

双歧杆菌的生物学特性及对人体的生理功能*

徐 营¹ 李 霞² 杨利国¹

(南京农业大学动物科技学院 南京 210095)¹ (内蒙古双奇生物制药厂 呼和浩特 010051)²

摘要: 双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 是一种革兰氏阳性菌, 具有革兰氏阳性菌典型的生理特征。研究发现, 双歧杆菌作为一种生理性有益菌, 对人体健康具有生物屏障、营养作用、抗肿瘤作用、免疫增强作用、改善胃肠道功能、抗衰老等多种重要的生理功能。

关键词: 双歧杆菌, 生理功能, 抗肿瘤

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2001) 06-0094-03

双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 是人体肠道内最重要的生理性有益菌, 并且是人体健康的标志, 它无毒副作用。双歧杆菌在人体中具有生物屏障、免疫监视、免疫增强、抗肿瘤、影响细胞凋亡、改善胃肠道功能、促进维生素代谢等多种生理功能。

1 双歧杆菌的生物学特性

1.1 形态特征 双歧杆菌是革兰氏阳性多形态杆菌, 呈 Y 字形、V 字形、弯曲状、刮勺状, 其典型的形态特征是有分叉的杆菌。

1.2 生理生化特征 双歧杆菌不形成芽孢, 亚甲基染色菌体着色不规则, 无运动性, 专性厌氧, 过氧化氢酶阴性, 不还原硝酸盐, 吲哚反应阴性, 明胶液化阴性, 联苯胺反应阴性; 最适生长温度为 37℃~41℃, 最适发酵温度为 35℃~40℃, 最低生长温度为 25℃~28℃, 最高生长温度为 43℃~45℃; 起始生长 pH 值为 6.7~7.0, 在 pH4.5~5.0 以下或 pH 值为 8.0~8.5 以上的环境都不生长。

1.3 双歧杆菌酶系糖酵解的酶 双歧杆菌利用果糖-6-磷酸磷酸激酶 (F6PPK) 对葡萄糖发酵^[1]。其葡萄糖发酵的产物为醋酸、L (+)-乳酸、乙醇和甲酸。双歧杆菌中其它的与糖代谢有关的酶还有 α 、 β -半乳糖苷酶, α 、 β -葡萄糖苷酶, 与甘露糖降解有关的酶, 另外还有一些人体所不具有的、能水解人体不能消化的寡糖的酶类 (如 β -呋喃果糖苷酶、甘露糖苷酶、D-木糖苷酶、D-木糖异构酶等); 肽酶: 生长迅速的双歧杆菌中发现有较高的 L-亮氨酸氨肽酶活力, 它作用于蛋白或多肽的 N 端氨基酸残基, 特别是含亮氨酸的肽类, 也能水解某些脂肪胺类, 此外, 双歧杆菌还有磷蛋白磷酸酶、二肽酶、羧肽酶等肽酶; 胆酸代谢的酶: 双歧杆菌具有结合胆酸水解酶 (尤其是甘氨酸胆酸水解酶), 它能使结合胆酸游离, 有效地抑制致病菌生长, 缺乏胆酸 7 α -脱羟基酶, 可避免病原体所需的二级胆汁酸生成。除以上三种酶系外, 双歧杆菌还能分泌一种降解 N-亚硝胺的酶, 预防亚硝胺引起的肿瘤发生。目前双歧杆菌中尚有许多酶系还了解较少, 需要进一步的深入研究^[2]。

1.4 人体肠道中双歧杆菌的种类 目前从肠道中分离的双歧杆菌有两歧双歧杆菌 (*Bifido. bifidum*)、婴儿双歧杆菌 (*Bifido. infantis*)、短双歧杆菌 (*Bifido. breve*)、长双

* 江苏省科委新的农业技术革命基金资助项目 (DG98501-11)

收稿日期: 2000-06-19, 修回日期: 2000-12-25

歧杆菌 (*Bifido. logum*)、青春双歧杆菌 (*Bifido. adolescentis*) 等^[3]。

1.5 双歧杆菌对抗生素的药物敏感性 双歧杆菌对抑制革兰氏阳性细菌生长的抗菌素和一些对厌氧菌有效的抗生素敏感, 如青霉素 G、大环内酯类抗生素、万古霉素、林可霉素、氯林可霉素、杆菌肽、氯霉素和阿齐霉素、乳铁蛋白等; 氨基糖苷类抗生素、多黏菌素等药物对双歧杆菌无效; 尤其值得注意的是被认为对抑制厌氧菌感染十分有效的甲硝唑, 双歧杆菌对其存在抗性^[4]。

1.6 营养要求 双歧杆菌培养中氨基酸、维生素、核酸物质和盐类必不可少, 如果缺乏天冬氨酸则菌的活性降低 50%, 如缺少含硫氨基酸 (半胱氨酸和蛋氨酸) 则活性完全丧失。维生素中 B1、B2、B6、尼克酸、泛酸也是必需物质, 有些菌种还需要叶酸。存在于人乳中的 N-乙酰葡萄糖胺及其糖类, 对双歧杆菌有特殊的促进增殖作用, 被称为双歧因子 I, 酪蛋白经水解而产生的肽也具有促进双歧杆菌增殖的作用, 称为双歧因子 II, 异构乳糖、低聚果糖 (FOS)、半乳糖低聚糖 (GOS)、泛酰巯基乙胺也具有双歧因子的功能^[3]。

2 双歧杆菌对人体的生理功能

2.1 生物屏障作用 双歧杆菌可能通过以下几种机理起到生物屏障和生物拮抗作用: 1) 通过磷壁酸与肠上皮细胞形成紧密接触, 构成肠道的定植抗力, 阻止致病菌和条件致病菌的入侵; 2) 使肠道 pH 值和氧化还原电势 (Eh) 下降, 对有害菌起决定性的抑制作用^[5]; 3) 能使结合胆汁酸分离成游离状, 对有害菌起到更强的抑制作用; 4) 通过胞外糖苷酶降解肠粘膜上皮细胞上作为潜在致病菌和细菌毒素受体的杂多糖, 阻止潜在致病菌及其毒素在肠粘膜上皮细胞的粘附^[6]; 5) 产生 Bifidin 和 Bifilong 两种抗菌物质^[6]; 6) 调节和协同其它肠道菌群, 促进肠道蠕动, 减少致病菌粘附到肠粘膜上的机会。

2.2 营养作用 1) 改善维生素代谢: 双歧杆菌菌体所包含的维生素和产生的胞外维生素都对人体有益, 同时双歧杆菌还能通过抑制某些维生素分解菌来保障维生素的供应。2) 促进氨基酸代谢: 双歧杆菌具有磷蛋白磷酸酶活性, 能分解 α -酪蛋白, 促进蛋白吸收, 氮蓄积率增高^[3]。3) 改善脂代谢: 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^[7]。

2.3 抗肿瘤作用 Kohwi 等发现婴儿双歧杆菌能显著抑制接种的 Metha 纤维肉瘤的生长, 并且其抗癌活性随接种细菌量的下降而降低; 双歧杆菌细胞壁中的全肽聚糖 (Whole peptidoglycan WPG) 对 Metha 纤维肉瘤也有明显的抑制生长作用^[8], Koo 等发现双歧杆菌及促双歧因子对结肠癌具有一定的预防作用^[9], 此外双歧杆菌能明显抑制 2-氨基-3 甲基咪唑 [4, 5-f] 喹啉诱发的 F344 大鼠结肠癌、乳腺癌、及肝癌的发生与发展, 临床研究发现, 大肠腺瘤及癌患者肠道内双歧杆菌的数量显著下降, 提示大肠腺瘤及癌的发生、演进与双歧杆菌的减少具有一定的关系^[10]; 患有宫颈上皮肉瘤样病变 (CIN) 妇女阴道菌群中双歧杆菌的数量显著下降, 使用促进该菌生长的药物能使患者 CIN 的症状减轻、甚至消退。另外双歧杆菌中的 WPG、INF- γ 等生物调节剂能使肿瘤转移灶缩小并无任何毒副作用^[11]。双歧杆菌的抗肿瘤活性目前认为可能主要是通过以下途径来实现的: 1) 增强免疫系统活性: 激活巨噬细胞, 使其分泌多种重要的细胞毒性效应分子 (IL-1, IL-6, TNF- α), 同时激活的巨噬细胞体外杀瘤能力增强, 籍此实现其抗肿瘤的作用^[12]。2) 诱导产生一氧化氮 (NO): 双歧杆菌能促进 NO 的合成, NO 是活

化的巨噬细胞杀灭肿瘤细胞及病原微生物的主要效应分子之一^[8]，它可以通过以下途径来抑制多种肿瘤的生长：Ⅰ、与瘤细胞代谢关键酶活性部位 Fe-S 基结合，形成铁-亚硝基复合物，从而使这些酶失活，如三羧酸循环中的乌头酸酶等；Ⅱ、可灭活 DNA 合成的限速酶核糖核酸酶，进而抑制肿瘤细胞的增生；Ⅲ、可使核酸亚硝基化，导致 DNA 断裂，最终诱导细胞凋亡^[13]。3) 引起细胞凋亡：增强 bax 基因表达，降低 bcl-2 基因的表达，增加 bax/bcl-2 的比例，从而诱导细胞凋亡^[13]。

2.4 免疫增强作用 双歧杆菌全菌及表面分子能增强机体的非特异性和特异性免疫反应，提高 NK 细胞和巨噬细胞活性，提高局部或全身的抗感染和防御功能。同时双歧杆菌具有诱生 NO 的功能，NO 与各种细胞因子交互作用，调节了 CD4⁺ Th₁ 细胞/Th₂ 细胞间平衡，并影响 NO 自身的产生，使机体的免疫调节水平处于恰当的水平。

2.5 改善胃肠道功能 1) 改善肠道菌群，恢复肠道微生态平衡；2) 促进消化和吸收；3) 双歧杆菌能酵解寡糖产生醋酸和乳酸，促进肠蠕动，防止便秘^[5]；4) NO 的胃粘膜保护作用^[14]。

2.6 抗衰老作用 发育良好的双歧杆菌可以阻止有害物菌在肠道内繁殖，阻止其生成的有害物由肠道向血中转移，而且可以使血中的氮向肠内运动，减少肝、肾、心脏等脏器受损害的可能性，减缓了衰老进程，其可能的机制为：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^[15]。

3 前景展望

双歧杆菌生理功能的具体作用机制方面还有待进一步的深入研究，特别是双歧杆菌的抗肿瘤作用研究方面，根据 BRM (Biological Response Modifier) 理论提出了肿瘤治疗的第四代方法-生物疗法，通过对双歧杆菌抗肿瘤机制的深入研究，该菌有望成为 BRM 家族中的一员。国内外目前已开发出了多种双歧杆菌的微生态制剂 (如金双歧、丽珠肠乐、培菲康等)，但还不能完全满足要求，开发优良的双歧杆菌微生态制剂和改善现有的品种是今后发展的方向。

参考文献

- [1] Vries W de, Gerbrandy S J, Stoathmer A H. *Biochem Biophys Acta*, 1967, **136**: 415 ~ 425.
- [2] 杨桂苹. 微生物学通报, 1999, **26** (1): 56 ~ 58.
- [3] 金世琳. 中国乳品工业, 1999, **27** (3): 39 ~ 43.
- [4] 李 健, 袁佩娜. 中国微生态学杂志, 1999, **11** (3): 179 ~ 181.
- [5] 成 虹, 胡伏莲. 中国新药杂志, 1999, **8** (4): 276 ~ 278.
- [6] Anand S K, Singh R S. *Cultured Dairy Products J*, 1985, **20**: 21 ~ 23.
- [7] 朱俊晨, 李世敏, 魏小青. 中国微生态杂志, 2000, **12** (1): 53 ~ 55.
- [8] Sekine K, Ohta J, Onishi M, et al. *Biol Pharm Bull*, 1995, **18**: 148 ~ 153.
- [9] Koo M, Rao A V. *Natr Cancer*, 1991, **16**: 249 ~ 257.
- [10] Kalkarni N, Redy B S. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1994, **207**: 278 ~ 283.
- [11] Ishihara K, Hayasaka K, Yamazaki N. *J Invest Dermatol*, 1989, **92**: 326 ~ 328.
- [12] 张振玲, 池根. 微生物学通报, 2000, **27** (4): 250 ~ 253.
- [13] 王立生, 潘令嘉, 陈 宏, 等. 中华医学杂志, 1999, **79** (1): 69 ~ 70.
- [14] 朱兆华. 新医学, 2000, **31** (2): 112 ~ 113.
- [15] 兰景刚, 胡 宏. 中国微生态学杂志, 1995, (7) **6**: 8 ~ 10.