

Li A H, Lin M. Current research status and development trends of antibiotic alternatives in aquaculture [J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2025, 49(10): 102514. [李爱华, 林茂. 水产养殖抗生素替代品的研究现状及发展趋势 [J]. 水生生物学报, 2025, 49(10): 102514.]

综述

水产养殖抗生素替代品的研究现状及发展趋势

李爱华¹ 林 茂²

(1. 中国科学院水生生物研究所, 武汉 430072; 2. 集美大学, 鳗鲡现代产业技术教育部工程研究中心, 厦门 361021)

摘要: 文章综述了水产养殖中抗生素替代品的研发现状与发展趋势, 旨在探讨减少抗生素使用、保障水产品安全的策略。通过分析水产养殖中抗生素滥用的负面影响, 特别是耐药性病原体的产生与传播, 文章揭示了抗生素替代品研发的紧迫性。在对现有文献的系统梳理与综合分析的基础上, 重点探讨了疫苗、益生菌、噬菌体、卵黄抗体、植物源替代品、抗菌肽、群体感应抑制剂及生物表面活性剂等替代品的研究现状、作用机制及优缺点。最后展望了多靶点联合技术、纳米技术与智能载药系统、绿色合成生物学等未来发展趋势, 提出应加强作用机制解析、生物利用度提升及规模化应用研究, 为水产养殖业抗生素替代品的研发与应用提供了前瞻性的参考, 以推动水产养殖业的绿色转型和可持续发展。

关键词: 水产养殖; 抗生素; 抗生素替代品; 抗菌药物耐药性; 抗菌药物使用

中图分类号: S931.1

文献标识码: A

文章编号: 1000-3207(2025)10-102514-16

doi: 10.3724/1000-3207.2025.2025.0214

CSTR: 32229.14.SSSWXB.2025.0214



自20世纪80年代以来, 水产养殖发展迅速, 成为全球增长最快的食品生产领域, 特别是亚洲国家提供了全球89%的水产养殖产量^[1]。水产养殖的快速发展、集约化和全球化带来了许多挑战, 包括水产动物疾病的出现和传播, 导致依赖抗菌药物在水产养殖中的广泛使用, 由此引发的耐药性基因扩散、水体污染及水产品残留超标, 已威胁到生态系统稳定与人类健康^[2]。世界卫生组织(WHO)将抗生素耐药性列为“全球十大公共卫生威胁”^[3]。所有接触抗菌药物的行为, 无论是在治疗期间还是长期亚治疗水平的接触, 都有可能自发出现耐药突变菌株^[4, 5]。一旦细菌菌株产生耐药性, 这种耐药性可以通过水平基因转移传递给其他细菌物种和菌株^[6-8]。水产养殖中常见的细菌性疾病由于抗菌药物耐药性(AMR)的增加而变得越来越难以治疗^[9, 10]。有研究报告了农业或水产养殖环境中AMR的发展与人类病原体对抗生素耐药性之间的关联^[4, 11], 人们可以通过接触水生动物感染人畜共患细菌, 证实水产

养殖中的耐药菌和耐药基因(ARGs)可以传播给人类, 对人类健康具有不利影响^[12], 因此需减少水产养殖中抗生素的使用, 以保障消费者安全^[13]。研发高效、安全的抗生素替代品已成为水产养殖业可持续发展的核心议题。

抗生素耐药性(AMR)的加速蔓延已形成跨物种威胁, 2019年智利三文鱼养殖中每吨产量使用500 g抗生素的剂量, 导致了耐氟喹诺酮类药物耐药菌株的扩散, 而这类耐药基因可通过水平转移进入人类病原菌(如大肠杆菌), 致使临床治疗失败率上升^[14]。土霉素在池塘沉积物中的半衰期受深度、环境条件(如温度、有机质)及初始浓度影响, 表层沉积物半衰期通常为30—60d, 下层更长, 这不仅破坏水体微生物平衡, 更通过食物链在滤食性贝类等生物体内富集, 最终威胁人类健康^[15-17]。有调查显示, 在鱼塘底泥中磺胺类耐药基因为最主要的类型, 其中耐药基因 $sul2$ 在水体和沉积物中分布广泛^[18]。国际贸易壁垒因抗生素残留频发而加剧, 中

收稿日期: 2025-06-19; 修订日期: 2025-08-21

基金项目: 国家自然科学基金(31670542)资助 [Supported by the National Natural Science Foundation of China (32073023)]

通信作者: 李爱华(1963—), 研究员; 主要从事水产健康养殖技术研究。E-mail: liaihua@ihb.ac.cn

国对虾出口曾因氯霉素残留遭欧盟封关,直接造成数亿美元损失,而消费者对“无抗水产品”的需求催生了ASC等认证体系,倒逼产业转型。现有管理体系的局限性在发展中国家尤为突出,占全球水产养殖产量89%的亚洲国家普遍存在监管缺位,群体投药导致的亚治疗剂量暴露持续筛选耐药菌株,迫使养殖者转向更昂贵的新型抗生素,形成恶性循环。在此背景下,替代技术的优势日益凸显,例如挪威通过多价疫苗使三文鱼养殖抗生素用量下降99%,证明免疫预防的高效性。早在1995年联合国粮农组织(FAO)已将抗生素替代策略纳入《负责任渔业行为守则》(CCRF),而欧盟“从农场到餐桌”战略(Farm to Fork Strategy)更设定2030年前抗生素用量减少50%以上,抗生素替代品应用覆盖率达70%的目标。因此,推动抗生素替代品研发不仅是应对公共卫生危机的必然选择,更是重构水产养殖生态、保障全球粮食安全的核心路径。

1 水产养殖中抗生素使用的负面影响

1.1 水产养殖常用的抗生素

国际组织与区域协定对各国抗生素管理产生深远影响。世界动物卫生组织(WOAH)发布的《水生动物卫生法典》建议优先使用窄谱抗生素。全球水产养殖中最常用的抗生素至少包括多西环素、土霉素(四环素类)、奥索利酸、氟甲喹、沙拉沙星、恩诺沙星(喹诺酮类)、阿莫西林(β -内酰胺类)、红霉素(大环内酯类)、磺胺二甲氧嘧啶(磺胺类)、奥美普林(二氨基嘧啶类)、氟苯尼考(酰胺醇类)及新霉素(氨基糖苷类)。水产养殖中抗生素的使用受到各国法律法规的严格约束,其批准种类、适用范围及残留标准因地区生态保护政策、食品安全要求和耐药性管理差异而显著不同。美国食品药品监督管理局(FDA)批准的水产抗生素种类较少,主要包括土霉素(Oxytetracycline)、磺胺类(如磺胺甲噁唑/甲氧苄啶复方制剂)及氟苯尼考(Florfenicol),其中土霉素被允许用于鲑科鱼类疫病和弧菌病治疗,氟苯尼考因对水生动物安全性较高,被批准用于鲑爱德华氏菌感染。欧盟作为抗生素管控最严格的地区之一,自2006年起全面禁止将抗生素用于水产动物促生长,仅允许在兽医处方下使用恩诺沙星(Enrofloxacin)、阿莫西林(Amoxicillin)等少数药物治疗特定疾病,如鲑鱼疫病和鳎鲷红鳍病。同时,氯霉素(Chloramphenicol)、硝基呋喃类(如呋喃唑酮)被列为禁用药物。欧盟于2022年实施新法规,禁止在农场动物养殖中常规使用抗生素,包括预防性用药,抗生素仅允许用于治疗已确诊的

疾病,且需由兽医开具处方。在东南亚国家,水产养殖抗生素管理相对宽松,越南、泰国等国仍允许使用多西环素(Doxycycline)、诺氟沙星(Norfloxacin)等广谱抗生素防控罗非鱼链球菌病和虾类急性肝胰腺坏死病,但因监管体系不完善,存在抗生素滥用现象。越南湄公河三角洲虾塘抗生素使用强度达200—300 mg/kg,且50%以上养殖户将抗生素与重金属(如硫酸铜)混合使用,导致ARGs与HMRGs(重金属抗性基因)共传播^[19]。日本则仅批准土霉素、噁唑酸(Oxolinic acid)及氟苯尼考用于鲑鳟类和鲷类细菌性疾病,且要求养殖企业通过疫苗接种(如IHN病毒疫苗)减少抗生素依赖。挪威作为三文鱼养殖大国,通过“绿色养殖认证”体系限制抗生素使用量,2021年其水产抗生素用量仅0.17吨,主要依赖疫苗接种(如疝病疫苗覆盖率超95%)和封闭式养殖系统控制病原传播,紧急情况下仅允许使用氟苯尼考和氟甲喹^[2, 20]。

1.2 耐药性病原体的产生及传播

抗生素的过度使用已成为耐药性病原体产生和传播的核心驱动力。例如,人畜共患鱼类病原体—弧菌(*Vibrio*)已被报道表现出多重抗生素耐药性^[21]。从观赏鱼中分离到的分枝杆菌(*Mycobacterium peregrinum*)被发现对大多数测试的抗生素完全不敏感,包括抗结核药物、异烟肼、利福平、复方新喹唑、链霉素和红霉素^[22]。Sing等^[23]从不同养鱼场的非洲鲶中分离到了具有高多重抗生素耐药性指数(MAR)的多重耐药人畜共患病原菌沙门氏菌。在马来西亚,有研究显示罗非鱼中大肠杆菌和沙门氏菌的耐多药水平分别为46.5%和77.8%。与此同时,亚洲鲈中大肠杆菌、沙门氏菌、副溶血性弧菌、创伤弧菌和霍乱弧菌的耐药水平分别为34%、100%、21.6%、8.3%和16.7%^[24]。在东南亚,报告最多的抗生素耐药性(AMR)是氨基糖苷类、 β -内酰胺类、(氟)喹诺酮类、四环素类、磺胺类和多药。每个国家都报告了 β -内酰胺类、四环素类、磺胺类的耐药性,报告频率高于40%。大肠杆菌、气单胞菌和弧菌是东南亚水产养殖中最广泛和最常报道的耐药菌(ARB)。

水环境中的耐药基因可通过水平转移进入人类致病菌,威胁临床治疗效果^[25]。Falgenhauer等^[26]首次报告德国临床分离株中mcr-1与blaNDM-1共存的菌株,提示耐多黏菌素基因可能通过水产养殖菌株的跨物种传播进入人类病原体,加剧“最后防线”抗生素的失效风险。耐药性病原体的产生主要源于抗生素的选择性压力^[27],养殖过程中为预防和治疗细菌性疾病(如弧菌病、气单胞菌病和爱德华

氏菌病), 抗生素常被超剂量或长期使用, 导致病原菌长期暴露于亚致死浓度的药物环境中, 加速了耐药基因(ARGs)的富集。研究表明, 弧菌属细菌携带的多重耐药质粒可通过接合作用在革兰氏阴性菌间传播, 甚至跨越物种屏障^[28-30]。同时, 养殖环境中高密度的生物膜和富营养化水体为细菌基因交换提供了理想条件, 进一步促进了耐药基因的扩散。此外, 重金属污染(如铜、锌)和消毒剂的使用与抗生素耐药性存在共选择效应^[31], 这种现象在亚洲和南美洲的集约化养殖区尤为显著^[32, 33]。携带新德里金属 β -内酰胺酶基因(*blaNDM-1*)的耐药大肠杆菌和耐多黏菌素基因(*mcr-1*)的沙门氏菌已在养殖鱼类和贝类中检出, 这些菌株如感染人类, 可导致难以治疗的尿路感染、败血症等疾病^[34]。通过全球37个国家城市污水宏基因组分析, 发现亚洲和南美洲水产养殖密集区(如中国、泰国、巴西)的污水中*blaNDM-1*和*mcr-1*检出率显著高于其他地区, 提示水产养殖是耐药基因的重要环境储存库^[35, 36]。世界卫生组织(WHO)已将水产养殖列为抗生素耐药性扩散的高风险领域, 并指出东南亚和西太平洋地区因养殖密度高、监管薄弱而成为耐药基因的“热点区域”。

耐药菌体的传播机制复杂且多维度, 主要包括环境介质扩散、生物载体迁移和基因水平转移三重路径。环境介质方面, 养殖废水、残饵和粪便中富含抗生素残留和耐药菌, 导致耐药基因在沉积物和水体中的长期蓄积。例如, 中国对虾养殖区的河口沉积物中四环素耐药基因(*ter*)的丰度是自然环境的10倍以上, 且这些基因可随潮汐作用扩散至数十千米外的海域^[37, 38]。生物载体方面, 养殖动物(如鱼类、甲壳类)既是耐药菌的宿主, 也是传播媒介, 其体内携带的耐药菌可通过国际贸易或活体运输跨越地理屏障。例如, 挪威养殖三文鱼中发现的耐药性杀鲑气单胞菌曾引发多国进口限制。基因水平转移则是耐药性扩散的核心机制。水产病原菌的基因盒(如Class 1整合子)可整合多种ARGs(如*qnrS*、*sul2*), 并通过生物膜中的群体感应系统加速基因交换, 而温度升高和pH波动等环境压力可能进一步激活耐药基因的表达^[39-41]。

耐药菌的危害已超越水产养殖业本身, 演变为全球性的生态与健康危机。生态层面, ARGs的持久性污染可能破坏水生微生物群落的结构和功能, 例如, 耐药基因的富集抑制了硝化菌和反硝化菌的活性, 导致水体自净能力下降和富营养化加剧, 氮循环效率下降^[37]。同时, 耐药基因通过生物富集进入浮游生物和底栖生物, 可能扰乱食物网并威胁濒

危物种(如珊瑚礁和洄游鱼类)^[42, 43]。在经济层面, 耐药性导致的水产疾病暴发常造成区域性产业崩溃^[44, 45]。

2 抗生素替代品的研发现状

为应对细菌耐药性和抗生素残留问题带来的挑战, 全球研究聚焦于耐药性监测、替代疗法和综合治理策略。水产养殖中的抗生素替代品是指通过天然物质、生物制剂或管理策略等非抗生素手段, 替代传统抗生素, 以安全、生态友好的方式预防疾病、促进水产动物健康生长, 同时减少耐药性和环境风险的一类解决方案^[46]。表1列举了绿色抗生素替代品的主要种类和研究现状。

2.1 疫苗

疫苗通过刺激鱼类免疫系统, 使其产生特异性抗体和免疫记忆, 从而预防病原体感染。有些病原体(如鲩爱德华氏菌)利用嗅觉途径到达身体的关键器官, 如大脑, 因此有效的早期先天免疫反应在鼻上皮是阻止病原体进展的关键^[47]。国际上已有针对20种细菌性病害的100余种疫苗获批, 覆盖鳃弧菌、杀鲑气单胞菌、无乳链球菌等主要病原, 跨国巨头如Zoetis、Merck、HIPRA主导市场^[48-52]。技术路线呈现多元化: 灭活疫苗(如福尔马林灭活的鳃弧菌疫苗)安全性高但需多次接种; 减毒活疫苗(如无乳链球菌减毒疫苗)保护率达60%—80%, 但存在毒力返强风险; 亚单位疫苗利用重组蛋白或DNA技术提高免疫原性; DNA疫苗(如挪威SPDV-3疫苗)通过质粒表达抗原, 激活细胞免疫。然而, 区域差异与技术挑战并存。欧洲鲑鱼养殖业疫苗普及率高, 中国及东南亚依赖灭活疫苗, 但病原血清型多样导致疫苗效果有限^[53]。技术瓶颈方面, 病原变异与抗原多样性(如弧菌属37种、鳃弧菌5个生物型)增加研发难度; 免疫途径受限, 注射疫苗效果佳但费时费力, 口服/浸泡疫苗操作简便但免疫效果差^[54], 不过有研究证实, 用灭活的弧菌疫苗浸泡作为初始免疫, 然后采用口服疫苗作为加强免疫, 对亚洲鲈鱼具有特异性免疫应答和保护作用^[55]。许多学者在探索提高口服疫苗免疫效果的不同方法或策略^[56, 57]。灭活疫苗需多次接种, DNA疫苗稳定性与生产成本待解^[58, 59]。纳米颗粒(Nanoparticles, NPs)正在彻底改变疫苗开发领域, 可以创造出更有效、更稳定、更容易交付的疫苗。各种类型的NPs, 包括脂质、聚合物、金属和病毒样颗粒纳米疫苗, 可用于包封和递送疫苗成分。而且, NPs可以在单一配方中同时递送多种疫苗成分, 包括抗原和佐剂, 从而简化疫苗生产和给药。纳米疫苗超越了传统

配方, 为防控细菌性疾病提供了一种很有前途的方法, 但规模化生产难度大^[60, 61]。此外, 基础研究不足(如鱼类免疫机制不清)与市场准入障碍(如东南亚注册流程缓慢)进一步制约疫苗推广。

2.2 微生态制剂

微生态制剂包括益生菌(Probiotics)、副益生菌(Paraprobiotics)、益生元(Prebiotics)、合生元(Synbiotics)和后生元(Postbiotics)等。微生态制剂作为绿色健康调控手段, 在改善水产动物生长性能、增强免疫力、优化肠道微生态及抑制病原菌等方面展现出显著潜力, 相关研究呈现多维度突破^[62–66]。益生菌主要指通过调节宿主微生物群落或酶活性对健康产生益处的活性微生物, 其在水产中的应用已从单一菌株拓展至多菌株协同体系。例如, 乳酸菌(如乳杆菌属、肠球菌属)通过分泌有机酸和细菌素抑制病原菌(如弧菌、气单胞菌)的定殖, 同时促进肠道上皮细胞增殖与营养吸收^[53, 65]; 芽孢杆菌

(如枯草芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌)通过降解饲料中的抗营养因子(如植酸)提高蛋白质利用率, 并分泌蛋白酶、淀粉酶等消化酶增强宿主代谢^[65]; 光合细菌(如沼泽红假单胞菌)则可改善水质, 降低氨氮和亚硝酸盐浓度, 间接提升养殖动物存活率。枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)通过分泌抗菌肽(如surfactin)抑制病原菌生物膜形成, 同时激活TLR/MyD88通路增强宿主免疫^[67]。研究表明, 在凡纳滨对虾养殖中, 添加复合益生菌(乳酸菌+芽孢杆菌)可使增重率显著提高, 并显著降低人工感染副溶血弧菌的存活率^[68, 69]。此外, 酵母菌(如酿酒酵母)因其富含 β -葡聚糖和甘露寡糖, 既能作为免疫增强剂, 又可作为益生菌载体, 通过靶向递送功能物质至肠道, 实现精准调控^[70, 71]。饲料中添加枯草芽孢杆菌和低聚果糖, 可提高卵泡鱼幼鱼的生长、非特异性免疫能力和对创伤弧菌的抗性^[72]。

副益生菌是指经过处理的、无活性的益生菌

表 1 水产养殖用主要替抗产品的类别、作用机制及优缺点

Tab. 1 Categories, mechanisms of action, and advantages and disadvantages of major antibiotic alternative products used in aquaculture

种类 Category	主要作用机制 Main mechanism of action	优点 Advantage	缺点 Disadvantage
疫苗 Vaccines	刺激鱼体产生特异性免疫应答(如抗体、细胞免疫)预防病原感染	长效保护、无残留且不易产生耐药性。部分疫苗(如浸泡型)操作简便, 适合大规模应用	研发周期长、成本高且对不同病原需定制化接种。免疫效果受水质和鱼体状态影响, 部分疫苗需多次接种或冷链保存
益生菌类制剂 Probiotic Preparations	通过竞争性排斥病原菌、调节肠道菌群平衡及增强宿主免疫力并促进消化	安全性高、无残留, 且能改善生产性能, 改善水质, 增强抗病力;	活菌稳定性差, 效果受宿主状态和环境影响且起效较慢
噬菌体 Bacteriophage	特异性裂解病原菌。在细菌内增殖后释放子代噬菌体, 持续杀菌	靶向性强、不破坏有益菌群且无残留, 可与抗菌肽等联用增效	宿主范围窄、稳定性受温度/pH影响, 易被水体稀释失效, 需低温保存且可能引发细菌抗噬菌体突变
抗菌肽(AMPs) Antimicrobial Peptides	破坏病原菌细胞膜(如溶菌、穿孔), 干扰代谢或激活宿主免疫(如促巨噬细胞活性)发挥广谱抗菌作用	高效低毒、不易耐药、可降解无残留, 兼具免疫调节功能;	规模化生产成本高, 易被蛋白酶降解, 部分肽类稳定性受水质影响
中草药提取物 Phytobiotic Components	通过活性成分增强水产动物免疫力, 抑制病原菌, 调节肠道菌群, 并改善消化吸收功能	天然安全、低残留, 多功能性、无耐药性、兼具抗病、促生长和改善肉质功能	成分复杂、见效慢, 剂量大, 效果不稳定, 需精准配伍以确保效果, 标准化生产难度大
寡糖与功能性添加剂 Oligosaccharides and Functional Additives	促进有益菌增殖, 调节肠道菌群、增强肠道屏障功能及免疫力(激活巨噬细胞、提高溶菌酶活性), 抑制病原菌	稳定性高, 天然安全、无耐药性、环保可降解, 并兼具促生长和改善饲料利用率功能	成本较高, 效果受水产种类、添加量及水质影响, 部分寡糖稳定性较差
卵黄抗体 Egg yolk antibody(IgY)	特异性结合病原体抗原, 中和毒素, 破坏细菌结构, 同时调节肠道菌群并增强黏膜免疫;	高特异性、无残留、稳定性好(4℃下仍有效), 兼具营养与免疫调节功能;	生产成本较高、稳定性受pH和酶解影响, 口服时易被胃酸破坏, 且作用时间短, 需重复给药
生物表面活性剂 Biosurfactants	破坏病原微生物细胞膜结构、抑制生物膜形成及增强宿主免疫实现替代作用	环境友好、低毒性和不易产生耐药性, 兼具抗菌和免疫调节功能	生产成本较高、大规模生产难度大、稳定性较差
群体感应抑制剂 Quorum Sensing Inhibitors	主要是阻断细菌信号分子的合成、降解或竞争性结合受体, 抑制毒力因子表达和生物膜的形成, 降低病原菌致病性而不影响其生长	精准靶向、不易诱发耐药性且环境友好、不破坏有益菌群, 部分来源(如益生菌、植物提取物)兼具免疫调节功能	作用谱较窄、成本高, 且需与宿主免疫系统协同才能显效, 效果受水质(pH/温度)影响, 部分抑制剂稳定性差
多技术联用 Multi-Technology Integration	多技术联用(如噬菌体+抗菌肽+益生菌)通过协同杀菌、免疫激活和微生态调控等多途径抑制病原菌, 减少耐药性风险并增强综合防病效果	增效减抗、降低单一技术局限性。效果叠加、耐药风险低且综合效益高	配伍工艺复杂, 成本较高, 效果受养殖环境及管理因素影响较大
绿色合成生物学 Green Synthetic Biology	通过基因工程改造微生物(如酵母、细菌)高效生产抗菌肽、酶类等活性成分, 靶向抑制水产病原菌, 或通过代谢调控增强宿主免疫力	靶向性强、可持续性高、多功能性, 可定制化且环境友好	研发周期长、技术门槛高, 且需严格评估转基因生物的环境风险

细胞或其细胞碎片,但其细胞结构保持相对完整。摄入后,它们通过其细胞壁成分(如肽聚糖、脂磷壁酸等)与宿主(如人体)的免疫系统相互作用,从而提供特定的健康益处。在实验室条件下,每克饲料中添加 10^8 cfu 的热灭活植物乳杆菌,虽不能有效促进罗氏沼虾的生长和饲料利用率,但能显著改善其免疫参数和抗病能力^[73]。

益生元作为不易消化的功能性添加剂,通过选择性刺激宿主肠道有益菌的增殖或活性间接发挥健康效应。水产中常用的益生元包括低聚糖类(如低聚果糖、壳聚糖寡糖)、膳食纤维(如果胶、菊粉)及微藻提取物(如螺旋藻多糖)等。例如,甘露寡糖(MOS)可特异性结合病原菌的菌毛,阻止其黏附肠道黏膜,同时促进双歧杆菌和乳酸菌的定植^[74]。壳聚糖寡糖(COS)则通过激活Toll样受体(TLR)和NF- κ B通路增强鱼类的先天免疫反应^[75]。值得注意的是,益生元的效果受宿主种类、添加剂量及养殖环境的影响显著,如甲壳动物因消化道较短,需采用分子量更小的寡糖(如低聚半乳糖)以提高吸收效率。例如,泰国学者研究发现, β -1,3-葡聚糖可激活斑节对虾血细胞中酚氧化酶原系统,使溶藻弧菌攻毒后的存活率从45%提升至78%^[76]。

合生元通过益生菌与益生元的协同作用,实现“1+1>2”的效果,成为近年研究热点^[77]。例如,乳酸菌与低聚果糖联用可显著提高罗非鱼肠道黏液素分泌和紧密连接蛋白(如闭合蛋白)的表达,从而增强肠道屏障功能^[72];芽孢杆菌与壳聚糖组合在凡纳滨对虾中表现出更高的生长性能和抗弧菌能力,其机制涉及益生元促进益生菌的定植及代谢活性。研究还发现,合生元可通过调控肠道菌群-宿主代谢轴影响脂质代谢,如在鲤饲料中添加枯草芽孢杆菌与 β -葡聚糖,可降低肝脏脂肪沉积并提高 ω -3多不饱和脂肪酸含量^[78]。然而,合生元的配方设计需兼顾菌株与益生元的相容性,如某些寡糖可能抑制特定益生菌的生长,需通过体外预实验优化组合比例。

后生元是从细菌中提取的功能性添加剂,如短链脂肪酸、细菌素、胞外多糖、肽聚糖等,因其稳定性高、安全性强且无需活菌存活的优势,逐渐成为替代活菌制剂的潜力选项,已被证明能够调节动物肠道微生物群的组成。由于这种调节作用,后生元在水产养殖中管理传染病方面是抗生素的合适替代品^[79]。后生元被证明能够激活免疫系统、促进生长并减轻水生生物的压力,突显了其潜在益处。例如,双歧杆菌分泌的胞外多糖可激活巨噬细胞和溶菌酶活性,增强鱼类非特异性免疫^[80];芽孢杆菌的脂肽类物质(如表面活性素)对耐药性弧菌具

有广谱杀菌作用^[81]。在斑节对虾养殖中,添加乳酸菌后生元(热灭活菌体与代谢产物)可使虾体免疫相关基因(如溶菌酶、酚氧化酶)表达量提升2—3倍,且效果优于活菌制剂^[82]。后生元和副益生菌作为非活性微生物制剂展现出了对肠道的调节作用,还改变了基因表达,提升了免疫功能,调节了肠道形态,刺激了酶的分泌,并促进了虾的生长^[83,84]。此外,最近有研究显示,饲料中添加某些益生芽孢杆菌具有提高宿主抗高温、高盐度环境应激的能力(尚未发表的数据)。

尽管上述四类调控剂的应用前景广阔,但其作用机制与标准化方案仍需深入探索。例如,益生菌的定植效率受宿主遗传背景、养殖密度及水质参数的显著影响;益生元的最佳添加剂量与作用时间缺乏统一标准;合生元的协同机制多停留在现象描述,分子通路解析不足;后生元的活性成分鉴定与功能验证仍需高通量组学技术支撑。未来研究采用益生基因组学(Probiogenomics)技术,将基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学相结合,解析微生物-宿主互作网络,阐明益生菌通过促进宿主健康在水生生物中的作用的分子基础,开发针对不同养殖品种和生长阶段的精准调控方案^[65]。

2.3 噬菌体

噬菌体(Bacteriophage)作为对抗水产病原菌的天然“精准武器”,因其高效裂解细菌、环境友好且不易引发耐药性等优势,成为替代抗生素的重要研究方向。1981年首次报道了应用噬菌体控制水产养殖中嗜水气单胞菌的研究。此后,多种烈性噬菌体被分离和表征,用于潜在治疗水产养殖中的主要细菌病原体,如气单胞菌属(*Aeromonas* spp.)、爱德华氏菌属(*Edwardsiella* spp.)、黄杆菌属(*Flavobacterium* spp.)、假单胞菌属(*Pseudomonas* spp.)和弧菌属(*Vibrio* spp.)^[85]。例如,向香鱼投喂浸渍有噬菌体的饲料后,香鱼可获得对迟缓爱德华氏菌实验性感染的保护^[86]。噬菌体PZL-Ah1对嗜水气单胞菌(*A. hydrophila*)已经形成的生物被膜(BF)有较强的破坏作用,腹腔注射治疗剂量的噬菌体PZL-Ah1能够显著提高感染嗜水气单胞菌鲫的存活率^[87,88]。罗非鱼进行腹腔注射HN48噬菌体后,能有效灭活肾脏中的细菌^[89]。噬菌体的宿主菌范围有的比较广^[90],但有的很窄,只对初次分离时的宿主菌具有裂解作用。总体而言,噬菌体宿主范围的宽窄、裂解效率、对温度和酸碱的适应性及对宿主形成的生物膜能否清除是评价一个噬菌体价值的重要指标。

内容素是一类由噬菌体编码的肽聚糖降解酶,大多数双链DNA(dsDNA)噬菌体通常利用这类酶

来裂解宿主细菌的肽聚糖层,从而在裂解周期末期促进子代噬菌体的释放。研究显示,基因工程表达并纯化的噬菌体源内溶素LysAB1245对包括鲍曼不动杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌在内的重要病原菌具有抗菌效果。而且经LysAB1245处理后,铜绿假单胞菌和MRSA所形成的生物膜显著减少,且呈现浓度依赖性。这些研究结果证明内溶素,如LysAB1245,可作为新型抗菌和抗生物膜替代治疗药物,用于应对与生物膜相关的感染^[91]。

噬菌体作为细菌的克星,其编码的蛋白或产物能够干扰宿主的QS系统,从而影响宿主行为,进而提高噬菌体的感染和传播效率^[92]。众多文献表明,噬菌体的选择性依赖于与细菌细胞表面受体的结合,以识别其宿主并启动感染^[93],其裂解效率受温度、酸碱度及盐度等环境参数显著影响。

尽管前景广阔,噬菌体应用仍面临多重挑战,宿主谱狭窄与噬菌体抗性突变限制了规模化应用。宿主菌的快速进化可能导致噬菌体抗性突变株出现,需通过动态监测与鸡尾酒配方更新应对。此外,美国的一个团队通过自然进化研究与结构建模分析,在T3噬菌体尾丝蛋白中确定了宿主范围决定区域(Host-Range-Determining Regions, HRDRs),并开发出一种高通量策略,通过定点突变技术对这些区域进行基因工程改造。研究显示,有些突变体在体外实验中能够通过抑制细菌抗性的出现,实现对细菌生长的长期抑制,且在动物体内实验中表现出功能活性。预期该方法有望助力开发出能够延缓抗性产生的下一代噬菌体抗菌剂^[94]。宿主范围限制、病原体血清型及地域差异要求噬菌体库需本土化定制。环境安全性及生态风险也是噬菌体应用的核心考量,例如,噬菌体介导的水平基因转移(如毒力基因*tdh*或耐药基因*mcr-1*)仍需警惕^[95]。若噬菌体用作治疗剂,应在基因组水平评估其安全性,排除具有溶原性转换相关基因(如整合酶或*ParA/B*基因)或潜在有害遗传决定簇(毒素或抗菌素耐药基因)的噬菌体^[96]。为此,开发基于宏基因组的噬菌体安全性筛选平台,通过比对国际核酸数据库(如NCBI、PATRIC)可排除携带风险基因的噬菌体^[97]。综上,噬菌体作为鱼类疾病防治的绿色技术,正从实验室研究向全球水产健康管理体的支柱性方案迈进,其大规模应用有望为减少抗生素依赖、保障水产品安全及推动可持续发展提供关键解决方案。

2.4 卵黄抗体

卵黄抗体(IgY)因具有特异性高、安全性好、

易规模化生产等优势。特异性卵黄抗体,通过注射、口服、浸泡的方式均可以引发动物体体的被动免疫机制,起到预防、治疗动物疾病的作用。为了避免卵黄抗体经口服进入动物肠道后会受到胃酸和各种蛋白酶的破坏或降解,需要利用 β -环糊精、卵磷脂、胆固醇、海藻酸钠等材料进行包被,以保证IgY的活性。水产上口服使用IgY是最常见的服用方法,也可以采用浸泡或在池水中泼洒的方式使用,这两种使用方式都不会对动物产生刺激,具有很强的可行性。虽然注射方式给药免疫保护效果更好,但生产上并不可行。

针对某些鱼类疾病(如对虾的白斑综合征、弧菌病、肠型红嘴病和爱德华氏菌病)的治疗和预防,已开发出IgY抗体^[98,99]。纳米载体技术进一步拓展应用场景,如壳聚糖-海藻酸钠微球包裹IgY,实现口服靶向释放,显著提高南美白对虾对白斑综合征病毒的防护率^[100]。双特异性抗体、多价抗体等新型设计亦崭露头角,可同时中和细菌毒素与病毒颗粒^[101,102]。有研究显示,卵黄抗体(IgY)通过腹腔注射后在鲤和虹鳟的血液中均可检测到;口服IgY抗体在无胃鲤中可被吸收,而在有胃虹鳟中无法检出,差异源于胃酸降解及后肠跨细胞转运能力不同,表明物种特异性吸收机制由胃肠环境与肠上皮转运共同决定^[103]。然而,规模化生产仍面临挑战,抗体纯化成本占比过高,多联疫苗开发滞后都是当前面临的问题。未来,随着合成生物学与AI蛋白设计技术的融合,低成本、广谱性IgY产品有望加速落地,推动水产养殖业向绿色防控转型。

2.5 植物源替代品

植物源抗生素替代品(如中草药提取物、植物精油、多酚类化合物等)因其天然性、低残留性及多靶点抑菌机制,成为鱼病防治领域的研究热点。研究证实,植物源活性成分(Phytobiotic components)可通过直接杀灭病原菌、调节宿主免疫及改善肠道健康等多重途径,显著降低鱼类细菌性疾病(如弧菌病、链球菌病),同时减少对化学抗生素的依赖。在植物筛选方面,大蒜(*Allium sativum*)、姜黄(*Curcuma longa*)、茶树(*Melaleuca alternifolia*)、黄芩(*Scutellaria baicalensis*)及辣木(*Moringa oleifera*)等被广泛研究,其有效成分(如大蒜素、姜黄素、萜类化合物、黄酮类及生物碱)通过破坏病原体细胞膜、抑制毒力基因表达或干扰代谢通路发挥抗菌作用。

饲料中添加人参可促进凡纳滨虾的生长、先天免疫反应并改善肠道微生物组成,显著降低了肠道中弧菌的丰度^[104]。黄芩中的黄芩苷通过抑制

TLR4/NF- κ B通路, 下调促炎因子(*TNF- α* 、*IL-1 β*)表达, 减轻虹鳟肠道炎症^[105]。饲料中添加小檗碱(Berberine)可减轻高碳水化合物饮食对大口黑鲈肠道的损害并抑制致病菌(如嗜水气单胞菌)的增殖^[106]。Wu等^[107]的研究提供了盐酸小檗碱对金黄色葡萄球菌抗菌机制的代谢组学信息, 筛选出的关键代谢标志物提示, 莽草酸途径、葡萄黄质合成、肽聚糖生物合成是今后进一步研究小檗碱抗菌机制的新方向。在基础饲料中添加1.0%—2.0%的大黄蓟酮提取物, 可预防病原菌感染, 减轻拥挤胁迫的负面影响, 促进鱼体生长^[108]。此外, 蓟酮提取物可作为一种有效的免疫刺激剂, 改善生长性能, 促进机体生理平衡, 保护机体免受环境热应激^[109]。Mandalakis等^[110]测试了127种精油或组合对维氏气单胞菌生长的影响。结果显示, 无论是单独使用还是与其他精油混合使用, 香薄荷精油、希腊牛至精油和西班牙牛至精油均表现出最为突出的抗菌效果。

在应用模式创新上, 植物提取物的纳米化递送、微胶囊包埋及复合配方技术显著提升了其生物利用度与稳定性。研究发现, 壳聚糖(Chitosan, CS)及其衍生物能够增强姜黄素(Curcumin, CUR)的治疗功效^[111]。

目前, 中草药在水产养殖中的广泛应用还存在一些问题。由于中草药的有效成分很多, 很难识别出所有的有效成分。植物中有效成分的生物利用度受植物生长阶段、生长地点、采收季节及提取工艺影响显著, 很难确定准确的中药实用剂量。例如, 气相色谱-质谱(GC-MS)分析显示, 同一品种茶树精油中萜品烯-4-醇含量可因蒸馏温度差异波动30%—50%^[112]。过量使用可能导致肝毒性(如高剂量蓖麻提取物)或抑制非靶标生物(如浮游植物), 需通过毒理学实验确定安全阈值。今后中草药的研究应主要集中在如何廉价地提炼和提取中草药中的有效成分。这些有效成分的作用机制也有待进一步研究^[113]。

2.6 抗菌肽

抗菌肽(Antimicrobial peptides, 简称AMPs)通常被视为先天免疫系统的重要组成部分, 是机体抵御多种病原体入侵的第一道防线。作为先天免疫系统的关键效应分子, 抗菌肽通过破坏微生物膜结构、干扰代谢通路及调节宿主免疫等多重机制发挥作用, 其广谱抗菌性、低耐药性和环境友好特性使其成为水产病害防控的研究热点。一般来说, 抗菌肽具有多维特性, 例如能迅速扩散至感染部位、招募其他免疫细胞至受感染组织, 并具备迅速中和多种病原体(包括细菌、真菌和病毒)的强大能

力^[114, 115]。在鱼类研究中, 科学家通过基因组学和蛋白质组学技术挖掘了多种新型抗菌肽。例如, 大口黑鲈(*Micropterus salmoides*)的铁调素-1(MsHep-1)对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均具有抗菌活性, 其通过改变细菌膜电位并破坏细菌膜结构, 导致细菌死亡^[116]。I类和II类鲶抗菌肽(Piscidins)对大肠杆菌(*Escherichia coli*)和柱状黄杆菌(*Flavobacterium columnare*)生物膜均表现出强效的抑制作用, 但是在抑制嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)和维氏气单胞菌(*A. veronii*)生物膜生长方面的效果则大打折扣^[117]。有的抗菌肽由于具有显著的毒性和较差的稳定性, 给实际应用带来了重大挑战, 如Tilapia piscidin 4(简称TP4)。然而, 经过修饰并二聚化的抗菌肽bis-TP4-16G4C则表现出毒性降低、稳定性增强以及体内抗菌活性提升的特点, 相较于其母体肽, 更适合在水产养殖等领域进行实际应用^[118]。

人工智能(AI)技术为抗菌肽的发现带来了变革性的强大工具。借助人工智能, 我们能够更高效地探索庞大的序列空间, 从而识别出具有最佳治疗特性的抗菌肽。通过扫描生物序列以识别潜在的抗菌肽, 随后利用判别模型预测这些肽的活性和毒性, 可以设计出既高效又安全的新型抗菌肽^[119, 120]。通过机器学习从宏基因组公共数据库以及高质量微生物基因组中成功预测了大量的新的抗菌肽, 并构建了一个抗菌肽数据库AMPSphere, 其中大部分抗菌肽的序列都是以前没有发现过的^[119]。此外, 还通过同源比对分析, 可以从鱼类肠道的宏基因组数据中预测抗菌肽^[121]。利用CRISPR/Cas9介导的基因组编辑技术, 通过整合载体工程化抗菌肽基因(AMGs)进行转基因操作, 可有效调节鱼类的先天免疫系统^[122]。总体而言, 旨在增强鱼类抗病能力的抗菌肽基因遗传工程操作, 被证明能够减少鱼类组织中细菌的菌落形成单位(CFU)数量, 提高感染后的存活率, 并改变抗菌肽基因和免疫相关基因(*IL-10*, *IK β* , *TGF β* , *C3b*和*TLR*)的协同表达, 有助于激活针对病原体的炎症/免疫应答, 但这具有鱼类种类特异性、病原体特异性以及抗菌肽基因特异性。

甲壳肽(Crustins)是甲壳类动物中一类抗菌肽, 部分成员虽无直接抗菌活性, 却在抵御病原感染中发挥关键作用。有研究显示, 凡纳滨对虾(*Litopenaeus vannamei*)中的一种I型甲壳肽(LvCrustin I-2)在血细胞、肠道和鳃中高表达, 干扰其表达会导致对虾肠道菌群失调, 伴随肠道上皮屏障功能破坏和免疫相关基因表达异常, 这揭示甲壳肽可通过调节肠道微生物稳态间接抵御病原感染, 突破了传统抗菌肽直接杀菌的认知框架, 为解析无脊椎动物免

疫防御机制提供了新思路^[123]。用多肽组学和生物信息学手段对其内源性多肽进行鉴定分析,再通过抗菌肽数据库对仿刺参内源性抗菌肽进行预测筛选,结果显示其中一种抗菌肽SC-8抑菌活性好、稳定性高、无溶血活性、无细胞毒性^[124]。Paracetrin 1是一种海胆抗菌肽,其人工合成制剂被证实可以抑制葡萄球菌和铜绿假单胞菌,并抑制其生物膜的形成^[125]。

抗菌肽有效的临床应用也面临着挑战,包括非特异性结合、溶解度低、交叉耐药性、免疫原性、易受蛋白酶降解、毒性、生物利用度及成本控制等问题。要解决这些挑战,需要采用创新且跨学科的方法。对抗菌肽进行结构修饰,例如引入非天然氨基酸或改变氨基酸序列,可增强其选择性和稳定性,同时降低毒性。先进的递送系统(如基于纳米颗粒的平台)为改善抗菌肽的溶解度、稳定性以及靶向递送提供了颇具前景的解决方案。此外,将抗菌肽与佐剂或其他治疗药物偶联,可提高其疗效并降低耐药性的产生。优化抗菌肽的设计的重点在于降低免疫原性、提高抗蛋白酶降解能力,同时确保这些多肽保持其抗菌活性^[126]。提高抗菌肽稳定性的方法和策略将是今后的一个重要研究方向。

此外,表面活性素(Surfactin)、伊枯草菌素(Iturin)和丰原素(Fengycin)是一类主要由革兰阳性芽孢杆菌通过非核糖体合成途径产生的新型抗菌肽,一般是由1个 β -羟基脂肪酸与7—10个氨基酸肽链以酰胺键连接而成的环肽,具有抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗肿瘤等生物活性,具有良好的医疗应用前景^[127],它们在水产上的应用价值值得进一步研究。

2.7 群体感应抑制剂

细菌群体感应抑制剂(Quorum Sensing Inhibitors, QSIs)是一类通过干扰细菌的群体感应(QS)系统来抑制其毒力因子表达和生物膜形成的化合物。细菌群体感应(QS)系统依赖自体诱导物(AIs)作为专门的信号分子。一般认为主要有三类自体诱导物——N-酰基高丝氨酸内酯(AHLs),又称自体诱导物-1 (Autoinducer-1)、自体诱导肽(Auto-inducing Peptides, AIPs)及自体诱导物-2 (Autoinducer-1, AI-2)。此外,研究发现还有其他几种分子也具有自体诱导特性,并在群体感应(QS)过程中发挥着不同的作用^[128]。近年来水产养殖中群体感应抑制剂(Quorum Sensing Inhibitors, QSIs)的研究取得显著进展,其作为非抗生素策略在控制细菌感染和生物膜形成方面展现出巨大潜力。国际研究聚焦于天然来源与人工合成的QSIs,其中微生物源抑

制剂尤为突出。当前已鉴定出的AHL降解酶主要包含两大类,即酰基高丝氨酸内酯酶(AHL-lactonase)与酰基高丝氨酸内酯酰基转移酶(AHL-acylase)。目前,能够中和自体诱导物-2 (AI-2)的高效酶仍难以寻觅。

不同细菌能通过特定机制降解或干扰群体感应信号分子(AHLs)。野生型嗜麦芽窄食单胞菌K279a可降解多种AHLs,而缺失*smlt1522*基因的突变株丧失此能力,互补实验证实Smlt1522蛋白是关键降解酶。芽孢杆菌的AiiAAI96内酯酶能灭活维氏气单胞菌LP-11的AHL信号,抑制其蛋白酶活性和运动能力(不影响生长),并通过改变32种代谢相关蛋白表达,揭示群体感应调控核心代谢。此外,解肽假交替单胞菌DL3株也展现出对多种AHLs的强淬灭活性。这些发现共同证明了微生物存在多样化的群体感应淬灭策略^[18, 129, 130]。

基于群体感应系统(Quorum Sensing, QS)的构成要素及作用机制,针对QS的淬灭策略主要包括信号分子竞争性拮抗,信号分子降解酶,受体拮抗剂与信号转导干扰剂,基因表达调控剂,多靶点复合抑制剂和免疫增强剂等(表2)。通过结合不同机制的QSIs,可开发出高效、低耐药性的新型抗菌策略。例如,联合使用信号分子降解酶和受体拮抗剂,可协同阻断QS系统的多个环节。

然而,因群体感应信号分子多样、机制复杂,其成果应用于临床治疗尚有距离。未来,揭示其在细菌生态学、细菌间及细菌-宿主相互作用中信号传递与调控的作用,将是生物防控研究趋势,探索这些规律有助于构建生态防控病原菌新技术,前景可观。

2.8 生物表面活性剂

生物表面活性剂(Biosurfactants)具有抗氧化、抗菌、抗真菌和抗病毒活性,并对病原菌株的生物膜形成具有高度抑制作用^[139]。生物表面活性剂为两亲性化合物,兼具疏水与亲水基团。根据分子质量的不同,生物表面活性剂可分为低分子质量和高分子质量生物表面活性剂。低分子者如糖脂(海藻糖脂、果糖脂、鼠李糖脂等)和脂肽(表面活性素、黏菌素等);高分子者包括多糖、蛋白质、脂蛋白、脂多糖及其混合物。低分子型能降低表面张力,高分子型(即生物乳化剂)可提升乳液稳定性。根据生化性质,生物表面活性剂又可分为糖脂、磷脂、脂肪酸、脂肽、脂蛋白、聚合及微粒表面活性剂,其中糖脂、脂肽、脂蛋白和聚合表面活性剂研究较多。生物表面活性剂的主要产生菌包括假单胞菌、不动杆菌、芽孢杆菌、红球菌和念珠菌

表 2 病原菌群体感应系统(QS)干扰策略及相关化合物

Tab. 2 Targeting bacterial Quorum Sensing: Interference strategies and representative compounds

作用机制 Mechanism of action	抑制剂类别 Types of inhibitor	典型代表 Prototypical example	靶标细菌/系统 Bacterial target organism/System
信号分子竞争性拮抗剂, 竞争性结合受体蛋白, 阻断信号传递;	天然类似物 ^[131-132]	溴代呋喃酮; 海藻多酚(儿茶酚)	革兰氏阴性菌(如铜绿假单胞菌)
	合成类似物	AHLs衍生物、吡咯烷类似物	金黄色葡萄球菌、黏质沙雷氏菌
	植物提取物	大蒜素; 黄连素	广谱抑制
信号分子降解酶, 通过降解或修饰信号分子, 阻断QS信号传递;	淬灭酶 ^[128-133]	内酯酶, 酰基转移酶; 氧化还原酶	AHLs/AI-2系统细菌
受体拮抗剂与信号转导干扰剂, 直接抑制受体蛋白功能或干扰下游信号通路;	受体拮抗剂 ^[134-135]	Br-LED209; 酰胺类化合物(A9/B6)	沙门氏菌、铜绿假单胞菌
	信号转导干扰剂 ^[136]	芽孢杆菌科的 <i>Heyndrickxia coagulans</i> 的胞外多糖	沙门氏菌
基因表达调控剂, 通过抑制QS相关基因的转录或翻译, 减少毒力因子和生物膜的形成;	天然/合成调控剂 ^[137]	姜黄素; 内生真菌代谢物 demethylcisterol A ₃	嗜水气单胞菌、蜡样芽孢杆菌
多靶点复合抑制剂, 同时作用于多个QS系统或结合其他抗菌机制共同作用; 间接调控剂	复合型抑制剂 ^[138]	银纳米颗粒; 中草药提取物(如大蒜、黄连等, 兼具抑制信号分子合成、受体结合和免疫调节功能)	多重耐药菌
		腐殖酸; 免疫增强剂(如β-葡聚糖)	通过改变环境或宿主免疫间接抑制QS

等^[140]。近年来,生物表面活性剂在水产养殖中的研究与应用因其环保性、高效性和多功能性备受关注。这类由微生物代谢产生的天然活性物质,相比传统化学表面活性剂,具有低毒性、可降解性和环境兼容性等优势,已成为绿色水产养殖的重要技术方向。例如,抗菌实验表明,海洋沉积库特氏菌衍生的生物表面活性剂(*Curtobacterium oceanosedimentum*-derived biosurfactants, COBS)具有卓越的抗菌效能,对紫色色杆菌(*Chromobacterium violaceum*)和乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)表现出显著的抗菌活性,同时对白色念珠菌(*Candida albicans*)、层出镰孢菌(*Fusarium proliferatum*)和产紫青霉(*Penicillium purpurogenum*)也具有明显的抗真菌效果。这些研究结果证实,COBS是一种独特的生物表面活性剂,兼具抗菌和抗真菌双重特性,有别于以往报道的生物表面活性剂^[141]。此外,来源于一种假单胞菌(*Pseudomonas* sp. H6)的生物表面活性剂被证明对小瓜虫也有杀灭效果^[142]。

3 未来发展趋势

3.1 多靶点联合技术的应用

提出通过结合益生菌、噬菌体、疫苗和免疫增强剂(如β-葡聚糖)的综合方案,可显著降低抗生素使用。益生菌作用过程缓慢、渐进、无特异性,而噬菌体作用过程快速且特异性强,因此,噬菌体和益生菌在调节肠道种群类型和菌群平衡上具有互补特性,二者可构成一个组合系统,具有协同效应。目前市面上有多种噬菌体和益生菌联合产品,比如国外市场上的InnovixLabs复合菌株益生菌,BioSchwartz益生菌,Natrol免疫生物冲剂等产品中

都添加了美国Deerland公司开发的PreforPro产品(包含4种裂解大肠杆菌的噬菌体:LHO1-肌尾噬菌体、LL5-长尾噬菌体、T4D-肌尾噬菌体和LL12-肌尾噬菌体)。有研究发现,将噬菌体与亚致死浓度的抗生素联合使用作为一种辅助治疗手段,是一种有效的治疗策略^[143],其结果是抗生素的有效浓度得以降低,同时减少了耐药性的产生。尽管协同作用的机制尚未完全阐明,但可能涉及细菌表型特性的改变(例如细胞伸长、细胞表面特性改变、胞外多糖降解)以及在联合治疗过程中清除噬菌体耐药和抗生素耐药突变体^[144]。

3.2 纳米技术与智能载药系统

有研究团队构建了负载光甘草定的肉桂醛-葡聚糖纳米粒。该纳米粒通过葡聚糖主动靶向MRSA(耐甲氧西林葡萄球菌)及巨噬细胞。在细菌感染及胞内溶酶体的微酸性环境中,连接肉桂醛与葡聚糖的缩醛键断裂释放出光甘草定和肉桂醛,光甘草定可有效杀灭胞内MRSA,肉桂醛可下调成孔毒素的表达,降低巨噬细胞的损伤和胞内MRSA传播的风险,为胞内细菌感染的治疗提供新策略,是促进细胞内MRSA感染临床治疗的一种有吸引力的替代方案^[145]。

3.3 绿色合成生物学

绿色合成生物学(Green Synthetic Biology)通过改造微生物或生物系统,以可持续方式生产天然抗菌物质、增强宿主免疫力或直接抑制病原体。抗菌肽是传统抗生素的有前途的替代品,但其使用受到生产成本高和生物利用度差的限制。通过细菌在感染部位直接合成并递送抗菌肽(AMPs),可能为有效的治疗应用提供一条途径。Geldart等^[146]开发

了一种可用于生产和分泌7种抗菌肽的载体,均达到了抑菌水平。载体pMPES(模块化肽表达系统)采用Microcin V(MccV)分泌系统和强大的合成启动子来驱动AMP(抗菌肽)的产生。细菌产生耐药性是噬菌体疗法成功研发过程中的一大难题。通过自然进化研究和结构建模分析,在T3噬菌体的尾丝蛋白中确定了宿主范围决定区域(Host-Range-Determining Regions, 简称HRDRs),并开发出一种高通量策略,通过定点突变对这些区域进行基因工程改造,尽量减少对尾丝蛋白整体结构破坏的同时,产生了丰富的功能多样性,从而合成出“噬菌体样抗体”(Phagebodies)。经证实,对HRDRs进行突变可产生宿主范围发生改变的噬菌体样抗体,其中某些噬菌体样抗体能够在体外长期抑制细菌生长,防止耐药性的出现^[93]。美国加州大学圣地亚哥分校团队改造微藻作为口服疫苗载体,表达鱼类神经坏死病毒(VNNV)抗原,在石斑鱼养殖试验中,免疫保护率超90%,无需抗生素辅助^[147]。

对虾急性肝胰腺坏死病(AHPND)每年造成数十亿美元损失,其病原体副溶血弧菌致死率高达90%。将功能化碳纳米管应用于水产RNAi领域,突破性地解决了siRNA递送的三大瓶颈问题。该研究通过靶向凡纳滨对虾(*Penaeus vannamei*)的LvPax6和LvAPN1基因,证实系统可有效实现基因沉默,并显著提升对急性肝胰腺坏死病病原体的抗性,靶向宿主受体LvAPN1的策略,避免了直接杀伤病原体导致的进化压力,为可持续病害防控提供新范式^[148]。有研究团队利用氯离子诱导型启动子(CIP)和密码子优化的抗菌肽Stomoxyn基因,构建了重组乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis* NZ9000/pNZ8048-CIP-Stomoxyn)。实验显示,在0.4 mol/L NaCl诱导6h后,重组Stomoxyn(rStomoxyn)表达量达到24 µg/L,并对革兰氏阴性菌表现出显著抑菌活性。该研究为乳酸菌在动物肠道内持续表达抗菌肽提供了新思路。

4 结论

随着抗生素滥用引发的耐药性及生态安全风险加剧,水产养殖业向“无抗化”转型已成为全球共识。本文系统梳理了水产养殖中抗生素替代品的最新研究进展。研究表明,益生菌、噬菌体、植物提取物、抗菌肽及功能性饲料添加剂等替代方案在抑菌效果、免疫调节和生长促进方面展现出显著潜力,其中复合型替代方案(如益生菌-植物提取物联用)表现出更稳定的应用效果。通过作用机制分析发现,这些替代品主要通过微生物群落调控、

宿主免疫激活和致病菌直接抑制3种途径发挥作用。当前研究仍存在作用机制解析难,替代品稳定性不足、成本效益比偏高、规模化应用数据缺乏等挑战,未来研究应着重于:(1)开发精准或智能递送和缓释技术以提高生物利用度;(2)建立替代品使用效果的多维度评价体系;(3)加强替代品与养殖系统其他环节的协同优化研究。随着绿色养殖理念的深化和交叉技术的融合,抗生素替代品的应用将从单一病症防治向系统化健康管理方向发展,为水产养殖业的可持续发展提供新的解决方案。

(作者声明本文符合出版伦理要求)

参考文献:

- [1] FAO. The State of World Fisheries and Aquaculture 2024 - Blue Transformation in Action [R]. Rome: FAO, 2024.
- [2] Lulijwa R, Rupia E J, Alfaro A C. Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: a review [J]. *Ocean & Coastal Management*, 2020(198): 105299.
- [3] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis [J]. *The Lancet*, 2022, **399**(10325): 629-655.
- [4] Deng Y, Xu H, Su Y, et al. Horizontal gene transfer contributes to virulence and antibiotic resistance in *Vibrio harveyi*, a significant pathogen in aquaculture [J]. *Aquaculture*, 2025(547): 737500.
- [5] Gullberg E, Cao S, Berg O G, et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations [J]. *PLoS Pathogens*, 2011, **7**(7): e1002158.
- [6] Li Y, Zhang Y, Zhao F, et al. Metagenomic insights into the antibiotic resistome in intensive aquaculture sediments and its ecological risks [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2025(401): 123266.
- [7] An J, He H, Fang H, et al. Tracking antibiotic resistance gene transfer at the human-aquaculture interface [J]. *Environmental Science & Technology*, 2023, **57**(17): 6879-6890.
- [8] Zhao F, Li Y, Zhang T, et al. Mobile genetic elements drive the spread of carbapenem resistance genes between aquaculture and clinical settings [J]. *Water Research*, 2025(198): 117142.
- [9] Anifowose O, Kazeem H M, Ajayi O O, et al. Treatment failure of furunculosis in Atlantic salmon (*Salmo salar*) due to multidrug-resistant *Aeromonas salmonicida* in a Nigerian farm [J]. *Aquaculture Reports*, 2025(21): 100708.
- [10] Manzoor S, Rasool A, Navid A, et al. Edwardsielliosis in farmed tilapia: Emergence of multidrug resistance and novel mitigation strategies using phage therapy [J]. *Aquaculture*, 2023(565): 739114.
- [11] Devadas S, Banerjee S, Mani M K, et al. Transmission

- of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* from aquaculture sources to humans and associated health risks [J]. *Environment International*, 2025(144): 106063.
- [12] Okocha R C, Olatoye I O, Adediji O B. Food safety impacts of antimicrobial use and their residues in aquaculture [J]. *Public Health Reviews*, 2018(39): 21.
- [13] Thornber K, Verner-Jeffreys D, Hinchliffe S, *et al.* Evaluating antimicrobial resistance in the global shrimp industry [J]. *Reviews in Aquaculture*, 2020, **12**(2): 966-986.
- [14] Lozano-Muñoz I, Wacyk J, Vásquez J F, *et al.* High oxytetracycline exposure selects for flumequine-resistant *Aeromonas salmonicida* with mutations in *gyrA* and plasmid-mediated quinolone resistance genes [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2021, **65**(7): e0033421.
- [15] Vu N B, Nguyen T P, Dang T H O. Environmental fate and ecological risks of antibiotics used in Vietnamese aquaculture: A review [J]. *ASEAN Journal of Science and Technology Reports*, 2018(1): 1-8.
- [16] Yang Q, Zhang M, Zhang M, *et al.* Distribution, sources, and ecological risks of antibiotics in subtropical freshwater aquaculture ponds [J]. *Science of the Total Environment*, 2021(763): 143028.
- [17] Li X, Xie Y, Wang J, *et al.* Persistence and sorption of oxytetracycline in sediments from aquaculture ponds: Implications for environmental risk [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021(208): 111623.
- [18] Chen H, Zhang M, Li S, *et al.* Occurrence and distribution of antibiotic resistance genes in mariculture sediments from South China [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2017(61): 326-335.
- [19] Phuong H, Le T P O, Dang T C H, *et al.* Antibiotic use and resistance in aquaculture: A survey of practices in the Mekong Delta, Vietnam [J]. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2019(19): 315-318.
- [20] Preetham Elumalai, Sreeja Lakshmi. Chapter 10: Antibiotic usage, regulations and alternatives in aquaculture [M]. *Antimicrobial Resistance in Aquaculture and Aquatic Environments*. Springer, 2025.
- [21] Labella A M, Gennari M, Ghidini V, *et al.* High incidence of antibiotic multi-resistant bacteria in coastal aquaculture waters: Tracking resistome dynamics [J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2013, **70**(1-2): 176-183.
- [22] Guz L, Tomaszek A, Puk K, *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium peregrinum* isolated from ornamental fish [J]. *Journal of Fish Diseases*, 2013, **36**(5): 517-520.
- [23] Singh A S, Lekshmi M, Nayak B B, *et al.* Isolation of *Salmonella enterica* from farmed African catfish (*Clarias gariepinus*) and evaluation of antibiotic resistance [J]. *Journal of Food Protection*, 2016, **79**(1): 97-101.
- [24] Dewi R R, Chuan O M, Hassan M D, *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of zoonotic bacteria isolated from Asian seabass (*Lates calcarifer*) in Malaysia [J]. *Aquaculture Reports*, 2022(24): 101134.
- [25] Deng Y, Bao X, Ji L, *et al.* Resistance integrons: class 1, 2 and 3 integrons [J]. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2015(14): 45.
- [26] Falgenhauer L, Waezsada S E, Gwozdinski K, *et al.* Chromosomal locations of *mcr-1* and *blaNDM-1* in a clinical *Escherichia coli* isolate from Germany [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, **60**(10): 6378-6380.
- [27] Heuer H, Schmitt H, Smalla K. Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2011, **14**(3): 236-243.
- [28] Zhang Q, Zhang Z, Lu T, *et al.* Environmental factors driving the spread of antibiotic resistance genes in sediments of an intensive aquaculture area [J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 857(Pt 3): 159641.
- [29] Mehrotra T, Dev S, Banerjee S, *et al.* Conjugative transfer of multidrug resistance plasmids in *Vibrio cholerae* and *Vibrio parahaemolyticus* isolated from shrimp farms [J]. *Environmental Microbiology Reports*, 2023, **15**(1): 32-45.
- [30] Dong Y Z, Xu M R, Wang J W, *et al.* Plasmid-mediated drug resistance dissemination of multidrug-resistant *Vibrio parahaemolyticus* isolated [J]. *Chinese Journal of Preventive Veterinary*, 2024, **46**(6): 576-583. [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.]
- [31] Jo H J, Mok J S, Cho H Y, *et al.* Co-selection of antibiotic and metal (loid) resistance in bacteria from metal contaminated aquaculture ponds [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 266(Pt 3): 115328.
- [32] Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, *et al.* Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential [J]. *BMC Genomics*, 2017, **18**(1): 670.
- [33] Vignaroli C, Di Sante L, Pasquaroli S, *et al.* Sequence types and carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii* strains from sediments and fish in aquaculture farms [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2015, **81**(20): 7263-7270.
- [34] Wang Y, Zhang R, Li J, *et al.* Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR in coastal aquaculture [J]. *Nature Communications*, 2021, **12**(1): 4672.
- [35] Hendriksen R S, Munk P, Njage P, *et al.* Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage [J]. *Nature Communications*, 2019, **10**(1): 1124.
- [36] Li L G, Xia Y, Zhang T. Co-occurrence of antibiotic and metal resistance genes revealed in complete genome collection. *The ISME Journal*, 2017, 11(3): 651-662.
- [37] Su J Q, An X L, Li B, *et al.* Metagenomics of urban sewage identifies an extensively shared antibiotic resis-

- tome in China [J]. *Microbiome*, 2017, **5**(1): 84.
- [38] Zeng J, Dong F, Li L, *et al.* High-throughput profiling of antibiotic resistance genes in river sediments near aquaculture environments [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2020(400): 123206.
- [39] Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, **4**(8): 608-620.
- [40] Andersson D I, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2014, **12**(7): 465-478.
- [41] Guo X, Li J, Yang F, *et al.* Prevalence of sulfonamide resistance genes in bacterial isolates from manured agricultural soils and pig slurry in the Yangtze River Delta, China [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2015, **81**(4): 1483-1489.
- [42] Murphy C D, Beckmann M, Boxall A B A. Fate and transport of veterinary medicines in the soil environment [M]. *Veterinary Medicines in the Environment*. CRC Press, 2016: 109-130.
- [43] Martinez J L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants [J]. *Environmental Pollution*, 2009, **157**(11): 2893-2902.
- [44] Sihombing P, Hung L T, Lavilla-Pitogo C R, *et al.* Economic impacts of streptococcosis outbreaks in tilapia farming in Asia [J]. *Aquaculture Economics & Management*, 2023, **27**(1): 1-22.
- [45] Hanh N T H, Van K V, Dung T T, *et al.* Financial losses and treatment costs associated with antibiotic resistance in striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) farming in the Mekong Delta [J]. *Aquaculture Economics & Management*, 2024, **28**(1): 1-18.
- [46] Bondad-Reantaso M G, Mackinnon B, Bin H, *et al.* Review of alternatives to antibiotic use in aquaculture [J]. *Reviews in Aquaculture*, 2023, **15**(7): 1-26.
- [47] Morrison E E, Plumb J A. Olfactory organ of channel catfish as a site of experimental *Edwardsiella ictaluri* infection [J]. *Journal of aquatic animal health*, 1994, **6**(2): 101-109.
- [48] Du Y, Zhang Y, Wang Q. Commercial vaccines for bacterial diseases of fish: status and future development [J]. *Aquaculture*, 2022(560): 738578.
- [49] Kumar V, Roy S, Barman D. Advancements in fish vaccinology: Current status and future perspectives [J]. *Fish & Shellfish Immunology Reports*, 2024(5): 100114.
- [50] Tammas-Williams S, Wills P S, Petty B D, *et al.* Recent progress in the development of immersion vaccines for aquaculture [J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, **12**(2): 120.
- [51] Rathor M N, Munang'andu H M, Evensen Ø. DNA vaccination in finfish: Past, present and future [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2024(147): 109392.
- [52] Alfatat A H, Abdullah S R S, Hasan H A. Nanotechnology-based vaccines for aquaculture: A review [J]. *Aquaculture Reports*, 2025(24): 101192.
- [53] Hoseinifar S H, Ashouri G, Marisaldi L, *et al.* Reducing the use of antibiotics in European aquaculture with vaccines, functional feed additives and optimization of the gut microbiota [J]. *Journal of Marine Science and Engineering*, 2024, **12**(2): 204.
- [54] Bøgvold J, Dalmo R A. Review on immersion vaccines for fish: an update 2019 [J]. *Microorganisms*, 2019, **7**(12): 627.
- [55] Lan N G T, Dong H T, Vinh N T, *et al.* Immersion prime and oral boost vaccination with an inactivated *Vibrio harveyi* vaccine confers a specific immune response and protection in Asian seabass (*Lates calcarifer*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2024(144): 109293.
- [56] Thu Lan, N G T, *et al.* Enhancing oral vaccine efficacy in fish: Strategies and challenges [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2024(145): 109345.
- [57] Uchuwittayakul A, Thompson K D, Thangsunan P, *et al.* Evaluation of a hydrogel platform for encapsulated multivalent *Vibrio* antigen delivery to enhance immune responses and disease protection against vibriosis in Asian seabass (*Lates calcarifer*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2025(160): 110230.
- [58] Dalmo R A. DNA vaccines for fish: review and perspectives on correlates of protection [J]. *Journal of Fish Diseases*, 2018, **41**(1): 1-9.
- [59] Collins C, Lorenzen N, Collet B. DNA vaccination for finfish aquaculture [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, **85**(SI): 106-125.
- [60] Nie Y, Zhang Y, Wang J. Nanoparticle-based vaccines against aquatic pathogens: Progress and prospects [J]. *Reviews in Aquaculture*, 2024, **16**(1): 123-145.
- [61] Saleh M, El-Matbouli M. Nanovaccines in aquaculture: The next generation of disease control [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2025(146): 109401.
- [62] Goh J X H, Tan L T H, Law J W-F, *et al.* Harnessing the potentialities of probiotics, prebiotics, synbiotics, paraprobiotics, and postbiotics for shrimp farming [J]. *Reviews in Aquaculture*, 2022(14): 1478-1557.
- [63] Preena P G, Anjana J C, Kumar V J R. Application of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in Aquaculture [M]. *Antimicrobial Resistance in Aquaculture and Aquatic Environments*. Singapore: Springer, 2025.
- [64] Kumar S, Raman R P, Prasad K P. Chapter 15: Postbiotics in aquaculture health management [M]. *Postbiotics*. Academic Press, 2025.
- [65] Fachri M, Suharman I, Jusadi D, *et al.* Effects of multi-strain probiotics (*Bacillus* spp. and *Lactobacillus* spp.) on growth performance, immune response, gut microbiota, and disease resistance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Aquaculture Reports*, 2024(35): 101926.
- [66] Abdel-Latif H M R, Dawood M A O, Menanteau-Ledouble S, *et al.* The role of probiotics in aquaculture: An update [J]. *Reviews in Aquaculture*, 2022, **14**(3): 1471-1494.
- [67] Ji S Q, Wu R N, Zhang T W, *et al.* Whole genome sequencing of *Bacillus subtilis* SNBS-3 and prediction of its antimicrobial substances [J]. *Food Science*, 2024,

- 45(2): 57-63. [纪帅奇, 乌日娜, 张淘崴, 等. 枯草芽孢杆菌NBNS-3全基因组测序及其抑菌物质预测分析 [J]. 食品科学, 2024, 45(2): 57-63.]
- [68] Tran T T H, Nguyen T N A, Nguyen T P. Efficacy of a multi-strain probiotic mixture against *Vibrio parahaemolyticus* infection in Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) [J]. *Aquaculture Research*, 2022, 53(8): 3120-3130.
- [69] Xue J, Shen K, Hu Y, *et al.* Effects of dietary *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Paracoccus marcusii*, and *Lactobacillus plantarum* supplementation on the growth, immune response, antioxidant capacity, and intestinal health of juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) [J]. *Aquaculture Reports*, 2020(17): 100387.
- [70] Machuca C, Méndez-Martínez Y, Reyes-Becerril M, *et al.* Yeast β -Glucans as fish immunomodulators: a review [J]. *Animals*, 2022, 12(16): 2154.
- [71] Dong L F, Zhang C Q, Liu J H, *et al.* Effects of yeast hydrolysate on growth, immunity, oxidation resistance, and anti-*Streptococcus agalactiae* activity of genetically improved farmed tilapia [J]. *Progress in Fishery Sciences*, 2022, 43(1): 115-122. [董兰芳, 张彩群, 刘家辉, 等. 酵母水解物对吉富罗非鱼生长、免疫力、抗氧化性及抗无乳链球菌感染的影响 [J]. 渔业科学进展, 2022, 43(1): 115-122.]
- [72] Zhang Q, Yu H, Tong T, *et al.* Dietary supplementation of *Bacillus subtilis* and fructooligosaccharide enhance the growth, non-specific immunity of juvenile ovate pompano, *Trachinotus ovatus* and its disease resistance against *Vibrio vulnificus* [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2014, 38(1): 7-14.
- [73] Dash G, Raman R P, Prasad K P, *et al.* Evaluation of paraprobiotic applicability of *Lactobacillus plantarum* in improving the immune response and disease protection in giant freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii* (de Man, 1879) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2015, 43(1): 167-174.
- [74] Nawaz A, Javaid A B, Irshad S, *et al.* The functionality of prebiotics as immunostimulant: Evidences from trials on terrestrial and aquatic animals [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2018(76): 272-278.
- [75] Gu M, Pan S, Li Q, *et al.* Chitosan and chitooligosaccharides attenuate soybean meal-induced intestinal inflammation of turbot (*Scophthalmus maximus*): possible involvement of NF- κ B, activator protein-1 and mitogen-activated protein kinases pathways [J]. *British Journal of Nutrition*, 2021, 126(11): 1651-1662.
- [76] Amparyup P, Sutthangkul J, Charoensapsri W, *et al.* Pattern recognition protein binds to lipopolysaccharide and β -1, 3-glucan and activates shrimp prophenoloxidase system [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012(287): 10060-10069.
- [77] Kumar P, Jain K K, Sardar P. Effects of dietary synbiotic on innate immunity, antioxidant activity and disease resistance of *Cirrhinus mrigala* juveniles [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2018(80): 124-132.
- [78] Zapryanova D, Ürkü C, Simeonov R, *et al.* The effect of dietary addition of a synbiotic after long-term starvation on certain biochemical parameters and liver structure in common carp (*Cyprinus Carpio* L.) [J]. *Archiva Zootechnica*, 2021(24): 37-46.
- [79] Ang C Y, Sano M, Dan S, *et al.* Postbiotics applications as infectious disease control agent in aquaculture [J]. *Biocontrol Science*, 2020, 25(1): 1-7.
- [80] Huang H T, Hu Y F, Lee B H, *et al.* Dietary of *Lactobacillus paracasei* and *Bifidobacterium longum* improve nonspecific immune responses, growth performance, and resistance against *Vibrio parahaemolyticus* in *Penaeus vannamei* [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2022(128): 307-315.
- [81] Xiang Y, Zhang T, Li F. Surfactin from *Bacillus amyloliquefaciens* exhibits broad-spectrum antibacterial activity against multidrug-resistant *Vibrio* spp [J]. *Aquaculture*, 2025(547): 737501.
- [82] Lee S M, Park J C, Kim K W. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* and its metabolites enhance immunity and disease resistance in Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2023(134): 108567.
- [83] Ramasamy K T, Kiron V, Velauthamurthy B. Postbiotics from *Bacillus subtilis*: A sustainable alternative for shrimp health management [J]. *Aquaculture Reports*, 2024(36): 102042.
- [84] Goh J X H, Liceaga AM, Aguilar-Toalá J E. Paraprobiotics and postbiotics: Concepts and potential applications in aquaculture [J]. *Aquaculture Asia*, 2015, 20(3): 28-32.
- [85] Pereira C, Duarte J, Costa P, *et al.* Bacteriophages in the control of *Aeromonas* sp. in aquaculture systems: an integrative view [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(2): 163.
- [86] Ramesh D, Souissi S, Ahamed T S. Bacteriophage therapy for controlling bacterial infections in aquaculture: A comprehensive review [J]. *Reviews in Aquaculture*, 2021, 13(2): 873-892.
- [87] Park S C, Shimamura I, Fukunaga M, *et al.* Isolation of bacteriophages specific to a fish pathogen, *Pseudomonas plecoglossicida*, as a candidate for disease control [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2000, 66(4): 1416-1422.
- [88] Zhang Y, Jia K X, Zhang X W, *et al.* Biological characteristics of bacteriophage PZL-Ah1 and evaluation of its efficacy in the treatment of *Aeromonas hydrophila* infection [J]. *Chinese Journal of Preventive Veterinary*, 2021, 43(6): 602-608. [张洋, 贾凯翔, 张秀文, 等. 噬菌体 PZL-Ah1 的生物学特性及其治疗嗜水气单胞菌感染的效果评价 [J]. 中国预防兽医学报, 2021, 43(6): 602-608.]
- [89] Luo X, Liao G, Liu C, *et al.* Characterization of bacteriophage HN48 and its protective effects in Nile tilapia *Oreochromis niloticus* against *Streptococcus agalactiae*

- infections [J]. *Journal of Fish Diseases*, 2018, **41**(10): 1477-1484.
- [90] Liu J, Gao S, Dong Y, *et al.* Isolation and characterization of bacteriophages against virulent *Aeromonas hydrophila* [J]. *BMC Microbiology*, 2020, **20**(1): 141.
- [91] Soontarach R, Srimanote P, Voravuthikunchai S P, *et al.* Antibacterial and anti-biofilm efficacy of endolysin LysAB1245 against a panel of important pathogens [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, **17**(2): 155.
- [92] Zhao Y, Wang F F, Zhang Z H, *et al.* The central role of quorum sensing in phage-bacteria interactions [J]. *Chinese Journal of Bioprocess Engineering*, 2024, **22**(5): 473-482. [赵勇, 王非凡, 张昭寰, 等. 群体感应噬菌体与细菌交互中的核心作用 [J]. *生物加工过程*, 2024, **22**(5): 473-482.]
- [93] Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption [J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2016, **363**(4): fnw002.
- [94] Yehl K, Lemire S, Yang A C, *et al.* Engineering phage host-range and suppressing bacterial resistance through phage tail fiber mutagenesis [J]. *Cell*, 2019, **179**(2): 459-469.
- [95] Gabashvili E, Chanishvili N, Kusradze I, *et al.* Phage-mediated horizontal gene transfer and its potential impact on antibiotic resistance spread in aquatic environments [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020(11): 574677.
- [96] Emerson J. B, Thomas B C, Andrade K, *et al.* Dynamic viral populations in hypersaline systems as revealed by metagenomic assembly [J]. *Applied and environmental microbiology*, 2012, **78**(17): 6309-6320.
- [97] Hayes S, Mahony J, Nauta A, *et al.* Metagenomic approaches for assessing bacteriophage safety in clinical applications [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2017, **83**(19): e00904-17.
- [98] Lin C H, Chen Y C, Wang H C. Development and application of IgY antibodies against major shrimp pathogens [J]. *Aquaculture*, 2023(568): 739314.
- [99] Zorriehzahra M J, Delshad S T, Adel M, *et al.* Yolk antibody (IgY) against white spot syndrome virus (WSSV): Production and evaluation of its inhibitory effect on WSSV replication in shrimp [J]. *Journal of Fish Diseases*, 2016, **39**(1): 1-9.
- [100] Li X Y, Chen D W, Zhang G F. Preparation and characterization of chitosan-alginate microspheres for oral delivery of anti-WSSV IgY in shrimp [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2009, **76**(1): 103-109.
- [101] Tamilzarasan S, Kumanan K. Production and characterization of bispecific IgY against *Vibrio harveyi* and *Vibrio alginolyticus* for passive immunization in shrimp [J]. *Aquaculture Research*, 2009, **40**(14): 1643-1651.
- [102] Wang T, Li X Y, Li S B, *et al.* Preparation of ETEC fimbriae-enterotoxin multivalent specific yolk antibody and evaluation of its effect *in vitro* [J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*, 2021(10): 120-126. [王通, 李晓宇, 李仕彬, 等. ETEC菌毛-肠毒素多价特异性卵黄抗体的研制及体外作用效果评估 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2021(10): 120-126.]
- [103] Winkelbach A, Jung-Schroers V, Adamek M, *et al.* Absorption of orally and intraperitoneally administered chicken egg yolk immunoglobulins (IgY) in common carp (*Cyprinus carpio* L.) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2015, **45**(2): 414-422.
- [104] Kim S H, Lee K J, Kim H J, *et al.* Dietary Korean ginseng (*Panax ginseng* Meyer) extract improves growth performance, innate immunity, and alters intestinal microbiota of Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) [J]. *Aquaculture*, 2024(578): 740012.
- [105] Yan S M, Zhang Y H, Li W F, *et al.* Baicalin attenuates soybean meal-induced enteritis by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2024(144): 109287.
- [106] Gong Y B, Zhou C Q, Yu H H, *et al.* Berberine alleviates high carbohydrate diet-induced intestinal damage and inhibits *Aeromonas hydrophila* proliferation in largemouth bass (*Micropterus salmoides*) [J]. *Aquaculture*, 2022(551): 737934.
- [107] Wu Q, Tang L, Wang G, *et al.* Metabolomics reveals the antibacterial mechanism of berberine against *Staphylococcus aureus* [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022(13): 1032002.
- [108] Xie S W, Tian L X, Li Y M, *et al.* Effect of anthraquinones extract from rhubarb (*Rheum officinale* Baill) on growth, non-specific immunity and disease resistance of juvenile large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2008, **25**(3): 308-316.
- [109] Song Y F, Luo Z, Huang C, *et al.* Dietary rhubarb (*Rheum officinale* Baill) anthraquinones improve growth performance, antioxidant status, and alleviate heat stress in juvenile yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*) [J]. *Aquaculture*, 2020(516): 734634.
- [110] Mandalakis M, Anastasiou T I, Martou N, *et al.* Antibacterial effects of essential oils of seven medicinal-aromatic plants against the fish pathogen *Aeromonas veronii* bv. sobria: to blend or not to blend [J]? *Molecules*, 2021, **26**(9): 2731.
- [111] Mahmood A, Egbal D K, Valis M, *et al.* Chitosan-based nano-carriers for efficient delivery of curcumin in managing various clinical ailments [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016(152): 159-170.
- [112] Li M, Wang J, Zhang L, *et al.* Variation of terpinen-4-ol content in *Melaleuca alternifolia* essential oil under different distillation conditions [J]. *Industrial Crops and Products*, 2023(191): 115955.
- [113] Pu H L, Jiang W D, Liu Y, *et al.* Challenges and future perspectives of using traditional Chinese medicine in aquaculture [J]. *Reviews in Aquaculture*, 2017, **9**(2):

- 141-156.
- [114] Bechinger B, Gorr S U. Antimicrobial peptides: mechanisms of action and resistance [J]. *Journal of Dental Research*, 2017, **96**(3): 254-260.
- [115] Shen W, Tu Y, Li J, *et al.* Immunomodulatory mechanisms of low molecular weight peptides from *Pinctada martensii*: a network [J]. *Journal of Functional Foods*, 2025(129): 106874.
- [116] Zhang W, Li B, Yu R, *et al.* Hecpeidin contributes to largemouth bass (*Micropterus salmoides*) against bacterial infections [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024(266): 131144.
- [117] Prior B S, Lange M D, Salger S A, *et al.* The effect of piscidin antimicrobial peptides on the formation of Gram-negative bacterial biofilms [J]. *Journal of Fish Diseases*, 2022, **45**(1): 99-105.
- [118] Zhang T, Tong S, Zhang L, *et al.* A novel modified peptide derived from tilapia piscidin 4 with improved cytotoxicity, stability and antibacterial activity against fish pathogens and its underlying antibacterial mechanism [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2025(162): 110309.
- [119] Santos Júnior C D, Silva L P, Rocha B A M, *et al.* AMPSphere: a comprehensive antimicrobial peptide database predicted from global microbiomes [J]. *Nucleic Acids Research*, 2024, **52**(D1): D650-D658.
- [120] Szymczak P, Guziński A, Lis M W, *et al.* Artificial intelligence in antimicrobial peptide discovery: current trends and future perspectives [J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2025(24): 1-12.
- [121] Dong B, Yi Y, Liang L, *et al.* High throughput identification of antimicrobial peptides from fish gastrointestinal microbiota [J]. *Toxins*, 2017, **9**(9): 266.
- [122] Wang J, Cheng Y. Enhancing aquaculture disease resistance: antimicrobial peptides and gene editing [J]. *Reviews in Aquaculture*, 2024, **16**(1): 433-451.
- [123] Li S, Lv X, Yu Y, *et al.* Molecular and functional diversity of crustin-like genes in the shrimp *Litopenaeus vannamei* [J]. *Marine drugs*, 2020, **18**(7): 361.
- [124] Lv X L. Study on endogenous antimicrobial peptides of *Apostichopus japonicus* based on peptidomics [D]. Shandong: Qilu University of Technology, 2023: 1-2. [吕雪莲. 基于多肽组学的仿刺参内源性抗菌肽研究 [D]. 山东: 齐鲁工业大学, 2023: 1-2.]
- [125] Schillaci D, Cusimano M G, Spinello A, *et al.* Paracentrin 1, a synthetic antimicrobial peptide from the sea urchin *Paracentrotus lividus*, interferes with staphylococcal and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation [J]. *AMB Express*, 2014(4): 78.
- [126] Shriwastav S, Kaur N, Hassan M, *et al.* Antimicrobial peptides: a promising frontier to combat antibiotic resistant pathogens [J]. *Annals of Medicine and Surgery*, 2025, **87**(4): 2118-2132.
- [127] Jin Q, Xiao M. Novel antimicrobial peptides: surfactin, iturin and fengycin [J]. *Journal of Microbes and Infections*, 2018(13): 56-64.
- [128] Sikdar R, Elias M. Quorum quenching enzymes and their effects on virulence, biofilm, and microbiomes: a review of recent advances [J]. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2020, **18**(12): 1221-1233.
- [129] Bravo M, Conchillo-Solé Ò, Coves X, *et al.* An acyl-homoserine lactone acylase found in *Stenotrophomonas maltophilia* exhibits both quorum quenching activity and the ability to degrade penicillin antibiotics [J]. *Scientific Reports*, 2025, **15**(1): 8557.
- [130] Gui M, Wu R, Liu L, *et al.* Effects of quorum quenching by AHL lactonase on AHLs, protease, motility and proteome patterns in *Aeromonas veronii* LP-11 [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2017(252): 61-68.
- [131] Xiang S L, Xu K Z, Yin L J, *et al.* An investigation of quorum sensing inhibitors against *Bacillus cereus* in the endophytic fungus *Pithomyces sacchari* of the *Laurencia* sp [J]. *Marine Drugs*, 2024, **22**(4): 161.
- [132] Xiao M Y, Wu R Y, Tan C M, *et al.* Recent advances in understanding the role of quorum sensing system and quorum sensing inhibitors in regulating bacterial biofilm formation [J]. *Food Science*, 2020, **41**(13): 227-234. [肖梦圆, 武瑞赞, 谭春明, 等. 群体感应系统及其抑制剂对细菌生物被膜调控的研究进展 [J]. *食品科学*, 2020, **41**(13): 227-234.]
- [133] Monzón-Atienza L, Bravo J, Torrecillas S, *et al.* An in-depth study on the inhibition of quorum sensing by *Bacillus velezensis* d-18: its significant impact on *Vibrio* biofilm formation in aquaculture [J]. *Microorganisms*, 2024, **12**(5): 890.
- [134] Zhao S S, Zhang H J, Cai X L, *et al.* Study on antibacterial and quorum quenching activity of a *Pseudomonas* sp. DL3 [J]. *Acta Agriculturae Zhejiangensis*, 2023, **35**(1): 50-57. [赵赛赛, 张皓杰, 蔡秀磊, 等. 一株假交替单胞菌DL3的抑菌与群体感应淬灭活性研究 [J]. *浙江农业学报*, 2023, **35**(1): 50-57.]
- [135] Li Z. The preliminary study of the antimicrobial mechanism of QseC quorum sensing inhibitor Br-LED209 [D]. Shaanxi: Fourth Military Medical University, 2014: 3-7. [李治. 细菌群体感应蛋白QseC抑制剂Br-LED209抗菌作用机理的初步研究 [D]. 陕西: 第四军医大学, 2014: 3-7.]
- [136] He Z, Guan M M, Xiong L T, *et al.* Discovery of novel amide derivatives as potent quorum sensing inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2024(271): 116410.
- [137] He L S, Tao L Q, Wei L P, *et al.* Research progress on extracellular polysaccharides of *Bacillus polymyxa* [J]. *Anhui Agricultural Science Bulletin*, 2022, **28**(6): 41-45. [和林松, 陶玲庆, 韦露萍, 等. 多粘类芽孢杆菌胞外多糖的功能研究进展 [J]. *安徽农学通报*, 2022, **28**(6): 41-45.]

- [138] Tan X Q, Pei J B, Cui F C, *et al.* Research progress on quorum sensing inhibitors against pathogenic and spoilage bacteria in aquatic products [J]. *Food Science*, 2023, **44**(19): 270-289. [檀茜倩, 裴建博, 崔方超, 等. 水产品中致病与腐败菌的群体感应抑制剂研究进展 [J]. *食品科学*, 2023, **44**(19): 270-289.]
- [139] Haddaji N, Ncib K, Bahia W, *et al.* Control of multidrug-resistant pathogenic *Staphylococci* associated with vaginal infection using biosurfactants derived from potential probiotic *Bacillus* strain [J]. *Fermentation*, 2022, **8**(1): 19.
- [140] Wang G Y, Chen Y P, Wu Y J, *et al.* Recent advances and industrial applications of biosurfactants [J]. *Food and Fermentation Industries*, 2023, **49**(13): 349-356. [王光宇, 陈愉平, 吴亚婕, 等. 生物表面活性剂的研究进展及工业应用 [J]. *食品与发酵工业*, 2023, **49**(13): 349-356.]
- [141] Awadelkareem A M, Siddiqui A J, Patel M, *et al.* *Curto-bacterium oceanosedimentum*-derived biosurfactants as eco-friendly biocontrol agent with broad-spectrum antibacterial and antifungal properties for sustainable applications [J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2025, **41**(5): 168.
- [142] Buchmann K. Control of parasitic diseases in aquaculture [J]. *Parasitology*, 2022, **149**(14): 1985-1997.
- [143] Manohar P, Royam M M, Loh B, *et al.* Synergistic effects of phage-antibiotic combinations against *Citrobacter amalonaticus* [J]. *ACS Infectious Diseases*, 2022, **8**(1): 59-65.
- [144] Knezevic P, Sabo V A. Combining Bacteriophages with Other Antibacterial Agents to Combat Bacteria [M]. *Phage Therapy: A Practical Approach*. Cham: Springer, 2019.
- [145] Zou X S, Cai S, Wang T T, *et al.* Natural antibacterial agent-based nanoparticles for effective treatment of intracellular MRSA infection [J]. *Acta Biomaterialia*, 2023(169): 410-421.
- [146] Geldart K, Forkus B, McChesney E, *et al.* pMPES: a modular peptide expression system for the delivery of antimicrobial peptides to the site of gastrointestinal infections using probiotics [J]. *Pharmaceuticals*, 2016, **9**(4): 60.
- [147] Wei M Z, Fei X W, Hong P, *et al.* Utilization of recombinant *Chlorella* expressing dsRNA for protection against grouper nervous necrosis virus [J]. *Aquaculture Reports*, 2024(38): 102311.
- [148] Men J L, Xiang J H, Zhou H L. RNAi-mediated gene knockdown and anti-*Vibrio parahaemolyticus* effects in *Penaeus vannamei* using mPEG-PEI-c-SWNTs siRNA system [J]. *Aquaculture*, 2025(608): 742742.

CURRENT RESEARCH STATUS AND DEVELOPMENT TRENDS OF ANTI-BIOTIC ALTERNATIVES IN AQUACULTURE

LI Ai-Hua¹ and LIN Mao²

(1. Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072, China; 2. Engineering Research Center of the Modern Technology for Eel Industry, Ministry of Education, Jimei University, Xiamen 361021, China)

Abstract: This review summarizes the current research status and development trends of antibiotic alternatives in aquaculture, aiming to explore strategies for reducing antibiotic use and ensuring the safety of aquatic products. By analyzing the adverse impacts of antibiotic misuse in aquaculture, particularly the emergence and spread of drug-resistant pathogens, this study underscores the urgency of developing antibiotic alternatives. Based on a systematic review and comprehensive analysis of existing literature, it focuses on discussing the research status, mechanisms of action, as well as the advantages and disadvantages of various alternatives, including vaccines, probiotics, bacteriophages, egg yolk antibodies, phytobiotic components, antimicrobial peptides, quorum sensing inhibitors, and biosurfactants. Finally, the paper outlines future development trends, such as multi-target combination technologies, nanotechnology and intelligent drug delivery systems, and green synthetic biology. It proposes that research efforts should be intensified in elucidating mechanisms of action, enhancing bioavailability, and advancing large-scale application studies. This review aims to provide a forward-looking reference for the research and application of antibiotic alternatives in the aquaculture industry, thereby promoting its green transformation and sustainable development.

Key words: Aquaculture; Antibiotics; Antibiotics alternatives; Antimicrobial Resistance (AMR); Antimicrobial Use (AMU)