综 述

凝结芽孢杆菌在胃肠道疾病治疗中的应用进展

穆媛媛[1]，丛延广[2]
1.辽河油田宝石花中心医院　消化科（盘锦 124010）；2.西南医科大学附属中医医院　精准医学中心（泸州 646000）

【摘要】 凝结芽胞杆菌（*Bacillus coagulans*）是一种能够产生芽孢的益生菌，由于稳定性好，在医药、食品、化工等方面具有较广泛应用。动物毒理试验和大量临床观察显示，凝结芽胞杆菌具有安全性良好、无毒副作用等优点。近年的研究显示，凝结芽胞杆菌通过改善微生态、调节机体免疫，对胃肠道疾病如急性腹泻、肠易激综合征、抗生素相关性腹泻、便秘等均有一定的治疗效果。

【关键词】 益生菌　凝结芽胞杆菌　消化系统疾病
【中图分类号】 Q939.93　文献标志码 A　doi：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.04.018

Advances in the application of *Bacillus coagulans* in treatment of gastrointestinal diseases

MU Yuan-yuan[1], CONG Yan-guang[2]
1.*Department of Gastroenterology, Liaohe Oilfield Gem Flower Central Hospital, Panjin 124010, China*; 2.*Precision Medicine Center, Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【**Abstract**】 *Bacillus coagulans* is a type of probiotics that can produce endospores, and it is widely used in the fields of medicine, food, and chemical industry due to its high stability. A large number of toxicological tests and clinical observations have shown that *B. coagulans* has the advantages of good safety non-toxic side effeds and so on. Recent studies have shown that *B. coagulans* exerts a certain therapeutic effects on gastrointestinal diseases such as acute diarrhea, irritable bowel syndrome, antibiotic-associated diarrhea, and constipation by improving microecology and regulating immunity.

【**Key words**】 Probiotics　*Bacillus coagulans*　Gastrointestinal disease

益生菌是指“以一定剂量使用后对宿主产生有益作用的活微生物”[1]。越来越多的细菌被证明具有益生作用，但多数益生菌稳定性不好，影响其使用效果，因此，益生菌制剂往往需要通过冻干或者胶囊化等处理以提高其稳定性[2-3]。不过有部分益生菌如凝结芽孢杆菌（*Bacillus coagulans*）能够形成内芽胞，从而具有很强的抗逆性，因此在医药及工农业应用方面具有独特优势。近些年，国内外针对凝结芽孢杆菌治疗消化系统疾病方面开展了大量研究，本文对其研究进展进行了综述，并对其未来发展进行展望。

1 细菌基本特征

凝结芽孢杆菌因最早是从凝结的炼乳中分离而得名[4]。在不同时期，该菌还曾被命名为*Lactobacillus sporogenes*、*Bacillus sporogenes*[5]，这些名字至今还在

基金项目：国家自然科学基金（81974299）；西南医科大学-西南医科大学附属中医医院联合项目（2018XYLH-017）
第一作者简介：穆媛媛，主治医师，硕士。
通信作者：丛延广，博士，教授，硕导。E-mail：ygcong@hotmail.com

一定范围内使用,在本文中则统一采用 *B. coagulans*,中文名为凝结芽胞杆菌[3,6]。

该菌革兰染色阳性、能运动、可形成内芽胞。最适生长温度范围为35 ~ 50°C,最适pH为5.5 ~ 6.5。代谢上属兼性厌氧,发酵麦芽糖、甘露醇、棉子糖、蔗糖和海藻糖,产酸不产气。凝结芽孢杆菌的芽孢呈椭圆形,位于菌体极端,对热和不利环境具有抗性,能在稀盐酸和氢氧化钠溶液中出芽[3]。因此,口服的凝结芽孢杆菌芽孢可以抵抗胃酸作用到达小肠,并出芽繁殖。从口服到出芽的平均时间为4 ~ 6 h,大约85%的芽孢可以抵达肠道。出芽后,凝结芽孢杆菌在肠道内代谢活跃。不过凝结芽孢杆菌缺乏肠道定植能力,是一种短暂定植的益生菌。一次口服后,凝结芽孢杆菌在粪便中排出大约7 d。因此,若想达到长期治疗的目的,凝结芽胞杆菌相关益生制品必须每日摄入[7]。

凝结芽胞杆菌可以产生细菌素和细菌素样物质[8-9],能显著改善胃肠道微生态,增加肠道有益微生物的数量,同时拮抗病原微生物[10]。研究显示摄入凝结芽胞杆菌可以增加肠道普氏栖粪杆菌(一种益生菌)的丰度[11],并可减少动物肠道中大肠菌群计数,同时增加乳杆菌的计数[12]。此外,凝结芽孢杆菌还具有激活人免疫细胞,促进抗原呈递细胞成熟的作用[13-14]。

2 在胃肠道疾病治疗方面的应用研究

抗生素治疗、免疫抑制、过敏损害和压力反应等导致的微生态环境失衡是胃肠道疾病发生的重要机制,服用益生菌制品是一个治疗胃肠道疾病的有效疗法。目前针对凝结芽胞杆菌治疗胃肠道疾病已开展了大量的实验和临床研究,主要包括以下疾病类型。

2.1 微生态失调

健康人的肠道内定植着种群丰富的微生物,称为肠道菌群。肠道菌群各菌间相互依存、制约,在质和量上形成一种微生态平衡。一旦机体内外环境发生变化,特别是长期使用广谱抗生素,敏感菌被抑制,耐受菌则大量繁殖,造成肠道微生态失调,引起临床症状则称为肠道菌群失调症。在菌群失调的动物实验中,通过补充凝结芽孢杆菌能有效抑制病原微生物的生长,进而使专性胃肠道微生物重建到正常水平。动物实验显示,服用凝结芽孢杆菌可以治疗致病微生物导致的急性胃肠道感染[15]。研究结果表明,苯甲酸、凝结芽孢杆菌和牛至精油的联合使用可保持肠粘膜屏障的完整性,进而改善肠产毒性大肠埃希菌(enterotoxigenic escherichia coli, ETEC)感染仔猪的生长性能,减轻ETEC攻击仔猪的腹泻症状,联合制剂可以用作抗生素的替代品[16]。这些初步的实验结果显示凝结芽孢杆菌有助于恢复肠道微生态平衡,有效改善相关疾病。

2.2 儿童抗生素相关性腹泻

抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea , AAD) 是指应用抗生素后发生的、与抗生素有关的腹泻。抗生素相关性腹泻的病因和发病机制复杂,尚未完全清楚。凝结芽孢杆菌是治疗抗生素相关性腹泻最有潜力的益生菌之一。在一个针对98个儿童的多中心随机双盲安慰剂对照的临床试验中,研究者调查了凝结芽孢杆菌治疗抗生素相关性腹泻的效果。在治疗周期结束时,凝结芽孢杆菌治疗组仅有29%患儿腹泻持续,而安慰剂组则有62%仍有腹泻,相比安慰剂组,治疗组患儿腹泻的平均持续时间也显著缩短,该临床试验结果显示凝结芽孢杆菌治疗抗生素相关性腹泻的效果显著[17]。

2.3 急性腹泻

一个随机双盲安慰剂对照的临床试验中,使用凝结芽胞杆菌LBSC治疗伴随腹部不适的急性腹泻。60名患者分为治疗组(凝结芽胞杆菌,20亿 CFU)和安慰剂组。临床数据显示凝结芽胞杆菌能有效地治疗伴有腹痛和不适的急性腹泻[18]。

2.4 肠易激综合症

肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)是一种多病因的慢性胃肠道疾病,表现为阵发性腹胀、腹痛、腹泻和/或便秘等症状。IBS严重影响患者的生活质量,然而目前尚无有效的治疗手段。目前有多个临床试验结果显示凝结芽孢杆菌具有治疗IBS的潜力:在一个为期八周的临床研究中,52个患有腹泻为主的IBS患者(包括男性和女性,年龄30 ~ 67岁)随机分为两组。实验组患者(n = 26)每日接受1颗凝结芽孢杆菌胶囊(含有20亿CFU)治疗,对照组(n = 26)则为外观相同的安慰剂。患者每日检测肠运动频率、腹痛、腹胀和胀气等指标。与安慰剂组比较,治疗组的排便次数显著减少(P = 0.042),而其它指标则没有显著性差异[19]。

一个双盲安慰剂对照多中心临床试验评价了凝结芽胞杆菌MTCC 5856合并常规方法治疗36例腹泻为主的IBS。经过90 d的治疗,与安慰剂组相比,治疗组病人的临床症状如腹胀、呕吐、腹泻、腹痛及大便次数均出现显著减少(P < 0.01) [20]。

在意大利的一个随机双盲安慰剂对照的临床试验,采用凝结芽胞杆菌与二甲基硅油联用治疗52名IBS患者。分析显示相比安慰剂组,治疗组患者的主要症状包括腹胀、不适和疼痛均有显著改善,提示凝结芽胞杆菌与二甲基硅油联用治疗IBS是有效的[21]

（$P < 0.01$）。

在一个采用合生素Lactol（每片剂由15×10^7CFU凝结芽胞杆菌芽孢和100 mg低聚果糖组成）进行治疗IBS的临床试验中，与安慰剂组相比，合生素组患者的腹痛和腹泻频率均有显著的减低（$P < 0.01$），不过便秘频率两组相似。结果表明含有凝结芽胞杆菌的合生素Lactol可以改善IBS病人的腹痛和腹泻症状[22]。

在印度进行了一个采用凝结芽胞杆菌Unique IS2治疗IBS的双盲随机安慰剂对照的研究，141名年龄介于4～12岁的IBS患儿参加了该试验。参加者每天服用凝结芽胞杆菌Unique IS2片剂或者安慰剂，持续8周，随后两周为随访期。研究者评估了疼痛强度以及与肠易激综合征相关的其他症状，例如腹部不适、腹胀、扩张、排空不全感、大便紧张、肠运动的急迫性、排气和粘液以及肠习惯的满意度等指标。相比于安慰剂组，治疗组在疼痛强度上显著减少（$P < 0.001$），另外在粪便稠度以及腹部不适、腹胀、急迫、不完全排空、排气也有改善。该研究证明了凝结芽孢杆菌Unique IS2在减少4～12岁年龄组儿童肠易激综合症症状方面具有明确功效[23]。

2.5 新生儿和婴儿腹泻

在印度进行了一项应用凝结芽孢杆菌治疗急性轮状病毒感染导致的新生儿腹泻的临床试验，112个新生儿每日服用1亿CFU凝结芽孢杆菌持续1年，结果显示可以有效减少腹泻发生频率和缩短病程（从安慰剂组的平均6.8 d缩短至实验组的3.6 d），该临床试验提示凝结芽孢杆菌具有治疗新生儿腹泻的功效[24]。

2.6 小儿功能性胃肠道疾病

为探讨益生菌对小儿功能性胃肠道疾病的影响，进行了应用合生素Lactol（由凝结芽孢杆菌和低聚果糖组成）治疗的临床试验，每天治疗两次，持续四周。以6点自评疼痛量表评价疗效（治疗反应定义为超过2点减低或无疼痛），合生素治疗组患者反应率显著高于安慰剂组。但以医师评定的整体严重程度，两组之间没有显著差异[25]。

在伊朗的一个临床试验比较了合生素Lactol（凝结芽胞杆菌＋低聚果糖）、薄荷油（Colpermin）和安慰剂（叶酸）对患有腹痛相关功能性胃肠病（abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders, FGIDs）儿童的治疗作用。共88名患童完成了试验，结果显示与安慰剂组比较，薄荷油组的疼痛持续时间、频率和严重程度均有显著改善，合生素Lactol组在疼痛持续时间和频率上也显著改善，但严重程度没有显著变化。两个治疗组均没有观察到副作用和不耐受现象[26]。

2.7 便秘

功能性便秘是最常见的儿童消化道疾病之一。一种由凝结芽胞杆菌和矿物油组成的合生素Lactol(R)被用来治疗年龄介于2～14岁的60名儿童的功能性便秘。与单独矿物油治疗相比，联用治疗导致病人大便频率显著增加，而排便紧张和排空不全减低。在两组病人中，均没有严重副反应现象[27]。在日本的一项针对患有功能性便秘的志愿者的临床试验显示，服用凝结芽胞杆菌lilac-01可以显著改善排便和粪便的性状[28]。国内一项研究也显示，凝结芽孢杆菌BC1片对小鼠实验性便秘和成人慢性便秘均有明显的治疗作用，在临床试验中未见不良反应或副作用[29]。这几项研究显示凝结芽孢杆菌对功能性便秘也有良好的治疗效果。

3 结论与展望

到目前为止，国内外广泛开展了凝结芽胞杆菌在胃肠道疾病方面的应用研究，多数的研究结果是积极的，显示了凝结芽胞杆菌作为益生菌在胃肠道疾病方面具有良好的应用潜力，尤其是针对急性腹泻、肠易激综合征、抗生素相关性腹泻、便秘等。不过到目前为止，涉及凝结芽胞杆菌治疗的临床研究多数为单中心研究，病例数量也相对较少。因此，对于凝结芽胞杆菌在临床治疗方面的应用价值仍需要多中心大病例数的临床试验加以进一步的确认。

2016年国家卫计委批准凝结芽胞杆菌列入《可用于食品的菌种名单》，说明凝结芽胞杆菌的安全性以及在食品方面的应用得到国家的认可，这进一步促进了凝结芽胞杆菌的相关研究、应用和推广。然而，目前凝结芽孢杆菌主要应用于食品、动物养殖等方面，在生物医药方面的实际应用很少。鉴于凝结芽孢杆菌在治疗胃肠道疾病方面显示出来的良好潜力，进一步加强凝结芽孢杆菌在生物医药领域的基础和临床研究是非常有必要的。

参 考 文 献

[1] Lebeer S, Bron PA, Marco ML, *et al*. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives[J]. Curr Opin Biotechnol, 2018, 49: 217-223.

[2] Gilliland SE. Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria[J]. FEMS Microbiol Rev, 1990, 7(1-2): 175-188.

[3] Konuray G, Erginkaya Z. Potential use of Bacillus coagulans in the food industry[J]. Foods, 2018, 7(6): 92.

[4] Sarles WB, Hammer BW. Observations on Bacillus coagulans[J]. J Bacteriol, 1932, 23(4): 301-314.

[5] De Vecchi E, Drago L. Lactobacillus sporogenes or Bacillus coagulans: misidentification or mislabelling[J]. Int J

Probiotics Prebiotics, 2006, 1(1): 3−10.

[6] Jurenka JS. Bacillus coagulans: monograph[J]. Altern Med Rev, 2012, 17(1): 76−81.

[7] Abhari KH, Shekarforoush SS, Sajedianfard J, *et al*. The effects of probiotic, prebiotic and synbiotic diets containing Bacillus coagulans and inulin on rat intestinal microbiota[J]. Iran J Vet Res, 2015, 16(3): 267−273.

[8] Hyronimus B, Le Marrec C, Urdaci MC. Coagulin, a bacteriocin−like inhibitory substance produced by Bacillus coagulans I4[J]. J Appl Microbiol, 1998, 85(1): 42−50.

[9] Riazi S, Wirawan RE, Badmaev V, *et al*. Characterization of lactosporin, a novel antimicrobial protein produced by Bacillus coagulans ATCC 7050[J]. J Appl Microbiol, 2009, 106(4): 1370−1377.

[10] 崔云龙, 闫述翠, 万阜昌. 凝结芽胞杆菌TBC 169株对肠道致病菌的抑菌作用[J]. 中国微生态学杂志, 2005, 17(5): 333−334, 338.

[11] Nyangale EP, Farmer S, Cash HA, *et al*. Bacillus coagulans GBI−30, 6086 modulates Faecalibacterium prausnitzii in older men and women[J]. J Nutr, 2015, 145(7): 1446−1452.

[12] Haldar L, Gandhi DN. Effect of oral administration of Bacillus coagulans B37 and Bacillus pumilus B9 strains on fecal coliforms, Lactobacillus and Bacillus spp. in rat animal model[J]. Vet World, 2016, 9(7): 766−772.

[13] Benson KF, Redman KA, Carter SG, *et al*. Probiotic metabolites from Bacillus coagulans GanedenBC30™ support maturation of antigen−presenting cells in vitro[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(16): 1875−1883.

[14] Jensen GS, Cash HA, Farmer S, *et al*. Inactivated probiotic Bacillus coagulans GBI−30 induces complex immune activating, anti−inflammatory, and regenerative markers in vitro[J]. J Inflamm Res, 2017, 10: 107−117.

[15] Adami A, Cavazzoni V. Occurrence of selected bacterial groups in the faeces of piglets fed with Bacillus coagulans as probiotic[J]. J Basic Microbiol, 1999, 39(1): 3−9.

[16] Pu JN, Chen DW, Tian G, *et al*. Protective effects of benzoic acid, Bacillus coagulans, and oregano oil on intestinal injury caused by enterotoxigenic Escherichia coli in weaned piglets[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 1829632.

[17] La Rosa M, Bottaro G, Gulino N, *et al*. [Prevention of antibiotic−associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo−oligosaccharides in children. A multicentric double−blind vs placebo study] [J]. Minerva Pediatr, 2003, 55(5): 447−452.

[18] Maity C, Gupta AK. A prospective, interventional, randomized, double−blind, placebo−controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of Bacillus coagulans LBSC in the treatment of acute diarrhea with abdominal discomfort[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(1): 21−31.

[19] Dolin BJ. Effects of a proprietary Bacillus coagulans preparation on symptoms of diarrhea−predominant irritable bowel syndrome[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2009, 31(10): 655−659.

[20] Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, *et al*. Bacillus coagulans MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant irritable bowel syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study[J]. Nutr J, 2016, 15: 21.

[21] Urgesi R, Casale C, Pistelli R, *et al*. A randomized double−blind placebo−controlled clinical trial on efficacy and safety of association of simethicone and Bacillus coagulans (Colinox®) in patients with irritable bowel syndrome[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(9): 1344−1353.

[22] Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo−controlled trial[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2014, 7(3): 156−163.

[23] Sudha MR, Jayanthi N, Aasin M, *et al*. Efficacy of Bacillus coagulans unique IS2 in treatment of irritable bowel syndrome in children: a double blind, randomised placebo controlled study[J]. Benef Microbes, 2018, 9(4): 563−572.

[24] Chandra RK. Effect of Lactobacillus on the incidence and severity of acute rotavirus diarrhoea in infants. A prospective placebo−controlled double−blind study[J]. Nutr Res, 2002, 22(1−2): 65−69.

[25] Saneian H, Pourmoghaddas Z, Roohafza H, *et al*. Synbiotic containing Bacillus coagulans and fructo−oligosaccharides for functional abdominal pain in children[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2015, 8(1): 56−65.

[26] Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H. Comparison of the effects of pH−dependent peppermint oil and synbiotic lactol (Bacillus coagulans + fructooligosaccharides) on childhood functional abdominal pain: a randomized placebo−controlled study[J]. Iran Red Crescent Med J, 2015, 17(4): e23844.

[27] Saneian H, Tavakkol K, Adhamian P, *et al*. Comparison of Lactobacillus sporogenes plus mineral oil and mineral oil alone in the treatment of childhood functional constipation[J]. J Res Med Sci, 2013, 18(2): 85−88.

[28] Minamida K, Nishimura M, Miwa K, *et al*. Effects of dietary fiber with Bacillus coagulans lilac−01 on bowel movement and fecal properties of healthy volunteers with a tendency for constipation[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2015, 79(2): 300−306.

[29] 崔云龙, 万阜昌, 李长龄, 等. 凝结芽胞杆菌(TBC169)片治疗便秘的实验研究和临床疗效[J]. 中国微生态学杂志, 2006, 18(4): 264−265, 269.

（2020−08−24 收稿）