益生乳酸菌与肠道菌群稳态

白晓晔[1,2]，孙志宏[1,2]，张和平[*1,2]

（1. 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；2. 内蒙古农业大学 农业农村部奶制品加工重点实验室，内蒙古 呼和浩特 010018）

摘要：肠道是个复杂的微生态系统，不仅包含宿主细胞和各种营养物质，还包含数以万计的微生物。这些肠道微生物与宿主健康息息相关，对宿主营养、代谢、生理和免疫均有影响，肠道菌群发生紊乱还会引起各种疾病。大量临床试验表明，益生乳酸菌可通过调节宿主肠道菌群稳态治疗或缓解多种疾病。本文作者描述了失衡指数（DI）、微生物平衡指数（MBI）和微生物失衡指数（MDI）这 3 种量化肠道菌群稳态的计算方法及其应用，阐述了益生乳酸菌对肥胖和健康宿主肠道菌群稳态的影响，指出益生乳酸菌可能通过与肠道中病原菌竞争结合位点或分泌物质抑制病原菌，分泌代谢物为肠道中有益共生菌提供适宜生长繁殖的环境和制造“假想敌”刺激宿主免疫系统应答等方式维持宿主肠道菌群稳态，并讨论了维持宿主肠道菌群稳态的重要性。同时还综述了益生乳酸菌研究现状，指出益生乳酸菌的研究要做到个性化，不仅要考虑研究人群个体差异，还要考虑菌株之间的差异。

关键词：益生乳酸菌；肠道菌群稳态；失衡指数；个性化

中图分类号：Q 939.99　**文章编号：**1673-1689（2020）09-0006-10　**DOI：**10.3969/j.issn. 1673-1689.2020.09.002

Probiotic Lactic Acid Bacteria and Gut Microbiota Homeostasis

BAI Xiaoye[1,2]，*SUN Zhihong*[1,2]，*ZHANG Heping*[*1,2]

（1. Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China；2. Key Laboratory of Dairy Products Processing, Ministry of Agriculture, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China）

Abstract：The gut is a complex ecosystem of host cells, available nutrients and microbiota. The microbiota have close relationship to the host nutrition, metabolism, physiology and immunity, and their disorder will lead to various diseases. Clinical tests indicate that lactic acid bacteria (LAB) with probiotic function can cure or relieve many diseases. This review described three methods for quantifying homeostasis of gut microbiota and their application and elaborated the effect of LAB with probiotic function on the gut microbiota homeostasis of obese and healthy hosts. This literature also pointed out the possible beneficial mechanisms: 1) competing with the pathogenic bacteria in the intestinal tract to bind the site or secreting substance to inhibit the growth of pathogenic bacteria; 2) secreting metabolites to provide livable environment for growth and reproduction of beneficial

收稿日期：2019-05-30

基金项目：内蒙古自治区科技重大专项项目（zdzx2018018）。

作者简介：白晓晔（1989—），女，博士研究生，主要从事益生菌与肠道微生物研究。E-mail：baixiaoye2012@163.com

*** 通信作者：**张和平（1965—），男，博士，教授，博士研究生导师，主要从事益生菌研究及应用研究。E-mail：hepingdd@vip.sina.com

symbiotic bacteria in the intestinal tract; 3) creating imaginary enemies to stimulate the host immune response. The significance of balancing the host gut microbiota homeostasis was also discussed. Finally, perspectives for probiotic LAB were summarized, and in the future research of probiotic LAB should be personalized, considering not only the individual difference of test population but also the difference among the strains.

Keywords: probiotic lactic acid bacteria, gut microbiota homeostasis, microbiota imbalance index, personalization

肠道是个复杂的微生态系统,栖息着数以万计的微生物种群,包含细菌、真菌、古生菌、原生动物和病毒,它们的稳定平衡对于维持宿主健康至关重要,肠道菌群紊乱会引起各种临床疾病[1-2],例如Ⅱ型糖尿病(type 2 diabetes)[3]、肥胖(obesity)[4]、炎症性肠炎(inflammatory bowel disease,IBD)[5]和慢性腹泻(chronic diarrhea)等疾病[6]。大量研究表明,益生菌或可通过靶向肠道菌群使其维持稳态,进而保证宿主健康[7-11]。

益生菌(probiotic)是指服用适当剂量对宿主产生有益作用的活的微生物[12-13],被认为是安全、无毒副作用的[14]。乳酸菌(Lactic Acid Bacteria,LAB)是一类发酵碳水化合物产生乳酸、无芽孢、不运动或很少运动、过氧化氢酶呈阴性的革兰氏阳性细菌的总称[15]。在乳酸菌范畴中,最常用、最主要的益生菌多数隶属于乳酸杆菌,而 *Lactobacillus acidophilus*, *Lactoba-cillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* 和 *Lactobacillus helveticus* 是被广泛研究的几种乳酸杆菌[10]。益生乳酸菌不仅对腹泻、炎症性肠炎、乳糖吸收不良和早产儿坏死性小肠结肠炎等疾病具有临床益生功效[5,16-17],而且还有助于缓解高压人群压力、焦虑,提高其记忆和认知力[18],改善季节性花粉过敏健康人群的生活质量[19]。

虽然益生乳酸菌具有良好的益生功效,但是其益生机制还未达成共识。通常认为益生菌可通过增加肠道中有益菌、降低肠道中致病菌来调节肠道菌群结构来缓解被扰乱的肠道菌群,进而维护宿主健康[7-11]。而 Sanders 等[20]研究发现益生菌可减少肠道菌群变化幅度或促进失调的肠道菌群快速恢复正常,推测益生菌的益生功效是通过保护宿主肠道菌群免受破坏进而维持肠道菌群平衡,他们认为益生菌的主要作用是能够调控宿主肠道菌群处于稳定状态,不强调对肠道中特定菌群的影响[21-22]。益生乳酸菌如何调节和维持肠道菌群稳态还有待深入研究。作者阐述了益生乳酸菌对宿主肠道菌群稳态的影响,及其维持肠道菌群稳态的可能机制。同时指出了维持肠道菌群稳态的重要性及目前计算肠道菌群稳态的方法,并提出了目前益生乳酸菌研究中存在的不足及未来的研究方向。

1 肠道菌群稳态及其评估

肠道菌群是个非常复杂的微生态,其中的微生物种类繁杂、数量庞大。在不考虑研究对象的地理来源、体重指数、年龄或性别时,粪便的微生物群落聚集成了 3 种类型,即根据粪便中菌群结构将肠道分为 3 种肠型;如果考虑饮食、地理来源、健康状态、疾病类型等因素,肠道菌群似乎又是一个无序的微生态[23]。而且,目前对健康肠道菌群组成及结构的认知还有待进一步完善。虽然许多研究追踪了使用益生乳酸菌对肠道菌群的影响,试图计算或衡量益生乳酸菌对肠道菌群稳态的改变(见表 1),但是“肠道菌群稳态”这一定义至今还无科学一致的定义。如何判断某一微生态是否失衡仍是一个挑战。

早在 2007 年,Jussi Vaahtovuo 等为了简单明了地描述复杂的微生物群变化,开发了计算肠道中微生物平衡的指数(Microbial Balance Index,MBI),并在仔猪饲养试验中,观察到 MBI 与仔猪体质量日增长量(daily weight gains,DWG)呈正相关[24]。2017 年,MK AlShawaqfeh 等[25]发现,患有慢性炎性肠病的犬与健康犬相比,其肠道中存在一些差异性细菌,比如 *Faecalibacterium*、*Turicibacter*、*Escherichia coli* 和 *Streptococcus* 等,于是他们利用 qPCR 对这些差异菌群进行定量,使用不同数学算法构建了评估菌群改变的失衡指数(dysbiosis index,DI)。这种基于 qPCR 的失衡指数是基于最近原型(质心)分类器构建,并且在单个数值中显示失调的程度,该数值测量了受试样品与每个类别的“标准模型”的接近程度。换言之,就是受试样本与健康样本之间的欧几里得距离(Euclidean distance)和受试样本与疾病样本之间的欧几里得距离之间的差别。DI 值为 0

意味着受试样本与健康样本和疾病样本的中心距离相等,DI 值为负数时表示微生态正常,而 DI 值为正数时,表示微生态失调,且 DI 值越大表示失衡越严重。计算结果显示,患有慢性炎性肠病的犬的平均 DI 值为 3.3,而健康犬的为–4.8,患有慢性炎性肠病的犬的 DI 值显著高于健康犬。

目前用于肠道菌群稳态评估较受认可的算法是 2014 年 Gevers 等[26]提出的微生物失衡指数(Microbial Dysbiosis index,MDI)。他们在推断回肠微生物群组成的相关网络时,发现同一疾病中的一些菌群是同时存在且同时增加或减少,而不同疾病中变化趋势是不同的。于是基于这一现象提出了 MDI,即所有样品中丰度增加的细菌的总相对含量除以所有样品中丰度降低的细菌总相对含量,然后取对数得到的一个值,即微生物失衡指数。该 MDI 值源于疾病表型,与临床疾病严重程度呈显著正相关,与物种丰富度呈负相关。Sahil Khanna 等[27]在研究粪菌移植对艰难梭状芽孢杆菌感染患者肠道菌群影响时,为了描述群落组成的变化,也使用了 Gevers 等提出的 MDI,其中,MDI 评估由 18 个分类群完成,包含了与 IBD 严重程度正相关和负相关的细菌群。结果发现艰难梭状芽孢杆菌感染患者肠道微生物失衡指数显著高于供体的。Kelly A. Shaw 等[28]在分析 IBD 患者肠道菌群变化时,也引入了 MDI,指出 IBD 患者肠道中微生物失衡指数显著高于健康对照组的。此外,在研究过程中,生态失调指数降低,与治疗和随后的临床改善一致;生态失调指数与 PCDAI 测量的临床严重程度显示出强烈的相关性。表明 MDI 可捕获 IBD 患者中微生物组的改变及其与疾病活动的临床和生化测量相关性。MDI 除了用于评估肠道菌群是否失衡,2017 年 Rui M Ferreira 等[29]还使用 MDI 对胃炎和胃癌患者胃黏膜菌群进行了分析计算,发现胃癌患者胃中 MDI 值较胃炎患者的高,且 MDI 与香农指数呈负相关,即胃癌患者胃中微生物较胃炎的失衡程度高。同时还发现,MDI 可用于区分胃炎和胃癌,与使用单一分类群相比,MDI 在检测胃癌方面表现出更高的灵敏度和特异性。

表 1 肠道菌群稳态评估指数

Table 1 Homeostasis index of gut microbiota

肠道菌群稳态评估	公 式	应 用	文献
微生物平衡指数(MBI)	$BMI=(A+B)/(C+D)$ *A* 为 *Bifidobacteria*;*B* 为 *Faecalibacterium prausnitzii*;*D* 为 *Enteric*;*C* 为 *Bacteroides–Porphyromonas–Prevotella*。	MBI 与仔猪体质量日增长量呈正相关	[24]
失衡指数(DI)	$DI(z;\mu_{C_p},\mu_{C_n})=\|z-\mu_{C_n}\|_2-\|z-\mu_{C_p}\|_2$ z 为受试样品;μ_{C_p}为疾病样品的质量中心(质心);μ_{C_n}为健康样品的质量中心(质心)。	患有慢性炎性肠病犬的 DI 值显著高于健康犬的	[25]
微生物失衡指数(MDI)	$MDI=\frac{m_0}{m_1}$ m_0 为样品中增加的细菌的相对含量之和;m_1 为样品中和的细菌的相对含量之和。	回肠 MDI 值与克罗恩严重程度呈显著正相关,与物种丰富度呈负相关	[26]
		艰难梭状芽孢杆菌感染患者肠道 MDI 显著高于供体的	[27]
		IBD 患者肠道中微生物失衡指数显著高于健康对照组的;	[28]
		发现胃癌患者胃中 MDI 值较胃炎患者的高,且 MDI 与香农指数呈负相关	[29]

2 益生乳酸菌对肠道菌群稳态的影响

随着人类对基因认知的加深,肠道菌群这一“器官”逐渐受到重视。Sanders 通过总结分析关于益生菌对肠道菌群影响的报道发现,肠道菌群失衡与许多疾病相关[30]。通常认为失衡的肠道菌群具有均一度和丰富度下降,有益菌降低、有害菌增加等特征[31-32],而益生乳酸菌可通过增加肠道中有益菌的数量,改变细菌结构,降低致病菌及其毒素,加强肠黏膜屏障功能和细胞因子调节来缓解被抗生素或疾病扰乱的肠道菌群,进而维护宿主健康[7-11]。例如,肥胖患者肠道菌群多样性及Bacteroidetes/Firmicutes数量比值下降,丁酸盐产生菌和抗炎菌等有益菌丰度降低,而条件致病菌急剧增殖[33-37]。而复合益生菌 *Lactobacillus acidophilus*、*Bifidobacterium longum* 和 *Enterococcus faecalis* 可明显地重塑高脂肪和高

蔗糖饮食大鼠肠道中细菌比例,增加与肥胖呈负相关细菌的丰度[33]。Park 等[38]研究益生菌 *Lactobacillus curvatus* HY7601 和 *Lactobacillus plantarum* KY1032 对高脂诱导的肥胖大鼠肠道菌群影响时发现,与食用安慰剂的高脂饮食大鼠相比,益生菌组大鼠的肠道中 *Bifidobacterium pseudolongum* 的相对丰度比安慰剂组高约 10 倍,但是益生乳酸菌干预并不影响大鼠肠道优势菌门,Firmicutes 和 Bacteroidetes 仍然是大鼠肠道中优势菌门。类似的,益生乳酸菌还可调节Ⅱ型糖尿病[39]、胆固醇高[40]、溃疡性肠炎[41]、肠易激综合征[42]、炎性肠病[43-44]和哮喘[45]、非酒精性脂肪肝[46]等疾病患者的肠道菌群结构,增加其肠道菌群中有益菌,改善其菌群功能多样性。此外,一些研究还报道了益生菌对健康人群肠道菌群的影响。比如,Matsumoto 等[47]采用随机、双盲、安慰剂对照方法评估益生菌对健康志愿者粪便微生物群影响时发现,与未服用 *Lactobacillus casei* Shirota 发酵乳的志愿者相比,服用益生菌发酵乳后的志愿者肠道中总细菌数、共生双歧杆菌和短链脂肪酸(乙酸,丙酸和丁酸)显著增加。Ferrario 等[48]指出,服用*Lactobacillus paracasei* DG 补充剂增加了健康志愿者肠道中 *Blautia/Coprococcus* 数量的比率,且志愿者粪便菌群的整体结构显著改变。Kwok 等[49]对摄入 *L. plantarum* P-8 的 33 名健康志愿者(老年组、中年组、青年组)肠道菌群进行分析发现,*Lactobacillus plantarum* P-8 增加了肠道内有益菌的数量,降低致病菌的数量,使肠道菌群健康化,尤其对老年人肠道菌群的改善效果最为显著。

然而,有报道发现服用 *Lactobacillus acidophilus*、*Lactobacillus plantarum* 或 *Lactobacillus rhamnosus* 虽然缓解了海马肠炎症状,但是其肠道菌群结构几乎没有变化,推测这些益生乳酸杆菌可能是通过促进肠道菌群稳态,抑制了弧菌捣乱[21]。Kajander 等[22]研究服用混合乳酸菌菌株的肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)患者肠道菌群,发现其肠道中的细菌特定变化较小,也推测益生菌补充可能促进微生物群的稳定化。Kristensen 等[50]系统分析了 2015 年 8 月之前关于益生菌对健康志愿者肠道菌群改变的报道后指出,服用益生菌对健康志愿者肠道菌群丰富度、均一性或 α 多样性无影响,并未显著改变其肠道菌群结构与组成。这可能是因为健康人群肠道菌群处于稳定平衡状态,益生菌对其肠道菌群结构及特征的作用较小。此外,Wang 等[51]指出肠道微生态是个复杂多变的生态,肠道中改变的微生物并不一定与疾病改善相关。因此,评估益生乳酸菌益生功能不能仅局限于考虑其特定细菌组成变化,还要考虑整个肠道菌群稳态。

同时,研究益生乳酸菌对肠道菌群稳态还需要考虑菌株差异性。早期 Yoo 等[52]使用 *Lactobacillus plantarum* KY1032 和 *Lactobacillus curvatus* HY7601 两株菌在单独给药时,发现这 2 种菌株改善脂质代谢和全身性炎症的能力不同,但是未分别评估每株菌对肠道菌群的影响。此后 Wang 等[51]比较了 *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4270、*Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 和 *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* CNCM-I2494 三株单独的益生菌菌株对高脂诱导的代谢综合征小鼠生理和肠道微生物群落结构的影响。发现这 3 株菌均减缓了小鼠体重增加、葡萄糖耐受不良和肝脏脂肪变性,恢复了高脂饮食诱导的肠道菌群的改变,但是每株菌对宿主炎症和肠道菌群影响程度不同,它们会选择性地改变与代谢综合征发展显著相关的关键细菌物种子集。

3 益生乳酸菌调节肠道菌群稳态机制

具有益生功能的乳酸菌可通过以下几种方式调节宿主肠道菌群平衡:1)与肠道中病原菌竞争结合位点或分泌物质抑制病原菌;2)分泌代谢物为肠道中有益共生菌提供适宜生长繁殖的环境;3)刺激宿主免疫系统应答调节肠道菌群平衡,见图 1。

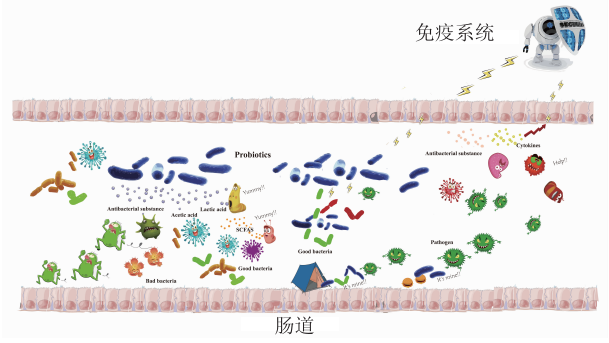


图 1 益生乳酸菌调节肠道菌群稳态机制

Fig. 1 The regulatory mechanism of lactic acid bacteria with probiotic function for the intestinal flora homeostasis

3.1 益生乳酸菌抑制肠道中病原菌维持肠道菌群稳态

维持肠道菌群稳态不仅需要肠道中共生微生

物自身的稳定,还需要平衡外来入侵的致病菌。大量研究指出,食用具有益生作用的乳酸菌显著降低了宿主肠道中的食源性致病菌及其感染的严重程度,保护宿主的作用[53-59]。但是益生菌拮抗致病菌的活性作用,与传统的抗生素改变肠道中复杂微生物群落组成不同,益生菌仅对宿主肠道中微生物进行抑制和调控。此外,益生乳酸菌还可与肠道中病原菌竞争结合位点对其进行抑制。Johnson-Henry 等[60]发现 *Lactobacillus rhamnosus* GG 能抑制致病性大肠杆菌 O157:H7 对 HT-29 肠上皮细胞的黏附[60],Mukai 等指出益生乳酸菌还可通过增加肠道中双歧杆菌的丰富度竞争空肠黏膜上的沙门氏菌的定植位点[61]。此外,某些乳酸杆菌与几种肠道病原体共享碳水化合物结合特异性,这使得它们能够与那些病原体竞争宿主细胞受体位点[62-63]。它们还可以表达与 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLR)等跨膜宿主模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR)结合的微生物相关分子模式(MAMP),从而通过竞争排除病原体[64]。此外,乳酸杆菌益生菌株还具有特异性吸附特性,能通过表面蛋白和黏附素之间的反应抑制致病菌的定植[65]。除了如上所述的竞争排斥之外,益生乳酸菌还可通过分泌蛋白质降解碳水化合物受体、建立受体类似物的生物膜和产生生物表面活性剂来抑制病原体黏附[66]。益生乳酸菌与致病菌竞争的程度还取决于菌株及它们的分布和黏附素对各自细菌表面的特异性受体和亲和力决定[67]。

3.2 益生乳酸菌产生代谢产物调节肠道菌群稳态

在维持肠道菌群稳态过程中,益生乳酸菌产生的代谢产物也发挥了重要作用。Tejero Sarinena 等[68]发现,乳酸菌可通过产生乙酸、丙酸、丁酸和乳酸等短链脂肪酸抑制如 *Salmonella enterica*,*Serovar typhimurium* 和 *Clostridium difficile* 等致病菌。肠道中产丁酸盐的细菌还可以将乳酸菌产生的乳酸转化为丁酸,这种短链脂肪酸(SCFA)在肠细胞中具有多种益处,对于肠内稳态至关重要[69]。此外,短链脂肪酸能够维持结肠中的 pH 值,使其维持在合适的范围,这对于肠道中众多细菌酶的表达以及肠道中外来化合物和致癌物质的代谢至关重要[70]。益生乳酸菌还可通过分泌如乳酸、醋酸和抗菌物质等物质抑制肠道中的致病菌[71],改变它们生存的环境,使其竞争对手处于不利环境[72]。Macfarlane 等[73]还发现益生乳酸菌可以在整个肠道中使用底物,或者提供可以原位分解底物的酶,从而影响共生细菌生长的所需底物。

3.3 益生乳酸菌刺激免疫系统维持肠道菌群平衡

肠道微生物群与宿主免疫系统之间的相互作用始于出生时,微生物群影响免疫系统的发育,免疫系统反过来塑造微生物群的组成[74]。益生乳酸菌除了直接影响宿主肠道中细菌菌群外,还刺激宿主抗病原体防御途径,例如刺激或激活防御素生成中涉及的途径,而防御素是小肠隐窝细胞和肠上皮细胞中的 Paneth 细胞等细胞产生的阳离子抗菌肽[75],这种抗菌肽可以抑制肠道中致病菌。益生乳酸菌的抗原成分(例如细胞壁化合物)能够通过肠道上皮和 Peyer 氏斑块表面上的 M 细胞穿过肠道。当抗原分子穿过肠道时,它们可以刺激灵活的固有免疫系统,进而调节肠道菌群平衡[76-77]。类似的,益生乳酸菌还能刺激抗菌免疫活性减少肠道中某些微生物的数量,下调肠道炎症,促进有益于肠道生理的微生物[30],加强肠上皮细胞紧密连接,降低细菌移位的发生[78]。益生乳酸菌还通过刺激上皮细胞的完整性来对抗肠道致病微生物的定植和增加黏膜的完整性[79]。

4 肠道菌群稳态的重要性

人类与肠道菌群共同进化了数百万年,随着抗生素大量使用、饮食过度精细而缺乏细菌可利用碳水化合物、过度注重卫生和剖腹生产等生活方式的改变,以及环境温度和昼夜规律变化,环境改变,人类肠道菌群发生了巨大改变[80-82],破坏了人类与肠道菌群之间原有的共生平衡关系,伴随而来的是一系列如炎症性肠病,肠易激综合征、癌症、哮喘和糖尿病等慢性非传染性疾病的发生,这也暗示了肠道微生态改变可能是引了这些疾病的原因[80]。从代谢的角度来看,肠道菌群被认为是能够调节宿主生理和免疫的联合体[83]。Lin 等[84]也指出肠道菌群失衡会引起免疫紊乱,进而引起代谢综合征(如肥胖、糖尿病胰岛素抗性等)、中枢神经系统紊乱(情感、认知障碍)和心血管疾病(动脉粥样硬化)。此外,Larmonier 等[85]在研究肠道菌群与骨骼健康时发现,肠道菌群失衡对宿主骨骼健康也有影响。肠道微生物还可通过模式识别受体(PRRs)影响局部和全身炎症[86-87]。因此,维持肠道菌群稳态是保证宿主健康的有力保障。

5 展 望

益生菌应用日益广泛，不仅在医药和食品领域研究成果显著，在化妆品和生物高科技等领域也越来越受到重视。中国市场调研在线发布的中国益生菌市场现状调研与发展前景分析报告（2017–2023年）认为：“目前世界上益生菌产业每年的增长速度为15%~20%”，益生菌产业将是一个非常庞大的产业。目前研究和应用的益生菌大部分是乳酸菌，因此益生菌产业即益生乳酸菌产业。虽然益生乳酸菌应用前景广阔，但是关于其研究还有很多问题亟待解决。首先，并不是所有乳酸菌都能作为益生菌使用，能称得上益生菌的乳酸菌不仅要对宿主具有益生作用，耐酸耐胆盐，还要能在宿主应用位置或肠道中定植、存活并生长，且能够在适宜储存条件下维持其活性[88]，因此益生菌筛选和使用必须严格按照这些标准执行。其次，目前研究中益生乳酸菌使用量为 1×10^{8}~1×10^{11} CFU/(g·次)，连续使用时间为2~16周，使用量和食用时间各不相同，益生乳酸菌的持续使用时间和使用量目前尚无定论，还有待商榷。此外，目前研究使用的益生乳酸菌菌株各不相同，健康的肠道菌群也不止一种模式，所以不存在一株适用于世界各国各民族人群、不同疾病的益生菌。亟须通过大量采集不同国家各个地区人群粪便，完善和构建肠道菌群大数据库，包括健康人群肠道菌群数据库、各种疾病特征肠道菌群数据库、不同民族和地域人群特有菌群数据库及全人类菌群数据库，以当地居民肠道菌群数据为基础，结合当地居民肠道菌群构成特点，筛选出符合当地居民的个性化益生菌。

参考文献：

[1] CLAESSON M J，JEFFERY I B，CONDE S，et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. **Nature**，2012，488(7410)：178-184.

[2] GAREAU M G，SHERMAN P M，WALKER W A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease[J]. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**，2010，7(9)：503-514.

[3] MARDINOGLU A，BOREN J，SMITH U. Confounding effects of metformin on the human gut microbiome in type 2 diabetes[J]. **Cell Metabolism**，2016，23(1)：10-12.

[4] MARUVADA P，LEONE V，KAPLAN L M，et al. The human microbiome and obesity：moving beyond associations[J]. **Cell Host and Microbe**，2017，22(5)：589-599.

[5] SATHYAPRABHA G，SRINIVASAN N，ARAVINDH S，et al. A clinical study on knowledge assessment in IBD：a glimpse in tertiary care hospital at Coimbatore，South India[J]. **Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology**，2019，5(3)：464-469.

[6] WESTREICH S T，ARDESHIR A，ALKAN Z，et al. Fecal metatranscriptomics of macaques with idiopathic chronic diarrhea reveals altered mucin degradation and fucose utilization[J]. **Microbiome**，2019，7(1)：41.

[7] GAO P，HOU Q，KWOK L Y，et al. Effect of feeding *Lactobacillus plantarum* P-8 on the faecal microbiota of broiler chickens exposed to lincomycin[J]. **Science Bulletin**，2017，62(2)：105-113.

[8] GAO P，MA C，SUN Z，et al. Feed-additive probiotics accelerate yet antibiotics delay intestinal microbiota maturation in broiler chicken[J]. **Microbiome**，2017，5(1)：1-14.

[9] MA C，SUN Z，ZENG B，et al. Cow-to-mouse fecal transplantations suggest intestinal microbiome as one cause of mastitis[J]. **Microbiome**，2018，6(1)：1-17.

[10] AZAD M，KALAM A，SARKER M，et al. Probiotic species in the modulation of gut microbiota：an overview[J]. **Biomed Research International**，2018(2018)，1-8.

[11] ISLAM S U. Clinical uses of probiotics[J]. **Medicine**，2016，95(5)：2658.

[12] LILLY D M，STILLWELL R H. Probiotics：growth-promoting factors produced by microorganisms[J]. **Science**，1965，147(3659)：747-748.

[13] WHO Working Group：Guidelines for the evaluation of probiotics in food：report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food[C]. London，2002.

[14] HE M，SHI B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome：the role of probiotics and prebiotics[J]. **Cell and**

Bioscience,2017,7(1):1-14.

[15] 张和平. 自然发酵乳制品中乳酸菌生物多样性[M]. 北京:科学出版社,2012.

[16] HUNGIN A,MITCHELL C,WHORWELL P,et al. Systematic review:probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms-an updated evidence-based international consensus[J]. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**,2018,47(8):1054-1070.

[17] LEYER G,OUWEHAND A. Probiotics for Use in Relieving Symptoms Associated with Gastrointestinal Disorders [M]. [S.l.]: Google Patents,2019.

[18] LEW L C,HOR Y Y,YUSOFF N A A,et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults:A randomised,double-blind,placebo-controlled study[J]. **Clinical Nutrition**,2019,38(5):2053-2064.

[19] DENNIS-WALL J C,CULPEPPER T,NIEVES JR C,et al. Probiotics (*Lactobacillus gasseri* KS-13,*Bifidobacterium bifidum* G9-1,and *Bifidobacterium longum* MM-2) improve rhinoconjunctivitis-specific quality of life in individuals with seasonal allergies:a double-blind,placebo-controlled,randomized trial[J]. **The American Journal of Clinical Nutrition**,2017,105(3):758-767.

[20] SANDERS M E,HEIMBACH J T,POT B,et al. Health claims substantiation for probiotic and prebiotic products[J]. **Gut Microbes**,2011,2(3):127-133.

[21] LIN T,LIU X,XIAO D,et al. *Lactobacillus* spp. as probiotics for prevention and treatment of enteritis in the lined seahorse (*Hippocampus erectus*) juveniles[J]. **Aquaculture**,2019,503:16-25.

[22] KAJANDER K,HATAKKA K,POUSSA T,et al. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6 - month intervention[J]. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**,2005,22(5):387-394.

[23] ARUMUGAM M,RAES J,PELLETIER E,et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. **Nature**,2011,473(7346):174-180.

[24] VAAHTOVUO J,KORKEAM KI M,MUNUKKA E,et al. Microbial balance index:a view on the intestinal microbiota [J]. **Livestock Science**,2007,109(1):174-178.

[25] ALSHAWAQFEH M,WAJID B,MINAMOTO Y,et al. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy[J]. **FEMS Microbiology Ecology**,2017,93(11):136.

[26] GEVERS D,KUGATHASAN S,DENSON L A,et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease[J]. **Cell Host and Microbe**,2014,15(3):382-392.

[27] KHANNA S,VAZQUEZ-BAEZA Y,GONZ LEZ A,et al. Changes in microbial ecology after fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection affected by underlying inflammatory bowel disease[J]. **Microbiome**,2017,5(1):1-8.

[28] SHAW K A,BERTHA M,HOFMEKLER T,et al. Dysbiosis,inflammation,and response to treatment:a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease[J]. **Genome Medicine**,2016,8(1):1-13.

[29] FERREIRA R M,PEREIRA-MARQUES J,PINTO-RIBEIRO I,et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. **Gut**,2018,67(2):226-236.

[30] SANDERS M E. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut[J]. **Journal of Clinical Gastroenterology**,2011,45:115-119.

[31] GAMALLAT Y,REN X,WALANA W,et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* modulates the gut microbiome composition attenuates preneoplastic colorectal Aberrant crypt foci[J]. **Journal of Functional Foods**,2019,53:146-156.

[32] HARATA G,KUMAR H,HE F,et al. Probiotics modulate gut microbiota and health status in Japanese cedar pollinosis patients during the pollen season[J]. **European Journal of Nutrition**,2017,56(7):2245-2253.

[33] KONG C,GAO R,YAN X,et al. Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet[J]. **Nutrition**,2019,60:175-184.

[34] GAO R,ZHU C,LI H,et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota along the sequence from healthy,young patients to those with overweight and obesity[J]. **Obesity**,2018,26(2):351-361.

[35] LIU R,HONG J,XU X,et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. **Nature Medicine**,2017,23(7):859-868.

[36] LEY R E,B CKHED F,TURNBAUGH P,et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. **Proceedings of the National Academy**

of Sciences,2005,102(31):11070-11075.

[37] LEY R E,TURNBAUGH P J,KLEIN S,et al. Microbial ecology:human gut microbes associated with obesity[J]. **Nature**,2006,444(7122):1022-1023.

[38] PARK D Y,AHN Y T,PARK S H,et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity[J]. **PLoS One**,2013,8(3):59470.

[39] BAGAROLLI R A,TOBAR N,OLIVEIRA A G,et al. Probiotics modulate gut microbiota and improve insulin sensitivity in DIO mice[J]. **The Journal of Nutritional Biochemistry**,2017,50:16-25.

[40] LYE H S,KATO T,LOW W Y,et al. *Lactobacillus fermentum* FTDC 8312 combats hypercholesterolemia via alteration of gut microbiota[J]. **Journal of Biotechnology**,2017,262:75-83.

[41] CHEN L L,ZOU Y Y,LU F G,et al. Efficacy profiles for different concentrations of *Lactobacillus acidophilus* in experimental colitis[J]. **World Journal of Gastroenterology:WJG**,2013,19(32):5347-5356.

[42] LEE J,RHEEM S,YUN B,et al. Effects of probiotic yoghurt on symptoms and intestinal microbiota in patients with irritable bowel syndrome[J]. **International Journal of Dairy Technology**,2013,66(2):243-255.

[43] LE B,YANG S H. Efficacy of *Lactobacillus plantarum* in prevention of inflammatory bowel disease[J]. **Toxicology Reports**,2018,5:314-317.

[44] CREMON C,GUGLIELMETTI S,GARGARI G,et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms,gut microbiota,short chain fatty acids,and immune activation in patients with irritable bowel syndrome:a pilot randomized clinical trial[J]. **United European Gastroenterology Journal**,2018,6(4):604-613.

[45] DURACK J,KIMES N E,LIN D L,et al. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation[J]. **Nature Communications**,2018,9(1):707.

[46] ELSHAGHABEE F M,ROKANA N,PANWAR H,et al. Probiotics as a Dietary Intervention for Reducing the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[M]. Berlin: Springer,2019:207-223.

[47] MATSUMOTO K,TAKADA T,SHIMIZU K,et al. Effects of a probiotic fermented milk beverage containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on defecation frequency,intestinal microbiota,and the intestinal environment of healthy individuals with soft stools [J]. **Journal of Bioscience and Bioengineering**,2010,110(5):547-552.

[48] FERRARIO C,TAVERNITI V,MILANI C,et al. Modulation of fecal clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults[J]. **Journal of Nutrition**,2014,144(11):1787-1796.

[49] KWOK L,GUO Z,ZHANG J,et al. The impact of oral consumption of *Lactobacillus plantarum* P-8 on faecal bacteria revealed by pyrosequencing[J]. **Beneficial Microbes**,2015,6(4):405-413.

[50] KRISTENSEN N B,BRYRUP T,ALLIN K H,et al. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults:a systematic review of randomized controlled trials[J]. **Genome Medicine**,2016,8(1):1-11.

[51] WANG J,TANG H,ZHANG C,et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice[J]. **ISME Journal**,2015,9(1):1-15.

[52] YOO S R,KIM Y J,PARK D Y,et al. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet - induced obesity[J]. **Obesity**,2013,21(12):2571-2578.

[53] CASTILLO N A,PERDIG N G,DE LEBLANC A D M. Oral administration of a probiotic *Lactobacillus* modulates cytokine production and TLR expression improving the immune response against *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* infection in mice[J]. **BMC Microbiology**,2011,11(1):1-12.

[54] WAN M L Y,FORSYTHE S J,EL-NEZAMI H. Probiotics interaction with foodborne pathogens:a potential alternative to antibiotics and future challenges[J]. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**,2019,59(20):3320-3333.

[55] CORR S C,LI Y,RIEDEL C U,et al. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences**,2007,104(18):7617-7621.

[56] DOS S L M,SANTOS M M,DE-SOUZA S H P,et al. Monoassociation with probiotic *Lactobacillus delbrueckii* UFV-H2b20 stimulates the immune system and protects germfree mice against *Listeria monocytogenes* infection[J]. **Medical Microbiology and Immunology**,2011,200(1):29-38.

[57] DE WAARD R,GARSSEN J,BOKKEN G,et al. Antagonistic activity of *Lactobacillus casei* strain Shirota against gastrointestinal *Listeria monocytogenes* infection in rats[J]. **International Journal of Food Microbiology**,2002,73(1):93-100.

[58] PASCUAL M,HUGAS M,BADIOLA J I,et al. *Lactobacillus salivarius* CTC2197 prevents *Salmonella enteritidis* colonization in chickens[J]. **Appl Environ Microbiol**,1999,65(11):4981-4986.

[59] HIGGINS S,HIGGINS J,WOLFENDEN A,et al. Evaluation of a *Lactobacillus*-based probiotic culture for the reduction of Salmonella enteritidis in neonatal broiler chicks[J]. **Poultry Science**,2008,87(1):27-31.

[60] JOHNSON-HENRY K,DONATO K,SHEN-TU G,et al. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG prevents enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7-induced changes in epithelial barrier function[J]. **Infection and Immunity**,2008,76(4):1340-1348.

[61] YANG G Y,YU J,SU J H,et al. Oral administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates *Salmonella* Infantis-induced inflammation in a pig model via activation of the IL-22BP/IL-22/STAT3 pathway[J]. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**,2017,7:323.

[62] MUKAI T,ASASAKA T,SATO E,et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*[J]. **Fems Immunology and Medical Microbiology**,2002,32(2):105-110.

[63] VALERIANO V D,BAGON B B,BALOLONG M P,et al. Carbohydrate-binding specificities of potential probiotic *Lactobacillus* strains in porcine jejunal (IPEC-J2) cells and porcine mucin[J]. **Journal of Microbiology**,2016,54(7):510-519.

[64] KAWAI T,AKIRA S. The roles of TLRs,RLRs and NLRs in pathogen recognition[J]. **International Immunology**,2009,21(4):317-337.

[65] SERVIN A L. Antagonistic activities of *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* against microbial pathogens[J]. **FEMS Microbiology Reviews**,2004,28(4):405-440.

[66] OELSCHLAEGER T A. Mechanisms of probiotic actions-a review[J]. **International Journal of Medical Microbiology**,2010,300(1):57-62.

[67] LEE Y K,PUONG K Y. Competition for adhesion between probiotics and human gastrointestinal pathogens in the presence of carbohydrate[J]. **British Journal of Nutrition**,2002,88(S1):101-108.

[68] TEJERO-SARI ENA S,BARLOW J,COSTABILE A,et al. Antipathogenic activity of probiotics against *Salmonella typhimurium* and *Clostridium difficile* in anaerobic batch culture systems:is it due to synergies in probiotic mixtures or the specificity of single strains?[J]. **Anaerobe**,2013,24:60-65.

[69] LEITE G S,RESENDE A M S,WEST N P,et al. Probiotics and sports:a new magic bullet?[J]. **Nutrition**,2018,60:152-160.

[70] KAREEM K Y,LING F H,CHWEN L T,et al. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin[J]. **Gut Pathogens**,2014,6(1):1-17.

[71] ZHANG D,LI R,LI J. Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and L22 display probiotic potential *in vitro* and protect against *Salmonella*-induced pullorum disease in a chick model of infection[J]. **Research in Veterinary Science**,2012,93(1):366-373.

[72] SCHIFFRIN E,BLUM S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa[J]. **European Journal of Clinical Nutrition**,2002,56(S3):60-64.

[73] MACFARLANE G T,STEED H,MACFARLANE S. Bacterial metabolism and health - related effects of galacto - oligosaccharides and other prebiotics[J]. **Journal of Applied Microbiology**,2008,104(2):305-344.

[74] NICHOLSON J K,HOLMES E,KINROSS J,et al. Host-gut microbiota metabolic interactions[J]. **Science**,2012,336(6086):1262-1267.

[75] FIGUEROA-GONZLEZ I,CRUZ-GUERRERO A,QUIJANO G. The benefits of probiotics on human health[J]. **Journal of Microbial and Biochemical Technology**,2011,1:1-6.

[76] MADEJ J,BEDNARCZYK M. Effect of in ovo-delivered prebiotics and synbiotics on the morphology and specific immune cell composition in the gut-associated lymphoid tissue[J]. **Poultry Science**,2016,95(1):19-29.

[77] SLAWINSKA A,SIWEK M,ZYLINSKA J,et al. Influence of synbiotics delivered in ovo on immune organs development and structure[J]. **Folia Biologica**,2014,62(3):277-285.

[78] ULLUWISHEWA D,ANDERSON R C,MCNABB W C,et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components[J]. **The Journal of Nutrition**,2011,141(5):769-776.

[79] YOUSEFI B,ESLAMI M,GHASEMIAN A,et al. Probiotics importance and their immunomodulatory properties[J]. **Journal of**

Cellular Physiology,2019,234(6):8008-8018.
[80] LLOYD-PRICE J,ABU-ALI G,HUTTENHOWER C. The healthy human microbiome[J]. **Genome Medicine**,2016,8(1):1-11.
[81] THAISS C A,ZEEVI D,LEVY M,et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis [J]. **Cell**,2014,159(3):514-529.
[82] DERRIEN M,VEIGA P. Rethinking diet to aid human–microbe symbiosis[J]. **Trends in Microbiology**,2017,25(2):100-112.
[83] DELZENNE N M,NEYRINCK A M,B CKHED F,et al. Targeting gut microbiota in obesity:effects of prebiotics and probiotics [J]. **Nature Reviews Endocrinology**,2011,7(11):639-646.
[84] LIN L,ZHANG J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases[J]. **BMC Immunology**, 2017,18(1):1-25.
[85] LARMONIER C B,MCFADDEN R M,HILL F M,et al. High vitamin D_3 diet administered during active colitis negatively affects bone metabolism in an adoptive T cell transfer model[J]. **American Journal of Physiology–Gastrointestinal and Liver Physiology**,2013,305(1):35-46.
[86] CLAES A K,ZHOU J Y,PHILPOTT D J. NOD-like receptors:guardians of intestinal mucosal barriers[J]. **Physiology**,2015,30 (3):241-250.
[87] JIN C,FLAVELL R A. Innate sensors of pathogen and stress:linking inflammation to obesity[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**,2013,132(2):287-294.
[88] ZIEMER C J,GIBSON G R. An overview of probiotics,prebiotics and synbiotics in the functional food concept:perspectives and future strategies[J]. **International Dairy Journal**,1998,8:473-479.

科　技　信　息

新型仿生荧光多肽研究获新进展

2020 年 7 月 8 日,美国化学会(ACS)对天津大学化工学院教授齐崴、博士王跃飞团队关于“彩虹色仿生荧光多肽纳米颗粒”的研究工作进行了报道与新闻推送。

海洋生物水母中天然绿色荧光蛋白(GFP)是一种能够发射绿色荧光的生物分子,华裔科学家钱永健因对 GFP 的定向改造研究被授予 2008 年诺贝尔化学奖,其开发的多色系荧光蛋白被广泛应用于生命体系中不同尺度精细结构的精准动态成像。然而,对于非生物学背景研究者而言,GFP 使用技术要求较高、操作相对复杂,价格也较昂贵。因此,科研工作者仍在致力于寻求更为廉价且使用简便的生物成像荧光分子。

近年来,齐崴、王跃飞团队一直开展新型仿生荧光多肽的研究工作。近期,该课题组开发的基于多色系多肽荧光纳米颗粒的“颜色工具箱”,可作为潜在的 GFP 替代物。

该工作中,研究团队设计了 12 种含有苯基丙氨酸、酪氨酸、色氨酸或组氨酸的短肽,通过技术手段使得多肽分子组装成球形荧光纳米颗粒,改变多肽分子序列后,肽基纳米颗粒能够发出不同颜色的荧光,覆盖红、橙、黄、绿、蓝在内的整个可见光区域颜色,研究者将其命名为“彩虹色套装”。

据介绍,在生理条件下,仿生荧光多肽展现出良好的生物活性、生物相容性、光稳定性和靶向特性,并且使用简便、成本低廉,在生物成像与检测领域具有很好的应用前景。

相关论文信息:https://doi.org/10.1021/acsami.0c08259

[信息来源] 中国科学报 陈彬. 新型仿生荧光多肽研究获新进展 [EB/OL]. (2020-07-14). http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/2020/7/202071415271495857576.shtm