

文章编号: 1004 - 7271(2001)03 - 0269 - 07

·综述·

益生菌的健康功效及其应用

The health efficacy and application of probiotics

陈有容¹, 郑小平¹, 方继东², 齐凤兰¹

(1. 上海水产大学食品学院, 上海 200090; 2. 浙江省杭州市乔司农场, 浙江 杭州 310009)

CHEN You-rong¹, ZHENG Xiao-ping¹, FANG Ji-dong², QI Feng-lan¹

(1. College of Food Science, SFU, Shanghai 200090, China; 2. Hangzhou Qiaosi Farming Center of Zhejiang Province, Hangzhou 310009, China)

关键词: 益生菌; 健康功效; 菌株

Key words: probiotics; health efficacy; strain

中图分类号: TS201.3 文献标识码: A

益生菌可被定义为对人体具有健康促进作用,可作为功能性食品配料的活性微生物制品^[1]。益生菌与人体健康的关系正逐步为人们所认识和了解。早在 20 世纪初,诺贝尔奖获得者,俄国科学家 Elie Metchnikoff 就提出了益生菌的概念假说,他认为保加利亚人的长寿是因为长期饮用发酵乳制品的结果,理由是发酵制品中的乳酸杆菌能改善肠道内的微生物平衡,降低产毒微生物的活性^[2]。时至今日,保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌仍被广泛应用于酸奶生产中,但益生菌的研究领域已得到拓宽,研究最多的有乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)。另外鲍拉迪酵母(*Saccharomyces boulardii*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)和肠球菌属(*Enterococcus*)等则被作为益生菌用于非食品制品中。目前世界上益生菌株的研究情况如表 1 所示。含益生菌的产品在日本和欧洲市场已非常普遍。而在我国此类产品尚不多见,因此研究和开发益生菌产品具有较大的市场空间,对振兴我国食品工业也将具有重要的意义。本文则主要对益生菌活性机理和部分健康功效作一简要介绍,并对益生菌产品的市场情况和应用开发前景进行分析,以利于益生菌产品的开发。

表 1 典型的益生菌株

Tab.1 Characterized probiotic strains

菌 株	备 注	菌 株	备 注
<i>L. acidophilus</i> NCFM	罗地亚公司	<i>L. rhamnosus</i> GG	芬兰 Valio 乳品公司
<i>L. acidophilus</i> DDS-1	纳贝斯克菌种公司	<i>L. rhamnosus</i> GR-1	加拿大 Urex 生物技术公司
<i>L. acidophilus</i> SBT-2062	日本雪印乳品有限公司	<i>L. rhamnosus</i> 271	瑞典 Probi AB 公司
<i>L. acidophilus</i> LA-1 和 LA-5	汉森公司	<i>L. rhamnosus</i> LB21	瑞典 Fesum 公司
<i>L. casei</i> Shirota	日本 Yakult 公司	<i>L. salivarius</i> UCC118	爱尔兰大学
<i>L. casei</i> Immunitas	法国达能公司	<i>L. lactis</i> L1A	瑞典 Esum 公司
<i>L. fermentum</i> rc-14	加拿大 Urex 生物技术公司	<i>B. lactis</i> Bb12	汉森公司
<i>L. johnsonii</i> L1 和 L1j	雀巢公司	<i>B. longum</i> BB536	日本 Morinaga 乳品有限公司
<i>L. paracasei</i> CRL431	汉森公司	<i>B. longum</i> SBT-2928	雪印乳品有限公司
<i>L. plantarum</i> 299V	瑞典 Probi AB 公司	<i>B. breve</i> strain Yakult	日本 Yakult 公司
<i>L. reuteri</i> SD2112 和 MM2	Biogaia 公司		

收稿日期: 2000-12-11

第一作者: 陈有容(1943-), 男, 上海人, 教授, 硕士生导师, 从事食品发酵工程等方面的研究。

1 益生菌的活性机理

与人体有关的微生物有成百上千种,它们存在于皮肤、口腔、肠道等处,细菌总数高达 10^{14} ,其中大量的微生物存在于人体肠道中^[3]。无菌动物试验证明微生物在肠道中的定植勿需存活状态^[4]。有研究表明微生物的定植可产生某些具有毒性、致病性、致突变或致癌的代谢产物。而无菌动物比一般动物更易受感染,其中部分原因是因为免疫功能的低下和定植抗力的缺乏。以上事实至少可以证明微生物的定植与宿主的机体健康之间有非常重要的联系。

对于健康的成年人,其肠道内微生物按一定的种群比定植于肠壁上,处于一稳定的微生态平衡中。但某些因素如抗生素的使用、疾病以及饮食的改变可能导致肠道正常菌群的种类和数量的改变,造成机体生理功能的紊乱。关于益生菌对人体健康的促进机理目前尚未有定论。研究表明,双歧杆菌主要通过肠道中细胞壁磷酸壁酸与肠粘膜上皮细胞相互作用密切结合,与其他厌氧菌一起共同占据肠粘膜表面,形成一生物学屏障,在空间上构成肠道的定植抗力,并通过细胞代谢物阻止致病菌、条件致病菌的定植和入侵,来达到保护宿主免受致病菌侵害的目的。同样也有研究表明,*Lactobacillus* GG 在人肠道的定植能力非常强,且能均匀定植于肠道表面,它能起到抑制沙门氏菌等致病菌的定植并可产生大量抑菌物质。然而也有研究者发现,即使在摄入量很高的情况下,益生菌也不能在肠道永久定植,且在几周后的粪便和肠样品中很少检测到,因此他们认为益生菌在肠道中定植是短暂的。因此,益生菌的促进健康的机理还有待进一步研究。

近来,有关益生菌的菌株特异性功能的研究报道却很多。如菌株的免疫功能、抗癌效果、防止腹泻功能以及类似的功能都得到了不同程度的证实和临床验证。研究的微生物涉及不同属(如乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌等)的不同菌株。

2 益生菌对人体的健康功效

益生菌的健康功效包括促进乳糖消化、抗肠道致病菌等,具体的各项功能及机理解释由表 2 给出。研究表明,益生菌对乳糖不耐症的减缓和抗腹泻效果非常明显,抗癌和免疫调节效果比较乐观,但尚需更多临床证实试验^[5-8]。益生菌对肠道微生物的调节和肠粘膜免疫的影响与人体生理密切相关。在临

表 2 益生菌的健康功效及其机理解释

Tab.2 Health benefit of probiotic bacteria and its postulated mechanism

目标健康功效	机理解释
促进乳糖消化	益生菌产生乳糖酶水解乳糖。
抵抗肠道病原菌	产生免疫效果;定植抗力;改变肠道内环境,如改变 pH、产生短链脂肪酸及产生细菌素等,使不适于病原菌生长;改变毒素结合位点;影响肠道内微生物种群;定植于肠粘膜上,从而抑制病原菌的定植;控制肠道粘蛋白的产生,抑制病原菌在肠道上皮细胞上的吸附。
抗结肠癌	结合突变因子;钝化生癌物质;抑制生癌物质产生酶的活性;免疫应答;影响二级胆汁盐的浓度。
抑制小肠细菌的过度生长	影响过度生长微生物群的活性,减少毒性代谢物的产生;改变肠道内环境,使不利于过度增殖微生物的生长。
调节免疫系统	增强对感染和肿瘤的非特异性免疫功能;协助抗原特异性免疫应答;提高 IgA 的分泌量。
抗过敏	防止抗原异位,进入血液系统。
降血脂和心脏疾病	将胆固醇吸收进入菌体细胞中;通过释放胆汁盐水解酶,来达到提高胆汁盐的分泌量;抗氧化。
抗高血压	通过肽酶作用于乳蛋白产生的三肽,来抑制血管紧张素转移酶-I 的活性;益生菌细胞壁成分能抑制血管紧张素转移酶-I 的活性。
泌尿系统感染	粘着于尿道和阴道细胞;定植抗力;产生过氧化氢等抑制因子。
由幽门螺杆菌引起的感染	产生乳酸等对抑制幽门螺杆菌的抑制因子。

床上,益生菌能减轻肠道微生物代谢的毒性,如小肠微生物的过度繁殖和肝脏疾病。下面仅就益生菌的部分功效作一简要叙述。

2.1 改善肠道功能

肠道紊乱轻者会有肚疼、腹泻等苦恼,严重的则会危及生命。腹泻的产生有微生物学、免疫学和生理学方面的原因,有些还与肠道微生态平衡的破坏相关。根据 Merger 和 Croitoru^[9]的研究,与肠道固有微生物的耐性降低有关的免疫系统功能的失调可导致慢性肠炎疾病,而这可通过益生菌来得到改善。Nanji 等^[10]的研究表明,潜在的病变(如慢性肾脏疾病)和胃酸缺乏将导致小肠细菌过度繁殖,从而造成有害微生物大量滋生。摄入不可消化的食物

(如具有乳糖不耐症者摄入乳糖)会给肠内微生物生长提供发酵底物,有时会带来有害影响。有关益生菌改善肠道的临床效果如表3所示。试验表明益生菌摄入量达 $10^9 \sim 10^{11}$ 个/天的水平,可起到降低某些肠道疾病的发生率、持续时间及其病情严重性的效果。

2.2 抗癌功能

研究表明癌症发生率的高低与膳食组分密切相关,而含益生菌的膳食已被证明具有明显降低癌症发生率的效果。表4给出了部分含益生菌产品的抗癌活性。根据 Ase 和 Akazan^[5]的研究,每日3次食用 10^{10} CFU 的 *L. casei* 干粉制品并持续一年,可达到抑制表面膀胱癌的再发生。

另有研究表明益生菌具有阻碍结肠和其它器官中发生的非基因型和基因型突变的功能,其机理是益生菌或其代谢副产物通过影响结肠上皮细胞的变化历程,来达到降低癌细胞增殖的目的^[4]。目前,益生菌在抗癌方面的应用还涉及到多方面的问题,如益生菌的摄入量、益生菌菌株选择和目标癌的生长部位等问题,因此,若要将益生菌真正应用于抗癌,还需作进一步的研究。

2.3 免疫功能

人体受外界抗原作用将产生一复杂的级联应答,包括发出对病原体的抵抗反应、对食物抗原的抑制和定植微生物。免疫系统的功能失调将带来健康问题,如过敏和炎症反应即例证。人体免疫功能会随年龄的增长而降低,从而带来某些疾病。对于具有正常免疫功能的健康人来说,食用功能性食品是否起到一定作用,目前尚不清楚。但是这一领域却是个研究热点。

胃肠道系统是研究外界抗原(不管是病原体、有害细菌,还是食物抗原)和粘膜表面之间作用的最好界面。成年人的胃肠道粘膜总面积达 300m^2 ,是人体与外环境相互作用最大。肠道相关的淋巴组织(GALT)将胃肠道转变为人体内最大的免疫器官。根据 Targan 和 Shanahan^[28]的研究,每米小肠内约有 10^{10} 个产免疫球蛋白细胞存在,约占人体内产免疫球蛋白细胞的 80%。因此,肠道内能引起各种来自不同限制性免疫细胞的免疫学应答^[29]。有研究者认为益生菌就是通过这种机制来调节免疫应答的。但乳酸杆菌属和双歧杆菌属的作用机制却被认为是以免疫刺激因子或“生物学应答调节因子”起作用。

表3 益生菌对胃肠道功能紊乱的调节作用

Tab.3 Influence of probiotic on abnormal gastrointestinal conditions

益生菌调节的胃肠道紊乱种类	文献
与抗菌素有关的腹泻	[11]
慢性肾脏疾病造成的血液中毒性胺积累和小肠中细菌过度繁殖造成的肝脏疾病	[12,13]
肠炎	[14]
乳糖不耐症	[15]
轮状病毒(Rotavirus)和其它儿童腹泻	[5,8,16,17]
旅行者腹泻	[18]
急性肠综合症	[19]
中和霍乱毒素(鼠试验)	[20]

表4 部分含益生菌产品的抗癌活性

Tab.4 Activities of probiotic-containing products that play a role in reducing risk of cancer

抑制的活性种类	文献
细胞生长和分化组织细胞	[21]
鼠的结肠、肝脏和胸腺	[22]
人体的表面膀胱癌的再发生	[4]
硝基还原酶、 β -葡糖苷酸酶、偶氮还原酶,7-	[23]
α -脱羧基酶、甘氨酸水解酶等参与将致	[24]
癌前物质转化为生癌物质的酶活性	[25]
致突变活性	[26]
基因毒	[27]

Marteau 和 Ramband^[30]都相应报道了益生菌在免疫应答方面的效果。

对益生菌的免疫效果研究,不宜采用体外试验或非口食途径。表5给出了经动物模型和人体试验研究,提供的益生菌诱导免疫应答程度和类型。从表5可看出,益生菌能通过激活巨噬细胞、增强 Killer 细胞活性和增加免疫球蛋白(特别是分泌 IgA)的水平等来增强非特异性免疫和特异性免疫应答。益生菌的活菌细胞、死细胞或发酵产物都具有调节免疫的功能,特别值得一提的是益生菌的免疫调节不会带来有害的炎症反应。Marteau 和 Ramband^[13]还测试了益生菌的部分与增强免疫功能有关的生物学功能,如益生菌对滤过性毒菌和病原菌的抵制和

表5 益生菌的免疫效果

Tab.5 Immune effects evoked by probiotic bacteria

测试产品	效果	文献
含 <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 的嗜热链球菌发酵牛乳(10^8 或 10^9 /天)	提高噬菌细胞活性 10^8 个/天的未观察到该效果	[31]
嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌发酵酸奶(10^{11} /天)对照组:牛乳	提高血液单核细胞(BMC)中 2' - 5' A 合成酶活性	[32]
LGG 胶囊(剂量不定)安慰剂:蔗糖	提高血浆 IgA 对伤寒沙门氏菌脂多糖疫苗的应答(辅助作用)	[33]
LGG 干粉胶囊(5×10^{10})安慰剂:微晶纤维素	提高抗轮状病毒(rotavirus)疫苗的 IgM 分泌细胞	[34]
干酪乳杆菌 Shirota 菌株发酵牛乳(10^{11} /天)对照组:牛乳	对 Killer 细胞活性和吞噬作用无效	[35]
LGG($2 \times 10^{10} - 11$)	提高感染轮状病毒婴儿的病毒特异性 IgA 抗体分泌细胞	[36]
LGG 干粉(2×10^{10} CFU/天)	提高 IgA 分泌细胞	[37]
双歧杆菌(<i>Bifidobacterium lactis</i> formula)	提高 IgA	[38]

对肿瘤的抑制,这给研究生理功能特性提供有效的途径。有关益生菌免疫的研究方面,还存在有效免疫功能与人体健康需求程度之间的差异,特别重要的是日前还未确定对外源益生菌株的免疫应答是短暂的,还是长期行为。

2.4 抗过敏功能

某些过敏反应的发生是由于肠粘膜屏障功能的崩溃,致使大量抗原侵袭所造成的。已有研究报道,益生菌具有调节某些过敏反应的功效,它是通过改善肠粘膜屏障功能的作用来实现的。有关特异治疗和食品过敏反应的研究表明:通过恢复肠粘膜的透过性,调节区域免疫反应及应用能改变食品抗原的微生物,免疫反应能被引导恢复至正常。Pelto 等^[39]通过给 8 名乳过敏的成年人饮用普通牛乳和含 LGG 的牛乳,对调节吞噬作用的调节因子(receptors)的变化情况试验结果:饮用含益生菌的牛乳后未发现调节因子大量增加,而饮用普通牛乳的则调节因子大量增长,这表明该菌株能抑制乳诱导免疫炎症反应。此外,还有关于益生菌对过敏症状的报道。但益生菌在过敏调节方面的研究仍属起步阶段,益生菌在过敏反应中的作用还需进行大量的研究。

2.5 益生菌与胃健康

根据 Marshall^[40]的研究,益生菌对引起慢性胃炎、胃溃疡和胃癌的幽门螺杆菌具有抑制作用,它能抑制幽门螺杆菌的定植及其活性。动物试验和人体试验都表明:益生菌或其代谢产物具有抑制幽门螺杆菌的感染。Kabir 等^[41]于 1997 年将研究 *Lactobacillus salivarius* WB1004 对幽门螺杆菌的定植抑制从体外试验推向了动物体内试验。以上试验都表明:益生菌或其代谢产物具有抑制幽门螺杆菌及其生理功能的作用。但这一结果还需进一步证实。

2.6 抗高血压

近来有关采用膳食疗法来治疗高血压的研究很多。根据 Takano^[42]初步研究表明:益生菌食品确实能起到一定程度上控制血压的效果。其抗高血压效果在先天性高血压老鼠试验中得到证实。Kanagawa 从啤酒酵母和瑞士乳杆菌发酵乳中分离的三肽物质(Val-Pro-Pro 和 Ile-Pro-Pro)具有抑制血管紧张素转移酶 I 活性的作用。在这里,起作用的是益生菌发酵产物,而不是活益生菌。

与此同时,Sawada 等^[43]通过对 *Lactobacillus casei* YIT9018 进行研究后发现,其细胞壁组分具有抗高

血压活性。以上研究说明,益生菌的菌体或其代谢产物都可能具有调节血压的效果。

2.7 益生菌的其他功能

益生菌对人体的健康促进作用还包括:促进泌尿系统健康;调节体内胆固醇水平;减弱放射性同位素的作用;降低与酒精中毒性肝脏疾病相关的内毒素的作用等。

除此之外,益生菌还可通过间接途径作用于人类。例如,在畜牧业中,通过益生菌的应用,可减少动物体内病原体的定植、预防感染、提高生长率、提高牛乳及蛋产量等,从而有益于人类。

3 益生菌产品的市场状况

目前益生菌产品在日本和欧洲市场较为普遍,产品形态大多采用乳饮料等乳基产品。日本 Yakult 公司的 Yakult 就是一种发酵脱脂乳饮料,其中含 *Lactobacillus casei* Shirota,采用 65mL 的塑料瓶包装。该产品现已每天 2 600 万瓶的销售量销往全球的 27 个国家,特别是在欧洲市场尤其畅销,Yakult 品牌也因此成为全球最大的功能性食品品牌。在欧洲市场上 Yakult 的最大竞争对手是达能的 Actimel 产品。Actimel 是通过保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌和 *Lactobacillus casei* Immunitass 发酵的酸乳饮料。自 1994 年从比利时上市后,现已销往西班牙、法国、德国、英国和爱尔兰等国家。另外在西班牙和意大利市场,雀巢公司的 LCI GO 产品也显示了一定的实力。该产品含 LCI 益生菌株,采用 80mL 小包装,冠以“LCI GO”品牌。最近,芬兰的 Valio 乳品公司则推出了含 IGG 菌的各类乳制品。IGG 被认为是最具研究潜力的菌株,它具有平衡消化道微生物群、促进免疫反应、影响粪便代谢和减少有害化合物形成、预防和治疗痢疾、加速乳过敏反应的恢复等功能。Valio 公司以 Gefilus 为品牌推出其 IGG 产品,采用 65mL 的小包装形式,产品风味包括橙味和覆盆子-蓝梅味等。此外,丹麦 MD 公司的“Gæio”酸乳中含高加索乳酸菌,该菌具有降低胆固醇的作用。另外,还有其它的一些公司也纷纷推出其益生菌株产品。

从以上益生菌产品的市场发展看,该类产品还有很大的市场潜力。对食品生产商来说,这是一次良好的发展机遇。当然在开发此类产品时还需考虑如下几点:①菌株的选择,菌株选择时考虑其健康功效及其作用机理、菌株的稳定性等因素。②确定用量水平,考虑促进健康作用或起到防御疾病作用所需的剂量。③确定益生菌产品中起活性作用的物质及其作用机理。④建立与消费者联系的体系,用于解答有关益生菌产品的基本功能及特殊功能的问题。⑤包装标示,以传递产品在货架期内的活菌数、所使用的菌属、种、株等信息。⑥包装上所标示产品的健康功效,必须符合食品与药物管理局(美国)的规定。●载体的选择必须考虑适宜益生菌的存活。

4 益生菌产品的前景展望

随着益生菌产品市场的不断壮大,益生菌的研究工作还需进一步深入,亟待研究的领域总结如下:①通过直接对人进行口服益生菌产品等试验,确定益生菌的生理学功能、作用机理及其产生的影响程度。如对结肠癌高危人群进行研究是一较有效的方法。②益生菌功能的评价,特别是对免疫系统、癌症和肠道生态的调节等功能。因为只有功能最终得到确立,才存在菌株的选择、剂量的选择等问题。③评价益生菌对肠道微生物的数量和活性的影响,基因重组技术在这一领域有较大的应用潜力。④确定载体对益生菌的影响,即确定存在不同状态(以食品的组分或分离状态存在)下益生菌的作用。⑤提高益生菌分类的可靠性并使之易于分类,提高菌株的性能和活性。⑥消费者对益生菌概念的认同和具有良好风味的益生菌产品的开发。⑦益生菌产品载体的研究以及消费者接受程度、产品稳定性、产品功效等方面的研究。

对益生菌临床效果的评价还需要做很多的工作。可喜的是,最近基因工程技术的迅猛发展,给益生菌的研究开辟了崭新的途径。例如,最近 Zink 对嗜酸乳杆菌等菌种的染色体序列的成功测定,将加速益生菌功能及其作用机理的研究进程。Kitts^[44]采用基因工程技术对益生菌作用于肠道微生态的情况进行了研究。Marteau 等^[45]还建立了模拟体内胃肠道环境的胃、小肠和结肠的动力学模型。这些都有

助于临床研究的进行。

此外,益生菌的健康促进功效还可通过与其它健康促进因子协同作用而得到加强。例如,益生菌通常与乳制品结合在一起。含益生菌的乳制品不仅提供活菌,还可提供高质量的营养素和微量营养素(如钙、发酵代谢产物、生物活性肽和结合态亚油酸等)。另外,益生菌产品中添加一些维生素、不可消化性碳水化合物、可溶性纤维素及其他的生物活性物质,将进一步增强产品的附加值。

5 结论

(1)有关益生菌促进人体健康的研究仍有待进一步深入。

(2)目前已被临床证实的益生菌功能有减缓乳糖不耐症和防治各种腹泻作用。

(3)对益生菌的调节机体免疫功能、抗肿瘤(胃、肠道、泌尿生殖道肿瘤)、改善血液粘度、降低血清胆固醇、减少心血管疾病的发病率、抗高血压及抑制泌尿生殖道感染等方面的作用正不断获得临床证实。但现阶段由于缺乏足够的人体试验数据,其功能尚不能得到明确证实。

(4)将益生菌作为食品配料添加到食品(尤其是乳制品)中,具有很大的市场潜力。

参考文献:

- [1] Salmunen S, Ouwehand A, Benno Y, et al. Probiotics: How should they be defined? [J]. Trends Food Sci Technol, 1999, 10: 107 - 110.
- [2] Bibel D J. Elie Metchnikoff's bacillus of long life [J]. ASM News, 1988, 54: 661 - 665.
- [3] Tarrcock G W. Normal Microflora [M]. London: Chapman and Hall, 1994. 1 - 36.
- [4] Hentges D J. Probiotics: The Scientific Basis [M]. London: Chapman and Hall, 1992. 87 - 109.
- [5] Aso Y, Akazan H. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer [J]. Urol Intl, 1992, 49: 125 - 129.
- [6] Bellomo G, Mangiale A, Frigerio G. A controlled double-blinded study of SF68 strain as a new biological preparation for the treatment of diarrhea in pediatrics [J]. Curr Therapeutic Res, 1988, 28: 927 - 936.
- [7] McFarland L V, Surawicz C M, Greenberg R N, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease [J]. J Amer Med Assn, 1994, 271(24): 1913 - 1918.
- [8] Saavedra J M, Bauman N A, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital of prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus [J]. Lancet, 1994, 344: 1046 - 1049.
- [9] Merger M, Croitoru K. Infections in the immunopathogenesis of chronic inflammatory bowel disease [J]. Sem Immunol, 1998, 10: 69 - 78.
- [10] Nanji A A, Khetry U, Sadzadeh S M H. *Lactobacillus* feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease) [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1994, 205: 243 - 247.
- [11] Orhage K, Brismar B, Noni C E. Effect of supplements with *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus acidophilus* on the intestinal microbial during administration of clindamycin [J]. Microbial Eco, Health Dis, 1994, 7: 17 - 25.
- [12] Simenhoff M L, Dunn S R, Zolner G P, et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus* [J]. Miner Electrolyte Metab, 1996, 22: 92 - 96.
- [13] Muting D, Eschrich W, Mayer J. The effect of bacterium bifidum on intestinal bacterial flora and toxic protein metabolites in chronic liver disease [J]. Amer J Proct, 1968, 19(5): 336 - 342.
- [14] Knijs W, Schmitz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11: 853 - 858.
- [15] Suarez F L, Sevaiano A, Levitt M D. The treatment of lactose intolerance [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1995, 9: 589 - 597.
- [16] Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis [J]. J Ped Gastroenterol Nutr, 1995, 20: 333 - 338.
- [17] Vanderhoef J A, Yong R J. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1998, 27: 323 - 332.
- [18] Oksanen P J, Salmunen S, Saxelin M, et al. Prevention of travelers diarrhea by *Lactobacillus GG* [J]. Ann Med, 1990, 22: 53 - 56.
- [19] Dias R S, Nicoli J R, Sila M E. Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats [J]. J Med Biolog Res, 1995, 28: 323 - 325.
- [20] Rolfe R D. Probiotics: Prospects for use in *Clostridium difficile*-associated intestinal disease [C]. Germany: Fuller R, 1995, 47 - 66.
- [21] Baricault L, Denarizag C, Hourri J. Use of HT-29, a cultured human colon cancer cell line, to study the effect of fermented milks on colon cancer cell growth and differentiation [J]. Carcinogenesis, 1995, 16: 245 - 252.

- [22] Reddy B S, Riversen A. Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* on colon, mammary, and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo-quinoline, a food mutagen[J]. *Carc Res*, 1993, 53:3914 - 3918.
- [23] Ling W H, Korpela R, Mykkanen H, et al. *Lactobacillus GG* supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults[J]. *J Nutr*, 1994, 124:18 - 23.
- [24] McConnell M A, Tarvoock G W. A note on lactobacilli and β -glucuronidase activity in the intestinal contents of mice [J]. *J Appl Bacteriol*, 1993, 74:649 - 651.
- [25] Goldin B R, Swenson L, Dwyer J, et al. Effect of diet and *Lactobacillus acidophilus* supplements on human fecal bacterial enzymes. *J Natl Cancer Inst*, 1980, 64:255 - 261.
- [26] Renner H W, Munster R. The possible role of probiotics as dietary antimutagens[J]. *Mutation Res*, 1991, 262:239 - 245.
- [27] Venturi M, Hamblly R J, Glueghammer B. Genotoxic activity in human faecal water and the role of bile acids: A study using the alkaline comet assay[J]. *Carcinogenesis*, 1997, 18:2353 - 2359.
- [28] Turgan R, Shanahao F. Inflammatory bowel disease from bench to bedside [M]. Baltimore, Md: Williams & Wilkins. 1994.
- [29] McCracken B J, Gaskins H R. Probiotics and the immune system[R]. In *Probiotics: A Critical Review*. 1999, 85 - 111.
- [30] Marteau P, Rammoad J C. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 1993, 12: - 20.
- [31] Donnet-Hughes A, Rochat F, Serrant. Modulation of nonspecific mechanism of defense by lactic acid bacteria: Effective obese[J]. *J Dairy Sci*, 1999, 82:863 - 869.
- [32] Sois-Pereyra B, Aathvori N, Lemmonier D. Role of food in the stimulation of cytokine production[J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66:521 - 525.
- [33] Jung L K. *Lactobacillus GG* augments the immune response to typhoid vaccination: a double-blind, placebo - controlled study[J]. *Exp Biol*, 1999, 4:17 - 20.
- [34] Isoalauri E, Kail M. Diet during rotavirus enteritis affects jejunal permeability to macromolecules in suckling rats[J]. *Pediatr Res*, 1993, 33:548 - 553.
- [35] Sparshak S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans[J]. *Europ J Clin Nutr*, 1998, 52:899 - 907.
- [36] Kaila M, Isoalauri E, Saxelin M et al. *Vibrio cholerae* versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhoea [J]. *Arch Dis Child*, 1995, 72:51 - 53.
- [37] Malin M, Suomalainen H. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus GG*[J]. *Ann Nutr Metab*, 1996, 40:137 - 145.
- [38] Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin a production in healthy children[J]. *Int J Food Microbiol*, 1998, 42:39 - 44.
- [39] Peltola S, Isoalauri E. *Lactobacillus GG* Modulates milk-induced inflammatory response in murine hypersensitive adults[J]. *Nutr Today Suppl*, 1996, 31:45s - 46s.
- [40] Marshall B J. 1994. *Helicobacter Pylori*. *Amer J Clin Nutr*, 1994, 89:116 - 128.
- [41] Kahar A M A, Aiba Y, Takagi A, et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model[J]. *Gut*, 1997, 41:49 - 55.
- [42] Takano T. Milk derived peptides and hypertension reduction[J]. *Int Dairy J*, 1998, 8:375 - 381.
- [43] Sawada H, Furushiro M, Hirai K, et al. Purification and characterization of an antihypertensive compound from *Lactobacillus GG*. *Biol Chem*, 1990, 4:3211 - 3219.
- [44] Kitts C L. 16s rDNA TRF patterns. A DNA - based method to describe bacterial communities: Applications to definition of probiotic function[J]. *J Dairy Sci*, 1999, 82:6.
- [45] Marteau P, Minekus M, Havenaar R, et al. Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: Validation and the effect of bile[J]. *J Dairy Sci*, 1997, 80:1031 - 1037.