

[25] 卢清龙,赵萍,侯运辉,等.百草枯中毒患者入院时血钾水平与血浆中百草枯浓度的相关性[J].职业与健康,2014,30(7):996-997.

[26] 栾春业,孙斌,庄福聚,等.高效液相色谱法测定大鼠肺组

• 综 述 •

织中百草枯质量浓度[J].滨州医学院学报,2015,20(3):174-176.

(收稿日期:2017-11-15 修回日期:2018-02-16)

Wilson 病血清游离铜检测的临床意义及检测方法进展*

孙长龙¹综述,程楠²,胡纪源^{3△}审校

(1. 安徽中医药大学研究生院,合肥 230000;2. 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院
神经内科,合肥 230000;3. 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科,合肥 230000)

摘 要:肝豆状核变性(WD)是一种隐性遗传铜代谢障碍所致的结节性肝硬化和大脑基底神经节神经细胞变性坏死为主的变性疾病。血清游离铜的增多可能是部分患者在驱铜治疗过程中临床症状加重的重要因素,然而游离铜是以离子状态存在于血清中且含量相对较低,如何将血清中的游离铜进行可靠分离并精确测定,目前还没有成熟的方法。本文拟对血清游离铜检测的临床意义、血清游离铜测定前样品的处理及检测技术方面进行总结阐述。

关键词:Willson 病; 血清游离铜; 检测方法; 临床意义

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.026 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2018)14-1756-04 **文献标识码:**A

肝豆状核变性(WD)是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病,该病的发病机制主要是 ATP7B 基因突变导致铜蓝蛋白(CP)和铜结合障碍,引起肝、脑、肾等脏器铜过量沉积而致病^[1]。WD 是少数可以治疗的神经遗传病之一,临床以肝硬化、神经/精神症状、肾损害及角膜 K-F 环为主要表现,严重者可危及生命^[2]。铜是人体不可缺少的微量元素之一,在机体的生长发育、代谢等方面起着重要的作用^[3]。铜在人体血液中主要以结合铜和游离铜 2 种形式存在,其中约有 95% 的铜主要以结合状态存在,大部分(约 50%)与 β 球蛋白结合,其次与 α 球蛋白(约 25%)和 γ 球蛋白(约 25%)结合,这些与球蛋白较牢固结合形成的 CP 具有多酚氧化酶作用,而以 β 球蛋白铜复合物效能最大,它们不能直接与二乙二硫氨甲酸钠起反应,称间接反应铜,即 CP 结合铜,简称结合铜。而血液中极少量的铜与清蛋白及其他肽内物质形成疏松结合物,可以分离成离子状态铜,直接与二乙二硫氨甲酸钠起反应,称直接反应铜,或称非 CP 结合铜,亦即游离铜^[4]。目前临床测定的血清铜实际上是结合铜和游离铜的总和。近年不少学者认为,游离铜与 WD 患者的诊断、治疗及其预后更加密切相关,下文对 WD 游离铜的临床意义及检测方法的进展进行综述。

1 WD 患者血清游离铜检测的临床意义

WD 患者由于遗传缺陷导致铜排出障碍,由于铜不断沉积到组织中,临床通常检测到血清总铜降低,

但游离铜增高往往被忽视。现在的观点认为,组织和肝脏内与 CP 或其他伴侣蛋白结合的结合铜常无毒性,导致 WD 的发病机制不仅仅是铜离子在体内的沉积,且与增高的游离铜的毒性作用有关^[5]。

1.1 血清游离铜增高的临床意义 国外有学者研究也发现,铜是否对细胞产生有害的影响与血清中游离铜的水平有关^[6]。国内张永红等^[7]研究发现,暴发型肝衰竭 WD 血清铜大于非暴发型肝衰竭 WD 和重型肝炎;当血清游离铜 $>0.4\text{ mg/L}$ 时,患者病死率高,其原因可能是肝细胞破坏,大量游离铜入血;游离铜水平明显升高可能预示着肝衰竭的发生。此外,不少学者发现在使用重金属络合剂如青霉胺等药物的驱铜过程中,部分 WD 患者可能出现神经损害症状加重,他们认为可能与患者体内游离铜的水平升高和重新分布有关。RANJAN 等^[8]报道有 4 例患者在经过青霉胺驱铜治疗后出现神经系统症状加重的情况,颅脑核磁共振(MRI)白质、丘脑、脑桥等部位出现新的病灶,这些新病灶的产生及神经系统症状的加重与自由铜的氧化应激相关。周香雪等^[9]研究也发现,WD 患者在金属螯合剂排铜治疗过程中,部分患者会出现神经系统症状的加重,而这些患者大部分都监测到了游离铜水平的升高;同时还发现,游离铜水平的升高出现在神经系统症状加重之前,因此在金属螯合剂排铜治疗过程中如果血清游离铜水平明显升高,预示神经症状可能加重。

1.2 血清游离铜可作为 WD 治疗方案选择和疗效判

* 基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(1608085MH171)。

△ 通信作者,E-mail:hu_jiyuan@163.com。

本文引用格式:孙长龙,程楠,胡纪源. Wilson 病血清游离铜检测的临床意义及检测方法进展[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(14):1756-1759.

定的评估指标。目前针对 WD 的治疗主要是驱铜、低铜饮食、对症治疗及康复治疗等,常可取得很好的疗效。目前尿铜检测是 WD 的诊断和疗效判定的重要指标之一^[10],但该指标与患者尿量、药物剂量、用药疗程及尿液标本的留取等多种影响因素有关,特别是部分神经系统症状较重的反复治疗的患者尿排铜虽然不高,但神经系统症状较重,这种情况下很难准确判断是 WD 患者体内铜水平下降,或是对排铜药物的敏感性下降,还是药物剂量不足,故临床需要一种能更直接反映体内铜水平的指标。有学者认为,WD 的治疗目标是短期内尽量多的去除体内游离铜,即将血清游离铜降低作为治疗的目标。WEISNER 等^[11]的研究报道显示,WD 患者使用青霉胺治疗,血清铜下降的时间多在 (5.35 ± 0.94) 个月,之后血清铜将保持在一个低值。应用 DMPS 治疗约 5 个疗程后,血清铜逐渐稳定在较低水平 (0.3 mg/L 左右) ^[12]。锌制剂长期维持治疗过程中,血清铜将维持在 0.2 mg/L 左右,可将该水平的血清铜作为排铜治疗目标。另外,可将血清铜与尿铜结合作为治疗的判断指标^[13]。

在排铜治疗过程中,如果尿铜和血清游离铜水平均减低时,提示体内铜已经不多;当尿铜水平低,血清游离铜高时,提示治疗不足,应增加排铜药物剂量。

此外,有学者认为 WD 极易被误诊、漏诊。国内有研究报道,WD 误诊率竟达 45% 以上,尤其有部分血清 CP 水平测定在正常范围或者偏低的 WD 患者更易被误诊^[14]。有研究发现,在 WD 的所有诊断指标中,血清游离铜诊断 WD 的灵敏度虽然只有 59.6%,但特异度最高,可达 100.0%^[9]。刘远煌等^[12]也发现,在 WD 的诊断指标中,非 CP 结合铜的诊断效率与肝铜相符且是诊断效率最高的无创性指标。

2 血清游离铜的检测

目前对游离铜的临床检测技术尚不成熟,现阶段需要分为 2 个步骤,即样品的前处理和检测^[15]。样品的前处理一方面可以减少血清中其他微量元素和有机化合物的干扰,另一方面可以提取、净化和浓缩被测元素,使得后续测定简便、准确。然而人体血清游离铜的水平极低,除了选择合适前处理方法,对微量铜检测的设备和方法也是影响结果精确的关键。

2.1 血清游离铜样品前处理

2.1.1 蛋白沉淀法 蛋白沉淀法是指使用蛋白沉淀剂使血清中的蛋白沉淀,与 CP 稳定结合的铜随蛋白进入沉淀中,非结合状态的铜留在上清液中,再通过其他方法进行检测的一种前处理方法。胡军等^[16]利用原子吸收光谱法测定血清中不同化学形态的铜、铁、锌的研究中发现,60% 乙醇在低温 (4°C) 时蛋白沉淀完全,而且温和,对结合元素影响小。方拴锋等^[17]也发现该方法具有操作简单、价格便宜、可重复性好等优点;但是蛋白沉淀法去除 CP 等蛋白结合铜的影响因素较多,结果不稳定,离散系数较大,故应用此种方法不一定能得出稳定可靠的结果。

2.1.2 超滤法 超滤法是指使用不同孔径的超滤膜

对样品直接分离的一种方法。MCMILLIN 等^[18]使用 30×10^3 孔径大小的超滤膜对 WD 患者血清样品进行分离,并通过电感耦合等离子体质谱仪进行检测,结果发现超滤法具有灵敏、快速、高通量等优点。因此,认为该方法对于分离水平较低的血清游离铜可能是可靠的。然而超滤法存在超滤膜价格昂贵、分离条件要求高、易污染等缺点。

2.1.3 固相萃取分离法 固相萃取分离法是指将蛋白质吸收在一种塑料聚合物表面,再通过固相萃取分离后测定游离金属离子水平的一种方法^[19]。BOHRER 等^[20]通过固相萃取法分离了血清游离铜和蛋白结合铜,并与超滤法进行比较,发现该方法具有需求样本量少、准确度更高的优点。可是固相萃取分离法与其他方法相比较,具有对分离条件要求更高,操作步骤更复杂等缺点。

2.2 血清游离铜的检测技术

2.2.1 公式计算法 目前国内应用较多的仍是公式计算法。周香雪等^[9]应用原子吸收分光光度计火焰法检测血清总铜,然后根据公式计算血清游离铜,公式如下:血清游离铜 $(\text{mg/L}) = \text{血清铜}(\text{mg/L}) - \text{CP}(\text{g/L}) \times 3.15$,但是这种方法测定游离铜值的准确性取决于血清铜和 CP 的准确、可靠结果。受 WD 发病机制等方面影响,血清铜水平可能是降低、正常或者升高的;故通过公式计算有可能得出负数,如 POUJOIS 等^[21]报道了血清游离铜对 WD 患者神经系统症状加重的影响,通过公式法计算血清游离铜,部分患者得出负值。由此可见这种方法的稳定性差,误差较大,故在临床检测中不提倡首先使用。

2.2.2 石墨炉原子吸收分光光度法 石墨炉原子吸收分光光度法是指利用石墨管发热将样品原子化,进而测定的一种方法^[22]。国内有学者报道应用吡咯啉二硫代氨基甲酸铵(APDC)/甲基异丁酮(MIBK)-石墨炉原子吸收法分析血清中游离铜、结合铜与总铜^[23],但该方法对溶液的酸碱度要求高,且易受其他共存元素的影响;更重要的是,该方法需要加入重金属络合剂 APDC 才能检测,对未经治疗的 WD 患者可以应用,但 WD 治疗过程中均需要使用重金属络合剂,这些络合剂之间的相互影响无法判断,故不应用于正在接受治疗的 WD 患者。张源等^[24]应用蛋白质沉淀-石墨炉原子吸收法测定血清中的非蛋白结合铜(游离铜)和锌,得出铜的检出限为 $1.2 \mu\text{g/L}$,回收率 92.3%~104.0%;健康人血清样品中游离铜占总铜含量的分比 1.0%至 5.9%;WD 患者血清样品中游离铜约占总铜含量的 10.0%。ZHANG 等^[25]报道了使用超声透析-石墨炉原子吸收分光光度法测定血清中的游离铜合小分子蛋白疏松结合的铜,发现二者结合具有操作方法简单、重现性好,样本需要量少等优点。国外也有学者使用超滤膜(孔径 20×10^3)-石墨炉原子吸收光谱法测定游离铜^[20],虽然游离铜在理论上是可以完全被超声透析、超滤膜分离出,但石墨炉检测的灵敏度只有 $1.2 \mu\text{g/L}$,对于长期接受治疗的

WD 患者血清游离铜水平更低的情况,石墨炉的灵敏度可能是有限的。

2.2.3 电感耦合等离子体质谱法 电感耦合等离子体(ICP)质谱法是将 ICP 与质谱仪联合使用,对元素进行定性和定量分析的一种新方法,可以检测 10^{-10} g/L 的样品,并且可以进行多种元素同时检测和定量分析。与传统的检测方法比较,其具有更低的检出限、更高灵敏度等优点^[26]。国外有学者应用超滤膜-ICP 质谱法直接检测了小样本 WD 患者体内游离铜的水平,发现游离铜水平的增高与 WD 患者神经症状加重之间存在相关性,进一步说明了检测游离铜的必要性^[27]。目前国内还没有超滤膜-ICP-MS 测定游离铜这方面的报道,国外报道的文献也较少,综合分析该方法有稳定、灵敏的优点,这可能是一种很有前景的检测方法,值得进一步研究。

3 结 语

血清游离铜对 WD 患者的诊断、驱铜治疗方案的选择及预后的判断均有非常重要的临床意义,然而目前血清游离铜在临床上仍没有一种公认的检测技术,其原因是血清游离铜的分离与检测方法还不成熟,无法稳定精确的检测出血清游离铜的含量。因此,后期需要通过大样本的进一步研究,寻找可靠的检测方法用于临床。

参考文献

- [1] RANUCCI G, POLISHCHUCK R, IORIO R. Wilson's disease: prospective developments towards new therapies [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(30): 5451-5456.
- [2] ARGUEDAS D, STEWART J, HODGKINSON S, et al. A neuropsychological comparison of siblings with neurological versus hepatic symptoms of Wilson's disease [J]. *Neurocase*, 2015, 21(2): 154-161.
- [3] LALIOTI V, TSUBOTA A, SANDOVAL I V. Disorders in hepatic copper secretion: wilson's disease and pleomorphic syndromes [J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37(2): 175-188.
- [4] 杨任民, 韩咏竹, 胡纪源, 等. 肝豆状核变性 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 33-35.
- [5] BREWER G J, TERRY C A, AISEN A M, et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy [J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(5): 490-493.
- [6] CHEN D B, FENG L, LIN X P, et al. Penicillamine increases free copper and enhances oxidative stress in the brain of toxic milk mice [J]. *Plos One*, 2012, 7(5): e37709.
- [7] 张永红, 杨旭, 罗虹雨, 等. 血清铜及血清游离铜对肝豆状核变性的诊断价值 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2009, 35(1): 164-166.
- [8] RANJAN A, KALITA J, KUMAR V, et al. MRI and oxidative stress markers in neurological worsening of Wilson disease following penicillamine [J]. *Neurotoxicology*, 2015, 49: 45-49.
- [9] 周香雪, 李洵桦, 黄海威, 等. 血清铜及血清游离铜对肝豆

- 状核变性患者及携带者的诊断及治疗监测意义 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(39): 2757-2760.
- [10] 耿琪, 曾东, 秦文华, 等. 肝豆状核变性患者尿铜及血清铜的测定对临床诊断的意义 [J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(15): 42-43.
- [11] WEISNER B, HARTARD C, DIEU C. CSF Copper concentration: a new parameter for diagnosis and monitoring therapy of Wilson's disease with cerebral manifestation [J]. *J Neurol Sci*, 1987, 79(1/2): 229-237.
- [12] 刘远煌, 肖艳华, 陈伟辉, 等. 非铜蓝蛋白结合铜对肝豆状核变性的诊断价值探讨 [J]. *国际医药卫生导报*, 2014, 20(11): 1481-1484.
- [13] BREWER G J, ASKARI F, DICK R B, et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine [J]. *Transl Res*, 2009, 154(2): 70-77.
- [14] 胡纪源, 吕达平, 王共强, 等. 肝豆状核变性的临床误诊研究 [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(11): 642-644.
- [15] 袁君杰, 谢幼专, 韩辰, 等. 微波消解-ICP-MS 测定动物血清和组织器官中的微量银元素 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2014, 34(9): 2533-2537.
- [16] 胡军, 常耀明, 高双斌, 等. 原子吸收光谱法测定血清中不同化学形态的铜、铁、锌 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2008, 28(3): 700-703.
- [17] 方拴锋, 张煜, 张赞, 等. 肝豆状核变性患儿血清铜代谢与肝肾功能状态的关系 [J]. *肝脏*, 2017, 22(8): 736-738.
- [18] MCMILLIN G A, TRAVIS J J, HUNT J W. Direct measurement of free copper in serum or plasma ultrafiltrate [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 131(2): 160-165.
- [19] 肖永华, 李静娜, 何振宇, 等. 固相萃取-超高效液相色谱/串联质谱法检测人体血清中邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯代谢物 [J]. *分析科学学报*, 2017(4): 589-592.
- [20] BOHRER D, DO NASCIMENTO P C, RAMIREZ A G, et al. Comparison of ultrafiltration and solid phase extraction for the separation of free and protein-bound serum Copper for the Wilson's disease diagnosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 345(1/2): 113-121.
- [21] POUJOIS A, TROCELLO J M, DJEBRANI-OUSSEDIK N, et al. Exchangeable Copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(1): 154-160.
- [22] MAHJOUR F, FEREIDUNI R, JAHANZAD I, et al. Atomic absorption spectrometry in wilson's disease and its comparison with other laboratory tests and paraclinical findings [J]. *Iran J Pediatr*, 2012, 22(1): 52-56.
- [23] 王桂珍, 王军, 吕玲. APDC/MIBK-石墨炉原子吸收法分析血清中游离铜、结合铜与总铜 [J]. *同济医科大学学报*, 1990, 19(2): 118-120.
- [24] 张源, 林哲询, 李伟秋, 等. 石墨炉原子吸收光谱法测定血清中非蛋白结合铜和锌 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2009, 29(10): 2864-2866.
- [25] ZHANG Y, CHEN Y, LIN Z, et al. Ultrasonic oscillation dialysis-graphite furnace atomic absorption spectrometer method for determination of "free" copper and exchangeable copper in serum [J]. *Clin Lab*, 2014, 60(4): 543-551.
- [26] 彭荣飞, 侯建荣, 黄聪. ICP-MS 直接测定血清中 Li、Mg、Ca、Fe、Cu 和 Zn [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(6):

1360-1361.

Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(1):82-85.

[27] ZHANG J W, LIU J X, HOU H M, et al. Effects of tetra-thiomolybdate and penicillamine on brain hydroxyl radical and free copper levels: a microdialysis study in vivo[J].

(收稿日期:2017-10-28 修回日期:2018-02-16)

• 综 述 •

肠道菌群与机体疾病及慢性肾脏疾病的研究进展

许 英¹, 王 姝¹综述, 彭俊华^{1,2△} 审校

(1. 泰州市中医院检验科, 江苏泰州 225300; 2. 南京金域检验所实验室, 南京 210032)

摘 要:健康人体中的肠道菌群与机体免疫状态相关, 肠道菌群失衡可引发多种疾病。该文从膳食对肠道菌群的影响、肠道菌群与机体疾病、肠道菌群失衡与慢性肾脏疾病等几个方面进行综述。

关键词:肠道菌群; 菌群失衡; 慢性肾脏疾病; 疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.027

中图法分类号:R692

文章编号:1673-4130(2018)14-1759-04

文献标识码:A

健康人体肠道内定植着数目庞大(1 014 个)、结构复杂(超过 1 000 种细菌)的微生物群落(质量约 1.5 kg), 它们绝大部分是正常肠道中的寄居菌, 少量为外来侵入菌, 这些菌属细菌、真菌或病毒, 统称为肠道菌群。肠道菌群在营养消化吸收、能量供应、脂肪代谢、免疫调节、生物拮抗等诸多方面发挥着不可或缺的作用, 正常情况下保持机体的营养状态和维护机体的免疫功能。近年来, 有关肠道菌群的研究较多, 本文就肠道菌群与机体健康、慢性肾脏疾病的研究情况进行综述。

1 膳食对肠道菌群的影响

机体中的肠道菌群数量巨大, 拥有多种生物学特性。构成人类肠道菌群 90% 以上的菌属门, 主要为放线菌属、拟杆菌属、硬壁菌门、梭杆菌门、蛋白菌属、疣微细菌属、无壁细菌门等。肠道菌群通过合成微生物素、转化胆汁酸、发酵非消化性碳水化合物获取能量等方式在建立和调节机体免疫系统、改善机体条件病原体的作用中发挥重要作用, 因此, 肠道菌群作为一个“功能器官”存在于机体中^[1]。

1.1 膳食影响肠道菌群 肠道菌群通过特异性的酶代谢难消化碳水化合物(RS), 使机体获得更多的能量, 从而产生很多有益于机体的代谢产物。通过膳食可以快速调节肠道菌群的组成及相互间的比例, 富含植物来源的 RS 在肠道消化后, 可增加机体中短链脂肪酸(SCFAs)的含量, 特别是醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐的水解产物在维持机体健康与炎症中起关键作用^[2]。THORBURN 等^[3]用富含 RS 的食物喂养小鼠 3 周, 结果发现这些小鼠比正常食物喂养或不含膳食纤维食物喂养小鼠更能对抗过敏性呼吸道疾病, 作者认为其保护作用来源于高 RS 食物喂养小鼠后, 小鼠肠道菌群中的菌种属更丰富、血中醋酸盐水平增高。进一步研究发现, 经高 RS 食物或含醋酸盐的饮水喂养的

小鼠, 其小鼠怀孕后生下的后代小鼠, 成年后也不会发生过敏性呼吸道疾病。碳水化合物和蛋白质在肠道经细菌发酵, 可产生多种生物因子, 有些对肠道有害, 如未消化的碳水化合物在肠道酵解产生甲烷及短链脂肪酸, 未消化的蛋白质在肠道酵解产生潜在的有毒产物, 如氨、含硫化物、吲哚、酚等^[4]。

西方社会进食含高热量、高脂肪、高碳水化合物、低 RS 的膳食, 导致肠道菌群发生改变, 机体自我动态平衡也发生改变^[5]。一项调查研究发现, 非洲儿童进食富含膳食纤维、低脂肪的食物, 其肠道菌群谱中呈多形杆状菌, 肠道菌群中包含数量丰富的能消化膳食纤维、产生短链脂肪酸的普雷沃菌属和 Xylanibacter 菌属等, 但几乎没有硬壁菌属细菌。欧洲儿童进食高热量、高脂肪、低纤维食物, 其肠道菌群中富含肠杆菌属细菌, 特别是志贺菌和埃希菌属较多, 肠道菌群中消化纤维的细菌几乎不存在。这些肠道菌群的变化导致非洲儿童哮喘、炎症的发病率低于欧洲儿童^[5]。生活在非洲的美国人肠道菌群中富含多形杆状菌、能消化糖的细菌数量减少^[6]。

SCFAs 来源于食物中 RS, SCFAs 经肠道菌群代谢产生, 主要有乙酸、丙酸和丁酸等。SCFA 在肠道内能发挥平衡电解质、抗炎症、抗病原微生物、改善肠道功能和抗肿瘤等多种作用。SCFAs 是供给肠道上皮细胞营养的一种主要来源物, 它促进 T 淋巴细胞的分化, 调节 T 淋巴细胞的功能和肠道功能, 因此, SCFAs 也是一种肠道动态平衡的调节因子^[7]。

1.2 益生菌调节肠道菌群 正常肠道中的寄居菌可以通过促进淋巴样组织成熟, 维持促炎因子和抗炎因子的平衡, 保证肠道的屏障功能。正常肠道中的寄居菌还可以促进肠黏膜上皮细胞的更新, 促进黏膜形成, 这些寄居菌也称之为益生菌。益生菌在体外可经过人工合成, 批量生产, 制成微生态制剂, 现已用于肠

△ 通信作者, E-mail: junhua_p@126.com.