

# 凝结芽孢杆菌调节肠道健康的研究进展

曹江<sup>1</sup>, 翟齐啸<sup>2</sup>, 徐斐<sup>1,\*</sup>

(1. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093;

2. 江南大学食品学院, 江苏无锡 214122)

**摘要:** 凝结芽孢杆菌作为一种具有高耐受性的益生菌, 其对人体肠道健康的调节功能已成为近十年国内外研究的热点。本文主要对凝结芽孢杆菌的微生物特性及其调节宿主肠道健康的功能和临床应用进行了综述, 探讨了未来凝结芽孢杆菌调节宿主肠道健康的发展方向。

**关键词:** 凝结芽孢杆菌, 微生物特性, 肠道健康, 临床应用

## Research Progress of *Bacillus coagulans* Regulating Gut Health

CAO Jiang<sup>1</sup>, ZHAI Qi-xiao<sup>2</sup>, XU Fei<sup>1,\*</sup>

(1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of

Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

**Abstract:** As a probiotic with high tolerance, *Bacillus coagulans*, with the function of regulating human gut health, has become a hot research field at home and abroad over the past decade. In this paper, the microbial characteristics, the function of regulating gut health in host, and the clinical applications of *Bacillus coagulans* were described. The development directions of *Bacillus coagulans* in the regulation of gut health in host were also discussed.

**Key words:** *Bacillus coagulans*; microbial characteristics; gut health; clinical applications

中图分类号: TS201.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2018)14-0341-05

doi:10.13386/j.issn1002-0306.2018.14.064

引文格式: 曹江, 翟齐啸, 徐斐. 凝结芽孢杆菌调节肠道健康的研究进展[J]. 食品工业科技, 2018, 39(14): 341-345.

凝结芽孢杆菌 (*Bacillus coagulans*) 是一种极具潜力的芽孢益生菌, 早在 2012 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 就批准凝结芽孢杆菌为一种安全可食用菌株。2016 年, 中国卫生计生委发布的《可用于食品的菌种名单》中, 凝结芽孢杆菌也位列其中。目前, 凝结芽孢杆菌已广泛应用于畜牧及水产行业, 可显著提高饲料品质, 降低料重比, 促进动物成长。然而, 在人体益生调节方面, 凝结芽孢杆菌在国内仍处于起步阶段。本文结合国内外学者的研究, 简述了凝结芽孢杆菌的微生物特性研究, 并分析了该菌对宿主肠道健康的影响。

### 1 凝结芽孢杆菌的微生物特性

凝结芽孢杆菌在自然界中分布范围广泛, 在热带地区的河流、污水、土壤、蔬菜中均有所分布, 可在酸性食物, 像番茄汁罐头和青贮饲料中繁殖<sup>[1]</sup>。凝结芽孢杆菌为革兰氏阳性菌, 属厚壁菌门芽孢杆菌科芽孢杆菌属, 兼性厌氧菌, 菌落为不透明白色圆形, 菌体呈杆状, 长约 2.5~5 μm, 宽约 0.6~1 μm, 两端钝圆, 端生芽孢, 无鞭毛<sup>[2]</sup>。该菌的生长条件较为宽松, 其最低营养条件随着菌株和培养温度而变化, 最适

生长温度为 37~45 °C, 最适 pH 接近 6, 不同菌株中生长的最低 pH 为 4.0~5.0<sup>[1]</sup>。在生长过程中, 凝结芽孢杆菌可发酵葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、甘露醇等多种糖类生成 L-乳酸, 为同型乳酸发酵。此外, 研究发现, 生物素和硫胺素是促进凝结芽孢杆菌生长的主要生长因子<sup>[3]</sup>。

相比乳杆菌、双歧杆菌等益生菌, 凝结芽孢杆菌因其产芽孢的特性, 在食品加工和储存中有着得天独厚的优势。凝结芽孢杆菌 BC-HY1 的芽孢在 100 °C 处理 30 min 后, 芽孢存活率达 52.3%<sup>[4]</sup>。芽孢所特有的耐热性和稳定性极大的丰富了凝结芽孢杆菌食品加工手段, 延长了产品货架期。2015 年, Clara Fares 等<sup>[5]</sup> 尝试将凝结芽孢杆菌加入意大利面食, 发现经过面粉加工和烹饪后, 芽孢数量级高达 10<sup>9</sup> cfu/100 g。Muhammed Majeed 等<sup>[6]</sup> 发现凝结芽孢杆菌 MTCC 5856 可应用于华夫饼等焙烤食品, 并表现出较高的稳定性, 可延长产品货架期。一般来说, 益生菌受到食品加工手段和保藏工艺的限制, 被局限应用在酸奶、果蔬汁等产品中。凝结芽孢杆菌由于优良的抗逆性, 具备了在糖果、饼干等产品中应用

收稿日期: 2017-12-19

作者简介: 曹江 (1993-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 食品生物技术, E-mail: cc199318@sina.com。

\* 通讯作者: 徐斐 (1972-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品质量安全控制与检测, E-mail: xufei.first@263.net。

的潜力。

凝结芽孢杆菌高抗逆性也是其能顺利通过人体胃肠道系统的保障。研究表明,凝结芽孢杆菌 CGMCC 9951 在 pH2.0 环境下处理两小时,其存活率高达 90%,而在胆盐浓度 0.9% (w/v) 环境中处理 4 h,活菌数仅下降了 20%<sup>[7]</sup>。凝结芽孢杆菌以芽孢的形式进入消化系统,在胃部吸水、膨胀,进入十二指肠后逐渐转变为营养体,随后在小肠中开始繁殖,整个过程持续 4~6 h<sup>[8]</sup>。Maathuis 等<sup>[9]</sup> 研究显示,凝结芽孢杆菌在通过人工胃肠后,其存活率高达 70%。值得注意的是,有研究证明在停止服用凝结芽孢补充剂后,小鼠肠道内凝结芽孢杆菌数量会逐渐减少,直至最后消失<sup>[10]</sup>。Abhari 等<sup>[11]</sup> 也证实了凝结芽孢杆菌属于过路菌,很难定植于肠道中。因此,凝结芽孢杆菌可能需要持续服用才能发挥其益生作用。

## 2 凝结芽孢杆菌对肠道健康的调节功能

大量研究表明,凝结芽孢杆菌对宿主肠道健康具备调节功能。最初,V Cavazzoni 等<sup>[12]</sup> 将凝结芽孢杆菌应用于禽类养殖,发现凝结芽孢杆菌可以提高饲料利用率以及生长效率。2010 年,Zhou 等<sup>[13]</sup> 研究中发现凝结芽孢杆菌 JU0616 可提高饲养黄鸡的各项理化指标,并指出肠道内凝结芽孢杆菌达到一定数值后,该菌的代谢产物会调节肠道消化功能。无独有偶,2012 年,S Lin 等<sup>[14]</sup> 研究也发现凝结芽孢杆菌可促进锦鲤肠道维生素的合成以及消化酶活力,提高锦鲤巨噬细胞以及溶菌酶的活性,增强锦鲤的免疫力,保证了存活率。后续研究中,2017 年,赵娜等<sup>[15]</sup> 发现凝结芽孢杆菌可以减少肉鸡肠道中大肠杆菌的数量,提高免疫器官指数。随着对凝结芽孢杆菌研究的不断深入,其调节肠道健康功能的机制也逐渐清晰,通过总结与分析,其调节功能可能主要涉及以下三方面。

### 2.1 菌株对肠道消化功能的调节

作为芽孢杆菌的一员,凝结芽孢杆菌有着丰富的酶系统,可分泌产生  $\beta$ -半乳糖苷酶、蛋白酶、淀粉酶、脂酶等有益酶类,改善人们对高蛋白、碳水化合物的吸收,提高食品的营养利用率<sup>[8,11-12]</sup>。Batra 等<sup>[16]</sup> 研究发现,凝结芽孢杆菌 RCS3 在生长过程中能分泌  $\beta$ -半乳糖苷酶,可将牛乳中的乳糖降解成葡萄糖和半乳糖,提高牛奶的易消化性以及甜度,有效缓解乳糖不耐症。与曲霉菌、放线菌等产乳糖酶微生物相比,RCS3 分泌的  $\beta$ -半乳糖苷酶热稳定高,在 pH5~8 范围酶活力稳定,并可有效避免工业生产中的污染,具备乳品工业开发的潜力。李文婷等<sup>[17]</sup> 对实验室保存的产酸乳酸菌株进行了乳糖酶筛选,鉴定得到凝结芽孢杆菌 RY237,其所产的乳糖酶活性值可达 4.98 U/mL。与 RCS3 相似,RY237 所分泌的糖苷酶也呈现较高的稳定性。Asokan S 等<sup>[18]</sup> 从土壤中分离芽孢杆菌时,发现凝结芽孢杆菌有产蛋白酶的潜质。后续研究中,凝结芽孢杆菌中的明星菌 GBI-30,6086 也被证明可分泌植物蛋白酶,从而促进上肠道中植物蛋白的消化,改善结肠的肠道环境,减少有毒代谢物质。添加该菌株后,豌豆组、大豆组、大米组里的

总氮含量(TN)和氨基酸氮含量(AAN)与空白组相比均有提高,而大豆组与大米组 TN/AAN 值均下降一半,这说明该菌株对三种植物蛋白的吸收均有着显著提升,并可在大豆以及大米中的植物蛋白降解成更小的肽分子以及游离氨基酸,以促进肠道代谢<sup>[19]</sup>。

另外,凝结芽孢杆菌还能产生双乙酰、短链脂肪酸、维生素等代谢产物,刺激肠道蠕动,减少胺类等有害物质的产生,改善肠道代谢环境,从而改善粪便性质,避免毒素在体内堆积。研究表明,相比对照组,服用凝结芽孢杆菌 Lilac-01 能显著改善便秘病人的粪便性状,缓解排便滞留感,改善肠道环境<sup>[20]</sup>。凝结芽孢杆菌 Lacris®-S 在经过临床实验后,也被证明能提高排便频率,改善粪便形状与颜色,降低肠道氨值,减少吲哚以及对甲酚数量,使粪便气味得以改善<sup>[21]</sup>。

### 2.2 菌株对肠道菌群的调节

肠道菌群与宿主的健康密切相关,肠道菌群的异常易导致宿主生理功能障碍,进而引发疾病。2002 年,Katsutoshi Ara 等<sup>[21]</sup> 的研究表明,高蛋白饮食会导致双歧杆菌及乳酸菌数量下降,使肠球菌以及艰难梭状杆菌数量上升。在饮食中添加凝结芽孢杆菌 SANK 7025 后,人体粪便中双歧杆菌以及乳酸菌含量分别从 9.8% 和 5% 上升至 10.1% 和 5.4%,而艰难梭状杆菌则从 7.5% 下降至 7.2%,粪便 pH 也明显降低。Haldar 等<sup>[22]</sup> 的研究表明,通过服用凝结芽孢杆菌 B37,35 d 后小鼠粪便中的大肠杆菌下降了两个数量级,而乳酸菌的数量则提升了 100 倍。Edna P Nyangale 等<sup>[23]</sup> 测定了老年人肠道菌群的变化,发现与服用安慰剂相比,凝结芽孢杆菌组老人肠道中柔嫩菌、直肠真杆菌等微生物群体占据明显优势,丁酸盐、乙酸盐和丙酸盐的浓度也有显著提高。另外,研究者发现凝结芽孢杆菌可抑制小鼠体内耐万古霉素肠球菌的数量<sup>[10]</sup>。Johnston 等<sup>[24]</sup> 也指出凝结芽孢杆菌是改善抗生素导致的肠道菌群失调和相关疾病的优势菌株。

凝结芽孢杆菌可以改善饮食、年龄、致病菌、抗生素滥用等所导致肠道菌群的失调,其协同其他益生菌调节紊乱菌群的机制可能涉及以下方面:

首先,凝结芽孢杆菌会改变肠道环境,促进双歧杆菌、乳杆菌等益生菌生长,缓解高脂饮食、年龄增长所带来的菌群失调。凝结芽孢杆菌为兼性厌氧菌,在肠胃中能消耗游离氧,降低氧化还原趋势,这被证明有利于双歧杆菌等厌氧微生物的生长<sup>[11,25]</sup>。另外,凝结芽孢杆菌能大量分泌 L 型乳酸,从而降低胃肠道内的 pH,抑制致病菌。Lidan Ye 等<sup>[26]</sup> 研究表明,凝结芽孢杆菌 BC106 在以碳水化合物(260 g/L)为原料,其产酸量达到 215.7 g/L,L 型乳酸的纯度达到 95%。

另一方面,凝结芽孢杆菌在肠道繁殖时能分泌大量细菌素,从而维持胃肠道免受致病菌的侵袭。1998 年,Hyronimus 等<sup>[27]</sup> 在凝结芽孢杆菌 I4 中发现凝固素,后续研究发现,该细菌素对大部分革兰氏阳性,例如肠球菌、李斯特菌、明珠串球菌等具有较强

的抑制作用。凝固素属类片球菌素肽类物质,由质粒编码,与乳酸片球菌分泌的片球菌素(pediocin)极为相似,呈无规则卷曲状,仅在C末端存在一个氨基酸差异<sup>[28]</sup>。2009年,Riazi等<sup>[29]</sup>从凝结芽孢杆菌ATCC7050分离出细菌素Lactosporin。研究显示,Lactosporin可能不属于传统I型或II型细菌素,它可能被蛋白酶以及脂肪酶降解,这说明其可能拥有部分脂质的特性。作为一种阴离子抗菌物质,Lactosporin可穿透致病菌表面,导致细胞内的氨基酸、无机盐离子泄露,从而起到抑制病原菌的作用。此外,该细菌素表现出较高的热稳定性,但易受pH影响<sup>[29-30]</sup>。2015年,Abdhul等<sup>[31]</sup>从印度曼尼普尔地区的传统发酵食品中分离得到的凝结芽孢杆菌BDU3,该菌能产生一种新的细菌素,可抑制MIC(最小抑菌浓度)在0.5~2.5 μg/mL之间的病原体,对食品中经常出现的金黄色葡萄球菌、肠球菌等致病菌有着显著抑制作用。凝结芽孢杆菌BDU3所产的细菌素抗逆性优异,能耐受pH2.0和0.2%(w/v)胆盐浓度的环境,可顺利到达肠道并保持生物活性,进而发挥肠道益生作用。综上所述,凝结芽孢杆菌能产生多种细菌素以及细菌素物质,且稳定性较强,不易受到有机试剂以及恶劣环境的影响,因此可便捷的应用于食品产业中,发挥其调节肠道菌群的作用。

### 2.3 菌株对肠道免疫力的调节

肠道免疫系统是宿主健康的重要防线。凝结芽孢杆菌作为免疫佐剂,能帮助宿主对抗病毒的感染,对肿瘤免疫也有增强作用,是近年来该菌株的研究热点之一。

2009年,研究者发现凝结芽孢杆菌Ganeden BC<sup>30TM</sup>能诱导人体T细胞大量分泌TNF- $\alpha$ 从而应对A型流感以及腺病毒<sup>[32]</sup>。Gitte S Jensen等<sup>[33]</sup>发现凝结芽孢杆菌的细胞壁以及代谢产物能诱导Th2细胞因子IL-4、IL-6、IL-10的产生,抑制IL-2的产生,

并能诱导PHA表达IL-6,降低PHA诱导产生肿瘤诱导因子,增强PHA和PWM对IL-10的表达。后续研究中,研究者还发现凝结芽孢杆菌可通过对核转录系统NF-kB P65的调节,一定程度上缓解炎症病状。Leo R Fitzpatrick等<sup>[34]</sup>实验表明,凝结芽孢杆菌能缓解艰难梭状杆菌导致的结肠病理(腺窝损伤、水肿、白血球指标等),抑制核转录系统RelA蛋白(即NF-kB P65)分泌炎症因子IL-8。M Ratna Sudha等<sup>[35]</sup>研究表明凝结芽孢杆菌能抑制炎症系细胞COX-2,进而抑制RelA蛋白,对促炎症因子IL-12, TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 表达出抑制作用。

另有一些研究表明,凝结芽孢杆菌可提高中性粒细胞(PMN)的吞噬活力,抑制其由活性氧诱导的氧化应激反应<sup>[25]</sup>。有报道表明凝结芽孢杆菌能增强自然杀伤细胞(NK)的活性,诱导NK细胞上活性标记物CD69的表达,从而激活细胞CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>。体外实验还证明凝结芽孢杆菌与K562肿瘤细胞共培养后,能增强NK细胞上CD107a的表达<sup>[33]</sup>。Kathleen F Benson等<sup>[36]</sup>也在体外实验中发现,凝结芽孢杆菌的代谢产物能促进抗原递呈细胞成熟,从而调节宿主免疫系统的发育和成熟。

### 3 凝结芽孢杆菌保护肠道健康的临床应用

基于上述肠道调节功能,凝结芽孢杆菌已被广泛应用于临床治疗中。美国Ganeden公司所研发的凝结芽孢杆菌GBI-30,6086是目前研究较为深入的明星菌株,已经展开了11项临床研究,发现其对治疗肠易激综合征有着积极的影响,并可调节宿主肠道吸收和免疫力。目前,已有多株凝结芽孢杆菌被证明可用于缓解肠易激综合征、肠道胀气、腹泻、功能性腹痛等肠道功能异常症状,见表1。值得注意的是,不同凝结芽孢杆菌种之间差异较大,因此,针对不同的凝结芽孢杆菌,应合理选择其在肠道健康应用中的发展方向,发挥其益生价值。

表1 凝结芽孢杆菌与肠道健康的临床应用

Table 1 *Bacillus coagulans* and clinical applications of intestinal health

症状	菌株名称	受试人群	受试时间	疗效	菌株干预结果	文献
肠易激综合症	GBI-30,6086	23~70岁	8周	+	腹泻以及腹痛现象减轻	[37]
肠易激综合症	GBI-30,6086	18~75岁	8周	+	腹泻症状缓解,排便次数降低	[38]
肠易激综合症	\	42.6±12.8岁	12周	+	腹痛以及腹泻次数降低	[39]
肠易激综合症	Colinox®	18~75岁	29d	+	腹泻、腹痛症状缓解,治愈率达69.2%	[40]
肠易激综合症	TBC169	18~52岁	4周	+	可辅助治疗肠易激综合症,治疗有效率达95.5%	[41]
肠易激综合症	MTCC 5856	36.2±11.07岁	90d	+	腹胀、呕吐、腹泻等症均减轻	[42]
胃肠道胀气相关症状	GBI-30,6086	36.5±12.6岁	4周	+	腹胀症状评分提高,腹痛症状缓解	[43]
便秘	Lacris®-S	平均51.5岁	2周	+	粪便评分提高,排便次数提高	[21]
便秘	lilac-01	20~30岁	12周	+	排便次数上升,改善便秘引起的并发症	[20]
急性腹泻	Unique IS-2	18~55岁	10d	+	腹泻时间降低80%,排便次数正常	[44]
抗生素腹泻	\	6~15月	10d	+	腹泻时间减少,腹泻治愈率达到71%	[45]
儿童腹泻	\	6~24月	5d	-	腹泻相关指标无显著差异,对儿童腹泻治疗不存在治愈作用。	[46]
儿童腹泻	TBC169	1±0.4岁	3d	+	对照组有效率达72%,改善发热、呕吐等症状	[47]
婴儿结肠炎	DMG ITALIASRL	<33周	16.3±9.4d	-	结肠炎发病率上无改善,但能提升婴儿的喂养耐受性	[48]
溃疡性结肠炎	TBC169	24~67岁	8周	+	凝结芽孢杆菌可辅助治疗轻中度溃疡性结肠炎	[49]
儿童功能性腹痛	Unique IS-2	6~18岁	8周	-	患儿第四周治疗反应率达到60%,但8周后两者无显著差异	[50]

注:“+”代表有疗效;“-”代表无疗效。

## 4 展望

凝结芽孢杆菌具备优良的生物特性以及其良好的益生特性,相比传统乳酸菌,在加工和储存上具有优势,是一类很有开发前景的益生菌。近几年,国内凝结芽孢杆菌产品主要集中在饲料以及药剂的开发,在食品领域的应用还处于起步状态。目前,关于凝结芽孢杆菌发挥其益生作用的深层作用机制以及途径依然有待探索,该菌在胃肠道中的消长规律以及益生特性也仍有待于发掘。随着不断深入研究,凝结芽孢杆菌的益生产品必然会不断发展,发挥其商业价值。值得注意的是,凝结芽孢杆菌在益生上发挥的作用并非是决定性的,因此应当进一步研究其在益生菌群中扮演的角色,为实际的生产提供系统而全面的研究。

### 参考文献

- [1] Buchanan R M, Gibbons N E. Bergey's manual of determinative bacteriology. 8th edn. Baltimore: The Williams and Wilkins Company [R]. ISBN 0-68301117-0, 1974: 744-745.
- [2] 董惠钧, 姜俊云, 郑立军, 等. 新型微生态益生菌凝结芽孢杆菌研究进展[J]. 食品科学, 2010, 11(1): 292-294.
- [3] 赵树平, 包维臣, 高鹏飞, 等. 凝结芽孢杆菌的特性及研究进展[J]. 家畜生态学报, 2014, 35(2): 6-10.
- [4] 赵文龙, 王龙, 张永红, 等. 一株抗逆性凝结芽孢杆菌的分离与鉴定[J]. 北京农学院学报, 2014, 29(2): 36-39.
- [5] Fares Clara, Valeria Menga, Alessia Martina, et al. Nutritional profile and cooking quality of a new functional pasta naturally enriched in phenolic acids, added with  $\beta$ -glucan and *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 [J]. Journal of Cereal Science, 2015, 65: 260-266.
- [6] Majeed Muhammed, Shaheen Majeed, Kalyanam Nagabhushanam, et al. Evaluation of the stability of *Bacillus coagulans* MTCC 5856 during processing and storage of functional foods [J]. International journal of food science & technology, 2016, 51(4): 894-901.
- [7] Gu S B, Zhao L N, Wu Y, et al. Potential probiotic attributes of a new strain of *Bacillus coagulans* CGMCC 9951 isolated from healthy piglet feces [J]. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2015, 31(6): 851-863.
- [8] Casula Gabriella, Simon M Cutting. *Bacillus* probiotics: Spore germination in the gastrointestinal tract [J]. Applied and environmental microbiology, 2002, 68(5): 2344-2352.
- [9] Maathuis, Keller, and Farmer. Survival and metabolic activity of the GanedenBC30 strain of *Bacillus coagulans* in a dynamic *in vitro* model of the stomach and small intestine [J]. Beneficial microbes, 2009, 1(1): 31-36.
- [10] Donskey, Huyen, et al. Effect of oral *Bacillus coagulans* administration on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized mice [J]. Letters in applied microbiology, 2001, 33(1): 84-88.
- [11] Abhari Shekarfroush, Sajedianfard, et al. The effects of probiotic, prebiotic and synbiotic diets containing *Bacillus coagulans* and inulin on rat intestinal microbiota [J]. Iranian journal of veterinary research, 2015, 16(3): 267-268.
- [12] Cavazzoni V, A Adami, Clara Castrovilli. Performance of broiler chickens supplemented with *Bacillus coagulans* as probiotic [J]. British poultry science, 1998, 39(4): 526-529.
- [13] Zhou X, Y Wang, Q Gu, et al. Effect of dietary probiotic, *Bacillus coagulans*, on growth performance, chemical composition, and meat quality of Guangxi Yellow chicken [J]. Poultry science, 2010, 89(3): 588-593.
- [14] Lin Shimei, Shuhong Mao, Yong Guan, et al. Effects of dietary chitosan oligosaccharides and *Bacillus coagulans* on the growth, innate immunity and resistance of koi (*Cyprinus carpio koi*) [J]. Aquaculture, 2012, 342: 36-41.
- [15] 赵娜, 申杰, 魏金涛, 等. 凝结芽孢杆菌对肉鸡生长性能, 免疫器官指数, 血清生化指标及肠道菌群的影响 [J]. 动物营养学报, 2017, 29(1): 249-256.
- [16] Batra Navneet, Jagtar Singh, Uttam C Banerjee, et al. Production and characterization of a thermostable  $\beta$ -galactosidase from *Bacillus coagulans* RCS3 [J]. Biotechnology and applied biochemistry, 2002, 36(1): 1-6.
- [17] 李文婷, 边斐, 王翠萍, 等. 凝结芽孢杆菌 RY237 $\beta$ -半乳糖苷酶学性质研究 [J]. 食品工业科技, 2017, 14: 111-115.
- [18] Asokan S, C Jayanthi. Alkaline protease production by *Bacillus licheniformis* and *Bacillus coagulans* [J]. Journal of Cell & Tissue Research, 2010, 10(1): 111-115.
- [19] Keller D, R Van Dinter, H Cash, et al. *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 increases plant protein digestion in a dynamic, computer-controlled *in vitro* model of the small intestine (TIM-1) [J]. Beneficial Microbes, 2017, 8(3): 1-6.
- [20] Minamida Kimiko, Mie Nishimura, Kazunori Miwa, et al. Effects of dietary fiber with *Bacillus coagulans* lilac-01 on bowel movement and fecal properties of healthy volunteers with a tendency for constipation [J]. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 2015, 79(2): 300-306.
- [21] Ara Katsutoshi, Shinichi Meguro, Tadasi Hase, et al. Effect of spore-bearing lactic acid-forming bacteria (*Bacillus coagulans* SANK 70258) administration on the intestinal environment, defecation frequency, fecal characteristics and dermal characteristics in humans and rats [J]. Microbial Ecology in Health and Disease, 2002, 14(1): 4-13.
- [22] Haldar Lopamudra, Gandhi. Effect of oral administration of *Bacillus coagulans* B37 and *Bacillus pumilus* B9 strains on fecal coliforms, *Lactobacillus* and *Bacillus* spp. in rat animal model [J]. Veterinary World, 2016, 9(7): 766-772.
- [23] Nyangale Edna P, Sean Farmer, David Keller, et al. Effect of prebiotics on the fecal microbiota of elderly volunteers after dietary supplementation of *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 [J]. Anaerobe, 2014, 30: 75-81.
- [24] Johnston, Alison L Supina, Maria Ospina, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea [J]. Cochrane Database Syst Review, 2011, 11.
- [25] Kodali, Vidya Prabhakar, Ramkrishna Sen. Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium [J]. Biotechnology journal, 2008, 3(2):

245-251.

- [26] Ye Lidan, Xingding Zhou, Mohammad Sufian Bin Hudari, et al. Highly efficient production of L-lactic acid from xylose by newly isolated *Bacillus coagulans* C106 [J]. *Bioresource technology*, 2013, 132:38-44.
- [27] Hyronimus B, LeMarrec C, Urdaci M. Coagulin, a bacteriocin-like-inhibitory substance produced by *Bacillus coagulans* I [J]. *Journal of Applied Microbiology*, 1998, 85(1): 42-50.
- [28] Le Marrec Claire, Bertrand Hyronimus, Philippe Bressollier, et al. Biochemical and genetic characterization of coagulin, a new antilisterial bacteriocin in the pediocin family of bacteriocins, produced by *Bacillus coagulans* I4 [J]. *Applied and environmental microbiology*, 2000, 66(12): 5213-5220.
- [29] Riazi, R E Wirawan, V Badmaev, et al. Characterization of lactosporin, a novel antimicrobial protein produced by *Bacillus coagulans* ATCC 7050 [J]. *Journal of applied microbiology*, 2009, 106(4): 1370-1377.
- [30] Riazi, Sara E Dover, and Michael L Chikindas. Mode of action and safety of lactosporin, a novel antimicrobial protein produced by *Bacillus coagulans* ATCC 7050 [J]. *Journal of applied microbiology*, 2012, 113(3): 714-722.
- [31] Abdhul Kaja, Mohan Ganesh, Santhanam Shanmughapriya, et al. Bacteriocinogenic potential of a probiotic strain *Bacillus coagulans* [BDU3] from Ngari [J]. *International journal of biological macromolecules*, 2015, 79: 800-806.
- [32] Baron Mira. A patented strain of *Bacillus coagulans* increased immune response to viral challenge [J]. *Postgraduate medicine*, 2009, 121(2): 114-118.
- [33] Jensen Gitte S, Kathleen F Benson, Steve G Carter, et al. Ganded BC 30™ cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects *in vitro* [J]. *BMC immunology*, 2010, 11(1): 15-18.
- [34] Fitzpatrick Leo R, Jeffrey S Small, Wallace H Greene, et al. *Bacillus coagulans* GBI-30 (BC30) improves indices of *Clostridium difficile*-induced colitis in mice [J]. *Gut pathogens*, 2011, 3(1): 3-16.
- [35] Sudha M Ratna, Kalle M Arunasree. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Bacillus coagulans* unique IS2 [J]. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 2015, 10(1): 31-36.
- [36] Benson Kathleen F, Kimberlee A Redman, Steve G Carter, et al. Probiotic metabolites from *Bacillus coagulans* Ganded BC30™ support maturation of antigen-presenting cells *in vitro* [J]. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2012, 18(16): 1875-1883.
- [37] Hun Larysa. Original research: *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS [J]. *Postgraduate medicine*, 2009, 121(2): 119-124.
- [38] Dolin B J. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 2009, 31(10): 655-659.
- [39] Rogha Mehran, Mozhdehalsadat Zahiri Esfahani, Amir Houshang Zargarzadeh. The efficacy of a synbiotic containing *Bacillus coagulans* in treatment of irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 2014, 7(3): 156-163.
- [40] Urgesi R, C Casale, R Pistelli, et al. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety of association of simethicone and *Bacillus coagulans* (Colinox®) in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(9): 1344-1353.
- [41] 张耀伟. 凝结芽孢杆菌活菌片联合米氮平治疗腹泻型肠易激综合症的疗效观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(5): 567-569.
- [42] Majeed Muhammed, Kalyanam Nagabhushanam, Sankaran Natarajan, et al. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant irritable bowel syndrome: A double blind randomized placebo controlled pilot clinical study [J]. *Nutrition journal*, 2016, 15(1): 15-21.
- [43] Kalman Douglas S, Howard I Schwartz, Patricia Alvarez, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group dual site trial to evaluate the effects of a *Bacillus coagulans*-based product on functional intestinal gas symptoms [J]. *BMC gastroenterology*, 2009, 9(1): 85-92.
- [44] Sudha Ratna M, Shivaram Bhonagiri. Efficacy of *Bacillus coagulans* strain Unique IS-2 in the treatment of patients with acute diarrhea [J]. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 2012, 7(1): 33-37.
- [45] La Rosa M, G Bottaro, N Gulino, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study [J]. *Minerva pediatrica*, 2003, 55(5): 447-452.
- [46] Dutta Phalguni, Utpala Mitra, Shanta Dutta, et al. Randomised controlled clinical trial of *Lactobacillus sporogens* (*Bacillus coagulans*), used as probiotic in clinical practice, on acute watery diarrhoea in children [J]. *Tropical Medicine & International Health*, 2011, 16(5): 555-561.
- [47] 曾弘华. 凝结芽孢杆菌治疗小儿腹泻的疗效 [J]. *实用临床医学*, 2016, (4): 51-52.
- [48] Sari F N, E A Dizdar, S Oguz, et al. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogens* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: A randomized, controlled trial [J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2011, 65(4): 434-439.
- [49] 李彦伟, 韩鹏飞, 桂艺方, 等. 凝结芽孢杆菌应用于轻中度溃疡性结肠炎的疗效研究 [J]. *微量元素与健康研究*, 2013, (2): 13-14.
- [50] Saneian Hossein, Zahra Pourmoghaddas, Hamidreza Roohafza, et al. Synbiotic containing *Bacillus coagulans* and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children [J]. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 2015, 8(1): 56-65.