

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.31.044

## 肠道微生物屏障功能与病原菌毒力作用\*

张 娴 张 晟 何融冰 单 怡 陈德昌<sup>△</sup>

(第二军医大学附属长征医院 急救科 上海 200003)

**摘要:**人类肠道内存在大量共生菌,其可以抵抗病原菌入侵,对维持人体健康起重要保护作用,被称为肠道微生物屏障。肠道共生菌这种抵抗病原菌入侵保护宿主的作用称为定植抗力。一旦肠道菌群出现紊乱,定植抗力遭到破坏,机体获得感染的机率将明显升高。本综述就共生菌如何限制病原菌生长、抑制病原菌毒力以及反过来病原菌如何躲避竞争、促进菌群紊乱进行了综述。

**关键词:**微生物;病原菌;定植;毒力;竞争

**中图分类号:**R378 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)31-6186-05

## Intestinal Microbial Barrier Function and Virulence of Pathogens\*

ZHANG Xian, ZHANG Sheng, HE Rong-bing, SHAN Yi, CHEN De-chang<sup>△</sup>

(Emergency Department, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

**ABSTRACT:** The human gastrointestinal tract is home to trillions of commensal bacteria called intestinal microbial barrier that can promote resistance to the invasion of pathogens and play essential roles in maintaining human health. This process has been termed colonization resistance. Once the intestinal flora is disturbed and the colonization resistance is destroyed, the probability of infection will be increased obviously. In this article, how the resident microbiota limit growth and virulence of invading pathogens, in turn, how pathogens sidestep competition and promote dysbiosis were mainly reviewed.

**Key words:** Microbiota; Pathogens; Colonization; Virulence; Competition

**Chinese Library Classification(CLC):** R378 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2017)31-6186-05

### 前言

人类肠道内寄居着数以万亿的微生物统称为微生物丛,对人类的健康起着至关重要的作用。肠道内微生物作为共生菌群有利于宿主发展,如共生菌提供宿主基因无法编码的酶促进复杂的碳水化合物的吸收和维生素的产生<sup>[1]</sup>,且共生菌可促进粘膜免疫系统的分化和成熟,包括 Th17 免疫细胞、调节 T 细胞和 IgA 的产生<sup>[2,3]</sup>。短期使用抗生素治疗细菌感染后,肠道菌群将受到明显干扰甚至出现菌群紊乱,反而增加了细菌感染的风险。由此可见,肠道菌群紊乱与肠源性感染息息相关,肠道共生菌在抵抗病原菌入侵方面起着重要作用,是肠道屏障的重要组成部分<sup>[4,5]</sup>。肠道共生菌这种抵抗病原菌入侵保护宿主的作用被称为定植抗力。面对共生菌群的抵抗,病原菌会通过不同策略克服阻力成功建立感染。一旦微生物的定植抗力被破坏,将会导致病原菌的大量入侵,引起严重的感染,甚至导致死亡。因此,充分理解共生菌定植抗力的调控机制,探索病原菌逃避和利用共生菌的方法以及宿主维持肠道环境动态平衡的策略可能为预防和治疗致命性感染提供新的方案。本文主要对共生菌限制病原菌生长、抑制病原菌毒力以及病原菌如何躲避竞争、促进菌群紊乱机制的研究进展进行了综述。

### 1 共生菌与病原菌间的竞争

定植抗力的实现很大一部分取决于共生菌与病原菌间的竞争作用,主要包括营养竞争以及位置竞争。大量研究显示营养竞争是共生菌抵抗外来菌定植侵入的重要机制。肠道内寄居着大约  $10^{13} \sim 10^{14}$  个细菌种类大约在 500 至 1000 种之间,其中大部分定植在大肠内。虽然不同个体间菌种比例存在差异,但是以厚壁菌门和拟杆菌门数量最多为主要菌种<sup>[6-8]</sup>。每种微生物进行高效特殊的新陈代谢在肠道内产生一定种类的营养物质。厌氧菌编码的酶可分解肠道黏液内的多糖,共生菌群如多形拟杆菌、普通拟杆菌以及大肠杆菌可较好的利用单糖而病原菌如肠出血性大肠杆菌(*Enterohemorrhagic E. coli*, EHEC)、沙门菌、志贺菌则难以利用单糖。入侵的病原菌摄取营养效率低,难以在肠道内繁殖,从而无法造成感染。共生菌占据肠腔的有利位置,限制新入细菌的生长。一旦出现环境改变,例如炎症反应、饮食条件或者使用抗生素,原有的肠道菌群遭到破坏,则会增加病原菌定植的风险,有利于病原菌的扩散。例如使用抗生素杀灭了肠道内的敏感菌群,给肠道内对抗生素不敏感的常居菌(如肠球菌、念珠菌等)和耐药菌留下大量增殖的空间,成为优势菌群,导致肠道微生态环境破坏。

### 2 共生菌限制病原菌生长 - 创造良好的宿主环境

共生菌通过代谢产物调节宿主肠道环境从而抑制病原菌

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571943)

作者简介:张娴(1992-),硕士研究生,研究方向:重症医学,电话:15902152684, E-mail: 15902152684@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:陈德昌,博士研究生,主任医师,研究方向:重症医学, E-mail: 18918520002@189.cn

(收稿日期:2017-05-22 接受日期:2017-06-18)

的生长。肠道内厌氧菌分解多糖产生短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs),包括丁酸、丙酸和乙酸<sup>[9]</sup>。SCFAs 是人类肠道内细菌代谢最丰富的产物,结肠中浓度可达到 50-150 mM,已被证实可减轻部分肠道病原菌感染的严重程度。比如,SCFAs 可抑制肠出血性大肠杆菌的生长,特别是在 PH 酸性以及厌氧生长的条件下,SCFAs 在细菌细胞质中聚集发挥其毒性作用消耗质子动力<sup>[10]</sup>。研究者向志贺菌感染的兔子结肠中注入混合的 SCFAs 包括(乙酸、丙酸、丁酸;60:30:40 mM),发现其可改善临床症状并使志贺菌属的数量减少,而对照组则无该表现,提示 SCFAs 可限制志贺菌属的定植<sup>[11]</sup>。

胆汁酸是肠道环境的标志,以胆固醇为原料在肝细胞中合成,分泌至肠道内促进营养物质的消化、运输和吸收<sup>[12,13]</sup>。在离开肝脏之前,胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合,形成可溶性产物,称为结合胆汁酸。高浓度结合胆汁酸经过十二指肠、空肠和回肠近端,直到末端回肠大部分的胆汁酸被重吸收并转运至肝脏。经过肠道运输过程中,胆汁酸在胆盐水解酶作用下去结合重新转换为初级胆汁酸包括胆酸和鹅去氧胆酸,胆盐水解酶由肠道多种共生菌产生。5%胆汁酸的在小肠中未被重吸收进入盲肠和结肠,在 7 $\alpha$ -脱羟基作用下初级胆汁酸转化为次级胆汁酸包括脱氧胆酸和石胆酸,分别由胆酸和鹅脱氧胆酸转化而成<sup>[13]</sup>。微生物来源的次级胆汁酸可抑制艰难梭菌的孢子萌发、生长和毒素活性<sup>[14,15]</sup>。次级胆汁酸也可抑制病原菌的定植。在近期的一项研究中,使用不同抗生素诱导小鼠肠道菌群移位观察其对艰难梭菌的易感性,结果显示梭状芽孢杆菌的存在可显著抑制艰难梭菌定植<sup>[16]</sup>。梭状芽孢杆菌对艰难梭菌感染的保护作用被认为与次级胆汁酸密切相关,因为梭状芽孢杆菌是少见的具有 baiCD 基因的微生物,可以编码 7 $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶,促进次级胆汁酸生成<sup>[17]</sup>。由此可见,微生物分泌的代谢产物在治疗艰难梭菌感染或者其他肠道感染方面具有一定的临床应用价值。

除了制造不利的宿主环境抑制病原菌生长外,共生菌还可以直接对抗病原菌,并产生细菌素抵挡其他细菌入侵。细菌素大约在一百年前被科学家发现,已有多项研究显示其可抑制肠道病原菌<sup>[18,19]</sup>。细菌素主要由厚壁菌门产生,变形菌门、拟杆菌门和放线菌门也可编码细菌素,影响肠道内的菌群分布。一部分产生细菌素的共生菌现已被用作益生菌促进肠道健康(例如双歧杆菌、乳酸菌),但对于大部分菌株现仍无法确定是否细菌素的产生可为其提供益生特性。肠球菌属作为共生菌的常见菌种,有时却可能移位至机体深层组织或血液中引起感染<sup>[20]</sup>。许多肠球菌携带接合性质粒可以编码细菌素。最近研究显示粪肠球菌携带接合性质粒 pPD1,其表达的细菌素 21 可清除小鼠肠道内抗生素耐药的肠球菌<sup>[21,22]</sup>。这些研究为患者肠道内耐药肠球菌去定植提供了新的临床策略,对预防耐药肠球菌感染具有积极意义。

除细菌素外,共生菌可利用 VI 型分泌系统(Type VI secretion system, T6SS)对抗病原菌入侵。T6SS 是最近被发现和描述的一种细菌分泌系统<sup>[23]</sup>,在约 25% 已测序的革兰氏阴性菌中发现了编码 T6SS 的基因。早期针对 T6SS 功能的研究主要集中在 T6SS 在病原菌致病中的作用。随着研究的深入,人们发现 T6SS 具有识别非己的功能,并参与了细菌间的相互作用,表现出复杂多样的生物学功能。革兰氏阴性菌通过 VI 型分泌系统将毒

力蛋白或效应子包括肽聚糖水解酶、磷脂酶、核酸酶和膜孔蛋白直接释放到目标细菌周质中<sup>[23]</sup>。拟杆菌门存在编码 T6SS 基因,哺乳动物发生感染时 T6SS 基因表达并抑制肠道细菌的生长,表明与细菌素相似,T6SS 可促进定植抗力、维持肠道主要菌群的稳定性<sup>[24]</sup>。综上所述,肠道共生菌群可直接或间接限制病原菌生长。

### 3 共生菌限制病原菌毒力 - 通过微生物源信号

细菌通过化学信号和营养信号调节基因表达以适应不同的宿主环境。大多数针对信号通路对细菌/宿主相互作用影响的研究主要集中在细菌的发病机制。随着研究的深入,化学和营养信号被证实有利于肠道共生菌的建立和维持并可以控制入侵病原菌的毒力。细菌群体感应系统(Quorum sensing system, QS 系统)是存在于许多种属细菌中的一种细胞与细胞之间的交流方式。细菌可产生和分泌信号分子称为自诱导物(Autoinducer, AI),细菌根据自诱导物的浓度变化感知和判断菌群密度和周围环境的变化。随着细菌数量的增多,自诱导物浓度随着增加,当自诱导物达到一定的浓度阈值时,能启动菌体中相关基因的表达来适应环境中的变化,这一调控系统被称为细菌的群体感应调节系统,这一效应又称为自体诱导现象<sup>[25]</sup>。细菌除了依靠 QS 系统感知自身群体密度外,还可依靠群体感应系统进行种间信息交流,种间交流的信号分子被称为自诱导物-2 (Autoinducer-2, AI-2),AI-2 由 LuxS 基因编码的蛋白酶合成。一部分共生菌包括双歧杆菌属和乳酸杆菌属可编码 LuxS 合成 AI-2<sup>[26,27]</sup>。体外研究显示 LuxS 和 AI-2 可增加双歧杆菌属生物膜的形成<sup>[28]</sup>。体内研究进一步支持了 AI-2 对抗病原菌的作用。在使用链霉素破坏小鼠肠道菌群作用下,增加重组大肠杆菌菌株克隆小鼠肠道中 AI-2 的浓度的小鼠肠道内硬壁菌门重新生长<sup>[29]</sup>。生物信息学分析显示超过 80% 的硬壁菌门存在 LuxS 基因,因此可推测 AI-2 信号通过恢复产生 AI-2 细菌的重新定植对机体肠道菌群紊乱起保护作用。其他研究显示霍乱弧菌感染时 AI-2 不仅可以修复肠道正常微生态,而且能够减轻霍乱弧菌的毒力,霍乱弧菌感染后小鼠粪便样本中可持续检测出卵圆胃球菌(属硬壁菌门)。因此,研究者将注意力集中到该细菌对霍乱弧菌的影响中,发现卵圆胃球菌可限制霍乱弧菌定植、减少霍乱弧菌毒力因子在小鼠中的表达。另外,随着霍乱弧菌的定植,RNA 测序显示卵圆胃球菌 LuxS 表达相应增加,AI-2 产生随着增加,通过 QS 系统抑制霍乱弧菌定植因子的表达<sup>[30]</sup>。

除 AI-2 外,信号分子吡啶也可以调节细菌的毒力。吡啶是由色氨酸酶以 5'-磷酸吡哆醛为辅酶催化 L-色氨酸产生,虽然大部分生物具有色氨酸生物合成的代谢路径,但只有细菌编码的 tnaA 可以产生吡啶,因此吡啶仅存在于部分细菌中<sup>[31]</sup>。肠道共生菌群中包括大肠杆菌、双歧杆菌、卵圆类杆菌可产生吡啶<sup>[32]</sup>。吡啶可以调控细菌多项生理活动,如耐酸性、细胞分裂、运动性、生物膜形成和毒力等;还调控其他一些不产吡啶细菌的毒力、耐药性、运动性等多项生理活动。在鼠伤寒沙门氏菌,吡啶不仅能够抑制与其运动性相关基因的表达,导致鞭毛数量明显减少了一倍,运动性显著下降,还能够抑制与宿主感染相关基因的表达,如编码沙门氏菌毒力岛 SPI-1 的基因 prgI/I/H、sipB 和 invE/F 等<sup>[33,34]</sup>。吡啶可抑制肠出血性大肠杆菌的趋化作用、运动性、生物膜的形成和毒力基因的表达<sup>[35]</sup>。吡啶及其衍生

物还可协调菌群间竞争,有益于人体的肠道菌群动态平衡和免疫系统。肠道内的吲哚可以被不产吲哚细菌的加氧酶氧化并二聚化,通过形成不可溶的靛蓝类物质来调节肠道内吲哚的浓度<sup>[32]</sup>。同时吲哚分子还可以被肠道吸收,进一步被细胞色素 P450 酶氧化形成各种吲哚氧化物。这些吲哚氧化物被称为潜在的后生元调节肠道菌群平衡和免疫系统<sup>[36]</sup>。这些研究说明肠道微生物来源的信号分子在抵抗病原菌方面发挥重要的作用,不仅可以维持肠道微生物的稳态还可以抑制病原菌毒力。

综上所述,肠道共生菌可以通过创造不利于病原菌生长的宿主环境限制病原菌的定植,也可以直接攻击和清除入侵病原菌。除此之外,利用微生物源信号限制病原菌毒力也是共生菌发挥定植抗力的一部分。

#### 4 病原菌诱发和促进菌群紊乱

肠道菌群在健康人体中保持相对的稳态,但是一旦宿主环境改变比如饮食习惯改变、使用抗生素,那么肠道共生菌也会随之变化,反而增加了感染的可能。一些病原菌会利用此机会进一步诱发菌群紊乱,摄取之前难以获得的营养在肠道内大量增殖,比如多形拟杆菌酵解宿主蛋白,产生单糖如岩藻糖和唾液酸,在正常环境下肠道共生菌进行糖代谢。然而,经抗生素治疗后,艰难梭菌和沙门氏菌将利用这些营养物质引起感染<sup>[37]</sup>。多形拟杆菌将未吸收的碳水化合物酵解产生琥珀酸。琥珀酸作为中间代谢产物在肠道细菌相互作用下最终转化成 SCFAs<sup>[38]</sup>。正常情况下,琥珀酸在肠道内不会出现明显的累积,但当发生肠道炎症反应如抗生素相关性腹泻时琥珀酸水平明显升高<sup>[39]</sup>。最近两项研究显示琥珀酸可促进感染,这两项研究都检测了多形拟杆菌存在时病原菌基因表达的变化,将 EHEC 与多形拟杆菌在体外共同培养,五分之一基因的表达被激活,其中包括 LEE 基因,LEE 基因编码Ⅲ型分泌系统 (Type III secretion system, T3SS)<sup>[40]</sup>。T3SS 是 EHEC 建立的一个连接菌体与宿主细胞的通道,使效应蛋白可以通过这个通道被转运到宿主细胞中,进而导致宿主细胞发生病理性改变,在其他转运蛋白帮助下影响宿主细胞信号、先天免疫反应和细胞周期,促进细菌在动物体内存活<sup>[41,42]</sup>。多形拟杆菌可促进鼠类柠檬酸杆菌 T3SS 基因表达<sup>[40]</sup>,柠檬酸杆菌是鼠类自然病原体常用于 EHEC 感染动物模型的建立<sup>[43]</sup>。抗生素治疗后定植多形拟杆菌,后序贯定植柠檬酸杆菌小鼠组相比于未定植多形拟杆菌组呈现出更严重的组织病理学特征且更易引发感染。多形拟杆菌定植小鼠肠道行代谢组学分析显示其琥珀酸水平相比于对照组明显升高。而且,在体外进行 EHEC 培养时,增加琥珀酸可相应增加Ⅲ型分泌,这一现象说明琥珀酸作为多形拟杆菌产生的代谢产物可促进 EHEC 和柠檬酸杆菌感染<sup>[40]</sup>。为了检测多形拟杆菌对艰难梭菌表达的影响,将无菌小鼠分为两组,一组仅感染艰难梭菌,一组同时感染艰难梭菌和多形拟杆菌,转录两组小鼠盲肠 RNA。研究结果显示喂食富含的多糖的饮食的老鼠,多形拟杆菌增加艰难梭菌基因的表达,参与琥珀酸转化为丁酸<sup>[44]</sup>。与上述结果相似,代谢产物分析显示多形拟杆菌定植时小鼠盲肠琥珀酸水平升高丁酸累积。为了进一步验证这一发现,研究者改变小鼠琥珀酸盐转运蛋白编码基因 Cd-CD2344,结果显示盲肠内艰难梭菌的增殖被抑制。尽管上述研究均为人工定植多形拟杆菌,但当

机体肠道菌群遭到破坏时,琥珀酸水平自然升高,增加病原菌感染的机会,由此可推测将琥珀酸控制在一定水平内是健康菌群抵抗病原菌的重要机制之一。

#### 5 病原菌躲避竞争

除了利用遭到破坏的肠道微生态,病原菌还通过非竞争的方式在宿主中存活,例如摄取非竞争性的代谢产物或者定植在无共生菌竞争的机体环境中。感染小鼠中,虽然共生大肠杆菌和 EHEC 都会优先利用共同需要的糖类作为营养物质,但 EHEC 也可以选择不同的糖类以供生长,比如 EHEC 利用半乳糖、甘露糖、核糖,而共生大肠杆菌利用葡萄糖和 N-乙酰神经氨酸<sup>[45]</sup>。另外,许多肠道共生菌包括瘤胃球菌属,罗斯伯里氏菌属和梭状芽孢杆菌,已被证明可在体外产生氢气,因此更可能促进肠道内 H<sub>2</sub> 的产生<sup>[46]</sup>。由于产氢的微生物普遍存在,许多病原菌也进化出利用分子氢作为能源的能力。病原菌基因组包括肠出血性大肠杆菌、志贺氏菌、空肠弯曲菌编码一个或多个膜结合氢化酶,膜结合氢化酶可将电子从氢分子运输至电子传递链<sup>[47]</sup>。近期一项研究证明了分子氢作为能量来源在伤寒沙门菌建立感染时的重要性<sup>[48]</sup>。研究者将鼠伤寒沙门菌突变体(即 hyb 氢化酶基因突变)定植低复杂度微生物小鼠肠道,结果显示相对于野生型鼠伤寒沙门菌引起的感染,hyb 突变菌株在感染前 24 小时内存在定植缺陷,这说明氢代谢是病原菌最初入侵肠道生态系统的关键。沙门菌在建立感染引起机体炎症反应后可利用乙醇胺作为给电子体参与连四硫酸盐还原从而在肠道中过度生长<sup>[49]</sup>。乙醇胺由磷脂酰乙醇胺分解而来,来源于细菌和上皮细胞细胞膜脂质。此外,除沙门氏菌外,乙醇胺代谢为肠出血性大肠杆菌、粪肠球菌、单核细胞增生李斯特氏菌感染提供了生长优势<sup>[50-52]</sup>。

病原菌还可以在无共生菌竞争的肠道环境中建立感染。肠道上皮细胞表面覆有粘液层,粘液层的主要成分为高分子量的糖蛋白称为粘蛋白,可阻断细菌和有毒物质与上皮细胞的接触<sup>[53]</sup>。然而,一些病原菌可通过编码毒力因子穿透粘液层粘附至上皮细胞逃避共生局竞争。比如,EHEC 可利用 T3SS 直接粘附至上皮细胞引起粘附/脱落损伤。曾有研究显示柠檬酸杆菌 T3SS 缺失株只能定植在无菌小鼠的肠道内,在正常小鼠肠道中将会被共生菌清除无法定植。而表达 T3SS 的柠檬酸杆菌可在无菌小鼠和正常小鼠肠道内定植,粘附于上皮细胞<sup>[54]</sup>。由此可见,病原菌可通过躲避肠道共生菌策略在宿主体内定植引起感染。

#### 6 总结和展望

随着研究的进展,人们发现肠道微生物源代谢产物和化学信号对病原菌有时具有双向作用。比如,SCFAs 在鼠伤寒沙门菌感染时被认为可促进沙门菌毒力岛 1 基因表达,帮助病原菌粘附上皮细胞诱发感染。粪肠球菌可使用 AI-2 作为信号诱导的毒力基因表达,比如噬菌体 5 基因<sup>[55]</sup>。但维持肠道菌群稳定对预防和限制病原菌感染具有积极作用,临床上可利用该思路指导治疗。现已使用的临床策略包括口服含有益生菌的食物、使用促进肠道共生菌群的生长的药物等。粪菌移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康人的粪便材料(包含肠道

微生物)移植到患者肠道内,重建新的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的治疗,在近期研究中被认为具有显著的治疗效果。曾有研究报道艰难梭菌感染患者口服万古霉素标准治疗有效率约为 30%<sup>[56]</sup>,而相比之下复发性艰难梭菌感染患者粪菌移植治疗有效率为 87%-90%<sup>[57]</sup>。粪菌移植被认为可持久地改变复发性艰难梭菌感染接受者的肠道菌群,起到有效的治疗作用。已有多项研究证实炎症性肠病、肠易激综合征、代谢综合征、肝性脑病、肝脏移植方面粪菌移植也具有一定的治疗作用<sup>[58-61]</sup>。FMT 短期和长期的安全性是目前开展 FMT 最主要的考虑因素,曾有报道指出 FMT 会引起上消化道出血、腹膜炎、胃肠炎、发热和腹部揉面感,但这些症状在 2 天后会消失<sup>[62]</sup>。未来需要更多的研究证实粪菌移植的安全性和可操作性。还有一点需要考虑的是不同宿主肠道菌群构成不同,感染病原菌的致病机制也不同,使用“一刀切”的治疗方法治疗感染性疾病是否可行。因此,未来应用新的治疗方法阻止病原菌入侵时我们不仅需要了解患者的基因特点、生活环境还需要考虑致病微生物的致病机制及治疗的安全性。

#### 参考文献(References)

- [1] Hooper L V, Midtvedt T, Gordon J I. How host-microbial interaction-sshape the nutrient environment of the mammalian intestine[J]. Annual Review of Nutrition, 2002, 22(1): 283-307
- [2] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species [J]. Science, 2011, 331(6015): 337-341
- [3] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria[J]. Cell, 2009, 139(3): 485-498
- [4] Kampmann C, Dicksved J, Engstrand L, et al. Composition of human faecal microbiota in resistance to Campylobacter infection[J]. Clinical Microbiology & Infection the Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2016, 22(1): 61. e1-8
- [5] Gu S, Chen Y, Zhang X, et al. Identification of key taxa that favor intestinal colonization of Clostridium difficile in an adult Chinese population[J]. Microbes & Infection, 2016, 18(1): 30-38
- [6] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. Nature, 2011, 473(7346): 174-180
- [7] Dominianni C, Sinha R, Goedert J J, et al. Sex, Body Mass Index, and Dietary Fiber Intake Influence the Human Gut Microbiome [J]. Plos One, 2015, 10(4): e0124599
- [8] Singh P, Teal T K, Marsh T L, et al. Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery [J]. Microbiome, 2015, 3(1): 1-12
- [9] Fischbach M A, Sonnenburg J L. Eating for two: how metabolism establishes interspecies interactions in the gut[J]. Cell Host & Microbe, 2011, 10(4): 336-347
- [10] Sun Y, O'Riordan M X. Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain Fatty acids[J]. Advances in Applied Microbiology, 2013, 85: 93-118
- [11] Rabbani G H, Albert M J, Hamidur Rahman A S, et al. Short-chain fatty acids improve clinical, pathologic, and microbiologic features of experimental shigellosis[J]. Journal of Infectious Diseases, 1999, 179(2): 390-397
- [12] Chiang J Y L. Bile acids: regulation of synthesis [J]. Journal of Lipid Research, 2009, 50(10): 1955-1966
- [13] Ridlon J M, Kang D J, Hylemon P B. Bile salt biotransformation by human intestinal bacteria [J]. Journal of Lipid Research, 2006, 47(2): 241-259
- [14] Theriot C M, Bowman A A, Young V B. Antibiotic-Induced Alterations of the Gut Microbiota Alter Secondary Bile Acid Production and Allow for Clostridium difficile Spore Germination and Outgrowth in the Large Intestine[J]. Msphere, 2016, 1(1): e00045-15
- [15] Thanissery R, Winston J A, Theriot C M. Inhibition of spore germination, growth, and toxin activity of clinically relevant C. difficile strains by gut microbiota derived secondary bile acids [J]. Anaerobe, 2017, 45: 86-100
- [16] Buffie C G, Bucci V, Stein R R, et al. Precision microbiome restoration of bile acid-mediated resistance to Clostridium difficile [J]. Nature, 2015, 517(7533): 205-208
- [17] DaeJoong Kang, Jason M. Ridlon, Doyle Ray Moore II, et al. Clostridium scindens baiCD and baiH genes encode stereo-specific 7 $\alpha$ /7 $\beta$ -hydroxy-3-oxo- $\Delta$  4-cholenoic acid oxidoreductases [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1781(1): 16-25
- [18] Jr K B. Bacteriocins as oral and gastrointestinal antibiotics: theoretical considerations, applied research, and practical applications[J]. Current Medicinal Chemistry, 2006, 13(27): 3335-3350
- [19] Gillor O, Etzion A, Riley M A. The dual role of bacteriocins as anti-and probiotics[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2008, 81(4): 591-606
- [20] Buffie C G, Pamer E G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens [J]. Nature Reviews Immunology, 2013, 13(11): 790-801
- [21] Sushma K, Bretl D J, Vy L, et al. Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian GI tract [J]. Nature, 2015, 526(7575): 719-722
- [22] Kommineni S, Kristich C J, Salzman N H. Harnessing bacteriocin biology as targeted therapy in the GI tract [J]. Gut Microbes, 2016: 512-517
- [23] Basler M. Type VI secretion system: secretion by a contractile nanomachine [J]. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences, 2015, 370(1679): 20150021
- [24] Russell A, Wexler A, Harding B, et al. A Type VI Secretion-Related Pathway in Bacteroidetes Mediates Interbacterial Antagonism[J]. Cell Host & Microbe, 2014, 16(2): 227-236
- [25] Kendall M M, Sperandio V. Cell-to-Cell Signaling in Escherichia coli and Salmonella[J]. Ecosal Plus, 2014, 6(1)
- [26] Christiaen S E A, Motherway M O, Bottacini F, et al. Autoinducer-2 Plays a Crucial Role in Gut Colonization and Probiotic Functionality of Bifidobacterium breve UCC2003[J]. Plos One, 2014, 9(5): e98111
- [27] Park H, Shin H, Lee K, et al. Autoinducer-2 properties of kimchi are associated with lactic acid bacteria involved in its fermentation[J]. International Journal of Food Microbiology, 2016, 225: 38-42
- [28] Sun Z, He X, Brancaccio V F, et al. Bifidobacteria Exhibit LuxS-Dependent Autoinducer 2 Activity and Biofilm Formation [J]. Plos One, 2014, 9(2): e88260
- [29] Thompson J A, Oliveira R A, Djukovic A, et al. Manipulation of the Quorum Sensing Signal AI-2 Affects the Antibiotic-Treated Gut Microbiota[J]. Cell Reports, 2015, 10(11): 1861-1871

- [30] Hsiao A, Ahmed A M S, Subramanian S, et al. Members of the human gut microbiota involved in recovery from *Vibrio cholerae* infection [J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 423-426
- [31] Jinhyung L, Jintae L. Indole as an intercellular signal in microbial communities[J]. *Fems Microbiology Reviews*, 2010, 34(4): 426-444
- [32] Lee J, Jayaraman A, Wood T K. Indole is an inter-species biofilm signal mediated by SdiA[J]. *BMC Microbiology*, 2007, 7(1): 1-15
- [33] Nikaido E, Giraud E, Baucheron S, et al. Effects of indole on drug resistance and virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium revealed by genome-wide analyses[J]. *Gut Pathogens*, 2012, 4(1): 5
- [34] Hu W S, Chen H W, Zhang R Y, et al. The expression levels of outer membrane proteins STM1530 and OmpD, which are influenced by the CpxAR and BaeSR two-component systems, play important roles in the ceftriaxone resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium [J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2011, 55(8): 3829-3837
- [35] Bansal T, Englert D, Lee J, et al. Differential Effects of Epinephrine, Norepinephrine, and Indole on *Escherichia coli* O157:H7 Chemotaxis, Colonization, and Gene Expression [J]. *Infection & Immunity*, 2007, 75(9): 4597-4607
- [36] Wikoff W R, Anfora A T, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(10): 3698-3703
- [37] Ng K M, Ferreyra J A, Higginbottom S K, et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens [J]. *Nature*, 2013, 502(7469): 96-99
- [38] Macfarlane S, Macfarlane G T. Regulation of short-chain fatty acid production [J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2003, 62(1): 67-72
- [39] Lawley T D, Clare S, Walker A W, et al. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice [J]. *Plos Pathogens*, 2012, 8(10): e1002995
- [40] Curtis M, Hu Z, Klimko C, et al. The Gut Commensal *Bacteroides thetaiotaomicron*, Exacerbates Enteric Infection through Modification of the Metabolic Landscape [J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 16(6): 759-769
- [41] Garmendia J, Frankel G, Crepin V F. Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: translocation, translocation, translocation[J]. *Infection & Immunity*, 2005, 73(5): 2573-2585
- [42] Carlson-Banning K M, Sperandio V. Catabolite and Oxygen Regulation of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Virulence[J]. *Mbio*, 2016, 7(6): e01852-16
- [43] Collins J W, Keeney K M, Crepin V F, et al. *Citrobacter rodentium*: infection, inflammation and the microbiota [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2014, 12(9): 612-623
- [44] Ferreyra J A, Wu K J, Hryckowian A J, et al. Gut microbiota-produced succinate promotes *C. difficile* infection after antibiotic treatment or motility disturbance [J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 16(6): 770-777
- [45] Fabich A, Jones S, Chowdhury F, et al. Comparison of carbon nutrition for pathogenic and commensal *Escherichia coli* strains in the mouse intestine[J]. *Infection & Immunity*, 2008, 76(3): 1143-1152
- [46] Carbonero F, Benefiel A C, Gaskins H R. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 9(9): 504-518
- [47] Maier R J. Availability and use of molecular hydrogen as an energy substrate for *Helicobacter*, species [J]. *Microbes & Infection*, 2003, 5(12): 1159-1163
- [48] Maier L, Vyas R, Cordova C D, et al. Microbiota-Derived Hydrogen Fuels *Salmonella*, Typhimurium Invasion of the Gut Ecosystem [J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 14(6): 641-651
- [49] Thiennimitr P, Winter S E, Winter M G, et al. Intestinal inflammation allows *Salmonella* to use ethanolamine to compete with the microbiota[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(42): 17480-17485
- [50] Maadani A, Fox K A, Mylonakis E, et al. Enterococcus faecalis Mutations Affecting Virulence in the *Caenorhabditis elegans* Model Host [J]. *Infection & Immunity*, 2007, 75(5): 2634-2637
- [51] Bertin Y, Girardeau J P, Chaucheyras-Durand F, et al. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* gains a competitive advantage by using ethanolamine as a nitrogen source in the bovine intestinal content[J]. *Environmental Microbiology*, 2011, 13(2): 365-377
- [52] Mellin J R, Koutero M, Dar D, et al. Riboswitches. Sequestration of a two-component response regulator by a riboswitch-regulated noncoding RNA[J]. *Science*, 2014, 345(6199): 940-943
- [53] Sellers R S, Morton D. The colon: from banal to brilliant [J]. *Toxicologic Pathology*, 2014, 42(1): 67-81
- [54] Kamada N, Kim Y G, Sham H P, et al. Regulated Virulence Controls the Ability of a Pathogen to Compete with the Gut Microbiota[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1325-1329
- [55] Rossmann F S, Racek T, Wobser D, et al. Phage-mediated dispersal of biofilm and distribution of bacterial virulence genes is induced by quorum sensing[J]. *Plos Pathogens*, 2015, 11(2): e1004653
- [56] Ramsauer B. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(22): 2144
- [57] Kelly C R, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 223-237
- [58] Bak S H, Choi H H, Lee J, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease [J]. *Intestinal Research*, 2017, 15 (2): 244-248
- [59] Juszczuk K, Grudlewska K, Mikucka A, et al. Fecal microbiota transplantation - methods of treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections and other diseases[J]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej*, 2017, 71(0): 220-226
- [60] Marotz C A, Zarrinpar A. Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation [J]. *Yale Journal of Biology & Medicine*, 2016, 89(3): 383-388
- [61] Bajaj J S, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal Microbiota Transplant from a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial [J]. *Hepatology*, 2017. [Epub ahead of print]
- [62] Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, et al. Sa1922 Pilot Study on the Safety and Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation in Refractory Crohn's Disease[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): S-360