

植物乳杆菌 CCFM8661 增强小鼠免疫力的功能评价

陈 峰¹, 马微微², 于雷雷¹, 翟齐啸¹, 田丰伟^{*1}

(1. 江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214122; 2. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: 为了通过动物实验评价植物乳杆菌 (*Lactiplantibacillus plantarum*) CCFM8661 的免疫调节功能, 作者采用 120 只雄性 BALB/c 小鼠, 分别灌胃植物乳杆菌 CCFM8661 (低、中、高 3 个剂量) 或安慰剂 30 d。之后采用以下方法综合评估植物乳杆菌 CCFM8661 调节小鼠免疫力的功效: 小鼠脾淋巴细胞转化实验及迟发型变态反应 (delayed type hypersensitivity, DTH) 实验评价小鼠细胞免疫功能; 血清溶血素生成实验及抗体生成细胞检测实验评价小鼠体液免疫功能; 碳廓清实验及腹腔巨噬细胞吞噬荧光微球实验评价小鼠单核-巨噬细胞功能; 自然杀伤 (nature-killer, NK) 细胞活性检测评估小鼠 NK 细胞功能。结果显示, 植物乳杆菌 CCFM8661 可明显增强小鼠迟发型变态反应的耳肿胀程度、提升小鼠脾淋巴细胞的增殖水平、促进小鼠血清溶血素的生成、提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力及机体碳处理能力。研究结果表明植物乳杆菌 CCFM8661 具有增强小鼠免疫力的作用, 为其实际应用提供理论依据。

关键词: 益生菌; 植物乳杆菌; 免疫力; 细胞免疫; 体液免疫

中图分类号: R 151.3 文章编号: 1673-1689(2024)05-0037-07 DOI: 10.12441/spyswjs.20221120001

Functional Evaluation of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 for Enhancing Immunity in Mice

CHEN Feng¹, MA Weiwei², YU Leilei¹, ZHAI Qixiao¹, TIAN Fengwei^{*1}

(1. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China)

Abstract: This study aims to evaluate the immunomodulatory function of *Lactiplantibacillus plantarum* (*L. plantarum*) CCFM8661 through animal experiments. A total of 120 male BALB/c mice were administrated with low, medium, and high doses of *L. plantarum* CCFM8661 or placebo by gavage for 30 d. The immunomodulatory capacity of *L. plantarum* CCFM8661 in mice was comprehensively evaluated by a series of experiments, including mouse splenic lymphocyte transformation and delayed type hypersensitivity (DTH) experiments to evaluate cellular immune function of the mice, serum hemolysin production assay and antibody-producing cell detection assay to assess humoral immune function of the mice, carbon clearance test and peritoneal macrophage swallowing fluorescent microspheres test to evaluate the monocyte-macrophage function of the mice,

收稿日期: 2022-11-20

修回日期: 2022-12-29

基金项目: 江苏省重点研发计划(社会发展)项目(BE2021623); 江苏省自然科学基金优秀青年基金项目(BK20220155)。

* 通信作者: 田丰伟(1976—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事食品微生物学和食品生物技术研究。

E-mail: fwtian@jiangnan.edu.cn

and natural killer (NK) cell activity assessment to evaluate the NK cell function of the mice. The results showed that *L. plantarum* CCFM8661 significantly enhanced the degree of ear swelling in the DTH response, increased the proliferation level of mouse spleen lymphocytes, promoted the production of serum hemolysin, and improved the phagocytosis capacity of peritoneal macrophages and carbon clearance capacity in the mice. These results indicated the capacity of *L. plantarum* CCFM8661 to enhance the immunity of mice, providing a theoretical basis for its practical application.

Keywords: probiotics, *Lactiplantibacillus plantarum*, immunity, cellular immunity, humoral immunity

20 世纪初,益生菌的概念被提出,定义为“活的微生物,当给予足够的剂量时,有助于宿主的健康”^[1]。益生菌是人类肠道的一部分,具有维持肠道微生物平衡、产生有益代谢物等作用,在维护人类健康方面发挥着重要的作用^[2]。例如,益生菌在抗癌、抗肥胖、抗糖尿病及慢性炎症性疾病的治疗等方面发挥作用。近年来,益生菌可以提高免疫力的报道越来越多,人类的免疫系统包含先天性免疫和适应性免疫。与适应性免疫相比,先天性免疫的功能不需要通过后天的发育来调节,而是作为一个初始的免疫屏障来抵抗外来的有害物质^[3];适应性免疫则是随着生长发育逐渐完善的,通过 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及抗原呈递细胞之间紧密的相互调节作用,可以更精确地识别自我和非自我抗原,并促进免疫记忆的产生,实现宿主免疫平衡和病原体特异性免疫作用^[4]。机体免疫与人体健康息息相关,机体免疫功能强大,可以使人体对病毒、致病菌等具有更强的抵抗力。益生菌可通过干预肠道屏障、免疫蛋白等方式调节人类的免疫系统。

植物乳杆菌作为一种常见的益生菌,具备多种优良特性:1)具有很强的生态适应性和代谢适应性,在发酵食品、肉类、植物和哺乳动物的胃肠道等都有分布^[5];2)可产生有益物质,如有机酸^[6]、抗菌肽^[7]、多糖^[8]及维生素^[9]等物质;3)具备较高的安全性^[10]等。近年来,有关植物乳杆菌的益生功能相继被报道,如缓解肠道疾病^[11]、减除有害因子^[12]及抵御致病菌感染^[13]等。植物乳杆菌属于乳杆菌属,在我国已经被批准应用在食品领域^[14]。种种证据表明,植物乳杆菌可以很好地应用到特殊食品领域。

植物乳杆菌 CCFM8661 具有缓解铅毒性^[15-16]、缓解苯并芘毒性^[17]及抗氧化应激^[18]等功能,同时植物乳杆菌 CCFM8661 也具有调节免疫的作用^[19]。植

物乳杆菌 CCFM8661 已经应用于酸奶、果汁等食品中^[20-22],有良好的安全性及实用性,是日常膳食的良好补充。作者对植物乳杆菌 CCFM8661 开展进一步探究,评价其对机体免疫的影响,为其实际应用(如调节免疫微生态制剂的开发)提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

1.1.1 主要材料 植物乳杆菌 CCFM8661: 保藏于江南大学食品生物技术中心; YAC-1 (CL-0246) 细胞: 武汉普诺赛生命科技公司; 实验动物: 18~22 g 的 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠, 购自斯贝福(苏州)生物技术有限公司。动物饲养于江南大学国家功能食品工程技术研究中心实验动物中心。动物实验已获江南大学实验动物管理与动物福利伦理委员会批准, 编号分别为 JN.No20220315c1200430[001] 和 JN.No2022 0530b0960905[164]。

1.1.2 主要试剂 绵羊红细胞(SRBC)、豚鼠血清: 北京索莱宝公司; 胎牛血清、RPMI 1640 培养液: 赛默飞世尔科技(中国)公司; 印度墨汁: 上海源叶生物科技有限公司; 乳酸脱氢酶细胞毒性检测试剂盒、噻唑蓝(Thiazolyl Blue, MTT): 碧云天生物技术有限公司; Hank's 平衡盐溶液(10×)、刀豆蛋白 A(Con A)、2,4-二硝基氟苯(DNFB)、羧酸盐改性聚苯乙烯乳胶珠(荧光红): Sigma 试剂公司。

1.2 仪器与设备

全自动高压灭菌锅(TOMY SX-700): 上海鼎谦生物公司; 全波长多功能自动酶标仪(MULTISCAN GO)、二氧化碳培养箱: Thermo Fisher 公司; 电子天平(PB3002-N)、pH 计(FE20): 上海梅特勒-托利多公司; 超净工作台(SW-CJ-1FD): 苏州安泰公司。

1.3 实验方法

1.3.1 实验动物处理 120 只小鼠初期在饲养环境适应 1 周,适应后随机分为 3 组,开展免疫调节实验,见表 1。

1.3.2 免疫力功能评价 参考《保健食品功能检验与评价方法(2022 年版)(征求意见稿)》^[23]及《增强免疫力功能评价方法(征求意见稿)及修订说明》,共计 7 个实验用于功能评价。其中,细胞免疫功能评价中,Con A 诱导的小鼠脾淋巴细胞转化实验采用 MTT 法,迟发型变态反应采用耳肿胀法;体液免疫功能评价中,抗体生成细胞检测采用改良法,血

清溶血素的测定采用半数溶血值法;单核-巨噬细胞功能评价采用碳廓清实验及巨噬细胞吞噬荧光微球实验;NK 细胞活性测定采用乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH)法。

1.3.3 数据处理与分析 实验数据以平均值±标准差表示,采用 SPSS 26.0 进行分析。进行方差齐性检验,计算 *F* 值评价组间差异性,*F*<0.05 表明各组无显著性差异,*F*≥0.05 时通过 LSD (least significant difference)法进行组间比较,分析各组具体差异程度;采用 GraphPad Prism 8.0.2 进行作图。

表 1 植物乳杆菌 CCFM8661 的免疫调节实验

Table 1 Immunoregulation experiment of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661

组别	描述	处理	数量/只	实验
1	空白对照 1	生理盐水 0.2 mL 灌胃 30 d	10	小鼠碳廓清实验 小鼠脾淋巴细胞转化实验 NK 细胞活性测定
	低剂量组 1	益生菌 5×10 ⁶ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	
	中剂量组 1	益生菌 5×10 ⁷ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	
	高剂量组 1	益生菌 5×10 ⁸ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	
2	空白对照 2	生理盐水 0.2 mL 灌胃 30 d	10	迟发型变态反应实验(DTH)
	低剂量组 2	益生菌 5×10 ⁶ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	
	中剂量组 2	益生菌 5×10 ⁷ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	
	高剂量组 2	益生菌 5×10 ⁸ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	
3	空白对照 3	生理盐水 0.2 mL 灌胃 30 d	10	血清溶血素的测定 小鼠腹腔巨噬细胞吞噬能力检测 抗体生成细胞检测
	低剂量组 3	益生菌 5×10 ⁶ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	
	中剂量组 3	益生菌 5×10 ⁷ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	
	高剂量组 3	益生菌 5×10 ⁸ CFU/d,0.2 mL 灌胃 30 d	10	

2 结果与分析

2.1 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠体质量、脏器的影响

脾脏富含 B 细胞和浆细胞,对免疫系统中吞噬作用的发挥具有重要影响,胸腺则与 T 淋巴细胞的发育、分化和成熟密切相关。脾脏和胸腺的改变,能

够一定程度上反映机体免疫功能的变化^[24]。在植物乳杆菌 CCFM8661 灌胃 30 d 后,观察其对小鼠体质量、脾脏及胸腺的影响,结果见表 2。植物乳杆菌 CCFM8661 干预的 3 个实验组与空白对照组小鼠的体质量变化、脏器体质量比值均无显著差异,这表明植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠体质量变化、脏器体质量比值无影响。

表 2 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠体质量、脏器的影响

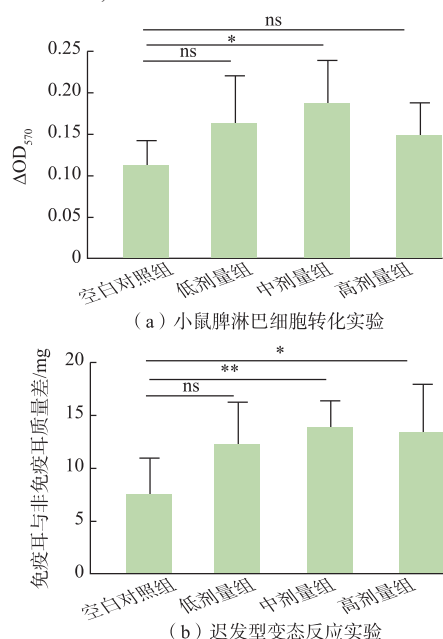
Table 2 Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 on body weight and organs of mice

组别	初始体质量/g	终末体质量/g	体质量增幅/%	脾脏体质量比值	胸腺体质量比值
空白对照组	20.93±0.86	24.88±0.77	18.98±4.11	0.004 4±0.000 4	0.002 0±0.000 6
低剂量组	20.80±0.39	24.46±1.85	17.50±7.41	0.004 8±0.000 6	0.002 0±0.000 3
中剂量组	20.96±0.53	24.79±0.63	18.66±3.60	0.004 7±0.000 5	0.002 2±0.000 5
高剂量组	21.02±0.47	24.83±2.15	18.14±9.89	0.005 3±0.001 6	0.002 3±0.001 0

2.2 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠细胞免疫功能的影响

免疫反应是高度协调的、涉及多种细胞类型和可溶性因子的反应,包括体液免疫和细胞免疫。这两种免疫各有侧重:体液免疫通过阻止病原体进入靶细胞来预防感染,细胞免疫则通过清除受感染的细胞来实现免疫保护^[25]。在免疫系统中,细胞免疫除了参与清除感染细胞和对肿瘤细胞的免疫应答之外,还与体液免疫调节、迟发型变态反应及免疫排斥等相关,是免疫防护的重要力量。作者通过比较空白组与益生菌受试组的小鼠脾淋巴细胞在受到刺激后的增殖、转化能力强弱及 DNFB 诱导的小鼠超敏反应强弱,来评价植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠细胞免疫功能的影响。

由图 1 可知,脾淋巴细胞转化方面,通过分解 MTT 检测光密度值发现,与空白对照组相比较,中剂量干预组(5×10^7 CFU/d)的细胞增殖有显著性提高($P < 0.05$);对于迟发型变态反应,通过 DNFB 刺激小鼠发现,中、高(5×10^8 CFU/d)剂量干预组中同一小鼠免疫耳与非免疫耳的质量差都显著增加,表现出更加严重的超敏反应。由结果可知,每日灌胃适当剂量的植物乳杆菌 CCFM8661 可有效增强小鼠细胞免疫功能,刺激小鼠细胞免疫功能发挥作用。



* 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.01$, ns 表示无显著性差异。

图 1 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠细胞免疫的影响

Fig. 1 Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 on cellular immunity in mice

2.3 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠体液免疫功能的影响

体液免疫是以 B 细胞及其抗体 (免疫球蛋白) 来发挥作用的一种免疫机制。当 B 细胞表面的免疫球蛋白与特异性抗原结合时, B 细胞受到激活, 启动增殖、分化过程, 最终形成效应 B 细胞 (浆细胞) 或者记忆 B 细胞。两种细胞各具功能: 效应 B 细胞负责产生抗体, 通过抗体对入侵机体的抗原进行清除, 且效应 B 细胞可以迁移到骨髓, 在抗原被清除后的数年内它们仍可以产生抗体; 记忆 B 细胞虽然不能产生抗体, 但是可以留下抗原的“记忆”, 在抗原再次入侵时可快速增殖分化成浆细胞, 进而产生抗体, 实现对宿主的保护。作者通过抗体生成细胞检测和血清溶血素测定来评价植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠体液免疫功能的影响。

与空白对照组相比, 中、高剂量组小鼠的血清溶血素水平有显著性提高, 结果见表 3。摄入一定剂量的植物乳杆菌 CCFM8661, 可对小鼠的体液免疫功能产生有益影响。

表 3 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠体液免疫功能的影响
Table 3 Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 on humoral immune function in mice

组别	剂量/ (CFU/d)	全脾细胞中溶血 空斑数/($\times 10^6$ 个)	半数溶血值 HC ₅₀
空白对照组	—	16.67 $\pm$ 4.97	7.72 $\pm$ 3.63
低剂量组	5×10^6	15.33 $\pm$ 3.33	12.05 $\pm$ 2.21
中剂量组	5×10^7	16.17 $\pm$ 2.86	14.33 $\pm$ 6.54 *
高剂量组	5×10^8	14.57 $\pm$ 2.64	14.75 $\pm$ 3.80 *

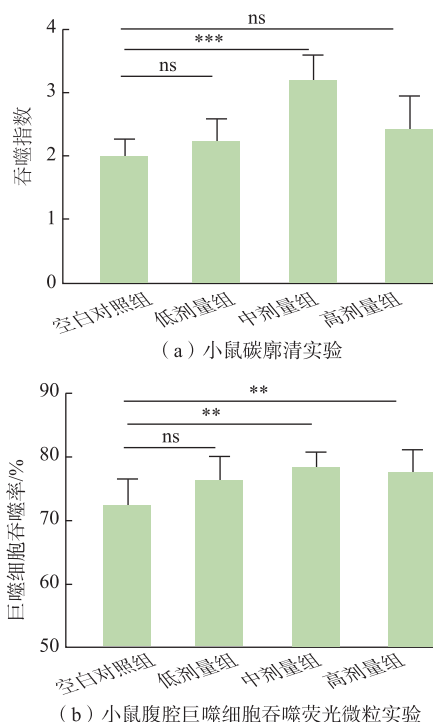
注: 与空白对照组相比, * 表示 $P < 0.05$ 。

2.4 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠单核-巨噬细胞功能的影响

单核-巨噬细胞系统被定义为一种细胞谱系, 包括骨髓前体细胞产生的血单核细胞和组织巨噬细胞^[26]。单核-巨噬细胞具有吞噬和消化异物或自身衰老、损伤细胞的作用, 是机体重要的免疫细胞; 研究证明, 单核细胞和巨噬细胞是组织稳态和免疫反应的关键因素^[27-28]。作者通过比较空白组与益生菌受试组小鼠的机体碳处理能力及巨噬细胞吞噬能力来评价植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠单核-巨噬细胞功能的影响。

图 2 显示, 与空白对照组相比, 每天灌胃 5×10^7 CFU (中剂量组) 植物乳杆菌 CCFM8661 的小鼠的碳

廓清吞噬指数有显著性提高($P<0.001$);而在巨噬细胞吞噬荧光微球实验中,按 5×10^7 CFU/d 及 5×10^8 CFU/d 的剂量灌胃的中、高剂量组与空白对照组相比,吞噬了荧光微球的细胞比例都有显著增加($P<0.01$),表明小鼠巨噬细胞的吞噬能力显著增强。由结果可知,植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠的单核-巨噬细胞功能有促进作用。



** 表示 $P<0.01$, *** 表示 $P<0.001$, ns 表示无显著性差异。

图2 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠单核-巨噬细胞功能的影响

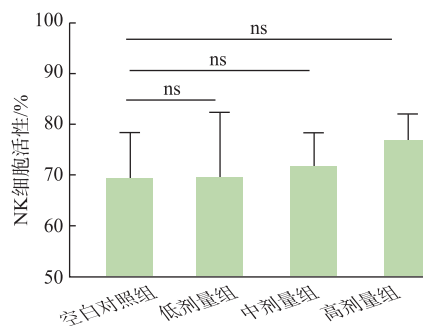
Fig. 2 Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 on monocyte-macrophage function in mice

2.5 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠 NK 细胞活性的影响

NK 细胞是多功能的免疫细胞,对人体的免疫保护具有重要作用。NK 细胞能够对“入侵者”迅速做出反应,在未预先免疫的情况下实现对抗原的杀伤,而不需要像 T 细胞那样有“启动”期;并且, NK 细胞的作用发挥与特异性免疫应答等无关,其可通过细胞表面的杀伤性免疫球蛋白样受体单独识别非自身组织的抗原,并通过分泌细胞毒性颗粒及细胞因子发挥杀伤作用。通常情况下, NK 细胞不具备免疫活性,而是处于一种休眠状态,但是在受到抗原刺激时,就会迅速分布到靶向部位,并分泌杀伤

物质攻击抗原。增强 NK 细胞的活性,对机体的免疫具有重要意义。作者通过 NK 细胞活性测定来评价植物乳杆菌 CCFM8661 对 NK 细胞的影响。

图 3 显示,与空白对照组相比,所有菌株灌胃组的 NK 细胞活性均无显著性差异。由此可知,植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠 NK 细胞活性无明显影响。



ns 表示无显著性差异。

图3 植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠 NK 细胞活性的影响
Fig. 3 Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 on NK cell activity in mice

3 结语

免疫是保持机体健康所必需的。机体依靠免疫功能,识别并清除进入人体的抗原物质(如病原微生物、有毒有害异物等)或人体自身所产生的损伤、突变细胞等,维持人体内环境的稳态。而当人体免疫功能衰弱时,机体就无法及时、有效地清除有害因素,从而导致疾病的发生,严重影响人们的正常生活和工作。

该研究结果表明,植物乳杆菌 CCFM8661 具有增强免疫力的功能,具体表现在以下 3 个方面。1)迟发型变态反应(耳肿胀法)实验结果显示,中剂量组(5×10^7 CFU/d)和高剂量组(5×10^8 CFU/d)小鼠超敏反应显著增强,Con A 诱导的小鼠脾淋巴细胞转化实验显示,植物乳杆菌 CCFM8661 中剂量组的小鼠脾淋巴细胞增殖能力显著增强,这表明植物乳杆菌 CCFM8661 具有增强小鼠细胞免疫的功能。2)血清溶血素测定实验结果显示,实验的中、高两个剂量组小鼠血清溶血素的生成显著提高,表明植物乳杆菌 CCFM8661 具有增强小鼠体液免疫的作用。3)碳廓清实验显示,中剂量组小鼠机体碳处理能力显著增强;巨噬细胞吞噬荧光微球实验显示,中剂量组和高剂量组结果呈阳性,其细胞吞噬能力显著提高;这两个实验的结果表明,植物乳杆菌

CCFM8661 具有增强小鼠单核-巨噬细胞功能的作用。

植物乳杆菌具有调节免疫力的作用,可激活免疫细胞产生细胞因子、促进免疫细胞的增殖分化^[29],也可通过增强肠道屏障功能来调节免疫。益生菌增强免疫力的机制可能涉及两个方面。1)调节肠道菌群。肠道微生物对人的先天性免疫和适应性免疫的发育、平衡具有重要作用:人出生时,肠道微生物与人体免疫系统就建立起了联系,且在生命初期,两者间还存在着动态关系;同时,肠道微生物与各种免疫细胞(如调节性 T 细胞、肠道特异性 B 细胞等)存在着密切关系;此外,其还具有抵御病原微生物入侵的作用^[2,30]。益生菌则可通过调节肠道微生物,

进而调节机体免疫。2)通过菌体代谢产生的营养物质或者有益菌体成分来调节免疫。益生菌可产生或促进产生可调节免疫的物质——短链脂肪酸,短链脂肪酸具有增强肠道上皮屏障、调节先天免疫细胞的作用;同时,益生菌的菌体成分,如脂磷壁酸、肽聚糖等也具有调节免疫的作用^[31-32]。植物乳杆菌 CCFM8661 具有增强免疫的功能可能与肠道微生物的调节或者益生菌产生的有益物质相关。

综上所述,植物乳杆菌 CCFM8661 可改善小鼠的细胞免疫功能、体液免疫功能和单核-巨噬细胞功能,有效增强机体免疫力。本研究的发现可为益生菌植物乳杆菌 CCFM8661 的应用提供理论依据。

参考文献:

- [1] KUMAR R, SOOD U, GUPTA V, et al. Recent advancements in the development of modern probiotics for restoring human gut microbiome dysbiosis[J]. **Indian Journal of Microbiology**, 2020, 60(1): 12-25.
- [2] WANG X Z, ZHANG P, ZHANG X. Probiotics regulate gut microbiota: an effective method to improve immunity[J]. **Molecules**, 2021, 26(19): 6076.
- [3] TURVEY S E, BROIDE D H. Innate immunity[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2010, 125(S2): S24-S32.
- [4] BONILLA F A, OETTGEN H C. Adaptive immunity[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2010, 125(S2): S33-S40.
- [5] FILANNINO P, DE ANGELIS M, DI CAGNO R, et al. How *Lactobacillus plantarum* shapes its transcriptome in response to contrasting habitats[J]. **Environmental Microbiology**, 2018, 20(10): 3700-3716.
- [6] ZHOU Q Q, GU R C, LI P, et al. Anti-Salmonella mode of action of natural L-phenyl lactic acid purified from *Lactobacillus plantarum* ZJ316[J]. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 2020, 104(12): 5283-5292.
- [7] WU A J, FU Y Q, KONG L Y, et al. Production of a class IIb bacteriocin with broad-spectrum antimicrobial activity in *Lactiplantibacillus plantarum* RUB1[J]. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, 2021, 13(6): 1820-1832.
- [8] SONG Y L, SUN M Y, FENG L, et al. Antibiofilm activity of *Lactobacillus plantarum* 12 exopolysaccharides against *Shigella flexneri*[J]. **Applied and Environmental Microbiology**, 2020, 86(15): e00694-20.
- [9] ZAGO M, SCALTRITI E, BONVINI B, et al. Genomic diversity and immunomodulatory activity of *Lactobacillus plantarum* isolated from dairy products[J]. **Beneficial Microbes**, 2017, 8(4): 597-604.
- [10] LIU Y W, LIONG M T, TSAI Y C. New perspectives of *Lactobacillus plantarum* as a probiotic: the gut-heart-brain axis[J]. **Journal of Microbiology**, 2018, 56(9): 601-613.
- [11] YANG B, YUE Y, CHEN Y, et al. *Lactobacillus plantarum* CCFM1143 alleviates chronic diarrhea via inflammation regulation and gut microbiota modulation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. **Frontiers in Immunology**, 2021, 12: 746585.
- [12] ZHAI Q X, LIU Y, WANG C, et al. Increased cadmium excretion due to oral administration of *Lactobacillus plantarum* strains by regulating enterohepatic circulation in mice[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2019, 67(14): 3956-3965.
- [13] HIRANO S, YOKOTA Y, EDA M K, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* tennozu-SU2 on *Salmonella typhimurium* infection in human enterocyte-like HT-29-luc cells and BALB/c mice[J]. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, 2017, 9(1): 64-70.
- [14] 应聪萍, 陈卫, 张灏, 等. 一株 *Bifidobacterium longum* CCFM760 的生理特性、安全性评价和基因分析[J]. **食品与生物技术学报**, 2020, 39(2): 81-88.
- YING C P, CHEN W, ZHANG H, et al. Physiological characteristics, safety evaluation and genetic analysis of *Bifidobacterium longum* CCFM760[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2020, 39(2): 81-88. (in Chinese)
- [15] TIAN F W, ZHAI Q X, ZHAO J X, et al. *Lactobacillus plantarum* CCFM8661 alleviates lead toxicity in mice[J]. **Biological Trace**

- Element Research**, 2012, 150(1/2/3):264-271.
- [16] ZHAI Q X, YANG L, ZHAO J X, et al. Protective effects of dietary supplements containing probiotics, micronutrients, and plant extracts against lead toxicity in mice[J]. **Frontiers in Microbiology**, 2018, 9:2134.
- [17] YU L L, ZHANG L Y, DUAN H, et al. The protection of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 against benzopyrene-induced toxicity *via* regulation of the gut microbiota[J]. **Frontiers in Immunology**, 2021, 12:736129.
- [18] 王刚, 田丰伟, 刘小鸣, 等. 2 株具有优良体外抗氧化能力乳酸菌的筛选与鉴定[J]. 食品工业科技, 2013, 34(15):149-153.
WANG G, TIAN F W, LIU X M, et al. Screening and identification of two lactic acid bacteria strains with excellent antioxidant activities *in vitro*[J]. **Science and Technology of Food Industry**, 2013, 34(15):149-153. (in Chinese)
- [19] ZHAI Q X, WANG H C, TIAN F W, et al. Dietary *Lactobacillus plantarum* supplementation decreases tissue lead accumulation and alleviates lead toxicity in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. **Aquaculture Research**, 2017, 48(9):5094-5103.
- [20] 马申嫣, 王晶, 赵岩, 等. 以巧克力为载体的益生菌膳食补充剂的开发[J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(9):143-148.
MA S Y, WANG J, ZHAO Y, et al. Development of probiotic dietary supplements with chocolate as carrier [J]. **Food and Fermentation Industries**, 2021, 47(9):143-148. (in Chinese)
- [21] 崔树茂, 徐长悦, 毛丙永, 等. 植物乳杆菌发酵苹果汁及菌体活性保持[J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(12):120-126.
CUI S M, XU C Y, MAO B Y, et al. Proliferation and vitality retention of *Lactobacillus plantarum* in apple juices [J]. **Food and Fermentation Industries**, 2019, 45(12):120-126. (in Chinese)
- [22] 何建新, 江远智, 王顺余, 等. 复合果蔬汁促进植物乳杆菌在牛奶中增殖研究[J]. 中国乳业, 2019(3):76-82.
HE J X, JIANG Y Z, WANG S Y, et al. Study on compound fruit and vegetable juice promoting the proliferation of *Lactobacillus plantarum* in milk [J]. **China Dairy**, 2019(3):76-82. (in Chinese)
- [23] 国家市场监督管理总局. 保健食品功能检验与评价方法 (2022 年版)(征求意见稿)[EB/OL].[2022.11.20].https://www.samr.gov.cn/cms_files/filemanager/samr/www/samrnew/hd/zjdc/202201/t20220113_339092.html.
- [24] 黄娟, 黄金莉, 孙佳悦, 等. 岩藻多糖对免疫低下小鼠模型免疫功能和肠道菌群的调节作用[J]. 中国食品学报, 2022, 22(5):92-102.
HUANG J, HUANG J L, SUN J Y, et al. The effect of fucoidan on immune and intestinal flora in immunocompromised mice [J]. **Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology**, 2022, 22(5):92-102. (in Chinese)
- [25] PARAMITHIOTIS E, SUGDEN S, PAPP E, et al. Cellular immunity is critical for assessing COVID-19 vaccine effectiveness in immunocompromised individuals [J]. **Frontiers in Immunology**, 2022, 13:880784.
- [26] HUME D A, IRVINE K M, PRIDANS C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages [J]. **Trends in Immunology**, 2019, 40(2):98-112.
- [27] HOEKSEMA M A, DE WINTER M P J. Epigenetic regulation of monocyte and macrophage function [J]. **Antioxidants & Redox Signaling**, 2016, 25(14):758-774.
- [28] 王芳, 马淑凤, 李汉臣, 等. 芦笋醇提取物的免疫调节作用[J]. 食品与生物技术学报, 2013, 32(3):324-329.
WANG F, MA S F, LI H C, et al. Studies on immune regulation effect of ethanol extract from *Asparagus* [J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2013, 32(3):324-329. (in Chinese)
- [29] ZHAO J Q, YAN T, WANG Y Q, et al. *Lactobacillus plantarum* BC299 can alleviate dextran sulphate sodium-induced colitis by regulating immune response and modulating gut microbiota [J]. **International Journal of Food Science & Technology**, 2021, 56(11):5698-5707.
- [30] KAMADA N, SEO S U, CHEN G Y, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease [J]. **Nature Reviews Immunology**, 2013, 13(5):321-335.
- [31] HONG S W, BAIK J E, KANG S S, et al. Lipoteichoic acid of *Streptococcus mutans* interacts with Toll-like receptor 2 through the lipid moiety for induction of inflammatory mediators in murine macrophages [J]. **Molecular Immunology**, 2014, 57(2):284-291.
- [32] LI X L, SUN Q, WANG Y W, et al. The regulatory effects of *L. plantarum* peptidoglycan microspheres on innate and humoral immunity in mouse [J]. **Journal of Microencapsulation**, 2017, 34(7):635-643.

(责任编辑:周 玥)