陈颀, 余艳, 包显颖, 等. 益生菌的作用机制及其应用 [J]. 畜牧与兽医, 2017, 49 (4): 116-121.

Chen Q, Yu Y, Bao X Y, et al. Mechanism of probiotics and its application [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2017, 49 (4): 116-121.

益生菌的作用机制及其应用

陈颀^{1,2}, 余艳³, 包显颖^{2,4}, 邓奇凤^{2,4},
贾杏林^{1*}, 冯泽猛^{2,5*}, 印遇龙²

(1. 湖南农业大学动物医学院, 湖南长沙 410128;

2. 中国科学院亚热带农业生态重点实验室, 中国科学院亚热带农业生态研究所畜禽健康养殖研究中心, 畜禽养殖污染控制与资源化技术国家工程实验室, 湖南省畜禽健康养殖工程技术研究中心, 湖南长沙 410125;

3. 长沙中科晶博生物科技有限公司, 湖南长沙 410016;

4. 湖南农业大学动物科技学院, 湖南长沙 410128;

5. 湖南畜禽安全生产协同创新中心, 湖南长沙 410128)

摘要: 益生菌是一类对人和动物有益的活性微生物, 可调节肠道微生物的平衡, 增强免疫应答, 有效抑制致病菌在肠道中的定殖, 保持机体健康。饮食摄入益生菌可预防和治疗多种疾病, 提高养殖动物的营养利用效率。本文阐述了益生菌在促进营养物质的消化和吸收, 减少腹泻与肠道炎症, 优化肠道环境, 提高免疫功能等方面的作用及应用。

关键词: 益生菌; 肠道环境; 健康; 免疫调节

中图分类号: Q939.94 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-5130(2017)04-0116-06

Mechanism of probiotics and its application

CHEN Qi^{1,2}, YU Yan³, BAO Xianying^{2,4}, DENG Qifeng^{2,4},
JIA Xinglin^{1*}, FENG Zemeng^{2,5*}, YIN Yulong²

(1. Hunan Agricultural University Veterinary Faculty, Changsha 410128, China;

2. Key Laboratory of Agro-ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences; National Engineering Laboratory for Pollution Control and Waste Utilization in Livestock and Poultry Production; Hunan Provincial Engineering Research Center for Healthy Livestock and Poultry Production; Scientific Observing and Experimental Station of Animal Nutrition and Feed Science in South-Central, Ministry of Agriculture, Changsha, Hunan 410125, China;

3. Changsha Zhongkejingbo Biological Technology Co., LTD, 410016, China;

4. College of Animal Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China;

5. Hunan Co-Innovation Center of Animal Production Safety, Changsha 410128, China)

Abstract: Probiotics are a group of microorganisms that benefit for the health of human and animals, which are able to efficiently suppress the colonization of pathogens in gastro-intestinal tract, keep the balance of intestinal microbiota, enhance immune response and maintain the health status. Dietary intake of probiotics has the function of preventing and treating some diseases, increasing the efficiency of nutrients absorption and improving the productivity in animals. This study set forth the principle and application of probiotics on food fermentation, feed facilitating, inflammation decreasing, obese preventing and immunity improving. Moreover, probiotics can also serve as the succedaneum of antibiotics to ease the problem of antibiotics abuse.

Key words: probiotics; intestinal environment; health; immunity regulation

收稿日期: 2016-10-31; 修回日期: 2017-02-10

基金项目: 农业部“948”项目(2015Z74); 企业横向课题(Y640032100)

作者简介: 陈颀(1992-), 男, 硕士研究生

* 通信作者: 贾杏林, 博士, 副教授, 主要从事动物输血与血液病研究, E-mail: jxl1709@yahoo.com.cn; 冯泽猛, 博士, 助理研究员, 主要从事动物营养与养殖环境控制方向, E-mail: zemengfeng2006@163.com

益生菌 (probiotics) 是指一类能产生确切健康功效、对宿主有益的活性微生物^[1]。益生菌广泛存在于自然界, 主要来源于人体和动物肠道正常生理性细菌和非肠道细菌, 可以通过在适合其生长的培养基中得到富集培养并纯化。广义益生菌还包括部分有益的真核微生物, 如: 黑曲霉 (*Aspergillus niger*)、米曲霉 (*Aspergillus oryzae*)、酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 等。益生菌的保健功能越来越受到关注, 大量研究证实, 其在抑制病原微生物、调节胃肠道健康、增强营养物质消化吸收、预防和治疗多种疾病、增强免疫应答等方面有着重要的作用, 甚至在抗生素替代领域也有一席之地。

1 益生菌种类

1.1 益生菌的筛选标准

一直以来人们对益生菌的定义有许多争议, 但对其的筛选标准大致达成共识, 主要有以下几个方面: (1) 能抵抗胃液消化和酸性环境, 在通过胃和十二指肠后具有一定存活率; (2) 对宿主有益; (3) 可以粘附定殖在胃肠道上皮表面; (4) 对病原菌有抑制作用; (5) 影响宿主新陈代谢和免疫应答; (6) 能够抵抗噬菌体; (7) 便于加工与贮存。

1.2 益生菌的分类

益生菌的主要来源是动物肠道正常生理菌和非肠道菌。常见益生菌主要分为以下几类:

(1) 乳酸菌科: 包括纤维二糖乳杆菌 (*Lactobacillus cellobiosus*)、弯曲乳杆菌 (*Lactobacillus curvatus*)、保加利亚乳杆菌 (*Lactobacillus bulgaricus*)、嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*)、发酵乳酸杆菌 (*Lactobacillus fermentum*)、德氏乳酸杆菌 (*Lactobacillus deibrucei*)、乳酸乳杆菌 (*Lactobacillus lactis*)、植物乳酸杆菌 (*Lactobacillus plantarum*)、罗氏乳酸杆菌 (*Lactobacillus reuterii*) 等。

(2) 芽孢杆菌科: 凝结芽孢杆菌 (*Bacillus coagulans*)、缓慢芽孢杆菌 (*Bacillus lentus*)、地衣芽孢杆菌 (*Bacillus licheniformis*)、短小芽孢杆菌 (*Bacillus pumilus*)、枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 等。

(3) 链球菌科: 乳脂链球菌 (*Streptococcus cremoris*)、二丁酮链球菌 (*Streptococcus diacetylactis*)、中间型链球菌 (*Streptococcus intermedius*)、乳酸链球菌 (*Streptococcus lactis*)、嗜热链球菌 (*Streptococcus thermophilus*) 等。

(4) 放线菌科: 青春双歧杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*)、动物双歧杆菌 (*Bifidobacterium animal-*

is)、婴儿双歧杆菌 (*Bifidobacterium infantis*)、长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、嗜热双歧杆菌 (*Bifidobacterium thermophilum*)、短双歧杆菌 (*Bifidobacterium breve*)、两歧双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*) 等。

(5) 其他细菌科: 嗜淀粉拟杆菌 (*Bacteroides amylophilus*)、多毛拟杆菌 (*Bacteroides capillosus*)、栖瘤胃拟杆菌 (*Bacteroides rumenicola*)、谢氏丙酸杆菌 (*Propionibacterium shermanii*)、乳酸片球菌 (*Pediococcus acidilactici*)、肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc mesenteroides*)、戊糖片球菌 (*Pediococcus pentosaceus*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecium*)。

2 益生菌的功能

2.1 促进营养物质的消化和吸收

益生菌在动物肠道繁殖过程中能合成多种维生素如叶酸、泛酸、核黄素、维生素 B 等, 能促进动物对蛋白质、铁、钙以及各种离子的吸收^[2]。米曲霉、黑曲霉等曲霉能产生纤维素酶、淀粉酶、蛋白酶、果胶酶等, 有利于动物对纤维质食物的消化、吸收和利用。芽孢杆菌和乳酸杆菌能促进动物小肠黏膜褶皱增多, 绒毛变长, 隐窝加深, 并增大小肠吸收面积, 从而提高营养物质的消化吸收性能。

2.2 益生菌在预防和治疗疾病方面的作用

2.2.1 降低血脂

近年来, 高血脂的心血管疾病已经成为人类死亡的主要原因。益生菌被证实能抑制脂肪酸和胆固醇的生成, 促进碳水化合物生成短链脂肪酸和其他盐类^[3], 从而调节脂质代谢, 且价格低廉、无副作用, 具有良好的应用前景。乳酸菌的发酵牛奶使人的血浆胆固醇浓度降低^[4]。服用嗜酸乳杆菌和双歧杆菌发酵酸奶能使血清胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇分别下降 4.4%、5.4% 和 5.3%^[5], 而直接服用益生菌对则对胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平会产生促进作用。胆固醇和冠心病等心血管疾病发病率始终存在一种强阳性的、连续的、独立的等级性关系。胆固醇含量增加 1%, 发生心血管疾病的危险性增加近 3%^[6]。胆固醇越高, 发生动脉粥样硬化的风险越大, 时间也越早。胆固醇每降低 1%, 发生冠心病的危险性可减少 2%^[7]。

2.2.2 降低血压

有研究发现, 益生菌发酵过程中通过其胞外蛋白酶、肽酶 (羧肽酶、氨肽酶) 的水解作用, 降解蛋白质产生血管紧张素转化酶抑制肽^[8], 该抑制肽可以快速地通过消化粘膜进入血液起到降血压的作用。此外, 乳酸菌细胞自溶物的多糖——肽聚糖复合物在

自发性高血压大鼠和肾性高血压大鼠体内也能表现出降血压作用^[9]，这种降血压的作用呈现出一定的剂量效应。目前在欧洲市场上已经出现了第一个降血压益生菌奶制品 Evolus，通过连续灌喂自发性高血压大鼠适量 Evolus 产品 5~7 周后血压就发生了明显的下降，且 Evolus 对正常血压人群或低血压人群的血压没有不利影响，降血压效果显著。

2.2.3 减少腹泻与肠道炎症

双歧杆菌等某些乳杆菌代谢物能通过调节细胞信号途径来保护肠道屏障^[10]，例如其产生的胞外糖苷酶降解致病菌及其与内毒素结合的受体，产生的胞外多糖竞争性抑制肠道内致病菌对肠上皮细胞的黏附、

定植^[11]。益生菌通过表面一些特异性的成分与消化道粘膜黏附在一起，排斥致病菌对正常细胞的黏附与侵袭。有研究发现，乳酸杆菌可通过诱导黏液素分泌来增强上皮细胞的屏障功能。植物乳杆菌 299V 和李糖乳杆菌可以促进肠上皮细胞分泌 MUC2 和 MUC3 黏蛋白来抑制病原微生物在肠黏膜的黏附^[12]。而乳酸菌与肠细胞表面的受体结合会刺激髓样分化因子的信号传导过程，有利于维持和改善细胞形态与功能^[13]，其分泌的蛋白能抑制大肠杆菌的定植^[14]。芽孢杆菌可产生低蛋白酶的细菌素、革兰氏阳性菌敏感的抗生素^[15]、细菌素样抑制分子等抗菌物质。嗜热链球菌 J34 能够与病原体相互竞争肠道上皮细胞^[16]。

表 1 不同菌种的益生功能

名称	编号	功能	参考文献
嗜酸乳杆菌 <i>Lactobacillus acidophilus</i>	CICC6243	降低胆固醇、血糖、降低血脂、抗氧化性	[17]
植物乳杆菌 <i>Lactobacillus plantarum</i>	CICC6253	降低血糖、治疗腹泻、抑制大肠杆菌	[18]
加氏乳杆菌 <i>Lactobacillus gasseri</i>	1.984	降低血糖	[19]
保加利亚乳杆菌 <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	1.189	改善糖尿病小鼠的糖耐量	[20]
鼠李糖乳杆菌 <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	CICC6224	提高血清溶菌酶含量和增强机体抵抗力、预防腹泻、控制血糖，提高胰岛素敏感性	[21]
干酪乳杆菌 <i>Lactobacillus casei</i>	ATCC393	降低血糖、改善机体免疫、修复肠道黏膜损伤	[22]
粪肠球菌 <i>Enterococcus faecium</i>	CICC6078	降低胆固醇、维持肠道平衡	[23]
约氏乳杆菌 <i>Lactobacillus johnsonii</i>	CICC6252	降低血糖	[24]
枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	1.755	抗氧化性、增强脂肪代谢	[25]
红螺菌 <i>Rhodospirillum rubrum</i>	1.483	固氮能力、维生素 B、维生素 C	

2.2.4 优化肠道及体外环境

益生菌在肠道中能够产生氨基氧化酶、氨基转移酶或分解硫化物的酶等有害物质利用酶，从而减少肠道中游离的氨（胺）及吲哚等有害物质，肠道内、粪便、血液和排出体外的氨的减少，而且粪中的大量活菌体可以继续利用剩余的氨，从而改善饲养环境^[26]。研究发现，固化的光和细菌在鱼塘中氨清除率达 90%，游离的光和细菌氨清除率 50% 左右，从而净化水质，进而防治鱼病^[27]。

2.2.5 免疫调节

益生菌能有效提高干扰素和巨噬细胞的活性，并通过产生特异性免疫调节因子来激发机体免疫功能，增强机体免疫力和抗病力。一些免疫介导性疾病如过敏^[28]，可通过在婴儿时期用益生菌补充剂调节肠道微生物进行预防。研究发现鼠李糖乳杆菌可以促进 T 淋巴细胞的转化，预防或者缓解过敏性疾病和自身免疫性疾病（如过敏性大肠综合征和溃疡性结肠炎等）^[29]。干酪乳酸杆菌 32G 能减少 Toll 样受体，增

加 α -防御素^[30], 影响老鼠免疫功能的时效性和对剂量的依赖性。

3 益生菌的应用

在欧美等国家, 益生菌可作为膳食补充剂、配料, 食品添加剂、药品等, 且拥有完善的法规管制, 市场激速发展, 是功能食品行业里增长最快的项目。挪威在 2009 年出台了益生菌制剂的评价法规; 荷兰和瑞典专门为含益生菌特定产品建立了可追溯检查的健康声明的科学档案^[31]。在美国益生菌产品上市之前必须通过常规安全认证 (Generally Recognized as Safe, GRAS) 认可。膳食补充剂通过 GRAS 后上市前无需美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 但不能有临床应用导向 (如可降低某类疾病风险对大众产生主观意识的误导, 经 FDA 批准除外)^[32]。日本早在 1990 年就确立了特殊健康食品的管理许可制度, 规定食品标签中必须标注安全和功效的健康声明, 并提交卫生部批准^[33]。只有有完善安全记录的益生菌, 可作为准药物在各种便利店买到。

而我国 90% 的益生菌产业都集中在乳制品行业, 且国家对益生菌产业没有明确的法规, 仍处于无序状态。我国农业部 2008 在饲料添加和发酵中对于益生菌的制剂有了相应的法律规范, 卫生部 2010 年颁布“可用于食用的菌种名单”, 2010 年版《中国药典》规定, 产品中活性益生菌的活菌数必须 $\geq 10^6$ cfu/mL。

3.1 益生菌在疾病治疗中的应用

益生菌也逐步运用到人类疾病的治疗上。溃疡性结肠炎是一种慢性的肠难治性疾病, 外科手术治疗后最常见的并发症是憩室炎。研究已证明, 布拉氏酵母菌能改善许多传染病和炎症条件下的疾病, 可作为一种预防剂或治疗载体^[34]。

3.2 益生菌在养殖业中的应用

我国是世界畜牧业养殖大国, 在大规模养殖过程中, 为了控制疾病, 大量地使用抗生素。然而, 抗生素带来的药物残留、耐药性等一系列问题日益严重。研发益生菌作为绿色饲料添加剂, 替代抗生素也越来越广泛。益生菌主要是通过肠道定殖来抑制病原菌的生殖来降低疾病的发生。在家禽的日粮中添加枯草芽孢杆菌能够抑制病原菌调节肠道微生态平衡, 增强免疫力; 明显改善肠道组织形态学, 增加绒毛高度、扩大细胞面积, 对肉鸡生长有益, 且改善肉的

品质^[35]。

在养猪行业中, 母猪的生产效率决定了养猪业的经济效益, 是养猪的关键指标, 而母猪的特殊生理期不宜使用抗生素和抗菌药物, 饲喂母猪益生菌得到越来越多的研究和应用。日粮中添加益生菌能够改善母猪的生长性能, 抑制母猪粪便中的革兰氏阴性菌, 增加肠道嗜酸性粒细胞数量和大面积细胞浸润^[36]。在控制仔猪腹泻过程中, 以前通过添加抗生素来抑制肠道微生物的生长, 维持仔猪的生长发育。目前在益生菌在饲料中发酵有利于改善抗毒素的使用。增加采食量, 提高日增重, 改善饲料转化率^[37], 降低腹泻率。提高血清特异性免疫球蛋白 IgG 的水平, 增加免疫性细胞数量^[38]。益生菌在生长性能, 腹泻以及免疫都有很大的影响。表 2 是我国 2013 年农业部 1126 号公告中规定 34 种饲料微生物添加剂。

3.3 益生菌应用过程中的问题

益生菌在实际应用中, 益生菌产品在临床与普通领域同时有较高地位, 受到消费者和医生的亲睐。应用益生菌的患者多数无不良反应, 仅有少数出现肠胃不适。在 2008 年药品安全评价中心介绍, 鼠李糖乳杆菌在临床上应用广泛并且安全。乳酸杆菌和双歧杆菌如果长期使用积累, 在儿童安全中未知。美国授权加利福尼亚循证中心对益生菌在减小风险、预防、治疗临床方面进行安全性评价^[39-40]。以助于临床用药, 并作为临床实践指南制定、质量评价工具修订的参考。益生菌在大规模生产和实际使用中还容易受到诸如温度、湿度、酸度等的影响。复合菌种是多种益生菌的结合, 效果要比单一菌种的效果好, 在生产加工中难以使各菌种都在最适宜条件下。益生菌的稳定性也是一大难题, 以休眠体的形式代替活菌投入到饲料中饲喂的效果有待检测, 且在饲料加工过程中, 菌种必须能够经受高温。国内在益生菌的研究还不够深入, 需要把科研问题化为生产实践问题, 才能真正实现益生菌的产业化应用。

4 小结

益生菌及其代谢物与人和动物健康状况密切相关。它不仅影响着食物消化、营养吸收, 还兼具疾病预防和治疗以及免疫调节等生理功能。所谓益生菌疗法, 就是通过改变微生物群的组成, 使益生菌占优势地位, 改善肠道环境, 从而改善人体健康。此外, 益生菌还可作为绿色饲料添加剂, 代替抗生素, 在畜牧养殖行业中发挥越来越重要的作用。

表 2 农业部第 1126 号公告饲料级微生物添加剂

菌种名	菌种名	菌种名
干酪乳酸杆菌 <i>Lactobacillus casei</i>	戊糖片球菌 <i>Pediococcus pentosaceus</i>	丙酸杆菌 <i>Propionibacterium</i>
乳酸乳杆菌 <i>Lactobacillus lactis</i>	两歧双歧杆菌 <i>bifidobacterium bifidum</i>	侧孢短芽孢杆菌 <i>Bifidobacterium longum</i>
植物乳杆菌 <i>Lactobacillus plantarum</i>	酿酒酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	凝结芽孢杆菌 <i>Bacillus coagulans</i>
嗜酸乳杆菌 <i>Lactobacillus acidophilus</i>	产朊假丝酵母 <i>Candida utilis</i>	长双歧杆菌 <i>Bifidobacterium longum</i>
屎肠球菌 <i>Streptococcus faecalis</i>	沼泽红假单胞菌 <i>Rhodopseudomonas spalustris</i>	青春双歧杆菌 <i>Bifidobacterium adolescentis</i>
屎肠球菌 <i>Streptococcus faecium</i>	保加利亚乳杆菌 <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	短小芽孢杆菌 <i>Bacillus pumilus</i>
乳酸片球菌 <i>Pediococcus acidilactici</i>	地衣芽孢杆菌 <i>Bacillus licheniformi</i>	副干酪乳杆菌 <i>Lactobacillus paracasei</i>
罗伊氏乳杆菌 <i>Lactobacillus reuteri</i>	黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	嗜热链球菌 <i>Streptococcus thermophilus</i>
布氏乳杆菌 <i>Lactobacillus buchneri</i>	米曲霉 <i>Aspergillus enzyme</i>	短双歧杆菌 <i>Bifidobacterium breve</i>
发酵乳杆菌 <i>Lactobacillus fermentum</i>	婴儿双歧杆菌 <i>Bifidobacterium infantis</i>	动物双歧杆菌 <i>Bifidobacterium animalis</i>
迟缓芽孢杆菌 <i>Bacillus lentus</i>	纤维二糖乳杆菌 <i>Lactobacillus cellobiosus</i>	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>
乳酸肠球菌 <i>Streptococcus lactis</i>		

参考文献:

[1] Balcázar J L, de Blas I, Ruiz-Zarzuela I, et al. The role of probiotics in aquaculture [J]. Veterinary Microbiology, 2006, 114 (3-4): 173-86.

[2] Sanders M E. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health [J]. The Journal of Nutrition, 2000, 130 (2S Suppl): 384S-390S.

[3] de Roos N M, Katan M B. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis; a review of papers published between 1988 and 1998 [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2000, 71 (2): 405-411.

[4] Feng Z M, Wu C L, Zhou J G, et al. Disturbance of the intestinal microbial community by ursolic acid contributes to its function as a regulator of fat deposition [J]. Journal of Functional Foods, 2015, 14: 456-468.

[5] Alard J, Lehrter V, Rhimi M, et al. Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota [J]. Environmental Microbiology, 2016, 18 (5): 1484-1497.

[6] Ataie-Jafari A, Larijani B, Alavi Majd H, et al. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects [J]. Annals of Nutrition & Metabolism, 2009, 54 (1): 22-27.

[7] Guo Z, Liu X M, Zhang Q X, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD, 2011, 21 (11): 844-850.

[8] Canavesi M, Baldini N, Leonardi A, et al. In vitro inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages [J]. Journal of Cardiovascular pharmacology, 2004, 44 (4): 416-422.

[9] Ouwehand A C, Kirjavainen P V, Shortt C, et al. Probiotics: mechanisms and established effects [J]. International Dairy Journal, 1999, 9 (1): 43-52.

[10] Zhao L. Genomics: The tale of our other genome [J]. Nature, 2010, 465 (7300): 879-880.

[11] Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, et al. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 73 (2): 430s-436s.

[12] Eckburg P B, Bik E M, Bernstein C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. Science, 2005, 308

- (5728): 1635-1638.
- [13] Dunzendorfer S, Lee H, Soldau K, et al. TLR4 is the signaling but not the lipopolysaccharide uptake receptor [J]. *The Journal of Immunology*, 2004, 173 (2): 1166-1170.
- [14] Corr S C, Gahan C G, Hill C. Impact of selected lactobacillus and bifidobacterium species on listeria monocytogenes infection and the mucosal immune response [J]. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2007, 50 (3): 380-388.
- [15] Lee K, Jun K, Kim W, et al. Partial characterization of polyfermentin SCD, a newly identified bacteriocin of *Bacillus polyfermenticus* [J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2001, 32 (3): 146-151.
- [16] Duc LH, Hong H A, Barbosa TM, et al. Characterization of bacillus probiotics available for human use [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70 (4): 2161-2171.
- [17] Guigas C, Faulhaber K, Duerbeck D, et al. Prophage-mediated modulation of interaction of *Streptococcus thermophilus* J34 with human intestinal epithelial cells and its competition against human pathogens [J]. *Beneficial Microbes*, 2016, 7 (2): 289-297.
- [18] Perfettini J, Bianchi M. The comparison of two simple protocols designed to initiate and stimulate ammonia oxidation in closed aquaculture systems [J]. *Aquaculture*, 1990, 88 (2): 179-188.
- [19] Andreassen A S, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, et al. Effects of lactobacillus acidophilus NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects [J]. *British Journal of Nutrition*, 2010, 104 (12): 1831-1838.
- [20] De Angelis M, Siragusa S, Caputo L, et al. Survival and persistence of *Lactobacillus plantarum* 4.1 and *Lactobacillus reuteri* 3S7 in the gastrointestinal tract of pigs [J]. *Veterinary Microbiology*, 2007, 123 (1): 133-144.
- [21] Yun S I, Park H O, Kang J H. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on blood glucose levels and body weight in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2009, 107 (5): 1681-1686.
- [22] Naito E, Yoshida Y, Makino K, et al. Beneficial effect of oral administration of *Lactobacillus casei* strain shirota on insulin resistance in diet-induced obesity mice [J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2011, 110 (3): 650-657.
- [23] Yadav H, Jain S, Sinha P R. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats [J]. *Nutrition*, 2007, 23 (1): 62-68.
- [24] Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial [J]. *British Journal of Nutrition*, 2009, 101 (11): 1679-1687.
- [25] Koninkx J F, Tooten P C, Malago J J. Probiotic bacteria induced improvement of the mucosal integrity of enterocyte-like caco-2 cells after exposure to *Salmonella enteritidis* 857 [J]. *Journal of Functional Foods*, 2010, 2 (3): 225-234.
- [26] Schierack P, Filter M, Scharek L, et al. Effects of *Bacillus cereus* var. *toyoi* on immune parameters of pregnant sows [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2009, 127 (1): 26-37.
- [27] Yamano T, Tanida M, Nijima A, et al. Effects of the probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* strain La1 on autonomic nerves and blood glucose in rats [J]. *Life Sciences*, 2006, 79 (20): 1963-1967.
- [28] Rutten N B M, Gorissen D M W, Eck A, et al. Long term development of gut microbiota composition in a topic children; Impact of probiotics [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e137681.
- [29] Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus* GG [J]. *Minerva Gastroenterologica E Dietologica*, 2015, 61 (4): 273.
- [30] Aktas B, de Wolfe T J, Tandee K, et al. The effect of *Lactobacillus casei* 32G on the mouse cecum microbiota and innate immune response is dose and time dependent [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e145784.
- [31] Mingkun M A, Weili Y, Baolin W, et al. *In vitro* antibacterial test of chinese medicine compound preparation for common pathogenic bacteria in upper respiratory tract infection [J]. *Tianjin Medical Journal*, 2015, 43 (1): 38-41.
- [32] Wanderhoof J A, Young R. Probiotics in the United States [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46 (Supplement 2): S67-S72.
- [33] Degnan F H. The US food and drug administration and probiotics: regulatory categorization [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46 (Supplement 2): S133-S136.
- [34] Amagase H. Current marketplace for probiotics: a Japanese perspective [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46 (Supplement 2): S73-S75.
- [35] Hudson L E, Modermott C D, Stewart T P, et al. Characterization of the probiotic yeast *saccharomyces boulardii* in the healthy mucosal immune system [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e153351.
- [36] Kabir S M. The role of probiotics in the poultry industry [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2009, 10 (8): 3531-3546.
- [37] Ross G R, Gusils, Oliszewski R, et al. Effects of probiotic administration in swine [J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2010, 109 (6): 545-549.
- [38] Gian H H, Viet T Q, Ogle B, et al. Growth performance, digestibility, gut environment and health status in weaned piglets fed a diet supplemented with potentially probiotic complexes of lactic acid bacteria [J]. *Livestock Science*, 2010, 129 (1): 95-103.
- [39] Yu H F, Wang A N, Li X J, et al. Effect of viable *Lactobacillus* fermentation on the growth performance, nutrient digestibility and immunity of weaned pigs [J]. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 2008, 17 (1): 61.
- [40] Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease [J]. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2011 (200): 1-645.