DOI:10.12441/spyswjs.20241115003 [文章编号] 1673-1689(2025)01-0024-08

噬菌体与抗菌剂互作控制食源性细菌耐药性的研究进展

黄膺琰 钟 乐* 程 峥 张雪琴 肖乃玉 王红蕾

(仲恺农业工程学院轻工食品学院,广东 广州 510225)

摘要:食源性细菌引发的食品安全问题日益严峻,传统抗菌剂的过度使用会加剧细菌的耐药性,对公共健康构成威胁。噬菌体作为一种新型生物抗菌剂,以其特异性和安全性在控制食源性耐药细菌中显示出潜力,但抗菌谱范围较窄限制了其应用。因此,将噬菌体与其他抗菌剂联合使用,在噬菌体的特异性与抗菌剂的广谱性协同作用下可有效克服单独使用的局限性,降低抗菌剂的使用剂量,实现更高效且环保的抗菌效果。作者综述了噬菌体与抗生素、精油、有机酸、纳米粒子、抗菌肽互作控制食源性细菌耐药性的研究进展,对噬菌体与抗菌剂互作的发展趋势及应用前景进行了展望,为进一步解决食源性细菌耐药的问题提供了参考。

关键词:噬菌体;食源性细菌;耐药性;生物控制技术;互作关系

Advances in Phage-antimicrobial Interactions in the Inhibition of Foodborne Drug Resistant Bacteria

HUANG Yingyan ZHONG Le CHENG Zheng ZHANG Xueqin XIAO Naiyu WANG Honglei*

(College of Food Science and Technology, Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510225, China)

Abstract: Food safety issues arising from foodborne bacteria are becoming increasingly severe, and the overuse of conventional antimicrobials exacerbates the emergence of drug-resistant bacteria, thereby posing a serious threat to public health. Given the specificity and safety profile, bacteriophage therapy serves as a novel bio-antimicrobial agent for foodborne drug resistant bacteria, demonstrating a promising prospect. However, the narrow antimicrobial spectrum of bacteriophages limits their application. To address this limitation, a synergistic approach that combines bacteriophage therapy with other antimicrobials is being explored. By integrating the specificity of bacteriophages with the broad-spectrum efficacy of antimicrobials, it is possible to effectively overcome the constraints associated with single-agent treatments while also reducing the dosage required for these agents. This strategy can achieve a more efficient and environmentally friendly antimicrobial effect. The recent advancements in research concerning interactions of bacteriophages with antibiotics, essential oils, organic acids, nanoparticles, and antimicrobial peptides for controlling antimicrobial resistance in foodborne bacteria were reviewed. Furthermore, the future trends in development and potential applications of phage-antimicrobial interactions were anticipated, with an aim of providing a reference for further solving the problem of foodborne drug-resistant bacteria and improving antimicrobial efficacy.

Keywords: bacteriophage; foodborne bacteria; drug resistance; biocontrol technology; interaction

基金项目:潮州市 2023 年重点领域研发计划揭榜挂帅项目(202304ZD02);广州市科技计划项目(2024E04J1231,2023A04J1998,2023B01J2001);广州市基础与应用基础研究-优秀博士"续航"项目(2024A04J2301)。

通信作者:钟乐(1984—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事食品保鲜抗菌包装研究。E-mail:786583136@qq.com

收稿日期:2024-11-15 **修回日期:**2025-01-03

由食源性耐药菌引起的疾病是重大的公共卫生和粮食安全问题[1]，严重威胁人类健康且对食品加工业造成巨大的经济损失。在肉制品、水产品、乳制品、蛋制品及水果蔬菜类食品中，已检测出的耐药菌有大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、单核细胞增生李斯特菌等[2]。这些细菌的耐药性主要源于医学、畜牧业、水产养殖业等领域滥用的抗菌药物，从而导致多重耐药菌甚至超级耐药菌的出现，并通过食物链传播进入人体。因此，急需开发既可以有效控制食源性细菌耐药性，又不影响食品品质和人体健康的新型防治策略。

噬菌体是感染和裂解细菌的天然抗菌剂，因其天然无害、可降解、特异性强[3]的特点成为控制食源性细菌的重要手段。2006年，美国食品药品监督管理局首次批准将一种名为Listex™ P100的商业化噬菌体直接用于食品，并通过了公认安全机构——Generally Recognized as Safe（GRAS）的认证[4]，为噬菌体在食品领域的应用奠定了重要基础。但噬菌体在实际应用中也面临着挑战，与广谱性抗菌剂相比，噬菌体宿主范围有限，难以有效应对广泛的耐药菌感染。为解决噬菌体宿主范围窄及在抗菌过程中出现耐药菌的问题，将噬菌体与其他抗菌剂联用，有利于扩大抗菌谱范围、减少噬菌体抗性菌株的出现。与单独使用抗菌剂相比，噬菌体与抗菌剂互作能更精准地控制或根除细菌感染，噬菌体感染宿主菌后可自我繁殖[5]，因此低剂量也有显著的抗菌效果。作者旨在综述噬菌体与其他抗菌剂的互作机理和控制食源性细菌耐药性的研究进展，为拓宽噬菌体的适用范围、减少耐药菌的产生提供新思路，噬菌体与其他抗菌剂联合使用的示意图见图1。

1　噬菌体对抗多重耐药菌的机制

噬菌体广泛分布于自然界中，具有获取容易、培育时间短且成本低等优点。噬菌体结构简单，主要由蛋白质衣壳和核酸组成。其抗菌的作用方式可分为外部裂解和内部裂解：外部裂解是噬菌体大量吸附于细菌表面，诱发膜电位变化或激活细胞壁降解酶，导致细菌细胞破裂[6]；内部裂解是菌体在宿主菌内部复制，通过破裂宿主细胞释放新生噬菌体，并循环感染下一个宿主细胞，实现抗菌作用。该过程涉及“裂解酶-穿孔素”裂解系统，

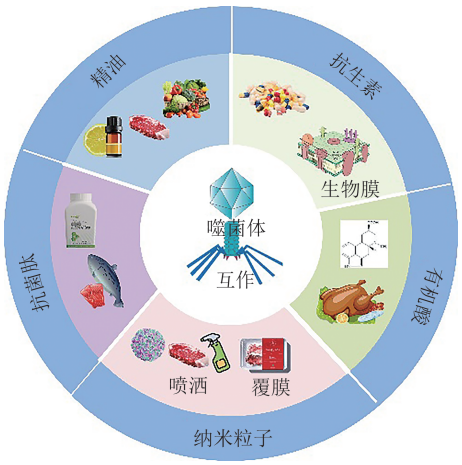


图1　噬菌体与其他抗菌剂联合使用

Fig. 1　Bacteriophages in combination with other antimicrobials

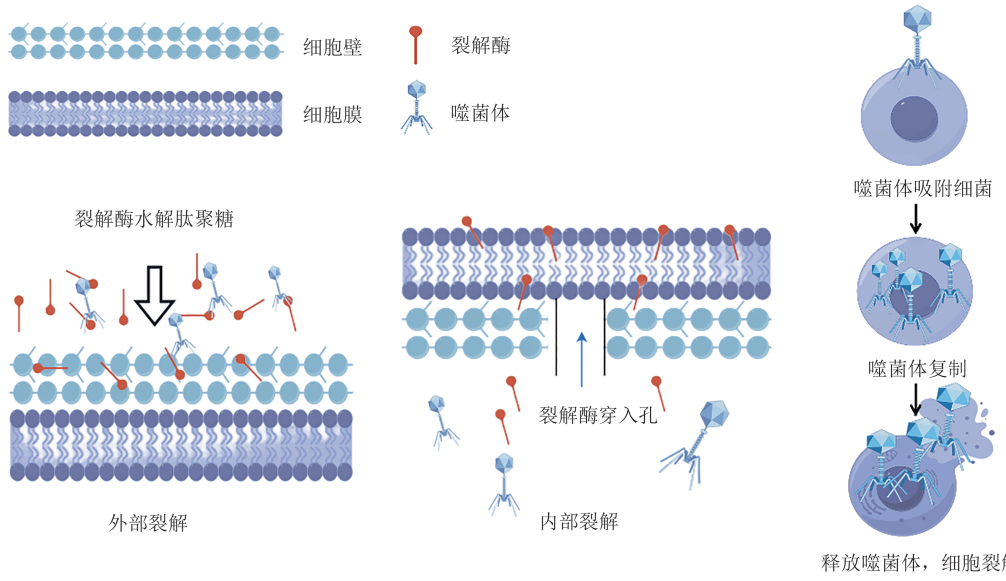
其中穿孔素在细胞膜上形成孔隙，协助裂解酶穿透细胞壁，最终导致细胞裂解和死亡[6]，见图2。

噬菌体在对抗多重耐药菌方面具有显著优势，其高度特异性能够精准识别和侵染特定细菌，抑制耐药菌生长。面对噬菌体的侵染，细菌演化出多种防御机制，例如形成荚膜或者通过突变/修饰（如糖基化）改变宿主细胞表面的噬菌体受体，以阻止噬菌体吸附[7]。噬菌体与细菌间的生物学互动促进了噬菌体反防御系统的演化，包括抑制宿主防御蛋白质的活性、添加共价修饰并使防御蛋白质失活、降解或螯合宿主防御系统的信号分子、合成并恢复被细菌防御系统耗尽的必需分子，以及在噬菌体中添加共价修饰以避免被识别[8]。噬菌体在复制过程中发生基因突变，产生多样性的噬菌体，某些突变体可以克服细菌的抗性，提高感染效率和防御耐药菌的能力。大量数据表明，噬菌体能有效控制食品中的耐药菌，表1为2020—2024年噬菌体对抗多重耐药菌的研究案例。

2　噬菌体与抗菌剂互作机制及应用

2.1　噬菌体与抗生素

抗生素的滥用是导致耐药菌和超级细菌产生的主要原因，世界卫生组织已将抗生素耐药性问题纳入全球三大公共威胁之一。预测到2050年，由细菌感染导致死亡的人数将超过由癌症相关疾病导致死亡的人数，达到约1 000万人[16]。在此背景下，为降低耐药菌的增长，噬菌体与抗生素互作成为研究的热点。



(a) 噬菌体外部裂解和内部裂解细菌的机理　　(b) 噬菌体侵染细菌的过程

图 2　噬菌体抗菌机制

Fig. 2　Antimicrobial mechanisms of bacteriophages

表 1　噬菌体对抗多重耐药菌的研究

Table 1　Inhibition of bacteriophages on multi-drug resistant bacteria

噬菌体类型	细菌类型	结果	参考文献
沙门氏菌噬菌体	沙门氏菌	显著抑制牛奶、水、苹果汁和鸡胸肉中的耐药性肠炎沙门氏菌	[9]
副溶血性弧菌噬菌体	副溶血性弧菌	降低即食小龙虾中的多重耐药性副溶血性弧菌	[10]
大肠杆菌噬菌体	大肠杆菌	3 种噬菌体混合显著减少耐药性大肠杆菌且与抗生素治疗效果相同	[11]
大肠杆菌 O177 噬菌体	大肠杆菌 O177	7 d 内显著降低牛肉中多重耐药性大肠杆菌 O177 并有效防止生物膜的形成	[12]
克罗诺杆菌噬菌体	克罗诺杆菌	37 ℃时婴儿配方奶粉中克罗诺杆菌减少了 3 lg（CFU/mL），4 ℃时减少了 4 lg（CFU/mL），杀菌率为 99.9%	[13]
嗜水气单胞菌噬菌体	嗜水气单胞菌	鱼片和莴苣中的多重耐药性嗜水气单胞菌分别降低了 2.31、3.28 lg（CFU/g）	[14]
金黄色葡萄球菌噬菌体	金黄色葡萄球菌	25 ℃时噬菌体可完全消除牛奶中的多重耐药性金黄色葡萄球菌，37 ℃下的金黄色葡萄球菌减少 87.2%	[15]

噬菌体与抗生素联合使用可在降低抗生素用量的同时增强对耐药菌的抗菌效果。该协同作用是基于噬菌体和抗生素靶向细菌的位点不同，使细菌同时受到 2 种方式的攻击，从而显著降低细菌产生耐药性的概率。如 Malik 等[17]通过对比试验发现，相较于单独使用阿米卡星和磷霉素，噬菌体与抗生素联合使用将抗生素的最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）降低至 25%。噬菌体的引入增强了抗生素渗透生物膜的能力，如 Necel 等[18]研究表明，环丙沙星与噬菌体互作显著降低了生物膜的密度，同时产志贺毒素大肠杆菌的数量下降了 5~6 lg（CFU/mL）。噬菌体感染末期产生的裂解酶能够降解生物膜基质，为抗生素渗透创造有利条件，这是噬菌体促进抗生素穿透生物膜的关键机制[19]。抗生素对噬菌体生命周期的积极影响表现为提高吸附率、感染效率及裂解速度，并通过抑制细菌细胞壁合成来阻止细菌分裂，改变细胞形态，为噬菌体复制和增强裂解活性提供有利环境[20]。Easwaran 等[21]发现，添加氨苄青霉素后，每个被噬菌体侵染的细胞可释放 196 PFU/mL 具有感染能力的噬菌体，在无抗生素条件下，仅产生 84 PFU/mL 噬菌体，进一步证实噬菌体与抗生素之间的协同作用关系。这些研究结果表明，抗生素与噬菌体的联合治疗可显著降低耐药菌突变体的比例，同时对于处理复杂感染更为有效。

2.2 噬菌体与精油

精油是从植物的种子、果实、果皮等部位提取的具有芳香性的油性液体，其中萜烯类、酚类和醛类是具有抗菌活性的主要成分，在食品防腐保鲜中发挥重要作用[22]。由于精油的低水溶性、高挥发性及浓烈的气味，使其在食品应用中受限。食品基质的复杂性也会干扰精油的抗菌效能，而为提升抗菌活性增加精油的用量可能会改变食品的原有风味和香气。

噬菌体与植物精油互作为控制蔬菜、肉类及蛋类产品中的食源性细菌提供了一种高效替代方案。2020—2024年噬菌体-精油互作控制食源性细菌的研究案例见表2。精油通过破坏细菌的细胞膜结构，增强了细胞通透性，导致蛋白质、核酸和ATP等大分子物质泄漏，削弱细菌生理功能。精油中的活性成分，如香芹酚和丁香酚，能抑制细菌能量代谢和DNA合成，影响细菌的生长和繁殖。噬菌体通过特异性识别细菌表面受体并注入其核酸，利用细菌代谢机制进行复制，最终导致细菌细胞裂解。在精油与噬菌体的联合应用中，精油预先损伤细菌细胞膜，为噬菌体的侵入提供便利，也可通过抑制细菌的生理代谢活动降低细菌对噬菌体的防御能力，增强噬菌体的感染效率。噬菌体裂解细菌后释放的尾纤维蛋白可促进细菌表面荚膜多糖的降解，增加细菌对精油的敏感性，形成正向反馈机制，增强噬菌体和精油联合作用的抗菌效果。这种协同作用不仅提升了抗菌效能，而且有助于克服细菌对单一抗菌手段的耐药性问题。为进一步挖掘噬菌体与精油互作在食品抗菌中的潜力，可从以下3个关键方向进行深入探索：第一，为确保其组合在多样化食品类型及储存条件下的广泛应用，需要进行更为系统和全面的抗菌效能评估，包括在不同食品基质中抗菌效果的一致性、不同温度和湿度条件下的稳定性、长期储存过程中抗菌活性的持久性等。第二，食品中富含脂肪、蛋白质和碳水化合物等成分，可能会与精油和噬菌体发生相互作用，从而影响其抗菌活性。研究这些成分如何影响组合的抗菌机制以及如何调整来增强抗菌效果，对于提高食品保鲜技术具有重要意义。第三，考虑噬菌体-精油协同抗菌效果的同时，还需要评估其对食品品质和感官属性的影响。通过优化噬菌体和精油的使用剂量，可以在保证食品感官品质的前提下，实现有效的微生物控制。

表2 噬菌体-精油互作控制食源性细菌的研究

Table 2 Studies of phage-essential oil interaction in controlling foodborne bacteria

噬菌体类型	精油类型	结果	参考文献
单核细胞增生李斯特菌噬菌体	百里香酚、丁香酚、香芹酚和柠檬醛	联合处理减少超过4 lg（CFU/mL）的单核细胞增生李斯特菌，并抑制生物膜的形成	[23]
单核细胞增生李斯特菌噬菌体	丁香精油	冷藏牛肉储藏15 d后，联合处理与仅用噬菌体处理相比显著降低了单核细胞增生李斯特菌数量	[24]
沙门氏菌噬菌体	百里香酚、香叶醇	6 h后单一噬菌体处理使沙门氏菌减少了4.30 lg（CFU/mL），而联合处理后减少了5.38 lg（CFU/mL）	[25]
沙门氏菌噬菌体	百里香酚、香芹酚	联合处理可减少鸡肉中1.9~2.0 lg（CFU/g）的沙门氏菌，单一噬菌体处理仅减少0.9 lg（CFU/g）	[26]
沙门氏菌噬菌体、大肠杆菌噬菌体	肉桂醛精油	联合处理后大肠杆菌和沙门氏菌都降低了7 lg（CFU/mL）	[27]
大肠杆菌噬菌体	香芹酚	联合处理后大肠杆菌在3 d内减少了约4 lg（CFU/mL）	[28]
金黄色葡萄球菌噬菌体	百里香酚	噬菌体-百里香酚精油组合可减少鸡肉中87.22%的多重耐药性金黄色葡萄球菌	[29]

2.3 噬菌体与有机酸

有机酸作为天然抗菌化合物，因其广谱抗菌活性在对抗食源性细菌方面备受关注[30]。食品工业中常用的有机酸包括乳酸、醋酸、丁酸、丙酸，以及普遍存在于水果中的柠檬酸和苹果酸。然而过度使用有机酸可能会促使细菌通过自我调节机制抵御环境压力，表现出耐酸特性[31]。

研究表明，某些沙门氏菌对常见的有机酸容易产生耐药性[32]，如Yeh等[5]发现单独使用有机酸（乳酸和过氧乙酸）对碎牛肉中的沙门氏菌无显著影

响，而在噬菌体与乳酸的协同作用下，沙门氏菌的初始数量从3.52 lg（CFU/g）降至2.46 lg（CFU/g）。相比之下，噬菌体与过氧乙酸协同作用的效果更佳，进一步将沙门氏菌数量降至2.20 lg（CFU/g）。此外，Pelyuntha等[33]观察发现，噬菌体-丙酸互作使鸡肉中的沙门氏菌降低了1.4 lg（CFU/g），而单独使用噬菌体和丙酸使沙门氏菌分别降低了0.4 lg（CFU/g）和1.2 lg（CFU/g），再次证实噬菌体-有机酸联合抗菌的优势。Pelyuntha等[34]进一步探究了噬菌体-丙酸组合与气调包装技术联合应用的效果，结果表明与气调包装技术联用能彻底清除鸡肉中的沙门氏菌。这种联用方式能够在储存期间有效控制鸡肉中的沙门氏菌，且保持肉类产品的感官品质。有机酸通过增加质子浓度营造低酸性环境，从而抑制微生物生长[35]。通过破坏细菌细胞膜为噬菌体提供侵入细菌的途径，噬菌体继而注入其遗传物质，借助细菌的代谢机制进行复制，并在成熟后引发细菌细胞裂解，释放新产生的噬菌体，加速细菌的溶解与死亡。噬菌体与有机酸互作可结合有机酸的化学抑制作用和噬菌体的生物学裂解特性，提高抗菌效率。

2.4 噬菌体与纳米粒子

纳米粒子因尺寸（1~100 nm）微小及独特的物理化学特性，在生物学、医学等领域展现出优越的抗菌性能[36]。银、氧化锌、硒、铜、钴、氧化铝等金属纳米粒子已广泛用于防控细菌感染。但纳米粒子的潜在毒性会对人类健康和生态环境造成不良影响，其尺寸微小虽为优势，却也增加了穿越生物体防御屏障的风险。一旦在生物体内积累，会诱发慢性的毒性效应。

噬菌体-纳米粒子组合的作用方式分为喷洒技术和覆膜技术。喷洒技术是将噬菌体-纳米粒子直接喷洒于目标细菌上，以迅速发挥其抗菌效果。在此过程中，纳米粒子首先通过物理作用破坏细菌的外部防御结构，为噬菌体接触细菌细胞提供便利，提高噬菌体的感染效率。同时，噬菌体的复制和释放过程进一步促进纳米粒子的分散，从而增强其与细菌的接触。噬菌体的高度特异性与纳米粒子的物理作用机制相结合，有效降低了耐药菌的发展。Elsayed等[37]研发了一款高效的噬菌体-纳米银（AgNPs）复合抗菌剂，用于对抗多重耐药性单核细胞增生李斯特菌。结果显示，使用该复合抗菌剂6 h后，单核细胞增生李斯特菌完全失活，且抗菌效果可维持24 h。AgNPs单独使用时的亚致死剂量为10 g/mL，而在互作方式下，AgNPs使用剂量降至10 μg/mL。这不仅提高了抗菌效果，同时也减少了纳米粒子对人体和环境的潜在危害。覆膜技术是将噬菌体与纳米粒子结合至基质（如纸张或生物材料）中，以构建具有持久抗菌特性的表面。如Lai等[38]研制了一款含有噬菌体-纳米粒子的抗菌纸涂层。在协同效应下，该涂层使单核细胞增生李斯特菌减少了5 lg（CFU/g）。此外，噬菌体-纳米粒子组合在食品检测领域也展现出优势，Wang等[39]开发出一种基于噬菌体和金纳米粒子（AuNPs）的新型比色检测技术。该技术依托噬菌体对沙门氏菌的特异性识别与吸附作用，触发AuNPs聚集和颜色变化，实现对沙门氏菌的可视化检测。经过生菜样本验证，该技术可在大约80 min内提供检测结果且准确性高。

2.5 噬菌体与抗菌肽

抗菌肽是一类广泛分布于自然界中的小分子肽[40]，可源自微生物、动植物以及人体等生物体。作为先天免疫的关键组分，抗菌肽通过破坏细菌细胞膜或干扰细菌代谢过程，在防御外来微生物侵袭中发挥重要作用。但抗菌肽在生物体中的含量较低，且在提取和纯化过程中易流失[41]。此外，抗菌肽的提取过程易受蛋白酶等酶解作用影响，需要通过一系列复杂的色谱技术（例如凝胶色谱、离子交换色谱和反相色谱）来纯化，导致生产成本增加。抗菌肽的稳定性易受蛋白酶消化及环境条件的影响，因此限制了其在体内的应用。

已有多项研究证实噬菌体与抗菌肽互作对细菌具有显著抗菌效果。在对抗沙门氏菌和大肠杆菌O157:H7的研究中，Duc等[42]发现相较于单独处理，噬菌体-乙二胺四乙酸联合处理的抗菌功效并未增强，而噬菌体与乳酸链球菌素、ε-聚赖氨酸协同应用能有效将活菌数降低至检测限以下。抗菌肽具有净电荷和两亲性[43]，可与细胞膜产生强烈的相互反应，导致细胞膜的局部扰动和去极化，这种扰动作用为噬菌体侵入细菌细胞提供了便利，增加了噬菌体与细菌细胞壁的接触频率。同时，噬菌体携带的裂解酶能特异性降解细胞壁中的肽聚糖，促进新噬菌体从感染细胞中释放，这种协同作用加速了细菌细胞壁的破坏，导致细菌死亡。新型抗菌剂的

开发依赖于天然化合物的发现和合成改性，Lim等[44]分离出了鼠伤寒沙门氏菌噬菌体，然而该噬菌体中裂解酶的裂解效率低，为提高效能，研究者利用分子生物学技术将天蚕素与裂解酶的N端进行融合，构建了一种新的工程化酶。结果表明，这种融合酶在对抗多重耐药性革兰氏阴性菌方面表现出了更强的抗菌活性，特别是针对大肠杆菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌。目前关于噬菌体与抗菌肽互作的研究较少，还需深入探索噬菌体与抗菌肽联用的机制，以及在对抗食源性耐药菌中的潜在应用价值。表3为噬菌体与不同类型抗菌肽互作的研究案例。

表3　噬菌体与不同类型抗菌肽互作的研究

Table 3　Interactions between bacteriophages and different antimicrobials

抗菌肽类型	结果	参考文献
乳铁蛋白	相比于单独使用噬菌体，联合处理对生物膜抑制效果更为明显。乳铁蛋白的引入延长了噬菌体活性，并防止生物膜的再生长	[45]
乳酸链球菌素	联合处理与未处理组相比，降低了烟熏三文鱼中的单核细胞增生李斯特菌	[46]
天蚕素	噬菌体裂解酶与天蚕素组合提升了对鲍曼不动杆菌的杀菌速率，并对静止期的细菌细胞表现出更强的抗菌活性，且在杀菌过程中降低了对细胞内部渗透压的依赖性	[47]
合成抗菌肽	与单独使用抗菌肽相比，噬菌体-抗菌肽联用使多重耐药性金黄色葡萄球菌的死亡数量提高了1.5~3.0 lg（CFU/mL）	[48]

3　展望

作者系统分析了噬菌体、抗生素、精油、有机酸、纳米粒子以及抗菌肽的抗菌机制和局限性，并梳理了噬菌体与各类抗菌剂联合使用的应用现状。噬菌体与各类抗菌剂联合使用有利于充分发挥各自优势，产生互作效应，克服单一抗菌剂的局限性，拓宽抗菌谱，提高抗菌活性，降低耐药菌发展的风险。

将噬菌体用作食品抗菌剂之前，应对其进行完整基因测序表征，评估噬菌体的安全性，包括严格验证其裂解循环特性，以确保其不携带耐药性基因和毒性基因。噬菌体与其他抗菌剂联合使用时可能存在协同或拮抗作用，需综合考虑药物相容性，以最大程度降低相互干扰和毒性效应。随着噬菌体与抗菌剂互作的深入研究，未来的发展可聚焦于将噬菌体与抗菌剂联合应用并开发新型抗菌材料。在智能化包装技术中，噬菌体不仅可作为电化学生物传感器的关键识别元件用于检测食源性细菌，还能通过与抗菌剂的互作增强抗菌效果，降低产生耐药菌的风险。为了提高噬菌体与抗菌剂互作在食品抗菌中的效果，可与真空包装技术、超声波杀菌技术、冷等离子体杀菌技术等物理方法相结合，以延长食品保质期。此外，噬菌体在控制有害微生物和调节肠道菌群方面，特别是在对抗多重耐药菌感染方面的潜力正逐渐被挖掘。总体而言，噬菌体与抗菌剂互作有望在防治食源性耐药菌中发挥作用，以实现食品抗菌技术的创新和突破。

参考文献

[1] TAO D D，ZHANG D Y，HU R F，et al. Epidemiological data mining for assisting with foodborne outbreak investigation[J]. Foods，2023，12(20)：3825.

[2] 夏飞，郑雪，吴静，等. 陕西省常见食源性致病菌耐药性研究进展[J]. 食品与生物技术学报，2021，40(7)：10-18.
XIA F，ZHENG X，WU J，et al. Antimicrobial resistance of foodborne pathogenic bacteria in Shaanxi Province[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2021，40(7)：10-18.(in Chinese)

[3] 温慧，刘婷，陈忠军，等. 沙门氏菌噬菌体ΦSHDA-1生物学特性及基因组学初步研究[J]. 食品与生物技术学报，2020，39(11)：96-103.
WEN H，LIU T，CHEN Z J，et al. A preliminary study on the characteristics and genomics analysis of *Salmonella* phage ΦSHDA-1 [J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2020，39(11)：96-103.(in Chinese)

[4] PINTO G，ALMEIDA C，AZEREDO J. Bacteriophages to control Shiga toxin-producing *E.coli*：safety and regulatory challenges[J]. Critical Reviews in Biotechnology，2020，40(8)：1081-1097.

[5] YEH Y，MOURA F H，BROEK K，et al. Effect of ultraviolet light，organic acids，and bacteriophage on *Salmonella* populations in ground beef[J]. Meat Science，2018，139：44-48.

[6] ABEDON S T. Lysis from without[J]. Bacteriophage，2011，1(1)：46-49.

[7] GEORJON H，BERNHEIM A. The highly diverse antiphage defence systems of bacteria[J]. Nature Reviews Microbiology，2023，21(10)：686-700.

[8] MURTAZALIEVA K，MU A，PETROVSKAYA A，et al. The growing repertoire of phage anti-defence systems[J].

Trends in Microbiology，2024，32(12)：1212-1228.

[9] AL-HINDI R R，ALHARBI M G，ALOTIBI I，et al. Application of a novel lytic *Jerseyvirus* phage LPSent1 for the biological control of the multidrug-resistant *Salmonella enteritidis* in foods[J]. Frontiers in Microbiology，2023，14：1135806.

[10] TENG L，ZOU G，ZHOU Y，et al. Phage controlling method against novel freshwater-derived *Vibrio parahaemolyticus* in ready-to-eat crayfish (*Procambarus clarkii*)[J]. Food Research International，2022，162：111986.

[11] GUO M T，GAO Y，XUE Y B，et al. Bacteriophage cocktails protect dairy cows against mastitis caused by drug resistant *Escherichia coli* infection[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology，2021，11：690377.

[12] MONTSO P K，MLAMBO V，ATEBA C N. Efficacy of novel phages for control of multi-drug resistant *Escherichia coli* O177 on artificially contaminated beef and their potential to disrupt biofilm formation[J]. Food Microbiology，2021，94：103647.

[13] CHENG B，ZHANG D W，WANG T，et al. Characterization of the broad-spectrum phage vB_CsaM_CBT2 and its inhibition of multidrug-resistant *Cronobacter sakazakii* in powered infant formula[J]. Food Control，2024，158：110262.

[14] HOU Y T，WU Z H，REN L，et al. Characterization and application of a lytic jumbo phage ZPAH34 against multidrug-resistant *Aeromonas hydrophila*[J]. Frontiers in Microbiology，2023，14：1178876.

[15] ALIGHARIEB R M，SAAD M F，MOHAMED A S，et al. Characterization of two novel lytic bacteriophages for reducing biofilms of zoonotic multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and controlling their growth in milk[J]. LWT-Food Science and Technology，2020，124：109145.

[16] ELSAYED A，SAFWAT A，ABDELSATTAR A S，et al. The antibacterial and biofilm inhibition activity of encapsulated silver nanoparticles in emulsions and its synergistic effect with *E. coli* bacteriophage[J]. Inorganic and Nano-Metal Chemistry，2023，53(6)：549-559.

[17] MALIK S，NEHRA K，RANA J S. Bacteriophage cocktail and phage antibiotic synergism as promising alternatives to conventional antibiotics for the control of multi-drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*[J]. Virus Research，2021，302：198496.

[18] NECEL A，BLOCH S，TOPKA-BIELECKA G，et al. Synergistic effects of bacteriophage vB_Eco4-M7 and selected antibiotics on the biofilm formed by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*[J]. Antibiotics，2022，11(6)：712.

[19] LU H，LI Z，ELBAZ A，et al. Synergistic action of phages and lytic proteins with antibiotics：a combination strategy to target bacteria and biofilms[J]. BMC Microbiology，2023，23(1)：149.

[20] MORYL M，SZYCHOWSKA P，DZIAG J，et al. The combination of phage therapy and β-lactam antibiotics for the effective treatment of *Enterococcus faecalis* infections[J]. International Journal of Molecular Sciences，2025，26(1)：11.

[21] EASWARAN M，ZOYSA M，SHIN H J. Application of phage therapy：synergistic effect of phage EcSw (ΦEcSw) and antibiotic combination towards antibiotic-resistant *Escherichia coli*[J]. Transboundary and Emerging Diseases，2020，67(6)：2809-2817.

[22] BHAVANIRAMYA S，VISHNUPRIYA S，AL-ABOODY M S，et al. Role of essential oils in food safety：antimicrobial and antioxidant applications[J]. Grain & Oil Science and Technology，2019，2(2)：49-55.

[23] BYUN K H，HAN S H，CHOI M W，et al. Control of *Listeria monocytogenes* in food industry by a combination treatment of natural aromatic compound with *Listeria*-specific bacteriophage cocktail[J]. Food Research International，2024，177：113859.

[24] ISHAQ A，SYED Q A，EBNER P D，et al. Multiple hurdle technology to improve microbial safety，quality and oxidative stability of refrigerated raw beef[J]. LWT-Food Science and Technology，2021，138：110529.

[25] HAN S H，CHOI M W，BYUN K H，et al. Characterization of *Salmonella* ser. enteritidis-specific bacteriophages and biocontrol strategy to reduce *S.* enteritidis on egg products using bacteriophages and essential oil compounds[J]. Food Control，2024，160：110304.

[26] MOON S H，WAITE-CUSIC J，HUANG E. Control of *Salmonella* in chicken meat using a combination of a commercial bacteriophage and plant-based essential oils[J]. Food Control，2020，110：106984.

[27] ALVES D，CERQUEIRA M A，PASTRANA L M，et al. Entrapment of a phage cocktail and cinnamaldehyde on sodium alginate emulsion-based films to fight food contamination by *Escherichia coli* and *Salmonella* enteritidis[J]. Food Research International，2020，128：108791.

[28] KUEK M，MCLEAN S K，PALOMBO E A. Control of *Escherichia coli* in fresh-cut mixed vegetables using a combination of bacteriophage and carvacrol[J]. Antibiotics，2023，12(11)：1579.

[29] ABDALLAH K，THARWAT A，GHARIEB R. High efficacy of a characterized lytic bacteriophage in combination with thyme essential oil against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in chicken products[J]. Iranian Journal of Veterinary Research，2021，22(1)：24-32.

[30] JI Q Y，WANG W Q，YAN H D，et al. The effect of

different organic acids and their combination on the cell barrier and biofilm of *Escherichia coli*[J]. Foods, 2023, 12(16): 3011.

[31] YANG J H, ZHANG J, ZHU Z M, et al. Revealing novel synergistic defense and acid tolerant performance of *Escherichia coli* in response to organic acid stimulation[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2022, 106(22): 7577-7594.

[32] BURIN R C K, SILVA A, NERO L A. Influence of lactic acid and acetic acid on *Salmonella* spp. growth and expression of acid tolerance-related genes[J]. Food Research International, 2014, 64: 726-732.

[33] PELYUNTHA W, VONGKAMJAN K. Combined effects of *Salmonella phage* cocktail and organic acid for controlling *Salmonella* enteritidis in chicken meat[J]. Food Control, 2022, 133: 108653.

[34] PELYUNTHA W, VONGKAMJAN K. Control of *Salmonella* in chicken meat by a phage cocktail in combination with propionic acid and modified atmosphere packaging[J]. Foods, 2023, 12(22): 4181.

[35] MASSEY L M, HETTIARACHCHY N S, MARTIN E M, et al. Electrostatic spray of food-grade organic acids and plant extract to reduce *Escherichia coli* O157: H7 on fresh-cut cantaloupe cubes[J]. Journal of Food Safety, 2013, 33(1): 71-78.

[36] SALATA O V. Applications of nanoparticles in biology and medicine[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2004, 2(1): 3.

[37] ELSAYED M M, ELKENANY R M, ZAKARI A I, et al. Isolation and characterization of bacteriophages for combating multidrug-resistant *Listeria monocytogenes* from dairy cattle farms in conjugation with silver nanoparticles[J]. BMC Microbiology, 2023, 23(1): 146.

[38] LAI T T, PHAM T T H, LINGEN M, et al. Development of antimicrobial paper coatings containing bacteriophages and silver nanoparticles for control of foodborne pathogens[J]. Viruses, 2022, 14(11): 2478.

[39] WANG Y S, WANG X R, YAN Y, et al. A visual colorimetric assay based on phage T156 and gold nanoparticles for the sensitive detection of *Salmonella* in lettuce[J]. Analytica Chimica Acta, 2023, 1272: 341501.

[40] MORETTA A, SCIEUZO C, PETRONE A M, et al. Antimicrobial peptides: a new hope in biomedical and pharmaceutical fields[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 668632.

[41] ZHANG Q Y, YAN Z B, MENG Y M, et al. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential[J]. Military Medical Research, 2021, 8(1): 48.

[42] DUC H M, ZHANG Y, HOANG S M, et al. The use of phage cocktail and various antibacterial agents in combination to prevent the emergence of phage resistance[J]. Antibiotics, 2023, 12(6): 1077.

[43] 肖怀秋，李玉珍，林亲录，等. 抗菌肽多靶点作用抑菌机理研究进展[J]. 食品与生物技术学报，2022，41(5)：11-19.
XIAO H Q, LI Y Z, LIN Q L, et al. Research progress on antibacterial mechanism of antibacterial peptides with multiple targets[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2022, 41(5): 11-19.(in Chinese)

[44] LIM J, HONG J, JUNG Y, et al. Bactericidal effect of cecropin A fused endolysin on drug-resistant gram-negative pathogens[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2022, 32(6): 816-823.

[45] KOSZNIK-KWAŚNICKA K, KAŹMIERCZAK N, PIECHOWICZ L. Activity of phage-lactoferrin mixture against multi drug resistant *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. Antibiotics, 2022, 11(9): 1256.

[46] HEIR E, JENSEN M R, AASLI A W, et al. Reduction and growth inhibition of *Listeria monocytogenes* by use of anti-listerial nisin, P100 phages and buffered dry vinegar fermentates in standard and sodium-reduced cold-smoked salmon[J]. Foods, 2023, 12(24): 4391.

[47] ABDELKADER K, GUTIÉRREZ D, TAMÉS-CAUNEDO H, et al. Engineering a lysin with intrinsic antibacterial activity (LysMK34) by cecropin A fusion enhances its antibacterial properties against *Acinetobacter baumannii*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2022, 88(1): e0151521.

[48] GOUVEIA A, PINTO D, VEIGA H, et al. Synthetic antimicrobial peptides as enhancers of the bacteriolytic action of staphylococcal phage endolysins[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 1245.

（责任编辑：史润东东）