

· 综 述 ·

大肠埃希菌 O157:H7 抗生素耐药性研究进展

卢丽英 综述, 詹丽杏 审校

中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200030

摘要: 病原微生物污染是食源性疾病发生的主要原因。血清型 O157:H7 是目前全球报道最多、引起疾病最严重的大肠埃希菌 (*E.coli*) 之一。临床上尚未发现有效治疗方案治疗其引起的感染。抗生素治疗 *E.coli* O157:H7 早期感染具有一定效果, 但近年来抗生素的广泛使用导致了耐药菌的产生和耐药基因的传播, 已成为公共健康的巨大威胁。本文对 *E.coli* O157:H7 抗生素耐药菌的流行、耐药机制及防控措施的研究进展进行综述, 为 *E.coli* O157:H7 感染的预防、早期临床用药及相关研究提供参考。

关键词: 大肠埃希菌 O157:H7; 抗生素耐药性; 耐药基因; 食源性疾病

中图分类号: R378.21

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2021) 11-1117-05

Research progress on antibiotic resistance of *Escherichia coli* O157:H7

LU Liying, ZHAN Lixing

Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200030, China

Abstract: Contamination of foodborne pathogens is the main cause of related diseases. *Escherichia coli* O157:H7 (*E.coli* O157:H7), as a representative of pathogenic *E.coli*, is one of the most severe and commonly reported *E.coli* in the world, but there is still no effective clinical treatment against the infection. Antibiotics show effective in the early infection of *E.coli* O157:H7. However, their extensive use has led to drug-resistant bacteria and genes in recent years, which becomes a great threat to public health. This article reviews the research progress of *E.coli* O157:H7 from the prevalence of antibiotic-resistant bacteria, the resistance mechanism, and the prevention and control methods, in order to provide a reference for its prevention, early clinical treatment and related research.

Keywords: *Escherichia coli* O157:H7; antibiotic resistance; resistance gene; foodborne diseases

常见的细菌性病原微生物有沙门菌 (*Salmonella*)、大肠埃希菌 (*Escherichia coli*, *E.coli*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 和变形杆菌 (*Proteus*) 等, 通过产生毒素、侵袭宿主细胞等方式引起食源性疾病^[1]。

抗生素在常见细菌性疾病的治疗中发挥着重要作用, 但由于被广泛使用, 食源性致病菌的抗生素耐药性问题日益严重。若不加以控制, 到 2050 年全球每年将有 1 000 万人因抗生素耐药而死亡^[2], 甚至超过恶性肿瘤死亡人数。*E.coli* O157:H7 是美国、日本和英国的腹泻患者常见的血清型^[3], 因其极强的传染性、

致病性和病死率受到广泛关注。然而临床上对使用抗生素治疗 *E.coli* O157:H7 感染存在很大争议。某些抗生素被证实可有效治疗 *E.coli* O157:H7 的早期感染^[4], 但有研究从环境和人体粪便样本中分离到 *E.coli* O157:H7 耐药菌株, 这可能提示抗生素治疗在早期感染阶段无效, 因此在治疗前需要准确鉴定其抗生素抗性, 否则极有可能导致毒素释放增加, 病情恶化^[5]。本文对 *E.coli* O157:H7 抗生素耐药菌的流行、耐药机制和防控措施的研究进行综述, 为 *E.coli* O157:H7 感染的预防、早期临床用药及相关研究提供参考。

1 *E.coli* O157:H7 抗生素耐药株流行情况

早在 20 世纪 80 年代, 人们已经发现对链霉素、磺胺异噁唑和四环素耐药的 *E.coli* O157:H7 菌株^[6], 随后在多个国家的牲畜、食品和人群中也发现对其他 β -内酰胺类、氨基糖苷类、碳青霉烯类、头孢菌素类、红霉素和酚类药物耐药的 *E.coli* O157:H7

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.11.009

基金项目: 科技部重点研发计划专项项目 (2017YFC1600100); 国家自然科学基金面上项目 (81872369)

作者简介: 卢丽英, 博士在读

通信作者: 詹丽杏, E-mail: lxzhan@sibs.ac.cn

菌株^[7]。耐药性呈明显的地区差异,并且随着抗生素的普及,耐药率和耐药程度逐渐增加,多重耐药菌增多。例如在美洲,20 世纪末至 21 世纪初分离到的 *E.coli* O157:H7 菌株虽然具有一定的耐药性(链霉素或四环素),但是少有菌株显示出多重耐药性^[6,8]。然而 2007 年的一篇报道显示从美国奶牛场和饲养场、牛奶、牛粪、人类粪便和食物产品中检出的 *E.coli* O157:H7 菌株均具有多重(5 种甚至更多)耐药性,主要对氨基糖苷类、头孢克洛、氨基青霉素、头孢噻吩、西诺沙星、萘啶酸和磺胺异噁唑耐药,还有少量对呋喃妥因、卡那霉素、磷霉素、环丙沙星、羧苄西林、庆大霉素和四环素耐药^[9]。在亚洲,OSAILI 等^[10]报道约旦屠宰场牛样本 *E.coli* O157:H7 对红霉素、新霉素和万古霉素具有较高的耐药性,对氨基糖苷类、环丙沙星、庆大霉素、卡那霉素和四环素具有高度敏感性。然而 OBAIDAT 等^[11-12]发表于 2019 年和 2020 年的研究显示,从约旦奶牛场和屠宰场中分离到的 *E.coli* O157:H7 具有极高的多重耐药性,并且超过 50% 的菌株对氨基糖苷类、头孢菌素、萘啶酸、卡那霉素、氯霉素、环丙沙星、链霉素、阿莫西林-克拉维酸和四环素均显示耐药性。在非洲,ATNAFIE 等^[13]发现埃塞俄比亚屠宰场和肉制品中分离出的 *E.coli* O157:H7 对头孢噻肟、头孢曲松、庆大霉素、卡那霉素和萘啶酸敏感;ABREHAM 等^[14]在绵羊和山羊体内也检出了 *E.coli* O157:H7,并且对头孢类、萘啶酸、阿莫西林、枯草菌素、克林霉素、呋喃妥因、多黏菌素和万古霉素均有耐药性。在欧洲,研究人员发现从牛中分离的 *E.coli* O157:H7 菌株有 40% 对 14 种抗生素中的至少 1 种具有耐药性,主要是链霉素、磺胺异噁唑和氨基青霉素^[15]。

2 *E.coli* O157:H7 抗生素耐药机制

细菌耐药基因的来源主要有 3 个途径:细菌在进化过程中产生固有耐药基因、某些生存压力导致基因突变和耐药基因在细菌之间水平转移产生的获得性耐药基因^[16]。固有耐药基因发挥作用的机制主要包括阻止抗菌药物进入细菌、通过突变改变抗菌药物靶标、通过修饰保护抗菌药物靶标和直接修饰抗菌药物使其失活^[16]。获得性耐药被认为是当前抗生素耐药流行的最重要因素^[17],主要通过来源于环境或其他细菌的可移动元件(如质粒、整合子等)的转化、转导及接合等方式实现耐药基因的水平转移^[5]。

整合子具有外源基因捕获系统,这些被捕获的外源基因通常是耐药基因,整合子携带着重组的基因盒

插入到转座子或接合质粒中,从而在不同的细菌之间运动并传播耐药性。21 世纪初, *E.coli* O157:H7 首次被报道含有 I 类整合子和抗生素抗性基因盒^[18], II 类整合子也有过报道^[7]。相比于 I 类整合子, II 类整合子含有较少的抗性基因盒和较低的接合效率,因此并不常见^[5]。这些整合子相关的耐药基因,如氨基糖苷类耐药基因 *aadA*, 甲氧苄啶耐药基因 *dhfrA1/dhfrXII*, 磺胺类耐药基因 *sul1/sat1* 和 β -内酰胺酶耐药基因 *bla_{TEM-1}*, 一般通过质粒接合^[5]。近年来具有多重耐药性和 I 类整合子的 *E.coli* O157:H7 检出率极高,而且在水体中整合子对 *E.coli* 耐药基因的出现和传播发挥主要作用^[19],表明基因转移可以在多种环境中发生。*E.coli* O157:H7 也含有抗生素耐药基因的编码质粒,如质粒介导的 β -内酰胺酶耐药基因 *bla_{CMY-2}* 以及喹诺酮类耐药基因 *qnrB*、*qnrS* 和 *aac* (6')-Ib-cr^[7,20]。欧洲的研究团队首次在牛、羊和屠宰场废水中分离到携带质粒介导的多黏菌素耐药基因 *mcr-2* 和 *mcr-3* 的 *E.coli* O157:H7 菌株^[21],表明其对人类使用抗生素的最后一道防线——多黏菌素的耐药性正在增加。

3 *E.coli* O157:H7 感染的主要防控措施

3.1 规范养殖业抗生素的使用 由于集约化养殖业迅速发展,抗生素被大规模用于牛、羊、猪和鸡等的养殖^[22]。牛是 *E.coli* O157:H7 的主要宿主,羊、猪、鸡的粪便中也发现该菌^[3],抗生素的使用不仅促进了这些宿主体内 *E.coli* O157:H7 耐药株的产生,而且产生的耐药株通过养殖、屠宰、售卖等环节感染人体,影响人类健康。因此,监测和规范养殖业抗生素的使用对于遏制抗生素耐药菌的增加和传播至关重要。丹麦建立了抗生素耐药性综合监测和研究计划^[23],其他欧盟国家、北美和日本等高收入地区也先后建立了相应的监测系统^[22],他们提倡使用抗生素替代品,所有抗生素治疗均在兽医咨询或监督下进行。我国于 2014 年建立了兽用处方药管理制度,并于 2016 年制定了《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020 年)》^[24],再次强调了兽用抗生素的规范使用。

3.2 优化 *E.coli* O157:H7 检测方法 快速、准确地检测 *E.coli* O157:H7 对于疾病早期筛查和监测具有重要意义。常见的检测方法包括细菌分离培养、免疫学检测(如免疫磁珠法、酶联免疫法、蛋白芯片法、胶体金免疫层析试纸法)和分子生物学检测(如聚合酶链反应、基因芯片技术、环介导恒温扩增技

术、生物传感器、DNA 探针等)^[25]。近年来更快速、准确、简便且经济的检测方法研究取得了新的进展：高菊逸等^[26]建立了一种新型环烯烃聚合物微流控芯片技术检测 *E.coli* O157:H7，可在 1 小时内完成检测且成本低；张彤等^[27]设计了基于醛基化磁珠、滚环扩增和 DNA 水凝胶的可视化适配传感器，操作简单快速，具有较强的通用性；王琪等^[28]应用等温多自配引发扩增技术特异性检测 *E.coli* O157:H7 *rfbE* 基因，其结果快速可靠，具有很高的推广价值。

3.3 减少致病菌的定殖

3.3.1 改善饲养环境，使用益生菌 各国应大力倡导养殖场定期对饲养环境进行消毒，使用干净合格的食物、水源饲养并在食品生产加工过程中使用乳酸、过氧乙酸、偏硅酸钠和硫酸钠等化学试剂改善食品安全性^[29-30]，严格按照规定处理粪便，阻断耐药菌传播。在饲养过程中将高谷物饲料改为全干草饲料可大大降低牛体内 *E.coli* O157:H7 的数量^[31]。在饲料中添加橘皮也起到了降低牛、羊体内 *E.coli* O157:H7 数量的作用^[32]。研究表明，乳铁蛋白 B (Lfcb B) 可有效清除牛和小鼠模型 *E.coli* O157:H7 的感染，可预防和治疗 *E.coli* O157:H7 相关肠道功能障碍^[33]。

益生菌抑制病原菌定殖和过度生长。乳杆菌、双歧杆菌、枯草芽孢杆菌和非致病性大肠埃希菌等已在体外被证明具有抑制 *E.coli* O157:H7 生长的作用^[34-36]。多黏芽孢杆菌，干酪乳杆菌和乳酸乳杆菌的混合物直接饲喂牛可降低其粪便中 *E.coli* O157:H7 的含量^[37]。

3.3.2 疫苗 接种疫苗是减少 *E.coli* O157:H7 定殖的策略之一。在动物模型中使用了几种肠出血性大肠埃希菌疫苗，包括类毒素疫苗、细菌提取物疫苗/非活细菌疫苗/灭活全细胞、减毒活疫苗及亚单位疫苗等^[38]。DNA 疫苗在动物模型中也显示了适当的预防作用^[38]。供牛接种的仅 2 种针对 *E.coli* O157:H7 的商业疫苗：Ⅲ型分泌蛋白、铁载体受体和孔蛋白，已在美国和加拿大肉牛饲养场中进行了广泛测试，并显示出较好的预防效果^[39]。尽管如此，接种了疫苗的牛并未显示出优越的市场价值，因此这些疫苗并未被广泛使用^[40]。

3.3.3 噬菌体 由于溶菌性噬菌体的特异性、安全性和环境友好性，噬菌体疗法被认为是预防和治疗多重耐药菌感染的潜在技术。目前已报道了 60 多种特异性噬菌体^[41]。虽然体外实验表明噬菌体成功消除或减少了 *E.coli* O157:H7 的数量，但是体内实验并不理想，这可能是由于细菌逃逸到噬菌体难以进入的位

置，或是由于胃肠道中影响噬菌体生存能力和增殖的不利条件所致^[41]。尽管如此，噬菌体治疗仍具有极好的前景。近年来报道噬菌体联合抗生素使用具有控制抗生素耐药性细菌的新优势^[42]。噬菌体被应用于商业材料防止 *E.coli* O157:H7 污染并显现出可观的应用潜力^[43-44]。裂解性噬菌体混合物被发现可以有效降低食品中 *E.coli* O157:H7 的数量^[45]。未来可能会发现更有效的噬菌体治疗方案。此外，更多的研究应集中于发现消化系统 pH 值和厌氧条件下的活性噬菌体。

4 结 论

食源性疾病致病菌耐药性问题已成为全球面临的严峻挑战。*E.coli* O157:H7 作为一种危害性极大的致病菌，目前尚无有效治疗方案。抗生素在早期感染中具有一定疗效，但感染后期效果不佳甚至可能导致严重的继发性后遗症，了解其抗生素耐药谱从而谨慎选择抗生素，对于建立以抗生素为基础的治疗方法尤为重要。如前文所述，耐药基因存在于可移动元件上加剧了抗生素耐药性威胁，因此有必要进一步了解常见致病性 *E.coli* 的耐药谱。减少抗生素的使用是阻止 *E.coli* O157:H7 耐药株产生的主要手段，未来的研究应致力于其耐药致病机制和有效治疗方法。

参考文献

- [1] 廖兴广. 常见细菌性食源性疾病及进展 [C] //中国卫生检验杂志社, 河南省预防医学会卫生检验专业委员会, 河北省预防医学会理化检验专业委员会. 2009 年卫生检验新技术学术研讨会会刊. 郑州: 河南省预防医学会, 2009: 13.
- [2] SHALLCROSS L J, HOWARD S J, FOWLER T, et al. Tackling the threat of antimicrobial resistance: from policy to sustainable action [J/OL]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015, 370 (1670) (2015-06-05) [2021-06-30]. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0082>.
- [3] LIM J Y, YOON J, HOVDE C J. A brief overview of *Escherichia coli* O157:H7 and its plasmid O157 [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2010, 20 (1): 5-14.
- [4] KAKOULLIS L, PAPACHRISTODOULOU E, CHRA P, et al. Shiga toxin-induced haemolytic uraemic syndrome and the role of antibiotics: a global overview [J]. *J Infect*, 2019, 79 (2): 75-94.
- [5] MIR R A, KUDVA I T. Antibiotic-resistant Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview of prevalence and intervention strategies [J]. *Zoonoses Public Health*, 2019, 66 (1): 1-13.
- [6] MENG J, ZHAO S, DOYLE M P, et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* O157:H7 and O157:NM isolated from animals, food, and humans [J]. *J Food Prot*, 1998, 61 (11): 1511-1514.
- [7] AHMED A M, SHIMAMOTO T. Molecular analysis of multidrug resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 iso-

- lated from meat and dairy products [J]. Int J Food Microbiol, 2015, 193: 68–73.
- [8] GALLAND J C, HYATT D R, CRUPPER S S, et al. Prevalence, antibiotic susceptibility, and diversity of *Escherichia coli* O157:H7 isolates from a longitudinal study of beef cattle feedlots [J]. Appl Environ Microbiol, 2001, 67 (4): 1619–1627.
- [9] SRINIVASAN V, NGUYEN L T, HEADRICK S I, et al. Antimicrobial resistance patterns of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 and O157:H7- from different origins [J]. Microb Drug Resist, 2007, 13 (1): 44–51.
- [10] OSAILI T M, ALABOUDI A R, RAHAHLAH M. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* O157:H7 on beef cattle slaughtered in Amman abattoir [J]. Meat Sci, 2013, 93 (3): 463–468.
- [11] OBAIDAT M M, STRINGER A P. Prevalence, molecular characterization, and antimicrobial resistance profiles of *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, and *Escherichia coli* O157:H7 on dairy cattle farms in Jordan [J]. J Dairy Sci, 2019, 102 (10): 8710–8720.
- [12] OBAIDAT M M. Prevalence and antimicrobial resistance of *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157:H7 in imported beef cattle in Jordan [J/OL]. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 2020, 70 [2021-06-30]. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101447>.
- [13] ATNAFIE B, PAULO S D, ABERA M, et al. Occurrence of *Escherichia coli* O157:H7 in cattle feces and contamination of carcass and various contact surfaces in abattoir and butcher shops of Hawassa, Ethiopia [J/OL]. BMC Microbiol, 2017, 17 (2017-01-25) [2021-06-30]. <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-017-0938-1>.
- [14] ABREHAM S, TEKLU A, COX E, et al. *Escherichia coli* O157:H7: distribution, molecular characterization, antimicrobial resistance patterns and source of contamination of sheep and goat carcasses at an export abattoir, Mojo, Ethiopia [J/OL]. BMC Microbiol, 2019, 19 (2019-09-12) [2021-06-30]. <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-019-1590-8>.
- [15] KRAMARENKO T, ROASTO M, MÄESAAR M, et al. Phenotypic characterization of *Escherichia coli* O157:H7 strains isolated from cattle at slaughter [J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2016, 16 (11): 703–708.
- [16] BLAIR J M, WEBBER M A, BAYLAY A J, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance [J]. Nat Rev Microbiol, 2015, 13 (1): 42–51.
- [17] VON WINTERSDORFF C J, PENDERS J, VAN NIEKERK J M, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer [J/OL]. Front Microbiol, 2016, 7 (2016-02-19) [2021-06-30]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>.
- [18] ZHAO S, WHITE D G, GE B, et al. Identification and characterization of integron-mediated antibiotic resistance among Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates [J]. Appl Environ Microbiol, 2001, 67 (4): 1558–1564.
- [19] KAUSHIK M, KHARE N, KUMAR S, et al. High prevalence of antibiotic resistance and integrons in *Escherichia coli* isolated from urban river water, India [J]. Microb Drug Resist, 2019, 25 (3): 359–370.
- [20] KAWAHARA R, SETO K, TAGUCHI M, et al. Characterization of third-generation-cephalosporin-resistant Shiga toxin-producing strains of *Escherichia coli* O157:H7 in Japan [J]. J Clin Microbiol, 2015, 53 (9): 3035–3038.
- [21] AYAZ N D, CUFAOGLU G, YONSUL Y, et al. Plasmid-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* O157:H7 cattle and sheep isolates and whole-genome sequence of a colistin-resistant sorbitol fermentative *Escherichia coli* O157:H7 [J]. Microb Drug Resist, 2019, 25 (10): 1497–1506.
- [22] TISEO K, HUBER L, GILBERT M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030 [J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9 (12): 1–14.
- [23] BAGER F. DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark [J]. Int J Antimicrob Agents, 2000, 14 (4): 271–274.
- [24] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 国家发展和改革委员会, 教育部, 等. 遏制细菌耐药国家行动计划 (2016—2020年) [EB/OL]. (2016-08-25) [2021-06-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201608/f1ed26a0c8774e1c8fc89dd481ec84d7.shtml>.
- [25] 樊晓洁. 食源性致病菌大肠杆菌 O157:H7 检测方法的研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11 (7): 2144–2149.
- [26] 高菊逸, 吴传安, 杨伟康, 等. 新型环烯炔聚合物微流控芯片的设计及其在大肠埃希菌 O157:H7 快速检测中的应用 [J]. 检验医学, 2020, 35 (2): 148–152.
- [27] 张彤, 陶晴, 卞晓军, 等. 基于滚环扩增技术的 DNA 水凝胶用于大肠杆菌 O157:H7 的可视化快速检测 [J]. 分析化学, 2021, 49 (3): 1–15.
- [28] 王琪, 徐文娟, 石盼盼. IMSA 技术快速检测肠出血大肠杆菌 O157:H7 方法的建立及应用 [J]. 食品工业科技, 2021, 42 (17): 257–263.
- [29] GEORANAS I, YANG H, MANIOS S, et al. Comparison of decontamination efficacy of antimicrobial treatments for beef trimmings against *Escherichia coli* O157:H7 and non-O157 Shiga toxin-producing *E.coli* serogroups [J]. J Food Sci, 2012, 77 (9): M539–544.
- [30] ZHAO T, ZHAO P, CHEN D, et al. Reductions of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and *Salmonella* Typhimurium on beef trim by lactic acid, levulinic acid, and sodium dodecyl sulfate treatments [J]. J Food Prot, 2014, 77 (4): 528–537.
- [31] CALLAWAY T R, CARR M A, EDRINGTON T S, et al. Diet, *Escherichia coli* O157:H7, and cattle: a review after 10 years [J]. Curr Issues Mol Biol, 2009, 11 (2): 67–79.
- [32] CALLAWAY T R, CARROLL J A, ARTHINGTON J D, et al. *Escherichia coli* O157:H7 populations in ruminants can be reduced by orange peel product feeding [J]. J Food Prot, 2011, 74 (11): 1917–1921.
- [33] KIECKENS E, RYBARCZYK J, COX E, et al. Antibacterial and

- immunomodulatory activities of bovine lactoferrin against *Escherichia coli* O157 : H7 infections in cattle [J] . Biometals, 2018, 31 (3): 321–330.
- [34] GAGNON M, KHEADR E E, LE BLAY G, et al. In vitro inhibition of *Escherichia coli* O157 : H7 by bifidobacterial strains of human origin [J] . Int J Food Microbiol, 2004, 92: 69–78.
- [35] KARIMI S, AZIZI F, NAYEB-AGHAEI M, et al. The antimicrobial activity of probiotic bacteria *Escherichia coli* isolated from different natural sources against hemorrhagic *E. coli* O157 : H7 [J] . Electron Physician, 2018, 10 (3): 6548–6553.
- [36] MOHSIN M, GUENTHER S, SCHIERACK P, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 reduces growth, Shiga toxin expression, release and thus cytotoxicity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* [J] . Int J Med Microbiol, 2015, 305 (1): 20–26.
- [37] STANFORD K, BACH S, BAAH J, et al. A mixture of *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, and *Paenibacillus polymyxa* reduces *Escherichia coli* O157 : H7 in finishing feedlot cattle [J] . J Food Prot, 2014, 77 (5): 738–744.
- [38] SAEEDI P, YAZDANPARAST M, BEHZADI E, et al. A review on strategies for decreasing *E. coli* O157 : H7 risk in animals [J] . Microb Pathog, 2017, 103: 186–195.
- [39] VARELA N P, DICK P, WILSON J. Assessing the existing information on the efficacy of bovine vaccination against *Escherichia coli* O157 : H7—a systematic review and meta-analysis [J] . Zoonoses Public Health, 2013, 60 (4): 253–268.
- [40] SMITH D R. Vaccination of Cattle against *Escherichia coli* O157 : H7 [J/OL] . Microbiol Spectr, 2014, 2 (6) [2021–06–30] . <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.EHEC-0006-2013>.
- [41] SABOURI S, SEPEHRIZADEH Z, AMIRPOUR-ROSTAMI S, et al. A minireview on the *in vitro* and *in vivo* experiments with anti-*Escherichia coli* O157 : H7 phages as potential biocontrol and phage therapy agents [J] . Int J Food Microbiol, 2017, 243: 52–57.
- [42] EASWARAN M, DE ZOYSA M, SHIN H J. Application of phage therapy: synergistic effect of phage EcSw (Φ EcSw) and antibiotic combination towards antibiotic-resistant *Escherichia coli* [J] . Transbound Emerg Dis, 2020, 67 (6): 2809–2817.
- [43] CHOI I, YOO D S, CHANG Y, et al. Polycaprolactone film functionalized with bacteriophage T4 promotes antibacterial activity of food packaging toward *Escherichia coli* [J/OL] . Food Chem, 2021, 346 [2021–06–30] . <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128883>.
- [44] RAMIREZ K, CAZAREZ-MONTOYA C, LOPEZ-MORENO H S, et al. Bacteriophage cocktail for biocontrol of *Escherichia coli* O157 : H7: stability and potential allergenicity study [J] . PLoS One, 2018, 13 (5): e0195023.
- [45] VIKRAM A, TOKMAN J I, WOOLSTON J, et al. Phage biocontrol improves food safety by significantly reducing the level and prevalence of *Escherichia coli* O157 : H7 in various foods [J] . J Food Prot, 2020, 83 (4): 668–676.

收稿日期: 2021–05–20 修回日期: 2021–06–30 本文编辑: 徐文璐

(上接第 1116 页)

- [35] JULIN B, VAHTER M, AMZAL B, et al. Relation between dietary cadmium intake and biomarkers of cadmium exposure in premenopausal women accounting for body iron stores [J] . Environ Health, 2011, 10 (2): 105–111.
- [36] 黄长全. 贝叶斯统计及其 R 实现 [M] . 北京: 清华大学出版社, 2017.
- [37] GELMAN A, CARLIN J B, STERN H S, et al. Bayesian data analysis [M] . New York: CRC Press, 2014.

收稿日期: 2021–04–25 修回日期: 2021–06–26 本文编辑: 田田