

益生菌、肠道菌群与人体健康

马晨, 张和平

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

摘要 肠道菌群与人体长期互动、共同进化, 帮助宿主消化吸收食物中的营养物质、代谢宿主肠道中产生的有毒废物, 同时产生人体必需的氨基酸、维生素、短链脂肪酸等功能物质为宿主所用。肠道菌群紊乱将导致诸如糖尿病、肠易激综合征等多种人体疾病的发生。因此, 维护健康的肠道菌群平衡状态对维持机体健康十分关键。益生菌可以调节人体肠道菌群结构、抑制致病菌在肠道中的定殖, 同时帮助宿主建立健康的肠黏膜保护层, 增强肠道屏障作用, 增强宿主的免疫系统。本文综述了乳酸菌、益生菌、人体肠道菌群的研究进展, 论述了中国人群的肠道菌群特征, 分析了基因型与饮食对肠道菌群的影响, 指出了肠道菌群领域的研究热点及发展趋势。

关键词 益生菌; 肠道菌群; 人体疾病

乳酸菌(lactic acid bacteria, LAB)是一类能利用可发酵碳水化合物产生大量乳酸的细菌的通称。这类细菌在自然界分布极为广泛, 具有丰富的物种多样性。除极少数外, 其中绝大部分都是动物体内必不可少且具有重要生理功能的菌群, 是对宿主具有有益作用的活微生物。在人体肠道内栖息着数百种的细菌, 乳酸菌的数量超过百万亿个。乳酸菌对人体健康有积极影响, 可提高人体免疫力, 促进肠道有益菌的生长与繁殖, 通过发酵乳糖产生大量的短链脂肪酸, 降低肠道pH值, 抑制致病菌的繁殖, 因此也将乳酸菌称为益生菌。以乳酸菌为代表的益生菌是人体必不可少且具有重要生理功能的有益菌, 它们在人体肠道中的定殖丰度, 直接影响到人体健康水平, 对人的健康与长寿至关重要。而人体肠道内的益生菌丰度, 随着人年龄的增长逐渐降低, 老年人肠道内益生菌数量与青少年时期相比约下降至原来的1/1000~1/100, 而长寿老人肠道中益生菌的数量比老年人群均值高出60倍。在同龄人群中, 健康个体肠道内益生菌的数量是病患者肠道内数量的50倍。因此, 人体肠道中的益生菌数量已经成为衡量人体健康长寿的重要指标。

肠道菌群与人体其他部位的共生菌群相比, 菌群数量更为庞大且复杂, 其中微生物总数约为 10^{14} 个, 是人体细胞数量的10倍之多。肠道菌群帮助宿主消化食物中的营养物质, 同时参与人体系统性的生理活动, 与人体健康息息相关。目

前, 健康的肠道微生态定义为菌群多样性高, 结构复杂且稳定, 具有抵抗外环境压力如药物、食物、人体生理发生改变所导致的一系列能够影响菌群定殖的能力, 同时在这些外压作用下, 仍旧保持菌群结构稳定, 不发生剧烈变化; 反之, 非健康人体的肠道微生态则为菌群多样性降低, 有益菌比例减小, 致病菌的含量增多, 菌群结构发生剧烈变化, 对外压的抵抗力丧失, 导致与肠道微生态紊乱相关的疾病发生, 如肠易激综合征、糖尿病、结肠癌等。作为与肠道菌群接触最为直接的肠黏膜, 被喻为人体最重要的防线之一。肠道菌群与肠黏膜及肠淋巴组织长期互动而建立的良好稳态环境对维持人体健康十分重要, 肠道菌群结构发生改变导致肠道微生态紊乱, 破坏菌群与肠黏膜的正常交流, 使得肠上皮细胞发生病变, 严重者可导致肠道黏膜通透性加大, 细菌毒素通过肠黏膜进入血液循环, 内毒素血症会引起全身性多种炎症反应, 严重威胁人体生命健康。作为人体的重要防线, 肠黏膜承担着抵抗摄入食物中所携带的致病菌及食物消化后的毒性物质的重要生理功能。致病菌及食物消化后生成的毒性物质可归类为抗原物质, 会刺激肠道淋巴组织, 并产生免疫应答, 也就是常说的口服耐受。其中最直接的反应就是产生大量分泌型免疫球蛋白, 阻止抗原蛋白入侵机体, 同时阻断致病菌对肠道黏膜的损伤, 预防由口服耐受而引起的入侵性炎症疾病发生。

收稿日期: 2017-01-31; 修回日期: 2017-09-20

作者简介: 马晨, 博士, 研究方向为肠道微生物, 电子信箱: machen21@sina.com; 张和平(通信作者), 教授, 研究方向为肠道微生物, 电子信箱: hep-ingdd@vip.sina.com

引用格式: 马晨, 张和平. 益生菌、肠道菌群与人体健康[J]. 科技导报, 2017, 35(21): 14-25; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.21.001

由于广谱和强力的抗菌素的广泛应用,人体肠道内以乳酸菌为主的益生菌遭受严重破坏,抵抗力逐步下降,导致疾病反复发作同时引发多种并发症,健康受到极大的威胁。中国抗生素滥用问题十分严重,到目前为止,除了在个别地区医疗卫生系统对于抗生素的售卖需要医生开具处方之外,绝大部分地区对于抗生素的售卖并未监管,导致中国民众对于抗生素的滥用问题并未引起足够的重视,引发了多种因菌群紊乱导致的胃肠道系统疾病。因此,需要开展以中国人体肠道菌群结构特点为基础的相应研究,开发与中国人肠道菌群特点相适应的益生菌菌种,以解决人类面对抗生素的日渐无力的现状。

1 乳酸菌的研究进展

乳酸菌是指发酵糖类主要产物为乳酸的一类革兰氏阳性菌,是不产生芽孢、过氧化氢酶阴性的细菌的总称。绝大多数乳酸菌是厌氧或兼性厌氧的化能异养菌,生长繁殖于厌氧或微好氧、矿物质和有机营养物质丰富的微酸性环境中,发酵时可产生包括乳酸、乙酸、丁酸在内的多种有机酸。目前,在自然界发现的乳酸菌在细菌分类学上划分为43个属,370多个种及亚种。中国地域辽阔,各地的饮食习惯虽有差别,但均有一个共同点,即喜食发酵食品,例如酸奶、酸菜、泡菜等均为中国各地区的传统食物。而这些发酵食品中都富含丰富的乳酸菌,是中国乳酸菌资源的重要来源,也是与中国人体肠道菌群更为契合的益生菌菌种资源^[1-3]。乳酸菌能够调节肠道微生物区系的平衡,增强机体的免疫力和抵抗力,促进肠道的生长和发育,抑制病原微生物生长、维持动物肠道菌群平衡、调节胃肠道消化吸收,降低肠杆菌科细菌在胃肠道各部位定殖水平而影响肠道菌群的微生态平衡,进而促使肠道微生态向健康平衡态发展。乳酸菌产生的乳酸和挥发性脂肪酸可以降低大肠杆菌(*Escherichia coli*)、沙门氏菌(*Salmonella*)等在人体肠道中的数量。乳酸菌作为重要的益生菌家族成员,对乳酸菌新菌种的分离鉴定及益生特性的筛选显得尤为重要。内蒙古农业大学“乳品生物技术与工程”

教育部重点实验室自2004年起,从云南、西藏、新疆、内蒙等地不断对中国各地的乳酸菌菌种进行采集、鉴定与保藏工作^[4]。同时采用宏基因组学测序技术,对各地的传统发酵食品中的菌群构成进行分析鉴定,尤其是其中的乳酸菌菌群结构进行分析鉴定^[5]。对分离得到的乳酸菌菌种进行耐胆酸、胆盐等多项指标测定,筛选出具有优良特性的益生菌菌种^[6-10]。测序技术的发展极大地推动了乳酸菌基因组学的发展进程。内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部重点实验室对 *Lactobacillus casei* Zhang 及 *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* Strain ND02, *Lactobacillus plantarum* P-8 等多株益生菌株的基因组测序工作已完成,是国内较为系统开发乳酸菌菌株的实验室之一^[11]。全基因组分析显示,乳杆菌基因组编码有大量的磷酸转移酶系统(phosphotransferase system, PTS)及其他糖转运系统相关酶类的基因,这些成员中有30个转运蛋白与摄取和利用碳源相关^[12-14]。乳杆菌广泛应用于生物技术和食品保存,并正在疾病治疗方向进行深入探索。乳杆菌的代谢多样性,物种鉴定,以及与其他商业上重要的乳酸菌之间的互动关系已经有所研究。乳杆菌生物转化催化能力却是尚未开发的生物技术资源。针对此方面,研究了213株乳酸菌株及相关种属的基因组序列,和其编码修饰碳水化合物及蛋白质的基因目录。研究发现乳杆菌可能利用出现频率极高多样性极强的异常CRISPR-Cas免疫系统进行基因组编辑,如图1所示。研究结果阐述了宿主互作因子以及影响菌种天然状态与工业性能的细菌素基因的分子系统学分布信息,进而解释了在外压下菌种应激反应的作用机制^[15]。这项研究不仅提出了针对乳杆菌现有物种的分子系统学框架,并且为新发现的微生物物种分类鉴定提供确凿的依据。研究中将乳酸菌基因组图谱与生物学功能紧密联系起来,充分利用基因组提供的生物信息,深入发掘国内丰富的乳酸菌资源,结合宏基因组学测序技术与多位点序列分型(MLST)技术对乳酸菌资源进行分类进化种属鉴定工作,对中国乳酸菌产业的长远发展有推动作用。

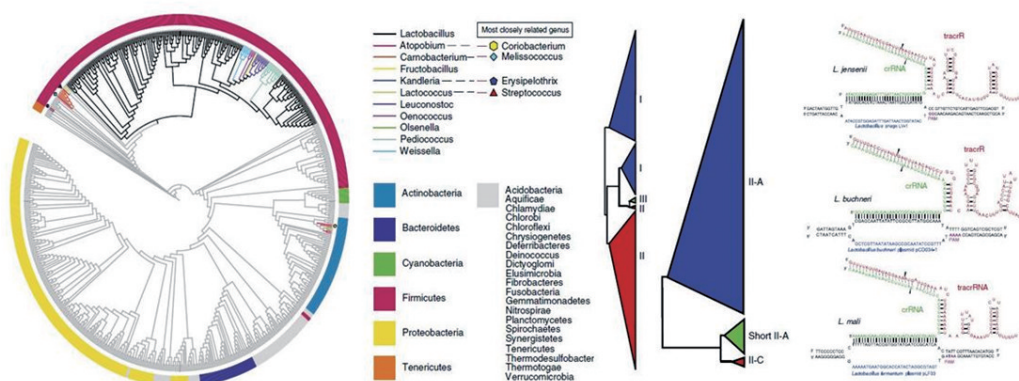


图1 乳酸菌株及相关种属进化与CRISPR基因序列比较

Fig. 1 Cladogram of 452 genera and comparative analysis of CRISPR sequences

2 益生菌与人体健康

对于益生菌的定义,目前国际上较为认可的是,首先需是具有活力的微生物,并且人体在摄入一定数量的活性微生物后,对人体的健康有益。在对肠道菌群结构的研究中均发现,健康人体肠道中诸如 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* (双歧杆菌) 的数量在肠道菌群中的比例均较高, *Lactobacillus acidophilus*、*Bifidobacterium* spp.、*Lactobacillus casei* 等均为常见的益生菌株。益生菌对人体的有益方面体现在它可以预防消化道炎症疾病发生,有助于对乳糖的消化分解,抑制癌变与其他诱变剂对机体的损伤,降低血清中的胆固醇,抗幽门螺杆菌感染,刺激免疫系统以提高机体自身的抵抗力等^[16]。益生菌对机体的有益作用主要是通过刺激宿主的免疫系统,增强机体的固有免疫应答反应;益生菌黏附上皮细胞,刺激肠道淋巴组织,促使大量的免疫细胞向感染位点集结,形成初步的特异性免疫反应标记。 *Lactobacillus paracasei* 与 *Lactobacillus Acidophilus* 刺激发生的早期固有免疫应答反应中,促使嗜中性粒细胞 (polymorphonuclear, PMN) 发生定向的集结发挥吞噬作用,同时迅速产生大量的 TNF- α 参与炎症反应^[17]。予 BALB/c 小鼠饲喂 *Lactobacillus casei*, 可以激活固有免疫应答中的 CD206 与 TLR2 细胞^[18]。TLRs 受体在机体的固有免疫反应中所承担的主要任务是识别致病菌细胞膜表面的特异受体,从而触发一系列免疫级联反应,产生大量的促炎因子与抗炎因子;TLRs 主要表达于巨噬细胞与树突状细胞及一些 B 细胞与上皮细胞的膜表面^[19]。对 20 位因葡萄球菌感染而患上乳房炎的哺乳期妇女,通过口服分离自母乳中 *Lactobacillus salivarius* 与 *Lactobacillus gasseri* 两株乳杆菌替代抗生素治疗,实验结果表明治疗效果显著,且复发率低于抗生素治疗组,可能是乳杆菌在孕产妇肠道穿过肠道上皮细胞和通过内源性路线到达乳腺,构成母乳免疫系统的的重要组成部分^[20]。对分离自原奶中的两株乳杆菌 *Lactobacillus fermentum* 和 *Lactobacillus salivarius* 对细菌感染性炎症的治疗效果进行研究,结果表明这两株乳杆菌不仅能有效地缓解炎症,复发率也明显低于抗生素组^[21]。益生菌通过内吞作用直接抵达感染部位抑制致病菌的繁殖,同时也提高宿主的免疫力,增强对致病菌的抵抗能力。益生菌的代谢产物,或是益生菌大量摄入促使宿主自身产生的某些代谢产物同样具有抗炎的功效^[22]。

益生菌 *Lactobacillus casei* Zhang 是分离自传统乳制品中的一株具有优良益生特性的菌株。研究发现, *Lactobacillus casei* Zhang 能够显著增加巨噬细胞 TLR2mRNA 的表达^[23]。 *Lactobacillus casei* Zhang 在急性肝衰竭大鼠模型中研究发现,饲喂益生菌组 TLR2, TLR9 的 mRNA 表达量显著升高,通过调节 TLR-MAPK-PPAR- γ 信号通路与改善肠道菌群结构帮助机体抵御脂多糖 (LPS) 介导的急性肝衰竭^[24]。在大鼠肝损伤实验中发现,饲喂 *Lactobacillus casei* Zhang 可以提高 TLR4 的 mRNA 的表达,同时也降低了内毒素的含量及肝脏组织髓过氧化物酶 (MPO) 的活力,降低了发病风险^[25]。 *Lactobacillus casei* Zhang 在肥胖与糖尿病对预防与治疗研究中也表现出很好的效果,对高血脂大鼠的研究发现,益生菌可以通过减少胆汁酸与降低载脂蛋白的途径调节肝脏中脂肪的含量^[26];降低脂质过氧化,提高对脂肪的代谢,降低血液与肝脏中的脂含量^[27]。如图 2 所示,在对 II 型糖尿病的研究中 *Lactobacillus casei* Zhang 也表现出较好的预防与治疗效果^[28]。

针对 *Lactobacillus casei* Zhang 的益生作用已经在体外实验及动物模型实验中得到印证,在此基础上,招募了青年 (平均年龄 24.3 岁)、中年 (平均年龄 47.6 岁) 和老年 (平均年龄 64.7 岁) 3 个年龄段的志愿者,每人每日给予 10.6 lg cfu 的 *Lactobacillus casei* Zhang, 实验期持续 28 天。实验期结束后对志愿者的肠道菌群结构进行了宏基因组学测序分析与代谢物检测,通过生物信息学分析后发现, *Lactobacillus casei*

针对 *Lactobacillus casei* Zhang 的益生作用已经在体外实验及动物模型实验中得到印证,在此基础上,招募了青年 (平均年龄 24.3 岁)、中年 (平均年龄 47.6 岁) 和老年 (平均年龄 64.7 岁) 3 个年龄段的志愿者,每人每日给予 10.6 lg cfu 的 *Lactobacillus casei* Zhang, 实验期持续 28 天。实验期结束后对志愿者的肠道菌群结构进行了宏基因组学测序分析与代谢物检测,通过生物信息学分析后发现, *Lactobacillus casei*

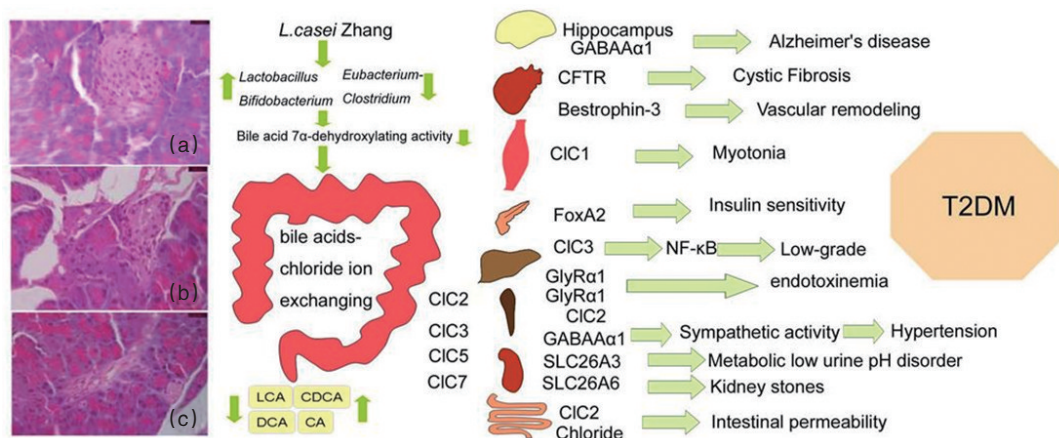


图 2 代表性的 3 组胰腺切片及 *Lactobacillus casei* Zhang 通过肠道菌群介导的预防二型糖尿病的机制
Fig. 2 Representative pancreas tissue section, and proposed mechanism of *Lactobacillus casei* Zhang-driven change in gut microflora and whole body chloride ion influx, and their probably relation with T2DM and its comorbid medical conditions

Zhang 与 *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* 等菌属呈正相关, 与 *Clostridium*, *Enterococcus*, *Shewanella* 等菌属呈负相关关系(图3)^[29]。定量检测结果显示, 包括 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* 在内的多个益生菌属数量增多, 而对人体健康存在潜在危害的 *Pseudomonas* 和 *Acinetobacter* 的数量则显著降低。对肠道代谢物检测后发现, 肠道内的短链脂肪酸分泌量较之前显著增加。实验结果表明, *Lactobacillus casei* Zhang 对 3 个年龄段的人群均表现出较好的益生特性, 是具有多种优良生物学特性的益生菌株^[30]。除此之外, 针对另一株益生菌 *Lactobacillus plantarum* P-8, 也通过人体实验对其益生特性进行有效的评价。实验中共招募了 33 名志愿者, 分为青年(平均年龄 26 岁)、中年(平均年龄

51 岁)、老年(平均年龄 76 岁) 3 个年龄段每人每日给予 10.6 lg cfu 的 *Lactobacillus plantarum* P-8, 4 周后试验结束, 采集肠道菌群样品, 进行宏基因组测序分析菌群结构, 对肠道内容物进行代谢物分析与菌属定量研究。结果显示 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* 在内的多个益生菌属数量增多, 短链脂肪酸分泌量较之前显著增加, SIgA 的分泌量增加^[31-32]。证明益生菌 *Lactobacillus plantarum* P-8 增加肠道内的有益菌数量同时, 提高了短链脂肪酸的分泌量, 降低肠道内的 pH 值, 酸性的环境抑制致病菌的增殖, 同时更适宜乳酸菌等有益菌的定殖。增加 SIgA 的分泌量, 刺激宿主免疫系统, 增强宿主肠道内的免疫屏障作用, 保护机体免受致病菌的侵袭。

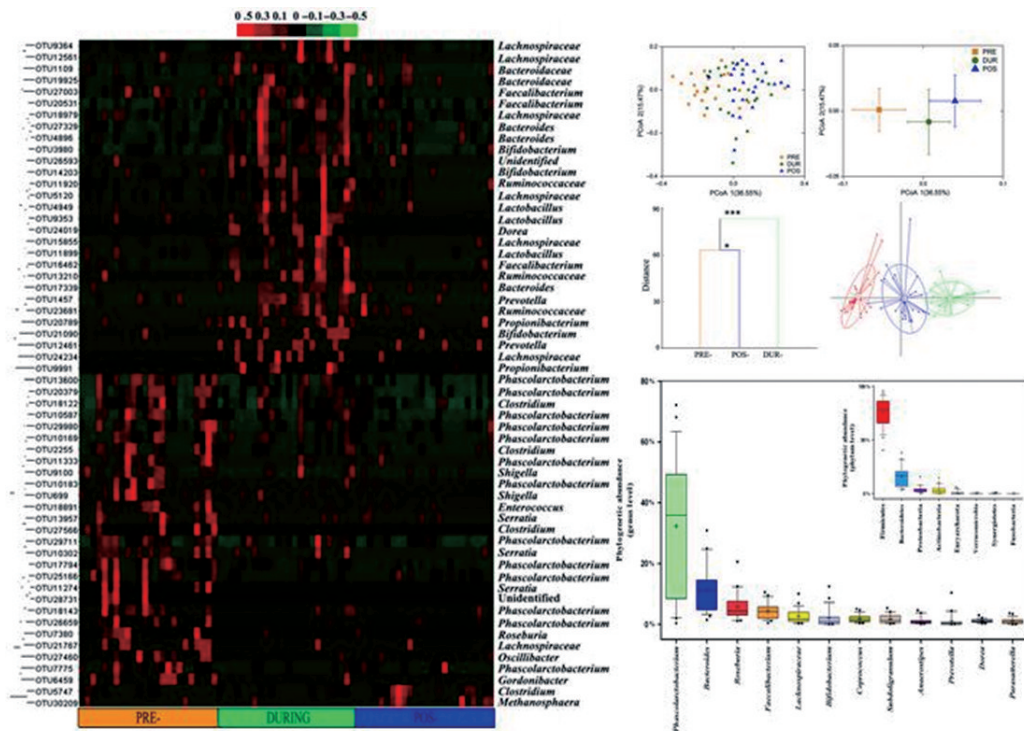


图3 *Lactobacillus casei* Zhang 摄入后肠道内对肠道菌群的影响与不同时间段内志愿者肠道菌群核心 OUT 热图

Fig. 3 Impacts of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang consumption on the intestinal microbiota and heatmap constructed using the key OTUs of Chinese adults during the different *Lactobacillus casei* Zhang consumption phases

3 益生菌对致病性细菌与真菌的拮抗作用

益生菌不仅增强机体先天免疫系统与免疫耐受, 还能降低致病菌及其他外源微生物对机体的入侵。人体共生微生物群落处在平衡状态中, 有益菌的数量大于致病菌的数量, 这对维持人体健康状态十分重要。人体微生物感染性疾病的治疗中, 经常使用抗生素, 而抗生素不仅消灭了致病菌, 也消灭了大量的有益菌。人体共生菌群遭到严重的破坏, 恢复到原始的菌群共生平衡状态是一个极其缓慢的进程, 而抗生素的频繁施用更是导致这一进程的反复, 很难复原菌群的平

衡状态。菌群紊乱最终导致了诸如肠易激综合征、肠炎等感染性疾病, 以及心脑血管疾病等代谢性疾病。抗生素带来的耐药性细菌的传播, 更是增加了人体感染性疾病的死亡率, 在医学界造成极大的恐慌。人体除了将抗生素作为药物摄入的途径之外, 抗生素在食品中的残留也是人体摄入抗生素的重要渠道, 例如目前大部分肉用动物养殖过程中均饲喂大量的抗生素。在农业生产中, 应避免施用抗生素以及抗真菌药物, 同时应该大力开发推广有效的替代物, 以避免农畜产品在生长过程中受到细菌真菌的感染导致产量受损。

近来的研究表明,乳酸菌对致病性细菌真菌具有一定的拮抗能力。乳酸菌可以产生大量的有机酸降低环境pH值,抑制致病菌的生长繁殖,同时可提高机体免疫功能,激活巨噬细胞,维持局部抗感染能力。除了产酸之外还会产生过氧化氢、抗菌肽与细菌素,这些产物对病原菌均有明显的抑制作用。对患过敏性皮炎的患者进行研究,其中一组服用益生菌,实验期结束后,服用益生菌的患者病情明显缓解,测定其血液中细菌脂多糖含量低于空白组,而免疫细胞数量高于对照组,细菌脂多糖的含量降低证明益生菌降低了黏膜对细菌的通透性^[33]。乳酸菌能够抑制病原菌生长,除降低pH值、氧化还原电势、产生抗菌物质,其更重要的则是竞争排斥病原菌占据肠黏膜上的定殖位点,从而降低病原菌在肠内容物中的数量。乳酸菌通过自身及其代谢产物,发酵低聚糖产生短链脂肪酸和一些抗菌物质,可有效地抑制外源致病菌和肠内固有腐败细菌的生长繁殖。乳酸菌的凝集还可以形成阻止致病菌定殖的屏障,试验中对哺乳动物肠道内菌株进行凝集现象研究,结果发现对肠道致病菌的凝集可使致病菌更容易从肠道中排出,同时,产生抑菌物质的乳酸菌对致病菌的凝集对于宿主抵抗致病菌感染起到重要作用。因此益生菌对肠道致病菌的凝集是一种非常重要的益生特性^[34-37]。

4 人体肠道菌群

微生物与人体互利共生,协同进化,肠道则是人体共生微生物定殖密度最大的场所,其中微生物的数量比人体细胞的总数还要高一个数量级。肠道菌群数量庞大,在功能上也尤为重要,不仅参与人体的能量代谢,在免疫系统的调节机制中也承担着至关重要的生理功能^[38]。因此,将肠道菌群作为一个人体的独立且密不可分的器官看一点也不为过。作为一个重要的菌群器官,其菌群的各个群落也并非都对人体的健康有益,其中一部分也对人体健康有威胁。健康的肠道菌群有着自己独特的调节方式,维持着正常的动态平衡,内在的复杂菌落,作为一个整体,呈现出健康的工作模式,承担着重要的生理功能^[39]。然而在过去的数年里,由于对肠道菌群的重要性认知缺乏,导致肠道菌群受到抗生素的严重冲击,抗生素的滥用不仅破坏了肠道菌群的正常结构,打破了肠道菌群自我调节的动态平衡,导致多种肠道疾病发生^[40]。菌群受到破坏,恢复到健康的结构非常困难,因此也使得与菌群紊乱导致的疾病难以治疗,如便秘、肠易激综合症、炎症性肠病、神经系统疾病、心血管疾病、肥胖、代谢综合症、过敏性疾病、自身免疫性疾病等^[41-42]。肠道微生物数量庞大,组成结构复杂,绝大部分都是厌氧菌,传统的纯培养方式无法真实地反映菌群的多样性。高通量测序技术的出现,弥补了纯培养方式的缺陷,使得对这个复杂的微生物群落研究进入了新纪元。

5 肠道菌群与人体疾病

肠道菌群庞大且复杂,总数约为 10^{14} 个,是人体细胞数量

的10倍之多^[43]。在之前的研究中,人们通常认为肠道菌群通过发酵人类自身不可消化的食物以供人体吸收的方式与人体建立良好的沟通机制。近些年,对于肠道菌群的重要性认知达到了前所未有的新高度,伴随着众多疾病的肠道菌群研究中表现出来的菌群差异,以及改变肠道菌群结构之后导致了许多疾病的发生,肠道菌群与人体疾病发生有重要联系已成为广泛认识。肠道菌群与人体的关系不仅仅是营养消化方面的辅助,已渗透到人体系统性的全身疾病中。在目前的研究中,对健康的肠道微生态定义为菌群的多样性高,结构复杂且稳定,尤其具有抵抗外环境如药物、食物、人体生理发生改变所导致的一系列影响菌群定殖的外压的能力,在这些外压的作用下,仍旧保持菌群结构稳定不发生剧烈变化;反之,非健康的肠道微生态则为菌群多样性降低,有益菌的比例减小,同时致病菌的含量增多,菌群结构发生剧烈变化,对外压的抵抗力丧失。饮食对肠道菌群及人体健康的影响最为直接,这里的饮食并非狭义的为人体日常生命活动供给能量的食品,而是包含通过饮食,饮水等方式进入消化道的各种物质,其中也包括药物等复杂的化学物质。与肠道微生态紊乱相关的疾病如肠易激综合症、肥胖、糖尿病、结肠癌等,其病发的根本原因大都与饮食有分不开的联系^[44-46]。

作为与肠道菌群接触最为直接的肠黏膜,被喻为人体最重要的防线之一。肠道菌群与肠黏膜及肠淋巴组织长期合作而建立的良好稳态环境对维持人体健康起到十分重要的作用,肠道菌群结构发生改变导致肠道微生态发生紊乱,破坏菌群与肠黏膜的正常交流,使得肠上皮细胞发生病变,严重者可导致肠道黏膜通透性加大,细菌毒素通过肠黏膜进入血液循环,也就是常见的内毒素血症^[33]。内毒素血症会引起全身性的多种炎症反应,严重威胁到人的生命健康,因此,对于肠道健康不容小觑。除此之外,与饮食相关肠道疾病还表现在自发性免疫疾病。近年来,关于幼儿的食物过敏研究屡见不鲜,并且婴幼儿过敏性疾病的发病呈幼龄化,发病年龄越来越小,并且呈高发趋势^[47]。对婴幼儿过敏性疾病的研究中发现,该病与肠道菌群失调有着直接的联系,尤其是在非顺产婴儿中的发病概率更大。顺产婴儿的肠道菌群初期的建立过程更为迅速,并且双歧杆菌和乳杆菌的数量显著高于在剖宫产婴儿肠道中的数量,益生菌在许多关于婴幼儿肠道菌群研究的报告中均表现出较好的性能,不仅能够帮助婴幼儿肠道菌群形成优势结构,而且能够帮助新生儿免疫系统的建立与完善,对于食物过敏症状有良好的预防与治疗效果^[48-49]。作为人体的重要防线,肠黏膜承担着抵抗摄入食物中所携带的致病菌以及食物消化后的毒性物质的重要生理功能。这些被机体认作是抗原的物质,会刺激肠道淋巴组织,并产生免疫应答,也就是常说的口服耐受。其中最直接的反应应答就是产生大量的sIgA,sIgA可以阻止具有潜在威胁的抗原蛋白入侵机体,同时阻断致病菌对肠道黏膜的进一步伤害,机体自身的免疫反应可以及时预防由口服耐受而引起的入侵性炎症疾病发生。许多研究都证明,益生菌株可

以有效地提高 sIgA 的分泌量, 并且调节由炎症细胞所产生的细胞因子的含量, 进而有效地抑制炎症的发生, 同时也降低了机体自发性免疫过剩, 即过敏反应的发生^[50]。研究者普遍认为, 艰难梭状芽胞杆菌 (*Clostridium difficile*) 感染所导致的肠炎与抗生素的过量使用所引起的肠道菌群紊乱有直接的关系, 对 *Clostridium difficile* 感染性肠炎的肠道细菌 16S rRNA 测序分析后发现, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* 及 *Verrucomicrobia* (疣微菌门) 在 *Clostridium difficile* 感染性肠炎患者的肠道中的比例很低, 同时发现 *Clostridium difficile* 感染性肠炎患者的肠道菌群丰度显著低于健康人体^[51]。肠易激综合症也是肠道菌群紊乱所导致的常见疾病, 肠道菌群多样性降低及拟杆菌数量的大量下降是肠易激综合症的主要特点^[52-53]。目前已有研究证实, 患有慢性疲劳综合症的患者肠道菌群结构与健

康人体的肠道菌群结构有明显的差异^[54], 患者肠道中的革兰氏阴性 *E.coli* 占需氧菌的比例为 49%, 而在对照组中革兰氏阴性 *E.coli* 占需氧菌的比例为 92.3%, 而 *Enterococcus* 和 *Streptococcus* 的数量在患病组中显著上升^[55-56]。对患有外周动脉硬化及肝硬化患者的肠道菌群分析后发现, 患者与健康人体肠道菌群结构也有显著不同^[57-58]。痛风是常见的代谢系统疾病, 实验选取 33 位健康个体与 35 位痛风患者作为实验研究对象, 对其肠道菌群进行宏基因组学测序, 分析结果后发现, 健康个体与痛风患者肠道菌群从结构与功能代谢两层均存在显著差异, 健康个体的菌群结构呈现更为复杂多样性的菌群丰度, 而痛风患者则相反, 发现痛风患者肠道菌群缺乏与嘌呤代谢相关的酶类, 而健康个体肠道菌群能够参与更多更复杂的代谢通路(图 4)^[59]。

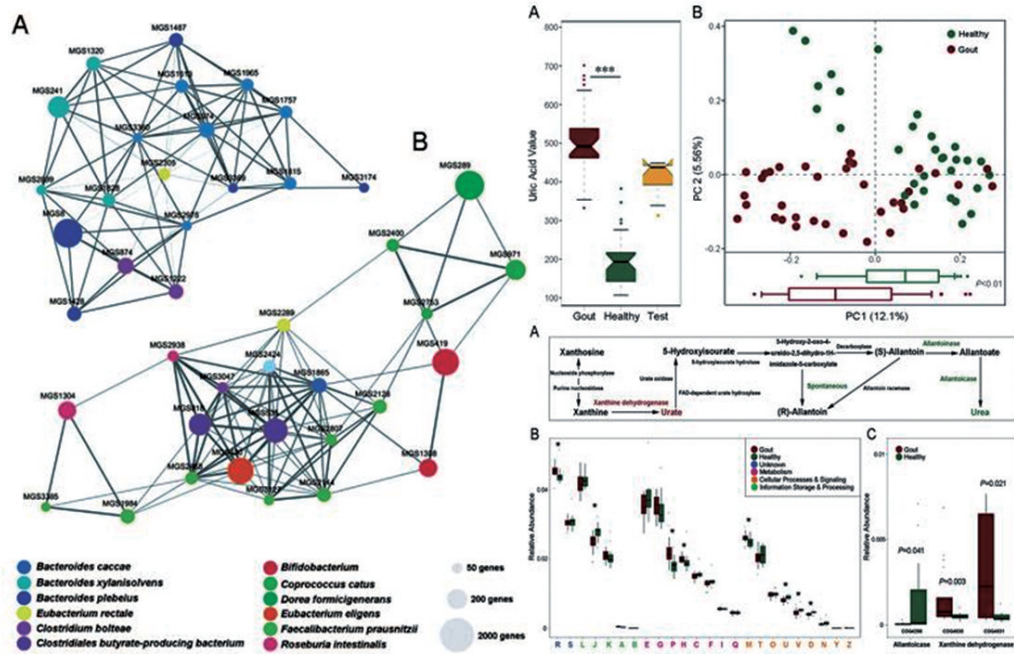


图4 健康人体与痛风患者肠道菌群结构与功能特征

Fig. 4 Composition and functional features of gut microbiota alter profoundly in gout patients

在以小鼠为模型的实验中发现, 肥胖小鼠肠道中的硬壁菌门细菌的数量显著增多, 拟杆菌门细菌的数量却显著下降^[60]。在肥胖小鼠进食后, 血浆中细菌及细菌产生的脂蛋白和内毒素的水平升高, 原因可能为肠道菌群的变化, 增加肠道的通透性, 导致内毒素血症以及慢性炎症的发生, 并最终诱导心血管代谢疾病的发生^[61-62]。短链脂肪酸 SCFAs 具有调节肠道免疫功能以及降低肠道通透性等重要的生理功能, 并且是肠道上皮细胞以及肝脏能量的重要来源之一^[43]。饮食中的纤维素经过肠道消化, 是产生 SCFAs 的主要途径, 在对纤维素的消化过程中, 肠道菌群功不可没。 *Akkermansia muciniphila* 会产生丙酸, 在对肥胖小鼠进食后研究发现, 血浆中内毒素的含量上升明显, 究其原因可能是肠道通透性加大, 导致

细菌渗透过小肠细胞, 因此在肥胖小鼠进行 *Akkermansia muciniphila* 菌群干预后发现, 进食后血浆中内毒素的含量较之前明显降低^[63-64]。这可能是由于 *Akkermansia muciniphila* 会产生丙酸, 而短链脂肪酸的重要生理功能之一就是能够降低肠道黏膜的通透性。在偏二甲胍诱导的结肠癌大鼠肠道菌群中发现, 肿瘤组肠道菌群中 *Roseburia* (罗氏菌属) 和 *Eubacterium* (真杆菌) 的丰度相当低, 而 *Roseburia* 和 *Eubacterium* 属于重要的产丁酸菌, 同时 *Ruminococcus* 和 *Lactobacillus* 的丰度也大幅减少, 其肠道菌群结构与健康组相比, 发生了改变, 大量有益菌比例降低^[65]。益生菌的另一重要生理作用便是可以提高肠道中短链脂肪酸的含量, 一方面可以降低肠道上皮的通透性, 另一方面还可以给机体提供能量来源, 因此, 在维持

人体健康方面扮演着重要的角色。

6 中国人群肠道菌群的特征

人体肠道菌群结构与特征的影响因素众多,主要包括饮食习惯、基因型、生活方式及生活环境。因此研究适合中国人群的益生菌之前,势必要了解中国人群的肠道菌群特点。中国地域辽阔,拥有众多少数民族聚居地,生活方式、饮食特点也因民族以及地区的差异而呈现出多样性。因此,对于中国人体肠道菌群结构特征的研究工作既要覆盖多个地区的生活方式饮食习惯,还需要兼顾多个民族之间的人体基因型差异。为研究中国健康人群肠道微生物的构成,2010年从中国9个省份采集到汉族、壮族、维吾尔族、哈萨克族、蒙古族、藏族和白族等7个民族314份健康志愿者的粪便样品。应用454焦磷酸测序技术对中国人体肠道菌群多样性进行了分析。发现中国健康人群肠道菌群主要由隶属于 *Firmicutes* (硬壁菌门) 和 *Bacteroidetes* (拟杆菌门) 的若干个属的细菌组成。在属的水平上, *Phascolarctobacterium* (考拉杆菌属) 是中国健康人群肠道中含量最多且个体差异最大的细菌,如图5所示。中国人群肠道微生物构成总体上是连续的,不存在明显聚类现象。相对欧洲人群,中国人群肠道菌群结构呈现出更为复杂和多样的特点。膳食、性别、民族、城乡居住地及后两者结合因素显著影响肠道菌群的构成^[66]。

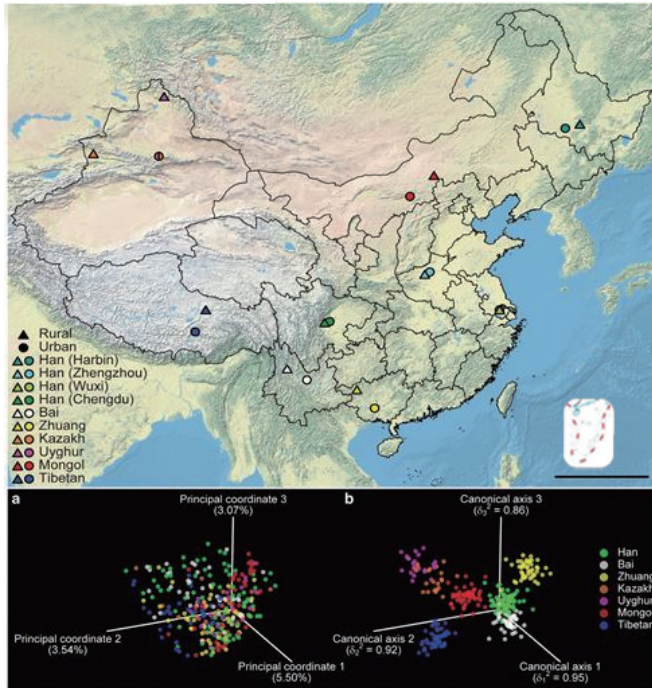


图5 样品采集区域不同民族及其城乡生活方式下的个体间差异

Fig. 5 Cohorts investigated in this study and the healthy young Chinese cohorts show significant ethnicity-associated structural segregation of gut microbiota

7 基因型与饮食对肠道菌群的影响

人体肠道菌群结构复杂,参与人体重要的代谢与免疫反应。肠道菌群与宿主互利共生,协同进化,在长期的交流过程中形成了与宿主相契合的独特互作模式。因此,宿主体内的生理变化均能够引起菌群的相应变化。导致健康人体肠道菌群差异的主要因素包括人体的基因型、饮食差异、生活方式、环境因素等。

基因型是导致个体间菌群结构差异的主要因素之一,以中国7个民族314个健康人体为研究对象的菌群定量实验中发现,来自江苏、河南、四川、黑龙江4个省份的汉族人群菌群定量结果显示黑龙江地区汉族人肠道菌群与其他3个省市汉族人群存在差异之外,其余3省之间并未发现有显著差异。而在壮族、白族、哈萨克族、汉族等7个民族间进行菌群数量对比时则发现了各民族人群之间菌群有着显著的数量差异,如图6所示^[67]。因此可以看出,基因型对肠道菌群结构的影响十分关键。



图6 4个采样省份汉族群体与多民族间肠道菌群的组成变异

Fig. 6 A map of sampling sites, variation of fecal bacterial composition of 91 Han subjects from 4 different provinces and the other ethnic minority groups

在以人体基因型为主要因素进行的蒙古族肠道菌群基因水平特征研究中,选取110名蒙古族作为研究对象,其中63人来自蒙古国,47人来自中国内蒙古自治区。本研究对蒙古族肠道菌群进行分析,并与汉族人、欧洲人肠道菌群进行比较,同时在菌群结构和功能两个层面揭示蒙古族肠道菌群与蒙古族遗传特征、饮食习惯及生活环境的相关性。结合图7所示,研究结果发现,蒙古族人有特殊的肠道菌群,其中参与抗炎作用的柔嫩梭菌及产丁酸盐的类粪球菌富集,在症状性动脉粥样硬化患者中富集的产气柯林斯菌在蒙古族肠道中也有富集,这解释了蒙古族人心血管和脑血管病高发病率的原因。蒙古族具有独特的肠道菌群代谢,包括氨基酸代谢、碳水化合物代谢、能量代谢、脂代谢、多糖生物合成代谢,这与他们独特的遗传特征、饮食习惯及居住环境息息相关^[68]。

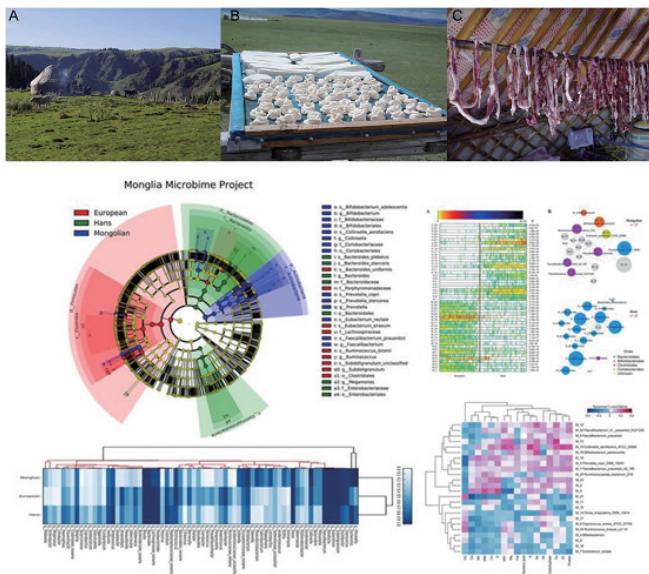


图7 蒙古族人和其他地区人的肠道微生物比较、蒙古人和汉族人肠道菌群的MGS分析、蒙古族人富集的MGSs与饮食指数量化相关性分析
Fig. 7 Country-wide sampling highlights distinct features of Mongolia gut microbiota and the comparison of the Mongolian fecal microbiome project to others

饮食是影响肠道菌群结构的重要因素之一,为探究饮食对肠道菌群的影响,实验设计了以蒙古族人群为主体,选取了日常饮食不同的两个蒙古族人群群体进行比较,结果显示出两个人群的肠道菌群结构有着显著的差异,同时以相同的饮食习惯而具有相似的菌群结构,如图8所示^[69]。蒙古族肠道核心菌群及其与饮食关联性研究,即从蒙古国乌兰巴托市、TUV省和肯特牧区采集到64名蒙古族健康志愿者5个不同时间点共320份粪便样品。应用二代测序技术和荧光定量PCR技术揭示了蒙古族健康人群肠道菌群构成,深入解析四季变换的饮食与蒙古族健康人群肠道菌群的密切联系。结果显示,在门的水平上,蒙古族肠道菌群主要由 *Bacteroidetes*、*Firmicutes*、*Proteobacteria* 和 *Actinobacteria* 构成。这四个菌门的含量共占到了测序序列总数的98.62%。在属的水平上, *Prevotella* 是蒙古族健康志愿者肠道内含量最高的菌属。研究结果反映出,除基因型之外,饮食是塑造人体肠道菌群的主要因素,当饮食结构发生改变后,可以引起机体肠道菌群结构的显著性变化。动物性食品对机体肠道菌群的影响要比植物性食品对肠道菌群多样性影响大得多,稳定的饮食结构也是稳定肠道菌群构成的基础^[70]。

以主食变化对肠道菌群的影响为核心展开的研究,26名蒙古国志愿者,连续3周每周分别以低蛋白和低脂肪的小麦、大米和莜麦为主食,减少肉制品摄入的同时增加碳水化合物和膳食纤维的比例,采用长读长的单分子实时测序技术分别测定样品中的微生物宏基因组DNA的16S rRNA基因全长,评估主食改变对肠道菌群的影响。实验结果显示,随着饮食

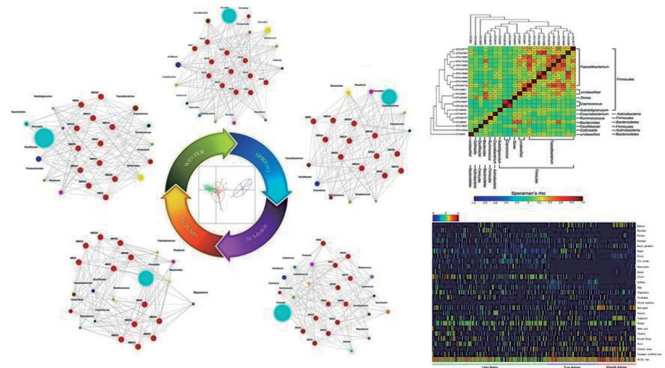


图8 不同采样时间肯特地区志愿者肠道菌群发生显著性改变菌属及其与样品关系网状图、蒙古族肠道核心OUT相关性分析、基于食频调查表的蒙古族饮食热图
Fig. 8 Core intestinal microbiota of Mongolians and The changed range of the intestinal microbiota of Mongolians from the Khentii pasturing area, and Concordance of diet and intestinal microbiota discrepant with the seasonal alternation

的改变,样品中微生物的 α 多样性呈显著下降趋势,表明蒙古族人群肠道菌群的丰度和多样性在饮食改变后降低。在门水平,饮食的改变没有引起 *Firmicutes*、*Bacteroidetes*、*Tenericutes* (柔膜菌门)和 *Proteobacteria* 等菌门显著改变,但属水平 *Bacteroides*、*Faecalibacterium*、*Roseburia*、*Alistipes*、*Streptococcus* 和 *Tremella* 发生了显著的改变。一些和碳水化合物代谢相关的菌种发生了显著的变化,例如 *Bacteroides thetaiotaomicron* (多边形拟杆菌)和 *Ruminococcus albus* (白色瘤胃球菌)显著增高, *Bacteroides fragilis* (脆弱拟杆菌)和 *Eubacterium ventriosum* (凸腹真杆菌)显著降低,这些菌种增高和降低与主食类型呈对应关系,进一步表明主食改变对人体肠道菌群结构与功能产生直接的影响^[71]。

8 肠道菌群领域的研究热点及发展趋势

人类作为地球上食物链顶端的霸主,具有主宰地球上其他生物命运的能力,然而人类最希望主宰的却是自身的生命与健康。因此,在肠道菌群研究领域最为重要的发展方向,始终是围绕人体健康与疾病诊疗所展开的。综合目前所报道的研究结果可以发现,肠道菌群对人体健康的操控能力远超前于人们的预想,并且用更为惊叹的研究结果持续刷新肠道菌群在人类眼中的重要性。肠道菌群参与了人体自出生直至衰老中的生命代谢过程,因此,将菌群最为重要的一项健康指标在临床诊疗中加以深入研究尤为必要。以糖尿病、心脑血管疾病、痛风等代谢相关疾病以及感染性肠胃炎、肠易激综合症、肝硬化等疾病的发病相关的代谢机理与疾病预警模型建立的研究已取得相当进展并应用于临床中^[72-73]。在对

疾病与个体肠道菌群差异分析的基础之上,建立能够通过微生物诊断而进行的疾病早期诊疗,是目前的菌群研究热点问题。此外,过去几十年中过于依赖抗生素导致的大量耐药细菌传播,耐药细菌导致抗生素在感染性炎症治疗中的无力,如抗生素在治疗感染性肠炎等疾病中所导致的疾病反复发作,亟待开发抗生素的替代物或辅助治疗物以解决耐药性细菌、抗性基因等带来的负面效应。益生菌是目前研究中证明较为有效的生物制剂,可以对常见的致病菌产生抑菌拮抗作用。在治疗肠易激综合征、幽门螺杆菌感染性胃炎等方面有良好的临床效果。除了上述与人体营养代谢以及微生物感染等与菌群直接相关的疾病之外,肠道菌群与心脑轴之间所产生的重要共鸣关系也是研究者所关注的热点(图9)^[74]。有研究报道,肠道菌群紊乱,是导致抑郁症、帕金森病等心脑血管疾病的罪魁祸首^[75]。肠道菌群通过帮助人体消化营养物质,调节人体免疫系统等方式促进人体健康。肠道菌群结构遭到破坏导致微生态失调,引起人体结肠、胃部、食道、肝脏、乳腺等组织由致病菌感染所引起的炎症反应,而炎症则又加剧了微生态紊乱状态。炎症与菌群失调叠加,增加了肿瘤的发生概率。伴随科技手段的进步,目前的研究已经掌握了与多种癌症发病相关的微生物种类。介于微生物与癌症的密切联系,对人体共生菌群的研究不可懈怠,力求能够发现癌症早期的菌群变化规律,使之能够成为癌症预警的生物探测靶点。未来研究中的主要挑战则是将微生物与肿瘤发生之间的阶段关系明确化,为益生菌在癌症预防及治疗中的应用提供更多有益的科学依据。由此可见,肠道菌群与人体健康的重要作用已渗透到全身性的慢性炎症及代谢系统相关疾病中,同时也通过心脑轴操控着人体的神经系统与各器官的健康状态。因此,对于肠道菌群的深入研究及益生菌的开发,

将在人类疾病诊疗中爆发巨大的潜能。

9 结论与展望

肠道菌群与人体健康息息相关,维持健康的肠道微生态有助于人体预防乃至治疗如肿瘤、消化道炎症、心脑血管及免疫系统等诸多高发疾病。益生菌在提升人体健康水平中也扮演着举足轻重的角色,益生菌可维护肠道菌群的健康稳态,刺激宿主的免疫系统,增强宿主的免疫应答反应,从而帮助宿主抵抗各类疾病的发生。益生菌在结肠癌、肝癌、乳腺癌等疾病的临床治疗中都表现出积极有效的辅助治疗效果,并且成功地应用于诸多感染性炎症治疗中,具备替代抗生素的潜能。但是,肠道菌群对疾病发生发展的防治机制仍旧存在许多未知,因此,未来的研究应围绕肠道菌群及益生菌在人体疾病防治中的作用机制进行更为深入的系统性挖掘。益生菌对于人体健康有积极的影响,而乳制品是益生菌进入人体最好的介质之一,可以增强益生菌对人体健康的促进作用,提高人体的免疫力,增强对病原体的抵抗能力。乳制品尤其是发酵乳制品,其本身就是公认的益生元,可以促进肠道有益菌的生长与繁殖,发酵乳糖产生大量的短链脂肪酸,降低肠道pH值,抑制致病菌的繁殖。乳制品的诸多益处恰好与益生菌相得益彰,并且乳制品作为益生菌的完美介质,更加有效地保证益生菌的活力,并助其在肠道内最大限度地发挥益生作用。在针对中国人群肠道菌群特征的研究基础之上,开发适应中国人群肠道菌群特点的益生菌,通过科学的例证大力推广,将肠道菌群与益生菌从科研领域普及至大众群体之中,发挥其特有的优势,为人类健康做出应有的贡献。

参考文献(References)

- [1] Wen Y Z, Yue Y Y, Tian S S, et al. Isolation and identification of dominant microorganisms involved in naturally fermented goat milk in Haixi region of Qinghai, China[J]. *Annals of Microbiology*, 2008, 58(2): 213-217.
- [2] Zhuang G, Wang J, Yan L, et al. In vitro comparison of probiotic properties of *Lactobacillus casei* Zhang, a potential new probiotic, with selected probiotic strains[J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2009, 42(10): 1640-1646.
- [3] Liu W J, Sun Z H, Zhang J C, et al. Analysis of microbial composition in acid whey for dairy fan making in yunnan by conventional method and 16S rRNA sequencing[J]. *Current Microbiology*, 2009, 59(2): 199-205.
- [4] Bao Q, Yu J, Liu W, et al. Predominant lactic acid bacteria in traditional fermented yak milk products in the Sichuan Province of China[J]. *Dairy Science & Technology*, 2012, 92(3): 309-319.
- [5] Sun Z, Liu W, Gao W, et al. Identification and characterization of the dominant lactic acid bacteria from kurut: The naturally fermented yak milk in Qinghai, China[J]. *Journal of General & Applied Microbiology*, 2010, 56(1):1-10.
- [6] Menghe B, Liu W J, Wu R, et al. Evaluation of potential probiotics properties of the screened *Lactobacilli* isolated from home-made kou-

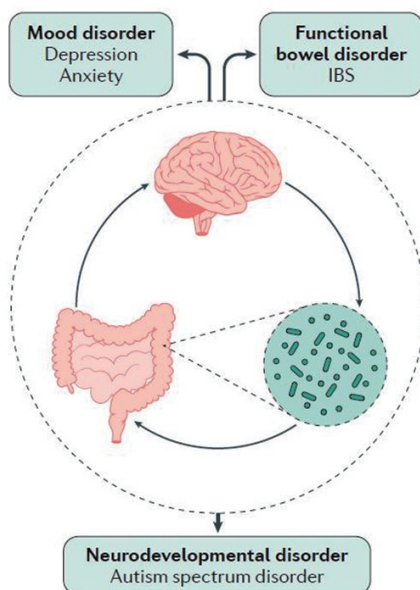


图9 肠道菌群与脑生态轴

Fig. 9 Brain-gut-microbiota axis

- miss in Mongolia[J]. *Annals of Microbiology*, 2009, 59(3): 493–498.
- [7] Sun T S, Zhao S P, Wang H K, et al. ACE-inhibitory activity and gamma-aminobutyric acid content of fermented skim milk by *Lactobacillus helveticus*, isolated from Xinjiang koumiss in China[J]. *European Food Research and Technology*, 2009, 228(4): 607–612.
- [8] Wang J, Guo Z, Zhang Q, et al. Fermentation characteristics and transit tolerance of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang in soymilk and bovine milk during storage[J]. *Journal of Dairy Science*, 2009, 92(6): 2468–2476.
- [9] Wu R, Wang L, Wang J, et al. Isolation and preliminary probiotic selection of *lactobacilli* from koumiss in Inner Mongolia[J]. *Journal of Basic Microbiology*, 2009, 49(3): 318–326.
- [10] Wen Y Z, Wu R N, Zhi H S, et al. Molecular cloning and characterization of bile salt hydrolase in *Lactobacillus casei* Zhang[J]. *Annals of Microbiology*, 2009, 59(4): 721–726.
- [11] Zhang W, Sun Z, Bilige M, et al. Complete genome sequence of probiotic *Lactobacillus plantarum* P-8 with antibacterial activity[J]. *Journal of Biotechnology*, 2015, 193(41/42): 241–247.
- [12] Zhang W Y, Yu D L, Sun Z H, et al. Preliminary analysis of glutathione S-transferase homolog from *Lactobacillus casei* Zhang[J]. *Annals of Microbiology*, 2009, 59(4): 727–731.
- [13] Zhang W, Yu D, Sun Z, et al. Complete genome sequence of *Lactobacillus casei* Zhang, a new probiotic strain isolated from traditional homemade koumiss in Inner Mongolia, China[J]. *Journal of Bacteriology*, 2010, 192(19): 5268–5269.
- [14] Zhao W, Chen Y, Sun Z, et al. Complete genome sequence of *lactobacillus helveticus* H10[J]. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193(10): 2666–2667.
- [15] Sun Z, Harris H M B, Mccann A, et al. Expanding the biotechnology potential of *lactobacilli* through comparative genomics of 213 strains and associated genera[J]. *Nature Communications*, 2015, 6(1): 8322.
- [16] Kotzamanidis C, Kourelis A, Litopoulou-Tzanetaki E, et al. Evaluation of adhesion capacity, cell surface traits and immunomodulatory activity of presumptive probiotic *Lactobacillus* strains[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2010, 140(2/3): 154–163.
- [17] Kourelis A, Zinonos I, Kakagianni M, et al. Validation of the dorsal air pouch model to predict and examine immunostimulatory responses in the gut[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2010, 108(1): 274–284.
- [18] Galdeano C M, Perdíg N G. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity[J]. *Clinical & Vaccine Immunology*, 2006, 13(2): 219–226.
- [19] Castillo N A, Perdíg N G, Leblanc A D M D. 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(41): 177.
- [20] Jim Nez E, Fern Ndez L, Maldonado A, et al. Oral administration of *Lactobacillus* strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation[J]. *Applied and environmental microbiology*, 2008, 74(15): 4650–4655.
- [21] Kim S, Singh V P, Seo Y, et al. Treatment of infectious mastitis during lactation: Antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(12): 1551–1558.
- [22] Vázquez-Fresno R, Llorach R, Marinic J, et al. Urinary metabolomic fingerprinting after consumption of a probiotic strain in women with mastitis[J]. *Pharmacological Research*, 2014, 87(9): 160–165.
- [23] Wang Y, Xie J, Wang N, et al. Zhang modulate cytokine and Toll-like receptor expression and beneficially regulate poly I:C-induced immune responses in RAW264.7 macrophages[J]. *Microbiology & Immunology*, 2013, 57(1): 54–62.
- [24] Wang Y, Xie J, Li Y, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* Zhang reduces pro-inflammatory cytokine production and hepatic inflammation in a rat model of acute liver failure[J]. *European Journal of Nutrition*, 2016, 55(2): 821–831.
- [25] Wang Y, Li Y, Xie J, et al. Protective effects of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang against endotoxin- and D-galactosamine-induced liver injury in rats via anti-oxidative and anti-inflammatory capacities[J]. *International Immunopharmacology*, 2013, 15(1): 30–37.
- [26] Zhang Y, Du R T, He Q W, et al. Effect of *lactobacillus casei* Zhang administration on liver lipids metabolism of high-fat diet induced hypercholesterolemia rats[J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2012, 13(1): 33–7.
- [27] Zhang Y, Du R T, Wang L F, et al. The antioxidative effects of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang on the hyperlipidemic rats[J]. *European Food Research & Technology*, 2010, 231(1): 151–158.
- [28] Zhang Y, Guo X, Guo J, et al. *Lactobacillus casei* reduces susceptibility to type 2 diabetes via microbiota-mediated body chloride ion influx [J]. *Scientific Reports*, 2014, 4(4): 5654.
- [29] Zhang J, Wang L, Guo Z, et al. 454 pyrosequencing reveals changes in the faecal microbiota of adults consuming *Lactobacillus casei* Zhang [J]. *Fems Microbiology Ecology*, 2014, 88(3): 612–622.
- [30] Kwok L Y, Wang L, Zhang J, et al. A pilot study on the effect of *Lactobacillus casei* Zhang on intestinal microbiota parameters in Chinese subjects of different age[J]. *Beneficial Microbes*, 2014, 5(3): 295–304.
- [31] Wang L, Zhang J, Guo Z, et al. Effect of oral consumption of probiotic *Lactobacillus plantarum* P-8 on fecal microbiota, SIgA, SCFAs, and TBAs of adults of different ages[J]. *Nutrition*, 2014, 30(7/8): 776–783.
- [32] Kwok L Y, 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, 1(1): 1–9.
- [33] Iemoli E, Trabattini D, Parisotto S, et al. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2012, 46(Suppl 1): S33–S40.
- [34] Wang H K, Yan H, Jing S, et al. Activity against plant pathogenic fungi of *Lactobacillus plantarum* IMAU10014 isolated from Xinjiang koumiss in China[J]. *Annals of Microbiology*, 2011, 61(4): 879–885.
- [35] Wang H, Shi J, Zhang H, et al. A survey of some antifungal properties of lactic acid bacteria isolates from koumiss in China[J]. *International Journal of Dairy Technology*, 2011, 64(4): 585–590.
- [36] Li C, Chen Y, Kwok L Y, et al. Identification of potential probiotic *Lactobacillus plantarum* isolates with broad-spectrum antibacterial activity[J]. *Dairy Science & Technology*, 2015, 95(3): 381–392.
- [37] Yu H J, Chen Y F, Yang H J, et al. Screening for *Lactobacillus plantarum* with potential inhibitory activity against enteric pathogens[J]. *Annals of Microbiology*, 2015, 65(3): 1–9.
- [38] Bäckhed F, Ley R E, Sonnenburg J L, et al. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine[J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915–1920.
- [39] Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman D A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease[J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 811–818.

- [40] Xu M Q, Cao H L, Wang W, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(1): 47–48.
- [41] Round J L, Mazmanian S K. Inducible Foxp³⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota[J]. *PNAS*, 2010, 107(27): 12204–12209.
- [42] Smits L P, Bouter K E C, Vos W M D, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 946–53.
- [43] Moco S, Ross A B. Can we use metabolomics to understand changes to gut microbiota populations and function? A nutritional perspective [J]. *Molecular & Integrative Toxicology*, 2015: 83–108.
- [44] Tuomisto S, Pessi T, Collin P, et al. Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhotics[J]. *BMC Gastroenterology*, 2014, 14(1): 1–8.
- [45] Khoruts A, Dicksved J, Jansson J K, et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2010, 44(5): 354.
- [46] Bauer M P, Notermans D W, van Benthem B H, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: A hospital-based survey[J]. *The Lancet*, 2011, 377(9759): 63–73.
- [47] Alanne S. Nutrition economic evaluation of allergy treatment in infants and children: Background for probiotic studies[J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2012, 23(5): 234–237.
- [48] Shovna, Senan S, Prajapati J B. Food allergy: Its control by probiotic—A review[J]. *Asian Journal of Dairy & Food Research*, 2013, 32(4): 251–256.
- [49] Lubis A. Food allergy gastrointestinal manifestations: 43969 probiotic effect of the regulation of innate immune response, dc and adaptive cellular immune response and the balance TH1, TH2, TREG through sensors TLR-2 and TLR-4, on the intestinal mucosa in BALB/C health status and Balb/C status of exposure to LPS[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2012, 4(5): 466–470.
- [50] Ashraf R, Shah N P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms[J]. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 2014, 54(7): 938–956.
- [51] Chang J Y, Antonopoulos D A, Kalra A, et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *clostridium difficile*-associated diarrhea[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197(3): 435–438.
- [52] Jeffery I B, O'Toole P W, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 997.
- [53] Rajilic stojanovic M, Biagi E, Heilig H G, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1792–1801.
- [54] Frémont M, Coomans D, Massart S, et al. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients[J]. *Anaerobe*, 2013, 22: 50–56.
- [55] Lakhani S E, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2010, 7(1): 79.
- [56] Sheedy J R, Wetenhall R E, Scanlon D, et al. Increased d-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome[J]. *Vivo*, 2009, 23(4): 621–628.
- [57] Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis[J]. *PNAS*, 2011, 108(11): 4592–4598.
- [58] Karlsson F H, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome[J]. *Nature Communications*, 2012, 3(4): 1245.
- [59] Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(2): 6–12.
- [60] Duncan S H, Lobley G E, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss[J]. *International Journal of Obesity*, 2008, 32(11): 720–724.
- [61] Amar J, Burcelin R, Ruidavets J B, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 87(5): 1219–1223.
- [62] Teixeira T F, Collado M C, Ferreira C L, et al. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability[J]. *Nutrition Research*, 2012, 32(9): 637–647.
- [63] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761–1762.
- [64] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity[J]. *PNAS*, 2013, 110(22): 9066–9071.
- [65] Zhu Q, Jin Z, Wu W, et al. Analysis of the intestinal lumen microbiota in an animal model of colorectal cancer[J]. *PloS One*, 2014, 9(6): e90849.
- [66] Zhang J, Guo Z, Xue Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities[J]. *Isme Journal*, 2015, 9(9): 1979.
- [67] Kwok L Y, Zhang J, Guo Z, et al. Characterization of fecal microbiota across seven Chinese ethnic groups by quantitative polymerase chain reaction[J]. *PloS One*, 2014, 9(4): e93631.
- [68] Liu W, Zhang J, Wu C, et al. Unique features of ethnic mongolian gut microbiome revealed by metagenomic analysis[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(5): 211–215.
- [69] Zhang J, Zheng Y, Guo Z, et al. The diversity of intestinal microbiota of Mongolians living in Inner Mongolia, China[J]. *Beneficial Microbes*, 2013, 4(4): 319–328.
- [70] Zhang J, Guo Z, Lim A A Q, et al. Mongolians core gut microbiota and its correlation with seasonal dietary changes[J]. *Scientific Reports*, 2014, 4(2969): 5001.
- [71] Li J, Xu H, Sun Z, et al. Effect of dietary interventions on the intestinal microbiota of Mongolian hosts[J]. *Science Bulletin*, 2016, 20(1): 1605–1614.
- [72] McCarthy M I. Genetics of T2DM in 2016: Biological and translational insights from T2DM genetics[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(2): 71–72.
- [73] Gece K B, Lakatos P L. IBD in 2016: Biologicals and biosimilars in IBD—the road to personalized treatment[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(2).
- [74] Dinan T G, Cryan J F. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis—Mood, metabolism and behaviour[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(2): 69.
- [75] Garrett W S. Gut microbiota in 2016: A banner year for gut microbiota research[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(2): 78–80.

Probiotic, intestinal microbiota and human health

MA Chen, ZHANG Heping

Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education; Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China

Abstract Human gut microbiota is of great importance, as indicated by accumulated evidences of its close association with human health. As an internalized ‘microbial organ’, the gut microbiota provides many functions that are not encoded in the host genome but shown to be essential to human health, such as short-chain fatty acid (SCFA) production and vitamin synthesis. Such health-relevant functions may be considered ecosystem services provided by the gut microbiota for the host. A number of factors influence the composition and metabolic activity of the colonic microbiota, and probiotics are believed to be an important regulator of intestinal bacterial diversity and metabolism in addition to genetic factors and diet. Probiotics are living micro-organisms that confer beneficial effects to the host, and it is believed that they hold great potential for regulating intestinal bacterial metabolism. Recent evidence has shown that probiotics play major roles in maintaining equilibrium and stability of enteric microbiota, which in turn aids in gastrointestinal functions, including control of transit time, bowel habits, nutrient bioavailability, and modulation of gastrointestinal immune activity. Therefore, aiming at the characteristics of population structure and function of intestinal flora research, to develop of probiotic strains intestinal flora to adapt to our country crowd is of great importance. It is urgent to establish microbial models for early diagnosis of disease and at the same time to vigorously develop excellent probiotic bacterial species resources as an effective scientific guidance and replacement therapy in order to solve the antibiotic resistance problem, by combining intestinal flora and human disease diagnosis and treatment.

Keywords probiotic; intestinal microbiota; human disease

(责任编辑 田恬)