

益生菌未必是改善成人健康的助力剂

左庆娟,和丽丽,李刚

(河北省人民医院老年病一科,石家庄 050000)

【摘要】 益生菌是指能够给宿主带来健康益处的“活微生物”,是临床上应用最广泛的肠道微生态制剂。近年来,大量研究表明益生菌在调节肠道微生物、控制体质量、改善胰岛素抵抗、降压、降脂等方面均有益处。本文总结了益生菌对成人肠道微生物、胃肠道健康、心血管疾病风险因素、免疫反应、女性泌尿生殖系健康和心理健康的影响,阐述益生菌与成人健康的关联:益生菌不能在肠道微生物群中引起持续变化,对特定人群和潜在病态人群补充益生菌可能更有效,而对健康成年人补充益生菌的益处及可行性仍不确定。我们需要对益生菌的使用进行更多的研究,以获得更有力的证据来证实益生菌对健康成人带来的健康益处,从而指导益生菌的合理使用。

【关键词】 有益菌种;胃肠道微生物组;营养生理学现象

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.036

Probiotics are not necessarily a booster for improving adult health Zuo Qingjuan, He Lili, Li Gang (Department of Geriatrics I, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Corresponding author: Li Gang, Email: 936770315@qq.com

【Abstract】 Probiotics are "living microorganisms" that can bring health benefits to the host and are the most widely used intestinal microecological preparations. In recent years, a large number of studies have shown that probiotics are beneficial in regulating gut microbiota, controlling weight, improving insulin resistance, lowering blood pressure and lowering lipids. This review summarizes the influence of probiotics to gut microbiota, intestinal health, cardiovascular disease risk factors, immune response, female urogenital system health and mental health in healthy adults, and then explain the associations between probiotics and adult health. Probiotics can not cause continuous changes in gut microbiota and may be more effective for specific populations and potentially sick populations, while the benefits and feasibility of probiotics supplementation for healthy adults remain uncertain. More researches on the use of probiotics are needed to obtain stronger evidence of the health benefits of probiotics in healthy adults in order to guide the rational use of probiotics.

【Keywords】 Probiotics; Gastrointestinal microbiome; Nutritional physiological phenomena

近年来,越来越多的研究表明,肠道菌群对机体多方面的健康非常重要,调节宿主的生理功能,如免疫、炎症和新陈代谢^[1]。肠道中健康菌群多样性的缺乏与多种健康问题直接相关,比如肥胖、胰岛素抵抗、心血管疾病、癌症和中枢神经系统紊乱等。调节肠道菌群带来的健康益处是目前研究的热点之一。益生菌是目前在临床上应用最广泛的肠道微生态制剂。大量的动物和人类研究的证据表明益生菌有潜在的好处,包括调节肠道菌群的数量和多样性^[2-3]、减少与肠道菌群失调相关的症状^[4-5]、清除真菌毒素^[6]、控制体质量、改善胰岛素抵抗^[7-8]、降脂与降

压^[9-11],以及提高认知功能和辅助缓解精神症状^[12]。

但大多数发现是与特定健康状况或疾病有关。尽管如此,益生菌制造商还是将他们的产品推广到比那些有特定健康状况的人群更广阔的消费市场,导致人们对益生菌的需求显著增加。然而益生菌对成人健康的改善作用证据是有限的。益生菌所提供的健康益处是否仅限于有潜在病理的个体,对健康的成年人是否有益,益生菌与人体健康之间的关联如何?本文通过查阅近年来关于益生菌与成人健康方面的文献进行了阐述。

基金项目:国家自然科学基金项目(81370316,81601858)

作者简介:左庆娟,博士研究生,主治医师,Email:237346081@qq.com

通信作者:李刚,副主任医师,Email:936770315@qq.com

1 益生菌与肠道菌群

早在上世纪初,人们就已经观察到寿命与发酵的乳酸菌之间的关系,人们开始相信发酵产品可以改变大肠的菌群,减少肠道内的毒素产生,随后人们又分离出双歧杆菌,并推测其具有抗致病作用^[13]。2001 年世界卫生组织正式将益生菌定义为能够给宿主带来健康益处的“活微生物”,目前常用的益生菌分为:乳杆菌属、双歧杆菌属、革兰阳性球菌数及其他菌属。

1.1 益生菌的定植 补充足够量的益生菌可以改变肠道微生物的种类和丰度,这也表明了益生菌在定植方面是有效的^[3]。益生菌为了过渡到肠道并在肠道中定植,必须具有抗胃酸和胆汁盐的活性。据报道,双歧杆菌和乳酸菌类的某些益生菌,如 *L. casei* Shirota、*B. animalis* lactis 对低 pH 环境具有抗性和较好的生存率^[14-15]。此外, *L. acidophilus*、*B. longum* 和 *B. infantis* 发挥了较好的抗胆盐作用^[16-17]。胶囊化和微胶囊化生产技术为提供益生菌和保持其活性提供了更有效的方法,但它们不能保证益生菌在肠道内的定植,因为益生菌的种类和胃肠道的环境也会影响细菌的定植。

调节益生菌定植的理想环境是有足够的食物来支持健康细菌的生长并减少竞争。膳食纤维能有效调节肠道菌群,在天然食品如水果和蔬菜中含量丰富。市场上也有可买到合成的能抵抗胃酸的膳食纤维,如菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖等,我们亦称之为“益生元”。有证据表明,食用益生元可以提高益生菌(尤其是双歧杆菌)的粪便计数^[18-19],并保持肠道健康。

但最近 Zmora 等^[20]通过观察健康成人服用益生菌后对肠道微生态的影响,发现益生菌以高度个体化的模式短暂地定植于人肠黏膜,从而差异地影响原生微生物和宿主基因表达。固然益生菌的定植能力与其抗酸、抗胆盐能力及胃肠道的环境有关,但益生菌能不能定植因人而异。

此外,肠道菌群的改变不一定需要定植,益生菌(如双歧杆菌)通过肠道本身就能够降低病原菌的黏附力和竞争力,进而减少致病菌的定植^[21]。有证据表明益生菌的生存能力可能与产品标签上声明的活细胞数量不同,虽然在益生菌生产过程中干燥过程可能对生存能力有负面影响,但不同的干燥方法(空气干燥、冷冻干燥和喷雾干燥)对益生菌菌株的生存能力和功能性都有不同的影响,但不可存活的

益生菌菌株也可能带来一些积极的健康结果^[22],而这需要进一步的研究来证实。

1.2 肠道菌群对多种因素敏感 肠道微生物的种类与丰度与疾病、生活方式、衰老有关。即使是健康的个体,饮食结构和酒精摄入量的改变也会显著影响肠道菌群^[23]。衰老也与肠道菌群的相对失调有关。在老年人中观察到双歧杆菌数量减少,多样性减少,致病菌增加^[4,24]。Lahti 等^[25]报道,健康的老年人补充益生菌可以改善与年龄相关的菌群失调。

1.3 益生菌引起的短暂的肠道菌群变化 在健康的成年人中补充益生菌可以引起肠道菌群的变化,改善肠道菌群,然而,这些变化似乎仅限于特定菌株的细菌计数的短暂增加。有研究显示健康成年人补充益生菌带来的变化是暂时的,一旦停止补充,在 1~3 周内恢复到补充前水平^[26-27]。这意味着为维持健康成年人肠道菌群的变化需要不断补充益生菌。如何保持肠道益生菌持续定植有待进一步研究。

2 益生菌与胃肠道健康

肠道运动异常、排空障碍、腹部不适和腹胀可能是由于衰老和其他健康人群饮食、生活方式和心理因素的变化而发生的^[27]。这些变化也影响肠道菌群。例如,高脂肪饮食会导致肠道菌群失调^[28],水果和蔬菜的摄入过少可能不能提供益生菌生存和维持所需的食物。衰老也与双歧杆菌数量和多样性的减少有关^[29]。

当存在肠道菌群失调时,仅靠益生菌可能无法使肠道菌群恢复平衡,但补充益生菌已被证明具有有益的作用^[4,24]。有研究报道对不健康的人群中补充益生菌有利于益生菌对肠道运动、排便频率和粪便性状有改善作用,对多类型腹泻和便秘有治疗作用^[27,30-31];益生菌制剂能够增加肠易激综合征患者肠道有益菌数量,改善肠道症状^[32]。但有一项研究表明没有观察到结肠转运时间或肠道运动的改善作用^[33],考虑与试验中补充益生菌的时间过短有关。总的说来,多数研究支持补充益生菌可能对改善大便性状、排便和减少腹胀引起的刺激有效^[34]。非消化碳水化合物的发酵、短链脂肪酸(SCFAs)和二氧化碳的产生、其他肠道气体的去除以及益生菌的抗炎作用被认为是潜在机制^[5,31]。然而,近来对益生菌对抗生素相关性腹泻的影响有较大纷争。

Jafarnejad 等^[35]进行的一项荟萃分析显示,益生菌可以降低成年人(18~64 岁)患抗生素相关性腹泻的风险,而对老年人发现抗生素相关性腹泻风

险的影响则不大;最近也有一项研究探索了益生菌或自体粪便微生物移植(aFMT)对小鼠和人类抗生素后胃肠道菌群的影响,结果表面,抗生素增强了益生菌的定值,尤其是在人类黏膜中表现的更为明显,但与自发性抗生素后恢复相比,益生菌延迟胃肠道微生物组的重建,以及宿主转录组的恢复,而aFMT在给药期间能够快速诱导,基本能完全恢复^[36]。

虽然益生菌广泛用于预防抗生素相关的菌群失调和不良反应,然而益生菌对人类使用抗生素后胃肠微生态环境的重建的影响仍然存在争议,人们对益生菌对健康成年人肠道菌群的影响持怀疑态度,尚不能得出明确的结论,需要进一步的研究来证实益生菌对健康成人这些方面的益处。

3 益生菌对心血管疾病危险因素的影响

体质指数(BMI)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和三酰甘油(TG)的升高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的低水平、血糖和促炎标志物的增加是CVD的主要危险因素。

多数研究报告补充益生菌后BMI没有显著变化,仅一项研究报告BMI显著增加^[34]。此外有研究表明高脂肪饮食4周后BMI的增加,益生菌组的BMI较安慰剂组低^[37]。益生菌对健康成人BMI的影响无法得出结论。

研究证实益生菌对血脂的改善作用主要体现降低总胆固醇(TC)和LDL-C水平上,认为益生菌的胆固醇结合和同化能力以及解胆盐(降低其溶解性和吸收性)的能力是其潜在的作用机制^[38]。肠道内的细菌通过膳食纤维的发酵也能产生SCFAs;如醋酸盐、丁酸盐、丙酸盐等^[39]。SCFAs可降低肝胆固醇合成,调节胆固醇代谢。乳酸菌和双歧杆菌都能产生SCFAs。最近新提出的新一代益生菌,如Akkermansia muciniphila也显示出了其在膳食纤维中具有较高的SCFAs生产能力^[40]。研究表明了补充益生菌使TC的显著减少,TG和LDL-C减少^[30,41]。以上表明益生菌的摄入促进了血脂的改善。然而,这些研究包括健康和不健康的成年人(包括高胆固醇血症、心血管疾病、糖尿病和肥胖症),提供了更大的改善血脂状况的空间,并没有找到足够的证据支持益生菌在健康成年人中的降血脂作用。因此,关于益生菌对健康成人血脂的影响还不确定。

同样,有研究报告空腹血糖(FBG)或胰岛素水平没有显著变化^[37,42],也有两项研究发现FBG和胰岛素水平降低^[41],有一项研究表明在健康成人中补

充益生菌后FBG水平增加^[2]。益生菌对健康成年人FBG和胰岛素水平的改善作用的证据是不确定的。这些结论的不一致可能与研究纳入了潜在病态(肥胖或糖尿病)的参与者有关。例如,Nikbakht等^[7]的试验包括了高FBG和正常FBG参与者,益生菌摄入对总体的FBG减少有显著影响,但是他们的亚组分析结果显示正常FBG水平的参与者没有明显的变化。此外,益生菌制品可帮助糖尿病患者更好地控制血糖、血脂及氧化应激水平^[43];Naruszewicz等^[44]研究表明对重度吸烟者的健康成人,进行6周的益生菌治疗可改善其氧化应激标志物和促炎标志物,支持益生菌的心脏保护作用。尽管如此,到目前为止,只有少数研究证明了益生菌的心脏保护作用。

4 益生菌对免疫系统反应的影响

益生菌可以改善肠道对致病微生物的防御能力,增强免疫系统功能^[45]。研究表明益生菌可通过激活T淋巴细胞,改善细胞毒性T细胞和辅助T细胞(CD8⁺及CD4⁺)免疫功能,减少促炎细胞因子IL-12、IL-6、IL-4的表达,并增加自然杀伤(NK)细胞活性,及抗炎细胞因子IL-10的表达^[46-47]。此外,益生菌还能促进特异性和非特异性IgA抗体的产生,通过体液免疫增强免疫系统的功能^[48]。

一项荟萃分析表明益生菌摄入可能对普通感冒有保护作用^[34],在健康成人中补充益生菌可增加对普通感冒的免疫力,减少普通感冒的发病率、缩短病程及改善相关症状。这一点尤为重要,因为通过益生菌改善免疫功能可以减少感染中对抗生素的需求,从而降低抗生素耐药性的风险。补充益生菌对健康成年人流感感染免疫反应的影响则不那么一致。从10位摄入益生菌30d的受试者提取T细胞,体外接触甲流病毒,发现可显著提高TNF- α 的表达^[49]。这意味着益生菌可增强T细胞对呼吸道感染的反应。然而,也有研究得出了相反的结果,补充益生菌对流感的发病率或严重程度没有影响^[50]。

由于肠道菌群通常被认为是抵抗肠道内致病微生物的第一道防线,所以通过定期食用益生菌补充剂来维持肠道共生关系是必不可少的。这在老年人中尤其重要,因为随着年龄增长,免疫功能下降可能会增加对各种感染的易感性^[51]。总的来说,健康成人补充益生菌似乎可以改善免疫功能,以及对普通感冒感染的免疫反应。然而,对流感的免疫反应以及有效的持续时间、剂量和益生菌类型有待进一步

的研究。

5 益生菌与女性泌尿生殖系健康

从出生到青春期,乳酸菌在阴道微生物环境中占主导地位^[52]。然而,青春期后,由于月经、激素变化、性交、感染和卫生等因素,微生物环境发生了变化^[53]。这通常导致阴道环境中乳酸菌不再是优势菌,增加了泌尿生殖系统感染的易感性,如尿道感染和细菌性阴道炎^[54]。研究表明健康的女性口服益生菌补充剂或阴道栓剂,补充嗜酸杆菌、鼠李糖乳杆菌或酵母菌能增加阴道乳酸杆菌的数量^[52,55]。阴道乳酸菌数量的增加似乎可以预防和减少健康成年女性阴道感染的发生率^[53]。然而,相关研究的数量很少,需要更多的研究来证实益生菌可以通过改善阴道环境中的乳酸菌数量以防止泌尿生殖系统感染,维持女性生殖健康。

6 益生菌与心理健康

心理障碍可以通过改变肠道运输时间、酸度、黏液分泌、应激激素和免疫应答来减少肠道微生物的数量和多样性,相反,肠道菌群可以通过产生信号分子(如多肽)和调节神经信号机制来影响宿主的神经系统^[56],这一过程即脑-肠轴的活动。肠-脑轴由下丘脑-垂体-肾上腺轴、中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统等组成的,联系大脑和胃肠功能的相互信息调节的系统^[57],脑-肠轴的概念揭示了肠道菌群与心理健康存在联系。最近有研究显示,补充益生菌可显著降低抑郁评分^[58],健康成人补充益生菌可显著改善亚临床症状,包括减轻压力、抑郁和焦虑^[58]。然而,在这些大多数研究中,没有报告肠道菌群的变化。此外,心理症状是通过主观自我报告量表和问卷进行评估的,不同的量表通常在不同的研究中使用。因此,在理解研究结果时,需要考虑这些因素,有必要进一步探讨益生菌的补充给健康成人带来心理上的益处。

尽管健康的成年人(特别是老年人)可能从持续使用益生菌中获得一些健康益处,但补充益生菌可能在特定的情况或条件下有效。益生菌不具备在肠道微生物群中引起持续变化或改善健康成年人的脂质谱的能力。对益生菌的使用进行更多的研究是必要的,以获得更有力的证据来证实益生菌对健康成人带来的健康益处。随着益生菌生产和销售的不断增加,益生菌的益处需要得到客观的评价。就目前研究现状而言,对特定人群和潜在病态人群补充益生菌可能更有效,而对健康成年人补充益生菌

的益处及可行性仍不确定,因此建议健康成年人在补充益生菌时还需慎重一些。

参考文献

- [1] LEE W J, HASE K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(6): 416-424.
- [2] IRWIN C, KHALES S, COX A J, et al. Effect of 8-weeks prebiotics/probiotics supplementation on alcohol metabolism and blood biomarkers of healthy adults: a pilot study[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(4): 1523-1534.
- [3] FERRARIO C, TAVERNITI V, MILANI C, et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults[J]. *J Nutr*, 2014, 144(11): 1787-1796.
- [4] GUARINO A, GUANDALINI S, LO VECCHIO A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1): 37-45.
- [5] FORD A C, QUIGLEY E M, LACY B E, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10): 1547-1561.
- [6] NIKBAKHT NASRABADI E, JAMALUDDIN R, MUTALIB A, et al. Reduction of aflatoxin level in aflatoxin-induced rats by the activity of probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota[J]. *J Appl Microbiol*, 2013, 114(5): 1507-1515.
- [7] NIKBAKHT E, KHALES S, SINGH I, et al. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 57(1): 95-106.
- [8] SUN J, BUYS N J. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(7): 1167-1177.
- [9] GUO Z, LIU X M, ZHANG Q X, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(11): 844-850.
- [10] SUN J, BUYS N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Med*, 2015, 47(6): 430-440.
- [11] KHALES S, SUN J, BUYS N, et al. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Hypertension*, 2014, 64

- (4):897-903.
- [12] FOSTER J A,LYTE M,MEYER E,et al. Gut microbiota and brain function:an evolving field in neuroscience[J]. Int J Neuropsychopharmacol,2016,19(5):1-7.
 - [13] MCFARLAND L V. From yaks to yogurt:the history, development,and current use of probiotics[J]. Clin Infect Dis,2015,60(Suppl 2):85-90.
 - [14] WANG R,CHEN S,JIN J,et al. Survival of *Lactobacillus casei* strain Shirota in the intestines of healthy Chinese adults[J]. Microbiol Immunol,2015,59(5):268-276.
 - [15] MAINVILLE I,ARCAND Y,FARNWORTH E R. A dynamic model that simulates the human upper gastrointestinal tract for the study of probiotics[J]. Int J Food Microbiol,2005,99(3):287-296.
 - [16] KAILASAPATHY K,CHIN J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp[J]. Immunol Cell Biol,2000,78(1):80-88.
 - [17] BEZKOROVAINY A. Probiotics:determinants of survival and growth in the gut[J]. Am J Clin Nutr,2001,73(Suppl 2):399-405.
 - [18] WALTON G E,VAN DEN HEUVEL E G,KOSTERS M H,et al. A randomised crossover study investigating the effects of galacto-oligosaccharides on the faecal microbiota in men and women over 50 years of age[J]. Br J Nutr,2012,107(10):1466-1475.
 - [19] VULEVIC J,JURIC A,TZORTZIS G,et al. A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults[J]. J Nutr,2013,143(3):324-331.
 - [20] ZMORA N,ZILBERMAN-SCHAPIRA G,SUEZ J,et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features[J]. Cell,2018,174(6):1388-1405.
 - [21] KAMADA N,CHEN G Y,INOHARA N,et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota[J]. Nat Immunol,2013,14(7):685-690.
 - [22] IACONELLI C,LEMETAIS G,KECHAOU N,et al. Drying process strongly affects probiotics viability and functionalities[J]. J Biotechnol,2015,214(1):17-26.
 - [23] 张烽,张晨虹. 膳食营养与肠道微生物组[J]. 生命科学,2017,29(7):695-706.
 - [24] JOHNSTON B C,MA S S,GOLDENBERG J Z,et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea:a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med,2012,157(12):878-888.
 - [25] LAHTI L,SALONEN A,KEKKONEN R A,et al. Associations between the human intestinal microbiota,*Lactobacillus rhamnosus* GG and serum lipids indicated by integrated analysis of high-throughput profiling data[J/OL]. Peer J,2013,1(4):e32[2018-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628737/>. DOI: 10.7717/peerj.32
 - [26] WIND R D,TOLBOOM H,KLARE I,et al. Tolerance and safety of the potentially probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* PRSF-L477:a randomised,double-blind placebo-controlled trial in healthy volunteers[J]. Br J Nutr,2010,104(12):1806-1816.
 - [27] SAKAI T,MAKINO H,ISHIKAWA E,et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population[J]. Int J Food Sci Nutr,2011,62(4):423-430.
 - [28] MURPHY E A,VELAZQUEZ K T,HERBERT K M. Influence of high-fat diet on gut microbiota:a driving force for chronic disease risk[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care,2015,18(5):515-520.
 - [29] BIAGI E,CANDELA M,Fairweather-Tait S,et al. Aging of the human metaorganism:the microbial counterpart[J]. Age,2012,34(1):247-267.
 - [30] HIGASHIKAWA F,NODA M,AWAYA T,et al. Improvement of constipation and liver function by plant-derived lactic acid bacteria:a double-blind,randomized trial[J]. Nutrition,2010,26(4):367-374.
 - [31] DEL PIANO M,CARMAGNOLA S,ANDERLONI A,et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools:a double-blind,randomized,placebo-controlled study[J]. J Clin Gastroenterol,2010,44(Suppl 1):30-34.
 - [32] 姜彬言,王巧民,胡乐义. 肠易激综合征患者肠道菌群分析及应用益生菌疗效观察[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(2):132-134.
 - [33] MERENSTEIN D J,D'AMICO F,PALESE C,et al. Short-term,daily intake of yogurt containing *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bf-6 (LMG 24384) does not affect colonic transit time in women[J]. Br J Nutr,2014,111(2):279-286.
 - [34] KHALESIS S,BELLISSIMO N,VANDELANOTTE C,et al. A review of probiotic supplementation in healthy adults:helpful or hype? [J/OL]. Eur J Clin Nutr,2018[2018-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29581563>. DOI:10.1038/s41430-018-0135-9.
 - [35] JAFARNEJAD S,SHAB-BIDAR S,SPEAKMAN J R,et al. Probiotics reduce the risk of antibiotic-associated diar-

- rhea in adults (18-64 years) but not the elderly (> 65 years): a meta-analysis[J]. *Nutrition in Clinical Practice*, 2016, 31(4):502-513.
- [36] SUEZ J, ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, et al. Post-Antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT[J]. *Cell*, 2018, 174(6):1406-1423.
- [37] OSTERBERG K L, BOUTAGY N E, MCMILLAN R P, et al. Probiotic supplementation attenuates increases in body mass and fat mass during high - fat diet in healthy young adults[J]. *Obesity*, 2015, 23(12):2364-2370.
- [38] CHO Y A, KIM J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials [J/OL]. *Medicine*, 2015, 94(43):e1714[2018-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985374/>. DOI:10.1097/MD.0000000000001714
- [39] DEN BESTEN G, VAN EUNEN K, GROEN A K, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9):2325-2340.
- [40] DERRIEN M, COLLADO M C, BEN-AMOR K, et al. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(5):1646-1648.
- [41] RAJKUMAR H, MAHMOOD N, KUMAR M, et al. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial[J]. *Mediat Inflamm*, 2014:348959.
- [42] HULSTON C J, CHURNSIDE A A, VENABLES M C. Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced, insulin resistance in human subjects[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(4):596-602.
- [43] 李丽, 梁新政, 祝开思, 等. 益生菌对超重糖尿病患者糖脂代谢及氧化应激水平的影响[J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(5):547-550.
- [44] NARUSZEWICZ M, JOHANSSON M, ZAPOLSKA-DOWNAR D, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers[J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76(6):1249-1255.
- [45] ROOKS M G, GARRETT W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6):341-352.
- [46] HARBIGE L S, PINTO E, ALLGROVE J, et al. Immune response of healthy adults to the ingested probiotic *Lactobacillus casei shirota* [J]. *Scand J Immunol*, 2016, 84(6):353-364.
- [47] DONG H, ROWLAND I, THOMAS L V, et al. Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei Shirota* in healthy older volunteers[J]. *Eur J Nutr*, 2013, 52(8):1853-1863.
- [48] 翟云, 托娅. 益生菌的免疫调节作用及其相关应用研究进展[J]. *中国微生态杂志*, 2018, 30(2):235-239.
- [49] BARON M. A patented strain of *Bacillus coagulans* increased immune response to viral challenge[J]. *Postgrad Med*, 2009, 121(2):114-118.
- [50] JESPERSEN L, TARNOW I, ESKESEN D, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *L. casei* 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(6):1188-1196.
- [51] MONTECINO-RODRIGUEZ E, BERENT-MAOZ B, DORSHKIND K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):958-965.
- [52] VERDENELLI M C, CECCHINI C, COMAN M M, et al. Impact of probiotic SYN BIO((R)) administered by vaginal suppositories in promoting vaginal health of apparently healthy women[J]. *Curr Microbiol*, 2016, 73(4):483-490.
- [53] RECINE N, PALMA E, DOMENICI L, et al. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(1):101-107.
- [54] BORGES S, SILVA J, TEIXEIRA P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(3):479-489.
- [55] DE ALBERTI D, RUSSO R, TERRUZZI F, et al. *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of *Respecta((R))* complex: a randomised controlled pilot study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(4):861-867.
- [56] RHEE S H, POTHOUKAKIS C, MAYER E A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(5):306-314.
- [57] 冯伟薇, 李欣. 肠道微生物对抑郁障碍影响的研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(5):26.
- [58] HUANG R, WANG K, HU J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2016, 8(8):483.