

鞭毛介导的空肠弯曲菌氧应激机制研究进展

张颖¹, 李晓飞², 任方哲², 焦新安³, 黄金林^{*1,3}

1 扬州大学 江苏省人兽共患病学重点实验室, 江苏 扬州 225009

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

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

张颖, 李晓飞, 任方哲, 焦新安, 黄金林. 鞭毛介导的空肠弯曲菌氧应激机制研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(5): 1846-1852

Zhang Ying, Li Xiaofei, Ren Fangzhe, Jiao Xin'an, Huang Jinlin. Research progress on the mechanism of flagellum-mediated oxidative stress response of *Campylobacter jejuni*[J]. Microbiology China, 2022, 49(5): 1846-1852

摘要: 空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)是世界范围流行的食源性人兽共患病原菌, 是革兰氏阴性微需氧菌。其对氧气、温度、pH 和胆汁酸盐等环境条件极其敏感, 在环境传播和宿主定殖过程中会遭受许多不利条件, 包括致命的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 因此, 抵抗活性氧自由基是空肠弯曲菌进化的一种重要策略。空肠弯曲菌为抵抗氧应激进化出了多种响应机制, 其中, 鞭毛及其介导的运动力也参与氧应激。本文对国内外有关空肠弯曲菌氧应激研究进展及鞭毛介导的氧应激机制进行综合阐述, 以期为进一步完善空肠弯曲菌氧应激调控系统奠定基础, 并为弯曲菌源头防控提供思路。

关键词: 空肠弯曲菌; 氧应激机制; 鞭毛

Research progress on the mechanism of flagellum-mediated oxidative stress response of *Campylobacter jejuni*

ZHANG Ying¹, LI Xiaofei², REN Fangzhe², JIAO Xin'an³, HUANG Jinlin^{*1,3}

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

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

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

Abstract: *Campylobacter jejuni*, a worldwide prevalent food-borne zoonotic pathogen, is a Gram-negative microaerophilic bacterium. It is extremely sensitive to environmental conditions such as oxygen, temperature, pH, and bile salts, and suffers from adverse conditions including lethal reactive

*Corresponding author: E-mail: sjxyhjl@163.com

Received: 2021-07-08; Accepted: 2021-09-08; Published online: 2022-03-08

oxygen species (ROS) during the spread and colonization. Therefore, the response to ROS is an important strategy for *C. jejuni*. *C. jejuni* has evolved a variety of mechanisms to resist oxidative stress, which involve flagella and flagellum-mediated motility. Therefore, we comprehensively expounded the research progress on the mechanisms of *C. jejuni* in response to oxidative stress, especially that mediated by flagella, aiming to lay a foundation for further improving the regulation system of *Campylobacter jejuni* in response to oxidative stress and provide information for the prevention and control of *Campylobacter* at the source.

Keywords: *Campylobacter jejuni*; mechanism of oxidative stress response; flagellum

空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)是世界范围内重要的食源性人兽共患病原菌,近年来全球感染率呈上升趋势,目前已导致9600万余人感染,被认为是过去10年欧洲最常见的人兽共患病原菌^[1]。空肠弯曲菌在自然界中广泛分布,动物、水、食物和牛奶等是其主要的传播途径^[2],通常引发人类胃肠道疾病,临床症状表现为腹泻、头痛和发热等^[3]。此外,空肠弯曲菌感染是导致格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)的最重要诱因^[4],为人类健康和世界经济带来了沉重负担^[5]。

空肠弯曲菌作为微需氧病原菌,生长条件和营养需求非常苛刻^[6]。最适生长温度为42℃或37℃且需要在微需氧环境(5% O₂、10% CO₂、85% N₂)下生长^[7]。空肠弯曲菌对环境中的氧极其敏感,但该菌在外界环境及宿主定殖过程中会遇到高度变化的氧气浓度^[8]。因此,氧应激是该菌在传播过程中无法避免且最为致命的环境胁迫^[9]。为了应对氧应激,空肠弯曲菌进化出了多种氧应激响应机制^[10],包括:(1)空肠弯曲菌中的一系列酶被激活以应对氧应激,如过氧化氢酶、过氧化物酶及超氧化物歧化酶等,这些酶有助于细菌缓解氧化损伤。(2)铁作为生物体必需的营养素,在氧应激过程中发挥作用。富铁条件下,空肠弯曲菌膜蛋白的表达增加,生物膜形成能力增强,以此来抵抗氧

应激^[11]。(3)细菌可通过外排泵维持细菌体内化合物的平衡,进而消除体内的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)^[12]。(4)紧急修复系统是由DNA损伤触发的一种应急措施,细菌遭受氧化损伤时,该系统将发挥损伤修复功能以提高细菌存活率^[10]。(5)群体感应系统(quorum sensing, QS)是一种细菌通信网络,其允许细胞通过信号分子根据利于细胞形成的环境来修改运动行为^[10]。该过程影响菌群的毒力产生、运动性、趋化性、生物膜形成和细菌分泌系统(T3SS/T6SS)等相关基因的表达,有助于细菌生长和适应环境^[13]。(6)许多生物学途径和功能在抵抗氧应激过程中发挥作用,如鞭毛及介导的运动力、生物膜形成和能量代谢等途径。

本文主要针对生物学功能相关基因氧应激调节机制进行阐述。其中,鞭毛作为细菌的运动器官,其介导的运动力能够使细菌更好地适应环境,在氧应激抵抗过程中发挥作用。近年来,鞭毛参与的氧应激调节机制也成为研究热点。了解空肠弯曲菌氧应激调节机制是阐明该菌致病机理的关键,因此本文对近年来国内外空肠弯曲菌氧应激研究进展及鞭毛介导的氧应激机制进行综合阐述,以期进一步了解空肠弯曲菌氧应激调控网络,为弯曲菌的源头防控奠定基础。

1 空肠弯曲菌的氧应激

1.1 氧应激反应

氧应激(oxidative stress)是指机体在有氧刺激条件下,通过分子氧的逐步单电子还原产生 ROS,而对体内造成严重损伤的生理反应^[14]。ROS 是与氧发生有机化学反应的物质,包括过氧化氢(H_2O_2)、超氧化物(O_2^-)和羟基自由基($HO\cdot$)。当 ROS 产生和消除机制不平衡时,细胞便会受到氧应激。

空肠弯曲菌的生长依赖于氧依赖性核糖核苷酸还原酶,因此其生长环境需要低水平的分子氧^[15]。细菌具有氧化还原酶,该氧化还原酶以氧分子作为电子载体介导氧化磷酸化,氧分子的利用不可避免地会产生 ROS^[16]。尽管细菌本身能够维持 ROS 稳态,但氧浓度的变化会影响活性氧自由基的生成速率,从而导致氧应激^[17]。

1.2 氧应激对空肠弯曲菌的危害

氧应激会对空肠弯曲菌中的生物大分子(细胞膜、DNA 和蛋白质)造成严重损伤。在氧应激条件下,细菌细胞膜上的不饱和脂肪酸受到活性氧的直接攻击,导致细胞膜结构、化学性质和功能发生改变^[18];核苷酸中碱基和糖的结合部位也将受到活性基团的攻击,造成 DNA 骨架断裂,同时,外来碱基和糖基的大量引入将阻止细菌有效进行 DNA 的复制^[19];此外,活性基团将其氨基酸侧链残基氧化产生硫醇基和羰基,导致蛋白质结构和性质的改变^[20]。因此,在有氧环境中,即使氧气浓度很低,如果不进行解毒和修复损伤,将会损害空肠弯曲菌生物大分子并导致细菌死亡。

2 空肠弯曲菌氧应激机制

细菌缓解氧应激损伤的调节机制多样。在大肠杆菌中,OxyR 和 SoxR 蛋白是典型的多效

性氧化还原蛋白,2 种蛋白质在氧应激下于细胞中被瞬时激活,并诱导细菌氧应激防御基因的转录表达,从而防止氧化损伤^[21];在枯草芽孢杆菌中, H_2O_2 的存在激活 OhrR,进而调节有机氢过氧化物还原酶(OhrA)的表达,提高细菌的耐氧性^[22];在分枝杆菌物种中,通过激活 MosR 与 OxyS 的表达来缓解氧应激^[23]。

空肠弯曲菌具有独特的氧应激机制。Hendrixson 等^[24]报道,空肠弯曲菌中具有硫醇过氧化物酶 AhpC、超氧化物歧化酶 SodB 和过氧化氢酶 KatA 在氧应激中发挥作用,而其他细菌通常含有这些氧应激基因的冗余类型。其中,AhpC 赋予细菌多种氧应激抵抗能力,包括过氧化氢、有机过氧化物和脂质过氧化物等引起的压力;SodB 是负责解毒超氧化物的主要酶;KatA 是空肠弯曲菌中唯一的过氧化氢酶^[24]。Chen 等^[25]通过敲除突变体的研究表明,KatA 将 H_2O_2 分解为 H_2O 和 O_2 ,在氧应激机制中起着重要的作用。

空肠弯曲菌的氧应激调节机制也是独具特色的,其缺乏在其他革兰氏阴性食源性病原体中高度保守的 OxyR 和 SoxRS 这 2 个典型的调节子^[26],主要是由过氧化物感应调节剂 PerR 来调节氧应激相关基因的表达,与其他革兰氏阴性病原体中典型的 OxyR 功能具有相似性但无同源性^[7]。PerR 以铁依赖性方式抑制 KatA 和 AhpC 的转录,但在有氧条件下,PerR 释放其调节金属和切换到的构象不能结合 DNA^[27],所以产生自身抑制作用从而缓解氧应激。

铁作为大多数生物体的必需营养素,在氧应激调节机制中发挥重要作用。铁通过芬顿反应刺激 ROS 的生成,参与氧应激调控机制。在富铁条件下 PerR 的转录水平受到抑制,从而导致 AhpC、KatA 和 SodB 表达水平增加^[28];CosR 的转录水平也因此增加,进而提高了 AhpC 和

KatA 的表达水平^[29], 从而缓解氧应激损伤。另一方面, 空肠弯曲菌的多种生物学过程也受铁的影响, 例如基因表达调节(Fur 调节子)和蛋白质糖基化等^[30]。Flemming 等^[31]研究表明, 铁参与空肠弯曲菌生物膜的形成过程, 并且铁的存在增加了空肠弯曲菌活性氧的水平 and 生物膜中胞外聚合物的产生, 有助于细菌通过促进生物膜的形成来减少细菌暴露于氧应激条件下的损伤。所有空肠弯曲菌均含有铁吸收调节剂(Fur), 其是一种铁响应调节剂, 控制编码铁吸收系统基因的表达, 进而直接调节 KatA 的表达^[32]。

空肠弯曲菌氧应激相关调节因子复杂多样。OmpR 型氧应激调节剂 CosR 负责氧应激反应蛋白 SodB、Dps、Rrc 和 LuxS 等的负调节, 以及 AhpC 和 KatA 的正调节表达^[33]。Park 等^[29]的实验结果表明, CosR 可直接与 PerR 启动子结合, 正调控 PerR 的转录(图 1)。Gundogdu

等^[26]研究发现, MarR 型转录调节因子 RrpA 和 RrpB 在调节空肠弯曲菌氧应激方面也发挥重要作用, 具体而言是其对过氧化氢应激反应和 KatA 基因表达的调节, 其通过与 KatA 上游启动子结合而直接影响基因表达。此外, 仍有许多其他氧应激相关的调控因子被报道, 包括琥珀酸脱氢酶 Fe-S 蛋白(SdhB)、CsrA、CprRS、RacRS、HspR、SpoT 和 RpoN 等^[34-36]。

3 鞭毛在空肠弯曲菌氧应激机制中的作用

Wysock 等报道, 在空肠弯曲菌致病过程中, 鞭毛及其介导的运动是重要的毒力因素之一^[37]。在细菌致病感染发生过程中, 鞭毛及其介导的运动不仅协助细菌穿透肠黏液、侵入肠道上皮细胞, 还使其更好地适应多变的肠

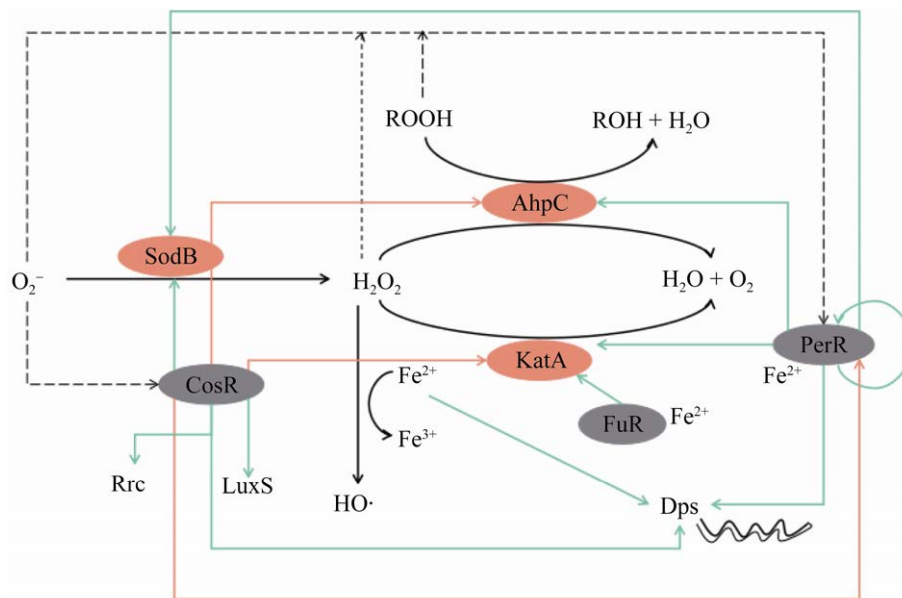


图 1 空肠弯曲菌氧应激机制大体示意图 红色实线: 正调节; 绿色实线: 负调节; 黑色虚线: ROS 的转录或翻译下调调控

Figure 1 Schematic diagram of oxygen stress mechanism of *Campylobacter jejuni*. Solid red lines: Positive regulation; Solid green lines: Negative regulation; Black dotted line: Down-regulation of transcription or translation of ROS.

道环境,从而使人 and 动物患病^[38]。空肠弯曲菌鞭毛缺失将导致其宿主定殖能力相对减弱、感染能力降低^[39]。

Flint 等在研究中筛选确定了 20 个有助于抵抗氧应激的基因,这些基因涉及鞭毛生物发生、能量代谢、阳离子转运和一般细菌生理学等生物学过程^[40]。其中,最大的单一功能类别是参与鞭毛生物发生的相关基因。Hartley-Tassell 等^[39]研究表明,空肠弯曲菌暴露于 H₂O₂ 表现出超鞭毛表型和高运动行为。其中,鞭毛组装基因(*flhB*、*flgD*、*flgI*、*flgK*、*flgL*、*flgH* 和 *flgP*)、鞭毛糖基化修饰基因(*pseB* 和 *flgP*)及鞭毛调节基因(*flgR*)等突变体导致运动性降低,表现出对氧化剂敏感表型,并且回补株对氧化剂的敏感性得到恢复^[40]。

鞭毛马达利用内部细胞膜的质子势来产生旋转转矩而应对氧应激。Imlay^[41]研究发现,鞭毛突变体表现出受干扰的质子电势,进而可能扰乱电子传递链(electron transport chain, ETC)的活性。ETC 是内源性 ROS 产生的主要来源,因此受到干扰的 ETC 通过电子泄漏导致 ROS 增加,从而导致鞭毛突变体在氧应激条件下的超敏感表型^[40]。ETC 复合物 I 和复合物 III 的电子泄漏将会导致超氧化物的产生,质子或电子流的中断也可能导致在 ETC 复合物 IV (细胞色素 c 氧化酶)处产生有害的氧中间体和自由基,使鞭毛突变体更容易受到氧应激胁迫,从而导致其在有氧条件下的超敏感表型^[40]。

鞭毛对生物膜形成的影响也有利于细菌应对氧应激。鞭毛基因的表达促进空肠弯曲菌生物膜的形成,反之,参与鞭毛生物发生的基因在生物膜形成过程中也受到调节^[42]。空肠弯曲菌虽然是微需氧病原菌,但相比微需氧环境,其在有氧环境下形成生物膜的能力更强,因此细菌通过在氧应激条件下促进生物膜的形成,

应对环境压力而得以生存^[43]。

4 展望

空肠弯曲菌的生长条件和营养需求苛刻,却能克服多种环境压力而得以生存和传播,在环境中无处不在。空肠弯曲菌的氧应激机制包含多种调控途径,具体的作用机制有待进一步研究。所以阐明空肠弯曲菌的氧应激机制、研究相关基因的调控通路尤为重要。

目前,研究基因的主要功能和调控通路已通过改进的实验技术获得了极大的便利。通过构建相关基因缺失株,观察其在氧应激条件下生物学表型的影响,比较基因表达差异,进一步分析其所在通路上下游基因的表达情况,进而探究各类调控因子对氧应激相关基因的调控机制;还可以通过代谢组学、转录组学和蛋白质组学等研究,挖掘多种全局调控基因的作用方法,进而阐明其调节机制。此外,氧应激相关基因在空肠弯曲菌宿主定殖和发病机理等方面也发挥重要作用,氧应激防御和调节机制的进一步表征将揭示该微需氧病原菌在压力条件下如何生存,并在食品安全中造成严重问题。因此,空肠弯曲菌氧应激发生机制值得深入研究。

REFERENCES

- [1] Kim SH, Chelliah R, Ramakrishnan SR, Perumal AS, Bang WS, Rubab M, Daliri EBM, Barathikannan K, Elahi F, Park E, et al. Review on stress tolerance in *Campylobacter jejuni*[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 596570
- [2] Cohen EJ, Nakane D, Kabata Y, Hendrixson DR, Nishizaka T, Beeby M. *Campylobacter jejuni* motility integrates specialized cell shape, flagellar filament, and motor, to coordinate action of its opposed flagella[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(7): e1008620
- [3] Islam Z, Sarker SK, Jahan I, Farzana KS, Ahmed D, Faruque ASG, Guerry P, Poly F, Heikema AP, Endtz HP. Capsular genotype and lipooligosaccharide locus class distribution in *Campylobacter jejuni* from young

- children with diarrhea and asymptomatic carriers in Bangladesh[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2018, 37(4): 723-728
- [4] Ueno T, Kon T, Kurihara AI, Tomiyama M. Unilateral oculomotor nerve palsy following *Campylobacter* infection: a mild form of miller fisher syndrome without ataxia[J]. *Internal Medicine: Tokyo, Japan*, 2017, 56(21): 2929-2932
- [5] Liu YH, Yamazaki W, Huang YT, Liao CH, Sheng WH, Hsueh PR. Clinical and microbiological characteristics of patients with bacteremia caused by *Campylobacter* species with an emphasis on the sub species of *C. fetus*[J]. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2019, 52(1): 122-131
- [6] Guérin A, Sulaeman S, Coquet L, Ménard A, Barloy-Hubler F, Dé E, Tresse O. Membrane proteome complexome of *Campylobacter jejuni* using 2-D blue native/SDS-PAGE combined to bioinformatics analysis[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 530906
- [7] Kim JC, Oh E, Kim J, Jeon B. Regulation of oxidative stress resistance in *Campylobacter jejuni*, a microaerophilic foodborne pathogen[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 751
- [8] Frirdich E, Biboy J, Pryjma M, Lee J, Huynh S, Parker CT, Girardin SE, Vollmer W, Gaynor EC. The *Campylobacter jejuni* helical to coccoid transition involves changes to peptidoglycan and the ability to elicit an immune response[J]. *Molecular Microbiology*, 2019, 112(1): 280-301
- [9] Lanzl MI, Zwietering MH, Hazeleger WC, Abee T, Den Besten HMW. Variability in lag-duration of *Campylobacter* spp. during enrichment after cold and oxidative stress and its impact on growth kinetics and reliable detection[J]. *Food Research International*, 2020, 134: 109253
- [10] Trastoy R, Manso T, Fernández-García L, Blasco L, Ambroa A, Pérez Del Molino ML, Bou G, García-Contreras R, Wood TK, Tomás M. Mechanisms of bacterial tolerance and persistence in the gastrointestinal and respiratory environments[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2018. DOI: 10.1128/CMR.00023-18
- [11] Chandrangsu P, Rensing C, Helmann JD. Metal homeostasis and resistance in bacteria[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15(6): 338-350
- [12] Blanco P, Hernando-Amado S, Reales-Calderon JA, Corona F, Lira F, Alcalde-Rico M, Bernardini A, Sanchez MB, Martinez JL. Bacterial multidrug efflux pumps: much more than antibiotic resistance determinants[J]. *Microorganisms*, 2016, 4(1): 14
- [13] Ali L, Goraya MU, Arafat Y, Ajmal M, Chen JL, Yu DJ. Molecular mechanism of quorum-sensing in *Enterococcus faecalis*: its role in virulence and therapeutic approaches[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(5): 960
- [14] Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. *Current Biology*, 2014, 24(10): R453-R462
- [15] Geng YY, Liu GH, Liu LB, Deng QE, Zhao LW, Sun XX, Wang JF, Zhao BH, Wang JC. Real-time recombinase polymerase amplification assay for the rapid and sensitive detection of *Campylobacter jejuni* in food samples[J]. *Journal of Microbiological Methods*, 2019, 157: 31-36
- [16] Melo RT, Graziotin AL, Júnior Jr, Prado RR, Mendonça EP, Monteiro GP, Peres PABM, Rossi DA. Evolution of *Campylobacter jejuni* of poultry origin in Brazil[J]. *Food Microbiology*, 2019, 82: 489-496
- [17] Annuk H, Shchepetova J, Kullisaar T, Songisepp E, Zilmer M, Mikelsaar M. Characterization of intestinal lactobacilli as putative probiotic candidates[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2003, 94(3): 403-412
- [18] Oliver JD. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2010, 34(4): 415-425
- [19] Becker J, Craig EA. Heat-shock proteins as molecular chaperones[J]. *European Journal of Biochemistry*, 1994, 219(1/2): 11-23
- [20] Beales N. Adaptation of microorganisms to cold temperatures, weak acid preservatives, low pH, and osmotic stress: a review[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2004, 3(1): 1-20
- [21] Choi HJ, Kim SJ, Mukhopadhyay P, Cho S, Woo JR, Storz G, Ryu SE. Structural basis of the redox switch in the OxyR transcription factor[J]. *Cell*, 2001, 105(1): 103-113
- [22] Fuangthong M, Atichartpongkul S, Mongkolsuk S, Helmann JD. OhrR is a repressor of *ohrA*, a key organic hydroperoxide resistance determinant in *Bacillus subtilis*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2001, 183(14): 4134-4141
- [23] Brugarolas P, Movahedzadeh F, Wang YH, Zhang N, Bartek IL, Gao Y, Voskuil MI, Franzblau SG, He C. The oxidation-sensing regulator (MosR) is a new redox-dependent transcription factor in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(45): 37703-37712

- [24] Hendrixson DR, Akerley BJ, DiRita VJ. Transposon mutagenesis of *Campylobacter jejuni* identifies a bipartite energy taxis system required for motility[J]. *Molecular Microbiology*, 2001, 40(1): 214-224
- [25] Chen Z, Jiang XP. Microbiological safety of chicken litter or chicken litter-based organic fertilizers: a review[J]. *Agriculture*, 2014, 4(1): 1-29
- [26] Gundogdu O, Da Silva DT, Mohammad B, Elmi A, Mills DC, Wren BW, Dorrell N. The *Campylobacter jejuni* MarR-like transcriptional regulators RrpA and RrpB both influence bacterial responses to oxidative and aerobic stresses[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 724
- [27] Gundogdu O, Mills DC, Elmi A, Martin MJ, Wren BW, Dorrell N. The *Campylobacter jejuni* transcriptional regulator Cj1556 plays a role in the oxidative and aerobic stress response and is important for bacterial survival *in vivo*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193(16): 4238-4249
- [28] Palyada K, Sun YQ, Flint A, Butcher J, Naikare H, Stintzi A. Characterization of the oxidative stress stimulon and PerR regulon of *Campylobacter jejuni*[J]. *BMC Genomics*, 2009, 10: 481
- [29] Park M, Hwang S, Ryu S, Jeon B. CosR regulation of perR transcription for the control of oxidative stress defense in *Campylobacter jejuni*[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(6): 1281
- [30] Oh E, Andrews KJ, Jeon B. Enhanced biofilm formation by ferrous and ferric iron through oxidative stress in *Campylobacter jejuni*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 1204
- [31] Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14(9): 563-575
- [32] Bae J, Oh E, Jeon B. Enhanced transmission of antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* biofilms by natural transformation[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(12): 7573-7575
- [33] Hwang S, Kim M, Ryu S, Jeon B. Regulation of oxidative stress response by CosR, an essential response regulator in *Campylobacter jejuni*[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22300
- [34] Fields JA, Thompson SA. *Campylobacter jejuni* CsrA mediates oxidative stress responses, biofilm formation, and host cell invasion[J]. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(9): 3411-3416
- [35] Guccione EJ, Kendall JJ, Hitchcock A, Garg N, White MA, Mulholland F, Poole RK, Kelly DJ. Transcriptome and proteome dynamics in chemostat culture reveal how *Campylobacter jejuni* modulates metabolism, stress responses and virulence factors upon changes in oxygen availability[J]. *Environmental Microbiology*, 2017, 19(10): 4326-4348
- [36] Svensson SL, Davis LM, MacKichan JK, Allan BJ, Pajaniappan M, Thompson SA, Gaynor EC. The CprS sensor kinase of the zoonotic pathogen *Campylobacter jejuni* influences biofilm formation and is required for optimal chick colonization[J]. *Molecular Microbiology*, 2009, 71(1): 253-272
- [37] Wysok B, Wojtacka J. Detection of virulence genes determining the ability to adhere and invade in *Campylobacter* spp. from cattle and swine in Poland[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2018, 115: 257-263
- [38] 任方哲, 王楠, 商宇伟, 焦新安, 黄金林. 空肠弯曲菌鞭毛研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2013, 29(8): 812-816
- Ren FZ, Wang N, Shang YW, Jiao XN, Huang JL. Research progress on flagella of *Campylobacter jejuni*[J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2013, 29(8): 812-816 (in Chinese)
- [39] Hartley-Tassell LE, Shewell LK, Day CJ, Wilson JC, Sandhu R, Ketley JM, Korolik V. Identification and characterization of the aspartate chemosensory receptor of *Campylobacter jejuni*[J]. *Molecular Microbiology*, 2010, 75(3): 710-730
- [40] Flint A, Sun YQ, Butcher J, Stahl M, Huang HS, Stintzi A. Phenotypic screening of a targeted mutant library reveals *Campylobacter jejuni* defenses against oxidative stress[J]. *Infection and Immunity*, 2014, 82(6): 2266-2275
- [41] Imlay JA. Cellular defenses against superoxide and hydrogen peroxide[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2008, 77: 755-776
- [42] 张明, 黄金林, 焦新安. 空肠弯曲菌生物膜研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2011, 27(10): 933-934, 939
- Zhang M, Huang JL, Jiao XN. Research progress of *Campylobacter jejuni* biofilm[J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2011, 27(10): 933-934, 939 (in Chinese)
- [43] Mouftah SF, Cobo-Díaz JF, Álvarez-Ordóñez A, Mousa A, Calland JK, Pascoe B, Sheppard SK, Elhadidy M. Stress resistance associated with multi-host transmission and enhanced biofilm formation at 42 °C among hyper-aerotolerant generalist *Campylobacter jejuni*[J]. *Food Microbiology*, 2021, 95: 103706