

## 脆弱拟杆菌的研究进展

冯淑贞 张和平\*

(内蒙古农业大学 乳品生物技术与工程教育部重点实验室 内蒙古 呼和浩特 010018)

**摘要:** 脆弱拟杆菌是定植于哺乳动物肠道中的共生菌,同时也是临床感染病例中常见的条件致病菌。本文从致病及益生特性两大方面综述脆弱拟杆菌的研究现状,着重讨论了脆弱拟杆菌作为潜在益生菌在预防和治疗糖尿病及免疫性疾病中所起的重要作用,从而为筛选及应用益生脆弱拟杆菌菌株提供一定的参考。

**关键词:** 脆弱拟杆菌, 耐药性, 益生菌

## The research progress of *Bacteroides fragilis*

FENG Shu-Zhen ZHANG He-Ping\*

(Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering Ministry of Education, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot, Inner Mongolia 010018, China)

**Abstract:** *Bacteroides fragilis* is one of the symbiotic anaerobes within the mammalian gastrointestinal tract and is also an opportunistic pathogen which often isolated from clinical specimens. To provide reference for probiotic candidates screening, this article reviewed the pathogenicity and probiotic properties of *Bacteroides fragilis*, especially focused on the potential effects of *Bacteroides fragilis* as probiotics on prevention and treatment of diabetes and immune disease.

**Keywords:** *Bacteroides fragilis*, Drug resistance, Probiotics

科学的进步使人们深入认识肠道菌群成为可能,对于这一天然的健康“保护伞”,科学家们逐渐对其实现了从无到有、从浅到深的探索研究。目前已认识到人体肠道菌群主要由硬壁菌门、拟杆菌门、变形菌门以及放线菌门构成<sup>[1]</sup>。肠道菌群的组成和结构与宿主健康状况息息相关,在正常状况下,大多数的肠道微生物与宿主是互利共生的,可以说是人类的“微生物器官”<sup>[2]</sup>,起到保护宿主上皮细胞免受伤害<sup>[3]</sup>、调节脂肪储存<sup>[4]</sup>、提供人体所需营养物质<sup>[5]</sup>等作用。然而当人体肠道菌群的组成受

到外界环境、饮食习惯以及疾病等的影响而失衡时,会对宿主的健康产生威胁。从婴儿到成人,肠道菌群的构成经历了从兼性好氧菌到厌氧菌的转变,最终形成以厌氧菌为优势菌的成人肠道菌群结构<sup>[6]</sup>。

在人和动物肠道内定殖的厌氧菌群中,拟杆菌是优势菌,约占到肠道菌群总数的 1/4<sup>[7]</sup>,对于维持宿主的健康状态不可或缺<sup>[8]</sup>。脆弱拟杆菌作为拟杆菌属的模式种,常见于哺乳动物的下消化道<sup>[9]</sup>,目前科学家们已对其有了较为全面的认识,最先在致

\*通讯作者: Tel: 86-471-4319940; 信箱: hepingdd@vip.sina.com

收稿日期: 2014-10-11; 接受日期: 2014-12-09; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-12-16

病部位分离到脆弱拟杆菌<sup>[10]</sup>,认为其是有害菌,但随着研究的深入,科学家们逐渐认识到在长期的进化过程中,定殖在肠道的脆弱拟杆菌与宿主建立了互利共生的友好关系,是维持宿主健康必不可少的组分,尤其对于肥胖、糖尿病以及免疫性缺陷疾病有着良好的治疗前景。

## 1 脆弱拟杆菌的分类学地位和表观特性的描述

脆弱拟杆菌隶属于拟杆菌门,拟杆菌科,拟杆菌属。它的最初描述是从腹部溃疡导致阑尾炎的病灶部位所分离到的菌株,是革兰氏阴性非生孢的杆菌,不运动或以周生鞭毛运动,代谢类型为化能异养菌,能利用糖或蛋白胨,DNA的G+C摩尔含量为40%–55%<sup>[10]</sup>。

## 2 脆弱拟杆菌的致病特性

### 2.1 脆弱拟杆菌的致病性

脆弱拟杆菌是哺乳动物肠道正常定殖的细菌,然而当机体某一部位受损或预先有病理改变时,脆弱拟杆菌易位成为机会致病菌。在人的结肠中,脆弱拟杆菌只占正常菌群的1%左右,而引起的感染占全部厌氧菌感染的60%–90%<sup>[8]</sup>,常见于软组织感染<sup>[10]</sup>、腹部脓肿<sup>[11]</sup>、菌血症<sup>[12]</sup>等病例中。2000年,Brook等<sup>[11]</sup>对22例腹部脓肿患者病灶的微生物分布情况进行了研究,结果显示:需氧菌以及厌氧菌引起的混合感染占77%,厌氧菌引起的感染占18%,需氧菌占5%,其中脆弱拟杆菌是引起感染最常见的厌氧菌。2007年Lassmann等<sup>[12]</sup>研究了梅约诊所1993–2004年由厌氧菌引发的菌血症病例的发展态势,得出该病的患病率随着时间递增,且脆弱拟杆菌是从致病部位分离到的最常见的微生物。此外,研究表明脆弱拟杆菌与结直肠癌的发生以及宿主的腹泻症状有关<sup>[13–14]</sup>。

### 2.2 脆弱拟杆菌的耐药性

脆弱拟杆菌引起的临床感染可采用高敏感的抗生素进行治疗。然而随着耐药菌株的出现,且耐药情况复杂多变,从而给治疗带来了挑战。目前抗

生素治疗常建立在已有的经验上,研究者们也一直致力于更新脆弱拟杆菌的耐药现状。2004年,Snydman等<sup>[15]</sup>研究了美国10所医院1997–2004年脆弱拟杆菌的耐药性情况,结果表明脆弱拟杆菌对克林霉素、莫西沙星的抑制作用显著增强,对碳青霉烯类抗生素敏感。2011年,Treviño等<sup>[16]</sup>报道临床分离的脆弱拟杆菌对碳青霉烯类抗生素(尼他培南、亚胺培南)的耐药性增强。2013年,首次在阿根廷发现脆弱拟杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药<sup>[17]</sup>。2014年,Wang等<sup>[18]</sup>对来自中国台湾两所医院的11105株临床常见感染菌株的耐药性进行了研究分析,同样发现脆弱拟杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药。

虽然上述研究表明一些地方分离得到的脆弱拟杆菌对碳青霉烯类等常用抗生素表现出耐药性,但是具有多重耐药的脆弱拟杆菌菌株却特别罕见<sup>[19]</sup>。Aldridge等<sup>[20]</sup>对临床分离得到的556株厌氧菌进行抗生素敏感性试验分析,结果表明脆弱拟杆菌均对哌拉西林-三唑巴坦和甲硝唑敏感。在美国,研究者分离得到的脆弱拟杆菌菌株,几乎总是对甲硝唑、碳青霉烯类、 $\beta$ -内酰胺类敏感<sup>[21]</sup>。因此抗生素治疗仍是临床感染的首选,尤其是敏感且无不良反应的药物,Odou等<sup>[22]</sup>报道Retapamulin对脆弱拟杆菌有较好的抑制作用,其中Retapamulin是由担子菌产生的天然抗生素——截短侧耳素的结构类似物<sup>[23]</sup>。替硝唑是新一代硝基咪唑的衍生物,对脆弱拟杆菌有良好的抑菌效果<sup>[24]</sup>,是甲硝唑的升级替代产品,对人体副作用小,是治疗临床感染的首选药物之一<sup>[25]</sup>。

值得注意的是,已有的脆弱拟杆菌耐药资料只是一个相对参考值,关键是要对临床常见感染菌株的药敏模式定期检测并制定一个公认的药敏试验标准<sup>[16,26]</sup>。而随着微生物研究方法的日益深入,不基于传统培养的新型分子生物学方法正在为临床上脆弱拟杆菌的检测提供更为快速准确的信息。Tong等<sup>[27]</sup>分别采用传统培养方法以及Quantitative real-time polymerase chain reaction (QRT-PCR)技术

对临床感染样本中的拟杆菌进行分析鉴定,结果表明通过传统培养方法在 8% 的样本中发现了目标微生物,而通过 QRT-PCR 方法在 33% 的样本中发现了目标微生物,这表明新型分子生物学方法检测临床感染标本不仅节省时间,同时可获得准确的临床资料。2014 年, Veeranagouda 等<sup>[28]</sup>利用 Illumina 测序技术鉴定了致病脆弱拟杆菌株 *B. fragilis* 638R 在脑心浸出液培养基上存活的关键基因,这一研究的发现使得研究者从基因水平干预致病脆弱拟杆菌株成为可能。

### 3 脆弱拟杆菌的益生特性

联合国粮食与农业组织和世界卫生组织 (FAO/WHO) 共同定义益生菌是通过摄入一定的量,对食用者的健康发挥有效作用的活性微生物<sup>[29]</sup>。益生菌对宿主的积极作用已十分明确,如改善肠道菌群结构、抑制病原菌的定殖<sup>[30]</sup>、提高机体免疫力<sup>[31]</sup>。然而目前国内益生菌种类较少,最常见的益生菌是乳杆菌和双歧杆菌<sup>[32]</sup>,因此筛选潜在益生菌具有重要意义。

#### 3.1 脆弱拟杆菌的益生作用

脆弱拟杆菌是宿主体内正常定殖的共生菌,当脆弱拟杆菌数量下降时,机体表现异常。炎症性肠炎主要包括溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 两种类型<sup>[33]</sup>,它们的发生与肠道菌群失衡有关。沙素梅<sup>[34]</sup>对确诊的炎症性肠炎患者肠道优势菌群定量检测发现:与健康对照者相比,脆弱拟杆菌在活动期 UC 和 CD 患者中均偏低。由此可见,脆弱拟杆菌在维持人体健康状况方面至关重要。

**3.1.1 拟杆菌与糖代谢的关系:**肥胖以及由其引起的慢性疾病一直困扰着人类。研究表明:肥胖者肠道菌群的组成与非肥胖者不同。2005 年 Ley 等<sup>[35]</sup>对遗传性肥胖小鼠和瘦型小鼠的盲肠微生物群的 16S rRNA 基因进行测序分析,结果表明两者之间的显著区别是肥胖型小鼠肠道内拟杆菌相较于非肥胖型小鼠减少了 50%。2006 年, Ley 等<sup>[36]</sup>利用

16S rRNA 基因测序技术分析 12 名肥胖志愿者在进食为期一年低热量饮食的过程中肠道菌群组成的变化,得出随着样本体重的减少肠道中拟杆菌的数目显著增加。由此可见,与肥胖者相比,非肥胖者肠道内拟杆菌数量更多,这表明拟杆菌在维持宿主正常体重方面起着重要的作用,而具体的调控机制很可能是由于拟杆菌与机体肠道内糖代谢密切相关。张勇<sup>[37]</sup>在研究益生菌改善大鼠糖耐量受损机制时指出,脆弱拟杆菌可间接促进糖代谢,主要的机理可能是摄入益生菌 *Lactobacillus casei* Zhang 保持了肠道中维生素 K2 主要产生菌 *Bacteroides fragilis* 的较高数量,维生素 K2 可促进骨钙素的分泌,从而改善口服糖耐量水平。同时脆弱拟杆菌能够利用多糖促进自身增殖,曾艳华等<sup>[38]</sup>选用大蒜多糖研究其对拟杆菌生长的影响,指出消化大蒜多糖的主要是位于结肠的脆弱拟杆菌类群。2010 年, De Filippo 等对比研究了以高纤维膳食为主的非洲儿童和以高蛋白、高脂肪饮食为主的欧洲儿童肠道菌群的组成差异,发现前者肠道内拟杆菌群的数量显著高于后者<sup>[39]</sup>,故非洲儿童虽然以高纤维膳食为主,但由于拟杆菌利用多糖的能力突出,仍能通过消化机体不能利用的多糖获取能量。鉴于拟杆菌代谢多糖的能力突出,故可能成为解决肥胖、糖尿病的新突破口。

**3.1.2 拟杆菌分泌的多糖 A 与宿主健康的关系:**脆弱拟杆菌的表面具有多种荚膜多糖,其中表面荚膜多糖 A (PSA) 对宿主具有益生作用。研究者<sup>[40]</sup>以无菌老鼠为实验模型,发现无菌老鼠的 CD4 T 细胞发育欠佳,当移植缺少 PSA 的脆弱拟杆菌到无菌老鼠体内时, CD4 T 细胞的发育水平几乎与无菌老鼠一样差,而移植野生型脆弱拟杆菌到无菌老鼠体内时, CD4 T 细胞的水平恢复到正常值,这就表明带有完整 PSA 的脆弱拟杆菌校正了无菌老鼠的免疫缺陷,具体表现在 PSA 激活了对免疫反应至关重要的 CD4 T 细胞,并且调节了 Th1 (T helper 1) 和 Th2 (T helper 2) 细胞之间的平衡关系,这对于免疫系统

发育以及稳态的维持必不可少。此外, PSA 可以抑制由于肠道菌群平衡破坏而引起的肠炎的发生, 2008 年 Mazmanian 等<sup>[41]</sup>以由于肝螺杆菌感染而患结肠炎的动物为实验模型, 证明肠道中的共生菌——脆弱拟杆菌可阻止这一肠炎的发生, 这是因为脆弱拟杆菌可作为免疫激活剂激活调节性 T-细胞, 后者通过分泌 IL-10 (Interleukin-10) 达到有效抑制促炎因子 IL-17 (Interleukin-17) 的目的, 从而抑制肠炎的发生。2010 年 Ochoa-Repáraz 等<sup>[7]</sup>研究表明宿主体内的 PSA 通过间接诱导 IL-10 的分泌达到预防中枢神经脱髓鞘类疾病的目的, 如脑脊髓炎 (Encephalomyelitis)。2011 年 Round 等<sup>[42]</sup>的研究成果显示: 定殖在粘膜表面的脆弱拟杆菌, 通过释放 PSA 激活 Toll-like receptors (TLR) 途径, 这有助于免疫系统正确识别致病菌与非致病菌, 保护宿主的健康。2012 年, Sommesse 等<sup>[43]</sup>指出脆弱拟杆菌的分子分泌物 PSA 可保护机体免受汉式巴尔通体的损害, 而汉式巴尔通体能够通过内化内皮祖细胞抑制内皮祖细胞对致病菌的防御作用。

### 3.2 益生脆弱拟杆菌的安全性评价现状

脆弱拟杆菌在糖代谢及免疫调节方面起着重要的作用, 但同时不可忽视的是脆弱拟杆菌是条件致病菌, 最常见的毒力因子是脆弱拟杆菌肠毒素 (BFT), 共有 bft-1、bft-2 和 bft-3 三种基因型<sup>[44]</sup>, 鉴于此我们在筛选益生脆弱拟杆菌时, 必须对其进行安全性评价。益生菌安全性评价试验包括与毒力相关的表型以及毒力因子的检测、是否携带抗生素抗性基因以及抗生素敏感性检测等体外试验、动物试验以及人体试验<sup>[45-46]</sup>。到目前为止, 关于益生脆弱拟杆菌株安全性评价的试验鲜有报道, 已有的 2 篇报道是关于分离自人体肠道中隶属于拟杆菌属的 *Bacteroides xylanisolvens* 初步安全性评价以及人体试验的研究结果<sup>[46-47]</sup>。国外曾开展过关于脆弱拟杆菌安全性评价的类似试验, 2008 年 Mazmanian 等<sup>[41]</sup>利用来自国家标准菌库的 *B. fragilis* NCTC 9343 对患结肠炎动物模型健康状况的改善进行验证, 效果

显著。在国内张季阶以及刘洋洋等分别对分离自健康婴儿粪便中脆弱拟杆菌进行了系统安全性评价<sup>[48-49]</sup>, 并指出筛选出的菌株仍需要进一步证实对于人及动物有无长期毒性影响<sup>[49]</sup>。

### 3.3 益生脆弱拟杆菌的研究与应用

1983 年 9 月, 中国最早的细菌专家之一——张季阶教授从发育非常良好的儿童粪便中分离出量大而又较纯的细菌, 并结合生理生化鉴定以及动物毒力试验的研究结果认定该细菌是一株无毒的脆弱拟杆菌, 是来源于人体的益生菌, 具有增强免疫、预防肠道和呼吸道疾病、促进儿童身体生长发育等功效<sup>[48]</sup>。张季阶等进而将这株菌命名为 BF-839, 并运用于生产上, 由其发酵制得的图腾益生液, 填补了拟杆菌作为益生菌的空白。2012 年朱延旭等<sup>[50]</sup>将筛选出的 BF-839 应用于肉仔鸡的饲料中, 经对照试验得出脆弱拟杆菌 BF-839 显著改善了肉仔鸡的免疫功能。2013 年 Hsiao 等<sup>[51]</sup>报道脆弱拟杆菌 NCTC 9343 不仅能够通过调节一些特异性物质的代谢水平改变肠道渗透性, 恢复正常肠道菌群结构, 而且还改善了患抑郁症小鼠的异常行为, 这一发现无疑为以肠道菌群为靶点的治疗手段提供了理论依据。

## 4 展望

正常情况下, 脆弱拟杆菌是定殖于哺乳动物肠道内的共生菌, 对于维持宿主正常机能必不可少, 且其分泌的 PSA 的益生作用已成为共识, 因此脆弱拟杆菌作为潜在益生菌株具有良好的开发前景。大量的相关研究表明<sup>[31-32]</sup>安全且投入生产的益生菌菌株种类有限, 筛选新的益生菌株将有助于扩大益生菌生产市场, 同时, 脆弱拟杆菌与炎症性肠炎以及免疫性疾病密切相关<sup>[7,41]</sup>, 将其作为抗生素的替代品并制成益生菌片或动物微生态制剂, 将可能成为保护人及动物免遭上述疾病的“撒手锏”。正如英国 Fuller 博士的观点<sup>[52]</sup>, 肠道细菌与宿主存在特异性的相互选择关系, 理想益生菌菌种的最佳来源是同源动物的肠道, 因此, 我们可以做出一个大胆设

想,脆弱拟杆菌益生菌株的筛选是否有可能推进与国人肠道结构特点相适应的益生菌产品的开发进程。不可否认,将脆弱拟杆菌作为益生菌进行广泛应用仍需解决一些现存的问题,目前,我实验室已对来自7个民族的314份健康人体粪便样本中拟杆菌属进行了定量分析,结果显示壮族、汉族、藏族、哈萨克族、蒙古族、白族中均含有脆弱拟杆菌,且以壮族样本中脆弱拟杆菌的含量最高<sup>[53]</sup>,在此定量结果的基础上,作者利用传统分离方法以及现代分子技术相结合的方法筛选益生脆弱拟杆菌株,以此为契机,对益生脆弱拟杆菌菌株进行系统安全性评价分析以及进一步地全基因组测序分析和功能分析,以期将筛选出的脆弱拟杆菌菌株尽快投入生产,开创肠道疾病和代谢病患者治疗的新篇章。

## 参考文献

- [1] Nam YD, Jung MJ, Roh SW, et al. Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22109
- [2] Xu J, Bjursell MK, Himrod J, et al. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis[J]. Science, 2003, 299(5615): 2074-2076
- [3] Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis[J]. Cell, 2004, 118(2): 229-241
- [4] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenbug JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. Science, 2005, 307(5717): 1915-1920
- [5] LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiotaperspective[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2013, 24(2): 160-168
- [6] Sears CL. A dynamic partnership: celebrating our gut flora[J]. Anaerobe, 2005, 11(5): 247-251
- [7] Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease[J]. Mucosal Immunology, 2010, 3(5): 487-495
- [8] Rocha ER, Smith CJ. Ferritin-like family proteins in the anaerobe *Bacteroides fragilis*: when an oxygen storm is coming, take your iron to the shelter[J]. Biometals, 2013, 26(4): 577-591
- [9] Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system[J]. Frontiers in Bioscience, 2010, 15: 25-34
- [10] Buchanan RE, Gibbons NE. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology[M]. 8th Edition. Beijing: Science Press, 1984 (in Chinese)  
布坎南 RE, 吉本斯 NE. 伯杰氏细菌鉴定手册[M]. 第8版. 北京: 科学出版社, 1984
- [11] Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology in intra-abdominal infections associated with diverticulitis[J]. Journal of Medical Microbiology, 2000, 49(9): 827-830
- [12] Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, et al. Reemergence of anaerobic bacteremia[J]. Clinical Infectious Diseases, 2007, 44(7): 895-900
- [13] Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2006, 12(8): 782-786
- [14] Odamaki T, Sugahara H, Yonezawa S, et al. Effect of the oral intake of yogurt containing *Bifidobacterium longum* BB536 on the cell numbers of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in microbiota[J]. Anaerobe, 2012, 18(1): 14-18
- [15] Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51(5): 1649-1655
- [16] Treviño M, Areses P, Peñalver MD, et al. Susceptibility trends of *Bacteroides fragilis* group and characterisation of carbapenemase-producing strains by automated REP-PCR and MALDI TOF[J]. Anaerobe, 2012, 18(1): 37-43
- [17] Fernández-Canigia L, Litterio M, Legaria MC, et al. First national survey of antibiotic susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group: emerging resistance to carbapenems in Argentina[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 56(3): 1309-1314
- [18] Wang FD, Liao CH, Lin YT, et al. Trends in the susceptibility of commonly encountered clinically significant anaerobes and susceptibilities of blood isolates of anaerobes to 16 antimicrobial agents, including fidaxomicin and rifaximin, 2008-2012, northern Taiwan[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2014, 33(11): 2041-2052
- [19] Nagy E, Urbán E, Nord CE. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2011, 17(3): 371-379
- [20] Aldridge KE, Ashcraft D, Cambre K, et al. Multicenter survey of the changing *in vitro* antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001, 45(4): 1238-1243
- [21] Kalapila A, Pergam S, Pottinger P, et al. Multidrug-resistant *Bacteroides fragilis*- Seattle, Washington, 2013[J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2013, 62(34): 694-696
- [22] Odou MF, Muller C, Calvet L, et al. *In vitro* activity against anaerobes of retapamulin, a new topical antibiotic for treatment of skin infections[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, 59(4): 646-651
- [23] Tang YZ, Yuan LG, Liu YH. The research progress of pleuromutilin analogue antibiotic[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2012, 48(5): 65-68 (in Chinese)  
汤有志, 远立国, 刘雅红. 截短侧耳素类抗生素的研究进展[J]. 中国兽医杂志, 2012, 48(5): 65-68
- [24] Li SY, Zhang HP, Tan JL, et al. Tinidazole on anaerobic bacteria *in vitro* antibacterial activity of observational research[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2012, 25(4): 83-84 (in Chinese)

- 李仕英, 张海谱, 谭巨莲, 等. 替硝唑对厌氧菌体外抗菌活性的观察研究[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(4): 83-84
- [25] Li H, Guo HY, Lin HL, et al. The clinical effect of tinidazole as root canal irrigant[J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2006, 16(9): 529-530 (in Chinese)
- 李华, 郭红延, 林红兰, 等. 替硝唑根管冲洗液临床效果评价[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2006, 16(9): 529-530
- [26] Hedberg M, Nord CE. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2003, 9(6): 475-488
- [27] Tong J, Liu C, Summanen P, et al. Application of quantitative real-time PCR for rapid identification of *Bacteroides fragilis* group and related organisms in human wound samples[J]. Anaerobe, 2011, 17(2): 64-68
- [28] Veeranagouda Y, Husain F, Tenorio EL, et al. Identification of genes required for the survival of *Bacteroides fragilis* using massive parallel sequencing of a saturated transposon mutant library[J]. BMC Genomics, 2014, 15: 429
- [29] Wang JC, Zhang WY, Zhong Z, et al. Transcriptome analysis of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang during fermentation in soymilk[J]. Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, 2012, 39(1): 191-206
- [30] Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2002, 82(1/4): 279-289
- [31] Behnsen J, Deriu E, Sassone-Corsi M, et al. Probiotics: properties, examples, and specific applications[J]. Perspectives in Medicine, 2013, 3(3): a010074
- [32] Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, et al. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health[J]. Journal of Applied Microbiology, 2006, 100(6): 1171-1185
- [33] Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2012, 18(5): 968-984
- [34] Sha SM. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with IBD[D]. Xi'an: Master's Thesis of Fourth Military Medical University, 2011 (in Chinese)
- 沙素梅. IBD 患者粪便菌群生物多样性及其主要组成的研究[D]. 西安: 第四军医大学硕士学位论文, 2011
- [35] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(31): 11070-11075
- [36] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023
- [37] Zhang Y. Ameliorative effect of probiotics *Lactobacillus casei* Zhang on rat with impaired glucose tolerance and preventive effect on type 2 diabetes rat model[D]. Hohhot: Doctoral Dissertation of Inner Mongolia Agricultural University, 2013 (in Chinese)
- 张勇. 益生菌 *Lactobacillus casei* Zhang 对大鼠耐糖量受损改善作用和Ⅱ型糖尿病预防作用[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学博士学位论文, 2013
- [38] Zeng YH, Chen MN, Zhang N, et al. Effect of garlic polysaccharides on the growth of *Bacteroides* from human intestine[J]. Modern Food Science and Technology, 2010, 26(5): 445-447 (in Chinese)
- 曾艳华, 陈玛宁, 张宁, 等. 大蒜多糖对人体肠道中拟杆菌生长的影响[J]. 现代食品科技, 2010, 26(5): 445-447
- [39] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(33): 14691-14696
- [40] Shi L, Mazmanian SK, McBride S. Health factors caused by microorganisms[J]. World Science, 2009(10): 14-17 (in Chinese)
- 石磊, 萨基斯·马兹曼尼亚, 萨拉·麦克布赖德. 微生物引起的健康因素[J]. 世界科学, 2009(10): 14-17
- [41] Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease[J]. Nature, 2008, 453(7195): 620-625
- [42] Round JL, Lee SM, Li J, et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota[J]. Science, 2011, 332(6032): 974-977
- [43] Sommesse L, Pagliuca C, Avallone B, et al. Evidence of *Bacteroides fragilis* protection from *Bartonella henselae*-induced damage[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49653
- [44] Merino VR, Nakano V, Liu C, et al. Quantitative detection of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* subtypes isolated from children with and without diarrhea[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2011, 49(1): 416-418
- [45] Liu Y, Zhang Y, Zhang HP. Evaluating methods of probiotic's safety in the world[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2011, 11(6): 141-151 (in Chinese)
- 刘勇, 张勇, 张和平. 世界益生菌安全性评价方法[J]. 中国食品学报, 2011, 11(6): 141-151
- [46] Ulsemer P, Toutounian K, Schmidt J, et al. Preliminary safety evaluation of a new *Bacteroides xylanisolvens* isolate[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(2): 528-535
- [47] Ulsemer P, Toutounian K, Kressel G, et al. Safety and tolerance of *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964 in healthy adults[J]. Beneficial Microbes, 2012, 3(2): 99-111
- [48] Zhang JJ, Yu LX, Xu LZ, et al. Isolation and characterization of a nontoxic *Bacteroides fragilis* strain[J]. Ningxia Medical Journal, 1991, 4(8): 216-218 (in Chinese)
- 张季阶, 于丽娟, 徐灵芝, 等. 一株无毒脆弱拟杆菌的分离鉴定[J]. 宁夏医学杂志, 1991, 4(8): 216-218
- [49] Liu YY, Zhang WD, Bai Y, et al. Isolation and identification of a non-enterotoxigenic strain of *Bacteroides fragilis* from a healthy term[J]. National Medical Journal of China, 2014, 94(30): 2372-2374 (in Chinese)
- 刘洋洋, 张文娣, 白杨, 等. 健康婴儿体内的无毒脆弱拟杆菌的分离及鉴定[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(30): 2372-2374
- [50] Zhu YX, Shang EB, Wang ZH. Effects of BF-839 on growth performance in broiler chickens[J]. Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2012(3): 40-42 (in Chinese)
- 朱延旭, 尚尔彬, 王占红. BF-839脆弱拟杆菌对肉仔鸡生产性能的影响[J]. 现代畜牧兽医, 2012(3): 40-42
- [51] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. Cell, 2013, 155(7): 1451-1463
- [52] Fuller R. Probiotics in man and animals[J]. Journal of Applied Bacteriology, 1989, 66(5): 365-378
- [53] Kwok LY, Zhang J, Guo Z, et al. Characterization of fecal microbiota across seven Chinese ethnic groups by quantitative polymerase chain reaction[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93631