

# 致病性弧菌及其噬菌体防治研究进展

陈静<sup>1</sup>, 祁露<sup>1</sup>, 郑雅露<sup>1</sup>, 高璐<sup>1,2\*</sup>

(1. 扬州大学食品科学与工程学院, 扬州 225127; 2. 扬州大学江苏省人兽共患病学重点实验室/江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 扬州 225009)

**摘要:** 近年来, 水产养殖业迅速发展, 作为人类和海洋动物的重要病原微生物之一的致病性弧菌越来越受到人们的关注。随着抗生素的大量使用, 细菌耐药、超级细菌、药物残留等问题的出现, 噬菌体疗法、生物制剂等生物抑菌方法得到广大研究者的青睐。噬菌体对细菌病的治疗和预防均具有一定的作用。但是仍需要解决若干科学和技术问题后才能提供安全、可靠、可重复且具有商业潜力的方法。本文概述了海洋生态系统中弧菌的分布和生存特点, 总结了对人类和水产动物致病的主要弧菌种类、致病特性、致病机制和防治现状, 以及噬菌体在防控水产品中致病性弧菌的研究现状, 并分析了噬菌体治疗的优缺点, 以期为噬菌体在水产品的防治和相关食品安全领域中的进一步应用提供参考。

**关键词:** 致病性弧菌; 噬菌体; 预防和治疗

## Review on pathogenic *Vibrio* and its phage control

CHEN Jing<sup>1</sup>, QI Lu<sup>1</sup>, ZHENG Ya-Lu<sup>1</sup>, GAO Lu<sup>1,2\*</sup>

(1. College of Food Science and Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225127, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis/Jiangsu Co-innovation Center for the Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

**ABSTRACT:** In recent years, the aquaculture industry has developed rapidly. As one of the important pathogenic microorganisms of humans and marine animals, pathogenic *Vibrio* has attracted more and more attention. With the extensive use of antibiotics, the emergence of problems such as bacterial resistance, super bacteria, drug residues, etc., biological antibacterial methods such as phage therapy and biological agents have been favored by the majority of researchers. Bacteriophages have a certain effect on the treatment and prevention of bacterial diseases. However, a number of scientific and technical issues still need to be resolved before a safe, reliable, repeatable, and commercially potential method can be provided. This article summarized the division and survival characteristics of *Vibrio* in marine ecosystems, summarized the main types, pathogenic characteristics, pathogenic mechanism and control status of *Vibrio* which are pathogenic to humans and aquatic animals. It reviewed the research status of bacteriophages in the prevention and control of pathogenic *Vibrio* in aquatic products, and analyzed the advantages and disadvantages of phage therapy, so as to provide reference for the further application of phage in the prevention and control of aquatic products and related food safety fields.

**基金项目:** 江苏省食品质量与安全重点实验室培育基地启动资金(028074911709)、江苏省大学生实践创新训练计划(201911117091Y)

**Fund:** Supported by the Opening Fund of Jiangsu Key Laboratory for Food Quality and Safety-State Key Laboratory Cultivation Base (028074911709), and the Innovation and Entrepreneurship Training Program or the Jiangsu Undergraduate (201911117091Y)

**\*通讯作者:** 高璐, 博士, 主要研究方向为食源性致病菌致病机理与安全控制。E-mail: gaolu@yzu.edu.cn

**\*Corresponding author:** GAO Lu, Ph.D, College of Food Science and Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225127, China. E-mail: gaolu@yzu.edu.cn

**KEY WORDS:** pathogenic *Vibrio*; phage; prevention and treatment

## 1 引言

食品安全问题是全世界人民的公共卫生问题, 其中最为严重的是食源性疾病, 它已成为世界各国关注的焦点。随着水产品消费的增加和水产养殖业的快速发展, 由弧菌引起的食源性疾病问题也日益严峻<sup>[1]</sup>。

弧菌是人类和海洋动物的重要病原微生物之一, 广泛存在于海洋、咸水和淡水等生态系统中, 因其具有高丰度和高生物载量等特点, 弧菌在水生环境中发挥着重要作用。被报道过的弧菌已超过 80 种, 其中有些弧菌对动物尤其是水产动物致病, 有些对人致病, 也有些既能对动物致病也能对人致病<sup>[2]</sup>。弧菌对人的致病可能与食物污染、伤口感染、人体感染传播有关。弧菌即可引起伤口感染也可引起肠道感染。近几十年来, 水产养殖业发展迅速, 有关国内外水产业弧菌病和弧菌性食物中毒的报道也逐年增加, 弧菌的防治措施也在不断发展。目前, 水产养殖中弧菌病的治疗和预防最主要的方法就是抗生素的使用, 但随着耐药菌株、超级细菌和药物残留等问题的出现<sup>[3,4]</sup>, 探索新的替代品成为细菌病防治的一个重大挑战。

100 多年前发现并遭受冷落的噬菌体, 因其具有普遍性、特异性、裂解性、安全性、自我限制等特点, 又重新吸引了学者们的眼球, 噬菌体减菌技术受到了广泛关注, 这一技术被很多学者应用于致病性弧菌的防控, 并已取得了一定的成果<sup>[5]</sup>。但是如何开发出安全、可靠、可重复且具有商业潜力的技术仍有若干科学和技术问题需要解决。因此, 本文综述了弧菌作为人类和动物病原体的种类、致病特性以及噬菌体控制致病性弧菌的研究进展, 并强调了噬菌体治疗的优缺点和急需解决的问题, 为相关研究的进一步发展提供参考。

## 2 弧菌概述

### 2.1 海洋生态系统中的弧菌

弧菌科(*Vibrionaceae*), 具体地说, 弧菌属(*Vibrio*)是一群可以在各种栖息地中繁衍生息的异养细菌, 因其具有遗传和代谢多样性等特点, 成为全球咸水和淡水生态系统中广泛存在的组成部分<sup>[2]</sup>。弧菌在海洋生态系统中有着相对高的丰度(约为  $10^3 \sim 10^4$  个细胞/mL)和生物载量, 因此, 弧菌在海洋生物的地球化学循环中发挥着关键作用<sup>[6]</sup>。

绝大多数弧菌占据着为它们提供保护和营养的与生物附着有关的生态位。弧菌也可以以自由活细胞的形式生活在水体中<sup>[7]</sup>。已有研究显示, 水体中总弧菌丰度与盐度和温度息息相关<sup>[8,9]</sup>。例如, 在高营养条件下, 创伤弧菌(*V. vulnificus*)的可生长盐度范围达 5%~38%, 而霍乱弧菌(*V.*

*cholerae*)可生长盐度范围更是高达 45%。高温条件可明显促进弧菌生长, 而且海洋温度的升高可使弧菌丰度长期增加<sup>[10]</sup>。

因此, 弧菌生活方式多样, 实验室条件下易于培养等特性, 使其成为研究细菌种群生物学和基因组学、疾病动力学、细菌-噬菌体相互作用和群体感应(quorum sensing, QS)的理想模型<sup>[11]</sup>。

### 2.2 主要致病性弧菌

#### 2.2.1 对人类致病的弧菌

目前弧菌属已有超过 120 多种被报道过, 其中已知的对人类致病的至少有 12 种, 包括霍乱弧菌(*V. cholerae*), 副溶血性弧菌(*V. parahaemolyticus*), 溶藻弧菌(*V. alginolyticus*), 辛辛那提弧菌(*V. cincinnatiensis*), 海鱼弧菌(*V. damsela*), 河流弧菌(*V. fluvialis*), 菲尼斯氏弧菌(*V. furnisii*), 麦氏弧菌(*V. metschnikovii*), 拟态弧菌(*V. mimicus*)等<sup>[12-17]</sup>。这些病原体有不同的毒力因子, 以引发人类疾病, 主要的临床表现有 3 种: 胃肠炎, 伤口感染和败血症, 其中最常见的是自限性胃肠炎。副溶血性弧菌、拟态弧菌和霍乱弧菌这 3 个弧菌引起的人类感染主要表现为胃肠炎<sup>[13,17]</sup>。创伤弧菌和溶藻弧菌主要与人体肠外感染有关<sup>[14]</sup>。因此, 在临床微生物学和食品安全领域中霍乱弧菌、副溶血性弧菌和创伤弧菌是最重要的弧菌, 其次是溶藻弧菌、河流弧菌和拟态弧菌。

霍乱弧菌与其他天然存在海产品中的弧菌种不同, 虽然在咸水河和沿海水域中常被发现, 但在海水或被粪便污染的食物中更为普遍。迄今为止, 霍乱弧菌因其引起的霍乱病对公众健康造成影响的严重程度而成为研究最多的弧菌<sup>[12]</sup>。霍乱毒素(cholera toxin, CT)、毒素共调菌毛(toxin coregulated pilus, TCP)和促进肠道定植因子等是霍乱弧菌的主要毒力因子。人类感染霍乱弧菌后常引起水样腹泻, 如不及时治疗则通常致命。根据 2017 年疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control, CDC)的数据, 每年霍乱弧菌在全世界造成约 300~500 万人感染, 超过 10 万人死亡<sup>[11]</sup>。

副溶血性弧菌是目前报道的最常见的能引起人类感染的非霍乱弧菌<sup>[13,18]</sup>, 食用未加工或未煮熟的贝类等水产食品易引起人类感染, 仅在美国每年就有 4.5 万例副溶血性弧菌感染病例。自 1996 年以来, O3:K6 大流行性株的出现导致全球副溶血性弧菌大流行, 波及秘鲁、东南亚、智利、欧盟和美国等国家<sup>[18,19]</sup>。最近, 亚洲来源的其他菌株也引起了全世界范围腹泻爆发<sup>[20]</sup>。副溶血性弧菌可产生粘附素、多种分泌系统、直接耐热溶血素(thermostable direct haemolysin, TDH)和相关耐热溶血素(thermostable related

haemolysin, TRH)等毒力因子,它们共同作用对人体致病,主要表现为胃肠炎,偶尔也会引起伤口感染<sup>[13]</sup>。

创伤弧菌与副溶血性弧菌相似,是一种严重的机会性人类病原体。但不同的是,创伤弧菌不仅可通过食物,还可以通过伤口感染。创伤弧菌产生的原发性败血症的死亡率接近 50%,因此创伤弧菌可能是世界上最致命的食物传播病原体<sup>[14,21]</sup>。其致病力是由细胞毒性、运动性、胶囊、溶血素和参与附着和粘附的蛋白质表达等相关的毒力因子库互相协调作用的结果<sup>[14,21]</sup>。

拟态弧菌因许多生化测试结果与霍乱弧菌相似而得名,但它不会引起霍乱样疾病的大流行,只有不到 10%的临床分离株会产生毒素。拟态弧菌携带多种其他弧菌种的毒力因子,如编码 ToxR, ToxS 和 III 型分泌系统的基因等,有人提出它可能是其他弧菌病原体在环境中的基因库<sup>[15,22]</sup>。

河流弧菌是世界上新出现的食源性病原体,在孟加拉国和印度引发过大规模疫情,在美国也偶有报道,但其分子流行病学特征和致病机理报道较少,仅在在遗传研究中提出了潜在的毒力因子<sup>[15]</sup>。

溶藻弧菌虽被认为是鱼类疾病的主要病原体,但最近的流行病学数据显示人类感染的数量在不断增加。报道病例与耳炎和伤口感染有关<sup>[23]</sup>。由致病性弧菌引起的食物中毒现象在我国也非常普遍,检索中国知网公开发表的文献并统计得知,2009~2019 这 10 年间,文献报道的致病性弧菌中毒事件有 724 起,涉及大陆地区除甘肃、青海、新疆以外的 28 个省份、自治区和直辖市。

此外,有报告表明人类弧菌感染的发病率正在增加,其中抗生素抗性菌的发病率也呈上升趋势<sup>[3]</sup>。所以,对水产品中致病性弧菌的检测及食物中毒的预防不容忽视,同时也推动了对抗生素常规治疗的新替代品的探索。

#### 2.2.2 对水生动物致病的弧菌

根据粮食及农业组织 (Food and Agriculture Organization, FAO)公布的数据,水产养殖是动物食品生产增长最快的部门之一,全球约有 50%的鱼类消费都来源于养殖业<sup>[24]</sup>。弧菌病的突然爆发不仅会严重影响海洋生物量,也会导致水产养殖业严重的经济损失<sup>[24]</sup>。最近有报告称弧菌病是一种正在迅速出现的疾病,表现为早期死亡率综合症(early mortality syndrome, EMS)或急性肝胰坏死病(acute hepatopancreatic necrosis disease, AHNP),这对于亚洲和美洲的虾养殖产业是一个严重的挫折<sup>[25]</sup>。弧菌的分布正随着气候变暖模式的变化而发生着变化,温带或寒冷地区弧菌疫情的出现引起了粮农组织对弧菌病的特别关注。

鳃弧菌(*V. anguillarum*)和病海弧菌(*V. ordalii*)是鱼、贝和虾的重要病原体,常引起鱼类典型的出血性败血症<sup>[25,26]</sup>,虽然在其 20 多种血清型中只有 O1, O2 和 O3 与弧菌病有关,但鳃弧菌能感染如大马哈鱼等多种养殖类经济物种。

鳃弧菌的发病机制高度复杂,其关键的毒力因素主要包括趋化性、运动性、铁摄取系统、溶血素、群体感应系统(QS)和  $\epsilon$  因子调节子 RpoS 和 RpoN 等。病海弧菌与鳃弧菌在遗传上密切相关,其引起弧菌病的死亡率可达 90%(FAO 1990)<sup>[26]</sup>。

哈维氏弧菌(*V. harveyi*)、坎氏弧菌(*V. campbellii*)和欧文斯氏弧菌(*V. owensii*)与多种水生动物的发光弧菌病相关,主要通过有毒的细胞外蛋白质,如蛋白酶、溶血素和半胱氨酸蛋白酶、铁载体、细菌素抗性质粒和几丁质酶等毒力因子致病<sup>[27]</sup>,导致水产养殖业严重的经济损失。

溶藻弧菌属于哈维氏弧菌进化枝,在它们的毒力因子库中可以发现脂肪酶、蛋白酶、铁载体甚至 TDH 等毒力因子<sup>[27]</sup>,常引起贝类和甲壳类动物、特别是虾类的严重死亡。

副溶血性弧菌虽作为食源性致病菌为大家所熟知,但它能感染南美白对虾和斑节对虾等多种虾类,与虾类的急性肝胰脏坏死病(AHPND)相关。这一疾病于 2009 年在中国首次被报道后,马来西亚,泰国,菲律宾和墨西哥也有相继报道<sup>[28]</sup>。这些致病性菌株含有一种编码二元毒素 PirAB<sup>VP</sup>的特异性质粒,其病理学机制目前尚不清楚<sup>[28]</sup>。

对水生动物致病的弧菌还有塔氏弧菌(*V. tubiashii*),有报道称其曾在美国和智利的贝类孵化场感染过幼虫太平洋牡蛎、熊本生蚝等物种<sup>[29]</sup>。以溶珊瑚弧菌(*V. coralliilyticus*)与塔氏弧菌密切相关,是多种珊瑚的病原体,也可引起多种鱼类和贝类的疾病<sup>[30]</sup>。

此外,海洋中的致病性弧菌还可能包括轮虫弧菌(*V. Rotiferrianus*),灿烂弧菌(*V. splendidus*)和河口弧菌(*V. aestuarianus*)等。

### 3 致病性弧菌的防治现状及其噬菌体防控策略

#### 3.1 致病性弧菌的防治现状

弧菌病的爆发对养殖动物和养殖者都可能产生灾难性的后果,因此,综合性防治策略是应对此类潜在事件最安全的方法。已有报道显示,接种疫苗可控制鱼类对弧菌的感染并阻止弧菌病的爆发<sup>[31]</sup>,但仍有诸如鱼苗或幼鱼疫苗接种困难、接种效率低、口服和/或浸泡接种效果差,保护时间短等问题需要解决。更重要的是,没有针对大多数致病性弧菌种类的商业疫苗可用<sup>[32]</sup>。因此,抗生素是目前防治弧菌病最常用的方法。然而,抗生素会扰乱水生生态系统中的自然微生物群的平衡以及幼虫微生物区系的发育。而近几十年来,抗生素的过度使用导致了耐药细菌的出现并在环境中传播,造成了重大的公共卫生问题<sup>[4]</sup>。此外,不同国家对抗生素的使用有着不同的规定,因此难以在全球范围内控制抗生素的使用数量和种类。因此,疫苗和抗生素对致病性弧菌防治的不足和问题促进人们不断探索新的

替代方法。

在水产品的加工、暂养等环境中主要采用化学保鲜剂和生物抑菌剂来抑制和去除致病性弧菌。但随着社会的发展, 食品安全问题越来越引起人们的关注, 对化学保鲜剂、消毒剂的安全性的担忧也越来越强烈, 世界各国也逐渐限制其应用范围。虽然目前生物抑菌剂在食品工业广泛应用, 如茶多酚、壳聚糖、乳酸链球菌素(nisin)、 $\epsilon$ -聚赖氨酸、双乙酸钠、山梨酸钾等, 但他们的抑菌机理各不相同, 且大部分抑菌机理尚未明确, 单独使用时效果不佳且易受周围环境的影响, 尤其对致病菌的靶向性差<sup>[33,34]</sup>。因此, 不管是水产品的养殖还是加工、暂养环境等均急需开发高效、低廉且安全性高的生物抑菌剂来抑制和去除致病性弧菌。

使用疫苗和抗生素控制致病性弧菌的不足和问题导致了新替代方法的探索。因噬菌体具有特异性强、自我增值性、对耐药菌株的侵染性、安全性高、自然界广泛存在、研发时间段成本低等特点, 使用溶菌噬菌体作为生物抑菌剂的想法被提来, 并被认为是最有希望的选择之一, 不仅可用于治疗, 而且可用于预防<sup>[35]</sup>。

### 3.2 噬菌体对致病性弧菌的控制策略

噬菌体(bacteriophage)是由英国细菌学家 Frederick W. Twort 和加拿大微生物学专家 Félix d'Herelle 于 1915 年和 1917 年先后各自发现<sup>[5]</sup>, 是一种特殊的病毒, 只能特异性侵染细菌, 甚至引起宿主裂解死亡。自 1929 年以来, 噬菌体被许多国家用于传染病的治疗, 霍乱弧菌是噬菌体治疗测试的第一种细菌。但由于对噬菌体了解的局限以及各种研究结果的互相矛盾, 噬菌体作为治疗剂和临床应用研究开始下降, 在抗生素出现后, 噬菌体治疗的应用及研究进一步减少甚至停止<sup>[36]</sup>。随着细菌耐药性问题和 20 世纪 90 年代以来食品安全事件的频发, 特别是超级细菌的出现, 使抗生素疗法面临着巨大挑战, 噬菌体作为抗菌制剂的研究又开始受到科学家们的普遍关注。目前已有大量弧菌噬菌体及其在水产养殖中应用的报道, 报道显示大多弧菌噬菌体能有效提高养殖动物的存活率(表 1)。

Vinod 等<sup>[37]</sup>报道了一种可用于孵化场环境中的致病性哈维弧菌噬菌体。该噬菌体分离于印度西海岸的虾水养殖场, 属于长尾噬菌体科的双链 DNA 噬菌体。该噬菌体在实验室可使哈维弧菌活菌数降低 2 个对数值, 且 2 次噬菌体处理后可使幼虫存活率在 48 h 从 25% 提高到 80%; 在孵化场试验环境中, 噬菌体处理后可使虾的存活率从 17% 提高到 86%, 同时抗生素处理组仅提高存活率至 40%。Zhang 等<sup>[38]</sup>报道的裂解性噬菌体 OMN 处理牡蛎 6 h 后, 其中副溶血性弧菌可降低约 0.83 log, 当噬菌体作用 72 h 后, 牡蛎中副溶血性弧菌的浓度降低到其初始值的 10% 以下。未经过噬菌体处理的对照样品中副溶血性弧菌的浓度在 72 h 后趋于接近初始浓度(>90%)。Zhang 等<sup>[39]</sup>报道的噬菌体可使经

人工感染溶藻弧菌的海参的存活率从 3% 提高到 73%; 制成噬菌体饲料喂食人工感染嗜环弧菌的幼年刺参后其存活率从 18% 提高到 81%, 而注射纯化噬菌体病毒粒子后幼年刺参的存活率可提高到 63%, 浸泡噬菌体液后其存活率也提高到 58%。Katharios 等<sup>[40]</sup>的研究也同样表明, 裂解性噬菌体(PVS-1、PVS-2 和 PVS-3)不管是在体外还是通过体内注射和浸没传递途径均能有效抑制灿烂弧菌的生长。

表 1 噬菌体在水产养殖中的应用  
Table 1 Application of phage in aquaculture

养殖动物品种	病原体	参考文献
斑节对虾 ( <i>Penaeus monodon</i> )	哈维氏弧菌 ( <i>V. harveyi</i> )	[37]
牡蛎 ( <i>Panulirus ornatus</i> )	副溶血性弧菌 ( <i>V. parahaemolyticus</i> )	[38]
刺参 ( <i>Apostichopus japonicus</i> )	嗜环弧菌 ( <i>V. cyclitrophicus</i> ) 溶藻弧菌 ( <i>V. alginolyticus</i> )	[39]
刺参 ( <i>Apostichopus japonicus</i> )	灿烂弧菌 ( <i>V. splendidus</i> )	[40]
安大略鲑 ( <i>Salmo salar</i> )	鳃弧菌 ( <i>V. anguillarum</i> )	[41]
多孔鹿角珊瑚 ( <i>Acropora millepora</i> )	以溶珊瑚弧菌 ( <i>V. corallilyticus</i> )	[42]

除了水产养殖业, 噬菌体还被用作食品工业的生物控制剂<sup>[43]</sup>。例如, 由 Intralytix Inc. 公司开发的噬菌体制剂 ListShield™ (LMP-102™) 和荷兰 EBI 食品安全公司开发的 Listex P100 被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA) 批准用于易受单核增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*) 污染的食物的加工助剂; 抗大肠杆菌和抗沙门氏菌的噬菌体制剂也被批准用于减少肉类加工过程中的污染<sup>[44]</sup>。

### 3.3 噬菌体治疗的优缺点

噬菌体是一种天然的抑菌剂, 它可以通过诱导细菌裂解来减少目标细菌。据报道, 噬菌体不仅能裂解革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌, 对环境中的多重耐药菌株也具有裂解活性<sup>[45]</sup>。对于细菌抗性菌株, 噬菌体具有其独特的优势: (1) 细菌细胞被噬菌体裂解后无法恢复活力, 而抗生素不仅不能杀死目标细菌还容易引起细菌产生抗生素的耐药性<sup>[46]</sup>。(2) 相对于抗生素而言, 噬菌体对宿主细胞的高度特异性是噬菌体的另一个优势。噬菌体的这种特异性使得它不会影响正常的微生物群, 也不会改变食物的感官特性<sup>[47]</sup>。(3) 噬菌体能选择性地感染部位裂解其宿主细胞并完成它的复制过程。而抗生素则根据其固有的药代动力学分布到全身体液和组织中而不是集中分布在感染部位<sup>[48]</sup>。

(4)噬菌体具有丰富且普遍存在的特性,很容易从宿主细菌栖息环境中发现并分离出针对主要致病菌的噬菌体,特别是来自含有高细菌浓度的污水、土壤、水和废物的环境。分离和鉴定合适的噬菌体是一个相对简单且快速的过程,而开发新抗生素则需要几年时间并且在使用前需要昂贵的临床试验<sup>[49]</sup>。(5)噬菌体非常环保,是基于自然选择进化而来的。噬菌体仅由核酸和蛋白质组成,且宿主范围窄,因此被认为对环境影响小<sup>[50]</sup>。噬菌体的使用可能减少水产养殖业对抗生素使用的依赖性。(6)噬菌体可以很容易地作为喷雾剂或直接与水混合使用。2006年,美国食品和药物管理局(FDA)批准了一种称为“裂解鸡尾酒”的噬菌体混合物,其以喷雾形式设计旨在减少肉类和熟食产品中单核细胞增生李斯特氏菌<sup>[51]</sup>。(7)噬菌体具有破坏细菌生物膜的能力。因为噬菌体具有产生解聚酶的能力,所产生的解聚酶可以水解细菌生物膜中的细胞外聚合物,因此可以用于治疗生物膜形成病原体<sup>[52]</sup>。

尽管噬菌体有诸多优点,但噬菌体在实际应用时确有其缺点。(1)噬菌体抗性细菌的出现是目前最受关注的问题。通常情况下,当细菌表面噬菌体受体蛋白质失去或缺乏吸附作用时,细菌就会对特定的噬菌体产生抗性,阻止噬菌体感染宿主。然而,有文献报道,对噬菌体产生抗性的比率大约比抗生素低 10 倍<sup>[53]</sup>。(2)噬菌体治疗的另一个问题是一些噬菌体可能参与毒力基因的转移。有报道称噬菌体对斑节对虾的毒性是由噬菌体诱导的<sup>[54]</sup>。因此,在使用噬菌体进行治疗之前需要检测它们是否携带毒力基因以确保噬菌体使用的安全性。(3)噬菌体治疗的另一个潜在缺点是被称为 CRISPR/Cas 的细菌防御系统。这种 CRISPR 是通过将短病毒序列整合到细菌的 CRISPR 基因座中,使细菌识别并清除感染。然而已经证明该系统可被噬菌体用来促进感染<sup>[55]</sup>。

## 4 小 结

弧菌的感染对许多领域构成了威胁,其治疗和控制目前主要依赖于抗生素,令人担忧的是,弧菌感染的发生率正在增加,抗性病原菌的发病率也在上升。噬菌体已成为致病菌预防和治疗的新一轮研究热点,其优点使得噬菌体疗法成为了有吸引力又有希望的工具,但噬菌体疗法仍具有一定的局限性,如噬菌体安全性、噬菌体抗性、CRISPR/Cas 的细菌防御系统等问题都是目前面临的巨大挑战。噬菌体最终是否能成为控制致病菌的替代品,仍然需要研究者和管理者们的共同努力,研发可靠、有效的治疗方法,评估消费者对噬菌体治疗的认识和接受程度,制定并实施适当的法律法规。

## 参考文献

[1] Gomez-Gil B, Thompson CC, Matsumura Y, et al. The family

*Vibrionaceae* [M]. Germany: Springer, 2014.

- [2] Thompson FL, Lida T, Swings J. Biodiversity of vibrios [J]. *Microbiol Molecul Biol Rev*, 2004, 68(3): 403.
- [3] Kitaoka M, Miyata ST, Unterweger D, et al. Antibiotic resistance mechanisms of *Vibrio cholerae* [J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(4): 397–407.
- [4] Elmahdi S, DaSilva LV, Parveen S. Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* in various countries: A review [J]. *Food Microbiol*, 2016, 57: 128–134.
- [5] Housby JN, Mann NH. Phage therapy [J]. *Drug Discovery Today*, 2009, 14(11): 536–540.
- [6] Yooseph S, Nealson KH, Rusch DB, et al. Genomic and functional adaptation in surface ocean planktonic prokaryotes [J]. *Nature*, 2010, 468(7320): 60.
- [7] Hollants J, Leliaert F, De-Clerck O, et al. What we can learn from sushi: A review on seaweed-bacterial associations [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2013, 83(1): 1–16.
- [8] Takemura AE, Chien DM, Polz ME. Associations and dynamics of *Vibrionaceae* in the environment, from the genus to the population level [J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 38.
- [9] Thompson JR, Randa MA, Marcelino LA, et al. Diversity and dynamics of a north Atlantic coastal *Vibrio* community [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(7): 4103–4110.
- [10] Vezzulli L, Pezzati E, Brettar I, et al. Effects of global warming on *Vibrio* ecology [J]. *Microbiol Spectr*, 2015, 3(3). DOI: 10.1128/microbiolspec.VE-0004-2014
- [11] Le-Roux F, Wegner KM, Polz MF. Oysters and *Vibrios* as a model for disease dynamics in wild animals [J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(7): 568–580.
- [12] Faruque SM, Albert MJ, Mekalanos JJ. Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae* [J]. *Microbiol Molecul Biol Rev*, 1998, 62(4): 1301–1314.
- [13] Levin RE. *Vibrio parahaemolyticus*, a notably lethal human pathogen derived from seafood: A review of its pathogenicity, characteristics, subspecies characterization, and molecular methods of detection [J]. *Food Biotechnol*, 2006, 20(1): 93–128.
- [14] Oliver JD. The biology of *Vibrio vulnificus* [J]. *Microbiol Spectr*, 2015, 3(3). doi: 10.1128/microbiolspec.VE-0001-2014
- [15] Huang YM, Du PC, Zhao M, et al. Functional characterization and conditional regulation of the Type VI secretion system in *Vibrio fluvialis* [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 528.
- [16] Economopoulou A, Chochlakakis D, Almpan MA, et al. Environmental investigation for the presence of *Vibrio* species following a case of severe gastroenteritis in a touristic island [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24(5): 4835–4840.
- [17] Zago V, Zambon M, Civettini M, et al. Virulence-associated factors in *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 and *V. mimicus* strains isolated in ornamental fish species [J]. *J Fish Dis*, 2017, 40(12): 1857–1868.

- [18] Garcia K, Bastias R, Higuera G, *et al.* Rise and fall of pandemic *Vibrio parahaemolyticus* serotype O3:K6 in southern Chile [J]. *Environ Microbiol*, 2013, 15(2): 527–534.
- [19] 高敏国, 朱迅, 诸芸, 等. 2015–2017 年无锡市副溶血性弧菌引起的食源性疾病流行病学特征分析[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(9): 1555–1558, 1575.  
Gao MG, Zhu X, Zhu Y, *et al.* Epidemiological analysis of food-borne diseases caused by *vibrio parahaemolyticus*, Wuxi, 2015–2017 [J]. *Mod Prev Med*, 2019, 46(9): 1555–1558, 1575.
- [20] Jung SW. A foodborne outbreak of gastroenteritis caused by *Vibrio parahaemolyticus* associated with cross contamination from squid in Korea [J]. *Epidemiol Health*, 2018, 40: 1–6.
- [21] Jones MK, Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: Disease and pathogenesis [J]. *Infect Immun*, 2009, 77(5): 1723–1733.
- [22] Campos E, Bolanos H, Acuna MT, *et al.* *Vibrio mimicus* diarrhea following ingestion of raw turtle eggs [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1996, 62(4): 1141–1144.
- [23] Sabir M, Ennaji MM, Cohen N. *Vibrio alginolyticus*: An emerging pathogen of foodborne diseases [J]. *Int J Food Sci Technol*, 2013, 2: 302–309.
- [24] Moffitt CM, Cajas-Cano L. Blue growth: The 2014 FAO state of world fisheries and aquaculture [J]. *Fisheries*, 2014, 39(11): 552–553.
- [25] De-Schryver P, Defoirdt T, Sorgeloos P. Early mortality syndrome outbreaks: A microbial management issue in shrimp farming [J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(4): 1–2.
- [26] Hickey ME, Lee JL. A comprehensive review of *Vibrio (Listonella) anguillarum*: Ecology, pathology and prevention [J]. *Rev Aquacult*, 2018, 10(3): 585–610.
- [27] Ruwandeepika HAD, Jayaweera TSP, Bhowmick PP, *et al.* Pathogenesis, virulence factors and virulence regulation of *Vibrios* belonging to the *Harveyi* clade [J]. *Rev Aquacult*, 2012, 4(2): 59–74.
- [28] Dabu IM, Lim JJ, Arabit PMT, *et al.* The first record of acute hepatopancreatic necrosis disease in the Philippines [J]. *Aquacult Res*, 2017, 48(3): 792–799.
- [29] Rojas R, Miranda CD, Santander J, *et al.* First report of *Vibrio tubiashii* associated with a massive larval mortality event in a commercial hatchery of scallop *Argopecten purpuratus* in Chile [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: e64534.
- [30] Austin B, Austin D, Sutherland R, *et al.* Pathogenicity of *Vibrios* to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum) and *Artemia nauplii* [J]. *Environ Microbiol*, 2005, 7(9): 1488–1495.
- [31] Buchmann K, Larsen JL, Therkildsen B. Improved recapture rate of vaccinated sea-ranched Atlantic salmon, *Salmo salar* L. [J]. *J Fish Dis*, 2001, 24: 245–248.
- [32] Embregts CWE, Forlenza M. Oral vaccination of fish: Lessons from humans and veterinary species [J]. *Dev Comparat Immunol*, 2016, 64: 118–137.
- [33] 江艳华, 许东勤, 姚琳. 噬菌体复配抑菌剂对三文鱼中沙门氏菌的抑制与保鲜作用[J]. *农业工程学报*, 2018, 34(16): 287–293.
- Jiang YH, Xu DQ, Yao L. Effects of combination of bacteriophage with other bacteriostatic agents on *Salmonella* control and freshness preservation of raw salmon [J]. *Trans Chin Soc Agr Eng*, 2018, 34(16): 287–293.
- [34] 蓝蔚青, 陈梦玲, 王蒙, 等. 植物源生物保鲜剂对水产品微生物抑菌机制研究进展[J]. *食品与机械*, 2018, 34(10): 191–195.  
Lan WQ, Chen ML, Wang M, *et al.* Research progress on bacteriostatic mechanism of plant derived biopreservatives against the microbodies in the aquatic products [J]. *Food Mach*, 2018, 34(10): 191–195.
- [35] Clark JR. Bacteriophage therapy: history and future prospects [J]. *Future Virol*, 2015, 10: 449–461.
- [36] Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(3): 649–659.
- [37] Vinod MG, Shivu MM, Umesha KR, *et al.* Isolation of *Vibrio harveyi* bacteriophage with a potential for biocontrol of luminous vibriosis in hatchery environments [J]. *Aquaculture*, 2006, 255(1–4): 117–124.
- [38] Zhang H, Yang ZQ, Zhou Y, *et al.* Application of a phage in decontaminating *Vibrio parahaemolyticus* in oysters [J]. *Int J Food Microbiol*, 2018, 275: 24–31.
- [39] Zhang JC, Cao ZH, Li Z, *et al.* Effect of bacteriophages on *Vibrio alginolyticus* infection in the sea cucumber, *Apostichopus japonicus* (Selenka) [J]. *J World Aquacult Soc*, 2015, 46(2): 149–158.
- [40] Katharios P, Kalatzis PG, Kokkari C, *et al.* Isolation and characterization of a N4-like lytic bacteriophage infecting *Vibrio splendidus*, a pathogen of fish and bivalves [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0190083.
- [41] Higuera G, Bastias R, Tsertsvadze G, *et al.* Recently discovered *Vibrio anguillarum* phages can protect against experimentally induced vibriosis in Atlantic salmon, *Salmo salar* [J]. *Aquaculture*, 2013, 392: 128–133.
- [42] Cohen Y, Pollock FJ, Rosenberg E, *et al.* Phage therapy treatment of the coral pathogen *Vibrio coralliilyticus* [J]. *Microbiologyopen*, 2013, 2(1): 64–74.
- [43] Endersen L, O'Mahony J, Hill C, *et al.* Phage therapy in the food industry [J]. *Annual Rev Food Sci Technol*, 2014, 5: 327–349.
- [44] Goodridge LD, Bisha B. Phage-based biocontrol strategies to reduce foodborne pathogens in foods [J]. *Bacteriophage*, 2011, 1: 130–137.
- [45] Wittebole X, Rock SD, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens [J]. *Virulence*, 2014, 5: 226–235.
- [46] Stratton CW. Dead bugs don't mutate: Susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance [J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9: 10–16.
- [47] Rao BM, Lalitha KV. Bacteriophage for aquaculture: Are they beneficial or inimical [J]. *Aquaculture*, 2015, 437: 146–154.
- [48] Golkar Z, Bagasra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: A potential solution for the antibiotic resistance crisis [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2014, 8: 129–136.
- [49] Skurnik M, Pajunen M, Kiljunen S. Biotechnological challenges of phage therapy [J]. *Biotechnol Lett*, 2007, 29: 995–1003.

(责任编辑: 韩晓红)

- [50] Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy [J]. *Bacteriophage*, 2011, 1: 111–114.
- [51] Zach M. Phages: A new means of food safety? [NB/OL]. *Food Safety News*. Available at: <http://www.foodsafetynews.com/2010/05/phages-a-new-means-of-food-safety>, 2010.
- [52] Azeredo J, Sutherland IW. The use of phages for the removal of infectious biofilms [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2008, 9: 261–266.
- [53] Tanji Y, Shimada MT, Yoichi M, *et al.* Toward rational control of *Escherichia coli* O157:H7 by a phage cocktail [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2004, 64: 270–274.
- [54] Munro J, Oakey J, Bromage E, *et al.* Experimental bacteriophage-mediated virulence in strains of *Vibrio harveyi* [J]. *Dis Aquat Org*, 2003, 54: 187–194.
- [55] Seed KD, Lazinski DW, Calderwood SB, *et al.* A bacteriophage encodes its own CRISPR/Cas adaptive response to evade host innate immunity [J]. *Letter*, 2013, 494: 489–491.

### 作者简介



陈 静, 主要研究方向为食品微生物安全控制。

E-mail: 384850264@qq.com.



高 璐, 博士, 主要研究方向为食源性致病菌致病机理与安全控制。

E-mail: gaolu@yzu.edu.cn.

## “茶学研究”专题征稿函

茶叶源于中国, 与咖啡、可可并称为世界三大饮料。茶叶可鲜食, 也可以加工精制备用, 具有降压、提神等多种保健功能, 且含有多种有机化学成分和无机矿物元素。国内外对茶叶市场需求稳定增长, 我国的茶产业增长潜力巨大, 茶已成为社会生活中不可缺少的健康饮品和精神饮品。

鉴于此, 本刊特别策划了“茶学研究”专题, 主要围绕茶叶的贮藏保鲜、精深加工、品质评价、生物化学和功能性成分、香气成分分析、污染物分析检测、茶树生长代谢、茶叶资源的质量标准化等方面展开论述和研究, 综述及研究论文均可。

鉴于您在该领域丰富的研究经历和突出的学术造诣, 本刊主编吴永宁研究员特别邀请您为本专题撰写稿件, 综述、研究论文、研究简报均可, 以期进一步提升该专题的学术质量和影响力。

本专题计划在 2021 年 3 月出版, 请在 2021 年 1 月 30 日前通过网站或 E-mail 投稿。我们将快速处理并经审稿合格后优先发表。

希望您能够通过各种途径宣传此专题, 并积极为本专题推荐稿件和约稿对象。

同时, 希望您能够推荐该领域的相关专家并提供电话和 E-mail。

感谢您的参与和支持!

投稿方式:

网站: [www.chinafoodj.com](http://www.chinafoodj.com)(注明茶学研究专题)

E-mail: [jfoodsq@126.com](mailto:jfoodsq@126.com)(注明茶学研究专题)

《食品安全质量检测学报》编辑部