

# 气单胞菌属潜在毒力因子研究现状

李彩虹, 张晓兵\*

重庆医科大学附属第一医院医学检验科, 重庆

收稿日期: 2025年11月4日; 录用日期: 2025年11月29日; 发布日期: 2025年12月5日

## 摘要

气单胞菌属是一类广泛分布于水生环境的革兰氏阴性菌, 可导致人类、鱼类及其他水生动物的多种疾病。毒力因子的检测在评估其致病潜力中具有关键意义。气单胞菌的毒力具有多因素和多功能特征, 涉及多种毒力因子, 包括毒力基因、结构成分、分泌系统和蛋白表达。此外, 毒力因子的表达还受到群体感应的调控, 使细菌能够黏附、定植并突破宿主的免疫防御, 从而引发感染。本综述按照病原体感染的逻辑步骤, 系统阐述气单胞菌从黏附定植、营养获取、组织损伤到免疫逃逸的完整致病过程, 重点介绍病原体-宿主互作机制及基于毒力因子的新型治疗策略最新研究进展, 为气单胞菌感染的防控及新型治疗策略的开发提供参考。

## 关键词

气单胞菌属, 毒力因子, 毒力基因, 宿主免疫, 治疗策略

# Research Progress on Potential Virulence Factors of Aeromonas

Caihong Li, Xiaobing Zhang\*

Department of Medical Laboratory, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 4, 2025; accepted: November 29, 2025; published: December 5, 2025

## Abstract

The Aeromonas comprises a group of Gram-negative bacteria that are widely distributed in aquatic environments and are capable of causing various diseases in humans, fish, and other aquatic animals. Detecting virulence factors is crucial for assessing their pathogenic potential. The virulence of Aeromonas is characterized by multifactorial and multifunctional traits, involving various virulence factors such as virulence genes, structural components, secretion systems, and protein expression. Additionally, the expression of virulence factors is regulated by quorum sensing, enabling

\*通讯作者。

文章引用: 李彩虹, 张晓兵. 气单胞菌属潜在毒力因子研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 899-907.  
DOI: 10.12677/acm.2025.15123484

bacteria to adhere, colonize, and breach host immune defenses, thereby triggering infections. This review systematically describes the complete pathogenic process of *Aeromonas* from adhesion and colonization, nutrient acquisition, tissue damage to immune evasion according to the logical steps of pathogen infection, focusing on pathogen-host interaction mechanisms and the latest research progress on novel therapeutic strategies based on virulence factors, providing references for the prevention and control of *Aeromonas* infections and the development of novel therapeutic strategies.

## Keywords

*Aeromonas*, Virulence Factors, Virulence Genes, Host Immunity, Therapeutic Strategy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

气单胞菌属广泛分布于多种生态系统中, 既可从食物、动物及人类感染中分离, 又常见于各类水生环境[1]。目前已鉴定的气单胞菌共有 36 种, 其中至少 19 种被认为是新兴的人类病原体, 可引发多种感染[2]。自首次发现其与人类疾病相关以来, 气单胞菌感染主要表现为胃肠炎、菌血症和伤口感染[3][4]。其毒力具有多因素特征, 与多种毒素相关基因(如 *exoA*、*alt*、*act*)、结构成分(如 *flaA*、*maf-5*、*flp*)、分泌系统(如 T3SS、T6SS)以及金属相关蛋白的表达密切相关。病原体的致病过程是一个复杂的动态过程, 涉及黏附定植、营养竞争、组织侵袭和免疫对抗等多个阶段。本文按照感染的逻辑步骤, 系统阐述气单胞菌的病原体-宿主互作机制, 并重点探讨基于毒力因子的新型治疗策略。

## 2. 黏附与定植: 病原体的立足之地

微生物感染的关键起始步骤体现为病原体对宿主组织的黏附作用[5]。气单胞菌属的定植机制涉及多种表面结构成分, 包括鞭毛、菌毛、荚膜、S 层及脂多糖等。这些结构不仅介导细菌与宿主细胞的相互作用, 促进病原体在宿主体内的附着, 还能有效调控宿主的免疫应答反应, 为后续的定植过程创造有利条件。

### 2.1. 黏附的分子基础与宿主免疫应答

鞭毛是细菌的运动器官, 气单胞菌属的鞭毛呈现出极性特征并具有侧向分布[6]。极生鞭毛使细菌能够在液体环境中快速接近宿主组织表面, 侧向鞭毛则使细菌能够在固体表面迅速移动或进行群体迁移, 对于突破黏液层屏障和在上皮细胞表面定位至关重要。鞭毛蛋白本身也是重要的病原相关分子模式(PAMP), 可被宿主 Toll 样受体 5 (TLR5)识别, 触发先天免疫应答。菌毛是细菌表面延伸的丝状结构, 气单胞菌表达多种类型的菌毛, 包括 IV 型菌毛(如 *Maf-5*)和紧密黏附菌毛(Tap)等, 通过识别宿主细胞表面的特异性受体(如整合素)实现靶向黏附, 启动宿主细胞的信号转导级联反应, 包括 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路的激活, 进而诱导炎症因子的释放[7]。S 层蛋白(如 *SlpA*)与宿主上皮细胞的结合对其毒力至关重要, 通过形成规则的二维晶格结构, 不仅保护细菌免受环境应激和抗菌肽的攻击, 还可能通过掩蔽其他表面抗原来帮助细菌逃避免疫监视, 并参与生物膜基质的构建[8]。当气单胞菌黏附于宿主上皮细胞时, 脂多糖(LPS)的脂质 A 成分可被 Toll 样受体 4 (TLR4)特异性识别, 通过 MyD88 依赖或非依赖途径激活下游信号

转导, 诱导促炎细胞因子(如  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{IL-6}$ )和趋化因子(如  $\text{IL-8}$ 、 $\text{MCP-1}$ )的表达, 募集中性粒细胞和单核细胞至感染部位[9]。

## 2.2. 生物膜形成：持久定植的策略

生物膜是细菌包埋在自身分泌的胞外多糖基质(EPS)中形成的复杂三维结构群落, 主要由多糖、蛋白质、胞外 DNA 和脂质组成, 为细菌提供物理屏障, 保护其免受宿主免疫细胞吞噬、抗菌肽杀伤和抗生素渗透[10]。生物膜内部形成的营养梯度和氧梯度导致细菌呈现异质性代谢状态, 部分细菌进入滞留状态, 对抗生素表现出极高的耐受性。群体感应(QS)在生物膜形成中发挥关键作用, 气单胞菌通过 N-酰基高丝氨酸内酯(AHL)信号分子进行细胞间通讯, 激活 EPS 合成基因、运动相关基因和毒力基因[11]。宿主免疫系统对生物膜的清除面临多重挑战, 滞留菌对免疫杀伤具有极强的耐受性, 成为慢性感染和复发的根源, 生物膜还能促进混合感染中不同菌种之间的协同致病[12]。

## 3. 营养获取与增殖：竞争宿主资源

成功定植后, 气单胞菌需要从宿主环境中获取足够的营养以支持其快速增殖。铁、锌、锰等金属离子以及氨基酸、糖类等有机营养素是细菌生长的必需物质。然而, 宿主进化出了复杂的营养免疫策略来限制病原体的营养获取, 形成“营养拔河”的竞争态势。

### 3.1. 铁竞争：生存的关键战役

铁是多种细菌酶(如细胞色素、铁硫簇蛋白)的必需辅因子, 对 DNA 合成、能量代谢和毒力因子生成至关重要。然而, 哺乳动物体液中的游离铁浓度极低(约  $10^{-18}$  M), 远低于细菌生长所需的  $10^{-6}$  M。宿主通过转铁蛋白和乳铁蛋白高亲和力结合  $\text{Fe}^{3+}$ , 巨噬细胞内的铁调素下调铁输出蛋白表达, 实现“铁封锁”策略。为应对宿主的铁限制, 气单胞菌进化出两种主要的铁获取策略: 铁载体依赖系统和非依赖系统。铁载体对  $\text{Fe}^{3+}$  具有极高的亲和力( $K_d$  约  $10^{-30}$  M), 可从宿主铁结合蛋白中夺取铁离子, 载铁的铁载体通过外膜受体转运至周质空间, 再经 ABC 转运蛋白进入胞质[13]。非铁载体依赖系统则通过外膜受体直接结合宿主的铁蛋白复合物或分泌溶血素破坏红细胞释放血红素。研究表明, *exxA* 基因缺失削弱了铁离子的吸收能力, 进而降低 T2SS 的功能及生物膜的形成能力, 导致毒力下降[14] [15]。

### 3.2. 其他金属离子与有机营养源的竞争

除铁外, 锌、锰、铜等过渡金属离子在细菌代谢中也扮演重要角色。锌是多种金属蛋白酶和转录因子的辅因子, 锰参与抗氧化防御, 铜参与电子传递链。然而, 这些金属的过量也具有毒性。宿主利用金属的这种双面性实施“金属中毒”策略: 在吞噬体内通过铜转运蛋白 ATP7A 将高浓度铜泵入, 产生活性氧并破坏细菌的铁硫簇蛋白; 同时通过金属螯合蛋白(如钙卫蛋白)限制锌和锰的可获得性[16]。气单胞菌表达多种金属外排系统(如 CopA、CusABC)应对金属毒性, 镍结合蛋白 HypA 参与镍依赖性氢化酶和脲酶的成熟过程, 在耐酸性和抵抗巨噬细胞吞噬方面发挥重要作用。在有机营养源获取方面, 气单胞菌分泌多种蛋白酶和肽酶降解宿主蛋白, 释放氨基酸和小肽。这些蛋白酶不仅提供营养, 还通过破坏组织屏障和失活免疫分子增强细菌的侵袭能力[17]。例如, 烯醇化酶是 *A. dhakensis* SSU 的重要毒力因子, 在血浆蛋白降解过程中发挥重要作用[18]。气单胞菌还具有广泛的糖利用能力, 通过双组分调控系统感知环境中的糖浓度变化, 在糖充足时优先利用糖酵解途径, 在糖缺乏时则上调糖异生和脂肪酸  $\beta$ -氧化通路。

## 4. 毒素介导的组织损伤

成功增殖后, 气单胞菌通过分泌多种毒素和水解酶直接破坏宿主组织, 为进一步侵袭和播散铺平道

路。这些毒力因子不仅造成局部组织坏死, 还可引发全身炎症反应, 导致脓毒症和多器官功能衰竭。

#### 4.1. 细胞毒性毒素与蛋白水解酶

气单胞菌产生的溶血素( $\alpha$  溶血素和  $\beta$  溶血素)由 *aerA* 基因编码, 属于孔道形成毒素, 通过在靶细胞膜上形成孔洞, 导致离子平衡失调和细胞死亡[19] [20]。细胞毒性肠毒素(Act)是最重要的毒力因子之一, 不仅具有溶血活性, 还可抑制吞噬功能、诱导细胞凋亡, 通过激活 NLRP3 炎症小体刺激巨噬细胞释放大量的 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ , 在败血症病理过程中起关键作用。部分菌株携带志贺毒素(Stx)编码基因, 通过使血管内皮细胞的核糖体 28S rRNA 失活抑制蛋白质合成, 可引起溶血性尿毒症综合征和血栓性血小板减少性紫癜[21]。金属蛋白酶含有锌或钙等金属辅因子, 可降解细胞外基质成分(如胶原、弹性蛋白), 破坏组织结构完整性, 并可裂解补体、失活免疫球蛋白、降解抗菌肽[22]。丝氨酸蛋白酶是 *gcat* 和溶血素激活所必需的[23]。脂肪酶 GCAT 生成的溶血磷脂可破坏红细胞膜并干扰宿主细胞信号转导[24] [25]。

#### 4.2. 分泌系统: 毒力因子的递送装置

气单胞菌的分泌系统是毒力因子递送的关键装置。二型分泌系统(T2SS)由 12~15 种蛋白组成, 形成跨越内外膜的复杂纳米机器, 是溶血素、蛋白酶等多种毒力因子细胞外分泌不可或缺的途径[26]。三型分泌系统(T3SS)被称为“分子注射器”, 能够使效应蛋白直接从细菌胞质转移到宿主细胞, 这些效应蛋白通过劫持宿主信号通路来促进细菌侵入、抑制吞噬、诱导细胞凋亡或调控炎症反应, 在急性感染中发挥关键作用[27]-[29]。四型分泌系统(T4SS)可同时传递 DNA 和蛋白质, 主要参与抗性基因和毒力基因的水平传播[30]。六型分泌系统(T6SS)具有类似噬菌体尾部的收缩结构, 不仅参与攻击宿主细胞, 还具有“抗菌”功能, 可消灭竞争细菌, 在气单胞菌的致病性和混合感染中起着重要作用[31]-[33]。

### 5. 免疫逃逸机制: 突破宿主防线

尽管宿主拥有复杂精密的免疫系统, 气单胞菌仍进化出多种策略来逃避或对抗免疫攻击, 从而在宿主体内存活和繁殖。

#### 5.1. 结构成分介导的免疫逃逸

荚膜是细菌外部的多糖保护结构, 通过多种机制帮助细菌逃避免疫清除[34]。荚膜的厚度可达数百纳米, 物理性地阻碍抗体、补体和吞噬细胞受体与细菌表面抗原的结合; 荚膜多糖的亲水性和负电荷使细菌表面光滑, 降低了与吞噬细胞的黏附; 荚膜可阻止补体 C3b 在细菌表面的沉积或促进补体调节因子结合, 加速 C3b 的失活; 荚膜多糖还可清除活性氧, 保护细菌免受氧化应激。脂多糖(LPS)的结构变化也可影响细菌对宿主免疫的敏感性。气单胞菌可通过修饰脂质 A 的结构(如增加酰基链长度或添加取代基)来降低 LPS 与 TLR4 的结合亲和力, 减弱免疫激活。长链 O 抗原可使膜攻击复合物的插入位点远离细菌外膜, 保护细菌免受补体杀伤[35]。

#### 5.2. 蛋白酶与 T6SS 介导的免疫对抗

气单胞菌分泌的蛋白酶可特异性裂解免疫分子, 包括降解 IgA、IgG 等抗体调节吞噬, 裂解补体 C3、C5 等关键组分失活补体级联反应, 水解抗菌肽失活其杀菌活性, 以及切割细胞因子和趋化因子干扰免疫细胞的募集和激活。T6SS 可分泌多种抗菌效应蛋白(如肽聚糖水解酶、磷脂酶、核酸酶等), 通过接触依赖性抑制机制消灭竞争细菌, 使气单胞菌在复杂微生物群落中占据生态位优势[36]。

### 6. 毒力调控网络: 感知环境与协调致病

气单胞菌的毒力因子表达并非静态不变, 而是根据环境信号动态调节。这种精密的调控系统使细菌

能够在适当的时间和地点表达适当的毒力因子, 最大化致病效率并最小化代谢负担。

### 6.1. 群体感应: 细胞密度依赖的调控

群体感应(QS)是一种依赖细胞密度的基因调控机制, 在气单胞菌的毒力表达中发挥核心作用。气单胞菌主要通过 N-酰基高丝氨酸内酯(AHL)信号分子进行细胞间通讯[37]。当细菌密度达到阈值时, 积累的 AHL 与 LuxR 同源转录因子结合, 激活或抑制靶基因转录。QS 调控的基因涵盖生物膜形成、运动性、毒力因子(蛋白酶、脂肪酶、溶血素等)以及次级代谢产物(抗生素和铁载体)的合成[38]。研究表明, QS 缺陷突变株的毒力显著降低。此外, 某些 AHL 分子可干扰宿主细胞的钙信号转导, 抑制中性粒细胞的趋化和吞噬功能, 帮助细菌逃避免疫清除[38]。

### 6.2. 双组分调控系统与环境信号感知

双组分系统(TCS)由组氨酸激酶(HK)和应答调节蛋白(RR)组成, 是细菌感知环境信号并调控基因表达的主要机制。当 HK 感受到特定环境信号(如温度、pH、渗透压、营养状态)时, 发生自磷酸化并将磷酸基团转移给 RR, 磷酸化的 RR 作为转录因子调控下游基因表达。气单胞菌编码多个 TCS 系统, 如 PhoP-PhoQ 系统感知低镁环境和抗菌肽并调控脂多糖修饰和毒力基因表达, OmpR-EnvZ 系统感知渗透压变化并调控外膜蛋白表达, QseB-QseC 系统感知宿主激素信号并调控运动性和毒力。温度、pH 和氧气浓度是关键环境信号: 气单胞菌在 37°C 时上调 T3SS、蛋白酶和溶血素等毒力因子; 通过诱导耐酸基因应对胃酸挑战; 根据氧气浓度在有氧呼吸和厌氧代谢间切换[39]。这些调控系统使气单胞菌能够迅速适应从水生环境到宿主体内的环境转变, 并在感染不同阶段表达相应的毒力因子集合。

## 7. 基于毒力因子的新型治疗策略

随着抗生素耐药性的日益严重, 开发不依赖于杀菌作用的抗感染策略成为迫切需求。基于毒力因子的治疗(anti-virulence therapy)通过抑制或中和毒力因子来减弱病原体的致病能力, 而不直接杀死细菌, 从而降低耐药性选择压力。

### 7.1. 群体感应抑制剂(QSI)

群体感应(QS)调控气单胞菌的生物膜形成、运动性和毒力因子表达[40]。QSI 可降低生物膜的形成和毒力因子的表达, 使细菌对抗生素更加敏感。呋喃酮类化合物(如 C-30、C-56)可竞争性结合 LuxR 受体, 阻止 QS 信号转导。此外, 大蒜素、姜黄素等天然产物也具有 QSI 活性。近期研究开发了壳聚糖交联姜黄素-单宁酸生物复合材料, 能够显著破坏群体感应回路, 并有效抑制病原体中的生物膜形成[41]。研究表明, QSI 与抗生素联用可显著降低抗生素的最小抑菌浓度(MIC), 实现低剂量抗生素治疗。然而, QSI 的临床转化面临 QS 系统冗余性和长期安全性评估等挑战。

### 7.2. 毒素中和与蛋白酶抑制

针对气单胞菌主要毒力因子的特异性抑制是有效的治疗策略。单克隆抗体可特异性中和溶血素、Act 等细菌毒素, 不仅能中和游离毒素, 还可能通过调理作用促进细菌的吞噬清除。针对毒素的酶活性中心设计小分子抑制剂也是可行策略, 例如金属蛋白酶抑制剂可螯合酶活性中心的锌离子, 失活酶活性[42]。这些治疗策略通过阻断毒素对宿主组织的直接损伤, 可显著改善感染预后。

### 7.3. 分泌系统抑制

T3SS 和 T6SS 是气单胞菌的关键毒力装置。多种化合物被证实可抑制 T3SS 的组装或功能, 如水杨

苷类化合物可抑制 T3SS 针状结构蛋白的聚合[43]。分泌系统抑制剂的优势在于不直接杀菌, 减少耐药性选择压力, 且可靶向多个下游毒力因子, 为抗感染治疗提供了新思路。

#### 7.4. 铁竞争疗法

利用细菌对铁的高需求, 将抗生素共价连接于铁载体分子上, 形成“特洛伊木马”式药物递送系统。细菌将这种偶联物作为铁源主动摄取, 抗生素随之进入细胞内发挥杀菌作用。头孢菌素类铁载体偶联物(如 cefiderocol)已获批用于治疗多重耐药革兰氏阴性菌感染[44]。针对气单胞菌特异性铁载体设计的偶联物有望提供更精准的治疗。此外, 铁螯合剂通过降低环境中的可用铁浓度, 也可抑制病原体生长。

#### 7.5. 噬菌体疗法

噬菌体是感染细菌的病毒, 具有高度特异性、自我复制能力和裂解生物膜的特性。在水产养殖业中, 噬菌体已被用于控制气单胞菌感染, 显示出良好的效果和安全性。噬菌体与抗生素的联合使用可产生协同效应, 因为抗生素压力可诱导细菌上调噬菌体受体的表达[45]。然而, 噬菌体疗法面临细菌抗噬菌体机制(如 CRISPR-Cas 系统)和监管标准化等挑战。

#### 7.6. 疫苗开发

有效的疫苗需要诱导针对保护性抗原的免疫应答。气单胞菌的候选抗原包括外膜蛋白(如 S 层蛋白)、灭活毒素(类毒素)、多糖荚膜和鞭毛蛋白等。在水产养殖中, 灭活气单胞菌疫苗(如针对 *A. salmonicida* 的疫苗)已商业化应用, 可有效预防鱼类疾病。针对人类的气单胞菌疫苗研发仍处于早期阶段, 主要挑战包括血清型多样性、目标人群免疫应答能力较弱等问题[46]。对于高危人群(如肝硬化、免疫抑制患者), 针对性疫苗接种具有重要应用价值。

#### 7.7. 联合治疗策略

多靶点联合策略可同时作用于感染的多个环节, 产生协同效应。例如, QSI 联合抗生素可降低生物膜形成并增强抗生素敏感性; 噬菌体联合抗生素可实现生物膜破坏和细菌清除的协同作用; 单克隆抗体中和毒素的同时, 抗生素清除细菌, 可显著改善严重感染的预后。这种全面干预策略可能是应对多重耐药气单胞菌感染的有效方案。

### 8. 展望与结论

气单胞菌作为重要的水源性机会致病菌, 其感染机制涉及从黏附定植、营养竞争、毒素损伤到免疫逃逸的复杂过程, 每个环节都由精密的分子机制调控。尽管毒力因子研究取得了显著进展, 但仍面临诸多挑战: 不同种和菌株的毒力因子组成差异显著, 缺乏标准化的感染模型, 许多毒力因子的精确作用机制及其相互作用尚未阐明, 临床分离株的毒力特征和治疗反应数据有限。未来研究需要整合多组学技术构建毒力因子全景图谱, 采用系统生物学方法绘制病原体-宿主互作网络, 开发人源化模型和活体成像技术以更真实地模拟人类感染过程, 并从进化与生态学视角理解毒力因子的动态变化。基于毒力因子的治疗策略——包括群体感应抑制剂、毒素中和剂、分泌系统抑制剂、铁竞争疗法、噬菌体和疫苗——代表了抗感染治疗的范式转变, 从“杀死细菌”转向“解除细菌武装”, 通过联合使用可产生协同效应。未来研究需要跨学科合作, 整合微生物学、免疫学、化学和临床医学的力量, 推动气单胞菌感染的防控和治疗策略的创新发展, 为应对抗生素耐药性危机提供新思路。

#### 利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

## 作者贡献声明

李彩虹: 文献调研、文章撰写、作图; 张晓兵: 研究指导、论文审阅、经费支持。

## 致 谢

感谢本次论文写作过程中导师的指导和大力支持。

## 参考文献

- [1] Carusi, J., Kabuki, D.Y., de Seixas Pereira, P.M. and Cabral, L. (2024) *Aeromonas* Spp. in Drinking Water and Food: Occurrence, Virulence Potential and Antimicrobial Resistance. *Food Research International*, **175**, Article 113710. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113710>
- [2] José Figueras, M. and Fernández-Bravo, A. (2025) Introductory Chapter: *Aeromonas*, the Aquatic Multipotential Bacteria That May Affect Humans and Animals—An Overview of the Past to Face the Future. In: José Figueras, M. and Fernández-Bravo, A., Eds., *Aeromonas-A Ubiquitous Bacterium That Infects Humans and Animals*, IntechOpen, 1-17. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1008689>
- [3] Bohn, E., Sonnabend, M., Klein, K. and Autenrieth, I.B. (2019) Bacterial Adhesion and Host Cell Factors Leading to Effector Protein Injection by Type III Secretion System. *International Journal of Medical Microbiology*, **309**, 344-350. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.05.008>
- [4] Epler Barbercheck, C.R., Bullitt, E. and Andersson, M. (2018) Bacterial Adhesion Pili. In: Harris, J. and Boekema, E., Eds., *Subcellular Biochemistry*, Springer, 1-18. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-7757-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-10-7757-9_1)
- [5] Forn-Cuní, G., Fulton, K.M., Smith, J.C., Twine, S.M., Mendoza-Barberà, E., Tomás, J.M., et al. (2021) Polar Flagella Glycosylation in *Aeromonas*: Genomic Characterization and Involvement of a Specific Glycosyltransferase (Fgi-1) in Heterogeneous Flagella Glycosylation. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article ID: 595697. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.595697>
- [6] Telford, J.L., Barocchi, M.A., Margarit, I., Rappuoli, R. and Grandi, G. (2006) Pili in Gram-Positive Pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, **4**, 509-519. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1443>
- [7] Lundstedt, E., Kahne, D. and Ruiz, N. (2021) Assembly and Maintenance of Lipids at the Bacterial Outer Membrane. *Chemical Reviews*, **121**, 5098-5123. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00587>
- [8] Kawai, T., Ikegawa, M., Ori, D. and Akira, S. (2024) Decoding Toll-Like Receptors: Recent Insights and Perspectives in Innate Immunity. *Immunity*, **57**, 649-673. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.004>
- [9] Zhao, T., Lei, F., Zhang, Z., Wang, D. and Ma, L.Z. (2025) Extracellular Aminopeptidase Regulates Exopolysaccharide Production of *Pseudomonas aeruginosa* via Quorum Sensing. *The ISME Journal*, **19**, wraf038. <https://doi.org/10.1093/ismejo/wraf038>
- [10] Chandra, H., Kovall, R.A., Yadav, J.S. and Sun, X. (2023) Host Immune Responses to Surface S-Layer Proteins (SLPs) of *Clostridioides Difficile*. *Microorganisms*, **11**, Article 380. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020380>
- [11] Galindo, C.L., Gutierrez Jr., C. and Chopra, A.K. (2006) Potential Involvement of Galectin-3 and SNAP23 in *Aeromonas Hydrophila* Cytotoxic Enterotoxin-Induced Host Cell Apoptosis. *Microbial Pathogenesis*, **40**, 56-68. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2005.11.001>
- [12] Feitz, W.J.C., Bouwmeester, R., van der Velden, T.J.A.M., Goorden, S., Licht, C., van den Heuvel, L.P.J.W., et al. (2021) The Shiga Toxin Receptor Globotriaosylceramide as Therapeutic Target in Shiga Toxin E. Coli Mediated Hus. *Microorganisms*, **9**, Article 2157. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102157>
- [13] Chen, J., Hsu, G., Hsu, B., Yang, P., Kuo, Y., Wang, J., et al. (2021) Prevalence, Virulence-Gene Profiles, Antimicrobial Resistance, and Genetic Diversity of Human Pathogenic *Aeromonas* Spp. from Shellfish and Aquatic Environments. *Environmental Pollution*, **287**, Article 117361. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117361>
- [14] Gonçalves Pessoa, R.B., de Oliveira, W.F., Marques, D.S.C., dos Santos Correia, M.T., de Carvalho, E.V.M.M. and Coelho, L.C.B.B. (2019) The Genus *Aeromonas*: A General Approach. *Microbial Pathogenesis*, **130**, 81-94. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.02.036>
- [15] Fernández-Bravo, A. and Figueras, M.J. (2020) An Update on the Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Epidemiology, and Pathogenicity. *Microorganisms*, **8**, Article 129. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010129>
- [16] Dong, J., Ruan, J., Xu, N., Yang, Y. and Ai, X. (2017) Expression, Purification, and Characterization of Hemolytic Toxin from Virulent *Aeromonas hydrophila*. *Journal of the World Aquaculture Society*, **48**, 531-536. <https://doi.org/10.1111/jwas.12351>
- [17] Blé, Y.C., Dadié, A., Djeni, N.T., Yobouet, B.A., Fantodji, A. and Djè, K.M. (2017) Molecular Detection of Hemolysin

- and Aerolysin Gene of *Aeromonas* Spp. Isolated from African Tigrine Frog (*Hoplobatrachus occipitalis*). *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, **7**, 43-46. <https://doi.org/10.12980/apjtd.7.2017d6-356>
- [18] Pessoa, R.B.G., Marques, D.S.C., Lima, R.O.H.A., Oliveira, M.B.M., Lima, G.M.S., Maciel de Carvalho, E.V.M., *et al.* (2020) Molecular Characterization and Evaluation of Virulence Traits of *Aeromonas* Spp. Isolated from the Tambaqui Fish (*Colossoma macropomum*). *Microbial Pathogenesis*, **147**, Article 104273. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104273>
- [19] Naka, H., Hirono, I. and Aoki, T. (2007) Cloning and Characterization of *Photobacterium damsela* Ssp. *Piscicida* Phospholipase: An Enzyme That Shows Haemolytic Activity. *Journal of Fish Diseases*, **30**, 681-690. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2007.00861.x>
- [20] Chen, F., Sun, J., Han, Z., Yang, X., Xian, J., Lv, A., *et al.* (2019) Isolation, Identification and Characteristics of *Aeromonas Veronii* from Diseased Crucian Carp (*Carassius Auratus* Gibelio). *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article No. 2742. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02742>
- [21] Chen, Y., Su, Y., Chen, W., Wu, J., Chen, J., Su, S., *et al.* (2025) Comprehensive Genomic Analysis of Antimicrobial Resistance in *Aeromonas dhakensis*. *Microbial Drug Resistance*, **31**, 97-106. <https://doi.org/10.1089/mdr.2024.0212>
- [22] Hoel, S., Vadstein, O. and Jakobsen, A.N. (2017) Species Distribution and Prevalence of Putative Virulence Factors in Mesophilic *Aeromonas* Spp. Isolated from Fresh Retail Sushi. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article ID: 931. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00931>
- [23] Costa, T.R.D., Felisberto-Rodrigues, C., Meir, A., Prevost, M.S., Redzej, A., Trokter, M., *et al.* (2015) Secretion Systems in Gram-Negative Bacteria: Structural and Mechanistic Insights. *Nature Reviews Microbiology*, **13**, 343-359. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3456>
- [24] Zhao, Z., Hu, Y., Hu, Y., White, A.P. and Wang, Y. (2023) Features and Algorithms: Facilitating Investigation of Secreted Effectors in Gram-Negative Bacteria. *Trends in Microbiology*, **31**, 1162-1178. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.05.011>
- [25] Pang, M., Jiang, J., Xie, X., Wu, Y., Dong, Y., Kwok, A.H.Y., *et al.* (2015) Novel Insights into the Pathogenicity of Epidemic *Aeromonas Hydrophila* ST251 Clones from Comparative Genomics. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 9833. <https://doi.org/10.1038/srep09833>
- [26] Pais, S.V., Kim, E. and Wagner, S. (2023) Virulence-Associated Type III Secretion Systems in Gram-Negative Bacteria: This Article Is Part of the Bacterial Cell Envelopes Collection. *Microbiology*, **169**, Article 001328. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001328>
- [27] Vilches, S., Jimenez, N., Tomás, J.M. and Merino, S. (2009) *Aeromonas hydrophila* AH-3 Type III Secretion System Expression and Regulatory Network. *Applied and Environmental Microbiology*, **75**, 6382-6392. <https://doi.org/10.1128/aem.00222-09>
- [28] Ebanks, R.O., Knickle, L.C., Goguen, M., Boyd, J.M., Pinto, D.M., Reith, M., *et al.* (2006) Expression of and Secretion through the *Aeromonas Salmonicida* Type III Secretion System. *Microbiology*, **152**, 1275-1286. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28485-0>
- [29] Souza, D.P., Oka, G.U., Alvarez-Martinez, C.E., Bisson-Filho, A.W., Dunger, G., Hobeika, L., *et al.* (2015) Bacterial Killing via a Type IV Secretion System. *Nature Communications*, **6**, Article No. 6453. <https://doi.org/10.1038/ncomms7453>
- [30] Suarez, G., Sierra, J.C., Sha, J., Wang, S., Erova, T.E., Fadl, A.A., *et al.* (2008) Molecular Characterization of a Functional Type VI Secretion System from a Clinical Isolate of *Aeromonas Hydrophila*. *Microbial Pathogenesis*, **44**, 344-361. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2007.10.005>
- [31] Cai, H., Yu, J., Qiao, Y., Ma, Y., Zheng, J., Lin, M., *et al.* (2022) Effect of the Type VI Secretion System Secreted Protein Hcp on the Virulence of *Aeromonas Salmonicida*. *Microorganisms*, **10**, Article 2307. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122307>
- [32] Kim, J., Lee, J., Lee, H., Choi, J.Y., Kim, D.H., Wi, Y.M., *et al.* (2017) Microbiological Features and Clinical Impact of the Type VI Secretion System (T6SS) in *Acinetobacter baumannii* Isolates Causing Bacteremia. *Virulence*, **8**, 1378-1389. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1323164>
- [33] Fernández-Bravo, A., Kilgore, P.B., Andersson, J.A., Blears, E., Figueras, M.J., Hasan, N.A., *et al.* (2019) T6SS and ExoA of Flesh-Eating *aeromonas Hydrophila* in Peritonitis and Necrotizing Fasciitis during Mono- and Polymicrobial Infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 24084-24092. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914395116>
- [34] Kumar, L., Patel, S.K.S., Kharga, K., Kumar, R., Kumar, P., Pandohee, J., *et al.* (2022) Molecular Mechanisms and Applications of N-Acyl Homoserine Lactone-Mediated Quorum Sensing in Bacteria. *Molecules*, **27**, Article 7584. <https://doi.org/10.3390/molecules27217584>
- [35] Subramoni, S., Muzaki, M.Z.B.M., Booth, S.C.M., Kjelleberg, S. and Rice, S.A. (2021) N-acyl Homoserine Lactone-

- Mediated Quorum Sensing Regulates Species Interactions in Multispecies Biofilm Communities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 646991. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646991>
- [36] O'Sullivan, T.P. (2022) Small Molecule Inhibitors of Bacterial Quorum Sensing. *Medical Sciences Forum*, **14**, Article 16. <https://doi.org/10.3390/ecmc2022-13264>
- [37] Chan, X.Y., Chua, K.H., Puthucheary, S.D., Yin, W. and Chan, K. (2012) Draft Genome Sequence of an *Aeromonas* Sp. Strain 159 Clinical Isolate That Shows Quorum-Sensing Activity. *Journal of Bacteriology*, **194**, 6350-6350. <https://doi.org/10.1128/jb.01642-12>
- [38] Xu, Z.S., Zhu, T., Wang, Z., Yang, X. and Gänzle, M.G. (2023) Socializing at the Air-Liquid Interface: A Functional Genomic Analysis on Biofilm-Related Genes during Pellicle Formation by *Escherichia Coli* and Its Interaction with *Aeromonas Australiensis*. *Applied and Environmental Microbiology*, **89**, e00456-23. <https://doi.org/10.1128/aem.00456-23>
- [39] Vashistha, A., Sharma, N., Nanaji, Y., Kumar, D., Singh, G., Barnwal, R.P., *et al.* (2023) Quorum Sensing Inhibitors as Therapeutics: Bacterial Biofilm Inhibition. *Bioorganic Chemistry*, **136**, Article 106551. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106551>
- [40] Khan, Z.A., Wani, M.Y., Ahmad, A., Basha, M.T., Aly, N.A. and Yakout, A.A. (2024) Multifunctional Chitosan-Cross Linked- Curcumin-Tannic Acid Biocomposites Disrupt Quorum Sensing and Biofilm Formation in Pathogenic Bacteria. *International Journal of Biological Macromolecules*, **271**, Article 132719. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132719>
- [41] 董欣楠, 邓思敏, 宋厚辉, 等. 细菌金属离子外排系统及金属稳态调控[J]. 微生物学报, 2024, 64(3): 672-686.
- [42] Pals, M.J., Wijnberg, L., Yildiz, Ç. and Velema, W.A. (2024) Catechol-Siderophore Mimics Convey Nucleic Acid Therapeutics into Bacteria. *Angewandte Chemie International Edition*, **63**, e202402405. <https://doi.org/10.1002/anie.202402405>
- [43] Xiong, C., Jiao, H., Ran, J., Li, D., Li, Z., Wang, B., *et al.* (2025) A Comprehensive Understanding of the Influence and Molecular Mechanism of Exea on the Pathogenicity in *Aeromonas Hydrophila*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **284**, Article 138080. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138080>
- [44] Ebanks, R.O., Goguen, M., Knickle, L., Dacanay, A., Leslie, A., Ross, N.W., *et al.* (2013) Analysis of a Ferric Uptake Regulator (Fur) Knockout Mutant in *Aeromonas salmonicida* Subsp. *Salmonicida*. *Veterinary Microbiology*, **162**, 831-841. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.10.038>
- [45] Azzam-Sayuti, M., Ina-Salwany, M.Y., Zamri-Saad, M., Yusof, M.T., Annas, S., Najihah, M.Y., *et al.* (2021) The Prevalence, Putative Virulence Genes and Antibiotic Resistance Profiles of *Aeromonas* Spp. Isolated from Cultured Freshwater Fishes in Peninsular Malaysia. *Aquaculture*, **540**, Article 736719. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736719>
- [46] Griffin, M.J., Goodwin, A.E., Merry, G.E., Liles, M.R., Williams, M.A., Ware, C., *et al.* (2013) Rapid Quantitative Detection of *Aeromonas hydrophila* Strains Associated with Disease Outbreaks in Catfish Aquaculture. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **25**, 473-481. <https://doi.org/10.1177/1040638713494210>