

DOI:10.16433/j.1673-2383.202312280002

李韩,宇光海,潘龙,等. 后生元的功能成分及生物活性研究进展[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2024, 45(3): 132-142.

LI H, YU G H, PAN L, et al. Research progress on functional components and biological activities of postbiotics[J]. Journal of Henan university of technology (natural science edition), 2024, 45(3): 132-142.

后生元的功能成分及生物活性研究进展

李韩¹, 宇光海¹, 潘龙¹, 廖爱美¹, 惠明¹, 黄继红^{1,2,3,4*}, 侯银臣⁵

1. 河南工业大学生物工程学院, 河南省小麦生物加工与营养功能重点实验室, 河南 郑州 450001

2. 中原食品实验室, 河南 漯河 462300

3. 河南大学农学院, 河南 开封 475001

4. 许昌学院食品与药学院, 功能食品绿色制造河南省协同创新中心, 河南 许昌 461000

5. 河南牧业经济学院食品与生物工程学院, 河南 郑州 450046

摘要: 后生元是指对宿主健康有益的无生命微生物和(或)其成分制剂, 包括菌体代谢产物(如短链脂肪酸、胞外多糖、有机酸、蛋白质等)以及灭活菌体和菌体的成分(如肽聚糖、磷壁酸、细胞壁多糖、细胞表层蛋白等)。与益生菌相比, 后生元的安全性和稳定性更高, 可以避免活菌转移耐药基因的潜在风险, 更加有利于储存和生产。综述了后生元的功能性成分及生物活性、植物基后生元组分及生物活性、后生元的产业现状与趋势, 详细介绍了后生元成分在抗氧化、免疫调节、抗炎等方面的研究进展, 尤其关注了植物基后生元组分, 并通过对后生元市场未来发展趋势的展望阐述了后生元安全性研究和评价体系建立的必要性, 旨在为后生元的深入研究及其在食品、生物医药等领域的应用开发提供参考。

关键词: 后生元; 生物活性; 灭活益生菌; 代谢产物; 植物基发酵食品

中图分类号: TS201.2

文献标志码: A

文章编号: 1673-2383(2024)03-0132-11

Research progress on functional components and biological activities of postbiotics

LI Han¹, YU Guanghai¹, PAN Long¹, LIAO Aimei¹, HUI Ming¹, HUANG Jihong^{1,2,3,4*},
HOU Yinchen⁵

1. College of Biological Engineering, Henan Key Laboratory of Wheat Bioprocessing and Nutritional Function, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China

2. Food Laboratory of Zhongyuan, Luohe 462300, China

3. School of Agriculture, Henan University, Kaifeng 475001, China

4. School of Food and Pharmacy, Collaborative Innovation Center of Functional Food Green Manufacturing Henan Province, Xuchang University, Xuchang 461000, China

5. School of Food and Bioengineering, Henan University of Animal Husbandry and Economy, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Postbiotics are preparations of inanimate microorganisms and/or their constituents that benefit the host's health. These constituents include inactivated bacteria and their metabolites (e. g., peptidoglycans,

收稿日期: 2023-12-28

基金项目: 河南省中央引导地方科技发展资金项目(Z20221341069); 河南省重大科技专项(221100110700)

作者简介: 李韩(1998—), 女, 河南周口人, 硕士研究生, 研究方向为食品加工与安全。

* 通信作者: 黄继红, 教授, 博导, E-mail: huangjihong@haut.edu.cn。

teichoic acids, extracellular polysaccharides, surface layer proteins, etc.) as well as bacteria's metabolites (e.g., short-chain fatty acids, extracellular polysaccharides, organic acids, proteins, etc.). Postbiotics are safer and more stable than probiotics, and they can prevent the transmission of drug-resistant genes from living bacteria. They are also more suitable for production and storage. This study combines the most recent domestic and international research contents to elaborate on the postbiotic research hotspots, functional components and bioactivities of postbiotics, plant-based postbiotics components and bioactivities, and the industrial status and trends of postbiotics. It introduces in detail the progress of the research on the components of postbiotics in the areas of antioxidant, immunomodulation and anti-inflammation that have been researched, with a particular focus on plant-based postbiotics components. Through the outlook of the future development trend of the postbiotic market, the necessity of establishing the safety research and evaluation system of postbiotics is elaborated. This review will provide a reference for in-depth research on postbiotics and their industrialization and development in the field of food biomedicine and other fields.

Key words: postbiotic; biological activity; inactivated probiotics; metabolites; plant-based fermented foods

益生菌和益生元已成为科学界和营养界关注的焦点。随着研究的深入,科学家们发现后生元(微生物的代谢产物、菌体组分和菌体裂解物)也有益健康^[1]。与益生菌相比,后生元更安全、更稳定、更易于储存,抗微生物耐药性风险更小,因此越来越被研究人员关注^[2]。

2012年,Tsilingiri等^[3]首次提出了“postbiotics”概念。2021年5月,国际益生菌和益生元科学协会(International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP)发表了后生元共识声明,表明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,包括灭活菌体、代谢产物和(或)菌体裂解成分^[4]。后生元根据成分来源可分为代谢元(或副生元, parabiotics)和副益生菌(或类生元, paraprobiotics)^[5];根据生产发酵底物可分为普通发酵和植物基发酵,植物基发酵得到的后生元包含更多的功能活性物质。

目前,国内外关于后生元的研究已有几十年,近5年关于后生元文献1000余篇,通过VOSviewer文献检索软件,以“后生元/postbiotics”为关键词,在Web of Science检索近5年文献,发现后生元的研究热点主要集中在利用乳酸菌发酵产生后生元代谢物组分,如短链脂肪酸以及包含多种代谢物成分的无细胞上清液,研究其对宿主健康的影响。作者介绍了后生元的主要功能成分及生物活性,概述了其市场现状,展望其未来发展趋势,期望为我国后生元产品的技术研究及新型植物基发酵功能食品的开发提供参考。

1 后生元功能性成分及生物活性

后生元根据成分来源可分为代谢元(或副生元,包含微生物发酵过程中产生的代谢产物)和副益生菌(或类生元,包含灭活菌体、菌体成分等),两者皆具有多种生物活性^[6],如图1所示。

1.1 代谢元

代谢元,也称副生元,是指活菌产生的代谢物和可溶性因子,包含短链脂肪酸、胞外多糖、胆汁酸等多种活性成分,这些成分通过调节宿主的代谢途径为其提供有益影响^[7]。

1.1.1 无细胞上清液

无细胞上清液(cell-free supernatants, CFS)是一种含有微生物代谢产物的无菌液体,具有多种益生作用。干酪乳酪杆菌21L10的CFS通过调节一氧化氮(NO)的产生、人结肠癌细胞(HT-29)的增殖和凋亡,缓解脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的肠道炎症^[8]。干酪乳酪杆菌BL23的CFS还可通过提高间充质细胞样细胞(mesenchymal-stromal-cell-like, MSC)对病毒的敏感性,改变具有抗炎和抗病毒特性的树突状细胞(DC)的表型和活性,避免炎症的发展^[9]。此外,益生菌来源的CFS可以通过下调NO、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛和过氧化物酶水平,使回肠和结肠中NF- κ B p65、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化物酶2(COX2)表达减弱,缓解小鼠肠道炎症^[10]。另外,研究证实CFS还具有抗癌活性,植物乳杆菌的CFS可以通过内源性线粒体凋亡途径导致癌细胞凋亡,抑制胃癌细胞生长^[11],或通过下调VEGF-MMP2/9信号通路

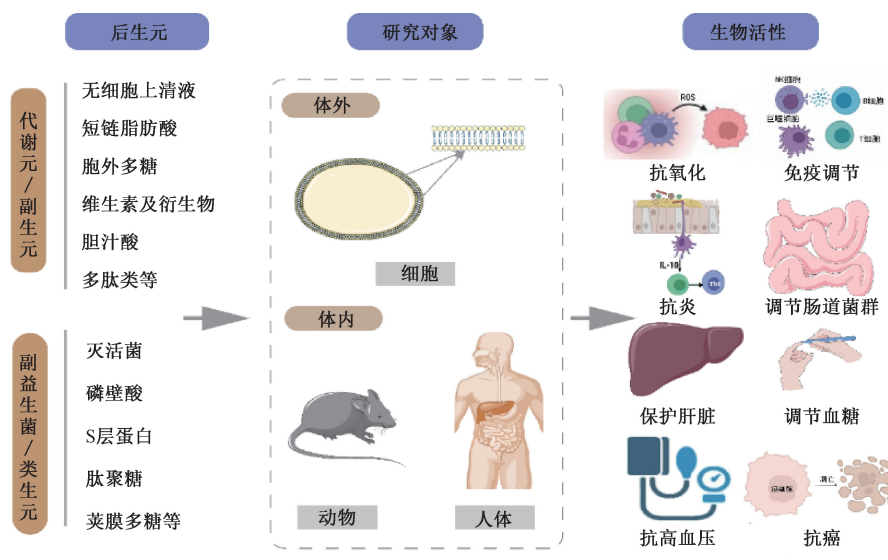


图1 后生元的成分及生物活性

Fig. 1 Postbiotics and their biological activities/functions

抑制 CRC (colorectal cancer, CRC) 细胞的转移^[12]。罗伊氏乳杆菌 CFS 具有抗生物膜活性, 且其抑菌作用是由上清液中多种代谢物协同作用产生^[13]。Park 等^[14]发现枯草芽孢杆菌 CFS 下调了单核细胞增生李斯特菌中编码鞭毛、毒力因子和群体感应的生物膜相关基因的表达, 抑制其生物膜的形成。

1.1.2 短链脂肪酸

短链脂肪酸是具有 1~6 个碳原子的饱和脂肪酸, 经细菌发酵淀粉和纤维等不能被宿主消化的多糖等膳食产品产生, 是目前研究最广泛的代谢产物。丁酸盐是对健康影响最大的短链脂肪酸之一。在结肠炎小鼠模型中, 丁酸盐可以通过抑制结肠炎的 IL-6/STT3 信号通路^[15], 增加调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg), 降低辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17) 且诱导视黄酸的表达^[16], 激活 SIRT1/MTR 抑制促炎细胞因子^[17], 缓解小鼠结肠炎。丙酸和丁酸盐可以通过抑制白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-4 (IL-4) 等炎症因子的产生, 降低活性氧类物质 (reactive oxygen species, ROS) 的表达, 以及增强 IL-10 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 的表达, 缓解细胞炎症^[18]。同时, 在 LPS 诱导的支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 新生小鼠模型中, 丙酸钠不仅加速核转录因子 E2 相关因子 (NF-E2-related factor 2, NRF2) 核移位保护细胞, 促进血管生成, 并且通过 NF- κ B 途径降低炎症反应^[19]。除了抗炎作用外, 短链脂肪酸在抗癌、抗糖尿病、

抗病毒等方面也显示出较好的效果。据报道, 丙酸盐和丁酸盐通过增加肺内皮细胞中趋化因子配体 20 (CCL20) 的表达, 并将 Th17 细胞引入肺中来减少黑色素瘤细胞的肺转移^[20]。此外, 乙酸盐和丙酸盐可以降低高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 诱导的糖尿病小鼠的炎症, 提高胰岛素敏感性^[21]。丁酸盐通过 GPR109A 改变周期性 EF2 信号通路, 抑制内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 介导的细胞凋亡, 为轮状病毒的预防和治疗提供新思路^[22]。

1.1.3 胞外多糖

胞外多糖 (exopolysaccharide, EPS) 是微生物在生长代谢过程中产生的次级代谢产物^[23]。有研究证实膳食乳杆菌衍生的胞外多糖可以增强肿瘤免疫治疗效果^[24]。植物乳植杆菌 EPS 可通过促进紧密连接蛋白 (tight junction, TJ) 的表达以及降低信号转导和转录激活因子 STAT3 介导的 Occludin 和 ZO-1 的表达, 调节肠上皮屏障功能抑制肠道炎症^[25]。在 LPS 诱导的炎症细胞中, 植物乳植杆菌的 EPS 通过减少 NO 的产生和促炎细胞因子 IL-6 的表达, 抑制炎症活性^[26]。此外, 鼠李糖乳杆菌产生的 EPS 可以通过 TRPV1-P65-Bcl-2 通路抑制 GEC-1 细胞凋亡, TRPV1-PI3K 通路抑制 RAW264.7 细胞的炎症表达, 使其 EPS 对小鼠酒精性胃溃疡起到保护和治疗作用^[27]。在小鼠鼻内施用鼠李糖乳杆菌 EPS 可下调过敏性气管炎症的发展和致敏个体的 Th2 细胞因子反应, 增加支气管肺泡灌洗液中总免疫球

蛋白 A(IgA)水平、OVA 特异性和细菌特异性 IgA 水平以及 B 细胞数量^[28]。胞外多糖的益生作用也体现在抗氧化和降胆固醇,如戊糖片球菌 EPS 对 DPPH、ABTS 和 OH 自由基均具有一定的清除能力^[29],副植物乳杆菌 EPS 能使胆固醇混合物上清液中的胆固醇浓度降低 46.4%^[30]。

1.2 副益生菌

副益生菌,也称为类生元,包含灭活菌体细胞、菌体裂解物和菌体结构组分,具有抗炎、抗氧化、免疫调节、降胆固醇等作用^[31]。

1.2.1 灭活菌

大量研究表明灭活菌体有多种益生功能,如热灭活的植物乳植杆菌 nF1 可通过下调血清炎症细胞因子水平,增加肠黏膜厚度和产生黏蛋白的隐窝上皮细胞数量缓解大鼠便秘^[32]。也有研究发现热灭活干酪乳酪杆菌 DKGF7 通过下调血清皮质酮水平和炎症细胞因子表达,上调上皮中紧密连接蛋白(TJP)的表达,改善肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)大鼠的粪便稠度^[33]。热灭活副干酪乳杆菌 GMNL-653 能够增加卵巢切除鼠模型的胫骨组织中白细胞介素-10(IL-10)表达,减少核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的表达和血清中白细胞介素-17(IL-17),缓解骨质疏松症^[34]。热灭活的副干酪乳杆菌(HK-LP)通过调节炎症因子的表达,下调 MLCK/MLC 表达,保护 TJ 蛋白和肠道屏障^[35]。此外,热灭活副干酪乳酸杆菌通过增加谷胱甘肽(1-glutathione, GSH)含量以及与 Sirt1/PGC-1 α /Nrf2 激活相关的抗氧化酶活性,抑制酪氨酸酶和 PKA/CREB/MITF 信号传导相关基因的表达来发挥抗黑色素生成作用,改善 UVB 诱导的氧化损伤和光老化^[36]。Li 等^[37]使用热灭活的植物乳植杆菌 H6(Lp H6)喂养高胆固醇血症小鼠,降低血清和肝脏血脂水平,改善葡萄糖耐量(glucose tolerance test, GTT)和胰岛素耐量(insulin tolerance testing, ITT)指标。Lee 等^[38]以肠道损伤小鼠为试验对象,每日灌胃热灭活嗜热链球菌 7(ST7),结果发现 ST7 可调节炎症因子的表达,促进 T 细胞效应功能。在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎小鼠模型中,热灭活的双歧杆菌 B1628(HB1628)下调了促炎细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 TNF- α 表达,上调抗炎细胞因子白细胞介素-13(IL-13)表达水平,调节肠道菌群组成^[39]。

1.2.2 磷壁酸

微生物的菌体成分如磷壁酸也能对宿主健康产生有益影响^[40]。植物乳植杆菌细胞壁磷壁酸(wall teichoic acid, WTA)通过肌动蛋白依赖性吞噬作用和非依赖性 TLR2 信号表达途径诱导巨噬细胞产生 IL-12,激活先天免疫和细胞免疫^[41]。此外,研究发现植物乳植杆菌脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)对牙科病原体的生物膜形成具有菌株特异性调节作用^[42]。在 TGF- β 刺激的 Hs68 成纤维细胞模型中,植物乳植杆菌 GMNL-6 和副干酪乳杆菌 GMNL-653 LTA 可以抑制皮肤过度纤维化,促进皮肤伤口愈合^[43]。Lu 等^[44]发现植物乳植杆菌、罗伊氏乳杆菌、嗜酸乳杆菌的 LTA 均通过下调 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 炎症细胞因子的表达,减轻炎症反应,并且罗伊氏乳杆菌 LTA 阻断了 LPS 触发的 MAPK 和 NF- κ B 通路的表达。另外,Pradhan 等^[45]发现益生菌 LTA 可以调节结肠癌细胞 HT-29 中的 TNF- α 和 IL-10 水平,改善结肠炎小鼠的肠道通透性、髓过氧化物酶活性和结肠组织病理学损伤。据报道,粪肠球菌的 LTA 通过诱导 TLR 信号通路中 IRAK-M 负调节因子的表达,抑制了 LPS 诱导的人 PDL 细胞中 IL-8 的表达^[46]。在免疫障碍小鼠中,灌胃鼠李糖乳杆菌脂磷壁酸(LGG-LTA)可通过激活树突状细胞(DC)和 T 细胞,促进 CD86、MHC-II、IL-12p35 和 IFN- γ 的表达及 IL-17A 的分泌^[47]。副干酪乳杆菌 LTA 可通过下调 TLR4-MyD88-MAPK 和 NF- κ B 信号通路的表达调节炎症反应^[48]。

表 1 为副益生菌的成分及生物活性。

2 植物基后生元组分及生物活性

植物发酵物是指一些果蔬、谷物、药食同源中药等植物原料经粉碎、榨汁或萃取工艺后再加入微生物进行发酵,产生的含有丰富有机酸、多糖、肽类、酚类等生物活性代谢物质和植物基培养基本身所含营养成分的混合物,广义上来讲,其特点和性质也可以纳入后生元范畴^[6],其功能活性见表 2。植物经发酵后其抗氧化活性显著增强,如蓝莓汁经过植物乳杆菌发酵后,显著提高了自由基的清除率和 Caco-2 细胞氧化损伤修复能力^[49]。番茄果渣经乳酸菌发酵后产生具有芳香族取代基的代谢产物,其抗氧化能力增强^[50]。干酪乳杆菌发酵芡实使其多肽、游离氨基酸、黄

表 1 副益生菌的成分及生物活性

Table 1 Paraprobiotics and their biological activities/functions

副益生菌	菌属	研究对象	功能	参考文献
灭活菌	副干酪乳杆菌 (<i>Lactocaseibacillus paracasei</i>)	Caco-2 人结肠癌细胞	调节炎症因子的表达,下调 MLCK/MLC 表达,保护 TJ 蛋白和肠道屏障	[35]
灭活菌	副干酪乳杆菌	正常人真皮成纤维细胞 NHDF、小鼠黑色素瘤细胞 B16F10	增加 GSH 含量和抗氧化酶活性,发挥抗黑色素形成作用,改善氧化损伤和光老化	[36]
壁磷壁酸	植物乳植杆菌 (<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>)	小鼠巨噬细胞	刺激巨噬细胞和树突状细胞分泌 IL-12,调节免疫反应	[41]
脂磷壁酸	植物乳植杆菌 LRCC5193、5194、5195、5310	粪肠球菌 (<i>Enterococcus faecalis</i>)、戈登链球菌 (<i>Streptococcus gordonii</i>)、变异链球菌 (<i>Streptococcus mutans</i>)	抑制龋齿病原体生物膜的形成,预防牙科疾病	[42]
体外	植物乳植杆菌 A3、罗伊氏乳杆菌 (<i>Lactobacillus reuteri</i>) DM-SZ8533、嗜酸乳杆菌 (<i>Lactobacillus acidophilus</i>) CICC6074	RAW 264.7 巨噬细胞和 Caco-2 细胞	下调 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 炎症细胞因子的表达,减轻炎症反应	[44]
脂磷壁酸	植物乳植杆菌 MTCC5690、发酵乳杆菌 (<i>Limosilactobacillus fermentum</i>) MTCC5689、鼠李糖乳杆菌 (<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>) GG	人结肠癌细胞 HT-29	调节炎症因子 TNF- α 和 IL-10 水平	[45]
脂磷壁酸	粪肠球菌 (<i>Enterococcus faecalis</i>)	人牙周膜成纤维细胞	抑制促炎因子 IL-8 的表达	[46]
灭活菌	植物乳植杆菌 nF1	便秘大鼠	调节炎症因子水平,改善粪便水分含量等指标,增加肠黏膜厚度	[32]
灭活菌	干酪乳酪杆菌 (<i>Lactobacillus casei</i>) DKGF7	肠易激综合征大鼠	调节炎症因子和紧密连接蛋白的表达,改善 IBS 大鼠粪便稠度	[33]
灭活菌	副干酪乳杆菌 GMNL-653	卵巢切除小鼠	调节炎症因子 IL-17 的表达,改善肠道菌群失调,维持肠道屏障完整性,改善骨质疏松	[34]
灭活菌	植物乳植杆菌 H6	高胆固醇血症小鼠	降低血清和肝脏血脂水平,改善 GTT 和 ITT 指标,调节肠道微生物组成	[37]
体内	嗜热链球菌 (<i>Streptococcus thermophilus</i>) 7	肠道损伤小鼠	调节炎症因子 IL-6、IL-15 的表达,促进 T 细胞效应功能,改善小鼠肠道菌群组成	[38]
灭活菌	双歧杆菌 (<i>Bifidobacterium bifidum</i>) B1628	结肠炎小鼠	下调促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达,上调抗炎细胞因子 IL-13 表达水平,调节肠道菌群组成	[39]
脂磷壁酸	植物乳植杆菌 GMNL-6、副干酪乳杆菌 GMNL-653	尾部皮肤受损小鼠	抑制皮肤过度纤维化,促进皮肤伤口愈合	[43]
脂磷壁酸	鼠李糖乳杆菌	免疫障碍小鼠	激活 DC 和 T 细胞,发挥免疫作用	[47]
脂磷壁酸	副干酪乳杆菌 6-1	肠炎小鼠	调节炎症细胞因子水平,下调 TLR4-MyD88-MAPK 和 NF- κ B 信号通路的表达,减轻炎症反应	[48]

酮和酚类得以释放,增加了发酵上清液的抗氧化活性^[51]。罗伊氏乳杆菌发酵糙米获得的新型肽可以降低 ROS 浓度,表现出强大的抗氧化潜力^[52]。此外,植物基后生元能调节机体免疫,小鼠摄入发酵荔枝汁后,免疫球蛋白(IgA、IgG、SIgA)的分泌增加,小鼠免疫功能障碍得到缓解^[53]。免疫障碍小鼠摄入经黑曲霉发酵的无花果提取物可减轻免疫器官损伤,促进免疫相关细

胞因子 IL-4、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 的产生,调节肠道菌群组成^[54]。发酵后的植物能够有效改善腹泻^[55]、缓解结肠炎^[56]、预防和治疗炎症等^[57]。研究表明,经植物乳杆菌发酵草莓叶提取物和乳酸菌玄参发酵物均可以通过抑制 NO 的产生及炎症因子的表达,表现出抗炎活性^[58-59]。短乳杆菌发酵白芍提取物可通过降低细胞内 ROS 水平,抑制 NO 的释放和下调 iNOS、IL-6、TNF- α

表 2 植物基后生元的功能活性

Table 2 Biological activities/functions of plant-based postbiotic

原料	菌属	功能	参考文献
蓝莓汁	植物乳植杆菌 J26	清除自由基、抗氧化	[49]
番茄渣	乳酸菌 (<i>Lactic acid bacteria</i>)	抗氧化和抗炎	[50]
芡实	干酪乳酪杆菌 CICC 20995	抗氧化	[51]
糙米	罗伊氏乳杆菌 AKT1	抗氧化	[52]
荔枝汁	干酪乳酪杆菌 CICC 6117	抗氧化、免疫调节	[53]
无花果	黑曲霉 (<i>Aspergillus niger</i>) CJ-1	免疫调节、调节肠道菌群	[54]
谷糠	枯草芽孢杆菌 (<i>Bacillus subtilis</i>) CICC 10453	止泻	[55]
蔬菜汁	清酒乳杆菌 (<i>Lactobacillus sakei</i>)、弯曲乳杆菌 (<i>Lactobacillus curvatus</i>)、乳酸乳球 (<i>Lactococcus lactis</i>)	免疫调节、抗炎	[56]
香菇	戊糖片球菌 (<i>Pediococcus pentosaceus</i>)、嗜酸乳杆菌	抗炎	[57]
草莓叶	植物乳植杆菌 B1-4	抗氧化、抗炎	[58]
玄参	短乳杆菌 (<i>Lactobacillus brevis</i>) CNU386、发酵乳杆菌 CNU384、副干酪乳杆菌 CNU396、瑞士乳球菌 (<i>Lactococcus helveticus</i>) CNU395	抗炎	[59]
白芍	短乳杆菌 174A	抗氧化、抗炎	[60]
辣木叶	植物乳植杆菌 LK-1	抗炎	[61]
石榴汁	黄蜂乳杆菌 (<i>Lactobacillus vespulae</i>) DCY75	抗氧化、抗炎	[62]
蓝莓渣	干酪乳酪杆菌	调节肠道菌群、保护肠道免疫屏障	[63]
蓝莓渣	干酪乳酪杆菌 CICC 20280	改善肠道屏障功能、抗炎	[64]
蔬菜废料	植物乳植杆菌 KFCC 11871P	抗菌、免疫调节	[65]
糙米、米糠	米曲霉 (<i>Aspergillus oryzae</i>)	调节血糖	[66]
芒果皮	嗜酸乳杆菌	保护神经	[67]
大豆	米曲霉	保护肝脏	[68]
猕猴桃汁	副干酪乳杆菌、植物乳植杆菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌	降脂	[69]

和 IL-1 β 的基因表达,抑制炎症反应^[60]。植物乳杆菌发酵辣木叶上清液通过抑制 TLR-4/NF- κ B 炎症信号通路激活,下调 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等促炎细胞因子的分泌和表达,抑制前列腺素 (PGE₂) 和 iNOS 的活性,缓解 LPS 诱导的炎症反应^[61]。黄蜂乳杆菌发酵后的石榴汁通过抑制 NO/iNOS 活性,缓解相关炎症^[62]。此外,经发酵的蓝莓果渣通过调节 HFD 小鼠 SIgA 相关基因的表达^[63],介导 NF- κ B-MLCK 信号通路下调 TNF- α 、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 以及上调 IL-10 表达^[64],改善肠道屏障功能。植物经发酵后不仅在抗氧化、免疫调节和抗炎方面发挥作用,还具有抗菌^[65]、调节血糖^[66]、保护神经^[67]、保肝^[68]等作用。Wang 等^[69]从乳酸菌中筛选出具有降低胆固醇功能的双歧杆菌和植物乳杆菌,用其发酵猕猴桃汁能有效抑制高脂血症小鼠的体重增加,调节胆固醇水平。

3 后生元的产业现状与趋势

后生元不仅限于肠道,对口腔、皮肤、泌尿生殖道、鼻咽等部位也有靶向调节作用,且在广泛的温度和 pH 范围内能保持稳定,不影响功能,具有良好的产品加工特性,因此可以应用于食品、

保健品、化妆品、药品等多个行业。根据 Future Market Insights 的数据,2032 年全球后生元补充剂市场预计达到 2 830 万美元(约合人民币 2.03 亿元),年均复合增长率有望从 2016—2021 年的 7.6% 提高到 2022—2032 年的 11.5%^[70]。此外,通过专利数据库检索发现 2001—2020 年全球益生元和后生元专利共 2 215 项,与 2001—2010 年相比,2011—2020 年专利数量增长了 1.45%^[71]。基于研究成果推动产业发展,我国作为后生元专利申请的主要参与者之一,且在 2023 年 2 月 21 日发布国内首个《益生菌制品 乳酸菌类 后生元》团体标准,使其在后生元产业拥有广阔的发展前景。

后生元在食品中应用广泛,有研究人员以大豆、燕麦、杏仁等为原料制成植物基乳酸菌发酵食品,该食品用植物蛋白替代牛乳蛋白且不含乳糖,是牛乳蛋白过敏和乳糖不耐症患者的良好选择^[72]。后生元可以作为防腐剂添加到食品中,植物乳植杆菌 YML007 的 CFS 可作为大豆的生物防腐剂^[73],清酒乳杆菌 NRRLB-1917 的 CFS 可抑制鲜牛肉中大肠杆菌和李斯特菌的生长^[74]。后生元还可以预防和治疗疾病。据报道,后生元在调节免疫功能和改善胃肠道疾病等方面作用显著^[75]。虽然目前有很多研究表明后生元的有

益影响,但有关后生元副作用的研究相对较少,其量效关系尚不清楚,国际上还没有明确的后生元监管标准。因此,未来需要更多的研究及临床试验,以提高对后生元安全性问题的把控,需要制定后生元产品行业、国家或国际标准,完善后生元产品的安全性和功能性评价体系。在技术和产品开发方面,也需要寻找更多适合发酵的植物基原料和菌种,优化发酵工艺,提升后生元功能性成分产量,使其能更最大限度地应用到产品中,开发出具有特殊风味和营养健康功效的后生元新产品。

4 总结与展望

后生元具有抗炎、免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、抗菌等多种生物活性,且与益生菌相比,后生元具有更好的安全性、稳定性、吸收性、代谢性等优势,是功能性食品或临床药物的更优候选者。随着研究的深入,不断有新的后生元功能成分被发现,但其鉴定和纯化面临许多技术性难题,并且对于一些已知后生元对机体健康的调控机制认识仍不够深入,其添加到食品中发挥作用的量效关系尚不明确,此外对于后生元产品的精准评价体系尚未建立,因此,仍要对工艺和技术进行创新,建立功能评价体系。后生元发酵培养基的选择也很重要。选择富含生物活性物质的培养基,可以与益生菌菌体后生元发挥协同作用,提高其对机体的有益作用。植物基培养基发酵的后生元功能成分较为丰富,除了富含多酚类等本身所含有生物活性物质外,植物基经发酵后还会产生短链脂肪酸、肽、细菌素等活性物质,使后生元产品的功能价值大为提升。此外,使用一些植物性农业废料或副产物作为培养基,能降低经济成本提高农副产品的附加值。因此,寻找更多适合发酵的植物基原料,同时针对不同的植物基原料筛选合适的发酵菌种,制备功效更好的功能性植物基发酵产品具有巨大潜力。

参考文献:

[1] SCOTT E, DE PAEPE K, VAN DE WIELE T. Postbiotics and their health modulatory biomolecules [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1640.

[2] MA L X, TU H J, CHEN T T. Postbiotics in

human health: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 291.

[3] TSILINGIRI K, BARBOSA T, PENNA G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model [J]. *Gut*, 2012, 61(7): 1007-1015.

[4] TSILINGIRI K, RESCIGNO M. Postbiotics: what else? [J]. *Beneficial microbes*, 2013, 4(1): 101-107.

[5] 王千翎, 蒲小平, 闫中平, 等. 后生元对机体健康影响的研究进展及其应用前景 [J]. *中国食品添加剂*, 2023, 34(1): 62-74.

[6] NATARAJ B H, ALI S A, BEHARE P V, et al. Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods [J]. *Microbial cell factories*, 2020, 19(1): 168.

[7] RAGAVAN M L, HEMALATHA S. The functional roles of short chain fatty acids as postbiotics in human gut: future perspectives [J]. *Food science and biotechnology*, 2024, 33(2): 275-285.

[8] CIZKOVA D, CIZEK M, MALOVESKA M, et al. Cell-free *Lactobacillus casei* 21L10 modulates nitric oxide release and cell proliferation/cell death in lipopolysaccharide-challenged HT-29 cells [J]. *Inflammation*, 2021, 44(6): 2419-2428.

[9] MUZSAI S, MARYANOVSKY O M, ANDER R, et al. Cell-free supernatant derived from a *Lactobacillus casei* BL23 culture modifies the antiviral and immunomodulatory capacity of mesenchymal stromal cells [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6): 1521.

[10] SAMER A, TOUMI R, SOUFLI I, et al. Cell-free probiotic supernatant (CFS) treatment alleviates indomethacin-induced enterocolopathy in BALB/c mice by down-modulating inflammatory response and oxidative stress: potential alternative targeted treatment [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(5): 1685-1703.

[11] ZHANG R T, ZHOU Z K, MA Y H, et al. Anti-gastric cancer activity of the cell-free

- culture supernatant of serofluid dish and *Lactiplantibacillus plantarum* YT013 [J]. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2022, 10: 898240.
- [12] YUE Y C, YANG B Y, LU J, et al. Metabolite secretions of *Lactobacillus plantarum* YYC-3 may inhibit colon cancer cell metastasis by suppressing the VEGF-MMP2/9 signaling pathway [J]. *Microbial cell factories*, 2020, 19(1): 213.
- [13] VITALE I, SPANO M, PUCA V, et al. Antibiofilm activity and NMR-based metabolomic characterization of cell-free supernatant of *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 [J]. *Frontiers in microbiology*, 2023, 14: 1128275.
- [14] PARK Y J, KIM Y J, YU H H, et al. Cell-free supernatants of *Bacillus subtilis* and *Bacillus polyfermenticus* inhibit *Listeria monocytogenes* biofilm formation [J]. *Food control*, 2023, 144: 109387.
- [15] DENG M, WU X, DUAN X Y, et al. *Lactobacillus paracasei* L9 improves colitis by expanding butyrate-producing bacteria that inhibit the IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *Food & function*, 2021, 12(21): 10700-10713.
- [16] WANG L F, LIAO Y, YANG R B, et al. An engineered probiotic secreting Sjl6 ameliorates colitis via Ruminococcaceae/butyrate/retinoic acid axis [J]. *Bioengineering & translational medicine*, 2021, 6(3): e10219.
- [17] WANG S Q, DENG W L, LI F, et al. Treatment with butyrate alleviates dextran sulfate sodium and *Clostridium difficile*-induced colitis by preventing activity of Th17 cells via regulation of SIRT1/mTOR in mice [J]. *Journal of nutritional biochemistry*, 2023, 111: 109155.
- [18] XIA W, DAI X Y, DING L K, et al. Three main short-chain fatty acids inhibit the activation of THP-1 cells by *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 2021, 85(4): 923-930.
- [19] CHEN D, GAO Z Q, WANG Y Y, et al. Sodium propionate enhances Nrf2-mediated protective defense against oxidative stress and inflammation in lipopolysaccharide-induced neonatal mice [J]. *Journal of inflammation research*, 2021, 14: 803-816.
- [20] CHEN L L, ZHOU X Y, WANG Y W, et al. Propionate and butyrate produced by gut microbiota after probiotic supplementation attenuate lung metastasis of melanoma cells in mice [J]. *Molecular nutrition & food research*, 2021, 65(15): e2100096.
- [21] MANDALIYA D K, PATEL S, SESHADRI S. The combinatorial effect of acetate and propionate on high-fat diet induced diabetic inflammation or metaflammation and T cell polarization [J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 68-79.
- [22] ZHAO Y, HU N M, JIANG Q, et al. Protective effects of sodium butyrate on rotavirus inducing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via PERK-eIF2 α signaling pathway in IPEC-J2 cells [J]. *Journal of animal science and biotechnology*, 2021, 12(1): 69.
- [23] RAJOKA M S R, WU Y G, MEHWISH H M, et al. *Lactobacillus* exopolysaccharides: new perspectives on engineering strategies, physiochemical functions, and immunomodulatory effects on host health [J]. *Trends in food science & technology*, 2020, 103: 36-48.
- [24] KAWANABE-MATSUDA H, TAKEDA K, NAKAMURA M, et al. Dietary *Lactobacillus*-derived exopolysaccharide enhances immune-checkpoint blockade therapy [J]. *Cancer discovery*, 2022, 12(5): 1336-1355.
- [25] ZHOU X T, HONG T, YU Q, et al. Exopolysaccharides from *Lactobacillus plantarum* NCU116 induce c-Jun dependent Fas/FasL-mediated apoptosis via TLR2 in mouse intestinal epithelial cancer cells [J]. *Scientific reports*, 2017, 7: 14247.
- [26] WANG J Y, ZHANG J, GUO H N, et al. Optimization of exopolysaccharide produced

- by *Lactobacillus plantarum* R301 and its antioxidant and anti-inflammatory activities[J]. *Foods*, 2023, 12(13): 2481.
- [27] YANG R R, LI J J, JIANG C M, et al. Preventive and therapeutic effects of an exopolysaccharide produced by *Lacticaseibacillus rhamnosus* on alcoholic gastric ulcers[J]. *International journal of biological macromolecules*, 2023, 235: 123845.
- [28] SRUTKOVA D, KOZAKOVA H, NOVOTNA T, et al. Exopolysaccharide from *Lacticaseibacillus rhamnosus* induces IgA production in airways and alleviates allergic airway inflammation in mouse model[J]. *European journal of immunology*, 2023, 53(7): e2250135.
- [29] 蒋光阳, 田永强. 乳酸菌产胞外多糖的发酵条件优化及其抗氧化活性研究[J]. *中国酿造*, 2023, 42(4): 187-195.
- [30] AFREEN A, AHMED Z, KHALID N, et al. Optimization and cholesterol-lowering activity of exopolysaccharide from *Lactiplantibacillus paraplantarum* NCCP 962[J]. *Applied microbiology and biotechnology*, 2023, 107(4): 1189-1204.
- [31] LEE N, PARK Y S, KANG D K, et al. Paraprobiotics: definition, manufacturing methods, and functionality[J]. *Food science and biotechnology*, 2023, 32(14): 1981-1991.
- [32] PARK S A, LEE G H, HOANG T H, et al. Heat-inactivated *Lactobacillus plantarum* nF1 promotes intestinal health in Loperamide-induced constipation rats [J]. *PLoS one*, 2021, 16(4): e0250354.
- [33] SEONG G, LEE S, MIN Y W, et al. Effect of heat-killed *Lactobacillus casei* DKGF7 on a rat model of irritable bowel syndrome [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 568.
- [34] JHONG J H, TSAI W H, YANG L C, et al. Heat-killed *Lacticaseibacillus paracasei* GMNL-653 exerts antiosteoporotic effects by restoring the gut microbiota dysbiosis in ovariectomized mice[J]. *Frontiers in nutrition*, 2022, 9: 804210.
- [35] XIE Z X, ZHANG G S, LIU R X, et al. Heat-killed *Lacticaseibacillus paracasei* repairs lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial barrier damage via MLCK/MLC pathway activation [J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1758.
- [36] XU J, ZHANG X F, SONG Y, et al. Heat-killed *Lacticaseibacillus paracasei* ameliorated UVB-induced oxidative damage and photoaging and its underlying mechanisms[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1875.
- [37] LI Y, CHEN M L, MA Y X, et al. Regulation of viable/inactivated/lysed probiotic *Lactobacillus plantarum* H6 on intestinal microbiota and metabolites in hypercholesterolemic mice[J]. *NPJ science of food*, 2022, 6: 50.
- [38] LEE G A, CHANG Y W, LIN W L, et al. Modulatory effects of heat-inactivated *Streptococcus thermophilus* strain 7 on the inflammatory response: a study on an animal model with TLR3-induced intestinal injury[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(2): 278.
- [39] FENG C J, ZHANG W Q, ZHANG T, et al. Heat-killed *Bifidobacterium bifidum* B1628 may alleviate dextran sulfate sodium-induced colitis in mice, and the anti-inflammatory effect is associated with gut microbiota modulation[J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5233.
- [40] PYCLIK M, SRUTKOVA D, SCHWARZER M, et al. Bifidobacteria cell wall-derived exo-polysaccharides, lipoteichoic acids, peptidoglycans, polar lipids and proteins: their chemical structure and biological attributes [J]. *International journal of biological macromolecules*, 2020, 147: 333-349.
- [41] KOJIMA N, KOJIMA S, HOSOKAWA S, et al. Wall teichoic acid-dependent phagocytosis of intact cell walls of *Lactiplantibacillus plantarum* elicits IL-12 secretion from macrophages[J]. *Frontiers in microbiology*, 2022, 13: 986396.
- [42] LEE D, IM J, PARK D H, et al. *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acids possess strain-specific regulatory effects on the biofilm formation of dental pathogenic bacteria [J]. *Frontiers in microbiology*, 2021, 12:

- 758161.
- [43] TSAI W H, CHOU C H, HUANG T Y, et al. Heat-killed lactobacilli preparations promote healing in the experimental cutaneous wounds [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3264.
- [44] LU Q Q, GUO Y Q, YANG G, et al. Structure and anti-inflammation potential of lipoteichoic acids isolated from *Lactobacillus* strains [J]. *Foods*, 2022, 11(11): 1610.
- [45] PRADHAN D, GULATI G, AVADHANI R, et al. Postbiotic Lipoteichoic acid of probiotic *Lactobacillus* origin ameliorates inflammation in HT-29 cells and colitis mice[J]. *International journal of biological macromolecules*, 2023, 236: 123962.
- [46] IM J, BAIK J E, LEE D, et al. Lipoteichoic acid of *Enterococcus faecalis* interferes with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide signaling via IRAK-M upregulation in human periodontal ligament cells[J]. *Molecular oral microbiology*, 2020, 35(4): 146-157.
- [47] FRIEDRICH A D, LEONI J, PAZ M L, et al. Lipoteichoic acid from *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG modulates dendritic cells and T cells in the gut[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 723.
- [48] ZHANG L T, LIU J Y, KONG S W, et al. Lipoteichoic acid obtained from *Lactobacillus paracasei* via low-temperature pasteurization alleviates the macrophage inflammatory response by downregulating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Journal of functional foods*, 2023, 107: 105673.
- [49] ZHANG Y, LIU W P, WEI Z H, et al. Enhancement of functional characteristics of blueberry juice fermented by *Lactobacillus plantarum*[J]. *LWT-food science and technology*, 2021, 139: 110590.
- [50] ABBASI-PARIZAD P, DE NISI P, ADANI F, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of the crude extracts of raw and fermented tomato pomace and their correlations with aglycate-polyphenols[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(2): 179.
- [51] 闫雍雍, 卞倩, 焦心语, 等. 干酪乳杆菌发酵芡实上清液的活性成分及抗氧化活性分析[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(24): 145-152.
- [52] TYAGI A, CHELLIAH R, BANAN-MWINE DALIRI E, et al. Antioxidant activities of novel peptides from *Limosilactobacillus reuteri* fermented brown rice: a combined *in vitro* and *in silico* study [J]. *Food chemistry*, 2023, 404(Pt B): 134747.
- [53] WEN J, MA L, XU Y J, et al. Effects of probiotic litchi juice on immunomodulatory function and gut microbiota in mice [J]. *Food research international*, 2020, 137: 109433.
- [54] ZHAO J Y, GONG L M, WU L L, et al. Immunomodulatory effects of fermented fig (*Ficus carica* L.) fruit extracts on cyclophosphamide-treated mice[J]. *Journal of functional foods*, 2020, 75: 104219.
- [55] CHEN S J, HAO M Q, ZHANG L Z. Antidiarrheal effect of fermented millet bran on diarrhea induced by senna leaf in mice [J]. *Foods*, 2022, 11(14): 2082.
- [56] YUN Y R, LEE M, SONG J H, et al. Immunomodulatory effects of *Companilactobacillus allii* WiKim39 and *Lactococcus lactis* WiKim0124 isolated from kimchi on lipopolysaccharide-induced RAW264.7 cells and dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Journal of functional foods*, 2022, 90: 104969.
- [57] CHOI J H, LEE H J, PARK S E, et al. Cytotoxicity, metabolic enzyme inhibitory, and anti-inflammatory effect of *Lentinula edodes* fermented using probiotic lactobacteria [J]. *Journal of food biochemistry*, 2021: e13838.
- [58] LEE S W, CHOI U L, LIM J M, et al. Isolation of *Lactiplantibacillus* sp. from Korean salted and fermented seafoods for effective fermentation of strawberry leaf extract; enhanced anti-inflammatory activity [J]. *3 biotech*, 2021, 11(6): 268.
- [59] PHAM T N A, KIM H L, LEE D R, et al. Anti-inflammatory effects of *Scrophularia buergeriana* extract mixture fermented with

- lactic acid bacteria [J]. *Biotechnology and bioprocess engineering*, 2022, 27(3): 370-378.
- [60] SHAKYA S, DANSHIITSOODOL N, SUGIMOTO S, et al. Anti-oxidant and anti-inflammatory substance generated newly in *Paeoniae Radix Alba* extract fermented with plant-derived *Lactobacillus brevis* 174A [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(7): 1071.
- [61] ZHENG L, LU X L, YANG S T, et al. The anti-inflammatory activity of GABA-enriched *Moringa oleifera* leaves produced by fermentation with *Lactobacillus plantarum* LK-1 [J]. *Frontiers in nutrition*, 2023, 10: 1093036.
- [62] AKTER R, AHN J C, NAHAR J, et al. Pomegranate juice fermented by tannin acyl hydrolase and *Lactobacillus vespulae* DCY75 enhance estrogen receptor expression and anti-inflammatory effect [J]. *Frontiers in pharmacology*, 2022, 13: 1010103.
- [63] CHENG Y X, TANG S X, HUANG Y T, et al. *Lactobacillus casei*-fermented blueberry pomace augments sIgA production in high-fat diet mice by improving intestinal microbiota [J]. *Food & function*, 2020, 11(7): 6552-6564.
- [64] CHENG Y X, WU T, TANG S X, et al. Fermented blueberry pomace ameliorates intestinal barrier function through the NF- κ B-MLCK signaling pathway in high-fat diet mice [J]. *Food & function*, 2020, 11(4): 3167-3179.
- [65] JEONG S G, KIM H M, LEE M, et al. Use of vegetable waste as a culture medium ingredient improves the antimicrobial and immunomodulatory activities of *Lactiplantibacillus plantarum* WiKim0125 isolated from kimchi [J]. *Journal of microbiology and biotechnology*, 2023, 33(1): 75-82.
- [66] KATAOKA K, NEMOTO H, SAKURAI A, et al. Preventive effect of fermented brown rice and rice bran on spontaneous type 1 diabetes in NOD female mice [J]. *Journal of functional foods*, 2021, 78: 104356.
- [67] LEE B H, HSU W H, HOU C Y, et al. The protection of lactic acid bacteria fermented-mango peel against neuronal damage induced by amyloid-beta [J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3503.
- [68] KANNO R, KOSHIZUKA T, MIYAZAKI N, et al. Protection of fatty liver by the intake of fermented soybean paste, miso, and its pre-fermented mixture [J]. *Foods*, 2021, 10(2): 291.
- [69] WANG Y, LI H C, REN Y C, et al. Preparation, model construction and efficacy lipid-lowering evaluation of kiwifruit juice fermented by probiotics [J]. *Food bioscience*, 2022, 47: 101710.
- [70] 蓝灿辉, 蒋刘一琦, 王欣, 等. 2023 肠道产业发展白皮书 [R]. 北京: 热心肠研究院, 2024.
- [71] ZANG T, HAN L, LU Z X, et al. The history and prediction of prebiotics and postbiotics: a patent analysis [J]. *Nutrients*, 2024, 16(3): 380.
- [72] ASIF A, AFZAAL M, SHAHID H, et al. Probing the functional and therapeutic properties of postbiotics in relation to their industrial application [J]. *Food science & nutrition*, 2023, 11(8): 4472-4484.
- [73] AHMAD RATHER I, SEO B J, REJISH KUMAR V J, et al. Isolation and characterization of a proteinaceous antifungal compound from *Lactobacillus plantarum* YML007 and its application as a food preservative [J]. *Letters in applied microbiology*, 2013, 57(1): 69-76.
- [74] DEL CARMEN BERISTAIN-BAUZA S, MANI-LÓPEZ E, PALOU E, et al. Antimicrobial activity of whey protein films supplemented with *Lactobacillus sakei* cell-free supernatant on fresh beef [J]. *Food microbiology*, 2017, 62: 207-211.
- [75] ZHOU P J, CHEN C L, PATIL S, et al. Unveiling the therapeutic symphony of probiotics, prebiotics, and postbiotics in gut-immune harmony [J]. *Frontiers in nutrition*, 2024, 11: 1355542.