DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250324001
引用格式: 胡浩, 张莉莉, 杨祥牟, 等. 基于噬菌体的生物传感器在食源性致病菌检测中的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(12): 116–125.
HU H, ZHANG LL, YANG XM, *et al*. Research progress on bacteriophage-based biosensors for foodborne pathogens detection [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(12): 116–125. (in Chinese with English abstract).

基于噬菌体的生物传感器在食源性致病菌检测中的研究进展

胡 浩[1,2], 张莉莉[1,2], 杨祥牟[1,3], 郭绍雯[1,4], 王 静[1,5], 王 冉[1,2,5], 王合叶[1*]

(1. 江苏省食品质量安全重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 江苏省农业科学院农产品质量安全与营养研究所, 南京 210014; 2. 江苏大学食品与生物工程学院, 镇江 212013; 3. 扬州大学兽医学院, 扬州 225009; 4. 广西大学动物科学技术学院, 南宁 530004; 5. 南京农业大学兽医学院, 南京 210095)

摘 要: 食源性致病菌污染是全球食品安全领域的重大挑战, 传统检测方法存在耗时长、操作复杂等局限性。近年来, 基于噬菌体的生物传感器因其高特异性、灵敏度和快速检测能力, 成为食源性致病菌检测的研究热点。噬菌体作为生物识别元件, 能够特异性结合目标细菌, 并通过光学、电化学、磁学等信号转换方式实现快速检测。本文综述了基于噬菌体的生物传感器在食源性致病菌检测中的研究进展, 重点介绍了光学生物传感器、电化学生物传感器、磁生物传感器及多模式、多功能集成传感器的设计原理、技术优势及应用前景。这些传感器在食品安全、环境监测和临床诊断等领域展现出广阔的应用潜力。未来, 随着噬菌体资源的丰富以及与生物信息学、人工智能技术的发展与融合, 噬菌体生物传感器有望实现更高效的检测工具开发与规模化应用, 为食品安全、甚至环境监测及临床诊断提供强有力的技术支持, 具有重要研究意义与社会价值。

关键词: 食源性致病菌; 噬菌体; 生物传感器; 快速检测; 食品安全

Research progress on bacteriophage-based biosensors for foodborne pathogens detection

HU Hao[1,2], ZHANG Li-Li[1,2], YANG Xiang-Mu[1,3], GUO Shao-Wen[1,4], WANG Jing[1,5], WANG Ran[1,2,5], WANG He-Ye[1*]

(1. *Jiangsu Key Laboratory for Food Quality and Safety-State Key Laboratory Cultivation Base*, *Ministry of Science and Technology*, *Institute of Food Safety and Nutrition*, *Jiangsu Academy of Agricultural Sciences*, *Nanjing* 210014, *China*; 2. *College of Food and Biological Engineering*, *Jiangsu University*, *Zhenjiang* 212013, *China*; 3. *College of Veterinary Medicine*, *Yangzhou University*, *Yangzhou* 225009, *China*; 4. *College of Animal Science and Technology*, *Guangxi University*, *Nanning* 530004, *China*; 5. *College of Veterinary Medicine*, *Nanjing Agricultural University*, *Nanjing* 210095, *China*)

收稿日期: 2025-03-24
基金项目: 江苏省自然科学基金项目(BK20221430); 江苏省农业科技自主创新资金项目[CX(24)1015]; 乳业生物技术国家重点实验室开放基金项目(SKLDB2022-004); 科技部高端外国专家引进计划项目(G2021014015L); 扬州市社会发展项目(YZ2024056)
第一作者: 胡浩(2000—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为食源性致病菌的检测与控制新技术研究。E-mail: huwenhao0221@163.com
***通信作者:** 王合叶(1979—), 女, 副研究员, 主要研究方向为食源性致病菌的检测与控制新技术研究。E-mail: hywang790907@163.com

ABSTRACT: Foodborne pathogens contamination is a major global challenge in the field of food safety. Traditional detection methods are limited by issues such as time-consuming processes and complex operational requirements. In recent years, bacteriophage-based biosensors have emerged as a promising research focus for the detection of foodborne pathogens due to their high specificity, sensitivity, and rapid detection capabilities. Bacteriophages, acting as biological recognition elements, can specifically bind to target bacteria and achieve rapid detection through signal transduction methods such as optical, electrochemical and magnetic signals. This review systematically summarized the research progress in bacteriophage-based biosensors for foodborne pathogenic bacteria detection, with a particular focus on the design principles, technical advantages and application prospects of optical biosensors, electrochemical biosensors, magnetic biosensors, and multimodal/multifunctional integrated sensors. These sensors show great potential for applications in food safety, environmental monitoring and clinical diagnostics. In the future, as bacteriophage resources become more abundant and with the advancement and integration of bioinformatics and artificial intelligence technologies, bacteriophage-based biosensors are expected to enable the development of more efficient detection tools and large-scale applications. These advancements will provide robust technical support for food safety, environmental monitoring and clinical diagnostics, holding significant research and societal value.

KEY WORDS: foodborne pathogens; bacteriophage; biosensors; rapid detection; food safety

0　引　言

食源性致病菌是指通过食物传播并能够引发人类疾病的细菌。常见的食源性致病菌包括沙门氏菌(*Salmonella*)、单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, L.m)、克罗诺杆菌(*Cronobacter* spp.)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)以及致病性大肠杆菌等。这些致病菌广泛分布于肉类、乳制品、蛋类、蔬菜、水果等多种食品及环境中, 已成为威胁人类健康的主要致病菌[1–2]。据统计, 在全球范围内, 食源性致病菌的爆发仍然是导致人类疾病的重要因素[3–4]。因此, 加强对食源性致病菌的检测与监测, 对于保障食品安全、降低疾病发生率、维护公共卫生具有至关重要的意义。

传统的菌落计数法虽被视为检测食源性致病菌的“金标准”, 但由于依赖增菌培养, 检测周期长达 3~4 d, 难以满足当前对检测时效性的迫切需求。基于分子生物技术的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术, 包括实时荧光定量 PCR 和各种恒温扩增技术[5–6], 在检测效率上取得了显著突破, 但食品的复杂基质容易引发非特异性扩增, 导致假阳性结果。为提高检测准确性, 通常需要依赖耗时费力的前处理步骤, 如离心富集和膜过滤[7–8], 这进一步限制了其应用效率。基于免疫学的检测体系凭借抗体的特异性识别, 能够实现快速和实时监测[9–11], 然而抗体制备周期较长(2~6 个月), 成本较高[12–13]。因此, 亟需开发抗干扰能力强、稳定性高、特异性强且构象稳定的识别元件, 并结合操作简单、快速灵敏的检测方法。

噬菌体是能够精准识别并感染特定细菌的病毒, 在现代生物科学领域的重要性日益凸显。其天然具备的高度特异性、卓越的稳定性和强大的可编辑性, 为科学研究和实际应用提供了独特的优势。近年来, 随着食源性致病菌检测技术的不断发展, 噬菌体的特异性识别能力受到了广泛关注[14–17]。这一能力使其在检测领域展现出巨大的应用潜力, 为食品安全检测提供了新的思路和工具。生物传感器凭借其成本效益高、检测速度快、特异性强、灵敏度高以及样品制备简单等显著优势, 在致病菌检测领域备受关注[18–21]。当与噬菌体结合时, 其检测能力得到进一步提升, 为致病菌的检测开辟了新的途径。国内外学者在噬菌体及其蛋白用于致病菌检测方面进行了综述。国内的团队主要有, FAROOQ 等[22]系统梳理了 2005—2017 年间基于噬菌体的生物传感技术, 重点分析了石英晶体微天平、磁弹性传感平台、表面等离子体共振及电化学检测等方法的原理与应用; 孙新城等[23]全面评述了 2017—2021 年噬菌体技术与微生物学、免疫学、分子生物学及光学传感等多学科交叉融合的研究成果。同时, 王璇等[24]从技术原理出发, 详细归纳了同期噬菌体细菌检测技术的 3 大研究方向: 直接检测法、间接检测法以及噬菌体生物传感法(表面等离子体共振与电化学传感两大技术平台), 并对其技术特点与发展趋势进行了深入分析。国外的团队主要有 MEILE 等[25]则聚焦 2012—2020 年报告噬菌体技术在病原菌检测中的研究进展; COSTA 等[26]创新性地总结了以噬菌体蛋白作为特异性识别元件的检测新策略。目前已发表的综述, 研究范畴较为宽泛, 且多集中于 5 年前乃至更早的研究成果。近年来, 随着生物传感技术和纳米材料的飞速发展, 噬菌体与生物传感器的协同应用取得了突破性进展。本文深入综述了 2021—2025 年基于噬菌体的生物传感器在致病菌检测领域的最新研究进展。首先, 详细阐述了这类生物传感器的设计原理, 包

括噬菌体的修饰、固定化方法以及信号转换机制。其次，全面分析了其技术优势，如高特异性识别能力、优异的稳定性和可编程性。最后，重点探讨了其广阔的应用前景，特别是在食品安全监测、临床诊断以及环境微生物检测等领域的实际应用案例和发展潜力。

综上所述，基于噬菌体的生物传感器的研究不仅具有重要的理论价值，还在疾病防控、食品安全、环境治理及生物技术发展等方面具有广泛的应用前景，对促进人类健康和社会可持续发展具有重要意义。

1 基于噬菌体的光学生物传感器

1.1 比色传感器

基于噬菌体的比色传感技术通过将噬菌体的特异性识别功能与纳米材料的信号放大特性相结合，为致病微生物检测提供了一种新型高效的解决方案。该技术利用噬菌体作为生物识别元件，通过与纳米材料(如金纳米颗粒的局域表面等离子体共振效应、金属氧化物纳米酶的类酶催化活性)的协同作用，将生物分子识别过程转化为可视化的颜色变化信号，实现了无需复杂仪器的现场快速检测。WANG 等[27]成功构建了一种基于噬菌体 T156 修饰的金纳米颗粒比色传感系统，用于生菜样品中沙门氏菌的特异性检测。该方法将噬菌体 T156 通过静电相互作用稳定吸附于金纳米颗粒表面，使其在高离子强度条件下保持分散状态(呈现酒红色)。当存在目标菌时，噬菌体与细菌表面的特异性结合导致其从金纳米颗粒表面解离，进而引发金纳米颗粒在高盐环境中的聚集现象，伴随明显的颜色变化(由酒红色转变为蓝紫色)。该方法实现了 38 CFU/mL 的检测灵敏度，整个检测过程可在 80 min 内完成。ZHOU 等[28]开发了一种基于噬菌体 SapYZU11 和 $ZnFe_2O_4$ 纳米酶的比色传感平台用于食品中金黄色葡萄球菌的检测。该体系利用 H_2O_2 存在下 $ZnFe_2O_4$ 纳米酶催化 3,3’,5,5’-四甲基联苯胺(3,3’,5,5’-tetramethylbenzidine，TMB)氧化生成蓝色产物的特性。当目标菌存在时，噬菌体与细菌的特异性结合会物理屏蔽纳米酶的活性位点，导致羟基自由基生成减少，显色反应显著减弱，从而实现对目标菌的定量检测。HAN 等[29]研制了一种基于噬菌体 SapYZUM13 和 Mn_3O_4-NH_2 纳米酶的快速检测系统，用于食品中金黄色葡萄球菌的筛查。该方法利用 Mn_3O_4-NH_2 纳米酶催化 TMB 氧化产生蓝色产物的特性，通过噬菌体与目标菌结合后对纳米酶活性的抑制效应实现检测。该方法表现出优异的分析性能，检出限可达 20 CFU/mL，且整个检测过程仅需 20 min 即可完成。除了借助噬菌体的特异性吸附作用，还可以利用噬菌体裂解细菌后产生的酶底物来进行显色反应。ZENG 等[30]开发了一种基于智能手机辅助的 CuO_2 和 β-半乳糖苷酶(β-galactosidase，β-gal)介导的级联比色检测方法，用于检测大肠杆菌。在这一方法中，将具有 pH 适应性的光响应氧化酶 CuO_2 与噬菌体裂解大肠杆菌后释放出的 β-gal 相结合，从而触发酶-纳米酶级联反应，这一过程能够显著放大比色信号，使得检测更加灵敏。该方法的检出限可低至 15 CFU/mL。这种双重催化策略不仅有效提升了检测的灵敏度，而且借助智能手机的便携式分析功能，实现了在实地环境中的快速检测，为现场即时检测提供了极大的便利。噬菌体展示技术可以在噬菌体衣壳或尾部展示目的蛋白和多肽，通过该技术在噬菌体上展示的病原体结合蛋白，与生物传感器相结合可以检测食源性致病菌、真菌和霉菌毒素以及病毒等多种病原体[31]。

综上所述，基于噬菌体的比色传感器技术，凭借噬菌体精准的特异性识别能力以及纳米材料显著的信号放大效应，成功凸显出一系列突出的技术优势：特异性识别能力突出、检测灵敏度高、响应速度快及操作简便(通过直观的显色反应实现结果判读)。这些特性使该技术在病原体快速检测领域展现出重要的应用价值。该技术的实际应用仍面临如下挑战。首先，噬菌体的宿主特异性在保障了检测的特异性的同时，也部分限制了检测谱范围；其次，复杂样品基质中的干扰成分会影响检测信号，降低结果的可靠性；最后，纳米材料制备过程中的批次差异导致检测重现性难以保证。

1.2 荧光传感器

基于噬菌体的荧光传感器凭借其卓越的灵敏度、特异性和准确性，在生物传感领域展现出广阔的应用前景。其核心优势在于将噬菌体的特异性识别能力与荧光信号的高灵敏度检测完美结合，为病原体检测提供了创新性解决方案。

基于酶底物系统的食源性致病菌检测方法还可通过检测多种胞内标志物实现定量分析。TILTON 等[32]采用 T7 噬菌体裂解宿主细胞释放 β-gal，通过催化底物 6-氯-4-甲基-伞形酮基-*β-D*-葡萄糖醛酸(6-chloro-4-methylumbelliferyl-*β-D*- galactopyranoside, 6-CMUG)生成荧光物质 6-羧甲基荧光素，成功在复杂基质(菠菜清洗液)中实现低至 10 CFU/mL 的大肠杆菌检测，回收率超过 90%。

荧光纳米材料量子点(quantum dots，QD)因其优异的光稳定性和高荧光强度，正逐步取代有机荧光染料等传统发光材料，成为新一代荧光传感平台的核心组件[33]。这些纳米材料凭借其体积小、吸附能力强以及高荧光稳定性等优势，能够大量吸附于细菌表面，显著增强目标细菌的荧光信号强度。一种基于羧基功能化 ZnCdSe/ZnS QD 标记的噬菌体受体结合蛋白(bacteriophage receptor-binding protein，RBPs)的荧光探针，通过创新性地整合免疫磁性分离技术和 RBPs-QD 夹心复合结构，实现了对沙门氏菌的超灵敏检测，其检出限低至 2 CFU/mL，检测时间缩短至 2 h[34]。这一技术突破不仅显著提高了检测灵敏度，还大大缩短了检测时间，为食品安全和临床诊断提供了强有力的技术支

持。进一步的研究发现, 将钙钛矿 QD 与 M13 噬菌体整合后, QD 的光学性能得到了显著提升[35]。这一发现为利用噬菌体作为表面改性剂来增强钙钛矿 QD 的光致发光性能提供了新的研究方向。

金属-有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)是一类由金属离子和有机配体通过自组装形成的具有周期性网络结构的晶体材料。由于其独特的结构特性、高比表面积、化学可调性和优异的稳定性, MOFs 在荧光传感领域成为了研究热点[36]。近年来, MOFs 与噬菌体结合构建的生物传感器在致病菌检测方面展现出了巨大的潜力。BHARDWAJ 等[37]通过戊二醛交联法成功构建了基于 MOFs 材料 NH_2-MIL-53(Fe)与金黄色葡萄球菌噬菌体的生物传感器。该传感器基于荧光淬灭效应实现了对金黄色葡萄球菌的高灵敏度检测, 检出限可达 31 CFU/mL。值得注意的是, 该生物传感器表现出优异的稳定性和再生性, 在室温下储存 100 d 后, 其荧光强度响应仍保持稳定。此外, MA 等[38]开发了一种专门用于检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的生物传感器。该传感器创新性地将负载锌离子的 MOFs (MOF PCN 224)材料与噬菌体重组细胞结合域结合作为捕获探针, 并与 β-环糊精偶联鲁米诺纳米颗粒形成夹心复合物。通过两种发光体之间的竞争性活性氧反应导致信号反向变化, 实现了超灵敏检测, 检出限可达 12 CFU/mL, 为复杂样品耐药菌的快速检测提供新技术手段。

噬菌体荧光传感器凭借其超高灵敏度(检出限低至 2~8 CFU/mL)、优异特异性和快速响应(2~5 h)等优势, 在病原体检测领域展现出巨大潜力。该技术通过整合噬菌体特异性识别与荧光信号放大策略(如酶底物系统、QD 和 MOFs 材料), 不仅实现了复杂样本中致病菌的高效检测, 还展现出良好的稳定性。然而, 该技术仍面临噬菌体宿主范围受限、复杂样本基质干扰及材料制备的等挑战。

1.3　表面增强拉曼光谱技术

表面增强拉曼散射(surface-enhanced Raman scattering, SERS)是一种基于纳米结构表面等离子体共振效应的超灵敏光谱分析技术。它能够显著增强吸附在金属纳米材料(如金、银、铜等)表面的分子的拉曼散射信号, 提升检测灵敏度, 甚至可实现单分子水平的检测。近年来, 噬菌体结合 SERS 在致病菌快速检测领域取得了突破性进展, 展现出巨大的应用潜力。以金黄色葡萄球菌这一常见致病菌为例, 其对食品安全和医疗诊断构成严峻挑战, 而基于噬菌体的 SERS 技术为此提供了创新性的解决方案。基于 M13 噬菌体的 SERS 金纳米探针不仅实现了对金黄色葡萄球菌的特异性检测, 还兼具细菌灭活功能[39]。利用噬菌体的特异性结合能力, 使金纳米颗粒精准锚定在目标细菌表面, 通过 SERS 效应实现高灵敏检测, 检出限低至 10 CFU/mL。这一成果不仅突破了传统检测方法的瓶颈, 更为多功能生物传感器的研发提供了新思路。而 MEHMOOD 等[40]另辟蹊径, 采用银纳米颗粒作为底物, 创新性地运用 SERS 技术实现了对噬菌体-金黄色葡萄球菌作用过程的动态监测。研究团队通过主成分分析和偏最小二乘判别分析等多变量数据分析手段, 成功实现了对噬菌体感染细菌后细胞壁降解及内容物释放的实时追踪。该方法不仅为研究噬菌体与细菌的相互作用机制提供了有力工具, 还具备定量分析潜力, 可精准评估噬菌体效价和细菌降解程度。针对复杂环境中低浓度致病菌实时监测这一技术难题, ALMAVIVA 等[41]开发出基于噬菌体的 SERS 传感器, 并创新性地结合化学计量学方法, 实现了致病菌的自动化分类与高通量分析。该方法通过从大量 SERS 光谱数据中精准提取关键信息, 使该技术能够在复杂环境中快速、准确地监测致病菌, 并提供实时的分类和分析结果。

以上研究成果表明, 噬菌体结合 SERS 技术的优势不仅体现在其特异性和灵敏度上, 更在于其克服了传统抗体或合成肽在稳定性和成本方面的固有缺陷。通过与纳米材料的协同作用, 该技术显著增强了目标分子的拉曼信号, 提升了检测的可靠性和准确性。这一创新技术为食品安全、医疗诊断等领域的致病菌快速检测提供了全新的解决方案, 具有广阔的应用前景。但仍存在若干关键性局限。除了噬菌体识别谱覆盖范围的问题, SERS 信号的稳定性受制于纳米基底均一性不足和复杂食品基质的背景干扰, 严重影响检测重复性。再者, 该技术对低浓度样本(小于 10^2 CFU/mL)的检出能力有限, 且定量分析易受噬菌体结合效率等因素干扰。此外, 多步骤操作流程和高成本的纳米材料/工程噬菌体制备也制约了其实际应用。

2　基于噬菌体的电化学生物传感器

2.1　电化学阻抗光谱法生物传感器

基于噬菌体的细菌检测电化学传感器主要采用电化学阻抗光谱法(electrochemical impedance spectroscopy, EIS)作为检测手段。利用这种方法, 可以测量固定在工作电极表面的噬菌体捕获的目标细菌细胞时产生的阻抗变化, 从而实现对细菌的快速、灵敏检测。一种无标记阻抗生物传感器, 利用半胱胺(cysteamine, Cys)作为交联剂, 将噬菌体共价固定在金纳米粒子 AuNPs 修饰的金盘电极上[42]。AuNPs 和 Cys 的结合不仅增强了信号, 还使噬菌体固定更稳定。通过 EIS 检测沙门氏菌时, 发现随着细菌浓度增加, 电荷转移电阻(charge transfer resistance, Rct)逐渐增大。该传感器可在 30 min 内定量检测加标湖水和生菜样品中 2×10^1~2×10^6 CFU/mL 沙门氏菌, 检出限为 17 CFU/mL。该方法具有灵敏度高、检测速度快、线性范围宽、稳定性好以及实用性强等显著优势, 为食品安全检测领域提供了一种全新的高效技术手段。研究人员通过将噬菌体颗粒固定

在金纳米颗粒修饰的玻碳电极表面, 开发了一种用于检测大肠杆菌的 EIS 生物传感器[43]。当大肠杆菌与传感器表面的噬菌体结合后, 电荷传递过程中产生的电阻增加, 从而实现对大肠杆菌的检测。该生物传感器的检出限为 14 CFU/mL, 并且在 pH 3.0~10.0 和 45 ℃的温度下表现出长达两周的高稳定性。该生物传感器优异的宽 pH 和温度适应性, 以及长期稳定性, 为食品安全检测和环境监测提供了新的技术手段, 能够快速、准确地检测大肠杆菌, 推动了 EIS 在微生物检测领域的应用发展。

噬菌体也可以结合碳纳米管(carbon nanotube, CNT)构建新型阻抗生物传感器, 该方法利用电场诱导定向化固定 T2 噬菌体的策略, 通过分子交联剂共价结合到聚乙烯亚胺功能化的 CNT 侧壁上[44]。EIS 用于监测大肠杆菌与 CNT 修饰电极上的 T2 噬菌体结合引起的阻抗变化。噬菌体还可以与石墨烯材料结构, 构建开发出高效的电化学阻抗生物传感器, ZHOU 等[45]建立了一种使用噬菌体作为识别元件检测大肠杆菌 O157:H7 的电化学 EIS 生物传感器。该生物传感器通过将羧基氧化石墨烯、导电炭黑和噬菌体沉积到玻璃碳电极的表面上而制成。当大肠杆菌 O157:H7 的浓度范围为 10^2~10^7 CFU/mL 时, 细菌浓度与 Rct 呈良好的线性关系, 检出限低至 11.8 CFU/mL, 全程检测时间不到 30 min。

近年来, 研究者们开发了多种基于噬菌体衍生元件的致病菌检测新策略。除直接使用完整噬菌体作为识别元件外, 一种更具前景的方法是利用噬菌体基因组中的尾丝蛋白基因序列, 在原核(如大肠杆菌)或真核(如酵母)表达系统中实现重组蛋白的高效可溶性表达。与完整噬菌体相比, 这类重组表达的受体结合蛋白不仅保持了与宿主菌的特异性结合能力, 还具有稳定性高、易于修饰等优势。基于这一优势, 越来越多的研究者采用噬菌体尾丝蛋白等受体结合蛋白作为特异性识别元件, 成功构建了多种高灵敏度、高特异性的致病菌检测平台。LIU 等[46]将 AuNPs、Cys 和噬菌体的尾丝蛋白通过逐层组装固定在金盘电极表面, 构建了 EIS 生物传感器。该传感器可捕获沙门氏菌, 使非导电层增厚, 导致 Rct 显著增加。这一方法为致病菌检测提供了新的思路和途径, 具有较高的研究价值和应用前景。

2.2 安培法电化学生物传感器

基于噬菌体的安培型电化学生物传感器是生物传感器领域的一种创新技术, 它利用噬菌体对特定细菌的特异性识别能力, 结合电化学检测方法, 实现了对致病菌的高效检测。这类生物传感器的核心原理是利用噬菌体对目标细菌的特异性识别, 当噬菌体与目标细菌结合时, 会引起电化学信号的变化, 通过测量这种变化实现对目标细菌的定量检测。具体来说, 噬菌体被固定在电极表面, 当目标细菌与噬菌体结合后, 电极表面的电化学性质会发生改变, 从而影响电流的产生或传递。通过安培法测量电流的变化, 可以实现对目标细菌浓度的检测。因此该方法具有高特异性、高灵敏度、快速检测及适用性广等优势。

沙门氏菌噬菌体尾部的受体结合蛋白 RBP41 与氧化石墨烯、AuNPs 协同修饰于玻碳电极表面, 形成一种高灵敏度的安培型电化学生物传感器[47]。该传感器能够在 30 min 内检测 3~10^6 CFU/mL 的沙门氏菌, 最低检出限接近单细胞水平。这一研究展示了噬菌体结合纳米材料在提高传感器性能方面的巨大潜力。XU 等[48]创新性地结合化学功能化与电场定向技术, 优化了 T4 噬菌体的取向, 使其在电极表面呈现“头下尾上”的定向固定化, 有效提升了捕获效率。该传感器在 4 h 内实现了 1.9×10^1~1.9×10^6 CFU/mL 的宽动态检测范围, 检出限为(14±5) CFU/mL, 并且能够特异性地区分活菌与死菌。这一研究为水质和食品中活菌的监测提供了高效的解决方案。我们团队 DENG 等[49]利用 MXene 纳米材料的高导电性和生物相容性, 通过静电作用将噬菌体以“头下尾上”的模式高密度定向固定化在 MXene@亚甲基蓝电极表面。构建的传感器能够在 30 min 内检测活沙门氏菌, 最低检出限达 5 CFU/mL, 线性范围覆盖 2.4×10^1~2.4×10^7 CFU/mL, 并在实际样品中实现了 98.3%~102.2%的回收率。同时, 通过 SYTO9/PI 荧光染色和圆片扩散法验证了噬菌体活性及活/死菌的区分能力。

基于噬菌体的安培型电化学生物传感器在致病菌检测领域展现出了巨大的应用潜力。这些传感器通过结合噬菌体的特异性识别能力和电化学检测的高灵敏度, 实现了对致病菌的快速、准确检测。未来的研究可以进一步优化传感器的设计, 提高其稳定性和重复性, 拓展其在更多复杂基质中的应用。此外, 结合纳米技术和微流控技术, 有望开发出更加便携和高效的检测设备, 为食品安全、环境监测和临床诊断等领域提供更强大的技术支持。

3 磁生物传感器

磁性生物传感器在食品致病菌检测领域取得了显著进展, 其核心优势在于将生物识别元件的高特异性与磁性信号的高灵敏性相结合。基于噬菌体的磁弛豫开关传感器技术在病菌检测领域展现出了显著优势。

噬菌体作为生物识别元件与磁弛豫开关传感器联用检测沙门氏菌, HUANG 等[50]将利用噬菌体特异性识别活菌和反式环辛烯/四嗪生物正交点击反应, 通过横向弛豫时间增强信号, 在 5 h 完成对 5 CFU/mL 沙门氏菌的超灵敏检测。将噬菌体磁分离技术和铜催化点击反应相结合, 开发了一种新型磁弛豫开关生物传感器[51], 可在 80 min 内快速灵敏地检测鼠伤寒沙门氏菌, 并且成功应用于鸡肉、猪肉和牛奶样品, 检出限达到 80 CFU/mL。多传感器阵列结合噬菌体特异性识别, 可以通过磁弹性共振频率变化检测质量增加, 使用平面螺旋线圈和手持信号放大器增强灵敏度, 实现沙门氏菌与大肠杆菌 O157:H7 的无交叉干扰体同

步检测, 仅需要 16 min 就可以完成检测[52]。这些技术普遍将检测时间压缩至 5 h 内, 较传统培养法(24~72 h)具有显著优势, 且通过磁分离技术有效降低食品基质干扰。对鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌 O157:H7 的检出限分别可以达到 50 CFU/cm^2 和 40 CFU/cm^2。

这些技术充分利用了噬菌体对特定病菌的高亲和力和特异性识别能力, 结合磁性纳米材料和先进的信号检测技术, 为食品病菌的快速、灵敏、准确检测提供了新的解决方案。检测时间大幅缩短至 5 h 以内, 相较于传统培养法(通常需要 24~72 h)具有极大的时间优势, 能够满足快速检测的需求。其次, 通过磁分离技术有效降低了食品基质的干扰, 提高了检测的准确性和可靠性。然而, 这些技术在实际应用中可能还面临一些挑战, 例如设备成本、操作复杂性以及可能存在的假阳性或假阴性问题等, 未来的研究可以进一步优化这些方面, 以推动其更广泛的应用。

4　多模式、多功能集成生物传感器

近年来, 随着食品安全和临床诊断等领域对病原体检测要求不断提高, 基于噬菌体的多模式集成生物传感器因其卓越的检测性能和广泛的适用性而备受关注。这类传感器通过整合多种检测模式, 不仅显著提升了检测灵敏度、特异性和环境适应性, 还实现了检测过程的智能化。食品样本中活菌和死菌的同时灵敏检测对于控制和预防食源性病原体污染至关重要。为了活/死 L.m 的同时超灵敏检测, ZHANG 等[53]开发了一种新型三信号生物传感器, 用于同时超灵敏检测食品样本中的活/死 L.m。采用噬菌体/普鲁士蓝纳米粒子(bacteriophage/prussian blue nanoparticles, PBNPs)和噬菌体/聚乙烯亚胺@磁性纳米粒子(bacteriophage/polyethylenimine@magnetic nanoparticles, PEI@MNPs)两种多功能探针。在存在 L.m 时, 形成噬菌体/PBNPs-L.m-噬菌体/PEI@MNPs 夹心复合物, 并通过磁场分离。利用噬菌体的裂解活性, 通过三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)产生的生物发光信号对活 L.m 进行定量。由 PBNPs 触发的光热和比色信号可用于定量检测总 L.m。总菌和活菌检测结果的结合有助于计算死菌数量。生物发光信号可实现活 L.m 的精确检测, 检出限为 1 CFU/mL, 同时, 光热和比色信号实现了细菌总数的现场快速测定, 检出限为 5 CFU/mL。这种多模式协同检测策略既保证了检测的高灵敏度, 又满足了不同场景下的检测需求。另外, 针对多重食源性致病菌同步检测的挑战, HONG 等[54]设计了一种基于噬菌体功能化磁珠的智能检测平台。研究团队通过选择性利用 3 种不同噬菌体来源的尾丝蛋白、溶菌酶结合域和尾刺蛋白构建功能化磁珠, 可在 20 min 内高效捕获大肠杆菌 O157:H7、金黄色葡萄球菌及鼠伤寒沙门氏菌。该技术创新性地利用病原体内源性酶(*β*-gal、*α*-葡萄糖苷酶和酯酶)催化特定底物[氯酚红-*β*-*D*-吡喃半乳糖苷(chlorophenol red-*β*-*D*-galactopyranoside, CPRG)、对硝基苯酚-*β*-*D*-吡喃葡萄糖苷(p-Nitrophenyl-*β*-*D*-glucopyranoside, pNPG)、品红辛酸酯(magentacaprylate, MC)]显色, 结合智能手机 RGB 色彩分析, 实现了对 3 种致病菌的同步可视化检测, 为现场高通量筛查提供了高效解决方案。

我们团队 ZENG 等[55]在多模式检测技术方面也取得了重要突破, 开发了一种基于噬菌体裂解机制的光电化学/比色双模式生物传感器。该传感器利用金黄色葡萄球菌被噬菌体裂解释放的过氧化氢酶触发级联酶促反应, 通过双信号交叉验证显著提高了检测的准确性和可靠性。实验结果显示, 两种检测模式均具有优异的线性响应(10^2~10^9 CFU/mL), 最低检出限分别达到 7 CFU/mL(光电化学模式)和 10 CFU/mL(比色模式)。该传感器已成功应用于牛奶和饮料等实际样品中金黄色葡萄球菌的检测, 展现出良好的实际应用价值。

噬菌体展示技术通过在噬菌体尾部特异性展示细菌结合蛋白, 可与多种生物传感器平台相结合, 不仅实现对食源性致病菌(如沙门氏菌、大肠杆菌 O157:H7 及 L.m 等)的检测、还可以对真菌毒素(如黄曲霉毒素)以及食源性病毒(如新冠病毒等)进行高灵敏检测。该技术既保留了对宿主菌表面受体的天然识别能力, 又可通过基因工程改造优化其结合特性, 目前已成功应用于比色测定法、电化学传感及荧光检测等多种传感系统[31]。

近年来, 兼具检测与杀菌双重功能的多功能传感器也成为病原体检测领域的重要研究方向。这类传感器利用噬菌体的识别与裂菌功能, 实现了“检测-杀灭”的一体化功能。SETHI 等[56]在该领域取得了突破性进展, 开发了一种基于 MOFs 与噬菌体协同作用的智能传感器。研究团队采用溶剂热法合成了胺官能化的 Fe-MOF, 并创新性地利用戊二醛作为交联剂, 在 10~12 min 内快速构建了 MOF(Fe)-噬菌体复合传感器。该传感器表现出卓越的检测性能, 可在 5.78×10^1~5.78×10^6 CFU/mL 的宽范围内实现大肠杆菌的精准定量。值得注意的是, 即使在 50 ℃高温条件下储存 4 d 后, 该传感器仍保持大于 90%的抗菌活性, 展现了出色的环境稳定性和持久抗菌能力。这一研究成果为开发快速、稳定、多功能的病原体检测平台提供了新思路。

这些集成多模式、多功能的生物传感器技术, 在检测速度(仅需几分钟)、灵敏度(低至 1 CFU/mL)以及特异性等方面, 展现出了卓越的性能。但在实际应用过程中, 这类技术仍可能遭遇诸多挑战。例如, 成本效益问题较为突出, 贵金属材料以及精密检测设备的高昂成本, 增加了技术推广的难度; 操作流程相对复杂, 通常需要专业人员进行操作; 在面对高背景干扰的样品时, 检测准确性也难以保证。

5　基于噬菌体的生物传感器在其他领域的应用

除了在食品安全检测, 噬菌体生物传感器在环境监测和临床诊断等多个领域展现出了巨大的应用潜力和优势。

在环境监测方面，噬菌体生物传感器技术取得了重要突破。LIU 等[46]研发的基于噬菌体长尾纤维蛋白的 EIS 生物传感器，实现了对水环境中沙门氏菌的快速检测，其检测范围(10~1×10^6 CFU/mL)和检出限(9 CFU/mL)均达到理想水平。针对医疗机构废水中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的监测难题，PATEL 等[57]开发的噬菌体 SATA-8505/CNT 复合传感器，凭借其优异的特异性和响应速度，也为耐药菌的环境监测提供了创新性解决方案。

在临床诊断领域，该技术同样展现出广阔前景。在感染性疾病诊断方面，研究人员将噬菌体与 DNA 酶水凝胶相结合，开发了一种新型检测系统[58]。该系统能够实现尿液中低浓度大肠杆菌的快速识别，显著提高了尿路感染诊断的灵敏度和准确性，且具有操作简便、无需专业设备的优势，特别适合基层医疗机构应用。在肿瘤早期筛查领域，噬菌体生物传感器同样显示出独特优势。还可以利用噬菌体与癌症生物标志物特异性结合后诱导液晶有序结构变化的原理，通过时间分辨荧光和吸光度双信号检测，实现了对转移性癌症的高效识别[59]。该技术的灵敏度和特异性已接近临床诊断要求，未来有望发展成为多癌种联合筛查的重要补充手段，为肿瘤早诊早治提供新的技术支撑。

以上研究充分展示了噬菌体生物传感器的多样性和创新性，其在不同领域的应用表明该技术具有快速、灵敏、特异性强且适应性强的特点。然而，实际应用中仍可能面临一些挑战，如成本高、设备依赖性强以及在复杂样品中的稳定性等。

为便于读者快速获取和横向对比不同研究的关键技术参数，本研究在表 1 中对主要文献的核心数据进行了系统梳理与汇总。该表格重点呈现了以下关键信息：目标致病菌种类、采用的噬菌体名称/类型、检测方法与传感材料，以及方法性能指标(包括检出限、线性范围和检测时间)。通过这种结构化的参数对比，研究者可以更高效地根据实际检测需求(如灵敏度、检测速度等)筛选最优的技术方案。

表 1 基于噬菌体的食源性致病菌的生物传感器

Table 1 Bacteriophage-based biosensors with foodborne pathogens

致病菌种类	噬菌体名称	检测方法	传感材料	检出限/(CFU/mL)	线性范围/(CFU/mL)	检测时间	参考文献
沙门氏菌	T156	比色	AuNPs	38	38~3.8×10^9	80 min	[27]
金黄色葡萄球菌	SapYZU11	比色	$ZnFe_2O_4$ 纳米酶	87	87~8.7×10^8	20 min	[28]
金黄色葡萄球菌	SapYZUM13	比色	Mn_3O_4-NH_2 纳米酶	20	20~2×10^8	20 min	[29]
大肠杆菌	BPEP2	比色	CuO_2	15	10^2~10^5	65 min	[30]
大肠杆菌	T7	荧光	β-gal	10	10^1~10^6	8 h	[32]
沙门氏菌	RBP55	荧光	羧基功能化 ZnCdSe/ZnS QD	2	10^1~10^7	2 h	[34]
金黄色葡萄球菌	/	荧光	NH_2-MIL-53(Fe)	31	40~4×10^8	20 min	[37]
金黄色葡萄球菌	CBD	荧光	MOF PCN 224	12	53~5.3×10^6	1 h 45 min	[38]
金黄色葡萄球菌	M13	SERS	AuNPs	10	10~10^6	40 min	[39]
沙门氏菌	SEP37	电化学(EIS)	AuNPs	17	2×10^1~2×10^6	30 min	[42]
大肠杆菌	M13	电化学(EIS)	AuNPs	14	10^1~10^7	30 min	[43]
大肠杆菌	T2	电化学(EIS)	CNT	10^3	10^3~10^7	1 h	[44]
大肠杆菌 O157:H7	GXEC-N07	电化学(EIS)	石墨烯	11.8	10^2~10^7	30 min	[45]
沙门氏菌	RBP	电化学(EIS)	AuNPs	9	10^1~10^6	40 min	[46]
沙门氏菌	RBP41	电化学(DPV)	氧化石墨烯/AuNPs	3	3~10^6	30 min	[47]
大肠杆菌	T4	电化学(DPV)	/	14±5	1.9×10^1~1.9×10^6	4 h	[48]
沙门氏菌	PA13076	电化学(DPV)	MXene@亚甲基蓝	5	2.4×10^1~2.4×10^7	30 min	[49]
沙门氏菌	LPST10	磁	反式环辛烯/四嗪	5	10^2~10^8	5 h	[50]
沙门氏菌	LPST10	磁	Cu^{2+}	80	10^2~10^7	80 min	[51]
沙门氏菌和大肠杆菌 O157:H7	ST/EC	磁	/	沙门氏菌：(1.7±0.4) log CFU/25 mm^2 大肠杆菌 O157:H7：(1.6±0.3) log CFU/25 mm^2	10^2~10^8 CFU /25 mm^2	16 min	[52]

表 1(续)

致病菌种类	噬菌体名称	检测方法	传感材料	检出限 /(CFU/mL)	线性范围 /(CFU/mL)	检测时间	参考文献
L.m	/	多模式	普鲁士蓝纳米粒子	活菌: 1(生物发光) 总菌: 5 (光热); 6(比色)	活菌: 10^2~10^7; 总菌: 10^3~10^7 (光热); 10^2~10^6(比色)	2 h	[53]
大肠杆菌 O157:H7、金黄色葡萄球菌及鼠伤寒沙门氏菌	TFP-gp13(大肠杆菌) CBD(金黄色葡萄球菌) TSP(沙门氏菌)	多模式	CPRG(大肠杆菌) pNPG(金黄色葡萄球菌) MC(沙门氏菌)	大肠杆菌: 2.44×10^2 金黄色葡萄球菌: 2.68×10^4 沙门氏菌: 4.62×10^5	大肠杆菌: 10^2~10^8 金黄色葡萄球菌: 10^5~10^8 沙门氏菌: 10^4~10^8	20 min	[54]
金黄色葡萄球菌	JS25	多模式	光电: TiO_2@CdS 修饰的氧化铟锡电极 比色: 淀粉-KI-HCl 溶液体系	PEC 模式: 7 比色法: 10	10^2~10^9	4 h	[55]
大肠杆菌	/	多模式	MOF [NH2-MIL-101(Fe)]	652	5.78~5.78×10^6	10~12 min	[56]
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	SATA-8505	电化学(EIS)	CNT	水溶液: 1.23×10^2; 血浆: 1.29×10^2	水溶液: 10^2~10^7 血浆: 10^2~10^5	25 min	[57]
大肠杆菌	T7	比色	AuNPs 聚丙烯酰胺水凝胶	10	10^1~10^7	18 h	[58]

注: /表示原文中没有相关信息; 差分脉冲伏安法(differential pulse voltametry, DPV)。

6　结束语

本文系统综述了基于噬菌体的食源性致病菌检测技术的最新研究进展, 重点分析了各类噬菌体传感器(包括光学生物传感器、电化学生物传感器、磁生物传感器以及多模式集成传感器)的设计原理、性能特点及其在环境监测和临床诊断等领域的创新应用。尽管该技术展现出良好的发展前景, 但仍存在若干关键科学问题亟待解决。

噬菌体及其 RBP 作为生物传感技术的核心识别元件, 其应用受到显著宿主特异性的制约。研究表明, 天然噬菌体及其 RBP 通常仅能特异性识别单一菌株或亲缘关系密切的菌种, 识别谱系相对狭窄。虽然目前已鉴定出少数具有广谱识别特性的噬菌体(如部分沙门氏菌噬菌体), 但这类能够跨种属识别的广宿主谱噬菌体资源仍极为有限。这种固有的宿主特异性限制, 不仅影响了检测技术的通用性, 更成为制约噬菌体检测方法大规模实际应用的主要瓶颈。针对这一技术瓶颈, 当前主要从以下 3 个方向寻求突破: (1)噬菌体资源挖掘与建库。通过高通量筛选技术从自然环境中分离更多的新型噬菌体, 建立系统化的噬菌体资源库, 为检测技术提供丰富的生物识别元件; (2)噬菌体人工改造与合成。利用基因工程技术对现有噬菌体进行改造, 或通过合成生物学方法设计具有宽谱识别特性的新型噬菌体, 突破天然宿主的识别限制; (3)随着人工智能技术的快速发展, DeepConsensus、AlphaFold、Deepseek 等分析软件为噬菌体数据库的构建提供了全新的思路。通过人工智能赋能的生物计算平台能有效推动噬菌体及其蛋白的标准化生产、检测设备的优化以及成本控制。

综上所述, 基于噬菌体的生物传感器在食源性致病菌检测中展现出巨大的应用潜力。未来, 随着噬菌体资源的丰富, 以及与生物信息学、合成生物学及人工智能技术的深入融合, 该技术有望从实验室的超灵敏、超快速检测向规模化市场应用跨越, 为食品安全监控提供强有力的技术支持, 并有利推动环境检测与医疗诊断的检测水平, 具有重要的研究意义与社会价值。

参考文献

[1] KOUTSOUMANIS K, ALLENDE A, BOLTON D, *et al*. Persistence of microbiological hazards in food and feed production and processing environments [J]. EFSA Journal, 2024, 22(1): e8521.

[2] LIU H, JI X, WANG HY, *et al*. Genomic epidemiology and characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from raw milk in Jiangsu, China: Emerging broader host tropism strain clones ST59 and ST398 [J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 126671.

[3] EKUNDAYO TC, IJABADENIYI OA. Global and regional prevalence of *Cronobacter sakazakii* in powdered milk and flour [J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 6865.

[4] AWAD DA, MASOUD HA, HAMAD A. Climate changes and food-borne pathogens: The impact on human health and mitigation strategy [J]. Climatic Change, 2024, 177(6): 92.

[5] LÚCIA MRL, ANA CMA. Viability dyes quantitative PCR (vPCR) assays targeting foodborne pathogens-scientific prospecting (2010–2022) [J]. Microchemical Journal, 2024, 197: 109769.

[6] FU S, QIN X, WANG Z, *et al*. Screening of specific nucleic acid targets for *Cronobacter sakazakii* and visual detection by loop-mediated isothermal amplification and lateral flow dipstick method in powdered infant formula [J]. Journal of Dairy Science, 2021, 104(5): 5152–5165.

[7] LIU J, ZHAN Z, LIANG T, *et al*. Dual-signal amplification strategy: Universal asymmetric tailing-PCR triggered rolling circle amplification assay for fluorescent detection of *Cronobacter* spp. in milk [J]. Journal of Dairy Science, 2020, 103(4): 3055–3065.

[8] LIU S, GENG Y, LIU L, *et al*. Development of an isothermal amplification-based assay for the rapid detection of *Cronobacter* spp [J]. Journal of Dairy Science, 2018, 101(6): 4914–4922.

[9] CHEN Q, LI Y, TAO T, *et al*. Development and application of a sensitive, rapid, and reliable immunomagnetic separation-PCR detection method for *Cronobacter* spp [J]. Journal of Dairy Science, 2017, 100(2): 961–969.

[10] FANG H, LI X, LENG Y, *et al*. Amphiphilic ligand modified gold nanocarriers to amplify lanthanide loading for ultrasensitive DELFIA detection of *Cronobacter* [J]. Analyst, 2019, 145(1): 249–256.

[11] PAN R, JIANG Y, SUN L, *et al*. Gold nanoparticle-based enhanced lateral flow immunoassay for detection of *Cronobacter sakazakii* in powdered infant formula [J]. Journal of Dairy Science, 2018, 101(5): 3835–3843.

[12] HU S, YU Y, WU X, *et al*. Simultaneous detection and identification of pathogenic *Cronobacter* species by high-resolution melting analysis in powdered infant formulas [J]. International Journal of Dairy Technology, 2017, 71: 253–263.

[13] KIM HS, KIM YJ, CHON JW, *et al*. Two-stage label-free aptasensing platform for rapid detection of *Cronobacter sakazakii* in powdered infant formula [J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2017, 239: 94–99.

[14] PANHWAR S, KEERIO HA, ILHAN H, *et al*. Principles, methods, and real-time applications of bacteriophage-based pathogen detection [J]. Molecular Biotechnology, 2024, 66(11): 3059–3076.

[15] HUSSAIN W, ULLAH MW, FAROOQ U, *et al*. Bacteriophage-based advanced bacterial detection: Concept, mechanisms, and applications [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2021, 177: 112973.

[16] PENG H, CHEN IA. Rapid colorimetric detection of bacterial species through the capture of gold nanoparticles by chimeric phages [J]. ACS Nano, 2019, 13(2): 1244–1252.

[17] ZHANG YS, YUAN L, CHEN CW, *et al*. Specific detection of viable *Cronobacter sakazakii* in powdered infant formula by phage amplification combined with qPCR (PAA-qPCR) assay [J]. International Journal of Dairy Technology, 2022, 75(4): 809–819.

[18] DING S, CHEN X, YU B, *et al*. Electrochemical biosensors for clinical detection of bacterial pathogens: Advances, applications, and challenges [J]. Chemical Communications, 2024, 60(71): 9513–9525.

[19] LÉGUILLIER V, HEDDI B, VIDIC J. Recent advances in aptamer-based biosensors for bacterial detection [J]. Biosensors (Basel), 2024, 14(5): 210.

[20] 苏东海, 陈诗静, 郭明璋, 等. 微生物传感器在食品分析中的应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(17): 207–214
SU DH, CHEN SJ, GUO MZ, *et al*. Application of microbial sensors in food analysis [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2023, 14(17): 207–214.

[21] 窦国霞. 生物传感器在食品质量安全检测中的应用研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(22): 181–187
DOU GX. Research progress on application of biosensors in food quality and safety detection [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2024, 15(22): 181–187.

[22] FAROOQ U, YANG Q, ULLAH MW, *et al*. Bacterial biosensing: Recent advances in phage-based bioassays and biosensors [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2018, 118: 204–216.

[23] 孙新城, 许素月, 李侠颖, 等. 基于噬菌体的食源性致病菌检测方法研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(9): 340–347.
SUN XC, XU SY, LI XY, *et al*. Advances in bacteriophage-based detection of foodborne pathogens [J]. Food and Fermentation Industries, 2023, 49(9): 340–347.

[24] 王璇, 戚敏钰, 马荟琳, 等. 基于噬菌体的食源性致病菌检测技术研究进展[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(10): 1645–1652.
WANG X, QI MY, MA HL, *et al*. Advances in bacteriophage technology for foodborne pathogenic bacteria detection [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2023, 43(10): 1645–1652.

[25] MEILE S, KILCHER S, LOESSNER MJ, *et al*. Reporter phage-based detection of bacterial pathogens: Design guidelines and recent developments [J]. Viruses, 2020, 12(9): 944.

[26] COSTA SP, NOGUEIRA CL, CUNHA AP, *et al*. Potential of bacteriophage proteins as recognition molecules for pathogen detection [J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2023, 43(5): 787–804.

[27] WANG Y, WANG X, 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.

[28] ZHOU W, DENG A, FAN X, *et al*. Characterisation of a SapYZU11@$ZnFe_2O_4$ biosensor reveals its mechanism for the rapid and sensitive colourimetric detection of viable *Staphylococcus aureus* in food matrices [J]. Food Microbiology, 2024, 122: 104560.

[29] HAN Y, ZHOU W, WU Y, *et al*. Characterisation of a colourimetric biosensor SapYZUM13@Mn_3O_4-NH_2 reveals the mechanisms underlying its rapid and sensitive detection of viable *Staphylococcus aureus* in food [J]. Food Chemistry, 2024, 457: 140189.

[30] ZENG Q, DENG TL, YANG Y, *et al*. pH-Adaptable CuO_2 photo-responsive oxidase with phage-lysed *β*-galactosidase based cascade reaction for colorimetric detection of *Escherichia coli* in drinking water with high specificity and sensitivity [J]. Journal of Hazardous Materials, 2025, 492: 138295.

[31] SHANG W, LINA S, XIN L, *et al*. Screening of bio-recognition elements by phage display and their application in the detection of foodborne pathogens [J]. Trends in Analytical Chemistry, 2024, 171: 117481.

[32] TILTON L, DAS G, YANG X, *et al*. Nanophotonic device in combination with bacteriophages for enhancing detection sensitivity of *Escherichia coli* in simulated wash water [J]. Analytical Letters, 2019, 52(14): 2203–2213.

[33] ZHANG J, ZHOU M, LI X, *et al*. Recent advances of fluorescent sensors for bacteria detection—A review [J]. Talanta, 2023, 254: 124133.

[34] DING Y, ZHU W, HUANG C, *et al*. Quantum dot-labeled phage-encoded RBP 55 as a fluorescent nanoprobe for sensitive and specific detection of *Salmonella* in food matrices [J]. Food Chemistry, 2023, 428: 136724.

[35] SILALAHI VC, LEE IH, KIM M, *et al*. M13 bacteriophage-assisted synergistic optical enhancement of perovskite quantum dots [J]. Applied Sciences, 2023, 13(17): 9495.

[36] BHARDWAJ N, BHARDWAJ SK, BHATT D, *et al*. Optical detection of waterborne pathogens using nanomaterials [J]. Trends in Analytical

Chemistry, 2019, 113: 280–300.

[37] BHARDWAJ N, BHARDWAJ SK, MEHTA J, *et al*. MOF–bacteriophage biosensor for highly sensitive and specific detection of *Staphylococcus aureus* [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(39): 33589.

[38] MA Y, HUANG J, XUE J, *et al*. Dual-mechanism-driven ratiometric electrochemiluminescent biosensor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Analytical Chemistry, 2024, 96(6): 2702–2710.

[39] WANG XY, YANG JY, WANG YT, *et al*. M13 phage-based nanoprobe for SERS detection and inactivation of *Staphylococcus aureus* [J]. Talanta, 2021, 221: 121668.

[40] MEHMOOD N, AKRAM MW, MAJEED MI, *et al*. Surface-enhanced Raman spectroscopy for the characterization of bacterial pellets of *Staphylococcus aureus* infected by bacteriophage [J]. RSC Advances, 2024, 14(8): 5425–5434.

[41] ALMAVIVA S, PALUCCI A, ARUFFO E, *et al*. Bacillus thuringiensis cells selectively captured by phages and identified by surface enhanced Raman spectroscopy technique [J]. Micromachines (Basel), 2021, 12(2): 100.

[42] WANG J, LI H, LI C, *et al*. EIS biosensor based on a novel *Myoviridae* bacteriophage SEP37 for rapid and specific detection of *Salmonella* in food matrixes [J]. Food Research International, 2022, 158: 111479.

[43] SEDKI M, CHEN X, CHEN C, *et al*. Non-lytic M13 phage-based highly sensitive impedimetric cytosensor for detection of coliforms [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2020, 148: 111794.

[44] ZHOU Y, MARAR A, KNER P, *et al*. Charge-directed immobilization of bacteriophage on nanostructured electrode for whole-cell electrochemical biosensors [J]. Analytical Chemistry, 2017, 89(11): 5734–5741.

[45] ZHOU Y, LI Z, HUAN, J, *et al*. Development of a phage-based electrochemical biosensor for detection of *Escherichia coli* O157:H7 GXEC-N07 [J]. Bioelectrochemistry, 2023, 150: 108345.

[46] LIU R, WANG J, SHAO Y, *et al.* Bacteriophage long tail fibre proteins as a biorecognition element in electrochemical biosensors for the detection of *Salmonella* in lake water [J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2024, 403: 135148.

[47] DING Y, ZHANG Y, HUANG C, *et al*. An electrochemical biosensor based on phage-encoded protein RBP 41 for rapid and sensitive detection of *Salmonella* [J]. Talanta, 2024, 270: 125561.

[48] XU J, ZHAO C, CHAU Y, *et al*. The synergy of chemical immobilization and electrical orientation of T4 bacteriophage on a micro electrochemical sensor for low-level viable bacteria detection via differential pulse voltammetry [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2020, 151: 111914.

[49] DENG T, WU W, ZHOU, J, *et al*. An electrochemical biosensor for sensitive detection of live *Salmonella* in food via MXene amplified methylene blue signals and electrostatic immobilization of bacteriophages [J]. Microchimica Acta, 2024, 191(9): 550.

[50] HUANG C, ZHAO J, LU R, *et al*. A phage-based magnetic relaxation switching biosensor using bioorthogonal reaction signal amplification for *Salmonella* detection in foods [J]. Food Chemistry, 2023, 400: 134035.

[51] ZHAO J, CHEN R, MA A, *et al*. CuO_2@SiO_2 nanoparticle assisted click reaction-mediated magnetic relaxation biosensor for rapid detection of *Salmonella* in food [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2025, 273: 117188.

[52] CHOI IY, CHOE J, CHIN BA, *et al*. User-friendly, signal-enhanced planar spiral coil-based magnetoelastic biosensor combined with humidity-resistant phages for simultaneous detection of *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia coli* O157:H7 on fresh produce [J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2023, 393: 134179.

[53] ZHANG M, ZHOU J, LI Y, *et al*. An integrated three-signal biosensor based on phage multifunctional probe for simultaneous and ultrasensitive detection of live/dead *Listeria monocytogenes* [J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2025, 423: 136709.

[54] HONG B, WANG W, LI Y, *et al*. Specific separation and sensitive detection of foodborne pathogens by phage-derived bacterial-binding protein-nano magnetic beads coupled with smartphone-assisted paper sensor [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2024, 247: 115911.

[55] ZENG Q, ZOU H, DENG T, *et al*. Photoelectrochemical/colorimetric dual-mode specific detection of *Staphylococcus aureus* based on the enzymatic reaction triggered by catalase from lysed bacteria [J]. Analytical Chemistry, 2024, 96(32): 13207–13216.

[56] SETHI S, RATHOD V. Isolation and chemical immobilization of *E. coli*-specific bacteriophage with NH2-MIL-101(Fe) MOF, a high photoluminescence rod-shaped microcrystals for low-level bacteria detection [J]. Applied Organometallic Chemistry, 2024, 38(9): e7624.

[57] PATEL D, ZHOU Y, RAMASAMY RP. A bacteriophage-based electrochemical biosensor for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Journal of the Electrochemical Society, 2021, 168(5): 57523.

[58] MANN H, KHAN S, PRASAD A, *et al*. Bacteriophage-activated DNAzyme hydrogels combined with machine learning enable point-of-use colorimetric detection of *Escherichia coli* [J]. Advanced Materials, 2025, 37(3): e2411173.

[59] JUUSTI V, RANNIKKO A, LAURILA A, *et al*. Phage biosensor for the classification of metastatic urological cancers from urine [J]. Life (Basel), 2024, 14(5): 600.

(责任编辑: 安香玉　于梦娇)