

# 秀丽隐杆线虫在益生菌筛选中应用的研究进展

柴智慧<sup>1,2</sup>, 芦志龙<sup>1,2</sup>, 黄娇<sup>1,2</sup>, 蒙丽丽<sup>2</sup>, 黄连飞<sup>2</sup>, 卢恩秋<sup>2</sup>, 银梦<sup>1,2</sup>, 卢良华<sup>1,2</sup>, 罗卫飞<sup>1,2\*</sup>

(1. 广西科学院生物科学与技术研究所, 广西南宁 530007)

(2. 广西爱生生命科技有限公司, 广西长寿科技重点实验室, 广西南宁 530200)

**摘要:** 益生菌是经适量服用后有助于宿主健康的活性微生物, 具有免疫调节、促进营养物质吸收和抵抗有害菌的生长繁殖等功能。随着益生菌功能不断被认识, 人们对益生菌的需求愈发多元化, 益生菌的筛选与研究成为研究者关注的焦点之一。秀丽隐杆线虫因具有生命周期短、身体透明和完整的基因组测序等优势, 常被作为体内筛选的模式生物。该文介绍了秀丽隐杆线虫的优势, 并对基于秀丽隐杆线虫在筛选抗衰老、抗氧化、抗微生物和抑制脂肪积累等功能性菌株中的应用进行综述, 为益生菌的筛选与开发利用提供参考。

**关键词:** 秀丽隐杆线虫; 益生菌筛选; 生物途径

文章编号: 1673-9078(2025)08-380-393

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2025.8.0741

## Research Progress on the Application of *Caenorhabditis elegans* in Screening for Potential Probiotics

CHAI Zhihui<sup>1,2</sup>, LU Zhilong<sup>1,2</sup>, HUANG Jiao<sup>1,2</sup>, MENG Lili<sup>2</sup>, HUANG Lianfei<sup>2</sup>,

LU Enqiu<sup>2</sup>, YIN Meng<sup>1,2</sup>, LU Lianghua<sup>1,2</sup>, LUO Weifei<sup>1,2\*</sup>

(1. Institute of Biological Science and Technology, Guangxi Academy of Sciences, Nanning 530007, China)(2. Guangxi Key Laboratory of Longevity Science and Technology, Guangxi Ailong Life Science Co. Ltd., Nanning 530200, China)

**Abstract:** Probiotics are live microorganisms that confer health benefits on the host upon administration in adequate amounts. Probiotics have various functions, including immunoregulation effects, promotion of nutrient absorption, and inhibition of the growth and proliferation of pathogenic bacteria. The recognition of these functions has led to increased consumer demand, thereby positioning the screening and investigation of probiotics as a key focus within the health and functional food industry. *Caenorhabditis elegans* has been extensively utilized as an animal model owing to its distinct advantages, including short lifespan, transparent body, and completely sequenced genome. This review outlines the application of *C. elegans* in screening probiotics that promote longevity, and antioxidant, antimicrobial and antiobesity effects, thereby providing a valuable reference for the development and utilization of probiotics.

**Key words:** *Caenorhabditis elegans*; screening of potential probiotics; biological pathways

引文格式:

柴智慧, 芦志龙, 黄娇, 等. 秀丽隐杆线虫在益生菌筛选中应用的研究进展[J]. 现代食品科技, 2025, 41(8): 380-393.

CHAI Zhihui, LU Zhilong, HUANG Jiao, et al. Research progress on the application of *Caenorhabditis elegans* in screening for potential probiotics [J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(8): 380-393.

收稿日期: 2024-05-28

基金项目: 广西科技基地和人才专项 (2022AC20008)

作者简介: 柴智慧 (1995-), 女, 硕士, 工程师, 研究方向: 肠道微生态, E-mail: czh1716302002@163.com

通讯作者: 罗卫飞 (1975-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 微生物组学、分子生物学、神经生物学, E-mail: luoweifei@gxas.cn

益生菌是经适量服用后有助于宿主健康的活性微生物,它通过形成菌膜屏障、竞争营养物质或产生抑菌物质来抵抗有害菌和外来病原菌的侵袭;参与营养物质消化吸收,为宿主提供生长发育所必需的营养物质;另外能够刺激宿主免疫系统的发育和免疫细胞的发生参与宿主的免疫调节。常见的益生菌菌属有双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)和乳酪杆菌属(*Lactocaseibacillus*)等几类。随着益生菌市场多样化的需求,分离自不同来源的具有各类功能的新菌株增长迅速。2022年国家卫生健康委发布的《可用于食品的菌种名单》中,菌种总数达37个,共有17个属,较2010年增加16个菌种<sup>[1]</sup>。

基于体外实验和体内实验对益生菌进行筛选及功能评价,体外实验主要包含:菌株生长特性、胃肠液耐受性、溶血活性、抗生素抗性、抑菌性和黏附性等<sup>[2-5]</sup>,常用于体内评估的动物模型有:秀丽隐杆线虫、小鼠、大鼠和斑马鱼等以评估菌株功能<sup>[6]</sup>。其中,秀丽隐杆线虫具有生命周期短、个体结构简单、遗传背景清楚、基因组测序完整等优势<sup>[7,8]</sup>,被广泛应用于寿命与衰老<sup>[9]</sup>、病原体与生物机体的相互作用<sup>[10]</sup>、药物筛选<sup>[11]</sup>等领域的研究。本文对近年来以秀丽隐杆线虫为模式生物,筛选具有抗衰老、抗微生物和抑制脂肪积累等功能性菌株的研究进展进行了综述,以期对益生菌的筛选与开发提供参考。

## 1 秀丽隐杆线虫模型的优势

秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*, *C. elegans*, 以下简称“线虫”)是一种无毒无害、以细菌为食的多细胞动物。个体小,易培养且能采用自动化仪器检测;生命周期短,20℃培养需要2.5~3 d,分为胚胎发生(约16 h)、四个幼虫期(L1~L4,约28 h)和成虫阶段,平均寿命约2~3周。在饥饿或高温等不利环境下,L1期幼虫易进入发育停滞期(dauer期),dauer期线虫可以在-80℃冰箱或液氮中存活数月甚至数年,在适宜的生存环境下即可复苏、生长繁殖,短期内能产生大量子代。

秀丽隐杆线虫结构简单,遗传背景清楚,细胞数目固定且细胞谱系清楚,可追踪各细胞的生长路线,是第一个完成全基因组测序的多细胞真核生物<sup>[7]</sup>,也是第一个建立了完整神经元图谱的生物体<sup>[12]</sup>。线虫的信号通路高度保守,据报道,线虫中至少有

83%蛋白质序列与人类具有同源性,有60%~80%的基因与人类基因同源<sup>[13]</sup>。线虫通体透明,是活体生物实时成像的理想模型,在整个生命过程中可通过Nomarski显微镜(又称微分干涉差显微镜,DIC)观察活体动物特定细胞和亚细胞结构;使用荧光蛋白报告基因和遗传编码钙指示剂对蛋白质表达、蛋白质产物的定位和特定细胞的活性进行可视化<sup>[14]</sup>。成熟的遗传操作手段也适用于线虫的基因编辑,如:RNAi、通过显微镜注射转基因和CRISPR-Cas9等<sup>[12]</sup>。此外,以线虫为研究模型几乎不涉及任何伦理问题。

多种线虫资源共享体系,极大的方便了科研人员,如线虫种质中心(Caenorhabditis Genetics Center, CGC, <https://cgc.umn.edu/>)贮藏了大量的线虫品系,使得获取、储存、分享不同遗传特征的线虫更便捷;线虫的DNA序列可以在NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)或Wormbase网站(<https://wormbase.org/#012-34-5>)上进行查询比对;此外,还有WormAtlas(<https://wormatlas.org/>)、WormWiring(<https://www.wormwiring.org/>)、WormBook(<http://wormbook.org/>)和OpenWorm(<https://openworm.org/>)等网站。

## 2 秀丽隐杆线虫在益生菌筛选中的应用

### 2.1 秀丽隐杆线虫在筛选抗衰老菌株中的应用

衰老是一个复杂的生理过程,在此过程中线虫的组织、细胞和分子都会随衰老而发生很大变化。生理功能退化(运动能力、咽泵速率和子代数等)、细胞老化(如:线粒体功能完整性、脂褐素类的老年色素和核脂滴的积累)、基因表达的改变(如:*hsp-16.2*、*sod-3*和*daf-16*等)等,共同构成线虫衰老的标志物<sup>[9,15]</sup>,因此通过以上众多特征现象可以评估细菌对线虫衰老过程的影响。

#### 2.1.1 基于秀丽隐杆线虫筛选抗衰老的菌株

线虫以细菌为食,细菌的种类、大小、呼吸和生长速率均会影响线虫的摄食偏好、繁殖能力和寿命<sup>[16]</sup>。饮食限制(Dietary Restriction, DR)可以诱导线虫的长寿效应。大肠杆菌OP50(*Escherichia coli*, *E. coli* OP50,简称“OP50”)是实验室常用于培养线虫的菌株,使用其他细菌代替OP50作为线虫食物时,可能会减少线虫的摄食量,延迟发育甚

至影响其正常发育。从巴马百岁老人粪便中分离的 *Ligilactobacillus salivarius* FDB89 通过 DR 途径延长线虫寿命,但其体长和繁殖力均受负面影响<sup>[17]</sup>。仅喂食 *Lactobacillus murinus* CR147 的线虫体形很小且产卵量少,而喂食混合物(OP50:CR147 约 1:9)的线虫,寿命延长且产卵量增加,当混合物中 CR147 的比例降低至 10% 时,线虫的寿命没有延长<sup>[18]</sup>,而 *Lacticaseibacillus rhamnosus* Probio-M9 菌株的添加量对线虫的生长发育没有影响,且可改善线虫生理功能并延长其寿命<sup>[19]</sup>。

菌株对线虫寿命的影响具有特异性,从发酵食品中分离出的 15 种细菌中 *Lactiplantibacillus plantarum* K90 和 *Lacticaseibacillus paracasei* CD4 通过定植于线虫肠道参与代谢,延长寿命<sup>[20]</sup>,而热灭活或紫外线灭活的大肠杆菌喂养线虫可通过防止细菌增殖和减少肠道中的细菌代谢来影响寿命<sup>[21]</sup>。Azat 等<sup>[3]</sup>从发酵奶酪中分离出的 *Lacticaseibacillus rhamnosus* R4 具有良好的抗菌性、自凝聚性、疏水活性和自由基清除活性,与喂食 *E. coli* OP50 的线虫相比,喂食 R4 的线虫平均寿命延长 36.1%。Guantario 等<sup>[22]</sup>从发酵橄榄中分离出 49 种乳酸菌,经体内外筛选出的 *Lactobacillus pentosus* D303.36 和 *Lactobacillus coryniformis* H307.6 具有延长线虫寿命的作用,与对照相比,喂养 D303.36 和 H307.6 的线虫咽泵速率增加,脂褐素积累减少,中位寿命分别延长 8.5 d 和 5.5 d。从醋醅中筛选出具有无溶血性、产蛋白酶含量高和良好抗氧化等性能的斯塔贝基斯鲁梅利杆菌 CY2,能显著延长线虫寿命<sup>[23]</sup>。

研究者分别从海南西海岸红树林伴生植物<sup>[24]</sup>、红树根际土壤<sup>[25]</sup>和广西涠洲岛海参<sup>[26]</sup>中分离出上百株细菌,仅以线虫的寿命为评价指标,初步筛选具有延缓衰老活性的菌株,菌株发酵粗提物延长线虫寿命 11.67%~31.50%,其中, GXIMD LM0037 (寡养单胞菌属)和 GXIMD LM0005 (链霉菌属)发酵粗提物分别延长线虫寿命 31.50% 和 31.13%<sup>[26]</sup>。韩敏敏等<sup>[27]</sup>从珊瑚礁沉积物中分离

鉴定出 22 株细菌,研究了细菌发酵提取物对线虫的影响,其中 500  $\mu\text{g/mL}$  GXIMD014 (*Vibrio galathea*) 和 GXIMD112 (*Kocuria kristinae*) 的粗提物能够提高线虫的产卵量、运动能力、热应激和氧化应激的抗性,具有明显延缓线虫衰老的作用。这些研究除评价指标单一外,对菌株发酵粗提物活性成分的鉴定及影响寿命的机制没有深入研究。

菌株通过激活线虫的应激相关蛋白或基因的表达,增强抗性能力而延长寿命。HLH-30/TFEB 是自噬、溶酶体和脂肪酶基因表达的关键调控因子。研究发现,热灭活的发酵粘液乳杆菌 BGHV110 促进 HLH-30/TFEB 依赖性自噬以延缓线虫衰老,降低其脂滴含量,同时略微增加了线粒体活性<sup>[28]</sup>。线虫的寿命与脂质代谢密切相关,脂质信号分子与衰老之间有复杂的关系<sup>[29]</sup>。如: *Pediococcus acidilactici* CECT9879 通过调节 SKN-1/Nrf2 代谢途径增强应激反应,与 IIS 和 NHR-49/PPAR-Alpha 途径相互作用影响线虫的寿命<sup>[30]</sup>。基于线虫在抗衰老菌株筛选方面的其余总结见表 1。

近年来,以线虫为模式生物,筛选具有抗衰老性能的菌株的专利被公布,如:杜氏杆菌属菌株 (*Dubosiella newyorkensis*) NYU-BL-A4<sup>[40]</sup>、砖红链霉菌 (*Streptomyces lateritius*) A001<sup>[41]</sup>、哈尔滨乳杆菌 (*Lactobacillus harbinensis*) WY202201<sup>[42]</sup>、巴氏醋杆菌 (*Acetobacter pasteurianus*) WY202202<sup>[43]</sup>、热带醋杆菌 (*Acetobacter tropicalis*) WY202203<sup>[44]</sup>等。目前,广西科学院与广西爱生生命科技有限公司的研究团队基于线虫模型,筛选出具有抗衰的菌株有:罗伊氏粘液乳杆菌 (*Limosilactobacillus reuteri*) A21041<sup>[45]</sup>、广西阿克曼氏菌 (*Akkermansia guangxiensis*) N21116<sup>T</sup> 和 N21169<sup>[46]</sup>、乳酸片球菌 (*Pediococcus acidilactici*) A21186<sup>[47]</sup>、卷曲乳杆菌 (*Lactobacillus crispatus*) A21013 和 A21033<sup>[48]</sup>等菌株,经一系列研究, A21041 已进入中试阶段。



表 1 秀丽隐杆线虫在抗衰老菌株筛选中的应用  
Table 1 Application of *C. elegans* in screening of anti-aging strains

| 菌株                                                    | 来源   | 生存率<br>增量 | 结果                                                                   | 途径                                         | 基因 / 蛋白                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 引文   |
|-------------------------------------------------------|------|-----------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <i>Lactobacillus gasseri</i><br>SBT2055 (LG2055)      | —    | 37%       | 喂养 LG2055 上调了 <i>skn-1</i> 基因和 SKN-1 靶基因的表达, 增强抗氧化防御, 延长寿命。          | p38 MAPK                                   | ( <i>skn-1</i> 、 <i>sod-1</i> 、 <i>gst-4</i> 、 <i>trx-1</i> 、 <i>gcs-1</i> 、 <i>clk-1</i> 、 <i>hsp-16.2</i> 、 <i>hsp-70</i> )s                                                                                                                                                                                                                                                                                   | [31] |
| <i>Limosilactobacillus fermentum</i><br>MBC2          | 奶酪   | 38.89%    | MBC2 具有较强的定植力, 提高抗氧化应激能力, 延长了线虫寿命, 但对体长和生育能力有负面影响。                   | —                                          | PEPT-1 和 DAF-16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | [32] |
| <i>Limosilactobacillus fermentum</i><br>JDFM216       | 婴儿粪便 | —         | JDFM216 定植于线虫肠道, 诱导 NHR 家族基因的激活, 同时刺激 <i>pmk-1</i> 途径以增强免疫反应和延长宿主寿命。 | NHR 和 p38 MAPK                             | ( <i>nhr-25</i> 、 <i>nhr-127</i> 、 <i>nhr-209</i> )↑、 <i>pmk-1</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [33] |
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> JBC5<br>(LPJBC5) | 发酵食品 | 27.81%    | 喂养 LPJBC5 上调了抗氧化、脂肪代谢和抗菌基因的表达, 减少 ROS 产生, 改善线粒体功能, 延长寿命。             | p38 MAPK                                   | ( <i>sek-1</i> 、 <i>nsy-1</i> 、 <i>pmk-1</i> 、 <i>skn-1</i> 、 <i>gst-4</i> 、 <i>gst-7</i> 、 <i>ctl-1</i> 、 <i>ctl2</i> 、 <i>trx-1</i> 、 <i>sod-1</i> 、 <i>sod-3</i> 、 <i>hsp-60</i> 、 <i>hsp-70</i> 、 <i>ser-1</i> 、 <i>mod-1</i> 、 <i>tph-1</i> 、 <i>spp-7</i> 、 <i>lys-1</i> 、 <i>lys-8</i> 、 <i>clec-60</i> 、 <i>clec-85</i> 、 <i>abf-2</i> 、 <i>abf-3</i> 、 <i>zoo-1</i> )↑、( <i>fat-5</i> 、 <i>fat-7</i> )↓ | [34] |
| <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i><br>Probio-M9      | 母乳   | 28.95%    | 活的 Probio-M9 定植于线虫肠道, 增强线虫的运动能力, 影响代谢并对宿主健康有积极作用。                    | IIS、p38 MAPK 和 UPR <sup>mt</sup>           | <i>skn-1</i> 、 <i>atf-7</i> 、 <i>pmk-1</i> 、 <i>daf-2</i> 、(TIR-1、ISP-1、NUO-6)↓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | [19] |
| <i>Propionibacterium freudenreichii</i>               | —    | 13%       | 激活先天免疫延长线虫寿命。                                                        | p38 MAPK 和 TGF-β                           | ( <i>pmk-1</i> 、 <i>sek-1</i> 、 <i>mek-1</i> 、 <i>dbl-1</i> 、 <i>daf-12</i> 、 <i>daf-2</i> 、 <i>lys-7</i> 、 <i>lys-8</i> 、 <i>sma-3</i> 、 <i>daf-7</i> )↑                                                                                                                                                                                                                                                        | [35] |
| <i>Pediococcus acidilactici</i> (PA)                  | 泡菜   | —         | PA 喂养线虫对基本生理特性无显著影响, 减少脂肪积累, 显著延长寿命。                                 | IIS、JNK/MAPK <i>nrfl-1</i> / <i>daf-18</i> | ( <i>daf-2</i> 、 <i>sod-3</i> 、 <i>fat-4</i> 、 <i>lipl-4</i> 、 <i>sulp-6</i> 、 <i>nrfl-1</i> 、 <i>clh-1</i> 、 <i>clh-4</i> )↑、 <i>daf-16</i> ↓、 <i>jnk-1</i>                                                                                                                                                                                                                                                     | [36] |
| <i>Sporosarcina aquimarina</i><br>STF-14              | 腐乳   | 27.44%    | 对生长发育有促进作用, 提高抗氧化能力, 同时降低脂肪积累。                                       | JNK/MAPK                                   | ( <i>daf-2</i> 、 <i>sod-3</i> 、 <i>sir-2.1</i> 、 <i>jnk-1</i> )↑、 <i>tub-1</i> ↓、 <i>daf-16</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | [37] |
| <i>Lysinibacillus macroides</i><br>STF-19             | 腐乳   | 25.38%    | 对生长发育有促进作用, 提高抗氧化能力, 同时降低脂肪积累。                                       | IIS                                        | ( <i>sod-3</i> 、 <i>sir-2.1</i> )↑、( <i>tub-1</i> 、 <i>daf-2</i> )↓、 <i>daf-16</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [37] |
| <i>Bacillus subtilis</i><br>PXN21                     | —    | 36.91%    | PXN21 定植于肠道, 生物膜的形成和 NO 的产生可增强线虫的抗应激性和抑制 α-突触核蛋白聚集, 延长寿命。            | DR、IIS 和鞘脂代谢                               | ( <i>lagr-1</i> 、 <i>asm-3</i> )↑、 <i>sptl-3</i> ↓、 <i>pha-4</i> 、 <i>daf-16</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [38] |
| <i>Limosilactobacillus fermentum</i><br>WC2020        | 泡菜   | 21.12%    | WC2020 活菌、灭活菌及发酵液均能延长线虫寿命。WC2020 活菌定植于线虫肠道, 抑制脂肪积累, 提高抗氧化能力, 延缓衰老。   | MAPK                                       | ( <i>lipl-2</i> 、 <i>lipl-3</i> 、 <i>asah-1</i> )↑                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [39] |
| <i>Bacillus amyloliquefaciens</i><br>WF2020           | 泡菜   | 18.40%    | WF2020 定植于线虫肠道, 抑制脂肪积累, 减缓线粒体受损, 提高抗氧化能力, 延缓衰老。                      | MAPK                                       | ( <i>lipl-2</i> 、 <i>lipl-3</i> 、 <i>lipl-6</i> 、 <i>hacd-1</i> 、 <i>sod-5</i> 、 <i>sod-6</i> )↑、( <i>mecr-1</i> 、 <i>dhs-25</i> 、 <i>dhs-11</i> 、 <i>acs-4</i> 、 <i>acs-13</i> )↓                                                                                                                                                                                                                               | [39] |

注：对照组均为喂食 *E. coli* OP50 线虫，“—”表示文中未提及，“↑”表示该基因或蛋白表达上调，“↓”表示下调，其余为文中没有明确其表达量,由突变体线虫证明参与作用机制。其中:IIS：胰岛素/IGF-1 信号通路;MAPK：丝裂原活化蛋白激酶;p38 MAPK：p38 丝裂原活化蛋白激酶;UPR<sup>mt</sup>：线粒体内未折叠蛋白的应激反应;TGF-β：转化生长因子-β;NHR：核激素受体;DR：饮食限制。

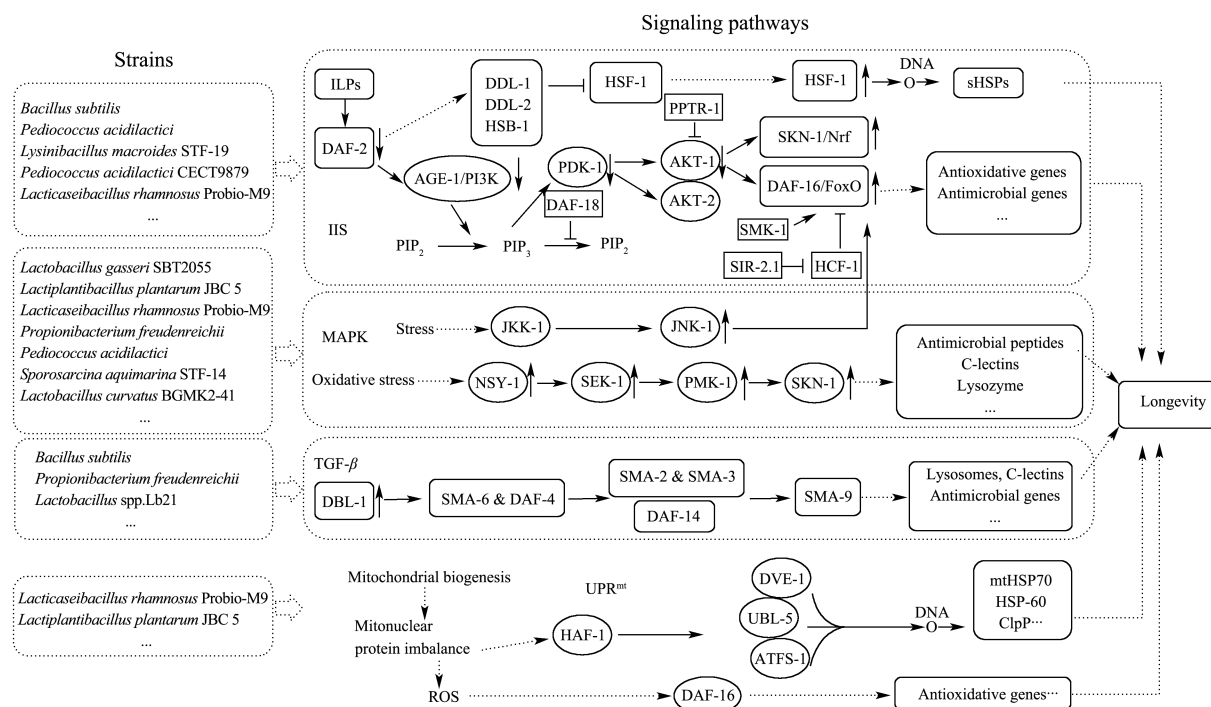


图1 益生菌调控秀丽隐杆线虫寿命的信号通路

Fig.1 Probiotics regulate the lifespan signaling pathways in *C. elegans*

注: ↑: 上调; ↓: 下调; 红色部分: 益生菌在各通路中潜在的靶点。

### 2.1.2 益生菌干预秀丽隐杆线虫寿命的机制

益生菌延长线虫寿命的主要机制为肠道菌群调节、改善肠道功能或提高抗氧化能力等。目前,已有研究者总结了益生菌通过胰岛素(II S)、p38 丝裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)和压力应激等,延长线虫的寿命分子机制<sup>[49]</sup>,这些信号途径相互作用形成复杂的信号传导网络(部分总结如图1)(参照 KEGG (<https://www.kegg.jp/pathway/cel04212>)并整合了 Murphy 和 Hu<sup>[50]</sup>以及 Cathy 和 Padgett<sup>[51]</sup>的工作),共同影响线虫的发育、应激、免疫防御和寿命等一系列复杂的生理现象。基于线虫清晰的遗传背景,已有诸多研究对微生物延长线虫寿命的机制进行了精细地阐释。胰岛素/IGF-1 信号通路(IIS)是线虫重要的寿命相关的生物途径之一,是一种进化上保守的磷酸化级联反应,在调控生长、代谢和繁殖等方面发挥重要作用。DAF-2 是胰岛素生长因子信号通路中的单一受体,DAF-16 是哺乳动物叉头转录因子 FoxO 的同源物。DAF-16/FoxO、SKN-1/Nrf 和 HSF-1 是作用于 IIS 下游的关键转录因子。IIS 的激活会抑制下游转录因子及其靶基因的表达,缩短寿命,反之,减少 IIS 信号转导会延长寿命<sup>[52]</sup>。在热应激、氧化应激、饥饿和感染等情况下,IIS 途径被下调,DAF-16 易位入细胞核,并诱导靶基

因的转录,增强抗性。Wu 等<sup>[53]</sup>发现, *Planococcus maritimu* ML1206 通过激活 DAF-16 并促进其向细胞核转移,上调 DAF-16 下游抗氧化相关基因 *sod-3*、*hsp-16.2* 和 *ctl-2* 的表达,而延长寿命。细菌的生物膜能提高线虫对生物和非生物的抗应激能力<sup>[54]</sup>, *Bacillus subtilis* 定植于线虫的肠道,在生物膜形成过程中产生的群体感应肽(CSF)和一氧化氮(NO)也通过下调 IIS 信号通路来延长线虫的寿命<sup>[55]</sup>。

另一条重要的调控线虫寿命的生物途径是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径。MAPK 是一类能被神经递质、激素及细胞应激等细胞外刺激而激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,线虫中 MAPK 家族的信号分为三类:p38 MAPK、ERK MAPK 和 JNK MAPK,通过激活先天免疫反应,在调节生物体免疫以及细胞对生物和非生物胁迫的应激反应中有重要作用<sup>[56]</sup>。SKN-1 是 p38 MAPK 通路中 PMK-1 下游的转录因子。研究发现, *Lactococcus cremoris* FC 可以改善线虫的认知功能,通过转录因子 SKN-1 激活宿主防御,来抑制晚期糖基化终末产物的积累,从而延长线虫的寿命<sup>[57]</sup>。此外,未折叠蛋白反应(UPR)是细胞应对不利影响而产生的应激反应,ATFS-1 是线粒体未折叠蛋白反应(UPR<sup>mt</sup>)的关键转录因子,当线粒体受应激时,ATFS-1 从线粒体穿

梭到细胞核, UPR<sup>m</sup> 被激活; ATFS-1 的激活会抑制线粒体中电子传递链 (ETC) 基因的表达, ETC 复合物功能的降低也有助于 UPR<sup>m</sup> 的激活, 以维持线粒体稳态<sup>[58]</sup>。研究发现, Probio-M9 可能通过 ETC 的组分 ISP-1 和 NUO-6 增强肠道内 UPR<sup>m</sup> 水平, 维持线粒体稳态延长线虫寿命<sup>[19]</sup>。

上述研究表明不同的益生菌株具有不同的抗衰老效果, 这提示了益生菌多样性的的重要性, 同时线虫作为益生菌筛选平台展示了强大的机制阐释的优势, 因此线虫作为筛选抗衰老菌株的有效模型, 为理解衰老机制和开发抗衰老策略提供了重要工具。未来的研究需要进一步探索菌株的多样性、抗衰老机制的复杂性以及如何将基础研究成果转化为实际应用。

## 2.2 基于秀丽隐杆线虫筛选抗氧化的菌株

氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态, 被认为是导致炎症和与年龄相关的疾病发展的关键因素之一, 主要由活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 过多引起, 对生物大分子具有负面影响, 可能导致脂质过氧化、蛋白质错误折叠和聚集、DNA 损伤和突变以及细胞膜损伤<sup>[59]</sup>, 引起细胞衰老。在秀丽隐杆线虫中, 常用于诱导氧化应激的氧化剂有: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、百草枯、胡桃醌和叔丁基过氧化氢等。氧化损伤水平和抗氧化酶活性是评估抗氧化能力的主要检测指标<sup>[60]</sup>。

益生菌, 尤其是乳酸菌, 因其抗氧化潜力和对宿主健康的益处而受到关注。Grompone 等<sup>[61]</sup>评估了双歧杆菌属和乳杆菌属共 78 株菌株的抗氧化性, 以 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导线虫氧化应激, 结果发现 *Lactocaseibacillus rhamnosus* CNCM I-3690 能有效保护线虫免受氧化应激的损伤, 并延长其寿命。Li 等<sup>[62]</sup>从发酵牛奶中分离出具有抗氧化能力的 3 株菌株, 其中 *Lactiplantibacillus plantarum* As21 在模拟胃肠道中具有较高的自由基清除能力和存活率 (64%), 可降低线虫体内 ROS 和丙二醛 (MDA) 的产生, 促进超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽 (GSH) 的表达, 增强线虫的抗热应激和抗氧化应激能力, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导氧化应激的线虫寿命延长了 34.98%。*Lactobacillus brevis* MTCC 1750 可以通过 DAF-16 通路, 减少线虫的细胞内 ROS 积累来增强线虫对胡桃醌诱导的氧化应激的抵抗力<sup>[63]</sup>。

Marsova 等<sup>[64]</sup>评估了 14 株乳杆菌对氧化应激线虫的保护作用, 其中 *Limosilactobacillus fermentum*

U-21 的抗氧化效果最佳, 在含 50 mmol/L 百草枯的 S-Medium 中, 喂食 1×10<sup>8</sup> CFU 菌株, 与喂食 *E. coli* OP50 的线虫相比, 喂食 *E. coli* OP50+U-21 延长了线虫 27% 的寿命。海洋微生物 *Planococcus maritimu* ML1206 通过提高 CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性, 减少 ROS 的积累, 并调节氧化应激基因 (*sod-3*、*ctl-2*、*daf-16* 和 *hsp-16.2*) 的表达, 提高线虫对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激的抵抗, 平均寿命延长 48.8%, 且 ML1206 的活性不影响其抗氧化和抗热应激能力<sup>[53]</sup>。Nakagawa 等<sup>[31]</sup>用 *E. coli* OP50 和 LG2055 喂养线虫 10 d 后, 将线虫转移至含 25 mmol/L 百草枯的琼脂培养基, 结果发现: 喂养 LG2055 的线虫在接触应激源 16 h 后, 对应激源仍有很强的抗性, 而对照组线虫接触百草枯 2 h 后, 死亡率约为 40%。LG2055 通过增强 SOD 活性和增加谷胱甘肽 / 谷胱甘肽二硫化物 (GSH/GSSG) 来减少线虫体内 ROS 的积累, 增强线虫对百草枯的应激能力。

此外, *Lactiplantibacillus plantarum* NC8 和 *Lactiplantibacillus plantarum* NC8-pSIP 409 ata-ACEIP 能够减少线虫体内 ROS 含量, 增强抗氧化应激能力, 延长野生型线虫 N2 和氧化应激模型线虫 CL2006 的寿命<sup>[65]</sup>。通过常压室温等离子体诱变获得的具有抗氧化特性的 *Lactiplantibacillus plantarum* A72 喂养线虫后, 可降低线虫的活性氧和丙二醛的水平, 同时提高其抗氧化酶 (SOD 和 CAT) 活性, 增强线虫对高温和氧化应激的耐受性<sup>[66]</sup>。富硒纳豆芽孢杆菌能够提高线虫氧化应激、热应激抵抗力及线虫体内抗氧化酶活性, 从而提高线虫抗氧化系统防御能力, 延缓线虫衰老<sup>[67]</sup>。

基于上述的研究可知, 具有抗氧化性的菌株通过定植于线虫肠道, 当线虫接受外源刺激后, 可以通过 *daf-16* 激活 *sod-3*, 提高抗氧化酶活性, 降低线虫体内 ROS 和 MDA 的水平, 或合成具有抗氧化性的细胞成分 (胞外多糖), 阻止自由基氧化反应, 同时刺激宿主先天免疫反应, 增强抗性基因的表达, 提高线虫的抗氧化能力, 保护线虫免受氧化损伤, 预防与衰老相关的疾病, 从而延缓衰老进程。

## 2.3 基于秀丽隐杆线虫筛选抗微生物的菌株

目前, 秀丽隐杆线虫已成为筛选抗菌化合物<sup>[8]</sup>、评估噬菌体疗法<sup>[68]</sup>和研究宿主-病原体相互作用<sup>[10]</sup>的理想模式生物, 在筛选具有抗微生物特性的菌株中, 微生物包括: 产肠毒素的大肠杆菌<sup>[69]</sup>、铜绿假单胞菌<sup>[70]</sup>、金黄色葡萄球菌<sup>[71]</sup>、鳃



弧菌<sup>[72]</sup>和真菌<sup>[73]</sup>等。微生物感染线虫后,寿命和生理性能是衡量线虫抗微生物的重要指标。乳杆菌通过刺激线虫的先天免疫,增强线虫对生物的抵抗力。Chelliah 等<sup>[70]</sup>从发酵豆酱中分离的 *Lactobacillus brevis* SDL1411、*Pediococcus acidilactici* DM-9 和 *Pediococcus pentosaceus* SDL1409 可定植于线虫肠道以抵抗铜绿假单胞菌 PA14 的感染。Jin 等<sup>[74]</sup>评估了 44 株乳杆菌对空肠弯曲菌 (*Campylobacter jejuni*) 的抗性,结果表明:乳杆菌通过激活线虫的 MAPK (*nsy-1*、*sek-1* 和 *pmk-1*)、DAF-16 信号通路 (*skn-1*、*age-1* 和 *daf-16*) 和抗菌基因 (*spp-1*、*clec-85* 和 *lys-7*) 等来抵抗感染。从奶酪中分离出的酵母菌 *Debaryomyces hansenii* 25 对酸和胆汁具有很强的耐受性,能增强线虫对 *Salmonella Typhimurium* UPsm1 感染的抵抗<sup>[75]</sup>。鼠李糖乳杆菌 LGG 通过刺激 *miR-34* 间接促进 PMK-1 的激活,增强线虫的 MAPK 和 TGF- $\beta$  信号通路来防止病原菌感染<sup>[76]</sup>。

热灭活的乳杆菌喂食线虫可以减少细菌的感

染并延长其寿命<sup>[77]</sup>。Wang 等<sup>[78]</sup>从家禽肠道内容物中分离出 17 株乳酸杆菌,这些菌株在抗鼠伤寒沙门氏菌 DT104 的活性上无明显差异,但对感染 DT104 ( $10^9$  CFU/mL) 的线虫的寿命有明显影响。在测定的最后一天(第 9 天),阴性对照(仅喂食 *E. coli* OP50)和阳性对照(先喂 *E. coli* OP50,再用 DT104 处理)线虫的存活率分别为 71% 和 17%。菌株 *Limosilactobacillus reuteri* CL9、*Lacticaseibacillus rhamnosus* L3、*Lactobacillus zeae* LB1、*Lacticaseibacillus rhamnosus* LB4 和 *Limosilactobacillus reuteri* S64 对感染 DT104 的线虫有较好的保护作用,寿命与仅喂食 *E. coli* OP50 的线虫无显著差别,可能是菌株分泌物干扰 DT104 定植而对宿主提供保护。热灭活的 S64 对感染 DT104 的线虫也具有保护作用,感染第 8 天的存活率为 51%。此外,干酪乳杆菌和鼠李糖乳杆菌等菌株通过减少病原菌在肠道中定植,刺激先天免疫反应,抵抗对微生物的感染,汇总见表 2。

表 2 秀丽隐杆线虫在筛选抗微生物特性菌株中的应用

| Table 2 Application of <i>C. elegans</i> in screening of antimicrobial strains |      |                                 |                                                     |                  |                                                                                                                                                                                                                                                |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 菌株                                                                             | 来源   | 微生物                             | 结果                                                  | 途径               | 基因 / 蛋白                                                                                                                                                                                                                                        | 引文   |
| <i>Lactobacilluszeae</i> LB1                                                   | 家禽粪便 | 产肠毒素大肠杆菌 (ETEC) JG280           | 通过刺激先天免疫,信号传导控制抗菌肽和防御分子的产生,以对抗 ETEC 感染。             | p38 MAPK、DAF/IGF | ( <i>nsy-1</i> 、 <i>sek-1</i> 、 <i>pmk-1</i> 、 <i>daf-16</i> 、 <i>lys-7</i> 、 <i>spp-1</i> 、 <i>abf-2</i> 、 <i>clec-85</i> 、 <i>abf-3</i> and <i>sod-3</i> ) $\uparrow$                                                                        | [69] |
| <i>Lacticaseibacillus casei</i>                                                | 食物   | 肺炎克雷伯菌                          | 减少细菌定植,挽救感染后线虫的生理损伤。                                | p38 MAPK         | ( <i>pmk-1</i> 、 <i>rack-1</i> 、 <i>nlp-29</i> 、 <i>lys-1</i> 、 <i>skn-1</i> 、 <i>clec-60</i> 、 <i>clec-67</i> 、 <i>clec-80</i> 、 <i>clec-87</i> 和 <i>tol-1</i> ) $\uparrow$                                                                   | [79] |
| <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> 28.4                                       | —    | 白色念珠菌 ATCC 18804                | 抑制菌丝形成,提高存活率。                                       | —                | <i>tec1</i> $\downarrow$ 和 <i>ume6</i> $\downarrow$                                                                                                                                                                                            | [80] |
| <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>                                            | —    | 白色念珠菌 WTSC5314                  | 通过营养竞争,影响 WTSC5314 的代谢和转录,并降低其毒力基因的表达,降低致病性。        | TCA 循环和糖异生       | ( <i>cit1</i> 、 <i>aco1</i> 、 <i>mdh1</i> 、 <i>icl1</i> 、 <i>mls1</i> 、 <i>pck1</i> 、 <i>fbp1</i> 、 <i>pfk1</i> 、 <i>gap2</i> ) $\uparrow$ 、( <i>gal4</i> 、 <i>suc1</i> 、 <i>hmo1</i> 、 <i>std1</i> ) $\downarrow$ 、 <i>mig1</i> 和 <i>tye7</i> | [81] |
| <i>Pediococcus acidilactici</i> P25                                            | 发酵木薯 | 产肠毒素大肠杆菌 ETEC K88               | P25 增强线虫的先天免疫反应,同时抑制 K88 定殖、生长及肠毒素基因的表达。            | MAPK             | ( <i>kin-1</i> 、 <i>hsp-70</i> 、 <i>sek-6</i> 、 <i>pa-12</i> 、 <i>atf-5</i> 、 <i>ver-3</i> 、 <i>Y105C5A.24</i> 、 <i>ras-2</i> ) $\uparrow$ 、 <i>estB</i> $\downarrow$ 和 <i>elt</i> $\downarrow$                                                | [82] |
| <i>Lactobacillus curvatus</i> BGMK2-41                                         | 发酵乳品 | 金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 和铜绿假单胞菌 PA14 | 热灭活的 BGMK2-41 通过免疫途径可增强线虫对 ATCC 25923 和 PA14 感染的抵抗。 | p38 MAPK         | ( <i>tir-1</i> 、 <i>pmk-1</i> 、 <i>atf-7</i> 、 <i>dbl-1</i> 、 <i>lys-1</i> 、 <i>lys-3</i> 、 <i>lys-5</i> 、 <i>lys-8</i> 、 <i>clec-85</i> 、 <i>clec-172</i> ) $\uparrow$ 、 <i>daf-4</i> $\downarrow$                                            | [83] |
| <i>Planococcus maritimus</i> ML1206                                            | 牡蛎   | 鳃弧菌                             | 抑制病原菌定植,刺激先天免疫应答,分泌抗菌物质。                            | p38 MAPK         | ( <i>ilys-3</i> 、 <i>ugt-22</i> 、 <i>cyp-35A3</i> 和 <i>cyp-14A3</i> ) $\uparrow$                                                                                                                                                               | [72] |
| <i>Lactobacillus</i> Lb21                                                      | —    | 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)             | Lb21 刺激先天免疫,增强对 MRSA 的抵抗力。                          | TGF- $\beta$     | (ACS-22、VIT-2) $\uparrow$ 、ASP-6 $\downarrow$ 和 DBL-1                                                                                                                                                                                          | [84] |

注：“—”表示文中未提及,“ $\uparrow$ ”表示该基因或蛋白表达上调,“ $\downarrow$ ”表示下调,其余为文中没有明确其表达量,由突变体线虫证明参与作用机制。

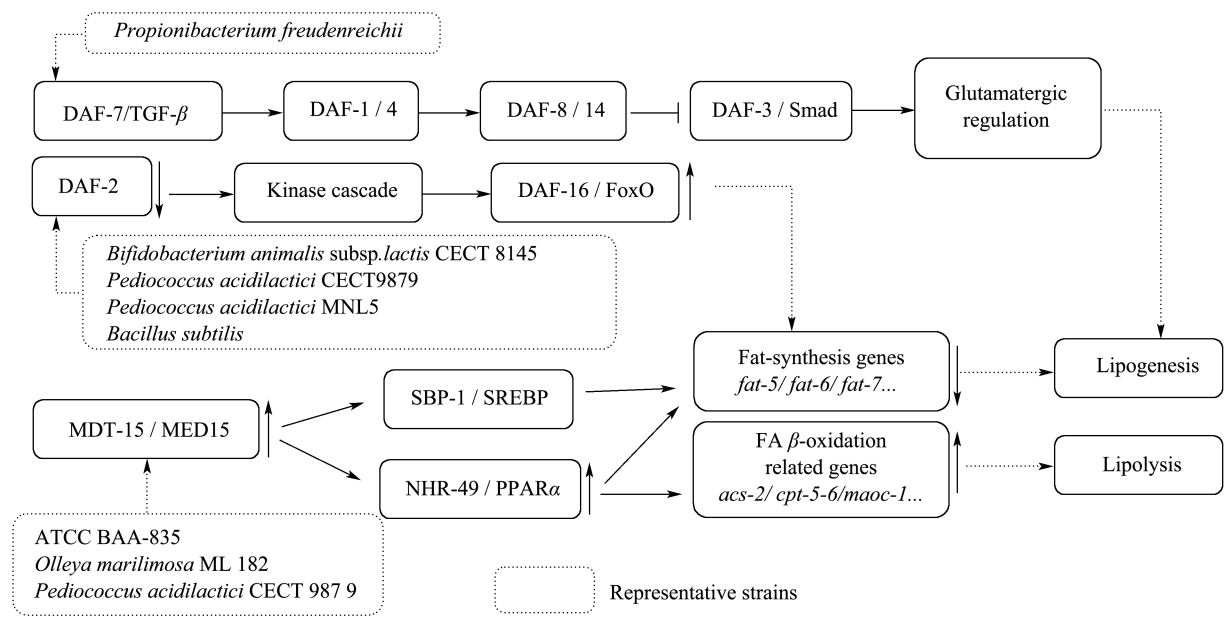


图 2 益生菌调控秀丽隐杆线虫的脂质代谢信号通路

Fig.2 Probiotics regulate the lipid metabolism signaling pathways in *C. elegans*

注：↑：上调；↓：下调；虚线框：代表菌株；红色部分：益生菌在各通路中潜在的靶点。

线虫也被用于评估益生菌的抗真菌活性，*Lacticaseibacillus rhamnosus* Lcr35<sup>®</sup> 通过 DAF-16 和 p38 MAPK 途径刺激线虫的免疫反应，保护其免受白色念珠菌（*Candida albicans*, *C. albicans*）感染<sup>[73]</sup>。真菌孢子黏附于线虫表皮，通过穿透表皮在体内生长成菌丝，使其表皮损伤，感染导致死亡<sup>[85]</sup>。*Lacticaseibacillus rhamnosus* GG 分泌的乳酸和主要分泌蛋白 1（Msp1）能够抑制 *C. albicans* 菌丝的形成，防止线虫免受 *C. albicans* 的感染<sup>[86]</sup>。酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* KTP 和 *Issatchenkia occidentalis* ApC 能有效地抑制 *C. albicans*183 和 1151 成丝和黏附<sup>[87]</sup>。Kunyeit 等<sup>[88]</sup> 进一步研究了 *Saccharomyces cerevisiae* KTP 和 *Issatchenkia occidentalis* ApC 对念珠菌（*Candida tropicalis*、*Candida glabrata*、*Candida krusei* 和 *Candida parapsilosis*）的抗性，结果发现，这两株酵母菌不影响线虫的正常发育，且用酵母菌喂食感染念珠菌的线虫可延长寿命 5~6 d。深入研究发现酵母菌的次级代谢物色氨酸和苯乙醇抑制了念珠菌的黏附和生物膜的形成，从而增强线虫对念珠菌感染的抵抗<sup>[89]</sup>。

益生菌通过在线虫肠道中定植及生长，增强肠膜屏障，竞争受体位点和营养物或通过刺激免疫系统，如：p38 MAPK 通路、IIS 通路和 TGF-β 信号通路，增强宿主对微生物的免疫防御能力。此外，菌株通过代谢产生有机酸和蛋白质化合物等抗菌活性物来

抵抗微生物对线虫的感染，如：抗菌肽<sup>[90]</sup>、几丁质水解酶<sup>[86]</sup>和胞外多糖<sup>[91]</sup>等。因此，线虫作为研究宿主-微生物相互作用的重要工具，可以有效筛选和研究具有抗微生物特性的益生菌菌株，探索益生菌如何通过调节宿主信号通路抵抗微生物作用的分子机制，为开发新型的抗微生态产品提供科学依据。

2.4 基于秀丽隐杆线虫筛选抑制脂肪积累的菌株

秀丽隐杆线虫的脂类物质主要存于肠上皮细胞，通过与脂质亲和性染料结合，如油红 O、尼罗红和苏丹黑等，在光学显微镜下可清晰地观察脂质积累情况。研究者对线虫脂滴纯化并做蛋白质组学分析，确定了线虫脂滴的标记蛋白 DHS-3，然后构建了 *Pdhs-3::dhs-3::gfp* 线虫，通过荧光显微镜观察绿色荧光蛋白 DHS-3，根据荧光强度定量线虫的脂肪沉积情况<sup>[92]</sup>。据报道，补充葡萄糖、油酸、棕榈油酸和胆固醇可诱导建立线虫脂肪积累模型<sup>[93]</sup>，胆固醇添加量在 5~20 μg/mL 内，脂肪沉积与胆固醇添加量呈正相关<sup>[94]</sup>。线虫的脂肪代谢受温度、食物以及生理状态（包括发育、繁殖和衰老）的影响，益生菌通过 IIS 途径、DAF-7/TGF-β 信号通路和 *sbp-1/mdt-15* 信号通路等代谢途径调节<sup>[95,96]</sup>，控制线虫体内脂肪的积累，部分信号通路如图 2。

甘油三酯（TGs）是储存在线虫脂滴中的主要



成分,与脂质积累有关。Martorell 等<sup>[97]</sup>研究了从婴儿粪便中分离出的 *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 对线虫的脂质代谢和抗氧化反应的调节作用,能显著降低线虫的总脂质(40.5%)和甘油三酯(27.6%)。在 Wistar 大鼠和 Zucker 大鼠模型也证实 CECT 8145 菌株的减脂作用<sup>[98,99]</sup>。Silva 等<sup>[100]</sup>将热灭活的 CECT 8145 (HT-BPL1) 作为婴儿配方奶粉 (HT-BPL1-IN) 的补充剂,将线虫分别转至含普通奶粉和 HT-BPL1-IN 的培养基培养 3 d, 结果发现:与接触普通奶粉的线虫相比,线虫在 1.80 mg/mL 和 3.60 mg/mL HT-BPL1-IN 中,脂肪积累分别减少 12.5% 和 9.0%,总的来说热灭活的 BPL1 添加到婴儿配方奶粉中可保持其功能活性。基于上述多项研究表明 CECT 8145 具有减脂作用, Balaguer 等<sup>[101]</sup>对 CECT 8145 菌株的作用机制深入研究,从 BPL1 中分离出脂磷壁酸 (LTA),并证明了 LTA 作用于调控 IGF-1 的信号通路的基因,激活 IIS 途径来发挥减脂作用。

乳酸片球菌 (*Pediococcus acidilactici*) 是一群生活在机体内益于宿主健康的微生物,具有调节胃肠道菌群、维持肠道微生态平衡的作用。Deyan 等<sup>[30]</sup>评估了 *Pediococcus acidilactici* CECT9879 (pA1c) 对高糖诱导线虫的脂肪积累,以奥利司他 (1.5 mg/mL) 作阳性对照,采用尼龙红和油红 O 对线虫脂滴染色,结果表明,补充 pA1c ( $5 \times 10^6$  CFU/mL) 可以减少脂肪含量,且不影响线虫的正常发育。以油红 O 染色为例,与对照组线虫相比,在含 10 mmol/L 葡萄糖和不含葡萄糖的 NGM 培养基中,喂食 pA1c 的线虫脂肪积累分别减少 14.9% 和 7.7%。pA1c 的减脂活性由 IIS 途径和脂肪酸代谢途径介导,通过下调 IIS 的上游成分 *daf-2* 基因和脂肪酸合成基因 (*fasn-1*、*fat-5* 和 *mdt-15*) 的表达,上调 *ins-6* (ILP)、*daf-16* 和  $\beta$ -氧化基因 (*cpt-2*、*acox-1*、*daf-22* 和 *maoc-1*) 的表达,抑制脂肪积累。Barathikannan 等<sup>[102]</sup>从发酵草药中分离出 32 株菌,其中 *Pediococcus acidilactici* MNL5 具有较好的抑菌活性,对酸、胆盐和胃肠液有良好的耐受性。MNL5 可减少细菌在线虫肠道内的定植,通过 DAF-2/DAF-16 通路延长线虫的寿命,通过上调 *fat-4* 和 *fats-6* 等基因的表达,抑制脂肪的积累。

嗜粘蛋白阿克曼氏菌 (*Akkermansia muciniphila*) 作为新一代厌氧益生菌,可调节能量代谢,以影响脂肪代谢。研究发现,巴氏杀菌的嗜粘蛋白阿克曼

氏菌 (ATCC BAA-835) 通过 *nhr-49/acs-2* 通路,增强脂肪酸转运和  $\beta$  氧化,负反馈给硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (SCD-1),减少脂肪产生,以改善健康<sup>[103]</sup>。喂食菌株 ATCC BAA-835 无细胞上清液的线虫中葡萄糖、糖原和甘油三酯含量显著降低,表明 ATCC BAA-835 的细胞外分泌物能够改善线虫的葡萄糖和脂质代谢<sup>[104]</sup>。

此外,凌思凯<sup>[105]</sup>从牡蛎的内脏中分离筛选到一株能降低脂肪积累的海洋菌 *Olleya marilimosa* MLI82,研究发现该菌株的活性不影响其减脂作用。MLI82 通过下调与脂肪合成有关的基因表达 (*fasn-1*、*pod-2*、*fat-5*、*fat-6* 和 *fat-7*),上调与脂肪酸  $\beta$ -氧化有关的基因 (*acs-2*) 的表达,以减少脂肪积累。目前,广西科学院与广西爱生生命科技有限公司的研究团队基于线虫模型筛选出一些具有抑制线虫脂肪积累的菌株,如罗伊氏乳杆菌 A21041<sup>[45]</sup>、戊糖片球菌菌株 A21243<sup>[106]</sup>和格氏乳杆菌 A20077<sup>[107]</sup>等。

线虫补充不同的益生菌,包括双歧杆菌属、乳酸杆菌属、片球菌属或嗜粘蛋白阿克曼氏菌,可以通过调节甘油三酯的合成、过氧化物酶体以及线粒体  $\beta$  氧化来降低脂质含量。线虫作为研究脂质代谢的重要模型,为理解脂质代谢的复杂机制提供了有力工具。通过这些研究,能够识别影响脂质代谢的关键基因、蛋白质和信号通路,以及益生菌和微生物代谢产物如何调节宿主的脂质代谢。

## 2.5 基于秀丽隐杆线虫筛选其他特性的菌株

除以上研究外,秀丽隐杆线虫还被用于筛选抗热休克菌株和抗炎菌株。王勇超<sup>[108]</sup>基于线虫高通量筛选的优势,以抗热应激能力为指标,构建了筛选抗热休克菌株的方法。Lee 等<sup>[2]</sup>在体外筛选出具有较强抗炎活性的菌株 *Lactiplantibacillus plantarum* (CAU1054、CAU1055、CAU1064 和 CAU1106),并评估其对线虫肠道黏附能力,以筛选具有抗炎活性的候选益生菌。*Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 (CBM 588) 可能通过调节 IIS 通路和 Nrf2 转录因子,延长了线虫寿命,同时提高线虫对微生物 (金黄色葡萄球菌 NBRC13276 和沙门氏菌) 和应激源 (紫外线、过氧化氢和  $\text{Cu}^{2+}$ ) 的抗性<sup>[109]</sup>。*Weissella confusa* CGMCC 19308 通过影响线虫中 *col* 基因 (*col-43*、*col-2*、*col-40*、*col-155* 和 *col-37*)、谷胱甘肽-S-转移酶 (GST) 相关基因 (*gst-44*、*gst-9*、*gst-17*、*gst-18* 和 *gstk-2*)、免疫相关基因 (*cnc-9*) 和超氧化物歧化酶 (*sod-5*) 的表达,提高线虫对

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的氧化应激能力, 增强线虫对鼠伤寒沙门氏菌 ATCC 14028 感染的抵抗<sup>[110]</sup>。

秀丽隐杆线虫也被用作益生菌膳食补充剂对神经变性影响的研究模型, 补充 *Lactacaseibacillus casei* CNCM I-5663 可以抑制由于饮食限制和衰老导致的肌肉流失<sup>[111]</sup>。脂质积累通常与  $\beta$  氧化受损有关,  $\beta$  氧化受损会缩短寿命并加剧神经变性。*Lactacaseibacillus rhamnosus* HA-114 对肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 秀丽隐杆线虫模型具有神经保护作用, HA-114 通过脂肪酸代谢和线粒体  $\beta$  氧化, 涉及 *acdh-1/ACADSB*、*kat-1/ACAT1* 和 *elo-6/ELOVL3/6* 成分, 恢复脂质稳态和能量平衡<sup>[112]</sup>。 $\alpha$ -突触核蛋白是帕金森病发病机制中重要的蛋白, 研究发现: 枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 通过孢子和营养细胞触发保护作用, 孢子可能通过 PHA-4/DR 起作用, 营养细胞通过 DAF-16 依赖性的 ILS 途径和鞘脂代谢等途径, 抑制  $\alpha$ -突触核蛋白聚集<sup>[33]</sup>。

### 3 结语

秀丽隐杆线虫因具有易培养、生命周期短和遗传背景清楚等优势成为体内筛选模型。近年来, 研究者们从传统发酵食物、海洋微生物、健康婴儿及长寿老人粪便等样本中分离, 筛选出许多潜在的益生菌菌株, 并以秀丽隐杆线虫为研究模型来评估它们的功能性, 同时对相关的机制进行深入研究, 结果表明这些菌株具有抗衰老、抗氧化、抗应激、抗微生物和降脂等功能, 并且这些功能相互协同能够改善线虫的生理指标、增强免疫、延长寿命或降低脂肪含量。此外, 这些菌株在耐酸、耐胆盐、细胞黏附性和抗生素抗性等方面也具有一定的优势, 但相关研究仅停留在实验阶段, 很少开展全面的安全性评估、中试或生产应用等工作, 原因可能是没有强有力的理论支撑或应用效果不理想。

虽然秀丽隐杆线虫作为一种模式生物在筛选益生菌方面具有诸多优势, 但存在的不足也不容忽视: (1) 相对小鼠等动物模型, 线虫实验周期较短, 但大批量筛选时工作量大; (2) 不同益生菌在线虫中的定殖能力存在差异, 可能会影响效果的评估; (3) 由于益生菌与宿主之间的相互作用可能受到宿主免疫状态、肠道环境等多种因素的影响, 导致基于秀丽隐杆线虫模型筛选的结果的准确性和对人类肠道环境的适用性仍需进一步验证。下一步需要从优化筛选条件和多模型联合验证等方面进行改善, 如:

通过改进培养条件和筛选方法, 结合其他动物模型或体外模型进行多指标评估, 提高益生菌在线虫中的定殖能力及筛选的准确性和可靠性; 深入研究益生菌对线虫生理影响的具体机制, 包括信号通路和基因调控等, 以提高筛选的科学性和针对性。通过这些方法, 可以提高秀丽隐杆线虫作为筛选模型的准确性和效率, 为益生菌的研究和开发提供有力的实验支持。

秀丽隐杆线虫在益生菌筛选中的应用主要集中在筛选模型的建立和应用、评估益生菌对其寿命的影响、增强免疫力、抗脂肪堆积以及作用机制等方面, 通过这些研究, 能够更好地理解益生菌如何与宿主相互作用, 以及它们如何通过多种机制提高宿主的防御能力, 为开发新的治疗策略和改善宿主健康提供新的见解和方法。此外, 潜在益生菌的功能评价和安全性评价至关重要, 益生菌在宿主体内的定植程度和功效发挥具有个体差异性, 研究和应用中需要考虑不同宿主的个体特点进行益生菌个性化功能的判定和应用。在未来探索优良菌种资源过程中, 应充分利用大数据和人工智能等现代技术, 建立快速、高效、精准的筛选方法, 同时也需要更多的研究来揭示菌株的功能性、安全性和菌株活性成分所涉及的机制和分子途径, 以及如何将这些研究成果转化为人类和其他动物的健康益处, 为益生菌及其产品的开发提供理论支撑和实践参考。

### 参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 解读关于《可用于食品的菌种名单》和《可用于婴幼儿食品的菌种名单》更新的公告 (2022年第4号) [R]. [2024-04-24]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s5854/202208/6cad4add9c6f43b08af9714d37466a9a.shtml>.
- [2] LEE H K, CHOI S H, LEE C R, et al. Screening and characterization of lactic acid bacteria strains with anti-inflammatory activities through *in vitro* and *Caenorhabditis elegans* model testing [J]. Korean Society for Food Science of Animal Resources, 2015, 35(1): 91-100.
- [3] AZAT R, LIU Y, LI W, et al. Probiotic properties of lactic acid bacteria isolated from traditionally fermented Xinjiang cheese [J]. Journal of Zhejiang University Science B, 2016, 17(8): 597-609.
- [4] 李秋月, 杨雪娇, 谭春艳, 等. 罗非鱼源肠道益生菌的分离鉴定及其体外益生特注分析 [J]. 食品与生物技术学报, 2023, 42(12): 1-9.
- [5] 李佳莲, 王涛, 方芳. 耐盐乳酸菌的益生特性及其在酱油发酵中的应用 [J]. 食品与生物技术学报, 2024, 43(5): 9-18.

- [6] 中国食品科学技术学会益生菌分会.益生菌功效性研究与评价的科学综述[J].中国食品学报,2023,23(5):444-455.
- [7] *C. elegans* Sequencing Consortium. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology [J]. Science, 1998, 282(5396): 2012-2018.
- [8] [8]ROSELLI M, SCHIFANO E, GUANTARIO B, et al. *Caenorhabditis elegans* and probiotics interactions from a longevity perspective [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(20): 5020-5034.
- [9] [9]SON H G, ALTINTAS O, KIM E J E, et al. Age-dependent changes and biomarkers of aging in *Caenorhabditis elegans* [J]. Aging Cell, 2019, 18(2): e12853.
- [10] HUMMELL N A, REVTOVICH A V, KIRIENKO N V. Novel immune modulators enhance *Caenorhabditis elegans* resistance to multiple pathogens [J]. mSphere, 2021, 6(1): e00950-00920.
- [11] KONG C, ENG S A, LIM M P, et al. Beyond traditional antimicrobials: A *Caenorhabditis elegans* model for discovery of novel anti-infectives [J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1956.
- [12] PORTMAN D S. Neural networks mapped in both sexes of the worm [J]. Nature, 2019, 571(7763): 40-42.
- [13] LAI C H, CHOU C Y, CH'ANG L Y, et al. Identification of novel human genes evolutionarily conserved in *Caenorhabditis elegans* by comparative proteomics [J]. Genome Research, 2000, 10(5): 703-713.
- [14] EMMONS S W, YEMINI E, ZIMMER M. Methods for analyzing neuronal structure and activity in *Caenorhabditis elegans* [J]. Genetics, 2021, 218(4): iyab072.
- [15] PALIKARAS K, MARI M, PLOUMI C, et al. Age-dependent nuclear lipid droplet deposition is a cellular hallmark of aging in *Caenorhabditis elegans* [J]. Aging Cell, 2023, 22(4): e13788.
- [16] YU L, YAN X, YE C, ZHAO H, et al. Bacterial respiration and growth rates affect the feeding preferences, brood size and lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134401.
- [17] ZHAO Y, ZHAO L, ZHENG X, et al. *Lactobacillus salivarius* strain FDB89 induced longevity in *Caenorhabditis elegans* by dietary restriction [J]. Journal of Microbiology, 2013, 51(2): 183-188.
- [18] PAN F, ZHANG L, LI M, et al. Predominant gut *Lactobacillus murinus* strain mediates anti-inflammaging effects in calorie-restricted mice [J]. Microbiome, 2018, 6(1): 54.
- [19] ZHANG J, ZHAO Y, SUN Z, et al. *Lactocaseibacillus rhamnosus* Probio-M9 extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. Communications Biology, 2022, 5(1): 1139.
- [20] SHARMA K, POORANACHITHRA M, BALAMURUGAN K, et al. Multivariate analysis of increase in life span of *Caenorhabditis elegans* through intestinal colonization by indigenous probiotic strains [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2019, 11(3): 865-873.
- [21] GARIGAN D, HSU A L, FRASER A G, et al. Genetic analysis of tissue aging in *Caenorhabditis elegans*: a role for heat-shock factor and bacterial proliferation [J]. Genetics, 2002, 161(3): 1101-1112.
- [22] GUANTARIO B, ZINNO P, SCHIFANO E, et al. *In vitro* and *in vivo* selection of potentially probiotic lactobacilli from nocellara del belice table olives [J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 595.
- [23] 陈伟哲,杜李宇,陈俊杰,等.醋醅源潜在益生菌的筛选及其对秀丽隐杆线虫寿命延长作用[J].现代食品科技, 2023,39(3):102-111.
- [24] 李蜜,易湘茜,杨彩妮,等.海南西海岸红树林伴生植物内生放线菌多样性及其延缓衰老活性初筛[J].广西植物, 2020,40(3):293-300.
- [25] 韩敏敏,李蜜,高程海,等.海南西海岸四种真红树植物根际土壤细菌多样性及其生物活性研究[J].南方农业学报, 2020,51(2):327-334.
- [26] 银江林,李蜜,易湘茜,等.广西涠洲岛3种海参共附生细菌多样性及其延缓衰老活性分析[J].南方农业学报,2021, 52(10):2904-2912.
- [27] 韩敏敏,李蜜,刘昕明,等. Khai岛和Pathiu岛珊瑚礁沉积物细菌多样性及细菌粗提物延缓秀丽隐杆线虫衰老活性研究[J].热带海洋学报,2020,39(5):19-29.
- [28] DINIĆ M, HERHOLZ M, KAČAREVIĆ U, et al. Host-commensal interaction promotes health and lifespan in *Caenorhabditis elegans* through the activation of HLH-30/TFEB mediated autophagy [J]. Aging, 2021, 13(6): 8040-8054.
- [29] BUSTOS V, PARTRIDGE L. Good Ol' Fat: Links between lipid signaling and longevity [J]. Trends in Biochemical Sciences, 2017, 42(10): 812-823.
- [30] DEYAN Y-D, MILAGRO F I, AYO J, et al. *Pediococcus acidilactici* CECT9879 (pA1c) counteracts the effect of a high-glucose exposure in *C. elegans* by affecting the Insulin Signaling Pathway (IIS) [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(5): 2689.
- [31] NAKAGAWA H, SHIOZAKI T, KOBATAKE E, et al. Effects and mechanisms of longevity induced by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in *Caenorhabditis elegans* [J]. Aging Cell, 2016, 15(2): 227-236.
- [32] SCHIFANO E, ZINNO P, GUANTARIO B, et al. The Foodborne strain *Lactobacillus fermentum* MBC2 triggers pept-1-dependent pro-longevity effects in *Caenorhabditis elegans* [J]. Microorganisms, 2019, 7(2): 45.
- [33] PARK M R, RYU S, MABURUTSE B E, et al. Probiotic *Lactobacillus fermentum* strain JDFM216 stimulates the longevity and immune response of *Caenorhabditis elegans*



- through a nuclear hormone receptor [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 7441.
- [34] KUMAR A, JOISHY T, DAS S, et al. A potential probiotic *Lactobacillus plantarum* JBC5 improves longevity and healthy aging by modulating antioxidative, innate immunity and serotonin-signaling pathways in *Caenorhabditis elegans* [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 268.
- [35] KWON G, LEE J, LIM Y H. Dairy propionibacterium extends the mean lifespan of *Caenorhabditis elegans* via activation of the innate immune system [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 31713.
- [36] HU R, ZHANG Y, QIAN W, et al. *Pediococcus acidilactici* promotes the longevity of *C. elegans* by regulating the Insulin/IGF-1 and JNK/MAPK signaling, fat accumulation and chloride ion [J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 821685.
- [37] 贾潘.腐乳中细菌的分离、筛选及其对秀丽隐杆线虫寿命和抗性的影响[D].保定:河北农业大学,2019.
- [38] GOYA M E, XUE F, SAMPEDRO-TORRES-QUEVEDO C, et al. Probiotic *Bacillus subtilis* protects against  $\alpha$ -Synuclein aggregation in *C. elegans* [J]. Cell Reports, 2020, 30(2): 367-380. e367.
- [39] 陈健文.基于线虫模型评价两株益生菌的益生功效及其作用机制[D].广东:华南农业大学,2021.
- [40] 朱升龙,陈永泉,姜旋.一种杜氏杆菌在延长寿命和抗衰老中的应用:中国,111849816B [P].2024-04-24.
- [41] 王凤忠,张娜娜,范蓓,等.一种砖红链霉菌A001及其应用:中国,202110723247.6[P].2024-04-24.
- [42] 王洁,杨翕淼,夏增慧,等.哈尔滨乳杆菌在抗氧化、抗衰老和减脂中的应用:中国,202211460858.7[P].2023-03-21.
- [43] 王洁,杨翕淼,彭欢,等.一株巴氏醋杆菌在抗氧化、减脂和抗衰老中的应用:中国,202211676676.3[P].2023-09-22.
- [44] 周刚,杨翕淼,王洁,等.一株热带醋杆菌及其在抗氧化、减脂以及抗衰老中的应用:中国,202310076821.2[P].2024-04-24.
- [45] 罗卫飞,蒙丽丽,柴智慧,等.一种延长寿命、抗衰老、减脂的罗伊氏乳杆菌及其产品与应用:中国,202280067122.5[P].2024-05-10.
- [46] 黄连飞,罗卫飞,蒙丽丽,等.广西阿克曼氏菌菌株或其益生菌剂在制备延长寿命、抗衰老、延缓帕金森病的产品中的应用:中国,202311847438.9[P].2024-04-02.
- [47] 柴智慧,罗卫飞,蒙丽丽,等.一种具有延缓衰老和抗应激功能的乳酸片球菌菌株A21186及其应用:中国,202410051473.8[P].2024-04-12.
- [48] 卢恩秋,罗卫飞,蒙丽丽,等.一种延寿抗衰的卷曲乳杆菌A21013和A21033及其应用:中国,202311133544.0 [P].2023-12-05.
- [49] 张俊桃,赵艳梅,孙天松.益生菌延长秀丽隐杆线虫寿命分子机制研究进展[J].中国食品学报,2023,23(2):365-373.
- [50] MURPHY C T, HU P J. Insulin/insulin-like growth factor signaling in *C. elegans* [J]. WormBook, 2013, 1-43.
- [51] CATHY S D, PADGETT R W. The TGF- $\beta$  family in *Caenorhabditis elegans* [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2017, 9(6): a022178.
- [52] LEE H, LEE S V. Recent progress in regulation of aging by Insulin/IGF-1 signaling in *Caenorhabditis elegans* [J]. Molecules and Cells, 2022, 45(11): 763-770.
- [53] WU J S, LIN C G, JIN C L, et al. *Planococcus maritimus* ML1206 strain enhances stress resistance and extends the lifespan in *Caenorhabditis elegans* via FOXO/DAF-16 [J]. Marine Drugs, 2022, 21(1): 1-15.
- [54] SMOLENTSEVA O, GUSAROV I, GAUTIER L, et al. Mechanism of biofilm-mediated stress resistance and lifespan extension in *C. elegans* [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 7137.
- [55] DONATO V, AYALA F R, COGLIATI S, et al. *Bacillus subtilis* biofilm extends *Caenorhabditis elegans* longevity through downregulation of the insulin-like signalling pathway [J]. Nature Communications, 2017, 8: 14332.
- [56] ANDRUSIAK M G, JIN Y. Context specificity of stress-activated mitogen-activated protein (MAP) kinase signaling: the story as told by *Caenorhabditis elegans* [J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(15): 7796-7804.
- [57] KOMURA T, TAKEMOTO A, KOSAKA H, et al. Prolonged lifespan, improved perception, and enhanced host defense of *Caenorhabditis elegans* by *Lactococcus cremoris* subsp. *cremoris* [J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(3): e0045421.
- [58] HOUTKOOPER R H, MOUCHIROUD L, RYU D, et al. Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism [J]. Nature, 2013, 497(7450): 451-457.
- [59] SINGH A, KUKRETI R, SASO L, et al. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases [J]. Molecules, 2019, 24(8): 1583.
- [60] BEGONA A D, SUSANA G M, ANA M G P, et al. *Caenorhabditis elegans* as a model organism to evaluate the antioxidant effects of phytochemicals [J]. Molecules, 2020, 25(14): 3194-3217.
- [61] GROMPONE G, MARTORELL P, LLOPIS S, et al. Anti-inflammatory *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 strain protects against oxidative stress and increases lifespan in *Caenorhabditis elegans* [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52493.
- [62] LI W, GAO L, HUANG W, et al. Antioxidant properties of lactic acid bacteria isolated from traditional fermented yak milk and their probiotic effects on the oxidative senescence of *Caenorhabditis elegans* [J]. Food & Function, 2022, 13(6): 3690-3703.
- [63] KUMAR S, PRANEET N S, SUCHIANG K. *Lactobacillus brevis* MTCC 1750 enhances oxidative stress resistance and lifespan extension with improved physiological and functional

- capacity in *Caenorhabditis elegans* via the DAF-16 pathway [J]. Free Radical Research, 2022, 56(7-8): 555-571.
- [64] MARSOVA M, POLUEKTOVA E, ODORSKAYA M, et al. Protective effects of *Lactobacillus fermentum* U-21 against paraquat-induced oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* and mouse models [J]. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2020, 36(7): 104-114.
- [65] 王明玥.植物乳杆菌抗氧化应激作用及其机制的初步研究[D].长春:吉林农业大学,2019:43-53.
- [66] ZOU S, WU Q, LI Z, et al. *Lactiplantibacillus plantarum* A72, a strain with antioxidant properties, obtained through ARTP mutagenesis, affects *Caenorhabditis elegans* anti-aging [J]. Foods, 2024, 19; 13(6): 924.
- [67] 纪雅飞.富硒纳豆芽孢杆菌的制备及对秀丽隐杆线虫的作用研究[D].山西:山西大学,2020.
- [68] MANOHAR P, LOH B, ELANGO VAN N, et al. A multiwell-plate *Caenorhabditis elegans* assay for assessing the therapeutic potential of bacteriophages against clinical pathogens [J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(1): e01393-01321.
- [69] ZHOU M, LIU X, YU H, et al. Cell signaling of *Caenorhabditis elegans* in response to enterotoxigenic *Escherichia coli* infection and *Lactobacillus zeae* protection [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1745.
- [70] CHELLIAH R, CHOI J G, HWANG S B, et al. *In vitro* and *in vivo* defensive effect of probiotic LAB against *Pseudomonas aeruginosa* using *Caenorhabditis elegans* model [J]. Virulence, 2018, 9(1): 1489-1507.
- [71] VIGNESHWARI L, BALASUBRAMANIAM B, SETHUPATHY S, et al. O-GlcNAcylation confers protection against *Staphylococcus aureus* infection in *Caenorhabditis elegans* through ubiquitination [J]. Royal Society of Chemistry Advances, 2018, 8(41): 23089-23100.
- [72] LI Y X, WANG N N, ZHOU Y X, et al. *Planococcus maritimus* ML1206 isolated from wild oysters enhances the survival of *Caenorhabditis elegans* against *Vibrio anguillarum* [J]. Marine Drugs, 2021, 19(3): 150-168.
- [73] POUPET C, VEISSEIRE P, BONNET M, et al. Curative treatment of candidiasis by the live biotherapeutic microorganism *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35<sup>®</sup> in the invertebrate model *Caenorhabditis elegans*: first mechanistic insights [J]. Microorganisms, 2019, 8(1): 34-51.
- [74] JIN X, HE Y, ZHOU Y, et al. Lactic acid bacteria that activate immune gene expression in *Caenorhabditis elegans* can antagonise *Campylobacter jejuni* infection in nematodes, chickens and mice [J]. BMC Microbiology, 2021, 21(1): 169.
- [75] VEISSEIRE P, BONNET M, SARAOUI T, et al. Investigation into *in vitro* and *in vivo* *Caenorhabditis elegans* models to select cheese yeasts as probiotic candidates for their preventive effects against *Salmonella typhimurium* [J]. Microorganisms, 2020, 8(6): 922.
- [76] YUN B, RYU S, KANG M, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG increased longevity and resistance against foodborne pathogens in *Caenorhabditis elegans* by regulating microRNA miR-34 [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 819328.
- [77] LEE J, CHOE J, KIM J, et al. Heat-killed *Lactobacillus* spp. cells enhance survival of *Caenorhabditis elegans* against *Salmonella* and *Yersinia* infections [J]. Letters in Applied Microbiology, 2015, 61(6): 523-530.
- [78] WANG C, WANG J, GONG J, et al. Use of *Caenorhabditis elegans* for preselecting *Lactobacillus* isolates to control *Salmonella typhimurium* [J]. Journal of Food Protection, 2011, 74(1): 86-93.
- [79] KAMALADEVI A, BALAMURUGAN K. *Lactobacillus casei* triggers a TLR mediated RACK-1 dependent p38 MAPK pathway in *Caenorhabditis elegans* to resist *Klebsiella pneumoniae* infection [J]. Food & Function, 2016, 7(7): 3211-3223.
- [80] DEBARROS P P, SCORZONI L, RIBEIRO F C, et al. *Lactobacillus paracasei* 28.4 reduces *in vitro* hyphae formation of *Candida albicans* and prevents the filamentation in an experimental model of *Caenorhabditis elegans* [J]. Microbial Pathogenesis, 2018, 117: 80-87.
- [81] RAQUEL A R, LAST A, MIRHAKKAK M H, et al. *Lactobacillus rhamnosus* colonisation antagonizes *Candida albicans* by forcing metabolic adaptations that compromise pathogenicity [J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 3192.
- [82] TAN K, DENG D, MA X, et al. *Pediococcus acidilactici* P25 protected *Caenorhabditis elegans* against *Enterotoxigenic Escherichia coli* K88 infection and transcriptomic analysis of its potential mechanisms [J]. BioMed Research International, 2020, 2020: 7340312.
- [83] DINIĆ M, JAKOVLJEVIĆ S, DOKIĆ J, et al. Probiotic-mediated p38 MAPK immune signaling prolongs the survival of *Caenorhabditis elegans* exposed to pathogenic bacteria [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 21258.
- [84] MORCH M G M, MOLLER K V, HESSELAGER M O, et al. The TGF-beta ligand DBL-1 is a key player in a multifaceted probiotic protection against MRSA in *C. elegans* [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 10717.
- [85] MARTA Z-S, KOLODZIEJ P, STEFANIUK D, et al. Low-molecular-weight secondary metabolites from Fungi: *Cerrena unicolor* as a new proposal of an effective preparation against rhabditis nematodes [J]. Molecules, 2022, 27(5): 1660-1673.
- [86] ALLONSIUS C N, VANDENHEUVEL D, OERLEMANS E F M, et al. Inhibition of *Candida albicans* morphogenesis by chitinase from *Lactobacillus rhamnosus* GG [J]. Scientific

- Reports, 2019, 9(1): 2900.
- [87] LOHITH K, KA A A. Antagonistic effect of *Saccharomyces cerevisiae* KTP and *Issatchenkia occidentalis* ApC on hyphal development and adhesion of *Candida albicans* [J]. Medical Mycology, 2018, 56(8): 1023-1032.
- [88] KUNYEIT L, KURREY N K, KA A A, et al. Probiotic Yeasts inhibit virulence of non-albicans *Candida* species [J]. mBio, 2019, 10(5): e02307-02319.
- [89] KUNYEIT L, KURREY N K, KA A A, et al. Secondary metabolites from food-derived yeasts inhibit virulence of *Candida albicans* [J]. mBio, 2021, 12(4): e0189121.
- [90] ANJANA, TIWARI S K. Bacteriocin-producing probiotic Lactic acid bacteria in controlling dysbiosis of the gut microbiota [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 851140.
- [91] MIZUNO H, TOMOTSUNE K, ISLAM M A, et al. Exopolysaccharides from *Streptococcus thermophilus* ST538 modulate the antiviral innate immune response in porcine intestinal epitheliocytes [J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 894.
- [92] ZHANG P, NA H, LIU Z, et al. Proteomic study and marker protein identification of *Caenorhabditis elegans* lipid droplets [J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2012, 11(8): 317-328.
- [93] WAN Q L, MENG X, WANG C, et al. Histone H3K4me3 modification is a transgenerational epigenetic signal for lipid metabolism in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 768.
- [94] 宗华. 饮食诱导脂肪沉积对线虫产卵量的影响[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2017: 37-40.
- [95] AN L, FU X, CHEN J, et al. Application of *Caenorhabditis elegans* in lipid metabolism research [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(2): 1173.
- [96] PATHARE P P, LIN A, BORNFELDT K E, et al. Coordinate regulation of lipid metabolism by novel nuclear receptor partnerships [J]. PLOS Genetics, 2012, 8(4): e1002645.
- [97] MARTORELL P, LLOPIS S, GONZÁLEZ N, et al. Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 reduces fat content and modulates lipid metabolism and antioxidant response in *Caenorhabditis elegans* [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(17): 3462-3472.
- [98] CARRERAS N L, MARTORELL P, CHENOLL E, et al. Anti-obesity properties of the strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 in Zucker fatty rats [J]. Beneficial Microbes, 2018, 9(4): 629-641.
- [99] CAIMARI A, DELBAS J M, BOQUÉ N, et al. Heat-killed *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 increases lean mass and ameliorates metabolic syndrome in cafeteria-fed obese rats [J]. Journal of Functional Foods, 2017, 38: 251-263.
- [100] SILVA A, GONZALEZ N, TERREN A, et al. An infant milk formula supplemented with heat-treated probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145, reduces fat deposition in *C. elegans* and augments acetate and lactate in a fermented infant slurry [J]. Foods, 2020, 9(5): 652.
- [101] BALAGUER F, ENRIQUE M, LLOPIS S, et al. Lipoteichoic acid from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1: a novel postbiotic that reduces fat deposition via IGF-1 pathway [J]. Microbial Biotechnology, 2022, 15(3): 805-816.
- [102] BARATHIKANNAN K, CHELLIAH R, ELAHI F, et al. Anti-obesity efficacy of *Pediococcus acidilactici* MNL5 in *Canorhabditis elegans* gut model [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3): 1276.
- [103] WU Z Q, XIAO Y, ZHOU F, et al. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* reduces fat accumulation via nhr-49-mediated nuclear hormone signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* [J]. Molecules, 2022, 27(19): 6159.
- [104] WU Z Q, CHEN X M, MA H Q, et al. *Akkermansia muciniphila* cell-free supernatant improves glucose and lipid metabolisms in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nutrients, 2023; 15(7): 1725.
- [105] 凌思凯. 基于秀丽隐杆线虫的抗脂肪堆积益生菌筛选及四株新物种鉴定[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [106] 韦新利, 凌敏, 罗卫飞, 等. 一种具有治疗非酒精性脂肪肝和/或减脂功能的戊糖片球菌菌株A21243及其应用: 中国, 202311620382.3[P]. 2024-03-01.
- [107] 蔡慧雯, 罗卫飞, 蒙丽丽, 等. 一株具有降血压、降脂功能的格氏乳杆菌菌株A20077及其衍生产品及其应用: 中国, 202410109593.9[P]. 2024-04-26.
- [108] 王勇超. 基于秀丽线虫模型的抗热休克活性菌株高通量筛选研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [109] KATO M, HAMAZAKI Y, SUN S, et al. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 increases the lifespan and multiple-stress resistance of *Caenorhabditis elegans* [J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1921.
- [110] WANG W, LI S, HENG X, et al. *Weissella confusa* CGMCC 19308 Strain protects against oxidative stress, increases lifespan, and bacterial disease resistance in *Caenorhabditis elegans* [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2022, 14(1): 121-129.
- [111] GIRON M, THOMAS M, JARZAGUET M, et al. *Lactacaseibacillus casei* CNCM I-5663 supplementation maintained muscle mass in a model of frail rodents [J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 928798.
- [112] LABARRE A, GUITARD E, TOSSING G, et al. Fatty acids derived from the probiotic *Lactacaseibacillus rhamnosus* HA-114 suppress age-dependent neurodegeneration [J]. Communications Biology, 2022, 5(1): 1340.