

益生菌——新型免疫调节剂*

陆 扬 姚 文 朱伟云**

(南京农业大学消化道微生物研究室 南京 210095)

摘要: 介绍益生菌与宿主消化道免疫系统的关系, 益生菌免疫调节作用机理的研究进展, 以及益生菌作为免疫调节剂的应用前景。

关键词: 益生菌, 免疫调节

中图分类号: R378 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2005) 04-0144-05

Probiotics – A New Immunomodulator*

LU Yang LAO Wen ZHU Wei-Yun**

(Laboratory of Gastro-intestinal Microbe, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095)

Abstract: The relationship between probiotics and host intestinal immune system was reviewed. Then, as a new immunomodulator, the mechanisms and clinical uses of probiotics were discussed.

Key words: Probiotics, Immunomodulation

益生菌可被称作是一个“古老而新兴”的家族。人类早在上百年前就开始食用酸乳、奶酪等含益生菌的食品, 但益生菌的功能却很少引起人们的注意。对益生菌的大量研究也只始于近 20 年。益生菌作为促进人类健康的有益菌, 其功能是多方面的。它不仅可以促进消化吸收、降低血胆固醇, 还可综合调节免疫功能。本文将结合最新研究进展着重介绍益生菌与宿主消化道免疫系统的关系, 以探讨其作用机理及应用前景。

1 益生菌与宿主消化道免疫系统的关系

新生动物在出生时消化道都是无菌的, 消化道菌群的定植始于出生后。消化道菌群分为三类, 即固有菌、外来菌和病原菌。固有菌指正常动物消化道定植的, 伴随宿主进化而来的细菌; 病原菌即能引起疾病的细菌。外来菌则既非固有菌, 又非病原菌, 是一类不引起宿主发病的过路菌。固有菌多为厌氧菌, 种类繁多, 主要有 5 大类细菌: 脆弱类杆菌、真杆菌、双歧杆菌、消化链球菌和梭菌。目前研究和应用较多的益生菌主要为乳酸杆菌和双歧杆菌。菌群和肠道黏膜屏障的建立是一个渐进而互动的过程。一般认为, 消化道免疫系统组织、器官的发育和功能的发挥有赖于固有菌; 在动物幼龄时期添加益生菌不仅可以促进免疫系统的发育成熟, 还可以改变幼龄动物的免疫类型, 调节免疫力。

1.1 益生菌促进免疫系统的发育成熟 无菌动物由于缺乏肠道微生物, 肠道内派依尔

* 国家自然科学基金资助项目 (No. 30005005)

Project Granted by Chinese National Natural Science Found (No. 30005005)

国家杰出青年科学基金资助项目 (No. 30025034)

Project Granted by Chinese National Natural Science Found for Outstanding scientists (No. 30025034)

** 通讯作者 Tel: 025-84395523, E-mail: zhuweiyunnjau@hotmail.com

收稿日期: 2004-10-15, 修回日期: 2004-11-30

结 (PP_s) 数目比正常动物少, IgA 型 B 细胞的数量仅是正常动物的十分之一^[1]。免除无菌状态, 动物的免疫系统可恢复正常发育^[1]。这两个现象都说明肠道微生物对宿主的免疫系统发育具有重要作用。*Morganella morganii* 是小鼠体内有较强共生性的细菌。Shroff 等^[2]发现, *M. morganii* 在小鼠体内定植后, 可易位到小鼠肠黏膜淋巴结和脾脏, 促进 IgA 的分泌; 随着 IgA 的分泌增多, 细菌的易位也逐渐减少。Gronlund 等^[3]研究 0~6 个月的健康的新生儿时, 发现肠道内脆弱类杆菌和双歧杆菌定植的时间越早, 外周血中 IgA 定向细胞的含量可以越早地被检测到; 随着肠内脆弱类杆菌和双歧杆菌数目的增加, 外周血中的 IgA 定向细胞的数量也逐渐增加。外周血中的 IgA 定向细胞的检测, 是测定肠黏膜表面体液免疫反应的一种敏感有效的方法。由此可见, 肠内固有菌可以促进肠黏膜内免疫器官的发育成熟。口服添加的益生菌 (多为乳酸杆菌和双歧杆菌) 暂时定植于肠道后, 可模仿固有菌的免疫促进作用。而且其中的一些菌株长期定植后, 还可通过产生免疫信号影响外周或肠道局部免疫系统的功能。

1.2 益生菌调节机体免疫力 幼龄动物免疫系统发育不完善, 免疫调节功能差, 以 Th2 免疫应答为主。Th1 和 Th2 细胞是由未成熟的辅助性 T 细胞 (Th0 细胞) 分化产生的两个亚型。Th1 细胞可使 B 细胞分化成为 IgA 分泌型浆细胞; Th2 细胞则使 B 细胞分化成为 IgE 分泌型浆细胞。IgA 与 IgE 的不同之处在于: IgA 可以与抗原结合, 排出体外而不引起炎症; IgE 则可介导速发型变态反应。幼龄动物外周血中分泌 IgA 的 B 细胞很少, 抗体主要为 IgM。1~2 个月后, IgA 成为主要的抗体, 到一周龄时 IgA 达到成年水平。

不同 T 细胞群和细胞因子能促进或抑制不同的免疫应答。白介素-4 (IL-4) 可介导 B 细胞分化成 IgE 分泌型浆细胞。Th1 细胞产生的干扰素- γ (IFN- γ) 抑制此途径。IFN- γ (还可活化巨噬细胞促进 B 细胞分化成 IgA 分泌型浆细胞。Th2 细胞产生的 IL-4、白介素-10 (IL-10) 和白介素-13 (IL-13) 抑制 IFN- γ 的活化作用。益生菌的不同成分都可能调节免疫系统, 如细胞壁成分、肽聚糖、细胞膜成分、特殊的 DNA 序列等都可加强免疫应答。一些直接接触肠壁或易位到肠壁内的益生菌成分则可以通过增加 IFN- γ 、IL-2 和 IL-12 促进 Th0 向 Th1 分化, 和 (或) 降低 IL-4 减少 Th0 向 Th2 分化, 调节 Th1/Th2 的比例, 增加 IgA、减少 IgE 的分泌。益生菌和化学益生菌的作用如图 1 所示。

2 益生菌作用机理的新认识

益生菌作用机理的传统认识主要有: 通过产生乳酸降低 pH 值抑制病原菌生长; 分泌抗菌物质; 竞争定植位点; 竞争营养物质; 提高宿主免疫力等。近年来随着研究的深入, 人们对益生菌作用机理也有了新的认识。益生菌与以往使用的免疫调节药物不同, 作用不是单向的。它通过许多我们还不了解的途径, 综合调控免疫力。

2.1 建立免疫耐受 肠黏膜约有 400m², 是接触抗原最多的部位, 其主要功能是排除抗原和产生耐受。因为所有的食物成分和消化道正常菌群都可被看作抗原, 所以口服耐受是生命维持不可缺少的免疫功能。低剂量的抗原诱导产生 IL-4、IL-10 和转移生长因子- β (TGF- β), 抑制 Th1 细胞的分化, 使机体产生口服耐受。高剂量的抗原可导致克隆无能, T 细胞处于细胞不应答状态, T 细胞不能分泌 IL-2 和增殖^[4]。有人发现, 免

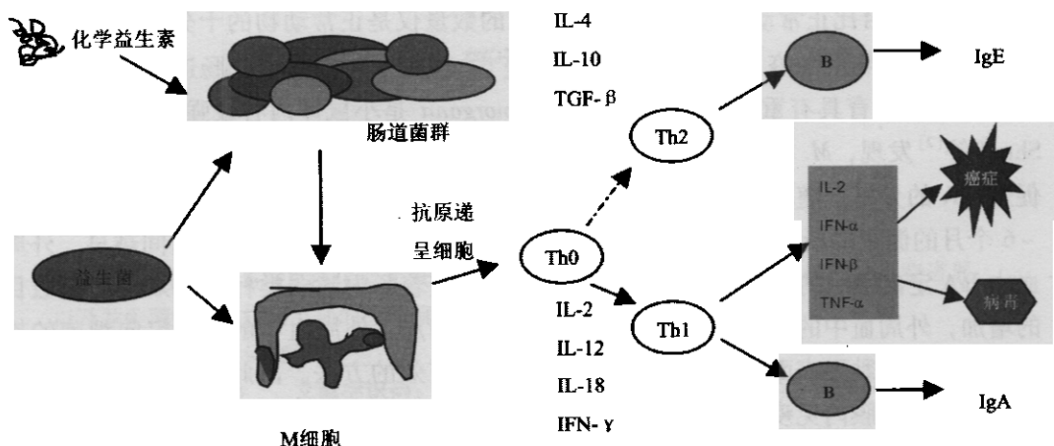


图1 益生菌或化学益生菌的作用

益生菌或化学益生菌进入消化道后被肠内特有的 M 细胞摄取, 传递给派尔结内的抗原递呈细胞, 从而促进 Th0 细胞向 Th1 细胞的分化, Th1 细胞可促进 B 细胞分泌 IgA, 抑制 IgE 的分泌, 它产生的一些细胞因子 (IL-2、IFN- α 、IFN- β 和 TNF- α) 可抑制肿瘤和病毒的生长。(引自 Ouwehand^[1])

疫耐受的建立与 PP₄ 内 T 细胞数量有关。无菌 (GF) 鼠 PP₄ 中 T 细胞少于无特异病原菌 (SPF) 鼠。接种 *Bifidobacterium infants* 或 *Escherichia coli* 的悉生鼠 T 细胞数量恢复, 但接种 *Clostridium perfringens* 或 *Staphylococcus aureus* 的悉生鼠 T 细胞数量不变。经诱导后, SPF 鼠和前两种悉生鼠产生口服耐受, GF 鼠和后两种悉生鼠未建立免疫耐受^[5]。因此, 正常动物肠道菌群似乎在口服耐受的产生中起决定作用, 某些益生菌可能可以帮助机体建立免疫耐受。

2.2 调节 T 细胞亚型 近来发现, 枝状细胞 (dendritic cells, DCs) 对局部免疫应答的调控有重要作用。枝状细胞是 T 细胞依赖型免疫应答启动所需的重要细胞。枝状细胞也存在于非淋巴组织如皮肤、呼吸道和消化道。枝状细胞可分为淋巴来源的枝状细胞 (LDC) 和单核细胞来源的枝状细胞 (MDC) 两个亚群。根据抗原的不同性质, 枝状细胞释放不同类型的信号到前 T 细胞, 改变 Th1/Th2 比例。MDC 可分为两种亚型: MDC1, 通过 Toll 样甘露糖受体对脂多糖 (LPS)、脂磷壁酸或 CpG DNA 发生应答, 活化核因子 κ B (Nuclear Fact- κ B, NF- κ B) 途径, 增强 Th1 应答; MDC2, 对免疫复合物和细胞因子 [细胞素、前列腺素 (PGE₂)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)] 发生应答, 产生 CD40-CD40 配体识别 IL-4 介导的 Th2 应答。

Christensen 等^[6]发现, 乳酸杆菌的不同菌株对枝状细胞的活化方式不同, 所有乳酸杆菌都能上调表面 MHC II 类分子和 B7-2 (CD86), 后者代表 DC 的成熟; 其中以能产生 IL-12 的乳酸杆菌的上调作用更强; 而 *Lactobacillus reuteri* DSW 11246 不仅诱导 IL-12 能力差, 还抑制其他乳酸杆菌的活化作用^[6]。因此, DC 可根据肠道微生物或益生菌调节 Th 细胞亚型的比例。

2.3 改变肠黏膜表面的糖基化 通过接种无菌动物发现, 一类重要的固有菌 *Bacteroides thetaiotamicron*, 可促进肠表面的糖基化, 建立有利于细菌自身的生态小环境, 从而更好地与肠道表皮细胞作用^[7]。Freitas 等^[8]又发现, *B. thetaiotamicron* 诱导的糖基化改变, 涉及表达水平和糖链合物亚细胞拓扑结构的改变, 变化更加离散, 更为复杂。

该报道还认为细菌来源的一些可溶性物质和活菌可能都可以调节肠道的糖基化。

3 益生菌作为免疫调节剂的应用

3.1 益生菌与肠道炎症 炎症性肠疾病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 是发病机理与免疫有关的一组肠道炎症疾病。人类主要表现为 Crohn 病和溃疡性结肠炎。在西方, 每 10 万人中就有 35~55 个人被 IBD 所困扰。这种疾病常始发于儿童和青年时期, 20~30 岁是发病高峰期。目前认为, IBD 的产生可能是由宿主对肠道内的菌群不耐受引起的。由于肠内细菌的存在, IBD 患者体内肠道菌抗体滴度升高, 打破了宿主的免疫耐受, 炎症症状变得更加严重。研究发现, IBD 患者厌氧菌的浓度虽没大的改变, 但双歧杆菌数量显著下降, *Bacteroides vulgatus* 和 *Bacteroides fragilis* 数量上升; 溃疡性结肠炎病人发病期较静止期厌氧菌和乳酸杆菌数量显著下降^[9]。

动物试验表明, 一些益生菌可以预防和治疗 IBD。Gionchetti 等^[10]进行的双盲随机安慰剂对照试验中, 口服 VSL#3 (一种混合益生菌, 由 3 株双歧杆菌、4 株乳酸杆菌和 1 株嗜热链球菌组成) 的 IBD 患者复发率为 15%, 而安慰剂组复发率为 100%。Madsen 等^[11]发现, VSL#3 可关闭肠上皮细胞的 NF- κ B 途径下调促炎症细胞因子。

3.2 益生菌与婴儿的异位遗传性过敏症 一周龄的婴儿, 消化道免疫系统发育不完善, 以 Th2 免疫应答为主, 是以 IgE 水平高为特点的异位遗传性过敏症最易发生的时期。约有四分之一的婴儿会发生对多种食物过敏, 被称为“异位遗传性过敏症”的疾病。婴儿常出现伴有肠道菌群紊乱的湿疹和皮肤炎, 并导致生长缓慢。

具有过敏症状的婴儿, 粪样中双歧杆菌和乳酸杆菌的浓度减少; 患异位遗传性过敏症的婴儿, 粪样中双歧杆菌对梭菌的比例减小。患儿与正常婴儿相比, 双歧杆菌的组成也不同。前者主要为 *B. adolescentis*, 而后者主要为 *B. bifidum*, *B. breve* 和 *B. infantis*^[11]。

过敏症的传统治疗方法是去除引起过敏的食物抗原, 但实际应用中很难达到。在幼年时期增加对细菌的接触可能可以预防过敏。湿疹患儿口服 *Bifidobacterium lactis* Bb12 和 *Lactobacillus rhamnosus* GG 发酵乳可缓解湿疹症状^[12]。哺乳母亲口服 *L. rhamnosus* GG 可使婴儿湿疹发病率降低一半^[13]。Rautava 等^[14]报道 *L. rhamnosus* GG 可增加母乳中 TGF- β 的含量。后者可抑制 Th1 细胞分化, 促进口服耐受的产生。但, 并非所有益生菌对治疗过敏都有疗效。Helin 报告^[15], *L. rhamnosus* GG 对治疗青少年对花粉过敏和对苹果过敏效果不佳。因此, 益生菌的种类及其有效作用对象还需进一步研究。

3.3 益生菌与结肠癌 肠道内的一类细菌可以通过产生致癌物质、辅致癌物或前致癌物质促使结肠癌产生, 而另一类细菌可摄取这些物质起到解毒的作用。观察人的粪便微生物区系组成发现, 结肠癌高发人群的粪便中 *Bacteroides vulgatus* 和 *Bacteroides stercoris* 多; 结肠癌低发人群的粪便中 *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus SO6* 和 *Eubacterium aerofaciens* 多^[16]。虽然现在还没直接证据证明益生菌可阻止人结肠癌, 但许多模型动物实验都证明益生菌对结肠癌有效。益生菌抑制结肠癌的可能机理主要有以下几点: 抑制产生公认的致癌物质和致诱变物质的微生物区系的生长; 产生抗诱变物质和抗癌物质; 结合蛋白性的致突变物质和致癌物质; 改变结肠生理环境 (降低 pH 值) 影响肠道微生

物区系代谢活性, 改变胆酸活性使胆酸对细菌的降解发生量变和质变; 增强宿主的免疫系统。

4 结束语

益生菌对消化道免疫系统发育的促进和调节, 虽给了我们治疗如炎症性肠疾病、异位遗传性过敏症及免疫系统紊乱造成的顽症一线希望, 但有效益生菌的种类及其作用机理还有待大量研究。一般, 益生菌的作用多为正面疗效, 但也有零星负面作用, 如一些发生在免疫缺陷病人身上的败血症和肝肿大^[17]。近年来还引起人们关注的是 *Lactobacillus casei* GG 可导致初生的胸腺缺乏小鼠高死亡率, 对成年的免疫缺陷小鼠却没影响^[18]。因此, 益生菌作为主流的免疫调节产品仍需慎重考虑。

参 考 文 献

- [1] Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S, *et al.* European Journal of Nutrition, 2002, **41**: 32 ~ 37.
- [2] Shroff K E, Meslin K, Cebra J J. Infection and Immunity, 1995, **63**: 3904 ~ 3913.
- [3] Gronlund M M, Arvilommi H, Kero P, *et al.* Archives of Disease in Child, 2000, **83**: 186 ~ 192.
- [4] Spiekermann G M, Walker W A. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2001, **32**: 237 ~ 255.
- [5] Maeda Y, Noda S, Tanaka K, *et al.* Immunology, 2001, **204**: 442 ~ 457.
- [6] Christensen H R, Frokiaer H, Pestka J J. Immunology, 2002, **168**: 171 ~ 178.
- [7] Bry L, Falk P G, Midtvedt T, *et al.* Science, 1996, **273**: 1380 ~ 1383.
- [8] Freitas M, Tavan E, Cayuela C, *et al.* Biology of the Cell, 2003, **95**: 503 ~ 506.
- [9] Gerald W T. probiotics and prebiotics: Where are we going? UK: Chapter Academic press, 2002. 175 ~ 232.
- [10] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al.* Gastroenterology, 2000, **119**: 305 ~ 309.
- [11] Madsen K, Jijon H, Yeung H, *et al.* Gastroenterology, 2002, **122**: 546.
- [12] Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, *et al.* Clinical Experimental Allergy, 2000, **30**: 1604 ~ 1610.
- [13] Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi, *et al.* Lancet, 2001, **357**: 1076 ~ 1079.
- [14] Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Allergy Clinical Immunology, 2002, **109**: 119 ~ 121.
- [15] Helin T, Haahela S, Haahela T. Allergy, 2002, **57**: 243 ~ 246.
- [16] Salminen S, von Wright A, Marteau P, *et al.* Internal Journal of Food Microbiol, 1998, **44**: 93 ~ 106.
- [17] Guarner F, Malagelada J R G. The Lancet, 2003, **360**: 512 ~ 519.
- [18] Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, *et al.* Clinical Experimental Allergy, 2000, **30**: 1604 ~ 1610.