



吴雨祺, 郑宇斐, 郑火青, 胡福良. 蜜蜂肠道菌群结构功能研究进展 [J]. 环境昆虫学报, 2020, 42 (2): 364–369.

蜜蜂肠道菌群结构功能研究进展

吴雨祺, 郑宇斐, 郑火青, 胡福良*

(浙江大学动物科学学院, 杭州 310058)

摘要: 在长期的共同进化中, 肠道菌群与其宿主形成了紧密的联系, 为宿主提供了许多有益的作用。作为一种社会性昆虫, 蜜蜂的生活习性为其肠道菌群提供了良好而稳定的传播途径, 因此, 蜜蜂与其肠道菌群形成了一种紧密的互惠互利共生关系。近年来, 随着对蜜蜂肠道菌群了解的不断加深, 对蜜蜂肠道菌群功能的研究也不断深入, 大量研究表明蜜蜂的肠道菌群在宿主食物的消化代谢、宿主免疫的激活和抵抗致病菌、调节宿主生理等方面都有着重要的作用, 同时破坏肠道菌群的稳定对蜜蜂的健康有着明显的负面影响。本文对近年来西方蜜蜂肠道菌群功能研究进行了总结, 旨在为进一步深入探索蜜蜂肠道菌群与其宿主的相互作用及在养蜂生产上应用肠道菌群防控疾病提供参考。

关键词: 西方蜜蜂; 肠道菌群; 功能

中图分类号: Q968.1; S476

文献标识码: A

文章编号: 1674-0858 (2020) 02-0364-06

Research progress in the composition and function of gut microbiota of honey bee

WU Yu-Qi, ZHENG Yu-Fei, ZHENG Huo-Qing, HU Fu-Liang* (College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: During a long period of coevolution, the intestinal flora developed a closely relationship with its host, and provided many beneficial effects to its host. As a social insect, the colony life cycle and behavior of honey bee have provided a stable propagation of the characteristic honey bee gut microbiota. In recent years, as our understanding of the intestinal flora of honey bee has deepened, our understanding of the function of these gut microbiotas are also well advanced. Recent studies have shown that honey bee gut microbiome plays a significant role in the regulation of metabolism, immune function, growth and development, as well as the protection against pathogens. Disruption of the gut microbiome has also been shown to have detrimental effects on bee health. By summarizing these researches about the function of honey bee gut microbiota, we aim to provide insights for further study in the interaction of honey bee gut microbiota and honey bee itself as well as the possible application of intestinal flora in beekeeping industry.

Key words: Honey bee; gut microbiota; function

肠道菌群是动物消化道中复杂的微生物群落的统称。近年来, 大量研究发现动物肠道内的微生物与宿主的关系不仅仅是单纯的共栖, 有些微

生物对宿主有着多种有益的作用, 包括参与食物的消化 (Nikoh *et al.*, 2011)、分泌多种有益的物质 (Shin *et al.*, 2011)、分解有毒成分 (Ceja-

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31872431); 国家蜂产业技术体系专项 (CARS-44); 浙江省重大科技专项 (2016C02054-11)

作者简介: 吴雨祺, 博士, 博士后, 主要研究方向为蜜蜂生物学, E-mail: hzhwuyuqi@163.com

通讯作者 Author for correspondence: 胡福良, 博士, 教授, 主要研究方向为蜜蜂、蜂产品及功能性食品科学, E-mail: flhu@zju.edu.cn

收稿日期 Received: 2019-01-15; 接受日期 Accepted: 2019-08-07

Navarro *et al.*, 2015) 等。除此之外, 肠道菌群还参与调控宿主的生理 (Buchon *et al.*, 2009)、发育 (Storelli *et al.*, 2011)、免疫 (Kaltenpoth and Engel, 2014), 是宿主正常发育和健康生活不可或缺的参与者。

昆虫是陆地生态系统中生物数量、种类以及生态习性最为丰富的动物类群, 也是生物多样性最高的群体之一 (Chapman, 2013)。由于昆虫与人类健康和农业生产有着密切的联系, 针对昆虫肠道微生物的研究一直广受关注。2007 年, 有学者首次报道了蜜蜂肠道菌群的组成 (Cox-Foster *et al.*, 2007), 此后大量的研究展现了蜜蜂肠道菌群对其宿主的重要作用 (Kwong and Moran, 2016; Bonilla-Rosso and Engel, 2018; Raymann and Moran, 2018)。作为一种重要的经济昆虫和模式生物 (郑火青和胡福良, 2009; Zheng *et al.*, 2018), 蜜蜂具有很高的经济价值和生态价值, 对其肠道菌群功能的研究能使我们对蜜蜂生物学有更进一步的了解, 同时蜂群饲养管理与生产等方面具有重要意义。因此, 本文对近几年西方蜜蜂肠道菌群及其功能研究进行综述, 以期对相关领域的进一步研究提供借鉴。

1 蜜蜂肠道菌群的组成

与大多数昆虫不同, 蜜蜂属下各个成员的肠道菌群的组成表现出高度的保守性和特殊性 (Kwong *et al.*, 2017b)。基于 16s rRNA 测序技术的研究显示, 西方蜜蜂成年工蜂的肠道菌群主要由 9 种细菌组成 (Kwong and Moran, 2016; Kwong *et al.*, 2017b), 其中 5 种为蜜蜂的核心菌种, 大量稳定的存在于蜜蜂的肠道中, 包括: β -变形菌纲的 *Snodgrassella alvi*、 γ -变形菌纲的 *Gilliamella apicola*、厚壁菌门乳杆菌属的 *Lactobacillus Firm-4* 与 *Lactobacillus Firm-5* 以及放线菌门的 *Bifidobacterium spp.*; 此外还有 γ -变形菌纲的 *Frischella perrara*、葡糖杆菌属的 *Commensalibacter sp.*、醋杆菌科的 *Parasaccharibacter apium* 和巴尔通氏体属的 *Bartonella apis* 这 4 种普遍存在的菌种。这 9 种细菌组成了蜜蜂肠道菌群的主要菌群。这些细菌主要定植于工蜂的后肠 (Martinson *et al.*, 2012; Powell *et al.*, 2014), 其中 *S. alvi* 和 *G. apicola* 主要存在于回肠中, 而 *Lactobacillus Firm-4*、*Lactobacillus Firm-5* 和 *Bifidobacterium spp.* 则主要

分布于直肠 (Martinson *et al.*, 2012; Kwong *et al.*, 2017b), 在蜜囊和中肠中则只有非常少量的细菌存在 (Martinson *et al.*, 2012)。

针对西方蜜蜂工蜂生长发育过程中肠道菌群变化的研究显示, 与成年工蜂不同, 工蜂幼虫并没有一个稳定的肠道菌群组成 (Martinson *et al.*, 2012)。而由于蛹期蜜蜂器官的重构, 新羽化出房的工蜂体内也几乎没有细菌的存在 (Martinson *et al.*, 2012), 之后随着工蜂在巢内的活动, 于 6 日龄左右形成完整而稳定的肠道菌群 (Powell *et al.*, 2014)。针对工蜂肠道菌群来源的研究则发现, 在实验室中饲养的无菌工蜂, 只有在与工蜂后肠提取物直接接触的情况下, 才会形成正常的肠道菌群, 单纯接触巢脾或者哺育蜂则不足以使无菌工蜂形成稳定的肠道菌群 (Bonilla-Rosso and Engel, 2018)。

西方蜜蜂蜂群中的另外两个重要的成员—蜂王和雄蜂的肠道菌群在组成上与成年工蜂也有着显著的差异, 同时这二者的肠道菌群组成也并不稳定 (Kapheim *et al.*, 2015)。造成这些差异的原因目前尚不明确, 可能与它们在生理、行为和食物上的差异有关; 有学者认为蜂王肠道菌群很有可能受到其特殊的食物——蜂王浆的影响 (Corby-Harris *et al.*, 2014)。

2 蜜蜂肠道菌群的功能

2.1 代谢功能

蜜蜂以花蜜与花粉为食, 其中花蜜是主要的糖类物质来源, 而花粉则是包括蛋白质和脂肪酸在内的多种营养素的重要来源。在蜜蜂对花蜜和花粉的代谢过程中, 蜜蜂的肠道菌群起着重要的作用。

宏基因组学是肠道菌群功能研究中的一个重要手段。Engel 等 (2012) 利用宏基因组, 对西方蜜蜂肠道菌群的功能进行了深入的挖掘, 他们发现有大量的基因被注释到糖类的运输与代谢功能, 包括参与糖类物质转运的磷酸转移酶组件等; 此外, 他们还发现这些细菌除了能代谢花蜜和蜂蜜中常见的二糖、果糖和葡萄糖外, 还具备代谢甘露糖、树胶醛糖等蜜蜂本身无法代谢或者对蜜蜂有毒性的糖类物质的功能 (Engel *et al.*, 2012)。大量针对蜜蜂肠道中单一菌种的基因组测序和体外培养试验同样证明了这一点 (Engel *et al.*,

2013; Ellegaard *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2015)。

G. apicola 是蜜蜂肠道菌群的一个核心菌群。Zheng 等 (2016) 测序并比较了 42 株来自于西方蜜蜂、东方蜜蜂和熊蜂的 *G. apicola* 菌株的基因组。他们发现这些菌株在碳水化合物代谢相关基因上有着很大的区别, 其中部分菌株可以赋予蜜蜂利用正常情况下对其有毒的甘露糖、树胶醛糖、木糖和鼠李糖作为碳源的能力, 这表明 *G. apicola* 能提升其宿主对有毒食物的耐受甚至直接利用的能力, 并且对蜜蜂的健康有着重要的作用。

花粉是蜜蜂重要的营养来源, 长期以来一直有学者怀疑花粉在储藏过程中会不断的被微生物降解, 但是 Anderson 等 (2014) 的研究显示, 蜂群中储存的花粉中的微生物并没有参与到花粉的降解, 表明花粉的消化主要发生在蜜蜂的肠道中。而在西方蜜蜂肠道菌群基因组测序中, 检测出了包括果胶裂解酶在内的多种参与植物细胞壁多糖降解的功能酶编码基因, 显示蜜蜂肠道细菌在花粉壁与植物果胶的降解代谢中起着重要的作用, 而进一步的体外实验则证明 *Gilliamella* 是蜜蜂肠道菌群中唯一能降解果胶的细菌 (Engel *et al.*, 2012)。

通过比较无菌工蜂和正常工蜂肠道代谢组的差异, Kesnerova 等 (2017) 首次明确了西方蜜蜂工蜂肠道菌群在消化花粉上的作用。他们发现, 在正常工蜂和无菌工蜂的肠道内容物之间, 有 372 种物质的含量有着显著的差异; 其中多种黄酮类物质和花粉壁的组成成分的含量在无菌工蜂肠道中明显上调; 而在正常工蜂的肠道中, 发酵产物和类花生酸的含量明显上调。进一步利用单菌株人工定植和蜜蜂肠道细菌的体外培养, 他们证实了这些代谢的变化与蜜蜂的肠道菌群有关, 显示工蜂肠道菌群在代谢难以直接消化和吸收的植物黄酮与花粉成分的代谢中起着重要的作用; 同时他们发现蜜蜂的肠道细菌在种群间存在交互共生的现象, 即蜜蜂某种肠道细菌的代谢产物可以被蜜蜂肠道菌群的其他成员进一步利用。

2.2 对宿主生理的影响

在动物的肠道中, 肠道菌群可以通过发酵作用, 将宿主的食物转变成乙酸、丁酸等短链脂肪酸 (Cummings *et al.*, 1987)。这些物质除了作为肠道上皮细胞重要的能量来源以外, 还参与调节宿主的肠道生理环境, 维护宿主健康 (Donohoe *et al.*, 2011); 短链脂肪酸同时还能通过激活或调

节宿主的多种代谢通路进而影响宿主的生理与行为 (Cryan and Dinan, 2012)。对果蝇的研究显示, 果蝇的一种肠道细菌 *Acetobacter pomorum* 可以通过生成短链脂肪酸, 调节果蝇的胰岛素通路, 进而影响果蝇的发育 (Shin *et al.*, 2011)。

利用无菌工蜂模型, Zheng 等 (2017) 证实了西方蜜蜂工蜂的肠道菌群对工蜂的发育也有着显著的影响。与正常工蜂相比, 无菌工蜂的生长速率、卵黄原蛋白基因表达和伸吻反应都有着明显的降低; 进一步的研究发现, 正常工蜂胰岛素/类胰岛素信号通路相关基因的表达都有着明显的上升, 这可能是由正常工蜂与无菌工蜂肠道中代谢物的组成差异所造成的; 代谢组分析显示, 与无菌工蜂相比, 正常工蜂的肠道内有着更多的能被蜜蜂吸收利用的短链脂肪酸和必需氨基酸; 同时他们还证明了蜜蜂的肠道菌群会影响其宿主肠道内的氧气含量、pH 值与氧化还原电位等。

2.3 免疫功能

除了参与宿主的消化代谢和调控宿主的生理发育与信号通路, 肠道菌群在维护宿主的健康上也起着重要的作用。

在蜜蜂肠道幽门部分的肠道上皮细胞的表面, 经常能观测到一种类似结痂的结构, 这由于蜜蜂免疫反应中的黑化作用造成的。通过人为定植蜜蜂常见的肠道细菌, Engel 等 (2015) 证实这一现象是由蜜蜂肠道菌群中的 *Frischella perrara* 引发的。进一步比较无菌工蜂、定植 *F. perrara* 或 *Snodgrassella alvi* 工蜂肠道的基因表达谱, 发现肠道菌群能显著影响免疫相关基因的表达, 特别是黑色素合成相关基因在 *F. perrara* 定植工蜂肠道内显著上调, 证实了工蜂幽门部位的类结痂结构是由于 *F. perrara* 引发的宿主黑化免疫, 同时这表明包括 *F. perrara* 在内的蜜蜂肠道细菌在蜜蜂肠道中的存在会引发宿主的免疫反应 (Emery *et al.*, 2017)。Kwong 等 (2017a) 则报道了蜜蜂肠道菌群对其宿主抗菌肽表达的影响, 发现蜜蜂肠道菌群能显著提高 *apidaecin* 和 *hymenoptaecin* 的表达, 而在人为向腹部注射大肠杆菌菌液后, *S. alvi* 或 *Gilliamella apicola* 定植的工蜂表现出了优于无菌工蜂的存活率。

除了直接调控宿主免疫反应, 蜜蜂的肠道菌群还参与宿主对多种致病菌的抵御。*Paenibacillus larvae* 和 *Melissococcus plutonius* 分别是美洲腐幼病和欧洲腐幼病的主要病原体, 有学者发现, 将蜜

蜂的乳酸菌 (*Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium*) 掺入蜜蜂幼虫的食物, 能有效降低美洲腐幼病和欧洲腐幼病对蜜蜂幼虫的侵害 (Forsgren *et al.*, 2010; Vásquez *et al.*, 2012)。而采用肠道菌群紊乱的西方蜜蜂实验也显示, 蜜蜂肠道菌群的稳态也与蜜蜂抵御条件致病菌 *Serratia marcescens* 的侵害有着密切的关系 (Raymann *et al.*, 2017; Motta *et al.*, 2018)。

东方蜜蜂微孢子虫 *Nosema cerana* 是蜜蜂的一种肠道寄生虫, 主要在蜜蜂中肠上皮细胞寄生增殖, 能破坏蜜蜂肠道组织完整性, 抑制蜜蜂的免疫反应, 最终导致蜜蜂个体寿命缩短, 甚至微孢子虫还会降低蜂王的生殖能力, 进而影响蜂群群势以及生产性能, 是当下造成西方蜜蜂蜂群损失和制约全球养蜂业发展的重要因素之一 (许瑛瑛等, 2018)。而昆虫肠道菌群的研究显示, 昆虫中存在着肠道微生物与寄生虫之间的相互对抗作用 (Cariveau *et al.*, 2014), 因此, *N. cerana* 与蜜蜂肠道菌群的相互作用也受到了研究者的关注。Li 等 (2017) 报道了西方蜜蜂肠道菌群会影响宿主对 *N. cerana* 的抵抗, 他们使用抗生素破坏了工蜂的肠道菌群, 然后使用东方蜜蜂孢子虫感染工蜂。研究结果显示, 抗生素处理的工蜂在接种微孢子虫后的死亡率要显著的高于接种了微孢子虫的正常工蜂, 抗生素处理组工蜂肠道中的微孢子虫数量也要远高于正常工蜂; 他们还发现, 微孢子虫与抗生素的共同作用会显著降低蜜蜂抗菌肽 *defensin* 和 *hymenoptaecin* 的表达; 同时还证明, 与蜜蜂微孢子虫 *Nosema apis* 不同 (Diaz *et al.*, 2018), *N. cerana* 不会影响西方蜜蜂的肠道菌群组成。而 Maes 等 (2016) 的研究同样证明了西方蜜蜂肠道菌群的紊乱, 有利于微孢子虫 (*Nosema* spp.) 在蜜蜂肠道中的生长。

2.4 失调对蜜蜂的危害

肠道菌群失调指的是在饮食、药物或病菌等因素的作用下, 生物体正常的肠道菌群的生态平衡受到破坏, 进而影响宿主的生理健康的现象。例如 Schwarz 等 (2016) 的研究就显示, 在蜜蜂肠道菌群成型前, 人为定植 *Lotmaria passim* 会显著改变蜜蜂肠道菌群的组成, 进而影响蜜蜂卵黄蛋白 *Vg* 和多个 *P450* 基因的表达, 影响宿主的解毒代谢和激素合成。而在养蜂生产中, 为了防治蜜蜂的寄生虫或病菌, 大量的杀菌剂被应用到了蜂群中; 此外在农业上大量使用的除草剂、杀虫剂

等化学试剂, 也会随蜜蜂的采集行为进入到蜂群之中 (Johnson *et al.*, 2010)。这些化合物很有可能对蜜蜂的肠道菌群组成产生影响, 从而影响到蜜蜂的健康。

百菌清是一种常用的杀菌剂, 有学者发现, 对蜂群施用 10 $\mu\text{g/L}$ 的百菌清, 会对蜜蜂肠道中菌群和真菌的组成造成明显的影响; 同时百菌清还显著地影响了蜜蜂肠道菌群的基因表达 (Kakumanu *et al.*, 2016)。四环素是一种常被用于治疗蜜蜂细菌病的抗生素, Raymann 等 (2017) 发现, 使用四环素处理蜜蜂工蜂, 会显著的扰乱蜜蜂肠道菌群的组成, 包括蜜蜂肠道细菌的数量和菌株多样性; 进而导致蜜蜂死亡率上升, 并且显著增加蜜蜂病原菌对蜜蜂的危害; 此外研究还显示, 在停止抗生素处理后, 已经失调的肠道菌群并不会恢复。草甘膦是一种被广泛使用的除草剂, Dai 等 (2018) 发现, 草甘膦会显著的影响西方蜜蜂幼虫的肠道菌群组成, 导致工蜂幼虫死亡。Motta 等 (2018) 则证明草甘膦会通过作用于蜜蜂肠道细菌 *S. alvi* 的 5-烯醇式丙酮酰莽草酸-3-磷酸合成酶 (EPSPS), 显著影响工蜂肠道中 *S. alvi* 的生长, 最终导致工蜂肠道菌群的紊乱并使蜜蜂更易受到致病菌的侵害。

3 总结与展望

虽然蜜蜂肠道菌群功能的研究历史并不长, 目前已经取得了大量的成果, 对于蜜蜂肠道菌群与其宿主的相互作用, 也已经有了初步的了解, 但是当下的研究主要集中在与宿主免疫、抵抗病原等与健康相关的领域, 对于肠道菌群在消化代谢和对宿主生理调节等方面的研究仍有很多空白, 深入探索肠道菌群与蜜蜂基本生理活动的关联, 有助于让我们进一步了解蜜蜂的基本生理活动的调控。

蜜蜂的肠道菌群对蜜蜂的健康有着极大的影响, 但是目前在养蜂生产上, 蜜蜂肠道菌群的健康是一个长期被忽视的健康指标。通过对蜜蜂肠道菌群功能的研究, 能让我们更好的了解肠道菌群与蜜蜂健康的关系, 也为科学养蜂提供参考。

此外, 目前关于蜜蜂肠道菌群功能的研究主要集中于西方蜜蜂, 对于东方蜜蜂肠道菌群的功能尚没有深入的探索。东方蜜蜂的肠道菌群虽然在组成上和西方蜜蜂相近, 但是在菌种水平上仍

然有着明显的差异,这显示其功能与西方蜜蜂可能并不完全相似。同时东方蜜蜂作为中国的本土蜂种,在长期进化过程中对生存环境必然有着一定的适应,这很可能也会影响到其肠道菌群的功能。另外在东方蜜蜂肠道菌群中存在着独特的菌种,其功能尚不明了,也值得进一步深入的探索与研究。

参考文献 (References)

- Anderson KE, Carroll MJ, Sheehan T, *et al.* Hive-stored pollen of honey bees: Many lines of evidence are consistent with pollen preservation, not nutrient conversion [J]. *Molecular Ecology*, 2014, 23: 5904–5917.
- Bonilla-Rosso G, Engel P. Functional roles and metabolic niches in the honey bee gut microbiota [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2018, 43: 69–76.
- Buchon N, Broderick NA, Poidevin M, *et al.* Drosophila intestinal response to bacterial infection: Activation of host defense and stem cell proliferation [J]. *Cell Host & Microbe*, 2009, 5: 200–211.
- Cariveau DP, Powell JE, Koch H, *et al.* Variation in gut microbial communities and its association with pathogen infection in wild bumble bees (*Bombus*) [J]. *The ISME Journal*, 2014, 8: 2369.
- Ceja-Navarro JA, Vega FE, Karaoz U, *et al.* Gut microbiota mediate caffeine detoxification in the primary insect pest of coffee [J]. *Nature Communication*, 2015, 6: 7618.
- Chapman RF 2013. *The Insects: Structure and Function*, 5th ed [M]. New York: Cambridge University Press.
- Corby-Harris V, Snyder LA, Schwan MR, *et al.* Origin and effect of *Acetobacteraceae* Alpha 2.2 in honey bee larvae and description of *Parasaccharibacter apium*, gen. nov., sp. nov [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2014: AEM. 02043–02014.
- Cox-Foster DL, Conlan S, Holmes EC, *et al.* A metagenomic survey of microbes in honey bee colony collapse disorder [J]. *Science*, 2007, 318: 283–287.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, 13: 701–712.
- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, *et al.* Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood [J]. *Gut*, 1987, 28: 1221–1227.
- Dai P, Yan Z, Ma S, *et al.* The herbicide glyphosate negatively affects midgut bacterial communities and survival of honey bee during larvae reared *in vitro* [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66: 7786–7793.
- Diaz T, Del-Val E, Ayala R, *et al.* Alterations in honey bee gut microorganisms caused by *Nosema* spp. and pest control methods [J]. *Pest Management Science*, 2018, 13: 517–526.
- Donohoe DR, Garge N, Zhang X, *et al.* The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon [J]. *Cell Metabolism*, 2011, 13: 517–526.
- Ellegaard KM, Tamarit D, Javelind E, *et al.* Extensive intra-phylogroup diversity in *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* from the honeybee gut [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 284.
- Emery O, Schmidt K, Engel P. Immune system stimulation by the gut symbiont *Frischella perrara* in the honey bee (*Apis mellifera*) [J]. *Molecular Ecology*, 2017, 26: 2576–2590.
- Engel P, Bartlett KD, Moran NA. The bacterium *Frischella perrara* causes scab formation in the gut of its honeybee host [J]. *MBio*, 2015, 6: e00193–00115.
- Engel P, Kwong WK, Moran NA. *Frischella perrara* gen. nov., sp. nov., a gammaproteobacterium isolated from the gut of the honeybee, *Apis mellifera* [J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2013, 63: 3646–3651.
- Engel P, Martinson VG, Moran NA. Functional diversity within the simple gut microbiota of the honey bee [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109: 11002–11007.
- Forsgren E, Olofsson TC, Vázquez A, *et al.* Novel lactic acid bacteria inhibiting *Paenibacillus* larvae in honey bee larvae [J]. *Apidologie*, 2010, 41: 99–108.
- Johnson RM, Ellis MD, Mullin CA, *et al.* Pesticides and honey bee toxicity – USA [J]. *Apidologie*, 2010, 41: 312–331.
- Kakumanu ML, Reeves AM, Anderson TD, *et al.* Honey bee gut microbiome is altered by in-hive pesticide exposures [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1255.
- Kaltenpoth M, Engl T. Defensive microbial symbionts in Hymenoptera [J]. *Functional Ecology*, 2014, 28: 315–327.
- Kapheim KM, Rao VD, Yeoman CJ, *et al.* Caste-specific differences in hindgut microbial communities of honey bees (*Apis mellifera*) [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0123911.
- Kešnerová L, Mars RA, Ellegaard KM, *et al.* Disentangling metabolic functions of bacteria in the honey bee gut [J]. *PLoS Biology*, 2017, 15: e2003467.
- Kwong WK, Mancenido AL, Moran NA. Immune system stimulation by the native gut microbiota of honey bees [J]. *Royal Society Open Science*, 2017a, 4: 170003.
- Kwong WK, Medina LA, Koch H, *et al.* Dynamic microbiome evolution in social bees [J]. *Science Advances*, 2017b, 3: e1600513.
- Kwong WK, Moran NA. Gut microbial communities of social bees [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14: 374.
- Lee FJ, Rusch DB, Stewart FJ, *et al.* Saccharide breakdown and fermentation by the honey bee gut microbiome [J]. *Environmental Microbiology*, 2015, 17: 796–815.
- Li JH, Evans JD, Li WF, *et al.* New evidence showing that the destruction of gut bacteria by antibiotic treatment could increase the honey bee's vulnerability to *Nosema* infection [J]. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0187505.
- Maes PW, Rodrigues PA, Oliver R, *et al.* Diet-related gut bacterial dysbiosis correlates with impaired development, increased mortality and *Nosema* disease in the honeybee (*Apis mellifera*) [J]. *Molecular Ecology*, 2016, 25: 5439–5450.
- Martinson VG, Moy J, Moran NA. Establishment of characteristic gut bacteria during development of the honeybee worker [J]. *Applied*

- and *Environmental Microbiology* ,2012 ,78: 2830 –2840.
- Motta EVS , Raymann K , Moran NA. Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ,2018 ,115: 10305 –10310.
- Nikoh N , Hosokawa T , Oshima K , et al. Reductive evolution of bacterial genome in insect gut environment [J]. *Genome Biology and Evolution* ,2011 ,3: 702 –714.
- Powell JE , Martinson VG , Urban –Mead K , et al. Routes of acquisition of the gut microbiota of the honey bee *Apis mellifera* [J]. *Applied and Environmental Microbiology* ,2014 ,80: 7378 –7387.
- Raymann K , Moran NA. The role of the gut microbiome in health and disease of adult honey bee workers [J]. *Current Opinion in Insect Science* ,2018 ,26: 97 –104.
- Raymann K , Shaffer Z , Moran NA. Antibiotic exposure perturbs the gut microbiota and elevates mortality in honeybees [J]. *PLoS Biology* ,2017 ,15.
- Schwarz RS , Moran NA , Evans JD. Early gut colonizers shape parasite susceptibility and microbiota composition in honey bee workers [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ,2016 ,113: 9345 –9350.
- Shin SC , Kim SH , You H , et al. *Drosophila* microbiome modulates host developmental and metabolic homeostasis via insulin signaling [J]. *Science* ,2011 ,334: 670 –674.
- Storelli G , Defaye A , Erkosar B , et al. *Lactobacillus plantarum* promotes *Drosophila* systemic growth by modulating hormonal signals through TOR – dependent nutrient sensing [J]. *Cell Metabolism* ,2011 ,14: 403 –414.
- Vásquez A , Forsgren E , Fries I , et al. Symbionts as major modulators of insect health: Lactic acid bacteria and honeybees [J]. *PLoS ONE* ,2012 ,7: e33188.
- Xu YY , Wang S , Zhang YY , et al. The two microsporidian species infecting honeybees: *Nosema apis* and *Nosema ceranae* [J]. *Chinese Journal of Applied Entomology* ,2018 ,55: 549 –556. [许瑛瑛 , 王帅 , 张迎迎 . 等 . 感染蜜蜂的两种微孢子虫——*Nosema apis* 和 *Nosema ceranae* [J]. *应用昆虫学报* ,2018 ,55: 549 –556]
- Zheng H , Nishida A , Kwong WK , et al. Metabolism of toxic sugars by strains of the bee gut symbiont *Gilliamella apicola* [J]. *MBio.* ,2016: 7.
- Zheng H , Powell JE , Steele MI , et al. Honeybee gut microbiota promotes host weight gain via bacterial metabolism and hormonal signaling [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ,2017 ,114: 4775 –4780.
- Zheng H , Steele MI , Leonard SP , et al. Honey bees as models for gut microbiota research [J]. *Lab. Animal.* ,2018 ,47: 317.
- Zheng HQ , Hu FL. Honeybee: A newly emerged model organism [J]. *Acta Entomol.* , *Sin.* 2009 ,52 (2) : 210 –215. [郑火青 , 胡福良 . 蜜蜂——新兴的模式生物 [J]. *昆虫学报* ,2009 ,52 (2) : 210 –215]