

动物微生态制剂在宠物领域的应用现状及研究进展

施腾鑫* 蒋德意 郝洪生

(江苏恒丰强生物技术有限公司 江苏 海门 226100)

摘要：动物微生态制剂是在动物微生态理论指导下，采用益生菌制成的活菌制剂。本文主要结合国内外的研究资料，对动物微生态制剂在宠物领域的应用现状、研究进展及存在的问题进行综述。

关键词：动物微生态制剂，宠物，应用现状，研究进展

Current application and research progress of animal microecological agent in the field of pets

SHI Teng-Xin* JIANG De-Yi XI Hong-Sheng

(Jiangsu HFQ Biotechnology Co., Ltd., Haimen, Jiangsu 226100, China)

Abstract: Animal probiotics agent is a sort of viable bacteria formulation regulated under animal micro-ecological theory. This paper generally reviewed the current situation, research progress and the unsolved puzzles of probiotics agents in the domain of pet application by combination of technical data from overseas.

Keywords: Animal microecological agent, Pets, Current application, Research progress

微生态制剂,首次被世界卫生组织(WHO)和联合国粮农组织(FAO)于 2006 年定义为:宿主口服足量菌剂后,对宿主的健康产生有益影响的活菌制剂^[1]。目前微生态制剂已被应用于饲料^[2]、医药保健^[3]和食品^[4]等各领域。在饲料工业中广泛应用的有植物乳杆菌、枯草芽孢杆菌等,在食品和药品中广泛应用的有乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌和酵母菌等。在人药领域,儿童和成人通过口服微生态制剂改善肠易激症状的研究已较为深入^[5]。因此,研究人员认为,在宠物日粮中添加微生态制剂同样有助于防治某些动物疾病。这种观点引发了益生菌宠

物食品的开发热潮,同时也推动了微生态制剂在兽药领域的发展^[6]。

目前已被广泛认同的观点是,微生态制剂中的益生菌主要通过竞争繁殖、代谢产物抑制、pH 环境调节、免疫激活等机制抑制病原菌的生长并提高宿主免疫力,从而发挥对胃肠道疾病的防治作用。在国内,益生菌作为饲用添加剂的使用已有较多文献报道,但时至今日,益生菌的应用领域还集中于食品和人药,关于微生态制剂在宠物兽药领域应用状况的文章尚未见报道。本文就动物微生态制剂在宠物领域的应用现状、研究进展及存在的问题做出

*通讯作者: Tel: 86-513-82761111; ✉: stxshere@163.com

收稿日期: 2014-03-19; 接受日期: 2014-06-25; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-07-08

综述。

1 宠物用微生态制剂的应用现状

大多数市售的宠物用微生态制剂均含有各类乳杆菌和双歧杆菌等益生菌^[7-10],有时某些肠球菌也可单独或复合添加以增效^[11]。由于FDA对含益生菌的动物食品及兽用微生态制剂的监管较为宽松,导致市面上的微生态产品质量良莠不齐^[9]。因此,在动物微生态领域的产品质量把控亟待提高。

在欧美,宠物饲养者对宠物的健康状况非常关注,这令他们对含功能性成分(已在人药中实现商品化)的高品质宠物食品的需求逐渐提高。随着宠物食品和宠物护理用品在市场上的消费量不断增长,动物工业产品的销量在全球范围内的增长幅度不断提高,其中猫狗食品的市场份额占到70%以上。即便在经济危机的2008–2009年,宠物食品的销量仍有稳步增长,销售总额高达177.7亿美元^[12]。商品化宠物食品的种类还在不断增多^[13],如GNC公司针对犬科和猫科动物开发出的益生菌系列食品,Ganeden公司的犬类益生菌制剂等。

在日本,获得厚生劳动省批准使用的益生菌多达65种^[14]。相比之下,我国动物微生态制剂的应用几乎仅局限于饲料添加剂。2005年,在农业部公布的第105号公告内允许使用的饲料添加剂品种目录中,饲用微生物添加剂的菌种也仅有18种。最新数据显示^[15],我国微生态制剂2012年销量约为15万t,市场规模39–40亿元人民币;预计到2015年,微生态制剂需求量将增至20万t,市场规模53–55亿元。目前处于高端产品领域的宠物益生菌制品市场还是一片真空,故该领域的市场潜力较为可观。

2 微生态制剂在宠物食品中的应用

在功能性宠物食品中,益生菌被认为是构成宠物日粮的重要成分之一。尽管益生菌对宠物具体功效的研究信息极为有限,但就已发布的体外和体内研究资料而言,已可证明其对宿主宠物的健康状况具有保护和改善作用。

2.1 体外研究

针对微生态制剂中的益生菌所开展的体外研究最为广泛。Rinkine等^[16]在体外对乳酸菌粘附犬小肠上皮细胞进行研究。他们以犬的食糜为研究样品,对几种乳酸杆菌商品化菌株[鼠李糖乳杆菌(人用)、约氏乳杆菌(人用)、干酪乳杆菌(人用)、戊糖乳杆菌UK1A(分离自犬排泄物)和戊糖乳杆菌SK2A(分离自犬空肠食糜)、乳双歧杆菌Bb12(人用)和屎肠球菌(人用)]进行功能性考察。结果发现,鼠李糖乳杆菌对犬的肠道上皮细胞的粘附性优于其他菌株。通过模拟肠道消化系统环境对犬的空肠食糜进行预处理,发现仅有3种人源菌株——约氏乳杆菌(菌量无变化)、干酪乳杆菌(菌量无变化)和乳双歧杆菌(减少约53%)能够更好地定殖于犬类肠道。其他一些研究则更注重考查犬源性菌株定殖于肠道及粘附肠上皮细胞的能力。Strompfová等^[17]对一株发酵乳杆菌应用于犬类的潜力作出研究。他们所选用的菌株为犬源性发酵乳杆菌,在各项指标考察中发现,有86%的菌体能够在pH 2.0–3.0的环境下存活,75.4%的菌体对胆盐不敏感,约2%的菌体可粘附于犬的肠道上皮细胞,而有2.7%可粘附于人肠道上皮细胞。此外,McCoy等^[18]分离出一些可能用作犬类益生菌的乳杆菌,他们在考察这些菌株特性时发现,嗜酸乳杆菌对胆盐的耐受能力高于罗伊氏乳杆菌,然而有两株罗伊氏乳杆菌能够耐受胆盐,并分泌一种可抑制鼠伤寒沙门氏菌的抑菌物质。Perelmutter等^[19]从健康犬的排泄物中分离到一株鼠乳杆菌,同时对其体外抑菌活性、耐酸耐胆盐能力、聚集、粘附肠上皮细胞能力及生物膜生成能力作出研究。在各项指标研究中发现,鼠乳杆菌能够耐受pH 3.5的酸性环境(菌体量降低约50%),同时对大肠杆菌和产气荚膜梭菌有抑菌活性(抑菌圈直径分别为10 mm和17 mm),同时具有上皮细胞粘附性(粘附率为5%–16%)。

不仅如此,一些犬源性的肠球菌也被视为潜在的益生菌加以研究。Strompfová等^[20]对40株犬源性肠球菌的体外活性进行试验,考察这些菌株的

抗生素抗性、耐酸耐胆盐能力和细菌素产生能力等各项特性。他们发现,72%–98%的菌株能够耐受1%胆盐;76%–87%的菌株能够耐受pH 3.0的酸性环境;4%–11%的菌株能够粘附于犬的肠上皮细胞;约75%的菌株能够产生类似细菌素的物质抑制特定革兰氏阳性菌的生长。

除了考察益生菌定植于肠道的能力,研究人员还对其改善猫狗的健康状况展开评估。Sauter等^[21]采用因慢性肠下垂引发肠道炎症的犬十二指肠样品,对益生菌缓解炎症反应的能力进行评估。结果发现,益生菌混合物(嗜酸乳杆菌和约氏乳杆菌)能够降低抗炎因子白介素-10的表达,从而降低促炎性细胞因子(肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 、白介素-12 p40)向抗炎细胞因子白介素-10的转化率,达到降低炎症反应的目的。不仅如此,某些益生菌还可能具有治疗动物尿道结石的功效,但目前所选用的菌株及疗效尚待考证。尿道草酸盐结石是猫狗动物中的常见疾病,目前尚无成熟的治疗方法。为了确定益生菌对动物尿道结石疗效的确切性,Murphy等^[22]以一些分离自犬和猫肠道的双歧杆菌和乳杆菌为考察样本,对其体外降解草酸盐的能力及口服应用的疗效进行评估。结果证实,纳入考察的13株双歧杆菌均无降解草酸盐的能力,而4株乳杆菌(2株动物乳杆菌和2株鼠乳杆菌)则有此功能;在进行的后续体内试验中发现,2株动物乳杆菌有显著降解草酸盐的能力。

这些体外研究为益生菌对猫狗健康的有益影响提供了初步证据。这些益生菌能够较好地耐受胃肠道内各种物质的影响,因而很可能最终定植于动物肠壁。

2.2 体内研究

对宠物进行的益生菌体内试验的报道极为有限。Strompfová等^[17]对犬源性发酵乳杆菌作了体内研究。通过考察犬的排泄物发现,其中的肠球菌和乳杆菌的活菌数有所增加,但连续7d对犬喂食微生态制剂后未见大肠杆菌或葡萄球菌的活菌量发生变化。Brittany和Fahey^[23]也在其论著中通过

总结前人对宠物益生菌的研究后指出,益生菌对改善动物的胃肠道菌群平衡的作用确定无疑,且最常应用于宠物的益生菌菌种为乳杆菌和肠球菌。尽管如此,Rinkinen等^[24]仍对一些益生菌的安全性提出质疑。他们对一些犬源性乳杆菌、双歧杆菌和肠球菌与一些肠道致病菌竞争性粘附肠道上皮细胞的能力作出考察。在研究中发现,有2株屎肠球菌可显著提高空肠弯曲杆菌的粘附性,提升幅度分别可达134.6%和205.5%。他们推断,若该菌株的体内特性也是如此,则犬类动物很有可能是空肠弯曲杆菌的宿主,最终有可能将其传染给人类。

益生菌制剂在饲用和人用领域的负面报道较为少见,在宠物领域的应用也应是如此。当然也存在少数与此相悖的实验结论。对这些已报道的实验进行对比无法得出真正的结论,这是因为各实验所采用的益生菌的用量和种类不尽相同,但总体而言,只有当微生态制剂中的活菌数足够时才能对肠道菌群起到调节作用^[25]。一些试验也证明,益生菌能够有效降低致病菌的活菌数。如动物双歧杆菌可有效降低犬排泄物中弯曲杆菌、大肠杆菌和梭状芽孢杆菌的活菌数^[26]。

3 微生态制剂在兽药中的应用

目前,微生态作为兽药在宠物中的应用范围还很小,关于其治疗效果报道更是稀少。主要原因在于,对其预防和治疗的效果难以作出明确的界定。此外,由于兽用微生态制剂不受FDA法规监管,使得产品的生产及质控不透明,因此市场上流通的兽药用微生态制剂,因生产和存储方式而导致的质量问题屡见不鲜^[8]。

在美国兽药市场上,流通的宠物用微生态制剂存在多种剂型:粉剂、颗粒剂、糊剂、胶囊剂、片剂和液体制剂等。无论何种剂型,在实际应用中,兽药益生菌通常只有与宠物食品混合,被动物摄食后方能发挥功效。因此,在微生态制剂与宠物食品混合的加工生产中,如何最大限度地保证活菌数是一大难题。Biourge等^[27]对混有微生态制剂的宠物

食品做了研究,考察其所含活菌数是否符合规定。结果表明,菌体在生产和罐装过程中极易失活。若制剂采用的是喷涂工艺,则活菌率可达 60%。尽管如此,在 1 年的保质期内,仍仅有 25% 的剩余活菌发挥功效。进一步的研究表明^[28],兽用微生态制品中的嗜酸乳杆菌可良好耐受喷涂工艺,成功实现与宠物食品的混合而得到稳定保存。在长达 4 周的稳定性考察中,产品的有效性未见显著影响。

3.1 有效性

兽用微生态制剂的最主要指标在于产品的有效性,而这反映在菌株在肠道中的定殖力。尽管在此方面的报道较少,但研究人员仍做了部分研究以提供相关佐证。Weese 等^[29]对人源性鼠李糖乳杆菌对犬的有效性做了研究。他们将含有鼠李糖乳杆菌活菌的人用制品与狗粮混合后饲喂,在犬的排泄物中测得鼠李糖乳杆菌的活菌数高达 5×10^{10} CFU/d;同时,体外粘附性测试证实,该菌在肠粘液中,对肠上皮细胞有极强的粘附作用,证明其可在犬肠道中定殖。然而不足之处在于,犬对该菌株的排空量大,若需达到良好的药效,喂食的剂量需高达 50 粒胶囊/d。这也表明肠道益生菌对宿主物种的特异性很强,犬源性益生菌应可更好地实现犬类动物的肠道定殖。

有效性的另一重要方面还表现在,益生菌在停药后能否在动物体内继续稳定存活或繁殖。Biourge 等^[27]对兽药益生菌制品的药效稳定性做了研究。连续 2 周对健康犬喂食益生菌(芽孢类和非芽孢类),停药后 3 d 开始测定其排泄物中的目的菌含量。结果表明,喂食的益生菌在短时间内能够在肠道中定殖。另一项研究^[28]则采用嗜酸乳杆菌喂食并将饲喂时间延长至 4 周,结果与第一项研究一致。尽管如此,有些研究人员得出的研究结果却截然相反。如 Weese 等^[29]在对一株鼠李糖乳杆菌对犬应用的疗效观察中发现,停药后鼠李糖乳杆菌仅能在犬的肠道中存在 72 h; Manninen 等^[30]发现发酵乳杆菌和鼠李糖乳杆菌停药后仅能在犬肠道中存在 7 d。这些数据均说明,兽用微生态制剂若要在宠物领域得

到良好应用,保持稳定给药是极为必要的。然而,目前尚未见对宠物长期用药的相关文献报道。

目前,动物微生态制剂领域内的国内学者们普遍认为,复合制剂比单菌制剂疗效更佳。主要原因在于,复合制剂各菌株间存在增效作用,同时在肠道中的定殖作用更能增强肠道益生菌对致病菌的竞争能力,从而提高动物机体免疫力,起到有病治病、无病防病的效果。但近年的研究也表明,一些肠道过路菌的单菌制剂效果也极为显著^[31]。如一些芽孢杆菌能产生广谱细菌素,故因抑菌谱广、抗逆性强等特点而备受青睐。目前笔者正着手进行芽孢杆菌活菌制剂的开发,在动物试验中发现,芽孢杆菌用于防治犬腹泻的疗效并不逊于双歧杆菌复合菌剂,在起效速度上则更胜一筹。原因可能在于其生长迅速,能够在肠道中与致病菌形成强势竞争,同时其代谢产物有助于改善肠道内环境,帮助有益菌群恢复优势地位有关^[32]。

3.2 安全性

除兽用微生态制剂的有效性外,其安全性也应引起广大研究人员的重视。尽管与宠物微生态制剂安全性相关的文献极为有限,但大多数研究结果均表明,市售产品对健康猫犬用药的安全性是可靠的;然而,目前尚缺乏对患病宠物用药安全性的报道。不仅如此,关于兽用微生态制剂副作用的相关信息也极为少见。尽管已报道的益生菌的作用大部分是正面的,但某些菌种对动物的健康很可能仍存在一些潜在威胁。在一项体外研究中^[24],研究人员试图探索乳酸菌和犬肠道致病菌之间的作用机制。在测定乳杆菌和肠球菌抑制一些病原菌对犬空肠上皮细胞的粘附效果时,发现两株粪肠球菌可增强空肠弯曲杆菌的粘附性。这种现象对犬类如此,对人的肠粘膜上皮细胞的研究中也有所发现^[33]。空肠弯曲杆菌属于动物源传染性致病菌,故可能由此产生种间传播。

兽用微生态制剂安全性的另一项重要指标也应引起重视,即病原菌对益生菌产生的耐药性传递。对此问题应予以重视的原因,不仅在于宠物本

身可产生耐药性菌株,还由于这种耐药菌株在宿主体内可能将耐药性传导给一些非致病菌。FAO 和 WHO 建议对所有兽用微生态制剂的耐药性传递模型进行评估^[1],然而至今仍未见任何针对猫犬用微生态制剂耐药性传递研究的相关报道。

4 结语

微生态制剂应用广泛,范围涵盖人药、兽药、食品及饲料添加剂、污水处理等,宠物用微生态制剂属于动物微生态制剂应用的一个分支。目前绝大多数综述文献集中报道饲用行业的微生态制剂,主要针对其具有取代抗生素潜力的优点而推荐使用^[34-36]。随着人们生活水平的提高和生物技术的进步,人们看待宠物食品及用药问题已不仅仅停留在兽用层面,而是将宠物用药提高到专用药层次甚至人药水平^[2]。宠物用微生态制剂在所有动物微生态制剂中无疑属于高端产品,对其机理、疗效、安全性及质量把控等的要求也应相对提高。

目前市场上的动物微生态制剂绝大部分还仅作饲料添加剂使用,获得兽药生产批文的产品除本实验室开发的双歧杆菌四联菌剂(兽药生字[2014]101357037)外,尚无其他产品。不仅微生态制剂的应用范围还较为有限,在质控和用药方面也存在种种问题,如活菌数不足、用药缺乏物种针对性、用药剂量的把握、长期用药的影响等。在欧美和日本,动物微生态制剂作为绿色抗生素的应用趋势已如浪潮般推广,范围覆盖畜牧、水产及宠物^[37-38]。我国普及应用微生态制剂也是大势所趋。因此,在质控方面应加强监管力度。同时,基于该领域的基础研究水平与欧美等发达国家存在一定差距的现实,应更加重视微生态制剂的作用机理、疗效监测和制剂优化等基础研究工作的开展。尽管动物微生态制剂存在上述问题,但就目前市场上人用益生菌治疗宠物胃肠道疾病的疗效来看,微生态制剂对宠物健康的正面影响是毋庸置疑的。这种采用微生物对宠物疾病的防治方式无疑为平衡疗法作出新的诠释。与抗生素治疗相比,微生物疗法不

会造成机体内的化学物质积累,也不会对环境造成负面影响,必将惠及人类自身。综上所述,宠物用微生态制剂的开发有着广阔的前景。

参考文献

- [1] FAO, WHO. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation[R]. FAO Food and Nutrition Paper 85, Rome, 2006: 1-50.
- [2] Ortwin S. Micro-organisms as feed additives-probiotics[J]. Advances in Pork Production, 2005, 16: 161.
- [3] Fuller R. Probiotics in human medicine[J]. Gut, 1991, 32(4): 439-442.
- [4] Francesca G, Diana DG, Loredana B, et al. The role of protective and probiotic cultures in food and feed and their impact in food safety[J]. Trends in Food Science and Technology, 2011, 22(1): 58-66.
- [5] Guarner F, Requena T, Marcos A, et al. Consensus statements from the workshop, probiotics and health: scientific evidence[J]. Nutricion Hospitalaria, 2010, 25(5): 700-704.
- [6] German A, Halladay L, Noble PJ, et al. First-choice therapy for dogs presenting with diarrhoea in clinical practice[J]. Veterinary Record, 2010, 167: 810-814.
- [7] Weese JS. Microbiologic evaluation of commercial probiotics[J]. Journal of the American Veterinary Medical Association, 2002, 220(6): 794-797.
- [8] Weese JS. Evaluation of deficiencies in labeling of commercial probiotics[J]. Canadian Veterinary Journal, 2003, 44(12): 982-983.
- [9] Weese JS, Arroyo L. Bacteriological evaluation of dog and cat diets that claim to contain probiotics[J]. Canadian Veterinary Journal, 2003, 44(3): 212-216.
- [10] Weese JS, Martin H. Assessment of commercial probiotic bacterial contents and label accuracy[J]. Canadian Veterinary Journal, 2011, 52(1): 43-46.
- [11] Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, et al. Monostain, multistain and multispecies probiotics—a comparison of functionality and efficiency[J]. International Journal of Food Microbiology, 2004, 96: 219-233.
- [12] U. S. Pet market outlook 2010–2011: Tapping into post-recession pet parent pending[R]. Packaged Facts, 2010: 1-136.
- [13] Higgins E. Global sales trends[M]. In Proceedings 2007 Petfood Forum. Chicago: Matt Publishing, 2007: 176-185.
- [14] 胡学智. 日本益生菌、益生元市场与应用概况[J]. 江苏调味副食品, 2009, 26(1): 1-4.
- [15] 2013年中国饲用微生态制剂行业研究及投资价值评估报告[R]. 中国调研报告网, 2013: 1-2.
- [16] Rinkinen M, Matto J, Salminen S, et al. *In vitro* adhesion of lactic acid bacteria to canine small intestinal mucus[J]. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2000, 84(1/2): 43-47.
- [17] Stropfová V, Marciánková M, Simonová M, et al. Application of potential probiotic *Lactobacillus fermentum*

- AD1 strain in healthy dogs[J]. *Anaerobe*, 2006, 12(2): 75-79.
- [18] McCoy S, Gilliland SE. Isolation and characterization of *Lactobacillus* species having potential for use as probiotic cultures for dogs[J]. *Journal of Food Science*, 2007, 72(3): 94-97.
- [19] Perelmutter K, Fraga M, Pablo Z. *In vitro* activity of potential probiotic *Lactobacillus murinus* isolated from the dog[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2008, 104(6): 1718-1725.
- [20] Stropfová V, Lauková A, Ouwehand AC. Selection of enterococci for potential canine probiotic additives[J]. *Veterinary Microbiology*, 2004, 100(1/2): 107-114.
- [21] Sauter, SN, Allenspach K, Gaschen F, et al. Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: modulation by probiotic bacteria[J]. *Domestic Animal Endocrinology*, 2005, 29(4): 605-622.
- [22] Murphy C, Murphy S, O'Brien F, et al. Metabolic activity of probiotics-oxalate degradation[J]. *Veterinary Microbiology*, 2009, 136(1/2): 100-107.
- [23] Fahey GC, Brittany MV. Prebiotics and probiotics in companion animal nutrition[A]//Lee YK, Seppo S. *Handbook of Prebiotics and Probiotics: Health Benefits and Food Applications*[M]. New York: CRC Press Inc, 2009: 355-380.
- [24] 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.
- [25] Brittany MVB, George CFJ. Current and future status of practical applications and challenges[A]//Todd RC, Steven CR. *Direct-fed Microbials and Prebiotics for Animals*[M]. Berlin: Springer, 2012: 75-88.
- [26] O'Mahony D, Murphy KB, Mac Sharry J, et al. Portrait of a canine probiotic *Bifidobacterium*-from gut to gut[J]. *Veterinary Microbiology*, 2009, 139(1/2): 106-112.
- [27] 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.
- [28] Baillon ML, Marshall-Jones ZV, Butterwick RF. Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain DSM13241 in healthy adult dogs[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2004, 65(3): 338-343.
- [29] Weese JS, Anderson M. Preliminary evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG, a potential probiotic in dogs[J]. *The Canadian Veterinary Journal*, 2002, 43(10): 771-774.
- [30] Manninen TJ, Rinkinen ML, Beasley SS, et al. Alteration of the canine small-intestinal lactic acid bacterium microbiota by feeding of potential probiotics[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006, 72(10): 6539-6543.
- [31] Sorokulova I. Preclinical testing in the development of probiotics: a regulatory perspective with bacillus strains as an example[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(Supplement 2): 92-95.
- [32] Huynh AH, Le HD, Simon MC. The use of bacterial spore formers as probiotics[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2005, 29(4): 813-835.
- [33] Ofek I, Hasty DL, Sharon N. Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems[J]. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2003, 38(3): 181-191.
- [34] 荆忠良, 张海峰, 王振平, 等. 微生态制剂的研究进展及其在畜牧生产中的应用[J]. *山东畜牧兽医*, 2007, 30: 50-52.
- [35] 王亚敏, 王印庚. 微生态制剂在水产养殖中的作用机理及应用研究进展[J]. *动物医学进展*, 2008, 29(6): 72-75.
- [36] 李研东, 韩雪, 王颖, 等. 动物微生态制剂的研究进展[J]. *饲料研究*, 2008(2): 22-26.
- [37] Fulle R. A review: probiotics in man and animals[J]. *Journal of Applied Bacteriology*, 1989, 66(5): 365-378.
- [38] Balcázar JL, de Blasa I, Ruiz-Zarzuela I, et al. The role of probiotics in aquaculture[J]. *Veterinary Microbiology*, 2006, 114(3/4): 173-186.