



Nature Reviews Laue B , *et al* , 2015.03

▼ **Towards a more comprehensive  
concept for prebiotics** ▼



张建新



# 目录 ▶

- ▶ **第一部分** Introduction
- ▶ **第二部分** Problem of specificity
- ▶ **第三部分** Questions of the concept
- ▶ **第四部分** Proposed definition

# 第一部分



**第一部分** Introduction



Gut microbiota



Evolution of prebiotic concept



A

人类和动物胃肠道存在数以万亿肠道微生物——主要为细菌，还有古菌、真菌和原生动物等。

B

与寄主是共生关系，在营养吸收、抗感染、免疫系统的成熟、和宿主代谢方面起重要作用。

C

能产生胆汁酸衍生物、维生素、有机酸（支链脂肪酸、短链脂肪酸SCFAs）影响宿主局部或系统生理学。

D

另外，在感染和代谢或免疫疾病也起到作用。如 *Clostridium difficile* 和 *Campylobacter jejuni* 引起的感染、肠炎、结肠癌和肝癌、肥胖和糖尿病、营养不良、心血管病、自身免疫关节炎、慢性肾病、食物过敏等。

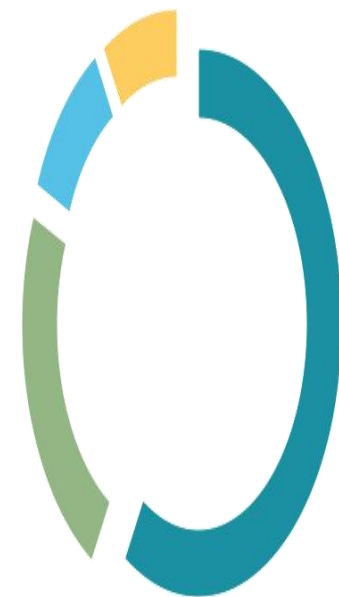
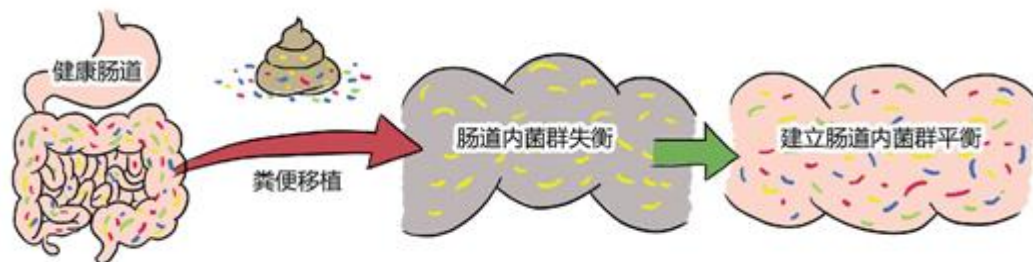


A

通过调节人类菌群提高健康的研究已发展一个多世纪。今天主要有两个治疗策略：**完全粪菌移植**和**为土著菌提供生长底物**，后者包含益生元的概念。

B

必须增加难消化性碳水化合物nondigestible substrates供应。有充分证据：一是现代西方饮食非消化性碳水化合物摄入比以前少得多，导致慢性病发生增加；二是细菌肠道代谢终产物SCFAs有有益的生理效应。





# Prebiotics

**Table 1 | Evolution of the prebiotic concept**

| Year | Definition  | Ingredients considered as prebiotics   | What changed?  | Reference   |
|------|---|--|--|---|
| 1995 | Nondigestible food ingredient that beneficially affects the host by selectively stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of bacteria in the colon, and thus improves host health | FOS  | NA   | Gibson & Roberfroid (1995) <sup>37</sup>                            |
| 2003 | Nondigestible substances that provide a beneficial physiological effect on the host by selectively stimulating the favourable growth or activity of a limited number of indigenous bacteria               | FOS<br>tGOS<br>Lactulose   | Extension of the original definition to include other body sites and not just the colon<br>Changed "improves host health" with "beneficial physiological effects"  | Reid et al. (2003) <sup>41</sup><br>ISAPP inaugural meeting         |
| 2004 | Selectively fermented ingredients that allow specific changes, both in the composition and/or activity in the gastrointestinal microflora that confer benefits upon host wellbeing and health             | Inulin<br>FOS<br>tGOS<br>Lactulose   | Extension of the original definition to include the entire gastrointestinal tract<br>First time that changes in "composition" were included, and the term "wellbeing"  | Gibson et al. (2004) <sup>108</sup>                                 |
| 2007 | Selectively fermented ingredient that allows specific changes, both in the composition and/or activity in the gastrointestinal microflora that confers benefits upon host wellbeing and health            | Inulin<br>tGOS   | Made no changes to the definition, but specifically stated that only two dietary oligosaccharides fulfil the criteria for prebiotic classification   | Roberfroid (2007) <sup>71</sup>                                     |
| 2008 | Nonviable food component that confers a health benefit on the host associated with modulation of the microbiota   | Inulin<br>FOS, GOS, SOS, XOS, IMO, lactulose, pyrodextrins, dietary fibres, resistant starches, other nondigestible oligosaccharides | Removes the selectivity criterion and the limitation to the gastrointestinal tract<br>Replaces causality by association<br>Does not require the prebiotic to be fermented or metabolized by the gut microbes, and therefore does not distinguish among substances that modulate gut microbiota composition solely through an inhibitory action<br>As a consequence, antibiotics would be prebiotics according to this definition | FAO meeting (2008) <sup>51</sup>                                    |
| 2010 | Dietary prebiotic: a selectively fermented ingredient that results in specific changes in the composition and/or activity of the gastrointestinal microbiota, thus conferring benefit(s) upon host health | Inulin<br>FOS<br>tGOS<br>Lactulose<br>Candidate prebiotics are listed  | Specifically referred to dietary prebiotics (that target the gastrointestinal tract)<br>Focus on health with no mention of "wellbeing"<br>Continues to adhere to "selective fermentation" in disagreement to the FAO definition  | Gibson et al. (2010) <sup>52</sup><br>6 <sup>th</sup> ISAPP meeting |





# Prebiotics

| 年份   | 定义   | 益生元种类  | 定义变化  | 文献   |
|------|--|--|---|--|
| 1995 | 难消化性食物，通过 <b>选择性</b> 刺激少数 <b>结肠细菌</b> 的生长或活性，对宿主产生有益影响，从而提高宿主健康      | FOS低聚果糖  |   | Gibson&Roberfried(1995)                                  |
| 2003 | 难消化性底物，通过 <b>选择性</b> 刺激少数 <b>土著细菌</b> 的生长或活性，对宿主产生有益的 <b>生理影响</b>    | FOS<br>tGOS反式低聚半乳糖<br>Lactulose半乳糖苷果糖  | 由结肠扩大到机体其他部位；由提高宿主健康改成有益的生理影响。                  | Reid <i>et al</i> 2003<br><b>ISAPP</b> inaugural meeting |
| 2004 | <b>选择性</b> 发酵成分，能 <b>特异性</b> 改变 <b>胃肠道微生物组成</b> 或活性，有益于宿主健康          | Inulin菊粉<br>FOS tGOS Lactulose   | 由结肠变为胃肠道，首次提出微生物组成。                             | Gibson2004   |
| 2007 | 同上   | Inulin<br>FOS  | 定义无变化，但认为只有两种寡糖满足定义要求                           | Roberfried2007   |
| 2008 | 难消化食物成分，通过调节微生物菌群，有益于宿主健康  | Inulin FOS, GOS, SOS大豆低聚糖, XOS低聚木糖, IMO异麦芽果糖, actulose, pyrodextrins 焦糊精, dietary fibres, resistant starches, other nondigestible oligosaccharides | 去掉选择性和胃肠道限制，不再要求被发酵或代谢。按照这定义， <b>抗生素</b> 也属于益生元 | FAO meeting 2008   |
| 2010 | <b>膳食</b> 益生元：能被胃肠道微生物 <b>选择性</b> 发酵， <b>特异</b> 改变其组成和/或活性，从而有益于宿主健康 | Inulin<br>FOS<br>tGOS<br>Lactulose   | 强调膳食益生元，能被选择性发酵，与FAO不一致                         | Gibson2010<br>6 <sup>th</sup> ISAPP meeting              |



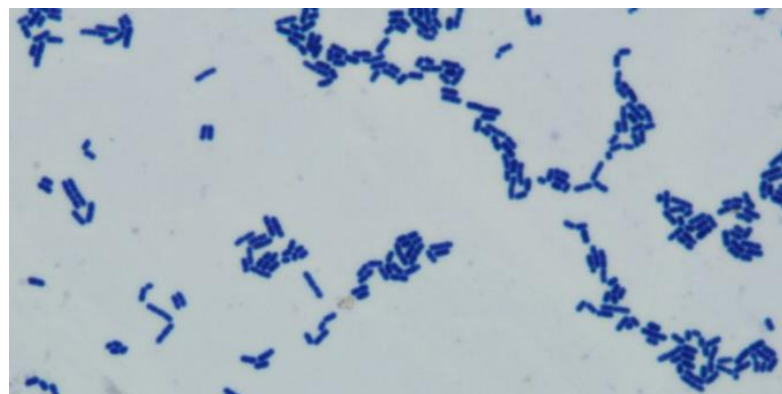
# Prebiotics

A

现在益生元定义强调难消化性食物成分或底物，能选择性或特异被胃肠道有益微生物发酵，促进其生长和/或活性，从而提高宿主健康。

B

这里“选择性或特异性”主要指双歧杆菌和乳酸菌。这是受纯培养技术限制，与用现代微生物组学技术研究结果不一致，因此提出修改益生元定义建议。







# Prebiotics

| 年份   | 定义   | 益生元种类  | 定义变化  | 文献   |
|------|--|--|---|--|
| 1995 | 非消化性食物，通过选择性刺激少数 <b>结肠细菌</b> 的生长或活性，对宿主产生有益影响，从而提高宿主健康   | FOS低聚果糖  |   | Gibson&Roberfriod(1995)                                  |
| 2003 | 非消化性底物，通过选择性刺激少数 <b>土著细菌</b> 的生长或活性，对宿主产生有益的 <b>生理影响</b> | FOS<br>tGOS反式低聚半乳糖<br>Lactulose半乳糖苷果糖  | 由结肠扩大到机体其他部位；由提高宿主健康改成有益的生理影响。                  | Reid <i>et al</i> 2003<br><b>ISAPP</b> inaugural meeting |
| 2004 | 选择性发酵成分，能特异性改变 <b>胃肠道微生物组成</b> 或活性，有益于宿主健康               | Inulin菊粉<br>FOS tGOS Lactulose   | 由结肠变为胃肠道，首次提出微生物组成。                             | Gibson2004   |
| 2007 | 同上   | Inulin<br>FOS  | 定义无变化，但认为只有两种寡糖满足定义要求                           | Roberfriod2007   |
| 2008 | 非消化食物成分，通过调节微生物菌群，有益于宿主健康                                | Inulin FOS, GOS, SOS大豆低聚糖, XOS低聚木糖, IMO异麦芽果糖, actulose, pyrodextrins 焦糊精, dietary fibres, resistant starches, other nondigestible oligosaccharides | 去掉选择性和胃肠道限制，不再要求被发酵或代谢。按照这定义， <b>抗生素</b> 也属于益生元 | FAO meeting 2008   |
| 2010 | <b>膳食</b> 益生元：能被胃肠道微生物选择性发酵，特异改变其组成和/或活性，从而有益于宿主健康       | Inulin<br>FOS<br>tGOS<br>Lactulose   | 强调膳食益生元，能被选择性发酵，与FAO不一致                         | Gibson2010<br>6 <sup>th</sup> ISAPP meeting              |

# 第二部分



## 第二部分 Problem of specificity



Reliable differentiation



Importance of Diversity



Key metabolic benefits



Specificity of established prebiotics

A

有益和有害的肠道微生物的区分没有达成一致意见。

B

一般认为双歧杆菌和乳酸菌（有时真杆菌属和罗斯氏菌）是有益的，而拟杆菌和梭菌是有害的。但是一方面研究者意见不一致，另一方面也发现梭菌也有益生作用，如结肠炎和过敏。

C

目前也发现了一些新的具有益生作用的微生物，如 *Akkermansia muciniphila* 和 *Faecalibacterium prausnitzii*。

D

作者认为肠道共生微生物对宿主影响取决于特定环境，如宿主状态、基因型、饮食和生活方式等。有益菌在条件发生变化时也会变成有害菌。因此，建立在“good versus evil”基础上的益生元概念已经过时了。



A

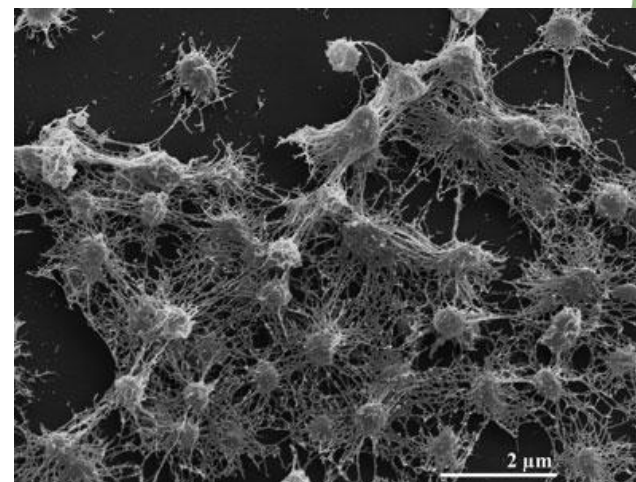
2013年，比利时Everard的研究发现，消化道细菌 *Akkermansia muciniphila* 可能在维持消化道粘膜屏障和防止肥胖相关代谢疾病方面起到了一个关键的作用。

B

生活在消化道的营养丰富的粘液层的主要的细菌 *A. muciniphila* 的丰富程度在肥胖和II型糖尿病小鼠体内减少了。这些小鼠服用低聚果糖益生元 ( oligofructose prebiotics ) 能恢复该菌的丰富程度。

C

Khan MT2012年发现 *Faecalibacterium prausnitzii* 能发酵膳食纤维产生丁酸和短链脂肪酸。



# ▶ Importance of diversity

A

维持肠道微生物丰富的多样性对机体健康和肠道内环境稳定是非常必要的。

B

研究发现，微生物种类多样性或基因丰度的减少，导致肥胖、肠炎和艰难梭菌感染等疾病的发生。

C

通过粪菌移植回复肠道微生物的多样性，对艰难梭菌感染和提高胰岛素敏感性是有效果的。

D

因此，根据现在益生元概念，只是肠道生态系统中特定的几种有益菌是不可能对宿主产生益生作用的。



## ▶ Key metabolic benefits

A

益生元发挥益生作用的主要机制是产生短链脂肪酸（SCFAs），它具有抗微生物活性，能降低肠道pH，排除病原菌。此外，还有有益的生理代谢和免疫效果。

B

双歧杆菌和乳酸菌主要产生对健康有效的乳酸和乙酸。但是，它们不产生丁酸和丙酸（SCFAs），这两种SCFAs对系统免疫和生理代谢有很高的益生作用，主要由梭菌、拟杆菌门和Negativicutes产生。

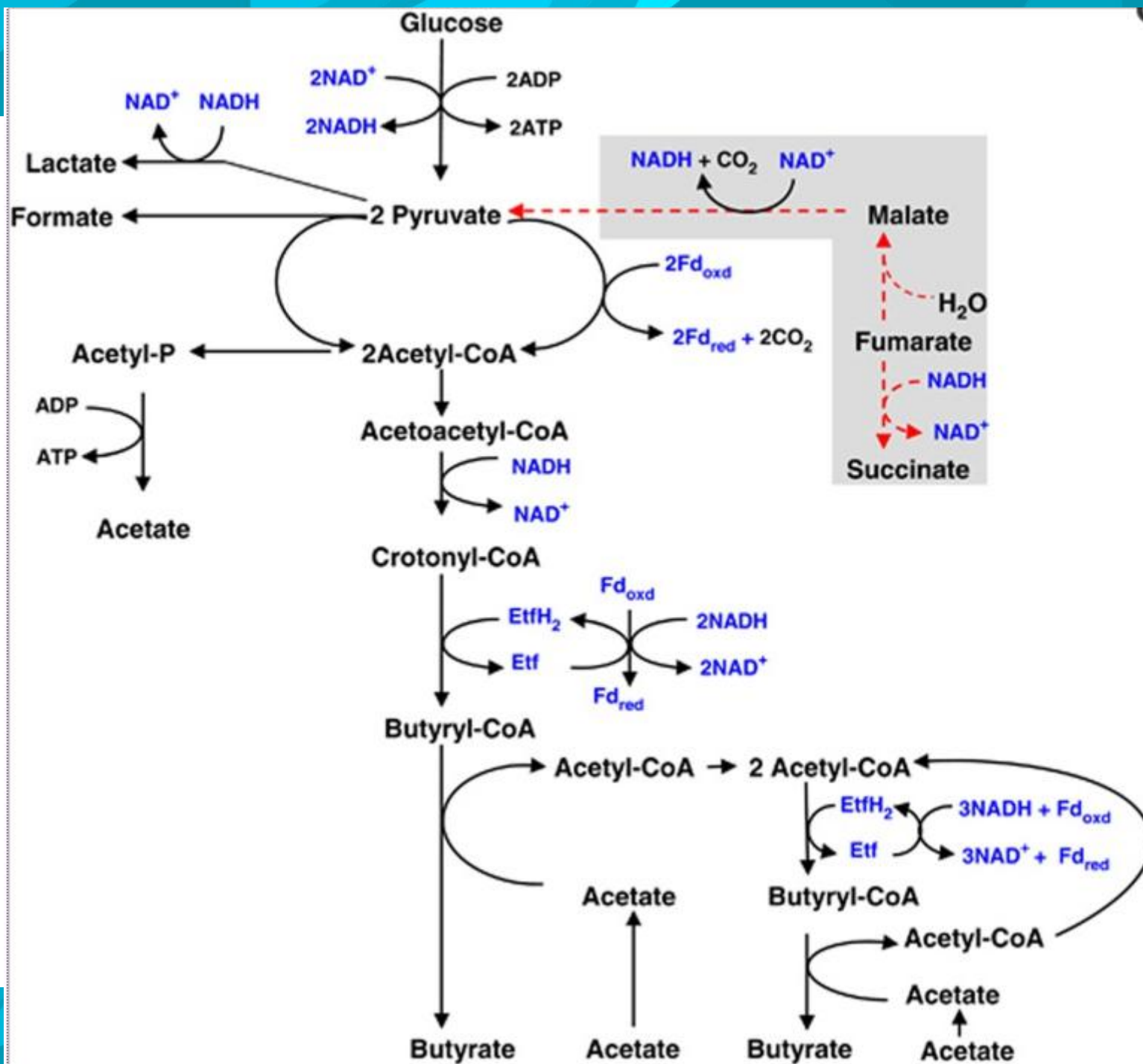
C

尽管抗性淀粉、果胶、阿拉伯木聚糖等碳水化合物能被完全发酵，也能诱导SCFA合成，有益于宿主。

D

因此，益生元被双歧杆菌和乳酸菌选择性发酵的概念是狭隘的，完全发酵的碳水化合物和益生元有相似的益生生理作用，SCFAs可能通过相似的机制产生。





# ▶ Specificity of established prebiotics

A

2007年，Roberfroid认为，按2004年益生元概念，只有菊粉（inulin）和反式低聚半乳糖（tGOS）符合定义的要求。

B

过去的10年，二代测序技术和基因芯片技术出现，使肠道微生物群体研究成为可能。这些技术运用揭示益生元不只是局限于影响几种肠道微生物的组成和活性。

C

例1：给肥胖小鼠饲喂FOS或Inulin，会大大影响肠道微生物生态系统和改变102个分类单元的丰度。

D

例2：所谓的双歧因子GOS，2012年，Maathuis等用<sup>13</sup>C标记研究发现，GOS不但能被多种双歧杆菌和乳酸菌发酵，还能被肠杆菌科和克雷伯氏菌属利用。





# ▶ Specificity of established prebiotics

A

例3：2012年，Serino等在小鼠高脂肪饲料中添加GOS，结果是降低了放线菌门的数量。

B

例4：2014年，Furuse给肝损伤的小鼠饲喂GOS，提高了双歧杆菌科 Bifidobacteriaceae、梭菌科 Clostridiales Incertae Sedis XIV、紫单胞菌科 Porphyromonadaceae 的数量。

C

因此，被已确定益生元诱导引起微生物变化没有严格的选择性。实际上，按现在益生元定义要求，所有碳水化合物都排除在外了。



# ▶ Specificity of established prebiotics

A

例3：2012年，Serino等在小鼠高脂肪饲料中添加GOS，结果是降低了放线菌门的数量。

B

例4：2014年，Furuse给肝损伤的小鼠饲喂GOS，提高了双歧杆菌科 Bifidobacteriaceae、梭菌科 Clostridiales Incertae Sedis XIV、紫单胞菌科 Porphyromonadaceae 的数量。

C

因此，被已确定益生元诱导引起微生物变化没有严格的选择性。实际上，按现在益生元定义要求，所有碳水化合物都排除在外了。



# 第三部分



## 第三部分 Questions on the concept



Restriction to the gut ?



Is fermentation a requirement?



Restriction to carbohydrate?



Substantiation of prebiotics action?

# ▶ Restriction to the gut ?

A

益生元是限制在肠道还是延伸到身体其他部位是该领域争论的问题之一。身体其他部位也寄存大量微生物，并且对身体的健康也有影响，而原始的定义只限制于胃肠道，还建议该物质能到达大肠。

B

作者认为保留该属性，即益生元专指对肠道微生物有益生作用。



# ▶ Is fermentation a requirement ?

A

发酵也是益生元讨论焦点之一。益生元的生理影响主要由于发酵作用，尤其是SCFAs。

B

2013年，Cox建议非发酵膳食纤维-羟丙基甲基纤维素hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)可作为益生元。因为，它能调节肥胖小鼠肠道微生物的组成。

C

也有相反例子，Cani证实非发酵微晶纤维素相比FOS几乎对肥胖小鼠的生理代谢几乎没有影响。

D

作者认为，目前还没有利用太多实验证明益生元不通过肠道微生物的发酵提高宿主健康。



# ▶ Is fermentation a requirement ?

A

**发酵本质是有机碳代替氧气作为终端电子受体。**一些难消化的成分可能被微生物在肠道用其他方式代谢，而不只是局限于“发酵”。

B

作者认为，益生元被肠道微生物代谢是必需的属性。因为，它能把抗生素排除在外。抗生素能影响肠道微生物的组成，但是不能被其代谢。

C

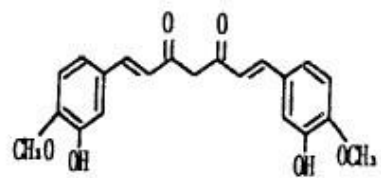
益生元也有不通过发酵的益生作用，如抗粘附或直接的免疫调节。但作者认为，这些影响对肠道微生物没有作用，不是所谓的益生元本身的影响。

D

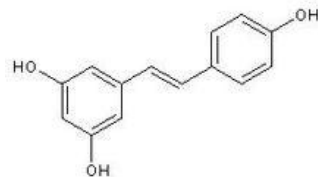
益生元对肠道微生物的影响是首要的，但不能排除有其他的生物活性作用。



# Restriction to carbohydrate ?



姜黄素



A

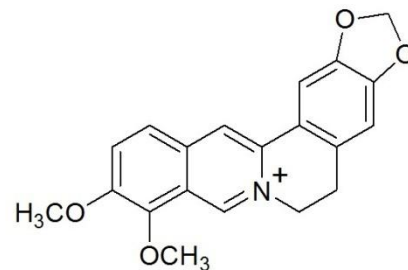
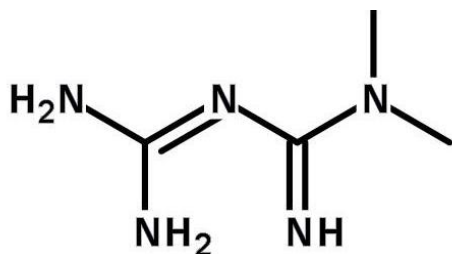
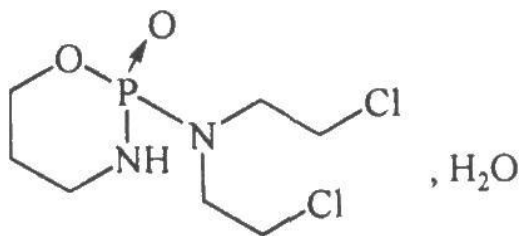
目前发现的益生元都是碳水化合物，但益生元的先前所有定义都没有把益生元局限于“碳水化合物”。现在，也有实验证明一些非碳水化合物也具有益生作用。

B

多酚类化合物如姜黄素 ( curcumin ) 和白藜芦醇 ( resveratrol ) 能被肠道微生物代谢，明显提高 *Akkermansia* spp., bifidobacteria 和 lactobacilli 的水平。

C

另外还发现，三种用于治疗的药物分子—环磷酰胺、二甲双胍和黄连素 (cyclophosphamide, metformin and berberine) 能调节肠道微生物组成，刺激一些有益菌生长。但要进一步研究和讨论这些药物能否被列入益生元范围。



# ▶ Substantiation of prebiotics action ?

A

根据益生元定义，一种益生元必须对宿主有益。因此活体实验是非常重要的，尽管有各种可接受的其它实验方案。

B

作者支持进行双盲、随机和安慰剂控制的临床实验。要有足够的样本量和可验证是最终指标。

C

建立益生元调节肠道微生物和有益的生理影响之间的关系更有挑战性，即二者相关性，而不是因果关系。目前，还没有满意结果。





# 第四部分



**第四部分** Our proposition for a definition



Proposed definition



Definition of prebiotic effect



Gains and inspiration

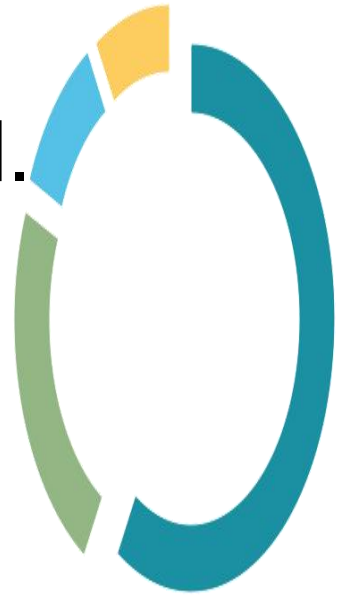


# Proposed definition

|      | Definition   | Substantiation of prebiotic effect  | Compounds  |
|------|--|---|--|
| 2010 | A selectively* fermented ingredient that results in specific changes in the composition and/or activity of the gastrointestinal microbiota, thus conferring benefit(s) upon host health <sup>52</sup>          | Selectivity of effect on gut microbiota should be established <i>in vivo</i> using most up-to-date technology<br>Health effects, or at least physiological effects, should be established in controlled trials and correlated with selective changes in gut microbiota composition or activity  | Inulin<br>FOS<br>tGOS<br>Lactulose   |
|      | ↓  | ↓   | ↓  |
| 2015 | A nondigestible compound that, through its metabolism by microorganisms in the gut, modulates composition and/or activity of the gut microbiota, thus conferring a beneficial physiological effect on the host | The degree to which the effect of the prebiotic on composition and/or activity is "selective" is not a criterion<br>The burden of proof for health claims does not change<br>Definition places more focus on the causal link between the microbial metabolism of the compound, the resulting modulation of the gut microbiota, and the beneficial physiological effects | Inulin<br>FOS<br>tGOS<br>Human milk oligosaccharides<br><b>Candidate prebiotics?†</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Resistant starch</li><li>▪ Pectin</li><li>▪ Arabinoxylan</li><li>▪ Whole grains</li><li>▪ Various dietary fibres</li><li>▪ Noncarbohydrates that exert their action through a modulation of the gut microbiota</li></ul> |

A

a prebiotic effect is the beneficial physiological outcome that arises from the modulation of the composition and/or activity of the gut microbiota through the metabolization of a nondigestible compound.





# Gains and inspiration

A

深刻理解益生元的概念、发展历史、适用范围及作用机制。另外，对益生菌概念和种类也有了深入了解。

B

疑惑：调节肠道微生物是添加几种益生菌还是添加益生元更好？

C

在水产动物研究结果如何？





谢谢聆听 请多指教