

下一代益生菌的作用机制及临床应用进展

罗展豪*, 刘晓田*, 吴丽艳#

珠海科技学院生命科学学院, 广东 珠海

收稿日期: 2025年2月2日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月17日

摘要

下一代益生菌(NGPs)作为新型微生物疗法, 因其更强的肠道定植能力和多样的健康益处, 正在引领健康干预领域的变革。本文系统综述了嗜黏蛋白阿克曼氏菌、长双歧杆菌1714、克里斯滕森菌和普拉氏栖粪杆菌等主要NGPs的作用机制, 并探讨了NGPs在代谢性疾病、肿瘤、肠道疾病和其他疾病中的临床应用进展。研究发现, NGPs通过调节肠道微生物群落结构、增强免疫功能、改善肠道屏障完整性等多种机制, 展现出对多种疾病的显著治疗潜力。例如, 嗜黏蛋白阿克曼氏菌通过激活脂质氧化和胆汁酸代谢改善代谢功能障碍; 长双歧杆菌1714可能通过调节神经营养因子水平减轻压力; 克里斯滕森菌通过调节炎症信号通路和短链脂肪酸水平发挥抗肥胖作用; 普拉氏栖粪杆菌产生丁酸盐从而发挥抗炎作用。尽管NGPs的研究取得了显著进展, 但仍需通过大规模临床试验进一步验证其安全性和有效性, 并结合基因编辑技术开发个性化制剂, 以推动精准医疗的发展。

关键词

下一代益生菌(NGPs), 研究进展, 作用机制, 临床应用

Advances in the Mechanism of Action and Clinical Application of Next-Generation Probiotics

Zhanhao Luo*, Xiaotian Liu*, Liyan Wu#

School of Life Sciences, Zhuhai Institute of Science and Technology, Zhuhai Guangdong

Received: Feb. 2nd, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 17th, 2025

Abstract

Next-generation probiotics (NGPs), as novel microbial therapeutics, are leading the change in the

*第一作者。

#通讯作者。

field of health interventions due to their enhanced intestinal colonisation and diverse health benefits. In this paper, we systematically review the mechanism of action of major NGPs, such as *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum* 1714, *Christensenella minuta*, and *Faecalibacterium prausnitzii*, and discuss the advances in the clinical application of NGPs in metabolic disorders, oncology, intestinal disorders, and other diseases. It was found that NGPs exhibit significant therapeutic potential for a wide range of diseases through a variety of mechanisms, such as regulating the structure of the intestinal microbial community, enhancing immune function, and improving the integrity of the intestinal barrier. For example, *Akkermansia muciniphila* improves metabolic dysfunction by activating lipid oxidation and bile acid metabolism; *Bifidobacterium longum* 1714 reduces stress by regulating the level of neurotrophic factors; *Christensenella minuta* exerts an anti-obesity effect by regulating inflammatory signalling pathways and the level of short-chain fatty acids; and *Faecalibacterium prausnitzii* exerts an anti-inflammatory effect by producing butyrate. Despite the significant progress in the research of NGPs, there is still a need to further validate their safety and efficacy through large-scale clinical trials and to develop personalised agents in combination with gene editing technologies to promote the development of precision medicine.

Keywords

Next Generation Probiotics (NGPs), Research Progress, Mechanism of Action, Clinical Applications

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 肠道菌群的简介及作用

肠道菌群是存活在人体肠道内的庞大微生物群体, 包括细菌、真菌、病毒等微生物。其中细菌是肠道菌群的主要组成部分, 分为有益菌、有害菌和中性菌。其中, 有益菌有助于消化食物、合成维生素、抑制有害菌生长, 有益于人体健康。中性菌的性质介于有益菌和有害菌之间, 其作用取决于肠道环境。有害菌在正常情况下数量较少, 但在肠道菌群失衡的情况下会大量繁殖, 进而引发疾病。因此, 人体健康与肠道菌群密不可分。

1.2. 益生菌及 NGPs

为了预防肠道菌群失调, 人体内需要一定数量的益生菌。当摄入适量的益生菌后, 这种活性微生物能够对宿主的健康产生积极的促进作用。传统的益生菌有乳酸菌、双歧杆菌、酵母菌和芽孢杆菌等, 主要作用为预防和保健, 但其存在定植能力有限、功能单一和菌株筛选效率低的缺点。而随着进一步研究, 具有更强定植能力且功能更多样的 NGPs 应运而生。NGPs 是指那些尚未广泛用于健康促进的活性微生物。当给予适当剂量时, 这些微生物能够通过特定途径和调节特性影响机体健康, 从而预防和治疗代谢障碍或改善人体健康功能[1]。目前常见的 NGPs 有嗜黏蛋白阿克曼氏菌、长双歧杆菌 1714、克里斯滕森菌和普拉氏栖粪杆菌等。

1.3. 研究目的与意义

研究 NGPs 具有重要的科学和临床意义。传统益生菌虽然在调节肠道菌群和促进健康方面发挥了积极作用, 但其应用存在局限性。而 NGPs 通过精准筛选和基因工程改造, 能够更好地适应肠道环境并长

期定植, 从而提供更持久的健康益处[2]。并且 NGPs 的来源更为广泛, 不仅包括传统发酵食品中的微生物, 还涵盖人体肠道微生物群、土壤、水域和动物等其他环境中的有益菌株。这些微生物通过多种机制发挥作用, 例如调节代谢[3]、增强免疫功能、改善肠道屏障完整性等, 能够针对特定疾病提供更精准的治疗方案。此外, NGPs 被视为新型的活体生物治疗产品(LBPs) [2], 其开发不仅有助于推动个性化医疗的发展, 还为合成生物学和基因编辑技术提供了新的应用方向。本文将阐明主要的下一代益生菌的作用机制及临床应用进展, 以进一步揭示肠道微生物组与宿主健康的复杂关系, 为慢性疾病的干预和治疗提供新的策略和工具。

2. 下一代益生菌的作用机制

2.1. 嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*, AKK)

AKK 菌是一种革兰氏阴性厌氧细菌, 属于疣微菌门, 最初于 2004 年从人类粪便样本中分离出来[4]。具有治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MAFLD) [5]、癌症[6]的作用。

其中, AKK 菌通过重塑肠道微生物群落结构, 激活肠道中的脂质氧化和胆汁酸代谢, 以减少肝脏中的脂肪堆积和氧化应激。此外, AKK 菌还通过促进肠道中 L-天冬氨酸的运输, 增加肝脏中 L-天冬氨酸的水平, 激活 LKB1-AMPK 信号通路, 进一步促进脂质氧化, 改善肝脏代谢功能, 从而起到治疗 MAFLD 的作用[5]。

在治疗癌症方面, AKK 菌通过调节肠道微生物群的多样性和代谢产物, 增强肠道黏膜屏障的完整性, 从而减少炎症和代谢内毒素血症的发生[6]。此外, AKK 菌能够通过其外膜蛋白(如 MucT)和代谢产物调节宿主的免疫反应, 激活调节性 T 细胞并抑制炎症因子的产生。它还可以通过调节特定的代谢途径(如脂质代谢)来增强抗 PD-1 免疫治疗的效果, 从而提高宿主对肿瘤的免疫监视能力[6]。

2.2. 长双歧杆菌 1714 (*Bifidobacterium longum* 1714)

长双歧杆菌 1714 属于双歧杆菌属, 是一种厌氧的、革兰氏阳性菌。最初从健康人体肠道中分离出来。具有减轻压力、改善记忆, 并对脑电活动产生积极影响的作用[7], 其具体的作用机制尚不清楚。但潜在作用机制可能有调节神经营养因子水平, 促进神经可塑性; 通过迷走神经调节大脑功能; 调节 HPA 轴的活动, 减轻应激反应; 调节神经递质水平, 改善情绪和认知功能; 调节免疫系统, 减轻炎症反应; 改善肠道屏障功能, 减少炎症因子进入血液循环[7]。这些机制在未来需进一步验证, 以明确长双歧杆菌 1714 的作用机制。

2.3. 克里斯滕森菌

克里斯滕森菌(*Christensenella minuta*, *C. minuta*)是一种革兰氏阴性、不产孢子、不运动的细菌, 具有治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) [8]和抗肥胖[9]的作用[10]。在治疗 IBD 方面, *C. minuta* 通过阻滞 NF- κ B 信号通路的激活和促进巨噬细胞向抗炎的 M2 表型分化, 减少促炎细胞因子的分泌, 并促使人外周血单核细胞产生抗炎细胞因子 IL-10 [8]。此外, *C. minuta* 可提高短链脂肪酸的水平, 这些代谢产物通过与 G 蛋白偶联受体结合, 促进上皮细胞修复和抗炎作用[8]。

在抗肥胖方面, *C. minuta* 通过平衡厚壁菌门与拟杆菌门的比例来调节肠道微生物组的组成, 从而预防与肥胖相关的肠道菌群失调[9]。并且 *C. minuta* 可通过表达高水平的胆汁盐水解酶来调节胆汁酸代谢, 促进脂肪酸氧化, 抑制甘油三酯和肝脏脂肪酸的生成[9]。此外, *C. minuta* 发酵会产生短链脂肪酸, 这些物质可调节能量代谢, 促进脂肪分解, 并通过与 G 蛋白偶联受体(如 FFAR2 和 FFAR3)相互作用来抑制脂肪生成[9]。

2.4. 普拉氏栖粪杆菌

普拉氏栖粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*, *F. prausnitzii*)是一种革兰氏阴性、厌氧的肠道细菌,属于厚壁菌门,具有治疗慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD) [11]和抗乳腺癌[12]的作用。在治疗 CKD 方面, *F. prausnitzii* 通过产生丁酸,抑制炎症因子的产生(如 IL-1 β , IL-6 等)来减轻肾脏炎症[11] [13]。并且丁酸有助于维持肠道上皮细胞的完整性,减少肠道通透性,从而降低肠道毒素(如尿毒症毒素)进入血液循环的机会[11]。此外,丁酸可激活 G 蛋白偶联受体 43 (GPR43),从而减轻肾脏纤维化、降低血尿素氮(BUN)和血清肌酐(Scr)水平[11]。在抗乳腺癌方面, *F. prausnitzii* 通过抑制乳腺癌细胞中白细胞介素 6 (IL-6)分泌、Janus 激酶 2 的信号转导和转录激活因子 3 的磷酸化来抑制 IL-6/STAT3 通路,从而加快乳腺癌细胞凋亡[12],发挥抗乳腺癌的作用。

2.5. 四种 NGPs 的协同作用

以上四种 NGPs 的作用机制说明四种 NGPs 在调节肠道微生态、增强抗炎效果、改善代谢功能和增强免疫调节方面具有协同作用。

在调节肠道微生态方面, AKK 菌重塑微生物群落结构的能力和 *C. minuta* 平衡厚壁菌门与拟杆菌门比例的能力可使二者产生协同作用以优化肠道微生态,而 *F. prausnitzii* 通过产生丁酸盐维持肠道屏障的功能则可以进一步稳定由 AKK 菌和 *C. minuta* 优化后的微生物群落,从而增强整体肠道微生态的稳定性。

在增强抗炎效果方面, AKK 菌通过调节免疫反应和改善肠道屏障功能减少炎症, *C. minuta* 通过调节炎症信号通路和短链脂肪酸水平发挥抗炎作用, *F. prausnitzii* 通过丁酸盐激活 GPR43 减轻炎症, *Bifidobacterium longum* 1714 通过调节免疫系统减轻炎症反应。四种 NGPs 在抗炎方面的作用机制相互补充,可以更全面地抑制炎症反应,尤其在慢性炎症相关疾病中具有潜在的协同治疗效果。

在改善代谢功能方面, AKK 菌通过激活脂质氧化和胆汁酸代谢改善代谢功能障碍, *C. minuta* 通过调节胆汁酸代谢促进脂肪酸氧化, *F. prausnitzii* 通过调节脂质代谢减少脂肪积累, *Bifidobacterium longum* 1714 通过调节神经营养因子水平和神经递质水平,间接影响代谢功能。四种 NGPs 在代谢调节方面的作用机制相互协同,可以更有效地改善肥胖、糖尿病等代谢性疾病的症状。

在增强免疫调节方面, AKK 通过调节免疫反应增强抗肿瘤免疫, *C. minuta* 通过调节炎症信号通路和短链脂肪酸水平调节免疫反应, *F. prausnitzii* 通过丁酸盐激活 GPR43 调节免疫系统, *Bifidobacterium longum* 1714 通过调节免疫系统减轻炎症反应。这四种 NGPs 在免疫调节方面的作用机制相互补充,可以更全面地增强宿主的免疫功能,尤其在肿瘤治疗和自身免疫性疾病中具有潜在的协同治疗效果。

3. NGPs 的临床应用进展

3.1. NGPs 治疗代谢性疾病的临床应用进展

随着对肠道微生物群与宿主代谢健康关系研究的不断深入, NGPs 在代谢性疾病治疗中的潜力逐渐受到关注。研究表明,多种特定的 NGPs 具有调节宿主代谢、改善肥胖和糖尿病症状的显著效果,成为代谢性疾病治疗的新方向。

目前已发现多种具有治疗代谢性疾病潜力的 NGPs,包括 AKK 菌[14], *F. prausnitzii* [15]、均匀乳杆菌(*Bacteroides uniformis*, *B. uniformis*) [16]、酸乳杆菌(*Bacteroides acidifaciens*, *B. acidifaciens*) [17]、丁酸梭状芽孢杆菌(*Clostridium butyricum*, *C. butyricum*) [18]、普雷沃斯菌(*Prevotella copri*, *P. copri*) [19]、*C. minuta* [17]和金丝坦副菌(*Parabacteroides goldsteinii*, *P. goldsteinii*) [20]。这些 NGPs 通过调节肠道微生物群的组成和功能来改善宿主的代谢健康。

AKK 菌通过产生短链脂肪酸调节宿主脂质代谢, 减少脂肪积累, 具有显著的减重和抗肥胖潜力[14]。AKK 菌已在超重和肥胖患者的临床试验中显示出积极效果, 包括改善胰岛素敏感性、降低体重和脂肪质量、改善肝脏功能和炎症标志物等。*F. prausnitzii* 通过产生短链脂肪酸调节肠道屏障功能, 发挥抗炎作用, 同时调节脂质代谢减少脂肪积累, 具有减重和抗炎的临床治疗潜力[15]。*B. uniformis* 可降低胆固醇和甘油三酯水平, 具有抗肥胖、改善血脂水平和抗炎的治疗潜力。*B. acidifaciens* 通过调节胆汁酸代谢改善脂质代谢, 提高胰岛素敏感性, 从而改善血糖代谢, 具有减重和改善胰岛素抵抗的治疗潜力[17]。*C. butyricum* 通过调节脂质代谢减少脂肪积累, 并在糖尿病小鼠模型中显示出降低血糖水平和胰岛素抵抗的效果, 具有抗肥胖和改善糖尿病症状的临床治疗潜力[18]。*P. copri* 通过调节胆汁酸代谢改善脂质代谢, 减少脂肪积累, 并提高血糖耐受性, 具有减重和改善血糖代谢的治疗潜力[19]。*C. minuta* 和 *P. goldsteinii* 通过产生短链脂肪酸调节肠道屏障功能, 并通过调节肠道微生物群的组成改善整体肠道健康, 具有减重和改善代谢健康的临床治疗潜力[17] [20]。

尽管 AKK 菌已在临床试验中显示出一定的积极效果, 但其他 NGPs 目前仍处于临床前研究阶段, 主要在实验动物中表现出显著的抗肥胖、减重、抗糖尿病和抗炎作用。未来, 仍需通过大规模、多中心的临床试验来验证这些 NGPs 在人类中的安全性和有效性。随着研究的深入, 有望开发出更加安全、有效的 NGPs 制剂, 为代谢性疾病的治疗提供新的选择。

3.2. NGPs 治疗肿瘤的临床应用进展

随着生物医学研究的不断深入, NGPs 在肿瘤治疗中的应用逐渐展现出广阔的前景, 因其独特的免疫调节作用和潜在的抗肿瘤活性, 成为当前研究的热点[21]。在众多种类的益生菌中, 一些特定的 NGPs 被证实具有显著的抗肿瘤效果。这些益生菌包括但不限于乳酸菌、双歧杆菌以及一些具有特殊功能的复合益生菌制剂[22] [23]。例如, 干酪乳酪杆菌 GG (*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG) 能够通过上调黏蛋白 MUC2 的表达增强肠道屏障功能, 从而抑制肿瘤细胞的侵袭, 并增强免疫功能以抑制肿瘤细胞生长[24]。两歧双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*) 可分泌溶菌酶和乳酸等物质, 抑制肿瘤细胞增殖。长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 与屎肠球菌 (*Enterococcus hirae*) 展现出强大的抗肿瘤免疫调节能力, 它们能够有效提升免疫系统的整体效能, 激发机体的抗肿瘤免疫应答, 进而对肿瘤生长起到显著的抑制效果。AKK 菌通过改善代谢综合征和增强免疫系统功能, 间接抑制肿瘤发展[25]。*F. prausnitzii* 通过产生抗炎分子和增强肠道屏障功能, 抑制肿瘤生长。脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 通过其多糖 A (PSA) 成分增强免疫系统功能, 抑制肿瘤生长[26]。经基因工程改造的植物乳植杆菌 (*Lactiplantibacillus plantarum*) 和干酪乳酸杆菌 (*Lactocaseibacillus rhamnosus*) 能产生短链脂肪酸 (SCFAs) 和细菌素等特定代谢产物, 抑制肿瘤细胞生长、诱导细胞凋亡, 并调节宿主免疫系统, 增强抗肿瘤免疫反应[27]。这些 NGPs 在体外实验和动物模型中均表现出显著的抗肿瘤潜力。

尽管下一代益生菌在肿瘤治疗中的作用机制逐渐清晰, 但目前其临床应用仍处于起步阶段。一些初步的临床研究表明, 特定的益生菌组合可以显著提高结直肠癌患者的生存率, 或与传统化疗药物产生协同效应, 提高治疗效果[28]。然而, 这些研究多为小样本、探索性的, 尚需大规模、多中心的临床试验来验证其安全性和有效性。随着对下一代益生菌研究的不断深入, 有望开发出更加安全、有效、个性化的益生菌产品, 为肿瘤治疗提供新的选择。益生菌与其他治疗方法的联合应用也将成为研究的重点, 以期达到最佳的治疗效果。例如, 益生菌与免疫治疗的结合, 可能通过调节肠道免疫微环境, 增强免疫治疗的疗效, 为肿瘤患者带来更大的益处[29]。

3.3. NGPs 治疗肠道疾病的临床应用进展

NGPs 在治疗肠道疾病方面展现出显著的潜力, 多种 NGPs 因其独特的作用机制而受到广泛关注。例

如, 植物乳杆菌 299v (*Lactobacillus plantarum* 299v)通过增强黏蛋白 MUC3 的分泌, 保护肠道免受损伤, 从而增强肠道屏障功能和调节免疫反应[30]。脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)通过增强吞噬作用和极化 M1 型巨噬细胞, 改善免疫失衡和炎症性疾病, 同时其多糖 A (PSA)成分可增强免疫系统功能, 抑制炎症反应 [26] [31]。*F. prausnitzii* 通过产生丁酸盐, 维持肠道屏障功能, 抑制炎症反应, 表现出显著的抗炎作用。AKK 菌通过改善肠道屏障功能, 减少炎症反应, 从而缓解肠道疾病[26]。此外, 干酪乳杆菌 (*Lacticaseibacillus rhamnosus*)和植物乳植杆菌(*Lactiplantibacillus plantarum*)已被广泛研究用于治疗炎症性肠病(IBD)和肠易激综合征(IBS), 它们能够通过产生黏液和抗菌肽, 增强肠道屏障功能, 抑制有害菌的生长, 从而改善肠道微环境[27]。

目前, NGPs 在治疗肠道疾病方面已取得显著的临床进展。多种 NGPs 已经进入临床试验阶段, 并在不同类型的肠道疾病中展现出良好的疗效, 例如在治疗抗生素相关腹泻、IBD、溃疡性结肠炎等疾病中表现出显著的效果。这些临床试验结果表明, NGPs 具有调节肠道菌群、增强肠道屏障功能、减轻炎症反应等多重作用机制, 为肠道疾病的治疗提供了新的思路和方法。

3.4. NGPs 治疗其它疾病的临床应用

NGPs 除了治疗代谢性疾病、肿瘤和肠道疾病以外, 在治疗其他疾病方面也展现出广泛潜力, 多种 NGPs 因独特机制被广泛研究。例如, 罗伊氏乳酪杆菌 DSM 17938 (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938)具备调节免疫功能以及减轻炎症反应的特性, 其通过与肠上皮细胞的相互作用, 促进细胞增殖和保护肠道免受损伤[32]。布拉迪酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)也被发现具有调节肠道菌群和缓解代谢性疾病的作用 [33]。AKK 菌具有改善代谢综合征和增强免疫系统功能的特点, 其通过改善肠道屏障功能, 减少炎症反应, 从而改善肥胖、糖尿病和心血管疾病[34]。*F. prausnitzii* 具有显著的抗炎作用, 其通过产生丁酸盐, 维持肠道屏障功能, 抑制炎症反应[32]。此外, *Lactiplantibacillus plantarum* 和 *Lacticaseibacillus rhamnosus* 已被研究用于治疗代谢综合征和心血管疾病, 这些益生菌能够通过调节肠道微生物群, 降低血脂和血糖水平, 从而改善代谢功能, 并通过增强免疫系统, 减少炎症反应, 降低心血管疾病的风险[27]。这些 NGPs 不仅在体外实验中表现出良好的治疗效果, 还在动物模型中展现出显著的疾病缓解作用。

尽管 NGPs 在治疗其他疾病的研究中取得了一定进展, 但目前大多数研究仍处于基础和动物实验阶段, 临床应用尚有限。例如, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 在动物模型中展现出显著的抗炎效果[35], *F. prausnitzii* 在治疗炎症性肠病和代谢综合征的临床试验中表现出良好的疗效[36]。此外, *Lactiplantibacillus plantarum* 在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中能够显著降低血脂和血糖水平, 改善代谢功能[37], *Lacticaseibacillus rhamnosus* 在高血压小鼠模型中显示出降低血压的效果, 但这些益生菌尚未进入临床试验阶段[38]。未来, 随着更多临床试验的开展, NGPs 有望通过进一步的临床试验验证其在其他疾病中的有效性和安全性, 为患者提供新的治疗选择。

4. 总结与展望

本文综述了 NGPs 的作用机制及临床应用进展。NGPs 是具有更强定植能力和功能多样性的新型益生菌, 包括 AKK 菌、*Bifidobacterium longum* 1714、*C. minuta* 和 *F. prausnitzii* 等。这些菌株通过调节肠道微生物群、增强免疫功能、改善肠道屏障完整性等机制, 对代谢性疾病、肿瘤、肠道疾病及其他疾病展现出显著的治疗潜力。

在作用机制方面, AKK 菌通过重塑肠道微生物群落结构, 激活脂质氧化和胆汁酸代谢, 改善代谢功能障碍相关脂肪性肝病和癌症。*Bifidobacterium longum* 1714 可能通过调节神经营养因子水平、神经可塑性等机制减轻压力、改善记忆。*C. minuta* 通过调节炎症信号通路和短链脂肪酸水平, 治疗炎症性肠病和

抗肥胖。*F. prausnitzii* 通过产生丁酸盐, 发挥抗炎作用, 治疗慢性肾脏病和抗乳腺癌。此外, 这四种 NGPs 在调节肠道微生物生态、增强抗炎效果、改善代谢功能和增强免疫调节方面具有协同作用。未来的研究可以进一步探索这些 NGPs 的联合应用, 开发更有效的微生物治疗方案。

在临床应用方面, NGPs 在代谢性疾病、肿瘤、肠道疾病及其他疾病中展现出显著的治疗潜力。例如, AKK 菌在超重和肥胖患者的临床试验中显示出改善胰岛素敏感性、降低体重等效果。多种 NGPs 在动物模型中也表现出抗肥胖、抗糖尿病和抗肿瘤等作用, 但大多数仍处于临床前研究阶段。

尽管 NGPs 的研究取得了显著进展, 但仍面临诸多挑战。未来的研究应进一步深入探索 NGPs 的作用机制, 特别是其在人体内的长期定植能力和安全性。此外, 需要开展大规模、多中心的临床试验, 探索不同疾病、不同年龄、不同种族等个体对 NGPs 的反应差异, 为个性化治疗提供依据, 并验证 NGPs 在不同疾病和不同人群中的疗效和安全性。同时, 结合基因编辑和合成生物学技术, 开发个性化的 NGPs 制剂。例如, 利用 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术, 对 NGPs 进行基因改造, 从而增强 NGPs 的代谢功能、免疫调节能力或抗炎特性, 并使 NGPs 更好地适应宿主的肠道环境, 提高定植能力[39]。此外, 研究 NGPs 与其他治疗方法(如免疫治疗)的联合应用, 可能进一步提升其治疗效果。总之, NGPs 的研究前景广阔, 有望为多种疾病的治疗提供新的策略和选择。

基金项目

广东省大学生创新创业训练计划项目(S202313684026); 广东省科技创新战略专项资金(“攀登计划”专项资金)(pdjh2024b512)。

参考文献

- [1] 焦帅, 付域泽, 张乃锋. 下一代益生菌作用机制及功能特性研究进展[J]. 动物营养学报, 2022, 34(8): 4836-4846.
- [2] Pesce, M., Seguela, L., Del Re, A., Lu, J., Palencia, I., Corpetti, C., *et al.* (2022) Next-Generation Probiotics for Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5466. <https://doi.org/10.3390/ijms23105466>
- [3] 杨姗姗, 李彤, 乌日娜, 等. 下一代益生菌对肥胖人群肠道微生物调控作用的研究进展[J]. 中国食品学报, 2021, 21(4): 356-363.
- [4] Cani, P.D., Depommier, C., Derrien, M., Everard, A. and de Vos, W.M. (2022) Author Correction: *Akkermansia muciniphila*: Paradigm for Next-Generation Beneficial Microorganisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 682-682. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00650-6>
- [5] Rao, Y., Kuang, Z., Li, C., Guo, S., Xu, Y., Zhao, D., *et al.* (2021) Gut *Akkermansia muciniphila* Ameliorates Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease by Regulating the Metabolism of L-Aspartate via Gut-Liver Axis. *Gut Microbes*, **13**, Article 1927633. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1927633>
- [6] Kaźmierczak-Siedlecka, K., Skonieczna-Żydecka, K., Hupp, T., Duchnowska, R., Marek-Trzonkowska, N. and Połom, K. (2022) Next-Generation Probiotics—Do They Open New Therapeutic Strategies for Cancer Patients? *Gut Microbes*, **14**, Article 2035659. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2035659>
- [7] Allen, A.P., Hutch, W., Borre, Y.E., Kennedy, P.J., Temko, A., Boylan, G., *et al.* (2016) *Bifidobacterium longum* 1714 as a Translational Psychobiotic: Modulation of Stress, Electrophysiology and Neurocognition in Healthy Volunteers. *Translational Psychiatry*, **6**, e939-e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- [8] Kropp, C., Tambosco, K., Chadi, S., Langella, P., Claus, S.P. and Martin, R. (2024) *Christensenella minuta* Protects and Restores Intestinal Barrier in a Colitis Mouse Model by Regulating Inflammation. *npj Biofilms and Microbiomes*, **10**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00540-6>
- [9] Ang, W., Law, J.W., Letchumanan, V., Hong, K.W., Wong, S.H., Ab Mutalib, N.S., *et al.* (2023) A Keystone Gut Bacterium *Christensenella minuta*—A Potential Biotherapeutic Agent for Obesity and Associated Metabolic Diseases. *Foods*, **12**, Article 2485. <https://doi.org/10.3390/foods12132485>
- [10] Ignatyeva, O., Tolyneva, D., Kovalyov, A., Matkava, L., Terekhov, M., Kashtanova, D., *et al.* (2024) *Christensenella minuta*, a New Candidate Next-Generation Probiotic: Current Evidence and Future Trajectories. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1241259. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1241259>

- [11] Li, H., Xu, M., Xu, X., Tang, Y., Jiang, H., Li, L., *et al.* (2022) *Faecalibacterium prausnitzii* Attenuates CKD via Butyrate-Renal GPR43 Axis. *Circulation Research*, **131**, e120-e134. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.320184>
- [12] Ma, J., Sun, L., Liu, Y., Ren, H., Shen, Y., Bi, F., *et al.* (2020) Alter between Gut Bacteria and Blood Metabolites and the Anti-Tumor Effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in Breast Cancer. *BMC Microbiology*, **20**, 1-19. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01739-1>
- [13] Martín, R., Rios-Covian, D., Huillet, E., Auger, S., Khazaal, S., Bermúdez-Humarán, L.G., *et al.* (2023) *Faecalibacterium*: A Bacterial Genus with Promising Human Health Applications. *FEMS Microbiology Reviews*, **47**, fuad039. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad039>
- [14] Zhai, Q., Feng, S., Arjan, N. and Chen, W. (2018) A Next Generation Probiotic, *Akkermansia muciniphila*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **59**, 3227-3236. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1517725>
- [15] Martín, R., Miquel, S., Benevides, L., Bridonneau, C., Robert, V., Hudault, S., *et al.* (2017) Functional Characterization of Novel *Faecalibacterium prausnitzii* Strains Isolated from Healthy Volunteers: A Step Forward in the Use of *F. prausnitzii* as a Next-Generation Probiotic. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article 1226. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01226>
- [16] Vallianou, N.G., Kounatidis, D., Tsilingiris, D., Panagopoulos, F., Christodoulatos, G.S., Evangelopoulos, A., *et al.* (2023) The Role of Next-Generation Probiotics in Obesity and Obesity-Associated Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6755. <https://doi.org/10.3390/ijms24076755>
- [17] Torres-Sánchez, A., Ruiz-Rodríguez, A., Ortiz, P., Moreno, M.A., Ampatzoglou, A., Gruszecka-Kosowska, A., *et al.* (2022) Exploring Next Generation Probiotics for Metabolic and Microbiota Dysbiosis Linked to Xenobiotic Exposure: Holistic Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 12917. <https://doi.org/10.3390/ijms232112917>
- [18] Zheng, M., Ye, H., Yang, X., Shen, L., Dang, X., Liu, X., *et al.* (2024) Probiotic *Clostridium butyricum* Ameliorates Cognitive Impairment in Obesity via the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Brain, Behavior, and Immunity*, **115**, 565-587. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.11.016>
- [19] Gong, J., Zhang, Q., Hu, R., Yang, X., Fang, C., Yao, L., *et al.* (2024) Effects of *Prevotella copri* on Insulin, Gut Microbiota and Bile Acids. *Gut Microbes*, **16**, Article 2340487. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2340487>
- [20] Wu, T., Lin, C., Chang, C., Lin, T., Martel, J., Ko, Y., *et al.* (2018) Gut Commensal *Parabacteroides goldsteinii* Plays a Predominant Role in the Anti-Obesity Effects of Polysaccharides Isolated from *Hirsutiella sinensis*. *Gut*, **68**, 248-262. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315458>
- [21] 潘意, 林小力, 谭丹婷, 施晶晶, 梁巧奕, 姚秀, 罗善山, 左红群. 益生菌联合耳穴干预治疗对促进胃癌患者术后胃肠功能恢复的临床研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2025, 9(2): 134-138.
- [22] Tan-Lim, C.S.C. and Esteban-Ipac, N.A.R. (2025) Systematic Review and Meta-Analysis on Probiotics as Treatment for Food Allergies among Pediatric Patients: A 2024 Update. *Pediatric Allergy and Immunology*, **36**, e70028. <https://doi.org/10.1111/pai.70028>
- [23] Omprakash, O., Kumar, R., Singh, P., Devi, P., Malik, A. and Mahal, N. (2024) Quantitative Distribution Profile of Cadmium and Lead in Different Organs of Rats and Mitigation of Their Accumulation through Probiotic Treatment. *Gut Microbes Reports*, **1**, Article 2313299. <https://doi.org/10.1080/29933935.2024.2313299>
- [24] Suez, J., Zmora, N. and Elinav, E. (2019) Probiotics in the Next-Generation Sequencing Era. *Gut Microbes*, **11**, 77-93. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1586039>
- [25] Jan, T., Negi, R., Sharma, B., Kumar, S., Singh, S., Rai, A.K., *et al.* (2024) Next Generation Probiotics for Human Health: An Emerging Perspective. *Heliyon*, **10**, e35980. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35980>
- [26] Al-Fakhrany, O.M. and Elekhawy, E. (2024) Next-Generation Probiotics: The Upcoming Biotherapeutics. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 505. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09398-5>
- [27] Rezaei, Z., Salari, A., Khanzadi, S., Rhim, J. and Shamloo, E. (2023) Preparation of Milk-Based Probiotic Lactic Acid Bacteria Biofilms: A New Generation of Probiotics. *Food Science & Nutrition*, **11**, 2915-2924. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3273>
- [28] 李慧玲, 刘碧晴, 冯英楠, 胡欣, 张兰, 董宪喆. 靶向肠道菌群改善肿瘤免疫治疗耐药策略的研究进展[J]. 药学报, 2025, 60(2): 260-268.
- [29] Horvath, A., Haller, R., Feldbacher, N., Habisch, H., Žukauskaitė, K., Madl, T., *et al.* (2024) Probiotic Therapy of Gastrointestinal Symptoms during COVID-19 Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Remote Study. *Nutrients*, **16**, Article 3970. <https://doi.org/10.3390/nu16223970>
- [30] Goossens, D., Jonkers, D., Russel, M., Stobberingh, E., Van Den Bogaard, A. and Stockbrügger, R. (2003) The Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the Bacterial Composition and Metabolic Activity in Faeces of Healthy Volunteers:

- A Placebo-Controlled Study on the Onset and Duration of Effects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **18**, 495-505. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01708.x>
- [31] Zhang, W., Zhu, B., Xu, J., Liu, Y., Qiu, E., Li, Z., *et al.* (2018) *Bacteroides Fragilis* Protects against Antibiotic-Associated Diarrhea in Rats by Modulating Intestinal Defenses. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01040>
- [32] Gao, K., Liu, L., Dou, X., Wang, C., Liu, J., Zhang, W., *et al.* (2016) Doses *Lactobacillus reuteri* Depend on Adhesive Ability to Modulate the Intestinal Immune Response and Metabolism in Mice Challenged with Lipopolysaccharide. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 28332. <https://doi.org/10.1038/srep28332>
- [33] Liu, J., Kong, I.I., Zhang, G., Jayakody, L.N., Kim, H., Xia, P., *et al.* (2016) Metabolic Engineering of Probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Applied and Environmental Microbiology*, **82**, 2280-2287. <https://doi.org/10.1128/aem.00057-16>
- [34] Rodrigues, V.F., Elias-Oliveira, J., Pereira, Í.S., Pereira, J.A., Barbosa, S.C., Machado, M.S.G., *et al.* (2022) *Akkermansia muciniphila* and Gut Immune System: A Good Friendship That Attenuates Inflammatory Bowel Disease, Obesity, and Diabetes. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 934695. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.934695>
- [35] Hoang, T.K., He, B., Wang, T., Tran, D.Q., Rhoads, J.M. and Liu, Y. (2018) Protective Effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 against Experimental Necrotizing Enterocolitis Is Mediated by Toll-Like Receptor 2. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **315**, G231-G240. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00084.2017>
- [36] Mohebbi, N., Weigel, M., Hain, T., Sütel, M., Bull, J., Kreikemeyer, B., *et al.* (2023) *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides faecis* and *Roseburia intestinalis* Attenuate Clinical Symptoms of Experimental Colitis by Regulating Treg/th17 Cell Balance and Intestinal Barrier Integrity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **167**, Article 115568. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115568>
- [37] Zhao, K., Qiu, L., He, Y., Tao, X., Zhang, Z. and Wei, H. (2023) Alleviation Syndrome of High-Cholesterol-Diet-Induced Hypercholesterolemia in Mice by Intervention with *Lactiplantibacillus plantarum* WLPL21 via Regulation of Cholesterol Metabolism and Transportation as Well as Gut Microbiota. *Nutrients*, **15**, Article 2600. <https://doi.org/10.3390/nu15112600>
- [38] Zhang, Y., Zheng, T., Ma, D., Shi, P., Zhang, H., Li, J., *et al.* (2023) Probiotics *Bifidobacterium Lactis* M8 and *Lactobacillus rhamnosus* M9 Prevent High Blood Pressure via Modulating the Gut Microbiota Composition and Host Metabolic Products. *mSystems*, **8**, e0033123. <https://doi.org/10.1128/msystems.00331-23>
- [39] Wang, L., Hu, J., Li, K., Zhao, Y. and Zhu, M. (2024) Advancements in Gene Editing Technologies for Probiotic-Enabled Disease Therapy. *iScience*, **27**, Article 110791. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110791>