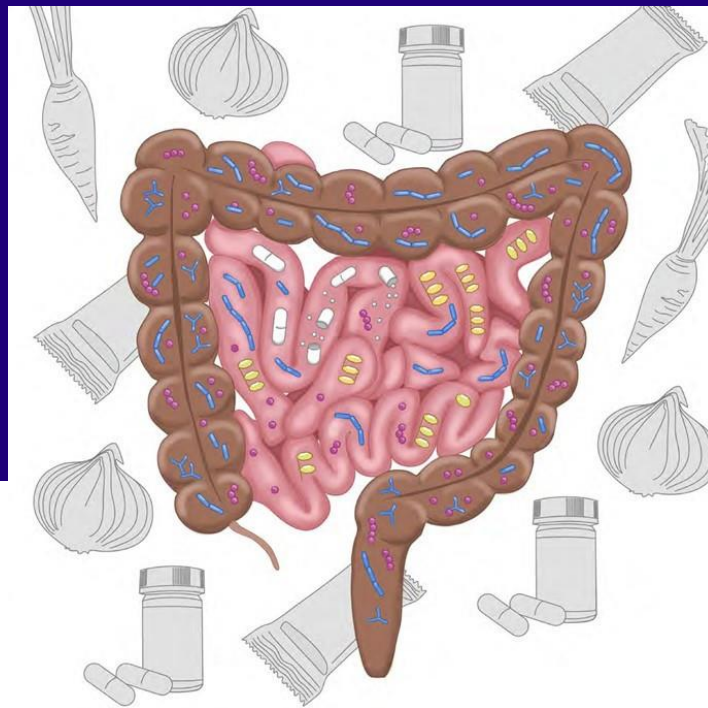


膳食益生菌、益生元和肠道菌群 与人体健康



国际生命科学学会/国际生命科学学会欧洲分部简介

国际生命科学学会（ILSI）成立于1978年，是一个非营利的、全球性的组织，旨在通过科学的进步来改善公众的福祉，其重点关注的是营养、食品安全、毒理学、风险评估和环境的科学问题。

ILSI因其支持的研究、赞助的全球会议和研讨会、发起的教育项目和出版物的质量而受到世界各地的认可。ILSI总部位于华盛顿，是世界卫生组织（WHO）认可的非政府组织，并作为联合国粮农组织（FAO）的特别咨询单位。

ILSI欧洲分部成立于1986年，致力于促进优秀科学家之间的合作，并在ILSI关注的领域提供科学循证的共识。通过促进科学家之间的合作，ILSI欧洲分部为科学家提供了一个分享独特知识和观点的平台，有利于解决复杂的科学和卫生问题。

ILSI欧洲分部通过专家组、讲习班、座谈会和出版物来推动对科学问题的理解和解决方案。ILSI欧洲分部的最终目标是改善公共卫生。

ILSI欧洲分部的所有活动都是在科学咨询委员会的监督下进行的。科学咨询委员会由具有代表性的成员组成，在审查所有活动的科学有效性和与ILSI欧洲分部其它活动的一致性方面发挥了重要作用。科学咨询委员会向董事会提供科学建议。ILSI要求，ILSI和ILSI分支机构的董事会必须由至少50%的公共部门科学家组成，其余董事代表ILSI的成员公司。

本杂志的出版得到了ILSI欧洲分部益生菌和益生元工作组的支持。这些工作组的行业成员，以及董事会和科学咨询委员会的组成在ILSI欧洲网站www.ilsieurope.eu上公布。

本文所表达的观点和本出版物的结论仅代表作者个人观点，并不代表ILSI欧洲分部或其成员单位的观点。

膳食益生菌、益生元和肠道菌群 与人体健康

修订的简版专论

国际生命科学学会欧洲分部简版专论. 益生菌、益生元和肠道菌群. 2013:1-32
受益生元和益生菌工作组委托



© 2023 ILSI 欧洲分部

未经ILSI欧洲分部许可，本出版物可以非商业（包括教育）用途完整地复制。未经ILSI欧洲分部事先书面许可，禁止商业用途的部分或全部复制。

“建立一个更安全、更健康的全球伙伴关系。®”，即国际生命科学学会（ILSI）同心圆标志形象，“国际生命科学学会”字样标识及其首字母缩写“ILSI”是国际生命科学学会的商标，并授权ILSI欧洲分部使用。本档中使用的商品名称和商业来源的内容仅供识别之用，并不意味着ILSI欧洲分部的认可。

封面上的图片由SciArt的Pinja Kettunen制作。

ISBN: 978-2-9603031-6-2

Dietary probiotics, prebiotics and the gut microbiota in human health (原版ISBN: 978-2-9603031-0-0)

翻译: 张国华、赵亮、林秋叶

科学审核: 何国庆、钟瑾、文焱、杨海燕

有关ILSI Europe的更多信息，请联系

ILSI Europe a. i. s. b. l

Avenue E. Mounier 83, Box 6 B-1200 Brussels

电话: (+32)2 77100 14

传真: (+32)2 762 00 44

电子邮件: info@ilsieurope.be

网站: www.ilsieurope.eu

中国食品科学技术学会（Chinese Institute of Food Science and Technology, CIFST）是中国食品科技工作者的学术性群众团体，是中国科学技术协会的组成部分。中国食品科学技术学会于1980年11月成立。1984年9月以有代表性的全国性学会名义加入国际食品科学技术联盟（IUFoST），成为正式成员。中国食品科学技术学会作为中国食品科技界的代表，参与组织影响中国食品工业与科技发展的重要决策咨询工作，是食品科技学术交流的主渠道、科普工作的主力军和民间国际交流的主要代表。中国食品科学技术学会下设25个分支机构，其中益生菌分会（原乳酸菌分会）成立于2006年，成立十七年以来，在中国益生菌领域的学术交流、产业对接、科普传播、人才培养等方面做了大量工作，取得了一系列重要成果，成为助推中国益生菌产业科学、有序、健康发展的重要平台。

中国食品科学技术学会作为本专论的翻译组织单位，邀请了山西大学张国华教授、中国农业大学赵亮副教授、云南农业大学林秋叶教授参与翻译工作，其中“序言；引言；胃肠道微生物菌群在健康与疾病中的作用”由张国华教授翻译整理完成，“益生菌的概念；益生元的概念；益生元和益生菌的健康效应”由赵亮副教授翻译整理完成，“益生菌和益生元：作用机制；总体结论；缩写；词汇表”由林秋叶教授翻译整理完成。为更好保证翻译工作的科学性与准确性，还邀请了中国食品科学技术学会益生菌分会副理事长、浙江大学何国庆教授、中国科学院微生物研究所钟瑾研究员、IFF全球法规事务部北亚区法规总监文焱女士以及IFF健康与生物科技亚太区高级市场传播经理杨海燕高级工程师对翻译后的整体内容进行了科学审核，在此向翻译专家和审核专家致以诚挚的感谢。

目录

序言	1
引言	3
胃肠道微生物菌群在健康与疾病中的作用	6
胃肠道微生物菌群	6
细菌发酵与代谢	9
肠道上皮屏障和免疫系统	10
探索胃肠道微生物菌群的技术	12
益生菌的概念	13
定义和历史	13
潜在益生菌的筛选	15
表征和分类	15
安全性	16
益生菌在食品中的应用	16
益生元的概念	17
定义和历史	17
益生元成分的特征	17
益生元的筛选标准	18
益生元在食品中的应用	18
合生元	18
益生元和益生菌的健康效应	20
研究方法	20
益生菌和益生元对人体健康的影响	21
对免疫功能、炎症反应和感染反应的影响	26
益生菌和益生元：作用机制	29
总体机制	29
胃肠道及其微生物菌群	29
与宿主互作	35
总体结论	37
缩写	38
词汇表	39
参考资料	41
国际生命科学学会简版专著一览	44

序言

自2013年本简版专论出版以来，人们对益生元、益生菌以及新出现的合生元，越来越感兴趣。目前，益生元和益生菌已普遍存在于婴幼儿、儿童、成年人和老年人以及运动员和孕妇等特定人群的一系列食品和膳食补充剂中。虽然益生菌和益生元在药品、动物饲料和人类非膳食方面的应用也有研究，但本简版专论的关注点主要是其在食品中的应用。

近年来，随着分析检测技术灵敏度和计算能力的提升，对微生物菌群组成和功能的研究显著增加。这些工具促进了数据挖掘，以便于更好地理解微生物菌群与生理和健康的关系。对益生元和益生菌在人体健康中所产生的作用进行了更深入的研究，不仅有助于我们更深入地了解已知的保健功能，还可以让我们发现新的保健功能。因此，对这些发现进行更新是恰当的、及时的。

本简版专论的第一版中聚焦于感兴趣的非专业人士的需求，提供了一个容易理解并且客观的信息来源。在此基础上，ILSI 欧洲分部益生元和益生菌工作组希望根据各领域专家的意见，编写这份经修订的第二版，以反映最新研究进展，其目的是提供一个关于益生元、益生菌和肠道菌群以及它们如何影响人类宿主的科学知识，并且这些丰富的知识简单易懂。由于不同国家和地区监管方式各有不同，因此，这本简版专论并没有涉及具体的监管措施。

营养科学所面临的挑战是为消费者提供更多的营养知识，使其更好地保持健康、维持正常的身体机能并减少患病风险。通过营养干预研究来评估、验证健康或疾病风险的有效标记物，以替代检测患者的临床终点。影响疾病风险的生物标志物通常需要深入了解其潜在的机制，这也正是益生元和益生菌科学未来研究方向，不断增加现有知识和证据。由于它们相互作用系统的复杂性，如肠道微生物菌群和免疫系统，了解观测这种机制对人体的保健作用也充满了科学挑战。

近年来，对益生元和益生菌作用机制的科学认识有了很大的发展。虽然保健功效往来自菌株及其产品的特异性，但一些益生元和益生菌的保健作用可能是由它们的互作机制驱动的，并且可能是可遗传的。在多学科研究环境中使用新兴的生理学和分析工具将有助于进一步阐明其作用机制。通过这种方式，将有可能提高人们对益生元、益生菌和合生元保健作用的理解。

本简版专论的编写基于最新的科学证据，是一本有价值的参考书，旨在向广大读者介绍肠道微生物菌群以及益生元和益生菌的健康概念。尽管这个新版本经过了完整的修订和更新，但我们仍然感谢那些为第一版专论做出贡献的人，包括作者(Nino Binns)、编辑(Glenn R. Gibson and Mary Ellen Sanders)、审稿人(Nathalie Delzenne, Lorenzo Morelli) 以及为那些为第二版奠定了基础的其他专家。

国际生命科学学会欧洲分部益生元与益生菌工作组专家和专论作者：

Oliver Chen

Marc Heyndrickx

Alexandra Meynier

Arthur Ouwehand

Bruno Pot

Bernd Stahl

Stephan Theis

Elaine Vaughan

Michela Miani

联系人：

Naomi Venlet，国际生命科学学会欧洲分部益生元和益生菌科学项目经理

Laila Zeraik，国际生命科学学会巴西科学项目经理

关键词：益生菌、益生元、肠道菌群、健康、免疫应答

引言

微生物，或微生物菌群，包括细菌、真菌、酵母菌和微藻。它们存在于地球的各个角落，包括火山、海床、北极和南极的冰川以及沙漠等各类极端环境中。它们的多样性令人难以置信，在数十亿年中它们适应了自己所处的特殊环境。对许多人来说，微生物因其致病性而广为人知，但是它们的作用不仅仅是引起疾病。事实上，它们对我们的星球至关重要，而且最近也有越来越多的证据表明，它们的存在对我们的健康也产生了深远的影响。几千年来，人类利用微生物的作用生产发酵食品，包括发酵乳制品和发酵蔬菜制品、面包、葡萄酒和啤酒。由于微生物具有非常高的专一性，因此微生物对于抗生素等药物以及维生素、柠檬酸和乙酸等食品成分的生产至关重要。除此之外，它们还参与许多其它化学品和酶的生产，甚至用于废弃物处理。

肠道细菌数量大概为 3.8×10^{13} CFU，其中大部分存在于大肠。近几十年来，人们对肠道微生物菌群以及它们所处环境的研究兴趣越来越强。大量研究显示，肠道中的原著菌群（共生微生物）并非胃肠道中被动存在菌群，它们以一种错综复杂的方式与宿主相互作用。它们可能调节潜在有害细菌的作用或者能够影响宿主胃肠道生理和消化功能。最近，越来越多的研究表明，微生物菌群的功能不仅限于肠道，还可在血糖稳态、脂肪代谢、免疫和心理健康上发挥作用。

食源性细菌可能有益于健康的理念出现在20世纪之初，这一理念的出现归功于诺贝尔奖获得者俄罗斯科学家梅契尼科夫（图1）。他猜测，食用大量发酵乳制品（酸奶）可以延长生命，提高生活质量，因为它们所

含的乳酸菌可以抑制结肠中不良微生物的活性。梅契尼科夫将肠道视为一个可以通过添加有益菌来改善健康的器官。商业化酸奶和发酵牛奶在第一次世界大战后得到了一定的普及，但直到20世纪80年代，含有益生菌的产品首先在日本开始快速增长，随后到90年代，欧洲益生菌市场也开始快速发展。

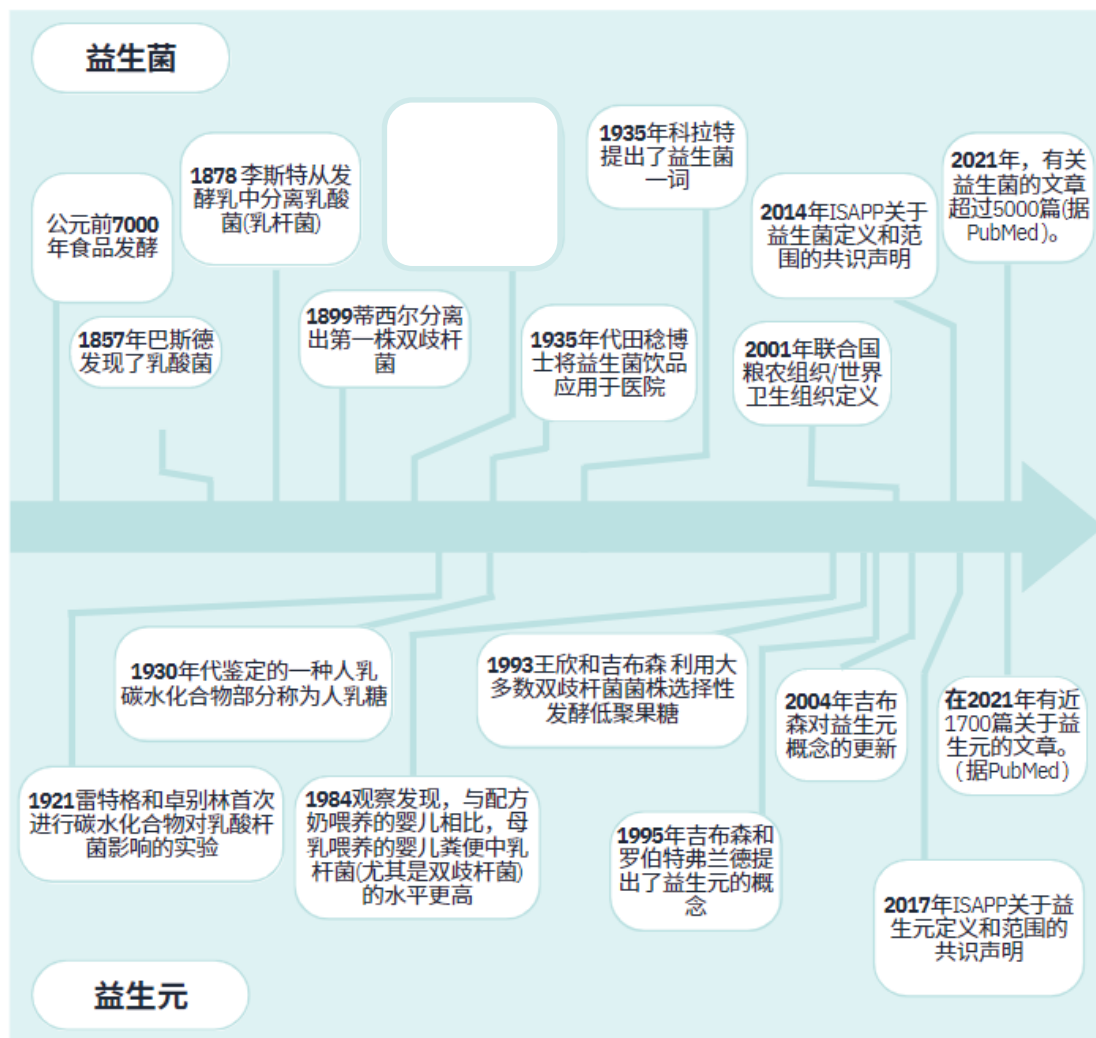
益生菌被定义为“活的微生物，当摄取足够数量时，对宿主健康有益”。它们可以与共生菌相互作用，并对宿主产生直接影响。阐明这些相互作用是未来研究的关键挑战之一。其它关键挑战是了解它们的作用机制，并研究益生菌各菌株的特定健康作用，并确定实现这些健康作用所需的摄入量水平。

益生元的概念是最近发展起来的（图1）。日本人最先在动物身上认识到不可消化的低聚糖的价值，他们发现其在仔猪饲料中的添加有助于缓解和预防腹泻。日本的研究人员也认识到人乳中低聚糖的价值，后来证明食用低聚果糖（FOS）和低聚半乳糖（GOS）会促进肠道双歧杆菌的增加，并刺激它们在人体肠道中的生长。直到1995年，才引入了“益生元”调节人类肠道微生物群落的科学概念，至今已积累了大量的研究成果。国际益生菌和益生元科学协会（ISAPP）对益生元的定义是“宿主微生物选择性利用的具有健康益处的物质”。

当前，全球超过60%的功能性食品的目标是促进消化道健康，其中益生元和益生菌相关产品最为流行。虽然益生菌和益生元可以针对身体内的任何部位发挥作用，但大多数都是以食物成分的形式，根据其各自的特性和互补机制在肠道中发挥作用。

本简版专论将描述食品用益生菌和益生元的概念，并将探索其对人体潜在健康作用的科学基础。目前的研究表明，这些食品成分提供了可能的健康作用，并且对广大健康消费者无害。事实上，一系列天然产生的益生元，以及主要来自原乳杆菌属和双歧杆菌属的大部分益生菌，长期以来一直作为传统饮食的一部分或以现代功能性食品和膳食补充剂的形式在全球广泛食用，酵母菌等微生物也是如此。本简版专论不涵盖从微生物菌群研究中开发出来的没有食用历史的新型益生菌。这些新一代益生菌通常与疾病的治疗或预防有关，往往属于药物或活性生物治疗产品的范畴。

图1 益生菌和益生元研究里程碑事件时间轴



胃肠道微生物菌群在健康与疾病中的作用

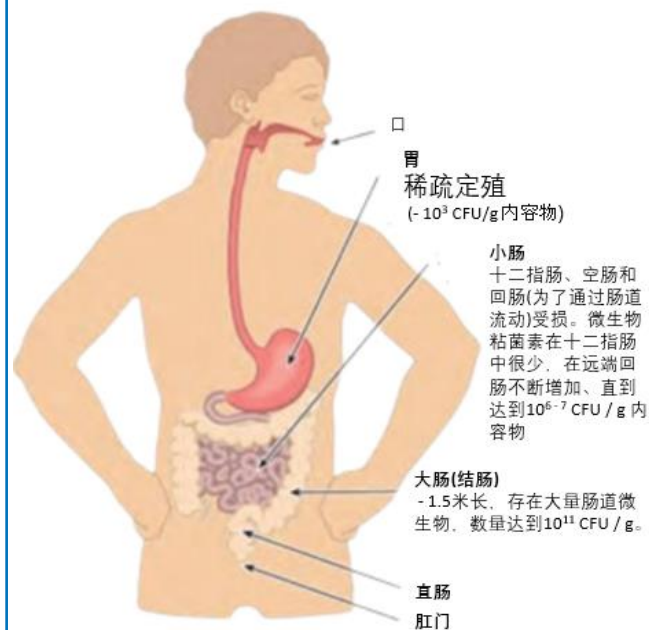
胃肠道微生物菌群

人体是许多微生物的家园，这些微生物与皮肤、生殖道、呼吸道以及胃肠道等组织相结合，它们的组成和数量因部位而异（图 2），其中大多数位于结肠中。

链球菌是口腔里众多细菌中最常见的。虽然由于胃液 pH 值低和胃蠕动，细菌不会在胃中大量繁殖，但一个健康成年人的胃中每毫升胃内容物中仍可能含有 10^3 个细菌，主要栖息菌是乳杆菌、肠球菌、幽门螺旋杆菌等。十二指肠也趋向于酸性，以快速蠕动、胰腺分泌物和胆汁为特征，不利于微生物存活。在十二指肠，乳杆菌和链球菌占主导地位，大约每毫升肠液含 10^2 – 10^4 个细菌。空肠，特别是回肠，细菌的数量和多样性逐渐增加。结肠里包含了大部分胃肠道微生物，每毫升肠道内容物中有多达 10^{11} 个微生物。

婴儿在出生前，其胃肠道中是不存在微生物的，但在出生期间和出生后，微生物会迅速定殖于婴儿胃肠道。微生物菌群的组成取决于分娩方法和分娩环境，即母亲的微生物菌群和喂养方式等。在健康的母乳喂养的婴儿中，双歧杆菌在粪便菌群中占主导地位。另一方面，健康的配方奶粉喂养的婴儿（比母乳喂养的婴儿）有更多种类的微生物更早出现。除了双歧杆菌以外，这些细菌还包括拟杆菌属、梭菌属、肠杆菌和链球菌。然而，目前在婴儿配方奶粉中添加益生元会产生类似于母乳的促进双歧杆菌增殖的效应。婴儿断奶后，肠道微生物菌群的数量和多样性逐渐与成人相似。一旦儿童在 2~3 岁时建立了类似成人的菌群，它们就会相

图2 人类的胃肠道



Source: Binns N (2013).

对稳定，但会受到饮食、疾病、抗生素摄入、其它药物以及年龄增长等生活方式因素的影响。肠道微生物可能是共生的（一个人的原生定殖菌）或短暂的（过路菌），它们可能是有益的、潜在有害或致病的。有益的微生物通常发酵碳水化合物而不产生毒素，例如可能与免疫系统相互作用或通过竞争性排斥抑制病原体。这类细菌包括双歧杆菌属、真杆菌属和乳杆菌属。

人类的结肠内大约包含上千种厌氧细菌，包括优势细菌门（拟杆菌和厚壁菌）、次要细菌门（放线菌、变形菌、疣状菌等）和古生菌。世界各地都开展了人类微生物菌群、微生物组（微生物菌群及其基因）及其与健康状况

关系的研究。显然，肠道菌群已经和人类一起进化了数百万年，对正常的婴幼儿发育和成人健康至关重要。正如下文所述，微生物本身及其未消化的食物、纤维和益生元发酵为短链和支链脂肪酸（SCFA 和 BCFA），以及源自蛋白质的吡啶衍生物和其它发酵产物，对我们的健康发挥着关键作用。

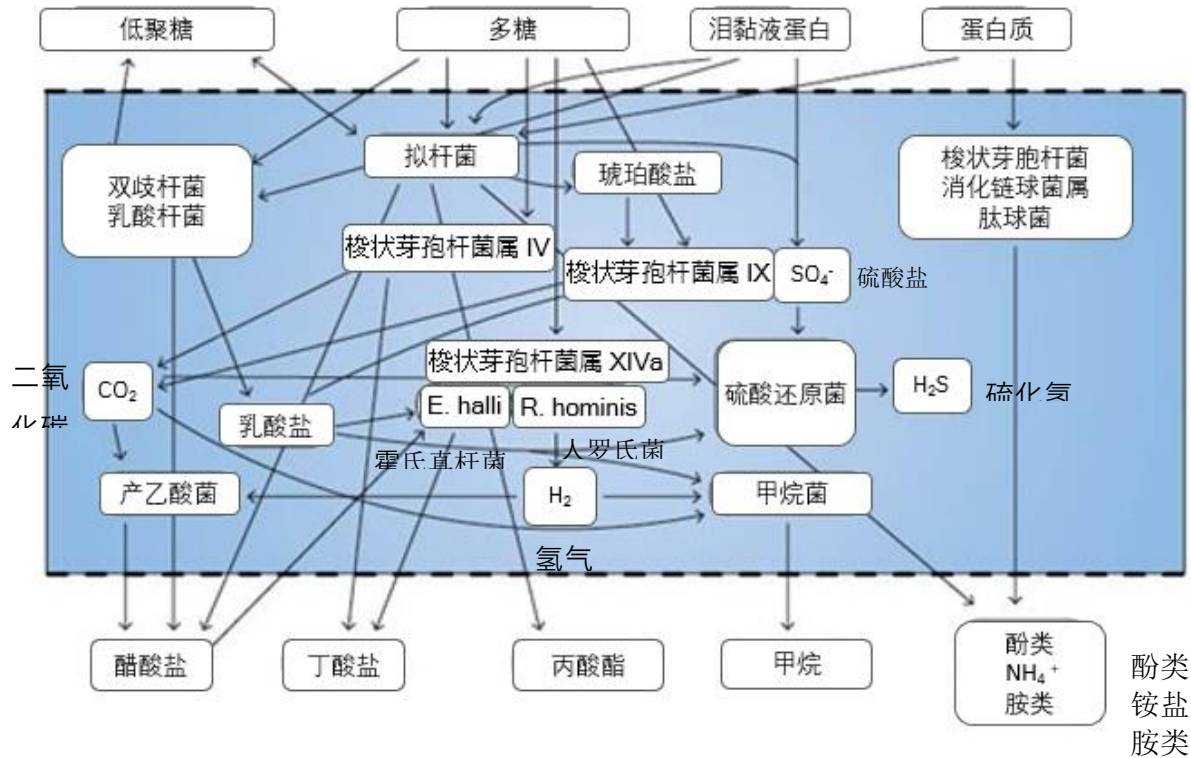
由于不同个体之间微生物菌群的差异，影响微生物组成的因素众多，对个别菌群功能的认识不足以及研究胃肠道内发生的情况的挑战，尚不可能定义“健康”或“正常”的微生物菌群。然而，在许多疾病状态中，已经观察到与一般菌群的丰度、组成或功能的偏差，称为菌群失调。究竟是微生物菌群导致或部分导致了疾病状态，还是微生物菌群的变化是疾病本身的结果，目前仍在研究中。人们正在使用各种方法来解决这种问题，例如将人类肠道菌群转移到无菌或抗生素处理过的动物模型中。最近的研究还表明，正常的微生物菌群不只是微生物的集合，还反映了不同菌群之间的相互关系，这些菌群可能共同作用，使宿主受益。基于目前的研究证据，可以说多样的胃肠道菌群通常对宿主健康有益。

微生物菌群的变化可能由许多因素引起，如饮食（高纤维、蛋白质或脂肪等）、环境（压力）、遗传、胃肠道感染或服用抗生素。有些因素对肠道菌群的干扰可以在没有干预的情况下迅速调整，使肠道菌群恢复“正常”状态。也有可能某些情况下，例如反复使用抗生素和（或）某些饮食（营养不良或营养过剩），可能导致微生物菌群长期失调。益生元和益生菌在促进或改善肠道菌群平衡的作用是主要研究方向。

所有个体都潜藏着具有致病性和条件致病性的微生物。小肠是许多外源性感染的主要部位，如轮状病毒、肠

沙门氏菌肠亚种鼠伤寒血清型和一些大肠杆菌，它们通常是从受污染的水或食物中感染的。存在于结肠中的艰难梭菌是其中最重要的一种致病微生物，当疾病或药物改变肠道环境时，它可能引起严重的腹泻和炎症，使其增殖。其它不良的微生物，如蛋白质水解菌和硫酸盐还原菌，不会引起急性疾病，但可能与毒素、前致癌物和有毒气体（如硫化氢）的产生有关。这可能导致宿主更容易感染暂时性病原体、抗生素相关性腹泻，并可能导致炎症性肠病和肠易激综合征。

图3 结肠内细菌代谢活动原理示意图



Source: Prof. R. Rastall, University of Reading.

细菌发酵与代谢

作为生命体，所有的微生物都需要能量来生长和繁殖。人们利用微生物对碳水化合物发酵（糖化发酵）的能力来生产各种食品或饮料。例如，在葡萄酒的生产中，酵母发酵葡萄汁中的糖产生酒精。在酸奶生产过程中，乳酸菌和链球菌等细菌发酵牛奶中的糖（乳糖），产生乳酸，提供特有的酸味。在泡菜的生产过程中，细菌自然存在于白菜中，在无氧和2%-3%盐的存在下发酵糖生成乳酸。

同样，结肠前部的微生物通过发酵未在上消化道消化吸收的膳食和内源性残留物来满足能量需求（图 3）。许多微生物能够代谢碳水化合物和膳食纤维，包括多糖（如果胶、半纤维素、阿拉伯胶和其它胶体、菊粉和抗性淀粉）、低聚糖（如棉子糖、水苏糖、低聚果糖、低聚半乳糖和抗性糊精）、糖类（乳果糖、非吸收乳糖和非吸收果糖）和多元醇（如甘露醇、乳糖醇、麦芽糖醇和异麦酮糖醇）。结肠中发酵碳水化合物的主要菌群为拟杆菌属、双歧杆菌属、瘤胃球菌属、真杆菌属和乳杆菌属。这种微生物作用导致短链脂肪酸（SCFA）的产生，主要是乙酸、丙酸、丁酸、乳酸（其主要由肠道微生物转化为乙酸和丙酸）和气体。产生的气体有氢气、甲烷、二氧化碳，可能有助于微生物菌群的平衡。发酵产物的性质部分取决于底物以及细菌的类型（图 3）和其它个体宿主因素。短链脂肪酸被吸收，提高水和盐的吸收，并为宿主提供能量来源，而这些气体被其它微生物代谢、吸收，以气体形式释放或排出。

在肠道中也发现细菌经过代谢活动生成的多种物质产物（图 3）。除了被宿主摄入的和未被完全消化的食物外，促进细菌生长的底物还包括被降解的细菌细胞、宿主衍生的黏蛋白、酶和脱落的肠道细胞等。消化球菌和梭状芽胞杆菌将蛋白质转化为生长所需的氮源，并产生支链脂肪酸、如异丁酸和异戊酸以及一系列含氮和含硫化合物，其中一些可能是有害的。例如氨、胺和酚类化合物，在一定条件下会导致致癌物的形成，特别是在左侧的降结肠中，溃疡情况也很常见。植物化学成分，如异黄酮和多酚，也被代谢成更容易被吸收的更小的成分，比如雌马酚和小分子的酚类分子。微生物代谢活动对人类健康的影响仍在研究中。

随着细菌数量的增加，它们构成了在直肠中粪便的主要部分。高粪便体积与较短的肠道蠕动时间、便秘和肠癌有关。如果膳食中可发酵纤维的摄入量突然增加，可能会导致肠道不适，包括腹胀、疼痛和大便疏松。然而，习惯形成后这些症状往往会消失。虽然麦麸纤维等不可发酵的膳食纤维来源，是粪便体积的最重要贡献者，但由更多可溶性膳食纤维和碳水化合物残留物发酵增殖产生的细菌也有助于改善粪便形态和排便量。

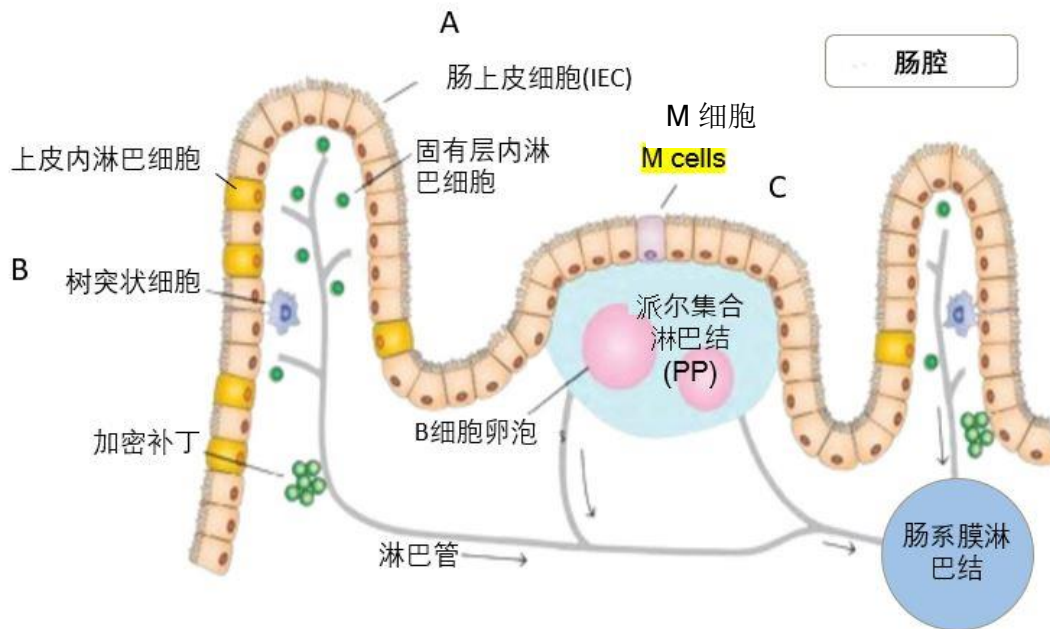
肠道上皮屏障和免疫系统

肠道被称为人体最大的免疫器官。它代表了宿主与环境黏膜接触的最大区域，并包含多达80%的免疫细胞。肠道微生物菌群也是人体防御系统的重要组成部分。

新生儿肠道被认为是几乎无菌的，并且具有免疫耐受性的，主要是由于来自母体细胞或抗体等物质。免疫

系统只有在免疫细胞暴露于肠道内的无数外来物质后，才具有功能成熟和反应灵敏的特点。对在无菌条件下饲养的动物的研究表明，这些动物的免疫系统发育不良，其肠黏膜中的免疫球蛋白水平较低，特异性免疫细胞较少。因此，与常规饲养的动物相比，无菌动物更容易受到疾病的影响。从这些研究中也知道，微生物抗原，来自肠道微生物菌群和环境，在免疫系统的成熟过程中起着至关重要的作用。

图4 肠道相关淋巴组织示意图一览



淋巴集结 (PP) 和肠系膜淋巴结 (MLN) 是有组织的肠道淋巴滤泡。(A-C) 肠道抗原摄取途径：腔内抗原可被固有层上皮细胞、(B) 相互交错的固有层树突状细胞和 (C) M 细胞摄取。PP 和固有层绒毛的淋巴引流入 MLN (箭头指示的淋巴流动方向)。BMJ Publishing Group Ltd., 授权修订 Gut "Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs", T W Spahn and T Kucharzik, Copyright © 2004, T.53:456-465, 10.1136/gut.2003.023671

肠道免疫系统由排列在肠道上皮细胞和肠黏膜相关淋巴组织（GALT）之间的免疫细胞组成。GALT由不同的单元组成，如淋巴结、淋巴滤泡和派尔集合淋巴结（图4）。GALT负责调节免疫应答，这意味着对有害入侵者有很强免疫应答，而对共生菌和食物则有更多的耐受性。为了执行这些任务，覆盖派尔集合淋巴结的M细胞和沿黏膜起哨兵作用的树突状细胞等特殊细胞，允许特定的抗原——活的或死的细菌和蛋白质和肽段的微小样本通过。抗原从M细胞转移到树突状细胞。作为所谓的抗原递呈细胞（APC），这些树突状细胞处理并将抗原递呈给淋巴细胞（一种免疫细胞）。通过这种方式，APCs在刺激平衡的免疫应答中非常重要，而且正如越来越多的文献报导的那样，在肠道（与宿主互动，见第35页）之外产生影响。有研究认为，在工业化国家，由于免疫系统成熟方式的改变，减少微生物暴露导致慢性免疫功能失调的发生率增加，导致特异性（过敏）和自身免疫失调或炎症性肠病。这被称为“卫生假说”。

胃肠道上皮的完整性对人体健康至关重要。被破坏的肠道屏障，也称为肠漏，与多种疾病有关。在健康状态下，上皮细胞形成一个紧密的屏障，这是抵御病原体的第一道防线。被称为跨膜蛋白和紧密连接蛋白质类的蛋白质帮助细胞之间的小细胞间隙（紧密连接），以控制外来分子和粒子的进入。另一种负责屏障功能的细胞是杯状细胞，它可以在上皮细胞之间找到。杯状细胞分泌黏蛋白——高分子量糖蛋白，是黏液的主要成分。黏液层有助于保护潜在的上皮细胞免受机械损伤和化学化合物的直接作用，这些化合物是从肠道分泌物中摄取或产生的。黏液也是许多肠道微生物的能量来源。

短链脂肪酸丁酸有助于保护肠道屏障的完整性，它是结肠上皮细胞的主要能量来源，并刺激上皮细胞的生长和分化。丁酸盐进一步被认为可以刺激小胶质细胞产生黏液。肠道产生的黏液的量和组成因部位而异。小肠有一层厚的、相对可移动的黏液层，而结肠有两层：一层可移动的黏液层与睾丸内的小黏液层相似，第二层较薄的黏液层更黏稠，渗透性更低。虽然微生物主要存在于胃肠道的腔内，但它们也与黏液层有关。如果黏液层受损，微生物可能会黏附在小肠某些区域的细胞上。这就是有益微生物可能与病原体竞争的地方。此外，上皮和黏液形成了抵抗病原体的屏障，并由特殊的潘氏细胞增强。位于小肠的隐窝中，潘氏细胞产生防御素等抗菌肽、溶菌酶等防御酶以及细胞因子。肠道屏障功能是与人类微生物菌群密切合作维持的。

微生物菌群产生的短链脂肪酸是产生耐受性淋巴细胞的关键介质。此外，这些微生物来源的短链脂肪酸可以增强体内的炎症介质，防止过度的免疫应答，例如通过与在身体周围迁移地称为G蛋白偶联受体的特殊受体结合。此外，丁酸可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶来调节我们人类数百种基因的表达，这也调节了体内的炎症。例如，短链脂肪酸可以作用于骨组织中未成熟的血细胞，这是先天性免疫细胞和适应性免疫细胞发育的主要部位，促进特异性免疫细胞的产生和发育。这样，饮食和肠道菌群与肠-肺轴就联系在一起，可以影响呼吸道炎症和呼吸道感染的结果。新的研究也表明，短链脂肪酸作用于大脑中的细胞，以减少促炎症和抑郁的介质。这一研究证明了饮食和肠道菌群与肠-脑之间的相关性，并能影响宿主行为和幸福感。

探索胃肠道微生物菌群的技术

过去，无论它们来自食物、血液、组织还是排泄物，从其初始来源获得的微生物都是通过实验室中培养它们来表征的。然后通过显微镜、生化观察和其它分类鉴定测试对培养的微生物进行计数和鉴定。

粪便采样一直是人类肠道菌群分析的主要方法，特别是考虑到其它肠道位点的可及性有限。这种方法固有的一个局限性是，粪便中排出的微生物和实验室培养的微生物不一定能准确反映肠道不同部位，特别是升结肠的微生物。结肠活检样本也可能不能准确反映实际的菌群，因为在切除之前，结肠已被泻药清洗，干扰了肠道内源性菌群。此外，研究肠道菌群还面临一个挑战是许多肠道微生物在实验室条件下未能实现培养。

20世纪90年代初，科学家开发了一种称为荧光原位杂交（FISH）的技术。通过使用针对细菌细胞内16S核糖体核糖核酸（rRNA）的高度可变区域的荧光探针，可以实现不同种类甚至亚种的细菌的鉴定与定量。从20世纪90年代中期开始，基于聚合酶链式反应（PCR）-16S rDNA的序列分析技术的发展，可以通过非培养方式对微生物进行分析。这些技术可以更准确地检测和鉴定出远距离的物种多样性，特别是那些在未知或难以从粪便或肠道样本中培养的微生物。因此，对粪便样本进行非培养的分析方法，深化了对肠道微生物菌群复杂性的理解。现代技术还可实现高通量样品分析，从而增加了对个体内微

生物菌群的个体内变异和稳定性的了解。

高通量DNA测序技术和生物信息学的协同发展，实现大数据的聚类分析。有了这些工具，研究人员已经开始了研究人体微生物组的重大新项目——人体内或人体上所有微生物的共生基因组。大型研究机构已经开始研究和表征人体肠道和身体其它部位的完整微生物菌群，目的是将微生物群落的组成和功能与健康 and 疾病联系起来。值得注意的项目包括美国主导的人类微生物组项目，欧洲主导的MetaHIT项目，弗莱芒人群肠道微生物研究项目，荷兰人群微生物组研究项目，美国肠道项目和人类百万微生物组项目（MMHP）。目前大量关于益生菌和益生元的研究与肠道菌群的相关项目有关。所有这些项目都将有助于阐明共生菌群或外源摄入微生物对人类健康的影响。

二十年中，对肠道微生物菌群的研究取得了巨大的进展。各种分子学技术使得研究微生物菌群中未知成员及其功能并跟踪特定菌株成为可能。然而，这一研究领域仍然面临一些挑战。如前所述，肠道菌群研究主要局限于粪便样品，这些样品可能并不能代表胃肠道内的微生物菌群或黏膜微生物。在分析方面，新技术可以对微生物群落进行鉴定和定量的分析。虽然目前检测限可能仍然太高，无法获得肠道微生物菌群的所有微量组分，但这将在未来有所改善。功能更强大的计算机和新的统计算法有望解决不断增长的资料量。

益生菌的概念

定义和历史

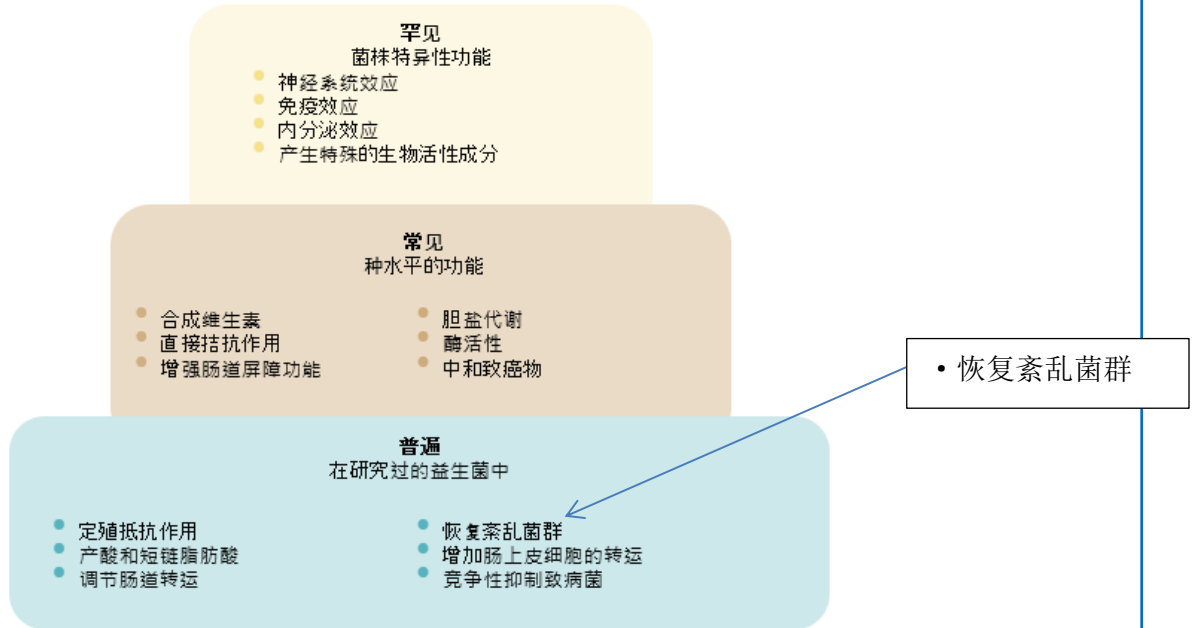
1954年，“益生菌（probiotic）”一词被首次使用，用于表示健康生命所需的物质（其名称起源于：拉丁语“pro”=“有益于”，希腊语“bios”=“生命”）。目前益生菌被广泛使用和接受的定义是ISAPP提出的：“摄取足够数量时，对人体健康有益的活的微生物”。该定义是2001年联合国粮农组织/世界卫生组织专家协商提出定义的语法更正版本。

益生菌功能的菌株特异性是公认的益生菌的基石，即特定的益生菌功能与特定的菌株及其剂量相关。然而，虽然某些益生菌功能可能是特定菌株所特有的，但也有共通机制使益生功能广泛存在于不同种属中。如图5中的金字塔所示。

20世纪初，埃利·梅契尼科夫（Ilya Metchnikoff）在巴斯德研究所工作时，最先提出细菌可能有益于人类健康。他的观点至今仍引起共鸣：“肠道微生物依赖食物，我们可通过某些措施来改变我们体内的菌群，用有益微生物取代有害微生物”以及“我们应该对肠道微生物与衰老的关系、饮食预防肠道腐败、延长寿命及维持机体活力进行系统的研究。”法国儿科医生亨利·蒂西尔（Henry Tissier）在同一时间也发表了他对腹泻幼儿的研究成果。他发现，腹泻幼儿的粪便中的一种不寻常的Y形（双歧）细菌比健康幼儿少，他建议可以用这些“双歧”细菌来治疗腹泻患者，以帮助其恢复健康的肠道微生物菌群。

由于人们严重低估了肠道生态系统的复杂性，直到目前为止，能够支持益生菌所声称的益生功能的高质量科学研究还比较有限。然而，在过去三十年里，该方面研究也取得了一定进展。随着分子技术的应用，我们在特定益生菌的特性表征以及作用机制和健康作用的解析方面取得了重大进步。

图 5 益生菌益生功能具有菌株特异性，不能外推至同种不同株。然而，一些益生作用也广泛地存在于不同种的益生菌菌株中



Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology "The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic" Hill C et al., Copyright © 2014, 11, pages506-514, doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66

潜在益生菌的筛选

除了安全性之外，筛选的益生菌菌株应具有益生功能。益生菌在食品和膳食补充剂产品中应用，菌株需要在胃肠道等部位保持活性，发挥预期的益生作用。例如，益生菌在结肠中发挥活性的前提是必须抵抗唾液酶、胃酸、胆汁和酶等小肠分泌物，以及可以耐受胃肠道中其它食品和饮料的pH变化和化学环境。此外，益生菌还需要与宿主共生微生物菌群竞争。最后，菌株必须满足一定的技术要求，例如可大规模培养、遗传稳定性和在食品或补充剂中可存活。因此，潜在益生菌菌株的开发是一个非常复杂和细致的过程，需要大量的研究工作。

食品中最常用的益生菌是乳杆菌属和双歧杆菌属菌株，此外，大肠埃希氏菌、芽孢菌和酿酒酵母等酵母菌，也被作为益生菌使用。益生菌从健康人体微生物菌群、环境，或食品，尤其是发酵食品来源中被分离出来。有些（但并非全部）益生菌能够在肠道内繁殖并暂时性地持续存在，但在停止食用几天后它们就会消失。根据包括ISAPP和IPA等组织的建议，益生菌菌株需要满足一定标准。表1总结了这些标准。

表1. 益生菌的重要标准

菌株分类明确，并保藏于符合布达佩斯条约的国际菌种保藏中心

菌株在其应用范围具有安全性

至少一项人体研究支持菌株明确益生作用

产品保质期内具有足够的活性，以保证益生作用

表征和分类

鉴定微生物的属、种和菌株对于表征微生物的特点至关重要。使用现有的方法，可以确定微生物的表型和基因型，从而将其正确分类到一个属、种和可能的亚种中，或者描述成为一个新分类单元。此外，可以通过特定的基因特性和生理特性来区分同一物种的不同菌株。

分类学为有机体的主要生理特征和代谢特征提供了第一视角，包括潜在的安全风险。益生菌的完整分类特征对于任何菌株的正确识别和命名都是必要的。这确保了对益生菌干预的正确描述，以便于重复临床试验，并评估益生功能。现代分子生物学方法在物种和菌株鉴定方面比表型方法更可靠。近年来技术进步，菌株的全基因组测序价格和耗时大大降低，所获得的全基因组信息可以提供菌株的详细表征，并能与分类相似菌株进行比较。

所有微生物的命名必须遵循国际命名法（图 6）。2020年，发表了对乳杆菌属的分类修订版，现在该属包括25个属。在网站上可以找到乳杆菌属的新旧名称对比（<http://lactobacillus.uantwerpen.be/>）。

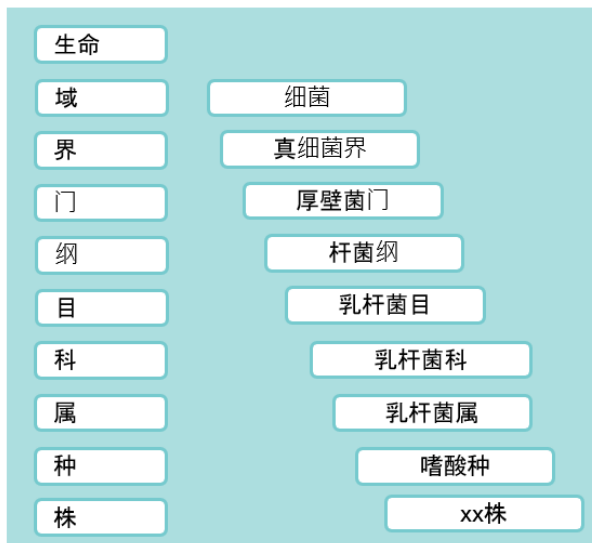
安全性

许多益生菌属于乳酸菌，多年来人们一直安全地食用乳酸菌，因此被认为是安全的食品成分。为了使这一原则获得认可，欧洲食品安全局开发了一套上市前安全评估体系，该体系用于微生物的安全资格认定（QPS）。简单地说，该体系基于对微生物的分类（例如属或相关物种）的认识：鉴定、知识体系、可能的致病性和最终用途四个信息，评估一个微生物的安全性。如果分类和菌株级别的特征没有安全问题，或者任何安全问题被确定并排除，该生物可以被认定为QPS。对符合QPS的微生物菌株，如乳杆菌或双歧杆菌，进一步的安全性评估仅包括抗生素耐药性测试。如果一种微生物未涵盖在QPS名单中，菌株应用于食品之前需要进行全面的安全评估。在美国，食品中使用的益生菌菌株的安全性可以使用“一般认为安全”（GRAS）的流程进行评估，或在膳食补充剂中使用新膳食成分（NDI）的流程进行评估。尽管安全使用的责任在于制造商，但这两个过程都受美国食品和药物管理局（FDA）监管。

益生菌在食品中的应用

益生菌被应用于各种食品中，主要包括乳制品或胶囊、粉末或片剂形式的膳食补充剂。菌株活性是益生菌的基本属性，最终产品必须含有足够数量的活菌来保证益生作用直至保质期结束。在食品或膳食补充剂中添加益生菌时，需要利用人体试验来证明益生菌的功能性并确定其在食物中安全有效剂量。与食品安全立法一样，不同国家地区对食品健康声称的监管不同。含益生菌的商业产品的声明必须遵守规定，由监管部门对健康声称批准后才可上市。例如，美国的健康声称审批由美国食品和药品管理局（FDA）管理，欧洲的健康声称批准由欧洲食品安全局（EFSA）管理。

图 6 命名规范示例



(<https://www.bacterio.net/>)

益生元的概念

定义和历史

日本是第一个认识到可发酵低聚糖价值的国家，最初用来喂养仔猪，在20世纪80年代鉴定出了母乳低聚糖。然而，直到1995年，Gibson和Roberfroid提出可调节肠道菌群的益生元的概念，他们利用菊粉或低聚果糖作为底物选择性增加粪便中的双歧杆菌。益生元的定义仍在不断演变，最新的定义是在2017年ISAPP共识会议上达成的，即“益生元是宿主微生物选择性利用并产生健康益处的底物”。

益生元成分的特征

虽然在益生元的定义中没有规定，但迄今为止益生元的来源主要集中在碳水化合物中。研究最多的是低聚果糖，特别是从菊苣根等作物中提取的菊粉或低聚果糖，以及利用蔗糖合成的低聚果糖或利用乳糖酶合成的低聚半乳糖。基于人体实验研究证实了微生物菌群对益生元成分的选择利用性和益生元成分对微生物菌群的改变。并证实了益生菌的益生功能，并得到了ISAPP的认可。众多新兴和潜在的益生元包括特定的母乳低聚糖（HMOs）、乳果糖以及其它低聚糖、抗性糊精、合成多糖（如聚葡萄糖、阿拉伯木聚糖和抗性淀粉）、多酚和多元醇（如乳

糖醇和异麦芽酮糖醇）等。

一些益生元天然存在于食物中，如菊苣和其它可食用植物，如韭菜、洋葱、菊芋、小麦或龙舌兰。然而，益生元在大多数食物含量较低。因此，通过从粮食作物中提取活性成分或通过合成（例如，酶、化学或热加工）等方式，使食物中的益生元达到有效浓度。

目前，许多益生元和潜在的益生元符合不可消化碳水化合物或膳食纤维*的定义，但在营养声明中被归为此类。大部分膳食纤维不易被消化，但有些膳食纤维同样可以被发酵。因此，可以通过其发酵的性能将益生元与膳食纤维区分开来。

除了那些不可消化性碳水化合物的益生元外，最近的研究表明，植物的次生代谢产物—多酚，与肠道菌群具有双向作用，微生物可以降解多酚，提高多酚的生物可利用性，同时代谢产生的产物有利于有益微生物生长，并产生健康效应。研究生物活性化合物对健康影响、开发功能食品是未来重要的研究领域。

* 根据欧盟和食品法典对膳食纤维的定义，单糖和双糖（DP1 和 DP2）通常不被视为膳食纤维。

益生元的筛选标准

益生元是指选择性地促进宿主内一种或多种类型的微生物生长，从而产生可预期的健康效益的物质。因此，益生元是益生菌的补充，但与益生菌不同。

评估潜在益生元对体内细菌生长的影响至关重要，例如，仅知道一种底物在体外进行的发酵是不足的。尽管体外试验可用于筛选潜在的益生元，但必须在人体试验中，量化可接受摄入量，并评价其对目标微生物促增殖作用，以确定其对微生物的选择效应。应使用分子技术等现代的微生物学技术，解析肠道微生物菌群变化，来证明潜在益生元的作用。同样利用人体干预实验分析潜在益生元的健康效应也是重要手段。

益生元的主要作用部位是结肠。益生元必须抵抗胃酸和消化酶的影响，才能完整到达结肠。在结肠内，益生元选择性刺激特定微生物生长，以发挥益生功能。益生元主要促进双歧杆菌属和乳杆菌属增殖，随着对微生物多样性和功能性的认识深入，益生元促菌株增殖会变化拓展。

益生元在食品中的应用

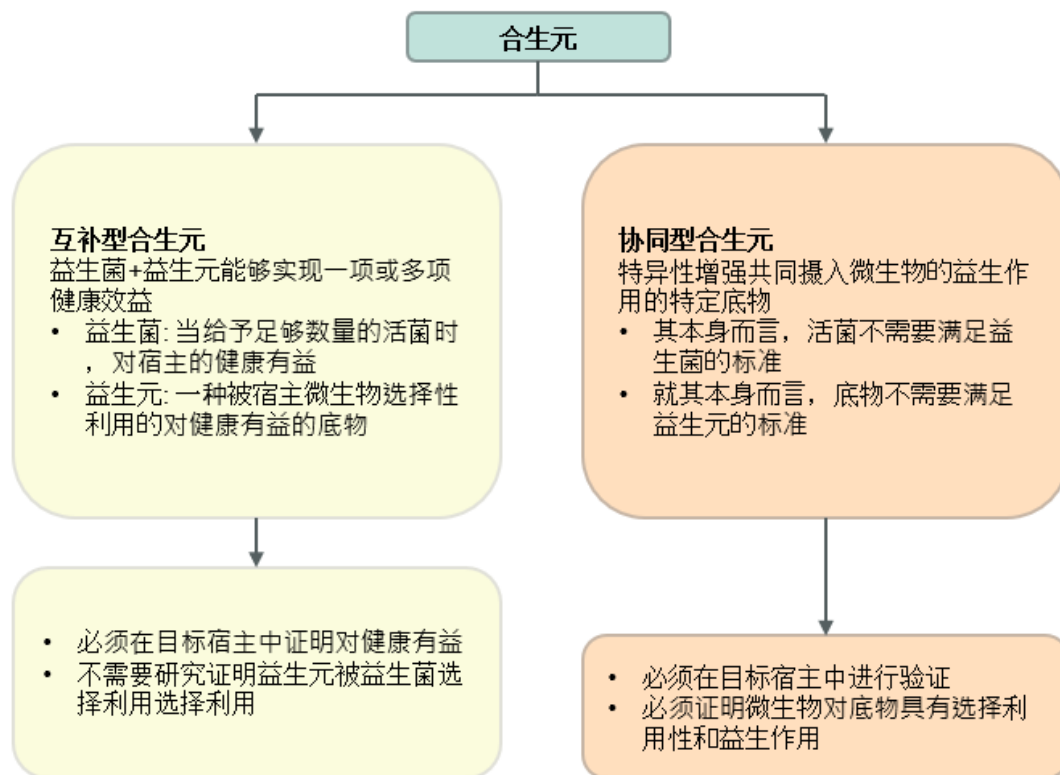
一些益生元或潜在益生元天然存在于食物中，在正常饮食中以较低含量被广泛食用，例如小麦和洋葱中的菊粉型低聚果糖。商业化益生元成分低聚半乳糖和菊粉在其安全性和功效得到证明后用于婴儿食品中——在一些国家，这可能需要上市前批准。在一般的食品中，益生元（如菊粉、低聚果糖或低聚半乳糖）摄入量在每天3 g到20 g之间，可分多次食用，具体取决于不同的益生元和达到预期健康效果所需的剂量。这些剂量很容易添加到各种食品中，例如谷物、面包、糖果、饼干、酸奶、涂抹酱、酱汁和饮料。

与益生菌类似，益生元的健康效应评估需要在临床试验中进行证明。益生元健康声明或双歧因子作用必须遵循国家特定的食品法规，或遵循人体和机制研究的支持。

合生元

益生元和益生菌组合成合生元，2020年ISAPP将合生元定义为“由活性微生物和宿主微生物选择性利用的底物组成的混合物，为宿主带来健康益处”。图7描述了合生元的标准，包括互补或协同合生元的类别。

图 7 合生元的两种制备方法



合生元包括益生菌和益生元, 分别具有一种或多种益生功能。合生元由活性微生物和可选择性利用的底物组成, 但两者都不需要满足益生菌和益生元的最低标准。相反, 这些成分被设计成协同工作, 底物被微生物并选择性利用。经Springer Nature客户服务中心GmbH许可转载: Springer Nature, Nature Reviews胃肠病学和肝病学“国际益生菌和益生元科学协会 (ISAPP) 关于合生素定义和范围的共识声明” Swanson KS等人, 版权所有 Copyright ©2020, Aug; 17, 687 - 701, doi: 10.1038/s41575-020-0344-2 Epub 2020 Aug 21

益生元和益生菌的健康效应

研究方法

为了研究益生菌和益生元类食品对人类健康的有益影响，应从人体干预试验中获得证据，即随机、良好对照、盲法试验。此外可以用从体外模型和动物体内研究（如果必要）中获得支持性证据。离体研究（从人类或动物身上采集的血液或组织样本）和体外研究（实验室中培养的分离细胞并在各种实验条件下进行研究）会进一步提供研究证据。虽然非人体实验研究可以提供证据，例如作用机制，但不足以证明对人类健康的益处。

目前胃肠道健康和免疫功能生物标记物缺乏，这是阻碍功能食品干预健康的研究、益生菌和益生元功能声称监管的因素之一。生物标记物是健康事件终点的替代标记物。例如，血液中的胆固醇水平是公认的患心血管疾病风险的生物标志物。例如，排便频率、粪便形态、排便量和蠕动时间是胃肠功能的生物标记物，可用于证明益生元和益生菌的益生功能，目前已被欧洲食品安全局认可。虽然与免疫系统相关的生物标记物有很多，但仍缺乏单个功能生物标记物（如免疫细胞功能或细胞因子水平）在免疫系统整体健康中的作用。目前，调节细胞因子和促炎细胞因子的比例以及调节免疫细胞生成被用于衡量食物活性成分对免疫功能的影响。由于缺少公认的生物标志物，相比于单一生物标志物的变化情况，临床表型终点仍被广泛作为调节免疫功能的证据，包括对感染的敏感性降低、症状持续时间的缩短以及食品活性成分干预期间抗体对疫苗应答的提升等。

个体间差异是所有饮食或干预研究面临的共同挑战。个体差异是指不同受试者对特定终点反应的可变性。个体间的变异性受多种因素影响，包括宿主遗传、饮食、微生物菌群、年龄、营养状况和其它生活方式等。研究人员可以通过纳入足够数量的受试者并将受试者随机分组来减少个体差异，使影响个体差异的因素在干预组和安慰剂组中均匀分布。

评估饮食成分对健康的影响时，与健康受试者相比，对高风险人群或确诊为疾病患者的影响可能更为显著。为了观察对健康人的影响，通常需要大量的研究人群。总之，在某些情况下，也可以使用轻微症状的健康人群，例如偶尔便秘的受试者。

研究益生元和益生菌时，应明确只有部分益生元被ISAPP和监管机构认定。同样，被认定为益生菌的微生物也有限。通常在一定时间内定期摄入益生元和益生菌可以发挥其益生功能。

益生菌和益生元对人体健康的影响

21 肠道微生物菌群

前期研究经常报导高丰度的双歧杆菌和乳杆菌是“更健康”的肠道微生物组成的一种生物标志。这部分是基于对婴儿菌群的研究，其中双歧杆菌的作用与婴儿健康的改善有关，这一点在本节后面的机制一节中讨论。双歧杆菌会发酵碳水化合物，产生乳酸和乙酸，不具有毒性，并且其益生功能在人体临床试验中被广泛研究。然而，这种思维方式可能是对实际情况的过度简化。目前针对“健康微生物菌群”的组成和功能尚未被定义，肠道微

生物菌群特定成员的变化，除了减少特定的、已知的病原体外，可能与健康没有明确的因果关系。然而，除了双歧杆菌和乳杆菌外，对诸如嗜黏蛋白阿克曼菌、普氏粪杆菌和产丁酸的菌群的研究仍在继续，以确定微生物对健康的重要影响。

包括婴儿在内的人体试验，以及动物和体外研究证明，特定的益生元，特别是低聚果糖和低聚半乳糖，可以选择性地提高肠道微生物菌群中双歧杆菌的水平，有时还可以提高乳酸菌的水平。由于底物和产生的有机酸/短链脂肪酸的交叉喂养（cross feeding），许多其它微生物的生长和代谢也受到影响。同时，研究发现摄入益生元对宿主的健康效应。固有微生物菌群（包括乳杆菌和双歧杆菌以外的微生物菌群）对益生元的选择性利用和健康效应都必须通过试验验证，以达到益生元标准。这一要求较为严格，可能是迄今为止公认的益生元数量有限的原因之一。

就益生菌而言，食用足够剂量的双歧杆菌、乳杆菌和相近属的菌株会使粪便中这些特定微生物显著增加，而其它微生物如葡萄球菌数量降低。对于早产儿来说，肠道中的双歧杆菌数量通常较少，许多研究证明摄入

双歧杆菌不仅可以增加其数量，还可以减少梭状芽孢杆菌的数量。在实际中，益生菌和益生元对微生物菌群的影响是多变且难以归纳的。一些影响因素在第12页“探索胃肠道微生物菌群的技术”中讨论。

除了考虑某些微生物数量或比例的增加外，还必须考虑其代谢能力，在微生物水平没有改变的情况下，可能会因食用益生菌或益生元而改变。基于新技术获得益生菌的最新人体研究资料证明，能在特定时间检测到高度表达的基因。基因表达和健康结果之间的关联将成为未来研究的重点。

母乳化的婴幼儿配方食品

母乳为新生儿提供所有必需的营养物质，其成分适应婴儿成长过程中不断变化的需求。母乳中含有大量的蛋白质、脂类和包括低聚糖在内的碳水化合物。母乳中的母乳低聚糖（HMOs）具有岩藻糖基、半乳糖基和唾液酸基结构，具有双歧因子作用，被认为是天然益生元。母乳喂养有助于微生物菌群的成熟，通过提供必要的成分来喂养特定的细菌，促进肠道微生物菌群中关键菌增殖。研究显示，一些母乳低聚糖对双歧杆菌的生长具有刺激作用，特别是婴儿双歧杆菌和乳双歧杆菌。在人体研究中，母乳和补充了特定母乳低聚糖及某些双歧杆菌的配方粉，与降低遗传过敏疾病风险、促进肠屏障发育、促进大脑和认知功能发育，以及免疫系统的成熟有关。

母乳中强效双歧因子与婴儿健康有关。因此，在过去几十年中，作为双歧因子的益生元逐步被添加到婴幼儿配方食品中。大量的人体干预研究表明，补充了低聚半乳糖、菊粉和低聚果糖的婴儿配方乳粉，单独或组合使用，有助于刺激婴儿肠道中的双歧杆菌的生长，呈现出剂量效应关系。此外，用这类低聚糖喂养的婴儿，其肠道微生物菌群、粪便pH值和短链脂肪酸组成与母乳喂养的婴儿相似。与喂食标准配方奶粉的婴儿相比，喂食益生元配方奶粉的婴儿排便频次更高、粪便形态更软，更接近母乳喂养的婴儿。婴儿研究进一步表明，某些益生元混合物与减少过敏性疾病的风险和提高抗感染能力之间密切相关。

在婴幼儿配方食品中普遍使用一定剂量的低聚半乳糖、菊粉和低聚果糖等益生元，并被公认为是安全的。基于母乳低聚糖合成的能力不断提高，以及婴儿安全和生理健康影响的临床证据，母乳低聚糖将越来越多地被用作婴幼儿配方食品中的新益生元补充剂。

排便频次、形态和排便量

研究表明，益生菌和益生元能够影响肠道功能。益生元在结肠中被发酵，提高细菌数量和短链脂肪酸的产生。短链脂肪酸可作为肠上皮细胞的供能物质，并调节免疫应答。细菌数量的提高和短链脂肪酸通过促进盐和水的吸收，导致渗透压增加，进而增加了结肠内容物的水分。通过增加粪便重量和水分会使粪便更软，并增加排便频率。也有证据表明短链脂肪酸，尤其是丁酸盐，是结肠上皮细胞的关键能量来源，对肠黏膜功能和蠕动有积极作用，从而改善肠道蠕动功能。由于粪便质量和转运时间之间呈负相关性，益生元可以降低粪便转运时间。

一些研究证明，益生元可以减轻肠道不适的症状，如腹胀、腹痛和胀气。一些益生元也可以在小肠和胃炎症中阻断促炎受体和信号通路，从而改善肠道功能。在欧洲，菊苣来源的菊粉在维持肠道功能的健康声称已获得批准。如普通的膳食纤维一样，短时间大量摄入某些益生元也会导致诸如肠胃胀气等问题，通常减少摄入量或习惯后，这种副作用会消退。

一些研究表明，益生菌菌株影响肠道功能，包括转运时间和排便频率——益生菌能减轻消化不良。提高大便频率和转运时间可以降低肠道腐败代谢，降低甲酚和吲哚等蛋白水解产物水平。益生菌调节排便的作用对肠道健康有益，降低了便秘的风险。对健康人来说，改善排便功能具有积极意义，因为大多数人群的每日膳食纤维摄入量普遍低于发达国家的推荐摄入量。此外，许多人也存在消化问题——调查表明，超过80%的女性有消化问题。

益生菌改善乳糖消化

正如“细菌发酵与代谢”部分（第9页）所讨论的，许多微生物可以发酵牛奶和乳制品中的乳糖。尽管婴儿依赖乳糖，且乳糖占母乳中30%到40%的能量，但仍有大量的成年人无法消化乳糖。除了高加索人、东非和西非的某些人群外，大多数人成年后乳糖酶表达下降。乳糖不耐是指未经消化的乳糖经结肠发酵导致腹痛、腹胀、肠鸣或腹泻的情况。有证据表明，酸奶中的活性细菌和一些益生菌可能通过代谢小肠内的乳糖来弥补人体肠道中内源性乳糖酶的缺乏。衡量改善乳糖消化的典型指标是呼吸氢的减少（当未消化的碳水化合物到达结肠并发酵时，呼吸氢通常会增加）。消化率的改善减少乳糖消化不良者的乳糖不耐相关症状。

肠易激综合征

肠易激综合征（IBS）是一种令人痛苦的疾病，其症状包括腹痛、腹胀和与便秘和/或腹泻相关的排便习惯改变。由于在一般人群中不时出现类似症状，因此制定了肠易激综合征的一致诊断标准——罗马诊断标准。在工业化国家，成年人的肠易激综合征发病率在5%到20%之间，女性和老年人的发病率更高。最近，越来越多人关注炎症过程作为肠易激综合征潜在病因。在特定的受试者中，既往肠道感染史与肠易激综合征发病（感染后肠易激综合征）有关。此外，一些研究提出，肠易激综合征患者的双歧杆菌的水平低于健康人。

由于缺乏对肠易激综合征的良好治疗和对肠易激综合征受试者中异常菌群的识别，益生菌和益生元都被用于帮助受试者缓解病情。许多益生菌制剂已被证明可以降低整体症状评分（单个症状评分的总和）和腹痛。然而，没有观察到改善腹泻、便秘或腹胀作用。在其它研究中，一些菌株没有效果或导致症状加剧。尽管很少有深入研究益生元对肠易激综合征症状的影响，但一些研究表明，低剂量的益生元会改善病情，而高剂量的益生元会加重症状。因此，必须进行深入研究，以确定益生元和益生菌是否缓解肠易激综合征患者的症状。

矿物质吸收

动物和人体实验研究表明，某些益生元有助于提高矿物质的吸收。大量研究证实，益生元促进大鼠对钙吸收，从而促进生长和增加骨骼质量，一些研究显示益生元增强镁和铁的吸收。猪被认为是一个比啮齿类动物更好的模拟人类的模型，研究表明益生元改善猪对矿物质的吸收。许多针对特定益生元的人体干预研究显示益生元增加钙吸收。一项针对青少年的长期干预研究评估了低聚

果糖和长链菊粉的组合（50:50）对骨骼健康的影响。一年后，补充组的骨密度和矿物质含量明显高于对照组。这种效果是所有益生元都共有的，还是所研究的益生元所特有的，需要进一步的临床研究。这其中涉及几种潜在的机制。其中包括短链脂肪酸效应，短链脂肪酸降低腔内pH值，从而增加钙的溶解度，促进其吸收。其它机制包括增加吸收区域，以及增强与肠上皮细胞紧密连接的相互作用。

代谢健康、体重管理和食物摄入

饮食和生活方式不是影响肥胖风险的单一因素。肠道微生物的组成也可能在其中发挥重要作用。因此，益生元和益生菌与代谢健康和肥胖具有密切联系。由于糖尿病与肥胖率密切相关，高体重指数（BMI）也是关键风险因素。一些针对特定益生元（主要是低聚果糖）的啮齿动物研究显示，补充益生元可以减少食物摄入量并降低脂肪含量，但不一定能减轻体重。另有研究表明，这种效应与远程结肠中的短链脂肪酸（SCFAs）激活棕色脂肪组织的能量消耗有关。然而，尽管每天食用益生元对抑制肥胖、维持或降低体重或脂肪量有很好的效果，但这与众多人体研究的结果（主要是关于低聚果糖的研究）并不一致。其中所涉及的机制可能是通过调节微生物菌群以减少循环中脂多糖（LPS）的含量，从而减轻局部和全身炎症。此外，短链脂肪酸水平的增加或胆汁酸分布的变化可能会促进肠内分泌细胞产生饱腹激素，从而加强肠道通透性。在人群试验中，由益生元发酵产生的乙酸盐与胰岛素敏感性改善和血糖稳定性密切相关。这些研究还（并非全部）检测了肠道微生物菌群的组成，证实了肠道菌群的变化。

一些益生菌可能有助于体重管理。尽管食用这些益生菌不会导致体重下降，但可能有助于保持体重。这种作用与益生元相似，可能是通过影响饱腹感和饥饿感的激素来调节的。

心理健康和肠-脑轴

大量的证据显示，肠道菌群通过肠-脑轴影响人体行为（图8）。肠道神经系统是仅次于大脑的第二大神经网络。特别是在动物模型中，研究证据表明，通过调控肠道菌群和特定的细菌代谢物，如吲哚和短链脂肪酸，可以增强神经递质的表达，缓解压力和焦虑，并帮助改变认知功能。最近有研究还发现细菌代谢物对大脑炎症有缓解作用，从而改善心理健康。还有证据表明，在实验环境下，益生菌和益生元可能对人类受试者面对压力和焦虑的反应产生积极的影响。然而，还需要更多的研究来证实这些初步发现。

胃肠道感染

小肠是许多胃肠道感染的主要位点，通常由轮状病毒、沙门氏菌和一些大肠埃希氏菌引起。早在1916年，就有报导称，当引入正常肠道菌群时，健康带菌者的胃肠道中的肠沙门氏菌肠亚种鼠伤寒血清型就会被清除。益生菌可通过竞争性排斥作用对抗病原菌。这一排斥过程指的是对空间和营养物质的竞争或是产生短链脂肪酸、细菌素或过氧化氢。近期的一些对照研究检测了几种潜在的有益菌株抑制致病菌的能力。

治疗腹泻症状的首选方法是口服补液，其它任何饮食治疗都不能取代口服补液，特别是对婴儿。然而，在特定的情况下，一些益生菌可以在医学指导下用于辅助治疗。病毒（而非细菌）感染导致腹泻时，摄入某些益生菌是

有效的改善方式，并且应在感染早期使用足量的益生菌。就降低感染的易感性而言，一些研究人员发现，服用益生菌后的婴儿（主要是发展中国家）以及养老院或住院的老年人感染风险有所降低。其有效性与菌株显著相关，这表明有些菌株是有效的，而其它菌株则无效。

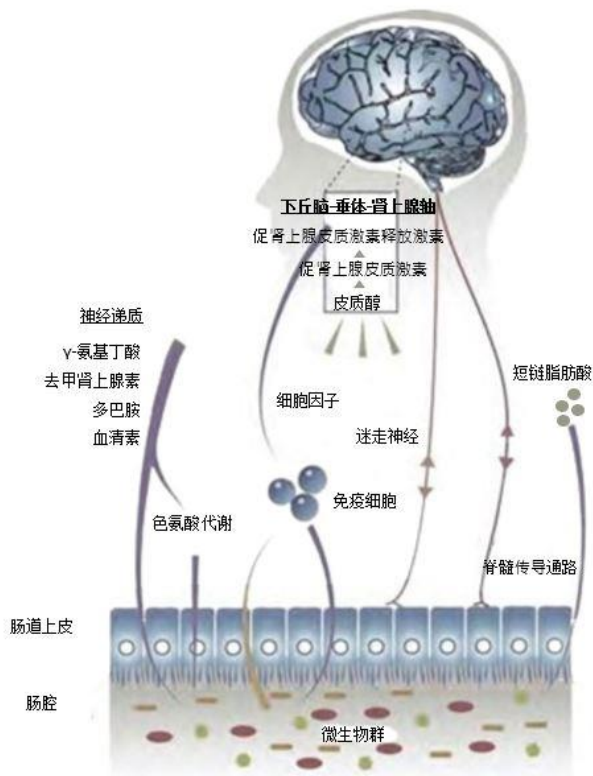
抗生素破坏共生细菌，产生副作用，如抗生素关联性腹泻（AAD）。据估计，某些抗生素的AAD发生率高达25%，并可能导致患者无法完成疗程。有证据表明，特定的益生菌可以降低AAD的风险。实际上，已有荟萃分析得到，益生菌可以使AAD的风险在成人或老年人中降低一半，在儿童中效果则不太一致。效果受特定益生菌菌株的数量限制。

对于益生元，已有研究表明抗生素治疗后给予低聚果糖可将AAD的复发率从对照组30%以上降低至益生元组的10%以下。结果与艰难梭菌检测呈阳性的受试者的减少无关，这表明益生元对微生物菌群有稳定作用，有利于恢复菌群生态平衡。

艰难梭菌感染是引发长期护理人群（医院和疗养院）腹泻的一个常见原因，通常与抗生素的使用有关，但也可能与其它风险因素有关，如年龄超过65岁，或因疾病、药物治疗或胃肠道手术而导致免疫系统功能下降。研究表明，益生菌可以降低艰难梭菌感染的风险，或者减少成人症状的发作程度或持续时间。

幽门螺杆菌存在于一小部分年轻人的胃中，但在60岁及以上的人群中高达50%人存在幽门螺杆菌。它定殖于胃内黏膜附近的黏液层，可引起急性胃炎（胃痛、腹胀、恶心和呕吐），从而导致慢性胃炎和胃溃疡。治疗方法主要依赖长期使用强效抗生素。虽然补充益生菌并不能加快幽门螺杆菌的清除，但一些研究表明，它们可以减少治

图 8 肠道微生物和大脑之间的沟通途径，包括迷走神经、短链脂肪酸、细胞因子和色氨酸。ACTH，促肾上腺皮质激素；CRH，促肾上腺皮质激素释放激素。



Reprinted by permission from Elsevier, Gastroenterology Clinics of North America "The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease" Dinan TG, Cryan JF, Copyright © 2017, Mar;46(1):77-89, 10.1016/j.gtc.2016.09.007

疗的副作用，从而改善治疗的依从性。此外，益生菌有助于减少在幽门螺杆菌清除治疗期间对微生物菌群的损害。

早产儿的微生物菌群多样性较低，并且在组成上与健康、足月产的婴儿不同。特别是潜在有益的双歧杆菌在早产儿肠道中定殖较少。早产儿肠道菌群易受医院环境，以及抗生素使用干扰，增加坏死性小肠结肠炎（NEC）风险。几家医院已在其临床中使用了益生菌，多试验表明，各种益生菌和菌株组合可以降低NEC的风险。尽管欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会（ESPGHAN）和美国胃肠病学协会已经有依据地推荐某些益生菌来降低NEC率，但还需要更多的研究来优化益生菌菌株种类和剂量。此外，在易感人群中使用活性微生物，安全和质量的确认是首要目标。

对免疫功能、炎症反应和感染反应的影响

如前所述，与普通动物相比，无菌动物的免疫系统和胃肠道上皮细胞发育不成熟，导致其对感染的抵抗力降低。因此，人们普遍认为共生生物对免疫系统和肠道屏障功能的形成发挥着重要作用。此外，越来越多的证据表明，微生物菌群产生的短链脂肪酸和吲哚类物质对免疫功能、炎症反应和感染反应有积极的影响。发掘潜在的益生菌和益生元，用于影响免疫应答和降低感染风险一直是研究的热点。结合免疫指标变化机制研究，证实了益生菌和益生元影响免疫系统，同时表现出益生作用。

益生元或益生菌对疫苗接种效力的影响是分析其对免疫系统影响的有效模型。欧洲食品安全局基于研究证据，批准益生元或益生菌在食品应用中的健康声称。此外，改善疫苗应答本身是有益的，因为在当今的老龄化社会中，疫苗应答是一个重要的问题。研究表明，特定的益生元提高人类和动物中各种疫苗产生的抗体滴度，如乙肝疫苗、流感疫苗和麻疹疫苗。在年轻人中，口服补充长链菊粉可以提高乙肝疫苗的效力。与其它疫苗相比，乙肝疫苗接种的有效力较差，需要多次注射才能建立适当的免疫应答。疫苗成为证明益生元增强免疫效应的一个的模型，这些研究可以在更少的志愿者和更短的研究时间内进行。

动物研究有效证明了某些益生菌菌株既可以增强对疫苗的免疫应答，又可以降低继发感染的风险。虽然人体研究较少，但已进行了越来越多对照试验。一些研究报告

通过评价疫苗有效性的受试者数量、血清免疫球蛋白水平的提高或淋巴细胞反应的升高，证实特定益生菌增强流感、破伤风、霍乱或儿童疾病疫苗的效应。益生菌效果具有菌株特异性，在疫苗响应方面也发现了对特定毒株的效应增强，如流感疫苗。动物研究也显示，益生元在改善对疫苗的抗体反应以及减少沙门氏菌感染症状方面有良好的效果。

针对不同年龄组的研究发现了益生菌对上呼吸道感染（URTI）易感性、发病率和症状的改善作用。经过对一系列菌株的研究，发现益生菌可以使上呼吸道感染发病率降低或感染持续时间缩短，且研究报告了对症状的影响。相关证据是可靠的，但需要在上呼吸道感染开始之前和感染期间就开始食用益生菌。研究表明，除了提高生活质量外，益生菌的摄入还会降低与上呼吸道感染相关的医疗保健成本。

同样，越来越多的证据表明，将聚果糖和母乳低聚糖等特定益生元添加至婴儿配方乳粉，以及儿童和老年人的益生元制剂中，可以降低上呼吸道感染和发热的易感性，减少鼻窦炎。以上情况的改善可能与短链脂肪酸的产生以及对胃肠道上皮细胞的作用有关。

益生菌在泌尿生殖医学中的应用也同样值得关注。抗生素治疗期间，某些益生菌菌株可促进细菌性阴道炎的恢复，可能的作用机制包括抗菌拮抗、乳酸菌主导的菌群恢复或免疫应答增强。

过敏

过敏，简单定义为对无害的外来抗原（主要是蛋白质或多肽）产生不适当的免疫应答或过度应答。在医学术语中，过敏是指一种由特异性抗体（IgE）和细胞机制介导的超敏反应。常见的过敏包括对某些食物蛋白质（如牛奶、鸡蛋、花生、坚果、大豆、小麦/谷物、鱼、贝类和虾）或环境过敏原的反应，如花粉（过敏性鼻炎）、室内尘螨和宠物毛发。食物过敏在婴儿和儿童中比成人更常见。严重的过敏反应（喉咙水肿和呼吸道肿胀导致呼吸困难是致命的）很少见，但过敏反应是终生问题。与严重过敏反应相比，不严重的过敏症状更为常见——食物过敏约为2%，呼吸道过敏高达30%——过敏症状会严重影响过敏患者的生活质量。

现代社会中的过敏发生率逐渐增加。越来越多的证据表明，婴儿在出生后获得的微生物菌群对免疫系统的成熟有重要影响。研究证据表明，与非遗传性过敏症的儿童相比，遗传性过敏症的儿童具有一定程度的菌群失调，属和种水平上梭状芽胞杆菌多，双歧杆菌减少。此外，母乳喂养的婴儿不易出现过敏情况。在此基础上，研究发现益生元可能有助于降低发生特应性湿疹或过敏性鼻炎的相关症状的风险。一项干预后跟踪研究表明，添加益生元的婴儿配方奶粉不仅可以降低过敏症的易感性，而且其益处还可以持续到2岁。此外，研究发现，过敏高风险婴儿摄入益生元配方粉6个月，IgE和某些IgG组分的水平有所下降。

部分研究分析了益生菌对过敏高风险婴儿过敏症状发展的影响。研究发现，母亲在婴儿出生前开始摄入益生菌，婴儿出生后继续服用益生菌6个月以上，直至2岁，可以使2岁及以上儿童患湿疹的风险显著减低，并具有菌株特

异性。既往研究以管理或减少过敏症状为目标。使用益生菌治疗急性湿疹症状的结果没有显示出一致的效应。然而，益生菌对过敏性鼻炎的症状有积极影响。这两种过敏情况的差异结果反映了过敏性疾病谱系的复杂性和临床试验设计差异。对于益生元，摄入含混合益生元（低聚半乳糖、菊粉以及用果胶提取的酸性低聚糖）配方奶的婴儿表现出促进双歧杆菌生长的效应，和较低的湿疹风险，后者持续5年。此外，一种由益生菌、菊苣低聚果糖和长链菊粉组成的益生元，可以改善新生儿对牛奶的过敏。

慢性炎症性肠道疾病

炎症性肠病（IBD）是一种严重的疾病，通常病因不明，包括克罗恩病（CD）（影响小肠和大肠）和溃疡性结肠炎（UC）（只局限于大肠）。IBD与肠上皮黏膜及其相关黏液正常屏障功能被破坏有关，但目前并不清楚是炎症导致了屏障的破坏，还是屏障的破坏导致了炎症的发展。研究发现，与正常动物相比，无菌动物对实验性IBD不敏感，共生细菌的存在可以引发或加重炎症性肠病。因此，基因敏感个体的CD和UC可能是胃肠道菌群产生不良的黏膜免疫应答所致。临床研究证据表明，IBD患者中不同类群共生菌的平衡发生了改变。

大量关于益生菌和益生元的动物实验研究表明，益生菌对IBD的感染和治疗具有积极影响。然而，治疗效果取决于IBD的类型。虽然临床证据显示益生菌不能延长CD缓解，但其它数据表明，某些益生菌缓解UC是有效的。在另一种炎症性肠道疾病结肠袋炎，特定的益生菌菌株混合物能有效帮助缓解症状。关于低聚果糖的研究中发现，益生元和益生菌通过减少炎症标志物来缓解IBD。然而，目前益生元或益生菌对IBD的影响未得到最终结论。重要的是，没有研究关注益生元或益生菌在IBD患者中安全性和有效剂量。

结肠癌

流行病学研究发现，结肠癌与膳食纤维摄入量低有关。基于体外研究和动物模型，发现特定益生元降低结肠癌风险的作用。动物研究结果表明，以DNA损伤、异常隐窝病灶和结肠肿瘤为评价指标，益生元可以降低结肠癌的风险。此结果得到了大量体外实验证据的支持。此外，一些益生菌降低人体内致癌微生物酶的表达和粪便致癌物水平。

一些动物研究发现合生元比益生元和益生菌单独使用更有效。一项人体试验研究利用结肠活检发现，合生元降低DNA损伤和细胞增殖。在动物研究发现了益生元对结肠癌风险影响的潜在机制，包括肠道细菌酶活性的变化（影响发酵产物）和细胞凋亡的上调（程序性细胞死亡——在本例中是癌前细胞）。膳食纤维（包括益生元）发酵产生的短链脂肪酸也可以调节免疫系统，对癌症的发展有一定的抑制作用。仍缺乏益生菌或益生元降低人体结肠癌风险的有力证据，需要更权威的、多中心的前瞻性人体试验。

益生菌和益生元：作用机制

总体机制

益生菌、益生元和合生元被认为主要是通过对宿主功能和/或肠道微生物菌群和环境的直接或间接影响而发挥作用。益生菌活菌数摄入量因产品而异，摄入量范围为 10^8 – 10^{12} CFU/d。由于上消化道微生物数量低，大量摄入的益生菌对上消化道产生更大的影响，这种影响并延伸到结肠。益生元产品可以促进特定宿主生物群生长及其代谢产物产生。此外，当益生元与特定益生菌组合作为合生元使用时，益生元能够促进其生长。因此，益生菌和益生元均通过影响宿主肠道微生物发挥健康功效，具有许多相同的作用机制。与益生元或益生菌有关的健康效应机制已经在上面关于健康效应的章节中描述或提出（图9A和9B）。

通过促进共生微生物生长，益生菌和益生元作用于宿主并与其相互影响的两种主要活性机制：

微生物或其代谢物/酶影响宿主胃肠道及微生物菌群（图10A）

与宿主交互作用（图10B）

- 与宿主细胞和免疫系统相互作用
- 微生物代谢物影响宿主代谢稳态
- 微生物代谢物影响骨骼健康
- 调节大脑功能和健康

胃肠道及其微生物菌群

包括结肠中双歧杆菌和乳杆菌在内的大多数微生物优先发酵上消化道中未消化的碳水化合物，产生短链脂肪酸和降低结肠pH。双歧杆菌能够产生 β -呋喃果糖苷酶发酵果聚糖，当人类肠道中含有果聚糖时，相对

于那些不含有或 β -呋喃果糖苷酶活性较低的细菌，双歧杆菌就具有竞争优势。某些双歧杆菌因为能够表达岩藻糖苷酶和唾液酸酶，所以可以发酵母乳低聚糖。同样，乳杆菌或链球菌含有的 β -半乳糖苷酶为其发酵低聚半乳糖和阿拉伯胶提供了竞争优势。双歧杆菌发酵益生元果聚糖主要产生酸性化合物乙酸和乳酸，这些发酵产物通过交叉喂养其它细菌产生短链脂肪酸丁酸盐和丙酸盐，上述短链脂肪酸也可由这些细菌直接发酵其它膳食碳水化合物产生。结肠内较低的pH值支持喜欢酸性条件的肠道微生物的繁殖和生存，并普遍抑制一些病原体黏附、生长、穿越上皮细胞或在胃肠道中定殖。

肠道屏障在防止有害物质进入方面起着重要作用。肠道屏障功能障碍或肠漏与各种疾病和紊乱有关，如肠道病原体引起的感染、炎症性肠病、肠易激综合征、肥胖症、乳糜泻、非乳糜泻麸质过敏、食物过敏，甚至如I型糖尿病等自身免疫性疾病。体外研究表明，益生菌和益生元可能通过增强紧密连接来改善肠道上皮屏障功能，可能是通过影响紧密连接蛋白（如咬合蛋白和闭合蛋白）的产生来调节小分子和离子通过上皮细胞间隙。在一项人类研究中，受试者接受益生菌植物乳杆菌WCFS1后编码紧密连接蛋白的基因表达增加。一些体内研究指出，益生菌改善了肠道屏障功能。此外，黏蛋白产生增加和随之而来的黏液层厚度增加对肠道屏障是有益的。这有助于保护潜在的病原体易位通过肠上皮细胞，并可能促进胃肠道清除病原体。体外细胞培养研究证实，黏蛋白产生增加可能是由于胃肠道内分泌黏蛋白的杯状细胞中相关基因表达增强的原因。一些益生元也被证实能够作为诱饵受体或改变细菌病原体锚定肠上皮细胞的糖基修饰，进而防止病原体与它们结合。

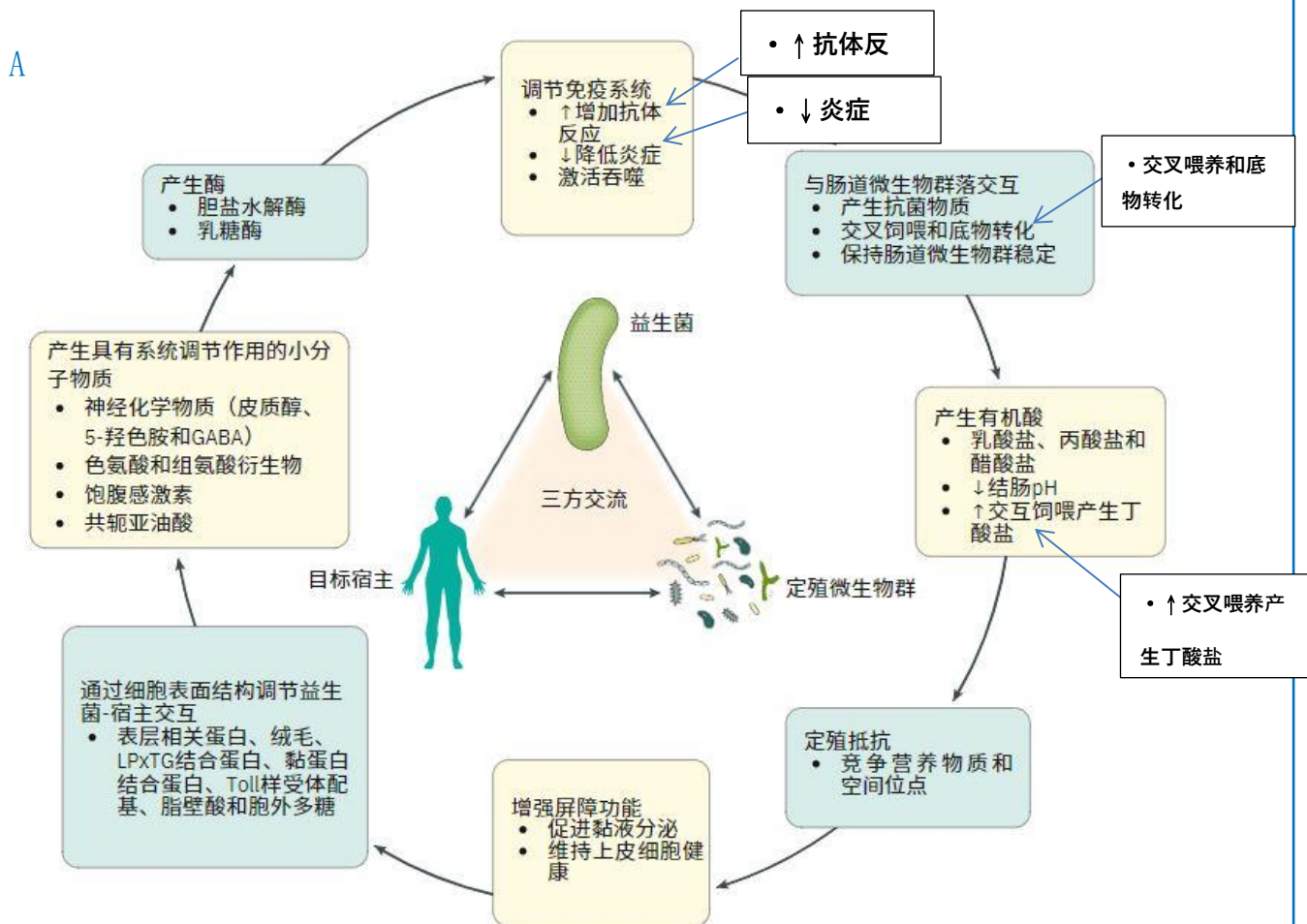
许多细菌可以产生抗菌肽或抗菌蛋白，如细菌素通过在细胞膜形成孔洞或抑制细胞壁合成来拮抗竞争微生物。体外研究表明，益生菌（如乳杆菌和双歧杆菌）产生的细菌素可降低病原体（如大肠杆菌O157:H7）黏附和入侵培养的肠细胞。也有报导称，机体服用益生元后会产生细菌素。这可能是益生菌和益生元降低人类和动物感染率，增加病原体攻毒小鼠存活率的机制之一。使用经过改造不再产生细菌素的益生菌的研究为这一机制提供了其它支持性证据，因为在体外研究中，这些改造的微生物失去了防止病原体黏附、易位和（或）减少感染、提高受感染动物的存活率的能力。此外，益生菌在体外研究中被证明可以改变某些病原体的基因表达，从而降低其毒力。

益生菌和益生元还可以提高肠道中特殊上皮细胞潘氏细胞产生抗菌肽的能力，这些抗菌肽被称为防御素，包括 α -和 β -防御素和组织蛋白酶抑制素。这些抗菌肽对细菌、真菌和病毒具有抑制活性，并能稳定肠道屏障功能。体外肠道上皮细胞（如Caco-2）培养研究支持了这一假说，表明某些益生菌和益生元可以刺激人类 β -防御素的mRNA表达和肽的分泌。

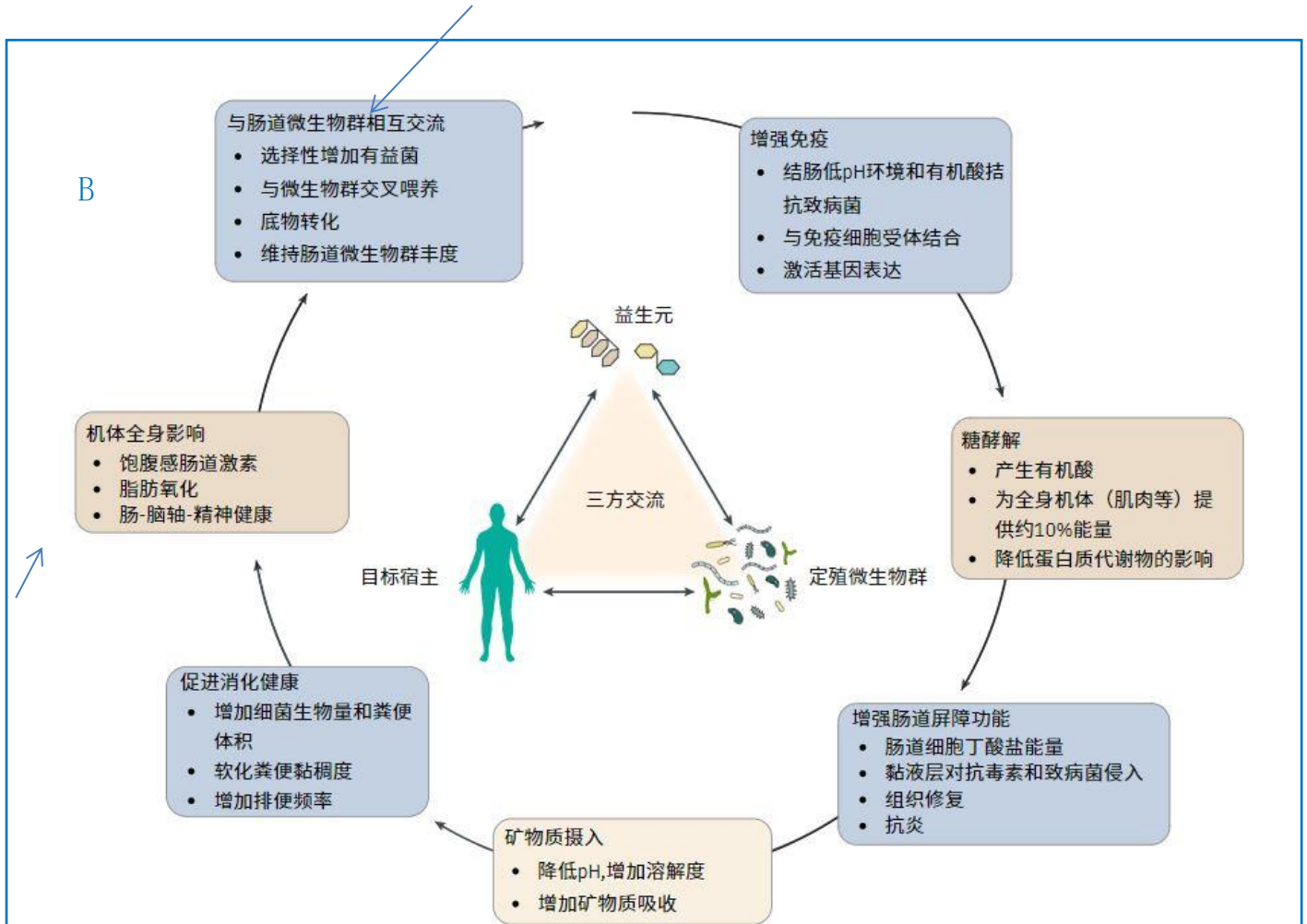
动物和体外研究表明，一些益生菌和益生元可以与病原体竞争上皮细胞或黏液层上的受体结合位点，从而阻止病原体的黏附或易位。相反，其它益生菌可直接与病原体结合，从而降低其肠道定殖能力。大量动物研究充分证明，饲喂某些益生菌株和益生元可以大大降低病原体，如肠沙门氏菌肠亚种鼠伤寒血清型和致病性大肠杆菌，易位和入侵肝脏和脾脏。此外，体外证据显示，同样的益生菌菌株具有与一些病原体相似的细胞黏附能力。一些益生元在感染动物模型中影响病原体易位的作用也已被证实。

碳水化合物类益生元被肠道微生物糖化发酵的同时，减少了蛋白质发酵和其它过程所产生的潜在不利影响，这些过程产生了含氮和含硫的化合物，如氨、N-亚硝基、偶氮苯和硫化物。这些化合物中许多物质，特别是硫化氢和亚硝基化合物，对肠道细胞具有毒性作用，并与结肠直肠癌的病因有关。同样，在摄入食物中的脂肪后，糖化发酵会调节胆汁酸的代谢。肠道细菌通过解偶联和脱羟基化将宿主分泌的初级胆汁酸转化为脱氧胆酸和石胆酸等次级胆汁酸，改变了其与受体的亲和力，从而改变它们对宿主代谢的影响，如胰岛素敏感性、脂质代谢和能量消耗以及免疫力。虽然确切的机制还不完全清楚，但已经证实肠道细菌参与了胆碱和肉碱代谢形成三甲胺的过程。益生元已被证明可以减少三甲胺及其肝脏代谢物氧化三甲胺的形成，而氧化三甲胺与动脉粥样硬化有关。一项人类研究报告称益生元阿拉伯低聚木糖减少了血清氧化三甲胺水平。

图 9 益生菌和益生元的作用机制。



益生菌。多种机制可能促使益生菌对宿主健康产生益处。在某些情况下，影响是间接的，例如与常驻微生物菌群相互作用产生的代谢物(与其它常驻微生物交叉喂养)。在其它情况下，相互作用是直接的，例如与宿主免疫细胞。总体而言，益生菌带来的临床益处可能是多种机制共同作用的结果。GABA， γ -氨基丁酸。



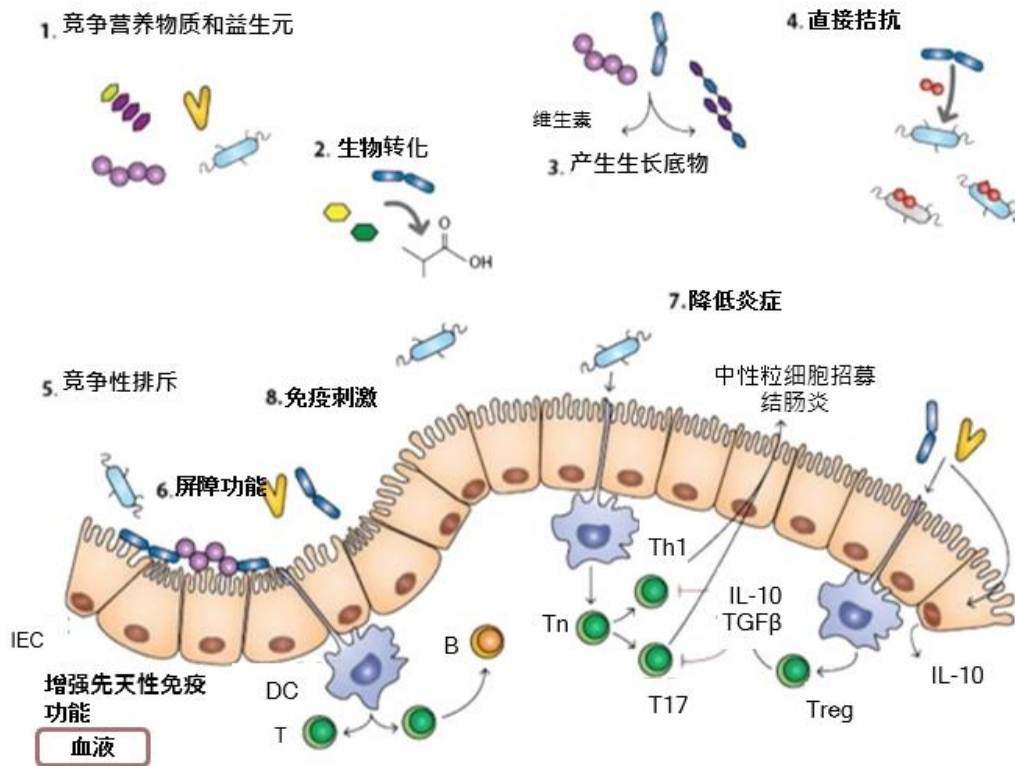
益生元。益生元对宿主健康的益处涉及多种机制。关键是选择性促进有益菌群繁殖（如双歧杆菌），并产生代谢产物（如有机或短链脂肪酸）与机体相互作用。这些机制共同促进了诸如增强消化健康、免疫、矿物质摄入、脂质氧化和脑健康等益处。

Reprinted (A) and modified (B) by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, Nature Reviews Gas- troenterology & Hepatology “Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic” Sanders ME et al., Copyright

©2019, Oct; 16(10):605-616, doi: 10.1038/s41575-019-0173-3. Epub 2019 Jul 11

图10 A 益生菌和益生元的作用机制。

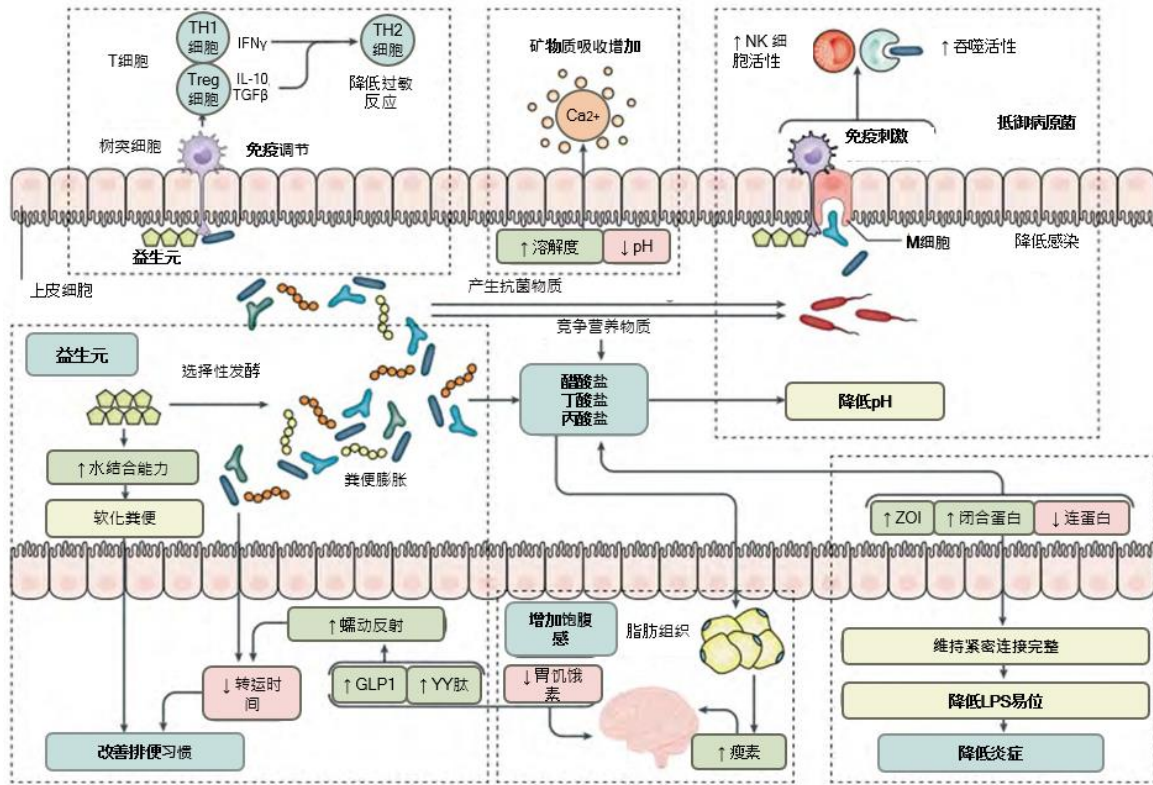
A



益生菌可能影响微生物菌群的潜在或已知机制的示意图。注：B，B细胞；DC，树突细胞；IEC，肠上皮细胞；IL-10，白介素-10；TGF β ，转化生长因子 β ；Tn，初始T细胞；Th1，辅助性T细胞1；Th17，辅助性T细胞17；Treg，调节性T细胞。

Modified with permission from Hindawi Publishing Corporation, *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* "The Human Microbiome and Infectious Diseases: Beyond Koch", Paul W. O' Toole and Jakki C., Copyright © 2008, doi.org/10.1155/2008/175285, Epub 2008 Dec 03

B



益生元的作用机制。前提是进入肠道的益生元被选择性地利用。这一步骤增加了细菌的生长和特定属或物种的功能。由于这两种效应中的任何一种，健康益处都会增加。微生物生长导致粪便体积增加和排便习惯改善。细菌的生物量和细胞壁成分的增加可以影响免疫调节。代谢产物包括有机酸，可降低肠道pH值，并对微生物病原体和矿物质吸收产生影响。代谢产物也可影响上皮完整性和激素调节。对益生元摄入做出反应的细菌可通过精心制备抗菌药物(例如肽)和竞争性相互作用影响微生物菌群的组成，从而可能减少感染和含有脂多糖(LPS)的细菌。GLP1，胰高血糖素样肽1；M细胞，微褶细胞；NK细胞，自然杀伤细胞；PYY，多肽YY；TGFβ，转化生长因子β；TH1细胞，辅助性T细胞1；TH2细胞，辅助性T细胞2；Treg细胞，调节性T细胞；ZO1，闭锁小带蛋白1。

Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology “Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic” Sanders ME et al., Copyright © 2019, Oct; 16(10):605-616, doi: 10.1038/s41575-019-0173-3. Epub 2019 Jul 11

与宿主互动

益生菌及其刺激的内源性微生物可能发挥作用最复杂的机制是通过与胃肠道免疫细胞和淋巴组织相互作用来调节宿主的免疫和炎症反应。益生菌的潜在影响也扩展到了肠道以外（图9）。

哺乳动物的免疫系统由两个主要部分组成：先天性（或非特异性固有）和获得性（或特异性适应）免疫系统。免疫系统的两个部分都非常复杂，涉及细胞（细胞免疫）和其它分泌到血液中的成分，如抗体和细胞因子。这两部分共同工作，保护宿主免受病原体（细菌、病毒、真菌）和其它外来物质（抗原）以及宿主体内肿瘤细胞的侵害。欲了解更多信息，请参阅ILSI欧洲分部简版专论《人体营养与免疫》。

通过所谓的细菌-上皮细胞“相互交流”，摄入的益生菌和内源微生物可以影响宿主免疫系统的先天性和适应性反应。微生物细胞（共生菌、益生菌或病原体）和宿主细胞之间的相互作用是通过特定受体介导，如哺乳动物胃肠道细胞相关Toll样受体（TLR），这些受体被启动后启动了一连串协调一致的免疫信号通路，产生不同的免疫反应。例如，这种反应可以确保成熟的T辅助细胞（Th-1/Th-2）和调节性T细胞（Treg）处于平衡状态，从而对潜在的病原体和食物抗原作出适当的反应。调节性T细胞调节功能不足时易引发过敏反应等不适当的T细胞反应。此外，免疫信号通路的启动可导致B细胞分化和产生保护性抗体（如IgA）分泌到肠腔内。同样，人类和动物研究中证实，摄取特定的益生菌菌株或益生元可以增加抗炎细胞因子，如白细胞介素10（IL-10）和转化生长因子-β（TGF-β），并减少促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子α（TNF-α）和

干扰素γ（IFN-γ）。因此，改善细胞因子平衡可能是益生元和益生菌缓解炎症性肠病以及自身免疫疾病（如1型糖尿病）的作用机制之一。

不同益生菌和一些益生元或合生元可调节动物和人类的吞噬细胞（中性粒细胞和巨噬细胞）和自然杀伤（NK）细胞（非T非B淋巴细胞）的活性。益生菌和益生元均可以作用于Toll样受体和某些白细胞中G蛋白受体。此外，益生元能够间接影响免疫系统，因为微生物代谢产生的短链脂肪酸可与肠道和血液中的几个膜受体（Toll样受体和G蛋白偶联受体）相互作用。

尽管人类研究已经发现了如细胞因子水平及免疫细胞的数量和活性等生物标志物的变化，但在人类研究中衡量临床效果仍然是最重要的。临床措施，如减少感染的发生率或增强对疫苗的免疫应答，然后可以与体液或细胞免疫生物标志物的检测结果联系起来。尽管动物研究的结果不一定能推断到人类，但动物模型是理解保护性免疫应答复杂信号级联机制的宝贵手段。

肠道细菌的代谢产物可通过调节肠道外器官（如大脑和肝脏、骨骼肌肉和骨骼）的机能对机体健康产生影响。短链脂肪酸，特别是丁酸盐和丙酸盐，能够介导饥饿和饱腹激素的产生和活性，例如增加YY肽和胃酸调节素，减少肠道分泌型细胞产生的胃饥饿素。短链脂肪酸诱导的胰高血糖素样肽-1又反过来激活了外周组织的其它信号转导途径，例如增加胰岛素分泌和葡萄糖利用以及减少肝脏中胆固醇和脂质的合成，这对代谢健康都有很大的影响。断奶仔猪口服短链脂肪酸后可通过降低脂肪生成和增强不同组织中脂肪分解使脂肪沉积减少，进一步证明了短链脂肪酸是代谢健

康的媒介物质。

众所周知，益生元可以促进钙等矿物质和微量元素的吸收，从而增加全身骨矿物质含量和骨质密度。益生元有助于钙吸收的确切机制可能涉及短链脂肪酸酸化肠腔内容物以增加钙的溶解度，影响黏膜吸收面积增加营养吸收，以及与肠道上皮紧密连接的相互作用。此外，短链脂肪酸可以降低破骨细胞分化水平而抑制骨的吸收，从而影响骨骼重建。

肠道微生物菌群可调节大脑的发育、结构和功能，并影响情绪和行为。肠道微生物可以通过多种途径与神经系统沟通，包括通过产生神经递质与迷走神经沟通（图8）。益生菌、益生元和合生元能够调节 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、谷氨酸盐和脑源性神经营养因子的产生，这些物质在控制神经兴奋-抑制平衡、情绪、认知功能以及学习和记忆过程中发挥重要作用。例如，一项小鼠研究表明，摄取鼠李糖乳杆菌JB-1调节了迷走神经介导的情绪行为和中枢 γ -氨基丁酸受体表达。已证实某些细菌可调节神经递质的产生，例如，乳杆菌和双歧杆菌产生 γ -氨基丁酸；大肠埃希氏菌、芽孢杆菌和酵母菌产生去甲肾上腺素；念珠菌、链球菌、埃希氏菌和肠球菌可以产生5-羟色胺；芽孢杆菌产生多巴胺；乳杆菌产生乙酰胆碱。由微生物和免疫细胞之间互作产生的细胞因子，如白介素-1和白介素-6，可以通过血液循环系统进入大脑，调节丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴和关键应启动化指标皮质醇的释放。迄今为止，人类研究结果支持了在重度抑郁症期间肠道微生物菌群会发生改变以及益生菌和益生元可以影响焦虑和抑郁症症状的观点。

总体结论

对益生菌和益生元的科学认识还在继续扩展。目前的全球研究工作极大地促进了人们理解胃肠道共生微生物在其与人类形成的特定共生关系中的作用。对肠道微生物菌群的持续研究无疑将使人们更深入地了解益生菌和益生元对人类健康的影响。

益生菌可以补偿、替代或增加肠道微生物菌群，从而通过与肠道微生物菌群和（或）宿主的“相互交流”直接或间接地影响宿主。益生菌也可以在不依赖微生物菌群的情况下发挥作用。益生元的目的是通过选择性刺激那些被认为维护微生态平衡的重要微生物菌群。益生元和益生菌为宿主提供健康益处的作用位点可能是在消化道局部或全身。

过去几十年的研究已经证明了益生菌和益生元的潜在健康益处，并促进了我们对这些健康效应机制的理解。益生菌和益生元最普遍的影响是维持肠道功能，包括大便频率和形态以及减少抗生素关联性腹泻和感染性腹泻的发生率。不断有证据表明益生菌和益生元对免疫系统的调节作用，表明它们可以增强对感染的抵抗力（特别是胃肠道或呼吸道的感染），并有助于减轻过敏（特别是婴幼儿）。进一步的证据表明，益生菌和益生元有可能影响如溃疡性肠炎、肠袋炎和肠易激综合征等胃肠道疾病。尽管益生元在促进钙吸收方面的作用已被广泛证实，但其对骨骼健康的益处仍有待研究。益生元和益生菌在食欲控制和体重管理方面的新作用也可能是非常重要的。益生菌和益生元的健康益处研究正在从肠道内的抗炎作用，不断扩展到肠道以外如心血管健康、肥胖管理、代谢综合征预防和心理健康领域。

值得注意的是，除非另有证明，益生菌的作用具有菌株特异性。根据其类型和结构差异，益生元也具有物质特异性。基于上述考虑，未来的人类研究中除确定每种益生菌菌株或益生元的作用外，还应深入阐明其活性作用机制，并为生物标志物鉴定奠定基础。

本专论试图总结当今食品中使用的益生菌和益生元的科学原理。值得注意的是，益生菌和益生元易于添加在平衡的膳食中，而且有越来越多的证据表明它们对健康有既定和潜在的新健康益处。

缩写

AAD	Antibiotic-associated diarrhoea	抗生素关联性腹泻
APCs	Antigen presenting cells	抗原呈递细胞
AXOS	Arabino xylo-oligo saccharides	阿拉伯木聚糖
BCFA	Branched chain fatty acids	支链脂肪酸
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	脑源性神经营养因子
CD	Crohn' s disease	克劳恩病
CFU	Colony forming units	菌落形成单位
DP	Degree of polymerisation i.e. the number of monomers in a molecule	聚合度, 即单体分子数量
EFSA	European Food Safety Authority	欧洲食品安全局
FDA	Food and Drug Administration	美国食品和药品监督管理局
FOS	Fructo-oligosaccharides - typically applied to mixtures of DP3-DP9	低聚果糖, 聚合度一般为 3-9
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ -氨基丁酸
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	肠道相关淋巴组织
GI	Gastrointestinal	胃肠
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	胰高血糖素样肽-1
GOS	Galacto-oligosaccharides - typically applied to mixtures of DP3-DP9	低聚半乳糖, 聚合度一般为 3-9
GRAS	Generally recognized as safe	一般公认安全
HMO	Human milk oligosaccharide	母乳低聚糖
IBS	Irritable bowel syndrome	肠易激综合征
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性肠病
IL	Interleukin	白细胞介素
IPA	International Probiotics Association	国际益生菌协会
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics	国际益生菌和益生元科学协会
NEC	Necrotising enterocolitis	坏死性小肠结肠炎
PYY	Peptide YY	YY 肽
QPS	Qualified presumption of safety	安全资格认定
SCFA	Short chain fatty acids	短链脂肪酸
TLR	Toll like receptors	Toll 样受体
TMAO	Trimethylamine oxide	氧化三甲胺
UC	Ulcerative colitis	溃疡性结肠炎
URTI	Upper respiratory tract infection	上呼吸道感染

词汇表

抗体

血液或组织中产生的特定蛋白质，作为对外来抗原（如细菌或毒素）或食物蛋白质的免疫应答的一部分，与抗原相互作用从而使其失活，从而形成免疫的基础。

抗原

通常是一种肽或蛋白质，机体将其识别为并能唤起免疫应答（如细菌抗原、食物抗原或毒素）的一种外来物质。

共生体

源自拉丁语——“共同的桌子”。它意味着两种生物以对双方都有利的方式生活在一起，或者至少对任何一方都无害。因此，生活在人类肠道中的共生细菌可能是中性或有益的。

细胞因子

由不同类型的细胞产生的低分子量蛋白质（除抗体外），参与细胞间的交流和控制炎症和免疫应答。细胞因子包括干扰素、白细胞介素和淋巴因子。

菌群失调

由于一种或几种潜在有害微生物大量存在引起的肠道微生物菌群改变，导致疾病易发的情况或其它明显紊乱，如水样便、胃肠道感染或炎症。

共生微生物

正式的说法是“正常生物”，其特点是健康个体中稳定或平衡的肠道微生物菌群的组成。目前共生微生物的组成并不完全了解，因此，在细菌组成或功能方面没有普遍的定义。

发酵

在没有氧气作为电子供体的情况下，有机化合物的厌氧氧化代谢产生能量的过程。还原当量以氢气、氨气、硫化氢、甲烷或乙醇的形式释放。例如，碳水化合物氧化可以产生短链脂肪酸、乙醇、乳酸和（或）气体，以及ATP形式的能量。

微生物

微小的、通常是单细胞的生物体，包括细菌、古细菌、真菌（可能是多细胞，如酵母、霉菌）、藻类和浮游生物。

微生物菌群

在一个特定区域或栖息地发现的所有微生物——因此，肠道微生物菌群指的是肠道或胃肠道中整个微生物菌群体。术语“microflora”已不再使用。

低聚糖

由3-9个单糖单元组成的碳水化合物，有些是益生元。

多糖

由10个或更多单糖单元组成的碳水化合物，有些是益生元。

益生元

宿主微生物选择性利用并具有健康益处的底物。

益生菌

一类摄入足够量、对宿主有益的活的微生物。

合生元

由活的微生物和被宿主微生物选择性利用的底物组成的混合物，对宿主有健康益处。

分类学

识别物种并将其排列成一个分类的学科。

参考资料

Binda, S. *et al.* (2020). Criteria to Qualify Microorganisms as ‘Probiotic’ in Foods and Dietary Supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11:1662.

Blaak, E. E., *et al.* (2020). Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial Microbes*, 11(5):411-455.

Borewicz, K., *et al.* (2019). The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Scientific reports*, 9(1):1-13.

Cani, P.D. & Delzenne N.M. (2011). The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2):202-212.

Canfora, E.E., *et al.* (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5):261-273.

Dang, A.T., & Marsland, B.J. (2019). *Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. Mucosal Immunology*, 12(4):843-850.

Delgado, G.T.C., & Tamashiro, W.M.D.S.C. (2018). Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Research International*, 113:183-188.

Dutch Microbiome Project:
<https://www.systemsgenetics.nl/project/lifelines-deep/>

EFSA (2011). EFSA on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. *EFSA Journal*, 9:1984.

EFSA (2016). Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal*, 14:4369.

Flemish Gut Flora project <http://www.vib.be/en/research/Pages/The%20Flemisch%20Gut%20Flora%20project.aspx>

Hiel, S., *et al.* (2020). Link between gut microbiota and health outcomes in inulin-treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 39(12):3618-3628.

Gibson, G.R., *et al.* (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8):491-502.

Hill, C., *et al.* (2017). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8):506-514.

Human Microbiome Project, National Institutes of

- Health, USA: www.hmpdacc.org
- ISAPP infographics (<https://isappscience.org/for-consumers/infographics/>) and videos (<https://isappscience.org/for-consumers/videos/>) addressing prebiotics, and probiotics, and synbiotics.
- King, C.H., et al. (2019). Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PLoS one*, 14(9):e0206484.
- Kleerebezem, M., et al. (2019). Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Current Opinion in Biotechnology*, 56:55-60.
- Martin-Gallausiaux, C., et al. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1):37-49.
- MetaHit - Metagenomics of the human intestinal tract: <http://www.metahit.eu/>
- Moeller, A. H., et al. (2016). Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*, 353(6297), 380-382.
- Musilova, S., et al. (2014). Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Beneficial Microbes*, 5(3):273-283.
- O' Toole, P.W. et al. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, 2(5):1-6.
- Sanders, M.E., et al. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10):605-615.
- Swanson, K.S., et al. (2020). Effect of fructans, prebiotics and fibres on the human gut microbiome assessed by 16S rRNA-based approaches: a review. *Beneficial microbes*, 11(2):101-129.
- Swanson, K.S., et al. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11):687-701.
- The American Gut Project: <http://humanfoodproject.com/americangut/>
- The Million Microbiome of Humans Project (MMHP): <https://en.mgitech.cn/news/114/>
- van den Akker, C.H.P., et al. (2020). Probiotics and Pre-term Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(5):664-680.

World Gastroenterology Organisation Practice Guide- line: Probiotics and Prebiotics. (2017). <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>

Zheng, J., et al. (2020). A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70(4):2782-2858.

国际生命科学学会简版专著一览

- Alcohol - Health Issues Related to Alcohol Consumption
- Antioxidant and Anti-Inflammatory Components of Foods
- A Simple Guide to Understanding and Applying the Hazard: Analysis Critical Control Point Concept
- Calcium in Nutrition
- Carbohydrates: Nutritional and Health Aspects
- Caries Preventive Strategies
- Concepts of Functional Foods
- Dietary Fibre
- Food Allergy
- Food Biotechnology - An Introduction
- Food, Glycaemic Response and Health
- Functional Foods - From Science to Health and Claims
- Genetic Modification Technology and Food - Consumer Health and Safety
- Healthy Lifestyles - Diet, Physical Activity and Health
- Microwave Ovens
- Nutrition and Genetics - Mapping Individual Health
- Nutrition and Immunity in Man
- Nutritional and Health Aspects of Sugars - Evaluation of New Findings
- Nutritional Epidemiology, Possibilities and Limitations
- Oral and Dental Health - Prevention of Dental Caries, Erosion, Gingivitis and Periodontitis
- Oxidants, Antioxidants, and Disease Prevention
- Principles of Risk Assessment of Food and Drinking Water Related to Human Health
- Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota
- The Acceptable Daily Intake - A Tool for Ensuring Food Safety
- Threshold of Toxicological Concern (TTC)
- Type 2 Diabetes - Prevention and Management

ILSI Europe Concise Monographs can be downloaded from: <https://ilsi.eu/publications/concise-monograph-series/>

ILSI Europe publishes also Reports in its Report Series. ILSI Europe Reports can be downloaded from: <https://ilsi.eu/publications/report-series/>

Predominantly, ILSI Europe publishes articles and proceedings in peer-reviewed journals. Most of them can be downloaded from: <https://ilsi.eu/publications/publications/>

Av. E. Mounier 83 / B.6. B-1200 Brussels
T +32 (0)2 771 00 14 – F +32 (0)0 762 00 44

www.ils.eu

The International Life Sciences Institute (ILSI) European branch
Collaboration for safe, nutritious and sustainable food



@ILSI_Europe



ILSI Europe



ILSI Europe

EU Transparency Register Identification Number: 241834336293-06

