

益生菌预防常见老年疾病的机制

刘杨杨*, 刘丹丹, 尹洁

(河北北方学院附属第一医院, 张家口 075000)

摘要: 老年人常见的老年病如阿尔兹海默症、骨质疏松、心血管疾病等不仅会给患者本人带来痛苦, 还会导致一些经济问题。人类肠道中存在 10 种以上微生物, 大多数分布在回肠和结肠, 这些细菌在维持能量、代谢和免疫等方面起到重要的作用。本文总结分析了益生菌预防阿尔兹海默症、骨质疏松、心血管疾病等老年疾病的机制以及临床应用, 以期为老年人的健康状况维持以及疾病的治疗提供参考。

关键词: 益生菌; 阿尔兹海默症; 骨质疏松; 心血管疾病

Research progress on mechanism of probiotics in preventing common senile diseases

LIU Yang-Yang*, LIU Dan-Dan, YIN Jie

(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT: The common senile diseases of the elderly such as Alzheimer's disease, osteoporosis and cardiovascular disease, not only bring suffering to the patients themselves, but also cause some economic problems. There are more than 10 kinds of microorganisms in the human intestine, most of which are distributed in the ileum and colon. These bacteria play an important role in maintaining energy, metabolism and immunity. This paper summarized and analyzed the mechanism and clinical application of probiotics to prevent Alzheimer's disease, osteoporosis, cardiovascular disease and other senile diseases, in order to provide references for the maintenance of the health of the elderly and the treatment of diseases.

KEY WORDS: probiotics; Alzheimer's disease; osteoporosis; cardiovascular disease

0 引言

在过去的几十年里, 虽然全球的平均寿命被显著延长, 但是老年人的健康情况并没有相应程度的改善, 因此导致了很社会济问题。特别是在发达国家, 老年人的比例逐年上升, 学者们对老年疾病预防的研究兴趣与日俱增。人们普遍认为人类的健康状况主要取决于遗传因素和环境因素(饮食和生活方式等)的相互作用。其中, 肠道微生物群可以影响人体对病原体的免疫能力、吸收营养的状况

以及能量消耗的情况。肠道微生物菌群是在出生后 1~3 年形成的, 会因食物、压力、抗生素治疗和衰老而改变。肠道微生物菌群与神经、肌肉骨骼和心血管系统相互作用, 因此调控肠道微生物菌群可能是预防或治疗各种老年疾病的关键环节^[1]。益生菌可以通过调节肠道微生物菌群, 在控制新陈代谢、抵抗感染和炎症、预防自身免疫和癌症以及调节脑肠轴方面起着关键的作用。

阿尔兹海默症、骨质疏松、心血管疾病等都是临床上比较常见的老年病, 因此本文总结分析了益生菌预防老年

*通信作者: 刘杨杨, 主要研究方向为老年病食品营养。E-mail: 605298541@qq.com

*Corresponding author: LIU Yang-Yang, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China. E-mail: 605298541@qq.com

疾病的机制以及临床应用, 以期为老年人的健康状况维持以及疾病的治疗提供参考。

1 益生菌对阿尔兹海默症的预防

1.1 肠道菌群对大脑的影响

1.1.1 肠道菌群影响大脑活性

阿尔兹海默症是一种神经退行性疾病, 其各种病理生理学方面仍在研究中, 它是一种以认知功能逐渐下降和特定类型的神经元和突触丧失为特征的疾病。有人认为阿尔兹海默症可能与肠道中的微生物营养不良有关, 这个假设就是基于肠道菌群可以影响大脑活性的事实^[2]。

肠道和大脑可以通过神经系统或通过穿过血脑屏障的化学物质相互影响。肠道菌群产生的如单胺和氨基酸等物质, 通过淋巴和血管系统到达中枢神经元影响其活动, 并可能对行为产生影响^[3]。此外, 肠细菌容易接受由大脑中的神经递质形式传递的信息。肠道与大脑之间有几种交流途径。首先迷走神经连接肠道和脊髓(自主神经系统)之间的连接, 并连接脑干细胞核, 接受并产生传入和传出的纤维神经信号。这样, 脑干核可以控制许多肠道功能, 并将信号发送到丘脑和皮层区域等大脑区域。其次, 肠神经系统可以通过肠道细菌与中枢神经系统或血液循环交换信号^[4]。肠粘膜和血脑屏障允许免疫和内分泌分子(例如细胞因子和激素)通过, 从而影响肠道和大脑功能。最后肠道菌群还可能对大脑产生有毒物质。肠道菌群可以释放神经毒性物质, 例如 *d*-乳酸和氨。此外, 在炎症反应过程中, 肠道菌群会释放其他可能对大脑有害的蛋白质, 例如宿主体内的促炎细胞因子和其他先天性免疫激活剂。因此, 微生物可以通过免疫, 神经内分泌和直接的神经机制影响“微生物-肠-脑轴”调节(microbiota-gut-brain axis, MGBA), 从而导致记忆障碍, 焦虑和其他认知功能障碍^[5]。根据最近的研究, 肠道菌群的变化与各种神经系统疾病有关, 不仅包括焦虑和抑郁, 还包括神经退行性疾病或耐药性癫痫。在神经退行性疾病中, 有证据表明肠道营养不良可能参与阿尔兹海默症、帕金森氏症和亨廷顿疾病以及多发性硬化症^[6-7]。

1.1.2 微生物直接感染

一些动物实验研究表明, 肠道菌群可能会导致到阿尔兹海默症的发病, HARACH 等^[8]发现当小鼠处于无菌环境中时, 阿尔兹海默症的 $A\beta$ 病理显著降低, 当其暴露在对照小鼠的肠道菌群中后由再次升高。临床上已经证明慢性幽门菌、幽门螺杆菌等协同作用, 会让阿尔兹海默症患者的大脑中诱发感染。ZHAO 等^[9]观察到阿尔兹海默症患者大脑的海马体和颞叶裂解物中有高浓度的细菌脂多糖, CATTANEO 等^[10]对患有阿尔兹海默症的患者进行血液分析发现, 其体内大肠埃希氏菌和消炎性肠道细菌

明显少于正常人。

1.1.3 年龄相关性营养不良

肠道菌群与阿尔兹海默症之间存在联系的临床和实验证据引出了“年龄相关性营养不良”理论, 该理论认为出现阿尔兹海默症的原因可能是由于免疫系统衰老。LAMBERT 等^[11]发现在老化期间, 肠道菌群发生了变化, 变形菌增加, 益生菌, 如双歧杆菌显著减少。此外, 在健康的老年人中, 微生物组功能的丧失(特别是编码 SCFA 的基因)与循环中的促炎细胞因子水平升高之间存在关联。FRANCESCHI 等^[12]认为, 与年龄有关的营养不良和神经功能下降的过程是通过肠道微生物介导的慢性低度炎症而联系起来的。

1.2 益生菌对阿尔兹海默症的预防作用

益生菌可以维持或恢复有益细菌并维持细菌之间平衡的微生物, 关于益生菌在阿尔兹海默症预防中的作用的研究不是很多。PISTOLLATO 等^[13]调查研究了某些饮食对阿尔兹海默症的影响。结果表明, 以高摄入益生菌和益生元以及其他营养素为特征的健康饮食方式, 可以延迟神经认知功能下降并降低阿尔兹海默症的风险。此外, AKBARI 等^[14]研究表明, 补充益生菌饮食不仅对正常的大脑活动有影响, 而且还可以在明显改善阿尔兹海默症患者中的认知。这些临床实验结果可能是由于肠道菌群的恢复改善了阿尔兹海默症的症状。ABRAHAM 等^[15]证明与未治疗的阿尔兹海默症小鼠相比, 用益生菌治疗的转基因阿尔兹海默症小鼠具有更好的认知能力, 其海马中的 $A\beta$ 斑块数量明显减少。CHEN 等^[16]报道, 对阿尔兹海默症转基因小鼠进行益生菌饲养后, 其认知功能有了明显改善, 临床研究表明, 瑞士乳杆菌 R0052 和长双歧杆菌 R0175 的益生菌可以减轻外界刺激产生的认知行为反应, 短双歧杆菌菌株 A1 对 AD 模型小鼠的给药逆转了认知功能障碍^[17]。

肠道菌群的改变可以诱导大脑活动的变化, 因此可能可以使用益生菌对阿尔兹海默症和其他神经系统疾病中进行治疗性操作。AD 中使用抗生素进行治疗或预防性干预的成本低, 并且可以与益生菌的特定饮食方案结合使用以产生协同作用。虽然该研究领域目前是学术界的研究热点, 但是治疗应用仍然需要进行大量研究。

2 益生菌对骨质疏松的预防

2.1 肠道菌群对骨骼的影响

2.1.1 产生雌激素样代谢物

雌激素在促进骨生成中起主要作用。雌激素的作用不仅限于破骨细胞活性和寿命的直接抑制, 促进成骨细胞的分化, 或减少成熟成骨细胞凋亡以促进成骨作用。它还能抑制骨髓前体细胞的成骨细胞和破骨细胞的形成, 从而防止骨重建和调节骨转换。而且, 肠道微生物群可能充当另

一种“内分泌器官”并且通过利用外源性营养素产生更多雌激素物质而发挥雌激素的作用^[18]。BOLCA 等^[19]发现雌马酚在骨质疏松患者的骨代谢中表现出很好的雌激素生物活性和作用。雌马酚主要与雌激素受体结合,从而抑制骨吸收,促进骨形成,改善骨质疏松患者的骨生物力学和微观结构特性。

2.1.2 影响炎症因子的表达

炎症因子与成骨、破骨细胞关系密切, YANG 等^[20]发现 TNF- α 、IL-1b 与牙槽骨的体积、密度关系密切, TNF- α 、IL-1b 减少时, 牙槽骨的体积和密度增加。WU 等^[21]发现 TNF 受体家族的新成员骨保护素(osteoprotegerin, OPG)能够以剂量依赖性的方式阻断破骨细胞分化。肠道菌群内的某些菌群发生变化时, 可以出现相应的炎症因子水平的改变, 与此同时, 成骨细胞和破骨细胞的数量也随之发生改变。MCCABE 等^[22]用罗伊氏乳杆菌(*L. reuteri*) ATCCPTA 6475 饲喂雄性小鼠 3~4 周, 检测发现 *L. reuteri* 6475 抑制了雄性小鼠空肠及回肠内 TNF- α mRNA 表达, 使 TNF- α 表达减少, 小鼠的骨密度增加。实验还证实了 *L. reuteri* 6475 的治疗能够增加雄性小鼠的股骨远端干骺区及腰椎的松质骨参数, 如骨矿物密度、骨体积分数、骨小梁数和骨小梁厚度, 但对皮质骨的相关参数没有影响^[23]。因此, 益生菌可能通过调节与相关炎症因子的表达, 来控制破骨细胞的生成和分化, 以实现骨质疏松的干预。

2.1.3 影响钙的吸收

骨骼的主要的矿物质是钙, 美国膳食指南将钙认定为机体缺乏的营养素, 钙的摄入量增加能够提升骨量。机体钙的来源主要来自肠道吸收的钙离子, 影响钙离子吸收的因素包括活性维生素 D、肠道内酸碱度、钙离子通道和载体数量、体内相关的激素水平变化等^[23]。GILMAN 等^[24]在 Caco-2 细胞模型中发现唾液乳杆菌能够增加钙的吸收, 这种钙代谢的调节可能是通过促进肠上皮细胞吸收钙离子实现的, 但该研究未说明具体的转运方式。实验发现其他益生菌无该作用, 例如双歧杆菌无法增加钙离子的吸收, 由此可见益生菌影响钙离子的吸收存在菌种间的差异。

2.2 益生菌对骨质疏松的预防作用

现在已有大量的研究利用动物模型来研究益生菌对于防止原发性和继发性骨质疏松的骨损失。这些研究主要使用了乳杆菌和双歧杆菌属的不同物种。BRITTON 等^[25]将罗伊氏乳杆菌用于原发性骨质疏松症小鼠模型, 每周 3 次给小鼠灌胃罗伊氏乳杆菌 ATCC 6475, 并连续 4 周在饮用水中添加 1.5×10^8 CFU/mL 罗伊氏乳杆菌 ATCC 6475, 研究发现补充罗伊氏乳杆菌的小鼠可完全避免其骨质流失。CHIANG 等^[26]也发现原发性骨质疏松小鼠饲喂副干酪乳杆菌(NTU 101)或植物乳杆菌(NTU 102)发酵的豆浆后, 骨体积分数数量明显增加。LI 等^[27]发现乳酸杆菌可以用于治

疗预防雌激素缺乏引起的小梁骨丢失。在他们的研究中, 他们在特定的无病原体小鼠中使用了原发性骨质疏松模型, 在无病菌小鼠中使用了卵巢性类固醇抑制剂(亮丙瑞林)。用鼠李糖乳杆菌 GG(LGG)或市售益生菌补充剂 VSL # 3(包含 4 种乳酸杆菌、3 种双歧杆菌和唾液链球菌嗜热亚种对这些动物进行处理。与未治疗的对照组相比, 在 2 种模型中, LGG 和 VSL # 3 均显著防止了股骨密度、小梁厚度和数量的减少。重要的是, 非益生菌, 例如大肠杆菌 DH5 α 和 LGG 菌毛突变体[LGG(Δ SpaC)]不能提供任何防止骨质流失的保护。

从目前的研究进展来看益生菌抑制原发性骨质疏松引起的骨质流失的有效性也已在很多动物模型中进行了研究, 但是很少有实验研究继发性骨质疏松症的潜在作用, 这可能是未来益生菌与骨质疏松预防研究中需要关注的领域。

3 益生菌对心血管疾病的预防

3.1 益生菌对心血管疾病的影响

3.1.1 高血压

高血压是一个由许多病因引起的处于不断进展状态的心血管综合征, 可导致心脏和血管功能与结构的改变, 是遗传易感性和环境因素相互作用的结果。YANG 等^[28]发现原发性高血压大鼠的血压水平和肠道菌群改变相关, 高血压模型小鼠的粪便变异程度增大, 产生酯类和丁酸的菌群显著减少。除了厚壁菌门与拟杆菌比例增加 5 倍外, 微生物的丰富性、多样性和均匀分布程度及 DNA 含量均明显减少。刘金宝等^[29]应用 16SrDNA-PCR-DGGE 技术比较哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属和梭菌属结构的差异, 结果初步确认肠道的一种细菌: 非纯培养克隆株 nbw1009b01c1 与哈萨克族高血压的发病有关, 肠道菌群中拟杆菌属和/或梭菌属数量的变化以及上述细菌的出现, 可能会影响新疆哈萨克族高血压的发生和发展, 高血压患者的梭菌属的数量比正常对照组增多, 并且与血清总胆固醇的量呈正性相关; 而拟杆菌属则明显减少, 并且与血清甘油三酯的量呈负性相关。这提示肠道菌群中拟杆菌属数量减少与高血压的发生可能有联系。

3.1.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一组动脉硬化的血管病中常见的最重要的一种, 本病主要危险因素最终都损伤动脉内膜, 而粥样硬化病变的形成是动脉对内膜损伤作出的炎症反应的结果, 炎症在动脉粥样硬化发生、发展和演变中起到关键作用。目前, 肠道菌群已被认为是该病的一种致病因素^[30-32]。肠道菌群的新陈代谢与宿主能量代谢有关, 有利于宿主能量的获得并启动炎症反应, 肠道菌群失调可触发和促进慢性炎症, 通过增加食物中的能量吸收、引起慢性低度炎症、调节脂肪酸代谢、分泌肠衍生肽等机制影响动脉粥样硬化的形成和发展^[33]。其机制可能为: 菌体死亡后

释放出的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与其他细菌碎片能够移位到靶组织如血液、肝脏、脂肪细胞和血管壁,从而干扰免疫系统,通过诱导系统性慢性低度炎症而促发动脉粥样硬化的形成 LPS 与其受体 CD14 形成复合物并被免疫细胞表面 Toll 样受体 4 识别,引起一系列非特异性炎症反应。在有症状的动脉粥样硬化患者肠道中,存在一些菌属的变化,如柯林斯菌属增多,而在健康对照者中罗氏菌属和优杆菌属增多,这种差异提示了肠道菌群的变化可能与动脉硬化相关,肠道菌群还可能改变一些物质的代谢产物^[34]。此外, KOREN 等^[35]在粥样硬化斑块中鉴定出单胞菌、韦荣菌属和链球菌

3.2 益生菌对心血管疾病的预防作用

3.2.1 改善肥胖型肠道菌群

肥胖是心血管疾病的主要危险因素之一,因为从超重到肥胖的发展会导致一系列并发症,会心血管健康产生伤害。过多的能量摄入和脂肪积聚是 II 型糖尿病,慢性炎症和高脂血症的主要发病因素,而这些病症都容易导致心血管疾病^[36-40]。现在,很多学者都提议使用益生菌来改善肥胖型肠道菌群来预防心血管疾病。JI 等^[41]让超重体重小鼠每日接受鼠李糖乳杆菌 GG 或日本乳杆菌,其肠道微生物群有显著变化,并且体重显著降低。每天经口灌胃健康小鼠乳杆菌 NR28,持续 3 周,结果发现对照组和益生菌治疗组之间的食物消耗没有显著差异,但是食用了益生菌的小鼠的附睾脂肪量显著减少,这项研究的结果通过施用益生菌来调节肠道微生物组可产生直接降低附睾脂肪量的抗肥胖作用。但是,MCNULTY 等^[42]尝试使用益生菌改变人类肠道菌群改善肥胖,结果发现单一的益生菌并不能解决肥胖病的问题。然而,益生菌可以影响脂肪组织、胆固醇、饱腹感等与肥胖相关的其他因素的机制,可以有助于确定新的益生菌干预措施。

3.2.2 降低胆固醇和高血压

益生菌治疗心血管疾病中最受欢迎的且经过深入研究的应用之一就是降低血清胆固醇。低密度脂蛋白胆固醇升高是心血管疾病的主要因素之一,血液中低密度脂蛋白胆固醇的积累是高血压、高血脂症的先兆,并可以导致动脉粥样硬化斑块的形成和积聚。GRUNDY^[43]进行了随机对照临床实验的分析,评估了食用益生菌对血清低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇水平的影响,来自总计 485 名“高”“稍高”和“正常”血清胆固醇水平参与者的汇总数据发现,与对照组相比,食用益生菌可以显著降低所有类别中的低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇水平。

高血压与高胆固醇血症密切相关,是心血管疾病的主要危险因素之一。EGAN 等^[44]发现仅通过利尿药、血管紧张素转化酶抑制剂和 β 受体阻滞剂降低高血压的疗效比通过治疗高血压患者的高胆固醇血症降低高血压的效果低约 30%,使用益生菌疗法可以改善血脂化学成分,并改善

高血压和心血管疾病患者的症状。DONG 等^[45]将 702 名高血压患者作为研究对象,用 14 项随机安慰剂对照进行临床实验的分析,结果表明,益生菌发酵乳可以显著降低高血压前期和高血压患者的收缩压和舒张压,某些益生菌菌株通过乳蛋白的蛋白水解和发酵产生具有 ACE 抑制活性的肽,当使用发酵底物或益生元(菊粉、果胶、低聚果糖和甘露醇)增强乳酸杆菌和双歧杆菌菌株的生长时,蛋白水解活性和 ACE 抑制作用成比例增加。通过降低胆固醇和高血压,患冠心病、动脉粥样硬化、心脏病发作和中风的风险降低了近一半,因此食用益生菌可减轻高胆固醇血症和高血压,从而可以使用益生菌防治心血管疾病。

3.2.3 对心肌梗塞和心力衰竭的保护和治疗作用

益生菌在心血管健康方面的应用大多仅限于代谢和饮食相关的过程,心血管疾病的益生菌治疗主要涉及导致冠心病、心肌炎、心肌梗塞和心力衰竭引起的心脏损害的先兆,如高血压、高血脂、肥胖等。现在,越来越多的证据表明,益生菌可以对心脏提供直接的心脏保护作用,从而减少梗死后的缺血性损伤并改善心脏功能^[46-47]。

TURNBAUGH 等^[48]在探索针对炎症性肠病的作用机制时,发现鼠李糖乳杆菌 GG 可防止 TNF- α 和 IFN- γ 诱导的小鼠结肠细胞凋亡,并在鼠李糖乳杆菌 GG 上清液的纯化鉴定出一种新的蛋白质 p75。YAN 等^[49]使用大鼠模型评估了该蛋白对缺血/再灌注诱导的心脏细胞损伤的影响,在 I/R 手术前 30 min 用鼠李糖乳杆菌 GG 分离的纯化 p75 蛋白对大鼠进行预处理,其心肌梗塞症状明显缓解。YAN 等^[50]在给大鼠进行缺血/再灌注心脏手术后,在其饮用添加市售名为“Good Belly”的益生菌饮料(含 299 个单位的植物乳杆菌),实验周期为 14 d,通过左心室舒张压测量,发现其缺血后机械恢复了 23%。可以看出益生菌有预防以及治疗心血管疾病的潜力,但是目前没有研究将其应用于临床治疗,因此仍需继续深入研究。

4 结束语

综上所述,肠道益生菌可能是老年疾病发展的重要调节因子。尽管锻炼和饮食对预防这些疾病很重要,但是与添加多样益生菌的干预措施相结合,可能是维持老年人健康状况和预防老年病的一个有效办法。肠道菌群可以影响人体大脑、骨骼以及心血管健康,从而对阿尔兹海默症、骨质疏松、心血管疾病的发生产生影响,因此益生菌可以通过调节肠道菌群在一定程度上对常见老年疾病产生预防甚至治疗作用。但是目前将益生菌用于临床上老年病预防的研究较少,大多停留在动物实验和体外实验的阶段,因此仍需要对这个领域进行深入研究。

参考文献

- [1] LAKSHMINARAYANAN B, STANTON CO, TOOLE PW, et al.

- Compositional dynamics of the human intestinal microbiota with aging: implications for health [J]. *J Nutr Health Aging*, 2014, 18(9): 773–786.
- [2] 蒲芳芳, 于晓红, 李珊珊, 等. 阿尔兹海默病与肠道菌群的关系[C]// 中国营养学会第十三届全国营养科学大会暨全球华人营养科学家大会, 2017.
- PU FF, YU XH, LI SS, *et al.* Relationship between Alzheimer's disease and intestinal microflora [C]// The 13th National Nutrition Science Conference and global Chinese nutrition scientists conference of Chinese Nutrition Society, 2017.
- [3] VIÑA J, SANZ RJ. Alzheimer's disease: Only prevention makes sense [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(10): e13005.
- [4] XIN SH, TAN L, CAO X, *et al.* Clearance of amyloid beta and tau in Alzheimer's disease: From mechanisms to therapy [J]. *Neurotox Res*, 2018, 34(3): 733–748.
- [5] JIANG C, LI G, HUANG P, *et al.* The gut microbiota and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, (58): 1–15.
- [6] GAREAU MG. Advances in experimental medicine and biology [M]. New York: Springer New York, 2014.
- [7] QUIGLEY EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, (17): 1–8.
- [8] HARACH T, MARUNGRUANG N, DUTHILLEUL N, *et al.* Reduction of abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2017, (7): 34–40.
- [9] ZHAO Y, JABER VLW. Secretory products of the human GI tract microbiome and their potential impact on Alzheimer's disease (AD): Detection of lipopolysaccharide (LPS) in AD hippocampus [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, (7): 318–324.
- [10] CATTANEO A, CATTANE N, GALLUZZI S, *et al.* Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly [J]. *Neurobiol Ag*, 2017, (49): 60–68.
- [11] LAMBERT JC, HEATH S, EVEN G, *et al.* Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1094–1099.
- [12] FRANCESCHI C, BONAFÈ M, VALENSIN S, *et al.* Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence [J]. *Ann Acad Sci*, 2006, (908): 244–254.
- [13] PISTOLLATO F, IGLESIAS RC, RUIZ R, *et al.* Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies [J]. *Pharmacol Res*, 2018, (12): 15–20.
- [14] AKBARI E, ASEMI Z, KAKHAKI RD, *et al.* Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, (12): 15–24.
- [15] ABRAHAM D, FEHER J, SCUDERI GL, *et al.* Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome [J]. *Exp Gerontol*, 2019, (9): 15–23.
- [16] CHEN D, YANG X, YANG J, *et al.* Prebiotic effect of fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Ag Neurosci*, 2017, (13): 15–26.
- [17] 苏森森, 潘渠. 益生菌对宿主心理健康及脑功能的积极影响及其机制 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(4): 476–80, 493.
- SU SS, PAN Q. Positive effects of probiotics on host mental health and brain function and its mechanism [J]. *Chin J Microbiol*, 2017, 29(4): 476–80, 493.
- [18] 刘海燕, 祁艳, 谭俊, 等. 肠道益生菌对骨质疏松症影响及其机制的研究进展 [J]. *工业微生物*, 2018, 48(6): 64–68.
- LIU HY, QI Y, TAN J, *et al.* Research progress on the effect of intestinal probiotics on osteoporosis and its mechanism [J]. *Ind Microbiol*, 2018, 48(6): 64.
- [19] BOLCA S, WYNS C, POSSEMIERS S, *et al.* Cosupplementation of isoflavones, prenylflavonoids, and lignans alters human exposure to phytoestrogen-derived 17beta-estradiol equivalents [J]. *J Nutr*, 2009, 139(12): 2293–2300.
- [20] YANG H, WEN Q, XUE J, *et al.* Alveolar bone regeneration potential of a traditional Chinese medicine, Bu-Shen-Gu-Chi Wan, in experimental periodontitis [J]. *J Period Res*, 2014, 49(3): 382–389.
- [21] WU C, RANKIN EB, CASTELLINI L, *et al.* Oxygen-sensing PHDs regulate bone homeostasis through the modulation of osteoprotegerin [J]. *Genes Dev*, 2015, 29(8): 817–831.
- [22] MCCABE LR, IRWIN R, SCHAEFER L, *et al.* Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(8): 1793–1798.
- [23] 陈剑, 孙海鹰, 韩晓强, 等. 益生菌干预骨质疏松症相关机制的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(1): 107–110.
- CHEN J, SUN HB, HAN XQ, *et al.* Research progress on the mechanism of probiotics intervention in osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2018, 24(1): 107–110.
- [24] GILMAN J, CASHMAN KD. The effect of probiotic bacteria on transepithelial calcium transport and calcium uptake in human intestinal-like Caco-2 cells [J]. *Curr Issu Intest Microbiol*, 2006, 7(1): 1–6.
- [25] BRITTON RA, IRWIN R, QUACH D, *et al.* Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11): 1822–1830.
- [26] CHIANG SS, PAN TM. Antiosteoporotic effects of lactobacillus-fermented soy skim milk on bone mineral density and the microstructure of femoral bone in ovariectomized mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, (18): 1302–1310.
- [27] LI JY, CHASSAING B, TYAGI AM, *et al.* Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2049–2063.
- [28] YANG T, SANTISTEBAN MM, RODRIGUEZ V, *et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, (65): 1331–1340.
- [29] 刘金宝, 王焱, 王长辉, 等. 新疆哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属结构特征分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2010, (22): 420–422.
- LIU JB, WANG Y, WANG CH, *et al.* Analysis on the structural characteristics of *Bacteroides* and *Clostridium* in the intestinal flora of Kazakhs with normal blood pressure and hypertension in Xinjiang [J]. *Chin J Microecol*, 2010, (22): 420–422.
- [30] 黄源春, 谭学瑞. 肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(1): 31–42.
- HUANG YC, TAN XR. Intestinal flora and cardiovascular disease are related: The status quo and the future [J]. *World Chin J Digest*, 2017, 25(1):

- 31-42.
- [31] 李僖文, 孙洁. 肠道菌群与心血管病关系的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(26): 105, 108.
LI XW, SUN J. Research progress on the relationship between intestinal flora and cardiovascular disease [J]. Digest World Latest Med Inform, 2019, 19(26): 105, 108.
- [32] 郭瑞华, 任明. 肠道微生物变化与可控心血管疾病危险因素相关性研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, (18): 1-6.
GUO RH, REN M. Study on the correlation between gut microbial changes and controllable cardiovascular disease risk factors [J]. Digest World Latest Med Inform, 2019, (18): 1-6.
- [33] 曾雪芹, 刘新暄, 张湘卓, 等. 益生菌对冠心病的影响研究进展[C]// 中国中西医结合学会诊断专业委员会第十三次全国学术研讨会论文集, 2019.
ZENG XQ, LIU XX, ZHANG XZ, *et al.* Research progress of probiotics on coronary heart disease [C]// Proceedings of the 13th National Symposium of diagnostic Professional Committee of Chinese Association of Integrated Traditional and Western medicine, 2019.
- [34] 吴广. 益生菌治疗高血压的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(5): 48-49.
WU G. Research progress of probiotics in the treatment of hypertension [J]. Digest World Latest Med Inform, 2019, 19(5): 48-49.
- [35] KOREN O, SPOR A, FELIN J. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, (108): 4592-4598.
- [36] 魏明颖, 王玉涵, 杨倩. 肠道益生菌功能特性研究进展[J]. 粮食与油脂, 2020, (4): 12-17.
WEI MY, WANG YH, YANG Q. Research progress on the functional characteristics of intestinal probiotics [J]. J Cere Oils, 2020, (4): 12-17.
- [37] 王安璐, 李秋忆, 徐浩, 等. 肠道菌群与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(2): 93-98.
Wang AL, Li QY, Xu H, *et al.* The relationship between intestinal flora and atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscl, 2020, 28(2): 93-98.
- [38] 加勒哈斯别克·塞力克. 乳源性复合益生菌对糖尿病大鼠肠道屏障功能的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
GALHASBEK SLK. The effect of milk-derived compound probiotics on the intestinal barrier function of diabetic rats [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2020.
- [39] 刘欢欢, 刘珍珠, 王玉荣, 等. 鸡源益生菌对肠道病原菌的体外拮抗作用[J]. 江苏农业科学, 2020, 48(6): 151-156.
LIU HH, LIU ZZ, WANG YR, *et al.* *In vitro* antagonistic effects of chicken-derived probiotics on intestinal pathogens [J]. Jiangsu Agric Sci, 2020, 48(6): 151-156.
- [40] 张静, 王肖泉, 周怡, 等. 肠道菌群与疾病相关性的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(2): 243-247.
ZHANG J, WANG XX, ZHOU Y, *et al.* Research progress on the correlation between intestinal flora and disease [J]. Basic Med Clin, 2020, 40(2): 243-247.
- [41] JI YS, KIM HN, PARK HJ, *et al.* Modulation of the murine microbiome with a concomitant anti-obesity effect by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus sakei* NR28 [J]. Benef Microbes, 2012, (3): 13-22.
- [42] MCNULTY NP, YATSUNENKO T, HSIAO A, *et al.* The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins [J]. Sci Transl Med, 2011, (3): 106.
- [43] GRUNDY SM. Promise of low-density lipoprotein-lowering therapy for primary and secondary prevention [J]. Circulation, 2008, (117): 569-573.
- [44] EGAN BM, LI J, QANUNGO S. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: National health and nutrition examination surveys 1988-2010 [J]. Circulation, 2013, (128): 29-41.
- [45] DONG JY, SZETO IM, MAKINEN K. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: A meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Br J Nutr, 2013, (110): 1188-1194.
- [46] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome [J]. Nature, 2012, (486): 207-214.
- [47] CHO I, BLASER MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease [J]. Nat Rev Genet, 2012, (13): 260-270.
- [48] TURNBAUGH PJ, LEY RE, HAMADY M. The human microbiome project [J]. Nature, 2007, (449): 804-810.
- [49] YAN F, POLK DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells [J]. J Biol Chem, 2002, (277): 50959-50965.
- [50] YAN F, CAO H, COVER TL. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth [J]. Gastroenterology, 2007, (132): 562-575.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介

刘杨杨, 主要研究方向为老年病食品营养。
E-mail: 605298541@qq.com