

前 言

随着人们健康意识的不断提高，益生菌正以全新的姿态走入人们的视野。现代医学研究表明，肠道微生态平衡是调节宿主健康的关键因素，益生菌作为对宿主健康有益的微生物，能够改善肠道微生态环境，抵抗毒素、病毒的入侵，调节免疫机制，同时具有促进胃肠消化、提高新陈代谢等能力。益生菌常被应用于功能性食品中，在日常生活中发挥其营养健康功效，它能够通过本身益生特性及代谢过程中产生的如短链脂肪酸、细菌素、维生素等益生功能因子及生理活性物质，对疾病进行干预。

基于肠-X 轴理论的建立，组学技术、无菌小鼠、活体成像等现代生命科学技术在益生菌功能性研究中的应用，本书分析了益生菌-肠道微生物-疾病的内在联系，探讨益生菌与神经系统、消化系统、排毒系统、呼吸系统、泌尿系统等疾病发生发展的关系。益生菌发挥益生功能的重要基因、蛋白质序列、转录表达及调控机制逐步被发掘，科学家从益生菌微生态环境入手，揭开了益生菌与人体疾病相关的代谢通路及其发挥作用过程中预防和治疗疾病、调节生命健康功能的面纱。近年来，将益生菌与个性化制造、靶向递送等相结合，深刻体现了科学膳食的未来发展，益生菌精准营养的相关研究，不仅能够有效调节肠道菌群平衡，提升人体免疫力，还能针对不同人群、不同健康需求，实现个性化的营养补充。这一理念不仅促进了营养吸收的精准高效，还为预防疾病、改善体质开辟了新路径。工程益生菌的出现为自身免疫性疾病、炎症性疾病以及癌症的防治等提供了新的治疗途径。相信随着益生菌研究的不断深入、应用领域的不断拓宽，益生菌将为人类健康带来更多保障。

本书整合课题组在益生菌基础研究与生命健康调控方面的最新研究成果，结合目前国内研究现状和存在问题进行归纳总结，展望未来益生菌研究和产品研发的发展方向和思路，以期从事有益微生物资源发掘、益生菌功能开发、益生菌新产品研发和现代化加工等方面的科研人员，益生菌产品生产管理人员提供新思路，为我国益生菌行业实现精准医疗、益生菌食品个性化定制尽绵薄之力。本书的出版，对促进我国慢病防治体系建设及大健康产业可持续发展，提升企业自主研发和创新能力，具有重要的意义。

本书可作为各大高校、科研院所食品科学学科的所有教师、研究员、研究生、本科生的科研读本，尤其适合从事益生菌、微生物发酵、食品微生物、食品生物技术等相关方面的科研人员阅读。本书同样适用于生物工程、微生物学、植物学、动物学等交叉学科领域人员阅读。本书的编写与相关研究工作得到了国家自然科学基金面上项目（32572526）、辽宁省“兴辽英才计划”项目（XLYC2402005）、辽宁省科技计划项目（2024JH2/101900005）、沈阳农业大学引进人才（高层次）科研启动费项目（2023YJRC002）、沈阳市科技创新平台项目（21-103-0-14、21-104-0-28）的支持。特别感谢 2025 年辽宁省学术头雁资助项目。

此外，衷心感谢行业专家和企业同仁对本团队的支持与厚爱！衷心感谢史海粟老师、史琳老师、杨慧老师、郭佳老师、郑可欣老师、安飞宇老师、陈旭老师，博士研究生周津羽、张鹤男、杨姗姗、穆德伦、刘语萌、纪帅奇、贺凯茹、李彤、闫丹丽、王莹、姜锦惠、唐嘉忆、丁瑞雪、杨海鑫、武琼琼、叶慧琳、李辉，硕士研究生程欣钰、晏春悦、刘至立、张淘威、张斯璇、马妍勖、吴春婷、李欣雨、张钰欣、李静、邢文涛、向雪琴、王男、柳雅倩、李芯彤、石静、苗云凤、王雪微、林心悦、位信怡等在本书资料收集、整理和修订过程中的辛苦付出！

由于作者能力有限，虽经反复推敲和斟酌，不足之处仍在所难免，诚请国内外同行、专家及广大读者指正。

乌日娜 翟齐啸 武俊瑞

2026 年 1 月 18 日

目 录

前言

第 0 章 绪论	1
0.1 益生菌的发展	1
0.1.1 益生菌的定义	1
0.1.2 益生菌与健康研究的发展历程	2
0.1.3 国内外益生菌产业发展	5
0.2 常用益生菌菌种	6
0.2.1 益生菌的常用菌种	6
0.2.2 下一代益生菌	6
0.2.3 益生菌的筛选	7
0.2.4 益生菌的安全性	9
0.3 益生菌组学研究和应用进展	11
0.3.1 益生菌基因组学研究进展	12
0.3.2 益生菌蛋白质组学研究进展	14
0.3.3 益生菌转录组学研究	17
0.3.4 益生菌代谢组学研究进展	18
0.4 益生元、后生元、合生元	20
0.4.1 益生元、后生元概述	20
0.4.2 益生元及具有益生元潜质的化合物	21
0.4.3 益生元应用	24
0.4.4 合生元	25
0.5 益生菌微胶囊化研究进展	26
0.5.1 益生菌微胶囊化的常用壁材	26
0.5.2 常规的益生菌微胶囊制备技术	28
0.5.3 微胶囊化益生菌的应用	30
0.6 益生菌制剂及其应用	30
0.6.1 益生菌制剂	30
0.6.2 药用益生菌主要产品分类	31
0.6.3 微生态制剂的作用情况	33

0.7 益生菌精准营养研究进展	33
0.7.1 益生菌精准营养概述	33
0.7.2 益生菌精准筛选策略	34
0.7.3 益生菌精准营养研究未来挑战	35
第 1 章 益生菌的代谢及生理活性	37
1.1 短链脂肪酸	37
1.1.1 短链脂肪酸的产生及影响因素	37
1.1.2 短链脂肪酸的吸收	39
1.1.3 短链脂肪酸的代谢	39
1.1.4 短链脂肪酸的生理功能	40
1.2 细菌素	43
1.2.1 细菌素的分类	43
1.2.2 细菌素的合成及分泌	45
1.2.3 细菌素的作用机制	46
1.3 胞外多糖	49
1.3.1 产胞外多糖的菌株	49
1.3.2 胞外多糖的种类和结构	50
1.3.3 胞外多糖的生物合成及遗传调控	51
1.3.4 胞外多糖的生物活性	56
1.3.5 胞外多糖的分子修饰	58
1.4 维生素	59
1.4.1 乳酸菌发酵生产叶酸、维生素 B ₁₂	60
1.4.2 维生素 K 类	60
1.4.3 维生素 B ₁ 等其他维生素	61
1.5 其他代谢产物	61
1.5.1 功能性酶	61
1.5.2 活性肽	62
1.5.3 有机酸	63
第 2 章 益生菌与肠道微生态	65
2.1 肠道微生态	65
2.2 肠道微生态平衡及其影响因素	75
2.2.1 微生态失衡	76
2.2.2 影响健康人肠道菌群结构的因素	77
2.3 益生菌调节肠道微生态结构和功能	84
2.3.1 益生菌的肠道定植	84

2.3.2 益生菌的功能	85
第 3 章 益生菌在营养代谢疾病研究中的应用	88
3.1 益生菌在改善营养不良方面的应用	88
3.1.1 营养不良疾病	89
3.1.2 益生菌对营养不良疾病的调控作用	92
3.1.3 益生菌在调控营养不良方面的国内外研究进展	94
3.2 益生菌在调控营养过剩方面的应用	96
3.2.1 营养过剩疾病	96
3.2.2 益生菌对营养过剩疾病的调控作用	97
3.3 益生菌在糖代谢疾病中的应用	99
3.3.1 糖代谢	99
3.3.2 益生菌在糖代谢疾病中的调控	101
3.3.3 益生菌缓解糖代谢疾病的国内外研究进展	103
3.4 益生菌缓解其他代谢疾病的研究与应用	104
3.4.1 蛋白质代谢	104
3.4.2 益生菌与蛋白质代谢紊乱的关系	106
3.4.3 益生菌调节蛋白质代谢疾病的国内外研究进展	107
3.4.4 维生素代谢	108
3.4.5 益生菌在调节维生素代谢疾病中的应用	109
3.4.6 益生菌在矿物质代谢相关疾病中的调控作用	109
第 4 章 益生菌在调节免疫系统方面的应用	111
4.1 免疫应答的主要类型	111
4.1.1 固有性免疫	111
4.1.2 适应性免疫	112
4.2 益生菌对免疫系统的调节作用	113
4.2.1 体液免疫的调节作用	113
4.2.2 细胞免疫的调节作用	115
4.3 益生菌免疫调节作用的途径	117
4.3.1 调节肠道菌群组成和代谢活性	118
4.3.2 调节黏蛋白的表达、增强肠道免疫屏障功能	119
4.3.3 调节 Th1/Th2 的平衡和肠道渗透性	121
4.4 益生菌在免疫调节中的应用	122
4.4.1 膳食补充剂	123
4.4.2 益生菌类食品	124
4.4.3 益生菌缓解免疫性疾病症状研究与应用	124

第 5 章	益生菌在缓解消化系统疾病方面的应用	128
5.1	益生菌与胃部疾病	128
5.1.1	胃部疾病	128
5.1.2	益生菌与幽门螺杆菌感染	129
5.1.3	益生菌防治幽门螺杆菌感染的研究进展	131
5.2	益生菌与小肠相关疾病	132
5.2.1	小肠相关疾病	132
5.2.2	益生菌在小肠疾病中的调节作用	132
5.2.3	益生菌在防治小肠炎症方面的国内外研究进展	134
5.3	益生菌与大肠相关疾病	137
5.3.1	大肠相关疾病	137
5.3.2	益生菌在大肠疾病中的调节作用	138
5.3.3	益生菌在缓解大肠疾病方面的国内外研究进展	146
第 6 章	益生菌在调节肝部、神经系统和呼吸系统疾病中的作用	151
6.1	益生菌在缓解肝部疾病中的应用	151
6.1.1	肝部疾病	151
6.1.2	肠-肝轴	152
6.1.3	益生菌缓解肝部疾病的途径	154
6.1.4	益生菌调节肝部疾病的研究与应用	155
6.2	益生菌在神经系统疾病中的应用	159
6.2.1	神经系统疾病	159
6.2.2	肠-脑轴	159
6.2.3	益生菌缓解神经系统疾病的途径	161
6.2.4	益生菌调节神经系统疾病的应用	163
6.3	益生菌在缓解呼吸系统疾病中的应用	167
6.3.1	呼吸系统疾病	167
6.3.2	肺-肠轴	168
6.3.3	益生菌缓解呼吸系统疾病的途径	170
6.3.4	益生菌调节呼吸系统疾病的研究与应用	173
第 7 章	益生菌在防治心血管系统疾病中的应用	177
7.1	心血管疾病	177
7.1.1	动脉粥样硬化	178
7.1.2	高血压	181
7.1.3	血管功能障碍	182
7.2	益生菌对心血管系统疾病的缓解作用和途径	183

7.2.1	调节生物活性肽	183
7.2.2	调节脂类代谢	185
7.2.3	降胆固醇	187
第 8 章	益生菌在防治生殖泌尿系统疾病及内分泌系统疾病中的应用	192
8.1	生殖泌尿系统疾病	192
8.1.1	主要类型	192
8.1.2	益生菌对生殖泌尿系统的刺激作用	194
8.1.3	益生菌缓解生殖泌尿疾病的作用途径	196
8.1.4	益生菌在生殖泌尿系统中的应用	199
8.2	内分泌系统疾病	203
8.2.1	内分泌疾病类型	204
8.2.2	益生菌对激素释放的影响	207
8.2.3	益生菌在调节内分泌系统疾病中的作用与途径	209
8.2.4	益生菌在调节内分泌系统疾病中的研究与应用	212
第 9 章	益生菌在乳制品中的应用	216
9.1	乳品中益生菌的种类及选择	216
9.1.1	益生菌发酵乳简介	216
9.1.2	益生菌发酵乳制品	217
9.1.3	益生菌发酵乳制品中常用的发酵剂	223
9.1.4	乳酸菌在发酵乳中的稳定性	226
9.2	益生菌发酵乳功能研究	227
9.2.1	益生菌发酵乳对肠道的有益活性	227
9.2.2	益生菌发酵乳对肠道以外其他器官调节的影响	228
9.2.3	益生菌发酵乳对代谢疾病的影响	229
9.2.4	益生菌发酵乳对免疫调节的影响	231
9.2.5	益生菌发酵乳对精神情绪调节	232
9.2.6	益生菌发酵乳降低血脂	233
第 10 章	益生菌在其他方面的应用	234
10.1	益生菌在非乳制品中的应用	234
10.1.1	益生菌在发酵肉制品中的应用	234
10.1.2	益生菌在植物性发酵食品中的应用	237
10.1.3	益生菌在酿造工业中的应用	241
10.1.4	益生菌在谷物制品中的应用	243
10.2	益生菌在养殖业中的应用	246
10.2.1	益生菌在畜禽养殖中的应用	246

10.2.2 益生菌在水产养殖上的应用	250
10.3 益生菌在医疗保健中的应用	252
参考文献	254

第 0 章 绪 论

0.1 益生菌的发展

0.1.1 益生菌的定义

益生菌 (probiotic), 是一类对宿主健康有益的活性微生物。“probiotic” 一词最早出现在 1965 年 *Science* 杂志上, 作者 Lilly 等 (1965) 对益生菌进行了科学定义。国际益生菌与益生元科学协会 (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) 在 2014 年发表的共识中首次强调了益生菌菌株鉴定和安全评价的重要性, 除满足是有益的活性微生物外, 还应进行系列安全评价及功能试验 (Hill et al., 2014)。经过数十年发展, 我国也越来越重视益生菌相关研究和行业规范, 2019 年, 中国食品科学技术学会益生菌分会发布《益生菌的科学共识》, 指出益生菌需具备以下特征: 必须具有活性、必须经过安全评价、必须有充足证据证明其有益作用。该共识的出现对我国益生菌产业健康发展具有重要引领作用。

作为一类 “good for life” (对生命有益的) 的菌种的总称, 益生菌能够参与人体食物消化过程, 促进肠道蠕动, 抑制病原菌生长, 并能够参与合成多种维生素、分解有毒有害物质等生理生化过程。有证据表明, 益生菌能有效干预如感染性肠炎、肠易激综合征等消化系统疾病。在肿瘤免疫领域, 2022 年发表于 *Nature Medicine* 的一项临床研究 (Dizman et al., 2022) 证实, 口服益生菌可改善肠道微生物群落稳定性, 并增强癌症患者的免疫应答与机体抵抗力。

近年来, 人类宿主与胃肠道系统中的菌群共生关系引起了广泛关注, 它们的集体基因组被称为肠道菌群, 越来越多的证据表明, 肠道菌群能维持宿主体内平衡, 通过影响宿主食欲和免疫应答等方面预防部分疾病的发生。由于肠道菌群的变化和细菌代谢产物等会作用于人体, 因此人们对益生菌产生了浓厚的研究兴趣。益生菌既能促进身体健康, 也能作为疾病治疗的调节剂。现有研究证实, 益生菌可通过调节肠道菌群结构与免疫功能, 缓解肠道炎症、改善机体免疫稳态, 展现出良好的免疫调节潜力 (Viana et al., 2024), 后续也会详细介绍益生菌对各类疾病的调控研究进展。

随着人类对生活水平的要求不断提高, 对益生菌概念的了解不断深入, 人们意识到了益生菌的重要性, 其所占市场份额逐渐增多, 全球各地研究人员对肠道

微生物与人体健康关系的研究也不断深入，益生菌的挖掘和自主研发仍是未来科学家关注的重要领域。本书旨在全面介绍当前益生菌研究的情况和前景，并系统指出其对健康和疾病调控的现有应用，讨论未来益生菌研究的潜在方向，为相关研究人员和大众指明益生菌的益生作用，助力益生菌基础研究和生命健康相关产业发展。

0.1.2 益生菌与健康研究的发展历程

益生菌的研究历程最早可追溯到 19 世纪 80 年代，一百多年来，益生菌与健康研究在国内外不断发展，科研工作者在微生物世界中持续探索其益生奥秘，使益生菌健康产业逐步形成并发展壮大。下面将回顾从 19 世纪至 21 世纪初，益生菌从被正式发现到实现应用的探索历程。

益生菌从被发现到被生产应用，经历了快速发展的一百余年。光学显微镜之父安东尼·范·列文虎克打开了人类观察微观世界的大门，极大地改变了人类历史的进程。1857 年法国微生物学家巴斯德对牛奶变酸过程进行研究，发现牛奶变酸和菌群（乳酸菌群落）活动有密切关系。1878 年李斯特（Lister）从酸败牛奶中分离到乳酸乳球菌，这是人类首次从自然条件下的食品中分离出有益菌。1892 年德国一位产科医生在对人体阴道研究中发现产乳酸微生物对人体有益，之后有益菌和人体健康的联系不断被揭示。1899 年，法国巴斯德研究所儿科医生亨利·迪赛尔（Henry Tissier）首次从母乳喂养的婴儿粪便中分离出分叉杆菌（现称双歧杆菌），发现其与婴儿腹泻频率和营养吸收有关。这更证明益生菌能对人类健康产生巨大影响，就此科学家展开了围绕有益菌和健康调控的一系列研究。

1905 年，保加利亚科学家斯塔门·戈里戈罗夫首次从酸奶中发现并分离出保加利亚乳杆菌，同时将保加利亚酸奶推广到全世界，直到目前保加利亚乳杆菌仍是酸奶发酵必不可少的发酵剂。从 20 世纪 30 年代开始，益生菌正式走上产业化道路。标志性事件是日本医学博士代田稔在日本帝国大学医学部的微生物学研究室中首次成功分离出人体肠道内的乳酸菌，并且通过实验使其抵达肠内且仍有活性，这种益生菌后来被称为养乐多菌（Yakult）。

逐渐地，益生菌研究的无菌动物模型及悉生动物模型被创建，关于益生菌与人体肠道健康和疾病的研究走进人们的视野。1957 年《柳叶刀》杂志中提出乳杆菌治疗的标准，乳杆菌应不具致病性，能在肠道内生长。德国柏林自由大学教授哈内尔也对厌氧菌培养方法进行研究，提出了“肠道厌氧菌占优势”理论。日本学者光冈知足确立肠内菌群的经典分析方法，并进行肠道菌群综合分析。随着益生菌研究方法不断成熟，自 20 世纪 60 年代开始，新兴技术和新学科的出现为益生菌研究翻开了全新篇章。1965 年，*Science* 杂志刊登的《益生菌：微生物生成的促进生长的因子》一文，首次使用了 probiotic 一词（Lilly et al., 1965）。1970 年，

沃斯 (Woese)、奥森 (Olsen) 等提出了用于益生菌鉴定的 16s rRNA 寡核苷酸序列分析法, 并构建出全生命系统进化树, 为益生菌分离鉴定以及肠内菌群分析提供了很大的便利。1977 年, 沃尔克·鲁斯提出微生物生态学 (microecology), 将双歧杆菌和乳杆菌、大肠杆菌及其他活菌作为生态疗法进行了研究和应用。1988 年, 丹麦的科汉森中心实验室生产出超浓缩的直投式酸奶发酵剂。1989 年, 英国福勒博士强调益生菌疗效与效益须经临床验证, 同年美国食品药品监督管理局 (FDA) 以及美国饲料管理协会 (AAFCO) 公布了 40 余种可直接饲喂且通常认为安全的微生物菌种名单。十年后, 欧共体启动益生菌类食品的营养功能示范项目 Demonstration of Nutritional functionality of Probiotic Foods (PROBDEMO, FAIR CT96-1028), 为益生菌类食品及其他微生态制剂工业界提供科学依据和需求支撑。

走入 21 世纪, 益生菌研究也迎来了科技时代。2001 年联合国粮食及农业组织 (FAO) 与世界卫生组织 (WHO) 认为应制定系统的食品用益生菌评估指南、标准与方法来判断它们的健康效果, 由 FAO/WHO 构成的专家联合顾问团强烈推荐使用分子生物学方法对益生菌进行鉴定, 并且建议将益生菌保存在国际性的菌物保藏中心。法国于 2001 年完成了对第一株乳酸菌——乳酸乳球菌 IL1403 全基因组测序工作。2002 年, FAO/WHO 联合专家工作组起草了《食品中益生菌的评价指南》(Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food), 同年欧洲食品与饲料菌种协会 (EFFCA) 定义益生菌为活的微生物, 通过充足的摄入量, 给宿主带来一个或更多功能性健康好处。2008 年“人类元基因组计划”启动, 有关益生菌新药研发、药物毒性控制及个体化用药取得突破。近十年来益生菌与生命健康调控研究更是突飞猛进, 本书将对益生菌对人体健康的调控机制进行详细介绍。

益生菌产业作为一个日益增长的经济实体, 市场在持续扩张, 这是由于随着益生菌的科学研究不断深入, 其与人体健康之间的机理关系被不断揭示, 驱动人们将益生菌改善健康与治疗疾病的功效应用到生产中。全球益生菌市场每年的市场价值约 15 亿美元, 并且每年增长速度为 7%, 前景十分广阔, 至此, 益生菌领域的研究已形成全球化的规模。但益生菌产业的爆发性增长导致益生菌市场良莠不齐, 这与益生菌菌株之间的差异及应用于个体的效果差异有关。故自主研发益生菌菌种更应注重安全性, 应利用先进的组学技术手段进一步解释并改进复杂菌群之间的相互作用, 明确其作用机制, 严格遵守相关法律法规, 使上市的益生菌质量更有保障。下面介绍不同地区关于益生菌食品的相关标准。

1. 欧洲

欧洲是最早进行益生菌研究的地区, 益生菌的健康应用已经研究得比较成熟。欧洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 负责微生物的安全性评

价。欧盟根据评估需求，引入了安全资格认定（Qualified Presumption of Safety, QPS）的概念。安全资格认定名单上的微生物不需要再进行安全性评估，而对清单外的微生物按规定程序作完整安全性评估，取得上市许可。同时益生菌健康声称应遵循《实施关于食品营养和健康声明的法规（EC）1924/2006 的委员会指南》《食品营养与健康声称条例》（EC No 1924/2006）等相关规定。

2. 美国

美国益生菌行业的发展虽然相对欧洲较晚，但发展迅速，益生菌的监督管理由美国 FDA 负责。益生菌在美国可通过三种方式引入市场：公认安全物质（Generally Recognized as Safe, GRAS）、食品添加剂新品种、新膳食成分（New Dietary Ingredients, NDI）。

3. 加拿大

加拿大对益生菌及益生菌制品进行了立法，监管由加拿大卫生部（Health Canada）和加拿大食品检验署（Canadian Food Inspection Agency, CFIA）负责。加拿大卫生部于 2009 年发布指导性文件《益生菌在食品中的使用》（*The Use of Probiotic in Food*），规范益生菌健康声明及功能性声明，并就益生菌食品的安全性、稳定性及标签标注等方面给出了具体指导。此外，加拿大卫生部发布的《可接受的食物中益生菌微生物性质的声称》（*Accepted Claims about the Nature of Probiotic Microorganisms in Food*）列出了可以进行声称的益生菌种类及产品益生菌的最低含量。

4. 日本

日本是开发功能食品比较早的国家，相关的法规管理比较健全。1991 年，日本厚生劳动省颁布了特定保健用食品（FOSHU）登记批准程序，现已有数千种产品通过了验收。其中乳杆菌、双歧杆菌以及其他益生菌产品，主要获准宣称“帮助保持良好胃肠道功能”。

5. 中国

我国益生菌研究起步较晚，开始研究时已近 21 世纪。当发达国家关于益生菌研究已形成规模时，我国允许使用的微生物菌种相关规定初步形成，并在二十余年的发展中相关法律法规不断得到完善。随着我国学者研究的不断深入，中国益生菌产业正逐步走向世界。1999 年我国农业部发布《允许使用的饲料添加剂品种目录》，包含干酪乳酪杆菌、植物乳植杆菌等共计 12 种菌株允许使用到饲料添加剂中。2003 年，农业部公告中指出允许在生产中使用的 14 种微生物。2010 年后，

我国益生菌相关管理办法更加完善,2010 年卫生部发布《可用于食品的菌种名单》,共计 21 种益生菌被列在其中。从 2013 年开始实行《新食品原料安全性审查管理办法》。2019 年中国营养学会发布了《益生菌与健康专家共识》。2021 年,中国食品工业协会发布《益生菌食品》团体标准,规范了益生菌及益生菌食品的定义、分类,并对生产、质量控制与储运等环节作出明确要求。该标准要求使用的益生菌菌种应符合卫生管理部门颁布的《可用于食品的菌种名单》《可用于保健食品的益生菌菌种名单》,普通益生菌食品不能进行保健功能的宣传。同时该标准还对菌株的来源、保存鉴定、保质期内产品中的活菌数量作出了明确规定,进一步规范益生菌在普通食品中的应用。我国益生菌执行标准还包括《食品安全国家标准 食品加工用菌种制剂》《食品安全国家标准 食品加工用菌种制剂生产卫生规范》等。2022 年对《可用于食品的菌种名单》及《可用于婴幼儿食品的菌种名单》进行更新。

0.1.3 国内外益生菌产业发展

美国杜邦公司成立于 1802 年,是一家以科研为基础的全球性企业。杜邦公司在菌种研发和生产方面有雄厚的技术积累,菌种品质优秀,其益生菌产品上的战略是“以不同菌株或组合为对象,解决了不同健康问题”。丹麦科汉森公司在菌种研究方面已有 150 余年的历史,其产品在全球 140 个国家和地区都有销售,发酵益生菌为科汉森公司的主营业务,占公司总销售额的 2/3。1955 年代田稔博士于日本创立株式会社——养乐多(Yakult)本社,其在我国益生菌饮料市场占据极大市场份额。

20 世纪 90 年代,益生菌在我国的研究真正起步。进入 21 世纪后,人们对健康的需求和对益生菌的了解逐步提升。但相比于欧洲、日本等发达地区,我国的益生菌产业开发依旧落后。伴随居民对益生菌和健康了解的提升,我国益生菌市场正处在一个快速增长期,发展潜力巨大。2015~2020 年,我国益生菌市场规模已由 486 亿元上升至近 850 亿元,复合年均增长率 11.83%。近年来,科技部一直非常重视我国益生菌产业科技发展和支撑能力建设,在“十一五”、“十二五”、“十三五”以及“十四五”期间都部署安排了多项重大和重点项目,推动益生菌基础研究发展与产业化升级,力争实现自主知识产权益生菌菌种、发酵剂和益生菌食品市场化,增强中国益生菌制品加工技术国际竞争力。

虽然目前国内益生菌市场发展迅速,菌种研究开发技术取得一定进展,但就益生菌产业链中最为核心的菌株资源而言,国内对国外进口的依赖程度仍然很高,美国杜邦公司、丹麦科汉森公司是国内益生菌原料主要提供者。《2021 全球益生菌产学研发展动向白皮书》显示,就目前世界益生菌消费市场的规模而言,益生菌行业的市场不断壮大,2019 年,全球益生菌行业的市场规模达到 512 亿美元。

从 2020 年到 2025 年,全球益生菌市场有望以每年 6.9%的复合增长率递增,2025 年将超过 770 亿美元,到 2026 年全球益生菌市场预计将达到 911 亿美元(Grand View Research, Inc., 2016)。目前科技界越来越重视益生菌原料的开发和研究,相信随着相关研究的不断深入以及益生菌类保健食品的不断问世,将有效带动该产业链各个环节相关企业的快速发展。益生菌类原料研制、加工等机理研究势必是食品领域今后的发展趋势之一,还会推动益生菌类保健食品研制和行业的迅速发展,增强中国益生菌类原料保健食品在国际上的竞争力,益生菌创新产品应会更受欢迎。

0.2 常用益生菌菌种

0.2.1 益生菌的常用菌种

常见的益生菌包括乳杆菌属(*Lactobacillus* spp.)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium* spp.)和酵母菌属(*Saccharomyces* spp.)等。乳杆菌属中的大部分细菌是从发酵食品中分离出来的,是革兰氏阳性杆状细菌,可产生乳酸和香气,常用作发酵菌。另外,乳杆菌属可提高矿物质的生物利用度、诱导生长因子并降低肠道通透性,所以也常应用于益生作用的体内外研究。双歧杆菌属可产生多种维生素,如维生素 B₆、维生素 K、硫胺素和核黄素,可以提供人类必需的营养元素,是肠道常驻菌,大部分双歧杆菌也来源于肠道。酵母菌属也是一种有益的益生菌。

乳杆菌属包括植物乳植杆菌(*Lactiplantibacillus plantarum*)、鼠李糖乳酪杆菌(*Lacticaseibacillus rhamnosus*)、类干酪乳酪杆菌(*Lacticaseibacillus paracasei*)和德氏乳杆菌(*Lactobacillus delbrueckii*)等。双歧杆菌属包括动物双歧杆菌(*Bifidobacterium animalis*)、两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)、青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)、短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)和长双歧杆菌婴儿亚种(*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*)等,这些菌种都已在商业上使用。酵母菌属中的布拉酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)和酿酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)都具有益生菌的特性。特别是由于具有免疫调节活性、抑制病原体生长、抑制病原体黏附于上皮细胞并减少毒素的产生等功能,酿酒酵母菌在抵抗肠道病原菌、病原真菌生长和缓解炎症性肠病方面具有显著的效果。

0.2.2 下一代益生菌

在过去的几年中,肠道微生物群及相关益生菌与疾病发展治疗的关联已被深入研究,随着新培养技术的不断开发,来自肠道内苛刻的厌氧微生物越来越多地

被培养鉴定出来。目前,人们对下一代益生菌(next-generation probiotics, NGPs)改变肠道微生物群和作为癌症的治疗剂的兴趣越来越大。下一代益生菌的特点是能够产生如丁酸盐等已知支持免疫系统稳定性和肠道健康的短链脂肪酸(Venegas et al., 2019),部分下一代益生菌在系统发育上比传统益生乳酸菌更多样,具有比初代益生菌更好的治疗效果。

人体肠道黏液层中定植的嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, Akk)是一种革兰氏阴性厌氧菌,作为益生菌中的“明星候选菌”,研究发现 Akk 菌与炎症性肠病、渐冻症、高血压等密切相关(Shendure et al., 2017),它已被证实能够预防高脂饮食引起的小鼠肥胖,提高定植人类肠道菌群的小鼠对上皮肿瘤的免疫治疗应答效果,并能增强对2型糖尿病小鼠模型的治疗效果(Wu et al., 2024)。在癌症治疗方面,下一代益生菌也展现出了潜能。已有大量研究证实益生菌在其他疾病治疗方面效果显著,例如下一代益生菌中的典型菌株普氏栖粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)和脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*),它们在消化道的定植可以增强免疫系统,减少脂多糖相关的信号通路,提高肠道微生物群的活性,并通过维持肠道屏障的完整性,降低癌症发生率。利用下一代测序技术和生物信息学鉴定工具对 NGPs 进行鉴定,可以为癌症治疗提供新的思路(贺凯茹等, 2022)。

但目前有关下一代益生菌的研究还存在许多挑战,与传统益生菌相比,NGPs 更容易受到人体胃肠道恶劣条件的影响,在肠道中的功能机制也更为复杂,这对下一代益生菌的商业开发提出了挑战。

(1) 下一代益生菌难以分离鉴定,培养条件要求高:很多下一代益生菌为厌氧型,对氧气极为敏感,难以分离培养,未来研究者可不断更新厌氧设施和分离培养方法,为工业化生产做好铺垫。

(2) 下一代益生菌与宿主之间的作用机制尚不清晰,可应用微生物组学等前沿分子生物学技术,不断破解下一代益生菌的作用机理。

(3) 下一代益生菌的概念还在刚起步的阶段,但非常有前途,需要广泛研究,下一代益生菌的临床基础数据较少,以往研究的动物模型与真正的人体肠道环境仍有差别,下一代益生菌是否具有潜在致病性和剂量依赖性需要更扎实的临床试验才能得以证明。

0.2.3 益生菌的筛选

益生菌的筛选历经历史演变,从最初的经验性方法到现代分子生物学技术的应用,以及精准益生菌概念的提出。本节探讨益生菌筛选面临的挑战,并展望精准益生菌的未来发展方向。

1. 传统益生菌筛选的起源

益生菌的筛选最初基于经验性方法,即通过观察健康个体中富集的微生物,推测这些微生物可能具有益生作用。例如,早期发现的一些双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)物种被认为具有潜在的有益作用。另一种经验性筛选方法是基于发酵食品与健康的关联。俄国人埃黎耶·梅契尼科夫(Elie Metchnikoff)提出的通过食用发酵食品来改善健康的理论,为益生菌的研究提供了早期的理论基础。

2. 现代益生菌筛选的发展

随着分子生物学技术的发展,科学家能够更准确地识别出新的益生菌候选者,具体筛选机制如图 0-1 所示。这些候选者以前因严格的生长条件而难以培养,如普氏栖粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)和嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)。为了验证益生菌的益生作用,科学家开始在动物模型和人体中进行试验。这些试验包括观察益生菌对免疫、神经、代谢或微生物群落的影响。

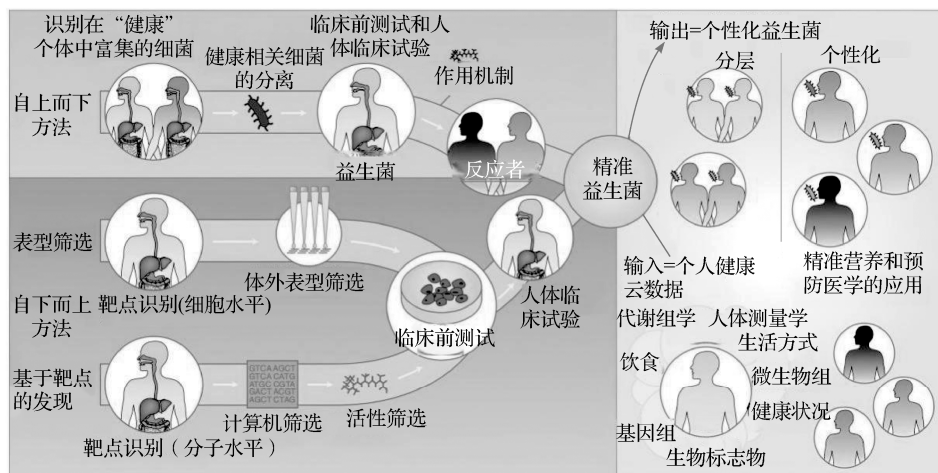


图 0-1 益生菌和精准营养益生菌开发模式 (Veiga et al., 2020)

3. 益生菌筛选的挑战

(1) 益生菌菌株的异质性: 不同益生菌菌株之间的差异性导致了其益生作用的不一性,这使得确定哪些菌株对特定健康条件有益变得复杂。

(2) 宿主特异性与微生物组的差异: 益生菌在个体间的定植能力和持久性差异很大,这取决于个体的微生物组、饮食、年龄和生活方式等多种因素。

(3) 临床证据缺乏: 尽管益生菌在公众中广受欢迎,但关于其有效性的临床

证据并不一致，这在行业和医学界引起了争议。

4. 精准益生菌概念的提出

随着精准医学的发展，科学家开始探索精准益生菌的概念，即根据个体的具体健康需求来定制益生菌。精准益生菌的筛选依赖于表型筛选和目标导向的方法。表型筛选涉及在体外、离体细胞培养、动物模型中进行益生菌效果的筛选；目标导向的方法则侧重于在分子和细胞水平上识别益生菌的作用机制。

5. 精准益生菌的开发与挑战

通过表型筛选和目标导向方法，科学家已经开发出一些具有特定益生作用的候选益生菌，如能够减轻体重的乳杆菌属 (*Lactobacillus*) JB-1 菌株。为了验证精准益生菌的有效性，需要进行临床前和临床试验。这些试验需要严格的设计、大样本量和统一的实验协议。由于粪便样本不能准确反映益生菌在胃肠道的定植和影响，因此需要开发非侵入性技术来监测益生菌在体内的活动。

6. 精准益生菌的未来方向

随着个体化数据的积累，科学家可以开发算法来匹配个体特征与已知影响益生菌有效性的因素，从而确定最佳的益生菌方案。充分利用微生物组数据，包括个体微生物组的组成、功能和动态变化，将推动未来益生菌筛选和开发。还可以通过标准化协议，鼓励公民科学家进行自我试验并报告他们的经验，这将有助于扩大对益生菌在异质人群中活动差异性的理解。

综上所述，益生菌筛选的发展历程经历了从经验性筛选到现代分子生物学方法的转变，再到精准益生菌的提出。尽管仍面临诸多挑战，但随着技术的进步和个体化数据的积累，精准益生菌有望成为未来益生菌研究和应用的主流方向。

0.2.4 益生菌的安全性

为了确保益生菌等膳食补充剂对人类食用的安全性，生产过程必须符合良好生产规范 (good manufacturing practice, GMP)。美国药典委员会 (United States Pharmacopeial Convention, USP) 等各种相关机构正在努力制定评估益生菌质量和安全性的最佳实践指南 (Roe et al., 2022)。国内外研究者针对益生菌菌株的不同特性提出了多种安全性评价指标和安全性评价方法，如溶血性、胆汁盐水解酶活性、毒力因子检测、抗生素抗性、产有毒代谢产物、对胃肠黏膜蛋白的分解能力、血小板聚集等。

目前，确保益生菌的安全性依然是一项全球性挑战，缺乏相关监管机构协调帮助，缺乏某些研究的科学共识。对益生菌安全性评价进行长期性的监管规划十

分有必要。相关策略应立足本国国情，可参考监管体系较为成熟的国家在构建安全战略规划方面的相关要求。除了对益生菌本身的潜在毒性进行考虑，还必须考虑与益生菌最终产品相关的其他因素，包括用于生产和加工益生菌的成分及任何残留杂质（如相关过敏原）、成品、冷冻保护剂和其他非活性成分对益生菌制品的影响。

传统的益生菌安全性评价方法主要研究目标表型性状，如毒力因子和抗生素耐药性。然而，组学技术的快速创新为解析与益生菌安全性相关的基因及其基因产物提供了有效手段。经济合作与发展组织（Organization for Economic Cooperation and Development, OECD）提出的化学品体内毒性评估指南在益生菌研究中得到了严格的应用。未来的安全性分析研究还应集中在基因组层面，并建立其转录组、蛋白质组或代谢组的研究机制，精密筛选安全菌株。

1. 对益生菌功效的探索和评价是一个长期、严谨、科学的过程

益生菌以有益健康功能属性为核心特征，现已有近万篇学术论文确认益生菌的核心作用在于提高胃肠道健康水平。在此基础上，细胞模型体外实验、动物实验及人体实验结果表明，益生菌在改善代谢、神经系统方面可能存在潜在优势。但有必要指出，体外实验和其他实验都和人体内真实消化系统有很大不同，随后的动物实验还需要更大范围和更深程度的临床试验验证，所以决不能用体外实验结果来宣传益生菌的功能。由此可见，对于益生菌相关效能的探究和评估是一项漫长而又严谨的科学工作。

2. 益生菌优良菌种资源有待进一步发掘

优良菌种的挖掘和生产规模化，始终是益生菌产业的中心议题。目前，国内虽有一些从传统发酵食品和人体肠道内筛选出来的优良菌株，并在生产上获得成功，但仍然面临核心菌种自主率在产业应用中的缺失，限制中国益生菌产业国际竞争力提升的问题。这就提示我们可以靶向筛选和挖掘潜在益生菌，建设益生菌菌种共享资源库、功能基因数据库等。与此同时，当前有关益生菌如何实现益生功能分子机制的有关研究尚不深入，其活性代谢产物作用和机制还需挖掘。针对优良菌种提供更多的科学证据将有助于推进益生菌多元化及本土化进程，促进我国益生菌产业的可持续健康发展（中国食品科学技术学会益生菌分会，2020a）。

3. 益生菌个性化功能的判定应用有待推进

由于不同种类益生菌基因组存在显著差异，同一种益生菌不同菌株也有差异性，在包含或者表达不同功能基因时，其益生功效也会有所不同。因此，有必要从微生物的层面来表征益生菌的特性。往后益生菌产业可将消费者的粪便进行生