

益生菌对肠黏膜屏障的保护及作用机制研究进展

伊淑帅,王开,胡桂学*

(吉林农业大学动物科学技术学院,长春 130118)

[收稿日期] 2015-07-17 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2015) 10-0056-06 [中图分类号] R57

[摘要] 益生菌可以通过调节肠上皮细胞间紧密连接蛋白的表达,增加黏液分泌,抑制肠上皮细胞异常凋亡,激发肠黏膜免疫应答,从而保护肠黏膜屏障。对肠黏膜屏障的结构、病原菌对肠黏膜的损伤以及益生菌在受损肠黏膜保护及修复中的作用机制进行了综述,旨在阐明益生菌对维护机体健康的重要意义。

[关键词] 益生菌;肠黏膜屏障;保护;作用机制

Progress in Protective Effects and Mechanism of Probiotics on Barrier of Intestinal Mucosa

YI Shu-shuai, WANG Kai, HU Gui-xue*

(College of Animal Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

Abstract: Intestinal mucosal damage, an important reason for aggravating infection of pathogenic bacteria and destroying homeostasis. How to protect and repair damaged intestinal mucosa has gradually attracted people's attention. As the research continues, it was found that probiotics can protect the intestinal mucosa barrier through promoting the expression of tight junction proteins, increasing the secretion of mucos, inhibiting the abnormal apoptosis of intestinal epithelial cells, stimulating intestinal mucosal immune responses. In this paper, the significance of probiotics to maintain the health would be provided by expounding the structure of intestinal mucosal barrier, the damage of pathogenic bacteria to intestinal mucosa, the mechanism in the protection and repair of damaged intestinal mucosa.

Key words: probiotics; intestinal mucosal barrier; protection; mechanism

肠道黏膜是动物机体内环境与肠腔内物质最大的接触表面,不仅具有吸收营养物质的功能,还具有防止肠道内病原菌与食物性抗原入侵机体的

屏障功能。肠黏膜屏障作为机体防御病原菌感染、预防炎症发生的重要组成成分,对维持机体内环境稳态意义重大。近年来,由病原菌感染、腹腔疾病、

基金项目:国家自然科学基金项目(31372413)

作者简介:伊淑帅,硕士研究生,从事益生菌作用机制方面研究。

通讯作者:胡桂学。E-mail:1217203930@qq.com

炎症性肠病、急性胰腺炎等多种病因引起的肠黏膜损伤引起了人们的关注,如何保护肠黏膜屏障并修复受损黏膜屏障成为亟需解决的问题^[1-2]。益生菌是一类对宿主体有益的活微生物的总称,能够改善和预防疾病,目前已经证明益生菌可以用于治疗抗生素相关性腹泻、炎症性肠病与肠易激综合征等肠道疾病^[3]。益生菌可以通过维护肠黏膜屏障的完整性、降低肠黏膜通透性等多种途径抑制病原菌在肠黏膜表面的易位,以阻止毒素和有害物质进入血液循环,防止病原菌进一步入侵机体,预防疾病发生^[4]。

1 肠黏膜屏障

肠黏膜屏障主要由机械屏障、免疫屏障、微生物屏障与化学屏障组成,可以有效阻止肠道内共生菌、大分子抗原物质、毒素等进入肠组织细胞以及血液循环系统,保护机体健康。

1.1 机械屏障 肠黏膜机械屏障由黏液层、肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)与细胞间的紧密连接(tight junction, TJ)组成,是决定肠黏膜通透性的关键因子。黏液由杯状细胞分泌,主要组成成分是黏液蛋白(mucus protein, Muc),是阻碍共生菌与食物性抗原入侵机体的物理屏障,也是机体的天然抗炎屏障。病原菌入侵时,Muc可以向树突状细胞传递抗原信号,激发黏膜免疫应答^[5]。IECs主要由柱状细胞、杯状细胞、潘氏细胞、内分泌细胞及未分化细胞组成,构成了机体抵御病原微生物的一道重要防线。TJ是位于IECs顶端侧面的多蛋白复合体,主要包括occludin蛋白、claudin蛋白、ZO蛋白与连接黏附分子(junctional adhesion molecule, JAM)等多种结构蛋白及各类连接蛋白分子,在维持肠黏膜上皮细胞屏障功能、调节肠黏膜通透性以及维持细胞骨架完整性上起着重要的作用^[6]。

1.2 免疫屏障 肠黏膜免疫屏障主要由肠道相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)、免疫细胞与相关免疫分子组成,是机体摄取、处理与递呈抗原信号,发生免疫应答的重要场所。GALT主要包括派伊氏结(peyer's patch, PP)、肠系膜淋巴组织(mesenteric lymph nodes, MLN)、肠

道固有层与肠上皮淋巴组织^[7]。免疫细胞主要由抗原递呈细胞与效应细胞组成,如巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、PP结内的微皱褶细胞(microfold cell, M细胞)、肥大细胞等抗原递呈细胞与T细胞(主要是CD4⁺T细胞)、B细胞、浆细胞等效应细胞。相关免疫分子是肠黏膜发挥免疫屏障作用、介导免疫应答的主要物质,包括分泌型免疫球蛋白A(secreted Immunoglobulin A, sIgA)、防御素(defensin, DEF)、肠三叶因子(intestinal trefoil-factor, ITF/TFF3)以及多种细胞因子^[8]。

1.3 微生物屏障 肠道是机体内最大且最复杂的微生物区系,肠道菌群包括大约50个不同属内的500多种不同种的细菌。健康动物体内,有益菌与有害菌并存,两者相互协调与相互制约,从而维系着肠道菌群平衡。肠道内的微生物在肠黏膜表面形成了多层次的微生物膜,构成了肠黏膜微生物屏障。双歧杆菌与乳酸杆菌是构成微生物屏障的主要菌群,可以使肠道处于无氧状态,抑制需氧菌的定植^[9]。

1.4 化学屏障 消化道分泌的胃酸、胆汁、各类消化酶与溶菌酶等构成了肠黏膜化学屏障。这些化学物质可以抑制病原菌在肠黏膜的增殖,甚至杀灭病原菌以调节胃肠环境,从而防止病原菌对肠黏膜造成损伤^[9]。

2 病原菌对肠黏膜屏障的损伤

健康的人和动物肠道内各种细菌共生,形成了一个动态平衡的微生物区系,只有当大量外源致病菌入侵机体或肠道内微生物菌群被破坏时才会引起肠道感染性疾病的发生。病原菌入侵肠道后,可以通过诱导肠上皮细胞异常凋亡、增加肠上皮细胞间的通透性以加速病原菌、毒素和食物性抗原的易位,引发内源性感染。此外,病原菌还可以通过激活肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)调节紧密连接蛋白的分泌,开放肠上皮细胞间隙,引起肠黏膜屏障损伤^[10]。病原菌感染后,被IECs表面的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别,激活细胞内MyD88/NF- κ B/P38等信号级联反应,抑制紧密连接蛋白occludin、

claudin 与 ZO 的表达分泌,增加上皮细胞通透性^[11]。肠出血性大肠杆菌(*Enterohemorrhage Escherichia coli*, EHEC) O₁₅₇H₇ 感染 T84 细胞模型研究证明,大肠杆菌通过抑制依赖蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的信号通路,抑制 ZO 蛋白分泌,增加细胞间通透性^[12]。体内感染 EHEC 可以引起 occludins、claudin - 3 与 claudin - 2 的表达抑制,导致细胞间 TJ 中断,破坏细胞骨架,造成肠黏膜屏障损伤^[13]。

病原菌引发肠黏膜屏障损伤的另一个重要途径是通过细胞信号级联反应诱导肠黏膜免疫应答,引发肠道炎症。病原菌主要通过滤泡相关上皮细胞,特别是 M 细胞进行细菌易位,触发细胞死亡,引发炎症^[10]。感染初期,病原菌粘附到 M 细胞表面(主要是胞外寄生菌,如大肠杆菌)或进入巨噬细胞和 DC 内(主要是胞内寄生菌,如沙门菌)进行增殖,通过抑制细胞凋亡相关基因 Bcl 及 caspase 的表达抑制细胞的正常凋亡,从而逃避肠道免疫细胞的监视,逃避免疫应答与炎症反应^[14-15]。感染后期,病原菌大量增殖,成为肠道优势菌群,开始诱导 IECs 的异常凋亡以利于进入深层组织,造成全身感染^[14]。病原菌通过引发肠道炎症诱导免疫细胞分泌大量的炎性因子,产生的炎性因子如 IL - 1 β 、TNF - α 、IFN - γ 与 NO 等均可以激活 MLCK,增加细胞间通透性^[16]。细胞间通透性增加,导致肠道内的内毒素、外毒素以及有害物质进入深层组织细胞及血液循环系统,引发全身炎症综合征,严重者可导致多器官衰竭,造成全身性感染。肠黏膜损伤还可以引起脓毒症、腹腔疾病、肠易激综合征、食物过敏与炎症性肠病等,严重影响机体健康。

3 益生菌对受损肠黏膜的保护及修复

鉴于肠黏膜屏障对动物机体内环境稳定与机体肠道健康的重要性,寻找并研究对肠黏膜屏障具有保护作用或对受损肠黏膜具有修复作用的物质意义重大。目前,已发现多种物质具有保护肠黏膜屏障的功能,如益生菌,甘氨酸,微量元素 Zn、Se,维生素 A 以及姜黄素等。益生菌作为一种安全可靠的活菌制剂,可以维持肠道菌群平衡、增强肠黏膜

屏障、提高机体免疫力,关于益生菌对受损肠黏膜的保护及修复也已有大量研究。

3.1 体外研究 目前,体外多采用建立的单层细胞模型模拟肠黏膜屏障进行相关研究,主要包括 Caco - 2 细胞、HT - 29 细胞、T84 细胞、IECs 与猪小肠上皮细胞 IPEC 等。体外研究证明,益生菌可以提高单层细胞跨膜电阻 (transepithelial resistance, TER),诱导 TJ 蛋白 occludin、claudin、ZO 与 JAM 的分泌以降低细胞间通透性,保护肠黏膜屏障。益生菌细胞壁中的大分子物质如脂磷壁酸被 PRRs 识别后引起相关信号通路的激活,抵抗病原菌对肠黏膜屏障的损伤^[9,17,18]。益生菌 VSL#3 可以通过促进 TJ 蛋白 occludin 与 claudin - 1 的表达,修复 TNF - α 引起的 HT - 29 单层细胞损伤,保护上皮细胞屏障^[19]。肠侵袭性大肠杆菌 (*Enteroinvasive Escherichia coli*, EIEC) 可以粘附到肠上皮细胞表面,通过抑制 TJ 蛋白的分泌增加细胞间通透性,造成肠黏膜屏障损伤。研究发现,乳酸菌、双歧杆菌与植物乳杆菌等均可以通过促进 TJ 蛋白 occludin、claudin - 1、JAM 与 ZO - 1 的分泌,并对 TJ 蛋白进行重新分配以降低细胞间通透性,减缓 EIEC 引起的细胞通透性增加^[20-21]。益生菌还可以通过抑制多种细胞因子如 IL - 6、IFN - γ 、NO 等的信号传导通路,调节 TJ 蛋白的表达,降低肠黏膜通透性,阻止病原菌对肠黏膜屏障的损伤。Yang 等^[22]使用罗伊氏乳杆菌 I5007 作用 LPS 刺激的 IPEC - J2 细胞损伤模型,结果表明罗伊氏乳杆菌可以增加 TER,通过抑制 IL - 6 与 TNF - α 的表达增加 TJ 蛋白 claudin - 1、ZO - 1 的表达,抑制 LPS 引起的上皮细胞损伤。

3.2 动物体内研究 近年来,关于益生菌保护肠黏膜屏障的研究在鼠、猪、鸡以及兔等动物体内也已有相关报道。研究的益生菌菌株主要包括鼠李糖乳杆菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、枯草芽孢杆菌与布拉氏酵母菌等。大量临床研究证明,益生菌对病原菌感染、急性胰腺炎、炎症性肠病与肝移植等多种原因引起的肠黏膜屏障损伤均具有保护与修复作用。通过表 1 数据可以看出益生

菌在动物肠道内主要通过促进肠上皮细胞 TJ 蛋白的表达降低细胞间通透性,并通过刺激 IECs 分泌 Muc 阻止病原菌对肠上皮细胞的粘附以及病原菌、毒素在肠道内的易位,保护肠黏膜屏障。益生菌还

可以通过介导肠黏膜免疫应答,刺激 B 细胞和 T 细胞分化,分泌 IgG、IgM 与 sIgA 等,优化肠黏膜免疫系统,抑制炎症对肠黏膜的进一步损伤。

表 1 益生菌保护肠黏膜屏障的部分动物实验研究结果

益生菌菌株	实验动物	肠黏膜损伤原因	作用
VSL#3	大鼠	使用 DSS 建立的 IBD 模型	MAPK mRNA 表达量、TJ 蛋白分泌增加 ^[19]
枯草芽孢杆菌 I5007	猪		TJ 蛋白 occludins、claudins - 1、ZO - 1 表达量增加 ^[22]
鼠李糖乳杆菌 R001 植物乳杆菌 299v 婴儿双歧杆菌 R0071	大鼠		Muc1, 2, 3 表达和分泌增加 ^[23,24]
干酪乳杆菌	兔	O157H7 感染	针对 EHEC 的特异性 sIgA 抗体含量增加;存活率增加 ^[25]
布拉氏酵母菌	小鼠		总 sIgA 含量增加 ^[26]
嗜酸乳杆菌 枯草芽孢杆菌	鸡		IgA、IgM、IgG 含量增加;盲肠中 T 细胞数量增加 ^[27]
乳杆菌	大鼠	肝移植	血液中 TNF - α 、内毒素含量下降,细菌易位减少;淋巴细胞数量,sIgA 含量增加 ^[28]

4 益生菌保护肠黏膜屏障作用机制

4.1 维持肠道菌群平衡,保护微生物屏障 机体肠道内的益生菌构成了保护肠黏膜的微生物屏障以阻止有害病原菌对上皮细胞的损伤。当大量外源性病原菌入侵或机体肠道菌群失衡时,会通过破坏微生物屏障引起病原菌的易位,甚至造成对肠黏膜的损伤。补充益生菌可以维持肠道菌群平衡,保护肠黏膜微生物屏障。益生菌主要通过与病原菌竞争粘附位点,分泌有机酸、细菌素等抑菌物质抑制病原菌增殖,阻止病原菌入侵。益生菌还可以通过消耗肠道内氧气建立无氧环境调节肠道有益菌与有害菌的数量,以维持肠道微生物菌群平衡。

4.2 促进黏液分泌 肠道黏液层主要由杯状细胞分泌的 Muc 与 TFF 组成,是隔离机体与肠道病原菌、食物性抗原的第一道屏障。益生菌可以诱导 IECs 分泌大量 Muc 以阻止肠黏膜与病原菌接触,抑制病原菌对 IECs 的粘附,从而抑制病原菌在肠壁的定植^[5]。Muc 还可以与病原菌特异性结合,加快肠道蠕动,使病原菌排出体外。研究证明,嗜酸乳杆菌、罗伊氏乳杆菌与婴儿双歧杆菌等多种益生菌均可以诱导 IECs 分泌 Muc - 1、Muc - 2 以及 Muc - 3,保护肠黏膜屏障。益生菌还可以诱导 IECs 分泌 TFF,加速损伤肠黏膜的修复。TFF 可以通过促进上皮细胞的移动加速损伤修复,保持肠黏膜完整性,还可以与 Muc 结合形成凝胶,增强肠黏

膜的防御功能^[29]。

4.3 促进紧密连接蛋白表达,加固肠黏膜机械屏障 TJ 是连接细胞缝隙,调节肠黏膜通透性的关键蛋白,可以阻止肠道中的病原菌、毒素与抗原物质通过渗透进入深层肠组织与血液循环,维持机体健康。益生菌可以激活细胞内 PKC 信号通路,诱导 ZO - 1 的表达,促进 TJ 蛋白 occludin、claudin 磷酸化,通过增强细胞间紧密连接的组装过程降低细胞通透性,达到保护肠黏膜屏障的目的。肠黏膜屏障损伤的另一个重要原因是由于 IL - 6、IL - 1 β 、TNF - α 、IFN - γ 、NO 以及血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)等炎症因子的产生,破坏了上皮细胞屏障功能,使肠黏膜通透性增加。益生菌可以通过促进抗炎细胞因子 IL - 10、TGF - β 、IL - 4 等的分泌,抑制炎症介质的分泌以阻止病原菌、促炎因子、内毒素等物质对 TJ 的破坏,抑制细胞因子信号通路介导的肠黏膜损伤,恢复肠黏膜屏障的完整性^[30]。此外,近期研究发现益生菌还可以通过上调热休克蛋白 Hsp72、Hsp25 的表达发挥对 TJ 蛋白的保护作用,并通过活化 PI3/Akt 信号通路增强上皮细胞屏障^[31]。

4.4 激发肠黏膜免疫应答 益生菌进入肠道后,细胞壁中的大分子物质如脂磷壁酸被 IECs 表面的 PRR 特异性识别,诱导 MAPK、PKC 与 JAK 等信号通路的激活,激发肠道黏膜免疫应

答,介导促炎和抗炎细胞因子的分泌,抑制炎症发生。益生菌可以促进机体免疫器官发育,活化 IECs 中的巨噬细胞、自然杀伤细胞以及树突状细胞等,通过促进巨噬细胞分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子、促进 T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞的分化成熟、调节 Th1/Th2、Th17/Tregs 平衡以及增加肠液中 IgG、IgM 与 IgA 的含量等多种途径提高肠道免疫力与抗病力以抵抗感染、炎症等疾病^[32-33]。益生菌还可以诱导 IECs 分泌 sIgA,抑制病原菌对肠黏膜的粘附,防止病原菌与毒素在 IECs 表面的易位,从而阻止病原菌侵入深层组织,保护机体健康^[34]。

4.5 抑制肠上皮细胞凋亡 细胞凋亡是机体为维持内环境稳态,去除异常细胞而发生的一种有序的细胞死亡,是机体正常的生理现象。当大量病原菌在机体肠道内增殖时,会引发 IECs 的异常凋亡以促进病原菌破坏肠黏膜屏障,进入深层肠组织。益生菌可以通过抑制病原菌引起的 IECs 凋亡,保护肠黏膜屏障,其作用机理主要包括以下三方面:(1)病原菌感染后刺激机体产生 TNF- α 、IFN- γ 与 PAF 等炎症因子,导致 IECs 凋亡增加,益生菌可以通过抑制这些炎症因子的产生,阻断细胞凋亡^[35,36];(2)益生菌可以通过活化 Akt/PKB 信号通路,抑制 P38/MAPK 的表达,调控凋亡基因如 Bcl-2 等的表达,抑制或阻断细胞凋亡^[37];(3)益生菌还可以通过调控凋亡基因和凋亡抑制基因如死亡受体、caspase 及 Bcl 等的表达,调节基因转录与蛋白质合成,从而阻断凋亡的发生^[38]。

5 展望

长期以来,益生菌作为一种替代传统抗菌药物的活菌制剂,广泛用于维持肠道稳态以预防疾病发生,然而益生菌在实际应用中仍存在很大的争议^[39]。临床试验证明,益生菌可以诱导肠黏膜分泌黏液、抗菌肽与 sIgA 等抗菌物质,保护 IECs 紧密连接的完整性,降低肠黏膜通透性,增强肠黏膜屏障,维护机体健康。但是,不同机体间存在个体差异,不同的肠道环境与生理状态对益生菌的作用均存在影响。相同个体内,菌株的种类、混合菌株或单一菌株、菌株的剂量及菌株的安全性都可以影响菌株在肠道内的作用方式^[40]。因此,深入研究益生菌在肠道内的作用机制以及研发安全高效的益生菌制剂,对促进动物机体健康发展具有积极作用。

参考文献:

- [1] Merga Y, Campbell B J, Rhodes J M. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: Possibilities for therapy [J]. *Digestive Diseases*, 2014, 32(4): 475-483.
- [2] Parvin R, Louie T, Pitchumoni C S. Infectious complications of acute pancreatitis [J]. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 2013, 21(2): 94-104.
- [3] Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective [J]. *British Journal of Nutrition*, 2002, 1(3): S51-57.
- [4] Alexandre Y, Blay G L, Gastrin S B, et al. Probiotics: a new way to fight bacterial pulmonary infections [J]. *Medecine et maladies infectieuses*, 2014, 44(1): 9-17.
- [5] Shan M, Gentile M, Yeiser J R, et al. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals [J]. *Science*, 2013, 342(6157): 447-453.
- [6] Lee S H. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases [J]. *Intestinal Research*, 2015, 13(1): 11-18.
- [7] Kuhn K A, Pedraza I, Demouelle M K. Mucosal immune responses to microbiota in the development of autoimmune disease [J]. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2014, 40: 711-725.
- [8] David W K, Stefano L. Mucosal immune responses [J]. *Clinical Gastroenterology*, 2004, 18(2): 387-404.
- [9] Ohland C L. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(6): G807-819.
- [10] Barreau F, Hugot J P. Intestinal barrier dysfunction triggered? by? invasive bacteria [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2014, 14(2): 91-98.
- [11] Clarke T B, Francella N, Huegel A, et al. Invasive bacterial pathogens exploit TLR mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium [J]. *Cell Host & Microbe*, 2011, 9(5): 404-414.
- [12] Philpott D J, McKay D M, Mak W, et al. Signal transduction pathways involved in enterohemorrhagic *Escherichia coli* induced alterations in T84 epithelial permeability [J]. *Infection & Immunity*, 1998, 66(4): 1680-1687.
- [13] Roxas J L, Koutsouris A, Bellmeyer A, et al. Enterohemorrhagic *E. coli* alters murine intestinal epithelial tight junction protein expression and barrier function in a Shiga toxin independent manner [J]. *Laboratory Investigation*, 2010, 90(8): 1152-1168.
- [14] Giogha C, Lung T W, Pearson J S, et al. Inhibition of death receptor signaling by bacterial gut pathogens [J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013, 25(2): 235-243.
- [15] Kobayashi T, Ogawa M, Sanada T, et al. The *Shigella* OspC3 effector inhibits caspase-4, antagonizes inflammatory cell death, and promotes epithelial infection [J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 13: 570-583.

- [16] Assimakopoulos S F, Papageorgiou I, Charonis A. Enterocytes' tight junctions: From molecules to diseases [J]. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 2011, 2(6): 123 - 137.
- [17] Mennigen R, Bruewer M. Effect of probiotics on intestinal barrier function [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2009, 1165(1): 183 - 189.
- [18] Ewaschuk J B, Diaz H, Meddings L, *et al.* Secreted bioactive factors from Bifidobacterium infantis enhance epithelial cell barrier function [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295: G1025 - G1034.
- [19] Dai C, Zhao D, Jiang M. VSL#3 probiotics regulate the intestinal epithelial barrier *in vivo* and *in vitro* via the p38 and ERK signaling pathways [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2012, 29(2): 202 - 208.
- [20] Resta L S, Barrett K E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* [J]. Gut, 2003, 52(7): 988 - 997.
- [21] Qin H, Zhang Z, Hang X, *et al.* *L. plantarum* prevents Enteroinvasive *Escherichia coli* induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells [J]. Bmc Microbiology, 2009, 9(2): 131 - 140.
- [22] Yang F, Wang A, Zeng X, *et al.* *Lactobacillus reuteri* 15007 modulates tight junction protein expression in IPEC - J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions [J]. Bmc Microbiology, 2015, 15(1): 1 - 11.
- [23] Caballero F C, Keller K, De S C, *et al.* The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells [J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal & Liver Physiology, 2008, 292(1): G315 - 322.
- [24] Dykstra N S, Hyde L, Adawi D, *et al.* Pulse probiotic administration induces repeated small intestinal Muc3 expression in rats [J]. Pediatric research, 2011, 69(3): 206 - 211.
- [25] Ogawa M, Shimizu K, Nomoto K, *et al.* Protective effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota on Shiga toxin - producing *Escherichia coli* O157:H7 infection in infant rabbits [J]. Infection & Immunity, 2001, 69(2): 1101 - 1108.
- [26] Qamar A, Aboudola S, Warny M, *et al.* *Saccharomyces boulardii* stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to clostridium difficile toxin A in mice [J]. Infection & Immunity, 2001, 69(4): 2762 - 2765.
- [27] Yurong Y, Ruiping S, Shimin Z, *et al.* Effect of probiotics on intestinal mucosal immunity and ultrastructure of cecal tonsils of chickens [J]. Archives of Animal Nutrition, 2005, 59(4): 237 - 246.
- [28] Ren Z, Liu H, Jiang J, *et al.* Protective effect of probiotics on intestinal barrier function in malnourished rats after liver transplantation [J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International Hbpd Int, 2011, 10: 489 - 496.
- [29] 薛翔, 聂时南. 肠三叶因子对胃肠道保护作用的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2014, 4: 439 - 443.
- [30] Hemert S V, Verwer J, Schutz B. Clinical studies evaluating effects of probiotics on parameters of intestinal barrier function [J]. Advances in Microbiology, 2013, 03(2): 212 - 221.
- [31] Tao Y, Drabik K A, Waypa T S, *et al.* Soluble factors from *Lactobacillus GG* activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells [J]. AJP Cell Physiology, 2006, 290(4): C1018 - C1030.
- [32] Borchers A T, Carlo S, Meyers F J, *et al.* Probiotics and immunity [J]. World Journal of Gastroenterology, 2009, 44(1): 26 - 46.
- [33] Duerkop B A, Vaishnava S, Hooper L V. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface [J]. Immunity, 2009, 31(3): 368 - 376.
- [34] Nakamura Y. Upregulation of Intestinal SIgA Secretion by Prebiotics and Probiotics [J]. Bifidus - Flores, Fructus et Semina, 2012, 26(1): 3 - 9.
- [35] Zhou Y, Qin H, Zhang M, *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* on gut barrier function in experimental obstructive jaundice [J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(30): 3977 - 3991.
- [36] Halpern M D, Clark J A, Saunders T A, *et al.* Reduction of experimental necrotizing enterocolitis with anti - TNF - alpha [J]. AJP Gastrointestinal & Liver Physiology, 2006, 290(4): G757 - G764.
- [37] Yan F, Cao H, Cover T L, *et al.* Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth [J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 562 - 575.
- [38] Panigrahi P, Braileanu G T, Chen H, *et al.* Probiotic bacteria change *Escherichia coli* induced gene expression in cultured colonocytes: Implications in intestinal pathophysiology [J]. China National Journal of New Gastroenterology, 2007, 13(47): 6370 - 6378.
- [39] Sanders M E, Lenoir W I, Salminen S, *et al.* Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2014, 1309(1): 19 - 29.
- [40] Vitetta L, Briskey D, Alford H, *et al.* Probiotics, prebiotics and the gastrointestinal tract in health and disease [J]. Inflammopharmacology, 2014, 22(3): 135 - 154.

(编辑:陈希)