

DOI: 10.13376/j.cbls/2019012

文章编号: 1004-0374(2019)01-0080-07

肠道菌群与益生菌在衰老及其调控中的研究与应用

王 融, 邵祎妍, 林佳佳, 郑柳杰, 杨 欣, 傅正伟, 倪银华*

(浙江工业大学生物工程学院, 杭州 310014)

摘 要: 衰老引起的机体退行性变化往往伴随着多种慢性疾病的发生, 而这些疾病中很多与肠道菌群失调有关。肠道菌群通过参与氧化应激、炎症反应、免疫反应、代谢过程、脑-肠轴调控等多种途径参与了衰老的进程。因此, 肠道微生物是影响衰老相关生活质量的重要指标之一。研究发现, 补充合适的益生菌可以减轻炎症, 维持肠道内微生物平衡, 抑制病原菌, 提高免疫力, 防控疾病, 在一定程度上可以延缓机体的衰老, 增加个体的寿命。该文重点描述了肠道菌群与益生菌在衰老相关研究中的应用及其潜在调控机制。

关键词: 益生菌; 肠道菌群; 衰老; 抗氧化; 炎症

中图分类号: Q41; R378 **文献标志码:** A

The involvement and application of gut microbiota and probiotics in aging

WANG Rong, SHAO Yi-Yan, LIN Jia-Jia, ZHENG Liu-Jie, YANG Xin, FU ZHENG-Wei, NI Yin-Hua*

(College of Biotechnology and Biological Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: Aging-related degenerative changes are associated with various chronic diseases, many of which are related to the dysbiosis of intestinal microbiota. The intestinal microbiota are involved in the regulation of oxidative stress, inflammation, immune response, metabolic process, gut-brain axis, and thereby participate in the aging process. Therefore, the homeostasis of microbiome is one of the important indexes that affect the quality of life related with aging. Studies have found that proper probiotics supplementation was associated with decrease of inflammation, maintaining balance of gut microbiota, inhibiting pathogens, enhancing immunity and prevention and treatment of diseases, thereby contributing to the postponement of aging process and extension of life span to some extent. In this review, we mainly described the roles and potential mechanisms of gut microbiota and probiotics in aging-related researches.

Key words: probiotics; intestinal microbiota; aging; anti-oxidant; inflammation

衰老是人体生理功能随时间逐渐退化的一个过程, 其机制极其复杂。迄今被提出阐释衰老的学说尚未有一种能完全阐明其机制。近年来的热点研究发现, 数目庞大、种类繁多的肠道菌群可以通过参与调节氧化应激、炎症及免疫反应、代谢作用等多种途径参与衰老的进程。益生菌作为一类对机体有益的活性微生物, 可以抑制病原菌, 优化营养, 提高免疫力, 防控疾病, 从而改善人体的健康, 并起到一定的延缓衰老的作用, 本文就此作一综述。

1 衰老及其相关机制

衰老是生命体在生长过程中发生的退行性变

化, 随着时间推移, 机体细胞、组织、器官功能会逐渐衰退。正常的衰老过程中, 生理和机体结构等方面会发生不可逆转的变化, 包括血压升高、视觉损坏、生育力下降以及死亡率增加等。随着对衰老研究的深入, 越来越多的学说被提出来阐明衰老的机制, 如自由基氧化应激学说^[1]、细胞凋亡学说、

收稿日期: 2018-07-24; 修回日期: 2018-09-18

基金项目: 浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)(2018R403027); 2018年国家级大学生创新创业训练计划(201810337041); 教育部创新团队(IRT_17R97)

*通信作者: E-mail: shali0145@gmail.com

DNA 损伤学说、端粒学说、免疫学说、炎症衰老学说^[2]等。

1.1 自由基氧化应激学说

氧化应激可以造成蛋白质、脂质和糖类发生改变而引起细胞功能降低, 导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 累积并引起细胞凋亡, 从而造成细胞衰老现象。针对氧化应激引起的衰老和损伤, 抗氧化剂如维生素 E、维生素 C、黄酮类化合物、多酚类化合物、辅酶 Q₁₀ 以及类胡萝卜素等可以清除自由基, 诱导相关抗氧化基因的表达, 防止低密度脂蛋白的氧化, 从而起到保护肝脏、心脏和大脑, 延缓衰老的作用^[3]。本课题组最近研究发现, 虾青素作为一种抗氧化类胡萝卜素能有效降低体内氧化应激水平, 保护肝脏, 改善老年小鼠的肌肉耐力^[4]。

1.2 细胞凋亡学说

细胞凋亡对机体维持正常细胞功能至关重要, 但是随着年龄的增加, 细胞凋亡机制发生异常, 会促进机体的老化与疾病的发生。近年来研究发现, 凋亡与自噬存在密切联系, 两者相互关联, 相互调控, 共同参与衰老的过程。如研究发现, 通过药物激活自噬后, 可有效降低衰老细胞中线粒体 DNA 的积累, 证明了自噬可能具有抗衰老作用^[5]。

1.3 DNA损伤学说

该学说是指自然发生的 DNA 结构异常等损伤累积而导致了衰老。线粒体或细胞核 DNA 损伤直接造成细胞功能障碍, 或间接导致细胞凋亡的增加, 从而造成机体衰老。研究人员在很多动物实验中发现, 摄入抗氧化物质可减轻 DNA 损伤, 进而延缓衰老, 延长寿命。

1.4 端粒学说

端粒是位于真核细胞染色体末端的富含鸟嘌呤的六碱基重复序列, 随着个体年龄的增加, 端粒长度也会随之缩短。氧化 DNA 损伤加速端粒缩短, 即端粒的加速缩短表征着衰老的进程加速^[6]。

1.5 免疫学说

随着年龄的增加, 机体免疫系统功能下降, 如 T 淋巴细胞功能下降, 导致机体对疾病感染的抵抗力减弱, 免疫系统的可靠性下降, 机体表现衰老情况。

1.6 炎症衰老学说

衰老个体免疫应答功能下降, 病原微生物会逃脱免疫监视, 快速生长繁殖, 从而导致炎症反应的发生。衰老细胞可以通过促氧化剂和促炎信号在全身范围内传播炎症, 损害干细胞再生能力, 从而加速机体的衰老^[7]。

2 肠道菌群与衰老

2.1 衰老进程中肠道菌群的变化

人类的肠道是一个多元化和充满活力的微生态系统。人体肠道内有约 100 万亿微生物, 其类型大约有 1 000~7 000 种, 主要由厌氧菌、兼性厌氧菌、好氧菌组成。肠道菌群编码的基因数量是个体的基因组的 100 多倍^[8], 这就为它们参与人体内的代谢等多种途径并在人体健康中发挥作用打下了重要基础。有研究表明, 肥胖、糖尿病、心脑血管疾病、自身免疫性疾病等诸多人类疾病均与肠道菌群的变化有一定的相关性^[8]。健康的肠道微生物组在控制代谢、抵抗感染和炎症、预防自身免疫和癌症以及调节脑-肠轴方面起着关键作用^[9]。此外, 机体衰老往往伴随着肠道菌群的多样性下降, 糖解细菌减少和蛋白水解菌增加^[10], 具体表现为双歧杆菌、拟杆菌、肠杆菌、厚壁菌等数量和种类显著下降, 梭杆菌、产腐败物梭状芽孢杆菌、链球菌等兼性厌氧菌数量显著上升^[11]。肠道微生物多样性降低已被发现与老年人脆弱指数升高相关^[12], 如普拉梭菌的丰度与脆弱指数呈负相关^[13], 而且研究发现普拉梭菌可以通过调节胃肠道和外周血液内的代谢物减轻小鼠肠道的炎症反应^[14]。Biagi 等^[15]则通过研究超长寿人群的肠道微生物群, 发现其中厚壁菌和变形菌以及与健康相关菌群的含量较高, 如双歧杆菌属和克里斯蒂内氏菌科, 而其他核心菌群, 包括疣微菌、毛螺菌和拟杆菌的丰度减少, 这可能是帮助老人维持稳态、保持健康, 实现其超长寿的原因之一。由此可见, 肠道菌群与机体是互利共生的关系, 肠道生态系统对维持人类健康有重要作用。

2.2 肠道菌群参与衰老过程的机制

肠道菌群中大部分为兼性厌氧菌, 尤其是双歧杆菌为严格厌氧菌, 菌体内含有抗氧化酶类。研究发现, 肠道长双歧杆菌 ATCC 15708 和嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 具有明显抗氧化性, 来自两者细胞内的提取物对亚油酸过氧化作用的抑制率分别为 48% 和 45%^[16]。Zhang 等^[17]研究了植物乳杆菌 YW11 产生的胞外多糖 (exopolysaccharide, EPS) 对 D-半乳糖诱导的衰老小鼠模型中氧化应激和肠道微生物的影响, 结果发现高剂量的 EPS 能增加小鼠血清中谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和总抗氧化能力, 有效缓解衰老小鼠的氧化应激, 从而改善了小鼠肠道的氧化和健康状况。

肠道菌群的自身免疫耐受下降及衰老引起的肠

道菌群结构改变导致肠道免疫功能异常,可能引起炎症反应^[18]。Thevaranjan 等^[19]研究表明,衰老引起的肠道微生物失调往往伴随着肠道通透性的增加,从而造成肠道微生物及其代谢产物进入血液循环,会引发全身性炎症。肠道微生物调节免疫衰老的作用包括降低在老年受试者血液中的促炎细胞因子,如 IL-6、IL-8、IL-10 以及 TNF- α 的合成,并增加淋巴细胞、自然杀伤细胞的活化水平和吞噬活性^[19]。

此外,肠道微生物代谢产物也会对机体健康产生影响,如肠道中含有产丁酸盐的结肠细菌^[20]。丁酸盐是结肠产生的代谢产物,它有助于维持肠屏障功能稳定,具有免疫调节、抗炎和抗癌等作用^[21]。另外,双歧杆菌可以产生乳糖酶,将乳糖降解成葡萄糖、半乳糖,从而改善乳糖不耐症,促进机体对某些矿物质如钙、铁及维生素 D 的吸收,还可以产生生物活性脂肪酸,如共轭亚油酸,并对宿主的免疫系统产生积极影响^[22]。

肠道菌群还可以通过脑-肠轴调控宿主行为,影响宿主的血脑屏障功能以及小胶质细胞成熟等基础性神经发育进程,参与脑功能的调控^[23]。衰老引起的肠道菌群失调会引发全身炎症,外周炎症可直接影响中枢神经系统中的神经免疫过程,导致认知功能受损^[24]。衰老被证实与许多神经退行性疾病有关^[25],其中最为常见的阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和衰老与脑代谢减退有关^[26],帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 则与慢性炎症相关联^[27]。AD 和肠道微生物群之间的相关性也被证实。研究表明,脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是一种在突触可塑性和认知功能中起重要作用的神经营养因子,其在 AD 患者的海马、大脑皮质和杏仁核中表达减少^[28-29]。在患慢性结肠炎的 PD 患者中,胃肠道中的幽门螺杆菌可以减少左旋多巴的吸收,从而使病情恶化。另外,肠道炎症诱发 α -突触核蛋白的错误折叠在 PD 的发生发展中起重要作用^[30]。

3 益生菌在抗衰老研究中的应用

益生菌 (probiotics) 具有减少炎症,维持肠道内微生物平衡,抑制病原菌,提高免疫力,防控疾病的作用,从而改善人体的健康。补充合适的益生菌可以通过多种途径提高机体免疫力,提高老年生活质量,在一定程度上可以延缓机体的衰老,增加寿命,其主要应用包括以下几个方面。

3.1 减少炎症,维持肠道内平衡

Custodero 等^[31]通过荟萃分析发现,益生菌可以显著地减少中年和老年人中炎症生物标志物 IL-6 和 C-反应蛋白的水平,从而减少全身性炎症的发生,延缓相关生理功能的退化。肠道菌群中的一些有益菌群,如普拉梭菌、双歧杆菌和乳酸杆菌能够下调促炎反应,而多形拟杆菌可以间接地抑制促炎性基因的转录^[32]。近来,多项研究表明,口服益生菌和粪菌移植 (fecal microbiota transplantation) 等微生物组学靶向方法可能是治疗各种疾病的潜在策略^[33]。Choi 等^[28]发现,与年轻人相比,老年人肠道微生物群的多样性减少,退行性疾病 (包括 AD 和 PD) 的发病率增加,且认知和记忆功能降低,而瑞士乳杆菌 NS8 可以恢复 BDNF 的表达,改善认知、学习和记忆功能。Wrzosek 等^[34]发现,多形拟杆菌和普拉梭菌是代谢互补的,它们通过修饰杯状细胞和黏蛋白糖基化在体内调节肠黏膜屏障,并以此来维持结肠上皮的体内平衡。研究人员认为,维持体内肠道微生物的平衡以及多样性对避免胃肠道疾病的发生和改善老年人群的健康非常重要,可能会有助于降低疾病发病率并起到延长寿命的效果^[28]。Park 等^[35]证明了益生菌复合物与蓖麻毒蛋白、锌和益生元的组合可通过调节细胞因子的产生和纤维化的发展,从而减轻了结肠炎。

3.2 抑制病原菌

衰老过程往往伴随着机体抵抗病原微生物入侵能力的减弱。益生菌在肠道内可以调节肠道菌群的种类和数量,抑制致病菌感染肠道,维持肠道内菌群构成的稳定性。目前已发现益生菌能通过肠道微生物菌群产生抗菌化合物,如氨、过氧化氢和细菌素等^[36],也可以通过结肠微生物分解糖类,产生有机酸而降低结肠内环境 pH,从而抑制病原菌的生长繁殖^[37]。Cleusix 等^[38]发现由罗伊氏乳杆菌 ATCC 55730 产生,具有抑菌活性的罗伊氏素 (3-羟基丙醛) 可以显著减少大肠杆菌的数量。因此,益生菌可以通过抑制外源病原微生物的入侵降低机体在衰老过程中感染其他疾病的风险。

3.3 提高机体免疫力

衰老会导致身体功能退化,免疫力下降,而益生菌可以促进有益菌的生长,减少致病菌的产生,刺激细胞产生抗炎细胞因子,影响树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的活性,减少疾病的发生^[39]。益生元和益生菌可通过改变肠道菌群结构平衡或通过产生代谢产物,如短链脂肪酸来直接或

间接地调节免疫应答反应^[39]。短链脂肪酸通过调控组织中细胞因子的表达, 抑制相关趋化因子, 从而减少巨噬细胞和嗜中性粒细胞的募集, 达到免疫调节的作用^[40]。此外, 益生菌还可以增强宿主的免疫力, 如婴儿双歧杆菌 35624 可以通过调节树突状细胞的活性, 导致固有层中 CD103⁺ 树突状细胞的增加, 从而缓解葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎^[41]。婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌等还可以影响肠上皮细胞自噬, 以维持肠道上皮功能屏障的稳定^[42]; 它们还可以通过肠内的杯状细胞促进黏蛋白的产生, 从而起到防止感染和伤害的第一道防线的作用^[43]。

3.4 缓解精神性疾病

随着年龄的增长, 机体功能减弱, 大脑逐渐老化, 反应速度降低, 记忆力减退, 个体精神类疾病的患病风险增加。临床研究发现, 益生菌在减少焦虑、减轻压力反应和改善肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 及慢性疲劳患者的情绪中起到一定的积极作用^[44-45]。Luo 等^[46] 研究发现, 瑞士乳杆菌可以减轻肝性脑病动物的炎症, 改善认知功能。Kazemi 等^[47] 通过对 81 名重度抑郁症患者分别补充益生菌 (瑞士乳杆菌 R0052 和长双歧杆菌 R0175)、益生元 (低聚半乳糖) 和安慰剂, 发现补充益生菌显著降低了患者的白氏抑郁症量表分数, 预示其可改善抑郁症状。研究还报道, 服用双歧杆菌、乳酸菌等调节肠道菌群可以提高人的认知能力, 并降低老年痴呆症的发病率^[48]。Bonfili 等^[49] 证明了 SLAB51 (乳酸菌和双歧杆菌的混合物) 通过激活 SIRT1 信号通路, 显著降低 AD 小鼠脑中的氧化应激水平, 延缓 AD 进程。另外, 口服益生菌组合 (包含乳杆菌属、双歧杆菌属、链球菌属) 可以缓解多发性硬化患者的炎症^[50]。由此, 益生菌在衰老相关精神以及神经性疾病的治疗上起着重要作用, 进一步的研究将为益生菌预防此类疾病提供重要的理论依据。

3.5 降低代谢性疾病风险

人体衰老过程中往往还伴随着代谢功能的紊乱和代谢性疾病的发生, 其发病机制复杂, 且常伴随着其他并发症而难以根治。Miraghajani 等^[51] 发现, 益生菌可能通过在肠内直接对肠黏膜和微生物的影响, 产生抗炎、免疫调节作用和抗氧化作用, 从而影响内质网应激、葡萄糖稳态和胰岛素抵抗相关基因的表达, 达到预防糖尿病的作用。益生菌还可以减少肠内病毒感染的发生, 调节单核细胞的功能, 增强肠道免疫能力, 降低肠道通透性, 预防 1 型糖

尿病的发生^[52]。研究人员通过实验证实, 益生菌可以降低人体血清中炎症标记物的水平, 促进体重降低以及改善维生素 D 水平^[53]。因此, 通过进食富含益生菌 (如链球菌、乳酸杆菌和双歧杆菌等) 及益生元食物, 减少高脂饮食摄入, 可以增加肠道内有益细菌的数量, 减少致病菌内毒素的释放, 同时增加体内短链脂肪酸的水平等, 对预防代谢性疾病有着重要作用。通过对代谢功能的调节, 益生菌在抗衰老研究中扮演着重要角色。

3.6 抑癌作用

随着机体各种功能的退化, 癌症的发病率也随着年龄的增加而急剧增加。近年来研究发现, 益生菌通过多种途径参与癌症的调控, 如通过调节肠道菌群结构, 参与代谢调节, 抑制致癌物活性; 通过对端粒酶的作用抑制肿瘤细胞生长^[54]; 通过对巨噬细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞等免疫细胞的调节作用发挥抗癌活性^[55]; 产生抗氧化活性, 诱导癌细胞凋亡^[56] 以及对癌细胞产生细胞毒作用^[57] 等。研究表明, 乳酸乳杆菌 NK34 对各种癌细胞系, 如 SK-MES-1 (人肺癌细胞系)、DLD-1 (人结肠腺癌细胞系)、HT-29 (人结肠腺癌细胞系)、LoVo (人结肠腺癌细胞系)、AGS (人胃腺癌细胞系) 和 MCF-7 (人乳腺癌细胞系) 均具有抗癌和抗炎活性^[58]。此外, 研究人员还发现干酪乳杆菌 YIT9018 有抗肿瘤活性, 能抑制小鼠和豚鼠中肺癌的淋巴转移^[58]。最近有国外学者报道, 他们从传统乳制品中分离出来的干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和植物乳杆菌通过下调 ErbB-2 和 ErbB-3 基因的表达对结肠癌细胞发挥抗癌作用^[59]。Gui 等^[60] 研究发现, 顺铂联合乳酸杆菌可以促进肺癌小鼠中干扰素 γ 、颗粒酶 B 和穿孔素 1 的表达, 达到减小肿瘤体积并且提高存活率的效果。胃癌化疗过程中添加双歧杆菌乳杆菌三联活菌片可促进正常菌群生长, 对肠道菌群失调有预防作用, 明显降低不良反应, 提高患者对化疗的耐受性^[60]。此外, 新型益生菌嗜黏蛋白-艾克曼菌也被发现能显著增加癌症免疫治疗的效果^[61]。因此, 阐明益生菌的抗癌作用机制及其在抗癌中的应用将对延缓人体衰老, 增加寿命具有重要意义。

4 结语

肠道菌群通过参与氧化应激、炎性反应、免疫反应、代谢作用等多种途径参与了衰老的进程。益生菌具有减少炎症, 维持肠道内微生物平衡, 抑制病原菌, 提高免疫力的作用, 改善了人体的健康。

补充益生菌可以通过多种途径提高机体免疫力,提高老年生活质量,在一定程度上可以延缓机体的衰老,增加寿命。国内外微生物制剂有许多种,诸如美国的 Clturelle、澳洲的 Life space、瑞士的 Inflan Berna、德国的 Euga-Lein、法国的 Synerlac,以及国内的昂立一号、丽珠肠乐、合生元等。但不论是膳食补充剂还是药品,它们普遍被用来调节肠道内环境,增加免疫力,除了治疗胃肠道疾病,如腹泻、便秘,很少有用来治疗其他疾病。随着人们对自身健康的关注度不断提高和科学技术的不断进步,益生菌在各个方面的作用不断被发现,若作为针对具体疾病的治疗药物,益生菌随着其种类、剂量及使用情况不同,其效果不能一概而论。近年来,除链球菌、乳酸杆菌和双歧杆菌及其混合物这些常规的益生菌可以调节宿主健康外,研究人员也发现一些新的益生菌能对宿主的健康起到积极作用。除此之外,还有研究正在尝试使用基因工程的手段改造具有特定功能的益生菌^[62],让其在疾病的检测、防御、治疗和延缓衰老等方面发挥更显著的作用。通过进一步阐明益生菌在抗衰老相关研究中机制以及对应的临床试验验证其治疗效果和安全性,将为益生菌在延缓衰老中的应用打下更扎实的理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] Golubev A, Hanson AD, Gladyshev VN. Non-enzymatic molecular damage as a prototypic driver of aging. *J Biol Chem*, 2017, 292: 6029-38
- [2] Bektas A, Schurman SH, Sen R, et al. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol*, 2018, 105: 10-8
- [3] Beppu M, Watanabe T, Yokota A, et al. Water-soluble antioxidants inhibit macrophage recognition of oxidized erythrocytes. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24: 575-8
- [4] Ni Y, Wu T, Yang L, et al. Protective effects of astaxanthin on a combination of D-galactose and jet lag-induced aging model in mice. *Endocr J*, 2018, 65: 569-78
- [5] Bergamini E, Cavallini G, Donati A, et al. The role of autophagy in aging: its essential part in the anti-aging mechanism of caloric restriction. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1114: 69-78
- [6] 李坚, 王艾琳, 孟繁. 细胞凋亡与衰老关系的研究. *北华大学学报(自然科学版)*, 2005, 6: 43-6
- [7] Gurau F, Baldoni S, Prattichizzo F, et al. Anti-senescence compounds: a potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev*, 2018, 46: 14-31
- [8] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464: 59-65
- [9] Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev*, 2017, 35: 36-45
- [10] Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19: 26-30
- [11] Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol*, 2007, 102: 1178-86
- [12] Van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, et al. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71: 6438-42
- [13] Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*, 2016, 8: 8
- [14] Miquel S, Leclerc M, Martin R, et al. Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii*. *MBio*, 2015, 6: e00300-15
- [15] Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*, 2016, 26: 1480-5
- [16] Lin MY, Chang FJ. Antioxidative effect of intestinal bacteria *Bifidobacterium longum* ATCC 15708 and *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356. *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 1617-22
- [17] Zhang J, Zhao X, Jiang Y, et al. Antioxidant status and gut microbiota change in an aging mouse model as influenced by exopolysaccharide produced by *Lactobacillus plantarum* YW11 isolated from Tibetan kefir. *J Dairy Sci*, 2017, 100: 6025-41
- [18] Guigoz Y, Dore J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11: 13-20
- [19] Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe*, 2017, 21: 455-66.e4
- [20] Riviere A, Selak M, Lantin D, et al. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human Gut. *Front Microbiol*, 2016, 7: 979
- [21] Vaiserman AM, Pasyukova EG. Epigenetic drugs: a novel anti-aging strategy? *Front Genet*, 2012, 3: 224
- [22] Russell DA, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Metabolic activities and probiotic potential of bifidobacteria. *Int J Food Microbiol*, 2011, 149: 88-105
- [23] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 2016, 167: 915-32
- [24] Scott KA, Ida M, Peterson VL, et al. Revisiting Metchnikoff: age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 20-32
- [25] Pan Y, Nicolazzo JA. Impact of aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease on the blood-brain barrier transport of therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 135: 62-74
- [26] Arnemann KL, Stober F, Narayan S, et al. Metabolic brain networks in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 987-99
- [27] Calabrese V, Santoro A, Monti D, et al. Aging and Parkinson's Disease: inflammaging, neuroinflammation and biological remodeling as key factors in pathogenesis.

- Free Radic Biol Med, 2018, 115: 80-91
- [28] Choi J, Hur TY, Hong Y. Influence of altered gut microbiota composition on aging and aging-related diseases. *J Lifestyle Med*, 2018, 8: 1-7
- [29] Liang S, Wang T, Hu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 2015, 310 : 561-77
- [30] Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2013, 50: 42-8
- [31] Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 2018, 46: 42-59
- [32] van Baarlen P, Troost FJ, van Hemert S, et al. Differential NF- κ B pathways induction by *Lactobacillus plantarum* in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 2371-6
- [33] Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, 315: 142-9
- [34] Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, et al. Bacteroides thetaiotaomicron and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*, 2013, 11: 61
- [35] Park JS, Choi J, Kwon JY, et al. A probiotic complex, rosavin, zinc, and prebiotics ameliorate intestinal inflammation in an acute colitis mouse model. *J Transl Med*, 2018, 16: 37-47
- [36] Gomes DA, Souza AM, Lopes RV, et al. Comparison of antagonistic ability against enteropathogens by G+ and G- anaerobic dominant components of human fecal microbiota. *Folia Microbiol (Praha)*, 2006, 51: 141-5
- [37] Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*, 2010, 9: 107-16
- [38] Cleusix V, Lacroix C, Vollenweider S, et al. Glycerol induces reuterin production and decreases *Escherichia coli* population in an *in vitro* model of colonic fermentation with immobilized human feces. *FEMS Microbiol Ecol*, 2008, 63: 56-64
- [39] Yahfoufi N, Mallet JF, Graham E, et al. Role of probiotics and prebiotics in immunomodulation. *Curr Opin Food Sci*, 2018, 20: 82-91
- [40] Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 2011, 3: 858-76
- [41] Konieczna P, Ferstl R, Ziegler M, et al. Immunomodulation by *Bifidobacterium infantis* 35624 in the murine lamina propria requires retinoic acid-dependent and independent mechanisms. *PLoS One*, 2013, 8: e62617
- [42] Lin R, Jiang Y, Zhao XY, et al. Four types of Bifidobacteria trigger autophagy response in intestinal epithelial cells. *J Dig Dis*, 2014, 15: 597-605
- [43] Wang L, Cao H, Liu L, et al. Activation of epidermal growth factor receptor mediates mucin production stimulated by p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein. *J Biol Chem*, 2014, 289: 20234-44
- [44] Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*, 2005, 64 : 533-8
- [45] Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163: 755-64
- [46] Luo J, Wang T, Liang S, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci Chn Life Sci*, 2014, 57: 327-35
- [47] Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 2018, pii: S0261-5614(18)30161-4
- [48] Bhattacharjee S, Lukiw WJ. Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7:153
- [49] Bonfili L, Cecarini V, Cuccioloni M, et al. SLAB51 probiotic formulation activates SIRT1 pathway promoting antioxidant and neuroprotective effects in an AD mouse model. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 7987-8000
- [50] Tankou SK, Regev K, Healy BC, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2018, 83: 1147-61
- [51] Miraghajani M, Dehsoukhteh SS, Rafie N, et al. Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: a narrative review of the literature. *Sao Paulo Med J*, 2017, 135: 169-78
- [52] Ljungberg M, Korpela R, Ilonen J, et al. Probiotics for the prevention of β cell autoimmunity in children at genetic risk of type 1 diabetes--the PRODIA study. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1079: 360-4
- [53] Karbaschian Z, Mokhtari Z, Pazouki A, et al. Probiotic supplementation in morbid obese patients undergoing one anastomosis gastric bypass-mini gastric bypass (OAGB-MGB) surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Obes Surg*, 2018, 28: 2874-85
- [54] 王跃, 邓一平, 胡宏. 双歧杆菌脂磷壁酸对HL-60细胞端粒酶活性的影响. *华微生物学和免疫学杂志*, 2000, 20: 316-18
- [55] Dong H, Rowland I, Tuohy KM, et al. Selective effects of *Lactobacillus casei* Shirota on T cell activation, natural killer cell activity and cytokine production. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161: 378-88
- [56] Ghoneim MA, Moselhy SS. Antioxidant status and hormonal profile reflected by experimental feeding of probiotics. *Toxicol Ind Health*, 2016, 32: 741-50
- [57] Lee DK, Jang S, Mi JK, et al. Anti-proliferative effects of *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212 extract on human colon cancer cell lines. *BMC Cancer*, 2008, 8: 310-10

- [58] Sharma A, Viswanath B, Park YS. Role of probiotics in the management of lung cancer and related diseases: an update. *J Funct Foods*, 2018, 40: 625-33
- [59] Faghfoori Z, Pourghassem Gargari B, Saber A, et al. Prophylactic effects of secretion metabolites of dairy lactobacilli through downregulation of ErbB-2 and ErbB-3 genes on colon cancer cells. *Eur J Cancer Prev*, 2017, doi: 10.1097/CEJ.0000000000000393
- [60] Gui QF, Lu HF, Zhang CX, et al. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model. *Genet Mol Res*, 2015, 14: 5642-51
- [61] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 2018, 359: 91-7
- [62] Dou J, Bennett MR. Synthetic biology and the gut microbiome. *Biotechnol J*, 2018, 13: e1700159