

## 益生菌与肠-器官轴的相互作用

马腾<sup>1</sup> 李亚琳<sup>1</sup> 综述 孙志宏<sup>1</sup> 张和平<sup>1</sup> 审校

1 内蒙古农业大学, 乳品生物技术与工程教育部重点实验室, 农业部奶制品加工重点实验室,  
内蒙古乳品生物技术与工程重点实验室, 呼和浩特 010018

**摘要:** 肠道微生物是人体重要的外源“器官”, 与免疫、营养、代谢等诸多生理功能紧密相关。利用宏基因组测序已经阐明肠道微生物与人类健康之间的复杂关系, 研究发现肠道菌群与脑、肺、肝、肾、皮肤和口腔之间建立了错综复杂的双向关系。肠道菌群组成及其代谢物的变化与各种代谢异常有关, 包括肥胖、糖尿病、神经性疾病、呼吸系统疾病和心脏代谢异常。细菌的代谢产物也会影响不同的器官, 进而可能直接或间接调节生理和病理过程。益生菌生物疗法可通过平衡体内微生物的数量和促进良好的新陈代谢来创造健康的肠道环境, 进而对这些疾病产生有益影响。这表明施用益生菌调节肠道微生物可能被视为未来的“新”治疗靶点。

**关键词:** 益生菌 肠道微生物群 肠-器官轴 多组学

**中图分类号:** R117

**文献标志码:** A

**DOI:** 10. 19813/j. cnki. weishengyanjiu. 2023. 05. 027

肠道菌群是一个包含集体基因组的蓄水池, 据估计它比人类基因组大 100 倍<sup>[1]</sup>。人类为他们提供“膳宿”, 反过来这些微生物群及其代谢物会向体内的器官发出信号, 使得它们能够通过激素、免疫系统以及新陈代谢与宿主联系起来。与这一非人类基因组的共同进化, 使其与人类器官(脑、肺、肝、肾、皮肤和口腔等)之间建立错综复杂的双向关系, 形成轴。这种交流是通过宿主和微生物间的一系列信号通路和直接化学相互作用发生的。在这条轴内, 不同的微生物通过产生短链脂肪酸、胆汁酸、胆碱、色氨酸代谢物和细菌素等来依次调节代谢反应, 进而影响我们的健康。许多研究发现了当宿主和微生物间的沟通发生混乱时, 会伴随许多疾病的发生发展<sup>[2]</sup>, 但目前仍无法确定肠道菌群紊乱是导致疾病的因还是果。

益生菌被定义为摄入足够量可以对宿主产生健康益处的活的微生物<sup>[3]</sup>, 主要包括乳酸菌、双歧杆菌及部分链球菌和肠球菌。随着下一代测序技术的快速发展, 一些益生菌的组学研究已被广泛应用, 以进一步了解它们在维持和促进人类健

康方面的作用。益生菌的有益效果包括调节肠道健康(如调节肠道菌群稳态和加强肠黏膜屏障)、促进体液免疫、抗过敏作用、调节心理健康(产生激素和神经递质)以及预防癌症等<sup>[4]</sup>。益生菌可调节宿主的肠道菌群以改变相关代谢物合成和释放, 促进良好的新陈代谢来创造健康的肠道环境, 因此已有研究提出基于益生菌干预作为宿主疾病的辅助疗法<sup>[5]</sup>。本综述主要讨论了益生菌通过影响肠-器官轴间的交流, 以调节或分泌的激素、神经递质、免疫因子、多肽类等为介质, 从而对宿主健康产生有益作用, 并展望了未来相关研究的方向。

### 1 益生菌与肠-脑轴

20 世纪 60—70 年代, 人们在大脑和胃肠道中发现了儿茶酚胺, 首次提出“肠-脑-轴”概念, 认为大脑对控制肠道功能至关重要<sup>[6]</sup>。近年来从对肠病频繁并存的精神障碍研究中发现, 消化道与中枢神经系统间有特殊的联系, 进一步强化了“肠-脑轴”概念。肠道菌群通过作用于肠道微生物代谢系统、中枢神经、免疫和内分泌系统实现与大脑连接, 形成双向交流通路从而影响大脑功能和行为。随着微生物疗法成为神经退行性疾病创新治疗的新范式, 精神益生菌(psychobiotics)也正在被广泛的鉴别和深入的研究。精神益生菌是被

作者简介: 马腾, 男, 博士研究生, 研究方向: 农产品加工及贮藏, E-mail: 18447054019@163.com

通信作者: 张和平, 男, 教授, 研究方向: 乳酸菌资源开发与利用, E-mail: hepingdd@vip.sina.com

摄入足够数量时呈现精神健康益处的活细菌,能为与压力相关的焦虑和抑郁症提供新疗法。益生菌可通过肠脑轴缓解小鼠记忆障碍和重塑小鼠脑神经肽组<sup>[7]</sup>。动物研究表明,益生菌与白藜芦醇联合使用通过肠-脑轴降低氧化应激,增强抗氧化系统活性,改变糖尿病大鼠海马神经元活动,提高记忆和学习能力<sup>[8]</sup>。临床研究中部分益生菌已被证明可以缓解压力、焦虑和抑郁症状<sup>[9]</sup>,显著改善情感障碍患者的注意力和执行能力<sup>[10]</sup>。此外,荟萃分析发现益生菌干预后对神经衰退性疾病(阿尔兹海默症、帕金森症和多发性硬化症等)也会产生有益影响<sup>[11]</sup>。一项关于 63 名健康老年人的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究还发现,补充 12 周益生菌可显著改变老年人的肠道菌群组成,并改善认知功能及情绪<sup>[12]</sup>。但也有研究报道了益生菌对脑部疾病无显著影响。如一项纳入 3 项随机双盲 RCT(共涉及 161 名阿尔茨海默症患者)的荟萃分析显示,补充益生菌对认知功能并无显著改善作用,但益生菌改善患者的血浆甘油三酯、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)胆固醇及丙二醛水平,并改善胰岛素抵抗<sup>[13]</sup>。目前认为益生菌可通过影响肠-脑轴之间多个直接或者间接的通路以及操纵微生物群分泌和释放神经递质和活性代谢产物来影响大脑活动和行为。但益生菌-肠-脑研究缺乏批判性思考,在实验设计、阴阳对照、统计分析、菌群样本分析、动物模型等方面仍需加强。

研究已证明肠-脑轴涉及机制与免疫系统、短链脂肪酸、神经递质、血清素、胆汁酸的分泌、迷走神经和内源性大麻素系统等有关,这些证据的积累极大促使人们从微生物组中挖掘治疗大脑疾病的药物。其中,许多临床研究显示迷走神经的传入神经通路是介导肠道微生物对大脑功能和行为的影响基础。通过血液输送菌群产物到大脑,经肠道 neuropod 细胞作用于迷走神经,激活肠内分泌细胞产生激素和神经递质 5-羟色胺,影响免疫细胞和炎症在肠脑轴中,炎症信号经系统-体液、细胞免疫和神经途径双向传递,强调肠道和大脑在炎症相关疾病中的相互作用,对于调控神经退行性疾病生理行为和病理具有重要意义<sup>[14]</sup>。目前发现,情绪障碍、焦虑及抑郁症等精神类疾病的患者菌群都有一定特征性,益生菌、益生元治疗存在缓解作用但效果不一致。所以,未来需要进一步开展人体研究,包括分析特定患者群体中的菌群组成,以及益生菌、益生元、菌群移植和饮食等

干预效果,并且各实验室技术和方法需要标准化,确保菌群数据的一致性和通用性。

## 2 益生菌与肠-肺轴

肠道和肺部通过微生物、免疫功能相互影响,实现双向调节,称为肠-肺轴。肠道和肺之间存在复杂的相互作用,影响着彼此的稳态平衡。越来越多的研究揭示了肠和肺之间的免疫关系,一些研究将肠道微生物组的变化与肺部免疫联系起来。吸入支气管的内容物每天可将大约  $10^{11}$  个活细菌送入肠道,来自肠道的有害因素通过肠道淋巴管进入肺和体循环<sup>[15]</sup>。肠道菌群失调与肺部疾病的发生发展密切相关,通过补充益生菌维持肠道菌群平衡对肺部疾病的发展可能有缓解作用。动物模型表明,益生菌干预后可缓解小鼠过敏性哮喘症状<sup>[16]</sup>,降低炎症水平,防止肠道微生物群紊乱,并改善慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)模型小鼠的肺部炎症程度<sup>[17]</sup>。植物乳杆菌可通过肠-肺轴对肺炎克雷伯菌引起的炎症反应起到免疫调节作用<sup>[18]</sup>。一项纳入 160 名哮喘儿童的临床 RCT 试验结果显示,补充 3 个月副干酪乳杆菌 GMNL-133、发酵乳杆菌 GM-090 以及二者的混合制剂,可改善患儿的临床症状,二者合用可能效果更好<sup>[19]</sup>。Liu 等<sup>[20]</sup>发现益生菌乳双歧杆菌 Probio-M8 与常规疗法协同治疗 3 个月后,通过调节患者肠道菌群,促进血液中关键活性化合物(5-十二碳烯酸、色氨酸、鞘磷脂)的合成和分泌,提高了宿主免疫进而改善哮喘患者临床疗效。也有一些研究结果没有达到预期的效果。一项随机、双盲、安慰剂对照试验中,对 619 名 2~6 岁的儿童进行 16 周的鼠李糖乳杆菌 GG 干预。结果表明,益生菌未能显著降低上呼吸道感染的发生率,也没有改善其他次要终点(感染次数、症状持续天数、缺席托儿所/小学的天数等),但其耐受性良好,值得进一步挖掘探究<sup>[21]</sup>。

目前,益生菌调节肠肺轴改善相关疾病的机制,主要集中于改变肠道微生物群激活肠道免疫细胞,通过循环直接从肠道迁移到呼吸道参与免疫活动,还可调节肠道菌群分泌短链脂肪酸进入血液循环,进而参与肺部的免疫反应。特定益生菌有助于减少呼吸机相关肺炎,但益生菌在降低 ICU 和住院死亡率方面的功效尚不明确。虽然肠-肺轴刚被认识和理解,但不断出现的证据表明益生菌存在靶向操控肠道菌群以治疗肺部疾病的潜力。

### 3 益生菌与肠-肝轴

肝脏与肠道是交流最密切的器官,自从MARSHALL等<sup>[22]</sup>于1998年首次提出肠-肝轴的概念后,关于肠道和肝脏疾病的研究也越来越多。肝脏和肠道会经胆管、门静脉和体循环进行双向交流,其中,肠-肝轴在自身免疫性肝病中发挥重要作用,肠道细菌移位激活肝脏免疫、肠粘膜免疫细胞迁移至肝脏、胆汁酸和核受体信号通路,可促进原发性硬化性/胆汁性胆管炎<sup>[23]</sup>。益生菌可以通过调节肠道菌群、渗透性和炎症反应,降低肝脂和血浆甘油三酯生成<sup>[24]</sup>,也会降低啮齿动物和人类肝脏脂肪变性以及全身炎症。通过肠-肝轴间的交流,鼠李糖乳杆菌 GG 在高脂饮食小鼠中发挥抗炎和抗氧化作用<sup>[25]</sup>; 马里乳杆菌 APS1 在肥胖小鼠中缓解脂肪肝<sup>[26]</sup>,发酵乳杆菌 CQPC06 对非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 小鼠具有治疗潜力<sup>[27]</sup>。总之,动物实验表明益生菌通过肠-肝轴增加肠道屏障强度,减轻肝脏炎症,调节肝脏脂质代谢紊乱,减少胰岛素抵抗,增强肝脏氧化应激反应。

临床研究发现大多数肝病患者会出现肠道菌群失调现象(多样性降低、定殖抗性丢失、致病菌扩增)、肠道屏障被破坏,促进致病菌易位,从而恶化肝脏炎症,反之初级胆汁酸的合成及分泌减少也可进一步诱导肠道菌群失调(图1)。围手术期应用益生菌可有效预防肝移植术后感染,且移植前给予益生菌(不超过30天)对6个月同种异体移植功能有一定有益作用<sup>[28]</sup>。此外,益生菌可降低NAFLD患者的体重、甘油三酯、丙氨酸氨基转移酶、天门氨酸氨基转移酶和脂肪含量,改善肝酶和脂质谱<sup>[29]</sup>。一项针对非酒精性脂肪肝的人群实验中,合生制剂(果寡糖+动物双歧杆菌乳亚种BB-12)干预10~14月改变了患者肠道菌群,但未改变肝脂肪化或纤维化<sup>[30]</sup>。而一项纳入1252位NAFLD患者参与的21项RCT的荟萃分析中,益生菌/合生制剂可改善NAFLD患者肝脏炎症/硬度和脂肪变性,但由于结果存在异质性,需更多随机对照试验来验证<sup>[31]</sup>。未来,益生菌,粪菌移植等方式有助于调控菌群并恢复肠道屏障,或可降低肝硬化患者的失代偿风险及严重程度。

### 4 益生菌与肠-肾轴

慢性肾病是多种肾脏疾病的总称,全世界患病率为10%~15%,已成为日益严重的公共卫生问题。主要病症为肾小球硬化、肠道菌群紊乱以

及肾功能进行性降低,还会引起高血压、心血管疾病等并发症,严重影响患者的生活质量。肠道和肾脏间存在一种双向关系,通过免疫和代谢两种途径构成,被称为肠-肾轴<sup>[32]</sup>。慢性肾病患者肠道中尿素的肠肝循环增加,产生更多 $\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{OH}$ ,使肠道pH升高,破坏肠上皮屏障,肠道通透性增加。肠道菌群失调会增加尿毒症毒素[吲哚酰硫酸盐(IS)、对甲酰硫酸盐(PCS)和苯乙酸]的产生,导致细菌内毒素通过肠壁进入血液循环,引发全身炎症加速病情发展<sup>[33]</sup>。慢性肾病与肠道菌群紊乱相互作用,形成恶性循环。动物模型表明,补充益生菌对慢性肾病有辅助治疗效果。乳酸杆菌可以改善尿毒症大鼠的粪便代谢谱,并降低血液透析患者血浆二甲胺和亚硝基二甲胺水平,二者都是肠道内产生的毒素<sup>[34]</sup>。添加益生菌(嗜酸乳杆菌)、益生元(低聚果糖)和抗氧化剂的膳食可以改善晚期慢性肾病犬类的血液和肾脏参数<sup>[35]</sup>。口服干酪乳杆菌可减轻缺血-再灌注(I/R)诱导引起的小鼠急性肾损伤和慢性肾纤维化,降低小鼠血尿素氮和肌酐等指标,同时恢复小鼠肠道微生物平衡<sup>[36]</sup>。这些研究表明,在肾脏疾病中,肠道微生物通过调节细菌代谢物进而改善宿主稳态。益生菌作为调节肠道菌群的活的微生物,通过肠-肾轴抑制病原体产生肠源性尿毒症毒素,增强肠屏障功能,降低炎症反应,调节肠道稳态。

越来越多证据表明,肠道微生物群失调与肠粘膜屏障损伤与氧化应激、炎症以及各种肾脏疾病有关。益生菌作为一种辅助疗法已经在慢性肾病患者中进行了大量临床试验,特定的益生菌菌株能减少尿毒症毒素的产生,改善慢性肾病患者生活质量。益生菌或益生元通过促进厌氧菌的生长代谢,能有效缓解患者的全身炎症状态。一项针对62名3~5期慢性肾病患者临床研究发现,肠道菌群失调会促进肾脏炎症和纤维化,补充干酪乳杆菌Zhang能改善双肾缺血再灌注引起的肠道菌群失调、肠屏障损伤和炎症,升高有益代谢物短链脂肪酸和烟酰胺,从而减少肾脏巨噬细胞和肾小管上皮细胞的炎症反应,发挥肾保护作用<sup>[36]</sup>。慢性肾病患者血清和肠道短链脂肪酸水平较低,补充丁酸可延缓患者病情进展<sup>[37]</sup>。这些结果表明益生菌改善了肠道菌群失调,通过调节宿主肠道菌群代谢物减轻肠道炎症,延缓了慢性肾病的发展。随着对慢性肾病患者肠道菌群、肠道代谢物研究的增加,越来越多的研究表明益生菌通过肠肾轴的双向互作机制,通过调节慢性肾

病患者肠道菌群,保护肠道屏障,减少尿毒症毒素在体液中积累,缓解肾脏损伤,降低心血管并发症,为慢性肾病患者提供潜在治疗新靶点。

## 5 益生菌与肠-皮肤轴

肠道菌群对全身免疫稳态的维持具有重要作用,通过免疫调节和代谢产物转移等方式影响皮肤健康<sup>[38]</sup>。肠道和皮肤之间的这种交流过程取决于肠道中数以万亿计的微生物,这些微生物触发免疫反应,影响皮肤,即为肠-皮肤轴。益生菌通过免疫系统影响皮肤,调节炎症,支持皮肤的新陈代谢和屏障功能,以促进形成平衡的皮肤微生物组。近年来,体内和体外试验均发现局部外用或口服益生菌可以对痤疮、银屑病、特应性皮炎、银屑病、过敏性皮炎等皮肤疾病发挥有益作用<sup>[39]</sup>。动物研究发现益生菌能改善牛皮癣模型的皮肤病变及其相关炎症,缓解特应性皮炎小鼠的炎症反应和症状<sup>[40]</sup>。在临床上,局部应用益生菌 3 周后可有效减少金黄色葡萄球菌定植,改善特应性皮炎患者的症状<sup>[41]</sup>。针对湿疹患者用益生菌霜剂涂抹,可使金黄色葡萄球菌数量减少 90% 以上<sup>[42]</sup>。此外,一项临床实验发现,口服婴儿双歧杆菌 6~8 周可以减少促炎因子(白介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ )等产生,进而减轻银屑病患者的皮肤炎症<sup>[43]</sup>。目前,基于肠-皮肤轴间的交流途径,一些皮肤研究机构及益生菌公司陆续合作开发以益生菌技术为基础的用于治疗银屑病和痤疮的新型皮肤护理产品。

皮肤屏障是皮肤防御和免疫的基础。酒渣鼻、痤疮和特应性皮炎等皮肤疾病与皮肤屏障破坏有关。口服益生菌可通过肠道-大脑-皮肤轴改善皮肤健康,减少全身和大脑炎症,提高营养吸收,有利于屏障修复。总之,使用益生菌干预手段会调节肠道菌群,影响免疫通路、免疫稳态以及肠-脑-皮肤轴,有望缓解紫外线造成的皮肤老化、改善痤疮、特异性皮炎等。但是,目前皮肤菌群研究仍存在诸多挑战:如皮肤样本生物量低、测序易受到环境、试剂影响,出现假阳性结果,皮肤菌群基因缺乏全面的参考数据库等,此外,由于许多研究存在样本量小、随访时间短、菌株特异性等限制,未来还需要更深入的研究才能看到真实结果,以便于研发更全面的长效菌群干预手段。

## 6 益生菌与肠-口腔轴

口腔作为消化道的起始,连接着呼吸、消化系统以及外界环境。口腔中生活着 700 多种细菌,

这使得口腔微生物组成为人体第二大微生物群落。不同细菌的复杂菌落以生物膜的形式附着在牙齿表面,形成牙菌斑,其过度生长是导致龋齿、牙龈炎、牙周炎和其他口腔疾病的原因<sup>[44]</sup>。口腔菌群失调不仅危害着口腔,还牵动着全身健康,比如影响心血管疾病、肺炎和类风湿关节炎等疾病发生和发展。通过肠-口轴、甚至肠-口-肝轴与微生物组之间的相互作用,发现口腔黏膜的炎症(牙周炎)会导致口腔微生物群中病原体扩张,加重肠道炎症<sup>[45]</sup>;肝硬化患者经牙周治疗可改善相关炎症<sup>[46]</sup>;类风湿性关节炎大鼠注射益生菌可促进对牙周组织破坏的保护作用,减少骨丢失和炎症介质<sup>[47]</sup>。

益生菌有利于口腔健康的机制可能包括与致病菌竞争粘附空间、养分,产生抗菌化合物,增强宿主免疫反应等。动物实验发现补充益生菌(鼠李糖乳杆菌和嗜酸乳杆菌)可显著抑制根尖周炎大鼠的炎症反应和骨吸收<sup>[48]</sup>。摄入植物乳杆菌 FBT9 可显著降低龋齿大鼠的龋病评分,并在口腔中定植<sup>[49]</sup>。在临床上,益生菌药物培菲康通过调节肠道菌群来增强免疫反应,可显著降低鼻咽癌患者在放化疗后的口腔黏膜炎<sup>[50]</sup>。唾液乳杆菌被发现可以抑制儿童口腔中变异链球菌及白色念珠菌形成的致龋齿生物膜<sup>[51]</sup>。住院老年人摄入含有鼠李糖乳杆菌 SP1 的牛奶,可缓解义齿性口炎的严重程度<sup>[52]</sup>。糖尿病儿童摄入短乳杆菌 CD2 可改善龋齿相关危险因素和牙龈健康<sup>[53]</sup>。而短期服用含混合益生菌酸奶,也能显著提升婴儿唾液的缓冲能力,改善口腔微环境<sup>[54]</sup>。此外,一项 RCT 试验发现,含有两株罗伊氏乳杆菌的口服含片,虽然在客观上没有显著改善拔牙阻生智齿后的伤口愈合,却改善了患者的主观感受,其效果和机制值得进一步研究<sup>[55]</sup>。尽管最近的发现能够证明益生菌在一定程度上可以改善口腔疾病,但宿主微生物相互作用的复杂性、口腔与肠道微生物的相关作用机制还有待进一步揭示。未来通过提供唾液样本作为生物标记来制定一份专门针对口腔常驻致病菌的益生菌菌株清单,进而拓展益生菌与口腔健康领域的研究,为靶向治疗口腔疾病提供新借鉴。

## 7 益生菌与肠-睾丸轴

哺乳动物配子的产生是细胞分化发育的一个特殊过程,精子产生不仅受到自身内源性基因的表达调控,还受到营养、机体环境、内分泌、代谢等诸多因素的影响。高质量配子的产生是动物生殖

健康的关键,也是濒危物种资源保护的前提。肠-睾丸轴认为睾丸分泌的激素或其它因子能够重塑肠道菌群。相反,肠道菌群通过内毒素诱导活性氧或其它代谢物的产生,通过肠睾丸轴影响睾丸功能<sup>[56]</sup>。肠道微生物特征和男性睾酮水平间存在关联,肠道菌群失调和精子异常存在密切联系,因此肠道微生物组被作为男性性腺机能强弱的生物标志物。补充植物乳杆菌通过调节肠道菌群和减少炎症反应改善 DEHP 诱导的小鼠睾丸损伤;口服罗伊氏乳杆菌能预防小鼠由年龄和饮食等因素导致的睾丸萎缩,提高睾酮水平<sup>[57]</sup>。此外,发现肠道菌群通过调节睾丸内多胺生物代谢能够缓解雷公藤甲素诱导的小鼠睾丸损伤<sup>[58]</sup>。

高血脂、糖尿病、肥胖等代谢性疾病都会引起生殖障碍。在高脂饮食诱导的代谢紊乱绵羊模型中发现肠道菌群失调和胆汁酸水平影响维生素 A 在肠道的吸收,最终导致精子发生异常。研究发现将高脂饮食小鼠的粪菌移植到正常饮食小鼠体内导致后者精子数量和活力降低,且小鼠肠道拟杆菌和普雷沃氏菌丰度显著上升,这两种菌与精子活力呈负相关,而血液内毒素水平与拟杆菌丰度呈正相关,表明肠道菌群失调对生育有较大影响<sup>[59]</sup>。这些研究证实了代谢紊乱诱发的哺乳动物生殖力下降的肠-睾丸轴机制。临床上,补充鼠李糖乳杆菌和长双歧杆菌可以改善弱精子症患者的精子活力,降低细胞内活性氧水平<sup>[60]</sup>。揭示益生菌提高生育能力的机制不仅有助于选择优良菌株,而且有助于为预防和治疗不孕症提供新策略,同时也为代谢紊乱诱发的生殖疾病的预防和治疗提供新思路。关于益生菌与肠-睾丸轴的研究还处于萌芽阶段,未来还需要大量更合理严谨的临床实验比较不同益生菌菌株对生殖健康的影响,阐明肠睾丸轴的互作机制,为益生菌在现代医学中提高生育能力的应用开辟一个崭新领域。

## 8 益生菌与肠-骨轴

人体骨骼在身体的整体功能中起着至关重要的作用,如支撑身体框架、保护器官、储备矿物质等。最近的报告显示,肠道与骨骼之间有复杂的联系,肠道微生物及其衍生分子可能通过肠-骨轴参与了不同水平的骨代谢调控,对骨骼健康有影响<sup>[61]</sup>。例如,胃切除术会导致宿主中骨密度的损失,与骨质疏松症、维生素 D 缺乏症和骨质疏松性骨折的高风险相关<sup>[62]</sup>。此外,胃肠道系统分泌的一些神经肽促进骨形成或抑制骨吸收,而有些神经肽则作为促骨质疏松因子<sup>[63]</sup>。近年来,肠道

微生物已被证明会影响骨骼健康的各种决定因素,越来越多的研究关注肠道微生物群与骨骼疾病(如骨质疏松症、骨关节炎和骨骼肌减少症)发生进展的密切关系。

益生菌有助于肠道微生态平衡,其对骨组织的有益作用得到了广泛的认可。骨质疏松症是一种典型的骨骼疾病,其特征是骨量减少和骨结构恶化,导致脆性骨折的风险增加。在动物模型中,益生菌通过调节破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成来预防与雌激素缺乏、糖尿病或糖皮质激素治疗相关的骨质流失。例如,MALMIR 等<sup>[64]</sup>发现罗伊氏乳杆菌通过抑制 TNF- $\alpha$  介导的对 Wnt10b(骨形成的内源性调节因子)的抑制来预防 1 型糖尿病诱导的骨质疏松症,并通过增加成骨细胞活性和降低骨髓肥胖来提高骨密度。同样,有文献表明,罗伊氏乳杆菌可改善骨小梁骨丢失,恢复糖皮质激素诱导的骨质疏松小鼠骨中 Wnt10b 的抑制<sup>[65]</sup>。在临床试验中,益生菌改善维生素 D 水平以及钙的摄入和吸收,并略微减少老年绝经后妇女的骨质流失,其效果与钙、维生素 D 补充剂相似<sup>[66]</sup>。临床研究发现,绝经后骨质疏松症患者使用乳双歧杆菌 Probio-M8 联合常规药物干预后血清中维生素 D3 水平增加,甲状旁腺激素和降钙素原水平降低;此外,Probio-M8 还增加了肠道中微生物互作关系,尤其是短链脂肪酸产生菌,同时显著影响了与骨代谢相关的代谢途径<sup>[67]</sup>。这表明与仅服用常规药物相比,益生菌联合给药或许对骨代谢和防止骨丢失具有更好的临床效果。此外,在卵巢切除和脂多糖(OVX-LPS)诱导的肠骨生态失调的大鼠模型中,EOR 等<sup>[68]</sup>发现发酵乳杆菌 MF27 和/或干酪乳杆菌 393 发酵的乳制品会选择性调节大鼠肠道微生物群组成,改善肠道屏障功能,抑制破骨细胞生成,从而增加 OVX-LPS 大鼠的骨小梁体积,说明除了益生菌,益生菌的发酵乳制品同样可以调节宿主肠骨轴。

因此,益生菌可能在骨组织中发挥关键作用,通过调节肠道微生物及代谢物、肠道上皮屏障功能、神经调节、免疫调节和内分泌调节等多种作用机制参与骨代谢的调节。这些机制相互作用和联系,共同在骨骼的生长和发育中起着关键作用。此外,也有学者提出益生菌和益生元基于脑-肠-骨轴调控骨质疏松<sup>[69]</sup>。然而,仍有几种未知类型的益生菌具有骨保护作用有待进一步探索,其确切的信号通路和机制有待进一步探索。

## 9 结语

综上所述,肠道菌群与神经系统、呼吸系统和免疫系统等有着紧密的联系,肠道菌群可通过直接或间接的途径对机体健康产生重要的影响。基于益生菌靶向的调控效果,随着对肠-脑/肺/肝/皮/口腔轴等研究的不断深入,已将其作为有效干预手段应用于调节肠道和其他器官间交流,但目前仍缺乏明确的研究揭示其特定的机制,且大多数研究是基于传统技术帮助下。此外,这些研究并未说明益生菌干预过程中引起的有益变化是改善这些疾病的唯一原因。因此,下一步研究应该集中于应用多组学技术,有效鉴定出特定微生物种类及其功能,突出具体“贡献度”问题,明确是“活”的益生菌本身还是“死菌”(后生元)在发挥主要作用,同时应考虑对应菌株特异性和使用剂量因素,以便更深入的了解其潜在机制。值得注意的是,益生菌并不是“万金油”,研究中的不良反应和阴性结果同样需要引起重视与思考,避免只关注益生菌的有益作用也是未来研究中的一个挑战。

## 参考文献

- [ 1 ] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [ 2 ] CANI P D, KNAUF C. How gut microbes talk to organs: the role of endocrine and nervous routes [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(9): 743-752.
- [ 3 ] HILL C, GUARNER F, REID G, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514.
- [ 4 ] SANDERS M E, MERENSTEIN D J, REID G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 605-616.
- [ 5 ] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S, et al. The microbiota-gut-brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99: 1877-2013.
- [ 6 ] HOLZER P, FARZI A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis [J]. *Microb Endocrinol*, 2014, 817: 195-219.
- [ 7 ] ZHANG P, WU X, LIANG S, et al. A dynamic mouse peptidome landscape reveals probiotic modulation of the gut-brain axis [J]. *Sci Signaling*, 2020, 13(642): eabb0443.
- [ 8 ] MASHAYEKHI S, KHODADADI I, MIRZAEI F, et al. Memory and learning improvement by resveratrol and probiotics via the? gut-brain axis and antioxidant activity in diabetic rats [J]. *Avicenna J Neuro Psycho Physiol*, 2021, 8(2): 102-108.
- [ 9 ] LEW L C, HOR Y Y, YUSOFF N A A, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(5): 2053-2064.
- [ 10 ] REININGHAUS E Z, WETZLMAIR L C, FELLENDORF F T, et al. The impact of probiotic supplements on cognitive parameters in euthymic individuals with bipolar disorder: a pilot study [J]. *Neuropsychobiology*, 2020, 79(1-2): 63-70.
- [ 11 ] MENG H Y H, MAK C C H, MAK W Y, et al. Probiotic supplementation demonstrates therapeutic potential in treating gut dysbiosis and improving neurocognitive function in age-related dementia [J]. *Eur J Nutr*, 2022, 61(4): 1701-1734.
- [ 12 ] KIM C S, CHA L, SIM M, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *J Gerontol*, 2021, 76(1): 32-40.
- [ 13 ] KRÜGER J F, HILLESHEIM E, PEREIRA A C, et al. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutr Rev*, 2021, 79(2): 160-170.
- [ 14 ] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis [J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [ 15 ] HE Y, WEN Q, YAO F, et al. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43(1): 81-95.
- [ 16 ] SPACOVA I, PETROVA M, FREMAU A, et al. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model [J]. *Allergy*, 2019, 74(1): 100-110.
- [ 17 ] CARVALHO J, MIRANDA M, FIALHO A, et al. Oral feeding with probiotic *Lactobacillus rhamnosus* attenuates cigarette smoke-induced COPD in C57Bl/6 mice: relevance to inflammatory markers in human bronchial epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0225560.
- [ 18 ] VAREILLE-DELARBRE M, MIQUEL S, GARCIN S, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* on inflammatory response induced by *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Immun*, 2019, 87(11): e00570.

- [19] HUANG C F, CHIE W C, WANG I J. Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1678.
- [20] LIU A, MA T, XU N, et al. Adjunctive probiotics alleviates asthmatic symptoms via modulating the gut microbiome and serum metabolome [J]. *Microbiol Spectrum*, 2021, 9(2): e00859.
- [21] DAMHOLT A, KELLER M, BARANOWSKI K, et al. *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG DSM 33156 effects on pathogen defence in the upper respiratory tract: a randomised, double-blind, placebo-controlled paediatric trial [J]. *Benef Microb*, 2022, 13(1): 13-23.
- [22] MARSHALL J C. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76(5): 479-484.
- [23] LI B, SELMI C, TANG R, et al. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(6): 595-609.
- [24] DAVANI-DAVARI D, NEGAHDARIPOUR M, KARIMZADEH I, et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications [J]. *Foods*, 2019, 8(3): 92.
- [25] YAU Y F, EL-NEZAMI H, GALANO J M, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and oat beta-glucan regulated fatty acid profiles along the gut-liver-brain axis of mice fed with high fat diet and demonstrated antioxidant and anti-inflammatory potentials [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(18): 2000566.
- [26] CHEN Y T, YANG N S, LIN Y C, et al. A combination of *Lactobacillus mali* APS1 and dieting improved the efficacy of obesity treatment via manipulating gut microbiome in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-14.
- [27] MU J, TAN F, ZHOU X, et al. *Lactobacillus fermentum* CQPC06 in naturally fermented pickles prevents non-alcoholic fatty liver disease by stabilizing the gut-liver axis in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(10): 8707-8723.
- [28] GRĄT M, GRĄT K, KRAWCZYK M, et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial on the impact of pre-transplant use of probiotics on outcomes after liver transplantation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-8.
- [29] BEHROUZ V, ARYAEIAN N, ZAHEDI M J, et al. Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial [J]. *J Food Sci*, 2020, 85(10): 3611-3617.
- [30] SCORLETTI E, AFOLABI P R, MILES E A, et al. Synbiotics alter fecal microbiomes, but not liver fat or fibrosis, in a randomized trial of patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1597-1610.
- [31] SHARPTON S R, MARAJ B, HARDING-THEOBALD E, et al. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(1): 139-149.
- [32] GLORIEUX G, GRYP T, PERNA A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease [J]. *Toxins*, 2020, 12(4): 245.
- [33] YANG T, RICHARDS E M, PEPINE C J, et al. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 442-456.
- [34] WU B, JIANG H, HE Q, et al. Liquid chromatography/mass spectrometry reveals the effect of lactobacillus treatment on the faecal metabolite profile of rats with chronic renal failure [J]. *Nephron*, 2017, 135(2): 156-166.
- [35] MEINER G, SAETTONE V, RADICE E, et al. The synergistic effect of prebiotics, probiotics and antioxidants on dogs with chronic kidney disease [J]. *Ital J Anim Sci*, 2021, 20(1): 1079-1084.
- [36] ZHU H, CAO C, WU Z, et al. The probiotic *L. casei* Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 1926-1942.
- [37] WANG S, LV D, JIANG S, et al. Quantitative reduction in short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(17): 1857-1870.
- [38] SALEM I, RAMSER A, ISHAM N, et al. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1459.
- [39] WIEËRS G, BELKHIR L, ENAUD R, et al. How probiotics affect the microbiota [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 9: 454.
- [40] KIM W K, JANG Y J, HAN D H, et al. *Lactobacillus paracasei* KBL382 administration attenuates atopic dermatitis by modulating immune response and gut microbiota [J]. *Gut Microb*, 2020, 12(1): 1819156.
- [41] BLANCHET-RÉTHORÉ S, BOURDÈS V, MERCENIER A, et al. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii*

- NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis [J]. Clin Cosmet Invest Dermatol, 2017, 10: 249.
- [42] SOHN E. Skin microbiota's community effort [J]. Nature, 2018, 563(7732): S91-S93.
- [43] YAN D, ISSA N, AFIFI L, et al. The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease [J]. Curr Dermatol Rep, 2017, 6(2): 94-103.
- [44] TUGANBAEV T, YOSHIDA K, HONDA K. The effects of oral microbiota on health [J]. Science, 2022, 376(6596): 934-936.
- [45] RAY K. The oral-gut axis in IBD [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 532.
- [46] BAJAJ J S, MATIN P, WHITE M B, et al. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 315:824-837.
- [47] CARDOSO R, MESSORA M, SILVA P, et al. Effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis HN019 on ligature-induced periodontitis in rats with experimental rheumatoid arthritis [J]. Benef Microb, 2020, 11(1): 33-46.
- [48] COSME-SILVA L, DAL-FABBRO R, CINTRA L, et al. Reduced bone resorption and inflammation in apical periodontitis evoked by dietary supplementation with probiotics in rats [J]. Int Endod J, 2020, 53(8): 1084-1092.
- [49] ZHANG Q, QIN S, HUANG Y, et al. *Lactobacillus plantarum* inhibitory and preventive effects of FB-T9 on dental caries in rats [J]. J Oral Microbiol, 2020, 12(1): 1703883.
- [50] JIANG C, WANG H, XIA C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer, 2019, 125(7): 1081-1090.
- [51] KRZYSCIAK W, KOSCIELNIAK D, PAPIEZ M, et al. Effect of a *Lactobacillus salivarius* probiotic on a double-species streptococcus mutans and Candida albicans caries biofilm [J]. Nutrients, 2017, 9(11): e1242.
- [52] LEE X, VERGARA C, LOZANO C. Severity of Candida-associated denture stomatitis is improved in institutionalized elders who consume *Lactobacillus rhamnosus* SP1 [J]. Aust Dental J, 2019, 64(3): 229-236.
- [53] LAI S, LINGSTRÖM P, CAGETTI M G, et al. Effect of *Lactobacillus brevis* CD2 containing lozenges and plaque pH and cariogenic bacteria in diabetic children: a randomised clinical trial [J]. Clin Oral Invest, 2021, 25(1): 115-123.
- [54] EDEN E, AK A T, ÖZGENÇ F, et al. Effect of short-term probiotic yogurt consumption on caries risk factors in infants [J]. Health, 2019, 2: 6-15.
- [55] WÄLIVAARA D Å, SJÖGREN I, GERASIMCIK N, et al. Effects of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges on healing after surgical removal of mandibular third molars: a randomised controlled trial [J]. Benef Microb, 2019, 10(6): 653-659.
- [56] LI X, CHENG W, SHANG H, et al. The interplay between androgen and gut microbiota: is there a microbiota-gut-testis axis [J]. Reprod Sci, 2022, 29(6): 1674-1684.
- [57] TIAN X, YU Z, FENG P, et al. *Lactobacillus plantarum* TW1-1 alleviates diethylhexylphthalate-induced testicular damage in mice by modulating gut microbiota and decreasing inflammation [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 221.
- [58] ZHAO Q, HUANG J F, CHENG Y, et al. Polyamine metabolism links gut microbiota and testicular dysfunction [J]. Microbiome, 2021, 9(1): 1-18.
- [59] DING N, ZHANG X, ZHANG X D, et al. Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes [J]. Gut, 2020, 69(9): 1608-1619.
- [60] VALCARCE D, GENOVÉS S, RIESCO M, et al. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors [J]. Benef Microb, 2017, 8(2): 193-206.
- [61] AHLAWAT S, SHARMA K. Gut-organ axis: a microbial outreach and networking [J]. Lett Appl Microbiol, 2021, 72(6): 636-668.
- [62] HADI Y B, MANN R, SOHAIL A H, et al. Metabolic bone disease and fracture risk after gastric bypass and sleeve gastrectomy: comparative analysis of a multi-institutional research network [J]. Surg Obes Relat Dis, 2022, 18(5): 604-609.
- [63] HANSEN M S, FROST M. Alliances of the gut and bone axis [J]. Semin Cell Dev Biol, 2021.
- [64] MALMIR H, EJTAHED H S, SOROUSH A R, et al. Probiotics as a new regulator for bone health: a systematic review and meta-analysis [J]. Eviden Based Complement Altern Med, 2021 :3582989.
- [65] SCHEPPER J D, COLLINS F, RIOS-ARCE N D, et al. Involvement of the gut microbiota and barrier function in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(4): 801-820.
- [66] RIZZOLI R, BIVER E. Are probiotics the new calcium and vitamin D for bone health [J]. Curr Osteoporos Rep, 2020, 18(3): 273-284.