

DOI:10.13350/j.cjpb.220423

• 综述 •

噬菌体在食品安全领域中的应用

孙新城^{1,2,3}, 赵成鑫¹, 胡旭阳¹, 胡金强^{1,2,3}, 高辉^{1,2,3}, 耿尧^{1,2,3}, 董彩文^{1,2,3}, 白艳红^{1,2,3}

(1. 郑州轻工业大学食品与生物工程学院, 河南郑州 450001; 2. 河南省冷链食品质量安全与控制重点实验室;
3. 食品生产与安全河南省协同创新中心)

【摘要】 食源性致病菌是导致全世界食源性疾病发病率和死亡率的主要原因。近些年来因食源性致病菌导致的食物中毒事件频繁发生, 加剧了食品安全问题的恶化。由于抗生素的滥用以及细菌耐药性的增长, 噬菌体又回到了生物防治剂的地位。噬菌体因其高效性、特异性、分布广泛和易于分离、对人体无害等优点, 可作为抗生素的替代品来单独使用, 或者与抗菌剂混合用于生物控制病原菌, 其在食品安全中的应用越来越广泛。本文综述了噬菌体在食品检测和生物防治中的应用以及目前噬菌体应用存在的问题, 并对噬菌体未来的研究方向进行了展望。

【关键词】 噬菌体; 食品安全; 检测; 防治; 综述

【中图分类号】 R392

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)04-0479-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Apr;17(4):479-482.]

Application of bacteriophage in food safety

SUN Xin-cheng^{1,2,3}, ZHAN Cheng-xin¹, HU Xu-yang¹, HU Jin-qiang^{1,2,3}, GAO Hui^{1,2,3}, GENG Yao^{1,2,3}, DONG Cai-wen^{1,2,3}, BAI Yan-hong^{1,2,3} (1. College of Food and Biological Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450001, China; 2. Henan Key Laboratory of Cold Chain Food Quality and Safety Control; 3. Collaborative Innovation Center of Food Production and Safety, Henan Province; 4. International Joint Laboratory of Food Safety, Henan Province)

【Abstract】 Foodborne pathogens are the main causes of the incidence rate and mortality of foodborne diseases worldwide. In recent years, food poisoning incidents caused by food borne pathogens have occurred frequently, which aggravates the deterioration of food safety problems. Due to the abuse of antibiotics and the growth of bacterial resistance, phages have returned to the status of biological control agents. Because of its high efficiency, specificity, wide distribution, easy separation and harmless to human body, phage can be used as a substitute for antibiotics alone, or mixed with antibacterial agents for biological control of pathogens, which is more and more widely used in food safety. This paper reviews the application of bacteriophage in food detection and biological control, and the problems existing in the application of bacteriophage at present, and prospects the research direction of bacteriophage in the future.

【Key words】 Bacteriophage; food safety; detection; control; review

*** 由于各种食源性致病菌对人体健康构成威胁, 因此食品安全成为人们关注的主要问题之一。在美国, 每年大约有 940 万例食物中毒感染病例, 56 000 人住院治疗, 1 300 人死于由食物传播的主要病原体, 包括沙门氏菌、产气荚膜梭菌、李斯特菌和弯曲杆菌^[1]。由于食物受到病原体的污染, 食品工业每年损失在约有 25%^[2]。一般而言, 我们已采用各种天然或化学食物防腐剂来控制这些经食物传播的致病原。有机酸、细菌素、壳聚糖和乳铁蛋白等天然防腐剂的抗菌活性较弱^[3]。然而, 由于化学防腐剂的副作用已知, 消费者一般不会选择它们。此外, 虽然抗生素具有强大和稳定的抗菌活性, 但不允许在食品中使用。

噬菌体是一种具有寄主特异性和裂解活性的细菌病毒, 它能感染并裂解特定的寄主细菌, 使其复制和繁殖。因此, 噬菌体被认为是食源性病原体的天然生物防治剂, 对人体细胞无任何危害, 表明其安全性^[4]。由于这些独特的特性, 人们逐渐重视起来噬菌体对食源性致病菌的检测以及生物防治。

1 噬菌体在食品检测中的应用

食品中的细菌污染给食品工业带来了挑战, 也给消费者带来了高风险。尽管人们的认识不断提高, 卫生措施也有所改善, 但食源性病原体仍然对公众健康构成威胁, 因此需要新的方法来检测这些病原体。传统的基于培养物的检测方法敏感而且可以产生菌落, 但同时也很耗费时间。基于聚合酶链式反应(PCR)的方法有免疫(例如酶联免疫吸附试验、ELISA)方法和质谱法(MS)方法^[5]。这些方法虽然检测快速, 但其缺点是需要长时间的预浓缩步骤, 昂贵的机器以及难以处理和解释结果, 以及缺乏区分活细胞和死细胞的能力, 因此需要新的方法

* **【基金项目】** 河南省重点研发项目(222102520041)、河南省人社厅留学回国人员择优支持项目(2020039)、河南省重大公益项目(No. 201300110100)、郑州轻工业大学校内重大培育项目(No. 2020ZDPY0102、2021ZDPY0202)。

** **【通讯作者】** 白艳红, E-mail: baiyh212@163.com

【作者简介】 孙新城(1976-), 男, 山东巨野人, 博士, 副教授, 食品安全快速检测与评价。E-mail: biosxc@126.com

来检测病原体。噬菌体具有靶细胞特异性高、固有的信号放大特性、易于生产且成本低廉、稳定性强等优点,并且能够区分活细胞和死细胞,是诊断检测的理想工具。噬菌体裂解增殖周期的每个阶段,从宿主细胞的初始识别到最终裂解事件,都可以用基于噬菌体的方法进行细菌检测。一个强毒性噬菌体的完整感染周期通常只需要 1-2 h^[6],通过在宿主细胞内的增殖,提供了一个固有的扩增步骤,大大的缩短了检测所需的时间。除了完整的噬菌体颗粒外,来源于噬菌体的亲和分子如细胞壁结合结构域和受体结合蛋白也可以用于这一目的。

1.1 噬菌体扩增法检测 烈性噬菌体一旦感染宿主菌,在很短的时间内会发生细胞的裂解。由于从溶解的靶细胞中释放出噬菌体感染辅助细胞周围,导致噬菌斑的形成。可根据噬菌斑的数量直接对应于样品中最初出现的靶细胞的数量^[7],并且化验的性质确保只检测到活细胞。该检测方法的其他优点包括成本低、专一性高、速度快,以及使用未修饰的噬菌体,避免了基因工程有关的法律问题。噬菌体扩增法已经开发出来用于广谱的细菌,包括食源性病原体,如沙门氏菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、李斯特菌和禽分枝杆菌。副结核病(paratuberculosis, MAP)是一种发生在牛奶中的专性病原体,也是反刍动物约翰氏病的病原体。在这种情况下,该方法与斑块 PCR 方法相结合,检测某些 MAP 和牛分枝杆菌特异性签名元件的存在,从而提供了区分这两个物种所必需的特异性。与单独使用 PCR 方法相比,联合方法仅具有检测活细胞的优点^[8]。基于噬菌体扩增技术的 MAP 检测方法的另一个进展是利用 MAP-特异性亲和肽对检测前样品中的靶细胞进行肽介导的磁分离(PMS),并用噬菌体特异性多克隆抗体对释放的后代噬菌体进行 ELISA 检测,取代传统的斑块形成步骤^[9]。噬菌体扩增法还可以与光密度法相结合,光密度值减小则细菌被噬菌体裂解而减少,光密度值增大则表示细胞没有被噬菌体,自身会长繁殖总数增多。这种方法用来检测鸡肉和碎牛肉 20 h 的平均检测限为 3 CFU/mL^[10]。Alejandro 等^[11]建立了一种基于沙门氏菌噬菌体 vB_SenS_PVP-SE2 扩增与实时荧光定量 PCR (qPCR)相结合的新方法,用于鸡肉中肠炎沙门氏菌的快速检测。结果表明,qPCR 方法可检测到 0.22 fg/ μ L 的纯病毒 DNA 和浓度为 10^3 pfu/mL 的病毒颗粒。

1.2 转基因报告噬菌体 报告噬菌体是一种基因工程噬菌体,含有荧光发射或显色基因簇,编码细菌荧光素酶、绿色荧光蛋白(GFP)和 β -半乳糖苷酶^[12]。报告噬菌体识别宿主菌株后,感染宿主并注入其基因组 DNA。然后,将噬菌体 DNA 插入宿主基因组,并发出荧光或比色信号进行检测^[13]。报告噬菌体的优点是只能在宿主感染后发出检测信号,说明报告噬菌体检测仅限于活的宿主细胞。另一个优点是报告噬菌体在感染特定宿主时发出检测信号,表明不需要清洗步骤。在迄今所有报告的噬菌体中,那些携带荧光素酶基因的细菌检测占最大的比例。使用荧光素酶基因作为报告基因的主要优势是它们产生的生物发光信号的高灵敏度检测,以及食物样品几乎没有生物发光现象。第一个荧光素酶报告噬菌体(LRP)是由 Ulitzur 等于 1987 年构建的,他们将费氏弧菌(即荧光素酶基因)的 lux 操纵子插入到一个基于克隆载体的表达载体中,并证明在 105 min 内检测到牛奶中的 10 个大肠埃希菌细胞^[14]。Namura

等^[15]将 GRF 报告基因结合到从废水分离出的 2 个噬菌体基因组中,结果显示宿主范围广泛,有 50% 的大肠埃希菌菌株从废水中检测出。近些年 Zhang 等^[16]进行了大肠埃希菌 O157:H7 和 176 PFU/mL 浓度的报告噬菌体富集试验,结果显示可以在 7 h 内约 5 CFU 大肠埃希菌被检测到。Jinwoo 等^[17]设计了一种大肠埃希菌 O157:h7 特异性噬菌体 phiV10,将 luxCD-ABE 操纵子引入 phiV10 基因组,使工程化噬菌体,phiV10lux 在不添加任何底物的情况下,产生与活大肠埃希菌 O157:H7 细胞数量成比例的生物发光。在人工污染的生菜、苹果汁(pH 值 3.51)和碎牛肉中,报告噬菌体可分别检测到约 10 CFU/cm²、13 CFU/ml 和 17 CFU/g 的大肠埃希菌 O157:H7。Matthew 等^[18]在 T7 噬菌体中插入一个纳米荧光素酶表达载体,以构建 NRGp6 报告噬菌体,合成的 NRGp6 噬菌体用于高效检测液体培养中的低浓度大肠埃希菌。

1.3 利用噬菌体或噬菌体组分作为亲和分子方法检测 使用完整的噬菌体颗粒或噬菌体组分,如受体结合蛋白或噬菌体内毒素的细胞壁结合结构域作为亲和分子,标记并随后检测目标病原体而无需感染。直接标记噬菌体颗粒用于细菌检测的第一篇报道可以追溯到 20 世纪 60 年代,当时 Watson 和 Eveland 使用荧光标记的针对噬菌体外壳蛋白的抗体。这种“噬菌体荧光抗噬菌体染色系统”被成功地用于特异性识别李斯特菌细胞。在这种情况下,噬菌体 DNA 用荧光核酸染料 YOYO-1 标记。当结合 IMS 检测靶细胞浓度和流动细胞入口检测荧光信号时,荧光噬菌体试验(FBA)的检测限为 10^4 CFU/mL^[19]。当试图在食品样品中检测大肠埃希菌 O157:H7 时,可通过简短的富集步骤进一步提高该方法的灵敏度。除了整个噬菌体颗粒外,噬菌体或蛋白质的单个组成部分在其增殖过程中产生内毒素的细胞壁结合结构域(CBDs)已经成为这方面很有前途的工具。来自革兰氏阳性背景的内多肽是一个模块化结构,其中催化活性和细胞壁识别由两个或两个以上不同的功能域。这些 CBDs 在大多数情况下是 C 末端,识别和非共价结合在细菌细胞壁内的某些配体上,从而使催化域接近其底物^[20]。Walcher 等^[21]将 CBD-MS 和基于 PCR 的实时定量方法(qPCR)结合起来,对生奶中的李斯特菌进行检测,这种联合方法的检测限为 $10^2 \sim 10^3$ CFU/mL。

1.4 生物传感技术 近 10 年来,利用噬菌体颗粒或噬菌体亲和分子作为识别元件的细菌病原体生物传感器的研制取得了长足的进展。噬菌体生物传感器性能的关键是将噬菌体或噬菌体衍生的识别元件有效固定到传感器表面。这些方法包括物理吸附,化学功能化的共价但无定向固定,以及识别元件的基因工程定向固定。利用完全噬菌体作为识别元件的一个例子是 Shabani 等^[22]提供的,他们将 T4 噬菌体共价固定在功能化的丝网印刷碳电极微阵列表面,利用这种生物传感器,能够在 50 μ L 样品中达到 10^4 CFU/mL 的检测限。在噬菌体生物传感器中,已有多项研究将表面等离子共振蛋白(SPR)作为传导平台。Arya 等^[23]使用了一个自组装单层膜的二硫代硼(琥珀酰丙酮酯)(DTSP)用于在 SPR 传感器的金表面共价固定 T4 噬菌体。这种方法确保了噬菌体与表面的结合均匀,并允许在低至 7×10^2 CFU/mL 的浓度下对大肠埃希菌细胞进行特异性检测。胡静等^[24]用物理吸附法在部分磁致伸缩传感器的表面分别固定了 E2 噬菌体和 JRB7 噬菌体,用来检测沙门氏菌和炭

痘杆菌,该系统能够对浓度范围为 $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^8$ CFU/mL菌液进行灵敏检测。Hyeon等^[25]采用胺偶联法将Det7T蛋白固定在镀金表面,制备了一种新型的Det7T功能化SPR生物传感器,并用SPR技术检测了这些蛋白与细菌的特异性结合。可对浓度范围为 $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^7$ CFU/mL的鼠伤寒沙门菌进行快速检测。

2 噬菌体在食品生物防治中的应用

2.1 对李斯特菌的防治 李斯特菌是一种杆状、革兰氏阳性、兼性厌氧菌。进食受李斯特菌污染的食物会令人出现一系列症状,例如初期的流感样或肠胃病征,在某些情况下会发展为脑炎或子宫颈病征,而怀孕母亲则可能会出现死胎。李斯特菌能够在食物在分发和贮存过程中常用的温度下($2 \sim 8$ °C)存活和生长,这是许多食物在分发和贮存过程中常用的温度,因此,检测和消除李斯特菌对确保食物链的安全至为重要,特别是在即食食物中。Chibeu等^[26]研究表明,单噬菌体制剂能够减少其火鸡片和烤牛肉表面的李斯特菌。与单一噬菌体制剂相比,用多种噬菌体制备的噬菌体鸡尾酒可能更优越,既能提供更广泛的目标物种覆盖范围,又能降低出现抗药性细菌的风险。一种针对李斯特菌的噬菌体鸡尾酒在一些被单核细胞增生性李斯特菌污染的生菜和奶酪上进行了测试,实验结果显示这些食品中李斯特菌的水平降低了约 $0.7 \sim 1.1$ logs^[27]。Zhou等^[28]将分离到的一种新的单核细胞增生性李斯特菌噬菌体 vB-LmoM-SH3-3 应用于被单增李斯特菌污染的三文鱼肉和橙汁中,结果表明,噬菌体 vB-LmoM-SH3-3 对三文鱼肉和橙汁中的单核细胞增生性李斯特菌有较强的抑制作用。

2.2 对沙门氏菌的防治 沙门氏菌可引致非伤寒沙门氏菌病,这是最常见的食源性疾病,典型症状包括胃痉挛、发烧、恶心和腹泻,更为严重的是在脱水情况下和细菌侵入肠粘膜以外的地方时,可能会危及生命。在处理和包装食物的过程中,沙门氏菌和其他致病菌会附着在烹调食物的表面,使食物受到污染,进而引发人体食物中毒。据估计,2010年全球超过7800万食源性感染病例是由非伤寒沙门氏菌引起的,导致近60000人死亡^[29]。Hong等^[30]研究发现,一种单一的噬菌体 SJ2 能显著降低液态蛋和碎猪肉中的沙门氏菌数量,这种降低在更高的温度下更为明显。Sukumaran等^[31]将噬菌体鸡尾酒涂抹在肉片表面或浸入盛载噬菌体溶液的容器内时,沙门氏菌混合物的数目显著减少。Huang等^[32]将噬菌体应用于受肠炎沙门氏菌污染的 24 °C条件下贮存的莴苣中,结果发现在 $MOI=1, 10$ 和 100 时沙门氏菌数量分别减少了 2.02 Log₁₀CFU/mL, 1.71 Log₁₀CFU/mL, 和 1.45 Log₁₀ CFU/mL。范秋丽将用无菌水和过滤水分别稀释的噬菌体应用于受沙门氏菌污染的碎鸡肉中,结果发现 30 min后沙门氏菌分别减少 0.39 Log CFU/cm² 和 0.23 Log CFU/cm², 效果很好($P < 0.05$)^[33]。Clavijo等^[34]将噬菌体鸡尾酒 Salmofree[®] 注入饮用水中,用来治疗被沙门氏菌污染的肉鸡,结果表明, Salmofree[®] 控制了沙门氏菌的发病率,提高了肉鸡的存活率。Vaz等^[35]将三种野生型溶菌噬菌体(LBs)用来治疗被沙门氏菌污染的雏鸡,结果显示沙门氏菌减少了 1.08 log₁₀CFU/g 的平均值。Mattika等^[36]利用噬菌体鸡尾酒对人工感染鼠伤寒沙门氏菌 ssII-010 的鸡肉进行处理,使 ssII-010 数量在贮藏 $0-24$ h 内显著降低 0.4 log- 0.7 logCFU/

cm² ($p < 0.05$)。

2.3 对大肠埃希菌的防治 在人类肠道中发现的许多革兰氏阴性杆状大肠埃希菌是有益于我们的健康和幸福,它们有助于消化食物和帮助维护免疫系统。然而,在受污染的水或食物中发现能产生志贺毒素的大肠埃希菌血清 O157:H7 会引起人类疾病。大肠埃希菌 O157:H7 可入侵肠粘膜并引发疾病,症状包括腹部绞痛和出血性腹泻。这些感染在免疫功能正常的个体中通常是自我限制的,但在非常年轻或年老的患者中可能有潜在的生命威胁。Tomat等^[37]通过单一噬菌体使青椒片和菠菜叶片上的大肠埃希菌 O157:H7 水平降低 $1 \sim 4$ logs。Carter等^[38]使用名为 EcoShield[™] 噬菌体制剂喷洒在受 O157:H7 大肠埃希菌实验污染的生菜心脏上,并在 4 °C下保存 5 d。结果表明,与大肠埃希菌接触 5 min后,大肠埃希菌数量可降低 87% ($P < 0.05$)。王元超等^[39]给雏鸡接种 4×10^8 pfu 噬菌体,12 h之后用大肠埃希菌感染雏鸡,雏鸡的死亡率由 80% 降至 10% 。相比之下,3 h后感染的雏鸡死亡率由 80% 降至 40% 。Vikram等^[40]开发了一种溶菌噬菌体混合物 EcoShield PX,用于防治八种食物(烧牛肉、绞牛肉、鸡胸肉、熟鸡肉、三文鱼、芝士、哈密瓜和生菜)中的大肠埃希菌 O157:H7。结果表明,用 5106 及 1107 PFU/g 噬菌体制剂可显著减低所有食物中 O157:H7 大肠埃希菌的含量($P < 0.05$),最高可减低 97% 。

3 总结和展望

噬菌体是地球上最丰富的生物体,是全球细菌总数的 10 倍,噬菌体是所有新鲜食物中正常微生物区系的一部分,它们已从各种食物中分离出来并且数量通常都很多。在食物应用方面,噬菌体被视为天然食物防腐剂,以及食物中病原体的快速检测工具。大量研究报告显示,噬菌体可能有助于控制特定的食物传播病原体,对人类具有高度安全性。噬菌体生物控制越来越多地被用于针对各种食品中的特定病原菌,越来越多的文献表明噬菌体能够减少或消除食品中的目标病原菌。有些国家已经开发出商业噬菌体产品,这些产品可用于处理食品生产过程中不同阶段受特定细菌病原体污染的问题。然而在噬菌体生物控制被消费者普遍接受和食品工业大规模应用还需要很长的路要走,仍然需要一些时间来让消费者了解噬菌体作为天然食品防腐剂的优点。另外为了确保消费者的健康,必须确定噬菌体的生物特性以及它的遗传特性,除此之外,另一个需要研究的重要方向是对人体免疫反应的影响。噬菌体应用是一个令人值得研究与探索的领域,为食品安全带来无数好处。随着生物技术和分子生物学领域的迅速进展,在不久的将来噬菌体可以很快纳入现代方法来检测和防控食源性病原体。

【参考文献】

- [1] Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States-major pathogens[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(1): 7-15.
- [2] Sarhan WA, Azzazy HM. Phage approved in food, why not as a therapeutic? [J]. Expert Rev Anti-infective Therapy, 2015, 13(1): 91-101.
- [3] Nelson DC, Schmelcher M, Rodriguez-Rubio L, et al. Endolysins as antimicrobials[J]. Adv Virus Res, 2012(83): 299-365.
- [4] Schmelcher M, Loessner MJ. Bacteriophage endolysins: applications for food safety[J]. Current Opin Biotechnol, 2016(37): 76-

- 87.
- [5] Schmelcher M, Loessner MJ. Application of bacteriophages for detection of foodborne pathogens[J]. Bacteriophage, 2014, 4(2): e28137-e28137.
- [6] Janis D, Kayla C, Delilah H, et al. A review of phage therapy against bacterial pathogens of aquatic and terrestrial organisms[J]. Viruses, 2017, 9(3): 50.
- [7] Ripp S. Bacteriophage-based pathogen detection[J]. Advn Biochem Engine/Biotechnol, 2009(118): 65-83.
- [8] Stanley EC, Mole RJ, Smith RJ, et al. Development of a new, combined rapid method using phage and PCR for detection and identification of viable *Mycobacterium paratuberculosis* bacteria within 48 hours[J]. Appl Environ Microbiol, 2007, 73(6): 1851-1857.
- [9] Stewart LD, Foddai A, Elliott CT, et al. Development of a novel phage-mediated immunoassay for the rapid detection of viable *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis[J]. J Applied Microbiol, 2013, 115(3): 808-817.
- [10] Favrin SJ, Jassim SA, Griffiths MW. Application of a novel immunomagnetic separation-bacteriophage assay for the detection of *Salmonella enteritidis* and *Escherichia coli* O157:H7 in food[J]. Int J Food Microbiol, 2003, 85(1/2): 63-71.
- [11] Alejandro GM, Pablo F, Sarah A, et al. Specific detection of viable *Salmonella enteritidis* by phage amplification co-mbined with qPCR (PAA-qPCR) in spiked chicken meat samples[J]. Food Control, 2019(99): 79-83.
- [12] Blount SA, Smartt AE, Carswell JJ, et al. Pathogen detection using engineered bacteriophages[J]. Anal Bioanal Chem, 2012, 402(10): 3127-3146.
- [13] Schmelcher M, Loessner MJ. Application of bacteriophages for detection of foodborne pathogens[J]. Bacteriophage, 2014, 4(2): e28137-e28137.
- [14] Ulitzur S, Kuhn J. Introduction of lux genes into bacteria, a new approach for specific determination of bacteria and their antibiotic susceptibility[J]. Bioluminescence and chemiluminescence new perspectives. Wiley, New York, 1987: 463-472.
- [15] Namura M, Hijikata T, Miyanaaga K, et al. Detection of *Escherichia coli* with fluorescent labeled phages that have a broad host range to *E. coli* in sewage water[J]. Biotechnol, 2008, 24(2): 481-486.
- [16] Zhang DD, Coronel-Aguilera CP, Romero PL, et al. The use of a novel NanoLuc-based reporter phage for the detection of *Escherichia coli* O157:H7[J]. Sci Rep, 2016, 6(33235): 1-8.
- [17] Kim J, Kim M, Kim S, et al. Sensitive detection of viable *Escherichia coli* O157:H7 from foods using a luciferase-reporter phage phiV10lux[J]. Int J Food Microbiol, 2017(254): 11-17.
- [18] Brown M, Hahn W, Bailey B, et al. Development and evaluation of a sensitive bacteriophage-based MRSA diagnostic screen[J]. Viruses, 2020, 12(6): 631.
- [19] Goodridge L, Chen JR, Griffiths MW. Development and characterization of a fluorescent-bacteriophage assay for detection of *Escherichia coli* O157:H7[J]. Appl Environ Microbiol, 1999, 65(4): 1397-1404.
- [20] Gu JM, Lu R, L XH, et al. LysGH15B, the SH3b domain of staphylococcal phage endolysin lysGH15, retains high affinity to staphylococci[J]. Curr Microbiol, 2011, 63(6): 538-542.
- [21] Walcher G, Stessl B, Wagner M, et al. Evaluation of paramagnetic beads coated with recombinant listeria phage endolysin derived cell-wall-binding domain proteins for separation of listeria monocytogenes from raw milk in combination with culture-based and real-time polymerase chain reaction based quantification[J]. Foodborne Pathog Dis, 2010, 7(9): 1019-1024.
- [22] Shabani, A, Marquette, CA, Mandeville, R, et al. Magnetically-assisted impedimetric detection of bacteria using phage-modified carbon microarrays[J]. Talanta, 2013(116): 1047-1053.
- [23] Arya SK, Singh A, Naidoo R, et al. Chemically immobilized T4-bacteriophage for specific *Escherichia coli* detection using surface plasmon resonance[J]. Analyst, 2011, 136(3): 486-492.
- [24] 胡静, 胡佳佳, 沈雯, 等. 同时检测沙门氏菌和炭疽杆菌噬菌体生物传感器制备与应用[J]. 农业工程学报, 2016, 32(5): 297-301.
- [25] Hyeon SH, Lim WK, Shin HJ. Novel surface plasmon resonance biosensor that uses full-length Det7 phage tail protein for rapid and selective detection of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. Appl Biochem, 2021, 68(1): 5-12.
- [26] Chibeu A, Agius L, Gao A, et al. Efficacy of bacteriophage LI-STEX P100 combined with chemical antimicrobials in reducing *Listeria monocytogenes*, in cooked turkey and roast beef[J]. Int J Food Microbiol, 2013, 167(2): 208-214.
- [27] Perera MN, Abuladze T, Li M, et al. Bacteriophage cocktail significantly reduces or eliminates *Listeria monocytogenes* contamination on lettuce, apples, cheese, smoked salmon and frozen foods[J]. Food Microbiol, 2015(52): 42-48.
- [28] Zhou CL, Zhu MY, Wang YJ, et al. Broad host range phage vB-LmoM-SH3-3 reduces the risk of *Listeria* contamination in two types of ready-to-eat food[J]. Food Control, 2020(108): 106830.
- [29] Havelaar AH, Kirk MD, Torgerson PR, et al. World Health Organization global estimates and regional comparisons of the burden of foodborne disease in 2010[J]. PLoS Med, 2015, 12(12): e1001923.
- [30] Hong YY. Treatment of *Salmonella*-contaminated eggs and pork with a broad-spectrum, single bacteriophage: Assessment of efficacy and resistance development[J]. Foodborne Pathog Dis, 2016: 679.
- [31] Sukumaran AT, Nannapaneni R, Kiess A, et al. Reduction of *Salmonella* on chicken breast fillets stored under aerobic or modified atmosphere packaging by the application of lytic bacteriophage preparation SalmoFresh (TM)[J]. Poult Sci, 2016, 95(3): 668-675.
- [32] Huang CX, Virk SM, Jianchun S, et al. Isolation, characterization, and application of bacteriophage LPSE1 against salmonella enterica in ready to eat (RTE) Foods[J]. Front Microbiol, 2018(9): 1046.
- [33] 范秋丽. 使用一种噬菌体减少碎鸡肉沙门氏菌[J]. 广东饲料, 2017, 26(12): 47.
- [34] Clavijo V, Baquero D, Hernandez S, et al. Phage cocktail Salmo-FREE reduces *Salmonella* on a commercial broiler farm[J]. Poult Sci, 2019, 98(10): 5054-5063.
- [35] Vaz CSL, Voss-Rech D, Alves L, et al. Effect of time of therapy with wild-type lytic bacteriophages on the reduction of *Salmonella* Enteritidis in broiler chickens[J]. Vet Microbiol, 2020, 240: 108527.
- [36] Abhisingha M, Dumnil J, Pitaksutheepong C. Efficiency of phage cocktail to reduce *Salmonella Typhimurium* on chicken meat during low temperature storage[J]. LWT, 2020, 129: 109580.
- [37] Tomat D, Quiberoni A, Mercanti D, et al. Hard surfaces decontamination of enteropathogenic and shiga toxin-producing *Escherichia coli* using bacteriophages[J]. Food Res Int, 2014, 57(1): 123-129.
- [38] Carter CD, Parks A, Abuladze T, et al. Bacteriophage cocktail significantly reduces *Escherichia coli* O157[J]. Bacteriophage, 2012, 2(3): 178-185.
- [39] 王元超, 张培东, 邹玲, 等. 皮下及气囊途径接种噬菌体对鸡大肠埃希菌病的防治效果[J]. 中国农学通报, 2012, 28(35): 38-41.
- [40] Vikram A, Tokman JI, 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.