

植物乳杆菌拮抗致病大肠杆菌机制与应用研究进展

杨广珠^{1,2}, 张淑红², 李滢², 刘鸣², 陈维², 张菊梅², 王涓¹, 吴清平^{1,2*}

(1. 华南农业大学食品学院, 广东广州 510642)

(2. 广东省科学院微生物研究所, 华南应用微生物国家重点实验室, 广东省微生物安全与健康重点实验室, 农业农村部农业微生物组学与精准应用重点实验室, 广东广州 510070)

摘要: 大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 是最为常见的食源性病原菌之一, 随着致病大肠杆菌严峻的耐药性形势出现, 防控致病大肠杆菌成为一个难题。植物乳杆菌 (*Lactiplantibacillus plantarum*) 是一种具有良好的抑菌效果及提升机体免疫功能作用的益生菌, 其可通过多种不同的作用机制拮抗致病大肠杆菌, 是一种极具开发潜力的新型抗菌物质。该研究系统综述了植物乳杆菌拮抗致病大肠杆菌的研究进展, 从代谢活性物质、增强黏膜屏障、竞争粘附和肠道免疫调节多角度剖析植物乳杆菌在体内外拮抗大肠杆菌的作用机制, 进而总结植物乳杆菌在畜禽/水产养殖业、食品加工制造业及临床治疗中的应用模式, 以期对益生菌在食品安全防控应用提供参考。

关键词: 植物乳杆菌; 致病大肠杆菌; 抑制; 应用

文章编号: 1673-9078(2023)12-310-319

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.12.0095

Research Advances on the Mechanism and Application of

Lactiplantibacillus plantarum in Inhibiting Pathogenic *Escherichia coli*

YANG Guangzhu^{1,2}, ZHANG Shuhong², LI Ying², LIU Ming², CHEN Wei², ZHANG Jumei², WANG Juan¹,
WU Qingping^{1,2*}

(1. College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

(2. Key Laboratory of Agricultural Microbiomics and Precision Application (MARA), Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Safety and Health, State Key Laboratory of Applied Microbiology Southern China, Institute of Microbiology, Guangdong Academy of Sciences, Guangzhou 510070, China)

Abstract: *Escherichia coli* is one of the most common foodborne pathogens, increasingly contributing to antibiotic resistance, thereby posing a considerable challenge to the implementation of effective prevention management. *Lactiplantibacillus plantarum* is a probiotic with potent antibacterial and immune-boosting properties that can combat pathogenic *E. coli* through various mechanisms of action, offering an enormous potential for development. In this review, the research progress of *L. plantarum* against pathogenic *E. coli* is systematically reviewed. In addition, the mechanism of action of *L. plantarum* against *E. coli* both *in vitro* and *in vivo* is analyzed based on metabolizing active substances, mucosal barrier enhancement, competitive adhesion, and intestinal immune regulation. The applications of *L. plantarum* in animal husbandry, aquaculture, food processing, manufacturing, and clinical treatment are also summarized, providing insights into the use of probiotics in food safety and control.

Key words: *Lactiplantibacillus plantarum*; pathogenic *Escherichia coli*; inhibit; application

引文格式:

杨广珠, 张淑红, 李滢, 等. 植物乳杆菌拮抗致病大肠杆菌机制与应用研究进展[J]. 现代食品科技, 2023, 39(12): 310-319

YANG Guangzhu, ZHANG Shuhong, LI Ying, et al. Research advances on the mechanism and application of *Lactiplantibacillus plantarum* in inhibiting pathogenic *Escherichia coli* [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(12): 310-319

收稿日期: 2023-02-01

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32072325); 广东省科学院创新发展专项 (2020GDASYL-20200103024)

作者简介: 杨广珠 (1991-), 女, 硕士, 研究方向: 食源性致病大肠杆菌防控, E-mail: 664282291@163.com; 共同第一作者: 张淑红 (1978-) 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 食源性致病大肠杆菌防控, E-mail: 61271633@qq.com

通讯作者: 吴清平 (1962-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 微生物安全与健康, E-mail: wuqp203@163.com

食源性致病菌广泛存在于各种食品介质,并可以通过多种途径(如原料、加工、零售等)污染食品,对食品安全和消费者健康构成了重大威胁^[1]。美国疾控中心(Centers of Disease Control and Prevention, CDC)数据显示,2009~2018年间美国报道131 525例食源性感染病例,其中49%由致病菌引起,以大肠杆菌O157、沙门氏菌为主^[2]。我国CDC的统计数据显示,2020年我国共报告776起食源性致病菌感染病例,病原菌主要为大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)、沙门氏菌(*Salmonella*)、副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)^[3]。大肠杆菌根据其携带的毒力因子可分为五个重要致病类型:产志贺毒素大肠杆菌(Shiga Toxin-Producing *E. coli*, STEC)、肠致病性大肠杆菌(Enteropathogenic *E. coli*, EPEC)、肠集聚性大肠杆菌(Enteraggregative *E. coli*, EAEC)、产肠毒素大肠杆菌(Enterotoxigenic *E. coli*, ETEC)和肠侵袭性大肠杆菌(Enteroinvasive *E. coli*, EIEC)^[4]。STEC是对人类健康潜在危害最大的致病型,所产志贺毒素(Shiga Toxin, STX)可引起人出血性结肠炎(Hemorrhagic Colitis, HC)和溶血性尿毒症综合征(Hemolytic Uremic Syndrome, HUS)等严重症状,致死率非常高^[5]。近年来,国内外由*E. coli*引起的食品污染和食源性疾病暴发不断,对人们的身体健康构成严重威胁,给食品企业造成重大经济损失^[6]。2011年5月~7月,德国暴发3 816例因食用受STEC O104:H4污染的豆芽引起的肠胃炎,其中845例患者临床症状表现为HUS^[7]。据Majowicz等^[8]统计,1990~2012年间STEC在全球每年可引起2 801 000例急性疾病,其中报道3 890例HUS和230例死亡。本团队在2012~2016年间对全国13个城市的零售食品进行风险调查,Zhang等^[9]从其中33份食品分离得到EPEC菌株,基因组分析结果显示它们普遍携带多种毒力基因。其中80.5%的菌株对3种以上的抗生素产生抗性,说明高毒力EPEC耐药情况严峻,其感染后所导致的食源性疾病相比于普通*E. coli*的治疗难度更高。同时,Zhang等^[10]还发现来源于肉制品和蔬菜的35株*E. coli* O157-non H7均表现为多重耐药性(耐药性100%),其中94.3%的菌株对5种及以上的抗生素耐受,并首次报道在零售食品中检出携带*mcr-1*/IncI2质粒的*E. coli* O157:H26和*E. coli* O157:H4,致病*E. coli*的耐药现状及传播风险令人担忧。随着致病*E. coli*导致的食源性疾病报道逐渐增多,高毒力多重耐药菌的出现也给疾病防控带来巨大挑战,探索高效、安全的新型生物防控技术成为国际研究的热点。

植物乳杆菌(*Lactiplantibacillus plantarum*, *Lb.*

plantarum)是一种不产芽孢的革兰氏阳性菌,广泛存在于发酵食品、肠道、粪便中,具有兼性厌氧的生长特性,常作为发酵剂用于发酵食品的制作加工,或作为防腐剂用于食品保鲜^[11]。植物乳杆菌对酸性环境和胆盐具有较强的耐受性,可定植于肠道中,是拮抗病原菌的理想菌种,具有良好的安全特性^[12]。作为常用的益生菌,植物乳杆菌已被欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)列入安全资格认证(Qualified Presumption of Safety, QPS)和公认安全食品(Generally Recognized as Safe, GRAS)^[13],目前我国卫生部也已将其列入新资源食品目录。本团队李婧怡发现植物乳杆菌LP63-4可抑制牛奶中的单核增生李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*),商燕燕等^[14]发现植物乳杆菌LP1Z所产的活性蛋白可显著抑制幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)。基于前期研究表明,植物乳杆菌对多种致病菌有抑制作用,尤其高效拮抗致病*E. coli*,是一种可产生新型生物抗菌物质且极具开发潜力的功能菌种^[11]。本文综述了近年来报道的植物乳杆菌抑制致病*E. coli*的作用机制,并对其在畜禽/水产养殖、食品加工和临床中的应用进行了探讨。

1 植物乳杆菌对致病大肠杆菌拮抗作用机制

研究发现,植物乳杆菌对*E. coli*抑菌效果存在菌株特异性,即不同菌株可通过不同的机制发挥抗菌作用^[15]。部分具有高效抗菌活性的植物乳杆菌可通过产生活性代谢产物、增强肠黏膜屏障、与大肠杆菌竞争粘附位点以及调节肠道免疫功能等方式发挥抑制作用。某些特定的菌株可同时产生多种抗菌机制,通过多途径协同作用发挥高效抗菌功能^[12]。

1.1 代谢活性物质

植物乳杆菌在生长过程中可产生多种活性代谢产物,如乳酸、苯乳酸等有机酸。这些疏水性有机酸以未解离形式存在,通过渗透进入细胞膜后在靶细胞内解离进而酸化细胞质。胞内pH改变则干扰各种依赖于pH的物质运输和生命活动,从而抑制细菌生长,最终导致细胞死亡^[16]。这些有机酸不仅增加了食品中的风味物质,还能有效防控致病微生物污染^[17]。前期研究中,本团队Zeng等^[18]从世界长寿村的发酵食品中分离获得3株可抑制STEC O157:H7和EPEC的植物乳杆菌,这些植物乳杆菌在发酵过程中能高效合成乳酸、柠檬酸、琥珀酸等多种有机酸,对多重耐药致病*E. coli*具有明显的拮抗作用。另外,Niku-Paavola等^[19]发现植物乳杆菌产生的有机酸与其产生的蛋白类抑菌物质具有协同

作用,可进一步提升乳酸菌源蛋白的功能。

除有机酸外,多肽及蛋白类物质也是植物乳杆菌重要的抗菌代谢物质之一。这些由益生菌合成并分泌到胞外、具有抗菌作用的活性多肽又被称为细菌素(Bacteriocin)。参考Collins等^[20]的标准,细菌素根据分子量大小可分为三类(表1):I类细菌素是一类以羊毛硫细菌素为主的小分子热稳定多肽(≤ 5 ku),可与靶细胞膜的脂质II结合,抑制肽聚糖的正常合成进而干扰合成细胞壁,同时可在细胞膜上形成孔洞导致细胞死亡^[21],I类细菌素以广泛应用于食品保鲜的Nisin为典型代表^[22]。II类细菌素是一类不需要修饰、热稳定性好的小分子多肽(≤ 10 ku),根据其特点可分为4个亚类,IIa类是片球菌素类细菌素,以片球菌素Pediocin PA-1典型代表^[23];IIb类为双肽细菌素,通常以两种肽的协同作用发挥最大的活性,当一种肽在低浓度时则没有活性或活性很低,如植物乳杆菌素Plantaricin EF由PlnE和PlnF组成^[21]。而IIc和IId分别为环肽细菌素和单肽/线状细菌素^[20]。II类细菌素主要通过改变细胞膜通透性,使膜电位发生变化,最终形成孔隙使细胞内容物流出导致细胞死亡^[24]。III类细菌素主要为大分子蛋白质,对热不稳定,分为IIIa和IIIb两类,其中IIIa类的作用机制为切割靶细胞细胞壁的肽聚糖,破坏靶细胞的完整性^[25];IIIb类则是阻碍靶细胞吸收葡萄糖,同时扰乱膜电位,导致小分子物质渗漏^[26]。

植物乳杆菌所产生的细菌素主要归属于I类和II类^[16],因菌株间存在差异,不同来源的植物乳杆菌可产生分子量大小不同的细菌素,并靶向作用于不同的病原菌(表2)。Lyu等^[27]从鱼肉中分离到一株具有广谱

抑菌作用的植物乳杆菌DY4-2,其分泌的细菌素DY4-2稳定性较好,在多种极端条件下(如pH值、温度等)仍具有良好的抗菌活性。据以往文献报道,植物乳杆菌素的分泌受培养时间、温度、碳源、氮源和氯化钠浓度等条件影响,最近研究表明群体感应系统调节也发挥重要作用^[28]。Man等^[29]将植物乳杆菌NMD-17与300株菌株分别进行共培养,发现其与瑞士乳杆菌NMD-86共培养可增强其抑菌能力。通过对基因表达水平分析发现,与单独培养相比,共培养使细菌素合成相关基因*plnB*、*plnD*、*plnE*、*plnF*和群体感应相关基因*LuxS*的表达水平分别增加1.81~4.13倍。对此现象,研究者认为可能是共培养菌株瑞士乳杆菌NMD-86刺激植物乳杆菌NMD-17的防御系统使其细胞数量增加,随后群体感应系统信号分子AI-2也增加。当AI-2浓度达到阈值时,细菌素合成的相关基因被激活。上述结果说明群体感应系统也是调控植物乳杆菌细菌素分泌的重要因素之一,然而这种刺激分泌是具有菌株特异性的。

此外,除了有机酸、活性肽,植物乳杆菌还可向胞外分泌胞外多糖(Exopolysaccharides, EPS)以抵御外界环境的影响^[30]。Ayyash等^[31]发现植物乳杆菌分泌的EPS-C70可显著抑制STEC O157:H7生长。Wang等^[32]发现植物乳杆菌YW32分泌的耐高温EPS可通过干扰细胞表面黏附、细胞识别机制抑制STEC O157生物膜的形成^[16]。

植物乳杆菌的代谢产物可高效拮抗致病大肠杆菌,然而低产量可能限制了在食品工业中的应用。因此,对活性物质的合成机制进行深入研究有助于其制备、纯化以获得更多的活性物质,最终实现产业应用。

表1 益生菌细菌素分类及其作用机制

Table 1 The classification of probiotic bacteriocins

分类	亚类	特点	参考文献
小分子多肽 ≤ 5 ku	I型细菌素: I	羊毛硫细菌素	[21]
≤ 10 ku	IIa	片球菌素类细菌素	[20,21,23,24]
	IIb	双肽细菌素	
	IIc	环肽细菌素	
	IId	单肽/线状细菌素	
大分子多肽 > 30 ku	III型细菌素: IIIa	溶菌素	[25]
	IIIb		[26]

表 2 植物乳杆菌细菌素分类

Table 2 The classification of *Lb. plantarum* bacteriocins

菌株	来源	细菌素	分类	ku	抑菌谱	稳定性			参考文献
						温度	pH 值	酶敏感性	
<i>Lb. plantarum</i> LL441	芝士	plantaricin C	I	3.50	G ⁺ : <i>Lactobacilli</i> , <i>Leuconostoc</i> s, <i>Pediococci</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Propionibacterium</i> sp., <i>Clostridium tyrobutyricum</i>	121 °C, 10 min	2.0~7.0	α -糜蛋白酶, 胰蛋白酶, 链霉菌蛋白酶	1994 ^[33]
<i>Lb. plantarum</i> PMU33	发酵鱼肉	plantaricin W α plantaricin W β	I	3.22 3.09	G ⁺ : <i>Lactobacillus</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Listeria</i>	121 °C, 15 min	2.0~10.0		2009 ^[34]
<i>Lb. plantarum</i> 423	啤酒	plantaricin 423	IIa	3.50	G ⁺ : <i>Lactobacilli</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Listeria innocua</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Oenococcus oeni</i> , <i>Staphylococcus carnosus</i> , <i>Clostridium sporogenes</i> , <i>Propionibacterium acidipropionici</i> , <i>Propionibacterium</i> sp.	100 °C, 30 min	1.0~10.0	蛋白酶 K, 胃蛋白酶, 木瓜蛋白酶, α -糜蛋白酶, 胰蛋白酶	1998 ^[35]
<i>Lb. plantarum</i> SLG1	芝士	plantaricin SLG1	IIa	1.08	G ⁺ : <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Listeria innocua</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Brochothrix thermosphacta</i> , <i>Clostridium butyricum</i> G ⁻ : <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Salmonella paratyphi</i> β	60 °C~100 °C	3.0~9.0	蛋白酶 K, 胃蛋白酶, 木瓜蛋白酶, α -糜蛋白酶	2018 ^[36]
<i>Lb. plantarum</i> C11	发酵黄瓜	plantaricin EF plantaricin JK	IIb		G ⁺ : <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> , <i>Lactocaseibacillus casei</i> , <i>Lactobacillus sake</i> , <i>Lactilactobacillus curvatus</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Weissella viridescens</i> , <i>Carnobacterium piscicola</i>	-	-	-	1998 ^[37]
<i>Lb. plantarum</i> C11	发酵黄瓜	plantaricin A α plantaricin A β	IIc	2.42 2.49	G ⁺ : <i>Lactobacillus</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc lactis</i> , <i>Leuconostoc paramesenteroides</i> , <i>Streptococcus faecalis</i>	100 °C, 30 min	4.0~6.5	-	1990 ^[38,39]
<i>Lb. plantarum</i> ZJ5	发酵芥末	plantaricin ZJ5	IIc	2.57	G ⁺ : <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Pseudomonas putida</i> G ⁻ : <i>Escherichia coli</i>	121 °C, 20 min	2.0~6.0	蛋白酶 K, 胃蛋白酶	2014 ^[40]

1.2 增强肠黏膜屏障功能

肠黏膜屏障是机体防控食源性致病菌入侵的第一道防线。紧密连接蛋白是影响肠上皮细胞功能、决定肠黏膜屏障防御能力的重要成分,包括跨膜蛋白 Claudin、Occludin 和细胞质支架蛋白 Zonula Occludens (ZO) 家族。这些蛋白主要存在于紧密细胞的间隙,可阻止有害物质进入体内循环进而保护肠道^[41]。而丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK) 是肠上皮细胞间信号传递的关键物质^[42]。研究表明,致病 *E. coli* 进入宿主体内后, MAPK 信号通路被激活进而改变紧密连接相关蛋白表达量,最终破坏肠道黏膜屏障、损伤上皮细胞并增加其通透性^[43]。在 ETEC 侵染小鼠后,小鼠体内 Claudin-1 和 Occludin 含量显著下降, ZO-1 也有所下降。而 Han 等^[44]用植物乳杆菌 GL17 治疗 ETEC 小鼠,发现其可显著缓解小鼠的体重减轻和空肠形态损伤等症状。进一步分析发现植物乳杆菌 GL17 可促进小鼠肠道中紧密连接蛋白 Claudin-1 和 Occludin 的表达,维持小鼠体内的肠道屏障完整性。另外,短链脂肪酸 (Short-Chain Fatty Acids, SCFAs) 是肠道微生物发酵碳水化合物过程中的关键代谢物,而肠黏膜可利用 SCFAs 以维持肠道屏障稳态^[45]。Yu 等^[46]发现植物乳杆菌 CCFM8661 可增加小鼠结肠中丁酸、异丁酸和丙酸含量,促进植物乳杆菌 CCFM8661 保护小鼠结肠黏膜的完整性,减轻肠道内有害物质对结肠的病理损伤。因此,植物乳杆菌可通过调节相关紧密连接蛋白的表达和增加肠道内的 SCFAs 含量,促进形成肠道内屏障,保护机体肠道免受致病 *E. coli* 侵染引起的损伤。

1.3 竞争粘附

附着于肠道上皮细胞是 *E. coli* 成功侵染肠道的第一步,进而稳固定植于肠道,导致宿主持久性感染^[47]。而植物乳杆菌能与 *E. coli* 在同一环境中形成竞争关系,保护肠道免受其继续侵袭^[48]。Wang 等^[49]发现用 $10^7 \sim 10^9$ CFU/mL 植物乳杆菌 ZLP001 预孵育可显著抑制 ETEC 粘附于肠道上皮细胞 IPEC-J2。植物乳杆菌代谢的活性物质也有助于竞争粘附, Liu 等^[50]发现当植物乳杆菌 WLPL04 所产 EPS 质量浓度为 1.0 mg/mL 时,可通过竞争、置换和排斥三种方式显著抑制 STEC O157:H7 对 HT-29 细胞的粘附。Singh 等^[51]发现异源表达植物乳杆菌的粘液结合蛋白 Mubs5s6 并外源添加后可显著降低 EPEC 对 Caco-2 和 HT-29 细胞的粘附率(分别降低至 81% 和 68%)。进一步分析发现 Mubs5s6 具有与宿主肠道特异性结合的相关位点,推测粘液结合蛋

白 Mubs5s6 是介导植物乳杆菌抑制 EPEC 粘附的关键物质。竞争粘附是植物乳杆菌保护宿主肠道的重要机制,其主要通过代谢活性物质等多种机制在肠道内与大肠杆菌竞争粘附,从而抑制病原菌粘附于宿主肠道。

1.4 肠道免疫调节

肠道免疫是机体清除 *E. coli*、减少感染损失的重要途径^[52]。STEC 感染可导致机体的固有免疫功能发生损伤,其中 STX 诱导巨噬细胞的促炎反应是 STEC 致病的关键机制^[53,54]。首先, STEC 进入肠道破坏肠道黏膜后定植于肠道,释放 STX 并通过肠道屏障进入体循环^[6]。此时巨噬细胞则刺激相关细胞炎症因子的表达: M1 巨噬细胞可促进干扰素 IFN- γ 、肿瘤坏死因子 TNF- α 和 IL-6 等相关促炎因子表达,而 M2 巨噬细胞则刺激抗炎因子 IL-1 α 、IL-10 和 TGF- β 大量表达,以缓解炎症反应,启动肠道组织修复^[55]。Kakisu 等^[56]报道植物乳杆菌 CIDCA 83114 可通过与 STX 结合,缓解细胞的炎症反应。实验结果显示植物乳杆菌 CIDCA 83114 可降低 STEC O157:H7 对 Vero 细胞的毒性作用,进一步分析发现植物乳杆菌细胞表面有 STX 毒素结合位点,使 STX 与植物乳杆菌结合从而保护 Vero 细胞免受 STX 毒性作用。当 STEC 进一步侵染宿主(小鼠),并导致其体重下降、严重腹泻以及肠道内菌群紊乱, Hu 等^[57]发现及时补充植物乳杆菌 NJ56 制剂 21 d,小鼠肠道内的类杆菌、幽门螺杆菌和志贺氏菌等致病菌的丰度减少,产丁酸细菌和乳杆菌丰度增加,小鼠体质量逐渐增加,腹泻症状减轻。说明植物乳杆菌 NJ56 可调节肠道菌群,抑制 STEC 生长,缓解小鼠因病原菌诱导的肠道炎症。

同样,当 ETEC 侵染宿主,定植于小肠表面,其产生的肠毒素可促进氯离子的分泌,增加肠腔的渗透压并引起炎症反应,最终导致腹泻^[58]。肠道中肠毒素不断释放并激活 NF- κ B 信号通路,而 NF- κ B 的激活促进炎症反应,增加 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达^[58]。植物乳杆菌对机体肠道免疫具有促进作用,可抑制 NF- κ B 信号通路的激活,减少 *E. coli* 侵染所致的损伤。Wang 等^[59]在 ETEC 感染前预孵育植物乳杆菌 ZLP001,发现可显著下调小鼠体内促炎因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 表达水平,减轻小鼠的因感染而引起的炎症反应。进一步分析发现植物乳杆菌 ZLP001 处理还可上调宿主防御肽 (Host Defense Peptides, HDPs) pBD2 和 PG1-5 的表达量,表明植物乳杆菌 ZLP001 通过抑制炎症因子和诱导 HDPs 表达,以保护宿主肠道免受细菌感染。小鼠肠道内菌群失衡可加重因感染 ETEC 导致的腹泻症状^[60]。Yue 等^[58]发现小鼠受 ETEC 侵染后,肠道内变

形杆菌和假单胞菌丰度增加,双歧杆菌属、紫单胞菌科和异杆菌属丰度则降低。用植物乳杆菌 FCQNA30M6 处理后可显著增加双歧杆菌属、紫单胞菌科、异杆菌属和片球菌属丰度,降低假单胞菌和变形杆菌丰度,使小鼠肠道菌群重新达到平衡。综合上述,致病 *E. coli* 感染宿主后可通过释放毒素激活肠道免疫系统,并使肠道内菌群紊乱,导致宿主腹泻。而植物乳杆菌则可调节肠道相关炎症因子的表达量且平衡肠道菌群,缓解炎症反应并减轻腹泻,保护宿主肠道。

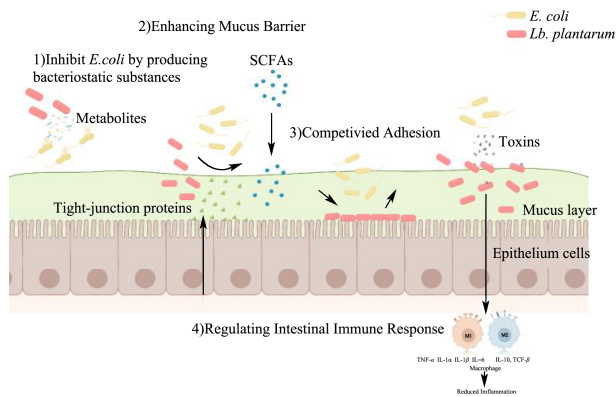


图1 植物乳杆菌对致病大肠杆菌拮抗作用机制

Fig.1 The mechanism of *Lb. plantarum* inhibiting pathogenic *E. coli*

2 高效拮抗性植物乳杆菌的应用

2.1 养殖业

在养殖业中,植物乳杆菌常以补充剂的形式加入饲料中,用于禽类、畜类和水产养殖业中可改善饲料的转化率,提高经济效益。ETEC K88 是引起畜禽类感染的主要致病 *E. coli*,可导致牲畜腹泻、生长缓慢,甚至死亡,给养殖户造成巨大经济损失^[61]。Wang 等^[62]将植物乳杆菌 B1 添加到饲料中,喂养感染 ETEC K88 的肉鸡 28 d,发现植物乳杆菌处理可以显著减少宿主肠道中的 ETEC K88 数量,缓解肉鸡的感染症状、促进肉鸡的体重增长,表明植物乳杆菌 B1 可减轻由 ETEC K88 感染引起的生长抑制。类似研究中,Wang 等^[63]发现在饲料中添加植物乳杆菌 BG0001 可使仔猪的平均日增重升高,肠道内 *E. coli* 减少,粪便中的乳杆菌丰度增加,在替抗养殖过程中具有较好应用潜力。在水产养殖中,水产密度高、换水频率低不利于鱼类代谢产生的有害物质排放,导致鱼类生长速率降低和饲料转化效率低^[64]。Mohammadi 等^[65]在罗非鱼的饲养过程中添加植物乳杆菌,发现其可显著降低养殖水中的总氨氮、NO₂、NH₃ 浓度,减少罗非鱼体内的病原菌

数量,降低体内毒素水平,增强体内的消化酶活性、细胞因子和呼吸强度。添加植物乳杆菌可降低养殖水中有害物质的堆积,改善水质并提高罗非鱼的存活率。

2.2 食品加工制造

植物乳杆菌在食品中应用主要为三种方式,即纯化的活性代谢产物、无菌发酵液或以菌体为发酵剂。Tenea 等^[66]用植物乳杆菌 UTNGt2 中分离纯化的细菌素溶液浸泡新鲜番茄,细菌素 Gt2 穿透番茄表面并在其表面形成保护膜,将番茄的保存期从 7 d 延长至 17 d。Zhang 等^[67]应用植物乳杆菌 STCC0007 制备的发酵液对莲藕实现保鲜效果。以乳酸和真空为保存条件可以减缓莲藕的氧化反应,有利于保持其颜色和硬度并有效抑制病原菌生长,显著降低 *E. coli* O157:H7 的存活率。另外,以植物乳杆菌为发酵剂还可减少食品处理过程中有害物质的堆积。Feng 等^[68]将植物乳杆菌 X23 涂抹于新鲜的马鲛鱼表面后进行晒干,与未处理组相比,涂抹后的马鲛鱼肉中游离氨基含量更高,鱼肉的酸值和有害物质组胺均降低,可作为晒干马鲛鱼的生物保鲜剂。本作者以植物乳杆菌为发酵剂应用于干式熟成牛肉中,发现熟成过程中可抑制 STEC O157:H7 生长,还可促进乳酸菌生长(暂未发表)。

2.3 临床治疗

植物乳杆菌常以活菌制剂的方式用于缓解 *E. coli* 感染引起的炎症或治疗肠道菌群失衡引起的慢性腹泻。Chingwaru 等^[69]从食品中分离了 3 株植物乳杆菌 CLP1、CLP2 和 CLP3,均可显著抑制多株引起儿童肠胃炎的 *E. coli*,显示具有治疗儿童腹泻的潜质。健康者肠道内的主要菌群为厚壁菌门(占比最高)、拟杆菌、放线菌和变形杆菌,而慢性腹泻患者肠道中变形杆菌的相对丰度高于健康者^[70,71]。Yang 等^[71]发现植物乳杆菌可干预因 ETEC 感染导致的肠道菌群失衡和慢性腹泻,受试者服用植物乳杆菌 CCFM1143 的 4 周内肠道内拟杆菌丰度显著降低。分析发现植物乳杆菌 CCFM1143 主要通过增加厚壁菌的丰度以恢复肠道微生物群,同时降低血清中促炎因子 TNF- α 、IL-6 和增加体内 SCFAs 含量,共同作用调节受试者肠道免疫,进而减少排便次数,缓解腹泻症状。同样,Liu 等^[72]发现植物乳杆菌还可缓解肠易激综合症的临床症状,给患者服用 12 周植物乳杆菌 CCFM8610 后患者肠道内微生物多样性显著增加并趋于正常人水平,并促进受试者的肠道蠕动、增加排便,进而缓解腹胀症状。

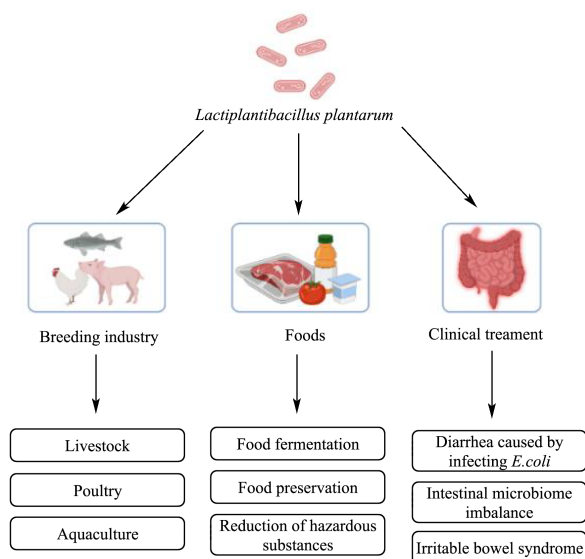


图2 植物乳杆菌的应用

Fig.2 The Application of *Lb. plantarum*

3 结论

植物乳杆菌由于其天然、安全、高效的特性，在食品和临床上的应用越来越广泛，展现了良好的应用前景。然而由于研究技术和应用模式的局限，植物乳杆菌在实际应用中还面临一些问题。首先，在植物乳杆菌产业化应用方面，纯化的代谢产物（活性肽、EPS等）活性高，但存在纯化成本高、步骤繁琐、回收率低等缺点，不利于大规模推广应用。其次，室内实验结果与临床效果存在差异，植物乳杆菌菌株差异叠加宿主个体差异会导致实验室中的预测结果与实际效果具有一定偏差，其有效性受到质疑。再次，现有研究数据大部分基于植物乳杆菌体外效果评估，而体内效果仅限于动物模型预测，目前缺乏感染者实际应用效果的长期跟踪数据。考虑到人体肠道微生态的复杂性，植物乳杆菌在抑制病原菌和调节肠道微生态方面的作用机制有待于进一步深入探究。

随着高通量测序技术和生物信息学的快速发展，基于微生物基因组、蛋白质组、代谢组等的新技术为植物乳杆菌的抑菌研究提供了更好的平台。在未来的研究中，研究者可应用宏基因组联合代谢组学手段精准设计微生物筛选培养基，高效挖掘更多本土优质菌种资源，探索微生物源抗菌物质的最优纯化条件或体外表达条件，为规模化、产业化应用提供技术支撑。同时，研究者可应用多组学技术解析植物乳杆菌作用的基础物质及其作用靶点和基因调控网络，并通过代谢通路阻断实现致病菌靶向抑制。此外，近年发展的器官芯片（如肠道芯片）技术给人体病原菌感染治疗提供了新的评估手段，通过器官芯片建立评估模型，

应用体外仿真模拟植物乳杆菌在抑菌和调节肠道微生物菌群的作用效果，同时结合动物模型的进一步验证，研究者们有望实现植物乳杆菌抑菌机制研究的新突破。而在临床应用方面，研究者可持续跟踪感染人群治疗后肠道菌群结构变化，通过组学技术多层次探究植物乳杆菌与肠道菌群的互作方式，进而获得治疗效果的系统评价。因此，基于组学大数据库、新型筛选模型及多层次、多模式的益生菌功能挖掘，将是益生菌在致病菌防控和疾病辅助治疗研究的未来新方向。

综上所述，植物乳杆菌是一种具有高效拮抗致病大肠杆菌功能的益生菌，在养殖业、食品加工制造业和临床治疗中具有良好的应用前景。在未来的研究应基于体内、外实验数据结合临床数据，联合多组学技术继续开发植物乳杆菌更广泛的应用模式。

参考文献

- [1] Puligundla P, Lim S. Biocontrol approaches against *Escherichia coli* O157:H7 in foods [J]. Foods, 2022, 11(5): 756.
- [2] White A E, Tillman A R, Hedberg C, et al. Foodborne illness outbreaks reported to national surveillance, United States, 2009-2018 [J]. Emerging Infectious Diseases, 2022, 28(6): 1117-1127.
- [3] Li H, Li W, Dai Y, et al. Characteristics of settings and etiologic agents of foodborne disease outbreaks - China, 2020 [J]. China CDC Wkly, 2021, 3(42): 889-893.
- [4] Byrne L, Adams N, Jenkins C. Association between shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 *stx* gene subtype and disease severity, England, 2009-2019 [J]. Emerging Infectious Diseases, 2020, 26(10): 2394-2400.
- [5] Karmali M A, Petric M, Lim C, et al. *Escherichia coli* cytotoxin, haemolytic-uraemic syndrome, and haemorrhagic colitis [J]. Lancet, 1983, 2(8362): 1299-1300.
- [6] Newell D G, La Ragione R M. Enterohaemorrhagic and other Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC): Where are we now regarding diagnostics and control strategies? [J]. Transboundary and Emerging Diseases, 2018, 65(Suppl 1): 49-71.
- [7] Frank C, Werber D, Cramer J P, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany [J]. The New England Journal of Medicine, 2011, 365(19): 1771-1780.
- [8] Majowicz S E, Scallan E, Jones-Bitton A, et al. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: A systematic review and knowledge

- synthesis [J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2014, 11(6): 447-455.
- [9] Zhang S, Yang G, Huang Y, et al. Prevalence and characterization of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* isolated from retail foods in China [J]. Journal of Food Protection, 2018, 81(11): 1761-1767.
- [10] Zhang S, Huang Y, Chen M, et al. Characterization of *Escherichia coli* O157:non-H7 isolated from retail food in China and first report of *mcr-1*/IncI2-carrying colistin-resistant *E. coli* O157:H26 and *E. coli* O157:H4 [J]. International Journal of Food Microbiology, 2022, 378: 109805.
- [11] Yilmaz B, Bangar S P, Echegaray N, et al. The impacts of *Lactiplantibacillus plantarum* on the functional properties of fermented foods: A review of current knowledge [J]. Microorganisms, 2022, 10(4): 826.
- [12] Fidanza M, Panigrahi P, Kollmann T R. *Lactiplantibacillus plantarum*-Nomad and ideal probiotic [J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 712236.
- [13] World Health O, Food, Agriculture organization of the United N. FAO/WHO guidance to governments on the application of HACCP in small and/or less-developed food businesses [J]. FAO Food and Nutrition Paper, 2006, 86: 1-74.
- [14] 吴清平,商燕燕,李滢,等.一株产溶菌酶并高效拮抗多药耐药幽门螺杆菌的植物乳杆菌 LP1Z 及其应用:中国, CN202210263672.6[P].2022-04-15[2022-05-27].
- [15] Seddik H A, Bendali F, Gancel F, et al. *Lactobacillus plantarum* and its probiotic and food potentialities [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2017, 9: 111-122.
- [16] Rocchetti M T, Russo P, Capozzi V, et al. Bioprospecting antimicrobials from *Lactiplantibacillus plantarum*: Key factors underlying its probiotic action [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(21): 12076.
- [17] Algboory H, Muhialdin B. Novel peptides contribute to the antimicrobial activity of camel milk fermented with *Lactobacillus plantarum* IS10 [J]. Food Control, 2021, 126: 108057.
- [18] Zeng Y, Li Y, Wu Q P, et al. Evaluation of the antibacterial activity and probiotic potential of *Lactobacillus plantarum* isolated from Chinese homemade pickles [J]. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 2020, 2020(5): 1-11.
- [19] Niku-Paavola M L, Laitila A, Mattila-Sandholm T, et al. New types of antimicrobial compounds produced by *Lactobacillus plantarum* [J]. Journal of Applied Microbiology, 1999, 86(1): 29-35.
- [20] Collins F W J, O'Connor P M, O'Sullivan O, et al. Bacteriocin gene-trait matching across the complete *Lactobacillus* pan-genome [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 3481.
- [21] Duraisamy S, Balakrishnan S, Ranjith S, et al. Bacteriocin-a potential antimicrobial peptide towards disrupting and preventing biofilm formation in the clinical and environmental locales [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2020, 27(36): 44922-44936.
- [22] Abdollahi S, Ghahremani M H, Setayesh N, et al. *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* affect the expression of nisin gene and its production by *Lactococcus lactis* [J]. Microbial Pathogenesis, 2018, 123: 28-35.
- [23] Rodríguez J M, Martínez M I, Kok J. Pediocin PA-1, a wide-spectrum bacteriocin from lactic acid bacteria [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2002, 42(2): 91-121.
- [24] 吕懿超,李香澳,王凯博,等.乳酸菌作为生物保护菌的抑菌机理及其在食品中应用的研究进展[J].食品科学,2021,42:281-290.
- [25] Ge J, Kang J, Ping W. Effect of acetic acid on bacteriocin production by Gram-positive bacteria [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2019, 29(9): 1341-1348.
- [26] Alvarez-Sieiro P, Montalban-Lopez M, Mu D, et al. Bacteriocins of lactic acid bacteria: Extending the family [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2016, 100(7): 2939-2951.
- [27] Lv X, Ma H, Sun M, et al. A novel bacteriocin DY4-2 produced by *Lactobacillus plantarum* from cutlassfish and its application as bio-preservative for the control of *Pseudomonas fluorescens* in fresh turbot (*Scophthalmus maximus*) fillets [J]. Food Control, 2018, 89: 22-31.
- [28] Bhattacharya A, Stacy A, Bashey F. Suppression of bacteriocin resistance using live, heterospecific competitors [J]. Evolutionary Applications, 2019, 12(6): 1191-1200.
- [29] Man L L, Xiang D J. LuxS-mediated quorum sensing system in *Lactobacillus plantarum* NMD-17 from koumiss: Induction of plantaricin MX in co-cultivation with certain lactic acid bacteria [J]. Folia Microbiologica, 2021, 66(5): 855-871.
- [30] Bomfim V B, Pereira Lopes Neto J H, Leite K S, et al. Partial characterization and antioxidant activity of exopolysaccharides produced by *Lactobacillus plantarum* CNPC003 [J]. LWT, 2020, 127: 109349.
- [31] Ayyash M, Abu-Jdayil B, Itsaranuwat P, et al. Characterization, bioactivities, and rheological properties of exopolysaccharide produced by novel probiotic *Lactobacillus plantarum* C70 isolated from camel milk [J]. International Journal of

- Biological Macromolecules, 2020, 144: 938-946.
- [32] Wang J, Zhao X, Yang Y, et al. Characterization and bioactivities of an exopolysaccharide produced by *Lactobacillus plantarum* YW32 [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 74: 119-126.
- [33] González B, Arca P, Mayo B, et al. Detection, purification, and partial characterization of plantaricin C, a bacteriocin produced by a *Lactobacillus plantarum* strain of dairy origin [J]. Applied and Environmental Microbiology, 1994, 60(6): 2158-2163.
- [34] Noonpakdee W, Jumriangrit P, Wittayakom K, et al. Two-peptide bacteriocin from *Lactobacillus plantarum* PMU 33 strain isolated from som-fak, a Thai low salt fermented fish product [J]. Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology, 2009, 17(1): 19-25.
- [35] Reenen van C A, Dicks L M, Chikindas M L. Isolation, purification and partial characterization of plantaricin 423, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* [J]. Journal of Applied Microbiology, 1998, 84(6): 1131-1137.
- [36] Pei J, Li X, Han H, et al. Purification and characterization of plantaricin SLG1, a novel bacteriocin produced by *Lb. plantarum* isolated from yak cheese [J]. Food Control, 2018, 84: 111-117.
- [37] Anderssen E L, Diep D B, Nes I F, et al. Antagonistic activity of *Lactobacillus plantarum* C11: two new two-peptide bacteriocins, plantaricins EF and JK, and the induction factor plantaricin A [J]. Applied and Environmental Microbiology, 1998, 64(6): 2269-2272.
- [38] Nissen-Meyer J, Larsen A G, Sletten K, et al. Purification and characterization of plantaricin A, a *Lactobacillus plantarum* bacteriocin whose activity depends on the action of two peptides [J]. Journal of General Microbiology, 1993, 139(9): 1973-1938.
- [39] Diep D B, Straume D, Kjos M, et al. An overview of the mosaic bacteriocin *pln* loci from *Lactobacillus plantarum* [J]. Peptides, 2009, 30(8): 1562-1574.
- [40] Song D F, Zhu M Y, Gu Q. Purification and characterization of Plantaricin ZJ5, a new bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* ZJ5 [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105549.
- [41] Wu Y, Zhu C, Chen Z, et al. Protective effects of *Lactobacillus plantarum* on epithelial barrier disruption caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in intestinal porcine epithelial cells [J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2016, 172: 55-63.
- [42] Li K, Yang M, Tian M, et al. *Lactobacillus plantarum* 17-5 attenuates *Escherichia coli*-induced inflammatory responses via inhibiting the activation of the NF- κ B and MAPK signalling pathways in bovine mammary epithelial cells [J]. BMC Veterinary Research, 2022, 18: 250.
- [43] Yang J, Qiu Y, Hu S, et al. *Lactobacillus plantarum* inhibited the inflammatory response induced by enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 via modulating MAPK and NF- κ B signalling in intestinal porcine epithelial cells [J]. Journal of Applied Microbiology, 2021, 130(5): 1684-1694.
- [44] Han X, Ding S, Ma Y, et al. *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus brevis* alleviate intestinal inflammation and microbial disorder induced by ETEC in a murine model [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021: Article ID 6867962.
- [45] Kamil R Z, Murdiati A, Juffrie M, et al. Gut microbiota and short-chain fatty acid profile between normal and moderate malnutrition children in Yogyakarta, Indonesia [J]. Microorganisms, 2021, 9(1): 127.
- [46] Yu L, Zhang L, 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.
- [47] Miyazaki Y, Kamiya S, Hanawa T, et al. Effect of probiotic bacterial strains of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Enterococcus* on enteroaggregative *Escherichia coli* [J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2010, 16(1): 10-18.
- [48] Siedler S, Balti R, Neves A R. Bioprotective mechanisms of lactic acid bacteria against fungal spoilage of food [J]. Current Opinion in Biotechnology, 2019, 56: 138-146.
- [49] Wang J, Zeng Y, Wang S, et al. Swine-derived probiotic *Lactobacillus plantarum* inhibits growth and adhesion of enterotoxigenic *Escherichia coli* and mediates host defense [J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 1364.
- [50] Liu Z, Zhang Z, Qiu L, et al. Characterization and bioactivities of the exopolysaccharide from a probiotic strain of *Lactobacillus plantarum* WLPL04 [J]. Journal of Dairy Science, 2017, 100(9): 6895-6905.
- [51] Singh K S, Kumar S, Mohanty A K, et al. Mechanistic insights into the host-microbe interaction and pathogen exclusion mediated by the Mucus-binding protein of *Lactobacillus plantarum* [J]. Scientific Reports, 2018, 8: 14198.
- [52] Meng X, Zhang G, Cao H, et al. Gut dysbacteriosis and intestinal disease: mechanism and treatment [J]. Journal of Applied Microbiology, 2020, 129(4): 787-805.
- [53] Proulx F, Seidman E G, Karpman D. Pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome [J]. Pediatric

- Research, 2001, 50(2): 163-171.
- [54] Kim D H, Kim S, Ahn J B, et al. *Lactobacillus plantarum* CBT LP3 ameliorates colitis via modulating T cells in mice [J]. International Journal of Medical Microbiology, 2020, 310(2): 151391.
- [55] Benoit M, Desnues B, Mege J L. Macrophage polarization in bacterial infections [J]. Journal of Immunology, 2008, 181(6): 3733-3739.
- [56] Kakisu E, Abraham A G, Farinati C T, et al. *Lactobacillus plantarum* isolated from kefir protects vero cells from cytotoxicity by type-II shiga toxin from *Escherichia coli* O157:H7 [J]. Journal of Dairy Research, 2013, 80(1): 64-71.
- [57] Hu Y, Zhao M, Lu Z, et al. *L. johnsonii*, *L. plantarum*, and *L. rhamnosus* alleviated Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*-induced diarrhoea in mice by regulating gut microbiota [J]. Microbial Pathogenesis, 2021, 154: 104856.
- [58] Yue Y, He Z, Zhou Y, et al. *Lactobacillus plantarum* relieves diarrhea caused by enterotoxin-producing *Escherichia coli* through inflammation modulation and gut microbiota regulation [J]. Food & Function, 2020, 11(12): 10362-10374.
- [59] Wang J, Ji H, Wang S, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* promotes intestinal barrier function by strengthening the epithelium and modulating gut microbiota [J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 1953.
- [60] Sun X, Gao Y, Wang X, et al. *Escherichia coli* O(101)-induced diarrhea develops gut microbial dysbiosis in rats [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2019, 17(1): 824-834.
- [61] Fairbrother J M, Nadeau E, Gyles C L. *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs: an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies [J]. Animal Health Research Reviews, 2005, 6(1): 17-39.
- [62] Wang S, Peng Q, Jia H M, et al. Prevention of *Escherichia coli* infection in broiler chickens with *Lactobacillus plantarum* B1 [J]. Poultry Science, 2017, 96(8): 2576-2586.
- [63] Wang H, Kim I H. Evaluation of dietary probiotic (*Lactobacillus plantarum* BG0001) supplementation on the growth performance, nutrient digestibility, blood profile, fecal gas emission, and fecal microbiota in weaning pigs [J]. Animals, 2021, 11(8): 2232.
- [64] Abdel-Latif H M R, Dawood M A O, Menanteau-Ledouble S, et al. The nature and consequences of co-infections in tilapia: A review [J]. Journal of Fish Diseases, 2020, 43(6): 651-664.
- [65] Mohammadi G, Rafiee G, Tavabe K R, et al. The enrichment of diet with beneficial bacteria (single- or multi- strain) in biofloc system enhanced the water quality, growth performance, immune responses, and disease resistance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. Aquaculture, 2021, 539: 736640.
- [66] Tenea G N, Delgado Pozo T. Antimicrobial peptides from *Lactobacillus plantarum* UTNGt2 prevent harmful bacteria growth on fresh tomatoes [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2019, 29(10): 1553-1560.
- [67] Zhang L, Yu X, Yagoub A E A, et al. Effect of vacuum impregnation assisted probiotics fermentation suspension on shelf life quality of freshly cut lotus root [J]. Food Chemistry, 2022, 381: 132281.
- [68] Feng L U, Li Y, Ma C, et al. Bacterial diversity of sun-dried spanish mackerel in Dalian and application of *Lactobacillus plantarum* X23 as a biopreservative [J]. Journal of Food Protection, 2021, 84(12): 2133-2142.
- [69] Chingwaru W, Vidmar J. Potential of Zimbabwean commercial probiotic products and strains of *Lactobacillus plantarum* as prophylaxis and therapy against diarrhoea caused by *Escherichia coli* in children [J]. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2017, 10(1): 57-63.
- [70] Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Pecere S, et al. Bacterial flora as a cause or treatment of chronic diarrhea [J]. Gastroenterology Clinics of North America, 2012, 41(3): 581-602.
- [71] 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.
- [72] Liu Y, Yu X, Yu L, et al. *Lactobacillus plantarum* CCFM8610 alleviates irritable bowel syndrome and prevents gut microbiota dysbiosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial [J]. Engineering, 2021, 7(3): 376-385.