

动物微生态制剂研究应用进展

陈祈磊,胡又佳
(上海医药工业研究院,上海 200040)

【摘要】 动物微生态制剂是在动物微生态理论指导下,采用已知有益的微生物所制成的生物制品或活菌制剂。综述了动物微生态制剂的产生起源、益生菌和微生态制剂的概念、微生态制剂所用菌株、作用机制、国内外应用现状及发展前景。

【关键词】 微生态制剂; 益生菌
【中图分类号】R378.992 【文献标识码】A

Progress in research and application of animal microecological agents

CHEN Qi-lei HU You-jia
(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 The animal microecological agents are biological products or viable organism agents which are made from known beneficial microorganisms. The origin, concepts and strains used in animal microecological agents as well as their mechanism of action, application status and development prospect were reviewed.

【Key words】 Microecological agents; Probiotics

1 微生态制剂的起源、概念及所用菌株

在正常动物肠道内稳定定殖了400多种不同微生物,总数达10¹¹个。这些正常定殖的微生物群落之间以及微生物与宿主之间在动物的不同发育阶段均建立了动态的稳定平衡关系,这种稳衡关系是动物健康的基础。

对动物胃肠道内微生物的研究重点最初是在粪便中的微生物,现在则侧重于研究那些进入胃肠道内容物和肠道不同区段与上皮黏膜相关联的微生物。FULLER研究了3种成年动物粪便中微生物的组成,发现肠道内相对稳定的微生物群落的形成有助于动物提高抵抗力,免受外来有害细菌的感染,特别是对正常健康动物的胃肠道的感染,无菌动物比具有完整胃肠道微生物群落的动物更易感染疾病^[1]。对动物胃肠道内微生物群落在增强动物机体抵抗力、调节胃肠道生态环境以及有利于动物对营养物质的消化与吸收等方面的特殊功效开展深入研究后,DUBOS于1965年首先提出了动物胃肠道微生物生态学的概念,随后SAZAGE对于DUBOS提出的概念进行了修改。国内康白于1988年正式提出了微生态学的概念与理论^[2]。

另一方面,20世纪以来抗生素、激素、类激素等的发现以及化学抗菌物质的合成并被广泛用作饲料添加剂,它们在人类医疗、畜禽生产、对疫病的防治、促进生长、提高肉产品的数量及人们生活水平等各方面起到了不可磨灭的重要作用。但由于对这些添加剂的长期使用及滥用,其弊端日益得到广泛的认识。现在越来越多的事实表明:抗生素饲料添加剂的应用存在较多的安全性问题,主要表现在:药物残留和毒性;过敏作用;强化喂养的家畜中大量应用广谱抗生素,造成细菌高水平、快速耐药;长期使用抗生素,扰乱了体内微生物系统中种群或群落间相互制约的格局继而破坏了体内的微生态平衡,导致消化功能紊乱,引起各种消化道疾病;降低动物的免疫功能。

为了克服这些饲料添加剂带来的弊端,世界各国科学家极力寻求和开发一种安全、无毒副作用、无残留,既能促进动

物生长,又能防治人、畜疾病的、替代抗生素的新型添加剂。动物微生态制剂(微生物饲料添加剂)正是基于饲用抗生素的安全性问题应运而生,它不仅能够对致病菌起抑制作用、对畜产品无毒和促进畜禽生长,而且可改善畜产品肉质风味,有利于生态环境和出口贸易,是未来绿色饲料的最佳解决方案。

目前关于微生态制剂的称谓较多,如微生物促生长剂、益生菌、促生素、生菌剂、活菌制剂等等。对其概念的不同解释代表了人们对它在功能和来源上的诸多认识。总的来说微生态制剂是在微生态理论指导下,利用动物体内有益的、活的正常微生物或其促生长物质经特殊工艺制成的活菌制剂,其具有补充、调整和维持动物肠道微生态平衡,达到防治疾病、促进健康及提高生产性能的作用。这是一个较为综合的概念,这一概念的范围包括了微生物促生长剂与益生菌。关于益生菌的概念,2002年欧洲权威机构-欧洲食品与饲料菌种协会(EFFCA)给出了最新定义:益生菌是活的微生物,通过摄入充足的数量,对宿主产生一种或多种特殊且经论证的功能性健康益处。益生菌是在人们对广泛使用抗生素所产生的种种问题十分关注的背景下提出的,其目的是为了研制出在功效上能全面替代抗生素,但无任何毒副作用的实用产品。随着动物微生物生态学的建立和发展,益生菌产品的研制与应用也得到了迅速发展。

近年来,国内外研制的微生态制剂,主要是用动物的正常微生物群(Normal microflora)成员,尤其是优势种群,经过分离、鉴定和选种以不同的生产工艺制成活菌制剂,通过不同方式进入消化道回到原来的自然生境,发挥固有的生理作用。研制微生态制剂的关键技术是筛选优良的生产菌种,它直接关系到应用效果及产品质量优劣,因此各国研究者长期以来都在寻求自己的菌源。

关于微生态制剂所用菌株的种类,各国都有不同的规定。1989年,美国食品与药物管理局(FDA)与饲料协会(AAFCO)发布了可以直接饲喂动物的安全菌株43种。我国农业部1999年6月第105号公告公布的允许使用的饲料添加剂品种目录中,饲料级微生物添加剂菌种仅有12种。饲料添加剂品种目录2005年版(修订318公告目录)允许使用的微生物菌种增加到18种,包括:地衣芽胞杆菌,枯草芽胞杆菌,两歧双

歧杆菌, 粪肠球菌, 屎肠球菌, 乳酸肠球菌, 嗜酸乳杆菌, 干酪乳杆菌, 乳酸乳杆菌, 植物乳杆菌, 乳酸片球菌, 戊糖片球菌, 产朊假丝酵母, 酿酒酵母, 沼泽红假单胞菌, 保加利亚乳杆菌, 凝结芽胞杆菌 (*Bacillus coagulans*), 侧孢芽胞杆菌 (*Bacillus Laterpronus*)。目前养殖生产中应用的动物微生态制剂多数是由以上单一或多种菌株加工而成的。研究的热点集中在: 乳酸菌制剂, 芽胞杆菌制剂, 真菌制剂, 光合菌制剂, 复合微生态制剂。目前的发展趋势是研制复合菌制剂。复合微生态制剂由两种至多种单一菌剂复合而成, 它可以先将菌种混合再共同培养, 也可先将单一菌种培养再共同混合, 由于混合菌有益于微生物的功能互补, 故复合微生态制剂效果通常优于单菌制剂。

2 微生态制剂的作用机制

综合众多学者对微生态制剂作用机制的阐述, 其作用机制基本上表现在以下几个方面。

2.1 通过生物夺氧方式阻止病原菌的繁殖 胃肠道内厌氧菌占多数, 微生态制剂中有益的耗氧微生物在体内定植, 可以降低局部氧分子的浓度, 扶植厌氧微生物的生长, 并提高其定植能力, 从而使失调的微生物恢复平衡, 达到治疗疾病的目的。

2.2 帮助建立和维持正常的肠道优势种群 使用微生态制剂的目的在于通过补给优势菌株, 与宿主肠道内有益菌一起形成优势种群, 修复和维持动物肠道菌群平衡。此外, 在动物肠道非有益微生物区系建立前, 给新生家畜、家禽饲喂益生菌有助于畜禽建立正常的微生物区系, 也能有效排除或控制潜在的病原菌^[3 4]。

2.3 通过黏附机制和竞争排斥作用阻止病原菌的繁殖 某些益生菌通过与肠道中有害微生物直接竞争定居部位, 可抑制病原菌微生物黏附或定植于肠道形成保护屏障, 防止其直接黏附到动物细胞上, 从而发挥其竞争性抑制病原体在宿主肠道的黏附或定植的作用^[5]。

2.4 通过代谢产物和生理活性物质抑制或杀灭病原微生物 一些微生物在其发酵过程中, 会产生生理活性物质如嗜酸菌素、乳酸菌素、细菌素等, 直接调节微生物区系, 抑制病原菌。这些抗菌性物质通过改变肠道内活菌的数量而发挥作用^[3 4 6]。

2.5 提供营养物质促进生长 微生态制剂能产生多种消化酶, 提高饲料利用率。此外, 益生菌还能诱导动物内源消化酶的分泌, 提高饲料转化率。除此之外益生菌产生的有机酸^[7]、维生素能够促进营养物质吸收和激活酶原。许多益生菌其菌体本身就含有大量营养物质, 如光合细菌富含蛋白质, 还有多种维生素、钙、磷和多种微量元素等, 可直接被动物摄取利用。

2.6 增强免疫系统功能 益生菌可产生非特异性免疫调节因子, 提高机体的抗体水平; 产生干扰素, 提高免疫球蛋白浓度和巨嗜细胞的活性, 增强机体免疫功能和抗病力。益生菌的细胞壁上存在着肽聚糖, 它通过激活黏膜免疫细胞而增加局部免疫抗体, 增强抵抗有害微生物的能力^[8-11]。

3 微生态制剂的应用现状及发展趋势

3.1 应用现状 目前直接饲用微生物已在畜牧生产、饲料生产、胃肠道疾病预防、幼龄动物助消化等方面得到较广泛应用。我国微生态制剂的研究开始于 20 世纪 70 年代, 80 年代后期才开始重视微生物饲料添加剂的研究与开发, 多以乳酸

杆菌、粪链球菌、芽胞杆菌和酵母菌等为主, 研制单一或复合型制剂。1992 年我国成立了中国微生态学会并把饲用微生态制剂及其应用技术研究列入国家“八五”科技攻关课题, 推动了微生态制剂的应用研究。全国现有几十家企业生产、销售微生物饲料添加剂, 主要集中于山东、河北、北京、辽宁、广东等省市。

国际上从 20 世纪 60 年代发现了动物饲养业中抗生素的种种弊端后, 开始重视微生物饲料添加剂的研究开发和使用。全球范围看, 目前市场销量 5 万吨/年, 微生物制剂总销售额约为 5 亿美元。使用较多的国家和地区是: 日本、中国台湾、欧盟、美国等。

日、德、英等国家早在 10 多年前就相继开发研制新型的抗生素替代产品并投入批量生产, 使微生态制剂得到较快的发展。美国及西欧一些国家相继禁用或限用饲用抗生素, 大大推动了微生态制剂行业的发展。美国从 20 世纪 70 年代开始使用饲用微生物, 年使用量约 8000 吨以上。目前美国生产此类产品的公司较多, 主要菌种是嗜酸乳杆菌、链球菌属和枯草芽胞杆菌, 产品标签要求注明所含的活的天然微生物来源以及活的微生物数量保证值。美国还有多种活菌制剂出售, 主要用于犊牛育成及育肥期; 其次为仔猪、母猪及火鸡等方面, 年销售额已超过 3000 万美元; 日本活菌剂的用量在 1989 年已达 1000 吨以上, 年销售量估计为 5 亿日元, 使用菌株最多的是 Toy 菌, 其次为酪酸菌及双歧菌, 也有多种菌的复合制剂, 用于防治畜禽肠道菌病和促进生长发育及增重; 在欧洲, 仅法国 20 世纪 90 年代初市场上销售的益生菌品种就不低于 50 个; 德国、荷兰、丹麦、法国、西班牙等国家的大中型配合饲料厂和大型畜牧场都已开始直接饲用微生物制剂, 如仔猪的人工乳及犊牛的代用乳、肉犊牛的饲料以及肉用鸡、兔饲料等。目前国外很多生物技术公司研制出猪用、禽用、牛用、伴侣动物用和人用等多种微生态制剂。此外, 国外在应用微生物饲料添加剂生产流体生物饲料方面, 产业化发展也非常迅速。丹麦、荷兰、英国、美国已逐步推广这一技术。从技术角度来看, 国外采用液体发酵, 有效解决了产品质量不稳定、有效活菌数不足、产品杂菌污染等问题; 采用低温真空干燥和微囊包被技术, 改变了产品外观质量粗糙、货架时间短的状况。

3.2 微生态制剂的发展趋势 随着社会的发展, 人们生活水平的提高, 人类的保健意识逐渐在增强。国内外先后提出了“绿色食品”的概念, 而要实现农畜产品的绿色化, 其前提条件就是要在饲料添加剂产品的开发上进行技术创新。对比其他抗生素及合成药物类饲料添加剂替代产品如: 生物活性多肽、低聚糖、酶制剂、中草药等植物提取物, 微生态制剂以其无毒副作用、无耐药性、无残留、成本低、效果显著等特点当然成为了最有效和最可行的替代解决方案之一, 其作用正逐渐得到广大养殖界的认同。

1998 年底, 欧盟委员会颁布了杆菌肽锌、螺旋霉素、维吉尼亚霉素(速大肥)和泰乐菌素等 4 种抗生素在畜禽饲料中作为生长促进剂使用的禁令, 禁令已于 1999 年 7 月 1 日起生效(4 种抗生素占动物抗生素市场总份额的 80%, 其中我国还在大量使用泰乐菌素、杆菌肽锌)。下一步欧盟将禁止所有抗生素和合成类抗菌药作为饲料添加剂, 同时欧盟也将禁止其它地区使用药物添加剂的畜产品进口, 其决定的影响波及世界主要的农业大国。我国将随着欧盟和北美逐年限制药物添加

剂,直至完全禁用药物作为饲料添加剂。随着国家立法及监督力度的加大,药物添加剂的使用将呈下降趋势,微生物饲料添加剂的潜在市场随之扩大。虽然微生物饲料添加剂在我国仅有短短几年的历史,但其发展十分迅猛,其推广使用不但能使我国在跟进国外先进的农牧科技方面取得优先权,而且可使无公害畜牧业的发展成为可能,绿色禽肉、禽蛋及猪肉的大量供给有利于提高我国国民的整体素质。

动物微生态制剂产品的广泛应用,必将在我国饲料行业和养殖业乃至在整个大农业领域引起一场革命性的变革,带动整个行业的发展和技术水平的提高。随着分子生物学的发展,基因工程、微囊工艺、缓释技术等新技术的应用,我们有理由相信饲料添加剂必定由抗生素时代进入到绿色环保,无污染的微生态制剂的时代。

最后我们想指出的是,由于经济的迅速发展促使人们生活水准不断的提高,医学科学也从治疗医学发展到预防医学,现在又从预防医学发展到保健医学。人们也开始渐渐接受并形成已病要治疗,未病要预防,无病要保健的观念。伴随人们健康意识的逐步增强以及对益生菌研究的不断深入,含益生菌的人用微生态制剂产品陆续上市,产品市场十分活跃,涵盖了各种保健功能性食品与药用类;形态有片剂、胶囊、饮料粉末、谷物食品、涂抹食品、脂肪填充物、果汁、口服液等多种形式并且新品种还在不断地涌向市场。最新资料显示,目前我国益生菌保健品的消费额每年近百亿元,并呈逐年上升的趋势,微生态制剂面临着一个新的发展领域,将取得更大的研究突破。

【参考文献】

[1] FULLER R A review: Probiotics in man and animals[J]. J Appl Bacterio[J]. 1989, 66: 365-378

[2] 康白. 微生物学 [M]. 大连: 大连出版社, 1988 20.

[3] 胡东兴. 微生态制剂及其作用机理 [J]. 中国饲料, 2001, 3: 14-16.

[4] 王旭明. 益生菌作用机理的研究进展 [J]. 吉林农业科学, 2002, 27 (1): 50-53

[5] CHRISTIANE FORESTER, CHRISTOPHE De CHAMPS CATHERINE VATOUX. Probiotic activities of *Lactobacillus casei* in *vitro* adherence to intestinal cells and antimicrobial properties[J]. Res Microbiol, 2001, 152 (2): 167-173.

[6] 全艳玲. 地衣芽孢杆菌对有害微生物的拮抗作用 [J]. 食品科学, 2002 23 (8): 67-69

[7] 张日俊. 消化道微生物与宿主营养素的吸收和代谢研究 [J]. 中国饲料, 2003 2: 11-14

[8] PESSIT, SÜTAS Y, MARTTINEN A, ISOLAURIE. Probiotics reir force mucosal degradation of antigen in rats [J]. J Nutr 1998 128 (12): 2313-2318

[9] FANG H, ELNA T, HEKKIA, et al Modulation of humoral immune response through probiotic intake[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2000 29 (1): 47-52

[10] HARSHARNJI S G, KAY JR. Probiotic supplementation to enhance natural immunity in the elderly: effects of a newly characterised immunostimulatory strain *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (DR20TM) on leucocyte phagocytosis[J]. Nutr Res 2001, 21(1-2): 183-189

[11] 潘康成, 何明清. 地衣芽孢杆菌对家兔免疫功能的影响研究 [J]. 中国微生物学杂志, 1998, 10 (4): 204-206

(上接第 856页)

【参考文献】

[1] 谢洁. 双歧杆菌的保健功能及其在食品中的开发前景 [J]. 中国高新技术企业, 2007 (5): 113-116

[2] 李兰娟. 感染微生物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002 725.

[3] 吕耀龙, 赵春杰, 刘建军. 双歧杆菌的代谢及开发前景 [J]. 乳业科学与技术, 2008 (2): 90-92

[4] 张乐道, 秦翠丽. 双歧杆菌的益生作用及其应用 [J]. 农产品加工 • 学刊, 2008 (12): 90-92

[5] GLUCK U, GEBBERS J O. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*staphylococcus aureus streptococcus pneumoniae and beta-hemolytic streptococci*) [J]. Am J Clin Nutr 2003 77 (2): 517-520

[6] XING H C, LIL J, XU K J, et al Protective role of supplement with foreign *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in experimental hepatic ischemia reperfusion injury [J]. Gastroenterol Hepatol 2006 21 (4): 647-656.

[7] SUGAWARA G, NAGNO M, NISHIO H, et al Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary

cancer surgery A randomized controlled trial[J]. Ann Surg 2006 244 (5): 706-714.

[8] SEEHOFFER D, RAYES N, SCHILLER R, et al. Probiotics partly reverse increased bacterial translocation after simultaneous liver resection and colonic anastomosis in rats[J]. Surg Res 2004 117 (2): 262-271.

[9] 国外双歧杆菌食品新品迭出 [J]. 中外食品, 2005, (9): 57

[10] 双歧杆菌食品 [J]. 技术与市场, 2006 (7): 8

[11] MARÍA CONSUELO PALACIOS MONICA HAROS, CCRISTINA M, et al. Selection of phytate-degrading human bifidobacteria and application in whole wheat dough fermentation[J]. Food Microbiol 2008, (25): 169-176.

[12] 张德纯, 邓蕾, 等. 复方双歧豆奶的营养成份及保质观察 [J]. 中国微生物学杂志, 1996, 8 (1): 7.

[13] 李代昆, 张德纯. 双歧啤酒生产工艺的实验室研究 [J]. 食品科学, 2007, 28 (5): 132-135

[14] 褚巧芳, 张德纯. 双歧杆菌发酵果蔬汁对小鼠抗疲劳作用的实验室研究 [J]. 中国微生物学杂志, 2009 21 (2): 106-108 112

[15] 蒋燕, 王豫蓉. 双歧杆菌制剂现状及前景展望 [J]. 四川医学, 2005 26 (11): 1328-1330.