

20 个后生元 FAQs

一、定义

1. 什么是后生元？

国际益生菌和益生元科学协会（ISAPP）将后生元定义为“**对宿主健康有益的无生命微生物和 / 或其成分的制剂**”。

根据这一定义，无论是否含有细菌代谢物，有效的后生元必须含有灭活的微生物细胞或细胞成分，且被证实具有健康益处；同时还需满足以下条件才能被称为合格的后生元制剂：

- A. 明确前体微生物的分子特征，以便准确识别和筛选潜在的安全相关基因。
- B. 具有灭活程序和基质的详细说明。
- C. 确认微生物已灭活。
- D. 具有由高质量的对照试验提供的对宿主健康有益的证据。
- E. 具有后生元制剂成分的详细说明。
- F. 具有后生元制剂在目标宿主中预期用途的安全性评估。

2. 后生元概念是如何演变的？

文献中使用多种术语来描述可以促进或保持健康的无生命微生物，包括 Postbiotics、Paraprobiotics、Tyndallized probiotics、Non-viable probiotics、Heat-killed probiotics 等。现在，**Postbiotics 在文献中使用最多**。

2013 年，Tsilingiri K 等人提出后生元是指益生菌代谢活动释放的，并且能够以直接或间接的方式对宿主产生有益影响的因子。2018 年，Aguilar-Toalá 等人重新进行了定义，提出后生元是由活细菌分泌或细菌溶解后释放的可溶性因子（产物或代谢副产物）。

2019 年，Aguilar-Toalá 又提出益生菌产生的对宿主具有生物效应的非活性代谢物称为后生元。

以上三个关于后生元的定义的共性是均不包含微生物细胞。后续，不同研究者又先后三次重新定义了后生元的概念。

Collado M. C. 等人认为，后生元是指由微生物产生的，从食物成分或微生物成分中释放的化合物，包括不可存活的细胞，当剂量足够时，可促进健康。Johnson C. N. 则认为，有益微生物产生的对宿主或微生物群有积极影响的非活性产物或代谢副产物，可以称为后生元。Wegh C. A. M. 等人提出，后生元是指发酵过程中基质中产生的可用于促进健康的功能性生物活性物质。

直到 2021 年，ISAPP 在 *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 杂志上发表后生元的共识声明，首次提供了一个“官方”的后生元概念。

3. 益生菌、益生元、合生制剂、后生元的概念有何差异？

益生菌

定义：当适量摄入时，对宿主健康有益的活的微生物。

核心：对健康有益的活性微生物。

是否含有活性微生物：是。

益生元

定义：能够被宿主体内的菌群选择性利用并转化为有益于宿主健康的物质。

核心：宿主微生物的食物。

是否含有活性微生物：否。

合生制剂

定义：由活的微生物和能被宿主微生物（包括宿主原有的和补充的）选择性利用的底物组成的混合物，可为宿主带来健康益处。

核心：互补性合生制剂是益生菌和益生元的混合物；协同型合生制剂包含活性微生物和其可用以生长的底物。

是否含有活性微生物：是。

后生元

定义：对宿主健康有益的无生命微生物和 / 或其成分的制剂。

核心：非活性微生物和 / 或细胞成分。

是否含有活性微生物：否。

4. 自然死亡的微生物是否属于后生元？

自然死亡的微生物不属于后生元。

ISAPP 共识明确指出，**后生元是人为灭活的微生物细胞**。自然死菌是微生物经历正常衰亡后形成的，此时微生物可能已经失去完整结构并丧失了功效。而后生元则是通过特定的灭活方式，使原本具有活性的微生物丧失活性和生长繁殖能力，但同时一定程度上保留了微生物结构、特性和功效。

5. 纯化的单一代谢产物是否属于后生元？

ISAPP 共识明确指出，**纯化的微生物代谢物不是后生元**。这种纯化的分子应该使用现有的、明确的化学名称来命名，例如丁酸或乳酸。

6. 去除菌体的完整发酵液代谢物是否属于后生元？

ISAPP 共识中提到，有效的后生元必须含有对宿主有益的灭活的微生物细胞或细胞成分，而**微生物的代谢物（上清液）不是必然条件**。换言之，根据 ISAPP 共识文件，虽然发酵液代谢物经实验验证对宿主有益，但是它们不能被称为后生元，而应**被称为无细胞上清液**。

但值得注意的是,中国农业科学院饲料研究所周志刚等 38 位科学家,针对 ISAPP 的共识,专门致信 *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 杂志,对后生元定义提出了不同的看法,其中明确指出,后生元最初的定义是指对宿主具有明显益处的单一 / 混合物质。

因此,ISAPP 发布的后生元“官方”概念还有被修正的可能。目前,我国在监管方面尚未有明确的后生元的定义,未来我们或许可以一方面参考 ISAPP 提供的后生元定义,一方面根据后生元的科学研究和应用情况,对后生元的定义进行优化。

7. 现在市面上常见的常温酸奶,这类“非活菌型”酸奶是不是可以被认为是后生元酸奶?

酸奶是以鲜奶为原料,接种保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌等菌种,在适宜条件下发酵而成的。市售常温酸奶在发酵后会通过巴氏杀菌等方式杀灭微生物,因此其中含有大量失活微生物和代谢产物。

尽管有些乳酸菌拥有与人类健康相关的结构和代谢产物,但是仍需要严谨的科学试验证明酸奶产品中的非活性微生物(及其代谢物)具有健康益处。而目前大多市售常温酸奶缺乏相关研究,尚无法证明其中的成分符合后生元的定义。

此外,当前尚无明确的“后生元酸奶”定义,而且事实上,在中国市场,“后生元”的定义都还未被纳入任何一项标准或法规,仍亟需进一步规范明确。当然,后生元领域的学术研究、产业应用等都在快速发展过程中,相信标准和法规的规范化会很快跟进。

8. 目前后生元的分类主要有哪些?

按照种类分类: 完整菌体、菌体成分(细胞壁、囊泡等)、完整菌体及代谢产物、菌体成分及代谢产物。

按照功能分类: 免疫调节、抗氧化、降血脂、降压、抗炎、抗增殖等。

按照作用部位分类: 口腔、肠道、皮肤、泌尿生殖道、鼻咽等。

9. 作为原料界新宠儿，后生元有哪些优势？

(1) 稳定性：维持微生物的活性是一项挑战，因为许多益生菌对氧气和热量敏感，但对于无生命微生物来说，很容易获得保质期长的产品。相比于益生菌，后生元更适合没有可靠冷链或环境温度导致活微生物储存问题的地理区域。

(2) 知识产权：无法将来源于后生元的微生物从商业产品中分离出来，从而使产品开发商能够保持其成分的所有权。如果生产后生元的微生物是受《Nagoya Protocol》保护的国家 / 地区的微生物，则原产国将能够保留对微生物的管理。

(3) 安全性：由于后生元所含的微生物已经失去了复制能力，因此不会引起菌血症或真菌血症。不过，不能仅根据前体微生物的安全性来推测后生元是安全的，仍需要对后生元的任何预期用途进行安全性评估。

二、发展趋势

10. 全球后生元产业的发展现状如何？

由于后生元良好的特性，产业界已将后生元视为继益生菌、益生元和合生制剂之后的第四代微生态产品。同时在人们保健意识提升、健康食品需求增加的推动下，后生元因其多样的潜在功效以及较好的稳定性，逐渐受到人们的青睐。

现如今后生元已被业界认为是益生菌的潜在替代品。从体外实验、动物实验到临床试验，涉及后生元的研究及成果越来越多，全球各大食品企业也纷纷致力于后生元相关产品的研发，尤其在日本、北美、欧洲等发达地区，后生元产业链初具规模，商业化进程不断推进，后生元相关产品陆续进入市场。

日本作为全球益生菌产业发展最成熟的市场，其在后生元商业化应用方面也领先全球。日本好侍食品株式会社、麒麟、朝日、日清、森永等食品企业都相继推出了后生元产品，包括营养补充剂、乳酸菌饮料、豆腐、烘焙、点心、面类等后生元产品。其中含有后生元的发酵婴儿配方奶粉在拉美、中东和一些欧洲市场也在销售。

欧美地区作为益生菌产业起步较早的国家，在推动全球后生元的发展也有着不可忽视的地位。后生元产品也在不断推出市场，其中后生元产品在北美最为突出，并且

正在向拉丁美洲、东欧和亚洲蔓延。美国嘉吉集团收购了微生物发酵产品制造商 DiamondV 公司，推出后生元制剂 EpiCor，德国诺维信公司推出了治疗幽门螺杆菌保健品 Pylopass 的 MONO 灭菌版。

相比于日本、欧美等市场，**中国**对后生元的研究和应用较为缓慢，后生元产业仍处于萌芽阶段，华润江中、科拓生物、锦旗生物等企业正在积极研发、布局后生元。鉴于科学界的研究热潮、国外市场的蓬勃发展和消费者需求的推动，中国后生元的应用势必会逐步扩大并推向市场。

当然，总体来说，与益生菌相比，后生元产业仍处于最早期初步探索阶段，潜力巨大，不确定因素也巨大。

三、加工及检测

11. 在后生元的生产中，有哪些关键的技术控制点和质量监测点？

(1) 发酵菌种：由于不同微生物表现出不同的生理特性，在其生长过程中会表现出不同的生理状态以及代谢特性，因此会对后生元的成分有不同的影响。

(2) 菌株的培养条件：同一微生物在不同的培养条件下产生的代谢物种类和含量不完全相同。

(3) 微生物菌体灭活程序或技术：在对菌体进行灭活处理时，不同的灭活方式以及不同的操作程序均会对后生元成分产生不同的影响。

(4) 后生元成分的特征和量化：由于后生元根据其成分有不同的分类，并且后生元不同，其成分含量也存在差异，因此在后生元的表征和生产中，需要对后生元成分有具体的描述和量化。

12. 灭活微生物是后生元生产过程中的关键步骤，有哪些常用方法和注意事项？

常用的灭活方式主要包括热处理、紫外线、高压、酶处理以及超声波处理等。细胞灭活裂解后，还需进一步采用其他提取和净化技术，如离心、透析、冷冻干燥和柱纯化

等提取纯化工艺来完成益生元的制备。

值得注意的是，一些灭活方式只会改变微生物的细胞结构（如 DNA 断裂、细胞膜损伤）和 / 或生理功能（如关键酶失活或膜选择性失活），导致其活力丧失，但是并不会破坏维持细胞功能所需的细胞膜和细胞壁细胞的完整结构。

另外要注意，不同方法的灭活处理方式对细胞结构成分以及对生物活性的影响也不尽相同。比如，如果益生元活性成分是一种酶，经过热处理可能会使酶失活，从而降低益生元的生物活性。因此，在益生元的实际生产和应用中，应根据需求选择合适的菌体灭活方式。

13. 如何对益生元产品进行定量？

在微生物分析和量化方面，国内外主要采用的方法包括细菌计数板计数法和流式细胞术。当前，流式细胞术正在逐步替代传统的计数法，因为其不仅速度快，而且可以区分活细胞、受损细胞和死细胞。流式细胞术的原理是使用细胞渗透性和细胞不可渗透性核染料进行双重染色，以区分不同状态的细胞。如当使用噻唑橙（可渗透进入细胞）和碘化丙啶（仅能进入膜受损的细胞）进行染色时，细胞膜完整的活细菌会发出绿色荧光，细胞膜仅轻受损的细菌会发出绿色和红色荧光，而细胞膜破裂的细菌会发出红色荧光。考虑到流式细胞术已经被应用益生菌产品的检测，因此有许多学者认为其更有希望被用于益生元产品的检测。

除了上述方法，分析和量化微生物生物量的替代分析方法还有基于蛋白质组学和酶联免疫吸附测定的方法、实时 PCR、液滴数字 PCR、NMR、原子力光谱、扫描电子显微镜和傅立叶变换红外光谱等，但是上述技术极少在工业中使用。

此外，由于灭活处理后，微生物细胞可能发生裂解，从而干扰计数的准确性，因此也有学者提出对灭活前的微生物细胞进行计数。当前有许多临床研究文章采用了这一策略对益生元的使用量进行说明。

四、产品应用

14. 后生元在食品领域可能有哪些应用？

目前在国际上，后生元已经被应用于普通食品、营养保健品、特殊医学食品、婴幼儿食品等领域。

在普通食品方面，后生元已经被广泛应用，除了常见的乳制品，后生元还被应用于调味品、零食等。如日本食品公司 House Wellness Foods 旗下的添加了热灭活植物乳酸菌 HK L-137 乳酸菌咖喱调味品 House Vermont Curry，Chickles Gum 旗下含有 ADM 公司 BPL1 后生元的无糖口香糖 Slim&Fit。

在营养保健品方面，如 Epicor、Pylopass 等后生元成分已被用于制造膳食补充剂，又如 Del Immune V 是一款美国食品和药物管理局（FDA）注册批准的膳食补充剂，含有鼠李糖乳杆菌 V（DV 菌株）的细胞壁肽聚糖、氨基酸和 DNA 片段，可能有助于肠道和免疫健康。

在特殊医学食品方面，已有后生元被用于治疗胃肠道疾病等。如 Colibiogen 是由大肠杆菌 Stamm Laves 1931 发酵制成的一种特殊医学食品，用于肠易激综合征患者。

在婴幼儿食品方面，有许多奶粉中已经添加了灭活的微生物。

15. 后生元在药品领域可能有哪些应用？

随着后生元研究的不断深入，后生元目前也开始被引入到预防或治疗疾病方面。例如，我国市场上销售的后生元药物制剂——乳酸菌素片，具有阻止细菌和病毒的侵袭，提高肠道免疫力，促进有益菌生长，增强消化等功能。

又如，Hylak Forte，其由大肠杆菌 DSM 4087、粪链球菌 DSM 4086、嗜酸乳杆菌 DSM 414 以及 L. helveticus DS 4183 的可溶性代谢产物组成，用于缓解肠胃胀气、腹泻和便秘等胃肠道问题。

未来，后生元或有望被批准应用于更多疾病的预防和治疗。

五、机制及临床研究

16. 后生元和益生菌的有益作用相似，但其不用依赖于细菌的活性，那么后生元发挥作用的机制是什么？

根据已有的研究，ISAPP 共识将后生元发挥作用的机制总结如下：

- A. 对微生物组的有益调节。
- B. 增强上皮屏障功能。
- C. 对免疫反应的调节。
- D. 对全身代谢的调节。
- E. 作用于神经系统。

17. 后生元可用于哪些疾病的预防和治疗，目前的临床研究情况如何？

目前后生元研究仍处于初期，人体研究数据较为有限，探究的后生元主要为灭活后的鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌以及双歧杆菌，研究的疾病主要有胃肠道疾病、肥胖、皮肤过敏、压力管理等。

(1) 胃肠道疾病：有多项临床研究探究了后生元对肠易激综合征（IBS）的改善效果。如 2020 年，发表在 *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 杂志上的一项多中心、随机、双盲、对照临床试验发现，每天口服 1 次灭活的两歧双歧杆菌 MIMBb75 可以显著改善 IBS 症状。

此外，还有部分研究探究了后生元对腹泻的作用，如 2014 年的一项荟萃分析显示，热灭活嗜酸乳杆菌 LB 可缩短住院患儿的腹泻持续时间。虽然有多项研究支持了多种后生元缓解腹泻的效应，但是这其中的机制仍不明确，且有部分试验结果之间存在矛盾之处，仍需进一步的探究。

(2) 肥胖：肥胖已经成为全球性问题。2019 年，发表在 *Nature Medicine* 杂志上的一项随机、双盲、安慰剂对照试验表明，灭活 Akk 菌可以改善肥胖者的代谢，而补充具有活性的 Akk 菌的益处却不明显。此外，值得一提的是，虽然并非临床研究，但是

有小鼠研究表明，补充灭活 Akk 菌可以帮助改善肥胖小鼠减重。

(3) 皮肤过敏：当前关于后生元是否可以改善皮肤过敏问题尚未有定论。2003 年发表的一篇文章表明，添加灭活和活性鼠李糖乳杆菌 GG 的深度水解乳清配方产品均能改善婴儿湿疹。而 2020 年的一项 RCT 则显示细胞溶解产物（包含热灭活大肠杆菌和粪肠球菌）无法改善儿童的皮肤过敏问题。

(4) 压力管理：已有一些研究探究了后生元对压力的缓解作用。有 2 项人体研究表明，热灭活的加氏乳杆菌 CP2305 可以显著改善压力和降低焦虑，不过仍需更大规模的试验进一步证实。

此外，还有一些研究探究了后生元对预防治疗幽门螺杆菌感染、感冒等疾病的效果。如 2013 年的一项研究表明，罗伊氏乳杆菌 DSMZ 17648 能降低高流行人群幽门螺杆菌的负荷。

虽然前关于后生元用于疾病的预防和治疗的临床证据很有限，但是相信随着研究的不断深入，将会有更多更大规模、更高质量、更严谨的试验数据支撑后生元的功效。

六、监管

18. 目前，针对后生元相关原料和产品的监管现状如何？

目前尚未有监管机构提出针对含后生元食品或食品补充剂的定义，不过有一些机构提出了一些用于医疗或制药用途的后生元制剂的监管要求，如 2019 年欧盟就一款用于预防复发性呼吸道感染的细菌裂解物药出台了相关文件。

不同国家对后生元的具体监管情况如下：

在日本，后生元的使用历史超过 100 年，如灭活的乳酸菌或双歧杆菌常被添加于各种食品中。大多数添加灭活微生物的食品不具有健康声明，具有健康声明的后生元食品主要依据日本 2015 年推出的 FFC（Food With Functional Claims）申报体系进行申请，即在上市 60 日前向日本消费事务部提交与其声称功能相符的科学依据进行申报备案。

虽然**欧盟**没有出台针对后生元的具体法规，但一些后生元已经作为免疫刺激剂上市或

受到监管。此外，欧盟为对食品饲料用微生物进行有效监管，提出了安全资格认证（QPS）管理理念，并制定了 QPS 生物制剂清单（定期更新），这可能为生产后生元的微生物提供安全评估的契机。

在美国，FDA 没有专门针对后生元进行评估或检验，但由于后生元可以在不同监管类别下开发，FDA 可能会根据后生元的预期用途、安全性和有效性选择特定的监管类别标准。

我国目前也尚未出台后生元标准，不过当前正在制定后生元制剂的团体标准。

事实上在大多数情况下，食品的开发先于监管。尽管国际上对于后生元没有明确的监管标准，但在一些国家后生元已被纳入本国的监管条例，其产品也已经进入大众视野。总之，对后生元定义、机制、功效性和安全性等方面的研究将为生产者和监管机构提供切实的评估标准。

七、剂量

19. 为更好开展动物和临床实验，该如何评估后生元的使用剂量？

围绕益生菌推荐摄入量的国家 / 国际标准已相对成熟，但目前后生元的研究正处于初步探索阶段，尚未颁布相关标准来规范 / 建议其摄入量。

根据已有关于后生元的人群 / 临床试验，发现侧重灭活菌体的相关研究会说明死菌的剂量。由于代谢产物的多样易变特性，目前侧重代谢产物的相关研究还未声明具体剂量。未来，需要学术界和产业届联合发力，针对后生元系列产品的主要产物表征出其含量范围。

八、使用建议

20. 消费者该如何选择后生元产品？

随着后生元研究的快速发展，市场上相关产品开始增多，但也难免鱼龙混杂。

我们首先建议，消费者应该明确自己的需求，做好详尽的产品调研，并选择符合自己

需求的产品；第二，消费者应该关注其包含的发酵菌株，确定菌株是否有清晰的来源、是否安全可靠（比如不含可转移的抗性基因，不携带毒力因子等）；第三，消费者应该关注后生元产品是否有相关的功效试验支持；最后，消费者应该关注产品的不适用人群，确定安全性。

参考文献：

- 1.Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-667.
- 2.Aguilar-Toalá JE, Arioli S, Behare P, et al. Postbiotics—When simplification fails to clarify. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(11):825-826.
- 3.Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. Reply to: Postbiotics — when simplification fails to clarify. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(11):827-828.
- 4.Rad AH, Aghebati-Maleki L, Kafil HS, Abbasi A. Molecular mechanisms of postbiotics in colorectal cancer prevention and treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(11):1787-1803.
- 5.Aguilar-Toalá J, Garcia-Varela R, Garcia H, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018;75:105-114.
- 6.Faintuch J, Faintuch S. *Microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications*. Academic Press; 2019.
- 7.Collado M, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Beneficial microbes*. 2019;10(7):711-719.
- 8.Johnson CN, Kogut MH, Genovese K, He H, Kazemi S, Arsenault RJ. Administration of a Postbiotic Causes Immunomodulatory Responses in Broiler Gut and Reduces Disease Pathogenesis Following Challenge. *Microorganisms*. 2019;7(8).
- 9.Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19).
- 10.Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-514.
- 11.Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
- 12.Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687-701.
- 13.Marco ML, Sanders ME, Ganzle M, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(3):196-208.
- 14.Marco ML, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017;44:94-102.
- 15.Yelin I, Flett KB, Merakou C, et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients. *Nat Med*. 2019;25(11):1728-1732.
- 16.Champagne CP, da Cruz AG, Daga M. Strategies to improve the functionality of probiotics in supplements and foods. *Current Opinion in Food Science*. 2018;22:160-166.
- 17.Hartmann HA, Wilke T, Erdmann R. Efficacy of bacteriocin-containing cell-free culture supernatants from lactic acid bacteria to control *Listeria monocytogenes* in food. *International Journal of Food Microbiology*. 2011;146(2):192-199.
- 18.Garnier L, Mounier J, Lê S, et al. Development of antifungal ingredients for dairy products: From in vitro screening to pilot scale application. *Food microbiology*. 2019;81:97-107.
- 19.Chanos P, Mygind T. Co-culture-inducible bacteriocin production in lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(10):4297-4308.

20. Prado C, Santos W, Carvalho C, Moreira E, Costa O. Antimicrobial activity of lactic acid bacteria isolated from Brazilian dry fermented sausages against *Listeria monocytogenes*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2000;52:417-423.
21. Pahlow S, Meisel S, Cialla-May D, Weber K, Rosch P, Popp J. Isolation and identification of bacteria by means of Raman spectroscopy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;89:105-120.
22. Kailasa SK, Koduru JR, Baek SH, Wu H-F, Hussain CM, Park TJ. Review on matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for the rapid screening of microbial species: A promising bioanalytical tool. *Microchemical Journal*. 2020;159:105387.
23. Losito I, Facchini L, Valentini A, Cataldi TR, Palmisano F. Fatty acidomics: Evaluation of the effects of thermal treatments on commercial mussels through an extended characterization of their free fatty acids by liquid chromatography–Fourier transform mass spectrometry. *Food chemistry*. 2018;255:309-322.
24. Ortolani TS, Pereira TS, Assumpcao MH, Vicentini FC, de Oliveira GG, Janegitz BC. Electrochemical sensing of purines guanine and adenine using single-walled carbon nanohorns and nanocellulose. *Electrochimica Acta*. 2019;298:893-900.
25. Aguilar-Toala JE, Hall FG, Urbizo-Reyes UC, et al. In Silico Prediction and In Vitro Assessment of Multifunctional Properties of Postbiotics Obtained From Two Probiotic Bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(2):608-622.
26. Fusieger A, Perin LM, Teixeira CG, de Carvalho AF, Nero LA. The ability of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* bv. *diacetylactis* strains in producing nisin. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(5):651-662.
27. Ali K, Mehmood MH, Iqbal MA, et al. Isolation and characterization of exopolysaccharide-producing strains of *Lactobacillus bulgaricus* from curd. *Food Sci Nutr*. 2019;7(4):1207-1213.
28. Ray S, Sherlock A, Wilken T, Woods T. Cell wall lysed probiotic tincture decreases immune response to pathogenic enteric bacteria and improves symptoms in autistic and immune compromised children. *Explore*. 2010;19(1):1-5.
29. Martinez-Rios V, Pedersen M, Pedrazzi M, Gkogka E, Smedsgaard J, Dalgaard P. Antimicrobial effect of nisin in processed cheese-Quantification of residual nisin by LC-MS/MS and development of new growth and growth boundary model for *Listeria monocytogenes*. *International Journal of Food Microbiology*. 2021;338:108952.
30. Roda A, Simoni P, Magliulo M, et al. A new oral formulation for the release of sodium butyrate in the ileo-cecal region and colon. *World J Gastroenterol*. 2007;13(7):1079-1084.
31. Grandclement C, Tannieres M, Morera S, Dessaux Y, Faure D. Quorum quenching: role in nature and applied developments. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40(1):86-116.
32. Sabahi S, Homayouni Rad A, Aghebati-Maleki L, et al. Postbiotics as the new frontier in food and pharmaceutical research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022:1-28.
33. Sharieff W, Bhutta Z, Schauer C, Tomlinson G, Zlotkin S. Micronutrients (including zinc) reduce diarrhoea in children: the Pakistan Sprinkles Diarrhoea Study. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(7):573-579.
34. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansiamuciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019;25(7):1096-1103.
35. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):658-666.
36. Depommier C, Van Hul M, Everard A, Delzenne NM, De Vos WM, Cani PD. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1231-1245.
37. Warda AK, Rea K, Fitzgerald P, et al. Heat-killed lactobacilli alter both microbiota composition and behaviour. *Behav Brain Res*. 2019;362:213-223.
38. Xiao SD, Zhang DZ, Lu H, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Adv Ther*. 2003;20(5):253-260.
39. Kaila M, Isolauri E, Saxelin M, Arvilommi H, Vesikari T. Viable versus inactivated lactobacillus strain GG in acute rotavirus diarrhoea. *Arch Dis Child*. 1995;72(1):51-53.
40. Szajewska H, Ruszczynski M, Kolacek S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr*. 2014;103(3):249-255.
41. Tarrerias AL, Costil V, Vicari F, et al. The effect of inactivated *Lactobacillus* LB fermented culture medium on symptom severity: observational investigation in 297 patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis*. 2011;29(6):588-591.
42. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(2):223-227.
43. Jeong K, Kim M, Jeon SA, Kim YH, Lee S. A randomized trial of *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(7):783-792.

44. Nishida K, Sawada D, Kawai T, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan K. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *J Appl Microbiol.* 2017;123(6):1561-1570.
45. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Rokutan K. Health Benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2019;11(8).