富硒益生菌发酵及生物活性研究进展

李子祥[1]，奕　栋[1]，陈代杰[2]，谭　俊[1]*
（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 上海交通大学药学院，上海 200240）

摘要：硒是维持人体正常生理功能必需的元素之一，适量摄入具有抗肿瘤、抗氧化、增强人体免疫等多种功能。很多益生菌能将无机硒转化为有机硒和纳米硒（SeNPs），可降低硒毒性，并促进人体吸收。富硒益生菌兼具硒和益生菌的双重功效，对人体健康有重要作用，在食品、药品开发方面具有广阔的市场前景。该文综述了近年来富硒益生菌发酵及生物活性的基础研究，并对当前重点研究的一些富硒益生菌进行阐述。

关键词：硒；富硒益生菌；发酵；生物活性
中图分类号：TQ92　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)04-0489-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.003

Advances in Fermentation and Bioactivity of Selenium-enriched Probiotics

LI Zixiang[1], YI Dong[1], CHEN Daijie[2], TAN Jun[1]*
(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240*)

ABSTRACT: Selenium is one of the elements needed to sustain the normal physiological functions of the human organism. Moderate intake has a variety of functions, including antitumor, antioxidant, and immunological enhancement. Numerous probiotics are capable of converting inorganic selenium into organic selenium and selenium nanoparticles (SeNPs), which can reduce selenium toxicity and increase human absorption. With the dual effects of selenium and probiotics, selenium-enriched probiotics have significant effects on human health and have a broad marketing potential in the development of food and drugs. This review focuses on the fundamental research on the fermentation and bioactivity of selenium-enriched probiotics in recent years and introduces some of the current critical research on selenium-enriched probiotics.

Key Words: selenium; selenium-enriched probiotics; fermentation; bioactivity

硒是人体所必需的一种微量元素，对生命健康有重要作用，缺硒会导致克山病、大骨节病，硒摄入过量则会导致恶心、呕吐、指甲脱落、脱发等急性或慢性中毒症状[1]。硒在抗氧化、抗炎、抗肿瘤、延缓衰老以及影响矿质元素代谢等方面具有重要的生理活性[2—4]。世界卫生组织推荐膳食中硒最低需求量为40 μg/d，营养补充为50～250 μg/d，但摄入量高于400 μg/d会导致中毒[5]。硒主要分有无机硒、有机硒、单质硒［如纳米硒（selenium nanoparticles，SeNPs）］3种形式。其中，无机硒不易被人体吸收且毒性较大，有机硒毒性低且具有较好的生物利用率，但有机硒合成难度大。研究[6]报道可利用益生菌生物转化无机硒为有机硒，同时协同发挥益生菌在肠道中的益生作用。本研究主要介绍了当前富硒研究的一些热门益生菌，集中于乳酸菌（lactic acid bacteria，LAB）、双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）以及酿酒酵母属（*Saccharomyces*），并总结了目前富硒益生菌的生物活性和培养研究现状。

收稿日期：2022-11-17
基金项目：微生物代谢国家重点实验室开放课题项目（MMLKF20-06）、工业和信息化部“微生物发酵类原料药的发酵废水和菌渣处理技术项目”（CEIEC-2020-ZM02-0165）
作者简介：李子祥（1998—），男，硕士研究生，专业方向：微生物药物。
通信作者：谭　俊（1983—），女，副研究员，博士，从事微生物药物研究。
E-mail：baiyuge1113@163.com

1　硒的不同形式

硒以无机形式存在时主要有 3 种价态，分别为 Se(－Ⅱ)、Se(+Ⅳ) 和 Se(+Ⅵ)。硒酸盐和亚硒酸盐等无机硒易溶于水，低浓度下就展现出较强的毒性，一般通过开发金属矿藏获得。通过微生物富集，无机硒可以转变为有机硒和 SeNPs [7]。硒的生物转化或将成为食品和药品开发的重点领域之一。有机硒主要包括硒代氨基酸（主要为硒代蛋氨酸和硒代半胱氨酸等）及含硒蛋白（如含硒酶类）等 [8]。SeNPs 是一种红色纳米元素硒，在水中难溶，最早由 ZHANG 等 [9] 将牛血清白蛋白添加到亚硒酸盐 - 谷胱甘肽氧化还原体系中制备而得，其形成依赖于蛋白质的存在。SeNPs 可被硫氧还蛋白或谷氧还蛋白偶联的谷胱甘肽系统还原，产生的活性氧（reactive oxygen species，ROS）具有比亚硒酸钠更强的促氧化性能，对肿瘤的治疗效果良好 [10]。

2　富硒益生菌的生物活性

益生菌指的是在给予足量时能够给宿主带来健康益处的活微生物 [11—12]。益生菌可通过定植在人体内来改变宿主某一部位的菌群组成。食品中常用的益生菌包括双歧杆菌、乳杆菌［如嗜酸乳杆菌（*Lactobacillus acidophilus*）、植物乳杆菌（*Lactiplantibacillus plantarum*）］以及部分酵母菌 [13]。富硒益生菌是指利用生物转化法，在益生菌生长环境中添加一定量的无机硒，使益生菌摄取无机硒并将其转化为有机硒，得到含硒量显著高于正常益生菌的新型产品。富硒益生菌的定义是基于它的现存培养方式，目前还未发现或开发出从基因等层面自发富硒或经改造产生硒的富硒益生菌。富硒益生菌是富硒能力较强、能在高浓度无机硒环境中大规模繁殖的菌株，其开发主要采用诱导培养的方式。考虑到安全性问题，在富硒益生菌的食品开发中尤以自然筛选为主。富硒益生菌具有硒和益生菌的双重作用 [14]，能够同时发挥调节免疫和改善菌群紊乱的功能 [15]，可在抗炎、抗肿瘤、抗氧化和抗感染等方面发挥重要作用。

2.1　调节肠道菌群

益生菌最初被用来治疗肠道疾病，例如控制肠道感染、缓解便秘和腹泻以及改善乳糖不耐受等 [16]。研究 [17] 显示，被反复饲喂头孢曲松钠的小鼠体内有益菌相比于对照组明显减少，且真菌明显增多；还有研究 [18] 显示，试验组小鼠的肠道菌群均匀度和香农 - 维纳多样性指数明显低于对照组小鼠。一项旨在探究富硒长双歧杆菌 DD98（*Bifidobacterium longum* DD98）特性的研究 [19] 显示，与对照组的长双歧杆菌相比，富硒长双歧杆菌能够更好地修复小鼠被破坏的肠道微生物群，有助于治疗抗菌药滥用导致的不良反应。伊立替康是一种有肠道毒性的喜树碱类抗肿瘤药，经腹腔注射后会导致小鼠肠道内与 β-D- 葡糖醛酸糖苷酶相关的梭菌和拟杆菌相对丰度增加，造成肠道菌群失调。给予富硒长双歧杆菌 DD98 治疗后，小鼠肠道内与 β-D- 葡糖醛酸糖苷酶相关的梭菌、大肠埃希菌和拟杆菌相对丰度降低，且肠道内双歧杆菌相对丰度增加，肠道菌群异常代谢状况有所缓解 [20]。在肉鸡日粮中添加富硒枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）进行饲喂，富硒益生菌会定植在肉鸡回肠黏膜上，调节回肠微生物群，最终提高了肉鸡的生产性能和免疫力 [21]。

2.2　抗炎和免疫调节

降低致炎因子水平、参与机体免疫系统的调节是富硒益生菌的另一重要应用方向。在恶性肿瘤治疗过程中经常需要服用化疗药物，然而化疗药物有时会引起肠道菌群失调和严重的胃肠道黏膜炎。硒（主要为有机硒形式）富集于益生菌后更有利于发挥抗炎效应。PORTO 等 [22] 利用富硒酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）治疗由氟尿嘧啶（5-FU）诱导发生肠道黏膜炎的小鼠，观察到富硒酿酒酵母具有恢复小鼠肠道通透性和缓解组织损伤的能力，可减少嗜酸性粒细胞、中性粒细胞的募集和渗透，降低小肠中趋化因子 CXCL1/KC 水平。富硒长双歧杆菌对于伊立替康诱导的小鼠小肠黏膜炎也有显著的预防作用，可能的原因是富硒菌株下调了肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）和白细胞介素（IL）-1β 的表达水平 [23]。另有研究 [15] 表明，富硒嗜酸乳杆菌对葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎具有良好的保护作用。富硒嗜酸乳杆菌治疗组小鼠的干扰素 -γ（IFN-γ）、

IL-17A 的表达水平均显著低于亚硒酸钠治疗组、嗜酸乳杆菌治疗组和模型组；而该组小鼠体内的硒水平和 IL-10 表达水平均显著高于亚硒酸钠治疗组、嗜酸乳杆菌治疗组和模型组。KHATTAB 等 [24] 研究证明富硒长双歧杆菌对吡罗昔康诱导的溃疡性结肠炎可发挥抗炎和免疫调节剂的作用。

2.3 抗氧化活性

富硒益生菌抗氧化活性的发挥主要依赖于硒蛋白介导的酶促作用，如谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）系、硫氧蛋白还原酶系和硒蛋白 P 等。GAN 等 [25] 对赭曲霉毒素 A（ochratoxin A，OTA）所致仔猪抗氧化损伤进行了研究，结果表明富硒益生菌能提高 GSH-Px 和超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）因 OTA 诱导而降低的活性。在一项将 13 株乳酸菌进行耐硒培养的试验 [26] 中，富硒后的菌株活性表现为对 1,1- 二苯基 -2- 三硝基苯肼（DPPH）、2,2'- 联氮双（3- 乙基苯并噻唑啉 -6- 磺酸）二铵盐（ABTS）自由基的清除、还原能力显著提高。应用放射疗法治疗肿瘤会产生 ROS，富硒长双歧杆菌在 X 射线诱导的小鼠放射性肝损伤中通过降低血清、肝脏氧化应激反应以及增强肝脏抗氧化酶活性而发挥作用 [27]。此外，有研究 [28] 证明富硒枯草芽孢杆菌对汞诱导的氧化应激具有明显的保护作用。

2.4 抗感染活性

富硒植物乳杆菌和富硒约氏乳杆菌（*Lactobacillus johnsonii*）的富硒发酵液具有抗念珠菌活性。研究人员将上述 2 种益生菌置含二氧化硒的培养基中培养，并对比了富硒和非富硒菌株的抗念珠菌作用 [29]。结果显示，与 2 种细菌共培养后，白念珠菌的活力均下降，但富硒菌株对白念珠菌活力的抑制作用更强（白念珠菌与普通乳杆菌菌株孵育 0.5 h，活力下降约 90%；而与富硒植物乳杆菌或富硒约氏乳杆菌孵育时，活力下降约 99.9%）。此外，富含 SeNPs 的乳杆菌培养基上清液对白念珠菌活力的抑制作用比对照组显著增强；且在一定时间内，抑菌强度与孵育时间成正比，最大抗真菌活性出现在培养 72 h 时（此时上清液硒含量为 3 mg/L，98.5% 的硒离子被富集至胞内），推测可能是富硒培养过程中菌株产生了抗真菌的可溶性代谢物，但也不能排除残留在上清液中的二氧化硒发挥抗真菌作用的可能性。

2.5 抗肿瘤活性

临床研究 [30] 表明，相比于单独采用经导管动脉栓塞化疗（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）治疗原发性肝癌，利用硒酵母联合 TACE 治疗能够有效改善患者的低硒状态、降低患者血清中的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）水平、控制肿瘤进展，且无严重不良反应，安全性高。富硒酿酒酵母在预防结肠癌方面比单用酿酒酵母或硒治疗更有效，主要由于其减少了异常隐窝病灶（aberrant crypt foci，ACF）的数量和大小，并改变了肿瘤蛋白 p53、Bcl-2 蛋白和血小板内皮细胞黏附分子 -1（CD31）等蛋白的表达水平，最终减缓结直肠癌的发展 [31]。张素姬等 [32] 研究了富硒长双歧杆菌的抗肿瘤活性，观察到富硒长双歧杆菌总蛋白与 5-FU 联用对黑色素瘤细胞的抑制具有协同作用，且抑制作用显著强于长双歧杆菌总蛋白与 5-FU 联用。有研究 [33] 报道益生菌产生的 SeNPs 在体内外都能通过诱导细胞凋亡、触发免疫反应以抑制肿瘤细胞生长，可用于治疗结直肠癌 [34]。此外，SeNPs 的抗肿瘤途径还包括纳米颗粒的内化、调节 ROS 的产生和诱导细胞自噬等 [35—36]。

3 益生菌的富硒发酵

3.1 富硒乳酸菌

韦梦婷等 [37] 对 15 株乳酸菌进行富硒开发，耐硒初筛后有 9 株乳酸菌在亚硒酸钠质量浓度为 20.00 μg/mL 的 MRS 培养基中的耐受性比同种且编号相同的未加硒对照组菌株高，分别为植物乳杆菌 6-9、AL2 和 SR1-6，肠膜明串珠菌 JX5、JX14 和 JX8，干酪乳杆菌 M9-4，乳酸乳球菌 K15 和 XL3。分析这 9 株富硒乳酸菌培养 24 h 的生长曲线，结果显示当大部分菌株在培养 2 h 后加硒、共培养 16 h 且所有菌株耐受的亚硒酸钠质量浓度为 40.00 μg/mL 时，有机硒的转化量均较高而单质硒的转化量少，对菌体的伤害小。不同菌株的富硒率各有不

同：最高的是菌株 JX5，达到 81.80%；其次为菌株 AL2 和 K15，富硒率分别为 80.81%和 80.23%；菌株 JX14、6-9 和 JX8 为 70.00%～ 80.00%；菌株 XL3、M9-4 为 50.00%～ 60.00%；菌株 SR1-6 最低，为 14.92%。

邓诗贵等[8]利用单因素试验和响应面试验优化了乳酸菌 BN1005 的富硒发酵条件，结果显示优化的富硒培养基组成为：葡萄糖 39.00 g/L，复合有机氮源 15.00 g/L，枸橼酸三铵 1.50 g/L，Tween-80 1.08 g/L，$MgSO_4·7H_2O$ 0.20 g/L，K_2HPO_4 2.00 g/L，$MnSO_4·4H_2O$ 0.05 g/L，$CaCO_3$ 15.00 g/L，NaCl 3.00 g/L。培养条件为：接种量 10%，250 mL 培养瓶装量 60 mL，37 ℃、100 r/min 振荡培养 36 h，培养 8 h 后添加亚硒酸钠 5.00 mg/L。在此条件下，乳酸菌 BN1005 的富硒率从 7.22%提高至 53.81%；富硒量由 305.90 μg/g 提升至 607.52 μg/g。

易鑫等[38]考察了 5 种乳酸菌对不同浓度亚硒酸钠的耐受试验，筛选结果显示植物乳杆菌（CICC20265）为富硒优势菌。通过单因素试验结合响应面法优化，最终确定植物乳杆菌的优化富硒培养条件为：NaCl 0.02 g/mL，亚硒酸钠 16.00 μg/mL，接种量 3.00%，最终富硒率可达 84.26%。

徐颖等[39]研究了富硒鼠李糖乳杆菌（*Lactobacillus rhamnosus*）的稳定性和冻干保护剂的影响。结果显示，所选的鼠李糖乳杆菌 Lr-1 和 Lr-2 在 0 ～ 250 代期间，富硒量和硒转化率有所波动，但影响不显著（P>0.05）；菌株 Lr-1 和 Lr-2 的平均富硒量分别为 429.99 和 398.14 μg/g，平均硒转化率分别为 28.32%和 25.57%。筛选冻干保护剂的单因素试验和响应面分析验证结果表明，优化的冻干保护剂配比（质量分数）为海藻糖 7.00%、脱脂乳粉 10.00%和谷氨酸钠 5.00%，该条件下菌株的冻干存活率可达 89.86%。

PESCUMA 等[40]研究了在存在亚硒酸盐的条件下，嗜酸乳杆菌 CRL636 和罗伊黏液乳杆菌（*Lactobacillus reuteri*）CRL1101 的生长、积累和生物转化硒代氨基酸和 SeNPs 的能力。采用电感耦合等离子体 - 质谱（ICP-MS）法测定细菌颗粒中的硒浓度，结果表明硒的积累在不同菌株中的差别较大。嗜酸乳杆菌 CRL636 在前 6 h 仅富集 0.70%的添加硒，24 h 后富集 41.20%的添加硒。罗伊黏液乳杆菌 CRL1101 培养 6 h 期间，胞内富集了 58.10%的添加硒，培养 24 h 时硒的富集最高可达 78.60%。确认了硒积累情况后，采用高效液相色谱（HPLC）-ICP-MS 法评估细菌细胞团中硒的种类。结果显示，嗜酸乳杆菌 CRL636 和罗伊黏液乳杆菌 CRL1101 细胞团中的硒分别有 44.00%和 59.00%转化为硒代氨基酸，主要为 Se-Cys_2 和 Se-Met。透射电镜分析表明这 2 种菌株产生的纳米颗粒粒径为 25 ～ 370 nm。

3.2　富硒酵母

在传统的富硒酵母菌株筛选中，主要采用的方式是利用高浓度的无机硒培养基对自然菌株或经物理化学诱变的菌株进行驯化分离。这一方式筛选出的菌株虽然展现出在高浓度无机硒条件下生长良好的特点，却无法有效富集有机硒，限制了后续食品和药品的开发。硒代磷酸是硒蛋白的活性供体，而催化无机硒生成硒代磷酸的限速酶是硒磷酸合成酶（selenophosphate synthetase，SPS）。研究[41—42]显示，一定浓度的过氧化氢可显著抑制 SPS，从而抑制硒代磷酸和硒蛋白的生成。孙朝阳等[43]基于此性质以酿酒酵母为出发菌株、NaN_3（10.00 μmol/L、处理 40 min）为诱变剂、过氧化氢溶液（2.50%）为选择压力进行高富硒酵母菌株的诱变筛选，成功筛选出富硒酵母菌株 HXS-01 和 HXS-02。富硒特性分析结果显示，菌株中的总硒质量分数提高了 3.40 ～ 3.70 倍，有机硒质量分数提高了 3.70 ～ 4.00 倍，均在 2 100.00 μg/g 以上；总硒和有机硒的产率分别比出发菌株高 2.90 ～ 3.20 和 3.10 ～ 3.50 倍，均在 7 000.00 μg/L 以上，总硒中有机硒的占比均超过 97.00%，且转化有机硒的能力能保存 6 代以上。耐过氧化氢的诱变菌株不仅具有高富硒及有机硒转化能力，而且具有高 SPS 活性，提示高富硒能力可能与高 SPS 活性相关[43]。

ZHANG 等[44]研究了不同 pH 值条件下产朊假丝酵母（*Candida utilis*）的富硒培养，结果显示在适中的 pH 胁迫条件（pH 3.50 ～ 6.50）下，酵母细胞在 Na_2SeO_3 存在的条件下生长良好，菌体内有机硒含量较高。当 pH 2.50 时，酸胁迫会抑制酵母生长；

当 pH 3.50 时，有机硒富集量最大，为 1.08 mg/g，分别比 pH 值为 2.50、4.50、5.50 和 6.50 时提高了 24.70%、12.90%、13.90%和 22.10%。该研究说明适中的酸胁迫（pH 3.50）可促进 Na_2SeO_3 向有机硒的生物转化和富集。

3.3 富硒双歧杆菌

长双歧杆菌是一种革兰阳性、不运动、细胞呈杆状且一端有时呈分叉状的严格厌氧菌，常见于婴儿和成人的肠道微生物群中[45]。张旭东等[46]对长双歧杆菌进行高通量筛选后获得了富硒优势菌株 XBL-30。当亚硒酸钠添加质量浓度为 18.50 μg/mL 时，7 L 发酵罐培养条件下硒蛋白转化率可提高到 85.30%，而未经历富硒驯化的菌株 XBL-01 硒蛋白转化率为 60.9%。

3.4 富硒芽孢杆菌

CHEN 等[47]以益生菌蜡样芽孢杆菌（*Bacillus cereus*）为原料、亚硒酸钠为富硒源，对其富硒效果进行了研究。通过研究蜡样芽孢杆菌的生长曲线确定其发酵时添加的硒质量浓度为 150.00 μg/mL。通过响应面分析，确定了优化发酵条件：接种量 7%，培养温度 33 ℃，摇床转速 170 r/min；该条件下的最大硒转化率为 (94.30±0.20) %。能谱分析表明，无机硒以亚硒酸钠的形式转化为有机硒，同时在蜡样芽孢杆菌表面观察到 SeNPs 的存在。由于蜡样芽孢杆菌可以产生细菌素抑制其他有益菌株的生长，从而在人体肠道中引发菌群失衡，所以该研究获得的富硒蜡样芽孢杆菌不能像富硒酵母和乳酸菌那样直接用作人体营养补充剂。

枯草芽孢杆菌的富硒发酵研究[48]显示，经耐硒筛选后培育的菌株 BSN313 能够将胞内硒浓缩到 2 123.00 μg/g，是初始菌株耐硒能力的 7.58 倍。当培养液中的硒浓度达到 12.00 μg/mL 时，菌株 BSN313 的胞内硒浓缩水平是在没有形成单质硒［Se(0)］的情况下实现的。超过这个浓度，该菌株开始变红，这是由于形成了不溶于水的单质硒。

4 结语

由于无机硒摄入剂量的安全范围狭窄、人体不易吸收，限制了补硒产品的开发。研究[13,49—50]表明，利用益生菌摄取无机硒转化而得的有机硒和 SeNPs 不仅增大了安全范围，也大幅提高了生物利用度和安全性，且可在发挥硒的固有生理活性的同时获得益生菌对人体肠道的益生作用。目前对富硒益生菌生理活性的研究是建立在硒和益生菌二者的生理活性上的，包括抗氧化、抗炎、抗肿瘤以及调节肠道菌群等。不同微生物由于细胞结构和硒代谢途径的差异，在具体的生理活性方面存在特异性，需要继续深入、持续研究。进行富硒益生菌研究的发酵菌种主要是乳酸菌、双歧杆菌和酵母菌。目前，真正具有大规模产量且应用于市场销售的主要是富硒酵母。国内和国际上尚未出现将富硒益生菌作为药物进行开发的先例，目前主要集中于功能性食品的开发。许多富硒益生菌研究仍然停留在实验研究阶段，发酵取得的富硒率和产量不足以支撑产业化，故而富硒益生菌发酵工艺和产品开发的前景广阔。此外，益生菌的作用机制尚未得到充分阐明，在一定程度上给富硒益生菌药品的研发带来了挑战。

参考文献：

[1] MACFARQUHAR J K, BROUSSARD D L, MELSTROM P, *et al*. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement [J]. *Arch Intern Med*, 2010, **170**(3): 256-261.

[2] 袁丽君, 袁林喜, 尹雪斌, 等. 硒的生理功能、摄入现状与对策研究进展[J]. 生物技术进展, 2016, **6**(6): 396-405.

[3] CAI Z L, ZHANG J Z, LI H J. Selenium, aging and aging-related diseases [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, **31**(8): 1035-1047.

[4] HU W L, ZHAO C, HU H B, *et al*. Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases [J]. *Nutrients*, 2021, **13**(5): 1739.

[5] 李丽辉, 林亲录, 陈海军. 硒的生理学功能及富硒强化食品的研究进展[J]. 现代食品科技, 2005, (3): 198-200.

[6] 殷 娴, 邵蕾娜, 廖永红, 等. 微生物富集有机硒研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2021, **47**(5): 259-266.

[7] 朱寒剑, 李雷兵, 钟晓凌, 等. 富硒益生菌及其发酵食品的研究进展[J]. 中国酿造, 2018, **37**(11): 7-12.

[8] 邓诗贵, 许赣荣, 倪冬姣, 等. 乳酸菌BN1005富硒发酵条件优化[J]. 中国酿造, 2021, **40**(5): 103-107.

[9] ZHANG J S, GAO X Y, ZHANG L D, *et al*. Biological

effects of a nano red elemental selenium [J]. *Biofactors*, 2001, **15**(1): 27-38.

[10] ZHAO G S, WU X M, CHEN P P, *et al*. Selenium nanoparticles are more efficient than sodium selenite in producing reactive oxygen species and hyper-accumulation of selenium nanoparticles in cancer cells generates potent therapeutic effects [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, **126**: 55-66.

[11] PEREIRA W A, PIAZENTIN A C M, DE OLIVEIRA R C, *et al*. Bacteriocinogenic probiotic bacteria isolated from an aquatic environment inhibit the growth of food and fish pathogens [J]. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 5530.

[12] MOHR A E, PUGH J, O'SULLIVAN O, *et al*. Best practices for probiotic research in athletic and physically active populations: guidance for future randomized controlled trials [J]. *Front Nutr*, 2022, **9**: 809983.

[13] 王超越, 韩　璠, 吴正钧, 等. 益生菌对宿主肠道屏障功能的影响[J]. 食品与发酵工业, 2021, **48**(15): 1-9.

[14] NIDO S A, SHITULENI S A, MENGISTU B M, *et al*. Effects of selenium-enriched probiotics on lipid metabolism, antioxidative status, histopathological lesions, and related gene expression in mice fed a high-fat diet [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, **171**(2): 399-409.

[15] 常　冰, 桑力轩, 杨　立, 等. 富硒嗜酸乳杆菌防治小鼠急性实验性结肠炎及可能机制[J]. 解剖科学进展, 2016, **22**(2): 139-142.

[16] ZHANG Y W, DING Y, GUO Q. Probiotic species in the management of periodontal diseases: an overview [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, **12**: 806463.

[17] LUO X, ZHENG Y Y, WEN R Y, *et al*. Effects of ceftriaxone induced intestinal dysbacteriosis on lymphocytes in different tissues in mice [J]. *Immunobiology*, 2016, **221**(9): 994-1000.

[18] LUO X, PAN Z F, LUO S, *et al*. Effects of ceftriaxone-induced intestinal dysbacteriosis on regulatory T cells validated by anaphylactic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, **60**: 221-227.

[19] ZHU H, ZHOU Y, QI Y, *et al*. Preparation and characterization of selenium enriched-*Bifidobacterium longum* DD98, and its repairing effects on antibiotic-induced intestinal dysbacteriosis in mice [J]. *Food Funct*, 2019, **10**(8): 4975-4984.

[20] 祁　艳, 周　艳, 张旭东, 等. 富硒长双歧杆菌 DD98 菌株对伊立替康所致小鼠腹泻及肠道菌群的影响[J]. 食品工业科技, 2020, **41**(6): 292-298.

[21] YANG J J, WANG J, HUANG K H, *et al*. Selenium-enriched *Bacillus subtilis* yb-114246 improved growth and immunity of broiler chickens through modified ileal bacterial composition [J]. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 21690.

[22] PORTO B A A, MONTEIRO C F, SOUZA E L S, *et al*. Treatment with selenium-enriched *Saccharomyces cerevisiae* UFMG A-905 partially ameliorates mucositis induced by 5-fluorouracil in mice [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, **84**(1): 117-126.

[23] QIU Y, ZHANG J, JI R, *et al*. Preventative effects of selenium-enriched *Bifidobacterium longum* on irinotecan-induced small intestinal mucositis in mice [J]. *Benef Microbes*, 2019, **10**(5): 569-577.

[24] KHATTAB A E, DARWISH A M, OTHMAN S I, *et al*. Anti-inflammatory and immunomodulatory potency of selenium-enriched probiotic mutants in mice with induced ulcerative colitis [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, **201**(1): 353-367.

[25] GAN F, HOU L L, LIN Z M, *et al*. Effects of selenium-enriched probiotics on ochratoxin A-induced kidney injury and DNMTs expressions in piglets [J]. *Res Vet Sci*, 2021, **139**: 94-101.

[26] 杨靖鹏, 宋云博, 李俊娥, 等. 乳酸菌富硒能力及其体外生物活性评估[J]. 中国食品学报, 2019, **19**(1): 171-182.

[27] 陆春怡, 高　斐, 朱　慧, 等. 富硒长双歧杆菌 DD98 对 X 射线所致放射性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 现代食品科技, 2021, **37**(6): 10-19.

[28] SHANG X C, YU P, YIN Y W, *et al*. Effect of selenium-rich *Bacillus subtilis* against mercury-induced intestinal damage repair and oxidative stress in common carp [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2021, **239**: 108851.

[29] KHERADMAND E, RAFII F, YAZDI M H, *et al*. The antimicrobial effects of selenium nanoparticle-enriched probiotics and their fermented broth against *Candida albicans* [J]. *Daru*, 2014, **22**(1): 48.

[30] 程淑芳, 刘伟文, 惠俊国, 等. 富硒酵母与TACE治疗原发性肝癌临床疗效及安全性[J]. 中国现代医生, 2020, **58**(1): 104-107.

[31] ABEDI J, SAATLOO M V, NEJATI V, *et al*. Selenium-enriched *Saccharomyces cerevisiae* reduces the progression of colorectal cancer [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018,

185(2): 424-432.

[32] 张素姬, 刘海燕, 陈代杰, 等. 富硒长双歧杆菌总蛋白对黑色素瘤细胞活性研究[J]. 工业微生物, 2017, **47**(6): 14-18.

[33] SPYRIDOPOULOU K, TRYFONOPOULOU E, AINDELIS G, *et al*. Biogenic selenium nanoparticles produced by *Lactobacillus casei* ATCC 393 inhibit colon cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nanoscale Adv*, 2021, **3**(9): 2516-2528.

[34] SPYRIDOPOULOU K, AINDELIS G, PAPPA A, *et al*. Anticancer activity of biogenic selenium nanoparticles: apoptotic and immunogenic cell death markers in colon cancer cells [J]. *Cancers* (Basel), 2021, **13**(21): 5335.

[35] LIN W, ZHANG J, XU J F, *et al*. The advancing of selenium nanoparticles against infectious diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 682284.

[36] MENON S, KS S D, R S, *et al*. Selenium nanoparticles: a potent chemotherapeutic agent and an elucidation of its mechanism [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, **170**: 280-292.

[37] 韦梦婷, 王 英, 单成俊, 等. 富硒乳酸菌的筛选和体外活性的研究[J]. 食品工业科技, 2021, **42**(8): 102-108.

[38] 易 鑫, 周 琦, 欧阳祝, 等. 乳酸菌富硒优化及其活性评价[J]. 食品与发酵工业, 2020, **46**(8): 179-186.

[39] 徐 颖, 贺 黎, 吕嘉枥, 等. 富硒鼠李糖乳杆菌稳定性及其冻干保护剂研究[J]. 中国食品学报, 2020, **20**(9): 102-108.

[40] PESCUMA M, GOMEZ-GOMEZ B, PEREZ-CORONA T, *et al*. Food prospects of selenium enriched-*Lactobacillus acidophilus* CRL 636 and *Lactobacillus reuteri* CRL 1101 [J]. *J Funct Foods*, 2017, **35**: 466-473.

[41] TOBE R, MIHARA H. Delivery of selenium to selenophosphate synthetase for selenoprotein biosynthesis [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, **1862**(11): 2433-2440.

[42] VERES Z, KIM I Y, SCHOLZ T D, *et al*. Selenophosphate synthetase. Enzyme properties and catalytic reaction [J]. *J Biol Chem*, 1994, **269**(14): 10597-10603.

[43] 孙朝阳, 张玉英, 潘利华, 等. 高富硒酵母菌株的筛选及其富硒特性分析[J]. 中国酿造, 2020, **39**(9): 116-120.

[44] ZHANG G C, WANG D H, WANG D H, *et al*. The mechanism of improved intracellular organic selenium and glutathione contents in selenium-enriched *Candida utilis* by acid stress [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2017, **101**(5): 2131-2141.

[45] 关嘉琦, 邱 冀, 岳莹雪, 等. 长双歧杆菌特性及应用研究进展[J]. 食品工业科技, 2021, **42**(12): 430-438.

[46] 张旭东, 王 桃, 王白鸽, 等. 富硒长双歧杆菌优势菌株的高通量选育[J]. 中国酿造, 2020, **39**(2): 98-102.

[47] CHEN X J, LI S Y, CONG X, *et al*. Optimization of *Bacillus cereus* fermentation process for selenium enrichment as organic selenium source [J]. *Front Nutr*, 2020, **7**: 543873.

[48] ULLAH A, SUN B, WANG F *et al*. Isolation of selenium-resistant bacteria and advancement under enrichment conditions for selected probiotic *Bacillus subtilis* (BSN313) [J]. *J Food Biochem*, 2020, **44**(6): e13227.

[49] ADADI P, BARAKOVA N V, MURAVYOV K Y, *et al*. Designing selenium functional foods and beverages: a review [J]. *Food Res Int*, 2019, **120**: 708-725.

[50] 王 丹, 夏 险, 王革娇, 等. 微生物对硒的还原及其产物的应用研究进展——纪念硒发现200周年[J]. 微生物学通报, 2017, **44**(7): 1728-1735.