

DOI: 10.13376/j.cbls/2023179

文章编号: 1004-0374(2023)12-1639-13

· 评述与综述 ·

微生态调节剂对大负荷运动下肠道 微生物群调节作用的研究进展

王明涵¹, 元宇¹, 宋昂芯², 翁锡全^{1*}, 毛钰蘅^{1*}

(1 广州体育学院运动与健康学院, 广州 510500; 2 贵州大学酿酒与食品工程学院, 贵阳 550025)

摘要: 大负荷运动不仅会使运动系统如骨骼、骨骼肌等受到影响, 还可导致消化系统出现功能障碍, 包括肠道微生物群失调、微生物多样性降低、肠屏障功能损伤等问题。而益生菌、益生元等微生态调节剂则可以对肠屏障功能、肠道微生物群等起到积极的调节作用, 降低大负荷运动所引起的不良影响, 提高恢复能力, 进而提高运动表现。这提示微生态调节剂作为营养补剂在运动营养领域具有重要的应用前景。该文对大负荷运动影响肠道微生物群及其作用机制进行介绍, 并梳理益生菌、益生元等微生态调节剂对肠道微生物群的调节作用。

关键词: 肠道微生物群; 运动营养; 肠屏障功能; 微生态调节剂

中图分类号: Q939 文献标志码: A

Research progress in the regulation of gut microbiome by microbioecologies with heavy-load exercise

WANG Ming-Han¹, YUAN Yu¹, SONG Ang-Xin², WENG Xi-Quan^{1*}, MAO Yu-Heng^{1*}

(1 College of Sports and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China;

2 College of Brewing and Food Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

Abstract: Heavy-load exercise not only affects skeletal system, including bones, skeletal muscle etc., but also leads to dysfunction of digestive system, including intestinal microbiome imbalance, microbial diversity reduction, intestinal barrier function damage and other problems. Meanwhile, probiotics, prebiotics and other microecological regulators are able to positively regulate intestinal barrier function and intestinal microbiota, alleviate the adverse effects induced by heavy load exercise, improve recovery ability, and further improve exercise performance. These results suggest that microecologies as nutritional supplements in the field of sports nutrition has an important application prospects. This paper introduced the adverse effects and the related mechanisms induced by heavy-load exercise on gut microbiome, and reviewed the regulatory effects of probiotics, prebiotics and other microecological regulators on gut microbiome.

Key words: gut microbiome; sports nutrition; intestinal barrier function; microbioecologies

肠道微生物群是指肠道中存在的数量庞大的微生物, 这些常驻微生物参与了机体多种代谢过程, 如对上消化道未完全消化的食物残渣进行发酵, 生

成不同代谢产物^[1]。它们还参与脂质代谢和维生素合成, 保护肠道黏膜免受病原微生物的侵袭, 并在调节宿主能量代谢、水化状态、全身炎症反应、氧

收稿日期: 2023-07-06; 修回日期: 2023-09-11

基金项目: 广东省自然科学基金-面上项目(2023A1515010004); 国家自然科学基金青年科学基金项目(82003434, 81901430)

*通信作者: 翁锡全, E-mail: xqweng2003@163.com; 毛钰蘅, E-mail: 251933740@qq.com

化应激^[2]、刺激免疫系统的成熟^[3]等方面发挥重要作用^[1]。研究显示,运动与肠道微生物群密切相关:适宜负荷的运动使肠道微生物多样性增加,与健康促进相关的菌属丰度及有益代谢产物数量明显提高,运动后微生物组中与氨基酸和碳水化合物代谢相关的微生物活性有所增加,并显示出健康益处;反之,当通过适宜的运动干预或补充益生菌、益生元等微生态调节剂对机体的肠道微生物群产生积极影响后,良好的肠道微生物群也可以对机体健康和运动表现起到促进作用^[4]。良好的肠道微生物群的组成和代谢活性可能有助于多种膳食化合物中的营养素的消化,并通过改善运动期间的能量再收集能力,为运动员在比赛训练和恢复期间提供代谢益处。

虽然运动可以对肠道微生物群产生影响,但不同负荷的运动对机体所造成的影响不同。一方面,规律且负荷适宜的运动可以定性定量地改变肠道微生物组成,使其在免疫保护和代谢改善方面对宿主产生积极影响,在某些因素引起微生态失调的情况下,通过运动干预甚至可以起到调节微生态平衡,改善健康状况的作用^[1]。另一方面,对于运动员、军人或者重体力劳动者群体而言,当运动负荷过大或运动性疲劳持续无法消除时,则会对肠道微生物群产生消极的影响,例如与炎症相关或产内毒素菌属的丰度升高,导致胃肠道症状,甚至疾病等^[5]。目前,针对微生态调节剂改善因大负荷运动导致失调的肠道微生物群的研究数量较少,作用效果及机制仍需深入探讨,本文梳理相关文献并重点对此方面进行阐述,为微生态调节剂在运动营养领域的更广泛应用提供参考。

1 不同负荷运动与肠道微生物的关联性

1.1 适宜负荷运动对肠道微生物群的影响

运动负荷也称运动量,主要由运动强度和数量决定。世界卫生组织公布的《身体活动和久坐行为指南》中提出^[6],每周进行300 min中等强度运动(65%~85%最大心率或主观疲劳量表12~13级别)或150 min大强度运动(>85%最大心率或主观疲劳量表14~16级别)为最佳运动负荷,在该负荷下,运动可对人体健康产生显著促进作用,包括改善心血管和呼吸功能、调节糖代谢、改善糖尿病、改善血脂及稳定血压^[7]等。需要指出的是,除了运动负荷、运动形式和运动时间外,不同人群的性别、年龄、健康状况和基础运动能力都可能影响运动对肠道微生物群的作用效果^[5]。越来越多的研究显示,适宜

负荷运动带来的健康促进作用很大程度上归功于其对肠道微生物结构及功能的调节作用,包括提高微生物多样性,增加有益菌属的相对丰度,促进有益代谢产物的产生等;适宜负荷运动还会影响脑-肠轴,调节机体免疫状态,降低炎症水平,减少病原体与胃肠道黏液层之间的接触时间,调节黏膜免疫和维持肠屏障功能,防止胃肠道疾病和结肠癌的发生^[8]。与运动量少的女性相比,运动量大的女性具有较高丰度的*Bifidobacterium* spp、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Roseburia hominis*和*Akkermansia muciniphila*^[9];还有研究显示,快走可以增加Bacteroidetes的相对丰度,而Bacteroidetes相对丰度与有氧训练后心肺耐力(cardiorespiratory fitness, CRF)的改善呈正相关^[10];Prevotella丰度与运动量及支链氨基酸和碳水化合物代谢通路呈正相关^[11]。有动物实验显示,适宜负荷运动可以提高Bacteroidota/Bacillota的比例,提高短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)的产生,有助于控制体重^[1]。这些研究都表明,适宜负荷的运动可以改善肠道微生物群的结构和功能。

1.2 大负荷运动对肠道微生物群的影响

另一方面,对于职业运动员、军人或重体力劳动者,大负荷运动不可避免。大负荷运动是指进行接近机体极限负荷水平的75%~90%的运动^[6],大负荷运动对肠道微生物群的影响受到更多复杂因素的影响,如运动前后的营养补充情况、运动后的休息恢复情况等,因此研究结果呈不一致性。一项关于爱尔兰男性职业橄榄球运动员的研究显示,运动员肠道微生物群的 α -多样性高于久坐对照组^[12]。另一项调查也发现,在参加半程马拉松比赛后,运动员体内一些特定的肠道细菌丰度会产生显著的急性变化(如*Coprococcus-2*相对丰度增加,对有害菌的抑制作用加强等),并产生健康益处^[13]。研究指出,对不同身体素质水平和饮食的个体的微生物群进行分析,发现运动可以作为微生态失调相关疾病的治疗支持^[14]。尽管这些研究的研究对象数量有限,但也表明运动之后肠道微生物群会发生迅速改变,并且在动物模型中也证实了相似的变化。*A. muciniphila*是一种存在于黏液层的黏液降解细菌,小鼠和人类的肥胖和相关代谢障碍与其丰度呈负相关。研究表明,运动员和低BMI组的*A. muciniphila*的比例也明显高于高BMI组^[12]。在超级马拉松和赛艇运动员中,运动后肠道微生物组中甲基丙二酰辅酶A通路(将乳酸降解为丙酸)的相对丰度增

加^[15], 这可能与机体清除累积的大量乳酸的需求有关。

与之相反的, 更多研究则显示长时间大负荷运动会对人体健康产生不利影响, 尤其在长时间大负荷运动且缺乏足够休息和营养支持时, 大负荷运动可能会引起头晕、食欲减退、消化机能下降、心律不齐、肌肉酸痛、运动表现下降等^[7], 甚至可能导致疾病的发生。有报道, 进行大负荷运动的运动员经常会出现胃肠道不适的症状, 包括恶心呕吐、腹部痉挛、腹泻或便秘、腹胀, 甚至肠道出血^[16]。一次长时间大负荷的训练后还会引起生理压力和免疫防御机能发生短暂但显著的变化, 促使应激激素、活性氧、促炎和抗炎细胞因子的释放。当训练负荷接近有氧能力的65%~75%, 并且运动持续时间超过90 min后, 人体免疫功能受到显著抑制^[1]。在长时间耐力运动的恢复过程中, 主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的表达会被抑制数小时。大负荷运动所引起的内分泌改变(如皮质醇分泌增加)、重复性肌肉微创伤和能量缺乏均可导致免疫失调和肠道微生态失调^[17-18]。越来越多研究显示, 大负荷运动引起的机体损伤与肠道微生物组成改变密切相关: 大负荷运动和不充分的休息可能会改变人体肠道微生物群的组成, 继而导致更高的组织炎症水平, 并对能量代谢平衡方面也产生负面影响; 而肠道微生物群的失调又会进一步加剧胃肠道问题, 并可能引起其他胃肠道介导的器官和组织功能失调, 最终影响运动表现^[1]。

在小鼠模型中, 力竭运动促进肠道炎症, 增加有害菌 *Ruminococcus gnavus*、*Butyrivibrio* spp、*Oscillospira* spp 和 *Coprococcus* spp 的生长, 同时减少有益菌 *Turicibacter* spp 的生长^[19]。体内研究显示, 对经过四周过度游泳干预的小鼠和未进行干预的正常小鼠的肠道微生物群进行16S rRNA测序比较, 发现过度游泳干预后的小鼠肠道微生物群的整体多样性明显降低^[14]。人体实验也有类似结果。研究人员对进行大负荷和长时间运动的运动员进行微生物检测发现, 该群体体内与炎症相关的细菌更加丰富, 如 *Genus Haemophilus* 和 *Rothia*^[20]、*Mucispirillum*^[21-22] 和 *R. gnavus*^[23]。*Faecalibacterium* 丰度通常与人体健康呈正相关^[24-26], 在耐力跑者体内不仅检测出该菌种的丰度增加, 同时也发现有过多促炎细菌的产生, 这种失调的肠道环境可能最终会导致机体产生损伤^[27]。一项随机对照研究发现, 与对照组相比, 大负荷运动组的微生物多样性有所降低^[28]。值得注意

的是, 即使是短期的大负荷运动仍可引起微生物群发生显著变化。例如, 一项仅为期4 d的北极越野滑雪行军军事训练即可导致士兵的粪便微生物组成和功能发生显著改变, 包括大量致病菌的增加, 有益菌(如 *Bacteroidaceae* 及产生抗炎介质的特定微生物群)比例的大幅下降^[29]。在一个案例报告中, 一名32岁的男性超级马拉松运动员在进行163 km山地比赛结束2 h后, 粪便中的 *Bacteroides*、*Subdoligranulum* 和 *Alloprevotella* 物种绝对丰度减少了约69%, 而 *Pseudomonadota phylum*、*Haemophilus veillonella* 和 *Streptococcus* 等有害菌则有所增加^[30]。尽管该运动员在比赛结束期间或结束后均未报告胃肠道感染或炎症症状, 但该结果提示肠道病原体的增殖可能是进行长时间大负荷训练的运动员发生感染的原因之一。

此外, 大负荷运动引起的肠道微生物群的变化还可能诱发更多的胃肠道疾病, 进而影响运动员的膳食补充和能量供给, 使机体恢复效果降低, 运动成绩下降^[27]。在长时间耐力运动过程中, 运动员出现包括腹胀、恶心、抽筋和腹泻等胃肠道不良症状的概率更高。有文章报道, 大负荷运动会导致机体肠通透性增加、胃肠道损伤和轻度内毒素血症等^[31]。大负荷运动还会破坏肠道微生物群和免疫系统之间的平衡, 继而引起的胃肠损伤或炎症会对运动本身产生不利影响, 在某些情况下甚至会导致运动员退出比赛^[30]。因此, 如表1所示, 大负荷运动引起的肠道微生物群失调以及肠道功能水平的降低很可能是导致职业运动员出现瓶颈期, 甚至成绩下降的重要原因之一。

综上所述, 目前关于大负荷运动对肠道菌群的研究还存在很多不足, 包括研究例数较少、多局限于长时间耐力运动等。尽管存在结果不一致的情况, 但学者们仍然普遍认为, 长期进行大负荷运动的人群出现肠道微生态失调的风险更高。

1.3 大负荷运动对肠道微生物产生影响的作用机制

大负荷运动可通过多种作用机制对肠道微生物产生影响, 比如运动时核心温度显著升高、机体脱水、血流重新分配、肠屏障功能下降、炎症介质产生、氧化应激增加等^[1], 不同机制间又有着错综复杂的相互影响。肠黏膜作为机体与肠道微生物群的连接界面, 在不同机制相互影响中起着至关重要的媒介作用。肠黏膜可以响应包括肠道微生物群和来自免疫系统的大量信号从而产生反应, 影响自身和肠道

表1 不同负荷运动对肠道微生物的影响

研究	研究对象	样本数量	干预方法	菌群变化情况	其他
Bressa C et al ^[9] 2017	绝经前妇女	n=40	中等负荷; 每周至少进行3 h 体育锻炼	<i>Bifidobacterium</i> spp、 <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> 、 <i>Roseburia hominis</i> 和 <i>Akkermansia muciniphila</i> 丰度提高	
Morita E et al ^[10] 2019	65岁及以上久坐不动的女性	n=32	每天以≥3个代谢当量 (metabolism equivalent, METs)的强度进行60 min 的快走, 持续12周	<i>Bacteroidetes</i> 的相对丰度增加	<i>Bacteroidetes</i> 相对丰度与有氧训练后心肺耐力(Cardiorespiratory fitness, CRF)的改善呈正相关
Petersen LM et al ^[11] 2017	自行车运动人群	n=22 (男性); n=11 (女性)	职业水平与业余水平	<i>Prevotella</i> 增多, 或 <i>Bacteroides</i> 增多, 或 <i>Bacteroides</i> 、 <i>Prevotella</i> 、 <i>Eubacterium</i> 、 <i>Ruminococcus</i> 和 <i>Akkermansia</i> 共同增多	<i>Prevotella</i> 丰度与运动量及支链氨基酸和碳水化合物代谢通路呈正相关
Clarke SF et al ^[12] 2014	橄榄球男性运动员	n=86		肠道微生物群的 α -多样性高于久坐对照组; 低BMI组的运动员 <i>A. muciniphila</i> 的比例也明显高于高BMI组	
Zhao X et al ^[13] 2018	20名业余马拉松选手	n=16 (男性); n=4 (女性)	半程马拉松	<i>Coprococcus-2</i> 等相对丰度增加	
Clark A et al ^[9] 2015	雄性C57BL/6J小鼠	n=29	力竭跑步运动	有害菌 <i>Ruminococcus gnavis</i> 、 <i>Butyrvibrio</i> spp、 <i>Oscillospira</i> spp和 <i>Coprococcus</i> spp增多, 有益菌 <i>Turicibacter</i> spp减少	
Yuan X et al ^[14] 2018	雄性昆明小鼠	n=20	力竭游泳运动	肠道微生物多样性减少;	
Morishima S et al ^[27] 2021	优秀女性耐力跑者与生活在相似地理位置的健康女性志愿者	n=29		<i>Mucispirillum</i> 等促炎细菌增多	
Kern T et al ^[28] 2020	88名超重或肥胖人群	n=88	大负荷(VO_2 峰值储备的70%)运动	大负荷运动组的微生物多样性有所降低	
Karl JP et al ^[29] 2017	挪威陆军士兵	n=73	为期4 d的北极越野滑雪行军军事训练	大量致病菌的增加和有益菌比例的大幅下降	
Grosicki G et al ^[30] 2019	超级马拉松男性选手	n=1	163 km山地竞速赛	有益菌种减少, 有害菌种大幅增加	

微生物群^[32], 还可以作为肠道微生物群的能量来源^[33], 促进微生物群正常生长发育。因此当肠屏障功能受到损伤时, 不仅会导致细菌和内毒素易位, 引起机体产生各种感染和异常的免疫反应, 还会导致肠道微生物群失调, 肠道环境紊乱, 引发机体产生更大的不良反应。

运动可提高机体核心温度并导致热应激, 特别是当进行大负荷运动时, 核心温度的显著提高会改变肠道微生物的生存环境, 对其产生不利影响^[34]。运动会导致机体脱水, 在高温高湿环境下时还会加剧全身水分的损失, 同时导致肠屏障功能更严重的损伤^[35]。剧烈运动时机体血液重新分配, 肠道血流量会减少 50% 以上, 当水分流失较多时, 渗透压产生变化, 血浆体积更大地下降, 从而进一步减少流向肠道的血流量, 大负荷运动 10 min 就会出现明显的肠道缺血^[36]。这会导致肠道上皮细胞持续低灌注、缺血缺氧、PH 值降低, 肠屏障功能遭到破坏, 导致“肠漏综合征”的发生, 继而致使肠道微生物群内毒素(如脂多糖)进入血液循环, 诱发“内毒素血症”, 产生全身炎症, 而肠道基层或循环中的炎症细胞因子又可通过通透性增加的肠壁进入肠腔影响肠道微生物群, 进一步影响运动员运动表现

和恢复。大负荷运动还会导致机体产生氧化应激, 触发大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 引起肠黏膜出现损伤和炎症^[13], 从而导致肠道微生态失衡。一项研究表明, 过长时间的跑步运动会导致运动员体内促氧化因子与抗氧化因子平衡的紊乱以及炎症和肠道渗透性生物标志物水平的升高^[37]。这可能也是大负荷运动导致肠道微生物群失调的另一种原因^[38]。此外, 在训练或比赛期间的心理因素也会使运动员产生应激状态, 并对肠屏障功能产生影响^[39]。

2 微生态调节剂在大负荷运动引起的肠道微生态失调中的应用现状

微生态调节剂是指对宿主有益的正常微生物及其代谢产物, 或可促进正常微生物生长的物质所制成的制剂, 主要包括益生菌、益生元, 以及由益生菌与益生元共同组成的合生元等, 可通过酶作用、抗致病菌黏附定植及保护生物屏障等作用来调整并保持微生态平衡, 改善宿主的健康状态。目前微生态制剂已广泛应用于各种胃肠道疾病或慢性疾病的干预, 而其在运动营养领域的研究近年来才逐渐被广泛关注。

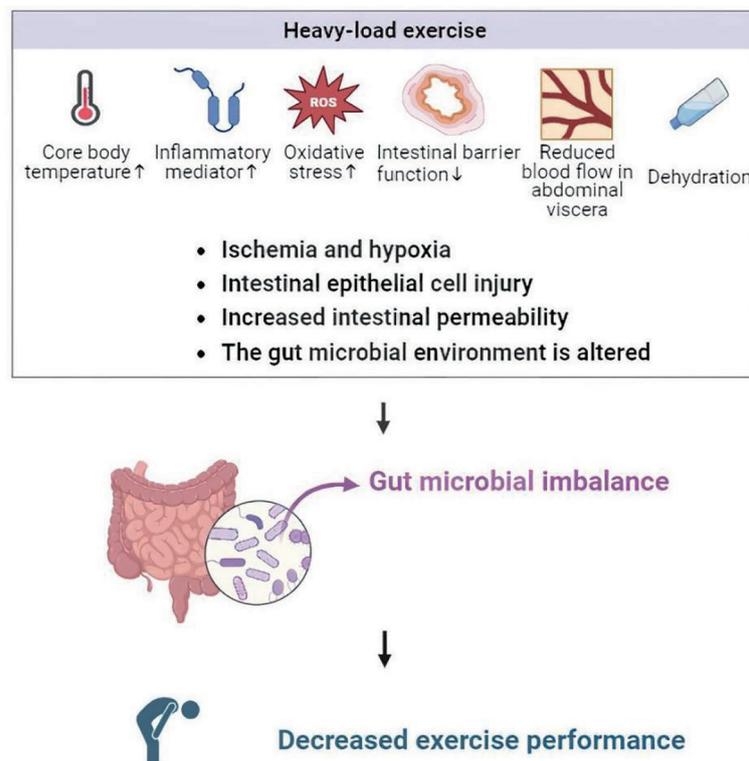


图1 大负荷运动对肠道微生物群产生影响的作用机制

2.1 益生菌

益生菌是指适量摄取时能对宿主产生健康益处的活的微生物^[40],可以促进微生物多样性的增加,改善人体的消化吸收,对人体肠道微生物群起到调节作用^[41]。国内外研究表明,在运动训练的过程中补充益生菌能够降低大负荷运动所产生的负面影响,对维持机体内环境稳态、肠道微生态平衡具有重要的意义。

目前,*Lactobacillus plantarum* 是研究较多的用于调节因大负荷运动而失调的肠道微生物群的益生菌,可以起到提高耐力运动表现或促进运动后恢复效果的作用,例如 *L. plantarum* TWK10 和 *L. plantarum* PS128。未经过系统训练的健康成年男性连续 6 周补充 TWK10 后,力竭运动结束时机体的血乳酸水平会降低,在运动后 1 h 恢复期内的血乳酸清除率显著提高^[42]。通过补充 TWK10, *Firmicutes* 相对丰度显示有所增加,继而通过改善肠道微生物群来提高耐力运动表现^[43]。一项使用活性 TWK10 和灭活 TWK10 的临床试验首次证实了 TWK10 作用,肠道微生物群分析显示,在接受活性 TWK10 的受试者中, *Akkermansiaceae* 和 *Prevotellaceae* 的相对丰度明显提高,同时也证明两者分别在改善运动表现和疲劳相关特征方面发挥了足够的益生菌和后生元效应,并减轻了运动诱导的炎症反应^[44]。有团队研究指出,对铁人三项运动员进行 3 周的 *L. plantarum* PS128 补充,发现在赛后 3 h CK 水平显著降低;在赛后 48 h 和 72 h 内进行无氧和有氧运动能力监测,与对照组相比,运动员赛后恢复期的疲劳指数、耐力指数等指标都有明显改善^[45]。该团队还发现,给运动员补充 *L. plantarum* PS128,不仅可以调节整个微生物群的重建,还可以调节其功能活性,文章还提到, *L. plantarum* PS128 可以通过调节脑多巴胺和血清素 (5-HT) 来缓解中枢疲劳导致的焦虑和抑郁行为^[46]。这些结果表明,通过 *L. plantarum* 干预肠道微生物群,有助于调节由大负荷运动引起的机体炎症、氧化应激和胃肠道功能,能够对生理和运动员健康,特别是对运动适应性产生影响。

除了 *L. plantarum*, 还有一些其他益生菌用于调节运动相关肠道菌群失调或胃肠道症状的报道。在连续补充一周益生菌 (*B. lactis* HN019、*L. acidophilus* NCFM、*L. plantarum* Lp-115、*B. longum* BI-05 等) 后,运动员体内与运动能力密切相关的 *Firmicutes* 和 *Actinobacteria* 相对丰度占比明显提高,微生物群结构显著优化^[47]。另一项针对马拉松运动员的研究表

明,与对照组相比,进行连续 3 个月的 *L. rhamnosus* GG 补充的运动员的胃肠道疾病症状持续时间大幅减少,身体机能状况良好的天数也有所增加^[48]。橄榄球运动员补充 *L. gasseri*、*B. bifidum*、*B. longum* 复合益生菌 4 周后,与对照组相比,表现出胃肠道疾病和上呼吸道疾病症状减少的有益反应,平均患病天数也有所降低^[49]。Lamprecht 等^[50] 研究发现,当给予耐力运动员 (铁人三项、自行车和长跑运动员) 14 周复合益生菌 (*B. bifidum* W23、*B. lactis* W51、*Enterococcus faecium* W54、*L. acidophilus* W22、*L. brevis* W63、*Lactococcus lactis* W58) 补充后,运动员的肠屏障功能有显著改善。此外,一些研究团队也证实, *L. plantarum* DSM 2648^[51]、*L. rhamnosus* GG^[52]、*Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC29184^[53]、*Escherichia coli* Nissle 1917^[54] 等补充可通过调控肠道上皮紧密连接蛋白改善已损伤的肠屏障功能。

近年来,随着肠道菌群体外分离培养以及粪菌移植技术的持续突破,研究人员从人体肠道内筛选出与提高运动成绩相关的益生菌并在动物体内探究其健康效应。一项研究从 2008 年奥运会女子 48 公斤级金牌得主的肠道中筛选出 *L. plantarum* PL-02,小鼠干预实验结果表明,补充 4 周 PL-02 可以显著提升肌肉质量、肌肉力量和耐力表现,并且增加肝脏和肌肉糖原的储存^[55]。此外,PL-02 可显著降低运动后乳酸、血尿素氮、氨和肌酸激酶水平。该团队对此运动员体内提取出的另一种 *L. plantarum* Tana 也进行了类似的小鼠实验,结果发现服用 4 周的 Tana 也可以有效改善小鼠的肠道微生物群,呈现抗疲劳作用,从而提高运动表现,并且呈现剂量-效应关系,同时实验中未发现益生菌补充对小鼠产生其他不良影响^[56]。

表 2 总结了益生菌调节大负荷运动引起肠道微生态失调的研究进展。但是,也有少量报道显示,益生菌补充对于运动表现并无显著促进作用^[57],这可能与某些益生菌难以定植或个体差异较大有关,因此仍需更多相关研究加以证实。这为未来使用益生菌提高运动表现的研究提供了新的参考。

2.2 益生元

益生元是指不能被宿主消化吸收,但可被宿主微生物选择性利用从而有益于健康的无生命的物质^[58]。益生元的添加可以促进已经定植的益生菌的生长和发展,延长其在体内的存活时间和质量,是不可消化的膳食成分,通过对结肠细菌活性产生影响从而有益于机体^[59]。

表2 益生菌调节大负荷运动引起的肠道生态失调的研究进展

研究	研究对象	样本数量	实验设计	实验结果
Huang WC et al ^[42] 2019	未接受专业运动训练的健康参与者	n=27 (男性); n=27 (女性)	6周TWK10摄入	显著提高未经训练的健康人的有氧耐力, 改善身体成分
Chen YM et al ^[43] 2020	雌性ICR小鼠	n=16	6周TWK10灌胃	<i>Firmicutes</i> 相对丰度显著增加, 耐力运动表现提高
Lee CC et al ^[44] 2022	未接受专业运动训练的健康受试者	n=27 (男性); n=26 (女性)	6周TWK10摄入	显著提高运动表现, 起到抗炎作用, 提高运动后恢复能力
Huang WC et al ^[45] 2019	铁人三项运动员	n=34	3周PS128补充	显著缓解铁人三项比赛后的氧化应激, 减少炎症因子, 提高运动成绩
Huang WC et al ^[46] 2020	男性铁人三项运动员	n=20	3周PS128补充	有害菌相对丰度显著减少, 有益菌显著增加, 运动员耐力水平提高
李雪寒等 ^[47] 2022	马拉松游泳运动员	n=7 (男性); n=6 (女性)	连续一周补充益生菌 (<i>B.lactis</i> HN019、 <i>L.acidophilus</i> NCFM、 <i>L.plantarum</i> Lp-115、 <i>B. longum</i> BI-05等)	与运动能力密切相关 <i>Actinobacteria</i> 相对丰度占比明显提高
Kekkonen RA et al ^[48] 2007	马拉松运动员	n=125 (男性); n=16 (女性)	3个月 <i>L. rhamnosus</i> GG补充	胃肠道不良症状持续时间减少
Haywood BA et al ^[49] 2014	精英橄榄球男性运动员	n=30	4周复合益生菌补充 (<i>Lactobacillus gasserii</i> 、 <i>Bifidobacterium bifidum</i> 、 <i>Bifidobacterium longum</i>)	缩短球员出现胃肠道症状的持续时间, 减少炎症感染发生率, 提高训练表现
Lamprecht M et al ^[50] 2012	男性耐力运动员(铁人三项、长跑者、自行车)	n=30	14周复合益生菌补充 (<i>B.bifidum</i> W23、 <i>B.lactis</i> W51、 <i>Enterococcus faecium</i> W54、 <i>L.acidophilus</i> W22、 <i>L.brevis</i> W63、 <i>Lactococcus lactis</i> W58)	肠屏障功能显著改善
Lee MC et al ^[51] 2021	雌性ICR小鼠	n=40	4周人源益生菌PL-02补充	肌肉质量、力量和耐力显著增加, 运动后的乳酸、血尿素氮、氨和肌酸激酶(CK)水平显著下降
Lee MC et al ^[56] 2022	雌性ICR小鼠	n=40	4周人源益生菌Tana补充	有效改善肠道微生物群, 运动性能提高, 具有抗疲劳作用; 补充没有造成任何生理或组织病理学损伤

益生元可以改善大负荷运动引起的肠道微生物群失调,调节肠屏障功能,进而提高运动表现。低聚果糖(fructo-oligosaccharides, FOS)作为公认的益生元之一,有助于重组肠道微生物群,调节应激小鼠的肠道屏障功能,抵抗细菌入侵,还可以极大地改善肝脏和肌肉糖原的储存以及血糖水平^[60],这有助于运动员赛后的身体恢复和疲劳的快速消除。

益生元可以促进有益菌的定植发育,同时抑制有害菌的生长,达到调节肠道微生物群的目的。研究表明,低聚半乳糖(galacto-oligosaccharides, GOS)与一种从中国四川传统发酵泡菜中分离的*Lactobacillus fermentum* CQPC08的组合可以增强CQPC08的这种抗疲劳的能力。背后机制可能是GOS能有效繁殖*Bifidobacterium*和*Lactobacillaceae*,同时抑制有害菌的生长^[61]。据报道,Dorea与慢性疲劳综合征呈负相关,而FOS可以促进Dorea的生长,达到促进运动性疲劳恢复的效果^[62]。运动诱发支气管收缩(exercise-induced bronchospasm, EIB)是哮喘的一种表型,其特征是运动期间和(或)运动后短暂性气道狭窄^[63]。低半乳糖双素糖(B-GOS)在选择性地增加*Bifidobacterium*的生长和(或)活性方面比较有效。对于暴露于室内尘螨的小鼠,饮食中的低聚半乳糖可以防止气道高反应性和气道嗜酸性粒细胞增多,并减少运动后短暂性气道狭窄的反应;有体外研究发现,成人哮喘患者补充B-GOS也可减弱自发性呼吸亢进(euapnic voluntary hyperpnoea, EVH)后肺功能的下降和运动后支气管收缩的总体严重程度^[64]。低聚木糖(xylo-oligosaccharide, XOS)作为典型益生元,可以起到调节肠道微生物群、增殖*Bifidobacterium*、改善体内微生态环境等的作用^[65]。有体外研究表明,在喂食高脂高糖饮食的大鼠中,补充FOS益生元纤维和有氧运动可以预防血脂异常,从而维持膝关节内稳态,同时维持代谢和肠道微生物群的稳态^[66]。一项研究揭示了日本女运动员在体重没有增加的情况下,菊粉(inulin)和乳果糖强化益生元食物摄入12周抑制了骨吸收标志物,增加了肠道微生物群中*Bifidobacterium*的占比,表明益生元的联合摄入可能在改善日本女运动员的骨骼健康方面发挥关键作用^[67]。

近年来,研究人员逐渐发现了更多种类的具有潜在益生元效应的功能性物质,可用于肠道微生物群的调节以及身体机能的改善。低聚异麦芽糖(isomalto-oligosaccharides, IMO)可以促进肠内双栖微生物群增殖并提升其活力,抑制腐败菌增长,也

对血清脂质具有一定程度上的改善作用^[68]。研究发现,摄入一种以IMO为碳水化合物来源的乳清蛋白能量棒,可以促进有利的葡萄糖和胰岛素的反应,并且与对照组相比,摄入能量棒的参与者在训练期间能够保持更大程度的阻力训练负荷,在恢复期感受到的肌肉酸痛也比较少。因此,在剧烈运动前后摄入这种能量棒会减少运动诱导的分解代谢和延迟性肌肉酸痛的感觉^[68]。此外,某些非糖益生元也具有增强上皮屏障功能的潜力,如特定的大豆水解物可以通过提高紧密连接蛋白的表达从而加强肠道屏障功能^[69]。还有团队从海洋微生物中获得一种新型 β -琼脂酶,小鼠实验结果发现,该物质可通过调节肠道微生物组的结构和功能来调节剧烈运动引起的疲劳,有效改善能量储存,减少有害代谢产物的积累,并保护了肠道上皮的完整性,还证明其可以用作功能性食品成分^[70]。该物质还可以通过改善肠道微生物群脂质代谢通路,达到缓解大负荷运动导致小鼠所产生的脂质代谢紊乱^[71]。

肠道微生物群发酵益生元产生一系列有益代谢产物,研究最为广泛的是SCFAs,主要包括乙酸、丙酸和丁酸等。动物研究显示^[15, 72],特定的SCFAs与运动表现的改善有着很强的关联。大多数SCFAs从肠道吸收,并有助于宿主的能量代谢。其中,丁酸为结肠上皮细胞提供70%以上的能量来源^[73];乙酸可以在肌肉组织中代谢,也可以穿过血脑屏障;丙酸可作为肝脏合成葡萄糖的前体物质。此外,SCFAs还可以改善肠道屏障的完整性,降低局部和全身性炎症的风险。反之,无氧运动中骨骼肌产生的乳酸可通过循环进入肠腔,为结肠中的有益菌提供能量,这些有益菌继而产生SCFAs,对宿主的运动成绩又会产生积极影响^[3]。

2.3 合生元

合生元(Synbiotics)是由益生菌和益生元组成的微生态调节剂,可以以肠道为靶点协同发挥益生菌和益生元的作用。已被确定具有健康益处的菌株结合益生元的配方可以为机体个性化治疗提供支持^[74]。合生元补充可以改善肠道健康、氧化状态和黏膜免疫,对运动人群的健康产生有益影响。在耐力训练期间,给运动员补充含有多株益生菌的合生元制剂(*L. acidophilus* CUL-60、*L. acidophilus* CUL-21、*B. bifidum* CUL-20、*B. animalis subspecies lactis* CUL-34和FOS)可以通过维持肠道通透性以最大限度地减少运动相关的胃肠道症状^[75]。给健康老年人补充合生元(*L. acidophilus* PBS066、*L. plantarum* PBS067、

B. animalis spp. *lactis* BL050、菊粉和 FOS) 可以增加肠道微生物乳酸杆菌和双歧杆菌的丰度^[76]。另一项研究表明, 合生元 (*L. acidophilus* La5、*L. bulgaricus*、*B. lactis* BB-12 和 *Streptococcus thermophilus* 混合 FOS) 和其他物质的联合使用可降低 *Enterobacteriaceae* 的产生和细菌易位^[77]。在给健美爱好者补充合生元 (*L. casei* 431、*B. animalis* ssp *lactis* BB-12、*L. acidophilus* 5、*L. rhamnosus* GG 和牛乳清衍生的乳铁蛋白和免疫球蛋白与金合花胶) 后, 与仅补充益生元相比, 对结肠道微生物群的有利影响显著增加, 粪便中 *L. paracasei* 的检出率增加了 14 倍^[78]。多种益生菌 (*L. acidophilus*、*B. lactis*、*B. longum*、*B. bifidum*) 配合 GOS 的合生元补充可以改变肠道微生物的结构组成, 尤其是显著增加了有益菌的丰度^[79]。另外, 合生元 (*L. gasseri* 505 和益生元 *Cudrania tricuspidata* leaf extract) 的补充同样也可以通过提高 SCFAs 水平、降低内毒素浓度、上调 TJ 蛋白表达等机制改善人体或动物的肠道黏膜屏障, 调节肠道微生物群, 增强机体的免疫机能^[80]。

2.4 其他营养补充剂

除了以上三类主要的微生态调节剂, 2019 年

国际益生菌和益生元科学协会提出了“后生元”一词, 包括灭活微生物, 并将其定义为“制备对宿主健康有益的无生命微生物或其成分”^[81]。研究发现, 灭活的 *L. plantarum* TWK10 可以显著提高受试者的运动表现并减少运动所致的身体损伤和改善运动后的机体恢复能力^[44]。最新的文章报道, 鞣花素是石榴、浆果和核桃等食物中存在的多酚化合物, 经肠道微生物发酵后可代谢出尿石素 A (Urolithin A), 在衰老和疾病的临床前模型中具有诱导线粒体自噬和改善线粒体功能, 并在提高肌肉力量方面具有临床意义, 也可对有氧耐力 (如步行距离) 产生积极影响^[82]。

近年来越来越多的报道显示, 还有一些其他天然提取物或营养素也具有调节大负荷运动引起的肠道微生态失调的作用, 如包括黄酮类物质在内的多种植物化学物质等。动物实验显示, 大鼠进行 5 周剧烈运动训练后会对肠道免疫功能产生影响, 而补充橙皮苷则可以增强肠腔内 IgA 的合成, 从而对受到损伤的肠屏障功能产生积极影响^[83]。小鼠在力竭游泳后补充姜黄素纳米微胶囊, 可有效调节肠道微生物群组成, 有助于机体更快速地消除疲劳, 提高运动能力^[84]。

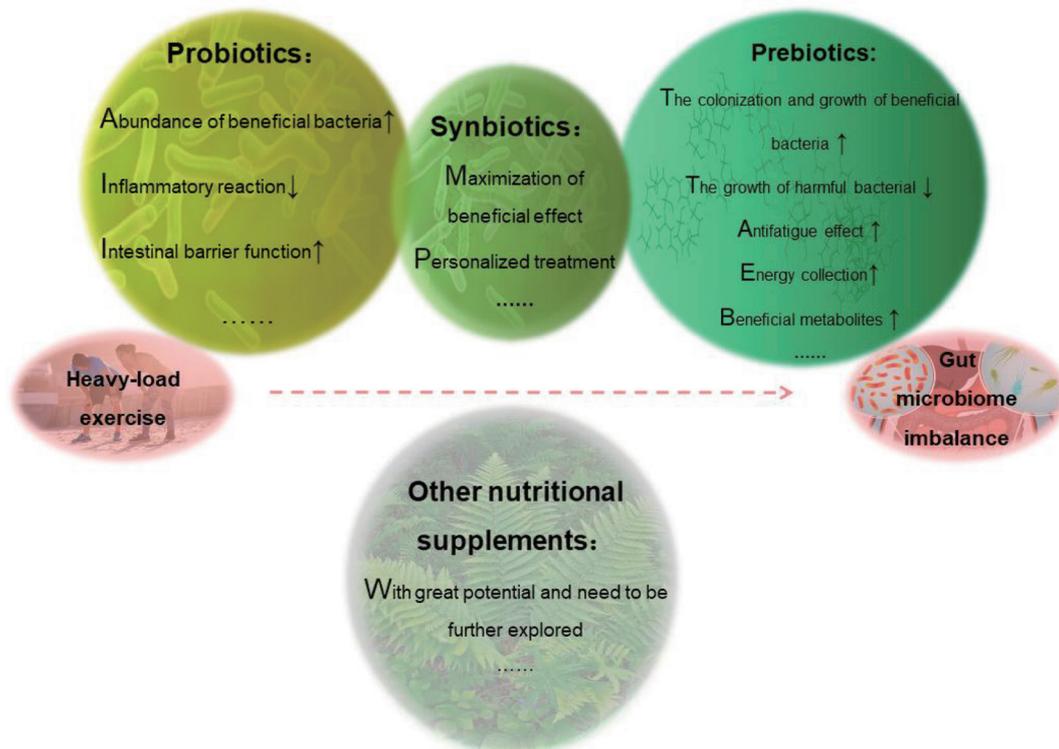


图2 不同微生态调节剂对大负荷运动下肠道微生物群的主要调节作用

3 总结与展望

适宜负荷的运动对于肠道微生物群会产生有利影响, 但大负荷运动则可能对肠道微生物群造成不利影响, 甚至影响运动表现, 其作用机制复杂且相互关联。目前多数研究集中于利用特定益生菌干预以调节肠道微生态平衡, 并改善运动表现。近年来一些研究通过分离和移植优秀运动员的特定肠道微生物, 在实验中已发现良好的效果, 这为未来益生菌在运动领域的发展提供了新方向。一些常见的益生元可以减少或抑制体内致病菌的增殖并增强有益菌的活力, 对失调的肠道微生物群进行调节, 从而促进运动性疲劳的消除, 提高运动表现。通过人工提取或合成, 越来越多的益生元种类被发现, 这对于改善肠道微生物群健康状况、提高机体运动成绩方面有着巨大的潜力。而合生元将益生菌和益生元进行协同使用, 可以将两者的优点最大化, 对人体也能产生更大的有益影响。这些微生态调节剂的应用可有效缓解大负荷运动对肠道微生物群带来的不良影响, 提升运动员的运动表现和竞技水平。需要指出的是, 微生态调节剂尤其是益生元和合生元用于大负荷运动引起的肠道微生态失调的研究报道还十分有限, 且作用机制也仅处于初步探索阶段, 不同性别或不同运动方式(有氧运动或无氧运动)也应在实验设计阶段予以充分考虑。并且, 并非所有的营养干预都会对肠道微生物或运动表现产生积极效果, 在补充剂量、补充时间和补充方法的选择上也还需要更多的实验加以优化和验证。在日后的研究中, 应发掘更多微生态调节剂种类的潜力, 并对其作用及机制进行深入了解。作为一种非侵入性治疗方法, 除针对竞技运动员进行干预外, 对普通人群提供个性化治疗的探索也一定有着广阔的前景。

[参 考 文 献]

- [1] Wegierska AE, Charitos IA, Topi S, et al. The connection between physical exercise and gut microbiota: implications for competitive sports athletes. *Sports Med*, 2022, 52: 2355-69
- [2] Keohane DM, Woods T, O'connor P, et al. Four men in a boat: ultra-endurance exercise alters the gut microbiome. *J Sci Med Sport*, 2019, 22: 1059-64
- [3] Marttinen M, Ala-jaakkola R, Laitila A, et al. Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals. *Nutrients*, 2020, 12: 2936
- [4] Sales KM, Reimer RA. Unlocking a novel determinant of athletic performance: the role of the gut microbiota, short-chain fatty acids, and "biotics" in exercise. *J Sport Health Sci*, 2023, 12: 36-44
- [5] Ticinesi A, Lauretani F, Tana C, et al. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis. *Exercise Immunol Rev*, 2019, 25: 84-95
- [6] 王瑞青, 孔宪菲, 张华, 等. 世界卫生组织身体活动和久坐行为指南. *中国卒中杂志*, 2021, 16: 390-7
- [7] 王瑞元, 苏全生. *运动生理学* [M]. 1版. 北京: 人民体育出版社, 2012: 363-4
- [8] Santacroce L, Man A, Charitos IA, et al. Current knowledge about the connection between health status and gut microbiota from birth to elderly. A narrative review. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26: 135-48
- [9] Bressa C, Bailen-Andrino M, Perez-Santiago J, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*, 2017, 12: e0171352
- [10] Morita E, Yokoyama H, Imai D, et al. Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women. *Nutrients*, 2019, 11: 868
- [11] Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome*, 2017, 5: 98
- [12] Clarke SF, Murphy EF, O'sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 2014, 63: 1913-20
- [13] Zhao X, Zhang Z, Hu B, et al. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol*, 2018, 9: 765
- [14] Yuan X, Xu S, Huang H, et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, 28: 1541-51
- [15] Scheiman J, Lubner JM, Chavkin TA, et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med*, 2019, 25: 1104-9
- [16] Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, 2019, 68: 1516-26
- [17] Sellami M, Gasmi M, Denham J, et al. Effects of acute and chronic exercise on immunological parameters in the elderly aged: can physical activity counteract the effects of aging?. *Front Immunol*, 2018, 9: 2187
- [18] Chiang LM, Chen YJ, Chiang J, et al. Modulation of dendritic cells by endurance training. *Int J Sports Med*, 2007, 28: 798-803
- [19] Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr*, 2016, 13: 43
- [20] Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, 2014, 15: 382-92
- [21] Khan I, Ullah N, Zha L, et al. Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens*, 2019, 8: 126

- [22] Loy A, Pfann C, Steinberger M, et al. Lifestyle and horizontal gene transfer-mediated evolution of *Mucispirillum schaedleri*, a core member of the murine gut microbiota. *mSystems*, 2017, 2: e00171-16
- [23] Getachew B, Aubee JI, Schottenfeld RS, et al. Ketamine interactions with gut-microbiota in rats: relevance to its antidepressant and anti-inflammatory properties. *BMC Microbiol*, 2018, 18: 222
- [24] Miquel S, Martin R, Bridonneau C, et al. Ecology and metabolism of the beneficial intestinal commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii*. *Gut Microbes*, 2014, 5: 146-51
- [25] Meehan CJ, Beiko RG. A phylogenomic view of ecological specialization in the *Lachnospiraceae*, a family of digestive tract-associated bacteria. *Genome Biol Evol*, 2014, 6: 703-13
- [26] Säemann MD, Böhmig GA, Osterreicher CH, et al. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J*, 2000, 14: 2380-2
- [27] Morishima S, Aoi W, Kawamura A, et al. Intensive, prolonged exercise seemingly causes gut dysbiosis in female endurance runners. *J Clin Biochem Nutr*, 2021, 68: 253-8
- [28] Kern T, Blond MB, Hansen TH, et al. Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44: 125-35
- [29] Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312: G559-G71
- [30] Grosicki G, Durk RP, Bagley JR. Rapid gut microbiome changes in a world-class ultramarathon runner. *Physiol Rep*, 2019, 7: e14313
- [31] Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes*, 2019, 10: 555-68
- [32] Martini E, Krug SM, Siegmund B, et al. Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4: 33-46
- [33] Yu S, Sun Y, Shao X, et al. Leaky gut in IBD: intestinal barrier-gut microbiota interaction. *J Microbiol Biotechnol*, 2022, 32: 825-34
- [34] Rowell LB, Brengelmann GL, Blackmon JR, et al. Splanchnic blood flow and metabolism in heat-stressed man. *J Appl Physiol*, 1968, 24: 475-84
- [35] Sumi D, Nagatsuka H, Matsuo K, et al. The impact of heat acclimation on gastrointestinal function following endurance exercise in a hot environment. *Nutrients*, 2023, 15: 216
- [36] Van Wijck K, Lenaerts K, Van Loon LJ, et al. Exercise-induced splanchnic hypoperfusion results in gut dysfunction in healthy men. *PLoS One*, 2011, 6: e22366
- [37] Sadowska-Krepa E, Rozpara M, Rzetecki A, et al. Strenuous 12-h run elevates circulating biomarkers of oxidative stress, inflammation and intestinal permeability in middle-aged amateur runners: a preliminary study. *PLoS One*, 2021, 16: e0249183
- [38] Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A, et al. Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci*, 2000, 98: 47-55
- [39] Baumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 2016, 535: 85-93
- [40] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics Consensus Statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 506-14
- [41] Jager R, Mohr AE, Pugh JN. Recent advances in clinical probiotic research for sport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2020, 23: 428-36
- [42] Huang WC, Lee MC, Lee CC, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* TWK10 on exercise physiological adaptation, performance, and body composition in healthy humans. *Nutrients*, 2019, 11: 2836
- [43] Chen YM, Liao CC, Huang YC, et al. Proteome and microbiota analysis highlight *Lactobacillus plantarum* TWK10 supplementation improves energy metabolism and exercise performance in mice. *Food Sci Nutr*, 2020, 8: 3525-34
- [44] Lee CC, Liao YC, Lee MC, et al. Different impacts of heat-killed and viable *Lactiplantibacillus plantarum* TWK10 on exercise performance, fatigue, body composition, and gut microbiota in humans. *Microorganisms*, 2022, 10: 2181
- [45] Huang WC, Wei CC, Huang CC, et al. The beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on high-intensity, exercise-induced oxidative stress, inflammation, and performance in triathletes. *Nutrients*, 2019, 11: 353
- [46] Huang WC, Pan CH, Wei CC, et al. *Lactobacillus plantarum* PS128 improves physiological adaptation and performance in triathletes through gut microbiota modulation. *Nutrients*, 2020, 12: 2315
- [47] 李雪寒, 严翊. 持续一周补充益生菌对马拉松游泳运动员肠道菌群的影响[C]//中国营养学会, 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 农业农村部食物与营养发展研究所, 中国科学院上海营养与健康研究所, 华中科技大学公共卫生学院. 中国营养学会第十五届全国营养科学大会论文汇编, 2022: 1
- [48] Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, et al. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2007, 17: 352-63
- [49] Haywood BA, Black KE, Baker D, et al. Probiotic supplementation reduces the duration and incidence of infections but not severity in elite rugby union players. *J Sci Med Sport*, 2014, 17: 356-60
- [50] Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, et al. Probiotic

- supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*, 2012, 9: 45
- [51] Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, et al. *Lactobacillus plantarum* DSM 2648 is a potential probiotic that enhances intestinal barrier function. *FEMS Microbiol Lett*, 2010, 309: 184-92
- [52] Ghadimi D, Vrese M, Heller KJ, et al. Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 410-27
- [53] Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF- α - and IFN- γ -induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 2006, 130: 731-46
- [54] Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*, 2007, 2: e1308
- [55] Lee MC, Hsu YJ, Ho HH, et al. Effectiveness of human-origin *Lactobacillus plantarum* PL-02 in improving muscle mass, exercise performance and anti-fatigue. *Sci Rep*, 2021, 11: 19469
- [56] Lee MC, Chen MJ, Huang HW, et al. Probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* Tana isolated from an international weightlifter enhances exercise performance and promotes antifatigue effects in mice. *Nutrients*, 2022, 14: 3308
- [57] De Paiva AKF, De Oliveira EP, Mancini L, et al. Effects of probiotic supplementation on performance of resistance and aerobic exercises: a systematic review. *Nutr Rev*, 2023, 81: 153-67
- [58] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14: 491-502
- [59] 尹天翊, 郝占西, 王国盼, 等. 益生元改善慢性代谢性疾病的研究进展. *肠外与肠内营养*, 2022, 29: 237-41
- [60] Cao W, Li RW, Chin Y, et al. Transcriptome analysis reveals the protective role of fructo-oligosaccharide in colonic mucosal barriers in exercise-induced stressed mice. *Food Funct*, 2021, 12: 4484-95
- [61] Liu D, Liu DC, Fan H, et al. *Lactobacillus fermentum* CQPC08 attenuates exercise-induced fatigue in mice through its antioxidant effects and effective intervention of galactooligosaccharide. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 5151-64
- [62] Nagy-Szakal D, Williams BL, Mishra N, et al. Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*, 2017, 5: 44
- [63] Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*, 2012, 18: 716-25
- [64] Williams NC, Johnson MA, Shaw DE, et al. A prebiotic galactooligosaccharide mixture reduces severity of hyperpnoea-induced bronchoconstriction and markers of airway inflammation. *Br J Nutr*, 2016, 116: 798-804
- [65] 杨月欣, 李宁. 营养功能成分应用指南 [M]. 1版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 128-9
- [66] Rios JL, Bomhof MR, Reimer RA, et al. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity. *Sci Rep*, 2019, 9: 3893
- [67] Ishizu T, Takai E, Torii S, et al. Prebiotic food intake may improve bone resorption in Japanese female athletes: a pilot study. *Sports (Basel)*, 2021, 9: 82
- [68] Grubic TJ, Sowinski RJ, Nevares BE, et al. Comparison of ingesting a food bar containing whey protein and isomalto-oligosaccharides to carbohydrate on performance and recovery from an acute bout of resistance-exercise and sprint conditioning: an open label, randomized, counterbalanced, crossover pilot study. *J Int Soc Sports Nutr*, 2019, 16: 34
- [69] Camilleri M. Human intestinal barrier: effects of stressors, diet, prebiotics, and probiotics. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12: e00308
- [70] Zhang N, Mao X, Li RW, et al. Neogargarotetraose protects mice against intense exercise-induced fatigue damage by modulating gut microbial composition and function. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61: 1600585
- [71] 李晶, 张娜, 宋佳, 等. 新琼四糖通过改善肠道微环境对力竭运动小鼠脂质代谢的影响. *食品科学*, 2018, 39: 165-71
- [72] Okamoto T, Morino K, Ugi S, et al. Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316: E956-66
- [73] Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*, 1980, 21: 793-8
- [74] Krumbeck JA, Maldonado-Gomez MX, Ramer-Tait AE, et al. Prebiotics and synbiotics: dietary strategies for improving gut health. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32: 110-9
- [75] Roberts JD, Suckling CA, Peedle GY, et al. An exploratory investigation of endotoxin levels in novice long distance triathletes, and the effects of a multi-strain probiotic/prebiotic, antioxidant intervention. *Nutrients*, 2016, 8: 733
- [76] De Giani A, Sandionigi A, Zampolli J, et al. Effects of inulin-based prebiotics alone or in combination with probiotics on human gut microbiota and markers of immune system: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy subjects. *Microorganisms*, 2022, 10: 1256
- [77] Reddy BS, Macfie J, Gatt M, et al. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Br J Surg*, 2007, 94: 546-54
- [78] West NP, Pyne DB, Cripps AW, et al. Gut balance, a synbiotic supplement, increases fecal *Lactobacillus paracasei* but has little effect on immunity in healthy physically active individuals. *Gut Microbes*, 2012, 3: 221-7
- [79] Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, et al. Effects of

- synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity. *Nutrients*, 2020, 12: 222
- [80] Oh NS, Lee JY, Kim YT, et al. Cancer-protective effect of a synbiotic combination between *Lactobacillus gasseri* 505 and a *Cudrania tricuspidata* leaf extract on colitis-associated colorectal cancer. *Gut Microbes*, 2020, 12: 1785803
- [81] Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18: 649-67
- [82] Singh A, D'amico D, Andreux PA, et al. Urolithin A improves muscle strength, exercise performance, and biomarkers of mitochondrial health in a randomized trial in middle-aged adults. *Cell Rep Med*, 2022, 3: 100633
- [83] Ruiz-Iglesias P, Estruel-Amades S, Massot-Cladera M, et al. Rat mucosal immunity following an intensive chronic training and an exhausting exercise: effect of hesperidin supplementation. *Nutrients*, 2022, 15: 133
- [84] Chen YM, Chiu WC, Chiu YS, et al. Supplementation of nano-bubble curcumin extract improves gut microbiota composition and exercise performance in mice. *Food Funct*, 2020, 11: 3574-84