

DOI:10.13350/j.cjpb.221222

• 综述 •

铜绿假单胞菌环二鸟苷酸代谢及其调控生物膜形成研究进展*

赵文瑾, 尚道涵, 谢来工, 沈锡辉, 张磊**

(西北农林科技大学生命科学学院, 陕西杨凌 712100)

【摘要】 铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)是临床中常见的一种条件致病菌,其感染人体后可形成致密的生物膜。生物膜使铜绿假单胞菌具有较强的抗逆性,包括抵御宿主吞噬细胞的吞噬,抵抗宿主的免疫功能,产生耐药性等。铜绿假单胞菌生物膜的形成主要受第二信使分子环二鸟苷酸(c-di-GMP)的调控。铜绿假单胞菌通过控制c-di-GMP的代谢来改变胞内c-di-GMP的浓度,进而实现其在浮游状态与生物膜状态之间的转变。铜绿假单胞菌胞内c-di-GMP结合受体和效应器的多样性是c-di-GMP多层次调控铜绿假单胞菌生物膜形成机制的关键。本文综述了铜绿假单胞菌PAO1菌株中c-di-GMP的代谢及其调控生物膜形成机制的研究进展,为解决铜绿假单胞菌引起的感染问题提供参考。

【关键词】 铜绿假单胞菌;生物膜;环二鸟苷酸;综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)12-1468-07

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Dec;17(12):1468-1474.]

Research progress on C-di-GMP metabolism and its regulation of biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*

ZHAO Wen-jin, SHANG Dao-han, XIE Lai-gong, SHEN Xi-hui, ZHANG Lei (College of Life Sciences, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shanxi, China)

【Abstract】 *Pseudomonas aeruginosa* is a common opportunistic pathogen in clinical practice. It can infect human body and form dense biofilm which makes *P. aeruginosa* have strong stress resistance, such as resistance to phagocytosis of host phagocytes, resistance to host immune defense, and drug resistance. The formation of *P. aeruginosa* biofilm is mainly regulated by the second messenger molecule cyclic diguanylate (c-di-GMP). *P. aeruginosa* changes the intracellular concentration of c-di-GMP by controlling its metabolism, and thus realizes the transition between planktonic and biofilm lifestyles. The diversity of intracellular c-di-GMP binding receptors and effectors in *P. aeruginosa* is the key to the multi-level regulation mechanism of its biofilm formation. This article reviews the research progress of c-di-GMP metabolism and its regulation of biofilm formation in *P. aeruginosa* PAO1 strain, so as to provide theoretical reference for solving the infection problem caused by *P. aeruginosa*.

【Key words】 *Pseudomonas aeruginosa*; biofilm; Cyclic diguanylate (c-di-GMP); review

***铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)是一种革兰阴性杆菌,属于假单胞属,是临床感染中常见的一种可引起获得性感染的条件致病菌。铜绿假单胞菌易形成致密的生物膜,可以在囊性纤维病患者的肺部顽强定殖,难以清除,并能够使免疫力低下的人员患有各种急性或慢性感染。生物膜的形成能够增强细菌的耐受性,有利于细菌在逆境环境中的生存。据统计,有65%的细菌感染可能涉及生物膜^[1]。铜绿假单胞菌是研究细菌生物膜形成机制的一种模式菌株,其生物膜形成过程受到细菌的第二信使分子-环二鸟苷酸(c-di-GMP)的多层次调控^[2]。本文重点就铜绿假单胞菌c-di-GMP的代谢及其调控生物膜形成的分子机制进行综述,为解决铜绿假单胞菌引起的感染问题提供了参考。

1 铜绿假单胞菌生物膜

细菌生物膜(Bacterial biofilm)是细菌为了适应生存环境而自发产生的一种保护性的生存方式,是细菌黏附在生物性或非生物性表面时,分泌出含有胞外多糖、蛋白质、脂类等多种化合物并将自身包裹在其中,形成大量黏性、膜状的聚集体^[3]。

不同细菌形成的生物膜在结构上具有多样性,但形成过程

大致相似。铜绿假单胞菌生物膜从形成到成熟过程复杂,可以概括为5个阶段^[4]。(1)菌体的初级黏附期。黏附就是细菌菌体黏附在生物宿主组织或非生物材料的表面。细菌菌体与生物宿主组织表面的黏附是具有选择性的,即细菌通过表面特殊蛋白特异性地与宿主表面相识别。而细菌与非生物组织表面的黏附主要通过鞭毛介导,利用鞭毛产生的泳动性可以克服接触表面的排斥作用,此外,细菌菌体还能通过检测环境因子的变化从而调整自身脂多糖的结构组成,以增强与非生物组织表面的黏附作用,从而实现初步的黏附。铜绿假单胞菌形成生物膜过程中的初级黏附所需要的时间很短,并且是可逆的^[5];(2)菌体的不可逆黏附期。在环境因子刺激下,相关基因的表达受到调控,细菌开始产生胞外多糖,并主要在胞外多糖的影响下由可逆黏附转变成不可逆黏附^[6-7];(3)生长期,即为细菌的增

* **【基金项目】** 国家重点研发计划(No. 2018YFA0901200)。

** **【通讯作者】** 张磊, E-mail: zhanglei0075@nwsuaf.edu.cn

【作者简介】 赵文瑾(1998-),女,甘肃武威人,在读硕士。研究方向:环境微生物。E-mail: zwj2016nwafu@163.com

殖期,在此时期细菌形成微菌落;(4)成熟期。细菌形成的微菌落相互聚集在一起,形成了结构完整、能够行使功能的生物膜;(5)生物膜的离散期。当细菌代谢物质的堆积使得处于内部的细菌生存环境变得恶劣时,细菌会通过群体感应(quorum sensing, QS)系统等感知环境的变化,改变鞭毛的状态,主动分解生物膜,使细菌重新处于游离状态^[8-9]。

2 铜绿假单胞菌 c-di-GMP 的代谢调控

由两分子 GTP 缩合而成的 c-di-GMP,是细菌内广泛存在的一类第二信使分子,能够调节细菌生物膜的形成、运动性、毒力、细胞周期循环等重要的生理过程^[10-13]。具有双鸟苷酸环化

酶(Diguanylate Cyclase, DGC)活性的 GGDEF 结构域蛋白以及具有磷酸二酯酶(Phosphodiesterase, PDE)活性的 EAL 或 HD-GYP 结构域蛋白分别负责 c-di-GMP 的合成与降解。DGC 将两分子 GTP 转化为一分子 c-di-GMP, PDE 将 c-di-GMP 水解为线性的 pGpG 并最终降解成 GMP。通过对铜绿假单胞菌基因组分析,发现其共有 41 种与 c-di-GMP 代谢相关的蛋白质,其中 17 种含有 GGDEF 结构域;5 种含 EAL 结构域;3 种含 HD-GYP 结构域,分别为 PA4108、PA4781 和 PA2572,其中 PA2572 由于关键残基发生了突变丧失了 PDE 活性;16 种同时含有 GGDEF 与 EAL 结构域^[12-14-16](表 1)。

表 1 铜绿假单胞菌中含 GGDEF、EAL、HD-GYP 结构域的蛋白质
Table 1 List of all GGDEF, EAL, HD-GYP proteins in *P. aeruginosa*

开放阅读框 ORF	名称 Name	结构域特征 Domain signature	额外的结构域 Additional domains	活性 Activity	功能 Function	参考文献 References
PA0169	<i>said</i>	GGEEF		二鸟苷酸环化酶	自凝集能力,产生胞外多糖	[17]
PA0285		GGDEF, EAL	PAS	磷酸二酯酶	产生胞外多糖	[18]
PA0290		GGEEF	PAS	二鸟苷酸环化酶	产生胞外多糖	[18]
PA0338		GGEEF	PAS	-		
PA0575	<i>rmcA</i>	GGDEF, EAL	SBP_bac_3, PAS	磷酸二酯酶	精氨酸感受器	[19]
PA0847		GGDEF	Chase4, HAMP, PAS	二鸟苷酸环化酶	泳动调控	[20]
PA0861	<i>rbdA</i>	GGDEF, EAL	PAS	磷酸二酯酶	生物膜消散	[21]
PA1107	<i>roeA</i>	GGEEF		二鸟苷酸环化酶	产生胞外多糖	[22-23]
PA1120	<i>yfiN, tpbB</i>	GGDEF	Chase8, HAMP	二鸟苷酸环化酶	细菌小菌落变体的出现	[24-25]
PA1181		GGDEF, EAL	MASE1, PAS	-		
PA1433	<i>lapD</i>	GGDEF, EAL	HAMP	-	c-di-GMP 受体,表面附着	[26-27]
PA1727	<i>mucR</i>	GGDEF, EAL	MHYT	二鸟苷酸环化酶,磷酸二酯酶	藻酸盐生产,生物膜扩散	[28-29]
PA1851		GGEEF		-		
PA2072		GGDEF, EAL	CHASE4, PAS	-		
PA2133	<i>fcsR</i>	EAL		磷酸二酯酶	生物膜形成,鞭毛运动,III型分泌系统,趋化性	[30-31]
PA2200		EAL		磷酸二酯酶		[31]
PA2567		GGDEF, EAL	GAF	磷酸二酯酶		[32]
PA2572		YN-GYP	Rec	-	运动性、毒性、抗生素耐药性	[33-34]
PA2771	<i>dcsbis</i>	GGDEF	GAF	二鸟苷酸环化酶	运动性	[35]
PA2818	<i>arr</i>	EAL		磷酸二酯酶	氨基糖苷类反应调节器	[36-37]
PA2870		GGDEF		-		
PA3177		GGDEF		二鸟苷酸环化酶	生物膜耐药性、运动性	[38,39]
PA3258		EAL, GGDEF	CBS	-		
PA3311	<i>nbdA</i>	GGDEF, EAL	MHYT	磷酸二酯酶	生物膜扩散,鞭毛马达切换	[29,40-42]
PA3343		GGDEF		-		
PA3702	<i>wspR</i>	GGDEF	Rec	二鸟苷酸环化酶	生物膜的形成,游动,产生胞外多糖	[43-44]
PA3825		EAL		磷酸二酯酶		[31,45]
PA3947	<i>rocR</i>	EAL	Response_reg	磷酸二酯酶	DNA 结合反应调节剂,转录激活剂,生物膜形成	[46-47]
PA4108		HD-GYP		磷酸二酯酶	生物膜形成	[34]
PA4332	<i>sadC</i>	GGDEF		二鸟苷酸环化酶	生物膜的形成,细胞群落	[48-51]
PA4367	<i>bifA</i>	GGDEF		磷酸二酯酶	生物膜的形成,细胞群落,毒性	[52-55]
PA4396		EAL		-		
PA4396		GGDEF	Response_reg	-		
PA4601	<i>morA</i>	GGDEF	PAS	-	运动调节器,II型分泌物	[56-58]
PA4781		EAL		-		
PA4781		HD-GYP	Response_reg	磷酸二酯酶	生物膜形成	[34,59]
PA4843	<i>acbA</i>	GGEEF	Response_reg	二鸟苷酸环化酶	生物膜形成	[60]
PA4929	<i>nicD</i>	GGDEF	7TMR_DISM	二鸟苷酸环化酶	营养素诱导的生物膜解离	[40]
PA4959	<i>fimX</i>	GGEEF, EAL	PAS	-	c-di-GMP 受体,游动运动,生物膜形成	[61-62]
PA5017	<i>dipA, pch</i>	GGEEF, EAL	PAS, GAF	磷酸二酯酶	生物膜解离, c-di-GMP 异质性	[63]
PA5295		GGEEF, EAL		-		
PA5442		GGEEF, EAL	PAS	-		
PA5487	<i>dgcP dgcH</i>	GGEEF		二鸟苷酸环化酶	生物膜形成	[64-65]
PA14_59790	<i>pvrR</i> *	EAL	Response_reg	磷酸二酯酶	生物膜形成	[66]

-:不确定; *:基于仅在 *P. aeruginosa* PA14 和 PA7 中发现的同源蛋白。

-:not determined; *:based on homologous protein found only in *P. aeruginosa* PA14 and PA7.

铜绿假单胞菌 c-di-GMP 的代谢酶同时具有感知胞内或胞外信号的传感结构域,如膜外的 CHASE 结构域、与血红素结合有关的 PAS 和 PAC 结构域、HAMP 结构域、类似 CheY 的反应调节结构域等^[2,12],这些 c-di-GMP 代谢酶感知环境信号通过调节 c-di-GMP 的浓度调控铜绿假单胞菌生物膜的形成、分散及运动等生命活动^[53]。例如, MucR (PA1727) 和 NbdA (PA3311) 除都具有 EAL 结构域外,还具有 MHYT(Met-His-Tyr-Thr)结构域, MHYT 结构域能够通过与其结合的铜离子感受双原子气体,如一氧化氮^[29]。MucR 和 NbdA 通过 MHYT 结构域感受到一氧化氮后,能够激活自身 PDE 活性,降低胞内 c-di-GMP 水平,促进生物膜的离散。

另外,细胞内还存在大量与 c-di-GMP 相互作用的效应因子,通过调控相关基因的表达或相关蛋白质的活性,引起一系列级联反应,最终使细胞内多种生理生化功能发生改变^[68]。

3 铜绿假单胞菌中 c-di-GMP 的效应蛋白

c-di-GMP 通过与特定受体相互作用,从而发挥调控作用。c-di-GMP 的受体包括核糖开关(Riboswitch)^[68-69]以及效应蛋白。c-di-GMP 效应蛋白具有多样性,包括含有 PilZ 结构域的蛋白^[70-71]、转录调控因子^[72-73]、含有退化的 GGDEF 及 EAL 结构域的蛋白^[27]、含有 T2SSE_N(MshEN)结构域的蛋白^[74]、含有 GIL 结构域的蛋白^[75]、多核苷酸磷酸化酶和蛋白激酶等^[76-78],而铜绿假单胞菌中 c-di-GMP 的效应蛋白主要为前 4 种类型。

3.1 含有 PilZ 结构域的蛋白 PilZ 结构域是较早发现的可以与 c-di-GMP 结合的结构域^[79]。PilZ 结构域中含有保守的 RXXXR 和 D/NXSXXG 氨基酸残基,这是与 c-di-GMP 结合的关键位点^[70]。PilZ 结构域与 c-di-GMP 结合后能够改变蛋白质的构象,进而调控自身或者与其互作蛋白的活性^[71,80]。

3.2 转录调控因子 c-di-GMP 与转录调控因子结合影响其靶基因的转录。铜绿假单胞菌中的 FleQ 蛋白是最先被鉴定出的作为 c-di-GMP 受体的转录调控因子,其与 c-di-GMP 结合可调控鞭毛基因的表达^[81]。张炼辉团队近期研究表明 c-di-GMP 通过与 FleQ 结合能够抑制 H1-T6SS 基因转录^[82]。c-di-GMP 结合的转录因子还包括 BrlR。BrlR 能够介导铜绿假单胞菌生物膜形成和耐药性的形成,其与 c-di-GMP 结合后构象发生改变,带有大量正电荷的基团裸露,从而增强了 BrlR 与 DNA 的结合,激活其转录功能^[83]。

3.3 含有退化 GGDEF/EAL 结构域的蛋白 这些蛋白质虽丧失了 DGC 或 PDE 活性,但其仍可以通过 GGDEF 或 EAL 结构域与 c-di-GMP 结合,发挥信号转导的功能。例如,铜绿假单胞菌中的 FimX 蛋白通过退化的 EAL 结构域与 c-di-GMP 结合后与 ATP 酶 PilB 共同作用促进菌毛的组装,从而调控细菌的运动性^[61-62]。PelD 通过退化的 GGDEF 结构域与 c-di-GMP 特异性结合后能够激活糖基转移酶 PelF 的活性从而调节胞外多糖 Pel 的产生^[84-85],从而影响生物膜形成。

3.4 含有 T2SSE_N(MshEN)结构域的蛋白 MshE 是 II 型分泌系统(T2SS)中参与 IV 型菌毛组装的 ATP 酶,能够通过其 N 端结构域(MshEN)特异性结合 c-di-GMP,并且这种结构域并广泛存在于细菌中^[74]。MshE 与 c-di-GMP 的结合会影响细菌生物膜的形成和运动性,但 MshEN 结构域的确切调控机制仍有待研究。铜绿假单胞菌中参与 IV 型菌毛组装的 ATP 酶

GspE(PA14_29490)含有 MshEN 结构域^[86],GspE 通过 MshEN 结构域与 c-di-GMP 结合后增强其酶活性从而调控细菌的运动性。

4 铜绿假单胞菌 c-di-GMP 效应蛋白调节生物膜形成的分子机制

铜绿假单胞菌生物膜的形成过程受多种 c-di-GMP 效应蛋白的调控。效应蛋白通过与 c-di-GMP 的结合,调控细菌的运动性、胞外多糖合成,进而影响生物膜的形成^[2](图 1)。

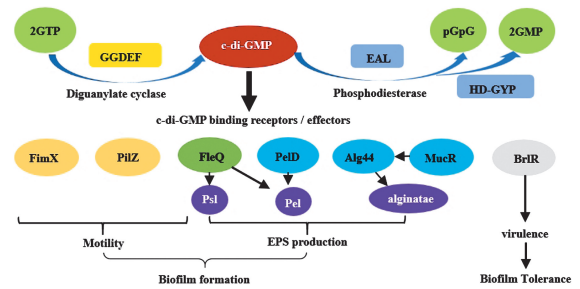


图 1 c-di-GMP 调控铜绿假单胞菌生物膜形成的机制
Fig. 1 The mechanism of c-di-GMP regulating the biofilm formation in *P. aeruginosa*

4.1 含有 PilZ 结构域蛋白的调控作用 铜绿假单胞菌中参与调控细菌生物膜形成的 PilZ 结构域蛋白有 FlgZ、Alg44 和 MapZ。FlgZ 含有一个 PilZ 结构域,当其与 c-di-GMP 结合后能够直接与鞭毛定子蛋白 MotC 相互作用,阻碍 MotC 与鞭毛转子蛋白的结合从而降低细菌的运动性^[87]。含有 PilZ 结构域的 MapZ(PA4608)蛋白通过与甲基转移酶 CheR1 相互作用调节甲基化趋化受体 PctA 的甲基化水平从而调控铜绿假单胞菌的趋化运动及生物膜形成能力^[88]。当胞内 c-di-GMP 浓度升高时,c-di-GMP 与 MapZ 结合促使 MapZ 与 CheR1 形成 CheR1-MapZ 复合物。复合物的形成抑制了 CheR1 的甲基转移酶活性,使 PctA 甲基化水平下降,抑制细菌的趋化运动,促进其表面吸附和生物膜形成。藻酸盐是一类胞外多糖,参与形成铜绿假单胞菌生物膜胞外基质。现有研究发现,藻酸盐的形成同样受到 c-di-GMP 的调控,该调控机制与 Alg44 有关。Alg44 是一种内膜蛋白,含有 PilZ 结构域,能够结合 c-di-GMP。c-di-GMP 与 Alg44 结合后能够改变 Alg44 的构象,从而激活糖基转移酶 Alg8 的酶活性,促进藻酸盐的合成和生物膜的形成^[79,89]。

4.2 FleQ 的调控作用 在生物膜形成早期,细菌需要利用鞭毛介导的动力克服接触表面的排斥,形成可逆附着,此时鞭毛功能受到抑制可阻碍生物膜的形成。FleQ 参与调控鞭毛基因的表达,c-di-GMP 能够竞争性地结合 FleQ 的 ATP 结合位点,从而抑制其 ATP 酶活性,导致鞭毛基因下调,进而影响细菌的运动性^[72]。Pel 和 Psl 是铜绿假单胞菌中的 2 种胞外多糖,参与组成铜绿假单胞菌生物膜胞外基质^[90]。psl、pel 基因的表达也受 FleQ 的调控^[2]。当细胞内 c-di-GMP 含量低时,FleQ 充当阻遏蛋白起抑制作用;当细胞内 c-di-GMP 含量高时,c-di-GMP 分子与 FleQ 结合,降低 FleQ 的 DNA 结合能力,从而解除 FleQ 对 psl、pel 基因的阻遏,激活基因的表达,胞外多糖合成增加,促进生物膜形成^[91]。

4.3 FimX 的调控作用 FimX 含有 GGDEF 和 EAL 结构域,但其已失去 DGC 活性只具有较弱的 PDE 活性。FimX 在调控

铜绿假单胞菌蹭行运动中发挥作用,它通过退化的 EAL 结构域与 c-di-GMP 结合后并与 ATP 酶 PilB 相互作用促进 IV 型菌毛的组装,促进生物膜形成^[61,62]。

4.4 MucR 的调控作用 MucR 是一种脂锚定蛋白,含有 GG-DEF 和 EAL 结构域,并且同时具有 DGC 活性和 PDE 活性^[29]。MucR 被认为可以通过调节 Alg44 附近局部 c-di-GMP 的浓度影响 c-di-GMP 与 Alg44 结合参与调控藻酸盐的形成^[76,28]。MucR 能够发挥 DGC 活性合成 c-di-GMP,提高 Alg44 局部的 c-di-GMP 浓度促使 c-di-GMP 与 Alg44 的结合,从而促进藻酸盐的合成和生物膜的形成;环境中的一氧化氮通过结合 MucR 的 MHYT 结构域,激活其 PDE 活性并抑制 DGC 活性,促使 MucR 降解 c-di-GMP,降低 Alg44 局部的 c-di-GMP 浓度,影响生物膜的形成。

4.5 PelD 的调控作用 内膜蛋白 PelD 含有一个退化的 GG-DEF 结构域,该结构域充当 c-di-GMP 受体^[85]。PelD 与 PelE (内膜蛋白)、PelG(糖转运蛋白)和 PelF(糖基转移酶)相互作用形成一个复合物,参与 Pel 的合成与跨膜转运^[85]。研究指出 PelDEF 与 PelF 的直接相互作用是 PelF 发挥酶活性所必需的,但有趣的是,PelD 与 c-di-GMP 的结合并不影响 PelD 参与复合物的形成,推测 c-di-GMP 与复合物中 PelD 的结合改变了复合物构象,从而调节 PelDEF 与 PelF 的亲合力,激活 PelF 的糖基转移酶活性和 PelG 的糖转运功能,促进胞外多糖的合成和生物膜形成^[85]。

4.6 BrlR 的调控作用 BrlR 是一种转录因子,能够结合绿脓素并参与调控绿脓素外排泵基因的表达,介导铜绿假单胞菌的毒性^[92]。此外,BrlR 同时也是 c-di-GMP 的受体,c-di-GMP 与 BrlR 的结合改变了 BrlR 的构象,增强了其与 DNA 的结合能力,从而激活其转录功能^[36]。研究表明铜绿假单胞菌生物膜的形成与 BrlR 无直接关联,敲除 *brlR* 后不影响该菌生物膜的形成。但是,BrlR 对于铜绿假单胞菌生物膜的耐药性至关重要。在 *brlR* 基因缺失时,铜绿假单胞菌生物膜对 H₂O₂ 及妥布霉素、四环霉素、卡那霉素、诺氟沙星、甲氧苄氨嘧啶等抗生素的耐药性显著下降^[93]。

5 结语

铜绿假单胞菌感染人体后可形成致密的生物膜,是其产生耐药性的主要原因之一,破坏铜绿假单胞菌的生物膜结构成了消除其耐药性的关键。因此,对铜绿假单胞菌生物膜形成机制的研究有利于分析治疗铜绿假单胞菌引起感染的新靶点。铜绿假单胞菌生物膜的形成研究表明 c-di-GMP 及其效应分子的多层次调控是铜绿假单胞菌生物膜形成的关键。c-di-GMP 多种效应因子对铜绿假单胞菌生物膜形成的调控作用,但某些效应因子在铜绿假单胞菌生物膜形成过程作用的具体机制尚不清楚。揭示 c-di-GMP 对铜绿假单胞菌生物膜形成的调控作用对解析铜绿假单胞菌的耐药机制提供了思路,为铜绿假单胞菌引起的感染的治疗提供理论基础。

【参考文献】

[1] Chicurel M. Bacterial biofilms and infections. *Slimebusters*[J]. *Nature*,2000,408(6810):284-286.
[2] Valentini M,Filloux A. Biofilms and Cyclic di-GMP (c-di-GMP) signaling:lessons from *Pseudomonas aeruginosa* and other bacte-

ria[J]. *J Biol Chem*,2016,291(24):12547-12555.
[3] Donlan RM. Biofilms:microbial life on surfaces[J]. *Emerg Infect Dis*,2002,8(9):881-890.
[4] Marchand S,De Block J,De Jonghe V,et al. Biofilm formation in milk production and processing environments;influence on milk quality and safety[J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*,2012,11(2):133-147.
[5] Makin SA,Beveridge TJ. The influence of A-band and B-band lipopolysaccharide on the surface characteristics and adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to surfaces[J]. *Microbiology*,1996,142(Pt 2):299-307.
[6] Costerton JW,Cheng KJ,Geesey GG,et al. Bacterial biofilms in nature and disease[J]. *Annu Rev Microbiol*,1987(41):435-464.
[7] Flemming HC,Wingender J. The biofilm matrix[J]. *Nat Rev Microbiol*,2010,8(9):623-633.
[8] Barraud N,Hassett DJ,Hwang SH,et al. Involvement of nitric oxide in biofilm dispersal of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Bacteriol*,2006,188(21):7344-7353.
[9] Venturi V. Regulation of quorum sensing in *Pseudomonas*[J]. *FEMS Microbiol Rev*,2006,30(2):274-291.
[10] Simm R,Morr M,Kader A,et al. GGDEF and EAL domains inversely regulate cyclic di-GMP levels and transition from sessility to motility[J]. *Mol Microbiol*,2004,53(4):1123-1134.
[11] Huang B,Whitchurch CB,Mattick JS. FimX,a multidomain protein connecting environmental signals to twitching motility in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Bacteriol*,2003,185(24):7068-7076.
[12] Kulasakara H,Lee V,Brencic A,et al. Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* diguanylate cyclases and phosphodiesterases reveals a role for bis-(3'-5')-cyclic-GMP in virulence[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2006,103(8):2839-2844.
[13] Paul R,Weiser S,Amiot N C,et al. Cell cycle-dependent dynamic localization of a bacterial response regulator with a novel di-guanylate cyclase output domain[J]. *Genes Dev*,2004,18(6):715-727.
[14] Stelitano V,Giardina G,Paiardini A,et al. C-di-GMP hydrolysis by *Pseudomonas aeruginosa* HD-GYP phosphodiesterases:analysis of the reaction mechanism and novel roles for pGpG[J]. *PLoS one*,2013,8(9):e74920.
[15] Ryan R P,Lucey J,O'Donovan K,et al. HD-GYP domain proteins regulate biofilm formation and virulence in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Environ Microbiol*,2009,11(5):1126-1136.
[16] R mling U,Gomelsky M,Galperin MY. C-di-GMP:The dawning of a novel bacterial signalling system[J]. *Mol Microbiol*,2005,57(3):629-639.
[17] Chen G,Gan J,Yang C,et al. The SiaA/B/C/D signaling network regulates biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *EMBO J*,2020,39(6):e103412.
[18] Wei Q,Leclercq S,Bhasme P,et al. Diguanylate cyclases and phosphodiesterases required for Basal-Level c-di-GMP in *Pseudomonas aeruginosa* as revealed by systematic phylogenetic and transcriptomic analyses[J]. *Appl Environ Microbiol*,2019,85(21):e01194-19.
[19] Paiardini A,Mantoni F,Giardina G,et al. A novel bacterial l-arginine sensor controlling c-di-GMP levels in *Pseudomonas aerug-*

- inosa* [J]. *Proteins*, 2018, 86(10):1088-1096.
- [20] Zhang Y, Guo J, Zhang N, et al. Characterization and analysis of a novel diguanylate cyclase PA0847 from *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12:655-665.
- [21] An S, Wu J, Zhang LH. Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm dispersal by a cyclic-Di-GMP phosphodiesterase with a putative hypoxia-sensing domain [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2010, 76(24):8160-8173.
- [22] Bernier SP, Ha DG, Khan W, et al. Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* surface-associated group behaviors by individual amino acids through c-di-GMP signaling [J]. *Res Microbiol*, 2011, 162(7):680-688.
- [23] Merritt JH, Ha DG, Cowles KN, et al. Specific control of *Pseudomonas aeruginosa* surface-associated behaviors by two c-di-GMP diguanylate cyclases [J]. *mBio*, 2010, 1(4):e00183-10.
- [24] Ueda A, Wood TK. Connecting quorum sensing, c-di-GMP, pel polysaccharide, and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* through tyrosine phosphatase TpbA (PA3885) [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(6):e1000483.
- [25] Pu M, Wood TK. Tyrosine phosphatase TpbA controls rugose colony formation in *Pseudomonas aeruginosa* by dephosphorylating diguanylate cyclase TpbB [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(2):351-355.
- [26] Newell PD, Boyd CD, Sondermann H, et al. A c-di-GMP effector system controls cell adhesion by inside-out signaling and surface protein cleavage [J]. *PLoS Biol*, 2011, 9(2):e1000587.
- [27] Newell PD, Monds RD, O'Toole GA. LapD is a bis-(3',5')-cyclic dimeric GMP-binding protein that regulates surface attachment by *Pseudomonas fluorescens* Pf0-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(9):3461-3466.
- [28] Hay ID, Remminghorst U, Rehm BH. MucR, a novel membrane-associated regulator of alginate biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75(4):1110-1120.
- [29] Li Y, Heine S, Entian M, et al. NO-induced biofilm dispersal in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by an MHYT domain-coupled phosphodiesterase [J]. *J Bacteriol*, 2013, 195(16):3531-3542.
- [30] Rossello J, Lima A, Gil M, et al. The EAL-domain protein FcsR regulates flagella, chemotaxis and type III secretion system in *Pseudomonas aeruginosa* by a phosphodiesterase independent mechanism [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):10281.
- [31] Zhang Y, Xia B, Li M, et al. HigB reciprocally controls biofilm formation and the expression of type iii secretion system genes through influencing the intracellular c-di-GMP level in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(11):424.
- [32] Yaryura PM, Conforte VP, Malamud F, et al. XbmR, a new transcription factor involved in the regulation of chemotaxis, biofilm formation and virulence in *Xanthomonas citri* subsp. *citri* [J]. *Environ Microbiol*, 2015, 17(11):4164-4176.
- [33] McLaughlin HP, Caly DL, McCarthy Y, et al. An orphan chemotaxis sensor regulates virulence and antibiotic tolerance in the human pathogen *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42205.
- [34] Ryan RP, Lucey J, O'Donovan K, et al. HD-GYP domain proteins regulate biofilm formation and virulence in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Environ Microbiol*, 2009, 11(5):1126-1136.
- [35] Chen Y, Liu S, Liu C, et al. Dcsbis (PA2771) from *Pseudomonas aeruginosa* is a highly active diguanylate cyclase with unique activity regulation [J]. *Sci Rep*, 2016(6):29499.
- [36] Hoffman LR, D'Argenio DA, MacCoss MJ, et al. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation [J]. *Nature*, 2005, 436(7054):1171-1175.
- [37] Gotoh H, Zhang Y, Dallo SF, et al. *Pseudomonas aeruginosa*, under DNA replication inhibition, tends to form biofilms via Arr [J]. *Res Microbiol*, 2008, 159(4):294-302.
- [38] Poudyal B, Sauer K. The PA3177 gene encodes an active diguanylate cyclase that contributes to biofilm antimicrobial tolerance but not biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(10):e01049-18.
- [39] Stempel N, Nusser M, Neidig A, et al. The Oxidative Stress Agent Hypochlorite Stimulates c-di-GMP Synthesis and Biofilm Formation in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Front Microbiol*, 2017(8):2311.
- [40] Basu Roy A, Sauer K. Diguanylate cyclase NicD-based signalling mechanism of nutrient-induced dispersion by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Mol Microbiol*, 2014, 94(4):771-793.
- [41] Zemke AC, D'Amico EJ, Snell EC, et al. Dispersal of epithelium-associated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. *mSphere*, 2020, 5(4):e00630-20.
- [42] Xin L, Zeng Y, Sheng S, et al. Regulation of flagellar motor switching by c-di-GMP phosphodiesterases in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(37):13789-13799.
- [43] Huangyutitham V, G Vener ZT, Harwood CS. Subcellular clustering of the phosphorylated Wspr response regulator protein stimulates its diguanylate cyclase activity [J]. *mBio*, 2013, 4(3):e00242-13.
- [44] Gellatly SL, Bains M, Breidenstein EBM, et al. Novel roles for two-component regulatory systems in cytotoxicity and virulence-related properties in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *AIMS Microbiol*, 2018, 4(1):173-191.
- [45] Bellini D, Horrell S, Hutchin A, et al. Dimerisation induced formation of the active site and the identification of three metal sites in EAL-phosphodiesterases [J]. *Sci Rep*, 2017(7):42166.
- [46] Cole SJ, Lee VT. Cyclic Di-GMP signaling contributes to *Pseudomonas aeruginosa*-mediated catheter-associated urinary tract infection [J]. *J Bacteriol*, 2015, 198(1):91-97.
- [47] Zheng Y, Tsuji G, Opoku-Temeng C, et al. Inhibition of *P. aeruginosa* c-di-GMP phosphodiesterase RocR and swarming motility by a benzothiazolinone derivative [J]. *Chem Sci*, 2016, 7(9):6238-6244.
- [48] Merritt JH, Brothers KM, Kuchma SL, et al. SadC reciprocally influences biofilm formation and swarming motility via modulation of exopolysaccharide production and flagellar function [J]. *J Bacteriol*, 2007, 189(22):8154-8164.
- [49] Irie Y, Borlee BR, O'Connor JR, et al. Self-produced exopolysaccharide is a signal that stimulates biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(50):20632-20636.
- [50] Merritt JH, Ha DG, Cowles KN, et al. Specific control of *Pseud-*

- Pseudomonas aeruginosa* surface-associated behaviors by two c-di-GMP diguanylate cyclases[J]. mBio, 2010, 1(4): e00183-10.
- [51] Moscoso JA, Jaeger T, Valentini M, et al. The diguanylate cyclase SadC is a central player in Gac/Rsm-mediated biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Bacteriol, 2014, 196(23): 4081-4088.
- [52] Kuchma SL, Brothers KM, Merritt JH, et al. BifA, a cyclic-di-GMP phosphodiesterase, inversely regulates biofilm formation and swarming motility by *Pseudomonas aeruginosa* PA14 [J]. J Bacteriol, 2007, 189(22): 8165-8178.
- [53] Wei Q, Leclercq S, Bhasme P, et al. Diguanylate cyclases and phosphodiesterases required for Basal-Level c-di-GMP in *Pseudomonas aeruginosa* as revealed by systematic phylogenetic and transcriptomic analyses [J]. Appl Environ Microbiol, 2019, 85(21): e01194-19.
- [54] Lo YL, Shen L, Chang CH, et al. Regulation of motility and phenazine pigment production by FliA Is Cyclic-di-GMP dependent in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155397.
- [55] Kumari H, Murugapiran SK, Balasubramanian D, et al. LTQ-XL mass spectrometry proteome analysis expands the *Pseudomonas aeruginosa* AmpR regulon to include cyclic di-GMP phosphodiesterases and phosphoproteins, and identifies novel open reading frames [J]. J Proteomics, 2014(96): 328-342.
- [56] Choy WK, Zhou L, Syn CK, et al. MorA defines a new class of regulators affecting flagellar development and biofilm formation in diverse *Pseudomonas* species [J]. J Bacteriol, 2004, 186(21): 7221-7228.
- [57] Phippen CW, Mikolajek H, Schlaefli HG, et al. Formation and dimerization of the phosphodiesterase active site of the *Pseudomonas aeruginosa* MorA, a bi-functional c-di-GMP regulator [J]. FEBS Lett, 2014, 588(24): 4631-4636.
- [58] Ravichandran A, Ramachandran M, Suriyanarayanan T, et al. Global Regulator MorA Affects Virulence-Associated Protease Secretion in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123805.
- [59] Rinaldo S, Paiardini A, Stelitano V, et al. Structural basis of functional diversification of the HD-GYP domain revealed by the *Pseudomonas aeruginosa* PA4781 protein, which displays an unselective bimetallic binding site [J]. J Bacteriol, 2015, 197(8): 1525-1535.
- [60] Jones CJ, Newsom D, Kelly B, et al. ChIP-Seq and RNA-Seq reveal an AmrZ-mediated mechanism for cyclic di-GMP synthesis and biofilm development by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(3): e1003984.
- [61] Jain R, Sliusarenko O, Kazmierczak BI. Interaction of the cyclic-di-GMP binding protein FimX and the Type 4 pilus assembly ATPase promotes pilus assembly [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(8): e1006594.
- [62] Guzzo CR, Salinas RK, Andrade MO, et al. PilZ protein structure and interactions with pilB and the FimX EAL domain: implications for control of type IV pilus biogenesis [J]. J Mol Biol, 2009, 393(4): 848-866.
- [63] Roy AB, Petrova OE, Sauer K. The phosphodiesterase DipA (PA5017) is essential for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm dispersion [J]. J Bacteriol, 2012, 194(11): 2904-2915.
- [64] Aragon IM, Perez-Mendoza D, Moscoso JA, et al. Diguanylate cyclase DgcP is involved in plant and human *Pseudomonas spp* [J]. infections. Environ Microbiol, 2015, 17(11): 4332-4351.
- [65] Wei Q, Leclercq S, Bhasme P, et al. Diguanylate cyclases and phosphodiesterases required for basal-level c-di-GMP in *Pseudomonas aeruginosa* as revealed by systematic phylogenetic and transcriptomic analyses [J]. Appl Environ Microbiol, 2019, 85(21): e01194-19.
- [66] Mikkelsen H, Ball G, Giraud C, et al. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* CupD fimbrial genes is antagonistically controlled by RcsB and the EAL-containing PvrR response regulators [J]. PLoS One, 2009, 4(6): e6018.
- [67] Jenal U, Malone J. Mechanisms of cyclic-di-GMP signaling in bacteria [J]. Annu Rev Genet, 2006(40): 385-407.
- [68] Sudarsan N, Lee ER, Weinberg Z, et al. Riboswitches in eubacteria sense the second messenger cyclic di-GMP [J]. Science, 2008, 321(5887): 411-413.
- [69] Lee ER, Baker JL, Weinberg Z, et al. An allosteric self-splicing ribozyme triggered by a bacterial second messenger [J]. Science, 2010, 329(5993): 845-848.
- [70] Amikam D, Galperin MY. PilZ domain is part of the bacterial c-di-GMP binding protein [J]. Bioinformatics, 2006, 22(1): 3-6.
- [71] Ryjenkov DA, Simm R, Romling U, et al. The PilZ domain is a receptor for the second messenger c-di-GMP; The PilZ domain protein YcgR controls motility in enterobacteria [J]. J Biol Chem, 2006, 281(41): 30310-30314.
- [72] Baraquet C, Harwood CS. Cyclic diguanosine monophosphate represses bacterial flagella synthesis by interacting with the Walker A motif of the enhancer-binding protein FleQ [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(46): 18478-18483.
- [73] Wilksch JJ, Yang J, Clements A, et al. MrkH, a novel c-di-GMP-dependent transcriptional activator, controls *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation by regulating type 3 fimbriae expression [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(8): e1002204.
- [74] Wang YC, Chin KH, Tu ZL, et al. Nucleotide binding by the widespread high-affinity cyclic di-GMP receptor MshEN domain [J]. Nat Commun, 2016(7): 12481.
- [75] Fang X, Ahmad I, Blanka A, et al. Gil, a new c-di-GMP-binding protein domain involved in regulation of cellulose synthesis in enterobacteria [J]. Mol Microbiol, 2014, 93(3): 439-452.
- [76] An SQ, Cally DL, McCarthy Y, et al. Novel cyclic di-GMP effectors of the YajQ protein family control bacterial virulence [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(10): e1004429.
- [77] Tuckerman JR, Gonzalez G, Gilles-Gonzalez MA. Cyclic di-GMP activation of polynucleotide phosphorylase signal-dependent RNA processing [J]. J Mol Biol, 2011, 407(5): 633-639.
- [78] Li W, Cui T, Hu L, et al. Cyclic diguanylate monophosphate directly binds to human siderocalin and inhibits its antibacterial activity [J]. Nat Commun, 2015, 22(6): 8330.
- [79] Merighi M, Lee VT, Hyodo M, et al. The second messenger bis-(3'-5')-cyclic-GMP and its PilZ domain-containing receptor Alg44 are required for alginate biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Mol Microbiol, 2007, 65(4): 876-895.
- [80] Alm RA, Bodero AJ, Free PD, et al. Identification of a novel

- gene, pilZ, essential for type 4 fimbrial biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Bacteriol, 1996, 178(1):46-53.
- [81] Hickman JW, Harwood CS. Identification of FleQ from *Pseudomonas aeruginosa* as a c-di-GMP-responsive transcription factor [J]. Mol Microbiol, 2008, 69(2):376-389.
- [82] Zhou T, Huang J, Liu Z, et al. The two-component system FleS/FleR represses H1-T6SS via c-di-GMP signaling in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Appl Environ Microbiol, 2022, 88(2):e0165521.
- [83] Wang F, He Q, Yin J, et al. BrlR from *Pseudomonas aeruginosa* is a receptor for both cyclic di-GMP and pyocyanin [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2563.
- [84] Whitney JC, Colvin KM, Marmont LS, et al. Structure of the cytoplasmic region of PelD, a degenerate diguanylate cyclase receptor that regulates exopolysaccharide production in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Biol Chem, 2012, 287(28):23582-23593.
- [85] Whitfield GB, Marmont LS, Ostaszewski A, et al. Pel polysaccharide biosynthesis requires an inner membrane complex comprised of PelD, PelE, PelF, and PelG [J]. J Bacteriol, 2020, 202(8):e00684-19.
- [86] Roelofs KG, Jones CJ, Helman SR, et al. Systematic identification of cyclic-di-GMP binding proteins in vibrio cholerae reveals a novel class of cyclic-di-GMP-binding ATPases associated with type II secretion systems [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(10):e1005232.
- [87] Baker AE, Diepold A, Kuchma SL, et al. PilZ Domain Protein FlgZ Mediates Cyclic Di-GMP-Dependent Swarming Motility Control in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Bacteriol, 2016, 198(13):1837-1846.
- [88] Xu L, Xin L, Zeng Y, et al. A cyclic di-GMP-binding adaptor protein interacts with a chemotaxis methyltransferase to control flagellar motor switching [J]. Sci Signal, 2016, 9(450):ra102.
- [89] Rehman ZU, Wang Y, Moradali MF, et al. Insights into the assembly of the alginate biosynthesis machinery in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(10):3264-3272.
- [90] Ryder C, Byrd M, Wozniak DJ. Role of polysaccharides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development [J]. Curr Opin Microbiol, 2007, 10(6):644-648.
- [91] Baraquet C, Murakami K, Parsek M R, et al. The FleQ protein from *Pseudomonas aeruginosa* functions as both a repressor and an activator to control gene expression from the Pel operon promoter in response to c-di-GMP [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(15):7207-7218.
- [92] Liao J, Schurr MJ, Sauer K. The MerR-like regulator BrlR confers biofilm tolerance by activating multidrug efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. J Bacteriol, 2013, 195(15):3352-3363.
- [93] Liao J, Sauer K. The MerR-like transcriptional regulator BrlR contributes to *Pseudomonas aeruginosa* biofilm tolerance [J]. J Bacteriol, 2012, 194(18):4823-4836.

【收稿日期】 2022-07-20 【修回日期】 2022-10-12

(上接 1458 页)

- [3] Bajrami R, Mulliqi G, Kurti A, et al. Comparison of GeneXpert MTB/RIF and conventional methods for the diagnosis of tuberculosis in Kosovo [J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(4):418-422.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准 (WS288-2017) [J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1):59-61.
- [5] 赵雁林, 逢宇. 结核病实验室检验规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:18-98.
- [6] 舒薇, 孙巧贤, 张立杰, 等. 结核病的研究与创新-2021 年世界卫生组织全球结核病报告解读 [J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(1):45-48.
- [7] 陈民, 美朗曲措, 暴婧, 等. TSPOT. TB、GeneXpert 与抗酸染色在西藏地区结核病诊断中的价值研究 [J]. 高原科学研究, 2018, 2(2):93-96.
- [8] Muflihah H, Florido M, Lin L, et al. Sequential pulmonary immunization with heterologous recombinant influenza A virus tuberculosis vaccines protects against murine *M. tuberculosis* infection [J]. Vaccine, 2018, 36(18):2462-2470.
- [9] Dela AI, Tank NKD, Singh AP, et al. Adverse drug reactions and treatment outcome analysis of DOTS-plus therapy of MDR-TB patients at district tuberculosis centre: A four year retrospective study [J]. Lung India, 2017, 34(6):522-526.
- [10] 郝梦, 马瑛龙. 三种检测方法诊断活动性肺结核的价值探讨 [J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(8):753-755.
- [11] 任斐, 岳英, 苗风济, 等. γ -干扰素释放试验对活动性肺结核的诊断价值 [J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(3):252-255.
- [12] 肖敏, 赵红霞, 朱珉之. T-SPOT. TB 在涂阴肺结核早期诊断中的效果评价 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(85):148-149.
- [13] 罗倩, 刘泽远, 刘王亭, 等. 抗酸染色、Xpert MTB/RIF 与 T-SPOT. TB 联合检测在结核病诊断中的应用价值 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2022, 43(05):774-780.
- [14] Gertz MA. How to manage primary amyloidosis [J]. Leukemia, 2012, 6(2):191-198.
- [15] 周红恩, 边玛措, 边巴琼达, 等. 西藏高原地区 146 例成人肺结核应用 Xpert MTB/RIF 联合 T-SPOT. TB 在诊断中的价值 [J]. 西藏科技, 2019(5):67-69.
- [16] 李妍, 张天华, 鲜小萍, 等. 利用 Xpert MTB/RIF 检测结核分枝杆菌及利福平耐药性的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(10):1762-1765.
- [17] Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 6(6):CD009593.

【收稿日期】 2022-07-16 【修回日期】 2022-10-02