· 疾病控制 ·

宁波市分离的非O_1/非O_{139}群霍乱弧菌基因组特征与耐药特征

王姗姗[1]，袁欣茹[2]，刘艳清[1]，吴爱华[1]，叶硕[3]，翁幸璧[1]

1.宁波大学附属第一医院，浙江 宁波 315010；2.上海市肺科医院，上海 200082；
3.宁波市疾病预防控制中心，浙江 宁波 315010

摘要：目的 分析浙江省宁波市分离的非O_1/非O_{139}群霍乱弧菌（NOVC）基因组特征和耐药特征，为霍乱弧菌感染防控提供依据。**方法** 收集2022年1月—2024年11月宁波大学附属第一医院腹泻和菌血症病例的粪便或血液标本，分离并鉴定NOVC。采用药敏试验分析NOVC对12种抗菌药物的耐药性，采用全基因组测序技术分析NOVC的核心基因组多位点序列分型（cgMLST）、耐药基因和毒力基因，采用结晶紫染色法检测菌株的生物被膜形成能力。**结果** 2022—2024年宁波市收集腹泻和菌血症病例标本11份，分离菌株11株，均为NOVC，检出11种ST型。11株NOVC对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、美罗培南、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、多西环素和替加环素均表现为敏感，2株对甲氧苄啶/磺胺甲噁唑表现为耐药；均携带β-内酰胺类耐药基因*php2*、四环素类耐药基因*tet34*和与外排泵相关耐药基因*norm*。毒力基因预测结果显示，11株NOVC均未检出*ctxA*，但均检出*hlyA*、*vgrG*、*vas*和*hapA*。1株生物被膜形成能力较强，2株能力中等，其他菌株能力相对较弱。**结论** 宁波市分离的NOVC呈现遗传多样性，对常用抗菌药物敏感且缺乏经典毒力基因（*ctxA*），但携带多种其他毒力基因，生物被膜形成能力存在异质性，需持续监测其耐药进化、传播和潜在致病风险。

关键词：非O_1/非O_{139}群霍乱弧菌；全基因组测序；耐药基因；毒力基因；生物被膜

中图分类号：R378.3 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-5087（2026）08-0805-05

Genomic and antimicrobial resistance characteristics of non-O_1/non-O_{139} *Vibrio cholerae* isolated in Ningbo City

WANG Shanshan[1], YUAN Xinru[2], LIU Yanqing[1], WU Aihua[1], YE Shuo[3], WENG Xingbei[1]

1.The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315010, China; 2.Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200082, China; 3.Ningbo Center for Disease Control and Prevention, Ningbo, Zhejiang 315010, China

Abstract: Objective To analyze the genomic characteristics and antimicrobial resistance profiles of non-O_1/non-O_{139} *Vibrio cholerae* (NOVC) isolated in Ningbo City, Zhejiang Province, so as to provide evidence for the prevention and control of *Vibrio cholerae* infections. **Methods** Stool and blood specimens from diarrhea and bacteremia cases were collected from The First Affiliated Hospital of Ningbo University from January 2022 to November 2024, for the isolation and identification of NOVC. Antimicrobial susceptibility testing was performed to evaluate the resistance of NOVC against 12 kinds of antimicrobial agents. Whole genome sequencing was performed to analyze core genome multilocus sequence typing (cgMLST), antimicrobial resistance genes and virulence genes of NOVC. Crystal violet staining method was used to detect the biofilm formation capacity of the strains. **Results** A total of 11 specimens from diarrhea and bacteremia cas-

DOI：10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2026.08.011

基金项目：浙江省疾病预防控制科技计划项目（2026JKY232）；宁波市重大专项“科创甬江2035”关键技术突破计划项目（2024Z216）

作者简介：王姗姗，硕士，主管技师，主要从事细菌耐药机制与分子流行病学研究工作

通信作者：翁幸璧，E-mail：wxb6006@hotmail.com

es were collected in Ningbo City from 2022 to 2024, and 11 strains were isolated, all of which were NOVC, with 11 different STs detected. All 11 NOVC strains were susceptible to cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, meropenem, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, doxycycline and tigecycline, while 2 strains were resistant to trimethoprim/sulfamethoxazole. All strains carried the β-lactam resistance gene *php2*, the tetracycline resistance gene *tet34*, and the efflux pump-related resistance gene norm. Virulence gene prediction results revealed that none of the 11 NOVC strains carried *ctxA*, while all carried *hlyA*, *vgrG*, *vas* and *hapA*. One strain showed strong biofilm formation ability, 2 strains showed moderate ability, and the remaining strains showed relatively weak ability. **Conclusions** The NOVC strains isolated in Ningbo City showed genetic diversity and susceptibility to commonly used antimicrobial agents, with the absence of the classical virulence gene *ctxA*, but the presence of multiple other virulence genes. Biofilm formation ability exhibited heterogeneity among strains. It is necessary to continuously strengthen surveillance of antimicrobial resistance, transmission characteristics and potential pathogenic risks.

Keywords: non-O_1/non-O_{139} *Vibrio cholerae*; whole genome sequencing; antimicrobial resistance gene; virulence gene; biofilm

霍乱弧菌（*Vibrio cholerae*）根据表面O抗原可分为206种血清群，其中分泌霍乱毒素（Cholera toxin，CTX）的O_1和O_{139}群血清型是引发霍乱的致病菌[1]。然而，不携带*ctxA*基因的非O_1/非O_{139}群霍乱弧菌（non-O_1/non-O_{139} *Vibrio cholerae*，NOVC）已被证实可导致胃肠炎及肠道外侵袭性感染（如菌血症、软组织感染），可引起免疫功能低下人群出现重症甚至死亡[2]。但NOVC的分子流行病学特征和致病机制尚不清晰，临床实验室对其识别和溯源能力存在不足。目前研究认为，NOVC的致病性主要依赖多种辅助毒力因子的协同作用，包括溶血素基因（*hlyA*）、RTX毒素基因（*rtxA*）和耐热肠毒素（NAG-ST）等，且在不同地域、不同宿主间呈现高度的遗传多样性[3-4]。霍乱弧菌广泛分布于水生生态系统，感染霍乱弧菌多与水体或海产品暴露有关[5]，浙江省宁波市地处东部沿海，气候温暖湿润，具备霍乱弧菌传播的有利条件。为了解宁波市NOVC的基因组特征和耐药特征，本研究对2022—2024年宁波市分离的NOVC进行全基因组测序，结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

NOVC菌株分离自2022年1月—2024年11月宁波大学附属第一医院的腹泻和菌血症病例的粪便或血液标本。

1.2 主要仪器和试剂

基质辅助激光解吸飞行时间质谱仪（法国BioMérieux）；VITEK-2 Compact全自动细菌鉴定/药敏分析系统（法国BioMérieux）；酶标仪（美国Molecular Devices）。AST-N335革兰阴性细菌药敏卡片（法国BioMérieux）；霍乱弧菌诊断血清试剂盒（宁波天润生物药业有限公司）；硫代硫酸盐-柠檬酸盐-胆盐-蔗糖琼脂培养基（温州康泰科技股份有限公司）；哥伦比亚血琼脂平板（温州康泰科技股份有限公司）；LB液体培养基（实验室自配）。菌株送至北京诺禾致源科技股份有限公司，使用NovaSeq X Plus平台（PE150）上机测序（美国Illumina）。

1.3 方法

1.3.1 菌株分离、培养和鉴定

将腹泻和菌血症病例的粪便或血液标本接种于哥伦比亚血琼脂平板，37 ℃孵育24 h。挑取疑似霍乱弧菌的单个菌落，以分区划线法接种于硫代硫酸盐-柠檬酸盐-胆盐-蔗糖琼脂培养基进行分离纯化，于37 ℃恒温培养箱中孵育24 h。经纯化后，选取符合霍乱弧菌典型形态特征的单克隆菌落用于后续试验。采用基质辅助激光解吸飞行时间质谱仪对所有分离株进行鉴定，仪器设定鉴定置信度为99%。

1.3.2 血清分型鉴定

挑取经纯化培养的单个霍乱弧菌菌落，按照霍乱弧菌诊断血清试剂盒说明书进行玻片凝集试验。取适量诊断血清滴加于洁净玻片上，用无菌接种环挑取少量待测菌落，与血清充分研磨混匀；同时设立0.9%生理盐水为阴性对照。室温静置，1 min内观察并记录凝集结果。出现肉眼可见的清晰凝集颗粒判定为相应血清群阳性；0.9%生理盐水对照未出现凝集，判定血清凝集结果有效。依据待测菌株与相应诊断血清的凝集反应结果，确定血清型。

1.3.3 药敏试验

参照美国临床和实验室标准协会（Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI）发布的M100-S32标准[6]，采用VITEK 2 Compact细菌鉴定/药敏分析系统及其配套的AST-N335革兰阴性细菌药敏卡片进行药敏试验，共检测12种抗菌药物，包括头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头

孢吡肟、美罗培南、亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、多西环素、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑和替加环素。于哥伦比亚血琼脂平板上挑取3～5个纯化菌落制备菌悬液，经比浊仪调节浊度至0.5麦氏单位。按照仪器操作规程，将菌悬液与AST-N335革兰阴性细菌药敏卡片进行上机操作，测定各抗菌药物的最低抑菌浓度。以大肠埃希菌ATCC 25922和金黄色葡萄球菌ATCC 29213作为质控菌株。依据CLSI M100-S32标准[6]判定药敏结果，分为敏感、中介和耐药3类。多重耐药指对≥3类抗菌药物（如β-内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、四环素类和叶酸代谢抑制剂等）同时耐药。

1.3.4 全基因组测序及基因功能分析

采用NovaSeq X Plus平台（PE150）对分离株进行全基因组测序。构建DNA小片段文库后，进行双端测序，每端各测150 bp[7]。原始测序数据过滤处理获得有效数据，分别使用SOAPdenovo2 2.40、SPAdes 4.2.0和Abyss 2.3.10软件组装，并通过CISA软件整合3款软件的组装结果，选取scaffold数量最少的组装结果用于后续分析。

组装完成的基因组序列与各功能数据库进行全基因组BLAST比对，比对参数设置为期望值<1e-5，最小比对长度比例>40%。基于全基因组测序结果使用pubMLST数据库（https://pubmlst.org）进行核心基因组多位点序列分型（core genome multilocus sequence typing，cgMLST）分析，根据cgMLST分析结果绘制最小生成树。将基因组数据上传至BacWGSTdb在线网站（http://bacdb.cn/BacWGSTdb），进行单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）分析。基于病原菌-宿主互作数据库、抗生素耐药基因数据库和抗性基因数据库预测菌株耐药基因，基于病原菌毒力因子数据库预测菌株毒力基因。

1.3.5 生物被膜形成能力检测

采用结晶紫染色法检测生物被膜形成能力。将NOVC单菌落接种于LB液体培养基，37 ℃培养过夜，菌液浓度调至OD_{600}=1.0。按1∶100比例将菌液转接至无菌LB液体培养基，吸取200 μL重悬菌液至96孔板，37 ℃培养箱中静置培养24 h。弃培养液，每孔加入250 μL磷酸盐缓冲液轻轻清洗2次，弃磷酸盐缓冲液，置于60 ℃烘箱干燥30 min。每孔加入0.1%结晶紫染液200 μL，染色30 min，弃染液，250 μL磷酸盐缓冲液清洗3次，60 ℃干燥30 min。每孔加入无水乙醇200 μL，置摇床充分溶解结晶紫染料。于600 nm波长下，使用酶标仪测定OD_{600}值。依据Stepanović等[8]提出的方法，生物被膜形成能力通过结晶紫染色法进行定量检测。设置无菌LB液体培养基为阴性对照，为消除背景干扰，生物被膜形成的定量结果以OD_{600}值减去阴性对照孔OD_{600}平均值后的差值（ΔOD）表示。依据ΔOD值与临界值（ODc，ODc=阴性对照孔OD_{600}平均值+3倍阴性对照孔标准差）的关系将菌株生物被膜形成能力分级：ΔOD≤ODc为无生物被膜形成；ODc<ΔOD≤2ODc为生物被膜形成能力弱；2ODc<ΔOD≤4ODc为生物被膜形成能力中等；ΔOD>4ODc为生物被膜形成能力强。

2 结 果

2.1 血清型、ST型分析

2022—2024年宁波市收集腹泻和菌血症病例标本11份，分离菌株11株，血液来源4株（侵袭性感染4例），粪便来源7株（胃肠炎7例）。血清型鉴定结果显示，11株菌株均为NOVC。全基因组测序检出11种ST型，分别为ST271、ST1760、ST1477、ST75、ST1899、ST1229、ST1900、ST8、ST1309、ST1883和ST1901，其中ST1899、ST1900、ST1883和ST1901是4种新ST型。见表1。

表1 宁波市分离的NOVC来源、感染类型和ST型

Table 1 Sources, infection types and ST types of NOVC isolated in Ningbo City

菌株编号	分离年份	标本来源	感染类型	ST型
QTH219	2022	血液	侵袭性感染	271
QTH220	2022	粪便	胃肠炎	1760
QTH230	2023	血液	侵袭性感染	1477
QTH231	2023	血液	侵袭性感染	75
QTH233	2024	粪便	胃肠炎	1899
QTH234	2024	粪便	胃肠炎	1229
QTH235	2024	粪便	胃肠炎	1900
QTH236	2024	粪便	胃肠炎	8
QTH237	2024	血液	侵袭性感染	1309
QTH239	2024	粪便	胃肠炎	1883
QTH240	2024	粪便	胃肠炎	1901

2.2 cgMLST和SNP差异分析

cgMLST分析结果显示，ST1900与已知的ST8、ST88形成独立分支，与ST80核心谱系存在≥3个等位基因的差异；而ST1883、ST1899和ST1901分别与已知的ST86、ST87和ST91仅存在1个等位基因的差异。11株NOVC的SNP差异数范围为37 377～73 355个，表明菌株间存在较大的遗传距离，呈现

高度遗传多样性；其中 QTH234 菌株与其他菌株的 SNP 差异数较大，为 65 540~73 355 个。

2.3 耐药性分析

2.3.1 耐药表型分析

药敏试验结果显示，11 株 NOVC 对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、美罗培南、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、多西环素和替加环素均表现为敏感，4 株对亚胺培南表现为中介，2 株对甲氧苄啶/磺胺甲噁唑表现为耐药，未检出多重耐药菌株。

2.3.2 耐药基因预测

NOVC 菌株均携带 β-内酰胺类耐药基因 *php2*（100%）、四环素类耐药基因 *tet34*（100%）和与外排泵相关耐药基因 *norm*（100%）。10 株 NOVC 携带与外排泵相关耐药基因 *emrd*（90.91%），8 株携带 β-内酰胺类耐药基因 *pbp1a*（72.73%），7 株携带氟喹诺酮类耐药基因 *qnra*（63.64%），6 株携带氯霉素类耐药基因 *catB*（54.55%）。

2.4 毒力基因预测

本研究主要预测 58 种毒力基因，涵盖 CTX 噬菌体、分泌系统、毒力调控系统和黏附因子相关毒力基因。CTX 噬菌体相关毒力基因包括 *ctxA*、*ace*、*zot*、*rtxA* 和 *hlyA* 5 种，11 株 NOVC 均未检出 *ctxA*，仅 QTH231 菌株检出 *ace*、*zot*，9 株 NOVC 检出 *rtxA*（QTH230 和 QTH234 菌株未检出），11 株 NOVC 均检出 *hlyA*。分泌系统相关毒力基因包括 *vcs*、*vop*、*vgrG*、*hcp* 和 *vasA~vasL* 16 种，11 株 NOVC 均未检出 *vcs*，11 株 NOVC 均检出 *vgrG*、*vas*。毒力调控系统相关毒力基因包括 *cqsA*、*cqsS*、*luxS*、*luxP*、*toxT* 和 *toxS*/*toxR* 6 种，仅 QTH231 菌株检出 *toxT*。黏附因子相关毒力基因包括 *gbpA*、*mshA*、*hapA*、*rbmA*、*rbmC*、*bap1*、*flrA*、*flrB*、*flrC*、*flhA*、*flhB*、*fliA*、*flgK*、*flgM*、*flgN*、*motA*、*vpsT*、*vpsR*、*epsC~epsN* 和 *vcpD* 31 种，11 株 NOVC 均检出 *hapA*。

2.5 生物被膜形成能力分析

11 株 NOVC ΔOD 值范围为 0.034~0.173，其中 QTH233 菌株的生物被膜形成能力较强（ΔOD=0.173），QTH234、QTH235 菌株的生物被膜形成能力中等（ΔOD=0.071、0.065），其他 8 株生物被膜形成能力相对较弱（ΔOD 值范围为 0.034~0.055）。

3 讨　论

本研究从腹泻和菌血症病例分离的 11 株 NOVC 分属 11 种不同的 ST 型，其中 4 种为新发现的 ST 型（ST1899、ST1900、ST1883 和 ST1901），且未发现与 2005 年宁波市食物中毒暴发株 ST82 存在直接遗传关联[9]；cgMLST 与 SNP 差异分析进一步证实，菌株间存在较大的遗传距离，未发现克隆传播聚集性。上述结果提示，宁波市 NOVC 感染可能由多个独立的进化谱系引起，11 例病例均为散发病例，可能与宿主免疫力、海产品接触史和水环境暴露等有关，而非单一克隆株的暴发流行。

药敏试验结果显示，11 株 NOVC 均非多重耐药株，对第三/四代头孢菌素（头孢他啶、头孢吡肟）、碳青霉烯类（美罗培南、亚胺培南）和氟喹诺酮类（环丙沙星、左氧氟沙星）敏感，提示上述药物可作为宁波市 NOVC 感染治疗的首选药物。2 株 NOVC 对甲氧苄啶/磺胺甲噁唑耐药，可能与 SXT 整合性结合元件或 *sul* 基因的广泛分布密切相关[10]。4 株 NOVC 对亚胺培南表现为中介，但全基因组测序未筛查到碳青霉烯酶相关耐药基因，提示可能存在其他非基因型耐药。虽然菌株对氟喹诺酮类表型敏感，但耐药基因预测结果显示氟喹诺酮类、氯霉素类耐药基因携带率分别为 63.64%、54.55%，提示宁波市 NOVC 携带多种耐药相关基因，且存在表型与基因型携带耐药基因不一致的情况。此外，11 株 NOVC 均携带广泛的抗性决定簇 *php2*（β-内酰胺类）、*tet34*（四环素类）和与外排泵相关基因 *norm*（100%），可能与沿海地区发达的水产养殖业和抗生素的长期环境压力有关[11]。建议临床经验性使用氟喹诺酮类或四环素类药物治疗 NOVC 感染时需谨慎，后续加强对 NOVC 相关耐药基因的筛查与监测。

NOVC 毒力基因谱具有多样性。11 株 NOVC 均未检出经典 CTX 基因 *ctxA*，与 NOVC 通常不携带 CTX 的报道[12-13]基本一致。然而，1 株检出了 *ace*、*zot* 和调控基因 *toxT*，提示本地环境中的 NOVC 存在通过 CTXφ 噬菌体介导的基因水平转移获得核心毒力元件的潜在风险[14]。所有菌株中Ⅵ型分泌系统相关毒力基因（*vgrG* 和 *vas*）均为阳性，而未检出Ⅲ型分泌系统相关毒力基因（*vcs*），表明宁波市 NOVC 可能依赖Ⅵ型分泌系统及分泌型毒素发挥致病作用，而非通过Ⅲ型分泌系统介导的细胞内杀伤途径。此外，*hlyA*、*hapA* 在所有分离株中均检出，提示两者在 NOVC 破坏宿主肠道黏膜屏障及诱发炎症反应中发挥作用，是该地 NOVC 致腹泻的重要毒力基础[15]。

生物被膜的形成是霍乱弧菌在水环境中生存、逃避危险因素及提升宿主定植能力的关键环节[16]。本研究中菌株间生物被膜形成能力存在异质性，其中

ST1899（QTH233）菌株表现较强的生物被膜形成能力，提示该谱系菌株在自然水环境中存活时间更长、环境传播风险更高。由于生物被膜可同时增强菌株的环境耐受性与肠道定植能力，建议在评估 NOVC 的流行风险时，除关注毒力和耐药基因外，生物被膜的形成能力亦是不可忽视的重要表型指标。

本研究基于全基因组测序技术分析了宁波市分离的 NOVC 分子流行特征：菌株遗传背景多样性，整体耐药水平较低但携带多种耐药基因，且普遍具备多重毒力通路与生物被膜形成能力，提示其具有潜在的致病风险与存活优势。本研究结果可为宁波市 NOVC 感染的临床合理用药、公共卫生监测及风险防控策略制定提供依据；但仅覆盖宁波市散发病例，结果普适性受限，毒力与耐药特征未验证基因表达活性，后续需扩大监测范围，结合表型试验深入解析 NOVC 的致病与耐药机制。

参考文献

[1] Vezzulli L, Baker-Austin C, Kirschner A, et al. Global emergence of environmental non-O_1 / O_{139} *Vibrio cholerae* infections linked with climate change: a neglected research field? [J]. Environ Microbiol, 2020, 22 (10): 4342-4355.

[2] 王斌，涂俊凌，王希，等 .1 例血行播散性霍乱感染调查报告 [J]. 预防医学，2016，28 (12)：1251-1252，1256.

[3] Xiang Y H, Hu Q Q, Liu Y, et al. Etiology and clinical features of non-O_1/non-O_{139} *Vibrio cholerae* infection in an inland city in China [J]. Biomol Biomed, 2023, 23 (4): 698-704.

[4] 廖凤，古文鹏，徐闻，等 . 云南省非 O_1/O_{139} 群霍乱弧菌分子特征分析 [J]. 中国人兽共患病学报，2017，33 (1)：53-56，66.

[5] 华伟玉，刘锋 . 海淀区霍乱流行特征分析 [J]. 预防医学，2018，30 (10)：1034-1036.

[6] M100-S3 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [S].

[7] Jones A, Stanley D, Ferguson S, et al. Cost-conscious generation of multiplexed short-read DNA libraries for whole-genome sequencing [J/OL]. PLoS One, 2023, 18 (1) [2026-07-27]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280004.

[8] Stepanović S, Vuković D, Hola V, et al. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci [J]. APMIS, 2007, 115 (8): 891-899.

[9] LUO Y, YE J L, JIN D Z, et al. Molecular analysis of non-O_1/non-O_{139} *Vibrio cholerae* isolated from hospitalised patients in China [J/OL]. BMC Microbiol, 2013, 13 [2026-07-27]. https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-52.

[10] 肖媛，李柏生，效拟，等 . 广东省 2011—2013 年腹泻病例非 O_1/O_{139} 群霍乱弧菌耐药性及分子特征 [J]. 中国公共卫生，2015，31 (1)：32-35.

[11] 倪斌君，王凯悦，钱雨澜，等 . 非 O_1/O_{139} 霍乱弧菌感染病例的病原学研究 [J]. 中国国境卫生检疫杂志，2024，47 (5)：446-450.

[12] Saha M, Pragasam A K, Kumari S, et al. Genomic and functional insights into antibiotic resistance genes *floR* and *strA* linked with the SXT element of *Vibrio cholerae* non-O_1/non-O_{139} [J/OL]. Microbiology (Reading), 2024, 170 (1) [2026-07-27]. https://doi.org/10.1099/mic.0.001424.

[13] Tangestani M G, Alinezhad J, Khajeian A, et al. Identification of cholix toxin gene in *Vibrio cholerae* non-O_1/non-O_{139} isolated from diarrhea patients in Bushehr, Iran [J]. Iran J Microbiol, 2020, 12 (4): 273-280.

[14] Eroshenko G A, Krasnov I A M, Fadeeva A V, et al. Genetic characterization of toxigenic *Vibrio cholerae* non-O_1/non-O_{139} strains, isolated in the Middle Asia [J]. Genetika, 2013, 49 (10): 1165-1173.

[15] Baryalai P, Irenaeus D, Toh E, et al. Hemagglutinin protease HapA associated with *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles (OMVs) disrupts tight and adherens junctions [J/OL]. J Extracellular Vesicle, 2025, 14 (5) [2026-07-27]. https://doi.org/10.1002/jev2.70092.

[16] Teschler J K, Nadell C D, Drescher K, et al. Mechanisms underlying *Vibrio cholerae* biofilm formation and dispersion [J]. Annu Rev Microbiol, 2022, 76: 503-532.

收稿日期：2026-04-09　**修回日期**：2026-07-27　**本文编辑**：徐亚慧