

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252422

· 综述 ·

营养素与肠道微生物调控艰难梭菌生长代谢的研究进展

赵佳凤^{1,2,3}, 霍秋月^{1,2,3}, 王伟刚^{1,2,3}, 赵建宏^{1,2,3}

(1. 河北医科大学第二医院河北省临床检验中心, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省精准医学诊断与质量控制技术创新中心, 河北 石家庄 050000; 3. 医学微生物组与临床转化河北省工程研究中心, 河北 石家庄 050000)

[摘要] 艰难梭菌感染(CDI)是医院获得性腹泻的主要原因,已成为全球公共卫生领域的重大挑战。近年来,研究发现营养素和肠道微生物在调控艰难梭菌的生长、代谢活性及毒力表达中发挥着关键作用。然而,目前研究多聚焦于单一营养素或肠道微生物的独立影响,对其相互作用仍缺乏系统性的认识。本文综述了不同营养素对艰难梭菌的具体影响,并探讨了肠道内其他微生物如何通过竞争或代谢营养素抑制艰难梭菌的生长。此外,还讨论了新兴技术在 CDI 研究中的应用及其在临床干预策略中的潜力。未来研究需整合多组学数据和人工智能分析,深入解析营养素-微生物-宿主的复杂互作网络,并为 CDI 的精准防治提供新思路。

[关键词] 艰难梭菌感染; 肠道微生物; 代谢途径; 营养素

[中图分类号] R516

Research progress on the regulation of growth and metabolism of *Clostridioides difficile* by nutrients and gut microbes

ZHAO Jiafeng^{1,2,3}, HUO Qiuyue^{1,2,3}, WANG Weigang^{1,2,3}, ZHAO Jianhong^{1,2,3} (1. The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Provincial Center for Clinical Laboratories, Shijiazhuang 050000, China; 2. Hebei Center for Precision Medicine Diagnosis and Quality Control, Shijiazhuang 050000, China; 3. Hebei Engineering Research Center of Medical Microbiome and Clinical Transforming, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] *Clostridioides difficile* infection (CDI) is the leading cause of hospital-acquired diarrhea and has become a major challenge in the global public health field. In recent years, it has been found that nutrients and gut microbes play key roles in regulating growth, metabolic activity, and virulence expression of *Clostridioides difficile*. However, current research focuses on the independent effects of a single nutrient or gut microbe, systematic understanding on the interactions between them is still lacking. This paper reviews the specific effect of different nutrients on *Clostridioides difficile*, explores how other gut microbes inhibit the growth of *Clostridioides difficile* by competing or metabolizing nutrients. In addition, this paper also discusses the application of emerging technologies in CDI research and their potentiality in clinical intervention strategies. Future research needs to integrate multi-omics data and artificial intelligence analysis, deeply analyze the complex interactive network of nutrient-microbe-host, and provide new ideas for precise prevention and treatment of CDI.

[Key words] *Clostridioides difficile* infection; gut microbe; metabolic pathway; nutrient

[收稿日期] 2025-04-25

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(H2022206358);河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2025084);河北省县级综合医院适宜卫生技术推广项目(20200018)

[作者简介] 赵佳凤(1998-),女(满族),河北省承德市人,硕士研究生在读,主要从事微生物学相关研究。

[通信作者] 赵建宏 E-mail: zhaojh_2002@hebm. edu. cn

艰难梭菌(*Clostridioides difficile*, *C. difficile*)是一种革兰阳性专性厌氧杆菌,是抗菌药物相关性腹泻的主要病原体之一,其致病主要依赖于毒素 A(TcdA)和毒素 B(TcdB)^[1]。艰难梭菌感染(*Clostridioides difficile* infection, CDI)的临床表现可从自限性腹泻到严重的肠穿孔、脓毒血症,甚至死亡,好发于老年人和免疫功能低下患者^[1]。CDI 已成为全球范围内医院和社区感染的重要病因。据统计,2001—2011 年,全球 CDI 发病率呈上升趋势。在中国,一项 2017—2022 年的研究报道 CDI 发病率为 11.4%^[2]。面对 CDI 日益增长的发病率,采取积极有效的防控与治疗措施至关重要。

营养素是维持生命活动所必需的化学物质,主要包括氨基酸、碳水化合物、短链脂肪酸、微量元素及维生素等功能性成分。它们不仅为宿主提供能量与营养,还可被宿主或肠道微生物利用,影响能量代谢、发酵及毒素生成等过程,进而调控艰难梭菌的生长与毒力表达^[3-5]。研究^[6-8]表明,肠道微生物作为重要的生态屏障,可通过竞争营养素、分泌抗菌物质等方式,显著抑制艰难梭菌的定植与扩增,维持肠道微生态平衡。因此,深入研究营养素与肠道微生物在 CDI 中的代谢调控机制,并探索二者如何协同影响艰难梭菌,对开发新型防治策略具有重要意义。本综述将系统梳理相关研究,探讨基于营养素干预的创新策略,以期为 CDI 的防控与治疗提供新思路。

1 氨基酸对艰难梭菌生长代谢的影响

1.1 氨基酸直接调控 艰难梭菌的生长与毒力受到氨基酸及其代谢途径的复杂调控,Stickland 反应是其关键代谢方式,其中丙氨酸、缬氨酸和亮氨酸作为电子供体,脯氨酸和甘氨酸作为电子受体,支持其生长并调控代谢酶与毒力因子的表达^[9-10]。在炎症状态下,艰难梭菌可分解宿主胶原蛋白,产生脯氨酸与羟脯氨酸^[11]。在培养基中添加脯氨酸与羟脯氨酸可促进艰难梭菌生长,并减少 TcdA 的产生。缺失相关代谢酶的突变株在 CDI 模型小鼠中的定植能力减弱,且小鼠的体重减轻得到缓解^[3]。艰难梭菌通过 *grdAB* 介导的甘氨酸 Stickland 反应获取能量,进而上调毒素 TcdA/TcdB 的表达,并促进芽孢形成,最终增强其致病性与环境适应力。这一过程由宿主抗菌肽 LL-37 激活的 ClnR-ClnA 双组分系统调控,该系统通过促进 *grdAB* 表达来增强甘氨酸

代谢能力^[12]。鸟氨酸代谢与宿主免疫反应密切相关。Pruss 等^[13]发现,饮食补充鸟氨酸可增加肠道中艰难梭菌的丰度,其代谢产物(亚精胺、精胺和腐胺)通过增加紧密连接蛋白(如闭合蛋白、闭锁蛋白)的表达来增强肠道屏障功能,从而减轻 CDI 相关的炎症反应。一项转录组学研究^[14]显示,半胱氨酸可通过诱导脱硫酶表达,促进硫化氢积累,从而显著抑制艰难梭菌的毒素产生。因此,维持适量且均衡的氨基酸水平对于维护肠道健康至关重要,并有助于预防 CDI 及其他肠道相关疾病的发生。

1.2 微生物通过氨基酸间接调控 某些肠道微生物通过竞争性利用脯氨酸和其他氨基酸,限制艰难梭菌的生长与毒素产生。Aguirre 等^[15]发现,小鼠肠道中的柔嫩梭菌和裂解梭菌通过竞争性利用脯氨酸,维持肠道稳态并抑制艰难梭菌的生长,从而帮助小鼠抵抗 CDI。Hromada 等^[6]研究也表明,洪氏梭菌通过与艰难梭菌竞争利用鸟氨酸与脯氨酸,抑制其生长与毒素产生。这表明,参与艰难梭菌 Stickland 反应的脯氨酸可能是其成功定植的关键。值得注意的是,双发酵副梭菌不仅与艰难梭菌竞争氨基酸,还通过下调艰难梭菌核糖体合成、细胞裂解与抗氧化应激的基因,有效抑制艰难梭菌的生长及其毒素产生^[16]。微生物间通过竞争限制关键氨基酸的利用,可抑制艰难梭菌的生长及其致病性。为深入了解这些微生物如何利用氨基酸抑制艰难梭菌,遗传学方法发挥了关键作用。其中,CRISPR 基因编辑技术已被应用于系统发育多样的肠道微生物,以精确鉴定那些负责高效利用氨基酸的代谢基因^[17]。

2 碳水化合物及其代谢物对艰难梭菌生长代谢的影响

2.1 糖类

2.1.1 糖的直接调控 碳水化合物包括单糖、二糖和多糖,对宿主能量代谢具有显著影响。海藻糖是一种天然稳定的膳食二糖,既能为肠道微生物提供能量,又可调节菌群结构与代谢活性^[18]。体外结肠模型研究表明,补充海藻糖可显著改变肠道菌群结构,增加有益菌的丰度,同时抑制 CDI 相关菌属的增殖。克林霉素处理后,海藻糖组未出现典型 CDI 症状,而对照组则发生感染。功能分析表明,海藻糖通过改变菌群结构及氨基酸代谢(如甘氨酸代谢),可能与艰难梭菌竞争营养,从而抑制其生长与毒素

表达^[4]。

山梨醇的代谢受特定基因(如 *srl* 基因簇)的调控。Pruss 等^[19]发现, $\Delta srlD$ 突变的艰难梭菌在含山梨醇环境中生长受到抑制,但 TcdB 的产生增加。Yang 等^[20]研究发现,炎症性肠病患者宿主醛糖还原酶的表达上调,导致山梨醇水平升高,从而促进了携带山梨醇代谢基因的艰难梭菌 ST54 的生长。纤维二糖对艰难梭菌的代谢同样重要, *celA* 基因负责纤维二糖的转运与磷酸化,缺失 *celA* 基因会降低其芽孢形成能力^[21]。在 CDI 叙利亚金鼠模型中, *celA* 突变体的定植水平较低,且无法引起复发感染;研究者推测,未复发可能与 *celA* 突变体芽孢形成能力差有关^[21]。此外,有研究^[22]发现,低浓度葡萄糖可刺激艰难梭菌毒力因子的表达。因此,针对 CDI 的营养干预策略需综合考虑糖类的种类、浓度以及肠道菌群状态。

2.1.2 微生物通过糖的间接调控 肠道微生物稳态影响艰难梭菌的定植与感染。不良饮食习惯可破坏菌群平衡,增加 CDI 风险。Bhute 等^[23]研究发现,高碳水化合物饮食虽引起菌群失调,却降低了 CDI 模型仓鼠的病死率,可能与菌群结构变化有关。Wu 等^[24]研究发现,果胶可通过芳香烃受体(AhR)途径增加毛螺菌科的丰度,促进肠道微生物多样性,降低促炎细胞因子[包括白细胞介素(IL)-1 α 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和巨噬细胞炎性蛋白 1- α (MIP-1 α)]水平。康颖等^[25]研究表明,水苏糖干预可提高肠道拟杆菌门与厚壁菌门的相对丰度,并减少艰难梭菌的定植。饮食中添加黄原胶可提升肠道短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)水平,促进微生物多样性与稳定性,增强肠道屏障功能,抑制艰难梭菌定植。黄原胶与短链脂肪酸协同作用,展现了其调节肠道微生态、抑制艰难梭菌的潜力^[26]。

肠道微生物还可通过竞争糖类资源抑制艰难梭菌。Pereira 等^[27]构建的微生物共生体 BacMix 能够利用肠道黏膜糖,限制艰难梭菌代谢与定植能力,并下调与其黏膜糖分解相关基因的表达,从而抑制其生长。此外,研究者使用单细胞稳定同位素探测等技术探索微生物间相互作用,揭示了黏液层中糖的分布及其在原位的代谢互作,深化了对微生物相互作用机制的理解^[27]。代谢组学研究^[28]也发现,在无症状个体中,共生梭菌通过调控碳水化合物的分解,阻碍艰难梭菌的过度增殖。因此,调节饮食与维持肠道微生物稳态是控制 CDI 的有效策略。

2.2 短链脂肪酸(SCFA)

2.2.1 SCFA 的直接调控 肠道微生物发酵碳水化合物生成 SCFA,主要包括丁酸、乙酸、丙酸和戊酸。其中,丁酸对 CDI 的影响在体内与体外研究中存在显著差异。体外试验显示,丁酸可显著抑制艰难梭菌的生长,并上调芽孢形成及相关毒力基因(如 *tcdE* 和 *tcdR*)的表达,导致毒素水平显著升高^[5,29]。丁酸直接通过酸化环境或干扰细菌能量代谢来发挥抑制作用。然而,体内试验表明,丁酸的作用机制更为复杂。丁酸可促进肠道内具有胆盐水解酶活性的菌群增殖,加速初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化;同时激活法尼醇 X 受体(FXR)信号通路,协同调节胆汁酸代谢稳态,从而显著提高次级胆汁酸水平,有效抑制艰难梭菌芽孢的萌发与生长。此外,丁酸还能通过增强肠道屏障功能及发挥抗炎效应,与上述对胆汁酸代谢的调控协同作用,共同维持肠道微环境稳态^[30]。这种体内外差异主要源于代谢环境和免疫调控的间接影响。作为 SCFA 的受体配体之一,丁酸可激活树突状细胞(DC)上的 G 蛋白耦联受体 109A(GPR109A),诱导抗炎细胞因子 IL-10 的产生,促进调节性 T 细胞(Tregs)分化,进而减轻肠道炎症反应^[31]。因此,全面理解丁酸的作用需综合考虑其在体内外环境的差异,为相关研究和临床应用提供更准确的指导。

乙酸可通过激活脂肪酸受体 2(FFAR2),促进中性粒细胞聚集与 IL-1 β 的释放;同时,能增强 3 型固有淋巴细胞(ILC3)分泌抗炎因子 IL-22,并抑制主要组织相容性复合体 II(MHC-II)类的表达,减少致病性 CD4⁺ 上皮内淋巴细胞的数量,从而降低肠道敏感性^[32-33]。此外,乙酸可增加考拉杆菌属的丰度,通过与艰难梭菌竞争利用琥珀酸,进而对抗 CDI^[34]。戊酸作为肠道微生物的代谢产物,能显著抑制艰难梭菌的生长并减少其存活菌数,但对芽孢萌发的影响有限。抗菌药物的使用导致肠道戊酸浓度下降,促进艰难梭菌扩增。恢复戊酸水平可有效抑制其生长与感染,表明其在防治艰难梭菌感染方面具有潜力^[35]。一项临床研究显示,万古霉素治疗可导致肠道丙酸水平显著下降。丙酸水平的降低与肠道微生态失衡相关,可能削弱对艰难梭菌的抑制作用,促进其过度生长与毒素产生,从而增加 CDI 的复发或感染风险^[36]。

2.2.2 微生物通过 SCFA 的间接调控 肠道微生物群的代谢产物在调控肠道健康和对抗病原菌方面发挥着至关重要的作用。宏基因组研究^[37]显示,拟

杆菌门和 SCFA 产生菌的增加与艰难梭菌的定植呈正相关。然而,这并不意味着其促进致病过程。相反,SCFA 产生菌可通过产生 SCFA 降低肠道 pH 值,从而抑制艰难梭菌芽孢形成、毒素产生和运动性,最终抑制其生长代谢^[38]。Hagihara 等^[39]研究发现,丁酸梭菌作为一种主要产生丁酸的益生菌,不仅能增强非达霉素对艰难梭菌的抗菌活性,其产生的丁酸还通过降低肠道琥珀酸水平来抑制艰难梭菌增殖。此外,丁酸梭菌在调节肠道免疫环境方面也发挥着重要作用。丁酸梭菌发酵膳食纤维生成丁酸,丁酸能够下调结肠固有层(colon lumina propria, cLP)中产生 TNF- α 的巨噬细胞数量,上调 CD4⁺ 细胞和浆细胞样 B 细胞,以及 Th17 细胞,促进 T 细胞依赖性病原体特异性免疫球蛋白 A 的产生,从而增强肠道上皮屏障功能。丁酸梭菌不仅通过直接抑制艰难梭菌的增殖来对抗感染,还通过调节肠道免疫环境,有效保护结肠组织免受 CDI。

3 微量元素对艰难梭菌生长代谢的影响

3.1 微量元素的直接调控 微量元素是生物体内不可或缺的基本元素,不同的微量元素对 CDI 影响各异。铁是含铁蛋白质氧化还原反应和代谢途径的必需辅助因子^[40]。过量的铁能够刺激艰难梭菌的生长,并增加 TcdA 和 TcdB 的 mRNA 表达^[41]。研究^[42]发现,艰难梭菌通过 ferrosome 细胞器储存铁磷酸盐来调控铁代谢,该结构由 FezA/B 蛋白组成,受铁浓度和 Fur 蛋白调控,能帮助细菌应对肠道铁限制环境,增强定植能力,促进感染。Hastie 等^[43]发现,在铁缺乏环境中,艰难梭菌依赖 FhuDBG C 转运蛋白摄取铁,而 Δ FhuDBG C 突变株在铁受限的环境中无法生长。这些结果表明,维持体内铁稳态可能预防 CDI 发生。

Fettucciari 等^[44]研究表明,钙离子可促进细菌芽孢形成,TcdA 和 TcdB 通过增加肠道钙浓度,失活 Rho-GTP 酶,进而引发细胞毒性。钙在 TcdB 刺激下通过 L 型钙通道激活 PKC,增加活性氧(ROS)生成,破坏肠道上皮屏障,利于艰难梭菌定植和感染^[45]。硒是 Stickland 反应的关键因子,硒缺乏会抑制艰难梭菌芽孢形成^[46]。*selD* 基因编码的硒磷酸合成酶是硒代谢核心酶,负责催化活性硒供体的合成。研究^[46]表明,*selD* 基因缺失会显著抑制艰难梭菌生长,导致能量代谢紊乱、生物膜形成能力及毒力减弱。在硒充足条件下,艰难梭菌通过硒依赖酶高效

代谢脯氨酸,驱动 Stickland 反应,增强能量供给并促进毒素表达;而硒缺乏时,这些代谢通路受阻,细菌转向保守的能量获取方式,毒力表达下调^[47]。锌通过维持肠道屏障完整性和调节免疫反应,间接抑制艰难梭菌的感染和复发。锌缺乏则可能促进菌群失衡和感染加重,补锌有助于降低复发风险^[48]。研究^[49]表明,艰难梭菌通过锌转运蛋白 ZupT 获取宿主锌元素,以抵抗宿主的营养免疫防御。ZupT 缺失导致细菌锌摄取障碍,显著降低其在动物模型中的肠道定植能力和毒力。

3.2 微生物通过微量元素间接调控 微量元素不仅直接影响艰难梭菌,还可通过调节肠道微生物分泌抗菌物质间接抑制其生长。研究^[50]指出,生物强化铁和锌能增加乳酸杆菌和瘤胃球菌等产 SCFA 的细菌数量,而减少链球菌、大肠埃希菌和肠杆菌等潜在致病菌数量。硒化葡萄糖(SeGlu)的加入显著增加了梭菌属、瘤胃球菌属和乳杆菌属的丰度^[51]。Roblin 等^[8]研究表明,活泼瘤胃球菌合成的瘤胃球菌素 C(*Ruminococcin* C1)可以干扰艰难梭菌能量获取过程,阻止其正常合成 DNA、RNA 和蛋白质,最终导致细菌死亡。与传统细菌素不同,RumC1 不破坏细胞膜,具有杀菌而非抑菌作用,在复杂肠道环境中表现出高度特异性和良好安全性。

硒缺乏显著降低谷胱甘肽过氧化物酶活性并扰乱肠道稳态,最显著的影响是罗伊乳杆菌丰度降低^[52]。罗伊乳杆菌产生的抗菌物质罗氏菌素(reuterin)通过诱导艰难梭菌体内 ROS 生成,造成氧化应激,从而抑制其生长、芽孢萌发和毒素表达,显著降低其致病性^[53]。因此,硒缺乏会导致罗伊乳杆菌丰度降低,进而减少罗氏菌素的产生,增加艰难梭菌感染风险。

4 维生素 D 对艰难梭菌生长代谢的影响

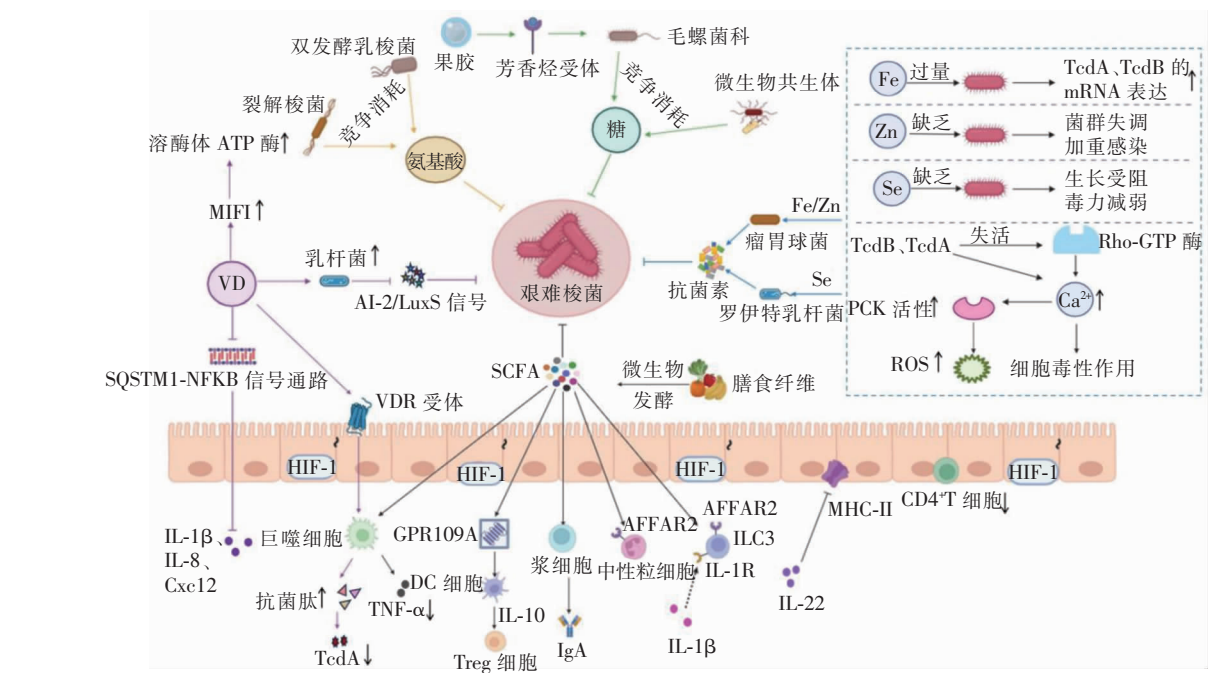
4.1 维生素 D 的直接调控 维生素 D 是一种脂溶性维生素,参与调节免疫系统功能和肠道微生物群组成。研究^[54-55]指出,维生素 D 通过激活肠道上皮细胞维生素 D 受体(VDR),进而激活巨噬细胞上调抗菌肽的表达,抑制 TcdA 生成,增强宿主防御功能。缺乏维生素 D 的患者更容易发生 CDI 相关并发症,如败血症和腹膜炎,虽然与住院病死率无显著相关性^[54]。一项临床试验^[56]显示,对艰难梭菌感染患者肌肉注射高剂量维生素 D3 可显著改变肠道菌群结构,提升菌群多样性,并增加有益菌丰度,提示

维生素 D 可能通过调节肠道微生态辅助改善 CDI。

在 CDI 发病过程中,艰难梭菌的 TcdB 通过抑制 CTNNB1/ β -连环蛋白活性,下调巨噬细胞内的黑色素细胞诱导转录因子(MITF)表达,进而损害溶酶体功能。而维生素 D3 则能通过恢复溶酶体的正常功能,并上调 MITF 表达来促进溶酶体 ATP 酶的活性,增强溶酶体的废物清除能力。同时,维生素 D3 还通过这一机制抑制 SQSTM1-NFKB 信号通路,减少 IL-1 β 、IL-8 和趋化因子 CXCL2 等促炎因子的表达,从而减轻 CDI 引起的炎症反应和组织损伤^[57]。

4.2 微生物通过维生素 D 的间接调控 维生素 D 通过增强宿主免疫系统和调节肠道微生物群,间接影响艰难梭菌毒力与致病性。艰难梭菌 Lux/自诱导分子 2(AI-2)群体感应系统调控毒力因子和生物膜形成^[58]。Zhao 等^[59]研究表明,母体补充维生素 D3 显著增加断奶仔猪粪便中嗜酸乳杆菌和发酵乳

杆菌的相对丰度。一项转录组研究^[7]表明,由三株乳酸菌组成的益生菌配方可显著下调艰难梭菌的 *luxS* 表达,干扰 AI-2 信号通路,导致 *tcdA*、*tcdB* 表达下降,生物膜形成受阻,鞭毛运动能力减弱,有效抑制艰难梭菌的致病性。这表明,干扰 AI-2 信号可以直接降低艰难梭菌的毒力水平。见图 1。此外,从泡菜中分离得到的发酵乳杆菌也展现了对艰难梭菌群体感应(QS)系统的干扰作用。其热灭活提取物能够显著抑制艰难梭菌 LuxS 信号传导和 *tcdA*、*tcdB* 等毒力基因的表达,并上调毒力负调控基因 *tcdC*,进一步降低艰难梭菌的致病性^[60]。综上所述,维生素 D 不仅通过调节免疫系统影响艰难梭菌的生存环境,还通过促进益生菌的增长来间接对抗艰难梭菌,揭示了维生素 D 通过“微生物-信号干扰”轴调控 CDI 的新机制,为治疗 CDI 提供了新的潜在策略。



注:Fe 为铁;Zn 为锌;Se 为硒;VD 为维生素 D。

图 1 营养素与肠道微生物调控艰难梭菌生长代谢机制图

5 总结与展望

营养素能影响艰难梭菌的代谢,从而调控其生长和毒力。肠道微生物通过营养素间接抑制艰难梭菌,维持肠道平衡。不同营养素之间可产生协同效应,如黄原胶与 SCFA 共同增强肠道屏障功能,海

藻糖通过调节菌群结构和氨基酸代谢抑制毒素表达,硒通过参与 Stickland 代谢调控艰难梭菌的能量获取和毒力。从动物试验到临床研究积累的证据表明,膳食干预正逐渐成为 CDI 治疗的重要辅助策略,例如高纤维饮食促进有益菌增殖和 SCFA 生成,益生菌如粪肠球菌、乳酸杆菌有助于降低复发风险。未来研究应结合宏基因组学、代谢组学与单细

胞转录组学,深入解析营养素调控菌群与宿主互作的机制,并通过无菌小鼠模型和临床随机对照试验验证其干预效果。明确关键营养素的作用靶点及机制,将为 CDI 的个体化、精准化营养干预提供理论依据和临床指导,推动更安全、高效的治疗策略发展。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Clarke LM, Allegretti JR. Review article: the epidemiology and management of *Clostridioides difficile* infection – a clinical update[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2024, 59(11): 1335 – 1349.

[2] Wen BJ, Dong N, Ouyang ZR, et al. Prevalence and molecular characterization of *Clostridioides difficile* infection in China over the past 5 years: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2023, 130: 86 – 93.

[3] Reed AD, Fletcher JR, Huang YY, et al. The Stickland reaction precursor trans-4-hydroxy-L-proline differentially impacts the metabolism of *Clostridioides difficile* and commensal clostridia[J]. mSphere, 2022, 7(2): e0092621.

[4] Buckley AM, Moura IB, Arai N, et al. Trehalose-induced remodelling of the human microbiota affects *Clostridioides difficile* infection outcome in an *in vitro* colonic model: a pilot study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 670935.

[5] Pensinger DA, Fisher AT, Dobrila HA, et al. Butyrate differentiates permissiveness to *Clostridioides difficile* infection and influences growth of diverse *C. difficile* isolates[J]. Infect Immun, 2023, 91(2): e0057022.

[6] Hromada S, Qian YL, Jacobson TB, et al. Negative interactions determine *Clostridioides difficile* growth in synthetic human gut communities[J]. Mol Syst Biol, 2021, 17(10): e10355.

[7] Masset Z, Gunaratnam S, Millette M, et al. Transcriptome analysis of the *Clostridioides difficile* response to a specific *Lactobacilli* probiotic formulation: explanations for its mechanisms of action [J]. J Appl Microbiol, 2023, 134(3): 1xad047.

[8] Roblin C, Chiumento S, Bornet O, et al. The unusual structure of ruminococcin C1 antimicrobial peptide confers clinical properties[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(32): 19168 – 19177.

[9] Pavao A, Graham M, Arrieta-Ortiz ML, et al. Reconsidering the *in vivo* functions of Clostridial Stickland amino acid fermentations[J]. Anaerobe, 2022, 76: 102600.

[10] Marshall A, McGrath JW, Graham R, et al. Food for thought: the link between *Clostridioides difficile* metabolism and pathogenesis[J]. PLoS Pathog, 2023, 19(1): e1011034.

[11] Fletcher JR, Pike CM, Parsons RJ, et al. *Clostridioides difficile*

exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 462.

[12] Rizvi A, Vargas-Cuebas G, Edwards AN, et al. Glycine fermentation by *C. difficile* promotes virulence and spore formation, and is induced by host cathelicidin[J]. Infect Immun, 2023, 91(10): e0031923.

[13] Pruss KM, Enam F, Battaglioli E, et al. Oxidative ornithine metabolism supports non-inflammatory *C. difficile* colonization[J]. Nat Metab, 2022, 4(1): 19 – 28.

[14] 谷华玮. 基于转录组学解析半胱氨酸抑制艰难梭菌(*Clostridium difficile*)产毒的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2018.

Gu HW. Study on the regulation mechanism of toxin production response to cysteine in *Clostridium difficile* based on transcriptomic analysis[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2018.

[15] Aguirre AM, Yalcinkaya N, Wu QL, et al. Bile acid-independent protection against *Clostridioides difficile* infection [J]. PLoS Pathog, 2021, 17(10): e1010015.

[16] Girinathan BP, DiBenedetto N, Worley JN, et al. *In vivo* commensal control of *Clostridioides difficile* virulence[J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(11): 1693 – 1708. e7.

[17] Li TT, Chen X, Huo D, et al. Microbiota metabolism of intestinal amino acids impacts host nutrient homeostasis and physiology[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(5): 661 – 675. e10.

[18] Chen AQ, Gibney PA. Dietary trehalose as a bioactive nutrient[J]. Nutrients, 2023, 15(6): 1393.

[19] Pruss KM, Sonnenburg JL. *C. difficile* exploits a host metabolite produced during toxin-mediated disease[J]. Nature, 2021, 593(7858): 261 – 265.

[20] Yang ZY, Qin JX, Zhao LN, et al. Host sorbitol and bacterial sorbitol utilization promote *Clostridioides difficile* infection in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2023, 164(7): 1189 – 1201. e13.

[21] Hasan MK, Dhungel BA, Govind R. Characterization of an operon required for growth on cellobiose in *Clostridioides difficile* [J]. Microbiology (Reading), 2021, 167(8): 001079.

[22] Hofmann JD, Biedendieck R, Michel AM, et al. Influence of L-lactate and low glucose concentrations on the metabolism and the toxin formation of *Clostridioides difficile*[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0244988.

[23] Bhute SS, Mefferd CC, Phan JR, et al. A high-carbohydrate diet prolongs dysbiosis and *Clostridioides difficile* carriage and increases delayed mortality in a hamster model of infection [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0180421.

[24] Wu ZJ, Xu QM, Wang QQ, et al. The impact of dietary fibers on *Clostridioides difficile* infection in a mouse model[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1028267.

[25] 康颖, 李先平, 宋利琼, 等. 水苏糖对艰难梭菌在小鼠肠道内定植与菌群的影响[J]. 疾病监测, 2020, 35(3): 256 – 263.

- Kang Y, Li XP, Song LQ, et al. Effect of stachyose on colonization of *Clostridium difficile* and intestinal flora in intestinal tract of mice[J]. Disease Surveillance, 2020, 35(3): 256 – 263.
- [26] Schnizlein MK, Vendrov KC, Edwards SJ, et al. Dietary xanthan gum alters antibiotic efficacy against the murine gut microbiota and attenuates *Clostridioides difficile* colonization [J]. mSphere, 2020, 5(1): e00708 – 19.
- [27] Pereira FC, Wasmund K, Cobankovic I, et al. Rational design of a microbial consortium of mucosal sugar utilizers reduces *Clostridioides difficile* colonization[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5104.
- [28] Fishbein SR, Robinson JJ, Hink T, et al. Multi-omics investigation of *Clostridioides difficile*-colonized patients reveals pathogen and commensal correlates of *C. difficile* pathogenesis[J]. Elife, 2022, 11: e72801.
- [29] Pensinger DA, Dobrila HA, Stevenson DM, et al. Exogenous butyrate inhibits butyrogenic metabolism and alters virulence phenotypes in *Clostridioides difficile* [J]. mBio, 2024, 15(3): e0253523.
- [30] Wang SQ, Xiang LY, Li F, et al. Butyrate protects against *Clostridium difficile* infection by regulating bile acid metabolism[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(4): e0447922.
- [31] Takeuchi T, Nakanishi Y, Ohno H. Microbial metabolites and gut immunology[J]. Annu Rev Immunol, 2024, 42(1): 153 – 178.
- [32] Fachi JL, S  cca C, Rodrigues PB, et al. Acetate coordinates neutrophil and ILC3 responses against *C. difficile* through FFAR2[J]. J Exp Med, 2020, 217(3): jem.20190489.
- [33] Fachi JL, de Oliveira S, Trsan T, et al. Fiber- and acetate-mediated modulation of MHC-II expression on intestinal epithelium protects from *Clostridioides difficile* infection[J]. Cell Host Microbe, 2025, 33(2): 235 – 251. e7.
- [34] Nagao-Kitamoto H, Leslie JL, Kitamoto S, et al. Interleukin-22-mediated host glycosylation prevents *Clostridioides difficile* infection by modulating the metabolic activity of the gut microbiota[J]. Nat Med, 2020, 26(4): 608 – 617.
- [35] McDonald JAK, Mullish BH, Pechlivanis A, et al. Inhibiting growth of *Clostridioides difficile* by restoring valerate, produced by the intestinal microbiota [J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1495 – 1507. e15.
- [36] Jo J, Hu CL, Horvath TD, et al. Phase I trial comparing bile acid and short-chain fatty acid alterations in stool collected from human subjects treated with omadacycline or vancomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2025, 69(2): e0125124.
- [37] Zhou YZ, Guo LH, Xiao TT, et al. Characterization and dynamics of intestinal microbiota in patients with *Clostridioides difficile* colonization and infection [J]. Microbes Infect, 2024, 26(8): 105373.
- [38] Liu Q, Yu ZM, Tian FW, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier[J]. Microb Cell Fact, 2020, 19(1): 23.
- [39] Hagihara M, Ariyoshi T, Kuroki Y, et al. *Clostridium butyricum* enhances colonization resistance against *Clostridioides difficile* by metabolic and immune modulation[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 15007.
- [40] Seyoum Y, Baye K, Humblot C. Iron homeostasis in host and gut bacteria – a complex interrelationship[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1 – 19.
- [41] Yamaki J, Chawla S, Tong S, et al. Iron effects on *Clostridioides difficile* toxin production and antimicrobial susceptibilities[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(5): 537.
- [42] Pi HL, Sun R, McBride JR, et al. *Clostridioides difficile* ferrosome organelles combat nutritional immunity [J]. Nature, 2023, 623(7989): 1009 – 1016.
- [43] Hastie JL, Carmichael HL, Werner BM, et al. *Clostridioides difficile* utilizes siderophores as an iron source and FhuDBGC contributes to ferrichrome uptake[J]. J Bacteriol, 2023, 205(12): e0032423.
- [44] Fettucciari K, Dini F, Marconi P, et al. Role of the alteration in calcium homeostasis in cell death induced by *Clostridioides difficile* toxin a and toxin B[J]. Biology (Basel), 2023, 12(8): 1117.
- [45] Farrow MA, Chumber NM, Bloch SC, et al. Small molecule inhibitor screen reveals calcium channel signaling as a mechanistic mediator of *Clostridium difficile* TcdB-induced necrosis [J]. ACS Chem Biol, 2020, 15(5): 1212 – 1221.
- [46] McAllister KN, Martinez Aguirre A, Sorg JA. The selenophosphate synthetase gene, selD, is important for *Clostridioides difficile* physiology[J]. J Bacteriol, 2021, 203(12): e0000821.
- [47] Johnstone MA, Self WT. d-proline reductase underlies proline-dependent growth of *Clostridioides difficile* [J]. J Bacteriol, 2022, 204(8): e0022922.
- [48] Parvataneni S, Dasari AR. Zinc level and its role in recurrent *Clostridium difficile* infection: a case report and literature review[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2020, 8: 2324709620941315.
- [49] Zackular JP, Knippel RJ, Lopez CA, et al. ZupT facilitates *Clostridioides difficile* resistance to host-mediated nutritional immunity[J]. mSphere, 2020, 5(2): e00061 – 20.
- [50] Juste Contin Gomes M, Stampini Duarte Martino H, Tako E. Effects of iron and zinc biofortified foods on gut microbiota *in vivo* (*Gallus gallus*): a systematic review [J]. Nutrients, 2021, 13(1): 189.
- [51] Zeng Z, Lv B, Tang YE, et al. Effects of dietary selenized glucose on intestinal microbiota and tryptophan metabolism in rats; assessing skatole reduction potential[J]. Environ Res, 2024, 252(Pt 3): 118874.
- [52] Wang GD, Jiang ZH, Song YW, et al. Gut microbiota contribution to selenium deficiency-induced gut-liver inflammation [J]. Biofactors, 2024, 50(2): 311 – 325.
- [53] Engevik MA, Danhof HA, Shrestha R, et al. Reuterin disrupts *Clostridioides difficile* metabolism and pathogenicity

through reactive oxygen species generation[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1788898.

[54] Khrais A, Mathew AG, Kahlam A, et al. Investigating the correlation between *Clostridioides difficile* infection and vitamin D deficiency[J]. Cureus, 2023, 15(6): e39970.

[55] Loureiro AV, Barbosa MLL, Morais MLGS, et al. Host and *Clostridioides difficile*-response modulated by micronutrients and glutamine: an overview [J]. Front Nutr, 2022, 9: 849301.

[56] Lee SH, Park HK, Kang CD, et al. High dose intramuscular vitamin D3 supplementation impacts the gut microbiota of patients with *Clostridioides difficile* infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 904987.

[57] Chan H, Li Q, Wang XS, et al. Vitamin D3 and carbamazepine protect against *Clostridioides difficile* infection in mice by restoring macrophage lysosome acidification [J]. Auto-phagy, 2022, 18(9): 2050 – 2067.

[58] Wang YS, Bian ZR, Wang Y. Biofilm formation and inhibition mediated by bacterial quorum sensing[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2022, 106(19 – 20): 6365 – 6381.

[59] Zhao LP, Lu W, Mao ZY, et al. Maternal VD3 supplementation during gestation improves intestinal health and microbial composition of weaning piglets [J]. Food Funct, 2022, 13(12): 6830 – 6842.

[60] Yong CC, Lim J, Kim BK, et al. Suppressive effect of *Lactobacillus fermentum* Lim2 on *Clostridioides difficile* 027 toxin production[J]. Lett Appl Microbiol, 2019, 68(5): 386 – 393.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:赵佳凤,霍秋月,王伟刚,等. 营养素与肠道微生物调控艰难梭菌生长代谢的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(11): 1663 – 1670. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20252422.

Cite this article as: ZHAO Jiafeng, HUO Qiuyue, WANG Weigang, et al. Research progress on the regulation of growth and metabolism of *Clostridioides difficile* by nutrients and gut microbes[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(11): 1663 – 1670. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20252422.