



# 地衣芽孢杆菌在消化系统中的研究进展

曹馥珊<sup>1</sup>, 张彦<sup>2</sup>

(1. 承德医学院, 河北 承德; 2. 保定市第一中心医院消化内科, 河北 保定)

**摘要:** 地衣芽孢杆菌是一种非致病性益生菌, 具有调整肠道菌群、抗氧化能力, 同时还具有肝肠轴的正反馈功能。地衣芽孢杆菌及其相关代谢产物对消化系统疾病以及内分泌系统均具有潜在治疗作用, 包括胃肠功能紊乱、幽门螺旋杆菌感染、肝病等, 其相关原理仍在进一步研究中。由于具有较高的临床治疗价值, 地衣芽孢杆菌引起广泛关注, 相信随着临床治疗的持续发展, 地衣芽孢杆菌将为更多疾病的治疗带来新思路, 从而实现相关疾病的个体化、精准治疗。

**关键词:** 消化系统疾病; 地衣芽孢杆菌; 胃肠功能

**中图分类号:** R57

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2024.014.012

**本文引用格式:** 曹馥珊, 张彦. 地衣芽孢杆菌在消化系统中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2024, 24(014): 66-70.

## Research Progress of Bacillus Licheniformis in Digestive System

CAO Fu-shan<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>2</sup>

(1. Chengde Medical College, Chengde Hebei; 2. Department of Gastroenterology, the First Central Hospital of Baoding, Baoding Hebei)

**ABSTRACT:** Bacillus licheniformis is a kind of non-pathogenic probiotics, which has the ability of regulating intestinal flora, antioxidant, and positive feedback function of liver-intestinal axis. Bacillus licheniformis and its related metabolites have potential therapeutic effects on digestive system diseases and endocrine system, including gastrointestinal dysfunction, helicobacter pylori infection, liver disease, etc. The relevant mechanism is still under further study. Due to its high clinical therapeutic value, Bacillus licheniformis has attracted wide attention. It is believed that with the continuous development of clinical treatment, Bacillus licheniformis will bring new ideas for the treatment of more diseases, so as to achieve individualized and precise treatment of related diseases.

**KEY WORDS:** digestive system diseases; Bacillus licheniformis; gastrointestinal function

## 0 引言

地衣芽孢杆菌是一种有益的益生菌, 它可以在临床上用于治疗消化系统疾病, 从而改善患者的健康状况。地衣芽孢杆菌是内生芽孢的革兰氏阳性需氧菌, 其摄入与调节肠道微生物群、抗菌活性、促进生长、抗炎和免疫刺激作用、促进脂质分布调节、增加神经递质和减轻压力等作用有关<sup>[1]</sup>。地衣芽孢杆菌在促进有益菌的生长, 调节肠道菌群的等方面具有潜在作用<sup>[2]</sup>。

同时, 其还可安全、显著地降低肥胖大鼠的体重增加和脂肪积累, 并改善肠道菌群的构成, 显著提高菌群多样性, 对治疗肥胖和相关代谢性疾病治疗有积极意义<sup>[3]</sup>。另有研究发现地衣芽孢杆菌联合

优甲乐治疗可以降低HT亚临床甲减患者的TSH、TPOAb、TGAb水平, 还可以通过改变肠道菌群促进肠道对优甲乐药物的吸收, 减少不良反应<sup>[4]</sup>。

此外, 另有报道指出, 地衣芽孢杆菌能够调整2型糖尿病患者肠道生态群, 增强机体抵抗疾病的能力, 同时促进血糖水平降低<sup>[5]</sup>。随着益生菌的普遍使用, 地衣芽孢杆菌已经被广泛应用于消化系统疾病的治疗, 其作用也变得越来越明显。本文将对这一领域的研究进展进行综述。

## 1 地衣芽孢杆菌功能

地衣芽孢杆菌是一类革兰氏阳性嗜热微生物, 它能够在37℃的温度下以孢子形态生存,

有着良好的防逆性，能够在严酷的自然环境中成长。此外，地衣芽孢杆菌活菌排入消化道后，能够有效抑制葡萄球菌、酵母样菌等致病毒的生长发育，同时也能够促使双歧杆菌、乳酸杆菌、拟菌株和消化链球菌的生长发育，从而发挥出良好的抗菌作用；同时，通过产生过氧化氢及乳酸等有机酸成分，降低肠道pH值，保护肠黏膜，改善腹泻症状。地衣芽孢杆菌拥有强大的抗氧化能力，能够有效地抑制消化道内的发炎化学反应，从而改善人体的健康状况<sup>[6]</sup>。目前，它已经成为临床上常用的益生菌，起到调节菌群失衡，达到治愈目的。

## 2 地衣芽孢杆菌与胃肠道疾病

地衣芽孢杆菌治疗胃肠功能紊乱安全性较高，可有效改善患者症状，缩短治疗时间、减轻病情严重程度；也可辅助治疗溃疡性结肠炎，使患者可以获得快速的恢复，治愈率也较高<sup>[7]</sup>。所以，研究其具体治疗机制，对现代临床胃肠道疾病的诊疗有着重要的作用。

### 2.1 地衣芽孢杆菌与胃肠功能紊乱

胃肠功能紊乱在临床中称为功能性肠病（FBD），它包括食道病变、胃十二指肠病变、胃肠病变、神经介导的胃肠疼痛病、胆囊和Oddi括约肌病变以及肛门直肠病变等多种类型。常见的包括功能性消化不良、肠易激综合征和功能性便秘。肠易激综合征可以进一步分成三个类别：腹泻型、便秘型和混合型。经人口普查调整的罗马IV FBD的流行值在美国、英国、加拿大中相似；范围为：IBS为4.4%~4.8%，功能性便秘为7.9%~8.6%，功能性腹泻为3.6%~5.3%，功能性腹胀或腹痛为2.0%~3.9%，阿片类药物引起的便秘为1.1%~1.9%，未指定的FBD为7.5%~10.0%，任何罗马IV FBD为28.6%~31.7%<sup>[8]</sup>。

随着FBD发病率的不断上升，病人的生存品质受到影响，同时也消耗了巨量的医学资源，令人担忧。地衣芽孢杆菌具有多种功能，其中最重要的是：（1）成为内生抗逆芽孢，有效地控制消化道内致细菌的增殖，进而改变消化道细菌的均衡，促使消化道功用的恢复，减

少排便次数；（2）还能够对消化道内正常双歧杆菌产生作用，加速其生长，确保致细菌被完全杀灭，进而提高患者的自身防御机制，使患者的健康状况得到有效地提高<sup>[9]</sup>。有研究结果显示：莫沙必利联合地衣芽孢杆菌有助于缓解IBS-C患者临床症状，排便次数、排便困难程度、腹胀腹痛、排便不尽改善情况均有所好转，利于提升疾病整体治疗效果<sup>[10]</sup>。有报道指出，地衣芽孢杆菌联合复方谷氨酰胺在IBS-D治疗中具有显著疗效，有助于调节肠道菌群，降低腹泻的频率，维持疗效<sup>[11]</sup>。

据报道，胃苏颗粒结合地衣芽孢杆菌活菌胶囊剂防治FD病人可显著提高治愈效果，减少中药证候积分，改善肠道菌群计数，从而达到更好的治愈效果。缩短治疗疗程<sup>[12]</sup>。研究发现，地衣芽孢杆菌活菌胶囊与莫沙必利联合应用还能显著缓解功能性便秘病人的病症，它们有助于维持肠道菌群的均衡，刺激胃肠运动，使大便变得更加松软，从而更易于排除体外<sup>[13]</sup>。总而言之，地衣芽孢杆菌可以通过调节肠道菌群来控制内源性致病菌的产生，增加消化道局部免疫力，从而明显改善病人的临床表现，大大提高他们的生活品质。

### 2.2 地衣芽孢杆菌与溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎是一种病因不明的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病，病变局限于大肠黏膜及黏膜下层，病程长且易反复。治疗一般采用氨基水杨酸类、糖皮质激素药，长期用会产生药物依赖性，并使肠道菌群紊乱，达不到治疗效果。而益生菌可以促进肠道菌群的平衡发展，其中调整原因可能是由于细菌黏附、转移和产生来对抗病菌。研究表明，整肠生联合5-ASA能有效的上调Occludin、ZO-1的表达，并且能够调节紧密连接蛋白的表达，保护肠上皮细胞屏障的完整性和通透性，抑制氧化应激反应，改善肠道炎症<sup>[14]</sup>。

在机体免疫反应的启动中，TLR-4可识别肠黏膜部位的革兰阴性菌，在溃疡性结肠炎病人的肠黏膜中TLR-4水平会明显升高，TNF- $\alpha$ 和IL-6也是常见的促炎因子，TNF- $\alpha$ 是介导溃疡性结肠炎的炎症细胞因子，并诱导单核细胞、血管内皮细胞及巨噬细胞等，生成及释放IL-6，导致组织细胞浸润，导致结肠黏膜的炎性损伤<sup>[15]</sup>。有报道

指出,地衣芽孢杆菌联合柳氮磺吡啶能发挥协同作用,更好地改善UC患者临床症状,降低血清炎症指标水平,加速溃疡性结肠炎的治疗和修复<sup>[16]</sup>。

并有研究发现,地衣芽孢杆菌联合美沙拉嗪缓释颗粒可提高患者治愈率,降低恶心、食欲减退、头晕、便秘等不良反应发生率<sup>[17]</sup>。由此看出,地衣芽孢杆菌有益于溃疡性结肠炎的临床治疗,可作为其常规化治疗方案的补充治疗。

### 3 地衣芽孢杆菌与幽门螺杆菌感染

幽门螺旋杆菌(Hp)是全球最常见的病毒感染,它是胃癌发生的重要威胁,其特征是从胃黏膜活检标本中分离出的螺旋形弯曲杆菌,并被全球癌症研究机构(IARC)确认为I类致癌物原<sup>[18]</sup>,所以,在防范和治疗Hp感染方面有着重大意义,应当引起重视,采取有效措施加以控制,以减少其对人类健康的影响。幽门螺杆菌病毒感染可能会导致多种消化道疾患的发生和发展,其中包括胃炎、消化性溃疡、胃癌以及与胃黏膜相关的淋巴瘤等,因此,我们应该采取有效的预防措施来控制这些疾患的发生。

目前,现代临床医疗上一般是采用三联疗法和四联疗法来防治幽门螺杆菌感染,当中三联疗法包含两类抗生素和一个标准用量的质子泵抑制剂,而四联疗法则是在三联疗法的基本上加用铋剂。然而,上述用药均会引起一系列副效应,如恶心、呕吐和腹胀等。近年来,由于幽门螺杆菌对抗生素治疗形成耐药性,其清除率明显降低<sup>[19]</sup>。为了改变这一情况,益生菌可用作幽门螺杆菌耐药性抗生素治疗的辅助方法,其能有效地阻止Hp粘附于肠上皮细胞;并可形成炎性介质,促使巨噬细胞的非特异性吞食功能,加强人体的免疫反应;同时还能在消化吸收道中形成各种滋养产物和酶,从而增加对铁的消化吸收功能<sup>[20]</sup>。研究表明,地衣芽孢杆菌可以作为一种有效的辅助方法来治疗幽门螺杆菌感染,调整因使用抗生素而导致的肠道微生态失衡,改善肠道微生态环境,同时使不良反应发生率和消化道症状显著减少<sup>[21]</sup>。

### 4 地衣芽孢杆菌与肝病

肝硬化是一种慢性进行性肝脏感染,在中国大部分情况下是由肝炎引起的,但也有少部分是由酒精性肝病或血吸虫感染引起的。这种疾病的发生可能与长期酗酒、肝炎等有关,其重要并发症包括黄疸、肝功能衰竭等。肝硬化失代偿期患者常常会出现自发性细菌性腹膜炎,这种疾病可能会导致肝损伤,其发生率在肝硬化病人中可能达到3%~10%,而病死率则可能30%~50%<sup>[22]</sup>。研究表明,微生态失调与病情程度和炎症指标之间存在着密切的联系。地衣芽孢杆菌可以利用游离氧来促进肠道内需氧菌的增殖,进而大大减少酵母样菌、葡萄球菌等厌氧菌的数量,同时也为乳酸杆菌、双歧杆菌等厌氧菌提供了良好的繁殖环境,以此来有效减低肝脏毒性作用<sup>[23]</sup>。有报道表明,恩替卡韦结合地衣芽孢杆菌治疗乙肝肝硬化病人可以大大提高HBV-DNA的阴转率、HBeAg血清学转化率,减低HBsAg滴度,减轻炎症作用,改善病人肝肾机能,进而带来长期的显著疗效<sup>[24]</sup>。并且根据报道,整肠生联合盐酸小檗碱防治肝硬化SBP的疗效显著,它能够促使消化道厌氧条件的形成,利于正常菌群的成长,肠道益生菌能够增强肠黏膜中乳糖酶的活力,而且能够生成某些特殊的酶来修饰毒素受体,从而降低受体与毒素的相互作用,可以帮助恢复肝脏功能,减少肝衰竭及相关并发症的风险<sup>[25]</sup>。

地衣芽孢杆菌也可以显著改变非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素抵抗和瘦素抵抗,这或许与它们降低LPS的生成、控制TLR-4和NF- $\kappa$ B表现以及提高InsR表现相关<sup>[26]</sup>。并且地衣芽孢杆菌可以促进肠道蛋白质的表达,提高肠黏膜的透过性,降低内毒物的渗出,减缓肝功能脂肪变性,维护NAFLD肝肾功能,纠正肠道菌群紊乱,增强肠道屏障功能,从而有效改善NAFLD的症状<sup>[27]</sup>。

肝脏与消化道之间存在着密不可分的关系,形成了一个复杂的轴系,它在肝脏炎症、损伤、慢性肝纤维化和肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。Ren等<sup>[28]</sup>研究发现,通过肝肠轴的正反馈

调节,可以有效地改善移植肝的功能。慢性肝病人群的肠道黏膜长期处在缺氧和淤血状况,加之胃肠黏膜屏障受损,导致肠肝循环紊乱,容易导致消化道病原菌过量繁殖,影响病人的免疫力。此外,慢性肝病人群还容易出现消化道细菌移位,不仅可能导致细菌感染,还会刺激全身炎症反应,影响人体血液流动,大大增加肝性脑病的危险<sup>[29]</sup>。作为一种活性菌制剂,地衣芽孢杆菌能够抑制酵母菌、葡萄球菌等致病菌的繁殖,还能刺激双歧杆菌、消化链球菌、乳酸杆菌等微生物的生长发育,从而起到调整菌群均衡的目的,并且可以激发机体生成抗菌化学物质,有效地杀灭致病毒,增强肠黏膜的免疫力。

## 5 小结

地衣芽孢杆菌作为兼性厌氧内孢子繁殖细菌,广泛应用于畜禽养殖中,其可调节宿主肠道微生物区系结构,增强宿主免疫力和抗病力,促进营养物质的消化和吸收,并最终改善动物生长和生产性能<sup>[30]</sup>。地衣芽孢杆菌有着极强的耐受性,能够在恶劣的胃酸和肠道环境中产出抗菌肽、维生素(如钴胺、核黄素),并且可以调控宿主细菌群,有着很高的生物学防治能力。此外,它作为孢子形成菌,比一些益生菌更难被灭活<sup>[31]</sup>,因此可以广泛应用于消化道系统疾病,尤其是幽门螺杆菌感染、肝病、胃肠功能紊乱等,有着显著的疗效。但其长期服用是否有副作用,有待进一步深入探讨。

### 参考文献

- [1] Zeng Z, Zhang J, Li Y, et al. Probiotic Potential of *Bacillus licheniformis* and *Bacillus pumilus* Isolated from Tibetan Yaks, China[J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*,2022,14(3):579–594.
- [2] 王效芳.参苓白术散加减治疗慢性肠炎55例疗效观察[J].*中国肛肠病杂志*,2019,39(1):35–36.
- [3] 李在建,王怀山,赵京杨,等.芽孢杆菌对肥胖大鼠肠道微生物生态的影响[J].*江苏农业科学*,2017,45(18):162–165.
- [4] 赵建美,邹佳涵,庞晓晨.地衣芽孢杆菌对桥本甲状腺炎亚临床甲减患者甲状腺抗体的影响[J].*长治医学院学报*,2022,36(6):423–427.
- [5] 孙建娟,曾秋蓉,熊娜,等.地衣芽孢杆菌对2型糖尿病患者肠道微生态影响[J].*临床军医杂志*,2020,48(09):1076–1078.
- [6] 蔺小培,柳玉红,何刘媛,等.地衣芽孢杆菌对抗生素相关性腹泻患儿炎症因子和免疫功能的影响[J].*中国临床研究*,2022,35(6):775–778,783.
- [7] 司琳娜.美沙拉嗪联合整肠生治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析[J].*中国医药指南*,2017,15(14):161–162.
- [8] Olafur S. Palsson, William Whitehead, Hans Törnblom, et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom[J]. *Gastroenterology*,2020,158(5):1262–1273.
- [9] 钟宽.地衣芽孢杆菌颗粒与蒙脱石混悬液用于小儿腹泻治疗的临床疗效观察[J].*江西医药*,2022,57(9):1197–1199.
- [10] 李雪,邵长江,王淑芳.莫沙必利联合地衣芽孢杆菌治疗便秘型肠易激综合征的效果及安全性[J].*临床与病理杂志*,2022,42(11):2751–2756.
- [11] 吴菊花,顾侃茹,杨波.整肠生联合谷参对小儿腹泻型肠易激综合征的疗效分析[J].*宁夏医学杂志*,2021,43(3):252–254.
- [12] 高嵩.胃苏颗粒联合地衣芽孢杆菌活菌胶囊治疗功能性消化不良患者的效果[J].*中国民康医学*,2022,34(17):93–95,99.
- [13] 王基,尹锐锋,宋晓飞.地衣芽孢杆菌活菌胶囊配合莫沙必利治疗功能性便秘45例疗效观察[J].*中国肛肠病杂志*,2022,42(01):49–51.
- [14] 谭悦,郑长清.整肠生对溃疡性结肠炎小鼠肠上皮屏障的保护作用[J].*中国微生态学杂志*,2018,30(08):875–881+888.
- [15] 李军辉,黄璠,许晓虹,等.柳氮磺吡啶联合地衣芽孢杆菌对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子水平的影响[J].*药物评价研究*,2020,43(11):2280–2283.
- [16] 王澍琴,王学玲,王岚,等.地衣芽孢杆菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对血清IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 的影响[J].*中国现代医生*,2017,55(23):13–16.
- [17] 顾喜明.美沙拉嗪与整肠生对溃疡性结肠炎的疗效观察[J].*人人健康*,2020,(02):259.
- [18] 万维松,王乐,胡余昌,等.免疫组化染色与14C尿素呼气试验在幽门螺杆菌相关胃炎诊断中的比较[J].*临床与实*



- 验病理学杂志,2019,35(1):47-50.
- [19] Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, et al. Helicobacter pylori drug resistance: Therapy changes and challenges[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(8): 819-827.
- [20] 任乃刚, 陈伟, 彭勃, 等. 整肠生的作用机制及临床应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(9): 716-717, 720.
- [21] 陈鹏, 吴楠, 葛俊君, 等. 地衣芽孢杆菌联合幽门螺旋杆菌补救疗法的临床观察[J]. 医学信息, 2018, 31(23): 114-116.
- [22] Lutz P, Parcina M, Bekeredjian D, et al. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites[J]. Plos One, 2014, 9(4): e93909.
- [23] 张寒冰. 地衣芽孢杆菌治疗肝硬化患者的临床药效分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(22): 113-113.
- [24] 王周哲, 琚枫, 吴微. 恩替卡韦单用或联合益生菌治疗乙肝肝硬化远期疗效及对肝功能的影响研究[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2019, 0(2): 167-170.
- [25] 徐艳丽, 李晓欢, 陆许贞, 等. 盐酸小檗碱联合整肠生治疗肝硬化自发性腹膜炎患者的疗效[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(7): 659-660.
- [26] 宋献美, 吴晓东, 裴瑞, 等. 地衣芽孢杆菌对非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素及瘦素抵抗的影响[J]. 现代预防医学, 2019, 46(15): 2829-2833.
- [27] 宋献美, 吴晓东, 石科, 等. 地衣芽孢杆菌对非酒精性脂肪肝病的干预作用及对肠黏膜通透性的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(24): 4056-4059.
- [28] Ren Z, Cui G, Lu H, et al. Liver ischemic preconditioning improves intestinal microbiota following liver transplantation in rats through 16s rDNA based analysis of microbial structure shift[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e75950.
- [29] 邵祥稳, 潘月飞, 王启荣, 等. 整肠生胶囊联合质子泵抑制剂对慢性肝病患者肠道微生态的影响研究[J]. 吉林医学, 2021, 42(9): 2180-2182.
- [30] 宋柯, 崔振川, 李慧, 等. 地衣芽孢杆菌对黄羽肉鸡生长性能、免疫和抗氧化功能以及肠道菌群的影响[J]. 动物营养学报, 2023, 35(02): 865-873.
- [31] 施毅. 地衣芽孢杆菌与双歧杆菌治疗腹泻型肠易激综合征临床效果比较[J]. 上海医药, 2020, 41(20): 27-29.