

双歧杆菌及其发酵溶胞物的抗氧化特性与应用研究进展

程璐¹, 黄宏林², 霍晟泽¹, 梁浩然², 刘俊鑫², 曹菁怡², 何键^{1*}

(1. 中山大学生命科学学院, 广东广州 510275) (2. 中山大学中山医学院, 广东广州 510080)

摘要: 双歧杆菌作为一种重要的益生菌, 已被证实维持肠道微生态平衡、增强免疫力、促进营养吸收等方面发挥关键作用。近年来, 双歧杆菌发酵溶胞物 (BFL) 因其显著的抗氧化能力而受到重视, 能够清除自由基, 保护细胞免受氧化损伤, 在抗衰老、抗炎和抗肿瘤等方面具有应用潜力。该文综述了双歧杆菌及 BFL 的抗氧化特性研究进展, 包括体内体外抗氧化能力测定方法与实验模型、抗氧化成分的鉴定及其作用机制, 并探讨了其在食品工业、化妆品和医疗领域的应用前景。此外, 该文还展望了 BFL 在活性成分量化分析、临床安全性评估和优化制备工艺等方面的未来研究方向, 旨在为天然抗氧化剂的开发与产业化应用提供新思路。

关键词: 双歧杆菌; 抗氧化特性; 发酵溶胞物 (BFL); 作用机制; 应用前景

文章编号: 1673-9078(2026)4-345-356

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.4.0455

Research Progress on Antioxidant Properties and Applications of *Bifidobacterium* and *Bifidobacterium*-fermented Lysates

CHENG Lu¹, HUANG Honglin², HUO Shengze¹, LIANG Haoran², LIU Junxin², CAO Jingyi², HE Jian^{1*}

(1. School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

(2. Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: *Bifidobacterium*, as a crucial probiotic, has been proven to play a pivotal role in maintaining intestinal microecological balance, enhancing immunity, and promoting nutrient absorption. Recently, *Bifidobacterium*-fermented lysates (BFL) have garnered attention because of their remarkable antioxidant capacities, particularly their ability to scavenge free radicals and protect cells from oxidative damage; thus, BFL exhibit potential for anti-aging, anti-inflammatory, and anti-tumor applications. This is a review of the antioxidant properties of *Bifidobacterium* and BFL, including *in vitro* and *in vivo* antioxidant activity assessment methods and experimental models, identification of antioxidant components, and their mechanisms of action. Furthermore, the application prospects of BFL in the food industry, cosmetics, and medical fields have been analyzed. Additionally, the article outlines future research directions regarding BFL in the quantitative analysis of active ingredients, clinical safety assessment, and optimized

引文格式:

程璐, 黄宏林, 霍晟泽, 等. 双歧杆菌及其发酵溶胞物的抗氧化特性与应用研究进展[J]. 现代食品科技, 2026, 42(4): 345-356.

CHENG Lu, HUANG Honglin, HUO Shengze, et al. Research progress on antioxidant properties and applications of *Bifidobacterium* and *Bifidobacterium*-fermented lysates [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(4): 345-356.

收稿日期: 2025-03-31; 修回日期: 2025-07-04; 接受日期: 2025-07-12

基金项目: 教育部产学合作协同育人项目 (201901100004); 广东省科技计划项目 (2021B1212040017); 中山大学本科教学改革与教学质量工程项目 (33000-12220011)

作者简介: 程璐 (1982-), 女, 硕士, 实验师, 研究方向: 食品科学, E-mail: chenglulu5@mail.sysu.edu.cn; 共同第一作者: 黄宏林 (2004-), 男, 本科生, 研究方向: 临床医学, E-mail: 3073541086@qq.com

通讯作者: 何键 (1983-), 男, 博士, 实验师, 研究方向: 生物物理学, E-mail: hejian22@mail.sysu.edu.cn

preparation processes, to provide novel insights into the development and industrial application of natural antioxidants.

Key words: *Bifidobacterium*; antioxidant properties; *Bifidobacterium*-fermented lysates (BFL); mechanism of action; application prospects

双歧杆菌 (*Bifidobacterium* spp) 作为人体肠道内重要的益生菌, 自 1899 年由法国巴斯德研究所的 Henry^[1]首次从健康婴儿粪便中分离出来后, 其对宿主健康的多重益处一直备受科学界的关注。一个多世纪的研究历程, 逐步揭示了双歧杆菌在维持肠道微生态平衡、增强免疫力、促进营养吸收等方面的关键作用, 如图 1 所示。在食品、医疗和化妆品等领域展现出的巨大应用潜力, 使其成为益生菌研究领域的焦点。

双歧杆菌作为一种革兰氏阳性、不运动、严格厌氧的细菌, 广泛存在于人和动物的消化道中, 尤其在母乳喂养的婴儿肠道中占主导地位。它们通过与宿主肠道复杂的相互作用, 参与塑造肠道微生物群落的结构和功能, 进而影响宿主的整体健康。例如, 双歧杆菌能够通过竞争性排斥、产生抑菌物质 (如细菌素、有机酸等) 来抑制有害菌的生长, 从而维持肠道菌群的平衡, 预防肠道感染。此外, 双歧杆菌还能发酵膳食纤维产生短链脂肪酸 (Short Chain Fatty Acid, SCFA), 如乙酸、丙酸和丁酸, 这些 SCFA 不仅为肠道上皮细胞提供能量, 还能调节肠道 pH 值, 增强肠道屏障功能, 并发挥抗炎、抗肿瘤、促进中风后恢复等作用^[2,3]。

近年来, 随着研究的深入, 双歧杆菌发酵溶胞物 (*Bifidobacterium* Ferments Lysates, BFL) 的生物活性及其潜在应用价值逐渐引起人们的重视。BFL 是通过特定方法裂解双歧杆菌细胞后得到的产物, 富含蛋白质、多糖、脂质、核酸、维生素、酶以及其他生物活性物质。相比于活菌, BFL 具有更高的稳定性和安全性, 更容易储存和运输, 且其生物活性成分可以直接作用于宿主细胞, 发挥更快速、更有效的生物学效应。研究表明, BFL 不仅保留了双歧杆菌的许多益生特性, 还展现出显著的抗氧化能力^[4], 能够清除自由基, 保护细胞免受氧化损伤, 在抗衰老、抗炎和抗肿瘤等方面具有巨大的应用前景。

目前, 双歧杆菌及其发酵产物已被广泛应用于各种产品中, 例如, 作为益生菌添加剂, 用于生产酸奶、乳酪等功能性食品; 其发酵溶胞物具有抗氧化、抗炎等特性, 可应用于护肤品, 并用于开发治疗肠炎等疾病的药物, 同时在调节肠道菌群平衡及治疗腹泻方面也显示出疗效。此外, 双歧杆菌还可用于多种慢性疾病 (如糖尿病、肥胖症、胰腺炎和心血管疾病) 的防治。

本文将重点关注双歧杆菌及 BFL 的抗氧化特性, 并对其作用机制及应用研究进展进行综述, 旨在为相关领域的研究和开发提供参考, 并为进一步探索 BFL 在改善人类健康方面的潜力提供理论依据。

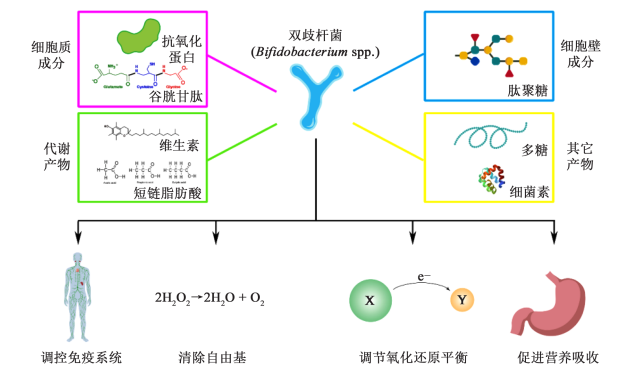


图 1 双歧杆菌的生理功能
Fig.1 Physiological functions of bifidobacterium

1 双歧杆菌抗氧化特性研究

1.1 抗氧化能力测定方法

抗氧化能力的评估对于深入了解双歧杆菌的抗氧化特性至关重要。目前有多种体外实验方法可以用于定量评估样本的抗氧化能力, 为解析其作用机制和潜在应用提供依据, 以下介绍几种常用的方法:

1.1.1 自由基清除能力测定

1,1- 二 苯 基-2- 三 硝 基 苯 肼 (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) 和 2,2'- 联 氨 - 双-3- 乙 基 苯 并 噻 唑 啉-6- 磺 酸 [2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), ABTS] 自由基清除实验是常用的体外抗氧化活性评价方法。DPPH 法基于抗氧化剂与稳定的 DPPH 自由基发生电子转移, 使其浓度降低并伴随颜色变化, 通过监测 517 nm 处的吸光度变化计算 DPPH 自由基清除率^[5]。该方法操作简便、灵敏度高, 常用于筛选和比较不同抗氧化剂的活性。然而, DPPH 法对一些水溶性抗氧化剂的测定效果较差, 并且容易受到其他因素的干扰, 例如光照和温度。研究表明, 多种双歧杆菌及其提取物具有显著的自由基清除能力。江志杰等^[6]发现短双歧杆菌 (*Bifidobacterium brevis*, *B. brevis*) A04 及其菌体破碎物均可有效清除 DPPH 自由基, 菌体破碎物的清除率 (26.42%) 甚至高于活菌体 (10.54%)。Shah 等^[7]报道双歧杆菌精油提取物

也展现出高达 82% 的 DPPH 自由基清除活性。

ABTS 法则利用抗氧化剂与蓝色的 ABTS^+ 阳离子自由基反应,使其被还原并导致荧光减弱,734 nm 处的吸光度变化反映了抗氧化剂的自由基清除能力^[8]。该方法可以在较宽的 pH 范围内进行评价,这有助于研究 pH 对食品成分抗氧化机制的影响。此外,ABTS 自由基可溶于水 and 有机溶剂,从而可以测定亲脂和亲水化合物的抗氧化能力。对于亲脂性化合物,如类胡萝卜素、生育酚等,可采用均相溶液评估脂溶性抗氧化剂对脂质的保护程度和保护能力^[9]。ABTS 法也同样用于评估菌种提取物的抗氧化能力,Hu 等^[10]从伞形孢菌 (*Lepista sordida*) 提取物中分离得到 15 个化合物,其中两种表现出强 ABTS 自由基清除活性。

1.1.2 还原力测定

还原力测定是评估抗氧化活性的重要方法。铁离子还原能力 (Ferric Reducing Antioxidant Power, FRAP) 实验通过测定样品将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 的能力来评估其抗氧化活性。 Fe^{3+} 还原过程中的颜色变化可通过比色法测定 593 nm 处的吸光度值,该吸光度值间接反映了样品的抗氧化能力^[11]。例如,Muller 等^[12]使用 FRAP 法发现类胡萝卜素具有较高的抗氧化活性。

除 FRAP 法外,水溶性四氮唑盐 (Water-Soluble Tetrazolium Salt, WST-1) 还原法也常用于测定还原力。WST-1 在电子耦合试剂 (2,3,5,6-四甲基-1,4-苯醌) 存在下可被线粒体内的脱氢酶还原生成橙黄色的甲臌 (Formazan),甲臌的生成量与细胞活性成正比,颜色越深,细胞活性越高,反之则细胞活性越低,这在非结核分枝杆菌的快速药敏测试中得到很好的应用^[13]。

1.1.3 脂质过氧化抑制能力测定

脂质过氧化抑制能力 (Lipid Peroxidation Inhibition Capacity, LPIC) 是通过测定样品对脂质过氧化反应的抑制程度来评估其抗氧化能力。脂质过氧化过程中会产生共轭二烯、脂质氢过氧化物以及一些降解产物,例如烷烃、异前列烷和丙二醛 (Malonaldehyde, MDA)^[14]。常用的硫代巴比妥酸活性物质测定法 (Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay, TBARS) 利用 MDA 与硫代巴比妥酸反应生成可测定吸光度的红色物质,通过比较样品组和对照组的吸光度 (532 nm) 差异,计算样品对脂质过氧化的抑制率,从而反映其抗氧化活性^[15]。其他方法如共轭二烯烃测定法和化学发光法,则分别通过检测脂质过氧化过程中产生的共轭二烯烃和化学发光来评估脂质过氧化程度及样品的抑制能力^[16]。

研究表明,某些双歧杆菌菌株具有较强的抗脂质过氧化能力,其发酵上清液和无细胞提取物能显著降低脂质过氧化水平,提高抗氧化能力。例如在溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 患者的治疗中,补充双歧杆菌 (三联或四联活菌片) 联合美沙拉嗪治疗,可显著降低血清炎症因子 (hs-CRP、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α) 水平,降低脂质过氧化指标 MDA 和脂质过氧化物 (Lipid Peroxide, LPO),并提高超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 抗氧化物指标水平,有效改善 UC 患者的临床症状和炎症反应^[17-20]。Tomofuji 等^[21]研究发现,双歧杆菌长亚种发酵西兰花可抑制高胆固醇饮食大鼠的血清脂质过氧化,并减少牙槽骨表面破骨细胞分化。长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*, *B. longum*) HY8004 则可通过抑制脂质过氧化来缓解 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎:与模型组相比,实验组小鼠血清和结肠组织中 MDA 含量显著降低,SOD 活性显著升高,结肠组织炎症浸润减轻,组织损伤得到修复^[22]。

1.1.4 氧自由基吸收能力测定

氧自由基吸收能力 (Oxygen Radical Absorbance Capacity, ORAC) 测定是利用 2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐 (2,2'-azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride, AAPH) 在水性缓冲液中的热分解产生过氧自由基,这些自由基会氧化荧光探针分子 (如 β -藻红蛋白或荧光素),导致荧光强度随时间衰减。抗氧化剂的存在可以保护荧光探针免受氧化,从而延缓荧光衰减。ORAC 法通过计算荧光衰减曲线下的面积 (Area Under the Curve, AUC) 来量化抗氧化剂的效能,兼顾了抑制时间和抑制程度。该方法已广泛应用于各种抗氧化剂的活性评估,包括天然植物提取物、食品成分、营养补充剂和生物活性肽等。郑德瑜等^[23]利用 ORAC 法评估了荔枝壳提取物中原花青素的抗氧化活性,刘文颖等^[24]则使用该方法测定了五种小麦蛋白源活性肽的抗氧化能力。

1.2 抗氧化能力研究模型

抗氧化能力评估可构建多种模型,从体外的细胞模型和类器官模型,到体内的动物模型和临床试验,每种方法各有优劣,可提供不同层次的信息。

1.2.1 细胞模型

细胞模型,如 H_2O_2 损伤细胞模型和过氧化脂质损伤细胞模型,可以直接评估样本的抗氧化作用。作为生物体的基本结构和功能单元,细胞的抗氧化状态与整体健康密切相关^[25]。Wang 等^[26]的研究表明,BFL

可以增强人永生表皮细胞 HaCat 的抗氧化能力, 表现为清除 DPPH、ABTS、羟基和超氧自由基能力增强、抑制活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 和 MDA 生成, 以及提高过氧化氢酶 (Catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione Peroxidase, GPx) 活性。此外, BFL 还展现出抗炎特性: 它有效降低了脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 THP-1 巨噬细胞中 IL-8、TNF- α 等炎症因子的分泌, 并抑制了炎症关键分子环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 的 mRNA 表达。尽管细胞模型在初步筛选抗氧化剂方面具有操作简便、成本低的优势, 但其存在一定的局限性。由于细胞模型无法完全模拟体内复杂的生理环境, 包括各种组织间的相互作用、代谢过程及免疫调节机制等, 因此基于细胞实验的结果可能不能直接反映物质在生物体内的真实效应。

1.2.2 类器官模型

近年来, 类器官技术通过提供高度生理相关性的体外模型、动态互作研究平台及高通量筛选工具, 显著推动了益生菌研究的机制解析、疾病模型构建及转化医学应用的发展。通过整合不同器官的类器官模型, 研究者能够模拟全身性菌群与宿主间的相互作用, 结合器官芯片等前沿技术, 实时监测类器官在氧化应激条件下的代谢与功能变化^[27]。Panagiota 等^[28]首次成功构建了缺氧条件下的根尖开放型小肠类器官模型 (Human Intestinal Organoids, HIOs), 并通过与长双歧杆菌和干乳酪杆菌 (*Lactobacillus casei*, *L.casei*) 的共培养实验表明, 这些益生菌能够在类器官表面有效定植。该共培养体系不仅有助于维持类器官的生理稳态, 还可能通过菌-宿主相互作用调节了肠道屏障功能、营养代谢等关键生理过程。尽管该研究未直接探讨抗氧化特性, 但类器官模型为评估益生菌的抗氧化能力提供了潜在的研究平台。Lopez-Escalera 等^[29]也利用 HIOs 模型深入研究了双歧杆菌对肠道上皮细胞基因表达及免疫调节功能的影响。他们发现, 在经过特定双歧杆菌菌株处理的类器官中, 多达 443 个基因表达发生了显著变化, 这不仅涉及免疫调节, 也可能间接反映了益生菌对细胞抗氧化状态的调节效果, 从而为评估益生菌保护肠道上皮细胞免受氧化损伤方面的能力提供了新的视角。然而, 类器官模型技术难度较大, 成本较高, 且模型稳定性仍有待进一步提高。

1.2.3 动物模型

动物模型为评估抗氧化物质在体内的作用机制提供了更为全面的视角, 能够提供接近人类实际情况的实验数据。例如小鼠和斑马鱼^[30]等动物模型已被广泛

应用于评估双歧杆菌对体内抗氧化酶活性、氧化应激反应和抗氧化物质含量的影响提供了有力工具。Liang 等^[31]的研究表明, 乳双歧杆菌 (*Bifidobacterium lactis*, *B. lactis*) F1-7 可以减轻动脉粥样硬化小鼠的斑块积聚并改善脂质代谢。此外, 尽管 Nakagawa 等^[32]关于口服工程 *B. longum* 420 抑制肿瘤生长的小鼠模型研究未直接探讨抗氧化作用, 但其研究思路为探索双歧杆菌在其他疾病模型中的抗氧化机制提供了宝贵参考。Lau 等^[33]利用非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) 及其相关肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 实验小鼠模型, 通过注射二乙基亚硝胺 (Diethylnitrosamine) 并喂食高脂高胆固醇或胆碱缺乏高脂饮食诱导肝癌。随后, 对小鼠进行为期 28 周的每日嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*, *L. acidophilus*) 或磷酸盐缓冲液对照处理, 以观察肝脏中肿瘤的变化。结果显示, 补充 *L. acidophilus* 的小鼠肝脏中的肿瘤数量、大小和负荷显著减少。尽管动物模型是研究人类健康与疾病机制的重要工具, 并且是最接近于模拟人类医疗保健情境的理想选择之一, 但在实验设计和执行过程中必须充分考虑伦理问题, 确保动物福利得到妥善保护。同时, 也需要认识到动物模型与人类之间仍存在一定的生物学差异, 因此, 在将研究成果转化为临床应用时需谨慎对待。

1.2.4 临床试验

当前, 关于双歧杆菌的临床试验正逐渐增多, 研究范围广泛, 包括但不限于去头屑^[34]、治疗 UC^[35]、消化不良^[36]、慢性牙周炎^[37]与新生儿黄疸^[38]、改善睡眠质量^[39]和老年人认知障碍^[40]、减少心理压力^[41]等方面。这些研究不仅展示了双歧杆菌在多种健康问题中的潜在应用价值, 也反映了其对人体健康的多方面积极影响。然而, 在直接评估双歧杆菌体内抗氧化作用的临床试验方面, 相关报道相对较少。这主要是因为此类研究通常需要较高的成本投入、较长的研究周期, 并且结果可能受到多种因素的影响, 从而影响其可靠性和重复性。尽管如此, 探索双歧杆菌在人体内的抗氧化效果及其安全性依然是一个非常重要的研究方向。未来的研究需要更多大规模的临床数据来填补这一领域的空白, 以更加全面和深入地理解双歧杆菌对人体抗氧化状态的影响。

1.3 双歧杆菌抗氧化物质的鉴定

双歧杆菌展现出强大的抗氧化能力, 这与其含有的多种抗氧化物质密切相关, 例如生物活性肽、多酚和某些维生素等。

1.3.1 谷胱甘肽 (Glutathione, GSH)

GSH 是一种由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽,广泛存在于细胞内,是主要的内源性抗氧化剂。双歧杆菌能够合成并释放 GSH,通过直接清除自由基、参与抗氧化酶反应以及维持蛋白质巯基的还原状态等多种途径,保护细胞免受氧化损伤^[42]。唐立等^[43]研究发现,双歧杆菌及其发酵过滤液作用于大肠癌 HT₂₉ 细胞两小时后,可使其谷胱甘肽 S 转移酶 (Glutathione S-transferase, GST) 的 mRNA 表达水平分别提高 1.4 倍和 1.3 倍,从而阻断外源致癌物的亲核攻击,发挥抗肿瘤作用。

1.3.2 维生素类

双歧杆菌在代谢过程中能够产生或促进机体合成某些维生素,例如维生素 E (α -生育酚)、维生素 C (抗坏血酸) 和大部分水溶性 B 族维生素,包括生物素、钴胺素 (维生素 B₁₂)、叶酸、尼克酸、泛酸、吡哆醇 (维生素 B₆)、核黄素 (维生素 B₂) 和硫胺素。这些维生素是强效的脂溶性和水溶性抗氧化剂,能够清除自由基,防止脂质过氧化和 DNA 损伤,从而保护细胞结构和功能的完整性^[44,45]。

1.3.3 多酚 (Polyphenol) 和类黄酮 (Flavonoid)

一些双歧杆菌菌株能够代谢产生、生物转化或通过与肠道微生物群相互作用间接促进多酚和类黄酮的产生,这些化合物具有广泛的抗氧化活性,可清除多种自由基,抑制氧化酶活性和脂质过氧化。例如,假小链双歧杆菌 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*) B7003 可有效生物转化糖基化黄酮,并在豆奶发酵中发挥作用^[46]。然而,目前关于双歧杆菌如何影响多酚和类黄酮代谢的研究仍然有限。其他菌种,例如枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 和肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc mesenteroides*),也被证明可以影响植物性食物中多酚和类黄酮的含量和抗氧化活性^[47-49],这提示了肠道微生物群在调节多酚类物质代谢中的重要作用,但仍需进一步研究以明确双歧杆菌在其中的具体机制和贡献。

1.3.4 短链脂肪酸

双歧杆菌通过发酵膳食纤维等碳水化合物产生 SCFA,如乙酸、丙酸和丁酸。这些 SCFA 除了调节肠道 pH 值、促进肠道蠕动和营养吸收外,还具有抗氧化活性。补充 *B. lactis* BL-99 可以增强人体的抗氧化能力,这可能与促进 SCFA 和不饱和脂肪酸的生成,以及抑制胆汁酸合成有关^[50]。虽然 SCFA 的具体抗氧化机制仍需进一步研究,但这些发现表明,双歧杆菌

产生的 SCFA 可能在维持肠道健康和整体抗氧化状态方面发挥重要作用。

1.3.5 抗氧化酶

双歧杆菌自身也能产生多种抗氧化酶,构成细胞内复杂的抗氧化防御系统。这些酶通过催化自由基的分解反应,降低细胞内氧化应激水平,保护细胞免受氧化损伤。虽然邢玲玲等^[51]发现,苏云金杆菌 (*Bacillus thuringiensis*) 可显著提升淡色库蚊 (*Culex pipiens pallens*) 幼虫的抗氧化酶活性,Elbagory 等^[52]也发现豌豆根瘤菌 (*Rhizobium leguminosarum*) 和枯草双歧杆菌 (*Bifidobacterium subtilis*) 的协同作用可以增强植物的抗氧化酶活性,但目前关于双歧杆菌自身抗氧化酶的种类和作用机制仍需更深入的研究。

为了深入研究双歧杆菌抗氧化物质的结构和功能,需要对其进行分离纯化。由于双歧杆菌产生的抗氧化物质种类多样,分离纯化方法也需根据具体物质的性质进行调整。多糖的分离纯化方法相对简单,例如, Kang 等^[53]从双歧杆菌中提取胞外多糖 (Exopolysaccharides, EPS) 时,采用离心收集、PBS 洗涤和冷冻干燥的方法即可获得 EPS 粉末,然而,抗氧化肽的分离纯化则较为复杂,通常需要多个步骤。Yu 等^[54]从乳酸菌 (*Lactobacillus*) 和 Ma 等^[55]从 *B. subtilis* 中提取抗氧化肽时,均先优化了酶解条件,再利用超滤、凝胶过滤层析和反相高效液相色谱等技术进行分离纯化,最后通过液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 鉴定肽段序列并测定其抗氧化活性。

1.4 抗氧化作用机制

1.4.1 直接清除自由基

一些双歧杆菌菌株可以增强细胞抗氧化防御功能,例如通过诱导 GPx、SOD、谷胱甘肽还原酶 (Glutathione Reductase, GR) 和 CAT 等抗氧化酶的活性,从而清除自由基,保护细胞免受氧化损伤^[56]。其中, SOD 可催化超氧阴离子转化为过氧化氢,随后被分解成无害的氧气和水^[57]。

1.4.2 调节氧化还原平衡

双歧杆菌还能通过调节细胞基因表达来调控氧化还原平衡。例如,两歧双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*) WBB103 与李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*) CMCC 54001 共培养后,其抗氧化活性增强。蛋白质组学分析显示, WBB103 中谷氧还蛋白和硫氧还蛋白等抗氧化相关蛋白表达增加,而 CMCC 54001 中普遍应激蛋白 UspA 和醛/酮还原酶的表达增加,提示双歧杆菌可能通过影响自身及其他菌

群的基因表达来调节氧化还原环境^[58]。

1.4.3 调控免疫系统

双歧杆菌作为益生菌,可通过多种途径调节免疫系统。研究表明,双歧杆菌可减轻呼吸道炎症,这可能与调节肺部 TLR 通路(如 TLR-2、TLR-4、MyD88 和 NF- κ B)的表达有关^[59]。在肠道中,双歧杆菌可通过调节肠道免疫细胞(如肠嗜铬细胞)中蛋白复合因子 MHC-II、GDNF、TLR-2 和 TNF- α 的表达以及白细胞介素 IL-4、IL-2、IL-17 和 IL-10 的分泌来减轻肠道炎症^[60],还能通过上调 TNF- α 、IL-6、IL-12、MCP-1 和 IL-8 等基因的表达,增强肠道上皮细胞的抗氧化能力和免疫防御功能^[61]。*B. longum* CCFM1206 与西兰花种子水提物联用则可激活 Nrf2 信号通路并抑制 NF- κ B 信号通路,从而缓解结肠炎^[62]。此外,双歧杆菌还可调节巨噬细胞活性,并影响单核细胞炎症因子的产生^[63]。

1.4.4 促进营养物质的吸收和利用

双歧杆菌能够分解肠道内的碳水化合物和氨基酸等营养物质,产生有益的代谢产物,促进营养吸收利用。某些母乳促进生长的双歧杆菌可以将色氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸等芳香族氨基酸通过芳香族乳酸脱氢酶(Aromatic Lactate Dehydrogenase, ALDH)转化为吲哚乳酸、苯乳酸和 4-羟基苯乳酸等芳香族乳酸^[64]。此外,对双歧杆菌 BB-12 菌株胞外蛋白质组的分析也揭示了一些与碳水化合物代谢相关的蛋白质^[65]。

概括而言,双歧杆菌通过多种机制发挥抗氧化作用及其他生理功能活性,这些机制共同构成 BFL 强大的抗氧化能力和免疫防御功能,为机体提供有效保护。

2 BFL的功能与应用

双歧杆菌已被证实具备显著的抗氧化功能,这一特性不仅限于菌体本身,其发酵产物——BFL(亦称发酵裂解液)更展现出广泛且复杂的生理功能活性,BFL 是通过裂解双歧杆菌细胞获得的,富含多种生物活性成分,包括细胞质成分、细胞壁组分、多糖复合物以及一系列代谢产物,例如小分子有机酸、氨基酸、维生素和核酸等。这些成分共同作用,赋予 BFL 独特的生物学功能于应用前景。

2.1 BFL的生理功能

BFL 丰富的生物活性成分赋予其多种生理功能,其中抗氧化特性尤为显著。溶胞物中富含的多肽、酚类物质和短链脂肪酸等成分具有明显的抗氧化作用,能够提高细胞中的抗氧化酶活性,上调皮肤物理屏障

基因和抗菌肽基因的表达水平^[26,66],减轻氧化应激造成的损伤,从而可能延长生物体的寿命。例如,青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)可以通过调节过氧化物酶活性显著延长生物体的寿命^[67]。

除了抗氧化作用外,BFL 还参与调节人体免疫稳态,参与炎症介导,进行代谢调节等如表 1 所示。蛋白质、多肽、多糖、氨基酸、DNA 和代谢产物等成分在免疫调节中发挥重要作用^[68-72]。动物双歧杆菌乳亚种(*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*)细胞壁上的脂磷壁酸已被证实可以减少脂肪堆积,改善糖尿病和心血管疾病^[73,74];*B. longum* 中的色氨酸代谢途径被认为与特异性皮炎等过敏性疾病的缓解有关^[75],一些双歧杆菌菌株的细胞表面成分还能调控离体外周血单核细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC)或小鼠中的 IL-10 和 TNF α 等细胞因子的表达水平^[76,77],提示 BFL 可用于免疫相关疾病的治疗。图 2 显示了代谢产物吲哚-3-乳酸通过上调靶基因细胞色素 CYP1A1 及 GPx2、SOD2 和 NAD(P)H 醌氧化还原酶 1(NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1, NQO1)的 mRNA 表达水平,从而增强抗氧化防御机制能力。

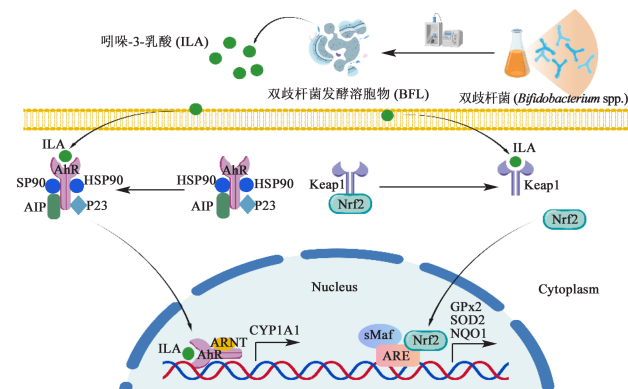


图 2 双歧杆菌代谢产物吲哚-3-乳酸的抗氧化作用机制

Fig.2 Antioxidant mechanism of bifidobacterium metabolite indole-3-lactic acid

2.2 双歧杆菌BFL的应用前景

2.2.1 食品添加剂领域的应用

双歧杆菌在食品添加剂领域展现出广阔的应用前景,其丰富的抗氧化成分使其成为理想的天然食品添加剂,可延长食品保质期并提升其健康价值^[93]。在乳制品行业,添加双歧杆菌不仅可以显著改善酸奶的质地和口感,还能开发出兼具抗氧化功能的益生菌酸奶,为消费者提供更多健康选择^[94,95]。双歧杆菌抗氧化特性还可能有助于缓解乳糖不耐受症状^[96],这对于乳制品创新和消费者健康具有重要意义。

在发酵食品领域,双歧杆菌也发挥着重要作用。

例如，使用双歧杆菌 Bif-15 发酵牛奶可以改善脂质代谢，降低体重和脂肪生成，从而达到抑制肥胖的效果^[97]。在软奶酪制作中添加双歧杆菌可以产生细菌素等抗菌肽，抑制 *L. monocytogenes* 生长，具有作为生物防腐剂的潜力^[98]。在米饭乳和猕猴桃汁的发酵过程中添加双歧杆菌，可以显著提高饮料的抗氧化活性，改善感官特性，并赋予其降低胆固醇和调节肠道菌群的功能，对高脂血症人群具有潜在的健康益处^[99,100]。此外，双歧杆菌与纳豆共发酵可以促进纳豆激酶的产生，并协同提升发酵产物的营养价值和风味^[101]。

表 1 BFL的生理功能及作用机制
Table 1 Physiological functions and mechanisms of BFL

类别	具体成分	生理功能	作用机制	参考文献
细胞壁	肽聚糖	免疫调节	结合 NOD2 和 TLR2 激活免疫细胞，下调促炎细胞因子	[78,79]
		代谢调节	通过 IGF-1 信号通路诱导减脂活性	[73]
	脂磷壁酸	免疫调节	下调 RAW 264.7 细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等促炎细胞因子分泌	[79]
		炎症介导	与 TLR2 受体相互作用，调节炎症反应	[78,80]
	乳酸	免疫调节	抑制 TLR4/MyD88 和 NLRP3/Caspase-1 通路，减轻 NF- κ B 和 NLRP3 介导的重症急性胰腺炎	[81]
组织修复		激活 AhR 信号通路，诱导 Th17 细胞产生细胞因子 IL-22	[64]	
代谢产物	乙酸盐	抗肿瘤	与 GPR43 结合，下调 IL-6/JAK/STAT3 通路，抑制非酒精性脂肪性肝病相关的肝细胞癌	[82]
	短链脂肪酸	治疗骨质疏松	下调 TNF- α /NF- κ B 炎症信号通路，抑制破骨细胞所引发的骨质流失	[83]
	吲哚-3-乳酸	抗氧化调节	提上调 AhR 靶基因 CYP1A1、Nrf2 靶基因 GPx2、SOD2 和 NQO1 的 mRNA 表达水平	[84]
	吲哚-3-甲醛	免疫调节	参与色氨酸代谢，结合 AhR 配体，抑制异常免疫反应	[75]
	R-雌马酚	免疫调节	增加 Foxp3 ⁺ T 细胞，增强肠道抵抗力，缓解结肠炎	[85]
	瑟丹内酯	肝脏保护	激活 Nrf2 途径，缓解 APAP 过量所诱导的急性肝损伤	[86]
	肌苷	免疫调节	激活腺苷 A2A 受体，减少促炎细胞因子产生并降低 DC 和 NK 细胞数量，抑制 I/R 心脏炎症	[87]
		抗肿瘤	作为效应 T 细胞的代谢底物，缓解肿瘤对 T 细胞的代谢限制，增强检查点阻断免疫治疗效果	[88,89]
		心脏保护	通过嘌呤补救途径作为 ATP 生成的替代来源，抑制 OGDR 引发的细胞死亡与心肌损伤	[87]
	其他	多糖	免疫调节	诱导 Th1 免疫反应，减少 OVA 致敏小鼠变应原刺激的脾细胞中 Th2 细胞因子的产生
免疫调节			通过 TLR2 受体在调节性 DC 上的信号传导，诱导产生 Foxp3 ⁺ Treg 细胞	[90]
免疫调节			抑制 DC 成熟和 CD4 ⁺ T 细胞活化	[91]
免疫调节			增加肠道 Tregs 和 DC 数量，肠系膜淋巴结 DC 和巨噬细胞数量，抑制炎症和减少纤维化	[92]
		抗氧化调节	抑制 α -MSH 诱导的黑色素形成相关基因的表达，减少黑色素合成	[4]

注：NOD：核苷酸结合寡聚化结构域蛋白（Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing Protein）；TLR：Toll 样受体（Toll-Like Receptor）；IGF：胰岛素样生长因子（Insulin-Like Growth Factor）；IL：白细胞介素（Interleukin）；TNF- α ：肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor- α ）；MyD88：髓样分化蛋白抗原（Myeloid Differential Protein-88）；NLRP3：核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白（NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing Protein）；Caspase：半胱天冬酶；NF- κ B：核因子- κ B（Nuclear Factor- κ B）；AhR：芳香烃受体（Aryl Hydrocarbon Receptor）；Th：辅助性 T 细胞（Helper T cell）；GPR：G 蛋白偶联受体（G-protein Coupled Receptor）；JAK：非受体酪氨酸激酶（Janus Kinase）；STAT：信号传导和转录激活因子（Signal Transducer and Activator of Transcription）；CYP1A：细胞色素 P450 家族 1 亚家族 A 成员（Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member）；Nrf：核因子红细胞 2 相关因子（Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor）；GPx：谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione Peroxidase）；SOD：超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase）；NQO：NAD(P)H：醌氧化还原酶（NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase）；Foxp：叉头样转录因子（Forkhead Box Protein）；APAP：对乙酰氨基酚（Acetaminophen）；DC：树突状细胞（Dendritic Cell）；NK：自然杀伤细胞（Natural Killer）；I/R：缺血再灌注（Ischemia/Reperfusion）；OGDR：缺氧复氧或氧糖剥夺再灌注（Oxygen-Glucose Deprivation and Reperfusion）；ATP：三磷酸腺苷（Triphosphadenine）；OVA：卵清蛋白（Ovalbumin）；Treg：调节性 T 细胞（Regulatory T cell）； α -MSH：促黑激素（ α -Melanocyte-Stimulating Hormone）。

2.2.2 皮肤护理与美容领域的应用

双歧杆菌在皮肤护理和美容领域的应用日益受到关注。研究表明, BFL 的抗氧化能力可剂量依赖性地清除 DPPH、ABTS、羟基和超氧自由基等, 降低细胞内的 ROS 和 MDA 水平^[26,102], 有效保护皮肤免受氧化应激的损伤。

BFL 能增强皮肤的物理和免疫屏障功能, 通过上调皮肤屏障相关基因(如 FLG、LOR、IVL、AQP3 和 TGM1)以及抗菌肽基因(如 CAMP、hBD-2 和 hBD-3)的表达^[66,103], 从而强化皮肤抵御外界刺激和病原微生物侵袭的能力。同时, BFL 富含透明质酸和神经酰胺酶, 可以促进神经酰胺的生成, 有助于维持皮肤水合状态, 促进伤口愈合, 并进一步巩固皮肤屏障^[104]。

此外, BFL 还展现出显著的美白和抗衰老潜力。其抗氧化特性可以抑制黑色素生成, 有望应用于色素沉着症的治疗, 并作为美白化妆品成分^[4]。BFL 能够促进真皮成纤维细胞的增殖和融合, 平衡胶原稳态和免疫状态, 从而发挥抗衰老作用, 改善皮肤结构和弹性^[105]。

BFL 还富含多种生物活性物质, 有助于皮肤表皮的修复和再生, 抵抗有害物质和致病菌的侵害, 适用于各种肤质的化妆品^[106]。例如, 动物双歧杆菌(*Bifidobacterium animalis*) CGMCC25262 的 BFL 被认为是极具潜力的新型化妆品原料, 有望为改善整体肌肤健康状况提供新的解决方案^[107]。

2.2.3 医疗领域的应用

双歧杆菌在医疗领域展现出多种潜在益处, 特别是在促进伤口愈合、保护粘膜屏障以及减轻炎症和氧化应激方面。具体来说, BFL 能够增强伤口的抗氧化能力, 加速炎症缓解, 从而加快愈合过程, 并有助于维护口腔健康^[108]。其抗氧化特性可帮助减轻氧化应激对身体器官的影响, 显示出抗衰老及辅助减肥的效果^[109-111]。

对于某些特定疾病, BFL 通过肠-皮肤轴的作用机制改善特应性皮炎^[75], 并显示出具有改善脂多糖引发的小鼠急性肝损伤的潜力^[112]。BFL 还表现出对革兰氏阳性和阴性病原菌的抑制作用, 有助于调节肠道菌群, 缓解便秘, 并减轻与氧化应激有关的炎症反应, 例如活动性溃疡性结肠炎, 甚至减少结肠炎相关结直肠癌中的组织损伤^[35,113,114]。

在代谢方面, BFL 可通过降低氧化应激来提升胰岛素敏感性, 成为治疗代谢性疾病的新靶点之一^[115]。同时, 它还能下调有毒物质和炎症细胞因子的表达, 上调紧密连接蛋白, 以减轻体重并改善 NAFLD 的症状^[116]。BFL 还可能通过减少氧化应激来降低胆红素

水平, 这对其在早产儿胆汁淤积中的应用具有潜在意义^[117], 并且可以加强光疗对新生儿黄疸的处理效果^[38]。此外, BFL 被证明可以减少苯并(α)芘引起的氧化损伤, 提高骨密度, 对抗雌激素缺乏导致的骨质流失^[118,119]。它还能逆转 DNA 损伤和细胞凋亡, 改善认知和记忆功能, 以及增强肾功能^[119,120]。

简而言之, 双歧杆菌及其 BFL 在食品、皮肤和医疗领域均展现出广阔的应用前景, 其抗氧化特性和其他生理功能为其在这些领域的应用提供了有力支持。

3 结论与展望

双歧杆菌 BFL 作为新型天然抗氧化剂的候选物, 在抗氧化领域的研究已取得初步进展, 体外和体内实验初步证实了其在清除自由基、提高抗氧化酶活性等方面的作用, 为其在医疗、食品和护肤品等领域的潜在应用提供了理论基础。然而, 要实现 BFL 的广泛应用, 仍存在较大的研究空间: ①深入探索其抗氧化物质组成和作用机制, 采用高效液相色谱(HPLC)、质谱(MS)和核磁共振(NMR)等技术精确识别和量化活性成分, 并探究其对 Nrf2/ARE、PI3K/Akt 等信号通路的影响; ②加强临床研究, 开展多中心、随机对照的临床试验, 验证 BFL 在人体中的安全性和有效性, 进行长期毒性研究和安全性评估, 确保 BFL 在实际应用中的安全性; ③优化制备工艺, 提高抗氧化活性并降低生产成本, 这将有助于推动 BFL 的广泛应用, 为人类健康带来新的解决方案。通过以上研究的深入开展, 双歧杆菌及其 BFL 作为一种天然抗氧化剂的应用前景将更加广阔。

参考文献

- [1] TISSIER H. Recherches sur la flore intestinale normale et pathologique du nourrisson [J]. Annales de l'Institut Pasteur, 1900, 14(10): 817-848.
- [2] LEE J, D'AIGLE J, ATADJA L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice [J]. Circulation Research, 2020, 127(4): 453-465.
- [3] MARKOWIAK-KOPEĆ P, ŚLIŻEWSKA K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome [J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1107.
- [4] WU J, ZHANG F, YU H, et al. Anti-melanogenic and antioxidant activity of *Bifidobacterium longum* strain ZJ1 extracts, isolated from a Chinese centenarian [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(16): 12810.
- [5] KEDARE S B, SINGH R P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay [J]. Journal of Food Science and Technology, 2011, 48(4): 412-422.
- [6] 江志杰, 李平兰, 高春, 等. 短双歧杆菌 A04 菌株体外清除自由基的研究 [J]. 生物技术进展, 2012, 2(2): 130-133, 138.

- [7] SHAH M, YONG Y S, IQBAL M. Phytochemical investigation and free radical scavenging activities of essential oil, methanol extract and methanol fractions of *Nephrolepis biserrata* [J]. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2014, 6: 269-277.
- [8] MILLER N J, RICE-EVANS C, DAVIES M J, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates [J]. Clinical Science (London, England), 1993, 84(4): 407-412.
- [9] MUNTEANU I G, APETREI C. Analytical methods used in determining antioxidant activity: a review [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(7): 3380.
- [10] HU W, LI Y, HE Y, et al. Chemical constituents from mycelia of *Lepista sordida* (Agaricomycetes) and their ABTS radical scavenging activity [J]. International Journal of Medicinal Mushrooms, 2023, 25(6): 31-39.
- [11] ANTOLOVICH M, PRENZLER P D, PATSALIDES E, et al. Methods for testing antioxidant activity [J]. Analyst, 2002, 127(1): 183-198.
- [12] MÜLLER L, FRÖHLICH K, BÖHM V. Comparative antioxidant activities of carotenoids measured by ferric reducing antioxidant power (FRAP), ABTS bleaching assay (α TEAC), DPPH assay and peroxyl radical scavenging assay [J]. Food Chemistry, 2011, 129(1): 139-148.
- [13] TSUKATANI T, SUENAGA H, SHIGA M, et al. Rapid susceptibility testing for slowly growing nontuberculous mycobacteria using a colorimetric microbial viability assay based on the reduction of water-soluble tetrazolium WST-1 [J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2015, 34(10): 1965-1973.
- [14] MOORE K, ROBERTS L J, 2ND. Measurement of lipid peroxidation [J]. Free Radical Research, 1998, 28(6): 659-671.
- [15] AGUILAR DIAZ DE LEON J, BORGES C R. Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay [J]. Journal of Visualized Experiments, 2020, 159: 10.3791/61122.
- [16] CATALA A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids in the vertebrate retina [J]. Frontiers in Bioscience, 2011, 3(1): 52-60.
- [17] 张燕,吴绵勇,陈叶琴.双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响[J].世界华人消化杂志,2018,26(22):1348-1354.
- [18] 任萌,叶晓芬,谭涛.双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪对UC患者炎症因子脂质过氧化反应及凝血功能的影响[J].浙江临床医学,2017,19(3):405-407.
- [19] 王云滨,陈霞.双歧杆菌四联活菌片联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠黏膜氧化应激损伤的修复作用[J].中国微生态学杂志,2020,32(3):286-289.
- [20] 徐俊燕,吴建业.美沙拉嗪联合双歧杆菌四联活菌片对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤保护作用的观察[J].药物流行病学杂志,2015,24(12):712-714.
- [21] TOMOFUJI T, EKUNI D, AZUMA T, et al. Supplementation of broccoli or *Bifidobacterium longum*-fermented broccoli suppresses serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone surface in rats fed a high-cholesterol diet [J]. Nutrition Research, 2012, 32(4): 301-307.
- [22] LEE I A, BAE E A, LEE J H, et al. *Bifidobacterium longum* HY8004 attenuates TNBS-induced colitis by inhibiting lipid peroxidation in mice [J]. Inflammation Research, 2010, 59(5): 359-368.
- [23] 郑德瑜,张瑞芬,黄菲,等.低共熔溶剂提取荔枝壳中的原花青素及其抗氧化活性[J].现代食品科技,2024,40(2):246-256.
- [24] 刘文颖,任杰,吴晗硕,等.小麦蛋白源5种活性肽的抗氧化作用及分子机制[J].中国食品学报,2024,24(10):62-70.
- [25] 源瀚祺,黄庆华,李婉玲.通过细胞模型体外评价抗氧化活性实验方法研究综述[J].广东药学院学报,2012,28(2):208-211.
- [26] WANG R, YAN S, MA X, et al. The pivotal role of Bifida Ferment Lysate on reinforcing the skin barrier function and maintaining homeostasis of skin defenses *in vitro* [J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2023, 22(12): 3427-3435.
- [27] SHIN Y C, THAN N, MIN S, et al. Modelling host-microbiome interactions in organ-on-a-chip platforms [J]. Nature Reviews Bioengineering, 2024, 2(2): 175-191.
- [28] KAKNI P, JUTTEN B, TEIXEIRA OLIVEIRA CARVALHO D, et al. Hypoxia-tolerant apical-out intestinal organoids to model host-microbiome interactions [J]. J Tissue Eng, 2023, 14: 20417314221149208.
- [29] LOPEZ-ESCALERA S, LUND M L, HERMES G D A, et al. *In vitro* screening for probiotic properties of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains in assays relevant for non-alcoholic fatty liver disease prevention [J]. Nutrients, 2023, 15(10): 2361-2384.
- [30] 杨娟,刘新琳,郑雅莉,等.二裂酵母发酵产物溶胞物在化妆品中的功效评估[J].日用化学品科学,2022,45(12):24-26,39.
- [31] LIANG X, ZHENG X, WANG P, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* F1-7 Alleviates lipid accumulation in atherosclerotic mice via modulating bile acid metabolites to downregulate intestinal FXR [J]. Journal of Agricultural and Food, 2024, 72(5): 2585-2597.
- [32] NAKAGAWA N, HASHII Y, KAYAMA H, et al. An oral WT1 protein vaccine composed of WT1-anchored, genetically engineered *Bifidobacterium longum* allows for intestinal immunity in mice with acute myeloid leukemia [J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2023, 72(1): 39-53.
- [33] LAU H C, ZHANG X, JI F, et al. *Lactobacillus acidophilus* suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma through producing valeric acid [J]. EBioMedicine, 2024, 100: 104952.
- [34] DE JESUS G F A, ROSSETTO M P, VOYTENA A, et al. Clinical evaluation of paraprobiotic-associated *Bifidobacterium lactis* CCT 7858 anti-dandruff shampoo efficacy: A randomized placebo-controlled clinical trial [J]. International Journal of Cosmetic Science, 2023, 45(5): 572-580.
- [35] TAMAKI H, NAKASE H, INOUE S, et al. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial [J]. Digestive Endoscopy, 2016, 28(1): 67-74.
- [36] ZHANG Q, LI G, ZHAO W, et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL-99 in the treatment of functional dyspepsia: a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 227.
- [37] INVERNICI M M, SALVADOR S L, SILVA P H F, et al. Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial [J]. Journal of Clinical Periodontology, 2018,

- 45(10): 1198-1210.
- [38] TSAI M L, LIN W Y, CHEN Y T, et al. Adjuvant probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 improve phototherapeutic treatment outcomes in neonatal jaundice among full-term newborns: a randomized double-blind clinical study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(45): e31030.
- [39] LAN Y, LU J, QIAO G, et al. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 improves sleep quality via Regulating the activity of the HPA axis: a randomized clinical trial [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4700.
- [40] SHI S, ZHANG Q, SANG Y, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S improves cognitive functions in healthy older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 51.
- [41] BOEHME M, RÉMOND-DERBEZ N, LEROND C, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* reduces perceived psychological stress in healthy adults: an exploratory clinical trial [J]. *Nutrients*, 2023, 15(14): 3122.
- [42] FU R Y, CHEN J, LI Y. The function of glutathione/glutathione peroxidase system in the oxidative stress resistance systems of microbial cells [J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2007, 23(5): 770-775.
- [43] 唐立,赵宝昌,崔秀云.双歧杆菌对人大肠癌HT29细胞谷胱甘肽巯基转移酶基因的诱导表达[J].*中国微生态学杂志*,2000,1:20-21.
- [44] ORRHAGE K, NORD C E. *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* in human health [J]. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 2000, 26(3): 95-111.
- [45] JAMES K, MOTHERWAY M O, BOTTACINI F, et al. *Bifidobacterium breve* UCC2003 metabolises the human milk oligosaccharides lacto-N-tetraose and lacto-N-neo-tetraose through overlapping, yet distinct pathways [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 38560.
- [46] DI GIOIA D, STRAHSBURGER E, LOPEZ DE LACEY A M, et al. Flavonoid bioconversion in *Bifidobacterium pseudocatenulatum* B7003: a potential probiotic strain for functional food development [J]. *Journal of Functional Foods*, 2014, 7: 671-679.
- [47] CHANDRASEKARAN M, CHUN S C, OH J W, et al. *Bacillus subtilis* CBR05 for tomato (*Solanum lycopersicum*) fruits in South Korea as a novel plant probiotic *Bacterium* (PPB): implications from total phenolics, flavonoids, and carotenoids content for fruit quality [J]. *Agronomy*, 2019, 9(12): 838.
- [48] LEE Y G, CHO J Y, KIM Y M, et al. Change in flavonoid composition and antioxidative activity during fermentation of onion (*Allium cepa* L.) by *Leuconostoc mesenteroides* with different salt concentrations [J]. *Journal of Food Science*, 2016, 81(6): C1385-1393.
- [49] JUAN M Y, CHOU C C. Enhancement of antioxidant activity, total phenolic and flavonoid content of black soybeans by solid state fermentation with *Bacillus subtilis* BCRC 14715 [J]. *Food Microbiology*, 2010, 27(5): 586-591.
- [50] LI T, RUI Z, MAO L, et al. Eight weeks of *Bifidobacterium lactis* BL-99 supplementation improves lipid metabolism and sports performance through short-chain fatty acids in cross-country skiers: a preliminary study [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4554.
- [51] 邢玲玲,吕文祥.苏云金杆菌对淡色库蚊幼虫抗氧化酶的影响[J].*中华卫生杀虫药械*,2023,29(1):61-64.
- [52] ELBAGORY M, EL-NAHRAWY S, OMARA A E. Synergistic interaction between symbiotic N(2) fixing bacteria and *Bacillus* strains to improve growth, physiological parameters, antioxidant enzymes and Ni accumulation in faba bean plants (*Vicia faba*) under nickel stress [J]. *Plants (Basel)*, 2022, 11(14): 1812.
- [53] KANG M J, JEONG H, KIM S, et al. Structural analysis and prebiotic activity of exopolysaccharide produced by probiotic strain *Bifidobacterium bifidum* EPS DA-LAIM [J]. *Food Science and Biotechnology*, 2023, 32(4): 517-529.
- [54] YU L N, YANG Q L, FENG J X, et al. Preparation and antioxidant activities of peanut (*Arachin conarachin* L.) protein peptides by lactobacillus solid state fermentation method [J]. *Applied Mechanics and Materials*, 2014, 668-669: 1573-1576.
- [55] MA J H, WANG B, XU Y F, et al. Preparation and evaluation of antioxidative peptide fractions from *Mytilus coruscus* protein [J]. *Advanced Materials Research*, 2012, 457-458: 338-342.
- [56] MISHRA V, SHAH C, MOKASHE N, et al. Probiotics as potential antioxidants: a systematic review [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, 63(14): 3615-3626.
- [57] SADUAKHASOVA S, KUSHUGULOVA A, KOZHAKHMETOV S, et al. Antioxidant activity of the probiotic consortium *in vitro* [J]. *Central Asian Journal of Global Health*, 2013, 2(Suppl): 115.
- [58] YU X, WU X, SHAH N P, et al. Interaction between *Bifidobacterium bifidum* and *Listeria monocytogenes* enhances antioxidant activity through oxidoreductase system [J]. *LWT*, 2020, 127: 109209.
- [59] WU J, HE L, LIANG S. *Bifidobacteria* and *Lactobacillus rhamnosus* affecting respiratory infections and immune function in children [J]. *Journal of Biobased Materials and Bioenergy*, 2024, 18(2): 295-302.
- [60] YANG Y H, QIAN W, HOU X H, et al. *Bifidobacterium bifidum* and *Bacteroides fragilis* induced differential immune regulation of enteric glial cells subjected to exogenous inflammatory stimulation [J]. *Inflammation*, 2022, 45(6): 2388-2405.
- [61] CHOI Y J, SHIN S H, SHIN H S. Immunomodulatory Effects of *Bifidobacterium* spp. and use of *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* on acute diarrhea in children [J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2022, 32(9): 1186-1194.
- [62] 徐何颖,郭佳颖,唐鑫,等.不同剂量长双歧杆菌联合西兰花种子水提取物对结肠炎的缓解作用[J].*食品与发酵工业*,2024,50(12):92-100.
- [63] KNYSH O, POGORILA M, VOYDA Y. *In vitro* immunomodulatory effect of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus reuteri* cell free extracts [J]. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 2020, 11(1): 93-97.
- [64] LAURSEN M F, SAKANAKA M, VON BURG N, et al. *Bifidobacterium* species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut [J]. *Nature Microbiology*, 2021, 6(11): 1367-1382.
- [65] GILAD O, SVENSSON B, VIBORG A H, et al. The extracellular proteome of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 reveals proteins with putative roles in probiotic effects [J]. *Proteomics*, 2011, 11(12): 2503-2514.
- [66] MA X, PAN Y, ZHAO W, et al. *Bifidobacterium infantis* strain YLGB-1496 possesses excellent antioxidant and skin barrier-enhancing

- efficacy *in vitro* [J]. *Experimental Dermatology*, 2022, 31(7): 1089-1094.
- [67] CHEN S, CHEN L, QI Y, et al. *Bifidobacterium adolescentis* regulates catalase activity and host metabolism and improves healthspan and lifespan in multiple species [J]. *Nature Aging*, 2021, 1(11): 991-1001.
- [68] GAVZY S J, KENSISKI A, LEE Z L, et al. *Bifidobacterium* mechanisms of immune modulation and tolerance [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2291164.
- [69] ALESSANDRI G, OSSIPRANDI M C, MACSHARRY J, et al. Bifidobacterial dialogue with its human host and consequent modulation of the immune system [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2348.
- [70] SARKAR A, MANDAL S. *Bifidobacteria*-insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action [J]. *Microbiological Research*, 2016, 192: 159-171.
- [71] RUIZ L, DELGADO S, RUAS-MADIEDO P, et al. *Bifidobacteria* and their molecular communication with the immune system [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2345.
- [72] PEI B, PENG S, HUANG C, et al. *Bifidobacterium* modulation of tumor immunotherapy and its mechanism [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2024, 73(5): 94.
- [73] 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.
- [74] MA L, ZHENG A, NI L, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* lkm512 attenuates obesity-associated inflammation and insulin resistance through the modification of gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2022, 66(3): e2100639.
- [75] FANG Z, PAN T, LI L, et al. *Bifidobacterium longum* mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2044723.
- [76] MEDINA M, IZQUIERDO E, ENNAHAR S, et al. Differential immunomodulatory properties of *Bifidobacterium logum* strains: relevance to probiotic selection and clinical applications [J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2007, 150(3): 531-538.
- [77] WANG H, ZHANG X, KOU X, et al. A ropy exopolysaccharide-producing strain *Bifidobacterium pseudocatenulatum* Bi-OTA128 alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Nutrients*, 2023, 15(23): 4993.
- [78] PACYGA-PRUS K, JAKUBCZYK D, SANDSTRÖM C, et al. Polysaccharide BAP1 of *Bifidobacterium adolescentis* CCDM 368 is a biologically active molecule with immunomodulatory properties [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2023, 315: 120980.
- [79] LEE N, LEE S, JANG S W, et al. Lysed and disrupted *Bifidobacterium bifidum* BGN4 cells promote anti-inflammatory activities in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2021, 28(9): 5115-5118.
- [80] ZEUTHEN L H, FINK L N, FRØKIAER H. Toll-like receptor 2 and nucleotide-binding oligomerization domain-2 play divergent roles in the recognition of gut-derived lactobacilli and bifidobacteria in dendritic cells [J]. *Immunology*, 2008, 124(4): 489-502.
- [81] LI H, XIE J, GUO X, et al. *Bifidobacterium* spp. and their metabolite lactate protect against acute pancreatitis via inhibition of pancreatic and systemic inflammatory responses [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2127456.
- [82] SONG Q, ZHANG X, LIU W, et al. *Bifidobacterium pseudolongum*-generated acetate suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 79(6): 1352-1365.
- [83] WU Y, YANG Y, WANG L, et al. Effect of *Bifidobacterium* on osteoclasts: TNF- α /NF- κ B inflammatory signal pathway-mediated mechanism [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1109296.
- [84] EHRLICH A M, PACHECO A R, HENRICK B M, et al. Indole-3-lactic acid associated with *Bifidobacterium*-dominated microbiota significantly decreases inflammation in intestinal epithelial cells [J]. *BMC Microbiology*, 2020, 20(1): 357.
- [85] LI M, HAN X, SUN L, et al. Indole-3-acetic acid alleviates DSS-induced colitis by promoting the production of R-equol from *Bifidobacterium pseudolongum* [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2329147.
- [86] LI S, ZHUGE A, XIA J, et al. *Bifidobacterium longum* R0175 protects mice against APAP-induced liver injury by modulating the Nrf2 pathway [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2023, 203: 11-23.
- [87] ZHANG H, WANG J, SHEN J, et al. Prophylactic supplementation with *Bifidobacterium infantis* or its metabolite inosine attenuates cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Imeta*, 2024, 3(4): e220.
- [88] WANG T, GNANAPRAKASAM J N R, CHEN X, et al. Inosine is an alternative carbon source for CD8(+) T-cell function under glucose restriction [J]. *Nature Metabolism*, 2020, 2(7): 635-647.
- [89] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy [J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481-1489.
- [90] VERMA R, LEE C, JEUN E J, et al. Cell surface polysaccharides of *Bifidobacterium bifidum* induce the generation of Foxp3(+) regulatory T cells [J]. *Science Immunology*, 2018, 3(28): eaat6975.
- [91] HICKEY A, STAMOU P, UDAYAN S, et al. *Bifidobacterium breve* exopolysaccharide blocks dendritic cell maturation and activation of CD4(+) T Cells [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 653587.
- [92] MA B, GAVZY S J, SAXENA V, et al. Strain-specific alterations in gut microbiome and host immune responses elicited by tolerogenic *Bifidobacterium pseudolongum* [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 1023.
- [93] XU Y, CUI Y, YUE F, et al. Exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria and *Bifidobacteria*: Structures, physiochemical functions and applications in the food industry [J]. *Food Hydrocolloids*, 2019, 94: 475-499.
- [94] VITHEEJONGJAROEN P, KANTHAWANG P, LOISON F, et al. Antioxidant activity of *Bifidobacterium animalis* MSMC83 and its application in set-style probiotic yoghurt [J]. *Food Bioscience*, 2021, 43: 101259.
- [95] SON J K, JO Y J, JUNG Y J, et al. Fermentation and quality characteristics of yogurt treated with *Bifidobacterium longum* [J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3490.
- [96] MASOUMI S J, MEHRABANI D, SABERIFIROOZI M, et al.

- The effect of yogurt fortified with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* sp. probiotic in patients with lactose intolerance [J]. Food Science & Nutrition, 2021, 9(3): 1704-1711.
- [97] MARUTA H, FUJII Y, TOYOKAWA N, et al. Effects of *Bifidobacterium*-fermented milk on obesity: improved lipid metabolism through suppression of lipogenesis and enhanced muscle metabolism [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(18): 9934.
- [98] EWIDA R M, HASAN W S, EL FARUK M S, et al. Occurrence of *Listeria* spp. in soft cheese and ice cream: effect of probiotic *Bifidobacterium* spp. on survival of *Listeria monocytogenes* in soft cheese [J]. Foods, 2022, 11(21): 3443.
- [99] SHIRIAEV V A, LAVRENTEV F V, MOROZOVA O V, et al. Perspective and quality aspects of fermentation in rice milk: effects of bacterial strains and rice variety [J]. International Journal of Food Science & Technology, 2024, 59(11): 8150-8160.
- [100] WANG Y, LI H, REN Y, et al. Preparation, model construction and efficacy lipid-lowering evaluation of kiwifruit juice fermented by probiotics [J]. Food Bioscience, 2022, 47: 101710.
- [101] YANG Y, LAN G, TIAN X, et al. Effect of fermentation parameters on natto and its thrombolytic property [J]. Foods, 2021, 10(11): 2547.
- [102] CINQUE B, LA TORRE C, LOMBARDI F, et al. VSL#3 probiotic differently influences IEC-6 intestinal epithelial cell status and function [J]. Journal of Cellular Physiology, 2017, 232(12): 3530-3539.
- [103] KIM K-M, KIM H-Y, CHA S-Y, et al. Skin barrier-enhancing, antiwrinkle, and antimelanogenic effects of probiotic lysates composed of nucleotides [J]. Journal of the Korean Society of Cosmetology, 2021, 27(6): 1343-1350.
- [104] LEW L-C, GAN C-Y, LIONG M-T. Dermal bioactives from *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* [J]. Annals of Microbiology, 2013, 63(3): 1047-1055.
- [105] HUUSKONEN L, ANGLENIUS H, AHONEN I, et al. Effects of bacterial lysates and metabolites on collagen homeostasis in TNF- α -challenged human dermal fibroblasts [J]. Microorganisms, 2023, 11(6): 1465.
- [106] VOLOSHYNA I, SHKOTOVA L. The use of probiotic microorganisms in cosmeceuticals [J]. Biopolymers and Cell, 2022, 38(1): 3-8.
- [107] ZHU X, TIAN X, WANG M, et al. Protective effect of *Bifidobacterium animalis* CGMCC25262 on HaCaT keratinocytes [J]. International Microbiology, 2024, 27(5): 1417-1428.
- [108] ALMASYAN R, JAFARI P, FARJANIKISH G, et al. Metabiotic extracted from *Bifidobacterium bifidum* modulates antioxidant capacity and inflammatory responses during peptic ulcer healing in male wistar rats: a preliminary study [J]. Iranian Journal of Microbiology, 2023, 15(1): 102-110.
- [109] VITHEEJONGJAROEN P, KASORN A, PUTTARAT N, et al. *Bifidobacterium animalis* MSMC83 improves oxidative stress and gut microbiota in D-Galactose-induced rats [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(11): 2146.
- [110] WANG Y, WANG J, LI H, et al. Antioxidant effects of *Bifidobacterium longum* T37a in mice weight loss and aging model induced by D-galactose [J]. BMC Microbiology, 2023, 23(1): 103.
- [111] YUE Y, WANG Y, HAN Y, et al. Genome analysis of *Bifidobacterium bifidum* E3, structural characteristics, and antioxidant properties of exopolysaccharides [J]. Foods, 2023, 12(16): 2988.
- [112] DONG J, PING L, MENG Y, et al. *Bifidobacterium longum* BL-10 with antioxidant capacity ameliorates lipopolysaccharide-induced acute liver injury in mice by the nuclear factor- κ B pathway [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(28): 8680-8692.
- [113] ALHUBAIL M, MCBAIN A J, O'NEILL C A. A survey of multiple candidate probiotic bacteria reveals specificity in the ability to modify the effects of key wound pathogens [J]. Microbiol Spectrum, 2024, 12(6): e0034724.
- [114] MAKIZAKI Y, MAEDA A, OIKAWA Y, et al. Alleviation of low-fiber diet-induced constipation by probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 is based on correction of gut microbiota dysbiosis [J]. Bioscience of Microbiota, Food and Health, 2019, 38(2): 49-53.
- [115] HOMAYOUNI-RAD A, SOROUSH A R, KHALILI L, et al. Diabetes management by probiotics: current knowledge and future perspective [J]. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition, 2016, 86(3-4): 215-227.
- [116] DO M H, OH M J, LEE H B, et al. *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis MG741 reduces body weight and ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via improving the gut permeability and amelioration of inflammatory cytokines [J]. Nutrients, 2022, 14(9): 1965.
- [117] WU G, CHEN X, CUI N, et al. Preventive effect of *Bifidobacterium* supplementation on neonatal cholestasis in preterm neonates with very low birth weight [J]. Gastroenterology Research and Practice, 2020, 2020: 4625315.
- [118] AI L, LUO D, WANG H, et al. Ameliorative effects of *Bifidobacterium longum* peptide-1 on benzo(a)pyrene induced oxidative damages via daf-16 in *Caenorhabditis elegans* [J]. Cell Stress Chaperones, 2023, 28(6): 909-920.
- [119] MONTAZERI-NAJAFABADY N, GHASEMI Y, DABBAGHMANESH M H, et al. Exploring the bone sparing effects of postbiotics in the post-menopausal rat model [J]. BMC Complementary Medicine and Therapies, 2021, 21(1): 155.
- [120] MENG Y, ZHAO M, MA Q, et al. *Bifidobacterium bifidum* alleviates adenine-induced acute kidney injury in mice by improving intestinal barrier function [J]. Food & Function, 2024, 15(15): 8030-8042.