

# 气单胞菌属的分类、致病性和感染研究进展

胡馨, 张晓兵 (通信作者\*)

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆)

**摘要:** 气单胞菌属是一种水生革兰氏阴性杆菌, 在自然环境中广泛分布, 与人类和其他动物的许多肠道和肠外感染有关。该菌属表型特征复杂多变, 当使用表型识别方法鉴定该属时, 常发生困难或误判, 而另一方面, 分子方法已被证明是非常可靠的。气单胞菌的致病潜能被认为是多因素的, 其中多种毒力因子的存在使这些细菌能够粘附、侵入和破坏宿主细胞, 克服免疫宿主反应引起感染。自首次发现气单胞菌与人类疾病相关以来, 肠胃炎、败血症和伤口感染就占据了主导地位。此外, 随着肠外感染逐渐增多, 以及抗生素的广泛应用, 气单胞菌感染菌株耐药率已普遍升高。

**关键词:** 气单胞菌; 分类学; 致病性; 耐药性

**中图分类号:** R117

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2024.024.012

**本文引用格式:** 胡馨, 张晓兵. 气单胞菌属的分类、致病性和感染研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2024, 24(024): 57-62.

## Advances in Classification, Pathogenicity, and Infection of Genus *Aeromonas*

HU Xin, ZHANG Xiao-bing\*

(Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing)

**ABSTRACT:** The genus *Aeromonas* is an aquatic Gram-negative bacterium that is widely distributed in the natural environment and is associated with many intestinal and parenteral infections in humans and other animals. The phenotypic characteristics of this genus are complex and variable, and difficulties or misjudgment often occur when using phenotypic identification methods to identify this genus. On the other hand, molecular methods have been shown to be very reliable. The pathogenic potential of *Aeromonas* is thought to be multifactorial, in which the presence of multiple virulence factors enables these bacteria to adhere to, invade and destroy host cells, overcoming the immune host response to cause infection. Gastroenteritis, sepsis, and wound infections have dominated since *Aeromonas* was first identified in association with human disease. In addition, with the increase of exenteral-infection and the wide use of antibiotics, the drug resistance rate of *Aeromonas* infection strains has generally increased.

**KEY WORDS:** *Aeromonas*; taxonomy; pathogenicity; drug resistance

## 0 引言

气单胞菌是常见的腐物寄生菌, 广泛分布于各种水生环境中, 是人类和水栖、鱼介(壳)类动物的重要病原菌。该属的成员特征为革兰氏阴性杆菌(0.3~1.0 μm × 1.0~3.5 μm), 单个, 成对或短链状排列。它们是兼性厌氧菌, 细胞色素氧化酶、过氧化氢酶和吲哚阳性。它们能够发酵麦芽糖、D-半乳糖和海藻糖, 多数对弧菌抑制剂O/129耐药。其被认为是水环境中的原生物种, 此外它们也可以从蔬菜、乳制品、牛肉和猪肉等食品中分离出来。

气单胞菌属的分类不断在变化, 1992年以来新增了22种。由于菌株的行为多变, 利用表型特

征进行种水平的鉴定是很困难的, 这造成了许多混淆和错误的鉴定。现阶段相关分子鉴定方法, 如管家基因序列及其连接的系统发育分析(即多位点系统发育分析, MLPA)克服了一些近缘种之间16S rRNA基因高度相似的限制, 有助于正确识别该属的许多新种<sup>[1]</sup>。

气单胞菌的毒力被认为是多因子的, 与编码不同毒素、结构成分、分泌系统和金属相关蛋白的基因的表达有关。这些毒力因子的存在允许细菌定植、入侵并克服宿主的免疫反应机制, 导致感染产生疾病。

气单胞菌是一种新出现的病原体, 可引起人类多种疾病, 主要是肠胃炎、伤口感染和败血症。早年, 气单胞菌感染症状多为自限性腹泻,



多数可不用抗生素。然而，随着肠外感染率的逐渐升高和临床广谱抗生素的广泛使用，其耐药率普遍升高，尤其是分离自免疫功能低下和危重患者的菌株，且易出现多重耐药，应予以重视<sup>[2-3]</sup>。

本文旨在介绍气单胞菌属在分类学、致病性和人类感染等方面的最新研究进展。

## 1 分类鉴定方法

正确的实验室鉴定气单胞菌属及其菌种仍然是一个巨大的挑战。目前仍在不断探索并完善相关鉴定方法，提高其检测实用性和可重复性，以增加其结果的可靠性。

### 1.1 表型鉴定

表型鉴定是根据细菌形态、生理和生化的相关特征进行分类的鉴定方法。革兰氏阴性染色，细胞色素氧化酶阳性是其的典型表型特征，且在含有抑菌因子O/129的营养肉汤中未见其生长。然而，由于菌株的可变行为，使用这种方法进行物种水平的鉴定是困难的，其正确率较低<sup>[2]</sup>。

此外，商用识别系统（Vitek、API<sup>20</sup>E、BBLCrystal、MicroScanW/A等）已普遍用于临床实验室，但我们逐渐发现这些系统的局限性。2010年，相关研究以rpoB测序为参考，比较了6种商用气单胞菌鉴定系统的准确性，结果显示系统发育鉴定系统与商业鉴定系统的一致性较低，其在物种水平上存在错误鉴定<sup>[4]</sup>。

### 1.2 分子鉴定

#### 1.2.1 基于16SrRNA基因的技术

16SrRNA基因是一种稳定的分子标记，其分布是普遍的，可以通过其鉴定细菌种类及对微生物进行比较。在气单胞菌属中，16SrRNA基因的种间相似性范围为96.7%~100%，信息核苷酸位置主要位于V3区。此外，由于其存在微异质性，及其近缘种的序列的高度相似性，使得该基因不适合气单胞菌的鉴定。

#### 1.2.2 管家基因

管家基因（HKG）是其所有细胞中稳定表达的基因。由于MLPA较16S rRNA基因具有更高的分辨率，因此被引入描述新物种<sup>[5]</sup>。理想的管家基因应具有以下特征：（1）不受水平基因转移的影响；（2）存在于所有细菌中；（3）它是细菌基因组中的一个单基因；（4）引物设计至少使

用了两个保守区域。

首个被研究的气单胞菌管家基因是gyrB，它编码DNA聚合酶的B亚基。另一个与gyrB系统发育相似的管家基因是rpoD，其产物为sigma因子S70，为RNA聚合酶转录起始提供启动子。近年来，这些基因被用来识别和描述许多物种。

#### 1.2.3 基因分型方法

我们可采用不同的分子方法来验证两株气单胞菌是否为同一克隆，从而得到流行病学关系<sup>[6]</sup>。这些方法分别是肠杆菌重复基因间一致性pcr（ERIC-PCR）、随机扩增多态性DNA-PCR（RAPD-PCR）、扩增片段长度多态性（AFLP）和多位点序列分型（MLST）。

气单胞菌目前最流行的基因分型方法是ERIC-PCR，该方法易于实现，不需要昂贵的设备，且具有高度的可重复性，已被用于流行病学相关研究<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.4 基因组学

我们可以在GenBank数据库中获取气单胞菌相关菌株的基因组数据。气单胞菌基因组的大小在3.90 Mbp和5.18Mbp之间，平均大小为4.51 Mbp。

DNA-DNA杂交（DDH）实验是常用的物种描述方法。然而，这种技术会产生错误并且占用大量时间。由DSMZ（Leibniz Institute DSMZ-german Collection of microbial and Cell Cultures GmbH, brunschweig, Germany）开发的基因组-基因组距离计算器（GGDC）描述的DDH显示出是确定两种细菌基因组间遗传相似性的较好的工具。其结果≥70%，表明这两株菌株属于同一种。Richter和Rosselló-Mora将ANI定义为两个基因组中同源基因共有的核苷酸序列所能找到的同源性百分比。根据不同的研究<sup>[8-9]</sup>，确定其截断值为95%~96%，结果与DDH一致。

## 2 气单胞菌的致病毒力因子

细菌的致病性是指细菌可在宿主体内寄生、增殖引起疾病的性质。气单胞菌的致病性是多因素的，主要是粘附、侵袭、增殖和毒素产生等过程，而气单胞菌的多种毒力因子参与其中。

## 2.1 结构部件

在许多微生物感染的初始阶段，细菌对宿主的粘附是一个关键步骤。细菌可附着于宿主的组织和细胞上，破坏其防御机制从而启动定植。在气单胞菌的定殖过程中，最常被研究的结构组分包括鞭毛、菌毛、荚膜、S层蛋白和脂多糖（LPS）。

鞭毛由丝、钩和基体组成，是负责细菌运动的细胞器。气单胞菌属具有两种鞭毛，分别是端生鞭毛和侧生鞭毛。端生鞭毛使其在液体环境中泳动，而侧生鞭毛使细菌快速或“成群”移动，使它们能够在固体表面上移动并形成生物膜。

菌毛是存在于细菌表面的丝状结构，该结构除了作为粘附细胞器外，还参与DNA转移、生物膜形成、细胞聚集、宿主细胞的侵袭等过程。

荚膜是一种多糖结构，是细胞壁表面的一层黏液物质。该结构被描述为一种重要的毒力因子，能够抵抗吞噬作用和补体系统。

S层蛋白是细菌的一种特殊的表层结构，由单一的蛋白质亚单位组成，排列规则，成类晶格结构。其功能作为分子筛和离子通道外，还具有类似荚膜的保护屏障作用。

脂多糖有三个亚基：多糖O、核心多糖和类脂A，类脂A将它们固定在细菌的外膜上。这些物质在组织和维持外膜方面起着重要作用，并负责产生毒力和非特异性炎症反应。toll样受体，特别是TLR4，是识别LPS的最主要的膜蛋白，它诱导免疫应答的激活，对抗菌防御至关重要。

## 2.2 细胞外产物

气单胞菌等病原菌与宿主细胞之间的相互作用是由它们的细胞外成分和分泌到细胞外空间的毒素所产生，例如肠毒素、溶血素和志贺毒素等。

细胞毒性肠毒素已在气单胞菌中被描述。细胞毒性肠毒素（Act），其可抑制宿主细胞的吞噬活性，产生溶血，并使小鼠巨噬细胞细胞系中白细胞介素（IL-1 $\beta$ ）和肿瘤坏死因子 $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）的水平升高。除了细胞毒性肠毒素（Act）外，我们还分离出了不耐热肠毒素（Alt）和耐热肠毒素（Ast），前者不能耐受56 $^{\circ}$ C，不与霍乱抗毒素反应，后者在56 $^{\circ}$ C环境下能稳定存在，可与霍乱抗毒素反应。

在气单胞菌中定义了两种溶血素， $\alpha$ 和 $\beta$ ，

它们在生理和功能上存在差异，但它们能够在靶细胞膜上形成孔，产生渗透性溶解。

志贺毒素的作用是使血管内皮细胞的核糖体失活（阻止蛋白质合成），导致细胞死亡。它们也被编码在通常整合在细菌染色体中的噬菌体中。当裂解循环被诱导时，大量细菌被释放出来，使志贺毒素基因的水平传播。

蛋白酶使气单胞菌能在多种环境中持续存在，一般来说，蛋白酶有助于致病性，因为它们可通过直接破坏宿主组织或使毒素蛋白水解激活来促进细菌入侵。此外，它们可能导致感染的建立超过最初的宿主防御，使补体系统失活或为细胞增殖活动提供营养物质。

气单胞菌和许多其他致病菌一样，向培养基分泌脂肪酶，作为膜脂上的水解酶。它们可以在与人白细胞相互作用或影响免疫系统的各种功能时提供营养或构成毒力因子。胆固醇酰基转移酶（GCAT）是气单胞菌属中的一个重要脂肪酶，可消化红细胞膜并使其裂解。

## 2.3 分泌系统

目前，革兰氏阴性细菌中已描述了六种分泌系统，它们都参与了毒力因子向细胞外介质或直接进入宿主细胞的转运过程。2型分泌系统（T2SS）和5型分泌系统（T5SS）是Sec或Tat依赖性的，这意味着这些机制分泌的毒力因子含有信号肽，这些信号肽被Sec和Tat蛋白识别，并允许其易位，而1型分泌系统（T1SS）、3型分泌系统（T3SS）、4型分泌系统（T4SS）和6型分泌系统（T6SS）是Sec独立的。因此，它们可将蛋白质直接转运到细胞表面或宿主细胞。

T2SS是变形菌的一种专属分泌系统，与IV型菌毛具有相同的进化起源。该分泌系统在多种微生物如霍乱弧菌、大肠杆菌、嗜水气单胞菌和沙门氏菌的致病过程中是必不可少的。

目前研究表明，T3SS可能是与气单胞菌毒力相关的最广泛的系统。通过该系统，蛋白质可以直接从细菌的细胞质被注射到靶细胞的细胞质或细胞外间隙。研究表明，T3SS突变的杀鲑气单胞菌和嗜水气单胞菌的显示出具有比未突变菌株更低的毒力<sup>[10]</sup>。

气单胞菌属中T4SS的组分和结构尚未得到很好的阐明。然而，已经鉴定了通过该途径分泌的一些产物。T4SS是唯一一种既能运输DNA又能



运输蛋白质的分泌系统，其在耐药基因的传递和细菌毒力方面发挥着至关重要的作用。

T6SS是2006年被确认的最后一个分泌系统，在其分泌的效应蛋白中，最著名的是溶血素共调控蛋白（Hcp）和G重复蛋白（VgrG）。Suárez等<sup>[11]</sup>证实了T6SS在嗜水气单胞菌毒力中的功能作用。有报道称，在有多种微生物感染时T6SS具有额外的“抗菌”作用，可以消灭竞争细菌<sup>[12]</sup>。

## 2.4 群体感应

为了支持它们所处的各种环境条件，细菌在种群中增殖，这可能遵循各种机制来开发一种有利于维持和保护细菌细胞的介质，如生物膜。细菌种群中的细胞间通信是通过群体感应进行的，这是一种化学信号通路，通过基因表达来控制给定细菌种群的成员行为。在这种通讯途径中分泌的信号分子因细菌分类而异。在革兰氏阳性菌中，它们是小肽，而在革兰氏阴性菌中，它们是酰化高丝氨酸内酯（AHLs）<sup>[13]</sup>。一般来说，种群中的每个细菌细胞都能够以不同的方式分泌和响应这些化学刺激，要么是为了增加营养吸收，要么是为了应对与其他生物的竞争，或者是为了促进对吞噬细胞的防御，以及其他行动<sup>[13-14]</sup>。

## 2.5 金属离子

金属离子是微生物生物过程“金属稳态”正常运作所必需的。它们在宿主与病原体的相互作用中也起着重要作用。在感染过程中，宿主通过使细菌病原体的金属依赖过程失活来限制关键金属的可及性，而细菌可通过产生不同的蛋白质来弥补这一限制<sup>[15]</sup>。

## 3 气单胞菌感染的临床类型及表现

气单胞菌作为一种新兴的病原体，可在人类中引起广泛的疾病，通常是胃肠炎，败血症和伤口感染。免疫功能低下和免疫功能正常的患者均可感染。

### 3.1 胃肠炎

气单胞菌已被描述为多种感染的病原体，肠胃炎是最常见与其相关疾病。在某些情况下，感染可进一步发展为腹膜炎、结肠炎和胆管炎。最常见的种类是嗜水气单胞菌（14.5%）、豚鼠气单胞菌（37.6%）、维氏气单胞菌（27.2%）和达卡气单胞菌（16.5%），约占胃肠炎病例的96%<sup>[16]</sup>。

气单胞菌性胃肠炎通常表现为三种方式：急性自限性水样腹泻，痢疾样粘液和血性腹泻，以及慢性腹泻。由温和维氏生物变种和豚鼠气单胞菌感染引起的肠炎常表现为水样腹泻，而由嗜水和简氏气单胞菌引起的肠炎多表现为稀便。与气单胞菌引起的胃肠道感染相关的其它症状包括发热、腹痛和脱水。在某些情况下，这些细菌可使感染进一步发展为腹膜炎、结肠炎和胆管炎。

### 3.2 伤口感染

伤口感染是与气单胞菌相关的第二常见感染类型。气单胞菌可在任何皮肤或粘膜表面的破溃处引起感染，但四肢是最常见的部位。此类伤口感染包括蜂窝织炎、坏疽性皮炎、肌坏死、转移性肌炎、骨髓炎等。

不太常见的是，气单胞菌已被证明会导致烧伤感染，通常发生在急救治疗中使用了水的情况下。其感染还可见于手术伤口、复合型骨折、挤压伤、和动物咬伤。值得注意的是，气单胞菌通常不会从感染伤口单独分离出来，往往与肠球菌、梭状芽胞杆菌、肠杆菌一起存在。

### 3.3 败血症

气单胞菌引起的败血症主要与患有易感疾病（例如肝胆功能受损和恶性肿瘤）的免疫功能低下患者有关。在极少数情况下，它可能发生在健康的成年人中，通常由严重的气单胞菌伤口感染引起。其主要症状包括腹痛、腹泻、寒战、发热，临床死亡率较高<sup>[17]</sup>。

### 3.4 呼吸道感染

气单胞菌通常不被认为是呼吸道病原体，然而，在少数病例中，无论是健康个体还是患有基础疾病的人，其呼吸道感染可与气单胞菌有关或由其直接引起。然而，与气单胞菌相关的肺炎和肺脓肿的病例极其罕见，通常与患者本身存在的基础疾病有关。

### 3.5 其他感染

免疫功能低下的个体可感染气单胞菌引起肝脓肿，他们通常患有肝病、癌症、酒精中毒或胆道阻塞等基础疾病，此类感染可能进一步发展为化脓性胆管炎和脓胸。气单胞菌也可引起的尿路感染，同样通常发生在有潜在健康问题的患者中，与未患有肝硬化的个体相比，肝硬化患者更易出现与气单胞菌相关的尿路感染。

与气单胞菌有关的相对轻微的眼部感染也有报道,在极少数情况下,气单胞菌可引起的更严重的感染,如角膜溃疡和眼内炎。需要注意的是,在一些气单胞菌眼部感染的病例中,在感染开始之前,患者眼部并未发现任何损伤<sup>[18]</sup>。

#### 4 抗菌素耐药性

气单胞菌对窄谱青霉素类和第一代头孢菌素普遍具有耐药性。然而,对单环内酰胺类、碳青霉烯类、第三、第四代头孢菌素类、氟喹诺酮类和氨基糖苷类药物敏感<sup>[12,19]</sup>。

气单胞菌对抗菌药物的耐药性是由基因的存在介导的遗传进化反应,其中一部分基因存在于细菌的质粒、整合子或基因组中,可在种间或属间转移,从而影响临床治疗效果。存在编码 $\beta$ -内酰胺酶的基因是其耐药的主要形式,使其对 $\beta$ -内酰胺类抗菌素(青霉素及其衍生物、头孢菌素、碳青霉烯类和单环内酰胺类)的耐药性增加。气单胞菌中主要有三种 $\beta$ -内酰胺酶:B类金属- $\beta$ -内酰胺酶(MBL)、C类头孢菌素酶及D类青霉素酶。其中豚鼠气单胞菌可产C、D型;嗜水气单胞菌可产B、C和D型;维氏气单胞菌可产B、D型;舒氏气单胞菌可产D型;脆弱气单胞菌可产C型。

作为一种新兴的医院病原体,近年来对气单胞菌抗菌谱的研究越来越多<sup>[20-24]</sup>。我们发现随着肠外感染逐渐增多,以及抗生素的广泛应用,气单胞菌感染菌株耐药性已普遍升高。对以往临床分离株比较研究表明,耐药基因具有物种和位点依赖性,耐药菌株主要来源于腹腔液<sup>[25]</sup>。此外,从肠外感染中分离的临床菌株更易出现多重耐药,然而,第三代头孢菌素、氟喹诺酮类及氨基糖苷类药物可能是治疗这些感染的一种选择<sup>[26]</sup>。

#### 5 结论

本文讨论了气单胞菌属的许多问题。然而,气单胞菌是水生系统中重要的微生物,广泛分布在环境中,是一种能在人类和动物中定居并感染的微生物。随着人类预期寿命的延长,将会出现更多患有潜在基础疾病的老年人,而他们的健康更易受到气单胞菌的威胁。由此我们可以预见,

气单胞菌感染在未来仍将是一个不可忽视的健康问题。

尽管目前我们对该属有了一定的了解,但在其潜在的新物种、不同耐药机制以及混合感染等方面也出现了新的问题。所以,我们有必要继续进行相关研究,以便更好地回答这些问题。

#### 参考文献

- [1] GONÇALVES PESSOA R B, DE OLIVEIRA W F, MARQUES D S C, et al. The genus *Aeromonas*: A general approach [J]. *Microb Pathog*,2019,130:81–94.
- [2] ZHANG D, LI W, HU X, et al. Accurate Identification and Virulence Detection of *Aeromonas*: a Single-Center Retrospective Study on the Clinical Features and Outcomes Associated with *Aeromonas* Bacteremia in Southwestern China [J]. *Jpn J Infect Dis*,2023,76(1):7–13.
- [3] ZHANG D, LI W, HU X, et al. Requiring Reconsideration of Differences of *Aeromonas* Infections Between Extra-Intestinal and Intestinal in Hospitalized Patients [J]. *Infect Drug Resist*,2023,16:487–497.
- [4] LAMY B, LAURENT F, VERDIER I, et al. Accuracy of 6 commercial systems for identifying clinical *Aeromonas* isolates [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2010,67(1):9–14.
- [5] ZHONG C, HAN M, YANG P, et al. Comprehensive Analysis Reveals the Evolution and Pathogenicity of *Aeromonas*, Viewed from Both Single Isolated Species and Microbial Communities [J]. *mSystems*,2019,4(5).
- [6] FERNÁNDEZ BRAVO A. Epidemiology and pathogenic characterization of species of the genus *Aeromonas* [J]. *Microorganisms*,2019.
- [7] LATIF-EUGENÍ N F, BEAZ-HIDALGO R, FIGUERAS M. Evaluation of different conditions and culture media for the recovery of *Aeromonas* spp. from water and shellfish samples [J]. *Journal of Applied Microbiology*,2016,121(3):883–891.
- [8] RICHTER M, ROSSELLÓ-MÓRA R. Shifting the genomic gold standard for the prokaryotic species definition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2009,106(45):19126–19131.
- [9] KIM M, OH H S, PARK S C, et al. Towards a taxonomic coherence between average nucleotide identity and 16S rRNA gene sequence similarity for species demarcation of prokaryotes [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*,2014,64(Pt 2): 346–351.
- [10] ROMERO A, SARACENI P R, MERINO S, et al. The Animal Model Determines the Results of *Aeromonas* Virulence Factors [J]. *Front Microbiol*,2016,7:1574.
- [11] SUAREZ G, SIERRA J C, SHA J, et al. Molecular characterization of a functional type VI secretion system from a clinical isolate of *Aeromonas hydrophila* [J]. *Microb Pathog*,2008,44(4):344–361.
- [12] FERNÁNDEZ-BRAVO A, FIGUERAS M J. An Update on the Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Epidemiology, and Pathogenicity [J]. *Microorganisms*,2020,8(1):129.
- [13] BEAZ-HIDALGO R, FIGUERAS M J. *Aeromonas* spp. whole genomes and virulence factors implicated in fish

- disease [J]. *J Fish Dis*,2013,36(4):371–388.
- [14] ROBERTA A M, ALEJANDRA P G. Quorum sensing as a mechanism of microbial control and food safety [M]. *Microbial contamination and food degradation*[J]. Elsevier,2018:85–107.
- [15] CAPDEVILA D A, WANG J, GIEDROC D P. Bacterial strategies to maintain zinc metallostasis at the host–pathogen interface [J]. *Journal of Biological Chemistry*,2016,291(40):20858–20868.
- [16] TEUNIS P, FIGUERAS M J. Reassessment of the Enteropathogenicity of Mesophilic *Aeromonas* Species [J]. *Front Microbiol*,2016,7:1395.
- [17] ZHANG D, LI W, HU X, et al. Accurate Identification and Virulence Detection of *Aeromonas*: a Single–Center Retrospective Study on the Clinical Features and Outcomes Associated with *Aeromonas* Bacteremia in Southwestern China [J]. *Japanese Journal of Infectious Diseases*,2023,76(1):7–13.
- [18] PARKER J L, SHAW J G. *Aeromonas* spp. clinical microbiology and disease [J]. *J Infect*,2011,62(2):109–118.
- [19] PESSOA R B G, DE OLIVEIRA W F, CORREIA M, et al. *Aeromonas* and Human Health Disorders: Clinical Approaches [J]. *Front Microbiol*,2022,13:868890.
- [20] DIAS C, BORGES A, SAAVEDRA M J, et al. Biofilm formation and multidrug–resistant *Aeromonas* spp. from wild animals [J]. *J Glob Antimicrob Resist*,2018,12:227–34.
- [21] HOSSAIN S, DE SILVA B C J, DAHANAYAKE P S, et al. Characterization of virulence properties and multi–drug resistance profiles in motile *Aeromonas* spp. isolated from zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Lett Appl Microbiol*,2018,67(6):598–605.
- [22] HOSSAIN S, DE SILVA B C J, WICKRAMANAYAKE M, et al. Incidence of antimicrobial resistance genes and class 1 integron gene cassettes in multidrug–resistant motile *Aeromonas* sp. isolated from ornamental guppy (*Poecilia reticulata*) [J]. *Lett Appl Microbiol*,2019,69(1):2–10.
- [23] RAMADAN H, IBRAHIM N, SAMIR M, et al. *Aeromonas hydrophila* from marketed mullet (*Mugil cephalus*) in Egypt: PCR characterization of  $\beta$ –lactam resistance and virulence genes [J]. *J Appl Microbiol*,2018,124(6):1629–1637.
- [24] SCARANO C, PIRAS F, VIRDIS S, et al. Antibiotic resistance of *Aeromonas* ssp. strains isolated from *Sparus aurata* reared in Italian mariculture farms [J]. *Int J Food Microbiol*,2018,284:91–97.
- [25] KHOR W C, PUAH S M, KOH T H, et al. Comparison of clinical isolates of *Aeromonas* from Singapore and Malaysia with regard to molecular identification, virulence, and antimicrobial profiles [J]. *Microbial Drug Resistance*,2018,24(4):469–478.
- [26] ZHOU Y, YU L, NAN Z, et al. Taxonomy, virulence genes and antimicrobial resistance of *Aeromonas* isolated from extra–intestinal and intestinal infections [J]. *BMC infectious diseases*,2019,19(1):1–9.

(上接第 56 页)

- [24] HERSKOVIC A, MARTZ K, AL–SARRAF M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus[J]. *The New England journal of medicine*,1992, 326(24):1593–1598.
- [25] 张天,庞青松.局部晚期不可手术食管癌放射治疗研究进展 [J].*中华肿瘤防治杂志*,2023,30(03):174–180.
- [26] JIANG H, MAKELIKE K, CHEN B, et al. Definitive concurrent chemoradiotherapy with docetaxel plus cisplatin versus 5–fluorouracil plus cisplatin in patients with esophageal squamous cell carcinoma: long–term follow–up results of a phase II randomized controlled trial [J]. *Radiation oncology (London, England)*,2023,18(1):150.
- [27] CHEN Y, YE J, ZHU Z, et al. Comparing Paclitaxel Plus Fluorouracil Versus Cisplatin Plus Fluorouracil in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial [J]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*,2019,37(20):1695–1703.
- [28] ZHANG W, YAN C, ZHANG T, et al. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study [J]. *Oncoimmunology*,2021,10(1):1971418.
- [29] YU R, WANG W, LI T, et al. RATIONALE311:tislelizumab plus concurrent chemoradiotherapy for localized esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Future oncology (London, England)*,2021,17(31):4081–4089.
- [30] MA J, YAO N, LU J, et al. Efficacy and safety of anti–PD–1 antibody plus chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cancer [J]. *Frontiers in oncology*,2023,13:1005856.
- [31] BANDO H, KOTANI D, TSUSHIMA T, et al. TENERGY: multicenter phase II study of Atezolizumab monotherapy following definitive Chemoradiotherapy with 5–FU plus Cisplatin in patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *BMC cancer*,2020,20(1):336.
- [32] ZHU Y, WEN J, LI Q, et al. Toripalimab combined with definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma (EC–CRT–001): a single–arm, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*,2023,24(4):371–382.
- [33] SHAH M A, BENNOUNA J, DOI T, et al. KEYNOTE–975 study design: a Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma [J]. *Future oncology (London, England)*,2021,17(10):1143–1153.