

益生菌的安全性

张灼阳, 刘畅, 郭晓奎*

(上海交通大学医学院病原生物学教研室, 上海 200025)

摘要: 益生菌是指一类活的, 摄入足够量就能够对人体产生有益作用的微生物, 目前广泛应用于食品发酵、工业乳酸发酵以及医疗保健领域。随着市场上商品化益生菌的不断出现, 它所带来的安全性问题也更加引起人们的关注。目前益生菌主要存在四个方面的安全问题: 致病性和感染能力; 有害的代谢活动; 过度的免疫反应和可能的基因转移。传统的益生菌安全性评价方法具有一定的局限性。我们需要针对目前益生菌安全性存在的问题建立一套包含基因组学, 代谢组学, 蛋白质组学等研究内容的评估方法, 对益生菌的安全性进行系统全面的评估。本文总结了一些对于益生菌安全性的研究进展和研究方法, 以提示我国应尽快完善益生菌及其制品的安全性评价方法指标并建立安全性评价体系, 使益生菌更好的为人们的健康服务。

关键词: 益生菌; 安全性; 有害代谢

中图分类号: Q939.9 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209 (2008) 02-0257-05

益生菌是指一类活的, 在摄入适当的量时能够对人体产生有益作用的微生物^[1], 主要来源于动物肠道的正常生理菌群或非肠道菌^[2], 大部分属于通常所说的乳酸菌(Lactic acid bacteria LAB)。益生菌除了通过调节肠道正常菌群来达到促进健康的作用, 还有很多报道揭示其具有调节免疫、抗肿瘤的活性^[3]。目前, 国外的益生菌产品形式多样, 70%的菌株应用于乳制品中, 其它应用包括添加于果汁、蔬菜汁、微生态调节剂等产品中。在我国, 益生菌产业的发展方兴未艾, 但因为缺乏相关技术和标准, 与国外还存在较大差距, 主要应用于发酵乳中。由于益生菌在国内外市场上广泛应用于食品相关的产品中, 其摄入后对人体的安全性便成为一个不可忽视的问题。

1 益生菌的安全性现状及研究进展

传统的发酵乳酸菌菌株有着较长的安全使用历史。自从人们开始发酵牛奶作为食物以来, 包括乳酸杆菌(*Lactobacillus*)和肠球菌(*Enterococcus*)在内的的不同菌种都已经被用于日常生产。到目前为止, 有关

这些菌株的有害作用的报道还很少, 但随着新菌株的不断应用, 我们不能盲目地认为新筛选出的益生菌菌株与已检测过的菌株或传统菌株具有同样的安全性。现有部分益生菌的安全情况见表 1。

目前国内对于益生菌的研究主要集中于两个方面: 一个方面是关注益生菌的功能性研究, 即益生菌具有的益生作用及其机制的研究; 另一方面则关注的是益生菌尤其是乳杆菌作为基因工程载体的潜能, 将益生菌作为较为安全的基因导入载体, 把各种有益或有治疗作用的基因导入机体。虽然近年来, 关于益生菌各方面研究的文章越来越多, 但是对于益生菌的安全性的研究文章所占比例并不高。体现出人们对益生菌的安全性认识仍然不足。在各种关于益生菌研究的文章中许多作者都用“非常安全的”来形容益生菌, 表现出其对益生菌的潜在危害缺乏足够的认识。在最近召开的国际乳酸菌研讨会上, 许多与会发言者对于益生菌安全性的问题也未表现出足够重视, 这可能是由于公司的研发机构关注益生菌的功能更甚与其安全性问题。

*通讯作者。Tel/Fax: +86-21-64453285; E-mail: xkguo@shsmu.edu.cn

作者简介: 张灼阳(1984-), 女, 黑龙江人, 研究生, 研究方向为益生菌与宿主细胞相互作用。E-mail: sakuyaandy@163.com

收稿日期: 2007-05-24; 修回日期: 2007-10-17

表 1 益生菌的分类及其安全情况^[4, 5]
Table 1 Classification of probiotic organisms

Organism	Infection potential
<i>Lactobacillus</i>	Mainly non-pathogens, some opportunistic infections (usually in immunocompromised patients)
<i>Lactococcus</i>	Mainly non-pathogens
<i>Leuconostoc</i>	Mainly non-pathogens, some isolated cases of infection
<i>Streptococcus</i>	Oral streptococci mainly non-pathogens (including <i>Streptococcus thermophilus</i>); some may cause opportunistic infections
<i>Enterococcus</i>	Some strains are opportunistic pathogens with haemolytic activity and antibiotic resistance
<i>Bifidobacterium</i>	Mainly non-pathogens, some isolated cases of human infection
<i>Saccharomyces</i>	Mainly non-pathogens, some isolated cases of human infection

评价益生菌的安全性现状主要包括以下几个方面：益生菌潜在的感染性，有毒代谢活动，过度的免疫作用和耐药基因转移。

1.1 益生菌潜在感染能力

目前为止,已经有个别可能与乳酸杆菌、双歧杆菌以及其他乳酸菌摄入相关的心内膜炎和败血症等局部或者全身的感染的报道^[4, 6~8]。1999年,两例与鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*)有关的感染病例分别被报道。一位患有非胰岛素依赖性糖尿病的74岁老年妇女,并发右肺炎和右侧脓胸,并由此引发右侧肝脓肿,在肝脓肿的抽提物中分离出了鼠李糖乳杆菌。这位妇女被报道在发现症状前的4个月内每天服用0.5L含有*L. rhamnosus* GG的酸奶制品。从病灶中分离出的菌株经过检测认为与LGG株不可区分^[9]。另有一位患有先天性的轻微的二尖瓣关闭不全的67岁老年男子,发病前做过龋齿拔除术。在龋齿拔除几天后发生了心内膜炎的症状,从该病人的血培养中也分离出了鼠李糖乳杆菌。此前这位老人一直咀嚼服用一种益生菌混合制剂,包括鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophils*)和粪链球菌(*Streptococcus faecalis*)。血培养分离出的菌经检测与益生菌制剂中的鼠李糖乳杆菌无法区分^[10]。以上两个病例均提示感染的发生与商用菌株间具有相关性。另一位研究者Saxelin在芬兰南部先后进行了两次有关乳酸杆菌引起的菌血症的研究。两次实验前后共对8509个菌血症患者的血液样本进行了血培养,其中共20个血培养物中分离出了乳酸杆菌,但不能确定为乳品中所含菌株^[7, 8]。

上述几乎所有病人在感染前都是处于易感条件下,例如患心内膜炎的病人通常都有心瓣膜的异常,而患败血症的病人可能因为有内置的动脉导管^[11],其他导致机会感染的因素还有免疫力低下(器官移植后),年迈体衰和妊娠等。

有研究者指出菌血症和心内膜炎的发生与益生菌的黏附特性有关。益生菌黏附到肠道表面,被认为是益生菌发挥作用的重要条件。但是,过强的黏附能力可能会增加菌株在宿主中引起感染的机会。Harty等对5株从心内膜炎感染患者中分离到的鼠李糖乳杆菌与其他的16株鼠李糖乳杆菌进行了比较,发现从心内膜炎患者分离到的鼠李糖乳杆菌全部具有血小板凝集作用,而其他的菌株则只有一半具有该反应^[12]。因此黏附能力的评估也应纳入益生菌安全性考虑的范围。

1.2 益生菌的代谢和酶对机体的影响

1.2.1 D-乳酸酸中毒:乳酸菌在生长过程中会产生一定量的乳酸。2006年,香港有报道一位5岁的男孩曾因急腹症切除了部分肠管,后继发了短肠综合症。2年后,发生了D-乳酸酸中毒,经治疗改善。2年后,这位病人因服用了一种添加益生菌的微生态制剂(嗜酸乳杆菌和双歧杆菌),再度引发了D-乳酸酸中毒。可能由于病人服用该制剂后,肠道过度定植了产生D-乳酸的细菌^[13]。另一方面,抗生素的治疗会导致肠道内的耐药性菌种过量繁殖,这也是引起短肠综合症病人D-乳酸中毒的一个原因^[14]。

1.2.2 硝基还原酶活性:一些细菌具有还原酶和水解酶的活性,这些酶可能在肠道中催化产生致癌物质或者其他肠内毒素。口腔菌群在硝酸盐的还原中起到了重要的作用,尤其是乳酸杆菌,具有较强的硝酸还原酶活性^[15]。人类的食品中如果含有较多的硝酸盐成分,便会被口腔中的细菌还原为亚硝酸盐。过量的亚硝酸盐会在胃中的酸性环境中引起婴儿的正铁血红蛋白血症,并且亚硝酸盐还是形成亚硝酸胺的前体。此外,细菌介导的N-亚硝基化反应只与具有硝酸盐还原酶和亚硝酸还原酶活性的菌种有关^[16]。

细菌的偶氮还原酶和硝基还原酶活性会与毒性作用有关,尤其是与促癌有关。不同的乳杆菌其偶氮还原酶活性也不同,有些菌株具有相当高的偶氮还原酶

活性。然而，双歧杆菌与其他肠道细菌的偶氮还原酶活性相比是非常低的。但是已经有乳杆菌和双歧杆菌具有硝基还原酶活性的报道^[17]。但是通常他们的活性都比梭菌属(*Clostridia*)和类杆菌属的一些菌种要低。

1.2.3 氨基脱羧酶活性：在正常人的肠道中，主要是肠道菌具有氨基脱羧酶的活性，将游离的氨基酸转化为生物胺类物质^[17]。人体摄入更多的生物胺类物质能够引起恶心、呕吐、发烧等食物中毒症状。已经有报道乳杆菌和肠球菌属中的个别菌株能够将酪氨酸、组氨酸前体转化为酪胺和组胺，并且在定量分析中揭示这些生物胺的产量已经超过了机体限量^[18]。此外，乳酸发酵食品，特别是乳酸发酵蔬菜中，如果有亚硝酸盐，再有胺来源，就有可能生成亚硝胺。现已证实该物质可诱发肝癌。

1.2.4 糖苷酶：细菌的 α -葡萄糖苷水解酶和各种糖苷酶会影响多种毒素和二级代谢产物的生物活性，这些毒素和代谢产物在去除了葡萄糖醛酸或糖基的环境中更容易被吸收。

1.2.5 对胆盐代谢的影响：肠道菌群在肠肝循环的过程中起到重要的生物学功能。尤其是类杆菌属(*Bacteroides spp.*)和双歧杆菌属在大肠中能够降解结合型胆盐^[19]。一些乳杆菌也有使胆盐解离的能力^[20]。但如果在小肠内胆盐发生解离就会影响脂肪的消化吸收。同样如果在大肠内结合型胆盐没有解离也将影响肠肝循环，也会使脂肪的消化和吸收受到影响。因此要对菌株进行评估，使得菌株不会在小肠内增加过早解离，且不影响大肠中的过早解离。

胆汁中次级胆盐脱氧胆酸盐的含量与胆结石有关^[21]。细菌的代谢会影响胆汁中次级胆盐的含量，可以直接通过胆盐-7-羟化酶的活性影响，也可以间接通过影响结肠的pH值影响胆盐的溶解度。因此，益生菌菌株在体内是不应该具有胆盐-7-羟化酶活性。

1.2.6 黏膜脱落活性：胃和小肠的黏膜是预防病原感染和抵抗化学物理因素对上皮细胞损伤的主要屏障。肠道中的某些细菌可以产生使黏膜细胞表面糖蛋白脱落的糖苷酶或芳香氨基酶，破坏肠黏膜引起感染。目前作为益生菌使用的乳酸菌已经证实并不具有降解胃粘膜的能力^[22]。但仍需要利用具有不同结构和特性的胃和小肠粘膜进一步研究。

以上益生菌可能具有的多种代谢特征，这正是益生菌安全性检测所需考虑的方面。细菌的代谢特性对于细菌是十分重要的，因此益生菌在食物中和摄入后在肠道内的代谢活动就是其安全性的重要评价指标。

1.3 益生菌的免疫效应

1988年，有研究者报道，给健康小鼠口服乳酸菌时，不会引起任何的副反应^[23]。然而，1991年McConnel等人研究发现，给有结肠损伤或肠道菌群过度生长的小鼠口服益生菌时，由于肠腔里的细菌细胞壁组分(肽聚糖-多糖复合体)具有导致炎症和调节免疫的潜在能力，这些组分穿过受损的结肠表皮，引起了小鼠的肠炎。然而至今还未发现人类中有此类免疫副反应^[24]。1993年Schwabb等又报道，当给健康小鼠非经口途径摄入益生菌时，细胞壁组分会引起免疫副反应，例如发烧，关节痛，主心动脉和胆管的损伤或者自身免疫疾病。这些副反应都是由细胞因子介导的，并且现在已经证实了一些益生菌会引起细胞因子的分泌，从而导致免疫副反应^[25]。

对于个别免疫功能低下或有缺陷的个体，摄入益生菌或其制品则有可能引起超敏反应等免疫副反应。因此，这部分群体则应慎用益生菌。

1.4 益生菌的耐药性

自从60年前人们开始利用抗生素来治疗细菌性疾病以来，随着大量的新品种抗生素相继问世以及在治疗过程中的滥用现象，耐药性问题也逐渐的显现出来，使人们在治疗与防治感染性疾病时面临新的考验。

大部分乳酸菌对抗革兰阴性菌的抗生素具有耐药性，例如链霉素，庆大霉素和卡那霉素。此外，足球菌属，明串珠菌属，以及乳杆菌属中的嗜酸乳杆菌(*Lb.acidophilus*)，植物乳杆菌(*Lb.plantarum*)，干酪乳杆菌(*Lb.casei*)，唾液乳杆菌(*Lb.salivarius*)和李氏乳杆菌(*Lb.leishmannii*)都对万古霉素具有耐药性^[26,27]。有少部分研究者认为乳酸菌具有耐药性是有利的，当人们利用抗生素治疗疾病的时候不会将对人体有益的乳酸菌也一同杀灭。但是，有些乳酸菌有可能是潜在的致病菌，一旦成为致病原，由于它们具有耐药性将无法利用抗生素对其进行治疗。而且更重要的是，有些乳酸菌的耐药性具有可转移性，可能会转移到其它乳酸菌或致病菌中，对人类产生威胁。

乳酸菌具有主动或被动的通过接合质粒或转座子与其他细菌交换遗传物质的潜在能力，这种潜在的能力是其能够从其他细菌获得抗生素耐药性基因的前提^[28, 29]。乳酸菌中普遍存在着质粒，区别就在于质粒的大小，功能和分布。至少有25种乳酸杆菌具有固有的质粒，而且有一种菌株里有多于一个质粒^[29]。例如，具有广谱宿主接合性的耐药性质粒pAMB1和pIP501能够进行种间接合^[30, 31]。而且在某些肠球菌、乳酸球菌

和链球菌中还发现了接合性转座子的存在。这些可移动元件,为乳酸菌耐药基因的传播提供了遗传学基础^[32]。

2 评估益生菌安全性的方法

益生菌安全性进行评估的途径:一是研究菌株的内在特性;二是研究菌株的药物代谢动力学(存活力、肠内的活性,剂量反应关系,粪便和粘膜中的复苏力);三是探索菌株与宿主之间的相互关系^[24]。然而益生菌对宿主的作用是非常复杂的,不同的菌,不同的剂量,以及不同的宿主可能引起的影响也不同。对于益生菌与宿主相互作用分子机制的研究还存在着许多困难,例如个体的差异性,细胞因子网络作用的复杂性,以及如何建立最佳体外模型都制约着益生菌与宿主作用的具体机制研究。

但是对于新筛选出的益生菌菌株进行以上方面的检测是非常必要的,只有经过验证,确定其安全性较高的菌株才可以用于生产使用。然而实际上,由食物中的生物因子导致的疾病要比由化学因子导致的疾病更难预测。仅通过检测就给最小感染量下定义是很难的^[33]。因为微生物与宿主有关的因素有很多,而且个体的抵抗能力也有很大的不同。所以,对于益生菌的安全性要求则应该较高,使得即使作为易感人群也能接受该菌株作为食品。

2.1 在体外和动物中的研究

我们可以利用动物模型对微生物危险率进行评估。例如,我们可以通过培养的肠道细胞来研究菌株的侵入能力。也可以通过无菌动物试验来评估益生菌在黏膜降解中起到的特殊作用。益生菌的染色体突变,免疫副反应以及急性毒力都可以在动物体内进行研究。但是对于某些研究结果毕竟是从动物身上得出结论,不同物种间还是具有较大的差异的,所以这些结果可能不能外推到人类身上^[24]。

2.2 对健康志愿者和临床试验的研究

对健康志愿者进行的广泛的短期临床试验基本证实了益生菌的安全性。目前大部分实验认为益生菌不会比安慰剂产生更多的有害反应或者说它能够很好的被耐受^[34~36]。因为益生菌产物和宿主的初次接触部位主要就是在胃肠道,所以是否出现胃肠道紊乱是尤其要研究的^[37]。迄今为止,安全使用益生菌的长期历史仍然是证明它们的安全性的有力证据。

3 结论

目前对于益生菌的研究,仍然是以其有益作用

为主。对于安全性的问题,仍需投入更多的注意力。近年来,已经少有关于益生菌的相关病例,随着抗生素使用的日益泛滥,耐药性转移的危害尤为值得关注。尽管与抗素质粒有关的耐药性在LAB中并不常见,但它确实存在,因此它潜在的安全性问题就应该纳入考虑范围内。但是,益生菌潜在的其他方面的隐患仍需注意,尤其在代谢方面。如果将能产生有害代谢反应的菌株选作益生菌,可能会导致健康状态水平低下的人群患病。例如,生物胺引起的毒性反应;D-乳酸酸中毒等。

对于益生菌株的风险评估我们应该投入更多的研究力量。当新的菌株、菌种和菌属被选做益生菌来使用时,我们需要通过标准的检测程序对其风险进行详细的评估,低风险菌株可以被人们接受,但是对于风险较高的菌株则不能用于投入生产。由于目前国内益生菌产业化的进程速度不断加快,我们面临的益生菌安全性问题也日益突出。目前应尽快制定出对于益生菌及其各种制品的安全性检测标准,对国内市场中的菌株加以规范。

参 考 文 献

- [1] FAO/WHO, Report on joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria 2001.
- [2] Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. *Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation?* Gut, 2002, 50 Suppl 3: p. III54-9.
- [3] 董珂, 刘晶星, 郭晓奎. 益生菌增强机体免疫和抗肿瘤作用的分子机制. 中国微生态学杂志(*Chinese Journal of Microecology*), 2005, 17(1): 79.
- [4] Gasser F. Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. *Bull Inst Pasteur*, 1994, 92: 45-67.
- [5] Donohue DC, Salminen S. Safety assessment of probiotic bacteria. *Asia Pac J Clin Nutr*, 1996, 5: 25-28.
- [6] Aguirre M, Collins MD. Lactic acid bacteria and human clinical infection. *J Appl Bacteriol*, 1993, 75(2): 95-107.
- [7] Saxelin M. Colonization of the human gastrointestinal tract by probiotic bacteria. *Nutr Today*, 1996, 31: 5S-8S.
- [8] Saxelin M, Chuang NH, Chassy B, et al. Lactobacilli and bacteremia in southern Finland, 1989-1992. *Clin Infect Dis*, 1996, 22(3): 564-566.
- [9] Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, et al. Liver abscess due to a Lactobacillus rhamnosus strain indistinguishable from L. rhamnosus strain GG. *Clin Infect Dis*, 1999, 28(5): 1159-1160.
- [10] Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, et al. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect*, 1999, 5(5): 290-292.
- [11] Horwitch CA, Furseth HA, Larson AM, et al. Lactobacillemia in three patients with AIDS. *Clin Infect Dis*, 1995, 21(6): 1460-1462.
- [12] Harty DW, Oakey HJ, Patrikakis M, et al. Pathogenic potential

- of lactobacilli. *Int J Food Microbiol*, 1994, 24(1-2): 179-189.
- [13] WH_Ku. Probiotics Provoked D-lactic Acidosis in Short Bowel Syndrome: Case Report and Literature Review. *HK J Paediatr (New Series)*, 2006, 11: 246-254.
- [14] Coronado BE, Opal SM, Yoburn DC. Antibiotic-induced D-lactic acidosis. *Ann Intern Med*, 1995, 122(11): 839-842.
- [15] Packer PJ. ed. Nitrate Pharmacology and Toxicology. London: Taylor and Francis Ltd, 1995.
- [16] Leach SA. ed. N-nitroso Compounds. London: Taylor and Francis Ltd, 1995.
- [17] Hill MJ. ed. Metabolism of Nitrogen Compounds: Miscellaneous Compounds. London: Taylor and Francis Ltd, 1995.
- [18] Sumner SS, Speckhard MW, Somers EB, et al. Isolation of histamine-producing *Lactobacillus buchneri* from Swiss cheese implicated in a food poisoning outbreak. *Appl Environ Microbiol*, 1985, 50(4): 1094-1096.
- [19] Hill MJ. ed. Bacteria and Fat Digestion. London: Taylor and Francis Ltd, 1995.
- [20] Bateup JM, McConnell MA, Jenkinson HF, et al. Comparison of *Lactobacillus* strains with respect to bile salt hydrolase activity, colonization of the gastrointestinal tract, and growth rate of the murine host. *Appl Environ Microbiol*, 1995, 61(3): 1147-1149.
- [21] Low-Beer TS. Enterohepatic Circulation of Bile Salts. *Lancet*, 1998, 351: 613.
- [22] Zhou JS, Shu Q, Rutherford KJ, et al. Acute oral toxicity and bacterial translocation studies on potentially probiotic strains of lactic acid bacteria. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(2-3): 153-161.
- [23] Sartor RB, Bond TM, Schwab JH. Systemic uptake and intestinal inflammatory effects of luminal bacterial cell wall polymers in rats with acute colonic injury. *Infect Immun*, 1988, 56(8): 2101-2108.
- [24] Salminen S, von Wright A, Morelli L, et al. Demonstration of safety of probiotics -- a review. *Int J Food Microbiol*, 1998, 44(1-2): 93-106.
- [25] Schwab JH. Phlogistic properties of peptidoglycan- polysaccharide polymers from cell walls of pathogenic and normal-flora bacteria which colonize humans. *Infect Immun*, 1993, 61(11): 4535-4539.
- [26] Devriese LA, Butaye P. Vancomycin susceptibility an aid to the identification of lactobacilli. *Lett Appl Microbiol*, 1998, 27(2): 121.
- [27] Elisha BG, Courvalin P. Analysis of genes encoding D-alanine:D-alanine ligase-related enzymes in *Leuconostoc mesenteroides* and *Lactobacillus spp.*. *Gene*, 1995, 152(1): 79-83.
- [28] Mathur S, Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria--a review. *Int J Food Microbiol*, 2005, 105(3): 281-95.
- [29] Wang TT, Lee BH. Plasmids in *Lactobacillus*. *Crit Rev Biotechnol*, 1997, 17(3): 227-272.
- [30] Tannock GW. Conjugal transfer of plasmid pAM beta 1 in *Lactobacillus reuteri* and between lactobacilli and *Enterococcus faecalis*. *Appl Environ Microbiol*, 1987, 53(11): 2693-2695.
- [31] Langella P, Le Loir Y, Ehrlich SD, et al. Efficient plasmid mobilization by pIP501 in *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*. *J Bacteriol*, 1993, 175(18): 5806-5813.
- [32] Clewell DB. ed. Bacterial Conjugation. New York: Plenum Press, 1993.
- [33] Tang P, Foubister V, Pucciarelli MG, et al. Methods to study bacterial invasion. *J Microbiol Methods*, 1993, 18: 227-240.
- [34] Lidbeck A, Edlund C, Gustafsson J A, et al. Impact of *Lactobacillus acidophilus* on the normal intestinal microflora after administration of two antimicrobial agents. *Infection*, 1988, 16(6): 329-336.
- [35] Lidbeck A, Gustafsson JA, Nord CE. Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis*, 1987, 19(5): 531-537.
- [36] Orrhage K, Brismar B, Nord CE. Effect of supplements with *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus acidophilus* on the intestinal microbiota during administration of clindamycin. *Microb Ecol Health Dis*, 1994, 7: 17-25.
- [37] McFarland L, Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii*: a review of an innovative biotherapeutic agent. *Microbial Health Ecol Dis*, 1993, 6: 157-171.

Safety of probiotics – A Review

Zhuoyang Zhang, Chang Liu, Xiaokui Guo*

(Department of Microbiology and Parasitology, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: Probiotics are live microorganisms. When they were administered in adequate amounts, they could have beneficial effects on the host. They are generally applied in food fermentation, industrial lactic acid production and medical care. With the appearance of commercial probiotics, more concerns were raised on the safety of probiotics. At present, there were four aspects of safety concerns on probiotics: pathogenicity and infectivity; deleterious metabolic activities; excessive immune response and potential gene transfer. Conventional toxicology and safety evaluation has limited value in the safety assessment of probiotics used in marketing food and drugs nowadays. Instead, multidisciplinary approaches are necessary for the systematical safety evaluation of probiotic strains. It may involve genomics, metabolomics, proteomics, among others. The toxigenic metabolic activity should be considered especially. We reviewed recent developments and research methods on the safety of probiotics. Safety evaluation of the lactic acid bacteria for human consumption must be assessed by proposing criteria standards, guidelines and regulations, for better applications for consumers.

Keywords: probiotics; Lactic acid bacteria (LAB); safety; deleterious metabolic activities

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-21-64453285; E-mail: xkguo@shsmu.edu.cn

Received: 24 May 2007/Revised: 17 October 2007