

DOI: 10.11964/jfc.20240914702

· 综述 ·

鱼源杀鱼爱德华氏菌的研究进展

林昌毅¹, 江 飏¹, 张育明², 苏友禄^{1*}

1. 仲恺农业工程学院动物科技学院, 广东省水环境与水产品安全工程技术研究中心, 广州市水产病害与水禽养殖重点实验室, 广东 广州 510225; 2. 广东省农业技术推广中心, 广东 广州 510145

摘要: 杀鱼爱德华氏菌是一种广泛存在于水生环境中的病原菌, 可感染多种经济鱼类并引发高死亡率, 严重威胁水产养殖业的健康发展。该菌致病机制复杂, 涉及多种毒力因子及调控系统。此外, 杀鱼爱德华氏菌耐药性问题日益突出, 防控面临一定挑战, 虽然疫苗和抗生素为有效的防控手段, 但其应用仍然存在一定局限。近年来, 益生菌和中草药作为水产养殖的绿色防控手段, 在抑菌和增强宿主免疫力方面展现出良好的应用潜力。未来需深入研究该菌的致病机制, 开发新型疫苗及创新防控技术, 以有效应对杀鱼爱德华氏菌对水产养殖业的危害。本文系统综述了鱼源杀鱼爱德华氏菌的生物学特性、致病性与流行特征、致病机制、毒力因子及其相关调控系统, 以及现有的防控技术, 为应对该病原菌对水产养殖业的危害提供参考资料。

关键词: 杀鱼爱德华氏菌; 生物学特性; 致病机制; 毒力; 防控技术

杀鱼爱德华氏菌 (*Edwardsiella piscicida*) 自 2013 年被正式命名以来, 因其广泛的宿主范围和强致病性, 受到了学术界和产业界的广泛关注。该菌表现出极强的环境适应能力, 能够在不同的温度和盐度条件下生存, 并可感染多种具有重要经济价值的水产养殖鱼类, 包括大菱鲂 (*Scophthalmus maximus*)^[1]、大口黑鲈 (*Micropterus salmoides*)^[2] 和中国花鲈 (*Lateolabrax maculatus*)^[3] 等。由该菌引发的疾病通常具有高发病率和高死亡率等特点, 给水产养殖业带来一定的经济损失。近年来, 随着分子生物学、组学和生物信息学技术的快速发展, 研究者在杀鱼爱德华氏菌的生物学特性、耐药性、致病机制及毒力因子等方面取得了重要进展。然而, 目前针对该病的防控仍面临诸多挑战, 例如抗生素滥用导致的耐药性问题以及疫苗开发过程中存在的技术瓶颈等。因此, 深入探究杀鱼爱德华氏菌的致病机制、毒力特性及其与宿主的相互作用机制, 开发高效的防控策略, 对于保障水产养殖业的可持续发展具有重要意义。本文旨在系统综述杀鱼爱德华氏菌的生物学特性、对水产养殖鱼类的危害、致病机制、毒力因子及防治技术等方面的最新研究进展, 以期对未来相关研究和实际应用提供科学参考。

第一作者: 林昌毅, 从事水产病害研究, E-mail: 2465327345@qq.com



通信作者: 苏友禄, 教授, “广东特支计划”科技创新青年拔尖人才获得者, 从事养殖鱼类病害及防控技术研究, E-mail: youlusu@zhku.edu.cn



资助项目: 广东省现代化海洋牧场适养品种核心技术攻关项目 (2024-MRB-00-001)

收稿日期: 2024-09-22

修回日期: 2024-11-29

文章编号:

1000-0615(2025)02-029402-30

中图分类号: S 941.42

文献标志码: A

作者声明本文无利益冲突

©《水产学报》编辑部(CC BY-NC-ND 4.0)
Copyright © Editorial Office of Journal of Fisheries of China (CC BY-NC-ND 4.0)



1 杀鱼爱德华氏菌生物学概况

1.1 杀鱼爱德华氏菌的分类地位

20世纪60年代, 美国、厄瓜多尔和日本的研究人员从动物、人类和环境样本中分离出一种与当时已知微生物不匹配的新菌属。直到1965年Ewing等^[4-7]学者对其进行系统研究后将其命名为迟缓(钝)爱德华氏菌(*E. tarda*), 这是爱德华氏菌属首个被确认的物种。随后, 研究者又相继发现了鲇(鲟)爱德华氏菌(*E. ictaluri*)和保科爱德华氏菌(*E. hoshinae*)^[8-9]。2013年Abayneh等^[10]通过对迟缓爱德华氏菌的表型和遗传特征进行分析, 发现部分从病鱼中分离出的菌株既不属于迟缓爱德华氏菌, 也不属于该属的其他已知物种, 遂将其命名为杀鱼爱德华氏菌(*E. piscicida*)。随后在2015年Shao等^[11]通过分子生物学和基因组学手段, 进一步将杀鱼爱德华氏菌中的部分类群划分为一个新物种, 并命名为鳗爱德华氏菌(*E. anguillarum*)。至此, 爱德华氏菌属已包含5个确认的物种, 分别为*E. tarda*、*E. hoshinae*、*E. ictaluri*、*E. piscicida*和*E. anguillarum*。

1.2 杀鱼爱德华氏菌生物学特性及分型

杀鱼爱德华氏菌隶属于肠杆菌科(Enterobacteriaceae)爱德华氏菌属^[10], 是一种革兰氏阴性、无荚膜、有鞭毛、可运动、兼性厌氧型的胞内肠杆菌^[7]。通过扫描电镜观察, 该菌呈短杆状(长1~3 μm, 菌体直径约1 μm)。菌落形态圆润, 边缘整齐, 呈灰白色^[12]。杀鱼爱德华氏菌具有很强的适应性, 可在15~42 °C的温度范围内生长, 适应的环境pH为5.5~9.0, 耐受盐度为0~4。其最适生长条件为温度37 °C、pH 7.2和盐度1^[13]。

根据生化特征反应, 杀鱼爱德华氏菌可分为野生型和生物型I两种类型。野生型菌株能够产生硫化氢和吡嗪, 但无法利用蔗糖、D-甘露醇和L-树胶醛糖等糖类, 仅以葡萄糖作为其能量来源。生物型I菌株不能产生硫化氢, 却能够利用葡萄糖以外的L-树胶醛糖、蔗糖和甘露醇作为能源^[10]。Yang等^[14]收集了大量分离自中国境内不同来源的杀鱼爱德华氏菌菌株, 结合多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)和脉冲场凝胶电泳(pulsed field gel elec-

trophoresis, PFGE)技术, 进行了系统性分类研究。在此前将迟缓爱德华氏菌划分为Edw G I和Edw G II两种基因型的基础上, 进一步将Edw G I中的菌株细分为两个亚型, 分别为鳗鲡源菌株和比目鱼源菌株。2013年, 一种新的杀鱼爱德华氏菌种类被发现, Griffin等^[15]基于已发表的相关菌株序列, 利用*gyrB*基因序列对分离自美国的菌株进行了分析, 并构建系统发育树。研究结果显示杀鱼爱德华氏菌同样可以分为2个亚型, 即鳗鲡源菌株和比目鱼源菌株。随后, Abayneh等^[16]采用多位点可变串联重复序列分析(multiple locus variable number tandem repeat analysis, MLVA)方法, 基于6个可变数目串联重复序列(VNTR)位点, 对37株不同来源的杀鱼爱德华氏菌分离株进行基因分型。根据菌株的地理来源及位点差异, 这些菌株被划分为5个亚群, 分别命名为MLVA I、II、III、IV和V型。总体来说, MLVA I型和II型菌株均来源于中国, III型菌株来自韩国, IV型菌株的来源包括英国、南欧和北欧, 而V型菌株则主要分布于挪威。进一步分析显示, MLVA I、II和IV型菌株至少共享1个等位基因, 其中I型和II型菌株在6个VNTR位点中有4个位点具有相同的等位基因。相比之下, V型在所有6个位点上均与除I型菌株外的其他菌株存在差异, 而III型菌株则在所有6个位点上均与II型和V型菌株完全不同。

1.3 杀鱼爱德华氏菌的耐药性

近年来, 杀鱼爱德华氏菌的耐药菌株在水产养殖动物中被频繁分离出, 这些菌株通常表现出多重耐药(multiple drug resistance, MDR)的特征^[17-20]。其耐药机制主要涉及以下几个方面: 抗生素的酶失活或修饰以降低药物效力, 利用外排泵减少抗生素的渗透或将其排出、改变抗生素的靶标或绕过关键代谢步骤, 以及通过全局细胞适应机制增强耐药性^[21]。在这些过程中, 不同的蛋白质、代谢通路以及调控网络发挥了关键作用。例如, 研究表明, OmpR蛋白能够显著改变杀鱼爱德华氏菌对多种抗生素的敏感性^[22]。此外, 丝氨酸通透酶YhaO或丝氨酸脱水酶YhaM的失活均会显著降低菌株的耐药性^[23]。通过差异蛋白质组学分析技术对氨苄青霉素耐药的杀鱼爱德华氏菌菌株进行研究发

其最显著的特征是全局代谢调节的抑制, 尤其是丙酮酸循环 (P 循环) 的基因表达和酶活性显著降低。P 循环的受阻被认为是杀鱼爱德华氏菌获得氨基青霉素抗性的关键机制之一^[24]。此外, 外源代谢物的供应能够通过调控细菌代谢过程来逆转或改变其耐药性。例如, 调节氨基酸的生物合成和代谢被认为是细菌产生表型抗性的策略之一。总体来说, 葡萄糖能够通过激活三羧酸循环 (TCA)^[25], 促进氨基酸的生物合成和代谢^[26], 从而增强抗生素对杀鱼爱德华氏菌多重耐药菌株的抑制效果。

除了上述机制外, 细菌的耐药性还可以通过可移动遗传元件介导传播, 这些元件包括插入序列、转座子、整合子、噬菌体、基因组岛、质粒及其组合形式^[27-29]。其中, 质粒因其能够通过接合转移机制在不同物种或结构域之间转移而备受关注^[30-31]。例如, 研究者从密西西比州感染杀鱼爱德华氏菌的杂交站 (*Ictalurus punctatus* × *I. furcatus*) 中分离出了一种多重耐药接合型质粒 pEPMS-18199。该质粒对多种抗菌药物表现出抗性, 包括氟苯尼考、氯霉素、土霉素、多西环素、红霉素、四环素、阿奇霉素、壮观霉素、磺胺和杆菌肽^[32]。此外, 研究团队还发现了一种典型的多重耐药 IncP 质粒 pEIB202, 该质粒携带着对四环素、链霉素、磺胺以及氯霉素的抗性基因。进一步研究发现, 抗生素能够通过抑制 T4SS 相关基因的表达来调节质粒的接合频率, 而编码拓扑异构酶 I 的 *topA* 基因则被证实是 pEIB202 转移的抑制因子, 这一发现揭示了细菌耐药谱扩展的新机制^[33]。

2 杀鱼爱德华氏菌的致病性及流行特征

2.1 杀鱼爱德华氏菌对外环境的适应性

杀鱼爱德华氏菌为适应外环境的各种压力, 利用多种毒力因子和代谢通路以应对不同的生存环境。该菌具有在淡水和海水中同时生活的能力^[34]。当环境盐度升高, 一系列应对环境渗透压力变化的基因、蛋白及调控系统被激活, 包括调控因子 *fabR*^[35]、*CpxR*^[36]、*MviN*^[37]、*OmpR*^[38] 和 *FtsH*^[39] 等。此外, 爱德华氏菌病的暴发与某些地区季节性温度变化及雨季引发的温度波动密切相关^[40]。研究表明, 杀鱼爱德华氏菌对水温波动的适应性与其代谢活动和毒力密切相关。

在 16 和 28 °C 的海水环境中, 该菌的代谢过程发生显著变化, 同时 T3SS 相关基因也表现出不同的调控模式: 在 16 °C 海水中, T3SS 相关基因的表达变化增强了菌体的适应性, 而在较高温度的海水中, 其生存则依赖于活跃的氧化磷酸化和辅酶 Q^[41]。这种能量代谢方式与线粒体中无糖酵解过程的代谢特征相似, 表现为糖酵解和糖转运的抑制, 同时 TCA 循环被上调, 并通过交替输入简单有机酸来维持代谢平衡。这些有机酸直接进入 TCA 循环的中间代谢步骤, 或作为电子传递链的供体参与能量生成^[42]。

污染物对水环境中的杀鱼爱德华氏菌同样构成一种外环境压力。例如, 苯酚和甲醛作为常见的水体污染物, 经常以亚抑菌浓度存在于水环境中。在这种条件下, 杀鱼爱德华氏菌的鞭毛、菌毛、T3SS、外膜和内膜等相关基因发生多个单碱基多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 或突变^[43]。通过 RNA 测序 (RNA-seq) 技术研究杀鱼爱德华氏菌在暴露于亚抑菌浓度的苯酚和甲醛时的差异表达基因, 结果发现, 这 2 种化学物质显著调控了该菌的主要毒力因子 (如 I 型菌毛、鞭毛、T3SS 和 T6SS) 以及多种细胞代谢通路 (如能量生成、氨基酸合成、碳水化合物代谢和双组分调节系统) 的相关基因表达水平^[44]。此外, 水环境中的纳米塑料颗粒对杀鱼爱德华氏菌的致病性也具有重要影响。这些颗粒可以作为信号分子, 调控杀鱼爱德华氏菌 T6SS 的表达水平, 使其在一定条件下伪装成非致病菌, 从而逃避宿主免疫系统的识别。然而, 一旦侵入宿主体内, 在缺乏纳米塑料颗粒的环境下, 该菌会恢复 T6SS 的正常表达水平, 重新表现出对宿主的致病性^[45]。

2.2 杀鱼爱德华氏菌的致病性

杀鱼爱德华氏菌对宿主可造成系统性感染, 并导致多种临床症状。感染此菌的鱼类通常在死亡前 1~2 d 内表现出异常行为, 如频繁在水池上层游动, 而在死亡当天, 鱼体会沉入水池底部, 游动速度明显减慢^[46]。不同鱼种感染该菌的临床症状存在一定差异。例如, 中国花鲈感染杀鱼爱德华氏菌后, 体表常出现大面积的溃烂^[3]。大菱鲆则表现为食欲减退、行动迟缓和腹部膨胀等症状, 解剖后可见其肝脏和肾脏肿大, 肠道内出现白便, 并伴有淡黄色或无色的

肠积液^[1]。尖吻鲈 (*Lates calcarifer*) 感染此菌后, 其内脏器官通常出现肿大充血, 同时肝脏、脾脏和肾脏中可观察到白色颗粒状结节。此外, 患病尖吻鲈的腹壁还可能出现红斑和(或)出血、鱼鳍和口腔充血以及胃肠道常伴有出血斑^[17]。突唇白鲑 (*Coregonus lavaretus*) 受感染后, 同样会出现全身败血症症状, 包括皮肤和鳍底部出血性充血、肛门肿胀充血, 以及内脏、鳃和肌肉组织出血, 解剖时还可观察到花斑肝等病变^[18]。

2.3 杀鱼爱德华氏菌所致疾病的流行规律

杀鱼爱德华氏菌地理分布广泛, 其感染案例已横跨亚洲、欧洲和美洲等多个国家, 包括中国^[3]、印度^[47]、韩国^[48]、以色列^[49]、日本^[50]、西班牙^[51]、希腊^[52]、芬兰^[18]、巴西^[53] 和美国^[54] 等地。该菌表现出较低的宿主特异性, 能够感染鱼类、鸟类、两栖动物、爬行动物和哺乳动物, 甚至还能引发人类患上沙门氏菌样肠胃炎^[55]。在水产养殖业中, 由该菌感染所引发的疾病已对全球范围内 20 余种具有重要商业价值的鱼类造成了巨大经济损失。这些鱼类包括大菱鲆^[1]、牙鲆 (*Paralichthys olivaceus*)^[56]、黑棘鲷 (*Acanthopagrus schlegelii*)、尖吻重牙鲷 (*Diplodus puntazzo*)^[52,57]、真鲷 (*Pagrosomus major*)^[52]、大口黑鲈^[2]、中国花鲈^[3]、尖吻鲈^[17]、石斑鱼 (*Epinephelus* spp.)^[49]、日本鳗鲡 (*Anguilla japonica*)^[51]、花鳗鲡 (*A. marmorata*)^[48]、突唇白鲑^[18]、鲇 (*Silurus asotus*)^[58]、莫桑比克罗非鱼 (*Oreochromis mossambicus*)^[59]、黑斑刺盖太阳鱼 (*Pomoxis nigromaculatus*)^[60] 以及斑点叉尾鲷 (*Ictalurus punctatus*)^[61] 等。由于该菌具有胞内寄生的特性, 大多数抗生素对其感染的治疗效果有限, 导致感染个体的自然死亡率较高。值得注意的是, 杀鱼爱德华氏菌病全年均可发生, 且不具有明显的季节性特征, 然而, 其感染高发期通常为水温 25~30 °C, 因此春季和夏季更易成为该病的流行季节^[62]。

3 杀鱼爱德华氏菌的致病机制

3.1 杀鱼爱德华氏菌的侵染途径

杀鱼爱德华氏菌是一种条件致病菌, 其致病性通常在水体环境发生变化时显现, 例如水温升高、水体污染物浓度增加或水质指标超标

等。鱼体最初易受感染的部位通常为黏膜受损的肠道, 其次是鳃或受损的皮肤^[63]。在研究中, 可通过浸泡、灌喂或腹腔注射的方式建立杀鱼爱德华氏菌感染模型。通过灌喂大鲩 (*Andrias davidianus*) 的方式感染杀鱼爱德华氏菌, 受感染个体在 1~3 d 内会表现出轻微的症状, 如离群独游、黏液脱落、进食减少和活力下降等, 但至第 4 天症状逐渐消失, 鱼体恢复正常状态。相比之下, 采用腹腔注射的方式感染的大鲩, 在 24 h 内即出现明显的感染症状, 并在第 7 天出现死亡现象^[64]。采用浸泡途径研究杀鱼爱德华氏菌感染中国花鲈的动态进程时, 发现该菌首先黏附于鳃、皮肤和消化道等组织, 随后进入血液循环, 并进一步感染脾脏和肾脏, 最终在这些组织定植^[65]。此外, 利用绿色荧光标记的杀鱼爱德华氏菌感染青鳉 (*Oryzias latipes*) 幼鱼的实验表明, 病原菌主要分布于病鱼的肠道和肾脏中^[66]。

3.2 杀鱼爱德华氏菌侵入宿主的过程

杀鱼爱德华氏菌作为一种典型胞内寄生菌, 其侵入宿主细胞并增殖与扩散的过程极为精细且复杂, 具体可分为以下几个阶段: 首先是“寻找宿主阶段”, 环境中游离的杀鱼爱德华氏菌通过周生鞭毛的运动, 主动寻找与宿主直接接触的部位, 尤其是富含上皮细胞的黏膜组织, 如皮肤、鳃和消化道^[67]。在感染消化道时, 细菌的周质蛋白 HdeB 在抵抗胃部酸性环境过程中发挥了关键作用^[68]。之后是“黏附上皮细胞阶段”, 杀鱼爱德华氏菌利用鞭毛蛋白、菌毛蛋白以及吸附蛋白等, 牢固地黏附在宿主上皮细胞表面^[69-70]。随后进入“内化阶段”, 在这一过程中, 杀鱼爱德华氏菌通过外膜囊泡释放多种毒力因子, 包括 T3SS 组件、T6SS 组件以及溶血素等。其中溶血素通过结合在外膜囊泡^[71], 协助细菌内化至宿主细胞内^[72-73]。此外, 杀鱼爱德华氏菌还可通过巨胞饮作用和小窝蛋白介导的内吞作用内化到宿主细胞中^[74]。完成内化后, 细菌进入“定植阶段”。在宿主细胞内, 杀鱼爱德华氏菌酸性中和蛋白 GadB 适应胞内的酸性环境^[69], 同时利用铁吸收调控因子 Fur 调控下游基因 *icc* 的表达, 从而降低胞内阳离子抗菌肽 (cAMP) 的水平^[75], 进一步促进其定植。紧接着是“增殖阶段”, 为了应对宿主细胞内营养匮乏

的环境, 杀鱼爱德华氏菌通过 Fur 和其调控的血红素利用蛋白 Hut Z 等, 诱导细胞中铁的增加并摄取以维持自身的生长^[76]。该菌还通过酪氨酸激酶蛋白调控自身增殖^[77-78]。铁载体 Legiobactin、操纵子 Ira AB 以及通透酶 Hpt 能够显著提高 ABC 转运蛋白的活性, 从而竞争宿主营养, 进一步促进细菌复制^[79]。硫氧还原蛋白 Trxlp 与过氧化物氧化还原酶 Prx 通过抑制宿主细胞氧化还原信号和 NF- κ B 的核转位, 导致活性氧 (ROS) 在宿主细胞内积累, 从而增强细菌的存活与复制能力^[80]。T3SS 能够显著提高细菌分泌系统的活性, 不仅促进病原菌在宿主细胞内的存活和增殖, 还为其向邻近组织的扩散奠定基础^[79]。最后是“扩散阶段”, 杀鱼爱德华氏菌通过破坏宿主细胞微管^[81] 以及诱导细胞焦亡^[82-83] 等方式, 从宿主细胞中释放至血液和淋巴液中, 扩散至更多组织细胞中。当细菌从破裂的宿主细胞进入到组织后, 其双组分系统被激活, 调控相关基因表达以适应外界环境的变化^[84]。杀鱼爱德华氏菌还分泌多种胞外酶, 如过氧化氢酶、软骨素酶、皮肤毒素、蛋白酶和胶原酶等, 这些酶类协助细菌完成对宿主的系统性感染, 严重时可导致宿主死亡^[85]。

3.3 杀鱼爱德华氏菌抵御宿主免疫

当杀鱼爱德华氏菌通过菌毛和黏附素等附着因子锚定于宿主细胞表面时, 该菌能够分泌毒力因子进入宿主细胞, 干扰其正常生理功能, 并实现自身的内化。在宿主细胞内, 该菌通过分泌毒力因子干扰宿主正常的免疫反应^[86]。结合宏基因组学与代谢组学数据的联合分析, 发现该菌的膜蛋白 Capsule1、中性粒细胞激活蛋白 HP-NAP 以及外排泵 FarAB 在其逃避宿主细胞吞噬中发挥了重要作用^[79]。在内化非吞噬细胞后, 该菌依赖 T3SS 绕过经典的内体途径, 避免与溶酶体融合, 从而逃离降解机制。随后, 该菌与内质网相互作用, 形成有利于自身增殖的特殊胞内小泡, 并在这些小泡内完成复制过程^[87-88]。

杀鱼爱德华氏菌除了通过上述机制实现免疫逃逸外, 还能够利用多种其他策略来规避宿主的免疫防御 (图 1)。首先, 该菌通过血清诱导蛋白 Sip2 调节细胞内 pH 值, 在血清抵抗、细胞和组织感染以及应对酸性应激中发挥重要作用

用^[89]。毒力因子 EscB 和 EvpC 能够诱导吞噬细胞胞内模式识别受体 NOD1 的降解, 从而破坏自噬途径, 阻碍抗原呈递, 并调控细胞因子的产生^[86]。同时, T3SS 和 T6SS 也在其免疫逃逸过程中发挥重要作用。T3SS 能够激活 NLRC4 和 NLRP3 炎症小体, 而 T6SS 效应因子 EvpP 则通过调控细胞内 Ca^{2+} 内流和应激活化蛋白激酶 (JNK) 磷酸化, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 帮助细菌规避宿主细胞的免疫识别^[90]。杀鱼爱德华氏菌感染宿主后还会引起宿主细胞内精胺的积累, 阻止钾离子外流, 从而进一步抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 增强其免疫逃逸能力^[91]。在这一过程中, 苜蓿酸合酶 Pur A 被证实是抑制 NF- κ B 信号通路活化的关键因子, 其通过抑制 NF- κ B 的活化来削弱宿主的免疫反应^[92]。此外, T4SS 效应子硫氧还原蛋白样蛋白 Trxlp 能够转位至宿主细胞, 抑制 p38-MAPK 和 Erk 信号通路的活化, 从而减少炎症因子的表达, 进一步促进细菌的免疫逃逸^[93]。

为了进一步增强其生存与复制能力, 杀鱼爱德华氏菌进化出一系列复杂的适应机制。这些机制包括多种调控系统和毒力因子, 如 Fur、转氨酶 ArnB 以及 III 型 cAMP 磷酸二酯酶 CpdA 等, 它们能够显著提高该菌对胞内 cAMP 的抗性^[75, 94-95]。此外, 过氧化氢酶通过促进宿主细胞内过氧化氢的分解, 有效抵御巨噬细胞的杀伤作用, 从而增强细菌对吞噬细胞的抗性^[96], 使其能够在富含吞噬细胞的宿主器官中存活并实现复制。类似地, 过氧化氢酶 KatB 和超氧化物歧化酶 SodB 等抗氧化酶能够降低 ROS 的攻击, 进一步支持细菌在宿主细胞内的存活与定植^[96-99]。铁相关超氧化物歧化酶 FeSOD 通过抑制宿主天然免疫中巨噬细胞的杀伤作用, 提高在巨噬细胞内的存活率^[97]。转录调控因子 CorR 也发挥着重要作用, 它通过调控细胞质铜稳态核心成分 CopA 的表达, 帮助细菌逃避宿主免疫系统的细胞内杀伤^[100]。而应激蛋白在抵御宿主血清的杀伤方面也展现出非凡作用, 其中应激蛋白 Usp13 不仅提高了细菌对高温、过氧化氢和低 pH 的耐受性, 还促进生物膜形成以及增强对血清杀伤的抵抗能力。致病性实验进一步表明, Usp13 的失活能够显著削弱杀鱼爱德华氏菌克服宿主免疫反应的能力^[101-102]。通过上述多种复杂而精细的机制, 杀鱼爱德华氏菌能够在宿主细胞内存活、复制并扩散, 从而维持其致病性

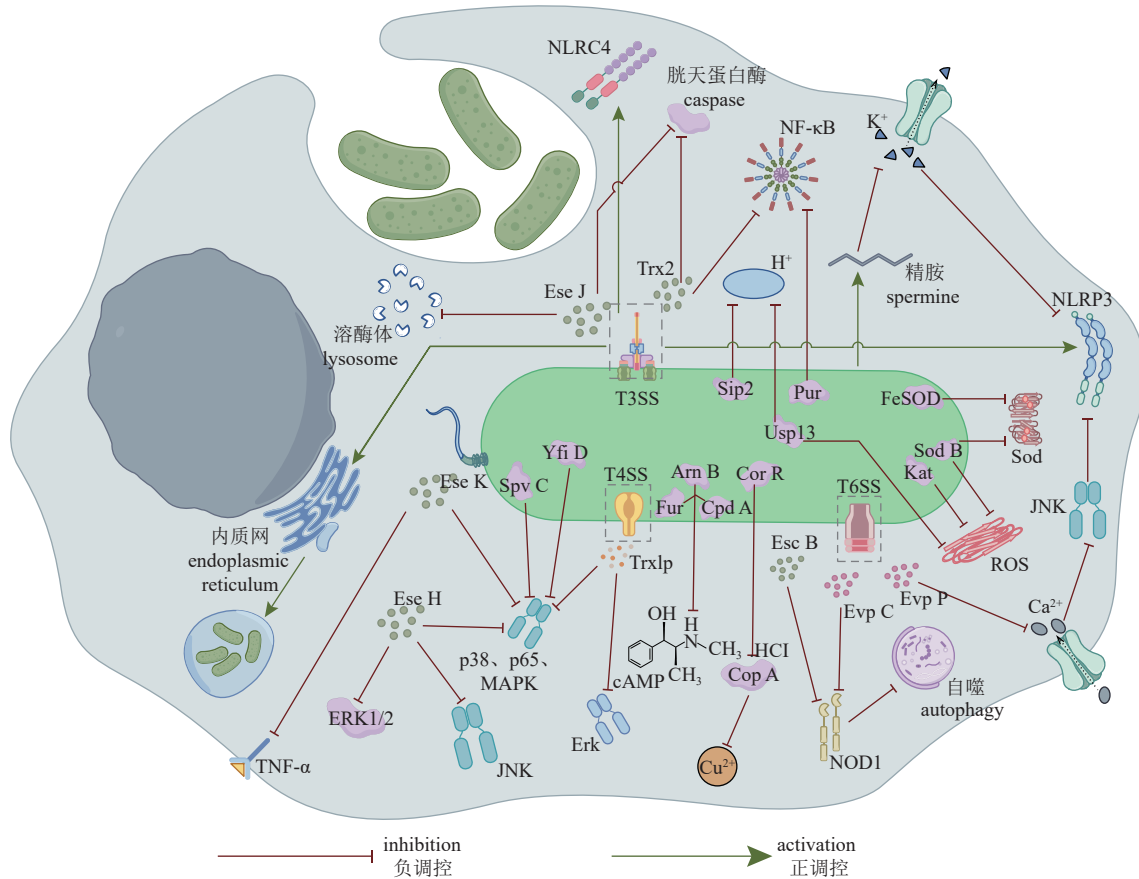


图 1 杀鱼爱德华氏菌抵御宿主免疫的作用模型图
 Fig. 1 Model of *E. piscicida* against host immunity

并适应宿主环境。

4 杀鱼爱德华氏菌毒力因子与毒力相关调控系统

杀鱼爱德华氏菌的致病机制是一个涉及多重因素的复杂过程。在其侵入宿主并实现体内增殖的过程中，该菌通过多种毒力因子来适应宿主环境并抵御宿主免疫系统的攻击(表 1)。早期的研究已揭示了其常见的毒力因子，包括胞外酶^[106]、肠毒素^[122]和溶血素^[103-104]等。为了系统性研究杀鱼爱德华氏菌的毒力因子、环境适应性相关元件及其调控网络，学者们相继进行了深入研究^[50, 146-150]，并公布了该菌的基因组序列，揭示了不同菌株在毒力基因序列和致病性等方面存在的差异，为进一步理解其致病机制提供了重要线索。

4.1 蛋白类毒力因子

杀鱼爱德华氏菌的致病性在一定程度上与

其运动能力的强弱密切相关。其中，鞭毛相关蛋白 Fap 和结构域蛋白 Fdp 在鞭毛的形成、运动性调控以及刺激鱼类免疫反应方面具有至关重要的作用^[120]。环磷酸腺苷受体蛋白 Crp 参与鞭毛的合成^[107]，当 Crp 失活时，细菌的运动性显著下降，同时丧失利用麦芽糖的能力^[108]。此外，硫酸素转运蛋白 TT 操纵子的缺失会导致胞内焦磷酸硫酸素 (TPP) 生成障碍，进而抑制鞭毛和黏附相关基因的表达。这种变化不仅显著削弱了细菌的运动能力和对宿主细胞的黏附能力，还导致其整体致病力的减弱^[131]。唾液酸合成酶 Csa 同样对杀鱼爱德华氏菌的运动性及其对宿主细胞的黏附能力具有重要作用^[109]。

除了与运动性相关的毒力因子外，病原菌的外膜蛋白在黏附宿主细胞及胞内存活过程中也发挥着至关重要的作用^[151]。例如，杀鱼爱德华氏菌膜蛋白 YccA 的失活会导致细菌在多方面的能力显著减弱，包括对高温和妥布霉素的耐受性、生物被膜的形成、运动性、对鱼类组织的黏附与侵袭能力，以及抑制宿主免疫应答

表 1 杀鱼爱德华氏菌的毒力因子

Tab. 1 The virulence factors described in the present study

毒力因子名称 virulence factor name	功能 function	参考文献 reference
溶血素 hemolysin	促进侵染 promote infection	[72-73, 103-105]
铁载体 legiobactin iron carrier legiobactin		[79]
操纵子Ira AB operon Ira AB		
通透酶Hpt permease Hpt		
胞外酶 vextracellular enzymes		[85, 106]
环磷酸腺苷受体蛋白 cyclic adenosine monophosphate receptor protein		[107-108]
CMP-Neu5Ac合成酶 CMP-Neu5Ac synthase		[109-110]
侵袭蛋白V invasion protein V		[111]
果糖1,6-二磷酸醛缩酶 fructose 1,6-bisphosphate aldolase		[109-110]
膜蛋白Capsular 1 membrane protein Capsular 1	抗宿主免疫 anti-host immunity	[79]
中性粒细胞激活蛋白HP neutrophil activating protein HP		
外排泵FarAB efflux pump FarAB		
T6SS效应蛋白EvpP T6SS effector protein EvpP		[90, 112]
腺苷琥珀酸合酶Pur A adenosine succinate synthase Pur A		[92]
硫氧还蛋白 lp thioredoxin lp		[93, 113-114]
铁辅因子超氧化物歧化酶 iron cofactor superoxide dismutase		[97]
超氧化物歧化酶B superoxide dismutase B		[98]
过氧化氢酶B catalase B		[96-99]
细胞质铜稳态的核心成分A core components of cytoplasmic copper homeostasis A		[100]
T3SS效应蛋白EseH T3SS effector protein EseH		[115]
T3SS效应蛋白EseK T3SS effector protein EseK		[116]
T3SS效应分子Trx2 T3SS effector Trx2		[117]
磷酸苏氨酸裂解酶 SpvC phosphothreonine lyase SpvC		[118-119]
磷酸苏氨酸裂解酶 YfiD phosphothreonine lyase YfiD		
鞭毛相关蛋白 flagellar associated protein	介导生理特性 mediating physiological characteristics	[120]
结构域蛋白 flagellar domain protein		
N-乙酰神经氨酸裂解酶 N-acetylneuraminic acid lyase		[121]
肠毒素 enterotoxin	细胞损伤 cell injury	[122]
第二信使二聚体GMP the second messenger dimer GMP		[105, 123]
T3SS效应蛋白EseG T3SS effector protein EseG		[124]
硫氧还蛋白H thioredoxin H	增强逆环境抗性 enhance resistance to adverse environment	[125]
T6SS效应蛋白EvpQ、EseL、EseM、EvpJ T6SS effector proteins EvpQ, EseL, EseM, EvpJ	待进一步研究 subject to further study	[126-128]
铁摄取调控因子Fur iron uptake regulator Fur	促进侵染及抗宿主免疫 promote infection and anti-host immunity	[75]
硫氧还原蛋白Trxlp thioredoxin lp		[80]
过氧化物氧化还原酶Prx peroxidase oxidoreductase		
转氨酶ArnB transaminase ArnB		[94]
III型cAMP磷酸二酯酶A type III cAMP phosphodiesterase A		[95]

毒力因子名称 virulence factor name	功能 function	参考文献 reference
T3SS伴侣蛋白EscH T3SS chaperone proteins EscH	促进侵染及抗宿主免疫 promote infection and anti-host immunity	[129-130]
T3SS伴侣蛋白EscS T3SS chaperone proteins EscS		
硫胺素转运蛋白操纵子 thiamine transporter operon	促进侵染及介导生理特性 promote infection and mediate physiological characteristics	[131]
T3SS效应蛋白EseB T3SS effector protein EseB		[132]
T3SS伴侣蛋白EscB T3SS chaperone protein EscB	促进侵染, 抗宿主免疫及抑制细胞凋亡 promote infection, anti-host immunity and inhibit apoptosis	[86]
T6SS效应蛋白EvpC T6SS effector protein EvpC		
T3SS效应蛋白EseJ T3SS effector protein EseJ		[87-88, 133]
丝氨酸通透酶YhaO serine permease YhaO	促进侵染, 抗宿主免疫以及介导生理特性 promote infection, anti-host immunity and mediate physiological characteristics	[23]
丝氨酸脱水酶YhaM serine dehydratase YhaM		
膜蛋白YccA membrane protein YccA		[134-135]
操纵子 <i>fucP</i> activator <i>fucP</i>		[136-137]
血清诱导蛋白2 serum-induced protein 2	促进侵染, 抗宿主免疫及增强逆环境抗性 promote infection, anti-host immunity and enhance resistance to adverse environment	[89]
质膜移位子SecY plasma membrane translocator SecY	促进侵染, 抗宿主免疫及增强逆环境抗性 promote infection, anti-host immunity and enhance resistance to adverse environment	[138]
sRNA012		[139]
sRNA082		
血红素利用蛋白ZEp heme-utilizing protein ZEp	促进侵染, 介导生理特性及逆环境抗性 promotes infection, mediates physiological characteristics and adverse environmental resistance	[76, 140]
蛋白酶FtsH protease FtsH		[39, 141-142]
膜蛋白Ail1 membrane protein Ail1		[143]
蛋白酶FtsH调节蛋白HflK protease FtsH regulatory proteins HflK		[39, 141-142]
蛋白酶FtsH调节蛋白HflC protease FtsH regulatory proteins HflC		
双功能醇醛脱氢酶E bifunctional alcohol aldehyde dehydrogenase E		[144]
应激蛋白13 universal stress proteins 13	介导生理特性及逆环境抗性 regulates physiological characteristics and adverse environmental resistance	[101-102]
硫氧还蛋白B thioredoxin B		[145]

的能力^[134-135]。同样, 膜蛋白 Ail1 的失活也会显著降低细菌在酸性和氧化环境中的存活率, 同时削弱其运动、生物被膜形成、侵染及组织扩散能力^[143]。此外, 侵袭蛋白 InV 的失活在 HeLa 细胞和斑马鱼 (*Danio rerio*) 感染模型中均表现出显著的毒力下降^[111]。溶血素则与细菌外膜囊泡结合, 通过依赖于动力蛋白抑制剂 dynasore 的细胞内吞途径进入细胞, 进而激活鱼类非吞噬细胞的焦亡^[105]。血红素利用蛋白 HutZEp 在生物膜形成中起着关键作用, 并与细菌的抗逆性和致病性密切相关, 其表达受到 Fur 蛋白的负调控^[140]。值得注意的是, HutZEp 的失活显著削弱了细菌在宿主细胞内的繁殖和侵染能力^[76]。

应激蛋白 (Usps) 在细菌适应各种环境胁迫中发挥着关键作用, 广泛存在于细菌及其他生物体内。总体来说, Usp13 在杀鱼爱德华氏菌

生物膜形成及其对高温、过氧化氢、酸性环境和血清杀伤耐受性中具有重要功能。研究表明, Usp13 的失活会显著削弱杀鱼爱德华氏菌侵入宿主细胞、侵染宿主组织以及抵抗宿主免疫反应的能力^[101-102]。硫氧还蛋白是一类在还原型辅酶 II (NADPH) 的参与下调控多种底物的还原反应关键分子, 负责维持细胞内氧化还原平衡^[152-153]。在杀鱼爱德华氏菌中, 硫氧还蛋白系统不仅在应对过氧化氢、酸性和缺铁胁迫条件下发挥重要作用, 还参与调控生物膜的形成、鞭毛的生成、细菌运动性以及对抗宿主血清的抗性。此外, 该系统对细菌在宿主吞噬细胞中的存活和复制也至关重要^[154-155]。其中, 硫氧还蛋白 TrxB 在鞭毛形成和细菌运动性中起到关键作用。一旦 TrxB 缺失, 杀鱼爱德华氏菌将无法生成鞭毛。TrxB 作为重要的抗逆因子, 在抵抗氧

化应激、耐酸和耐高温过程中发挥重要功能, 同时在细菌黏附和侵入宿主细胞以及抵抗宿主血清杀菌方面也具有显著作用^[145]。另一种硫氧还蛋白 TrxH 受 Fur 的负调控, 在杀鱼爱德华氏菌应对环境压力和增强其在宿主体内的存活能力方面同样具有重要作用^[125]。此外, Trxlp 作为 T4SS 的效应蛋白, 通过抑制斑马鱼幼鱼炎症因子的表达, 促进细菌定植并增强其毒力^[113]。研究发现, Trxlp 的失活会减少感染巨噬细胞中炎症小体的活化, 帮助细菌逃避宿主免疫系统监视^[114]。

随着组学技术在毒力因子研究中的广泛应用, 发现越来越多的蛋白与细菌毒力密切相关。例如, 果糖 1,6-二磷酸醛缩酶 (FBA) 被证实能够促进爱德华氏菌对 HeLa 细胞的黏附, 而 EsrC 则是调控 FBA 分泌的重要因子。研究表明, EsrC 的缺失会显著增加 FBA 的分泌量^[110]。N-乙酰神经氨酸裂解酶 (NAL) 是一类能够显著激活杀鱼爱德华氏菌生理功能的酶, 其作用包括促进生物膜形成和增强细菌的运动性^[121]。在杀鱼爱德华氏菌的毒力机制中, 丝氨酸通透酶 (YhaO) 和丝氨酸脱水酶 (YhaM) 也发挥了关键作用。研究发现, YhaO 的失活会破坏菌膜完整性和生物膜形成能力, 显著降低细菌对非吞噬细胞的黏附和侵袭以及在巨噬细胞中的存活和增殖能力。YhaO 或 YhaM 的失活均会导致细菌在鱼体组织中的扩散能力显著减弱^[23]。磷酸二酯酶 (CpdA) 通过水解 cAMP, 在细菌毒力中起重要作用。CpdA 失活会导致杀鱼爱德华氏菌的生长速率减慢、生物膜形成能力减弱、运动性丧失, 并显著削弱其对宿主上皮细胞的侵入、在巨噬细胞中的繁殖、组织扩散以及对宿主的致死能力^[95]。蛋白酶 FtsH 对于杀鱼爱德华氏菌在宿主细胞内增殖的过程至关重要, 其失活会显著抑制细菌生物膜的形成。在斑马鱼感染模型中, FtsH 失活显著削弱了细菌侵入宿主细胞和感染宿主组织的能力^[141]。FtsH 及其调节蛋白 HflK 和 HflC 通过调控细菌对胞内环境的适应性来影响其在宿主体内的定植。同时, FtsH 参与调控细菌对低营养、高渗透压和丝裂霉素等环境压力的耐受性^[39, 142]。一般分泌途径 (Sec) 转位子的质膜移位子 *SecY* 的表达水平也与杀鱼爱德华氏菌的毒力密切相关, 当 *SecY* 表达水平降低时, 细菌对氧化、高温、抗生素和宿主血清等应激条件的耐受能力会显著减弱。同时, 细

菌对非吞噬细胞的黏附、在吞噬细胞中的增殖以及在宿主免疫组织中的扩散能力也会受到显著影响而降低^[138]。

4.2 非蛋白类毒力因子

除了上述几类蛋白类毒力因子外, 杀鱼爱德华氏菌还具有非蛋白类的毒力因子。其中, 小 RNA (sRNA) 在环境胁迫适应和致病性调控中发挥重要作用^[156]。研究表明, sR012 与 sR082 在应对酸性和氧化胁迫、黏附 FG 细胞、侵入组织、胞内复制以及致死能力方面均具有重要作用^[139]。第二信使二聚体 (c-di-GMP) 也是一种重要的非蛋白毒力因子, 它能够诱导宿主细胞发生严重的膜破裂型死亡^[105]。其积累不仅促进宿主细胞内铁的积聚、还会导致线粒体功能障碍和 ROS 的过量产生, 从而在杀鱼爱德华氏菌感染的细胞中触发非经典的铁死亡途径^[123]。

4.3 毒力分泌系统

杀鱼爱德华氏菌通过环境侵入宿主细胞, 并在逃避宿主细胞免疫系统应答的过程中, 除了依赖多种毒力因子外, 其分泌蛋白能够穿透宿主细胞的磷脂膜, 这一机制在其致病过程中同样发挥重要作用。为了实现这一功能, 杀鱼爱德华氏菌利用特定的毒力系统 (表 2), 将毒力因子从细菌的胞质中分泌至宿主细胞或宿主细胞所处的环境中^[88]。在这些分泌系统中, III 型分泌系统 (type III secretion system, T3SS) 和 VI 型分泌系统 (type VI secretion system, T6SS) 被鉴定为该菌的重要毒力分泌系统, 对其在宿主细胞内存活与增殖起到了关键调控作用^[85, 90, 175-176]。总体来说, T3SS 主要促进细菌侵入宿主细胞、在宿主细胞内复制并诱导宿主细胞死亡, 而 T6SS 则在细菌侵染过程中表现出拮抗作用, 抑制杀鱼爱德华氏菌的细胞内复制和宿主细胞死亡^[157]。值得注意的是, 部分毒力因子的表达受到 T3SS、T6SS 以及双组分信号转导系统等多种毒力系统的共同调控^[175-176]。

T3SS 是一种高度复杂的分泌装置, 其结构主要由 3 部分组成: 基座、针状复合体和转运装置。这些部分协同作用, 形成一个依赖接触的分泌系统, 该系统由注射小体、效应因子、调节因子和分子伴侣共同构成^[177-178]。当效应因子通过接触依赖性装置进入宿主细胞后, 它们

表 2 杀鱼爱德华氏菌的毒力系统

Tab. 2 The virulence system described in the present study

毒力系统名称 virulence system name	功能 function	参考文献 reference
分泌系统Dot/Icm secretion system Dot/Icm	促进侵染 promote infection	[79]
III型分泌系统 type III secretion system		[87-88, 157]
双组分系统BasS-BasR two-component system BasS-BasR		[158]
VI型分泌系统 type VI secretion system	拮抗侵染 inhibition of infection	[157]
双组分系统QseE-QseF two-component system QseE-QseF	抗宿主免疫 anti-host immunity	[159-160]
TA系统 HigBA toxin antitoxin system HigBA	促进侵染及抗宿主免疫 promote infection and anti-host immunity	[161]
TA系统 RatAB toxin antitoxin system RatAB		[162]
TA系统 YefM-YoeB toxin antitoxin system YefM-YoeB		[163]
磷酸转移酶系统 phosphotransferase system	毒力调控及介导生理特性 virulence regulation and mediate physiological characteristics	[164-165]
谷氨酸脱羧酶系统BCD glutamate decarboxylase system BCD	介导逆境抗性及生理特性 mediated stress resistance and physiological characteristics	[166]
群体感应系统lux S/AI-2 quorum sensing system lux S/AI-2	促进侵染, 介导生理特性 promotes infection, mediates physiological characteristics	[167]
双组分系统EsrA-EsrB two-component system EsrA-EsrB	促进侵染, 介导逆境抗性及生理特性 promote infection, mediate stress resistance and physiological characteristics	[168-171]
双组分系统PhoQ-PhoP two-component system PhoQ-PhoP		[172]
双组分系统FusK-R two-component system FusK-R	抗宿主免疫、毒力调控及介导生理特性 anti-host immunity, virulence regulation and mediating physiological characteristics	[173]
双组分系统Env Z-OmpR two-component system Env Z-OmpR	增强逆境抗性, 毒力调控及介导生理特性 enhance stress resistance, virulence regulation and mediate physiological characteristics	[22, 38, 174]

能够调控并干扰宿主细胞的多种信号通路, 例如影响细胞骨架^[179]、抑制细胞凋亡^[180]以及干扰吞噬细胞^[87-88]等。T3SS 包含 35 个开放阅读框 (ORF), 这些 ORF 编码了分泌器 (esa)、伴侣蛋白 (esc)、效应蛋白 (ese) 以及调节蛋白 (esr) 等关键组分^[181-182]。其中, EsaS 是位于针状复合体基部结构内的 T3SS 输出器蛋白。作为一种内膜蛋白, EsaS 在促进效应因子通过内膜的运输过程中起到了通道的作用^[183], 并且对生物膜形成、溶血活性以及 T3SS 效应基因的表达具有显著的调控作用^[184]。此外, EscC、EscA 和 EsaH 等伴侣蛋白能够分别与不同的效应蛋白结合, 协助这些效应蛋白通过 T3SS 实现高效分泌^[185-187]。

迄今为止, 已报道了杀鱼爱德华氏菌 T3SS 的 10 种效应蛋白, 分别为 EseG、EseB、

EseC、EseH、EseJ、EseK、EseQ、Trx2、SpvC 和 YfiD。这些效应蛋白在杀鱼爱德华氏菌的致病过程中发挥着关键作用。总体来说, 效应蛋白 EseG 能够解聚宿主细胞的微管结构^[124]。EseB 通过在细菌表面形成丝状附属物, 介导细菌与宿主细胞的相互作用, 而促进细菌的自聚集及生物被膜的形成^[132]。EseC 则通过螯合 EseE 抑制细菌的自聚集和生物膜的形成^[188]。EseH 通过抑制宿主细胞 ERK1/2 蛋白磷酸化、p38 α 和 JNK MAP 激酶通路来增强毒力^[115]。EseJ 则通过抵抗溶酶体成熟途径促进细菌在宿主细胞内增殖^[87-88], 并抑制宿主细胞凋亡^[133], 同时通过负调控 I 型菌毛操纵子调节细菌对宿主细胞的黏附能力^[189]。EseK 抑制宿主中 MAP 激酶 (MAPKs) 信号通路和细胞因子 TNF- α 的表达^[116], 削弱宿主的免疫反应; 此外, EseK 还与

分子伴侣蛋白 EscH 和 EscS 协同作用, 抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸化, 从而促进细菌在斑马鱼幼鱼体内的定植^[129-130]。Trx2 和 EseQ 作为新型 T3SS 效应分子, 在杀鱼爱德华氏菌的致病过程中发挥重要功能, 其中 Trx2 能够抑制巨噬细胞凋亡并阻断 NF- κ B 信号通路, 其功能缺失会显著削弱细菌的毒力^[117]。此外, 磷酸苏氨酸裂解酶 SpvC 和 YfiD 分别通过干扰 MAPKs 和 p65 信号通路以及削弱巨噬细胞的炎症反应来促进杀鱼爱德华氏菌在宿主体内的定植^[118-119]。

相较于 T3SS, 有关杀鱼爱德华氏菌 T6SS 的研究仍显不足。T6SS 是一种结构类似于噬菌体的可伸缩穿刺装置, 它能够将效应蛋白注射至相邻细菌或宿主细胞中, 从而引发细胞损伤或死亡^[190-191]。迄今为止, 已有 5 种 T6SS 效应蛋白被报道, 分别为 EvpP、EvpQ、EvpJ、EseL 和 EseM。其中, EvpP 为杀鱼爱德华氏菌特有的分泌因子, 主要结合在外膜囊泡中^[71]。研究表明, EvpP 通过调控 Jnk-caspy-炎症小体通路的激活, 抑制中性粒细胞向感染部位的募集^[112]。它还通过抑制骨髓来源的巨噬细胞和 J774A.1 细胞中 Ca²⁺ 依赖的 Jnk 活化, 抑制 Nod 样受体 P3 (NLRP3) 炎症小体的形成, 从而促进细菌在宿主体内定植^[90]。进一步研究发现, EvpP 缺失株在巨噬细胞中的生长能力显著减弱, 并且在体外模拟宿主巨噬细胞所面临的氧化和酸胁迫条件下, 其生存能力低于野生株。此外, 核糖体蛋白 S5 (RPS5) 被鉴定为 EvpP 的靶标^[192]。然而, 对于其他效应蛋白 (如 EvpQ、EseL、EseM 和 EvpJ 等) 的具体功能还有待进一步探索^[126-128]。

4.4 其他毒力系统

毒素抗毒素 (toxin-antitoxin, TA) 系统是一种复杂的二元调控体系, 由 2 个核心组分组成: 其一是稳定的毒素蛋白, 能够特异性地识别并干扰细胞内特定的生理过程, 从而引发细胞死亡或生长停滞; 其二是不稳定的抗毒素, 它可以是蛋白质或 RNA, 通过与毒素蛋白的相互作用来结合毒素, 从而有效抑制毒素的毒性作用^[161]。以 HigA 为例, 该抗毒素通过直接结合自身启动子的方式负调控 TA 系统 HigBA 的表达, 而与之配对的毒素 HigB 则能够增强 HigA 的调控功能。值得注意的是, HigB 的缺失显著削弱了杀鱼爱德华氏菌在多个方面的能力, 包

括氧化抗性、生物膜的形成、血清杀伤抗性、胞内复制以及宿主感染能力^[193]。类似地, RatAB 系统的缺失也会影响该菌的氧化抗性和生物膜的形成能力, 进而导致其黏附、侵入宿主非吞噬细胞以及在宿主吞噬细胞内的存活和繁殖能力均有所减弱^[162]。相比之下, YefM-YoeB 系统的缺失虽然削弱了菌体的抗氧化能力, 却意外地增强了其生物膜的形成、血清抵抗以及宿主感染的能力^[163]。值得一提的是, YefM-YoeB 的表达受到 sR158 的严格调控^[194]。

除了 TA 系统外, 细菌病原体的碳水化合物代谢在调节致病过程中同样扮演着至关重要的角色。杀鱼爱德华氏菌的磷酸转移酶系统 (PTS) 的关键组分 HPr 由编码基因 *PtsH* 表达, 并在 *EvrA* 的依赖下参与毒力基因的调控。特别是 *PtsH* 负责磷酸化级联反应的 2 个关键残基 His15 和 Ser46, 在调节 T3SS 功能方面表现出一定的冗余。*PtsH* 还能促进甘露糖的摄取, 并将其转化为甘露糖-6-磷酸, 进而激活 *EvrA* 以增强细菌的毒力^[164-165]。双功能醇醛脱氢酶 (*AdhE*) 作为细菌乙醇厌氧发酵途径中的关键酶之一, 在碳源利用相关基因的适当表达中起着重要作用。*AdhE* 通过与 PTS 组分的相互作用, 调控糖的利用以及毒力基因的表达, 从而在细菌适应宿主内环境变化的过程中发挥关键作用^[144]。另一方面, 谷氨酸脱羧酶系统 (*Gad-BCD*) 对于杀鱼爱德华氏菌在中强酸和强酸环境中的生存至关重要。该系统不仅与细菌的生物膜形成和运动性密切相关, 还在感染宿主细胞的过程中起到重要作用^[166]。此外, 群体感应系统 *Lux S/AI-2* 作为影响细菌生长、生物膜形成、毒力和代谢的重要调控系统, 其缺失会显著抑制杀鱼爱德华氏菌的生长, 并降低其在黏蛋白中的穿透能力和运动性^[167]。而分泌系统 *Dot/Icm* 则能够显著提高细菌分泌系统的活性, 从而促进病原菌在细胞内的存活和复制以及随后对邻近组织的入侵^[79]。

4.5 毒力调控因子

毒力因子和效应因子的精确表达在杀鱼爱德华氏菌的致病性中起着至关重要的作用 (表 3)。研究表明, 多种调控因子通过直接或间接的方式参与 T3SS 和 T6SS 的表达调控^[216]。其中, 转录调控因子 *CorR* 能够响应铜离子信号, 增强 T3SS 结构蛋白编码基因 *EseB* 启动子的活

性, 从而提高其转录水平, 促进 *EseB* 蛋白的分泌^[212]。相反, 铁硫簇合成调控蛋白 *IscR* 则通过抑制 *EseS* 转录, 间接减少 T3SS 转位蛋白 *EseB* 的分泌量。此外, 蛋白 *Orf1B* 能够调控 T3SS 输送机蛋白 (*EseB*、*EseC* 和 *EseD*) 以及效应分子 (*EseG* 和 *EseJ*) 的分泌^[208], 从而增强杀鱼爱德华氏菌对宿主上皮细胞的黏附能力^[209]。另一个关键调控因子 *YebC* 则通过直接结合 T3SS 基因操纵子的启动子区域, 激活 T3SS 相关蛋白的表达, 对宿主的毒力产生重要影响^[195]。蛋白 *H-NS* 通过多位点结合 *EvpC* 的开放阅读框 (ORF) 上游区域, 抑制 *EvpB* 和 *EvpC* 的转录, 进而抑制 T6SS 相关蛋白的表达^[196]。此外, 结合蛋白 *EnrR* 通过调控基因岛中溶原性与裂解性生活周期转换的抑制子 *Cro* 蛋白, 间接影响 T3SS 和 T6SS 相关蛋白的表达, 调节杀鱼爱德

华氏菌在宿主体内的定植能力及其毒力^[39]。

EsrA-EsrB 双组分系统是杀鱼爱德华氏菌中关键的毒力调控元件, 其在毒力因子的表达和调控中发挥核心作用。作为该系统的重要组成部分, 调节因子 *EsrB* 不仅直接调控多种毒力因子, 还受到多种上游因子的调控。转录激活因子 *EvrA* 能够感知宿主来源的甘露糖信号, 从而诱导 *EsrB* 的表达。*EvrA* 在这一过程中充当“代谢开关”, 将特定营养物质的可用性与毒力程序的激活紧密联系起来^[197-198]。此外, 脂质 II 型翻转酶 *MviN* 在杀鱼爱德华氏菌生长早期通过上调 *EsrB* 及 T3SS 和 T6SS 下游相关基因的表达, 成为 *EsrA-EsrB* 双组分系统的重要调节因子。*MviN* 能够感知环境渗透压信号, 并实现相应的调控, 从而显著影响 T3SS 和 T6SS 相关基因的表达, 这对于杀鱼爱德华氏菌在宿主体

表 3 杀鱼爱德华氏菌的毒力调控因子

Tab. 3 The virulence regulatory factors described in the present study

毒力调控因子名称 virulence regulatory factors name	功能 function	参考文献 reference
环磷酸腺苷受体蛋白 cyclic adenosine monophosphate receptor protein	毒力调控 virulence control	[107-108]
蛋白 <i>YebC</i> protein <i>YebC</i>		[195]
蛋白 <i>H-NS</i> protein <i>H-NS</i>		[196]
转录激活因子 <i>EvrA</i>		[197-198]
蛋白酶 <i>C</i> protease <i>C</i>		[199]
转运系统调控蛋白 <i>UhpA</i> transport system regulatory protein <i>UhpA</i>		[200-204]
编码 σ 因子 <i>Rpo S</i> coding σ factor <i>Rpo S</i>		[205]
脂肪酸代谢核心调控因子 <i>R</i> fatty acid metabolism core regulatory factor <i>R</i>		[35, 206-207]
铁硫簇合成调控蛋白 <i>R</i> iron-sulfur cluster synthesis regulatory protein <i>R</i>	促进侵袭及毒力调控 promote invasion and virulence regulation	[208-209]
结合蛋白 <i>EnrR</i> binding protein <i>EnrR</i>		[39]
亮氨酸氨基肽酶 <i>PepA</i> leucine aminopeptidase <i>PepA</i>		[210]
调控因子 <i>fucR</i> regulatory factor <i>fucR</i>		[136, 211]
调节因子 <i>EsrB</i> regulatory factor <i>EsrB</i>		[171]
转录调控因子 <i>CorR</i> transcriptional regulator <i>CorR</i>	抗宿主免疫及毒力调控 anti-host immunity and virulence regulation	[212]
脂质 II 型翻转酶 <i>MviN</i> lipid type II turnover enzyme <i>MviN</i>	增强逆环境抗性及毒力调控 enhancement of adverse environmental resistance and virulence regulation	[37, 199, 213]
铁摄取调节因子 <i>Fur</i> iron uptake regulator <i>Fur</i>		[214-215]
调控因子 <i>CpxR</i> regulatory factor <i>CpxR</i>	促进侵袭, 抗宿主免疫, 增强逆环境抗性 及毒力调控 promote infection, resist host immunity, enhance stress resistance and virulence regulation	[36]

内的定植具有重要意义^[37, 199, 213]。除了上述因子, 其他调控因子也参与了杀鱼爱德华氏菌的毒力调控。亮氨酸氨基肽酶 *PepA* 被鉴定为 *EsrB*、*T3SS* 和 *T6SS* 表达的负调控因子。*PepA* 通过与 *EsrB* 启动子区结合, 在早期阶段抑制 *T3SS* 和 *T6SS* 蛋白的产生, 并通过调控 *EsrB* 的表达, 介导杀鱼爱德华氏菌在大菱鲆肝脏中定植^[210]。另一重要因子蛋白酶 *Prc* 则通过与活化的 *EsrA* 相互作用, 调控 *EsrB* 及 *T3SS* 和 *T6SS* 相关基因的表达, 并同时介导环境酸性信号对 *EsrB* 的调控^[199]。转运系统调控蛋白 *UhpA* 也在毒力因子的表达中发挥重要作用。*UhpA* 能够调控包括 *fliC*、*flgN*、*esrB*、*esrC*、*evpB* 和 *evpC* 等^[200]。*UhpA* 基因的缺失会导致 *UhpC* 和 *UhpB* 基因的表达下调, 增强杀鱼爱德华氏菌对宿主的致病性, 并诱导炎症细胞因子的产生^[201-202]。同时, *UhpA* 还响应宿主肠道内的 6-磷酸葡萄糖 (Glu6P) 的利用^[203], 并调控岩藻糖信号介导的 *FusKR* 双组分系统关键基因的表达, 进一步促进 *T3SS* 等毒力相关基因的转录和表达^[204]。

σ 亚基为 RNA 聚合酶亚基之一, 主要负责对下游基因的识别^[217]。在杀鱼爱德华氏菌中, 编码 σ 因子的 *RpoS* 能够抑制毒力调控基因 *EsrB* 的表达, 从而下调与毒力相关基因的表达水平^[205]。研究表明, 当 *T3SS* 和 *T6SS* 相关毒力基因和 *RpoS* 缺失时, 毒力相关基因 (如 *esrB*、*eseB*、*evpA*、*esaM*、*esaR*) 的转录水平显著增强。然而, 这种增强可能导致毒力蛋白的过早表达, 使得菌株在感染早期更容易被宿主免疫系统清除, 具体表现为其在大菱鲆肝脏和肠道中的定植能力减弱^[218]。除了上述调控因子外, 脂肪酸代谢核心调控因子 *fabR* 被发现是杀鱼爱德华氏菌毒力基因表达的正调控因子。*fabR* 与 *RpoS* 协同调控 *T3SS* 相关基因的表达, 并通过全局调控影响菌膜的营养来源以及 *T3SS* 和 *T6SS* 毒力基因的表达。研究发现脂肪酸组成与 *T3SS* 的表达水平呈显著负相关。总体来说, 游离不饱和脂肪酸通过与 *EsrC* 蛋白 (*EsrC*^{R38}) 相互作用, 抑制 *EsrC* 与 DNA 结合, 关闭 *T3SS* 和 *T6SS* 相关基因的表达^[35, 206-207, 219]。另一方面, 杀鱼爱德华氏菌铁摄取系统受到 *Fur* 的严格调控。*EsrB* 能够直接结合并激活 *Fur* 启动子, 在铁充足的条件下, *Fur* 通过亚铁离子依赖机制抑制 *EsrB* 的表达, 从而减弱毒力。然而, 在铁缺乏的情况下, *EsrB* 则激活 *T3SS*、*T6SS* 以及铁摄取系

统的表达, 以缓解细胞内铁的缺乏。这种 *Fur*-*EsrB* 的相互作用对于细菌在宿主体内感染过程中的适应性以及在海水环境中的存活至关重要^[214]。值得注意的是, *Fur* 的 DNA 结合结构域 (N 端) 突变会显著增强菌株的胁迫耐受性和致病性。突变的菌株表现出更高的铁载体产量以及对多种逆境 (如低 pH、锰胁迫和高温胁迫) 的耐受能力。此外, 这些突变菌株通过过度诱导宿主细胞焦亡, 增强了对非吞噬细胞的侵袭能力以及对吞噬细胞的破坏作用^[215]。

还有其他调控因子的相关报道。调控因子 *CpxR* 与细菌对高温、抗生素和渗透胁迫的抗性密切相关, 同时还参与细菌黏附上皮细胞、在吞噬细胞中的存活与增殖, 以及在宿主免疫组织中的定植与扩散。研究表明, *CpxR* 通过正调控膜蛋白 *YccA*, 对维持囊膜完整性起到关键作用^[36]。环磷酸腺苷受体蛋白 *Crp* 则负责调控细菌的溶血活性^[107]。另一个重要调控因子 *fucR* 基因, 其编码岩藻糖操纵子的激活子, 介导杀鱼爱德华氏菌对岩藻糖的利用^[220]。操纵子 *fucP* 则通过调控 *T3SS*, 促进细菌在宿主体内的定植^[136]。进一步研究发现, *fucP* 还能够促进杀鱼爱德华氏菌的生长和运动能力^[211]。相反, 缺失 *fucP* 基因则会对宿主细胞肿瘤坏死因子的分泌、氨基酸的合成代谢以及三羧酸循环产生一定的调节作用^[137]。

4.6 双组分系统 (TCS)

双组分系统 (two-component system, TCS) 作为细菌中广泛存在的一类信号转导系统, 不仅能够感知并响应外界环境信号, 还在基因调控网络中发挥重要作用, 尤其在病原菌感染过程中具有关键作用^[168]。杀鱼爱德华氏菌的 *EsrA*-*EsrB* 双组分系统是其毒力调控的重要组成部分。其中, 调控因子 *EsrB* 广泛参与细菌的生长代谢^[169]、环境应激响应以及转录和翻译等多种生物学过程, 并对细菌生理活动以及 *T3SS* 及其相关效应基因的表达实施全局性调控。*EsrA*-*EsrB* 系统由 *T3SS* 基因簇编码, 其中 *EsrA* 作为组氨酸激酶, 负责激活调控因子 *EsrB*^[168]。*EsrB* 的激活不仅介导细菌在体外的生长和体内定植能力^[170], 还通过抑制早期毒力因子 (如外膜蛋白、黏附素和溶血素) 的表达, 同时激活 *T3SS*、*T6SS* 以及铁摄取系统, 从而实现对细菌毒力的

全面调控。在营养匮乏的环境中, EsrB-通过下调大量基础代谢相关基因, 并上调少数营养转运基因的表达, 确保细菌的基本的生长和增殖需求^[171]。

杀鱼爱德华氏菌中还存在多种重要的双组分系统, 这些系统在细菌的环境适应性和致病性中发挥关键作用。其中, PhoQ-PhoP 系统是一个典型的例子。在该系统中, PhoQ 作为组氨酸激酶, 与响应调节蛋白 PhoP 协同作用, 对细菌适应氧化应激和生物膜形成至关重要。研究表明, 敲除 PhoP 或 PhoQ 会显著削弱杀鱼爱德华氏菌的抗氧化、生物膜形成以及对斑点叉尾鲷的致病性^[172]。另一个值得关注的是 QseE-QseF 系统。其中的 QseE 作为感应激酶, 能够感知宿主的肾上腺素、磷酸盐和硫酸盐等信号^[159]。QseF 则作为响应调节蛋白, 通过直接结合 EsrB 的启动子, 抑制 T3SS 和 T6SS 基因的表达, 从而帮助细菌逃避免疫系统的清除^[160]。此外, BasS-BasR 系统通过正调控 EsrB 的表达, 进一步控制 T3SS 和 T6SS 蛋白的分泌。当感知到环境中的铁信号时, BasS-BasR 系统通过 EsrB 激活毒力基因的表达, 解除 Fur 对 EsrB 表达的抑制, 从而促进杀鱼爱德华氏菌在宿主体内的定植^[158]。FusK-FusR 系统同样在杀鱼爱德华氏菌的致病过程中发挥重要作用。该系统能够调控与 T3SS 和 T6SS 相关的基因转录, 影响生物膜的形成和耐氧化应激能力^[173]。Env Z-OmpR 系统则主要响应环境渗透压的变化。此系统的 OmpR 蛋白不仅参与感知盐胁迫, 还调控杀鱼爱德华氏菌的生长、膜孔蛋白的表达以及毒力基因(如 *EseC*、*EseD* 和 *EvpC*)的表达^[38]。OmpR 还通过负调控耐酸系统 CadBA, 增强细菌对酸性胁迫的耐受性, 同时正调控 OmpC 以应对高渗透压, 并通过正调控 FlhDC 来调节细菌的运动性^[174]。值得注意的是, OmpR 的失活会显著降低杀鱼爱德华氏菌对酸、渗透和氧化胁迫的耐受性, 改变其对多种抗生素的敏感性, 显著降低了细菌的运动能力, 并减弱细菌在宿主免疫组织中的定植潜力^[22]。

5 杀鱼爱德华氏菌所致疾病的防治研究

5.1 疫苗

接种疫苗作为预防水产动物疾病的重要手

段, 其效用尤为显著, 不仅能够显著降低疾病暴发率, 还能有效减少抗生素的使用^[221]。在多种疫苗类型中, 灭活疫苗因制备工艺简便、开发周期较短, 常被优先用于应对新发病原菌。然而, 对于由胞内寄生菌引发的疾病, 其预防效果相对有限^[37]。相比之下, 减毒疫苗凭借高效的保护能力、低成本以及较强的特异性^[222], 成为杀鱼爱德华氏菌疫苗研究的主要方向。目前已有多种基于减毒基因工程的疫苗被证实具有显著的免疫保护效果(表 4)。

杀鱼爱德华氏菌减毒疫苗的研发主要通过敲除毒力分泌系统的关键组件来实现。Edrees 等^[184]成功构建了杀鱼爱德华氏菌 *EsaS* 突变体, 该突变体对鲈的毒力显著减弱, 但仍表现出在宿主体内较强的定植能力。随后, 研究者利用同源重组和等位交换技术, 进一步构建了 4 种 T3SS 突变体 (*Ep Δssa V*、*Ep ΔEsaM*、*Ep Δysc R* 和 *Ep ΔEscT*)。研究表明, 这些突变体均对强毒株感染具有显著的保护作用, 其中 *Ep Δssa V* 和 *Ep Δysc R* 的安全性尤为突出, 免疫后无致死性风险^[227]。Liu 等^[128]通过敲除 EsrB、T3SS 及其 9 个效应蛋白相关基因, 成功构建了 3 株减毒疫苗株。其中, 缺失 9 个效应蛋白的疫苗株对大菱鲆的毒力显著降低, 并对野生型杀鱼爱德华氏菌的感染具有较好的保护作用, 相对保护率 (RPS) 达到 74.8%。Swain 等^[229]在杀鱼爱德华氏菌减毒疫苗的研发方面也取得了重要进展, 他们通过敲除 *fur* 基因的启动子并替换为改进的阿拉伯糖诱导型启动子, 构建了一种体内阿拉伯糖调节的延迟衰减突变株。该突变株在斑马鱼体内表现出更强的定植能力和保护效果。他们还通过敲除负责催化胞壁酸合成的 *mur A* 基因, 开发了一种能够调节细菌细胞壁裂解的疫苗株, 为鲈抵抗杀鱼爱德华氏菌感染提供了显著保护效果^[230]。此外, 该课题组还开发了一种新型的抗生素敏感型重组减毒杀鱼爱德华氏菌疫苗载体系统, 该系统能够将合成的多子小瓜虫 (*Ichthyophthirius multifiliis*) 保护性抗原分泌至疫苗菌株的周质中, 并递送至鱼体内, 从而诱导不同程度的免疫应答, 增强鱼体对杀鱼爱德华氏菌感染的抵抗能力^[228]。

随着基因工程技术的不断发展, 减毒疫苗的种类日益丰富。其中, 利用 CRISPR/Cas9 系

表 4 杀鱼爱德华氏菌疫苗

Tab. 4 The vaccine described in the present study

疫苗类型 type of vaccine	组件名称 component name	参考文献 reference	疫苗类型 type of vaccine	组件名称 component name	参考文献 reference
基因工程减毒疫苗 genetic engineering attenuated vaccine	<i>crp</i>	[107]	基因工程减毒疫苗 genetic engineering attenuated vaccine	<i>Alr</i> 、 <i>asd</i>	[223]
	<i>BasS</i> 、 <i>BasR</i>	[108]		<i>asd</i> 、 <i>pur A</i>	[224]
	<i>EsaS</i>	[184]		<i>ETAE_0023</i>	[225]
	<i>EsrB</i> 、T3SS及其9个效应蛋白 相关基因 <i>EsrB</i> 、T3SS and 9 effector protein related genes	[128]	减毒疫苗 attenuated vaccine		[226]
	<i>ssa V</i> 、 <i>EsaM</i> 、 <i>ysc R</i> 、 <i>EscT</i>	[227]	减毒载体疫苗 attenuated vector vaccine	<i>asd A</i> 、 <i>Ich</i>	[228]
	<i>fur</i>	[229]	亚单位疫苗 subunit vaccine	<i>Ail1</i>	[143]
	<i>mur A</i>	[230]		<i>FBA</i>	[110]

统构建的双营养缺陷型基因 (*alr* 和 *asd*) 疫苗在免疫牙鲆幼鱼中成功诱导了血清凝集活性, 并对杀鱼爱德华氏菌表现出显著的保护效果。然而, 碱基缺失的 *alr* 基因存在通过二次突变逆转为原始形式的潜在风险, 导致牙鲆在免疫过程中出现较高的死亡率^[223]。为了解决这一问题, 研究者进一步探索了其他基因组合的敲除策略。例如, 天冬氨酸 β-半醛脱氢酶 *asd* 和苷琥珀酸合酶 *pur A* 双基因缺失株在丝足鲈 (*Trichogaster trichopterus*) 中对杀鱼爱德华氏菌的 RPS 达到了 80.77%^[224]。环磷酸腺苷受体蛋白 *Crp* 突变体、*BasS* 和 *BasR* 单基因缺失株, 以及编码 Dcr B 家族蛋白的 *ETAE_0023* 基因缺失株, 在多种鱼类中均展现出了对杀鱼爱德华氏菌感染的有效保护作用^[107-108, 225]。

亚单位疫苗由于其抗原组分相对有限, 通常在诱导有效免疫反应方面不及灭活疫苗或减毒疫苗^[37]。正因如此, 针对亚单位疫苗的研究相对较少, 进展相对缓慢。然而, 一项关于重组毒力相关的膜蛋白 *Ail1* (r*Ail1*) 的研究为亚单位疫苗的开发提供了新的希望。研究发现, r*Ail1* 能够与牙鲆的外周血白细胞发生相互作用, 并在体外实验中显著影响杀鱼爱德华氏菌的感染过程。进一步的鱼体疫苗实验证实, r*Ail1* 作为一种潜在的亚单位疫苗候选蛋白, 能够有效诱导机体对杀鱼爱德华氏菌感染的免疫保护。具体表现为, 接种了 r*Ail1* 的实验鱼在血清中产生了特异性抗体, 同时血清补体的杀菌活性显著增强。这些免疫鱼还表现出更高的 ROS 水平

和巨噬细胞酸性磷酸酶活性^[143], 进一步证明了 r*Ail1* 作为亚单位疫苗的潜在应用价值。另一方面, *FBA* 在斑马鱼免疫实验中同样表现出对杀鱼爱德华氏菌感染的良好免疫保护效果。尤其是在大菱鲆的免疫实验中, 其 RPS 达到 68%^[110], 这一结果为亚单位疫苗的研发带来希望, 进一步凸显了亚单位疫苗在水产病害防控中的应用潜力。

在免疫方式的研究中, Lopez-Porras 等^[226] 采用浸泡免疫法, 将减毒疫苗 340X2 应用于斑点叉尾鲷和杂交鲂中, 并随后通过腹腔注射的方式, 用各自种系内具有代表性的杀鱼爱德华氏菌进行攻毒实验。实验结果表明, 杂交鲂的 RPS 为 54.7%~77.8%, 而斑点叉尾鲷的 RPS 则高达 80.5%~100.0%, 充分证明了该疫苗在浸泡免疫方式下的有效性。然而, 由于减毒疫苗株的侵袭能力较弱, 浸泡免疫的有效性仍面临挑战, 需更多实验数据给予支持。另一方面, 腹腔注射减毒疫苗在预防杀鱼爱德华氏菌感染方面展现出了显著效果。然而, 这种接种方式也存在明显的局限性, 包括操作复杂、耗时费力, 并可能对鱼类造成一定程度的应激反应。值得注意的是, 随着专业化免疫接种服务团队的兴起, 以及半自动化注射装置的逐步应用, 注射接种效率的便利性得到了显著提升, 这一进展为杀鱼爱德华氏菌减毒疫苗的商业化推广提供了新的契机。

5.2 抗生素

当前, 抗生素治疗仍然是应对水产动物爱

德华氏菌病的有效手段。然而, 抗生素的不合理使用易导致耐药菌株的产生与传播, 从而显著增加疾病治疗的难度。多项药敏试验结果表明, 杀鱼爱德华氏菌对磺胺异恶唑、复方新诺明、杆菌肽、头孢呋辛、苯唑西林、萘啶酸和庆大霉素等药物已表现出显著的耐药性^[1-2, 19]。这表明, 在中国主要的水产养殖区域, 杀鱼爱德华氏菌已普遍呈现出多重耐药的特征^[231-232]。尽管如此, 这些耐药菌株对氧氟沙星、左氧氟沙星、恩诺沙星、诺氟沙星、环丙沙星、头孢曲松、头孢哌酮和氟苯尼考等药物仍具有较高的敏感性。但在上述敏感药物中, 根据中国最新发布的《水产养殖用药明白纸(2024年2号)》文件, 仅有恩诺沙星、环丙沙星和氟苯尼考3种抗生素被明确允许用于水产养殖。因此, 在实际养殖生产中, 为了更有效地控制病害、减少经济损失并保障水产品的质量安全, 养殖者应当依据药敏试验的结果, 精确掌握所分离的杀鱼爱德华氏菌菌株对可用抗生素的敏感性, 从而实现抗生素的精准使用。这种科学合理的用药策略不仅有助于提高治疗效果, 还能有效延缓菌株耐药性的进一步发展。

5.3 益生菌

益生菌作为一种活性微生物饲料添加剂, 通过调节肠道菌群平衡对动物健康产生积极影响。由于其成本低、使用便捷, 被广泛认为是最具潜力的抗生素替代品^[233]。已有研究表明, 从罗非鱼肠道黏液中分离的莫海威芽孢杆菌(*Bacillus mojavensis*) B191在体外实验中展现出对杀鱼爱德华氏菌生长具有显著的抑制作用^[234]。类似地, 从深海水体中分离的贝莱斯芽孢杆菌(*B. velezensis*) FIO1408也展现出对杀鱼爱德华氏菌的拮抗效果^[235]。从发酵食品中筛选出的植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*) FM8与聚合度为3的低聚果糖(益生元)联合使用, 通过为期1个月的口服给药, 显著降低了杀鱼爱德华氏菌在日本鳗鲡肠道中的定植水平^[236]。进一步研究显示, 从健康草鱼肠道中分离的枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*) ZFB19不仅对杀鱼爱德华氏菌具有显著的拮抗作用, 还能显著增强斑马鱼对杀鱼爱德华氏菌的抗感染能力^[237]。另有研究发现, 裂殖壶菌(*Schizochytrium* sp.)作为饲料添加剂(120 g/kg), 可显著提高斑马鱼对杀鱼爱德华

氏菌的抗性^[238]。同样, 从海水中分离得到的一株假交替单胞菌(*Pseudoalteromonas*) S1131也被证实能够增强斑马鱼幼鱼抵御杀鱼爱德华氏菌的侵染^[239]。这些研究结果表明, 益生菌在提升水生动物健康和抗杀鱼爱德华氏菌感染方面具有广阔的应用前景。

5.4 中草药

中草药作为中国传统“绿色药物”, 以其独特的优势在医学和农业领域备受关注。这些优势包括副作用小、价格低廉、不易产生抗药性、对环境友好且易于降解等特性。在水产养殖领域, 中草药不仅能够增强鱼体的体质和免疫力, 还兼具抑菌和杀菌等多重功效, 展现出良好的药用价值。研究表明, 中草药的应用可以显著提升养殖鱼类的特异性和非特异性免疫水平, 从而有效降低疾病的发生率^[240]。已有研究证实, 多种中草药对杀鱼爱德华氏菌具有不同程度的抑制和杀菌作用。例如, 单方中草药如半枝莲(*Scutellaria barbata*)、石榴皮(*Punica granatum*)、乌梅(*Fructus mume*)、蒲公英(*Taraxacum mongolicum*)、诃子(*Terminalia chebula*)、五倍子(*Galla chinensis*)、苏木(*Biancaea sappan*)、女贞子(*Ligustrum lucidum*)等, 在体外实验中对杀鱼爱德华氏菌表现出显著的抑菌和杀菌效果。其中, 复方苏木与半枝莲联合使用尤为突出, 展现出良好的抑菌效果^[241]。进一步研究发现, 杀鱼爱德华氏菌对诃子、五倍子、石榴皮、苏木、赤芍(*Paeonia lactiflora*)、女贞子、地榆(*Sanguisorba officinalis*)、丁香(*Syringa oblata*)、黄芩(*Sastellaria baicalensis*)、薄荷(*Mentha canadensis*)、白头翁(*Pulsatilla chinensis*)、厚朴(*Houpoa officinalis*)、使君子(*Combretum indicum*)和苦楝皮(*Cortex meliae*)等14种单方中草药表现出极度敏感性, 而对秦皮(*Cortex fraxini*)、鸡血藤(*Spatholobi caulis*)、夏枯草(*Prunella vulgaris*)、白术(*Atractylodes macrocephala*)、野菊花(*Chrysanthemum indicum*)、五味子(*Schisandra chinensis*)、山茱萸(*Cornus officinalis*)、连翘(*Forsythia suspensa*)、蒲公英、乌梅和青蒿(*Artemisia carvifolia*)等11种单方中草药则表现出高度敏感性。在鱼体实验中, 一种复方五倍子、蒲公英、茯苓(*Poria cocos*)、厚朴、秦皮和山楂(*Crataegus pinnatifida*)和另一复方诃子、石

榴皮、地榆、金银花 (*Lonicerae japonicae*) 和黄连 (*Coptis chinensis*) 均明显提高大口黑鲈对杀鱼爱德华氏菌的抵抗力^[242]。此外, 投喂含有石榴皮水提物的混合饲料能够在短期内显著增强中国花鲈的免疫力, 并提高其在杀鱼爱德华氏菌浸泡感染后的存活率^[243]。这些研究结果展示了中草药在防控杀鱼爱德华氏菌感染中的应用潜力。

6 总结与展望

通过对杀鱼爱德华氏菌的生物学特性、致病机制、毒力因子及防控策略的系统阐述, 可以充分揭示该菌在水产养殖业中的重要影响及其所带来的严重危害。杀鱼爱德华氏菌具有广泛的宿主范围和强大的环境适应能力, 其致病机制涉及多种毒力因子及复杂的调控网络。该菌的耐药性问题日益突出, 给疾病的防控带来了严峻挑战。尽管疫苗和抗生素在一定程度上能有效防控该病, 但其局限性和潜在风险不容忽视。灭活疫苗在预防胞内寄生菌引起的疾病方面效果有限, 而减毒疫苗尽管具有显著的保护效果, 但其安全性和有效性仍需进一步验证。与此同时, 抗生素的滥用则导致了耐药菌株的流行, 增加了治疗难度。鉴于此, 开发新型、安全且有效的疫苗, 以及寻找替代抗生素的防控技术是当前研究的重点。在替代抗生素的防控技术中, 益生菌和中草药作为绿色防控的代表, 因其成本低、使用便捷且不易诱发耐药性等优势, 受到了广泛关注。目前益生菌和中草药在杀鱼爱德华氏菌防控中的应用仍处于初步探索阶段, 其具体作用机制及最佳应用方案尚需进一步研究。随着分子生物学、组学及生物信息学技术的快速发展, 对杀鱼爱德华氏菌致病机制、耐药性及防控技术的研究将更加深入。通过多学科的交叉融合, 有望揭示更多关键毒力因子及其调控机制, 为新型疫苗和防控技术的研发提供坚实的理论基础和技术支持, 这将为水产养殖业的健康可持续发展做出重要贡献。

参考文献 (References):

- [1] 尚琨, 王斌, 刘欣, 等. 大菱鲆源杀鱼爱德华氏菌 (*Edwardsiella piscicida*) 的分离鉴定 [J]. *河北渔业*, 2019(1): 21-25.
Shang Kun, Wang Bin, Liu Xin, *et al.* Isolation and identification of *Edwardsiella piscicida* from turbot *Scophthalmus maximus*[J]. *Hebei Fisheries*, 2019(1): 21-25 (in Chinese).
- [2] 郭文杰, 韩锐, 许为镇, 等. 大口黑鲈杀鱼爱德华氏菌的分离鉴定及耐药性分析 [J]. *水产学杂志*, 2023, 36(6): 47-51,68.
Guo W J, Han R, Xu W Z, *et al.* Isolation, identification and drug resistance analysis of *Edwardsiella piscicida* from large-mouth bass[J]. *Chinese Journal of Fisheries*, 2023, 36(6): 47-51,68 (in Chinese).
- [3] Hu J M, Wang B T, Feng J, *et al.* *Edwardsiella piscicida*, a pathogenic bacterium newly detected in spotted sea bass *Lateolabrax maculatus* in China[J]. *Aquaculture Reports*, 2022, 22: 100973.
- [4] Sakazaki R, Murata Y. The new group of the Enterobacteriaceae, the Asakusa group[J]. *Japanese Journal Bacteriol*, 1962, 17: 616-617.
- [5] King B M, Adler D L. A previously undescribed group of Enterobacteriaceae[J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 1964, 41(2-ts): 230-232.
- [6] Hoshina T. On a new bacterium, *Paracolobactrum anguillimortiferum* n. sp.[J]. *Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries*, 1962, 28(2): 162-164.
- [7] Ewing W H, McWhorter A C, Escobar M R, *et al.* *Edwardsiella*, a new genus of enterobacteriaceae based on a new species, *E. tarda*[J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 1965, 15(1): 33-38.
- [8] Hawke J P. A bacterium associated with disease of pond cultured channel catfish, *Ictalurus punctatus*[J]. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 1979, 36(12): 1508-1512.
- [9] Grimont P A D, Grimont F, Richard C, *et al.* *Edwardsiella hoshinae*, a new species of Enterobacteriaceae[J]. *Current Microbiology*, 1980, 4(6): 347-351.
- [10] Abayneh T, Colquhoun D J, Sørum H. *Edwardsiella piscicida* sp. nov. , a novel species pathogenic to fish[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2013, 114(3): 644-654.
- [11] Shao S, Lai Q L, Liu Q, *et al.* Phylogenomics characterization of a highly virulent *Edwardsiella* strain ET080813^T encoding two distinct T3SS and three T6SS gene clusters: propose a novel species as *Edwardsiella anguillarum* sp. nov.[J]. *Systematic and Applied Microbiology*, 2015, 38(1): 36-47.
- [12] 邓显文, 谢芝勋, 刘加波, 等. 罗非鱼迟缓爱德华氏菌的分离与鉴定 [J]. *水生态学杂志*, 2009, 2(1): 114-117.
Deng X W, Xie Z X, Liu J B, *et al.* Isolation and Identification of *Edwardsiella tarda* in tilapia[J]. *Journal of Hydroecology*

- logy, 2009, 2(1): 114-117 (in Chinese).
- [13] Joh S J, Kim M J, Kwon H M, *et al.* Characterization of *Edwardsiella tarda* isolated from farm-cultured eels, *Anguilla japonica*, in the Republic of Korea[J]. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2011, 73(1): 7-11.
- [14] Yang M J, Shao S, Xiao J F, *et al.* Phylogenetic investigation of *Edwardsiella tarda* with multilocus sequence typing (MLST) and pulsed field gel electrophoresis (PFGE) typing methods[J]. *Aquaculture*, 2013, 410-411: 79-85.
- [15] Griffin M J, Quiniou S M, Cody T, *et al.* Comparative analysis of *Edwardsiella* isolates from fish in the eastern United States identifies two distinct genetic taxa amongst organisms phenotypically classified as *E. tarda*[J]. *Veterinary Microbiology*, 2013, 165(3-4): 358-372.
- [16] Abayneh T, Colquhoun D J, Austin D, *et al.* Multilocus variable number tandem repeat analysis of *Edwardsiella piscicida* isolates pathogenic to fish[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2014, 37(11): 941-948.
- [17] Loch T P, Hawke J P, Reichley S R, *et al.* Outbreaks of edwardsiellosis caused by *Edwardsiella piscicida* and *Edwardsiella tarda* in farmed barramundi (*Lates calcarifer*)[J]. *Aquaculture*, 2017, 481: 202-210.
- [18] Shafiei S, Viljamaa-Dirks S, Sundell K, *et al.* Recovery of *Edwardsiella piscicida* from farmed whitefish, *Coregonus lavaretus* (L.), in Finland[J]. *Aquaculture*, 2016, 454: 19-26.
- [19] 黄华, 于广磊, 王力勇, 等. 大菱鲆源杀鱼爱德华氏菌的分离鉴定及其毒力和耐药基因检测分析 [J]. 大连海洋大学学报, 2022, 37(6): 922-932.
- Huang H, Yu G L, Wang L Y, *et al.* Isolation, identification, and analysis of virulence gene and drug resistance gene in pathogenic *Edwardsiella piscicida* from cultured turbot *Scophthalmus maximus*[J]. *Journal of Dalian Ocean University*, 2022, 37(6): 922-932 (in Chinese).
- [20] Kim Y J, Jun L J, Lee D W, *et al.* Antibiotic susceptibility of bacterial pathogens that infect olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) cultivated in Korea[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(13): 8110.
- [21] Munita J M, Arias C A. Mechanisms of antibiotic resistance[M]//Kudva I T, Cornick N A, Plummer P J, *et al.* Virulence mechanisms of bacterial pathogens. Washington: ASM Press, 2016: 481-511.
- [22] Huo X P, Du C M, Huang H Q, *et al.* TCS response regulator OmpR plays a major role in stress resistance, antibiotic resistance, motility, and virulence in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Aquaculture*, 2022, 559: 738441.
- [23] Wang D, Gong C G, Gu H J, *et al.* Bicistronic operon YhaO-YhaM contributes to antibiotic resistance and virulence of pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *Aquaculture*, 2021, 541: 736849.
- [24] Su Y B, Kuang S F, Peng X X, *et al.* The depressed P cycle contributes to the acquisition of ampicillin resistance in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Journal of Proteomics*, 2020, 212: 103562.
- [25] Peng B, Su Y B, Li H, *et al.* Exogenous alanine and/or glucose plus kanamycin kills antibiotic-resistant bacteria[J]. *Cell Metabolism*, 2015, 21(2): 249-262.
- [26] Ye J Z, Lin X M, Cheng Z X, *et al.* Identification and efficacy of glycine, serine and threonine metabolism in potentiating kanamycin-mediated killing of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Journal of Proteomics*, 2018, 183: 34-44.
- [27] Juhas M. Horizontal gene transfer in human pathogens[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2015, 41(1): 101-108.
- [28] Maiden M C J. Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 27(S1): S12-S20.
- [29] Sorensen S J, Bailey M, Hansen L H, *et al.* Studying plasmid horizontal transfer *in situ*: a critical review[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2005, 3(9): 700-710.
- [30] Turner S L, Bailey M J, Lilley A K, *et al.* Ecological and molecular maintenance strategies of mobile genetic elements[J]. *FEMS Microbiology Ecology*, 2002, 42(2): 177-185.
- [31] Elsas J D, Bailey M J. The ecology of transfer of mobile genetic elements[J]. *FEMS Microbiology Ecology*, 2002, 42(2): 187-197.
- [32] Abdelhamed H, Ramachandran R, Ozdemir O, *et al.* Characterization of a novel conjugative plasmid in *Edwardsiella piscicida* strain MS-18-199[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9: 404.
- [33] Liu Y, Gao Y N, Liu X H, *et al.* Transposon insertion sequencing reveals T4SS as the major genetic trait for conjugation transfer of multi-drug resistance pEIB202 from *Edwardsiella*[J]. *BMC Microbiology*, 2017, 17(1): 112.
- [34] Xu T T, Zhang X H. *Edwardsiella tarda*: an intriguing problem in aquaculture[J]. *Aquaculture*, 2014, 431: 129-135.
- [35] 吴沿沿. 爱德华氏菌 fabR 调控海水环境适应、脂肪酸代谢

- 与毒力的机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2019.
- Wu Y Y. Mechanisms of FabR controlling seawater adaptation, fatty acids metabolisms and virulence gene expression in *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2019 (in Chinese).
- [36] Fang Q J, Wu Q J, Huang H Q, *et al.* TCS regulator CpxR of *Edwardsiella piscicida* is vital for envelope integrity by regulating the new target gene *yccA*, stress resistance, and virulence[J]. *Aquaculture*, 2023, 574: 739703.
- [37] 张锦. 杀鱼爱德华氏菌 MviN 功能研究及大菱鲆红体虹彩病毒载体疫苗开发 [D]. 上海: 华东理工大学, 2020.
- Zhang J. Characterization of *Edwardsiella piscicida* MviN and development of bacterial vector vaccine turbot reddish body iridovirus[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2020 (in Chinese).
- [38] Ray D, Kim Y H, Choe Y, *et al.* OmpR is essential for growth and expression of virulence-related genes in the fish pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *Journal of Life Science*, 2021, 31(1): 28-36.
- [39] 马瑞青. 杀鱼爱德华氏菌新型毒力调控因子的鉴定及功能研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2019.
- Ma Ruiqing. Identification and functional analysis of new virulence-associated regulators in pathogen *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2019 (in Chinese).
- [40] Leung K Y, Wang Q Y, Zheng X C, *et al.* Versatile lifestyles of *Edwardsiella*: free-living, pathogen, and core bacterium of the aquatic resistome[J]. *Virulence*, 2022, 13(1): 5-18.
- [41] Wei L F, Wu Y Y, Yang G H, *et al.* Genome-wide identification of fitness factors in seawater for *Edwardsiella piscicida*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2019, 85(10): e00233-19.
- [42] Lanza A, Kimura S, Hirono I, *et al.* Transcriptome analysis of *Edwardsiella piscicida* during intracellular infection reveals excludons are involved with the activation of a mitochondrion-like energy generation program[J]. *mBio*, 2024, 15(3): e0352623.
- [43] Roh H. A genome-wide association study of the occurrence of genetic variations in *Edwardsiella piscicida*, *Vibrio harveyi*, and *Streptococcus parauberis* under stressed environments[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2022, 45(9): 1373-1388.
- [44] Yoon J B, Hwang S, Baek S W, *et al.* *In vitro* *Edwardsiella piscicida* CK108 transcriptome profiles with subinhibitory concentrations of phenol and formalin reveal new insights into bacterial pathogenesis mechanisms[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(7): 1068.
- [45] Yoon J B, Yoon Y, Park J W, *et al.* Effect of polystyrene nanoplastics exposure on gene expression and pathogenesis of zoonotic pathogen, *Edwardsiella piscicida*[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 272: 116057.
- [46] Kim Y J, Heo Y U, Kim J S, *et al.* Analysis of behavioral changes in angelfish (*Pterophyllum scalare*) infected with bacterial pathogens using video tracking[J]. *Journal of Fish Pathology*, 2022, 35(2): 205-214.
- [47] Dubey S, Maiti B, Kim S H, *et al.* Genotypic and phenotypic characterization of *Edwardsiella* isolates from different fish species and geographical areas in Asia: implications for vaccine development[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2019, 42(6): 835-850.
- [48] Jung W J, Kwon J, Giri S S, *et al.* Isolation and characterization of a highly virulent *Edwardsiella piscicida* strain responsible for mass mortality in marbled eel (*Anguilla marmorata*) cultured in Korea[J]. *Aquaculture*, 2022, 555: 738199.
- [49] Ucko M, Colorni A, Dubytska L, *et al.* *Edwardsiella piscicida*-like pathogen in cultured grouper[J]. *Diseases of Aquatic Organisms*, 2016, 121(2): 141-148.
- [50] Oguro K, Tamura K, Yamane J, *et al.* Draft genome sequences of two genetic variant strains of *Edwardsiella piscicida*, JF1305 and RSB1309, isolated from olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) and red sea bream (*Pagrus major*) cultured in Japan, respectively[J]. *Genome Announcements*, 2014, 2(3): e00546-14.
- [51] Esteve C, Alcaide E. Seasonal recovery of *Edwardsiella piscicida* from wild European eels and natural waters: isolation methods, virulence and reservoirs[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2018, 41(11): 1613-1623.
- [52] Katharios P, Kokkari C, Dourala N, *et al.* First report of Edwardsiellosis in cage-cultured sharpnose sea bream, *Diplodus puntazzo* from the Mediterranean[J]. *BMC Veterinary Research*, 2015, 11(1): 155.
- [53] Ferrari N A, Takashe J V G, Aburjaile F F, *et al.* Genome report of emergent fish pathogen *Edwardsiella piscicida* recovered from *Pseudoplatystoma corruscans* in Brazil[J]. *Microbiology Resource Announcements*, 2022, 11(12): e0079622.
- [54] Camus A, Griffin M, Armwood A, *et al.* A spontaneous out-

- break of systemic *Edwardsiella piscicida* infection in large-mouth bass *Micropterus salmoides* (Lacépède, 1802) in California, USA[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2019, 42(5): 759-763.
- [55] Michael J, Abbott S L. Infections associated with the genus *Edwardsiella*: the role of *Edwardsiella tarda* in human disease[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1993, 17(4): 742-748.
- [56] Yu J E, Cho M Y, Kim J W, *et al.* Large antibiotic-resistance plasmid of *Edwardsiella tarda* contributes to virulence in fish[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2012, 52(5): 259-266.
- [57] 张鸿鹄, 袁娜, 傅超英, 等. 黑棘鲷内脏结节病原的分离、鉴定及致病性研究 [J]. 水产学报, 2019, 43(12): 2554-2566.
- Zhang H H, Yuan N, Fu C Y, *et al.* Isolation, identification and pathogenicity studies on visceral granulomatous disease in *Acanthopagrus schlegelii*[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2019, 43(12): 2554-2566 (in Chinese).
- [58] Griffin M J, Ware C, Quiniou S M, *et al.* *Edwardsiella piscicida* identified in the southeastern USA by *gyrB* sequence, species-specific and repetitive sequence-mediated PCR[J]. *Diseases of Aquatic Organisms*, 2014, 108(1): 23-35.
- [59] Reichley S R, Waldbieser G C, Lawrence M L, *et al.* Complete genome sequence of an *Edwardsiella piscicida*-like species, recovered from tilapia in the United States[J]. *Genome Announcements*, 2015, 3(5): e01004-15.
- [60] Griffin M J, Petty B D, Ware C, *et al.* Recovery and confirmation of *Edwardsiella piscicida* from a black crappie *Pomoxis nigromaculatus* (Le Sueur, 1829)[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2019, 42(10): 1457-1461.
- [61] Camus A, Dill J, McDermott A, *et al.* *Edwardsiella piscicida*-associated septicemia in a blotched fantail stingray *Taeniura meyeni* (Müller & Henle)[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2016, 39(9): 1125-1131.
- [62] Buján N, Toranzo A E, Magariños B. *Edwardsiella piscicida*: a significant bacterial pathogen of cultured fish[J]. *Diseases of Aquatic Organisms*, 2018, 131(1): 59-71.
- [63] Machimbirike V I, Crumlish M, Dong H T, *et al.* *Edwardsiella ictaluri*: a systemic review and future perspectives on disease management[J]. *Reviews in Aquaculture*, 2022, 14(3): 1613-1636.
- [64] 敖弟书, 吴中明, 王玉, 等. 迟钝爱德华氏菌感染大鲵的研究 [J]. *四川动物*, 2010, 29(3): 411-414.
- Ao D S, Wu Z M, Wang Y, *et al.* Study on infection in *Andrias davidianus* caused by *Edwardsiella tarda*[J]. *Sichuan Journal of Zoology*, 2010, 29(3): 411-414 (in Chinese).
- [65] Hu J M, Wang B T, Ma Z, *et al.* The pathway of *Edwardsiella piscicida* infecting *Lateolabrax maculatus* via the immersion bath[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2024, 47(1): e13863.
- [66] Kataoka C, Tomiyama H, Kashiwada S. Three-dimensional visualization of green fluorescence protein-labelled *Edwardsiella tarda* in whole medaka larvae[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2017, 40(4): 479-484.
- [67] Sakai T, Kanai K, Osatomi K, *et al.* Identification of a 19.3-kDa protein in MRHA-positive *Edwardsiella tarda*: putative fimbrial major subunit[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2003, 226(1): 127-133.
- [68] 李静林. 周质蛋白 HdeB 对杀鱼爱德华氏菌抗酸性、致病性与受调控机制研究 [D]. 保定: 河北农业大学, 2023.
- Li Jinglin. Study on the mechanism of acid resistance, pathogenicity and regulation of periplasmic protein HdeB on *Edwardsiella piscicida*[D]. Baoding: Hebei Agricultural University, 2023 (in Chinese).
- [69] Rao P S S, Lim T M, Leung K Y. Functional genomics approach to the identification of virulence genes involved in *Edwardsiella tarda* pathogenesis[J]. *Infection and Immunity*, 2003, 71(3): 1343-1351.
- [70] Sakai T, Matsuyama T, Sano M, *et al.* Identification of novel putative virulence factors, adhesin AIDA and type VI secretion system, in atypical strains of fish pathogenic *Edwardsiella tarda* by genomic subtractive hybridization[J]. *Microbiology and Immunology*, 2009, 53(3): 131-139.
- [71] 江志威. 杀鱼爱德华氏菌外膜囊泡转运型细菌毒力因子的筛选及初步功能研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2018.
- Jiang Z W. Screening of OMVs-transported bacterial virulence factors in *Edwardsiella piscicida* and preliminary investigation of their roles during infection[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2018 (in Chinese).
- [72] Wang X X, Kim Y, Hong S H, *et al.* Antitoxin MqsA helps mediate the bacterial general stress response[J]. *Nature Chemical Biology*, 2011, 7(6): 359-366.
- [73] Wen Y, Chen S W, Jiang Z W, *et al.* Dysregulated haemolysin promotes bacterial outer membrane vesicles-induced pyroptotic-like cell death in zebrafish[J]. *Cellular Microbiology*, 2019, 21(6): e13010.
- [74] Hu T J, Zhang L Z, Wang W, *et al.* *Edwardsiella piscicida* enters nonphagocytic cells via a macropinocytosis-involved

- hybrid mechanism[J]. *Journal of Bacteriology*, 2019, 201(5): e00548-18.
- [75] 赵路遥. 杀鱼爱德华氏菌中 Fur 和 EsrB 对其生理和代谢的调控机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2017.
- Zhao L Y. Regulatory mechanism of Fur and EsrB on physiology and virulence in *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Technology, 2017 (in Chinese).
- [76] Shi Y J, Fang Q J, Huang H Q, *et al.* HutZ is required for biofilm formation and contributes to the pathogenicity of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Veterinary Research*, 2019, 50(1): 76.
- [77] Ling S H M, Wang X H, Xie L, *et al.* Use of green fluorescent protein (GFP) to study the invasion pathways of *Edwardsiella tarda* in *in vivo* and *in vitro* fish models[J]. *Microbiology*, 2000, 146(1): 7-19.
- [78] Ren J Q, Ma X Y, Hu H Y, *et al.* *Edwardsiella piscicida* causes iron storage disorders by an autophagy pathway in fish monocytes/macrophages[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2024, 146: 109417.
- [79] Zhang L L, Wang F, Jia L W, *et al.* *Edwardsiella piscicida* infection reshapes the intestinal microbiome and metabolome of big-belly seahorses: mechanistic insights of synergistic actions of virulence factors[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1135588.
- [80] Sayed A, Chakraborty S, Leung K Y, *et al.* Trxlp, a thioredoxin-like effector from *Edwardsiella piscicida* inhibits cellular redox signaling and nuclear translocation of NF- κ B[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 148: 89-101.
- [81] Aggarwal P, Wei L F, Cao Y P, *et al.* *Edwardsiella* induces microtubule-severing in host epithelial cells[J]. *Microbiological Research*, 2019, 229: 126325.
- [82] Zhang L Z, Ni C S, Xu W T, *et al.* Intramacrophage infection reinforces the virulence of *Edwardsiella tarda*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2016, 198(10): 1534-1542.
- [83] Wang X G, Kong X F, Li H S, *et al.* Analysis of *Edwardsiella piscicida* induced transcriptome profiles in macrophages of black rockfish (*Sebastes schlegelii*) provides insights into the trigger of pyroptosis[J]. *Aquaculture*, 2023, 577: 739967.
- [84] Yin K Y, Wang Q Y, Xiao J F, *et al.* Comparative proteomic analysis unravels a role for EsrB in the regulation of reactive oxygen species stress responses in *Edwardsiella piscicida*[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2017, 364(1): fnw269.
- [85] Wang Q Y, Yang M J, Xiao J F, *et al.* Genome sequence of the versatile fish pathogen *Edwardsiella tarda* provides insights into its adaptation to broad host ranges and intracellular niches[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7646.
- [86] 尹里程. 感染条件下草鱼细胞自噬的发生及其抗菌作用和机制的研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2021.
- Yin L C. Mechanisms and antibacterial effect of autophagy response in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) under infection condition[D]. Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China, 2021 (in Chinese).
- [87] Zhang L Z, Jiang J T, Zhang J, *et al.* *Edwardsiella piscicida* interferes with classical endocytic trafficking and replicates in a specialized replication-permissive niche in nonphagocytic cells[J]. *Journal of Bacteriology*, 2021, 203(16): e0050520.
- [88] 张灵芝. 杀鱼爱德华氏菌效应物鉴定及宿主 NLRP3 炎症小体激活机制研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2021.
- Zhang L Z. Effector identification of *Edwardsiella piscicida* and activation mechanism of host NLRP3 inflammasome[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2021 (in Chinese).
- [89] Li M F, Sun L. *Edwardsiella tarda* Sip2: a serum-induced protein that is essential to serum survival, acid resistance, intracellular replication, and host infection[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 1084.
- [90] Chen H, Yang DH, Han FJ, *et al.* The bacterial T6SS effector EvpP prevents NLRP3 inflammasome activation by inhibiting the Ca²⁺-dependent MAPK-jnk pathway[J]. *Cell Host & Microbe*, 2017, 21(1): 47-58.
- [91] 蒋家窠. 杀鱼爱德华氏菌负调控宿主 NLRP3 炎症小体的机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2021.
- Jiang J T. Mechanism of negative regulation of host NLRP3 inflammasome activation by *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2021 (in Chinese).
- [92] Hu F Z, Zhang Y X, Liu Q, *et al.* PurA facilitates *Edwardsiella piscicida* to escape NF- κ B signaling activation[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2022, 124: 254-260.
- [93] Yang D H, Liu X H, Xu W T, *et al.* The *Edwardsiella piscicida* thioredoxin-like protein inhibits ASK1-MAPKs signaling cascades to promote pathogenesis during infection[J]. *PLoS Pathogens*, 2019, 15(7): e1007917.
- [94] Zhang R Y, Zhang Y X, Choi S H, *et al.* ArnB mediates

- CAMP resistance and *in vivo* colonization in the fish pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *Aquaculture*, 2023, 576: 739855.
- [95] Cai Y D, Dong J G, Huang J Q, *et al.* The cyclic AMP (cAMP) phosphodiesterase CpdA required for growth, biofilm formation, motility and pathogenicity of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2024, 188: 106545.
- [96] Srinivasa Rao P S, Yamada Y, Leung K Y. A major catalase (KatB) that is required for resistance to H₂O₂ and phagocyte-mediated killing in *Edwardsiella tarda*[J]. *Microbiology*, 2003, 149(9): 2635-2644.
- [97] Cheng S, Zhang M, Sun L. The iron-cofactored superoxide dismutase of *Edwardsiella tarda* inhibits macrophage-mediated innate immune response[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2010, 29(6): 972-978.
- [98] Ishibe K, Osatomi K, Hara K, *et al.* Comparison of the responses of peritoneal macrophages from Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) against high virulent and low virulent strains of *Edwardsiella tarda*[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2008, 24(2): 243-251.
- [99] Xiao J, Chen T, Wang Q, *et al.* Comparative analysis of the roles of catalases KatB and KatG in the physiological fitness and pathogenesis of fish pathogen *Edwardsiella tarda*[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2012, 54(5): 425-432.
- [100] Xia F, Xu P F, Zhang B Y, *et al.* Identification of a novel transcriptional regulator, CorR, for copper stress response in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2023, 89(10): e0089923.
- [101] 方清建. 杀鱼爱德华氏菌 (*Edwardsiella piscicida*) 应激蛋白功能分析 [D]. 海口: 海南大学, 2020.
- Fang Q J. Functional analysis of universal stress proteins in *Edwardsiella piscicida*[D]. Haikou: Hainan University, 2020 (in Chinese).
- [102] Fang Q J, Han Y X, Shi Y J, *et al.* Universal stress proteins contribute *Edwardsiella piscicida* adversity resistance and pathogenicity and promote blocking host immune response[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 95: 248-258.
- [103] Hirono I, Tange N, Aoki T. Iron - regulated haemolysin gene from *Edwardsiella tarda*[J]. *Molecular Microbiology*, 1997, 24(4): 851-856.
- [104] Chen J D, Huang S L. Hemolysin form *Edwardsiella tarda* strain ET 16 isolated from eel *Anguilla japonica* identified as a hole-forming toxin[J]. *Fisheries Science*, 1996, 62(4): 538-542.
- [105] 温莹. 杀鱼爱德华氏菌溶血素与 c-di-GMP 调控宿主细胞死亡的分子机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2022.
- Wen Y. Molecular mechanism of hemolysin and C-di-GMP in *Edwardsiella piscicida* modulating host cell death[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2022 (in Chinese).
- [106] Park S B, Aoki T, Jung T S. Pathogenesis of and strategies for preventing *Edwardsiella tarda* infection in fish[J]. *Veterinary Research*, 2012, 43(1): 67.
- [107] Choe Y, Park J, Yu J E, *et al.* *Edwardsiella piscicida* lacking the cyclic AMP receptor protein (Crp) is avirulent and immunogenic in fish[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2017, 68: 243-250.
- [108] Zhou P, Han X Q, Ye X, *et al.* Phenotype, virulence and immunogenicity of *Edwardsiella piscicida* cyclic AMP receptor protein (Crp) mutants in catfish host[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(4): 517.
- [109] Tran N T, Vo L K, Komatsu M, *et al.* Involvement of *N*-acetylneuraminidase cytidylyltransferase in *Edwardsiella piscicida* pathogenicity[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2022, 124: 534-542.
- [110] 孙忠洋. 杀鱼爱德华氏菌 1, 6-二磷酸果糖醛缩酶的免疫原性及分泌调控 [D]. 上海: 华东理工大学, 2016.
- Sun Z Y. Immunogenicity and secretion regulation mechanism of fructose 1, 6-diphosphate aldolase in *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2016 (in Chinese).
- [111] Han Y, Wei L F, Xiao J F, *et al.* Identification and study of InV as an inverse autotransporter family representative in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Archives of Microbiology*, 2020, 202(5): 1107-1116.
- [112] Tan J C, Yang D B, Wang Z, *et al.* EvpP inhibits neutrophils recruitment via jnk-caspy inflammasome signaling in vivo[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 92: 851-860.
- [113] 许文亨. 杀鱼爱德华氏菌 T4SS 效应蛋白 Trxlp 抑制 ASK1-MAPK 信号通路促进细菌感染 [D]. 上海: 华东理工大学, 2018.
- Xu W T. *Edwardsiella piscicida* T4SS effector thioredoxin-like-protein (Trxlp) restrains ASK1-MAPK pathway to promote infection process[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2018 (in Chinese).
- [114] Xu W T, Gu Z Y, Zhang L Z, *et al.* *Edwardsiella piscicida*

- virulence effector trxlp promotes the NLRC4 inflammasome activation during infection[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2018, 123: 496-504.
- [115] Hou M Y, Chen R, Yang D H, *et al.* Identification and functional characterization of EseH, a new effector of the type III secretion system of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Cellular Microbiology*, 2017, 19(1): e12638.
- [116] 曹惠芳. 杀鱼爱德华氏菌三型效应物 EseK 及其分子伴侣的鉴定和功能研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2018.
- Cao H F. Identification and function of *Edwardsiella piscicida* type III secretion system effector EseK and its chaperones[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2018 (in Chinese).
- [117] Liao X J, He T T, Liu L Y, *et al.* Unraveling and characterization of novel T3SS effectors in *Edwardsiella piscicida*[J]. *MSphere*, 2023, 8(5): e0034623.
- [118] Zhou M Q, Liu Y B, Zhang Y B, *et al.* Type III secretion system effector YfiD inhibits the activation of host poly(ADP-ribose) polymerase-1 to promote bacterial infection[J]. *Communications Biology*, 2024, 7(1): 162.
- [119] Hou M Y, Wang W H, Hu F Z, *et al.* Phosphothreonine lyase promotes p65 degradation in a mitogen-activated protein kinase/mitogen- and stress-activated protein kinase 1-dependent manner[J]. *Infection and Immunity*, 2019, 87(1): e00508.
- [120] Choe Y, Lee D, Seong M, *et al.* Characterization of *Edwardsiella piscicida* CK108 flagellin genes and evaluation of their potential as vaccine targets in the zebrafish model[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2022, 45(2): 249-259.
- [121] Vo L K, Tran N T, Kubo Y, *et al.* Enhancement of *Edwardsiella piscicida* infection, biofilm formation, and motility caused by *N*-acetylneuraminase lyase[J]. *Glycoconjugate Journal*, 2022, 39(3): 429-442.
- [122] Bockemühl J, Aleksič V, Wokatsch R, *et al.* Pathogenicity tests with strains of *Edwardsiella tarda*: detection of a heat-stable enterotoxin[J]. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. 1. Abt. Originale. A, Medizinische Mikrobiologie, Infektionskrankheiten und Parasitologie*, 1983, 255(4): 464-471.
- [123] Wen Y, Wang Y, Chen S W, *et al.* Dysregulation of cytosolic c-di-GMP in *Edwardsiella piscicida* promotes cellular non-canonical ferroptosis[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 825824.
- [124] Xie H X, Yu H B, Zheng J, *et al.* EseG, an effector of the type III secretion system of *Edwardsiella tarda*, triggers microtubule destabilization[J]. *Infection and Immunity*, 2010, 78(12): 5011-5021.
- [125] 王碧盈. H型硫氧还蛋白在杀鱼爱德华氏菌细菌致病中的作用研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2019.
- Wang B Y. The role of H-type thioredoxin in the pathogenesis of *Edwardsiella piscicida*[D]. Daqing: Heilongjiang Bayi Agricultural University, 2019 (in Chinese).
- [126] Li D Y, Liu Y L, Liao X J, *et al.* Identification and characterization of EvpQ, a novel T6SS effector encoded on a mobile genetic element in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 643498.
- [127] Zhang L Z, Jiang Z W, Fang S, *et al.* Systematic identification of intracellular-translocated candidate effectors in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2018, 8: 37.
- [128] Liu Y, Zhao L Y, Yang M J, *et al.* Transcriptomic dissection of the horizontally acquired response regulator EsrB reveals its global regulatory roles in the physiological adaptation and activation of T3SS and the cognate effector repertoire in *Edwardsiella piscicida* during infection toward turbot[J]. *Virulence*, 2017, 8(7): 1355-1377.
- [129] Cao H F, Han F J, Tan J C, *et al.* *Edwardsiella piscicida* type III secretion system effector EseK inhibits mitogen-activated protein kinase phosphorylation and promotes bacterial colonization in zebrafish larvae[J]. *Infection and Immunity*, 2018, 86(9): e00233-18.
- [130] Cao H F, Yang C T, Quan S, *et al.* Novel T3SS effector EseK in *Edwardsiella piscicida* is chaperoned by EseH and EscS to express virulence[J]. *Cellular Microbiology*, 2018, 20(1): e12790.
- [131] Liu X, Wang X H, Sun B G, *et al.* The involvement of thiamine uptake in the virulence of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Pathogens*, 2022, 11(4): 464.
- [132] Gao Z P, Nie P, Lu J F, *et al.* Type III secretion system translocon component EseB forms filaments on and mediates auto-aggregation of and biofilm formation by *Edwardsiella tarda*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2015, 81(17): 6078-6087.
- [133] He T T, Zhou Y, Liu Y L, *et al.* *Edwardsiella piscicida* type III protein EseJ suppresses apoptosis through down regulating type 1 fimbriae, which stimulate the cleavage of caspase-8[J]. *Cellular Microbiology*, 2020, 22(7): e13193.

- [134] Jin M R, He J J, Li J, *et al.* *Edwardsiella piscicida* YccA: a novel virulence factor essential to membrane integrity, mobility, host infection, and host immune response[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2022, 126: 318-326.
- [135] 金梦如. 杀鱼爱德华氏菌膜蛋白 YccA 致病功能与受调控机制研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2022.
Jin M R. Study on pathogenic function and regulated mechanism of membrane Protein YccA of *Edwardsiella piscicida*[D]. Daqing: Heilongjiang Bayi Agricultural University, 2022 (in Chinese).
- [136] Ye T Q, Wu J Y, Mu C M, *et al.* FucP mediates fucose to regulate T3SS in *Edwardsiella piscicida* and promotes intestinal colonization in tilapia[J]. *Aquaculture International*, 2021, 29(3): 1233-1243.
- [137] 姜衡. 杀鱼爱德华氏菌感染小鼠巨噬细胞的转录组差异表达分析 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2019.
Jiang H. Differential expression analysis of transcriptome in mouse macrophages infected with *Edwardsiella piscicida*[D]. Tai'an: Shandong Agricultural University, 2019 (in Chinese).
- [138] Wu Q J, Tian A J, Xu J R, *et al.* *Edwardsiella piscicida* requires SecY homeostasis facilitated by FtsH and YccA for stress resistance and virulence[J]. *Aquaculture*, 2024, 582: 740528.
- [139] 周海珍. 杀鱼爱德华氏菌非编码小 RNA sR082 和 sR012 的功能研究 [D]. 青岛: 中国科学院海洋研究所, 2019.
Zhou H Z. Functional study of small non-coding RNA sR082 and sR012 of *Edwardsiella piscicida*[D]. Qingdao: the Institute of Oceanology, Chinese Academy of Science, 2019 (in Chinese).
- [140] 石艳洁. 杀鱼爱德华氏菌 HutZ 抗逆性与致病性分析及受调控机制研究 [D]. 保定: 河北农业大学, 2020.
Shi Y J. Study on the stress resistance and pathogenicity of HutZ of *Edwardsiella piscicida* and its regulatory mechanism[D]. Baoding: Hebei Agricultural University, 2020 (in Chinese).
- [141] Wang W, Jiang J T, Chen H, *et al.* FtsH is required for protein secretion homeostasis and full bacterial virulence in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2021, 161: 105194.
- [142] Ma R Q, Huang J C, Zhang Y X, *et al.* Identification and characterization of FtsH mediating *in vivo* colonization and stress adaptation in the fish pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2019, 366(16): fnz198.
- [143] Li M F, Du Y T, Jin C D, *et al.* *Edwardsiella piscicida* Ail1: an outer membrane protein required for host infection[J]. *Aquaculture*, 2023, 567: 739289.
- [144] Mao Q Q, Jiang J H, Wu X, *et al.* Bifunctional alcohol/aldehyde dehydrogenase AdhE controls phospho-transferase system sugar utilization and virulence gene expression by interacting PtsH in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Microbiological Research*, 2022, 260: 127018.
- [145] 刘苏. TrxB 在杀鱼爱德华氏菌氧化应激、运动性和毒力中的作用 [D]. 海口: 海南大学, 2022.
Liu S. Oxidative stress, motility and virulence of TrxB in *Edwardsiella piscicida*[D]. Haikou: Hainan University, 2022 (in Chinese).
- [146] Buján N, Toranzo A E, Magariños B. Draft genome sequence of *Edwardsiella piscicida* strain ACC35.1 isolated from diseased turbot (*Scophthalmus maximus*) in Europe[J]. *Genome Announcements*, 2017, 5(7): e01626-16.
- [147] Baek S W, Hwang S, Kang H Y, *et al.* Draft genome sequence of a fish pathogen, *Edwardsiella piscicida* isolate CK41[J]. *Microbiology Resource Announcements*, 2020, 9(17): e00061-20.
- [148] Tekedar H C, Blom J, Kalindamar S, *et al.* Comparative genomics of the fish pathogens *Edwardsiella ictaluri*: 93-146 and *Edwardsiella piscicida* C07-087[J]. *Microbial Genomics*, 2020, 6(2): e000322.
- [149] Kim N, Lee Y, Tho H D, *et al.* Whole-genome sequences of three *Edwardsiella piscicida* isolates from diseased fish in South Korea[J]. *Microbiology Resource Announcements*, 2022, 11(5): e0009722.
- [150] Byadgi O V, Rahmawaty A, Wang P C, *et al.* Comparative genomics of *Edwardsiella anguillarum* and *Edwardsiella piscicida* isolated in taiwan enables the identification of distinctive features and potential virulence factors using oxford-nanopore MinION® sequencing[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2023, 46(4): 287-297.
- [151] Choi C H, Lee J S, Lee Y C, *et al.* *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells[J]. *BMC Microbiology*, 2008, 8(1): 216.
- [152] Chupakhin E, Krasavin M. Thioredoxin reductase inhibitors: updated patent review (2017-present)[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2021, 31(8): 745-758.
- [153] 刘忠, 王蕊, 王绍祥, 等. 硫氧还蛋白还原酶抑制剂 MF 通过 Trx-ROS 途径诱导 HeLa 细胞凋亡 [C]//广东省生物医学工

- 程学会. 广东省生物医学工程学会成立 30 周年纪念大会暨 2010 广州 (国际) 生物医学工程学术大会论文集. 广州: 广东省生物医学工程学会, 2010: 218.
- Liu Z, Wang R, Wang S X, *et al.* Thioredoxin reductase inhibitor MF induces HeLa cell apoptosis through the Trx-ROS pathway[C]//Guangdong Society of Biomedical Engineering. 30th Anniversary Commemorative Conference of Guangdong Biomedical Engineering Society and 2010 Guangzhou (International) Biomedical Engineering Academic Conference Proceedings. Guangzhou: Guangdong Society of Biomedical Engineering, 2010: 218 (in Chinese).
- [154] He J J, Liu S, Fang Q J, *et al.* The thioredoxin system in *Edwardsiella piscicida* contributes to oxidative stress tolerance, motility, and virulence[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(4): 827.
- [155] Wang B Y, Huang H Q, Li S, *et al.* Thioredoxin H (TrxH) contributes to adversity adaptation and pathogenicity of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Veterinary Research*, 2019, 50(1): 26.
- [156] Du H H, Zhou H Z, Tang P, *et al.* Global discovery of small RNAs in the fish pathogen *Edwardsiella piscicida*: key regulator of adversity and pathogenicity[J]. *Veterinary Research*, 2018, 49(1): 120.
- [157] Hu T J, Chen R, Zhang L Z, *et al.* Balanced role of T3SS and T6SS in contribution to the full virulence of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 93: 871-878.
- [158] Ahmed M A H, Cai J X, Zhang Y X, *et al.* The cross-regulation between two-component system BasS-BasR and ferric uptake regulator Fur in virulence gene expression in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Aquaculture*, 2022, 559: 738405.
- [159] Reichenbach B, Göpel Y, Görke B. Dual control by perfectly overlapping σ^{54} - and σ^{70} -promoters adjusts small RNA GlmY expression to different environmental signals[J]. *Molecular Microbiology*, 2009, 74(5): 1054-1070.
- [160] Ma J B, Ahmed M A H, Shao S, *et al.* The QseE-QseF two-component system: a key mediator of epinephrine-regulated virulence in the marine pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *Microbiological Research*, 2024, 279: 127561.
- [161] Yamaguchi Y, Park J H, Inouye M. MqsR, a crucial regulator for quorum sensing and biofilm formation, is a GCU-specific mRNA interferase in *Escherichia coli*[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(42): 28746-28753.
- [162] Du C M, Zhang W L, Gu H J, *et al.* Type II toxin-antitoxin system, RatAB, contributes to oxidative resistance, biofilm formation and virulence of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Aquaculture Research*, 2022, 53(7): 2575-2585.
- [163] Ma D M, Gu H J, Shi Y J, *et al.* *Edwardsiella piscicida* YefM-YoeB: a type II toxin-antitoxin system that is related to antibiotic resistance, biofilm formation, serum survival, and host infection[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 646299.
- [164] Mao Q Q, Jiang J H, Wu X, *et al.* Coordinate regulation of carbohydrate metabolism and virulence by PtsH in pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2022, 106(5-6): 2063-2077.
- [165] 毛俏俏. 杀鱼爱德华氏菌磷酸烯醇式丙酮酸磷酸转移酶系统调控毒力的机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2022.
- Mao Q Q. Regulation mechanism of *Edwardsiella piscicida* virulence by phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase system[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2022 (in Chinese).
- [166] 高博, 宫春光, 舒艾梅, 等. 杀鱼爱德华氏菌新型抗酸系统 GadBCD 的抗酸作用与致病作用 [J]. *上海海洋大学学报*, 2024, 33(1): 230-241.
- Gao B, Gong C G, Shu A M, *et al.* Acidity resistance and pathogenicity of GadBCD system in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Journal of Shanghai Ocean University*, 2024, 33(1): 230-241 (in Chinese).
- [167] Sun Y C, Li Y, Luo Q, *et al.* LuxS/AI-2 quorum sensing system in *Edwardsiella piscicida* promotes biofilm formation and pathogenicity[J]. *Infection and Immunity*, 2020, 88(5): e00907-19.
- [168] 金梦如, 胡永华, 孙冬梅. 杀鱼爱德华氏菌双组分调控系统研究进展 [J]. *黑龙江八一农垦大学学报*, 2023, 35(5): 78-84,116.
- Jin M R, Hu Y H, Sun D M. Research progress on two-component regulatory system of *Edwardsiella piscicida*[J]. *Journal of Heilongjiang Bayi Agricultural University*, 2023, 35(5): 78-84,116 (in Chinese).
- [169] 张怡. 杀鱼爱德华氏菌响应调节子 EsrB 的结构和代谢调控机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2023.
- Zhang Yi. Structural analyses and metabolomic regulatory roles of response regulator EsrB in *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2023 (in Chinese).
- [170] Guan Y P, Yin K Y, Zhou M, *et al.* EsrB negatively regulates expression of the glutamine synthetase GlnA in the fish patho-

- gen *Edwardsiella piscicida*[J]. FEMS Microbiology Letters, 2018, 365(4): fny007.
- [171] 刘洋. 杀鱼爱德华氏菌中全局调控因子 EsrB 调控毒力因子表达的分子机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2017.
- Liu Y. Molecular mechanism of global regulator EsrB regulating the expression of virulence determinants in *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2017 (in Chinese).
- [172] Sayed M, Ozdemir O, Essa M, et al. Virulence and live vaccine potential of *Edwardsiella piscicida* *phoP* and *phoQ* mutants in catfish against edwardsiellosis[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2021, 44(9): 1463-1474.
- [173] 张欣雅. 杀鱼爱德华氏菌双组分系统 FusKR 关键基因功能初步研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2022.
- Zhang X Y. Preliminary study on the function of FusKR two-component system key genes in *Edwardsiella piscicida*[D]. Tai'an: Shandong Agricultural University, 2022 (in Chinese).
- [174] 霍孝平. 杀鱼爱德华氏菌 *OmpR* 影响抗逆性与致病性的研究 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2022.
- Huo X P. The study on stress resistance and pathogenicity of *ompR* in *Edwardsiella piscicida*[D]. Jiamusi: Jiamusi University, 2022 (in Chinese).
- [175] Tan Y P, Zheng J, Tung S L, et al. Role of type III secretion in *Edwardsiella tarda* virulence[J]. *Microbiology*, 2005, 151(7): 2301-2313.
- [176] Zheng J, Leung K Y. Dissection of a type VI secretion system in *Edwardsiella tarda*[J]. *Molecular Microbiology*, 2007, 66(5): 1192-1206.
- [177] Deng W Y, Marshall N C, Rowland J L, et al. Assembly, structure, function and regulation of type III secretion systems[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15(6): 323-337.
- [178] Costa T R D, Felisberto-Rodrigues C, Meir A, et al. Secretion systems in gram-negative bacteria: structural and mechanistic insights[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, 13(6): 343-359.
- [179] Goehring U M, Schmidt G, Pederson K J, et al. The N-terminal domain of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S is a GTPase-activating protein for rho GTPases[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(51): 36369-36372.
- [180] Kosarewicz A, Königsmaier L, Marlovits T C. The blueprint of the type-3 injectisome[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2012, 367(1592): 1140-1154.
- [181] Thune R L, Fernandez D H, Benoit J L, et al. Signature-tagged mutagenesis of *Edwardsiella ictaluri* identifies virulence-related genes, including a *Salmonella* pathogenicity island 2 class of type III secretion systems[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, 73(24): 7934-7946.
- [182] Lan M Z, Peng X, Xiang M Y, et al. Construction and characterization of a live, attenuated *esrB* mutant of *Edwardsiella tarda* and its potential as a vaccine against the haemorrhagic septicaemia in turbot, *Scophthalmus maximus* (L.) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2007, 23(3): 521-530.
- [183] Galán J E, Lara-Tejero M, Marlovits T C, et al. Bacterial type III secretion systems: specialized nanomachines for protein delivery into target cells[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2014, 68: 415-438.
- [184] Edrees A, Abdelhamed H, Nho S W, et al. An *Edwardsiella piscicida* *esaS* mutant reveals contribution to virulence and vaccine potential[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 143: 104108.
- [185] Zheng J, Li N, Tan Y P, et al. EscC is a chaperone for the *Edwardsiella tarda* type III secretion system putative translocon components EseB and EseD[J]. *Microbiology*, 2007, 153(6): 1953-1962.
- [186] Wang B, Mo Z L, Mao Y X, et al. Investigation of EscA as a chaperone for the *Edwardsiella tarda* type III secretion system putative translocon component EseC[J]. *Microbiology*, 2009, 155(4): 1260-1271.
- [187] Zeng Z X, Liu L Y, Xiao S B, et al. Secreted in a type III secretion system-dependent manner, EsaH and EscE are the cochaperones of the T3SS needle protein EsaG of *Edwardsiella piscicida*[J]. *mBio*, 2022, 13(4): e0125022.
- [188] Liu Y L, He T T, Liu L Y, et al. The *Edwardsiella piscicida* type III translocon protein EseC inhibits biofilm formation by sequestering EseE[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2019, 85(8): e02133-18.
- [189] Zhang Q, He T T, Li D Y, et al. The *Edwardsiella piscicida* type III effector EseJ suppresses expression of type 1 fimbriae, leading to decreased bacterial adherence to host cells[J]. *Infection and Immunity*, 2019, 87(7): e00187-19.
- [190] Cherrak Y, Flaugnatti N, Durand E, et al. Structure and activity of the type VI secretion system[J]. *Microbiology Spectrum*, 2019, 7(4): 1-12.
- [191] Yu K W, Xue P, Fu Y, et al. T6SS mediated stress responses for bacterial environmental survival and host adaptation[J].

- [International Journal of Molecular Sciences](#), 2021, 22(2): 478.
- [192] Qin L, Wang X Q, Gao Y L, *et al.* Roles of EvpP in *Edwardsiella piscicida*-macrophage interactions[J]. [Frontiers in Cellular and Infection Microbiology](#), 2020, 10: 53.
- [193] Xie J H, Zhao Q Y, Huang H Q, *et al.* *Edwardsiella piscicida* HigB: a type II toxin that is essential to oxidative resistance, biofilm formation, serum survival, intracellular propagation, and host infection[J]. [Aquaculture](#), 2021, 535: 736382.
- [194] Dong J G, Gu H J, Huang H Q, *et al.* Small RNA sR158 participates in oxidation stress tolerance and pathogenicity of *Edwardsiella piscicida* by regulating TA system YefM-YoeB[J]. [Aquaculture Research](#), 2023, 2023: 9967821.
- [195] Wei L F, Wu Y Y, Qiao H X, *et al.* YebC controls virulence by activating T3SS gene expression in the pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. [FEMS Microbiology Letters](#), 2018, 365(14): fny137.
- [196] Cui S L, Xiao J F, Wang Q Y, *et al.* H-NS binding to *evpB* and *evpC* and repressing T6SS expression in fish pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. [Archives of Microbiology](#), 2016, 198(7): 653-661.
- [197] Wei L F, Qiao H X, Sit B, *et al.* A bacterial pathogen senses host mannose to coordinate virulence[J]. [iScience](#), 2019, 20: 310-323.
- [198] 乔豪先. 杀鱼爱德华氏菌关键毒力调控因子 *EnrR*、*fabR* 和 *EvrA* 的结构探究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2019.
- Qiao H X. Structure analysis of key virulence regulators *EnrR*, *fabR* and *EvrA* in *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2019 (in Chinese).
- [199] Ahmed M A H, Ma J B, Shao S, *et al.* Regulation mechanism of virulence by environmental acidic stress mediated by *Prc* in *Edwardsiella piscicida*[J]. [Aquaculture](#), 2023, 565: 739092.
- [200] Ye T Q, Mu C M, Chen J K, *et al.* The role of UhpA in regulating the virulence gene expression in *Edwardsiella piscicida*[J]. [Journal of Fish Diseases](#), 2021, 44(5): 585-590.
- [201] Chen J K, Mu C M, Ye T Q, *et al.* The UhpA mutant of *Edwardsiella piscicida* enhanced its motility and the colonization in the intestine of tilapia[J]. [Fish & Shellfish Immunology](#), 2020, 104: 587-591.
- [202] Sun Y C, Chen J K, Liu J Y, *et al.* The role of UhpA in *Edwardsiella piscicida* and the inflammatory cytokine response in tilapia[J]. [Fish & Shellfish Immunology](#), 2020, 101: 192-197.
- [203] Liu J Y, Sun Y C, Huang J J, *et al.* UhpA in *Edwardsiella piscicida* decreases the pathogenicity and the capability of inducing cytokine response in zebrafish[J]. [Aquaculture Reports](#), 2020, 17: 100293.
- [204] 刘金玉. 杀鱼爱德华氏菌 *UhpA* 基因缺失株构建及其生物学特性分析 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2019.
- Liu J Y. Construction and biological characteristics of *UhpA* gene deletion strain of *Edwardsiella piscicida*[D]. Tai'an: Shandong Agricultural University, 2019 (in Chinese).
- [205] Yin K Y, Guan Y P, Ma R Q, *et al.* Critical role for a promoter discriminator in RpoS control of virulence in *Edwardsiella piscicida*[J]. [PLoS Pathogens](#), 2018, 14(8): e1007272.
- [206] Shao S, Zhang Y, Yin K Y, *et al.* FabR senses long-chain unsaturated fatty acids to control virulence in pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. [Molecular Microbiology](#), 2022, 117(4): 737-753.
- [207] 魏立帆. 利用转座子插入突变文库研究杀鱼爱德华氏菌代谢和毒力互作机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2019.
- Wei L F. Investigation of the interaction between metabolism and virulence expression in *Edwardsiella piscicida* with a defined transposon mutant library[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2019 (in Chinese).
- [208] 王隆坤. Orf1B 调控杀鱼爱德华氏菌III型分泌系统蛋白分泌的机理研究 [D]. 大连: 大连海洋大学, 2022.
- Wang L K. Dissection on the mechanism of Orf1B regulating protein secretion of type III secretion system in *Edwardsiella piscicida*[D]. Dalian: Dalian Ocean University, 2022 (in Chinese).
- [209] Wang L K, Sun S S, Zhang S Y, *et al.* Orf1B controls secretion of T3SS proteins and contributes to *Edwardsiella piscicida* adhesion to epithelial cells[J]. [Veterinary Research](#), 2022, 53(1): 40.
- [210] Yin K Y, Peng Y, Ahmed M A H, *et al.* PepA binds to and negatively regulates *esrB* to control virulence in the fish pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. [Microbiological Research](#), 2020, 232: 126349.
- [211] Zhang X Y, Yan M C, Mu C M, *et al.* FucP promotes the pathogenicity of *Edwardsiella piscicida* to infect zebrafish[J]. [Aquaculture Reports](#), 2021, 20: 100665.
- [212] 徐鹏飞. 转录因子 *CorR* 调控爱德华氏菌抵抗铜离子杀伤和III型分泌系统的机制 [D]. 上海: 华东理工大学, 2023.
- Xu P F. Mechanism of the copper ion tolerance and type III secretion system controlled by transcriptional regulator *CorR*

- in *Edwardsiella piscicida*[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2023 (in Chinese).
- [213] Yin K Y, Zhang J, Ma J B, *et al.* MviN mediates the regulation of environmental osmotic pressure on *esrB* to control the virulence in the marine fish pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *Microbiological Research*, 2020, 239: 126528.
- [214] Shao S, Li C L, Zhao L Y, *et al.* Interplay between ferric uptake regulator Fur and horizontally acquired virulence regulator *EsrB* coordinates virulence gene expression in *Edwardsiella piscicida*[J]. *Microbiological Research*, 2021, 253: 126892.
- [215] Niu M M, Sui Z H, Jiang G Q, *et al.* The mutation of the DNA-binding domain of fur protein enhances the pathogenicity of *Edwardsiella piscicida* via inducing overpowering pyroptosis[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(1): 11.
- [216] Leung K Y, Wang Q Y, Yang Z Y, *et al.* *Edwardsiella piscicida*: a versatile emerging pathogen of fish[J]. *Virulence*, 2019, 10(1): 555-567.
- [217] Chakraborty S, Sivaraman J, Leung K Y, *et al.* Two-component PhoB-PhoR regulatory system and ferric uptake regulator sense phosphate and iron to control virulence genes in type III and VI secretion systems of *Edwardsiella tarda*[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(45): 39417-39430.
- [218] 董心语. 利用 16S 扩增子测序探究杀鱼爱德华氏菌减毒活疫苗株对大菱鲆肠道微生物的影响 [D]. 上海: 华东理工大学, 2023.
- Tong X Y. Effects of *Edwardsiella* live attenuated vaccine on the turbot gut microbiome based on 16S rRNA amplicon sequencing[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2023 (in Chinese).
- [219] Wei L F, Qiao H X, Liu B, *et al.* MarTrack: a versatile toolbox of *mariner* transposon derivatives used for functional genetic analysis of bacterial genomes[J]. *Microbiological Research*, 2019, 228: 126306.
- [220] 孙永灿. 杀鱼爱德华氏菌 *fucR* 基因缺失株构建及其生物学特性分析 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2021.
- Sun Y C. Construction and biological characteristics analysis of *fucR* gene deletion strain of *Edwardsiella piscicida*[D]. Tai'an: Shandong Agricultural University, 2021 (in Chinese).
- [221] Munang'andu H M, Evensen Ø. Correlates of protective immunity for fish vaccines[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 85: 132-140.
- [222] Frey J. Biological safety concepts of genetically modified live bacterial vaccines[J]. *Vaccine*, 2007, 25(30): 5598-5605.
- [223] Lee E G, Kwak J S, Kim K H. CRISPR/Cas9-mediated generation of auxotrophic *Edwardsiella piscicida* mutants and immunization in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*)[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2022, 122: 98-105.
- [224] Li J, Tang L, Wang P M, *et al.* Identification and application of T3SS translocation signal in *Edwardsiella piscicida* attenuated carrier as a bivalent vaccine[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2021, 44(5): 513-520.
- [225] Sayed M, Griffin M, Ware C, *et al.* Evaluation of *Edwardsiella piscicida basS* and *basR* mutants as vaccine candidates in catfish against edwardsiellosis[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2022, 45(12): 1817-1829.
- [226] López-Porras A, Griffin M J, Ware C, *et al.* Cross-protective efficacy of a live-attenuated *Edwardsiella ictaluri* vaccine against heterologous *Edwardsiella piscicida* isolates in channel and channel × blue catfish hybrids[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2022, 45(7): 1001-1010.
- [227] Edrees A, Abdelhamed H, Nho S W, *et al.* Construction and evaluation of type III secretion system mutants of the catfish pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *Journal of Fish Diseases*, 2018, 41(5): 805-816.
- [228] Swain B, Powell C T, Curtiss III R. Construction and evaluation of recombinant attenuated *Edwardsiella piscicida* vaccine (RAEV) vector system encoding *Ichthyophthirius multifiliis* (Ich) antigen IAG52B[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 12: 802760.
- [229] Swain B, Powell C T, Curtiss III R. Pathogenicity and immunogenicity of *Edwardsiella piscicida* ferric uptake regulator (*fur*) mutations in zebrafish[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2020, 107: 497-510.
- [230] Swain B, Campodonico V A, Curtiss III R. Recombinant attenuated *Edwardsiella piscicida* vaccine displaying regulated lysis to confer biological containment and protect catfish against edwardsiellosis[J]. *Vaccines*, 2023, 11(9): 1470.
- [231] Gao Y, Wang Q Y, Liu Y K, *et al.* Epidemiology of turbot bacterial diseases in China between october 2016 and december 2019[J]. *Frontiers in Marine Science*, 2023, 10: 1145083.
- [232] 毛灿, 苏友禄, 李勇, 等. 花鲈源杀鱼爱德华氏菌耐药谱及毒力相关性分析 [J]. *中国水产科学*, 2020, 27(7): 846-857.
- Mao C, Su Y L, Li Y, *et al.* Analysis of the relationship between antibiotic resistance and virulence of *Edwardsiella piscicida* strains isolated from *Lateolabrax maculatus*[J].

- Journal of Fishery Sciences of China, 2020, 27(7): 846-857 (in Chinese).
- [233] Pandiyan P, Balaraman D, Thirunavukkarasu R, *et al.* Probiotics in aquaculture[J]. *Drug Invention Today*, 2013, 5(1): 55-59.
- [234] Etyemez M, Balcazar J L. Isolation and characterization of bacteria with antibacterial properties from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *Research in Veterinary Science*, 2016, 105: 62-64.
- [235] Huang W H, Qu L Y, Gao P, *et al.* Bioassay and whole-genome analysis of *Bacillus velezensis* FIO1408, a biocontrol agent against pathogenic bacteria in aquaculture[J]. *Current Microbiology*, 2023, 80(11): 354.
- [236] Fujii T, Yoshikawa M, Kondo N, *et al.* Synbiotic administration in Japanese eels with prebiotic 1-kestose and probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* FM8 improved feed efficiency and significantly reduced the levels of *Edwardsiella*[J]. *Fisheries Science*, 2024, 90(1): 115-122.
- [237] Ren X M, Wu B B, Zhao F, *et al.* Antagonistic activity and protective effect of a *Bacillus subtilis* isolate against fish pathogen *Edwardsiella piscicida*[J]. *Fisheries Science*, 2019, 85(6): 1011-1018.
- [238] Shi Y Y, Cao X Y, Ye Z D, *et al.* Role of dietary *Schizochytrium* sp. in improving disease resistance of zebrafish through metabolic and microbial analysis[J]. *Aquaculture*, 2021, 539: 736631.
- [239] Wasana W P, Senevirathne A, Nikapitiya C, *et al.* A novel *Pseudoalteromonas xiamenensis* marine isolate as a potential probiotic: anti-inflammatory and innate immune modulatory effects against thermal and pathogenic stresses[J]. *Marine Drugs*, 2021, 19(12): 707.
- [240] 周疆, 郑凯妮, 朱斐. 中草药在水产动物免疫上的应用 [J]. *浙江农林大学学报*, 2019, 36(2): 406-414.
- Zhou J, Zheng K N, Zhu F. A review on application of Chinese herbal medicine additives in immunization of aquatic animals[J]. *Journal of Zhejiang A & F University*, 2019, 36(2): 406-414 (in Chinese).
- [241] 胡建美, 王宝屯, 冯娟, 等. 60 种中草药及其复方对杀鱼爱德华氏菌的体外抑菌效果 [J]. *甘肃农业大学学报*, 2022, 57(2): 27-35.
- Hu J M, Wang B T, Feng J, *et al.* *In vitro* bacteriostatic effect of 60 Chinese herbal medicines and their compounds on *Edwardsiella piscicida*[J]. *Journal of Gansu Agricultural University*, 2022, 57(2): 27-35 (in Chinese).
- [242] 区庆淦. 抗杀鱼爱德华氏菌中草药的筛选及对大口黑鲈免疫力的作用 [D]. 佛山: 佛山科学技术学院, 2022.
- Ou Q G. Screening of Chinese herbal medicine against *Edwardsiella piscicida* and its effect on immunity of *Microporus salmoides*[D]. Foshan: Foshan University, 2022 (in Chinese).
- [243] 胡建美, 马壮, 王宝屯, 等. 短期投喂石榴皮水提取物对花鲈防控杀鱼爱德华氏菌感染的作用 [J]. *大连海洋大学学报*, 2023, 38(3): 397-405.
- Hu J M, Ma Z, Wang B T, *et al.* Effects of short-term feeding with water extract of pomegranate peel on *Edwardsiella piscicida* infection prevention and control in sea bass (*Lateolabrax maculatus*)[J]. *Journal of Dalian Ocean University*, 2023, 38(3): 397-405 (in Chinese).

Research progress on *Edwardsiella piscicida* from fish

LIN Changyi¹, JIANG Biao¹, ZHANG Yuming², SU Youlu^{1*}

1. Guangdong Water Environment and Aquatic Products Safety Engineering Technology Research Center, Guangzhou Key Laboratory of Aquatic Diseases and Waterfowl Breeding, Zhongai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510225, China;
2. Agro-tech Extension Center of Guangdong Province, Guangzhou 510145, China

Abstract: *Edwardsiella piscicida* is widely found in the aquatic environment. It infects various economic fish and causes high mortality diseases, seriously threatening the aquaculture industry. The pathogenic mechanism of this pathogen is complex, involving various virulence factors and regulatory systems. The problem of drug resistance of *E. piscicida* is prominent, and prevention and control are facing particular challenges. Vaccines and antibiotics are the main means of prevention and control, but there are limitations. Probiotics and Chinese herbal medicines, as green prevention and control methods for aquaculture, show the potential to inhibit bacteria and enhance immunity. In the future, it is necessary to study the pathogenic mechanism of the bacteria further and develop new vaccines and prevention and control technologies to deal with the harm of *E. piscicida*. In this paper, the biological characteristics, pathogenicity and epidemic characteristics, pathogenic mechanism, virulence factors, virulence-related regulatory systems and prevention and control techniques of *E. piscicida* were comprehensively summarized, which provided reference materials for dealing with the harm of *E. piscicida* to aquaculture.

Key words: *Edwardsiella piscicida*; biological characteristics; pathogenic mechanism; virulence; prevention and control technology

Corresponding author: SU Youlu. E-mail: youlusu@zhku.edu.cn

Funding projects: Research on Breeding Technology of Candidate Species for Guangdong Modern Marine Ranching (2024-MRB-00-001)