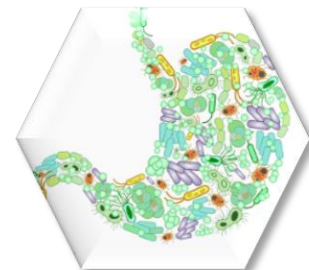
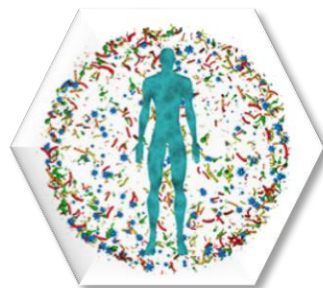


图腾益星

为星星的孩子而闪耀

图腾生命自闭症谱系障碍
营养微生态干预方案



关于图腾

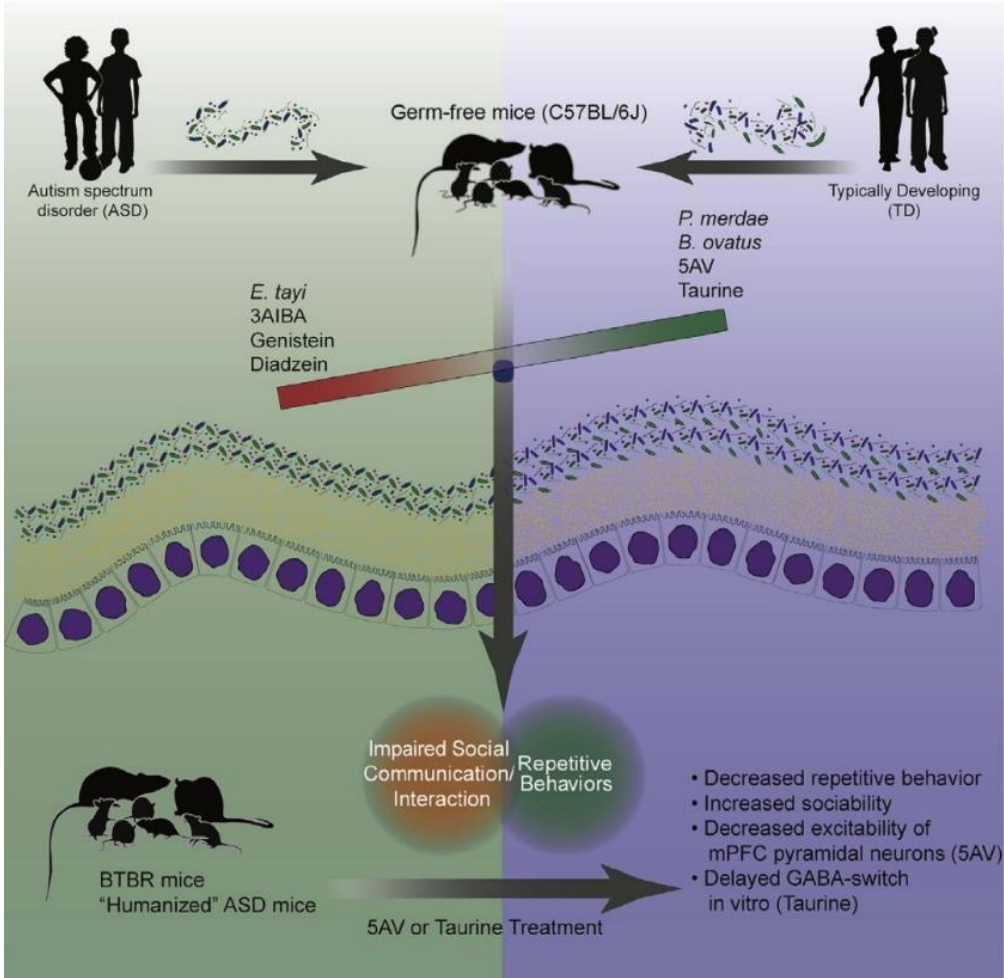


图腾生命是中国微生物学家和免疫医学家为攻克人类免疫难题而创立的二代菌（NGP）及微生态制剂原研企业，在肠道微生物及合成生物技术研发领域深耕四十余年，并一直走在帮用户改变临床终局的应用最前沿。公司拥有多项世界级发明专利，及有显著临床功效获批上市的二代菌株；相关产品以图腾益生品牌上市二十余年来，已陪伴三百多万用户见证奇迹、战胜命运。

如今，图腾生命正携手更多诊疗研究及服务机构，在肿瘤康复与辅助治疗、中枢神经系统（神经发育障碍、神经退行性病变）、代谢系统与慢病管理等领域，以革命性的微生态产品及服务，为促进人类免疫事业而持续奉献。

- 沈阳图腾
 - 沈阳新图腾生物工程有限公司
- 大连图腾
 - 大连图腾生命科技发展有限公司
 - 大连图腾生物工程有限公司
- 广州图腾
 - 广州图腾生命科学有限公司
 - 广州图腾生命医学研究有限公司

新曙光：肠菌成为ASD干预的热门靶点



2019年5月30日,《Cell》杂志发表了加州理工大学Gil Sharon等人的研究报道,自闭症儿童的肠道菌群可引发小鼠自闭症。研究者选取有自闭症和没有自闭症的儿童粪便,移植到无菌的小鼠体内,并对小鼠的下一代进行刻板行为和社交活动评估,得出结论:**移植了自闭症儿童粪便的小鼠后代,出现了自闭症的特征。移植自闭症患者的肠道菌群足以诱发无菌小鼠的自闭症行为**

CELL: 脆弱拟杆菌可改善ASD相关交流、刻板、焦虑和感觉运动行为缺陷



NIH Public Access

Author Manuscript

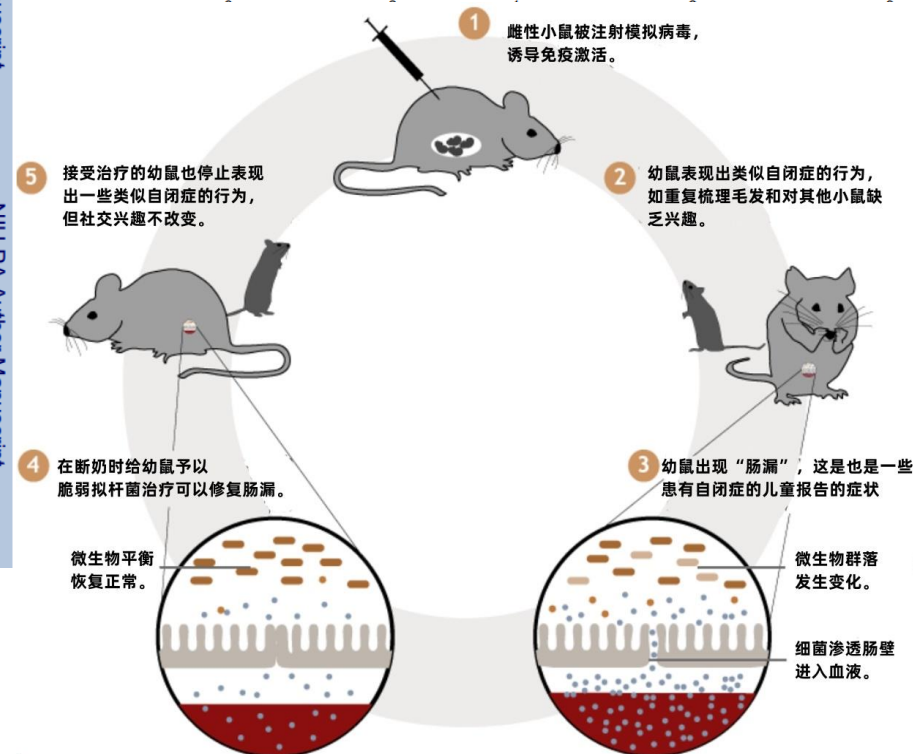
Cell. Author manuscript; available in PMC 2014 December 19.

Published in final edited form as:

Cell. 2013 December 19; 155(7): 1451–1463. doi:10.1016/j.cell.2013.11.024.

The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism

Elaine Y. Hsiao^{1,2,*}, Sara W. McBride¹, Sophia Hsien¹, Gil Sharon¹, Embriette R. Hyde³,



2013年《Cell》杂志发表了加州理工大学Sarkis K. Mazmanian等人的研究报道，通过口服人类共生菌脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 治疗MIA后代，可以纠正肠道通透性，改变微生物组成，并改善与ASD相关的交流、刻板、类似焦虑和感觉运动行为的缺陷。MIA后代显示出改变的血清代谢组学特征，而*B. fragilis*调节了几种代谢物的水平。用一种因MIA增加且被*B. fragilis*恢复的代谢物治疗未经处理的小鼠会引起行为异常，表明肠道细菌对宿主代谢组的影响可能影响行为。

这些发现证实了ASD中的肠-微生物群-脑连接，并确定了一个有极大潜力的单菌疗法，用于治疗自闭症的GI和行为症状。

CELL: 寻找能有效治疗自闭症和其他神经发育障碍的益生菌

Cell

Leading Edge
Previews

Toward Effective Probiotics for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders

Jack A. Gilbert,^{1,2} Rosa Krajmalnik-Brown,^{3,4} Dorota L. Porazinska,⁵ Sophie J. Weiss,⁵ and Rob Knight^{5,6,*}

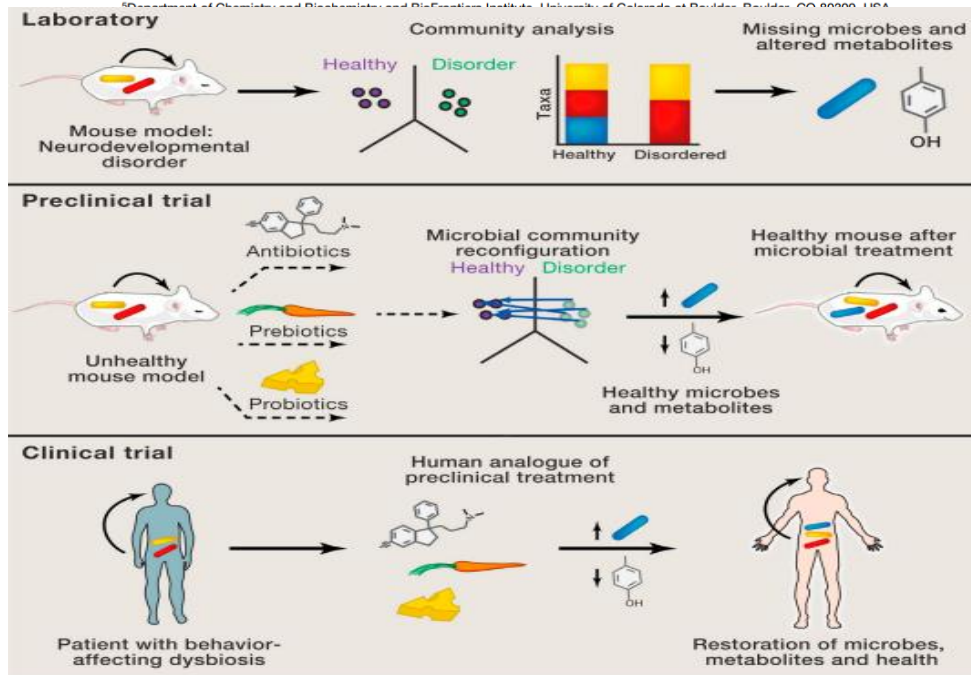
¹Institute for Genomic and Systems Biology, Argonne National Laboratory, 9700 South Cass Avenue, Argonne, IL 60439, USA

²Department of Ecology and Evolution, University of Chicago, 5640 South Ellis Avenue, Chicago, IL 60637, USA

³Svette Center for Environmental Biotechnology Biodesign Institute at Arizona State University, 1001 South McAllister Avenue, Tempe, AZ 85287-5701, USA

⁴School of Sustainable Engineering and the Built Environment, Arizona State University, Tempe, AZ 85287-5701, USA

⁵Department of Microbiology and Immunology, University of Colorado Boulder, Boulder, CO 80509, USA



Rob Knight及其同事在小鼠模型中将肠道微生物与自闭症谱系障碍 (ASD) 联系起来。他们表明 ASD 症状是由微生物组成和结构的变化以及相关的代谢产物触发的, 但是通过脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 可以缓解症状。因此, *B. Fragilis* 可能为神经发育障碍提供全新的治疗策略。这项开创性的研究提供了一些关于 MIA 对肠道完整性影响的首次决定性证据, 这是通过施用特定益生菌可以逆转的。

特定的微生物代谢产物, 如 4-乙基苯磺酸 (4EPS) 和吲哚丙酮酸, 可能与 ASD 的行为异常有关。通过脆弱拟杆菌可以调节这些代谢产物的水平, 从而可能对 ASD 症状产生积极影响。

粪菌移植 (FMT) 也可有效改善孤独症



首页 > 期刊导航 > 中国微生态学杂志 > 2017年3期 > 粪微生物制品移植治疗孤独症病例报道

DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201703014

粪微生物制品移植治疗孤独症病例报道



赵会君¹ 彭丽华¹ 任荣荣¹ 王晓琳² 贾天军² 邹丽萍³ 杨云生¹

1.解放军总医院消化科,北京,100853; 2.解放军总医院麻醉科,北京,100853; 3.解放军总医院小儿

Clinical Trial > Microbiome. 2017 Jan 23;5(1):10. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7.

Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study

Case Reports > Front Psychiatry. 2023 Aug 17;14:1219104. doi: 10.3389/fpsy.2023.1219104.

eCollection 2023.

Fecal microbiota transplantation in a child with severe ASD comorbidities of gastrointestinal dysfunctions—a case report

治疗前患儿ABC量表评分为112分,CARS量表积分为38分;治疗后8周,ABC量表评分降低至76分,CARS量表积分降低至32分,积分改善非常显著.语言、沟通、感觉、运动、自我照顾的各项能力整体提高,同时患儿在睡眠障碍、胃肠道症状、情绪方面有明显改善,尤其是胃肠道症状(呃逆)显著缓解

使用较高的初始剂量进行延长的粪便微生物群移植 (FMT), 随后每天使用较低的维持剂量, 持续 7-8 周。结果: 胃肠道症状减少了约 80%, 包括便秘、腹泻、消化不良和腹痛症状显著改善, 自闭症谱系障碍行为显著改善。

经过五轮FMT后, ASD的临床核心症状和胃肠道 (GI) 症状显著改变

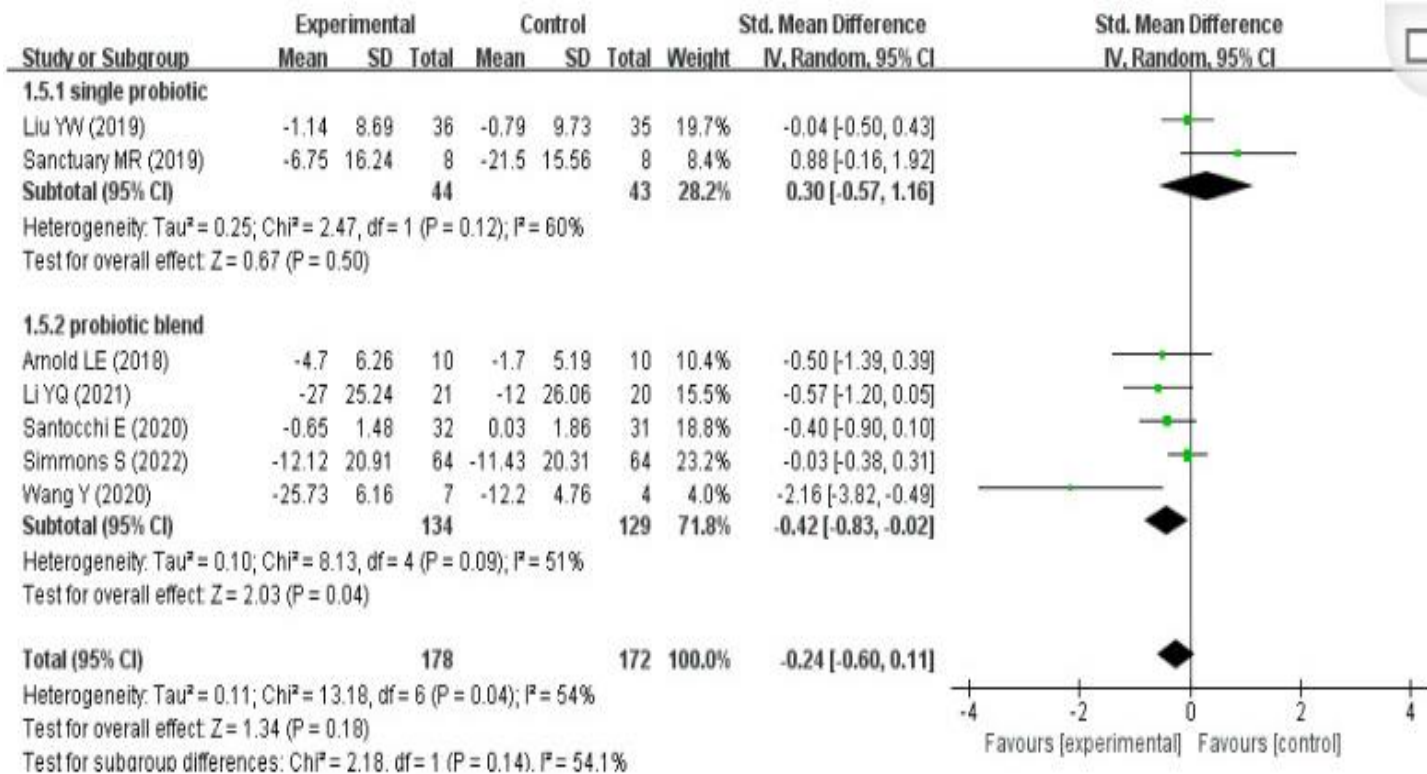
存在问题: 非标化、价格高, 操作复杂, 不能持续

混合益生菌治疗孤独症也取得了阳性结果

Review > Nutrients. 2023 Mar 15;15(6):1415. doi: 10.3390/nu15061415.

Effects of Probiotics on Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials

Xiao He¹, Wenxi Liu¹, Fengrao Tang¹, Xin Chen², Guirong Song¹



单一菌株未见疗效，
混合菌株有效，包括
长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠
球菌、植物乳杆菌、嗜热链球菌、
短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、副
干酪乳杆菌、德氏乳杆菌、保加
利亚乳杆菌、副干酪乳杆菌、
乳双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、发
酵乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、乳双
歧杆菌、干酪乳杆菌、瑞士乳杆
菌、罗伊氏乳杆菌

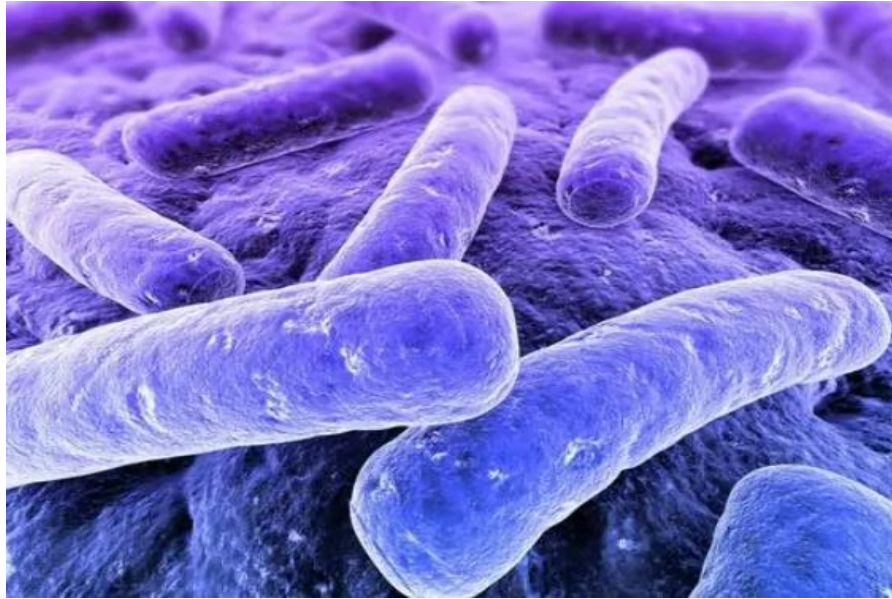
图腾益星：为星星的孩子而闪耀



图腾益生液（脆弱拟杆菌BF839、牛乳、水、蛋白粉、果葡糖浆、氯化钠），鼠李糖乳杆菌TT628，朱红硫磺菌TTY5997，乳酸乳球菌亚种AD-839，罗伊氏杆菌JYLB-54，嗜热链球菌JYST-36，发酵乳杆菌JYLF-10，凝结芽孢杆菌TYBC-66，瑞士乳杆菌LH-90，植物乳杆菌JYLP-66，唾液乳杆菌JYLS-55，，低聚果糖，蓝莓粉，油莎豆粉，乳酸镁，葡萄糖酸锌，葡萄糖酸亚铁，维生素B6。

BF839 + “轻” 菌群移植 + 可吸收的大剂量营养素!

BF839：全世界唯一获批上市的脆弱拟杆菌



脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) BF839是1983年9月张季阶教授从健康婴儿体内分离出的一株革兰氏阴性短杆菌。

BF839是人体的肠道源生菌，为非产毒型脆弱拟杆菌，经毒理药理试验证明无毒副作用，以发现时间命名为“脆弱拟杆菌BF839”。

国家专利：1995年申报国家专利，目前已有免疫专利

新资源食品：1997年图腾益生液（脆弱拟杆菌BF839液体微生态制剂）获批新资源食品批号

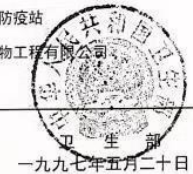
二代益生菌：国内唯一上市的二代益生菌，BF839是世界第三大菌属下的二代功能性菌株



发明名称：脆弱拟杆菌839在制备治疗或辅助治疗免疫相关疾病的药物中的应用

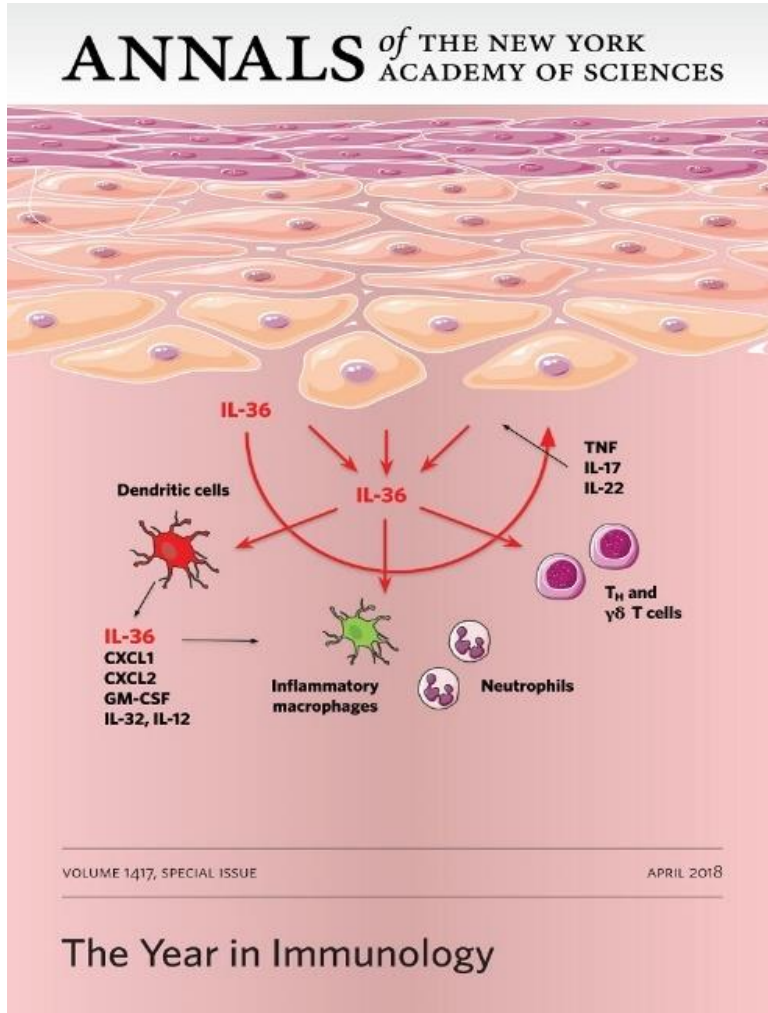
专利号：ZL 202010982585.7

中华人民共和国卫生部 新资源食品卫生审查批文 卫新食准字[1997]第07号	
产品名称	图腾益生液
试生产批号	卫新食试字(94)第48号
申报单位	名称：大连图腾生物工程有限公司
	地址：大连市中山区 116001
审查意见	经审查，该产品符合新资源食品卫生管理办法，试产期间该产品的试产经营情况良好。同意将该产品转为正式生产。 产品不得进行疗效或功能宣传。
主送单位	辽宁省卫生厅
抄送单位	卫生部食品卫生监督检验所 辽宁省卫生防疫站 大连图腾生物工程有限公司



新资源食品卫生审查批文

模范共生菌：脆弱拟杆菌



PSA的特性与作用

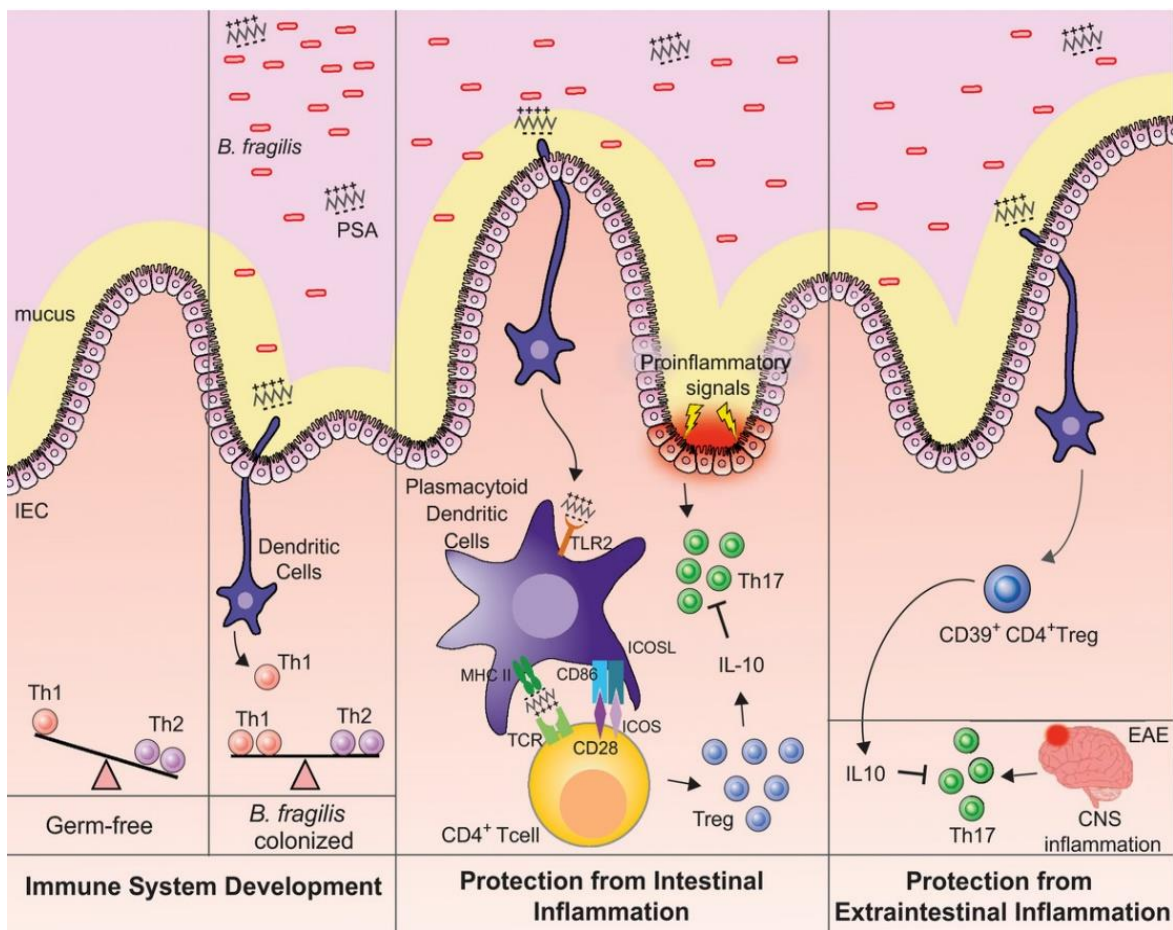
脆弱拟杆菌的多糖A（PSA）是共生分子的典型例子，它可以调节健康和疾病中的宿主免疫系统；

这种两性离子多糖对哺乳动物免疫系统的发育以及对产生IL-10的CD4 + T细胞的激活具有关键影响；

因此，PSA在实验性自身免疫，炎症和传染病方面赋予宿主好处

来自《Finding a needle in a haystack: Bacteroides fragilis polysaccharide A as the archetypical symbiosis factor》（《大海捞针：脆弱拟杆菌多糖A作为一种典型的共生因子》）

脆弱拟杆菌的免疫调节机制



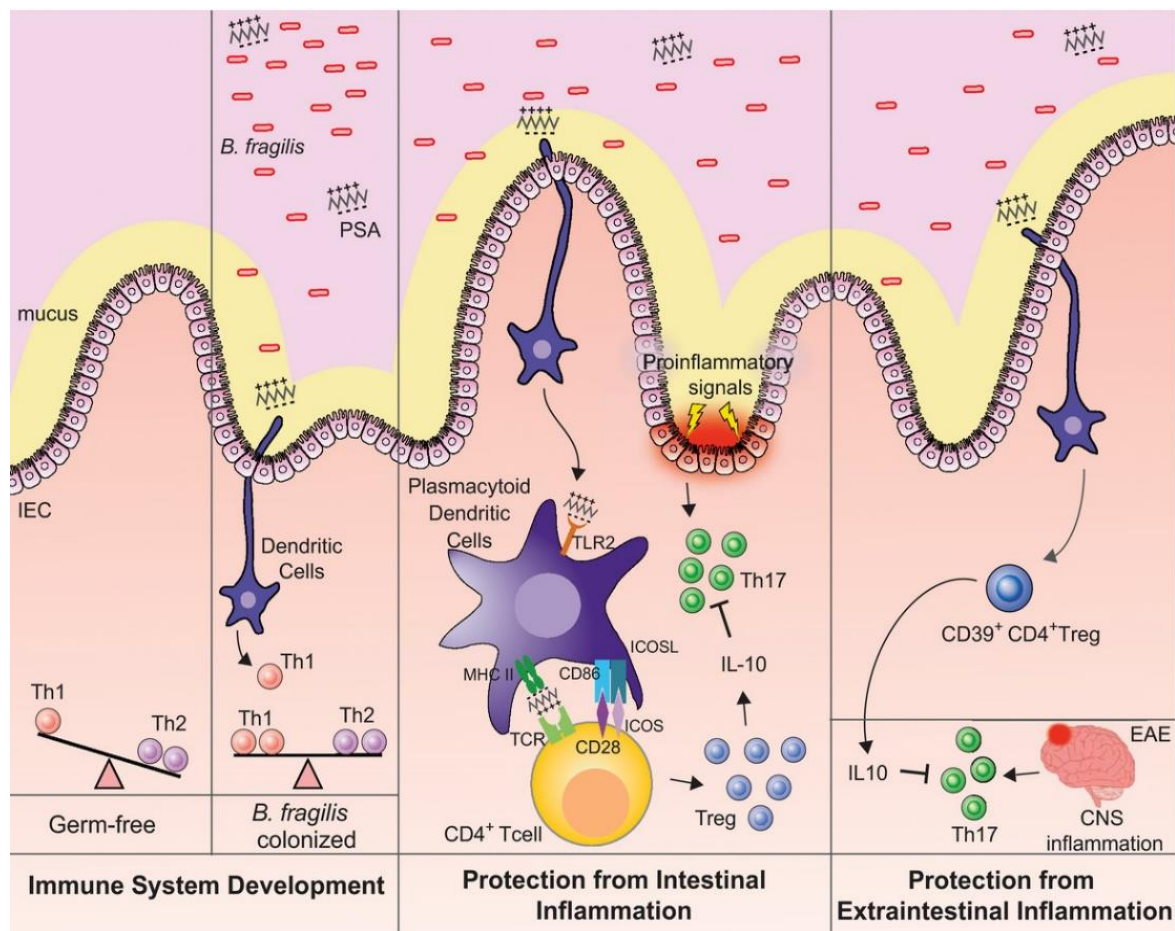
PSA调节稳态和免疫系统发育:

B. fragilis PSA (脆弱拟杆菌多糖A) 是第一个公认的共生因子, 对于介导免疫系统的发育并逆转无菌动物状态, 细胞和功能缺陷, 发挥了重要作用。在无菌条件下培养的无菌小鼠有很多免疫缺陷, 容易患有感染或者多种疾病。而这种生理缺陷, 通过脆弱拟杆菌定殖后, 可以纠正TH1/TH2细胞因子的不平衡状态。此外, 用纯化的PSA对无菌动物进行腹膜内治疗可以使T细胞扩增至常规小鼠中存在的水平。这也同时表明, PSA是诱导宿主免疫系统发育所必需的, 并强烈支持脆弱拟杆菌与其哺乳动物宿主之间共生关系的假设。

脆弱拟杆菌的免疫调节机制

PSA在肠道中的免疫调节 研究发现，PSA通过建立适当的TH1/TH2平衡后，可以促进肠道的稳态和免疫系统发育，从而与宿主建立有益的关系。此外，PSA的介导保护涉及IL-10（白介素-10，抗炎因子）和IL-17（白介素-17，促炎因子）的抑制。PSA通过浆泡样树突细胞的特殊抗原呈现机制，激活调节性T细胞。

PSA在肠外疾病中的作用 在实验性自身免疫性脑脊髓炎（EAE）（多发性硬化的动物模型）的研究中，已经在肠-脑轴中观察到脆弱拟杆菌和PSA的最远--肠外免疫调节作用。当抗生素处理的小鼠用野生型WT *B. fragilis*重新定殖时，它们被保护免受EAE。同时研究结果表明，如在肠炎症中，PSA在脱髓鞘自身免疫疾病EAE中的免疫保护作用，需要Treg（调节性T细胞）共同参与。调节性T细胞分泌IL-10（白介素10），可以限制病理性炎症反应，保护肠道和远端组织器官（例如大脑）。从肠-脑轴的角度来看，PSA能够增强肠道初级传入神经元兴奋性，维持正常的肠道生理功能，同时有助于保护大脑的机能。



脆弱拟杆菌BF839基础试验

张季阶教授

• 216 •

宁夏医学杂志 1991年第13卷第4期

一株无毒脆弱拟杆菌的分离鉴定

张季阶* 于丽娟 徐灵芝 王文玉 张洪经 潘志华 张洪正
指导者: 刘秉阳 陈廷祚

脆弱拟杆菌是一群与人类健康密切相关的革兰氏阴性无芽胞的厌氧细菌, 是肠道菌群中数量最多的一类, 该菌群的数量可以作为儿童健康的指标^[1,2]。但是, 近年在某些

试验结果

一、培养特性: Bd培养基平板上生长

1991年《一株无毒脆弱拟杆菌的分离鉴定》

1983年9月从健康幼儿粪便中分离的BF839菌株, 经形态学, 培养特性, 生化学试验, 代谢未产物分析, DNA的G+Cmol%测定和小鼠; 大鼠以及狗的毒力试验等证明是一株**无毒的脆弱拟杆菌**

中国生物制品学杂志 1995年第8卷第2期

• 63 •

脆弱拟杆菌 (BF839) 菌液的临床应用研究*

张季阶 张洪梅 张翼 张洪桂 毕邻 张秀晨 张洪正
(大连图腾生物工程研究所, 大连 116013)
徐桂兰 徐灵芝
(大连市西岗区卫生防疫站)

提 要 作者从儿童粪便中分离出一株无毒无遗传毒性的菌株, 定名为BF839。临床观察表明该菌液有调整菌群、抑制肠道致病菌生长、增强免疫、促进儿童生长发育、防治肠道和呼吸道疾病、增加食欲、充沛精力、改善睡眠等作用。

关键词 BF839 菌液 无毒株 增强免疫

1995年《脆弱拟杆菌 (BF839) 菌液的临床应用研究》

BF839菌株自发现以来, 通过大量的基础试验和人体观察证实无论在功能、应用范围和对外界抵抗力方面都优于目前普遍采用的上述有益细菌, 用它制成“图腾益生液”现已大批量投入市场, 群众反映良好。

脆弱拟杆菌BF839干预孤独症小鼠 (1)

中华神经医学杂志2022年4月第21卷第4期 Chin J Neuromed, April 2022, Vol.21, No.4

· 341 ·

· 基础研究 ·

脆弱拟杆菌BF839可改善Fmr1 KO小鼠的学习记忆能力及社交新奇偏好能力

林楚楚¹ 曾婷¹ 林键泓² 肖枫² 段现来³ 陈盛强² 邓宇虹¹

¹广州医科大学附属第二医院临床营养科, 广州 510260; ²广州医科大学卫生管理学院, 广州 511483; ³长沙市第三医院神经内科, 长沙 410015

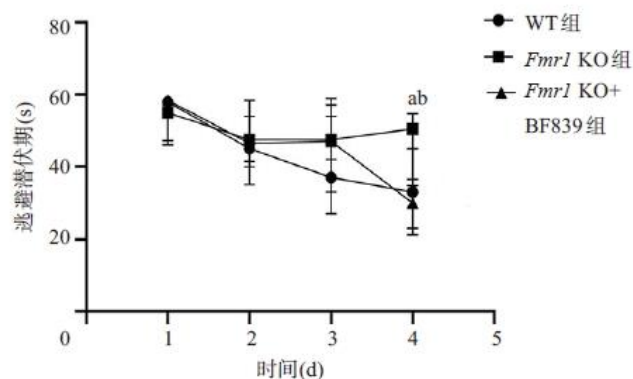
通信作者: 邓宇虹, Email: 1376708863@qq.com

表2 三箱社交实验第二阶段中3组小鼠与熟悉小鼠、陌生小鼠接触次数、接触时间的比较[M(Q₁, Q₃)]

Tab.2 Comparison of number and times of contacts with familiar mice and unfamiliar mice among the 3 groups at the second stage of Three-chamber Social Interaction Test (M[Q₁, Q₃])

组别	N1(次)	N3(次)	T1(s)	T3(s)
WT组(n=11)	7.00(4.00, 8.00)	7.00(4.00, 17.00)	150.40(43.30, 305.50)	142.00(65.00, 171.60)
Fmr1 KO组(n=12)	6.00(3.00, 9.00)	5.50(0.50, 12.75)	14.70(6.40, 161.85) ^a	9.50(0.50, 41.95) ^a
Fmr1 KO+BF839组(n=14)	5.00(3.00, 6.00)	23.00(16.00, 36.00) ^{ab}	23.40(18.80, 27.40) ^a	69.60(50.40, 98.40) ^b
H值	0.075	19.069	6.892	12.902
P值	0.963	0.000	0.032	0.002

因该实验中每只小鼠只能测试1次,不能重复测试,软件在进行轨迹跟踪时产生了很多干扰波段,不能准确获取数据,分别导致Fmr1 KO组3只小鼠和Fmr1 KO+BF839组1只小鼠数据缺失;N1:与熟悉小鼠接触次数;N3:与陌生小鼠接触次数;T1:与熟悉小鼠接触时间;T3:与陌生小鼠接触时间;与WT组比较,^aP<0.05;与Fmr1 KO组比较,^bP<0.05



与WT组比较,^aP<0.05;与Fmr1 KO+BF839组比较,^bP<0.05

Fmr1:脆性X智力低下基因1;KO:基因敲除;WT:野生型

图2 3组小鼠间各时间点的逃避潜伏期比较

邓宇虹教授

断乳后3周龄Fmr1 KO小鼠,
饮用BF839菌液干预4周

2022年发表《脆弱拟杆菌BF839可改善Fmr1 KO小鼠的学习记忆能力及社交新奇偏好能力》

试验目的: 是观察脆弱拟杆菌 BF839干预对脆性X智力低下基因1(Fmr1)敲除(Fmr1 KO)小鼠学习记忆能力及社交新奇偏好能力的影响。

结论: BF839早期干预能明显提高Fmr1 KO小鼠的学习记忆能力及社交新奇偏好能力, 甚至使Fmr1 KO小鼠恢复至正常水平, 提示BF839有可能成为治疗脆性X综合征及孤独症的新工具

脆弱拟杆菌BF839干预孤独症小鼠 (2)

· 新技

脆弱拟杆菌 BF839可改善Fmr1 KO小鼠 在不同环境下的焦虑和多动行为

曾婷¹ 林楚慧¹ 邓宇虹¹ 林键泓² 肖枫² 高鹤睿² 陈盛强²

¹广州医科大学附属第二医院临床营养科, 广州 510260; ²广州医科大学卫生管理学院应用心理学系, 广州 511436

通信作者: 陈盛强, Email: chenshengq66@163.com

【摘要】目的 观察脆弱拟杆菌BF839能否改善脆性X智力低下基因1(Fmr1)敲除(Fmr1 KO)小鼠的焦虑和多动症状。**方法** 将30只FVB系Fmr1 KO小鼠(3周龄)按随机数字表法分为Fmr1 KO组($n=15$)和Fmr1 KO+BF839组($n=15$), Fmr1 KO组小鼠每天自由饮用高压灭菌自来水, Fmr1 KO+BF839组小鼠每天自由饮用BF839菌液(10 ml/d), 另有11只野生型(WT)小鼠作为对照组(WT组), 每天自由饮用高压灭菌自来水。干预4周后, 采用旷场实验观察小鼠行动的总路程, 以及在中央和周围的停留时间; 采用高架十字迷宫实验观察各组小鼠进入开放臂和封闭臂的时间和次数, 观察小鼠在不同环境下的焦虑和多动行为。**结果** 在旷场实验中, Fmr1KO+BF839组小鼠的总路程低于Fmr1KO组小鼠, 但两组均高于WT组小鼠[(8613.57 ± 1379.13) cm 比 (9852.19 ± 1994.97) cm 比 (4335.07 ± 1332.97) cm, 均 $P < 0.05$]。Fmr1KO+BF839组小鼠的中央停留时间高于Fmr1KO组小鼠和WT组小鼠[$30.60(22.20, 38.50)$ s 比 $12.60(5.60, 27.10)$ s, $7.40(5.40, 14.20)$ s, 均 $P < 0.05$] , 而Fmr1KO组小鼠的中央停留时间与WT组差异无统计学意义($P=0.396$)。Fmr1KO+BF839组小鼠的周边停留时间低于Fmr1KO组小鼠[$269.20(261.30, 277.60)$ s 比 $292.01(285.60, 293.40)$ s, $P < 0.05$] , 而两组小鼠的周边停留时间均与WT组[$279.50(263.40, 288.90)$ s] 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。在高架十字迷宫实验中, Fmr1KO+BF839组小鼠的开放臂次数比例低于Fmr1KO组小鼠[$31.03(26.47, 40.00)$ % 比 $48.08(42.86, 55.26)$ % , $P=0.002$] , 而与WT组小鼠开放臂次数比例[$22.00(18.00, 40.00)$ %] 差异无统计学意义($P=1.000$) , 但Fmr1KO组小鼠开放臂次数比例却高于WT组($P=0.001$)。Fmr1KO+BF839组小鼠的开放臂的时间比例低于Fmr1KO组小鼠[$24.24(12.16, 38.82)$ % 比 $48.62(34.85, 70.77)$ % , $P=0.020$] , 与WT组[$11.00(3.00, 34.00)$ %] 差异无统计学意义($P=0.953$) , 而Fmr1KO组小鼠的开放臂的时间比例高于WT组小鼠($P=0.001$)。Fmr1KO+BF839组小鼠的进入臂总次数与Fmr1KO组小鼠差异无统计学意义($P=0.921$) , 但两组均高于WT组小鼠[$41.00(30.00, 58.00)$ 次, $40.00(34.00, 48.00)$ 次 比 $24.00(20.00, 28.00)$ 次, 均 $P < 0.05$]。**结论** 对Fmr1 KO组小鼠早期使用BF839干预, 能恢复小鼠在安全环境下的焦虑行为, 以及压力下的正常焦虑反应(抗焦虑样行为), 对安全环境下的多动行为也有轻度改善作用, 提示BF839有潜力治疗脆性X综合征。

结果: BF839显著增加了Fmr1 KO小鼠的中央停留时间 ($p=0.000$) , 甚至显著高于WT组小鼠 ($p=0.035$) ; BF839显著降低了Fmr1 KO小鼠的总路程 ($p=0.043$) 。BF839显著降低了Fmr1 KO小鼠的开放臂次数比例和时间比例 ($p=0.002$, $p=0.020$) ; 甚至高于WT鼠但无显著性差异 [$p=1.000$, $p=0.953$] ; BF839对Fmr1 KO组小鼠进入臂的总次数无明显影响($p=0.921$)

结论: 对Fmr1 KO组小鼠早期使用BF839干预, 能恢复小鼠在安全环境下的焦虑行为, 以及压力下的正常焦虑反应(抗焦虑样行为), 对安全环境下的多动行为也有轻度改善作用, 提示BF839有潜力治疗脆性X综合征

BF839可显著改善ASD儿童异常行为及胃肠道症状， 其是反映刻板行为的运动能力



脆弱拟杆菌 BF839 治疗儿童孤独症谱系障碍的有效性、安全性研究：一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验。

林楚楚¹，曾婷¹，陆翠薇²，李德阳^{2,3}，刘忆瑛⁴，黎冰梅^{5,6}，陈盛强²，邓宇虹^{1,5,6}。

结论： BF839可显著改善ASD儿童的异常行为及胃肠道症状，尤其是反映刻板行为的运动能力，安全性高。小于4岁可能是益生菌干预有效的窗口期。

表1: CARS总分≥30分的ASD儿童两组干预16周后量表改善评分比较

Scale	Baseline		Difference from baseline after 16 weeks of treatment		P value
	Placebo group (n=19)	BF839group (n=15)	Placebo group (n=19)	BF839group (n=14)	
ABC Total Score	58.63±4.33	65.27±5.78	-5.05±16.58	-19.71±24.12*	0.047
Sensory	11.05±1.01	12.00±1.27	0.21±4.26	-1.29±8.20	0.500
Relating	12.47±1.24	14.33±1.46	-1.21±4.22	-3.79±6.96	0.234
Body and object use	7.42±1.39	12.13±2.63	-0.32±5.88	-5.71±8.26*	0.034
Language	15.58±1.30	15.87±1.54	-0.84±6.75	-4.57±7.03	0.134
Social and self help	12.10±1.09	11.67±1.77	-0.47±5.74	-3.14±5.70	0.195
CARS Score	35.58±0.98	38.40±1.39	-2.11±3.70	-5.57±5.79*	0.044
GSRs Score	23.00(20.00,24.00)	22.00(20.00,31.00)	2.00(-3.00,3.00)	-3.50(-7.13,-1.25)*	0.014

表2: 4岁以下的ASD儿童中两组干预16周后量表改善评分比较

Scale	Baseline		Difference from baseline after 16 weeks of treatment		P value
	Placebo group (n=12)	BF839 group (n=14)	Placebo group (n=12)	BF839 group (n=13)	
ABC Total Score	51.42±5.55	54.50±7.23	-6.42±15.96	-20.23±23.92	0.106
Sensory	10.50±1.61	10.29±1.53	-0.25±4.88	-2.08±6.63	0.444
Relating	11.83±1.82	11.00±1.80	-1.58±2.84	-2.85±7.46	0.588
Body and object use	4.42±1.35	9.36±1.96	1.50±3.87	-4.85±4.60*	0.001
Language	13.92±2.07	14.36±1.86	-2.83±7.51	-5.31±7.35	0.415
Social and self help	10.75±1.16	10.21±1.66	-0.083±5.65	-3.00±5.93	0.221
CARS Score	33.33±2.31	32.07±2.11	-2.67±2.99	-5.23±6.47	0.223
GSRs Score	22.50(19.25,24.00)	21.50(18.75,28.00)	0.00(-4.00,3.00)	-2.00(-5.50,1.00)	0.155

表3: 4岁及以上的ASD儿童中两组干预16周后量表改善评分比较

Scale	Baseline		Difference from baseline after 16 weeks of treatment		P value
	Placebo group (n=18)	BF839group (n=16)	Placebo group (n=17)	BF839group (n=15)	
ABC Total Score	52.61±6.03	52.31±4.56	-8.88±14.93	-11.27±11.74	0.623
Sensory	8.94±1.39	9.44±0.98	0.76±3.47	0.53±7.51	0.914
Relating	11.33±1.30	10.50±1.33	-1.76±5.18	-0.47±4.52	0.459
Body and object use	7.00±1.66	8.44±2.44	-1.94±5.25	-4.53±7.62	0.267
Language	14.67±1.54	13.00±1.33	-2.12±5.15	-2.60±4.50	0.781
Social and self help	10.67±1.35	11.00±1.47	-2.18±4.85	-2.20±3.08	0.987
CARS Score	31.11±2.06	32.59±1.85	-2.12±3.89	-3.43±3.87	0.346
GSRs Score	22.50(19.75,26.25)	21.50(19.00,25.25)	-1.00(-3.50,3.50)	-3.00(-5.00,3.00)	0.352

鼠李糖乳杆菌TT628：神经递质调节



鼠李乳糖杆菌功效：抗过敏¹、
抗腹泻、改善喂养困难、免疫不
佳、生长发育迟缓、调节GABA

鼠李糖乳杆菌是国家批准的15种益生菌菌株之一。TT628是我公司自主研发的菌株，菌株保藏号：CGMCC 21611

我公司最开始在獐宝（幼獐吮吸母獐奶后在胃内凝结的奶块，属于传统中药材，用于治疗儿童厌食、发育不良、催奶，增强免疫力、御寒、延年益寿）内分离出了鼠李糖乳杆菌，后来在健康婴儿的肠道也分离出了高度相似的菌株，最终命名为鼠李糖乳杆菌TT628。

1. Kalliomäki M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2001;357(9262):1076-1079.

朱红硫磺菌TTYS997



硫磺菌，《本草纲目》称此菌为“黄芝”，主治“心腹五邪”，脾气、安神，，土家族用以治疗结肠炎、风湿和类风湿关节炎已有千年历史¹。在国外民间被广泛用于热病、咳嗽、胃癌和风湿²其中的主要活性成分齿孔酸，是经过特殊工艺多年培育菌丝体提取，可以抑制炎症因子过度分泌、具有强大的抗炎能力、平衡机体免疫、改善微循环，常被用于抑制神经系统炎症。

1. 1980年辽宁省海城市农委果树场场长张久洲偶然发现了朱红硫磺菌。张场长连续食用一周，竟然惊奇的发现自己已患两年多的肝硬化腹水及结肠炎基本全愈。
2. 1997年，经中科院山西高等真菌生物所所长，真菌领域的权威专家卜宗式教授进行研究和鉴定，命名为朱红硫磺菌TTYS-997，从80年代至今已四十余年，经卜宗式教授及医院用朱红硫磺菌治疗过的患者已不计其数，对肝胆、胃肠、前列腺、乳腺、痛风、糖尿病并发症、肿瘤放化疗后遗症及多种恶性肿瘤有明确疗效

既往朱红硫磺菌的获得以野外采集为主，人工栽培则难以量产，为此，图腾生命攻关30年，独家研发出适合硫磺菌的液体深层发酵技术，可在工厂环境中生产硫磺菌，条件可控，可明显缩短生产周期、降低生产成本，提高有效成分，形成了规模和量产。

1 卯晓岚，中国大型真菌，郑州，河南科技出版社，2000,475

2 Khatua S, Ghosh S, Acharya K. Laetiporus sulphureus (Bull.: Fr.) Murr. as Food as Medicine[J]. Biological prospects, 2017, 9(6): 1-15

朱红硫磺菌TTYS997的抗炎机制



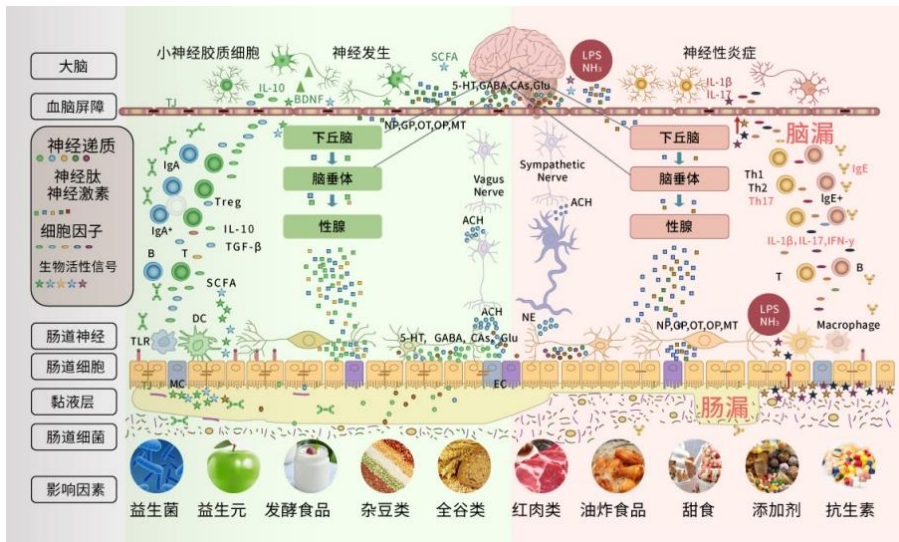
表1 本发明的菌株对大鼠血清 IL-6 与 TNF- α 水平的影响 (mean \pm SD)

组别	动物数	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组	10	21.86 \pm 9.73	28.23 \pm 15.23
模型组	10	68.72 \pm 24.09**	57.25 \pm 21.83**
整肠生 0.15g/kg 组	10	39.98 \pm 16.69##	30.89 \pm 9.55##
低剂量组	10	57.68 \pm 30.14	45.09 \pm 17.95
中剂量组	10	43.26 \pm 17.31##	36.31 \pm 13.82##
高剂量组	10	36.53 \pm 16.01##	30.11 \pm 11.47##

**P<0.01 与对照组相比; #P<0.05, ##P<0.01 与模型组相比;

本发明提供了一种朱红硫磺菌 (*Laetiporus sulphureus*) ttys-997, 其可以降低炎症反应指标 IL-6 与 TNF- α 水平, 呈剂量效应关系, 可以治疗 IL-6 与 TNF- α 通路异常相关疾病, 具有起效快, 绿色、安全、可靠的优点。

朱红硫磺菌对神经炎症的作用机制



朱红硫磺菌ttys-997抑制神经炎症

朱红硫磺菌的胞外多糖可以显著抑制LPS（脂多糖）诱导小神经胶质细胞释放促炎因子，并能减轻炎症因子表达。

1. 抑制小胶质细胞的激活

小胶质细胞介导神经炎症的发生和发展都有密切联系，感染、损伤或炎症都能引起小胶质细胞激活。朱红硫磺菌多糖可以与有害菌所必需的营养物质铁结合，进而影响有害菌的活性。同时，可以破坏有害菌的生物膜（由生物大分子组成，使有害菌的生存能力增强），在有害菌的表面形成抑菌膜，影响有害菌的新陈代谢和活性，减轻其产生LPS（脂多糖）等代谢产物的能力，减少小胶质细胞激活的可能性；

2. 抑制促炎介质的表达，减少促炎细胞因子的释放

朱红硫磺菌有多种活性成分，其中齿孔酸具有强大的抗炎能力，能够减少小胶质细胞中的促炎因子过度分泌，同时对已经产生的促炎因子抑制其表达，避免引起神经炎症；

3. 抑制脂多糖（LPS）刺激的信号通路

LPS被认为是炎症的有效触发因子，它能够诱导星形胶质细胞和小胶质细胞的活化，并产生一系列促炎因子。其中，增殖蛋白激酶信号通路通过依次磷酸化将上游信号传递至下游应答分子，LPS通过活化小胶质细胞来激活增殖蛋白激酶信号转导通路，最终导致神经元受损。而朱红硫磺菌可以通过抑制相关信号通路，来抑制LPS刺激的小胶质细胞炎症反应。

越来越多的证据表明肠道微生物在神经系统疾病发病发挥着极为重要的作用，比如有害菌的代谢产物LPS（脂多糖）进入到血液中，也会引发强烈的炎症反应，多动抽动障碍的发生与TNF- α 、IL-13、IL-15、TLR14等免疫相关的细胞因子有关，促炎因子也会进入血脑屏障促发神经系统疾病。因此，由神经胶质细胞介导的神经炎症，也是神经系统疾病发病的重要因素之一。

朱红硫磺菌对神经营养因子的保护作用



> Int J Mol Sci. 2022 Nov 6;23(21):13593. doi: 10.3390/ijms232113593.

Neurotrophic and Immunomodulatory Lanostane Triterpenoids from Wood-Inhabiting Basidiomycota

Khadija Hassan^{1,2}, Blondelle Matio Kemkuignou^{1,2}, Marco Kirchenwitz³, Kathrin Wittstein^{1,2}, Monique Rascher-Albaghdadi^{1,4}, Clara Chepkirui^{1,2}, Josphat C Matasyoh⁵, Cony Decock⁶, Reinhard W Köster⁴, Theresia E B Stradal³, Marc Stadler^{1,2}

Affiliations + expand

PMID: 36362380 PMCID: PMC9657622 DOI: 10.3390/ijms232113593

Abstract

Neurotrophins such as nerve growth factor (ngf) and brain-derived neurotrophic factor (bDNF) play important roles in the central nervous system. They are potential therapeutic drugs for the treatment of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease and Parkinson's disease. In this study, we investigated the neurotrophic properties of triterpenes isolated from fruiting bodies of *Laetiporus sulphureus* and a mycelial culture of *Antrodia* sp. MUCL 56049. The structures of the isolated compounds were elucidated based on nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy in combination with high-resolution electrospray mass spectrometry (HR-ESIMS). The secondary metabolites were tested for neurotrophin (ngf and bdnf) expression levels on human astrocytoma 1321N1 cells. Neurite outgrowth activity using rat pheochromocytoma (PC-12) cells was also determined. Twelve triterpenoids were isolated, of which several potently stimulated the expression of neurotrophic factors, namely, ngf (sulphurenic acid, 15 α -dehydroxytrametenolic acid, fomefficinic acid D, and 16 α -hydroxyeburicoic acid) and bdnf (sulphurenic acid and 15 α -dehydroxytrametenolic acid), respectively. The triterpenes also potentiated ngf-induced neurite outgrowth in PC-12 cells. This is, to the best of our knowledge, the first report on the compound class of lanostanes in direct relation to bdnf and ngf enhancement. These compounds are widespread in medicinal mushrooms; hence, they appear promising as a starting point for the development of drugs and mycopharmaceuticals to combat neurodegenerative diseases. Interestingly, they do not show any pronounced cytotoxicity and may, therefore, be better suited for therapy than many other neurotrophic compounds that were previously reported.

神经营养因子如神经生长因子 (NGF) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 在中枢神经系统中起着重要作用。在这项研究中, 从硫磺多孔菌子实体分离出了多种三萜类化合物, 其中几种**强烈刺激了神经营养因子的表达**, 即 NGF (硫磺酸、15 α -脱氢松苓酸、伏美酸 D 和 16 α -羟基栓菌酸) 和 BDNF (硫磺酸和 15 α -脱氢松苓酸)。这些三萜类化合物还**增强了 PC-12 细胞中 NGF 诱导的神经突生长**。

它们没有表现出任何明显的细胞毒性, 因此可能比之前报道的许多其他神经营养化合物更适合用于治疗。

乳酸乳球菌乳亚种AD839



乳酸乳球菌乳亚种AD839也是我公司从健康婴儿的肠道分离出的人源性益生菌。

研究发现：乳酸乳球菌乳亚种改善脂多糖(LPS) 诱导的抑郁样小鼠模型中的情绪障碍 [1]。自闭症患者有明显的血脂多糖（内毒素）升高的现象[2]，因此，乳酸乳球菌乳亚种可以通过减轻自闭症患者的内毒素血症来缓解其情绪障碍。

1 Ramalho JB. Beneficial effects of Lactococcus lactis subsp. cremoris LL95 treatment in an LPS-induced depression-like model in mice. Behav Brain Res. 2022 May 24;426:113847..

2 林兵 自闭症谱系障碍患儿的血清肠道屏障功能指标水平及临床意义. 广西医学 2022 , 44 (14) : 1587-90

其它菌株

罗伊氏杆菌JYLB-54, 嗜热链球菌JYST-36, 发酵乳杆菌JYLF-10, 凝结芽孢杆菌TYBC-66, 瑞士乳杆菌LH-90, 植物乳杆菌JYLP-66, 唾液乳杆菌JYLS-55

均在文献报道有效的动物和临床试验中出现^{1, 2}

1、 He X, Liu W. Effects of Probiotics on Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 2023 Mar 15;15(6):1415.

2、 Tabouy L, Getselter D, Ziv O, Karpuj M, Tabouy T, Lukic I, Maayouf R, Werbner N, Ben-Amram H, Nuriel-Ohayon M, Koren O, Elliott E. Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2018

突破临界：其它经多菌株联合发酵处理成分



- 葡萄糖硫酸亚铁：铁是大脑新陈代谢的必需元素，对于大脑的早期发育至关重要，缺铁可能导致髓磷脂生成减少、突触发生受损以及基底神经节功能下降，从而对精神运动发育和心理能力产生不利影响。
- 葡萄糖酸锌：锌可调节神经递质的储存和释放，锌在维持正常认知功能和情绪行为方面发挥着重要作用，此外，锌还可以调节谷氨酸受体和电压门控通道等不同的突触靶点，并促进突触可塑性，这表明锌在学习和记忆机制中发挥着重要作用。大脑发育过程中锌水平降低会导致小鼠的交流和运动学习能力有所下降。
- 乳酸镁：镁是许多酶的辅酶，能够激活或调节多种生化反应。这些酶参与能量代谢、蛋白质合成、核酸合成等重要生物过程。镁可以影响免疫功能，镁的不足可能导致炎症反应增加。
- 维生素B6：参与神经递质合成、蛋白质代谢和免疫功能调节等。维生素B6是合成多种神经递质的辅酶，包括多巴胺、血清素和GABA等。这些神经递质可影响情绪、社交行为和感知
- 蓝莓粉（花青素）：公认有效的抗氧化剂神经保护剂，预防神经变性
- 低聚果糖：益生元，促进益生菌生长

图腾益星：口服式“轻菌群移植”



图腾研发团队优选二代菌及多种混合菌株，精心结合多年针对性人用经验配置微量元素，采用“轻菌群移植”的理念，口服微生态制剂，重建人体肠道微生态，改善神经发育障碍性疾病。

“轻菌群移植”有以下优势：

- ✓ 标准版微生态制剂，可实现产业化
- ✓ 安全高效，无副作用，不存在并发症风险
- ✓ 口服式干预，体验感好
- ✓ 经济适用，可实现长期干预
- ✓ 选择利于神经发育的临床认证菌株，精准干预肠脑轴
- ✓ 菌株+后生元，自带“养料”，保证菌株存活率
- ✓ 应用生物合成技术、特殊菌种发酵处理，将大分子转化为小分子，更有益于人体吸收

图腾益星：服用注意事项



适宜人群

- 孤独症谱系障碍（含脆性X综合征）
- 孤独症的共患病，包括：
 - 智力障碍
 - 注意缺陷多动障碍
 - 焦虑障碍
 - 肠道疾病
 - 睡眠障碍
 - 癫痫、脑瘫等

不适宜人群：食用菌过敏者

服用方法

服用时间

饭后20分钟后服用

服用方法

请将产品加入45°C以下100ml温水冲服；

如与其它药物同服请间隔30分钟，如与抗生素同服间隔2个小时

服用剂量

3.5岁以下每天1~2包，3.5岁以后每天2包，如果早期有调整反应，也可以减半开始，逐渐加至全量，最大量可6包/天，长期服用无副作用

服用周期

3个月为一个最小观察周期，如判断有所帮助，可维持2-3年，其间视需要减停

调理反应



阿道夫·雅里希



卡尔·赫克斯海默

这两位学者发现：这是由于有害细菌死亡的过程中释放一些毒素，从而导致症状加重，称为“赫氏消亡反应”，本质上也是一种好转反应，一开始反应大的人，后期效果更好，属于黎明前的黑暗。

20%的人在服用益生菌后，尤其是胃肠功能很差的人，可能早期会出现胃肠反应（腹胀、腹痛、恶心、排气、腹泻、便秘等），免疫调节反应（原有症状一过性加重，皮炎、湿疹等），大多数人1-2周症状会自行消退，个别严重者可能需要4周后症状减退。反应严重不能耐受时，可剂量减半，待耐受后再加至全量。

其它需知

禁忌场景：使用益生菌制剂需要注意患者应无严重肠粘膜屏障受损情况，如早产儿，急性消化道出血等必要时延期使用，避免出现菌血症。

禁忌人群：孕产妇不建议使用

牛奶/大豆蛋白过敏，是否可以服用？ 含量极少，几乎不会引起反应，而BF839本身有修复肠粘膜，调节免疫平衡的作用，可缓解过敏；只有牛奶/大豆蛋白过敏症状严重（极少量，如闻到都会有反应）或牛奶/大豆IgE明显阳性的人需要避免

婴幼儿是否可食用？ 脆弱拟杆菌BF839（图腾益生液）获批以新资源食品身份上市，因此食用人群年龄段不受限制；对于产品包含的其它益生菌，法律是否允许明示婴幼儿可食用，根据不同国家监管要求而异，请用户自行参考对应国家和地区法律法规，一般性原则可参考世卫组织WHO或国际益生菌益生元科协（ISAPP）指南。

临床案例

3岁自闭症患儿

服用BF839一个月左右，大便臭味减少。

服用2个月后复诊，患儿心情好转，不哭闹了。

社交改善，可以做简单交流！

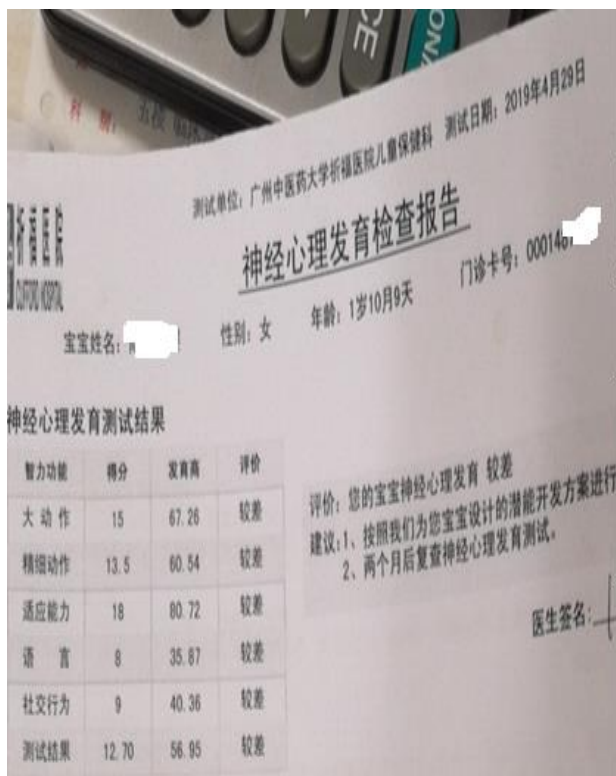


扫码查看案例

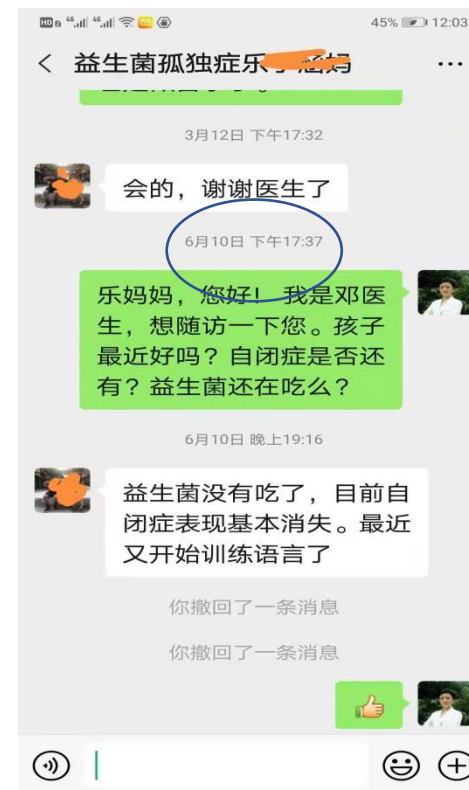
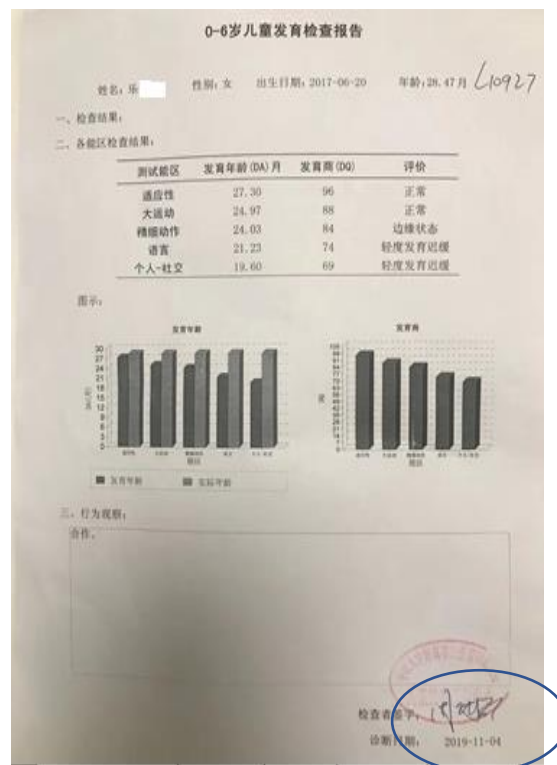
临床案例

患者2岁，1岁10月诊断为孤独症，同时开展行为治疗，2019年6月开始服用益生菌（BF839）半年后复查量表表明明显好转，认为已经治愈，停菌半年再随访患者，接近正常。

干预前



干预后



挽救自闭症“星星的孩子”——营养肠道微生态治疗案例

林楚慧 营养肠道微生态技术案例 2023-07-10 18:19 发表于广东

孤独症合并癫痫、多动等神经发育障碍孩子的新希望——营养微生态医学临床案例

王洪 营养微生态医学临床案例 2024-02-06 18:04 广东

脑瘫孩子妈妈的惊喜——营养微生态医学临床案例

王洪 营养微生态医学临床案例 2024-02-05 18:41 广东

癫痫合并抽动症多动症，一招搞定三个病——营养肠道微生态技术案例

邓宇虹 营养微生态医学临床案例 2023-02-26 16:31 广东

宝妈为了把“淘气蛋”变回乖宝宝，她这样做.....——营养肠道微生态技术案例

刘燕婷 营养微生态医学临床案例 2023-03-03 14:28 广东



营养肠道微生态专科学技术联盟
国家卫健委健康管理研究所临
床营养核心技术示范项目

期待与您携手 为星星的孩子而闪耀



我们为人类免疫事业而奉献



图腾生命医学
微信公众号

临床研究与
应用合作