

· 综述 ·

益生菌对肠道疾病的作用机制及应用进展

周 洁^{#1}, 朱俊萍^{#1}, 诸欣平^{#1}

(首都医科大学 # 基础医学院病原生物学系; ! 微生态研究中心, 北京 #'''''' ()

[摘要] 益生菌因其调节人体肠道微生态平衡的独特作用, 已被广泛用于预防或治疗多种肠道疾病, 但其作用机制目前尚未完全阐明, 进而限制了其功能性研究及应用。本文主要就益生菌在免疫调节、增强肠道屏障、竞争性黏附黏膜等方面对改善肠道功能的作用机制及对不同肠道疾病的应用进展作一综述, 以期对益生菌后续的相关研究提供参照。

[关键词] 益生菌; 肠道疾病; 作用机制; 应用

[中图分类号] m(5 (& B(8\$ [文献标志码] = [文章编号] #''''& F&8&(!"#)\$ #& F #E% F''%

: 47#(\$ 9%4"+\$#&9& +\$8 +66,#4+7#(\$ (- 6*(2#(7#4& # \$ #7%&7#\$, 8#&+&#&

kXYJ '0#^{#1}, kXJ ':H*-<H0#^{#1}, kXJ K-H*-<H0#^{#1}

(# ! "#\$%&' (&)* +\$,.)1"(0- ; 0)5)1. , :-,))5)* ; \$80- 3"40-\$5 : -0"(-"8 , ! C"8"\$%- , 6"(8%") * 30-%@0)' " , 6\$#0&\$5 3"40-\$5 2(0B"%80&. , ; "0(1 #'''''' (, 6, 0(\$)

[: 2&7*+47] G1R P/O-R : H-a: 0 R1.0 -H , 9j: MP-HQ /: + , H -HPOMP-H, . +6R1*061.100 2, ., H60 , <R12-1P-6M / , LO 200H N-90.0 : MO9 P1 <ROLOHP , H9 PRO, P , L, R-OP0 13 -HPOMP-H, . 9-MO, MOM5 X1NOLOR , P/O-R +06/, H-M+M / , LO H1P 200H 3: ..0 : H* 9ORMP119 , N/-6/ .-+-PM P/O-R 3: H6P-1H, . ROMO, R6/ , H9 , <<.-6, P-1HM5 @H P/-M < , <OR , NO ROL-ON09 , 6P-1H +06/, H-M+M 13 <R12-1P-6M -+<R1L-HQ -HPOMP-H, . 3: H6P-1H -H , M<06PM 13 -+ +: HO ROQ: ., P-1H , OH/, H6-HQ -HPOMP-H, . 2, RR-OR , -H6RO, M-HQ 61+<OP-P-LO , 9/OM-1H +: 61M, , H9 1P/ORM5 A1R01LOR , NO ROL-ON09 R060HP <R1QROMM -H P/O , <<.-6, P-1H -H -HPOMP-H, . 9-M* 0, MOM , M1 , M P1 133OR R03OROH60 31R RO.OL, HP ROMO, R6/5

[; %5 /(*8&] <R12-1P-6M; -HPOMP-H, . 9-MO, MOM; +06/, H-M+M; , <<.-6, P-1HM

益生菌曾被 f XY 定义为有益宿主健康的“活的微生物”, 它通过定植肠道, 可有效改善肠道微环境, 降低肠内 <X 值、阻止肠内细菌易位等以防治肠道疾病^[#F1]。益生菌还可在降低机体胆固醇含量、缓解过敏症状、防御感染、调节免疫应答等方面发挥作用。目前研究较多的益生菌主要包括乳酸杆菌 (V\$-k)@\$-055=8)、双歧杆菌(; 0*04)@\$-k'0=')、肠球菌 (N(k'%)--=8) 和酵母菌(: \$--, \$%)' .-"k"8) 等。随着人们对微生态制品认识的不断加深, 益生菌制剂因其不良反应小、效果显著、可长期服用等优点, 在治疗炎性肠病(-H3, .+, +, P1R0 21N0. 9-MO, MO ,>I)、肠易

激综合征(-RR-P, 2.0 210N. MOH9R1+0 @>?)、腹泻等肠道疾病方面取得了较好的疗效。然而, 由于受到环境条件和益生菌种类、剂量等诸多因素的影响, 益生菌参与诱导反应的机制较为复杂, 对其作用机制了解的还不够清楚, 因此, 有关益生菌对人体功能作用的研究仍停留在使用效果上, 后续产品的开发与应用也还存在许多有待解决的问题。笔者在查阅大量文献基础上, 将“益生菌治疗肠道疾病的作用机制及主要应用”部分内容进行了归纳报道, 该工作积累有望推动益生菌作用机制研究的不断深入和完善, 并为有针对性地加速其功能产品的开发和应用提供思路。

益生菌对肠道疾病的作用机制

微生物群改变和许多疾病的发生有关。肠道菌群失调曾被认为是引起消化道疾病的最重要原

[作者简介] 周洁, 女, 硕士, 研究方向: 微生物学。联系电话: ("#")E&(\$"#(8)*+, .-: #8&8&##%' #4 aa5 61+。

[通讯作者] 朱俊萍, 女, 副教授, 研究方向: 病原生物学。联系电话: ("#")E&(\$"#(8)*+, .-: j<i/: 4 66+ : 5 09: 5 6H。



因^[8]。甚至有人将肠道微生物群视为“独立器官”，通过对其分析有助于判断疾病风险或是给予治疗^[9]。为此，研究者不但要了解微生物群的组成及多样性，更要关注微生物干预人体机能的作用机制。益生菌作为肠道内的正常微生物优势菌群，可调节菌群失调，促使肠道微生态恢复平衡。而特定的益生菌与肠上皮细胞的相互作用是益生菌改善肠道功能的重要途径。以下内容拟从%个方面对益生菌调节肠道上皮的作用机制进行简要论述。

<=< 免疫调节作用

益生菌可通过提高食物能量产出或改变新陈代谢等活动，来维持机体正常状态下的免疫功能水平，可预防相关代谢性疾病、改善肠道黏膜局部和系统免疫功能，并对特异性或非特异性免疫应答起到调节作用。益生菌的免疫调节作用主要包括激活巨噬细胞、>淋巴细胞、D^细胞等对抗原刺激产生反应性；与肠道上皮及黏膜固有层细胞作用，诱导局部免疫反应；活化肠黏膜内的淋巴组织，使分泌性免疫球蛋白(MO6ROP1R0 -++:H1Q.12: .H = M@Q=)水平升高等。例如：从嗜酸乳杆菌(V\$-&)\$@-\$055=8 -\$04)#, 05=8)中分离到的肽聚糖可诱导巨噬细胞产生抗炎能力，且对诱导型一氧化氮酶(-DY?)及环氧化酶!(CYK?)均有明显的抑制作用^[5]。植物乳杆菌_?E(V\$-&)\$@-\$05=8 #5\$(&\$%=' _?E)可使中老年志愿者肠道内的M@Q=含量显著增加^[7]。

<=> 调节肠道菌群 维持肠道微生态系统平衡

益生菌可通过产生短链脂肪酸(M/1RP 6/, -H 3, PPO, 6-9M, ?CG=)、抗菌肽(如ZZ*&8)、细菌素或小菌素来抑制病原微生物生长，加快肠道上皮合成，保护胃肠黏膜；部分益生菌还可分泌不同的非细菌素成分以减弱病原微生物的黏附，或是直接替换结合于细胞表面或黏液层位点的病原微生物。例如：罗伊乳杆菌(VJ %="=&"%)产生的抗菌物质RO:POR-H能够抑制肠道病原菌的大量繁殖；植物乳杆菌>ACA#!分泌的胞外蛋白质有效减少肠道病原菌黏附数量^[8]；婴儿双歧杆菌属沙门菌&\$'!%对鼠伤寒沙门菌(:\$5>')("55\$ &.#, 0' =@=')、艰难梭菌(65)8&@40=' 40**0>-05")和副结核分枝杆菌(3.-)@\$-&"%=' #\$\$\$&@"%=>5)808)均有抑制作用^[9]。

<=? 改善肠黏膜细胞紧密连接 提高紧密连接蛋白表达 增强肠道上皮屏障功能

肠上皮细胞的结构蛋白(kYM, 6., :9-H等)和调节蛋白(肌动蛋白、)钙黏素等)用于连接相邻的肠

上皮细胞形成紧密连接，调节细胞间的通透性。紧密连接可限制细胞的不同液体空间脂质和膜蛋白扩散，维持细胞极性；相邻细胞的质膜紧密融合，有利于维持肠黏膜通透性，阻止氧化应激对屏障功能的破坏；可通过激活<&E和胞外调节蛋白激酶(0;PR, *60.:., R ROQ:., P09 <R1P0-H S-H, MOM,)B^)信号分子通路提高紧密连接蛋白(6., :9-H& ,6., :9-H8 ,6., :9-H#&)的表达量以改善肠道上皮屏障功能等^[1]。例如：干酪乳酸杆菌(V\$-&)\$@-\$055=8 -\$8"0)增加6., :9-H&、KY等肠道上皮细胞紧密连接蛋白的表达，其表达量与肠黏膜通透性呈负相关^[#"]。紧密连接结构一旦破坏，通透性将增加，毒素、微生物及大分子物质可经肠壁进入体循环而引发不同程度的炎症反应。

<=E 刺激肠黏膜产生抗炎细胞因子以提高肠道免疫性能

细胞因子的调节对免疫功能有显著影响，可诱发免疫增强或是免疫抑制。益生菌通过与机体特异微生物或肠上皮细胞的相互作用，诱导U,>等多种免疫细胞产生特定的信号分子(细胞因子，趋化因子)^[##]，经调节细胞间信号传递、免疫细胞活力的方式从而抑制UZB%,UDG*, ,DG*S>等炎症因子活性以加强肠道黏膜免疫效应。例如：大多数乳酸菌可促使产生与细胞介导免疫(60..*+09-,P09 -++:H-P0, CA@)和D^活性有关的U/#细胞因子——@GD1和@Z#!，还有部分乳酸菌能够影响U/!细胞分泌@Z%和@Z\$细胞因子的能力^[#1]。)LR,R9等

M

(\$ & 05=8 @, 8>

ZZ



! "\$%&'()*+,-./0123456789:;<=>?@A

不良反应。k1661 等^[#]研究表明,鼠李糖乳杆菌较



! "#\$%&'()*+,-./0*1&! "#\$!% (&#)

13 <R12-1P-6 Z, 6P12, 6-...: M <, H, P, R: + _ *E 1H 306, . + -6R12-1P, , ?@*
 Q= , ?CG=M , H9 U>=M 13 , 9: .PM 13 9-330ROHP , QOM ['] 5 G=89000(,
 !"#% , &' (8 FE) : 88' F8E&5

[8] ?DCX) k > , JBI =C@ AC5) ; PR, 60...: , R <R1P0-HM 3R1+ , , 6P12, *
 6-...: M <, HP, R: + >ACA#! <ROLOHP , 9/OM-1H 13 OHPOR1<, P/100HM P1
 +: 6-H ['] 5 6=% 30-% @) 5 , !"#! , ' (') : \$ (! F \$ (' 5

[E] ^YD@) CkD= _ , = ^ I @? C= , mJ@TZ) g) A , " & \$55 _1RPR, -P 13
 , H -+ +: H1ROQ: ., P1RO >-3-912, 6POR: + ['] 5 O= & 30-% @" 8 , !"#! , &
 (&) : ! ' # F ! ' ' 5

[(] I = @ C , kX=Y I X , ' @=DT A5 [?Zs& <R12-1P-6M ROQ: ., PO P/O -H*
 POMP-H, . O<-P/O-. , . 2, RR-OR O(BOB) , H9 O(BOB%) L- , P/O <&E , H9) B ^
 M-OH, -HQ <, P/N, OM ['] 5 A(& ? 3) 5 3" 4 , !"#! , ! (!) : !"#! F
 !" E5

[#] A=UU=B =G , U) @J) Z>=JA I X , I BYDITYF ? ^ @ B= , " & \$55
 _R12-1P-6M : <*ROQ: ., PO AJC*! +: 6-H QOHO O: <ROMM-1H -H , C, 61*!
 60..6: .P: RO +190. ['] 5 + "40\$8% : =%1 A(& , !"#! , #E(8) : \$E' F
 \$ (" 5

[##] _YU > , GYZ@TD) > , I =D@) Z C , " & \$55 JH9ORMP, H9-HQ -+ +: *
 H1+19: ., P1RO 03306PM 13 <R12-1P-6M ['] 5 G"8&5" G= & A(& W) % 8,) #
 : "% , !"#& , 88: 8\$ F (" 5

[#!] X=BI g X , X=BB@? ' , ZgYD) , " & \$55 _R12-1P-6M , <RO2-1P-6M
 , H9 -+ +: H1+19: ., P-1H 13 Q: P +: 61M, . 9030H6OM: /1+01MP, M-M , H9
 -+ +: H1<, P/1.100 ['] 5 G=890" (88 , !"#& , \$ (') : #E' (F # (#! 5

[#&]) [B=BI > , CYJI) gB=? ? , I Y?T@Z>) BU = , " & \$55 I 1MO*
 90<OH90HP -+ +: H1+19: ., P-1H 13 /: +, H 90H9R-P-6 60..M 20 P/O
 <R12-1P-6 Z, 6P12, 6-...: M R/ , +H1M: M Z6R&\$ ['] 5 +V) : S (" , !"## ,
 ' (%) : # F #! 5

[#%] A=CG=BZ=D) TU , >Z=C^) UU ^Z , D=^=g=A= U , " & \$55
 U/O Q: P + -6R12-1P, -H -H3, + +, P1RO 21NO. 9-MO, MO ['] 5 6=%
 +, \$% ! "801 (, !"#! , # \$ (# &) : # \$! E F # \$ & ' 5

[#\$] KYCCY A= , I =Z () BA) Zk , CB) AYD@D@G , " & \$55) 33-6, 60
 13 Z, 6P12, 6-...: M TT -H + , -HP, -H-HQ RO+ -MM-1H 13 : .6OR, P-LO 61.-P-M
 ['] 5 950" (& +, \$% \$-) 5 R, " , !"#! , ! & (##) : # \$ ' 8 F # \$ 8 % 5

[#'] ?X) D ' , kJY kK , A=Y =_ 5) 3306P 13 <R12-1P-6M 1H -H9: 6-HQ
 RO+ -MM-1H , H9 + , -HP, -H-HQ P/OR, <O -H : .6OR, P-LO 61.-P-M , CR1/HMM
 9-MO, MO , H9 <1: 6/P-M: +OP, *, H, .OM-M 13 R, H91+ -i09 61HPR1..09
 PR-, M ['] 5 A(" \$ ' ' ;) T" 5 ! 08 , !"#% , !" (#) : ! # F & \$ 5

[#8] YZ@ [= ? , I @D=BI Y T , G) BB=B@G , " & \$55 GORR, R-GB, H91+ *
 -MO9 6.-H-6, . PR-, .: P/O 03306P-LOHOMM 13 Z, 6P12, 6-...: M RO: POR=UCC
 \$ \$ 8 & " RO6P, . OHO+, -H 6/-9ROH N-P/ , 6P-LO 9-MP, .: .6OR, P-LO 61.-P-M
 ['] 5 950" (& +, \$% \$-) 5 R, " , !"#! , & \$ (&) : & ! 8 F & & % 5

[#E] @?X@^=f = X , A=U?JAYUY ? , YX=?X@g , " & \$55 >OH03-6, .
 03306PM 13 <R12-1P-6 2-3-912, 6POR: + , H9 Q, ., 6P1*1.-Q1M, 66/ , R-90 -H
 <, P-OHPM N-P/ : .6OR, P-LO 61.-P-M: , R, H91+ -i09 61HPR1..09 MP: 90
 ['] 5 ! 01" 800 (, !"## , E% (!) : # ! E F # & & 5

[# (] TXYJB@g = , B@CX=BI ? I A , B=X@A@) G , " & \$55 ?OMPO+, P-6
 ROL-ON 13 R, H91+ -i09 61HPR1..09 PR-, M 13 <R12-1P-6M , <RO2-1P-6M ,
 , H9 MOH2-1P-6M -H -H3, + +, P1RO 21NO. 9-MO, MO ['] 5 650(NE# OS8>
 8%) (& " %) 5 , !"#% \$ (' ") : # F 85

[! "] I YX) Bug T= , >) DD) UU TC , CX) @G) U? =? , " & \$55 A@, () <2F8.4384960M72 (+) Tj 0.7129992 0 TD (,) Tj 0.4375 0 TD (,) Tj 0.575005 0 TD 01

, H, .O M-MP, ROOP-HQ P/O -HPOMP-H, . + -OR12-1P, -H <R1</O., ; -M 31R <1MP*
 1<OR, P-LO CR1/HMM 9-MO, MO ['] 5 950" (& +, \$% \$-) 5 , !"# , & #
 (E) : E"! F E" (5

[! #] ?@ABwD A , >=B>=B= T , GZ@DU X' , " & \$55 @HPOMP-H, . + -6R12-*
 1P, -H 3: H6P-1H, . 21NO. 9-M1R9ORM: , B1+0 31: H9, P-1H RO<1RP ['] 5
 O= & , !"#& , ' ! (#) : # \$ (F # 8 ' 5