



益生菌促进胃肠道健康的机制及应用

段云峰, 蔡峰, 律娜, 朱宝利*

中国科学院微生物研究所, 病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

段云峰, 蔡峰, 律娜, 朱宝利. 益生菌促进胃肠道健康的机制及应用. 微生物学报, 2022, 62(3): 836–847.

Duan Yunfeng, Cai Feng, Lyu Na, Zhu Baoli. The mechanism and application of probiotics in promoting gastrointestinal health. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(3): 836–847.

摘要: 人体胃肠道内生活着大量微生物, 它们影响着宿主的健康。益生菌是一种活的微生物, 对维持肠黏膜屏障功能、调节免疫功能和促进营养物质的代谢吸收等具有重要作用; 对肠道菌群紊乱、功能性消化不良、肠胃炎、腹泻、便秘、肠绞痛、肠易激综合征、炎症性肠病以及幽门螺杆菌感染等胃肠道疾病具有良好的应用。本文对益生菌与胃肠道健康的影响作简要概述, 为普通消费者和专业人士了解和使用益生菌及其在日常胃肠道健康方面的作用提供支持。

关键词: 益生菌; 乳酸杆菌; 双歧杆菌; 胃肠道; 肠胃炎; 幽门螺杆菌

The mechanism and application of probiotics in promoting gastrointestinal health

DUAN Yunfeng, CAI Feng, LYU Na, ZHU Baoli*

Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: The human gastrointestinal tract harbors trillions of microorganisms which affect the host health. Probiotics, as a group of live microorganisms, play a role in maintaining the gut mucosal barrier

基金项目: 国家重点研发计划重点专项(2018YFC1603903, 2018YFC2000505); 国家自然科学基金(32170068); 济南微生物生态生物医学省实验室科研项目(JNL-2022013B)

Supported by the National Key Research and Development Program of China (2018YFC1603903, 2018YFC2000505), by the National Natural Science Foundation of China (32170068) and by the Research Project of Jinan Microecological Biomedicine Shandong Laboratory (JNL-2022013B)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-10-64807362; E-mail: zhubaoli@im.ac.cn

Received: 15 September 2021; Revised: 12 November 2021; Published online: 16 February 2022

function, regulating immune function, and promoting the metabolism and absorption of nutrients. Probiotics have demonstrated good performance in the treatment of gut microbiome disorders and gastrointestinal diseases such as functional dyspepsia, gastroenteritis, diarrhea, constipation, colic, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, and *Helicobacter pylori* infection. This article briefly overviewed the effects of probiotics on gastrointestinal health, aiming to provide support for consumers and professionals to understand their role in gastrointestinal health and use probiotics in daily health management.

Keywords: probiotics; *Lactobacillus*; *Bifidobacterium*; gastrointestinal tract; gastroenteritis; *Helicobacter pylori*

1 益生菌及其作用机制

联合国粮农组织(FAO)、世界卫生组织(WHO)以及国际益生菌和益生元科学协会(ISAPP)对益生菌给出了定义: 益生菌是活的微生物, 当摄入足够数量时, 对宿主的健康产生益处^[1]。

为了帮助普通民众深入了解其定义, 对于益生菌的定义有 4 个关键点需要注意:

(1) 益生菌必须是活的微生物, 死亡的微生物、微生物产物和微生物成分不属于益生菌;

(2) 益生菌的使用要达到一定数量, 数量过低一般不利于发挥健康促进作用, 针对不同的菌株, 活菌数量可能不同;

(3) 要表明菌株, 要有证据证明其促进健康的作用, 菌株的健康促进作用具有特异性, 不同菌株作用不同, 如针对肠道、口腔、过敏、肥胖、腹泻或便秘等有不同的疗效;

(4) 益生菌必须都是安全的。

摄入益生菌不仅有助于肠道, 也会影响其他器官的健康。益生菌的作用机制包括: 通过免疫系统、代谢系统、参与营养物质分解和合成、产生活性物质和影响肠道菌群组成等影响人体健康^[2]。需要注意的是, 不同的益生菌菌株作用机制可能不同, 一个菌株可能只通过其中一种或多种机制发挥作用。

以益生菌调节免疫为例, 益生菌通过产生

免疫活性物质调节免疫系统。2017 年, 有学者提出了益免疫菌(immunobiotics)的概念, 益免疫菌可有益地调节宿主免疫系统。具体来说, 益免疫菌可预防和缓解感染, 调控肠道 TLR3 的活化, 减少局部炎症组织损伤, 调节肠道上皮细胞的免疫转录应答, 诱导产生 I 型干扰素和抗病毒因子, 分化调控细胞因子、趋化因子和粘附分子。此外, 益免疫菌可调控远端粘膜免疫应答, 改善呼吸系统感染预后, 增强抗病毒免疫, 防止继发性细菌感染, 减轻代谢紊乱严重程度, 参与调控其他系统的炎症和代谢^[3]。

益免疫菌并非是一种菌, 并且每种菌的作用机制不尽相同。2017 年, Miller 等通过荟萃分析发现, 每天食用乳双歧杆菌 HN019 可增强健康老年人的 NK 细胞和多形核白细胞功能^[4]。2019 年的一项人体研究发现, 短期补充益生菌可增强健康老年人的细胞免疫功能, 3–12 d 的益生菌补充能增加对多形核细胞的吞噬功能和自然杀伤细胞的肿瘤杀伤活性, 增强健康老人的细胞免疫功能^[5]。乳双歧杆菌 BI-04 可以使上呼吸道感染的病程明显缩短; 轮状病毒感染的婴儿口服含长双歧杆菌和嗜酸乳杆菌可使婴儿腹泻持续时间显著短于安慰组^[6]。Makino 等发现德氏乳杆菌保加利亚亚种 OLL1073R-1 菌株体外多糖的产生量很高, 并且可以促进小鼠脾脏细胞产生具有很强免疫刺激作用的干扰素

(IFN- γ)^[7]。在使用该菌株的发酵酸奶饲喂感染流感的动物时，发现支气管肺泡灌洗液的病毒量减少及患病动物的生存期延长^[8]。在人体临床试验中，实验组感冒综合征患病风险降低，同时改善了眼、鼻、喉的症状，NK 细胞的活性也得到了提高^[8-9]。

伴随着疫情的发展，促进免疫和预防病毒感染成为社会关注的焦点。益生菌在这方面也能起到预防病毒感染的作用，是值得尝试的方式。因篇幅和研究深入水平的限制，益生菌在其他方面的机制不再赘述，本文将重点介绍益生菌在胃肠道健康方面的研究进展(图 1)。

2 益生菌在胃肠道健康方面的应用

2020 年，中国食品科学技术学会益生菌分

会发布的《益生菌的科学共识(2020 年版)》显示，成人和儿童服用益生菌膳食补充剂的主要原因是调节肠道菌群、维护肠道健康。因此，针对胃肠道健康关注度高，是大众最关心和熟知的应用场景。此外，中国属于幽门螺杆菌高感染地区，改善胃部不适的诉求也很广泛。目前，已证实的益生菌功能也主要集中在改善人体胃肠道健康方面^[10]。因此，益生菌可以作为肠胃健康相关的重要膳食补充剂。本文也将围绕益生菌在胃肠道相关疾病方面的研究进行介绍。

2.1 胃肠炎症

益生菌在预防和治疗急性胃肠炎方面具有较好的应用^[11]。布拉氏酵母(布拉迪酵母)、鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌、乳双歧杆菌和罗伊氏乳杆菌等都有大量应用研究，

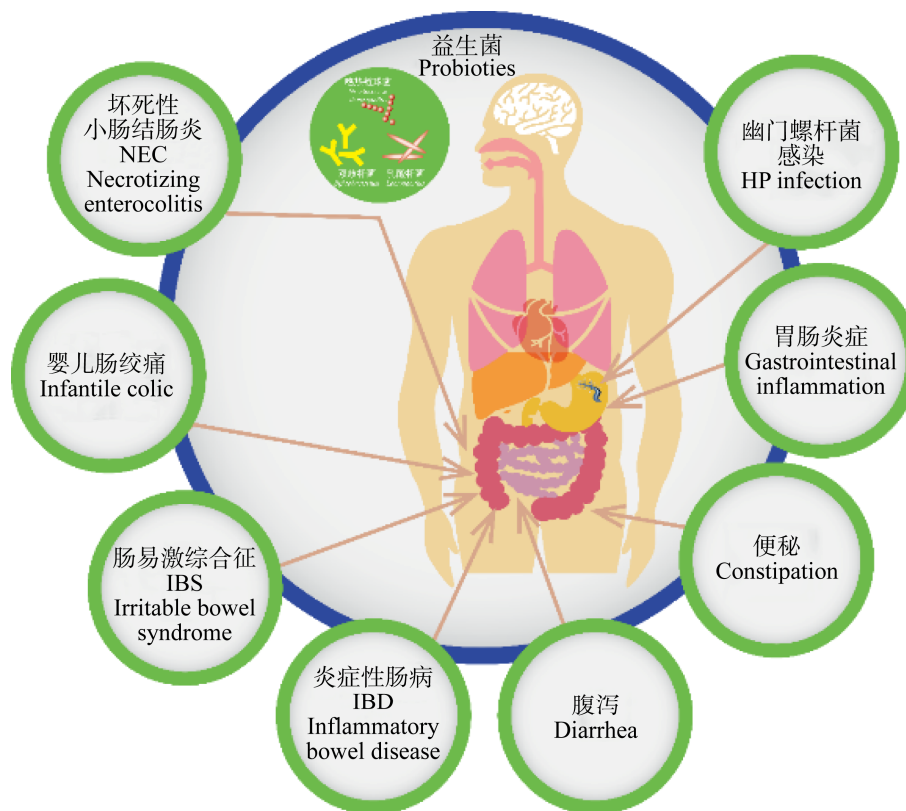


图 1 益生菌在促进胃肠道健康方面的应用

Figure 1 The application of probiotics in promoting gastrointestinal health.

主要作用是减轻炎症期间的急性腹泻症状, 缩短腹泻持续时间^[12-13]。

2020年, 美国胃肠病学协会(AGA)官方建议在成人和患有溃疡性结肠炎的儿童中, 仅在临床试验中使用益生菌。这是因为临床病例复杂, 不同的研究、在不同人群中的效果存在不一致现象, 用益生菌应对急性胃肠炎的效果存在争议^[14-17]。

在过去的几十年里, 不少研究支持和推荐在急性胃肠炎治疗中使用益生菌, 尤其是针对儿童^[18-19]。然而, 2018年的一项研究对1 800例急诊就诊的儿童急性胃肠炎病例的分析表明, 鼠李糖乳杆菌 GG、鼠李糖乳杆菌 R0011、瑞士乳杆菌 R0052 对急性胃肠炎并无明显临床改善^[20-21]。此外, 另一项纳入了4 000名儿童的研究显示, 益生菌针对急性胃肠炎临床应用功效较低^[22]。

造成研究结果出现差异的原因是多方面的, 可能是由于面向的人群不同, 年龄不同, 使用的菌株不同导致的。需要消费者选择益生菌时关注具体的菌株号和菌株的核心作用。

2.2 腹泻

腹泻是常见的胃肠道不适。腹泻的发生有多种因素, 腹泻本身是人体的一种保护机制, 在炎症、感染以及精神异常时会引起腹泻, 而滥用抗生素则会引发抗生素相关腹泻(AAD), 经常出差, 则容易引起旅行者相关腹泻。

用于干预腹泻的菌种有乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌和链球菌等。有研究发现, 嗜酸乳杆菌结合干酪乳酸菌可以显著降低婴幼儿持续性腹泻的时程及呕吐症状^[23]。对于AAD, 乳酸杆菌、双歧杆菌、酿酒酵母、肠球菌及链球菌属的菌株可用于预防和治疗不同类型的腹泻, 如儿童、成人以及卧床患者^[24-26]。由于AAD的发生和抗生素使用密切相关, 因此, 在抗生

素治疗过程中, 给患者同时使用益生菌可改善AAD的腹泻状况^[27-29]。此外, 对于其他类型的腹泻, 预防性服用乳酸杆菌胶囊可以减少旅行者腹泻的发生次数^[30]。

益生菌的应用包括对抗感染引发的腹泻。艰难梭菌是一种定植于肠道的条件致病菌, 可引发结肠炎或腹泻, 甚至导致死亡^[31]。艰难梭菌感染后可以引发艰难梭菌相关腹泻(CDAD)。研究发现, 益生菌在CDAD预防中具有中等程度疗效。口服益生菌可以预防艰难梭菌感染和减轻腹泻相关并发症, 结合抗生素使用效果更好^[32-33]。除了常用的乳酸杆菌和双歧杆菌外, 鲍氏酵母菌应对艰难梭菌感染和相关腹泻也有效^[34]。

对于亚太地区的成年人, 有研究对抗生素相关腹泻, 推荐将布拉氏酵母菌或鼠李糖乳杆菌 GG 与抗生素联合使用^[35]。然而, 需要注意的是, 益生菌对腹泻的作用效果并不一致, 有些菌种的益生效应只在儿童病例中显著, 对成人病患则收效甚微^[36-37]。在艰难梭菌感染高风险人群中甚至出现益生菌的应用和安慰剂的效果并无差别的现象^[17]。

腹泻的类型多样, 因此, 在选择益生菌时需要根据腹泻的原因选择针对性的益生菌, 有时, 还需要根据患者的年龄选择不同的菌株。

2.3 便秘

便秘是一个全球常见问题。2020年的一项研究显示, 欧美国家成年人功能性便秘的患病率为7.9%–8.6%, 女性的患病率更高, 患者生活质量显著降低^[38-39]。

有研究统计了功能性便秘的全球患病率, 根据Rome I标准, 便秘的全球总体患病率为15.3%; 根据Rome IV标准, 患病率为10.1%。无论采用哪种标准, 女性的功能性便秘患病率均高于男性。从全球来看, 患病率最高的国家

分别为韩国、土耳其、荷兰及加纳，而患病率最低的国家分别为澳大利亚、中国、德国及洪都拉斯^[40]。

便秘的发生与肠道蠕动变慢、免疫和神经系统功能紊乱、胆汁酸代谢和粘液分泌异常、肠道菌群和结肠发酵的异常等因素密切相关。上述因素的失衡或紊乱都可能引发便秘。越来越多的动物和人体实验显示，益生菌可以改善便秘。功能性便秘的成年人粪便中双歧杆菌和乳酸杆菌丰度显著降低，通过补充特定的益生菌，能够促进肠道蠕动、调节肠道内分泌和调节肠道酸碱度，从而改善便秘^[41]。

针对便秘的益生菌疗法越来越被接受。乳双歧杆菌 HN019 与缩短结肠运输时间相关；含乳双歧杆菌的发酵牛奶结合嗜热链球菌及保加利亚乳杆菌可显著改善成年女性排便情况和粪便硬度，从而减轻其便秘症状^[42]。此外，一项随机双盲对照试验显示，健康个体摄入乳双歧杆菌 BB-12 后，排便频率增加、肠道舒适性提高^[43]。需要注意的是，益生菌改善便秘时，一般会配合适当的膳食纤维和益生元。

便秘的发生原因比较多，有肠道器质性改变造成的，也有长期不良生活习惯造成的，因此，益生菌的作用会有差异，选择益生菌改善便秘时也需要一定的耐心。

2.4 坏死性小肠结肠炎

坏死性小肠结肠炎(NEC)是新生儿重症监护病房发病和死亡的主要原因，肠道菌群改变、多样性不足、且多为致病菌是患者的主要特征，比如，经常在患者第一次胎粪样品中检出产气荚膜梭菌^[44]。研究发现，补充益生菌似乎能够大幅减少 NEC 的风险^[45]。

早产儿易发生 NEC，而 NEC 发病可使早产儿死亡率大幅增加^[46]。给早产儿服用益生菌相对安全有效，某些双歧杆菌或可降低早产儿

NEC 的发病风险^[47]。一些乳酸杆菌结合双歧杆菌的配方可减少重度 NEC 的发生，但对相关的院内感染败血症无效^[46]。

2018 年，Kane 等发现，在 25 个临床研究中有 3 种益生菌给药对降低临床 NEC 病死率真实有效，包含两歧双歧杆菌结合嗜酸乳杆菌的配方，以及婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、植物乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和嗜热链球菌的配方^[47]。其余的研究结果并不理想，此外，一项回溯性研究显示，对于出生体重极低的婴儿，鼠李糖乳杆菌 GG 的应用反而可能增加 NEC 的发生风险^[48]。

对于<32 周的早产儿，如果体重<1.5 kg 使用含有双歧杆菌及乳酸杆菌的益生菌后，NEC 的发病率和死亡率都大幅下降。在使用益生菌的病房中，疑似或确诊 NEC 的发病率从之前的 15%下降到了 10%，而死亡比例则由 20%降至 13%，在未使用益生菌的病房，NEC 发病率反而略有上升^[49]。

由此可见，对于坏死性小肠结肠炎(NEC)、婴儿肠绞痛等，益生菌有较好的疗效。在预防这类疾病的发生时，由于菌株特异性、剂量等变量以及实验设计不够完善等因素，在使用益生菌时需要考虑菌株的独特性和产品的功能特异性^[50]。

2.5 婴儿肠绞痛

婴儿肠绞痛在临床上很常见，可影响多达 20%的婴儿，主要表现为哭泣过度且频繁，然而，这种病的发病机制不明，可能与神经发育、多种胃肠道问题、肠道菌群、喂养模式、心理和社会等多种因素有关^[50]。最近的研究表明，肠道菌群失调可能是导致肠绞痛的机制之一。肠道菌群发酵食物产气后使肠道扩张，革兰氏阴性菌、脂多糖(LPS)和肠道通透性的增加等因素，会促进肠道出现低度的炎症，进而经过肠

脑轴影响神经功能^[51]。

益生菌在预防和治疗肠绞痛方面备受关注。Sung 等通过荟萃分析发现,与安慰剂相比,补充益生菌和/或合生制剂可以显著降低肠绞痛婴儿的哭闹和疼痛率;然而,有少量研究发现,益生菌对肠绞痛相关的烦躁不安的发生率和频率影响不明显^[52]。

在预防和治疗肠绞痛方面使用的菌株主要是罗伊氏乳杆菌,特别是菌株 DSM 17938 在这方面研究较多。2018 年,Indrio 等发表的一项荟萃分析调查了 345 个肠绞痛婴儿病例,发现罗伊氏乳杆菌 DSM 17398 在治疗母乳喂养婴儿的肠绞痛中显著有效,可以减少平均哭闹时长和频率,但对配方奶喂养婴儿效果一般^[53]。

通过益生菌也可以预防婴儿肠绞痛,在婴儿出生后 3–90 d 内服用罗伊氏乳杆菌 DSM17398,可减少其哭泣时间、去急诊的次数和其他药物的施用^[54]。乳双歧杆菌 BB-12 也可以在使用 14 d 后,使婴儿每日平均哭泣时间减少 50%以上,明显高于安慰剂组,哭泣频率和排便频率改善效果更强,且停止治疗后无复发^[55]。

因此,通过益生菌预防婴儿肠绞痛是值得推荐的方式。

2.6 肠易激综合征

肠易激综合征(IBS)患病率约为 5%–10%,是一种慢性功能性胃肠病,通常表现为腹痛、腹胀和排便习惯改变等^[56]。IBS 的病因至今不明,通过临床检测也无器质性病变。IBS 的发生可源于肠脑沟通紊乱,导致胃肠运动障碍、内脏高敏和大脑变化,遗传、菌群失调、粘膜和免疫功能紊乱等也是潜在因素,心理共病者和年轻成年女性具有更高的 IBS 风险^[11]。

益生菌在 IBS 方面的应用研究有限。一项针对女性 IBS 患者的临床研究发现,一株长双歧杆菌婴儿亚种可明显减轻腹痛、腹胀和排便

不畅等症^[57]。2018 年,McKenzie 等发表的一项荟萃分析显示,特定的益生菌菌株或联合应用,如酿酒酵母、乳酸杆菌、双歧杆菌或者上述几种菌的组合,对 IBS 和腹痛症状有明显改善^[58]。然而,也有研究表明,不同益生菌菌株对 IBS 治疗有效性的证据等级有限^[59]。

虽然,有些研究显示益生菌可以治疗 IBS,但是,由于这些研究在实验设计、结果和使用的益生菌菌株方面存在明显的异质性。因此,美国胃肠病学协会没有建议在患有肠易激综合征的儿童和成人中使用益生菌,而是只建议给有症状的儿童和成人肠易激综合征患者,在临床试验的背景下使用益生菌^[14]。

2.7 炎症性肠病

炎症性肠病(IBD)是一种特发性肠道炎症性疾病,常发生于免疫系统对正常存在于肠道的菌群产生过激的免疫响应后,激起一连串的破坏和摧毁肠壁的炎症事件。IBD 在北美、西欧、北欧、澳大利亚和新西兰最为常见。近年来,亚洲和南美洲部分地区的发病率也迅速上升,大多数 IBD 病例可分为溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩病(CD),临床表现为腹泻、腹痛,甚至有血便。大量研究表明,遗传、卫生、心理健康、饮食和吸烟等都可能是激发 IBD 的原因,IBD 与肠道菌群失调也密切相关^[60]。

临床研究发现,使用特定的益生菌可以调理 IBD 患者的肠道菌群,缓解相关症状。2019 年的一项研究对 200 例 IBD 患者进行至少 36 个月的状态跟踪,结果发现,服用益生菌时间占 25%–74%的 CD 患者不良事件发生率降低 64%;而服用益生菌时间 \geq 75%的 UC 和 CD 患者,不良事件分别降低 100%和 93%,并且还可以降低患者的类固醇用药、住院及手术等不良事件的发生率,表明益生菌使用频率越高效果越好^[61]。

2019年, Malferttheiner 等发表的一项荟萃分析显示, 补充特定益生菌菌株可以缓解 UC 症状, 显著降低活动性患者的 UC 疾病活动指数(UCDAI), 而含有双歧杆菌的益生菌可显著缓解活动性 UC 患者的疾病症状, 部分研究发现特定益生菌菌株对患者无显著缓解效果。具体到特定菌株, 有研究发现, 益生菌大肠杆菌 Nissle1917 与标准药物美沙拉嗪有相似的疗效, 可以缓解溃疡性结肠炎症状。多菌株益生菌 VSL#3 能降低 IBD 切除术后发生贮袋炎的风险, 并能有效维持慢性贮袋炎的缓解。然而, 鼠李糖乳杆菌 GG 对于预防克罗恩病切除术后的复发没有明显作用^[62]。

因此, 基于已有证据表明益生菌在预防和治疗 IBD 方面有作用, 对不同的菌株仍需要进一步研究。

2.8 幽门螺杆菌感染

在 30 多年前, 澳大利亚的科学家证实了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是引起胃炎和胃癌的关键致病菌, 改变了人们对胃及十二指肠疾病病理的认知。人们逐步认识到, 胃部的许多疾病, 如胃溃疡和胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤等都可以通过清除 HP 达到治愈, 其他疾病, 如胃炎和胃癌等可以通过清除 HP 进行预防^[63]。

虽然, 最初发现 HP 主要危害胃部健康, 可能导致胃炎和胃癌。但近年研究发现, HP 也能诱发胃部之外的疾病, 如心血管、代谢、神经退行性、肝胆、胰腺和结直肠等疾病^[63]。

在中国、韩国及日本, 胃癌的发病率和死亡率至今依然很高。具体原因除了盐分摄入过多、蔬菜和水果摄取不足等饮食因素外, HP 感染被认为是原因之一。作为预防胃癌的一种方法, 清除 HP 被证明是有效的, 抗生素结合抑

制胃酸分泌的四联或三联治疗药物是最常采用的方式。但是, 由于抗生素的滥用和长期使用, 幽门螺杆菌对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星的初级及次级耐药率在除美洲、东南亚、欧洲之外的大多数区域均在 15%以上^[64]。随着耐抗生素的 HP 菌株不断增加, 同时, 抗生素的副作用问题也日益突出, 通过益生菌来抑制或清除 HP 获得了越来越多的关注。

益生菌可能通过保护粘膜及胃肠道屏障稳定性、与致病菌竞争、抗炎症反应、降解潜在的致癌物质、对胃粘膜处细胞增殖及多胺代谢产生影响等机制防止肿瘤性转化的发生。2001 年, 日本开发的含有加氏乳杆菌 OLL2716 的 LG21 酸奶可以减少 HP 感染者的 HP 细胞数量, 每天摄取 2 杯酸奶共计 8 周, 尿素呼气试验显示胃内 HP 减少, 内窥镜显示胃粘膜的 HP 数量也减少了, 并且胃粘膜炎症得到改善^[65]。该菌株还可以促进胃黏膜中前列腺素 E2 的生成, 减少胃粘膜皱襞长度, 抑制胃窦溃疡的形成^[66]。相较于抗生素的单独标准疗法, 联用 LG21 酸奶的疗法会更有效^[67]。2017 年的一项研究也发现, 标准治疗方案附加两种包含鲍氏酵母菌益生菌的方案相比于单独标准疗法更有效^[68]。

2019 年, Shi 等针对益生菌干预幽门螺杆菌的临床研究荟萃分析发现, 18 岁以上患者使用益生菌和抗生素联用的治疗方法, 可以显著提高幽门螺杆菌的根除率, 降低副作用, 其中, 铋四联疗法和益生菌联用效果最好^[69]。

益生菌对胃部不适感有明显改善。2017 年的一项研究发现, 116 名慢性胃部不适受试者 12 周内每天摄取含有加氏乳杆菌株 OLL2716 的酸奶后, 餐后胃胀、早期饱胀感、胸闷烧灼感及胸闷疼痛全部消失的比例达到 35.2%, 而不含益生菌的普通酸奶摄取组比例为 17.3%^[66]。

对于儿童来说, 益生菌联合抗生素也可显著增加幽门螺杆菌的根除率。Feng 等分析汇总了益生菌对 HP 的干预临床研究发现, 益生菌联合三联疗法可显著增加儿童幽门螺杆菌的根除率, 降低总副作用。在研究的多个菌株中, 干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌和鼠李糖乳杆菌等联合三联疗法可以增加幽门螺杆菌的清除率, 降低总副作用。此外, 不同的复方益生菌分别对减少腹泻、食物减退、便秘、味觉障碍、胀气和恶心或呕吐等副作用效果最佳^[70]。

基于益生菌的良好作用, 益生菌已经被建议用于儿科三联疗法, 不过, 需要注意的是, 益生菌的疗效与特定的菌株有关。

3 问题与展望

肠道菌群在胃肠道健康和疾病中起着重要作用, 益生菌作为一种具有治疗和干预作用的活性微生物, 在促进胃肠道健康方面是一种很有前途的方式。目前的证据表明, 使用某些益生菌菌株或益生菌菌株组合可以治疗儿童和成人出现的多种胃肠道疾病, 某些菌株还可以发挥预防疾病的作用。然而, 由于一些临床研究的证据质量不高, 采用的菌株异质性大, 导致针对不同的疾病有效的菌株不同, 有时还会得出相反或无效的结论。对于那些患有严重疾病或免疫抑制的患者, 在未能明确所选择菌株的安全和有效性之前, 慎重选择益生菌, 挑选合适的菌株。此外, 市场上的益生菌产品存在大量的不合规现象, 普通消费者更需要科学合理地认知益生菌^[71]。

虽然, 益生菌在胃肠道健康方面存在较多不一致现象, 但是对于一些没有专用药物, 发病机制不明的疾病, 益生菌不失为一个可以考虑的选择。从现有研究来看, 益生菌对胃肠道

健康是非常有前途和重要的研究领域。未来, 迫切需要进行高质量的临床研究和在菌株水平上的荟萃分析, 同时在机制上加强基础研究, 可以为消费者更好地选择和使用益生菌奠定基础。

参考文献

- [1] Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014, 11(8): 506–514.
- [2] Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16(10): 605–616.
- [3] Villena J, Kitazawa H. Editorial: immunobiotics-interactions of beneficial microbes with the immune system. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1580.
- [4] Miller LE, Lehtoranta L, Lehtinen MJ. The effect of *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* HN019 on cellular immune function in healthy elderly subjects: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2017, 9(3): 191.
- [5] Miller LE, Lehtoranta L, Lehtinen MJ. Short-term probiotic supplementation enhances cellular immune function in healthy elderly: systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Nutrition Research*, 2019, 64: 1–8.
- [6] Park MS, Kwon B, Ku S, Ji GE. The efficacy of *Bifidobacterium longum* BORI and *Lactobacillus acidophilus* AD031 probiotic treatment in infants with *Rotavirus* infection. *Nutrients*, 2017, 9(8): 887.
- [7] Makino S, Sato A, Goto A, Nakamura M, Ogawa M, Chiba Y, Hemmi J, Kano H, Takeda K, Okumura K, Asami Y. Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99(2): 915–923.

- [8] Makino S, Ikegami S, Kume A, Horiuchi H, Sasaki H, Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *British Journal of Nutrition*, 2010, 104(7): 998–1006.
- [9] Nagai T, Makino S, Ikegami S, Itoh H, Yamada H. Effects of oral administration of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 and its exopolysaccharides against influenza virus infection in mice. *International Immunopharmacology*, 2011, 11(12): 2246–2250.
- [10] 中国食品科学技术学会益生菌分会. 益生菌的科学共识(2020年版). 中国食品学报. 2020, 20(5): 1–5. Probiotics Branch of Chinese Society of Food Science and Technology. The scientific consensus of probiotics (2020 edition). *Chinese Journal of Food Science*. 2020, 20(5): 1–5. (in Chinese)
- [11] Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine*, 2019, 25(5): 716–729.
- [12] Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics*, 2014, 134(1): e176–e191.
- [13] Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 38(5): 467–476.
- [14] Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, Morgan RL. AGA technical review on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2020, 159(2): 708–738.e4.
- [15] Pereg D, Kimhi O, Tirosh A, Orr N, Kayouf R, Lishner M. The effect of fermented yogurt on the prevention of diarrhea in a healthy adult population. *American Journal of Infection Control*, 2005, 33(2): 122–125.
- [16] Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR, Parastui K, Daneshi-Maskooni M, Djafarian K. Probiotics reduce the risk of antibiotic-associated diarrhea in adults (18–64 years) but not the elderly (>65 years): a meta-analysis. *Nutrition in Clinical Practice*, 2016, 31(4): 502–513.
- [17] Allen SJ, Wareham K, Wang DL, Bradley C, Hutchings H, Harris W, Dhar A, Brown H, Foden A, Gravenor MB, Mack D. *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 2013, 382(9900): 1249–1257.
- [18] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the Espghan working group for probiotics and prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2014, 58(4): 531–539.
- [19] Li STT, Klein EJ, Tarr PI, Denno DM. Parental management of childhood diarrhea. *Clinical Pediatrics*, 2009, 48(3): 295–303.
- [20] Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O’Connell KJ, Mahajan P, Levine AC, Bhatt SR, Roskind CG, Powell EC, Rogers AJ, Vance C, Sapien RE, Olsen CS, Metheney M, Dickey VP, Hall-Moore C, Freedman SB. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 379(21): 2002–2014.
- [21] Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, Hurley K, Sherman PM, Finkelstein Y, Lee BE, Pang XL, Chui LD, Schnadower D, Xie JL, Gorelick M, Schuh S, Group PERCPT. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 379(21): 2015–2026.
- [22] Freedman SB, Pasichnyk D, Black KJL, Fitzpatrick E, Gouin S, Milne A, Hartling L. Pediatric emergency research Canada gastroenteritis study group. Gastroenteritis therapies in developed countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015, 10(6): e0128754.
- [23] Gaón D, García H, Winter L, Rodríguez N, Quintás R, González SN, Oliver G. Effect of *Lactobacillus* strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina*, 2003, 63(4): 293–298.
- [24] Liu YY, Tran DQ, Rhoads JM. Probiotics in disease prevention and treatment. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 58: S164–S179.
- [25] Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012, 307(18): 1959–1969.
- [26] Hickson M, D’Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S,

- Rajkumar C, Bulpitt CJ. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ: Clinical Research Ed*, 2007, 335(7610): 80.
- [27] Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus* GG supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2009, 48(4): 431–436.
- [28] Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *The Journal of Pediatrics*, 1999, 135(5): 564–568.
- [29] Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(2): CD004827.
- [30] Black FT, Andersen PL, Ørskov J, Ørskov F, Gaarslev K, Laulund S. Prophylactic efficacy of *Lactobacilli* on traveler's diarrhea. *Travel Medicine*, 1989: 333–335.
- [31] Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, Farley MM, Holzbauer SM, Meek JI, Phipps EC, Wilson LE, Winston LG, Cohen JA, Limbago BM, Fridkin SK, Gerding DN, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 825–834.
- [32] Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 12(12): CD006095.
- [33] Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, Simon MS, Evans AT. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 1889–1900.e9.
- [34] McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(4): 812–822.
- [35] Ghoshal UC, Gwee KA, Holtmann G, Li Y, Park SJ, Simadibrata M, Sugano K, Wu K, Quigley EMM, Cohen H. The role of the microbiome and the use of probiotics in gastrointestinal disorders in adults in the Asia-Pacific region-background and recommendations of a regional consensus meeting. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, 33(1): 57–69.
- [36] Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 42(7): 793–801.
- [37] Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Shamir R, Vandenplas Y, Van Goudoever JB, Weizman Z. Probiotics prebiotics EWGF. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2016, 62(3): 495–506.
- [38] Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the united kingdom. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1262–1273.e3.
- [39] Barberio B, Judge C, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 6(8): 638–648.
- [40] Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Advances in Nutrition*, 2017, 8(3): 484–494.
- [41] Yang YX, He M, Hu G, Wei J, Pages P, Yang XH, Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World Journal of Gastroenterology*, 2008, 14(40): 6237–6243.
- [42] Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Müller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12[®], on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The British Journal of Nutrition*, 2015, 114(10): 1638–1646.
- [43] Giglione E, Prodham F, Bellone S, Monticone S, Beux S, Marolda A, Pagani A, Di Gioia D, Del Piano M, Mogna G, Bona G. The association of *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 is effective to prevent colics in bottle-fed infants. *Journal of Clinical Gastroenterology*,

- 2016, 50(Supplement 2): S164–S167.
- [44] Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis: a review. *JAMA Pediatrics*, 2017, 171(1): 83–88.
- [45] Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(3): CD005496.
- [46] Zhu XL, Tang XG, Qu F, Zheng Y, Zhang WH, Diao YQ. *Bifidobacterium* may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery: London, England*, 2019, 61: 17–25.
- [47] Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, Shane AL, Patel RM. Routine supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*, 2018, 195: 73–79.e2.
- [48] Gaskell R, Ross S, Odd D, Mann R, Griew P, Matthews J, Bartle D. G37(P) Incidence of NEC before and after the introduction of probiotics. *Archives of Disease in Childhood*, 2016, 101(Suppl 1): A24.2–A25.
- [49] Perceval C, Szajewska H, Indrio F, Weizman Z, Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2019, 3(9): 655–662.
- [50] Zeevenhooven J, Browne PD, L’Hoir MP, De Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15(8): 479–496.
- [51] Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 3(3): CD012473.
- [52] Sung V, D’Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, Szajewska H, Deshpande G, Dupont C, Indrio F, Mentula S, Partty A, Tancredi D. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2018, 141(1): e20171811.
- [53] Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, Ballardini E, Bisceglia M, Cinquetti M, Brazzoduro E, Del Vecchio A, Tafuri S, Francavilla R. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 2014, 168(3): 228–233.
- [54] Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, De Caro C, Calignano A, Bruno C, Paparo L, Iannicelli AM, Cosenza L, Maddalena Y, Della Gatta G, Coppola S, Carucci L, Ercolini D, Berni Canani R. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis BB-12[®] in infant colic: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 51(1): 110–120.
- [55] Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*, 2020, 396(10263): 1675–1688.
- [56] Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O’Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EMM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(7): 1581–1590.
- [57] Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 48(10): 1044–1060.
- [58] McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MCE. (IBS dietetic guideline review group on behalf of gastroenterology specialist group of the British Dietetic Association). British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2016, 29(5): 576–592.
- [59] Eisenstein M. Biology: a slow-motion epidemic. *Nature*, 2016, 540(7634): S98–S99.
- [60] Dore MP, Rocchi C, Longo NP, Scanu AM, Vidili G, Padedda F, Pes GM. Effect of probiotic use on adverse events in adult patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2020, 12(1): 152–159.
- [61] Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The efficacy of probiotics, prebiotic inulin-type fructans, and synbiotics in human ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2019, 11(2): 293.
- [62] Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014, 11(10): 628–638.
- [63] GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global,

- regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 5(1): 42–54.
- [64] Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001, 47(5): 709–710.
- [65] Uchida M, Kurakazu K. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 exerts gastroprotective action against acute gastric lesion and antral ulcer in rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2004, 96(1): 84–90.
- [66] Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, Inoue K, Sekino H, Kawashima A, Uchida M, Koga Y. The ameliorating effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on functional dyspepsia in *Helicobacter pylori*-uninfected individuals: a randomized controlled study. *Digestion*, 2017, 96(2): 92–102.
- [67] Deguchi R, Nakaminami H, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M, Suzuki T, Matsushima M, Koike J, Igarashi M, Ozawa H, Fukuda R, Takagi A. Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012, 27(5): 888–892.
- [68] Wang ZJ, Chen XF, Zhang ZX, Li YC, Deng J, Tu J, Song ZQ, Zou QH. Effects of anti-*Helicobacter pylori* concomitant therapy and probiotic supplementation on the throat and gut microbiota in humans. *Microbial Pathogenesis*, 2017, 109: 156–161.
- [69] Shi XG, Zhang JH, Mo LS, Shi JL, Qin MB, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: a network meta-analysis. *Medicine*, 2019, 98(15): e15180.
- [70] Feng JR, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen PF, Zhou R, Liu J, Zhao Q, Li J. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2017, 73(10): 1199–1208.
- [71] 曹淑曼, 王雪涵, 田薇, 赵雨婷, 朱宝利, 王黎明, 吕志堂. 宏基因组测序法检测市售益生菌产品的菌种组成. *中国食物与营养*, 2020, 26(5): 35–38.
- Cao SM, Wang XH, Tian W, Zhao YT, Zhu BL, Wang LM, Lv ZT. Metagenomic surveillance of commercially available probiotics with high-throughput next-generation sequencing. *Food and Nutrition in China*, 2020, 26(5): 35–38. (in Chinese)

(本文责编 李磊)

朱宝利, 博士, 中国科学院微生物研究所研究员, 博士生导师; 中国科学院大学医学院岗位教授, 微生物基因组研究中心主任, 病原微生物耐药与耐药基因组学北京市重点实验室主任, 国家微生物组战略规划编写组组长, 国家人类基因组北方研究中心兼职教授。《科学通报》编委, 中国生物工程学会常务理事, 北京生物工程学会常务理事, 中国生物工程学会微生物组学与技术专业委员会主任委员, 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会主任委员, 中国营养学会益生菌与益生元分会副主任委员, 中国医药教育协会微生态与健康教育专业委员会副主任委员, 中华预防医学会微生态分会委员, 中国微生物学会分析微生物学会委员。近几年在病原微生物基因组学、人体肠道微生物组学以及人类免疫基因组学方面取得了很突出的研究成果。其中包括在国际上首先发现人体肠道微生物耐药基因谱与农用抗生素的相关性 (*Nature Communications*), 率先报道了中国第一例超级细菌基因组 (*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*), 以及 *mcr-1* 耐药基因的大规模基因组数据分析 (*Lancet Infectious Disease*)。

