

益生菌抗衰老功能的研究进展

文 / 郑晓楠 张 昊 郭慧媛 任发政 中国农业大学教育部-北京市共建功能乳品重点实验室

【摘要】 本文针对益生菌的抗衰老功能，论述了体内、体外评价益生菌抗衰老功能的研究方法以及益生菌的抗衰老作用，并探讨了其发展前景，为今后的研究提出了方向。

关键词： 益生菌；抗衰老；研究进展

截止到2008年底，我国老年人口达到1.69亿，占总人口数的12.79%，人口老龄化问题日渐严重。寻找抗衰老的活性物质，并研究其抗衰老机理是近年来研究的热点。在酵母菌、线虫、果蝇以及高等哺乳动物等模型动物身上，多种天然产物的抗衰老活性已被证实^[1]。但这些天然的抗衰老活性物质并不适合大范围应用，其原因主要有：来源较为单一，分离纯化成本较高，某些抗衰老药物具有一定的副作用。而益生菌作为潜在的抗衰老物质，具有安全性较高，菌株来源广泛易得，成本较低等优势。本文综合了国内外益生菌抗衰老功能的相关研究报道，就益生菌潜在的抗衰老作用及其评价模型进行了探讨。

1 益生菌概述

1907年，俄国细菌学家Metchnikoff首次发现，服用含活性乳酸菌的发酵乳可以调节人体肠道菌群，从而延缓机体衰老^[2]。自20世纪80年代开始，人们逐渐认识到某些肠道菌群在调节和维持人体健康中发挥的重要作用，并提出了益生菌（Probiotics）的概念。目前公认的益生菌定义是FAO/WHO及Reid（2003）提出的，其定义为：益生菌是活的微生物，当摄入足够数量时，可以对宿主健康产生帮助^[3]。

1.1 益生菌的益生功能

益生菌的益生作用是指某种微生

益生功能	具体作用
调节肠道菌群	缓解肠易激综合症
	缓解肠道炎症
	益生菌在肠道定植，抑制内源和外源致病菌生长
免疫调节	增强先天性免疫功能
	平衡免疫反应，进而缓解肠道炎症，减轻婴儿过敏症状
代谢活性	分解胆盐，降低血清胆固醇
	水解乳糖，改善乳糖不耐症
	为肠上皮细胞提供短链脂肪酸、叶酸等物质，降低肠道肿瘤风险
	降低肠道毒性物质及致癌水平，降低肠道肿瘤风险

物制剂或发酵制品通过调节宿主黏膜与系统免疫功能，改善肠道营养与菌群平衡，对宿主所产生的有益的生理作用^[4]。大量报道证实，益生菌对宿主具有多种益生功能。目前已经有确切试验证实的益生菌生理功能如表1所示。但益生菌的抗衰老功能研究相对较少，主要集中在抗氧化、免疫调节功能以及调节肠道菌群3个方面。

1.2 益生菌与机体衰老

人类的消化道中蕴藏有 1×10^{14} 个活细菌，是人体细胞总数的10倍。肠道微生物种类至少有500种，主要由厌氧菌、兼性厌氧菌、好氧菌组成，其中专性厌氧菌占97%~99%。根据菌株对宿主的作用可将定居于胃肠道的菌群分为共生型、条件致病菌和病原菌3类。

从人出生至衰老死亡，肠道菌群始终处在动态变化的过程中。婴儿出生

后，细菌迅速在肠道定植，首先是大肠杆菌、链球菌等好氧菌，1周后好氧菌数量下降，双歧杆菌数量上升，成为主要菌株^[6]；幼儿到成年时期，肠道中的菌群经过乳杆菌、拟杆菌等数量逐渐上升以及双歧杆菌的数量略有下降的过程后，形成相对稳定的菌群结构^[6]；机体逐渐衰老进入老年后，双歧杆菌、拟杆菌等数量和种类显著下降，梭杆菌、产腐败物梭状芽孢杆菌等兼性厌氧菌数量显著上升，肠道菌群呈多样性^[6, 7]。综上所述，随着机体的衰老，肠道菌群会发生变化，肠道菌群中的双歧杆菌、拟杆菌等逐渐下降，而梭杆菌、产腐败物梭状芽孢杆菌等逐渐上升。益生菌作为肠道菌群中对宿主具有有益作用的菌群，可影响肠道菌群，进而延缓衰老。

2 益生菌抗衰老功能的评价模型

衰老即机体生理功能随年龄增长

而退化的现象。我国老龄化问题日趋严重,寻找抗衰老活性物质,研究其抗衰老机理始终是衰老相关领域的研究热点。综合国内外益生菌抗衰老的相关文献,目前益生菌抗衰老功能的评价方法分为体内与体外2种,其中以体内抗衰老评价方法为主。

2.1 体外抗衰老功能的评价

益生菌体外抗衰老活性的评价主要集中在与衰老相关的抗氧化功能研究方面。目前已经证实,乳杆菌、双歧杆菌菌体或发酵产物具有抗氧化能力,且不同菌株抗氧化活性差异较大。2010年,Takashi Kuda等人对日本传统发酵食品中分离的菌株*Lactobacillus plantarum*的抗氧化能力进行了研究,发现其可有效清除氧自由基^[8]。2008年,Zanoni S等人的研究也证实3株益生菌具有抗脂质过氧化的功能。除此之外,益生菌还具有清除DPPH自由基^[9]、羟基自由基^[10]、还原铁离子^[11]以及螯合亚铁离子^[11]等功能。

此外,彭艳华等还在细胞水平上研究了益生菌的抗衰老功能。其分离纯化了两歧双歧杆菌脂磷壁酸(Lipoteichoic Acids, LTA)后,利用人胚肺成纤维细胞研究了LTA的抗衰老作用。结果显示,双歧杆菌LTA可以显著增加细胞分裂次数,增强细胞活力,延缓细胞衰老表征,降低p21表达,增强cyclin E和CDK2的表达水平^[12]。由此可推断,双歧杆菌菌体细胞壁成分可能是其抗衰老活性的来源。

2.2 体内抗衰老功能的评价

益生菌体内抗衰老功能研究主要采用啮齿类动物模型,如基因突变鼠、D-半乳糖诱导早衰鼠。2009年, Kimoto-Nira等以1月龄SAMP6早衰小鼠为动物模型,连续饲喂*Lactococcus lactis* G50热致死菌体11个月,发现其可改善小鼠衰老所致体重降低和粪便中产生H₂S的细菌数量的现象^[13]。2008

年, Vidal等人以21月龄C57BL/6J衰老小鼠为模型,研究了*Lactobacillus paracasei* NCC2461的抗衰老功能,发现这株益生菌可以增强T细胞免疫功能,降低迟发型超敏反应,并且调节肠道菌群功能^[14]。2008年,张宏娟等人以D-半乳糖诱导早衰昆明鼠为模型,发现*Bifidobacterium bifidum*菌株细胞壁LTA可增加昆明鼠的骨比重,延缓胸腺、肾脏、脑、睾丸衰老^[15]。2007年, Kimoto-Nira等人采用1月龄的SAMP6早衰小鼠为模型,研究发现*Lactococcus lactis subsp. cremoris* H61菌株可以降低血液脂质过氧化水平,增加骨密度,增强脾细胞功能^[16]。上述研究均证实,益生菌菌体或菌体成分具有降低实验鼠衰老表征,延缓重要器官衰老,增强机体免疫功能,降低体内氧化水平,抑制肠道腐败菌生长等作用。尤其在免疫调节相关研究方面,已经证实乳杆菌、乳球菌等可以增强实验鼠先天性免疫功能,改善衰老所致的免疫失调,增强免疫器官功能。

近年来,秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*, 简称*C. elegans*)已经成为衰老研究中,国际通用的模型。秀丽隐杆线虫是一种生活在土壤中的小型线虫,其生命周期短,平均寿命为20天左右(20℃);饲喂方法简单,成本低,易于实验室展开大规模研究;以细菌为食;衰老调控机制相对简单,其中大部分衰老信号调控机制已经阐明,且信号通路在进化上极为保守。由此可知,秀丽隐杆线虫非常适合益生菌抗衰老功能评价及延寿作用机制的研究。2007年,日本学者Ikeda等利用秀丽线虫研究了益生菌的抗衰老作用。结果显示,饲喂不同乳酸菌、双歧杆菌菌株均能显著延长线虫平均寿命,延长率在17%~33%之间。2株双歧杆菌*Bifidobacterium infantis*和*Bifidobacterium*

*longum*分别延长了线虫寿命的29%和17%^[17]。该研究直接证实了饲喂益生菌可以延缓模式生物的衰老,延长宿主寿命。同时研究证实,双歧杆菌在延缓线虫衰老的同时,增强了线虫对*Salmonella enterica*、*Legionella pneumophila*致病菌的抵抗能力^[17, 18],证明双歧杆菌激活了线虫的先天性免疫功能。

3 益生菌潜在的抗衰老作用

3.1 调节肠道菌群

人体肠道菌群组成多样,菌群与机体的交互作用复杂。目前研究推断,肠道菌群可能通过代谢产物影响机体的衰老进程。E·Ottaviani等人提出,作为机体的小型微生态环境,肠道菌群平衡的维持是延长机体寿命的潜在抗衰老措施^[19]。肠道中的拟杆菌具有较强的大分子多糖降解能力,其可以在能量来源较低的大肠中,分解人体不能代谢的大分子多糖,形成寡糖、单糖,供肠道其它菌利用,在肠道中发挥重要作用。稳定的能量来源可使肠道菌群组成保持相对稳定,从而降低致病菌感染的风险^[20]。在衰老过程中,机体的味觉、嗅觉功能退化,牙齿缺失,咀嚼功能退化等导致老年人膳食的不平衡,胃肠道活动减弱使食物残渣在消化道内停留时间延长,易产生腐败菌。肠道中梭杆菌、脱硫弧菌等腐败菌可以分解利用食物中的蛋白质、含硫化合物等,产生生物胺、H₂S等腐败产物,腐败物被肠道吸收后进入血液,对大脑、肝脏等器官直接产生毒害,加速机体衰老^[21]。双歧杆菌、乳酸菌及部分梭状芽孢杆菌、普氏梭杆菌等可以分解糖类,形成乙酸、乳酸、丙酸、丁酸等短链脂肪酸,显著降低肠道内的pH值,抑制其它有害菌生长,延缓机体衰老^[22]。

3.2 抗氧化功能

机体衰老的自由基理论称,衰老

是机体自由基不断积累的过程^[23]。自由基会使机体受到氧化损伤,比如·OH会与不饱和脂肪酸发生反应,改变细胞膜的完整性并使膜流动性下降,·OH还会使DNA的脱氧核糖遭到破坏,从而产生基因突变、DNA永久损伤和细胞死亡等严重后果,进而加速机体的衰老。健康机体内,自由基会不断被清除,达到自由基产生和清除的平衡^[24]。氧化应激是指自由基产生和清除之间平衡的失调,其导致的危害为氧化损伤。已有研究表明,随着年龄的不断增大,氧化应激会逐渐增加^[25]。因此,增强机体的抗氧化能力可以延缓机体衰老的进程。益生菌大部分为兼性厌氧菌,尤其是双歧杆菌为严格厌氧菌,菌体内抗氧化酶类,如SOD活性较低^[26],然而其仍然表现出一定的抗氧化活性,说明非酶类菌体成分或代谢产物可能具有抗氧化功能。

3.3 调节免疫

近年来的研究发现,免疫衰老可能是机体衰老的原因之一。老年人机体免疫系统功能降低,不能正确响应环境压力,而处于一种系统性的低水平炎症状态,这种现象被称为“炎症衰老”^[27]。肠道免疫系统是机体免疫调节的重要部分,肠道菌群与免疫细胞的交互作用直接影响机体的免疫调控。研究已经证实,肠道菌群可以直接影响老年人的机体炎症水平^[28]。

目前,研究发现益生菌可以通过调节机体免疫系统延缓衰老。Ouweland与Turchet等分别对双歧杆菌与乳杆菌进行了研究,发现菌株可以调节免疫系统,降低体内炎症水平,降低感染率^[29,30]。2011年,赵亮等也以秀丽隐杆线虫为模型研究了双歧杆菌的抗衰老功能,发现双歧杆菌可以通过调节线虫免疫信号通道中的DAF-16转录因子的活性,延长线虫的寿命^[31]。

4 小结与展望

益生菌较其它抗衰老物质具有安全性高,菌株来源更广泛,成本更低的优势,因此益生菌作为抗衰老物质具有广泛的研究前景。目前,益生菌抗衰老功能的体外评价主要集中在抗氧化功能方面,体内评价主要采用的动物实验模型有基因突变鼠、D-半乳糖诱导早衰鼠以及在衰老研究中广泛应用的秀丽隐杆线虫。现有研究发现,益生菌的抗衰老功能主要体现在调节肠道菌群,改善肠道功能,调节机体免疫及抗氧化等方面。但以上几种抗衰老功能是否具有协同作用,以及益生菌抗衰老的作用机制尚不明确。因此,今后的研究重点应放在:一是扩大益生菌的种类,研究不同菌株间抗衰老功能的差异性;二是对益生菌中具有延缓衰老作用的活性成分进行分离鉴定;三是加强对益生菌的抗衰老机制的研究。

[基金支持:“十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAD28B07, 2011AA100903);北京市科技计划项目(D101105046010001)]

参考文献

- [1] Nadine S. Kerstin P. Ralph M, et al. Catechin induced longevity in *C. elegans*: From key regulator genes to disposable soma. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2009, 130 (8): 477-486.
- [2] Metchnikoff E. The prolongation of life: optimistic studies. In: Mitchell C (eds) *Lactic acid inhibiting intestinal putrefaction*. London: William Heinemann, 1907: 161-183.
- [3] Reid G, Sanders M E, Gaskins H R, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2003 (37): 105-18.
- [4] 胡会萍. 益生菌及其在功能食品中的应用. *食品研究与开发*, 2007 (128): 173-175.
- [5] Parvez S, Malik K A, Kang S A, Kim H Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*, 2006 (100): 1171-1185.
- [6] Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutrition Reviews*, 1992 (50): 438-446.

- [7] Woodmansey E J. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology*, 2007 (102): 1178-1186.
- [8] Kuda T, Kaneko N, Yano T, Mori M. Induction of superoxide anion radical scavenging capacity in Japanese white radish juice and milk by *Lactobacillus plantarum* isolated from ajinarezushi and kaburazushi. *Food Chemistry*, 2010 (120): 517-522.
- [9] 张博文, 张肃, 雷浪伟, 等. 太空搭载对短双歧杆菌A04体外抗氧化能力的影响. *食品科学*, 2007 (8): 261-266.
- [10] 胡晓丽, 孙进, 乐国伟, 等. 抗氧化乳酸菌在体外结肠环境清除羟自由基的研究. *中国微生物学杂志*, 2009 (6): 488-496.
- [11] 张江巍, 曹郁生, 李海星, 等. 乳酸菌抗氧化活性及检测方法. *中国乳品工业*, 2005 (9): 53-56.
- [12] 彭艳华. 双歧杆菌脂磷壁酸延缓细胞衰老的作用及其机制的初步探讨: [硕士论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2008.
- [13] Kimoto-Nira H, Mizumachi K, Okamoto T, et al. Influence of long-term consumption of a *Lactococcus lactis* strain on the intestinal immunity and intestinal flora of the senescence-accelerated mouse. *British Journal of Nutrition*, 2009 (102): 181-185.
- [14] Vidal K, Benyacoub J, Moser M, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 on antigen-specific T-cell mediated immune responses in aged mice. *Rejuvenation Research*, 2008, 11 (5): 957-964.
- [15] 张宏娟, 王跃, 刘明方, 等. 双歧杆菌脂磷壁酸对D-半乳糖致衰老小鼠表型的影响. *中国微生物学杂志*, 2008, 20 (3): 219-221.
- [16] Kimoto-Nira H, Suzuki C, Kobayashi M, et al. Anti-ageing effect of a lactococcal strain: analysis using senescence-accelerated mice. *British Journal of Nutrition*, 2007 (98): 1178-1186.
- [17] Ikeda T, Yasui C, Hoshino K, et al. Influence of lactic acid bacteria on longevity of *Caenorhabditis elegans* and host defense against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007 (73): 6404-6409.
- [18] Komura T, Yasui C, Miyamoto H, Nishikawa Y. *Caenorhabditis elegans* as an alternative model host for *Legionella pneumophila*, and protective effects of *Bifidobacterium infantis*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2010 (76): 4105-4108.
- [19] Ottaviani E, Ventura N, Mandrioli M, et al. Gut microbiota as a candidate for lifespan extension: an ecological/evolutionary

perspective targeted on living organisms as metaorganisms. *Biogerontology*, 2011 (12) : 599-609.

[20] Woodmansey E J. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology*, 2007 (102) : 1178-1186.

[21] Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutrition Reviews*, 1992 (50) : 438-446.

[22] Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Research Reviews*, 2010 (9) : 107-116.

[23] Boveris A, Fraga C G. Oxidative stress in aging and disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 2004 (25) : 1-4.

[24] Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Cytotoxic effects of B lymphocytes mediated by reactive oxygen species. *Current Pharmaceutical*

Design, 2004 (10) : 841-853.

[25] Jain S, Yadav H, Sinha PR. Antioxidant and cholesterol assimilation activities of selected lactobacilli and lactococci cultures. *Journal of Dairy Research*, 2009 (76) : 385-391.

[26] Zaroni S, Pompei A, Cordisco L, et al. Growth kinetics on oligo- and polysaccharides and promising features of three antioxidative potential probiotic strains. *Journal of Applied Microbiology*, 2008 (105) : 1266-1276

[27] Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, et al. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Molecular and Cellular Gerontology*, 2000 (6) : 244-254.

[28] Guigoz Y, Dore J, Schiffrin E J. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Current Opinion*

in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2008 (11) : 13-20.

[29] Ouwehand AC, Bergsma N, Parhiala R, et al. *Bifidobacterium* microbiota and parameters of immune function in elderly subjects. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2008 (53) : 18-25.

[30] Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, et al. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2003, 39 (8) : 75-77.

[31] 赵亮. 长寿老人源双歧杆菌延长线虫衰老: [博士论文]. 北京: 中国农业大学, 2011.

相关链接

益生菌具有抗氧化，清除体内自由基的功能

在衰老过程中，机体不足以消除不断积累的自由基，而造成机体的氧化应激明显增强，不仅造成大分子物质，如蛋白质、核酸等的氧化损伤，

还会对免疫系统产生有害的影响。2010年，Takashi Kuda等对日本传统发酵食品中分离的菌株 *Lactobacillus plantarum* 的抗氧化能力进行研究。结

果表明，这株植物乳酸菌可以有效清除氧自由基。另一项研究也表明，益生菌具有铁离子还原能力、亚铁离子螯合能力等抗氧化功能。

益生菌脂磷壁酸可增强细胞活力，延缓细胞衰老表征

我国学者彭艳华等在细胞水平研究了益生菌抗衰老功能。其分离纯化两歧双歧杆菌脂磷壁酸 (LTA) 后，利用人胚肺成纤维细胞研究了LTA的抗衰

老作用。结果显示，两歧双歧杆菌LTA可以显著增加细胞分裂次数，增强细胞活力，延缓细胞衰老表征，降低p21表达，增强cyclin E和CDK2的表达水

平。根据这项研究可以推断，双歧杆菌菌体细胞壁成分可能是其抗衰老活性物质的来源。

益生菌可以延长线虫寿命，增强其对致病菌的抗性

近年来，秀丽隐杆线虫已作为衰老研究中国际通用的模型。日本学者Ikeda等利用秀丽隐杆线虫研究了益生菌的抗衰老作用，其中包括3株乳酸菌菌株和2株双歧杆菌菌株。研究结果显示，饲喂不同乳酸菌、双歧

杆菌菌株均可显著延长线虫的平均寿命，延长率在17%~33%之间。2株双歧杆菌 *Bifidobacterium infantis* 和 *Bifidobacterium longum* 分别延长线虫寿命的29%和17%。该研究直接证实了饲喂益生菌具有延缓模式生物的衰

老，延长宿主寿命的功能。同时研究结果证实，双歧杆菌在延缓线虫衰老的同时，增强了线虫对致病菌的抵抗能力，证明双歧杆菌激活了线虫的先天气免疫功能。

益生菌可以调节肠道菌群，延缓衰老进程

肠道菌群的平衡对维持机体健康，延缓衰老进程具有重要作用。近年，Kimoto-Nira等以1月龄SAMP6早衰小鼠为动物模型，连续饲喂11个月

Lactococcus lactis G50热致死菌体，研究益生菌的抗衰老功能。研究结果表明，摄食乳酸菌热致死菌体可降低粪便中产生H₂S的细菌数量，改善早衰

小鼠衰老所致体重降低，证明乳酸菌可以调节小鼠肠道菌群，维持机体健康，进而延缓机体衰老。