

综述

双歧杆菌生理生化特性及调控大鼠肠道菌群、脂质代谢功能的研究进展

雷燕¹,曹霞飞¹,黄志深²,林秀敏²,陈楷²,肖剑²

(1. 广州市食品检验所毒理学检验部,广东广州 511400;

2. 广州市食品检验所微生物检验部,广东广州 511400)

摘要:肠道微生态是人和动物体内最为复杂、最为主要的微生态系统。双歧杆菌是肠道微生态存在的一种益生菌,在防治肥胖、代谢综合征等多个疾病领域呈现出潜在应用前景,成为食品补充剂、保健食品等多个领域研究的热点。双歧杆菌能够通过调节饮食结构与能量摄入,肠道菌群微环境、微生物-肠-脑轴及肠道免疫等途径调控大鼠肠道菌群,保护肠道黏膜屏障,并能通过对碳水化合物利用途径、抵抗炎症应激途径、调节脂肪分解途径、基因途径、胆汁酸盐共沉淀与菌体同化胆固醇途径等调控脂质代谢,同时肠道菌群与脂质代谢之间具有双向调节作用。但双歧杆菌对肠道菌群、脂质代谢的效果,因应用领域、配方、添加数量而异,仍需要更深度控制研究和临床验证来确立配方、添加数量等。且应用于食品领域时,可能通过与宿主自身肠道菌群交流遗传物质途径,导致肠道耐药基因转移或耐药病原菌传播。本文就双歧杆菌调控大鼠肠道菌群及脂质代谢多种途径和机制进行综述,并对相关问题进行展望,以期对双歧杆菌相关领域研究提供思路。

关键词:双歧杆菌;大鼠;肠道菌群;脂质代谢

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2023)09-1395-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2023.09.023

Research progress on physiological and biochemical characteristics of *Bifidobacterium* and its regulation of intestinal flora and lipid metabolism in rats

LEI Yan¹, CAO Xiafei¹, HUANG Zhishen², LIN Xiumin², CHEN Kai², XIAO Jian²

(1. Toxicology Department, Guangzhou Institute of Food Inspection, Guangdong Guangzhou 511400, China; 2. Microbiology Department, Guangzhou Institute of Food Inspection, Guangdong Guangzhou 511400, China)

Abstract: Intestinal microecology is the most complex and dominant microecological system in human and animals. *Bifidobacterium* is a probiotic that exists in the intestinal microecology and presents potential applications in several disease areas, such as prevention and control of obesity and metabolic syndrome. It has become a hot spot of research in many fields, such as food supplements and health food. *Bifidobacterium* can regulate rat Gut microbiota and protect intestinal mucosal barrier by regulating diet structure and energy intake, Gut microbiota microenvironment, microorganism gut brain axis and intestinal immunity, it can also regulate lipid metabolism through carbohydrate utilization pathway, anti-inflammatory stress pathway, regulation of fat decomposition pathway, gene pathway, Bile acid salt coprecipitation and bacteria assimilation cholesterol pathway, and there is a two-way regulation between Gut microbiota and lipid metabolism. However, the effect of *Bifidobacterium* on intestinal flora and lipid metabolism varies depending on the application area, formulation and addition quantity. More in-depth control studies and clinical validation still need to establish the formulation and addition quantity. When it is applied to the food field, it may lead to the transfer of intestinal drug resistance genes or the spread of drug resistant pathogens through the way of exchanging Genetic material with the host's own Gut microbiota. In this paper, the multiple pathways and mechanisms of *Bifidobacterium* regulates Gut microbiota and lipid metabolism in rats were reviewed, and the related issues were prospected, in order to provide ideas for research in

收稿日期:2022-03-28

基金项目:广东省市场监督管理局科技项目(2020CS01)

作者简介:雷燕 女 副主任技师 研究方向为公共卫生、毒理学 E-mail:2326780656@qq.com

通信作者:肖剑 男 食品高级工程师 研究方向为食品微生物 E-mail:xjhg521@163.com

Bifidobacterium regulates fields.

Key words: *Bifidobacterium*; rats; intestinal flora; lipid metabolism

随着生活水平提高、运动方式变化等,肥胖已成为全球性的社会问题。目前我国面临的肥胖形势亦非常严峻,≥18岁人群中超重率为30.1%,肥胖率为11.90%,由此导致的痛风、糖尿病、高血压、急性脑梗死、急性心肌梗死等成为危害国民健康的主要原因^[1]。肥胖的病因与机制是遗传、机体环境等多种因素相互作用结果,其中脂质代谢异常是关键环节之一,因此改善脂质代谢成为防治肥胖的重要举措之一。

动物体内定植着大量不同种类微生物,而肠道菌群的规模最大,数量最丰富,在营养吸收、消化、肠道蠕动、免疫调节、脂质代谢等多个方面发挥着广泛调控作用。其中双歧杆菌是具有严格厌氧特性的革兰氏阳性菌,是肠道菌群中有益的优势菌,具有调节肠道菌群、增加脂肪利用率、改善脂质代谢等作用。双歧杆菌相关的微生态制剂是当前一大研究热点,故双歧杆菌在医疗、食品、保健、养生等领域被广泛应用。但现阶段关于双歧杆菌的了解还有限,需进一步探讨。本研究围绕双歧杆菌调控

大鼠肠道菌群、脂质代谢及其机制进行系统性总结,旨在为肥胖防治、双歧杆菌研究与应用等提供参考。

1 双歧杆菌生理生化、分类与分布

1.1 双歧杆菌生理生化特点

了解双歧杆菌生理生化特点是对其进行研究、制造、应用等的基础,具有重要现实意义,其评估项目包括生长温度、染色性、荚膜、芽孢等。其中,双歧杆菌的生长温度是37℃~41℃,但在25℃~28℃或43℃~45℃也能生长;双歧杆菌含有丰富的糖代谢酶、二肽酶、半乳糖苷酶、亮氨酸氨肽酶、磷酸酶、胆酸水解酶,对其发挥功能至关重要,同时双歧杆菌的双歧因子包括低聚果糖、异麦芽低聚糖等功能性低聚糖,可选择性地被双歧杆菌利用。

1.2 双歧杆菌分类与分布

目前已确定种属的双歧杆菌属包含32种(表1),我国法律批准乳双歧杆菌、动物双歧杆菌可用于婴幼儿食品,两歧双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、短/长双

表1 双歧杆菌分类及来源

Table 1 Classification and sources of bifidobacteria

属种	亚种	来源
青春双歧杆菌 ^[2]		成人肠道
动物双歧杆菌 ^[2]	动物双歧杆菌/乳双歧杆菌	动物粪便/奶酪
短双歧杆菌 ^[2]		婴儿肠道
链状双歧杆菌 ^[2]		成人肠道
<i>Bifidobacterium tsurumiense</i> ^[8]		仓鼠牙齿斑
长双歧杆菌 ^[18]	猪双歧杆菌/婴儿双歧杆菌/长双歧杆菌	猪粪便/婴儿肠道/成人肠道
嗜嗜酸性双歧杆菌 ^[35]	猪嗜嗜酸性双歧杆菌/嗜嗜酸性双歧杆菌	污水/猪粪便
嗜热双歧杆菌 ^[35]		猪粪便
角双歧杆菌 ^[35]		人粪便
纤细双歧杆菌 ^[35]		污水
史卡杜维双歧杆菌 ^[35]		人血
星状双歧杆菌 ^[35]		蜜蜂肠道
波伦亚双歧杆菌 ^[35]		兔子粪便
两歧双歧杆菌 ^[35]		婴儿粪便
反刍双歧杆菌 ^[35]		牛瘤胃
<i>Bifidobacterium bombi</i> ^[35]		大黄蜂肠道
小鸡双歧杆菌 ^[35]		鸡粪便
牛双歧杆菌 ^[35]		牛瘤胃
嗜冷双歧杆菌 ^[35]		猪粪便
假长双歧杆菌 ^[35]	球假长双歧杆菌/假长双歧杆菌	牛瘤胃/猪粪便
豚双歧杆菌 ^[35]		猪粪便
假链双歧杆菌 ^[35]		婴儿粪便
棒状双歧杆菌 ^[35]		蜜蜂肠道
微小双歧杆菌 ^[35]		污水
兔双歧杆菌 ^[35]		兔子粪便
瘤胃双歧杆菌 ^[35]		牛瘤胃
齿双歧杆菌 ^[35]		人类龋齿
巨大双歧杆菌 ^[35]		兔子粪便
高卢双歧杆菌 ^[35]		人粪便
蜜蜂双歧杆菌 ^[35]		蜜蜂肠道
鸡胚双歧杆菌 ^[35]		鸡盲肠
<i>Bifidobacterium mongoliense</i> ^[35]		发酵马奶

双歧杆菌、青春双歧杆菌可用于保健食品。双歧杆菌在肠道内定植与大鼠日龄有关,幼鼠在出生早期,双歧杆菌数量增长较快,随着日龄增加,厌氧菌种类、数量逐渐增多,之后趋于稳定^[3]。

2 双歧杆菌调控大鼠肠道菌群

2.1 饮食结构与能量摄入途径调控

饮食是决定肠道致病菌菌群和有益菌菌群比例的重要因素。果糖饮食经口灌胃 16 周,可导致大鼠粪便中梭杆菌属丰度升高,拟杆菌属、乳杆菌属丰度下降,而给予双歧杆菌干预后,3 种菌属失调被逆转^[4]。肠道内双歧杆菌属检出率及数量较多的人群,饮食习惯偏向于每日摄入水果、牛奶等有利因素,而检出率与数量较少的人群,则存在喜好饮酒、摄入油腻食物等不利因素^[5]。可见饮食因素会影响双歧杆菌,并进一步影响肠道菌群。

2.2 肠道菌群微环境途径调控

正常肠道微环境是肠道菌群赖以生存的基本条件,是形成肠道菌群生态的重要基础。双歧杆菌降解碳水化合物的代谢终产物和多不饱和脂肪酸,有利于调节宿主的肠道菌群,其中碳水化合物的终产物可降低肠腔内 pH 值,增强上皮细胞介导的肠道防御,从而避免宿主受到大肠杆菌的感染^[6]。RUIZ 等^[7]研究发现,双歧杆菌能通过对某些不易消化的寡糖发挥发酵作用,影响肠道微环境,抑制肠道艰难梭菌增殖,并能从肠细胞层置换沙门菌等病原体,预防致病菌的黏附。双歧杆菌可以将糖分解成为乳糖、乙酸,并产生大量的 B 族维生素,减少毒素的产生,为肠道创造一个有利的微环境。

2.3 通过保护肠道黏膜屏障途径调控肠道菌群

肠道菌群与肠黏膜屏障功能密切相关,一方面维持正常肠黏膜屏障功能可防止病毒、真菌等外来微生物入侵,保证肠道菌群种属的稳定性;另一方面若肠黏膜屏障功能受损,肠道菌群可通过肠黏膜屏障发生移位,从而影响肠道菌群的层次。LING 等^[8]采用细菌内毒素诱导单层肠细胞屏障损伤大鼠,发现经口灌胃双歧杆菌后,大鼠肠黏膜炎症因子显著降低,肠黏膜通透性明显改善,坏死性小肠结肠炎发生率降低,可见双歧杆菌能通过抑制炎症因子保护肠黏膜屏障功能。WANG 等^[9]根据基因组特征选择了 4 种普通双歧杆菌菌株评估其在大鼠中减轻脂多糖诱导的急性肠损伤的能力,脂多糖给药后 24 h,在大鼠结肠组织中观察到严重的组织学损伤,只有普通双歧杆菌能够保护肠上皮的完整性,并显著增加了乳酸杆菌、阿克曼氏菌和双歧杆菌的丰度,降低粪杆菌的丰度。

2.4 通过微生物-肠-脑轴途径调控肠道菌群

微生物-肠-脑轴是近年来提出的概念,反映的是肠道菌群、肠道与大脑之间的双向通路。研究表明,三者通过各种代谢和信号通路连接,每一个都有可能影响心理、大脑和认知健康,其中神经递质是联系肠道菌群、肠、脑的一种化合物^[10]。给大鼠喂食青春双歧杆菌菌株后,体内 γ -氨基丁酸合成明显增加,而 γ -氨基丁酸系抑制性神经递质,可调节肠-脑轴反应,说明双歧杆菌在肠-脑轴相互作用中具有潜在影响^[11]。目前较多观点认为肠道菌群、肠、脑的作用是双向的,因此神经递质的改变又会对肠道菌群造成影响。但由于现阶段研究资料有限,尚不清楚神经递质影响肠道菌群的具体机制,且除外神经递质途径,是否还有其他信号通路或物质参与其中亦不明确,有待后续研究的进一步探索。

2.5 调节肠道免疫途径调控

据报道,双歧杆菌通过一些表面相关分子免疫调节作用,发挥调节肠道免疫功效,并进一步影响肠道菌群^[12]。首先双歧杆菌表面以细丝形式存在的菌毛,可黏附于肠道表面,与肠道黏膜有特定的相互作用,并为双歧杆菌的定植创造有利条件,从而与其他致病菌产生竞争关系,保护肠道菌群。其次,最新研究显示,双歧杆菌是免疫球蛋白 A 等免疫球蛋白的靶标之一,被分泌到肠腔后,可通过免疫抗菌作用调节肠道菌群稳态^[13]。此外双歧杆菌表面可合成一种叫胞外多糖的碳水化合物聚合物,其在调节双歧杆菌-宿主相互作用各个方面发挥关键作用,可对宿主免疫功能产生重要影响,例如共生细菌保持免疫沉默并反过来提供病原体保护的能力^[14]。在大鼠模型中,经口灌胃双歧杆菌能减少肠道柠檬酸杆菌的定植,主要原因是其能产生胞外多糖,证实了双歧杆菌能通过调节肠道免疫途径影响肠道菌群^[15]。

3 双歧杆菌调控大鼠脂质代谢

双歧杆菌及其代谢产物可吸收、降解胆固醇,促进胆固醇向胆酸盐的转变,减少肠管对胆固醇的吸收,加快胆固醇排出。ALMADA 等^[16]发现,经口摄入添加灭活动物双歧杆菌的硬粒小麦面食后,可降低健康大鼠的葡萄糖和总胆固醇水平,并调节肠道微生物群。

3.1 碳水化合物利用途径调控

肠道微生物可以通过控制宿主的能量平衡和食物摄入来发挥抗肥胖、调控脂质代谢作用^[17]。由于双歧杆菌编码了糖磷酸转移酶、糖苷水解酶等大

量碳水化合物修饰酶,故能利用多种碳水化合物。双歧杆菌能编码 ABC 转运蛋白,摄取葡萄糖、果糖、半乳糖,可实现碳水化合物的转运^[18]。且 ABC 转运蛋白还能促进双歧杆菌生长,互惠互利,形成良性循环,从而预防能量吸收过度、累积等造成的脂质代谢异常^[19]。在肠道生态系统中,细菌在代谢过程中常存在竞争与共生的关系,将不同的碳水化合物作为底物,两株不同的双歧杆菌在相同生态位下拥有竞争利用相同碳源的能力,所以推测双歧杆菌对环境的适应性决定了其对碳水化合物的利用能力,从而使其在肠道环境中拥有对碳源的竞争力^[20]。

3.2 抵抗炎症应激途径调控

炎症应激途径可影响脂质代谢水平,长期慢性高血脂环境又可诱发慢性炎症应激。崔翔等^[21]采用经口高脂饮食诱发非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型,与模型对照组比较发现,经口灌胃双歧杆菌干预组大鼠肝脏匀浆中游离脂肪酸、甘油三酯明显降低,血清白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子合成减少,表明双歧杆菌是通过降低内毒素血症改善代谢性炎症发挥脂质代谢调节作用。此外,双歧杆菌能通过改变炎症相关转录因子的表达,对抗肥胖引起的炎症效应^[22]。

3.3 脂肪分解途径调控

最近研究显示,喂食高脂肪饮食的雄性大鼠,给予 14 周双歧杆菌干预后,大鼠体质量明显降低,血清瘦素浓度明显增加,并增加了拟杆菌属、副拟杆菌属和粪杆菌属等潜在有益菌属的相对丰度,逆转了盲肠和结肠微生物群,同时诱导了棕色脂肪组织产热消耗和分解,从而影响脂质代谢^[23]。根据 VIRTUE 等^[24]研究,高脂肪饮食导致大鼠白色脂肪组织中的微小 RNA-181 激活,随后导致脂代谢异常、肥胖,而肠道菌群产生的色氨酸衍生物代谢产物可控制大鼠白色脂肪细胞中的 miR-181 家族表达,从而调节能量消耗和脂质代谢,miR-181 家族可能代表了在脂质代谢异常背景下调节白色脂肪组织功能的一个潜在治疗靶标。

3.4 基因途径调控

目前已明确,脂质代谢与基因因素密切相关。在 JIANG 等^[25]一项研究中,SD 大鼠每天接受长双歧杆菌菌株的管饲,持续 28 d,大鼠胆固醇显著降低,肠道有益菌丰度增加,参与胆固醇代谢的关键基因的表达也发生了改变,并指出参与胆固醇代谢关键基因表达改变是降低胆固醇的重要机制。DEV 等^[26]研究发现,经口摄入添加双歧杆菌的食物,可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体基因表达,降

低甘油三酯和总胆固醇水平。国内吴娟娟^[27]的研究发现,对鸡仔喂食添加双歧杆菌的饲料,可上调脂肪组织中过氧化物酶体增殖激活物受体 γ mRNA 表达,并降低空肠组织中 *Fas* 基因表达,两者均是调节脂肪代谢相关基因,进而影响脂质代谢。

3.5 胆汁酸盐共沉淀与菌体同化胆固醇途径调控

胆盐是胆汁中参与脂肪吸收、消化的主要成分。双歧杆菌中存在胆酰甘氨酸水解酶,其负责水解甘氨酸或牛磺酸与胆汁酸类固醇核之间的酰胺键,胆汁盐的去结合与血清胆固醇水平降低直接相关,且双歧杆菌还能利用细菌释放的氨基酸作为碳源和氮源,同化或将摄入的胆固醇与细胞壁结合,通过与释放的胆酸共沉淀来消除胆固醇^[28]。最新观点指出,拥有胆汁盐水解酶基因的菌群,可展现出优秀的胆固醇去除能力,是具有降胆固醇潜力的良好益生菌候选物^[29]。

4 双歧杆菌在食品中应用现状、问题及前景

4.1 双歧杆菌在食品领域的应用现状

目前已知的双歧杆菌应用于食品相关领域包括液态奶制品、奶粉、果汁饮料、啤酒,并成为对应产品的一个卖点,大众接受度良好。CHIEN 等^[30]在植物甾醇中加入不同比例双歧杆菌的牛奶喂食仓鼠,发现仓鼠血清中胆固醇、三酰甘油、肝脏脂肪、动脉粥样硬化均得到改善,达到益生保健作用。某集团利用双歧杆菌和常规酸奶菌种 A 菌混合发酵,研制出零脂风味发酵乳,并指出其具有降胆固醇、改善肠道菌群的功能,赋予了酸奶更高层次的益生保健作用^[31]。以上研究进展均为既往报道,客观地讲,当前双歧杆菌在食品领域的应用研究仍较局限,还需要更多、更新的研究进一步发掘,以充分发挥双歧杆菌益生保健功效,掀起食品领域应用浪潮。

4.2 双歧杆菌在食品中应用的问题及前景

肠道菌群与脂质代谢密切相关。将肥胖个体肠道菌群导入无菌大鼠,可导致大鼠肥胖。在相同饮食条件下,肥胖小鼠梭菌、厚壁菌检出率与数量更高,均提示肠道菌群可导致代谢紊乱^[32]。ZHANG 等^[33]研究表明,高膳食胆固醇导致小鼠脂肪变性、胰岛素抵抗,粘螺菌属、脱硫弧菌属、厌氧菌属和脱硫弧菌科依次增加,而双歧杆菌被耗尽,可见膳食胆固醇可诱导小鼠肠道微生物群和代谢物的改变。ZANOTTI 等^[34]利用双歧杆菌通过调节肠道微生物群,降低胆固醇。因此肠道菌群与脂质代谢之间是双向影响的关系,这是双歧杆菌干预会引起肠道菌群、脂质代谢、肥胖等一系列改变的主要原因之一。因此推测未来双歧杆菌可能通过食品添加途径,在

防治当前广泛存在的肥胖、代谢紊乱综合征等领域发挥重要作用。

双歧杆菌作为益生菌,具有促进肠道有益菌定植、生长作用,并能抑制肠道有害菌,降低胆固醇,优化脂质代谢,在代谢综合征及其带来相关继发疾病的防治中呈现出巨大应用前景。如食用纯牛奶不耐受患者,易出现腹痛、腹泻等症状,添加双歧杆菌后,可利用其乳糖降解功效,优化机体代谢,改善纯牛奶不耐受的问题;在保健食品中添加双歧杆菌,期待通过其调节肠道菌群、促进健康等途径延缓衰老等。但双歧杆菌对肠道菌群、脂质代谢的效果,因应用领域、配方、添加数量而异。虽然大鼠离体和在体研究为食品补充剂、保健食品添加等提供了循证支持,但仍需要更深度控制研究和临床验证来确立配方、添加数量等,以更好地发挥其调节肠道菌群、脂质代谢等功效。针对肠道菌群结构、丰度、多样性及其与其他定植菌、宿主细胞间关系的进一步研究,是未来有关双歧杆菌研究的更深层次,也是双歧杆菌制剂在各领域应用的基础。同时益生菌用于食品领域时,益生菌与宿主自身肠道菌群之间可以进行遗传物质交流,若益生菌菌株自身携带天然耐药基因,可能转移至肠道菌群,则肠道将会有耐药基因或耐药病原菌传播的危险,所以如何对双歧杆菌是否携带天然耐药基因或耐药基因是否会传播等进行评估,是未来双歧杆菌相关制剂应用于食品等领域需要面临的问题。另目前已知的双歧杆菌机制较多,但仍可能存在其他机制,需要后续进一步的探索,以获取更多、更新观点,精确阐明潜在机制,为实际更合理应用奠定基础。

同时值得注意的是,双歧杆菌属于严格厌氧菌,对人工生产条件要求苛刻,一旦未能达到要求,会造成原材料浪费;且双歧杆菌黏附于肠道上皮细胞才能充分发挥作用,若应用后在肠道定植数量较少或无法定植,将随机体代谢流失。若能在基因水平或其他可控途径上,阐明双歧杆菌在肠道定植的决定因素,并利用现有分子生物技术对相关功能蛋白进行筛选,将有助于阐明双歧杆菌完成肠道定植的机制,同时为各领域高效率应用提供参考。随着科学研究的深入,相信未来以上问题可逐渐攻破。

参考文献

[1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.肺结核基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(8):709-717.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House, Chinese Society of General Practice. Guideline for primary care of pulmonary tuberculosis (2018) [J]. Chinese

Journal of General Practitioners, 2019, 18(8): 709-717.
[2] ZAFAR H, SAIER MH JR. Comparative Analyses of the Transport Proteins Encoded within the Genomes of nine *Bifidobacterium* Species[J]. Microb Physiol, 2022, 32(1-2): 30-44.
[3] HAN X R, LIU F, ZHANG Q X, et al. Effects of Zn-enriched *Bifidobacterium longum* on the growth and reproduction of rats [J]. Nutrients, 2022, 14(4): 783.
[4] 林雅玲,王文递,许昕瑜,等.果糖饮食致大鼠肠内菌群的变迁及双歧杆菌干预作用的研究[J].中国现代医学杂志,2018,28(31):1-6.
LIN Y L, WANG W D, XU X Y, et al. Changes of intestinal flora in rats with metabolic disorders caused by fructose diet and intervention effect of *Bifidobacterium* [J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28(31): 1-6.
[5] 万群,王柯,葛林,等.成都地区中老年人饮食和生活习惯对双歧杆菌种群结构影响的初探[J].营养学报,2018,40(2):127-132.
WAN Q, WANG K, GE L, et al. Possible influence of eating and life habits on the composition of intestinal bifidobacteria in the elderly in Chengdu area [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2018, 40(2): 127-132.
[6] AW W, FUKUDA S. Protective effects of bifidobacteria against enteropathogens[J]. Microbial Biotechnology, 2019, 12(6): 1097-1100.
[7] RUIZ L, FLÓREZ A B, SÁNCHEZ B, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. infantis CECT7210 (*B. infantis* IM-1®) displays *in vitro* activity against some intestinal pathogens [J]. Nutrients, 2020, 12(11): 3259.
[8] XIANG L, PENG L L, DU W X, et al. Protective effects of *Bifidobacterium* on intestinal barrier function in LPS-induced enterocyte barrier injury of caco-2 monolayers and in a rat NEC model[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161635.
[9] WANG C, XIAO Y, YU L L, et al. Protective effects of different *Bacteroides vulgatus* strains against lipopolysaccharide-induced acute intestinal injury, and their underlying functional genes[J]. Journal of Advanced Research, 2022, 36: 27-37.
[10] CHAKRABARTI A, GEURTS L, HOYLES L, et al. The microbiota-gut-brain axis: Pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice[J]. Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS, 2022, 79(2): 80.
[11] DURANTI S, RUIZ L, LUGLI G A, et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA[J]. Scientific Reports, 2020, 10: 14112.
[12] LU W C, ZHENG X, LIU J F, et al. Effect of *Bifidobacterium* on the expression of β -defensin-2 in intestinal tissue of neonatal rats with necrotizing enterocolitis[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2018, 20(3): 224-229.
[13] CHUNG THE H, NGUYEN NGOC MINH C, HONG C T T, et al. Exploring the genomic diversity and antimicrobial susceptibility of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* in a Vietnamese population [J]. Microbiology Spectrum, 2021, 9(2): e0052621.
[14] PÜNGEL D, TREVEIL A, DALBY M J, et al. *Bifidobacterium breve* UCC2003 exopolysaccharide modulates the early life microbiota

- by acting as a potential dietary substrate [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 948.
- [15] FANNING S, HALL L J, CRONIN M, et al. Bifidobacterial surface-exopolysaccharide facilitates commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(6): 2108-2113.
- [16] ALMADA C N, ALMADA-ÉRIX C N, COSTA W K A, et al. Wheat-durum pasta added of inactivated *Bifidobacterium animalis* decreases glucose and total cholesterol levels and modulates gut microbiota in healthy rats [J]. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2021, 72(6): 781-793.
- [17] ALOO S O, OH D H. The functional interplay between gut microbiota, protein hydrolysates/bioactive peptides, and obesity: A critical review on the study advances [J]. *Antioxidants: Basel, Switzerland*, 2022, 11(2): 333.
- [18] YOSHIDA K, HIRANO R, SAKAI Y, et al. *Bifidobacterium* response to lactulose ingestion in the gut relies on a solute-binding protein-dependent ABC transporter [J]. *Communications Biology*, 2021, 4: 541.
- [19] EJB Y M, GUSKOV A, PICHLER M J, et al. Two binding proteins of the ABC transporter that confers growth of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* ATCC27673 on β -mannan possess distinct manno-oligosaccharide-binding profiles [J]. *Molecular Microbiology*, 2019, 112(1): 114-130.
- [20] FUSHINOBU S, ABOU HACHEM M. Structure and evolution of the bifidobacterial carbohydrate metabolism proteins and enzymes [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2021, 49(2): 563-578.
- [21] 崔翔, 邢宇锋, 何堂清, 等. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌干预 NASH 模型大鼠代谢性炎症的实验研究 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(7): 625-628.
- CUI X, XING Y F, HE T Q, et al. Experimental study on prevention and treatment of metabolic inflammation in NASH model rats by live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases*, 2021, 31(7): 625-628.
- [22] LI Y T, LV L X, YE J Z, et al. *Bifidobacterium adolescentis* CGMCC 15058 alleviates liver injury, enhances the intestinal barrier and modifies the gut microbiota in D-galactosamine-treated rats [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019, 103(1): 375-393.
- [23] WANG B T, KONG Q M, CUI S M, et al. *Bifidobacterium adolescentis* isolated from different hosts modifies the intestinal microbiota and displays differential metabolic and immunomodulatory properties in mice fed a high-fat diet [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 1017.
- [24] VIRTUE A T, MCCRIGHT S J, WRIGHT J M, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs [J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(496): eaav1892.
- [25] JIANG J C, WU C E, ZHANG C C, et al. Strain-specific effects of *Bifidobacterium longum* on hypercholesterolemic rats and potential mechanisms [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(3): 1305.
- [26] DEV K, BEGUM J, BISWAS A, et al. Hepatic transcriptome analysis reveals altered lipid metabolism and consequent health indices in chicken supplemented with dietary *Bifidobacterium bifidum* and mannan-oligosaccharides [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 17895.
- [27] 吴娟娟. 肠道菌群对仔鸡肠道黏膜结构、免疫功能及脂肪代谢的影响 [D]. 南昌: 江西农业大学, 2015.
- WU J J. Effects of gut microbiota on the structure of intestinal mucosa an immune function and fat metabolism of chicks [D]. Nanchang: Jiangxi Agricultural University, 2015.
- [28] HORÁČKOVÁ Š, PLOCKOVÁ M, DEMNEROVÁ K. Importance of microbial defence systems to bile salts and mechanisms of serum cholesterol reduction [J]. *Biotechnology Advances*, 2018, 36(3): 682-690.
- [29] HE Q X, LI J Y, MA Y K, et al. Probiotic potential and cholesterol-lowering capabilities of bacterial strains isolated from *Pericarpium citri reticulatae* 'chachiensis' [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(6): 1224.
- [30] CHIEN Y L, WU L Y, LEE T C, et al. Cholesterol-lowering effect of phytosterol-containing lactic-fermented milk powder in hamsters [J]. *Food Chemistry*, 2010, 119(3): 1121-1126.
- [31] 傅强, 周星浩, 高兴华, 等. 降胆固醇双歧杆菌 B 菌在零脂酸奶粉生产中的应用 [J]. *乳业科学与技术*, 2012, 35(1): 11-14.
- FU Q, ZHOU X H, GAO X H, et al. Application of a cholesterol-lowering strain of *Bifidobacterium animalis* in fat-free yoghurt [J]. *Journal of Dairy Science and Technology*, 2012, 35(1): 11-14.
- [32] GOODRICH J K, WATERS J L, POOLE A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome [J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789-799.
- [33] ZHANG X, COKER O O, CHU E S, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites [J]. *Gut*, 2021, 70(4): 761-774.
- [34] ZANOTTI I, TURRONI F, PIEMONTESE A, et al. Evidence for cholesterol-lowering activity by *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 through gut microbiota modulation [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99(16): 6813-6829.
- [35] 李华军, 康白. 《健康之星: 双歧杆菌》[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2016.
- LI H J, KANG B. Health Star: Bifido bacterium [M]. Shenyang: Liaoning Science and Technology Press, 2016.