

· 综 述 ·

合生元在溃疡性结肠炎中的研究进展*

李 远 高鸿亮[#]

新疆医科大学第一附属医院消化病二科(830054)

摘要 溃疡性结肠炎(UC)是一种反复发作的慢性肠道炎症性疾病,其发病机制尚未完全阐明。近年来,合生元在UC治疗中的作用引起了广泛关注。研究表明,合生元可发挥多机制协同作用,通过调节肠道菌群、保护肠黏膜屏障、调节免疫反应、炎症因子等多种机制缓解肠道炎症,且不同合生元的疗效存在差异。临床研究亦发现补充合生元对UC具有潜在疗效,但尚需高质量研究加以证实。本文就合生元在UC中的研究进展作一综述。

关键词 合生元; 益生元; 益生菌; 结肠炎, 溃疡性

Research Progress of Synbiotics in Ulcerative Colitis LI Yuan, GAO Hongliang. The Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi (830054)

Correspondence to: GAO Hongliang, Email: gaohongliang2008@xjmu.edu.cn

Abstract Ulcerative colitis (UC) is a chronic, relapsing inflammatory bowel disease, the pathogenesis of which remains incompletely elucidated. In recent years, the role of synbiotics in its treatment has garnered widespread attention. Research indicates that synbiotics can exert synergistic effects through multiple mechanisms and alleviate intestinal inflammation by regulating gut microbiota, protecting intestinal mucosal barrier, and modulating immune responses and inflammatory factors. Furthermore, the therapeutic efficacy varies among different synbiotics. Clinical studies have also found that synbiotic supplementation holds potential therapeutic benefits for UC; however, high-quality research is still needed for confirmation. This article reviewed the research progress of synbiotics in UC.

Key words Synbiotics; Prebiotics; Probiotics; Colitis, Ulcerative

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性肠道炎症性疾病,属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)亚型之一,多累及结肠,主要侵犯黏膜和黏膜下层,结肠镜下可见假性息肉和连续性炎症^[1-2]。UC的发病率在全球范围内呈上升趋势,已成为一种日益严峻的公共健康挑战^[3]。UC发病机制复杂,目前认为与基因易感性、环境、微生态失调、肠道屏障受损以及免疫功能过度激活有关^[4]。研究^[5-6]表明单独使用益生元或益生菌治疗可调节肠道菌群,缓解肠道炎症。目前认为,益生菌和益生元可发挥协同作用,即合生元(synbiotics)疗法,对UC的疗效更为显著^[7]。本文就合生元在UC中的研究进展作一综述,探讨合生元治疗UC的相关机制、不同合生元的疗效差异和临床疗效,以期对UC的治疗提供参考。

一、合生元概述

合生元的概念最早于1995年提出,被宽泛定义为“对宿

主产生有益影响的益生菌和益生元”的混合物,以改善人类健康^[8]。随着对微生物组学的深入研究,合生元的概念不断更新、完善和补充。2019年5月国际益生菌和益生元科学协会(ISAPP)将合生元定义为“由具有活性微生物和可被宿主微生物选择性利用的底物组成的混合物,且该混合物能给宿主带来益生作用”^[9]。合生元可分为两类:互补型和协同型。互补型合生元由益生菌和益生元组成;协同型合生元由活性微生物和可被宿主微生物选择性利用的底物所组成。益生菌定义为“当以足够的量施用,赋予宿主健康益处的活微生物”,能够通过补充体内缺少的肠道菌群,起到调节肠道菌群失调的生理作用^[10-11]。益生元定义为“能够被宿主肠道菌群选择性利用并转化为可对宿主健康产生有益效应的物质”^[12]。研究^[13-14]表明,合生元中的益生菌会选择性地利用益生元作为其生长底物。合生元的主要作用在于辅助益生菌抵抗人体上消化道中的不利环境因素,提升其存活率和功能活性,进而促进益生菌在结肠中更高效的定植和增殖^[15]。益生菌和益生元的组合被认为是一种有前景的治疗方法。目前已有研究^[16-18]表明,合生元在多种疾病的治疗中可发挥协同作用,包括IBD、2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等。

二、合生元治疗UC的相关机制

1. 调节肠道菌群:越来越多的研究^[19-20]表明,肠道菌群

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.10.006

*基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(82460109);新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(2024B03036-1);新疆维吾尔自治区“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划中青年骨干医疗人才(TSYC202401B024);新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项(WJWY-202402)

[#]本文通信作者,Email: gaohongliang2008@xjmu.edu.cn

对于肠道炎症的发生至关重要。肠道菌群是肠道微生态屏障的重要组成部分,其通过维持肠道屏障完整性、调控免疫功能、抵御病原菌侵袭、参与代谢调控等来维持肠道稳态^[21]。合生元疗法可重塑肠道菌群,恢复肠黏膜屏障,减轻结肠组织损伤^[22]。研究^[23-24]显示,合生元制剂可促进有益菌(如双歧杆菌、乳杆菌)生长和定植,并抑制潜在致病菌。此外,Zhang 等^[25]的研究发现,在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎模型小鼠中,与单独补充 β -葡聚糖或约氏乳杆菌相比,补充 β -葡聚糖和约氏乳杆菌组成的合生元制剂的小鼠粪便中约氏乳杆菌丰度显著增加。Ma 等^[26]的研究表明,在 DSS 诱导的结肠炎模型小鼠中,合生元制剂可增加肠道有益菌含量,使部分菌群恢复至正常水平,并维持肠道菌群平衡。上述结果表明合生元的协同作用能够富集特定的益生菌菌株,从而放大菌株的有益效果,进而影响 UC 的发展。

2. 影响肠道代谢物:肠道菌群主要通过其代谢产物与宿主相互作用,其中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是影响 IBD 发生、发展的关键因素之一^[27]。SCFAs 主要通过不可消化的膳食纤维发酵产生,可增强肠上皮完整性和免疫调节,从而改善炎症^[28]。Shinde 等^[24]发现,补充含甘蔗纤维和凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*, *B. coagulans*)的合生元能有效提升结肠炎小鼠结肠(盲肠和粪便)中 SCFAs 含量。SCFAs(尤其是丁酸)作为结肠细胞能量来源,可与 G 蛋白偶联受体结合,直接介导免疫调节和抗炎反应,改善肠道屏障和炎症状态^[29]。Dos Santos Cruz 等^[30]探讨单独使用 VSL#3[®] 益生菌或与基于菊薯的益生元浓缩物联合使用在动物模型中对微生物群调节的影响。实验期间,在 4 个不同时间点收集动物粪便,并测定粪便中 SCFAs 浓度。组间分析显示,经过 13 周饮食干预后,合生元组(菊薯饮食+VSL#3[®])小鼠在各测定时间点的 SCFAs 浓度均高于对照组(对照饮食)和益生菌组(对照饮食+VSL#3[®])。组内分析发现,在整个实验过程中,对照组(对照饮食)的乙酸和丁酸水平呈下降趋势,益生菌组(对照饮食+VSL#3[®])的乙酸、丙酸和丁酸水平亦呈下降趋势,而合生元组则能维持所有 SCFAs 水平。研究^[25]发现合生元可上调李斯特菌丰度和白细胞介素(interleukin, IL)-22、芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)、吡啶-3-乙酸、吡啶-3-乙醛表达,调节色氨酸代谢,靶向 ILA-AhR-IL-22 轴改善结肠炎。综上所述,特定的合生元组合可协同调控肠黏膜屏障稳态,调节肠道菌群结构,促进 SCFAs 生成,靶向修复菌群-代谢轴功能。这种多维度协同屏障保护作用可有效阻隔细菌和有害物质,缓解结肠炎症。

3. 修复肠黏膜屏障:肠黏膜物理屏障依赖于肠黏膜上皮细胞间的紧密连接。肠黏膜表面的微生物与宿主免疫系统有密切联系,可防止细菌、内毒素等有害物质穿过肠黏膜屏障进入血液^[31]。化学屏障由肠黏膜上皮分泌的黏液、消化液和肠腔内正常菌群产生的抑菌物质组成,可减少病原菌与肠黏膜上皮细胞的直接接触^[32]。

一项研究^[33]探讨了青香蕉抗性淀粉(green banana resistant starch, GBRS)和 *B. coagulans* MTCC5856 孢子对 DSS 诱导的小鼠结肠炎的改善效果,结果显示,与单独使用 GBRS 或 *B. coagulans* 相比,合生元(GBRS+*B. coagulans*)能有效提升结肠炎小鼠盲肠和粪便中乙酸、丙酸、丁酸浓度,降低琥珀酸浓度。同时与 DSS 对照组相比,合生元补充剂组闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白(occludin)和密封蛋白-1(claudin-1)表达上升,肠上皮完整性得到了显著保护。Seong 等^[34]对大鼠的研究亦表明,合生元可提高紧密连接蛋白 claudin-1 和 ZO-1 表达,维持肠黏膜屏障的完整性。此外,Liao 等^[35]对复合益生菌、低聚果糖、菊粉联合应用的研究结果显示合生元协同作用可提高结肠组织中紧密连接相关蛋白表达,促使黏膜屏障恢复,其中复合益生菌+低聚果糖的合生元组合缓解 UC 的效果更显著。综上所述,特定的合生元组合能调节紧密连接蛋白表达水平,促进黏液分泌,修复肠黏膜屏障,且优于单一治疗方案。

4. 调节肠道免疫反应:肠道免疫屏障由免疫细胞和免疫分子组成。正常情况下,Th17 细胞发挥保护肠道屏障的作用,但免疫失调会导致 Th17 细胞产生促炎细胞因子,如 IL-17A 和 IL-17F,从而加剧肠道炎症^[36]。肠道菌群代谢产物(包括 SCFAs 和胆汁酸代谢产物)通过直接或间接作用机制,调节 T 细胞的分化和功能^[37]。

一项对 DSS 诱导的结肠炎小鼠研究^[38]表明,与单独使用长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌或沙棘多糖的治疗组相比,三者联合使用的合生元组中,Th17 细胞分泌的促炎因子[IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和 IL-17F]表达水平显著降低,Treg 细胞分泌的抗炎因子[IL-10 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β]和转录因子 Foxp3 表达水平显著增加。与 Th17/Treg 平衡相关的关键肠道菌群(乳杆菌属、双歧杆菌属和毛螺菌属)显著富集。同时发现微生物代谢物 SCFAs 和胆汁酸显著增加。因此,推测合生元可能通过重构肠道微生物组来调节 Th17/Treg 平衡,减轻 DSS 诱导的结肠炎。另一项研究^[39]发现香菇副产物可溶性膳食纤维和植物乳杆菌 LP90 组成的合生元可缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎,合生元组 Foxp3 表达显著上调,提示合生元制剂通过促进 Foxp3 表达,增强 Treg 细胞功能,从而缓解肠道炎症。Th17 细胞和 Treg 细胞的平衡失调可导致肠道炎症加剧,而合生元疗法有助于维持 Th17/Treg 平衡,对 UC 的疾病进展产生影响。

5. 改善结肠炎症反应:在免疫反应、炎症反应、细胞生长、死亡等一系列生理过程的调控中,核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路起有重要作用^[40]。正常情况下,NF- κ B 与位于细胞质中处于非活性状态的抑制蛋白 κ B(inhibitor of κ B, I κ B)结合。炎症发生时,I κ B 发生磷酸化修饰,NF- κ B 与 I κ B 分解,从细胞质迁移至细胞核,启动下游相关基因转录,包括诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和多种促炎细胞因子的编码基因^[41-42]。研究^[43]表明由

益生元聚糖寡糖和罗伊乳杆菌组成的合生元可降低肠黏膜通透性,限制肠毒素如脂多糖的转运,进而阻止脂多糖与Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)结合,抑制NF- κ B信号通路激活和下游促炎细胞因子产生,缓解DSS诱导的小鼠结肠炎。Wu等^[44]的研究表明,半乳寡糖和罗伊乳杆菌组成的合生元可通过促进产酸拟杆菌合成十五烷酸,进而抑制NF- κ B激活。

丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路与UC亦有密切联系。研究^[45]发现MAPK信号通路通过介导炎症反应、氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡等过程,影响肠道屏障,进而参与UC的发生和发展。Yu等^[46]的研究显示,植物乳杆菌SC-5和橄榄油提取物酪醇合生元对结肠炎症具有保护作用,可抑制NF- κ B和MAPK信号通路激活。相对于单一治疗组,合生元组表现出更显著的抑制作用。有研究^[47]亦证实由植物乳杆菌QS7T发酵的合生元雪莲果汁可使DSS诱导的occludin mRNA表达降低和上调的促炎细胞因子编码基因恢复至正常水平,且可抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路和调节肠道菌群。综上所述,合生元可抑制结肠黏膜炎症通路激活,改善炎症反应,促进黏膜愈合,从而干预UC的发生、发展进程。

三、不同合生元的疗效差异

合生元可分为互补型和协同型两类,前者指已确定的益生菌与益生元的组合,两者各自独立发挥作用;后者则强调底物与菌株间的特异性协同^[9]。此种分类影响了不同合生元在UC治疗中的效果。协同型合生元在改善肠道炎症方面可能更具优势。Li等^[48]的研究使用了由乳杆菌HFY6与可特异性促进其增殖的益生元阿拉伯木聚糖组成的合生元,结果显示其预防和治疗结肠炎的疗效优于单一治疗组。另一项研究^[49]同样证实协同型合生元治疗DSS诱导的结肠炎的疗效优于单一治疗组。然而,关于互补型合生元,目前大多数研究采用“混合益生菌+混合益生元”的组合。Liao等^[50]的研究显示,低聚果糖和8种益生菌(罗伊乳杆菌、副干酪乳杆菌、发酵乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、乳双歧杆菌、短双歧杆菌、动物双歧杆菌和嗜热链球菌)组成的合生元可有效改善DSS诱导的急性结肠炎,但与单用益生元无明显差异。此种非针对性设计难以确保益生元被目标菌株有效利用,可能是导致疗效受限的关键。因此,在UC治疗中,协同型合生元治疗效果比互补型合生元更佳。协同型合生元可通过“菌-底物”精准配对,进而发挥最佳治疗效果。

四、合生元在UC临床治疗中的应用

近年来涌现出大量关于合生元成功应用于临床治疗的案例,如减少氧化应激^[51]、改善2型糖尿病^[17]、预防危重患者呼吸机相关性肺炎^[52]、改善代谢综合征^[53]、在阿尔兹海默症中的潜在疗效^[54]等。已有研究^[55]证实,特定肠道微生物群在调节肠道免疫应答中发挥关键作用。同时,进一步强调了益生菌在调控免疫应答和抑制炎症性疾病方面的重要性。尽管多数研究表明合生元制剂对UC具有缓解作用,但由于合

生元种类繁多、剂量标准尚未统一,导致临床研究中符合纳入标准的患者数量十分有限。

Furrie等^[56]的一项随机双盲对照试验表明,短期使用合生元制剂可改善UC患者的临床表现。该试验对18例活动性UC患者进行合生元疗法,在治疗前后对临床状态进行评分,采集直肠活检样本,测定上皮相关免疫标志物的转录水平,结果显示治疗后患者乙状结肠镜评分显著下降,在活动性UC中表达显著上调的人 β -防御素mRNA水平在治疗后均显著降低,驱动炎症并诱导防御素表达的炎性细胞因子TNF- α 和IL-1 α 显著下降。另一项随机对照研究^[57]亦证实合生元治疗对UC患者的临床活动度改善具有显著作用。该研究共纳入40例轻中度UC患者,并随机分配为合生元组和对照组,分别接受合生元和安慰剂治疗,持续8周,随后对两组的急性期反应物、疾病临床和内镜活活动度进行比较,结果显示合生元组的UC活动度由中度转为轻度,而对照组则无病情缓解,合生元组C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞沉降率呈下降趋势。Kazemi等^[58]通过系统性回顾和meta分析探讨合生元制剂对健康人群和多种疾病状态下炎性和抗炎性标志物的影响,纳入了167项研究(包括7项IBD临床试验)、1 868例IBD患者,结果表明合生元制剂可降低部分炎症标志物,其中对CRP和TNF- α 的降低作用最为显著。Rufino等^[59]综合分析了合生元对UC患者临床指标的影响及其安全性,该meta分析共纳入3项随机对照试验,涉及93例UC患者,结果发现补充合生元可显著改善结肠镜评分和临床活动指数,并对多种生物学指标(肠道菌群、CRP、炎症因子等)的调节作用均效果显著,且安全性良好。但也同时指出需更多大规模研究来确定合生元的长期疗效并确定安全剂量范围。Ishikawa等^[60]的研究发现,短双歧杆菌粉和低聚半乳糖组成的合生元可改善UC患者的临床状况。患者结肠镜评分明显升高,洗脱液中的髓过氧化物酶水平显著降低。在最近一项随机开放标签研究^[61]中,32例UC患者随机给予合生元联合标准治疗以及单独标准治疗,6个月后合生元组患者的UC严重程度评分、激素摄入量和复发次数均减少,表明与仅接受标准治疗的患者相比,合生元更有利于UC的缓解。Amirani等^[62]的研究显示,合生元作为补充疗法治疗8周后,UC患者的临床结肠炎活动指数显著降低,临床症状显著改善。建议在UC标准治疗中尝试使用合生元,尤其是对于病程超过5年的患者。

总体而言,目前针对UC患者使用合生元制剂的临床研究有限,未来需开展更多具有针对性的研究,以确定合生元在UC中的治疗潜力。合生元疗法可能是未来研究的新兴方向。

五、结语和展望

益生菌通过将益生元分解代谢为单糖或双糖,从而促进其自身定植和增殖。益生元对益生菌的生长具有积极促进作用,两者协同作用所产生的效果显著优于单独使用任一成分^[16,63]。本文从合生元重塑肠道菌群、保护肠黏膜屏障、调

节肠道免疫反应、改善肠道炎症反应等方面进行总结,归纳了合生元延缓 UC 进展的作用机制。迄今为止,益生元和益生菌对 UC 的治疗作用已得到广泛证实,尤其是对肠道菌群和黏膜炎症方面的影响。而关于合生元对 UC 的治疗研究并不广泛,其机制探索仍具有一定的局限性,有待后续深入研究。此外,目前合生元的研究工作大多集中于细胞和动物水平的基础实验,临床相关分析性研究相对较少,未来应开展更多高质量随机对照试验,以全面准确评估合生元在 UC 治疗中的作用。同时研究应着重于探索更多合生元组合,明确最佳补充剂量和用药时机,评估其安全性,比较并制定更合理有效的综合治疗策略。在此基础上,如何基于 UC 患者肠道微生物组学,制定个性化的合生元配方设计和剂量补充;合生元与常规药物(如 5-氨基水杨酸、生物制剂)联合应用的协同效应以及干预时机的探索;利用生物学标志物预测 UC 患者对合生元治疗的应答情况等或许将成为未来重要研究方向。相信随着后续的深入研究,合生元疗法有望为 UC 治疗提供新方向。

参考文献

- [1] GROS B, KAPLAN G G. Ulcerative colitis in adults: a review[J]. JAMA, 2023, 330 (10): 951-965.
- [2] 李佳伊仁,温宝江,杨靖,等. 益生元对炎症性肠病调节机制的研究进展[J]. 胃肠病学, 2022, 27 (9): 568-573.
- [3] KUENZIG M E, FUNG S G, MARDERFELD L, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric - onset inflammatory bowel disease: systematic review[J]. Gastroenterology, 2022, 162 (4): 1147-1159. e4.
- [4] RAMOS G P, PAPADAKIS K A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94 (1): 155-165.
- [5] RASMUSSEN H E, HAMAKER B R. Prebiotics and inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46 (4): 783-795.
- [6] GUANDALINI S, SANSOTTA N. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1125: 101-107.
- [7] FUJIMORI S, GUDIS K, MITSUI K, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. Nutrition, 2009, 25 (5): 520-525.
- [8] GIBSON G R, ROBERFROID M B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics[J]. J Nutr, 1995, 125 (6): 1401-1412.
- [9] SWANSON K S, GIBSON G R, HUTKINS R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17 (11): 687-701.
- [10] SUEZ J, ZMORA N, SEGAL E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics[J]. Nat Med, 2019, 25 (5): 716-729.
- [11] 徐海燕, 张和平. 益生菌、益生元的研究进展[J]. 中华炎症性肠病杂志(中英文), 2019, 3 (3): 213-216.
- [12] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14 (8): 491-502.
- [13] PERRIN S, WARCHOL M, GRILL J P, et al. Fermentations of fructo-oligosaccharides and their components by *Bifidobacterium infantis* ATCC 15697 on batch culture in semi-synthetic medium[J]. J Appl Microbiol, 2001, 90 (6): 859-865.
- [14] SHARMA M, SHUKLA G. Metabiotics: one step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1940.
- [15] PANDEY K R, NAIK S R, VAKIL B V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review[J]. J Food Sci Technol, 2015, 52 (12): 7577-7587.
- [16] ROY S, DHANESHWAR S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: current perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29 (14): 2078-2100.
- [17] ZHANG C, ZHANG Q, ZHANG X, et al. Effects of synbiotics surpass probiotics alone in improving type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Nutr, 2025, 44: 248-258.
- [18] ARON-WISNEWSKY J, WARMBRUNN M V, NIEUW-DORP M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: modulating gut microbiota to improve severity? [J]. Gastroenterology, 2020, 158 (7): 1881-1898.
- [19] LLOYD-PRICE J, ARZE C, ANANTHAKRISHNAN A N, et al. Multi - omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases[J]. Nature, 2019, 569 (7758): 655-662.
- [20] GLASSNER K L, ABRAHAM B P, QUIGLEY E M M. The microbiome and inflammatory bowel disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145 (1): 16-27.
- [21] 杨凤英, 鲁鹏, 蓝晓慧, 等. 益生菌在炎症性肠病治疗中的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26 (6):

- 735-739.
- [22] BRITTON R A, HOFFMANN D E, KHORUTS A. Probiotics and the microbiome-how can we help patients make sense of probiotics?[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (2): 614-623.
 - [23] ROSELLI M, FINAMORE A. Use of synbiotics for ulcerative colitis treatment[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2020, 15 (3): 174-182.
 - [24] SHINDE T, VEMURI R, SHASTRI S, et al. Modulating the microbiome and immune responses using whole plant fibre in synbiotic combination with fibre - digesting probiotic attenuates chronic colonic inflammation in spontaneous colitic mice model of IBD[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (8): 2380.
 - [25] ZHANG S, SUN Y, GAO L, et al. Synergistic protective effects of β -glucan and *Lactobacillus johnsonii* NSP009 in ulcerative colitis[J]. *Food Funct*, 2025, 16 (21): 8345 - 8358.
 - [26] MA W, LIAN L, GUO L, et al. A synbiotic combination of mixed probiotics and oligofructose restores intestinal microbiota disturbance in DSS-induced colitis in mice[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1582155.
 - [27] ZHANG Z, ZHANG H, CHEN T, et al. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2022, 20 (1): 64.
 - [28] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
 - [29] MA J, PIAO X, MAHFUZ S, et al. The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids[J]. *Anim Nutr*, 2021, 9: 159-174.
 - [30] DOS SANTOS CRUZ B C, DA SILVA DUARTE V, GIACOMINI A, et al. Synbiotic VSL#3 and yacon-based product modulate the intestinal microbiota and prevent the development of pre-neoplastic lesions in a colorectal carcinogenesis model[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104 (20): 8837-8857.
 - [31] NAKAMURA A, MATSUMOTO M. Role of polyamines in intestinal mucosal barrier function[J]. *Semin Immunopathol*, 2025, 47 (1): 9.
 - [32] NEURATH M F, ARTIS D, BECKER C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10 (6): 573-592.
 - [33] SHINDE T, PERERA A P, VEMURI R, et al. Synbiotic supplementation with prebiotic green banana resistant starch and probiotic *Bacillus coagulans* spores ameliorates gut inflammation in mouse model of inflammatory bowel diseases[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59 (8): 3669-3689.
 - [34] SEONG G, LEE S, MIN Y W, et al. Effect of a synbiotic containing *Lactobacillus paracasei* and *Opuntia humifusa* on a murine model of irritable bowel syndrome[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (10): 3205.
 - [35] LIAO J, GUO Y, GUO Z, et al. *In vitro* screening of synbiotics based on a four-strain probiotic blend and their therapeutic potential for ulcerative colitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 191: 118521.
 - [36] JIANG P, ZHENG C, XIANG Y, et al. The involvement of TH17 cells in the pathogenesis of IBD[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 69: 28-42.
 - [37] WANG J, ZHU N, SU X, et al. Gut - microbiota - derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis[J]. *Cells*, 2023, 12 (5): 793.
 - [38] YUAN M, CHANG L, GAO P, et al. Synbiotics containing sea buckthorn polysaccharides ameliorate DSS - induced colitis in mice via regulating Th17/Treg homeostasis through intestinal microbiota and their production of BA metabolites and SCFAs[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 276 (Pt 1): 133794.
 - [39] XUE Z, LI R, LIU J, et al. Preventive and synbiotic effects of the soluble dietary fiber obtained from *Lentinula edodes* byproducts and *Lactobacillus plantarum* LP90 against dextran sulfate sodium - induced colitis in mice[J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103 (2): 616-626.
 - [40] ZHANG T, MA C, ZHANG Z, et al. NF- κ B signaling in inflammation and cancer[J]. *MedComm (2020)*, 2021, 2 (4): 618-653.
 - [41] 冯宇博, 陈好, 张相安. 中药多糖干预溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2025, 37 (11): 2154-2171.
 - [42] ZHANG Q, LENARDO M J, BALTIMORE D. 30 years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathobiology [J]. *Cell*, 2017, 168 (1-2): 37-57.
 - [43] YANG Y, QIAO Y, LIU G, et al. A novel synbiotic protects against DSS - induced colitis in mice via anti-inflammatory and microbiota - balancing properties[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2025, 17 (6): 4536-4553.
 - [44] WU Y, ZHANG X, LIU X, et al. Galactooligosaccharides and *Limosilactobacillus reuteri* synergistically alleviate gut inflammation and barrier dysfunction by enriching *Bacteroides acidifaciens* for pentadecanoic acid biosynthesis [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 9291.
 - [45] 曹琳果, 王炎炎, 邓珂欣, 等. 基于 MAPK 信号通路探究

- 中药防治溃疡性结肠炎研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2025, 27 (9): 2624-2635.
- [46] YU F, HU X, REN H, et al. Protective effect of synbiotic combination of *Lactobacillus plantarum* SC-5 and olive oil extract tyrosol in a murine model of ulcerative colitis[J]. J Transl Med, 2024, 22 (1): 308.
- [47] GONG G Z, LI R T, CUI S S, et al. Synbiotic yacon juice fermented by *Lactiplantibacillus plantarum* QSTT attenuates dextran sodium sulfate - induced ulcerative colitis in mice[J]. J Food Sci, 2025, 90 (3): e17478.
- [48] LI F, HUANG H, ZHU F, et al. A mixture of *Lactobacillus fermentum* HFY06 and arabinoxylan ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis in mice[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 6575-6585.
- [49] KANGWAN N, KONGKARNKA S, BOONKERD N, et al. Protective effect of probiotics isolated from traditional fermented tea leaves (Miang) from Northern Thailand and role of synbiotics in ameliorating experimental ulcerative colitis in mice[J]. Nutrients, 2022, 14 (1): 227.
- [50] LIAO M, ZHANG Y, QIU Y, et al. Fructooligosaccharide supplementation alleviated the pathological immune response and prevented the impairment of intestinal barrier in DSS-induced acute colitis mice[J]. Food Funct, 2021, 12 (20): 9844-9854.
- [51] KLENIEWSKA P, PAWLICZAK R. Assessment of human 4 - hydroxynonenal, 8 - isoprostane concentrations and glutathione reductase activity after synbiotics administration[J]. Adv Med Sci, 2018, 63 (2): 301-305.
- [52] SUN Y C, WANG C Y, WANG H L, et al. Probiotic in the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: evidence from meta - analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22 (1): 168.
- [53] RAHIMI F, PASDAR Y, KAVIANI M, et al. Efficacy of the synbiotic supplementation on the metabolic factors in patients with metabolic syndrome: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial[J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022: 2967977.
- [54] LIN Y, WENG R, PAN H, et al. Synbiotics in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical evidence, and therapeutic prospects[J]. J Transl Med, 2025, 23 (1): 1009.
- [55] 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.
- [56] FURRIE E, MACFARLANE S, KENNEDY A, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial[J]. Gut, 2005, 54 (2): 242-249.
- [57] KAMARLI ALTUN H, AKAL YILDIZ E, AKIN M. Effects of synbiotic therapy in mild-to-moderately active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled study [J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30 (4): 313-320.
- [58] KAZEMI A, SOLTANI S, GHORABI S, et al. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Clin Nutr, 2020, 39 (3): 789-819.
- [59] RUFINO M N, DA COSTA A L, JORGE E N, et al. Synbiotics improve clinical indicators of ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis[J]. Nutr Rev, 2022, 80 (2): 157-164.
- [60] ISHIKAWA H, MATSUMOTO S, OHASHI Y, et al. Beneficial effects of probiotic *Bifidobacterium* and galactooligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study[J]. Digestion, 2011, 84 (2): 128-133.
- [61] MALATHI K, NANDINI R, DHANASEKAR K, et al. A randomized open label study to evaluate the efficacy and tolerability of synbiotic in the treatment of ulcerative colitis[J]. J Hepatol Gastroint Dis, 2019, 10: 398.
- [62] AMIRIANI T, RAJABLI N, FAGHANI M, et al. Effect of Lactocare® synbiotic on disease severity in ulcerative colitis: a randomized placebo - controlled double - blind clinical trial[J]. Middle East J Dig Dis, 2020, 12 (1): 27-33.
- [63] JADHAV A, JAGTAP S, VYAVAHARE S, et al. Reviewing the potential of probiotics, prebiotics and synbiotics: advancements in treatment of ulcerative colitis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1268041.

(2025-08-09 收稿; 2025-10-17 修回)

(本文编辑: 欧洋肖)