

益生菌缓解亚健康相关症状的研究进展

赵佳¹, 沈馨¹, 刘红霞², 郭艳荣², 高广琦¹, 孙志宏^{1*}

(¹ 内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部重点实验室 农业农村部奶制品加工重点实验室

内蒙古乳品生物技术与工程重点实验室 呼和浩特 010018

² 内蒙古蒙牛乳业(集团)股份有限公司 呼和浩特 010000

摘要 亚健康是处于健康与疾病之间的一种状态,具体表现为体力疲劳、睡眠紊乱、情绪低落、无法适应社会环境等,可直接或间接对机体生理、心理、社会交往等方面造成影响,若机体长期处于亚健康状态则会引起慢性疾病的发生。近年来,人体亚健康状态逐渐引起社会的关注。如何预防和缓解亚健康已成为相关领域的研究热点。目前许多基础研究和临床研究均表明肠道菌群失调与亚健康状态密切相关,靶向调节肠道菌群或可改善其相关症状。本文结合最新的相关研究,总结亚健康人群的肠道菌群特征和益生菌改善亚健康的作用效果,提出益生菌通过调节肠道微生物组成和结构,影响短链脂肪酸、神经递质、激素等菌群代谢物的产生,缓解亚健康状态的可能机制,以期亚健康的预防和改善提供新的方向和策略。

关键词 益生菌; 肠道菌群; 亚健康状态

文章编号 1009-7848(2024)12-0432-09 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.12.038

20 世纪 80 年代,前苏联学者布赫曼教授首次提出“亚健康状态”^[1]。亚健康状态(sub-health status, SHS)是指人体处于健康和疾病之间的一种状态,具体表现为机体虽没有器官、组织、功能上的病症和缺陷,却表现出精神不振、疲乏无力、睡眠障碍、焦虑抑郁、记忆力减退等症状。随着我国社会经济的发展和生活水平的提高,人们的生活方式发生了改变,各种不良饮食习惯以及工作和生活的压力等均对人体健康造成一定影响。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)一项预测性调查显示全球仅有 5% 的人是健康者,而 75% 的人处于亚健康状态^[2]。如不及时加以干预,将引起各种疾病的发生。亚健康俨然已成为 21 世纪人类面对的重大问题之一。

近年来,肠道菌群对人类和动物健康的影响引起众多学者的高度关注。大量研究表明肠道菌群在各种疾病的发生和发展中具有重要作用,这种作用主要依赖于菌种的多样性、菌群结构的稳定性和微生态的平衡性^[3]。目前也有研究指出与健康人群相比,亚健康人群肠道菌群明显失衡,肠道菌群组成结构和多样性上均存在显著差异^[4]。益生

菌是指摄入足够量对宿主健康产生有益作用的活的微生物^[5],能够通过重建或改善肠道微生态对宿主发挥有益作用。使用益生菌靶向调节亚健康人群的肠道菌群或可改善其相关症状。本文综述亚健康人群的肠道微生物特点以及益生菌缓解亚健康相关症状可能机制,为探索亚健康的治疗和预防提供新的思路。

1 肠道菌群与亚健康

人体肠道中存在种类繁多的微生物,对人体的生理发挥重要作用。肠道菌群通过调节自身代谢产物和衍生物、与宿主肠道细胞相互作用、调节黏膜和全身免疫等机制参与调控宿主的免疫、内分泌和神经系统^[6-7]。肠道菌群的变化与人体健康息息相关,研究发现,亚健康人群与正常人群的肠道微生物有明显差异,不仅反映在菌群的种类上,而且同类菌群的丰度也相差甚远^[8]。国内部分学者将“慢性疲劳综合征(Chronic fatigue syndrome, CFS)”等同于亚健康,张金华等^[9]认为应把慢性疲劳综合征归为亚健康状态中的一种亚型。1998 年 Butt 等^[10]首次通过比较 CFS 患者与正常健康对照组的粪便微生物群,发现 CFS 患者的肠道菌群发生了明显变化。在 Logan 等^[11]的研究中进一步发现 CFS 患者肠道微生物中双歧杆菌含量较低,产生 D-乳酸的肠球菌和链球菌等需氧菌的水平较高。

收稿日期: 2023-12-06

基金项目: 内蒙古自治区科技重大专项(2021ZD0014)

第一作者: 赵佳,女,硕士生

通信作者: 孙志宏 E-mail: sunzhihong78@163.com

有研究表明,需氧肠球菌含量与神经和认知缺陷相关,可能引起患者出现健忘、记忆丧失以及神经紧张等症状^[12]。何琳等^[8]利用荧光定量 PCR 技术对亚健康志愿者粪便中有益菌及非有益菌等含量进行测定发现,与健康志愿者相比,亚健康组肠道双歧杆菌含量明显偏低,肠球菌及金黄色葡萄球菌含量均明显高于健康组。张星星等^[14]利用 16S rRNA 测序技术比较了亚健康状态人群与健康人群之间肠道菌群的差异,结果显示与健康组相比,亚健康组人群的肠道菌群组成结构和多样性上均存在显著差异,且亚健康组的厚壁菌门、放线菌门显著高于健康组,变形菌门、拟杆菌门显著低于健康组,而厚壁菌门与拟杆菌门(*F/B*)比率升高标志着亚健康患者的肠道菌群失调。值得一提的是,机体出现睡眠障碍、抑郁焦虑等症状也与宿主肠道微生物群有关, Poroyko 等^[13]发现小鼠在慢性睡眠中断处理后,其肠道微生物中的厚壁菌门丰度增加,而拟杆菌门、放线菌门的丰度降低,乳杆菌科和双歧杆菌科也受到不同程度的抑制。在临床研究中也发现抑郁症患者的肠道菌群丰富度和多样性下降, Kelly 等^[14]将抑郁症患者的粪菌移植到菌群消除大鼠模型中,移植后的大鼠表现出抑郁行为。综上所述,具有亚健康相关症状的研究对象均具有肠道菌群整体结构失衡的特征,这表明肠道菌群可能在亚健康发生发展的复杂机制中发挥重要作用。

2 益生菌与亚健康

亚健康状态的具体表现是多种多样的,主要可分为躯体亚健康、心理亚健康、人际交往亚健康 3 种亚型。躯体亚健康主要表现为不明原因排除疾病因素的体力疲劳、乏力、睡眠紊乱、免疫力低下等,部分人群还伴有胃肠道症状。心理亚健康表现为情绪低落、记忆力下降、注意力不能集中、精力不足等。人际交往亚健康表现为不能较好地承担相应的社会角色,难以进行正常的社会交往等。近年来,大量的动物研究和临床研究报道了益生菌的益生功效,例如与肠道菌群相互作用,抑制致病菌、恢复肠道的微生态群落结构,参与新陈代谢、免疫系统^[15]、神经系统^[16]等调节。随着对肠道菌群和亚健康状态研究的进展,目前国内外已有许

多研究通过益生菌调整肠道菌群,进而缓解机体疲劳、睡眠障碍、抑郁焦虑等与亚健康状态相关的症状。

2.1 益生菌改善疲劳与睡眠障碍

亚健康状态多伴随持续性的疲劳现象,疲劳是亚健康的典型症状之一。疲劳的发生会导致肠道微生物群失调,肠道菌群中肠球菌属、乳杆菌属以及链球菌属的增加被认为与慢性疲劳有关^[17]。刘昕琦等^[18]研究表明复合益生菌可显著延长小鼠力竭游泳时间,研究发现嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)和干酪乳酪杆菌(*Lactocaseibacillus casei*)能够增加小鼠肠屏障的保护作用而发挥一定的抗疲劳作用。另外,普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、密螺旋体属(*Treponema*)、丁酸弧菌属(*Butyrivibrio*)能够通过促进 SCFAs 的产生给肠上皮细胞提供能量,在抗疲劳方面发挥有益作用^[19-21]。

睡眠障碍是亚健康状态发生发展的危险因素。睡眠是由大脑调节的,多项研究表明肠道菌群及其代谢产物可通过多种途径与大脑相互作用,并且在睡眠调节中发挥着重要作用。Nashida 等^[22]针对慢性压力人群的研究表明,服用格氏乳杆菌 CP2305 (*Lactobacillus gasseri* CP2305)后显著改变了肠道微生物组成,能够缓解压力引起的睡眠质量和精神状态异常。同样, Takada 等^[23]研究了干酪乳酪杆菌 Shirota 对改善心理压力下睡眠质量的效果,研究发现每天摄入干酪乳酪杆菌 Shirota 有助于在压力增加时保持睡眠质量。这表明益生菌可能通过调节肠道菌群及其代谢产物进而影响机体的睡眠效果,未来还需进行更多大规模的人群实验,研究不同种类、剂量的益生菌在亚健康人群中的益生作用。

2.2 益生菌改善胃肠道综合症

亚健康状态也常伴随腹泻和便秘等胃肠道症状,通过对腹泻患者的肠道微生态研究发现,患者的肠道菌群改变表现为肠道益生菌数量减少,致病菌数量增加,伴随炎症因子水平异常^[24]。许多临床试验证明益生菌能够增加患者肠道有益菌的数量和肠道免疫力,进而可能缓解腹痛、减轻腹泻的严重程度, Martoni 等^[25]发现由嗜酸乳杆菌 DDS-1 和乳双歧杆菌 UABla-12 (*Bifidobacterium lactis* UABla-12) 发酵的酸奶能改善腹泻患者的症状,

改善了腹泻患者的总体症状。另一项基于长双歧杆菌 ES1 (*Bifidobacterium longum* ES1) 的研究发现该菌株降低了腹泻患者血清中的炎症因子, 增强患者的肠道屏障完整性及肠道免疫力, 患者的腹痛、粪便稠度均有改善^[26]。

此外, 在许多临床试验中, 益生菌被证明对慢性便秘有一定缓解作用, Miller 等^[27]为确定益生菌对便秘患者大便频率和肠道运输时间的影响, 纳入了 21 项研究共 2 656 名受试者, 研究结果表明补充益生菌能够增加便秘人群的排便频率并降低肠道转运时间。Waller 等^[28]给 88 名便秘患者服用了不同剂量的动物双歧杆菌乳亚种 HN019 (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019), 研究结果发现相比于对照组, 益生菌组显著降低了肠道运输时间, 且大多数患者的便秘频率均有改善。由此可见, 肠道菌群在胃肠道健康中起着重要作用, 益生菌作为一种具有治疗和干预作用的活性微生物, 可能是改善亚健康患者便秘、腹泻症状的有效手段之一。

2.3 益生菌改善心理亚健康

心理性亚健康可表现为情绪低落、心烦意乱、焦躁不安、精力不足等。肠道微生物群可以通过肠脑轴介导对心理健康的影响, 肠脑轴是胃肠道和中枢神经系统之间的双向通信系统, 已被公认为在调节身心健康方面发挥作用^[29]。近年来已有大量研究发现益生菌对心理亚健康的相关症状具有显著疗效。Rao 等^[30]使用干酪乳酪杆菌 Shirota 对 39 名 CFS 患者进行干预, 研究结果表明服用干酪乳酪杆菌 Shirota 能够显著增加患者肠道中乳杆菌和双歧杆菌的含量, 同时显著减少患者的焦虑症状。

此外肠道微生物群可能通过刺激全身炎症来影响心理健康, 有研究表明抑郁症患者的促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 增加^[31]。大量动物实验和人类的临床研究表明益生菌治疗可以减少机体的炎症因子, 改善患者行为和情绪。Huang 等^[32]采用鼠李糖乳酪杆菌 HN001 (*Lactocaseibacillus rhamnosus* HN001) 和动物双歧杆菌乳亚种 HN019 组合饲喂慢性不可预知温和刺激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 大鼠, 通过测量大鼠神经递质、炎症因子和肠道微生物水平, 发现复合

益生菌可以减少炎症并调整肠道菌群结构, 改善大鼠的抑郁和焦虑行为。同样地, Akkasheh 等^[33]采用嗜酸乳杆菌、干酪乳酪杆菌和双歧杆菌对 20 名抑郁症患者进行干预, 研究结果表明与对照组相比, 接受益生菌干预的患者的抑郁量表总得分显著降低。此外, 健康人服用益生菌也能够改善焦虑及抑郁情绪, Messaoudi 等^[34]给健康人服用瑞士乳杆菌 R0052 和长双歧杆菌 R0175, 干预 30 d 后, 益生菌组的医院焦虑抑郁量表 (Hospital anxiety and depression scale, HAD) 评分及症状自评量表 (Symptom Checklist-90, SCL-90) 评分显著下降。这些研究结果均表明了益生菌对心理亚健康的潜在疗效, 近年来, 益生菌对精神方面的调节作用引起了广大研究人员的关注, 随着对肠道菌群潜在作用的挖掘, 益生菌可能成为一种治疗心理亚健康的新靶点。

3 益生菌缓解亚健康状态的可能机理

益生菌对于维持人体肠道菌群的平衡至关重要, 它以不同的作用方式对宿主产生影响, 例如与肠道共生菌或致病菌相互作用, 维持肠道菌群稳定, 加强肠道黏膜屏障^[35], 或通过肠道上皮细胞和淋巴细胞相互作用而发挥免疫调节作用^[36]。此外, 慢性疲劳综合征^[37]、自闭症^[38]、阿尔茨海默症^[39]等精神类疾病都可由肠道菌群失调导致。益生菌也能够通过肠脑轴调控宿主的脑功能和行为活动等, 进而影响一些神经类疾病的发生^[40]。在缓解亚健康状态方面, 益生菌可能通过调节肠道微生物组成和结构进而影响短链脂肪酸、神经递质、激素等菌群代谢物的产生或调节机体免疫因子水平等, 从而有益于宿主健康。

3.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸 (Short chain fatty acids, SCFAs) 是肠道菌群代谢的终产物, 是联系宿主和肠道菌群的重要中介物质^[41]。乙酸、丙酸和丁酸是 SCFAs 中最重要且具有生物学效应的代表, 它们能够刺激神经系统以及五羟色胺 (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) 的释放并影响生理和心理状态^[42]。在一项人体实验的研究中, 通过气相色谱法测量了抑郁症患者与健康受试者粪便中 SCFAs 的含量, 发现抑郁症患者粪便中 SCFAs 含量相对偏低^[43]。动物实

验的研究也表明抑郁组小鼠粪便中 SCFAs 含量与正常对照组相比明显降低^[44],这表明 SCFAs 是肠道微生物群影响宿主大脑功能的媒介。大量研究表明益生菌会影响机体肠道菌群及其代谢产物,促进乳杆菌和双歧杆菌等有益菌丰度增加,并增加机体肠道内 SCFAs 的含量^[45]。例如, Martin 等^[46]给小鼠灌胃副干酪乳酪杆菌和鼠李糖乳酪杆菌后,测得小鼠盲肠中乙酸、丁酸、异丁酸和异戊酸的含量显著增加。Nagpal 等^[47]的研究也表明,给小鼠补充乳酸杆菌(*Lactobacillus*)和肠球菌(*Enterococcus*)能够调节肠道菌群组成并增加丙酸和丁酸产生。综上,SCFAs 的含量可能与亚健康患者情绪低落、记忆力下降等症状相关。益生菌通过产生 SCFAs 等方式保持肠道微生态平衡,对亚健康相关症状有一定的改善作用。

3.2 免疫因子

肠道是人体内免疫细胞最多的器官之一,正常的肠道菌群构成肠黏膜免疫屏障,具有影响肠道蠕动、调节宿主免疫、加强上皮屏障的功能^[48]。在肠道菌群失衡时会导致肠上皮细胞发生微渗漏,使得肠道细菌、内毒素及其代谢产物进入血液循环,诱导机体产生炎症因子^[49],大量炎症因子产生和累积可能导致机体损伤,例如抑郁症患者的疲惫感与 IL-1 的水平升高有关^[50],睡眠障碍与 CRP、IL-6、TNF- α 的水平升高有关^[51-52]。而益生菌被证明可以通过调节细胞免疫和体液免疫,提高抗炎细胞因子的水平。Li 等^[53]使用复合益生菌瑞士乳杆菌 R0052 (*Lactobacillus helveticus* R0052)、植物乳植杆菌 R1012 (*Lactiplantibacillus plantarum* R1012)和长双歧杆菌 R0175 治疗慢性轻度应激小鼠,结果表明益生菌能够降低海马体中 IFN- γ 和 TNF- α 水平,并且抑制炎症介导的吲哚胺 2,3-双加氧酶活性,进而减轻抑郁小鼠的应激相关行为。Lee 等^[54]使用由副干酪乳酪杆菌 (*Lactocaseibacillus paracasei*)、双歧杆菌和植物乳植杆菌发酵的酸奶干预 120 名健康受试者,研究发现干预 12 周后实验组的自然杀伤细胞(Nature killer cell, NK)活性、白细胞介素 IL-1 和免疫球蛋白 IgG1 水平显著增加,NK 细胞能够对病毒的感染提供防御作用^[55],对健康的受试者具有有益的免疫刺激作用。总体而言,益生菌能够通过减轻

机体炎症反应,起到改善抑郁和睡眠障碍等有益作用,对亚健康状态的治疗提供了更多可能性。但目前对益生菌的治疗剂量、疗程、预后及不良反应等问题了解不足,需要进一步深入研究。

3.3 迷走神经与神经递质

肠道与大脑间进行沟通的途径包括迷走神经、神经递质等,迷走神经在肠道和大脑之间的沟通起着至关重要的作用。来自肠道的炎症因子等能够通过刺激迷走神经影响大脑,同样,大脑也通过迷走神经调节肠道活动^[56]。研究表明迷走神经可能介导机体的焦虑和抑郁症状,Bravo 等^[57]的一项动物实验中发现,将焦虑、抑郁小鼠模型的迷走神经切除后,小鼠的焦虑、抑郁行为随之消失。同时,与对照组相比,使用鼠李糖乳酪杆菌 JB1 干预也能够降低小鼠的焦虑行为,降低了应激诱导的皮质酮水平。进一步研究发现其可参与调控前额叶皮层和杏仁核 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA)受体基因的转录水平,但是在迷走神经切除后,鼠李糖乳酪杆菌 JB1 失去抗抑郁功效,这证明迷走神经在肠道菌群的肠-脑互作中发挥重要作用。

此外,肠道细菌通过合成神经递质如 5-HT、脑源性神经因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)、多巴胺、GABA、乙酰胆碱和谷氨酸等,与中枢神经系统相互作用。5-HT 是一种影响情绪与认知的神经递质,脑部 5-HT 缺乏与抑郁情绪的发生密切相关。Tian 等^[58]的研究表明长双歧杆菌婴儿亚种 CCFM5 (*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CCFM5)能够增加小鼠大脑前额叶皮层中 5-HT 和 BDNF 的水平,缓解慢性应激诱导的抑郁行为。然而,小鼠与人类体内肠道微生物数量差异较大,在小鼠中观察到的有益作用可能在人体中减弱。基于此,此团队进一步开展了一项临床研究,这项研究使用复合益生菌对 28 名抑郁患者进行干预,研究结果同样证实,益生菌能够通过调节患者体内 5-HT 水平减轻抑郁患者的精神症状^[59]。同样,一项动物研究也表明添加益生菌的饮食可增加脑组织中神经递质的水平,Liu 等^[60]使用植物乳植杆菌治疗应激小鼠可以使得小鼠前额叶皮层中的多巴胺和 5-HT 水平增加,改善小鼠的焦虑和抑郁行为。此外,GABA 也是主要的抑制

性神经递质,与机体的焦虑和抑郁有关^[61],有研究发现乳杆菌和双歧杆菌能够在培养物中代谢谷氨酸以产生 GABA,能较好地缓解精神压力、调节情绪^[61]。一项研究还发现,罗伊氏黏液乳杆菌能够提高脑内 GABA 受体基因的表达,从而影响抑制性神经递质的信号传导^[62]。以上研究表明,神经递质可能参与肠道菌群与大脑的相互作用,使用益生菌靶向调节肠道菌群对缓解亚健康状态中的焦虑、抑郁情绪具有潜在的有益作用。

3.4 HPA 轴与激素

下丘脑-垂体-肾上腺轴(The hypothalamic - pituitary - adrenal axis, HPA)是内分泌系统重要组成部分,在调节机体的生理过程中发挥作用,包括调节免疫系统功能、情绪调节^[63]等。HPA 轴功能障碍被认为是抑郁症的特征之一^[64],且抑郁患者脑脊液中的血浆皮质醇和促肾上腺皮质激素释放激素水平升高^[65]。已有研究证实,服用益生菌可以通过影响 HPA 轴的活动来调节血清中皮质醇和肾上腺素两种激素的水平,从而改善宿主的应激反应并且降低焦虑与抑郁水平。Liu 等^[60]研究发现,生命早期生活压力诱导的抑郁小鼠皮质酮水平显著高于对照组,使用植物乳植杆菌 PS128 干预能够显著降低血清皮质酮水平,改善应激状态下小鼠抑郁样行为。同样的,Takada 等^[66]给即将面临考试的,处于应激状态的健康成人服用添加干酪乳酪杆菌 Shirota 的发酵乳 8 周后,研究结果发

现受试者的压力知觉量表得分下降,同时血清皮质醇水平也显著低于安慰组。由此可见,激素参与了肠道菌群与宿主大脑的交流,一系列的研究表明通过益生菌干预可以影响机体 HPA 轴及相关激素,可能对于缓解亚健康状态患者焦虑抑郁障碍的发生发展具有重要意义。

4 总结与展望

近年来我国亚健康问题日益严峻,许多研究提示亚健康状态通过干预可以向健康转化,因此对其进行有效干预以减少亚健康的出现是必要而迫切的。目前越来越多的研究者证实益生菌在调节肠道菌群、调节肠道免疫、缓解机体疲劳、减轻焦虑抑郁症状等方面的重要作用。因此,基于益生菌靶向调节肠道菌群和肠-脑轴可能会成为缓解亚健康的重要手段。然而,不同菌株发挥的益生作用具有菌株特异性,其发挥有益功能的途径也不同。此外,不同患者的疾病类型、肠道菌群组成和结构也存在差异。因此,后续研究者应根据不同的疾病亚型针对性的开发相关益生菌,并且通过高质量的临床试验确定菌株的临床效果、剂量及服用时间等,并结合多组学手段更加科学化与系统化地阐释菌株发挥作用的具体途径,最终为亚健康的临床治疗/辅助治疗提供更科学、有效的益生菌菌株。

参 考 文 献

- [1] XU X J, ZENG Q, DING H, et al. Correlation between women's sub-health and reproductive diseases with pregnancies and labors[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 34(4): 465-469.
- [2] 王光辉, 王琦, 薛俊宏, 等. 亚健康干预的现状与进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(10): 908-910.
WANG G H, WANG Q, XUE J H, et al. Current status and progress of sub-health interventions [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2010, 5(10): 908-910.
- [3] 陈卫, 田培郡, 张程程, 等. 肠道菌群与人体健康的研究热点与进展[J]. 中国食品学报, 2017, 17(2): 1-9.

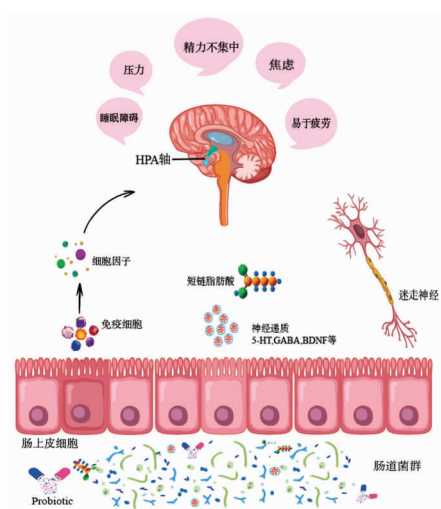


图 1 益生菌改善亚健康状态的潜在机制
Fig.1 Potential mechanisms for probiotics to improve sub-health

- CHEN W, TIAN P J, ZHANG C C, et al. New progress of research on gut microbiota and human health [J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2017, 17(2): 1-9.
- [4] 张星星, 蔡文文, 廖生武, 等. 亚健康状态人群肠道菌群结构明显失调: 基于某医院 150 例护理人员分析[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(12): 1870-1876.
- ZHANG X X, CAI W W, LIAO S W, et al. Individuals with sub-health status have obviously unbalanced structure of the intestinal flora: Analysis of 150 nursing staff members [J]. Journal of Southern Medical University, 2021, 41(12): 1870-1876.
- [5] HILL C, GUARNER F, REID G, et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2014, 11(8): 506-514.
- [6] CANI P D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises[J]. Gut, 2018, 67(9): 1716-1725.
- [7] 郑静, 王刚. 胃肠道微生态与中医基础理论[J]. 陕西中医学院学报, 2007, 133(1): 10-12.
- ZHENG J, WANG G. Gastrointestinal microecology and basic theory of traditional Chinese medicine[J]. Journal of Shaanxi University of Chinese Medicine, 2007, 133(1): 10-12.
- [8] 何琳, 黄代翔. 亚健康人群肠道菌属特点研究[J]. 中外医学研究, 2018, 16(36): 179-180.
- HE L, HUANG D X. Study on the characteristics of intestinal flora in sub-health people[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2018, 16(36): 179-180.
- [9] 张金华, 许军, 黄季萌, 等. 亚健康测量的量化研究[J]. 广东医学, 2009, 30(11): 1746-1748.
- ZHANG J H, XU J, HUANG J M, et al. A quantitative study of the measurement of sub-health[J]. Guangdong Medical Journal, 2009, 30(11): 1746-1748.
- [10] BUTT H, DUNSTAN R, MCGREGOR N, et al. Bacterial colonisation in patients with persistent fatigue [C]//Proceedings of the AHMF International Clinical and Scientific Conference. Sydney, Australia: Alison Hunter Memorial Foundation, 2001: 1-2.
- [11] LOGAN A C, VENKET RAO A, IRANI D. Chronic fatigue syndrome: Lactic acid bacteria may be of therapeutic value[J]. Medical Hypotheses, 2003, 60(6): 915-923.
- [12] SHEEDY J R, WETTENHALL R E, SCANLON D, et al. Increased *d*-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome[J]. In Vivo, 2009, 23(4): 621-628.
- [13] POROYKO V A, CARRERAS A, KHALYFA A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 35405.
- [14] KELLY J R, BORRE Y, BRIEN C O, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. J Psychiatr Res, 2016, 82: 109-118.
- [15] ZHERNAKOVA A, KURILSHIKOV A, BONDER M J, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity[J]. Science, 2016, 352(6285): 565-569.
- [16] SORBONI S G, MOGHADDAM H S, JAFARZADEH-ESFEHANI R, et al. A Comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders[J]. Clin Microbiol Rev, 2022, 35(1): e00338-20.
- [17] LI Y H, LI J J, XU F Q, et al. Gut microbiota as a potential target for developing anti-fatigue foods[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023, 63(18): 3065-3080.
- [18] 刘昕琦, 陈芊汝, 朴美子, 等. 一种复合菌对疲劳小鼠肠黏膜屏障的影响及其作用机制[J]. 中国食物与营养, 2023, 29(4): 62-67.
- LIU X Q, CHEN Q R, PIAO M Z, et al. Effects of compound bacterium on intestinal mucosal barrier in fatigue mice and its mechanism[J]. Food and Nutrition in China, 2023, 29(4): 62-67.
- [19] QUAGLIARIELLO A, DI PAOLA M, DE FANTI S, et al. Gut microbiota composition in Himalayan and Andean populations and its relationship with diet, lifestyle and adaptation to the high-altitude environment[J]. J Anthropol Sci, 2019, 97: 189-208.
- [20] ZHANG Q P, WU Y Q, WANG J, et al. Accelerated dysbiosis of gut microbiota during aggravation of DSS-induced colitis by a butyrate-producing bacterium[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 27572.
- [21] PUGH J N, WAGENMAKERS A J M, DORAN D A, et al. Probiotic supplementation increases carbohydrate metabolism in trained male cyclists: A ran-

- domized, double-blind, placebo-controlled crossover trial[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(4): E504–E513.
- [22] NISHIDA K, SAWADA D, KAWAI T, et al. Para- psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2017, 123(6): 1561–1570.
- [23] TAKADA M, NISHIDA K, GONDO Y, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Benef Microbes*, 2017, 8(2): 153–162.
- [24] FORD A C, TALLEY N J. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2011, 46(4): 421–431.
- [25] MARTONI C J, SRIVASTAVA S, LEYER G J. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: Randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 363.
- [26] CAVIGLIA G P, TUCCI A, PELLICANO R, et al. Clinical response and changes of cytokines and zonulin levels in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome treated with *Bifidobacterium longum* ES1 for 8 or 12 Weeks: A Preliminary Report[J]. *Journal Clinical Medicine*, 2020, 9(8): 2353.
- [27] MILLER L E, OUWEHAND A C, IBARRA A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(6): 629–639.
- [28] WALLER P A, GOPAL P K, LEYER G J, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011, 46(9): 1057–1064.
- [29] FOSTER J A, MCVEY NEUFELD K A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5): 305–312.
- [30] RAO A V, BESTED A C, BEAULNE T M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome[J]. *Gut Pathog*, 2009, 1(1): 6.
- [31] DOWLATI Y, HERRMANN N, SWARDFAGER W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446–457.
- [32] HUANG L, LV X, ZE X L, et al. Combined probiotics attenuate chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like and anxiety-like behaviors in rats[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 990465.
- [33] AKKASHEH G, KASHANI-POOR Z, TAJABADI-EBRAHIMI M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrition*, 2016, 32(3): 315–320.
- [34] MESSAOUDI M, VIOLLE N, BISSON J F, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers[J]. *Gut Microbes*, 2011, 2(4): 256–261.
- [35] CERDÓ T, GARCÍA-SANTOS J A, G BERMÚDEZ M et al. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 635.
- [36] LAU H C H, SUNG J J Y, YU J. Gut microbiota: impacts on gastrointestinal cancer immunotherapy[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1869504.
- [37] NAGY-SZAKAL D, WILLIAMS B L, MISHRA N, et al. Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 44.
- [38] HSIAO E Y, MCBRIDE S W, HSIEN S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1451–1463.
- [39] GHASIAS S, MAHER J, KANTHASAMY A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 158: 52–62.

- [40] SORBONI S G, MOGHADDAM H S, JAFARZADEH-ESFEHANI R, et al. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2022, 35(1): e0033820.
- [41] 叶路芬, 宋旭娇, 马浩. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与抑郁症关系的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(7): 424-429.
- YE L F, SONG X J, MA H, et al. Research progress on the relationship between short-chain fatty acids metabolized by intestinal flora and depression[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2022, 43(7): 424-429.
- [42] BHATTARAI Y, SCHMIDT B A, LINDEN D R, et al. Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT (3) receptor expression via acetate production[J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal Liver Physiology*, 2017, 313(1): G80-G87.
- [43] SKONIECZNA-ŻYDECKA K, GROCHANS E, MACIEJEWSKA D, et al. Faecal short chain fatty acids profile is changed in polish depressive women[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1939.
- [44] WU M, TIAN T, MAO Q, et al. Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice[J]. *Translational Psychiatry*, 2020, 10(1): 350.
- [45] NAGPAL R, WANG S, AHMADI S, et al. Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 12649.
- [46] MARTIN F P J, WANG Y, SPRENGER N, et al. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model[J]. *Molecular Systems Biology*, 2008, 4(1): 157.
- [47] NAGPAL R, WANG S, AHMADI S, et al. Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 12649.
- [48] 李雪洋, 祝荫. 肠道菌群失衡在急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤中的作用[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(1): 14-17.
- LI X Y, ZHU M. Role of intestinal flora imbalance in intestinal mucosal barrier injury of acute pancreatitis[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2021, 41(1): 14-17.
- [49] 王建楠, 曾艳平. 肠道菌群在慢性疲劳综合征中的作用研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(4): 478-481, 486.
- WANG J N, ZENG Y P. Progress in research on the role of intestinal flora in chronic fatigue syndrome[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2021, 33(4): 478-481, 486.
- [50] BOWER J E, GANZ P A, AZIZ N, et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors[J]. *Psychosomatic Medicine*, 2002, 64(4): 604-611.
- [51] IRWIN M R, WANG M, RIBEIRO D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling[J]. *Biological Psychiatry*, 2008, 64(6): 538-540.
- [52] MOTIVALA S J, SARFATTI A, OLMOS L, et al. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression [J]. *Psychosomatic Medicine*, 2005, 67(2): 187-194.
- [53] LI N N, WANG Q, WANG Y, et al. Oral probiotics ameliorate the behavioral deficits induced by chronic mild stress in mice via the gut microbiota-inflammation axis[J]. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2018, 12: 266.
- [54] LEE A, LEE Y J, YOO H J, et al. Consumption of dairy yogurt containing *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* and heat-treated *Lactobacillus plantarum* improves immune function including natural killer cell activity [J]. *Nutrients*, 2017, 9(6): 558.
- [55] VIDAL S M, KHAKOO S I, BIRON C A. Natural killer cell responses during viral infections: Flexibility and conditioning of innate immunity by experience[J]. *Current Opinion in Virology*, 2011, 1(6): 497-512.
- [56] FORSYTHE P, BIENENSTOCK J, KUNZE W A. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication [J]. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 2014, 817: 115-133.
- [57] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional

- behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108(38): 16050–16055.
- [58] TIAN P J, ZOU R Y, SONG L H, et al. Ingestion of *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* strain CCFM687 regulated emotional behavior and the central BDNF pathway in chronic stress-induced depressive mice through reshaping the gut microbiota[J]. Food & Function, 2019, 10(11): 7588–7598.
- [59] TIAN P J, ZOU R Y, WANG L Y, et al. Multi-Probiotics ameliorate Major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation[J]. Journal of Advanced Research, 2023, 45: 117–125.
- [60] LIU Y W, LIU W H, WU C C, et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice [J]. Brain Research, 2016, 1631: 1–12.
- [61] KO C Y, LIN H T V, TSAI G J. Gamma-aminobutyric acid production in black soybean milk by *Lactobacillus brevis* FPA 3709 and the antidepressant effect of the fermented product on a forced swimming rat model[J]. Process Biochemistry, 2013, 48(4): 559–568.
- [62] TABOUY L, GETSELTTER D, ZIV O, et al. Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders[J]. Brain Behavior Immunity, 2018, 73: 310–319.
- [63] BELVEDERI MURRI M, PRESTIA D, MONDELLI V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis[J]. Psychoneuroendocrinology, 2016, 63: 327–342.
- [64] NIKKHESLAT N, MCLAUGHLIN A P, HASTINGS C, et al. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2020, 87: 229–237.
- [65] SIMKIN D R. Microbiome and mental health, specifically as it relates to adolescents[J]. Current Psychiatry Reports, 2019, 21(9): 93.
- [66] TAKADA M, NISHIDA K, KATAOKA-KATO A, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models[J]. Neurogastroenterology & Motility, 2016, 28(7): 1027–1036.

Research Progress of Probiotics in Alleviating Sub-health Related Symptoms

Zhao Jia¹, Shen Xin¹, Liu Hongxia², Guo Yanrong², Gao Guangqi¹, Sun Zhihong^{1*}

¹Inner Mongolia Agricultural University, Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering of Ministry of Education, Key Laboratory of Dairy Processing, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering of Inner Mongolia, Hohhot 010018

²Inner Mongolia Mengniu Dairy (Group) Co., Ltd., Hohhot 010000

Abstract Sub-health is an intermediate between health and disease, which is manifested by physical fatigue, sleep disorders, emotional depression, inability to adapt to the social environment, etc. It can directly or indirectly affect the physiology, psychology, social interaction, and other aspects of human being. Long-term sub-health state can even result in chronic diseases. In recent years, the state of sub-health has gradually attracted the attention of society, and how to prevent or alleviate sub-health has become a hotspot in related fields. Many basic and clinical studies showed that dysbiosis of gut microbiota was closely associated with the sub-health status of host, and targeted regulation of gut microbiota could improve the related symptoms. In this review, the gut microbiota from the sub-health population and the effect of probiotics on improving their harms were summarized. This article also proposes the possible mechanisms that probiotics could affect the production of short-chain fatty acids, neurotransmitters, hormones and other microbial metabolites to alleviate sub-health by regulating the composition and structure of gut microbiota, which provides new directions and strategies for the prevention and improvement of sub-health.

Keywords probiotics; gut microbiota; sub-health status