

综述

副溶血性弧菌耐药性及耐药机制研究进展

孙亚楠^{1,2,3}, 崔生辉³, 白瑶², 宋福永¹(1. 山东大学公共卫生学院, 山东 济南 250012; 2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100021;
3. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要:副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)是全球重要的食源性致病菌,主要通过海产品传播,该菌既可引起散发性急性胃肠炎,也可导致聚集性食源性疾病暴发。副溶血性弧菌感染严重者需使用抗生素治疗,然而近年来由于抗生素生产环节废弃物排放、水产养殖及临床用药不规范等原因,副溶血性弧菌对抗生素产生了一定的耐药性。本文概述了国内外副溶血性弧菌耐药现状,对主要耐药机制包括生物膜、细胞膜外排泵、药物作用靶点修饰、耐药基因和质粒介导等机制进行了探讨,并提出细菌耐药性的监测和防控策略,为深入开展副溶血性弧菌耐药性研究提供了基础资料。

关键词:副溶血性弧菌; 食源性致病菌; 抗生素; 耐药; 机制; 监测

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2025)03-0293-08

DOI:10.13590/j.cjfh.2025.03.013

**Research progress on antimicrobial resistance and resistance mechanisms of
*Vibrio parahaemolyticus***

SUN Ya'nan^{1,2,3}, CUI Shenghui³, BAI Yao², SONG Fuyong¹

(1. School of Public Health, Shandong University, Shandong Ji'nan 250012, China; 2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China; 3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: *Vibrio parahaemolyticus* (*V. parahaemolyticus*) is a significant foodborne pathogen worldwide, primarily transmitted through the consumption of seafood. It can cause both sporadic cases of acute gastroenteritis and outbreaks of foodborne illness. Severe infections may require antibiotic treatment. In recent years, the bacterium has developed varying degrees of antibiotic resistance, largely due to factors such as waste discharge from antibiotic production, improper practices in aquaculture, and the misuse of antibiotics in clinical settings. This article reviews the current status of antibiotic resistance in *V. parahaemolyticus* both domestically and internationally. It explores key resistance mechanisms, including biofilm formation, efflux pumps on the cell membrane, modification of drug targets, resistance genes, and plasmid-mediated resistance. Finally, it proposes surveillance and control strategies to address bacterial resistance, laying a solid foundation for future research on antibiotic resistance in *V. parahaemolyticus*.

Key words: *Vibrio parahaemolyticus*; foodborne pathogen; antibiotics; antimicrobial resistance; mechanisms; surveillance

1 引言

副溶血性弧菌是一种革兰氏阴性嗜盐性弧菌,广泛分布于海产品、近海海水或河海交界处的水域中,淡水环境和淡水产品中也可检出。副溶血性弧菌是发达国家和发展中国家重要的食源性致病菌

之一,该菌既可引发散发性轻度胃肠炎,也可导致聚集性食源性疾病暴发^[1-2]。美国每年约有100例副溶血性弧菌感染引起的住院病例,其中部分患者死亡^[3]。副溶血性弧菌也是引发我国食源性疾病的首要致病菌^[4-5],2010—2020年,国家食源性疾病暴

收稿日期:2025-03-01

作者简介:孙亚楠 女 在读研究生 研究方向为公共卫生 E-mail:sunyanan980122@163.com

通信作者:白瑶 女 研究员 研究方向为营养与卫生 E-mail:baiyao@cfsa.net.cn

宋福永 男 教授 研究方向为公共卫生 E-mail:Fysong3707@sdu.edu.cn

白瑶和宋福永为共同通信作者

发监测系统由副溶血性弧菌引发的食源性疾病暴发事件为 1 772 起^[6]。随着我国经济水平提高和物流运输业发展,国内海产品消费量逐渐上升。我国沿海地区海产品中副溶血性弧菌的检出率高达 38%,其中贝类和甲壳类污染水平较高^[7],副溶血性弧菌感染人类的主要途径是摄入未经妥善加工的受污染海产品^[8],除此之外,通过交叉污染方式污染的即食食品也可导致食源性疾病发生^[9]。我国副溶血性弧菌感染病例散发于沿海地区,发病时间主要集中于夏秋两季^[10-12],但受全球气候变暖现象影响,副溶血性弧菌的流行季节延长且风险区域扩大^[13]。副溶血性弧菌致病性与其携带的毒力因子密切相关^[14-15],该菌引发的急性胃肠炎多为自限性疾病,但对免疫力低下者可引发败血症等全身性疾病^[16-17],需使用喹诺酮类等抗生素进行治疗^[18]。近年来,全球监测数据提示,副溶血性弧菌对临床常用抗生素的多重耐药性呈区域性加剧趋势,尤以亚洲、美洲及欧洲沿海地区为甚,其对 β -内酰胺类、氟喹诺酮类及四环素类药物的耐药率显著攀升,已对感染临床救治和食源性疾病防控构成严峻威胁^[19-20]。本文对副溶血性弧菌的耐药性及耐药机制进行综述,以期为遏制副溶血性弧菌耐药性的发展及临床感染治疗提供科学依据。

2 副溶血性弧菌耐药现状

副溶血性弧菌于 1950 年从日本大阪一起咸沙

丁鱼引发的食物中毒事件中首次分离鉴定,迄今已有 70 多年^[21]。近年来,副溶血性弧菌感染呈上升趋势,在中国、美国、日本、印度等国家成为主要食源性致病菌^[22-25]。抗生素是治疗副溶血性弧菌重度感染不可或缺的药物,但多个国家或地区均出现了副溶血性弧菌耐药的报道,尤以沿海国家或地区居多。研究数据展示了副溶血性弧菌对喹诺酮类、大环内酯类、青霉素类、头孢类、四环素类、氯霉素类及氨基糖苷类药物的耐药情况,不同区域副溶血性弧菌分离株对不同种类抗生素的耐药性存在差异。

以环丙沙星为代表的喹诺酮类药物是治疗感染性疾病的经验用药,在韩国部分地区的贝类食品中,副溶血性弧菌对环丙沙星的耐药率高达 64.5%,而意大利、波兰等欧洲国家报道的食源性副溶血性弧菌对环丙沙星耐药率较低(表 1)。在我国近十年来的多个报道中,华南、华东及华北地区食源性副溶血性弧菌分离株对环丙沙星的耐药率较低,表明喹诺酮类药物依然是治疗副溶血性弧菌感染的有效药物。红霉素和阿奇霉素等大环内酯类药物也是治疗细菌感染的经验用药,在我国南方地区如广东、浙江等沿海省份,食源性副溶血性弧菌对红霉素耐药率较低,而福建地区养殖虾和周边水体中副溶血性弧菌对红霉素的耐药率高达 33.3%(表 2),这一现象可能与水产养殖环节的用药方式、用药剂量等有关,需引起相关监管部门重视。

表 1 部分国家或地区副溶血性弧菌分离株对喹诺酮类抗生素的耐药情况

Table 1 Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolates to quinolones in some countries or regions

国家或地区	时间	抗生素名称	耐药率	菌株来源	参考文献
波兰	2009—2018	环丙沙星	(4/242, 1.65%)	贝类	[27]
意大利	2007—2011	环丙沙星	(10/95, 10.53%)	贝类及腹泻患者粪便	[28]
韩国	2016	环丙沙星	(3/59, 5.1%)	牡蛎	[29]
韩国	2016—2018	环丙沙星	(40/62, 64.50%)	贝类	[26]
中国华南	2015—2017	环丙沙星	(5/98, 5.10%)	水产品	[30]
中国广东	2017—2019	环丙沙星	(5/101, 5.0%)	即食食品、虾和鱼	[31]
中国上海	2015—2016	环丙沙星	(2/74, 2.70%)	海产品、腹泻患者粪便	[32]
中国华北	2012—2013	环丙沙星	(3/145, 2.07%)	水产品	[33]

表 2 部分国家或地区副溶血性弧菌分离株对大环内酯类抗生素的耐药情况

Table 2 Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolates to macrolide antibiotics in some countries or regions

国家或地区	时间	抗生素名称	耐药率	菌株来源	参考文献
尼日利亚	2016—2017	红霉素	(7/46, 15.2%)	即食虾	[34]
韩国	2018	红霉素	(1/38, 2.6%)	贝类	[35]
中国福建	2022	红霉素	(34/102, 33.3%)	虾、养殖场所、水样	[36]
中国浙江	2024	红霉素	(9/95, 9.4%)	鱼、虾、牡蛎	[37]
中国广东	2017—2019	阿奇霉素	(8/101, 7.9%)	即食食品、虾、鱼	[38]
中国广东	2017—2019	红霉素	(4/101, 4.0%)	即食食品、虾、鱼	[38]

青霉素类和头孢类抗生素同属于 β -内酰胺类药物,常用于感染性疾病的临床治疗中,但近 20 年来多个国家或地区研究报道显示,水产品中副溶血性弧菌分离株对氨基苄西林普遍耐药(表 3)。在孟加

拉国、意大利的海产品中副溶血性弧菌分离株对氨基苄西林耐药率高达 100%,韩国、泰国、日本等国家海产品及海产品厂的工人中副溶血性弧菌分离株对氨基苄西林耐药率在 78% 以上,我国 2020 年水产

品中副溶血性弧菌分离株对氨苄西林耐药率为 90.8% (表 3), 美国、泰国、意大利水产品中副溶血性弧菌分离株对头孢氨苄、头孢唑啉等头孢类抗生

素的耐药率在 70% 以上(表 4), 副溶血性弧菌对青霉素类、头孢类药物的高度耐药性表明, 临床治疗该菌感染时应另择其他种类抗生素。

表 3 部分国家和地区副溶血性弧菌分离株对青霉素类药物耐药情况

Table 3 Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolates to penicillins in some countries or regions

国家或地区	时间	抗生素名称	耐药率	菌株来源	参考文献
意大利	2007—2011	氨苄西林	(95/95, 100.00%)	贝类及腹泻患者粪便	[28]
波兰	2009—2018	氨苄西林	(187/242, 77.27%)	贝类	[27]
美国	2005	氨苄西林	(177/350, 50.57%)	海水及沉积物	[40]
沙特阿拉伯	2015—2016	氨苄西林	(4/40, 10.00%)	海水	[41]
孟加拉国	2021	氨苄西林	(71/71, 100%)	海鱼	[39]
泰国	2013	氨苄西林	(50/61, 82.0%)	海产品厂工人	[42]
韩国	2016—2018	氨苄西林	(60/62, 96.8%)	贝类	[26]
日本	2016	氨苄西林	(166/214, 78%)	海鱼	[43]
中国	2016—2017	氨苄西林	(611/1 137, 53.7%)	水产品	[44]
中国	2020	氨苄西林	(148/163, 90.8%)	水产品	[45]
中国上海	2015—2016	氨苄西林	(70/74, 94.59%)	海产品、腹泻患者粪便	[32]
中国华南	2015—2017	氨苄西林	(78/98, 79.59%)	水产品	[30]
中国浙江	2014	氨苄西林	(52/68, 76.5%)	淡水鱼及海产品	[46]
中国广东	2017—2019	氨苄西林	(59/101, 58.4%)	即食食品, 虾和鱼	[31]

表 4 部分国家和地区副溶血性弧菌分离株对头孢类药物耐药情况

Table 4 Resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolates to cephalosporins in some countries and regions

国家或地区	时间	抗生素亚类	抗生素名称	耐药率	菌株来源	参考文献
美国	2005	一代	头孢氨苄	(321/350, 91.71%)	海水及沉积物	[40]
意大利	2007—2011	一代	头孢氨苄	(67/95, 70.53%)	贝类及腹泻患者粪便	[28]
泰国	2013	一代	头孢唑啉	(52/61, 85.2%)	海产品厂工人	[42]
孟加拉国	2021	二代	头孢呋辛	(13/71, 18.3%)	海鱼	[39]
沙特阿拉伯	2015—2016	一代	头孢噻吩	(26/40, 65.00%)	海水	[41]
沙特阿拉伯	2015—2016	三代	头孢他啶	(6/40, 15.00%)	海水	[41]
沙特阿拉伯	2015—2016	四代	头孢吡肟	(3/40, 7.50%)	海水	[41]
韩国	2016—2018	三代	头孢曲松	(2/62, 3.23%)	贝类	[26]
韩国	2016—2018	四代	头孢吡肟	(8/62, 12.90%)	贝类	[26]
中国	2016—2017	一代	头孢唑啉	(275/1 137, 24.2%)	水产品	[44]
中国	2020	一代	头孢唑啉	(118/163, 72.39%)	水产品	[45]
中国华北	2012—2013	一代	头孢唑啉	(63/145, 43.45%)	水产品	[33]
中国广东	2017—2019	一代	头孢唑啉	(43/101, 42.6%)	即食食品, 虾和鱼	[31]
中国华南	2015—2017	一代	头孢唑啉	(39/98, 39.80%)	水产品	[30]
中国华北	2012—2013	一代	头孢噻吩	(52/145, 35.86%)	水产品	[33]

在副溶血性弧菌对四环素类药物的耐药性研究中, 国内外报道的耐药率存在较大差异。韩国 2016—2018 年贝类食品中副溶血性弧菌分离株对四环素和多西环素的耐药率达到 100%, 同期我国华南地区副溶血性弧菌对四环素的耐药率却为 13.27%, 近 5 年

来我国食源性副溶血性弧菌对四环素的耐药率在 10% 以下(表 5)。上述现象可能与不同地区水产养殖环节抗生素的使用情况相关, 抗生素的超量、超时及超范围使用等不规范行为, 均可导致养殖水产品或环境中抗生素残留或超标, 从而诱导细菌产生耐药现象。

表 5 部分国家或地区副溶血性弧菌分离株对四环素类药物耐药情况

Table 5 Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolates to tetracyclines in some countries or regions

国家或地区	时间	抗生素名称	耐药率	菌株来源	参考文献
波兰	2009—2018	四环素	(2/242, 0.83%)	贝类	[27]
韩国	2016—2018	多西环素	(62/62, 100%)	贝类	[26]
韩国	2016—2018	四环素	(62/62, 100%)	贝类	[26]
中国	2020	四环素	(3/163, 1.84%)	水产品	[45]
中国华南	2015—2017	四环素	(13/98, 13.27%)	水产品	[30]
中国浙江	2023	四环素	(9/95, 9.5%)	鱼、虾、贝类	[37]
中国广东	2017—2019	四环素	(4/101, 4.0%)	即食食品, 虾和鱼	[31]
中国华北	2012—2013	四环素	(2/145, 1.38%)	水产品	[33]

值得注意的是, 自 2001 年起氯霉素已被多个国际组织或国家禁止用于食品动物中, 但仍有部分副溶血性弧菌分离株对氯霉素耐药(表 6)。2015—

2016 年沙特阿拉伯海水中副溶血性弧菌分离株对氯霉素耐药率为 12.5%, 我国 2016—2020 年部分地区腹泻患者粪便分离株对氯霉素耐药率为

1.1%~2.4%,而福建地区2022年食品中分离株对氯霉素耐药率为5.9%。据此推测,副溶血性弧菌对氯霉素的耐药基因可能已存在于水体等环境

中,耐药性可能通过水平基因转移或食物链实现跨物种传播,需引起农业和环境等相关监管部门重视。

表6 部分国家或地区副溶血性弧菌分离株对氯霉素类药物耐药情况

Table 6 Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolates to chloramphenicol in some countries or regions

国家或地区	时间	抗生素名称	耐药率	菌株来源	参考文献
沙特阿拉伯	2015—2016	氯霉素	(5/40, 12.50%)	海水	[41]
韩国	2016—2018	氯霉素	(2/62, 3.23%)	贝类	[26]
中国福建	2022	氯霉素	(6/102, 5.9%)	虾类	[36]
中国北京	2016—2020	氯霉素	(12/503, 2.4%)	腹泻患者粪便	[47]
中国陕西	2016—2020	氯霉素	(1/87, 1.2%)	腹泻患者粪便	[47]
中国江苏	2016—2020	氯霉素	(18/1680, 1.1%)	腹泻患者粪便	[47]
中国华南	2015—2017	氯霉素	(2/98, 2.04%)	水产品	[30]

链霉素等氨基糖苷类药物在水产养殖中主要用于防治由革兰氏阴性菌引起的细菌性疾病,常通过拌饵投喂等方式给药,且常与青霉素等 β -内酰胺类抗生素联用以增强疗效。在美国、孟加拉国、波兰等地水产品中副溶血性弧菌分离株对链霉素的

耐药率均在60%以上,我国广东、华北地区食源性副溶血性弧菌对链霉素的耐药率超过86%(表7),水产养殖中链霉素滥用可能是水产品中副溶血性弧菌耐药性的成因之一^[48]。

表7 部分国家或地区副溶血性弧菌分离株对氨基糖苷类药物耐药情况

Table 7 Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolates to aminoglycosides in some countries or regions

国家或地区	时间	抗生素名称	耐药率	菌株来源	参考文献
美国	2005	链霉素	(283/350, 80.86%)	海水及沉积物	[40]
意大利	2007—2011	链霉素	(33/95, 34.74%)	贝类及腹泻患者粪便	[28]
波兰	2009—2018	链霉素	(155/242, 64.05%)	贝类	[27]
孟加拉国	2021	链霉素	(56/71, 78.9%)	海鱼	[39]
沙特阿拉伯	2015—2016	阿米卡星	(4/40, 10.00%)	海水	[41]
泰国	2013	链霉素	(8/61, 13.1%)	海产品厂工人	[42]
韩国	2016	卡那霉素	(24/59, 40.7%)	牡蛎	[29]
韩国	2016—2018	链霉素	(4/62, 6.50%)	贝类	[26]
中国广东	2017—2019	链霉素	(92/101, 91.1%)	即食食品, 虾和鱼	[31]
中国华北	2012—2013	链霉素	(125/145, 86.21%)	水产品	[33]
中国华南	2015—2017	链霉素	(67/98, 68.37%)	水产品	[30]

3 副溶血性弧菌对抗生素的耐药机制

副溶血性弧菌对抗生素的耐药机制主要包括固有性耐药和获得性耐药两种形式。固有性耐药是指副溶血性弧菌自身具有的耐药特征,这些特征是染色体基因的外在表现,与其细胞膜结构或抗生素易感靶点缺失有关,如该菌对氨苄西林等青霉素类药物和万古霉素等糖肽类药物固有性耐药。而获得性耐药是指原本对抗生素敏感的菌株通过获得耐药基因或自身产生突变耐药基因等方式,使其细胞结构或功能发生改变,从而对某些抗生素产生一定耐药性。在“One Health”理念框架下,细菌获得性耐药机制的分子特征及其在食品链中的传播风险亟需强化基础研究深度与协同防控策略。副溶血性弧菌对抗生素的获得性耐药机制主要包括以下5种形式:

3.1 生物膜

细菌黏附于接触表面时分泌的细胞外聚合物如多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等多种化合物

包裹细菌,形成的光滑外衣被称作细菌的生物膜^[49]。生物膜除了具有固定和聚集细菌的作用外,往往还能够使细菌具有慢性感染能力,同时增强细菌对抗生素的耐药性^[50-51]。副溶血性弧菌可通过产生不同类型的黏附因子在各种生物及非生物表面形成生物膜^[52-53],从而对抗生素产生不同程度耐药^[54]。生物膜形成过程包括附着期、生长期、成熟期和播散期4个周期,其形成取决于许多特定的结构和调控过程,如鞭毛、菌毛、胞外多糖、双组分调节因子、环二鸟苷酸及群体感应等^[55]。副溶血性弧菌通过菌毛蛋白特异性结合在甲壳质表面,随后分泌几丁质酶水解甲壳多糖,产生的乙酰葡萄糖胺作为信号分子激活细菌群体感应系统,进而调控胞外多糖合成基因及结构蛋白表达,促进菌体聚集并形成生物膜结构^[56]。一些重要蛋白也对生物膜的形成过程进行了调控,如环二鸟苷酸水平升高能够减弱鞭毛运动水平,有利于生物膜的形成,从而增强了细菌的耐药性^[57]。

3.2 细胞膜外排泵

细菌细胞膜外排泵广泛分布于绝大多数细菌中,革兰氏阴性菌尤为常见,其核心功能为通过主动运输机制排出细胞内的抗生素、毒素及代谢废物,从而维持细胞内环境稳态并介导细菌耐药^[58]。细胞膜外排泵分为5大类:超家族转运蛋白(Major facilitator superfamily, MFS)、ATP结合盒式蛋白(ATP-binding cassette, ABC)、耐药结节分化蛋白(Resistance-nodulation-division, RND)、多药抗性小蛋白(Small multidrug resistance, SMR)及多药和毒性化合物排出蛋白(Multidrug and toxic compound extrusion, MATE)。当抗菌药物进入细菌时,细菌内膜上的外排泵会被激活,利用储存在初级转运系统中的ATP或二级转运系统中电化学梯度的能量,主动将药物排出菌体。这一过程不仅降低了细胞内药物浓度,还为细菌耐药性的形成争取了关键时间窗口^[59]。副溶血性弧菌的*vmeAB*外排泵能够利用Na⁺跨膜电位差的能量,将药物选择性泵出胞外,携带*vmeAB*的菌株最低抑菌浓度明显提高,而敲除*vmeAB*基因后,缺少*vmeAB*的菌株则对多种抗生素耐药性明显下降^[60-61]。副溶血性弧菌的NorM外排泵属于MATE家族,其氨基酸残基Asp32、Glu251和Asp367参与了Na⁺依赖性药物转运,外排泵一旦被激活,菌株即可获得抗生素耐药性^[62]。

3.3 药物作用靶点修饰

抗生素作用靶点改变是副溶血性弧菌重要的耐药机制之一。副溶血性弧菌的靶点编码基因突变将导致靶蛋白构象改变,降低了抗生素与靶蛋白的结合力,从而降低了菌株对抗生素的敏感性。副溶血性弧菌对喹诺酮类药物的耐药机制常为此种类型。喹诺酮类药物通过抑制两种必需的拓扑异构酶即DNA旋转酶和拓扑异构酶IV的活性而产生抑菌作用^[63]。两种拓扑异构酶均为异四聚体结构,DNA旋转酶由两个GyrA和两个GyrB亚基组成,拓扑异构酶IV由两个ParC和两个ParE亚基组成,其中GyrA与ParC同源,GyrB与ParE同源。若有位于DNA旋转酶或拓扑异构酶IV中的单个氨基酸发生变化,即可引起菌株对喹诺酮类药物耐药。抗性突变通常局限于*gyrA*基因中第67~106个氨基酸的区域,或*parC*基因中第63~102个氨基酸的区域,该区域被称为GyrA或ParC的喹诺酮耐药性决定区^[64]。*gyrA*或*parC*的突变对介导喹诺酮类药物高水平耐药十分必要,当*parC*基因发生点突变导致第85位点的Ser突变为Leu,或*gyrA*基因发生点突变导致第83位点的Thr突变为Ile,都会导致副溶血性菌株对环丙沙星等喹诺酮类药物产生高度耐药^[65]。

3.4 耐药基因

副溶血性弧菌可通过产生抗生素灭活酶(如 β -内酰胺酶)或钝化酶(如乙酰转移酶),直接水解或化学修饰抗生素的分子结构,导致其丧失抗菌活性,是该菌耐药性形成的重要机制之一。研究表明,副溶血性弧菌可通过VbrK/VbrR双组分调控系统介导 β -内酰胺酶(*blaA*基因产物)的表达。组氨酸激酶VbrK可直接结合 β -内酰胺类抗生素,触发其胞内磷酸化级联反应,激活反应调节因子VbrR,进而启动*blaA*基因转录。 β -内酰胺酶通过水解青霉素等 β -内酰胺类抗生素的 β -内酰胺环使其失活,导致该药物抗菌活性丧失。基因敲除实验显示,VbrK/VbrR系统缺陷型的突变株无法产生 β -内酰胺酶,且对 β -内酰胺类药物的耐药表型完全消失^[66]。此外,副溶血性弧菌还可通过产生红霉素酯酶EreA和EreB,水解大环内酯类抗生素的大内酯环,使其对除泰利霉素外的其他大环内酯类抗生素耐药^[18]。

3.5 质粒介导

质粒是存在于细菌、真菌等微生物细胞中的闭合环状双链DNA分子,具有自我复制能力且独立于宿主染色体存在。质粒本身不具备调控细菌生长繁殖的功能,但其携带的遗传信息可赋予宿主菌适应性表型,当宿主菌暴露于抗生素环境时,可通过编码抗生素水解酶或修饰酶介导细菌耐药性。此外,携带耐药基因的质粒可通过水平基因转移(如接合转移)在同种或异种菌株间传递,造成细菌耐药性的传播。副溶血性弧菌中存在由质粒介导的耐药性,如*mcr-1*基因编码的磷酸乙醇胺转移酶可通过脂质A修饰使菌株对黏菌素产生耐药性,该基因在IncI2型质粒上的水平转移已导致多物种间传播^[67, 68]; *blaCMY-2*基因编码的AmpC型 β -内酰胺酶可水解头孢他啶等三代头孢菌素,其质粒介导的耐药表型已通过接合转移实验得到验证^[69]。

4 结论与展望

副溶血性弧菌通过构建生物膜的多糖基质和纤维蛋白,增强抗生素屏障和慢性感染能力,利用外排泵系统主动排出抗生素,通过靶点修饰降低药物结合力,借助酶系统水解抗生素,以及携带耐药基因的质粒进行跨物种传播,加速耐药性扩散,而对多种抗生素产生耐药性。此外,由于抗生素生产环节废弃物排放、水产养殖及临床用药不规范等原因,副溶血性弧菌的耐药性问题愈发突出,已形成全球性公共卫生挑战。未来的研究中,应重点关注副溶血性弧菌等食源性致病菌的耐药传播规律

与精准防控机制。在“*One Health*”理念指导下,构建“监测-防控-治理”协同体系:建立多维度全链条耐药监测网络,整合环境样本、食品样本及临床样本的耐药数据,通过高通量测序技术追踪耐药基因的传播途径和规律。严格限制水产养殖环节抗生素的用量、用药时间与使用范围,推广抗病性食用动物品种选育与生态养殖模式,探索抗菌肽、噬菌体等新型抗菌成果应用。在临床医疗中,实施抗生素精准化管理,建立分级处方指南,明确一线药物的适用症,严格限制预防性用药;推广耐药性导向治疗,推行药敏试验指导下的个体化用药,避免经验性用药诱导细菌耐药。通过多维度策略协同互动,方可有效遏制细菌耐药,从而全面保障食品安全与人类健康。

参考文献

- [1] MAKINO K, OSHIMA K, KUROKAWA K, et al. Genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus*: a pathogenic mechanism distinct from that of *V. cholerae*[J]. *Lancet*, 2003, 361(9359): 743-749.
- [2] DABANCH P J, HERRERO C D, PAVÉZ A C, et al. *Vibrio parahaemolyticus* bacteremia: case report and literature review [J]. *Revista Chilena de Infectologia*, 2009, 26(4): 360-362.
- [3] SCALLAN E, HOEKSTRA R M, ANGULO F J, et al. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17(1): 7-15.
- [4] 范鹏辉,李红秋,褚遵华,等.2023年中国大陆食源性疾病暴发监测结果分析[J].*中国食品卫生杂志*,2024,36(10): 1199-1208.
FAN P H, LI H Q, CHU Z H, et al. Analysis of foodborne diseases outbreak surveillance in China's Mainland, 2023[J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2024, 36(10): 1199-1208.
- [5] 付萍,王连森,陈江,等.2015年中国大陆食源性疾病暴发事件监测资料分析[J].*中国食品卫生杂志*,2019,31(1): 64-70.
FU P, WANG L S, CHEN J, et al. Analysis of foodborne disease outbreaks in China mainland in 2015[J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2019, 31(1): 64-70.
- [6] 吴鹏,刘继开,戴月,等.2010—2020年中国大陆副溶血性弧菌引发食源性疾病暴发调查[J].*中国食品卫生杂志*,2024,36(1): 73-78.
WU P, LIU J K, DAI Y, et al. Investigation of foodborne disease outbreaks caused by *Vibrio parahaemolyticus* in China's Mainland from 2010 to 2020[J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2024, 36(01): 73-78.
- [7] 刘秀梅,程苏云,陈艳,等.2003年中国部分沿海地区零售海产品中副溶血性弧菌污染状况的主动监测[J].*中国食品卫生杂志*,2005,17(2): 97-99.
LIU X M, CHENG S Y, CHEN Y, et al. Active surveillance on *Vibrio parahaemolyticus* in retail seafoods from coastal areas of China in 2003[J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2005, 17(2): 97-99.
- [8] 蒋凯,宗雯琦,戴月,等.2016—2020年江苏省副溶血性弧菌食源性疾病事件流行病学分析[J].*现代预防医学*,2022,49(19): 3615-3620.
JIANG K, ZONG W Q, DAI Y, et al. *Vibrio parahaemolyticus* foodborne disease events in Jiangsu, 2016—2020 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2022, 49(19): 3615-3620.
- [9] BAI Y, LIN X H, ZHU J H, et al. Quantification of Cross-Contamination of *Campylobacter jejuni* during Food Preparation in a Model Kitchen in China [J]. *Journal of Food Protection*, 2021, 84(5): 850-856.
- [10] 曲梅,田祎,黄瑛,等.2010—2019年北京市副溶血性弧菌临床分离株血清型和耐药性分析[J].*首都公共卫生*,2020,14(6): 285-290.
QU M, TIAN Y, HUANG Y, et al. Serotype distribution and drug resistance analysis on clinical isolates of *Vibrio parahaemolyticus* in Beijing, 2010—2019 [J]. *Capital Journal of Public Health*, 2020, 14(6): 285-290.
- [11] 郑雷军,邱从乾.2005—2014年上海市集体性食物中毒特点与防控措施分析[J].*上海预防医学*,2017,29(6): 453-456.
ZHENG L J, QIU C Q. Collective food poisoning characteristics and prevention measures in Shanghai in 2005—2014 [J]. *Shanghai Journal of Preventive Medicine*, 2017, 29(6): 453-456.
- [12] GONG X H, WU H Y, LI J, et al. Epidemiology, aetiology and seasonality of infectious diarrhoea in adult outpatients through active surveillance in Shanghai, China, 2012—2016: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(9): e019699.
- [13] MARTINEZ-URTAZA J, BOWERS J C, TRINANES J, et al. Climate anomalies and the increasing risk of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* illnesses [J]. *Food Research International*, 2010, 43(7): 1780-1790.
- [14] BAKER-AUSTIN C, OLIVER J D, ALAM M, et al. *Vibrio* spp. infections [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4(1): 1-19.
- [15] SHANKAR V K, ZILVETTI M, HANDA A, et al. Chronic diarrhea and weight loss due to *Vibrio parahaemolyticus* infection in a renal transplant recipient [J]. *Transplantation*, 2004, 78(3): 487.
- [16] LI L, MENG H, GU D, et al. Molecular mechanisms of *Vibrio parahaemolyticus* pathogenesis [J]. *Microbiological Research*, 2019, 222: 43-51.
- [17] LOPATEK M, WIECZOREK K, OSEK J. Antimicrobial Resistance, Virulence Factors, and Genetic Profiles of *Vibrio parahaemolyticus* from Seafood [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2018, 84(16): e00537-18.
- [18] DUTTA D, KAUSHIK A, KUMAR D, et al. Foodborne Pathogenic Vibrios: Antimicrobial Resistance [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 638331.
- [19] MORGADO MICHELE E, BRUMFIELD KYLE D, CHATTOPADHYAY S, et al. Antibiotic resistance trends among *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* isolated from the Chesapeake Bay, Maryland: a longitudinal study [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2024, 90(6): e00539-24.
- [20] YAN W, JI L, DONG F, et al. Antimicrobial resistance and genomic analysis of *Vibrio parahaemolyticus* isolates from foodborne outbreaks, Huzhou, China, 2019—2023 [J]. *Frontiers in*

- Microbiology, 2024, 15: 1-14.
- [21] SHINODA S. Sixty years from the discovery of *Vibrio parahaemolyticus* and some recollections[J]. Biocontrol Science, 2011, 16(4): 129-137.
- [22] LIU D, ZHOU L, ZHANG Z, et al. Epidemiological and Genomic analysis of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from imported travelers at the port of Shanghai, China (2017—2019) [J]. BMC Microbiology, 2024, 24(1): 01-10.
- [23] NILSSON W B, PARANJPYE R N, HAMEL O S, et al. *Vibrio parahaemolyticus* risk assessment in the Pacific Northwest: it's not what's in the water[J]. FEMS Microbiology Ecology, 2019, 95(4): fiz027.
- [24] 小西 典子, 尾畑 浩魅, 八木原 怜子, 等. 東京湾の海水, 海泥および貝からの病原ビブリオの検出と分離された腸炎ビブリオ菌株の諸性状[J]. 日本食品微生物学会雑誌, 2005, 22(4): 138-147.
- KONISHI N, OBATA H, YAKIWARA R, et al. Isolation of pathogenic Vibrios from environmental samples in Tokyo bay and the characterization of *Vibrio Parahamolyticus* isolates [J]. Japanese Society of Food Microbiology, 2005, 22(4): 138-147.
- [25] NARAYANAN S V, JOSEPH T C, PEERALIL S, et al. Prevalence, Virulence Characterization, AMR Pattern and Genetic Relatedness of *Vibrio parahaemolyticus* Isolates from Retail Seafood of Kerala, India [J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11, 01-13.
- [26] ASHRAFUDOULLA M, NA K W, HOSSAIN M I, et al. Molecular and pathogenic characterization of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from seafood [J]. Marine Pollution Bulletin, 2021, 172: 112927.
- [27] LOPATEK M, WIECZOREK K, OSEK J. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Bacterial Foodborne Pathogens Isolated from Raw Bivalve Molluscs Subjected to Consumption in Poland during a Ten-Year Period [J]. Foods, 2022, 11(21): 3521
- [28] OTTAVIANI D, LEONI F, TALEVI G, et al. Extensive investigation of antimicrobial resistance in *Vibrio parahaemolyticus* from shellfish and clinical sources, Italy [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2013, 42(2): 191-193.
- [29] KANG C H, SHIN Y, YU H, et al. Antibiotic and heavy-metal resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from oysters in Korea [J]. Marine Pollution Bulletin, 2018, 135: 69-74.
- [30] YANG Y, XIE J, LI H, et al. Prevalence, Antibiotic susceptibility and diversity of *Vibrio parahaemolyticus* isolates in seafood from south China [J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 2566.
- [31] XIE T, YU Q, TANG X, et al. Prevalence, antibiotic susceptibility and characterization of *Vibrio parahaemolyticus* isolates in China [J]. FEMS Microbiology Letters, 2020, 367(16): fnaa136.
- [32] JIN J, ZHOU Y, ZHANG Z, et al. Characteristics of Antimicrobial-Resistant Strains and Identification of Related Antimicrobial Resistance Gene Mutations [J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2021, 18(12): 873-879.
- [33] XU X, CHENG J, WU Q, et al. Prevalence, characterization, and antibiotic susceptibility of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from retail aquatic products in North China [J]. BMC Microbiology, 2016, 16: 32.
- [34] BESHIRU A, OKAREH O T, OKOH A I, et al. Detection of antibiotic resistance and virulence genes of *Vibrio* strains isolated from ready-to-eat shrimps in Delta and Edo States, Nigeria [J]. Journal of Applied Microbiology, 2020, 129(1): 17-36.
- [35] JO S, SHIN C, SHIN Y, et al. Heavy metal and antibiotic co-resistance in *Vibrio parahaemolyticus* isolated from shellfish [J]. Marine Pollution Bulletin, 2020, 156: 111246.
- [36] ZHANG F, ZHANG J, LIN G, et al. Antibiotic Resistance and Genetic Profiles of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated from Farmed Pacific White Shrimp (*Litopenaeus vannamei*) in Ningde Regions [J]. Microorganisms, 2024, 12(1): 1-11
- [37] 董羽织, 徐曼如, 王靖雯, 等. 质粒介导的水产食品源多重耐药副溶血性弧菌耐药性传播机制的研究 [J]. 中国预防兽医学报, 2024, 46(6): 576-583
- DONG Y Z, XU M R, WANG J W, et al. Plasmid-mediated drug resistance dissemination of multidrug-resistant *Vibrio parahemolyticus* Isolated from aquatic food [J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2024, 46(6): 576-583..
- [38] XIE T, YU Q, TANG X, et al. Prevalence, antibiotic susceptibility and characterization of *Vibrio parahaemolyticus* isolates in China [J]. Fems Microbiology Letters, 2020, 367(16): fnaa136.
- [39] ALI S, HOSSAIN M, AZAD A B, et al. Diversity of *Vibrio parahaemolyticus* in marine fishes of Bangladesh [J]. Journal of Applied Microbiology, 2021, 131(5): 2539-2551.
- [40] BAKER-AUSTIN C, MCARTHUR J V, TUCKFIELD R C, et al. Antibiotic resistance in the shellfish pathogen *Vibrio parahaemolyticus* isolated from the coastal water and sediment of Georgia and South Carolina, USA [J]. Journal of Food Protection, 2008, 71(12): 2552-2558.
- [41] ELHADI N, YAMANI L Z, ALJELDAH M, et al. Serological and Antibiotic Resistance Patterns As Well As Molecular Characterization of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated from Coastal Waters in the Eastern Province of Saudi Arabia [J]. Journal of Epidemiology and Global Health, 2022, 12(4): 524-540.
- [42] CHONSIN K, SUPHA N, NAKAJIMA C, et al. Characterization of *Vibrio parahaemolyticus* strains isolated from clinically asymptomatic seafood workers [J]. FEMS Microbiology Letters, 2021, 368(1): fnaa209.
- [43] NISHINO T, SUZUKI H, MIZUMOTO S, et al. Antimicrobial Drug-resistance Profile of isolated from Japanese Horse Mackerel (*Trachurus Japonicus*) [J]. Food Safety, 2021, 9(3): 75-80.
- [44] 白瑶, 赵洋洋, 叶淑瑶, 等. 中国水产品中副溶血性弧菌耐药性及遗传特征分析 [J]. 中国食品卫生杂志, 2018, 30(3): 229-234.
- BAI Y, ZHAO Y Y, YE S Y, et al. Antimicrobial resistance and genetic characteristics of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from aquatic products in China [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2018, 30(3): 229-234.
- [45] BAI Y, YANG Q, SUN Y, et al. Antimicrobial susceptibility and genomic characterization of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from aquatic foods in 15 provinces, China, 2020 [J]. International Journal of Food Microbiology, 2024, 418: 110737.
- [46] CHEN H, DONG S, YAN Y, et al. Prevalence and Population Analysis of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated from Freshwater

- Fish in Zhejiang Province, China[J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2021, 18(2): 139-146.
- [47] HAN H, PIRES S M, ELLIS-IVERSEN J, et al. Prevalence of Antimicrobial Resistant of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated from Diarrheal Patients - Six PLADs, China, 2016—2020[J]. China CDC Weekly, 2021, 3(29): 615-619.
- [48] FARÍAS D A-O, IBARRA R A-O X, ESTÉVEZ R A, et al. Towards Sustainable Antibiotic Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance: Participatory Experts' Overview and Recommendations. [J]. Antibiotics-basel, 2024, 14; 13(9): 887.
- [49] 李冰, 刘晓晨, 李琳, 等. 金黄色葡萄球菌生物被膜基因型的分子鉴定[J]. 现代食品科技, 2015, 31(7): 74-79.
- LI B, LIU X C, LI L, et al. Molecular Identification of the Genotype of Staphylococcus aureus Biofilm [J]. Modern Food Science and Technology, 2015, 31(7): 74-79.
- [50] PAMP S J, GJERMANSEN M, TOLKER-NIELSEN T. The Biofilm Matrix - A Sticky Framework, F, 2007 [C].
- [51] COSTERTON J W, STEWART P S, GREENBERG E P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections[J]. Science, 1999, 284(5418): 1318-1322.
- [52] WANG D, FLETCHER G C, ON S L W, et al. Biofilm formation, sodium hypochlorite susceptibility and genetic diversity of *Vibrio parahaemolyticus* [J]. International Journal of Food Microbiology, 2023, 385: 110011.
- [53] HAN N, MIZAN M F R, JAHID I K, et al. Biofilm formation by *Vibrio parahaemolyticus* on food and food contact surfaces increases with rise in temperature[J]. Food Control, 2016, 70: 161-166.
- [54] ELEXSON N, AFSAH-HEJRI L, RUKAYADI Y, et al. Effect of detergents as antibacterial agents on biofilm of antibiotics-resistant *Vibrio parahaemolyticus* isolates[J]. Food Control, 2014, 35(1): 378-385.
- [55] YILDIZ F H, VISICK K L. *Vibrio* biofilms: so much the same yet so different[J]. Trends in Microbiology, 2009, 17(3): 109-118.
- [56] 张健, 朱秋华, 张明, 等. 副溶血性弧菌毒力因子及耐药机制研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(1): 301-307.
- ZHANG J, ZHU Q H, ZHANG M, et al. Research progress of *Vibrio parahaemolyticus* virulence factors and drug resistance mechanism[J]. Food and Fermentation Industries, 2022, 48(1): 301-307.
- [57] JIANG F, LEI T, WANG Z, et al. A Novel Gene vp0610 Negatively Regulates Biofilm Formation in *Vibrio parahaemolyticus* [J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 656380.
- [58] KUMAR S, VARELA M F. Biochemistry of bacterial multidrug efflux pumps [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13(4): 4484-4495.
- [59] STEPHEN J, LEKSHMI M, AMMINI P, et al. Membrane Efflux Pumps of Pathogenic Species: Role in Antimicrobial Resistance and Virulence[J]. Microorganisms, 2022, 10(2): 01-17
- [60] MATSUO T, NAKAMURA K, KODAMA T, et al. Characterization of all RND-type multidrug efflux transporters in *Vibrio parahaemolyticus* [J]. Microbiologyopen, 2013, 2(5): 725-742.
- [61] MATSUO T, HAYASHI K, MORITA Y, et al. VmeAB, an RND-type multidrug efflux transporter in *Vibrio parahaemolyticus* [J]. Microbiology (Reading), 2007, 153(Pt 12): 4129-4137.
- [62] OTSUKA M, YASUDA M, MORITA Y, et al. Identification of essential amino acid residues of the NorM Na⁺/multidrug antiporter in *Vibrio parahaemolyticus* [J]. Journal of Bacteriology, 2005, 187(5): 1552-1558.
- [63] CORREIA S, POETA P, HÉBRAUD M, et al. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand?[J]. Journal of Medical Microbiology, 2017, 66(5): 551-559.
- [64] HOOPER D C, JACOBY G A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance[J]. Annals of The New York Academy of Sciences, 2015, 1354(1): 12-31.
- [65] MA G, WU G, LI X, et al. Characterization of Ciprofloxacin Resistance in Laboratory-Derived Mutants of *Vibrio parahaemolyticus* with qnr Gene[J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2018, 15(11): 711-717.
- [66] LI L, WANG Q, ZHANG H, et al. Sensor histidine kinase is a β -lactam receptor and induces resistance to β -lactam antibiotics [J]. Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America, 2016, 113(6): 1648-1653.
- [67] LIU Y Y, WANG Y, WALSH T R, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(2): 161-168.
- [68] LEI T, ZHANG J, JIANG F, et al. First detection of the plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-1 in virulent *Vibrio parahaemolyticus* [J]. International Journal of Food Microbiology, 2019, 308: 108290.
- [69] LI R, LIN D, CHEN K, et al. First detection of AmpC β -lactamase bla (CMY-2) on a conjugative IncA/C plasmid in a *Vibrio parahaemolyticus* isolate of food origin[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, 59(7): 4106-4111.