DOI:10.12441/spyswjs.20240626002 [文章编号] 1673-1689(2024)10-0021-11

益生菌对食源性脂质代谢紊乱相关疾病的缓解作用及机制研究进展

顾敏雯[1] 刘皓文[2] 祝晨昕[2] 丁思琪[1] 姚源玥[1] 崔 洁[2] 李文慧[2] 张 健[2]
姜金池[2,3*] 胡永红[2,3]

(1. 南京工业大学生物与制药工程学院,江苏 南京 211816; 2. 南京工业大学食品与轻工学院,江苏 南京 211816;
3. 南京工业大学材料化学工程国家重点实验室,江苏 南京 211816)

摘要:食源性脂质代谢紊乱会引发多种疾病,已经逐渐成为全球性的公共卫生问题。越来越多的研究表明,益生菌具有调节脂质代谢的功效,因此挖掘具有预防和改善食源性脂质代谢紊乱相关疾病潜力的益生菌具有广阔的应用前景。作者概述了益生菌对食源性脂质代谢紊乱引起的肠道菌群失衡、炎症性肠病和免疫力下降的缓解作用,从肠-肝轴循环、关键代谢物质和菌株自身特性等角度阐述了益生菌对食源性脂质代谢的调控机制,为开发具有调节食源性脂质代谢紊乱功效的益生菌提供参考。

关键词:益生菌;脂质代谢;肠-肝轴;短链脂肪酸;胆汁酸

Research Progress on the Alleviating Effects and Mechanisms of Probiotics on Diet-Induced Lipid Metabolism Disorders

GU Minwen[1] *LIU Haowen*[2] *ZHU Chenxin*[2] *DING Siqi*[1] *YAO Yuanyue*[1] *CUI Jie*[2]
LI Wenhui[2] *ZHANG Jian*[2] *JIANG Jinchi*[2,3*] *HU Yonghong*[2,3]

(1. College of Biological and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China; 2. College of Food Science and Light Industry, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China; 3. State Key Laboratory of Materials-Oriented Chemical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816,China)

Abstract: Diet-induced lipid metabolism disorders are associated with a variety of diseases and have gradually become a global public health concern. An increasing number of studies have demonstrated that probiotics exhibit regulatory effects on lipid metabolism, highlighting their potential in preventing and mitigating diseases related to such disorders. The author provides a comprehensive overview of the alleviating effects of probiotics on gut microbiota dysbiosis, inflammatory bowel disease, and decreased immunity caused by diet-induced lipid metabolism disorders. The regulatory mechanisms of probiotics on lipid metabolism is elaborated from some perspectives including the gut-liver axis, key metabolic substances, and strain-specific characteristics. This review offers insights and references for developing probiotics with efficacy in modulating diet-induced lipid metabolism disorders.

Keywords: probiotics; lipid metabolism; gut-liver axis; short-chain fatty acid; bile acids

根据世界卫生组织发布的最新统计报告,随着人口老龄化,慢性疾病正成为越来越多的人面临的主要健康风险。长期高脂饮食(high-fat diet,HFD)会诱发脂质代谢紊乱,其特点是人体血浆中

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(32302045);江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20220333)。
通信作者:姜金池(1989—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事益生菌与人体健康、生物技术研究。E-mail:jiangjinchi@njtech.edu.cn
收稿日期:2024-06-26 **修回日期:**2024-07-15

高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、甘油三酯（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）和低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterin，LDL-C）降低。研究表明，脂质代谢紊乱的发生常伴有肥胖、高脂血症、2型糖尿病、高血压等疾病。由脂质代谢紊乱引起的亚健康人群比例逐渐增加，已成为健康领域的一个重大挑战。

目前，治疗脂质代谢紊乱相关疾病的方式主要是药物控制。根据不同的作用机制，可分为降低TC和降低TG。临床上治疗高脂血症的药物主要是他汀类药物[1]，通过降低胆固醇的合成，促使肝脏细胞增加对外源性胆固醇的摄取，从而降低血液中的胆固醇和LDL-C。但长期服用会有不良反应，主要表现为空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）和糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbA1c）水平的升高。因此，开发副作用小、安全性高且具有降脂作用的特色食品原料是目前主要的研究方向。

世界卫生组织将益生菌定义为在足够剂量的情况下对身体有益的活性微生物[2]。益生菌的健康益处是确定其主要功能和应用潜力的重要标准。益生菌具有预防或改善饮食诱导的脂质代谢紊乱的功效，但单一的益生菌疗效有限，一些益生菌混合物可以调节宿主黏膜免疫系统或肠道微生物群的稳态，减少高脂血症的发生，从而达到有效的预防效果。

目前的研究主要集中于益生菌对脂质代谢紊乱引起特定症状的缓解作用，缺乏益生菌对脂质代谢紊乱相关疾病的系统性研究。因此，作者系统概述了益生菌对食源性脂质代谢紊乱引起的肠道菌群失衡、炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）和免疫力下降的缓解作用，从肠-肝轴、关键代谢物质和菌株自身特性等角度阐述益生菌对食源性脂质代谢的调控机制，为开发具有调节食源性脂质代谢紊乱功效的益生菌提供参考。

1 益生菌对脂质代谢紊乱相关疾病的缓解作用

当体内胆固醇和脂肪酸浓度较高时脂肪会积累，因此体外去除胆固醇的能力是筛选降脂益生菌的条件之一[3]。肠道菌群中的微生物数量庞大，其中乳杆菌和双歧杆菌是最常见的益生菌，被广泛用于预防和治疗各种疾病。肠道微生物群是机体免疫系统正常发育所必需的，能够维持宿主T细胞群的稳态，而外源益生菌可通过调节T细胞来抑制炎症进而调节宿主的免疫应答[4]。筛选降脂益生菌的体外试验指标包括胆固醇降解能力、胆汁盐水解酶活性及抑制胰脂肪酶能力等[5]。乳酸菌的降脂能力在不同菌株、灭活菌体与活菌之间，以及单菌与混菌之间均存在差异[6]。双歧杆菌可以通过胆固醇酶的作用将胆固醇转化为胆酸，胆酸在肠道内与脂类结合形成胆盐，促进脂类的消化和吸收。长双歧杆菌BL1和BB536在降低高胆固醇方面表现优异[7-8]，且其胆盐耐受能力增强时，降低胆固醇的能力也随之增强。

HFD引起的脂质代谢紊乱往往会诱导多种疾病或症状的发生，如促进致病菌生长、加重肠道炎症、破坏免疫系统等。表1汇总了近10年来对食源性脂质代谢紊乱相关疾病具有缓解作用的益生菌，其生理作用主要包括缓解肠道菌群失衡、IBD和免疫力下降等。

1.1 益生菌调节肠道菌群失衡的作用

脂质代谢紊乱会影响肠道内环境，使某些有益菌的数量减少，同时促进其他有害菌的生长。益生菌具有广谱的抗菌活性，因为它们能够产生有机酸和细菌素，这些物质可以破坏有害菌的细胞壁、细胞膜和细胞内结构，从而抑制其生长和繁殖，还可通过降低环境的pH抑制不耐酸的细菌[17]。益生菌可通过分泌细菌素抑制微生物组分的生物合成，干扰DNA或RNA的功能，从而抑制病原体的生长[18]。双歧杆菌的抑菌性与其竞争性排除作用有关，双歧杆菌可以占据肠道内的空间和营养资源，降低有害菌的数量和活性[19]。

1.1.1 抑制病原真菌的丝状化

菌丝体是多种病原真菌中的毒性因子，能刺激真菌黏附和生物膜形成，通过菌丝体感染宿主是真菌感染致病的重要机制之一[20]。真菌可以穿透上皮和内皮，造成组织损伤并以菌丝的形式进入血液。此外，真菌可诱导由巨噬细胞介导的特异性免疫反应。Kunyeit等[21]发现酿酒酵母上清液对热带念珠菌和副念珠菌的菌丝体发育有显著抑制作用。乳酸菌也能在体外环境中抑制白色念珠菌的菌丝体形成[22]。在有鼠李糖乳杆菌的培养

表1　对食源性脂质代谢紊乱相关疾病具有缓解作用的益生菌

Table1　Research on the role of probiotics in alleviating diet-induced lipid metabolism disorders

菌株	研究对象	周期	功效
酿酒酵母KTP、东方伊萨酵母ApC[9]	非白色念珠菌、热带念珠菌等耐药菌	60、90 min	抑制对非生物表面以及结肠上皮细胞的黏附；阻断单个非白色念珠菌的生物膜形成；减轻动物中非白色念珠菌的感染
嗜酸乳杆菌ATCC4356[10]	白色念珠菌ATCC18804	4、6、18、24 h	抑制白色念珠菌产生；抑制白色念珠菌生物膜的形成和丝化
植物乳杆菌21[11]	成年Wistar雌性大鼠	2周	增加GSH浓度；显著降低NO水平；结肠IL-1β和TNF-α表达显著降低
益生菌混合物VSL#3[12]	雄性SD大鼠	10周	降低血清细胞因子和趋化因子水平；提高抗炎细胞因子IL-10和紧密连接蛋白的转录水平；减少急性结肠炎中巨噬细胞的浸润
植物乳杆菌AdF10、鼠李糖乳杆菌GG[13]	SD大鼠	12周	TI、TV、TM下降
鼠李糖乳杆菌GG CGMCC1.2134[13]	SD大鼠	25周	TI、TV、TM下降；诱导肿瘤细胞凋亡
植物乳杆菌LC27[14]、长双歧杆菌LC	HFD诱导的小鼠	—	血清TC、TG和LPS的水平下降；AMPK的活化水平上升；肝脏和结肠中claudin-1和occludin的表达上升
植物乳杆菌MTCC5690、发酵乳杆菌MTCC5689[15]	C57BL/6J小鼠	6个月	体质量、血糖和血脂下降；HbA1c水平下降；葡萄糖稳态上升
沙克乳酸杆菌OK67[16]	HFD诱导的小鼠	4.5周	体质量下降，LPS、FBG、OGTT水平下降；TNF-α、IL-1β、NF-κb的表达下降；IL-10、TJ的表达上升

注：LPS表示脂多糖；FBG表示空腹血糖；OGTT表示口服葡萄糖耐量试验；HbA1c表示糖化血红蛋白；TI表示肿瘤发生率；TM表示肿瘤多发性；TV表示肿瘤体积；“—”表示文献中未提及。

基中，白色念珠菌菌丝体的产生也受到抑制[23]。益生菌上清液可能含有非蛋白质的抗真菌成分，抑制病原真菌的菌丝体产生[24]。

1.1.2　抑制致病真菌生物膜的形成

生物膜和真菌抗性密切相关。生物膜是一种细菌或真菌细胞集落，附着在活组织或非活组织的表面，并包裹在由细菌或真菌细胞产生的细胞外聚合物基质上。它可以建立扩散屏障，防止抗真菌药物的渗透，保护真菌细胞，降低敏感性，提高对抗真菌药物的耐药性[25]。已证明益生菌可以在早期阶段抑制致病真菌生物膜的产生，但对中期和成熟期生物膜的抑制作用较弱[26]。Spacova等[27]测试了3种乳酸杆菌对白色念珠菌生物膜的抑制作用，乳酸菌培养溶液对念珠菌的成熟生物膜没有显著影响，但能抑制念珠菌早期阶段生物膜的形成。

1.2　益生菌缓解炎症性肠病的作用

脂质代谢紊乱会增加体内炎症介质的释放和炎症细胞的激活，引发炎症反应。IBD是一种与黏膜免疫相关的慢性疾病，主要包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）和克罗恩病。目前大多数治疗IBD的药物存在明显的缺陷。乳酸菌及其代谢物具有抗炎特性，能减少促炎因子的分泌。一些乳酸菌已被证明可以减轻IBD的炎症反应[28]，如植物乳杆菌21通过免疫调节和抗氧化特性减轻化学物质引起的结肠损伤和炎症[9]。此外，乳酸菌还可通过减缓内质网应激和抑制促炎因子的产生来缓解结肠炎症[10]。嗜酸乳杆菌可以抑制结肠组织中辅助性T细胞17产生的白介素6（interleukin 6，IL-6）、IL-1和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎因子的产生，从而减轻结肠炎的症状[29]。

1.2.1　缓解溃疡性结肠炎

益生菌治疗UC时的一个关键靶点为免疫细胞中的巨噬细胞，从而控制炎症发展进程并维持组织稳态[30]。但是发生UC时巨噬细胞的功能可能会失调，导致慢性炎症发生[30-32]。抗TNF-α治疗会减少肠道中巨噬细胞的数量[11]，将其从炎症性M1状态更改为M2状态[33]。研究表明，益生菌可以调节巨噬细胞的功能，进而缓解UC。临床试验表明，VSL#3可改善UC患者的临床症状并减少

炎症标志物[34-35]。

1.2.2 缓解克罗恩病

克罗恩病是一种慢性IBD，表现为痉挛性肉芽肿斑块。若不干预可导致炎症甚至长期并发症，如纤维化、肠瘘和肠肿瘤。因此，早期有效控制炎症至关重要[15]。Yilmaz等[36]对45名受试者进行了研究，发现食用发酵乳制品开菲尔对炎症具有良好的缓解作用。

1.3 益生菌增强免疫力的作用

脂质代谢紊乱可导致免疫细胞功能异常，影响其对病原体的识别和清除，进而降低免疫力。研究表明，益生菌可增强机体免疫力和抗癌活性[37]。双歧杆菌可通过激活免疫细胞和促进抗体产生来增强免疫力。当肠道中的双歧杆菌减少时，脾脏中生成抗体的细胞数量也减少，表明双歧杆菌减少会降低机体对病原微生物的体液免疫应答能力[38]。一些乳酸菌也与肿瘤的发展有关，通过补充干酪乳杆菌可以降低异型性肿瘤的发生率[39]。乳酸菌可以使癌细胞的周期停滞，阻止其继续分裂。乳酸菌还具有抗诱变作用，可以减少癌细胞的突变风险。益生菌产生的短链脂肪酸能激活树突状细胞，促使其产生IL-10，增强免疫细胞活性。同时，短链脂肪酸还可诱导产生NO，阻止肿瘤的血液供应并减轻炎症。这一过程对维持免疫系统正常功能和预防疾病发展至关重要[40]。

1.3.1 免疫调节

益生菌可通过多种机制调节体液免疫、先天免疫和细胞免疫[41]。益生菌与肠上皮细胞接触后，宿主树突状细胞识别益生菌表面和效应分子，并将抗原呈递给调节性T细胞。调节性T细胞数量的增加促进了B细胞抗体类别转换和免疫球蛋白A（secretory immunoglobulin A，sIgA）分泌。研究表明，除了T细胞依赖性通路外，代谢物感应游离脂肪酸受体会介导sIgA的产生，并通过T细胞非依赖性通路进行调节[42]。短链脂肪酸与脂肪酸受体结合后，诱导树突状细胞表达1A类乙醛脱氢酶，将维生素A转化为类视黄酸，促进sIgA生成[42]。益生菌还可激活巨噬细胞并分泌细胞因子，随后激活宿主中的自然杀伤细胞和细胞毒性T细胞，清除病原体[43]。

1.3.2 预防和治疗癌症

许多体外研究结果表明，益生菌可抑制癌细胞的增殖并诱导癌细胞凋亡[44]。在小鼠结肠癌HGC-27细胞和人结肠癌Caco-2、DLD-1、HT-29细胞中，鼠李糖乳杆菌GG能够抑制癌细胞增殖并诱导细胞凋亡[45]。在临床试验中，益生菌及其代谢物，如短链脂肪酸和吡哆醇有抗肿瘤的潜力。短链脂肪酸是结肠细胞的能量来源，可维持肠道的酸性环境，抑制胆汁酸（bile acids，BAs）形成，并促进癌细胞的酸中毒和凋亡[12]。在体外试验中，丙酸和丁酸抑制了鼠伤寒沙门氏菌编码的侵袭基因表达，可防止其攻击健康细胞[46]。

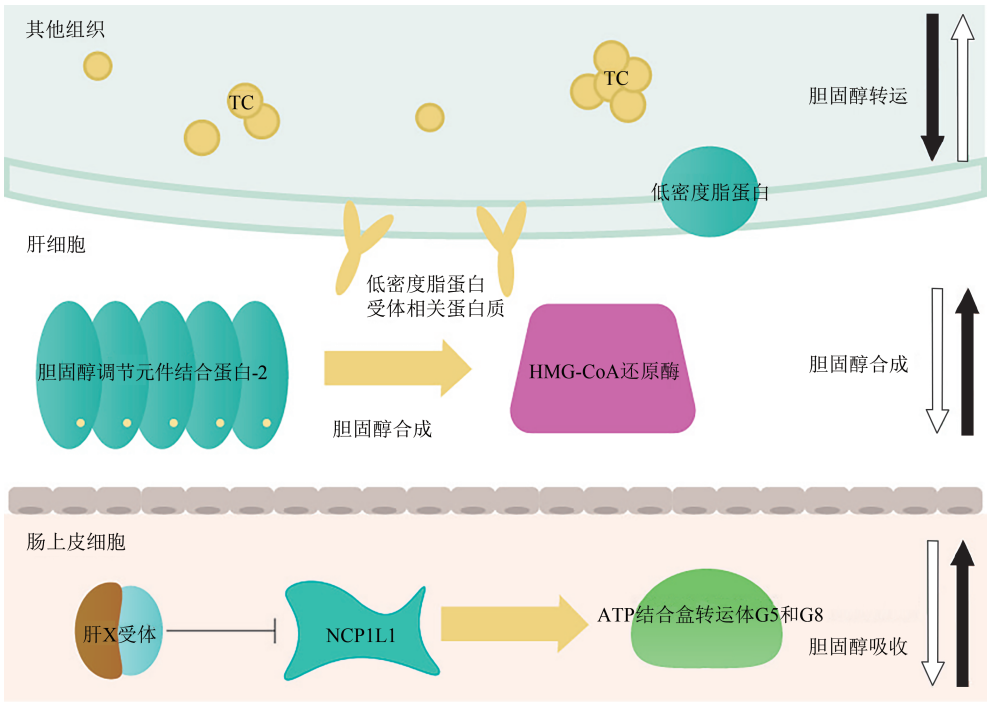
2 益生菌对食源性脂质代谢的调控机制

在正常生理条件下，脂肪的生成和水解维持相对稳态，而HFD是引起脂质代谢紊乱的主要原因。HFD作为一种不平衡的饮食方式可导致不同的脂质代谢紊乱相关疾病，包括2型糖尿病、高脂血症和肥胖等，这些都与肠道微生物群的失调密切相关[47]，并可能导致免疫力下降和IBD。益生菌对食源性脂质代谢的调控机制主要包括：通过肠-肝轴改善肠壁屏障功能和脂肪代谢；通过产生关键代谢物促进肠道屏障的完整性和通透性；益生菌自身释放胆盐水解酶（BSH）保护细胞膜的完整性、通透性。下面将从肠壁功能、肝脏脂肪代谢、短链脂肪酸的作用、胆汁盐水解酶的作用阐述其调控机制。

2.1 通过调节肠-肝轴循环改善脂质代谢紊乱

近年来，微生物组学的兴起揭示了肠道微生物与动物器官组织之间的紧密联系，形成了肠-肝轴[48]。肠-肝轴不仅影响胃肠道的健康，还会介导环境与宿主的相互作用[49]。肠-肝轴可促进肠道菌群与肝脏代谢的相互作用，导致肥胖人群肝脏负荷加重和非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）[50]。目前研究主要集中在脂肪肝和肠道疾病，但对肠-肝轴的深入研究将有助于理解肠道与肝脏的相互作用，为相关疾病的预防和治疗提供新思路。

HFD可破坏肠道平衡，增加肠道通透性。革兰氏阴性菌的过度生长会增加血液内毒素浓度，从而引发肥胖、胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱等慢性疾病[51]。摄入益生菌可增加低密度脂蛋白和受体相关蛋白质的表达，阻止肝脏胆固醇合成，并通过激活肝X受体信号通路抑制胆固醇吸收，从而显著降低肝脏和血清胆固醇浓度，见图1。



TC—血清胆固醇；HMG-CoA—3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A；NCP1L1—尼曼匹克C1样蛋白1；ATP—腺嘌呤核苷三磷酸；空心箭头—益生菌促进或抑制活性；实心箭头—高脂肪饮食促进或抑制活性。

图1　益生菌通过调节肠-肝轴改善脂质代谢紊乱

Fig. 1　Probiotics improve lipid metabolism disorders by regulating the gut-liver axis

2.1.1　改善肠壁屏障功能

肠道上皮细胞构成了肠道的物理结构，是抵御外部环境的第一道防线[52]。肠道内的蛋白质复合物可用于维持细胞的完整性，如sIgA能维持肠道屏障功能。长期HFD会抑制蛋白质复合物的表达，降低黏液的产生，增加肠道的通透性[53]。肠道屏障受损会导致高浓度脂多糖引起的炎症反应及脂质代谢紊乱。

益生菌对于维持肠道健康和功能起着重要作用。它们可以改善肠道黏膜的完整性、减少有害细菌的入侵、抑制脂多糖引起的炎症反应。乳酸杆菌能够调节钙黏蛋白的合成和分泌，增加其在上皮细胞中的表达，从而增强肠道黏膜的屏障功能，并调控钙黏蛋白与β-连环蛋白复合物的稳定性，进一步巩固肠道上皮细胞之间的连接。大肠杆菌Nissle1917能产生一种特殊的肠道黏附蛋白，与肠道上皮细胞的受体结合来阻止有害细菌的侵入[54]。

2.1.2　维持肝脏代谢功能并减少肝脏脂肪沉积

肝脏和肠道在胚胎发育中有着共同的起源，并通过肠系膜静脉和门静脉紧密相连。这种连接会使肝脏暴露于来自肠道的细菌产物和炎性因子，并且肝脏也在肠道内分泌BAs并调节其活性。当肠道菌群失去平衡时，可能会诱发多种肝病的发生和发展[55]。

肠杆菌的过度生长可能导致肠道内毒素水平升高，从而对肝脏产生不良影响。用抗生素或益生菌治疗患有肝硬化的啮齿类动物后，肠道内的肠杆菌数量减少，而乳杆菌和双歧杆菌数量增加，内毒素水平下降，从而改善肝功能[13]。乳杆菌和双歧杆菌能够产生BSH。BSH能够降低小鼠体内的脂肪、TG和血浆胆固醇水平。通过增加益生菌的摄入可以增强BSH的活性，从而有助于降低脂肪和胆固醇积累，这一发现为治疗肝脂肪变性和高胆固醇血症提供了思路。

越来越多的研究表明，肠道微生物群在肝病发展中具有重要作用。因此，调节肠道微生物群可能会成为一种治疗或预防肝病的新方法。但目前还需要进行相关机制的研究以及广泛的人体临床试验来评估和选择有益菌株，并探究使用益生菌替代药物治疗的可行性。

2.2　**益生菌产生短链脂肪酸改善脂质代谢紊乱**

短链脂肪酸是肠道益生菌产生的链长为1~6

个碳原子的饱和脂肪酸，主要包括乙酸盐（C2）、丙酸盐（C3）和丁酸盐（C4），其中乙酸盐质量分数为60%，丙酸盐和丁酸盐质量分数分别为20%，其他脂肪酸质量分数较低。

短链脂肪酸的主要功能是基于游离脂肪酸受体（free fatty acid receptor，FFAR）2和FFAR3来实现的，而FFAR和FFAR4则被中链和长链脂肪酸使用。FFAR是位于许多不同细胞表面的G蛋白偶联跨膜受体[56]。C2在激活FFAR2受体方面更有效，而C3主要影响FFAR3受体。这些受体在各种细胞中起着关键作用，FFAR2和FFAR3可以介导C2和C3的抗炎作用，以及介导C4对先天免疫系统细胞的促炎作用[57]。这两种受体的作用可能影响神经元的能量消耗、胰岛β细胞的胰岛素分泌和肠内分泌功能[58]。

2.2.1　短链脂肪酸促进肠道屏障的完整性和通透性

短链脂肪酸作为结肠细胞的能量底物，通过G蛋白偶联受体（GPR41、GPR43、GPR109A）和Olfr78受体的信号传导通路调节肠道屏障功能和免疫系统。另外，短链脂肪酸可调节组蛋白脱乙酰酶（histone deacetylase，HDAC）的活性，影响核因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）。短链脂肪酸在GPR43的参与下影响调节性T细胞的分化和IL-10的产生。短链脂肪酸还可调节树突状细胞（dendritic cell，DC）功能。此外，短链脂肪酸还会影响黑素瘤缺乏因子2（absent in melanoma 2，AIM2）和NOD样受体热蛋白结构域蛋白3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体的激活，从而影响IL-18的产生和增强上皮屏障功能，并且影响NLRP6炎性小体激活和腺苷酸单磷酸盐（adenosine monophosphate，AMP）的产生，见图2。

短链脂肪酸通过上调这些蛋白质的编码基因来提高连接的紧密性[59]。此外，C4能够通过增加黏蛋白2的表达来加强肠上皮的黏液层[60]。C4还参与氧化应激的调节，可降低H_2O_2诱导的DNA损伤，恢复抗氧化剂谷胱甘肽的水平。此外，短链脂肪酸可以诱导结肠细胞的分化和凋亡，从而预防结肠癌[61]。

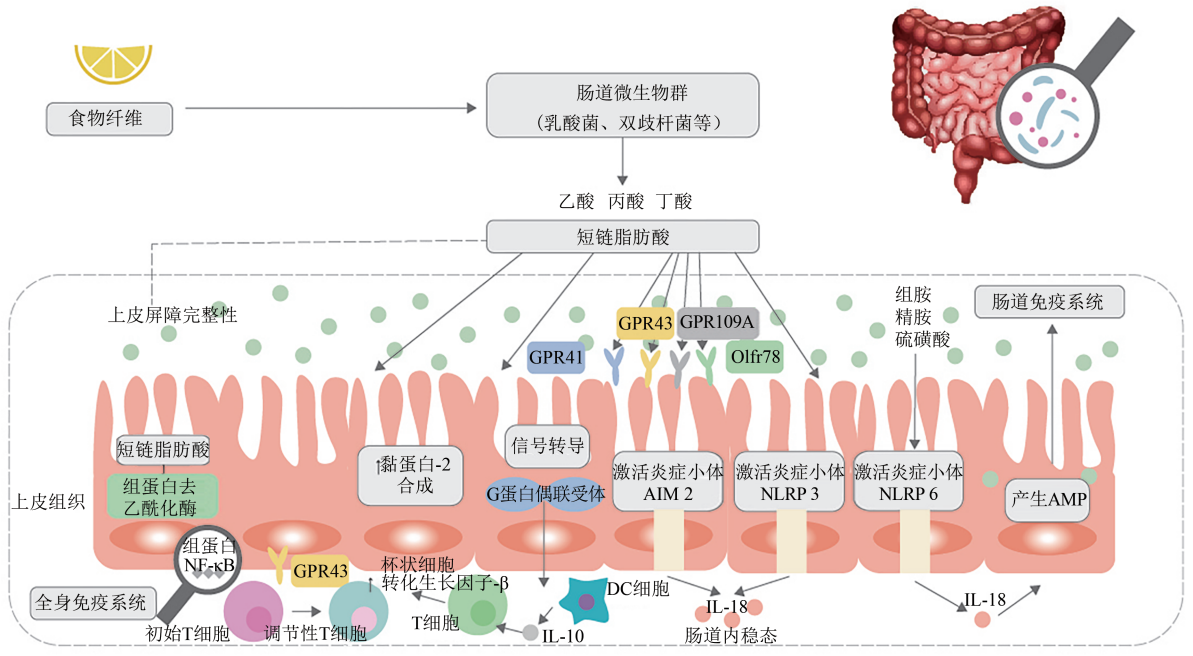


图2　益生菌产生的短链脂肪酸改善脂质代谢紊乱的机制

Fig. 2　Mechanism of short-chain acids from probiotics in improving lipid metabolism

2.2.2　短链脂肪酸降低肝细胞氧化应激

氧化应激是指细胞内外活性氧（reactive oxygen species，ROS）过多或抗氧化能力不足导致氧自由基与生物分子反应，产生的破坏性氧化反应。这种应激对机体有害，因为氧自由基能损伤细胞膜、降解蛋白质、损伤DNA，进而引发炎症、细胞凋亡和功能障碍，促使线粒体损伤和产生过量ROS[62]。当肝脏暴露于过量氧化应激

时，抗氧化系统可能无法及时清除有害物质[63]，加重NAFLD的病情。同时，氧化应激还会降低TJs功能，并导致上皮细胞受损[64]，增加肝脏与内毒素的接触。所以，修复线粒体功能被视为改善肝细胞氧化应激、缓解NAFLD的重要目标之一。短链脂肪酸通过调节免疫细胞趋化因子、ROS及细胞因子释放，减少肝脏脂肪堆积和炎症反应，从而改善胰岛素抵抗和肝脂肪变性。上述研究证明了益生菌产生的短链脂肪酸在调节代谢途径、恢复肠道屏障功能、降低肝细胞氧化应激等方面发挥着关键作用。

2.3　益生菌与BAs相互作用改善脂质代谢紊乱

BAs是肠道微生物群最重要的代谢物之一。BAs是两亲性胆固醇代谢物，通过在小肠中形成胶束来促进膳食脂质的吸收或排泄。BAs还是调节脂质和葡萄糖稳态以及免疫信号传导的激素[14]。日常饮食中脂肪和纤维的摄入量可以显著影响微生物群稳态和BAs的代谢。由于胆固醇是BAs的前体，并可上调BAs的合成途径，因此摄入胆固醇可以提高人体BAs水平[16]。

肠道菌群和BAs之间的相互作用影响肠道屏障功能，并调节抵抗力。BAs对宿主细胞的影响主要由相关BAs受体介导，包括法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）、G蛋白偶联胆汁酸受体-1、G蛋白偶联受体5、核受体孕烷X受体和维生素D受体。FXR具有调节BAs合成的作用，通过调控小异二聚体伴侣受体（small heterodimer partner，SHP）实现其在肝脏中的多种功能，SHP可抑制合成BAs的限速酶及胆固醇7α-羟化酶（cholesterol 7α-hydroxylase，CYP7A1）的表达（见图3）。这两种受体对于维持肠道屏障完整性和缓解炎症必不可少。

BSH对BAs的酶促解偶联是益生菌降胆固醇作用的主要机制之一。Shimizu等[65]筛选了300多种细菌，发现BSH在双歧杆菌和乳酸菌中普遍存在，BSH是肠道菌群在生长、繁殖过程中产生的一种胞内酶，具有调节宿主BAs平衡、影响脂质代谢、调节肠道疾病的作用，并且通过BSH的调控作用可以实现益生菌的部分益生功能。

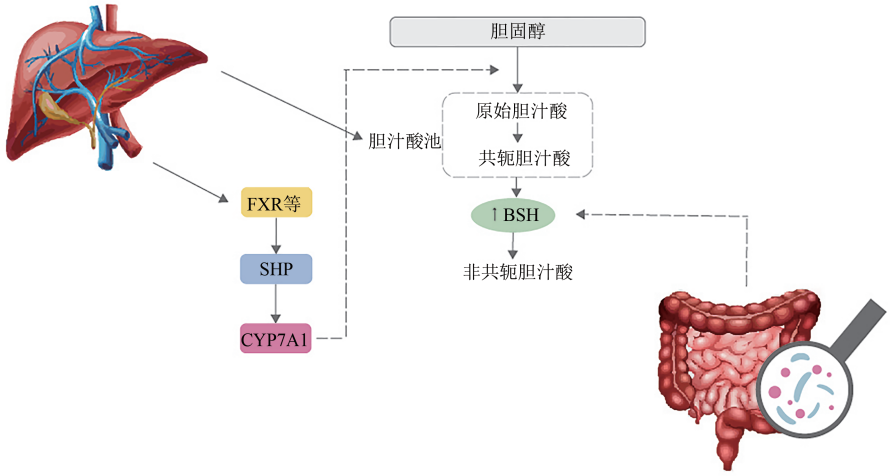


图3　益生菌与BAs相互作用改善脂质代谢紊乱的机制

Fig. 3　Mechanism of probiotics and bile acids interaction in improving lipid metabolism

2.3.1　胆汁盐水解酶的降胆固醇特性

益生菌的口服疗法可将血液中的胆固醇水平降低至33%[66]。已发现人类粪便分离株植物乳杆菌CK102可降低大鼠的TG、LDL-C和游离胆固醇水平[67]。嗜酸乳杆菌ATCC43121的上清液具有去除胆固醇活性[68]，具有去除胆固醇活性的蛋白质的相对分子质量约为12 000[69]。用植物乳杆菌PH04喂养高胆固醇血症小鼠14 d后，能够将血清胆固醇和TG水平分别降低到7%和10%[70]。Sridevi等[71]将BSH从布氏乳杆菌ATCC4005中分离，并将其固定化酶饲喂给Wistar大鼠，在10 IU/kg剂量组中，TG和血清胆固醇水平分别降低了15%和50%，在20 IU/kg剂量组中分别降低了45%和58%。

2.3.2　胆汁盐水解和胆汁耐受性的关联性

BAs是胆固醇代谢的终产物且具有潜在毒性。研究发现，从突变体分离的淀粉样乳杆菌的BSH活性部分降低，且菌株在胆盐存在下生长速度减缓[72]。李斯特菌[73]和植物乳杆菌[74]中BSH

的突变使其对胆盐更敏感。对几种双歧杆菌菌株的研究发现[75]，水解酶活性水平与胆汁抵抗性有关，且大多数菌株对次级盐有解偶联作用。有假说认为质子化形式的胆盐可能通过细胞内界面表现出毒性，BSH阳性细胞可能通过形成较弱的非共轭对偶物来保护自身[76]，这一机制可以通过运回和输出质子来消除酸化[77]。

2.3.3 胆汁盐水解酶改变细胞膜完整性

一些细菌对宿主肠道健康很重要，其水解酶如溶菌酶、磷脂酶A2和α-防御素在肠道防御中发挥关键作用。这些微生物的生存受到宿主防御能力、成分完整性、渗透性、流动性、疏水性和膜净电荷的影响。研究表明，BSH参与将胆汁或胆固醇整合到细菌细胞膜的过程，并通过氢键增强膜功能[78]，改变其流动性或电荷。BSH的活性帮助免疫系统维持细菌细胞膜的构型和完整性，使BSH阳性细菌在BSH阴性病原体中占主导地位。

以上研究证明益生菌可以与BAs相互作用。关于益生菌降胆固醇作用的分子机制已有许多假设，包括膜蛋白水平的影响、酶调控以及转录和/或翻译过程中的基因表达，但仍需得到进一步证实。已知BAs有信号分子的作用，并且通过FXR的激活可以改善糖尿病小鼠的胰岛素敏感性和高脂血症。由于益生菌与BAs和抗糖尿病药的相互作用在健康动物和糖尿病动物体内表现不同，因此，需要进一步了解由益生菌和BAs引起的抗糖尿病药物的药代动力学和药效学改变的确切机制，为糖尿病和高脂血症的治疗提供更多可能性。

3 展望

作者综述了益生菌对食源性脂质代谢紊乱相关疾病的缓解作用及机制，有助于筛选和开发具有高效降脂作用的益生菌。益生菌具有多种益生作用，并对调节脂质代谢有多种干预方式，一是通过肠-肝轴改善肠壁屏障功能、肝脏脂肪代谢；二是通过产生短链脂肪酸促进肠道屏障的完整性和通透性、降低肝细胞氧化应激；三是产BSH并保护细胞膜的完整性。目前仍存在益生菌筛选效率低、调节脂质代谢机制不清楚等问题，未来可以从以下两方面进行研究：一方面，利用人工智能技术结合生物信息学等多种方式，构建高通量筛选模型，提高具有调节食源性脂质代谢功效益生菌的筛选效率；另一方面，通过代谢组学、基因组学、转录组学等多组学技术阐明益生菌调节脂质代谢的物质基础、代谢通路及分子机制。

参考文献

[1] ARDESHIRLARIJANI E, TABATABAEI-MALAZY O, MOHSENI S, et al. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials[J]. Daru, 2019, 27(2): 827-837.

[2] Joint FAO/WHO Expert Consultation. Ecpert Consultation. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria[R]. Amerian: Joint FAO/WHO Expert Consultation, 2001: 1-34.

[3] YOON H S, LEE Y R, PARK H Y, et al. *Lactobacillus johnsonii* BFE6154 ameliorates diet-induced hypercholesterolemia[J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2023, 15(3): 451-459.

[4] AVERINA O V, POLUEKTOVA E U, MARSOVA M V, et al. Biomarkers and utility of the antioxidant potential of probiotic *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* as representatives of the human gut microbiota[J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1340.

[5] CAO K H, ZHANG K P, MA M R, et al. *Lactobacillus* mediates the expression of *NPC1L1 CYP7A1* and *ABCG5* genes to regulate cholesterol[J]. Food Science & Nutrition, 2021, 9(12): 6882-6891.

[6] KHANNA S, WALIA S, KONDEPUDI K K, et al. Administration of indigenous probiotics modulate high-fat diet-induced metabolic syndrome in Sprague Dawley rats[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2020, 113(9): 1345-1359.

[7] XIAO J Z, KONDO S, TAKAHASHI N, et al. Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers[J]. Journal of Dairy Science, 2003, 86(7): 2452-2461.

[8] ANDRADE S, BORGES N. Effect of fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol[J]. Journal of Dairy Research, 2009, 76(4): 469-474.

[9] SATISH K C S, KONDAL R K, REDDY A G, et al. Protective effect of *Lactobacillus plantarum* 21, a probiotic on trinitrobenzenesulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats[J]. International Immunopharmacology, 2015, 25(2): 504-510.

[10] FAN S Y, CHEN S Y, LIN L. Research progress of gut microbiota and obesity caused by high-fat diet[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023

(13):1139800.

[11] BLOEMENDAAL F M, KOELINK P J, SCHIE K A, et al. TNF-anti-TNF immune complexes inhibit IL-12/IL-23 secretion by inflammatory macrophages *via* an fc-dependent mechanism[J]. Journal of Crohn's & Colitis, 2018,12(9):1122-1130.

[12] MACFARLANE S, MACFARLANE G T. Regulation of short-chain fatty acid production[J]. Proceedings of the Nutrition Society,2003,62(1):67-72.

[13] PRINGLE P L, SOTO M T, CHUNG R T, et al. Patients with cirrhosis require more fecal microbiota capsules to cure refractory and recurrent *Clostridium difficile* infections [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology,2019,17(4):791-793.

[14] SOLIMAN M M, AHMED M M, SALAH-ELDIN A E, et al. Butyrate regulates leptin expression through different signaling pathways in adipocytes[J]. Journal of Veterinary Science,2011,12(4):319-323.

[15] CUSHING K, HIGGINS P D R. Management of crohn disease:a review[J]. JAMA,2021,325(1):69-80.

[16] DENG M J, QU F, CHEN L, et al. SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD[J]. Journal of Endocrinology, 2020, 245(3): 425-437.

[17] SZCZERBIEC D, PIECHOCKA J, GŁOWACKI R, et al. Organic acids secreted by *Lactobacillus* spp. isolated from urine and their antimicrobial activity against uropathogenic *Proteus mirabilis*[J]. Molecules,2022,27(17):5557.

[18] 胡美丽,王俊钢,李宇辉. 产细菌素乳酸菌在食品中的应用[J]. 食品安全质量检测学报,2022,13(14):4657-4664.
HU M L, WANG J G, LI Y H. Application of bacteriocin produced by *Lactobacillus* in food[J]. Journal of Food Safety & Quality,2022,13(14):4657-4664.(in Chinese)

[19] 赵佳锐,范小兵,杭晓敏,等. 肠道益生菌体外抑菌活性的研究[J]. 中国微生态学杂志,2006,18(2):88-90,93.
ZHAO J R, FAN X B, HANG X M, et al. An *in vitro* study of antibacterial activity of 25 strains of probiotics from human gastrointestinal tract[J]. Chinese Journal of Microecology,2006,18(2):88-90,93.(in Chinese)

[20] MENG L L, ZHAO H, ZHAO S, et al. Inhibition of yeast-to-hypha transition and virulence of *Candida albicans* by 2-alkylaminoquinoline derivatives [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2019,63(4):e01891-18.

[21] KUNYEIT L, KURREY N K, ANU-APPAIAH K A, et al. Probiotic yeasts inhibit virulence of non-*albicans Candida* species[J]. mBio,2019,10(5):e02307-19.

[22] VILELA S F G, BARBOSA J O, ROSSONI R D, et al. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 inhibits biofilm formation by *C. albicans* and attenuates the experimental candidiasis in *Galleria mellonella*[J]. Virulence, 2015, 6(1):29-39.

[23] MATSUBARA V H, WANG Y, BANDARA H M H N, et al. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation[J]. Applied Microbiology and Biotechnology,2016,100(14):6415-6426.

[24] GUO J, MAUCH A, GALLE S, et al. Inhibition of growth of *Trichophyton tonsurans* by *Lactobacillus reuteri* [J]. Journal of Applied Microbiology,2011,111(2):474-483.

[25] HEREDIA M, ANDES D. Contributions of extracellular vesicles to fungal biofilm pathogenesis[J]. Current Topics in Microbiology and Immunology,2021,432:67-79.

[26] KEAN R, RAMAGE G. Combined antifungal resistance and biofilm tolerance:the global threat of *Candida auris*[J]. mSphere,2019,4(4):e00458-19.

[27] SPACOVA I, ALLONSIUS C N, DE BOECK I, et al. Multifactorial inhibition of *Candida albicans* by combinations of lactobacilli and probiotic *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856[J]. Scientific Reports,2024,14(1):9365.

[28] KUTLIEVA G J, ELOVA N A, TURAEVA B I, et al. Study of the influence of local strains of *Lactobacillus* on the experimental model of ulcerative colitis [J]. Journal of Pharmaceutical Research International,2021,33(16):1-11.

[29] PARK J S, CHOI J W, JHUN J, et al. *Lactobacillus acidophilus* improves intestinal inflammation in an acute colitis mouse model by regulation of Th17 and Treg cell balance and fibrosis development [J]. Journal of Medicinal Food,2018,21(3):215-224.

[30] HAN X B, DING S J, JIANG H M, et al. Roles of macrophages in the development and treatment of gut inflammation[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology,2021,9:625423.

[31] DHARMASIRI S, GARRIDO-MARTIN E M, HARRIS R J, et al. Human intestinal macrophages are involved in the pathology of both ulcerative colitis and crohn disease[J]. Inflammatory Bowel Diseases,2021,27(10):1641-1652.

[32] WATANABE N, IKUTA K, OKAZAKI K, et al. Elimination of local macrophages in intestine prevents chronic colitis in interleukin-10-deficient mice [J]. Digestive Diseases and Sciences,2003,48(2):408-414.

[33] NAZARETH N, MAGRO F, SILVA J, et al. Infliximab therapy increases the frequency of circulating $CD16^+$ monocytes and modifies macrophage cytokine response to bacterial infection [J]. Clinical and Experimental Immunology,2014,177(3):703-711.

[34] ISIDRO R A, LOPEZ A, CRUZ M L, et al. The probiotic

VSL#3 modulates colonic macrophages, inflammation, and microflora in acute trinitrobenzene sulfonic acid colitis[J]. Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2017, 65(8):445-461.

[35] DANG X F, XU M J, LIU D R, et al. Assessing the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation and probiotic VSL#3 for active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0228846.

[36] YILMAZ İ, DOLAR M E, ÖZPINAR H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial [J]. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2019, 30(3): 242-253.

[37] MAHMOUDI M, KHOMEIRI M, SAEIDI M, et al. Anticancer potential of fermented milk with autochthonous lactic acid bacteria[J]. Journal of Applied Microbiology, 2023, 134(3): lxad041.

[38] GAVZY S J, KENSISKI A, LEE Z L, et al. *Bifidobacterium* mechanisms of immune modulation and tolerance[J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2291164.

[39] ISHIKAWA H, AKEDO I, OTANI T, et al. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors [J]. International Journal of Cancer, 2005, 116(5): 762-767.

[40] GARBACZ K. Anticancer activity of lactic acid bacteria [J]. Seminars in Cancer Biology, 2022, 86(3): 356-366.

[41] CERDÓ T, GARCÍA-SANTOS J A, G BERMÚDEZ M, et al. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity[J]. Nutrients, 2019, 11(3): 635.

[42] WU W, SUN M, CHEN F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43[J]. Mucosal Immunology, 2017, 10(4): 946-956.

[43] ZHANG Z Y, TANG H S, CHEN P, et al. Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2019, 4: 41.

[44] ŚLIŻEWSKA K, MARKOWIAK-KOPEĆ P, ŚLIŻEWSKA W. The role of probiotics in cancer prevention [J]. Cancers, 2020, 13(1): 20.

[45] ORLANDO A, REFOLO M G, MESSA C, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of viable or heat-killed *Lactobacillus paracasei* IMPC2.1 and *Lactobacillus rhamnosus* GG in HGC-27 gastric and DLD-1 colon cell lines[J]. Nutrition and Cancer, 2012, 64(7): 1103-1111.

[46] GANTOIS I, DUCATELLE R, PASMANS F, et al. Butyrate specifically down-regulates *Salmonella* pathogenicity island 1 gene expression[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2006, 72(1): 946-949.

[47] MOLINA-TIJERAS J A, DIEZ-ECHAVE P, VEZZA T, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 ameliorates high fat diet-induced obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis [J]. Pharmacological Research, 2021, 167: 105471.

[48] 胡永飞. 微生物组学研究的“淘金时代”[J]. 微生物学报, 2019, 59(9): 1631-1635.
HU Y F. The “Gold Rush Era” for microbiome research [J]. Acta Microbiologica Sinica, 2019, 59(9): 1631-1635.(in Chinese)

[49] MATSUBARA Y, KIYOHARA H, TERATANI T, et al. Organ and brain crosstalk: the liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases [J]. Neuropharmacology, 2022, 205: 108915.

[50] SU Y Y, LU N, LI Q, et al. Gut microbiota and drug-related liver injury: challenges and perspectives[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2023, 38: 5442597.

[51] WANG Y, TIAN Y, ZHANG N, et al. *Pediococcus pentosaceus* PP04 improves high-fat diet-induced liver injury by the modulation of gut inflammation and intestinal microbiota in C57BL/6N mice [J]. Food & Function, 2021, 12(15): 6851-6862.

[52] KIM H I, KIM J K, KIM J Y, et al. *Lactobacillus plantarum* LC27 and *Bifidobacterium longum* LC67 simultaneously alleviate high-fat diet-induced colitis, endotoxemia, liver steatosis, and obesity in mice [J]. Nutrition Research, 2019, 67: 78-89.

[53] LIM S M, JEONG J J, WOO K H, et al. *Lactobacillus sakei* OK67 ameliorates high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and inducing colon tight junction protein expression [J]. Nutrition Research, 2016, 36(4): 337-348.

[54] CUI Y Z, WANG Q J, CHANG R X, et al. Intestinal barrier function-non-alcoholic fatty liver disease interactions and possible role of gut microbiota [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(10): 2754-2762.

[55] BRANDL K, KUMAR V, ECKMANN L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions [J]. American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology, 2017, 312(5): 413-419.

[56] KIMURA I, ICHIMURA A, OHUE-KITANO R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease [J]. Physiological Reviews, 2020, 100(1): 171-210.

[57] BOLOGNINI D, TOBIN A B, MILLIGAN G, et al. The

pharmacology and function of receptors for short-chain fatty acids[J]. Molecular Pharmacology, 2016, 89(3): 388-398.

[58] AKIBA Y, INOUE T, KAJI I, et al. Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum[J]. Journal of Physiology, 2015, 593(3): 585-599.

[59] WU J H, HUANG H, WANG L N, et al. A tailored series of engineered yeasts for the cell-dependent treatment of inflammatory bowel disease by rational butyrate supplementation[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2316575.

[60] LIANG L P, LIU L, ZHOU W Y, et al. Gut microbiota-derived butyrate regulates gut mucus barrier repair by activating the macrophage/WNT/ERK signaling pathway [J]. Clinical Science, 2022, 136(4): 291-307.

[61] LIU P Y, WANG Y B, YANG G, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis [J]. Pharmacological Research, 2021, 165: 105420.

[62] CHEN Y, HE X J, CHEN X Y, et al. SeP is elevated in NAFLD and participates in NAFLD pathogenesis through AMPK/ACC pathway [J]. Journal of Cellular Physiology, 2021, 236(5): 3800-3807.

[63] ZIOLKOWSKA S, BINIENDA A, JABŁKOWSKI M, et al. The interplay between insulin resistance, inflammation, oxidative stress, base excision repair and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(20): 11128.

[64] LEWIS C V, TAYLOR W R. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease[J]. American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, 2020, 319(6): 1227-1233.

[65] SHIMIZU H, MASUJIMA Y, USHIRODA C, et al. Dietary short-chain fatty acid intake improves the hepatic metabolic condition *via* FFAR3[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 16574.

[66] FUCHS C D, TRAUNER M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology [J]. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology, 2022, 19(7): 432-450.

[67] WAN Y, YUAN J H, LI J, et al. Unconjugated and secondary bile acid profiles in response to higher-fat, lower-carbohydrate diet and associated with related gut microbiota: a 6-month randomized controlled-feeding trial[J]. Clinical Nutrition, 2020, 39(2): 395-404.

[68] TANAKA H, DOESBURG K, IWASAKI T, et al. Screening of lactic acid bacteria for bile salt hydrolase activity[J]. Journal of Dairy Science, 1999, 82(12): 2530-2535.

[69] SMET I, HOORDE L, WOESTYNE M, et al. Significance of bile salt hydrolytic activities of *Lactobacilli*[J]. Journal of Applied Bacteriology, 1995, 79(3): 292-301.

[70] HEO W, LEE E S, CHO H T, et al. Cholesterol lowering effect of *Lactobacillus plantarum* isolated from human feces[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2006, 16(8): 1201-1209.

[71] SRIDEVI N, VISHWE P, PRABHUNE A. Hypocholesteremic effect of bile salt hydrolase from *Lactobacillus buchneri* ATCC 4005[J]. Food Research International, 2009, 42(4): 516-520.

[72] KIM G B, LEE B H. Biochemical and molecular insights into bile salt hydrolase in the gastrointestinal microflora : a review [J]. Asian-Australasian Journal of Animal Sciences, 2005, 18(10): 1505-1512.

[73] KIM Y, WHANG J Y, WHANG K Y, et al. Characterization of the cholesterol-reducing activity in a cell-free supernatant of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121[J]. Bioscience, Biotechnology & Biochemistry, 2008, 72(6): 1483-1490.

[74] NGUYEN T D, KANG J H, LEE M S. Characterization of *Lactobacillus plantarum* PH04, a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects [J]. International Journal of Food Microbiology, 2007, 113 (3): 358-361.

[75] MATHARA J M, SCHILLINGER U, GUIGAS C, et al. Functional characteristics of *Lactobacillus* spp. from traditional Maasai fermented milk products in Kenya[J]. International Journal of Food Microbiology, 2008, 126(1): 57-64.

[76] RIMAL B, COLLINS S L, TANES C E, et al. Bile salt hydrolase catalyses formation of amine-conjugated bile acids[J]. Nature, 2024, 626(8000): 859-863.

[77] RUIZ L, SÁNCHEZ B, MARGOLLES A. Determination of bile salt hydrolase activity in *Bifidobacteria* [J]. Methods in Molecular Biology, 2021, 2278: 149-155.

[78] ERTÜRKMEN P, FIRINCIOĞULLARI B, ÖNER Z. The expression levels of genes responsible for the enzymatic activity of bile salt hydrolase (BSH) and the relationship of cholesterol assimilation in *L. plantarum* and *L. paracasei*[J]. Current Microbiology, 2023, 80 (6): 205.

（责任编辑：史润东东）