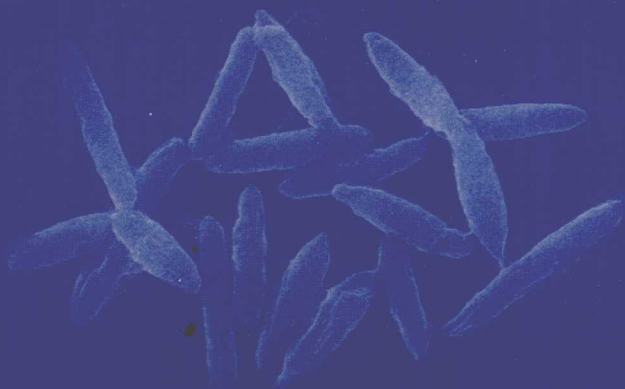


酪酸梭菌

——肠道健康的卫士

李雄彪 马庆英 崔云龙



 复旦大学出版社
www.fudanpress.com.cn

酪酸梭菌

—— 肠道健康的卫士



图书在版编目(CIP)数据

酪酸梭菌——肠道健康的卫士/李雄彪,马庆英,崔云龙.
—上海:复旦大学出版社,2008.1
ISBN 978-7-309-05848-2

I. 酪… II. ①李…②马…③崔… III. 酪酸梭状芽孢杆菌
IV. R378.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 190492 号

酪酸梭菌——肠道健康的卫士

李雄彪 马庆英 崔云龙

出版发行 复旦大学出版社 上海市国权路 579 号 邮编 200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65100562(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 林琳

总编辑 高若海

出品人 贺圣遂

印刷 常熟市华顺印刷有限公司

开本 889 × 1194 1/32

印张 11.75

字数 305 千

版次 2008 年 1 月第一版第一次印刷

印数 1—16 000

书号 ISBN 978-7-309-05848-2/R · 1010

定价 45.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

内 容 提 要

本书从肠道微生态的视角，阐明了酪酸梭菌对肠道健康的重要性。重点介绍了该菌在预防和治疗急性与慢性腹泻、肠易激综合征（IBS）、炎症性肠病（IBD）、肠癌等肠道疾病方面的应用；介绍了酪酸梭菌在肠黏膜的再生、修复以及免疫平衡中所起的作用；对IBS和IBD的发病机制在分子、细胞、组织器官等不同水平进行了探讨，并且提出了“产丁酸菌比乳酸菌更有利于人体健康”的新观点；还介绍了酪酸梭菌的相关产品和专利。

本书可作为消化科、肛肠科、肿瘤科、儿科等科室医生研究IBS、IBD、肠癌等肠道疾病的发病机制、科学诊疗以及相关研究的参考，也可供相关研究人员参考，对关心健康的大众读者则是值得一读的养生书。

序

中国科学院院士、我国微生物学的奠基人魏曦先生曾经预言：抗生素之后的时代将是生态制剂时代。放眼全球，当今微生物学的发展既广泛又深入，而且速度日益加快；纵观我国，近 30 年来的微生物学基础研究不断进步，微生物制剂的开发和产业化也硕果累累。可以认为，抗生素时代虽未结束，微生物制剂时代却已经提前到来。仅以我国为例，蜡样芽孢杆菌活菌制剂“促菌生”是我国第一个活菌制剂，1981 年在成都生物制品研究所投入生产；1991 年我国第一个微生物制剂的国家一类新药——口服双歧杆菌活菌制剂“回春生”、“丽珠肠乐”获准投入生产；2001 年第一个阴道乳杆菌活菌制剂“定菌生”获准投入生产。其他益生菌，如凝结芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌等也都有产品在市场销售。

酪酸梭菌是一种益生菌，20 世纪 40 年代，日本将其作为治疗肠道疾病的药物实现了产业化。崔云龙先生留学日本，1990 年回国后不久即致力于酪酸梭菌的研究开发。2004 年酪酸梭菌制剂被国家食品和药品监督管理局批准为新药，现已作为非处方药全面上市，使中国成为第二个实现酪酸梭菌制剂产业化的国家。现在，不仅日本和中国、韩国、印度等国家也将其作为人用处方药、非处方药、健康食品、食品补充剂等广泛应用。酪酸梭菌制剂还被用于猪、牛等牲畜和鸡、鸭等家禽及水产动物疾病的预防和治疗。

《酪酸梭菌——肠道健康的卫士》是崔云龙研究团队关于酪酸

梭菌研究的知识积累和经验总结。本书重点阐述了酪酸梭菌预防和治疗肠道疾病的科学基础,介绍了酪酸梭菌产生的丁酸、叶酸、多种维生素、抗生素等代谢产物在预防和治疗肠道疾病中的作用机理。同时,对益生菌的概念、肠道菌群的特点、相关专利和产品等也作了一般介绍。本书作者明确提出的某些观点可能会给读者留下深刻印象,例如,“产丁酸菌比乳酸菌更有利于肠道健康”的观点。我们不必急于断定这些观点是否完全正确,但是我们却可以相信,新观点的提出有利于开展学术讨论并推动相关研究的深入进行。如果说本书有什么不足之处的话,我以为就是未设专章讨论进一步深入研究的设想和展望。希望再版时能对此不惜笔墨,那就锦上添花了。

尽管关于酪酸梭菌的研究已经历时 130 年,但是却没有一本专著详细介绍这种有益于人体健康的细菌。本书的出版,不仅对酪酸梭菌的研究开发和产业化大有裨益,对微生物学科的发展和微生物制剂的产业化也有推动作用,对希望用微生物制剂治疗肠道疾病的医生及大众读者更会有所帮助。在本书付梓之际,作者要我为之作序,作为一个在微生物学领域工作研究了数十年的老一代学者,乐于看到后辈们的奋起和进步,所以写了这些话,是为序。

康 白

大连医科大学微生物学研究所

2007 年 10 月 22 日

前 言

酪酸梭状芽孢杆菌(简称为酪酸梭菌),从其发现、研究、开发到今天的广泛应用已经有 130 年。尽管关于酪酸梭菌的文献多达数以百万计,但是我们却没有看到关于它的一本专著,中文的或者英文的都没有。能看到的,只是在一些关于益生菌的专著中有某些章节涉及酪酸梭菌。

酪酸梭菌是一种益生菌。在市售的酸奶等乳制品中,很多产品也添加了益生菌。电视和电台播出的节目中,插播的益生菌广告也很常见。那么,究竟什么是益生菌呢?

近年来,无论是在国际还是国内,益生菌的应用和发展速度都很快。2006 年 4 月 14 日,益生菌和益生元国际期刊 *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 创刊号发行。根据该期刊主编、意大利的 Francesco Marotta 教授统计(截至他统计时),最近 5 年发表的关于益生菌、益生元和合生元的研究论文总数,大约为历年发表的全部相关论文总数的 2/3。可见,近年来关于益生菌研究获得的结果之多、发展速度之快,都大大超过了以往任何时期。研究论文急剧增加的重要原因之一是研究机构、研究人员和研究经费的增加。例如,澳大利亚人口约 2 100 万人(据澳大利亚统计局官方网站),但是,根据澳大利亚的 Crittenden R. 教授 2005 年的统计,他们有分布在大学、研究所和医院内的 15 个研究团队专门从事益生菌研究。人口总数不到 420 万人的新西兰,专门从事益生菌研究的研

究组有4个。人口总数约4 900万人的韩国,在科学研究机构内专门从事益生菌研究的有18个研究团队,设在企业内的益生菌研究团队还有7个。

关于益生菌的研究为什么会发展得这么快?它们究竟能给社会进步、经济发展和人类健康带来哪些益处?

益生菌有很多种,酪酸梭菌只是其中的一种。那么,酪酸梭菌是怎么“益生”的?或者说,它是怎么样有益于人体健康的?酪酸梭菌肯定是不能包医百病的。那么,它能治疗哪些疾病?它能在疾病发生前预防疾病的发生吗?

60多年的临床实践结果表明,酪酸梭菌对于肠道疾病,特别是各种腹泻性肠道疾病有较好的预防和治疗效果。为什么它对于肠道疾病有独特的效果?它对付疾病的“武器”是什么?换言之,它的代谢产物是什么?这些代谢产物又是如何发挥作用的?

俗话说,是药三分毒。酪酸梭菌制剂作为一种药,它也有毒吗?也有不良反应吗?它和常见的化学药片、中草药制剂的区别是什么?

既然酪酸梭菌预防和治疗腹泻等肠道疾病有较好的效果,目前国际国内医药市场上有哪些酪酸梭菌的产品?

我们编写本书的目的就是试图直接回答或者间接说明诸如此类的种种问题。

在回答和说明这些问题的同时,我们还提出了两个观点,也可以说是我们向专家、学者和广大读者请教的问题。

第一个观点是,产丁酸菌比乳酸菌更有利于肠道健康。

以双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌为主要代表的益生菌,得到了深入研究和广泛应用。它们的一个共同特点是:乳酸是一种主要的代谢终端产物。所以,这些益生菌被统称为乳酸菌。乳酸菌能够在某种程度上抑制人肠道内有害菌的生长、促进营养物质的吸收、改善肠道功能,的确有益于人体健康。近年来,无论是发达国家还是发展中国家,关于乳酸菌的研究都在不断深入,而乳酸菌类的

产品也在不断增加。这实在是一件有益于社会进步和人类健康的大好事。

还有一类益生菌,丁酸是其主要的代谢产物,因此被称为产丁酸菌。酪酸梭菌就是一种产丁酸菌。产丁酸菌的重要性在于两方面:一方面,它们本身以多种方式促进人类肠道健康;另一方面,乳酸菌的某些“益生”作用可能还只能通过产丁酸菌才能实现。正因为如此,所以说,产丁酸菌比乳酸菌更有利于肠道健康。

第二个观点是,病原微生物特别是病原菌是肠道疾病,尤其是多种腹泻和炎症性肠病的主要病因。目前已经有不少研究结果支持这样的观点。我们相信,将来的实验研究和临床结果会提供更多的支持。

总之,我们希望比较系统和全面地介绍酪酸梭状芽孢杆菌,重点则在于它们预防和治疗肠道疾病的作用。这也是我们为什么将它们称为肠道健康的卫士的原因。

目 录

第一章 消化道菌群	3
一、人是“超级生物”	4
二、消化道的解剖结构	6
三、消化道菌群的建立	10
四、消化道菌群的分布和种类	12
五、消化道菌群的变化	16
六、人和体内菌群的关系	20
参考文献	26
第二章 酪酸梭状芽孢杆菌	33
一、梭菌属的特点	33
二、酪酸梭状芽孢杆菌的发现和命名	35
三、酪酸梭状芽孢杆菌的形态	36
四、酪酸梭状芽孢杆菌的培养	37
五、酪酸梭状芽孢杆菌的功能	39
六、酪酸梭状芽孢杆菌是益生菌	42
参考文献	44
第三章 丁酸和产丁酸菌	51
一、丁酸的一般性质	51

二、丁酸的生物合成	52
三、影响丁酸生物合成的因素	56
四、丁酸的吸收和代谢	58
五、丁酸预防与治疗肠道疾病	60
六、肠道中的产丁酸菌	68
参考文献	76
第四章 叶酸	95
一、叶酸的一般性质	95
二、叶酸的吸收	97
三、叶酸的生物合成	99
四、叶酸的代谢	104
五、叶酸缺乏与某些疾病的关系	106
六、叶酸预防和治疗肠道疾病的分子基础	112
参考文献	118
第五章 其他代谢产物	133
一、蛋白质	133
二、维生素	140
三、气体	147
参考文献	150
第六章 肠道疾病与肠道菌群	157
一、腹泻的定义及分类	157
二、炎症性肠病	158
三、肠易激综合征	167
四、致病菌感染性腹泻	171
五、抗生素相关性腹泻	181
六、轮状病毒感染性腹泻	185

七、细胞因子与炎症性肠病	186
八、核转录因子与炎症性肠病	192
九、病原菌是腹泻和炎症性肠病的主要病因	200
参考文献	202
第七章 酪酸梭菌预防和治疗肠道疾病	215
一、酪酸梭菌治疗腹泻	216
二、酪酸梭菌等益生菌治疗炎症性肠病	217
三、酪酸梭菌治疗肠易激综合征	223
四、酪酸梭菌治疗抗生素相关腹泻	224
五、酪酸梭菌治疗儿童轮状病毒腹泻	227
六、酪酸梭菌治疗小儿肺炎继发性腹泻	229
七、酪酸梭菌抑制病原菌的生长	231
八、酪酸梭菌修复被损伤黏膜	234
九、酪酸梭菌与肠道黏膜免疫活性	244
十、丁酸通过抑制 NF- κ B 而抑制炎症	246
参考文献	256
第八章 酪酸梭菌预防和治疗其他疾病	275
一、酪酸梭菌对结直肠癌的影响	276
二、酪酸梭菌减轻胃炎、胃溃疡根治疗法的不良反应	283
三、酪酸梭菌治疗小儿反复呼吸道感染	287
四、酪酸梭菌在肝胆疾病治疗中的应用	288
参考文献	290
第九章 酪酸梭菌的相关产品和专利	301
一、酪酸梭菌相关产品	304
二、酪酸梭菌相关专利	308
参考文献	334

第十章 酪酸梭菌的其他研究	337
一、酪酸梭菌基因的研究	338
二、酪酸梭菌质粒的研究	341
三、酪酸梭菌家政蛋白质的研究	342
四、酪酸梭菌的鉴定和新菌株的分离识别	343
五、酪酸梭菌应用于化工生产的研究	344
六、酪酸梭菌神经毒素的研究	346
参考文献	353
后记	357



路易斯·巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)是一位科学巨人。1856年,他发现酒变酸的真正原因是由于乳酸杆菌的作用,并发明了“巴氏消毒法”。1861年,在著名的U形长颈瓶实验中,他证明了空气中广泛存在微生物。他对威胁人类生命的狂犬病、斑疹伤寒、霍乱、产褥热以及禽畜的瘟疫等进行研究,提出了传染病的细菌病原说,奠定了医学微生物学的基础。巴斯德对科学发展有巨大贡献,是微生物学、细菌学、病毒学、免疫学和分子生物学的奠基人,被誉为“人类编年史上的传奇人物”。巴斯德的一段至理名言是:“意志、工作、成功,是人生的三大要素。意志将为你打开事业的大门;工作是入室的路径;这条路径的尽头,有个成功来庆贺你努力的结果……只要有坚强的意志,努力地工作,必定有成功的那一天。”

第一章

一、人是“超级生物”	4
二、消化道的解剖结构	6
三、消化道菌群的建立	10
四、消化道菌群的分布和种类	12
五、消化道菌群的变化	16
六、人和体内菌群的关系	20
参考文献	26

第一章 消化道菌群

我们生活在一个充满微生物的世界之中。这些微生物既包括细菌、真菌和病毒,也包括微型藻类和部分原生动物。它们广泛地存在于地球的各个角落,从寒冷的南北极到炎热的赤道区,从几万公里的高空到数千米的海底,从盐水湖到火山口,从花鸟虫鱼到飞禽走兽,虽然我们的裸眼看不见它们的身形影迹,但是它们却到处留下了确切的影响或印记。它们与我们每一个人的生老病死、衣食住行都息息相关,然而,我们对它们却知之甚少。目前我们真正认知的微生物种类还不到自然界中存在的微生物种类的百分之一,而且认识中的多数属于对我们并不“友好”的致病菌。从人类的角度来看,有好的微生物,有坏的微生物,还有危险的微生物。但实际上,微生物与动物、植物等其他生物一样,也不过是在进行正常的生存和繁衍而已,它们都是生态系统中重要的成员。

从我们出生的那一刻开始,微生物就凭借着空气、食物和我们所能碰触到的任何物体不断地进入我们身体任何一个与外界相通的管道,例如呼吸道、胃肠道、生殖泌尿道,当然还有直接暴露于体表的皮肤。它们的的确确是在“寸土必争”,直到占满它们能到达的每一寸地盘为止。不管我们是否情愿,它们总在不知疲倦地“工作”。所以,我们所能做的只能是深刻地认识它们,根据它们的生存规律,利用它们对我们有益的长处,遏制它们对我们不利的弊端。本章从人的肠道基本结构开始,讨论消化道内的菌群及其分布特

点、影响它们发生变化的因素和这些菌群与人体健康的关系等,为随后各章深入讨论酪酸梭菌提供了基础知识。

一、人是“超级生物”

健康人体的内在组织(如脑、血液、脑脊液和肌肉)一般是没有细菌的。相反,皮肤和某些黏膜的表面组织一直与环境中的细菌接触,易于为某些种类细菌定居。我们通常把在任何解剖部位发现的所有正常细菌统称为正常菌群。当然也可以根据人体器官不同而分别称它们为肠道菌群、口腔菌群、皮肤菌群等(表 1-1)。

表 1-1 人体的正常菌群

人体部位	细 菌 种 属
口腔和咽	绿色链球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、韦荣球菌、梭形杆菌属、密螺旋体属、卟啉单胞菌属、普雷沃氏菌属、奈瑟菌属、黏膜炎布兰汉氏球菌、肺炎链球菌、 β -溶血链球菌、假丝酵母属、嗜血杆菌属、类白喉菌、放线菌属、嗜蚀艾肯氏菌、金黄色葡萄球菌
鼻腔	凝固酶阴性葡萄球菌、绿色链球菌、金黄色葡萄球菌、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、肺炎链球菌
胃	链球菌属、葡萄球菌属、乳酸杆菌属、消化链球菌属
小肠	乳酸杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、分支杆菌属、肠道球菌、肠杆菌
大肠	拟杆菌属、梭形杆菌属、梭菌属、消化链球菌属、大肠杆菌、克雷白菌属、变形菌属、乳酸杆菌属、肠道球菌、链球菌(不同的种)、假单胞菌属、不动杆菌属、凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、分支杆菌属、放线菌属
尿道	凝固酶阴性葡萄球菌、类白喉菌、链球菌(不同的种)、分支杆菌属、拟杆菌属和梭形杆菌属、消化链球菌属
阴道	乳酸杆菌属、消化链球菌属、类白喉菌、链球菌(不同的种)、梭菌属、拟杆菌属、假丝酵母属、阴道加德纳菌
皮肤	凝固酶阴性葡萄球菌、类白喉菌(包括痤疮丙酸杆菌)、金黄色葡萄球菌、链球菌(不同的种)、芽孢杆菌属、糠秕癣斑霉、假丝酵母属、分支杆菌属(偶见)

众所周知,显微镜下可以观察到的微生物有很多在目前是不可培养的。而要深入细致地了解某种细菌,往往需要在实验的条件下