

肠道菌群与血管内炎症

杨娟^{1,3} 综述 王佑华² 苑素云³ 审校

(1. 上海中医药大学研究生院, 上海 200032; 2. 上海中医药大学附属龙华医院心内科, 上海 200032; 3. 上海中医药大学附属龙华医院中医示范科, 上海 200032)

【摘要】最新研究表明, 肠道菌群与血管内炎症性疾病具有重要关联, 肠道菌群通过多种机制促进肥胖及动脉粥样硬化。同时, 肠道菌群可通过破损的肠黏膜进入血循环, 诱发内毒素血症, 引起多种炎症性疾病。针对上述发病机制, 近年来多种益生菌在临床与实验研究中均表现出一定效果, 如抑制炎症状态、改善肠道症状、恢复菌群稳态等。现对近年肠道菌群与血管内炎症性疾病的相关性研究做一综述。

【关键词】肠道菌群; 血管; 炎症

【中图分类号】R543

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.012

Relationship Between Gut Microbiota and Vascular Inflammation

YANG Juan^{1,3}, WANG Youhua², YUAN Suyun³

(1. Graduate School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Department of Cardiology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 3. Department of Demonstration, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

【Abstract】Recent studies have showed the important link between gut microbiota and vascular inflammation. Gut microbiota promotes the occurrence of obesity and atherosclerosis through several different kinds of mechanisms. Additionally, gut microbiota may enter blood circulation through damaged intestinal mucosa, leading to endotoxemia and many kinds of infectious diseases. Targeting the above pathogenesis, probiotics exhibit unique therapeutic effects, such as inhibiting the inflammatory state, improving bowel symptoms, restoring flora steady and more. By reviewing the latest research studies on this topic, we are able to look into the relationship between gut microbiota and vascular inflammatory diseases.

【Key words】Gut microbiota; Vascular; Inflammation

近年来, 大量临床及流行病学研究已经清晰的描述了炎症反应与肥胖症、高脂血症、高血压病、糖尿病等代谢性疾病的关系。最新研究表明, 肠道菌群与血管内炎症性疾病具有重要关联, 肠道菌群通过多种机制促进肥胖及动脉粥样硬化。随着肠道菌群的研究越来越深入, 肠道菌群可通过多种机制参与血管内炎症性疾病的发生发展, 维持肠道菌群稳态对防治相关疾病具有重要意义。

1 概述

1.1 肠道菌群

人类的肠道微生物是指主要定植在大肠的真菌、病毒和细菌, 总量约为 100 万亿, 重达 2 kg, 其中细菌含量最多, 且细菌种类多达 500 多种, 统称为肠道菌群^[1]。根据表型不同, 肠道菌群中的 98% 可归入以下 4 门^[2]: 厚壁菌门(64%)、拟杆菌门(23%)、变形菌门(8%)和放线菌门(3%)。根据功能不同, 肠道菌群被

基金项目:国家自然科学基金项目(81328025); 上海市自然科学基金项目(12ZR1432200); 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012114)

作者简介:杨娟(1989—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事中医药防治心血管病研究。Email: 18321899283@163.com

通信作者:王佑华(1972—), 副主任医师, 博士后, 主要从事中医药防治心血管病研究。Email: doctorwyh@163.com

苑素云(1971—), 主任医师, 博士, 主要从事中医药防治心血管病研究。Email: yysy999@163.com

分为 3 类,即益生菌、有害菌和中性菌。益生菌:如双歧杆菌、乳酸杆菌等,是机体健康不可缺少的要素,它能发酵不能被机体消化的能源物质、刺激细胞生长、抑制有害菌、调节肠道功能、产生维生素、增强机体免疫力和防御某些疾病等。有害菌:其数量一旦增殖失控,就会产生有害物质,引发多种疾病。中性菌:如大肠杆菌、肠球菌等,在正常情况下对健康有益,一旦增殖失控,或其分布出现异常,也会引发某些疾病。

机体肠黏膜分泌出的黏液中含有多种抗菌肽,抗菌肽可发挥抗菌特性,阻止肠道菌群的过度生长,相反,肠道菌群的存在也影响着抗菌肽的表达^[3],因此人体在正常情况下,菌群结构相对稳定。但一旦外界环境或内在平衡受到破坏,肠道菌群数量、分布或比例发生改变,可以导致机体相关疾病的发生发展。

1.2 血管内炎症

研究表明^[4,5],以肥胖为基础的代谢性疾病,如糖代谢异常、脂质代谢紊乱、高胰岛素血症等,其体内的炎症介质均出现不同程度的升高。血管内炎症不同于传统的炎症,虽有炎症介质的升高,却没有典型的红、肿、热、痛的炎症反应,因此这里指出的血管内炎症,更多的是指与代谢性疾病相关的“慢性低度炎症”;但在某些特殊情况下,如内毒素血症,肠道内细菌通过破损的肠黏膜转运入血,引起全身系统的炎症反应速度则较快,这也属于血管内炎症范畴。

2 肠道菌群紊乱致血管内炎症性疾病的机制探析

2.1 影响能量代谢、促进肥胖

长期的能量吸收过多、消耗不足,则易引起肥胖。肠道菌群通过分泌特殊的碳水化合物激活酶,分解机体自身不能消化的多糖,诸如抗性淀粉、低聚糖和菊粉^[6],不仅增加了体内多余能量的吸收,还导致短链脂肪酸(SCFAs)的聚集,SCFAs 可以供给机体更多能量,但过多的 SCFAs 可引起胰岛素分泌过多,甚至产生胰岛素抵抗^[7]。SCFAs 受体 GPR43 的过表达,可通过抑制脂肪细胞的胰岛素信号转导抑制脂肪聚集^[8],调控 SCFAs 受体的表达或许可以成为改善机体能量代谢的重要靶点。

与正常人相比,肥胖人群肠道内的拟杆菌门比例偏低,厚壁菌门/拟杆菌门的比值偏高^[9]。梭菌属是厚壁菌门中非常重要且数量庞大的一类菌,肠道梭菌属的细菌代谢是导致机体能量摄入过度的主要原因之一^[10],且肥胖患者发生梭菌感染的风险更大^[11]。所以,肠道菌群比例失调可能是引起能量代谢失衡,导致以肥胖为基础的代谢性疾病出现的重要原因,不过这仍需要进一步的大样本研究加以证实。

2.2 影响脂质及胆碱代谢、促进动脉粥样硬化

既往研究证实^[12],活化的脂蛋白酯酶(LPL)是机体内水解血浆乳糜微粒和极低密度脂蛋白中三酰甘油的限速酶。血管生成素样蛋白 4 是与脂质代谢相关的分泌蛋白,主要在脂肪组织、肝脏、心脏以及巨噬细胞中表达,它通过将有活性的 LPL 二聚体转变为无活性的单体来抑制 LPL 的活性,抑制 LPL 水解三酰甘油^[13]。小肠细胞也可以表达并分泌血管生成素样蛋白 4,肠道菌群通过抑制血管生成素样蛋白 4 的表达使 LPL 活性增强^[14],继而生成更多的游离脂肪酸(FFA),一部分 FFA 在心肌、骨骼肌氧化分解供能,多余的 FFA 可再次合成三酰甘油储存于肝脏或脂肪细胞中。近年研究发现^[15],FFA 可通过氧化应激、减少一氧化氮途径引起大动脉内皮细胞损伤,导致以动脉粥样硬化为基础的心血管疾病的发生发展。FFA 还可能通过刺激环氧化物酶 1 增加前列环素 2 的生成^[16],引起血管内炎症反应,进一步加重相关病变。

另有研究发现^[17],食物中的胆碱在肠道菌群的作用下生成三甲胺(trimethylamine, TMA)并被人体吸收, TMA 主要被肝细胞微粒体酶之一黄素单氧化酶 3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO₃)氧化生成氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO), TMAO 可使巨噬细胞表面的清除受体分化抗原 36、清道夫受体 A 水平升高,造成胆固醇在巨噬细胞中的堆积以及泡沫细胞的形成,促进动脉粥样硬化,而且对小鼠进行连续 3 周广谱抗生素的预处理后,肠道内主要菌群被消除,此时再给予高胆碱饮食喂养, TMAO 水平则为零。Tang 的临床研究,给予 40 例健康受试者高胆碱饮食,再使其中 6 例受试者连续服用 1 周的抗生素后服用高胆碱饮食,最后对所有受试者进行 1 个月后的跟踪随访,观察这 3 个不同节点 TMAO 及其他胆碱代谢物的水平变化,结果发现,使用抗生素后再给予高胆碱饮食,机体的 TMAO 及其他胆碱代谢物水平受到明显抑制,与其他节点表现出明显的统计学差异。而且 Tang 对 4 007 例入组时无急性冠状动脉综合症的受试者进行了 3 年的随访研究,最终证实 TMAO 水平与终点心血管不良事件(如死亡、心肌梗死、脑卒中)的发生呈正相关。由此可见,肠道菌群参与了 TMAO 及其他胆碱代谢物的生成过程,从而促使以动脉粥样硬化为基础的心血管疾病的发生发展,但目前肠道菌群-宿主-胆碱的共同代谢作用机制尚未被完全阐明,需要进一步的研究探索。

2.3 细菌纵向移位、引发内毒素血症

内毒素,即脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是肠道内革兰氏阴性细菌细胞壁的主要成分,也是重要的

热源质, LPS 由类脂 A、核心寡聚糖和 O-多糖侧链构成。炎症性肠病、肠梗阻、应激或机体免疫力下降等, 都可能导致肠黏膜上皮细胞屏障功能受损, 肠道内细菌转运入血, 类脂 A 与体液中的 LPS 结合蛋白结合形成复合物^[18], 再结合于炎症细胞膜受体 CD14, 从而激活单核细胞、巨噬细胞, 促进内源性细胞因子如白介素 (IL) 6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及黏附分子的释放, 促进血管内炎症反应^[19]。临床研究发现^[20-24], 许多心血管疾病诸如冠心病、高血压、心力衰竭、心律失常以及心脏性猝死的发生发展均与血管内炎症状态有关, 其中与高敏 C 反应蛋白、IL-6 以及 TNF- α 的水平升高更具关联性。

而且, 益生菌也可能引发机体的炎症反应, 如肠道的双歧杆菌也可通过血行播散、唾液传播的途径引发机体的严重炎症性疾病, 诸如化脓性腹膜炎、菌血症、败血症、肺炎、心包炎和尿路感染等, 给小鼠腹部注射长双歧杆菌, 局部中性粒细胞和局部的炎症因子水平明显升高^[25]。长双歧杆菌可致早产儿发生菌血症、呼吸道感染、肺气肿的个案也已经被报道^[26]。所以临床工作中, 当患者的肠黏膜上皮细胞屏障功能受损时, 应当慎用菌类药物。

3 调节肠道菌群缓解血管内炎症状态的研究进展

3.1 体外研究

体外研究发现, 以短双歧杆菌 IPLA20004 作用于肠上皮细胞 HT29, 可以上调趋化因子配体 6、趋化因子受体 7、补体 C3 以及蛋白质 C3 α 、细胞角蛋白-8 的水平, 有助于增强肠黏膜的固有免疫及肠上皮的屏障功能^[27]。

同样, 以钠十二烷基硫酸盐作用于肠上皮细胞 HT29 细胞模拟慢性炎症状态时, 植物乳杆菌 PBS067、瑞特乳杆菌 PBS072、鼠李糖乳杆菌 PBS070 具有较强的刺激 IL-4 的释放、降低 TNF- α 水平的作用; 急性炎症状态时, 植物乳杆菌 PBS067、瑞特乳杆菌 PBS072、鼠李糖乳杆菌 PBS070 以及长双歧杆菌 PBS108 可以进一步刺激 IL-4 的释放, 但 TNF- α 下降程度与无任何处理因素的空白组无明显差异; 相比之下, 酵母菌 PBS073 和乳酸双歧杆菌 PBS075 调节炎症因子的作用则较小^[28]。

以克罗恩患者的肠黏膜为培育对象, 大肠杆菌可以显著升高培养液中 TNF- α 、干扰素 γ 、IL-2、IL-6、IL-8 和趋化因子 1 的水平, 活的乳酸杆菌正好可以预防或抵消大肠杆菌的促炎作用, 但从乳酸杆菌中提取的 DNA 却没有类似的抗炎作用^[29]。

一项研究从健康人口腔唾液以及生牛奶中成功提取 87 种乳酸杆菌, 进而对提取的乳酸杆菌进行鉴

定, 发现其中属于酵母菌、副干酪乳杆菌和乳酸菌的 8 个菌株, 具有抗铜绿假单胞菌的弹性蛋白酶和菌膜形成的特性, 这在防治肺炎方面具有一定潜力, 但还需要进一步的体内研究加以论证^[30]。

3.2 动物实验

针对慢性哮喘小鼠的研究发现^[31], 短双歧杆菌 M-16V 和鼠李糖乳酸杆菌 NutRes 1 均可以显著降低哮喘小鼠巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞以及促炎因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-17a 和 TNF- α 的水平, 同时增加 Toll 样受体 (TLR) 9 的表达, 而 TLR9 已经被证明是动脉粥样硬化的保护性因素^[32]。

将长双歧杆菌 MM-2 作用于被流感病毒感染的小鼠^[33], 经检测 MM-2 组小鼠肺泡灌洗液中的干扰素- α 水平是空白组的 1.2 倍, 且 IL-6 和 TNF- α 的水平显著低于空白组。干扰素- α 由被感染的细胞分泌, 是自然杀伤细胞 (NK 细胞) 的激活剂, 发挥调停细胞毒性的作用。可见长双歧杆菌 MM-2 在抗病毒、抑制炎症方面具有显著作用。

长双歧杆菌的另一种亚型——婴儿沙门菌, 可以降低编码促炎因子 IL-6、趋化因子配体 1、TNF- α 、IL-23、一氧化氮合酶 2 以及 TLR 2 的信使 RNA 的表达, 从而改善炎症状态^[34]。不过另一项以头孢曲松钠诱导的腹泻小鼠的研究却发现, 婴儿沙门菌在改善炎症因子方面的作用并不显著, 丁酸梭菌与婴儿沙门菌联合服用对调节肠道菌群和炎症因子的作用较单一益生菌的效果更为显著^[35]。

LPS 和半乳糖胺 (GalN) 诱导的 wistar 雄性大鼠急性肝损伤的研究发现^[36], 乳酸杆菌通过抑制 LPS/GalN 触发丝裂原活化蛋白激酶亚型 ERK、JNK 和 p-38 信号通路的磷酸化并增加 TLR 2、TLR9 和过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 的表达, 降低了血清中内毒素、TNF- α 、IL-1 β 和一氧化氮的质量浓度, 免疫组化技术也进一步证实补充乳酸杆菌可以减少肝脏炎症, 降低过氧化物酶活性, 减少肝脏中 IL-1 β 和一氧化氮合酶的表达。

以 10% 高脂饮食喂养的小鼠, 其促炎因子水平偏高, 如趋化因子配体 2、趋化因子受体 2、TNF- α 、细胞间黏附分子 1、纤溶酶原激活物抑制剂和瘦蛋白; 但在 10% 高脂饮食 + 加氏乳酸杆菌 SBT2055 组, 除了细胞间黏附分子 1, 其他促炎因子的水平均低于 10% 高脂饮食组。而且 10% 高脂饮食 + 加氏乳酸杆菌 SBT2055 组中发挥抗炎作用的脂联素水平最高, 且小鼠体质量、脂肪量和三酰甘油水平均显著低于 10% 高脂饮食组。所以, 加氏乳酸杆菌 SBT2055 在改善炎症

状态、促进脂质代谢方面具有显著作用^[37]。

棒状乳杆菌 CECT5711 不仅可降低血清中 LPS 水平从而缓解内毒素血症,而且可减少肝脏中 TNF- α 的表达进而改善炎症状态,同时增加一氧化氮的生物利用度,以利于血管内皮功能的改善^[38]。干酪乳杆菌 CRL431 可降低促炎因子 IL-6、IL-17 和 TNF- α 的水平,并且减少小鼠肝脏中免疫细胞的浸润,降低脂肪细胞分泌单核细胞趋化因子,进而减少巨噬细胞的积聚,降低血管内炎症状态^[39]。

另一项针对旋毛虫诱导的肠易激综合征小鼠的研究揭示^[40],补充双歧杆菌和乳酸杆菌不仅可以缓解肠道症状,改善肠道通透性和屏障功能,修复肠黏膜,还可以抑制促炎因子 IL-6、IL-17 的释放,减轻血管内炎症状态,然而链球菌并没有上述作用。

3.3 临床研究

如前所述,肠道菌群可通过破损的肠黏膜进入血液,引发内毒素血症,导致慢性低度炎症,最终诱发一系列代谢性疾病。补充益生菌可增加胰高血糖素样肽-2 的表达及紧密连接蛋白的水平,胰高血糖素样肽-2 可刺激肠黏膜生长,与紧密连接蛋白共同提高肠屏障功能,避免细菌纵向移位,降低血管内炎症水平^[41]。一项临床研究将 50 例 2 型糖尿病患者随机分至益生菌组(发酵乳+嗜酸乳杆菌 LA5+乳酸双歧杆菌 BB12)和安慰剂组(发酵乳),给药 6 周后发现,益生菌组患者的果胺糖、糖化血红蛋白水平更低,抗炎因子 IL-10 和脂联素的水平更高,可见嗜酸乳杆菌 LA5 和乳酸双歧杆菌 BB12 在控制血糖、改善炎症状态方面具有一定的作用^[42]。另一项研究将 30 例代谢综合征患者分配到益生菌组(干酪乳杆菌)和对照组(西医标准化治疗),服药 12 周,最终却未能发现干酪乳杆菌在改善炎症状态、内皮功能、胰岛素敏感性及胰岛 β 细胞方面的作用,或许服用干酪乳杆菌的剂量、频次还有待改进^[43]。研究表明糖尿病患者普遍存在肠道菌群失调,但由于受到年龄、性别、地域及饮食结构的影响,研究者对失调菌属的种类并没有一致的结论^[44]。因此,为了更有针对性的调节肠道菌群,完善相应人群的菌群结构研究是很有必要的。

高胆固醇血症是心血管疾病诸如动脉粥样硬化、冠心病、脑卒中的危险因素,血液中过多的胆固醇可以促进脂质斑块的形成,加重血管内的炎症反应。益生菌对心血管存在保护作用,双歧杆菌等微生物可通过胆盐水解酶水解氨基化合物,阻断胆盐的肠肝循环,降低血清胆固醇^[45]。研究证实,以嗜酸乳杆菌和双歧杆菌联合作用于高胆固醇血症患者,患者的总胆固醇和低密度脂蛋白水平得到降低,但其高密度脂蛋

白水平也降低了,如何有效避免这一情况还需进一步的研究探索^[46]。而且,短双歧杆菌 B-3 可以有效减少肥胖患者的脂肪重量,降低 γ 谷氨酰转肽酶利胆,降低高敏 C 反应蛋白从而发挥抗炎作用^[47]。

4 展望

总之,人体肠道菌群通过多种机制参与机体的代谢过程。现有研究表明,肠道菌群是影响血管内炎症状态的因素之一,恢复肠道菌群稳态是防治相关疾病可供选择的手段。然而,由于肠道菌群的多样性,其参与血管内炎症性疾病的机制尚未被完全阐明。通过补充益生菌对抗血管内炎症的有效性、安全性以及具体操作方法,尚未在临床上形成规范,也需要更多的临床研究来证实,以调节肠道菌群为靶向的研究仍需进一步深入。

【参考文献】

- [1] Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease [J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(2): 151-167.
- [2] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638.
- [3] Nuding S, Antoni L, Stange EF. The host and the flora [J]. *Dig Dis*, 2013, 31(3-4): 286-292.
- [4] Sargent J. Obesity: rethinking inflammation and adipocyte homeostasis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(8): 446.
- [5] van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences [J]. *Neth J Med*, 2013, 71(4): 174-187.
- [6] El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JJ, et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(7): 497-504.
- [7] Tang C, Ahmed K, Gille A, et al. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes [J]. *Nat Med*, 2015, 21(2): 173-177.
- [8] Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1829.
- [9] Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 100.
- [10] 彭喜春, 黄嘉成. 肠道梭菌在机体能量过度摄入中的作用 [J]. *现代食品科技*, 2014, 3: 262-265.
- [11] Jihad B, Raymond F, Julnar M, et al. Obesity as a risk factor for clostridium difficile infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): 489-493.
- [12] Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(2): E271-288.
- [13] Kotzbeck P, Zechner R. Angiotensin-like 4: an endogenous break of intestinal lipid digestion [J]. *Mol Metab*, 2014, 3(2): 88-89.
- [14] Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 979-984.
- [15] 傅娟, 谷翔. 游离脂肪酸与冠心病之间的关系及发展 [J]. *医药前沿*, 2012, 27: 149-150.

- [16] Jaimes A, Ping H, Runxia T, et al. Human glomerular endothelium: interplay among glucose, free fatty acids, angiotensin II, and oxidative stress [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(1): F125-F132.
- [17] Zeneng W, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [18] Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2013, 31(4): 334-342.
- [19] Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein [J]. *Science*, 1990, 249(4975): 143-1433.
- [20] Mahalle N, Garg M, Kulkarni M, et al. Association of inflammatory cytokines with traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in Indians with known coronary artery disease [J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2014, 4(5): 706-712.
- [21] González GE, Rhaleb NE, D' Ambrosio MA, et al. Deletion of interleukin-6 prevents cardiac inflammation, fibrosis and dysfunction without affecting blood pressure in angiotensin II-high salt-induced hypertension [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(1): 144-152.
- [22] Fedacko J, Singh RB, Gupta A. Inflammatory mediators in chronic heart failure in North India [J]. *Acta Cardiol*, 2014, 69(4): 391-398.
- [23] Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(2): 193-197.
- [24] Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, et al. Inflammation and sudden cardiac death in a community-based population of older adults: the Cardiovascular Health Study [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(10): 1425-1432.
- [25] Tena D, Losa C, Medina MJ, et al. Peritonitis caused by *Bifidobacterium longum*: case report and literature review [J]. *Anaerobe*, 2014, 27: 27-30.
- [26] Zbinden A, Zbinden R, Berger C, et al. Case series of *Bifidobacterium longum* bacteremia in three preterm infants on probiotic therapy [J]. *Neonatology*, 2014, 107(1): 56-59.
- [27] Sánchez B, González-Rodríguez I, Arbolea S, et al. The effects of *Bifidobacterium breve* on immune mediators and proteome of HT29 cells monolayers [J]. *Biol Med Res Int*, 2015, 2015: 479140.
- [28] Presti I, D'Orazio G, Labra M, et al. Evaluation of the probiotic properties of new *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains and their in vitro effect [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(13): 5613-5626.
- [29] Llopis M, Antolin M, Carol M, et al. *Lactobacillus casei* downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(2): 275-283.
- [30] Alexandre Y, le Berre R, Barbier G, et al. Screening of *Lactobacillus* spp. for the prevention of *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infections [J]. *BMC Microbiol*, 2014, 14: 107.
- [31] Seil S, Mary EM, Si C, et al. *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus rhamnosus* treatment is as effective as budesonide at reducing inflammation in a murine model for chronic asthma [J]. *Respir Res*, 2014, 15: 46.
- [32] Koulis C, Chen YC, Hausding C, et al. Protective role for Toll-like receptor-9 in the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(3): 516-525.
- [33] Kawahara T, Takahashi T, Oishi K, et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model [J]. *Microbiol Immunol*, 2015, 59(1): 1-12.
- [34] Underwood MA, Arriola J, Gerber CW, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. infantis in experimental necrotizing enterocolitis: alterations in inflammation, innate immune response, and the microbiota [J]. *Pediatr Res*, 2014, 76(4): 326-333.
- [35] Ling Z, Liu X, Cheng Y, et al. *Clostridium butyricum* combined with *Bifidobacterium infantis* probiotic mixture restores fecal microbiota and attenuates systemic inflammation in mice with antibiotic-associated diarrhea [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 582048.
- [36] Wang Y, Xie J, Li Y, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* Zhang reduces pro-inflammatory cytokine production and hepatic inflammation in a rat model of acute liver failure [J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(2): 821-831.
- [37] Miyoshi M, Ogawa A, Higurashi S, et al. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of pro-inflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice [J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(2): 599-606.
- [38] Toral M, Gomez-Guzman M, Jimenez R, et al. The probiotic *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127(1): 33-45.
- [39] Novotný N, Nunez I, Maldonado Galdeano C, de Moreno de LeBlanc A, et al. *Lactobacillus casei* CRL 431 administration decreases inflammatory cytokines in a diet-induced obese mouse model [J]. *Nutrition*, 2015, 31(7-8): 1000-1007.
- [40] Huan W, Jing G, Wenfeng W, et al. Are there any different effects of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus* on intestinal sensation, barrier function and intestinal immunity in PI-IBS mouse model? [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90153.
- [41] Cani PD, Possemiers S, van de Wiele T. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability [J]. *Gut*, 2009, 58: 1091-1093.
- [42] Hercia M, Livia T, Karina S, et al. Effects of probiotics on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *FASEB J*, 2015, 29(meeting abstract): 9226.
- [43] Tripoli NJ, Leber B, Blatt D, et al. Short communication: effect of supplementation with *Lactobacillus casei* Shirota on insulin sensitivity, β -cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome—A pilot study [J]. *J Dairy Sci*, 2013, 96(1): 89-95.
- [44] Canxia H, Yujuan S, Wei S. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes [J]. *Nutr Res*, 2015, 35(5): 361-367.
- [45] 赵莹, 付军. 肠道菌群与心血管疾病的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5): 1443-1444.
- [46] Rerksupphol S, Rerksupphol LA. Randomized Double-blind Controlled Trial of *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(3): KC01-04.
- [47] Minami J, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial [J]. *J Nutr Sci*, 2015, 4: e17.

收稿日期: 2015-10-08 修回日期: 2016-02-05