

# 后生元研究进展及应用现状

刘红霞<sup>1</sup>, 李雪利<sup>2</sup>, 吴秀英<sup>1</sup>, 冯旭东<sup>1</sup>, 郭艳荣<sup>1</sup>, 姜云芸<sup>2</sup>, 赖孟瑄<sup>2</sup>, 马海然<sup>2,\*</sup>

(1.内蒙古蒙牛乳业(集团)股份有限公司, 内蒙古 呼和浩特 011500;

2.蒙牛高科乳制品(北京)有限责任公司, 北京 100107)

**摘要:** 后生元是对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分制剂, 具有安全稳定、易于储存和生产、化学结构明确等优点。本文针对后生元主要活性成分、益生功能以及应用现状进行了综述, 阐述了关于灭活的菌体细胞、菌体成分及菌体代谢产物对宿主的健康益处, 总结了后生元在增强免疫力、调节胃肠道功能、缓解肥胖、维护口腔健康、预防骨质疏松等方面的研究进展, 列举了日本、美国、德国以及国内市场的后生元产品, 并提出了后生元存在的挑战和新研究方向。

**关键词:** 后生元; 灭活菌体; 活性成分; 益生功能; 应用现状

## Progress on Research and Application of Postbiotics

LIU Hongxia<sup>1</sup>, LI Xueli<sup>2</sup>, WU Xiuying<sup>1</sup>, FENG Xudong<sup>1</sup>, GUO Yanrong<sup>1</sup>, JIANG Yunyun<sup>2</sup>, LAI Mengxuan<sup>2</sup>, MA Hairan<sup>2,\*</sup>

(1. Inner Mongolia Mengniu Dairy (Group) Co. Ltd., Hohhot 011500, China;

2. Mengniu Hi-Tech Dairy (Beijing) Co. Ltd., Beijing 100107, China)

**Abstract:** Postbiotics are a preparation of inanimate microorganisms and/or their components are beneficial to the health of the host, with multiple advantages such as safety, stability, easy storage and production, and clear chemical structure. This article reviews the major bioactive ingredients, probiotic functions and current application status of postbiotics; elaborates the health benefits of inactivated bacterial cells, bacterial components and bacterial metabolites to the host; summarizes recent progress in understanding the health benefits of postbiotics such as enhancing immunity, regulating gastrointestinal function, alleviating obesity, maintaining oral health, and preventing osteoporosis; outlines commercially available postbiotic products in Japan, the United States, Germany and China; and proposes the challenges and new research directions of postbiotics.

**Keywords:** postbiotics; inanimate microorganisms; bioactive ingredient; probiotic function; application status

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20221229-272

中图分类号: TS201.3

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2024)01-0326-08

引文格式:

刘红霞, 李雪利, 吴秀英, 等. 后生元研究进展及应用现状[J]. 食品科学, 2024, 45(1): 326-333. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20221229-272. <http://www.spkx.net.cn>

LIU Hongxia, LI Xueli, WU Xiuying, et al. Progress on research and application of postbiotics[J]. Food Science, 2024, 45(1): 326-333. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20221229-272. <http://www.spkx.net.cn>

益生菌在治疗腹泻、调节肠道菌群、增强免疫力、缓解肥胖、降低胆固醇、降低血压等方面发挥重要作用<sup>[1]</sup>, 但是益生菌对生存环境要求比较苛刻, 而且益生菌携带的耐药基因具有转移的风险<sup>[2-3]</sup>, 这些问题阻碍了它在食品领域的应用。然而, 目前许多研究表明灭活的益生菌及其代谢产物也具有为宿主健康提供益处的能力<sup>[4]</sup>。因此, 目

前研究重点逐渐从活的益生菌转向灭活的益生菌及其代谢产物, 也就是后生元。2021年5月, 国际益生菌和益生元科学协会将后生元定义为对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分制剂<sup>[5]</sup>。与益生菌相比, 后生元优势主要体现在: 安全性和稳定性高、易于储存和生产、保质期长、化学结构明确、避免了活菌转移耐药基因的潜在风险<sup>[6]</sup>。

收稿日期: 2022-12-29

基金项目: 内蒙古自治区科技重大专项(2021ZD0014)

第一作者简介: 刘红霞(1981—)(ORCID: 0009-0000-7178-551X), 女, 高级工程师, 硕士, 研究方向为乳制品开发。

E-mail: liuhongxia@mengniu.cn

\*通信作者简介: 马海然(1983—)(ORCID: 0000-0001-6896-0305), 男, 高级工程师, 博士, 研究方向为生物技术。

E-mail: mahairan@mengniu.cn

后生元包括灭活的菌体细胞、菌体成分及菌体代谢产物，其中菌体成分包括脂磷壁酸、肽聚糖、细胞表面蛋白等，菌体代谢产物包括胞外多糖、短链脂肪酸（short-chain fatty acid, SCFAs），蛋白质/多肽等<sup>[7]</sup>。近年来大量研究表明后生元对人体健康发挥有益作用，其作用机制主要包括调节肠道菌群、增强上皮屏障功能、调节局部和全身免疫反应、调节全身代谢反应以及通过神经系统的信号<sup>[5]</sup>（图1）。目前后生元已被广泛应用于食品、临床疾病治疗和动物生产领域，在食品方面，后生元具有改善营养品质、抑制致病菌生长、改善风味等作用；在临床疾病治疗方面，后生元具有增强免疫、调节肠道菌群、抗过敏、降血糖等益生功能；在动物生产方面，后生元具有促进动物生长、治疗动物肠道感染等益生功能<sup>[8]</sup>。

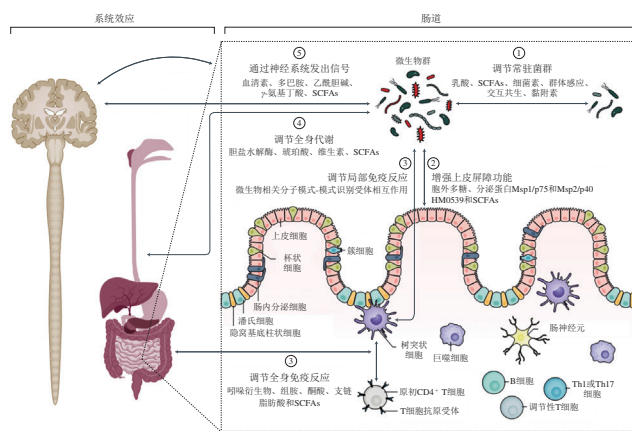


图1 后生元对人体发挥有益作用的机制

Fig. 1 Action mechanisms of beneficial effects of postbiotics on the human body

本文基于国内外后生元研究动态和应用现状，对后生元的主要活性成分及益生功能进行了阐述，总结了国内外后生元的产业化现状，并对后生元的发展前景做了进一步展望，旨在为后生元的理论研究和商业化应用提供参考。

## 1 后生元主要活性成分

### 1.1 灭活菌及菌体成分

#### 1.1.1 灭活菌

大量研究表明灭活后的菌体也可以发挥多种益生功能，例如热灭活乳酸菌具有免疫调节功能<sup>[9]</sup>，热灭活粪肠球菌KH2具有减轻结肠炎功能<sup>[10]</sup>，热灭活动物双歧杆菌乳亚种CECT8145具有缓解肥胖功能<sup>[11]</sup>，热灭活唾液乳杆菌AP-32和副干酪乳杆菌ET-66具有抑制口腔致病菌功能<sup>[12]</sup>，热灭活副干酪乳杆菌GMNL-653具有抗骨质疏松功能<sup>[13]</sup>，热灭活加氏乳杆菌CP2305具有改善慢性压力功能<sup>[14]</sup>。由于食品工业中的热处理历史悠久，因此目前研

究中多选择热处理灭活微生物制备后生元<sup>[5]</sup>。同样的，电离辐射、高压、超声处理、紫外线、欧姆和脉冲电场等技术也可以用于灭活微生物<sup>[15]</sup>。

#### 1.1.2 脂磷壁酸

脂磷壁酸是革兰氏阳性细菌细胞壁的重要成分，目前已有研究证明脂磷壁酸具有多种益生功能。植物乳杆菌K8的脂磷壁酸通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 (interleukin, IL) -6 的产生缓解过度炎症<sup>[16]</sup>，植物乳杆菌KCTC 10887BP的脂磷壁酸可以高效减弱肠上皮细胞中由致病菌诱导的炎症反应<sup>[17]</sup>，鼠李糖GG的脂磷壁酸经体内和体外实验证明其具有通过激活树突状细胞和T细胞提高机体免疫力的作用<sup>[18]</sup>，动物双歧杆菌乳亚种CECT 8145的脂磷壁酸能够通过胰岛素样生长因子-1途径显著减少模式生物秀丽隐杆线虫的脂肪含量<sup>[19]</sup>。此外，脂磷壁酸可以加速骨愈合并增强动态骨的形成<sup>[20]</sup>。

#### 1.1.3 肽聚糖

肽聚糖作为细菌细胞壁的主要成分，被认为是免疫调节中的关键成分<sup>[21]</sup>。肽聚糖作为先天免疫受体的直接靶标，可以直接激活肽聚糖识别蛋白和胞质核苷酸结合寡聚化结构域样受体，对于维护免疫系统功能以及建立肠道微生物和肠上皮细胞之间的平衡至关重要<sup>[22]</sup>。Jing Yang等<sup>[23]</sup>证明肽聚糖能通过抑制巨噬细胞的吞噬活性治疗克罗恩病，Li Xiuliang等<sup>[24]</sup>发现服用植物乳杆菌肽聚糖小鼠肠道中的乳酸杆菌和双歧杆菌数量显著增加，而且小鼠血清中IL-4、干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 含量显著升高，证明该植物乳杆菌肽聚糖可以调节肠道菌群失衡，提高全身免疫力。

### 1.2 代谢产物

#### 1.2.1 胞外多糖

胞外多糖是由植物乳杆菌、乳酸杆菌、鼠李糖乳杆菌、干酪乳杆菌等乳酸菌分泌到细胞外的大分子，根据单糖组成不同可分为同型多糖和异形多糖<sup>[25]</sup>。作为益生菌的重要代谢产物之一，许多研究发现胞外多糖具有抗氧化、抗肿瘤、免疫调节、抗炎等作用<sup>[26]</sup>。鼠李糖乳杆菌的胞外多糖具有调节机体免疫功能、抗氧化、抑制动物脂肪生成等益生功能，其中关于调节机体免疫功能的研究最多<sup>[27]</sup>。瑞士乳杆菌MB2-1的胞外多糖在体外表现出较高的抗氧化能力<sup>[28]</sup>，也可作为良好碳源调节人体肠道健康<sup>[29]</sup>。嗜热链球菌ST10的胞外多糖能显著改善受试者的肠道屏障功能<sup>[30]</sup>。副干酪乳杆菌IJH-SONE68的胞外多糖可以预防和改善皮炎模型小鼠的过敏反应<sup>[31]</sup>。

#### 1.2.2 SCFAs

微生物发酵膳食纤维等不易消化的碳水化合物能够产生SCFAs，包括乙酸、丙酸、丁酸和戊酸等，其中乙酸是肠道中最丰富的SCFAs，丁酸是迄今为止研究最多的SCFAs<sup>[32]</sup>。SCFAs能够对宿主健康产生积

极影响,包括调节免疫、维护肠屏障功能、治疗炎症性肠病及结肠癌等<sup>[25]</sup>。黏质阿克曼菌产生的SCFAs能促进调节性T细胞的分化,减轻肠道内的炎症反应,其中SCFAs中的丙酸通过调节肠道微生物群的组成从而维护肠道内环境稳定,丁酸通过上调紧密连接蛋白和肠黏膜上皮黏液的表达维护肠黏膜屏障的完整性<sup>[33]</sup>。Lucas等<sup>[34]</sup>证明SCFAs中的丙酸盐和丁酸盐可以防止骨质流失并减轻关节炎,在骨代谢和免疫反应中起着至关重要的作用。

### 1.2.3 蛋白质/多肽

益生菌分泌并释放到环境的p40或p75蛋白能参与共生细菌与宿主之间的相互作用,分泌的聚集促进因子可促进肠道益生菌定植并阻止病原菌黏附<sup>[35]</sup>。已有研究证明鼠李糖乳杆菌GG分泌的可溶性蛋白质p40可减少肠上皮细胞的凋亡,减轻结肠上皮屏障功能的损坏,具有预防和治疗肠损伤和急性结肠炎的作用<sup>[36]</sup>。干酪乳杆菌BL23分泌的p40和p75蛋白与鼠李糖乳杆菌GG分泌的p40蛋白类似,对人肠上皮细胞也具有抗凋亡和细胞保护作用<sup>[37]</sup>。植物乳杆菌NCIMB 8826分泌的聚集促进因子蛋白能够增强益生菌与黏蛋白的结合能力,有助于益生菌适应肠道环境并限制病原体在肠道黏膜黏附<sup>[38]</sup>。

## 2 后生元益生功能

### 2.1 增强免疫力

机体的免疫系统能够对抗胃肠道和呼吸系统中的细菌,破坏黏膜屏障,阻止其进入血液和其他组织,因此增强免疫力是预防和治疗各种疾病的手段之一<sup>[39]</sup>。目前许多研究发现后生元能调节树突状细胞、淋巴细胞等免疫细胞的免疫反应,表现出明显的增强机体免疫力的益生作用<sup>[40]</sup>。康宇鸿等<sup>[41]</sup>发现灌胃小鼠后生元乳饮料可明显改善其NK细胞活性,增强非特异性免疫。TNF- $\alpha$ 和IL-10对于机体的免疫稳态和健康状态至关重要,任亚雪等<sup>[42]</sup>通过体外实验证实灭活的尿肠球菌能够诱导TNF- $\alpha$ 和IL-10的分泌,从而减轻脂多糖引起的TNF- $\alpha$ /IL-10失衡。热灭活的短乳杆菌KCTC 12777BP能够促进巨噬细胞和脾细胞中TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生,并增强巨噬细胞对大肠杆菌的吞噬作用<sup>[43]</sup>。此外,热杀灭干酪乳杆菌<sup>[44-46]</sup>、植物乳杆菌<sup>[47-48]</sup>以及鼠李糖乳杆菌<sup>[49]</sup>增强免疫力的益生功能均已被报道。因此,根据目前已有研究文献结果表明,具有调节NK细胞活性以及促进IL-6、IL-10分泌特性的后生元能够增强机体免疫力。

### 2.2 改善胃肠道健康

#### 2.2.1 维护肠道屏障功能

肠道屏障是一种主要的防御机制,由黏膜层、抗菌肽和分泌性免疫球蛋白等物质组成,能够维持肠上皮

完整性并保护微生物免受环境的影响<sup>[50]</sup>。肠道屏障功能障碍被认为是导致肠道炎症和许多胃肠道疾病(食物过敏、炎症性肠病和乳糜泻)的主要因素<sup>[51]</sup>。目前研究发现,后生元能够调节肠道微生物群组成,增加双歧杆菌丰度,维护肠道屏障功能。Montalto等<sup>[52]</sup>证明热灭活嗜酸乳杆菌及其培养液可以保护HT-29细胞的紧密连接,预防阿司匹林诱导的肠黏膜通透性改变。Sakai等<sup>[53]</sup>实验证明热灭活的戊糖乳杆菌S-PT84通过增加紧密连接蛋白的表达维持肠道屏障和肠道通透性,从而减轻高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝炎。Zeng Yuhan等<sup>[54]</sup>证实热灭活的戊糖乳杆菌S-PT84能够维持肠道屏障的完整性。由此可见,具有诱导紧密连接蛋白表达特性的后生元能降低肠黏膜通透性,有效维持肠屏障的正常功能。

#### 2.2.2 改善便秘

便秘作为最常见的胃肠道疾病之一,全球成人便秘的平均患病率约为16%,其中33.5%的患者为60~110岁的成年人<sup>[55]</sup>。亚洲便秘的发病率为9.6%,我国便秘的发病率为5%~16%<sup>[56]</sup>。另外,美国每年因便秘产生的直接医疗费用估计超过2.3亿美元,便秘患者的费用支出比非便秘患者多约8700美元<sup>[57]</sup>。便秘已经给患者带来了沉重的经济负担并严重影响了患者的生活质量,因此提出有效的治疗或改善便秘的手段十分重要。陈建国等<sup>[56]</sup>发现热灭活的副干酪乳杆菌Lc19具有良好的润肠通便功能。热灭活干酪乳杆菌327能够增强结肠上皮中血清素的表达,缩短结肠转运时间从而促进排便<sup>[58]</sup>。Sugawara等<sup>[59]</sup>证明,含有非活性加氏乳杆菌CP2305的饮料能够明显改善志愿者的排便次数、粪便气味和排便不完全感,并且肠道菌群中的双歧杆菌含量显著增加,梭状芽孢杆菌含量显著减少。研究表明,具有抑制肠道有害菌繁殖、促进有益菌增殖特性的后生元可有效调节肠道蠕动,改善排便习惯,改善便秘。

#### 2.2.3 预防结肠癌

结直肠癌已经变成常见的恶性肿瘤之一,其发病率一直迅速上升,预计到2035年,全世界结直肠癌的新发病例将达到240万<sup>[60]</sup>。我国每年结直肠癌的新发病例为37.63万,其中发病率和死亡率分别高达9.88%和8%<sup>[61]</sup>。目前研究发现,后生元在缓解和预防结肠癌方面具有重要意义,它可能成为治疗结肠癌的新方案。热灭活的干酪乳杆菌Lbs2能够显著抑制炎症性肠病小鼠中促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6的分泌,并减轻结肠炎的组织病理学特征<sup>[62]</sup>。热灭活的粪肠杆菌KH2可以改善肠道炎症的严重程度,并预防葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠体内结直肠癌的形成<sup>[10]</sup>。热灭活的双歧杆菌MG731和罗伊氏乳杆菌MG5346经体外实验证明,能够通过脂磷壁酸、肽聚糖和多糖等物质诱导人结直肠癌细胞(RKO细胞)的凋亡<sup>[63]</sup>。以上研究表明,具有抑制促炎细胞因子分泌、诱导RKO



细胞凋亡特性的后生元，表现出了优异的预防和缓解结肠癌的功能。

### 2.3 缓解肥胖

久坐不动的生活方式以及过高的热量摄入导致全球肥胖患病率不断上升，而肥胖是心脏病、糖尿病和中风等多种慢性疾病的危险因素<sup>[64]</sup>。另外，治疗肥胖的药物会引起肝衰竭、胰腺炎和头痛等多种副作用<sup>[65]</sup>，因此，迫切需要一种安全有效的天然产品治疗肥胖症。目前已有数据显示，后生元在一定程度上具有预防或缓解肥胖的益生作用。邓思思等<sup>[66]</sup>证实巴氏灭活的嗜黏蛋白阿克曼菌可以缓解高脂饮食大鼠的代谢紊乱，显著降低与肥胖相关的厚壁菌门/拟杆菌门的比例，防止体质量增加，从而有效预防肥胖。人群实验证明，热灭活的动物双歧杆菌乳亚种CECT 8145能够显著增加腹部肥胖人体肠道中嗜黏蛋白阿克曼菌含量，降低体质量指数并减少肥胖相关生物标志物，而且热灭活形式比活菌更有效<sup>[67]</sup>。热灭活罗伊氏乳杆菌GMNL-263能够显著减轻肥胖引起的胰岛素抵抗和肝脂肪变性等代谢异常<sup>[68]</sup>。由此可知，具有降低厚壁菌门/拟杆菌门组成比例、增加嗜黏蛋白阿克曼菌含量特性的后生元可以显著降低体质量指数并缓解肥胖引起的代谢紊乱。

### 2.4 维护口腔健康

牙周炎是一种最常见的口腔疾病，其发病机理是口腔中革兰氏阴性厌氧菌大量的繁殖，对牙周支持组织造成不同程度的破坏。根据我国第三次口腔健康流行病学调查结果显示，我国的牙周炎患病率高达85%<sup>[69]</sup>。现有数据显示，后生元能够减轻牙周炎的氧化损伤和炎症负担，可以被作为治疗牙周炎的辅助手段<sup>[70]</sup>。Lin等<sup>[71]</sup>证明，服用后生元（巴氏灭活的唾液乳杆菌AP-32、副干酪乳杆菌ET-66和植物乳杆菌LPL28及其发酵液）4周可以有效抑制志愿者口腔中变形链球菌等病原体的生长，并显著增加口腔中唾液乳杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌等有益微生物的数量。丁琴凤等<sup>[72]</sup>通过体外共培养实验证明灭活的嗜酸乳杆菌ATCC4356可黏附于牙龈角质上皮细胞，并且对口腔致病菌（具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌）具有较强的黏附拮抗作用，为后生元防治口腔疾病提供了实验数据支撑。研究表明，具有抑制口腔致病菌黏附、促进双歧杆菌等有益菌增殖特性的后生元，能够发挥维护口腔健康的益生功能。

### 2.5 缓解骨质疏松

随着世界人口老龄化程度进一步加深，骨质疏松患病率已经紧随心血管、糖尿病跃居慢性疾病第3位，成为10种影响人类健康的重要慢性疾病之一，而且关节和骨骼健康已成为消费者最关注的十大健康问题之一<sup>[73]</sup>。目前相关研究表明后生元可以通过肠道-免疫-骨轴途径缓解骨质疏松，其作用机制是免疫细胞（Treg、

Breg）通过分泌IF-10抑制破骨的形成，同时分泌TNF- $\alpha$ 促进成骨细胞的分化<sup>[74]</sup>。另外，后生元成分如菌体代谢产物SCFAs或次级胆汁酸均可促进成骨细胞和免疫细胞Treg的分化，同时能够通过抑制破骨细胞的形成缓解骨质疏松<sup>[32]</sup>。国外相关研究结果显示，灭活的副干酪乳杆菌<sup>[13]</sup>、丙酸杆菌<sup>[75]</sup>、弯曲乳杆菌<sup>[76]</sup>、复合菌的裂解物及上清液<sup>[77]</sup>、鼠李糖乳杆菌<sup>[78]</sup>能够增加卵巢切除鼠模型的骨密度，促进成骨细胞的分化并抑制破骨细胞的生成，从而有效缓解骨质疏松症（表1）。因此，具有促进成骨细胞分化、抑制破骨细胞形成特性的后生元，具有缓解骨质疏松的益生功能。

表1 后生元对骨质疏松症的缓解作用  
Table 1 Relieving effect of postbiotics on osteoporosis

后生元	动物模型	机制	文献
热灭活的副干酪乳杆菌GMNL-653	卵巢切除小鼠	增加了骨体积、骨密度	[13]
热灭活的丙酸杆菌MJ2	卵巢切除大鼠	促进成骨细胞的分化	[75]
弯曲乳杆菌Wikim38的上清液	卵巢切除小鼠	增加了骨体积和骨密度，抑制了破骨细胞分化	[76]
嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、长双歧杆菌和凝结芽孢杆菌裂解物和上清液	卵巢切除大鼠	增加了脊柱、股骨、胫骨的骨密度	[77]
鼠李糖乳杆菌上清液	卵巢切除小鼠	增加了骨密度，抑制破骨细胞分化	[78]

### 2.6 其他功能

除上述益生作用外，后生元还被证明具有缓解压力、维护皮肤健康、抗氧化等益生功能。动物实验<sup>[79]</sup>及人群实验<sup>[14,80]</sup>结果均已证明灭活的加氏乳杆菌CP2305能够改善宿主的精神状态，提高睡眠质量并显著减少焦虑和睡眠障碍。热灭活的乳酸乳球菌经验证能够影响角质的形成以及皮炎关键基因的表达，从而维持皮肤微生物组的稳定性<sup>[81]</sup>。分离自泡菜的热杀灭植物乳杆菌Ln1经验证具有抗氧化活性，表现出很高的1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基和2,2'-联氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)阳离子自由基清除活性以及还原能力<sup>[82]</sup>。

## 3 国内外后生元产品的发展现状

### 3.1 日本后生元产品的发展现状

日本光冈知足博士于1964年证明加热后的酸牛奶能够延长老鼠寿命，宣告了日本在后生元领域研究的开始，之后日本高校和企业的积极参与奠定了其领先地位<sup>[83]</sup>。目前日本在后生元方面的研究和应用已取得较大进展，多家知名企业争相推出商业化的后生元（表2）以及添加后生元的饮料、点心、糖果等食品，后生元食品已经形成了较大的产业规模。Combi株式会社作为日本最早研究灭活粪肠球菌的公司，已经在日本销售灭活乳酸菌产品近20年，占日本同类产品市场的40%，目前该公司的后生元BR-108和EC-12已经添加到乳酸菌饮料、

口香糖和果冻等食品<sup>[84]</sup>。除此之外, House公司的后生元L-137和森永乳业的后生元LAC-Shield已经应用在味增汤、牛奶、面包等日常食品中。KITII株氏会社的后生元KT-11已经应用在口腔护理产品中, 例如燕教授漱口水、牙膏。另外, 朝日公司具有减少身体脂肪功效的后生元CP1563、麒麟公司具有增强免疫力功效的后生元PLASMA乳酸乳球菌以及Snowden公司具有抗幽门螺杆菌功效的后生元LJ88也在相关产品中应用。

表2 后生元商业化产品  
Table 2 Commercial postbiotic products

后生元	后生元成分	益生功能	公司	应用现状
BR-108	热灭活的长双歧杆菌BR108	调节肠道菌群, 改善便秘, 提高免疫力	Cobmi (日本)	乳酸菌饮料、口香糖、果冻等
EC-12	热灭活的粪肠球菌EC-12	调节肠道菌群, 抗过敏, 增强免疫力		饮料和膳食补充剂
L-137	热灭活的植物乳酸菌 L-137	增强免疫力, 预防呼吸道感染	House (日本)	液体片剂、胶囊食品以及膳食补充剂
LAC-Shield	热灭活的副干酪乳杆菌 MCC1849	提高免疫力, 预防流感	森永 (日本)	酸奶、牛奶、味增汤、黑咖啡等食品
KT-11	热灭活的卷曲乳杆菌KT-11	改善口腔, 抗过敏, 降低感染	KITII (日本)	口腔护理相关产品
KMH001	热灭活的长双歧杆菌KMH001	调节肠道菌群, 改善便秘		改善便秘相关产品
CP1563	热灭活的食淀粉乳杆菌CP1563	减少身体脂肪和内脏脂肪	朝日 (日本)	可尔必思饮料
PLASMA	热灭活的乳酸乳球菌乳酸亚种	增强免疫力	麒麟 (日本)	iMUSE饮品
LJ88	热灭活的约氏乳杆菌LJ88	抗幽门螺杆菌	Snowden (日本)	治疗幽门螺杆菌相关产品
BPL1	热灭活的动物双歧杆菌亚种 CECT8145	减少体内脂肪	ADM (美国)	Slim & Fit口香糖、元气森林对策乳酸菌、伊利茶与茶寻
EpiCor	灭活的酿酒酵母及其代谢产物	改善肠道微生态环境, 提升免疫力, 调节过敏反应	嘉吉 (美国)	低温酸奶、巧克力、软糖和饮料
Pylopass	灭活的罗伊氏乳杆菌 DSM17648	抗幽门螺杆菌	诺维信 (德国)	抗幽制剂
益萃质	灭活的复合益生菌及发酵液	增强免疫力, 调节肠道菌群, 维护口腔健康	锦旗生物 (中国)	饮品、汤品、糖果、功能食品
CCFM1118	灭活的卷曲乳杆菌CCFM1118	抗幽门螺杆菌	均瑶健康 (中国)	味动力饮料
RS8-5	灭活的干酪乳杆菌RS8-5	护肝		味动力饮料
Pbio-99	灭活的植物乳杆菌LP-301、鼠李糖乳杆菌R7041、副干酪乳杆菌PC-01	改善皮肤, 预防龋齿及牙周炎	科拓恒通 (中国)	面膜等护肤产品; 漱口水、牙膏等产品
Probio-Eco	灭活的干酪乳杆菌Zhang、植物乳杆菌P-8、乳双歧杆菌V9和Probio-M8、鼠李糖乳杆菌R7041	改善炎症, 维护肠道健康		后生元片剂、美焙辰早餐面包
乳酸菌素	灭活的嗜酸乳杆菌及其发酵液	治疗腹泻、便秘、消化不良	华润江中 (中国)	乳酸菌素片
ADP-1	灭活副干酪乳杆菌ADP-1	保持口腔健康		牙膏
GMNL-263	灭活罗伊氏乳杆菌GMNL-263	缓解肥胖	景岳生物 (中国)	咖啡
GM0857	灭活的乳酸菌GM0857	调节肠道代谢		早餐粥

### 3.2 美国和德国后生元产品的发展现状

除日本外, 美国和德国等国家也很重视灭活菌的基础研究与应用, 主要围绕后生元改善肠道环境、提升免疫力、减少体脂肪以及抗幽门螺杆菌等功能进行研究。嘉吉的后生元EpiCor由灭活的酿酒酵母及其代谢产物组成, 目前已经应用在功能性食品、低温酸奶、膳食补充

剂中<sup>[85]</sup>。ADM公司的后生元BPL-1获得了2021年度体重管理类原料大奖, 该后生元已经应用在具有减少体脂肪功效的口香糖中<sup>[86]</sup>, 另外2022年元气森林和伊利分别推出的对策乳酸菌和茶与茶寻同样添加了后生元BPL-1。诺维信的后生元Pylopass具有保护肠胃健康、控制幽门螺杆菌感染的益生功能<sup>[87]</sup>, 目前已经应用在抗幽门螺杆菌相关产品中。

### 3.3 国内后生元产品的发展现状

我国从20世纪50年代开始研究益生菌以及与微生态相关的基础理论及应用, 市场上也不断出现微生态制品<sup>[88]</sup>, 但在后生元方面的研究及应用仍处于萌芽阶段, 其中锦旗生物、均瑶健康、科拓恒通以及华润江中等企业一直在进行后生元市场的开拓。锦旗生物推出的后生元益萃质在冲泡型以及休闲食品中均有应用, 均瑶健康的后生元CCFM1118和RS8-5(味动力乳酸菌饮品), 科拓恒通的后生元Pbio-99(护肤品、牙膏)和Probio-Eco(面包), 华润江中的后生元乳酸菌素片, 景岳生物公司的后生元ADP-1(牙膏)、GMNL-263(咖啡)和GM0857(早餐粥)也已经应用在各类产品中。另外, 锦旗生物还单独提供灭活的副干酪乳杆菌ET-66粉剂和灭活的唾液乳杆菌AP-32粉剂, 分别具有维护口腔健康、抗菌的功效, 但目前尚未查到相关的应用案例。

## 4 结语

近年来已有大量科研院校和企业研究后生元成分对宿主的益生功能, 包括灭活菌体、脂磷壁酸、肽聚糖等菌体成分以及胞外多糖、SCFAs等菌体代谢产物, 而且越来越多的体内和体外实验证明, 后生元在增强免疫力、调节胃肠道功能和缓解肥胖等方面具有显著功效。目前国外后生元的研究和应用已取得较大进展, 例如日本、美国和德国等国家已经建立起了后生元市场, 特别是日本的后生元食品已经形成了较大的产业规模, 在后生元研究和应用领域均处于领先地位, 国内后生元的理论研究和产业化仍处于起步阶段, 但越来越受到学术界、产业界和消费者的关注。

后生元具有更高的安全性和稳定性、更易于储存和生产的优势逐渐得到认可, 但仍面临着一些挑战。在法规层面, 目前我国还没有相关标准用于后生元的生产和管理, 导致缺乏明确的监管框架和应用依据, 特别是对于后生元应用端来说, 在产品配料表中不知如何标识、如何宣称健康功能等; 在消费者认知层面, 消费者对后生元的概念还比较模糊, 而且绝大多数消费者会认为“活性益生菌才有效果”“活着到肠道才是最佳”。因此, 后生元就显得与主流观念格格不入, 未来需要不断科普后生元相关知识, 引导和建立消费者对后生元及其

益生功能的正确认知；在科学循证方面，后生元发挥益生功能的有效剂量以及作用机制还有待深入探索，需逐步建立后生元的健康作用与量效关系的循证方法，以此产出围绕后生元产品的前沿科研成果，提高后生元及后生元产品的综合竞争力。

益生菌的活菌数是其发挥生物功效的必要条件，低温酸奶是益生菌健康功能宣称的重要载体。常温酸奶作为大众喜爱的乳制品，因其比较温和、对肠胃刺激小，符合中国消费者的饮食习惯和健康需求，在我国呈现出爆发式增长。近几年，常温酸奶增速逐步放缓，需要从健康功能角度突破，后生元应用优势与常温酸奶特点契合，开发后生元功能酸奶具有重大意义和经济价值，市场潜力巨大。

#### 参考文献：

- [1] 赵炬影, 杨扬, 王国骄, 等. 后生元及其在乳制品中的应用研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2022, 45(2): 47-54. DOI:10.7506/rykxyjs1671-5187-20211109-023.
- [2] 王炜哲, 翟征远, 郝彦玲. 市售酸奶中发酵剂乳酸菌的耐药性及耐药基因研究进展[J]. 中国乳品工业, 2022, 50(2): 34-37. DOI:10.19827/j.issn1001-2230.2022.02.007.
- [3] 许女, 贾瑞娟, 李雅茹, 等. 老陈醋来源乳酸菌的益生特性筛选及安全评价[J]. 中国食品学报, 2020, 20(10): 23-33. DOI:10.16429/j.1009-7848.2020.10.004.
- [4] 中国食品科学技术学会益生菌分会. 后生元的研究现状及产业应用[J]. 中国食品学报, 2022, 22(8): 416-426. DOI:10.16429/j.1009-7848.2022.08.043.
- [5] SALMINEN S, COLLADO M C, ENDO A, et al. The international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2021, 18(9): 649-667. DOI:10.1038/s41575-021-00440-6.
- [6] 李杨, 周湘, 郭薇丹, 等. 后生元的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(16): 6558-6564. DOI:10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.2021.16.035.
- [7] 白娜, 李周勇, 康小红. 后生元的研究进展[J]. 食品科技, 2022, 47(1): 20-25. DOI:10.13684/j.cnki.spkj.2022.01.043.
- [8] 王岩, 杨彩梅, 胡爱心, 等. 后生元的益生机制及其在动物生产中的应用前景[J]. 中国畜牧杂志, 2022, 58(6): 73-78. DOI:10.19556/j.0258-7033.20210605-02.
- [9] OU C C, LIN S L, TSAI J J, et al. Heat-killed lactic acid bacteria enhance immunomodulatory potential by skewing the immune response toward Th1 polarization[J]. Journal of Food Science and Technology, 2011, 76(5): M260-M267. DOI:10.1111/j.1750-3841.2011.02161.x.
- [10] CHUNG I C, OUYANG C N, YUAN S N, et al. Pretreatment with a heat-killed probiotic modulates the NLRP3 inflammasome and attenuates colitis-associated colorectal cancer in mice[J]. Nutrients, 2019, 11(3): 516-532. DOI:10.3390/nu11030516.
- [11] ANTONI C, JOSEP M D B, NOEMÍ B, et al. Heat-killed *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 increases lean mass and ameliorates metabolic syndrome in cafeteria-fed obese rats[J]. Journal of Functional Foods, 2017, 38: 251-263. DOI:10.1016/j.jff.2017.09.029.
- [12] LIN W Y, KUO Y W, CHEN C W, et al. Viable and heat-killed probiotic strains improve oral immunity by elevating the IgA concentration in the oral mucosa[J]. Current Microbiology, 2021, 78(9): 3541-3549. DOI:10.1007/s00284-021-02569-8.
- [13] JHONG J H, TSAI W H, YANG L C, et al. Heat-killed *Lactocaseibacillus paracasei* GMNL-653 exerts antiosteoporotic effects by restoring the gut microbiota dysbiosis in ovariectomized mice[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 804210. DOI:10.3389/fnut.2022.804210.
- [14] NISHIDA K, SAWADA D, KUWANO Y, et al. Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1859-1873. DOI:10.3390/nu11081859.
- [15] 刘颖, 张欢, 牛超杰, 等. 后生元的开发与应用研究新趋势[J]. 武汉轻工大学学报, 2021, 40(5): 14-20. DOI:10.3969/j.issn.2095-7386.2021.05.003.
- [16] AHN J E, KIM H, CHUNG D K. Lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* maintains inflammatory homeostasis through regulation of Th1- and Th2-induced cytokines[J]. The Journal of Microbiology and Biotechnology, 2019, 29(1): 151-159. DOI:10.4014/jmb.1809.09001.
- [17] NOH S Y, KANG S S, YUN C H, et al. Lipoteichoic acid from *Lactobacillus plantarum* inhibits Pam2CSK4-induced IL-8 production in human intestinal epithelial cells[J]. Molecular Immunology, 2015, 64(1): 183-189. DOI:10.1016/j.molimm.2014.11.014.
- [18] FRIEDRICH A D, LEONI J, PAZ M L, et al. Lipoteichoic acid from *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG modulates dendritic cells and T cells in the gut[J]. Nutrients, 2022, 14(3): 723-738. DOI:10.3390/nu14030723.
- [19] BALAGUER F, ENRIQUE M, LLOPIS S, et al. Lipoteichoic acid from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1: a novel postbiotic that reduces fat deposition via IGF-1 pathway[J]. Microbial Biotechnol, 2022, 15(3): 805-816. DOI:10.1111/1751-7915.13769.
- [20] HU C C, CHANG C H, HSIAO Y M, et al. Lipoteichoic acid accelerates bone healing by enhancing osteoblast differentiation and inhibiting osteoclast activation in a mouse model of femoral defects[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(15): 5550-5563. DOI:10.3390/ijms21155550.
- [21] KIM K W, KANG S S, WOO S J, et al. Lipoteichoic acid of probiotic *Lactobacillus plantarum* attenuates poly I: C-induced IL-8 production in porcine intestinal epithelial cells[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1827. DOI:10.3389/fmicb.2017.01827.
- [22] WOLF A J, UNDERHILL D M. Peptidoglycan recognition by the innate immune system[J]. Nature Reviews Immunology, 2018, 18(4): 243-254. DOI:10.1038/nri.2017.136.
- [23] JING Y, RAN Y, ZHAO J, et al. Peptidoglycan suppresses phagocytic activities and apoptosis of macrophages in colonic mucosa tissues of crohn's disease patients and *in vitro*[J]. Medical Science Monitor, 2018, 24: 3382-3392. DOI:10.12659/MSM.910266.
- [24] LI X L, SUN Q, WANG Y W, et al. The regulatory effects of *L. plantarum* peptidoglycan microspheres on innate and humoral immunity in mouse[J]. Journal of Microencapsulation, 2017, 34(7): 635-643. DOI:10.1080/02652048.2017.1375037.
- [25] 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.
- [26] 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. DOI:10.13302/j.cnki.fi.2020.22.002.



- [27] 姜云芸, 刘红霞, 李洪亮, 等. 鼠李糖乳杆菌胞外多糖的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2020, 31(10): 135-140. DOI:10.19804/j.issn1006-2513.2020.10.021.
- [28] LI W, JI J, CHEN X, et al. Structural elucidation and antioxidant activities of exopolysaccharides from *Lactobacillus helveticus* MB2-1[J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 102: 351-359. DOI:10.1016/j.carbpol.2013.11.053.
- [29] 黄蓉, 张学亮, 韩烁, 等. 瑞士乳杆菌MB2-1源胞外多糖对10种益生菌生长特性的影响[J]. 食品科学, 2020, 41(6): 163-169. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20190811-124.
- [30] DEL P M, BALZARINI M, CARMAGNOLA S, et al. Assessment of the capability of a gelling complex made of tara gum and the exopolysaccharides produced by the microorganism *Streptococcus thermophilus* ST10 to prospectively restore the gut physiological barrier: a pilot study[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2014, 48: S56-S61. DOI:10.1097/MCG.0000000000000254.
- [31] DANSHITSOODOL N, NODA M, KANNO K, et al. Plant-derived *Lactobacillus paracasei* IJH-SONE68 improves chronic allergy status: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Nutrients, 2022, 14: 4492. DOI:10.3390/nu14214492.
- [32] WALLIMANN A, MAGRATH W, THOMPSON K, et al. Gut microbial-derived short-chain fatty acids and bone: a potential role in fracture healing[J]. European Cells and Materials, 2021, 41: 454-470. DOI:10.22203/eCM.v041a29.
- [33] 毛慧芳, 梁永林. 黏质阿克曼菌及其代谢物短链脂肪酸与溃疡性结肠炎肠黏膜屏障的相关性研究[J]. 微生物学报, 2022, 63(4): 1411-1431. DOI:10.13343/j.cnki.wsxb.20220657.
- [34] LUCAS S, OMATA Y, HOFMANN J, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 55-65. DOI:10.1038/s41467-017-02490-4.
- [35] 蔡巧利, 陈晓雯, 宋翔, 等. 益生菌对肠道黏膜屏障的影响[J]. 饲料研究, 2022, 45(13): 141-144. DOI:10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2022.13.033.
- [36] YAN F, CAO H, COVER T L, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism[J]. Journal of Clinical Investigation, 2011, 121(6): 2242-2253. DOI:10.1172/JCI144031.
- [37] BAUERL C, PEREZ-MARTINEZ G, YAN F, et al. Functional analysis of the p40 and p75 proteins from *Lactobacillus casei* BL23[J]. Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology, 2010, 19(4): 231-241. DOI:10.1159/000322233.
- [38] HEVIA A, MARTINEZ N, LADERO V, et al. An extracellular serine/threonine-rich protein from *Lactobacillus plantarum* NCIMB 8826 is a novel aggregation-promoting factor with affinity to mucin[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2013, 79(19): 6059-6066. DOI:10.1128/AEM.01657-13.
- [39] GODWIN J W, PINTO A R, ROSENTHAL N A. Chasing the recipe for a pro-regenerative immune system[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2017, 61: 71-79. DOI:10.1016/j.semcdb.2016.08.008.
- [40] 高杰, 何肖龙, 曹虹. 后生元(postbiotics): 调节肝硬化患者肠道菌群及疾病进程的新策略[J]. 微生物学报, 2018, 58(11): 1938-1949. DOI:10.13343/j.cnki.wsxb.20180200.
- [41] 康宇鸿, 何剑, 赵六永, 等. 含有后生元和 $\beta$ -葡聚糖的乳饮料对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国乳品工业, 2022, 50(1): 14-18. DOI:10.19827/j.issn1001-2230.2022.01.003.
- [42] 任亚雪, 郭乾鹏, 李媛媛, 等. 屎肠球菌活菌和热灭活菌对RAW264.7细胞肿瘤坏死因子- $\alpha$ 白细胞介素-10平衡以及丝裂原活化蛋白激酶信号通路的影响[J]. 动物营养学报, 2020, 32(9): 4345-4357. DOI:10.3969/j.issn.1006-267x.2020.09.045.
- [43] JEONG M, KIM J H, LEE J S, et al. Heat-killed *Lactobacillus brevis* enhances phagocytic activity and generates immune-stimulatory effects through activating the TAK1 pathway[J]. Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology, 2020, 30(9): 1395-1403. DOI:10.4014/jmb.2002.02004.
- [44] MAEHATA H, ARAI S, IWABUCHI N, et al. Immuno-modulation by heat-killed *Lactocaseibacillus paracasei* MCC1849 and its application to food products[J]. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2021, 35. DOI:10.1177/20587384211008291.
- [45] ROCHA-RAMIREZ L M, HERNANDEZ-OCCHOA B, GOMEZ-MANZO S, et al. Impact of heat-killed *Lactobacillus casei* strain IMAU60214 on the immune function of macrophages in malnourished children[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2303-2320. DOI:10.3390/nu12082303.
- [46] JUNG Y J, KIM K H, KO E J, et al. Adjuvant effects of killed *Lactobacillus casei* DK128 on enhancing T helper type 1 immune responses and the efficacy of influenza vaccination in normal and CD4-deficient mice[J]. Vaccine, 2020, 38(36): 5783-5792. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.06.075.
- [47] NAKAI H, MUROSAKI S, YAMAMOTO Y, et al. Safety and efficacy of using heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137: high-dose and long-term use effects on immune-related safety and intestinal bacterial flora[J]. Journal of Immunotoxicology, 2021, 18(1): 127-135. DOI:10.1080/1547691X.2021.1979698.
- [48] LEE J, JUNG I, CHOI J W, et al. Micronized and heat-treated *Lactobacillus plantarum* LM1004 stimulates host immune responses via the TLR-2/MAPK/NF- $\kappa$ B signalling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology, 2019, 29(5): 704-712. DOI:10.4014/jmb.1812.12059.
- [49] JORJAO A L, DE OLIVEIRA F E, LEO M V, et al. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 7469 may induce modulatory cytokines profiles on macrophages RAW 264.7[J]. The Scientific World Journal, 2015, 2015: 716749-716755. DOI:10.1155/2015/716749.
- [50] PIQUE N, BERLANGA M, MINANA-GALBIS D. Health benefits of heat-killed (tyndallized) probiotics: an overview[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(10): 2534-2564. DOI:10.3390/ijms20102534.
- [51] GROSCHEWITZ K R, HOGAN S P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009, 124(1): 3-20; 21-22. DOI:10.1016/j.jaci.2009.05.038.
- [52] MONTALTO M, MAGGIANO N, RICCI R, et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells[J]. Digestion, 2004, 69(4): 225-228. DOI:10.1159/000079152.
- [53] SAKAI Y, ARIE H, NI Y, et al. *Lactobacillus pentosus* strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability[J]. Journal of Endocrinology, 2020, 247(2): 169-181. DOI:10.1530/JOE-20-0105.
- [54] ZENG Y H, ZHANG H, TSAO R, et al. *Lactobacillus pentosus* S-PT84 prevents low-grade chronic inflammation-associated metabolic disorders in a lipopolysaccharide and high-fat diet C57/BL6J mouse model[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(15): 4374-4386. DOI:10.1021/acs.jafc.0c00118.
- [55] FOROOTAN M, BAGHERI N, DARVISHI M. Chronic constipation: a review of literature[J]. Medicine, 2018, 97(20): e10631-e10640. DOI:10.1097/MD.00000000000010631.
- [56] 陈建国, 李周勇, 李桂花, 等. 热灭活副干酪乳杆菌Lc19对小鼠便秘的缓解作用研究[J]. 中国奶牛, 2019(9): 12-15. DOI:10.19305/j.cnki.11-3009/s.2019.09.002.

- [57] BHARUCHA A E, WALD A. Chronic constipation[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2019, 94(11): 2340-2357. DOI:10.1016/j.mayocp.2019.01.031.
- [58] HARA T, MIHARA T, ISHIBASHI M, et al. Heat-killed *Lactobacillus casei* subsp. *casei* 327 promotes colonic serotonin synthesis in mice[J]. Journal of Functional Foods, 2018, 47: 585-589. DOI:10.1016/j.jff.2018.05.050.
- [59] SUGAWARA T, SAWADA D, ISHIDA Y, et al. Regulatory effect of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 on gut environment and function[J]. Microbial Ecology in Health and Disease, 2016, 27: 30259. DOI:10.3402/mehd.v27.30259.
- [60] RAD A H, AGHEBATI-MALEKI L, KAFIL H S, et al. Molecular mechanisms of postbiotics in colorectal cancer prevention and treatment[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2021, 61(11): 1787-1803. DOI:10.1080/10408398.2020.1765310.
- [61] 魏文培, 菅佳宁, 由凤鸣, 等. 中医药调节结肠癌免疫功能的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(4): 60-63. DOI:10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2021.04.011.
- [62] THAKUR B K, SAHA P, BANIK G, et al. Live and heat-killed probiotic *Lactobacillus casei* Lbs2 protects from experimental colitis through Toll-like receptor 2-dependent induction of T-regulatory response[J]. International Immunopharmacology, 2016, 36: 39-50. DOI:10.1016/j.intimp.2016.03.033.
- [63] KIM S J, KANG C H, KIM G H, et al. Anti-tumor effects of heat-killed *L. reuteri* MG5346 and *L. casei* MG4584 against human colorectal carcinoma through caspase-9-dependent apoptosis in xenograft model[J]. Microorganisms, 2022, 10(3): 533-544. DOI:10.3390/microorganisms10030533.
- [64] 汪玲娥, 庞立冬, 李誉, 等. 后生元调节肥胖的研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(17): 400-410. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220908-075.
- [65] AOUN A, DARWISH F, HAMOD N. The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics for weight loss[J]. Preventive Nutrition and Food Science, 2020, 25(2): 113-123. DOI:10.3746/pnf.2020.25.2.113.
- [66] 邓思思, 陈静, 刘雪, 等. 嗜黏蛋白阿克曼菌及Amuc 1100对高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的保护作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 83-91. DOI:10.12182/20220160304.
- [67] PEDRET A, VALLS R M, CALDERON-PEREZ L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial[J]. International Journal of Obesity, 2019, 43(9): 1863-1868. DOI:10.1038/s41366-018-0220-0.
- [68] HSIEH F C, LAN C C, HUANG T Y, et al. Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats[J]. Food & Function, 2016, 7(5): 2374-2388. DOI:10.1039/c5fo01396h.
- [69] 赵隽隽, 乐科易, 冯希平, 等. 嗜酸乳杆菌和青春双歧杆菌对牙周致病菌的拮抗作用[J]. 上海口腔医学, 2011, 20(4): 364-367.
- [70] KARACA B, YILMAZ M, GURSOY U K. Targeting Nrf2 with probiotics and postbiotics in the treatment of periodontitis[J]. Biomolecules, 2022, 12(5): 729-743. DOI:10.3390/biom12050729.
- [71] LIN C W, CHEN Y T, HO H H, et al. Impact of the food grade heat-killed probiotic and postbiotic oral lozenges in oral hygiene[J]. Aging, 2022, 14(5): 2221-2238. DOI:10.18632/aging.203923.
- [72] 丁琴凤, 马丽, 冯希平. 嗜酸乳杆菌及其灭活菌粘附及拮抗牙周致病菌特性研究[J]. 现代口腔医学杂志, 2012, 26(6): 378-382.
- [73] 王琳琳, 李虎虎, 戴永娜. 骨质疏松症流行病学与中药新药研发机遇研究[J]. 中国处方药, 2022, 20(9): 1-4.
- [74] BHARDWAJ A, SAPRA L, TIWARI A, et al. "Osteomicrobiology": the nexus between bone and bugs[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 812466. DOI:10.3389/fmicb.2021.812466.
- [75] YEOM J, MA S, LIM Y H. Probiotic *Propionibacterium freudenreichii* MJ2 enhances osteoblast differentiation and mineralization by increasing the OPG/RANKL ratio[J]. Microorganisms, 2021, 9(4): 673-695. DOI:10.3390/microorganisms9040673.
- [76] JANG A R, PARK J S, KIM D K, et al. Cell-free culture supernatant of *Lactobacillus curvatus* Wikim38 inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation and ameliorates bone loss in ovariectomized mice[J]. Letters in Applied Microbiology, 2021, 73(3): 383-391. DOI:10.1111/lam.13525.
- [77] MONTAZERI-NAJAFABADY N, GHASEMI Y, DABBAGHMANESH M H, et al. Exploring the bone sparing effects of postbiotics in the postmenopausal rat model[J]. BMC Complementary Medicine and Therapies, 2021, 21(1): 155-167. DOI:10.1186/s12906-021-03327-w.
- [78] SAPRA L, DAR H Y, BHARDWAJ A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* attenuates bone loss and maintains bone health by skewing Treg-Th17 cell balance in Ovx mice[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 1807-1825. DOI:10.1038/s41598-020-80536-2.
- [79] TOYODA A, KAWASE T, TSUKAHARA T. Effects of dietary intake of heat-inactivated *Lactobacillus gasseri* CP2305 on stress-induced behavioral and molecular changes in a subchronic and mild social defeat stress mouse model[J]. BioMed Research International, 2020, 41(2): 101-111. DOI:10.2220/biomedres.41.101.
- [80] NISHIDA K, SAWADA D, KAWAI T, et al. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality[J]. Journal of Applied Microbiology, 2017, 123(6): 1561-1570. DOI:10.1111/jam.13594.
- [81] FUJII T, FUJITOMO T, TSUJI R, et al. Effects of heat-killed *Lactococcus lactis* strain plasma on skin homeostasis-related genes and the skin microbiome among healthy adults: a randomized controlled double-blind study[J]. Microorganisms, 2021, 9(10): 2029-2045. DOI:10.3390/microorganisms9102029.
- [82] JANG H J, SONG M W, LEE N K, et al. Antioxidant effects of live and heat-killed probiotic *Lactobacillus plantarum* Ln1 isolated from kimchi[J]. Journal of Food Science and Technology, 2018, 55(8): 3174-3180. DOI:10.1007/s13197-018-3245-4.
- [83] 王琦. 日本后生元研究历史、现状及前景[C]//第十七届益生菌与健康国际研讨会. 杭州: 中国食品科学技术学会, 2022: 146-147. DOI:10.26914/c.cnkihy.2022.018589.
- [84] 陈建国, 程池, 伊地知哲生. 日本灭活乳酸菌市场及其产品实例分析[J]. 食品与发酵工业, 2018, 44(6): 300-302. DOI:10.13995/j.cnki.11-1802/ts.017001.
- [85] 热心肠小伙伴们. 后生元|嘉吉: 百年农业巨头布局健康营养, 连连加码微生态[EB/OL]. (2022-05-22)[2022-12-20]. <https://www.chinagut.cn/articles/ss/082739ef4992487f86d9326f171ad4b8>.
- [86] Richard. ADM益生菌菌株荣获2021年BIG创新奖[EB/OL]. (2021-01-24)[2022-12-20]. <https://www.chinagut.cn/articles/ss/9be15b2940894dfbb0037c35abcd43f0>.
- [87] MEHLING H, BUSJAHN A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to helicobacter pylori control in humans[J]. Nutrients, 2013, 5(8): 3062-3073. DOI:10.3390/nu5083062.
- [88] 朱秀敏, 曹萌. 灭活益生菌的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(2): 175-178. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.2010.02.011.