

DOI: 10.13376/j.cbbs/2017085

文章编号: 1004-0374(2017)07-0624-06



李兰娟, 中国工程院院士, 浙江大学教授、主任医师、博士生导师。现为传染病诊治国家重点实验室主任, 感染性疾病诊治协同创新中心主任, 兼任教育部科技委生物与医学学部主任, 中华预防医学会副会长等。承担了国家“863”、“973”、“十五”攻关、国家自然科学基金重点项目等课题 20 余项, 发表论文 400 余篇, 其中在 *Nature*、*Lancet*、*NEJM*、*Nature Communication* 等 SCI 收录杂志发表 200 余篇。获国家科技进步奖一等奖 2 项、国家科技进步奖(创新团队奖) 1 项、国家科技进步奖二等奖 2 项、浙江省科技进步奖一等奖 6 项。获“全国优秀科技工作者”和“全国杰出专业技术人才”称号、何梁何利基金科技进步奖、光华工程科技奖等。

传染病诊治国家重点实验室围绕新型流感等新突发传染病和病毒性肝炎等重大传染病的关键科学问题开展基础与应用研究, 旨在揭示传染病的发生、发展和传播机制, 发展其防控新技术、新方法。近五年来, 在主任李兰娟院士的带领下, 承担课题 139 项, 总到位经费 2.7 亿余元, 获国家科技进步创新团队奖 1 项和一等奖 2 项, 中华医学科技奖一等奖 1 项, 省科技进步奖一等奖 2 项, 入选中国高等学校科技进展 2 项。在 *Lancet*、*NEJM*、*Nature* 等上发表 SCI 论文 411 篇, 2 篇入选 2013 年中国百篇最具影响国际论文, 授权发明专利 39 项, 出版教材或著作 30 余部, 制定或起草临床指南 15 个, 作为大会主席主办 5 次国际学术大会, 获医学领域唯一的国家感染性疾病诊治协同创新中心, 传染病学名列全国第一。

## 人体微生态与感染性疾病的研究进展

石 鼎, 李兰娟\*

(浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室; 感染性疾病诊治协同创新中心, 杭州 310003)

**摘 要:** 近年来, 人体微生态研究得到了国内外专家学者的广泛关注。研究表明, 微生态系统就像人体的一个重要生理功能“器官”, 是人类适应环境生存、健康、遗传、疾病和衰老的主导者之一, 而且是药物代谢、微生物耐药的重要载体。许多感染性疾病的发生、发展和恶化都与人体微生态系统密切相关。主要从各种感染性疾病体内微生物组变化入手, 旨在探讨人体微生态在感染性疾病发生发展中的重要作用, 及其在未来感染性疾病精准医疗中的突破性意义。

**关键词:** 感染病; 人体微生态; 肠道菌群; 免疫

**中图分类号:** Q939.9      **文献标志码:** A

### Research advances in the human microbiota and infectious diseases

SHI Ding, LI Lan-Juan\*

(State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases,  
The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University;

Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Hangzhou 310003, China)

收稿日期: 2016-11-21

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81330011); 国家自然科学基金创新团队(81121002)

\*通信作者: E-mail: ljli@zju.edu.cn

**Abstract:** In recent decades, more and more attention has been abstracted by the human microbiome and its role in both health and disease. It was reported that the human microbiome, which can be looked as a new organ, played key roles in maintaining our immune systems, contributing to the digestion of our food, acting as a first line of defense against pathogens and an important carrier of drug metabolism and microorganism resistance. The human microbiome is closely related with the occurrence, development and deterioration of many infectious diseases. In this review, we will first sum up alterations of human microbiome in infectious diseases, and then discuss the relationship between human microbiome and infectious diseases, and finally predict the potential effect of human microbiome on precision medicine.

**Key words:** infectious diseases; human microbiome; gut flora; immunity

人体体表和体腔存在大量的微生物群, 它们定植于胃肠道、口腔、泌尿道、皮肤、呼吸道等, 与其生存的微环境共同构成人体微生态系统。

肠道微生态系统是人体最庞大和最重要的微生态系统, 甚至被认为是一个被遗忘的人体重要“器官”<sup>[1]</sup>。人体肠道内栖息着约 1 000 种以上的细菌, 其总数约  $10^{13}$ ~ $10^{14}$ , 数量是人体体细胞的 10 倍, 编码约 330 万个基因, 是人类基因数的 150 多倍<sup>[2-3]</sup>。人体菌群具有重要的生理功能, 参与了人体的物质代谢、黏膜屏障形成、促进免疫系统发育与成熟、保护宿主免受病原攻击等<sup>[4]</sup>。此外, 微生物组作为人体的“第二套基因组”, 蕴含丰富数据信息, 能反映人体某些健康和疾病状况, 可以用于某些急性疾病的预警预测、特定病原体定点筛查、靶向药物的精确研发等。本文主要从人体微生态免疫调控与各种感染性疾病体内微生物组变化入手, 旨在探讨人体微生态在感染性疾病发生、发展过程中的重要作用, 及其在未来感染性疾病精准医疗中的突破性意义。

## 1 人体微生态定植与机体免疫功能发育和成熟

人体正常菌群在人出生时就开始定植, 并且伴随机体免疫发育全过程。在人体免疫系统成熟过程中, 正常微生物群和机体免疫系统互相制约和影响, 共同构成机体的重要生物屏障。肠道正常微生物菌群定植能促进胃肠相关淋巴组织 (gut-associated lymphoid tissues, GALT) 发育和肠道特异性免疫应答细胞分化; 反过来, 由正常菌群激活的肠道免疫应答也能调节肠道生态菌群结构<sup>[5]</sup>。胃肠相关淋巴组织是抗原提呈细胞工作的主要场所, 是细胞免疫和免疫耐受至关重要的组织结构, 它包括派尔集合淋巴结、淋巴腺窝和孤立淋巴滤泡<sup>[6]</sup>。在对无菌小鼠的研究中发现, 淋巴腺窝和孤立淋巴滤泡的发育成熟需要肠道菌群的刺激, 而派尔集合淋巴结在

无菌动物中明显缩小<sup>[7]</sup>。未能发育完全的孤立淋巴滤泡在机体固有免疫上存在缺陷, 多种模式识别受体, 如 TLR2、TLR4、NOD2 等原先需要细菌刺激激活的受体表达出现障碍, 使下游炎症相关的细胞因子释放和抗原提呈细胞的免疫功能受损<sup>[6]</sup>。

另外, 人体菌群定植还能显示稳定的遗传特征。例如, 定植在人体肠道的菌群结构会随着人类饮食谱发生改变, 这种变化会一直延续到后代且很难逆转。Sonnenburg 等<sup>[8]</sup>利用小鼠模型发现微生物可利用的高纤维饮食能对若干代小鼠肠道菌群产生影响, 在期间更换了低纤维饮食的小鼠肠道菌群多样性减少, 其中以拟杆菌目减少最为明显, 这种肠道菌群的变化在低纤维饮食小鼠后代中依然存在, 即使恢复了高纤维饮食, 多样性的改变也无法逆转。

## 2 人体微生态与感染性疾病的发生发展

人体微生态与感染性疾病发生发展密切相关。感染性疾病的发病过程中, 一方面会出现人体免疫、代谢紊乱, 从而破坏黏膜屏障, 导致肠道微生态失衡; 另一方面, 微生态失衡会导致菌群结构变化、菌群免疫代谢功能变化、分布位置变化, 加重感染病。不仅如此, 感染病治疗及抗生素滥用也会造成微生态失衡, 从而引起微生物耐药、难治性感染、多器官功能不全。如不能及时纠正微生态失衡, 会造成疗效降低, 甚至危及生命。

### 2.1 呼吸系统感染性疾病与微生态

人们曾经认为肺部在未受病原体感染时是一个无菌环境。近十年来, 随着组学技术的应用和发展, 研究发现肺部存在一个微生物与宿主相互作用的微生态系统, 微生物组对保持呼吸道健康有着重要作用。

众多研究发现呼吸道的感染和疾病进展与定植其中的微生物免疫调控有关。有学者发现婴儿早期下呼吸道感染中, 改变原呼吸道微生物定植结构,

会使患儿以后罹患过敏反应和反复喘息的机会大增<sup>[9-10]</sup>。除感染外,患儿呼吸道早期定植肺炎链球菌、卡他莫拉菌或流感嗜血杆菌,即使不表现任何症状,也会促进慢性喘息的进展<sup>[11-12]</sup>。Biesbroek等<sup>[13]</sup>研究表明,儿童前6周鼻咽部微生物菌群构成与随后两年微生态稳态和肺部感染机率有关,早期呼吸道微生物结构能决定此后菌群演替的模式,保持呼吸道的健康。

虽然在肺部感染中呼吸道微生物组有着免疫调节功能,但是肠道微生物组作为一个更庞大的微生态系统,通过“肠-肺”轴参与呼吸道感染的免疫和炎症反应,发挥至关重要的作用。

由H7N9亚型禽流感病毒引起的急性呼吸道传染病患者存在显著肠道微生态失衡。Lu等<sup>[14]</sup>对患者肠道微生态结构实时监测发现,H7N9疾病会使肠道主要菌群含量大幅度波动;抗生素治疗过程中,波动加剧,有益菌含量急剧下降,双歧杆菌与肠杆菌比值(B/E值)远低于1(一般健康的人肠道内B/E值大于等于1),部分患者双歧杆菌甚至低于检测线。采用宏基因组技术更深入研究发现,肠道潜在致病菌大肠埃希杆菌、屎肠球菌和肺炎克雷伯氏菌在患者肠道中富集,而具有抗炎作用的普拉梭菌显著降低;此外,肠道微生物物种多样性与健康人相比,在患者中显著下降<sup>[15]</sup>。故在对H7N9患者“四抗二平衡”治疗中,强调了“抗肠道微生态失衡”治疗,应用微生态调节剂重建肠道微生态平衡,促进了肠道双歧杆菌、乳杆菌和产丁酸菌菌群水平的上升,减少了继发性细菌性感染,提高了患者生存率<sup>[14,16]</sup>。

## 2.2 乙肝肝硬化和慢加急性肝衰竭与微生态

肝脏和肠道通过门静脉系统和“肠-肝”循环存在密切联系,肝脏代谢肠道吸收的有毒有害物质,并分泌胆汁影响肠道功能<sup>[17]</sup>。各种病因引起的肝脏病变达到一定程度时,尤其在出现肝功能失代偿时,就会导致肠道微生态的变化,加重肝脏原有病变,并出现一些与肠道微生态失衡有关的并发症,如感染、内毒素血症、肝肾综合征等,导致严重后果。

乙型肝炎病毒(HBV)是我国肝病最主要的原因,HBV通过母婴垂直传播或在幼年时感染会造成近90%感染者慢性化,而成人乙肝慢性化不足5%<sup>[18]</sup>。很多研究表明肠道微生态参与了乙肝病毒感染的宿主免疫调节。Chen等<sup>[19]</sup>利用刀豆蛋白诱导的小鼠肝炎模型发现,肠道病原菌能加剧肝脏的免疫损伤,可能机制是肠道微生物激活树突状细胞的

抗原提呈作用,促进NK细胞增殖,而NK细胞是HBV感染发挥抗病毒作用的关键免疫细胞;Chou等<sup>[20]</sup>认为肠道菌群参与了HBV的免疫清除,成熟肠道菌群能改变小鼠乙肝病毒的免疫耐受,显著地刺激免疫反应通路,导致HBV病毒的快速清除。

随着乙肝慢性化,部分患者会进展为肝硬化。本实验室用宏基因组学方法研究了181个肝硬化患者的肠道菌群,建立了世界上首个肝硬化患者的肠道菌群宏基因组,通过与欧洲人、美国人及中国人糖尿病三种宏基因组比较,发现了肝硬化患者肠道菌群基因集中有79万个独特基因,并阐明了肝硬化患者的肠道菌群结构变化。在属的水平上,肝硬化组的拟杆菌属含量比健康人组明显减少;韦荣球菌属、链球菌属、梭状芽孢杆菌属及普氏菌属含量显著增多。肝硬化组含量增加的最多的20种之中,4个属于链球菌属,6个属于韦荣球菌属。发现28种细菌与肝硬化密切相关。首次发现肝硬化患者口腔菌侵入到肠道,而健康人中没有此现象,这可能对肝硬化发生发展产生重要影响。该研究还利用15个高特异性和灵敏性的微生物基因,建立了肝硬化的预测模型<sup>[21]</sup>。肝性脑病是肝硬化患者常见且严重的并发症,肠道微生态通过“肠-肝-脑”轴,影响疾病进展。Ahluwalia等<sup>[22]</sup>发现肠道内菌群与肝性脑病患者神经元损害有关,肝性脑病患者的终末期肝病模型(MELD)评分与其肠道原籍菌毛螺菌科、瘤胃菌科、*Incertae sedis XIV*(螺旋藻科)的丰度呈负相关,与潜在致病菌肠球菌科丰度呈正相关。

乙肝慢加急性肝衰竭(ACLF)患者肠道微生物也存在显著失衡。本实验室利用16S rDNA技术对79例慢加急性肝衰竭患者研究发现,ACLF患者肠道菌群整体多样性丰度显著降低,肠道拟杆菌科、瘤胃球菌科及毛螺杆菌科细菌相对丰度显著降低,但肠杆菌科等产内毒素细菌、巴斯德菌科、链球菌科等机会致病菌相对丰度显著升高,揭示肠道菌群变化可能是诱发内毒素血症,促进慢加急性肝衰竭进展的根源之一<sup>[23-24]</sup>。国外学者Bajaj等<sup>[25]</sup>也发现,肝硬化患者研究队列中,24%合并感染的患者会发展为慢加急性肝衰竭,这部分患者血浆内毒素水平显著升高,肠道微生物革兰阳性菌显著降低,肠道微生态失衡与肝衰竭病情进展密切相关。

微生态制剂在肝病防治中的应用研究也取得了重要进展。一项来自印度的最新临床随机对照试验发现,服用6个月益生菌制剂VSL#3后,能显著降低肝性脑病患者住院风险以及Child-Pugh和

MELD 评分<sup>[26]</sup>。Giuseppe 等<sup>[27]</sup>选用副干酪乳杆菌 B21060 菌株为主的合生元制剂对肝硬化大鼠灌胃, 发现能够降低大鼠炎症因子水平, 改善肝纤维化和改善胃肠黏膜屏障功能。类似研究在 NAFLD、急性肝衰竭的应用中也有很多报道<sup>[28-30]</sup>。

### 2.3 艰难梭菌感染相关性腹泻与微生态

艰难梭菌感染是一种难治且易复发的疾病, 健康者肠道正常菌群能通过多种机制抑制艰难梭菌的生长, 但由于抗生素的滥用等原因导致肠道微生态失衡、黏膜屏障受损, 对致病菌的抵抗力下降<sup>[31-32]</sup>。Gu 等<sup>[33]</sup>选取国内 15 例艰难梭菌感染腹泻患者和其他腹泻患者及正常健康对照, 研究发现艰难梭菌感染患者与健康对照相比肠道菌群多样性显著下降, 产丁酸厌氧菌减少, 产内毒素机会致病菌和产乳酸盐菌群显著增加。Erica 等<sup>[34]</sup>还发现肠道菌群参与机体的免疫调控, 促进 IL-25 分泌, 增加肠道嗜酸性粒细胞的数量, 从而抵抗艰难梭菌感染。Buffie 等<sup>[35]</sup>发现, 肠道 *Clostridium scindens* 可通过改变肠道中胆汁酸的成分来抑制艰难梭菌感染。

在艰难梭菌治疗方法中, 应用微生态理论开展粪便移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 取得了很好的效果。欧洲临床微生物和感染病学会 (ESCMID) 更新的艰难梭菌感染治疗指南中指出: 对于多次复发艰难梭菌感染, 强烈推荐使用 FMT。van Nood 等<sup>[36]</sup>采用粪便移植对艰难梭菌反复感染的患者进行了临床治疗研究, 结果表明粪便移植治疗效果明显优于抗生素。然而, 目前对于粪便移植的认知还不够透彻, 可能存在风险, 因此, 提取肠道有益菌群是未来的重要发展方向。这样既能达到治疗目的, 又避免了粪便移植疗法带来的潜在危害。

### 2.4 艾滋病和寄生虫感染与微生态

HIV 病毒的侵袭和复制主要发生在机体的黏膜位置, 所以现在有越来越多专家认为 HIV-1 感染实质上是黏膜系统性损害的疾病<sup>[37]</sup>。肠道相关淋巴组织 (gut-associated lymphoid tissue, GALT) 是 HIV 感染早期病毒复制主要场所, 它能活化肠道记忆 CD4<sup>+</sup> T 免疫细胞, 抵抗 HIV 感染<sup>[38]</sup>。肠道正常菌群对肠道的免疫调控发挥重要的作用, 它们调节上皮发育过程控制干细胞的补充, 影响黏膜屏障的渗透性, 抵抗病原菌的侵入, 还能促进黏膜淋巴细胞的发育, 参与机体依赖 IL-17 和 IL-22 免疫监视功能<sup>[39-42]</sup>。肠道菌群不但可以影响宿主对病原菌的易感性, 而且也可以影响宿主对寄生虫的抵抗力。Soares 等<sup>[43]</sup>研究发现肠道菌群中特异性细菌可表

达  $\alpha$ -半乳糖苷酶, 诱导产生天然抗体触发自然防御机制, 显著预防疟疾传播。McClemens 等<sup>[44]</sup>研究发现在肠道寄生虫感染中, 运用鼠李唐乳杆菌 (JB-1) 菌株能够介导 IL-10 信号通路促进寄生虫的清除。

## 3 展望

近年来, 人体微生态学研究得到了国内外的广泛重视, 成为研究热点。微生态系统是已被视为人体一个具有生理功能的器官, 正常菌群在人体免疫、代谢、发育、营养等方面有重要作用, 尤其在感染的预防、发生和治疗上发挥举足轻重的作用。对人体微生态的研究, 从最初实验室细菌培养, 费时、费力、阳性率低, 到如今第二代、第三代测序技术的普及, 变得灵敏快速, 更加全面。在感染微生态领域中, 运用宏基因组测序技术使精准医疗的实现成为可能, 比如对流感的快速监测<sup>[45]</sup>、抗生素耐药研究<sup>[46]</sup>、未知病原体感染准确筛查等<sup>[47]</sup>。如今随着抗生素广泛应用, 出现了细菌耐药、菌群失调、二重感染和宿主抵抗力下降, 因此, 我们应转变观念, 从微生态学角度审视感染的发生、发展及转归过程, 完善抗感染策略, 由纯粹“杀菌”转向“杀菌”同时“促菌”的感染微生态治疗新概念, 保护好人体这个重要的“器官”。

### [参 考 文 献]

- [1] O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep, 2006, 7: 688-93
- [2] Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science, 2001, 292: 1115-8
- [3] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature, 2010, 464: 59-65
- [4] Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. Gut, 2012, 61: 1124-31
- [5] Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol, 2013, 13: 321-35
- [6] Bouskra D, Brezillon C, Berard M, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. Nature, 2008, 456: 507-10
- [7] Moreau MC, Corthier G. Effect of the gastrointestinal microflora on induction and maintenance of oral tolerance to ovalbumin in C3H/HeJ mice. Infect Immun, 1988, 56: 2766-8
- [8] Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over

- generations. *Nature*, 2016, 529: 212-5
- [9] Kusel MM, de Klerk NH, Kebabdz T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119: 1105-10
- [10] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 667-2
- [11] Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128: 646-52.e1-5
- [12] Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 704-15
- [13] Biesbroek G, Tsvitshivadze E, Sanders EA, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190: 1283-92
- [14] Lu H, Zhang C, Qian G, et al. An analysis of microbiota-targeted therapies in patients with avian influenza virus subtype H7N9 infection. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 359
- [15] Qin N, Zheng B, Yao J, et al. Influence of H7N9 virus infection and associated treatment on human gut microbiota. *Sci Rep*, 2015, 5: 14771
- [16] Hu X, Zhang H, Lu H, et al. The effect of probiotic treatment on patients infected with the H7N9 influenza virus. *PLoS One*, 2016, 11: e0151976
- [17] Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis*, 2011, 43: 431-8
- [18] Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 2014, 384: 2053-63
- [19] Chen J, Wei Y, He J, et al. Natural killer T cells play a necessary role in modulating of immune-mediated liver injury by gut microbiota. *Sci Rep*, 2014, 4: 7259
- [20] Chou HH, Chien WH, Wu LL, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 2175-80
- [21] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 2014, 513: 59-64
- [22] Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, et al. Impaired gut-liver-brain axis in patients with cirrhosis. *Sci Rep*, 2016, 6: 26800
- [23] Chen Y, Guo J, Qian G, et al. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30: 1429-37
- [24] Chen Y, Yang F, Lu H, Wet al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2011, 54: 562-72
- [25] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*, 2014, 60: 940-7
- [26] Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*, 2014, 147: 1327-37.e3
- [27] D'Argenio G, Cariello R, Tuccillo C, et al. Symbiotic formulation in experimentally induced liver fibrosis in rats: intestinal microbiota as a key point to treat liver damage? *Liver Int*, 2013, 33: 687-97
- [28] Lv LX, Hu XJ, Qian GR, et al. Administration of *Lactobacillus salivarius* LI01 or *Pediococcus pentosaceus* LI05 improves acute liver injury induced by D-galactosamine in rats. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98: 5619-32
- [29] Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, et al. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice. *Hepatology*, 2009, 49: 989-97
- [30] Endo H, Niioka M, Kobayashi N, et al. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One*, 2013, 8: e63388
- [31] Karadsheh Z, Sule S. Fecal transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Am J Med Sci*, 2013, 5: 339-43
- [32] Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis*, 2012, 55: S88-92
- [33] Gu S, Chen Y, Zhang X, et al. Identification of key taxa that favor intestinal colonization of *Clostridium difficile* in an adult Chinese population. *Microbes Infect*, 2016, 18: 30-8
- [34] Buonomo EL, Cowardin CA, Wilson MG, et al. Microbiota-regulated IL-25 increases eosinophil number to provide protection during *Clostridium difficile* infection. *Cell Rep*, 2016, 16: 432-43
- [35] Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*, 2015, 517: 205-8
- [36] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013, 368: 407-15
- [37] Veazey RS, Lackner AA. HIV swiftly guts the immune system. *Nat Med*, 2005, 11: 469-70
- [38] Schieferdecker HL, Ullrich R, Hirsland H, et al. T cell differentiation antigens on lymphocytes in the human intestinal lamina propria. *J Immunol*, 1992, 149: 2816-22
- [39] Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol*, 2013, 14: 660-7
- [40] Hanash AM, Dudakov JA, Hua G, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity*, 2012, 37: 339-50
- [41] Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol*, 2013, 14: 646-53
- [42] Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*, 2013, 14: 676-84

- [43] Yilmaz B, Portugal S, Tran TM, et al. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission. *Cell*, 2014, 159: 1277-89
- [44] McClemens J, Kim JJ, Wang H, et al. *Lactobacillus rhamnosus* ingestion promotes innate host defense in an enteric parasitic infection. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20: 818-26
- [45] McGinnis J, Laplante J, Shudt M, et al. Next generation sequencing for whole genome analysis and surveillance of influenza A viruses. *J Clin Virol*, 2016, 79: 44-50
- [46] Aanensen DM, Feil EJ, Holden MT, et al. Whole-genome sequencing for routine pathogen surveillance in public health: a population snapshot of invasive *Staphylococcus aureus* in Europe. *MBio*, 2016, 7: e00444-16
- [47] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2408-17