

· 综 述 ·

畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的研究进展

王瑞¹, 蔡文涛¹, 王喜亮², 高瑾¹, 黄曼¹

1 湖北大学 生命科学学院 省部共建生物催化与酶工程国家重点实验室 药物高通量筛选技术国家地方联合工程研究中心 生物资源绿色转化湖北省协同创新中心 中药生物技术省重点实验室, 湖北 武汉 430062

2 华中农业大学 动物医学院 农业微生物学国家重点实验室 湖北省预防兽医学重点实验室, 湖北 武汉 430070

王瑞, 蔡文涛, 王喜亮, 等. 畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的研究进展. 生物工程学报, 2019, 35(6): 972-987.

Wang R, Cai WT, Wang XL, et al. Progress in Chinese medicine-probiotics compound microecological preparations for livestock and poultry. Chin J Biotech, 2019, 35(6): 972-987.

摘 要: 畜禽中药-益生菌复合微生态制剂是指采用现代发酵技术将益生菌与中药联合发酵, 发挥两者的协同作用, 以提高畜禽免疫功能、保护畜禽健康的一种新型动物微生态制剂。文中通过调研近几年关于益生菌及中药微生态制剂等方面的文献, 综述了畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的产生背景及菌种特点, 并重点阐述了畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的作用机制、在畜禽养殖中的应用及存在问题与建议, 以期为畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的深入研究提供参考和依据。

关键词: 益生菌, 中药, 协同发酵, 微生态制剂

Progress in Chinese medicine-probiotics compound microecological preparations for livestock and poultry

Rui Wang¹, Wentao Cai¹, Xiliang Wang², Jin Gao¹, and Man Huang¹

1 Hubei Province Key Laboratory of Biotechnology of Chinese Traditional Medicine, Hubei Collaborative Innovation Center for Green Transformation of Bio-resources, National & Local Joint Engineering Research Center of High-throughput Drug Screening Technology, State Key Laboratory of Biocatalysis and Enzyme Engineering, School of Life Sciences, Hubei University, Wuhan 430062, Hubei, China

2 Key Laboratory of Preventive Veterinary Medicine of Hubei Province, State Key Laboratory of Agricultural Microbiology, College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, Hubei, China

Abstract: Chinese medicine-probiotics compound microecological preparation for livestock and poultry is a new type of animal microecological preparations that combine probiotics with traditional Chinese medicine by modern fermentation technology. It could exert synergistic effects of both probiotics and traditional Chinese medicine, with the purpose of improving immune function of livestock and poultry and protect their health. By investigating the literature on probiotics and Chinese medicine microecological preparations in recent years, we summarized the background and strain characteristics of Chinese medicine-probiotics compound microecological preparations (CPCMP) for livestock and poultry in this paper.

Received: October 29, 2018; **Accepted:** March 26, 2019

Supported by: National Key Research and Development Program of China (Nos. 2017YFD0501000, 2017YFD0501500).

Corresponding author: Wentao Cai. Tel/Fax: +86-27-88661746; E-mail: yetar@163.com

国家重点研发计划 (Nos. 2017YFD0501000, 2017YFD0501500) 资助。

网络出版时间: 2019-04-02

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20190401.1404.002.html>

Furthermore, we elaborated the mechanisms of CPCMP for livestock and poultry and introduced the application of CPCMP in livestock and poultry breeding. Finally, we pointed out the existing problems and proposed the suggestions on the development of CPCMP. This review is expected to provide reference and basis for further research on CPCMP for livestock and poultry.

Keywords: probiotics, traditional Chinese medicine, synergistic fermentation, microecological preparations

1 畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的产生背景

从 20 世纪 20 年代末青霉素的发现至今, 抗生素的应用给人类的生产和生活带来了巨大的变化^[1]。但人们逐渐认识到, 抗生素不仅能杀灭病原菌, 而且也会导致机体胃肠道正常菌群失调, 产生耐药性、引起药物残留, 严重影响了人类和动物的健康。自 20 世纪 80 年代以来, 各国陆续开始研发其替代品^[2]。

微生态制剂是指根据微生态学理论制成的含有益菌或其代谢产物或添加有益菌生长促进因子, 能发挥维持宿主微生态平衡、提高机体免疫功能等作用的活菌制剂^[3]。微生态制剂具有无污染、无残留、增强机体免疫力、提高机体抗病力等优点。从 50 多年前使用的乳酶生至今, 微生态制剂已在畜牧养殖业中得到广泛应用, 逐步发展为减抗、替抗的较优选择。同时, 我国博大精深的中药中含有的多种有效成分具有促进畜禽生长、改善免疫功能、抗菌、抗病毒及提高饲料利用率等功效。此外, 与抗生素进行比较, 中药具备天然、毒副作用小、不易在畜禽体内残留、长期使用不易产生耐药性等优点。中药的应用能在一定程度上有效解决我国畜禽养殖上长期使用抗生素带来的一系列问题^[4]。因此, 中药资源的挖掘与应用研究已成为畜禽养殖领域的热点问题。伴随着学科交叉的发展趋势, 一种新型的、畜禽中药-益生菌复合微生态制剂应运而生。该制剂是利用现代发酵技术将益生菌与中药复配制成, 既能通过益生菌的作用充分发挥中药活性成分的药效, 又能通过中药的作用促进益生菌生长繁殖,

增强其在动物肠道中的定植能力, 有利于提高益生菌的活性。畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的研发具有广阔的前景。

部分已报道的畜禽复合微生态制剂见表 1。

2 畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的菌种特点

畜禽中药-益生菌复合微生态制剂中所使用的菌种通常应具备以下条件: 1) 室温情况下混合在饲料中具有较长存活时间。2) 发酵时能产生抑菌物质及乳酸等代谢产物。3) 易于进行工业化生产, 加工后存活率较高, 不容易受各种外界因素影响。4) 体外繁殖速度快, 繁殖生存条件要求低, 适应能力强, 有较强的竞争优势。5) 无病原性, 无毒副作用, 不与病原微生物产生杂交种。6) 对胆汁酸等低 pH 值环境或高胆盐环境的耐受性较高, 且能定植在肠道内。7) 最好是来自本体动物的正常菌群, 以利于最大限度地发挥其益生作用^[20]。此外, 畜禽中药-益生菌复合微生态制剂中选用的菌种与所选中药要能发挥协同作用, 益生菌能够在中药存在条件下正常生长和代谢。我国农业部 2013 年公布的公告第 2045 号《饲料添加剂品种目录 (2013)》^[21]规定允许添加在饲料中的微生物菌种共 34 种 (表 2)。

3 畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的作用机制

将中药与益生菌协同发酵, 一方面能够发挥中药与益生菌各自的功效, 更为重要的是两者配伍, 能够相互影响, 具有协同增效的作用。故畜

表 1 部分畜禽中药-益生菌复合生态制剂

Table 1 Partial Chinese medicine-probiotics compound microecological preparations for livestock and poultry

Laboratory animal	Bacterial strains	Traditional Chinese medicine	References
Pigs	<i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacillus natto</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	garlic, <i>Crataegus</i> , <i>Accacia</i> , mulberry leaf, <i>Areca catechu</i> , pumpkin seed, tangerine peel, radish seed, malt culms	[5]
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Astragalus</i> , <i>Eucommia ulmoides</i> , licorice	[6]
	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	<i>Taraxacum</i> , <i>Houttuynia cordata</i>	[7]
	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Saccharomycete</i>	<i>Codonopsis</i> , <i>Astragalus</i> , <i>Radix Bupleuri</i> , <i>Radix isatidis</i> , <i>Echinacea</i> , <i>Angelica</i>	[8]
	<i>Lactobacillus</i> , <i>Saccharomycetes</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	<i>Pulsatilla chinensis</i> , ash bark, <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Phellodendron amurense</i>	[9]
Cows	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Saccharomycete</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Astragalus</i> , <i>Angelica</i> , cowherb seed, <i>Codonopsis</i> , licorice, <i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	[10]
	<i>Bacillus coagulans</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Taraxacum</i> , <i>Lonicera japonica</i> , cowherb seed, <i>Forsythia suspensa</i> , loofah sponge, creeping mallotus root leaf	[11]
Chickens	<i>Clostridium butyricum</i>	<i>Radix pseudostellariae</i> , <i>Crataegus</i> , tangerine peel, medicated leaven, perilla leaf, chicory root, garlic	[12]
	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Herba Artemisiae Scopariae</i> , <i>Schisandra chinensis</i> , <i>Radix Paeoniae Alba</i> , <i>Radix isatidis</i> , <i>Phyllanthus urinaria</i> , <i>Sedum sarmentosum</i>	[13]
	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Clostridium butyricum</i>	<i>Lonicera japonica</i> , <i>Forsythia suspensa</i> , <i>Radix isatidis</i> , <i>Agastache rugosus</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Coptis chinensis</i>	[14]
	<i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	<i>Herba Artemisiae annuae</i> , <i>Lonicera japonica</i> , <i>Verbena officinalis</i> L, <i>Phellodendron amurense</i> , <i>Bulbus Fritillariae cirrhosae</i> , bitter bamboo shoot, <i>Magnolia officinalis</i> , dark plum fruit, pomegranate peel, licorice, <i>Pericarpium Citri Reticulatae</i> , <i>Poria</i> , <i>Folium Isatidis</i> , <i>Platycodon grandiflorus</i>	[15]
	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pulsatilla chinensis</i> , <i>Coptis chinensis</i> , <i>Phellodendron amurense</i> , ash bark, <i>Astragalus</i> , <i>Epimedium herb</i> , <i>Crataegus</i>	[16]
	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Astragalus</i> , <i>Coptis chinensis</i> , dark plum fruit, <i>Pulsatilla chinensis</i> , <i>Poria</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Lonicera japonica</i> , <i>Folium isatidis</i> , <i>Pueraria lobata</i> , climbing groundsel herb, <i>Massa Medicata Fermentata</i> , licorice, <i>Crataegus</i> , <i>Rhizoma Alismatis</i> , medicine terminalia fruit, alumen, <i>Phellodendron amurense</i> , malt culms	[17]
	Ducks	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i>	<i>Folium isatidis</i> , <i>Astragalus</i> , <i>Echinacea</i>
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	purslane herb, licorice, cacumen biotae, <i>Phellodendron amurense</i> , plantain herb, dark plum fruit, <i>Cassia seed</i> , dried orange peel, <i>Cortex Magnoliae Officinalis</i> , chicken's gizzard-membrane	[19]

禽中药-益生菌复合微生态制剂作用机制比较复杂,大致可以归纳为益生菌对中药的作用、中药对益生菌的作用及益生菌与中药的协同增效作用等3个方面的机制。

3.1 益生菌对中药的作用

3.1.1 益生菌促进中药有效成分溶出

中药中含有果胶、纤维素、淀粉、蛋白质等大分子有机物。益生菌发酵过程中产生的果胶酶、淀粉酶、纤维素酶、蛋白酶等胞外酶可水解中药的细胞壁,去除淀粉、果胶等成分,使中药有效成分顺利扩散到提取介质中,提高有效组分的溶出率,使其最大限度地释放,从而提高中药有效成分的含量^[22]。苏贵龙等^[23]用可降解纤维素的非解乳糖链球菌 FGM 来发酵黄芪,发现黄芪根、茎、叶中有效成分如总黄酮和总皂苷含量增加,尤其是黄芪多糖的含量明显提高。刘洋等^[24]用复合益生菌(干酪乳杆菌、粪肠球菌及产朊假丝酵母)对复方中药(王不留行和益母草)进行固态发酵后发现,可溶性总黄酮、总生物碱、粗多糖和总皂苷等中药中有效成分含量均显著提高。

3.1.2 益生菌降低中药毒副作用

少数中药具有一定的毒副作用。而益生菌在新陈代谢过程中会产生多种胞外酶如木质素酶、纤维素酶和脂肪酶等,这些酶可将中药毒性成分转化为药理活性物质或减弱其毒性,从而降低中药毒副作用^[22]。马伟光等^[25]用曲霉对雷公藤根茎进行整体生物转化后发现其毒性明显降低。苏建树等^[26]用黑曲霉对川乌、附子进行固态发酵后发现,产物中新乌头碱、乌头碱、次乌头碱等有毒生物碱含量显著降低。

3.1.3 益生菌促进中药生物转化,提高中药药效

绝大多数中药通过口服使用,其有效成分需经消化酶或肠道菌群作用才能发挥药效^[27]。益生菌在畜禽肠道内代谢会产生 β -葡萄糖苷酶、 β -葡萄糖醛酸酶、 β -半乳糖酶、蛋白酶和纤维素酶等,这些酶对中药在畜禽体内的代谢有重要作用,将中药中不能被畜禽吸收和利用的物质进行生物转化,使其转变为药理活性较高的小分子物质,从而有利于中药药效的发挥。陈旻等^[28]利用产 β -葡萄糖苷酶的植物乳杆菌对人参进行发酵,发现产物中由人参总苷转化而来的药理活性更高的单体人参皂苷 Rd 含量显著增加。

表 2 我国农业部公布的饲用微生物菌种

Table 2 Feed microbial strains announced by the Ministry of Agriculture of China

Names of microbial strains	Scope of application
<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactococci</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Candida utilis</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Rhodopseudomonas palustris</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i> , <i>Bacillus lentus</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Lactobacillus cellobiosas</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Farmed animals
<i>Propionibacterium acidipropionici</i> , <i>Lactobacillus buchneri</i>	Silage, cattle feeds
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Silage
<i>Bacillus coagulans</i>	Broiler, growing finishing pig and aquaculture animals
<i>Brevibacillus laterosporus</i>	Broiler, meat duck, pig and shrimp

Note: the contents of this table refer to Catalogue of feed additives (2013) of Announcement No. 2045th on the official website of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China.

3.2 中药对益生菌的作用

3.2.1 中药促进益生菌增殖

益生菌可利用中药中某些有效成分促进自身的增殖。丁硕^[29]研究发现,许多中药如神曲、薏米和红参等发挥着益生元作用,能显著促进益生菌如乳杆菌和双歧杆菌的增殖。Wang 等^[10]研究发现,黄芪、当归、王不留行、党参、甘草及川穹在一定浓度条件下能够促进益生菌增殖。中药的益生元作用明显优于寡糖、果胶等益生元。因为中药中不仅含有大量药理活性成分,能发挥抑制病原菌生长甚至杀死病原菌的作用,而且还含有蛋白质、维生素等多种营养成分及微量元素,能促进益生菌的生长繁殖及新陈代谢。这体现出中药具有药物和益生元的双重角色。而寡糖、果胶等益生元作用没有选择性,对益生菌和病原菌均有促生长作用。

3.2.2 中药对肠道菌群失调的转归作用

中药尤其是富含多糖类成分中药和一些补益类中药,能显著调整肠道菌群失衡,促进益生菌增殖,抑制病原菌生长,重建肠道生态平衡,起到扶正祛邪的作用^[30]。姚小华等^[31]发现,肠道菌群失衡小鼠灌服山银花后,盲肠和脾脏指数呈恢复趋势,厌氧菌也重新出现,尤其是乳杆菌、类杆菌、韦荣球菌和双歧杆菌活菌数基本恢复正常,表明山银花可促进菌群失衡小鼠盲肠及脾脏大小的恢复,调节小鼠肠道菌群失衡,并具有益生元功效。

3.3 益生菌与中药的协同增效作用

3.3.1 提高机体免疫力

正如我们所知,益生菌能促进畜禽肠黏膜的免疫系统发育,增强其屏障功能,还能加快机体免疫耐受的建立,提高抗原提呈细胞如树突状细胞的活性,并刺激 sIgA 的分泌^[32-33]。笔者的研究还表明,益生菌如枯草芽胞杆菌 TL^[34]和屎肠球菌 HDRsEfl^[35]能分别通过提高抗体水平和激活

TLR2 信号通路来发挥益生菌对免疫应答的调节功能。同时,中药中也不乏很多具有增强机体免疫功能的品种,如穿心莲、党参、黄芪、三七、白术等^[36]。中药-益生菌复合生态制剂可发挥益生菌和中药的协同作用,提高畜禽免疫力,有助于畜禽生长及增强其抗病力^[5-6,37]。

3.3.2 抗菌作用

益生菌和中药配伍使用通常比两者单一使用具有更强的抗菌作用^[9,16]。一方面,益生菌自身能产生抗菌物质,如乳酸菌产生乳酸等酸性物质^[38],乳酸菌、苏云金芽胞杆菌、表皮葡萄球菌、双歧杆菌、枯草芽胞杆菌等分泌细菌素^[39-43]等。笔者筛出的屎肠球菌 XC2 分泌的肠球菌素 B 对常见肠道致病菌也有明显抑制作用^[44]。此外,益生菌还能通过生物屏障作用^[45],拮抗病原菌的吸附和植入,从而发挥抗菌作用^[46-48]。另一方面,许多中药如穿心莲、金银花、连翘、黄芩、黄连等^[49-50]都具有抗菌作用。这些中药与益生菌协同发酵后,如前所述,中药中抗菌物质更容易溶出;同时,益生菌受到中药促增殖作用的影响,生长繁殖速度更快,也更有利于其发挥抗菌作用。笔者目前用穿心莲、五倍子、牛蒡子、甘草及荆芥混合物与植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌和黑曲霉制成的发酵制剂,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及沙门氏菌具有比中药对照组和益生菌对照组更显著的抑菌作用(尚未发表)。

3.3.3 保肝、改善肝损伤及防治肝病

益生菌和中药协同使用具有显著的保护畜禽肝脏的作用。一方面,益生菌如乳酸杆菌和双歧杆菌等可吸收、利用动物肠道内的含氮有害物质,抑制产氨腐败菌的繁殖,并且能分泌酸性物质来降低肠道内酸度,使血氨浓度下降从而发挥保护肝脏作用^[51-53]。此外,笔者发现枯草芽胞杆菌 HDR-02 能产生黄曲霉毒素 B1 (AFB1) 降解酶,具有较强的 AFB1 脱毒能力,可显著缓解因饲料

霉变产生的 AFB1 对畜禽肝脏的损伤^[54]。另一方面,许多中药如柴胡、葛根、丹参、茵陈等^[55-56],具有明显的保护肝脏、缓解肝损伤和治疗病毒性肝炎等作用。益生菌发酵中药可以充分发挥益生菌和中药两者的功效,显示出明显的保护畜禽肝脏、改善肝损伤及防治肝病的作用^[13-14]。

3.3.4 其他

某些益生菌自身在肠道内可代谢产生氨基酸、维生素和促生长因子等营养物质^[57-58]。益生菌发酵中药时,益生菌还能促进中药中营养物质更好地溶出^[23-24]或与中药共同促进机体代谢酶的分泌^[7],两者协同使用能更好地发挥促进畜禽生长的作用^[16,59]。

此外,益生菌还具有一定的抗病毒^[60-61]、抑瘤抗癌^[47,62-65]及降血脂等作用^[66-67]。尽管目前尚未见畜禽中药-益生菌复合微生态制剂相关研究的报道,但可以预测,益生菌与作用类似的中药协同发酵制成的复合制剂将具有相应更强的功效。笔者目前也在作相关的探索和研究。

4 畜禽中药-益生菌复合微生态制剂在畜禽养殖中的应用

4.1 促进畜禽机体生长

畜禽中药-益生菌复合微生态制剂可以促进饲料中营养物质的吸收和代谢,提高饲料在畜禽体内的利用率,促进畜禽机体生长发育。徐丹等^[6]研究发现,枯草芽胞杆菌和中药提取物复合饲料添加剂组育肥猪的平均日增重显著高于仅饲喂基础日粮的空白对照组,同时料重比相对于空白对照组明显降低,且复合饲料添加剂组提高育肥猪生长性能的效果优于金霉素对照组。丁国平^[15]发明的中药复合益生菌饲料添加剂相比市售鸡用饲料添加剂,可明显提高肉鸡平均日增重,增加肉鸡的生长速度。

4.2 增强畜禽的免疫功能

畜禽中药-益生菌复合微生态制剂可作为外

来抗原激活畜禽免疫系统,提高巨噬细胞的活性或机体的抗体水平,增强畜禽免疫功能。杨若岚^[4]发现,用中药配伍芽胞杆菌饲喂乌鸡,可明显提高乌鸡的法氏囊与脾脏指数,促进 IgG 分泌,增强乌鸡的免疫功能,并使鸡新城疫血凝抑制抗体(ND)维持在较高水平,提高乌鸡对新城疫等病毒感染的抵抗能力。谢全喜等^[37]使用鼠李糖乳杆菌发酵中药复合枯草芽胞杆菌制剂能显著增强肉鸡免疫力,提高其抗大肠杆菌感染的能力,降低感染致死率。

4.3 治疗畜禽腹泻

病毒、细菌、真菌和寄生虫等病原体均会引起畜禽胃肠道感染性腹泻,导致其免疫力下降及肠道屏障功能受损,进而打破肠道微生态平衡^[68-69]。中药-益生菌复合微生态制剂能使畜禽肠道菌群恢复平衡且具有明显的抗菌作用,对预防和治疗腹泻效果良好。由白头翁、黄芩等混合物配伍乳酸杆菌等菌液制成的发酵制剂具有明显抑制仔猪细菌性痢疾的作用,疗效显著强于单纯的中药制剂^[9]。金海林等^[17]发明的一种益生菌复方中药发酵液能有效治疗鸡大肠杆菌病,明显缓解鸡拉白稀的腹泻症状。陈付英等^[70]发明的一种中药微生态制剂能够有效降低犊牛腹泻率,其效果强于单纯的复合微生物或中药组合物。

4.4 保护畜禽肝脏功能

养殖业中,饲喂发霉变质或受到重金属离子污染的饲料、或长期过量饲喂高蛋白饲料等多种因素常会导致畜禽肝脏受损。使用中药-益生菌复合微生态制剂可以起到保护畜禽肝脏功能的作用。于佳民等^[13]研究发现,用四氯化碳豆油溶液(SCCl₄)建立蛋鸡急性肝脏损伤模型后,再摄入中药复合微生态制剂能减少蛋鸡肝脏细胞坏死,降低血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)活性及总胆红素(STB)水平;肝脏组织病理学分析也发现,中药复合微生态制剂可减少蛋鸡肝脏细

胞坏死,对 SCCl_4 诱导的肝脏损伤起保护作用。田浪等^[14]研究中药微生态制剂替代抗生素对黄羽肉鸡脏器组织的影响,通过肝组织切片观察到,对照组黄羽肉鸡肝小叶中央静脉扩张,静脉及组织内发生部分血细胞浸入现象;抗生素组门管区有少量炎性渗出,组织内亦浸入少许红细胞;而中药微生态制剂组肝脏组织轮廓清晰,无血细胞浸入,肝血窦增大,肝细胞索分界明显,内皮 Kupffer 细胞数量增多,表明中草药微生态制剂组黄羽肉鸡较抗生素组、对照组的肝脏组织发育更好。

4.5 减少畜禽应激性反应

一些畜禽生性胆小,易受惊吓,生活环境改变或长途运输都可能诱发应激性反应,导致畜禽内在功能紊乱,生长发育受影响,甚至患病或死亡^[71]。近年来,养殖场大都采用集约化饲养方式,温度已逐渐成为引起畜禽应激反应的主要环境因素。由高温刺激引发的热应激可使畜禽生产效率下降、饲料利用率降低、发病率及死亡率升高,给畜禽生产造成巨大损失。张炎达等^[72]发明的一种中药微生态制剂能够防治集约养殖引起的热应激综合症,降低疾病发生。笔者研究发现,日粮中添加枯草芽胞杆菌 HDRaBS1 能有效缓解蛋鸡热应激症状^[73];该菌和屎肠球菌联用还能增强肠道屏障功能、维持肠道微生物菌群的稳态,进而显著改善蛋鸡的热应激反应,增加蛋鸡的产蛋率、蛋壳厚度与强度;同时,混合菌使用也明显降低了蛋鸡血清中促炎因子 IL-1 和内毒素水平,有助于减少蛋鸡因热应激引起的机体炎症反应^[74]。

4.6 提高畜禽产品的产量和质量

畜禽中药-益生菌复合微生态制剂中的益生菌产生的多种营养物质有利于促进机体新陈代谢,从而提高畜禽的生产性能。应用微生态制剂也能减少抗生素的使用,降低药物残留,提高肉、蛋、奶等畜禽产品的质量。畜禽中药-益生菌复合微生态制剂中的益生菌能够促进肉鸡肠道菌群成

熟,抑制病原菌生长,减少维持机体免疫活性所需的营养物质消耗,从而使肉类细腻鲜嫩可口^[75]。隋明等^[8]研究表明,在基础日粮中添加 1.5% 益生菌发酵复方中药制剂能够显著提高育肥猪瘦肉率,降低其平均背膘厚和眼肌面积,提高育肥猪的胴体品质。申红春^[18]发现,添加 1.0% 益生菌发酵复方中药制剂到基础日粮中能有效提高肉鸭的屠宰性能,试验组肉鸭的腿肌率和瘦肉率相对于基础日粮对照组显著增加,且腹脂率显著低于对照组。

4.7 净化畜禽生长环境

在畜禽养殖过程中普遍存在畜禽对饲料消化、吸收不全的现象,畜禽排泄物中残留的许多有机物,如含氮物质,易经腐败菌分解产生 H_2S 、 NH_3 等恶臭物质,严重污染畜禽生长环境。畜禽中药-益生菌复合微生态制剂一方面能有效增加畜禽消化道中有益菌数目,使内源酶数量快速增多,促进畜禽更好地吸收饲料中的营养成分,减少粪便中含氮物质量,降低随粪便排向环境中的 H_2S 、 NH_3 等物质浓度,起到改善畜禽生长环境作用^[76-77]。另一方面,复合微生态制剂还能够有效阻止腐败菌繁殖和生长,并减少不正常发酵过程的发生,发挥除氨、除臭等方面的作用^[78]。Wang 等^[10]研究发现,益生菌与中草药联合发酵物饲喂泽西牛,可显著降低牛棚中的氨气浓度,改善牛棚中粪便恶臭味。刘辉等^[79]研究发现,中药和微生态制剂复合使用能够明显降低鸡舍氨气浓度,有效改善鸡舍环境。

5 存在问题与建议

5.1 作用机制不明确,应加强机制研究

迄今为止仅单一益生菌如乳酸杆菌^[80]、枯草芽胞杆菌^[81]、地衣芽胞杆菌^[82]、凝结芽胞杆菌^[83]等制成的微生态制剂的作用机制比较清楚。多菌种联合的微生态制剂,由于菌群组成复杂,其中

某一优势菌种的机制并不能代表整个菌群的机制。此外,中药有效成分复杂,作用多靶点,且发酵过程中中药间相互作用及益生菌与中药间相互作用的具体机制还不清楚。目前畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的作用机制尚不完全明确。如张忠等^[16]研制的中药-益生菌复合制剂(益生菌包括枯草芽胞杆菌及嗜酸乳杆菌;中药包括白头翁、黄连、黄柏、秦皮、黄芪、淫羊藿和山楂)对生态肉鸡育肥后期的促生长效果明显好于单独的益生菌制剂组和复合中药制剂组,提示选用的复方中药与益生菌具有协同作用,但由于配伍组方复杂,目前协同作用机制尚未进行研究。

笔者认为今后应加强畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的作用机制研究,需深入到细胞和分子水平并充分应用微生物组学最新的技术,如高通量测序技术、多组学技术和无菌动物模型等^[84-87],为复合微生态制剂的应用提供理论依据,为其进一步发展乃至走向国门、进入国际市场奠定基础。

5.2 配伍组方较混乱,需加强复配技术研究

中药讲究七情配伍,且存在“十八反十九畏”的禁忌,使用中要注意不同中药间的配伍。中药配伍不当制成的微生态制剂会对畜禽机体产生不良影响。如李华伟等^[88]将黄芪、当归、熟地黄和白芍混合制成的中药渣与复合菌种发酵,得到的发酵中药渣虽能增加仔猪初生窝重和断奶猪窝重,但却导致仔猪1-14日龄、1-21日龄腹泻率显著增加。中药组间作用即配伍不当可能是其致腹泻的原因之一。

另外,为达到对畜禽肠道微生态有效调节的目的,目前微生态制剂中多采用益生菌复配使用。但现阶段,益生菌的筛选、组合及其比例的选择尚缺乏有效的方法和理论指导,存在复合微生态制剂不能发挥预期效果的情况。如段明房等^[7]用益生菌中药复合制剂HK饲喂生长猪后,与对照组相比,血清中IgM、IL-4、IL-6和IFN- β 含量

显著提高,但CD3含量却显著降低,CD4含量无显著性差异,这提示HK虽能一定程度上激活生长猪的体液免疫、促进细胞因子表达,但细胞免疫应答却没实现预期的上调,推测原因之一可能与益生菌的种类有关。

针对目前存在的问题,在复配时需考虑益生菌相互间是否具有拮抗作用,且尽可能选择具有协同作用的益生菌以实现肠道微生态的有效调控。

在摸索畜禽中药-益生菌复合微生态制剂组方时,一方面要优选能协同使用的益生菌及能配伍使用的中药,另一方面需考虑益生菌与中药间的相互影响,进一步筛选能够发挥协同增效作用的中药-益生菌复合微生态制剂组方。未来畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的研究方向将会是多菌种协同发酵多种中药。加强对益生菌与中药复配技术的研究具有重要意义。

5.3 发酵工艺不完善,应加强对发酵工艺的探索

畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的发酵过程繁琐且复杂,技术尚未成熟。传统的中药发酵工艺多选用自然菌,菌种不纯,且操作方式原始粗放,劳动强度较大,生产力低下,不能利用现代生物技术定向地改变中药性能,也不能根据中药之间或中药与益生菌之间的特性进行选择组合。判断发酵工艺具有市场竞争力的标准在于中药基质不仅能为菌株提供所需营养物质、促进菌株生长繁殖,还能因菌体酶的作用发生其原有组织成分的改变,从而产生新的性能。可根据不同中药所含木质素、纤维素、半纤维素等成分的含量差异来筛选适宜益生菌菌种,再经研究确定发酵基质、发酵温度及时间、发酵水分含量、搅拌转速及发酵起始pH值等发酵工艺条件;也可从中药益生菌协同发酵的复杂产物中分离出有效成分,基于建立的药理模型确定有效成分的药理作用^[89]。建立合理的药理模型进行发酵产物活性成分筛选,为发酵工艺的优化提供实验数据,这项

工作需要较长时间的探索。

5.4 产品标准体系不健全, 需制定统一的标准

我国还缺乏畜禽中药-益生菌复合微生态制剂产品标准。目前, 益生菌检测尚无统一标准, 管理体制不健全, 市场产品混杂, 产品质量及安全性难以保证。另外, 畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的应用缺乏针对性, 应有目的地选择益生菌种类, 以免使用后效果不佳或是无效, 但目前畜禽养殖者在选择畜禽中药-益生菌复合微生态制剂产品时没有明确的参考标准^[90], 在实际应用过程中没有可行的技术监测标准。相关行政主管部门要充分发挥职能作用, 一方面要加快整顿畜禽中药-益生菌复合微生态制剂市场鱼龙混杂的乱象并完善相关标准, 加强畜禽产品质量监管, 规范引导新媒体和自媒体平台; 另一方面需对养殖者进行相关的知识培训, 让其学会合理应用畜禽中药-益生菌复合微生态制剂, 并配备专门的售后咨询机构, 指导养殖者对其进行使用^[91]。此外, 在应用中药-益生菌复合微生态制剂时, 养殖者应注重动物的个体差异性^[92]及其生长特点灵活调整使用方法。

5.5 益生菌易失活, 抗逆性尚待提高

我国对正式批准生产的微生态制剂中含菌量有相关规定, 如芽胞杆菌含量不少于 5×10^8 个/g。然而益生菌在生产、加工、贮存和运输等过程中受外界因素的影响易失活^[93]。此外, 绝大部分活菌剂进入畜禽体内, 易受胃中低 pH 和高胆盐环境影响而失活, 真正到达肠道的菌群数量较少; 或定植于肠道时间较短或仅少数能定植在肠壁发挥作用。这些因素常导致益生菌活性无法保证, 从而影响到畜禽中药-益生菌复合微生态制剂的使用效果。针对目前存在的问题, 可利用基因工程手段引入外源基因, 获取耐酸、耐高温及耐胆盐的菌种, 从根本上提高复合微生态制剂菌种抗逆性^[94]; 或采用真空冷冻干燥技术^[95]和微胶囊技

术^[96]等以提高菌种活性或添加海藻糖或脱脂牛奶以增强益生菌在成本相对冷冻干燥低廉的喷雾干燥过程中或胃肠道中的生存能力^[97]。此外, 能否利用复配的中药来提高复合微生态制剂中益生菌的活性、增强其抗逆性值得进行研究。

5.6 优良菌株少, 需加强开发及改造

目前, 我国畜禽中药-益生菌复合微生态制剂产品种类较少, 而且菌种经反复扩培, 逐渐失去优良特性。另外, 微生态制剂在使用过程中起效慢及需长时间连续使用、优良菌株的筛选费时费力、无抗筛选标记益生菌载体表达系统较缺乏等问题也普遍存在。

针对上述问题, 可考虑利用新型固定化细胞转化、基因工程、进化工程^[94]等技术开发高生产效率的益生菌菌株或改造菌株的遗传基因, 使中药-益生菌复合微生态制剂能在畜禽肠道内刺激机体产生抗体等; 还可对正常菌群中的菌株进行遗传修饰, 开发新的、高效的畜禽中药-益生菌复合微生态制剂, 或对已有的微生态制剂的菌株进行遗传改造, 从而提高其代谢活性^[2]。另外, 还可以构建新型益生菌载体表达系统, 以提高益生菌的作用效果^[98]。

此外, 目前中药-益生菌复合微生态制剂使用时预防畜禽疾病效果良好, 但其治疗效果仍不能完全与抗生素媲美^[99]。如金海林等^[17]发明的一种益生菌复方中药发酵液治疗鸡大肠杆菌病的效果弱于西药(环丙沙星)组, 加之该制剂所包含的中药液制备繁琐, 一定程度上限制了其使用和推广。如何增强中药-益生菌复合微生态制剂对畜禽疾病的治疗效果, 真正做到减抗、替抗, 还需要不断从组方的配伍、益生菌的性能、发酵工艺及复合微生态制剂的机制等各方面加强研究。

6 展望

我国农业农村部办公厅近期发布了“关于开

展兽用抗菌药使用减量化行动试点工作的通知”^[100]，并组织制定且印发了“兽用抗菌药使用减量化行动试点工作方案(2018–2021年)”^[100]，力求推广兽用抗菌药使用减量化模式，减少抗菌药类药物饲料添加剂的使用，最终实现无抗养殖。中药-益生菌复合微生态制剂正是顺应了这一趋势，引领了畜禽养殖领域无抗/替抗产品的发展方向。畜禽中药-益生菌复合微生态制剂除了具备益生菌自身的功效外，还能发挥中药抗菌、抗病毒、抗肿瘤、促进畜禽生长及增强机体免疫功能等作用，更为重要的是益生菌与中药两者配伍具有协同增效的特点。

畜禽中药-益生菌复合微生态制剂正以其作用广泛、不易产生耐药性和药物残留、无毒副作用及无污染等优点日益受到重视。可以预测，畜禽中药-益生菌复合微生态制剂未来将逐步发展成为具有促生长、增强畜禽免疫功能、抗病及改善环境等作用的绿色高效能替抗产品。随着微生态制剂研制技术的进步，随着人们生活水平的提高及食品安全意识的增强，畜禽中药-益生菌复合微生态制剂在饲料中的普及率将越来越高，必将为我国的畜禽养殖业带来巨大的社会效益，成为市场新宠，具有广阔的发展前景。

笔者相信通过微生态学、微生物学、免疫学、药理学、医学及营养学等众多学科的相互交叉与协作，定能研制出更多性能优良的畜禽中药-益生菌复合微生态制剂，为畜禽及其消费者——人类的健康作出贡献。

REFERENCES

- [1] Yazdankhah S, Lassen J, Midtvedt T, et al. Historien of antibiotics. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2013, 133(23/24): 2502–2507.
- [2] Yu L, Ma LN, Du Y, et al. The progress of microbial modulator research. *Chin J Microecol*, 2012, 24(1): 84–86 (in Chinese).
于莲, 马丽娜, 杜妍, 等. 微生态制剂研究进展. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(1): 84–86.
- [3] Jin EG, Chen J, Shao ZY, et al. Research advances in application of probiotics in livestock and poultry production. *Anim Husb Feed Sci*, 2018, 39(8): 68–72 (in Chinese).
金尔光, 陈洁, 邵志勇, 等. 微生态制剂在畜禽生产中的应用研究进展. *畜牧与饲料科学*, 2018, 39(8): 68–72.
- [4] Yang RL. Effects of bacillus from gut of Silkie combined with Chinese herbal medicine on the growth and immunity function of Silkie[D]. Luoyang: Henan University of Science and Technology, 2015 (in Chinese).
杨若岚. 乌鸡源芽孢杆菌与中草药配伍对乌鸡生长性能与免疫性能的影响[D]. 洛阳: 河南科技大学, 2015.
- [5] Wu Y. Fermented Chinese herbal medicine additive for pig feed and peroration method of fermented Chinese herbal medicine additive: CN, 201310514666.4. 2015-04-29 (in Chinese).
吴燕. 一种猪饲料用的发酵中草药添加剂及其制备方法: 中国, 201310514666.4. 2015-04-29.
- [6] Xu D, Ran CL, Xu L, et al. Effects of combined use of probiotics and Chinese herbal extracts on growth performance and carcass traits of fattening pigs. *Feed Industry*, 2018, 39(10): 6–9 (in Chinese).
徐丹, 冉崇霖, 徐璐, 等. 益生菌与中药提取物合用对育肥猪生长性能及胴体性状的影响. *饲料工业*, 2018, 39(10): 6–9.
- [7] Duan MF, Hu HW, Yan LP, et al. Effects of probiotics combined with Chinese herbal medicine (PCHM) on blood routine, serum biochemical indices and serumimmune indice. *China Feed*, 2018(3): 54–59 (in Chinese).
段明房, 胡红伟, 闫凌鹏, 等. 中草药益生菌复合制剂对生长猪血液常规、血清生化和血清免疫指标的影响. *中国饲料*, 2018(3): 54–59.
- [8] Sui M, Yue WX, Zhu KY, et al. Effects of probiotic fermented compound Chinese medicine on growth performance and carcass quality of finishing pigs. *China Feed*, 2018(5): 45–48 (in Chinese).
隋明, 岳文喜, 朱克永, 等. 饲料中益生菌发酵复方中草药对育肥猪生长性能和胴体品质的影响. *中国饲料*, 2018(5): 45–48.
- [9] Wu HY, Li JZ, Li FJ. Chinese medicinal micro-ecological preparation for inhibiting piglet bacterial dysentery and preparation method thereof: CN, 201110460295.7. 2012-07-04 (in Chinese).

- 吴红云, 李建正, 李凤娟. 一种抑制仔猪细菌性痢疾的中药微生态制剂及其制备方法: 中国, 201110460295.7. 2012-07-04.
- [10] Wang X, Xie HJ, Liu F, et al. Production performance, immunity, and heat stress resistance in Jersey cattle fed a concentrate fermented with probiotics in the presence of a Chinese herbal combination. *Anim Feed Sci Technol*, 2017, 228: 59–65.
- [11] Gao MY, Wang Y, Liu GL. Traditional Chinese medicine micro-ecologic preparation for treating recessive mastitis of dairy cattle: CN, 201310465699.4. 2015-04-15 (in Chinese).
高明燕, 王莹, 刘桂兰. 一种治疗奶牛隐性乳房炎的中药微生态制剂: 中国, 201310465699.4. 2015-04-15.
- [12] Pan HQ, Zhang YD, Xiao JS, et al. Forage clostridium butyricum, microecological preparation with function of promoting livestock and poultry growth and preparation method of microecological preparation: CN, 201710559482.8. 2017-09-01 (in Chinese).
潘慧青, 张炎达, 肖建设, 等. 一种饲用丁酸梭菌、促进畜禽生长的微生态制剂及其制备方法: 中国, 201710559482.8. 2017-09-01.
- [13] Yu JM, Xie QX, Zhang JM, et al. Study on liver-protective effect of Chinese herbal compound probiotics on acute liver injury layers. *China Anim Husband Vet Med*, 2016, 43(7): 1904–1909 (in Chinese).
于佳民, 谢全喜, 张建梅, 等. 中草药复合微生态制剂对急性肝脏损伤蛋鸡肝脏保护作用的研究. *中国畜牧兽医*, 2016, 43(7): 1904–1909.
- [14] Tian L, He YX, Hou YE, et al. Effects of composite herbal-probiotics agents substitute for antibiotic on growth performance, immune function and organs & tissue development of Yellow Broilers. *Chin J Anim Sci*, 2017, 53(11): 90–95 (in Chinese).
田浪, 何彦侠, 侯月娥, 等. 中草药微生态制剂替代抗生素对黄羽肉鸡生产性能、免疫机能和脏器组织的影响. *中国畜牧杂志*, 2017, 53(11): 90–95.
- [15] Ding GP. Traditional Chinese medicine compound probiotic feed additive for broiler, and preparation method thereof: CN, 201610562339.X. 2016-11-30 (in Chinese).
丁国平. 一种肉鸡用中药复合益生菌饲料添加剂及其制备方法: 中国, 201610562339.X. 2016-11-30.
- [16] Zhang Z, Zheng HX, Zhu YH, et al. Effect of Chinese herbal medicine and probiotics on growth performance and viscera indexes of ecological broilers. *J Tradit Chin Vet Med*, 2017, 36(1): 28–31 (in Chinese).
张忠, 郑红星, 祝艳华, 等. 中药-益生菌复合制剂对生态肉鸡生长性能和脏器指数的影响. *中兽医医药杂志*, 2017, 36(1): 28–31.
- [17] Jin HL, Hu K, Huang HL, et al. Probiotics compound traditional Chinese medicine fermenting liquid for treating chicken colibacillosis: CN, 201810617052.1. 2018-08-24 (in Chinese).
金海林, 胡魁, 黄海龙, 等. 治疗鸡大肠杆菌病的益生菌复方中药发酵液: 中国, 201810617052.1. 2018-08-24.
- [18] Shen HC. Effects of probiotic fermented compound Chinese medicine on growth performance and slaughter performance of meat-type ducks. *China Feed*, 2019(3): 68–70 (in Chinese).
申红春. 饲料中益生菌发酵复方中草药对肉鸭生长性能和屠宰性能的影响. *中国饲料*, 2019(3): 68–70.
- [19] Ou BQ, He YM, Zhao HQ, et al. Traditional Chinese medicine-probiotic composite preparation used for preventing and treating ducklings infected with *Salmonella enteritidis*, and preparation method and application thereof: CN, 201810979794.9. 2018-11-16 (in Chinese).
区炳庆, 何永明, 赵海全, 等. 一种用于防治雏鸭感染肠炎沙门氏杆菌的中药益生菌复合制剂及其制备方法与应用: 中国, 201810979794.9. 2018-11-16.
- [20] Liu YH, Feng XC, Li YY, et al. Research progress of the usefulness of probiotics in poultry nutrition. *Guangzhou: Chinese Association of Animal Science and Veterinary Medicine*, 2018: 41–43 (in Chinese).
刘砚涵, 冯献程, 李祎宇, 等. 益生菌在家禽营养中应用的研究进展//中国畜牧兽医学动物微生态学分会第五届第十三次全国学术研讨会论文集. 广州: 中国畜牧兽医学会, 2018: 41–43.
- [21] 中华人民共和国农业部公告第 2045 号[EB/OL]. [2019-03-21]. http://www.moa.gov.cn/nybg/2014/dyq/201712/t20171219_6104350.htm.
- [22] Zhang Q, Liu YC, Liu YP, et al. Characteristics and application of synergistic effect of probiotics and Chinese herbal medicine in livestock and poultry

- breeding. *Mod Anim Husband*, 2018, 2(1): 30–34 (in Chinese).
- 张谦, 刘一尘, 刘应鹏, 等. 益生菌与中草药协同作用及其在畜禽养殖中的应用. *现代牧业*, 2018, 2(1): 30–34.
- [23] Su GL, Zhang JY, Zhang K, et al. Study on improving active ingredients of *Astragalus* root, stem and leaf by probiotic fermentation. *China Anim Husband Vet Med*, 2017, 44(6): 1877–1883 (in Chinese).
- 苏贵龙, 张景艳, 张凯, 等. 益生菌发酵提高黄芪根、茎、叶活性成分含量的研究. *中国畜牧兽医*, 2017, 44(6): 1877–1883.
- [24] Liu Y, Jin SY, Chang J, et al. Changes of active ingredients before and after compound probiotic fermented Chinese Herbs. *J Anhui Agric Sci*, 2017, 45(34): 123–125 (in Chinese).
- 刘洋, 金顺义, 常娟, 等. 复合益生菌发酵中草药前后活性成分变化. *安徽农业科学*, 2017, 45(34): 123–125.
- [25] Ma WG, Bi Y, Huang ZP, et al. More activity and less toxicity of extracts from solid fermented medicinal plant *Tripterygium wilfordii*. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2010, 41(6): 927–930 (in Chinese).
- 马伟光, 毕云, 黄之镨, 等. 雷公藤固态生物转化产物减毒增效作用的实验研究. *中草药*, 2010, 41(6): 927–930.
- [26] Su JS, Liu BN, Tian PF, et al. Effect of microbial fermentation on the extraction of alkaloids from radix aconiti and aconite. *J Beijing Univ Chem Technol: Nat Sci Ed*, 2010, 37(3): 97–101 (in Chinese).
- 苏建树, 刘白宁, 田平芳, 等. 微生物发酵对川乌、附子中生物碱含量的影响. *北京化工大学学报: 自然科学版*, 2010, 37(3): 97–101.
- [27] Zu XP, Lin Z, Xie HS, et al. Interaction of effective ingredients from traditional Chinese medicines with intestinal microbiota. *China J Chin Mater Med*, 2016, 41(10): 1766–1772 (in Chinese).
- 祖先鹏, 林璋, 谢海胜, 等. 中药有效成分与肠道菌群相互作用的研究进展. *中国中药杂志*, 2016, 41(10): 1766–1772.
- [28] Chen Y, Wang Y, Sun L, et al. Fermentation transformed ginsenoside by *Lactobacillus plantarum*. *China J Chin Mater Med*, 2014, 39(8): 1435–1440 (in Chinese).
- 陈昉, 王义, 孙亮, 等. 植物乳杆菌发酵转化人参皂苷的研究. *中国中药杂志*, 2014, 39(8): 1435–1440.
- [29] Ding S. The effect of nine kinds of spleen and stomach of Chinese herbal medicine on three kinds of typical probiotics *in vitro* and ulcerative colitis in rats[D]. Baoding: Agricultural University of Hebei, 2013 (in Chinese).
- 丁硕. 九种健脾胃中草药对三种典型益生菌体外生长及溃疡性结肠炎大鼠的影响[D]. 保定: 河北农业大学, 2013.
- [30] Jiang DJ, Zhang L, Cao YD, et al. Application of gut microbiota in research of Chinese medicines. *China J Chin Mater Med*, 2016, 41(17): 3218–3225 (in Chinese).
- 姜东京, 张丽, 曹雨诞, 等. 肠道菌群在中药研究中的应用. *中国中药杂志*, 2016, 41(17): 3218–3225.
- [31] Yao XH, Tang L, Gao F, et al. Effect of *Flos Ionicerae* on the intestinal dysbiosis of mice. *Chin J Microecol*, 2014, 26(8): 886–892 (in Chinese).
- 姚小华, 唐立, 高菲, 等. 山银花对小鼠肠道菌群失衡的调节作用. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(8): 886–892.
- [32] Zhang X, Guo J. Research progress on association of probiotics with intestinal mucosal immunity. *Anim Husb Feed Sci*, 2017, 38(11): 58–64 (in Chinese).
- 张鑫, 郭军. 益生菌与肠道黏膜免疫研究进展. *畜牧与饲料科学*, 2017, 38(11): 58–64.
- [33] Wang YH, Liu MY, Huang F, et al. Research advances on effects of probiotics the regulation of immune function in poultry. *China Poultry*, 2018, 40(19): 45–48 (in Chinese).
- 王一涵, 刘明宇, 黄帆, 等. 益生菌调节家禽免疫机制的研究进展. *中国家禽*, 2018, 40(19): 45–48.
- [34] Liu ZC, Wang XL, Bi DR, et al. Effects of *Bacillus subtilis* TL strain on growth development intestinal environment and health status of weaned piglets. *J Huazhong Agric Univ*, 2018, 37(3): 75–81 (in Chinese).
- 刘志昌, 王喜亮, 毕丁仁, 等. 枯草芽孢杆菌 TL 对断奶仔猪生长发育、肠道环境及健康状况的影响. *华中农业大学学报*, 2018, 37(3): 75–81.
- [35] Tian ZY, Yang L, Li PH, et al. The inflammation regulation effects of *Enterococcus faecium* HDRsEfl on human enterocyte-like HT-29 cells. *Anim Cells Syst*, 2016, 20(2): 70–76.
- [36] Wang JH, Ma CR. The latest research progress of Poultry medicine immune enhancer. *ShuiQin ShiJie*,

- 2016(1): 42–45 (in Chinese).
王军海, 马呈瑞. 禽用中药免疫增强剂的研究进展. 水禽世界, 2016(1): 42–45.
- [37] Xie QX, Zhang JM, Yu JM, et al. Research *Lactobacillus rhamnosus* fermented herbal and *Bacillus subtilis* complex on immune performance, *E. coli* infection of broiler. *China Anim Husband Vet Med*, 2016, 43(6): 1523–1529 (in Chinese).
谢全喜, 张建梅, 于佳民, 等. 鼠李糖乳杆菌发酵中草药复合枯草芽孢杆菌对黄羽肉鸡生长后期免疫性能及大肠杆菌感染的研究. 中国畜牧兽医, 2016, 43(6): 1523–1529.
- [38] Mao N, Cubillos-Ruiz A, Cameron DE, et al. Probiotic strains detect and suppress cholera in mice. *Sci Transl Med*, 2018, 10(445): eaao2586.
- [39] Ren SY, Ding SL, Wang L, et al. Isolation and identification of lactic acid bacterium producing proteinaceous substances with antibacterial property and its antibacterial characteristics. *J Biol*, 2018, 35(3): 34–38 (in Chinese).
任世英, 丁沈利, 王玲, 等. 产蛋白质类抑菌物质乳酸菌的分离鉴定与抑菌特性研究. 生物学杂志, 2018, 35(3): 34–38.
- [40] Jin ML, Yang L, Kang C, et al. *Lactobacillus plantarum* ZN-3 and application thereof: CN, 201710388159.9. 2018-05-18 (in Chinese).
金梅林, 杨丽, 康超, 等. 一株植物乳杆菌 ZN-3 及应用: 中国, 201710388159.9. 2018-05-18.
- [41] Liu JL, Liu Y, Lü HY, et al. Research progress in human symbiotic bacteria and their antibacterial molecules. *Chin J Biotech*, 2018, 34(8): 1316–1325 (in Chinese).
刘俊兰, 刘瑶, 吕慧颖, 等. 人体共生菌及其抗菌分子研究进展. 生物工程学报, 2018, 34(8): 1316–1325.
- [42] Presti I, D’Orazio G, Labra M, et al. Evaluation of the probiotic properties of new *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains and their *in vitro* effect. *Appl Microbiol Biot*, 2015, 99(13): 5613–5626.
- [43] Piewngam P, Zheng Y, Nguyen TH, et al. Pathogen elimination by probiotic *Bacillus* via signalling interference. *Nature*, 2018, 562(7728): 532–537.
- [44] Wang XL, He YC, Li Y, et al. *Enterococcus faecium* XC2 for producing antibacterial substance and screening method and application of *Enterococcus faecium* XC2: CN, 201711406181.8. 2018-05-18 (in Chinese).
王喜亮, 贺宇成, 李越, 等. 一种产抑菌物质的屎肠球菌 XC2 及其筛选方法与应用: 中国, 201711406181.8. 2018-05-18.
- [45] Li Z. Study on the technology about antibacterial probiotics replace feed antibiotic[D]. Tai’an: Shandong Agricultural University, 2012 (in Chinese).
李震. 抑菌微生态制剂替代饲用抗生素技术研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2012.
- [46] Fillion M, Valois-Paillard G, Lorin A, et al. Membrane interactions of synthetic peptides with antimicrobial potential: effect of electrostatic interactions and amphiphilicity. *Probiot Antim Prot*, 2015, 7(1): 66–74.
- [47] Lan Chong ES. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biot*, 2014, 30(2): 351–374.
- [48] Dhanani AS, Bagchi T. i CS24.2 prevents *Escherichia coli* adhesion to HT-29 cells and also down-regulates enteropathogen-induced tumor necrosis factor- α and interleukin-8 expression. *Microbiol Immunol*, 2013, 57(4): 309–315.
- [49] Zhang X, Tang LY, Wu HW, et al. Development of modern research on *Andrographis paniculate*. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2018, 24(18): 222–234 (in Chinese).
张晓, 唐力英, 吴宏伟, 等. 穿心莲现代研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 222–234.
- [50] Wang W, Wei L, Wang XF, et al. Bacteriostatic test *in vitro* of 14 Chinese herbal medicines against common pathogenic bacteria of livestock and poultry. *Henan Science*, 2015, 33(7): 1130–1134 (in Chinese).
王伟, 魏磊, 王学方, 等. 14 种中草药对常见畜禽病原菌的体外抗菌研究. 河南科学, 2015, 33(7): 1130–1134.
- [51] Liu DH. The advancement of microecologicals and its clinical application evaluation. *Evaluat Anal Drug-use Chin Hospit*, 2006, 6(3): 139–142 (in Chinese).
刘东红. 微生态制剂的进展与临床应用评价. 中国医院用药评价与分析, 2006, 6(3): 139–142.
- [52] Xing HC, Li LJ, Xu KJ, et al. Intestinal microflora in rats with ischemia/reperfusion liver injury. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2005, 6(1): 14–21.
- [53] Xue L, He JT, Gao N, et al. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving

- intestinal endotoxemia. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 45176.
- [54] Wang XL, Chen X, Yan T, et al. *Bacillus subtilis* for producing aflatoxin B1 digestive enzyme and application thereof: CN, 201710528185.7. 2018-01-19 (in Chinese).
王喜亮, 陈翔, 晏涛, 等. 一种产黄曲霉素 B1 降解酶的枯草芽孢杆菌及其应用: 中国, 201710528185.7. 2018-01-19.
- [55] Tian MX, Liu WL. Research progress of liver injury cured by Chinese herb. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2015, 17(4): 125–129 (in Chinese).
田梦曦, 刘玉兰. 肝损伤中药治疗研究进展. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(4): 125–129.
- [56] Wang YC. Study on the clinical application of artemisia scoparia. waldst et kit decoction in the treatment of chronic viral hepatitis B based on data mining[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018 (in Chinese).
王羿今. 基于数据挖掘对茵陈蒿汤治疗慢性乙型肝炎病毒性肝炎临床应用规律研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [57] Pan HQ, Zhang YD, Xiao JS. Study on the application of *Bacillus* probiotics used in antibiotic-free breeding. *China Feed*, 2019(3): 50–56 (in Chinese).
潘慧青, 张炎达, 肖建设. 饲用益生芽孢杆菌在畜禽无抗养殖中的应用研究. *中国饲料*, 2019(3): 50–56.
- [58] DeLegge MH. Enteral feeding. *Curr Opin Gastroen*, 2008, 24(2): 184–189.
- [59] Jin SY, Liu Y, Chang J, et al. Effect of Chinese herb fermented with compound probiotics on production performance and serum biochemical indexes of lactating sows. *Chin J Vet Sci*, 2018, 38(9): 1783–1787 (in Chinese).
金顺义, 刘洋, 常娟, 等. 复合益生菌发酵中草药对泌乳母猪生产性能和血清生化指标的影响. *中国兽医学报*, 2018, 38(9): 1783–1787.
- [60] Yitbarek A, Taha-Abdelaziz K, Hodgins DC, et al. Gut microbiota-mediated protection against influenza virus subtype H9N2 in chickens is associated with modulation of the innate responses. *Sci Rep*, 2018, 8: 13189.
- [61] Wang DH. Antiviral effect and immune regulation mechanism of intestinal probiotics to enterovirus infection[D]. Xianyang: Northwest A & F University, 2016 (in Chinese).
王大会. 猪源益生菌对宿主肠道病毒的抗病毒作用研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2016.
- [62] Wang ZQ, Ma LJ, Zhou HJ, et al. Research progress on antitumor effect and mechanism of probiotics. *Int J Stomatol*, 2017, 44(6): 636–641 (in Chinese).
王志强, 马丽娟, 周海静, 等. 益生菌抗肿瘤作用及其机制的研究进展. *国际口腔医学杂志*, 2017, 44(6): 636–641.
- [63] Wang AY, Shen Y, Zhong JQ, et al. Review research on tumor prevention of probiotics. *Chin Pharm Bull*, 2018, 34(3): 312–315 (in Chinese).
王爱云, 沈颖, 仲金秋, 等. 益生菌预防肿瘤作用研究进展. *中国药理学通报*, 2018, 34(3): 312–315.
- [64] Liong MT. Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: postulated mechanisms and *in-vivo* evidence. *Int J Mol Sci*, 2008, 9(5): 854–863.
- [65] Quan CS, Liu J, Zhou W, et al. Isolation, purification and antitumor activity of Bacillomycin D from *Bacillus amyloliquefaciens* Q-426. *Chin J Biotech*, 2018, 34(2): 235–245 (in Chinese).
权春善, 刘静, 周伟, 等. 解淀粉芽孢杆菌 Q-426 Bacillomycin D 的分离纯化及其抗肿瘤活性. *生物工程学报*, 2018, 34(2): 235–245.
- [66] Zhang XL, Wu YF, Song QM, et al. Research progress on the hypolipidemic effect of probiotics. *Chin Dairy Ind*, 2015, 43(5): 27–31, 64 (in Chinese).
张晓磊, 武岩峰, 宋秋梅, 等. 益生菌降血脂作用的研究进展. *中国乳品工业*, 2015, 43(5): 27–31, 64.
- [67] Xie N. Study of the cholesterol-lowering ability *in vitro* and *in vivo* of two Lactobacilli strains and the related mechanisms[D]. Changsha: Central South University, 2011 (in Chinese).
谢宁. 两株乳酸杆菌对高脂饮食大鼠胆固醇影响及相关机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2011.
- [68] Wang W, Cui LH. Advances in intestinal microecology and its therapeutic effect on diarrhea. *Academ J Pla Chin Med School*, 2016, 37(7): 813–816 (in Chinese).
王巍, 崔立红. 肠道微生态及微生态制剂对腹泻治疗作用的研究进展. *解放军医学院学报*, 2016, 37(7): 813–816.
- [69] Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 2004, 38(S6): S104–S106.
- [70] Chen FY, Wang JH, Zhang DH, et al. Traditional Chinese medicinal microbial ecological preparation

for preventing diarrhea of calf and method for preparing traditional Chinese medicinal microbial ecological preparation: CN, 201710331028.7. 2017-07-18 (in Chinese).

陈付英, 王金合, 张丁华, 等. 一种预防犊牛腹泻的中药微生态制剂及其制备方法: 中国, 201710331028.7. 2017-07-18.

- [71] Chen B, Liu LX, Zhang ZX, et al. Study on eliminating groupshift stress effect of *Bacillus subtilis* natto to *Cygnus columbianus*. J Anhui Agri Sci, 2016, 44(25): 122–123, 126 (in Chinese).
陈斌, 刘立贤, 张占侠, 等. 纳豆芽孢菌剂消除小天鹅转群应激的研究. 安徽农业科学, 2016, 44(25): 122–123, 126.
- [72] Zhang YD, Pan HQ, Yang RP, et al. Feed *Enterococcus faecalis* and livestock and poultry heat stress control microecological preparation and preparation method thereof: CN, 201710559483.2. 2017-11-10 (in Chinese).
张炎达, 潘慧青, 杨荣平, 等. 一种饲用粪肠球菌、防治畜禽热应激的微生态制剂及其制备方法: 中国, 201710559483.2. 2017-11-10.
- [73] Zhang PW, Yan T, Wang XL, et al. Effects of *Bacillus subtilis* HDRaBS1 on alleviating heat stress of laying hens. J Huazhong Agric Univ, 2016, 35(2): 77–82 (in Chinese).
张盼望, 晏涛, 王喜亮, 等. 益生枯草芽孢杆菌 HDRaBS1 缓解蛋鸡热应激效果. 华中农业大学学报, 2016, 35(2): 77–82.
- [74] Zhang PW, Yan T, Wang XL, et al. Probiotic mixture ameliorates heat stress of laying hens by enhancing intestinal barrier function and improving gut microbiota. Ital J Anim Sci, 2017, 16(2): 292–300.
- [75] Gao PF, Ma C, Sun Z, et al. Feed-additive probiotics accelerate yet antibiotics delay intestinal microbiota maturation in broiler chicken. Microbiome, 2017, 5: 91.
- [76] Zhou XH, Li W, Liu H. Effect of *Bacillus subtilis* microecological probiotics on livestock breeding. J Hebei Univ Sci Technol, 2016, 37(5): 503–508 (in Chinese).
周晓辉, 李威, 刘浩. 枯草芽孢杆菌微生态制剂在禽畜养殖中的作用. 河北科技大学学报, 2016, 37(5): 503–508.
- [77] Zhao PY, Kim IH. Effect of direct-fed microbial on growth performance, nutrient digestibility, fecal noxious gas emission, fecal microbial flora and diarrhea score in weanling pigs. Anim Feed Sci Tech, 2015, 200: 86–92.
- [78] Liu F, Han CY, Liu CY, et al. Progress of microbial fermentation Chinese medicine feed additive. Amino Acids & Biotic Resources, 2014, 36(2): 18–22 (in Chinese).
刘锋, 韩春杨, 刘翠艳, 等. 微生物发酵中药饲料添加剂的研究进展. 氨基酸和生物资源, 2014, 36(2): 18–22.
- [79] Liu H, Li XM, Gao YC, et al. Studies on Chinese medicinal herb and microecologies on improving the environment of henhouse. Southwest China J Agri Sci, 2008, 21(4): 1156–1159 (in Chinese).
刘辉, 李祥明, 高迎春, 等. 中药植物和微生态制剂对鸡舍环境优化作用的研究. 西南农业学报, 2008, 21(4): 1156–1159.
- [80] Zhang WM, Wang HF, Liu JX. Mechanism of action of probiotic function of *Lactobacilli*. Chin J Anim Nutrit, 2012, 24(3): 389–396 (in Chinese).
章文明, 汪海峰, 刘建新. 乳酸杆菌益生作用机制的研究进展. 动物营养学报, 2012, 24(3): 389–396.
- [81] Wang LB, Sun LN. Research progress of *Bacillus subtilis* action mechanism and application in breeding industry. Feed Rev, 2015(1): 35–38 (in Chinese).
王利宾, 孙利娜. 枯草芽孢杆菌作用机制及其在养殖业中的应用研究进展. 饲料博览, 2015(1): 35–38.
- [82] Xu YF. Research progress on application of *Bacillus licheniformis* in aquaculture. Journal of Fisheries Research, 2018, 40(1): 83–88 (in Chinese).
徐亚飞. 地衣芽孢杆菌在水产养殖中的应用研究进展. 渔业研究, 2018, 40(1): 83–88.
- [83] Guo QF, Chen L, Ma JW. Research advances in the probiotics mechanism and application of *Bacillus coagulans*. Food Res Develop, 2018, 39(18): 208–213 (in Chinese).
郭庆丰, 陈林, 马经纬. 凝结芽孢杆菌益生机制及应用研究进展. 食品研究与开发, 2018, 39(18): 208–213.
- [84] Li K, Li XW, He WM, et al. Application of microecological preparations of Chinese medicine in animal production. Anim Husband Vet Med, 2017, 49(12): 128–133 (in Chinese).
李昆, 李筱雯, 何维敏, 等. 中药微生态制剂在畜牧生产中的应用. 畜牧与兽医, 2017, 49(12): 128–133.
- [85] Xu YH, Yang HX, Zhang LL, et al. High-throughput

- sequencing technology to reveal the composition and function of cecal microbiota in Dagu chicken. *BMC Microbiol*, 2016, 16: 259.
- [86] Zhernakova A, Kurilshikov A, Jan Bonder M, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, 2016, 352(6285): 565–569.
- [87] Zeng BH, Wei H. Establishment of a highly effective large-scale germ-free animal efficiency research and application system in China. *Acta Laborator Anim Sci Sin*, 2017, 25(6): 648–653 (in Chinese).
曾本华, 魏泓. 建立我国规模化无菌动物高效研究应用体系. *中国实验动物学报*, 2017, 25(6): 648–653.
- [88] Li HW, Li ZH, Zhu Q, et al. Effects of dietary supplementation with herb residues and fermented herb residues on reproductive performance of sows and growth performance of their offspring. *Chin J Anim Nutrit*, 2017, 29(1): 257–263 (in Chinese).
李华伟, 黎智华, 祝倩, 等. 饲料添加中药渣和发酵中药渣对母猪繁殖性能与子代发育的影响. *动物营养学报*, 2017, 29(1): 257–263.
- [89] Chi XL, Xu C, Zhang X, et al. Research progress of solid-state fermentation in traditional Chinese medicine processing. *Biotechnol Bus*, 2018(3): 31–35 (in Chinese).
迟晓丽, 许超, 张潇, 等. 固态发酵在中药炮制中的研究进展. *生物产业技术*, 2018(3): 31–35.
- [90] Cai HB, Li HF, Gao XJ, et al. Application status and development prospect of probiotics for animal breeding. *J Anhui Agri Sci*, 2013, 41(25): 10351–10352.
蔡洪斌, 李慧芬, 高先军, 等. 饲用微生态制剂的应用现状与发展前景. *安徽农业科学*, 2013, 41(25): 10351–10352.
- [91] Wang JH, Liu SW, Xiao S, et al. Modern biotechnology and feeding probiotics. *J Microbiol*, 2015, 35(2): 1–8 (in Chinese).
王际辉, 刘诗文, 肖珊, 等. 现代生物技术与饲用微生态制剂. *微生物学杂志*, 2015, 35(2): 1–8.
- [92] Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, 2018, 174(6): 1388–1405.e21.
- [93] Foligné B, Daniel C, Pot B. Probiotics from research to market: the possibilities, risks and challenges. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(3): 284–292.
- [94] Liu Y, Tang XY, Liu Y, et al. Research progress on breeding of yeast strains for alcoholic fermentation by evolutionary engineering. *China Brew*, 2016, 35(11): 26–30 (in Chinese).
柳洋, 汤晓玉, 刘义, 等. 进化工程选育乙醇发酵酵母菌株研究进展. *中国酿造*, 2016, 35(11): 26–30.
- [95] Chen H, Chen SW, Li CN, et al. Response surface optimization of lyoprotectant for *Lactobacillus bulgaricus* during vacuum freeze-drying. *Prep Biochem Biotech*, 2015, 45(5): 463–475.
- [96] Rodklongtan A, La-Ongkham O, Nitisinprasert S, et al. Enhancement of *Lactobacillus reuteri* KUB-AC5 survival in broiler gastrointestinal tract by microencapsulation with alginate-chitosan semi-interpenetrating polymer networks. *J Appl Microbiol*, 2014, 117(1): 227–238.
- [97] Archacka M, Białas W, Dembczyński R, et al. Method of preservation and type of protective agent strongly influence probiotic properties of *Lactococcus lactis*: a complete process of probiotic preparation manufacture and use. *Food Chem*, 2019, 274: 733–742.
- [98] Wang ZH, Pan KC, Bao XY. Evaluation of application of recombinant *Bacillus subtilis* expressing *Salmonella pullorum* *OmpC* gene in broiler chickens. *Anim Husband Vet Med*, 2017, 49(8): 84–87 (in Chinese).
王振华, 潘康成, 包小玉. 外膜蛋白 *OmpC* 在枯草芽孢杆菌中的分泌表达及重组活菌制剂在肉鸡上的应用. *畜牧与兽医*, 2017, 49(8): 84–87.
- [99] Wang DM, Geng XN, Zhao BH. Research progress on the application of animal's micro-ecological agent. *Anim Husband Feed Sci*, 2010, 31(2): 54–57 (in Chinese).
王冬梅, 耿晓娜, 赵宝华. 饲用微生态制剂的应用研究进展. *畜牧与饲料科学*, 2010, 31(2): 54–57.
- [100] 中华人民共和国农业农村部[EB/OL]. [2019-03-21]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201804/t20180420_6140711.htm.

(本文责编 陈宏宇)