

益生菌在治疗炎症性肠病方面的应用

朱军伟, 杭锋, 王钦博, 宋馨, 侯建平 (光明乳业股份有限公司, 乳业生物技术国家重点实验室, 上海 200436)

摘要 从炎症性肠疾病(IBDs)的发病原因入手, 重点阐述了益生菌在调节肠道菌群平衡、维护肠粘膜屏障功能以及调节肠相关免疫体系平衡缓解和治疗炎症性肠疾病方面的作用机理。

关键词 益生菌; 炎症性肠疾病; 肠道菌群

中图分类号 S852.6 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2014)01-00124-04

The Therapeutic Effect of Probiotics on Inflammatory Bowel Disease

ZHU Jun-wei et al (State Key Laboratory of Dairy Biotechnology, Bright Dairy Co. Ltd, Shanghai 200436)

Abstract Starting from pathogenesis causes of IBDs, the mechanism of probiotics in restoring gut flora, enhancing intestinal barrier and modulating intestinal immune system, alleviating IBDs were elaborated.

Key words Probiotics; Inflammatory bowel diseases; Gut flora

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性肠道炎症性疾病, 其主要临床形式是克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)。克罗恩病可以影响胃肠道的任何一个部分, 溃疡性结肠炎则主要发生在结肠粘液膜。目前普遍认为 IBD 可能是环境、免疫、遗传以及肠道微生物相互作用的结果。同时, 一些抗生素的使用会引起肠道正常菌群的失调, 加重炎症反应^[1]。以前我国炎症性肠病较为少见, 但近年来我国 IBD 患者逐渐增多。

益生菌是一类活的微生物, 当摄入一定数量时对宿主的健康有益。研究表明, 益生菌在预防和治疗炎症性肠病方面起到有益的作用。乳杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)和肠球菌(*Enterococcus*)属的一些菌株常被作为益生菌。菌株 *L. plantarum* 299v^[2]可以缓解和减轻 IL-10 缺陷小鼠炎症的发生。甲氨蝶呤处理的小鼠口服菌株 *L. plantarum* 299v 减少了结肠炎的发生率、降低结肠炎的严重程度^[3]。笔者对炎症性肠病的发病原因、益生菌的作用机制及其在预防和缓解炎症性肠病方面的作用等进行了综述, 旨在为益生菌制剂的研发提供一定的理论支持。

1 炎症性肠病的发病原因

炎症性肠病(IBDs)是强烈和长久的炎症反应。引起炎症性肠病的重要原因之一是肠道内菌群失衡, 肠道菌群失去多样性, 革兰氏阴性菌数量增多。革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)被肠上皮细胞模式识别受体(PRRs)识别, 通过核转录因子- κ B(NF- κ B)途径激发炎症反应, 促炎细胞因子白细胞介素 8(IL-8)大量表达。长时间的感染导致肠上皮细胞持续释放 IL-8, 高水平的 IL-8 导致中性粒细胞的渗透性增加, 最终破坏肠上皮细胞, 肠道屏障功能失调, 引起永久炎症, 甚至引发肠道癌变^[4]。抗生素的滥用、饮食构成等因素导致肠道菌群失调, 使肠道内腐败菌、致病菌数量增加, 致病菌分泌的肠毒素增加肠粘膜通透性, 并且致病菌会直接侵袭损伤肠上

皮细胞, 破坏粘膜的屏障功能、或者破坏宿主细胞质引起炎症性肠病^[5]。

采用传统和分子生物技术研究炎症性肠病患者肠道菌群组成, 发现肠道有益菌(如双歧杆菌属和乳杆菌属)的细菌数量减少, 而有害菌(拟杆菌属和大肠杆菌属的细菌)数量增加, 这种生态失调引起肠道中有益菌和有害菌的失衡, 从而导致炎症的发生。克罗恩病患者粪便中厌氧菌的数量特别是拟杆菌属细菌比健康个体显著增多^[6]。溃疡性结肠炎患者中, 结肠粘膜活组织和粪便样品中需氧微生物增加^[7], 厌氧菌及乳杆菌的数量减少, 同时硫酸盐还原菌大量增加, 乳杆菌和双歧杆菌的数量大量减少, 使肠道中短链脂肪酸减少, 产生过量的硫化氢, 阻滞肠上皮细胞对丁酸盐的代谢作用, 导致肠粘膜层变薄^[8]。

肠道致病菌破坏肠上皮组织及其屏障功能的机制包括诱导宿主细胞死亡, 破坏肠上皮细胞紧密连接(TJ)和粘附连接, 增加上皮细胞渗透性, 降低上皮细胞的跨膜电阻, 引起炎症损伤^[9]。致病菌还可以通过代谢过程中产生毒素来侵袭宿主细胞^[10]。研究表明, 益生菌可以有效调节肠道菌群平衡, 预防炎症性肠疾病。

2 益生菌预防和缓解炎症性肠病的机理

益生菌在肠道中产生有机酸、过氧化氢和细菌素来抑制病原菌和腐败菌增殖, 维持肠道菌群平衡; 益生菌维持肠粘膜屏障功能, 防止病原菌侵袭肠粘膜; 促进肠相关淋巴系统发育, 调节肠道免疫平衡^[11], 从而起到预防和缓解肠炎的作用。

2.1 抑制病原菌的生长繁殖 IBD 的发病与肠道菌群失衡紧密相关, 因此维持肠道正常菌群平衡可以预防 IBD 的发生。益生菌及其代谢产物(如短链脂肪酸及细菌素)可以杀死或抑制致病菌的生长繁殖, 同时益生菌还可以抑制致病菌毒素的产生, 减少病原菌对肠道的破坏, 维持肠道正常菌群平衡和肠道屏障功能, 从而预防和缓解 IBD。

由葡聚糖(Dextrane-sodium-sulphate, DSS)诱发结肠炎小鼠服用乳杆菌和双歧杆菌后, 抑制了结肠炎小鼠肠道中有害微生物的生长繁殖, 这是因为益生菌代谢产生短链脂肪酸,

基金项目 “十二五”国家科技支撑计划(2012BAD12B08, 2013-BAD18B01)。

作者简介 朱军伟(1988-), 男, 上海人, 初级工程师, 硕士, 从事乳制品研究, E-mail:juvid.zhu@icloud.com。

收稿日期 2013-12-04

降低了肠道 pH, 形成不利于病原菌生长的微环境^[12]。双歧杆菌代谢产生的醋酸通过调节肠上皮细胞增强肠道防御功能, 阻止侵袭性病原菌的入侵, 维持肠道中正常菌群的平衡^[13]。*L. reuteri* 产生的一种潜在的抗菌物质 Reuterin 可以阻止肠道中病原菌的过度生长, 维持肠道菌群平衡^[14]。另外, 益生菌还可以通过交互凝集作用使致病菌更容易从肠道中排出。*L. coryniformis* DSM20001T 可以与 *E. coli* K88, *Campylobacter coli* 以及 *C. jejuni* 发生共凝集作用, 有利于致病菌在肠道中排出^[15]。

2.2 干扰病原菌在肠上皮细胞的粘附 致病菌粘附到肠上皮细胞是引起肠道疾病的第一步, 粘附可以使细菌定植在肠粘膜上, 引起肠上皮细胞的进一步损伤。益生菌与病原菌竞争粘附位点和营养物质, 干扰病原菌在肠道中粘附定植, 可以阻止肠道损伤, 改善病原菌引起的肠道炎症。菌株 *L. acidophilus* Bar13、*L. plantarum* Bar10 及 *B. longum* Bar33 等可以有效抑制 *S. typhimurium* 和 *E. coli* 在 caco-2 细胞上粘附, 减少肠上皮细胞表达 IL-8, 从而预防肠炎的发生^[16]。菌株 *L. rhamnosus* 和 *L. acidophilus* 可以阻碍 1 型痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae* 1) 在 caco-2 细胞上粘附及侵入细胞, 并降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-8 的表达, 因此降低了肠炎发生的风险^[17]。口服菌株 *Saccharomyces boulardii* 的结肠炎小鼠与未服用 *S. boulardii* 的小鼠相比, 其粘膜粘附的 *Citrobacter rodentium* 显著减少, 表明 *S. boulardii* 通过抑制 *C. rodentium* 在肠粘膜上的粘附, 从而改善炎症^[18]。菌株 *L. rhamnosus* R0011 和 *L. helveticus* R0052 可以减少小鼠肠腔中微生物的粘附和转移, 降低了小鼠患肠炎的风险^[19]。体外和体内试验结果均表明益生菌可以干扰病原菌的粘附, 保护肠道屏障功能, 预防炎症的发生。

益生菌不仅本身具有抑制肠道致病菌在肠上皮粘附的功能, 同时其细胞组分也可以抑制肠道致病菌的粘附, 从而保护肠上皮免受致病菌的侵袭, 保护肠道健康。*L. crispatus* ZJ001 的表面蛋白可以显著抑制 *E. coli* O157:H7 和 *S. typhimurium* 在 HeLa 细胞上的粘附^[20]。*L. plantarum* BMC12 分泌的胞外蛋白质可以显著减少肠道致病菌在粘液层的粘附数量^[21]。*L. kefir* 中分离的表面蛋白预处理 *Salmonella*, 显著降低了 *Salmonella* 在 Caco-2 上的粘附数以及对细胞的入侵^[22]。

2.3 肠上皮细胞的屏障功能以及益生菌对其完整性的影响 胃肠道的上皮层是消化道与外界接触的主要接触面。肠上皮细胞屏障包括粘液层、上皮细胞以及肠上皮细胞产生的抗菌物质。

研究表明, 益生菌可以增强肠上皮细胞的屏障功能, 从而抑制病原微生物在肠粘膜上粘附入侵。益生菌可以促进肠上皮细胞防御素、黏蛋白和肠上皮紧密连接相关蛋白的表达, 使肠上皮细胞屏障功能得到加强 (图 1)。

益生菌对肠道具有多种有益作用: ①通过产生抑菌物质和竞争粘附抑制病原菌对肠上皮细胞的有害作用; ②益生菌通过增强先天免疫、增加抗炎因子的产生和抑制促炎因子的

产生, 维持机体免疫平衡; ③益生菌通过增强肠上皮细胞活性、屏障功能和细胞保护反应, 促进肠上皮细胞稳定^[23]。

相邻的肠上皮细胞通过紧密连接 (Tight junction, TJ) 相互连接, 紧密连接对于阻止微生物的渗透以及运输营养物质起着非常重要的作用。肠上皮紧密连接 (TJ) 主要的连接相关蛋白是 ZO-1 和 ZO-2, 在 IBD 的炎症过程中细胞因子的产生会引发 ZO-1 的重组, 导致肠道渗透性的增加。益生菌会影响 TJ 蛋白的表达和分布, 增强肠道屏障功能。病原菌感染肠上皮细胞后, 引起肠上皮跨膜电阻 (Transepithelial electrical resistance, TEER) 下降, 对大分子物质的渗透性增强, 增加了病原菌入侵肠组织的机会。菌株 *L. rhamnosus* GG 保护上皮单层细胞免受肠出血性大肠杆菌 (Enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC) 诱导的 TJ 相关蛋白 claudin-1 和 ZO-1 的重新分布, 改善上皮组织渗透性, 阻止 TEER 的下降, 可以有效预防致病菌引起的急性腹泻、出血性肠炎以及溶血尿毒性综合征^[24]。Heli Putaala 等研究表明经不同益生菌发酵上清液处理的 Caco-2 细胞的跨膜电阻都有不同程度增加, 阻止了 EHEC 毒素对肠紧密连接的损伤^[25]。益生菌菌体及其发酵产物都对肠上皮细胞的紧密连接有一定的保护作用。在 DSS 诱发结肠炎小鼠中, occludin、ZO-1、claudin-1、claudin-3、claudin-5 减少, 经混合型益生菌 VSL#3 处理后, 阻止 TJ 蛋白表达的改变, 增强了肠道的屏障功能, 有效的保护肠道免受致病菌的入侵^[26]。

与正常部位相比, 肠道炎症部位的粘膜层较薄, 粘附的细菌数增加并且其渗透性增强。益生菌可以促进上皮细胞分泌粘液来提高肠道屏障功能。一些 *Lactobacillus* 属益生菌可以促进 Caco-2 (MUC2) 和 HT-29 (MUC2 和 MUC3) 细胞分泌粘液, 增强肠上皮屏障功能, 从而阻止 *E. coli* 的入侵和粘附^[27-28]。

2.4 益生菌对肠道炎症疾病相关细胞因子的调节 大量肠道致病菌侵入肠道时, 引起急性免疫反应, 以白细胞介素 8 (IL-8) 为主的促炎细胞因子迅速和大量表达。IL-8 诱导并激活感染部位的嗜中性粒细胞来抵抗致病菌, 但持久的 IL-8 的表达导致中性细胞浸润, 引起慢性炎症, 最终损伤肠上皮细胞^[29]。及时下调 IL-8 的合成, 可以缓解这种慢性炎症。

革兰氏阴性菌通过 NF- κ B 途径激发炎症反应和 IL-8 的大量表达, 引发炎症性肠疾病。NF- κ B 可以被病原微生物和病原相关分子模式 (Pathogen associated molecular patterns, PAMP) 激活, NF- κ B 的激活引起致病菌感染部位的炎性细胞因子表达上调, 这些因子是宿主对入侵微生物免疫应答的重要分子, 而大量炎性因子的表达将损伤肠上皮组织^[30]。益生菌通过产生抑菌物质、诱导肠上皮细胞产生热休克蛋白, 或者通过抑制肠上皮细胞 NF- κ B 途径的激活来抑制或者减少促炎细胞因子的表达, 如抑制促炎细胞因子 (包括 IL-8、TNF- α 、IL-1 β) 的表达, 而促进抗炎细胞因子 (IL-10) 的表达, 从而预防和缓解炎症反应^[31]。*Bifidobacterium* 和 *Lactobacillus* 属的菌株可以显著抑制 NF- κ B 途径的激活和 IL-8 的产生, 从而抑制和缓解肠炎。菌株 *L. crispatus* K243 和 K313 可

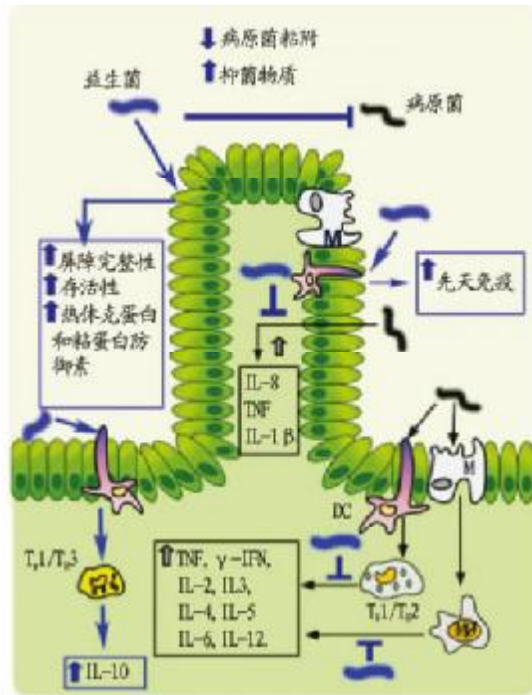


图1 益生菌对宿主肠道平衡的调节

以抑制病原菌 *S. braenderup* 在肠上皮细胞上粘附,并降低 *S. braenderup* 诱导肠上皮细胞产生的 IL-8 水平,因此可用于抑制腹泻性肠炎^[32]。

热休克蛋白(Hsp)可以在应激条件下保护细胞存活。热休克蛋白的表达可以减少 IL-8 的分泌,降低炎症因子对肠上皮细胞的损伤作用^[33]。肠炎沙门氏菌感染肠道引起急性免疫反应,使 IL-8 炎症细胞因子大量表达,*Lactobacillus* 属菌株及其代谢产物可抑制 *S. enteritidis* 增殖及 IL-8 的表达,并促进热休克蛋白(HSP)表达,从而缓解 *S. enteritidis* 引起的肠道炎症^[34]。

野生型小鼠口服 *B. breve* 可以改善结肠炎,但是 IL-10 基因敲除小鼠口服 *B. breve* 后则没有这种效果,表明 *B. breve* 阻止炎症主要是通过诱导免疫细胞产生抗炎细胞因子 IL-10^[35]。摄食益生菌可以增强调节性 T 细胞的活性,来增强机体的免疫机能,预防和缓解肠道炎症^[36]。健康的志愿者服用含 *L. acidophilus* La1 和 *B. bifidum* Bb12 发酵牛乳产品 21 d,志愿者免疫细胞对 *E. coli* sp 的吞噬能力增强,非特异的和抗感染的免疫防御能力因为服用以上菌株而有所提高^[37]。

3 展望

分离和筛选具有缓解和预防炎性肠病的益生菌对于改善人类肠道健康大有裨益。从健康人肠道中分离这类益生菌具有可行性。人类肠道来源的益生菌能够适应人体肠道环境,具有安全性,并在其中定殖,发挥应有的益生功能。具有益生作用的菌株 *L. rhamnosus* G. G (LGG)便是从健康人粪便中分离获得的。人们长期食用的传统发酵食品(如传统发酵乳制品(酸奶、马奶酒和奶酪)、肉制品(发酵香肠)和泡菜)中,蕴藏有丰富的乳酸菌,这些乳酸菌具有长期的食用安全性,已有报道从这些发酵食品中分离获得具有

益生作用的乳酸菌。笔者多年来一直在进行传统发酵乳制品中乳酸菌的分离和具有益生功能菌株的筛选。分离获得的菌株 *Lactobacillus coryniformis* subsp. *torquens* T3L 和 *Lactobacillus paracasei* supsp. *paracasei* M5L 可以刺激外周血单核细胞(PBMCs)增殖,产生细胞因子 IL-12、TNF- α 、IFN- γ ,并增强自然杀伤细胞(NK cells)活性^[38];另外 7 株乳杆菌及其表面蛋白可以抑制 *Shigella sonnei* 在肠上皮细胞 HT-29 上粘附^[39]。目前获得的乳杆菌株可以抑制 *E. coli* O157 在肠上皮细胞 caco-2 上粘附,可以抑制 *E. coli* O157 诱导 caco-2 细胞产生 IL-8,而对其抑制和缓解炎症性肠炎的功能则有待进一步研究。

人体肠道共生菌群、肠上皮细胞与肠相关免疫细胞之间的互动平衡是维持肠道及机体健康的关键,一旦这种平衡被打破,病原微生物大量增殖,诱发炎症性肠病等病症,而肠道炎症也促使肠病原菌大量增殖、破坏肠道正常菌群,最终导致肠道癌变^[40]。乳杆菌属、双歧杆菌属、肠球菌属类益生菌对于预防和治疗炎症性肠病是有效的,它们通过平衡肠道菌群、增强肠粘膜屏障功能及促进肠道免疫平衡,预防和治理炎症性肠病。不同益生菌株及其产物防止炎症性肠病发生的机制是不同的,并且是不同机制共同影响的结果。因此,需要深入了解益生菌株与肠上皮细胞相互作用的分子机理以及不同菌体成分在菌体与上皮细胞相互作用中发挥的作用。

参考文献

- [1] TALLEY N J, ABREU M T, ACHKAR J P, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease [J]. The American Journal of Gastroenterology, 2011, 106: 2 - 1225.
- [2] SCHULTZ M, VELTKAMP C, DIELEMAN L A, et al. *Lactobacillus plantarum* 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10 deficient mice [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2002, 8 (2): 71 - 80.
- [3] O'MAHONY L, FEENEY M, O'HALLORAN S, et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice [J]. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2001, 15 (8): 1219 - 25.
- [4] ROSELLI M, FINAMORE A, BRITTI M S, et al. Probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* MB5 and *Lactobacillus rhamnosus* GG protect intestinal Caco-2 cells from the inflammation-associated response induced by enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 [J]. British Journal of Nutrition, 2006, 95 (6): 1177 - 1184.
- [5] MALOY K J, POWERIE F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease [J]. Nature, 2011, 474 (7351): 298 - 306.
- [6] SWIDSINSKI A, LADHOFF A, PERNTHALER A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2002, 122 (1): 44 - 54.
- [7] MATSUDA H, FUJIYAMA Y, ANDOH A, et al. Characterization of antibody responses against rectal mucosa associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2000, 15 (1): 61 - 68.
- [8] PITCHER M J, CUMMINGS J. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis [J]. Gut, 1996, 39 (1): 1 - 4.
- [9] O'HARA J R, BURET A G. Mechanisms of intestinal tight junctional disruption during infection [J]. Frontiers in Bioscience: a Journal and Virtual Library, 2008, 13: 7008.
- [10] WINE E, CHAN V L, SHERMAN P M. Campylobacter jejuni mediated disruption of polarized epithelial monolayers is cell-type specific, time dependent, and correlates with bacterial invasion [J]. Pediatric Research, 2008, 64 (6): 599 - 604.
- [11] TEILELBAUM J E, WALKER W A. Nutritional Impact of Pre-and Probiotics as Protective Gastrointestinal Organisms [J]. Annual Review of Nutrition, 2002, 22 (1): 107 - 138.

- [12] NANDA KUMAR NS, BALAMURUGAN R, JAYAKANTHAN K, et al. Probiotic administration alters the gut flora and attenuates colitis in mice administered dextran sodium sulfate [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008, 23(12): 1834 – 1839.
- [13] FUKUDA S, TOH H, HASE K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate [J]. *Nature*, 2011, 469(7331): 543 – 547.
- [14] JONES S, VERSALOVIC J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors [J]. *BMC Microbiology*, 2009, 9(1): 35.
- [15] SCHACHTSIEK M, HAMMES W P, HERTEL C. Characterization of *Lactobacillus coryniformis* DSM 20001T surface protein Cpf mediating coaggregation with and aggregation among pathogens [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70(12): 7078 – 7085.
- [16] CANDELA M, PERNA F, CARNEVALI P, et al. Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: Adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2008, 125(3): 286 – 292.
- [17] MOORTHY G, MURALI M, NIRANJALI DEVARAJ S. *Lactobacilli* inhibit *Shigella dysenteriae* 1 induced pro-inflammatory response and cytotoxicity in host cells via impediment of *Shigella* host interactions [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2010, 42(1): 33 – 39.
- [18] WU X, VALLANCE B A, BOYER L, et al. *Saccharomyces boulardii* ameliorates *Citrobacter rodentium*-induced colitis through actions on bacterial virulence factors [J]. *American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology*, 2008, 294(1): 295 – 306.
- [19] ZAREIE M, JOHNSON-HENRY K, JURY J, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress [J]. *Gut*, 2006, 55(11): 1553 – 1560.
- [20] CHEN X, XU J, SHUAI J, et al. The S-layer proteins of *Lactobacillus crispatus* strain ZJ001 is responsible for competitive exclusion against *Escherichia coli* O157: H7 and *Salmonella typhimurium* [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2007, 115(3): 307 – 312.
- [21] SNCHEZ B, URDADI M C. Extracellular Proteins from *Lactobacillus plantarum* BMCMI2 Prevent Adhesion of Enteropathogens to Mucin [J]. *Current Microbiology*, 2012, 64(6): 592 – 596.
- [22] GOLOWCZYC M, MOBILI P, GARROTE G, et al. Protective action of *Lactobacillus kefir* carrying S-layer protein against *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2007, 118(3): 264 – 273.
- [23] VANDERPOOL C, YAN F, POLK D B. Mechanisms of Probiotic Action: Implications for Therapeutic Applications in Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Inflammatory Bowel Disease*, 2008, 14(2): 1585 – 1596.
- [24] JOHNSON-HENRY K, DONATO K, SHEN-TU G, et al. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG prevents enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7-induced changes in epithelial barrier function [J]. *Infection and Immunity*, 2008, 76(4): 1340 – 1348.
- [25] PUTAALA H, SALUSJIRVI T, NORDSTR M M, et al. Effect of four probiotic strains and *Escherichia coli* O157: H7 on tight junction integrity and cyclo-oxygenase expression [J]. *Research in Microbiology*, 2008, 159(9/10): 692 – 698.
- [26] MENNIGEN R, NOLTE K, RIJCKEN E, et al. Probiotic mixture VSL# 3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis [J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2009, 296(5): 1140 – 1149.
- [27] KIM Y, KIM S, WHANG K, et al. Inhibition of *Escherichia coli* O157: H7 attachment by interactions between lactic acid bacteria and intestinal epithelial cells [J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2008, 18(7): 1278.
- [28] MATTAR A, TEITELBAUM D H, DRONGOWSKI R, et al. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model [J]. *Pediatric Surgery International*, 2002, 18(7): 586 – 590.
- [29] MCCAFFERTY D, ZEITLIN I. Short chain fatty acid-induced colitis in mice [J]. *International journal of tissue reactions*, 1989, 11(4): 165.
- [30] RAHMAN MM, MCFADDEN G. Modulation of NF- κ B signalling by microbial pathogens [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2011, 9(4): 291 – 306.
- [31] GEIER M S, BUTLER R N, HOWARTH G S. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2007, 115(1): 1 – 11.
- [32] SUN Z, HUANG L, KONG J, et al. *In vitro* evaluation of *Lactobacillus crispatus* K313 and K243: high-adhesion activity and anti-inflammatory effect on *Salmonella braenderup* infected intestinal epithelial cell [J]. *Veterinary microbiology*, 2012, 159(1/2): 212 – 220.
- [33] MALAGO J J, KONINKX JFJG, OVELGNNE H H, et al. Expression levels of heat shock proteins in enterocyte-like Caco-2 cells after exposure to *Salmonella enteritidis* [J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2003, 8(2): 194.
- [34] NEMETH E, FAJDIGA S, MALAGO J, et al. Inhibition of *Salmonella*-induced IL-8 synthesis and expression of Hsp70 in enterocyte-like Caco-2 cells after exposure to non-starter lactobacilli [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2006, 112(3): 266 – 274.
- [35] NANNO M, KATO I, KOBAYASHI T, et al. Biological effects of probiotics: what impact does *Lactobacillus casei shirota* have on us? [J]. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2011, 24(1 Suppl): 45.
- [36] PETERSEN E R, CLAESSENS M H, SCHMIDT E G, et al. Consumption of probiotics increases the effect of regulatory T cells in transfer colitis [J]. *Inflammatory Bowel Disease*, 2012, 18(1): 131 – 142.
- [37] SCHIFFRIN E, ROCHAT F, LINK-AMSTER H, et al. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria [J]. *Journal of Dairy Science*, 1995, 78(3): 491 – 497.
- [38] TUO Y, ZHANG H, HAN X, et al. *In vitro* assessment of immunomodulating activity of the two *Lactobacillus* strains isolated from traditional fermented milk [J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2011, 27: 505 – 511.
- [39] ZHANG Y, ZHANG L, TUO Y, et al. Inhibition of *Shigella sonnei* adherence to HT-29 cells by lactobacilli from Chinese fermented food and preliminary characterization of S-layer protein involvement [J]. *Research in Microbiology*, 2010, 161(8): 667 – 672.
- [40] ARTHUR JC, PEREZ-CHANONA E, MÜHLBAUER M, et al. Intestinal Inflammation Targets Cancer-Inducing Activity of the Microbiota [J]. *Science*, 2012, 338: 120 – 123.
- [41] 武香玉, 徐海燕, 辛国芹, 等. 益生菌对抗生素诱导的大鼠腹泻肠道菌群的影响作用 [J]. *畜牧与饲料科学*, 2013, 34(6): 22 – 23.
- [42] 黄良策, 周凌云, 卜登攀, 等. 益生菌对泌乳后期奶牛生产性能的影响 [J]. *华北农学报*, 2012(S1): 406 – 409.
- [12] 朱广伟. 太湖富营养化现状及原因分析 [J]. *湖泊科学*, 2008, 20(1): 21 – 26.
- [13] 陈琳, 熊涛. 泛珠三角区域合作的江西渔业发展战略分析 [J]. *湖南农业科学*, 2012(17): 123 – 126, 129.
- [14] 赵文云, 廖丽梅, 张永祥, 等. 杭锦旗后旗渔业生产现状分析及发展对策 [J]. *内蒙古农业科技*, 2013(5): 27 – 32.
- [15] DUAN J R, ZHANG H Y, LIU K, et al. Evaluation of potential fishery productivity in Lihu Lake based on GIS [J]. *Agricultural Science & Technology*, 2011, 12(9): 1323 – 1326.

(上接第 120 页)

- [7] 谷孝鸿, 白秀玲, 江南, 等. 太湖渔业发展及区域设置与功能定位 [J]. *生态学报*, 2006, 26(7): 2247 – 2254.
- [8] 伍献文. 中国鲤科鱼类志 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1977: 245 – 570.
- [9] EROS T, SPECZIAR A, BIRO P. Assessing fish assemblages in reed habitats of a large shallow lake—A comparison between gillnetting and electric fishing [J]. *Fisheries Research*, 2009, 96: 70 – 76.
- [10] 徐宾锋, 金显仕, 梁振林. 黄海夏季不同取样网具渔获物组成比较分析 [J]. *青岛海洋大学学报*, 2002, 32(2): 224 – 230.
- [11] QIN B Q, XU P Z, WU Q L, et al. Environmental issues of Lake Taihu, China [J]. *Hydrobiologia*, 2007, 581: 3 – 14.