

复合乳酸菌改善小鼠肠道菌群功能的研究

马新明, 项芳琴, 翟纯毅, 姜海莘, 王昭之, 刘飞, 李柏良*

(东北农业大学 食品学院, 黑龙江 哈尔滨 150030)

摘要: 作者探讨了包含动物双歧杆菌乳亚种 XLTG11、植物乳植杆菌 CCFM8661、副干酪乳酪杆菌 Glory LP16 和鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 的复合乳酸菌粉对小鼠肠道菌群的影响。将 48 只 BALB/c 小鼠适应性喂养 7 d 后, 随机分成阴性对照组、复合乳酸菌低剂量组、复合乳酸菌中剂量组、复合乳酸菌高剂量组, 其中阴性对照组小鼠灌胃等体积的生理盐水, 受试组每只分别灌胃 5×10^6 、 5×10^7 、 5×10^8 CFU 的复合乳酸菌粉。灌胃 14 d 后, 测定小鼠体质量、肠道菌群结构、组织病理变化、肠道屏障功能、肠道通透性和短链脂肪酸(SCFAs)浓度。结果表明, 与对照组相比, 复合乳酸菌喂养可以显著提高小鼠体质量; 粪便中乳杆菌、双歧杆菌等有益菌的数量显著增加, 产气荚膜梭菌的数量显著下降; SCFAs 的浓度明显提高, 并伴随着 LPS 和 D-乳糖的显著下降。总体来说, 复合乳酸菌粉对调节小鼠肠道菌群具有显著改善作用。

关键词: 复合乳酸菌; 肠道菌群; 组织病理; 肠道屏障; 脂肪酸

中图分类号: TS 201.3 文章编号: 1673-1689(2024)04-0098-08 DOI: 10.12441/spyswjs.20231231001

Improvement of Intestinal Microbiota Function in Mice by Compound Lactic Acid Bacteria

MA Xinming, XIANG Fangqin, ZHAI Chunyi, JIANG Haixin,

WANG Zhaozhi, LIU Fei, LI Bailiang*

(College of Food, Northeastern Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: The study investigated the effects of a compound lactic acid bacteria powder containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* XLTG11, *Lactobacillus plantarum* CCFM8661, *Lactobacillus paracasei* Glory LP16, and *Lactobacillus rhamnosus* Glory LG12 on the intestinal microbiota of mice. After adaptive feeding for 7 d, 48 BALB/c mice were randomly divided into negative control, low-, middle-, and high-dose of compound lactic acid bacteria groups. The negative control group received an equal volume of physiological saline *via* gavage, while the test groups received 5×10^6 , 5×10^7 , and 5×10^8 CFU of the compound lactic acid bacteria powder, respectively. After 14 d of gavage, the body weight, intestinal microbiota, histopathology, intestinal barrier, intestinal permeability, and short-chain fatty acids (SCFAs) concentration of mice were determined. The results showed that compared with the control group, the feeding of compound lactic acid bacteria significantly increased the body weight of mice and the number of beneficial bacteria such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in the feces, while significantly decreased the number of

收稿日期: 2023-12-31 修回日期: 2024-02-27

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32072190); 黑龙江省重点研发计划项目(JD2023SJ15)。

* 通信作者: 李柏良(1989—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事食品微生物与生物技术研究。E-mail: 15846092362@163.com

Clostridium perfringens. The concentration of short-chain fatty acids increased significantly, accompanied by a significant decrease in LPS and D-lactose. Overall, the compound lactic acid bacteria powder demonstrated the significant improvements in regulating the intestinal microbiota of mice.

Keywords: compound lactic acid bacteria, intestinal microbiota, histopathology, intestinal barrier, fatty acids

乳酸杆菌是人体正常菌群之一,是一种革兰氏阳性菌的总称,目前共包括 25 个属,589 个种^[1]。乳酸菌定植力强,具有降低胆固醇、促进细胞分裂、构建和改善婴儿肠道菌群^[2]、治疗婴儿腹泻、预防婴幼儿龋齿、提高婴儿免疫力及抗癌等重要生理功能^[3]。

鼠李糖乳酪杆菌是特应性疾病中研究最广泛的益生菌之一,在胃酸的低 pH 条件下具有很强的存活和繁殖能力,易于定植,具有很高的免疫活性^[4]。已经证明鼠李糖乳酪杆菌具有减轻炎症的作用^[5]。梁雅婷等采用环磷酸胺建立免疫低下模型大鼠,结果发现具有免疫调节功能的鼠李糖乳酪杆菌能够改善大鼠肠道中的乳杆菌和双歧杆菌数量及氨基酸和糖类等代谢物的水平^[6]。

副干酪乳酪杆菌是一种具有益生特性的菌株,在人体口腔、肠道中广泛存在,并且在发酵乳制品(奶酪)和植物原料发酵物(泡菜、酒和饲料)等食品中含量丰富^[7]。已有研究表明,其可通过调节细胞因子的分泌、抑制促炎细胞因子的活性来降低肠易激综合征^[8]。另外,副干酪乳酪杆菌可以将蛋白质分解成小分子肽,以达到降血压、抗胆固醇、抗氧化等功能^[9]。已有研究表明,连续 45 d 给幼鱼饲喂含有副干酪乳酪杆菌和罗伊氏乳杆菌的食物,鱼质量增加显著,喂养的幼鱼表现出更好的蛋白质消化率和骨骼发育特征,并减少了潜在致病细菌的生长^[10];另外,副干酪乳酪杆菌在调节肠道菌群及缓解便秘^[11]、抵抗牙周炎^[12]、延缓小鼠衰老^[13]、调节炎症^[8]等方面应用广泛。作者所在课题组前期研究表明,副干酪乳酪杆菌 Glory LP16 具有良好的酸和胆盐耐受性以及黏附能力,对氨苄青霉素导致肠道菌群紊乱具有一定的修复作用^[14]。

动物双歧杆菌乳亚种是乳酸菌中一个常见的亚种,具有多种有益特性,包括抗衰老、抗炎、抗肿瘤活性^[15]。动物双歧杆菌乳亚种 XLTG11 在体外具有很强的耐酸及耐胆盐能力、高细胞黏附特性和抗炎能力。Wang 等研究动物双歧杆菌乳亚种 XLTG11

对 DSS 诱导的小鼠结肠炎的影响时发现,动物双歧杆菌乳亚种 XLTG11 可以通过抑制 TLR4/MYD88/NF- κ B 信号通路的激活、调节炎症细胞因子、改善肠道屏障功能和调节肠道菌群来缓解 DSS 诱导的结肠炎^[16]。

植物乳植杆菌具有多种益生特性,有较强的抗菌活性、抗炎活性、抗氧化活性和预防糖尿病等功能^[17]。已有研究表明,植物乳植杆菌 CCFM8661 可显著诱导小鼠肝脏胆汁酸合成,增强胆汁流量和谷胱甘肽输出^[18]。Ai 等研究结果表明,灭活的植物乳植杆菌 CCFM8661 提高了肠道菌群的丰富度,降低了痤疮小鼠粪便中葡萄球菌的相对丰度^[19]。

已有研究表明,复合使用鼠李糖乳酪杆菌和副干酪乳酪杆菌可对小鼠肠道菌群产生积极影响^[20],但目前关于动物双歧杆菌乳亚种、植物乳植杆菌、副干酪乳酪杆菌和鼠李糖乳酪杆菌 4 种菌复合使用对小鼠肠道菌群影响的研究较少。因此,将动物双歧杆菌乳亚种 XLTG11、植物乳植杆菌 CCFM8661、副干酪乳酪杆菌 Glory LP16 和鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12(以下简称“复合乳酸菌”)4 种菌复合,并参考保健食品功能评价程序标准进行实验^[21],以小鼠体质量、肠道菌群变化等为指标,探究复合乳酸菌的肠道健康调节效果。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12、副干酪乳酪杆菌 Glory LP16、动物双歧杆菌乳亚种 XLTG11 和植物乳植杆菌 CCFM8661 菌粉:金华银河生物科技有限公司提供,4 种菌粉按质量比 1:1:1:1 配制不同剂量的混合菌。

1.2 仪器与设备

SpectraMax i3x 酶标仪:南京深华有限责任公司;PL2002 电子天平:瑞士梅特勒-托利多有限公司;GL-21M 离心机:上海市离心机械研究所;SW-

CJ-1FD 超净工作台:苏州安泰空气技术有限公司;Hula Dan-cer basic 漩涡振荡器:德国 IKA 公司;Milli-QEQ 7000 超纯水机:法国 Millipore 公司;Nanodrop 2000 紫外可见分光光度计:美国 Thermo Fisher 公司;DIGITALS 菌落计数仪:杭州迅数科技有限公司;HVE-50 全自动高压灭菌锅:日本 HIRAYAMA 公司;DH-101-3BS 电热恒温鼓风干燥箱:天津市中环实验电炉有限公司;超低温冰箱:青岛海尔集团。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组及动物饲养 48 只 BALB/c 小鼠饲养于动物房中,温度 22 ℃,相对湿度 40%~60%,12 h 明暗交替照明,在相同的饲料管理和饲料营养水平条件下,适应性喂养 14 d,自由饮食。动物实验过程中所有操作均按照东北农业大学《实验动物管理条例》进行,经东北农业大学动物伦理委员会批准,批准编号:NEAUEC20230426。适应性喂养 14 d 后,将实验动物随机分成 4 组,每组 12 只,进入正式实验。小鼠实验分组及饲喂方式见表 1。受试样品给予时间 14 d,记录小鼠初始空腹体质量,复合乳酸菌干预期内每周测 1 次空腹体质量,小鼠最后一次灌胃结束后,空腹 16 h 后称量。

1.3.2 肠道菌群检测 复合乳酸菌干预之前,在无菌操作台内解剖并收集小鼠肛门内粪便,精准称量 0.1 g 粪便进行梯度稀释并涂板。在 37 ℃恒温培养 24 h 后,观察菌落形态,镜检并计数,以此计算出原始粪便中的菌落数。在最后一次复合乳酸菌干预

24 h 之后,取小鼠直肠粪便,采用相同的操作步骤,检测肠道中双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、肠杆菌、产气荚膜梭菌的变化,结果以 lg *N* 表示,*N* 为菌体浓度,单位为 CFU/g。

1.3.3 组织病理学分析 截取 1 cm 左右的结肠片段,加入体积分数为 4%的多聚甲醛固定。将固定好的肠组织进行包埋、切片,随后将切片依次进行脱蜡和梯度脱水,再进行苏木精-伊红(HE)染色,最后脱水封片,在显微镜下观察肠道病理结构。

1.3.4 肠道屏障功能测定 利用 RT-qPCR 检测肠道黏蛋白(MUC1 和 MUC2)和紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin、Claudin-1)相关基因的 mRNA 表达水平,以此来测定肠道屏障的功能。使用 Servicebio 2×SYBR Green qPCR Master Mix 预混液进行 qPCR 反应。20 μL qPCR 反应体系包括:10 μL 2×SYBR、正向引物和反向引物各 0.4 μL、2 μL DNA 模板、7.2 μL 无核酸酶水,每个样本测 3 次。引物见表 2。

1.3.5 肠道通透性检测 根据试剂盒说明书的步骤测定,合理稀释后采用酶标仪检测相应吸光度,并计算肠道中 LPS 质量浓度和 D-乳酸的浓度。

1.3.6 SCFAs 的测定 称取 1 g 盲肠内容物放入粪便样本盒中,用乙醚稀释 10 倍,取 500 μL 悬浊液于 1.5 mL EP 管中,再加入 100 μL 巴豆酸和偏磷酸的混合溶液,80 Hz 超声 30 min,超声后在 4 ℃以 13 500 g 离心 20 min,去除蛋白质等杂质,取上清液并用 0.22 μm 有机滤膜过滤后等待上机。

表 1 小鼠实验分组及饲喂方式

Table 1 Experimental groups and feeding methods of mice

组别	动物数量/只	饲喂方式	灌胃剂量(以动物日摄入量计)
复合乳酸菌正常对照组(NC)	12	自由采食	等体积生理盐水
复合乳酸菌低剂量组(LP)	12	自由采食	5×10 ⁶ CFU 复合乳酸菌+1.5 mg 低聚果糖
复合乳酸菌中剂量组(MP)	12	自由采食	5×10 ⁷ CFU 复合乳酸菌+1.5 mg 低聚果糖
复合乳酸菌高剂量组(HP)	12	自由采食	5×10 ⁸ CFU 复合乳酸菌+1.5 mg 低聚果糖

表 2 qPCR 引物

Table 2 qPCR primers

蛋白质	正向引物	反向引物
MUC1	5'-TGCTTACAGTTGCCAATGTCCCTAC-3'	5'-GGCTGTGAGTAAGGTGCTAGTTGTG-3' ^[22]
MUC2	5'-GGCTCTGCTCTCTGTGTTATAG-3'	5'-CAGTTTGGGAAGAAGGTAGGG-3' ^[23]
ZO-1	5'-ATCCCTCAAGGAGCCATTC-3'	5'-CACTTGTTTTGCCAGGTTTTA-3' ^[24]
Occludin	5'-CCAATGTCGAGGAGTGGG-3'	5'-CGCTGCTGTAACGAGGCT-3' ^[24]
Claudin-1	5'-AAGTGCTTGAAGACGATGA-3'	5'-CTTGCTTGGGTAAGAGGTT-3' ^[24]

1.4 数据处理

实验数据利用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。所有数据以平均数 \pm 标准差的形式表示。采取 Duncan 检验进行多组数据之间的比较, $P<0.05$ 为差异显著, $P<0.01$ 为差异极显著。采用 GraphPad Prism 8.0 绘图。

2 结果与分析

2.1 复合乳酸菌对小鼠体质量的影响

由表 3 可知,在复合乳酸菌干预之前各组小鼠体质量均无显著差异,符合动物体质量增长实验标准。与对照组相比,采用低、中、高剂量复合乳酸菌干预后,小鼠体质量极显著高于对照组($P<0.01$)。

表 3 复合乳酸菌对小鼠体质量的影响

Table 3 Effect of compound lactic acid bacteria on body weight of mice

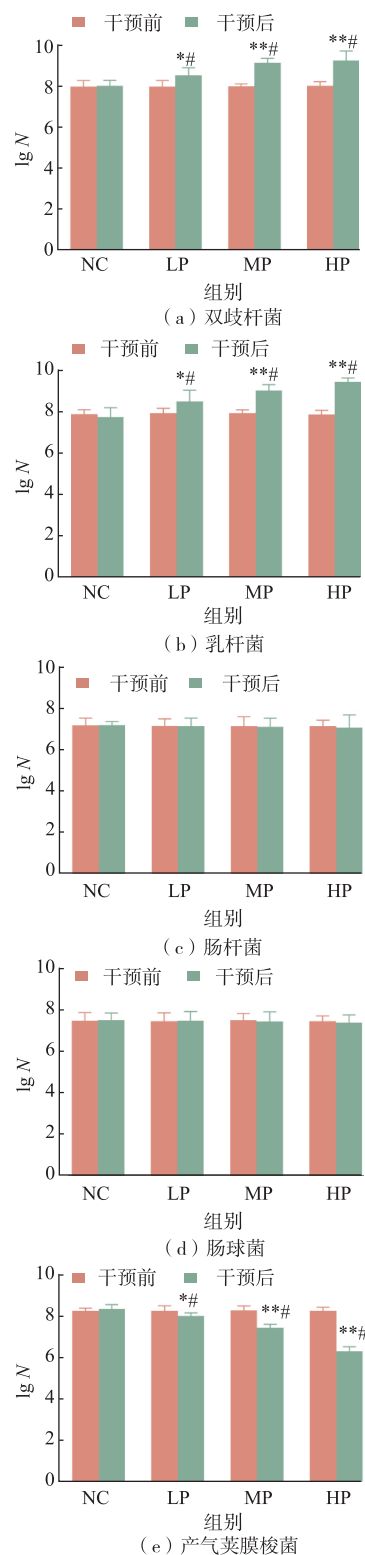
组别	初始体质量/g	终末体质量/g
NC	20.28 \pm 0.13	22.81 \pm 0.34
LP	20.25 \pm 0.10	23.34 \pm 0.44**
MP	20.26 \pm 0.14	23.31 \pm 0.20**
HP	20.32 \pm 0.15	23.60 \pm 0.38**

注:与对照组相比,**表示差异极显著($P<0.01$),*表示差异显著($P<0.05$)。

2.2 复合乳酸菌对小鼠肠道菌群的影响

根据图 1 可知,干预前,复合乳酸菌处理组与对照组相比,粪便乳杆菌、肠杆菌、肠球菌、产气荚膜梭菌、双歧杆菌无明显差异,表明在干预前各组肠道菌群均处于相似状态^[25]。干预 14 d 后的复合乳酸菌处理组与对照组相比,HP 组小鼠粪便双歧杆菌和乳杆菌的 lg N 均显著升高;LP、MP 和 HP 组中产气荚膜梭菌的 lg N 显著降低;其他小鼠粪便菌群无显著性差异,这可能和小鼠的周龄有关。《保健食品检验与评价技术规范标准》指出:双歧杆菌、乳杆菌明显增加,肠球菌、肠杆菌、产气荚膜梭菌减少或无明显变化或增加幅度低于双歧杆菌、乳杆菌增加的幅度,判定样品调节肠道菌群功能动物实验阳性^[26]。因此,推断复合乳酸菌具有调节肠道菌群的作用。

将 LP 和 MP 进行组间比较,双歧杆菌和乳杆菌在粪便中的含量随着剂量增加而增加,随着剂量继续增高,粪便中益生菌含量的增幅变小,说明复合乳酸菌剂量的持续增加,并不会让肠道中益生菌持续显著增长^[7]。



与对照组相比,*表示差异显著($P<0.05$),**表示差异极显著($P<0.01$);#表示干预前后对比,差异显著($P<0.05$)。

图 1 复合乳酸菌干预前后小鼠肠道菌群的变化

Fig. 1 Changes in intestinal microbiota of mice before and after intervention with compound lactic acid bacteria

2.3 复合乳酸菌对小鼠结肠组织病理学指标的影响

采用 HE 染色反映各实验组小鼠结肠的组织病理变化情况,并以此来评价复合乳酸菌对结肠组织结构和绒毛的影响。如图 2 所示,复合乳酸菌处理组小鼠的结肠组织结构完整,黏膜层、黏膜下层、平滑肌层和浆膜层之间没有明显的结构破坏;结肠黏膜表面未观察到溃疡或糜烂,没有出血或炎症细胞浸润;淋巴细胞、中性粒细胞和浆细胞未见明显聚集或滤泡形成。综上所述,复合乳酸菌处理组小鼠结肠组织的病理学分析表明其处于正常状态,未显示任何明显的异常结构或病理改变,这与王桂英等的研究结论一致^[27]。

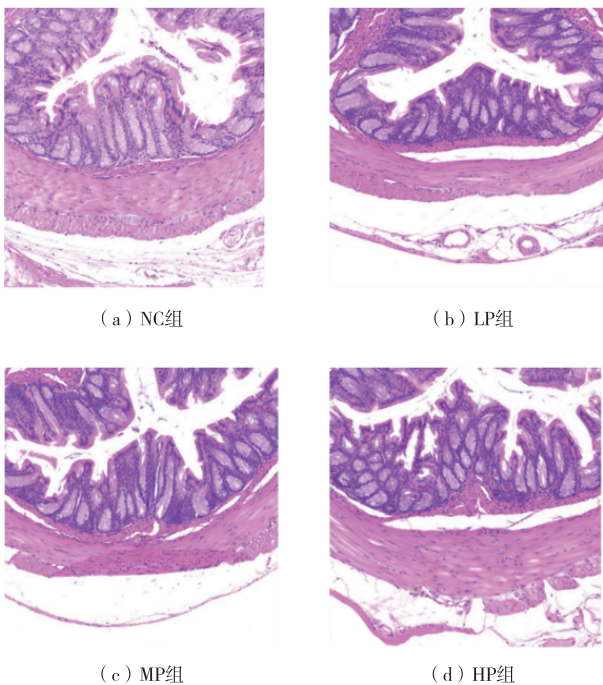


图 2 结肠组织的 HE 染色结果
Fig. 2 HE staining results of colon tissue

2.4 复合乳酸菌对小鼠肠道屏障功能的影响

肠道屏障由完整的上皮细胞通过黏蛋白和紧密连接蛋白牢固联系在一起,紧密连接蛋白主要由 Occludin、Claudin 和 ZO-1 等蛋白质组成。肠道上皮细胞间的紧密连接,是保持肠黏膜屏障功能的基础^[28]。黏蛋白 1 (MUC1)、黏蛋白 2 (MUC2)和紧密连接蛋白 (Claudin-1、Occludin、ZO-1)的 mRNA 表达量可以反映肠道屏障的功能^[29]。如表 4 所示,与 NC 相比,HP 小鼠肠道 MUC1、MUC2、Occludin、ZO-1 与 Claudin-1 的 mRNA 表达量显著增加;并且上述物质的表达量随着复合乳酸菌剂量的增加而增加。这表明复合乳酸菌能够通过上调紧密连接蛋白和黏蛋白的表达量,增强肠道屏障功能,对肠道加强保护作用^[30],周芳梅等的研究中有类似结论^[31]。

2.5 复合乳酸菌对小鼠肠道通透性的影响

通常以 LPS 和 D-乳酸为指标评价肠道通透性。因此采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清中 LPS 和 D-乳酸水平,来研究复合乳酸菌对小鼠肠道屏障通透性的影响^[32],结果见图 3。与 NC 相比,HP 组 LPS 和 D-乳酸均极显著降低 ($P < 0.01$)。总体而言,随着剂量的增加,LPS 和 D-乳酸逐渐降低,表明复合乳酸菌可以显著降低肠道屏障通透性。

2.6 复合乳酸菌对小鼠肠道 SCFAs 浓度的影响

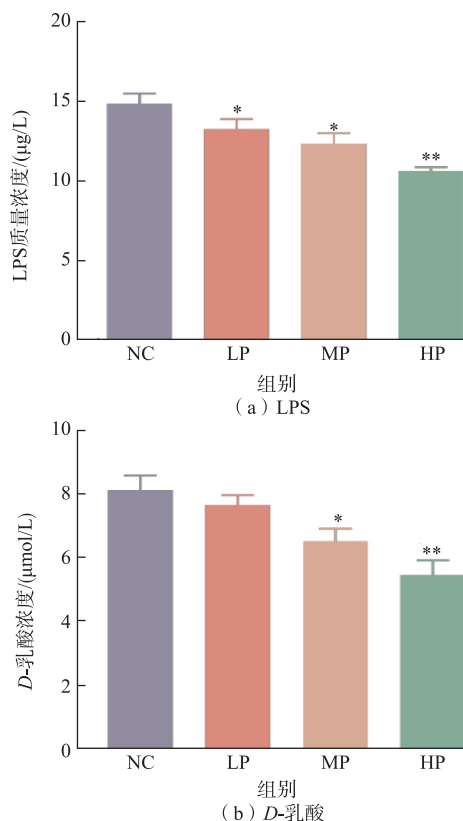
SCFAs 包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等,是肠道菌群的代谢产物,通常作为能量来源,控制能量稳态的神经和激素信号^[33]。如图 4 所示,与 NC 相比,LP 中丁酸显著升高 ($P < 0.05$);MP 中乳酸、乙酸、丙酸均极显著增加 ($P < 0.01$),丁酸显著增加 ($P < 0.05$);HP 中乳酸、乙酸、丙酸、丁酸均极显著增加 ($P < 0.01$)。这表明复合乳酸菌可以通过提高小鼠肠道乳酸、乙酸和丙酸的浓度,进而提高 SCFAs 浓度^[34]。

表 4 各组小鼠黏蛋白和紧密连接蛋白的相关 mRNA 表达量比较

Table 4 Comparison of mRNAs expression levels of mucin and tight junction proteins in each group of mice

组别	蛋白质相关 mRNA 表达量				
	MUC1	MUC2	Occludin	Claudin-1	ZO-1
NC	1.07±0.11	1.06±0.10	1.01±0.12	1.03±0.10	1.10±0.11
LP	1.08±0.12	1.16±0.09	1.17±0.12	1.18±0.14	1.16±0.09
MP	1.10±0.14	1.24±0.12*	1.22±0.11*	1.22±0.11*	1.24±0.12
HP	1.26±0.12*	1.32±0.09**	1.28±0.12**	1.30±0.10**	1.32±0.13*

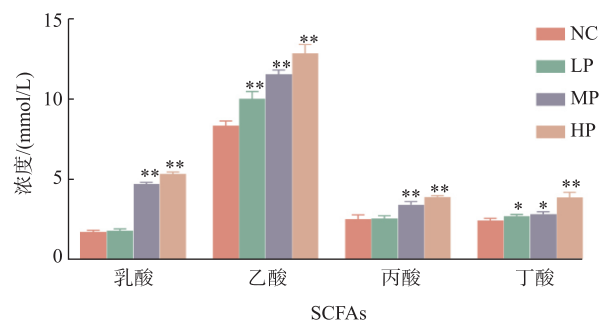
注:与对照组相比,*表示差异显著 ($P < 0.05$),**表示差异极显著 ($P < 0.01$)。



与对照组相比,*表示差异显著($P<0.05$),**表示差异极显著($P<0.01$)。

图3 肠道通透性的测定

Fig. 3 Measurement of intestinal permeability



与对照组相比,*表示差异显著($P<0.05$),**表示差异极显著($P<0.01$)。

图4 SCFAs浓度的测定

Fig. 4 Measurement of SCFAs concentration

3 结语

主要探究了动物双歧杆菌乳亚种 XLTG11、植物乳植杆菌 CCFM8661、副干酪乳酪杆菌 Glory LP16 和鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 复合使用对健康小鼠体质量、肠道菌群结构、组织病理变化、肠道通透性、肠道屏障功能和粪便中 SCFAs 浓度的影响。复合乳酸菌对小鼠体质量的增加有明显促进作用,同时它还能够维护小鼠肠道组织的完整性、增强肠道屏障功能、改善肠道通透性并且提高肠道中 SCFAs 的浓度。表明复合乳酸菌有助于调节小鼠肠道菌群并产生健康益处,这为复合乳酸菌益生菌制剂的应用及保健食品的开发提供了理论依据。

参考文献:

- [1] HE X, LIU P, TANG X J, et al. Construction and analysis of a food-grade *Lactiplantibacillus plantarum* esterase/lipase overexpression system[J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2022, 163: 113539.
- [2] 玛丽娜·库尔曼, 巩燕妮, 包洪涛, 等. 降胆固醇乳酸菌的筛选及其益生元干预生长作用分析[J]. *现代食品科技*, 2020, 36(4): 164-171.
- [3] KUERMAN M, GONG Y N, BAO H T, et al. Screening of cholesterol-lowering lactic acid bacteria and the effects of prebiotics on their growth[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2020, 36(4): 164-171. (in Chinese)
- [4] ALBRECHT S, LANE J A, MARIÑO K, et al. A comparative study of free oligosaccharides in the milk of domestic animals[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2014, 111(7): 1313-1328.
- [5] GAO D, LIU Z J, LIU F, et al. Study of the immunoregulatory effect of *Lactobacillus rhamnosus* 1.0320 in immunosuppressed mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 79: 104423.
- [6] HOU Y F, ZHENG S P, ZOU F, et al. *Lactobacillus rhamnosus* 76 alleviates airway inflammation in ovalbumin-allergic mice and improves mucus secretion by down-regulating STAT6/SPDEF pathway[J]. *Immunobiology*, 2023, 228(5): 152712.
- [6] 梁雅婷, 薛梅, 张龙飞, 等. 具有免疫调节功能的鼠李糖乳杆菌 LV108 对大鼠粪便菌群及其代谢物的影响[J]. *中国乳品工业*, 2023, 51(8): 4-11.
- LIANG Y T, XUE M, ZHANG L F, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LV108 with immunomodulatory function on fecal

- flora and its metabolites in rats[J]. **China Dairy Industry**, 2023, 51(8):4-11. (in Chinese)
- [7] MARQUES A R, MIRZAIAN M, AKIYAMA H, et al. Glucosylated cholesterol in mammalian cells and tissues: formation and degradation by multiple cellular β -glucosidases[J]. **Journal of Lipid Research**, 2016, 57(3):451-463.
- [8] 尹泉, 肖文, 赵超, 等. 益生菌治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效及对肠道菌群的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(11):154-156.
- YIN Q, XIAO W, ZHAO C, et al. Therapeutic effect of probiotics on patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and its influence on intestinal flora[J]. **Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine**, 2021, 31(11):154-156. (in Chinese)
- [9] LEMAS D, DU X S, DADO-SENN B, et al. Untargeted metabolomic analysis of gestationally matched human and bovine milk samples at 2-weeks postnatal[J]. **Current Developments in Nutrition**, 2020, 4:1-9.
- [10] LJUBOBRATOVIĆ U, KOSANOVIĆ D, VUKOTIĆ G, et al. Supplementation of lactobacilli improves growth, regulates microbiota composition and suppresses skeletal anomalies in juvenile pike-perch (*Sander lucioperca*) reared in recirculating aquaculture system (RAS): a pilot study[J]. **Research in Veterinary Science**, 2017, 115:451-462.
- [11] BOSNEA L A, KOPSAHELIS N, KOKKALI V, et al. Production of a novel probiotic yogurt by incorporation of *L. casei* enriched fresh apple pieces, dried raisins and wheat grains[J]. **Food and Bioprocess Technology**, 2017, 102:62-71.
- [12] 田丰伟, 杨震南, 丁历伟, 等. 副干酪乳杆菌 LC01 对人体肠道菌群的调节作用[J]. 中国食品学报, 2018, 18(10):24-30.
- TIAN F W, YANG Z N, DING L W, et al. Regulation function of *Lactobacillus paracasei* LC01 on human body's intestinal microbiota[J]. **Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology**, 2018, 18(10):24-30. (in Chinese)
- [13] LIU T H, TSAI T Y, PAN T M. Isolation and identification of anti-periodontitis ingredients in *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101-fermented skim milk *in vitro*[J]. **Journal of Functional Foods**, 2019, 60:103449.
- [14] 党芳芳. 副干酪乳杆菌对糖尿病的改善作用及其机制研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2018.
- [15] DELGADO S, SÁNCHEZ B, MARGOLLES A, et al. Molecules produced by probiotics and intestinal microorganisms with immunomodulatory activity[J]. **Nutrients**, 2020, 12(2):391.
- [16] WANG N N, WANG S, XU B F, et al. Alleviation effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* XLTG11 on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. **Microorganisms**, 2021, 9(10):2093.
- [17] AXELROD J, KEUSCH G T, BOTTONE E, et al. Endocarditis caused by *Lactobacillus plantarum* [J]. **Annals of Internal Medicine**, 1973, 78(1):33-37.
- [18] ZHAI Q X, LIU Y, WANG C, et al. *Lactobacillus plantarum* CCFM8661 modulates bile acid enterohepatic circulation and increases lead excretion in mice[J]. **Food & Function**, 2019, 10(3):1455-1464.
- [19] AI J, MA W W, PAN Z H, et al. Ameliorative effect of *Lactobacillus plantarum* CCFM8661 on oleic acid-induced acne: integrated gut microbiota link to acne pathogenesis[J]. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 2024, 104(1):328-339.
- [20] JANTSCHER-KRENN E, ZHEREBTSOV M, NISSAN C, et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats[J]. **Gut**, 2012, 61(10):1417-1425.
- [21] 刘飞, 苗建银, 杨余语, 等. 牛乳酪蛋白源 ACE 抑制肽对大鼠的降血压作用[J]. 现代食品科技, 2021, 37(7):1-7.
- LIU F, MIAO J Y, YANG Y Y, et al. Antihypertensive effect of the ACE inhibitory peptides derived from bovine casein in rats[J]. **Modern Food Science and Technology**, 2021, 37(7):1-7. (in Chinese)
- [22] 李帆, 张伟, 查洁, 等. 富硒菌 C5 对小鼠肠道菌群结构的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2023, 9(2):104-111.
- LI F, ZHANG W, ZHA J, et al. Effects of selenium-enriched bacterium C5 on intestinal flora in mice[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2023, 9(2):104-111. (in Chinese)
- [23] 李宵. BLV-miR-B1-5p 通过靶向抑制 MUC1 促进金黄色葡萄球菌黏附奶牛乳腺上皮细胞[D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2023.
- [24] 李红叶. 母乳低聚糖在长双歧杆菌婴儿肠型中的体外发酵特性及其对肠屏障的影响[D]. 广州: 华南理工大学, 2022.
- [25] 聂远洋, 贾亚娟, 卢森, 等. 乳酸菌发酵香菇对肠道菌群的调节作用及其产品研制[J]. 食品与生物技术学报, 2022, 41(12):

75-84.

NIE Y Y, JIA Y J, LU S, et al. Regulation of *Lentinus edodes* fermented by lactic acid bacteria on gut microbiota and product development[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2022, 41(12): 75-84. (in Chinese)

[26] LI J Q, JIANG M R, ZHOU J R, et al. Characterization of rat and mouse acidic milk oligosaccharides based on hydrophilic interaction chromatography coupled with electrospray tandem mass spectrometry[J]. **Carbohydrate Polymers**, 2021, 259: 117734.

[27] 王桂英. 鼠李糖乳杆菌片对小鼠肠道菌群失调性腹泻的治疗作用[J]. 药学进展, 2009(5): 218-222.

WANG G Y. Therapeutic action of *Lactobacillus rhamnosus* GG tablets on diarrhea due to intestinal flora imbalance in mice[J]. **Progress in Pharmaceutical Sciences**, 2009(5): 218-222. (in Chinese)

[28] 林鹏程, 曹峻茜, 解万翠. 膳食多酚改善炎症性肠病的作用机制研究进展[J]. 食品与机械, 2021, 37(9): 205-210.

LIN P C, CAO J H, XIE W C. Research progress on the mechanism of dietary polyphenols in improving inflammatory bowel disease[J]. **Food & Machinery**, 2021, 37(9): 205-210. (in Chinese)

[29] PUCCIO G, ALLIET P, CAJOZZO C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial[J]. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, 2017, 64(4): 624-631.

[30] ROBINSON D T, BALMERT L, JOSEFSON J, et al. Preterm human milk at lactation weeks 1 and 4 categorized by maternal pre-pregnancy body mass index: metabolomics and lipidomics datasets[J]. **Data in Brief**, 2020, 33: 106507.

[31] CHAN M Y, IP W Y, CHOI K C. The effect of a self-efficacy-based educational programme on maternal breast feeding self-efficacy, breast feeding duration and exclusive breast feeding rates: a longitudinal study[J]. **Midwifery**, 2016, 36: 92-98.

[32] SALLI K, ANGLENIUS H, HIRVONEN J, et al. The effect of 2'-fucosyllactose on simulated infant gut microbiome and metabolites; a pilot study in comparison to GOS and lactose[J]. **Scientific Reports**, 2019, 9(1): 13232.

[33] 朱晓振, 张菡茜, 孟现尧, 等. 短链脂肪酸改善 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗和胰腺损伤[J]. 现代食品科技, 2020, 36(8): 1-7.

ZHU X Z, ZHANG H H, MENG X Y, et al. Short-chain fatty acids reduced insulin resistance and pancreatic damage in type 2 diabetic mice[J]. **Modern Food Science and Technology**, 2020, 36(8): 1-7. (in Chinese)

[34] VAN DEN ABEELE P, SPRENGER N, GHYSELINCK J, et al. A comparison of the *in vitro* effects of 2'-fucosyllactose and lactose on the composition and activity of gut microbiota from infants and toddlers[J]. **Nutrients**, 2021, 13(3): 726.