



# 无菌鼠 与菌群 研究平台 服务手册

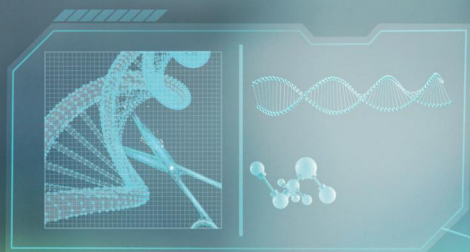
[cn.gempharmatech.com](http://cn.gempharmatech.com)



创新模型 无限可能

股票简称: 药康生物 科创板代码: 688046





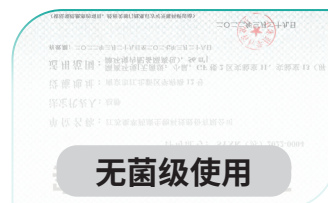
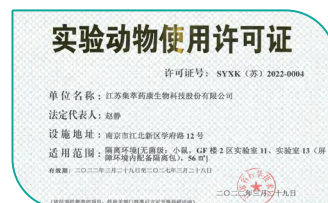
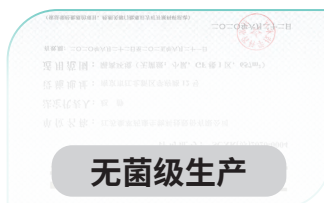
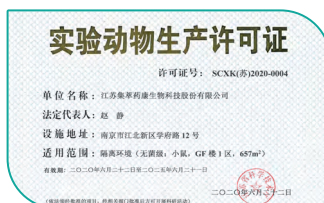
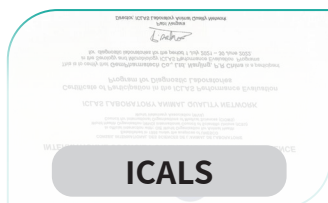
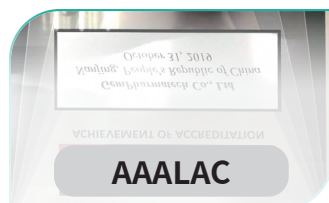
## 平台介绍

### Platform Introduction



药康团队专注于小鼠模型创制近20年,服务于国内外知名科研院所、高校、药企、医院等机构的客户,获得了广泛认可与好评。

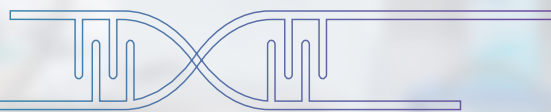
集萃药康无菌鼠与菌群服务平台现拥有两千平方的无菌鼠设施,数百台无菌隔离器,是中国领先的无菌鼠生产和实验基地。无菌小鼠生产设施已通过江苏省科技厅的现场考核,成为江苏省首家具备无菌级实验动物使用和生产双许可的单位。无菌小鼠饲养室和实验室均采用“屏障系统+隔离系统”双保险,饲养系统温度、湿度、噪音和光线的控制均符合国际标准,并通过Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) 认证。平台拥有完备质控体系和先进检测实验室,定期参与 International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) 的检测实验室能力评估项目。





# 菌群研究一站式服务平台

## Service Introduction

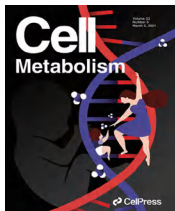


菌群平台在无菌鼠生产和净化的基础上,整合公司资源,可提供菌株的分离鉴定、体外培养、体内定殖、表型分析、药效评估、解剖病理、生信分析等一站式服务。



## 临床前药效评价及其他定制化服务可满足IND多方申报要求

本平台专注于菌群相关研究中的各种技能提升,已助力或合作发表高水平文章**12篇**,累计影响因子**294.45分**,包括nature、cell、science的主、子刊。



# 目录

## contents

### 一、产品介绍

|              |    |
|--------------|----|
| 1、无菌鼠        | 03 |
| 2、无菌鼠与SPF级小鼠 | 04 |
| 3、无菌鼠与ABX小鼠  | 04 |

### 二、技术介绍

|        |    |
|--------|----|
| 1、单菌定殖 | 05 |
| 2、粪菌移植 | 06 |

### 三、服务介绍

|                |    |
|----------------|----|
| 1、菌群在疾病中的研究    | 06 |
| (1) 菌群与肿瘤      | 06 |
| (2) 菌群与代谢类疾病   | 08 |
| (3) 菌群与自免疾病    | 10 |
| (4) 菌群与神经退行性疾病 | 12 |
| 2、菌株安全性评价      | 14 |
| 3、协助建立无菌实验平台   | 14 |

### 四、附录

|       |    |
|-------|----|
| 鼠源菌株库 | 16 |
|-------|----|

# 一、产品介绍

## 1、无菌鼠

无菌鼠 (Germ-free mice, GF) 是指基于现有检测技术, 体表及体内均检测不出活的生命体的实验动物。  
以无菌小鼠作为试验工具的研究方向:

- 微生物对宿主生理状态的影响;
- 探究微生物组成与疾病的因果关系及作用机制;
- 益生菌和益生元的功能验证;
- 畜牧业和动物营养;
- 活菌药物疗效和安全性评价;

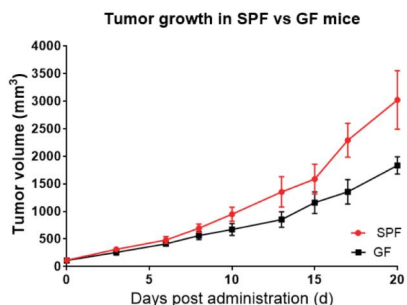
集萃药康在售无菌小鼠包括 ICR、C57BL/6J、BALB/c[GF]。此外, 可根据具体实验用鼠需求, 定制详细的无菌净化和繁育计划, 提供定制化无菌鼠。

|                                                                                                                          |                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>C57BL/6JGpt[GF]</div> <div></div> | <div>品系名称: C57BL/6JGpt[GF]</div> <div>品系类型: 近交系</div> <div>品系编号: N000295</div> <div>微生物等级: 无菌级</div> | <div>品系描述</div> <div>B6小鼠是最常用的近交系小鼠, 被广泛的用于自发突变和诱导突变品系的背景鼠, 该小鼠被用于很多研究领域, 包括心血管研究, 发育生物学, 糖尿病和肥胖, 遗传学, 免疫, 神经生物学, 感觉神经性研究。</div>                                          |
| <div>BALB/cJGpt[GF]</div> <div></div> | <div>品系名称: BALB/cJGpt[GF]</div> <div>品系类型: 近交系</div> <div>品系编号: N000296</div> <div>微生物等级: 无菌级</div>  | <div>品系描述</div> <div>BALB/c 是众所周知的通过注入矿物油制备单克隆抗体的良好模型鼠。迟发型癌症: 乳腺肿瘤自然发生率低, 但用乳腺肿瘤病毒诱发时发病率高。卵巢、肾上腺和肺的肿瘤在该小鼠有一定的发生率。</div>                                                   |
| <div>Gpt:ICR[GF]</div> <div></div>    | <div>品系名称: Gpt:ICR[GF]</div> <div>品系类型: 远交系</div> <div>品系编号: N000293</div> <div>微生物等级: 无菌级</div>     | <div>品系描述</div> <div>ICR小鼠是以多产为目标进行的繁育选择, 平均单胎产仔量约 10 只, 繁殖与生存能力较强, 生长速度快, 实验重复性较好, 是国际通用的封闭群小鼠, ICR 小鼠是进行免疫药物筛选, 复制病理模型较常用的实验动物。外周血象和骨髓细胞, 具有较好的稳定性, 是良好的血液学实验用动物。</div> |

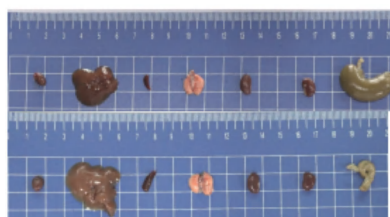


## 2、无菌鼠与SPF级小鼠

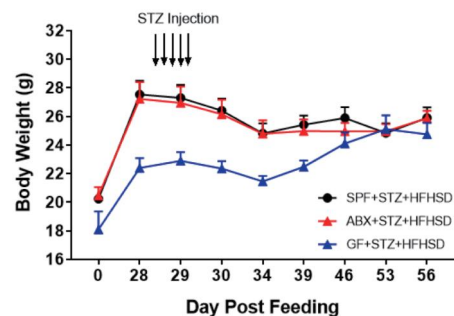
GF小鼠在微生物研究方面可排除固有微生物差异对实验的影响，保持实验结果的一致性；但由于缺乏共生微生物，相较于普通的SPF小鼠，GF小鼠在解剖、生理代谢以及自身免疫系统发育等方面均有差异。



GF小鼠与SPF级小鼠分别接种MC38后肿瘤体积变化



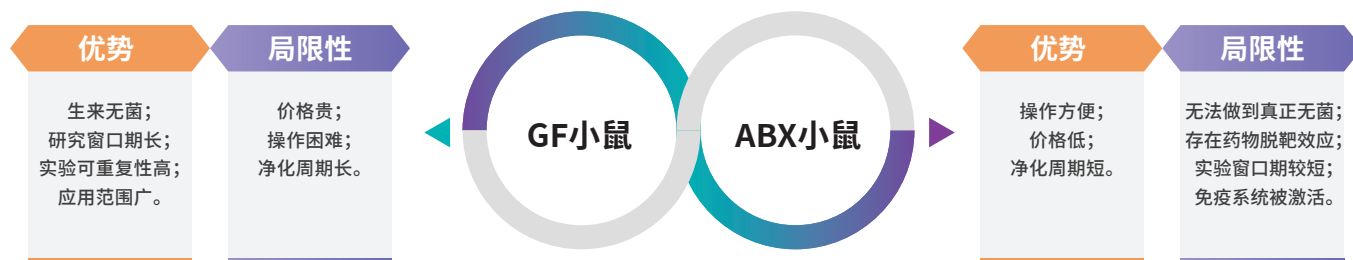
GF小鼠(上)与SPF级小鼠(下)心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏、盲肠比较图



GF小鼠、ABX小鼠及SPF级小鼠通过高脂高糖饮食的体重变化

## 3、无菌鼠与ABX小鼠

抗生素清扫(ABX)小鼠是指经过抗生素处理一段时间后得到的微生物水平很低的小鼠。

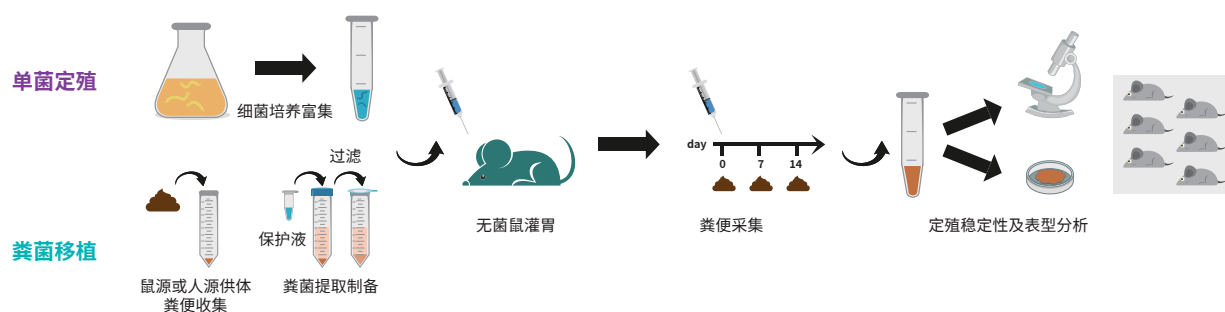


## 二、技术介绍

### 单菌定殖&粪菌移植

无菌小鼠是研究特定微生物与宿主之间相互作用的重要模型。将特定菌株移植到无菌小鼠中，可排除小鼠肠道共生微生物对研究一种或多种菌株组合与宿主免疫及代谢关系的影响。

粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)是目前研究共生微生物的重要方法之一，即通过移植人或者动物的粪菌来研究菌群与宿主的相互作用、菌群与疾病的作用机制。目前，FMT已经应用于艰难梭菌感染、炎症性肠病、顽固性便秘、代谢病、肠道免疫缺陷、肠道过敏等疾病的治疗。



## 应用领域

### 单菌定殖

### 粪菌移植

悉生动物模型构建；  
菌株对药效的影响；

菌群与宿主的相互作用；  
菌群与疾病的因果关系；  
致病菌的致病机制；

肠道菌群人源化；  
FMT的安全性和潜在副作用研究

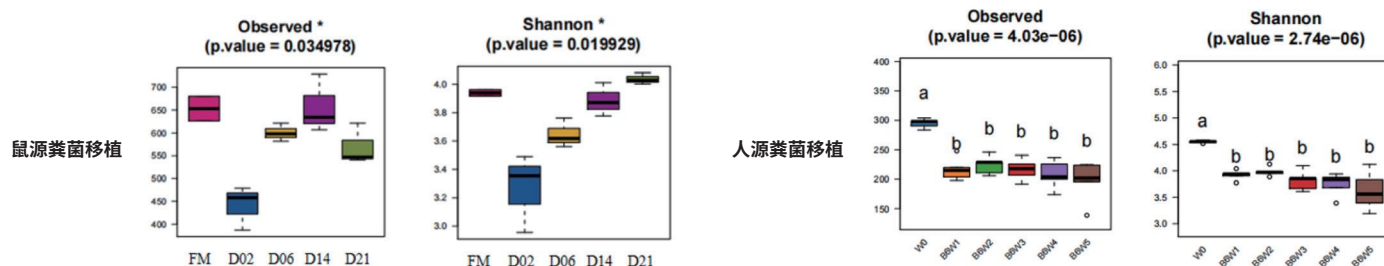
## 药康优势

- ✧ **完善的菌群服务:** 提供菌株分离、鉴定、活化、富集、冻存、生理生化检测等技术服务；
- ✧ **熟练的操作技术:** 可实现菌株口腔、胃肠道、生殖道、呼吸道定殖；
- ✧ **先进的仪器设备:** 配备BACRTON厌氧操作站、安全隔离笼Tecniplast ISOcage+IBS系统, 可避免污染与损伤；
- ✧ **严格的质量控制:** 确保实验结果的真实、准确和可靠。



### 无菌小鼠经FMT定殖肠道菌群后, 稳定性如何?

为验证鼠源和人源肠道菌群在无菌小鼠肠道中的定殖稳定性, 我们分别将SPF C57BL/6J小鼠和健康成年人粪便提取后通过灌胃移植到无菌小鼠上来检测粪菌的定殖情况。



实验结果表明, 鼠源粪菌移植后的小鼠肠道内的 $\alpha$ 多样性随时间逐渐上升, 在两周后能达到供体水平。而人源粪菌移植后的小鼠肠道内的 $\alpha$ 多样性在第一次移植后显著性降低, 但随着灌胃次数的增多,  $\alpha$ 多样性逐渐趋于稳定。因此, 对于鼠源FMT后的干预性实验需在最后一次FMT后2周进行, 而对于人源FMT后为保证后续肠道菌群的多样性, 需提高灌胃频率。

# 三、服务介绍

## 1、菌群在疾病中的研究

### (1) 菌群与肿瘤

研究发现,恶性肿瘤患者的肠道菌群多呈现失调状态,肠道稳态、肠道代谢及免疫功能的失衡直接影响肿瘤的发生、发展和治疗效果。例如,有益的肠道菌群可以增强anti-mPD1抗体在上皮肿瘤或黑色素瘤患者中免疫治疗的疗效。另外,肿瘤内微生物对肿瘤发生发展的影响也是目前的新研究热点。

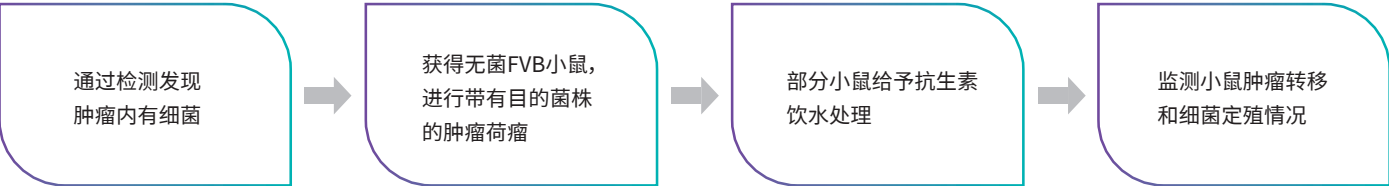


| 应用领域                                                                                                                                                                    | 药康优势                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>抗癌菌株/菌群的筛选;</li><li>研究功能性菌株/菌群的抗癌作用;</li><li>研究肠道菌群与癌症发生发展的因果关系;</li><li>研究肠道菌群对抗癌药物的药效影响;</li><li>肠道菌群与抗癌药物联用、生物活体药筛选。</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>多种人源化靶点小鼠, 提供研究免疫检查点药物与微生物互作模型;</li><li>近百种人源和鼠源肿瘤细胞系, 可构建多种无菌荷瘤鼠模型;</li><li>具有丰富的肿瘤药效经验, 可进行IND申报。</li></ul> |



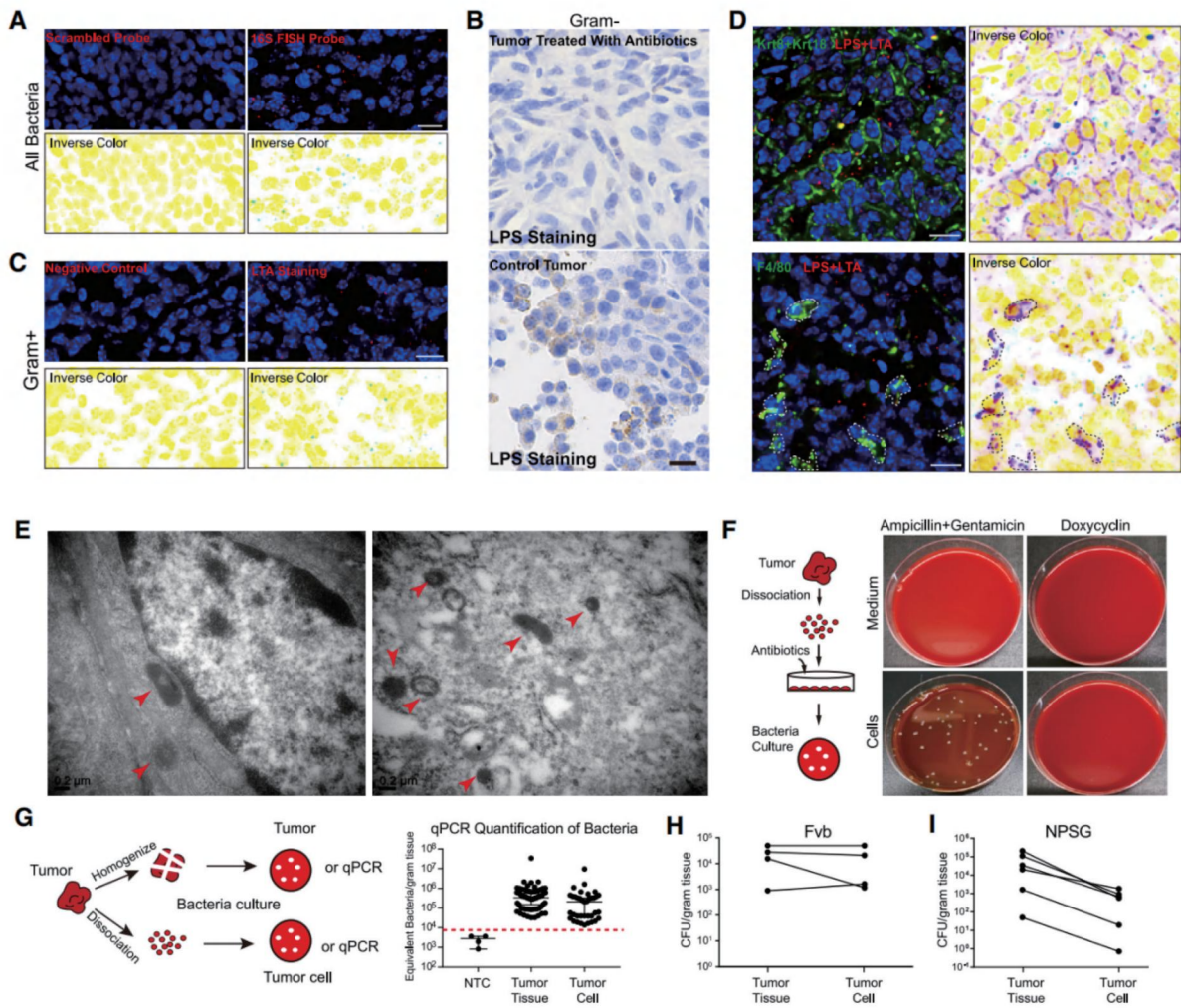
### 肿瘤细胞内微生物群促进乳腺癌的转移

**通讯作者:** S Cai  
**单位:** Westlake Laboratory of Life Sciences and Biomedicine, Hangzhou, Zhejiang, China  
**发表杂志:** 《Cell》  
**实验设计:** 研究人员通过电镜及检测技术发现了肿瘤内有细菌存在, 且细菌可能会影响乳腺癌细胞的肺转移, 为了验证这一假说, 通过给无菌FVB小鼠乳腺原位接种含有细菌的乳腺癌细胞后, 随机挑选一半的小鼠给予抗生素饮水, 观察乳腺癌的发生发展及肿瘤肺转移的情况。



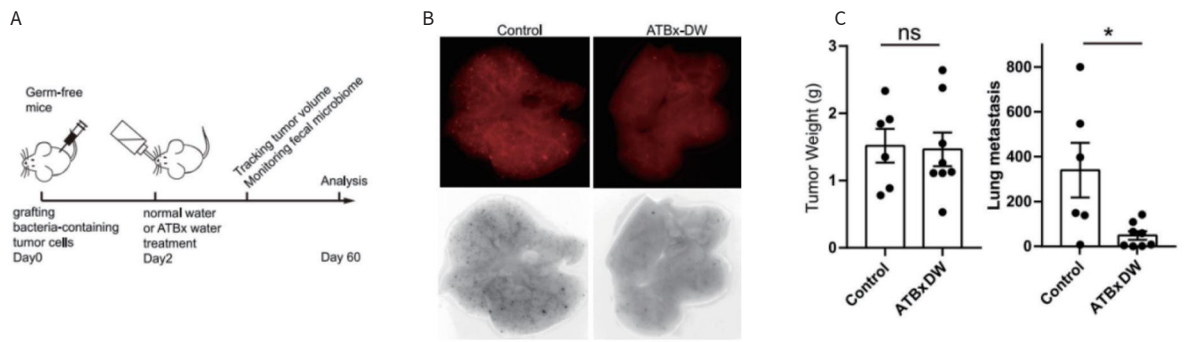
结果展示：

1. 肿瘤内有细菌存在，且肿瘤内细菌通过细胞骨架重组增强循环肿瘤细胞的存活。



(A-C) MMTV-PyMT原发肿瘤切片的 16S FISH分析、LPS IHC和LTA染色；(D) 角蛋白染色，显示细菌在肿瘤中的定位；(E) 自发MMTV-PyMT肿瘤EM图像，显示细胞质内的细菌结构；(F) 氨苄西林+庆大霉素/强力霉素处理分离的PyMT肿瘤细胞的细菌培养；(G) PyMT自发乳腺肿瘤肿瘤组织中细菌qPCR定量；(H-I) FVB小鼠和NPSG小鼠PyMT肿瘤中肿瘤组织和肿瘤细胞中细菌的相关性。

2. 肿瘤内的细菌可以促进肿瘤的转移，但在无菌小鼠乳腺癌模型中不是原发肿瘤生长所必需的。



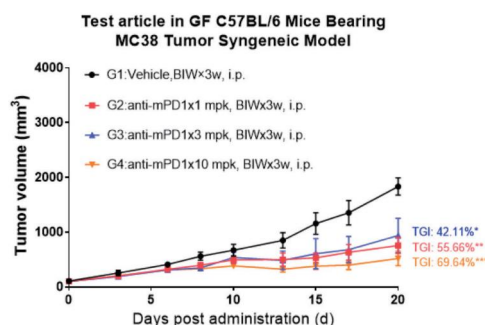
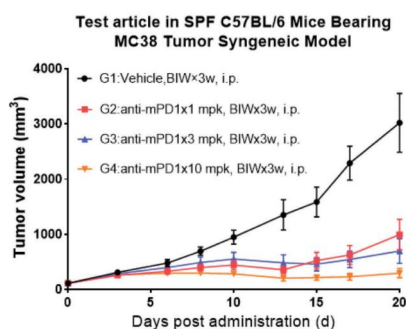
实验操作示意图 (A)、肺转移 (B) 及肿瘤生长情况 (C)

参考文献: Fu A, Yao B, Dong T, et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer [J]. cell. 2022



## 无菌鼠对免疫检查点抑制剂的应答与SPF小鼠有何区别？

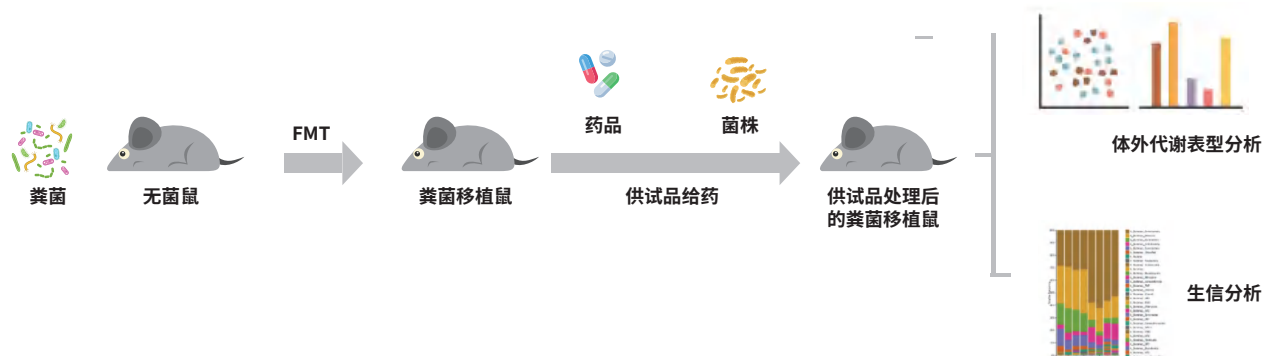
为研究无菌鼠和SPF荷瘤小鼠对免疫检查点抑制剂的应答，我们分别在两种小鼠皮下接种结肠癌MC-38细胞系，并测试免疫检查点抑制剂anti-mPD1抗体对肿瘤的抑制效果。将对数生长期的结肠癌细胞MC38接种至6-8周龄GF-C57BL/6和SPF-C57BL/6J小鼠皮下，待肿瘤生长至一定体积时，将两种小鼠随机分为Vehicle（对照）组，anti-mPD1低剂量组，中剂量组及高剂量组，每周给药2次，共给药6次。



结果表明无菌和SPF荷瘤小鼠均对anti-mPD1有响应。与SPF组相比，无菌荷瘤鼠由于没有微生物对免疫系统的刺激，肿瘤体积和重量明显小于SPF荷瘤鼠，并且anti-mPD1抗体药对肿瘤抑制率也明显低于SPF荷瘤鼠。其中，SPF小鼠中的中剂量组中肿瘤抑制效果为TGI=78.9%，无菌小鼠中的中剂量组肿瘤抑制效果为TGI=42.1%，这为研究微生物和anti-mPD1或其它免疫检查点抑制剂联用提供了充分的给药窗口。综上所述，无菌小鼠仍是评估肠道菌群对anti-mPD1抗体药效作用理想动物模型。

## (2) 菌群与代谢类疾病

越来越多的研究表明，肠道菌群与肥胖症、糖尿病、酒精性脂肪肝等代谢疾病的发生和治疗效果息息相关。



### 应用领域

- 研究菌群与宿主代谢的关系
- 研究菌群与代谢性疾病发生和发展的关系
- 研究肠道菌群对治疗代谢性疾病药物药效的影响
- 肠道菌群及其代谢物与代谢性疾病药物联用筛选

### 技术优势

- 背景鼠资源丰富，可无菌净化得到上万种无菌基因编辑小鼠模型
- 拥有成熟的动物实验操作团队，熟练掌握代谢类实验研究方法。
- 具备配套的体外代谢分析平台和生信分析平台，提供一站式服务。



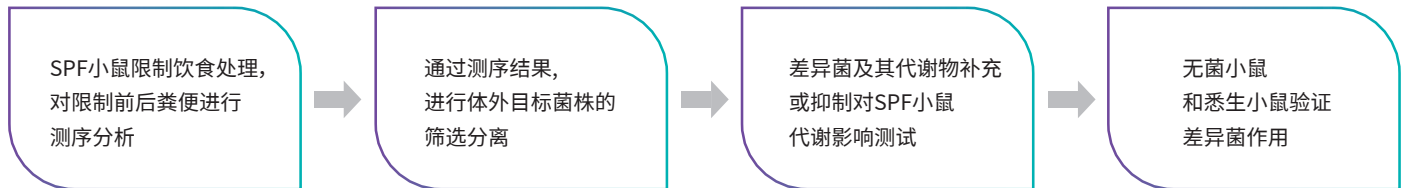
## 高蛋白饮食通过限制乳酸杆菌脂质吸收来防止节食后脂肪量增加

通讯作者: W Zhai

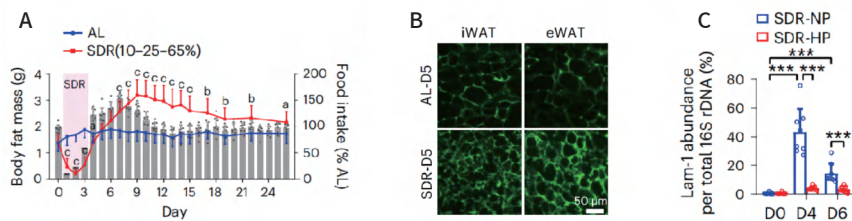
单位: CAS Key Laboratory of Nutrition, Metabolism and Food Safety, Shanghai Institute of Nutrition and Health, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China.

发表杂志: 《Nature Metabolism》

实验设计: 许多研究表明节食人群往往面临体重脂肪快速反弹的问题, 此研究设计了10种不同类型的小鼠饮食限制模式, 探究节食后脂肪反弹和肥胖的关键机制。

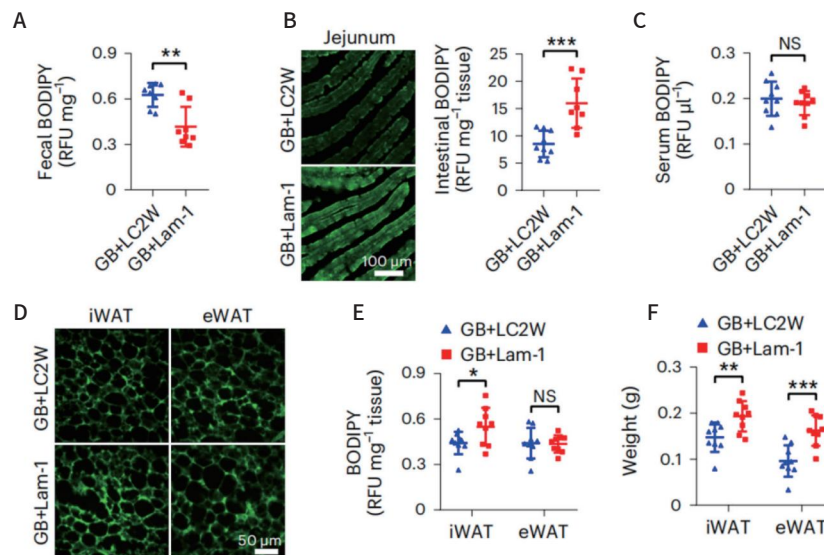


结果展示: 饮食限制小鼠在恢复自由饮食后, 体脂含量快速增加, 伴随褐色脂肪细胞中的白色脂滴积累。盲肠菌群16S rDNA测序发现饮食限制后小鼠菌群组成发生了显著改变, 筛选并分离出差异菌株乳酸杆菌Lam-1。



(A) 饮食限制小鼠恢复自由饮食后, 体脂含量速增加; (B) 饮食限制小鼠恢复自由饮食后, 脂肪加速积累; (C) 通过测序分析筛选分离出差异菌株Lam-1。

乳酸杆菌Lam-1可显著增加无菌小鼠和悉生小鼠在短期饮食限制后自由进食期间的肠道脂质吸收、白色脂肪组织的脂肪酸摄入和iWAT和eWAT的重量, 即Lam-1在限制饮食后恢复饮食导致的体重反弹中呈决定作用。



(A-F) 无菌小鼠移植Lam-1后, 肠道脂质吸收、白色脂肪组织的脂肪酸摄入和脂肪积累增加。

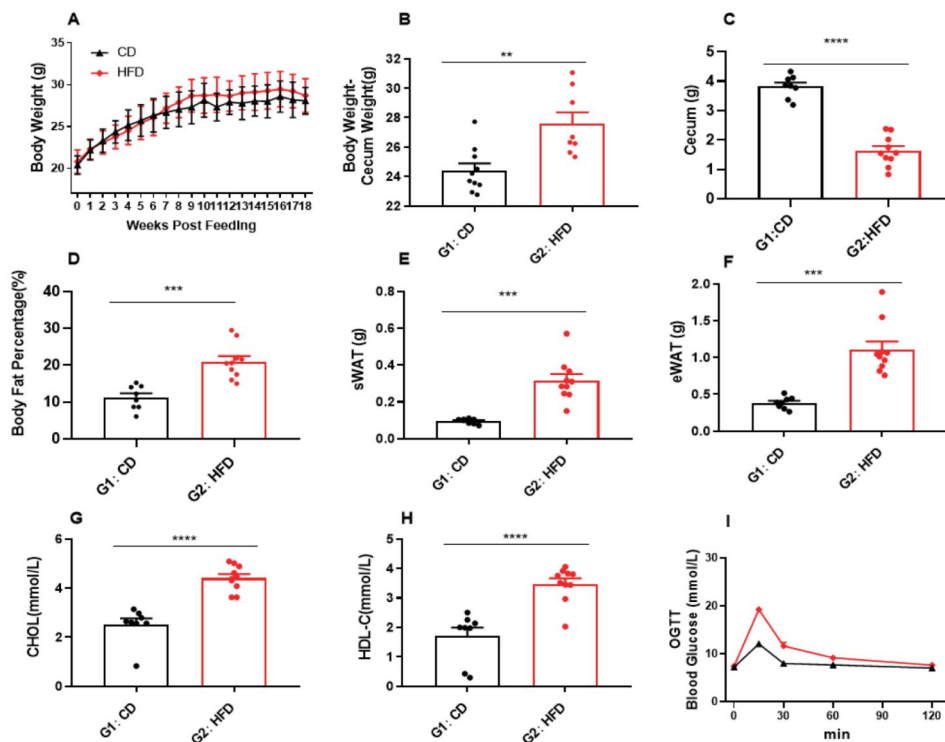
参考文献: Zhong, W., Wang, H., Yang, Y. et al. High-protein diet prevents fat mass increase after dieting by counteracting Lactobacillus-enhanced lipid absorption. *Nature Metabolism*. 2022. doi:10.1038/s42255-022-00687-6.



## 无菌小鼠高脂饲料诱导是否能造肥胖模型？

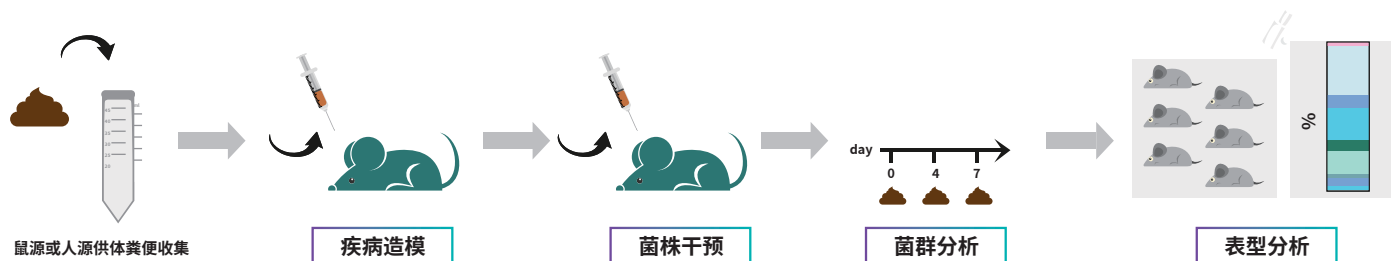
为研究无菌小鼠高脂造模效果，无菌小鼠采用60%高脂饲料饲养18周，在实验过程中，每周称量小鼠体重，并在实验终点检测盲肠重量、体脂比、血生化、脂肪重量、OGTT等指标。

结果表明高脂诱导期间无菌鼠体重与对照组无显著差异(图A)。小鼠去除盲肠后的体重(图B)、体脂比(图D)、腹股沟脂肪(sWAT)质量(图E)、性腺脂肪(eWAT)质量(图F)、总胆固醇(图G)和高密度脂蛋白(图H)显著高于对照小鼠，OGTT(图I)与对照组有显著差异。体重未产生显著差异的原因可能由于肠道菌群的缺失导致无菌小鼠对饲料中的脂肪分解吸收功能有严重的影响，除此之外，高脂纯化饲料纤维含量较日粮型对照饲料低，导致DIO小鼠盲肠重量显著小于对照小鼠(图C)。去除盲肠重量后，DIO小鼠体重显著高于对照组，即无菌小鼠可以成功诱导出肥胖模型，并在体脂比、血生化、OGTT等指标上与对照组有显著差异。



## (3) 菌群与自免疾病

自身免疫性疾病是机体免疫功能异常导致机体免疫系统攻击自身组织的疾病。包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病、特异性皮炎、肾小球肾炎等，涉及多个系统和器官，这些疾病严重影响患者的生活质量。



### 应用领域

- 用于自免疾病预防或治疗益生菌的筛选。
- 菌株在自身免疫性疾病中的致病机制探究。
- 各类药物对自免疾病的作用机理研究。

### 技术优势

- 自免相关疾病造模经验丰富；
- 菌株药效评估流程完善。



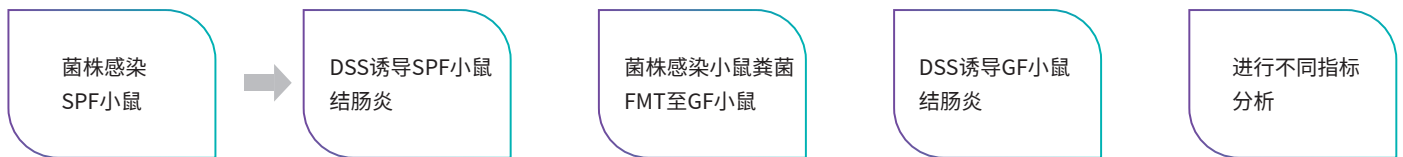
## 热带念珠菌感染增加小鼠结肠炎易感性

通讯作者: Fabio Cominelli

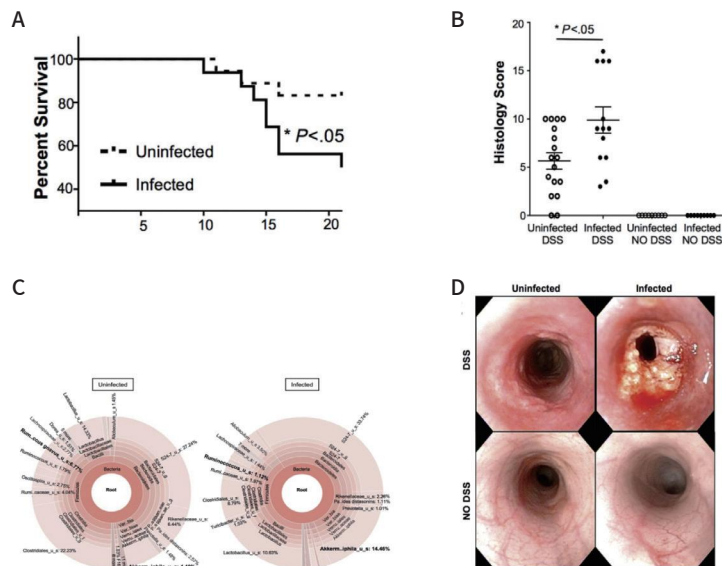
单位: Department of Pathology, Case Western University School of Medicine, Cleveland, Ohio

发表杂志: 《Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology》

**实验设计:** 为研究热带念珠菌对小鼠肠炎的影响, 作者首先给SPF小鼠灌喂热带念珠菌, 结果表明菌株能够加重肠炎表型。为进一步研究菌株使肠炎表型加重的作用机制, 作者将感染了念珠菌的SPF小鼠粪便菌移植到GF小鼠体内, 通过肠镜、病理、流式、16s及细胞因子检测等方法, 进一步揭示了菌株对肠炎的作用机制。

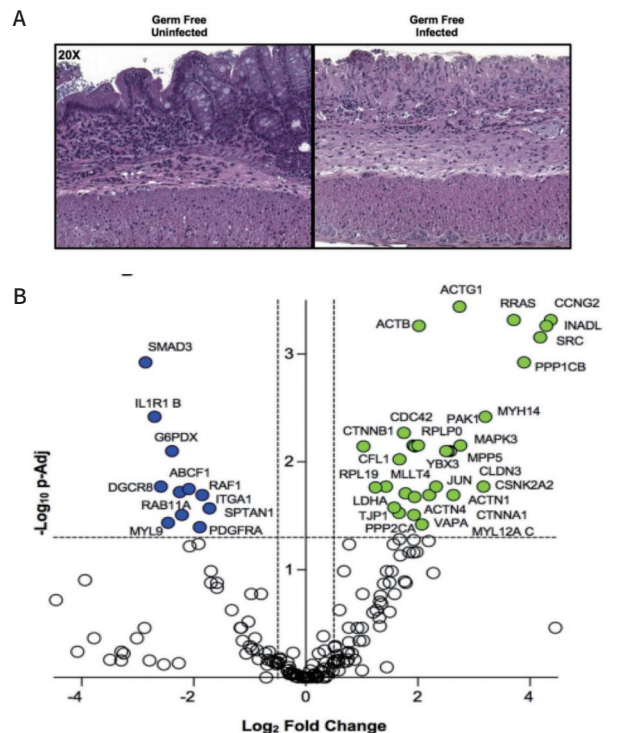


**结果展示:** 经DSS诱导后, 感染了念珠菌的SPF小鼠恢复期生存率明显下降, 且病理评分病理评分更高, 肠道中出现溃疡及增生, 肠炎表型明显加重。16S检测结果显示念珠菌感染小鼠与未感染小鼠的肠道菌群发生明显改变。



感染和未感染念珠菌的SPF小鼠的肠炎恢复期生存率(A)、病理评分(B)、肠道菌群测序(C)、结肠病理(D)结果图

为进一步探究念珠菌在肠炎中的作用机制, 作者将感染了菌株的SPF小鼠粪便, 移植到GF小鼠体内。病理染色结果表明肠道菌群可以将加重肠炎症状。之后作者通过对影响肠屏障功能和上皮稳态的基因进行检测, 发现其中有30个基因表达上调, 11个基因表达下调, 进一步对这些上调的基因进行分析, 发现这些基因主要与钙粘蛋白通路有关。



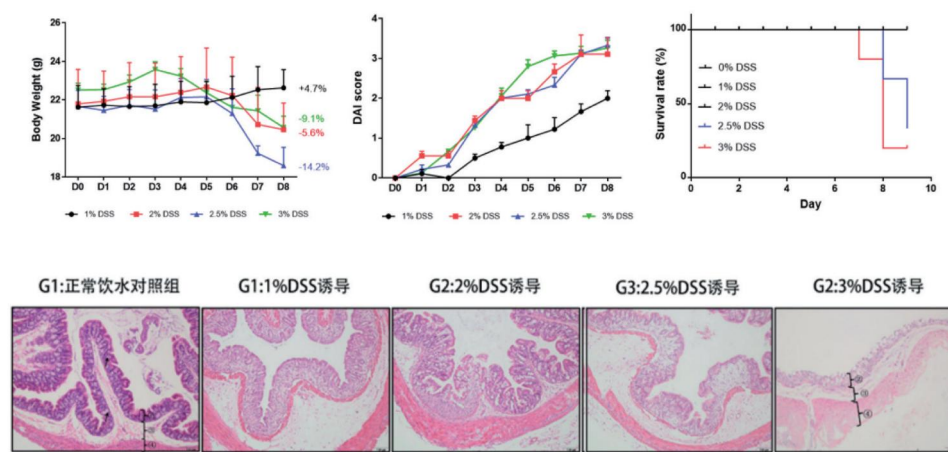
DSS诱导感染与未感染的GF小鼠结肠病理切片(图A)、肠道基因检测(图B)

综上所述, 菌株可以通过改变宿主的肠道菌群环境来影响宿主的基因表达, 进而影响机体的免疫反应



## GF小鼠和SPF小鼠在诱导肠炎模型时有什么区别？

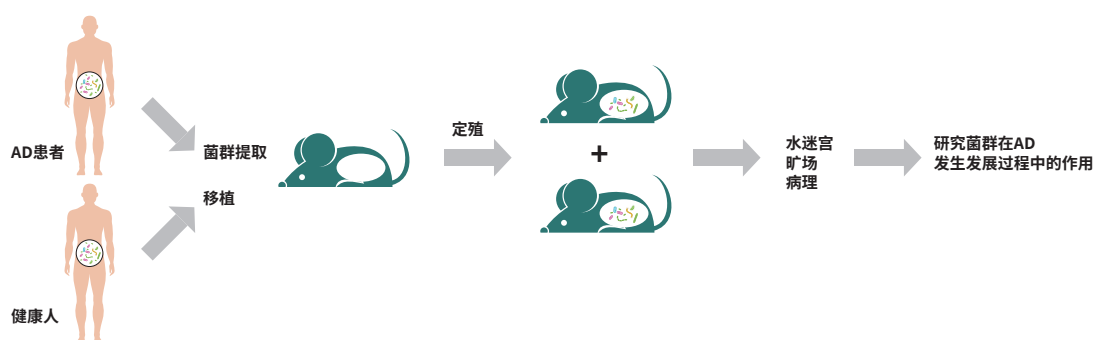
因为GF小鼠体内不含肠道菌群，肠道粘膜相对SPF小鼠更薄，因此在选择诱导药物浓度时需要更谨慎，我们分别使用了1%，2%，2.5%，3%的DSS在GF小鼠身上诱导肠炎，通过小鼠体重、存活率、DAI评分和病理染色结果去选择在GF小鼠上的最佳造模浓度。



实验结果表明，在使用3%DSS浓度时，小鼠在造模第7天开始出现死亡，第8天出现大批量的死亡现象；在使用2.5%DSS浓度时，小鼠在第8天出现死亡，在第9天继续出现死亡现象；通过病理结果来看，使用2%DSS浓度造模时，肠道部分同样出现炎性细胞浸润，肠黏膜损坏等肠炎表型，且2%DSS浓度组在实验期末出现小鼠死亡；1%DSS造模组虽然DAI评分呈上升趋势，也出现了部分病理表型，但是综合来看使用2% DSS浓度对GF小鼠进行肠炎造模是最为合适的浓度。

## (4) 菌群与神经退行性疾病

多项研究发现，肠道菌群和多种神经退行性疾病（包括阿尔兹海默症、帕金森、亨廷顿舞蹈症、渐冻症等）间关系密切。动物实验发现阿尔兹海默病（AD）小鼠中一些产吲哚的菌的组成及丰度较野生型小鼠显著下降，补充吲哚后神经炎症及认知障碍得到显著改善，A $\beta$ 沉积减少。在一项对运动员的肠道菌群检测中发现，参与乳酸代谢的菌如 *Veillonella atypica* 丰度较多，而 *V. atypica* 具有通过三羧酸循环的乳酸代谢的完整途径，可以将乳酸分解成丙酸，从而降低乳酸浓度，改善运动表现。



### 应用领域

- 研究菌群与神经退行性疾病关联
- 研究菌群及其代谢产物对神经退行性疾病的作用
- 研究菌群与神经退行性疾病发生发展的因果关系
- 研究菌群与药物联用对疾病的影响

### 药康优势

- 多种神经退行性疾病靶点小鼠，提供研究神经退行性疾病与微生物互作模型。
- 多技术手段（旷场、水迷宫、Y迷宫、步态分析、运动实验等）监测疾病造模过程中小鼠的变化。
- 可构建无菌的神经退行性疾病小鼠模型。

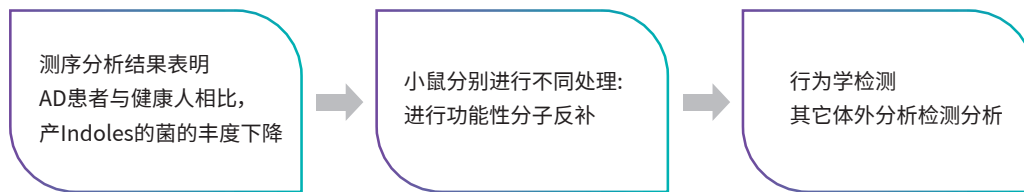


通讯作者: JM Liu

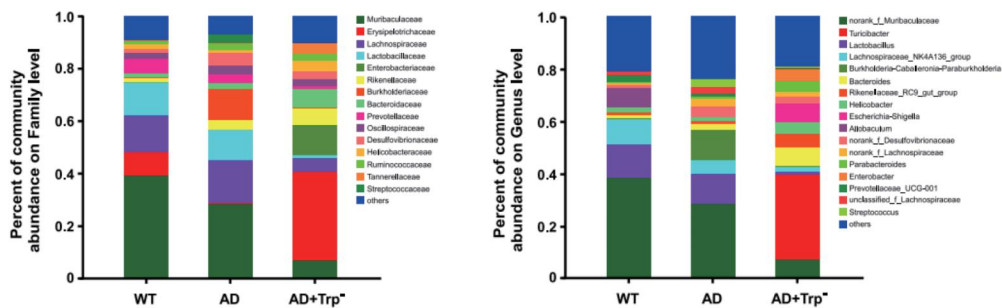
单位: Department of Preventive Medicine, School of Public Health and Management, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, China

发表杂志: Brain, Behavior, and Immunity

实验设计: 研究人员发现与健康人相比, AD患者的产Indoles的菌的丰度下降, 而Indoles主要是色氨酸的代谢产物, 通过给AD小鼠、WT小鼠及色氨酸敲除AD小鼠不同的饮食及菌群代谢物灌胃处理, 随后给色氨酸敲除AD小鼠补充Indoles, 考察小鼠神经炎症及损伤恢复情况、A $\beta$ 沉积量及作用机制。

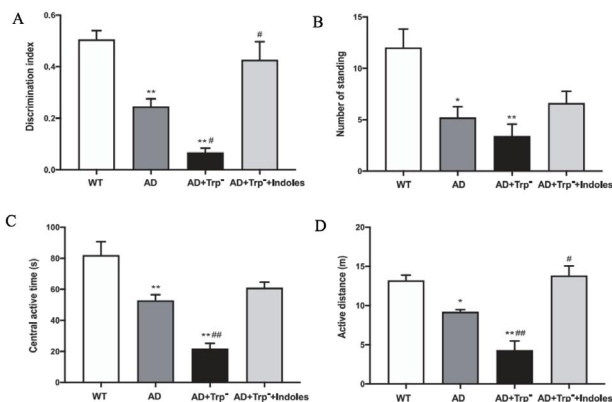


结果展示: 该研究通过对不同小鼠的粪便测序结果分析, 结果显示, 小鼠的肠道菌群丰度及种类有较大差异性。

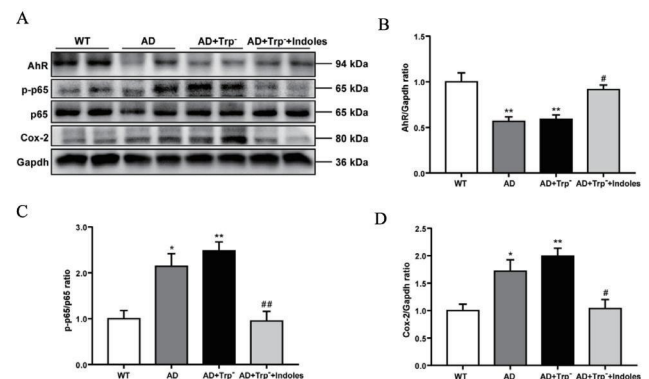


补充Indoles后, 色氨酸缺乏AD小鼠的认知功能障碍及焦虑行为得到了显著改善。

indole可以调控APP/PS1小鼠的AhR信号通路。



四组小鼠在旷场实验中的总距离 (A)、停留时间 (B)、中心区域活动时间 (C) 及活动距离 (D)。

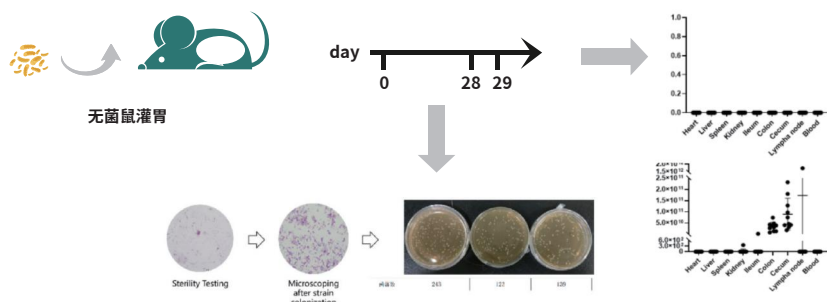


四组小鼠大脑中AhR、p-p65、p65、Cox-2、Gapdh免疫印迹图 (A) 及密度定量图 (B、C、D)

参考文献: Jing Sun, Yuhe Zhang, Yu Kong, et al. Microbiota-derived metabolite Indoles induced aryl hydrocarbon receptor activation and inhibited neuroinflammation in APP/PS1 mice [J]. Brain, Behavior, and Immunity. 2022

## 2、菌株安全性评价

随着微生物研究的不断深入,人们发现益生菌不仅可以改变肠道微环境来改善胃肠道健康,还与各类疾病有关,因此,越来越多的科研机构开始关注功能性益生菌(二代益生菌)的开发。但由于一些菌株可从肠道中通过血液或者淋巴液的循环转移到其它组织器官中,从而导致严重的病症,比如菌血症、血液霉菌症、脓毒病和多器官衰竭等。因此,在二代益生菌的开发过程中,对于功能性菌株的安全性评价,即菌株的易位情况是必须要检测的指标之一。



### Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information

#### Guidance for Industry

- If the ability of the product strain(s) to cross a mucosal barrier is a critical safety concern, you should use a reproducible assay for translocation, preferably in an appropriate animal model, such as **germ-free mice**, for oral products.



#### 应用领域

- 益生菌的安全性评价研究;
- 菌株对宿主代谢及免疫影响;
- 菌株的定殖与转移特性研究;



#### 药康优势

- ★ 熟练的无菌取材技术, 最大可能避免小鼠不同脏器之间的污染;
- ★ 先进的组织匀浆方法, 精确测定各组织中的载菌量;
- ★ 完善且严格的质量管理体系, 项目可用于IND申报;

## 3、协助建立无菌实验平台

集萃药康秉持开放、合作、共赢的态度,可提供全套自主研发的无菌饲养设备,并提供全程的技术培训支持,协助建立无菌实验平台。在平台后期运行过程中也可提供饲料定制、无菌物料出售和无菌检测等服务,让您无后顾之忧。



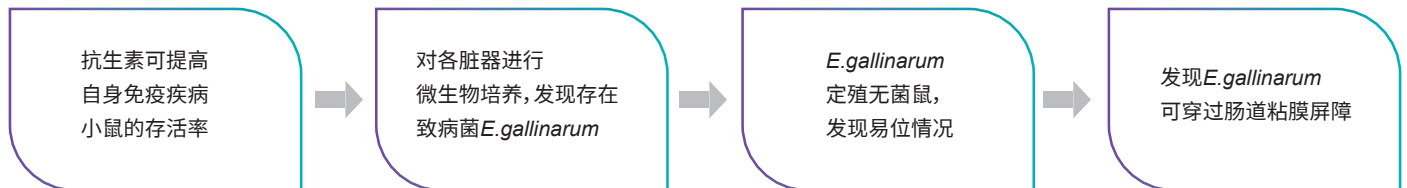
## 肠道致病菌在体内的易位驱动小鼠和人类的自身免疫反应

通讯作者: M. A. Kriegel

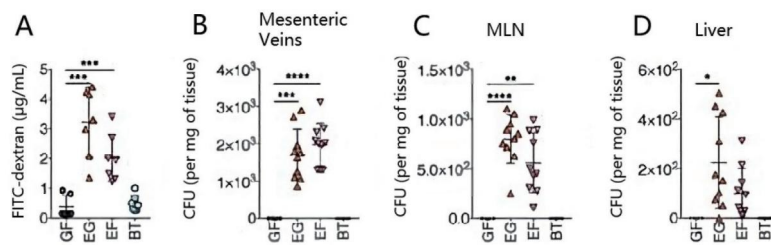
单位: Department of Immunobiology, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA.

发表杂志: 《Science》; IF=64

实验设计: 为了探究肠道致病菌群的易位情况及对自身免疫疾病之间的影响, 作者通过对自身免疫性疾病小鼠的肠系膜静脉, 肠系膜淋巴结与肝脏进行微生物培养, 并使用抗生素提高小鼠的存活率, 观察其他组织载菌量情况及免疫细胞数量变化情况

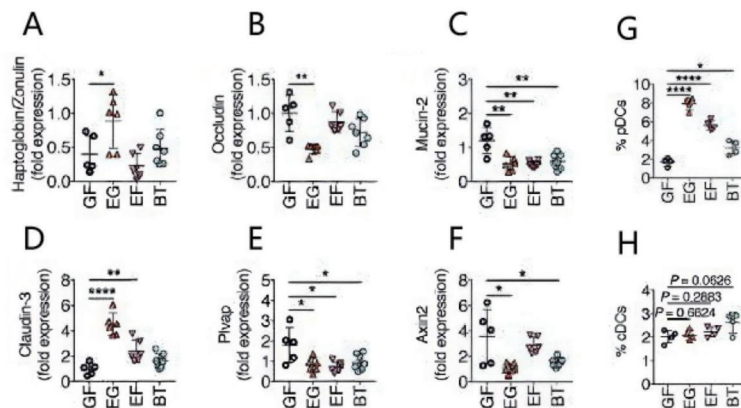


结果展示: 作者在不菌鼠中证明了菌株 *E. gallinarum* 易位情况, 结果显示 *E. gallinarum* 在肠系膜静脉、肠系膜淋巴结及肝脏中均出现了易位, 且 *E. gallinarum* 下调了与肠屏障功能相关的分子表达, 包括 Occludin, Claudins, Plvap, Axin2 等。



不同菌株定殖无菌C57BL/6J的(A) FITC-dextran检测评估肠屏障完整性;(B) 肠系膜静脉载菌量;(C) 肠系膜淋巴结载菌量;(D) 肝脏载菌量。

除此之外, *E. gallinarum* 诱导了pDCs细胞的比例增加, 该细胞是诱导系统性红斑狼疮的关键性细胞。因此, 作者推论病原菌 *E. gallinarum* 可突破肠道屏障而易位到系统器官而驱动自身免疫发病。



不同菌株定殖无菌C57BL/6J后对(A) Haptoglobin (B) Occludin (C) Mucin-2 (D) Claudin-3 (E) Plvap (F) Axin2基因表达的影响, 及回肠中(G) pDCs (H) cDCs在含量。

参考文献: Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans [J]. Science, 2018, 359(6380): 1156-1161.

## 鼠源菌株库

| 种                                 |
|-----------------------------------|
| Acetanaerobacterium sp.           |
| Acetatifactor sp.                 |
| Adlercreutzia caecimuris          |
| Adlercreutzia muris               |
| Aerococcus viridans               |
| Akkermansia muciniphila           |
| Allobaculum mucolyticum           |
| Amedibacillus dolichus            |
| Anaerofustis stercorihominis      |
| Anaerosalibacter bizertensis      |
| Anaerostipes caccae               |
| Anaerotignum sp.                  |
| Anaerotruncus colihominis         |
| Atopobiaceae bacterium            |
| Atopostipes suicloacalis          |
| Bacillus cereus                   |
| Bacillus licheniformis            |
| Bacteroides acidifaciens          |
| Bacteroides caccae                |
| Bacteroides caecimuris            |
| "Bacteroides dorei                |
| Bacteroides faecichinchillae      |
| Bacteroides ovatus                |
| Bacteroides sartorii              |
| Bacteroides stercorisoris         |
| Bacteroides thetaiotaomicron      |
| Bacteroides uniformis             |
| Bacteroides vulgatus              |
| Bacteroides xylanisolvens         |
| Bacteroides nordii                |
| Bifidobacterium pseudolongum      |
| Blautia coccoides                 |
| Blautia hominis                   |
| Blautia producta                  |
| Blautia pseudococcoides           |
| Brachybacterium paraconglomeratum |
| Brevibacterium linens             |
| Butyricimonas sp.                 |
| Citrobacter amalonaticus          |
| Clostridiales bacterium           |
| Clostridioides difficile          |
| Clostridium botulinum             |
| Clostridium cocleatum             |
| Clostridium fusiformis            |
| Clostridium innocuum              |
| Clostridium perfringens           |
| Clostridium porci                 |
| Clostridium ramosum               |

| 种                             |
|-------------------------------|
| Clostridium sp.               |
| Clostridium sporogenes        |
| Colidextribacter sp.          |
| Corynebacterium casei         |
| Corynebacterium glyciniphilum |
| Dubosiella newyorkensis       |
| Eggerthella sp.               |
| Eisenbergiella sp.            |
| Emergencia timonensis         |
| Enterobacter ludwigii         |
| Enterobacter mori             |
| Enterobacter sichuanensis     |
| Enterocloster aldenensis      |
| Enterococcus avium            |
| Enterococcus casseliflavus    |
| Enterococcus faecalis         |
| Enterococcus faecium          |
| Enterococcus gallinarum       |
| Enterococcus hirae            |
| Enterococcus ratti            |
| Erysipelotrichaceae bacterium |
| Escherichia coli              |
| Eubacteriaceae bacterium      |
| Faecalibaculum rodentium      |
| Faecalicatena contorta        |
| Faecalicatena orotica         |
| Flavonifractor plautii        |
| Flintibacter butyricus        |
| Guopingia tenuis              |
| Heminiphilus faecis           |
| Ihubacter sp.                 |
| Ileibacterium valens          |
| Intestinimonas sp.            |
| Jeotgalicoccus nanhaiensis    |
| Klebsiella michiganensis      |
| Lachnospiraceae bacterium     |
| Lacrimispora celerecrescens   |
| Lactobacillus animalis        |
| Lactobacillus caviae          |
| Lactobacillus faecis          |
| Lactobacillus intestinalis    |
| Lactobacillus johnsonii       |
| Lactobacillus murinus         |
| Lactobacillus reuteri         |
| Lactobacillus taiwanensis     |
| Lactobacillus vaginalis       |
| Lactococcus formosensis       |
| Lactococcus garvieae          |

| 种                                |
|----------------------------------|
| Lactococcus lactis               |
| Lactococcus taiwanensis          |
| Longibaculum muris               |
| Marvinbryantia sp.               |
| Muribaculum intestinale          |
| Murimonas sp.                    |
| Neptuniibacter sp.               |
| Oscillibacter sp.                |
| Oscillospiraceae bacterium       |
| PAC001059_s                      |
| PAC001361_s                      |
| PAC001601-s                      |
| PAC001775-S                      |
| PAC001809_s                      |
| PAC002348_s                      |
| PAC002470_s                      |
| Parabacteroides distasonis       |
| Parabacteroides goldsteinii      |
| Parabacteroides johnsonii        |
| Parabacteroides merdae           |
| Paraclostridium bifermentans     |
| Parasutterella excrementihominis |
| Parasutterella sp.               |
| Phoceia massiliensis             |
| Proteus mirabilis                |
| Proteus penneri                  |
| Proteus vulgaris                 |
| Robinsoniella sp.                |
| Roseburia sp.                    |
| Ruminococcus sp.                 |
| Schaedlerella arabinosiphila     |
| Staphylococcus arlettae          |
| Staphylococcus capitis           |
| Staphylococcus cohnii            |
| Staphylococcus epidermidis       |
| Staphylococcus equorum           |
| Staphylococcus hominis           |
| Staphylococcus lentus            |
| Staphylococcus nepalensis        |
| Staphylococcus saprophyticus     |
| Staphylococcus sciuri            |
| Staphylococcus xylosus           |
| Streptococcus alactolyticus      |
| Streptococcus danieliae          |
| Streptococcus ferus              |
| Streptococcus hyointestinalis    |
| Streptococcus merionis           |
| Tissierella praeacuta            |
| Turicimonas muris                |

创新模型 无限可能

股票简称:药康生物 科创板代码:688046



集萃药康  
GemPharmatech

400-9660890

[cn.gempharmatech.com](http://cn.gempharmatech.com)

[services@gempharmatech.com](mailto:services@gempharmatech.com)

南京江北新区学府路12号



扫一扫 关注我们