



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.018

· 继续教育园地 ·

乳化剂对肠道菌群及炎症性肠病影响的研究进展

范宇烁 孙杨 吴静 缪应雷

[摘要] 炎症性肠病(IBD)包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,目前认为遗传、免疫、肠道菌群和环境等因素参与了 IBD 的发生发展过程,其中肠道菌群是近年研究的热点,应引起重视。近年来,饮食对肠道菌群及 IBD 影响方面的研究越来越多,有文献报道食品乳化剂通过对肠道菌群的影响在 IBD 的发生发展中起着促进或抑制作用。本文主要对近年来饮食中食品乳化剂对肠道菌群及 IBD 的影响进行综述。

[关键词] 乳化剂; 肠道菌群; 炎症性肠病; 饮食

[中图分类号] R574.62

[文献标识码] A

炎症性肠病(IBD)是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩病(CD)^[1]。目前认为,IBD 的发病率与摄入高脂肪、高蛋白、甜点、少量蔬菜纤维的西方饮食习惯有关,所以改变饮食习惯,尽量避免摄入诱导 IBD 加重的饮食,对 IBD 的发生发展有益^[2-3]。IBD 常见于欧美国家,但随着生活方式的西方化,近年来亚洲地区 IBD 发病率也逐渐升高,在不同人群中达到 1.05/10 万~6.67/10 万,已成为一种全球性疾病^[4]。IBD 发病机制尚未明确,目前研究认为肠道菌群紊乱、肠道屏障功能受损、遗传易感性、免疫稳态破坏及环境因素等参与了 IBD 的发生发展,其中肠道菌群作用关键,是近年的研究热点,应引起重视^[5-6]。

日常饮食中常含有食品添加剂,其存在于许多加工食品甚至膳食补充剂中。近年来,食品添加剂对肠道菌群及 IBD 发病的影响一直受到国内及国外众多研究者的关注。乳化剂是重要的食品添加剂之一,目前我国常用的乳化剂主要包括甘油酯、羧甲基纤维素、吐温、卡拉胶、大豆磷脂、油菜籽软磷脂等 40 多个种类。有研究结果发现羧甲基纤维素和吐温对肠道微生物群组成和功能产生了持久的有害影响,其他被测试的 18 种添加剂也有相似程度的影响,但有些从大豆、油菜籽、棉籽等植物中提取的卵磷脂类乳化剂,对肠道微生物群影响并不显著^[7]。还有研究结果表明,给小鼠饮用一些通常被认为是安全的食品添加剂会引起肥胖和肠炎^[8],这说明食品添加剂与导致机体轻度炎症状态有关,会增加 IBD 的发病风险。改善饮食习惯是控制和干预 IBD 的最好治疗措施,乳化剂作为一种重要的食品添加剂,需重视其对 IBD 的影响。目前乳化剂对肠道菌群及 IBD 的报道较少,本文重点对饮食中乳化剂对肠道菌群及 IBD 的影响进行综述。

一、饮食与肠道菌群及炎症性肠病

相关研究表明,IBD 是遗传易感的个体暴露在特定环境中诱发免疫失调后产生的疾病,与 IBD 发病相关的主要环境因素为饮食及肠道菌群^[2,9],其为 IBD 发生发展与转归的重要影响因素^[10],因此营养支持和饮食疗法是治疗 IBD 的重要组成部分^[11]。

Olendzki 等^[12]选取了 8 例 CD 患者、3 例 UC 患者进行研究,以调节肠道生态为目标行抗炎饮食治疗至少 4 周,结果显示抗炎饮食治疗具有改善患者临床症状的作用,并可减少治疗 IBD 时的药物用量。一篇成人 IBD 患者膳食管理的综述中提到:一些经验性的饮食疗法在诱导缓解肠道炎症方面取得了成功,如完全肠内营养、CD 排除性饮食和地中海饮食^[13]。一项研究结果发现,某些特定食物类型和饮食成分(如 ω -3 多不饱和脂肪酸、中链甘油三酯类、食源性生物活性肽和不可吸收的碳水化合物)有助于减轻 IBD 患者肠道的炎症反应从而促进病情好转^[14]。此外,其他饮食成分(如淀粉、膳食纤维)可影响肠道菌群,有利于改善症状,并降低 IBD 患者发作的频率^[15]。所以,饮食对肠道菌群及 IBD 的发生发展起到重要作用。

二、乳化剂对炎症性肠病的影响

1. 促进 IBD 进展:羧甲基纤维素、吐温 80、卡拉胶、卡瓜豆胶等作为食品乳化剂广泛用于药物、食品中,最近一项研究结果显示,羧甲基纤维素对肠道菌群和代谢组存在影响,可能导致 IBD 发病率上升^[16]。有研究显示在经吐温 80、角叉菜胶、羟丙基甲基纤维素和单、双甘油酯处理后,肠道中梭状芽孢杆菌属明显减少,而粪杆菌属减少最多^[17]。也有研究发现,IBD 患者肠道中具有抗炎作用的普拉梭菌显著减少,如同时消耗吐温 80 可引起普拉梭菌后代的生态失调,变形菌纲、幽门螺杆菌纲、弯曲杆菌纲和脱硫弧菌纲的数量增加,致使 IBD 加重^[18]。卡拉胶,特别是 K 型卡拉胶低聚糖能够通过氧自由基的爆发对细胞产生毒性,促进结肠上皮细胞产生炎症因子,促进 IBD 进展^[19]。另有研究结果显示,与食用无纤维饮食的小鼠相比,食用卡瓜

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82170550)

作者单位:650500 昆明,昆明医科大学(范宇烁);昆明医科大学第一附属医院消化内科(孙杨、吴静、缪应雷)

通讯作者:缪应雷,E-mail:myldu@sina.com

豆粕的小鼠中检测到嗜粘蛋白-阿克曼菌的减少,表明该细菌对 IBD 的发生起到了保护作用^[20],这一结果与在 IBD 患者中检测到嗜粘蛋白-阿克曼菌水平减少的研究结果一致^[17,21]。另一项实验表明,当豚鼠的饮用水中含有卡拉胶时,30 天后所有豚鼠大肠均出现了溃疡^[22]。

上述研究结果均提示饮食中有些乳化剂会恶化 IBD 患者的肠道菌群环境和炎症状况。

2. 抑制 IBD 进展:甘油单月桂酸酯、油菜籽软磷脂和大豆磷脂等作为食品乳化剂,广泛应用于食品、医药及其他行业。虽然人们可能认为任何具有清洁剂化学性质类似化合物(即乳化剂)均会影响肠道菌群,但研究一项研究结果发现,一些乳化剂(如大豆卵磷脂、单甘油酯和双甘油酯)并不会导致肠道菌群失调^[7]。并且研究人员观察到单甘油酯和双甘油酯及油酸甘油酯对人类肠道菌群没有显示出显著的影响^[23]。甘油单月桂酸酯能够抑制 HIV 病毒、细胞巨化病毒、大肠杆菌及肠道球菌的生长繁殖^[24],在易患或确诊的 IBD 患者中,食用含有甘油单月桂酸酯的食品不会加重与 IBD 相关的微生物变异,如大肠杆菌水平的增加和双歧杆菌丰度的减少^[24-25]。以上研究结果均表明,结构和化学成分相似的化合物可能对肠道菌群的组成和功能产生不同的影响。

三、乳化剂对肠道菌群的影响

IBD 患者存在肠道菌群失衡,主要体现在厚壁菌、乳酸杆菌和拟杆菌等有益菌数量减少,而变形菌、埃希菌、黏附侵袭性大肠杆菌等有害菌数量增加,从而使肠道共生菌与病原菌比例失调。Naimi 等^[7]观察了在微型生物反应器阵列模型中维持体外的人类微生物群肠道菌群受乳化剂的影响程度,分别对 20 种常用食品乳化剂进行研究,通过每天测量肠道菌群密度、组成、基因表达和促炎潜能(生物活性脂多糖和鞭毛蛋白)分析得出,羧甲基纤维素和吐温 80 对肠道菌群组成和功能产生了持久的有害影响;同时该研究表明羧甲基纤维素、吐温 80、卵磷脂化合物、双乙酰酒石酸单(双)甘油酯和甘油化合物等多种乳化剂可导致乳酸杆菌显著减少。最近有研究结果显示,长期服用羧甲基纤维素会减少肠道微生物群多样性,能诱导一种可促进肠道炎症细菌(如 γ -变形杆菌)的生长^[8,26-27],并可导致拟杆菌的增加、梭状芽胞杆菌和乳酸杆菌的减少^[28]。此外,相关研究发现,羧甲基纤维素也可能通过其他机制影响肠道菌群^[29],将敲除 IL-10 的小鼠予 2% 羧甲基纤维素钠 100 μ l 溶液后,小鼠肠道中细菌过度生长,绒毛间隙扩大,细菌更多地黏附于肠黏膜,并向肠腺隐窝迁移,导致肠道炎症发生。这些结果均表明,长期大量摄入羧甲基纤维素可能导致肠道菌群失衡,从而促进肠道炎症的发生发展。

有研究提示在摄入吐温 80、Iota 卡拉胶、单甘油三酯后,如梭菌目中普拉梭菌的数量减少,而拟杆菌数量增加可能与 K 型卡拉胶、L 型卡拉胶和硬脂酸甘油酯摄入有关^[7]。Gerasimidis 等^[30]在一项体外的人类微生物群研究中也证实了上述结果,即食用卡拉胶、吐温 80 抑制双歧杆菌后,大肠杆菌/志贺菌的丰度增加。此外在低脂饮食中添加低剂量的单月桂酸甘油可促进小鼠的肠道菌群生态失调,但也可改善高脂饮食诱导的肠道

菌群生态失调,增加均匀拟杆菌、嗜粘蛋白-阿克曼菌、双歧杆菌、乳酸杆菌的丰度,降低大肠杆菌和乳酸球菌的水平^[25,31]。以上研究结果均表明乳化剂通过对肠道菌群的影响在 IBD 的发展中起到促进或抑制作用。

四、乳化剂对肠道屏障的影响

研究发现饮食成分与维持肠道上皮屏障、调节肠道免疫反应及改变肠道微生物群组成相关,这些均被认为是 IBD 发病机制中的重要因素^[32]。肠上皮细胞维持着对潜在致病性腔内细菌的重要屏障,这一屏障的紊乱可能导致肠道通透性增加,促进肠道微生物入侵,能够引发和维持肠道炎症^[33]。此外,肠道屏障功能受损可导致紧密连接蛋白表达异常,这可能触发免疫激活和易感个体炎症性疾病的发展^[34]。一项在小鼠中进行的研究表明,在饮食中去除膳食乳化剂有助于调节肠道黏液层和毒性细菌的黏附^[35];一些研究评估服用了乳化剂的小鼠(如已被证明能增加小鼠肠通透性的角叉菜胶)与结肠炎的发病有关^[36]。还有一项研究报道了乳化剂暴露对肠黏液的影响,通过荧光纳米颗粒跟踪和扫描电子显微镜评估一个猪肠道黏液模型,发现羧甲基纤维素暴露导致肠黏液层变薄^[28]。

作为间接衡量肠道通透性的指标,鞭毛蛋白水平的增加可促进肠道炎症的进展^[25,37]。Chassaing 等^[27]试图将炎症本身对微生物群组成的影响与羧甲基纤维素对宿主因素的影响区分开来(后者反过来促进了炎症,进而改变了微生物群),将羧甲基纤维素直接作用于人类微生物群,增加其促炎潜能,羧甲基纤维素诱导的鞭毛蛋白的增加发生在 1 天后,这是由微生物群基因表达的改变而不是微生物群组成的变化驱动的;同时,将两种经过羧甲基纤维素处理的人类肠道微生物生态系统黏膜模拟器(M-SHIME)转移到无菌受体小鼠中,重现了在直接用羧甲基纤维素处理的小鼠中观察到的许多宿主和微生物改变,并伴有肠道炎症的发生。这些研究结果均表明羧甲基纤维素通过提高肠道鞭毛蛋白浓度和运动细菌穿透黏液层的能力,增加了鞭毛蛋白能够识别其宿主受体的可能性,从而增加 Toll 样受体 5 和(或)炎症小体的激活,这些受体的激活将增加宿主抗菌肽的表达,这有可能改变肠道微生物群的组成,即微生物群可能是羧甲基纤维素驱动慢性肠道炎症的关键靶点。

卡拉胶诱导人体肠道炎症的机制可能为多因素的,如促炎细胞因子的刺激、上皮屏障的破坏及对微生物固有黏膜免疫反应的干扰等。据报道,糖蛋白 1 作为一种模式识别分子,其多肽域能够结合和聚集广谱的细菌,并已被证明在体外可防止细菌入侵肠道上皮细胞;卡拉胶能通过与其识别细菌的特定肽结合,抑制细菌糖蛋白 1 的聚集功能,破坏糖蛋白 1 提供的黏膜保护,从而触发对肠道炎症反应的启动^[38]。

研究表明,肠道菌群代谢产生的生物活性代谢物在肠道免疫稳态和健康的肠道黏膜屏障中具有稳定作用^[39],而乳化剂可通过其代谢产物破坏免疫调节,这些因素的综合作用可能破坏肠黏膜屏障,使炎症细胞得到浸润、聚集,最终导致对组织的破坏,促进肠道炎症的发生发展^[19]。

五、总结与展望

以上研究表明,饮食在 IBD 的发展中起着重要作用,甘油

单月桂酸酯、油菜籽软磷脂、大豆磷脂等乳化剂水平较高的饮食可降低 IBD 发病风险;而羧甲基纤维素、吐温、卡拉胶等乳化剂水平较高的饮食则会引起肠道菌群紊乱,进而促进 IBD 发展。到目前为止,受食物多样性及食物与肠道微生态之间复杂关系等因素的影响,饮食及食品乳化剂在 IBD 发病机制中的作用尚不清楚;有关食品乳化剂、肠道菌群及 IBD 之间相互关系的人群观察性研究也较少,未来需要更多的研究来评估食品乳化剂在肠道菌群及 IBD 方面的作用,以作为预防和管理 IBD 的手段。

参 考 文 献

- [1] 柳慧,张玉洁,吴开春. 炎症性肠病临床研究现状及进展[J]. 临床内科杂志,2021,38(2):90-93.
- [2] 刘志昌,余稳稳,周海存,等. 与炎症性肠病相关的环境因素的研究进展[J]. 中华炎症性肠病杂志,2021,5(4):360-363.
- [3] 王凤纤,缪应雷,张雪芹,等. 炎症性肠病的肠内营养治疗[J]. 临床消化病杂志,2020,32(2):132-136.
- [4] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. Lancet, 2017, 390(10114):2769-2778.
- [5] Vancamelbeke M, Vanuytsel T, Farré R, et al. Genetic and Transcriptional Bases of Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2017, 23(10):1718-1729.
- [6] 杨荟平,王志青,刘乐,等. 炎症性肠病中应用益生菌的临床疗效与潜在风险[J]. 中华炎症性肠病杂志,2022,6(2):155-160.
- [7] Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, et al. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota[J]. Microbiome, 2021, 9(1):66.
- [8] Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, et al. Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and Metabolome[J]. Gastroenterology, 2022, 162(3):743-756.
- [9] Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(10):573-584.
- [10] 王宏刚,姜建国,王勇. 饮食在炎症性肠病发病机制中的作用[J]. 中华炎症性肠病杂志,2020,4(2):146-147.
- [11] 中华医学会肠内肠外营养学分会,中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会. 中国炎症性肠病营养诊疗共识[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版),2021,11(1):8-15.
- [12] Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitt GM, et al. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report [J]. Nutr J, 2014, 13:5.
- [13] Fitzpatrick JA, Melton SL, Yao CK, et al. Dietary management of adults with IBD-the emerging role of dietary therapy[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(10):652-669.
- [14] Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, et al. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(4):912-922.
- [15] 李瑞雪,田山,罗和生. 饮食与炎症性肠病关系的研究进展[J]. 临床内科杂志,2018,35(6):429-431.
- [16] Sudhakar P, Wellens J, Verstockt B, et al. Holistic healthcare in inflammatory bowel disease: time for patient-centric approaches? [J]. Gut, 2022, 72(1):192-204.
- [17] Martín R, Chain F, Miquel S, et al. The Commensal Bacterium Faecalibacterium prausnitzii Is Protective in DNBS-induced Chronic Moderate and Severe Colitis Models[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2014, 20(3):417-430.
- [18] Jin G, Tang Q, Ma J, et al. Maternal Emulsifier P80 Intake Induces Gut Dysbiosis in Offspring and Increases Their Susceptibility to Colitis in Adulthood[J]. mSystems, 2021, 6(2):e01337-20.
- [19] 陈海敏,严小军,王峰,等. 不同聚合度的卡拉胶降解物对人结肠上皮细胞的影响[J]. 中国食品学报,2009,9(1):89-94.
- [20] Jakobsdottir G, Xu J, Molin G, et al. High-fat diet reduces the formation of butyrate, but increases succinate, inflammation, liver fat and cholesterol in rats, while dietary fibre counteracts these effects[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e80476.
- [21] Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, et al. Phylogenetic Analysis of Dysbiosis in Ulcerative Colitis During Remission[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2013, 19(3):481-488.
- [22] Watt J, Marcus R. Carrageenan-induced ulceration of the large intestine in the guinea pig[J]. Gut, 1971, 12(2):164-171.
- [23] Chul YC, Sik LY, Soo CB, et al. Synthesis of Glycerol Monostearate with High Purity[J]. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2003, 24(8):1229-1231.
- [24] 宋国胜,曹珍年,郭祀远,等. 甘油单月桂酸酯的合成及抗菌活性研究[J]. 广州食品工业科技,2003,19(1):23-25.
- [25] Zhao M, Jiang Z, Cai H, et al. Modulation of the Gut Microbiota during High-Dose Glycerol Monolaurate-Mediated Amelioration of Obesity in Mice Fed a High-Fat Diet[J]. mBio, 2020, 11(2):e00190-20.
- [26] Furuhashi H, Higashiyama M, Okada Y, et al. Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin-induced lesions via dysbiosis [J]. JGastroenterol Hepatol, 2020, 35(1):110-117.
- [27] Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation[J]. Gut, 2017, 66(8):1414-1427.
- [28] Viennois E, Bretin A, Dube PE, et al. Dietary Emulsifiers Directly Impact Adherent-Invasive E. coli Gene Expression to Drive Chronic Intestinal Inflammation[J]. Cell Rep, 2020, 33(1):108229.
- [29] Bancil AS, Sandall AM, Rossi M, et al. Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 15(6):1068-1079.
- [30] Gerasimidis K, Bryden K, Chen X, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(7):3213-3230.
- [31] 魏舒纯,吴晓涵,陈梅林,等. 炎症性肠病合并缺铁性贫血与肠道菌群相关性的研究进展[J]. 临床内科杂志,2022,39(12):857-859.
- [32] Lo CH, Lochhead P, Khalili H, et al. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3):873-883.
- [33] 李小丽,王小娟,金正旭,等. 白细胞介素-33 在溃疡性结肠炎中的作用进展[J]. 临床内科杂志,2022,39(10):713-715.
- [34] Menard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens [J]. Mucosal Immunol, 2010, 3(3):247-259.
- [35] Lima SF, Longman RS. Eating for Two: Diet and the Microbiome in Ulcerative Colitis[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(3):341-342.
- [36] Michielan A, D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut [J]. Mediators of Inflammation, 2015, 2015:628157.
- [37] Shang Q, Sun W, Shan X, et al. Carrageenan-induced colitis is associated with decreased population of anti-inflammatory bacterium, Akkermansia muciniphila, in the gut microbiota of C57BL/6J mice [J]. Toxicol Lett, 2017, 279:87-95.
- [38] End C, Bikker F, Renner M, et al. DMBT1 functions as pattern-recognition molecule for poly-sulfated and poly-phosphorylated ligands[J]. Eur J Immunol, 2009, 39(3):833-842.
- [39] Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to Clostridium difficile[J]. Nature, 2015, 517(7533):205-208.

(收稿日期:2022-12-28)

(本文编辑:李昊阳)