

益生菌对肠道上皮细胞保护机制的研究进展

杨金霞, 杨金彩

杨金霞, 北京大学第一医院中医、中西医结合科 北京市 100034

杨金彩, 中国农业大学动物医学院 北京市 100193

杨金霞, 助理研究员, 住院医师, 主要从事中西医结合临床研究。

作者贡献分布: 本文由杨金霞与杨金彩共同完成; 杨金霞审校。

通讯作者: 杨金霞, 助理研究员, 住院医师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院中医、中西医结合科。

yangjinxia1979@163.com

电话: 010-83572634

收稿日期: 2014-11-26 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-08

Mechanisms underlying protective effects of probiotics on intestinal epithelial

Jin-Xia Yang, Jin-Cai Yang

Jin-Xia Yang, Department of Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional and Western Medicine, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

Jin-Cai Yang, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China

Correspondence to: Jin-Xia Yang, Assistant Researcher, Resident Physician, Department of Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional and Western Medicine, the First Hospital of Peking University, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. yangjinxia1979@163.com

Received: 2014-11-26 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-08

Abstract

Intestinal epithelial cells (IECs), the first line of defense against pathogens, are an initial point of contact between the host and intestinal microbes. Growing evidence suggests that the interactions between the host and intestinal microbes may lead to dysregulated immune responses, while probiotics can reinforce the barrier function and exert a modest

stimulation of the immune system to prevent this situation. On one hand, probiotics exert antagonistic functions *via* competition for nutrients, metabolites, and occupying effect. Therefore, probiotics can regulate the endogenous gastrointestinal flora and restrain exogenous pathogenic bacteria. On the other hand, IECs recognize probiotics and their metabolites through pattern recognition receptors to stimulate the non-specific immune responses. In addition, probiotics can induce IECs to produce the mucus layer covering the entire intestinal tract and prevent attachment and invasion of various bacterial pathogens. Clinical trials have also shown beneficial effects of probiotics as a potential preventive method for inflammatory bowel disease such as Crohn disease and ulcerative colitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; Intestinal epithelial; Mechanism underlying protective effect

Yang JX, Yang JC. Mechanisms underlying protective effects of probiotic on intestinal epithelial. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 577-583 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/577.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.577>

摘要

肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)是机体抵御病原微生物的第一道防线, 是联系宿主和肠道微生物的主要桥梁。IECs与微生物的相互作用可能会引起免疫失调, 然而益生菌能通过屏障与免疫调节功能来预防肠道疾病的发生。首先, 益生菌具有生物拮抗功能, 可以通过争夺营养, 代谢产

背景资料

益生菌是一类能产生确切健康功效从而改善宿主微生态平衡、发挥有益作用的活性有益微生物的总称。目前, 研究以及应用最多的益生菌为双歧杆菌、乳酸杆菌及酵母菌。益生菌能够黏附于肠道中, 并通过短暂的定植来平衡和改变肠道内微生物菌群, 改善机体的免疫功能, 保护肠道的天然屏障, 有助于人体胃肠道内环境的稳态。

同行评议者

段义农, 教授, 南通大学医学院病原生物学系

■ 研发前沿

肠上皮细胞(intestinal epithelium cells, IECs)是机体抵御病原微生物的第一道防线,是联系宿主和肠道微生物的主要桥梁。IECs与微生物的相互作用可能会引起免疫失调,然而益生菌能通过屏障与免疫调节功能来预防肠道疾病的发生。研究表明不同益生菌与宿主相互作用的保护机制各不相同,故对其具体机制进行综述。

物,以及占位效应来调节肠道内微生物菌群,抑制肠道外源性潜在致病菌的生长;其次,益生菌能够改善机体的免疫功能,IECs通过模式识别受体识别益生菌及代谢产物,调节多个信号通路,调控受体的表达,激发机体自身非特异性免疫应答,从而产生一系列的免疫保护反应。另外,益生菌能够诱导肠道上皮细胞产生大量富含黏蛋白的黏液,黏液保护肠黏膜不与病原微生物接触,阻止细菌黏附于上皮细胞,从而保护肠道的屏障。临床试验进一步证实了益生菌是潜在的感染性肠炎如克罗恩病和溃疡性结肠炎治疗方式。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 益生菌; 肠道上皮细胞; 保护机制

核心提示: 益生菌对肠道上皮细胞的保护机制主要表现在两个方面,一方面是维持肠道微生态平衡,增强内源性防御屏障;另一方面改善肠道免疫防御屏障,抑制肠道过度炎症反应。实验研究和临床的应用证实了不同菌种、不同剂量的益生菌可能引起不同作用,因此仔细选择恰当的细菌种类和使用的标准剂量,在临床应用是必要的。

杨金霞, 杨金彩. 益生菌对肠道上皮细胞保护机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 577-583 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/577.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.577>

0 引言

益生菌是一类能产生确切健康功效从而改善宿主微生态平衡、发挥有益作用的活性有益微生物的总称。目前,研究以及应用最多的益生菌为双歧杆菌、乳酸杆菌及酵母菌。益生菌能够黏附于肠道中,并通过短暂的定植来平衡和改善肠道内微生物菌群,改善机体的免疫功能,保护肠道的天然屏障,有助于人体胃肠道内环境的稳态。临床中益生菌应用于预防和治疗肠道免疫失调诱发的一些肠道的慢性感染性疾病如克罗恩病、溃疡性结肠炎^[1,2]以及肠易激综合征^[3]。另外一些荟萃分析认证了益生菌在治疗急性感染性腹泻中的作用^[4]。随着益生菌的广泛应用,其对人肠道上皮细胞的屏障保护成为热门研究的课题,研究^[5]表明不同益生菌与宿主相互作用的保护机制各不相同。其具体机制总结如下。

1 调节人体肠道微生态平衡

肠道中正常的微生态平衡对人体的健康至关重要,微生态的紊乱可能会导致多种肠道疾病的发生。研究证实益生菌至少可以通过以下3方面的作用起到维持肠道微生物稳态的作用。

1.1 形成肠道优势菌群 肠道微生态失衡会出现包括肠道内细菌过度繁殖、肠道通透性增加以及宿主免疫功能低下等现象。给动物服用双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌有助于肠道内优势种群的再形成,以维持肠道微生态区系平衡,改善肠道健康状况^[6]。此外,肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌具有生物拮抗功能,可以通过争夺营养^[7],抑制肠道外源性潜在致病菌的生长。

1.2 占位效应 黏附素是病原微生物重要的毒性因子^[8],致病菌通过黏附素黏附于肠道黏膜表面受体,进而产生一系列临床症状。益生菌一方面与病原微生物竞争肠上皮上相同的复合糖受体,阻止致病菌的定植;另一方面益生菌占据病原微生物的附着位点后促进机体形成保护屏障,抑制致病菌群的生存繁殖能力,进而抑制病原菌在肠道内繁殖。

1.3 代谢产物抑制作用 肠道内乳酸杆菌可产生一些酸性代谢产物如乳酸^[9],能够降低局部pH值,抑制沙门氏菌的生长^[10]。另外,许多乳酸杆菌都能产生细菌素,他是一种小分子耐热蛋白,能够作用于有害细菌细胞膜,使细菌细胞膜通透性增强^[11]。其次,乳酸杆菌等在人体内可产生过氧化氢,这也是乳酸杆菌产生抗菌作用的重要机制之一。研究^[12]表明, *L. johnsonii* NCC533产生的H₂O₂有助于抑制沙门氏菌的活力。

2 调节模式识别受体的表达并激活相关信号通路

肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)通过Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和NOD样受体(NOD like receptors, NLRs)等模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别益生菌及代谢产物的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)^[13]、调节核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)、丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)、过氧化物酶增殖激活受体γ(peroxisome proliferators activated receptor gamma, PPARγ)等信号通路,从而促进或者抵御炎症^[14]。

研究^[13]表明益生菌的脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)及某些蛋白的不同糖基化形式或许在其与宿主细胞的相互作用过程中起到了重要的功能。一篇结构与功能的相关性研究^[15]表明LTA的脂链在LGG(*L. rhamnosus* GG)与TLR2-6的相互作用及激活NF- κ B信号通路的过程中起重要作用。最近的研究^[16,17]证明乳酸杆菌与细胞膜接触的蛋白确实会发生糖基化, 这些蛋白包括LGG的p75蛋白以及*L. plantarum*上的一种起类似功能的蛋白。

TLR4在促进肠道上皮细胞增殖, 损伤的修复, 维持肠道黏膜屏障的完整性和肠道的稳态至关重要。活体研究^[18]表明LGG可以上调大鼠结肠中TLR4的表达。TLR4刺激引起环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)的转录, 产生大量前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂), 激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 由磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)等通路完成信号从EGFR到转录因子的传导^[19], 从而调节细胞生长、迁移、分化和增殖^[20,21]。

体外研究^[22,23]表明, 人肠道上皮细胞中位于顶膜的TLR9可以识别LGG的CpG DNA会抑制NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)和p38磷酸化, 进而抑制NF- κ B的激活及白介素-8(interleukin 8, IL-8)的表达, 以维持肠道上皮细胞的完整性, 顶膜的TLR9也会引起机体对其他TLRs信号的耐受, 降低由TLR2信号产生的IL-8的表达。致病菌感染细胞后常会造成细胞的损伤或者入侵到细胞内而激活基底膜侧TLR9信号引起炎症反应, 而益生菌则不能越过肠道上皮屏障, 只能被顶膜的TLR9识别, 故引起抗炎反应, 维持肠道微生态的平衡。

体外研究^[24,25]表明, NOD1和NOD2也参与识别肠道共生菌, 介导炎症反应, 促进肠道内环境稳态。TLRs和NLRs通过协同作用, 在抵御入侵病原菌时, 激发最大的免疫应答反应^[26,27]。NLRs是胞质内的受体, NOD1识别二氨基庚二酸(diaminopimelic acid, DAP), 可抑制I κ B激酶和NF- κ B的激活^[28]。另有研究^[24]显示, 肠道内的共生菌可以通过NOD1调节肠道淋巴组织相关基因的表达, 维持肠道内环境的稳态。

3 调节细胞因子的表达及分泌

LGG可以上调IPEC-J2细胞TLR2的表达并抑

制IL-6的应答^[29]。*L. sobrius*降低IPEC-J1细胞中趋化因子IL-8, 升高抗炎因子IL-10的水平^[30]。IL-10是机体重要的抗炎因子, 有报道^[31]称TLR2信号通路刺激IL-10的分泌, 保护上皮细胞紧密连接蛋白。*Lactobacillus reuteri*可以通过抑制转录因子活化蛋白-1(activating protein 1, AP-1)相关信号通路, 阻止由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起的巨噬细胞肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)大量分泌^[32]。Peña等^[33]通过体外实验揭示鼠李糖乳杆菌也能够抑制小鼠巨噬细胞分泌过量的TNF- α 。Kim等^[34]的研究表明LGG和*L. rhamnosus* GR-1能够促进THP-1细胞产生抗炎因子IL-10和粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)。另外的研究显示, *L. rhamnosus* GR-1诱导人肠黏膜固有层单个核细胞以及分泌较*E. coli*刺激更多的G-CSF^[35]。另有研究^[36]表明在轻到中度溃疡性结肠炎患者中合用嗜酸乳杆菌较单用柳氮磺胺吡啶治疗, 能显著降低病变结肠组织中IL-6的含量以及TNF- α 、NF- κ B的mRNA表达。

根据上述我们可以推断益生菌能够调节IECs中抗炎细胞因子、促炎细胞因子以及趋化因子的mRNA转录和相应蛋白表达, 一方面可以适度刺激IECs, 维持细胞抵御外来病原微生物的能力, 另一方面, 避免了过度炎症反应引起细胞损伤, 从而有效平衡细胞的炎症反应与抗炎反应, 控制病原微生物感染引起的过度炎症反应对细胞产生损伤。这提示我们益生菌的抗炎作用有可能是多种模式识别受体协同作用的结果, 而不同的细胞因子的表达可能是由相应的模式识别受体主导。

4 增强IECs屏障功能

肠上皮屏障包括IECs表面的理化屏障、上皮细胞层、上皮细胞间的紧密连接蛋白。IECs可以分泌黏蛋白、抗菌多肽(如防御素及血管生成素)以及碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)^[37], 在肠道上皮细胞表面形成一层理化屏障, 防止病原微生物黏附; 其次, IECs通过模式识别受体识别肠道内微生物, 发挥免疫调节功能; 另一方面IECs可通过紧密连接(tight junctions, TJs)调控细胞旁路运输, TJs由多种跨膜蛋白(occludin、claudin等)通过闭锁小带(zona occludens, ZO)-1、ZO-2和ZO-3等与细胞骨架相连, 以维持肠上皮完整性及正常

■ 相关报道

临床中益生菌应用于预防和治疗肠道免疫失调诱发的一些肠道的慢性感染性疾病如克罗恩病和溃疡性结肠炎及肠易激综合征等疾病。另外一些荟萃分析认证了益生菌在治疗急性感染性腹泻中的作用。

■ 创新盘点

益生菌具有生物拮抗功能, 可以通过争夺营养、代谢产物, 以及占位效应来调节肠道内微生物菌群, 抑制肠道外源性潜在致病菌的生长。其次, 益生菌能够改善机体的免疫功能, IECs通过模式识别受体识别益生菌及代谢产物, 调节多个信号通路, 调控受体的表达, 激发机体自身非特异性免疫应答, 从而产生一系列的免疫保护反应。另外, 益生菌能够诱导肠道上皮细胞产生大量富含黏蛋白的黏液, 黏液保护肠黏膜不与病原微生物接触, 阻止细菌黏附于上皮细胞, 从而保护肠道的屏障。

生理屏障功能^[38,39]。

4.1 促进黏蛋白分泌 研究^[40]表明益生菌能够诱导肠道上皮细胞产生大量富含黏蛋白的黏液, 黏液保护肠黏膜不与病原微生物接触, 阻止细菌黏附于上皮细胞, 从而抑制致病菌及毒素对肠上皮的定植, 为IECs提供安全的环境。黏液中具有与上皮细胞相似的细菌结合受体, 一旦细菌与黏蛋白上的受体结合, 就不能接近上皮细胞。黏液则随肠道的不断蠕动进入肠腔, 排出体外。杯状细胞分泌黏液重新补充于肠道上皮细胞表面。周而复始, 这也是部分益生菌为何只能短暂定植的原因。实验结果显示, 在HT29细胞中加入益生菌及致病性大肠杆菌共培养, 益生菌诱导黏蛋白3(mucin 3, MUC3) mRNA的大量表达, 促进MUC3的分泌, 并减少大肠杆菌的黏附^[41]。

4.2 紧密连接蛋白 紧密连接是由多种蛋白组合而成的复合蛋白, 包括ZO-1、occludin、claudin等。他就像缝线一样将细胞侧壁紧紧“缝合”在一起, 降低上皮细胞的通透性, 使水分、电解质、外界的病原微生物和有害的物质不能渗透进入机体内。一些病原菌和促炎因子可能导致上皮细胞间的紧密连接破坏, 使得有毒物质趁机通过细胞旁通路进入机体, 破坏肠道内环境的稳态, 引起肠道的损伤^[30]。体外研究^[42]表明, LGG可以阻抗*E. coli* O157: H7对上皮细胞结构及细胞间TJs的损害。益生菌相应的病原相关分子模式如脂磷壁酸或其分泌的相关分子被PRRs识别后引起相关信号通路的活化, 起到保护IECs^[43], 抵抗由肠道病原菌对TJs的破坏的作用。首先, 益生菌通过促进抗炎因子IL-10的分泌, 抑制趋化因子IL-8的分泌抵抗由肠道病原菌、促炎因子、化学因素对TJ的破坏^[30,31]; 其次, 益生菌引起PKC的激活, 增加ZO-1的表达, 维持IECs屏障的完整性^[44]; 再次, LGG产生的短链脂肪酸能够促进IECs的分化, 降低IECs的通透性, 增加跨膜电阻^[45], 保护IECs屏障^[46]; 另外, LGG分泌的低分子量可溶性多肽可以上调具有细胞保护性的热应激蛋白(heat shock protein, Hsp)25和Hsp72的表达, 有效保护IECs之间的紧密连接蛋白, 并通过活化PI3K/Akt通路, 增强上皮细胞屏障。

4.3 增加IAP活力 IAP存在于上皮细胞的顶端微绒毛的表面, 是IECs分化的一个重要指标。他的活力反映了隐窝微绒毛的完整性, 目前对于IAP在维持肠道内稳态的功能尚不完全了

解。已有的研究^[47]表明, LGG能通过增加IAP活力, 从而参与调节肠道表面的pH, 限制细菌侵入上皮细胞, 通过去磷酸化控制LPS引起的炎症反应以及肠道的严重损伤。因此IAP对于维持肠道屏障的稳态起到至关重要的作用。

4.4 抑制肠道上皮细胞的凋亡 有研究^[48]表明, LGG分泌的可溶性蛋白p75和p40可以激活PI3K/Akt信号通路, 刺激肠道上皮细胞分泌保护性热应激蛋白Hsp72和Hsp25, 增强肠道上皮细胞的增殖, 并有效抑制由TNF诱导的细胞凋亡。另外, LGG诱导G-CSF大量分泌, G-CSF一方面刺激JAK2/STAT3通路, 抑制氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)的活化, 降低*E. coli*引起的TNF- α 合成与分泌^[34]; 另一方面, G-CSF可以抑制TNF- α 介导的凋亡前体p38的活化而具有特异的抗细胞凋亡作用^[49]。此外, G-CSFR活化后可以通过Src迅速激活Akt信号通路。体内和体外实验表明, TLR2通过PI3K/Akt通路激活接头分子MyD88, 增强细胞的存活能力, 维持应激条件下细胞紧密连接蛋白的完整性。另有研究^[44,50-52]表明, PKC α 可以调节Akt的信号, 抑制细胞的凋亡, 调节细胞的完整性和细胞膜的通透性。

5 结论

益生菌对肠道上皮细胞的保护机制主要表现在两个方面, 一方面是维持肠道微生态平衡, 增强内源性防御屏障; 另一方面改善肠道免疫防御屏障, 抑制肠道过度炎症反应。近年来关于益生菌保护机制的研究广泛涉及到动物及人的模型, 越来越多的研究证实益生菌能预防和治疗胃肠道失调疾病。对益生菌可作为一种防治感染性肠道炎症性疾病的创新方法人们也寄予厚望。尽管LGG预防和治疗胃肠道疾病的效果并未得到充分证实, 但鉴于其超强的肠黏膜黏附能力, LGG常被选作为预防胃肠道感染和腹泻的潜在的治疗方法。另外3个Meta分析研究显示使用LGG能够治疗儿童的急性腹泻^[53-55]。将腹泻的发病时间缩短1.05 d, 以高剂量的LGG效果尤其明显。在住院的儿童中, 通过发酵乳制品每天摄入LGG也能够降低医源性胃肠道感染的风险^[56]。然而实验研究和临床的应用证实了不同菌种、不同剂量的益生菌可能引起不同作用, 因此仔细选择恰当的细菌种类和使用的标准剂量, 在临床应用是必要的。

6 参考文献

- 1 Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 307-315 [PMID: 17637082 DOI: 10.1017/S0029665107005563]
- 2 Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1585-1596 [PMID: 18623173 DOI: 10.1002/ibd.20525]
- 3 Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5973-5980 [PMID: 24106397 DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.5973]
- 4 Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-382 [PMID: 16728323 DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70495-9]
- 5 van Baarlen P, Wells JM, Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol* 2013; 34: 208-215 [PMID: 23485516 DOI: 10.1016/j.it.2013.01.005]
- 6 Eizaguirre I, Urkia NG, Asensio AB, Zubillaga I, Zubillaga P, Vidales C, Garcia-Arenzana JM, Aldazabal P. Probiotic supplementation reduces the risk of bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 699-702 [PMID: 11987081 DOI: 10.1053/jpsu.2002.32256]
- 7 Wells JM. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact* 2011; 10 Suppl 1: S17 [PMID: 21995674 DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17]
- 8 Nagy B, Fekete PZ. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 443-454 [PMID: 16238018 DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.07.003]
- 9 Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28: 405-440 [PMID: 15374659 DOI: 10.1016/j.femsre.2004.01.003S0168 644504000142]
- 10 De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 259: 89-96 [PMID: 16684107 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00250.x]
- 11 Eijsink VG, Axelsson L, Diep DB, Håvarstein LS, Holo H, Nes IF. Production of class II bacteriocins by lactic acid bacteria; an example of biological warfare and communication. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002; 81: 639-654 [PMID: 12448760 DOI: 10.1023/A: 1020582211262]
- 12 Pridmore RD, Pittet AC, Praplan F, Cavadini C. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 and its role in anti-*Salmonella* activity. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 283: 210-215 [PMID: 18435747 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2008.01176.x]
- 13 Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 66-78 [PMID: 22101918 DOI: 10.1038/nrmicro2690]
- 14 O'Flaherty S, Saulnier DM, Pot B, Versalovic J. How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity? *Gut Microbes* 2010; 1: 293-300 [PMID: 21327037 DOI: 10.4161/gmic.1.5.12924]
- 15 Claes IJ, Segers ME, Verhoeven TL, Dusselier M, Sels BF, De Keersmaecker SC, Vanderleyden J, Lebeer S. Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microb Cell Fact* 2012; 11: 161 [PMID: 23241240 DOI: 10.1186/1475-2859-11-161]
- 16 Fredriksen L, Mathiesen G, Moen A, Bron PA, Kleerebezem M, Eijsink VG, Egge-Jacobsen W. The major autolysin Acm2 from *Lactobacillus plantarum* undergoes cytoplasmic O-glycosylation. *J Bacteriol* 2012; 194: 325-333 [PMID: 22081384 DOI: 10.1128/JB.06314-11]
- 17 Lebeer S, Claes IJ, Balog CI, Schoofs G, Verhoeven TL, Nys K, von Ossowski I, de Vos WM, Tytgat HL, Agostinis P, Palva A, Van Damme EJ, Deelder AM, De Keersmaecker SC, Wuhrer M, Vanderleyden J. The major secreted protein Msp1/p75 is O-glycosylated in *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microb Cell Fact* 2012; 11: 15 [PMID: 22297095 DOI: 10.1186/1475-2859-11-15]
- 18 Amit-Romach E, Uni Z, Reifen R. Multistep mechanism of probiotic bacterium, the effect on innate immune system. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 277-284 [PMID: 19998380 DOI: 10.1002/mnfr.200800591]
- 19 Sheng H, Shao J, Townsend CM, Evers BM. Phosphatidylinositol 3-kinase mediates proliferative signals in intestinal epithelial cells. *Gut* 2003; 52: 1472-1478 [PMID: 12970141 DOI: 10.1136/gut.52.10.1472]
- 20 Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut* 2003; 52: 988-997 [PMID: 12801956 DOI: 10.1136/gut.52.7.988]
- 21 Hsu D, Fukata M, Hernandez YG, Sotolongo JP, Goo T, Maki J, Hayes LA, Ungaro RC, Chen A, Breglio KJ, Xu R, Abreu MT. Toll-like receptor 4 differentially regulates epidermal growth factor-related growth factors in response to intestinal mucosal injury. *Lab Invest* 2010; 90: 1295-1305 [PMID: 20498653 DOI: 10.1038/linvest.2010.100]
- 22 Lee J, Mo JH, Katakura K, Alkalay I, Rucker AN, Liu YT, Lee HK, Shen C, Cojocaru G, Shenouda S, Kagnoff M, Eckmann L, Ben-Neriah Y, Raz E. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1327-1336 [PMID: 17128265 DOI: 10.1038/ncb1500]
- 23 Ghadimi D, Vrese Md, Heller KJ, Schrezenmeir J. Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 410-427 [PMID: 19714766 DOI: 10.1002/ibd.21057]
- 24 Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1

应用要点

近年来关于益生菌保护机制的研究广泛涉及到动物及人的模型, 越来越多的研究证实益生菌能预防和治疗胃肠道失调疾病。对益生菌可作为一种防治感染性肠道炎性疾病的创新方法人们也寄予厚望, 可作为预防胃肠道感染和腹泻的潜在的治疗方法。

名词解释

益生菌: 是一类能产生确切健康功效从而改善宿主微生态平衡、发挥有益作用的活性有益微生物的总称。

- regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008; 456: 507-510 [PMID: 18987631 DOI: 10.1038/nature07450]
- 25 Petnicki-Ocwieja T, Hrcncir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H, Kobayashi KS. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 15813-15818 [PMID: 19805227 DOI: 10.1073/pnas.0907722106]
- 26 Netea MG, Ferwerda G, de Jong DJ, Jansen T, Jacobs L, Kramer M, Naber TH, Drenth JP, Girardin SE, Kullberg BJ, Adema GJ, Van der Meer JW. Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathways for the induction of cytokine release. *J Immunol* 2005; 174: 6518-6523 [PMID: 15879155 DOI: 10.4049/jimmunol.174.10.6518]
- 27 Uehara A, Yang S, Fujimoto Y, Fukase K, Kusumoto S, Shibata K, Sugawara S, Takada H. Muramyl dipeptide and diaminopimelic acid-containing desmuramyl peptides in combination with chemically synthesized Toll-like receptor agonists synergistically induced production of interleukin-8 in a NOD2- and NOD1-dependent manner, respectively, in human monocytic cells in culture. *Cell Microbiol* 2005; 7: 53-61 [PMID: 15617523 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2004.00433.x]
- 28 Kim JG, Lee SJ, Kagnoff MF. Nod1 is an essential signal transducer in intestinal epithelial cells infected with bacteria that avoid recognition by toll-like receptors. *Infect Immun* 2004; 72: 1487-1495 [PMID: 14977954 DOI: 10.1128/IAI.72.3.1487-1495.2004]
- 29 Liu F, Li G, Wen K, Bui T, Cao D, Zhang Y, Yuan L. Porcine small intestinal epithelial cell line (IPEC-J2) of rotavirus infection as a new model for the study of innate immune responses to rotaviruses and probiotics. *Viral Immunol* 2010; 23: 135-149 [PMID: 20373994 DOI: 10.1089/vim.2009.0088]
- 30 Roselli M, Finamore A, Britti MS, Konstantinov SR, Smidt H, de Vos WM, Mengheri E. The novel porcine *Lactobacillus sobrius* strain protects intestinal cells from enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 infection and prevents membrane barrier damage. *J Nutr* 2007; 137: 2709-2716 [PMID: 18029488]
- 31 Cario E. Barrier-protective function of intestinal epithelial Toll-like receptor 2. *Mucosal Immunol* 2008; 1 Suppl 1: S62-S66 [PMID: 19079234 DOI: 10.1038/mi.2008.47]
- 32 Lin YP, Thibodeaux CH, Peña JA, Ferry GD, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1068-1083 [PMID: 18425802 DOI: 10.1002/ibd.20448]
- 33 Peña JA, Versalovic J. *Lactobacillus rhamnosus* GG decreases TNF- α production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages by a contact-independent mechanism. *Cell Microbiol* 2003; 5: 277-285 [PMID: 12675685 DOI: 10.1046/j.1462-5822.2003.t01-1-00275.x]
- 34 Kim SO, Sheikh HI, Ha SD, Martins A, Reid G. G-CSF-mediated inhibition of JNK is a key mechanism for *Lactobacillus rhamnosus*-induced suppression of TNF production in macrophages. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1958-1971 [PMID: 16889627 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00763.x]
- 35 Martins AJ, Colquhoun P, Reid G, Kim SO. Reduced expression of basal and probiotic-inducible G-CSF in intestinal mononuclear cells is associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 515-525 [PMID: 19058228 DOI: 10.1002/ibd.20808]
- 36 Hegazy SK, El-Bedewy MM. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF- κ B activation in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4145-4151 [PMID: 20806430 DOI: 10.3748/wjg.v16.i33.4145]
- 37 Lallès JP. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutr Rev* 2010; 68: 323-332 [PMID: 20536777 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00292.x]
- 38 Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr* 2005; 94: 386-393 [PMID: 16092447 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01904.x]
- 39 Hossain Z, Hirata T. Molecular mechanism of intestinal permeability: interaction at tight junctions. *Mol Biosyst* 2008; 4: 1181-1185 [PMID: 19396381 DOI: 10.1039/b800402a]
- 40 Mattar AF, Teitelbaum DH, Drongowski RA, Yongyi F, Harmon CM, Coran AG. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 586-590 [PMID: 12471471 DOI: 10.1007/s00383-002-0855-7]
- 41 Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-833 [PMID: 12740338 DOI: 10.1136/gut.52.6.827]
- 42 Johnson-Henry KC, Donato KA, Shen-Tu G, Gordanpour M, Sherman PM. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG prevents enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7-induced changes in epithelial barrier function. *Infect Immun* 2008; 76: 1340-1348 [PMID: 18227169 DOI: 10.1128/IAI.00778-07]
- 43 Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci* 2013; 9: 99-107 [PMID: 24353483 DOI: 10.2174/1573401311309020004]
- 44 Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C. *Gastroenterology* 2004; 127: 224-238 [PMID: 15236188 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.015]
- 45 Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr* 2008; 100: 297-305 [PMID: 18346306 DOI: 10.1017/S0007114508888733]
- 46 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286 [PMID: 19865172 DOI: 10.1038/nature08530]
- 47 Geddes K, Philpott DJ. A new role for intestinal alkaline phosphatase in gut barrier maintenance.

- Gastroenterology* 2008; 135: 8-12 [PMID: 18549817 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.006]
- 48 Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O, Chang EB, Petrof EO. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C1018-C1030 [PMID: 16306130 DOI: 10.1152/ajpcell.00131.2005]
 - 49 Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 50959-50965 [PMID: 12393915 DOI: 10.1074/jbc.M207050200]
 - 50 Stuart RO, Nigam SK. Regulated assembly of tight junctions by protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6072-6076 [PMID: 7597083 DOI: 10.1073/pnas.92.13.6072]
 - 51 Turner JR, Angle JM, Black ED, Joyal JL, Sacks DB, Madara JL. PKC-dependent regulation of transepithelial resistance: roles of MLC and MLC kinase. *Am J Physiol* 1999; 277: C554-C562 [PMID: 10484342]
 - 52 Mullin JM, Laughlin KV, Ginanni N, Marano CW, Clarke HM, Peralta Soler A. Increased tight junction permeability can result from protein kinase C activation/translocation and act as a tumor promotional event in epithelial cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 231-236 [PMID: 11193580 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05246.x]
 - 53 Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-881 [PMID: 17402990 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03282.x]
 - 54 Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1079-1087 [PMID: 21899584 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x]
 - 55 Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 467-476 [PMID: 23841880 DOI: 10.1111/apt.12403]
 - 56 Hojsak I, Abdović S, Szajewska H, Milosević M, Krznarić Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010; 125: e1171-e1177 [PMID: 20403940 DOI: 10.1542/peds.2009-2568]

同行评价

益生菌能够调节肠道内微生物菌群,改善机体的免疫功能,保护肠道的屏障,对预防病原微生物入侵起到重要作用,近年来成为人们关注的一个热点。进行这方面的文献综述,对人们了解最新研究进展具有重要价值。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

