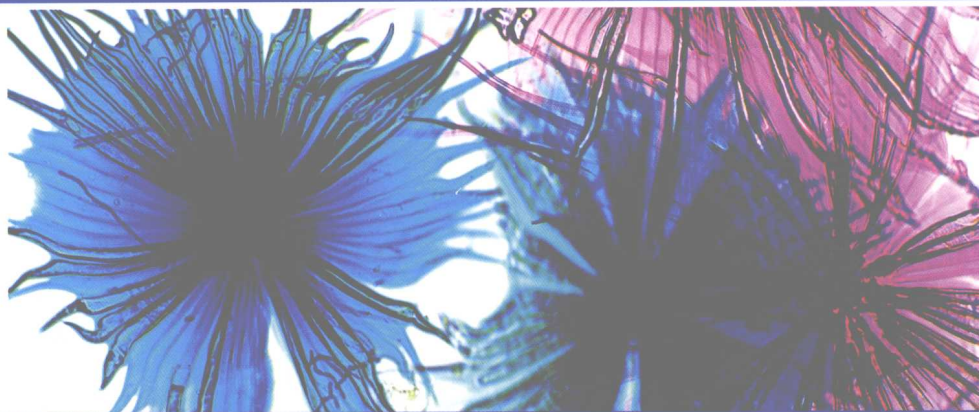




中医药 与微生物生态学

姜良铎 赵长琦 主编

Chinese Medicine
and
Microecology



化学工业出版社

中医药与微生物生态学

姜良铎 赵长琦 主 编
商学征 张 喆 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

中医药与微生态学/姜良铎, 赵长琦主编. —北京: 化学工业出版社, 2008. 9

ISBN 978-7-122-03566-0

I. 中… II. ①姜…②赵… III. 微生物生态学-应用-中国医药学 IV. R2-03 Q938.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 129385 号

责任编辑: 刘 畅 赵玉清
责任校对: 顾淑云

装帧设计: 周 遥

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张 14 字数 366 千字 2008 年 9 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

《中医药与微生态学》编写人员名单

主 编 姜良铎 赵长琦

副主编 商学征 张 喆

编写人员（按姓氏笔画排名）

刘庆利 李巧兰 杨晋翔 张 婕

张 喆 陈继君 赵长琦 姜良铎

商学征 董晓宇 焦 扬

前 言

微生态学 (microecology) 是 20 世纪末崛起的一门新兴的生命科学分支。它的建立和发展把对人体微生物的认识推进到了一个新的阶段, 也使医学的发展由治疗医学、预防医学进入到保健医学时代。人类若要保持健康, 不但要适应外部的宏观生态, 同时要适应内部微观生态的平衡。

中医学与微生态学在许多方面存在着共同之处。例如对于感染的认识, 微生态学认为其是微生态失衡的表现, 治疗可以通过微生态疗法, 扶植有益菌抑制有害菌来调节微生态平衡从而达到治疗目的。中医学认为, 疾病是人体一种失衡的状态; 通过调节体内阴阳气血的平衡, 通过调节状态来治疗疾病。中医治疗强调人这个整体, 而非仅仅针对疾病。二者有些不谋而合。中医学许多原理, 特别是天人相应、正邪交争、阴阳失调等都包含着微生态学的内容和机制, 中药和针灸的取效过程在一定程度上都介入和利用了微生态系统的功能。目前已经有许多学者将微生态学的理论和方法移植、应用到中医药领域研究。尽管研究工作刚刚起步不久, 但在许多方面, 都取得了可喜的成绩, 为继承和发扬古老的中医文化提供了一个新的视点。

微生态学目前已被应用于现代中药研究, 我们应大力借鉴和运用现代微生态学的理论和方法, 努力应用中医正邪学说开辟中医在微生态领域的研究, 广泛开展中医基础理论、中医临床、中药、针灸等多方面的微生态学研究, 以认清人体微生态系统在养生、治未病、阴阳、脏腑、气血津液等方面的生理作用, 阐明微生态系统在正邪交争、阴阳失调、气机失常等病机和具体发病中的病理作用, 揭示微生态系统对中药的各种作用, 特别是对于中药、针灸、气功等治疗取效的中介转化作用, 系统地总结其规律, 以求逐步建立起中医微生态学理论体系。

本书从中医与微生态学的关系, 中西医对各系统微生态及具体疾病的研究, 以及中药作为微生态调节剂的特点与作用三个方面系统讲解了中医和微生态学的各种联系和区别。从而为更好地研究中医, 继承和发扬中医, 提供新的科学思路和方法。本书适合于高等院校中医、中药、微生态学相关领域的研究生、大学本科高年级学生作为教学用书, 也可供相关的科研与管理工作者参考。

本书的出版得到了北京市工业促进局、北京师范大学生命科学学院、北京京师维康医药科技有限公司的帮助与支持, 在此表示感谢。

由于编写人员的水平有限, 时间仓促, 难免出现纰漏, 恳请广大读者批评指正。

编者

2008 年 7 月

目 录

第一篇 总论	1
第一章 绪论	1
第一节 中医学与微生物学的基本概念	2
第二节 微生物学的基本原理	2
第三节 微生物调节剂	5
第四节 研究中医微生物学的用途	15
参考文献	16
第二章 中医学与微生物学	18
第一节 中医学的起源与微生物学	18
第二节 传统中医理论与微生物学	21
第三节 现代中医研究实践与微生物学	23
第四节 中医脾胃学说与微生物调节	24
第五节 中医治疗的微生物背景和机制	26
第六节 逐步建立中医微生物学	27
参考文献	30
第三章 中医学与生态防治	33
第一节 中医学与大生态的统一——天人合一	33
第二节 中医治未病的保健预防观念与微生物防治	35
第三节 中医学、免疫与微生物	37
参考文献	39
第四章 中医治疗与人体状态	40
第一节 辨状态论治	40
第二节 辨证论治与辨状态论治	43
第三节 正确把握人体状态——清晰解读病人	47
参考文献	48
第二篇 各论	49
第五章 中医药与呼吸系统微生物	49
第一节 呼吸系统微生物	49
第二节 中医药对呼吸道感染的认识、发病和治疗	51
第三节 呼吸系统常见病的中医药及微生物治疗	59
参考文献	74
第六章 中医药与消化系统微生物	78
第一节 消化系统微生物	78
第二节 肠道菌群对中药代谢的影响	82
第三节 消化系统常见病的中医药及微生物治疗	83

参考文献	126
第七章 中医药与阴道微生态	129
第一节 女性生殖系统的解剖特征	129
第二节 阴道微生态	131
第三节 阴道微生态制剂的作用机理	133
第四节 女性生殖道常见病的中医药及微生态治疗	134
参考文献	150
第八章 中医药与皮肤系统微生态	152
第一节 皮肤的结构和功能	152
第二节 皮肤的微生态平衡	153
第三节 皮肤系统常见病的中医药及微生态治疗	155
参考文献	158
第九章 中医药与口腔微生态	159
第一节 口腔正常微生物群	159
第二节 口腔常见病的中医药及微生态治疗	163
第三节 口腔微生态制剂的研究	165
参考文献	166
第十章 中医药与老年微生态	167
第一节 老年生理功能改变	167
第二节 老年人的疾病特点与微生态系统的变化	169
第三节 中医药对衰老的研究	171
第四节 中医延缓衰老的研究	177
第五节 老年微生态与健康长寿	186
参考文献	187
第十一章 中医药与儿童微生态	189
第一节 儿童微生态学特点	189
第二节 儿童腹泻与微生态失调	191
第三节 新生儿黄疸与微生态	193
第四节 微生态调节剂在儿科的临床应用	195
参考文献	197
第三篇 中药对微生态的调节	199
第十二章 中药泽兰与水苏糖	199
第一节 中药泽兰及其功用	199
第二节 地笋的主要成分——低聚糖	200
第三节 水苏糖	204
参考文献	215
附录 几种功能性低聚糖主要性质对照表	218

第一篇 总 论

第一章 绪 论

微生态学 (microecology) 是 20 世纪末崛起的一门新兴的生命科学分支。1977 年德国鲁西 (Verboz Rusch) 博士首先提出微生态学这一概念, 到现在仅仅 30 余年的历史, 由于对生命奥秘的探索、健康长寿的研究等问题具有重大理论意义和实际意义, 而受到生命科学界的极大关注。自 1988 年中国预防医学会微生态学分会成立以来, 微生态学在我国飞速发展。

微生态学的建立和发展把对人体微生物的认识推进到了一个新的阶段。微生态学的研究证实, 人类和人体生活在一个微生物世界中, 人体内存在着一个庞大的微生态系统, 这个系统是体内微生物与人的生命活动的对立统一体。这种对立统一关系是人的正常生命活动的前提或基础之一, 对立统一关系的破坏才转化为一定的致病作用。微生态学从根本上否定了微生物主要是有害的观点, 提出了积极地利用人体微生态系统来增进健康、防治疾病的观点和方法, 为医学开拓了一个全新的视角。微生态学为医学进一步认识人的生理、病理提供了新的理论和方法, 正在成为医学新的增长点。

微生态学与中医学同源为生态学。中国古代医学家接受了天人合一思想, 把生物与环境视为一个整体, 将其引入到中医学中, 确立了“人与天地相应”的指导思想, 认为人体是一个有机的统一整体, 自然界的可以影响人体的相应改变。这种内外环境的统一性、联系性, 机体自身的整体性、稳定性的观点是中医学中蕴涵的生态医学思想, 在此思想的指导下, 阴阳、五行、八卦等哲学思想和理论也被引入医学, 结合当时对人体解剖、生理、疾病及治疗的认识, 构筑了中医学理论的框架, 创造了中国传统医学体系, 并且用这种指导思想来研究和认识人体的结构、功能、疾病的发生发展与防治。这便是中医学与微生态学起源上存在着统一性, 即均统一于宏观生态学的微观应用。我国学者梅汝鸿教授等将中医学与微生态学进行了系统比较发现: 中医学起源于古代宏观生态观, 其主要体现在天人合一的思想; 而微生态学起源于近代、现代宏观生态观, 主要体现在生物与环境的统一思想。中医学将人体结构按五脏系统分类, 认为阴阳平衡、形与神俱是健康的表现; 而阴阳失调则导致疾病的发生, 治疗时要调整阴阳扶正祛邪。微生态学按微生态系统进行分类, 认为微生态平衡是健康的表现, 而微生态失调则导致疾病发生, 治疗时要进行微生态调整。

从以上分析, 可以说微生态学的崛起为中医学找到了与之共鸣的现代生命科学分支。这为发展中医学提供了新的科学思路和方法, 并使现代科学理论方法和技术在中医学研究中有用了用武之地。

中医许多原理, 特别是天人相应、正邪交争、阴阳失调、气机失常及脏腑的许多病症都包含着微生态学的内容和机制。研究表明中药和针灸的取效过程在一定程度上都介入和利用了微生态系统的功能。将微生态学的理论和方法移植和应用到中医领域的研究, 为继承和发扬古老的中医文化提供了一个新的视点。

第一节 中医学与微生物学的基本概念

一、微生物学的定义

1985年德国的 Voker Rush 博士提出微生物学的定义：“微生物学是细胞水平或分子水平的生态学”，也就是说微生物学是生态学的微观层次。我国微生物学创始人康白教授根据自己的研究与思考将微生物学定义为“是研究正常微生物群的结构、功能、以及其与宿主相互关系的生命科学分支”。微生物学与宏观生态是一个事物的两端，其中间并无明显的界限。在哲学上可以认为从低级到高级、从简单到复杂、从微观到宏观是逐渐从量变到质变的发生发展过程。把人类或哺乳动物个体作为分界线，高于个体为宏观生态，低于个体为微观生态。微观生态可分为系统、器官、组织、细胞、分子及亚分子等层次。每个层次都有其自身的特殊规律，但都是在总的、一般的生态规律支配下。因此一般细胞层次的生态学称微生物学，分子层次的生态学称为分子生态学。

我国昆虫生态学家沈佐锐分析了 Voker Rush 和康氏的定义，结合自己的研究认为：“微生物学的定义似乎可以从微生物这一概念有限制下拓宽一些”，指出“微生物学是研究在有机体内和体表的微环境中，以个体、种群或群落的形式，自然存在的更小的生物体与其宿主间相互关系的科学”。

二、关于中医微生物学

在归纳总结以前学者的研究基础上，我们试着提出中医微生物学的概念。随着科学的发展，微生物学将和其他学科一样逐渐形成许多分支。着重研究微生物学基本理论、基本知识和技能的为普通微生物学；按宿主不同可分为植物微生物学、动物微生物学、人体微生物学；按研究领域和应用目的可分为农业微生物学、工业微生物学、医学微生物学等。

微生物学的崛起使中医学有了与之共鸣的学科，两者在观念和理论上具有一定的统一性。这为正确认识与发展中医学提供了新的科学思路与方法并使现代科学、方法和技术在中医学研究中有了解武之地。许多学者试着将微生物学的原理和方法运用于中医学研究，并取得了一些成果，但尚未形成完整的理论体系。我们认为中医药微生物学是指运用微生物学的原理和方法研究、充实和发展中医理论，并指导临床实践的科学。书中提出了一系列新的理论、方法和观点，希望用以探索中医的奥秘，使中医学不断发展，更好地为人类服务。

第二节 微生物学的基本原理

一、正常微生物群

微生物学研究表明：在正常的人、动物和植物的体表或体内经常有一层微生物或微生物层（microbial zone）存在，这一并未引起不正常或致病的微生物层就是正常微生物群（normal microbiota）。正常微生物群对人体非但无害，而且有益，不仅有益，而且是必要的，不可缺少的。

不论宏生物或微生物都不能脱离环境而生活。在一定的环境内有一定的生物群体在其中

生长、繁殖和活动,生物与其所处的环境形成的统一体叫生态系。生态系可大可小,大如森林、沙漠、湖泊、草原、海洋,小则在不同的生物体表面和体内,例如人的皮肤、口腔、消化道、泌尿系统等,均各自形成的具有特色的生态系或微生态系。在长期历史进化过程中,微生物通过适应和自然选择的结果,微生物与其宿主之间,微生物与微生物之间,以及微生物、宿主、环境之间呈动态平衡状态,形成了一个相互依存、相互制约的系统。因而在正常状态下,正常微生物群对宿主不表现致病作用。例如,我们可在正常人的皮肤上找到金黄色葡萄球菌,在消化道内找到大肠杆菌,在口唇周围的细胞内找到单纯疱疹病毒。当人在健康状况不佳,免疫功能低下时,金黄色葡萄球菌应可能引起炎症,大肠杆菌能引起腹泻,单纯疱疹病毒也可引起疱疹的生态失调现象,正常微生物群也会遭到破坏。

二、正常微生物群的组成

人体的皮肤及与外界相通的部位都是微生物的寄居地。目前已知的微生物有细菌、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体、放线菌、真菌、病毒等类,每一类又分为若干种。这些微生物,有的只在其中停留片刻,有的则伴随着宿主度过终生。如果按质量计算,人体携带的微生物总重约 1271g,其分布大约是肠道 1000g,皮肤 200g,口腔、肺脏、阴道各 20g,鼻腔 10g,眼睛 1g。不难看出,肠道内的微生物占绝对优势,约为人体总微生物量的 78.67%,粪便的 $2/5 \sim 1/2$ 是微生物。

三、正常微生物群的生理功能

正常微生物群,在长期的历史进化过程中,通过适应和自然选择的结果,微生物与其宿主之间,微生物与微生物之间,以及微生物、宿主、环境之间呈动态平衡状态,形成了一个相互依存、相互制约的系统。这个系统的内部结构和存在状态就是微生态平衡 (microeubiosis)。因而在微生态平衡状态下,正常微生物对宿主不表现致病作用。

1. 免疫作用

在体液免疫方面,无菌动物中体液免疫的水平,明显低于平常动物。根据乔本氏 (1978) 报告,如以平常小鼠血中的免疫球蛋白 G (IgG) 值为 1 时,则用普通饲料养育的无菌小鼠中 IgG 的效价为 1:10,而用无菌饲料养育的无菌小鼠其效价为 1:100。另外免疫球蛋白 A (IgA),在平常动物的肠道及血液中均可检出,但在无菌动物中则检不出来。这说明,正常微生物对寄主的体液免疫中抗体的形成具有一定的作用或影响。双歧杆菌在肠道内通过诱导免疫原反应增强人体免疫机能。其机理是双歧杆菌对肠道免疫细胞产生刺激,通过提高肠道免疫球蛋白 A (IgA) 浆细胞产生能力而起到防止疾病的效果。

在细胞免疫方面,正常微生物可以促进淋巴细胞和单核细胞的增殖。另外,正常菌群有利于机体免疫器官的发育成熟,有实验表明无菌小鼠的回盲部淋巴腺及胸腺均小于正常小鼠,说明前者因无菌环境而发育不良。而且正常菌群能提高宿主对具有相同抗原病原菌的免疫力。

2. 微生物间的拮抗作用

正常菌群,不仅在其内部各成员之间具有共生和拮抗作用,而且对外袭菌入侵宿主机体,也具有一定程度的拮抗作用,外袭菌在生态平衡时侵入大生物机体必须具备三个条件即定植性、繁殖性及排他性,否则可能被排除于体外。

常见的肠道传染病如痢疾、伤寒、副伤寒、霍乱等病原体,在引起寄主发病时,必须突破肠道正常菌群的生物学屏障。实验表明大肠杆菌与肠球菌在试管内或机体内均对痢疾杆菌有拮抗作用。其机理主要为以下几点。

(1) 有机酸的作用 专性厌氧菌在代谢过程中可产生挥发性脂肪酸和乳酸,降低生境内的 pH 与 EH,从而抑制外籍菌的生长与繁殖,除了抑制外籍菌外,还可因为肠内容物变酸,促进肠蠕动。在外籍菌尚未在黏膜表面接触、黏附与定殖之前就被排出体外。不仅在肠道,在皮肤、口腔、呼吸道及阴道都存在同样机制,可以抑制外籍菌的侵入。

(2) 占位性保护作用 专性厌氧菌占正常微生物群的绝大多数,而且与黏膜上皮细胞紧密结合,形成一层生物膜。原籍菌群另一个名称是膜菌群(membrane flora)。这层膜起到了对宿主细胞占位性保护作用。膜菌群另外一层意思是黏膜内菌群,与上皮细胞密切接触。如果这层膜遭到抗生素或辐射破坏,或厌氧环境破坏,专性厌氧菌不能生存下去,就会遭到外籍菌的侵入。

(3) 营养争夺 专性厌氧菌数量大,在营养争夺上处于优势。由于在厌氧条件下,厌氧菌的生长速度超过兼性厌氧菌,因而在营养有限情况下,专性厌氧菌将取胜,兼性厌氧菌在竞争中处于劣势。

3. 营养作用

近年来通过无菌动物与悉生动物的模型进行的研究表明,正常微生物参与了宿主营养素的消化、吸收与合成。包括人类在内的大多数动物都是依赖于微生物与宿主的共生关系来保证其营养。

(1) 脂类代谢 通过无菌动物研究,微生物对肠道的脂质(lipid)和固醇类(sterol)的代谢起着重要作用。总的来说无菌动物所分泌的胆固醇量少于普通动物所分泌的胆固醇和细菌代谢物之和。有人用鼠做实验,先给实验鼠罗氏乳杆菌每天 10^4 个细胞,连续 7d,再给食高胆固醇饲料,与对照组相比,其总胆固醇下降 20%,甘油三酯下降 33%,LDL/HDL 降低 17%。乳酸菌何以能降低胆固醇,其机制尚无定论,有人认为乳酸菌可产生 3-羟基戊-3-甲基二酸而抑制了胆固醇合成时所必需的羟基戊二酰辅酶 A 还原酶。也有人认为发酵乳中由乳酸菌衍生的代谢产物可降低胆固醇浓度;或由于乳酸菌可使胆汁酸盐脱饱和而变得难于吸收。也有人认为是由于乳酸菌可将胆固醇有效地同化或将其捕住不能进入血液。肠道微生物可直接作用于食物脂质和内源脂类,或间接改变胆固醇和其主要衍生物——脂盐的代谢,消化道菌群也可以参加脂类代谢。

(2) 碳水化合物 肠道微生物可以分解淀粉产生葡萄糖或双糖促进宿主对养分的高效利用。另外食物中的多糖类是大分子化合物,是宿主不能直接消化的物质,它们的消化与肠内菌群有重要关系。经过肠内菌分泌的酶类作用,使这些大分子物质变成小分子葡萄糖后,才能被吸收。很多肠内微生物不仅对单糖和双糖,而且对寡糖、多糖、糖苷、糖醇等糖类也具有酵解能力。

(3) 蛋白质 单胃动物的肠道微生物对蛋白质的代谢具有双重作用。一方面肠道微生物具有分解蛋白质的能力,甚至可以分解几乎所有的含氮化合物。另一方面,肠道微生物又具有利用氮源合成氨基酸和蛋白质的能力。对于通过肝肠循环进入肠道的氨及尿素,肠道微生物可以将其转化为非必需氨基酸的氨基,进一步成为合成蛋白质的氨基酸源;另外也可作为肠道菌的菌体氨基酸源被利用,合成菌体蛋白质。这对于肾功能不全及肝硬化的患者是非常有益的。

(4) 维生素 研究表明,肠道微生物能合成维生素 K 及维生素 B 复合体。在人类的抗生素应用过程中,常可出现维生素 B 与维生素 K 的缺乏,就已充分证明这种营养关系了。另外对无菌大鼠,如果予无维生素 K 的饮食,很快发生典型的出血性综合征,而相应的普通大鼠不但凝血时间正常,而且一般状态良好。无菌动物或无菌动物饮食中加上维生素 K,出血症状立即消失。

(5) 矿物元素 菌群对于矿物质吸收的作用可能是由于菌群可产生能与矿物元素结合, 并形成较易被吸收(如铁)或不能被吸收(如镁、钙)的复合物。有些细菌代谢的毒性产物也可使矿物元素(钙、镁)主动运输系统失活。通过对消化道形态学、胆酸盐的性质和不溶性油脂产生的作用的研究表明, 微生物也可对矿物元素的吸收起一个间接的作用。有报道, 微生物在肠道中产生的有机酸是一种螯合剂, 能促进肠中钙、磷等矿物质的吸收。双歧杆菌能大量产酸, 可促进各种矿物质如钙、铁、镁、锌的吸收利用, 也能降低血清胆固醇和甘油三酯。

4. 生长发育作用

分叉杆菌是母乳营养儿肠道内的优势菌。该菌的存在对婴幼儿的生长发育及对疾病抵抗力具有明显的影响。

5. 抗衰老作用

健康婴儿体内双歧杆菌约占肠道菌群的 98%, 成年后菌量减少, 菌种也变化, 进入老年则产生 H_2S 和吲哚的芽孢杆菌类增多, 以致肠道有害物质产生和积聚加快, 以致影响老化过程。口服双歧杆菌能明显增加血液中超氧化物歧化酶(SOD)的活性和含量, 从而减少自由基参与的氧化反应导致的机体衰老, 故双歧杆菌在抗衰老过程中发挥了极为重要的作用。

6. 抗肿瘤

一些人对益生菌的抗癌研究结果表明, 嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、德氏乳杆菌、保加利亚乳杆菌的菌体或用其作成的酸奶食用后可增加单核巨噬细胞的活性, 增强全身性免疫应答, 此外干酪乳杆菌、乳酸杆菌、奶油链球菌及各种双歧杆菌之菌体或酸奶上清均具有相当强的抗肿瘤活性。其机制有: ①通过吸附、抑制、去除等途径来减少致癌物质和致癌物质前体。②抑制产生致癌物质细菌的增殖。③降低肠道 pH 使与致癌作用有关的酶活性及胆汁酸水解活性降低。④缩短肠内容物在肠道中的滞留时间, 使变异原及早排出体外。⑤乳酸菌本身有免疫赋活作用。另外体内正常微生物可以提高人体免疫功能, 降低肠道内亚硝胺等致癌物从而抑制或预防肿瘤的发生。

四、微生态失调

在微生态平衡时正常微生物对人体表现为生理作用, 但在微生态失调时则表现为病理作用。微生态失调是“正常微生物群之间与正常微生物群与其宿主之间的微生态平衡在外环境影响下, 由生理性组合转变为病理性组合的状态”。

如正常微生物群发生的定量或定性的异常变化, 这种变化主要是量的变化, 又称菌群比例失调, 按其程度可分为三度, 即一度失调、二度失调、三度失调。如按其定居位置的变化可分为定位转移。而按其有无临床表现又可分为 A 型和 B 型。

第三节 微生态调节剂

随着微生物学研究的深入, 微生态调节剂(microecological modulator)也迅猛发展起来, 从本世纪初 Meyhmkob 在欧洲提倡饮用酸牛奶以来, 微生态调节剂已风行于世界各地。

微生态调节剂是在微生物学理论指导下, 调整微生态失调(micro-dysbiosis), 保持微生态平衡(microeubiosis), 提高宿主(动物、植物、人)健康水平或增进健康状态的益生菌(微生物)及其代谢产物和生长促进物质的制品。其中包括益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)、合生素(synbiotics)三部分。

一、益生 菌

(一) 益生菌的定义

益生菌是指通过改善微生态平衡而发挥有益作用,达到提高宿主健康水平和健康状态的微生物及其代谢产物。近年来,国内外研制了许多益生菌制剂,其基本的指导思想是,用人畜正常微生物群(normal microbiota)成员,经过人工繁殖,制成活菌制剂,然后再使其回到本来环境,发挥其自然的生理作用。目前应用于人体的益生菌有双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、酵母菌、枯草杆菌等。

(二) 益生菌的安全性问题

益生菌的安全性是评价益生菌剂的一个重要方面,对人体来说,大多数研究证明其是安全的,只有个别免疫力太低或衰老体弱的人可能引起严重感染。人们最关心的是大剂量摄入活菌制剂毒性问题或益生菌耐药因子的转移问题。

1. 关于毒性试验

有人用双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、酪乳杆菌粉喂饲小鼠做 LD_{50} 试验,结果表明,每公斤体重至少要 25g 或 6g 以上,而在 1~2g 干菌粉中活菌量约有 100 亿,故认为是安全的。

2. 关于耐药因子能否转移的问题

由于抗生素的滥用产生了大量耐药性致病菌而成为医疗工作中十分棘手的问题。由于多数乳酸菌、双歧杆菌对不少抗生素有抗药性,人们不禁会问大量吃入益生菌后,它的抗药性能会否转移给肠道细菌而变得不可收拾呢?研究结果表明,除个别乳酸菌的抗药基因由质粒编码而可在远缘细菌中转移外,大多数乳酸菌、双歧杆菌的这种抗抗生素特性是不转移的。例如乳酸菌对万古霉素有抗药性,但多年来,还未发现其抗万古霉素特性转移至其他细菌的事例,因此认为这方面也是安全的。

3. 益生菌是否会易位感染而变成病原菌的问题

曾有报道在某种条件下,动物肠道菌也会发生易位,进入身体引起疾病,在关节炎、冠状动脉炎、心内膜病灶曾分离出乳酸菌,双歧杆菌而认为可能同其所吃入益生菌有关。有报道说芬兰一位患糖尿病七旬老妇每天吃乳酸菌 LG 酸奶 300mL,三个月后发生肝脓肿。从病灶分离出的病原菌竟然与酸奶乳酸杆菌无法区别。另一个例子是一位韩国青年因椎间盘突出用针灸治疗,10 个月后发现高热黄疸,从血液中检出的长双歧杆菌。不过这种情况极为个别,发生些情况的人是免疫力极低或滥用广谱抗生素或因口腔细菌量多、抵抗力又差的人。对正常健康的人,还未见报道。所以认为经过权威机构审批认可的益生菌菌株可以说是可靠的。

(三) 关于活菌和死菌的问题

20 世纪初,随着微生态制剂的兴起,益生菌制剂的研究一直都集中在如何提高活菌进入肠道的存活率。于是致力于耐氧耐酸、耐胆汁菌株的筛选,培养物冷冻干燥保护剂的选择,微胶囊、包埋技术的研究等。其中微胶囊、包埋是将菌体包埋在凝胶材料中而微囊化,创造有利于菌体存活的微环境,而使保藏期得以延长,并可免受胃酸、胆汁的杀伤,故是很有效的方法。市场上大多公司的制品基本上属微囊化的冻干品,然而最好的方法是选用耐性菌株,选用产胞外多糖的菌株以改善对酸及胆汁的抵抗力和对肠道的黏附力。只有黏附力强者才容易在肠道中定植。由于发现菌体碎片,细胞成分,代谢产物等与活菌有同样的生理效应,1996 年在德国的国际学术会议上,Araneo 对益生菌制剂不再强调活菌制剂。他说:“含生理活菌或死细胞(包括代谢产物与细胞成分),摄取后可改善黏膜表面菌群或酶的平衡,或刺激机体的特异性或非特异性免疫机制,提高机体定植抗力或免疫力的微生物制剂”。

著名的微生物学家日本东京大学光冈教授曾撰文：“不论活菌，死菌体都可发挥同样的生物学效果，活乳酸菌或其发酵产物可对有害菌之定植起阻止作用，或依靠其抗菌机制促进其他有益菌的生长而抑制有害菌，从而发挥整肠作用，而这种作用不论是灭活细胞或非肠道乳酸菌如摄入菌体量大，在一定程度上也起到与活菌同样的作用”。

文献报道用灭菌酸奶和活菌酸奶进行对照试验也表明，灭活双歧杆菌可刺激免疫球蛋白的增加，但其生成量比食用活菌酸奶的为低。因技术上的原因，市场上不少益生菌制剂所标示的含量只是出厂时的情况，随着放置日久，活菌迅速减少，甚至无法检出，因此要达到整肠效果，其摄入量就一定要大。光冈知足指出：“活菌制剂即使能通过胃肠而不死，但在肠道增殖也非常困难，因为肠道中一量有了细菌定殖形成正常菌群后，再摄入外来菌，即使能在肠道增殖，也几乎不可能定殖，所以即使是活菌制剂也必须天天补充摄取才有益”，补充益生菌一量停止，不久肠道菌群又恢复故态即是证明。

(四) 益生菌的应用

目前益生菌制剂在保健品市场和药品市场的应用已经十分广泛。益生菌的主要功能有：提高人体肠道抗病力防治肠道感染性疾病，改善维生素的代谢，减少肠道致癌物和癌症诱发物质的产生，抗肿瘤作用，降低胆固醇，缓解便秘，刺激机体的免疫活性，增强吞噬细胞活力，促进胃肠蠕动等。其具体应用包括如下几方面。

1. 防治腹泻

益生菌对各种腹泻都具有良好防治作用，特别是菌群失调性腹泻及感染性腹泻包括细菌性或病毒感染性肠炎、结肠炎、小肠污染综合征等。研究表明补充益生菌如双歧杆菌对腐败菌及病原菌、病原性埃希大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、痢疾志贺菌、伤寒沙门菌、变形菌、白假丝酵母等具有抑制作用。双歧杆菌所显现的抗菌作用除了其产生的多种有机酸导致肠道pH值下降而抑制腐生菌外，该菌在生长到一定阶段还可产生一种抗菌物质。此外双歧杆菌还可使偶联型胆汁酸分解为游离型胆汁酸，该酸对细菌抑制作用更强。

2. 防治便秘

通过口服益生菌制剂，可以补充大量的生理性细菌，纠正便秘时的菌群改变，促进食物的消化吸收。另外，益生菌在代谢过程中产生多种有机酸，使肠腔内pH值下降，调节肠道正常蠕动。益生菌菌产生的有机酸还可使肠管内渗透压增高，水分分泌亢进，粪便中水分增高而缓解便秘。同时还可减少内毒素的吸收，加速血氨的分解，从而起到保健的作用。对于功能性便秘，采用微生态制剂调整疗法，效果较好。

3. 防治肝胆疾病

双歧杆菌和乳杆菌等能抑制肠道腐败菌和产生尿素酶的细菌，从而明显降低肝炎、肝硬化、肝昏迷等肝病患者的血内毒素水平，改善其肝功能。另外由于双歧杆菌的增殖使肠道pH值降低，肠道中的氨变成铵离子随粪便排出体外，阻断肝肠循环，从而降低血氨。这样减轻了肝脏的解毒负担，有利于肝功能的恢复。

4. 预防和抑制肿瘤

双歧杆菌在肠道内通过诱导免疫原反应增强人体免疫机能，降低肠道内亚硝胺等致癌物，抑制将前致癌物转化为活性致癌物的细菌生长和抑制活性致癌物的吸收从而抑制或预防肿瘤的发生。研究发现，双歧杆菌能诱导大肠癌裸鼠移植瘤细胞的凋亡，并能降低其增殖活性。据报道，青春型双歧杆菌能显著预防大肠癌的发生与发展，并能诱导其细胞凋亡。此外双歧杆菌还能减少癌症患者放化疗的副作用。

益生菌可降低大便内可能参与结肠癌的酶、致突变物质及次级胆汁酸的浓度，并可降低大便内将前致癌物转化为致癌物的酶的活性，从而减少结肠癌的发生。蔡访勤等发现用短双

歧杆菌和嗜酸性乳杆菌给小鼠腹腔注射后,能够通过激活脾脏淋巴细胞和贴附性细胞(巨噬细胞)所介导的免疫功能而明显地增强宿主的抗肿瘤活性。

5. 降血脂

双歧杆菌可以降低血清胆固醇和甘油二酯,具有改善脂质代谢紊乱的作用。研究表明,双歧杆菌、嗜酸杆菌制剂可使胆固醇转化为人体不吸收的粪甾醇,肠道中某些链球菌株直接参与胆固醇的吸收,从而降低血中胆固醇含量。

6. 抗衰老作用

口服双歧杆菌能明显增加血液中超氧化物歧化酶(SOD)的活性和含量,从而减少自由基参与的氧化反应导致的机体衰老,故双歧杆菌在抗衰老过程中发挥了极为重要的作用。

7. 防治哮喘

前苏联学者发现,频繁发作支气管哮喘者大多存在菌群失调,并对解痉药效果越来越不敏感,使用益生菌制剂后,菌群紊乱和免疫指标恢复正常,哮喘得到控制,效果明显,经治疗后症状消失。

8. 婴幼儿保健

双歧杆菌、蜡样芽孢杆菌定植于肠道黏膜表面,通过占位抑制及其代谢产物抑制有害菌的生长和繁殖。增加婴幼儿抵抗疾病的能力。采用微生态调节剂可以有效地预防和治疗因牛奶喂养婴儿引起的坏死性结肠炎及各种婴幼儿腹泻,并可增强对疾病的抵抗能力。因为经过益生菌发酵的产物中,铁、锌、锰和铜的含量增高。

9. 防治皮肤科疾病

利用微生态调节剂抑制皮肤表面的有害微生物,调整皮肤表面的微生态平衡从而达到护肤美容的目的。

10. 治疗非特异性阴道炎

健康妇女阴道内存在着多种的正常微生物群落。乳杆菌为妇女阴道中的优势菌,对维持阴道酸性环境和阴道微生态平衡起重要作用。它们与宿主、环境之间构成了相互制约、相互协调、动态的阴道微生态平衡。由于多种原因引起阴道的微生态平衡被破坏,表现为阴道菌群失调引起的多种疾病,如细菌性阴道病、滴虫性阴道炎等。目前针对此类疾病的治疗措施主要是运用抗生素、灭滴灵、雌激素以及酸化阴道的制剂来杀灭阴道内的病原微生物,但效果均不理想。目前利用阴道正常微生物群制成的微生态调节剂对这类疾患的预防治疗和保健取得了较好的效果。

11. 治疗内分泌性疾患

国外研究发现有一种大肠埃希菌能产生胰岛素样物质。这种物质进入血液后与胰岛素靶细胞接触,封闭了胰岛素受体而引发糖尿病。对于这样的病人,给予益生菌制品排除此种大肠埃希菌后,病人症状得到改善,血糖得到控制。益生菌还可以减少氧自由基对胰腺的损伤,改善胰腺功能。

骨质疏松症的病因之一是雌激素的下降,而雌激素的下降是肠菌群失调的表现之一。此时补充益生菌就可保持骨质中的钙或促进钙的吸收。

二、益生元

(一) 益生元的定义

益生元是指能选择性刺激一种或几种细菌在宿主肠道内生长或活化,增进宿主健康而又不被宿主胃肠道消化的物质。它应该具备以下标准:①不被宿主胃肠道消化或吸收;②只能被一种或有限几种肠道菌利用;③能改善肠道菌群组成,增进宿主健康;④诱导肠腔内系统

性免疫；⑤改善宿主体质。

(二) 益生元的种类

根据益生元的定义和标准，目前只有不被宿主消化的低聚糖可以作为益生元。主要有低聚果糖，低聚半乳糖，低聚乳果糖，大豆低聚糖、乳果糖、低聚龙胆糖、低聚麦芽糖、水苏糖和棉子糖等。

这些低聚糖在胃及小肠不能被消化吸收，完整到达结肠，被有益菌利用。低聚糖被益生菌发酵，其 50% 变成有机酸，其中 60% 是醋酸、10% 为丙酸、5% 为丁酸、25% 乳酸，从而可以降低肠道 pH 值。

(三) 低聚糖作为益生元的生理作用

1. 促进双歧杆菌增殖，且不易被肠道内其他细菌利用

理想的低聚糖，可以选择性的促进双歧杆菌增殖。乳蔗糖、果糖寡糖、水苏糖等仅能被双歧杆菌利用，一些腐败菌等不发酵这些寡糖。肠道中的双歧杆菌发酵寡糖产生醋酸和乳酸，进而降低肠内 pH 值，抑制肠内腐败菌的生长。

2. 低聚糖被双歧杆菌发酵后产生短链脂肪酸

在肠内，双歧杆菌可以发酵低聚糖，产生的短链脂肪酸，其中一部分被大肠黏膜上皮细胞吸收利用转换成能量；另一部分被输送到肝脏，转化成为肝脏细胞的能量。所产生的脂肪酸一方面可降低肠道 pH 值，抑制肠道需氧菌及兼性厌氧菌的数量；另一方面，减少有害物质的产生，降低有害酶的生成量。

3. 预防龋齿

龋齿的发生据认为与口腔中的 *Streptococcus mutans* 菌的葡萄糖转移酶有关。这种酶可以分解蔗糖产生不溶性的具有黏附性的葡聚糖，该糖黏附于牙齿上形成牙垢，牙垢中的细菌发酵糖类产生酸，这些酸可以使牙釉脱落而形成虫牙。目前生产的葡萄糖苷蔗糖及异麦芽糖寡糖等，不会被 *Streptococcus mutans* 的葡萄糖转移酶裂解，故不生成具有黏附性的不溶性葡聚糖，而达到预防虫牙的效果。另外，木糖苷果糖醇也具有阻止葡萄糖转移酶活性的作用。

4. 不升高血糖，还可降低血糖

以乳蔗糖 (Lactosucrose) 为例，每天饮用 30g (重症便秘患者) 的特别情况下，血糖值没有什么变化；一般健康人每天饮用 3~5g，血糖值没有改变。这主要是因为小肠中没有分解该寡糖的酶的原因。对于 2 型糖尿病患者进行功能性口服低聚糖试验，结果表明，低聚糖具有明显的降糖作用。

5. 降低血脂及促进矿物质吸收。

研究结果表明饮用低聚糖 (如壳聚糖等) 后血脂下降，钙、铁、镁的吸收率有上升趋势。另外低聚糖促进双歧杆菌增殖，合成 B 族维生素。

6. 防止腹泻和便秘

低聚糖通过促进体内有益菌的增殖，改善微生态平衡，同时产生各种生理酸性物质，抑制腐败菌的生长，起到治疗腹泻的作用。双歧杆菌分解低聚糖产生的酸性物质可刺激肠道的蠕动，对预防和治疗便秘具有积极的意义。另外低聚糖本身是一种水溶性膳食纤维，可以增加肠道内渗透压，吸收水分，软化粪便，减少便秘的发生。

7. 降低血氨

低聚糖可以增加双歧杆菌的数量，抑制肠道腐败菌和产生尿素酶的细菌，从而明显降低肝炎、肝硬化、肝昏迷等肝病患者的血内毒素水平，对治疗肝性脑病具有积极意义。另外由于双歧杆菌的增殖使肠道 pH 值降低，肠道中的氨变成铵离子随粪便排出体外，阻断肝肠循

环,从而降低血氨。目前,临床已将乳果糖、低聚果糖等用于肝脏疾病、肝性脑病的辅助治疗。

三、合 生 素

合生素是指益生菌与益生元的混合制剂。这种产品的优点是既可发挥益生菌的生理活性,又可选择性地增加这种菌的数量,使益生菌的作用更加显著持久。

四、目前国内外微生态制剂的使用情况

(一) 国内常用的微生态制剂

1. 双歧杆菌制剂

(1) 丽珠肠乐(回春生胶囊)

丽珠肠乐是双歧杆菌的单一活菌胶囊制剂,其作用特点为:①本品为厌氧菌,口服后,能迅速在肠道下部定植,建立起强大的生物学屏障机制,它通过磷壁酸与肠黏膜上皮细胞紧密结合,在肠黏膜表面形成以双歧杆菌为主体的微生物膜,阻止有害菌的定植和入侵。它所产生的胞外糖苷酶可以降解肠黏膜上皮细胞上作为潜在致病菌及其内毒素结合受体的复合多糖,使得潜在的致病菌也不能在肠腔内定植。②双歧杆菌能发酵葡萄糖产生大量乳酸及醋酸,降低 pH 值,抑制痢疾、伤寒、变形、绿脓杆菌和真菌等致病菌的生长。③能在肠内合成多种维生素和生物酶,如:维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂、维生素 K₁、尼克酸和叶酸等,并使肠道酸化,有利于二价铁、钙及维生素 D 的吸收,补充多种氨基酸和微量元素。④具有清除自由基及过氧化脂质的能力,因而能够延缓细胞的衰老。

实验表明日服双歧杆菌丽珠肠乐能够治疗慢性腹泻,有效率高,未见明显不良反应,患者耐受良好。以上表明丽珠肠乐是治疗慢性腹泻患者新的有效药物。

(2) 培菲康(双歧三联活菌制剂)

培菲康为粪链球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌 3 种肠道固有菌的活菌微生态复方制剂。这 3 种菌为健康人肠道正常菌群,给药后通过重建宿主的肠道菌群间的微生态平衡而治疗由内源性或外源性微生物引起的感染。三联活菌的优点在于:①3 个菌种能分别定植在肠道的上、中、下部位,抑制整个肠道中的有害菌,清除整个肠道中的有害物质,抵制外来微生物的入侵,因而使宿主的生物屏障作用获得增强,具有明显的抗感染能力;②3 种菌各有特点:上部粪链球菌为需氧菌,繁殖速度最快,12h 内达高峰;中部嗜酸乳杆菌为兼性厌氧菌,24h 进入生长稳定期;下部双歧杆菌为厌氧菌,48h 进入生长稳定期。这样就组成了一个在不同条件下都能生长,作用快而持久的联合菌群,在整个肠道黏膜表面形成一道生物屏障;③能诱导局部黏膜分泌性抗体的形成和 T 淋巴细胞亚群的致敏和激活以及巨噬细胞吞噬细菌抗原后的活化过程,有免疫调节作用;④能合成多种维生素,如尼克酸、叶酸、烟酸、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 等促进人体对蛋白质消化吸收,能促进机体对钙、铁、磷、钴、维生素 D 的吸收与利用,有助消化,促进食欲的功能。

姜氏等应用培菲康对治疗老年慢性细菌性痢疾进行了研究。将接受抗生素治疗失败的 30 例患者均给予口服培菲康,治疗 1~3 个疗程,结果是总有效率达 90%,总细菌清除率为 76.67%,无任何明显不良反应。表明应用培菲康治疗老年慢性细菌性痢疾,可以收到满意效果,而且避免了抗生素的耐药性、毒性反应、过敏反应等。

2. 地衣芽孢杆菌制剂

整肠生为中国首次分离的地衣芽孢杆菌无毒菌株的活菌胶囊制剂。其主要特点是作用机制独特,具有双向双重生物效应:①其在肠道的生长代谢过程中能产生多种抗菌活性物质,