

益生菌降胆固醇功能研究进展

郭春锋, 张兰威*

(哈尔滨工业大学食品科学与工程学院, 哈尔滨 150090)

摘要:本文对益生菌在动物及人体上的降胆固醇功能及可能机理进行了综述。益生菌是一类能够对人体健康起到促进作用的活体微生物。现已发现某些乳杆菌、双歧杆菌和肠球菌属的一些菌株具有降低血清胆固醇水平的能力。由于实验动物和人体在生理学上存在差异,因此同一菌株在实验动物和人体上获得的结论可能不同。关于益生菌降胆固醇功能的机理,研究者提出了不同的假说。这些假说包括:(1)益生菌将胆固醇吸收至细胞膜或细胞质中;(2)益生菌将胆固醇吸附到细胞表面;(3)胆固醇和游离胆盐在酸性环境下发生共沉淀;(4)结合胆盐被益生菌的胆盐水解酶水解成了游离胆盐,后者具有较低的溶解度,不易被肠道回收;(5)胆酸被益生菌的荚膜胞外多糖黏附到了细胞表面;(6)益生菌发酵肠道食源性未消化的碳水化合物产生丙酸,后者能够抑制肝脏胆固醇的生物合成,从而导致血清胆固醇水平降低;(7)益生菌通过下调 NPC1L1 蛋白基因表达来降低小肠细胞对胆固醇的吸收;(8)益生菌抑制胆固醇乳化胶束的形成。这些假说将为我们认识益生菌的降胆固醇机制及潜在降胆固醇功能菌株的筛选提供了依据。

关键词: 益生菌; 降胆固醇功能; 动物实验; 人体实验; 机理

中图分类号: Q935 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2010) 12-1590-10

心脑血管疾病目前已成为中国居民的首要死因^[1],而引发心脑血管疾病的主要原因之一就是高血脂症。临床实践表明,降低血清胆固醇浓度能够显著降低心脑血管病的死亡率^[2]。益生菌是一类能够对人体健康起到促进作用的活体微生物。迄今为止,已发现其具有多种生物活性。降低血清胆固醇水平是其重要的生理活性之一。自从 Shaper^[3]和 Mann 等^[4]发现 *L. acidophilus* 发酵酸奶对非洲部落成年男性血清胆固醇水平具有潜在的调节功能后,各种关于益生菌降胆固醇功能的研究逐渐开展起来,由此拉开了益生菌降胆固醇功能研究的序幕。

1 益生菌体内降胆固醇功能研究

1.1 人体实验研究

在 Shaper 和 Mann 等之后, Harrison 等^[5]用

L. acidophilus 发酵酸奶喂养婴儿后发现婴儿粪便中乳杆菌数量明显增加,与此同时血清胆固醇水平也明显降低。这提示 *L. acidophilus* 对婴儿血清胆固醇水平可能同样具有调节作用。然而,并非所有 *L. acidophilus* 均具有调节人体血清胆固醇的功能。De Roos 等^[6]采用随机和安慰剂对照的平行设计研究了 *L. acidophilus* L-1 对人体血清胆固醇水平的影响。78 名成年受试者被随机分为两组,一组每天食用 500 mL *St. thermophilus* 发酵酸奶,另一组每天食用 500 mL *L. acidophilus* L-1 发酵酸奶,历时 6 周后发现两组受试者血清胆固醇水平无显著差异; Lewis 等^[7]采用随机双盲和安慰剂对照的交叉设计研究了 *L. acidophilus* LA-1 对人体血清胆固醇水平的影响,结果同样发现该菌株对受试者血清胆固醇水平无显著影响。

基金项目: 国家“863 计划”(2007AAZ354); 国家科技支撑计划“十一五”奶业重大专项(2006BAD04A09)

* 通信作者。Tel: +86-451-86282901; E-mail: lanweizhang@yahoo.com.cn

作者简介: 郭春锋(1978-),男,黑龙江人,博士研究生,目前从事功能性益生菌筛选研究。E-mail: guochunfeng@yeah.net

收稿日期: 2010-06-09; **修回日期:** 2010-07-01

关于发酵乳的降胆固醇功能, Gaio 酸奶是被研究得最多的产品。该酸奶由丹麦 MD 食品公司生产, 由一株 *E. faecium* CSCC 5140 和两株 *St. thermophilus* 混合发酵^[8]。迄今为止, 共有 5 个国际研究对该产品的降胆固醇功能进行了报道, 并且均不同程度反映了该酸奶对人体血清 TC 和/或 LDL-C 水平的调节作用。Agerholm-Larsen 等^[8]将这 5 个研究的数据汇集到一起进行了 meta 分析, 结果显示 Gaio 酸奶对人体血清 TC 和 LDL-C 水平的降低幅度分别达 4% 和 5%。然而, 该酸奶的降胆固醇功能由何菌产生尚不知晓。不过, 体外实验表明 *St. thermophilus* 对酸和胆盐均比较敏感^[9], 在人体肠道内存活能力较差。这提示该酸奶的降胆固醇效应可能与菌株 *E. faecium* CSCC 5140 有关。

关于双歧杆菌调节人体血清胆固醇水平的研究也有报道。Xiao 等^[10]采用平行设计研究了 *B. longum* BL1 发酵乳对人体血清胆固醇水平的影响, 发现该菌株只对那些初始血清 TC 水平高于 2.2 g/L 的受试者有效, 而对于那些初始血清 TC 水平低于 2.2 g/L 的受试者, 该菌株未体现出显著的降胆固醇效应。Andrade^[11]等也发现了类似现象。研究者采用交叉设计研究了复合菌株 *L. acidophilus* 145 和 *B. longum* BB536 对人体血清胆固醇水平的影响, 结果发现该复合菌株只对那些初始血清 TC 水平高于 1.9 g/L 的受试者有效。此外, Ataie-Jafari 等^[12]采用交叉设计研究了益生菌发酵剂 ABY-1 (由 *L. acidophilus* 和 *B. lactis* 组成) 对人体血清胆固醇水平的影响, 结果发现该复合菌株能有效降低轻中度高血清胆固醇患者血清 TC 水平。

1.2 动物实验研究

近年来, 研究者在鼠、猪和兔等实验动物上发现了许多具有降胆固醇功能的菌株。这些菌株主要包括嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、瑞士乳杆菌、加氏乳杆菌、屎肠球菌、长双歧杆菌和乳双歧杆菌等。表 1 将一些比较重要的动物实验研究数据进行了归纳汇总。从这些数据可以看出益生菌主要能降低实验动物血清 TC 和 LDL-C 水平, 而对血清 HDL-C 水平产生显著影响的菌株较少。这与人体实验发现的规律基本类似。

由表 1 的数据可以发现益生菌对实验动物血清胆固醇水平的影响程度要明显的高于人体。这一方面与剂量有关, 另一方面则与实验动物的生理特点有关。实验动物至少在消化系统上就与人体有很大差别。在研究过程中这些差别是必须要考虑的因

素。比如, 人空腹时胃内容物的平均 pH 值为 1.5 左右^[13], 进食后胃内容物 pH 值会有短时上升, 然后逐渐回落至 1.5^[14]。在如此苛刻的条件下, 人胃内容物的活菌数通常不超过 10^3 CFU/mL^[15]。而最常见的实验动物大鼠和小鼠则与此明显不同, 它们空腹时胃内容物的平均 pH 值为 4.0 左右^[16], 进食后 pH 值反而会下降, 但不会低于 3.0^[16]。在这样一个相对温和的条件下, 鼠科动物胃内容物的活菌数通常可高达 10^7 CFU/mL^[15]。由此可见, 被鼠科动物摄入的益生菌经过胃后被胃酸杀死的比例要明显低于人体。此外, 有报道显示, 大鼠的胆盐构成与人类也有较大差别。大鼠胆囊中的胆盐几乎全部为牛磺酸结合胆盐^[17], 甘氨酸结合胆盐极少, 而人类胆囊胆汁中的胆盐则以甘氨酸结合胆盐为主, 甘氨酸结合胆盐与牛磺酸结合胆盐的摩尔比大致为 2:1^[18]。由于胆盐水解酶具有底物特异性, 因此胆盐水解酶活性细菌在大鼠和人体内对胆盐的解离程度可能是不同的。

2 益生菌降胆固醇的机理

2.1 细菌的胆盐水解酶活性

胆盐水解酶 (Bile Salt Hydrolase, BSH, EC 3.5.1.24) 为 N 末端亲核水解酶, 它能特异性地水解结合胆盐的酰胺键, 释放出游离胆盐和氨基酸 (甘氨酸或牛磺酸)。胆盐水解酶作用的底物是广泛的, 包括人类胆汁中的主要六种结合胆汁酸, 即甘氨酸胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸和牛磺鹅脱氧胆酸^[34]。迄今为止, 在微生物中只发现细菌具有胆盐水解酶活性, 而且除拟杆菌外, 其它胆盐水解酶阳性菌株均为革兰氏阳性菌, 并且主要分布在哺乳动物肠道细菌的乳杆菌属、双歧杆菌属、肠球菌属和梭菌属中^[35]。

2.1.1 胆固醇和游离胆盐发生共沉淀: 在体外条件下, 具有胆盐水解酶活性的细菌能将培养基中的结合态胆盐水解成游离胆盐。游离胆盐的 pKa 值大约为 5.0, 并且质子化的游离胆盐具有很低的溶解度。因此, 在酸性环境下解离胆盐很容易从溶液中沉淀下来^[36]。Klaver 等^[37]发现当培养基的 pH 值低于 6.0 时, 其中的游离胆盐就会开始沉淀, 但此时培养基中的胆固醇仍能稳定存在。然而, 当培养基的 pH 值低于 5.5 时, 其中的胆固醇便会随着游离胆盐一起沉淀下来。这就是所谓的共沉淀现象。研究者对 *L. acidophilus* RP32 (ATCC 43121) 的体外降胆固醇特性进行了研究, 发现在自然发酵条件下

表 1 益生菌降胆固醇功能的一些重要动物实验研究

Table 1 Some important researches on hypocholesterolemic effects of probiotics in experimental animals

Strains	Experimental animal	Dose/ CFU · d ⁻¹	Origin of strain	Product type	Intake period/d	Serum cholesterol level		
						TC	HDL-C	LDL-C
						decrease/%	increase/%	decrease/%
<i>L. reuteri</i> ^[19]	Pig	2 × 10 ^{11.5}	Pig Feces	NFM	28	15.0	NS	24.0
<i>L. reuteri</i> CRL1098 ^[20]	Mice	1 × 10 ⁴	Sourdough	NFM	14	20.2	ND	ND
<i>L. plantarum</i> NTU102 ^[21]	Hamsters	Free intake	Pickle	FM	56	23.5	-30.5	23.8
<i>L. plantarum</i> CK102 ^[22]	Rats	Free intake	Adult feces	Suspension	42	27.9	NS	28.7
<i>L. acidophilus</i> RP32 (ATCC43121) ^[23]	Pig	5 × 10 ¹⁰	Rectum of pig	NFM	10	16.3	ND	ND
<i>L. acidophilus</i> ATCC43121 ^[24]	Rats	2 × 10 ⁶	Rectum of pig	LP	21	24.4	NS	ND
<i>L. acidophilus</i> ATCC43121 ^[25]	Pig	5 × 10 ¹¹	Rectum of pig	NFM	15	11.8	NS	NS
<i>L. plantarum</i> PH04 ^[26]	Mice	1 × 10 ⁷	Infant feces	Suspension	14	6.9	ND	ND
<i>L. plantarum</i> MA2 ^[27]	Rats	1 × 10 ¹¹	Kefir	LP	35	20.8	ND	20.1
<i>L. acidophilus</i> BCRC 17010 (ATCC43121) ^[21]	Hamsters	Free intake	Rectum of pig	FM	56	30.1	-33.6	45.5
<i>L. gasserii</i> SBT0270 ^[28]	Rats	Free intake	Human intestine	NFM	14	37.4	NS	65.1
<i>L. fermentum</i> LF11976(ATCC11976) ^[29]	Hamsters	6.5 × 10 ¹²	Infant intestine	Microcapsule	126	21.4	NS	31.4
<i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> NTU101 ^[21]	Hamsters	Free intake	Infant feces	FM	56	26.4	-23.8	30.5
<i>B. longum</i> BL1 ^[10]	Rats	4g	Unknown	LP	21	22.0	NS	41.2
<i>B. longum</i> SPM1207 ^[30]	Rats	2 × (10 ⁷ - 10 ⁸)	Adult feces	Suspension	14	23.8	NS	29.4
<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 ^[31]	Rats	Free intake	FM	FM	42	NS	NS	24.8
<i>E. faecium</i> CRL183 ^[32]	Rabbits	1 × 10 ⁸	NSLAB cheese starter	Suspension	60	NS	42.9	ND
<i>St. thermophilus</i> and <i>L. acidophilus</i> ^[33]	Mice	Free intake	Unknown	FM	56	31.0	NS	51.4

NS, Not significant; ND, Not determined; TC, Total cholesterol; HDL-C, High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol; FM, Fermented milk; NFM, Nonfermented milk; LP, Lyophilized powder.

该菌株能够显著脱除培养基中的胆固醇,然而当用发酵罐将体系的 pH 值控制在 6.0 时,这一脱除过程并不发生。研究者发现该菌株具有胆盐水解酶活性,因此认为该菌株在自然发酵条件下的胆固醇脱除作用应该归结于游离胆盐和胆固醇在酸性环境下的共沉淀效应。

事实上,这种共沉淀效应也被后来的一些研究所证实^[38-39]。然而,这种共沉淀效应的确切机制一直未曾见到报道。Klaver 等^[37]认为胆固醇在培养基中的稳定存在需要胆盐的乳化支持,在酸性环境下胆盐的解离可能破坏胆固醇胶束的稳定性,进而导致胆固醇从培养基中沉淀下来。最近, Liong 等^[40]的研究间接证明了这一推断的合理性。研究者对一些具有胆盐解离能力的乳杆菌共沉淀胆固醇

的能力进行了测试。研究者发现即使发酵液的最终 pH 值低至 4.0,培养基中的水溶性胆固醇也很少被沉淀下来,而其他研究者用非水溶性胆固醇所进行的实验表明菌株共沉淀胆固醇的能力可高达 50% 以上^[41]。胆固醇与水溶性胆固醇在培养基中的存在状态是完全不同的。胆固醇在培养基中以胶束形式存在,而水溶性胆固醇由于引入了亲水基团聚乙二醇在培养基中以非胶束形式存在,并具有高达 60 g/L 的溶解度^[40]。上述实验进一步表明共沉淀现象的发生是与胆固醇胶束的稳定性密切相关的。此外,还有一些研究显示共沉淀的胆固醇用 pH 值 7.0 的磷酸盐缓冲液冲洗后能重新溶解^[38,42],这表明共沉淀现象是一种与体系 pH 值密切相关的可逆的胶体化学行为。共沉淀作用虽然可以脱除培养基

中的胆固醇,从而引起培养基中胆固醇浓度的降低,然而这一过程只有在 pH 值低于 5.5 以下才能发生^[37],而人体肠道的 pH 值通常介于 6-8 之间^[43],很难低于 5.5,因此这一过程在人体内似乎很难发生。然而,游离胆盐本身在偏酸性的生理条件下,特别是在钙离子存在的条件下是有可能发生沉淀的^[36]。

2.1.2 游离胆盐不容易被肠道吸收:胆汁酸主要是在人体的回肠被吸收的。餐后上端回肠总胆汁酸浓度高达 10 mmol/L,而且这些胆汁酸绝大部分都以结合态形式存在。胆汁酸沿着回肠向下推进的同时逐渐被吸收,浓度逐渐降低,而且胆汁酸也逐渐被肠道细菌所解离。到了回肠末端总胆汁酸浓度仅为 2 mmol/L,而且其中至少一半是以游离态形式存在的^[44]。对于每次胆汁酸的肝肠循环,大约有 95% 的胆汁酸均是在回肠被吸收^[45],剩下的胆汁酸则进入大肠。在肠道细菌的作用下继续被解离。解离后的胆汁酸则被肠道菌进行化学修饰,最关键的是 7 α 脱羟基反应。该反应将胆酸转变成脱氧胆酸,将鹅脱氧胆酸转变成石胆酸^[46]。后两者具有较低的溶解度,不容易被大肠吸收(被动运输),进而随粪便排泄到体外。

一些研究已经显示具有胆盐水解酶活性的细菌能够显著降低实验动物血清胆固醇浓度。早期,Chikai 等^[47]发现无菌鼠粪便中无游离胆汁酸存在,然而将具有胆盐水解酶活性的人类肠道细菌经口灌胃给这些无菌鼠后它们粪便中出现了大量的游离态胆汁酸,同时粪便中总的胆汁酸排泄量也明显增加。这说明胆盐水解酶活性细菌能够加速体内胆汁酸向体外排泄。Smet 等^[19]用具有胆盐水解酶活性的 *L. reuteri* 饲喂高胆固醇饮食的猪,发现进食该菌株后猪血清 TC 和 HDL-C 水平与对照组相比显著降低,同时粪便中总胆汁酸的排泄量也明显增加。这提示该菌株的体内降胆固醇功能与粪便中总胆汁酸的排泄量增加有关。Usman 等^[28]用大鼠进行的实验也获得了类似发现。研究者用具有胆盐水解酶活性的 *L. gasseri* SBT0270 饲喂大鼠,结果发现进食该菌株后大鼠血清 TC 和 HDL-C 水平明显降低,同时粪便中总胆汁酸的排泄量也明显增加。由此研究者认为该菌株的体内降胆固醇活性与其胆盐水解酶活性密切相关。研究者推测,肠道内的胆盐被解离后,溶解度降低,不容易被肠道回收,从而随粪便排泄到体外,为了弥补肝肠循环过程中胆汁酸的不足,肝脏会利用血液中的胆固醇重新合成新的胆汁酸,以弥其

损失,通过该途径进而引起血清胆固醇水平的降低。该推断也被其他的一些研究者所认同^[48-49]。最近,Sridevi 等^[50]从 *L. buchneri* ATCC 4005 细胞超声破碎液中提取到胆盐水解酶,用结冷胶将其固定化,然后用该固定化酶喂养经 triton X-100 诱导的高血脂症大鼠,结果发现该固定化酶能显著降低高血脂症大鼠血清胆固醇水平。该实验直接证实了胆盐水解酶在动物体内发挥降胆固醇功能的可能性,也进一步说明胆盐水解酶活性细菌在动物体内的降胆固醇功能是其胆盐水解酶密切相关的。

2.2 细菌吸收或吸附胆固醇

细菌除了可以通过共沉淀方式脱除培养基中的胆固醇外,还可以通过另外一些途径发挥同样的作用。这些途径包括:(1) 细菌细胞壁吸附胆固醇;(2) 细菌细胞膜吸收胆固醇;(3) 细菌细胞质积累胆固醇;(4) 上述三种方式的组合。

由于具有胆盐水解酶活性的细菌可以通过解离培养基中的胆盐而引发胆固醇沉淀。因此在研究细菌对培养基中胆固醇的吸收或吸附作用时,必须排除该干扰。排除该干扰的手段主要有 3 种:(1) 用发酵罐将发酵体系的 pH 值控制在 6.0 以上^[51];(2) 在培养基中不加入胆盐^[52];(3) 培养结束后用 pH 7.0 的磷酸盐缓冲液冲洗细胞,溶解共沉淀的胆固醇^[39]。

Dambekodi 等^[51]为避免共沉淀现象发生用发酵罐将培养基的 pH 值控制在 6.0 以上,发现 *B. longum* 仍能脱除培养基中的胆固醇,而且被脱除的胆固醇有 20% 左右在细胞膜中被发现。研究者推测剩下的那部分胆固醇可能与细菌的细胞壁结合在一起。Tok 等^[52]对一些产胞外多糖的 *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* 体外脱除培养基中胆固醇的能力进行了研究。即使在无胆盐的情况下,这些细菌的生长细胞和热致死细胞仍能脱除培养基中的胆固醇,而且脱除能力与细菌产胞外多糖的能力成正相关。因此,研究者推测培养基中胆固醇的脱除可能是由细菌表面的荚膜胞外多糖黏附了培养基中的胆固醇导致的。Lye 等^[53]用扫描电镜观察到了黏附在乳杆菌细胞壁表面的胆固醇,研究者认为这种黏附特性是一种物理现象。该现象的发生与细菌细胞壁肽聚糖的氨基酸成分有关。Taranto 等^[54]用液体闪烁计数器研究了 *L. reuteri* CRL1098 对培养基中胆固醇的脱除作用,研究者发现培养基中消失的胆固醇除了发生共沉淀外,剩下的那部分全部集中在细菌

的细胞壁和/或细胞膜中,而细胞质中未发现有放射性胆固醇的存在。而 Tahri 等^[39]用双歧杆菌进行的实验则获得了与此完全相反的结论。研究者发现,对于生长细胞,培养基中消失的胆固醇除了部分发生了共沉淀外,剩下的绝大部分都集中在细菌细胞质中;对于静息细胞,培养基中消失的胆固醇几乎全部都是由共沉淀产生的,细菌几乎没有吸收或黏附培养基中胆固醇的能力。Grill 等^[41]发现当牛磺胆酸钠存在时,*L. amylovorus* 和 *B. breve* 细胞质中积累了培养基中大约 50% 的胆固醇,而当培养基中无胆盐存在的情况下,该两菌株几乎没有能力吸收培养基中的胆固醇。这说明胆盐对菌株吸收或吸附胆固醇的能力具有一定的影响。

由于乳酸菌和双歧杆菌等普遍缺乏胆固醇氧化酶及脱氢酶活性,并且在培养过程中培养基中的胆固醇总量并不随培养时间发生变化,因此培养基中被这些细菌脱除的胆固醇并没有被代谢^[38,55]。然而,在该情况下这些细菌吸附或吸收胆固醇有何生物学意义至今还不清楚。不过有研究显示吸收或黏附了培养基中胆固醇的微生物具有更强的抵抗超声破碎的能力^[51]。

关于益生菌降胆固醇功能的动物实验及人体实验研究已有很多。综合这些研究我们可以发现除 Gilliland 等外,很少有研究者将益生菌体内的降胆固醇作用归结为细菌对胆固醇的吸收或吸附作用。虽然 Gilliland 等曾将 *L. acidophilus* RP 32 (ATCC 43121) 在猪体内的降胆固醇作用归结于其对胆固醇的吸收作用,但后来的研究则表明这一作用应该归结于该菌株的胆盐水解酶活性,而与其胆固醇吸收功能无关^[37]。在人体实验方面,也尚无文献表明体外吸收或吸附胆固醇的菌株在人体内具有降低人体血清胆固醇的作用。通过对益生菌体外吸收或吸附胆固醇的能力及人体肠道内胆固醇吸收的生物学机制进行分析,我们认为那些体外吸收或吸附胆固醇的菌株在人体内可能很难起到降低人体血清胆固醇的作用。简要分析如下。

人体肠道内胆固醇的吸收要高度的依赖于一种 NPC1L1 受体蛋白的活性转运^[56]。该受体蛋白主要在十二指肠和上端空肠表达,肠道内的胆固醇也主要在此吸收。在该肠道部位内胆盐浓度高达 10 - 15 mmol/L^[57],细菌生长明显受到抑制,内容物中活菌数通常不超过 10⁴ CFU/mL^[58]。实际上,在该肠道部位人体所能承受的最大细菌浓度为

10⁶ CFU/mL 内容物。细菌浓度超此限度人体健康就会受到威胁,该疾病临床上称之为“小肠细菌过度生长 (Bacterial Overgrowth of the Small Intestine, BOSI)”^[59]。因此,益生菌在人体该肠段吸收或吸附的胆固醇的量不会超过 10 mg (益生菌在该肠段的浓度最高以 10⁶ CFU/mL 内容物计,流经该肠段的液体每天最高以 10 L 计,益生菌对胆固醇的吸收或吸附能力最高以 100 μg 胆固醇/10⁸ CFU 细菌计),而人体每天通过粪便向体外排泄的固醇类物质可高达 1 g 左右^[60]。这说明由益生菌摄入所导致的粪便中固醇类物质的排泄量仅增加了 1%,这个增加量恐怕很难对人体的血清胆固醇水平构成显著影响。在上面的计算中,益生菌对胆固醇的吸收或吸附能力以目前体外实验的最高结果计。实际上,益生菌吸收或吸附胆固醇的能力要明显地依赖于生长。处于非生长状态的益生菌吸收或吸附胆固醇的能力很差,甚至几乎没有。体外实验中采用的牛胆盐浓度通常为 0.3% (牛胆盐为混合物,纯度通常低于 80%,我们实验室现采用的 sigma 公司生产的牛胆盐的纯度只有 52%),因此这样的胆盐浓度只能模仿人体回肠胆盐浓度^[57],与十二指肠和上段空肠内容物中的胆盐浓度有很大差别。由此可见,细菌在体内的生长速度可能要比体外慢得多,因而菌株对胆固醇的吸收或吸附能力可能也要比体外差很多。

2.3 其它机理

Pereira 等^[61]采用三隔室连续培养系统模仿人类肠道的微生态环境对 *L. fermentum* KC5b 的体外降胆固醇特性进行了研究,发现将该菌株接种于该系统后,系统中的醋酸含量降低了 9% - 27%,丙酸含量增加了 50% - 90%。由于醋酸盐具有升高血清胆固醇的作用,而丙酸盐具有抑制肝脏合成内源性胆固醇的作用,因此研究者认为这一过程如果在体内也能发生,将有可能起到相应的降低人体血清胆固醇水平的作用。Pigeon 等^[62]发现产荚膜胞外多糖的酸奶发酵剂菌株具有脱除培养基中胆酸(游离胆汁酸的一种)的作用,并且这种脱除作用与荚膜胞外多糖的产量成正相关。研究者认为细菌荚膜胞外多糖具有黏附胆酸的生物特性,并推断菌株的该特性有可能起到降低人体血清胆固醇水平的作用。Kurdi^[63]等发现肠道双歧杆菌均具有不同程度吸收胆酸的能力,而且被吸收的胆酸主要积累在细胞质内。这种积累过程要依赖于细菌细胞内外的

pH 值差异。细胞外的偏酸性环境能加剧这种积累过程,然而肠道内的短链脂肪酸却能抑制这种积累过程。Hang 等^[64]研究发现 *L. acidophilus* ATCC 4356 可以通过分泌可溶性效应分子降低了 Caco-2 细胞中 NPC1L1 基因的表达,从而抑制该细胞对胶束胆固醇的摄取能力,此外,该菌株还可以通过部分调节肝脏 X 受体来介导这种效应。研究者指出 *L. acidophilus* ATCC 4356 的这种特性可以为开发新的具有降胆固醇活性的益生菌奠定理论基础。最近, Lye 等^[53]发现具有胆盐水解酶活性的乳杆菌具有抑制培养基中胆固醇乳化胶束形成的作用。研究者认为细菌通过该途径可以抑制胆固醇被人体肠道吸收,进而起到降低血清胆固醇水平的作用。

3 展望

对于益生菌开发工作,安全性是功能性的前提,失去安全性的功能性将不再具有意义。大肠内的拟杆菌和梭菌属等细菌对解离胆盐具有一定的化学修饰作用,修饰产物脱氧胆酸和石胆酸等可能存在着潜在的致癌活性^[35,65]。具有胆盐水解酶活性的微生物在发挥降胆固醇功能的同时是否具有足够的安全性急需进行科学评价。将安全性背景模糊的菌株用于临床测试这有悖于人类的伦理道德,也是不允许的。因此,安全性评价将是制约人体实验向前推进的一个关键性瓶颈,也是益生菌机理研究的一个主要障碍。

那些吸收或吸附胆固醇的菌株虽然在人体内可能起不到显著的降胆固醇作用,但该类菌株在体外仍具有潜在的应用价值。利用该类菌株可以生产一些低胆固醇的流体及半流体发酵食品,如发酵酸奶油等^[66]。与生产相关的一些技术问题,如影响因素和工艺优化等有待研究。胆盐水解酶基因在人类肠道细菌中大量存在。胆盐水解酶活性可能有助于提高细菌的胆盐耐受能力,进而增强它们在肠道内的生存及定植能力。因此,胆盐水解酶活性可能是细菌适应肠道环境而采取的一种应对策略^[67],然而胆盐水解酶活性对细菌,特别是肠道细菌的确切生物学意义至今还不清楚^[68]。为阐明这一过程的具体生物学意义,还需要进行更多的研究,特别是体内研究。作为益生菌的乳酸菌和双歧杆菌等在体内和体外的生长模式是不一样的。在体外静态纯培养过程中,这些微生物存在着对数生长期,生长速度较快,而在体内它们却处于动态的混合培养模式。由于其

它肠道微生物与其竞争营养物质,其生长速度通常比体外慢得多^[69]。由于体外静态纯培养模式和体内动态混合培养模式之间存在着较大差别,因此益生菌的降胆固醇机制更需要借助人体肠道模拟器或在体内进行研究。在体内研究层面,可首先在无菌动物上进行实验,以排除其它肠道菌的干扰,直接研究胆盐水解酶活性菌株或游离胆汁酸黏附菌株对肠道胆盐的影响。当然,也可在常规动物上进行瘘管或灌流实验,以研究益生菌对整个肝肠循环过程所产生的影响。借助气相色谱或高效液相色谱等技术手段对实验动物肠道内容物或粪便样品中的胆汁酸及中性固醇类物质进行检测将有助于这一过程的研究。此外,胆盐在肠道内是以胶束形式存在的^[36],而细菌的胆盐水解酶通常为胞内酶^[35,68],细菌如何捕获胞外以胶束形式存在的胆盐并有效地将其转移到胞内进行解离以及解离产物的命运和流向等问题也有待阐明。胆盐水解酶基因在微生物种属内差别很大^[45],能否找到益生菌胆盐水解酶基因的保守序列以实现利用 PCR 技术对候选菌株进行高通量筛选有待尝试。最后,食物成分对肠道胆盐的胶体化学行为的影响及对益生菌体内解离或黏附胆盐能力的影响等也有待被研究。

4 结论

迄今为止,在实验动物及人体上已经发现了大量具有降胆固醇功能的菌株。虽然在实验动物上体现出降胆固醇活性的菌株来自于各种不同生境,但在人体上真正体现出降胆固醇活性的菌株绝大部分均分离自人类肠道或粪便。益生菌具有宿主特异性。*L. acidophilus* ATCC 43121 最初从猪直肠分离到。它在猪、大鼠和仓鼠上均体现了显著的降胆固醇活性(见表 1),然而在人体上却未发现该活性的存在^[70]。人体肠道内的固有细菌经历了漫长的驯化历程,已适应了人体肠道环境并被人体免疫系统所接受,因此从人源性菌株中筛选到具有降低人体血清胆固醇活性菌株的概率要远高于其它途径。由于实验动物与人在消化道生理学、循环系统及免疫系统等方面存在着一定差异,因此对于人体用途的益生菌最终还需要在人体上进行临床测试,而且长期效应也有待被考察。

关于益生菌降胆固醇的机理,不同研究者提出了不同假说。不可否认,一株在体内发挥了降胆固醇功能的菌株可能同时存在着多种降胆固醇机制。

但对于单一机制来讲,细菌仅通过吸收或吸附胆固醇或细菌仅通过抑制胆固醇乳化胶束形成这样的途径在人体内似乎很难起到降低血清胆固醇水平的作用,因为这两条途径作用的肠道部位均是十二指肠和上端空肠,在此区域内益生菌很难达到足够的生物量。同样,益生菌通过共沉淀方式抑制肠道胆固醇吸收的途径在人体内也是很难成立的,因为人体肠道的 pH 值通常很难低于 5.5。对于益生菌通过发酵肠道食源性未消化的碳水化合物产生丙酸以及通过下调小肠细胞 NPC1L1 蛋白表达这两条途径能否达到降低血清胆固醇的作用,暂时还很难给出合理的评价。前者发挥作用的目标肠道部位是盲肠和结肠,益生菌通过发酵途径产生丙酸的量要明显的依赖于底物的量;后者作用的肠道部位是十二指肠和上端空肠,益生菌在低生物量情况下能否对小肠粘膜细胞 NPC1L1 蛋白表达起到显著的下调作用,进而显著降低小肠对胆固醇的吸收,还需要更多的研究来证实。益生菌通过解离肠道胆盐而加速其向体外排泄这条途径来降低实验动物血清胆固醇水平,已被许多动物实验所证实。该途径是目前被研究得最多,也是最被认可的途径。至于该途径在人体内是否可行,还需要进行临床试验。如前所述,临床试验之前,安全性评价必定是关键的一环。益生菌通过黏附肠道内的游离胆汁酸而达到降低人体血清胆固醇水平的假说,从理论上讲具有一定的可行性,因为这一途径与临床药物消胆胺的药理作用非常相似,而且该途径作用的人体肠道部位是回肠末端和大肠,在此区域内乳酸菌和双歧杆菌等可以达到足够高的生物量^[45]。

参考文献

- [1] He J, Gu D, Wu X, Reynolds K, Duan X, Yao C, Wang J, Chen C-S, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, Whelton PK. Major causes of death among men and women in China. *The New England Journal of Medicine*. 2005, 353(11):1124-1134.
- [2] Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results: I. reduction in incidence of coronary heart disease. *the Journal of the American Medical Association*. 1984, 251(3):351-364.
- [3] Shaper AG, Kyobe J, Jones KW, Jones M. Serum lipids in 3 nomadic tribes of northern kenya. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1963, 13(3):135-146.
- [4] Mann GV, Spoerry A. Studies of a surfactant and cholesteremia in the maasai. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1974, 27(5):464-469.
- [5] Harrison VC, Peat G. Serum-cholesterol and bowel flora in newborn. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1975, 28(12):1351-1355.
- [6] de Roos NM, Schouten G, Katan MB. Yoghurt enriched with *Lactobacillus acidophilus* does not lower blood lipids in healthy men and women with normal to borderline high serum cholesterol levels. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999, 53(4):277-280.
- [7] Lewis SJ, Burmeister S. A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005, 59(6):776-780.
- [8] Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK, Astrup A. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol; A meta-analysis of short-term intervention studies. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000, 54(11):856-860.
- [9] Vinderola CG, Reinheimer JA. Lactic acid starter and probiotic bacteria: a comparative "in vitro" Study of probiotic characteristics and biological barrier resistance. *Food Research International*. 2003, 36(9-10):895-904.
- [10] Xiao JZ, Kondo S, Takahashi N, Miyaji K, Oshida K, Hiramatsu A, Iwatsuki K, Kokubo S, Hosono A. Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. *Journal of Dairy Science*. 2003, 86(7):2452-2461.
- [11] Andrade S, Borges N. Effect of fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol. *Journal of Dairy Research*. 2009, 76(4):469-474.
- [12] Ataie-Jafari A, Larijani B, Majd HA, Tahbaz F. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2009, 54(1):22-27.
- [13] Ibekwe VC, Fadda HM, McConnell EL, Khela MK, Evans DF, Basit AW. Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems. *Pharmaceutical Research*. 2008, 25(8):1828-1835.
- [14] Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, Jarvenpaa KM. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy-men and women. *Pharmaceutical Research*. 1990, 7(7):756-761.

- [15] Hill MJ. *Role of gut bacteria in human toxicology and pharmacology*. London: Taylor and Francis, 1995.
- [16] McConnell EL, Basit AW, Murdan S. Measurements of rat and mouse gastrointestinal pH fluid and lymphoid tissue, and implications for in vivo experiments. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2008, 60(1):63-70.
- [17] Hagio M, Matsumoto M, Fukushima M, Hara H, Ishizuka S. Improved analysis of bile acids in tissues and intestinal contents of rats using LC/ESI-MS. *Journal of Lipid Research*. 2009, 50(1):173-180.
- [18] Stiggers JE, Hernell O, Stafford RJ, Carey MC. Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 1. phase-behavior and aggregation states of model lipid systems patterned after aqueous duodenal contents of healthy adult human-beings. *Biochemistry*. 1990, 29(8):2028-2040.
- [19] De Smet I, De Boever P, Verstraete W. Cholesterol lowering in pigs through enhanced bacterial bile salt hydrolase activity. *British Journal of Nutrition*. 1998, 79(2):185-194.
- [20] Taranto MP, Medici M, Perdigon G, Ruiz Holgado AP, Valdez GF. Effect of *Lactobacillus reuteri* on the prevention of hypercholesterolemia in mice. *Journal of Dairy Science*. 2000, 83(3):401-403.
- [21] Chiu CH, Lu TY, Tseng YY, Pan TM. The effects of lactobacillus-fermented milk on lipid metabolism in hamsters fed on high-cholesterol diet. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2006, 71(2):238-245.
- [22] Ha CG, Cho JK, Lee CH, Chai YG, Ha YA, Shin SH. Cholesterol lowering effect of *Lactobacillus plantarum* isolated from human feces. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2006, 16(8):1201-1209.
- [23] Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Applied and Environmental Microbiology*. 1985, 49(2):377-381.
- [24] Park YH, Kim JG, Shin YW, Kim SH, Whang KY. Effect of dietary inclusion of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2007, 17(4):655-662.
- [25] De Rodas BZ, Gilliland SE, Maxwell CV. Hypocholesterolemic action of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 and calcium in swine with hypercholesterolemia induced by diet. *Journal of Dairy Science*. 1996, 79(12):2121-2128.
- [26] Nguyen TDT, Kang JH, Lee MS. Characterization of *Lactobacillus plantarum* PH04, a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. *International Journal of Food Microbiology*. 2007, 113(3):358-361.
- [27] Wang YP, Xu N, Xi AD, Ahmed Z, Zhang B, Bai XJ. Effects of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2009, 84(2):341-347.
- [28] Usman, Hosono A. Effect of administration of *Lactobacillus gasseri* on serum lipids and fecal steroids in hypercholesterolemic rats. *Journal of Dairy Science*. 2000, 83(8):1705-1711.
- [29] Bhathena J, Martoni C, Kulamarva A, Urbanska AM, Malhotra M, Prakash S. Orally delivered microencapsulated live probiotic formulation lowers serum lipids in hypercholesterolemic hamsters. *Journal of Medicinal Food*. 2009, 12(2):310-319.
- [30] Lee DK, Jang S, Baek EH, Kim MJ, Lee KS, Shin HS, Chung MJ, Kim JE, Lee KO, Ha NJ. Lactic acid bacteria affect serum cholesterol levels, harmful fecal enzyme activity, and fecal water content. *Lipids in Health and Disease*. 2009, 8:21.
- [31] Abd El-Gawad IA, El-Sayed EM, Hafez SA, El-Zeini HM, Saleh FA. The hypocholesterolaemic effect of milk yoghurt and soy-yoghurt containing bifidobacteria in rats fed on a cholesterol-enriched diet. *International Dairy Journal*. 2005, 15(1):37-44.
- [32] Cavallini DCU, Bedani R, Bomdespacho LQ, Vendramini RC, Rossi EA. Effects of probiotic bacteria, isoflavones and simvastatin on lipid profile and atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: A randomized double-blind study. *Lipids in Health and Disease*. 2009, 8.
- [33] Akalin AS, Gonc S, Duzel S. Influence of yogurt and *acidophilus* yogurt on serum cholesterol levels in mice. *Journal of Dairy Science*. 1997, 80(11):2721-2725.
- [34] Fang F, Li Y, Bumann M, Raftis EJ, Casey PG, Cooney JC, Walsh MA, O'Toole PW. Allelic variation of bile salt hydrolase genes in *Lactobacillus salivarius* does not determine bile resistance levels. *Journal of Bacteriology*. 2009, 191(18):5743-5757.
- [35] Begley M, Hill C, Gahan CGM. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006, 72(3):1729-1738.
- [36] Hofmann A, Mysels K. Bile acid solubility and precipitation in vitro and in vivo; the role of conjugation, pH, and Ca²⁺ ions. *Journal of Lipid Research*. 1992, 33(5):617-626.
- [37] Klaver FAM, van der Meer R. The assumed assimilation of cholesterol by lactobacilli and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt-deconjugating activity. *Applied and Environmental Microbiology*. 1993, 59(4):1120-1124.

- [38] Tahri K, Grill JP, Schneider F. Bifidobacteria strain behavior toward cholesterol: coprecipitation with bile salts and assimilation. *Current Microbiology*. 1996, 33(3):187-193.
- [39] Tahri K, Crociani J, Ballongue J, Schneider F. Effects of three strains of bifidobacteria on cholesterol. *Letters in Applied Microbiology*. 1995, 21(3):149-151.
- [40] Liong MT, Shah NP. Bile salt deconjugation ability, bile salt hydrolase activity and cholesterol co-precipitation ability of lactobacilli strains. *International Dairy Journal*. 2005, 15(4):391-398.
- [41] Grill JP, Cayuela C, Antoine JM, Schneider F. Effects of *Lactobacillus amylovorus* and *Bifidobacterium breve* on cholesterol. *Letters in Applied Microbiology*. 2000, 31(2):154-156.
- [42] Parvez S, Kim HY, Lee HC, Kim DS. Bile salt hydrolase and cholesterol removal effect by *Bifidobacterium bifidum* NRRL 1976. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*. 2006, 22(5):455-459.
- [43] McConnell EL, Fadda HM, Basit AW. Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008, 364(2):213-226.
- [44] Northfie TC, McColl I. Postprandial concentrations of free and conjugated bile-acids down length of normal human small-intestine. *Gut*. 1973, 14(7):513-518.
- [45] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of Lipid Research*. 2006, 47(2):241-259.
- [46] Li T, Chiang JYL. Regulation of bile acid and cholesterol metabolism by PPARs. *PPAR Research*. 2009, 2009:501739.
- [47] Chikai T, Nakao H, Uchida K. Deconjugation of bile acids by human intestinal bacteria implanted in germ-free rats. *Lipids*. 1987, 22(9):669-671.
- [48] De Rodas BZ, Gilliland SE, Maxwell CV. Hypocholesterolemic action of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 and calcium in swine with hypercholesterolemia induced by diet. *Journal of Dairy Science*. 1996, 79(12):2121-2128.
- [49] Taranto MP, Medici M, Perdigon G, Ruiz Holgado AP, Valdez GF. Evidence for hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus reuteri* in hypercholesterolemic mice. *Journal of Dairy Science*. 1998, 81(9):2336-2340.
- [50] Sridevi N, Vishwe P, Prabhune A. Hypocholesteremic effect of bile salt hydrolase from *Lactobacillus buchneri* ATCC 4005. *Food Research International*. 2009, 42(4):516-520.
- [51] Dambekodi PC, Gilliland SE. Incorporation of cholesterol into the cellular membrane of *Bifidobacterium longum*. *Journal of Dairy Science*. 1998, 81(7):1818-1824.
- [52] Tok E, Aslim B. Cholesterol removal by some lactic acid bacteria that can be used as probiotic. *Microbiology and Immunology*. 2010, 54(5):257-264.
- [53] Lye H-S, Rahmat-Ali GR, Liong M-T. Mechanisms of cholesterol removal by lactobacilli under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *International Dairy Journal*. 2010, 20(3):169-175.
- [54] Taranto MP, Sesma F, Holgado APD, deValdez GF. Bile salts hydrolase plays a key role on cholesterol removal by *Lactobacillus reuteri*. *Biotechnology Letters*. 1997, 19(9):845-847.
- [55] Kimoto H, Ohmomo S, Okamoto T. Cholesterol removal from media by lactococci. *Journal of Dairy Science*. 2002, 85(12):3182-3188.
- [56] Yu LQ. The structure and function of Niemann-Pick C1-Like 1 protein. *Current Opinion in Lipidology*. 2008, 19(3):263-269.
- [57] Marteau P, Minekus M, Havenaar R, Veld # HIt. Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: Validation and the effects of bile. *Journal of Dairy Science*. 1997, 80(6):1031-1037.
- [58] Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth - a framework for understanding irritable bowel syndrome. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2004, 292(7):852-858.
- [59] Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999, 116(6):1464-1486.
- [60] Charlton-Menys V, Durrington PN. Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Experimental Physiology*. 2008, 93(1):27-42.
- [61] Pereira DIA, McCartney AL, Gibson GR. An in vitro study of the probiotic potential of a bile-salt-hydrolyzing *Lactobacillus fermentum* strain, and determination of its cholesterol-lowering properties. *Applied and Environmental Microbiology*. 2003, 69(8):4743-4752.
- [62] Pigeon RM, Cuesta EP, Gilliland SE. Binding of free bile acids by cells of yogurt starter culture bacteria. *Journal of Dairy Science*. 2002, 85(11):2705-2710.
- [63] Kurdi P, Tanaka H, van Veen HW, Asano K, Tomita F, Yokota A. Cholic acid accumulation and its diminution by short-chain fatty acids in bifidobacteria. *Microbiology*. 2003, 149(8):2031-2037.

- [64] Huang Y, Zheng Y. The probiotic *Lactobacillus acidophilus* reduces cholesterol absorption through the down-regulation of Niemann-Pick C1-Like 1 in Caco-2 cells. *British Journal of Nutrition*. 2010, 103(04):473-478.
- [65] Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2005, 589(1):47-65.
- [66] Aloglu H, Oner Z. Assimilation of cholesterol in broth, cream, and butter by probiotic bacteria. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2006, 108(9):709-713.
- [67] Jones BV, Begley M, Hill C, Gahan CGM, Marchesi JR. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008, 105(36):13580-13585.
- [68] Begley M, Gahan CGM, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiology Reviews*. 2005, 29(4):625-651.
- [69] Lee YK, Ho PS, Low CS, Arvilommi H, Salminen S. Permanent colonization by *Lactobacillus casei* is hindered by the low rate of cell division in mouse gut. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004, 70(2):670-674.
- [70] Anderson JW, Gilliland SE. Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999, 18(1):43-50.

Cholesterol-lowering effects of probiotics—A review

Chunfeng Guo, Lanwei Zhang*

(School of Food Science and Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150090, China)

Abstract: We reviewed existing literature concerning the effects of probiotics on serum cholesterol levels in animals and humans, with particular attention to the possible mechanisms of their action. Probiotics are live microorganisms, which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host. One specific benefit that has been reported is that certain probiotic strains (e. g. lactobacilli, bifidobacteria and enterococci) can lower serum cholesterol levels. However, conclusions regarding such hypocholesterolemic effects can vary from studies on animals and humans due to differences in their physiology. As for the cholesterol-lowering mechanisms, different hypotheses have been proposed, including: (I) cholesterol is absorbed into the cellular membrane or cytoplasm; (II) cholesterol is bound to the cellular surface; (III) cholesterol is co-precipitated with free bile acids; (IV) conjugated bile acids were hydrolyzed by probiotics and the resulting free bile acids are more likely than are conjugated ones to be excreted from the body; (V) free bile acids were bound to the cellular surface by capsule exocellular polysaccharides produced by probiotics; (VI) food-derived indigestible carbohydrates were fermented by probiotics to produce propanoic acid in the gut, which can then decrease systemic levels of serum cholesterol by inhibiting hepatic cholesterol synthesis; (VII) a reduction in cholesterol absorption by probiotics through the down-regulation of NPC1L1 gene expression of cells; and (VIII) cholesterol micelle is disrupted by probiotics. The future research is needed to further confirm these hypotheses.

Keywords: probiotic; cholesterol-lowering effect; animal experiment; human experiment; mechanism

(本文责编:张晓丽)

Supported by the National Programs for High Technology Research and Development of China (2007AAZ354) and by the 11th Five Years Key Program for Technology Research and Development of China Plan Grant (2006BAD04A09)

* Corresponding author. Tel: +86-451-86282901; E-mail: lanweizhang@yahoo.com.cn

Received: 9 June 2010/Revised: 1 July 2010