

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 018

综 述

益生菌治疗炎症性肠病的研究进展

杨敏琪 张吉翔综述 董卫国审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81870392)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者: 董卫国 E-mail: dongweigu@whu.edu.cn

【摘要】 炎症性肠病(IBD) 是一种涉及环境、饮食、遗传、肠道菌群等多种因素的慢性肠道炎性疾病。我国 IBD 发病率逐渐升高,但氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等现有治疗方法存在价格高、安全性低、不良反应明显、治疗作用有限等缺点。现已发现益生菌在调节肠道菌群、减轻肠道炎症反应、调节肠道免疫等方面功效显著。现就肠道菌群与 IBD 的关系、益生菌在 IBD 治疗中的临床应用及其作用机制予以综述。

【关键词】 炎症性肠病; 肠道菌群; 益生菌; 治疗**【中图分类号】** R574 **【文献标识码】** A

Research progress of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease Yang Minqi, Zhang Jixiang, Dong Weiguo. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital, Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Dong Weiguo E-mail: dongweigu@whu.edu.cn

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81870392)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal inflammatory disease involving environment, diet, genetics, intestinal flora and other factors. The incidence of IBD is gradually increasing in China, but the existing treatment methods such as aminosalicic acid, glucocorticoid, immunosuppressant and biological agents have shortcomings such as high price, low safety, obvious adverse reactions and limited therapeutic effect. It has been found that probiotics have significant effects in regulating intestinal flora, reducing intestinal inflammatory response, regulating intestinal immunity, etc. This article reviews the relationship between intestinal flora and IBD, the clinical application of probiotics in the treatment of IBD and its mechanism.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Intestinal flora; Probiotic; Therapy

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 是一组病因尚未阐明的慢性非特异性肠道炎性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。UC 主要为局限于黏膜和黏膜下层的连续性炎症反应,病变多自直肠开始,可累及全结肠甚至末段回肠;CD 则为节段性的肉芽肿性炎症反应,可累及消化道任何部位,但多常见于末段回肠和邻近结肠。IBD 的传统治疗方法包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等,都可抑制肠道炎症反应,但存在价格高、安全性低、不良反应明显、治疗作用有限等缺点。近年来,越来越多的研究人员注意到益生菌在治疗 IBD 中的显著作用。本文就肠道菌群与 IBD 的关系、益生菌在 IBD 治疗中的临床应用及其作用机制作一综述。

1 肠道菌群与 IBD

1.1 肠道菌群 人体肠道微生物群由 10 万亿~100 万亿微生物组成,其数量约为人体细胞的 10 倍^[1]。肠道菌群种类多达 1 000 余种,主要分为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门^[2],其中拟杆菌门和厚壁菌门为优势菌门。在消化道的不同

部位,细菌的种类和数量均存在差异,从胃到结肠,细菌的数量逐渐增加,结肠的细菌数量约为 10^{12} CFU/ml,以厚壁菌门和拟杆菌门为主^[3]。近年来,肠道菌群被认为是一种“内分泌器官”,它们在维持肠道正常生理活动中发挥重要作用,包括营养代谢、促进机体免疫系统的成熟、参与脑-肠轴调节等功能;其与机体为相互依存的共生关系。研究表明,吸烟、饮食、抗生素的使用及情绪的变化等因素均可作用于肠道菌群,引起有益菌的丰度下降,致病菌的丰度升高,从而引起肠道炎症反应^[4]。

1.2 菌群与 IBD 许多研究表明,IBD 的发病机制为在环境、遗传、饮食、肠道菌群等因素的作用下,启动了肠道免疫反应,破坏肠道免疫稳态^[5-6],进而引起肠道慢性炎症反应。近年来,肠道菌群与 IBD 的关系越来越受到重视。一些动物实验表明,在肠道无菌的条件下,遗传易感小鼠不会发生肠道炎症反应;此外,IBD 最好发于肠道细菌数量最多的部位,且在肠道细菌数量最多和丰富度最大的部位疾病活动最明显^[7];抗生素治疗可在一定程度上使 IBD 患者获得临床改善^[8];益生菌、粪菌移植(faecal microbiota transplantation, FMT) 等调节肠道菌群的方式

也被证明是安全且有效的方法^[9]。以上均可说明肠道菌群与 IBD 发病的相关性,但肠道菌群与 IBD 之间并非简单的因果关系。研究发现,IBD 患者存在不同程度的肠道菌群失调,主要表现为总体微生物多样性降低,肠道有益细菌数量减少,致病细菌数量增多^[6,10]。IBD 患者肠道菌群中,厚壁菌门丰度减少,而变形菌门,包括大肠杆菌丰度增加^[5]。一项研究表明,病变部位不同的患者,其肠道菌群存在差异;有研究表明,疾病活动度越高的患者,其肠道中肠杆菌数目也越多,但未发现 UC 患者疾病活动度指数与肠道菌群间有明显关联;此外,病程较长的 IBD 患者的肠道菌群中变形杆菌的丰度增加^[11],即 IBD 患者的病变部位、疾病活动度及病程等均可在一定程度上影响肠道菌群。综上所述,肠道菌群与 IBD 关系密切且相互影响。因此,治疗肠道菌群失调越来越成为 IBD 综合治疗中不可或缺的角色。

2 益生菌在 IBD 治疗中的临床应用

根据国际益生菌和益生元科学学会 (ISAPP) 发表的共识声明,益生菌是指“当施以足够量时对宿主健康有益的活的微生物”^[12]。益生菌种类繁多,人体内就有超过 400 种。从目前已报道的益生菌来看,大致可分为以下 5 类:乳杆菌类,如干酪乳杆菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌等;双歧杆菌类,如长双歧杆菌、短双歧杆菌等;芽孢杆菌类,如布拉地芽孢杆菌、丁酸梭状芽孢杆菌等;链球菌属:如嗜热链球菌;肠球菌属,如耐久肠球菌、粪肠球菌等^[13]。已有大量研究证实,益生菌在缓解或治疗 IBD 中起到重要作用。有研究表明,益生菌可提升肠道黏膜自身预防机制,且可拮抗致病菌的致病作用,还可以控制炎症因子的释放及短时间内恢复肠道菌群^[14]。

2.1 益生菌作用于 UC 大量临床研究表明,益生菌及其制剂对于 UC 患者的活动期诱导临床缓解和缓解期预防复发均有一定作用^[15]。日本的一项多中心试验结果显示,长双歧杆菌可有效促进轻至中度活动性 UC 患者的临床缓解^[16]。乳酸杆菌 GG 在缓解 UC 效果方面与美沙拉嗪差异无明显统计学意义,但在延缓 UC 复发方面则更有优势^[17]。一项研究评估了不同条件下益生菌对 IBD 患者的疗效,结果显示不同益生菌在不同条件下对 UC 患者均有明显疗效^[18]。VSL#3 是一种益生菌混合物,其已被证实可减轻肠道炎症反应及促进肠黏膜修复^[19]。Ak-kermansia 菌是一种属于疣状结肠菌门的益生菌,对宿主肠道炎症反应有着显著的缓解或治疗作用,已有动物实验证实其可显著改善葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的急性结肠炎小鼠的症状^[20],未来有望成为治疗 UC 的有效制剂。但目前益生菌在维持 UC 患者的临床缓解方面尚未显示出明显优势^[21]。

2.2 益生菌作用于 CD 有研究表明,益生菌对于 CD 活动期的治疗及缓解期的维持方面未有明确优势^[22]。一项对照试验表明,布拉迪酵母菌可使 CD 患者的肠道屏障功能得到一定程度的改善^[23]。研究发现,给 CD 患者补充可产生丁酸盐的细菌可增加患者肠上皮屏障的完整性^[24]。CD 患者在接受回肠切除术和回结肠吻合术后 30 d 内接受 VSL#3 治疗,其 90 d 和 365 d 内镜复发率及结肠黏膜促炎细胞因子水平均降低,早期使用 VSL#3 治疗能获得更好的疗效^[25]。在一项研究中,将 61 例 CD

患者随机分为 2 组,分别给予益生菌补充剂及安慰剂,结果显示 2 组患者之间的黏膜炎症标志物水平及临床疾病活动度没有明显差异,亦未观察到严重的不良反应^[8]。益生菌对于 CD 是否具有治疗作用仍存在争议,需要进一步的研究来证实。

3 益生菌治疗 IBD 的作用机制

随着对益生菌的研究越来越深入,其缓解或治疗 IBD 的机制也逐渐被揭示出来。其在 IBD 中的作用机制如下。

3.1 调节肠道菌群 肠道菌群失调是促进 IBD 发生与发展的一个重要因素,研究发现,益生菌能够通过 Toll 样受体促进 Th1 细胞分化,进而改变黏膜免疫系统,增强肠道保护功能,增加肠道菌群多样性^[7]。有研究表明,植物乳杆菌 Q7 的细胞外囊泡 (EV) 可调节肠道微生物群,增加肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌等有益细菌的丰度并降低变形杆菌等有害细菌的丰度^[26]。益生菌还可通过竞争营养、拮抗等方式与肠道微生物群相互作用,降低致病菌活性,以及产生某些抑菌性物质,如有机酸,直接抑制病原菌的生长^[27]。上述研究表明,益生菌可以通过调节肠道菌群影响 IBD 的发生和发展。

3.2 调节肠道免疫,减轻肠道炎症反应 宿主与肠道菌群之间的互利共生关系被破坏,肠道免疫稳态被破坏,可导致 IBD 的发生。免疫和炎症反应需要细胞因子的参与,IL-6 是一个关键的炎症反应因子,其水平在 IBD 中升高^[28];TNF- α 是 IBD 的重要调节因子,也是调节肠上皮细胞增殖和凋亡的主要因子;IL-10 可限制并最终终止 T 细胞对微生物病原体的过度反应,以防止慢性炎症反应和组织损伤。梭状芽孢杆菌属会影响结肠中上皮内淋巴细胞 (IELs) 的积累并增加 Treg 细胞的数量,从而抑制炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-12、IFN- γ 、IL-1 β 和 IL-6) 的表达,并上调抑制性细胞因子 (IL-10) 的表达,此外,丁酸梭菌产生的丁酸盐可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 直接促进 Tregs 的分化^[29-30]。研究表明,DSS 诱导的结肠炎小鼠应用 Q7-EV 下调了 Toll 样受体 4 (TLR4) 及 MyD88 基因表达,与配体结合后,MyD88 依赖性信号转导可能导致 NF- κ B 的磷酸化,从而调节 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 转录因子的水平,即 Q7-EV 通过调节 TLR4-MyD88-NF- κ B 途径改善了结肠炎^[26]。一项评估了不同益生菌在二硝基苯磺酸 (DNBS) 结肠炎模型中的抗炎作用的实验结果显示,IL-1 β 和 TNF- α 与 miR-155 和 miR-223 之间存在正相关性,EcN 能够显著降低 miR-155 和 miR-223 的上调表达^[31]。最近有证据表明,益生菌可以通过调节树突状细胞 (DC) 的成熟和产生耐受性 DC (tolDC) 来影响免疫调节,反过来又可能抑制炎症反应。脆弱双歧杆菌衍生的外膜囊泡 (OMV) 的多糖 A (PSA) 能够通过影响 DC 来改善 DSS 诱导的小鼠的结肠炎^[32]。综上,益生菌及其代谢产物可通过多种途径调节肠道免疫功能,减轻肠道炎症反应。

3.3 增加机体抗氧化能力 氧化应激在 IBD 相关组织损伤中起重要作用。氧化系统主要包括产生过量的 ROS,可诱发氧化应激,引起脂质过氧化,导致结肠黏膜损伤^[33]。SOD 是一种重要的过氧化物分解酶,其可以抑制肠道中的脂质过氧化,并通过降低氧自由基的水平来稳定细胞膜^[34]。植物乳杆菌 ZS62 通过改善肠道氧化应激对 DSS 诱导的 IBD 发挥缓解作用,其可促

进 GSH-Px 的产生并催化 H₂O₂ 的分解,从而消除过氧化应激产物,防止 ROS 介导的细胞损伤,同时可以通过增加体内 T-SOD、Cu/Zn SOD 和 Mn SOD 的水平来清除自由基^[35]。Nrf2 信号通路在细胞抗氧化防御中起着至关重要的作用,在生理条件下,细胞质蛋白伴侣 Keap1 与 Nrf2 相互作用以保持静止状态。在发生氧化应激时,Nrf2 能够从 Keap1 中逸出并转移到细胞核并诱导一系列抗氧化酶(SOD、CAT 和 GSH)基因的转录,布拉氏酵母菌可促进 Nrf2 信号传导激活,减轻氧化应激导致的结肠损伤^[36]。总之,上述研究证实了益生菌在增加肠道抗氧化应激能力中的重要作用。

3.4 降低肠道通透性,增强肠道屏障功能 肠道屏障由单层柱状上皮细胞组成,这些细胞由紧密连接蛋白(TJP)连接,包括 occludin、ZO-1、claudin 等。分泌蛋白黏蛋白-2(MUC-2)也是结肠中保护性黏液层的主要成分。UC 中 TJP 复杂性受损和 TJP 的下调可能是导致肠屏障功能障碍的重要机制^[37]。研究表明,双歧杆菌可上调 ZO-1、MUC-2、Claudin-3 和 E Cadherin-1 这 4 种 TJP 的水平^[38]。植物乳杆菌-2 也通过上调 MUC-2 表达来增强肠道屏障功能^[39]。在 DSS 诱导的结肠炎小鼠中,MUC-2 水平与 Akkermansia 菌丰度呈正相关,可通过补充 Akkermansia 菌增加结肠黏液层厚度,加强结肠黏膜屏障^[20]。短链脂肪酸(SCFAs)是肠道微生物的代谢产物,包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等,具有缓解炎症反应、保护肠道屏障功能、维持上皮完整性等重要作用。丁酸梭菌可以通过丁酸激酶(buk)途径产生丁酸盐,这可能是其发挥肠上皮保护作用的机制之一^[30]。另一项研究表明,在急性肠道损伤后,IL-17A 可以通过调节 TJP 水平来降低肠道通透性并保持屏障完整性^[40]。有研究证实,丁酸梭菌 588(CBM 588)显著促进了结肠固有层(cLP)中产生 IL-17A 的 $\gamma\delta$ T 细胞和 CD4 细胞的扩增,这有助于保持肠道上皮屏障的完整性^[37]。综上所述,益生菌可通过上调 TJP 水平、增加肠道黏液层厚度等方式发挥其肠道保护作用来缓解或治疗 IBD。

4 总结与展望

越来越多的研究证实益生菌在调节肠道菌群、调节肠道免疫、减轻肠道炎症反应、增加机体抗氧化能力、降低肠道通透性、增强肠道屏障功能等方面发挥重要作用,益生菌或可成为缓解或治疗 IBD 的新手段。但目前仍有很多问题需要解决,如益生菌的给药剂量、给药间隔及疗程等,且其不良反应尚存在争议,未来需要更多的临床试验进行进一步探究。

参考文献

[1] Li D ,Wang P ,Wang P ,et al. The gut microbiota: A treasure for human health[J]. *Biotechnol Adv* 2016 ,34(7) : 1210-1224. DOI: 10. 1016/j. biotechadv. 2016. 08. 003.

[2] 冉艳,肖莫凡,陈思玮,等. 肠道菌群与炎症性肠病的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志* ,2021 ,30(1) : 6-9. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5709. 2021. 01. 002.

Ran Y ,Xiao MF ,Chen SW ,et al. Research progress of gut microbiota and inflammatory bowel disease[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology* ,2021 ,30(1) : 6-9. DOI: 10. 3969 /j. issn. 1006-5709. 2021. 01. 002.

[3] Adak A ,Khan MR. An insight into gut microbiota and its functional-

ities[J]. *Cell Mol Life Sci* ,2019 ,76(3) : 473-493. DOI: 10. 1007/ s00018-018-2943-4.

[4] Ramos GP ,Papadakis KA. Mechanisms of disease: Inflammatory bowel diseases [J]. *Mayo Clin Proc* ,2019 ,94(1) : 155-165. DOI: 10. 1016/j. mayocp. 2018. 09. 013.

[5] Ni J ,Wu GD ,Albenberg L ,et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* ,2017 ,14(10) : 573-584. DOI: 10. 1038/nrgastro. 2017. 88.

[6] Pickard JM ,Zeng MY ,Caruso R ,et al. Gut microbiota: Role in pathogen colonization , immune responses , and inflammatory disease [J]. *Immunol Rev* 2017 ,279(1) : 70-89. DOI: 10. 1111/imr. 12567.

[7] Glassner KL ,Abraham BP ,Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease [J]. *J Allergy Clin Immunol* ,2020 ,145(1) : 16-27. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2019. 11. 003.

[8] Bjarnason I ,Sission G ,Hayee B. A randomised , double-blind , placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Inflammopharmacology* 2019 ,27(3) : 465-473. DOI: 10. 1007/s10787-019-00595-4.

[9] Eindor-Abarbanel A ,Healey GR ,Jacobson K. Therapeutic advances in gut microbiome modulation in patients with inflammatory bowel disease from pediatrics to adulthood [J]. *Int J Mol Sci* ,2021 ,22(22) : 12506. DOI: 10. 3390/ijms222212506.

[10] Halfvarson J ,Brislawn CJ ,Lamendella R ,et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Microbiol* 2017 ,2: 17004. DOI: 10. 1038/nmicrobiol. 2017. 4.

[11] Imhann F ,Vich Vila A ,Bonder MJ ,et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease [J]. *Gut* ,2018 ,67(1) : 108-119. DOI: 10. 1136/gutjnl-2016-312135.

[12] Salminen S ,Collado MC ,Endo A ,et al. The international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* ,2021 ,18(9) : 649-667. DOI: 10. 1038/s41575-021-00440-6.

[13] 徐康,王哲,薛志朋,等. 益生菌缓解或治疗炎症性肠病的作用及机制研究进展 [J]. *食品工业科技* ,2022. DOI: 10. 13386/j. issn1002-0306. 2021090166.

Xu K ,Wang Z ,Xue ZP ,et al. Research progress on the effect and mechanism of probiotics in alleviating or treating inflammatory bowel disease [J]. *Science and Technology of Food Industry* ,2022. DOI: 10. 13386/j. issn1002-0306. 2021090166.

[14] 刘靖伟,殷云勤. 炎症性肠病相关肠道菌群失调的机制及治疗的研究进展 [J]. *中华老年多器官疾病杂志* ,2022 ,21(5) : 397-400. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2022. 05. 086.

Liu JW ,Yin YQ. Research progress on mechanism and treatment of inflammatory bowel disease-related intestinal flora imbalance [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly* 2022 ,21(5) : 397-400. DOI: 10. 11915 /j. issn. 1671-5403. 2022. 05. 086.

[15] Kaur L ,Gordon M ,Baines PA ,et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev* ,2020 ,3(3) : CD005573. DOI: 10. 1002/14651858. CD005573. pub3.

[16] Tamaki H ,Nakase H ,Inoue S ,et al. Efficacy of probiotic treatment

- with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized , double-blinded , placebo-controlled multicenter trial [J]. *Dig Endosc* ,2016 ,28 (1) : 67-74. DOI: 10. 1111/den. 12553.
- [17] Zocco MA ,dal Verme LZ ,Cremonini F ,et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther* ,2006 ,23 (11) : 1567-1574. DOI: 10. 1111/j. 1365-2036. 2006. 02927. x.
- [18] Ganji-Arjenaki M ,Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review [J]. *J Cell Physiol* ,2018 ,233 (3) : 2091-2103. DOI: 10. 1002/jcp. 25911.
- [19] Popov J ,Caputi V ,Nandeeshan N ,et al. Microbiota-immune interactions in ulcerative colitis and colitis associated cancer and emerging microbiota-based therapies [J]. *Int J Mol Sci* ,2021 ,22 (21) : 11365. DOI: 10. 3390/ijms222111365.
- [20] Chen T ,Wang R ,Duan Z ,et al. *Akkermansia muciniphila* protects against psychological disorder-induced gut microbiota-mediated colonic mucosal barrier damage and aggravation of colitis [J]. *Front Cell Infect Microbiol* ,2021 ,11 : 723856. DOI: 10. 3389/fcimb. 2021. 723856.
- [21] Iheozor-Ejirofor Z ,Kaur L ,Gordon M ,et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev* ,2020 ,3 (3) : CD007443. DOI: 10. 1002/14651858. CD007443. pub3.
- [22] Limketkai BN ,Akobeng AK ,Gordon M ,et al. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev* ,2020 ,7 (7) : CD006634. DOI: 10. 1002/14651858. CD006634. pub3.
- [23] Jakubczyk D ,Leszczyńska K ,Górska S. The effectiveness of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) -A Critical Review [J]. *Nutrients* ,2020 ,12 (7) : 1973. DOI: 10. 3390/nu12071973.
- [24] Geirnaert A ,Calatayud M ,Grootaert C ,et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity [J]. *Sci Rep* ,2017 ,7 (1) : 11450. DOI: 10. 1038/s41598-017-11734-8.
- [25] Fedorak RN ,Feagan BG ,Hotte N ,et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* ,2015 ,13 (5) : 928-935. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2014. 10. 031.
- [26] Hao H ,Zhang X ,Tong L ,et al. Effect of extracellular vesicles derived from *Lactobacillus plantarum* Q7 on gut microbiota and ulcerative colitis in mice [J]. *Front Immunol* ,2021 ,12 : 777147. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 777147.
- [27] Sanders ME ,Merenstein DJ ,Reid G ,et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* ,2019 ,16 (10) : 605-616. DOI: 10. 1038/s41575-019-0173-3.
- [28] Hunter CA ,Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease [J]. *Nat Immunol* ,2015 ,16 (5) : 448-457. DOI: 10. 1038/ni. 3153.
- [29] Zhao Q ,Yang WR ,Wang XH ,et al. *Clostridium butyricum* alleviates intestinal low-grade inflammation in TNBS-induced irritable bowel syndrome in mice by regulating functional status of lamina propria dendritic cells [J]. *World J Gastroenterol* ,2019 ,25 (36) : 5469-5482. DOI: 10. 3748/wjg. v25. i36. 5469.
- [30] Stoeva MK ,Garcia-So J ,Justice N ,et al. Butyrate-producing human gut symbiont , *Clostridium butyricum* , and its role in health and disease [J]. *Gut Microbes* ,2021 ,13 (1) : 1-28. DOI: 10. 1080/19490976. 2021. 1907272.
- [31] Algieri F ,Garrido-Mesa J ,Veza T ,et al. Intestinal anti-inflammatory effects of probiotics in DNBS-colitis via modulation of gut microbiota and microRNAs [J]. *Eur J Nutr* ,2021 ,60 (5) : 2537-2551. DOI: 10. 1007/s00394-020-02441-8.
- [32] Baradaran Ghavami S ,Asadzadeh Aghdaei H ,Sorrentino D ,et al. Probiotic-induced tolerogenic dendritic cells: A novel therapy for inflammatory bowel disease [J]. *Int J Mol Sci* ,2021 ,22 (15) : 8274. DOI: 10. 3390/ijms22158274.
- [33] Den Hartog G ,Chattopadhyay R ,Ablack A ,et al. Regulation of Rac1 and reactive oxygen species production in response to infection of gastrointestinal epithelia [J]. *PLoS Pathog* ,2016 ,12 (1) : e1005382. DOI: 10. 1371/journal. ppat. 1005382.
- [34] Shi C ,Yue F ,Shi F ,et al. Selenium-containing amino acids protect dextran sulfate sodium-induced colitis via ameliorating oxidative stress and intestinal inflammation [J]. *J Inflamm Res* ,2021 ,14 : 85-95. DOI: 10. 2147/JIR. S288412.
- [35] Pan Y ,Ning Y ,Hu J ,et al. The preventive effect of *Lactobacillus plantarum* ZS62 on DSS-induced IBD by regulating oxidative stress and the immune response [J]. *Oxid Med Cell Longev* ,2021 ,2021 : 9416794. DOI: 10. 1155/2021/9416794.
- [36] Gao H ,Li Y ,Sun J ,et al. *Saccharomyces boulardii* ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating NF- κ B and Nrf2 signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev* ,2021 ,2021 : 1622375. DOI: 10. 1155/2021/1622375.
- [37] Hagihara M ,Kuroki Y ,Ariyoshi T ,et al. *Clostridium butyricum* modulates the microbiome to protect intestinal barrier function in mice with antibiotic-induced dysbiosis [J]. *iScience* ,2020 ,23 (1) : 100772. DOI: 10. 1016/j. isci. 2019. 100772.
- [38] Din AU ,Hassan A ,Zhu Y ,et al. Inhibitory effect of *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 on colitis and its mechanism [J]. *J Nutr Biochem* ,2020 ,79 : 108353. DOI: 10. 1016/j. jnutbio. 2020. 108353.
- [39] Sun M ,Liu Y ,Song Y ,et al. The ameliorative effect of *Lactobacillus plantarum*-12 on DSS-induced murine colitis [J]. *Food Funct* ,2020 ,11 (6) : 5205-5222. DOI: 10. 1039/d0fo00007h.
- [40] Lee JS ,Tato CM ,Joyce-Shaikh B ,et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability [J]. *Immunity* ,2015 ,43 (4) : 727-738. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2015. 09. 003.

(收稿日期: 2022 - 06 - 17)