

母乳中乳酸菌多样性及益生菌开发利用研究进展

赵丽霞^{1,2}, 刘文俊^{*1,2}

(1. 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; 2. 内蒙古农业大学 农业农村部奶制品加工重点实验室, 内蒙古 呼和浩特 010018)

摘要: 母乳源益生菌具有安全、适应人体环境等开发利用优势。母乳中乳酸菌的分离、筛选和开发利用成为乳品和乳酸菌产业的研究热点, 国内外学者开展了大量关于母乳中乳酸菌的分离鉴定和益生菌的筛选及功能评价工作。深入挖掘母乳中的乳酸菌益生特性及其在产业化应用方面的潜力, 将推动我国乳酸菌产业向着高质量发展的方向迈进。作者对母乳中乳酸菌的多样性和益生菌的筛选及开发利用进行了综述, 旨在为母乳中乳酸菌的研究和应用提供新的视角和见解。

关键词: 母乳; 乳酸菌; 多样性; 益生菌; 利用

中图分类号: TS 201.3 文章编号: 1673-1689(2024)04-0025-10 DOI: 10.12441/spyswjs.20231127002

Research Progress on Diversity of Lactic Acid Bacteria and Probiotics Exploitation in Breast Milk

ZHAO Lixia^{1,2}, LIU Wenjun^{*1,2}

(1. Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China; 2. Key Laboratory of Dairy Products Processing, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China)

Abstract: Breast milk-derived probiotics possess development and utilization advantage due to their safety and adaptability to human environment. The isolation, screening, and development of lactic acid bacteria in breast milk have become research hotspots in the dairy and lactic acid bacteria industry. Domestic and foreign scholars have carried out a lot of studies on the isolation and identification of lactic acid bacteria in breast milk, as well as the screening and functional evaluation of probiotics. Delving into the probiotic properties of lactic acid bacteria in breast milk and exploring their potential in industrial applications will propel the high-quality development of China's lactic acid bacteria industry. This review summarizes the advances in research on the diversity of lactic acid bacteria in breast milk and the screening, development, and utilization of probiotics, aiming to provide insights into understanding the diversity of lactic acid bacteria in breast milk and the research on probiotics derived from breast milk.

Keywords: breast milk, lactic acid bacteria, diversity, probiotics, utilization

收稿日期: 2023-11-27 修回日期: 2024-02-25

基金项目: 中央引导地方科技发展基金项目 (2022ZY0209); 内蒙古自治区科技计划项目 (2021GG0080)。

* 通信作者: 刘文俊 (1978—), 男, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事乳酸菌生物技术与分子生物学研究。

E-mail: wjliu168@imau.edu.cn

乳酸菌是发酵可利用碳水化合物,生成主产物是乳酸的一类细菌的统称。其革兰氏染色阳性,过氧化氢酶反应为阴性,一般无鞭毛、不运动^[1]。乳酸菌的益生功能对人和动物都具有重要的作用,因此被广泛应用到食品及动物养殖中,如发酵乳制品、发酵植物基制品、功能性食品配料和食品添加剂、膳食补充剂、饲料微生态制剂、青贮饲料、动物健康养殖等^[2]。根据中国保健协会数据,近5年我国益生菌市场规模从733亿元增长至1200亿元,年均复合增速达14%,一直保持着较高的增速,预计2025年市场规模将达到1480亿元(见图1)。分离、收集和保护我国的乳酸菌资源,对于我国微生物领域的基础研究具有重要的战略意义。开发、利用其中优良的益生菌菌株对于我国乳品工业和乳酸菌产业的健康发展具有重要的意义和应用价值。

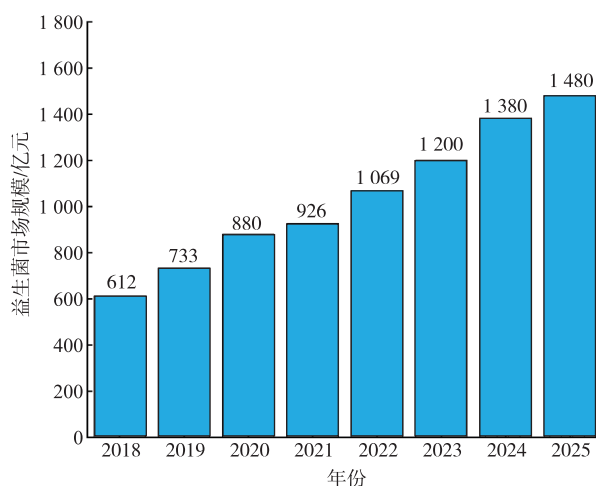


图1 我国益生菌市场规模变化及预测

Fig. 1 Changes and forecast of probiotic market size in China

母乳是婴幼儿最主要的天然营养来源。过去,母乳一直被认为是清洁无菌的液体,但在经过巴氏杀菌消毒处理后,母乳中的抑菌物质被消灭,母乳随即丧失了抑菌活性。随着对母婴相关的深入研究发现,不仅胎血和胎粪中存在乳酸菌,母乳中更是蕴含丰富的乳酸菌,这些发现激发了研究者对母乳中乳酸菌多样性及来源的研究热情。已经有大量研究者利用纯培养和非培养技术研究了母乳中乳酸菌的多样性。这些乳酸菌对婴幼儿肠道菌群的建立至关重要。母乳源益生菌因具有黏膜基底良好的适应性和来源安全等特点,被视为新型益生菌的重要来源之一,在开发和利用方面有较广泛的前景。从

母乳^[3-4]、乳酸菌^[5-6]、益生菌^[7]等关键词的词云图(见图2)可以看出,母乳中乳酸菌的分离保藏和母乳源益生菌的筛选及开发利用已经成为该领域的研究热点。尽管母乳中乳酸菌等益生菌的研究受到广泛关注,但在我国具有自主知识产权的母乳源益生菌的开发利用仍然非常有限。主要问题包括:第一,母乳源乳酸菌分离、培养手段有限,导致菌种资源匮乏;第二,母乳源乳酸菌发酵剂和益生菌制剂开发利用关键技术遇到瓶颈问题,比如菌体高密度培养和冻干保护技术等生产加工技术迫切需要新的突破;第三,母乳中益生菌的研究相对较新,缺乏全面的母乳源益生菌数据库支持,这使母乳源益生菌的比对分析、系统进化等研究受到一定程度的制约。针对上述问题,创新的乳酸菌分离培养技术能够从母乳中以更高的效率分离和培养乳酸菌;此外,还需建立具有自主知识产权的母乳源乳酸菌菌种资源库,找到更适合中国人群的益生菌,并挖掘其开发利用价值。作者对母乳中乳酸菌多样性及其中益生菌的开发应用进行综述,旨在为母乳中乳酸菌的研究和应用提供新的视角。



图2 母乳中乳酸菌和益生菌研究的词云图

Fig. 2 Word cloud map of research on lactic acid bacteria and probiotics in breast milk

1 母乳中微生物的来源

母乳中微生物的获得机制、乳酸菌多样性和菌群结构是当前母乳研究领域的热点问题。在研究母乳的初级阶段,较多学者认为母乳中的微生物是由于外界环境污染而存在的^[2,8]。关于母乳中是否存在乳酸菌的问题,学者们进行了不同的验证实验,Martín等人第一次直观证明母乳中存在乳酸菌,他们通过对采集的8份母乳样品使用常用和特殊组织培养基进行培养,对收集到的菌群数据进行分析,发现8份样品中均有乳酸菌的存在^[9];2007

年, Perez 等报道母乳中乳酸菌传递是按照肠道到乳腺这样的内源性通路传递的,但肠道内的病原微生物却不会因此内源性通路的存在而在乳腺获得生长和繁殖的机会^[10]。此外,这种自发的生理过程会在孕期和哺乳期加速进行。但目前通过内源性通路由肠道向乳腺传递微生物的机理还不能清晰、准确地阐述。为了探究这一传递机理,一些研究团队提出免疫系统在传递过程中起到重要的作用,树突细胞(DCs)和巨噬细胞使微生物可以在孕妇生殖系统、唾液系统和乳腺中传递^[11-12]。研究表明树突细胞是一组免疫细胞,可以打开上皮细胞的紧密连接,把树突伸向上皮细胞外,抓取特殊的菌株(例如乳杆菌),并且携带这些菌株进入乳腺。此外,树突细胞能维持少量的共生细菌在肠系膜淋巴结存活数天,受抗原刺激的细胞能从肠黏膜移动到其他黏膜表面定植,例如到呼吸道、唾液腺和乳腺等^[13],这些都为乳酸菌伴随淋巴系统的循环到达人体其他部位提供了条件。

2 母乳中微生物多样性研究

自 2003 年有报道表明母乳中存在大量微生物以来,通过纯培养和非培养技术从母乳中检测到的细菌种类已超过 200 个^[14]。母乳中发现的乳酸菌主要为链球菌属(*Streptococcus*)、乳酪乳杆菌属(*Lactocaseibacillus*)、乳植物杆菌属(*Lactiplantibacillus*)、乳球菌属(*Lactococcus*)、肠球菌属(*Enterococcus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、明串珠菌属(*Leuconostoc*)和片球菌属(*Pediococcus*)等。研究发现,泌乳阶段(初乳、过渡乳和成熟乳)、产妇民族类型、饮食习惯、生活环境、健康状况及体质量、胎儿分娩方式和产妇胎次等因素都会对母乳中乳酸菌的菌群结构及多样性造成较大的影响^[15]。Hunt 等对 16 份母乳样品采用高通量测序技术进行分析,发现地理位置和环境因素与乳酸菌菌群结构有密切关系^[16]。人体是一个超级有机体,胎次和分娩方式是否会影响母乳中乳酸菌的结构和多样性以及影响的机制和程度目前还没有较为明确的解释。Arroyo 等尝试使用 PCR-DGGE 技术对 5 位健康且正常分娩产妇的乳汁进行研究,发现分娩方式在一定程度上影响了母乳中乳酸菌的多样性,但是差异不显著^[17]。徐海燕等应用焦磷酸测序技术对 25 份内蒙古自治区的母乳中乳酸菌和双歧杆菌群落组成

的研究发现,乳酸菌的结构和组成与泌乳阶段显著相关,而双歧杆菌的结构不随泌乳阶段发生改变。过渡乳中的德氏乳杆菌(*Lactobacillus delbrueckii*)、植物乳植杆菌(*Lactiplantibacillus plantarum*)、婴儿链球菌(*Streptococcus infantarius*)等乳酸菌的相对含量显著低于初乳和成熟乳,而初乳中的鼠李糖乳酪杆菌(*Lactocaseibacillus rhamnosus*)相对含量显著高于过渡乳和成熟乳($P<0.05$),过渡乳中的瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus*)相对含量显著高于其他两个阶段的母乳($P<0.05$)^[18]。

自 2015 年开始作者所在的研究团队采集中国不同地区、不同民族健康妇女的母乳,并分离鉴定乳酸菌。在内蒙古自治区呼和浩特市、呼伦贝尔市和湖北恩施市、新疆伊犁市、北京市等地区采集母乳样品 419 份,通过纯培养技术分离鉴定乳酸菌 1 538 株,其中优势菌为表皮葡萄球菌、唾液链球菌、乳酪杆菌属和乳植杆菌属的菌种(见图 3)。

基于宏基因组学测序技术也发现母乳中存在复杂的微生物群体,包括乳双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis*)、动物双歧杆菌(*Bifidobacterium animalis*)、青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、植物乳植杆菌(*Lactiplantibacillus plantarum*)、干酪乳酪杆菌(*Lactocaseibacillus casei*)、加氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)、唾液链球菌(*Streptococcus salivarius*)、琼氏不动杆菌(*Acinetobacter junii*)、约氏不动杆菌(*Acinetobacter johnsonii*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)、乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)等^[18]。宏基因组技术虽然在多样性检测方面有优势,却在微生物开发利用方面有其局限性,因为微生物开发利用的前提是要有纯培养物。国内外学者也试图从母乳中分离鉴定乳酸菌,但是受培养条件和培养技术的限制,母乳中乳酸菌的分离鉴定工作还有待进一步加强^[19]。纵观目前国内外母乳中乳酸菌的研究发现,通过单一的培养方式无法全面培养环境中难以培养的微生物^[20]。而培养组学作为一种高通量的细菌分离培养方法,不仅可以更大程度地保留样品中的不同微生物,还可以保留一些较难培养的微生物。培养组学(culturomics)通指微生物培养的方法学,采用多样的培养条件,结合基质辅助激光解吸/电离飞行时

菌 CECT5716 进行了较为系统和全面的研究 (见表 2)。使用母乳源益生菌对处于不同生长时期的婴幼儿进行干预并维持不同的干预时长后,测定粪便中微生物菌群的相关参数及婴幼儿的生长参数,并与未进行母乳源益生菌干预的同时期婴幼儿相关参数对比后发现,与普通配方奶粉相比,添加了发酵黏液乳杆菌 CECT5716 的配方奶粉未对婴幼儿健康产生不利影响^[25],且降低了婴幼儿胃肠道、呼吸道及泌尿系统等被感染的风险^[26-27],此外,添加母乳源益生菌的配方奶粉还可以促进婴幼儿肠道中双歧杆菌和乳酸菌的生长,抑制梭状芽孢杆菌的生长,有助于婴幼儿肠道菌群的建立^[28]。因此,将母乳源益生菌应用于婴幼儿食品中将会有更加广阔的未来。

3.2 在疾病防治中的应用

内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部

重点实验室 30 多年来一直致力于自然发酵乳制品和传统发酵食品中乳酸菌的分离鉴定及保护工作。目前已从全球 6 大洲 32 个国家采集自然发酵乳制品和传统发酵食品 6 000 余份,从中分离保藏乳酸菌共计 47 571 株,其中从母乳中分离保藏的乳酸菌 1 500 余株。*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Probio-M8 和 *Lactocaseibacillus rhamnosus* Probio-M9 是从健康妇女母乳中分离的乳酸菌,这两株菌具有良好的人工胃肠液耐受性,能够以活的状态到达机体并发挥作用。有研究者针对这两株菌进行了动物和人群实验,旨在评价菌株的益生特性,结果见表 3。Probio-M8 的益生功能包括:提高免疫应答能力^[29];改善过度运动大鼠骨骼肌炎症反应;减轻阿尔茨海默病症状^[30];有效缓解酒精性肝病(ALD)相关症状^[31];减轻 DSS 诱导的大鼠炎症性肠病^[32];降低

表 1 已报道的母乳源益生菌

Table 1 Reported probiotics derived from breast milk

菌株编号	拉丁文名	中文名	主要益生特性	国家及研究机构
CECT5713	<i>Lactobacillus salivarius</i>	唾液乳杆菌	抑制致病菌;调节免疫;抗 HIV ^[47]	西班牙/巴塞罗那大学
CECT5714	<i>Lactobacillus gasseri</i>	格氏乳杆菌	缓解过敏(动物模型) ^[48]	西班牙/巴塞罗那大学
CECT5715	<i>Lactobacillus gasseri</i>	格氏乳杆菌	抑制致病菌;缓解由于葡萄球菌引起的哺乳期哺乳疼痛;治疗乳腺炎 ^[49]	西班牙/巴塞罗那大学
CECT5716	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	发酵黏液乳杆菌	免疫调节;减少婴儿胃肠道及上呼吸道感染 ^[47]	西班牙/巴塞罗那大学
CECT7263	<i>Bifidobacterium breve</i>	短双歧杆菌	可减少婴儿哭闹次数(临床) ^[50]	西班牙/巴塞罗那大学
PS2	<i>Lactobacillus salivarius</i>	唾液乳杆菌	预防乳腺炎(临床);加入奶酪后,28 d 内活性稳定 ^[51]	荷兰/纽迪希亚
WLPL04	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	植物乳植杆菌	产胞外多糖;抗氧化(细胞模型);免疫调节及调节肠道菌群(动物模型) ^[52]	中国/南昌大学
DSM14456	<i>Lactococcus lactis</i>	乳酸乳球菌	产 NISIN(乳酸链球菌肽);抑制致病菌 ^[53]	芬兰
OZF	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	戊糖片球菌	体外益生特性;免疫调节 ^[54]	土耳其
Probio-M8	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	动物双歧杆菌乳亚种	人工胃肠液耐受性良好;缓解小鼠阿尔茨海默病 ^[30] ;预防减轻婴幼儿呼吸道感染;动物实验缓解冠心病;动物实验改善帕金森综合征;缓解哮喘 ^[55]	中国/内蒙古农业大学
Probio-M9	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>	鼠李糖乳酪杆菌	良好的人工胃肠液耐受性;抑制小鼠结肠肿瘤生长;延长线虫寿命;维持肠道菌群稳态 ^[56]	中国/内蒙古农业大学
CP-9	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	动物双歧杆菌乳亚种	改善肥胖;抑制阴道内多种病原菌 ^[57]	中国/锦旗生物公司
LMT18-32	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i>	类干酪乳酪杆菌	抑制口腔致病菌 ^[58]	中国/锦旗生物公司
MP108	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>	鼠李糖乳酪杆菌	缓解细菌性腹泻 ^[59]	中国/锦旗生物公司
J1	<i>Lactobacillus reuteri</i>	罗伊氏乳杆菌	良好的耐酸、耐胆盐特性 ^[60]	中国/大连工业大学
DB2458	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	青春双歧杆菌	免疫调节 ^[61]	中国/台湾地区中兴大学

表 2 母乳源益生菌发酵黏液乳杆菌 CECT5716 的临床研究

Table 2 Clinical study of *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 fermented by breast milk-derived probiotics

实验对象	人数/人	持续时间	分组	益生菌剂量	测定指标	参考文献
1 个月婴儿和 5 个月幼儿	158	5 个月	益生菌婴幼儿配方奶粉与普通配方奶粉	1×10 ⁹ CFU/g	1. 生长参数 2. 粪便 IgA、短链脂肪酸 3. 配方奶粉摄入量、耐受性和副作用	[25]
1 个月婴儿	137	3 年	—	—	1. 益生菌配方奶粉的安全性和耐受性 2. 感染性和非感染性疾病的发病率、与肠道功能和粪便微生物群相关的参数	[28]
6 个月健康婴儿	215	12 个月(干预 6 个月)	益生菌婴幼儿配方奶粉与普通配方奶粉	2×10 ⁸ CFU/g	1. 感染的发生率,包括胃肠道、呼吸道、中耳炎、泌尿系统等 2. 体质量、长度和头围的变化、体温、抗生素、短链脂肪酸、免疫球蛋白 A 和粪便中的微生物群组成	[26]
大于 15 d 的健康男女婴儿	199 名母乳喂养婴儿和 163 名配方奶粉喂养婴儿	37~42 周	母乳喂养、配方奶粉喂养和含 gosg 配方奶粉喂养	—	评价双歧杆菌、乳酸菌、梭状芽孢杆菌、大肠杆菌 4 种不同类型的细菌	[62]
大于 8 周的健康足月婴儿	365	12 个月	—	—	1. 记录感染和过敏症状、抗生素处方和粪便特征 2. 测定分泌性免疫球蛋白 A、短链脂肪酸和微生物群	[27]

表 3 *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Probio-M8 和 *Lactcaseibacillus rhamnosus* Probio-M9 的益生特性动物实验

Table 3 Animal tests on probiotic properties of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Probio-M8 and *Lactcaseibacillus rhamnosus* Probio-M9

菌株	动物实验		主要益生特性	参考文献
	分组	每日剂量		
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Probio-M8	50 只 SPF 大鼠随机分为空白对照组、模型对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组 (n=10)	1×10 ⁸ CFU 1×10 ⁹ CFU 1×10 ¹⁰ CFU	提高免疫应答调控能力,具有免疫调节作用	[29]
	4 周龄的 APP/PS1 模型小鼠,随机分为对照组和 Probio-M8 组	1×10 ⁹ CFU	通过调节肠道菌群减轻阿尔茨海默病,减轻小鼠认知损伤	[30]
	36 只健康大鼠随机分为 4 组 (n=9),饲喂方式分别为正常饮食、Lieber-DeCarli 酒精饮食、Lieber-DeCarli 酒精饮食+Probio-M8 发酵乳和 Lieber-DeCarli 酒精饮食+普通发酵乳	—	有效缓解酒精性肝病(ALD)相关症状,并通过恢复健康的肠道微生物群维持肠道稳态	[31]
	32 只大鼠随机分为 4 组 (n=8,每笼 2 只):对照组、DSS 组、DSS+FM 普通发酵乳组、DSS+PFM 益生菌发酵组	—	减少肠道炎症反应和恢复宿主肠道微生物群,减轻 DSS 诱导的炎症性肠病	[32]
	8 周龄的雄性小鼠随机分成 4 组 (n=8,每笼 4 只)	—	乳双歧杆菌 M8 和鼠李糖乳酪杆菌 M9 可通过调节血管平滑肌收缩、血清素能突触、胆碱能突触以及脂质和维生素代谢,从而调控血压	[33]

续表 3

菌株	动物实验		主要益生特性	参考文献
	分组	每日剂量		
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> Probio-M9	36 只 6~8 周龄小鼠随机分为药物对照组、联合治疗组、单用益生菌组和阴性对照组($n=9$)	—	Probio-M9 联合抗 PD-1 可以增强抗 PD-1 抗肿瘤的作用效果,减小肿瘤大小并增加存活率	[40]
	6 周龄雄性小鼠随机分为空白对照组、模型组(AOM/DSS)和益生菌治疗组(AOM/DSS+Probio-M9)	2×10^9 CFU	减少 AOM/DSS 诱导的结肠肿瘤小鼠腹泻和体脂量,降低炎症反应、肿瘤数量及大小,减缓结肠纤维化并加速组织修复	[41]
	8 周龄 SPF 级大鼠随机分为空白对照组、模型对照组、益生菌预防组、益生菌治疗组、抗生素和益生菌复合治疗组($n=12$)	4×10^9 CFU	调节肠道菌群结构及其代谢功能,抑制结肠肿瘤增大	[42]
	36 只雌性小鼠随机分为 3 组(每组 12 只):对照组、模型组和益生菌组	—	提高血清抑炎因子水平,并提高吡哆醛、烟酸、3-羟基丁酸、谷氨酰胺等代谢物含量,降低促炎因子水平	[44]

高果糖引起的高血压^[33];缓解哮喘症状^[34];治疗和预防儿童急性呼吸道感染^[35];协同治疗帕金森病^[36];辅助治疗骨质疏松症^[37];增强二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效^[38]。Probio-M9 的益生功能包括:改善过度运动大鼠骨骼肌炎症反应,减轻氧化应激损伤^[39];恢复抗生素破坏的肠道菌群,辅助提升 PD-1 肿瘤免疫治疗效果^[40];抑制结肠炎相关癌变^[41];有效缓解由金黄色葡萄球菌导致的乳腺炎^[42];改善高原环境下心肌肥厚^[43];抑制小鼠乳腺癌的发展^[44];降低高果糖引起的高血压^[33];显著缓解远洋航海人员焦虑、压力和胃肠道不适^[45];改善压力成人的心理和生活质量^[46];增强二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效;改善高脂血症等^[38]。

4 展 望

母乳源乳酸菌和双歧杆菌作为益生菌筛选的重要来源,在应用安全性和开发潜力方面有其独特的优势。通过经典纯培养技术和培养组学技术相结合,可以大量分离鉴定母乳中的乳酸菌,国内外已经通过纯培养技术和宏基因组测序的方法检测到母乳中的 820 种细菌,主要包括变形菌门和厚壁菌门,这表明母乳中细菌组成非常复杂且具有多样性。目前通过纯培养技术分离获得的菌种还非常有限,因此加强母乳中乳酸菌分离、培养技术的创新,

从而获得数量更多、种类更丰富的乳酸菌可能是母乳源乳酸菌开发利用的重要方向。此外,由于母乳源益生菌具有纯天然、对人体有益等优势,将其应用于婴幼儿配方奶粉和婴儿食品中,有助于模拟母乳中的微生物组成,促进婴儿肠道菌群的发育,提高免疫系统的抗病能力,有望成为未来婴幼儿营养品市场的重要组成部分。另外,母乳源益生菌添加到保健食品中,不仅可以维持肠道健康,还可以提高人体免疫力,改善消化功能的需求。在防治和辅助治疗肠道感染、炎症性肠道病等方面,母乳源益生菌也显示出潜在的医学应用价值。母乳源益生菌的应用范围在逐渐扩大,但是目前我国还没有一株母乳源益生菌进入国家卫生健康委员会公布的可用于食品的菌株名单。因此通过体内、体外筛选结合现代医学理论和代谢组学技术,精准筛选适合我国人群的、具有重要益生功能的母乳源益生乳酸菌是我国乳酸菌产业高质量发展的努力方向。未来在母乳源益生菌的应用发展过程中,建立我国不同民族、地区母乳源乳酸菌和双歧杆菌菌种资源库是乳酸菌基础研究和产业化应用的先决条件。创新母乳源乳酸菌高密度发酵技术,获得高活菌数、高活力母乳源益生乳酸菌,开发母乳源益生乳酸菌微生态制剂并实现其开发利用是未来乳酸菌产业发展的最终目标。

参考文献:

[1] JIMÉNEZ E, MARÍN M L, MARTÍN R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile?[J]. *Research in Microbiology*, 2008, 159(3): 187-193.

[2] 赵崔雨, 吴子健, 李树森, 等. 益生菌发酵乳辅助调节机体健康的研究进展[J]. *食品与机械*, 2023, 39(6): 210-218.

ZHAO C Y, WU Z J, LI S S, et al. Research advances on the functions of probiotic fermented milk in regulating body health[J].

- Food & Machinery**, 2023, 39(6):210-218. (in Chinese)
- [3] 张凤,侯心悦,郭丽琼,等. 母乳源长双歧杆菌的筛选鉴定及耐氧驯化[J]. 食品与机械, 2023, 39(10):13-18.
ZHANG F, HOU X Y, GUO L Q, et al. Screening and identification of *Bifidobacterium longum* from maternal milk and its domestication of oxygen-domestication[J]. **Food & Machinery**, 2023, 39(10):13-18. (in Chinese)
- [4] LI M, CHEN J, SHEN X, et al. Metabolomics-based comparative study of breast colostrum and mature breast milk[J]. **Food Chemistry**, 2022, 384:132491.
- [5] 海棠. 乳双歧杆菌 Probio-M8 在哺乳期母婴间垂直传递研究[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学, 2022.
- [6] YI L, MIN J T, JUN C L, et al. Buffalo yogurt fermented with commercial starter and *Lactobacillus plantarum* originating from breast milk lowered blood pressure in pregnant hypertensive rats[J]. **Journal of Dairy Science**, 2024, 107(1):62-73.
- [7] ALEMU B K, AZEZE G G, WU L, et al. Effects of maternal probiotic supplementation on breast milk microbiome and infant gut microbiome and health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. **American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM**, 2023, 5(11):101148.
- [8] DOMINGUEZ-BELLO M G, COSTELLO E K, CONTRERAS M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2010, 107(26):11971-11975.
- [9] MARTÍN R, LANGA S, REVIRIEGO C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut[J]. **The Journal of Pediatrics**, 2003, 143(6):754-758.
- [10] PEREZ P F, DORE J L, LECLERC M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells?[J]. **Pediatrics**, 2007, 119(3):724-732.
- [11] MARTÍN R O, LANGA S, REVIRIEGO C, et al. The commensal microflora of human milk; new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics[J]. **Trends in Food Science and Technology**, 2004, 15(3):121-127.
- [12] BERGMANN H, RODRÍGUEZ J M, SALMINEN S, et al. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report[J]. **British Journal of Nutrition**, 2014, 112(7):1119-1128.
- [13] MARTÍN R, OLIVARES M, MARÍN M L, et al. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk[J]. **Journal of Human Lactation**, 2005, 21(1):8-17.
- [14] COLLINS J, THORNTON G, SULLIVAN G. Selection of probiotic strains for human applications[J]. **International Dairy Journal**, 1998, 8(5):487-490.
- [15] 袁婷兰, 韦伟, 叶兴旺, 等. 母乳中中长链甘油三酯研究进展[J]. 食品与生物技术学报, 2022, 41(6):41-50.
YUAN T L, WEI W, YE X W, et al. Research progresses of medium-and long-chain triacylglycerols in human milk[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2022, 41(6):41-50. (in Chinese)
- [16] HUNT K M, FOSTER J A, FORNEY L J, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk[J]. **PLoS One**, 2011, 6(6):e21313.
- [17] ARROYO R, MARTÍN V, MALDONADO A, et al. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk[J]. **Clinical Infectious Diseases**, 2010, 50(12):1551-1558.
- [18] 徐海燕, 刘亚华, 靳昊, 等. 内蒙古地区母乳中乳酸菌和双歧杆菌的多样性[J]. 科学通报, 2019, 64:348-359.
XU H Y, LIU Y H, JIN H, et al. Diversity of lactic acid bacteria and *Bifidobacteria* in breast milk from Inner Mongolia region[J]. **Chinese Science Bulletin**, 2019, 64:348-359. (in Chinese)
- [19] 董学艳, 姜铁民, 刘继超, 等. 母乳中乳酸菌的研究进展[J]. 食品工业科技, 2016, 37(19):391-395.
DONG X Y, JIANG T M, LIU J C, et al. Advances in the study of lactic acid bacteria in breast milk[J]. **Science and Technology of Food Industry**, 2016, 37(19):391-395. (in Chinese)
- [20] 苏悦, 蔡淑珍, 谢新强, 等. 人体微生物“暗物质”: 勘探、培养及应用[J]. 生物资源, 2020, 42:471-480.
SU Y, CAI S M, XIE X Q, et al. Human microbial “dark matter”: mining, culture, and application[J]. **Bioresource Technology**, 2020, 42:471-480. (in Chinese)
- [21] LAGIER J C, KHELAFIA S, ALOU M T, et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics[J]. **Nature Microbiology**, 2016, 1(12):16203.
- [22] BILEN M, FONKOU M D M, CAPUTO A, et al. *Phoenicibacter congdonensis* gen. nov., sp. nov., a new genus isolated from the

- human gut and its description using a taxonogenomic approach[J]. **Antonie Van Leeuwenhoek**, 2019, 112: 775-784.
- [23] JEURINK P V, VAN BERGENHENEGOUWEN J, JIMÉNEZ E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine[J]. **Beneficial microbes**, 2013, 4(1): 17-30.
- [24] MARTÍN R, HEILIG H G, ZOETENDAL E G, et al. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women[J]. **Research in Microbiology**, 2007, 158(1): 31-37.
- [25] GILCAMPOS M, LÓPEZ M Á, RODRIGUEZ-BENÍTEZ M V, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1~6 months of age: a randomized controlled trial[J]. **Pharmacological Research**, 2012, 65(2): 231-238.
- [26] MALDONADO J, CAÑABATE F, SEMPERE L, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants[J]. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, 2012, 54(1): 55-61.
- [27] SIERRA C, BERNAL M J, BLASCO J, et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial [J]. **European Journal of Nutrition**, 2015, 54: 89-99.
- [28] MALDONADO-LOBÓN J, GIL-CAMPOS M, MALDONADO J, et al. Long-term safety of early consumption of *Lactobacillus fermentum* CECT5716: a 3-year follow-up of a randomized controlled trial[J]. **Pharmacological Research**, 2015, 95: 12-19.
- [29] 翟云, 王雅菲, 托娅. 乳双歧杆菌 M8 对免疫抑制模型大鼠免疫功能的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(3): 582-588.
- ZHAI Y, WANG Y F, TOU Y, et al. Effect of *Bifidobacterium lactis* M8 on immune function of immunosuppressive model rats[J]. **Journal of Jilin University (Medicine Edition)**, 2020, 46(3): 582-588. (in Chinese)
- [30] CAO J, AMAKYE W K, QI C, et al. *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 regulates gut microbiota to alleviate Alzheimer's disease in the APP/PS1 mouse model[J]. **European Journal of Nutrition**, 2021, 60: 3757-3769.
- [31] HE Q, YANG C, KANG X, et al. Intake of *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 fermented milk protects against alcoholic liver disease[J]. **Journal of Dairy Science**, 2022, 105(4): 2908-2921.
- [32] FENG C, ZHANG W, ZHANG T, et al. Oral administration of pasteurized probiotic fermented milk alleviates dextran sulfate sodium-induced inflammatory bowel disease in rats[J]. **Journal of Functional Foods**, 2022, 94: 105140.
- [33] ZHANG Y, ZHENG T, MA D, et al. Probiotics *Bifidobacterium lactis* M8 and *Lactobacillus rhamnosus* M9 prevent high blood pressure *via* modulating the gut microbiota composition and host metabolic products[J]. **Msystems**, 2023, 8(6): e00331.
- [34] LIU A, MA T, XU N, et al. Adjunctive probiotics alleviates asthmatic symptoms *via* modulating the gut microbiome and serum metabolome[J]. **Microbiology Spectrum**, 2021, 9(2): e00859.
- [35] MAGESWARY M U, ANG X Y, LEE B K, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 treated and prevented acute RTI, reduced antibiotic use and hospital stay in hospitalized young children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. **European Journal of Nutrition**, 2022, 61(3): 1679-1691.
- [36] SUN H, ZHAO F, LIU Y, et al. Probiotics synergized with conventional regimen in managing Parkinson's disease [J]. **npj Parkinson's Disease**, 2022, 8(1): 62.
- [37] ZHAO F, GUO Z, KWOK L Y, et al. *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 improves bone metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis, possibly by modulating the gut microbiota[J]. **European Journal of Nutrition**, 2023, 62(2): 965-976.
- [38] CHEN Y, SHEN X, MA T, et al. Adjunctive probio-X treatment enhances the therapeutic effect of a conventional drug in managing type 2 diabetes mellitus by promoting short-chain fatty acid-producing bacteria and bile acid pathways[J]. **Msystems**, 2023, 8(1): e01300.
- [39] FU Y, XU B, HUANG S, et al. Baicalin prevents LPS-induced activation of TLR4/NF- κ B p65 pathway and inflammation in mice *via* inhibiting the expression of CD14[J]. **Acta Pharmacologica Sinica**, 2021, 42(1): 88-96.
- [40] GAO G, MA T, ZHANG T, et al. Adjunctive probiotic *Lactobacillus rhamnosus* probio-M9 administration enhances the effect of anti-PD-1 antitumor therapy *via* restoring antibiotic-disrupted gut microbiota[J]. **Frontiers in Immunology**, 2021, 12: 772532.
- [41] XU H, HIRAISHI K, KURAHARA L H, et al. Inhibitory effects of breast milk-derived *Lactobacillus rhamnosus* Probio-M9 on colitis-associated carcinogenesis by restoration of the gut microbiota in a mouse model[J]. **Nutrients**, 2021, 13(4): 1143.
- [42] ZHANG W, ZHANG Y, LI Y, et al. *Lactocaseibacillus rhamnosus* Probio-M9-driven mouse mammary tumor-inhibitory effect is

- accompanied by modulation of host gut microbiota, immunity, and serum metabolome[J]. **Nutrients**, 2022, 15(1):5.
- [43] HU Y, PAN Z, HUANG Z, et al. Gut microbiome-targeted modulations regulate metabolic profiles and alleviate altitude-related cardiac hypertrophy in rats[J]. **Microbiology Spectrum**, 2022, 10:e0105321.
- [44] GAO G, SHEN S, ZHANT T, et al. *Lactocaseibacillus rhamnosus* Probio-M9 enhanced the antitumor response to anti-PD-1 therapy by modulating intestinal metabolites[J]. **eBioMedicine**, 2023, 91:104533.
- [45] ZHANG J, ZHAO J, JIN H, et al. Probiotics maintain the intestinal microbiome homeostasis of the sailors during a long sea voyage[J]. **Gut Microbes**, 2020, 11(4):930-943.
- [46] ZHENG Y, YU Z, ZHANG W, et al. *Lactobacillus rhamnosus* Probio-M9 improves the quality of life in stressed adults by gut microbiota[J]. **Foods**, 2021, 10(10):2384.
- [47] OLIVARES M, DIAZ-ROPERO M P, MARTIN R, et al. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk[J]. **Journal of Applied Microbiology**, 2006, 101(1):72-79.
- [48] MARTÍNEZ-CANAVATE A, SIERRA S, LARA-VILLOSLADA F, et al. A probiotic dairy product containing *L. gasseri* CECT5714 and *L. coryniformis* CECT5711 induces immunological changes in children suffering from allergy[J]. **Pediatric Allergy and Immunology**, 2009, 20(6):592-600.
- [49] 余萍, 曹蓝, 矫艳平, 等. 副干酪乳杆菌 HCS17-040 的筛选鉴定及其益生特性[J]. 食品与机械, 2021, 37(11):28-33.
- YU P, CAO L, JIAO Y, et al. Screening of *Lactobacillus Paracasei* HCS17-040 with triglyceride tunction and study on its probiotic characteristics[J]. **Food & Machinery**, 2021, 37(11):28-33.(in Chinese)
- [50] MALDONADO-LOBÓN J, BLANCO-ROJO R, MALDONADO J, et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* CECT7263 for infantile colic treatment; an open-label, parallel, randomised, controlled trial[J]. **Beneficial Microbes**, 2021, 12(1):55-67.
- [51] FERNÁNDEZ L, CÁRDENAS N, ARROYO R, et al. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy[J]. **Clinical Infectious Diseases**, 2016, 62(5):568-573.
- [52] ZHONG C, WANG Q, HE Y, et al. Maternal supplementation with human milk-derived *Lactiplantibacillus plantarum* WLPL04 affects the immunity and gut microbiota of offspring rats[J]. **Food & Function**, 2023, 14(11):5326-5341.
- [53] BEASLEY S S, SARIS P E. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk[J]. **Applied and Environmental Microbiology**, 2004, 70(8):5051-5053.
- [54] OSMANAGAOGLU O, KIRAN F, NES I F. A probiotic bacterium, *Pediococcus pentosaceus* OZF, isolated from human breast milk produces pediocin AcH/PA-1[J]. **African Journal of Biotechnology**, 2011, 10(11):2070-2079.
- [55] ZHONG Z, TANG H, SHEN T, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Probio-M8 undergoes host adaptive evolution by glc U mutation and translocates to the infant's gut via oral-/entero-mammary routes through lactation [J]. **Microbiome**, 2022, 10(1):197.
- [56] LIU W, CHEN M, DUO L, et al. Characterization of potentially probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from human colostrum[J]. **Journal of Dairy Science**, 2020, 103(5):4013-4025.
- [57] TSAI H Y, WANG Y C, LIAO C A, et al. Safety and the probiotic potential of *Bifidobacterium animalis* CP-9[J]. **Journal of Food Science**, 2022, 87(5):2211-2228.
- [58] CHOI W J, CHO S K, DONG H J, et al. Preventive effect of *Lactocaseibacillus paracasei* LMT18-32 on *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis[J]. **Food Science and Biotechnology**, 2023, 10:1-7.
- [59] 赵明, 侯艳梅, 赵怡晴. 鼠李糖乳杆菌 MP108 缓解细菌性腹泻的作用研究[J]. 食品工业科技, 2022, 43(21):20-27.
- ZHAO Y Y, HOU Y M, ZHAO Y Q. Study of *Lactocaseibacillus rhamnosus* MP108 on alleviating bacterial diarrhea[J]. **Science and Technology of Food Industry**, 2022, 43(21):20-27.(in Chinese)
- [60] 张紫薇, 李雪松, 孙琳琳, 等. 罗伊氏乳杆菌 J1 胃肠道耐受性评价及其对免疫相关基因调控的体外研究[J]. 食品工业科技, 2019, 40(18):101-106.
- ZHANG Z W, LI X S, SUN L L, et al. Evaluation of gastrointestinal tolerance and regulation of immune-related genes of *Lactobacillus reuteri* J1 in vitro[J]. **Science and Technology of Food Industry**, 2019, 40(18):101-106.(in Chinese)
- [61] FANG Z, LI L, ZHAO J, et al. Bifidobacteria adolescentis regulated immune responses and gut microbial composition to alleviate DNFB-induced atopic dermatitis in mice[J]. **European Journal of Nutrition**, 2020, 59:3069-3081.
- [62] GIOVANNINI M, VERDUCI E, GREGORI D, et al. Prebiotic effect of an infant formula supplemented with galacto-oligosaccharides; randomized multicenter trial[J]. **Journal of the American College of Nutrition**, 2014, 33(5):385-393.