

人体微生态与健康调节

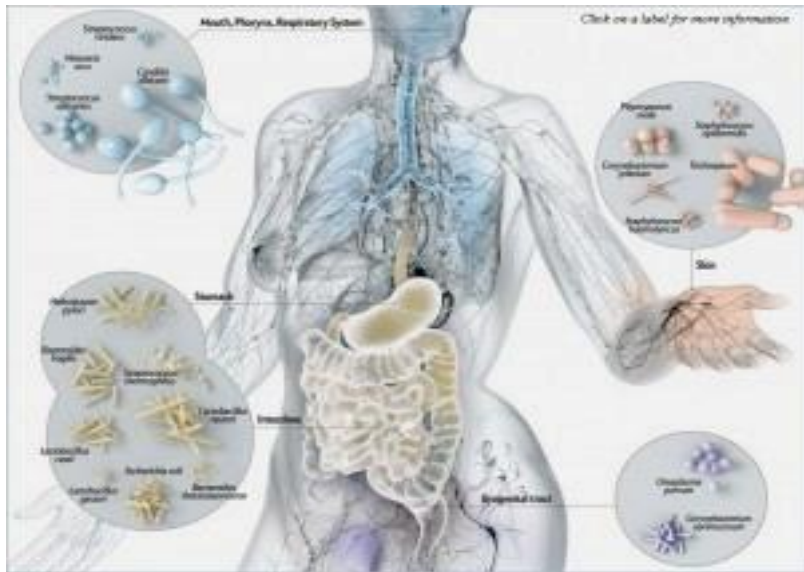
——天津市食品学会 2023 年全国科普日（一）

天津市食品学会充分发挥自身优势，践行科普为民，共创美好生活。2023年9月5日上午，天津市食品学会常务理事、天津科技大学生物工程学院院长、生物工程国家级实验教学示范中心主任罗学刚教授在咸水沽镇永安里社区开展了以“人体微生态与健康调节”为题的食品安全科普知识讲座。

讲座内容文字版，如下：

1. 什么是人体微生态？

- 正常菌群（Normal flora）：生活在健康动物各部位、数量大、种类较稳定、一般能发挥有益作用的微生物种群
- 条件致病菌（Opportunistic pathogen）：在一定条件下会引起人的疾病的微生物
- 人体的微生态系统（Microflora）：正常菌群、条件致病菌与宿主之间以及与周围环境之间存在着种种密切关系，即组成了人体的微生态系统

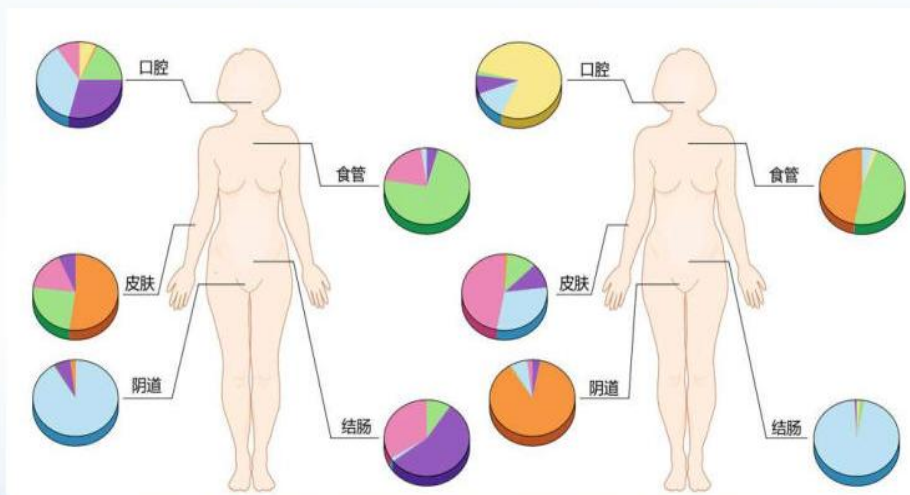


人体和微生物组成了超级生物体。

2. 人身上有没有绝对“干净”的地方？

- 主要包括：皮肤、口腔、胃肠道、呼吸道、生殖道、乳腺……
甚至大脑

你或许熟知肠道菌群，其实各部位的共生菌群都备受关注



每个人都拥有独特的菌群，不同人之间相同部位的菌群截然不同。

Nat Med. 2018 Apr 10;24(4):392-400.

3. 人体哪里的微生物最多？

- 胃肠道中的微生物数量占了人体总携带量的 78.7%

吸收与代谢、免疫、生理病理（肠道、代谢、心血管病、神经系统、皮肤、口腔、妇科……等领域疾病）、药物疗效等方面发挥着重要作用。

- 为什么背井离乡会有水土不服？为什么有的人怎么都吃不胖、有的人喝凉水都长肉？……

肠道菌群相关疾病 Mr. GUT

		
神经系统疾病	精神疾病	呼吸系统疾病
		
心血管疾病	胃肠道疾病	肝病
		
自身免疫性疾病	代谢性疾病	肿瘤

5. 人与人之间的肠道菌群差异大吗？

- 不同人群个体肠道微生物群落多样性及功能基因组丰度差异显著，可借此作为个体身份识别的第二套指纹密码。

6. 人类的健康肠道菌群是怎样的？

- 不同种族肠道菌群构成呈现丰富的多样性，健康的肠道菌群不止一种模式：
 - 蒙古人：以红肉与乳制品为食。其肠道内含量最高的是普氏菌属，明显高于欧洲人和汉族人，该菌群可以产生短链脂肪酸发挥抗炎症作用，所以蒙古人虽然膳食纤维摄入比例很低依然可以保持健康。
 - 坦桑尼亚的哈扎人：以狩猎、蜂蜜、植物块茎等为食，肠道中含高水平密螺旋体菌属和较低水平的双歧杆菌属，在传统定义中该菌群并不“健康”，但哈扎人很少患肠道菌失衡引起的自身免疫性疾病。
 - 巴布亚新几内亚人：仍保留着传统、以农业为基础的生活方式。肠道中含高水平的普氏菌属、丰富的 *Alistipes* 菌和链球菌，但双歧杆菌很少，与传统认为的好菌群相反；核心种类中有 50 多种细菌类型，是美国居民缺乏的
- 目前，还难以确定真正放之四海而皆准的健康菌群特征
- 很难有一株益生菌适用于全世界每一个人；
- 益生菌产品的开发应以当地居民肠道菌群多样性的数据为基础，结合当地居民肠道菌群构成特点，筛选出符合当地居民肠道菌群特征的益生菌制品。

中国健康人群肠道中细菌主要隶属于硬壁菌门，拟杆菌门，变形菌门，和放线菌门，与已报道的外国人群肠道菌群构成类似。

其中，考拉杆菌属，(平均含量=13.8%)是中国健康人群肠道中含量最多且个体差异最大的微生物。不同民族的居民其肠道菌群构成有明显区别。汉族与白族、哈萨克族与维吾尔族居民的肠道菌群构成相对相似，而汉族与藏族，维吾尔族居民肠道菌群差异显著。

7. 您可能知道血型，但您知道自己的肠型吗？

- 2011年，欧洲分子生物学实验室：对22份来自丹麦、法国、西班牙和意大利的粪便样本与13份来自日本的粪便样本，85份丹麦人与154份美国人的粪便样本，进行DNA测序，结果发现，所有样本可被归为3种：拟杆菌（*Bacteroides*）型、普氏菌（*Prevotella*）型、瘤胃球菌（*Ruminococcus*）型
- 饮食干预可在4天内导致肠型改变，但10天后趋于稳定，肠道菌群存在一种恢复状态的能力。长期干预可能产生更深选的影响，长达一年的饮食干预导致拟杆菌门/厚壁菌门比例发生变化，从而导致肠型的改变。随着时间的推移，肠型通常变得比较稳定。
- 不同肠型在代谢功能方面存在差异：拟杆菌型更多的合成生物素（维生素B7）、核黄素（维生素B2）、泛酸（维生素B5）、抗坏血酸（维生素C）；普雷奥氏菌型则较多合成硫胺素（维生素B1）和叶酸（维生素B9）；瘤胃球菌型中血红素合成途径更富集。
- 这些差别对于健康有什么影响，目前还不清楚。但粪菌移植

临床实践确实发现不是所有人的粪菌都可以随便移来移去的，会存在类似于排斥的现象。

8. 为什么新冠肺炎防控要注意肠道微生态平衡？

● 肠-肺轴

- 《黄帝内经》的《灵枢·本输》：肺合大肠，大肠者，传道之腑
- 孙思邈：肺与大肠相表里
- 现代临床：支气管哮喘和慢性阻塞性肺病（COPD）通常与慢性消化道疾病象肠易激综合征（IBS）和炎症性肠病（IBD）并存
- 国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》：重型、危重型新冠肺炎“可使用肠道微生态调节剂，维持肠道微生态平衡”。

新冠感染严重程度与肠道菌群有关？Nature证实：调节肠道“微生物”有助于改善治疗结局

梅斯医学 梅斯消化新前沿 2023-01-12 20:00 发表于浙江



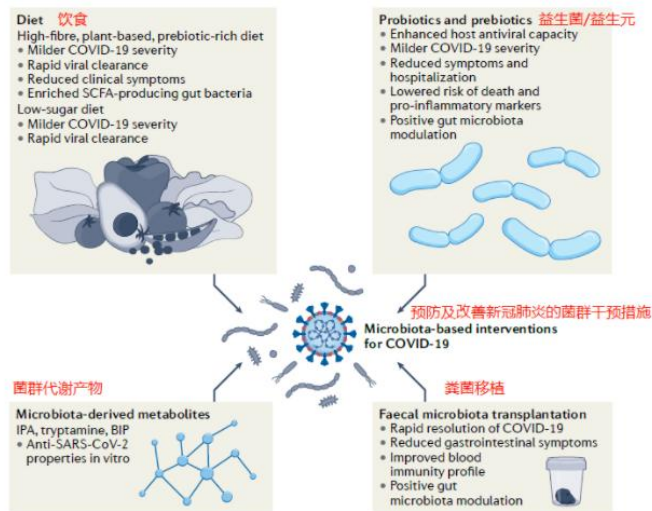
随着国务院联防联控机制《关于进一步优化落实新冠肺炎疫情防控措施的通知》的公布，三年的抗疫，迎来了副终。在形势前景一片光明中，我们也可能会迎来最大规模的疫情冲击。

中国疾病预防控制中心原副主任、国家新冠病毒肺炎联防联控机制专家组成员冯子健：

“根据数学模型测算，当第一波大规模冲击达到最高峰时，我们人群中的感染率可能达到60%左右，随后会逐步回落到一个平稳期，最终我们可能80%-90%的人都会经历感染。”

肠道菌群影响新冠感染严重程度 菌群调节有助于改善治疗结局

香港中文大学黄秀娟团队在国际高分期刊《自然综述：胃肠病学和肝病学》(Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology) 上发表一篇综述《COVID-19中的肠道菌群：关键微生物变化、潜在机制和临床应用》，详细介绍了新冠病毒感染与肠道菌群失调之间的双向因果关系，指出：



9. 为什么乐于助人被称为“热心肠”，而不是“热心脑”？

● 肠-心轴

- 中医认为：心与小肠相表里，五行均属火。心之气通于小肠，小肠之气亦通于心。若心火过旺时，除表现口烂，舌疮外，还有小便短赤，灼热疼痛等小肠热证和证候，叫做“心移热于小肠”。若小肠实热，亦可顺经上于心，则可出现心烦，舌

尖糜烂等症状，治疗上即要清泻心火，又要清利小肠之热，相互兼顾，才能取得良好的疗效。

- 现代研究：菌群代谢产物苯乙酰谷胺酰胺（PAGln）与心血管疾病有关
- 2020 年有团队发现由肠道微生物产生的苯乙酰谷氨酰胺可以调节肾上腺素受体而影响心脏功能，揭示了食物是如何通过肠道微生物与心脏疾病风险联系在一起

10. 为什么失恋后，有的人茶饭不思，有的人暴饮暴食？

● 肠-脑轴

- 肠道菌群会影响人的情绪。
- 抑郁症、精神分裂症、老年痴呆……都发现与肠道菌群有关
- 2019 年 11 月 2 日，我国批准甘露特钠胶囊（代号 GV-971，商品名“九期一”）上市，用于轻度至中度阿尔茨海默病，改善患者认知功能。这是中国原创、国际首个靶向脑—肠轴的阿尔茨海默症治疗新药。该药物以海洋褐藻提取物为原料，制备的低分子酸性寡糖化合物，是我国自主研发并拥有自主知识产权的创新药

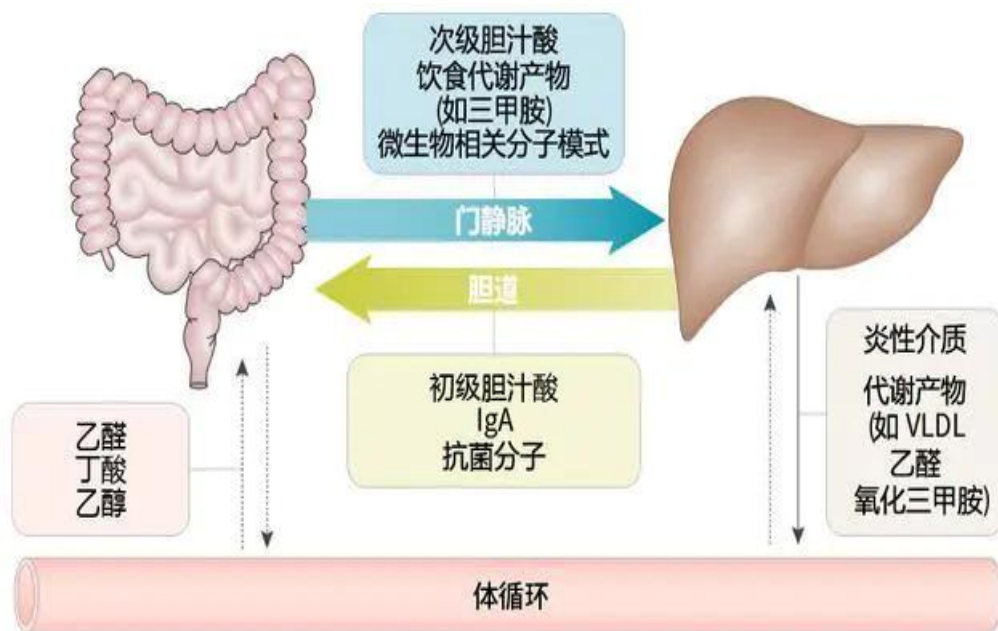
11. 为什么有的人饮食清淡不喝酒，也得脂肪肝？

● 肠-肝轴

- 传统药理学：肠肝循环
- “肠-肝轴”的概念是在 1998 年 Marshall 正式提出，即为肠

道和肝脏之间通过各种细胞因子和炎症介质之间相互作用和相互影响，构成的一个复杂的交互网络结构。

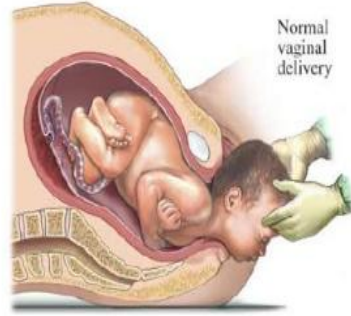
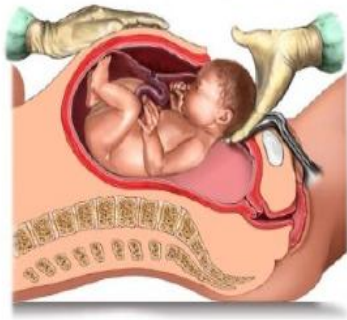
- 晚期肝纤维化与蛋白菌、大肠杆菌数量的增加及硬壁菌门数量的减少有关，提示可用于诊断
- 脂肪肝分为酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝，但研究发现：
- 非酒精性脂肪肝患者中也检测到乙醇水平升高，且与肠道微生物有关
- 法国 NovoBiome 公司专注于开发具有突破性的靶向微生物组-肠-肝轴的活体生物药（LBP）：2021 年推出了第一个 LBP 候选药物 ADC-001, 用于治疗非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）和非酒精性脂肪性肝炎（NASH）等肝脏疾病



Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 May 10.

12. 为什么很多人觉得顺产比剖腹产好？母乳喂养比奶粉好？

分娩方式影响早期定植



剖宫产:

医院环境里的细菌、母亲皮肤上的菌群



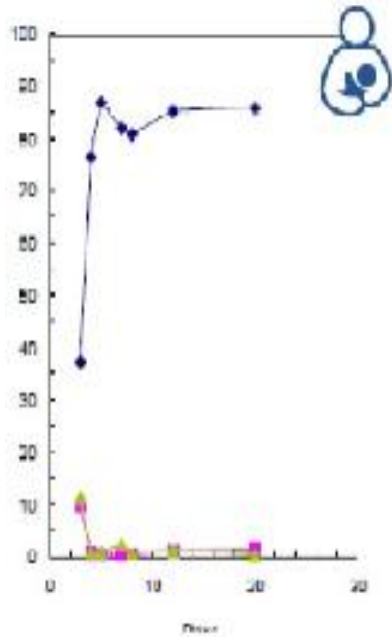
菌的数量与多样性都降低

阴道分娩:

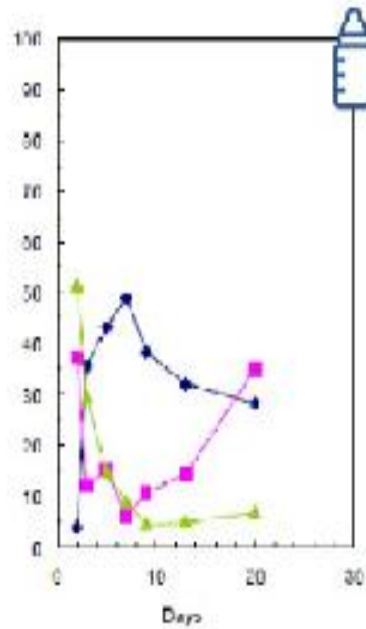
母亲阴道与粪便中的细菌



母乳喂养儿的肠道菌群由双歧杆菌主导



母乳喂养



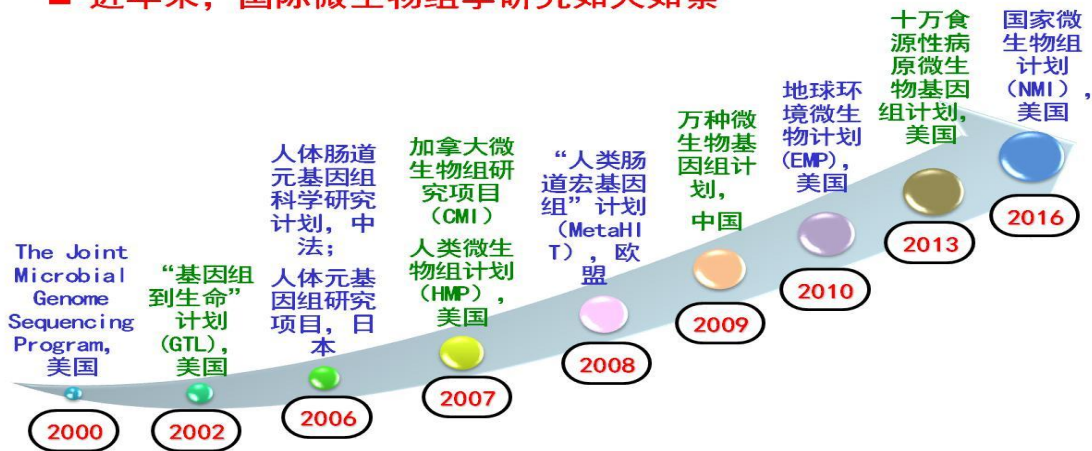
配方奶喂养

■ 双歧杆菌
 ■ 拟杆菌
 ■ 大肠杆菌



13. 人体微生物生态系统的研究热潮

■ 近年来，国际微生物组学研究如火如荼



- 十三五期间我国科技部在微生态与健康调控领域唯一的国家重点研发计划
- 天津科技大学主持，17家单位参与
- 国拨经费 2314 万元、企业配套经费 2500 万元

国家重点研发计划“现代食品加工及粮食收储运技术与装备”重点专项

益生菌健康功能与基于肠道微生物组学的食品营养代谢机理研究

项目负责单位：天津科技大学

项目负责人：张同存



14. 人体微生态的创业热潮

- 微生物组药物研发成为生物科技公司的热土。
- 2010-2017 年微生物组研发投资增加，特别是药物治疗领域。
- 从 2014 年开始，欧美的风投在微生物组新药研发投入超过 10

亿美元。

15. 人体微生物生态系统的创业热潮

- 目前已有多个以调节人体微生态为目的的微生物药物进入临床试验
- 在研产品最多——4D Pharma, 2014 年在英国成立且已上市, 目前拥有 10 个在研产品, 疾病领域包括胃肠道, 免疫肿瘤, 呼吸和自我免疫。其次是 Enterome Bioscience, 拥有 6 个产品
- 合作最多——Seres Therapeutics, 与 Medical University of Graz 等多个临床研究中心合作进行粪便微生物群移植研究; 其次是 Enterome Bioscience, 与 Abbvie 等多个大型制药公司合作
- 融资金额最多——Synlogic, 获得比尔盖茨基金会 1.33 亿美元投资
- Seres Health, Inc.: 2010 年成立于美国麻省 Cambridge, 已获上亿美元融资, 是首个上市的微生物组学公司
- 防治艰难梭状芽孢杆菌感染 (CDI) 的产品 SER-109 在早期临床实验中, 30 人中有 9 人治愈 (97%), 得到美国 FDA 突破性治疗药品认证 (Breakthrough Therapy Designation), 在 2015 年被 FDA 授予 “突破性疗法认证” 和 “孤儿药” 称号。
- 然而, 2016 年 7 月 29 日, 2 期临床实验结果未达到设计目标 (总体复发率 44%VS 对照组 53%, 65 岁以上人群复发率 45%VS 对照组 80%)
- 考虑到 SER-109 可能是首个肠道微生物领域突破性药物, 经过与

FDA 反复商榷后，同意 Seres 招募更多患者开展新的临床试验，为将来申报提供足够多的数据：招募患者人数扩大到 320 名，进行 SER-109 与安慰剂一比一的双盲试验；给药 8 周后进行疗效评估，但安全性评价会持续 24 周；所有 CDI 的诊断采用艰难梭菌细胞毒素的测量；加到给药剂量，剂量增加到原来的 10 倍，同时给药时间由 2 天增到 3 天以上

全球首款口服粪便微生物药物Vowst (SER-109) 在美上市，价格为每疗程1.75万美元

生命科学前沿 2023-05-26 10:14 发表于浙江



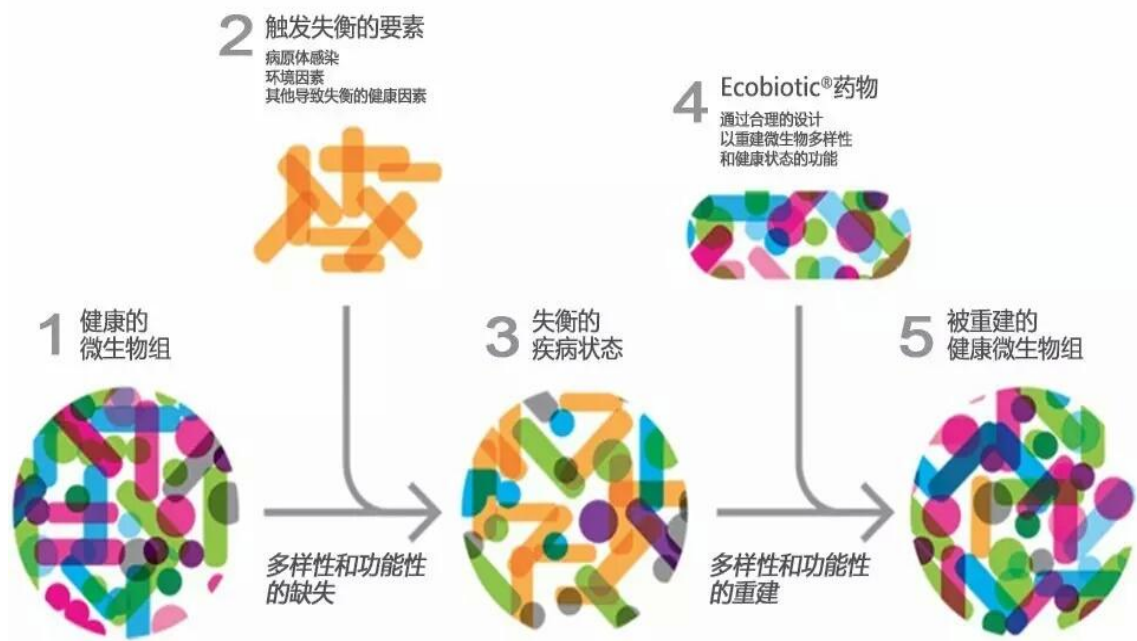
美国生物技术公司SeresTherapeutics发布公告称，美国食品药品监督管理局（FDA）已批准其口服粪便微生物药物Vowst（SER-109）上市。”

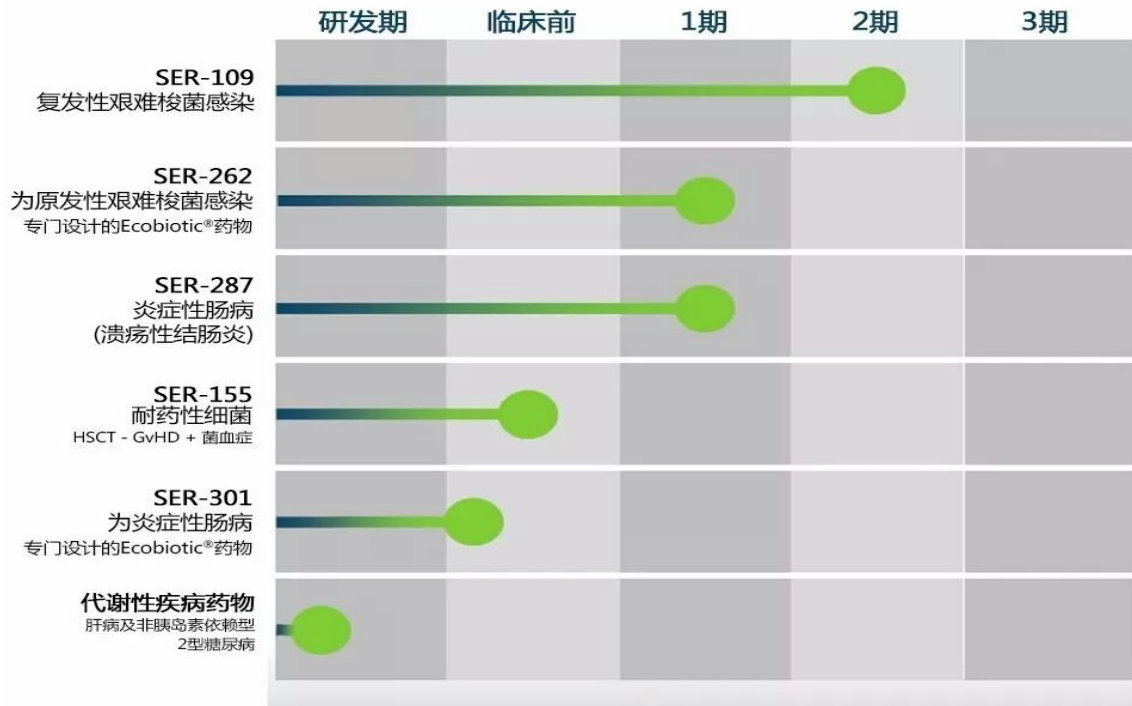
该药物用于预防18岁以上成人在使用抗生素治疗后出现的复发性艰难梭菌感染。FDA公告显示，全球首款口服粪便微生物药物Vowst，给药方案是每天口服四粒胶囊，连续三天口服。在当地时间4月27日举行的投资者电话会议上，Seres披露Vowst的价格为每疗程1.75万美元。

来源：人体微生物组与健康

- Seres 公司的药物研发除了主要的 SER-109，其他的几款药物也相继进入临床试验阶段。

- 发酵合成的 SER-262 口服制剂，目标是用来治疗原发性 CDI，目前已进入临床 I b 期
- 生物来源的 SER-287 目标是治疗溃疡性结肠炎，目前也进行了临床 I b 期
- 用于治疗 IBD 的 SER-301 和抗药抗生素感染的 SER-155 都进入临床研究





- 皮肤微环境变化，皮脂腺，湿度和干燥度等会造成皮肤不同细菌的分布
- 特异性皮肤炎：主要包括几种微生物菌种比例的改变，金黄色葡萄球菌的大量增长，其他细菌种类包括厚壁菌门，放线菌，变形菌等的减少
- 寻常性痤疮：痤疮丙酸杆菌失调，在皮肤表面和皮脂腺和毛囊中，抗生素只能部分清除
- 银屑病：皮肤和系统结合的疾病，与克罗恩病和胃肠道微生物生态失衡有关
- 默克是第一个尝试把微生物组和 PD-1 抑制剂结合用于癌症治疗的公司。

- 微生物会影响癌症患者对免疫治疗的应答，例如对黑色素瘤患者粪便分析发现在免疫治疗应答患者中比菲德氏菌和瘤胃菌科大幅增加；对上皮癌患者发现存在肠道细菌：嗜粘蛋白阿克曼氏菌能提高对免疫治疗的应答率。

我国注册保健食品功能分布（老版）

功能	产品功能数	占总量%	功能	产品功能数	占总量%
增强免疫力	2626	30.5	辅助降血压	84	1
缓解体力疲劳	1198	13.9	调节肠道菌群	84	1
辅助降血脂	877	10.2	缓解视疲劳	77	0.9
抗氧化	479	5.6	改善皮肤水分	70	0.8
通便	393	4.6	促进消化	57	0.7
辅助降血糖	362	4.2	对胃粘膜有辅助保护功能	53	0.6
改善睡眠	329	3.8	改善生长发育	52	0.6
对肝损伤有辅助保护功能	288	3.3	促进排铅	38	0.4
增加骨密度	269	3.1	祛痤疮	37	0.4
祛黄褐斑	246	2.9	抗突变	32	0.4
减肥	234	2.7	促进泌乳	7	0.1
提高缺氧耐受力	202	2.3	抑制/辅助抑制肿瘤	5	0.06
辅助改善记忆	150	1.7	改善微循环	1	0.01
改善营养性贫血	137	1.6	阻断亚硝酸胺合成	1	0.01
清咽	130	1.5	阻断N-亚硝基化合物的合成	1	0.01
对辐射危害有辅助保护功能	100	1.2			

我国注册保健食品功能分布（新版）

《允许保健食品声称的保健功能目录
非营养素补充剂
(2020年版) (征求意见稿) 》

序号	保健功能	备注
1	有助于增强免疫力功能	推荐性评价方法附后
2	有助于抗氧化功能	
3	辅助改善记忆功能	
4	缓解视觉疲劳功能	
5	清咽润喉功能	
6	有助于改善睡眠功能	
7	缓解体力疲劳功能	
8	耐缺氧功能	
9	有助于调节体内脂肪功能	
10	有助于改善骨密度功能	
11	改善缺铁性贫血功能	
12	有助于改善痤疮功能	
13	有助于改善黄褐斑功能	
14	有助于改善皮肤水份状况功能	

新浪潮杂志

15	有助于调节肠道菌群功能	推荐性评价方法附后
16	有助于消化功能	
17	有助于润肠通便功能	
18	辅助保护胃粘膜功能	
19	有助于维持血脂健康水平 (胆固醇/甘油三酯) 功能	
20	有助于维持血糖健康水平功能	
21	有助于维持血压健康水平功能	
22	对化学性肝损伤有辅助保护功能	
23	对电离辐射危害有辅助保护功能	
24	有助于排铅功能	

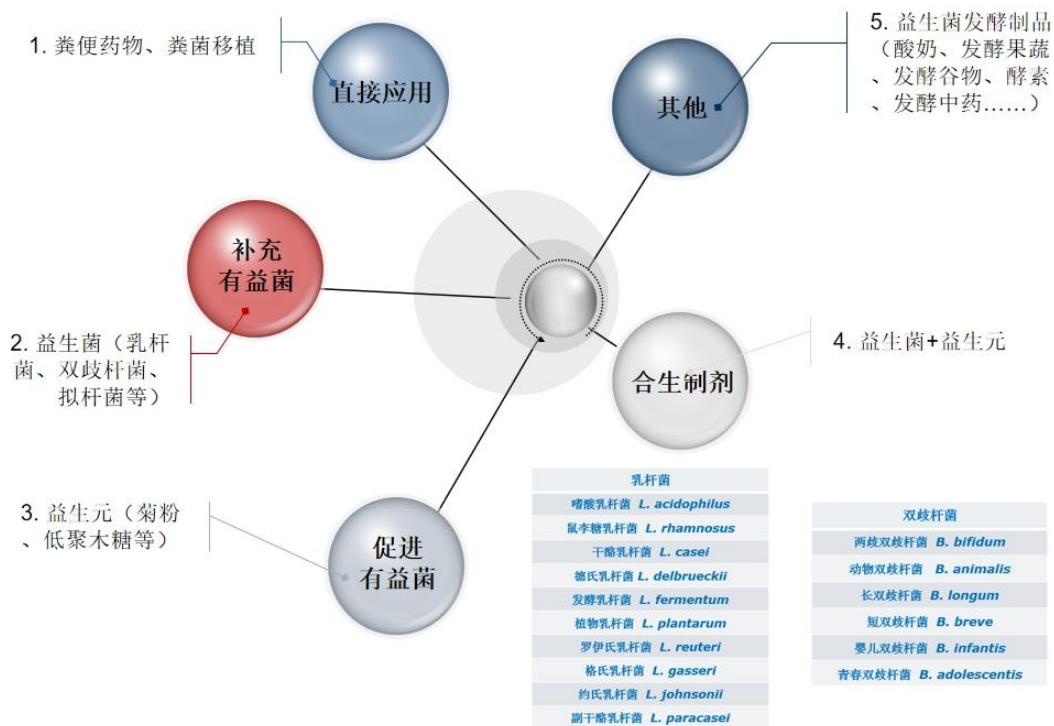
新浪潮杂志

16. 近年来我国批准的调节肠道菌群的保健食品

名称	功能	成分	批号
----	----	----	----

碧生源牌畅物 饮颗粒	通便、调节肠 道菌群	低聚果糖、生地黄提取物、杜仲叶提取 物、当归提取物、桑椹提取物	国食健字 G20130688
丰源牌颐丰源 粉	增强免疫力、 调节肠道菌群	嗜酸乳杆菌菌粉、长双歧杆菌菌粉、低 聚木糖、脱脂奶粉、甜橙果粉、麦芽糊 精、二氧化硅	国食健字 G20130315
天然元R益生菌 片	调节肠道菌 群、增强免疫 力	低聚木糖、茶叶提取物、植物乳杆菌菌 粉、嗜酸乳杆菌菌粉、长双歧杆菌菌粉、 维生素 B1、维生素 B6、微晶纤维素、淀 粉、乳糖、硬脂酸镁、羟丙基纤维素、 聚乙二醇、共聚维酮、滑石粉、二氧化 钛	国食健字 G20120188
雅芳益美高牌 益生菌冲剂(儿 童型)	调节肠道菌 群、增强免疫 力	混合菌粉(嗜酸乳杆菌+乳双歧杆菌)、 低聚木糖、麦芽糊精	国食健字 G20120140
联合邦利牌益 生菌冲剂	调节肠道菌 群、增强免疫 力	嗜酸乳杆菌、乳双歧杆菌、低聚果糖、 麦芽糊精	国食健字 G20110627
无限极牌欣畅 口服液	对胃粘膜损伤 有辅助保护功 能、调节肠道 菌群	党参、茯苓、白术、猴头菇、白芍、陈 皮、低聚木糖、甜菊糖苷、水	国食健字 G20110568
乳尔牌牛初乳 益生元粉	调节肠道菌 群、增强免疫 力	牛初乳粉、水苏糖	国食健字 G20110422
乳尔牌牛初乳 益生元咀嚼片	调节肠道菌 群、增强免疫 力	牛初乳粉、水苏糖、硬脂酸镁	国食健字 G20110408
乳尔牌牛初乳 益生元胶囊	调节肠道菌 群、增强免疫 力	牛初乳粉、水苏糖	国食健字 G20110399
活益康牌益生 菌胶囊	增强免疫力、 调节肠道菌群	牛初乳、低聚异麦芽糖、长双歧杆菌冻 干粉、嗜酸乳杆菌冻干粉、嗜热链球菌 冻干粉、酪蛋白	国食健字 G20110138
乐畅牌益生菌 发酵乳	增强免疫力、 调节肠道菌群	鲜牛乳、低聚异麦芽糖、德氏乳杆菌保 加利亚种、嗜酸乳杆菌、嗜热链球菌、 乳双歧杆菌、白砂糖、羟丙基二淀粉磷 酸酯、乙酰化二淀粉磷酸酯、果胶、明 胶、黄原胶、阿斯巴甜(含苯丙氨酸)	国食健字 G20110094

17. 怎样通过肠道微生态调理健康？



18. 黄龙汤 1-2 升，谁能有这个海量？

- 人类利用人新鲜粪便或者发酵的粪水中的物质治病，至少有近 2000 年的历史
- 东晋葛洪《肘后备急方》记载了用粪清治疗食物中毒和严重腹泻：“绞粪汁，饮数合至一二升，谓之黄龙汤，陈久者佳”，还记载了用动物粪便治疗疾病，如“驴矢，绞取汁五六合，及热顿服，立定”
- 人中黄：甘草末置竹筒内，于人粪坑中浸渍一定时间后的制成品。于天行热病，温病发斑，大热烦渴，痘疮血热，丹毒，疮疡。
- 望月砂、夜明砂……
- 明代李时珍《本草纲目》记载了口服粪水治疗严重腹泻、发热、呕吐和便秘等疾病

- 1958 年，美国科罗拉多大学医学院外科医生 **beneiseman**，对 4 名患有严重伪膜性肠炎（当时该病死亡率高达 75%）的患者，采用抗生素、激素、益生菌等治疗手段均不奏效。最终用患者家属的大便制成粪水对患者进行灌肠，结果 3 名患者在几天内奇迹般康复，另一名在住院期间则死于与肠道感染无关的其他疾病

19. 猜猜看，夜明砂是什么？

- A. 一种含有荧光物质的矿石 B. 一种产自海洋的特殊珍珠
- C. 蝙蝠的粪便 D. 萤火虫的粪便

20. 现代医学能用粪便做什么？

- 2011 年，既往通俗、杂乱的医学名词被统一为 **fecal microbiota transplantation (FMT)**，翻译为粪菌移植
- 2013 年，美国将粪菌移植纳入难辨梭状芽孢杆菌感染（CDI）治疗的指南，用于第三次复发的治疗。
- 近年，全世界已开展大量粪便移植临床试验，包括便秘、肠易激综合征（IBS）、炎症性肠病（IBD）、代谢综合征和自身免疫性疾病等



21. 卖肾买 iPhone? 其实您可以有更无痛的选择?

- 一些医院已经开始接受志愿者捐献粪便：
 - (1) 年龄：25 岁以下年轻人，优先考虑 12-18 周岁的人
 - (2) 身体健康：无传染病、糖尿病、肿瘤等，牙齿发炎、休息不好等也不能捐献。此外，还要查虫卵、幽门螺杆菌、抽血检验肿瘤、自身免疫等指标、传染病系列等，还要做胸片、NB 超、心电图等
- 通过粪菌智能化分离系统进行过滤、漂洗、纯化，得到用于 FMT 的菌群

22. 粪便…浪费了也挺可惜? …回收再利用?

- 便便香肠：通过从婴儿粪便中提取的益生菌制作的一种香肠（最早由西班牙科学家研发）
- 粪肉：日本科学家从人类的大便中提取出了其中的蛋白质，再混合一下牛肉和豆类，研制成可食用的粪肉。据悉，粪肉含 63% 蛋白质，25% 碳水化合物，营养价值很高，科研团队

称研究有助减低牛类粪便排放量，但生产粪肉的成本比真正牛肉的价格高 10-20 倍。

行业资讯

日本粪便中提取蛋白质造“粪肉”

处理污水成为日本一大难题,有科学家应当局要求,研发出可供食用的“粪肉”,有望透过人类“自我消耗”,减低粪水排放压力。

冈山实验室科学家池田日前表示,粪便含丰富蛋白质,将蛋白质从粪便分离出来,然后混合豆类、牛肉等物质制成粪肉,味道和外观均与牛肉差不多。

池田利用反应加强器将材料混合,再放进称为“爆炸装置”的奇幻机器,粪肉便大功告成。据悉,粪肉含 63%蛋白质,25%碳水化合物,营养价值很高。研究有助减低牛只粪便排放量,但生产粪肉的成本比真正牛肉的价钱高 10 至 20 倍。(济南时报)

23.什么是益生菌？

- 2019 年 3 月 20 日，国家市场监督管理总局就《益生菌类保健食品申报与审评规定》公开征求意见
- 利用微生物菌种的死菌及代谢产物生产的保健食品，其产品名称除应符合《保健食品注册与备案管理办法》第五十六条的相关规定外，应以其实际功效成分作通用名，不得以益生菌命名
- 此前，益生菌类保健食品申报和审评采用的是 2005 年 7 月 1 日起实施的《益生菌类保健食品申报与审评规定（试行）》
- 《征求意见稿》对益生菌类保健食品的定义修订为：“益生菌系指活的微生物，当摄取足够数量时，对宿主健康有益。益

生菌类保健食品系指以益生菌为主要功效成分，添加必要的辅料制成，当摄入足够数量时对人体健康起有益作用的微生物产品。益生菌类保健食品必须食用安全，不得对人体产生急性、亚急性或者慢性危害。”

24. 益生菌主要有哪些？

乳杆菌			双歧杆菌	
嗜酸乳杆菌 <i>L. acidophilus</i>		两歧双歧杆菌 <i>B. bifidum</i>		
鼠李糖乳杆菌 <i>L. rhamnosus</i>		动物双歧杆菌 <i>B. animalis</i>		
干酪乳杆菌 <i>L. casei</i>		长双歧杆菌 <i>B. longum</i>		
德氏乳杆菌 <i>L. delbrueckii</i>		短双歧杆菌 <i>B. breve</i>		
发酵乳杆菌 <i>L. fermentum</i>		婴儿双歧杆菌 <i>B. infantis</i>		
植物乳杆菌 <i>L. plantarum</i>		青春双歧杆菌 <i>B. adolescentis</i>		
罗伊氏乳杆菌 <i>L. reuteri</i>				
格氏乳杆菌 <i>L. gasseri</i>				
约氏乳杆菌 <i>L. johnsonii</i>				
副干酪乳杆菌 <i>L. paracasei</i>				

25. 除了乳酸菌、双歧杆菌，益生菌还可以有什么？

- 基于自古以来的食用传统或长期的功能安全评价，一些乳酸菌与双歧杆菌之外的微生物也被认为对宿主具有益生作用。
 - 凝结芽孢杆菌（GBI-30）
 - 厚壁菌门、杆菌纲、芽孢杆菌目、芽孢杆菌科、芽孢杆菌属；
 - 兼性厌氧、可进行乳酸发酵、100℃下 10min 存活率超过 90%；
 - 又称芽孢乳杆菌，或乳芽孢杆菌（芽孢菌和乳酸菌的过渡态）
 - 美国 Geneden 公司开发的主打产品；
 - 1985：开始产业化应用，广泛应用于医药领域。第一株由美国药典委员会（USP）公布、食品化学法典签署的益生菌；
 - 全美已有 7 万家零售店，全球销量逾 13 亿美元；
 - 2016 年被我国卫生部列入《可食用菌种名单》。

- **布拉迪酵母**
- 酵母属、酿酒酵母亚种下的一个菌株；
- 加拿大拉曼公司的活酵母产品；
- 目前益生菌中受到普遍认可的唯一酵母菌。
- 1923: 法国科学家 **Henri Boulard** 发现东南亚当地人咀嚼荔枝皮和山竹皮控制霍乱，因此分离得到了布拉迪酵母；
- 1962: 应用于治疗人类腹泻（作为处方药使用）；
- 1993: 用于改善单胃动物营养和健康的饲料添加剂。

- 基于自古以来的食用传统或长期的功能安全评价，一些乳酸菌与双歧杆菌之外的微生物也被认为对宿主具有益生作用。

- **丁酸梭菌（酪酸菌）**
- 厚壁菌门，梭菌属菌株，革兰氏阳性菌；
- 产内生孢子，产丁酸，广泛存在于人和哺乳动物肠道内；
- **Clostridium butyricum MIYAIRI (CBM, 米亚菌)**；
- 1993: 分离自日本千叶医科大学宫入博士的粪便样本；
- 1990: 在日本、韩国等国家实现大规模产业化应用；
- 2014: 欧盟批准 CBM 作为新食品原料。

- **大肠杆菌 Nissle1917**
- 1917 年一战时期，一次志贺菌痢大爆发时，从未出现腹泻的士兵的粪便中分离得到；
- 血清型分析表明，除与尿道感染存在潜在关系外，基本为非致病菌；
- 目前相关研究论文 200 余篇，成为应用广泛的益生菌。

- 基于自古以来的食用传统或长期的功能安全评价，一些乳酸菌与双歧杆菌之外的微生物也被认为对宿主具有益生作用。

- **枯草杆菌**
- 是芽孢杆菌属的一种细菌，为革兰氏阳性的好气性菌；
- 属于药用菌，能有效针对肠道菌群紊乱引起的便秘、腹泻、胀气、消化不良等。

- **地衣芽孢杆菌**
- 革兰氏阳性嗜热细菌；
- 可调整菌群失调达到治疗目的，可促使机体产生抗菌活性物质、杀灭致病菌。
- 能产生抗活性物质，并具有独特的生物夺氧作用机制，能抑制致病菌的生长繁殖。

- 2019年11月20日,广州知易生物科技有限公司开发的SK08活菌散获国家药监局(NMPA)批准临床,注册分类为治疗用生物制品1类,本次申请的适应症为肠易激综合征(IBS)和溃疡性结肠炎(UC)。
- SK08活菌散采用的脆弱拟杆菌ZY-312菌株是从健康婴儿肠道分离所得
- SK08活菌散是国际上首次采用新菌种 *Bacteroides fragilis* (脆弱拟杆菌),按LBP(Live Biotherapeutics,活体生物药)开发的活菌药物,在临床前研究中显示出了明显的药效与优异的安全性,将为IBS/UC患者提供新的临床选择。
- SK08是国际上少数几个采用新菌种开发、进入临床试验阶段的活菌药物之一,是中国活菌药物开发的重要突破。

26. 益生菌能用在哪儿?

- 主要以双歧杆菌、乳杆菌和芽孢杆菌为主,也包括其他细菌。以需氧菌为主的活菌制剂,利用其好氧特点,在肠道形成厌氧环境,从而有利于大部分的厌氧菌和兼性厌氧菌的生长,从而保持肠道菌群的正常构成。
-
- 在中国与亚太地区益生菌的最普及的应用仍是奶制品领域,如酸奶和乳酸菌饮品等;
- 其它产品形式:果汁、糖果、冰淇淋、冷冻酸奶等;



27. 益生菌——生物药物生产及递送的重要载体

- 乳酸菌等益生菌可作为生物药物的基因工程表达系统及口服给药递送载体，不需要经过分离纯化，同时有效的避免了胃肠道 pH 变化与蛋白酶对药物蛋白的变性损伤。
- 安全、没有内毒素、可在体内定植存活
- 作为一种革兰阳性细菌，乳酸菌也具有较好的胞外分泌表达特性。
- 由于肠道具有丰富的黏膜免疫系统，乳酸菌同样是一种理想的口服疫苗载体。但对基因工程改造活菌安全性的担忧是目前面对的最大问题。
- 然而，乳酸菌表达系统也存在转化效率低、表达量较低等不

足。

- 目前已有许多研究用于口服疫苗、抗体、蛋白质多肽药物等方面的研究
- 美国 Zbiotics 已推出经基因工程改造的益生菌产品,用于防止饮酒引起的宿醉。其原理是在枯草芽胞杆菌 PY79 中导入乙醛脱氢酶基因。

28. 您听说过后生元吗?

- 后生元: 益生菌经加工处理后的益生菌代谢物成分, 包括菌体与代谢产物。经过筛选的后生元, 增强免疫能力等一些功效甚至优于原活菌, 即使经由高温作用或肠胃消化液处理, 仍保有高度生理活性
- 2013 年, 西班牙人 Katerina Tsilingiri 正式提出 “postbiotics” 概念。同时, 不同国家研究人员还有其他五花八门的名字: non-viable probiotics, inactivated probiotics, non-biotics, ghost probiotics, metabiotics 等
- 产业界将后生元视为继益生菌、益生元、合生制剂之后的“益生菌 4.0”
- 2023 年 2 月 21 日, 我国首个后生元团体标准发布



29.后生元的商业化之路

- 以充分的科学研究和临床试验为支撑，后生元在最近几年快步走向商业化。

近年来围绕后生元的部分发明专利

公司	产品/专利号	内容简述
美赞臣	WO2017078907A1	描述了生产鼠李糖乳杆菌GG (LGG) 可溶性介体的方法, 及其在儿科营养组合物中的用途
杜邦	WO2018050623A1	L. Crispatus (卷曲乳酸杆菌) LMG18199及其代谢产物, 对酸和胆汁液有抵抗力, 有助于预防和/或治疗胃肠道疾病
天野酵素集团 (Amano Enzyme Group)	IN201838007857A	由环状芽孢杆菌分泌的一种β-半乳糖苷酶, 可生产低乳糖牛奶, 添加到针对乳糖不耐症婴儿的配方食品中
TCI公司	US20180264054A1	植物乳杆菌TCI378的菌体及其代谢产物, 可以作为食品, 药物或动物饲料中的活性成分, 改善脂肪代谢、胃肠道功能并减轻体重
Nitto Pharmaceutical Industries	US20190099438A1	十二指肠球菌产生的一种胞外多糖, 可用于治疗代谢性疾病, 例如肥胖症, 糖尿病等
DermBiont, Inc.	US20200345799A1	一种预包装咖啡。由鼠李糖乳杆菌, 植物乳杆菌, 嗜酸乳杆菌, 乳酸杆菌和凝结芽孢杆菌及其代谢产物的组合, 达到对人体产生益生作用的添加量
杭州百芮生物科技有限公司	CN110772433A	一种复合了多种后生元的赋活精华素, 其中含有酵母菌/乳酸杆菌/芽孢杆菌/嗜热链球菌发酵产物, 以及大米/谷氨酸钠/

资料来源: Cipher、佰腾网

- 嘉吉、ADM、杜邦推动下, 美国后生元发力膳食补充剂市场
- 美国的后生元产品最早可以追溯到 1998 年, 由全球规模最大的微生物发酵产品制造商 DiamondV 公司开发出由酵母发酵液制成的后生元制剂 EpiCor。EpiCor 对热、极端 pH 环境和压力均相当稳定, 如今已被广泛用于零食棒, 巧克力, 软糖和 shot 型饮料中。
- 2017 年, 嘉吉收购 Diamond V。2019 年 9 月, 嘉吉成立健康技术部门 (CHT), 主攻以 EpiCor 为核心的后生元产品开发。2020 年 2 月, 嘉吉向 FDA 提交 GRAS 申请, 希望给 EpiCor 的安全性一个权威认可, 从而可在添加 EpiCor 的产品配料表中标示为“(干)酵母发酵液”, 或“用酿酒酵母制成的酵母发酵液”。
- 2019 年, ADM 公司开发出乳双歧杆菌乳酸亚种 BPL-1, 这是世

界上第一款针对体重管理的后生元制剂。该菌株系从母乳喂养婴儿粪便中提取分离，有助于减少体内脂肪，降低胆固醇含量，抗氧化和消减炎症等。可用于食品、饮料、膳食补充剂等各类产品形态中。

➤ 2020年9月，杜邦人类微生物风险投资公司与宝洁公司联合启动NGPs项目，共同开发针对人类健康的下一代益生菌。包括探索巨大益生潜力的益生菌，益生元和后生元。开发的益生菌产品将重点应用于母婴，肠道，代谢和脑部健康领域中。

● 好侍、朝日、日清领衔，日本后生元应用向常规食品扩散

➤ 2018年，日本益生菌制品的总市场规模达4000亿日元。其中，约75%为活菌产品，25%为死菌（后生元）产品。

➤ 日本对于后生元的研究可以追溯到20世纪初。1914年，正垣角太郎创立了日本乳酸菌学会。1940年代，正垣一义在研究发现了乳酸菌代谢产物，它以大豆或酸奶为原料，使用乳酸菌和酵母联合发酵，再提纯而成，这是后生元利用最早的雏形。

➤ 日本House（好侍）食品可以算是后生元开发与利用行业的先驱者。当家菌株L-137乳酸菌的保健效果主要体现在免疫机能上升、预防感冒和改善牙周炎症等方面；改善畜禽与水产品的饲育品质、提高动物的抗病能力；改善表皮细胞的透明质酸分泌。

➤ 2019年1月初，日清发售「ヒアルモイスト発酵液」，其中含有的乳酸菌株具有能够促进人体产生透明质酸的机能，是世界唯一

一款宣称此种功能的乳酸菌株。一瓶饮料中含有的透明质酸量是同类产品的 5 倍，同时配合胶原蛋白，是后生元在美容诉求方面具有代表性的新产品。截止 2020 年 7 月，该产品已经斩获 7 项最佳美容产品大奖，堪称美容饮料界的一匹黑马。

- 2020 年 4 月，朝日旗下 Calpis 首款使用后生元成分的机能性表示产品「カラダカルピス」正式面世。产品中加入独家开发的淀粉乳杆菌 CP1563 菌株的代谢产物 10-HOA，有助于减少腹部脂肪。

30. 中国后生元，在质疑与阻碍中破土而生

- 国内对后生元功效认知的误区
 - 绝大多数消费者会认为“活性益生菌才有效果”，“活着到肠道才是最佳”。因此，灭活益生菌就显得与主流观念格格不入。
 - 一般的活菌培养至 1000 亿个/g 已是技术上的极限，而灭活乳酸菌可以达到 7 万亿个/g
 - 与活菌相比，灭活菌的保存期限可以达到 2 年。而且，灭活菌体不再生长，使用过程中的污染风险几乎为零。
 - 添加后生元，可以避免含益生菌产品有效成份不稳定，使用效果不可靠等导致的消费纠纷与诉讼，有利于维护产品形象及企业声誉。
 - Dairy & Food Culture Technologies 的 MaryEllen Sanders 博士表示，在大约 75% 的研究中，灭活菌与活性益生菌之间的功效没有差异。大约 40% 的比较结果显示灭活菌比安慰剂或活菌效果好。

31.什么是益生元？

- 益生元：难以被人体消化吸收而能被肠道有益菌群利用发酵的物质。

（一）功能性低聚糖

- 常见的有：低聚木糖、低聚果糖、低聚异麦芽糖等

（二）功能性膳食纤维

- 美国谷物化学家协会（AACC）：膳食纤维是能抗人体小肠消化吸收并在人体大肠能部分或全部发酵的可食用的植物性成分、碳水化合物及其相类似物质的总和，包括多糖、寡糖、木质素及其相关的植物物质。膳食纤维具有润肠通便、调节控制血糖浓度、降血脂等一种或多种生理功能
- 水不溶性膳食纤维（IDF）：纤维素、半纤维素、抗性淀粉、原果胶
- 水溶性膳食纤维（SDF）：果胶、聚葡萄糖、菊粉、魔芋葡甘聚糖、壳聚糖、阿拉伯树胶、卡拉胶、黄原胶、琼脂等。

32.益生元能用在哪儿？

- 产品形式：原形、（发酵）乳制品、饮料、酒类、糖果、冰激凌、糕点、膨化食品等