

功能微生物调控细胞精准营养的研究进展

徐礼龙^{1,2}, 叶青华², 吴清平², 郭伟鹏², 李滢^{2*}, 吴毓薇^{3*}

(1. 华南农业大学食品学院, 广东广州 510642) (2. 广东省科学院微生物研究所, 华南应用微生物国家重点实验室, 广东省微生物安全与健康重点实验室, 国家卫健委微生物食品营养与安全科技创新平台, 国家市场监管重点实验室(食品微生物安全大数据技术), 广东广州 510070) (3. 广东环凯生物科技有限公司, 广东肇庆 526328)

摘要: 细胞是维持机体组织稳态与健康的基本功能单元, 其生理功能的正常执行高度依赖精准的营养供给, 不同类型、生理状态的细胞, 在增殖、分化、应激响应等生命过程中存在显著差异化的营养需求。当前领域核心问题在于: 传统营养干预多聚焦机体与组织层面, 难以匹配细胞水平的特异性营养需求; 而乳酸菌、酵母等功能微生物虽被证实具有细胞营养调控潜力, 但其作用机制、功能资源与应用前景仍缺乏系统性梳理。本文系统综述了细胞在增殖、分化、抗氧化、抗凋亡及功能执行层面的精准营养核心需求, 重点归纳了功能微生物通过合成必需营养素、靶向激活关键信号通路、增强内源性抗氧化防御、抑制异常凋亡及调节免疫细胞功能等多重机制, 实现细胞精准营养调控的最新研究进展。本综述旨在通过系统总结功能微生物在细胞精准营养领域的研究成果, 为新型细胞精准营养功能资源的开发提供理论参考, 也为该领域的深层机制解析与产业化应用提供了有益参考。

关键词: 功能微生物; 精准营养; 细胞增殖; 代谢产物; 抗氧化

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2027.5.0377

Advances in Functional Microorganism-Mediated Regulation of Cellular Precision Nutrition

XU Lilong^{1,2}, YE Qinghua², WU Qingping², GUO Weipeng², LI Ying^{2*}, WU Yuwei^{3*}

(1.College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

(2.State Key Laboratory of Applied Microbiology Southern China, Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Safety and Health, National Health Commission Science and Technology Innovation Platform for Nutrition and Safety of Microbial Food, Key Laboratory of Big Data Technologies for Food Microbiological Safety, State Administration for Market Regulation, Institute of Microbiology, Guangdong Academy of Sciences, Guangzhou 510070, China)

(3.Guangdong Huankai Biology Sci. & Tech. Co. Ltd., Zhaoqing 526328, China)

Abstract: Cells are the fundamental functional units for maintaining tissue homeostasis and organismal health, and their normal physiological functions highly rely on precise nutritional supply. Cells of different types and physiological states exhibit significantly distinct nutritional requirements during life processes including proliferation, differentiation, and stress response. The core challenge in this field is that traditional nutritional interventions are mostly conducted at the organismal and tissue levels, which can hardly meet the specific nutritional demands at the cellular level. Although functional microorganisms such as lactic acid bacteria and yeast have been verified to possess the potential to regulate cellular nutrition, their action mechanisms, functional resources and application prospects still lack systematic summary. This review systematically outlines the core demands of cellular precision nutrition in terms of proliferation, differentiation, antioxidant defense, anti-apoptosis and function execution. It further summarizes the latest research progress in the multiple mechanisms underlying cellular precision nutrition regulation by functional microorganisms, including synthesizing essential nutrients, targeting key signaling pathways, enhancing endogenous antioxidant defense, inhibiting abnormal apoptosis and modulating immune cell function. This review aims to systematically summarize the research progress of functional microorganisms in cellular precision nutrition, so as to provide theoretical references for the development of novel functional resources for cellular precision nutrition, as well as useful references for further mechanistic

收稿日期: 2026-03-12; 修回日期: 2026-05-21; 接受日期: 2026-05-21

基金项目: 国家重点研发专项课题(2024YFD2100900); 广东省科学院项目(2024GDASQNR-0217)

作者简介: 徐礼龙(2000-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 食品工程, E-mail: xll8376102@163.com

通讯作者: 李滢(1985-), 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 人体微生态互作机制解析及健康功能微生物的研发, E-mail: liying@gdim.cn; 共同通讯作者: 吴毓薇(1990-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品微生物, E-mail: mandy.wu@hkmbio.com

research and industrial application in this field.

Key words: functional microorganisms; precision nutrition; cell proliferation; metabolites; antioxidant

营养是维持细胞生命活动与机体健康的物质基础。近年来,“精准营养”理念的兴起,标志着营养干预手段从群体化向个体化的转变:针对个体独特的遗传背景、生理状态、生活方式乃至代谢特征,实施精准的营养干预,有助于改善心血管代谢健康、降低相关疾病风险因素,为疾病预防与健康健康管理提供更为精准的思路^[1]。然而,个体健康的本质源于生物体结构和功能的基本单位——细胞。细胞的生命周期、代谢活性、应激反应及功能执行高度依赖于其可获得的营养物质及对它们的代谢利用效率^[2,3]。传统研究中,营养相关机制多在器官、组织或个体层面展开探讨。随着研究手段的进步,研究者逐渐认识到细胞作为生命活动基本单元的重要性,开始从细胞水平解析营养对生长发育、细胞功能及机体健康的影响,为理解营养干预的内在机制提供了更为微观的视角^[4]。

在组织微环境中,不同种类、分化阶段及功能状态的细胞,其能量代谢偏好与底物需求存在显著差异^[5,6]。例如,快速增殖的免疫细胞在激活时需要氨基酸来合成蛋白质并增殖,对于这些细胞来说,传统定义的非必需氨基酸很可能在免疫反应期间成为维持细胞增殖的必需氨基酸^[7]。类似的,皮肤成纤维细胞合成胶原蛋白需要高度依赖充足的脯氨酸和维生素 C 供给,因此维持这类细胞的正常功能需额外添加相应的营养物质^[8]。当细胞无法获得其功能所需的精准营养时,常导致其代谢功能障碍、自由基累积、代谢废物堆积、异常信号传导,进而加速细胞衰老、凋亡或功能紊乱^[9-11]。这种微观层面的失调,正是组织功能退化、器官衰竭乃至个体衰老、疾病发生发展的根本驱动因素之一。例如,长期铁营养缺乏或代谢障碍,直接损害红细胞前体细胞的成熟,最终引发缺铁性贫血^[12];皮肤细胞(如角质形成细胞、黑色素细胞及成纤维细胞)的衰老伴随衰老相关分泌表型的显著升高,不仅加剧局部炎症反应,更破坏皮肤微环境稳态,最终导致临床老化表型(如皱纹)的形成^[13]。

当前,针对细胞水平的精准营养需求解析、以及适配细胞特异性需求的干预手段开发,仍存在明显的研究缺口。传统营养干预手段多为广谱性、非靶向的补充模式,难以实现对不同类型细胞的精准营养调控,也无法动态匹配细胞在不同生理状态下的差异化需求,亟需开发安全、高效、可靶向调控细胞营养状态的新资源与新路径。

功能微生物(Functional Microorganisms)是一类能产生明确有益效应的微生物群体,核心是对宿主健康有积极作用,比如调控细胞营养、改善代谢等^[14]。这类微生物可通过代谢活动合成短链脂肪酸、维生素、氨基酸、核苷等多种生物活性物质,直接为细胞提供增殖分化必需的营养底物;也可通过菌体结构成分与代谢活性物质,直接参与调控宿主细胞的能量代谢、调控氧化还原稳态、抑制异常炎症反应与细胞凋亡等核心生理过程^[15-18]。更重要的是,功能微生物多源自天然微生态或传统发酵体系,避免了动物疾病风险与伦理争议,同时其在生产成本、产品稳定性和可扩展性方面优势显著。功能微生物通过代谢产物与宿主细胞建立的天然互作,不仅适配细胞生理节律,更为满足细胞特异性营养需求、实现精准生理调控提供了风险可控且极具潜力的新途径,已在生物制药、培养肉与细胞农业等核心应用领域,以及特殊细胞培养等关键技术场景中,展现出广阔应用前景^[19-21]。尤其是在无血清培养基开发领域,功能微生物源水解物已成为替代动物源血清的核心原料,可显著降低生产成本并提高生物制品安全性^[22-24]。本文将从细胞精准营养的需求及功能微生物满足细胞精准营养的机制,系统综述功能微生物在细胞精准营养方面取得的最新进展。

1 细胞精准营养的需求

为实现对细胞的精准调控,首先需系统解析其多维度的营养需求。这些需求依据细胞所处的核心生命进程,可分为三个递进的层面:维持生存与扩增的基础需求、抵抗损伤与维持稳态的防御需求,以及执行特定命运与功能的专项需求。下文将依次从(1)细胞增殖、(2)抗氧化与凋亡抵御、(3)细胞分化与功能执行这三个关键维度,具体阐述细胞精准营养需求的复杂内涵及其调控逻辑。

1.1 细胞增殖

细胞增殖依赖胞内生物物质(如蛋白质、脂质)的合成积累以产生子细胞,同时需完成 DNA 复制,实现遗传信息的传递。因此,蛋白质、脂类及核酸的净合成是细胞成功分裂的必要条件,这些大分子的生物合成主要通过细胞代谢网络来实现,指导自身获取和利用各种来源的营养素^[25]。氨基酸是蛋白质的基本构成单位,参与组成细胞内所有含蛋白质的物质,包括细胞骨架、酶的蛋白质成分、受体及信号分子,它们为细胞的生长增殖提供必

要支持^[26]。核苷酸作为 DNA 和 RNA 合成的前体物质,直接参与遗传物质的复制^[27]。脂质作为细胞膜的重要成分以及能量来源物质,已经被证明是多种细胞增殖和生存过程中必需的物质^[28,29]。此外,铁、锌等微量元素及各类维生素也是细胞增殖必需的营养素。它们可通过调控细胞周期蛋白、参与 DNA 合成或影响信号通路,促进细胞增殖^[30]。

目前,用于细胞体外培养的基础培养基,同样包含氨基酸、维生素、葡萄糖以及无机盐等细胞生长所需的基本营养物质^[31]。然而,不同类型的细胞,甚至处于不同生理或病理状态的同种细胞,其增殖过程对特定营养物质的需求存在显著差异。例如,Eagle 等^[32]研究发现,不同细胞对某些自身可合成的代谢物(如丝氨酸、丙酮酸)存在群体依赖性需求差异,在低细胞密度条件下,所有实验细胞都需要丝氨酸;而特定细胞系(如兔成纤维细胞 RT6 和小鼠白血病 P388)在达到较高培养密度时,对丝氨酸和丙酮酸的需求消失。一种新型细胞促生长因子可有效促进白血病/淋巴瘤细胞的生长,但它对正常人类新鲜外周血淋巴细胞或小鼠成纤维细胞系 BALB/c3T3 的增殖没有促进作用^[33]。即使是同一种细胞,营养物质的浓度高低也会对增殖产生促进或抑制的双重作用。例如,在小鼠骨髓间充质干细胞中,韦恩秀等^[34]通过调控葡萄糖浓度发现:在 22.5 mmol L⁻¹ 和 50.0 mmol L⁻¹ 的葡萄糖环境中,细胞增殖活性达到最佳状态;而 100.0~300.0 mmol L⁻¹ 的高糖条件虽能在短期内促进细胞增殖,但长期维持高糖培养会显著抑制细胞增殖。综上,细胞增殖的营养需求具有显著的细胞类型、生理状态及浓度依赖性特征。通用型营养配方难以满足其精准调控要求,需针对靶细胞特性开展个性化营养解析。此外,细胞在生命周期中还面临氧化损伤与异常凋亡的挑战,这构成了细胞精准营养的另一重要研究内容。

1.2 抗氧化和凋亡

“活性氧”(Reactive Oxygen Species, ROS)是一系列分子氧衍生物的总称,包括超氧阴离子(O₂⁻)、过氧化氢(H₂O₂)、羟基自由基(OH·)。研究指出,细胞内 ROS 的积累会引发氧化应激,损伤生物膜、核酸及蛋白质,破坏细胞功能并促进死亡,进而导致多种疾病的发生^[35,36]。当 ROS 水平过高引发氧化应激时,细胞的抗氧化系统会调控多种酶类与非酶类抗氧化剂的表达,来维持 ROS 生成与清除的平衡。体内所有细胞都含有强大的抗氧化酶:超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH-Px)^[37]。超氧化物歧化酶(SOD)依赖铜和锌发挥作用^[38];过氧化氢酶(CAT)则依赖铁(Fe)作为辅因子,直接将 H₂O₂ 分解为水和氧气^[39];谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)以硒(Se)为活性中心,通过催化 H₂O₂ 和脂质过氧化物分解,阻断氧化连锁反应^[40]。此外,还有一些外源性清除自由基的物质,如维生素 C、生育酚、类黄酮、类胡萝卜素、硫辛酸^[41]。不同细胞因代谢特征、ROS 来源及内源性抗氧化能力不同,对抵御氧化应激所需的营养需求存在差异,这一差异的典型表现为:在相同氧化应激刺激条件下,肝癌细胞的 ROS 累积及其诱导的细胞死亡显著低于正常肝细胞,且能生成更多 NADPH、GSH 等参与抗氧化防御的还原剂,进一步凸显了细胞类型特异性对氧化应激抵御机制及营养需求的决定性作用^[42]。例如,维生素 C 低浓度时可通过中和自由基保护细胞,高浓度下则展现促氧化特性:其在肿瘤细胞内通过芬顿反应过量产生 ROS,诱导线粒体功能障碍、DNA 损伤及自噬体形成,最终启动细胞凋亡程序^[43]。β-胡萝卜素也遵循类似规律,低浓度下抗氧化,而在高浓度则可能表现为促氧化剂^[44]。因此,抗氧化的营养干预绝非简单地补充抗氧化剂,而是要根据细胞类型去选择合适剂量的抗氧化成分,同时配合细胞本身的抗氧化系统共同抵御氧化应激带来的损伤。

在氧化应激的下游,细胞凋亡是导致功能丧失的最终途径之一。细胞凋亡主要通过两条核心通路执行:内源性通路(线粒体通路)由细胞内应激(如营养缺乏、氧化损伤)触发,涉及线粒体细胞色素 C 释放及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9(Cysteine Aspartate Protease 9, Caspase-9)激活;外源性通路(死亡受体通路)由胞外死亡配体(如 Fas 配体(Fas Ligand, FasL)、肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF-α))启动,通过死亡受体募集半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8(Cysteine Aspartate Protease 8, Caspase-8)^[45]。营养剥夺(如葡萄糖、必需氨基酸或生长因子的持续性缺失)是激活细胞凋亡通路的关键诱因之一。例如,缺锌会导致血管内皮细胞凋亡,并且在炎症应激条件下,血管内皮细胞对锌的需求会增加,锌可通过作为膜稳定剂、抗氧化剂以及直接抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Cysteine Aspartate Protease 3, Caspase-3)等凋亡信号通路关键节点来阻止细胞凋亡^[46]。叶酸或维生素 B12 的缺乏会抑制嘌呤和胸苷酸的合成,损害 DNA 合成,并导致成红细胞死亡,最终无法生成红细胞,引发贫血^[47]。

1.3 分化与功能执行

营养物质的种类与浓度,直接影响细胞分化方向的精准性及功能的稳定性。研究发现,高葡萄糖可调控间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)的分化方向:一方面通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma, PPAR γ)、脂联素基因(Adiponectin Gene, ADIPOQ)和脂蛋白脂肪酶基因(Lipoprotein Lipase Gene, LPL)的表达,促进其向脂肪细胞分化;另一方面会抑制干细胞向成骨细胞分化。而充足的维生素D3则可通过调控骨形态发生蛋白(BMP)的表达,驱动MSCs向成骨细胞定向分化^[48-50]。维生素A缺乏会让毛囊干细胞陷入长期的谱系可塑性状态,无法发生正常的毛发细胞分化,进而更多偏向分化为表皮细胞,导致脱发和毛发再生障碍^[51]。在免疫细胞分化过程中,维生素A的活性代谢物视黄酸发挥关键调控作用。它可以引导初始T细胞分化为调节性T细胞(Regulatory T Cells, Treg)以维持免疫耐受,同时促进B细胞分化为分泌免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)的浆细胞,增强黏膜免疫功能^[52,53]。在细胞功能执行层面,不同细胞类型表现出高度特异化的营养需求:神经细胞依赖二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic Acid, DHA)维持细胞膜流动性和突触功能^[54],皮肤成纤维细胞依赖维生素C来合成胶原蛋白,维持皮肤结构并助力角质层形成^[55]。此外,血红细胞的血红蛋白合成严格依赖铁和维生素B6的协同作用^[56],甲状腺滤泡细胞合成甲状腺激素必须依赖碘和硒共同参与^[57]。综上,营养素通过调控分化路径、提供功能底物,共同塑造了决定细胞命运与功能的微环境基础。不同类型细胞在增殖、抗氧化防御、分化与功能执行全生命周期中的核心营养需求、关键营养素及生物学效应对应关系详见图1。

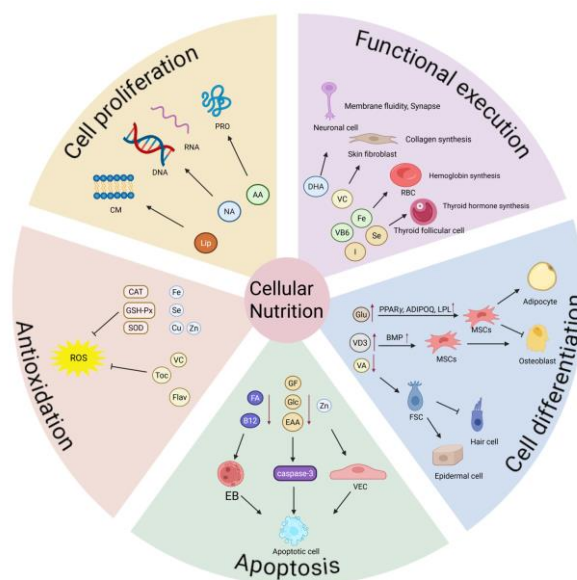


图1 细胞精准营养的分子机制

Fig.1 Cellular nutrition mechanism

注:该图系统展示了免疫细胞、皮肤成纤维细胞、红细胞、神经细胞、甲状腺滤泡细胞、间充质干细胞等典型细胞,在增殖、分化、抗氧化防御、抗凋亡及功能执行过程中的核心营养需求与调控通路。AA.氨基酸;VC.维生素C;DHA.二十二碳六烯酸;NA.核酸;Lip.脂质;VB6.维生素B6;VD3.维生素D3;Se.硒;Fe.铁;Zn.锌;ROS.活性氧;CAT.过氧化氢酶;SOD.超氧化物歧化酶;GSH-Px.谷胱甘肽过氧化物酶;Toc.生育酚;Flav.类黄酮;FSC.类胡萝卜素;B12.维生素B12;EAA.必需氨基酸;EB. B族维生素;PPAR γ .过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ;ADIPOQ.脂联素基因;LPL.脂蛋白脂肪酶基因;BMP.骨形态发生蛋白;Caspase-3.半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3;RBC.红细胞;MSCs.间充质干细胞。

2 功能微生物源资源满足细胞精准营养的机制

功能微生物源资源对细胞精准营养的满足,核心在于通过多维度、特异性的调控机制作用于细胞生理过程。这些机制不仅涵盖对细胞生长增殖的直接促进,还涉及对抗氧化应激与细胞凋亡的防护,以及对免疫细胞功能的系统性调节。本综述将从促进细胞增殖、介导抗氧化与抗凋亡、调节免疫细胞功能三个方面,系统阐述功能微生物源资源实现细胞精准营养的分子与信号通路机制。功能微生物调控细胞精准营养的核心通路、关键活性物质与生物学效应的整体作用机制详见图2。

表 1 功能微生物主要代谢产物及其作用靶点

Table 1 Main Metabolites of Functional Microorganisms and Their Targets for Cell Precision Nutrition						
代谢物类别	具体物质	来源微生物	作用机制	靶细胞	生物学效应	参考文献
短链脂肪酸	乙酸、丙酸、丁酸	多种益生菌	GPR43、PI3K-Akt-mTOR	ILC1、ILC3、Treg	促进增殖	[58]
	丙酸	多种益生菌	线粒体功能、Bcl-2/Bax	肝细胞	抗凋亡	[59]
B 族维生素	B1、B2、B6、B12	双歧杆菌、乳酸杆菌	能量代谢辅酶	通用	支持增殖	[60]
核苷类	核苷酸混合物	酵母	能量代谢、核酸合成	成纤维细胞	促进迁移与增殖	[17]
蛋白质/多肽	p40、p75 蛋白	鼠李糖乳杆菌 GG	PI3K-Akt	肠道上皮细胞	促进增殖	[61]
	p40 蛋白	鼠李糖乳杆菌 GG	EGFR/Akt/NF-κB	B 细胞	促进 IgA 分化	[62]
胞外多糖	LPC-1	植物乳植杆菌 C88	ROS 清除	Caco-2 细胞	抗氧化	[63]
	EPS	鼠李糖乳杆菌 GG	Keap1/Nrf2、Bax/Bcl-2	肠道细胞	抗氧化、抗凋亡	[64]
	EPS	枯草芽孢杆菌	M2 极化	巨噬细胞	抗炎	[65]
	多糖（37.37 kDa）	干酪乳杆菌	-	RAW264.7 巨噬细胞	促进增殖	[66]
	裂解物	长双歧杆菌	Wnt/β-Catenin、PI3K-Akt-mTOR	肠上皮细胞	促进增殖	[67]
菌体成分	提取物	球形红杆菌	溶酶体活性、氨基酸供给	成纤维细胞	促进生长	[68]
	α-甘露聚糖	酿酒酵母	-	粘液细胞、淋巴细胞	促进增殖	[69]
	烟酰胺	发酵粘液乳杆菌 XJC60	ROS 清除、线粒体保护	皮肤细胞	抗光老化	[70]
其他代谢物	赖氨酸、苏氨酸	植物乳植杆菌	蛋白质合成	通用	提供必需氨基酸	[71]

注：-表示该代谢物的具体作用机制在文献中未提及。

2.1 促进细胞增殖的机制

功能微生物主要通过三种途径促进细胞增殖：（1）直接提供增殖所需的营养底物与辅酶；（2）分泌活性信号分子，调控宿主细胞周期与增殖通路；（3）菌体结构及其裂解产物作为生物活性成分，刺激细胞生长。

部分功能微生物可以合成或者代谢多种营养物质，为细胞摄入利用。研究人员发现嗜酸乳杆菌的培养上清液（*Lactobacillus* Supernatant, LS）能刺激肿瘤坏死因子的表达和分泌，促进免疫细胞的增殖，同时证明了 LS 能显著刺激小鼠神经母细胞瘤细胞等具有快速分裂能力细胞的增殖活性^[72]。Yan 等^[61]发现鼠李糖乳杆菌 GG 分泌的可溶性蛋白 p75 和 p40 可通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B（Phosphatidylinositol 3-Kinase-Protein Kinase B, PI3K-Akt）信号通路，显著促进肠道上皮细胞增殖，提升细胞活力并有效缓解上皮损伤。Xiu 等^[66]从干酪乳杆菌中纯化出一种分子量为 37.37 kDa 的多糖，主要由葡萄糖、氨基葡萄糖和甘露糖组成，能显著提高 RAW264.7 巨噬细胞的增殖速率和促进白细胞介素 1β（Interleukin 1 Beta, IL-1β）、白细胞介素 6（Interleukin 6, IL-6）等细胞因子的分泌，同时诱导小鼠树突状细胞成熟及 T 细胞增殖。

此外，许多其他的功能微生物代谢物，如短链脂肪酸、B 族维生素、维生素 K、酚类和核苷类，也已报道它们在促进细胞增殖的功能。Duc 等^[71]发现植物乳植杆菌可从非必需氨基酸（如天冬氨酸）定向合成并分泌赖氨酸和苏氨酸，为细胞蛋白质合成提供关键原料。Hossain 等^[60]通过体外实验发现双歧杆菌和乳酸杆菌等肠道微生物可以合成多种 B 族维生素，作为能量代谢的重要辅酶，直接参与糖、脂肪、蛋白质的氧化分解，为增殖提供 ATP，同时为 DNA 复制提供原料，并参与蛋白质合成，支撑细胞增殖。另有研究表明，微生物源 SCFAs 可通过 G 蛋白偶联受体 43（G Protein-Coupled Receptor 43, GPR43），触发下游磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B-雷帕霉素靶蛋白（Phosphatidylinositol 3-Kinase-Protein Kinase B-Mammalian Target Of Rapamycin, PI3K-Akt-mTOR）信号通路，对免疫细胞增殖发挥差异化调控作用：一方面促进肠道 1 型固有淋巴细胞（Type 1 Innate Lymphoid Cell, ILC1）和 3 型固有淋巴细胞（Type 3 Innate Lymphoid Cell, ILC3）的增殖，同时增强叉头框蛋白 P3（Forkhead Box Protein P3, FoxP3）基因的转录活性，诱导初始 T 细胞（Naive T Cells）分化为结肠调节性 T 细胞（Regulatory T Cells, Treg）并促进其增殖；另一方面抑制 2 型固有淋巴细胞（Type 2 Innate Lymphoid Cell, ILC2）和嗜酸性粒细胞的增殖。此外，不同种类的 SCFA 对同一细胞的增殖调控效果也存在差异^[58]。这些研究揭示了微生物代谢物对细胞营养调控的特异性，也展现了其在细胞培养领域的良好应用潜力。

与益生菌代谢物相比，通过高压均质、超声波破碎、酶提取、溶剂提取等方式获得的微生物细胞中的胞内物

质同样被证实具有促进细胞增殖的作用。酵母是最早应用于细胞培养的功能微生物,一项研究表明,酵母来源的核苷酸在体外能够显著促进人真皮成纤维细胞的迁移与增殖,尤其在与 Omega-3 脂肪酸、透明质酸及硫酸皮肤素联合使用时,协同增强效应更为显著^[17]。此外,酵母水解产物可以诱导 CHO-K1 细胞中 mTOR 和 PI3K 蛋白的上调,增强细胞生长,稳定细胞特性,以及通过调节细胞信号转导途径来调节细胞大小、组成和代谢物分解的变化^[73]。而来自酿酒酵母细胞壁提取物的 α -甘露聚糖可以有效驱动肠黏膜组织内粘液细胞和上皮内淋巴细胞的增殖^[69]。除了酵母提取物,其它益生菌也显示出增强肠上皮细胞增殖活性的能力,例如,长双歧杆菌裂解物通过激活 Wnt/ β -连环蛋白 (Wingless/Integrated/ β -Catenin, Wnt/ β -Catenin) 信号通路和 PI3K-Akt-mTOR 信号通路,同时调节细胞周期来增加细胞增殖速率和总细胞蛋白含量^[67]。Lee 等^[68]发现,来自益生菌光合细菌的球形红杆菌提取物通过增强溶酶体活性以及提供甘氨酸和精氨酸来促进人成纤维细胞的生长,增强细胞活力,并维持细胞稳态和整体健康。

在针对特定细胞类型的促增殖机制研究中,作者团队从天然微生态中筛选获得一株库德毕赤酵母 E6Y2,其胞内提取物可显著改善无血清培养体系中杂交瘤细胞的生长状态、提升细胞增殖活性(作者团队未发表数据)。经代谢物差异分析,鉴定出腺嘌呤是其发挥促增殖作用的核心活性物质,单独添加该物质可显著提高杂交瘤细胞密度。这一发现进一步印证了功能微生物可通过合成核苷类胞内活性物质,为细胞核酸合成直接提供营养底物的调控路径。

上述研究也提示,功能微生物及其胞内代谢产物在满足特定工程细胞营养需求方面具有良好应用潜力,尤其是在工程细胞无血清培养基开发和细胞治疗、再生医学等对细胞增殖活性要求较高的领域,为微生物源功能添加剂的开发提供了新的思路与实验依据。

2.2 介导抗氧化与抗凋亡的机制

2.2.1 清除活性氧与增强抗氧化防御

现有研究表明,功能微生物及其代谢产物通过调控抗氧化酶活性、清除活性氧和激活关键信号通路等途径,在细胞氧化防御中发挥核心作用^[74,75]。作者团队的研究表明,植物乳植杆菌 LP124 具有显著的自由基清除和抗脂质过氧化能力,能够提高小鼠体内谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的活性,从而有效缓解氧化应激^[76,77]。类似地,Wang 等^[78]发现植物乳植杆菌 ZLP001 可通过激活猪肠上皮细胞的核因子 E2 相关因子 2/kelch 样 ECH 结合蛋白 1-抗氧化反应元件 (Nuclear Factor E2-Related Factor 2/Kelch-Like ECH-Associated Protein 1-Antioxidant Response Element, Nrf2/Keap1-ARE) 信号通路,调控抗氧化酶活性并减少 ROS 生成,从而减轻过氧化氢诱导的氧化损伤。此外,植物乳植杆菌 CCFM1149 的培养上清液在 A7R5 细胞中不仅能提升过氧化氢酶 (CAT) 和总超氧化物歧化酶 (Total Superoxide Dismutase, T-SOD) 活性,还可通过上调 60S 核糖体蛋白 L7a (60S Ribosomal Protein L7a, Rpl7a) 的表达来促进 CAT 合成,进而抑制血管紧张素 II 诱导的 ROS 积累^[79]。这些结果表明,植物乳植杆菌及其代谢产物在不同宿主细胞中均展现出显著的抗氧化效应。与此同时,作者团队通过多组学分析进一步证实发酵粘液乳杆菌 XJC60 具有良好的烟酰胺合成功能,其发酵上清液能够显著减少紫外线损伤皮肤细胞内 ROS 的产生,并维持线粒体膜电位的稳定,从而在体内外均表现出良好的抗光老化作用^[70]。

除菌株本身外,益生菌产生的胞外多糖 (Exopolysaccharide, EPS) 也被证实具有重要的抗氧化潜力。例如,从植物乳植杆菌 C88 中分离出的一种中性胞外多糖 LPC-1,显示出良好的清除羟基自由基和 DPPH 自由基的抗氧化活性,同时以剂量依赖性降低 H_2O_2 诱导的 Caco-2 细胞中丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 水平、恢复 SOD 活性及总抗氧化能力 (Total Antioxidant Capacity, T-AOC),从而缓解细胞氧化损伤^[63]。鼠李糖乳杆菌 GG 产生的胞外多糖能够通过调节 kelch 样 ECH 结合蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2 (Keap1/Nrf2) 通路,缓解过氧化氢诱导的肠道氧化损伤^[64]。综上,益生菌及其代谢产物(如 EPS)可通过清除过量活性氧、激活抗氧化酶系统及调控 Nrf2/Keap1 等相关信号通路,有效缓解不同类型细胞的氧化损伤、维持细胞功能稳态,展现出广泛且稳定的抗氧化生物学活性。

2.2.2 抑制凋亡信号通路

细胞凋亡作为氧化应激的重要下游事件,其异常激活是导致组织损伤与功能衰退的关键环节。研究表明,功能微生物及其代谢产物通过多靶点、多层次的精准调控机制,在抑制细胞凋亡过程中发挥重要作用。

在基因表达调控层面,多种菌株展现出独特的抗凋亡特性。上述植物乳植杆菌 ZLP001 除抗氧化作用外,还

可以通过稳定线粒体膜电位、调控凋亡相关因子表达来减轻细胞死亡^[78]。丁酸梭菌可通过双向调控凋亡相关基因的表达发挥抗凋亡作用：一方面上调 X 连锁凋亡抑制蛋白（X-Linked Inhibitor Of Apoptosis Protein, XIAP）、Bcl-2 与 B 细胞淋巴瘤-XL（B-Cell Lymphoma-Extra Large, Bcl-XL）等抗凋亡蛋白的表达；另一方面下调 Fas、肿瘤蛋白 53（Tumor Protein 53, P53）及 Bax 等促凋亡蛋白的水平，并有效抑制 Caspase-9 与 Caspase-3 的活化^[80]。鼠李糖乳杆菌 GG 采用双重作用机制：一方面直接抑制凋亡执行关键酶 Caspase-3 的活化，阻断凋亡级联反应；另一方面上调肠道组织内抗凋亡基因（Xrcc6/Ku70、Sox4、Api5）及凋亡信号通路调控基因（Dusp3）的表达^[81]。两歧双歧杆菌通过激活肠道上皮细胞 Toll 样受体 2（Toll-Like Receptor 2, TLR2），上调环氧合酶 2（Cyclooxygenase 2, COX-2）表达并促进前列腺素 E2（Prostaglandin E2, PGE2）生成，进而调节 Bax/Bcl-w 蛋白平衡，显著减少半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 阳性细胞数量，且该作用具有 COX-2 通路依赖性^[82]。

复合益生菌制剂在抗凋亡方面表现出协同增效作用。由鼠李糖乳杆菌、瑞士乳杆菌和干酪乳杆菌组成的复合益生菌能显著下调促凋亡基因（Bax、P53、Caspase-3）表达，同时上调抗凋亡基因（Bcl-2）表达，并降低促炎因子（TNF- α 、IL-6）水平，形成多途径协同保护网络^[83]。

微生物代谢产物在凋亡调控中具有显著活性。短链脂肪酸(特别是丙酸)通过改善线粒体功能、调节 Bcl-2/Bax 蛋白平衡,从线粒体保护及凋亡信号调控两个层面协同发挥作用^[59]。值得注意的是,某些功能微生物即使在灭活状态下仍保持生物活性,如热灭活的布氏乳杆菌可通过其条件培养基上调脑源性神经营养因子表达、调节 Bax/Bcl-2 凋亡蛋白比值,有效抑制神经细胞凋亡^[84]。

这些研究结果系统揭示了功能微生物通过基因调控、免疫调节和代谢产物介导等多重机制，构建了完整的抗凋亡防御体系，为基于微生物的精准营养干预策略提供了重要的理论依据。

2.3 免疫细胞功能调节机制

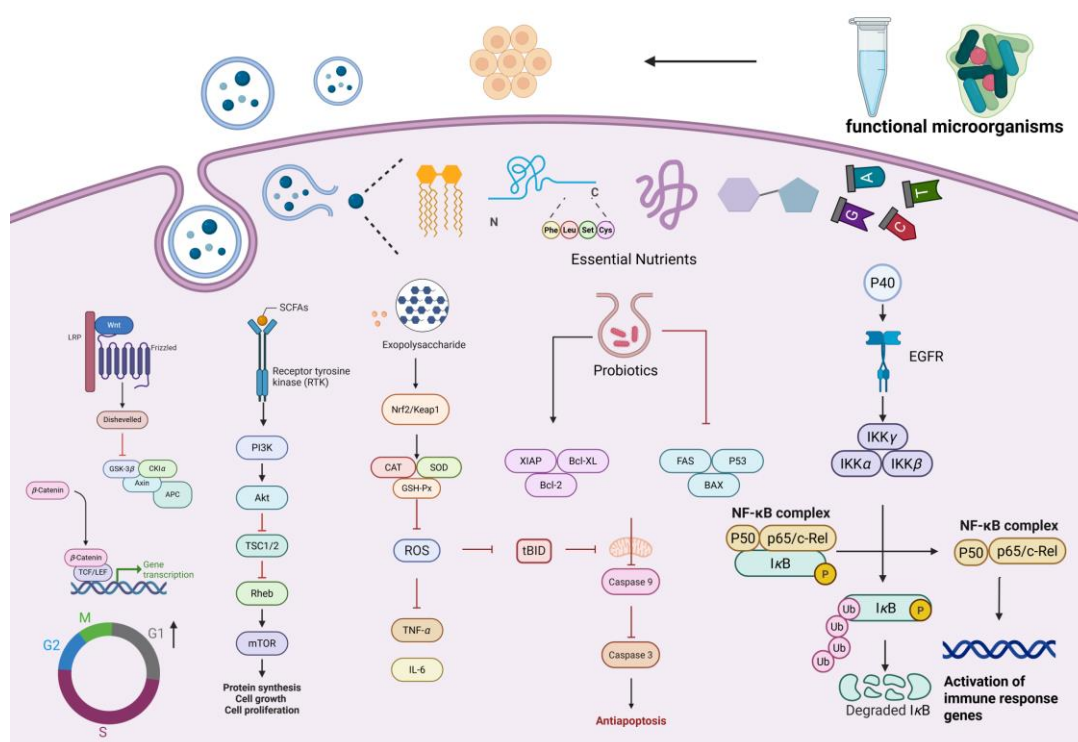


图 2 微生物调控细胞营养的作用机制

Fig.2 Mechanism of microbial regulation of cellular nutrition

注：该图系统展示了功能性微生物通过合成必需营养素、分泌活性代谢物、靶向作用于信号通路，调控细胞精准营养的完整分子机制，涵盖细胞增殖、抗氧化、抗凋亡及免疫调节等过程。Wnt.无翅型分泌信号蛋白；Dishevelled.散乱支架蛋白；P40.鼠李糖乳杆菌 GG 来源 40 kDa 蛋白；SCFAs.短链脂肪酸；RTK.受体酪氨酸激酶；PI3K.磷脂酰肌醇 3-激酶；Akt.蛋白激酶 B；TSC1/2.结节性硬化复合物 1/2；Rheb.脑富集 Ras 同源蛋白；mTOR.哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；G1.DNA 合成前期；S.DNA 合成期；G2.DNA 合成后期；

M.分裂期; LRP.低密度脂蛋白受体相关蛋白; GSK-3 β .糖原合成酶激酶 3 β ; CK1 α .酪蛋白激酶 1 α ; APC.腺瘤性结肠息肉病蛋白; TCF/LEF.T 细胞因子/淋巴增强因子; Nrf2/Keap1.核因子 E2 相关因子 2/Kelch 样 ECH 结合蛋白 1; CAT.过氧化氢酶; SOD.超氧化物歧化酶; GSH-Px.谷胱甘肽过氧化物酶; ROS.活性氧; TNF- α .肿瘤坏死因子 α ; IL-6.白细胞介素 6; XIAP.X 连锁凋亡抑制蛋白; Bcl-XL. B 细胞淋巴瘤-xl 蛋白; Bcl-2.B 细胞淋巴瘤 2 蛋白; FAS.Fas 细胞表面死亡受体; P53.肿瘤蛋白 P53; BAX.B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白; tBID.截短型 BH3 相互作用域死亡激动剂; Caspase-9.半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9; Caspase-3.半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3; EGFR.表皮生长因子受体; IKK α .核因子 κ B 抑制蛋白激酶亚基 α ; IKK β .核因子 κ B 抑制蛋白激酶亚基 β ; IKK γ .核因子 κ B 抑制蛋白激酶亚基 γ ; NF- κ B.核因子 κ B; I κ B.核因子 κ B 抑制因子; Ub.泛。

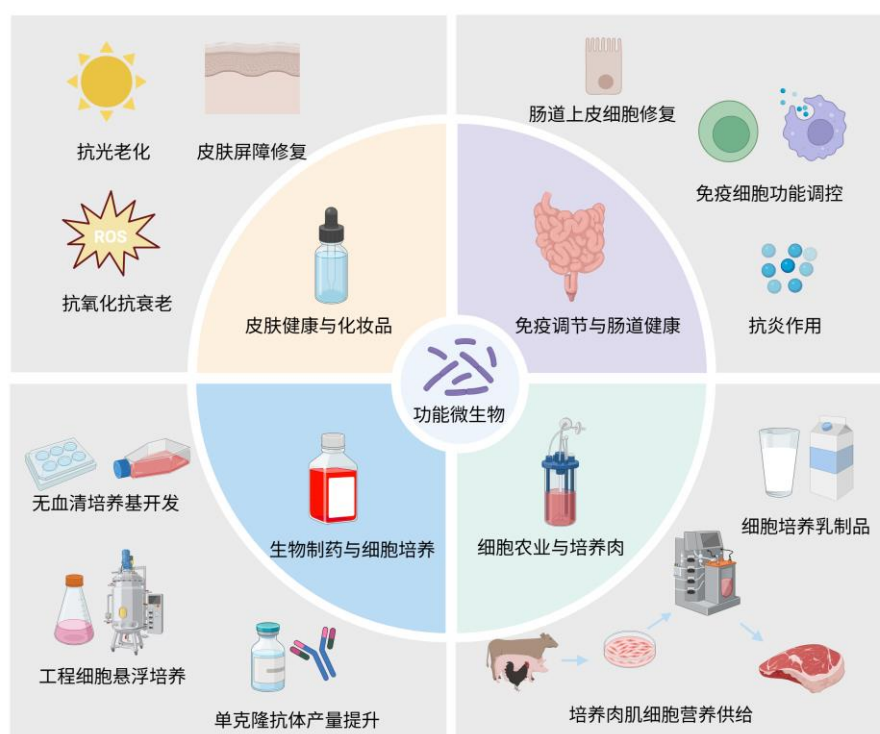


图 3 功能微生物调控细胞精准营养的应用领域

Fig.3. Application fields of functional microorganisms in regulating cellular precision nutrition

树突状细胞、巨噬细胞和 T 细胞都是免疫系统的成员，它们在肠道相关淋巴组织（Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT）中的活性可以受到益生菌的调节^[85]。白细胞介素 10（Interleukin 10, IL-10）和其他抗炎细胞因子作为响应产生，有助于控制免疫反应和限制炎症^[86]。在肠道相关淋巴组织中，益生菌可以调节免疫细胞的功能和抗炎因子的分泌，控制免疫系统并避免过度激活^[87]。

研究表明，益生菌能调节巨噬细胞的极化方向，既可以诱导 M1 型巨噬细胞增强清除胞内病原体的能力，也能诱导 M2 型巨噬细胞抑制过度炎症反应，从而精准调控免疫功能^[88]。枯草芽孢杆菌胞外多糖可促进小鼠腹膜巨噬细胞向 M2 型极化，增强抗炎因子分泌能力^[65]；罗伊氏乳杆菌代谢产物则通过调节丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK）通路下游的激活蛋白 1（Activator Protein 1, AP-1）转录因子，抑制巨噬细胞过度活化，减少促炎因子释放^[89]。益生菌具有抗病毒特性，同时还能增加自然杀伤细胞（Natural Killer Cell, NK）的毒性潜力和巨噬细胞吞噬能力。双歧杆菌、乳酸杆菌等的细胞壁成分（如脂磷壁酸（Lipoteichoic Acid, LTA）会先刺激巨噬细胞分泌 TNF- α ，TNF- α 进而激活一氧化氮（Nitric Oxide, NO）合成酶，促使其释放 NO 以杀死被病毒感染的细胞；同时，这一系列反应还会让巨噬细胞表面的免疫球蛋白 G Fc 段受体 III（Fc Gamma Receptor III, Fc γ RIII）、Toll 样受体家族（Toll-Like Receptors, TLRs）等“吞噬受体”数量增加，进一步强化其吞噬清除病原体的能力^[90,91]。

在 B 细胞功能调节方面，鼠李糖乳杆菌 GG 通过分泌 p40 蛋白，激活肠道上皮细胞的表皮生长因子受体/蛋白激酶 B（Epidermal Growth Factor Receptor/Protein Kinase B, EGFR/Akt）与核因子 κ B（Nuclear Factor Kappa B, NF- κ B）通路，诱导其分泌增殖诱导配体（A Proliferation-Inducing Ligand, APRIL），进而促进 B 细胞向 IgA 浆细

胞分化^[62]；嗜盐四联球菌则通过激活 B 细胞的 Toll 样受体信号通路，上调分化簇 86（Cluster of Differentiation 86，CD86）共刺激分子及 IL-10、干扰素 γ （Interferon Gamma，IFN- γ ）、白细胞介素 22（Interleukin 22，IL-22）等细胞因子表达，促进 B 细胞活化及抗体分泌^[92]。此外，短双歧杆菌可诱导树突状细胞向“耐受型”分化，促进调节性 T 细胞生成并分泌 IL-10，抑制 1 型辅助性 T 细胞/17 型辅助性 T 细胞（Type 1 T Helper Cell/Type 17 T Helper Cell，Th1/Th17）介导的促炎反应^[93,94]。

3 讨论与展望

综上，细胞作为机体结构与功能的基本单元，其增殖、分化、抗氧化及功能执行等生理过程，均高度依赖精准的营养供给。不同类型、分化阶段及功能状态的细胞，营养需求存在显著差异。营养失衡会直接引发细胞功能障碍、氧化应激累积及异常凋亡，进而导致组织损伤、器官功能衰退乃至疾病发生。这是个体健康受损的重要微观基础。

与传统广谱、非靶向的营养补充模式相比，功能微生物在细胞精准营养调控中具有独特优势。一方面，它兼具营养底物供给与信号通路调控的双重作用，既能直接合成并分泌氨基酸、核苷、短链脂肪酸等必需营养素，又能通过活性代谢物靶向激活 PI3K-Akt-mTOR、Nrf2/Keap1 等关键通路，实现多维度调控。另一方面，其天然来源的特性保障了使用安全性，且可通过代谢活动动态响应细胞微环境变化，适配不同生理状态下的营养需求。同时，功能微生物生产成本低、可规模化制备，在工程细胞培养、生物制造等领域产业化优势明显。本综述系统梳理了细胞在增殖、抗氧化、分化及功能执行层面的精准营养需求，在此基础上归纳了功能微生物实现精准营养调控的分子机制，主要包括促进细胞增殖、介导抗氧化与抗凋亡、调节免疫细胞功能。基于上述调控机制，功能微生物已在多个领域展现出广阔的应用前景，其核心应用场景如图 3 所示，涵盖皮肤健康与化妆品、免疫调节与肠道健康、生物制药与细胞培养、细胞农业与培养肉四大方向，为细胞精准营养调控提供了多元化实践路径。

作者团队已建成包含超 2 万株健康功能微生物的菌种资源库及配套多组学数据库，前期从中筛选获得库德毕赤酵母 E6Y2、发酵粘液乳杆菌 XJC60 等多株具有细胞营养调控活性的菌株。实验证实，库德毕赤酵母 E6Y2 胞内提取物可显著改善无血清培养体系中杂交瘤细胞的生长状态，其中腺嘌呤为核心活性物质，补充腺嘌呤与精氨酸可进一步提升促增殖效果（作者团队未发表数据）。此外，发酵粘液乳杆菌 XJC60 能抑制 UVB 辐射损伤引发的皮肤细胞 MMP-1 及 MMP-3 转录异常升高，减轻皮肤光老化相关症状^[70]。这些结果为相关应用提供了初步实验支撑。

功能微生物在细胞精准营养领域展现出良好前景。然而，目前仍有不少核心问题有待深入研究。多数研究仍停留在菌株或代谢物与细胞表型的关联层面，核心效应分子及其直接作用靶点尚不明确，多条激活通路间的串扰关系、不同代谢物的协同或拮抗效应也缺乏系统解析。现有研究多采用单一菌株处理单一细胞系的体外模式，与体内复杂的微生态环境存在较大差距，肠道微生物代谢产物之间、微生物与宿主营养素之间的互作机制仍需进一步探究。此外，功能微生物资源的标准化制备、活性代谢产物的稳定性控制，以及针对特定细胞类型的定制化营养方案开发，仍是制约其大规模应用的关键瓶颈。

未来可重点围绕上述问题开展研究。在机制层面，可结合多组学联合分析与基因编辑、分子互作等技术，明确功能微生物的核心效应分子及其作用靶点，逐步解析多信号通路的交互调控网络。在模型构建方面，可通过肠道类器官、多细胞共培养及无菌动物模型，模拟体内真实生理微环境，系统研究“微生物-宿主细胞-营养素”的三元互作关系。在产业化转化方面，需建立功能微生物资源的标准化筛选与制备体系，开发活性代谢产物的稳定化技术。同时，可结合合成生物学与人工智能技术，构建高产特定活性物质的工程菌株，加速微生物-细胞互作效应的预测与资源挖掘，开发针对不同应用场景的定制化精准营养方案。随着这些问题的逐步解决，功能微生物将为细胞精准营养干预提供新的技术路径与解决方案。

参考文献

- [1] MITCHELSON K A, CHATHAIL M B N, ROCHE H M. Systems biology approaches to inform precision nutrition [J]. Proceedings of the Nutrition Society, 2023, 82(2): 208-218.
- [2] KALUCKA J, MISSIAEN R, GEORGIADOU M, et al. Metabolic control of the cell cycle [J]. Cell Cycle, 2015, 14(21): 3379-3388.
- [3] WANG Z, GE S, LIAO T, et al. Integrative single-cell metabolomics and phenotypic profiling reveals metabolic heterogeneity of cellular

- oxidation and senescence [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 2740.
- [4] CHEEK D B, GRAYSTONE J E, READ M S. Cellular growth, nutrition and development [J]. *Pediatrics*, 1970,45(2): 315-334.
- [5] HU C, FAN L, CEN P, et al. Energy metabolism plays a critical role in stem cell maintenance and differentiation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(2): 253.
- [6] TSOGTBAATAR E, LANDIN C, MINTER-DYKHOUSE K, et al. Energy metabolism regulates stem cell pluripotency [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 87.
- [7] KELLY B, PEARCE E L. Amino assets: how amino acids support immunity [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(2): 154-175.
- [8] BOO Y C. Ascorbic acid (vitamin C) as a cosmeceutical to increase dermal collagen for skin antiaging purposes: emerging combination therapies [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1663.
- [9] TU W B, CHRISTOFK H R, PLATH K. Nutrient regulation of development and cell fate decisions [J]. *Development*, 2023, 150(20): dev199961.
- [10] HUANG Y, JIANG Y, YE W, et al. Amino Acid Metabolism in Chronic Liver Disease: from Pathogenic Driver to Therapeutic Target [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2026, 22(7): 3544-3563.
- [11] STEGEN S, CARMELIET G. Metabolic regulation of skeletal cell fate and function [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2024, 20(7): 399-413.
- [12] PASRICHA S, TYE-DIN J, MUCKENTHALER M U, et al. Iron deficiency [J]. *The Lancet*, 2021, 397(10270): 233-248.
- [13] LEE Y I, CHOI S, ROH W S, et al. Cellular senescence and inflammaging in the skin microenvironment [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(8): 3849.
- [14] GOBBETTI M, CAGNO R D, DE ANGELIS M. Functional microorganisms for functional food quality [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2010, 50(8): 716-727.
- [15] CANI P D, VAN HUL M, LEFORT C, et al. Microbial regulation of organismal energy homeostasis [J]. *Nature Metabolism*, 2019, 1(1): 34-46.
- [16] SURI S, SHARMA M, DIKKALA P K, et al. Microbial vitamins in the production of food ingredients and functional foods[M]. Cambridge: Academic Press, 2024.
- [17] SEGARRA S, BOŠNJAK I, MIOČ I, et al. Yeast-Derived Nucleotides Enhance Fibroblast Migration and Proliferation and Provide Clinical Benefits in Atopic Dermatitis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(5): 2890.
- [18] SAWANT S S, PARK H, SIM E, et al. Microbial fermentation in food: impact on functional properties and nutritional enhancement—a review of recent developments [J]. *Fermentation*, 2025, 11(1): 15.
- [19] FAN G, LI Y, YE Q, et al. Animal-derived free hydrolysate in animal cell culture: Current research and application advances [J]. *Journal of Tissue Engineering*, 2024, 15: 1788790692.
- [20] LIU Y, SUN Y, SONG X, et al. Serum-free media for cultivated meat: from cellular mechanisms to cost-effective bioprocess design [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2026, 66(26): 4990-5019.
- [21] PINHEIRO D F A, DA SILVA B P, DE FARIAS B S, et al. Plant sources and fermentation in cellular agriculture and alternative Proteins: A review [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2026, 167: 105455.
- [22] AMIRVARESI A, OVISSIPOUR R. Assessment of plant-and microbial-derived protein hydrolysates as sustainable for fetal bovine serum in seafood cell culture media [J]. *Future Foods*, 2024, 10: 100443.
- [23] ZHANG M, ZHAO X, LI Y, et al. Advances in serum-free media for CHO cells: From traditional serum substitutes to microbial-derived substances [J]. *Biotechnology Journal*, 2024, 19(6): 2400251.
- [24] JIANG J, TAN J, JIANG B, et al. Serum-free media for cultured meat: Insights into protein hydrolysates as proliferation enhancers [J]. *Food Research International*, 2025, 219: 117016.
- [25] ZHU J, THOMPSON C B. Metabolic regulation of cell growth and proliferation [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(7): 436-450.
- [26] SALAZAR A, KEUSGEN M, VON HAGEN J. Amino acids in the cultivation of mammalian cells [J]. *Amino Acids*, 2016, 48(5): 1161-1171.
- [27] GRIMBLE G K, WESTWOOD O M. Nucleotides as immunomodulators in clinical nutrition [J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition &*

- Metabolic Care, 2001, 4(1): 57-64.
- [28] RAMOSAJ M, MADSEN S, MAILLARD V, et al. Lipid droplet availability affects neural stem/progenitor cell metabolism and proliferation [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 7362.
- [29] CHAUHAN S S, CASILLAS A L, VIZZERRA A D, et al. PIM1 drives lipid droplet accumulation to promote proliferation and survival in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2024, 43(6): 406-419.
- [30] BOHNSACK B L, HIRSCHI K K. Nutrient regulation of cell cycle progression [J]. *Annu. Rev. Nutr.*, 2004, 24(1): 433-453.
- [31] EAGLE H. The specific amino acid requirements of a human carcinoma cell (strain HeLa) in tissue culture [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1955, 102(1): 37-48.
- [32] EAGLE H, PIEZ K. The population-dependent requirement by cultured mammalian cells for metabolites which they can synthesize [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1962, 116(1): 29-43.
- [33] DAO T, HOLAN V, MINOWADA J. A novel cell growth-promoting factor identified in a B cell leukemia cell line, BALL-1 [J]. *Neoplasma*, 1993, 40(5): 265-273.
- [34] 韦恩秀,吴冲云,朱玲,等.高糖对小鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响[J].*体育学刊*,2015,22(6):129-144.
- [35] CIRCU M L, AW T Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, 48(6): 749-762.
- [36] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(7): 363-383.
- [37] KABEL A M. Free radicals and antioxidants: role of enzymes and nutrition [J]. *World Journal of Nutrition and Health*, 2014, 2(3): 35-38.
- [38] HARRIS E D. Copper as a cofactor and regulator of copper, zinc superoxide dismutase [J]. *The Journal of Nutrition*, 1992, 122: 636-640.
- [39] RYAN T P, AUST S D. The role of iron in oxygen-mediated toxicities [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 1992, 22(2): 119-141.
- [40] ROTRUCK J T, POPE A L, GANTHER H E, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase [J]. *Science*, 1973, 179(4073): 588-590.
- [41] SINGH P, KESHARWANI R K, KESERVANI R K. Antioxidants and vitamins: roles in cellular function and metabolism [M]. San Diego: Academic Press, 2017.
- [42] XU D, LI X, SHAO F, et al. The protein kinase activity of fructokinase A specifies the antioxidant responses of tumor cells by phosphorylating p62 [J]. *Science Advances*, 2019, 5(4): eaav4570.
- [43] DENG W, WANG Y, WANG J, et al. Leveraging Vitamin C to Augment Nanoenabled Photothermal Immunotherapy [J]. *ACS nano*, 2025, 19(13): 12982-12995.
- [44] SALEHI B, MARTORELL M, ARBISER J L, et al. Antioxidants: positive or negative actors? [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(4): 124.
- [45] MUSTAFA M, AHMAD R, TANTRY I Q, et al. Apoptosis: a comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications [J]. *Cells*, 2024, 13(22): 1838.
- [46] HENNIG B, MEERARANI P, RAMADASS P, et al. Zinc nutrition and apoptosis of vascular endothelial cells: implications in atherosclerosis [J]. *Nutrition*, 1999, 15(10): 744-748.
- [47] KOURY M J, PONKA P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron [J]. *Annu. Rev. Nutr.*, 2004, 24(1): 105-131.
- [48] HANKAMOLSIRI W, MANOCHANTR S, TANTRAWATPAN C, et al. The effects of high glucose on adipogenic and osteogenic differentiation of gestational tissue-derived MSCs [J]. *Stem Cells International*, 2016, 2016(1): 9674614.
- [49] KATO H, TAGUCHI Y, TOMINAGA K, et al. High glucose concentrations suppress the proliferation of human periodontal ligament stem cells and their differentiation into osteoblasts [J]. *Journal of Periodontology*, 2016, 87(4): e44-e51.
- [50] ZHOU J, WANG F, MA Y, et al. Vitamin D3 contributes to enhanced osteogenic differentiation of MSCs under oxidative stress condition via activating the endogenous antioxidant system [J]. *Osteoporosis International*, 2018, 29(8): 1917-1926.
- [51] TIERNEY M T, POLAK L, YANG Y, et al. Vitamin A resolves lineage plasticity to orchestrate stem cell lineage choices [J]. *Science*, 2024, 383(6687): eadi7342.
- [52] BONO M R, TEJON G, FLORES-SANTIBAÑEZ F, et al. Retinoic acid as a modulator of T cell immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(6): 349.
- [53] RUDRARAJU R, JONES B G, SURMAN S L, et al. Respiratory tract epithelial cells express retinaldehyde dehydrogenase ALDH1A and

- enhance IgA production by stimulated B cells in the presence of vitamin A [J]. PLOS One, 2014, 9(1): e86554.
- [54] HASHIMOTO M, HOSSAIN S, AL MAMUN A, et al. Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions [J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2017, 37(5): 579-597.
- [55] PULLAR J M, CARR A C, VISSERS M. The roles of vitamin C in skin health [J]. Nutrients, 2017, 9(8): 866.
- [56] BINQURYAN N A S, ALMAQATTAR M S M, ALSHAMASI K A A, et al. The Role of Micronutrients in Modulating Biochemical Pathways and Their Impact on Metabolic Health [J]. Egyptian Journal of Chemistry, 2024, 67(13): 1731-1741.
- [57] KÖHRLE J. Selenium, iodine and iron—essential trace elements for thyroid hormone synthesis and metabolism [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(4): 3393.
- [58] LIU X, SHAO J, LIAO Y, et al. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1186892.
- [59] DENG M, LI X, LI W, et al. Short-chain fatty acids alleviate hepatocyte apoptosis induced by gut-derived protein-bound uremic toxins [J]. Frontiers in Nutrition, 2021, 8: 756730.
- [60] HOSSAIN K S, AMARASENA S, MAYENGBAM S. B vitamins and their roles in gut health [J]. Microorganisms, 2022, 10(6): 1168.
- [61] YAN F, CAO H, COVER T L, et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth [J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 562-575.
- [62] ROUSSEAU A, BROSSEAU C, BODINIER M. Immunomodulation of B lymphocytes by prebiotics, probiotics and synbiotics: application in pathologies [J]. Nutrients, 2023, 15(2): 269.
- [63] ZHANG L, LIU C, LI D, et al. Antioxidant activity of an exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus plantarum* C88 [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2013, 54: 270-275.
- [64] LI J, LI Q, GAO N, et al. Exopolysaccharides produced by *Lactobacillus rhamnosus* GG alleviate hydrogen peroxide-induced intestinal oxidative damage and apoptosis through the Keap1/Nrf2 and Bax/Bcl-2 pathways in vitro [J]. Food & Function, 2021, 12(20): 9632-9641.
- [65] PAYNICH M L, JONES-BURRAGE S E, KNIGHT K L. Exopolysaccharide from *Bacillus subtilis* induces anti-inflammatory M2 macrophages that prevent T cell-mediated disease [J]. The Journal of Immunology, 2017, 198(7): 2689-2698.
- [66] XIU L, ZHANG H, HU Z, et al. Immunostimulatory activity of exopolysaccharides from probiotic *Lactobacillus casei* WXD030 strain as a novel adjuvant in vitro and in vivo [J]. Food and Agricultural Immunology, 2018, 29(1): 1086-1105.
- [67] GUAN J, LIU F, ZHAO S, et al. Effect of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* on the proliferative and tight-junction activities of Human Fetal Colon Epithelial Cells [J]. Journal of Functional Foods, 2021, 86: 104715.
- [68] LEE S, KIM Y, MIN J. The potential of *Rhodobacter sphaeroides* extract as an alternative supplement for cell culture systems [J]. Microbiology Spectrum, 2024, 12(3): e2423-e2456.
- [69] RAWLING M, SCHIAVONE M, APPER E, et al. Yeast cell wall extracts from *Saccharomyces cerevisiae* varying in structure and composition differentially shape the innate immunity and mucosal tissue responses of the intestine of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1158390.
- [70] 吴清平,陈慧贞,李滢,等.一株高效合成烟酰胺,抗光老化的发酵乳杆菌 XJC60 及其应用:中国,202110930501[P].2022-10-21.
- [71] DUC T Q, UEBANSO T, MAWATARI K, et al. Elucidating the Capacity and Mechanism of *Lactiplantibacillus plantarum* in Synthesizing Essential Amino Acids from Non-Essential Amino Acids in a Novel Severely Deficient Medium [J]. Applied Microbiology, 2025, 5(1): 16.
- [72] LI W I, BRACKETT B G, HALPER J. Culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* stimulates proliferation of embryonic cells [J]. Experimental Biology and Medicine, 2005, 230(7): 494-500.
- [73] HU D, ZHAO L, WANG J, et al. Physiological responses of Chinese hamster ovary cells to a productivity-enhancing yeast extract [J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2018, 126(5): 636-643.
- [74] RANI A, SAINI K C, BAST F, et al. Microorganisms: a potential source of bioactive molecules for antioxidant applications [J]. Molecules, 2021, 26(4): 1142.
- [75] PARK I, MANNAA M. Fermented foods as functional systems: Microbial communities and metabolites influencing gut health and systemic outcomes [J]. Foods, 2025, 14(13): 2292.
- [76] 吴清平,吴磊,李滢,等.一种乳酸菌及其应用:中国,CN112300962A[P].2021-02-02.

- [77] WU L, XIE X, LI Y, et al. Gut microbiota as an antioxidant system in centenarians associated with high antioxidant activities of gut-resident *Lactobacillus* [J]. npj Biofilms and Microbiomes, 2022, 8(1): 102.
- [78] WANG J, ZHANG W, WANG S, et al. *Lactobacillus plantarum* exhibits antioxidant and cytoprotective activities in porcine intestinal epithelial cells exposed to hydrogen peroxide [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021(1): 8936907.
- [79] WANG Y, FANG Z, ZHAI Q, et al. Supernatants of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus plantarum* strains exhibited antioxidative effects on A7R5 cells [J]. Microorganisms, 2021, 9(2): 452.
- [80] GAO Q, QI L, WU T, et al. Ability of *Clostridium butyricum* to inhibit *Escherichia coli*-induced apoptosis in chicken embryo intestinal cells [J]. Veterinary Microbiology, 2012, 160(3-4): 395-402.
- [81] LIN P W, NASR T R, BERARDINELLI A J, et al. The probiotic *Lactobacillus* GG may augment intestinal host defense by regulating apoptosis and promoting cytoprotective responses in the developing murine gut [J]. Pediatric Research, 2008, 64(5): 511-516.
- [82] KHAILOVA L, MOUNT PATRICK S K, ARGANBRIGHT K M, et al. *Bifidobacterium bifidum* reduces apoptosis in the intestinal epithelium in necrotizing enterocolitis [J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2010, 299(5): G1118-G1127.
- [83] DASHTBANEI S, KESHTMAND Z. A Mixture of Multi-Strain Probiotics (*Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Helveticus*, and *Lactobacillus Casei*) had anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-oxidative effects in oxidative injuries induced by cadmium in small intestine and lung [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2023, 15(2): 226-238.
- [84] CHEON M, LIM S, LEE N, et al. Probiotic properties and neuroprotective effects of *Lactobacillus buchneri* KU200793 isolated from Korean fermented foods [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(4): 1227.
- [85] YOUSEFI B, ESLAMI M, GHASEMIAN A, et al. Probiotics importance and their immunomodulatory properties [J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(6): 8008-8018.
- [86] SARAIVA M, O'GARRA A. The regulation of IL-10 production by immune cells [J]. Nature Reviews Immunology, 2010, 10(3): 170-181.
- [87] ZHOU P, CHEN C, PATIL S, et al. Unveiling the therapeutic symphony of probiotics, prebiotics, and postbiotics in gut-immune harmony [J]. Frontiers in Nutrition, 2024, 11: 1355542.
- [88] WANG Y, LIU H, ZHAO J. Macrophage polarization induced by probiotic bacteria: a concise review [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2020, 12(3): 798-808.
- [89] LIN Y P, THIBODEAUX C H, PEÑA J A, et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2008, 14(8): 1068-1083.
- [90] DONGARRÀ M L, RIZZELLO V, MUCCIO L, et al. Mucosal immunology and probiotics [J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2013, 13(1): 19-26.
- [91] SOMMER F, BÄCKHED F. The gut microbiota—masters of host development and physiology [J]. Nature Reviews Microbiology, 2013, 11(4): 227-238.
- [92] KUMAZAWA T, NISHIMURA A, ASAI N, et al. Isolation of immune-regulatory *Tetragenococcus halophilus* from miso [J]. PLOS One, 2018, 13(12): e208821.
- [93] GUTIERREZ A, PUCKET B, ENGEVIK M A. *Bifidobacterium* and the intestinal mucus layer [J]. Microbiome Research Reports, 2023, 2(4): 36.
- [94] ZHENG B, VAN BERGENHENEGOUWEN J, OVERBEEK S, et al. *Bifidobacterium breve* attenuates murine dextran sodium sulfate-induced colitis and increases regulatory T cell responses [J]. PLOS One, 2014, 9(5): e95441.