



专论与综述

空肠弯曲菌VI型分泌系统研究进展

汪闻妍¹ 任方哲² 李凤鸣² 臧筱琦¹ 焦新安³ 黄金林^{*1,3}

1 扬州大学江苏省人兽共患病重点实验室 江苏 扬州 225009

2 江苏高校动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心 江苏 扬州 225009

3 农业农村部农产品质量安全生物性危害因子(动物源)控制重点实验室 江苏 扬州 225009

摘要: VI型分泌系统(Type VI Secretion System, T6SS)是一种倒置于细胞膜上的类噬菌体样结构,能够输送效应蛋白并在定殖和生态位建立中发挥作用。近年来,在空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)中发现了T6SS同源基因且能够表达组装成结构完整的T6SS,但T6SS对空肠弯曲菌的毒力影响尚不清楚。本文就空肠弯曲菌T6SS结构组成、分布特征及效应功能等方面的研究进展进行综述,以期为进一步解析空肠弯曲菌毒力因子的调控机制提供新思路。

关键词: 空肠弯曲菌, VI型分泌系统, 毒力

Type VI secretion system in *Campylobacter jejuni*: a reviewWANG Wenyan¹ REN Fangzhe² LI Fengming² ZANG Xiaoqi¹ JIAO Xinan³
HUANG Jinlin^{*1,3}

1 Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009, China

2 Jiangsu Co-Innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Disease and Zoonoses, Yangzhou, Jiangsu 225009, China

3 Key Laboratory of Prevention and Control of Biological Hazard Factors (Animal Origin) for Agrifood Safety and Quality, Ministry of Agriculture and Rural Affairs of China, Yangzhou, Jiangsu 225009, China

Abstract: The type VI secretion system (T6SS) is a contractile secretion machinery with a needle-like structure, and capable of delivering effectors that can play a role in host colonization and niche establishment. In recent years, the presence of a functional T6SS in *Campylobacter jejuni* has been reported. However, the effect of T6SS to the virulence factors of *C. jejuni* were still unclear. This review provided the recent studies on T6SS of *C. jejuni*, including the structure components, prevalence, and function, which is to reveal the molecular mechanism for virulence factors of *C. jejuni*.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, type VI secretion system, virulence

Foundation items: National Key Research and Development Program of China (2018YFD0500500); National Natural Science Foundation of China (31872493)

***Corresponding author:** Tel: 86-514-87971136; E-mail: jinlin@yzu.edu.cn

Received: 10-04-2020; **Accepted:** 29-05-2020; **Published online:** 14-08-2020

基金项目: 国家重点研发项目(2018YFD0500500); 国家自然科学基金(31872493)

***通信作者:** Tel: 0514-87971136; E-mail: jinlin@yzu.edu.cn

收稿日期: 2020-04-10; **接受日期:** 2020-05-29; **网络首发日期:** 2020-08-14

空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)是世界范围内重要的食源性病原菌,近年来在世界各地感染率有上升趋势^[1]。空肠弯曲菌不仅会导致人类胃肠道疾病,还与格林-巴利综合征(Guillain-Barre Syndrome, GBS)和米勒-费舍尔综合征(Miller-Fisher Syndrome, MFS)等自身免疫性疾病的发生有关,为人类健康和世界经济带来了沉重负担^[2]。空肠弯曲菌中已鉴定出的毒力因子包括鞭毛系统、趋化系统、黏附侵袭能力、定殖能力、细胞致死性肿胀毒素等^[3-5],但致病机制尚不完全清楚。近年来,在众多革兰氏阴性细菌中发现了一种潜在的毒力因子——VI 型分泌系统(Type VI Secretion System, T6SS),T6SS 是一种倒置镶嵌在细菌细胞膜上的类噬菌体样结构,通过该装置可直接将效应蛋白注入宿主细胞内并发挥生物学效应^[6]。通过基因组测序及生物信息学分析发现,空肠弯曲菌含有 T6SS 基因簇同源序列,能够表达组装成完整的 T6SS 结构并发挥功能^[7]。据报道,T6SS 可以增强空肠弯曲菌细胞毒性,提高定殖能力,因此,了解 T6SS 的存在对空肠弯曲菌毒力的影响,将有助于进一步解析空肠弯曲菌毒力调控机制。本文对空肠弯曲菌 T6SS 结构组成、分布特征及效应功能等方面研究进展进行综述。

1 空肠弯曲菌 T6SS 组成

1.1 空肠弯曲菌 T6SS 基因簇结构

空肠弯曲菌 T6SS 基因簇大小约 14–17 kb,如图 1 所示,该基因簇包含 13 个保守基因(*tssA*–*tssM*),并且该基因簇插入在空肠弯曲菌基因组中的整合元件 3 (*Campylobacter jejuni* Integrative

Element 3, CJIE3)内^[7-8]。这 13 个基因可分为 3 组:第 1 组基因 *tssJ*、*tssL* 和 *tssM* 编码膜结合相关蛋白;第 2 组基因 *tssB*、*tssC*、*tssD* (*hcp*)、*tssK* 和 *tssI* (*vgrG*) 编码类噬菌体尾部结构相关蛋白;第 3 组基因 *tssA*、*tssE*、*tssF*、*tssG* 和 *tagH* 在空肠弯曲菌中的功能尚未解析^[9-11]。目前所有已测序的空肠弯曲菌 T6SS 基因簇均未发现 *clpV* 基因,该基因与收缩鞘循环有关,功能近似于 ATP 水解酶,但在空肠弯曲菌基因组其他位点发现有类似功能的 *clpB* 基因^[12-13],*clpB* 基因是否参与空肠弯曲菌 T6SS 装配缺乏直接的证据。此外,Ugarte-Ruiz 等^[14]在调查西班牙空肠弯曲菌 T6SS 流行分布时,对分离得到的菌株全基因组序列分析发现约有 5% *hcp* 阳性细菌 T6SS 基因簇并不完整,但均含有 *hcp* 基因。

1.2 空肠弯曲菌 T6SS 装配

空肠弯曲菌 T6SS 无须其他的刺激条件,在实验室培养条件下(37 °C,微需氧)即可表达装配^[7],但详细装配机制尚无定论。如图 2 所示,有学者认为装配过程的起始步骤为 TssL、TssM 及 TssJ 结合到细胞膜上形成跨膜结构,接着 TssA、TssE、TssF、TssG 和 TssK 在此基础上形成基座部分,VgrG、PAAR 蛋白再结合到基座复合物上,从而使整个复合物稳定,Hcp 蛋白以 VgrG 三聚体为聚合起点形成跨膜的六聚体孔道,最后 TssB/TssC 也随着 Hcp 管状物的延伸而聚合到其外围,从而完成整个装配过程^[15-16]。

1.3 空肠弯曲菌 T6SS 核心组分

溶血素共调节蛋白(Hemolysin Co-Regulated Protein, Hcp)的正常表达与分泌是 T6SS 功能发挥

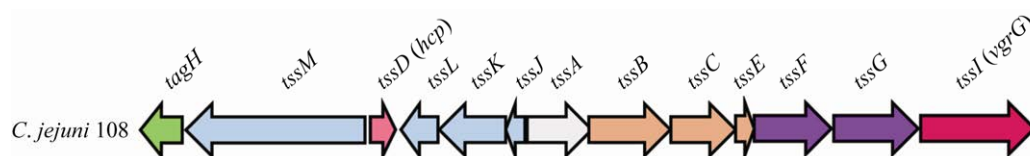


图 1 空肠弯曲菌 108 T6SS 基因簇结构图^[7]

Figure 1 Gene organization of the T6SS cluster in *C. jejuni* 108^[7]

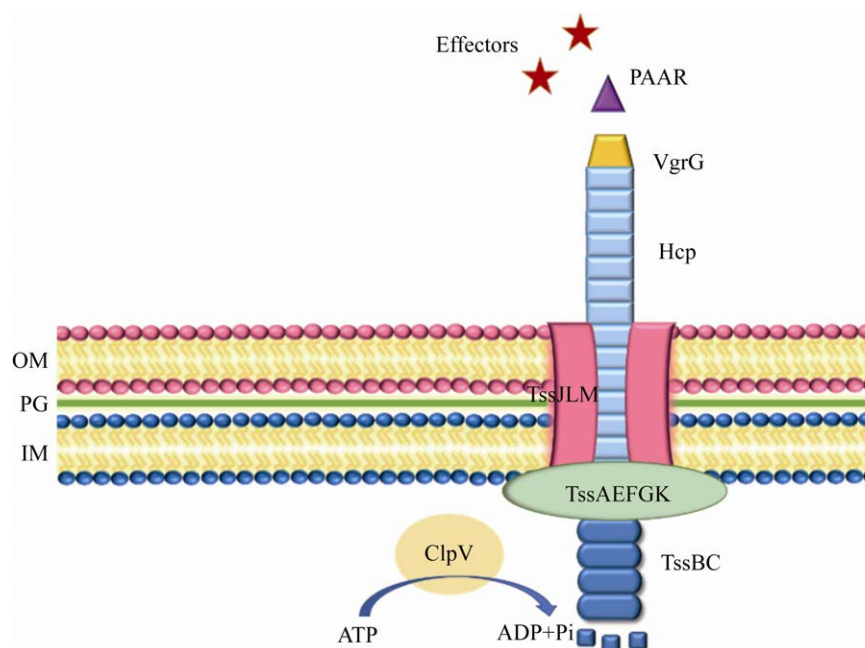


图 2 T6SS 结构及装配示意图^[15]

Figure 2 Schematic representation of the structure and mechanism of the type VI secretion system^[15]

注: IM: 细胞膜内膜; OM: 细胞膜外膜; PG: 肽聚糖

Note: IM: Inner membrane; OM: Outer membrane; PG: Peptidoglycan

的标志^[17]。Hcp 蛋白作为效应因子被分泌到胞外依赖于由 TssB 和 TssC 构成收缩鞘结构发挥功能^[18], 而与铜绿假单胞菌和霍乱弧菌不同的是, 空肠弯曲菌只有在收缩鞘 2 个组分同时缺失时才会导致 Hcp 蛋白无法分泌, 该现象可能由于空肠弯曲菌 TssB 和 TssC 之间拥有一种未知的机制, 在组装过程中 2 种结构蛋白可以相互转换或存在功能替代现象^[19]。

空肠弯曲菌 Hcp 蛋白结构与铜绿假单胞菌 Hcp-3 蛋白相似, 但空肠弯曲菌 Hcp 蛋白具有更强的毒力潜力和环境适应性。Noreen 等^[20]分离纯化了空肠弯曲菌分泌型 Hcp 蛋白, 并将其与细胞共培养, 发现空肠弯曲菌分泌性 Hcp 可以对 HepG2 细胞(人肝癌细胞)产生细胞毒性影响细胞生长, 也可诱导生物膜的形成, 提高空肠弯曲菌环境适应性。

2 空肠弯曲菌 T6SS 流行分布特征

空肠弯曲菌 T6SS 阳性率在欧美国家和亚洲部分国家之间存在差异。Ugarte-Ruiz 等^[14]对西班牙

的家禽养殖场、屠宰场、鸡肉零售市场以及污水处理厂采样分离得到 63 株空肠弯曲菌, 经鉴定其中 9 株(14%)为 T6SS 阳性; 在英国, T6SS 在人源分离株和鸡源分离株中的阳性率分别为 2.6% 和 3.9%; 在巴基斯坦, T6SS 在空肠弯曲菌中的流行分布更为普遍, 人源分离株和鸡源分离株中阳性率分别为 15.4% 和 50%; 在越南人源分离株中 T6SS 阳性率甚至达到了 60.6%, 鸡源分离株中 T6SS 阳性率达到了 71.4%^[21-22]。除了样本大小、样本来源和检测方法等原因造成的差别外, 经济发展水平不一, 卫生条件以及养殖技术及管理模式不同也可能是地区之间 T6SS 流行分布差异的重要原因。

家禽是人类感染弯曲菌病的一个重要感染源^[23]。Harrison 等^[21]最先利用基于核心基因组构建的系统发育树对分离株之间的进化关系进行分析, 结果发现 T6SS 阳性分离株相对集中地分布于某几个进化分支中。之后, 梁昊等^[8]将中国境内分离到的 52 株空肠弯曲菌基于核心基因组构建系统发育

树, 结果显示, 在鸡源进化分支内 80% 的分离株携带 T6SS 基因簇, 这可能与中国菌株的生态位相关; 而含有 T6SS 的人源分离菌均存在于鸡源进化分支中, 提示这些病人的空肠弯曲菌感染源可能与鸡相关。在家禽养殖过程中, 当 T6SS 阳性空肠弯曲菌在家禽的肠道中大量定殖并持续向环境排菌, 将造成环境及下游产业链的污染, 增加人类的感染风险^[24-25]。此外, 一些文章报道了 T6SS 在脂寡糖和荚膜多糖分型方面也存在聚类现象^[7,24,26], 但样本量极小, 不具有统计学意义。

3 空肠弯曲菌 T6SS 生物学功能

3.1 空肠弯曲菌细胞毒性的影响

感染 T6SS 阳性细菌的患者更容易出现严重的症状, 如血性腹泻、菌血症等^[21,27], 这可能与 T6SS 具有更强的细胞毒性有关。Bleumink-Pluym 等^[7]分别将 T6SS 阳性菌株和其培养上清以及 *hcp* 缺失株与马红细胞共培养, 发现 T6SS 可通过介导 Hcp 接触依赖型溶血活性释放红细胞中的铁和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD)等物质, 使空肠弯曲菌获得更多的营养而受益。荚膜多糖是控制空肠弯曲菌 T6SS 诱导溶血的关键因素, 荚膜多糖形成的立体屏障可以阻止 T6SS 注射结构刺穿宿主细胞, 从而减弱细菌的溶血活性, 当 Capsule (CPS) 缺失后, T6SS 阳性菌株溶血能力增强。此外, CPS 缺失后 T6SS 阳性菌株在生长初期表现出较弱的溶血能力与 *hcp* 表达水平较低有关^[7]。

3.2 空肠弯曲菌黏附侵袭的影响

黏附侵袭能力是评判空肠弯曲菌毒力的一个重要指标。Liaw 等^[19]利用鸡肠道原代细胞作为体外感染模型, *hcp* 基因被缺失后, 黏附侵袭能力显著低于野生株, 证明 T6SS 在宿主细胞黏附和侵袭过程中起重要作用。Lertpiriyapong 等^[26]将缺失的 *hcp* 基因回补后, 回补株细胞黏附率和侵袭率显著高于野生株, 这与 *hcp* 基因过表达有关, 即 Hcp 蛋白介导的细胞黏附和侵袭具有剂量依赖性。

Sima 等^[28]也发现空肠弯曲菌黏附侵袭能力与 *hcp* 基因的表达量呈正相关。

3.3 空肠弯曲菌定殖能力的影响

T6SS 是空肠弯曲菌在自然宿主中的重要定殖因子。Liaw 等^[19]将肉鸡(Ross 308)盲肠内容物稀释涂布并计数空肠弯曲菌定殖量发现, 缺失 *hcp* 基因后, 空肠弯曲菌定殖量显著下降。肉鸡和小鼠由于宿主免疫应答等方面差异导致空肠弯曲菌在体内的定殖能力有所不同^[29], 但 Lertpiriyapong 等^[26]将 IL-10 缺陷型小鼠作为感染模型, 对小鼠盲肠和粪便中的空肠弯曲菌数量进行定量检测也发现了相似的结果, *icmF* 基因缺失使 Hcp 蛋白无法分泌, 空肠弯曲菌在小鼠体内的定殖量显著下降。此外, 空肠弯曲菌在肠道建立定殖需要通过胃酸、胆酸、胆盐等胁迫环境, 研究发现胆盐等物质可以通过 T6SS 进入细胞^[30], 而多药外排系统 CmeABC 受细胞内胆盐浓度调控^[31]。当细胞内胆盐浓度增加, CmeABC 表达上调, 多药外排系统活性提高, 使空肠弯曲菌能够抵消 T6SS 介导的胆盐内流, 促使细胞内胆盐浓度下降, 从而恢复空肠弯曲菌的生长; 在此过程中 T6SS 的表达受到抑制, 而当空肠弯曲菌到达近端结肠时, 环境胆盐的浓度下降, T6SS 恢复表达装配增强了空肠弯曲菌黏附侵袭黏膜上皮细胞的能力, 从而使空肠弯曲菌能够更好地在该部位定殖^[7]。

3.4 空肠弯曲菌氧化应激的影响

生物膜的形成是空肠弯曲菌应对环境胁迫重要的生存机制^[32]。有氧条件下, T6SS 在空肠弯曲菌生物膜形成过程中发挥了作用。Singh 等^[33]发现, 虽然在微需氧条件下 T6SS 与生物膜形成并无显著的相关性, 但在有氧条件下, T6SS 阳性菌株生物膜生成量显著增加; 将生物膜用吖啶橙染色后在荧光显微镜下可以观察到, 在有氧条件下与阴性菌株相比 T6SS 阳性菌株生物膜更加均匀致密。除了形成生物膜, 空肠弯曲菌胞内多种水解酶参与分解活性氧也是对抗氧化应激的另一种机制^[34]。Laiw

等^[19]发现在缺失 *hcp* 基因后, 与 ROS 分解相关的 *katA*、*sodB* 和 *ahpC* 基因表达显著下调, 对 H_2O_2 的耐受性也显著降低, 并推测 *hcp* 基因可能正向调节参与 ROS 分解基因的表达, 进而导致拥有完整 T6SS 基因簇的菌株对氧化应激具有更强的抵抗力, 这将有利于空肠弯曲菌在不利的体外环境中存活, 间接促进了空肠弯曲菌的传播。

4 展望

空肠弯曲菌 T6SS 与血性腹泻、菌血症等症状有相关性, 是潜在的毒力因子, 并且在基因组、蛋白质功能以及表达装配等方面具有一定的独特性, 但目前对空肠弯曲菌 T6SS 的研究尚不透彻。现阶段对于空肠弯曲菌 T6SS 阳性菌株的检测多采用 PCR 方法扩增 *hcp* 基因, 但该方法无法获知 T6SS 基因簇的完整性, 通常需要利用全基因组测序进一步确认。此外, 对空肠弯曲菌 T6SS 的研究大多基于缺失 *hcp* 基因, 这使 T6SS 所有组分的功能全部丧失, 因此很难根据以往的分析空肠弯曲菌 T6SS 新的效应蛋白及其功能, 也很难推断 T6SS 阳性菌株在环境适应性、传播力、致病力等方面是否更具有优势。所以, 在流行病学研究层面, 进一步确认空肠弯曲菌 T6SS 的流行分布规律, 将有助于评价 T6SS 阳性菌株的致病风险, 为完善空肠弯曲菌风险评估体系提供数据参考。同时, 结合生物信息学分析、分子克隆、蛋白-蛋白/蛋白-核酸互作等技术, 寻找潜在的效应蛋白与作用靶点, 深入挖掘空肠弯曲菌 T6SS 的效应功能, 将为进一步研究空肠弯曲菌毒力因子的调控机制提供新思路, 为解析空肠弯曲菌致病机理提供依据。

REFERENCES

- [1] Hansson I, Sandberg M, Habib I, Lowman R, Engvall EO. Knowledge gaps in control of *Campylobacter* for prevention of campylobacteriosis[J]. Transboundary and Emerging Diseases, 2018, 65(S1): 30-48
- [2] Ueno T, Kon T, Kurihara AI, Tomiyama M. Unilateral oculomotor nerve palsy following *Campylobacter* infection: a mild form of Miller Fisher Syndrome without ataxia[J]. Internal Medicine, 2017, 56(21): 2929-2932
- [3] Du XQ, Kong K, Tang H, Tang HY, Jiao XA, Huang JL. The novel protein Cj0371 inhibits chemotaxis of *Campylobacter jejuni*[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 1904
- [4] Ren FZ, Li XF, Tang HY, Jiang QD, Yun X, Fang L, Huang PY, Tang YY, Li QC, Huang JL, et al. Insights into the impact of *flhF* inactivation on *Campylobacter jejuni* colonization of chick and mice gut[J]. BMC Microbiology, 2018, 18(1): 149
- [5] Shang YW, Ren FZ, Song ZJ, Li QC, Zhou XH, Wang XB, Xu ZL, Bao GY, Wan T, Lei TY, et al. Insights into *Campylobacter jejuni* colonization and enteritis using a novel infant rabbit model[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 28737
- [6] Galán JE, Waksman G. Protein-injection machines in bacteria[J]. Cell, 2018, 172(6): 1306-1318
- [7] Bleumink-Pluym NMC, Van Alphen LB, Bouwman LI, Wösten MMSM, Van Putten JPM. Identification of a functional type VI secretion system in *Campylobacter jejuni* conferring capsule polysaccharide sensitive cytotoxicity[J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(5): e1003393
- [8] Liang H, Gu YX, Zhou GL, Zhang JZ, Zhang MJ. Structure characteristics and population distribution of *Campylobacter jejuni* type VI secretion system[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2019, 35(11): 996-1001 (in Chinese)
梁昊, 顾一心, 周贵兰, 张建中, 张茂俊. 空肠弯曲菌 VI 型分泌系统结构特征和菌株中分布[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(11): 996-1001
- [9] Yin M, Yan ZF, Li XM. Architecture of type VI secretion system membrane core complex[J]. Cell Research, 2019, 29(3): 251-253
- [10] Douzi B, Logger L, Spinelli S, Blangy S, Cambillau C, Cascales E. Structure-function analysis of the C-terminal domain of the type VI secretion TssB tail sheath subunit[J]. Journal of Molecular Biology, 2018, 430(3): 297-309
- [11] Förster A, Planamente S, Manoli E, Lissi NS, Freemont PS, Filloux A. Coevolution of the ATPase ClpV, the sheath proteins TssB and TssC, and the accessory protein TagJ/HsiE1 distinguishes type VI secretion classes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(47): 33032-33043
- [12] He YP, Reed S, Strobaugh TP Jr. Complete genome sequence and annotation of *Campylobacter jejuni* YH003, isolated from retail chicken[J]. Microbiology Resource Announcements, 2020, 9(4): e01307-19
- [13] Bönnemann G, Pietrosiuk A, Diemand A, Zentgraf H, Mogk A. Remodelling of VipA/VipB tubules by ClpV-mediated threading is crucial for type VI protein secretion[J]. The EMBO Journal, 2009, 28(4): 315-325
- [14] Ugarte-Ruiz M, Stabler RA, Domínguez L, Porrero MC, Wren BW, Dorrell N, Gundogdu O. Prevalence of type VI

- secretion system in Spanish *Campylobacter jejuni* isolates[J]. *Zoonoses and Public Health*, 2015, 62(7): 497-500
- [15] Cianfanelli FR, Monlezun L, Coulthurst SJ. Aim, load, fire: the type VI secretion system, a bacterial nanoweapon[J]. *Trends in Microbiology*, 2016, 24(1): 51-62
- [16] Navarro-Garcia F, Ruiz-Perez F, Cataldi Á, Larzábal M. Type VI secretion system in pathogenic *Escherichia coli*: structure, role in virulence, and acquisition[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1965
- [17] Wang P. Advances in hemolysin co-regulated protein of bacterial type VI secretion system[J]. *Progress in Microbiology and Immunology*, 2018, 46(3): 67-71 (in Chinese)
- 王萍. 细菌VI型分泌系统溶血素共调节蛋白研究进展[J]. *微生物学免疫学进展*, 2018, 46(3): 67-71
- [18] Brackmann M, Wang J, Basler M. Type VI secretion system sheath inter-subunit interactions modulate its contraction[J]. *The EMBO Journal*, 2018, 19(2): 225-233
- [19] Liaw J, Hong G, Davies C, Elmi A, Sima F, Stratakos A, Stef L, Pet I, Hachani A, Corcionivoschi N, et al. The *Campylobacter jejuni* type VI secretion system enhances the oxidative stress response and host colonization[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 2864
- [20] Noreen Z, Jobichen C, Abbasi R, Seetharaman J, Sivaraman J, Bokhari H. Structural basis for the pathogenesis of *Campylobacter jejuni* Hcp1, a structural and effector protein of the Type VI Secretion System[J]. *The FEBS Journal*, 2018, 285(21): 4060-4070
- [21] Harrison JW, Dung TTN, Siddiqui F, Korbrisate S, Bukhari H, Tra MPV, Hoang NVM, Carrique-Mas J, Bryant J, Campbell JI, et al. Identification of possible virulence marker from *Campylobacter jejuni* isolates[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20(6): 1026-1029
- [22] Siddiqui F, Champion O, Akram M, Studholme D, Eqani SAMAS, Wren BW, Titball R, Bokhari H. Molecular detection identified a type six secretion system in *Campylobacter jejuni* from various sources but not from human cases[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2015, 118(5): 1191-1198
- [23] Zhang XY, Huang JL, Jiao XA. Distribution characteristics of *Campylobacter* in poultry rearing period[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2016, 37(11): 105-109 (in Chinese)
- 张小燕, 黄金林, 焦新安. 家禽养殖环节弯曲菌分布特点[J]. *动物医学进展*, 2016, 37(11): 105-109
- [24] Kanwal S, Noreen Z, Aalam V, Akhtar J, Masood F, Javed S, Bokhari H. Variation in antibiotic susceptibility and presence of type VI secretion system (T6SS) in *Campylobacter jejuni* isolates from various sources[J]. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 2019, 66: 101345
- [25] Agnetti J, Seth-Smith HMB, Ursich S, Reist J, Basler M, Nickel C, Bassetti S, Ritz N, Tschudin-Sutter S, Egli A. Clinical impact of the type VI secretion system on virulence of *Campylobacter* species during infection[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19(1): 237
- [26] Lertpiriyapong K, Gamazon ER, Feng Y, Park DS, Pang J, Botka G, Graffam ME, Ge ZM, Fox JG. *Campylobacter jejuni* type VI secretion system: roles in adaptation to deoxycholic acid, host cell adherence, invasion, and *in vivo* colonization[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42842
- [27] Kuşkonmaz B, Yurdakök K, Yalçın SS, Özmert E. Comparison of acute bloody and watery diarrhea: a case control study[J]. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2009, 51(2): 133-140
- [28] Sima F, Stratakos AC, Ward P, Linton M, Kelly C, Pinkerton L, Stef L, Gundogdu O, Lazar V, Corcionivoschi N. A novel natural antimicrobial can reduce the *in vitro* and *in vivo* pathogenicity of T6SS positive *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* chicken isolates[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2139
- [29] Wilson DL, Rathinam VAK, Qi WH, Wick LW, Landgraf J, Bell JA, Plovianich-Jones A, Parrish J, Finley RL, Mansfield LS, et al. Genetic diversity in *Campylobacter jejuni* is associated with differential colonization of broiler chickens and C57BL/6J IL10-deficient mice[J]. *Microbiology*, 2010, 156(7): 2046-2057
- [30] Bidlack JE, Silverman PM. An active type IV secretion system encoded by the F plasmid sensitizes *Escherichia coli* to bile salts[J]. *Journal of Bacteriology*, 2004, 186(16): 5202-5209
- [31] Lin J, Cagliero C, Guo BQ, Barton YW, Maurel MC, Payot S, Zhang QJ. Bile salts modulate expression of the CmeABC multidrug efflux pump in *Campylobacter jejuni*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(21): 7417-7424
- [32] Oh E, Kim JC, Jeon B. Stimulation of biofilm formation by oxidative stress in *Campylobacter jejuni* under aerobic conditions[J]. *Virulence*, 2016, 7(7): 846-851
- [33] Singh A, Mallick AI. Role of putative virulence traits of *Campylobacter jejuni* in regulating differential host immune responses[J]. *Journal of Microbiology*, 2019, 57(4): 298-309
- [34] Oh E, Andrews KJ, McMullen LM, Jeon B. Tolerance to stress conditions associated with food safety in *Campylobacter jejuni* strains isolated from retail raw chicken[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 11915