

# 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌协同抑制痢疾杆菌的活性研究

王艺宙, 方凯, 王慧, 窦洁, 周长林\*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 210009)

**摘要** 以嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌为研究对象, 用琼脂扩散法检测其纯培养和共培养后的发酵液对福氏痢疾杆菌的体外抑菌活性。结果表明, 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌共培养液对福氏痢疾杆菌具有良好的协同抑制作用, 其共培养液抑菌作用较嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌纯培养, 其抑菌作用分别增强了 17.2% 和 22.4%。同时, 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌存在共生关系, 共培养后生物量可达 4.27 g/L(干重), 较嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌纯培养生物量分别提高 6.0% 和 30.6%, 且共生可使产酸增多, 从而达到协同抑菌效果。对福氏痢疾杆菌黏附人结肠腺癌 Caco-2 细胞的研究表明, 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌能协同抑制福氏痢疾杆菌对 Caco-2 细胞的黏附, Caco-2 与混合益生菌、嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌共孵育的组别, 其福氏痢疾杆菌的相对黏附率分别降低了 84.2%, 81.2% 和 75.8%, 相对应的 Caco-2 细胞的活力分别提高了 22.9%, 12.5% 和 11.5%。本研究首次发现两种益生菌嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌具有共生关系, 并且在体外能够协同抑制肠道致病菌福氏痢疾杆菌的生长和黏附, 对于由福氏痢疾杆菌引起的细菌性痢疾治疗具有临床应用前景。

**关键词** 嗜酸乳杆菌; 酪酸梭菌; 协同抗菌活性; 痢疾杆菌; 复合益生菌; 黏附抑制

中图分类号 Q93 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2015)01-0117-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150118

## Synergistic inhibition of *Lactobacillus acidophilus* and *Clostridium butyricum* against *Shigella flexneri* in vitro

WANG Yizhou, FANG Kai, WANG Hui, DOU Jie, ZHOU Changlin\*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** An agar diffusion method was used to investigate the antimicrobial activities of fermentation broth of *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*), and *Clostridium butyricum* (*C. butyricum*) against *Shigella flexneri* (*S. flexneri*) infection *in vitro*. It was found that cell-free culture supernatants (CFCSS) of *L. acidophilus* and *C. butyricum* possessed remarkable synergistic anti-*S. flexneri* activity *in vitro* and the antimicrobial activity of the mixed culture was 17.2% and 22.4% greater than single strains alone, respectively. Meanwhile, there was a symbiotic relationship between *L. acidophilus* and *C. butyricum*. The result showed that the biomass accumulation of the mixed culture reached 4.27 g/L (DCW) and increased by 6.0% and 30.6% compared to the *L. acidophilus* and *C. butyricum*, respectively. Moreover, *L. acidophilus* and *C. butyricum* clearly inhibited *S. flexneri* adhesion to Caco-2 cells by 75.8% and 81.2%, and the combination of these two probiotic strains demonstrated the highest inhibition rate, reaching 84.2%, while the viability of Caco-2 cells treated with *L. acidophilus*, *C. butyricum* or their combination was increased by 11.5%, 12.5% and 22.9%, respectively. The synergistic effect of *L. acidophilus* and *C. butyricum* provided better protection against *Shigella flexneri* infection, which represents a promising alternative therapy for shigellosis.

**Key words** *Lactobacillus acidophilus*; *Clostridium butyricum*; synergistic antimicrobial activity; *Shigella flexneri*; probiotics; adherence inhibition

This study was supported by the Fundamental Research Funds for Central Universities (No. ZL2014SK0035); and the Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions

\* 收稿日期 2014-10-15 \* 通信作者 Tel:025-83271323 E-mail:cl\_zhou@cpu.edu.cn

基金项目 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(No. ZL2014SK0035); 江苏高校优势学科建设工程资助项目

益生菌是一类对宿主有益的活性微生物, 近些年来研究表明它在维护肠道菌群平衡方面起到至关重要的作用。合适剂量下, 益生菌对于肠道感染性疾病以及慢性炎症性肠疾病都有治疗效果<sup>[1–2]</sup>。嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌都是人体肠道内正常菌群之一。嗜酸乳杆菌对多种致病菌具有抗菌作用<sup>[3]</sup>, 酪酸梭菌也被用于平衡肠道菌群失调、增强免疫效应和治疗腹泻<sup>[4]</sup>。据报道, 不同益生菌菌株之间具有良好的共生关系, 并协同增效, 因此不同益生菌的联合是现在益生菌研究的热点<sup>[5]</sup>。Kwon 等<sup>[6]</sup>通过筛选发现了具有抗炎效果的复合益生菌 IRT5, 其由嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、双歧杆菌以及乳酸链球菌 5 种不同的益生菌组成。本研究中, 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌是否存在共生关系从而达到协同效果却未见报道。

痢疾杆菌是一类革兰阴性肠道致病菌, 其通过侵袭入肠道上皮细胞并进行复制从而导致人类及其他非人灵长类动物出现腹泻<sup>[7]</sup>。痢疾杆菌感染后典型的菌痢症状为腹泻并伴随发热、恶心、厌食、脱水、脓血便和里急后重<sup>[8]</sup>。据统计, 全世界每年的菌痢患者约 1.647 亿, 其中发展中国家占 1.632 亿人。菌痢导致的死亡人数每年为 110 万<sup>[8–9]</sup>。痢疾杆菌有四群 37 种血清型, 在中国由福氏痢疾杆菌感染引发的痢疾占总发病率的 70%<sup>[10]</sup>。由于其极低的感染剂量(低至 10 个菌)和最普遍的扩散形式(人与人传播), 被视为一类具有高度传染性并且危害严重的传染性疾病<sup>[11]</sup>。目前治疗痢疾的主要方式是采用抗生素, 然而近年来一线治疗药物(如氨苄西林和环丙沙星)在世界范围内都出现了相对应的耐药菌, 到 2010 年, 有 90% 的痢疾临床分离株对多种抗生素产生耐药性<sup>[11–13]</sup>。同时, 抗生素的治疗会破坏正常肠道菌群在肠道内的定植, 从而导致肠道内菌群失调<sup>[14]</sup>。因此, 寻找新型治疗细菌性痢疾手段非常必要。

本文研究了嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌体外对环丙沙星耐药的福氏痢疾杆菌的协同抑制作用。结果表明, 两种益生菌具有共生关系, 并且在体外能够协同抑制肠道致病菌福氏痢疾杆菌的生长和侵袭, 对于由福氏痢疾杆菌引起的细菌性痢疾治疗具有临床应用前景。

## 1 材 料

### 1.1 菌 种

嗜酸乳杆菌 *L. acidophilus* (CGMCC No. 7282) 和酪酸梭菌 *C. butyricum* (CGMCC NO. 7281), 保藏于中国药科大学微生物学教研室; 环丙沙星耐药的福氏痢疾杆菌临床株 *S. flexneri* 由东南大学附属中大医院提供, 并由中国药科大学微生物学教研室鉴定保藏。

### 1.2 细 胞

人结肠腺癌细胞株 Caco-2 购自美国菌种保藏中心(ATCC NO. HTB-37<sup>TM</sup>), 由中国药科大学微生物学教研室保存。

### 1.3 药物及试剂

环丙沙星和庆大霉素(上海生工生物工程有限公司); MRS 培养基、LB 培养基、SS 选择性培养基(北京三药科技开发公司); DMEM 培养基、胎牛血清 FBS(美国 Gibco 公司); MTT、Triton-X-100、DMSO(美国 MO 公司)。

### 1.4 仪 器

Delta 320-S pH 计(梅特勒-托利多仪器有限公司); Model 680 型酶联免疫检测仪(美国 Bio-Rad 公司)。

## 2 方 法

### 2.1 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌的培养

采用高层液体培养<sup>[15]</sup>的方法, 以 2% (v/v) 的接种量接种嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌组或者两菌株 1:1(1%:1%) 接种培养于 MRS 培养基, 并将试管放置于带有厌氧产气袋的密封培养盒中, 于 37 °C 恒温培养 24 h。

### 2.2 Caco-2 细胞的培养

Caco-2 细胞在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 条件下, 用含 10% 胎牛血清 100 g/mL 链霉素和 100 U/mL 青霉素的 DMEM 培养基传代培养。

### 2.3 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌的体外抗菌活性

参照文献[16]的方法, 将于 37 °C, LB 培养基中培养 14~16 h 的福氏痢疾杆菌经 12 000 r/min 离心 5 min、洗涤, 加入到 50~60 °C 含 1% 琼脂的营养琼脂培养基中使菌浓为  $1 \times 10^7$  CFU/mL, 倒上层平板。将培养 24 h 的嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌以及二者 1:1 共培养的细菌冷冻离心, 再用 0.22 μm

的滤膜进行过滤,收集发酵液。用打孔器在平板打孔,每个孔中加入对应的益生菌培养液 $200\text{ }\mu\text{L}$ , $37^\circ\text{C}$ 过夜培养,并用游标卡尺测量抑菌圈直径。

## 2.4 pH 和温度对益生菌培养液抑制福氏痢疾杆菌活性的影响

参照文献[16]的方法,用 $1\text{ mol/L NaOH}$ 溶液将发酵液的pH调至 $4.0$ 、 $5.0$ 、 $6.0$ 或经过 $37^\circ\text{C}$ 、 $80^\circ\text{C}$ 、 $100^\circ\text{C}$ 加热 $15\text{ min}$ ,测定该培养液对指示菌福氏痢疾杆菌的抑制效果,每次实验重复3次,以MRS液体培养基为对照。

## 2.5 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌生长曲线的测定

将活化好的嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌稀释至 $1\times 10^8\text{ CFU/mL}$ ,以 $2\%$ 的接种量接种,混合组以 $1:1$ 的比例混合接种,各组接种完毕后 $37^\circ\text{C}$ 恒温箱中静置培养 $24\text{ h}$ 。每隔 $4$ 小时每组分别测定干重,记录,作生长曲线。实验重复3次。

## 2.6 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌培养液酸度的测定

采用 $\text{NaOH}$ 滴定法每隔 $4$ 小时测定嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌单独或共培养的培养液的总酸度,每次实验重复3次。具体操作如下,取培养液 $10\text{ mL}$ ,然后加入超纯水 $20\text{ mL}$ 和 $1\%$ 酚酞指示剂5滴,再用 $0.1\text{ mol/L NaOH}$ 溶液滴定至红色,滴定体积数乘 $10$ ,即为该发酵液酸度( ${}^{\circ}\text{T}$ )。

## 2.7 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌对于由福氏痢疾杆菌引起的Caco-2细胞活力下降的影响(MTT法)

Caco-2细胞以每毫升 $1\times 10^6$ 个细胞的浓度铺入96孔板,用DMEM培养基调整福氏痢疾杆菌、嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌浓度至 $1\times 10^8\text{ CFU/mL}$ ,实验组加入福氏痢疾杆菌菌液 $100\text{ }\mu\text{L}$ ,随后给药组分别加入嗜酸乳杆菌菌液、酪酸梭菌菌液或二者 $1:1$ 比例的菌液 $100\text{ }\mu\text{L}$ ,细胞与上述菌液共孵育 $8\text{ h}$ ,孵育完毕后,吸去上清液, $600\text{ }\mu\text{g/mL}$ 庆大霉素处理 $2\text{ h}$ 。之后用MTT法检测细胞活率。以未做任何处理组作为空白,以加入痢疾杆菌而未加入益生菌组作为模型组。实验重复3次。

## 2.8 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌对福氏痢疾杆菌黏附Caco-2细胞的抑制作用(平板计数法)

Caco-2细胞以每毫升 $1.2\times 10^5$ 个细胞的浓度铺入6孔板,用DMEM培养基调整福氏痢疾杆菌、嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌浓度至 $1\times 10^8\text{ CFU/mL}$ ,实验组加入福氏痢疾杆菌菌液 $1\text{ mL}$ ,随后给药组分别加入嗜酸乳杆菌菌液、酪酸梭菌菌液或二者 $1:1$

比例的菌液 $1\text{ mL}$ ,细胞与上述菌液共孵育 $12\text{ h}$ ,孵育完毕后,吸去上清液,用含 $0.1\%$  Triton-X-100 PBS处理 $5\text{ min}$ 。细胞裂解液稀释倒入SS选择性培养基平板,培养 $24\text{ h}$ 计数,以加入痢疾杆菌而未加入益生菌组作为对照组。实验重复3次。

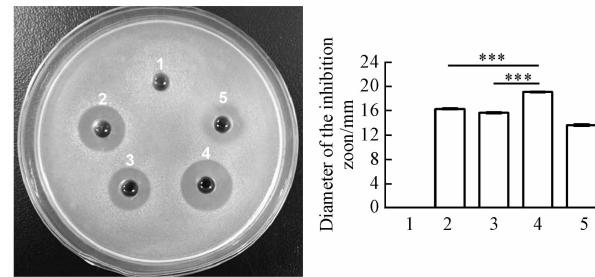
## 2.9 统计学分析

实验结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示样本均数的两两比较,采用t检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义上的显著差异。

## 3 结果

### 3.1 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌对福氏痢疾杆菌的协同抑制作用

由图1可以看出,嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌单独或二者联合培养的发酵液对福氏痢疾杆菌具有较强的抑制作用,且两菌联合比各自单独培养时显示出更强的生物拮抗作用。混合培养发酵液的抑菌活性相对于嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌纯培养来说分别增加了 $17.2\%$ 和 $22.4\%$ 。同时,在环丙沙星质量浓度为 $512\text{ }\mu\text{g/mL}$ 时,益生菌组抑菌活性明显强于抗生素组。以上结果表明,对于环丙沙星耐药的福氏痢疾杆菌,嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌协同抑菌,且抑菌效果优于抗生素环丙沙星。



**Figure 1** Antimicrobial activities of *Lactobacillus acidophilus* (LA) and *Clostridium butyricum* (CB) cell-free culture supernatants (CFCSs) against ciprofloxacin-resistant *Shigella flexneri* investigated with an agar diffusion method  
1:MRS culture medium ( $\text{pH } 6.5$ ) as a blank control;2:*L. acidophilus* CFCS;3:*C. butyricum* CFCS;4:*CB + LA* co-culture CFCS;5:ciprofloxacin ( $512\text{ }\mu\text{g/mL}$ ) as a positive control. \*\*\*  $P < 0.001$

## 3.2 pH 和温度对嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌抑菌活性的影响

为了进一步研究嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌的协同抑菌作用,将两菌株单独或者共培养的发酵液经

过不同温度加热和调节 pH 的处理, 观察其抑菌活性的变化。由表 1 可以看出, 当 pH 调节至 pH 4 时, 各组培养液的抑菌圈变小, 当 pH 调节至 pH 5、6 时, 抑菌圈消失, 说明 pH 是产生抑菌效果的必要条件; 而将嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌的发酵液进行 37 °C、80 °C 和 100 °C 热处理, 并没有影响其抑菌活性。本实验考察了 pH 调节、热处理对嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌发酵液抑制福氏痢疾杆菌活性的影响, 认为两株菌发酵上清液的抑菌能力依赖于上清液中的代谢产物并受 pH 的影响。但具体是哪些物质发挥着抑菌作用, 还需要进一步研究。

**Table 1** Effects of pH and temperature on the antimicrobial activities of the CFCSs of *L. acidophilus* and *C. butyricum* against ciprofloxacin-resistant *S. flexneri* ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Condition	Inhibition zone of CFCS <sup>a</sup> /mm		
	CB	LA	CB + LA (1:1)
Untreated (control)	14.7 ± 0.6 *	16.7 ± 1.2	18.7 ± 0.6
pH 4.0	13.7 ± 1.2	13.7 ± 1.2	13.7 ± 1.2
pH 5.0	ND	ND	ND
pH 6.0	ND	ND	ND
37 °C for 15 min	14.3 ± 0.6 *	17.3 ± 1.2 *	20.0 ± 1.0
80 °C for 15 min	14.0 ± 1.0 *	18.0 ± 1.0	19.3 ± 0.6
100 °C for 15 min	13.7 ± 2.3 *	17.3 ± 2.1	20.3 ± 1.5

<sup>a</sup> Diameter of the inhibition zone observed with growing cells

\*  $P < 0.05$  vs CB + LA group

### 3.3 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌的共培养关系

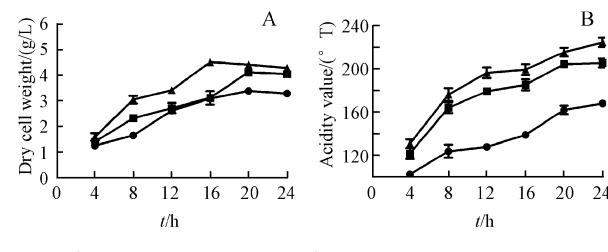
由图 2-A 以看出, 在相同时间内 (24 h), 嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌单独培养与共培养时的最终积累的生物量是不同的, 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌单独培养 24 h 后生物量分别为 4.03 和 3.27 g/L, 而共培养后生物量可达 4.27 g/L。共培养的生物量相比嗜酸乳杆菌单独培养时增加 6.0%, 相比酪酸梭菌单独培养时增加 30.6%, 主要表现为共培养之后对数生长期具有更高的生长速率, 说明两菌之间具有共生关系。

由图 2-B 可以看出, 两菌以接种量 1% 等体积混合时的滴定酸度明显高于相同接种量 (2%) 两菌在纯培养时的滴定酸度, 产酸速率明显提高, 说明两菌株共培养时可以加快产生有机酸。

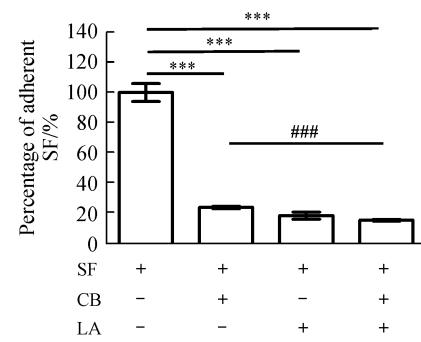
### 3.4 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌对福氏痢疾杆菌黏附 Caco-2 细胞的活性

致病菌黏附到肠黏膜表面是肠道感染的第一步, 只有阻止病原菌在肠上皮细胞表面的定植, 才

能阻止其感染<sup>[17]</sup>, 因此本研究又从黏附抑制的角度进一步探讨。为了研究嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌对福氏痢疾杆菌黏附 Caco-2 细胞的影响, 通过 Caco-2 细胞感染福氏痢疾杆菌的同时加入嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌或者与混合菌共孵育, 然后用平板计数的方法分析福氏痢疾杆菌黏附细胞数目的变化。由图 3 可以看出嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌对痢疾杆菌 Caco-2 细胞黏附性具有很好的抑制作用, 使痢疾杆菌的相对黏附率分别降低了 81.2% 和 75.8%, 二者混合使痢疾杆菌的黏附率降低了 84.2%。



**Figure 2** Symbiosis of *L. acidophilus* and *C. butyricum* ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )  
A: Dry cell weight; B: Acidity value



**Figure 3** *L. acidophilus* and *C. butyricum* synergistically inhibit *S. flexneri* (SF) adhesion to Caco-2 cells ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

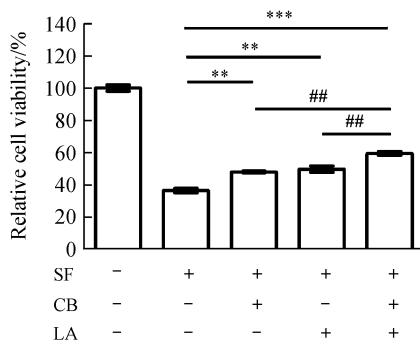
\* \* \*  $P < 0.001$  vs *S. flexneri* infection group without treatments;

###  $P < 0.001$  vs combination group

### 3.5 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌对福氏痢疾杆菌黏附所致 Caco-2 细胞活力的影响

为了研究嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌对福氏痢疾杆菌感染 Caco-2 细胞过程中发挥的作用, Caco-2 细胞感染福氏痢疾杆菌的同时加入嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌或者混合菌共孵育, 并用 MTT 的方法测细胞的活率。由图 4 可以看出, Caco-2 细胞感染福氏痢疾杆菌后其存活率显著下降达 63.3%, 加入嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌或者混合菌后, 细胞存活率有所上升, 分别提高了 12.5% 和 11.5%, 且两菌株混

合后较单菌株具有更好的保护作用,相比于Caco-2细胞感染福氏痢疾杆菌的组别其细胞存活率提高了22.9%。



**Figure 4** *L. acidophilus* and *C. butyricum* synergistically inhibit *S. flexneri* cytotoxicity to Caco-2 cells

\*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs *S. flexneri* infection group without treatments; ##  $P < 0.01$  vs combination group

#### 4 讨论

益生菌抑菌的主要机制包括:①产生乳酸、丙酸、乙酸等有机酸,显著降低局部环境酸碱度,抑制多数致病菌的生长繁殖;②产生抗生素或细菌素的细小蛋白质或短肽,使致病菌生长繁殖受到抑制。本实验研究发现有机酸是嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌发挥抑菌作用的重要因素。有机酸发挥作用的机制可能是由于降低肠道酸碱度,产生了局部低酸的环境,在局部低酸的环境下,致病菌细胞膜内外的酸碱度差能够增强为解离的有机酸对致病菌的毒性<sup>[18]</sup>。嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌同为调节人体及动物体内肠道微生态平衡的有益菌群,本研究表明嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌单独或者联合培养的发酵液对福氏痢疾杆菌具有较强的抑制作用,且两菌联合比各自单独培养时显示出更强的生物拮抗作用。同时,两株菌共培养时表现为较纯培养具有更高的生物量,产酸性能加强,从而使培养之后的发酵液相比纯培养具有更好的抑菌效果。

致病菌黏附到肠黏膜表面是肠道感染的第一步,只有阻止病原菌在肠上皮细胞表面的定植,才能阻止其感染<sup>[17]</sup>,进一步减轻或避免由致病菌所造成的肠道黏膜的破坏及肠上皮细胞的毒性。因此,本研究又从黏附抑制的角度进行进一步探讨。研究细菌对肠道上皮细胞黏附性的重要环节是选用一个合适的细胞模型。新分离的人肠道上皮细胞是最理想的,但是由于人肠道组织不易获

得、新分离出的人肠上皮细胞存活率差以及不同供体的肠上皮细胞之间存在差异等限制了其广泛应用。目前普遍采用的类肠上皮细胞模型是结肠腺癌细胞系Caco-2和HT-29<sup>[19]</sup>。本实验应用的是来源于人结肠腺癌细胞的Caco-2细胞,是体外培养的肠上皮细胞层。在培养条件下,Caco-2细胞可自发进行上皮样分化并形成紧密连接,其结构、形态学、标志酶的功能表达及渗透特性与小肠上皮细胞相类似,这些特点使Caco-2细胞被广泛使用在研究细菌入侵和黏附定植的特性,是研究细胞与细菌之间相互关系的一种很好的细胞模型。在人体和动物的胃肠道环境中,益生菌本身属于肠道共生菌群,对胃肠道上皮细胞具有较强的黏附性。定植肠道后,益生菌竞争性占据致病菌肠道上皮细胞的黏附位点,并与致病菌竞争营养物质及分泌抑菌物质进一步抑制致病菌在肠道内的感染、增殖、侵袭。所以,对于致病菌和益生菌而言,黏附特性是极其重要的。

本研究首次发现两种益生菌嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌具有共生关系,并且在体外能够协同抑制肠道致病菌福氏痢疾杆菌的生长和黏附,对于临幊上由福氏痢疾杆菌引起的细菌性痢疾的预防和治疗有突破性的贡献。同时,急性菌痢感染会进一步引发慢性腹泻甚至导致炎症性肠疾病<sup>[20]</sup>,因此,嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌组成的复合益生菌对于慢性菌痢以及炎性肠疾病的治疗有待今后进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23(6):679–692.
- [2] Jeon SG, Kayama H, Ueda Y, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(5):e1002714.
- [3] Tejero-Sariñena S, Barlow J, Costabile A, et al. *In vitro* evaluation of the antimicrobial activity of a range of probiotics against pathogens: evidence for the effects of organic acids [J]. *Anaerobe*, 2012, 18(5):530–538.
- [4] Gao Q, Qi L, Wu T, et al. An important role of interleukin-10 in counteracting excessive immune response in HT-29 cells exposed to *Clostridium butyricum* [J]. *BMC Microbiol*, 2012, 12:100.
- [5] Cristiano P, Rubina S, Giorgos B, et al. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity [J]. *PNAS*, 2010, 107(1):454–459.
- [6] Kwon HK, Lee CG, So JS, et al. Generation of regulatory dendritic

- cells and CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T cells by probiotics administration suppresses immune disorders [J]. *PNAS*, 2010, **107** (5): 2159–2164.
- [7] Moorthy G, Murali MR, Devaraj SN. *Lactobacilli* facilitate maintenance of intestinal membrane integrity during *Shigella dysenteriae* 1 infection in rats [J]. *Nutrition*, 2005, **25** (3): 350–358.
- [8] Shim DH, Suzuki T, Chang SY, et al. New animal model of shigellosis in the guinea pig: its usefulness for protective efficacy studies [J]. *J Immunol*, 2007, **178** (4): 2476–2482.
- [9] Njuguna HN, Cosmas L, Williamson J, et al. Use of population-based surveillance to define the high incidence of Shigellosis in an urban slum in Nairobi, Kenya [J]. *PLoS One*, 2013, **8** (3): e58437.
- [10] Wu L, Wang G, Gao F. Study on the mechanism of anti-*Shigella flexneri* infection by *Bifidobacteria* [J]. *J Dali Univ* (大理学院学报), 2010, **9** (6): 16–18.
- [11] Ram PK, Crump JA, Gupta SK, et al. Analysis of data gaps pertaining to *Shigella* infections in low and medium human development index countries, 1984–2005 [J]. *Epidemiol Infect*, 2008, **136** (5): 577–603.
- [12] Chang Z, Lu S, Chen L, et al. Causative species and serotypes of shigellosis in mainland China: systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, **7** (12): e52515.
- [13] Mandal J, V G, Emelda J, et al. The recent trends of shigellosis: a JIPMER perspective [J]. *J Clin Diagn Res*, 2012, **6** (9): 1474–1477.
- [14] Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2012, **157** (12): 878–888.
- [15] Huang J, Han M, Yu X. Characteristics and culture conditions of a forage *Clostridium butyricum* (一株饲用酪酸菌特性及培养条件的研究) [J]. *Feed Ind* (饲料工业), 2004, **25** (2): 22–25.
- [16] Zhang Y, Zhang L, Du M, et al. Antimicrobial activity against *Shigella sonnei* and probiotic properties of wild *Lactobacilli* from fermented food [J]. *Microbiol Res*, 2011, **167** (1): 27–31.
- [17] Parsot C, Sansonetti PJ. Invasion and pathogenesis of *Shigella* infections [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1996, **209**: 25–42.
- [18] Zhang CY. Screening and reaction mechanism of probiotic bacteria inhibition of *Shigella sonnei* (抑制宋内志贺益生菌株的筛选及作用机制研究) [D]. Heilongjiang: Harbin Institute of Technology, 2011.
- [19] Chen XN. Study on the interaction between *Bifidobacterium longum* NCC2705 and human intestinal epithelial cell line Caco-2 (长双歧杆菌 NCC2705 与宿主细胞 Caco-2 相互作用的研究) [D]. Jilin: Jilin University, 2010.
- [20] Porter CK, Choi D, Cash B, et al. Pathogen-specific risk of chronic gastrointestinal disorders following bacterial causes of foodborne illness [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, **13**: 46.

## · 本刊讯 ·

### 《中国药科大学学报》荣获江苏科技期刊“金马奖”精品期刊奖、创新团队奖

《中国药科大学学报》因办刊质量上乘、团队工作突出在江苏科技期刊“金马奖”的评选中喜获“精品期刊奖”和“创新团队奖”两项大奖，并在2015年1月27日召开的江苏省科技期刊学会第七次会员代表大会暨2014年学术年会上获得表彰。

江苏科技期刊“金马奖”是由江苏省科技期刊学会发起的省级期刊评选活动，每两年举办一次，旨在提升期刊学术影响力与核心竞争力，带动江苏省具有学术影响力、学科引导力、媒体传播力、品牌竞争力的优秀期刊和办刊团队脱颖而出。在此次“金马奖”评选活动中，共评选出“精品期刊奖”20家，“创新团队奖”16家，只有为数不多的期刊同时获得上述两项大奖。

此次获奖既是对《中国药科大学学报》编辑部既往工作的肯定，又是对今后工作的鞭策，《中国药科大学学报》编辑部将再接再厉，努力把《中国药科大学学报》办得更好。

(本刊编辑部)