

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.08.14

犬用益生菌研究进展

徐春晗, 徐凤宇*, 许祺璐

(吉林农业大学动物科学技术学院, 长春 130118)

[收稿日期] 2017-12-06 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 08-0080-06 [中图分类号] S859.794

[摘要] 随着宠物饲养观念的改变,犬用益生菌的市场也在不断扩大。在犬的临床诊疗中,益生菌常用于调节肠道菌群、增强免疫力、提高幼犬生长性能、调节炎性反应、预防草酸钙结石和增强抗氧化性能等方面。就以上方面的应用进行阐述,分析犬用益生菌可能的作用机理和目前存在的问题,并探讨其未来发展前景和方向,以期为犬用益生菌的进一步合理开发和有效应用提供参考。

[关键词] 犬;益生菌;临床应用;作用机理

Progress in Research on Probiotics for Dogs

XU Chun-han, XU Feng-yu*, XU Qi-jun

(College of Animal Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

Corresponding author: XU Feng-yu, E-mail: xvfengyv2002@126.com

Abstract: With the development of the pet-keeping, the market of dogs' probiotics is growing. Probiotics are commonly used to regulate intestinal flora, enhance immunity, improve puppies' growth performance, regulate inflammatory response, prevent calcium oxalate stones and enhance antioxidant capacity in the clinical diagnosis and treatment of dogs. In this article, we summarized the application of probiotics for dogs and analyzed the mechanism and problems of probiotics for dogs. The prospect and direction of dog-using probiotics are also discussed. Some suggestion are offered, which can guide the development and application of dog-using probiotics properly.

Key words: dog; probiotics; clinical application; mechanism of action

1947年蒙哈德首次将乳酸菌应用于动物饲料中,用来增加仔猪体重并改善仔猪身体健康^[1]。20世纪70年代,美国开始使用饲用微生物作为饲料添加剂^[2]。20世纪80年代初,康白教授使用其研制的促菌生防治仔猪下痢^[3],中国畜牧养殖关于益

生菌制剂的革命由此掀开了序幕。随着益生菌制剂的发展,其在畜牧业中的运用越来越广泛,常被用于防治消化道疾病^[4]、免疫系统疾病以及炎症疾病等^[5]。近年来宠物用益生菌也在迅速发展,市面在售益生菌多为乳酸菌、芽孢杆菌以及酵母菌或者

基金项目:吉林省科技厅项目(20140204069NY)

作者简介:徐春晗,硕士研究生,从事动物微生态制剂的研究。

通讯作者:徐凤宇。E-mail: xvfengyv2002@126.com

为他们的混合菌剂^[6]。这些益生菌大都作为肠道菌群调节剂在使用并且使用效果良莠不齐,远远满足不了快速发展的宠物市场的需求。本文综述犬用益生菌的临床应用和作用机理,并结合其市场发展现状以及存在的问题,对犬用益生菌的未来发展提出建议。

1 益生菌对犬的作用

1.1 调节肠道菌群防治腹泻 腹泻与菌群失调是相互关联的,犬腹泻大多是由饲养环境以及犬粮的改变使肠道菌群失衡导致的。因抗生素在杀灭侵袭菌的同时也会杀灭有益菌,加重肠道菌群失衡^[7],因此,不能盲目使用。益生菌可影响肠道菌群的定殖和组成,平衡肠道菌群及恢复正常的肠道 pH 值,从而缓解腹泻症状^[8]。ViolaStrompfová 的研究表明,给犬饲喂双歧杆菌后,与对照组相比,第 7 天犬肠道中乳酸菌的数量显著升高,在第 14 天后,肠道有害菌显著降低^[9]。刘昆用芽孢杆菌对攻毒幼犬的腹泻影响试验表明:犬粮中未添加芽孢杆菌的 4 只犬全都出现了腹泻症状;而添加了芽孢杆菌的 4 只里只有 1 只出现了腹泻,说明了芽孢杆菌能显著降低腹泻率^[10]。L.Rose 的双盲试验也证明了在犬粮中添加益生菌可以显著降低犬的腹泻率^[11]。吴德华将纳豆芽孢杆菌添加到犬粮中以探究其对犬肠道菌群的影响,结果显示:在仔犬犬粮中添加纳豆芽孢杆菌不仅明显降低仔犬肠道中大肠杆菌的数量,而且可增加乳酸菌的数量^[12]。陈如愿的研究也表明:在灌服益生菌 21 d 后,实验组与对照组相比,大肠杆菌数显著减少,而有益的乳酸菌含量大幅度增加^[8]。燕珍寿探究益生菌对仔犬生长性能的影响试验表明:饲喂益生菌组的犬粪便中的大肠杆菌数由 15.23Lg CFU/g 减少为 7.56 Lg CFU/g,与对照组差异显著;饲喂益生菌组的腹泻率仅有 1.5%,而对照组腹泻率高达 32.3%,充分证明了益生菌的添加可以调节肠道菌群,预防仔犬腹泻^[13]。Gómez-Gallego 的双盲实验显示在犬粮中添加益生菌可使犬在腹泻期间的粪便稠度正常化,并减少犬肠道中病原菌的数量,加速腹泻恢

复^[14]。

1.2 增强机体免疫力 益生菌在肠道中的定殖、黏附以及拮抗病原菌过程中促进了 IgA 的分泌,激活了 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞,进而增强机体免疫力。杜莉在犬的日粮里添加益生菌后对其血液生化指标进行检测,结果表明:添加了纳豆芽孢杆菌的实验组与对照组相比总蛋白含量降低了 36.03%,球蛋白含量增加了 7.9%,白蛋白含量降低了 16.68%,白球比降低了 24.44%。说明实验犬免疫机能得以提高^[15]。孙宁用 ELISA 法探究乳酸菌对犬瘟热病毒(CDV)和细小病毒(CPV)抗体效价的影响试验表明:实验菌的添加可以有效增强幼犬血清中 CDV、CPV 的抗体水平,并能延缓抗体水平的降低^[16]。

1.3 提高幼犬生长性能 仔犬在断奶前后免疫系统尚未发育完全,而母源抗体的逐渐减弱、饲养环境等的改变最易造成其肠道功能紊乱而影响仔犬的生长发育。益生菌的使用可以调节紊乱,促进肠道蠕动,杜绝因环境改变导致的应激带来的危害,促进生长。陈如愿关于复合益生菌对仔犬生长性能的研究表明:在日粮里添加复合益生菌,低、中和高浓度三个实验组的仔犬日增重比对照分别提高了 12.55%、20.71%、15.97%,说明适量的复合益生菌能显著促进仔犬的生长^[8]。吴德华关于纳豆芽孢杆菌对仔犬生长性能的影响试验表明:在日粮里添加 1% 和 2% 的纳豆芽孢杆菌,仔犬日增重分别提高了 7.51% 和 27.48%^[12]。霍军关于微生态制剂对仔犬的生长性能的研究也证明了这一观点:添加了益生菌的实验组比对照组平均日增重提高了 18.76%^[17]。孙宁还发现益生菌的添加对断奶前仔犬的促生长效果作用不大,但在断奶后(30 日龄左右)的作用效果极明显^[18]。

1.4 缓解炎症反应 炎症是由于细菌等有害物质侵入机体后,使机体的细胞和组织发生变性、坏死等一系列病理变化。研究表明 Treg 细胞数目的异常可能是导致异位性皮炎的原因,FoxP3 分子的表达与 Treg 细胞密切相关且调控着 Treg 细胞的发育以及免疫负向调节等功能。刘欣通过流式细胞术

检测异位性皮炎的犬外周血淋巴细胞 FoxP3 分子的表达,检测血清中 Treg 细胞的含量,结果发现,益生菌参与治疗后犬外周血淋巴细胞的 FoxP3 表达量明显高于治疗前和对照组。Treg 细胞通过其分泌的 IL-10 发挥抗炎作用,且 IL-10 能降低组织中的 IgE 浓度,说明益生菌有调节炎症的作用^[19]。

1.5 预防草酸钙结石 草酸钙结石是犬最常见的肾结石类型,治疗以手术清除为主,但近年来有报道称益生菌可以预防草酸钙结石的发生。Weese 对犬猫肠道中乳酸菌降解草酸盐的能力进行了评估,发现乳酸菌可以在体外降解草酸盐,因此,调节肠道乳酸菌的含量可以减少肠道草酸盐的沉积,并相应减少肠道草酸盐的吸收和肾脏排泄,从而减少草酸钙尿石症的发病率^[20]。Murphy 探究益生菌代谢的试验也证实了益生菌可以降解草酸盐,但在降解能力上有很大差异(试验发现所用的乳杆菌具有降解草酸盐的能力而未发现双歧杆菌有此功能),且体外降解能力未必很好地转化为体内影响(筛选出的 4 株具有体外降解草酸盐能力的乳杆菌只有 2 株具有体内降解草酸盐的能力)^[21]。任志华探究犬粪中乳酸菌的生物降解能力试验和 Murphy 的试验结果相符,不同分离株体外降解草酸的能力差异很大,其从犬粪中分离出了 47 株菌(22 株乳杆菌,6 株乳球菌,4 株肠膜明串珠菌和 15 株肠球菌),有 24(51.06%) 株具有该功能,但与空白对照组比,只有 8 株降解量超过 5%;而 15 株肠球菌中具有该功能的菌株占 73.33%,其中更是有 5 株降解能力达到 32.83%,但 22 株乳酸菌的降解能力均不超过 5%^[22]。

1.6 增强抗氧化能力 自由基在体内不断积累的过程是机体氧化损伤的开始,从而加速机体的老化,缩短寿命。虽然人们对益生菌的抗氧化机理并不清楚,但已有一些试验证明了益生菌能调控细胞内氧化成分和氧化还原系统,从而延缓机体衰老。杜莉在犬的日粮里添加益生菌后对其血液生化影响的研究表明:添加纳豆芽孢杆菌的实验组与对照组相比,血浆中丙二醛(MDA)含量降低了 18.19%,超氧化物歧化酶(SOD)活性增高了 16.5%,谷胱甘

肽过氧化物酶(GSH-PX)活性增加了 15.49%。MDA 可以反映机体内脂质氧化的程度,间接反映细胞损伤的程度,SOD 活力的高低间接反映了机体清除自由基的能力^[15]。陈如愿的试验也证明了这一观点:在日粮里添加复合益生菌,实验组与对照组相比,血清中 MDA 含量显著降低,T-SOD 和 GSH-PX 活性显著升高^[8]。

2 犬用益生菌制剂的作用机理

2.1 生态平衡机理 正常情况下,机体、肠道菌群、外界环境构成了动态平衡的微生态系统。上述相关的因素改变都会造成该生态系统的功能紊乱,如环境的改变、应激、有害菌的侵袭、抵抗力下降等都可使机体出现临床症状。益生菌本就是肠道存在的有益菌,能产生大量的乙酸、丙酸等短链脂肪酸和酶类物质,降低肠道局部的 pH,抑制炎症因子的产生,修复损坏的肠黏膜,从而抑制腐败菌和致病菌的生长繁殖,以此来调节肠道菌群失调,使微生态系统重新恢复稳态,达到防治疾病的效果。乳酸菌在发酵的过程中,会产生大量乳酸和乙酸形成肠道的酸性环境,从而抑制沙门菌、李斯特菌等有害菌的生长,某些乳酸菌产生的细菌素还能拮抗大肠杆菌以及金黄色葡萄球菌^[23]。短链脂肪酸不仅可以调节血压^[24]、肠道免疫^[25]、炎症因子^[26],诱导肿瘤细胞的凋亡^[27],还与多种疾病的发生有关,如 2 型糖尿病^[28]、过敏性疾病^[29]、代谢综合征^[30]等。消化酶、水解酶能促进饲料中蛋白质、脂肪和碳水化合物化合物的降解以及营养物质的吸收,进而提高饲料转化率^[31]。

2.2 生物夺氧学说 根据微生态菌群的天然定殖规律,动物出生前,在母体内是无菌的,出生后才开始慢慢被细菌定殖。光冈知足采用严格厌氧技术分析动物肠道菌群的组成,发现厌氧菌占多数,高达 99%。虽然厌氧菌是肠道内的第一大菌群,但其在肠道内的定殖顺序却不是第一,肠道菌的定殖首先是需氧菌,其次是兼性厌氧菌,最后才是厌氧菌。多数病原微生物属于需氧菌或兼性厌氧菌,当菌群失调局部氧浓度过高时便会促进病原菌生

长^[32]。当给新生动物灌服益生菌,其能很快在肠道内定殖,大量消耗肠道内的氧气,使肠道内氧浓度降低,以便达到适于厌氧菌生长的环境,促进厌氧菌的生长,最终达到微生态平衡。

2.3 屏障理论 肠黏膜屏障由机械屏障、免疫屏障、微生物屏障和化学屏障等构成,肠黏膜作为机体的一道防御屏障,可抵抗病原微生物的入侵。有研究发现肠黏膜屏障功能失调与肠道菌群失调有关。益生菌可调节肠道菌群、增强机械屏障、调节肠黏膜免疫功能,从而在生物、机械、免疫三个层次增强肠黏膜屏障^[33]。益生菌进入肠道后可与肠道内的致病菌竞争肠道上皮细胞上的黏附位点、营养和生存空间来达到其屏障作用,益生菌与肠黏膜紧密结合构成肠道的生物屏障,可维持肠道微生态平衡,改善肠道微生态环境,还可刺激肠道黏膜,增加黏膜细胞(如杯状细胞)的数量,提高肠内淋巴细胞的活性,促进肠上皮细胞分泌 IgA,抑制炎症因子的表达,提高 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞免疫应答,增强机体的特异型和非特异性免疫应答^[34]。汪梦霞给幼鼠灌胃益生菌,发现其可以增加幼鼠结肠上皮紧密连接蛋白 Claudin-1 的表达量^[35]。

3 犬用微生态制剂存在的问题

3.1 安全性 益生菌对机体是否无害,是应用的首要条件。大量研究表明,市售益生菌对健康动物是安全的,但对于患病动物来讲,其是否安全报道较少,所以并不能完全排除某些菌种会对机体产生潜在威胁的可能,有研究表明,粪肠球菌会增加空肠弯曲菌对肠道的黏附^[36]。其次,微生态制剂不能产生有害的代谢产物,如某些蜡样芽孢杆菌可以产生肠毒素。益生菌是否携带耐药质粒或抗性基因等问题也需探讨。

3.2 有效性 判定益生菌是否有效的的基本指标之一是其在肠道内的定殖能力,由于犬肠道的转运时间很短,大约在 2~3 h 左右,禁食状态下,胃排空时间仅在 1 h 左右^[37],如果不能在肠内定殖,很快被排除体外,对机体产生的有益作用有限。另一个指标是其效果的稳定性,市售益生菌的活菌数都能达到国家安全规定,但由于储存运输的方式不当,会

造成制剂活菌数量下降,达不到对机体有益的量。英国雷丁大学食品微生物学教授格伦·吉布森^[38]说:“研究表明,你能在英国买到的半数(益生菌)产品(与其商品标签上的说明)不相符。它们或者含有错误的细菌,或者(含有细菌的)数量不足。”

3.3 质量可控性 由于益生菌从生产加工到进入宿主肠道,需经过一系列操作,如高温、高压、强酸、高胆盐等。如果菌种不具有很强的稳定性,大部分将在生产加工过程中失活,使其产品质量不达标,给生产带来极大的影响。益生效果特别好的乳酸菌,其不耐高温高压,而犬粮在生产中必须经过高温高压制粒,以便脱去残存水分使其成型,就不适于作为犬粮添加剂。Biourge 等曾对市售犬用益生菌的活菌数进行了调查,结果表明,菌体在生产加工以及储存运输过程中极易失活^[39]。

4 展望

益生菌作为一种无毒、无残留、无副作用的添加剂已被许多行业认可并应用。在人医上益生菌已被用于治疗炎症性肠病、易激综合征、肠道肿瘤、乳糖不耐症^[40]、新生儿坏死性小肠结肠炎^[41]及新生儿黄疸^[42]、肝硬化^[43]等多种疾病。陈炯发现益生菌对婴儿湿疹有良好的疗效^[44];Isolauri 发现益生菌可以尽快控制过敏反应^[45];张兆男发现益生菌干预可以改善小鼠肥胖和小鼠的脂代谢紊乱^[46];Chen 发现益生菌具有预防和抗肿瘤效应^[47]。有些学者根据这些在人医上的文献报道,推测益生菌可能在治疗犬过敏、炎症、结石甚至是肥胖和肿瘤方面也有作用,但都尚处于实验阶段,未应用于伴侣动物临床中。截止到目前,益生菌在伴侣动物中的应用还主要集中在饲料添加剂以及一些功能性保健品上,尚无作为治疗疾病的专用药而被宠物医师们所使用。

虽然犬用益生菌发展前景广阔,但在临床诊疗上的应用还处于起步阶段,并且现阶段犬用益生菌产品尚未制定相关的制造及检验标准,造成其产品质量安全性低、有效性弱、质量可控性差。综合以上问题,笔者为以后的犬用益生菌的发展提出以下建议:①利用材料化工及其相关领域的技术,提高

益生菌对环境的耐受能力,确保其活菌数,增加其有效性;②筛选优良基因工程菌,以获得更安全、易定植、繁殖力强的菌株;③研制出针对某些疾病的专用益生菌制剂,使其作用更专一、高效;④加快制定相关的国家质量标准,规范市场以确保产品质量。

参考文献:

- [1] Gu J H, Wang X. Research progress of feed microecological preparations at domestic and foreign [J]. China Poultry, 2003, (6): 35-37.
- [2] Yan L G. Research Progress of Feed Microecological Agents [J]. Feed and Livestock, 2013, (7): 48-50.
- [3] Kang B. A summary report of research on promoting bacteria [J]. Journal of Dalian Medical University, 1984, (1): 1-16.
- [4] Ortwin S. Micro-organisms as feed additives - probiotics [J]. Advances in Pork Production, 2005, 16: 161.
- [5] Roberfroid M, Gibson G R, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits [J]. Br J Nutr, 2010, 104: 1-63.
- [6] Wackett L P. Lactic acid bacteria [J]. Microbial Biotechnology, 2016, 9 (4): 525-526.
- [7] Jin Y P. Microbiological and histopathological study on intestinal antibiotic-related dysbacteriosis in dogs [D]. Beijing: China Agricultural University, 2006.
- [8] Chen R Y. Effects of Complex Probiotics on Growth, Intestinal Microflora and Antioxidant Capacity of Weaned Puppies [D]. Inner Mongolia: Inner Mongolia Agricultural University, 2016.
- [9] Viola Stropfová, Monika Pogány Simonová, et al. Effect of Bifidobacterium animalis B/12 administration in healthy dogs [J]. Clinical microbiology, 2014, 28: 37-43.
- [10] Liu K, Ni X Q. Screening of canine-oriented Bacillus and the protective effect to *E. coli* and *Salmonella* induced diarrhea [D]. Yaan: Sichuan Agricultural University, 2009.
- [11] L. Rose, J. Rose, S. Gosling, et al. Efficacy of a probiotic-prebiotic supplement on incidence of diarrhea in a dog shelter: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2017, 31: 377-382.
- [12] Wu D H, Du L, Xu H K. Effects of Bacillus natto on daily gain and intestinal flora in puppies [J]. Acta Ecologiae Animalis Domastici, 2009, 30 (3): 64-67.
- [13] Yan Zh Sh, Xu Q, Zhou Y X. Effect of probiotics on growth performance of Puppies [J]. Zhongguo Xumu Shouyi Wenzhai, 2014, 30 (50): 200-201.
- [14] Gómez-Gallego C, Junnila J, Männikk S, et al. A canine-specific probiotic product in treating acute or intermittent diarrhea in dogs: A double-blind placebo-controlled efficacy study [J]. Veterinary Microbiology, 2016, 197: 122-128.
- [15] Du L, Li Q, Wu D H. Effects of Xylooligosaccharide and Bacillus Natto on Blood Index in Young Canines [J]. Hubei Agricultural Sciences, 2009, 48 (2): 413-415.
- [16] Sun N. Effect of lactic acid bacteria on Canine distemper virus and canine parvovirus antibody titers in Puppies [J]. Zhejiang Journal Animal Science and Veterinary Medicine, 2013, 38 (4): 38-40.
- [17] Huo J, Song Y Zh, Hu Q N. Influence of Probiotic on the Growth of the Puppies [J]. Journal of Zhengzhou College of Animal Husbandry Engineering, 2008, 28 (2): 5-7.
- [18] Sun N. Effects of L.acidophilus on the Growth, Morbidity and the Number of *E. coli* of Puppy [J]. Journal of Economic Animal, 2012, 16 (1): 16-21.
- [19] Liu X, Lin D G. Immunoregulatory effect of probiotic on canine atopic dermatitis [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2010, 46 (4): 17-19.
- [20] Weese J S, Weese H E, Yuricek L, et al. Oxalate degradation by intestinal lactic acid bacteria in dogs and cats [J]. Vet Microbiol, 2004, 101 (3): 161-166.
- [21] Murphy C, Murphy S, O'Brien F, et al. Metabolic activity of probiotics-oxalate degradation [J]. Vet Microbiol, 2009, 136 (1/2): 100-107.
- [22] Ren Zh H. Isolation and identification of oxalate-degrading bacteria and their preventive effect and mechanism on calcium oxalate urolithiasis in canine [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University. 2011.
- [23] Chen Bo. Physiological Function of Lactic Acid Bacteria and Its Application in Livestock and Poultry [J]. Feed Review. 2017, 5: 13-21.
- [24] Puznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation [J]. Gut Microbes, 2014, 5 (2): 202.
- [25] Pikarska J, Mista D, Houszka M, et al. Trichinella spiralis: the influence of short chain fatty acids on the proliferation of lymphocytes, the goblet cell count and apoptosis in the mouse intestine [J]. Exp Parasitol, 2011, 128 (4): 419.
- [26] Tan J, Mckenzie C, Potamtis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease [J]. Adv immuno1, 2014, 121: 91.
- [27] Wang Luxuan, Liu Yuhong, Zhu Jikai. Role of short-chain fatty acids in disease treatment [J]. World Chinese Journal of Digestol-

- ogy, 2017, (13): 1179-1186.
- [28] Wang G, Li X, Zhao J, *et al.* Lactobacillus casei CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism [J]. Food Funct, 2017.
- [29] Sandin A, Braback L, Norin L, *et al.* faecal short chain fatty acid pattern and allergy in early childhood [J]. Acta Paediatr, 2009, 98(5): 823.
- [30] Teixeira T F, Grzeskowiak L, Franceschini S C, *et al.* Higher level of faecal SCFA in women correlates with metabolic syndrome risk factors [J]. Br J Nutr, 2013, 109(5): 914.
- [31] Yang H F, Wu M, Chen X L. Application of Microecological Agents in Pig Production [J]. Animal Husbandry and Feed Science, 2017, 1(2): 37-43.
- [32] Jiang Q Y. Research on the mechanism and application of microecological agents in long-hair rabbit breeding [J]. Chinese Journal of Rabbit Farming, 2017, 2: 22-25.
- [33] Wang H Y, Zhang W Y. Research progress on the protective effect of probiotics on the intestinal mucosal barrier tight junction protein [J]. Int J Dig Dis, 2012, 32(5): 284-286.
- [34] Zhou J, Zhu J P, Zhu X P. Action mechanisms and application of probiotics in intestinal diseases [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2015, 24(13): 1484-1487.
- [35] Wang M X, Wang Y Y, Zhang X J, *et al.* Effects of Composite Probiotics on Promoting Growth and Development of Young Rats and Improving Their Immune Function [J]. Modern Food Science and Technology, 2017, 33(6): 9-25.
- [36] Rinkinen M, Jalava K, Westermarck E, *et al.* Interaction between probiotic lactic acid bacteria and canine enteric pathogens: A risk factor for intestinal enterococcus faecium colonization? [J]. Veterinary Microbiology, 2003, 92(1/2): 111-119.
- [37] Fu J J. Physiological differences in beagle dogs and human gastrointestinal tract and their effects on oral sustained-release preparations in vivo evaluation [J]. Science, 2010, 32: 96.
- [38] Zhao Z Y. Half of the probiotic products in Britain failed [N]. Xinmin Evening News, 2006-08-09.
- [39] Biourge V, Vallet C, Levesque A, *et al.* The use of probiotics in the diet of dogs [J]. Journal of Nutrition, 1998, 128(12): 2730-2732.
- [40] Wu Y X, Yuan J L. Use of probiotics in treatment of intestinal diseases [J]. Infect Dis Info, 2015, 28(4): 245-250.
- [41] Zheng H J, Xue X D. Application progress on the prevention of probiotics on the neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics February, 2015, 30(2): 112-115.
- [42] Gao Y, Peng F, Wang J Zh, *et al.* Study on the preventive effect of probiotics on neonatal jaundice and neonatal tolerance of probiotics [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2015, 30(35): 6229-6231.
- [43] Chen T J. Effect of adefovir dipivoxil combined with lamivudine in treatment of hepatitis B cirrhosis [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2014, 23(2): 200-202.
- [44] Chen We, Chen Yaping. The clinical observation on oral probiotics bacillus subtilis viable assists in the treatment of infantile eczema [J]. J Clin Dermatol, 2017, 46(6): 455-457.
- [45] Isolauri, T. Arvola, Y. Siitas, *et al.* Probiotics in the management of atopic eczema [C]. Fifteenth China International Food Additives and Ingredients Exhibition. 2011.
- [46] Sun Zhaonan, Zhang Weidong, Yang Yunzheng, *et al.* Influence of probiotic on gut microbiota and lipid metabolism of high fat and high sugar diet induced obese mice [J]. Chin J Microecol, 2017, 29(2): 142-145.
- [47] Chen Z F, Ai L Y, Wang J L, *et al.* Probiotics Clostridium butyricum and Bacillus subtilis ameliorate intestinal tumorigenesis [J]. Future Microbiol, 2015, 10(9): 1433-1445.

(编辑:侯向辉)