处标本中可检测可培养的细菌, 无法培养未知的和不能培养的细菌, 而在复杂的肠道菌群中, 只有一小部分可以通过这种方法达到鉴定和定量, 这一缺陷降低了细菌培养法的敏感程度和效率, 同时易受技术人员操作方法影响, 费时、费力, 使得鉴定结果不够准确。

3.3. 基因测序

随着分子生物学的不断深入和科研技术的迅速发展, 实时荧光定量聚合酶链式反应法(Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RFQPCR)或实时定量基因扩增检测法(Real-time quantitative gene amplification assay)已广泛应用于人和动物肠道菌群的分析中。16S DNA 具有在细胞中相对稳定同时含有保守序列及高变序列等特性, 使以前无法通过标准培养技术识别的微生物可以识别, 并且可以使用高通量 DNA 测序将其分类。实时定量 PCR 检测肠道菌群具有敏感性高、特异性强、操作简单的特点, 且不受实验时间的限制等优势, 但因其对操作者要求较高、耗材多而费时、需要精密仪器设备、高科技的手段使得成本较为高昂, 目前在临床上的应用存在一定局限性, 而在科学研究中应用相对广泛。

相关文献报道采用 16s RNA 基因测序方法分析 5 岁以下腹泻儿童的特定肠道微生物群落, 以探讨他们的肠道微生物群是否存在某些一致的特征, 结果发现, 非感染性腹泻组和健康对照组的厌氧菌比例均高于感染组, 说明作为肠道主力军的厌氧菌可能对稳定肠道功能起着重要作用。且在所有样品中发现, 大肠杆菌、双歧杆菌和肠球菌属具有较高的相对丰度, 健康对照组肠球菌的相对丰度显著高于非感染组和感染组, 提示肠球菌在维持肠道微生物群落中发挥着重要作用, 说明肠道菌群失调可引起的多种类型的腹泻[18]。

4. 肠道菌群失调的治疗

4.1. 抗菌药物相关性腹泻

目前普遍认为, 抗菌药物是儿童肠道菌群失调常见的危险因素, 抗菌药物暴露通常引起肠道菌群持续性的变化, 包括肠道菌群的分类和功能多样性降低, 以及对入侵病原体的定植抗性降低[19] [20]。不同国家、地区研究报道的风险抗菌药物种类不尽相同, 包括第三代或第四代头孢菌素、克林霉素、碳青霉烯类、氨基糖苷类[21] [22] [23]。近年来由于广谱抗菌药物的广泛应用, 儿童抗菌药物相关性腹泻发病率明显增高, 尤其是艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI), 若诊治不及时, 是导致腹泻迁延、住院费用增加甚至死亡的重要原因[24]。

儿童 CDI 治疗指南推荐万古霉素或甲硝唑用于初始非严重发作或首次复发, 万古霉素(联合或不联合甲硝唑)用于初始严重发作[25]。为降低儿童 CDI 复发风险及预防复发, 新的治疗方案一直在开发和研究。大环类抗生素非达霉素(Fidaxomicin)在成人中已被证实 CDI 的初始临床治愈方面不劣于万古霉素, 且可降低复发风险 10%~15% [26] [27]。一项前瞻性招募了全球 39 个地区的 CDI 患儿, 随机接受非达霉素或万古霉素治疗, 结果发现非达霉素治疗儿童和青少年 CDI 的耐受性良好, 与万古霉素相比, 非达霉素治疗失败或复发的风险较低[28], 为治疗儿童 CDI 提供了一个有前途治疗选择。

对 CDI 复发风险高的患者, 粪便微生物群移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)是可供选择的替代治疗之一。FMT 在预防 CDI 复发方面的功效已得到明确证明[29], 在小范围的儿童研究中发现 FMT 对复型 CDI 有效且耐受性良好, 使肠道微生物的丰富性和多样性均得到改善, 改善受影响儿童的营养状况和肠道功能[30] [31] [32]。但 FMT 在实施方面仍有许多问题未得到解答, 仍需要大量实验室及临床研究来进一步探索。对于成人难治性 CDI 且缺乏粪便微生物群供体的病例, 可考虑使用贝洛托舒单抗(Bezlotoxumab)进行辅助治疗。贝洛托舒单抗是一种对艰难梭菌毒素 B 具有高亲和力的单克隆抗体, 自 2017 年底以来已在瑞士上市, 用于预防艰难梭菌复发[33]。贝洛托舒单抗对复发率的有利影响可能是由于其潜在地减少了对肠粘膜的上皮损伤, 同时促进了正常微生物活性的恢复[34], 但确切的作用机制尚不清楚, 且是否对儿童同样有效, 尚待研究。

4.2. 益生菌的应用

大量临床运用及实验研究已证实益生菌在腹泻预防及治疗中的有效性, 益生菌可能通过 H₂O₂、细菌素、有机酸[短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸和色氨酸代谢物等]抑制物质的产生、阻断病原菌的粘附位点、与病原菌竞争营养、降解毒素及毒素阻断受体、调节免疫反应等机制改善肠道微生物群环境, 影响肠道菌群。最常用的益生菌菌株仍是双歧杆菌、乳酸杆菌、布拉氏杆菌、凝结芽孢杆菌。人类微生物组计划通过基因测序发现越来越多未被深入研究的肠道微生物, 不断有新的益生菌种类及菌株被用于研究。例如, 脂多糖诱导腹泻的小鼠模型研究结果显示, 酪丁酸梭菌通过触发肠粘膜固有层中的 Th17 细胞诱导 IL-22 的产生, 并与上皮细胞中表达的 IL-22RA1 相结合, 抑制肠道炎症并预防小鼠腹泻[35]。从健康婴儿粪便中分离出的干酪乳杆菌 ZX633 在体外研究中发现可促进大肠埃希菌 - 志贺氏菌和梭状芽孢杆菌的丰度增加, 降低链球菌、拟杆菌、肠球菌和韦荣氏菌的丰度, 使治疗组的肠道生物结果更趋向于健康组, 可能提供了一种新的益生菌菌株, 以降低婴儿腹泻的发生率。

4.3. 中药制剂的应用

随着中国医药市场融入国际医药市场的深度和广度进一步增加, 植物药在疾病中的应用及研究成为热门。例如有研究发现, 腹泻型 - 肠易激综合征(Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)大

鼠口服不同剂量的异果小檗根(*Berberis heteropoda* Schrenk roots)水提取物可以减少粪便中肠球菌和肠杆菌的数量, 增加双歧杆菌和乳酸杆菌的数量, 并上调血浆中 SCFAs 的表达, 使炎症相关因子 TLR2、TLR4、Gpr41、Gpr43 和 NF- κ B 的表达下调, 显著缓解 D-IBS 大鼠的腹泻, 改善肠道菌群紊乱和减轻肠道炎症[36]。同样, 在盐酸林可霉素诱导 AAD 小鼠模型中发现, 人参中性多糖(ginseng neutral polysaccharide)能在属水平上增加乳酸杆菌的相对丰度, 显著降低拟杆菌属、链球菌、黄杆菌属和假单胞菌的相对丰度, 减少回肠炎症和水肿, 增加肠绒毛长度, 减轻小鼠腹泻症状[37]。黄柏提取物(*Cortex Phellodendri* extract, CPE)在中国已被用于治疗腹泻。在感染产肠毒素大肠杆菌小鼠的腹泻模型中发现, CPE 降低粪便含水量及降低炎症因子 TNF- α 、MPO 和 IL-1 α 的指数, 增加空肠杯状细胞密度和绒毛高度/隐窝深度, 增加厚壁菌门和减少拟杆菌门, 对肠道菌群具有转移功能, 以剂量依赖性方式缓解小鼠腹泻[38]。由此可见, 天然植物化学提取成分可能是治疗迁延性腹泻有前途的药物, 但其潜在机制仍知之甚少, 更多药物需要进一步探索及验证。

综上, 肠道微生物结构及功能变化影响着肠道内环境稳态, 导致腹泻迁延, 影响儿童生长发育。快速、准确识别肠道菌群失调, 是临床诊疗的重要前提。目前针对小儿肠道菌群失调的治疗方案虽有更新, 但仍需要更大样本、更高质量的研究以指导临床治疗。

参考文献

- [1] Qazi, S., et al. (2015) Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. Development of the Integrated Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea. *Archives of Disease in Childhood*, **100**, S23-S28. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305429>
- [2] Xu, J. and Gordon, J.I. (2003) Honor Thy Symbionts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 10452-10459. <https://doi.org/10.1073/pnas.1734063100>
- [3] Sekirov, I., Russell, S.L., Caetano, L., Antunes, M. and Brett Finlay, B. (2010) Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiological Reviews*, **90**, 859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
- [4] Eckburg, P.B., et al. (2005) Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, **308**, 1635-1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
- [5] Ling, Z., et al. (2013) Pyrosequencing Analysis of the Human Microbiota of Healthy Chinese Undergraduates. *BMC Genomics*, **14**, Article No. 390. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-390>
- [6] Ihekweazu, F.D. and Versalovic, J. (2018) Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, **356**, 413-423. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.08.005>
- [7] Backhed, F., Manchester, J.K., Semenkovich, C.F. and Gordon, J.I. (2007) Mechanisms Underlying the Resistance to Diet-Induced Obesity in Germ-Free Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 979-984. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
- [8] Herremans, K.M., Riner, A.N., Cameron, M.E. and Trevino, J.G. (2019) The Microbiota and Cancer Cachexia. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 6267. <https://doi.org/10.3390/ijms20246267>
- [9] 张琪琛, 谢晓丽. 小儿慢性迁延性腹泻 102 例病因分析与治疗对策探讨[J]. 儿科药理学杂志, 2014, 20(8): 18-20.
- [10] 王珺, 刘泉波, 许红梅. 儿童迁延性慢性腹泻的病因分析[J]. 中国社区医师, 2011, 27(30): 9.
- [11] Fernandes, M.R., et al. (2017) Alterations of Intestinal Microbiome by Antibiotic Therapy in Hospitalized Children. *Microbial Drug Resistance*, **23**, 56-62. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0320>
- [12] Long, C.X., et al. (2017) Diversity of Bacterial Lactase Genes in Intestinal Contents of Mice with Antibiotics-Induced Diarrhea. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 7584-7593. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i42.7584>
- [13] 龚舒, 等. 幽门螺杆菌相关胃炎患儿肠道菌群分析[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(6): 885-887.
- [14] 钱明, 袁君君, 李文辉. 粪便涂片在诊断腹泻患儿肠道菌群失衡中的临床意义[J]. 中国医学创新, 2011, 8(19): 80-81.
- [15] 张秀荣. 肠道菌群粪便涂片检查图谱[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000.
- [16] 孙雪荣. 探析粪便涂片在诊断腹泻患儿肠道菌群失调中的临床意义[J]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(2): 285.
- [17] 浦越, 等. 粪便涂片在诊断腹泻患儿肠道菌群失调中的临床意义[J]. 中国临床研究, 2017, 30(1): 102-104.

- [18] Wen, H., *et al.* (2018) Comparative Analysis of Gut Microbial Communities in Children under 5 Years Old with Diarrhea. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **28**, 652-662. <https://doi.org/10.4014/jmb.1711.11065>
- [19] Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A. and Bruns, T. (2016) Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Digestive Diseases*, **34**, 260-268. <https://doi.org/10.1159/000443360>
- [20] Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C. and Jansson, J.K. (2007) Long-Term Ecological Impacts of Antibiotic Administration on the Human Intestinal Microbiota. *The ISME Journal*, **1**, 56-66. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>
- [21] Migriauli, I., *et al.* (2018) Factors Affecting Development of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Pediatric Patients in the Country Georgia. *BMC Research Notes*, **11**, Article No. 409. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3517-0>
- [22] Predrag, S., *et al.* (2018) Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection in Serbian Pediatric Population. *The European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **37**, 1061-1069. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3218-6>
- [23] Adams, D.J., *et al.* (2017) Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Children. *The Journal of Pediatrics*, **186**, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.032>
- [24] Khanna, S., *et al.* (2013) The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study. *Clinical Infectious Diseases*, **56**, 1401-1406. <https://doi.org/10.1093/cid/cit075>
- [25] McDonald, L.C., *et al.* (2018) Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*, **66**, e1-e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
- [26] Louie, T.J., *et al.* (2011) Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 422-431. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812>
- [27] Cornely, O.A., *et al.* (2012) Fidaxomicin versus Vancomycin for Infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: A Double-Blind, Non-Inferiority, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **12**, 281-289. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70374-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70374-7)
- [28] Wolf, J., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Fidaxomicin and Vancomycin in Children and Adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* Infection: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-Blind Clinical Trial (SUNSHINE). *Clinical Infectious Diseases*, **71**, 2581-2588. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1149>
- [29] van Nood, E., *et al.* (2013) Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 407-415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
- [30] Fareed, S., *et al.* (2018) Applying Fecal Microbiota Transplantation (FMT) to Treat Recurrent *Clostridium difficile* Infections (rCDI) in Children. *PeerJ*, **6**, e4663. <https://doi.org/10.7717/peerj.4663>
- [31] Aldrich, A.M., *et al.* (2019) Analysis of Treatment Outcomes for Recurrent *Clostridium difficile* Infections and Fecal Microbiota Transplantation in a Pediatric Hospital. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **38**, 32-36. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002053>
- [32] Li, X., *et al.* (2018) Clinical Efficacy and Microbiome Changes Following Fecal Microbiota Transplantation in Children with Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article No. 2622. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02622>
- [33] Durovic, A. and Tschudin-Sutter, S. (2021) Cutting Edges in *Clostridioides difficile* Infections. *Swiss Medical Weekly*, **151**, w30033. <https://doi.org/10.4414/SMW.2021.w30033>
- [34] Dieterle, M.G. and Young, V.B. (2017) Reducing Recurrence of *C. difficile* Infection. *Cell*, **169**, 375. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.039>
- [35] Xiao, Z., *et al.* (2021) A Potential Probiotic for Diarrhea: *Clostridium tyrobutyricum* Protects Against LPS-Induced Epithelial Dysfunction via IL-22 Produced by Th17 Cells in the Ileum. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 758227. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.758227>
- [36] Zhu, H.M., *et al.* (2019) Effect of Water Extract from *Berberis heteropoda* Schrenk Roots on Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome by Adjusting Intestinal Flora. *Journal of Ethnopharmacology*, **237**, 182-191. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.045>
- [37] Qi, Y.L., *et al.* (2019) Effects of Ginseng Neutral Polysaccharide on Gut Microbiota in Antibiotic-Associated Diarrhea Mice. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **44**, 811-818.
- [38] Xu, B., *et al.* (2020) Cortex Phellodendri Extract's Anti-Diarrhea Effect in Mice Related to Its Modification of Gut Microbiota. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **123**, Article ID: 109720. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109720>