

## 基于文献计量法分析后生元研究现状

周敏<sup>1</sup>, 齐千慧<sup>2</sup>, 贺霞霞<sup>1</sup>, 王瑾瑜<sup>1</sup>, 刘月<sup>3</sup>, 高洁<sup>4</sup>, 张国华<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>山西大学生命科学学院 太原 030031

<sup>2</sup>浙江大学未来食品实验室 浙江嘉兴 314100

<sup>3</sup>山西大学生物医学研究院 太原 030006

<sup>4</sup>河北农业大学食品科技学院 河北保定 071001)

**摘要** 近年来,具有健康作用的灭活菌体、菌体成分或代谢产物引起国内外研究者的关注,并相继提出后生元(Postbiotics)的术语定义。本文以 2022 年中国食品科学技术学会益生菌分会提出的后生元定义为依据,采用文献计量方法统计分析中国知网(CNKI)、PubMed、Web of Science(WoS)数据库中关于后生元的研究文献,基于 WoS 数据库分析国家分布和研究热点。结果显示,在 PubMed 和 WoS 数据库中,近 3 年的发文量超过近 20 年(2000–2018 年)的发文总量,在 2021 年发文量达到最大值,分别有 223 篇和 248 篇,后生元的研究热度不断上升。日本是后生元研究文献数量最多的国家。CNKI 数据库中关于后生元的发文量呈波动线性增长,年均增长率为 21.76%。本文从体外、动物和临床研究等方面综述后生元的健康作用,分析表明后生元促进肠道健康和调节免疫方面的研究居多。国内外研究表明采用不同微生物灭活工艺制备的后生元,其成分组成和健康作用具有差异性。本文对比分析不同灭活方式的后生元的功效成分、健康作用机制等,为不同菌种/菌株制备后生元提供一定的参考。

**关键词** 后生元; 文献计量; 肠道健康; 免疫调节; 灭活方式

**文章编号** 1009-7848(2024)06-0466-13 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.06.041

随着益生菌科学研究的不断深入,其健康益处得到广泛认同。根据 2001 年联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations,FAO)和世界卫生组织(World Health Organization,WHO)对益生菌的定义,益生菌是指当摄取足够数量时,对宿主健康有益的活的微生物。然而,在加工、运输和贮藏过程中,微生物的生存能力和生物活性减弱,产品中可能含有大量失活微生物菌体和多种微生物组分<sup>[1-2]</sup>。多项研究表明益生菌的灭活成分也同样对人体健康有益,这引起人们对灭活微生物或菌体成分的兴趣<sup>[3]</sup>。后生元的研究应用并非新兴的研究领域<sup>[4]</sup>,早在 1977 年,骆承库<sup>[5]</sup>就提出乳酸菌素(即后生元)的论述。在 FAO 和 WHO 对益生菌定义之前,灭活微生物的健康作用就受到关注,提出益生菌应该囊括菌体灭活成分<sup>[6]</sup>。如 Salminen 等<sup>[7]</sup>在 1999 年提出益生菌定义为:对宿主健康有益的微生物或

其菌体成分。迄今,已有多个词汇被用来表述灭活微生物或菌体成分,如“Postbiotics”“Paraprobiotics”“Ghost probiotics”“Non-viable probiotics”“Heat-killed probiotics”“Tyndallized probiotics”“Inactivated probiotics”“Parapsychobiotics”等,也有部分词被用来表述微生物的代谢产物或细胞组分,如“Bacterial lysates”“Metabiotics”“Biogenics”“Cell-free supernatants”等<sup>[8-9]</sup>。2011 年,Taverniti 等<sup>[6]</sup>首次定义 Paraprobiotics(Ghost probiotics)为有健康益处的灭活微生物。2013 年,Patel 等<sup>[10]</sup>将“Postbiotics”定义为有健康益处的灭活微生物。Tsilingiri 等<sup>[11]</sup>将益生菌产生的对宿主健康有益的代谢产物称为“Postbiotics”。2021 年,国际益生菌与益生元科学协会(The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics,ISAPP)发表了关于“Postbiotics”的共识声明,建议将对人体健康有益的无生命微生物和/或其成分的制剂统称为“Postbiotics”<sup>[8]</sup>。2022 年,中国食品科学技术学会益生菌分会基于国内外灭活菌体、菌体成分及其代谢产物的研究现状,进一步明确了后生元的定义,将其定义为对宿主健康有益的遗传背景

收稿日期: 2023-06-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32172179)

第一作者: 周敏,女,硕士生

通信作者: 张国华 E-mail: zhanggh@sxu.edu.cn

明确的灭活微生物和/或菌体成分,包括或不包括其代谢产物<sup>[4]</sup>。

近年来的研究表明,后生元主要作用于肠道,具有调节免疫,缓解压力,抗癌,改善皮肤过敏,促进肥胖人群代谢等多种健康作用<sup>[2]</sup>,其作用机制可能是平衡肠道微生态,增强上皮屏障功能,影响神经系统,调节免疫等<sup>[8]</sup>。此外,不同微生物灭活方式,包括热灭活、超声波、高压处理、超临界 CO<sub>2</sub>、脉冲电场、紫外照射和辐照等<sup>[3]</sup>,也会影响后生元的作用效果。后生元应用于食品中,可以改善其感官品质和营养特性,具有良好的加工稳定性<sup>[9]</sup>,被应用于普通食品、营养保健品、特殊医学食品、婴幼儿食品等领域<sup>[14-15]</sup>。

本文采用文献计量的方法,应用 Excel 2021, Origin 2018 和 VOS viewer 1.6.14 软件对 2000–2022 年后生元相关文献的发文量、来源国家和关键词进行统计和可视化分析,梳理研究热点,以探讨后生元的研究现状。综述后生元体外和体内健康作用及生产制备过程中的微生物灭活技术,以期为后生元的进一步研究和产业应用提供理论参考。

## 1 基于文献计量法分析后生元的研究现状

### 1.1 研究方法

1.1.1 数据来源 以中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI) 期刊数据库为数据来源,以“后生元”“类生元”“益生菌的灭活菌体”“灭活乳酸菌”“乳酸菌 & 代谢产物”“益生菌 & 代谢产物”为检索主题词进行检索,收集 2000–2022 年发表的非资讯类文献共 1182 篇 (数据记录时间:2022 年 8 月 17 日)。

以 PubMed 数据库和科睿唯安 (Clarivate Analytics) 的 Web of Science (WoS) 数据库作为数据来源,以“Postbiotics”“Paraprobiotics”“Non-viable probiotics”“Heat-killed probiotics”“Tyndallized probiotics”为检索主题词进行检索,选取 2000–2022 年发表的研究论文和综述论文,分别为 851 篇和 997 篇 (数据记录时间:2022 年 4 月 8 日)。

1.1.2 分析方法 采用 Origin 2018 分别统计 CNKI、PubMed、WoS 数据库的年度发文量,基于

WoS 数据库进行国家分布分析和关键词分析,采用 VOSviewer 1.6.14 进行数据可视化并绘制关键词聚类图谱。

### 1.2 结果分析

1.2.1 文献发表量分析 CNKI 数据库中 2000–2022 年期间后生元相关主题词的发文量如图 1 所示。以“后生元”为主题词的文献 (25 篇) 从 2018 年开始发表。有关“类生元”“益生菌的灭活菌体”的文献分别有 1 篇和 13 篇。“灭活乳酸菌”的相关报道有 181 篇,集中于 2015–2019 年。关注“益生菌代谢产物”和“乳酸菌代谢产物”的文章较多,分别为 317 篇和 645 篇,其中 2000 年关注益生菌和乳酸菌代谢产物的论文仅有 3 篇,2021 年有 135 篇,年均增长率达 20.97%。近 20 年年发文量呈明显上升趋势。国内对后生元的研究以灭活微生物及其代谢产物为主,研究主题词较为分散。2018 年后“后生元”一词逐步走进公众视线。迄今,后生元相关主题词的发文量约 1 000 篇,而以“益生菌”为主题词的文献超过 10 000 篇。从文献数量上来看,国内对后生元研究虽具备一定基础,但相较于益生菌等相关领域还有较大的差距,对后生元的研究远不如益生菌成熟。

PubMed、WoS 数据库对后生元主题文章的收录情况如图 2 所示。在 2005 年之前,对后生元的研究鲜有报道,2005 年后两数据库的发文量陆续突破并维持在两位数,近 3 年的发文量超过 2000–2018 年的发文总量。2019 年起,后生元相关报道呈现快速增长的趋势,在 2021 年达到顶峰。在两个数据库中,均以“Postbiotics”和“Heat-killed probiotics”为主题词的文章居多;其次是“Non-viable probiotics”和“Paraprobiotics”,二者发文量相当,PubMed 中分别有 65 篇和 66 篇, WoS 中分别有 96 篇和 91 篇;“Tyndallized probiotics”的发文量最少, PubMed 中有 15 篇, WoS 中有 17 篇。2019 年 ISAPP 明确“Postbiotics”定义后,“Postbiotics”主题词的发文量 (286 篇) 远超“Heat-killed probiotics” (80 篇),这说明“Postbiotics”这一定义得到业内广泛的认同和使用,同时热灭活是常用的微生物灭活法。

1.2.2 国家分布分析 使用 WoS 数据库的分析检索结果系统进行统计,表 1 列出前 10 个对后生

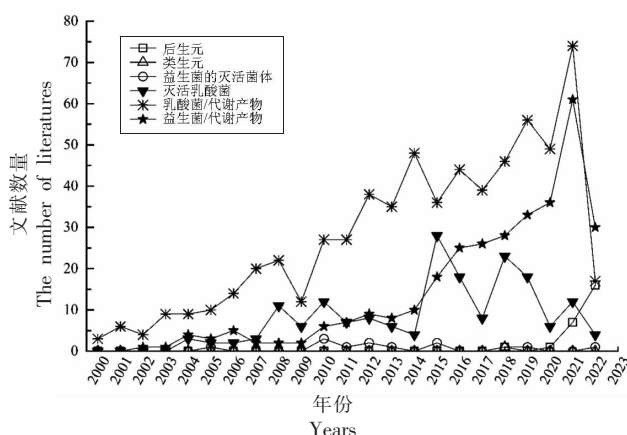


图1 CNKI数据库中2000–2022年后生元相关主题词的文献数量

Fig.1 The number of literatures related to postbiotics from 2000 to 2022 in CNKI database

表1 后生元领域发文量排名前10的国家

Table 1 Top 10 countries in terms of publication volume in postbiotics

序号	国家	发文数/篇	百分比/%
1	日本 (Japan)	166	16.28
2	中国 (China)	126	12.16
3	美国 (USA)	110	10.78
4	韩国 (South Korea)	108	10.59
5	意大利 (Italy)	82	8.04
6	印度 (India)	52	5.10
7	西班牙 (Spain)	46	4.51
8	伊朗 (Iran)	45	4.41
9	巴西 (Brazil)	42	4.12
10	德国 (Germany)	31	3.04

元研究较多的国家信息。这些文献共来自63个国家和地区,主要集中在亚洲(以中国、日本、韩国为主)、北美洲(以美国为主)和西欧地区(以意大利为主)。其中,日本是报道后生元最多的国家,后生元商业化应用方面也相对领先<sup>[16]</sup>。我国对后生元研究的文章有126篇,排第2位。其次是美国和韩国,二者的发文量相当,日本、中国、美国、韩国和意大利5个国家的文章量占到所有文章50%以上。

1.2.3 关键词聚类分析 为分类分析后生元研究的热点,利用VOSviewer进行关键词聚类分析,设置最小出现频次9次,共有107个关键词达到要

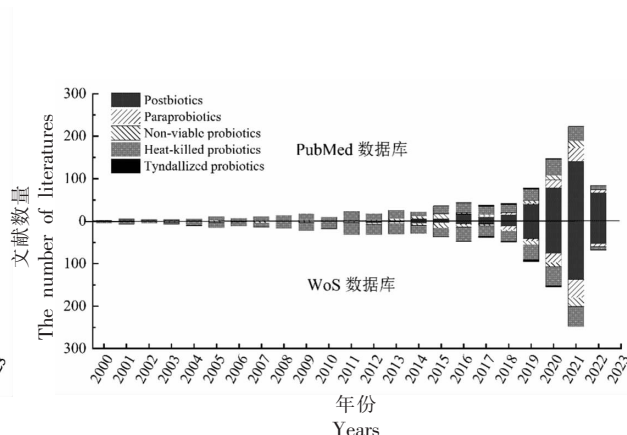


图2 PubMed和WoS数据库中2000–2022年间后生元相关主题词的文献数量<sup>[5]</sup>

Fig.2 The number of literatures related to postbiotics from 2000 to 2022 in PubMed and WoS database<sup>[5]</sup>

求,以圆点的大小表示关键词出现的频次,颜色表示聚类类别,共形成6个聚类(图3)。第1类(紫色)是关于后生元的临床研究,涉及肠道疾病、皮肤过敏等<sup>[17–18]</sup>;第2类(绿色)研究的是后生元的菌株特性与食品应用<sup>[19]</sup>;第3类(红色)是后生元对免疫系统调节作用的研究<sup>[20]</sup>;第4类(蓝色)是有关后生元在养殖业中应用的研究,如改善动物生长性能和免疫力<sup>[21]</sup>;第5类(黄色)是关于肠道菌群的研究,合生元和益生元可以有效调节肠道菌群<sup>[22]</sup>;第6类(浅蓝色)是后生元诱导结肠癌细胞

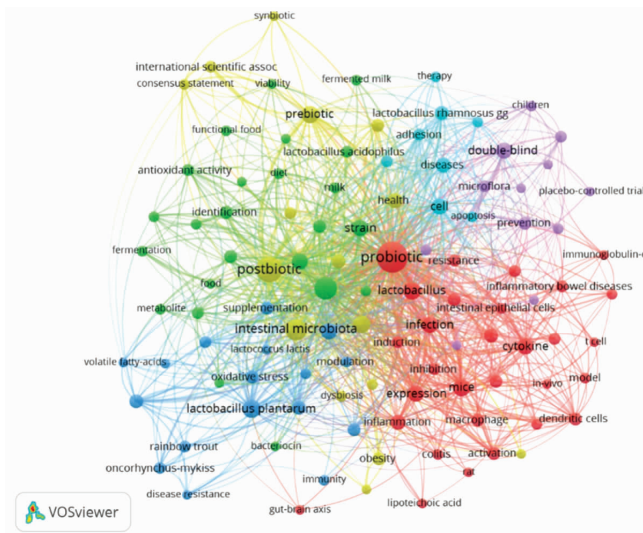


图3 后生元领域关键词聚类分析图

Fig.3 Clustering analysis diagram of keywords in postbiotics



凋亡的体外研究,后生元可能具有在癌症治疗中发挥作用的潜力<sup>[23]</sup>。由此可见,后生元的研究集中于健康作用、食品应用和养殖业应用3个方面,对健康作用的研究以促进肠道健康和调节免疫为主,发酵食品是后生元在食品中的重要应用,养殖业应用主要包括畜禽养殖和水产养殖方面。

## 2 后生元健康益处的研究

目前,对后生元的研究多集中于后生元的健康作用,大量的体外试验验证了后生元的生物活性<sup>[24]</sup>,动物及人体试验进一步表明后生元对人体具有多方面的健康作用<sup>[14]</sup>。后生元可作用于肠道,调节肠道菌群平衡,增强肠道上皮屏障<sup>[25]</sup>,也可调节免疫系统和神经系统,减轻过敏症状<sup>[26]</sup>,缓解炎症<sup>[27]</sup>,改善压力相关症状和睡眠质量<sup>[28]</sup>,有助于维持微生态平衡,对口腔疾病如龋齿、牙周炎、口气等有疗效<sup>[29]</sup>,在调节阴道菌群、呵护女性健康方面也有积极的作用<sup>[30]</sup>,还包括一些其他常见慢性疾病的治疗,如肥胖、肝硬化、癌症等<sup>[31-33]</sup>。

### 2.1 后生元的体外健康作用

2.1.1 抑菌活性 体外生物活性研究是后生元益生作用研究的基础。后生元有很好的抑菌性,如乳酸菌素对大肠杆菌、沙门氏菌、李斯特氏菌、枯草芽孢杆菌等常见食源性致病菌均有良好的抑制效果<sup>[34]</sup>。热灭活的唾液乳杆菌水杨素亚种 AP-32、鼠李糖乳杆菌 CP-53 和副干酪乳杆菌 ET-66 对口腔致病菌如变形链球菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等有较好的抑制效果,可以抑制口腔病原菌的生长,改善口腔健康<sup>[35]</sup>。乳酸菌无细胞上清可以通过降低真菌增殖、生存能力和代谢活性来降低近平滑念珠菌毒力特征,可能在防止阴道近平滑念珠菌感染中发挥作用<sup>[36]</sup>。

2.1.2 抗氧化活性 抗氧化性是后生元的重要活性之一,研究发现多种乳酸菌的灭活成分对超氧阴离子( $\cdot\text{O}_2^-$ )、过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )和羟自由基( $\cdot\text{OH}$ )等活性氧分子有较好的清除作用<sup>[37]</sup>。Jang 等<sup>[38]</sup>的研究显示,在浓度为  $10^7$  CFU/mL 时,灭活植物乳杆菌 Ln1 对 DPPH 自由基和 ABTS 自由基的清除率分别为 17.60% 和 70.18%。Song 等<sup>[39]</sup>发现短乳杆菌 LB 13-2 灭活菌体的 ABTS 自由基清除活性明显优于活细菌,其清除率分别为 47.43% 和 23.08%。

Kang 等<sup>[40]</sup>发现乳酸菌对 NO 有较强的抑制作用,热灭活菌体能显著抑制脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的一氧化氮合酶和环氧合酶-2 的表达。

2.1.3 免疫调节活性 后生元具有免疫调节活性,许多菌种都对宿主的免疫系统产生重大影响<sup>[38]</sup>。Hur 等<sup>[41]</sup>发现分离自泡菜的乳酸菌和双歧杆菌的全细胞、细胞壁和细胞质可以不同程度地刺激 RAW 264.7 吞噬细胞产生 NO、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),其中,植物乳杆菌表现出较强的体外免疫活性。热灭活植物乳杆菌 CKDB 008 可以通过增强巨噬细胞的吞噬作用来促进外源病原体的清除,并诱导 NO 和促炎细胞因子的产生,以发挥其免疫调节作用<sup>[42]</sup>。Rocha-Ramirez 等<sup>[43]</sup>探究热灭活干酪乳杆菌 IMAU 60214 对营养良好的健康儿童、感染儿童和营养不良的感染儿童单核细胞来源的巨噬细胞的体外影响,结果表明,热灭活干酪乳杆菌 IMAU 60214 可以调控巨噬细胞的免疫功能,具有调节人体免疫功能的潜力。

2.1.4 其他健康作用 除上述体外健康作用外,后生元还具有许多其它益处。Yu 等<sup>[44]</sup>用热灭活食窦魏斯氏菌 JW15 处理 LPS 诱导的 RAW 264.7 炎症细胞,可下调一氧化氮合酶和环氧合酶-2 表达,以减少一氧化氮和前列腺素 E-2 产生,抑制促炎细胞因子白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,表明热灭活食窦魏斯氏菌 JW15 具有抗炎作用。在肠道体外模型中,后生元可以和黏膜保护剂协同作用加强肠道黏膜屏障,在 De Servi 等<sup>[45]</sup>的研究中,相比于单独使用益生菌混合物、布拉氏酵母菌或止泻药蒙脱石散,用明胶单宁酸加灭活益生菌干预大肠杆菌感染的 CacoGoblet 细胞,可以显著提高上皮内电阻,降低细胞旁通量,表明黏膜保护剂和后生元协同作用可以保护肠道屏障完整性,防止大肠杆菌入侵。Hwang 等<sup>[46]</sup>发现热灭活的短乳杆菌 KU15176 可使胃腺癌细胞系凋亡相关基因(*Bax*、*caspase-3* 和 *caspase-9*)表达增加,半胱氨酸蛋白酶活性升高,提高癌细胞有效凋亡率,表明短乳杆菌 KU15176 对癌症有潜在的预防作用。

## 2.2 后生元的体内研究

**2.2.1 动物实验** 一项关于热灭活嗜热链球菌对Ⅱ型糖尿病小鼠影响的研究表明,热灭活嗜热链球菌能有效改善Ⅱ型糖尿病模型大鼠血糖参数,此外,其潜在机制可能还包括改变肠道菌群组成,加强肠上皮屏障和肠黏膜免疫,降低炎症水平,进而降低胰岛素抗性<sup>[47]</sup>。Seong等<sup>[48]</sup>研究发现用热灭活干酪乳杆菌 DKGF 7 连续治疗肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)模型大鼠,可以提高大便一致性评分,上皮组织中紧密连接蛋白(Tight Junction Protein, TJP)表达,降低血清皮质酮水平和结肠炎症细胞因子水平,表明由干酪乳杆菌 DKGF 7 制备的后生元可能是 IBS 的潜在治疗方法。后生元在肥胖小鼠模型中表现出良好的疗效,热灭活和活罗伊氏乳杆菌 GMNL-263 对高脂饮食诱导的肥胖大鼠的代谢功能有相似的改善作用<sup>[49]</sup>,热灭活植物乳杆菌 L-137 可以减轻高脂肪饮食的 C57BL/6J 小鼠的肥胖和相关代谢异常<sup>[50]</sup>。

**2.2.2 临床试验** 临床试验是评价后生元健康作用的重要依据<sup>[51]</sup>。Tarrerias等<sup>[52]</sup>研究表明服用灭活嗜酸乳杆菌可以显著改善 IBS 患者的腹痛、腹胀、腹泻。Nishida等<sup>[53]</sup>研究发现,服用热灭活格氏乳杆菌 CP 2305 可显著降低受试人群的焦虑和睡眠障碍,同时唾液嗜铬络蛋白减少,应激相关菌群发生了改变。目前,后生元应用于一些婴儿配方和发酵食品中。如 Campeotto等<sup>[54]</sup>的临床研究表明,含有灭活短双歧杆菌 C50 和嗜热链球菌 065 的发酵早产儿配方奶粉,可减少婴儿腹胀的发生率。补充热灭活副干酪乳杆菌 CBA L74 可以降低 12~48 月龄儿童感染咽炎、喉炎等疾病的风险<sup>[55-56]</sup>。然而,后生元的临床研究数据较为有限,后生元对不同疾病、不同人群等的健康作用效果不同<sup>[4]</sup>,还有待进一步的研究。

## 3 后生元制备方法的研究

在后生元的生产过程中,选择合适菌种和菌株,使用适当的灭活方法,评价其在食品货架期的稳定性和活性,以及使用适当的方法评估其生物效应具有重要的意义<sup>[20]</sup>。采用不同灭活方法和灭活条件制备后生元,会产生不同的裂解成分和活

性物质,其功效也存在差异<sup>[57]</sup>(见表 2)。用于后生元生产的方法根据其灭活机制大致分为两类:一类是破坏细胞膜,导致内容物流出,进而蛋白质凝固变性、DNA 损伤断裂,如热灭活、高压、超声波、脉冲电场、超临界 CO<sub>2</sub>、干燥、欧姆加热、高/低 pH 处理等;另一类是在保证细胞膜完整性的情况下直接或间接破坏核酸的灭活方法,如辐照、紫外灭活等<sup>[2,13]</sup>。

### 3.1 细胞膜破裂的灭活菌体

**3.1.1 热灭活** 热灭活法是最常见也是最简单的灭活方法,然而灭活率较低,能耗较高,会对食品的感官性质和营养特性造成影响<sup>[71]</sup>。其灭活机理在于损坏细胞膜,导致营养物质和离子流失,同时蛋白质凝固引起酶失活,核糖体发生聚集、DNA 链断裂<sup>[72]</sup>。可根据菌株耐热性和功效目的选择不同的热处理温度和时间<sup>[20]</sup>。研究表明,采用不同温度处理嗜酸乳杆菌 CBT LA1 10 min,细菌细胞会对 HT-29 细胞表现不同的黏附活性,且与活菌相比,80℃热灭活菌的脂多糖结合力、细胞表面疏水性、自聚集性、HT-29 黏附性和对白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)表达抑制的水平更高<sup>[73]</sup>。

**3.1.2 超高压** 高压可以改变细胞膜的流动性和通透性,使膜的完整性丧失,也可以改变膜结合酶的功能<sup>[74]</sup>。180 MPa 高压会导致细胞活力丧失,300 MPa 高压下蛋白质会发生不可逆变性<sup>[75]</sup>。如单独应用高压工艺,需相对较长的处理时间,通常与热、超声、脉冲电场等结合使用,可以提高效率并达到更好的灭活效果。压力、温度和时间等处理条件不同,会对细胞的完整性产生不同的影响<sup>[76]</sup>。高压制备的植物乳杆菌 K8 细胞裂解液可以通过上调保湿因子来提高皮肤保湿活性,促进皮肤健康<sup>[61]</sup>。

**3.1.3 超声波** 超声是打破细菌细胞内分子间吸引力的一种物理方法,超声波能使流体中产生气体微泡,气泡破裂,声波以冲击波的形式产生压力,导致细胞壁和细胞膜破裂变薄、DNA 损伤,微生物失活<sup>[13]</sup>。超声波处理干酪乳杆菌后,细胞保留了较高的酶活性(86.2%)和膜完整性(膜损伤率仅 4.6%),说明超声波可能是一种获得代谢活跃的干酪乳杆菌后生元的可行方法<sup>[77]</sup>。通过评估食用活的和超声灭活的干酪乳杆菌对喂食高脂肪饲料大

表 2 后生元的灭活方法及其健康作用

灭活方法	灭活原理	菌种	条件参数	功效成分	健康作用	参考文献
热灭活	细胞膜损伤、营养物质和离子泄露、蛋白变性、核糖体聚集	嗜酸乳杆菌 ATCC 4356	65℃水浴 30 min	灭活菌体	治疗牙周病	[58]
		德氏乳杆菌 CIDCA 133	121℃处理 15 min	灭活菌体、无细胞上清	缓解肠道炎症	[59]
高压	膜破裂、核糖体改变、不可逆的蛋白变性、蛋白凝固、胞内 pH 值降低、酶失活、溶质流失	短双歧杆菌 Yakult	100℃处理 30 min	灭活菌体、无细胞上清	抗炎活性	[60]
		两歧双歧杆菌 Yakult	27 000 psi	细胞裂解液	促进皮肤健康,改善皮肤保湿	[61]
超声	细胞壁剪切、自由基产生、DNA 损伤、膜破裂、细胞溶解	长双歧杆菌 SPM1207	超声处理 5 min	灭活菌体	降低胆固醇、缓解便秘	[62]
		鼠李糖乳杆菌 CRL1505	超声周期 2.5 min,振幅 70%	肽聚糖、细胞壁	提高呼吸道免疫力	[63]
超临界 CO <sub>2</sub>	细胞膜通透性增加,CO <sub>2</sub> 提取细胞膜中磷脂等重要成分	乳双歧杆菌	压力 10 MPa,40℃,180 min	灭活菌体	降低胆固醇水平	[64]
干燥	细胞膜破裂,脂质过氧化	罗伊氏乳杆菌 DSMZ 17648	—	灭活菌体	控制幽门螺旋杆菌感染	[65]
辐照	氧化自由基形成的核酸损伤	罗伊氏乳杆菌	<sup>60</sup> Co 源 8.05 Gy/分钟处 理 20 h	灭活菌体	抑制大鼠内脏疼痛	[66]
		嗜酸乳杆菌 LMG 9433;植物乳杆菌 DSM 20205;干酪乳杆菌 LMG 6904;副干酪乳杆菌 LMG12586	<sup>60</sup> Co 源 3 000 Gy、1 000 Gy 及各菌株的安全抑制剂量	灭活菌体	调节免疫	[67]
紫外线	形成 DNA 光产物	干酪乳杆菌 Shirota	<sup>60</sup> Co 源 3 000 Gy	灭活菌体	菌株对肠道黏液的黏附性增强,有助于调节免疫	[68]
		鼠李糖乳杆菌	UV 照射 20 min	灭活菌体	提高免疫;调节 Caco-2 细胞的炎症	[69]
		鼠李糖乳杆菌 CRL1505	UV 照射 30 min	灭活菌体	提高呼吸道免疫力	[63]
		鼠李糖乳杆菌 HN001	—	DNA	减轻早产儿坏死性小肠结肠炎	[70]



鼠健康参数和肠道微生物的影响,证明活细胞和灭活细胞均有良好效果,说明超声灭活可以制备出与活细胞健康特性相似的后生元<sup>[57]</sup>。

3.1.4 脉冲电场 脉冲电场是利用两个电极间产生的瞬间高压电场来杀灭微生物,电场引起的电穿孔使细胞膜破裂,细胞裂解死亡,酶类钝化。脉冲电场技术具有杀菌效率高、能耗小、无污染且对食品品质影响小的特点<sup>[78]</sup>。脉冲电场处理可以对乳酸菌的功能特性产生影响,适度的脉冲电场处理可以增加乳酸乳球菌乳脂亚种的胞外多糖产量<sup>[79]</sup>,提高植物乳杆菌 WCFS 1 细胞内海藻糖的含量<sup>[80]</sup>,增强嗜酸乳杆菌 LA-K 和德氏乳杆菌保加利亚亚种 LB-12 蛋白酶活性<sup>[81]</sup>。

3.1.5 超临界 CO<sub>2</sub> 超临界 CO<sub>2</sub> 是通过多种作用灭活微生物,主要包括细胞质的酸化、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>浓度的提高、渗透胁迫、CO<sub>2</sub> 萃取作用导致细胞膜通透性的增加以及细胞的破裂<sup>[82]</sup>。经超临界 CO<sub>2</sub> 灭活的乳双歧杆菌可降低 Wistar 雄性大鼠血清总胆固醇水平,提高白蛋白和肌酐水平,降低高密度脂蛋白胆固醇水平<sup>[64]</sup>。

3.1.6 干燥 干燥是通过降低水分活度来抑制微生物,脱水改变细胞质膜的流动性或物理状态,导致细胞质膜破裂,并引起脂质过氧化<sup>[83]</sup>。Mehling 等<sup>[65]</sup>研究发现,喷雾干燥和冷冻干燥灭活的罗伊氏乳杆菌 DSMZ 17648,可以有效控制人类幽门螺旋杆菌感染。

3.1.7 欧姆加热 欧姆加热是通过高温和电场两种作用破坏菌体细胞膜。与传统加热相比,欧姆加热所需时间更短,对产品的热损伤更小<sup>[84]</sup>。电场引起的电穿孔增加了膜的通透性,促进了膜破裂和细胞死亡<sup>[85]</sup>。Barros 等<sup>[85]</sup>将该技术用于嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌和动物双歧杆菌的失活,评价其对细胞活力和形态的影响。

3.1.8 高/低 pH 微生物生长受 pH 值限制,超过适合生长的 pH 值范围,微生物失活。根据 Olszewska 等<sup>[86]</sup>的研究,高/低 pH 处理使酶活性受到显著影响,细胞膜发生破裂,同时对 DNA 和 ATP 等关键化合物产生化学修饰,改变蛋白质和核酸的结构<sup>[87]</sup>。Almada 等<sup>[13]</sup>评估了梯度 pH 灭活嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌和动物双歧杆菌前、后细胞的可培养性、生理和形态变化,对 pH 灭活法制备

后生元做了初步探究。

### 3.2 细胞膜完整的灭活菌体

3.2.1 辐照处理 辐照是一种用放射性同位素<sup>60</sup>Co 和<sup>137</sup>Cs 发出的  $\gamma$  射线或机器源产生的高能电子和 X 射线进行微生物灭活的方法,安全剂量内的辐照不会对食品造成毒理损伤和严重的营养流失<sup>[88]</sup>。电离辐射会直接或间接破坏核酸,可以较大程度地保持细菌的细胞结构、代谢活性和免疫原性<sup>[89]</sup>。在 Porfiri 等<sup>[67]</sup>的研究中,评价 4 种乳酸菌分别经热处理和辐照处理,与活细胞相比,在代谢活性和对猪 PBMCs 免疫调节能力方面的保留情况,结果显示,与热灭活相比,辐照更好地保留了细胞的代谢活性。此外,应用于同一菌株的两种灭活方法诱导了促炎反应关键基因的反相表达。

3.2.2 紫外线处理 紫外线可以高效杀灭致病菌和腐败菌,具有残留少,对食品感官性质和营养质量破坏小,能耗低等优点<sup>[90-91]</sup>。紫外线照射是在生产生活中灭活微生物比较常见的手段,这种方法已用于消毒空气、净化污水和灭活营养细菌细胞和孢子等。紫外线灭活机制涉及蛋白质变性和 DNA 光产物的产生<sup>[92]</sup>。据报道,紫外杀死的细胞会保持很高的细胞完整性,此外,细胞膜仍具有转运特定分子,通过蛋白质和脂质载体转运电子的能力<sup>[63]</sup>。紫外线灭活制备的后生元对人体同样有健康作用,如紫外线灭活的鼠李糖乳杆菌通过减少 IL-8 的产生来调节 Caco-2 细胞的炎症(体外)<sup>[92]</sup>。补充了紫外灭活的嗜酸乳杆菌产品,可以有效预防新生儿坏死性小肠结肠炎和败血症等<sup>[93]</sup>。

## 4 结语

本文对 CNKI、PubMed、WoS 数据库中近 20 年间后生元相关主题词的研究文献进行计量分析,结果表明在 PubMed、WoS 和 CNKI 数据库中后生元相关主题词文献,特别是近 3 年呈显著增长态势,引起学术界与产业界的广泛关注。国际益生菌与益生元科学协会与中国食品科学技术学会益生菌分会相继提出“后生元”的定义,对科学研究与产业发展具有重要的意义。目前后生元发挥健康作用可以是灭活菌体、菌体成分,亦可包括代谢产物,这是研究其健康作用机制及量效关系所面临的挑战。未来,后生元的菌株选择、制备方式、

健康作用机制及量效关系等基础研究亟待加强,后生元的安全性评价及相关标准法规等有待完善。

### 参 考 文 献

- [1] FAO/WHO. Probiotics in food-health and nutritional properties and guidelines for evaluation [EB/OL]. (2006) [2022-10-24]. <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/382476b3-4d54-4175-803f-2f26f3526256/content>.
- [2] SABAH S, RAD A H, AGHEBATI-MALEKI L, et al. Postbiotics as the new frontier in food and pharmaceutical research[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 63(26): 8375-8402.
- [3] KATARIA J, LI N, WYNN J L, et al. Probiotic microbes: Do they need to be alive to be beneficial?[J]. *Nutrition Reviews*, 2009, 67(9): 546-550.
- [4] 中国食品科学技术学会益生菌分会. 后生元的研究现状及产业应用[J]. *中国食品学报*, 2022, 22(8): 416-426.
- Probiotics Society of Chinese Institute of Food Science and Technology. Research of postbiotics and industrial application[J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2022, 22(8): 416-426.
- [5] 骆承库. 第三讲 牛乳的微生物[J]. *乳品工业*, 1977(3): 59-67.
- LUO C X. Lesson 3 Microorganisms in milk [J]. *Dairy industry*, 1977(3): 59-67.
- [6] TAVERNITI V, GUGLIELMETTI S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics; proposal of paraprobiotic concept)[J]. *Genes & Nutrition*, 2011, 6(3): 261-274.
- [7] SALMINEN S, OUWEHAND A, BENNO Y, et al. Probiotics: How should they be defined[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 1999, 10(3): 107-110.
- [8] SALMINEN S, COLLADO M C, ENDO A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(9): 649-667.
- [9] AGUILAR-TOALÁ J E, GARCIA-VARELA R, GARCIA H S, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2018, 75: 105-114.
- [10] PATEL R M, DENNING P W. Therapeutic use of prebiotics, probiotics and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis what is the current evidence?[J]. *Clinics in Perinatology*, 2013, 40(1): 11-25.
- [11] TSILINGIRI K, RESCIGNO M. Postbiotics: What else?[J]. *Beneficial Microbes*, 2013, 4(1): 101-107.
- [12] PIQUÉ N, BERLANGA M, MIÑANA-GALBIS D. Health benefits of heat-killed (tyndallized) probiotics: An overview[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(10): 2534.
- [13] ALMADA C N, ALMADA-ÉRIX C N, BONATTO M S, et al. Obtaining paraprobiotics from *Lactobacillus acidophilus*, *Lactocaseibacillus casei* and *Bifidobacterium animalis* using six inactivation methods: Impacts on the cultivability, integrity, physiology, and morphology[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 87: 104826.
- [14] CUEVAS-GONZÁLEZ P F, LICEAGA A M, AGUILAR-TOALÁ J E, et al. Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications[J]. *Food Research International*, 2020, 136: 109502.
- [15] MARTIN R, LANGELLA P. Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1047.
- [16] 热心肠研究院. 后生元的20个FAQs [EB/OL]. (2022-05-28) [2022-10-24]. <https://www.mr-gut.cn/articles/ss/58e0533d45bf4ea8b8f3f29e34b1facf>.
- R Institute. 20 FAQs about postbiotics [EB/OL]. (2022-05-28) [2022-10-24]. <https://www.mr-gut.cn/articles/ss/58e0533d45bf4ea8b8f3f29e34b1facf>.
- [17] HIGASHIKAWA F, NODA M, AWAYA T, et al. Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2021, 70(5): 582-587.
- [18] MOROI M, UCHI S, NAKAMURA K, et al. Beneficial effect of a diet containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* K71 on adult type atopic dermatitis[J]. *Journal of Dermatology*, 2021, 38(2): 131-139.
- [19] MAEHATA H, ARAI S, IWABUCHI N, et al. Immuno-modulation by heat-killed *Lactocaseibacillus*



- paracasei* MCC1849 and its application to food products[J]. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2021, 35(2): 71–82.
- [20] SUGAHARA H, YAO R, ODAMAKI T, et al. Differences between live and heat-killed bifidobacteria in the regulation of immune function and the intestinal environment[J]. Beneficial Microbes, 2021, 8(3): 463–472.
- [21] TRAN N T, YANG W, LI S K. Application of heat-killed probiotics in aquaculture[J]. Aquaculture, 2022, 548(2): 737700.
- [22] MARTYNIAK A, MEDYNSKA -PRZECZEK A, WEDRYCHOWICZ A, et al. Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprobiotics and postbiotic compounds in IBD[J]. Biomolecules, 2021, 11(12): 1903.
- [23] KIM S, LEE H H, CHOI W, et al. Anti-tumor effect of heat-killed *Bifidobacterium bifidum* on human gastric cancer through Akt-p53-Dependent mitochondrial apoptosis in xenograft models[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 23(17): 9788.
- [24] WEGH C A M, GEERLINGS S Y, KNOL J, et al. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(19): 4673.
- [25] UENO N, FUJIYA M, SEGAWA S, et al. Heat-killed body of *Lactobacillus brevis* SBC 8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2011, 17(11): 2235–2250.
- [26] HONG H J, KIM E, CHO D, et al. Differential suppression of heat-killed *Lactobacilli* isolated from kimchi, a korean traditional food, on airway hyper-responsiveness in mice[J]. Journal of Clinical Immunology, 2010, 30(3): 449–458.
- [27] MAYORGAS A, DOTTI I, SALAS A. Microbial metabolites, postbiotics, and intestinal epithelial function[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2020, 65(5): 2000188.
- [28] MAEHATA H, KOBAYASHI Y, MITSUYAMA E, et al. Heat-killed *Lactobacillus helveticus* strain MCC 1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice[J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2019, 83(7): 1239–1247.
- [29] GIORDANI B, PAROLIN C, VITALI B. *Lactobacilli* as anti-biofilm strategy in oral infectious diseases: A mini-review[J]. Frontiers in Medical Technology, 2021, 3: 769172.
- [30] DAS S, BHATTACHARJEE M J, MUKHERJEE A K, et al. Recent advances in understanding of multifaceted changes in the vaginal microenvironment: Implications in vaginal health and therapeutics[J]. Critical Reviews in Microbiology, 2023, 49(2): 256–282.
- [31] SEO K H, JEONG J, KIM H. Synergistic effects of heat-killed kefir paraprobiotics and flavonoid-rich prebiotics on western diet-induced obesity[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2465.
- [32] GAO J, HE X L, CAO H. Postbiotics: A new orientation for modulation of the gut dysbiosis in liver cirrhosis[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2019, 58(11): 1938–1949.
- [33] VRZACKOVÁ N, RUML T, ZELENKA J. Postbiotics, metabolic signaling, and cancer[J]. Molecules, 2021, 26(6): 1528.
- [34] 江宇航, 辛维岗, 张棋麟, 等. 霉变饲用玉米真菌的分离、鉴定与乳酸菌素对其的防霉抑菌效果[J]. 浙江农业学报, 2021, 33(7): 1283–1291.
- JIANG Y H, XIN W G, ZHANG Q L, et al. Isolation and identification of fungi from mildewed feed corn and study on anti-mildew and antifungal effects of lactobacillin[J]. Acta Agriculturae Zhejiangensis, 2021, 33(7): 1283–1291.
- [35] CHEN Y T, HSIEH P S, HO H H, et al. Antibacterial activity of viable and heat-killed probiotic strains against oral pathogens[J]. Letters in Applied Microbiology, 2020, 70(4): 310–317.
- [36] SPAGGIARI L, SALA A, ARDIZZONI A, et al. *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, and *L. reuteri* cell-free supernatants inhibit candida parapsilosis pathogenic potential upon infection of vaginal epithelial cells monolayer and in a transwell coculture system in vitro[J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(3): e02696–21.
- [37] 白娜, 李周勇, 康小红. 后生元的研究进展[J]. 食品科技, 2022, 47(1): 20–25.
- BAI N, LI Z Y, KANG X H. A review of researches progress on postbiotics[J]. Food Science and Technology, 2022, 47(1): 20–25.
- [38] JANG H J, SONG M W, LEE N K, et al. Antioxidant effects of live and heat-killed probiotic *Lacto-*

- bacillus plantarum* Ln1 isolated from kimchi[J]. Journal of Food Science and Technology -Mysore, 2018, 55(8): 3174-3180.
- [39] SONG M W, CHUNG Y, KIM K T, et al. Probiotic characteristics of *Lactobacillus brevis* B13 -2 isolated from kimchi and investigation of antioxidant and immune-modulating abilities of its heat-killed cells[J]. Lwt-Food Science and Technology, 2020, 128: 109452.
- [40] KANG C H, KIM J S, KIM H, et al. Heat-killed lactic acid bacteria inhibit nitric oxide production via inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in RAW 264.7 cells[J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2021, 13(6): 1530-1538.
- [41] HUR H J, LEE K W, KIM H Y, et al. *In vitro* immunopotentiating activities of cellular fractions of lactic acid bacteria isolated from Kimchi and bifidobacterial[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2006, 16(5): 661-666.
- [42] NOH H J, PARK J M, KWON Y J, et al. Immunostimulatory effect of heat-killed probiotics on RAW 264.7 macrophages[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2022, 32(5): 638-644.
- [43] ROCHA -RAMÍREZ L M, HERNÁNDEZ -OCHOA B, GÓMEZ-MANZO S, et al. Impact of heat-killed *Lactobacillus casei* strain IMAU 60214 on the immune function of macrophages in malnourished children[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2303.
- [44] YU H S, LEE N K, CHOI A J, et al. Anti-inflammatory potential of probiotic strain *Weissella cibaria* JW15 isolated from Kimchi through regulation of NF- $\kappa$ B and MAPKs pathways in LPS-induced raw 264.7 cells[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2019, 29(7): 1022-1032.
- [45] DE SERVI B, RANZINI F. Protective efficacy of anti-diarrheal agents in a permeability model of *Escherichia coli*-infected CacoGoblet (R) cells[J]. Future Microbiology, 2018, 12(16): 1449-1455.
- [46] HWANG C H, LEE N K, PAIK H D. The anti-cancer potential of heat-killed *Lactobacillus brevis* KU15176 upon AGS cell lines through intrinsic apoptosis pathway[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(8): 4073.
- [47] GAO X Y, WANG F, ZHAO P, et al. Effect of heat-killed *Streptococcus thermophilus* on type 2 diabetes rats[J]. PeerJ, 2019, 7: e7117.
- [48] SEONG G, LEE S, MIN Y W, et al. Effect of heat-killed *Lactobacillus casei* DKGF 7 on a rat model of irritable bowel syndrome [J]. Nutrients, 2021, 13(2): 568.
- [49] HSIEH F C, LAN C C E, HUANG T Y, et al. Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats [J]. Food & Function, 2016, 7(5): 2374-2388.
- [50] YOSHITAKE R, HIROSE Y, MUROSAKI S, et al. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 attenuates obesity and associated metabolic abnormalities in C57BL/6 J mice on a high-fat diet[J]. Bioscience of Microbiota Food and Health, 2021, 40(2): 84-91.
- [51] 高宇航, 夏敬胜. 益生菌临床应用的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(80): 98,100.
- GAO Y H, XIA J S. Research progress on clinical application of probiotics[J]. World Latest Medicine Information, 2018, 18(80): 98, 100.
- [52] TARRERIAS A L, COSTIL V, VICARI F, et al. The effect of inactivated *Lactobacillus* LB fermented culture medium on symptom severity: Observational investigation in 297 patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. Digestive Diseases, 2011, 29(6): 588 - 591.
- [53] NISHIDA K, SAWADA D, KUWANO Y, et al. Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1859.
- [54] CAMPEOTTO F, SUAUA A, KAPEL N, et al. A fermented formula in pre-term infants: Clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory I-gA[J]. British Journal of Nutrition, 2011, 105(12): 1843-1851.
- [55] NOCERINO R, PAPARO L, TERRIN G, et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial[J]. Clinical Nutrition, 2017, 36(1): 118-125.
- [56] CORSELLO G, CARTA M, MARINELLO R, et al. Preventive effect of cow's milk fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on common infectious diseases in children: a multicenter randomized controlled trial[J]. Nutrients, 2017, 9(7): 669.

- [57] 王婷, 彭敏, 童雅琴, 等. 后生元和类生元的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(3): 216–224.  
WANG T, PENG M, TONG Y Q, et al. Research progress in postbiotics and paraprobiotics[J]. Food Research and Development, 2022, 43(3): 216–224.
- [58] DING Q F, SUN X C, CAO S, et al. Heat-killed *Lactobacillus acidophilus* mediates *Fusobacterium nucleatum* induced pro-inflammatory responses in epithelial cells[J]. Fems Microbiology Letters, 2021, 368(5): fna660.
- [59] BATISTA V L, DE JESUS L C L, TAVARES L M, et al. Paraprobiotics and postbiotics of *Lactobacillus delbrueckii* CIDCA 133 Mitigate 5-FU-induced intestinal inflammation[J]. Microorganisms, 2022, 10(7): 1418.
- [60] IMAOKA A, SHIMA T, KATO K, et al. Anti-inflammatory activity of probiotic *Bifidobacterium*: Enhancement of IL-10 production in peripheral blood mononuclear cells from ulcerative colitis patients and inhibition of IL-8 secretion in HT-29 cells[J]. World Journal of Gastroenterology, 2008, 14(16): 2511–2516.
- [61] KIM H, JEON B, KIM W J, et al. Effect of paraprobiotic prepared from Kimchi-derived *Lactobacillus plantarum* K8 on skin moisturizing activity in human keratinocyte[J]. Journal of Functional Foods, 2021, 75.
- [62] SHIN H S, PARK S Y, LEE D K, et al. Hypocholesterolemic effect of sonication-killed *Bifidobacterium longum* isolated from healthy adult Koreans in high cholesterol fed rats[J]. Archives of Pharmacal Research, 33(9): 1425–1431.
- [63] KOLLING Y, SALVA S, VILENA J, et al. Non-viable immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and its peptidoglycan improve systemic and respiratory innate immune response during recovery of immunocompromised-malnourished mice[J]. International Immunopharmacology, 2021, 25(2): 474–484.
- [64] ALMADA C N, ALMADA-ÉRIX C N, ROQUETTO A R, et al. Paraprobiotics obtained by six different inactivation processes: Impacts on the biochemical parameters and intestinal microbiota of Wistar male rats [J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2021, 72(8): 1057–1079.
- [65] MEHLING H, BUSJAHN A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass (™)) as a new approach to helicobacter pylori control in humans[J]. Nutrients, 2014, 5(8): 3062–3073.
- [66] KAMIYA T, WANG L, FORSYTHE P, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats[J]. Gut, 2006, 55(2): 191–196.
- [67] PORFIRI L, BURTSCHER J, KANGETHE R T, et al. Irradiated non-replicative lactic acid bacteria preserve metabolic activity while exhibiting diverse immune modulation[J]. Frontiers in Veterinary Science, 2022, 9: 859124.
- [68] OUWEHAND A C, TÖLKKÖ S, KULMALA J, et al. Adhesion of inactivated probiotic strains to intestinal mucus[J]. Letters in Applied Microbiology, 2000, 31(1): 82–86.
- [69] HOFFEN V E, KORTHAGEN N M, DE KIVIT S, et al. Exposure of intestinal epithelial cells to UV-killed *Lactobacillus* GG but not *Bifidobacterium breve* enhances the effector immune response *in vitro*[J]. International Archives of Allergy & Immunology, 2010, 152(2): 159–168.
- [70] GOOD M, SODHI C P, OZOLEK J A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 decreases the severity of necrotizing enterocolitis in neonatal mice and preterm piglets: Evidence in mice for a role of TLR9[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2014, 306(11): G1021–G1032.
- [71] 赵焯影, 杨扬, 王国骄, 等. 后生元及其在乳制品中的应用研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2022, 45(2): 47–54.  
ZHAO X Y, YANG Y, WANG G J, et al. Recent progress in postbiotics and their applications in dairy products[J]. Journal of Dairy Science and Technology, 2022, 45(2): 47–54.
- [72] SICILIANO R A, REALE A, MAZZEO M F, et al. Paraprobiotics: A new perspective for functional foods and nutraceuticals[J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1225.
- [73] HYUN S J, LEE J S, SEO J G. Assessment of cell adhesion, cell surface hydrophobicity, autoaggregation, and lipopolysaccharide-binding properties of live and heat-killed *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1[J]. Korean Journal of Microbiology, 2015, 51(3): 241–248.



- [74] DIELS A M J, MICHIELS C W. High-pressure homogenization as a non-thermal technique for the inactivation of microorganisms[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2006, 32(4): 201-216.
- [75] LADO B H, YOUSEF A E. Alternative food-preservation technologies: efficacy and mechanisms[J]. *Microbes and Infection*, 2002, 4(4): 433-440.
- [76] BALASUBRAMANIAM V M, MARTÍNEZ-MONTEAGUDO S I, GUPTA R. Principles and application of high pressure-based technologies in the food industry [J]. *Annual Review of Food Science & Technology*, 2015, 6(1): 435-462.
- [77] BRANDAO L R, ALVES J L D, DA COSTA W K A, et al. Live and ultrasound-inactivated *Lactobacillus casei* modulate the intestinal microbiota and improve biochemical and cardiovascular parameters in male rats fed a high-fat diet[J]. *Food & Function*, 2021, 12(12): 5287-5300.
- [78] 齐梦圆, 刘卿妍, 石素素, 等. 高压电场技术在食品杀菌中的应用研究进展[J]. *食品科学*, 2022, 43(11): 284-292.
- QI M Y, LIU Q Y, SHI S S, et al. Recent progress in the application of high-voltage electric field technology in food sterilization[J]. *Food Science*, 2022, 43(11): 284-292.
- [79] OHBA T, UEMURA K, NABETANI H. Moderate pulsed electric field treatment enhances exopolysaccharide production by *Lactococcus lactis subspecies cremoris* [J]. *Process Biochemistry*, 2016, 51(9): 1120-1128.
- [80] VAESSEN E M, DEN BESTEN H M W, PATRA T. Pulsed electric field for increasing intracellular trehalose content in *Lactobacillus plantarum* WCFS1 [J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2018, 47: 256-261.
- [81] NAJIM N, ARYANA K J. A mild pulsed electric field condition that improves acid tolerance, growth, and protease activity of *Lactobacillus acidophilus* LA-K and *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus* LB-12[J]. *Journal of Dairy Science*, 2013, 96(6): 3424-3434.
- [82] 柴利, 贺稚非, 谢晓红, 等. 超临界 CO<sub>2</sub> 在肉及肉制品杀菌中的应用研究进展[J]. *肉类研究*, 2022, 36(2): 46-52.
- CHAI L, HE Z F, XIE X H, et al. Advances in the application of supercritical carbon dioxide in the sterilization of meat and meat products[J]. *Meat Research*, 2022, 36(2): 46-52.
- [83] FU N, CHEN X D. Towards a maximal cell survival in convective thermal drying processes[J]. *Food Research International*, 2011, 44(5): 1127-1149.
- [84] 杨萍芳. 欧姆杀菌新技术在食品工业中的应用[J]. *运城学院学报*, 2006(2): 32, 46.
- YANG P F. Application of ohmic sterilization technology in food industry[J]. *Journal of Yuncheng University*, 2006(2): 32,46.
- [85] BARROS C P, PIRES R P S, GUIMARAES J T, et al. Ohmic heating as a method of obtaining probiotics: Impacts on cell structure and viability by flow cytometry[J]. *Food Research International*, 2021, 140: 110061.
- [86] OLSZEWSKA M A, KOCOT A M, LANIEWSKA-TROKENHEIM L. Physiological functions at single-cell level of *Lactobacillus* spp. isolated from traditionally fermented cabbage in response to different pH conditions[J]. *Journal of Biotechnology*, 2015, 200: 19-26.
- [87] ARONSSON K, RÖNNER U. Influence of pH, water activity and temperature on the inactivation of *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae* by pulsed electric fields[J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2001, 2(2): 105-112.
- [88] FARKAS J, MOHÁCSI-FARKAS C. History and future of food irradiation[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2011, 22(2/3): 121-126.
- [89] LUO C P, FENG J, XIANG Y, et al. Advances in food irradiation reducing the allergenicity of food allergens[J]. *Journal of Nuclear Agricultural Sciences*, 2020, 34(6): 1272-1280.
- [90] MUKHOPADHYAY S, RAMASWAMY R. Application of emerging technologies to control Salmonella in foods: A review[J]. *Food Research International*, 2012, 45(2): 666-677.
- [91] GAYÁN E, CONDÓN S, ALVAREZ I. Biological aspects in food preservation by ultraviolet light: A review[J]. *Food and Bioprocess Technology*, 2014, 7(1): 1-20.
- [92] GAYÁN E, ALVAREZ I, CONDÓN S. Inactivation of bacterial spores by UV-C light [J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2013, 19:

140–145.

[93] AWAD H, MOKHTAR H, IMAM S S, et al. Comparison between killed and living probiotic usage

versus placebo for the prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in neonates[J]. Pakistan Journal of Biological Sciences Pjbs, 2010, 13(6): 253–262.

### Research Status of Postbiotics Based on Bibliometric Method

Zhou Min<sup>1</sup>, Qi Qianhui<sup>2</sup>, He Xiaxia<sup>1</sup>, Wang Jinyu<sup>1</sup>, Liu Yue<sup>3</sup>, Gao Jie<sup>4</sup>, Zhang Guohua<sup>\*</sup>

*(<sup>1</sup>School of Life Science, Shanxi University, Taiyuan 030031*

*<sup>2</sup>Future Food Laboratory, Zhejiang University, Jiaxing 314100, Zhejiang*

*<sup>3</sup>Institutes of Biomedical Sciences, Shanxi University, Taiyuan 030006*

*<sup>4</sup>College of Food Science and Technology, Hebei Agricultural University, Baoding 071001, Hebei)*

**Abstract** In recent years, inactivated bacteria, bacteria components or metabolites with healthy effects have attracted extensive attention from researchers at home and abroad, and the term definition of postbiotics has been put forward successively. Based on the definition of postbiotics proposed by Probiotics Society of Chinese Institute of Food Science and Technology in 2022, this paper used bibliometrics to statistically analyze the research literature on postbiotics in the databases of China National Knowledge Network (CNKI), PubMed and Web of Science (WoS). Based on WoS database, the country distribution and research hotspots were analyzed. The results showed that in PubMed and WoS databases, the number of publications in the last three years exceeded the total number of publications in the last two decades (2000–2018), and the number of publications reached the maximum in 2021, with 223 and 248 articles respectively. The research heat of the postbiotics was rising continuously, and Japan was the country with the largest number of postbiotics research literatures. The number of publications on postbiotics in CNKI database showed a fluctuating linear growth rate, with an average annual growth rate of 21.76%. In this paper, the health effects of postbiotics were reviewed from in vitro, animal and clinical studies. The analysis shows that postbiotics are mainly involved in promoting intestinal health and regulating immunity. Studies at home and abroad have shown that the composition and health effects of postbiotics prepared by different microbial inactivation processes are different. This paper compared and analyzed the effective components and health action mechanism of postbiotics under different inactivation methods, so as to provide certain reference for the preparation of postbiotics by different strains.

**Keywords** postbiotics; bibliometric; intestinal health; immunoregulation; the preparation methods