

## 益生菌对肠道疾病的作用机制及应用进展

周 洁<sup>1,2</sup> 朱俊萍<sup>1,2</sup> 诸欣平<sup>1,2</sup>

(首都医科大学 1 基础医学院病原生物学系; 2 微生态研究中心 北京 100069)

**[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]** Q939.93; R975 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2015)13-1484-04

### Action mechanisms and application of probiotics in intestinal diseases

ZHOU Jie<sup>1,2</sup>, ZHU Jun-ping<sup>1,2</sup>, ZHU Xin-ping<sup>1,2</sup>

(1 Department of Pathogenic Biology, School of Basic Medical Sciences, 2 Research Centre of Microbiome, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**[Abstract]** For their unique role in adjusting human intestinal micro-ecology balance, probiotics have been widely used to prevent and treat a variety of intestinal diseases. However, their mechanisms have not been fully understood, which limits their functional research and applications. In this paper, we reviewed action mechanisms of probiotics improving intestinal function in aspects of immune regulation, enhancing intestinal barrier, increasing competitive adhesion mucosa and others. Moreover, we reviewed recent progress in the application in intestinal diseases, so as to offer reference for relevant research.

**[Key words]** probiotics; intestinal diseases; mechanisms; applications

益生菌曾被 WHO 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 pH 值、阻止肠内细菌易位等以防治肠道疾病<sup>[1-2]</sup>。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 (*Lactobacillus*)、双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、肠球菌 (*Enterococcus*) 和酵母菌 (*Saccharomyces*) 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,在治疗炎症肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)、肠易

激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS)、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。

#### 1 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:(010) 83950197, E-mail: 1737311461@qq.com。

**[通讯作者]** 朱俊萍,女,副教授,研究方向:病原生物学。联系电话:(010) 83950197, E-mail: jpzhu@ccmu.edu.cn。



因<sup>[3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。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4个方面对益生菌调节肠道上皮的作用机制进行简要论述。

### 1.1 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、B淋巴细胞、NK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（secretory immunoglobulin A, sIgA）水平升高等。例如：从嗜酸乳杆菌（*Lactobacillus acidophilus*）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（iNOS）及环氧化酶2（COX-2）均有明显的抑制作用<sup>[5]</sup>。植物乳杆菌 P-8（*Lactobacillus plantarum* P-8）可使中老年志愿者肠道内的 sIgA 含量显著增加<sup>[6]</sup>。

### 1.2 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（short chain fatty acids, SCFA）、抗菌肽（如 LL-37）、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（*L. reuteri*）产生的抗菌物质 reuterin 能够抑制肠道病原菌的大量繁殖；植物乳杆菌 BMC12 分泌的胞外蛋白质有效减少肠道病原菌黏附数量<sup>[7]</sup>；婴儿双歧杆菌属沙门菌 35624 对鼠伤寒沙门菌（*Salmonella typhimurium*）、艰难梭菌（*Clostridium difficile*）和副结核分枝杆菌（*Mycobacterium paratuberculosis*）均有抑制作用<sup>[8]</sup>。

### 1.3 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（ZOs, claudin 等）和调节蛋白（肌动蛋白、E 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 p38 和胞外调节蛋白激酶（extra-cellular regulated protein kinases, ERK）信号分子通路提高紧密连接蛋白（claudin3, claudin7, claudin13）的表达量以改善肠道上皮屏障功能等<sup>[9]</sup>。例如：干酪乳酸杆菌（*Lactobacillus casei*）增加 claudin3、ZO 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<sup>[10]</sup>。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。

### 1.4 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 T、B 等多种免疫细胞产生特定的信号分子（细胞因子，趋化因子）<sup>[11]</sup>，经调节细胞间信号传递、免疫细胞活力的方式从而抑制 TLR4, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B 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（cell-mediated immunity, CMI）和 NK 活性有关的 Th1 细胞因子——IFN $\gamma$  和 IL-12，还有部分乳酸菌能够影响 Th2 细胞分泌 IL-4 和 IL-5 细胞因子的能力<sup>[12]</sup>。Evrard 等<sup>[13]</sup>对此曾有相关报道，鼠李糖乳杆菌 Lcr35（*Lactobacillus rhamnosus* Lcr35）诱导的 IL-23（IL-12 的家族成员）可加快 Th17 细胞分化并参与炎症反应。

## 2 益生菌在肠道疾病中的应用

益生菌通过不同的作用机制影响着肠道微生物群的结构和功能。而有关“益生菌治疗应用”的观点最早始于 20 世纪 90 年代初，由诺贝尔奖获得者 Elie Metchnikof 和 Henry Tissie 提出。后经多年的研究和验证，其营养价值和功能性在全世界得到广泛认同，特别是在治疗肠道疾病方面，如 IBD, IBS 和感染性腹泻等。

### 2.1 炎症肠病（IBD）

IBD 是以慢性复发性肠道炎症为特征的疾病，主要包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）和局限性回肠炎（Crohn's disease, CD），因其发病机制尚不明确<sup>[14]</sup>，常常难以治愈。而益生菌的免疫调节作用可减轻甚至延缓 IBD 症状、增强治疗效果并减轻

不良反应。Zocco 等<sup>[15]</sup>研究表明,鼠李糖乳杆菌较美沙拉嗪能更为有效地延长 UC 患者复发时间,其诱导缓解效果可能与水杨酸类药物相当<sup>[16]</sup>。Oliva 等<sup>[17]</sup>联合应用罗伊氏乳杆菌 ATCC 55730 和美沙拉嗪,减轻了受试者的直肠黏膜炎症。同样,双歧杆菌与半乳寡聚糖的协同作用也被证实能够改善 UC 患者的临床症状<sup>[18]</sup>。与 UC 不同,益生菌在治疗 CD 方面尚缺乏足够的实验证据支持<sup>[19]</sup>。有报道称应用酵母菌和鼠李糖乳杆菌时发现二者对缓解 CD 有较好的效果;而 Doherty 等<sup>[20]</sup>的研究未能得出益生菌预防 CD 患者复发的功效。

## 2.2 肠易激综合征( IBS)

IBS 是常见的肠道功能性疾病,表现为腹痛、腹泻或便秘等症状。研究发现,IBS 患者的肠道菌群失调,其中的乳酸杆菌和双歧杆菌数量减少<sup>[21]</sup>,因此提示益生菌在调节 IBS 中可能发挥一定作用。陆续实验证实,特定益生菌能有效改善 IBS 患者的总体症状<sup>[22]</sup>,且安全性好。如:双歧杆菌 MIMBb75 可使 IBS 患者腹泻症状缓解率显著增高<sup>[23]</sup>;植物乳杆菌 299V 能有效减轻 IBS 患者腹痛<sup>[24]</sup>。随着益生菌研究的不断深入,越来越多倾向于复合益生菌的应用。Lorenzo-Zúñiga 等<sup>[25]</sup>将植物乳杆菌 CECT7484/CECT7485 和乳酸片球菌 CECT7483 (*Pediococcus acidilactici* CECT7483) 配伍使用,在改善 IBS 患者的生活质量方面发挥了积极作用。新近报道的由 8 种益生菌组成的 VSL#3 对减轻 IBS 患者肠胃气胀等症状具有较好效果。

## 2.3 腹泻

### 2.3.1 儿童急性腹泻

急性腹泻是儿童常见病、多发病,多由轮状病毒( rotavirus, RV) 感染引起。鉴于儿童肠胃系统尚未发育完善,且自身免疫系统较为脆弱,目前该病已成为益生菌治疗最主要、最广泛的适应证,以多种益生菌联合应用尤为突出。现已评估的布拉酵母( *Saccharomyces boulardii*) 和乳酸杆菌临床上治疗儿童急性腹泻作用显著,早期足量使用效果更佳<sup>[26]</sup>;酪酸梭菌、粪链球菌( *Streptococcus faecalis*)、芽孢杆菌( *Bacillus*) 三联剂 Bio-Three 治疗小儿腹泻可提高疗效,缩短病程<sup>[27]</sup>。且不断有证据表明,合生元的使用也可有效缩短 RV 感染时间。欧洲儿科胃肠病和营养学会等均推荐,适当食用益生菌有助于降低儿童非特异性胃肠道感染风险<sup>[28]</sup>。

### 2.3.2 成人腹泻

成人腹泻因素较为复杂,如细菌或病毒感染、滥用抗生素、自身免疫反应异常等。为

减少单纯使用抗生素引发的不良反应,临床上在益生菌治疗方面也更新了部分循证医学( evidence-based medicine, EBM) 证据。Heo 等<sup>[29]</sup>研究发现,地衣芽孢杆菌( *Bacillus Licheniformis*) 通过抑制相关病原菌生长,可安全有效的治疗各种腹泻和肠道内异常发酵,并因其较好的耐受性,在选择治疗上颇具优势。Hempel 等<sup>[30]</sup>研究还证实,补充益生菌可明显降低抗生素相关性腹泻( antibiotic-associated diarrhea, AAD) 的风险,特别是在抗生素治疗的初始阶段,如服用含有干酪乳杆菌 DN 114001 的饮品将有助于减少 AAD 的发生<sup>[31]</sup>。

## 3 展望

目前,已确定益生菌发挥功效的途径主要通过肠道黏膜免疫系统的交互作用来实现,然而更多作用机制还只是推测,或是停留在体外实验/动物体内实验的验证阶段,况且不同益生菌作用机制尚不能一概而论。因此,相关研究不应限于单独的益生菌群体,而应将其与人体机能及体内微生物环境间的相互影响视作一个整体,结合微生物学、临床医学、微生物生态学等多学科知识多角度来解析益生菌的防病、治病机制,这样才可深入全面的揭示益生菌在促进和恢复肠道功能方面所发挥的作用。同时,也期待有更多的研究会对益生菌制品应用的安全性和有效性做出较全面、系统的评价,避免因对益生菌特性认识不足而导致其功能产品开发的盲目性,及低性能、潜在不安全性等问题,这对于提高益生菌在人体肠道疾病中的应用效果具有重要意义。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] ZHAO WJ, LV JL. The progress of probiotics in the treatment of intestinal diseases [J]. *World Chinese J Digestol*, 2011, 19 ( 13 ): 1389 - 1393.
- [2] 魏晓晨,朱立勤,王春革. 联用益生菌和益菌生对肝移植患者术后细菌感染影响的系统评价[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22 ( 23 ): 2779 - 2785.
- [3] DE MORENO DE LEBLANC A, LEBLANC JG. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20( 44 ): 16518 - 16528.
- [4] THOMAS LV, OCKHUIZEN T, SUZUKI K. Exploring the influence of the gut microbiota and probiotics on health: a symposium report [J]. *Br J Nutr*, 2014, 112( 1 ): 1 - 18.
- [5] WU Z, PAN DD, GUO Y, et al. Structure and anti-inflammatory capacity of peptidoglycan from *Lactobacillus acidophilus* in RAW-264.7 cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 96( 2 ): 466 - 473.
- [6] WANG L, ZHANG J, GUO Z, et al. Effect of oral consumption



- of probiotic *Lactobacillus planatarum* P-8 on fecal microbiota, SIgA, SCFAs, and TBAs of adults of different ages [J]. *Nutrition*, 2014, 30( 7 - 8): 776 - 783.
- [7] SNCHEZ B, URDACI MC. Extracellular proteins from *Lactobacillus plantarum* BMCM12 prevent adhesion of enteropathogens to mucin [J]. *Curr Microbiol*, 2012, 64( 6): 592 - 596.
- [8] KONIECZNA P, AKDIS CA, QUIGLEY EM, et al. Portrait of an immunoregulatory *Bifidobacterium* [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3( 3): 261 - 266.
- [9] DAI C, ZHAO DH, JIANG M. VSL#3 probiotics regulate the intestinal epithelial barrier *in vivo* and *in vitro* via the p38 and ERK signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29( 2): 202 - 208.
- [10] MATTAR AF, TEITELBAUM DH, DRONGOWSKI RA, et al. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell culture model [J]. *Pediatr Surg Int*, 2002, 18( 7): 586 - 590.
- [11] POT B, FOLIGNE B, DANIEL C, et al. Understanding immunomodulatory effects of probiotics [J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2013, 77: 75 - 90.
- [12] HARDY H, HARRIS J, LYON E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology [J]. *Nutrients*, 2013, 5( 6): 1869 - 1912.
- [13] EVRARD B, COUDEYRAS S, DOSGILBERT A, et al. Dose-dependent immunomodulation of human dendritic cells by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35 [J]. *PLoS One*, 2011, 6( 4): 1 - 12.
- [14] MACFARLANE GT, BLACKETT KL, NAKAYAMA T, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease [J]. *Curr Pharm Design*, 2012, 15( 13): 1528 - 1536.
- [15] ZOCCO MA, DAL VERME LZ, CREMONINI F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23( 11): 1567 - 1574.
- [16] SHEN J, ZUO ZX, MAO AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20( 1): 21 - 35.
- [17] OLIVA S, DI NARDO G, FERRARI F, et al. Ferrari F Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35( 3): 327 - 334.
- [18] ISHIKAWA H, MATSUMOTO S, OHASHI Y, et al. Beneficial effects of probiotic *bifidobacterium* and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study [J]. *Digestion*, 2011, 84( 2): 128 - 133.
- [19] GHOURI YA, RICHARDS DM, RAHIMI EF, et al. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014, 5( 60): 1 - 7.
- [20] DOHERTY GA, BENNETT GC, CHEIFETS AS, et al. Meta-analy sis targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol*, 2010, 31( 8): 802 - 809.
- [21] SIMRÉN M, BARBARA G, FLINT HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report [J]. *Gut*, 2013, 62( 1): 159 - 176.
- [22] HUNGIN AP, MULLIGAN C, POT B, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice—an evidencebased international guide [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38( 8): 864 - 886.
- [23] GUGLIELMETTI S, MORA D, GSCHWENDER M, et al. Randomised clinical trial: *bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life—a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33( 10): 1123 - 1132.
- [24] DUCROTTÉ P, SAWANT P, JAYANTHI V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v ( DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18( 30): 4012 - 4018.
- [25] LORENZO-ZÚÑIGA V, LLOP E, SUÁREZ C, et al. I. 31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20( 26): 8709 - 8716.
- [26] TATE JE, CORTESE MM, PAYNE DC, et al. Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30( 1): 56 - 60.
- [27] CHEN CC, KONG MS, LAI MW, et al. Probiotics have clinical microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29( 2): 135 - 138.
- [28] BRAEGGER C, CHMIELEWSKA A, DECSI T, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotic: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52( 2): 238 - 250.
- [29] HEO J, KIM SK, PARK KS, et al. A double-blind, randomized, active drug comparative, parallel-group, multi-center clinical study to evaluate the safety and efficacy of probiotics (*Bacillus licheniformis*, Zhengchangsheng® capsule) in patients with diarrhea [J]. *Intest Res*, 2014, 12( 3): 236 - 244.
- [30] HEMPEL S, NEWBERRY SJ, MAHER AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2012, 307( 18): 1959 - 1969.
- [31] DIETRICH CG, KOTTMANN T, ALAVI M. Commercially available probiotic drinks containing *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce antibiotic-associated diarrhea [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20( 42): 15837 - 15844.

编辑: 韩培/接受日期: 2015 - 02 - 20