·生命科学与新药探索·

二代益生菌的肠道定殖影响因素及其作用机制研究进展

易丽菁，叶萌，高向东，虞菊萍 *，刘玮 **

（中国药科大学生命科学与技术学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 二代益生菌来源于可干预人类疾病的肠道微生物群，是目前治疗肠道炎症、免疫功能障碍、代谢紊乱及癌症的新型候选药物之一。针对二代益生菌开发的多个生物药已进入临床前或临床研究，然而疗效不足、剂量不可控等问题是二代益生菌开发成药物的难点，使二代益生菌可控的肠道定殖是解决上述难点问题的关键。综述基于药物研发的二代益生菌的临床进展，重点关注影响其定殖的因素及作用机制，并对增强二代益生菌肠道适应力的策略进行总结，为解决目前二代益生菌临床开发中的问题提供参考。

[关键词] 二代益生菌；工程益生菌；定殖；生态位

[中图分类号] R37 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）06-0449-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250033

Recent Advances in the Research on Factors Influencing the Intestinal Colonization of Next Generation Probiotics and Their Mechanisms

YI Lijing, YE Meng, GAO Xiangdong, YU Juping, LIU Wei

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Derived from gut microbiota that can intervene in human diseases, next generation probiotics are one of the novel drug candidates available for the treatment of intestinal inflammation, immune dysfunction, metabolic disorders and cancer. Several biopharmaceuticals developed for next generation probiotics have entered the stage of preclinical or clinical studies, however, insufficient efficacy and uncontrollable dosage are the challenges in the development of next generation probiotics into drugs. To solve these problems, intestinal colonization making next generation probiotics controllable is a possible way. This review introduces the clinical progress of next generation probiotics based on drug development, focusing on the factors and their mechanisms affecting the intestinal colonization of next generation probiotics, and summarizes the strategies to enhance the intestinal resilience of next generation probiotics, aiming to provide some ideas for solving the current problems in clinical development of next generation probiotics.

[Key words] next generation probiotic; genetically modified microorganism; colonization; ecological niche

二代益生菌（next generation probiotics，NGPs）指从肠道微生物组中分离出来的菌株，根据其生物学效应进行开发，应用于疾病治疗，国际上也将其称作活体生物药（live biotherapeutic products，LBPs）[1]。不同于传统益生菌多用作膳食补充剂和保健品，NGPs 具有改善肠道环境、减轻炎症、调节代谢、改善宿主免疫等功能，成为治疗多种慢性疾病及癌症的候选开发底盘之一。慢性疾病诸如肥胖、糖尿病、炎症性肠病、非酒精性脂肪肝等，目前治疗该类疾病的临床药物治疗周期长，需长期给药，无法根治，易造成耐药性，导致病情反复，给患者的身心及经济带来一定影响，LBPs 的出现为这类疾病的治疗提供了新的思路。

接受日期：2024-06-28

基金项目：国家重点研发计划（No. 2018YFA0902000）

* 通信作者：虞菊萍，博士，讲师

研究方向：糖类药物的制备分析及构效关系研究

E-mail：jp.yu@cpu.edu.cn

** 通信作者：刘玮，副教授，博士生导师

研究方向：糖类及活体生物药创新药物的研发

E-mail：liuwei@cpu.edu.cn

NGPs 药物临床结果喜忧参半，部分益生菌实验后期普遍出现疗效受限的现象。益生菌必须有一定数量的活菌到达肠道，才能影响肠道生理代谢。多项研究数据表明，益生菌的稳定持久植入是其发挥疗效的关键。例如，复发性艰难梭菌感染的治疗效果取决于所递送的厚壁菌门菌株的稳定植入[2]。以往常通过抗生素疗法加强益生菌定殖，导致出现菌群紊乱及耐药性现象。为了在不引起菌群紊乱的情况下使 NGPs 到达肠道并长时间发挥功能，菌株需要在肠道定殖。然而 NGPs 通过口服进入体内，到达病灶前需面临来自宿主和肠道原始菌群的威胁，故增强 NGPs 肠道适应力是非常必要的。本文对影响 NGPs 肠道定殖的因素及其作用机制进行重点概述，总结了目前提高 NGPs 肠道适应力的策略，为解决 NGPs 临床开发中疗效受限的问题提供思路。

1 基于药物研发的二代益生菌

多项研究发现，肠道菌群在人类疾病发生发展过程中起关键作用，超过 25 种免疫代谢疾病与体内

菌群丰度相关，特定菌株对炎症、肿瘤和代谢性疾病具有更好的改善能力，菌群干预成为一种潜在的治疗选择。目前 NGPs 的研发主要集中在癌症及重大慢性疾病包括代谢性疾病、消化系统疾病和神经退行性疾病等领域[3]。

将肠道微生物研发成 NGPs 主要有以下 2 种策略：第 1 种策略是与传统益生菌一样，通过发现特定菌株的存在与健康表型的关系，探究该菌株给予足够剂量时是否重现健康表型。例如根据脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*，*B. fragilis*）的调节肠道环境、修复黏膜屏障等生理功能，广州知易生物公司开发的候选药物 SK08 采用 *B. fragilis* 治疗腹泻型肠易激综合征（irritable bowel syndrome with predominant diarrhea，IBS-D），Ⅱ期临床试验评估了 *B. fragilis* 的安全性和耐受性。第 2 种策略是将益生菌开发为递送效应分子的载体，通过菌株原位表达效应分子治疗特定疾病。例如 Precigen ActoBio 公司以乳酸乳球菌（*Lactococcus lactis*，*L. lactis*）为递送载体，通过基因改造使其将人胰岛素原和白细胞介素-10（interleukin 10，IL-10）递送至胃肠道黏膜部位治疗 1 型糖尿病，实现药物的非病毒递送。候选药物 AG019 的Ⅰ期临床试验结果显示，不论是单药治疗还是与靶向 CD3 的抗体泰普利单抗（teplizumab）联用，均表现出良好的代谢与免疫应答和安全性[4]。

目前临床 NGPs 药物开发已有千个，进入临床研究阶段的有近百个，其中多为原始肠道菌株单菌或复合菌以改善慢性疾病，工程益生菌（genetically modified microorganism，GMM）多用来呈递效应分子（如酶、功能蛋白等）治疗特定疾病，包括实体瘤、高血氨症等[5]。

表 1 总结了目前有望发展成 NGPs 的关键菌株，覆盖多个菌门，多种作用机制，针对多种疾病具有改善功能。2017 年有研究系统回顾并展望了 NGPs 的临床价值，其中在研的嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*，*A. muciniphila*）、普氏粪杆菌（*Faecalibacterium prausnitzii*，*F. prausnitzii*）、*B. fragilis* 这 3 种菌株获得极大关注，同时肯定了 GMMs 在实现个性化治疗的巨大潜力[1]。后续研究也显示了 *A. muciniphila*、*F. prausnitzii*、*B. fragilis* 及工程菌的药物研发前景[6]。

表 1 潜在二代益生菌研究情况

Table 1 Studies of potential next generation probiotics

菌门	菌株	作用机制	临床适应证	研究阶段
疣微菌门	*Akkermansia muciniphila*	增强黏膜屏障，免疫调节	癌症、炎症性肠病	Ⅰ期临床
厚壁菌门	*Faecalibacterium prausnitzii*	免疫调节	结直肠癌、炎症性肠病	Ⅰ期临床
拟杆菌门	*Bacteroides fragilis*	免疫调节	腹泻型肠易激综合征、癌症、溃疡性结肠炎	Ⅲ期临床
拟杆菌门	*Bacteroides xylanisolvens*	代谢调节	非酒精性脂肪肝	临床前研究
拟杆菌门	*Bacteroides ovatus*	代谢调节	结肠炎	Ⅱ期临床
拟杆菌门	*Bacteroides dorei*	免疫调节	实体瘤	Ⅰ期临床
拟杆菌门	*Bacteroides uniformis*	免疫调节	实体瘤	Ⅰ期临床
拟杆菌门	*Bacteroides vulgatus*	代谢调节	脂肪肝	基础研究
拟杆菌门	*Bacteroides acidifaciens*	免疫调节，增强黏膜屏障	结肠炎、糖尿病	基础研究
厚壁菌门	*Bifidobacterium longum subspecies infantis*	免疫调节	婴儿肠道发育	Ⅱ期临床
厚壁菌门	*Christensenella minuta*	免疫调节，增强黏膜屏障	代谢综合征	Ⅰ期临床
放线菌门	*Collinsella aerofaciens*	代谢调节	代谢综合征	基础研究
厚壁菌门	*Clostridium butyricum*	免疫调节	癌症	Ⅰ期临床

1.1 嗜黏蛋白阿克曼菌

嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*，*A. muciniphila*）为椭圆形革兰阴性厌氧菌，属于 *Akkermansiaceae* 家族，占人体微生物组的 1%~5%，是目前最热门的 NGPs 候选者之一[7]。*A. muciniphila* 定殖于胃肠道的黏膜层，分解宿主分泌的黏蛋白维持自身，触发宿主代谢和免疫反应。虽然 *A. muciniphila* 以黏蛋白为能量来源，但大量研究显示，*A. muciniphila* 能增加肠道黏液层厚度、稳定性及肠道屏障的完整性，在改善代谢类疾病、心血管疾病、感染性疾病、神经系统疾病和癌症等一系列疾病中发挥了重要作用。目前已有 71 组以 *A. muciniphila* 菌为主开发的候选药物，其中 Bloom Science 公司的候选药物 BL-001 正处于Ⅰ期临床开发阶段，可用于治疗 Dravet 综合征。研究发现，*A. muciniphila* 无论活菌还是灭活菌株，在人体口服剂量达到 1×10^{10} CFU 时仍然安全[8]。基于 *A. muciniphila* 的安全性欧洲食品安全局于 2021 年批准其用作新型食品。

1.2 普氏粪杆菌

普氏粪杆菌（*Faecalibacterium prausnitzii*，*F. prausnitzii*）为杆状嗜温革兰阳性专性厌氧菌，属于

厚壁菌门，约占健康人体微生物群的 5%，主要产生丁酸盐，具有成为 NGPs 的潜力。丁酸盐通过降低促炎细胞因子 IL-12 和干扰素 γ（interferon γ，IFN-γ）的表达，增强抗炎细胞因子 IL-10 的分泌来调节宿主免疫[9]。转录组研究分析发现，克罗恩病患者肠道内缺乏 *F. prausnitzii*，该菌株通过抑制炎症反应、改善肠道屏障和促进调节性 T 细胞分化可改善结肠炎症状，具有抗结直肠癌（colorectal cancer，CRC）和抗炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）的作用[10]。*F. prausnitzii* 已进行的多种动物实验以评估其作为益生菌的潜力。一组人体粪便基因组学测序研究数据显示，*F. prausnitzii* 与冠心病（coronary artery disease，CAD）发病率之间存在显著负相关，*F. prausnitzii* 可减轻炎症并对 *ApoE*$^{-/-}$ 小鼠表现出改善动脉粥样硬化的作用[11]。目前已有 33 种以 *F. prausnitzii* 为主的候选开发药物，其中 Exeliom Biosciences 公司开发的 EXL-01 以 *F. prausnitzii* 单一菌株为有效成分，通过诱导单核细胞和名为 DP8 的特定调节性 T 细胞亚群大量表达 IL-10 抗炎细胞因子可用于治疗克罗恩病，目前 EXL-01 正处于Ⅰ期临床研究阶段。

1.3 脆弱拟杆菌

脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*，*B. fragilis*）为圆杆状革兰阴性专性厌氧菌，属于拟杆菌门，主要定殖于肠道黏膜表面，约占健康人体微生物群的 1%。*B. fragilis* 可分为 2 种亚型：非毒素性脆弱拟杆菌（nontoxigenic Bacteroides fragilis，NTBF）和肠毒素性脆弱拟杆菌（enterotoxigenic Bacteroides fragilis，ETBF）。ETBF 菌株具有致病性，可诱发代谢类疾病和肠道疾病。NTBF 菌株属于有益菌，可通过种间竞争拮抗 ETBF，并释放有益分子如荚膜多糖 A（polysaccharide A，PSA）等促进肠道健康。研究发现，NTBF 菌株在多种疾病发生发展中发挥重要作用。例如 NTBF 菌株的肠道定殖可用于预防 ETBF 菌株诱发的结肠炎[12]。*B. fragilis* 抑制艰难梭菌（*Clostridium difficile*，*C. difficile*）黏附，抵抗病原体侵入，改善肠道屏障完整性[13]。迄今已有 37 个以 *B. fragilis* 为主要成分的活体生物药开发。其中 SK-08 正处于Ⅲ期临床研究阶段。该产品为 *B. fragilis* 菌株 ZY-132，作为全球首个基于 *Bacteroides fragilis* 开发的活体生物药，可用于治疗 IBS-D。此外，SK-08 已获批多个适应证的临床许可包括溃疡性结肠炎和肿瘤，有望成为国内首个上市的活体生物药。SK-08 的临床结果一定程度上证明了 *B.fragilis* 作为 NGPs 的安全性。知易生物新推出的 SK-10 也正处于治疗化疗引起的腹泻（chemotherapy induced diarrhea，CID）的Ⅰ期临床开发阶段。

除 *A. muciniphila*、*F. prausnitzii*、*B. fragilis* 外，卵形拟杆菌（*Bacteroides ovatus*，*B. ovatus*）、多形拟杆菌（*Bacteroides thetaiotaomicron*，*B. thetaiotaomicron*）、解木聚糖拟杆菌（*Bacteroides xylanisolvens*，*B. xylanisolvens*）等拟杆菌属成员也具有成为 NGPs 的潜力，在改善肠道炎症、调节肠道环境、增强免疫等方面具有重要作用。同时研究发现，拟杆菌属成员强大的多糖利用能力有助于其肠道定殖。

1.4 工程益生菌

除原始肠道共生细菌外，GMMs 也在 NGPs 赛道中快速发展。GMMs 通过基因工程改造后作为递送载体，分泌治疗蛋白、递送抗原、感应肠道环境、调节免疫系统和代谢有害物质，克服目前多数生物药制作成本高、半衰期短、递送受限等问题[14]。选择 NGPs 的最佳底盘需要考虑很多因素，包括基因编辑技术的成熟性、人体使用安全性、在肠道环境中的稳定性、翻译后修饰的必要性、底盘细菌定殖能力等。

GMMs 来源广泛，其中使用最多的主要为大肠埃希菌（*Escherichia coli* Nissle1917，EcN）和乳酸菌（lactic acid bacteria，LAB）。表 2 系统总结了部分工程菌疗法的临床进展，EcN 具有成熟的基因编辑工具，包括稳定的基因导入系统、成簇规律间隔短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR）技术等，通过基因改造使其灵活应用于多种疾病治疗。例如 Synlogic 公司以 EcN 为底盘，工程化改造 EcN，推出 SYNB 系列候选药物，旨在治疗苯丙酮尿症（phenylketonuria，PKU）、高氨血症、高胱氨酸尿症、肿瘤和肠道高草酸尿等疾病[14]。研究人员还设计改造 EcN 用于治疗神经递质疾病、病原体感染等。例如，基因改造 EcN 使其过表达 *gadB* 基因以产生高浓度的 γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）[15]。设计 EcN 用于感应肠道炎症环境下的四硫酸盐，诱导产生微蛋白 H47，抑制沙门菌生长[16]。改造 EcN 表达胆汁盐水解酶，抑制艰难梭菌感染[17]。LAB 分泌系统发达，通过导入穿梭质粒或利用 cre-lox 工具等将目的基因整合入基因组，用于分泌表达多种治疗分子。例如 Aurealis Therapeutics 公司以 *L. lactis* 为底盘，改造底盘细菌合成多种人类治疗蛋白因子，其主推候选药物 AUP-16 正处于Ⅲ期临床阶段，通过表达人类碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）、IL-4 和巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony stimulating factor，mCSF）用于治疗糖尿病足溃疡、下肢静脉溃疡、压力性溃疡等慢性伤口[18]。Ilya Pharma 公司开发趋化因子基因疗法改善糖尿病患

者的伤口愈合，其候选药物 ILP100 以 *L. lactis* 作为递送载体，表达人类趋化因子 CXC 配体 CXCL12 并直接将趋化因子 CXC 配体 CXCL12 递送至患病部位，从而减轻炎症并加速伤口愈合 [19]。

表 2 部分工程益生菌疗法的临床进展

Table 2 Clinical advances in partially engineered probiotic therapies

名称	底盘菌株	效应分子	作用机制	临床适应证	临床进展
AG019	*Lactococcus lactis*	hPINS、hIL-10	减少对胰岛素生成细胞的破坏，改善内源性胰岛素生成	1 型糖尿病	Ⅰb/Ⅱa 期临床
AG017	*Lactococcus lactis*	醇溶蛋白肽	调节免疫反应，逆转麸质敏感性	乳糜泻	Ⅰb/Ⅱa 期临床
LBP01	*Lactococcus lactis*	bFGF、IL-4、mCSF	调控免疫，诱导 M2 巨噬细胞极化，再生血管等	糖尿病足溃疡	Ⅱ 期临床
ILP100	*Lactococcus lactis*	CXCL12	减轻炎症，促进伤口愈合	糖尿病足溃疡	临床前研究
CBT102	*Escherichia coli* Nissle1917	苯丙氨酸代谢酶	降解苯丙氨酸	苯丙酮尿症	临床前研究
NOV001	*Bacteroides ovatus*		代谢草酸	高草酸尿症	Ⅱ 期临床
ZB183™	*Bacillus subtilis*	乙醛脱氢酶	乙醛转化为醋酸盐	酒精排毒	已上市

hPINS：人胰岛素原；hIL-10：人白介素 10；bFGF：人类碱性成纤维细胞生长因子；IL-4：白介素 4；mCSF：巨噬细胞集落刺激因子；CXCL12：人趋化因子 CXC 配体 12

2 二代益生菌的作用机制

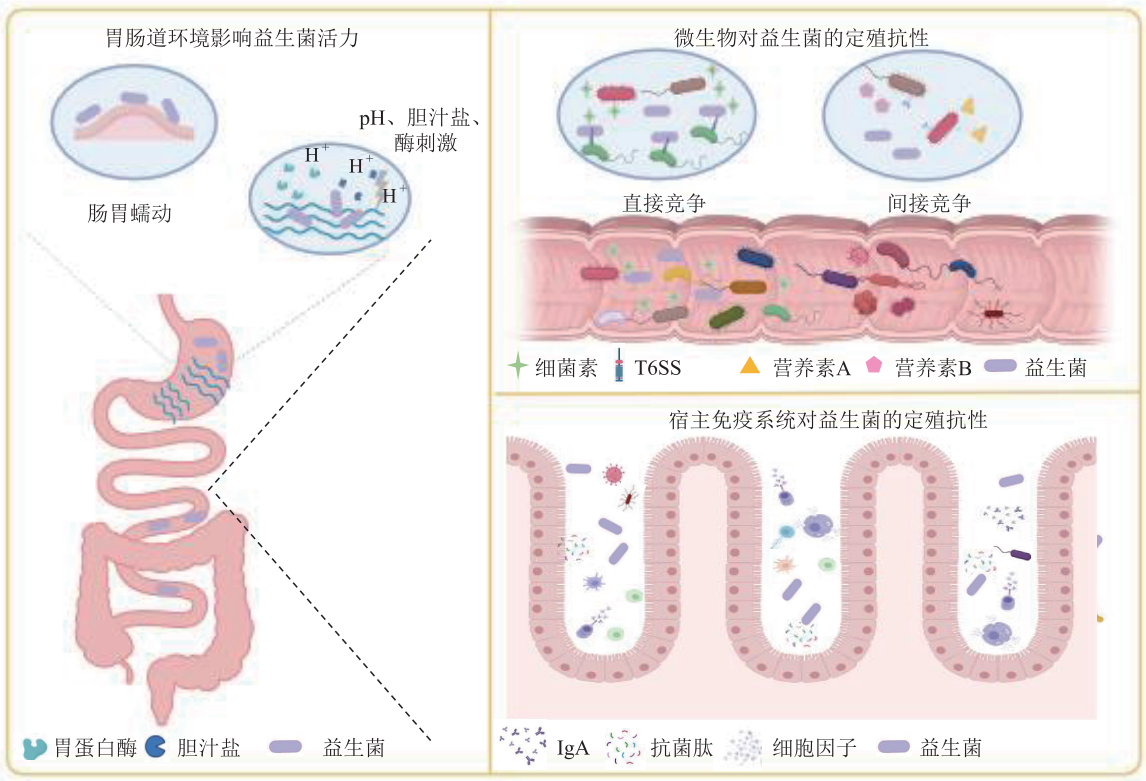
NGPs 作为人体肠道共生微生物，主要通过调节肠道菌群，增强肠道屏障完整性，抗炎和免疫调节，产生有益代谢产物等途径治疗疾病。各种 NGP 的作用机制不同，如 *A. muciniphila* 主要通过黏膜屏障修复发挥作用。研究发现，*A. muciniphila* 和狄氏副拟杆菌（*Parabacteroides distasonis*，*P. distasonis*）协同作用可通过增加结肠中先天淋巴细胞数量，促进肠道上皮屏障完整性，改善结肠炎 [20]。此外，*A. muciniphila* 通过产生 *β*-咔啉生物碱抑制核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）通路介导的全身炎症，防治血小板减少综合征病毒（thrombocytopenia syndrome virus，SFTSV）感染 [21]。拟杆菌属（*Bacteroides*）成员因其强大的多糖代谢能力，可产生短链脂肪酸（short-chain fatty acid，SCFA）等有益次级代谢产物，调节肠道菌群组成，增加有益菌的丰度 [22]。EcN 主要参与宿主免疫调控，通过 Toll 样受体 2（Toll-like receptors-2，TLR-2）和 TLR4 依赖途径调节机体免疫因子分泌，阻止病原体入侵肠黏膜 [23]。有研究发现，EcN 也能提高肠上皮细胞的闭锁蛋白和紧密连接蛋白的表达，修复肠上皮的完整性 [5]。表 1 和表 2 也归纳了部分 NGPs 的作用机制，为 NGPs 的开发奠定基础。

3 影响二代益生菌定殖的因素

多个益生菌候选药物在早期临床前研究中效果良好，进入人体试验时达不到预期疗效，推测原因主要有益生菌在人体肠道中的稳定性差、停留时间短、定殖能力差等。Synlogic 公司由于 Ⅰb/Ⅱa 期临床研究中疗效差停止了 SYNB1020 的继续开发。该工程菌引入人体肠道后因其与复杂的肠道微生物种群相互作用限制了其疗效，进一步说明了加强益生菌体内定殖对疗效的重要性。为了解决该问题，研究人员开始探究影响益生菌体内存活及定殖的因素（见图 1）。定殖抗性（colonization resistance）指正常的肠道菌群形成稳定的细菌群落可抵抗外来细菌的入侵和病原体的扩张 [24]。定殖抗性分为直接定殖抗性和间接定殖抗性。直接定殖抗性是指严格通过与肠道微生物群相关的因素限制外源微生物定殖，与宿主的任何相互作用无关。间接定殖抗性指通过宿主来源的因素，包括抗菌肽、上皮屏障及其他与宿主的相互作用限制外源微生物定殖 [25]。下文主要从胃肠道环境因素、直接定殖抗性和间接定殖抗性展开介绍。

3.1 胃肠道环境因素

外源益生菌通过口服进入宿主体内到达病灶需经历恶劣的胃肠道环境，其中胃液的酸性环境对大多数细菌来说是极其不利的，通过胃的运输需要 5 min～2 h，胃酸会导致细菌细胞质 pH 值降低，影响益生菌活力。一项评估部分商业益生菌在胃肠道运输过程中的生存能力研究结果显示，所有测试的益生菌在胃液中孵育 5 min 内，菌落形成单位降低至原来的十万分之一 [26]。此外，胃环境中的离子强度、胃蛋白酶活性及肠胃蠕动均对益生菌的活力有影响。当益生菌通过幽门到达小肠，肠液中的胆汁酸及消化酶通过破坏益生菌的细胞膜、损伤益生菌 DNA 等手段降低其活力 [27]。到达结肠后，结肠上皮细胞通过 β 氧化代谢丁酸盐等短链脂肪酸，维持肠道内厌氧环境，氧气含量急剧减少，多数好氧菌株难以存活。



lgA：免疫球蛋白 A；T6SS：Ⅵ型分泌系统

图 1 影响益生菌在肠道定殖的因素

Figure 1 Factors affecting intestinal colonisation of probiotics

3.2 直接定殖抗性

人类肠道中生存着大量微生物群，微生物之间不断相互作用保持稳态。一个菌株的竞争力表现在降低其他菌株存活或繁殖。竞争主要分为干扰性竞争和剥削性竞争，其中干扰性竞争指通过依赖分泌系统或主动释放细菌素等途径直接杀伤其他菌株，剥削性竞争则通过对公共资源的抢夺间接竞争[28]。

Ⅵ型分泌系统（T6SS）由膜复合物和内尾管状结构组成，广泛分布于革兰阴性菌中[29]。在人类肠道生态环境中，T6SS 位点存在于拟杆菌门和变形菌门中。通过将效应蛋白直接从细菌细胞质中注入邻近的靶细菌或真核细胞中发挥杀伤作用。最典型的 T6SS 是致病性 γ 变形菌 T6SS，该系统所分泌的效应物通过烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸降解和肽聚糖水解等多种作用机制拮抗相邻细胞，同时该菌株编码抑制 T6SS 分泌的效应物蛋白以避免自我靶向杀伤[30]。数学建模预测发现，每克结肠内容物中 T6SS 效应物传递超过 10 亿次/min，表明 T6SS 在塑造肠道生态系统方面具有巨大潜力[31]。

T6SS 基因簇在人类肠道拟杆菌属中普遍存在，其有 GA1、GA2 和 GA3 这 3 种不同的遗传结构，GA1 和 GA2 *T6SS* 基因簇存在于整合偶联元件上，在多种拟杆菌属中广泛转移，GA3 *T6SS* 仅在 *B. fragilis* 中发现。研究表明，GA3 *T6SS* 参与生命早期的竞争和定殖，并可能最终影响人类肠道的肠道微生物群组成。在小鼠肠道中，GA3 *T6SS* 能拮抗几乎所有种类的肠道拟杆菌，与对 *T6SS* 分泌物敏感的菌株竞争时，T6SS 菌株丰度增加，与对 T6SS 分泌物不敏感的菌株共存时，T6SS 菌株丰度显著减少[32]。微生物群落中 GA3 *T6SS* 依赖的竞争机制比较复杂，严重依赖于相同生态位的微生物谱系及其对 T6SS 拮抗作用的敏感性。然而，对 GA1 或 GA2 *T6SS* 均未观察到强烈的拮抗作用，且其主要功能尚不明确。拟杆菌属成员编码具有多种免疫蛋白的获得性细菌间防御基因簇，防御 T6SS 介导的细菌间竞争。T6SS 促进种间或种内竞争，对生态位的抢占和维持肠道微生物群多样性具有重要作用。

细菌素是由共生微生物群产生的抗菌肽，其结构不一，一般采用孔隙形成、抑制肽聚糖合成、干扰基因表达和蛋白质合成等手段攻击靶细菌，赋予共生菌竞争优势，抵御其他外来细菌的入侵[33]。大多数人类肠道微生物分泌一种或多种细菌素，例如乳杆菌、大肠埃希菌、枯草芽孢杆菌、肠球菌和拟杆菌等，其中厚壁菌门和拟杆菌门产生的已知细菌素数量最多。拟杆菌门成员编码含有膜攻击复合物/

穿孔素结构域的细菌素。目前已确定拟杆菌分泌的4种细菌素（BSAP-1、BSAP-2、BSAP-3和BSAP-4）是种内竞争的产物。研究发现，脆弱拟杆菌能够分泌一种泛素蛋白，与其他同种菌株竞争，加剧种内拮抗[34]。细菌素的产生既可阻止某些微生物群的侵入，也能通过对已存在菌群的杀伤作用清理出空闲的生态位，重新塑造微生物群组成。

除利用分泌系统或细菌素等各种策略进行直接杀伤外，肠道菌群还通过争夺资源抑制外源菌株生存。这种资源竞争多发生在那些具有相似生态位偏好的菌株间。例如，口腔链球菌（*Streptococcus oralis*，*S. oralis*）和戈登链球菌（*Streptococcus gordonii*，*S. gordonii*）共享同一生态位，表现出激烈的营养代谢竞争[35]。拟杆菌作为人类微生物群中的四大优势菌门之一，其成员具有多种碳水化合物活性酶（carbohydrate-active enzymes，CAZy），导致出现种间竞争。一项粪拟杆菌（*Bacteroides caccae*，*B. caccae*）与*B. thetaiotaomicron*共培养实验显示，以菊粉为唯一碳源，在小鼠肠道内，*B. caccae*的丰度超过了*B. thetaiotaomicron*[36]。营养竞争在肠道群落中那些占据重叠生态位的微生物中较常见，一定程度上维持着种群组成。然而，竞争表型不是固定的，肠道微生物群落较少时，群落内的竞争主要是争夺营养物质；随着营养物质的减少及菌群密度的增加，群落之间的竞争逐渐演变为通过细菌素、分泌系统等手段对竞争菌株直接杀伤，达到保证自身稳定扩张的目的。在一个稳定的肠道生态系统中，这两组竞争方式往往同时存在，每一种竞争的存在均将根据特定的生态环境和物种特征而动态变化。

在肠道稳态条件下，外源微生物几乎不可能找到一个空闲的生态位，因此被迫与已建立的微生物群竞争营养。如果肠道微生物群中有与新物种相关的分类群，这表明存在适当的营养条件，外源物种在肠道中定居的成功率就会增加。

3.3 间接定殖抗性

除了菌群竞争外，宿主自身的免疫系统也排斥外源菌株的植入。肠黏膜由上皮层、固有层和黏膜肌层组成。肠上皮具有分泌黏液、抗菌肽或激素的功能。上皮细胞在管腔和宿主循环之间形成动态屏障，允许大分子选择性地穿过肠壁。上皮细胞分泌的抗菌物质包括抗菌肽（如防御素）、蛋白质（如溶菌酶和钙卫蛋白）以及C型凝集素（如胰岛素β细胞生长因子RegIII-γ）等均会阻止细菌穿过该屏障。例如，上皮细胞产生的抗菌剂可抑制鼠伤寒沙门菌和李斯特菌的肠道定殖和存活。RegIII-γ可促进管腔细菌与肠上皮表面分离[37]。先天性和适应性免疫细胞位于固有层，在固有层免疫细胞识别并与肠道细菌结合。宿主分泌的细胞因子、抗体和抗菌化合物等对外源微生物进行靶向清除。例如，浆细胞分泌的免疫球蛋白A（immunoglobulin A，IgA）在黏膜表面含量丰富，一方面可通过结合细菌限制其运动和侵袭，聚集细菌促使其从肠道中被消除[38]；另一方面可帮助细菌锚定于上皮表面，促进细菌（如*B. fragilis*）定殖。除细菌与免疫细胞或其分泌产物之间的直接相互作用外，免疫反应还会改变肠道的营养状况，使其对特定微生物友好或敌对。例如，鼠伤寒沙门菌、霍乱弧菌和艰难梭菌等病原体利用感染相关炎症期间宿主细胞，释放的营养物质占据稳态条件下不存在的生态位[39]。肠道炎症也可限制细菌微量营养素锌的浓度，从而防止定殖和感染[40]。炎症还会增加肠道氧浓度，从而促进好氧肠杆菌科物种的扩增，抑制厌氧菌的生长。

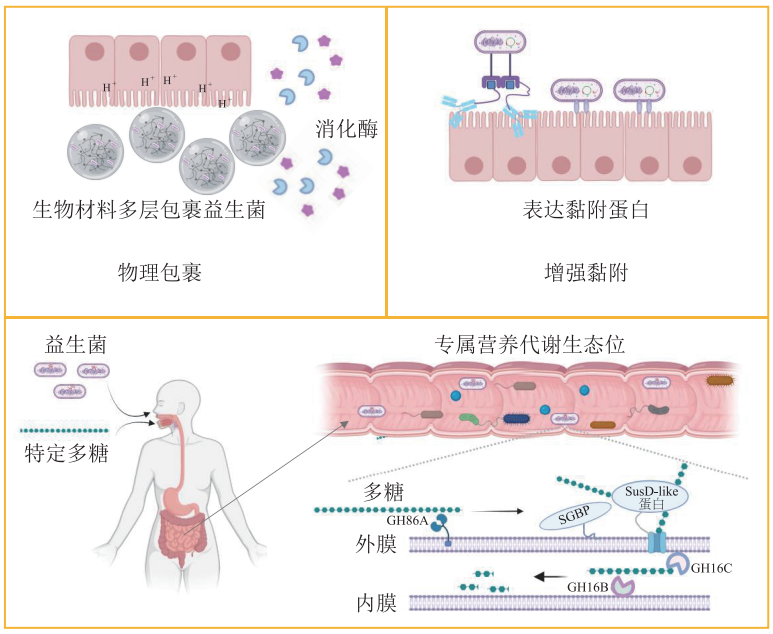
4 提高二代益生菌肠道适应性的策略

当较早到达的物种以影响较晚到达的物种的方式改变资源或环境条件，从而影响它们在群落中建立的能力，这些相互作用被称为优先效应[41]。例如在小鼠肠道中，早期到达的拟杆菌菌株穿透并定殖在结肠深部隐窝，迫使后来的菌株占据易被宿主免疫系统清除的表层生态位。肠道稳态下，几乎不存在多余的营养物质及生存空间，为了外源NGPs能够顺利到达病灶部位并保持良好活性，在病灶部位稳定扩增发挥疗效，必须提高NGPs的肠道适应能力，主要有以下3种手段（见图2）。

4.1 物理包裹

物理包裹是指给益生菌包裹一层“保护膜”，使其能够抵抗胃肠道的恶劣环境，同时促进其在目标部位的黏附。传统的物理包裹技术通常使用海藻酸盐、明胶、壳聚糖等生物材料包裹益生菌，形成物理屏障，提高益生菌对酸性条件和胆盐的耐受性。例如，在低pH值（1.5）、高胆盐浓度（4%）和高温（70 ℃）条件下，使用壳聚糖纳米颗粒与海藻酸盐包封显著提高了EcN的活力[42]。通过使用特定的营养物质进行包裹，如可降解的聚糖、蛋白质、脂质或矿物质等，可帮助益生菌生存。一些多糖和蛋白质具有抗氧化特性，保护益生菌免受消化道中活性氧的伤害[43]。包裹的营养物质也可在NGPs竞争不过肠道共生菌时提供营养支持。最近一项研究中使用牛奶制造了植物乳杆菌（*Lactobacillus plantarum*，*L. plantarum*）和鼠李糖乳杆菌（*Lactobacillus rhamnosus*，*L. rhamnosus*）的

生物膜，在真实的食物条件下进行测试，评估其处于胃肠道环境期间的存活率。该研究结果显示，植物乳杆菌和鼠李糖乳杆菌在 pH 2.0 的胃肠道条件下处理 120 min 后，存活率仅降低 0.5 和 1.1 log CFU·mL^{-1}[44]。



SGBP：表面聚糖结合蛋白；GH86A、GH16B、GH16C 均属于糖苷水解酶家族

图 2 提高益生菌肠道适应性的策略

Figure 2 Strategies to improve probiotic gut adaptation

除人为施加材料对益生菌进行包裹外，益生菌本身的荚膜多糖 CPS 也能减少胃肠道环境因素对益生菌的损伤。CPS 是一种广泛存在于细菌表面的碳水化合物，可有效保护细菌免受杀菌物质的伤害，当缺乏营养时还可为细菌提供能源，在外源微生物植入的过程中发挥重要作用。CPS 的特征之一是细菌能够在不同的 CPS 之间切换。这种策略可使细菌在不同环境中表达最有利的 CPS，提高细菌适应性。例如，多形拟杆菌表达 8 个 CPS（CPS1～CPS8），其厚度可达数百纳米。CPS 通过增强竞争适应性、调节免疫反应和改变噬菌体易感性来增强适应性优势[45]。

使用各种纳米复合材料进行包裹，其目的在于尽量避免胃肠道中环境因素对益生菌产生损伤，从而增加其在肠道的存活率。

4.2 增强黏附

胃肠道的成功定殖是益生菌能够发挥疗效的关键因素，改造益生菌表达黏附蛋白增加肠黏膜黏附也是帮助其定殖的手段之一。这一策略已成功应用于 *L. lactis* MG1363 和 EcN 中，通过过表达结合蛋白 A 增强菌株黏膜黏附能力[46]。进一步研究发现，通过诱导表达黏附蛋白可以获得更高的效率和精度。例如，凝胶包裹的工程化 EcN 通过光感应激活表达黏附蛋白，促进肠道定殖长达 21 天而不影响其治疗特性[47]。

除了额外表达相关黏附蛋白以外，微生物还可以通过促进生物膜的形成从而增强黏附。一项研究发现，胆汁可诱导肠道拟杆菌形成生物膜，其中 BT3563 作为一种胞外 DNA 酶，对于 *B. thetaiotaomicron* 的胆汁依赖性生物膜形成至关重要[48]。另一项研究发现，浓度低的抗菌蛋白乳铁蛋白（12.5 g·L^{-1}）强烈抑制了 *B. thetaiotaomicron* 和 *B. fragilis* 体外生物膜的形成及与肠黏连蛋白的结合[49]。提示，肠道菌群会通过抗菌活性物质影响其他微生物黏附来阻止其植入。

4.3 创建特权生态位

益生菌的疗效取决于其持久的定殖，一种成功定殖的微生物可能是一种能够克服栖息地限制并占据可用物理或功能生态位的微生物。采用物理包裹、增加黏附等手段可帮助益生菌在胃肠道转运中存活，且具有明显的代谢活性，但无法长期植入并稳定扩增。为了更好地克服肠道菌群的定殖抗性，研究人员提出特权营养代谢生态位的概念，即通过鉴定并引入一个专有或几乎专有的微生物可利用的碳水化合物（microbiota-accessible carbohydrates，MACs）饮食，为外源益生菌提供定制生态位，从而将该物种引入完整的生态系统[50]。特定的 MACs 导致不同定殖，稀有营养素及其同源利用系统可用于稳定控

制菌株植入，不受背景微生物群的影响。

目前临床上共有两款基于特权营养代谢生态位定殖思路研发的药物，分别是 Novome Biotechnologies 公司研发的 NOV001 及 Prolacta Bioscience 公司推出的合生元产品人类母乳寡糖（human milk oligosaccharides，HMO）PBCLN-010 与婴儿双歧杆菌（*Bifidobacterium longum infantis*，*B. infantis*）PBCLN-014 共同服用。NOV001 是一款治疗肠源性高草酸尿症的候选药物，由 NB1000S 和 NB2000P 这两种有效组分构成。NB1000S 为一株经过基因工程技术改造过的卵形拟杆菌，能够代谢草酸。NB2000P 是从条斑紫菜中提取并修饰过的多糖，能够作为 NB1000S 的唯一碳源。Ⅰ期临床试验结果表明，NB1000S 能够在肠道中有效定殖，其丰度依赖于 NB2000P 剂量。该候选药物目前正处于Ⅱ期临床研究阶段，有望取得良好疗效。一项临床前研究表明，在健康成人中，采取共同服用 HMO 与 *B. infantis*，在未预先使用抗生素的情况下，能够高水平且可逆地植入肠道 [51]。2023 年底 Prolacta Bioscience 公司宣布，正式开始 PBCLN-010 与 PBCLN-014 联用治疗异基因造血干细胞移植的Ⅱa 期临床试验。另有研究表明，PBCLN-010 与 PBCLN-014 联用可安全可控地调节健康成年人的肠道菌群 [52]。

基于特权营养代谢生态位思路研发的候选药物的临床结果一定程度上促进了合生元的进一步发展。最初合生元指益生元和益生菌的混合物，用于改善人类或动物健康。随后国际益生菌和益生元科学协会更新了合生元的概念，指出合生元分为互补和协同两种类型：互补合生元指益生菌和益生元共同赋予一种或多种健康益处，不相互依赖；协同合生元指含有一种底物，该底物被共同施用的微生物选择性利用 [53]。既往开发的合生元包括已上市或进入临床的几乎均是互补合生元，而 NOV001 及 PBCLN-010 与 PBCLN-014 联用这两款候选药物的临床结果均展示了其良好的定殖能力及疗效，一定程度上推动了协同合生元药物的开发。最新研究发现，2-岩藻糖基乳糖通过提供营养生态位，促进 *A. muciniphila* 与肠上皮细胞黏附，加强其在结肠炎小鼠中定殖，改善肠道微环境 [53]。*B. fragilis* 具有采用唾液酸化 HMO 的代谢系统，利用 HMO 可帮助 *B. fragilis* 在复杂的肠道群落中稳定存在 [54]。酵母甘露聚糖可选择性增加 *B. thetaiotaomicron* 和 *B. ovatus* 的丰度 [55]。*B. thetaiotaomicron* 通过 BT4554 和核糖利用系统（ribose-utilization systems，RUSs）表达的激酶联合利用核苷，增强其在肠道定殖的竞争优势 [56]。大量研究证明了部分益生菌与益生元之间的一一对应关系，特定益生元的存在有助于益生菌的营养利用及生存，产生有益代谢产物，推动协同合生元产品的开发，功能由保健品领域扩展到药品领域，进一步扩大了合生元价值。

5 结语与展望

二代益生菌的开发是近年来生物领域研究热点，挖掘肠道微生物的治疗价值是未来的趋势。国内外益生菌市场正快速扩大，据不完全统计，全球至少有 65 家活体生物药企业，相关药物开发管线近 300 条，已进入临床的活体生物药近百个。国内多家龙头医药企业也开始布局活体生物药，中国活体生物药呈现蓬勃发展的趋势。NGPs 不仅具有传统益生菌的功能，在胃肠道、心血管、神经、肺、代谢和免疫系统等常见慢性和急性疾病的预防和治疗中具有巨大潜力。不同于传统益生菌，NGPs 作为药物开发，安全性和疗效成为相关审查部门的关注重点。安全性是未来益生菌药物开发的前提。来源于人体肠道微生物群的 NGPs 属于宿主共生细菌，在免疫原性及安全性上具有更大优势。疗效是药物开发的关键因素，包括 NGPs 药物，目前临床后期多出现疗效不佳的现象，迫切需要知道 NGPs 疗效受限的原因以及解决方式。实现 NGPs 稳定可控的定殖是一种解决 NGPs 疗效受限的策略。通过包裹、黏附及生态位定制等手段联合使用或可帮助 NGPs 稳定可控植入。未来 NGPs 的开发仍将聚焦于临床需求，开发个性化、可控、靶向的活菌疗法，破解多种慢性或衰弱性疾病难以治愈、病情反复等难题，探究更多微生物在疾病发展进程中的关键作用，为目前临床难治性疾病提供新的治疗选择。

[参考文献]

[1] O'Toole P W, Maechesi J R, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 17057.

[2] Berry P, Khanna S. Recurrent *Clostridioides difficile* infection: current clinical management and microbiome-based therapies[J]. *BioDrugs*, 2023, 37(6): 757-773.

[3] Kaźmierczak-Siedlecka K, Skonieczna-Żydecka K, HUPP T, *et al*. Next-generation probiotics - do they open new therapeutic strategies for cancer patients?[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2035659.

[4] Sims E K, Besser R E J, Dauan C, *et al*. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective[J]. *Diabetes*, 2022, 71(4): 610-623.

[5] Murali S K, Mansell T J. Next generation probiotics: engineering live biotherapeutics[J]. *Biotechnol Adv*, 2024, 72: 108336.
[6] Guo J, Zhou B, Niu Y, *et al*. Engineered probiotics introduced to improve intestinal microecology for the treatment of chronic diseases: present state and perspectives[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2023, 22(2): 1029−1038.
[7] Jian H, Liu Y, Wang X, *et al*. *Akkermansia muciniphila* as a next-generation probiotic in modulating human metabolic homeostasis and disease progression: a role mediated by gut-liver-brain axes?[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3900.
[8] Plovier H, Everard A, Druart C, *et al*. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 107−113.
[9] Chen J, Vitetta L. The role of butyrate in attenuating pathobiont-induced hyperinflammation[J]. *Immune Netw*, 2020, 20(2): e15.
[10] Karim M R, Iqbal S, Mohammad S, *et al*. Butyrate's (a short-chain fatty acid) microbial synthesis, absorption, and preventive roles against colorectal and lung cancer[J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(4): 137.
[11] Yang H T, Jiang Z H, Yang Y, *et al*. *Faecalibacterium prausnitzii* as a potential antiatherosclerotic microbe[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 54.
[12] Chan J L, Wu S, Geis A L, *et al*. Non-toxigenic *Bacteroides fragilis* (NTBF) administration reduces bacteria-driven chronic colitis and tumor development independent of polysaccharide A[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(1): 164−177.
[13] Deng H, Yang S, Zhang Y, *et al*. *Bacteroides fragilis* prevents *Clostridium difficile* infection in a mouse model by restoring gut barrier and microbiome regulation[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2976.
[14] Roslan M A M, Oamr M N, Sharif N A M, *et al*. Recent advances in single-cell engineered live biotherapeutic products research for skin repair and disease treatment[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1): 95.
[15] Lan Y J, Tan S, Cheng S Y, *et al*. Development of *Escherichia coli* Nissle 1917 derivative by CRISPR/Cas9 and application for gamma-aminobutyric acid (GABA) production in antibiotic-free system[J]. *Biochem Eng J*, 2021, 168: 107952.
[16] Palmer J D, Piattelli E, McCormick B A, *et al*. Engineered probiotic for the inhibition of *Salmonella* via tetrathionate-induced production of microcin H47[J]. *ACS Infect Dis*, 2018, 4(1): 39−45.
[17] Koh E, Hwang I Y, Lee H L, *et al*. Engineering probiotics to inhibit *Clostridioides difficile* infection by dynamic regulation of intestinal metabolism[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3834.
[18] Kurkipuro J, Mierau I, Wirth T, *et al*. Four in one-combination therapy using live *Lactococcus lactis* expressing three therapeutic proteins for the treatment of chronic non-healing wounds[J]. *PLoS One*, 2022, 17(2): e0264775.
[19] Öhnstedt E, Lofton Tomenius H, Frank P, *et al*. Accelerated wound healing in minipigs by on-site production and delivery of CXCL12 by transformed lactic acid bacteria[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 229.
[20] Gaifem J, Mendes-Frias A, Wolter M, *et al*. *Akkermansia muciniphila* and *Parabacteroides distasonis* synergistically protect from colitis by promoting ILC3 in the gut[J]. *mBio*, 2024, 15(4): e0007824.
[21] Xie J, Li H, Zhang X, *et al*. *Akkermansia muciniphila* protects mice against an emerging tick-borne viral pathogen[J]. *Nat Microbiol*, 2023, 8(1): 91−106
[22] Li S, Hu J, Yao H, *et al*. Interaction between four galactans with different structural characteristics and gut microbiota[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(19): 3653−3663.
[23] Damoogh S, Vosough M, Hadifar S, *et al*. Evaluation of *E. coli* Nissle1917 derived metabolites in modulating key mediator genes of the TLR signaling pathway[J]. *BMC Res Notes*, 2021, 14(1): 156.
[24] Bohnhoff M, Drake B L, Miller C P. Effect of streptomycin on susceptibility of intestinal tract to experimental *Salmonella* infection[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1954, 86(1): 132−137.
[25] Pickard J M, Zeng M Y, Caruso R, *et al*. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease[J]. *Immunol Rev*, 2017, 279(1): 70−89.
[26] Dodoo C C, Wang J, Basit A W, *et al*. Targeted delivery of probiotics to enhance gastrointestinal stability and intestinal colonisation[J]. *Int J Pharm*, 2017, 530(1/2): 224−229.
[27] Aditya V, Kotian A, Sanil A, *et al*. Survival and virulence potential of drug-resistant *E. coli* in simulated gut conditions and antibiotic challenge[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(19): 12805.
[28] Cornforth D M, Foster K R. Competition sensing: the social side of bacterial stress responses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 285−293.
[29] Cherrak Y, Flaugnatti N, Durand E, *et al*. Structure and activity of the type VI secretion system[J]. *Microbiol*, 2019, 7(4): 31.
[30] Verster A J, Ross B D, Radey M C, *et al*. The landscape of type VI secretion across human gut microbiomes reveals its role in community composition[J]. *Cell Host Miceobe*, 2017, 22(3): 411−419.e4.
[31] Wexler A G, Bao Y, Whitney J C, *et al*. Human symbionts inject and neutralize antibacterial toxins to persist in the gut[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(13): 3639−3644.
[32] Coyne M J, Roelofs K G, Comstock L E. Type VI secretion systems of human gut Bacteroidales segregate into three genetic architectures, two of which are contained on mobile genetic elements[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17: 58.
[33] Sorbara M T, Pamer E G. Correction: interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them[J]. *Mucosal Immunology*, 2019, 12(3): 840.
[34] van Staden A D P, van Zyl W F, Trindade M, *et al*. Therapeutic application of lantibiotics and other lanthipeptides: old and new findings[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2021, 87(14): e0018621.
[35] Levy R, Borenstein E. Metabolic modeling of species interaction in the human microbiome elucidates community-level assembly rules[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(31): 12804−12809.
[36] Sonnenburg E D, Zheng H, Joglekar P, *et al*. Specificity of

polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations[J]. *Cell*, 2010, 141(7): 1241–1252.

[37] Polak D, Zigron A, Eli-Berchoer L, *et al*. Myd88 plays a major role in the keratinocyte response to infection with *Porphyromonas gingivalis*[J]. *J Periodntal Res*, 2019, 54(4): 396–404.

[38] Weis A M, Round J L. Microbiota-antibody interactions that regulate gut homeostasis[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(3): 334–346.

[39] Shumaker A M, Laclare McEneany V, Coyne M J, *et al*. Identification of a fifth antibacterial toxin produced by a single *Bacteroides fragilis* strain[J]. *J Bacteriol*, 2019, 201(8): e00577-18.

[40] Wang Y C, Yang X, Xiao J, *et al*. Determination of the median lethal dose of zinc gluconate in mice and safety evaluation[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1): 15.

[41] Debray R, Herbert R A, Jaffe A L, *et al*. Priority effects in microbiome assembly[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(2): 109–121.

[42] Mawad A, Helmy Y A, Shalkami A G, *et al*. *E. coli* Nissle microencapsulation in alginate-chitosan nanoparticles and its effect on *Campylobacter jejuni in vitro*[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 102(24): 10675–10690.

[43] Bai L, Xu D, Zhou Y M, *et al*. Antioxidant activities of natural polysaccharides and their derivatives for biomedical and medicinal applications[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2491.

[44] Rezaei Z, Salari A, Khanzadi S, *et al*. Preparation of milk-based probiotic lactic acid bacteria biofilms: a new generation of probiotics[J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(6): 2915–2924.

[45] Hoces D, Greter G, Arnoldini M, *et al*. Fitness advantage of *Bacteroides thetaiotaomicron capsular* polysaccharide in the mouse gut depends on the resident microbiota[J]. *Elife*, 2023, 12: e81212.

[46] Mays Z J S, Chappell T C, Nair N U. Quantifying and engineering mucus adhesion of probiotics[J]. *ACS Synth Biol*, 2020, 9(2): 356–367.

[47] Cui M, Sun T, Li S, *et al*. NIR light-responsive bacteria with live bio-glue coatings for precise colonization in the gut[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(11): 109690.

[48] Béchon N, Mihajlovic J, Lopes A A, *et al*. *Bacteroides thetaiotaomicron* uses a widespread extracellular DNase to promote bile-dependent biofilm formation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(7): e2111228119.

[49] de Sá Almeida J S, de Oliveira Marre A T, Teixeira F L, *et al*. Lactoferrin and lactoferricin B reduce adhesion and biofilm formation in the intestinal symbionts *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron*[J]. *Anaerobe*, 2020, 64: 102232.

[50] Reens A L, Cosetta C M, Saur R, *et al*. Tunable control of *B. infantis* abundance and gut metabolites by co-administration of human milk oligosaccharides[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2304160.

[51] Button J E, Autran C A, Reens A L, *et al*. Dosing a synbiotic of human milk oligosaccharides and *B. infantis* leads to reversible engraftment in healthy adult microbiomes without antibiotics[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(5): 712–725.e7.

[52] Button J E, Cosetta C M, Reens A L, *et al*. Precision modulation of dysbiotic adult microbiomes with a human-milk-derived synbiotic reshapes gut microbial composition and metabolites[J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(9): 1523–1538.e10.

[53] 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.

[54] Buzun E, Hsu C Y, Sejane K, *et al*. A bacterial sialidase mediates early-life colonization by a pioneering gut commensal[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(2): 181–190.e9.

[55] Oba S, Sunagawa T, Tanihiro R, *et al*. Prebiotic effects of yeast mannan, which selectively promotes *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Bacteroides ovatus* in a human colonic microbiota model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17351.

[56] Glowacki R W P, Pudlo N A, Tuncil Y, *et al*. A ribose-scavenging system confers colonization fitness on the human gut symbiont *Bacteroides thetaiotaomicron* in a diet-specific manner[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(1): 79–92.e9.



[专家介绍] 刘玮：博士，中国药科大学生命科学与技术学院副教授，博士生导师。曾赴美国北卡罗来纳大学药学院、美国马里兰大学药学院访学。科研方向为糖类及活体生物药创新药物的研发，主持国家自然科学基金 2 项，国家重点研发计划子课题 1 项，省级项目 6 项，参与多项重大新药创制、863 计划等项目，发表 SCI 论文 50 余篇，授权专利 5 项，在糖类药物的制备、结构解析、功能评价及糖生物工程应用、活体生物药的研发等方面积累了丰富的经验。入选江苏省“六大高峰”人才，江苏省“青蓝工程”优秀青年骨干教师计划。



[专家介绍] 虞菊萍：博士，中国药科大学生命科学与技术学院讲师，主要讲授生物化学、生物化学与分子生物学、生物制药车间实训等课程，多次参与编写《生物化学》教材。科研方向为生物大分子的结构与功能，主要聚焦于糖类药物的制备分析、构效关系研究以及基于肠道微生物的活体生物药物设计开发，参与国家自然科学基金项目多项，在 SCI 和中文核心期刊发表论文多篇，指导大学生项目获得实用新型专利 1 项，作为第一指导老师获 2019 年江苏省“互联网＋”创新创业比赛三等奖。