

# 乳酸菌的益生功能及作用机制研究进展

曹振辉<sup>1</sup>, 刘永仕<sup>2</sup>, 潘洪彬<sup>1</sup>, 田芮佼<sup>3</sup>, 谷大海<sup>3</sup>, 李淑英<sup>4</sup>, 徐永平<sup>5</sup>, 林秋叶<sup>2,4,\*</sup>

(1. 云南农业大学云南省动物营养与饲料重点实验室, 云南昆明 650201;

2. 云南农业大学动物科学技术学院, 云南昆明 650201;

3. 云南农业大学食品科学技术学院, 云南昆明 650201;

4. 大连赛姆生物工程技术有限公司博士后工作站, 辽宁大连 116620;

5. 大连理工大学生命科学技术学院, 辽宁大连 116024)

**摘要:** 乳酸菌类益生菌是功能性食品的主要生理活性成分之一, 其益生作用已经成为食品科学和临床医学领域的研究热点。本文就近年来乳酸菌改善乳糖不耐症、防治腹泻和消化性溃疡、提高机体免疫力等益生功能和作用机制的研究进展做一综述, 并对研究前景提出展望, 以期为我国乳酸菌的开发应用奠定基础。

**关键词:** 乳酸菌, 益生菌, 益生功能, 作用机制

## Research progress of Lactic acid bacteria on the probiotic properties and mechanisms

CAO Zhen-hui<sup>1</sup>, LIU Yong-shi<sup>2</sup>, PAN Hong-bin<sup>1</sup>, TIAN Rui-jiao<sup>3</sup>, GU Da-hai<sup>3</sup>, LI Shu-ying<sup>4</sup>,  
XU Yong-ping<sup>5</sup>, LIN Qiu-ye<sup>2,4,\*</sup>

(1. Yunnan Provincial Key Laboratory of Animal Nutrition and Feed Science, Kunming 650201, China;

2. Faculty of Animal Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China;

3. College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China;

4. Post-doctoral Research Workstation Dalian SEM Bio-Engineering Technology Co., Ltd., Dalian 116620, China;

5. School of Life Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

**Abstract:** Lactic acid bacteria was one of physiological active components in functional foods. Its probiotic actions have been paid much attention in the field of food science and clinical medicine. The research progress on the probiotic potential and mechanism of action, including alleviating of lactose intolerance, preventing and treating of diarrhea and ulcers, enhancing of host's immune response were reviewed in this article, and brought forward the prospect of research with a view to laying the foundation on the development and application of Lactic acid bacteria in our country.

**Key words:** Lactic acid bacteria; probiotics; probiotic function; mechanism

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2015)24-0366-06

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2015.24.072

人的胃肠道中存在着数量庞大的微生物菌群, 肠道细菌总量为 $10^{14}$ 个, 是人体自身细胞数量的10倍以上<sup>[1]</sup>。在正常情况下, 肠道微生物互相依存, 互相制约, 维持平衡, 保持一定的数量和比例, 与免疫系统相互作用并保持动态平衡, 作为宿主的生物屏障, 对人体营养和健康至关重要。但是受饮食、内分泌、卫生习惯、地理环境、年龄及卫生条件, 尤其是抗生素滥用的影响, 肠道正常菌群被破坏, 导致菌群失调引发如便秘<sup>[2]</sup>、腹泻<sup>[3]</sup>、肠道肿瘤<sup>[4]</sup>等各类胃肠道疾病。益

生菌作为人体正常微生物菌群, 可促进机体新陈代谢和营养吸收, 抑制致病菌<sup>[5]</sup>、调节细胞因子的产生、提高分泌型免疫球蛋白A (sIgA) 的分泌、刺激抗菌物质的产生等作用<sup>[6-7]</sup>, 可以改善肠道微环境, 从而达到预防或治疗胃肠道疾病的目的。

定植于肠道的益生菌主要有乳酸菌、芽孢杆菌、革兰氏阳性球菌等。乳酸菌 (lactic acid bacteria, LAB) 是一类能利用碳水化合物产生大量乳酸的革兰氏阳性菌的总称, 主要包括乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*)、链

收稿日期: 2015-03-09

作者简介: 曹振辉 (1977-), 男, 博士, 实验师, 主要从事益生菌和噬菌体方面的研究, E-mail: czhlqy@126.com。

\* 通讯作者: 林秋叶 (1979-), 女, 博士, 副教授, 主要从事益生菌功能及作用机制方面的研究, E-mail: linqiuye@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金 (31501496); 教育部留学回国人员科研启动基金 (教外司留[2013]1792号); 云南省教育厅科学研究基金理工类重点项目 (2013Z024); 云南省农业厅渔业推广项目 (云财农2013[193]号)。

球菌属 (*Streptococcus*)、肠球菌属 (*Enterococcus*)、乳球菌属 (*Lactococcus*)、双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 和明串珠球菌属 (*Leuconostoc*)。乳酸菌安全无毒, 无致病性、致癌性, 已在世界范围内被公认为“Generally Recognized as Safe (GRAS)”等级的食品微生物<sup>[8]</sup>。牛奶、豆奶、肉制品、蔬菜、水果等可作为乳酸菌的优良物质基础, 同时乳酸菌介导的发酵可提高食品的风味和营养成分<sup>[9-10]</sup>, 乳酸菌作为发酵菌剂已广泛应用于食品行业中。近年来研究发现, 乳酸菌具有改善乳糖不耐症、防治腹泻和溃疡、提高机体免疫力等多种益生作用。因此本文对近年来乳酸菌益生作用的国内外研究进展作一综述。

## 1 益生菌的应用

早在数千年前, 乳酸菌就被各民族广泛应用到干酪、乳酪、泡菜、酸乳等各种食品和饮品中。其中, 酸奶被古代游牧民族视为“上帝赐予的礼物”。古人虽不知道酸奶的发酵原理, 但早就知道酸奶具有防治疾病、保证健康的神奇功能。但对乳酸菌的科学研究及真正应用却起始于19世纪50年代。之后各国科学家不懈努力、对乳酸菌的研究越来越深入。其中诺贝尔奖获得者俄国科学家Metchnikof在“长寿学说”中明确提出了酸奶中的大量乳酸菌, 抑制了有害菌的生长繁殖, 降低了细菌毒素的产生, 在保证巴尔干岛地区居民身体健康, 延长寿命方面发挥重要作用<sup>[11-12]</sup>, 被称为“乳酸菌之父”。我国是最早利用乳酸菌发酵食品的国家之一, 有着丰富的食品发酵资源。目前, 几乎每个民族都有自己的乳酸菌发酵食品, 如新疆、内蒙古和西藏地区的蒙古族、哈萨克族、藏族等传统发酵的酸马奶、酸牛奶、酸驼奶和干酪; 云南大理白族、彝族的乳扇、乳饼; 湖南、贵州、广西等地区侗族、苗族制作的发酵酸肉和酸鱼, 等等。如今, 人们已经清楚地意识到了乳酸菌的益生功能, 乳酸菌资源正得到前所未有的广泛应用。

## 2 乳酸菌的益生功能及作用机制

### 2.1 防治乳糖不耐症

乳糖不耐症是由于小肠粘膜绒毛上皮细胞不能或无法分泌足够的乳糖酶, 导致乳糖无法水解成为葡萄糖和半乳糖, 未吸收的乳糖进入大肠后经肠道微生物发酵产生短链脂肪酸、氢气、二氧化碳和甲烷, 出现腹泻、腹痛、腹胀等症状<sup>[13]</sup>。乳糖不耐症是一种常见的营养吸收障碍。调查数据表明, 2008年世界70%的成年人患有乳糖不耐症<sup>[14]</sup>, 在我国, 成年人饮用牛乳后乳糖吸收不良的发病率高达86.7%, 不耐受指数为0.9<sup>[15]</sup>。

研究发现特定乳酸菌具有乳糖酶活性, 可将牛奶中的乳糖分解成为葡萄糖和半乳糖, 从而改善乳糖不耐症症状。谷月华等<sup>[16]</sup>从新疆酸马奶中分离出植物乳杆菌K2, 将菌液裂解、离心后收集酶液, 经Bradford方法测定, 在37℃, pH为6.5条件下(与人体肠道环境条件相似), 酶活力高达6620 U/g, 表明作为益生菌的植物乳杆菌K2所产的 $\beta$ -半乳糖苷酶具有解决人体内乳糖不耐症的前景。此外, 以乳酸菌发酵的奶制品为半固体乳产品, 能减慢胃排空速率和肠

转运时间, 有效延长小肠乳糖酶和 $\beta$ -半乳糖苷酶水解乳糖的作用时间, 提高乳糖的水解率, 从而达到改善乳糖不耐受症的目的<sup>[17]</sup>。Vincent等<sup>[18]</sup>克隆并在大肠杆菌中原核表达乳酸乳球菌 (*Lactococcus lactis*) IL1403的 $\beta$ -半乳糖苷酶编码基因, 结果表明所产生的乳糖酶在15~55℃, pH为6.0~7.5范围内均具有理想活性, 加入0.8 mmol/L  $Fe^{2+}$ 和1.6 mmol/L  $Mg^{2+}$ 可获得最大活性, 乳糖生物转化率可达98%, 且催化效率达102 mmol/(L·s)。Li等<sup>[19]</sup>在小鼠体内研究乳酸乳球菌MG1363/FGZW对乳糖不耐受症的缓解情况, 给断奶后9~10周龄的BALB/c小鼠进行分组, 每组20只, 实验组每天灌胃200  $\mu$ L含有 $1 \times 10^8$  CFU乳酸乳球菌MG1363/FGZW的生理盐水, 对照组灌胃200  $\mu$ L生理盐水, 连续4周, 以 $\beta$ -半乳糖苷酶的活性、肠道菌群以及大便次数和粪便总重量为评价指标。结果显示, 与对照组相比, 小鼠肠道内 $\beta$ -半乳糖苷酶的活性显著增加; 双歧杆菌有益菌在肠道菌群的百分比显著增加; 腹泻指数方面: 大便次数虽无明显变化, 但是粪便总重量减轻。乳糖不耐症症状得到缓解。陈青<sup>[20]</sup>应用含有双歧杆菌的常乐康治疗小儿继发性乳糖不耐受症, 将144例患儿随机分为2组(治疗组和对照组), 全部患儿均减少一半母乳喂养次数, 间隔以低乳糖饮食补充, 治疗组加用常乐康, 对照组给予口服维生素。以大便次数、性状黏稠或正常、大便乳糖含量为指标, 并以用药天数评价治疗效果(<6 d有效, >6 d无效)。结果显示治疗组总有效率为98.6%, 对照组为87.5%, 治疗组疗效优于对照组。Kolars等<sup>[21]</sup>将50名乳糖不耐受症患者分成四组, 分别饮用乳糖水溶液(含20 g乳糖)、牛奶(含18 g乳糖)、原味酸奶(含18 g乳糖)和半乳糖苷果糖水溶液(含10g半乳糖苷果糖), 8小时后检测呼吸中氢气水平, 结果显示酸奶组患者呼吸中氢含量是牛奶和乳糖水溶液组的三分之一; 酸奶组出现腹泻或胀气症状的患者比例仅为20%, 而牛奶组则是80%; 乳糖酶活性检测结果显示, 饮用酸奶4 h后乳糖不耐受症患者十二指肠中乳糖酶可降解50%~100%的乳糖。另有报道保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌发酵酸奶中, 保加利亚乳杆菌分泌的乳糖酶能够安全进入小肠<sup>[22]</sup>, 酸奶的缓冲能力和保加利亚自身能够维持细胞膜完整性是保护乳糖酶免受胃酸降解的主要原因<sup>[23]</sup>。综上所述, 乳酸菌防治乳糖不耐症的作用机制主要包括: 采用具有乳糖酶活性的乳酸菌发酵酸奶, 降低了原料牛奶中的乳糖含量; 部分乳酸菌(如保加利亚乳杆菌)通过维持自身细胞膜完整性和酸奶的缓冲能力, 可以保护其释放的乳糖酶不被胃酸降解而安全进入小肠, 进而降解酸奶中的乳糖, 改善乳糖不耐症症状。

### 2.2 防治腹泻

腹泻病是一组由多病原、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的消化道综合征。由于儿童免疫系统不成熟, 与成人相比肠道菌群组成较为简单, 病毒/细菌感染容易导致肠道菌群失调而发生小儿急性腹泻; 此外, 不合理使用抗生素也会致使肠道菌群失调。调查结果显示, 5岁以下儿童腹



泻每年约发生25亿次,是导致这个年龄阶段儿童死亡的主要原因<sup>[24]</sup>。临床上多采用微生态制剂治疗儿童腹泻,其机理为利用益生菌与肠出血大肠杆菌、霍乱弧菌等致病菌竞争在人肠上皮细胞上的黏附位点,通过生物拮抗抑制肠道致病菌的生长和代谢活性,调节肠道菌群组成来发挥治疗作用,且价格低廉,已成为治疗小儿腹泻的有效手段<sup>[25]</sup>。

Weizman Z等<sup>[26]</sup>将以色列托儿中心4~10个月健康足月儿分成两组,对照组(N=60,喂养单纯的配方奶粉)和实验组(N=68,喂养添加 $10^7$  CFU/g罗伊氏乳杆菌SD2112的配方奶粉),历经两年,观察到实验组与对照组相比,腹泻发生频率显著降低,从平均0.31降到0.02,腹泻时长从平均0.59 d降到0.15 d。Canani等<sup>[27]</sup>将571个3~36月龄腹泻儿童分成6组,第1组儿童口服20 mL葡萄糖盐溶液为对照组,第2组儿童口服含有 $6 \times 10^9$  CFU鼠李糖乳杆菌GG的水溶液20 mL;第3组儿童口服含有 $5 \times 10^9$  CFU布拉酵母菌的水溶液20 mL;第4组儿童口服含有 $10^9$ 克劳氏芽孢杆菌的水溶液20 mL;第5组儿童口服含有 $10^9$  CFU德氏乳杆菌保加利亚变种、 $10^9$  CFU嗜热链球菌、 $10^9$  CFU嗜酸乳杆菌和 $5 \times 10^8$  CFU双歧杆菌的水溶液20 mL;第6组儿童口服含有 $7.5 \times 10^7$ 屎肠球菌的水溶液20 mL,连续服用5 d观察腹泻持续时间,结果显示口服葡萄糖盐溶液的儿童腹泻持续时间为115 h,鼠李糖乳杆菌GG为78.5 h,四种乳酸菌混合口服液为70 h,表明口服乳酸菌水溶液可明显缩短儿童腹泻持续时间。Guandalini<sup>[28]</sup>也发现鼠李糖乳杆菌GG可减轻儿童腹泻,并可平均减少约1 d腹泻持续时间。乳酸菌防治腹泻的作用机制主要包括:乳酸菌可分泌抗菌代谢物抑制致病菌生长;与腹泻致病菌竞争肠上皮细胞的黏附位点,抑制致病菌定植;通过增加肠道中免疫球蛋白G(IgG)分泌细胞的数量,促进抗原呈递和刺激干扰素表达,增强肠道免疫功能<sup>[29]</sup>。

### 2.3 防治消化性溃疡

消化性溃疡是消化系统的多发病,而幽门螺杆菌感染和胃黏膜保护作用减弱是消化性溃疡的主要致病原因。根治幽门螺杆菌感染可提高治疗消化性溃疡的效果,减少复发率,且不良反应发生率较低。过去人们常用抗生素治疗并不能完全抑制或杀灭已具有抗生素耐药性的幽门螺杆菌,研究发现乳酸菌可安全、方便、廉价地抑制幽门螺杆菌。

Apostolidis等<sup>[30]</sup>研究发现嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌LP1和植物乳杆菌LP2以及干酪乳杆菌LC1和干酪乳杆菌LC2发酵的牛乳及豆乳产品两者的提取物,均有抑制幽门螺杆菌作用,如进一步向发酵底物添加酸果蔓-壳聚糖寡糖混合物,可增强对幽门螺杆菌的抑制作用,且对植物乳杆菌LP2的生长无影响。运用数学模型法研究干酪乳杆菌LC2W和幽门螺杆菌SS1,比较两菌株的竞争、排除和替代作用。结果发现LC2W通过竞争结合胃黏膜上皮细胞的结合位点,抑制SS1对人胃癌细胞MKN-45的黏附,且这种抑制作用随着LC2W浓度提高,竞争结合能力增强<sup>[31]</sup>,并且乳酸菌可能是通过分泌的细胞因子信号抑制物

(SOCS)促进信号转导和转录激活因子-1/信号转导和转录激活因子-3表达,抑制JAK2表达而发挥抗炎作用<sup>[32]</sup>。此外,Fujimura等<sup>[33]</sup>发现加氏乳杆菌OLL2716可通过产生DL-乳酸,刺激幽门螺杆菌,使其细菌形态从杆菌向球菌转化,而球菌一般处于休眠状态不繁殖,从而抑制幽门螺杆菌生长。同时,乳酸菌还可以保护胃黏膜,减轻酒精中毒引发的胃黏膜的损伤,Lam等<sup>[34]</sup>研究发现连续3 d通过灌胃的方式给大鼠接种鼠李糖乳杆菌GG制剂( $10^9$  CFU/mL/次,2次/d),禁食1 d后,第5 d灌胃60%的乙醇(10 mL/kg),1 h后处死后发现,与对照组(无菌蒸馏水灌胃)相比,鼠李糖乳杆菌GG制剂通过增加前列腺素E<sub>2</sub>的水平,降低乙醇对胃黏液分泌层的刺激,减少胃黏膜细胞凋亡,增强胃黏膜对酸性胃液的防卫能力,从而对消化性溃疡起到防止作用,大幅度减少乙醇引起的胃黏膜损伤。综上所述,乳酸菌防治消化性溃疡的作用机制包括:竞争胃黏膜上皮细胞结合位点,抑制幽门螺杆菌在胃黏膜定植;分泌抗菌物质如短链脂肪酸、细菌素等抑制幽门螺杆菌生长;调节胃黏膜上皮细胞中炎症因子表达,抑制炎症反应,从而防治消化性溃疡。

### 2.4 抑制致病菌

乳酸菌具有广谱抑菌效果,乳酸菌产生的有机酸(主要是乳酸)、过氧化氢和细菌素具有抑菌作用。有机酸可通过其解离形式渗透进入致病菌细胞膜,造成H<sup>+</sup>在细菌胞内聚集,导致pH下降,抑制病原菌遗传信息传递、破坏胞内渗透压平衡,影响细胞质的酶活性及阻碍正常代谢<sup>[35]</sup>;其次,未解离的有机酸具不同程度脂溶性,可与细胞膜中磷脂分子和脂多糖等成分互作,破坏膜稳定性<sup>[36]</sup>,从而起到抑菌的作用。过氧化氢也是很重要的抑菌物质,Pridmore等<sup>[37]</sup>研究发现从人体肠道分离出的约氏乳杆菌NCC533,37℃培养120 min,可产生过氧化氢(>800 μmol/L)。将其培养的上清液加入 $10^7$  CFU/mL沙门氏菌SL1344中为实验组,以不添加乳杆菌上清液的沙门氏菌为对照组,37℃培养4 h,对照组沙门氏菌SL1344活菌数增加至 $5.5 \times 10^8$  CFU/mL,实验组活菌数降低至 $6.0 \times 10^6$  CFU/mL,表明约氏乳杆菌NCC533产生的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>有效杀死沙门氏菌SL1344。此外,一些乳酸菌可以产生细菌素,直接作用于病原菌,抑制肠道病原菌的生长繁殖。Cálix-Lara等<sup>[38]</sup>将食源性致病菌大肠杆菌O157:H7和沙门氏菌肠接种到新鲜菠菜上,用乳酸菌制剂LactiGuard™进行处理,处理过的菠菜在7℃厌氧孵育12 d后,结果发现LactiGuard™可产生细菌素,在菠菜冷藏期间可有效抑制食源性致病菌,并且应用乳酸菌量为 $10^8$  CFU/g时抑菌效果最为显著。

除了产生抑菌物质外,乳酸菌可定植在肠上皮细胞,竞争性排斥肠道内源性及外源性潜在致病菌对肠上皮细胞的黏附、定植。有研究通过实时定量PCR发现,嗜酸乳杆菌Bar13、植物乳杆菌Bar10、长双歧杆菌Bar33和乳双歧杆菌Bar30均能竞争抑制和大肠杆菌H10407对Caco-2细胞的黏附,其中嗜酸乳杆菌Bar13显示出最强的竞争抑制作用,可抑制90%肠道病原体鼠伤寒沙门氏菌和68%大肠杆菌H10407<sup>[39]</sup>。

Neeserjr等<sup>[40]</sup>研究发现,约氏乳杆菌产生的重要糖类物质asialo-GM1能够竞争性占据致病性大肠杆菌和产肠毒素大肠杆菌在肠上皮细胞的潜在黏附位点,抑制致病菌EPEC和ETEC在肠上皮细胞上的黏附,从而降低肠道携带致病菌的数量。以上研究表明乳酸菌可通过与致病菌竞争肠上皮细胞的黏附位点,抑制致病菌定植;产生细菌素、有机酸、过氧化氢等抗菌代谢物拮抗致病菌,而抑制致病菌增殖。

### 2.5 增强免疫

研究显示乳酸菌可通过增强单核吞噬细胞(单核细胞和巨噬细胞)、多形核白细胞的活力,刺激单核因子等效应分子产生,促进非特异性免疫系统活性。Dallal等<sup>[41]</sup>给患有浸润性导管癌的小鼠饲喂干酪乳杆菌后,发现其体内白介素-12和干扰素- $\gamma$ 水平有所增加,脾细胞内NK细胞的活性大幅提升;同时,与对照组相比,小鼠肿瘤的增长速度显著降低,存活时间明显增加。表明每日摄入干酪乳杆菌可促进癌症小鼠的免疫反应,提高存活时间。Bleau等<sup>[42]</sup>发现鼠李糖乳杆菌RW-9595M产生的胞外多糖可促进小鼠腹腔巨噬细胞诱导产生抗炎因子白介素-10,减轻炎症反应。Dong H等<sup>[43]</sup>发现4株乳杆菌(干酪乳杆菌Shirota,鼠李糖乳杆菌GG,植物乳杆菌NCIMB 8826和罗伊氏乳杆菌NCIMB 11951)与2株双歧杆菌(长双歧杆菌SP 07/3和两歧双歧杆菌MF 20/5)对外周血单核细胞免疫调节反应的比较发现,它们都能够增强淋巴细胞、T细胞、T细胞亚群以及NK细胞的活性,同时使白介素-1 $\beta$ 、白介素-6、白介素-10和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等细胞因子的活性也有不同程度的提升;并发现4种乳酸菌倾向于调节辅助Th1细胞因子,而2株双歧杆菌则倾向于产生更多的抗炎细胞因子而发挥增强免疫作用。Elmadfa等<sup>[44]</sup>将33名年轻(22~29岁)的健康女性分成两组,分别饮用益生菌(德氏乳杆菌、嗜热链球菌和干酪乳杆菌DN114001)发酵牛奶制品和常规的酸奶,4星期后采集实验者血液样本,发现自然杀伤细胞和有丝分裂原诱导的T淋巴细胞的活化,刺激细胞因子的产生,免疫反应显著增强。进一步研究发现,酸奶发酵菌剂德氏乳杆菌能够促进促炎细胞因子白介素-10的分泌;益生菌鼠李糖乳杆菌GG能提高共刺激分子CD80、CD86、CD54以及成熟标志物CD83的表达,诱导树突状细胞成熟。乳杆菌能够通过促进B淋巴细胞活化或抗体(IgA、IgG、IgM、IgE和IgD)产生,诱导机体的有益免疫应答,也可参与调节机体对有害抗原的免疫应答。Hiramatsu等<sup>[45]</sup>给小鼠口服灌喂假小链双歧杆菌Bp JCM70411后,Bp JCM70411在淋巴集结和盲肠补丁部位被CD11c<sup>+</sup>细胞包围,表明Bp JCM70411可能直接诱发CD11c<sup>+</sup>细胞介导免疫反应。此外Bp JCM70411显著增加Thy1.2<sup>+</sup>细胞和骨髓树突细胞产生的白介素-10和白介素-12p40含量,并诱导派伊尔小结和盲肠补丁中树突细胞产生免疫球蛋白A(IgA),表明Bp JCM70411能够增强伊尔小结和盲肠补丁中树突细胞的免疫功能。以上研究表明,乳酸菌可通过分泌的代谢物和细胞壁相关分子与宿主细胞相互作用,激活免疫相关

细胞信号转导,调控细胞因子表达/稳定性、抗体分泌、免疫细胞分化及活性,增强机体免疫功能。

### 3 展望

目前,随着生物科学的发展,乳酸菌作为益生菌已经广泛应用于功能性食品和药物中,我国乳酸菌产业正以年均20%以上的增速飞速发展<sup>[46]</sup>。作为2014年生物医学领域30项重大成果之一研究发现,改变果蝇肠道中的细菌和吸收细胞之间的共生关系可促进果蝇的机体健康,有效改善其寿命,揭示肠道细菌在延长机体寿命的重要角色<sup>[47]</sup>。乳酸菌促进健康和防治肠道疾病的作用研究已引起生物科学、生命科学以及医学界等众多领域科研人员的高度重视。

虽然我国乳酸菌研究及产品研发日益发展,但仍处于起步阶段,与国外相比存在较大差距。需在以下几个方面集中精力,加强研究,例如功能性研究:进一步提升乳酸菌和肠道上皮细胞相互作用的认识,为保护肠道健康以及预防和治疗肠道疾病提供新的方法,并为乳酸菌类食品及相关产品的研发与应用提供更可靠的理论依据;开发新菌种:扩展野生型乳酸菌的筛选范围,海洋中物种丰富,其中存在着大量的优良野生型乳酸菌,另一方面可以利用人工诱变或基因工程等手段筛选出优良的乳酸菌菌种,丰富乳酸菌菌种<sup>[48]</sup>;安全性评估:虽然乳酸菌可以提高机体免疫功能,但也有少量资料表明某些种类的乳酸菌对机体也有致病性<sup>[49]</sup>。注意乳酸菌可能存在的安全风险,从而避免乳酸菌的潜在危害;新产品开发:在医药及食品领域中开发出安全、高效的产品是目前研究的热点,比如随着医学和分子生物学技术的发展,用乳酸菌表达功能性蛋白,或开发活菌口服疫苗预防畜禽病毒性疾病。相信随着对以上问题的深入研究,乳酸菌益生作用机制将会更加明确,在食品工业、饲料生产和临床上也都将会有更大的应用前景。

### 参考文献

- [1] Malaguarnera G, Leggio F, Vacante M, et al. Probiotics in the gastrointestinal diseases of the elderly[J]. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 2012, 16(4):402-410.
- [2] Chassard C, Dapoigny M, Scott K P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2012, 35(7):828-838.
- [3] Gareau M G, Sherman P M, Walker W A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease[J]. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2010, 7(9):503-514.
- [4] Sekirov I, Russell S L, Antunes L C M, et al. Gut microbiota in health and disease[J]. Physiological Reviews, 2010, 90(3):859-904.
- [5] 乌斯满, 依米提, 阿迪拉, 等. 具有高效抑菌活性的肠道乳酸菌的筛选[J]. 食品工业科技, 2012, 33(24):210-214.
- [6] Galdeano C M, De Leblanc A de M, Carmuega E, et al. Mechanisms involved in the immunostimulation by probiotic fermented milk[J]. Journal of Dairy Research, 2009, 76(4):446-



454.

- [7] 刘少敏,满朝新,李理,等. 乳酸菌免疫调节作用的研究进展[J]. 中国食物与营养,2013,19(4):60-63.
- [8] Widyastuti Y, Febrisiantosa A. The role of lactic acid bacteria in milk fermentation[J]. Food and Nutrition Sciences, 2014, 5(4):435-442.
- [9] Liu S, Han Y, Zhou Z. Lactic acid bacteria in traditional fermented Chinese foods[J]. Food Research International, 2011, 44(3):643-651.
- [10] Rhee S J, Lee J E, Lee C H. Importance of lactic acid bacteria in Asian fermented foods[J]. Microbial Cell Factories, 2011, 10(suppl 1):S5.
- [11] 桑尼. 了解乳酸菌[J]. 人人健康, 2013(20):26-27.
- [12] Pradeep K, Kuttappa M A, Prasana K R. Probiotics and oral health: an update[J]. South African Dental Journal, 2014, 69(1): 20-24.
- [13] Rabot S, Raftar J, Rijkers G T, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: impact of probiotics on digestive system metabolism[J]. The Journal of Nutrition, 2010, 140(3):677S-689S.
- [14] Lomer M C E, Parkes G C, Sanderson J D. Review article: lactose intolerance in clinical practice—myths and realities[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2008, 27(2):93-103.
- [15] 颜纪贤, 李明岳, 钟景耀, 等. 正常成年人对牛奶和酸牛奶中乳糖吸收程度和不耐受程度的调查[J]. 营养学报, 1987, 9(20):22-24.
- [16] 谷月华, 张京声, 安浩然, 等. 高产 $\beta$ -半乳糖苷酶植物乳杆菌的筛选及其酶学性质研究[J]. 中国乳品工业, 2012, 40(9): 8-10.
- [17] 宋国亮, 李海燕, 柳陈坚. 乳酸菌治疗乳糖不耐受症的研究进展[J]. 中国微生物学杂志, 2010(8):751-753.
- [18] Vincent V, Aghajari N, Pollet N, et al. The acid tolerant and cold-active  $\beta$ -galactosidase from *Lactococcus lactis* strain is an attractive biocatalyst for lactose hydrolysis[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2013, 103(4):701-712.
- [19] Li J, Zhang W, Wang C, et al. *Lactococcus lactis* expressing food-grade  $\beta$ -galactosidase alleviates lactose intolerance symptoms in post-weaning Balb/c mice[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2012, 96(6):1499-1506.
- [20] 陈青. 双歧杆菌及酪酸梭菌联合治疗婴儿继发性乳糖不耐受72例[J]. 天津医药, 2007, 35(3):237.
- [21] Kolars JC, Levitt MD, Aouji M, et al. Yogurt—an autodigesting source of lactose[J]. The New England Journal of Medicine, 1984, 310(1):1-3.
- [22] Pochart P, Dewit O, Desjeux JF, et al. Viable starter culture, beta-galactosidase activity, and lactose in duodenum after yogurt ingestion in lactase-deficient humans[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 1989, 49(5):828-831.
- [23] Savaiano DA. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2014, 99(5 Suppl):1251S-1255S.
- [24] Preidis G A, Hill C, Guerrant R L, et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1):8-14.
- [25] De Vrese M, Marteau P R. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea[J]. The Journal of Nutrition, 2007, 137(3):803S-811S.
- [26] Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents[J]. Pediatrics, 2005, 115(1):5-9.
- [27] Canani R B, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations[J]. British Medical Journal, 2007, 335(7615):335-340.
- [28] Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2011, 45:S149-S153.
- [29] Benno Y, He F, Hosada M, et al. Effects of *Lactobacillus GG* yoghurt on human intestinal microecology in Japanese subjects[J]. Nutrition Today, 1996, 31(6 suppl):9-11S.
- [30] Apostolidis E, Kwon Y I, Shinde R, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* by fermented milk and soymilk using select lactic acid bacteria and link to enrichment of lactic acid and phenolic content[J]. Food Biotechnology, 2011, 25(1):58-76.
- [31] 周方方, 吴正钧, 王荫榆, 等. 数学模型法研究 *L. casei* LC2W对 *H. pylori* SS1黏附 MKN-45细胞的抑制作用[J]. 中国微生物学杂志, 2009, 20(6):558-561.
- [32] Lee J S, Paek N S, Kwon O S, et al. Anti-inflammatory actions of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: A novel mechanism[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2010, 25(1):194-202.
- [33] Fujimura S, Watanabe A, Kimura K, et al. Probiotic mechanism of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 Strain against *Helicobacter pylori*[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2012, 50(3):1134-1136.
- [34] Lam E K Y, Tai E K K, Koo M W L, et al. Enhancement of gastric mucosal integrity by *Lactobacillus rhamnosus GG*[J]. Life Sciences, 2007, 80(23):2128-2136.
- [35] Šusković J, Kos B, Beganović J, et al. Antimicrobial activity—the most important property of probiotic and starter lactic acid bacteria[J]. Food Technology and Biotechnology, 2010, 48(3): 296-307.
- [36] Hsiao C P, Siebert K J. Modeling the inhibitory effects of organic acids on bacteria[J]. International Journal of Food Microbiology, 1999, 47(3):189-201.
- [37] Pridmore R D, Pittet A C, Praplan F, et al. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 and its role in anti-*Salmonella* activity[J]. FEMS Microbiology Letters, 2008, 283(2):210-215.
- [38] Cáliz-Lara T F, Rajendran M, Talcott S T, et al. Inhibition of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enteric* on spinach and identification of antimicrobial substances produced by a commercial Lactic Acid Bacteria food safety intervention[J]. Food Microbiology, 2014, 38:192-200.

(下转第377页)

- [66] Tomas-Barberán F A, Cienfuegos-Jovellanos E, Marín A, et al. A new process to develop a cocoa powder with higher flavonoid monomer content and enhanced bioavailability in healthy humans[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55(10):3926-3935.
- [67] Kim T, Weng W, Silva J, et al. Identification of natural antimicrobial substances in red muscadine juice against *Cronobacter sakazakii*[J]. *Journal of Food Science*, 2010, 75(3): M150-M154.
- [68] Pina-Pérez M, Martínez-López A, Rodrigo D. Cocoa powder as a natural ingredient revealing an enhancing effect to inactivate *Cronobacter sakazakii* cells treated by Pulsed Electric Fields in infant milk formula[J]. *Food Control*, 2013, 32(1):87-92.
- [69] Huang W Y, Zhang H C, Liu W X, et al. Survey of antioxidant capacity and phenolic composition of blueberry, blackberry, and strawberry in Nanjing[J]. *Journal of Zhejiang University Science B*, 2012, 13(2):94-102.
- [70] Joshi S S, Howell A B, D'Souza D H. *Cronobacter sakazakii* reduction by blueberry proanthocyanidins[J]. *Food Microbiology*, 2014, 39:127-131.
- [71] Gibson G R, Roberfroid M B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics [J]. *Journal of nutrition*, 1995, 125:1401-1412.
- [72] Gibson G, McCartney A, Rastall R. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections[J]. *British Journal of Nutrition*, 2005, 93(S1):S31-S34.
- [73] Quintero M, Maldonado M, Perez-Munoz M, et al. Adherence inhibition of *Cronobacter sakazakii* to intestinal epithelial cells by prebiotic oligosaccharides[J]. *Current Microbiology*, 2011, 62(5):1448-1454.
- [74] Sanchez L, Calvo M, Brock J H. Biological role of lactoferrin [J]. *Archives of Disease in Childhood*, 1992, 67(5):657.
- [75] Orsi N. The antimicrobial activity of lactoferrin: current status and perspectives[J]. *BioMetals*, 2004, 17(3):189-196.
- [76] Quintero-Villegas M I, Wittke A, Hutkins R. Adherence Inhibition of *Cronobacter sakazakii* to Intestinal Epithelial Cells by Lactoferrin[J]. *Current Microbiology*, 2014, 69(4):574-579.
- [77] Harouna S, Carramiñana J, Navarro F, et al. Antibacterial activity of bovine milk lactoferrin on the emerging foodborne pathogen *Cronobacter sakazakii*: Effect of media and heat treatment[J]. *Food Control*, 2015, 47:520-525.

(上接第370页)

- [39] Candela M, Perna F, Carnevali P, et al. Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2008, 125(3):286-292.
- [40] Neeser J R, Granato D, Rouvet M, et al. *Lactobacillus johnsonii* La1 shares carbohydrate-binding specificities with several enteropathogenic bacteria[J]. *Glycobiology*, 2000, 10(11):1193-1199.
- [41] Dallal M M S, Yazdi M H, Hassan Z M. *Lactobacillus casei* ssp. *casei* Induced Th1 Cytokine Profile and Natural Killer Cells Activity in Invasive Ductal Carcinoma Bearing Mice[J]. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 2012, 11(2):183-189.
- [42] Bleau C, Monges A, Rashidan K, et al. Intermediate chains of exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* RW-9595M increase IL-10 production by macrophages[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2010, 108(2):666-675.
- [43] Dong H, Rowland I, Yaqoob P. Comparative effects of six probiotic strains on immune function *in vitro*[J]. *British Journal of Nutrition*, 2012, 108(3):459-470.
- [44] Elmadfa I, Klein P, Meyer A L. Immune-stimulating effects of lactic acid bacteria *in vivo* and *in vitro*[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2010, 69(3):416-420.
- [45] Hiramatsu Y, Hosono A, Konno T, et al. Orally administered *Bifidobacterium* triggers immune responses following capture by CD11c(+) cells in Peyer's patches and cecal patches[J]. *Cytotechnology*, 2011, 63(3):307-317.
- [46] 陈卫. 乳酸菌—研究热点、产业近况及发展趋势[A]. 乳酸菌与营养健康: 第九届乳酸菌与健康国际研讨会摘要汇编[C]. 2014.
- [47] Guo L, Karpac J, Tran S L, et al. PGRP-SC2 promotes gut immune homeostasis to limit commensal dysbiosis and extend lifespan[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2):109-122.
- [48] 周晓莹, 陈晓琳. 乳酸菌的益生作用及其应用研究进展[J]. *中国微生物学杂志*, 2011, 23(10):946-949.
- [49] Kim H S, Park D W, Youn Y K, et al. Liver abscess and empyema due to *Lactococcus lactis cremoris* [J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2010, 25(11):1669-1671.

《食品工业科技》愿为企业铺路、搭桥!