DOI:10.12441/spyswjs.20241017003 [文章编号] 1673-1689(2025)07-0011-10

乳酸菌的抗氧化活性机制及其在氧化应激相关疾病中的应用

邵译霄[1] 黄 闯[2] 柳陈坚[1] 李晓然[1*]

(1. 昆明理工大学生命科学与技术学院,云南 昆明 650500; 2. 昆明理工大学附属安宁市第一人民医院消化血液科,云南 昆明 650302)

摘要:乳酸菌的抗氧化特性与其多种益生活性有关,可以预防和缓解宿主体内氧化引起的多种慢性疾病。作者详细阐述了乳酸菌抗氧化的作用机制,包括抗氧化酶类和非酶促抗氧化物质的作用机理、调控宿主的抗氧化信号通路,总结了乳酸菌的抗氧化特性在神经系统、消化系统和皮肤系统疾病方面的应用现状,旨在探索如何在氧化应激相关疾病中增强乳酸菌的抗氧化活性,以期为相关治疗策略提供新思路。

关键词:乳酸菌;抗氧化活性;氧化应激

Mechanisms of Antioxidant Activity of Lactic Acid Bacteria and Its Application in Oxidative Stress-related Diseases

SHAO Yixiao[1] *HUANG Chuang*[2] *LIU Chenjian*[1] *LI Xiaoran*[1*]

(1. Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2. Department of Gastroenterology and Haematology, Anning First People's Hospital Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Kunming 650302, China)

Abstract: The antioxidant properties of lactic acid bacteria are related to various probiotic activities, which can prevent and alleviate a variety of chronic diseases caused by oxidation in the host. The antioxidant mechanisms of lactic acid bacteria, including the action mechanisms of antioxidant enzymes and non-enzymatic antioxidants and regulation of host signaling pathways, were expounded. Furthermore, the application status of antioxidant properties of lactic acid bacteria in diseases of the nervous system, digestive system, and skin system were summarized. The aim is to explore how to enhance the antioxidant activity of lactic acid bacteria in oxidative stress-related diseases and give new insights into the development of related treatment strategies.

Keywords: lactic acid bacteria; antioxidant activity; oxidative stress

乳酸菌是公认的安全微生物,具有多种益生活性,包括调节肠胃菌群平衡、降低机体胆固醇水平、抑制病原菌繁殖和抵御氧化应激等[1-2]。机体内会通过多种氧化途径产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),包括超氧阴离子($\cdot O_2^-$)、过氧化氢(H_2O_2)和高活性羟基自由基(HO·),当产生和消除ROS的氧化还原稳态被破坏时,就会引起氧化应激。持续的氧化应激与阿尔茨海默病、结肠炎、酒精性肝病和皮炎等慢性疾病的发生和发展有关[3-4]。抗氧化剂能与细胞中产生的自由基相互作用,在重要分子受到损害之前终止连锁反应。但长时间使用部分合成抗氧化剂会导致生理

基金项目:昆明理工大学-安宁市第一人民医院医学联合专项项目(KUST-AN2023001Z);云南(昆明)张文宏专家工作站项目(YSZJGZZ-2020051)。

通信作者:李晓然(1984—),女,博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事食品微生物研究。E-mail:starkeyran@163.com

收稿日期:2024-10-17 **修回日期:**2024-12-03

紊乱，因此只有少数合成抗氧化剂可在规定剂量限制内允许使用[5]。乳酸菌是一种无副作用的天然抗氧化剂[6]，食用一定量的乳酸菌可有效预防和缓解氧化应激[7]，保护细胞免受氧化损伤。近年来，越来越多的研究者利用乳酸菌的抗氧化活性缓解由氧化应激导致的病情恶化[8-10]。作者基于乳酸菌抗氧化特性的相关研究现状，拟对其抗氧化机制以及在氧化应激相关疾病中的应用进行综述。

1 乳酸菌的抗氧化机制

在氧化应激条件下，乳酸菌可产生酶促抗氧化剂（如NADH氧化酶、超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、过氧化氢酶、硫氧还蛋白还原酶（TR）、UvrABC内切酶）和非酶促抗氧化剂（如抗氧化肽、胞外多糖、抗坏血酸、类胡萝卜素、核黄素），以清除更多的ROS。乳酸菌在宿主体内可以发挥良好的抗氧化活性，调节宿主细胞的信号通路，产生抗氧化酶清除ROS，协助启动宿主的自我防御系统，从而减轻氧化损伤。

1.1 酶促抗氧化剂

乳酸菌产生的抗氧化酶能消除各种ROS，包括$\cdot O_2^-$、H_2O_2和高活性HO·，各种酶的反应方程式见表1。

表1 乳酸菌抗氧化酶的反应方程式

Table 1 Reaction equations of antioxidant enzymes in lactic acid bacteria

酶类	反应方程式
NADH氧化酶[11-12]	$NADH+O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O_2$
NADH过氧化物酶[11-12]	$H_2O_2 \rightarrow H_2O$
SOD[13]	$\cdot O_2^- \rightarrow H_2O_2 + O_2$
过氧化氢酶[14]	$H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$
GSH-Px[15]	GSH+ROS→GSSG+羟基化合物
UvrABC内切酶[16]	修复氧化损伤的DNA

在乳酸菌产生的酶中，NADH氧化酶和NADH过氧化物酶是应对氧化应激最常见的酶机制之一。NADH氧化酶将NADH氧化成NAD^+并生成H_2O_2，而NADH过氧化物酶将H_2O_2还原为H_2O。NADH氧化酶能够快速消耗O_2，在维持细胞内氧化还原平衡中起核心作用[11-12]。例如，干酪乳酪杆菌可产生高效NADH过氧化物酶，在抵抗H_2O_2胁迫时完全取决于该酶的作用[17]。

SOD是一种金属酶，催化超氧化物阴离子自由基的歧化反应生成H_2O_2和O_2，是使超氧化物阴离子自由基失活的最有效的酶[13]。这种酶有4种类型：Fe-SOD、Mn-SOD、Cu/Zn-SOD和Ni-SOD，不同类型的区别在于其活性中心存在不同的金属原子。Serata等[18]发现干酪乳酪杆菌中SOD活性与Mn^{2+}浓度之间存在相关性，细胞内Mn^{2+}的积累可提高干酪乳酪杆菌对超氧化物的耐受性，并且将干酪乳酪杆菌中SOD的基因在嗜热链球菌S-3中异源表达，可使其在H_2O_2刺激下的存活率提高约97倍[19]。

过氧化氢酶将H_2O_2分解为H_2O和O_2，从而显著降低H_2O_2胁迫的有害影响。过氧化氢酶分为2种类型：血红素依赖性过氧化氢酶和含锰的过氧化氢酶。乳酸菌中主要存在血红素依赖性过氧化氢酶，由于乳酸菌本身不能合成血红素，因此需要外源血红素才可以合成过氧化氢酶[20]。例如，在长双歧杆菌NCC2705中异源表达植物乳植杆菌（*Lactiplantibacillus plantarum*，*Lb. plantarum*）的血红素依赖性过氧化氢酶*LpKatL*基因后，可以快速降解有氧培养过程中产生的外源H_2O_2和其他过氧化物[14]。

TR是利用NADPH作为辅助因子，介导硫氧还蛋白（Trx）氧化的酶。经过多年对Trx在细胞代谢中作用的研究，已经确定它作为二硫氧化还原酶在各种还原过程中起核心作用，有助于细胞抗氧化、蛋白质还原和核酸生物合成[21]。TR催化电子使Trx的二硫键转变为巯基，又通过二硫化物向二硫醇的交换反应还原氧化物[22]。

GSH-Px和谷胱甘肽还原酶是主要参与谷胱甘肽（GSH）代谢的2种酶。GSH是一种由半胱氨酸、甘氨酸和谷氨酸组成的三肽，能够保护细胞免受各种应激条件的影响[15]。GSH-Px催化GSH转化为氧化型谷胱甘肽（GSSG），在此过程中清除ROS，谷胱甘肽还原酶再将GSSG还原成GSH。研究表明，将谷胱甘肽合酶基因从嗜热链球菌中敲除后，在H_2O_2刺激下，与该敲除菌株共培养的保加利亚乳杆菌的细菌活力比与野生型菌株共培养的保加利亚乳杆菌降低了41%，嗜热链球菌在共培养过程中合成的GSH有效增强了保加利亚乳杆菌的耐受性，在抵御氧化应激时GSH起着至关重

要的作用[23]。GSH是一种良好的抗氧化剂，但一些临床试验表明，口服精制GSH没有任何有益效果。不过研究者通过体外模拟GSH在胃肠道环境中的消化过程发现，嗜热链球菌可以作为载体保护细胞内的GSH免受胃液的消化，并将GSH释放到小肠上端，进而提高其生物利用度[15]。

氧化应激引起的DNA损伤具有诱变性，可能会致使活细胞基因组不稳定。乳酸菌有不同的基因组保护途径，其中一个关键途径是核苷酸切除DNA修复。UvrABC内切酶复合体的蛋白质能够识别和切割受损DNA。通过对*Lb. plantarum*在H_2O_2胁迫下的蛋白质组学分析发现，UvrA和UvrB是主要的差异蛋白质，参与修复氧化损伤基因[24]。研究证实，缺乏UvrA或UvrB降低了由受损DNA引起的瑞士乳杆菌（*Lactobacillus helveticus*）的应激耐受性，原因在于UvrA和UvrB增强了DNA的修复，而不是抑制氧化损伤诱导的基因突变[16]。

1.2 非酶促抗氧化剂

研究者提取乳酸菌在乳清蛋白培养基中产生的抗氧化肽，并检测该抗氧化肽的ABTS和DPPH自由基清除率，发现这些多肽具有较强的抗氧化潜力并呈现剂量依赖性[25]。抗氧化肽通常由2~20个氨基酸残基组成，相对分子质量小于6 000，且一般含有组氨酸、亮氨酸、酪氨酸、蛋氨酸和半胱氨酸等氨基酸。其抗氧化活性与氨基酸组成、构象和疏水性密切相关[26]。含组氨酸的肽的抗氧化活性与其供氢能力、捕获脂质过氧自由基的能力以及组氨酸中咪唑基团的金属离子螯合能力有关。N端的组氨酸主要用作金属离子螯合剂，而C端的组氨酸是对抗各种自由基的有效清除剂。研究表明，半胱氨酸也是一个强大的抗氧化剂。通过嗜酸乳杆菌的蛋白质组学分析得出，H_2O_2胁迫导致半胱氨酸合成酶水平急剧增加，半胱氨酸合成酶形成了保证蛋白质稳定性、代谢反应流动和二硫还原途径功能所必需的半胱氨酸池[27]。

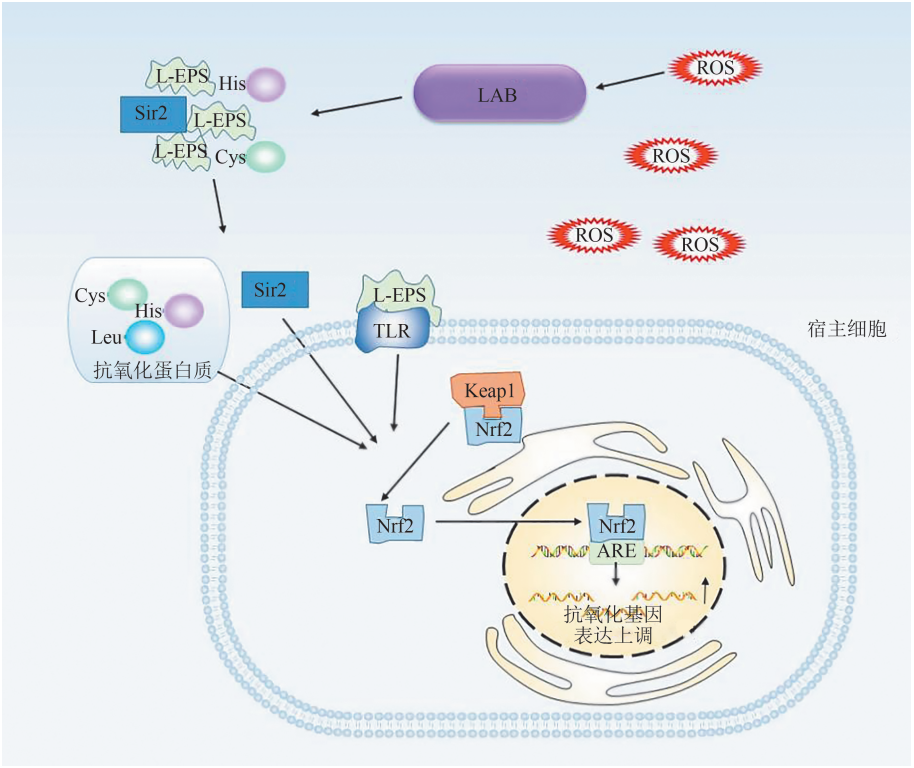
有研究者利用高效液相色谱法分析了德氏乳杆菌保加利亚亚种B3中胞外多糖的单糖组成，发现该菌株胞外多糖的主要成分为甘露糖（质量分数88.25%）[28]。另有研究者通过各种指标证实了部分乳酸菌胞外多糖具有很强的抗氧化潜力，并且可以保护神经系统[29]。高甘露糖含量、高相对分子质量、聚阴离子官能团的存在、粗糙的表面和无定形结构等因素都与乳酸菌胞外多糖的抗氧化能力有关[30]。相关研究表明，乳酸菌胞外多糖可能是通过直接清除ROS、螯合金属离子[31]、调节信号通路[32]、激活抗氧化酶[33]等机制有效降低细胞内ROS水平。

部分乳酸菌可产生类胡萝卜素，这可能与它们的抗氧化活性有关[34]。戊糖乳杆菌KCCP11226含有C30类胡萝卜素生物合成基因（*crtM*和*crtN*），该菌株在受到氧化应激时表现出最高的存活率和DPPH自由基清除能力；暴露于7 mmol/L H_2O_2后，菌株的类胡萝卜素产量增加，可作为一种功能性益生菌应用[35]。

核黄素是维持人体健康的必需营养素，参与各种氧化还原反应和能量利用，其作用机制可能包括：作为抗氧化酶的辅助因子、调节基因表达，并可能直接通过清除自由基等途径发挥抗氧化功能[36]。有些乳酸菌可以产生核黄素[37]，例如有研究者利用高产核黄素的乳酸菌发酵豆浆，使其具有显著的ABTS和DPPH自由基清除能力[38]。Zhang等[39]筛选出一株具有良好抗氧化活性的*Lb. plantarum*，通过H_2O_2胁迫下的代谢组学分析发现，核黄素作为差异代谢物，与对照组相比显著上调，这也说明该菌株在应对氧化应激时，核黄素发挥了重要作用。此外，该菌株还可以产生抗坏血酸，其具有较强的抗氧化活性，而试验组（加入5 mmol/L H_2O_2）的抗坏血酸含量是对照组的8倍。

1.3 调控宿主的抗氧化信号通路

研究表明乳酸菌能够调控宿主的抗氧化信号通路以缓解机体的氧化损伤。迄今为止，研究最多、认可度最高的是核因子红细胞2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2 related factor 2，Nrf2）通路。正常情况下，Nrf2与Kelch样ECH关联蛋白1（Kelch-like ech-associated protein 1，Keap1）结合并存在于细胞质内。当细胞受到O_2胁迫时，Nrf2会与Keap1分离，进入细胞核内与抗氧化元件（antioxidant response element，ARE）结合，启动相应基因的转录并表达抗氧化蛋白质，从而提高细胞的抗氧化能力[40]（见图1）。Nrf2-Keap1复合物的解离可在多种因素的影响下发生，比如蛋白激酶C、沉默信息调节因子（silent information regulator，Sir）、丝裂原活化蛋白激酶、乳酸菌胞外多糖、抗氧化肽。



LAB—乳酸菌；L-EPS—乳酸菌胞外多糖；Sir2—沉默信息调节因子 2；TLR—Toll 样受体。

图 1　乳酸菌调节宿主的抗氧化信号通路图

Fig. 1　Antioxidant signaling pathways regulated by lactic acid bacteria in the host

研究表明，胞外多糖对 Nrf2/Keap1 信号通路具有调控作用[41]。Zhang 等[42]发现解淀粉芽孢杆菌裂解物中含有的胞外多糖可促进细胞中 Nrf2 的核转移，从而触发人胚胎成纤维细胞下游抗氧化酶基因的转录，通过这种方式提高细胞自身的抗氧化能力。同样有研究显示，乳酸菌胞外多糖与 Toll 样受体的相互作用可促进信号分子的释放，从而激活 Nrf2/Keap1 信号通路[43]，这种激活由乳酸菌胞外多糖通过下调 Keap1 下调介导。细胞内 Keap1 与 Nrf2 结合后，乳酸菌胞外多糖可通过降低 Keap1 的表达，间接解除 Keap1 对 Nrf2 活性的抑制，从而释放 Nrf2 转移到细胞核。随后，ARE 驱动基因的转录活性显著增强，特别是编码抗氧化酶（如谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基、血红素氧合酶-1 和醌脱氢酶）的关键基因；同时，也促进对氧磷脂酶、SOD、过氧化氢酶和 GSH-Px 等抗氧化酶的高水平表达。通过上调抗氧化酶的表达，增强了细胞对 H_2O_2 诱导的氧化应激的抵抗能力，同时也表明乳酸菌胞外多糖对 Nrf2/Keap1 信号通路具有复杂的调控作用[44]。

有研究者从乳酸菌发酵奶酪食品中筛选出具有抗氧化活性的多肽，并证实其肽段中的氨基酸残基 Arg、Lys、Gln、Pro 可以与 Keap1 中的氨基酸残基 Val、Leu、Arg、Asn、Asp 对接[45]，表明抗氧化多肽可能是通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路减轻外源不良刺激引起的氧化损伤[46]。基于上述结果，有研究团队在细胞模型和动物模型中进行了验证。在 H_2O_2 诱导的细胞氧化损伤模型中，添加乳酸菌来源的抗氧化多肽能减弱氧化应激引起的细胞活力下降，同时减少 ROS 和丙二醛的产生，并提高过氧化氢酶和 SOD 活性[47]。在小鼠模型中，经该多肽干预的氧化应激小鼠的血清中 SOD 和 GSH-Px 活性显著上升，脂质过氧化物水平下降。此外，乳酸菌来源的抗氧化多肽可经血液循环分布于全身，并主要蓄积于肝脏，以参与其中的氧化代谢反应，增强机体的抗氧化防御能力[48]。

Sir2 是一类进化上保守的 NAD 依赖性蛋白（组蛋白/非组蛋白）脱乙酰酶，该类物质通过调控氧化还原稳态中关键基因和分子的表达与功能，在哺乳动物细胞中发挥重要的抗氧化作用[49]。某些乳酸菌含有编码 Sir2 的基因[50-51]，如 Guo 等[50]发现 Sir2 存在于长双歧杆菌和嗜酸乳杆菌中，Sir2 通

过使转录蛋白质去乙酰化来上调抗氧化酶的表达和活性；此外，在人体293T细胞的体外试验中，长双歧杆菌中的Sir2能够激活人体细胞的SOD和过氧化氢酶，从而降低细胞ROS水平。不过还需要进一步研究来阐明Sir2在不同乳酸菌菌株中的抗氧化调节机制。

2 在氧化应激相关疾病中的应用

氧化应激与很多慢性疾病密切相关，持续的氧化应激会导致病情恶化，而抗氧化剂能抑制病情发展。乳酸菌因具备抗氧化功能，且具有天然、无害的特点，近几年在一些相关慢性疾病上的应用非常广泛。但乳酸菌在疾病中只能起到预防和辅助治疗的作用，并不能单纯作为药品达到治愈的目的。以下内容旨在阐述氧化应激与相关慢性疾病的互作关系，以及乳酸菌在其中如何发挥抗氧化功效。

2.1 神经系统疾病

阿尔茨海默病是一种进行性老年人神经退行性疾病，主要临床表现为记忆丧失、认知功能障碍、行为和人格改变。淀粉样蛋白可能是阿尔茨海默病产生神经毒性的关键因素，它可激活氧化应激产生的生化致病介质，进而启动阿尔茨海默病的发病机制[52]。而用于治疗阿尔茨海默病的合成药物（尤其是抑制胆碱酯酶的药物）对大脑有不利影响，会造成嗜睡、头痛和恶心。因此，天然抗氧化剂和预防阿尔茨海默病的生物制剂引起了科学界的广泛关注。乳酸菌胞外多糖具有良好的流变学特性和强大的抗氧化潜能，可用于开发有效且无害的体外、体内抗氧化药物。研究表明，胞外多糖对人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y具有保护作用，通过维持总抗氧化状态以及SOD、过氧化氢酶和GSH-Px的活性，从而降低氧化应激，防止淀粉样蛋白对SH-SY5Y细胞产生神经毒性；另一方面，胞外多糖通过上调ERK1、ERK2、JNK、JUN激酶、NF-κB/p65和p38蛋白以及下调AKT/PKB来发挥其抗氧化作用[53]。这表明胞外多糖具有良好的抗氧化潜力，可预防氧化应激介导的阿尔茨海默病。黑豆是一种营养丰富的作物，同时具有抗胆碱酯酶、抗氧化和抗炎的特性[54]。利用乳酸片球菌（*Pediococcus acidilactici*，*P. acidilactici*）US1发酵可以作为一种潜在的生物转化技术，增强代谢物的生物活性，使发酵黑豆具有更强的抗氧化、抗炎和抑制胆碱酯酶的效果，从而开发抑制或预防神经退行性疾病的健康功能食品[55]。

帕金森病是一种影响运动系统的长期神经系统疾病。氧化应激是帕金森病发展过程中最常见和最主要的机制之一，具有特发性或遗传性。氧化应激能使多巴胺神经元变性，降低GSH水平，刺激脂质、DNA和RNA的氧化[56]。研究发现，乳酸菌和双歧杆菌能够产生抗氧化剂，抑制氧自由基的产生，可以有效恢复机体氧化还原稳态，在治疗帕金森病中发挥有益作用。因此，利用乳酸菌食品辅助治疗神经系统疾病是一个新方向。一项体外研究发现，嗜酸乳杆菌LA02对ROS的下调作用在帕金森病的早期阶段尤为明显[57]。此外，服用*Lb. plantarum* CRL2130、嗜热链球菌CRL808和嗜热链球菌CRL807已被证明能提升运动技能[58]。Liao等[59]也报道了*Lb. plantarum* PS128能改善中枢神经系统功能，减轻机体氧化损伤。总之，这些结果都表明乳酸菌在预防和治疗氧化应激引起的神经系统疾病方面具有潜在的应用前景。

2.2 消化系统疾病

酒精性肝病是一种发病率和死亡率较高的慢性炎症性疾病，肝脏的氧化是酒精性肝病的一个特征，大部分乙醇在肝脏中被氧化成乙醛[60]，且过程中会产生大量NADH，不仅会加剧肝细胞ROS的产生，还会提高细胞质或线粒体中NADH/NAD^+的比例，导致脂肪代谢紊乱，从而加快肝脏脂肪积累的速度[61]。此外，过量的铁可以通过铁诱导的芬顿反应发生氧化应激，加快酒精性肝病的进程。据统计分析，酒精性肝病患者中大约50%的肝细胞表现为Fe^{2+}超载[62]。乳酸菌能降低机体氧化应激和肝脏脂肪堆积，促进营养物质吸收，保护胃黏膜并减少促炎因子的含量，对酒精性肝病有很好的改善作用[63]。例如，Li等[64]给年轻雄性大鼠灌胃混合菌株（嗜酸乳杆菌和植物乳植杆菌），结果表明，混合菌株通过产生短链脂肪酸激活AMPK和Nrf2信号通路，以抑制脂肪积累并增强抗氧化能力，进而缓解乙醇引起的肝损伤[64]。乳酸菌发酵的枸杞酸奶也对酒精性肝损伤有缓解作用[65]。总之，乳酸菌对酒精性肝病具有显著的预防和缓解作用，但仍需要大规模和长期的临床试验来验证此效果。

相关研究表明，牙周炎的发病机制与氧源性自由基引起的氧化应激密切相关[66]。事实上，牙周炎患者表现出高度反应的多形核白细胞表型，血浆中含有相当数量的促炎细胞因子，刺激中性粒细胞产生ROS；多形核白细胞引起的氧化应激不仅会破坏牙周组织，也会使Nrf2的抗氧化调节机制受损[67]。Nrf2通路在维持牙周韧带细胞的完整性和抗氧化能力上具有重要作用。乳酸菌不仅能激活宿主的Nrf2通路，而且能通过其他途径上调宿主抗氧化酶的表达和活性；乳酸菌产生的代谢物也会通过清除自由基、螯合金属离子等方式来缓解宿主的氧化应激反应[68]。乳酸菌的其他有益特性也能缓解炎症反应，例如与病原体竞争黏附位点、产生抗菌成分、促进免疫调节和加强黏膜屏障功能等。

结肠炎是一种威胁人类健康的主要胃肠道疾病，已有动物试验证明乳酸菌能通过下调炎症因子（白细胞介素-1β、肿瘤坏死因子-α和白细胞介素-6）的表达和上调抗氧化酶（Mn-SOD、GSH-Px、过氧化氢酶）的表达来缓解硫酸葡聚糖钠诱导的结肠炎[69-71]。有研究者利用乳酸菌的无细胞上清液治疗结肠炎，因为无细胞上清液包含一些抗菌肽、抗氧化酶和短链脂肪酸[72]。也有研究中使用干酪乳酪杆菌、嗜酸乳杆菌和鼠李糖乳酪杆菌的细胞壁内容物[70]或者乳酸片球菌和菊粉组成的合生元治疗结肠炎[71]。这些研究结果表明，乳酸菌能显著改善结肠炎的炎症程度，并且能够调节肠道菌群，抑制结肠炎相关肿瘤的发生[73]。

2.3 皮肤系统疾病

皮肤是人体最大的器官，其表面由于频繁接触紫外线辐射和空气污染物，容易受到氧化应激的损害。研究表明，氧化应激会致使上皮细胞产生ROS，损耗自然皮肤抗氧化系统，在特应性皮炎和寻常性痤疮中较为明显[74]。临床研究显示，具有抗炎功效的副干酪乳酪杆菌MSMC39-1的无细胞上清液可以有效改善轻度和中度痤疮患者的症状，与药物过氧化苯甲酰效果相当且副作用更轻[75]，这在其他研究中也得到了类似结果[76-77]。因此推断，乳酸菌治疗牛皮癣和寻常性痤疮的有效性在很大程度上可能来源于其抗氧化作用和抗菌作用，而目前尚无足够研究能系统阐明其作用机制。

黑色素是决定肤色的主要因素，调控黑色素的关键酶是酪氨酸酶，黑色素积累过多会产生黄褐斑、雀斑和老年斑，因此，调节黑色素生成是治疗皮肤色素异常沉着的重要策略。Allouche等[78]探讨了氧化应激与黑色素沉着之间的相互作用，发现烟酰胺核苷酸转氢酶（nicotinamide nucleotide transhydrogenase，NNT）是通过偶联NAD（H）和NADP（+）之间的氢化物转移来调节线粒体氧化还原水平。有研究者敲除UACC257细胞中编码NNT的基因后发现，NADP/NADPH比值升高、黑色素沉着增加，同时诱导ROS产生；加入抗氧化剂后会抑制色素沉着，而将NNT过表达后色素沉着和NADP/NADPH比值减少，GSH/GSSG比值增加，这是由于NNT通过氧化还原依赖性机制，促进蛋白酶介导的酪氨酸酶降解，影响色素沉着。临床试验和分子试验都证明乳酸菌可以抑制黑色素合成，达到美白效果[79-80]。Meng等[80]筛选出能抑制黑色素生成的20株乳酸菌（包括发酵乳杆菌、植物乳植杆菌、沙克乳酸杆菌、短乳杆菌等）都具备良好的抗氧化活性。因此，乳酸菌具有美白效果可能是由于菌体含有的抗氧化酶在消除ROS的同时介导H^+的调配，以增加GSH/GSSG比值和促进酪氨酸酶降解，从而减少色素沉着。

3 展望

乳酸菌的抗氧化特性及其在氧化应激相关疾病中的应用已有大量研究。乳酸菌抑制氧化应激相关疾病发展的主要机制包括：1）乳酸菌在宿主体内产生各种酶促抗氧化剂和非酶促抗氧化剂可降低ROS水平；2）乳酸菌分泌的信号分子能与宿主细胞相互作用，调控宿主体内的抗氧化信号通路，上调抗氧化酶的表达，从而帮助宿主提高氧化应激防御能力。未来可将乳酸菌或其代谢物与其他生物材料相结合，通过合成生物学的方法靶向到达治疗部位，开发出可有效治疗氧化应激相关疾病且几乎无副作用的产品。然而，现在还处于研究阶段，缺乏更多的临床数据来评估其有效性和患者之间的差异性。总之，随着对乳酸菌抗氧化活性的深入研究，新型抗氧化乳酸菌产品在各个领域必将深受广大消费者喜爱。

参考文献

[1] LIU C J，LUO M Y，LI Q K，et al. Analysis of the

antimicrobial activity of *Lactobacillus plantarum* YM-4-3: implications of suitable conditions for extending the shelf life of fermented soybean products[J]. Food & Function, 2019, 10(9): 5282-5289.

[2] ABDEL TAWAB F I, ABD ELKADR M H, SULTAN A M, et al. Probiotic potentials of lactic acid bacteria isolated from Egyptian fermented food[J]. Scientific Reports, 2023, 13: 16601.

[3] INCALZA M A, D'ORIA R, NATALICCHIO A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases[J]. Vascular Pharmacology, 2018, 100: 1-19.

[4] DORSZEWSKA J, KOWALSKA M, PRENDECKI M, et al. Oxidative stress factors in Parkinson's disease[J]. Neural Regeneration Research, 2021, 16(7): 1383-1391.

[5] KUMAR N, SINGH A, SHARMA D K, et al. Toxicity of food additives[M]. Amsterdam: Elsevier, 2019: 67-98.

[6] 李丹丹，蒋婷婷，张炎，等. 高海拔地区传统牦牛酥油中抗氧化乳酸菌的筛选[J]. 食品与机械，2020，36(6)：50-55.
LI D D, JIANG T T, ZHANG Y, et al. Screening of *Lactobacillus* with antioxidant properties from traditional yak ghee in high altitude area of Tibet[J]. Food & Machinery, 2020, 36(6): 50-55.(in Chinese)

[7] FENG T, WANG J. Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: a systematic review[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1801944.

[8] WANG L, ZHAO Z J, ZHAO L, et al. *Lactobacillus plantarum* DP189 reduces α-SYN aggravation in MPTP-induced Parkinson's disease mice *via* regulating oxidative damage, inflammation, and gut microbiota disorder[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(4): 1163-1173.

[9] SUN Y J, XU J T, ZHAO H Y, et al. Antioxidant properties of fermented soymilk and its anti-inflammatory effect on DSS-induced colitis in mice[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 1088949.

[10] REN D X, DING M Y, SU J Q, et al. Stachyose in combination with *L. rhamnosus* GG ameliorates acute hypobaric hypoxia-induced intestinal barrier dysfunction through alleviating inflammatory response and oxidative stress[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2024, 212: 505-519.

[11] ZHAI Z Y, YANG Y, WANG H, et al. Global transcriptomic analysis of *Lactobacillus plantarum* CAUH2 in response to hydrogen peroxide stress[J]. Food Microbiology, 2020, 87: 103389.

[12] KAPSE N, PISU V, DHAKEPHALKAR T, et al. Unveiling the probiotic potential of *Streptococcus thermophilus* MCC0200: insights from *in vitro* studies corroborated with genome analysis[J]. Microorganisms, 2024, 12(2): 347.

[13] BALENDRA V, SINGH S K. Therapeutic potential of astaxanthin and superoxide dismutase in Alzheimer's disease[J]. Open Biology, 2021, 11(6): 210013.

[14] ZUO F L, YU R, FENG X J, et al. Combination of heterogeneous catalase and superoxide dismutase protects *Bifidobacterium longum* strain NCC2705 from oxidative stress[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2014, 98(17): 7523-7534.

[15] YAMAMOTO Y, MAKI K, KUSUHARA S, et al. Orally administered *Streptococcus thermophilus* YIT 2001 is a vehicle for the delivery of glutathione, a reactive reduced thiol, to the intestine[J]. Journal of Applied Microbiology, 2024, 135(1): lxad317.

[16] MOGHADDAM T K, ZHANG J, DU G C. UvrA expression of *Lactococcus lactis* NZ9000 improve multiple stresses tolerance and fermentation of lactic acid against salt stress[J]. Journal of Food Science and Technology, 2017, 54(3): 639-649.

[17] NARAKI S, IGIMI S, SASAKI Y. NADH peroxidase plays a crucial role in consuming H_2O_2 in *Lactobacillus casei* IGM394[J]. Bioscience of Microbiota, Food and Health, 2020, 39(2): 45-56.

[18] SERATA M, YASUDA E, SAKO T. Effect of superoxide dismutase and manganese on superoxide tolerance in *Lactobacillus casei* strain Shirota and analysis of multiple manganese transporters[J]. Bioscience of Microbiota, Food and Health, 2018, 37(2): 31-38.

[19] KONG L H, XIONG Z Q, SONG X, et al. Enhanced antioxidant activity in *Streptococcus thermophilus* by high-level expression of superoxide dismutase[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 579804.

[20] RICCIARDI A, IANNIELLO R G, PARENTE E, et al. Factors affecting gene expression and activity of heme- and manganese-dependent catalases in *Lactobacillus casei* strains[J]. International Journal of Food Microbiology, 2018, 280: 66-77.

[21] JASTRZĄB A, SKRZYDLEWSKA E. Thioredoxin-dependent system. Application of inhibitors[J]. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2021, 36(1): 362-371.

[22] BALSERA M, BUCHANAN B B. Evolution of the thioredoxin system as a step enabling adaptation to oxidative stress[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2019, 140: 28-35.

[23] XUE Z P, CU X, XU K, et al. The effect of glutathione biosynthesis of *Streptococcus thermophilus* ST-1 on cocultured *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* ATCC11842[J]. Journal of Dairy Science, 2023, 106(2): 884-896.

[24] CHEN L, LIU R, LI S Y, et al. Metabolism of hydrogen peroxide by *Lactobacillus plantarum* NJAU-01: a proteomics study[J]. Food Microbiology, 2023, 112: 104246.

[25] CUI L, YANG G, LU S Y, et al. Antioxidant peptides derived from hydrolyzed milk proteins by *Lactobacillus* strains: a BIOPEP-UWM database-based analysis[J]. Food Research International, 2022, 156: 111339.

[26] OKAGU I U, UDENIGWE C C. Transepithelial transport and cellular mechanisms of food-derived antioxidant peptides[J]. Heliyon, 2022, 8(10): e10861.

[27] CALDERINI E, CELEBIOGLU H U, VILLARROEL J, et al. Comparative proteomics of oxidative stress response of *Lactobacillus acidophilus* NCFM reveals effects on DNA repair and cysteine *de novo* synthesis[J]. Proteomics, 2017, 17(5): 1600178.

[28] TUKENMEZ U, AKTAS B, ASLIM B, et al. The relationship between the structural characteristics of lactobacilli-EPS and its ability to induce apoptosis in colon cancer cells *in vitro*[J]. Scientific Reports, 2019, 9: 8268.

[29] 李鸾, 王丹丹, 青格乐, 等. 植物乳植杆菌IMAU30043胞外多糖对脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞氧化损伤的保护作用[J]. 食品与生物技术学报, 2024, 43(9): 80-89.
LI L, WANG D D, QING G L, et al. Protection of exopolysaccharide from *Lactiplantibacillus plantarum* IMAU30043 against oxidative damage in RAW264.7 macrophages[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2024, 43(9): 80-89. (in Chinese)

[30] SIRIN S, ASLIM B. Characterization of lactic acid bacteria derived exopolysaccharides for use as a defined neuroprotective agent against amyloid beta$_{1\text{-}42}$-induced apoptosis in SH-SY5Y cells[J]. Scientific Reports, 2020, 10: 8124.

[31] GUPTA P, DIWAN B. Bacterial exopolysaccharide mediated heavy metal removal: a review on biosynthesis, mechanism and remediation strategies[J]. Biotechnology Reports, 2017, 13: 58-71.

[32] HE C, LIN H Y, WANG C C, et al. Exopolysaccharide from *Paecilomyces lilacinus* modulates macrophage activities through the TLR4/NF-κB/MAPK pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 20(6): 4943-4952.

[33] ZHOU Z F, ZENG X Q, WU Z, et al. Relationship of gene-structure-antioxidant ability of exopolysaccharides derived from lactic acid bacteria: a review[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(24): 9187-9200.

[34] HWANG C Y, CHO E S, YOON D J, et al. Probiotic and antioxidant properties of C_{30} carotenoid-producing *Lactiplantibacillus plantarum* isolated from kimchi[J]. Food Science and Biotechnology, 2023, 32(4): 543-552.

[35] KIM M, SEO D H, PARK Y S, et al. Isolation of *Lactobacillus plantarum* subsp. *plantarum* producing C_{30} carotenoid 4,4'-diaponeurosporene and the assessment of its antioxidant activity[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2019, 29(12): 1925-1930.

[36] OLFAT N, ASHOORI M, SAEDISOMEOLIA A. Riboflavin is an antioxidant: a review update[J]. The British Journal of Nutrition, 2022, 128(10): 1887-1895.

[37] BHUSHAN B, SAKHARE S M, NARAYAN K S, et al. Characterization of riboflavin-producing strains of *Lactobacillus plantarum* as potential probiotic candidate through *in vitro* assessment and principal component analysis[J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2021, 13(2): 453-467.

[38] ZHU Y Y, THAKUR K, FENG J Y, et al. Riboflavin-overproducing lactobacilli for the enrichment of fermented soymilk: insights into improved nutritional and functional attributes[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020, 104(13): 5759-5772.

[39] ZHANG S M, SHI C Y, LIU C J, et al. Dynamic analysis of the bacterial community and determination of antioxidant capacity during the fermentation of sour tea[J]. Fermentation, 2023, 9(2): 161.

[40] YU C, XIAO J H. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021(1): 6635460.

[41] WANG J, LI M H, GAO Y W, et al. Effects of exopolysaccharides from *Lactiplantibacillus plantarum* JLAU103 on intestinal immune response, oxidative stress, and microbial communities in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(7): 2197-2210.

[42] ZHANG Y T, ZHAO J S, JIANG Y B, et al. *Bacillus amyloliquefaciens* lysate ameliorates photoaging of human skin fibroblasts through NRF2/KEAP1 and TGF-β/SMAD signaling pathways[J]. Applied Sciences, 2022, 12(18): 9151.

[43] 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.

[44] ŞIRIN S. Lactic acid bacteria-derived exopolysaccharides mitigate the oxidative response *via* the NRF2-KEAP1 pathway in PC12 cells[J]. Molecular Biology, 2023, 45(10): 8071-8090.

[45] TONOLO F, FOLDA A, CESARO L, et al. Milk-derived bioactive peptides exhibit antioxidant activity through the Keap1-Nrf2 signaling pathway[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 64: 103696.

[46] WEI G Q, ZHAO Q, WANG D D, et al. Novel ACE inhibitory, antioxidant and *α*-glucosidase inhibitory peptides identified from fermented rubing cheese through peptidomic and molecular docking [J]. LWT-Food Science and Technology, 2022, 159: 113196.

[47] SUZUKI T, YAMAMOTO M. Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-Nrf2 system during cellular stress[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(41): 16817-16824.

[48] CUADRADO A, MANDA G, HASSAN A, et al. Transcription factor Nrf2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach [J]. Pharmacological Reviews, 2018, 70(2): 348-383.

[49] SINGH C K, CHHABRA G, NDIAYE M A, et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2018, 28(8): 643-661.

[50] GUO Q, LI S Y, XIE Y J, et al. The NAD^+-dependent deacetylase, *Bifidobacterium longum* Sir2 in response to oxidative stress by deacetylating SigH (σ^H) and FOXO3a in *Bifidobacterium longum* and HEK293T cell respectively [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2017, 108: 929-939.

[51] OLESEN S V, RAJABI N, SVENSSON B, et al. An NAD(+)-dependent sirtuin depropionylase and deacetylase (Sir2La) from the probiotic bacterium *Lactobacillus acidophilus* NCFM[J]. Biochemistry, 2018, 57(26): 3903-3915.

[52] RAFIEIPOUR F, HADIPOUR E, AHMAD EMAMI S, et al. Safranal protects against beta-amyloid peptide-induced cell toxicity in PC12 cells *via* MAPK and PI3 K pathways[J]. Metabolic Brain Disease, 2019, 34(1): 165-172.

[53] SIRIN S, ASLIM B. Protective effect of exopolysaccharides from lactic acid bacteria against amyloid $beta_{1-42}$ induced oxidative stress in SH-SY5Y cells: involvement of the AKT, MAPK, and NF-κB signaling pathway[J]. Process Biochemistry, 2021, 106: 50-59.

[54] LI S L, JIN Z Y, HU D J, et al. Effect of solid-state fermentation with *Lactobacillus casei* on the nutritional value, isoflavones, phenolic acids and antioxidant activity of whole soybean flour[J]. LWT-Food Science and Technology, 2020, 125: 109264.

[55] SHABBIR U, TYAGI A, HAM H J, et al. Effect of fermentation on the bioactive compounds of the black soybean and their anti-alzheimer's activity[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 880361.

[56] SOHEILI M, ALINAGHIPOUR A, SALAMI M. Good bacteria, oxidative stress and neurological disorders: possible therapeutical considerations[J]. Life Sciences, 2022, 301: 120605.

[57] MAGISTRELLI L, AMORUSO A, MOGNA L, et al. Probiotics may have beneficial effects in Parkinson's disease: *in vitro* evidence[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 969.

[58] VISÑUK P D, DE GIORI G S, LEBLANC J G, et al. Neuroprotective effects associated with immune modulation by selected lactic acid bacteria in a Parkinson's disease model[J]. Nutrition, 2020, 79/80: 110995.

[59] LIAO J F, CHENG Y F, YOU S T, et al. *Lactobacillus plantarum* PS128 alleviates neurodegenerative progression in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced mouse models of Parkinson's disease[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2020, 90: 26-46.

[60] YANG Y M, CHO Y E, HWANG S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(2): 774.

[61] BERGE R K, CACABELOS D, SEÑARÍS R, et al. Hepatic steatosis induced in C57BL/6 mice by a non-*β* oxidizable fatty acid analogue is associated with reduced plasma kynurenine metabolites and a modified hepatic NAD^+/NADH ratio[J]. Lipids in Health and Disease, 2020, 19(1): 94.

[62] MUELLER S, CHEN C, MUELLER J, et al. Novel insights into alcoholic liver disease: iron overload, iron sensing and hemolysis [J]. Journal of Translational Internal Medicine, 2022, 10(2): 92-124.

[63] SUN X Q, SHI J J, KONG L Y, et al. Recent insights into the hepatoprotective effects of lactic acid bacteria in alcoholic liver disease[J]. Trends in Food Science & Technology, 2022, 125: 91-99.

[64] LI H Z, SHI J L, ZHAO L, et al. *Lactobacillus plantarum* KLDS1.0344 and *Lactobacillus acidophilus* KLDS1.0901 mixture prevents chronic alcoholic liver injury in mice by protecting the intestinal barrier and regulating gut microbiota and liver-related pathways [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(1): 183-197.

[65] 范亦菲，郭琳，靳文会，等. 枸杞酸奶体外抗氧化活性和保肝功能研究[J]. 食品与生物技术学报，2022，41(4)：25-30.
FAN Y F，GUO L，JIN W H，et al. Study on antioxidant activity *in vitro* and hepatoprotective function of *Lycium barbarum* yogurt [J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2022，41(4)：25-30.(in Chinese)

[66] SCZEPANIK F S C，GROSSI M L，CASATI M，et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress：we should treat it that way[J]. Periodontology 2000，2020，84(1)：45-68.

[67] DIAS I H K，CHAPPLE I L C，MILWARD M，et al. Sulforaphane restores cellular glutathione levels and reduces chronic periodontitis neutrophil hyperactivity *in vitro*[J]. PLoS One，2013，8(6)：e66407.

[68] KARACA B，YILMAZ M，GURSOY U K. Targeting Nrf2 with probiotics and postbiotics in the treatment of periodontitis[J]. Biomolecules，2022，12(5)：729.

[69] PAN Y N，NING Y J，HU J，et al. The preventive effect of *Lactobacillus plantarum* ZS62 on DSS-induced IBD by regulating oxidative stress and the immune response[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity，2021，2021(1)：9416794.

[70] CHORAWALA M R，CHAUHAN S，PATEL R，et al. Cell wall contents of probiotics (*Lactobacillus* species) protect against lipopolysaccharide (LPS)-induced murine colitis by limiting immuno-inflammation and oxidative stress[J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins，2021，13(4)：1005-1017.

[71] WANG M Z，ZHANG L Z，PIAO H Y，et al. Synbiotic of *Pediococcus acidilactici* and inulin ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis in mice [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology，2024，34(3)：689-699.

[72] SAMER A，TOUMI R，SOUFLI I，et al. Cell-free probiotic supernatant (CFS) treatment alleviates indomethacin-induced enterocolopathy in BALB/c mice by down-modulating inflammatory response and oxidative stress：potential alternative targeted treatment [J]. Inflammopharmacology，2022，30(5)：1685-1703.

[73] ZHU J X，LIU W B，BIAN Z，et al. *Lactobacillus plantarum* Zhang-LL inhibits colitis-related tumorigenesis by regulating arachidonic acid metabolism and CD22-mediated B-cell receptor regulation[J]. Nutrients，2023，15(21)：4512.

[74] MD JAFFRI J. Reactive oxygen species and antioxidant system in selected skin disorders [J]. The Malaysian Journal of Medical Sciences，2023，30(1)：7-20.

[75] SATHIKULPAKDEE S，KANOKRUNGSEE S，VITHEEJONGJAROEN P，et al. Efficacy of probiotic-derived lotion from *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1 in mild to moderate acne vulgaris，randomized controlled trial [J]. Journal of Cosmetic Dermatology，2022，21(10)：5092-5097.

[76] CHA H，KIM S K，KOOK M，et al. *Lactobacillus paraplantarum* THG-G10 as a potential anti-acne agent with anti-bacterial and anti-inflammatory activities [J]. Anaerobe，2020，64：102243.

[77] KIM Y K，CHO M，KANG D J. Anti-inflammatory response of new postbiotics in TNF-α/IFN-γ-induced atopic dermatitis-like HaCaT keratinocytes [J]. Molecular Biology，2024，46(6)：6100-6111.

[78] ALLOUCHE J，RACHMIN I，ADHIKARI K，et al. NNT mediates redox-dependent pigmentation *via* a UVB- and MITF-independent mechanism[J]. Cell，2021，184(16)：4268-4283.

[79] PARK H A，SEO H，KIM S，et al. Clinical effect of *Pediococcus acidilactici* PMC48 on hyperpigmented skin[J]. Journal of Cosmetic Dermatology，2024，23(1)：215-226.

[80] MENG Z Y，OH S. Antioxidant and antimelanogenic activities of kimchi-derived *limosilactobacillus fermentum* JNU532 in B16F10 melanoma cells [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology，2021，31(7)：990-998.

（责任编辑：史润东东）