

低聚木糖与肠道微生态研究进展

王俊丽, 聂国兴

■背景资料

正常情况下, 肠道微生物与人体内外环境保持着相对平衡, 对机体健康起着非常重要的作用, 但在某些情况下(如抗生素治疗、放疗或饮食不当), 这种平衡会被打破, 造成肠道微生态失调, 导致疾病的发生或加重病情。

王俊丽, 聂国兴, 河南师范大学生命科学学院 河南省新乡市 453002

河南省高校科技创新人才支持计划基金资助项目, No. 2010HASTIT020

作者贡献分布: 本综述由王俊丽完成; 聂国兴审核。

通讯作者: 王俊丽, 副教授, 453002, 河南省新乡市建设路46号, 河南师范大学生命科学学院生物技术系. wangjunli1971@126.com
电话: 0373-3326441

收稿日期: 2010-12-15 修回日期: 2011-01-21

接受日期: 2011-01-23 在线出版日期: 2011-03-08

Xylo-oligosaccharides and the gut micro-ecosystem

Jun-Li Wang, Guo-Xing Nie

Jun-Li Wang, Guo-Xing Nie, College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang 453002, Henan Province, China

Supported by: the Program for Science & Technology Innovation Talents in Universities of Henan Province, No. 2010HASTIT020

Correspondence to: Associate Professor Jun-Li Wang, Department of Biotechnology, College of Life Sciences, Henan Normal University, 46 Jianshe Road, Xinxiang 453002, Henan Province, China. wangjunli1971@126.com
Received: 2010-12-15 Revised: 2011-01-21

Accepted: 2011-01-23 Published online: 2011-03-08

Abstract

The human gastrointestinal microbiota is a complex micro-ecosystem. It influences a variety of intestinal functions and plays a key role in nutrition regulation, in maintaining the integrity of the epithelial barrier, and in the development of mucosal immunity. In the normal gut the population structure of the microbiota is relatively stable and the relationship between the microbiota and the host is mutually beneficial. The complex network of host-microbe interactions is thought to prohibit colonization by intruding pathogens and any disruption of the net may lead to the loss of the microecological balance which will bring about the relevant diseases. Xylo-oligosaccharides (XOS), an emerging food additive, cause prebiotic effects when ingested as part of the diet through the modulation of colonic microflora. XOS affect the gut health and remedy diseases related to intestinal microbe dysbiosis by promoting the growth of good bacteria and diminishing the growth of deleterious

microorganisms.

Key Words: Xylo-oligosaccharides; Gut; Micro-ecosystem; Prebiotic

Wang JL, Nie GX. Xylo-oligosaccharides and the gut micro-ecosystem. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(7): 710-717

摘要

人类胃肠微生物区系是一复杂的微生态系统, 他影响肠道的多种生理功能, 并对机体的营养调控、肠道上皮屏障完整性的维持和肠黏膜免疫的发育等方面起重要作用。正常情况下, 微生物与宿主间互惠共生, 形成一复杂的相互作用网络, 共同维护微生物群落的相对稳定和抵御致病菌在肠道的定植和入侵。当肠道微生态平衡被打破时, 就会造成肠道菌群失调, 导致疾病的发生。低聚木糖(xylo-oligosaccharides, XOS)是近年发展起来的一种功能性食品添加剂, 作为一种食物成分被摄入后, 通过调节结肠微生物区系而发挥益生元作用。XOS通过选择性增殖肠道有益菌抑制有害菌而调节人和动物胃肠功能, 纠正和治疗微生态失调相关性疾病。

关键词: 低聚木糖; 肠道; 微生态; 益生元

王俊丽, 聂国兴. 低聚木糖与肠道微生态研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(7): 710-717

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/710.asp>

0 引言

微生态系统指在一定结构的空间内, 正常微生物群以其宿主的组织和细胞及其代谢产物为环境, 在长期进化过程中形成的能独立进行物质、能量及基因交换的统一生物系统。肠道微生态系统是指肠道这个特殊微生态环境内寄居的全部微生物系统, 他由不同种类彼此相互联系, 并与宿主细胞之间不断进行信息交流的细胞构成。生长在这个系统中的微生物群落与人体健康密不可分, 他消耗、存储和重新分布肠道生态系统中的能量, 生理性地调控重要化学物质

■同行评议者

吴军, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所

转化, 并通过自我复制来维持和修复自身^[1]. 正常情况下, 肠道微生物与人体内外环境保持着相对平衡, 对机体健康起着非常重要的作用, 但在某些情况下(如抗生素治疗、放疗或饮食不当), 这种平衡会被打破, 造成肠道微生态失调, 导致疾病的发生或加重病情. 对于肠道微生态失调性疾病, 目前常用微生态制剂或中草药制剂加以调整. 就微生态制剂来说主要有3类: 益生菌、益生元和合生元. 益生元是指食物中不能被小肠消化酶消化的成分, 通过选择性刺激大肠中一种或几种微生物的生长或/活性而对机体产生有益影响, 从而促进宿主的身体健康^[2]. 益生元作为内源性有益菌的营养基质, 高选择性地促进有益菌的增殖, 抑制有害菌生长, 从而达到调节和维护肠道微生态平衡的目的. 低聚木糖(xylo-oligosaccharides, XOS)便是近年来研究较多的一种功能强大的益生元, 他是由2-8个木糖以 β -1, 4糖苷键连接而成的寡糖, 因具有良好的物化和生理特性而成为一种新型的功能性食品添加剂, 在食品、医药、饲料和农业等领域均有广泛应用, 并拥有巨大的发展前景. XOS作为一种食物成分被机体摄入后, 通过调节结肠微生物群落而发挥益生元功效.

1 肠道微生物及其生态平衡

1.1 正常肠道微生物组成 作为开放式腔道, 肠道内定殖有大量的微生物, 包括细菌、真菌和原生动物. 其中绝大多数是细菌, 有多达50属, 约500-1 000种, 总量有 10^{14} 个集落形成单位(colony forming units, CFU), 近10倍于人体细胞数量^[3]. 根据需氧程度不同分为厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌; 根据他们对人体健康的利弊, 又可分为有益菌, 致病菌和中间细菌. 有益菌多为专性厌氧菌, 也是肠道的优势菌, 由一群特殊的产生乳酸的细菌组成, 如双歧杆菌、类杆菌、优杆菌、消化球菌等; 中间细菌以兼性厌氧菌为主, 为肠道非优势菌, 如肠球菌、肠杆菌等, 在肠道微生态平衡时是无害的, 在特定条件下具有侵袭性, 对人体有害, 所以又称为条件致病菌. 病原菌多为过路菌, 长期定植的机会少, 肠道微生态处于平衡状态时, 这些微生物数量少, 不会致病, 如果数量超出正常水平, 则可引起人体发病, 如变形杆菌、假单胞菌等. 肠道微生物主要存在于肠道黏膜和肠腔的粪便中, 有益菌与有害菌之间相互拮抗, 竞争营养和空间位置.

胃肠道不同部位的菌群分布差异很大^[4]. 胃

的酸性环境对大多数微生物有抑制作用, 所以胃内的细菌浓度很低, 通常 $<10^3$ CFU/mL, 除幽门螺旋杆菌及相关细菌外, 多数是革兰氏阳性需氧菌, 如链球菌、葡萄球菌、奈瑟菌、乳酸杆菌和念珠菌等. 小肠由于肠液流量大, 足以将细菌在繁殖前冲洗到远端回肠和结肠, 加上胆汁和胰液的作用, 停留在其中的微生物种类和数量也相对较少, 细菌平均数量为 10^8 CFU/mL, 主要是革兰氏阳性需氧菌, 包括链球菌、葡萄球菌和乳酸杆菌等. 大肠由于特殊的位置、结构、酸碱条件和厌氧环境使得其中的微生物种类最复杂, 数量最多, 浓度可达 10^{13} - 10^{14} CFU/mL, 且90%为专性厌氧菌, 最常见的是类杆菌、双歧杆菌、乳酸菌、消化链球菌及梭状芽孢杆菌等.

肠道菌群的种类和数量是相对稳定的, 但受饮食、环境、年龄及卫生条件等的影响而略有变动. 如: 高脂肪饮食会显著降低肠道菌群的多样性, 并使放线菌及厚壁菌含量相对增多; 多食蛋白类食物的人, 肠道中以大肠杆菌为主的腐败菌生长旺盛; 多吃糖类及酸牛奶的人则乳酸杆菌增多^[5]. 因此, 不同个体或同一个体在不同时期的肠道菌群均有一定差异. 微生物在肠道的定值在新生儿出生后的几小时内完成, 其种类受生产方式(顺产或剖腹产)及喂养方式(母乳或配方奶喂养)的影响, 发展中国家与发达国家新生儿的肠道菌群也不一样, 甚至不同医院出生的婴儿也有一定差异^[5,6]. 婴儿出生时肠道内是无菌的, 出生后几小时, 肠道内即出现大量需氧菌和兼性厌氧菌, 2-3 d后, 上述需氧菌和兼性厌氧菌大幅下降, 而代之以严格厌氧菌的大量增加(主要是双歧杆菌). 出生后5-7 d, 双歧杆菌增长达到高峰, 然后趋于稳定. 到了断乳期, 由于饮食结构的变化, 双歧杆菌逐步减少, 拟杆菌、优杆菌、厌氧链球菌等厌氧菌成为优势菌. 双歧杆菌减少到总菌数的10%左右, 而且由婴儿型双歧杆菌、短双歧杆菌转变为成人型长双歧杆菌和青春型双歧杆菌^[7]. 早期定植的细菌通过调节上皮细胞的基因表达, 创造一个有利于自身生存的肠道环境, 并阻止后来细菌在肠道的生长. 因此, 成年人稳定的肠道菌群与婴儿时期肠道微生物群落的组成有很大关系^[8]. 对于健康人而言, 整个成年期稳定于这一菌种结构. 随着年龄的增长, 老年人肠道内双歧杆菌数量明显减少, 肠杆菌和肠球菌数量明显增加^[9].

1.2 肠道微生物对宿主的作用 肠道微生物与宿主在漫长的协同进化过程中形成了互惠共生的

■**研发前沿**
从微生态的角度来研究这些疾病的发病机制, 成为目前研究的热点.

■相关报道

Nabarlatz等报道, XOS可诱导大鼠胸腺细胞增殖, 因而具有免疫刺激作用。

关系, 宿主在为微生物提供适宜的栖息环境的同时, 选择性地接受微生物在肠道内定植, 而微生物及其基因组可以弥补人类在自身进化上的某些缺陷。肠道内相对稳定的微生物群落的形成有助于人或动物体提高抵抗力, 免受外来有害菌的感染。对无菌动物的饲养结果表明, 肠道微生物对宿主的物质和能量代谢、营养调控和免疫防御有重要作用^[10]。

肠道微生物的重要物质代谢作用是能够降解和发酵小肠未能消化的食物残渣(主要是非消化性糖类及少量的多肽和蛋白质)和上皮细胞产生的黏液素, 在保证自身生长繁殖的同时, 为宿主提供能量和营养^[11], 从而扩大了宿主可利用原料的范围和提高了能量利用效率。肠道微生物基因的多样性提供了明显不同于宿主消化酶的多样性和生化途径的多样性。如, 多形拟杆菌蛋白质组含有163个SusC和SusD外膜多糖结合蛋白类似物, 226个糖苷水解酶以及15个多糖裂解酶, 他通过SusC和SusD及其类似物结合食糜颗粒中的多糖(包括淀粉)和脱落的肠道上皮细胞表面的糖链以及黏液中的内源多糖^[12]。多糖与细菌结合后被细菌细胞周质和胞外多糖裂解酶和糖苷水解酶降解, 产生单糖、短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)、CO₂和H₂。结肠微生物每天可发酵40-60 g碳水化合物, 其中主要是非淀粉多糖、抗性淀粉和寡糖, 其发酵产物主要是短链脂肪酸。结肠细胞每天消耗能量的50%以上由这些发酵有机酸提供^[13]。当食物中的多糖来源减少时, 肠道微生物对宿主消化系黏液内内源多糖的利用能有效地补偿宿主的能量需要, 并促进宿主对单糖和SCFA的吸收和三酰甘油的合成, 参与宿主能量代谢。多形拟杆菌在无菌宿主肠道定植后能刺激肠道上皮的钠/葡萄糖转运载体(sodium/glucose cotransporters, SGLT1)的表达, 增强宿主对消化系单糖的吸收利用能力^[14]。碳水化合物发酵产生的SCFA对结肠上皮细胞具有营养调控作用^[15]。其被黏膜上皮细胞吸收后, 参与上皮细胞的物质代谢和能量循环, 同时促进水、钠吸收, 刺激肠黏膜上皮生长, 抑制上皮细胞的增殖和分化, 并增加肠系膜血流和胃肠激素的分泌。SCFA还可降低肠道pH, 提高钙、磷利用率, 促进铁和维生素D的吸收。肠道正常菌群还可合成多种维生素(如维生素K、维生素B₁₂)、吡哆素、生物素和核黄素等, 并产生利于维生素吸收的环境。肠道菌群失调不利于矿物质的吸收, 易发生低色素性贫血、骨质疏松、

维生素缺乏等各种疾病。因此, 肠道微生物区系又被称为“具有代谢活性的器官”^[16]。

正常肠道微生物对黏膜上皮的完整性和黏膜免疫的发育有重要作用, 是肠道发育和成熟及建立起正常免疫功能所必需的^[17]。肠道正常菌群对肠道免疫功能的发挥有很好的辅助和调节作用。在非特异性免疫方面: 具有抗定植能力的专性厌氧菌在颌颌病原入侵时起生物屏障作用。如双歧杆菌可通过脂磷壁酸与肠上皮细胞表面受体结合, 从而形成菌膜屏障, 抑制内在致病菌或外袭菌在黏膜上皮的黏附和定植, 对胃肠黏膜起到占位性保护作用^[18]。同时, 这些正常菌群作为抗原物质可直接作用于肠道免疫系统, 刺激免疫组织发育, 诱导黏膜免疫成熟。在特异性免疫方面: 可通过菌体本身或细胞壁成分刺激宿主免疫系统, 使免疫细胞活化, 加强机体的体液和细胞免疫^[19]。肠道正常菌群和肠道的免疫系统相互作用, 共同维持肠道在结构和功能上的完整性, 保护肠道免于病原微生物的入侵。微生物与宿主的共存刺激双方协同进化, 宿主免疫功能的多样性与微生物多样性的长期选择密不可分。

1.3 肠道微生态系统及其平衡 肠道微生物和肠上皮细胞等生物成分与食源性非生物成分(未被消化的食物)以及来自胃、肠、胰、肝脏的分泌物(如激素、酶、黏液、胆盐等)共同构成了肠道微生态系统。宿主与微生物在长期的协同进化过程中, 通过适应与选择, 形成了相互依赖、相互制约的动力学关系, 共同保障该系统最大限度地从有限的食物中获得最大的营养价值, 维护系统的长期稳定与动态平衡。一般情况下, 肠道内的正常菌群, 如拟杆菌、乳酸菌、双歧杆菌、大肠杆菌等作为原籍菌, 以相对恒定的比例生活在肠道特定的区域内, 通过自身的代谢过程, 影响着环境中的各种因子, 从而维持并调节肠道的微生态平衡。正常肠道微生物通过本身所拥有的一些成分, 如肽聚糖、菌多糖、磷壁酸等, 介导定植, 促使免疫反应发生, 提高机体的抵抗力, 还有一些微生物产生特殊的蛋白质和酶, 构成帮助宿主消化吸收的功能体系。处于平衡状态的肠道微生物还可诱导黏液素的基因表达^[20]。反过来, 黏膜表面的黏液素既是肠上皮的一道屏障, 又是肠道微生物生长的能量来源, 他促使肠道原籍菌黏附定植于肠道黏膜, 同时减少病原菌的入侵。肠道微生物系统的这种平衡状态是实现人体正常生理功能不可缺少

的, 他与人的生老病死、消化吸收、物质代谢和免疫防御都密切相关, 任何一个环节异常, 都可导致微生态平衡的失调, 引发疾病或者加重病情^[21]. 肠道微生态失调包括菌群比例失调和定位转移两大类. 菌群失调即菌群比例失调, 是指肠道原籍菌发生定性或定量的改变, 有益菌总数减少, 致病菌比例增加. 定位转移亦称易位, 分为横向转移和纵向转移. 横向转移是由原位向周围转移, 如下消化系菌向上消化系转移, 结肠菌向小肠转移等; 纵向转移是指细菌由原位向肠黏膜深层乃至全身转移^[22]. 当正常微生物群落或肠上皮被一些因素(如抗原物质、病原体、化学或放射性物质)扰乱, 肠道屏障机制就会发生障碍, 肠黏膜通透性增加, 病原体及其他毒性物质进一步侵入, 并导致肠道微生物的易位^[23].

2 XOS对肠道微生态的调节

肠道微生态是一个复杂的系统, 其中多数微生物与宿主的关系尚未明了, 但有一点是肯定的: 乳酸杆菌和双歧杆菌是肠道的主要有益菌, 其数量在正常肠道占绝对优势, 对维护肠道微生态平衡, 预防和治疗肠道感染有重要作用^[24]. 与肠道其他厌氧菌相比, 乳酸杆菌和双歧杆菌较少产生与突变诱导物和致癌物有关的酶^[25], 其存在可抑制病原菌的生长, 并对肠道上皮细胞有黏附作用及其他有益宿主健康的积极作用^[26]. 新型益生元XOS对双歧杆菌和乳酸杆菌有高选择性增殖作用, 饮食中添加XOS可以增加这些有益菌的比例, 校正各种肠道失调症, 维护宿主的身体健康.

XOS是一种非消化性寡糖, 具有很好的温度稳定性和抗酸性, 进入消化系后不能被胃酸和小肠液所消化, 而是直接到达小肠后段, 被回肠和大肠的微生物所代谢. 摄入XOS对结肠微生物组成和活性的改善作用已被证实^[27], XOS进入肠道后能被肠道中有益菌利用, 促进有益微生物生长, 尤其对双歧杆菌和乳酸杆菌等产酸的有益菌具有高选择性增殖作用, 且对条件致病菌有抑制作用^[28]. 关于双歧杆菌的纯培养研究证实, XOS可被多种双歧杆菌所代谢(*B. bifidum*, *B. longum*, *B. catenulatum*, *B. lactis* and *B. adolescentis*)^[29-31]. 对结肠模型的研究得出了同样的结论^[32]. 此外, 大鼠体内实验也表明, XOS在肠道内对双歧杆菌有高选择性增殖效果, 不仅可增殖其数量, 而且可延长其存活时间^[33]. Moura等^[29]发现, XOS可被多种双歧杆菌、乳酸杆菌和类杆菌

等有益菌高效利用, 但不能被大肠杆菌、肠球菌、产气荚膜梭菌等有害菌利用. 其机制可能是双歧杆菌等有益菌能分泌D-木糖苷酶和阿拉伯糖苷酶, 将XOS水解成单糖并加以利用, 而有害菌不能分泌该酶^[34].

从现有的研究资料来看, XOS主要通过以下两方面实现对肠道微生态平衡的调节.

2.1 通过选择性增殖有益菌而发挥调节作用 XOS可直接作为有益菌的碳源而促使其增殖^[29], 也可能直接刺激有益菌而发挥功效^[35]. 双歧杆菌通过自身及产生的代谢产物排斥致病菌, 在肠道中保持菌种优势, 并与其他菌群相互作用, 调整菌群间的关系, 以保证肠道菌群最佳组合, 维持肠道功能的平衡^[36]. 有益菌在数量上的优势可以从以下几个方面维护肠道微生态平衡, 保证肠道健康: (1)分泌黏附素与肠黏膜上皮细胞受体结合, 在黏膜表面形成生物屏障, 阻止有害菌在肠道的定植和防止栖身菌的易位, 同时占据肠黏膜表面的生态位和通过竞争营养物质抑制有害菌的生长^[18,37]. 双歧杆菌还可产生细胞外糖苷酶, 降解上皮细胞表面与致病菌和内毒素结合的多糖受体, 从而阻止致病菌对肠黏膜细胞的黏附和侵袭; (2)发酵产生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA). XOS通过增殖双歧杆菌提供SCFA和降低结肠pH值, 抑制致病菌和肠道固有腐败菌的增殖, 有效地改善胃肠道健康^[38]. SCFA中的丁酸可以降低有害菌侵袭基因的表达和降低沙门氏菌对上皮细胞的攻击^[39], 对沙门氏菌有很强的杀伤力. 丁酸还能促进一些有益菌(如乳酸杆菌等)的生长, 调节肠道中有益菌和有害菌处于动态平衡. SCFA还可降低氧化还原电位, 影响肠道有害菌生长代谢所需辅酶的氧化还原作用. 同时SCFA还可刺激肠道蠕动, 缩短食糜在肠内停留的时间, 从而减轻有害物质对机体可能造成的毒害. 另外, SCFA为肠上皮细胞提供能量^[40], 并通过刺激上皮细胞增殖而促进肠上皮的生长和发育^[41]; (3)分泌多种抗菌物质, 抑制肠道有害菌的生长繁殖. 有益菌产生的非特异性脂肪酸和过氧化物及高度特异性的细菌素, 都可以抑制或杀死潜在的致病菌^[24]. 双歧杆菌和乳酸杆菌能分泌某些蛋白质样的抗菌物质将病原菌杀死^[37]. 双歧杆菌素是由两歧双歧杆菌产生的一种抗菌素物质, 能非常有效地抑制志贺氏杆菌、沙门氏杆菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌等有害菌. 双歧杆菌还可分泌胆汁酸水解酶, 将胆汁酸由结合状态转变为游

■同行评价

本文内容详细、全面, 对低聚木糖影响肠道微生态的研究具有一定的参考作用.

离状态,起到更强的抑菌作用^[42]; (4)增强机体免疫功能,调节免疫平衡.双歧杆菌促进免疫功能的作用与sIgA的分泌有关^[43].双歧杆菌菌体、细胞壁成分和胞外分泌物可增强免疫细胞的活性,促使肠道IgA浆细胞的产生,从而杀灭侵入体内的细菌和病毒,防止疾病的发生及恶化.双歧杆菌能激活机体吞噬细胞的吞噬活性,提高抗感染能力,并通过降低Th2反应和增强Th1反应调节Th1/Th2的不平衡状态^[44].通过抑制细胞NF- κ B表达,双歧杆菌能有效抑制沙门氏菌诱导的Caco-2细胞IL-8的分泌,从而下调炎症状态时肠道黏膜免疫反应^[45].

因此,XOS对有益菌的选择性增殖作用,使得肠道菌群得到优化,肠道微生态平衡得到改善,肠道功能得到加强.

2.2 通过自身的结构特点发挥调节作用 XOS本身可发挥抗菌作用.纯化的酸性XOS有抑菌活性,可抑制革兰氏阴性和阳性需氧菌及幽门螺旋杆菌的生长^[46].这种抑菌活性的机制可能是因为XOS对致病菌有较强的吸附力.病原菌致病的第一步是结合在肠道黏膜表面,然后进行繁殖.这种结合是通过其细胞壁表面蛋白(植物血凝素)与肠黏膜上皮细胞表面的糖脂或糖蛋白相结合而实现的^[47].XOS能竞争性地和病原菌表面的植物血凝素结合,减少病原菌与肠黏膜上皮细胞结合的机会,甚至将已与植物血凝素结合的肠黏膜细胞的糖基部分置换出来,使病原菌失去致病力.被有益菌利用后剩余部分的XOS可携带附着的病原菌排出体外,从而防止病原菌在肠道中集群,达到抑制有害菌的目的.XOS对大肠杆菌、肠炎沙门菌、肺炎克雷伯菌、嗜水气单胞菌等病原菌有较强的吸附力.XOS还可以通过物理吸附或直接结合有害菌产生的毒素,达到净化血液、减轻肝脏负担和保护肝脏的目的.

XOS本身具有免疫调节活性,可作为免疫调节剂,增强机体的体液免疫和细胞免疫能力.XOS可结合在细菌和病毒等表面,减缓抗原吸收,增加抗原效价,从而增强机体免疫功能.Nabarlatz等^[48]报道,XOS可诱导大鼠胸腺细胞增殖,因而具有免疫刺激作用.XOS可增加回肠绒毛高度,改善肠道形态,促进上皮细胞对肠道营养物质的吸收^[49].XOS亦能促进肠道运动,增强消化机能,提高血液中激素水平,促进机体的合成代谢.

3 XOS对肠道微生态失调相关疾病的防治作用

随着对肠道生态系统的深入研究,人们越来越

认识到肠道微生物对人类健康的作用.正常微生物群落决定宿主的许多生物过程,因此,菌群失调可以引起多种疾病^[50],如炎症性肠病、II型糖尿病、非酒精性脂肪肝、散发性结直肠癌等.在对炎症性肠病和一些慢性腹泻病的研究中发现,患者的肠道菌群普遍存在失调现象,主要表现为双歧杆菌等有益菌数量减少,大肠杆菌和梭菌等条件致病菌数量增加^[51].结直肠癌患者的拟杆菌和梭菌数增加,双歧杆菌数下降.便秘患者的肠道菌群也存在失调现象,主要表现为以双歧杆菌为主的有益菌数量明显减少,腐败梭菌等条件致病菌数量明显增加^[52].对糖尿病患者肠道菌的定量研究发现,其双歧杆菌数量与正常组相比偏低,而肠杆菌数量偏高.这些异常增生的肠杆菌,特别是大肠杆菌能产生大量胰岛素样物质,在肠道黏膜通透性改变的情况下,进入血液并封闭胰岛素受体,阻碍真正的胰岛素与靶细胞接触而发挥降糖作用.失衡的肠道菌群不但影响葡萄糖的代谢,还会使血液中IL-6因子浓度升高,从而使糖尿病患者表现出炎症反应^[53].慢性肝炎患者肠道菌群也普遍存在失衡现象,主要表现为双歧杆菌和类杆菌显著减少,革兰氏阴性杆菌过度繁殖,且这种失衡程度与肝病严重程度呈正相关^[54].因此从微生态的角度来研究这些疾病的发病机制成为目前研究的热点.

服用一定剂量的XOS可以抑制致病菌的生长,改善由于肠道不平衡发酵引起的肠道功能紊乱,预防和治疗便秘、炎症性肠病、腹泻和胃炎等肠道失调性疾病.研究表明,XOS具有润肠通便功能,可有效改善大便含水量,增加粪便的保水性能,维持粪便含水量在正常范围.同时可降低肠道pH值,促进肠道蠕动.因此,XOS对便秘有良好的治疗作用,尤其对孕妇的严重便秘不仅有很好的疗效,且不会产生任何不良反应^[55],对老年便秘也有很好的治疗效果^[56].应用XOS治疗肿瘤化疗相关性腹泻效果确切,且无明显不良反应^[57].XOS可能会影响大便习惯,通过刺激肠道微生物的生长和发酵起到通便作用,服用剂量过高可能会导致腹泻,但这种症状会随着肠道微生物对XOS的利用增加而在几天内消失^[35].

XOS对大肠癌等恶性肿瘤有较好的预防和治疗作用,其机制可能是通过增殖双歧杆菌来实现的.双歧杆菌不仅能明显抑制已发生肿瘤的生长,还能预防多种肿瘤的发生和发展^[58].体

内青春双歧杆菌能以诱导肿瘤细胞凋亡的方式预防结直肠癌的生长^[59]。双歧杆菌还可酸化肠道环境, 加速致肿瘤物质排泄, 缩短致肿瘤物质与肠黏膜的接触时间, 降低肿瘤的发生。还有研究表明XOS能降低肠道次胆酸的浓度, 次胆酸对结肠有不良作用, 能诱导基因突变和结肠癌变^[60]。因此, XOS能显著降低结肠癌的风险。

XOS还可减轻高脂血症及动脉硬化等疾病的症状^[61], 并降低血清中三酰甘油和胆固醇的浓度, 进而改善脂类代谢^[62]; 还可提高女性血清中高密度脂蛋白胆固醇的比率^[63]。摄入XOS, 持续2 wk-3 mo, 总血清胆固醇可降低20-50 mg/dL, 因此, XOS对高脂血症有很好的治疗效果。另外, XOS有利于改善糖尿病症状, 可明显降低糖尿病患者的血糖和血脂^[64]。

4 XOS的应用

作为一种食物成分, XOS具有广泛的生理功能, 除改善肠道微生态, 还具有调节胰岛素分泌、降低血清胆固醇、刺激肠道对矿物质的吸收、抗龋齿、抗氧化、抗过敏、选择性细胞毒性等生理作用^[65]。水果、蔬菜、竹子、蜂蜜及牛奶中含有天然的XOS。XOS也可从富含木聚糖的木质纤维素类物质中提取^[66]。木聚糖是自然界中含量仅次于纤维素的第2大多糖, 广泛存在于玉米芯、甘蔗渣、麦麸、秸秆等农林废弃物中。因此, XOS原料来源丰富, 可再生, 成本低, 易于规模化生产。XOS的酸、热稳定性使其具有良好的加工特性、贮藏稳定性和良好的食物配伍性^[67], 且气味可接受、热能低、低剂量即能引起相应的生物活性。因此, XOS在许多领域显示出非凡的应用价值。我们人类自身对XOS的应用主要集中在以下几方面: (1)医药保健品类: 适合肠胃功能失调、糖尿病、高血压、肥胖症、动脉硬化、龋齿患者; (2)食品类: 添加在餐桌食品、调味品、甜品点心、罐头、糖果等食品中, 适合所有人群; (3)饮料类: 添加于各种饮品中, 尤其是酸奶、乳酸菌饮料、碳酸饮料等酸性饮料^[68]。在动物生产中, XOS可作为饲料添加剂, 按一定比例添加在动物饲料中, 通过改善动物的肠道菌群, 提高动物生产性能和饲料转化率, 防止动物腹泻和便秘, 增强动物免疫力和抗病能力, 减少抗生素的用量, 改善动物产品品质^[69]。

5 结论

随着对XOS功能与健康关系的深入研究及人类

健康意识的逐渐增强, XOS的生产和应用也得到迅速发展。但目前仍有很多问题未能解决。首先, 作用机制还未阐明。人们已经清楚, XOS可以通过选择性增殖有益菌抑制有害菌来调节肠道微生态平衡, 但对其中的分子机制几乎一无所知; 其次, 没有统一的理化和功能指标。XOS是一种混合物, 其纯度、聚合度、所含木寡糖的种类、各种成分的比例等理化指标都可能影响其作用效果; 再次, 机体肠道内环境和生理状况也会对其作用效果产生一定影响。这些问题都有待深入研究。而且, 在阐明这些问题之前, XOS的生产纯化工艺、成品纯度和成分、不同人群的使用用量等方面都很难有统一的标准; 最后, 生产工艺需要进一步完善。虽然XOS的原料来源很丰富, 但目前的生产工艺过于繁琐, 成品得率低, 导致生产成本偏高。XOS以其广泛的生理功能和独特的营养特点, 正在日益受到人们的青睐。相信随着新理论、新技术和新方法的不断涌现, 人类对XOS的研究和应用必将更加成熟。

6 参考文献

- 1 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118
- 2 Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004; 17: 259-275
- 3 Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol* 2007; 9: 1101-1111
- 4 Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998; 41: 85-101
- 5 Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-67
- 6 Adlerberth I, Carlsson B, de Man P, Jalil F, Khan SR, Larsson P, Mellander L, Svanborg C, Wold AE, Hanson LA. Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 602-610
- 7 Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 2002; 88 Suppl 1: S39-S49
- 8 Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-884
- 9 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 俞云松, 陈亚岗. 肠道菌群正常参考值的检测. *中国微生态学杂志* 2001; 13: 314-331
- 10 Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 915-931
- 11 Roberfroid MB, Bornet F, Bouley C, Cummings JH.

- Colonic microflora: nutrition and health. Summary and conclusions of an International Life Sciences Institute (ILSI) [Europe] workshop held in Barcelona, Spain. *Nutr Rev* 1995; 53: 127-130
- 12 Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol* 2004; 5: 569-573
- 13 Wright EM, Martin MG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease--sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 943-956
- 14 Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JI. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307: 1955-1959
- 15 Frankel WL, Zhang W, Singh A, Klurfeld DM, Don S, Sakata T, Modlin I, Rombeau JL. Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterology* 1994; 106: 375-380
- 16 Murphy WJ, Larkin DM, Everts-van der Wind A, Bourque G, Tesler G, Auvin L, Beever JE, Chowdhary BP, Galibert F, Gatzke L, Hitte C, Meyers SN, Milan D, Ostrander EA, Pape G, Parker HG, Raudsepp T, Rogatcheva MB, Schook LB, Skow LC, Welge M, Womack JE, O'Brien SJ, Pevzner PA, Lewin HA. Dynamics of mammalian chromosome evolution inferred from multispecies comparative maps. *Science* 2005; 309: 613-617
- 17 Quigley EM. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. *Pharmacol Res* 2010; 61: 213-218
- 18 Liévin V, Peiffer I, Hudault S, Rochat F, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut* 2000; 47: 646-652
- 19 MacDonald TT, Gordon JN. Bacterial regulation of intestinal immune responses. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 401-412, vii-viii
- 20 Destoumieux-Garzon D, Peduzzi J, Rebuffat S. Focus on modified microcins: structural features and mechanisms of action. *Biochimie* 2002; 84: 511-519
- 21 Rastall RA. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. *J Nutr* 2004; 134: 2022S-2026S
- 22 Berg RD. Bacterial translocation from the intestines. *Jikken Dobutsu* 1985; 34: 1-16
- 23 Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433
- 24 O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 274-284
- 25 Pool-Zobel BL, Bertram B, Knoll M, Lambert R, Neudecker C, Schillinger U, Schmezer P, Holzapfel WH. Antigenotoxic properties of lactic acid bacteria in vivo in the gastrointestinal tract of rats. *Nutr Cancer* 1993; 20: 271-281
- 26 Greene JD, Klaenhammer TR. Factors involved in adherence of lactobacilli to human Caco-2 cells. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60: 4487-4494
- 27 Hsu CK, Liao JW, Chung YC, Hsieh CP, Chan YC. Xylooligosaccharides and fructooligosaccharides affect the intestinal microbiota and precancerous colonic lesion development in rats. *J Nutr* 2004; 134: 1523-1528
- 28 Santos A, San Mauro M, Diaz DM. Prebiotics and their long-term influence on the microbial populations of the mouse bowel. *Food Microbiol* 2006; 23: 498-503
- 29 Moura P, Barata R, Carvalheiro F, Gírio F, Loureiro-Dias MC, Esteves MP. In vitro fermentation of xylo-oligosaccharides from corn cobs autohydrolysis by Bifidobacterium and Lactobacillus strains. *LWT-Food Sci Technol* 2007; 40: 963-972
- 30 Palframan RJ, Gibson GR, Rastall RA. Carbohydrate preferences of Bifidobacterium species isolated from the human gut. *Curr Issues Intest Microbiol* 2003; 4: 71-75
- 31 徐勇, 江华, 勇强, 余世袁. 低聚木糖对青春双歧杆菌的增殖. *食品科学* 2001; 22: 15-17
- 32 Mäkeläinen H, Forssten S, Saarinen M, Stowell J, Rautonen N, Ouwehand AC. Xylo-oligosaccharides enhance the growth of bifidobacteria and Bifidobacterium lactis in a simulated colon model. *Beneficial Microbes* 2010; 1: 81-91
- 33 Yuan X, Wang J, Yao H. Feruloyl oligosaccharides stimulate the growth of Bifidobacterium bifidum. *Anaerobe* 2005; 11: 225-229
- 34 Cotta MA, Whitehead TR. Xylooligosaccharide utilization by the ruminal anaerobic bacterium Selenomonas ruminantium. *Curr Microbiol* 1998; 36: 183-189
- 35 Cummings JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 415S-420S
- 36 Annuk H, Shchepetova J, Kullisaar T, Songisepp E, Zilmer M, Mikelsaar M. Characterization of intestinal lactobacilli as putative probiotic candidates. *J Appl Microbiol* 2003; 94: 403-412
- 37 郭彤, 胥保华, 马玉龙, 魏华. 嗜酸乳杆菌和两歧双歧杆菌体外粘附Caco-2细胞及其对病原菌粘附性能的影响. *中国兽医学报* 2008; 28: 527-531
- 38 Campbell JM, Fahey GC Jr, Wolf BW. Selected indigestible oligosaccharides affect large bowel mass, cecal and fecal short-chain fatty acids, pH and microflora in rats. *J Nutr* 1997; 127: 130-136
- 39 Lawhon SD, Maurer R, Suyemoto M, Altier C. Intestinal short-chain fatty acids alter Salmonella typhimurium invasion gene expression and virulence through BarA/SirA. *Mol Microbiol* 2002; 46: 1451-1464
- 40 Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 235-243
- 41 Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. *Br J Nutr* 1987; 58: 95-103
- 42 Margolles A, García L, Sánchez B, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG. Characterisation of a Bifidobacterium strain with acquired resistance to cholate--a preliminary study. *Int J Food Microbiol* 2003; 82: 191-198
- 43 Scholtens PA, Alliet P, Raes M, Alles MS, Kroes H, Boehm G, Knippels LM, Knol J, Vandenplas Y. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr* 2008; 138: 1141-1147
- 44 Ménard S, Laharie D, Asensio C, Vidal-Martinez T, Candilh C, Rullier A, Zerbib F, Mégraud F, Matysiak-Budnik T, Heyman M. Bifidobacterium breve and Streptococcus thermophilus secretion products enhance T helper 1 immune response and intestinal

- barrier in mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2005; 230: 749-756
- 45 黄颖, 郑永晨, 曹岩, 卢晟晔. 双歧杆菌BB12对肠炎沙门氏菌诱导Caco-2细胞分泌IL-8的影响. *中国免疫学杂志* 2007; 23: 604-609
 - 46 Christakopoulos P, Katapodis P, Kalogeris E, Kekos D, Macris BJ, Stamatis H, Skaltsa H. Antimicrobial activity of acidic xylo-oligosaccharides produced by family 10 and 11 endoxylanases. *Int J Biol Macromol* 2003; 31: 171-175
 - 47 Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1992; 37: 123-127
 - 48 Nabarlatz D, Montané D, Kardosová A, Bekesová S, Hribalová V, Ebringerová A. Almond shell xylo-oligosaccharides exhibiting immunostimulatory activity. *Carbohydr Res* 2007; 342: 1122-1128
 - 49 Marinho MC, Pinho MA, Mascarenhas RD, Silva FC, Lordelo MM, Cunha LF, Freire JPB. Effect of prebiotic or probiotic supplementation and ileo rectal anastomosis on intestinal morphology of weaned piglets. *Livestock Science* 2007; 108: 240-243
 - 50 Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 3: S60-S64
 - 51 张静, 韩英, 王继恒. 炎症性肠病与肠道细菌研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1406-1410
 - 52 毕洪玲, 张桂兰, 何嫒. 便秘患者肠菌群的调查. *临床军医杂志* 2003; 31: 82-84
 - 53 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519
 - 54 Li L, Wu Z, Ma W, Yu Y, Chen Y. Changes in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 869-872
 - 55 Tateyama I, Hashii K, Johno I, Iino T, Hirai K, Suwa Y, Kiso Y. Effect of xylooligosaccharide intake on severe constipation in pregnant women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2005; 51: 445-448
 - 56 徐弘君, 何山林, 王学敬, 冯凯. 低聚木糖口服液治疗老年便秘临床观察. *山东医药* 2003; 43: 68-69
 - 57 王文静, 徐蔚然, 王学敬, 何山林, 徐弘君. 低聚木糖治疗肿瘤化疗相关性腹泻106例疗效观察. *山东医药* 2008; 48: 24
 - 58 Reddy BS, Rivenson A. Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* on colon, mammary, and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, a food mutagen. *Cancer Res* 1993; 53: 3914-3918
 - 59 Ben XM, Zhou XY, Zhao WH, Yu WL, Pan W, Zhang WL, Wu SM, Van Beusekom CM, Schaafsma A. Supplementation of milk formula with galacto-oligosaccharides improves intestinal micro-flora and fermentation in term infants. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 927-931
 - 60 Zampa A, Silvi S, Fabiani R, Morozzi G, Orpianesi C, Cresci A. Effects of different digestible carbohydrates on bile acid metabolism and SCFA production by human gut micro-flora grown in an in vitro semi-continuous culture. *Anaerobe* 2004; 10: 19-26
 - 61 Grizard D, Barthomeuf C. Non-digestible oligosaccharides used as prebiotic agents: mode of production and beneficial effects on animal and human health. *Reprod Nutr Dev* 1999; 39: 563-588
 - 62 Delzenne NM, Kok N, Fiordaliso MF, Deboyser DM, Goethals FM, Roberfroid MB. Dietary fructooligosaccharides modify lipid metabolism in rats. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: S820-S823
 - 63 韩玉洁, 徐冬, 徐忠, 孔琪. 低聚木糖降脂作用研究. *哈尔滨商业大学学报(自然科学版)* 2006; 22: 44-46
 - 64 Sheu WH, Lee IT, Chen W, Chan YC. Effects of xylooligosaccharides in type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2008; 54: 396-401
 - 65 Wang J, Sun B, Cao Y, Tian Y. Protection of wheat bran feruloyl oligosaccharides against free radical-induced oxidative damage in normal human erythrocytes. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 1591-1599
 - 66 Vázquez MJ, Garrote G, Alonso JL, Domínguez H, Parajó JC. Refining of autohydrolysis liquors for manufacturing xylooligosaccharides: evaluation of operational strategies. *Bioresour Technol* 2005; 96: 889-896
 - 67 Courtin CM, Swennen K, Verjans P, Delcour JA. Heat and pH stability of prebiotic arabinoxylooligosaccharides, xylooligosaccharides and fructooligosaccharides. *Food Chem* 2009; 112: 831-837
 - 68 庄洪廷, 魏书林, 林倩妮, 李玉洁, 苏晓鸥. 低聚木糖的研究与应用. *中国畜牧兽医* 2007; 34: 25-27
 - 69 彭伟, 黄兴国. 低聚木糖的生理功能及在动物生产中的应用. *饲料研究* 2008; 7: 8-10

编辑 李薇 电编 何基才