

益生菌对雌激素代谢及相关疾病的影响

丁 佳, 王慧艳, 何秋雯, 郭丽如, 张和平*

(内蒙古农业大学 乳品生物技术与工程教育部重点实验室, 内蒙古 呼和浩特 010018)

摘 要: 近年来, 因雌激素代谢紊乱引起的女性健康问题受到国内外学者的广泛关注。有研究发现肠道微生物及其多样性对女性雌激素代谢及其代谢产物有重要影响, 而经过益生菌干预后可改善肠道菌群结构, 促进有益菌生长, 进而改善机体雌激素代谢。此外, 益生菌能够调节有机体内血液循环及内分泌循环系统, 从而改善因雌激素代谢紊乱而诱发的一系列疾病。本文对国内外益生菌与雌激素相关疾病的研究现状进行综述, 并列出了益生菌对改善雌激素代谢紊乱在临床治疗中的应用, 为雌激素代谢紊乱及相关疾病的防治提供一定参考。

关键词: 益生菌; 肠道微生物; 雌激素; 雌激素代谢紊乱

Effects of Probiotics on Estrogen Metabolism and Related Disorders

DING Jia, WANG Huiyan, HE Qiuwen, GUO Liru, ZHANG Heping*

(Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Bioengineering, Ministry of Education, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China)

Abstract: In recent years, women's health problems caused by estrogen metabolic disorder have drawn great public attention. Some studies show that the gut microbiota has a significant impact on the host estrogen metabolism and its metabolites. The application of probiotics can improve the intestinal microbiota by promoting the growth of beneficial bacteria, thereby improving the estrogen metabolism in the body. Besides, probiotics can regulate the host blood circulation, thus improving a wide spectrum of estrogen metabolism-related disorders. This paper reviews the current knowledge of probiotics in relation to estrogen-related diseases, as well as the clinical application of probiotics in preventing and treating estrogen metabolic disorders.

Key words: probiotics; gut microbiota; estrogen; estrogen metabolic disorders

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201611044

中图分类号: TS201.3

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2016) 11-0248-07

引文格式:

丁佳, 王慧艳, 何秋雯, 等. 益生菌对雌激素代谢及相关疾病的影响[J]. 食品科学, 2016, 37(11): 248-254. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201611044. <http://www.spkx.net.cn>

DING Jia, WANG Huiyan, HE Qiuwen, et al. Effects of probiotics on estrogen metabolism and related disorders[J]. Food Science, 2016, 37(11): 248-254. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201611044. <http://www.spkx.net.cn>

雌激素是脊椎动物体内的一类重要性激素, 主要由卵巢分泌, 作用于机体多个器官, 并参与机体系统功能调节^[1]。雌激素直接影响着女性生殖系统健康, 并对肥胖症、糖尿病、心血管疾病及绝经后女性骨质疏松甚至癌症等疾病有明显的干预和调节作用。有研究指出雌激素的过量摄入及代谢异常对身体健康有负面影响^[2]。目前, 临床上对于雌激素代谢类疾病的治疗, 大多采用抗生素或激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT), 且效果显著。但

长期通过抗生素或HRT治疗, 可能会引起生物拮抗作用甚至诱发雌激素相关肿瘤细胞的生长。因此, 人们希望找到一种在不引起毒副作用的同时能够改善雌激素代谢的新方法。益生菌是一类能够促进肠道中有益菌增殖, 改善宿主肠道微生态平衡, 促进机体消化吸收, 调节有机体内雌激素含量的有益微生物^[3]。鉴于此, 本文对益生菌调节机体雌激素水平及防治相关疾病的可能机制进行探讨, 以期雌激素代谢及相关疾病的防治提供新的思路。

收稿日期: 2015-09-22

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (31460389); 国家现代农业 (奶牛) 产业技术体系建设专项 (CARS-37)

作者简介: 丁佳 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为乳品生物技术与工艺学。E-mail: dingjialulu@126.com

*通信作者: 张和平 (1965—), 男, 教授, 博士, 研究方向为乳品生物技术与工艺学。E-mail: hepingdd@vip.sina.com

1 雌激素代谢及其相关疾病

雌激素作为性激素,可调节正常生长发育且维持着包括生殖系统、骨骼系统、心血管系统、内分泌系统,神经系统等各大系统的正常生理功能。雌激素代谢紊乱会诱发包括代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及其并发症在内的慢性疾病,如肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病等^[4]。

1.1 雌激素对肥胖的影响

肥胖是由瘦素(leptin)、增食因子A、B、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)等特定生化因子所引起的进食调控和能量代谢紊乱类疾病,其发病诱因和过程十分复杂。其中,雌激素水平过高或过低都可能诱发肥胖。女性绝经后,因体内雌激素水平和性质的改变,导致体内脂肪分布的改变。有研究表明,卵巢雌激素产生能力的下降是导致女性更年期症状的主要原因,向心性肥胖是女性更年期肥胖的主要症状^[5]。

雌激素受体(estrogen receptor, ER)是由配体激活的转录因子,雌激素受体分为雌激素受体 α (ER α)和雌激素受体 β (ER β) 2种亚型。有研究表明ER α 敲除实验能够直接证明雌激素与肥胖之间的关系^[6],雌激素通过刺激雌激素受体 α ,从而改变脂肪细胞中雌激素受体 α mRNA的表达,进而对机体体质量产生调控作用^[7-8]。Rinaldi等^[9]通过临床实验证明ER α 基因在肥胖个体脂肪细胞中的含量明显低于非肥胖个体,此实验结果间接反应出雌激素与肥胖的关系。此外,体内雌激素代谢产物(estrogen metabolites, EM)的种类和含量也能够影响机体体质量变化,Napoli等^[10]研究发现在绝经后的肥胖和超重女性体内2-羟基化雌激素含量较体质量正常女性显著减少。尽管上述研究已经表明在偏瘦女性体内2-羟基化雌激素的含量比肥胖女性高,但目前尚不清楚的是机体脂肪细胞是否会影响到体内2-羟基化雌激素的生成。Bradlow等^[11]利用脂肪细胞条件培养基(adipocyte-conditioned media, ACM)和最低必需培养液(minimum essential medium, MEM)体系培养MCF-7乳腺癌细胞,研究成熟脂肪细胞释放物质对雌激素代谢的影响。结果表明采用1:1(V/V)比例的ACM和MEM培养体系可显著降低MCF-7乳腺癌细胞雌二醇的2-羟基化作用,该结果提示脂肪组织确实能够分泌对2-羟基化雌激素有抑制作用的物质,从而影响到机体体质量变化。

1.2 雌激素对胰岛素抵抗的影响

胰岛素抵抗是MS的一种,大量胰岛素的产生可能会诱发2型糖尿病及心血管类疾病。有研究显示女性绝经后卵巢产生雌激素能力降低,可能引发胰岛素抵抗,而通过雌激素治疗可以缓解胰岛素抵抗症状^[12-13]。同时胰岛素抵抗也影响卵巢功能,可能诱发包括生育能力低下和

多囊卵巢综合征等生殖紊乱类疾病^[14]。芳香化酶是雌激素生物合成的关键酶之一,其活性受编码该酶的基因及体内环境的影响。Maffei等^[15]研究发现敲除芳香化基因的小鼠,其体内雌激素合成能力显著降低;机体雌激素水平的降低导致小鼠性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)含量减少,该物质的减少增加了机体患高雄激素血症的几率,进而出现胰岛素抵抗症状。此外,雌激素降低导致全身脂肪分布的改变从而降低胰岛素生理效应,最终造成肥胖相关的胰岛素抵抗。Margolis等^[16]的研究指出利用雌激素与孕酮结合治疗绝经后女性2型糖尿病,能够显著降低绝经后女性体内葡萄糖及胰岛素水平,缓解机体胰岛素抵抗症状。研究提示雌激素与SHBG含量成正相关,而与空腹血糖值及胰岛素含量成负相关。此外,由于机体细胞内孕酮受体含量受雌激素调控,因此,孕酮的作用需要在雌激素作用的基础上得以发挥。

1.3 雌激素对糖尿病的影响

近年来,绝经后女性糖尿病发病率逐年攀升。有研究指出通过口服或皮下注射雌激素能够显著降低绝经后女性糖尿病的发病率^[17-18]。Bonds等^[19]以切除子宫的女性为研究对象,通过单独使用结合型雌激素(conjugated equine oestrogen, CEO)或混合使用雌激素与孕酮,发现血液中葡萄糖和胰岛素水平均有显著下降,从而降低了2型糖尿病的患病率,且在2型糖尿病的防治中后者的使用较前者更为有效。这与早期Margolis等^[16]利用雌激素/孕酮结合(estrogen/progestin replacement study, HERS)治疗绝经后女性糖尿病所得结果一致。

1.4 雌激素对绝经后骨质疏松的影响

绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMO)是绝经后女性由于体内雌激素的大量减少,造成机体成骨细胞骨形成与破骨细胞骨吸收失衡,并降低骨强度、增加骨脆性,进而引发骨质疏松^[20]。雌激素对女性骨细胞代谢具有明显的调节作用,其可以通过调节成骨细胞和破骨细胞的凋亡活性来防治骨质疏松。女性绝经后体内雌激素大量减少,机体无法通过雌激素抑制破骨细胞(osteoclasts, OCLS)的骨吸收,雌激素的缺失也增加了机体内促进OCLS生成的细胞因子的含量,并延长了OCLS的存活时间^[21],进而降低机体骨密度、增加骨质疏松的患病率^[22]。

1.5 雌激素对妇科炎症类疾病的影响

妇科炎症是女性常见疾病,主要指女性生殖器官的炎症,发病年龄范围广。Wira等^[23]的研究发现雌激素能够减少机体内促炎因子的生成从而抑制炎症反应,同时抑制脂多糖诱导子宫上皮细胞分泌炎症细胞因子,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α)等。Wagner等^[24]发现雌激素可以显著减少阴道上皮细胞中的核因子 κ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)蛋白,而该类蛋白能够抑制IL-6、IL-8、IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子在有机体内的表达。此外,阴道是人体四大菌库之一,健康女性阴道内乳杆菌含量丰富,阴道内的乳杆菌除了能够降低阴道pH值、生成杀菌物质,还可以通过生物屏障、免疫调节等机制维持阴道微生态平衡^[25]。雌激素水平会影响阴道微生态系统,正常水平的雌激素能够促进阴道上皮细胞的正常增殖和成熟,雌激素与阴道上皮雌激素受体相结合,促进糖原合成,糖原经乳杆菌代谢为乳酸,弱酸性环境抑制了阴道内致病菌的生长繁殖^[10]。

2 肠道菌群与雌激素代谢

人体肠道是营养物质消化吸收的重要部位,数以百万亿的肠道微生物存在于人体肠道中。肠道微生物对宿主正常的营养吸收、新陈代谢具有重要意义。肠道微生物是否也可以对雌激素及其代谢产物存在调节作用,受到国内外学者的广泛关注。

2012年, Flores等^[26]首次通过人体实验证实了肠道微生物能够调节有机体雌激素水平。该研究对从25名男性、19名绝经前女性及7名绝经后女性体内分离出来的尿液样品及粪便样品,应用液相色谱-质谱联用(liquid chromatography/tandem mass spectrometry, LC-MS)和16S rRNA基因-焦磷酸测序技术进行检测。结果发现男性和绝经后女性体内非卵巢雌激素的含量与粪便微生物丰度以及 α 多样性密切相关。微生物在门水平上的丰度并不会影响体内雌激素及其相关代谢产物的含量,但在科和种水平上却有多达55个菌群,能够调节雌激素含量,其中厚壁菌门的梭状杆菌属和瘤胃球菌科的3个菌种对雌激素代谢的影响最为显著。此外, Flores还发现 β -葡萄糖醛酸酶活性虽然不能影响体内尿总雌激素、雌二醇以及雌激素代谢物的含量,但却能够通过影响尿样中雌激素酮的水平来调节机体雌激素含量。Fuhrman等^[27]也就粪便微生物是否能够影响体内雌激素及其代谢产物的含量进行了研究,该项研究的志愿者是近期服用过抗生素或激素,且没有癌症和胃肠道疾病病史的绝经后女性。研究采用LC-MS测定尿液中亲本雌激素(雌二醇和雌激素酮)以及EM(2-羟基化雌激素代谢产物、4-羟基化雌激素代谢产物、16-羟基化雌激素代谢产物)的含量,测定结果显示16-羟基化雌激素代谢产物在EM中所占比例最大,可达35%。随后研究人员采用焦磷酸测序技术对60份绝经后女性粪便中细菌16S rRNA V1-V2可变区进行序列测定。测定结果表明,在门的水平上,所有实验样本均以厚壁菌门和拟杆菌门为优势菌门。最后,利用粪便微生物多

样性对EM测定结果进行多变量调整,结果显示,雌激素含量与实验优势菌门厚壁菌门及拟杆菌门的相对丰度并无关联性;一些特殊菌群,如梭菌目以及瘤胃球菌科中的某些菌种却能够直接影响体内雌激素水平。这可能是由于这些特殊肠道微生物不能与体内EM结合,未经结合的EM进入胆汁后能够影响羟基化雌激素转化为亲本雌激素的转化率,从而影响机体雌激素水平。以上研究说明肠道菌群多样性确实能够影响机体雌激素及其代谢物的水平。

虽然长期以来的研究表明肠道菌群能够影响机体雌激素水平^[28-30],但其对体内雌激素代谢的调节机制尚不清楚^[31],其中,体外实验鉴定出能够代谢雌激素及其代谢产物的菌株也十分稀少^[32],并且大多数实验测序针对的是16S rRNA区,并没有对全基因组序列进行测序或是对微生物的功能性进行研究,这也就导致了实验结果的不完整性,因此想要完全清楚肠道微生物对雌激素体内平衡的调节机制以及对人类健康的深远影响,还需要进一步的深入研究。

3 益生菌应用于雌激素代谢类疾病的防治

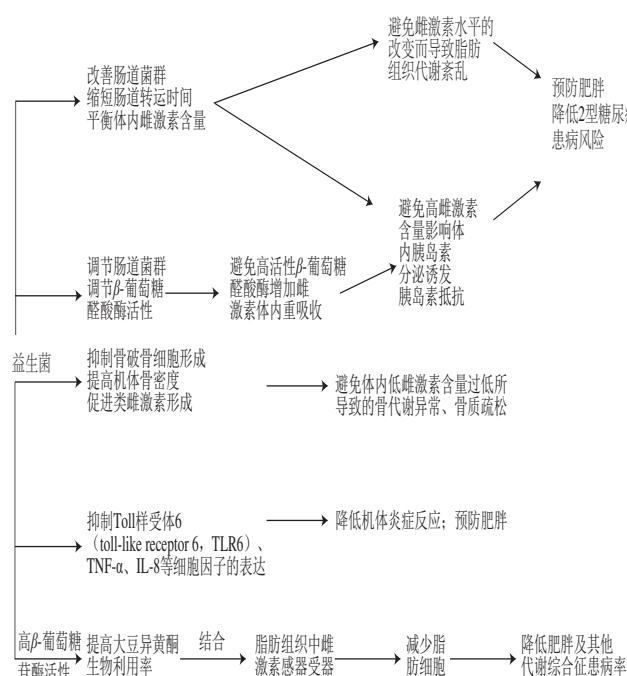


图1 益生菌防治雌激素代谢类疾病机制总结

Fig. 1 Mechanisms of probiotics in treating estrogen metabolism-related disorders

益生菌作为功能性食品广泛应用于健康保健领域。Cani等^[33]有关肠道菌群与肥胖小鼠炎症相关性的研究表明,肠道内高含量的双歧杆菌能够提高有机体葡萄糖耐受力,并降低炎症反应。肠道菌群能够提高肠道摄取单糖的能力及肝脏产三酰甘油的能力,从而影响有机体胰岛素

抵抗作用^[34]。近期的研究报道显示干酪乳杆菌、格式乳杆菌能够抑制肥胖模型体质量增长并有效防治MS^[35-36]。尽管,国内外有关益生菌防治肥胖、糖尿病及其他MS的研究工作很多。但针对雌激素代谢类疾病防治的相关研究报道却少之又少。益生菌用于雌激素代谢类疾病防治的可能作用机制图1所示。

3.1 益生菌对 β -葡萄糖醛酸酶活性的影响

β -葡萄糖醛酸酶是由肠道菌群产生的一类细胞溶酶体水解酶^[37]。 β -葡萄糖醛酸酶能够破坏体内雌激素与葡萄糖醛酸的结合^[38],使得体内雌激素重吸收增强,进而引起雌激素过高;同时,高活性的 β -葡萄糖醛酸酶可能会诱发前致癌物转变为近致癌物,增加机体患癌症的风险,尤其是雌激素相关癌症,如乳腺癌、结肠癌及卵巢癌等^[39-40]。Shen Ruiling等^[41]研究发现益生菌可以通过调节肠道菌群结构影响有机体 β -葡萄糖醛酸酶活性,从而调整机体雌激素水平。该研究利用嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)发酵乳饲喂大鼠10 d后发现,大鼠肠道内 β -葡萄糖醛酸酶活性开始降低,且停止饲喂10 d后, β -葡萄糖醛酸酶活性仍然持续降低。但嗜酸乳杆菌降低 β -葡萄糖醛酸酶活性的机理有待继续研究。此外,Uccello^[42]和Fan Yujing^[43]等的研究发现乳杆菌属和双歧杆菌属可以降低肠道内产 β -葡萄糖醛酸酶菌群的比例,从而降低雌激素重吸收率和雌激素代谢类疾病的患病风险。

3.2 益生菌在替代HRT治疗中的应用

激素替代治疗是目前临床上激素代谢类疾病的重要防治措施,但遗憾的是,HRT治疗会增加乳腺癌、胆结石症、血栓性静脉炎等疾病的患病风险,所以研究者希望找到一种既可以防治雌激素代谢紊乱及相关疾病,又对机体无不良影响的雌激素替代物。植物雌激素是一类结构和功能与人体雌激素类似的杂环多酚类化合物,其是否可以替代雌激素成为目前的研究焦点。而大豆异黄酮作为一类重要的植物雌激素,其能够与脂肪组织中的雌激素感受器结合,从而调控有机体内脂肪细胞含量,达到预防代谢综合征、更年期骨质疏松症以及雌激素相关癌症的目的^[44]。但异黄酮在豆类原料及未发酵豆制品中主要以葡萄糖苷的形式存在,而葡萄糖苷并没有生物活性,而只有当其水解后,才能发挥异黄酮的益生作用。有研究显示屎肠球菌(*Enterococcus faecium*) CRL183能够增强大豆异黄酮对腹膜脂肪垫中脂肪细胞生长的抑制力,这就表明益生菌能够提高大豆异黄酮的生物利用率^[45]。Lee等^[46]利用副干酪乳杆菌副干酪亚种(*Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*) NTU101和植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*) NTU102分别发酵豆乳后,发现发酵豆乳SM101和SM102中具有高生物利用率的异黄酮类物质黄豆苷元和染料木素的

含量均显著增加。研究同时发现,肥胖模型小鼠体内3T3-L1前脂肪细胞分化受到抑制,三酰甘油在细胞内的含量也显著降低,体质量增长速度减慢,其中发酵豆乳的作用较单独菌种添加更显著。这就说明益生菌的添加,在提高异黄酮生物利用率的同时还能够降低机体体质量增加的可能。Marazza等^[47]研究了鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*) CRL981对糖尿病小鼠血脂、血糖及抗氧化作用的影响,研究发现饲喂鼠李糖乳杆菌CRL981发酵豆乳后的糖尿病小鼠体内血糖、糖化血红蛋白、胆固醇以及甘油三酯含量均显著降低。这可能是由于鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*) CRL981的高 β -葡萄糖苷酶活性使其能够完全水解葡萄糖甙,大幅提高大豆异黄酮生物活性,高生物活性的大豆异黄酮能够提高胰岛素敏感性,有效降低胰岛素抵抗。

3.3 益生菌对雌激素异常引发疾病的调节作用

雌激素能够影响机体阴道上皮细胞防御功能,体内低雌激素水平可能诱发包括细菌性阴道炎、尿路感染等炎症。Wagner等^[24]测定了共同使用雌激素17 β -雌二醇和鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*) GR-1、罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*) RC-14对阴道上皮细胞基因表达的影响,结果显示17 β -雌二醇能够抑制IL-1 α 、IL-6、IL-8、TNF- α 等细胞因子的表达;而益生菌能够抑制核因子NF- κ B抑制激酶 α 、TLR2、TLR6、IL-8以及TNF- α 的表达。Ozkinay等^[48]的研究发现,混合使用嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)和低剂量的雌三醇对阴道感染女性进行治疗后,治疗组正常菌群数较正常组显著增加($P<0.0001$),且治疗组的阴道乳杆菌分级也较正常组有明显提升($P<0.0001$)。以上研究结果提示,益生乳杆菌对炎症反应存在免疫调节作用,而雌激素能够增强阴道上皮细胞防御功能,二者的结合使用更能够有效抑制多种促炎细胞因子的表达,从而降低机体炎症反应。此外,McMillan等^[49]的研究显示有益生作用的鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*) GR-1和罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*) RC-14能够破坏引起细菌性阴道炎、尿路感染的病原菌生物膜,抑制病原菌的正常生长,从而提高阴道健康水平。

女性绝经后体内雌激素水平显著降低,低雌激素水平引起下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱而导致人体内激素、神经递质、细胞因子失衡,可能是导致胰岛素抵抗、骨质疏松症、2型糖尿病等的重要原因。Barreto等^[50]通过对患有代谢综合征的绝经后女性血压、生化指标、免疫学标记的测定,研究植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)对有机体代谢综合征的影响,结果表明植物乳杆菌虽然对有机体胰岛素抵抗能力没有影响,但是,服用植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)发酵的发酵乳后,患病女性空腹血糖含量较对照组显著降低。同时,机

体血脂含量也得到明显改善,这可能是由于益生菌对机体胆固醇的吸收作用或者是益生菌释放水解酶增加机体胆汁含量后,减少了机体胆固醇的吸收。此外, Kim等^[51]通过检测饲喂植物乳杆菌发酵人参产品的雌性糖尿病大鼠的血糖指标,发现大鼠体内葡萄糖水平和胰岛素抵抗作用均显著降低。上述结果表明,植物乳杆菌在MS防治中有巨大潜力。

最近的研究发现乳杆菌和双歧杆菌能够增加卵巢切除动物模型的骨密度^[52-53]。Kim等^[53]的研究表明口服干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*) 393发酵乳后,卵巢切除大鼠的骨质量密度和骨中矿物质含量都有明显增加。Tomofuji等^[54]的研究发现饲喂长双歧杆菌发酵花椰菜后的大鼠体内抗酒石酸酸性磷酸酶阳性(tartrate-resistant acid phosphatase-positive, TRAP-positive)破骨细胞含量显著低于对照组,说明长双歧杆菌可以抑制破骨细胞的形成,提高有机体骨密度。罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*) 6475对骨骼健康的影响体现在以下两方面:首先其可以通过提高钙的溶解度从而促进钙的吸收,其次它还能够减少上皮细胞炎症,进而促进类雌激素化合物的生成及传递,而类雌激素化合物能够直接调节机体骨细胞增殖或通过影响肠道上皮细胞及血液循环系统间接影响骨细胞增殖。McCabe等^[52]有关益生菌、肠道炎症及骨密度相关性的研究表明,罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*) 6475能够显著降低机体促炎细胞因子水平,增加骨体积分数。Ohlsson等^[55]向切除卵巢小鼠饮用水中添加益生菌后,发现单独饲喂副干酪乳杆菌(*Lactobacillus paracasei*) DSM13434以及混合使用副干酪乳杆菌(*Lactobacillus paracasei*) DSM13434、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*) DSM15312以及植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*) DSM15313后,小鼠体内骨损失减少,骨再吸收量得以提升。这可能是由于以上益生菌的添加而导致机体骨保护素(osteoprotegerin, OPG)含量增加,而OPG的增加能够有效抑制去卵巢小鼠骨密质中破骨细胞的形成,进而预防骨质疏松。

4 结论与展望

随着人们饮食结构和生活习惯的不断变化,多种慢性疾病和代谢类疾病的发生率呈逐年增高的趋势。上述研究提示益生菌对雌激素相关代谢类疾病有一定作用,为治疗慢性及代谢类疾病开辟新的思路。益生菌对雌激素相关代谢疾病的治疗途径主要有以下四方面:1) 益生菌能够调整肠道菌群结构、缩短肠转运时间、减少雌激素在机体内的重吸收,进而降低由于机体雌激素过量而引发的相关代谢类疾病的风险。2) 益生菌能够改善

肠道微生态系统,降低机体内雌激素水平调节剂 β -葡萄糖醛酸酶活性,从而降低罹患雌激素相关代谢类疾病的风险。3) 益生菌还可以作为发酵剂用于豆类制品的发酵中,提高植物雌激素活性,进而促使其取代HRT更好的用于体内雌激素缺乏所引发的相关疾病。4) 益生菌可以减少体内促炎因子的表达,增强机体免疫能力。

综上所述,益生菌能够对雌激素相关性疾病起到治疗、辅助治疗或预防作用。益生菌用于治疗雌激素相关性疾病时,给药途径简单且类型多样,但是由于益生菌产品的安全性使得其在部分雌激素相关性疾病中仍未进入实际应用。同时,不同益生菌间以及益生菌-宿主间的相互作用机制也需要研究人员进一步的探索 and 发现。

参考文献:

- [1] MADELEINE Z, DRAGANA C. Gender and cataract: the role of estrogen[J]. Current Eye Research, 2015, 40(2): 176-190. DOI:10.3109/02713683.2014.898774.
- [2] CREELY S J, MCTERNAN P G, KUSMINSKI C M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes[J]. American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism, 2007, 292(3): E740-E747. DOI:10.1152/ajpendo.00302.2006.
- [3] SCHOLZ-AHRENS K E, ADE P, MARTEN B, et al. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure[J]. Journal of Nutrition, 2007, 137(Suppl 3): 838-846.
- [4] KENDALL A, FOLKERT E J, DOWSETT M. Influences on circulating oestrogens in postmenopausal women: relationship with breast cancer[J]. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2007, 103(2): 99-109. DOI:10.1016/j.jsbmb.2006.07.011.
- [5] SMITH C C, VEDDER L C, NELSON A R, et al. Duration of estrogen deprivation, not chronological age, prevents estrogen's ability to enhance hippocampal synaptic physiology[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107(45): 19543-19548. DOI:10.1073/pnas.1009307107.
- [6] MUSATOV S, CHEN W, PFAFF D W, et al. Silencing of estrogen receptor α in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(7): 2501-2506. DOI:10.1073/pnas.0610787104.
- [7] BLASCO-BAQUE V, SERINO M, VERGNES J N, et al. High-fat diet induces periodontitis in mice through lipopolysaccharides (LPS) receptor signaling: protective action of estrogens[J]. PLoS ONE, 2012, 7(11): e48220-e48225. DOI:10.1371/journal.pone.0048220.
- [8] NILSSON M, DAHLMAN I, RYDEN M, et al. Oestrogen receptor α gene expression levels are reduced in obese compared to normal weight females[J]. International Journal of Obesity, 2007, 31(6): 900-907. DOI:10.1038/sj.ijo.0803528.
- [9] RINALDI S, KEY T J, PEETERS P H M, et al. Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: a study within the EPIC cohort[J]. International Journal of Cancer, 2006, 118(11): 2832-2839. DOI:10.1002/ijc.21730.
- [10] NAPOLI N, VATTIKUTI S, YARRAMANENI J, et al. Increased 2-hydroxylation of estrogen is associated with lower body fat and increased lean body mass in postmenopausal women[J]. Maturitas, 2012, 72(1): 66-71. DOI:10.1016/j.maturitas.2012.02.002.

- [11] BRADLOW H L, SEPKOVIC D W, TELANG N, et al. Adipocyte-derived factor as a modulator of oxidative estrogen metabolism: implications for obesity and estrogen-dependent breast cancer[J]. VIVO, 2011, 25(4): 585-588.
- [12] BARROS R P D A, MORANI A, MORISCOT A, et al. Insulin resistance of pregnancy involves estrogen-induced repression of muscle GLUT4[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2008, 295(1): 24-31. DOI:10.1016/j.mce.2008.07.008.
- [13] STUBBINS R E, NAJJAR K, HOLCOMB V B, et al. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance[J]. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2012, 14(1): 58-66. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01488.x.
- [14] RACHON D, TEEDE H. Ovarian function and obesity: interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010, 316(2): 172-179. DOI:10.1016/j.mce.2009.09.026.
- [15] MAFFEI L, MURATA Y, ROCHIRA V, et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004, 89(1): 61-70. DOI:10.1210/jc.2003-030313.
- [16] MARGOLIS K L, BONDS D E, RODABOUGH R J, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial[J]. Diabetologia, 2004, 47(7): 1175-1187. DOI:10.1007/s00125-004-1448-x.
- [17] MEYER M R, CLEGG D J, PROSSNITZ E R, et al. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors[J]. Acta Physiologica, 2011, 203(1): 259-269. DOI:10.1111/j.1748-1716.2010.02237.x.
- [18] WILLIAMS G P. The role of oestrogen in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes, breast cancer and prostate disease[J]. European Journal of Cancer Prevention, 2010, 19(4): 256-271. DOI:10.1097/CEJ.0b013e328338f7d2.
- [19] BONDS D E, LASSER N, QI L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative Randomised Trial[J]. Diabetologia, 2006, 49(3): 459-468. DOI:10.1007/s00125-005-0096-0.
- [20] SIMS N A, KONG W N. Implications of osteoblast-osteoclast interactions in the management of osteoporosis by antiresorptive agents denosumab and odanacatib[J]. Current Osteoporosis Reports, 2014, 12(1): 98-106. DOI:10.1007/s11914-014-0196-1.
- [21] MARTIN-MILLAN M, ALMEIDA M, AMBROGINI E, et al. The estrogen receptor- α in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone[J]. Molecular Endocrinology, 2010, 24(2): 323-334. DOI:10.1210/me.2009-0354.
- [22] COMPSTON J, COOPER A, COOPER C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK[J]. Maturitas, 2009, 62(2): 105-108. DOI:10.1016/j.maturitas.2008.11.022.
- [23] WIRA C R, FAHEY J V, GHOSH M, et al. Review article: sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2010, 63(6): 544-565. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00842.
- [24] WAGNER R D, JOHNSON S J. Probiotic *Lactobacillus* and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to *Candida albicans*[J]. Journal of Biomed Science, 2012, 19(58): 1-8. DOI:10.1186/1423-0127-19-58.
- [25] JIN L, TAO L, PAVLOVA S I, et al. Species diversity and relative abundance of vaginal lactic acid bacteria from women in Uganda and Korea[J]. Journal of Applied Microbiology, 2007, 102(4): 1107-1115. DOI:10.1111/j.1365-2672.2006.03147.x.
- [26] FLORES R, SHI J, FUHRMAN B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study[J]. Journal of Translational Medicine, 2012, 10(30): 4456-4471. DOI:10.1186/1479-5876-10-253.
- [27] FUHRMAN B J, FEIGELSON H S, FLORES R, et al. associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014, 99(12): 4632-4640. DOI:10.1210/jc.2014-2222.
- [28] FLORES R, SHI J, GAIL M H, et al. association of fecal microbial diversity and taxonomy with selected enzymatic functions[J]. PLoS ONE, 2012, 7(6): e39745-e39747. DOI:10.1371/journal.pone.0039745.
- [29] CAPORASO J G, KUCZYNSKI J, STOMBAUGH J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data[J]. Nature Methods, 2010, 7(5): 335-336. DOI:10.1038/nmeth.f.303.
- [30] HEIMER G M, ENGLUND D E. Enterohepatic recirculation of oestriol: inhibition by activated charcoal[J]. Acta Endocrinologica, 1986, 113(1): 93-105. DOI:10.1530/acta.0.1130093.
- [31] PLOTTEL C, BLASER M. Microbiome and malignancy[J]. Cell Host & Microbe, 2011, 10(4): 324-335. DOI:10.1016/j.chom.2011.10.003.
- [32] JÄRVENPÄÄ P, KOSUNEN T, FOTSIS T, et al. *In vitro* metabolism of estrogens by isolated intestinal micro-organisms and by human faecal microflora[J]. Journal of Steroid Biochemistry, 1980, 13(3): 345-349. DOI:10.1016/0022-4731(80)90014-X.
- [33] CANI P D, POSSEMIERS S, WIELE T V D, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. Gut, 2009, 58(8): 1091-1093. DOI:10.1136/gut.2008.165886.
- [34] MEMBREZ M, BLANCHER F, JAQUET M, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice[J]. The FASEB Journal, 2008, 22(7): 2416-2426. DOI:10.1096/fj.07-102723.
- [35] TAKEMURA N, OKUBO T, SONOYAMA K. *Lactobacillus plantarum* strain No.14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet[J]. Experimental Biology & Medicine, 2010, 235(7): 849-856. DOI:10.1258/ebm.2010.009377.
- [36] LIU Chinfeng, YI Tingtung, WU Chenglun. Antihypertensive effects of lactobacillus-fermented milk orally administered to spontaneously hypertensive rats[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2011, 59(9): 4537-4543. DOI:10.1021/jf04985v.
- [37] DABEK M, MCCRAE S I, STEVENS V J, et al. Distribution of β -glucosidase and β -glucuronidase activity and of β -glucuronidase gene *gus* in human colonic bacteria[J]. FEMS Microbiology Ecology, 2008, 66(3): 487-495. DOI:10.1111/j.1574-6941.2008.00520.x.
- [38] NEDIC D S. Safer use of HRT through personalisation[J]. Prime, 2012, 2(6): 38-47.
- [39] WARD H A, KUHNLE G G C, MULLIGAN A A, et al. Breast, colorectal, and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk in relation to phytoestrogen intake derived from an improved database[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2010, 91(2): 440-448. DOI:10.3945/ajcn.2009.28282.

- [40] BLAUT M, CLAVEL T. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease[J]. The Journal of Nutrition, 2007, 137(Suppl 3): 751-755.
- [41] SHEN R L, DANG X Y, DONG J L, et al. Effects of oat β -glucan and barley β -glucan on fecal characteristics, intestinal microflora, and intestinal bacterial metabolites in rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(45): 11301-11308. DOI:10.1021/jf302824h.
- [42] UCCELLO M, MALAGUARNERA G, BASILE F, et al. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention[J]. BMC Surgery, 2012, 12(Suppl 1): 35-36. DOI:10.1186/1471-2482-12-S1-S35.
- [43] FAN Y J, CHEN S J, YU Y C, et al. A probiotic treatment containing *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Enterococcus* improves IBS symptoms in an open label trial[J]. Journal of Zhejiang University Science B, 2006, 7(12): 987-991. DOI:10.1631/jzus.2006.B0987.
- [44] JUNGBAUER A, MEDJAKOVIC S. Phytoestrogens and the metabolic syndrome[J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2014, 139(1): 277-289. DOI:10.1016/j.jsbmb.2012.12.009.
- [45] MANZONI M S J, ROSSI E A, CARLOS I Z, et al. Fermented soy product supplemented with isoflavones affected fat depots in juvenile rats[J]. Nutrition, 2005, 21(10): 1018-1024. DOI:10.1016/j.nut.2005.02.007.
- [46] LEE B H, LO Y H, PAN T M. Anti-obesity activity of *Lactobacillus* fermented soy milk products[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(2): 905-913. DOI:10.1016/j.jff.2013.01.040.
- [47] MARAZZA J A, LEBLANC J G, GIORI G S D, et al. Soymilk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* CRL981 ameliorates hyperglycemia, lipid profiles and increases antioxidant enzyme activities in diabetic mice[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(4): 1848-1853. DOI:10.1016/j.jff.2013.09.005.
- [48] OZKINAY E, TEREK M C, YAYCI M, et al. The effectiveness of live *Lactobacilli* in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections[J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2005, 112(2): 234-240. DOI:10.1111/j.1471-0528.2004.00329.x.
- [49] MCMILLAN A, DELL M, ZELLAR M P, et al. Disruption of urogenital biofilms by *Lactobacilli*[J]. Colloids & Surfaces B Biointerfaces, 2011, 86(1): 58-64. DOI:10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
- [50] BARRETO F M, SIMÃO A N C, MORIMOTO H K, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome[J]. Nutrition, 2014, 30(7): 939-942. DOI:10.1016/j.nut.2013.12.004.
- [51] KIM S T, KIM H B, LEE K H, et al. Steam-dried ginseng berry fermented with *Lactobacillus plantarum* controls the increase of blood glucose and body weight in type 2 obese diabetic db/db mice[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(21): 5438-5445. DOI:10.1021/jf300460g.
- [52] MCCABE L R, IRWIN R, SCHAEFER L, et al. Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice[J]. Journal of Cellular Physiology, 2013, 228(8): 1793-1798. DOI:10.1002/jcp.24340.
- [53] KIM J G, LEE E, KIM S H, et al. Effects of a *Lactobacillus casei* 393 fermented milk product on bone metabolism in ovariectomised rats[J]. International Dairy Journal, 2009, 19(11): 690-695. DOI:10.1016/j.idairyj.2009.06.009.
- [54] TOMOFUJI T, EKUNI D, AZUMA T, et al. Supplementation of broccoli or *Bifidobacterium longum*: fermented broccoli suppresses serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone surface in rats fed a high-cholesterol diet[J]. Nutrition Research, 2012, 32(4): 301-307. DOI:10.1016/j.nutres.2012.03.006.
- [55] OHLSSON C, ENGBAHL C, FAK F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss[J]. PLoS ONE, 2014, 9(3): e92368. DOI:10.1371/journal.pone.0092368.