

徐康, 王哲, 薛志朋, 等. 益生菌缓解或治疗炎症性肠病的作用及机制研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(20): 414-420. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090166

XU Kang, WANG Zhe, XUE Zhipeng, et al. Effect and Mechanism of Probiotics in Alleviating or Treating Inflammatory Bowel Disease[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(20): 414-420. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090166

· 专题综述 ·

益生菌缓解或治疗炎症性肠病的作用及机制研究进展

徐康, 王哲, 薛志朋, 王家朋, 徐振上, 王婷*

(齐鲁工业大学(山东省科学院)生物工程学院, 山东济南 250353)

摘要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性且反复发作的肠道炎症性疾病, 并且在中国的发病率逐渐升高。近年来, 随着对 IBD 的深入研究, 益生菌成为 IBD 治疗的新兴药物, 并且某些益生菌能够通过参与肠道屏障的保护, 调节免疫和炎症因子的表达来缓解或治疗 IBD。同时, 因益生菌具有抗炎、良好的耐受性和极少的不良反应等特性, 也使其在 IBD 治疗的临床应用中越来越常见。本文主要从缓解或治疗 IBD 的益生菌分类、作用机制及临床研究等方面介绍了益生菌在 IBD 治疗中的研究进展。

关键词: 益生菌, 炎症性肠病 (IBD), 作用机制, 临床研究

中图分类号: Q484

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)20-0414-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090166



本文网刊:

Effect and Mechanism of Probiotics in Alleviating or Treating Inflammatory Bowel Disease

XU Kang, WANG Zhe, XUE Zhipeng, WANG Jiapeng, XU Zhenshang, WANG Ting*

(School of Biological Engineering, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250353, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD), gradually increasing in China, is a chronic and recurrent intestinal inflammatory disease. Recently, probiotics have been applied for the treatment of IBD, and some probiotic strains can alleviate or treat IBD by protection of the intestinal barrier and regulating expression of immune and inflammatory factors. Meanwhile, probiotics have the characteristics of good tolerability and few adverse reactions, resulting in their commonness in the clinical application of IBD treatment. This article mainly introduces the research progress of probiotics in the treatment of IBD, including the classification, mechanism of action and clinical research.

Key words: probiotics; inflammatory bowel disease (IBD); mechanism; clinical research

炎症性肠病 (IBD) 是包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC) 和一些不同于以上两种类型的未定型结肠炎。CD 会引起透壁炎症并伴有脓肿、瘻管等并发症, 可以影响胃肠道的任何部分 (最常见的是回肠末端或肛周区域)。相比之下, UC 则以粘膜炎症为代表, 局限于结肠内部^[1]。IBD 最早发现于西方国家, 然而, 近几十年来随着工业化、城市化进程加快以及生活方式和

饮食习惯的改变, IBD 也逐渐在发展中国家出现, 并成为全球性疾病。

目前人们在治疗 IBD 方面取得了一定的成就, 但是常规的药物不会缩短 IBD 的总体病程, 而且有些药物具有与感染和恶性肿瘤有关的副作用^[2]。所以人们一直在寻求治疗 IBD 的更佳选择, 包括饮食调整、食物补充剂以及益生菌治疗等。根据联合国粮农组织及世界卫生组织的定义, 益生菌是指活的

收稿日期: 2021-09-14

基金项目: 山东省重大科技创新工程 (2020CXGC010602); 国家自然科学基金青年基金 (31901665); 山东省高等学校青创计划 (2020KJE005)。

作者简介: 徐康 (1995-), 男, 硕士, 研究方向: 活性乳酸菌的筛选及功能食品开发, E-mail: xukang_0929@126.com。

* 通信作者: 王婷 (1985-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 乳酸菌及其活性代谢产物研究, E-mail: tingwang_97@hotmail.com。

微生物,足量使用时,可以给宿主带来益处^[3]。益生菌可通过对构成炎症基础的上皮细胞和粘膜免疫系统的功能障碍产生积极作用来改善炎症^[4]。应用益生菌缓解或治疗 IBD 已成为一个新的研究热点。研究表明,益生菌在缓解或治疗 IBD 过程中包含多重机制,例如:刺激抗炎细胞因子产生、抑制炎症细胞因子分泌、加强肠道屏障和对病原体的拮抗作用等,这些机制在体外和体内动物模型中得到了广泛的研究^[5]。本文主要从缓解或治疗 IBD 的益生菌分类、作用机制及临床研究等方面进行综述,以期对 IBD 的缓解和治疗理论依据。

1 对 IBD 有缓解或治疗作用的益生菌及作用机制

1.1 乳杆菌属 (*Lactobacillus*)

乳杆菌属中缓解或治疗 IBD 的研究主要集中在小鼠模型中,例如:口服植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)K68 可通过抗炎和免疫调节活性来改善小鼠的实验性结肠炎^[6]。*L. plantarum*-12 可通过增加有益细菌(如乳杆菌)和减少致病菌(如变形杆菌)来恢复肠道菌群平衡,并通过激活 Janus 激酶信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)提高免疫力,增强肠道屏障功能,从而减轻结肠炎小鼠的发病症状^[7]。干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)DN-114 001 在结肠炎小鼠中,能在不完整的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)-4 复合物信号传导的情况下,调节炎症细胞因子的表达并下调嗜中性粒细胞的浸润,从而预防小鼠结肠炎的发展^[8]。*L. casei* 也可使由 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic acid solution, TNBS)/无水乙醇的混合物诱发结肠炎的小鼠结肠组织病理学评分、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)- α 、髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)和脂质过氧化(Lipid peroxidation, LPO)明显改善,从而进一步缓解结肠炎的发作^[9]。

目前已经发现副干酪乳杆菌(*Lactobacillus paracasei*)具有抗炎特性,可对某些肠道细菌发挥调节作用,使用 *L. paracasei* NTU101 粉末喂养结肠炎小鼠,可改变小鼠的抗氧化能力并调节抗炎和促炎细胞因子的表达^[10]。罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)R2LC 可通过减少 P-选择蛋白表达以及白细胞和血小板-内皮细胞相互作用来预防大鼠结肠炎^[11]。鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)OLL2838 能够抑制结肠炎小鼠体重减轻并恢复结肠长度,通过增加体内闭锁小带蛋白-1(Zonula occludens-1, ZO-1)和肌球蛋白轻链激酶表达来部分缓解肠道屏障功能障碍^[12]。弯曲乳杆菌(*Lactobacillus curvatus*)WiKim38 在结肠炎小鼠中可诱导树突状细胞产生白介素(Interleukin, IL)-10,并使小鼠的存活率提高了 60%,同时改善了结肠组织的临床体征和组织病理学严重程度^[13]。发酵乳杆菌(*Lactobacillus fermentum*)Lfl 在结肠炎小鼠模型中可降低小鼠的疾病活动指数

(Disease activity index, DAI)和组织学评分,并且 Lfl 诱导的抗氧化酶系统可改善小鼠结肠炎^[14]。

综上,乳杆菌属中的植物乳杆菌、干酪乳杆菌、罗伊氏乳杆菌等已成为益生菌单菌缓解或治疗 IBD 的研究热点,且缓解效果较为明显,但是研究主要集中在小鼠模型上,在临床应用上研究较少。乳杆菌属作为益生菌的重要组成部分,进一步研究和开发能在 IBD 上应用的新的菌株将变得越来越重要。

1.2 双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)

双歧杆菌是人体肠道中具有代表性的一大类益生菌,具有营养、抗菌、免疫调节等多种生理功能。研究人员在利用双歧杆菌治疗 IBD 的过程中,发现双歧杆菌不仅能够改变肠道菌群多样性还具有治疗效果明显、副作用小等优点。其中短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)M-16V 可抑制大鼠结肠炎模型的炎症,改善部分但并非全部由结肠炎引起的变化^[15]。长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)CCM7952 在结肠炎小鼠中可减轻临床症状并保留紧密连接蛋白的表达,改善肠道屏障功能,保护小鼠免受结肠炎的侵袭^[16]。*Bif. longum* JCM1222(T)通过抑制 1 型辅助性 T 和产生 IL-17 的辅助性 T 淋巴细胞的特异性细胞因子和转录因子的表达,减轻小鼠结肠炎^[17]。

随着人们对于双歧杆菌的抗病机理和生理功能的深入探究和再认知。届时,应用双歧杆菌对 IBD 等疾病的治疗手段将更加广泛高效。

1.3 链球菌属 (*Streptococcus*)

链球菌属是一种常见革兰阳性球菌,广泛分布于自然界和人体的鼻咽部、胃肠道等处,多为正常菌群。其中嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)广泛用于生产发酵乳制品并具有一定的功能活性,比如生产胞外多糖、细菌素等。*S. thermophilus* ST28 在小鼠结肠炎模型中能够减轻肠道损伤,抑制辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17),降低固有层淋巴细胞中 IL-17 的水平,从而缓解了小鼠结肠炎^[18]。*S. thermophilus* NCIMB41856 在小鼠结肠炎模型中能促进黏膜屏障功能的维持,减少细菌易位,进而减少免疫刺激和相关的炎症^[19]。从 *S. thermophilus* MN-BM-A01 中分离的水溶性杂多糖(Exopolysaccharides-1, EPS-1)能降低结肠炎小鼠的 DAI 评分和减轻结肠上皮细胞损伤,并且能够明显抑制促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 和干扰素(Interferon, IFN)- γ 的表达。此外, EPS-1 还可以保护肠屏障的完整性,防止脂多糖破坏 Caco-2 单层,增强紧密连接的表达^[20]。

另外,嗜热链球菌作为潜在有益菌,研究人员不仅证明了其具有一定的转运活性和胃肠道粘附性并且对 IBD 还具有一定的缓解效果。因此,进一步研究嗜热链球菌在 IBD 临床应用中的作用变得至关重要。

1.4 芽孢杆菌属 (*Bacillus*)

芽孢杆菌属可广泛见于各种自然环境中,且大

多数芽孢杆菌属细菌是无害的。例如:多发酵芽孢杆菌(*Bacillus polyfermenticus*)能抑制由右旋糖酐硫酸钠(Dextran Sulfate Sodium Salt, DSS)或 TNBS 诱导的结肠炎小鼠的细胞凋亡,并促进上皮细胞的增殖和迁移,改善小鼠的结肠炎症状^[21]。枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)R179 在 UC 小鼠中通过平衡肠道菌群以及相关的抗炎和促炎因子来改善由 DSS 诱导产生的营养不良和肠道炎症,帮助肠道粘膜从损伤中恢复^[22]。解淀粉芽孢杆菌(*Bacillus amyloliquefaciens*)CGMCC9384 可改善结肠炎小鼠肠道微生物的代谢,并降低小鼠肠道免疫球蛋白和促炎细胞因子的水平,改变肠道菌群的相对丰度^[23]。

芽孢杆菌在益生菌制剂中常以内生孢子的形式存在,当芽孢进入肠道后,会在肠道上部能迅速复活并分泌活性很强的蛋白酶、脂肪酶等,从而消耗肠道内的氧气,维持肠道生态平衡。

1.5 肠球菌属 (*Enterococcus*)

肠球菌广泛分布于自然环境及人和动物消化道内,具有一定的致病性,但是一些肠球菌也可生产许多与宿主病理改变有关的因子,调节肠道菌群的多样性,维持肠道稳态,从而被应用于治疗 IBD 的研究中。其中,用耐久肠球菌(*Enterococcus durans*)TN-3 喂养结肠炎小鼠,发现 TN-3 可以降低结肠炎小鼠的 DAI 和组织学评分,并通过调节性 T 细胞的诱导和肠道菌群多样性的恢复,来抑制结肠炎发生^[24]。口服粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)EF-2001,可降低由二硝基苯磺酸(Dinitrobenzene sulfonic acid, DNBS)诱导的结肠炎小鼠的环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)-2、诱导型氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IFN- γ 等细胞因子的表达,从而抑制结肠组织破坏^[25]。

1.6 其它

通过对 DSS 诱导的结肠炎小鼠口服大肠杆菌(*Escherichia coli*)Nissle 1917,观察发现小鼠的临床症状减轻,组织病理学损伤得到缓解,实验结果表明,预防性口服 Nissle 1917 可通过改变小鼠对 DSS 的炎症反应来改善 DSS 诱导的结肠炎^[26]。*E. coli* 还可通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路来促进 DSS 诱导的结肠炎小鼠恢复^[27]。普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)是一种重要的肠道菌群,可以保护结肠粘膜免受炎症,使用 *F. prausnitzii* ATCC27766 治疗由 TNBS 诱发的大鼠结肠炎,发现 *F. prausnitzii* 通过提高血浆抗 Th17 细胞因子(IL-10 和 IL-12),抑制血浆和结肠粘膜中 IL-17 的水平,改善结肠炎病变^[28]。

1.7 益生菌缓解或治疗 IBD 的主要机制

应用益生菌来缓解或治疗 IBD 已成为目前针对 IBD 的主要疗法之一,其主要作用机制可分为:a.调节肠道菌群的丰度和多样性,提高免疫力,增强肠道屏障功能^[6,19];b.增强抗氧化能力,调节细胞因子的分泌,减轻疾病的临床症状和组织病理学损

伤^[14,24,28];c.激活 TLR-4/NF- κ B 信号通路,调节 TLR-4 和炎性细胞因子的表达, TNF- α 、MPO 和 LPO 明显改善^[27];d.减少 P-选择素表达以及白细胞和血小板-内皮细胞相互作用^[11];e.抑制 Th17 细胞,降低 IL-17 的分泌^[18];f.抑制细胞凋亡,促进上皮细胞增殖和迁移^[21]等。

综上,对 IBD 有缓解或治疗作用的益生菌及其作用机制如表 1 所示。

随着胃肠道微生物的组成和功能日益清楚,其对健康和疾病的重要作用逐渐显露出来,这些发现为解释益生菌的治疗作用提供可能性,也为 IBD 的治疗提供了新的途径。

2 益生菌缓解或治疗 IBD 的临床研究

肠道菌群的组成和细菌代谢途径的改变是 IBD 发生和发展的两个重要因素,大量研究表明,虽然益生菌对缓解和治疗 IBD 有积极作用,但是对 CD 影响较小,对不同状况的 UC 患者具有显著的作用^[29]。同样,益生菌缓解或治疗 IBD 的很多研究是基于动物实验进行,在临床应用方面研究的较少。

对已报道的益生菌缓解或治疗 IBD 的临床研究荟萃分析,应用不同的益生菌治疗 IBD 其临床效果也不同。在治疗 UC 方面:用非致病性 *E. coli* Nissle 1917 治疗 UC 的过程中, *E. coli* Nissle1917 表现出了与常规药物美沙拉嗪同等效果^[30];使用 *B. longum* 536 补充剂治疗轻度至中度 UC 患者时,发现有 63% 的 UC 患者在第八周表现出临床缓解,且 UC 的 DAI 评分明显降低^[31];使用 *L. rhamnosus* GG(LGG)或美沙拉嗪或两者联合治疗 UC 患者时,结果发现三组患者在 6 和 12 个月时的复发率无差异,但是使用 LGG 的治疗比美沙拉嗪的标准治疗更有效地延长了患者未发病时间^[32]。在对 UC 患儿(平均年龄 7.2 岁)的治疗过程中,使用 *L. reuteri* ATCC55730 直肠灌输可有效改善粘膜炎症和某些参与 IBD 机制的细胞因子(如 IL-10、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-8)的表达水平^[33]。

多种益生菌联合应用也对 UC 的治疗具有良好的效果,例如用益生菌 VSL#3 治疗轻度至中度 UC 的成年患者,发现患者在第 6 周和第 12 周临床症状有效缓解且 UC 的 DAI 和个体症状下降幅度明显^[34]。双歧杆菌发酵乳(*Bifidobacteria*-fermented milk, BFM)在治疗 UC 的临床试验中可作为饮食辅助剂显著缓解患者症状,结合患者粪便中微生物区系和有机酸的分析,发现补充 BFM 对 UC 的复发具有预防作用^[35]。

在治疗 CD 方面,研究发现,对 CD 儿童进行标准维持治疗外的 LGG 与安慰剂的随机双盲试验, LGG 组中 31% 的患者出现复发,而安慰剂组的复发率为 17%,这表明,当 LGG 作为标准治疗的辅助治疗时,不会延长 CD 儿童的复发时间^[36];利用布拉迪酵母菌或安慰剂治疗接受类固醇治疗而缓解的 CD 患者,治疗期间布拉迪酵母菌组复发率为 47.5%,安慰剂组复发率为 53.2%,且两组之间的平均 DAI、

表 1 对 IBD 有缓解或治疗作用的益生菌及作用机制
Table 1 Probiotics that can relieve or treat IBD and their mechanism of action

菌属名称	菌种名称	菌株名称	作用机制	参考文献
乳杆菌属	<i>L. plantarum</i>	<i>L. plantarum</i> K68	调节肠道菌群, 增强肠道屏障功能	LIU et al. ^[6]
		<i>L. plantarum</i> -12		SUN et al. ^[7]
	<i>L. casei</i>	<i>L. casei</i> DN-114 001	调节细胞因子的分泌, 减轻疾病的临床症状	CHUNG et al. ^[8]
		/		GHASEMI-NIRI et al. ^[9]
	<i>L. paracasei</i>	<i>L. paracasei</i> NTU101	减少P-选择素表达以及白细胞和血小板-内皮细胞相互作用	CHEN et al. ^[10]
	<i>L. reuteri</i>	<i>L. reuteri</i> R2LC		SCHREIBER et al. ^[11]
	<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. rhamnosus</i> OLL2838	调节肠道菌群增强肠道屏障功能	MIYAUCHI et al. ^[12]
双歧杆菌属	<i>L. curvatus</i>	<i>L. curvatus</i> WiKim38	调节细胞因子的分泌, 减轻疾病的临床症状	JO et al. ^[13]
	<i>L. fermentum</i>	<i>L. fermentum</i> Lf1		CHAUHAN et al. ^[14]
	<i>Bif. breve</i>	<i>Bif. breve</i> M-16V	调节肠道菌群, 增强肠道屏障功能	IZUMI et al. ^[15]
		<i>Bif. longum</i> CCM7952		SRUTKOVA et al. ^[16]
	<i>Bif. longum</i>	<i>Bif. longum</i> JCM1222(T)	调节细胞因子和转录因子的表达	MIYAUCHI et al. ^[17]
链球菌属	<i>S. thermophilus</i>	<i>S. thermophilus</i> ST28	抑制Th17细胞, 降低IL-17的分泌	OGITA et al. ^[18]
		<i>S. thermophilus</i> NCIMB41856	调节肠道菌群, 增强肠道屏障功能	BAILEY et al. ^[19]
		<i>S. thermophilus</i> MN-BM-A01	调节细胞因子的分泌, 减轻疾病的临床症状	CHEN et al. ^[20]
	<i>Bac. polyfermenticus</i>	/	抑制细胞凋亡, 促进上皮细胞增殖和迁移	IM et al. ^[21]
芽孢杆菌属	<i>Bac. subtilis</i>	<i>Bac. subtilis</i> R179	调节细胞因子的分泌, 减轻疾病的临床症状	ZHANG H L et al. ^[22]
	<i>Bac. amyloliquefaciens</i>	<i>Bac. amyloliquefaciens</i> CGMCC9384		CAO et al. ^[23]
肠球菌属	<i>E. durans</i>	<i>E. durans</i> TN-3	调节细胞因子的分泌, 减轻疾病的临床症状	KANDA et al. ^[24]
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> EF-2001		CHOI et al. ^[25]
其它种属	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> Nissle1917	激活TLR-4/NF- κ B信号通路, 调节细胞因子的表达	SOUZA et al. ^[26]
		/		LU et al. ^[27]
	<i>F. prausnitzii</i>	<i>F. prausnitzii</i> ATCC27766	增强抗氧化能力, 调节细胞因子的分泌	ZHANG et al. ^[28]

红细胞沉降率水平均无显著差异^[37]。在对接受手术治疗的 CD 患者治疗时, 术后 6 个月内, 约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*) LA1 组和安慰剂组的复发率为 49% 和 64%, 表明益生菌 LA1 对 CD 患者的术后复发没有足够的有益效果^[38]。

综上, 大多数临床研究显示益生菌在 UC 中具有维持缓解状态的作用, 但在缓解或治疗 CD 中效果不明显。目前益生菌在缓解或治疗 IBD 的临床应用上仍存在问题, 如样本量较少、临床试验具有随机性、研究方法的不统一等, 因此, 仍需要更多严格的随机对照试验来说明益生菌在 IBD 中的作用, 包括菌株的选择、治疗的方法和时机等。

3 益生菌缓解或治疗 IBD 的应用趋势

IBD 的发病与肠道菌群在遗传易感宿主体内引起的异常反应有关, 微生态制剂(主要包括益生菌、益生元和合生元)具有维持肠道微生态平衡, 增强肠道屏障等作用。研究表明, 不同益生菌和合生元的适当摄入可有效改善结肠炎的临床症状。

3.1 不同益生菌的复合搭配使用

有研究表明, 多种益生菌的复合搭配使用能够更好的发挥益生菌本身的功能, 同时对 IBD 的缓解或治疗产生更大的功效。VSL#3 是由 *Bif. breve*、*Bif. longum*、*L. plantarum* 等 8 种益生菌组成的混合物, 使用 VSL#3 治疗结肠炎小鼠, 结果发现 VSL#3 能够通过下调滤泡辅助性 T 细胞 (T_{fh}) 来减轻由 DSS 诱导的结肠炎^[39]。益生菌制剂 Ultrabiotique 是

由 *L. acidophilus*、*Bif. lactis*、*L. plantarum*、*Bif. breve* 组成, 喂养 DSS 诱导的结肠炎小鼠 7 d, 结果发现 Ultrabiotique 在维持肠粘膜屏障的完整性和促进组织修复方面具有明显作用^[40]。四种益生菌(*L. reuteri* RAM0101, *Bac. coagulans* RAM1202, *Bif. longum* CICC6197 和 *Clostridium butyricum* RAM0216) 同比例混合, 通过灌胃的方式给予由 DSS 诱导的结肠炎小鼠, 结果显示, 复合益生菌剂能够有效地降低结肠炎小鼠的体重丢失和降低促炎性细胞因子的表达水平^[41]。

在临床应用上, 使用包含多种益生菌的治疗剂治疗非活动性 UC 患者 12 个月, 结果在第 12 个月时, 益生菌治疗组的缓解率为 69.5%, 安慰剂组为 56.6%, 从而得出, 益生菌能够有效维持静止期 UC 患者的临床缓解^[42]。

综上所述, 多种益生菌的复合搭配在缓解或治疗 IBD 中有一定疗效, 且在 UC 活动期诱导缓解和缓解期维持缓解方面具有更好疗效, 但因益生菌种类、剂量、用法、疗程等因素的不同, 对 IBD 的疗效也有所差别, 需要进一步实验验证。

3.2 益生菌与益生元联合使用

益生元是指一些不被宿主消化吸收却能够选择性地促进体内有益菌的代谢和增殖, 从而改善宿主健康的有机物质^[43]。益生元和益生菌的组合, 称为互补合生元, 即通过益生菌来影响肠道菌群生长并利用益生元促进肠道中有益菌的增殖^[44-45]。利用 *L. plantarum*

LS/07 和菊粉混合治疗急性结肠炎大鼠,发现 LS/07 和菊粉都能降低 β -葡萄糖醛酸苷酶活性和抑制促炎因子 IL-6、IL-8 的表达^[46]。用益生菌和菊粉、低聚半乳糖组成的合生元喂养 DSS 诱导的结肠炎小鼠,结果显示合生元组病理评分为 7.25 ± 2.87 , 显著低于模型对照组的 27.00 ± 7.94 , 并且合生元组提高了肠道菌群的多样性,减轻了小鼠急性结肠炎的炎症^[47]。

临床应用方面,益生菌与益生元联合使用同样具有重要作用。将 *Bif. breve* Yakult 和低聚半乳糖作为合生元治疗轻度至中度 UC 患者,发现合生元治疗后患者结肠灌洗液中的 MPO 减少,粪便的 pH 显著降低^[48]。用 *Bif. longum* 和车前草作为合生元治疗 UC 患者,结果发现患者 IBD 的调查问卷得分较之前有所改善,C 反应蛋白降低了 76.27%^[49]。对于 UC 患者而言,合生元的使用在维持病情缓解方面具有积极的成果,同时降低了促炎细胞因子的表达^[50]。

目前关于益生菌与益生元联合使用的研究还较少,但其在 UC 的临床应用上效果明显,表明益生菌与益生元联合使用已成为治疗缓解期 UC 患者的潜在治疗选择。但因益生菌及益生元的种类繁多,其在 IBD 中的缓解或治疗的具体作用还有待进一步研究。

4 总结

近年来,IBD 在我国的发病率呈上升趋势,而常规药物治疗副作用较大,因此利用益生菌缓解或治疗 IBD 越来越受到重视。许多研究显示益生菌具有抗炎和调节肠道菌群的作用,且益生菌良好的耐受性和极少的不良反应,也使其成为治疗 IBD 的一种较佳的替代选择。虽然益生菌在 IBD 治疗的临床应用中越来越常见,但并不是所有的益生菌对 IBD 的治疗都有效,其中仍有许多问题亟待解决,例如:如何确定益生菌制剂的给药剂量、间隔时间和总疗程等问题尚未有统一的认识。另外,尽管绝大多数的研究表明益生菌对人体是十分安全的,但仍有案例表明了益生菌的潜在危险。由于目前的数据不足,益生菌对 UC 和 CD 的治疗效果及其不良反应仍存在一定的争议。在未来的研究中,需要开展更多严格的随机、双盲、安慰临床实验进行进一步的探究。

参考文献

- [1] ZHANG Y Z, LI Y Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(1): 91–99.
- [2] NA S Y, MOON W. Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease[J]. *Gut and Liver*, 2019, 13(6): 604–616.
- [3] HILL C, GUARNER F, REID G, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014, 11(8): 506–514.
- [4] BOIRIVANT M, STROBER W. The mechanism of action of probiotics[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2007, 23(6):

679–692.

- [5] GUANDALINI S, SANSOTTA N. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1125: 101–107.
- [6] LIU Y W, SU Y W, ONG W K, et al. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* K68 ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in BALB/c mice via the anti-inflammatory and immunomodulatory activities[J]. *International Immunopharmacology*, 2011, 11(12): 2159–2166.
- [7] SUN M, LIU Y, SONG Y, et al. The ameliorative effect of *Lactobacillus plantarum*-12 on DSS-induced murine colitis[J]. *Food & Function*, 2020, 11(6): 5205–5222.
- [8] CHUNG Y W, CHOI J H, OH T Y, et al. *Lactobacillus casei* prevents the development of dextran sulphate sodium-induced colitis in Toll-like receptor 4 mutant mice[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2008, 151(1): 182–189.
- [9] GHASEMI-NIRI S F, ABDOLGHAFFARI A H, FALLAH-BENAKOHAL S, et al. On the benefit of whey-cultured *Lactobacillus casei* in murine colitis[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2011, 62(3): 341–346.
- [10] CHEN C L, HSU P Y, PAN T M. Therapeutic effects of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 powder on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2019, 27(1): 83–92.
- [11] SCHREIBER O, PETERSSON J, PHILLIPSON M, et al. *Lactobacillus reuteri* prevents colitis by reducing P-selectin-associated leukocyte- and platelet-endothelial cell interactions[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2009, 296(3): G534–G542.
- [12] MIYAUCHI E, MORITA H, TANABE S. *Lactobacillus rhamnosus* alleviates intestinal barrier dysfunction in part by increasing expression of zonula occludens-1 and myosin light-chain kinase in vivo[J]. *Journal of Dairy Science*, 2009, 92(6): 2400–2408.
- [13] JO S G, NOH E J, LEE J Y, et al. *Lactobacillus curvatus* WiKim38 isolated from kimchi induces IL-10 production in dendritic cells and alleviates DSS-induced colitis in mice[J]. *Journal of Microbiology*, 2016, 54(7): 503–509.
- [14] CHAUHAN R, VASANTHAKUMARI A S, PANWAR H, et al. Amelioration of colitis in mouse model by exploring antioxidative potentials of an indigenous probiotic strain of *Lactobacillus fermentum* Lfl[J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014(3): 206732.
- [15] IZUMI H, MINEGISHI M, SATO Y, et al. *Bifidobacterium breve* alters immune function and ameliorates DSS-induced inflammation in weanling rats[J]. *Pediatric Research*, 2015, 78(4): 407–416.
- [16] SRUTKOVA D, SCHWARZER M, HUDCOVIC T, et al. *Bifidobacterium longum* CCM 7952 promotes epithelial barrier function and prevents acute DSS-induced colitis in strictly strain-specific manner[J]. *PloS One*, 2015, 10(7): e0134050.
- [17] MIYAUCHI E, OGITA T, MIYAMOTO J, et al. *Bifidobacterium longum* alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by

suppressing IL-17A response: Involvement of intestinal epithelial costimulatory molecules[J]. *PloS one*, 2013, 8(11): e79735.

[18] OGITA T, NAKASHIMA M, MORITA H, et al. *Streptococcus thermophilus* ST28 ameliorates colitis in mice partially by suppression of inflammatory Th17 cells[J]. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2011, 2011: 378417.

[19] BAILEY J R, VINCE V, WILLIAMS N A, et al. *Streptococcus thermophilus* NCIMB 41856 ameliorates signs of colitis in an animal model of inflammatory bowel disease[J]. *Beneficial microbes*, 2017, 8(4): 605–614.

[20] CHEN Y, ZHANG M, REN F. A Role of exopolysaccharide produced by *Streptococcus thermophilus* in the intestinal inflammation and mucosal barrier in Caco-2 monolayer and dextran sulphate sodium-induced experimental murine colitis[J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 513.

[21] IM E, CHOI Y J, POTHOUKAKIS C, et al. *Bacillus polyfermenticus* ameliorates colonic inflammation by promoting cytoprotective effects in colitic mice[J]. *The Journal of Nutrition*, 2009, 139(10): 1848–1854.

[22] ZHANG H L, LI W S, XU D N, et al. Mucosa-repairing and microbiota-balancing therapeutic effect of *Bacillus subtilis* alleviates dextrate sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 12(4): 2554–2562.

[23] CAO G T, WANG K L, LI Z M, et al. *Bacillus amyloliquefaciens* ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by improving gut microbial dysbiosis in mice model[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 9: 3260.

[24] KANDA T, NISHIDA A, OHNO M, et al. *Enterococcus durans* TN-3 induces regulatory T cells and suppresses the development of dextran sulfate sodium (DSS)-induced experimental colitis[J]. *PloS One*, 2016, 11(7): e0159705.

[25] CHOI E J, LEE H J, KIM W J, et al. *Enterococcus faecalis* EF-2001 protects DNBS-induced inflammatory bowel disease in mice model[J]. *PloS One*, 2019, 14(2): e0210854.

[26] SOUZA É L, ELIAN S D, PAULA L M, et al. *Escherichia coli* strain Nissle 1917 ameliorates experimental colitis by modulating intestinal permeability, the inflammatory response and clinical signs in a faecal transplantation model[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2016, 65(3): 201–210.

[27] LU J B, DONG B Y, CHEN A L, et al. *Escherichia coli* promotes DSS-induced murine colitis recovery through activation of the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 19(3): 2021–2028.

[28] ZHANG M M, QIU X Y, ZHANG H, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* inhibits interleukin-17 to ameliorate colorectal colitis in rats[J]. *PloS One*, 2014, 9(10): e109146.

[29] GANJI-ARJENAKI M, RAFIEIAN-KOPAEI M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(3): 2091–2103.

[30] REMBACKEN B J, SNELLING A M, HAWKEY P M, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 354

(9179): 635–639.

[31] TAMAKI H, NAKASE H, INOUE S, et al. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial[J]. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 2016, 28(1): 67–74.

[32] ZOCCO M A, DAL VERME L Z, CREMONINI F, et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2006, 23(11): 1567–1574.

[33] OLIVA S, DI NARDO G, FERRARI F, et al. Randomised clinical trial: The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 35(3): 327–334.

[34] SOOD A, MIDHA V, MAKHARIA G K, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2009, 7(11): 1202–1209.

[35] ISHIKAWA H, AKEDO I, UMESAKI Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis[J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2003, 22(1): 56–63.

[36] BOUSVAROS A, GUANDALINI S, BALDASSANO R N, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2005, 11(9): 833–839.

[37] BOURREILLE A, CADIOT G, LE DREAU G, et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease[J]. *Clinical gastroenterology and hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 2013, 11(8): 982–987.

[38] MARTEAU P, LÉMANN M, SEKSIK P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: A randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial[J]. *Gut*, 2006, 55(6): 842–847.

[39] LIU X J, YU R, ZOU K F. Probiotic mixture VSL#3 alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by downregulating T follicular helper cells[J]. *Current medical science*, 2019, 39(3): 371–378.

[40] TOUMI R, ABDELOUHAB K, RAFA H, et al. Beneficial role of the probiotic mixture ultrabiotique on maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier in DSS-induced experimental colitis[J]. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 2013, 35(3): 403–409.

[41] 王彦博. 功能各异的益生菌复合缓解 DSS 诱导的溃疡性结肠炎机制研究 [D]. 吉林: 吉林大学, 2020. [WANG Y B. Study on the mechanism of compound probiotics with different functions to relieve DSS-induced ulcerative colitis[D]. Jilin: Jilin University, 2020.]

[42] YOSHIMATSU Y, YAMADA A, FURUKAWA R, et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in pa-

- tients with inactive ulcerative colitis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(19): 5985–5994.
- [43] SARAOL K, ARORA M. Probiotics, prebiotics, and microencapsulation: A review[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2017, 57(2): 344–371.
- [44] 李东尧. 低聚糖对肠道轴向微生物代谢功能的影响及机制[D]. 无锡: 江南大学, 2020. [LI D Y. The effect and mechanism of oligosaccharides on intestinal axial microbial metabolism[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2020.]
- [45] WASILEWSKI A, ZIELIŃSKA M, STORR M, et al. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease[J]. *Inflammatory bowel diseases*, 2015, 21(7): 1674–1682.
- [46] HIJOVÁ E, ŠOLTÉSOVÁ A, SALAJ R, et al. Preventive use of *Lactobacillus plantarum* LS/07 and inulin to relieve symptoms of acute colitis[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2015, 62(3): 553–557.
- [47] 王亚楠, 孟祥辰, 王春赛尔, 等. 益生菌和合生元对急性结肠炎小鼠肠道炎症及微生物群的影响[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(8): 584–591. [WANG Y N, MENG X C, WANG C S E, et al. The influence of probiotics and synbiotics on intestinal inflammation and microbiota in mice with acute colitis[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2019, 58(8): 584–591.]
- [48] 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.
- [49] FUJIMORI S, GUDIS K, MITSUI K, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. *Nutrition*, 2009, 25(5): 520–525.
- [50] 郭宇冰, 王晓娜, 刘欣, 等. 肠道菌群与炎症性肠病关系的研究现状[J]. *结直肠肛门外科*, 2020, 26(4): 402–406, 422. [GUO Yubing, WANG Xiaona, LIU Xin, et al. Research status of the relationship between intestinal flora and inflammatory bowel disease[J]. *Colorectal and Anal Surgery*, 2020, 26(4): 402–406, 422.]