

兰冬雪, 瞿茜楠, 黄天, 等. 益生菌活性代谢产物的研究及应用进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(24): 11-20. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050305

LAN Dongxue, QU Xinan, HUANG Tian, et al. Research and Application Progress of the Active Metabolites of Probiotics[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(24): 11-20. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050305

· 青年编委专栏—益生菌与抗菌肽 (客座主编: 孙志宏、付才力) ·

益生菌活性代谢产物的研究及应用进展

兰冬雪^{1,2,3}, 瞿茜楠^{1,2,3}, 黄天³, 姚国强³, 扎木苏³, 彭传涛^{1,2}, 李兆杰^{1,2,3,*}

(1. 青岛农业大学食品科学与工程学院, 山东青岛 266109;

2. 青岛特种食品研究院, 山东青岛 266109;

3. 内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部重点实验室, 内蒙古呼和浩特 010018)

摘要: 益生菌因对机体具有多种益生功效而逐渐成为研究热点。益生菌的多种益生特性与其代谢产生的活性产物密切相关。益生菌的活性代谢产物主要有胞外多糖、细菌素、维生素、有机酸和短链脂肪酸等, 它们在抗炎、抗氧化、调节免疫、预防或治疗代谢性疾病等方面发挥积极作用, 很多已被用于医疗、食品防腐、畜牧养殖等多个行业中。尽管益生菌活性代谢产物有较好的益生功能和应用潜力, 但在提高产量、降低生产纯化成本、阐明作用机制等方面仍需进行深入探索。本文主要对益生菌活性代谢产物的种类、功能及其应用等方面进行综述, 为在食品、医疗、保健、畜牧等领域的应用研究提供更多参考。

关键词: 益生菌, 代谢产物, 胞外多糖, 细菌素, 短链脂肪酸, 有机酸, 功能

中图分类号: TS252.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)24-0011-10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050305

本文网刊:



Research and Application Progress of the Active Metabolites of Probiotics

LAN Dongxue^{1,2,3}, QU Xinan^{1,2,3}, HUANG Tian³, YAO Guoqiang³, ZHA Musu³, PENG Chuantao^{1,2}, LI Zhaojie^{1,2,3,*}

(1. College of Food Science and Engineering, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109, China;

2. Qingdao Special Food Research Institute, Qingdao 266109, China;

3. Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education, Inner Mongolia Agricultural University, Huhhot 010018, China)

Abstract: Probiotics is an intriguing research focus due to its multiple beneficial effects on host, which is closely associated with its bioactive metabolites, including extracellular polysaccharides, bacteriocins, vitamins, organic acids and short-chain fatty acids. They are widely used in medical treatment, food antiseptic, animal husbandry and other industrial areas for their broad beneficial effects, such as anti-inflammation, anti-oxidation, immune regulation and preventive and therapeutic properties against metabolic diseases. Even though the functionalities and application potential of probiotics are extensively studied, further efforts are needed to focus on the increase of their productivity, reducing the cost of production and purification and exploring the cellular and molecular mechanisms. Here we review the category, functions and applications of probiotic metabolites, and would provide more insights for their utilizations in food, medicine, health care and animal husbandry.

Key words: probiotics; metabolites; extracellular polysaccharides; bacteriocins; short chain fatty acids; organic acids; function

近年来, 益生菌由于其安全性高、无耐药性以及 对宿主健康的影响被人们所熟知。2001 年联合国粮

收稿日期: 2022-05-26

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2020MC217)。

作者简介: 兰冬雪 (1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 益生菌活性代谢产物研究, E-mail: 1744904516@qq.com。

* 通信作者: 李兆杰 (1981-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 益生菌筛选及功效评价, E-mail: hunterlee_81@163.com。

食及农业组织和世界卫生组织(FAO/WHO)提出了关于益生菌的概念: 益生菌是指当摄入足够数量时, 对宿主产生健康益处的活性微生物^[1]。益生菌具有调节肠道菌群、维持肠粘膜屏障^[2]、抗菌^[3]及免疫调节^[4]等功能, 已经被广泛用于食品加工、人类健康和畜牧养殖等多个领域。尽管传统观念认为只有活的益生菌才能发挥其益生功效, 但是越来越多的研究表明益生菌的一些益生功效与其活性代谢产物密切相关, 一些益生菌产生的活性代谢产物能够刺激组织发育, 影响机体的营养水平和生理功能^[5-7]。

目前研究较多的益生菌活性代谢产物主要有胞外多糖、细菌素、有机酸、短链脂肪酸、维生素等, 这些活性代谢产物被证明具有抗炎症、抗肿瘤、抗氧化、调节免疫、预防或治疗多种代谢性疾病等作用(图 1)。此外, 一些活性代谢产物已被广泛应用于食品加工中, 如益生菌产生的胞外多糖可用作天然的食品添加剂, 增强食品稳定性并改善食品品质, 细菌素和有机酸可用作天然的食品防腐剂等, 但许多益生菌活性代谢产物的种类及功能应用还未得到完全阐明。本文主要对益生菌活性代谢产物的种类、功能及其应用等方面进行综述, 并提出目前存在的问题, 为其在食品、医疗、保健、畜牧等领域的研究应用提供更多参考。

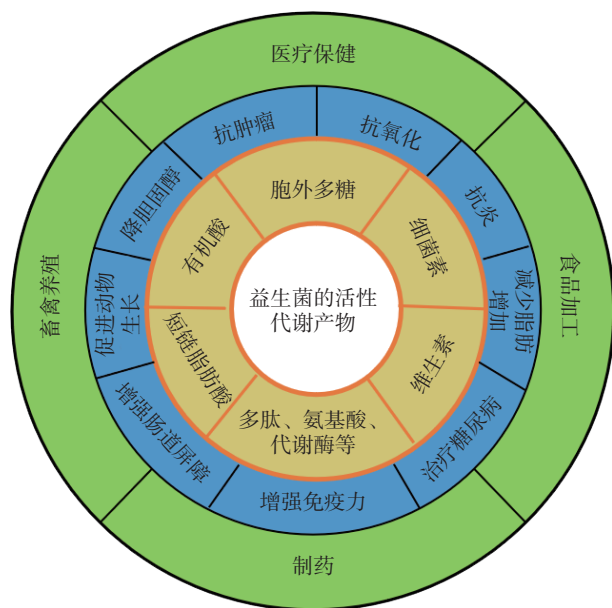


图 1 益生菌活性代谢产物、功能及应用

Fig.1 Active metabolites of probiotics, functions and applications

1 胞外多糖的功能性

1.1 胞外多糖的概述

胞外多糖(Extracellular polysaccharide, EPS)是微生物中以紧密结合的包膜或松散附着的粘液层形式分泌的细胞外大分子, 其功能和应用主要取决于单糖组成、分子量和分支^[8]。根据单糖组成不同, 乳酸菌产生的胞外多糖可分为同型多糖和异形多糖^[9]。

产胞外多糖的乳酸菌有肠膜明串珠菌、植物乳杆菌、乳酸杆菌、鼠李糖乳杆菌、干酪乳杆菌等菌属。近年来, 乳酸菌产生的 EPS 因其具有许多重要的生理功能, 并且天然无毒副作用, 已被广泛应用于食品加工领域, 对改善发酵食品的口感、质地和流变性等有重要作用。它们还可作为益生元为益生菌提供营养物质^[10]。但随着研究的不断深入, 人们发现许多益生菌产生的 EPS 还具有抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等治疗特性(表 1), 使其具有巨大的商业价值和在医药领域的应用潜力。

表 1 益生菌产胞外多糖的菌株及功能
Table 1 Strains and functions of probiotics producing extracellular polysaccharides

功能	菌株	参考文献
抗氧化活性	<i>Lactobacillus</i> sp. Ca6	[11-13]
	<i>Lactobacillus plantarum</i> HY	
抗肿瘤作用	<i>Lactobacillus kefir</i> MSR101	[14-16]
	<i>Lactobacillus delbureckii</i>	
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 70810	
免疫调节作用	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> KF5	[17-19]
	<i>Lactobacillus helveticus</i> LZ-R-5	
	<i>Lactobacillus planetarium</i> JLAU103	
抗炎作用	<i>Lactobacillus planetarium</i>	[20-24]
	<i>Lactobacillus reuteri</i> Mh-001	
	<i>Lactobacillus casei</i> WXD030	
	<i>Lactobacillus paraplantarum</i> BGCG11	
抗生物膜作用	<i>Bacillus licheniformis</i>	[25-27]
	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	
	<i>Lactobacillus fermentum</i> LB-69	
	<i>Lactobacillus fermentum</i> S1	
	<i>Lactobacillus plantarum</i> (EPLB)	

1.2 抗氧化活性

正常情况下, 机体氧气的正常代谢会产生活性氧和自由基, 但是当积累过多时, 就会破坏细胞, 诱发各种疾病, 危害机体健康。因此, 消除过多的氧化自由基, 可以预防相关疾病^[28]。外源抗氧化剂可以减少这种伤害, 但是绝大多数合成抗氧化剂对人体都有一定的副作用, 不适宜人类长期食用。因此, 选用一种天然的抗氧化剂逐渐成为人们关注的热点。Benatouche 等^[11]进行的体外抗氧化实验表明, 酸奶中乳酸菌产生的 EPS 具有清除 DPPH 自由基的抗氧化活性, 可被用作食品工业中的抗氧化剂。也有研究指出, 由乳酸杆菌 Ca6(*Lactobacillus* sp. Ca6)菌株产生的新型胞外多糖(EPS-Ca6)具有体外抗菌和抗氧化活性以及体内伤口愈合性能。这种新型 EPS 显著加快了伤口愈合, 并且在伤口诱导 14 d 后完全愈合, 由此可见其在现代医学中可能是一种有用的伤口愈合剂^[12]。此外, 从国产四川泡菜中分离的一株植物乳杆菌 HY 产生 EPS, 体外生物活性测定显示出较高的抗氧化活性和 α -淀粉酶抑制活性^[13]。

1.3 抗肿瘤作用

癌症是一种不正常的组织发育类型, 导致身体

各器官的破坏而导致死亡。传统意义上的化疗是治疗癌症的主要手段之一,但毒副作用明显。因此,研究出对免疫系统具有低副作用的新型抗肿瘤药物至关重要。在体外抗肿瘤活性实验中, Muhammad 等^[14]发现由高加索酸奶乳杆菌 MSR101 和短乳杆菌 MSR104 产生的 EPS,对 HT-29 癌细胞具有良好的抗肿瘤作用(抑制率 44.1%),并可上调细胞色素 c(Cyto-c)、BCL2-Associated X 的蛋白质(BAX)、BCL-2/BCL-XL-associated death promoter (BAD)以及半胱氨酸蛋白酶 3、8、9 表达,可以作为一种外用药物使用。Bukola 等^[15]研究表明野生型和突变型德式乳杆菌产生的 EPS 均对肿瘤诱导小鼠具有很强的药理活性,经 EPS 治疗肿瘤诱导的小鼠后,小鼠的红细胞、血小板和白细胞均增加,且野生型德式乳杆菌产生的 EPS 治疗的肿瘤小鼠癌胚抗原水平较未治疗的肿瘤小鼠显著降低。此外,初步体外实验表明,泡菜中分离的植物乳杆菌 70810 产生的 c-EPS 可以显著抑制肿瘤细胞 HepG-2、BGC-823,特别是 HT-29 肿瘤细胞的增殖^[16]。益生菌代谢产生的 EPS 在对癌症的辅助治疗上具有安全性高、毒副作用小以及抑瘤效果好等优点,因此有望成为良好的抗肿瘤药物替代物^[5]。

1.4 免疫调节作用

免疫反应是宿主防御外来入侵的一部分,包括获得性免疫和先天性免疫。据报道,EPS 作为免疫调节剂调节机体免疫系统,通过对细胞因子等信息分子的强烈调节来改变免疫功能的活性。如对鼠李糖乳杆菌 KF5 发酵的脱脂乳分别经过去除蛋白质、乙醇沉淀、阴离子交换和凝胶渗透色谱,分离纯化得到两个 EPS 组分,经验证具有免疫调节活性,在体外均能显著刺激脾细胞增殖^[17]。从瑞士乳杆菌 LZ-R-5 发酵乳中分离得到一种胞外多糖(R-5-EPS)在细胞水平上显示出免疫刺激活性,其对 RAW264 巨噬细胞的增殖具有强烈的促进作用^[18]。Wang 等^[19]从植物乳杆菌 JLAU103 中分离纯化得到一种酸性胞外多糖(EPS103),具有强大的双重免疫调节活性,其对脂多糖激活和不激活 RAW264.7 巨噬细胞都具有体外免疫调节活性,可以显著增强 RAW264.7 巨噬细胞的吞噬活性,因此可进一步开发为功能性食品或药物的新产品。

1.5 抗炎作用

EPS 在控制炎症和感染的免疫平衡方面也起着重要作用。有研究发现,植物乳杆菌 LRCC5310 产生的 EPS 可用于有效控制轮状病毒感染,具有较强的体外抗轮状病毒活性,尤其是对细胞外轮状病毒的抑制作用,且表现出很高的粘附率,从而干扰了轮状病毒在体外对 MA104 细胞的粘附。在体内 EPS 可缩短腹泻持续时间,限制上皮病变,减少轮状病毒在肠道内的复制,缩短哺乳小鼠的康复时间^[20]。Yo-Chia 等^[21]分离、鉴定了一株具有高 EPS 生产能力

的罗伊氏乳杆菌 Mh-001,发现其 EPS 具有抗炎等多种有益的生理作用,且进一步发现 EPSs 中的半乳糖含量增强了其对巨噬细胞的抗炎作用。EPS 被证明可能是一种预防和治疗性疫苗的安全有效的佐剂候选物。有研究发现干酪乳杆菌 WXD030 菌株产生的 EPS 可以提高卵清蛋白特异性抗体的滴度并增强 T 细胞增殖^[22]。在一项动物实验中, Dinic 等^[23]研究发现由保加利亚乳杆菌 BGCG11 产生的高分子量 EPS(EPS CG11)具有缓解 Wistar 大鼠炎症疼痛的潜力,EPS CG11 的抗痛觉过敏和抗水肿作用与抑制炎症反应有关,且具有免疫抑制特性。此外,有研究从韩国传统发酵食品泡菜中分离出地衣芽孢杆菌 bio-BL11 和肠膜状芽孢杆菌 LMD18 菌株,其产生的 EPS 对脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞炎症反应有很强的抑制作用^[24]。

1.6 抗生物膜作用

很多病原菌的生物膜形成与其致病性、耐药性、毒力等密切相关。EPS 的多功能性还表现在其抗生物膜方面,这种功能正逐渐使其成为一种抑制病原菌生物膜形成的新型生物防治剂。Sarıkaya 等^[25]研究发现发酵乳杆菌 LB-69 菌株产生的 EPS 可作为既具有双歧杆菌生长刺激作用又具有抗病原菌生物膜作用的高效制剂。如果通过口服途径服用这些药物,将有可能通过增加胃肠道双歧杆菌的发育为宿主提供有益的效果,并通过阻止有害细菌形成生物膜来预防和治疗疾病。生物活性研究表明,发酵乳杆菌 S1 产生的 EPS 具有清除自由基能力并对脂质过氧化的抑制具有抗氧化作用,且 S1 EPS 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有良好的抗生物膜活性^[26]。有研究从植物乳杆菌中提取了一种名为 EPLB 的 EPS,其具有明显的清除 DPPH 自由基和抑制亚油酸过氧化的作用,并发现具有抗菌作用且无细胞毒性的 EPS 在浓度不超过 0.5 mg/mL 下发挥其抗生物膜作用^[27]。

1.7 胞外多糖的应用

目前,益生菌产生的胞外多糖可用作各种行业的功能性成分,如食品和制药工业。在食品工业中,EPS 因其稳定、乳化或凝胶特性而被用作生物增稠剂。黄原胶是黄单胞杆菌产生的一种 EPS,已作为乳化剂、增稠剂、悬浮剂等乳及乳制品、饮料制品、调味品及冷冻饮品、烘烤食品、粮食制品等领域中得到广泛应用,以此增强食品的稳定性和提高食品的品质^[29]。在制药工业中,EPS 因其具有良好的生物学特性且无毒副作用,可用作天然的抗菌剂、抗氧化剂和免疫调节剂等。然而,益生菌产生 EPS 的方式主要为天然菌种发酵,合成过程复杂、成本高,限制了其大规模工业化生产和应用。虽然大量研究已经证实 EPS 可以在体外或者动物体内发挥良好的功能特性,但是临床治疗上利用 EPS 完成治疗的案例仍然较少。因此,需要大量的科学研究来提高 EPS

的产量和体内治疗特性的研究,以充分开发 EPS 的潜力。

2 细菌素

2.1 细菌素概述

细菌素是由细菌通过核糖体途径合成的蛋白类抗菌物质,一般由革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和古细菌产生,具有杀死/抑制其他微生物的能力,且具有无抗药性、无残留、杀菌快等优点^[30]。乳酸菌细菌素是由乳酸菌发酵产生的多肽类物质,相对分子量较小,能抑制或杀死革兰氏阳性菌和腐败菌,也有部分乳酸菌细菌素对革兰氏阴性菌有明显的抑菌作用。另外,很多细菌素被报道还具有抗肿瘤、抗病毒等功能活性^[31-33]。根据乳酸菌细菌素的相对分子量、化学结构、热稳定性、抗菌谱等特征,乳酸菌细菌素可以分为四大类:第一类为羊毛硫细菌素,一般分子量低于 50 kD,对热稳定,含有羊毛硫氨酸或者甲基羊毛硫氨酸,如常见的乳酸链球菌素^[34]。产生菌一般为革兰氏阳性菌,如乳球菌属、链球菌属、微球菌属、乳杆菌属、芽孢杆菌属以及肠球菌属等;第二类是分子量低于 10 kD 的耐热细菌素,具有膜活性,如片球菌素 pediocin PA -1。产生菌有乳酸片球菌、乳酸链球菌、嗜热链球菌、植物乳杆菌、屎肠球菌、清酒乳杆菌等^[34-36];第三类是分子量大于 30 kD 的不耐热细菌素,可分为溶菌素和非溶菌蛋白,这类细菌素 100 ℃ 加热 30 min 即失活。产生菌有瑞士乳杆菌、粪肠球菌等^[34,37];第四类为复合细菌素,是含有脂质或与蛋白质结合的肽复合物,这类细菌素只有在复合物的状态下才能充分发挥活性。产生菌有乳球菌属、链球菌属、片球菌属、肠球菌属、乳杆菌属、双歧杆菌属等^[34]。乳酸菌细菌素在食品防腐、医疗健康以及畜禽养殖领域具有巨大的应用潜力。

2.2 细菌素在食品防腐中的应用

近年来,食品中化学防腐剂对人体健康的影响引起了消费者的广泛关注。细菌素是一种安全的具有广谱抗菌活性的天然防腐剂,可通过成孔、抑制细胞壁/核酸/蛋白质合成等不同的作用方式有效地抵抗食源性病原体。研究发现由鼠李糖乳杆菌 L. 1.0320 中纯化出细菌素 1.0320 在靶细胞细胞膜上形成孔洞,增加细胞膜通透性,增加质子动力 PMF 的耗散,破坏细胞膜的完整性,导致胞内容物流出,诱导细菌死亡^[37]。与之类似的还有 Hilal 等从粪肠杆菌 KT11 中分离出的细菌素 KT11 具有广泛的抗菌谱、热稳定性和较宽的 pH 范围内的稳定性,可以作为天然的食品生物防腐剂^[38]。

据报道,应用细菌素和产生细菌素的乳酸菌可以有效控制牛奶、酸奶和奶酪中的病原体,具有提高产品质量和安全性、延长保质期的重要作用^[38]。目前,乳酸乳球菌产生的细菌素——乳酸链球菌素(Nisin)已经实现了商业化生产,作为天然的食品防腐剂已被广泛用于乳、肉和罐头制品等食品中。含

有 Nisin 的活性抗菌包装可以在加工或后加工过程中有效地控制奶酪污染^[39]。然而,细菌素在稳定性方面的局限性以及食品基质等的其他影响因素限制了其广泛应用。例如,Nisin 只对革兰氏阳性菌发挥作用,而且主要在酸性条件下发挥作用^[40]。细菌素的这些局限性可通过改造细菌素并使其在热稳定性和 pH 稳定性、扩散率和其他所需特性方面更加稳定来克服。细菌素与纳米材料的结合可以提高细菌素的稳定性,扩大细菌素的应用范围^[28]。另外,生产和纯化成本也是阻碍细菌素应用的重要因素。一篇综述中提出,一些农用工业废物,如乳清、糖蜜、海洋副产品、大豆废料等,可作为高效低成本底物用于细菌素的生产^[41]。

2.3 细菌素在医疗健康中的应用

抗生素作为最成功的抗菌剂,被广泛用于治疗各种细菌感染性疾病。然而,抗生素的滥用导致了细菌耐药性增加,对人类健康造成了严重危害,细菌素的出现为解决由抗生素滥用引起的细菌耐药性问题提供了一种有效方法。因此,近年来许多研究人员将用于食品防腐的细菌素的关注转移到了对感染和抗生素抗性致病菌的治疗上^[42]。细菌素的应用正从食品扩展到医疗健康。有研究表明不久的将来细菌素有望用于癌症治疗的临床应用,Shiva 等^[43]研究发现乳酸链球菌肽对 SW480 癌细胞系具有细胞毒性作用,并通过增加 mRNA 和蛋白质水平的 bax/bcl-2 比率诱导癌细胞凋亡。也有研究指出,细菌素在临床实践中可用于预防和治疗阴道感染。一株由嗜酸乳杆菌 KS400 产生的细菌素,对阴道病原体微生物具有抗菌活性,特别是阴道加德纳菌和无乳链球菌^[44]。此外,Svetoslav 等^[45]从烟熏鲑鱼中分离的屎肠球菌 ST5Ha 产生的细菌素具有拮抗一些人类和食品病原体的活性,对一种重要的人类病原体 HSV-1 具有抗病毒活性。将细菌素包入纳米颗粒并靶向递送至感染区域将提高其有效性,并将潜在的毒副作用降至最低,这可能是一种有效的治疗方法。类似的还有将细菌素和抗微生物制剂组合起来的抗菌组合疗法,由于其涉及两种不同的抗微生物作用机制,从而降低了耐药性产生的可能性^[45]。

2.4 细菌素在畜禽养殖中的应用

近期的研究表明,溶葡萄球菌素单独或联合 Nisin 对已建立的葡萄球菌生物膜的作用可能是控制牛乳腺炎的替代方法。由于 Nisin 和溶葡萄球菌素有不同的作用模式,这两种细菌素的组合比单一物质的使用有优势,联合使用有可能预防或治疗与葡萄球菌相关的感染^[46]。此外,Hu 等^[47]发现加氏乳杆菌 LA39 和弗鲁姆蒂乳杆菌可以作为抗生素替代品来预防哺乳动物腹泻,其作用主要依赖于细菌分泌的名为 zzz 环状肽 gassericin A 的一种细菌素。有研究应用可产生双组分细菌素乳霉素 3147 的乳酸乳球菌 DPC3147 与液体石蜡、吐温 80 优化复配制成一

种活性乳剂“活性生物制剂”,将其与商业抗生素配方 Terrexine™(卡那霉素和先锋霉素)进行比较。结果发现,在治疗患有临床/亚临床乳腺炎的奶牛疗效方面,这种“活性生物制剂”的治愈率与商业抗生素接近,且在生产难易性和成本方面均优于该商业抗生素配方,证明该产品可能是治疗牛乳腺炎的一种可行的替代选择^[48]。

虽然细菌素是一种良好的抗生素替代物,但是目前只有 Nisin 在食品中得到广泛应用。产量低、分离纯化成本高是制约细菌素应用的重要因素。化学合成虽然是一个很好的策略,但是成本较高且产量低,不适合大规模工业化生产。因此,细菌素尚需大量研究开发来做支撑,寻找高抗菌活性(广谱抗菌、高效价)和高稳定性(耐热、耐受更宽 pH 范围)的细菌素、筛选细菌素高产菌株、优化细菌素高产及分离纯化工艺、对细菌素进行改造等是细菌素研究及开发应用的主要方向^[30]。

3 有机酸

3.1 有机酸的概述

有机酸是益生菌的一种重要代谢产物,大部分乳酸菌都能产生多种有机酸,如植物乳杆菌、乳酸片球菌、鼠李糖乳杆菌、肠膜明串珠菌、嗜酸乳杆菌和地衣芽孢杆菌等,这些乳酸菌利用宿主体内未被分解消化的碳源,经发酵可以产生乙酸、丙酸、丁酸等短链脂肪酸,以及乳酸、苯乳酸、琥珀酸、苹果酸、丁二酸等多种有机酸^[49-52]。有机酸具有抑制致病菌、调节肠道菌群、增强肠道屏障、促进动物生长和调节免疫等功能^[53]。

3.2 有机酸的应用

有机酸由于其具有降低肠道 pH,抑制胃肠道病原菌的生长等益生特性常用于食品、饲料行业中的防腐防变。乳酸菌发酵产生的有机酸对提高食品的品质、保质期及安全性起着至关重要的作用,并且乳酸菌对病原菌及腐败菌的抑制作用也主要依赖其产生的多种有机酸。李书鸿等^[54]通过对云南传统发酵食品中分离出的 18 株植物乳杆菌代谢产物的研究发现,其抑菌活性与植物乳杆菌菌株、病原指示菌及发酵碳源相关,且受上清液低 pH 的影响,有机酸是主要的抑菌物质。李洁等^[55]采用 spot-on-lawn 法及琼脂扩散法研究乳酸片球菌的抑菌活性,利用 HPLC 分析发酵液主要有机酸组分,发现乳酸片球菌以葡萄糖作为发酵碳源时发酵能力最强,且主要抑菌物质为有机酸。另外,接种肠膜明串珠菌发酵可以显著提高泡菜中有机酸的含量,提升泡菜的品质,缩短发酵周期。

研究表明,有机酸也是一种非常好的动物饲料添加剂。日粮中添加有机酸还可显著提高猪回肠的蛋白质、氨基酸消化率和矿物质吸收率,还可减少氮和磷排泄,减少环境污染^[56]。有机酸可以通过改变肠道微生物组成,保护家禽免受病原体的侵害,缓解由

于断奶应激造成的仔猪胃肠道功能紊乱,提高家禽的生产性能,减少养殖业的经济损失,有望成为抗生素的替代品^[57]。在鱼基青贮饲料的发酵过程中,各种乳酸菌菌株能够产生大量的有机酸。就质量安全性而言,在潮湿和喷雾干燥的鱼基青贮饲料中富集较高含量的有机酸更适合用于动物饲料^[58]。此外,益生菌及其有机酸的复合制剂添加到动物饲料中,并已被证实可以促进动物生长、调节免疫等方面具有较好效果。如在一项饲养实验中发现饲料中添加益生菌及有机酸复合制剂能够提高大骨鸡生长性能和免疫水平,对肉品质有一定的改善作用^[59]。在玉米-豆粕型日粮中添加益生菌和有机酸复合制剂提高了青脚麻鸡的生产性能、屠宰性能、消化酶活力,尤其是在低蛋白水平下效果更明显^[60]。郑文才等^[61]发现在饲料中添加益生菌和有机酸复合制剂可以改善断奶仔猪肠道黏膜形态,提高肠道功能及部分免疫指标,缓解断奶应激引起的仔猪免疫功能下降,从而降低断奶仔猪腹泻率,提高饲料转化率。乳酸菌或有机酸处理还可改善玉米青贮品质,乳酸菌能更有效地提高乳酸含量,降低 pH,有机酸则能抑制不良微生物的生长^[62]。Rodjan 等^[63]研究发现在鸡日粮中添加有机酸和益生菌可以提高粗纤维和绒毛高度的消化能力,并在不损害生长性能的情况下降低肠道大肠杆菌的数量。综上所述,有机酸作为益生菌的活性代谢产物,用于畜牧养殖饲料中,具有拮抗致病菌、增强肠道屏障功能、促进营养吸收、促进动物生长、提高免疫等多种功能,与益生菌复配使用效果更佳。

4 短链脂肪酸

4.1 短链脂肪酸的概述

短链脂肪酸(SCFAs)是含 1~6 个碳原子的有机羧酸,其中乙酸、丙酸和丁酸占有所有 SCFAs 的 90%。据报道短链脂肪酸提供了大约人类每日所需能量的 10%^[64]。SCFAs 在人体内提供多种有益作用,可以通过一些与肠道屏障功能、葡萄糖稳态、免疫调节、食欲调节、肥胖相关的组织特异性机制直接调节宿主健康^[65],而且对多种疾病具有治疗作用,包括炎症性肠病、结肠癌、细菌性感染、糖尿病、精神疾病和心脏病等^[66]。乳酸杆菌、双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌和梭状芽孢杆菌等都可代谢产生 SCFAs^[66-67]。

4.2 短链脂肪酸的功能性

SCFAs 是肠上皮细胞的重要组成部分,已知可增强肠道屏障功能。SCFAs 和有机酸通过降低肠道的 pH,抑制病原菌从而诱导产生抗菌活性^[68],在维持肠道内环境平衡和能量代谢调节中起着重要作用。此外,SCFAs 可能通过细胞表面 G 蛋白偶联受体(GPCR),如 GPR41、GPR43 和 GPR109A 来激活控制免疫功能的信号级联反应^[68]。在细胞水平上,SCFAs 可直接或间接影响细胞增殖、分化和基因表达等过程^[68]。丁酸是影响肠上皮屏障的主要短链脂

肪酸,具有维持肠道细胞完整、调节代谢等功能^[69]。丁酸盐可以促进细胞增殖和分化,刺激细胞凋亡,缓解肠壁氧化应激,共同促进粘膜健康^[63]。大量研究表明,SCFAs 在肠道炎症中具有抗炎作用,抑制肠上皮炎症介质的活性,从而抑制 NF κ B 巨噬细胞的活化,而 NF κ B 巨噬细胞是炎症性肠病炎症过程中细胞因子的主要来源^[65-66]。另外,SCFAs 还被证明具有抑制肿瘤发生的能力,但对正常细胞的繁殖没有明显影响,并对免疫系统具有调节作用。Ohara 等^[70]研究发现 SCFAs 抗肿瘤活性的主要机制是抑制肿瘤生长和代谢功能,如细胞周期、DNA 复制、重组和修复,而几乎不抑制肿瘤相关基因。

4.3 短链脂肪酸的应用

近年来的研究表明,乳酸菌、双歧杆菌和梭状芽胞杆菌等产生的一些 SCFAs 等活性物质在各种精神疾病中具有非常特殊的功能,可能是潜在的新型精神生物制剂^[70],其中发挥重要功效的一种物质就是 γ -氨基丁酸(Gaba)。Gaba 是一种四碳短链脂肪酸,具有多种生理活性,包括促进神经元发育、缓解焦虑和失眠、降压、降血糖、抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗过敏、保护肝脏和肾脏、保护肠道等,是一种卓越的健康效应因子^[71]。早在 2009 年,Gaba 就已被我国卫生部列为新资源食品。目前 Gaba 已实现产业化,并广泛用于各类食品和保健品中。

研究表明,SCFAs 还通过影响多种营养物质的消化吸收对机体产生积极作用。据报道,SCFAs 浓度增加与肥胖相关的微生物成分有关。SCFAs 刺激多种参与脂质和葡萄糖代谢的激素(如 GLP-1、PYY 和瘦素)进而影响食欲,从而影响能量摄入^[63]。SCFAs 有利于增加矿物质溶解度和吸收,在调节 pH、增加钙、铁、镁的吸收等方面发挥着非常重要的作用^[65]。琥珀酸是肠道糖异生的底物,已被发现可以改善小鼠的血糖控制^[72]。丙酸可以改善胰岛素敏感性和糖耐受,并改变脂质代谢。而丁酸可以上调谷胱甘肽,并有益于健康人结肠中的氧化应激反应。此外,SCFAs 在调节家畜生长性能方面有非常积极的影响,可以有效促进动物生长、增加肠绒毛长度和高度、减少脂肪增加和抑制炎症^[73]。Felizardo 等^[74]研究发现添加富含 SCFAs 的纤维饲料可为宿主提供较高水平的 SCFAs,平衡高水平氨氮的影响,减少代谢和炎症疾病,恢复肠道生化环境。

5 维生素

5.1 维生素的功能性

维生素是动物和人类生命活动所必需的物质,当机体从外界摄取的维生素不能满足其生命活动的需要时就会引起新陈代谢功能紊乱,导致生病甚至死亡^[75]。益生菌能够产生多种关键营养素和生长因子,维生素是其中重要的一类。有研究发现乳酸菌可以产生多种必需的维生素,如核黄素、叶酸、钴胺素,这些维生素对生命系统的细胞和代谢生长至关重

要^[76]。维生素 B₁₂ 是乳酸菌代谢产生的一种主要的 B 族维生素。有研究从酸奶中分离出 3 株具有益生菌潜力的乳酸菌可产生大量的维生素 B₁₂,分别是屎肠球菌(EF)、屎肠球菌(Chole1)和戊糖乳杆菌(7MP),这些乳酸菌可以成为生产维生素的良好来源,用以克服维生素 B₁₂ 缺乏症^[77]。Li 等^[78]研究发现植物乳杆菌 LZ95 具有较高的胞外维生素 B₁₂ 产量和良好的益生菌特性,可能是一种很好的维生素 B₁₂ 原位强化候选菌。Bhushan 等^[79]筛选到一株可高产维生素 B₁₂ 的植物乳杆菌 BCF20,可用于在实验室/工业环境下的体外维生素 B₁₂ 大量生产,该菌株同时还具有较好的抗幽门螺杆菌特性。Mohammed 等^[80]研究证明了 2 株野生型罗伊氏乳杆菌 CICC 6226 和 CICC 6130 能够产生 α -(5,6-二甲苯并咪唑基)钴胺氰化物或氰钴胺素,这两种 B₁₂ 的活性前体在适当条件下可以转化形成 B₁₂。

5.2 维生素的应用

利用乳酸菌生产维生素可能是开发功能性发酵乳制品的一个重要策略。Subrota 等^[76]从印度传统大米发酵食品中分离到 5 株乳酸菌,具有不同的 B₂、B₉、B₁₂ 和短链脂肪酸高产性能,可应用于功能性发酵乳制品。利用能生产高营养素或微量营养素(如维生素)的乳酸菌还可以用来开发新型功能食品^[78]。一株从中国传统发酵酸菜中分离的干酪乳杆菌 11MZ-5-1 被证明可以显著提高酸菜中 V_C 的含量,加快产酸并显著降低亚硝酸盐浓度,同时还可以明显改善酸菜感官^[79]。

6 其他

除上述活性物质外,益生菌还代谢产生多种具有生物活性的酶及一些小分子。如益生菌会通过产生一些宿主中可能缺少的蛋白酶、脂酶、酯酶以及淀粉酶等帮助催化一些代谢反应。比较典型的是益生菌通过产生 β -半乳糖苷酶和乳糖酶帮助宿主分解乳糖以缓解宿主乳糖不耐受。通过发酵蛋白质,益生菌可以产生一些小分子肽、氨基酸、酚类、内酯和吡啶类物质,在维持能量平衡、抗氧化、抗炎症,以及通过免疫信号传递拮抗病原微生物中发挥作用^[81]。有研究发现益生菌的活性代谢产物 D-色氨酸可以有助于调理免疫反应、影响肠道微生物菌群结构并能减轻过敏性呼吸道疾病症状^[82]。还有研究用益生菌发酵牛奶制备具有抗高血压的功能性酸奶,而这种活性被证明主要是由于益生菌发酵牛奶蛋白产生的一些具有抗高血压活性的生物活性肽产生的^[83]。此外,益生菌还可以代谢产生 5-羟色胺、多巴胺、乙酰胆碱等神经递质,以调控机体认知能力。

7 展望

益生菌代谢产生成千上万种物质,其中蕴含着已被发现以及尚未被发现的多种活性物质。益生菌活性代谢产物正在吸引越来越多的研究人员以及食品、医药、饲料、美容等多个行业的高度关注。虽然

很多活性代谢产物有较好的功能,但目前益生菌活性代谢产物的使用仍存在一定的局限性,如胞外多糖、细菌素等活性代谢产物的合成过程复杂、产量低、生产纯化成本高,有些小分子活性物质作用机理不清。这些问题一定程度上限制了其大规模生产和应用。另外,很多活性物质的功能活性大都通过体外实验验证,尚需大量动物实验和临床实验进行验证。尽管如此,一些已经产业化的活性代谢产物给了我们足够的信心和希望,同时也提示我们在益生菌活性代谢产物开发研究及产业化领域仍需努力的方向。

益生菌的很多活性代谢产物在功能上可能存在“协同”作用,在应用上或许不需要单独分离纯化使用。例如,在拮抗致病菌方面,益生菌可以产生细菌素、有机酸等多种抗菌物质,这些抗菌活性物质共同使用时效果更好。2021 年 5 月,国家益生菌与益生元科学协会(ISAPP)首次在全球范围发布了后生元的共识声明,提出后生元是指对健康有益的无生命微生物或其成分的制剂,包括益生菌的死菌体及其代谢产物,并强调后生元不是单一的活性物质,而是多种有益活性物质的混合物。基于后生元的多组分特性,后生元在生理功能上也具有“多功能性”,但后生元的功能同样需要大量体外实验、动物实验以及临床实验验证。因此,后生元的研究将会成为益生菌活性代谢产物研究领域另一个重要的发展方向。

参考文献

- [1] HOTEL A C P, CORDOBA A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria[J]. *Prevention*, 2001, 5(1): 1–10.
- [2] DAHIYA D, NIGAM P S. The gut microbiota influenced by the intake of probiotics and functional foods with prebiotics can sustain wellness and alleviate certain ailments like gut-inflammation and colon-cancer[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(3): 665.
- [3] CHEN Y T, HSIEH P S, Ho H H, et al. Antibacterial activity of viable and heat-killed probiotic strains against oral pathogens[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2020, 70(4): 310–317.
- [4] ASHAOLU T J. Immune boosting functional foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 130: 110625.
- [5] 王俊永,姚蒙蒙,王晓冰等. 益生菌胞外多糖的生物活性研究进展[J]. *饲料工业*, 2020, 41(22): 9–11. [WANG Junyong, YAO Mengmeng, WANG Xiaobing, et al. Research progress on bioactivity of extracellular polysaccharides from probiotics[J]. *Feed Industry*, 2020, 41(22): 9–11.]
- [6] DOMINGOS-LOPES MF, NAGY A, STANTON C, et al. Immunomodulatory activity of exopolysaccharide producing *Leuconostoc citreum* strain isolated from Pico cheese[J]. *Journal of Functional Foods*, 2017, 33: 235–243.
- [7] CASANOVA, MARTA R. Colorectal cancer cells increase the production of short chain fatty acids by *Propionibacterium freudenreichii* impacting on cancer cells survival[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2018, 5: 44.
- [8] ANGELIN J, KAVITHA M. Exopolysaccharides from probiotic bacteria and their health potential[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 162: 853–865.
- [9] 赵丹,曹慧莹,孙梦等. 假肠膜明串珠菌 HDL-3 胞外多糖的分离纯化及结构性质分析[J]. *食品工业科技*, 2022, 7(16): 1–10. [ZHAO Dan, CAO Huiying, SUN Meng, et al. Isolation, purification and structural property analysis of exopolysaccharide from *Leuconostoc pseudoenterica* hdl-3[J]. *Food Industry Technology*, 2022, 7(16): 1–10.]
- [10] ADESULU-DAHUNSI A T, JEYARAM K, SANI A I, et al. Production of exopolysaccharide by strains of *Lactobacillus plantarum* YO175 and OF101 isolated from traditional fermented cereal beverage[J]. *PeerJ*, 2018, 6: e5326.
- [11] BENATTOUCHE Z, BOUHADI D, RAHO G B. Antioxidant and antibacterial activities of exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria isolated from yogurt[J]. *International Journal of Food Studies*, 2018, 7: 2.
- [12] IMEN T, NAOUREZ K, SIRINE B S, et al. Evaluation of dermal wound healing activity and *in vitro* antibacterial and antioxidant activities of a new exopolysaccharide produced by *Lactobacillus* sp. Ca6[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 103: 194–201.
- [13] LIU T, ZHOU K, YIN S, et al. Purification and characterization of an exopolysaccharide produced by *Lactobacillus plantarum* HY isolated from home-made Sichuan Pickle[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 134: 516–526.
- [14] MUHAMMAD S R R, HAFIZA M M, HUIYAN F, et al. Characterization and anti-tumor activity of exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefir* isolated from Chinese kefir grains[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 63: 103588.
- [15] BUKOLA A-T, RACHEAL F. *In vitro* antioxidant, antibacterial, *in vivo* immunomodulatory, antitumor and hematological potential of exopolysaccharide produced by wild type and mutant *Lactobacillus delbureckii* subsp. *bulgaricus*[J]. *Heliyon*, 2020, 6(2): e03268.
- [16] WANG K, LI W, RUI X, et al. Characterization of a novel exopolysaccharide with antitumor activity from *Lactobacillus plantarum* 70810[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2014, 63: 133–139.
- [17] SHAO L, WU Z J, ZHANG H, et al. Partial characterization and immunostimulatory activity of exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* KF5[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 107: 51–56.
- [18] YOU X, LI Z, MA K, et al. Structural characterization and immunomodulatory activity of an exopolysaccharide produced by *Lactobacillus helveticus* LZ-R-5[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 235: 115977.
- [19] WANG J, FANG X B, W T, et al. *In vitro* immunomodulatory effects of acidic exopolysaccharide produced by *Lactobacillus planetarium* JLAU103 on RAW264.7 macrophages[J]. *International journal of biological macromolecules*, 2020, 156: 1308–1315.
- [20] KIYOUNG K, GYEONGHWEON L, HIEN D T, et al. Ex-

- opolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* LRCC5310 offers protection against rotavirus-induced diarrhea and regulates inflammatory response[J]. *Journal of Dairy Science*, 2018, 101(7): 5702–5712.
- [21] YO-CHIA C, YU-JEN W, CHUN-YI H. Monosaccharide composition influence and immunomodulatory effects of probiotic exopolysaccharides[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 133: 575–582.
- [22] XIU L, ZHANG H C, HU Z P, 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.
- [23] DINIC M, PECIKOZA U, DJOKIC J, et al. Exopolysaccharide produced by probiotic strain *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 reduces inflammatory hyperalgesia in rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 1.
- [24] SUN-YOUNG K, YAEILIM L, EUI-CHEON J, et al. Immunomodulatory effects of exopolysaccharides produced by *Bacillus licheniformis* and *Leuconostoc mesenteroides* isolated from Korean kimchi[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 54: 211–219.
- [25] SARIKAYA H, ASLIM B, YUKSEKDAG Z. Assessment of anti-biofilm activity and bifidogenic growth stimulator (BGS) effect of lyophilized exopolysaccharides (I-EPSs) from *Lactobacilli* strains[J]. *International Journal of Food Properties*, 2017, 20(2): 362–371.
- [26] WANG K, NIU M M, SONG D W, et al. Preparation, partial characterization and biological activity of exopolysaccharides produced from *Lactobacillus fermentum* S1[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2019, 129(2): 206–214.
- [27] ABDELKARIM M, NADIA L, IBTISSEM C, et al. Extracellular polysaccharide derived from potential probiotic strain with antioxidant and antibacterial activities as a prebiotic agent to control pathogenic bacterial biofilm formation[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2017, 109: 214–220.
- [28] 胡妹敏, 刘宝华, 孙欣瑶等. 植物乳杆菌和干酪乳杆菌的抗氧化活性研究[J]. *中国乳品工业*, 2018, 46(5): 4–8. [HU Shumin, LIU Baohua, SUN Xinyao, et al. Study on antioxidant activity of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus casei*[J]. *Chinese Dairy Industry*, 2018, 46(5): 4–8.]
- [29] HUANG M, WANG Y, AHMAD M, et al. Fabrication of pickering high internal phase emulsions stabilized by pecan protein/xanthan gum for enhanced stability and bioaccessibility of quercetin[J]. *Food Chemistry*, 2021, 357: 129732.
- [30] CUI Y L, LUO L L, WANG X, et al. Mining, heterologous expression, purification, antibactericidal mechanism, and application of bacteriocins: A review[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2021, 20(1): 863–899.
- [31] ALWENDAWI, SHADAN A. *In vitro* assessment the potential antioxidant and antitumor activities of *Bifidobacterium* derived bacteriocins[J]. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 2019, 9(2): 207–216.
- [32] KIM, SAM W. Potential of cell-free supernatant from *Lactobacillus plantarum* Nibr97, including novel bacteriocins, as a natural alternative to chemical disinfectants[J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(10): 266.
- [33] GHORANI, MOHAMMADREZA. Antiviral effects of probiotic metabolites[J]. *Iranian Journal of Medical Microbiology*, 2022, 16(2): 83–97.
- [34] 陈坚. 乳酸菌科学与技术[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2018, 5. [CHEN J. Science and technology of lactic acid bacteria[M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2018, 5.]
- [35] WANG, YAO. Purification and characterization of plantaricin LPL-1, a novel class IIa bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* LPL-1 isolated from fermented fish[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2276.
- [36] DU, RENPENG, WENXIANG P, et al. Purification, characterization and mechanism of action of enterocin HDX-2, a novel class IIa bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* HDX-2[J]. *LWT*, 2022, 153: 112451.
- [37] ANGELESCU, IULIA-ROXANA. Isolation, characterization, and applicability of helveticin 34.9, a class III bacteriocin produced by *Lactobacillus helveticus* 34.9[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2021, 8(23): 1–23.
- [38] HILAL S A, BUKET K. Antimicrobial activity of a bacteriocin produced by *Enterococcus faecalis* KT11 against some pathogens and antibiotic-resistant bacteria[J]. *Food Science of Animal Resources*, 2018, 38(5): 1064.
- [39] SILVA C C G, SILVA S P M, RIBEIRO S C. Application of bacteriocins and protective cultures in dairy food preservation[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 594.
- [40] LUIS A. I, NANCY E-H, DARINE M, et al. Invited review: Advances in nisin use for preservation of dairy products[J]. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103(3): 2041–2052.
- [41] BARBOSA, ANA A T. Nisin resistance in Gram-positive bacteria and approaches to circumvent resistance for successful therapeutic use[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2021, 47(3): 376–385.
- [42] VANDANA B, PARMJIT S. P, MANAB B. B. Trends in utilization of agro-industrial byproducts for production of bacteriocins and their biopreservative applications[J]. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2016, 36(2): 204–14.
- [43] SHIVA A, MARZIEH G, HAMIDEH M H. The apoptotic impact of nisin as a potent bacteriocin on the colon cancer cells[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2017, 111: 193–197.
- [44] GASPAR C, DONDEERS G G, PALMEIRA R, et al. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400[J]. *AMB Express*, 2018, 8(1): 1–8.
- [45] SVETOSLAV D T, MONICA W, ELISABETTA T, et al. Characterisation of an antiviral pediocin-like bacteriocin produced by *Enterococcus faecium*[J]. *Food Microbiology*, 2010, 27(7): 869–879.
- [46] ZIMINA M, BABICH O, PROSEKOV A, et al. Overview of global trends in classification, methods of preparation and application of bacteriocins[J]. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2020,

- 9(9): 553.
- [47] HU J, MA L B, NIE Y F, et al. A microbiota-derived bacteriocin targets the host to confer diarrhea resistance in early-weaned piglets[J]. *Cell Press*, 2018, 24(6): 817-832.
- [48] CEOTTO - VIGODER H, MARQUES S L S, SANTOS I N S, et al. Nisin and lysostaphin activity against preformed biofilm of *Staphylococcus aureus* involved in bovine mastitis[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2016, 121(1):101-114.
- [49] KITCHING M, MATHUR H, FLYNN J, et al. A live bio-therapeutic for mastitis, containing *Lactococcus lactis* DPC3147 with comparable efficacy to antibiotic treatment[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019: 2220.
- [50] ÖZCELIK, SEZEN, ESERAY K, et al. Formation of lactic, acetic, succinic, propionic, formic and butyric acid by lactic acid bacteria[J]. *LWT*, 2016(73): 536-542.
- [51] 鄢凌, 傅宏鑫, 王旭东等. 生物基有机酸提取分离技术研究进展[J]. *过程工程学报*, 2018, 18(1): 1-10. [YAN Ling, FU Hongxin, WANG Xudong, et al. Research progress on extraction and separation technology of bio based organic acids[J]. *Journal of Process Engineering*, 2018, 18(1): 1-10.]
- [52] CHEN R, CHEN W, CHEN H, et al. Comparative evaluation of the antioxidant capacities, organic acids, and volatiles of papaya juices fermented by *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus plantarum*[J]. *Journal of Food Quality*, 2018, 1(3).
- [53] THOMAS, SMITHA, LIZZY M, et al. Isolation and molecular identification of phosphate solubilizing bacteria, *Bacillus licheniformis* UBPSB-07 capable of enhancing seed germination in *Vigna radiata* L[J]. *Phytomorphology*, 2018, 68(1/2): 13-18.
- [54] 李书鸿, 柳陈坚, 任贝贝, 等. 不同植物乳杆菌发酵液抑菌活性及其主要有机酸组成比较[J]. *食品科学*, 2019, 40(5): 8-16. [LI S H, LIU C J, REN B B, et al. Comparison of antibacterial activity and major organic acids in fermentation broths of different *Lactobacillus plantarum* strains (English)[J]. *Food Science*, 2019, 40(5): 8-16.]
- [55] 李洁, 李晓然, 宫路路等. 乳酸片球菌发酵液中主要有机酸及其抑菌性研究[J]. *食品与发酵工业*, 2014, 40(5): 124-129. [LI Jie, LI Xiaoran, GONG Lulu, et al. Study on the main organic acids in the fermentation broth of *Pediococcus lactis* and their antimicrobial activity[J]. *Food and Fermentation Industry*, 2014, 40(5): 124-129.]
- [56] 黄存辉, 朴泓洁, 金清等. 肠膜明串珠菌发酵对四川泡菜中有机酸生成的影响[J]. *食品科技*, 2018, 43(6): 23-28. [HUANG Cunhui, PU Hongjie, JIN Qing, et al. Effect of *Leuconostoc mesenteroides* fermentation on the production of organic acids in Sichuan pickles[J]. *Food Technology*, 2018, 43(6): 23-28.]
- [57] DITTOE D K, RICKE S C, KIESS A S. Organic acids and potential for modifying the avian gastrointestinal tract and reducing pathogens and disease[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2018, 5: 216.
- [58] KULEY E, ÖZYURT G, ÖZOGUL I, et al. The role of selected lactic acid bacteria on organic acid accumulation during wet and spray-dried fish-based silages. Contributions to the winning combination of microbial food safety and environmental sustainability[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 172.
- [59] 李万军, 田玉民, 张志刚. 益生菌及有机酸复合制剂对大骨鸡生产性能、免疫及肉品质的影响[J]. *饲料研究*, 2019, 42(7): 43-46. [LI Wanjun, TIAN Yumin, ZHANG Zhigang. Effects of probiotics and organic acid compound preparation on performance, immunity and meat quality of Dagu chicken[J]. *Feed Research*, 2019, 42(7): 43-46.]
- [60] 奚雨萌, 吴凡, 杨榛, 等. 益生菌及有机酸复合制剂对青脚麻鸡生长性能、屠宰性能、肉品质及消化代谢的影响[J]. *中国家禽*, 2014, 36 (24) : 30-37. [XI Yumeng, WU Fan, YANG Zhen, et al. Effects of dietary compound preparation with probiotics and organic acids on growth performance, slaughter performance, meat quality and digestive metabolism in Cyan-shank partridge chicken[J]. *China Poultry*, 2014, 36 (24) : 30-37.]
- [61] 郑文才, 徐静, 杨革玲. 益生菌和有机酸复合制剂对断奶仔猪生长性能、肠道形态及免疫指标的影响[J]. *广东饲料*, 2016, 25(12): 25-28. [ZHENG Wencai, XU Jing, YANG Geling. Effects of probiotics and organic acids on growth performance, intestinal morphology and immune indexes of weaned piglets[J]. *Guangdong Feed*, 2016, 25(12): 25-28.]
- [62] JIANG Fugui, CHENG Haijian, LIU Dong, et al. Treatment of whole-plant corn silage with lactic acid bacteria and organic acid enhances quality by elevating acid content, reducing pH, and inhibiting undesirable microorganisms[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 3104.
- [63] RODJAN P. Effect of organic acids or probiotics alone or in combination on growth performance, nutrient digestibility, enzyme activities, intestinal morphology and gut microflora in broiler chickens[J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2018, 102(2): e931-e940.
- [64] KRISTINA S. F, NICOLIEN C. D. C, BART J. F. K, et al. The intestinal microbiota, energy balance, and malnutrition: emphasis on the role of short-chain fatty acids[J]. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2017, 12(3): 215-226.
- [65] MARKOWIAK-KOPEC P, ŚLIZEWSKA K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1107.
- [66] BHAWNA C, AFAF K-E. Bioactive compounds produced by probiotics in food products[J]. *Current Opinion in Food Science*, 2020, 32(1): 76-82.
- [67] LEBLANC J G, CHAIN F, MARTIN R, et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic Bacteria[J]. *Microbial Cell Factories*, 2017, 16(1): 1-10.
- [68] SIVIERI K, MORALES M L, ADORNO M A, et al. *Lactobacillus acidophilus* CRL 1014 improved "gut health" in the SHIME reactor[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13(1): 1-9.
- [69] PARADA V D, FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019: 277.

- [70] OHARA, TADASHI, MORI T. Antiproliferative effects of short-chain fatty acids on human colorectal cancer cells via gene expression inhibition[J]. *Anticancer Research*, 2019, 39(9): 4659–4666.
- [71] CHENG Y, LIU J, LING Z. Short-chain fatty acids-producing probiotics: A novel source of psychobiotics[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021: 1–31.
- [72] DAI-HUNG N, THANH S V. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid[J]. *Molecules*, 2019, 24(15): 2678.
- [73] DE V, FILIPEI. Microbiota- produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal: Gluconeogenesis[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 151–157.
- [74] FELIZARDO R J F, WATANABE I K M, DARDI P, et al. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids[J]. *Pharmacological research*, 2019, 141: 366–377.
- [75] 常若毅, 吕嘉枏, 余芳. 乳酸菌发酵产维生素 B1 和 B6 的研究[J]. *中国调味品*, 2018, 43(2): 4–7. [CHANG Ruoyi, LÜ Jiali, YU Fang. Study on the production of vitamin B1 and B6 by lactic acid bacteria[J]. *Chinese Condiments*, 2018, 43(2): 4–7.]
- [76] SUBROTA H, MAULIK P, BIRENDRA K M, et al. Short-chain fatty acid and vitamin production potentials of *Lactobacillus* isolated from fermented foods of Khasi Tribes, Meghalaya, India[J]. *Annals of Microbiology*, 2019, 69(11): 1191–1199.
- [77] WALHE R A, DIWANAY S S, PATOLE M S, et al. Cholesterol reduction and vitamin B₁₂ production study on *Enterococcus faecium* and *Lactobacillus pentosus* isolated from yoghurt
- [78] LI P, GU Q, YANG L, et al. Characterization of extracellular vitamin B12 producing *Lactobacillus plantarum* strains and assessment of the probiotic potentials[J]. *Food Chemistry*, 2017, 234: 494–501.
- [79] BHUSHAN B, TOMAR S K, CHAUHAN A. Techno-functional differentiation of two vitamin B12 producing *Lactobacillus plantarum* strains: An elucidation for diverse future use[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2017, 101(2): 697–709.
- [80] MOHAMMED Y, LEE B, KANG Z, et al. Capability of *Lactobacillus reuteri* to produce an active form of vitamin B12 under optimized fermentation conditions[J]. *J Acad Indust Res*, 2014, 2: 617–21.
- [81] DU R, SONG G, ZHAO D, et al. *Lactobacillus casei* starter culture improves vitamin content, increases acidity and decreases nitrite concentration during sauerkraut fermentation[J]. *International Journal of Food Science & Technology*, 2018, 53(8): 1925–1931.
- [82] CHUGH B, KAMAL-ELDIN A. Bioactive compounds produced by probiotics in food products[J]. *Current Opinion in Food Science*, 2020, 32: 76–82.
- [83] KEPERT I, FONSECA J, MVLLER C, et al. D-tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139(5): 1525–1535.