

长双歧杆菌益生功能及应用研究进展

程浩¹, 谢有发^{1,2*}, 刘建兵¹, 刘巍¹, 杨凤兮¹, 马晓娟¹, 袁蓉¹, 熊艳霞^{1,2}, 刘文君^{1,2}

(1. 江中药业股份有限公司, 江西 南昌 330004; 2. 中药矫味(掩味)和感官评价关键技术重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: 长双歧杆菌作为最早定殖在人体肠道内,且丰度最高的益生菌,其相对丰度会随着年龄增长和部分疾病的发生而降低。长双歧杆菌具有多种益生功能,对宿主各个系统的健康有着重要影响。因此,长双歧杆菌的益生功能及其在多领域的应用受到了广泛关注。该文综述长双歧杆菌在宿主多个系统中的益生功能研究现状,以及长双歧杆菌在食品、医药等行业的应用情况,旨在为长双歧杆菌未来的研究和应用提供参考依据。

关键词: 长双歧杆菌; 宿主健康; 益生功能; 食品应用; 医药应用

Probiotic Functions and Applications of *Bifidobacterium longum*

CHENG Hao¹, XIE Youfa^{1,2*}, LIU Jianbing¹, LIU Wei¹, YANG Fengxi¹, MA Xiaojuan¹, YUAN Rong¹,
XIONG Yanxia^{1,2}, LIU Wenjun^{1,2}

(1. Jiang Zhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330004, Jiangxi, China; 2. Key Laboratory of Taste Correction (Taste Masking) and Sensory Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

Abstract: As the earliest and most abundant probiotic to colonize the human intestine, the relative abundance of *Bifidobacterium longum* decreases with age and the occurrence of certain diseases. *Bifidobacterium longum* has various probiotic functions and has a profound impact on the health of various systems in the host. Therefore, the probiotic functions and multi-field applications of *Bifidobacterium longum* have received widespread attention. The probiotic functions of *Bifidobacterium longum* in the host system were reviewed, as well as its application in food and pharmaceutical industries, aiming to provide a reference for future research and applications of *Bifidobacterium longum*.

Key words: *Bifidobacterium longum*; host health; probiotic functions; food applications; pharmaceutical applications

引文格式:

程浩, 谢有发, 刘建兵, 等. 长双歧杆菌益生功能及应用研究进展[J]. 食品研究与开发, 2025, 46(4): 218-224.

CHENG Hao, XIE Youfa, LIU Jianbing, et al. Probiotic Functions and Applications of *Bifidobacterium longum*[J]. Food Research and Development, 2025, 46(4): 218-224.

双歧杆菌(*Bifidobacterium*)是最早定殖在人体肠道的菌群,其丰度和丰富度与机体健康密切相关^[1],已知的32种双歧杆菌中有12种来源于人类,其中长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)是在肠道微生物群中发现的最常见的双歧杆菌菌种,可在人体肠道中定殖^[2]。长双歧杆菌是一种革兰氏染色呈阳性、一端膨大、蝌蚪状、无鞭毛的严格厌氧细菌,包括3个亚种,分别为长双歧杆菌婴儿亚种(*B. longum ssp. infantis*)、长双歧杆菌长

亚种(*B. longum ssp. longum*)和长双歧杆菌猪亚种(*B. longum ssp. suis*和*B. longum ssp. Suillum*)^[3]。长双歧杆菌是国内外公认安全的微生物菌种^[4],研究表明其在神经调节^[5]、免疫调节^[6]、保持呼吸系统^[7]、心血管系统^[8-9]、消化系统稳定^[10]等方面具有一定益生功效。长双歧杆菌的产业化应用需要经过菌株筛选评价、菌株耐受性驯化、高密度发酵、菌体微囊化包埋保护、脱水干燥等步骤,最终得到高活性的直投式发酵剂或食品原料^[11]。

基金项目:南昌市高层次科技创新人才“双百计划”项目(洪科字[2022]321号)

作者简介:程浩(1997—),男(汉),硕士,研究方向:功能食品开发。

*通信作者:谢有发(1987—),男,工程师,硕士,研究方向:功能食品开发。

长双歧杆菌在宿主系统中的益生功能见图 1。

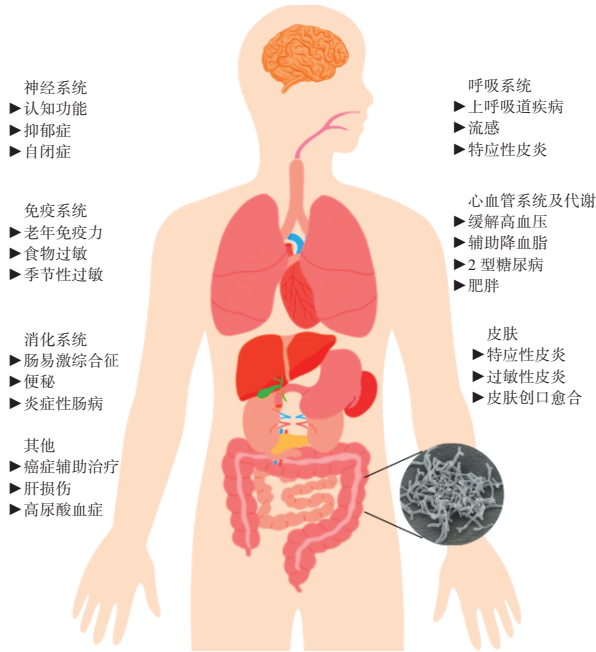


图 1 长双歧杆菌在宿主系统中的益生功能

Fig.1 Probiotic functions of *Bifidobacterium longum* in host system

本文综述长双歧杆菌在宿主多个系统中的益生作用及其作用机制,包括消化系统、神经系统、呼吸系统、免疫系统、心血管系统、皮肤等,以及其在食品和医药领域的应用及前景,以期长双歧杆菌未来的研究及实际应用提供参考依据。

1 长双歧杆菌的益生功能

长双歧杆菌被认为是人类肠道微生物群的重要成员,也是婴儿肠道中最丰富的物种^[12]。有研究表明,短双歧杆菌和长双歧杆菌婴儿亚种通常存在于母乳喂养的婴儿肠道中,而成年人肠道中青春双歧杆菌和链状双歧杆菌的丰度提升,但长双歧杆菌在不同年龄段人群中均有分布^[13]。长双歧杆菌具有多种益生功能,这些功能大多是与宿主有相互作用的生物活性物质和双歧杆菌表面相关分子有关^[14]。长双歧杆菌的功效已在大量临床模型和临床研究中得到证实,其在宿主的消化系统、神经系统、呼吸系统、免疫系统、心血管系统及代谢、皮肤稳态等方面有着积极的促进作用。

1.1 消化系统

长双歧杆菌主要定殖于人的结肠区域,有研究表明,长双歧杆菌在结肠与直肠的存活率较高,并可在结肠中增殖^[15]。已有大量研究表明补充长双歧杆菌能够调节肠道菌群^[16],缓解多种肠道疾病。长双歧杆菌 ES1 在腹泻型肠易激综合征患者为期 12 周的治疗中,能够降低促炎细胞因子水平、降低肠道通透性、改善胃肠道症状^[17],Lenoir 等^[10]通过肠易激综合征(irritable

bowel syndrome, IBS) 症状总分和 IBS 严重程度评分,发现摄入 8 周长双歧杆菌 35624[®],能够显著缓解症状且具有临床意义。长双歧杆菌 FGSZY6M4、FJSWXJ10 M2、FSDJN6M3 组合物通过调节胃肽(促胃动素、促胃液素、血管活性肠肽)、水通道蛋白-3 和 5-羟色胺水平,来提高粪便含水量,促进肠道运动^[18]。

1.2 神经系统

肠-脑轴是指大脑、肠道和肠道微生物之间的双向相互作用。许多神经系统疾病与胃肠道菌群失调有关。目前,肠-脑轴基于携带细胞因子的免疫系统、携带神经元信息的迷走神经和携带神经递质、胃肠激素的神经内分泌系统 3 条通路实现相互调节^[19]。神经系统疾病包括阿尔茨海默症、帕金森病、癫痫、自闭症谱系障碍、抑郁症、焦虑症等。Zubareva 等^[20]的研究表明,长双歧杆菌通过提高抗炎和神经保护基因的表达(如 *IL1RN* 和 *PPAR γ*),可对癫痫产生有益影响。长双歧杆菌 CCFM1077 通过调节大脑中喹啉酸、谷氨酸和 γ -氨基丁酸水平,可减轻小脑中胶质细胞的活性,通过调节犬尿氨酸代谢通路,有效缓解自闭症大鼠的孤独症样行为^[21]。瑞士乳杆菌 Rosell-52 和长双歧杆菌 Rosell-175 组合物能通过提高血清中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平,从而改善低中度抑郁症患者的抑郁症状^[22]。长双歧杆菌婴儿亚种菌株 CCFM687 能够通过上调 *Tph1* 基因表达,显著增强 RIN14B 细胞体外 5-羟色胺的生物合成,提升小鼠大脑前额叶皮层中 5-羟色胺和血清素的水平,预防慢性应激导致的抑郁症^[23]。

长双歧杆菌及其代谢产物和大脑之间的相互作用见图 2。

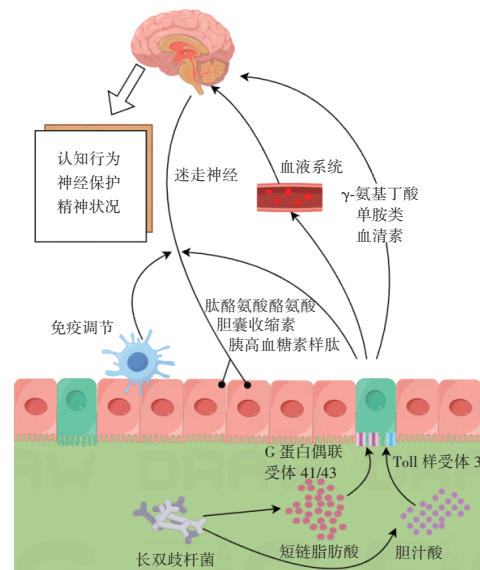


图 2 长双歧杆菌及其代谢产物和大脑之间的相互作用

Fig.2 Interaction between brain and *Bifidobacterium longum* and its metabolites

1.3 呼吸系统

呼吸系统由呼吸道和肺组成。一般认为鼻、咽、喉为上呼吸道,气管和各级支气管为下呼吸道。益生菌主要通过调节肠道菌群达到抗炎和调节免疫的功能,从而对呼吸系统疾病进行调控,减少发病次数,减少损伤^[24]。

研究表明,长双歧杆菌 BB536 活菌显著降低了马来西亚学龄前儿童的上呼吸道疾病次数,显著缩短了咽痛持续时间,发热、流涕和咳嗽等症状的持续时间也略有减少^[7]。Kawahara 等^[25]研究发现口服长双歧杆菌 MM-2 能提高自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)活性,进而抵抗流感病毒,具有作为流感病毒预防性药物的潜力。长双歧杆菌 35624 的胞外多糖通过鼻腔给药减少了小鼠嗜酸性粒细胞的肺部聚集,从而降低了慢性气道疾病的严重程度^[26]。同时,对致命流感病毒感染小鼠的鼻腔给予长双歧杆菌活菌或细胞壁制剂的研究表明,长双歧杆菌 35624 和长双歧杆菌 PB-VIR™在预防或治疗肺部病毒感染方面具有应用前景^[27]。这些研究表明部分长双歧杆菌的代谢产物和细胞组分均有治疗呼吸系统疾病的潜力。

1.4 免疫系统

肠道菌群通过增强宿主的消化能力、维护肠上皮屏障、防止病原体入侵。此外,肠道菌群表现出与宿主免疫系统的双向相互作用,促进宿主的免疫系统成熟^[28]。双歧杆菌已在动物和人类中被证明能够调节特异性免疫细胞和通路,诱导促炎或抗炎,从而达到抗过敏、抗炎的益生功能^[29]。

益生菌组合物(长双歧杆菌 Bar33 和瑞士乳杆菌 Bar13)能够通过增加初始 T 细胞、激活记忆 T 细胞、调节 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞活性,并减少记忆 T 细胞,改善衰老过程中肠道和外周部位的免疫功能^[30]。除了补充长双歧杆菌的活细胞外,其灭活细胞和细胞外分泌物也具有免疫调节功能。Choi 等^[31]发现长双歧杆菌和超声长双歧杆菌提取物可作为益生菌佐剂应用于治疗儿童急性腹泻,对肿瘤坏死因子- α 、白介素 6、白介素 12、人单核细胞趋化蛋白-1、白介素 8 和一氧化氮的表达具有显著的免疫调节作用,超声辅助提取物的免疫调节作用更佳。此外,长双歧杆菌 KACC 91563 的胞外囊泡与肥大细胞特异性结合并诱导细胞凋亡,

而不影响 T 细胞免疫应答,能够减轻食物过敏症状^[32]。

1.5 心血管系统及代谢

心血管疾病主要风险因素包括低密度脂蛋白胆固醇升高、富含甘油三酯的脂蛋白增加和高密度脂蛋白胆固醇水平降低等^[33]。目前,已有大量研究表明,摄入益生菌能够通过改善血液指标,从而有效降低心血管疾病风险^[34]。长双歧杆菌 CCFM752 可通过上调血清脯氨酸和 5'-磷酸吡哆胺水平,从而抑制收缩压和舒张压的升高,从而预防高血压^[35]。除了以益生菌单独治疗外,还可以通过营养复配等方式进行心血管疾病管理。例如,长双歧杆菌 BB536 与红曲提取物组合能够显著改善一级预防和低风险患者的动脉粥样硬化脂质情况^[36]。此外,糖尿病是最常见的代谢紊乱疾病,其一系列的代谢症状容易引发心血管疾病^[37]。长双歧杆菌 WHH2270 具有高 α -葡萄糖苷酶抑制活性,其通过调节肠道菌群,提高肠道短链脂肪酸水平和血清醋酸盐水平,可显著逆转 2 型糖尿病大鼠的体质量下降,改善空腹血糖、血清甘油三酯、血清总胆固醇水平,改善糖耐量和胰岛素抵抗^[38]。

1.6 皮肤健康

肠道菌群与皮肤稳态之间可通过免疫系统进行双向调节。肠道微生物失衡和免疫功能紊乱与多种皮肤疾病状态有关。已有大量研究表明长双歧杆菌可通过免疫调节缓解或预防皮肤炎症。长双歧杆菌 CCFM1029 能够通过抑制辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)极化免疫反应、调节肠道微生物群和短链脂肪酸代谢来改善模型小鼠的特应性皮炎^[39]。研究结果表明,长双歧杆菌 CCFM1029 的色氨酸代谢产物吲哚-3-甲醛可激活芳香烃受体介导的免疫信号通路,抑制异常 Th2 免疫反应,同时调节肠道菌群,进而缓解特应性皮炎患者的临床症状^[40]。研究表明,长双歧杆菌与低聚半乳糖联用可预防紫外线照射诱发以皱纹形成和皮肤弹性丧失为特征的光老化^[41]。研究结果表明,乳双歧杆菌 CECT 8145、长双歧杆菌 CECT 7347 和干酪乳杆菌 CECT 9104 组合物能够有效降低患者特应性皮炎评分(soaring atopic dermatitis, SCORAD)指数,并减少中度特应性皮炎患者外用类固醇的使用^[42]。

长双歧杆菌相关临床实验及结果见表 1。

表 1 长双歧杆菌相关临床实验

Table 1 Clinical trials of *Bifidobacterium longum*

宿主系统	菌株	剂量	实验规模	实验结果	结论	参考文献
消化系统	长双歧杆菌 35624	1×10 ⁹ CFU/d, 8 周	33 人;>18 岁 IBS 患者	IBS 症状总分和 IBS 严重程度评分均显著降低	8 周的治疗能有效缓解 IBS 症状	[10]
	长双歧杆菌 ES1	1×10 ⁹ CFU/d, 8 周或 12 周	16 人;16~65 岁腹泻型肠易 激综合征患者	促炎细胞因子水平降低,肠道通透性降低,胃肠道症状改善	12 周的治疗能有效缓解腹泻型肠易激综合征症状	[17]

续表 1 长双歧杆菌相关临床实验
Continue table 1 Clinical trials of *Bifidobacterium longum*

宿主系统	菌株	剂量	实验规模	实验结果	结论	参考文献
神经系统	长双歧杆菌 NCC3001	1×10 ¹⁰ CFU/d, 6周	45人;25~ 65岁中度压力者	感知压力评分显著下降,益生菌组和安慰剂组焦虑和抑郁水平均显著下降,但组间没有显著差异	感知压力的改善与焦虑、抑郁和皮质醇觉醒反应的减少有关。长双歧杆菌 NCC3001 可以显著减少感知压力	[5]
免疫系统	加氏乳杆菌 KS-13、 两歧双歧杆菌 G9-1、 和长双歧杆菌 MM-2	2.4×10 ⁹ 、3×10 ⁸ 、 3×10 ⁸ CFU/d, 8周	173人; 18~60岁鼻炎患者	迷你鼻结膜炎生活质量问卷评分得到改善,血清总免疫球蛋白 E 和调节性 T 细胞百分比均上升,无显著差异	益生菌组合在季节性过敏的健康人中改善了过敏季节的生活质量	[6]
	长双歧杆菌 Bar33、 瑞士乳杆菌 Bar13	1×10 ⁹ CFU/d, 30 d	79人;>75岁 健康老年人	增加初始 T 细胞、激活记忆 T 细胞、调节 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞活性,并减少记忆 T 细胞	益生菌组合能够有效改善衰老中肠道和外周部位免疫功能	[29]
心血管系统及代谢	长双歧杆菌 BB536、 红曲米提取物、烟酸、 辅酶 Q10	1×10 ⁹ CFU/d, 10 16、20 mg/d, 12周	33人;18~ 70岁心血管疾病初级 预防者	红曲米提取物抑制肝脏中的胆固醇合成,长双歧杆菌 BB536 减少肠道胆固醇的吸收,终点低密度胆固醇、总胆固醇、载脂蛋白 B、非高密度脂蛋白胆固醇均显著下降	长双歧杆菌 BB536 和红曲米提取物的组合对低心血管风险和边缘高胆固醇血症的受试者耐受性良好,并显著改善了动脉粥样硬化脂质分布	[8]
皮肤稳态	长双歧杆菌 CCFM1029	1×10 ⁹ CFU/d, 8周	87人;34~ 61岁特异性 皮炎患者	长双歧杆菌 CCFM1029 通过调节肠道菌群,增加患者肠道微生物群的色氨酸代谢,提高吲哚-3-甲醛含量,激活免疫信号通路	长双歧杆菌 CCFM1029 能够有效缓解特异性皮炎症状	[9]

2 长双歧杆菌的应用

长双歧杆菌基于其益生功能及特性在食品加工、保健等领域发挥着重要作用,其在发酵乳制品、发酵果蔬制品、合生元及后生元制剂和活菌药物等方面均有应用。目前,已研发了大量长双歧杆菌原料及产品。此外,还有许多以长双歧杆菌作为活性成分的活菌药物也已广泛应用。

2.1 发酵乳制品

发酵乳制品种类丰富、形式多样、风味独特、消费市场巨大,是益生菌在食品领域的重要产品应用形式。大量研究表明长双歧杆菌可提高乳制品品质。长双歧杆菌 YS108R 可通过产拉丝胞外多糖辅助酸奶发酵,从而减少乳清析出率,提高持水力和表观黏度^[43]。长双歧杆菌还可应用于低脂羊乳酪的制备,其与发酵剂复配能够改善低脂羊乳酪的风味、状态和质构,同时具有较高的稳定性^[44]。此外,长双歧杆菌还可赋予乳制品一定功能性。例如,加氏乳杆菌 SBT2055 和长双歧杆菌 SBT2928 发酵酸奶能够提高自然杀伤细胞活性,同时显著下调促肾上腺皮质激素水平,因而具有增强免疫和缓解压力的功能^[45]。有研究者将长双歧杆菌 BB536 应用于乳饮料和酸奶中,开发出具有改善人体肠道环境和缓解花粉过敏的功能发酵乳制品^[46-47]。未来发酵乳制品的差异化开发可围绕产品功能定位展开。

2.2 发酵果蔬制品

果蔬富含维生素、矿物质、膳食纤维和抗氧化物质,可作为益生菌的生长底物。由于消费者对发酵食品的健康相关特性的认识提高、乳糖不耐症人群数量

的增加以及素食主义等趋势,以非乳制品基原料进行发酵的发酵果蔬制品受到越来越多的关注^[48]。以十字花科蔬菜为主要原料,经乳酸菌发酵得到的泡菜、酸菜等食品具有多种益生功效,包括抗癌、减肥、缓解便秘、降胆固醇、抗衰老等^[49]。郭秀峰等^[50]分离出一株长双歧杆菌 Blm,通过优化发酵条件制备得到口感优良的发酵胡萝卜汁饮料。此外,食用长双歧杆菌发酵富含膳食纤维的米糠,可调节肠道菌群,改善体内不同氨基酸及脂质的丰度,显著上调氨基酸代谢产物 N5-乙酰基-L-鸟氨酸,说明长双歧杆菌 ATCC-55813 通过调节多种代谢通路对肠道健康起到重要作用^[51]。因此,将具有特定益生功能的长双歧杆菌与果蔬等食品相结合,既可以延长农作物储藏期,又能赋予产品新功能,提高附加值。

2.3 合生元及后生元制剂

合生元是益生菌和益生元的混合物^[52],益生元能够促进益生菌增殖,同时益生菌能够通过代谢益生元进而产生次级代谢产物,通过两者的协同作用给人体带来有益健康作用。例如,人乳低聚糖被长双歧杆菌婴儿亚种利用,产生大量色氨酸代谢产物吲哚-3-乳酸,进而显著降低 Caco-2 的细胞炎症,同时提高了长双歧杆菌婴儿亚种在 Caco-2 细胞系上的黏附效果^[53]。后生元相比益生菌具有更高的产品稳定性^[31-32]。研究表明热灭活长双歧杆菌 CECT-7347 可以通过激活免疫功能相关通路,保护机体抵抗氧化应激损伤、减少急性炎症反应和肠屏障破坏^[54]。

长双歧杆菌在功能食品中的应用见表 2。

表2 长双歧杆菌在功能食品中的应用

Table 2 Applications of *Bifidobacterium longum* in functional food

菌种名称	产品	生理功能	参考文献
长双歧杆菌 35624	膳食补充剂	肠道调节	[10]
长双歧杆菌 PB-VIR	膳食补充剂	免疫调节	[27]
长双歧杆菌 Rosell-175	膳食补充剂	情绪调节	[22]
长双歧杆菌 CECT-7347	膳食补充剂	特应性皮炎	[42]
长双歧杆菌 BB536	酸奶、乳饮料、膳食补充剂	缓解过敏	[47]
长双歧杆菌 BORI	膳食补充剂	认知调节	[55]
长双歧杆菌 BBMN68	发酵乳、杀菌型酸奶	呼吸系统调节	[15]
长双歧杆菌 BL21	膳食补充剂	肝脏系统调节	[55]

2.4 活菌药物

目前,长双歧杆菌已被广泛用作活菌药物的活性成分。随着肠-脑轴、肠-肝轴等理论的提出,针对这些活菌药物的研究已延伸至适应症以外的疾病治疗中。例如,文献[56]结果表明活菌药物能通过限制外周炎症和压力反应,减少老年人术后认知损伤的发生。文献[57]结果表明活菌药物能通过 toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路修复慢性肾脏病导致的肠黏膜屏障受损。文献[58]结果表明活菌药物能够通过调节肠道菌群改善阿尔茨海默症情况。

近几年全球新活菌药物管线正快速增加,活菌药物可分为单菌药物、复合菌药物、工程菌药物 3 类^[59]。有研究者针对长双歧杆菌 CECT7894 和戊糖片球菌 CECT8330 的安全性、耐受性及对婴儿粪便菌群组成的影响进行研究,结果显示,相比安慰剂组,混合益生菌治疗能够缩短婴儿肠绞痛引起的哭闹时间和改善粪便的稠度^[60]。基于大量高质量的临床研究和机制研究,已在功能食品或保健食品中应用的长双歧杆菌有机会开发成活菌药物。而作为活菌药物有效成分的长双歧杆菌在后续开发功能食品或保健食品时也会具有较大竞争优势。国内已上市含有长双歧杆菌的活菌药物见表 3。

表3 国内已上市含有长双歧杆菌的活菌药物

Table 3 Commercially available live biotherapeutic products containing *Bifidobacterium longum* in China

名称	有效成分	适应症
双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌	急性腹泻;腹胀;肠道菌群失调引起的便秘;肠道菌群失调引起的腹泻;慢性腹泻;消化不良
双歧杆菌四联活菌片	长双歧杆菌婴儿亚种、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌	肠道菌群失调引起的便秘;肠道菌群失调引起的腹泻;肠道菌群失调引起的功能性消化不良
双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌	肠道菌群失调引起的腹泻;慢性腹泻;便秘;腹泻
双歧杆菌三联活菌散	长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌	肠道菌群失调引起的腹泻;慢性腹泻;急性腹泻;肠道菌群失调引起的腹胀
双歧杆菌三联活菌胶囊	长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌	腹胀;急性腹泻;消化不良;肠道菌群失调引起的腹泻;慢性腹泻;肠道菌群失调引起的便秘
酪酸梭菌二联活菌散	酪酸梭状芽孢杆菌、长双歧杆菌婴儿亚种	消化不良;急性非特异性感染;急性腹泻;肠道菌群失调;慢性腹泻
酪酸梭菌二联活菌胶囊	酪酸梭状芽孢杆菌、长双歧杆菌婴儿亚种	肠道菌群失调;急性腹泻;消化不良;急性非特异性感染;慢性腹泻

3 结语

长双歧杆菌作为肠道微生物群中最常见的双歧杆菌,目前已有大量研究证明其具有多种益生功能。长双歧杆菌的益生功能具有菌株特异性,不同菌株通过调节免疫反应、肠道菌群、信号通路、基因表达水平等作用机制,对宿主起到健康促进作用。长双歧杆菌的特定细胞成分或热灭活菌体等后生元也可发挥与活菌相当甚至更好的益生作用,但也有部分长双歧杆菌的死菌体无法发挥益生功能,这与活细胞的代谢产物及其和肠道菌群的相互作用有关。

此外,基于长双歧杆菌的生理特性及益生功能的

研究基础,其在食品和医药等领域得到了广泛应用。在食品领域,除了以发酵乳、发酵果蔬制品作为载体外,通过与益生元组合达到协同增效目的的合生元制剂是目前主流的益生菌膳食补充剂成分。后生元作为具有更高稳定性和安全性的食品原料得到了越来越多的关注。在医药领域,已有大量含有长双歧杆菌的上市药品,但适应症单一。目前,部分已上市药品开展了新适应症的探索,但仍需要更高层次的临床研究作为支撑。

综上所述,随着研究技术的发展,长双歧杆菌的益生功能会有更多分子作用机制层面的发现,其在食品、

医药、饲料和日化等领域将会有更广阔的应用前景。未来还需对具有明确益生功能的菌株进行高活性菌剂制备研究,进而更好地实现产业化应用。

参考文献:

- [1] TURRONI F, PEANO C, PASS D A, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36957.
- [2] 关嘉琦, 邱冀, 岳莹雪, 等. 长双歧杆菌特性及应用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(12): 430-438.
GUAN Jiaqi, QIU Ji, YUE Yingxue, et al. Characteristics and application of *Bifidobacterium longum*[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2021, 42(12): 430-438.
- [3] 吴诗寅, 蔡美琴. 长双歧杆菌与婴幼儿肠道健康的研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(9): 715-720.
WU Shiyin, CAI Meiqin. Advances in *Bifidobacterium longum* and intestinal health during infancy[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2022, 40(9): 715-720.
- [4] XIAO F F, DONG F, LI X L, et al. *Bifidobacterium longum* CECT 7894 improves the efficacy of infliximab for DSS-induced colitis via regulating the gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 902337.
- [5] BOEHME M, RÉMOND-DERBEZ N, LEROND C, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* reduces perceived psychological stress in healthy adults: An exploratory clinical trial[J]. *Nutrients*, 2023, 15(14): 3122.
- [6] DENNIS-WALL J C, CULPEPPER T, NIEVES C Jr, et al. Probiotics (*Lactobacillus gasseri* KS-13, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, and *Bifidobacterium longum* MM-2) improve rhinoconjunctivitis-specific quality of life in individuals with seasonal allergies: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2017, 105(3): 758-767.
- [7] LAU A S Y, YANAGISAWA N, HOR Y Y, et al. *Bifidobacterium longum* BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children[J]. *Beneficial Microbes*, 2018, 9(1): 61-70.
- [8] SOBHA S P, EBENEZAR K. Susceptibility of glutathione-S-transferase polymorphism to CVD development in type 2 diabetes mellitus - A review[J]. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 2022, 22(2): 225-234.
- [9] RIBEIRO W R, QUEIROZ A G, MENDES E, et al. Preventive oral supplementation with *Bifidobacterium longum* 5^{1A} alleviates oxazolone-induced allergic contact dermatitis-like skin inflammation in mice[J]. *Beneficial Microbes*, 2021, 12(2): 199-209.
- [10] LENOIR M, WIENKE J, FARDAO-BEYLER F, et al. An 8-week course of *Bifidobacterium longum* 35624[®] is associated with a reduction in the symptoms of irritable bowel syndrome[J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2023: 104-112.
- [11] HE B L, XIONG Y, HU T G, et al. *Bifidobacterium* spp. as functional foods: A review of current status, challenges, and strategies[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2023, 63(26): 8048-8065.
- [12] ARBOLEYA S, WATKINS C, STANTON C, et al. Gut bifidobacteria populations in human health and aging[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1204.
- [13] ALESSANDRI G, OSSIPRANDI M C, MACSHARRY J, et al. Bifidobacterial dialogue with its human host and consequent modulation of the immune system[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2348.
- [14] ZHANG C C, YU Z M, ZHAO J X, et al. Colonization and probiotic function of *Bifidobacterium longum*[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 53: 157-165.
- [15] LV Y, QIAO X W, ZHAO L, et al. Biodistribution of a promising probiotic, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strain BBM68, in the rat gut[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2015, 25(6): 863-871.
- [16] CHEN M L, YAO H, TAN H Z, et al. Impact of *Bifidobacterium longum* NSP001 on DSS-induced colitis in conventional and humanised mice[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2023, 12(4): 1109-1118.
- [17] 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 of Clinical Medicine*, 2020, 9(8): 2353.
- [18] ZHOU X, MAO B Y, TANG X, et al. Exploring the dose-effect relationship of *Bifidobacterium longum* in relieving loperamide hydrochloride-induced constipation in rats through colon-released capsules[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(7): 6585.
- [19] SANDHU K V, SHERWIN E, SCHELLEKENS H, et al. Feeding the microbiota-gut-brain axis: Diet, microbiome, and neuropsychiatry[J]. *Translational Research*, 2017, 179: 223-244.
- [20] ZUBAREVA O E, DYOMINA A V, KOVALENKO A A, et al. Beneficial effects of probiotic *Bifidobacterium longum* in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(9): 8451.
- [21] KONG Q M, CHEN Q, MAO X H, et al. *Bifidobacterium longum* CCFM1077 ameliorated neurotransmitter disorder and neuroinflammation closely linked to regulation in the kynurenine pathway of autistic-like rats[J]. *Nutrients*, 2022, 14(8): 1615.
- [22] HEIDARZADEH-RAD N, GÖKMEN-ÖZEL H, KAZEMI A, et al. Effects of a psychobiotic supplement on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressive patients: A *Post hoc* analysis of a randomized clinical trial[J]. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2020, 26(4): 486-495.
- [23] 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.
- [24] STRAUSS M, MIČEVIĆ TURK D, LORBER M, et al. The multi-strain probiotic OMNi-BiOTiC[®] active reduces the duration of acute upper respiratory disease in older people: A double-blind, randomised, controlled clinical trial[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(7): 1760.
- [25] KAWAHARA T, TAKAHASHI T, OISHI K, et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model[J]. *Microbiology and Immunology*, 2015, 59(1): 1-12.
- [26] SCHIAVI E, PLATTNER S, RODRIGUEZ-PEREZ N, et al. Exopolysaccharide from *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624[™] modulates murine allergic airway responses[J]. *Beneficial Microbes*, 2018, 9(5): 761-773.
- [27] GROEGER D, SCHIAVI E, GRANT R, et al. Intranasal *Bifidobacterium longum* protects against viral-induced lung inflammation and injury in a murine model of lethal influenza infection[J]. *EBioMedicine*, 2020, 60: 102981.
- [28] ZHAO M A, CHU J Y, FENG S Y, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 164: 114985.
- [29] CHOWDHURY A H, CÁMARA M, VERMA C, et al. Modulation of T regulatory and dendritic cell phenotypes following ingestion of *Bifidobacterium longum*, AHCC[®] and azithromycin in healthy individuals[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2470.
- [30] FINAMORE A, ROSELLI M, DONINI L, et al. Supplementation with *Bifidobacterium longum* Bar33 and *Lactobacillus helveticus* Bar13 mixture improves immunity in elderly humans (over 75 years) and aged mice[J]. *Nutrition*, 2019, 63-64: 184-192.

- [31] CHOI Y J, SHIN S H, SHIN H S. Immunomodulatory effects of *Bifidobacterium* spp. and use of *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* on acute diarrhea in children[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2022, 32(9): 1186-1194.
- [32] KIM J H, JEUN E J, HONG C P, et al. Extracellular vesicle-derived protein from *Bifidobacterium longum* alleviates food allergy through mast cell suppression[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016, 137(2): 507-516.e8.
- [33] HONG B V, AGUS J K, TANG X Y, et al. Precision nutrition and cardiovascular disease risk reduction: The promise of high-density lipoproteins[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2023, 25(10): 663-677.
- [34] SUN J, BUYS N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Annals of Medicine, 2015, 47(6): 430-440.
- [35] LU W W, WANG Y S, FANG Z F, et al. *Bifidobacterium longum* CCFM752 prevented hypertension and aortic lesion, improved antioxidative ability, and regulated the gut microbiome in spontaneously hypertensive rats[J]. Food & Function, 2022, 13(11): 6373-6386.
- [36] RUSCICA M, PAVANELLO C, GANDINI S, et al. Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk—a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 and red yeast rice extract: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Nutrition Journal, 2019, 18(1): 13.
- [37] DOI T, LANGSTED A, NORDESTGAARD B G. Lipoproteins, cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease in east asians and Europeans[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2023, 30(11): 1525-1546.
- [38] GAO K, REN X L, CHEN C L, et al. Oral administration of *Bifidobacterium longum* WHH2270 ameliorates type 2 diabetes in rats[J]. Journal of Food Science, 2023, 88(9): 3967-3983.
- [39] FANG Z F, LI L Z, LIU X Y, et al. Strain-specific ameliorating effect of *Bifidobacterium longum* on atopic dermatitis in mice[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 60: 103426.
- [40] FANG Z F, PAN T, LI L Z, et al. *Bifidobacterium longum* mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2044723.
- [41] KIM D, LEE K R, KIM N R, et al. Combination of *Bifidobacterium longum* and galacto-oligosaccharide protects the skin from photoaging[J]. Journal of Medicinal Food, 2021, 24(6): 606-616.
- [42] NAVARRO-LÓPEZ V, RAMÍREZ-BOSCÁ A, RAMÓN-VIDAL D, et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: A randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatology, 2018, 154(1): 37-43.
- [43] YAN S, YANG B, STANTON C, et al. Ropy exopolysaccharide-producing *Bifidobacterium longum* YS108R as a starter culture for fermented milk[J]. International Journal of Food Science & Technology, 2019, 54(1): 240-248.
- [44] HAMDY A M, AHMED M E, MEHTA D, et al. Enhancement of low-fat Feta cheese characteristics using probiotic bacteria[J]. Food Science & Nutrition, 2020, 9(1): 62-70.
- [45] NISHIHARA J, KAGAMI-KATSUYAMA H, TANAKA A, et al. Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Journal of Functional Foods, 2014, 11: 261-268.
- [46] ODAMAKI T, SUGAHARA H, YONEZAWA S, et al. Effect of the oral intake of yogurt containing *Bifidobacterium longum* BB536 on the cell numbers of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in microbiota[J]. Anaerobe, 2012, 18(1): 14-18.
- [47] ODAMAKI T, XIAO J Z, IWABUCHI N, et al. Influence of *Bifidobacterium longum* BB536 intake on faecal microbiota in individuals with Japanese cedar pollinosis during the pollen season[J]. Journal of Medical Microbiology, 2007, 56(Pt 10): 1301-1308.
- [48] SZUTOWSKA J. Functional properties of lactic acid bacteria in fermented fruit and vegetable juices: A systematic literature review[J]. European Food Research and Technology, 2020, 246(3): 357-372.
- [49] PARK K Y, JEONG J K, LEE Y E, et al. Health benefits of kimchi (Korean fermented vegetables) as a probiotic food[J]. Journal of Medicinal Food, 2014, 17(1): 6-20.
- [50] 郭秀锋, 韦云路, 王洋, 等. 长寿老人源双歧杆菌的鉴定及发酵胡萝卜饮品的研制[J]. 中国农业科技导报, 2015, 17(1): 128-136.
- GUO Xiufeng, WEI Yunlu, WANG Yang, et al. Identification of *Bifidobacterium longum* from centenarians' faeces and manufacture of fermented carrot juice[J]. Journal of Agricultural Science and Technology, 2015, 17(1): 128-136.
- [51] NEALON N J, PARKER K D, LAHAIE P, et al. *Bifidobacterium longum*-fermented rice bran and rice bran supplementation affects the gut microbiome and metabolome[J]. Beneficial Microbes, 2019, 10(8): 823-839.
- [52] VAN DER SCHOOT A, HELANDER C, WHELAN K, et al. Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clinical Nutrition, 2022, 41(12): 2759-2777.
- [53] EHRlich A M, HENRICK B, PACHECO A, et al. *Bifidobacterium* grown on human milk oligosaccharides produce tryptophan metabolite Indole-3-lactic acid that significantly decreases inflammation in intestinal cells *in vitro*[J]. The FASEB Journal, 2018, 32(S1): 359.
- [54] MARTORELL P, ALVAREZ B, LLOPIS S, et al. Heat-treated *Bifidobacterium longum* CECT-7347: A whole-cell postbiotic with antioxidant, anti-inflammatory, and gut-barrier protection properties[J]. Antioxidants, 2021, 10(4): 536.
- [55] DONG Y, WU Z Y, GAI Z H, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BL21 ameliorates alcoholic liver disease in mice through enhancement of the hepatic antioxidant capacity and modulation of the gut microbiota[J]. Journal of Applied Microbiology, 2023, 134(11): 134251.
- [56] WANG P Z, YIN X L, CHEN G, et al. Perioperative probiotic treatment decreased the incidence of postoperative cognitive impairment in elderly patients following non-cardiac surgery: A randomised double-blind and placebo-controlled trial[J]. Clinical Nutrition, 2021, 40(1): 64-71.
- [57] 黄梅, 陈鸿禧, 谭玲玲, 等. 基于TLR4/MyD88/NF- κ B通路探讨金双歧对慢性肾脏病大鼠肠黏膜屏障的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(9): 32-40.
- HUANG Mei, CHEN Hongxi, TAN Lingling, et al. Effects of golden bifid on intestinal mucosal barrier of rats with chronic kidney disease based on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(9): 32-40.
- [58] 王云霞, 李旺俊. 肠道菌群失调与阿尔茨海默病相关性及其双歧杆菌四联活菌片对其改善作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 104-107.
- WANG Yunxia, LI Wangjun. Correlation between intestinal flora imbalance and Alzheimer's disease and the improvement of *Bifidobacterium* quadruple viable tablets[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(1): 104-107.
- [59] 邹丹阳, 董雨萌, 陈晶瑜. 活体生物药: 生物技术推动的创新药研发前沿[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1275-1289.
- ZOU Danyang, DONG Yumeng, CHEN Jingyu. Live bio therapeutic products: The forefront of innovative drug development driven by biotechnology[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1275-1289.
- [60] CHEN K, LIU C Q, LI H, et al. Infantile colic treated with *Bifidobacterium longum* CECT7894 and *Pediococcus pentosaceus* CECT8330: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Frontiers in Pediatrics, 2021, 9: 635176.