

## 综述

## 国内外益生菌安全性评估研究进展与监管

王红艳<sup>1,2</sup>, 齐妍<sup>2</sup>, 李军<sup>2</sup>, 韩敏<sup>2</sup>, 徐进<sup>2</sup>

(1. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 100050; 2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022)

**摘要:** 随着益生菌在食品、保健品及医药领域的广泛应用, 其安全性评估成为保障公众健康和产业发展的关键。尽管当前我国益生菌安全性评估体系较完善, 但仍缺乏快速评估机制, 使得益生菌开发面临收集安全性证据时间久、备案时间长等问题。文章概述了国内外益生菌安全性评估的研究进展, 指出了易感人群的低免疫力、有害代谢产物、耐药性及产品生产加工过程中的污染等核心风险因素。在评估方法上, 总结了基因组测序结合计算机模拟技术、体外试验、动物模型及临床试验等多维度手段。此外, 文章还比较了FAO/WHO、欧盟、美国等国际监管法规和我国的差异, 为加速益生菌行业的发展提供建议。

**关键词:** 益生菌; 安全性评估; 风险因素; 管理体系

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2025)09-0870-10

DOI: 10.13590/j.cjfh.2025.09.011

**Research progress and regulation on safety assessment of probiotics at home and abroad**WANG Hongyan<sup>1,2</sup>, QI Yan<sup>2</sup>, LI Jun<sup>2</sup>, HAN Min<sup>2</sup>, XU Jin<sup>2</sup>

(1. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; 2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China)

**Abstract:** With the widespread application of probiotics in the fields of food, health foods, and medicine, safety assessment has become the key in ensuring public health and supporting industry development. Although current probiotic safety assessment system is complete in China, it lacks a rapid assessment mechanism, facing problems such as long time for evidence collection and filing. This article reviews recent advances on safety assessment of probiotics in China and abroad, highlighting core risk factors such as the low immunity in susceptible population, harmful metabolites, antimicrobial resistance, and pollution during the production and processing of products. In terms of assessment methods, it summarizes multiple approaches, including genomic sequencing combined with computational modeling, in vitro experiments, animal models, and clinical trials, achieving accurate safety evaluations of probiotics. In addition, this article also compares the differences between international regulations such as FAO/WHO, the European Union and the United States and regulations in China, providing suggestions for accelerating the development of the probiotics industry.

**Key words:** Probiotics; safety assessment; risk factors; management frameworks

2001年联合国粮食及农业组织/世界卫生组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization, FAO/WHO)提出益生菌的定义为“当摄入充足数量时, 能够为宿主带来健康益处的活的微生物”<sup>[1]</sup>, 该定义已成为当前益生菌领域的通用定义。益生菌通常指乳杆菌属、双歧杆菌属和芽孢杆菌等细菌和酵母属。随着消费者对肠道健康的关注度日益提升, 益生菌的消费量显著

增长。2023年, 全球益生菌市场规模已达到877亿美元, 其中亚太地区以38.5%的收入份额占据最大比重<sup>[2]</sup>。在全球市场营收份额中, 人类益生菌占据较大比例<sup>[3]</sup>。在食品消费市场中, 益生菌的主要应用领域为功能性食品, 可被添加至食品和饮料产品中, 或作为膳食补充剂以增强健康。当前, 大多数研究将益生菌与疾病相关联, 提出益生菌可以通过调节免疫系统、改善炎症反应、缓解中枢神经系统

收稿日期: 2025-06-30

基金项目: 国家食品安全风险评估中心青年科研基金项目(2025004)

作者简介: 王红艳 女 在读研究生 研究方向为公共卫生 E-mail: 18439280443@163.com

通信作者: 徐进 男 研究员 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: xujin@cfsa.net.cn

症状等途径促进人体健康。

尽管研究者们已确认大多数菌株的安全性,但其本身潜在的风险因素和公众的消费行为仍可能引发相关的安全问题。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)的统计数据显示,2005—2023年间,与益生菌相关的严重不良事件共计74例<sup>[4]</sup>。2023年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)针对早产儿使用益生菌发布了警告,指出1例早产儿因摄入含有活性细菌的益生菌产品 Evivo 而引发败血症,最终导致死亡事件<sup>[5]</sup>。通过在知网、PubMed、Web of Science 等中英文数据库中检索近十年的文献以及相关法规和标准,文章系统梳理了益生菌的安全性风险因素和目前应用于益生菌的安全性评估方法,比较国内外益生菌安全性评估法规的差异,为益生菌的应用提供实践参考,以进一步推动益生菌行业的发展。

## 1 安全性风险因素

### 1.1 人群的低免疫力

免疫抑制状态被视为感染风险的关键因素。孕妇、老年人、婴儿、术后患者以及使用医疗器械者,免疫系统相对脆弱,而某些益生菌菌株在人体免疫功能薄弱的情况下可能会转变为机会性病原体,即便是通常被认为低毒性的菌株,在免疫力低下的人群中也可能引发肺炎、心内膜炎和败血症等危及生命的疾病。乳杆菌属被认为是免疫功能低下人群,特别是移植患者的条件致病菌<sup>[6]</sup>。鼠李糖乳杆菌、副干酪乳杆菌等多个乳杆菌都与心内膜炎有关<sup>[7]</sup>。植物乳杆菌可导致肺癌患者脑膜炎的发生<sup>[8]</sup>。还有接受自体外周血干细胞移植的患者因食用酸奶中的乳酸菌导致脓毒症休克的案例<sup>[9]</sup>。布拉酵母在益生菌相关菌血症病例报告中也较为常见<sup>[10]</sup>。

新生儿的免疫系统尚未成熟,对感染的抵抗力较弱,JIANG 等<sup>[11]</sup>报告了首例丁酸梭菌感染导致新生儿化脓性脑膜炎的案例,强调了在新生儿中使用益生菌时需格外谨慎,补充含有双歧杆菌属和乳杆菌属的多菌株益生菌配方可降低极低出生体重儿(<1 500 g)的坏死性小肠结肠炎发生率和死亡率,但其导致的败血症也不在少数<sup>[12]</sup>。此外,鼠李糖乳杆菌 GG 也可能导致早产儿益生菌相关败血症<sup>[13]</sup>。

### 1.2 有害代谢产物

在人体健康领域,D-乳酸和生物胺(Biogenic amine, BA)是两种主要的细菌毒性代谢产物。乳酸菌能够产生两种旋光异构体的乳酸,即L型和D型。特定的乳酸菌,如乳杆菌属和双歧杆菌属等,具备

产生D-乳酸和L-乳酸的能力<sup>[14]</sup>。由于人体肠道无法代谢D-乳酸,其积累易引发酸中毒,通常伴随神经认知症状和神经功能障碍等不良反应<sup>[15]</sup>。通常情况下,相较于L型异构体,D型异构体的含量较低或检测不到<sup>[16]</sup>。免疫力低下者通常表现出较高的D-乳酸水平。

BA是一种在食品、植物、动物及微生物中广泛存在的有机化合物,在维持细胞活性、参与生物体代谢方面发挥着作用,其形成源于氨基酸的脱羧作用,包括组胺、酪胺、腐胺、尸胺等。但是过量摄入会引发头痛、恶心、腹泻等症状。在亚硝酸盐存在的情况下,BA可能形成致癌化合物<sup>[17]</sup>。乳杆菌、嗜热链球菌、肠球菌等益生菌在发酵过程或乳制品中易产生组胺、腐胺、酪胺等物质<sup>[18-20]</sup>。LI 等<sup>[21]</sup>还在酵母 HJ2 基因组中发现少量与生物胺相关的基因。生物胺的毒性阈值在不同个体间存在显著差异,正常人群对于食品中组胺的可接受阈值为100 mg/kg<sup>[22]</sup>,总生物胺含量不超过200 mg/kg<sup>[23]</sup>。但易感个体的暴露值低于广泛接受的阈值时,也可能出现严重的不耐受症状<sup>[24]</sup>。尽管目前研究中尚未发现益生菌代谢产物导致严重疾病的案例,但对这一环节的安全性评估仍不容忽视。

### 1.3 耐药性

抗生素耐药性(Antimicrobial resistance, AMR)主要由细菌基因组中的抗生素抗性基因(Antibiotics resistance gene, ARG)引起。噬菌体、整合型移动遗传元件(Integrative mobile genetic elements, iMGEs)或质粒能够促进 ARG 通过水平基因转移(Horizontal gene transfer, HGT)在细菌间进行交换<sup>[25]</sup>。由于抗生素的广泛使用,益生菌的抗生素耐药性问题已成为全球性的紧迫问题,因为益生菌可能将耐药性基因传递给病原体<sup>[26]</sup>,因此评估益生菌携带和传播抗生素耐药基因的风险在安全性评估中至关重要。

抗生素耐药性可以划分为“内源性”和“获得性”耐药,仅当耐药性具备转移性时,其才构成安全威胁。内源性耐药是细菌固有的特性,其水平传播潜力有限,对于非致病性细菌而言并不构成风险。获得性耐药可能源于基因突变或获得编码耐药机制的外源基因,这些基因通常存在于对特定抗生素敏感的细菌种群中,并且可能在其他细菌种群中水平传播,往往构成比内源耐药性更大的风险<sup>[27]</sup>。目前,耐药基因检测的常用数据库包括 ResFinder、CARD、ARDB、ARG-ANNOT 等。

对于益生菌耐药特性的研究发现,粪肠球菌的肽信息素介导的质粒转移机制可以促进耐药基因的传播,对卡那霉素、链霉素、万古霉素等表现出耐

药性<sup>[28]</sup>。在植物乳植杆菌 DJF10 中发现抗生素抗性相关基因,但其若不编码活性蛋白则不表现耐药性<sup>[29]</sup>。存在于弯曲杆菌、肠球菌中的 *OptrA* 基因编码的蛋白可导致对利奈唑胺和氟苯尼考的交叉耐药性<sup>[30-31]</sup>。从一些市售益生菌制剂中分离出的芽孢杆菌可能作为抗生素抗性基因的储存库,将抗性和致病性传递给其他菌株,对人类健康构成潜在威胁<sup>[32]</sup>。

#### 1.4 生产加工过程的污染

市售益生菌产品形态多样,涵盖胶囊、饮料及糖浆等。无论作为食品或药品,该产品均应避免受到大肠埃希菌、沙门菌等病原菌的污染。依据欧洲药典专论,针对含有活性微生物制剂,需根据制剂的给药途径,评估不同最大需氧微生物污染计数、酵母及霉菌总污染计数。美国药典亦对益生菌产品的微生物纯度提出了明确要求。2014 年美国疾病控制与预防中心在含有双歧杆菌、嗜热链球菌和嗜酸乳杆菌 3 种菌种的膳食补充剂中分离出霉菌,且已有早产儿因服用该膳食补充剂引起真菌感染而死亡<sup>[33]</sup>。QU 等<sup>[34]</sup>对不同加工方式下益生菌产品的安全性进行了分析,发现相较于巴氏杀菌酸奶,益生菌酸奶中耐药性潜在风险更高,强调了更卫生的加工环境的重要性。在切达奶酪等传统陈年奶酪产品中,细菌污染的可能性更不容忽视<sup>[35]</sup>。这些生产加工过程中的污染是益生菌消费者健康最大的潜在威胁,全方位保障食品加工过程的安全性是每个食品生产经营者的责任。

## 2 安全性评估方法和模型

### 2.1 基因组测序和计算机模拟

基因组作为生物遗传信息的载体,通过测序技术能够从分子层面阐释细菌的生理调控机制,是益生菌安全性评估的有效工具。当前,全基因组测序(Whole genome sequencing, WGS)作为分类鉴定的金标准,是分子生物学领域中最常用的手段。众多研究揭示,WGS 分析不仅有助于精确评估种属,还能提供与安全性相关的基因(如毒力、生物胺、抗生素抗性)以及益生菌特性(如耐酸和胆汁、黏附于黏液、环境胁迫)的信息<sup>[36-38]</sup>。此外,对于市售产品而言,通过 WGS 的精确鉴定,有利于终产品的溯源,便于研究因食用益生菌相关产品而出现不良反应的原因<sup>[39]</sup>。

基因组测序的目的主要是通过基因序列对比完成有害因子或功能基因的鉴定。欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)设定的耐药基因序列相似度阈值为 80%,其水平转移的可能性可通过 ISfinder 网络软件或 MobileElementFinder

进行筛选,以确定基因邻近元件中移动元件的存在与否<sup>[40]</sup>。毒力因子鉴定常用的数据库有 VFDB,通常将覆盖度阈值设定为 70%。基因岛预测工具 IslandViewer 能够识别与毒力或耐药相关的遗传元件。致病性预测工具可以使用 PathogenFinder。基因功能注释可使用 COG、KEGG 等数据库<sup>[41]</sup>。

随着测序技术的发展,宏基因组检测技术被用于发现产品中的基因组变异和致病菌的污染,有助于更全面高效地评估产品的安全性。结合定性与定量指标,可对潜在风险进行更为全面的评估。BAI 及其研究团队对 84 株普氏栖粪杆菌的遗传信息进行了深入的泛基因组分析,深入探究了同种物种内不同菌株的遗传多样性、功能特性以及潜在风险,并据此提出了益生菌潜在风险指数(Probiotic potential risk index, PPRI)与益生菌潜在风险评分(Probiotic potential risk score, PPRS),优先筛选出低风险菌株以供临床应用<sup>[42]</sup>。iProbiotics 机器学习平台能够迅速识别益生菌的特性,并展现出极高的预测准确度(97.77%)<sup>[43]</sup>。另外,MA 等<sup>[44]</sup>还构建了基于物种水平的潜在风险综合评价模型(Potential risk comprehensive evaluation model of probiotic species, PRCE-PS),该模型综合考虑了抗性基因、毒力因子的存在以及基因组不稳定性这三个指标的影响,对益生菌的潜在风险进行定量评估。

### 2.2 体外试验

对胃肠道环境的耐受性、抗生素敏感性、溶血活性及明胶酶活性等这些基础的益生菌特性都可以通过体外细菌培养的平板测定法进行评估。其中酸和胆盐耐受性是益生菌筛选的关键标准,尤其对于口服产品而言至关重要。抗生素敏感性测试依据美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) M100 抗菌药物敏感性试验性能标准进行,根据最小抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)来判定是否对某抗生素具有耐药性,还可以进行液体培养试验,测定病原体的存活率,并进行抑制评分<sup>[45-47]</sup>。溶血试验是通过血琼脂平板观察  $\alpha$  溶血现象(表现为暗色或绿色区域)、 $\beta$  溶血现象(表现为变亮-黄色或透明区域)以及  $\gamma$  溶血现象(无变化或无特定区域)。在此过程中, $\beta$  溶血性金黄色葡萄球菌可作为阳性对照菌株,而无溶血现象的菌株则被视为食品安全的潜在候选者<sup>[48]</sup>。明胶培养基试验则通过观察培养基的流动性来判断结果是否为阴性<sup>[49]</sup>。

在益生菌代谢产物的安全性特征评估中,平板培养可以定性检测菌株产生 BA 的能力,结合高效液相色谱系统和紫外检测器可以实现 BA 的定量分

析<sup>[50]</sup>。乳酸的产生可通过乳酸酶试剂盒进行测定<sup>[14]</sup>。评价益生菌的细胞毒性活性常见的方法包括可用于评估细胞活力的四唑盐比色(MTT/CCK-8)法<sup>[51-52]</sup>,以及评估炎症反应的IL-8细胞因子浓度测定<sup>[53]</sup>,同时可进行显微镜观察以判断细胞形态是否受损。细胞活性常用的评估细胞系主要包括人结肠癌细胞系HT-29和Caco-2等<sup>[54]</sup>。AREAL-HERMIDA等的研究表明,部分酵母对Caco-2细胞系具有一定的细胞毒性<sup>[55]</sup>。

### 2.3 动物模型

评估益生菌在动物模型中的急慢性毒性是临床试验前的必要步骤,可以预测其潜在的毒性效应,这对于益生菌产品在市场上的准入评估具有重要意义。毒理学试验涵盖了急性经口毒性试验、遗传毒性试验(包括Ames试验和微核试验)、28 d经口毒性试验以及90 d经口毒性试验等多种类型。试验设计可遵循GB 15193.1—2014《食品安全国家标准 食品安全性毒理学评价程序》<sup>[56]</sup>进行。急性(14 d)、亚急性(28 d)、亚慢性(90 d)毒理学试验的设计亦可参照经济合作与发展组织(OECD)发布的指南425、407、408号进行<sup>[57-59]</sup>。通过设置不同浓度梯度,建立剂量-反应关系,并确定半数致死量(Lethal dose 50, LD50)和未观察到有害作用剂量(No observed adverse effect level, NOAEL)。根据GB 15193.1—2014的规定,若NOAEL大于推荐摄入量的100倍但小于300倍,则应进行慢性毒性试验,以进一步验证其安全性。

### 2.4 临床试验

在益生菌正式进入市场前,必须进行人群临床试验,以确认其安全性。主要是通过监测研究期间参与者的状况,包括记录和评估不良事件<sup>[60-61]</sup>,并根据严重程度、持续时间和与干预措施的潜在关系进行分类,还应密切跟踪血液学、生化和血流动力学参数的变化,以识别干预措施对生理的任何影响。临床研究通常有一个剂量范围以确保耐受性、有效性和安全性,BINDA等<sup>[62]</sup>指出大多数研究的剂量范围是 $10^8 \sim 10^{11}$  CFU/d,但这并不是一个基本标准。

## 3 国际安全性评估相关法规

### 3.1 FAO/WHO

FAO/WHO在益生菌安全性评估领域扮演着至关重要的领导角色,并制定了一系列具有权威性及指导性的原则与建议。在2002年发布的指南中,FAO/WHO推荐了益生菌安全性评估的框架,内容涵盖抗生素耐药性、有害代谢活动、人体研究中的副作用、不良事件的流行病学监测、毒素产生、溶血

活性以及潜在的转移风险。FAO/WHO建议在免疫抑制动物模型中开展体内试验,以增强对益生菌安全性的信心<sup>[63]</sup>。此外,FAO/WHO还建议进行一系列体外试验,包括对胃肠道液体和胆盐耐受性、黏附性、抗菌特性等的评估。这些特性与益生菌菌株的耐受性紧密相关,在筛选新菌株时应予以充分考虑<sup>[64]</sup>。

### 3.2 美国

在美国,益生菌产品被归类为一般膳食补充剂,用一般认为安全的(Generally recognized as safe, GRAS)制度进行监管,这是针对食品添加剂进行评估和批准的一种机制,于1958年被纳入《联邦食品、药品和化妆品法》的修正案中。该法案规定,所有有意添加至食品中的物质均被视为食品添加剂,必须经过FDA的预先审查和批准,除非有广泛认可的专家群体证明这些物质在预期用途下是安全的(GRAS),或者被排除在食品添加剂定义之外(如1958年之前已在食品中使用)<sup>[65-66]</sup>。GRAS身份仅适用于物质的特定用途,而不适用于物质本身。因此,根据GRAS评估某种产品是否安全,应明确其预期使用条件。为了缩短GRAS申请认证的审查周期,FDA于1997年提出了自我GRAS认证流程,物质的安全性评估仅需获得有说服力的专家评审的签字即可,但自我认证的GRAS身份的权威性低于FDA的审查认证<sup>[67]</sup>。

除GRAS评估体系外,美国膳食补充剂健康与教育法(Dietary Supplement Health and Education Act, DSHEA)通过FDA建立了膳食补充剂作为食品的监管框架。该框架明确了膳食补充剂的法律定义、标签要求以及不良事件报告程序。DSHEA规定,在进行膳食补充剂功能声称时,不得涉及疾病(不包括基本营养素缺乏的疾病)。产品无需审批,仅需提前备案,并标注FDA免责声明<sup>[68]</sup>。此外,FDA还发布了良好生产规范(Good manufacturing practice, GMP)的指南,以确保膳食补充剂和成分的制备、包装、标签和储存过程都有记录并符合规格,以保证纯度、成分和效力。作为膳食补充剂的益生菌产品,生产须遵循GMP,标签应遵循DSHEA<sup>[69]</sup>。

益生菌作为膳食补充剂,FDA通过以上的GRAS、DSHEA、GMP等框架进行监管,若益生菌产品意欲以治疗特定疾病或病症的药物形式进行市场销售,则必须遵循更为严苛的规定,这包括但不限于通过临床试验验证其预期用途的安全性和有效性,并获得FDA的正式批准,方可进入市场销售<sup>[70]</sup>。

### 3.3 欧盟

为满足不同风险评估领域对微生物风险评估

的需求,EFSA于2007年提出了安全资格认定(Qualified presumption of safety, QPS)概念作为一项通用的安全预评估方法,具有广泛的适用范围,旨在涵盖人类、动物及环境安全问题,以促进受管制产品的市场准入。QPS概念在菌株或产品层面确认分类单元(Taxonomic unit, TU)的安全性问题,被纳入QPS名单的最低TU为细菌、酵母菌和原生生物/藻类的物种水平,以及病毒的科水平,确保了评估的精确性,从而使监管更具针对性。QPS身份有助于快速跟踪评估,可以利用现有的相关知识来区分那些无需关注(可赋予QPS状态)和那些可能代表风险并应接受全面安全评估的微生物,从而更有效地利用评估资源。QPS的评估内容包括分类学地位、长期食用的历史、致病性及最终用途<sup>[71]</sup>。

微生物被纳入QPS名录的先决条件是确认微生物的分类单元。分类学特征的确定基于国际公认的《具有命名地位的原核生物名称清单》(List of Prokaryotic names with standing in Nomenclature, LPSN)以及《国际系统与进化微生物学杂志》(*International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*);真菌(包括酵母菌)的命名法和分类法遵循《藻类、真菌和植物国际命名法规范》;病毒的分类和命名则由国际病毒分类委员会负责,该委员会定期在线发布最新信息。知识体系的构建涉及使用历史、自然环境中的生态学、临床方面、工业应用、特殊特性等,需依据科学文献进行详尽调查。对于仅涉及酶、维生素和氨基酸的无细胞提取物等微生物代谢衍生产品,QPS可能仅适用于这种特定的最终用途,而不包括生物体本身<sup>[72]</sup>。微生物是否被列入QPS名单,由风险评估专家作出决定。以肠球菌属为例,根据现有信息,该属微生物无法在种水平上被归类为安全状态<sup>[73]</sup>。爱尔兰食品安全局以QPS作为参考,在科学委员会报告(2024)中也指出了评估食品补充剂中益生菌安全性标准<sup>[74]</sup>。QPS评估流程见图1,QPS和GRAS对比见表1。

#### 4 我国安全性评估相关法规

我国针对益生菌在食品、保健品、药品领域的法规政策,经历了逐步完善的发展过程。随着益生

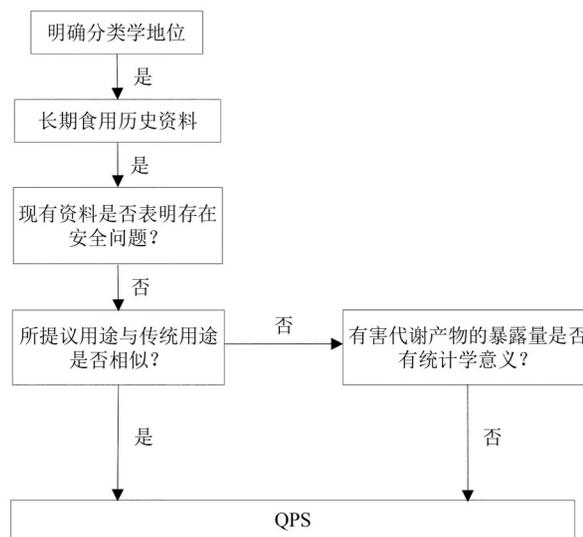


图1 QPS评估流程

Figure 1 QPS assessment process

菌产业的迅猛发展,相关法规政策在不断地细化。在食品领域,2010年原卫生部发布了《可用于食品的菌种名单》,明确指出了21种可用于食品生产的菌种。2011年,进一步发布了《可用于婴幼儿食品的菌种名单》,对用于婴幼儿食品的菌种提出了更为严格的要求,涵盖了4个菌种的6个菌株<sup>[75]</sup>。不在名单中且在中国没有传统安全食用历史的微生物菌种,按照新食品原料管理,需申报获得批准,增补到菌种名单中才可用于食品,益生菌所使用的菌种则来源于上述两个名单及审批的新食品原料。到目前为止,已经有17个属的38个菌种和10种的15株菌分别属于可以用于食品的菌种和可以用于婴幼儿食品的菌种<sup>[76]</sup>。

在我国,益生菌主要应用保健食品领域,对于益生菌保健食品的监管已从单一的“注册制”转变为“注册与备案”的双轨制<sup>[77]</sup>。依据《保健食品注册与备案管理办法》,益生菌类保健食品需经过严格的注册或备案管理。企业必须提交详尽的产品配方、生产工艺、安全性和有效性评价资料等,以确保产品质量和安全性<sup>[78]</sup>。在药品领域,尽管中国在益生菌药品开发方面起步较晚,但发展迅速。国家市场监督管理总局已批准20多种益生菌药品进行生产,如双歧杆菌活菌胶囊、地衣芽孢杆菌活菌片和枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒等<sup>[79]</sup>。批准上

表1 QPS和GRAS对比

Table 1 Differences between QPS and GRAS

	QPS	GRAS
适用范围	仅适用于微生物	适用于食品添加剂,包括微生物
前提条件	用于需要获得欧盟市场许可的产品的来源或所含微生物的评估	向FDA提交特定GRAS报告后进行评估
判定机构	由EFSA确定的QPS状态	由FDA和/或外部专家确定的GRAS状态
分类水平	QPS适用于整个分类单元,通常细菌和酵母菌的物种水平,病毒的科水平	GRAS涉及特定物质或微生物(在菌株水平上)

注:QPS代表安全资格认定;GRAS代表一般认为安全的

市的益生菌制剂收录于《中华人民共和国药典》中,要求在菌种管理、菌种鉴定、含量测定、杂菌检查等方面的标准较为全面<sup>[80]</sup>。

目前现行有效菌种相关的食品安全国家标准涵盖了食品用菌种从生产、质量、食品添加剂、计数、安全性评价等方面,初步构建了食品安全全链条行政管理和监管的标准体系,包括:GB 4789.34—2016《食品安全国家标准 食品微生物学检验 双歧杆菌检验》<sup>[82]</sup>和 GB 4789.35—2023《食品安全国家标准 食品微生物学检验 乳酸菌检验》<sup>[83]</sup>、GB 31615.2—2025《食品安全国家标准 食品用菌种安全评价程序》<sup>[84]</sup>、GB 31639—2023《食品安全国家标准 食品

加工用菌种制剂》<sup>[85]</sup>、GB 31612—2023《食品安全国家标准 食品加工用菌种制剂生产卫生规范》<sup>[86]</sup>。其中 GB 31615.2—2025<sup>[84]</sup>是保健食品益生菌安全性评估的重要指导原则。与欧盟的 QPS 评估益生菌的安全性相似,该标准技术内容主要包括全基因组测序、耐药性评价、动物致病性试验、产毒试验、毒理学试验。中国食品科学技术学会团体标准 T/CIFST 009—2022《食品用益生菌通则》<sup>[87]</sup>的益生菌菌株评价流程是该标准安全评价重要的技术补充。我国目前对益生菌菌种安全性评价流程见图 2,益生菌菌株抗生素耐药性安全性评价流程见图 3。

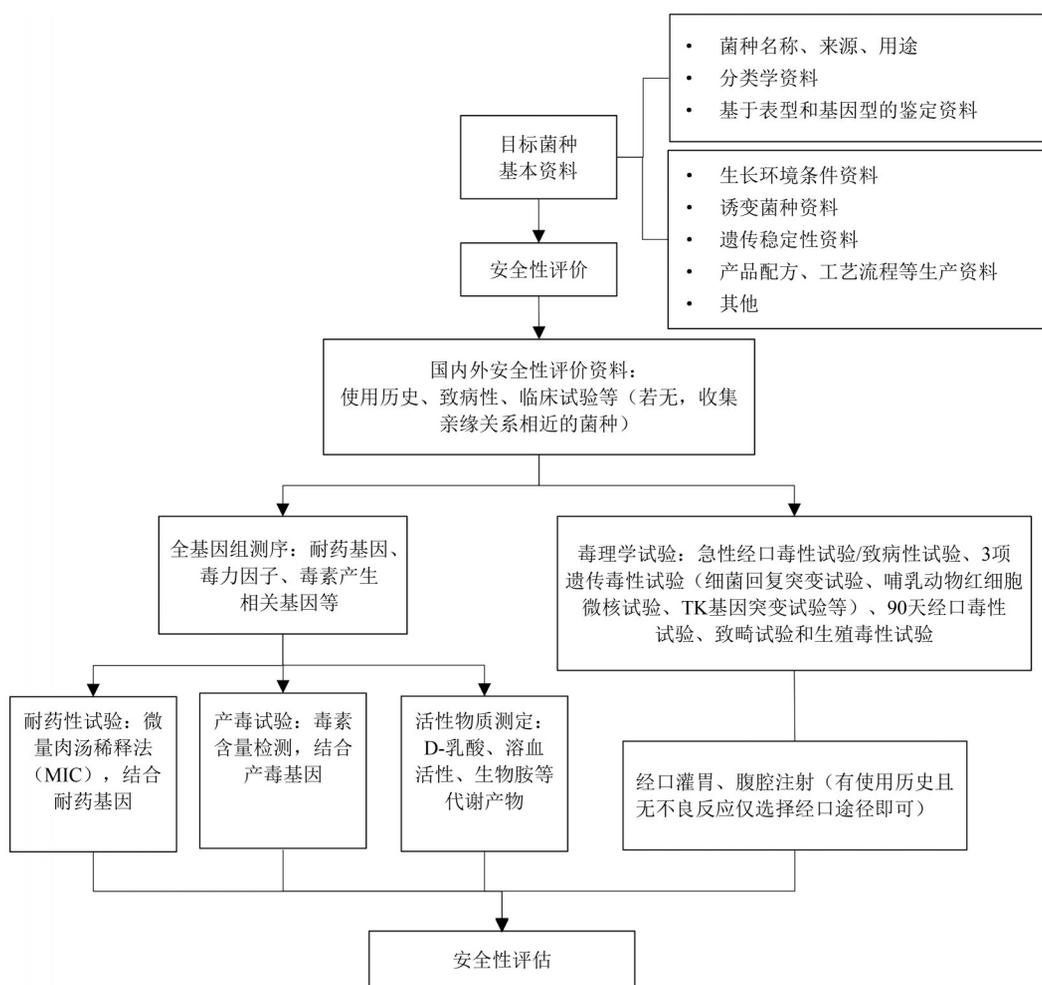


图2 我国益生菌菌种安全性评价流程

Figure 2 Probiotic species safety assessment process in China

相较于国际益生菌安全性评估的法规,目前我国该方面缺乏益生菌安全性评估的快速预审机制,美国 GRAS 制度中的专家认证和 QPS 名单都加速了益生菌安全性认证的流程,但在我国每一株菌株的安全性认证均需提供全套的安全性数据,出现益生菌审批时间长、备案难等问题,这些“瓶颈”使得科研成果转化率低,国产菌株难以快速进入市场,降低了市场活力。

## 5 结论与展望

当前,国内外在益生菌安全性评估领域均已取得显著成果,识别出一系列安全性风险因素,并构建多种评估方法与模型,为安全性判定提供了科学依据。以 FAO/WHO、欧盟、美国等为代表的国际评估体系及我国的法规政策,规范了益生菌产业的发展。这些成果为确保益生菌产品的安全性、促进产业的有序发展提供了坚实基础。随着多组学技术

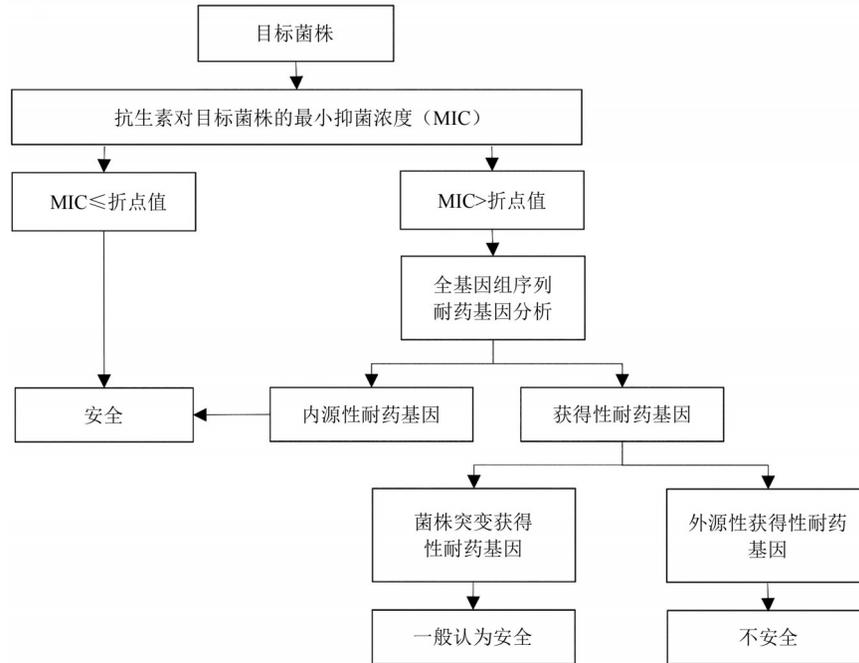


图3 我国益生菌菌株抗生素耐药性安全性评价流程

Figure 3 Safety assessment process for antimicrobial resistance of probiotic strains in China

的进一步发展,益生菌的潜在风险能被更精确地识别。例如,利用代谢组学技术结合机器学习算法,能够预测其安全性风险。同时,类器官等新型体外模型的持续优化,能够更真实地模拟人体器官微环境,替代整体动物试验,减少伦理争议。

但是目前对于越来越多经过基因编辑的或新发现的益生菌菌株的安全性研究仍不足。在实际监管过程中,确保法规的有效执行,落实安全主体,监管部门共同合作,提升市场上益生菌产品的质量,依然是一个挑战。鉴于我国在益生菌产业发展中所面临的监管瓶颈,建议国家加快构建类似欧盟QPS的“益生菌快速预审机制”,依托多组学技术建立安全性评估数据库,进一步完善监管体系,以监管效能提升带动产业创新,加速益生菌行业发展。

## 参考文献

- [1] WHO/FAO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria [R]. America: WHO/FAO, 2001: 1-34.
- [2] Grand View Research. Probiotics market size, share & trends analysis report by product, by ingredient (bacteria, yeast), by distribution channel, by end use (human probiotics, animal probiotics), regionby, and forecastssegment, 2024—2030[R]. America: Grand View Research, 2024: 1-82.
- [3] ZAWISTOWSKA-ROJEK A, TYSKI S. Are Probiotic really safe for humans?[J]. Polish Journal of Microbiology, 2018, 67(3): 251-258.
- [4] WANG Y, TAN W, LI X, et al. A pharmacovigilance study on probiotic preparations based on the FDA Adverse Event Reporting System from 2005 to 2023[J]. Frontiers in Cellular And Infection Microbiology, 2025, 15: 1455735.
- [5] FDA. Warning regarding use of probiotics in preterm infants [EB/OL]. America: FDA, (2023-10-26) [2025-05-11]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-raises-concerns-about-probiotic-products-sold-use-hospitalized-preterm-infants>.
- [6] SENDIL S, SHRIMANKER I, MANSOORA Q, et al. *Lactobacillus rhamnosus* bacteremia in an immunocompromised renal transplant patient [J]. Cureus, 2020, 12(2): e6887.
- [7] CAMPAGNE J, GUICHARD J F, MOULHADE M C, et al. *Lactobacillus* endocarditis: a case report in France and literature review [J]. IDCases, 2020, 21: e00811.
- [8] BIESIADA G, KRYCIŃSKA R, CZEPIEL J, et al. Meningoencephalitis caused by *Lactobacillus plantarum* - case report [J]. International Journal of Neuroscience, 2019, 129(7): 715-718.
- [9] KOYAMA S, FUJITA H, SHIMOSATO T, et al. Septicemia from *Lactobacillus rhamnosus* GG, from a probiotic enriched yogurt, in a patient with autologous stem cell transplantation [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2019, 11(1): 295-298.
- [10] FADHEL M, PATEL S, LIU E, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a critically ill patient with acute cholangitis and long term probiotic use[J]. Medical Mycology Case Reports, 2019, 23: 23-25.
- [11] JIANG Y F, YANG J, LIU Y, et al. A neonate with meningitis caused by probiotic-related *Clostridium butyricum*[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2025, 155: 107900.
- [12] ABDA A, SANDOVAL A, PAQUETTE M, et al. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* bacteremia among infants receiving probiotics in the neonatal intensive care unit[J]. Journal of Pediatrics, 2025, 280: 114521.
- [13] CHIANG M C, CHEN C L, FENG Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* sepsis associated with probiotic therapy in an extremely preterm infant: pathogenesis and a review for clinicians [J]. Journal of

- Microbiology Immunology And Infection, 2021, 54(4): 575-580.
- [14] CHEN T, ZHAO Y, FAN Y, et al. Genome sequence and evaluation of safety and probiotic potential of *Lacticaseibacillus paracasei* LC86 and *Lacticaseibacillus casei* LC89 [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1501502.
- [15] LERNER A, SHOENFELD Y, MATTHIAS T. Probiotics: If It Does Not Help It Does Not Do Any Harm. Really? [J]. Microorganisms, 2019, 7(4): 104.
- [16] CHEN C T, CHAO W Y, LIN C H, et al. Comprehensive safety assessment of *Lacticaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 through integrated genotypic and phenotypic analysis [J]. Current Issues in Molecular Biology, 2024, 46(11): 12354-12374.
- [17] WÓJCIK W, ŁUKASIEWICZ M, PUPPEL K. Biogenic amines: formation, action and toxicity - a review [J]. Journal of The Science of Food And Agriculture, 2021, 101(7): 2634-2640.
- [18] BRITO B, CHISTÉ R C, LOPES A S, et al. Lactic acid bacteria and bioactive amines identified during Manipueira Fermentation for Tucupi production [J]. Microorganisms, 2022, 10(5): 840.
- [19] GEZGINC Y, AKYOL I, KULEY E, et al. Biogenic amines formation in *Streptococcus thermophilus* isolated from home-made natural yogurt [J]. Food Chemistry, 2013, 138(1): 655-662.
- [20] LI X, FIELDS F R, HO M, et al. Safety assessment of *Streptococcus salivarius* DB-B5 as a probiotic candidate for oral health [J]. Food And Chemical Toxicology, 2021, 153: 112277.
- [21] LI Y M, MO X Y, XIONG J W, et al. Deciphering the probiotic properties and safety assessment of a novel multi-stress-tolerant aromatic yeast *Pichia kudriavzevii* HJ2 from marine mangroves [J]. Food Bioscience, 2023, 56: 17.
- [22] YANG J, DING X, QIN Y, et al. Safety assessment of the biogenic amines in fermented soya beans and fermented bean curd [J]. Journal of Agricultural And Food Chemistry, 2014, 62(31): 7947-7954.
- [23] SUZZI G, GARDINI F. Biogenic amines in dry fermented sausages: a review [J]. International Journal of Food Microbiology, 2003, 88(1): 41-54.
- [24] ESPOSITO F, MONTUORI P, SCHETTINO M, et al. Level of biogenic amines in red and white wines, dietary exposure, and histamine-mediated symptoms upon wine ingestion [J]. Molecules, 2019, 24(19): 3629.
- [25] TÓTH A G, JUDGE M F, NAGY S, et al. A survey on antimicrobial resistance genes of frequently used probiotic bacteria, 1901 to 2022 [J]. Eurosurveillance, 2023, 28(14): 2200272.
- [26] LI T, TENG D, MAO R, et al. A critical review of antibiotic resistance in probiotic bacteria [J]. Food Research International, 2020, 136: 109571.
- [27] SHARMA P, TOMAR S K, GOSWAMI P, et al. Antibiotic resistance among commercially available probiotics [J]. Food Research International, 2014, 57: 176-95.
- [28] HAN K I, SHIN H D, LEE Y, et al. Probiotic and postbiotic potentials of *Enterococcus faecalis* EF-2001: a safety assessment [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(10): 1383.
- [29] KANDASAMY S, YOO J, YUN J, et al. Probiogenomic in-silico analysis and safety assessment of *Lactiplantibacillus plantarum* DJF10 strain isolated from Korean raw milk [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(22): 14494.
- [30] YANG P, LI J, LYU M, et al. Molecular epidemiology and horizontal transfer mechanism of *optrA*-carrying linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* [J]. Polish Journal of Microbiology, 2024, 73(3): 349-362.
- [31] KANG J, WAN S, ZHAO W, et al. Characterization of cross-resistance gene *optrA*-carrying *Campylobacter coli* [J]. Veterinary Microbiology, 2025, 304: 110476.
- [32] JIN X, ZHANG L, CAO Y, et al. Antibiotic resistance characterization, virulence factors and molecular characteristics of *Bacillus* species isolated from probiotic preparations in China [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2024, 43: 35-39.
- [33] VALLABHANENI S, WALKER T A, LOCKHART S R, et al. Notes from the field: fatal gastrointestinal mucormycosis in a premature infant associated with a contaminated dietary supplement-Connecticut, 2014 [J]. Mmwr-morbidity And Mortality Weekly Report, 2015, 64(6): 155-156.
- [34] QU T M, WANG P, ZHAO X M, et al. Metagenomics reveals differences in the composition of bacterial antimicrobial resistance and antibiotic resistance genes in pasteurized yogurt and probiotic bacteria yogurt from China [J]. Journal of Dairy Science, 2024, 107(6): 3451-3467.
- [35] KELIDKAZERAN E, BOURI YILDIZ M, SAHIN F. In vitro assessment of biological and functional properties of potential probiotic strains isolated from commercial and dairy sources [J]. Microorganisms, 2025, 13(5): 970.
- [36] BOUCARD A S, FLORENT I, POLACK B, et al. Genome sequence and assessment of safety and potential probiotic traits of *Lactobacillus johnsonii* CNCM I-4884 [J]. Microorganisms, 2022, 10(2): 273.
- [37] QIN G C, WANG D H, LUO K, et al. Evaluation of probiotic properties and safety of a *Bacillus* strain for shrimp farming: integrating in vitro testing, genomic analysis and in vivo validation [J]. Microbiological Research, 2025, 297: 128179.
- [38] LIU X D, WANG M M, HU T Y, et al. Safety assessment of potential probiotic *Lactobacillus acidophilus* AM13-1 with high cholesterol-lowering capability isolated from human gut [J]. Letters in Applied Microbiology, 2024, 77(1): 143.
- [39] MERENSTEIN D, POT B, LEYER G, et al. Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives [J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2185034.
- [40] SAROJ D B, AHIRE J J, SHUKLA R. Genetic and phenotypic assessments for the safety of probiotic *Bacillus clausii* 088AE [J]. 3 Biotech, 2023, 13(7): 238.
- [41] ZHANG Q, XU B T, MIN Y K, et al. Evaluation of the safety and probiotic properties of GABA-producing *Enterococcus faecium* AB157 based on whole genome and phenotype analysis [J]. Lwt-Food Science and Technology, 2025, 215: 117242.
- [42] BAI Z P, ZHANG N, JIN Y, et al. Comprehensive analysis of 84 *Faecalibacterium prausnitzii* strains uncovers their genetic diversity, functional characteristics, and potential risks [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 12: 919701.
- [43] SUN Y, LI H C, ZHENG L, et al. iProbiotics: a machine learning

- platform for rapid identification of probiotic properties from whole-genome primary sequences[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23(1): bbab477.
- [44] MA N, SUN J W, LI S S, et al. A potential risk comprehensive evaluation model of probiotic species based on complete genome sequences[J]. *Food Analytical Methods*, 2023, 16(5): 961-973.
- [45] LYU N, WANG C P, ZHOU H T, et al. Genome- and toxicology-based safety assessment of probiotic *Akkermansia muciniphila* ONE isolated from humans[J]. *Foods*, 2024, 13(13): 1979.
- [46] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: CLSI M100-Ed35[S]. America: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2025.
- [47] CHEN J F, HSIA K C, KUO Y W, et al. Safety assessment and probiotic potential comparison of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* BLI-02, *Lactobacillus plantarum* LPL28, *Lactobacillus acidophilus* TYCA06, and *Lactobacillus paracasei* ET-66 [J]. *Nutrients*, 2024, 16(1): 126.
- [48] MEGUR A, DALIRI E B M, BALNIONYTE T, et al. In vitro screening and characterization of lactic acid bacteria from Lithuanian fermented food with potential probiotic properties [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1213370.
- [49] QI Y M, DONG Y, GU J Y, et al. In-depth genomic identification and safety evaluation of *Lactobacillus acidophilus* LA85[J]. *Journal of Functional Foods*, 2024, 123: 106604.
- [50] LEE M, BANG W Y, LEE H B, et al. Safety assessment and evaluation of probiotic potential of *Lactobacillus bulgaricus* IDCC 3601 for Human Use[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(10): 2063.
- [51] SHARMA S, SHARMA A, SODHI G K, et al. *Staphylococcus epidermidis* SAS1: new probiotic candidate for obesity and allergy treatment their mechanistic insights and cytotoxicity evaluation [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2025, 16: 1546687.
- [52] DONG Y, ZHANG Y N, XU F, et al. Extensive genomic characterization, pre-clinical probiotic evaluation, and safety analysis of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BL21 isolated from infant feces[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2024, 197: 107100.
- [53] BOUJNANE M, ZOMMITI M, LESOUHAITIER O, et al. *Pediococcus pentosaceus* MZF16 probiotic strain prevents in vitro cytotoxic effects of *Pseudomonas aeruginosa* H103 and Prolongs the lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. *Pathogens*, 2025, 14(3): 244.
- [54] ZHANG C, MA K, NIE K, et al. Assessment of the safety and probiotic properties of *Roseburia intestinalis*: a potential “next generation probiotic” [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 973046.
- [55] AREAL-HERMIDA L, COELHO P, PICHARDO-GALLARDO A, et al. Potential probiotic and functional properties of *Brettanomyces* strains isolated from kombucha tea [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 15: 1415616.
- [56] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 食品安全性毒理学评价程序:GB 15193.1—2014[S]. 北京: 国家标准出版社, 2014.
- National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety National Standard of the People's Republic of China - Procedures for Toxicological Evaluation of Food Safety: GB 15193.1—2014[S]. Beijing: National Standard Press, 2014.
- [57] OECD. Test No. 425: Acute oral toxicity: up-and-down procedure [M]. Paris: OECD, 2022: 1-29.
- [58] OECD. Test No. 407: Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents[M]. Paris: OECD, 2025: 1-15.
- [59] OECD. Test No. 408: Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents[M]. Paris: OECD, 2025: 1-17.
- [60] 王洪哲, 谢海棠, 徐乌兰, 等. 益生菌辅助治疗对儿童支气管哮喘患者疗效和肠道菌群及安全性的影响[J]. *中国微生物生态学杂志*, 2025, 37(6): 695-702.
- WANG H Z, XIE H T, XU W L, et al. Probiotics as adjunctive therapy for asthma control in children: a pilot study and implications based on efficacy, gut microbiota and safety[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2025, 37(6): 695-702.
- [61] 王家赢, 李嘉兴, 郭莲怡, 等. 维得利珠单抗联合益生菌治疗溃疡性结肠炎临床疗效及安全性分析[J]. *锦州医科大学学报*, 2025, 46(2): 62-65.
- WANG J Y, LI J X, GUO L Y, et al. Clinical efficacy and safety analysis of vedezumab combined with compound *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of ulcerative colitis [J]. *Journal of Jinzhou Medical University*, 2025, 46(2): 62-65.
- [62] BINDA S, HILL C, JOHANSEN E, et al. Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 1662.
- [63] DANG D T, LIU X M, CHEN H Q, et al. In silico, in vitro and in vivo safety assessment of three *Limosilactobacillus mucosae* strains for probiotic candidates[J]. *Food Bioscience*, 2024, 57: 103462.
- [64] XIONG J, FENG L X, YOUSAF M, et al. Assessment of uric acid-lowering activity, safety and stress tolerance of *Lactiplantibacillus plantarum* MC14 based on whole gene sequencing and phenotyping experiments[J]. *Food Bioscience*, 2024, 61: 104536.
- [65] BURDOCK G A, CARABIN I G. Generally recognized as safe (GRAS): history and description[J]. *Toxicology Letters*, 2004, 150(1): 3-18.
- [66] SOSNIK A. Reversal of multidrug resistance by the inhibition of ATP-binding cassette pumps employing “Generally Recognized As Safe” (GRAS) nanopharmaceuticals: a review[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65(13-14): 1828-1851.
- [67] PAUL R H, FRESTEDT J, MAGURANY K. GRAS from the ground up: review of the Interim Pilot Program for GRAS notification[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 105: 140-50.
- [68] FDA. Structure/function claims [EB/OL]. (2024-03-28) [2025-06-20]. <https://www.fda.gov/food/nutrition-food-labeling-and-critical-foods/structurefunction-claims>.
- [69] BAILEY R L. Current regulatory guidelines and resources to support research of dietary supplements in the United States[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60(2): 298-309.
- [70] POINDEXTER B. Use of probiotics in preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2021, 147(6): e2021051485.
- [71] KOUTSOUMANIS K, ALLENDE A, ALVAREZ-ORDÓÑEZ A, et al. Statement on how to interpret the QPS qualification on

- 'acquired antimicrobial resistance genes' [J]. *EFSA Journal*, 2023, 21(10): e08323.
- [72] HERMAN L, CHEMALY M, COCCONCELLI P S, et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past [J]. *Fems Microbiology Letters*, 2019, 366(1): fny260.
- [73] DAZA PRIETO B, RAICEVIC N, MARTINOVIC A, et al. Genetic diversity and distinction of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus lactis* in traditional montenegrin brine cheeses and salamis [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 15: 1473938.
- [74] Food Safety Authority of Ireland. Assessment of the safety of "probiotics" in food supplements [R]. Ireland: Food Safety Authority of Ireland, 2024: 1-49.
- [75] 田云, 郝娟, 马永轩. 食品中益生菌的功能与安全性研究进展 [J]. *现代食品科技*, 2024, 40(8): 415-427.
- TIAN Y, HAO J, MA Y X. Research progress on the function and safety of probiotics in food [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2024, 40(8): 415-427.
- [76] 赵晓涵, 奚文韬, 王欣悦, 等. 国内外食品用菌种安全性法规和动物致病性评价方法对比研究 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2025, 16(7): 240-247.
- ZHAO X H, XI W T, WANG X Y, et al. Comparative study on safety regulations and animal pathogenicity evaluation methods for strains used in food at home and abroad [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2025, 16(7): 240-247.
- [77] 徐国冲, 吴筱薇. 中国保健食品安全监管的变迁与趋势 [J]. *学习论坛*, 2025(3): 77-83.
- XU G C, WU X W. The vicissitudes and trends of food safety supervision of health foods in China [J]. *Tribune of Study*, 2025(3): 77-83.
- [78] 国家食品药品监督管理总局. 保健食品注册与备案管理办法 [EB/OL]. (2019-07-02) [2025-06-13]. [https://www.samr.gov.cn/zt/ndzt/2019n/bjpsjqsqjxcjwljxyjsckpxc/zcfg/art/2023/art\\_fca01dd2bbed437282f7ffd4d056f481.html](https://www.samr.gov.cn/zt/ndzt/2019n/bjpsjqsqjxcjwljxyjsckpxc/zcfg/art/2023/art_fca01dd2bbed437282f7ffd4d056f481.html).
- State Food and Drug Administration. Health food registration and record-keeping management methods [EB/OL]. (2019-07-02) [2025-06-13]. [https://www.samr.gov.cn/zt/ndzt/2019n/bjpsjqsqjxcjwljxyjsckpxc/zcfg/art/2023/art\\_fca01dd2bbed437282f7ffd4d056f481.html](https://www.samr.gov.cn/zt/ndzt/2019n/bjpsjqsqjxcjwljxyjsckpxc/zcfg/art/2023/art_fca01dd2bbed437282f7ffd4d056f481.html).
- [79] 朱佑民. 益生菌功效、应用及研发方向 [J]. *中国社区医师*, 2022, 38(28): 7-9.
- ZHU Y M. Function, application and development direction of probiotics [J]. *Chinese Community Doctors*, 2022, 38(28): 7-9.
- [80] 邢晟, 王淑华, 胡文红, 等. 益生菌制剂开发及相关质量标准构建策略 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(9): 773-779.
- XING S, WANG S H, HU W H, et al. Strategies for development of probiotic preparations and construction of related quality standards [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2021, 30(9): 773-779.
- [81] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 食品安全国家标准 食品微生物学检验 双歧杆菌检验: GB 4789.34—2016 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2016.
- National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, State Food and Drug Administration. Food safety national standard of the People's Republic of China - Microbiological examination of food bifidobacteria examination: GB 4789.34—2016 [S]. Beijing: Standard Press of China, 2016.
- [82] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 食品微生物学检验 乳酸菌检验: GB 4789.35—2023 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2023.
- National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration for Market Regulation. Food safety national standard of the People's Republic of China - Microbiological examination of food lactic acid bacteria examination: GB 4789.35—2023 [S]. Beijing: Standard Press of China, 2023.
- [83] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 食品用菌种安全性评价程序: GB 31615.2—2025 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2025.
- National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration for Market Regulation. Food safety national standard of the People's Republic of China - Procedures for evaluating the safety of food cultures: GB 31615.2—2025 [S]. Beijing: Standard Press of China, 2025.
- [84] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 食品加工用菌种制剂: GB 31639—2023 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2023.
- National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration for Market Regulation. Food safety national standard of the People's Republic of China - Cultures preparations for food processing: GB 31639—2023 [S]. Beijing: Standard Press of China, 2023.
- [85] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 食品加工用菌种制剂生产卫生规范: GB 31612—2023 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2023.
- National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration for Market Regulation. Food safety national standard of the People's Republic of China - Hygienic code for food production of cultures preparations for food processing: GB 31612—2023 [S]. Beijing: Standard Press of China, 2023.
- [86] 中国食品科学技术学会. 食品用益生菌通则: T/CIFST 009—2022 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2022.
- Chinese Institute of Food Science and Technology. General rules of probiotics for food: T/CIFST 009—2022 [S]. Beijing: Standard Press of China, 2022.