

非O1/非O139群霍乱弧菌研究进展： 流行病学、致病机制与防控策略

解 媛¹, 杨程帆², 陆书华^{1*}

¹济宁医学院附属医院医学检验科, 山东 济宁

²济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月20日; 发布日期: 2026年1月28日

摘 要

非O1/非O139群霍乱弧菌(non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*, 简称NOVC)是一类不携带霍乱毒素基因簇的霍乱弧菌, 与可引发典型霍乱的产毒型O1/O139群在致病机制上具有根本区别。近年来, NOVC作为一种重要的水生致病菌, 其所致感染病例在全球范围内呈逐渐增多趋势。本文系统阐述NOVC在流行病学、毒力因子、致病机制、鉴定技术、耐药性及临床防治策略等方面的最新研究进展, 以期为该类感染的临床诊治与公共卫生监测提供科学依据。

关键词

非O1/非O139霍乱弧菌, 流行病学, 致病机制, 防控策略

Research Progress on Non-O1/Non-O139 *Vibrio cholerae*: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention and Control Strategies

Yuan Xie¹, Chengfan Yang², Shuhua Lu^{1*}

¹Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

²School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: December 27, 2025; accepted: January 20, 2026; published: January 28, 2026

Abstract

Non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* (NOVC) refers to a group of *Vibrio cholerae* strains that do not carry

*通讯作者。

文章引用: 解媛, 杨程帆, 陆书华. 非 O1/非 O139 群霍乱弧菌研究进展: 流行病学、致病机制与防控策略[J]. 医学诊断, 2026, 16(1): 34-40. DOI: 10.12677/md.2026.161006

the cholera toxin gene cluster, which fundamentally distinguishes them in pathogenic mechanism from the toxigenic O1/O139 strains classically associated with epidemic cholera. In recent years, NOVC has become a significant aquatic pathogen, and the number of human infections caused by it has been increasing globally. This article systematically reviews the latest research advances in NOVC, covering its epidemiology, virulence factors, pathogenic mechanisms, identification techniques, antimicrobial resistance, and clinical prevention and treatment strategies, with the aim of providing a scientific basis for clinical management and public health surveillance of such infections.

Keywords

Non-O1/Non-O139 *Vibrio cholerae*, Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Control Strategies

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)是一种革兰阴性、弧形或逗点状的兼性厌氧菌,广泛分布于淡水、河流及海产品中[1]。根据其脂多糖 O 抗原的不同,已鉴定出 200 多个血清群,其中仅 O1 和 O139 血清群能够产生霍乱毒素并引起大规模流行性霍乱。其余血清群统称为非 O1/非 O139 霍乱弧菌(non-O1/non-O139 *V. cholerae*, NOVC)。与流行株不同,NOVC 菌株通常不携带经典的霍乱毒素基因,但其遗传背景多样,可通过水平基因转移获得其他毒力因子,如III型分泌系统(T3SS)及多重耐药元件,从而在特定条件下致病[2]。

近年来,随着气候变化、水产消费增加及全球交往频繁,NOVC 感染的报道呈上升趋势,其公共卫生重要性日益凸显。NOVC 主要引起散发性胃肠炎,但在免疫功能低下或合并慢性病的个体中,亦可导致严重的肠外感染,包括菌血症、坏死性筋膜炎等,甚至危及生命[3]。目前,由于 NOVC 感染尤其菌血症病例相对罕见,其流行病学特征、致病机制、临床表现及诊治策略仍不明确,相关认识多基于个案或小规模病例分析[4]。因此,本文旨在通过系统综述近年来国内外相关研究,从流行病学、致病机制、耐药现状、诊断技术及防控策略等多个维度,全面梳理 NOVC 的研究进展与挑战,以期为临床诊疗、感染控制及公共卫生监测提供更为系统、科学的参考依据。

2. 流行病学特征与生态分布

NOVC 是一种广泛分布于全球水生环境的机会性病原体,其生态位与水温、盐度等环境因素密切相关,尤其在温暖的河口、沿海水域及海产品中常见。与引起大流行的 O1/O139 群不同,NOVC 主要经由接触污染水体或摄入未煮熟的海产品(如贝类、鱼类)引起散发性或点状暴发的感染。近年来,全球 NOVC 感染报告呈上升趋势,在公共卫生基础设施薄弱且海产品消费量高的亚洲与非洲地区尤为显著。

2.1. 地域分布与传播特征

NOVC 感染具有明确的环境关联性。传统上认为其感染多局限于沿海地区,但近年研究表明,该菌已逐渐适应内陆淡水环境(如河流、湖泊),相关感染病例的增多提示其生态分布范围可能正在扩大[5]。传播途径以食源性和接触暴露为主,日本的基因组学研究进一步证实,特定克隆系的 NOVC 可通过污染食物引发局部食源性疾病暴发[6]。值得注意的是,部分感染者并无明确的水源或海鲜接触史,提示可能存在环境气溶胶吸入、人际传播或其他尚未明确的感染途径。

NOVC 的流行表现出显著的地域特异性, 临床分离株常与当地环境菌株在遗传上高度同源, 表明感染多为本土获得。例如, 江苏南通市 2023 年的监测数据显示, 当地环境与临床来源的 NOVC 菌株具有独特的分子分型与耐药谱[7]; 广东地区腹泻患者的监测研究, 通过对 NOVC 的耐药性及分子特征进行分析[8]。进一步证实了 NOVC 在中国不同地域的广泛分布及其潜在的致病风险。

2.2. 人群易感性与危险因素

NOVC 感染并非机会均等, 其侵袭性疾病(尤其是菌血症)好发于具有基础疾病或免疫缺陷的个体。高危因素主要包括肝硬化(特别是酒精性)、糖尿病、血液系统恶性肿瘤、实体器官移植术后、长期免疫抑制剂使用以及 HIV 感染等[3] [4] [8]。其中, 肝硬化患者因肝功能减退、免疫清除能力下降, 发生 NOVC 肠道外感染及菌血症的风险显著增高[9] [10]。流行病学数据还显示, 男性感染比例高于女性, 这可能与职业或行为上更频繁接触水体环境有关。

3. 毒力因子与致病机制

与引起大规模流行的产毒霍乱弧菌(O1/O139 群)不同, 绝大多数非 O1/非 O139 群霍乱弧菌(NOVC)不携带编码霍乱毒素(CT)和毒素共调菌毛(TCP)的核心毒力基因簇(*ctx* 和 *tcpA*), 因此其致病机制存在本质区别。NOVC 的致病性依赖于的一组多样化的替代毒力因子, 共同介导其对宿主的黏附、侵袭、定植及组织损伤。

3.1. III型分泌系统

III型分泌系统(T3SS)是 NOVC 中一类关键的毒力装置, 能够直接将细菌效应蛋白注入宿主真核细胞内, 干扰细胞信号传导、破坏细胞骨架或诱导凋亡, 从而促进细菌的肠道定植并引发炎症性腹泻。动物模型研究证实, T3SS 是部分 NOVC 菌株引起肠道病变所必需的。例如, 一项对从越南输入的非产毒 NOVC 菌株的研究表明, 其致病性高度依赖于功能完整的 T3SS [2]。

3.2. 溶血素与细菌毒素

溶血素(HlyA)是 NOVC 中常见的穿孔毒素, 可溶解红细胞及其他真核细胞, 直接造成组织损伤, 并可能通过释放铁离子等营养物质促进细菌生长。RTX 毒素由 *rtx* 基因簇编码, 可诱导宿主细胞凋亡并加剧局部炎症反应。此外, cholix 毒素主要作用于肝脏, 是一种与 NOVC 引起的侵袭性感染(如菌血症)密切相关的毒力因子。

3.3. 其他毒力相关因子

NOVC 还可表达一系列黏附素(如鞭毛、菌毛、外膜蛋白 OmpU 等)和侵袭素, 协助其在肠道或肠外组织的初始附着与定植。例如, 中国嘉兴市的研究发现, 临床与环境分离的 NOVC 菌株普遍携带多种此类毒力基因, 提示其具有显著的致病潜力[11]。

3.4. 宿主因素与免疫应答

宿主免疫状态是决定 NOVC 感染进程与严重程度的关键因素。在免疫功能健全的个体中, NOVC 感染多局限于肠道且症状轻微; 而在免疫缺陷或存在基础疾病的宿主中, 则易发展为侵袭性感染。例如, 肝硬化、血液系统恶性肿瘤、糖尿病、器官移植后等状态常伴随免疫功能抑制(如补体缺乏、吞噬功能减弱), 是 NOVC 肠外感染及菌血症最主要的危险因素[3] [4] [8]。肝硬化患者对 NOVC 菌血症的易感性尤为突出, 其机制涉及肠黏膜屏障功能受损、门脉高压导致肝内网状内皮系统清除能力下降, 以及肝脏合

成补体等免疫蛋白减少等多重因素[12]。此外，肝脏疾病或血液病患者常伴有血小板减少或凝血异常，可能损伤血管内皮完整性，从而促进细菌侵入血液循环。

综上所述，NOVC 依赖多种替代毒力因子——如III型分泌系统、溶血素、RTX 毒素及黏附素等协同作用(见表 1)，介导其对宿主的侵袭与致病过程。其致病本质是细菌毒力因子与宿主免疫状态相互作用的结果。尤其在免疫低下宿主中，即使仅携带中等毒力基因的 NOVC 菌株，亦可能突破宿主防御机制，导致严重甚至危及生命的感染。

Table 1. Major virulence factors of NOVC and their functions
表 1. NOVC 的主要毒力因子及其功能

毒力因子	编码基因	主要功能
III型分泌系统(T3SS)	t3ss 基因簇	向宿主细胞内注入效应蛋白，扰乱细胞功能，促进肠道定植与炎症
溶血素(HlyA)	hlyA	引起细胞溶解和组织损伤
RTX 毒素	rtxA 基因簇	诱导细胞凋亡，加剧炎症反应
cholix 毒素	chxA	主要影响肝脏，与侵袭性感染相关
非典型菌毛/黏附素	PilA、mshA 等	介导细菌与宿主的黏附，促进细菌定植

4. 鉴定与分型技术

NOVC 的准确鉴定与分型，对临床精准诊疗与流行病学溯源具有重要意义。

4.1. 传统鉴定方法

传统方法主要依据细菌的形态、培养特性和生化反应。该菌为革兰阴性弧菌，在暗视野显微镜下运动活泼。在 TCBS 等选择性培养基上形成典型菌落，生化特征符合弧菌属，且不与 O1/O139 诊断血清发生凝集，可初步判断为非 O1/非 O139 群。

4.2. 现代鉴定技术

分子生物学方法显著提升了鉴定的灵敏度与特异性。PCR 技术可针对保守基因或毒力基因进行快速检测；基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱已成为临床实验室快速鉴定 NOVC 的重要工具，该技术不仅可实现种水平的高通量鉴定，还可通过聚类分析为分子流行病学研究提供初步分型依据；宏基因组下一代测序(mNGS)在疑难感染诊断中展现出独特优势，例如在一例肝占位性病变患者中，mNGS 成功检出 NOVC，为其临床诊治提供了关键病原学证据[13]。全基因组测序(WGS)具有高分辨率的分型能力，能够全面解析菌株的基因组特征，识别毒力与耐药基因，并准确追踪感染来源与传播路径。例如，日本学者通过对临床 NOVC 分离株进行系统基因组分析，不仅揭示了其种群遗传结构，也为阐释其潜在致病机制提供了重要线索[6]。WGS 在暴发调查与跨区域传播监测中，正逐步成为分子溯源的核心技术。

4.3. 整合应用与展望

在实际工作中，常将传统方法与现代技术结合使用。传统方法成本低、易开展，适用于初步筛查；现代技术则适用于精准鉴定、毒力分析及分子流行病学研究。随着测序技术与生物信息学的发展，全基因组测序和宏基因组测序在疑难菌株鉴定与感染溯源中展现出重要价值。

5. 耐药性现状与挑战

NOVC 的抗菌药物耐药性问题日益严峻，已成为临床治疗与公共卫生防控的重要挑战。近年来，多

项研究显示,环境与临床来源的 NOVC 分离株耐药表型呈现出明显的时空异质性,耐药基因的传播与积累进一步加剧了治疗难度。

5.1. 全球耐药趋势

非 O1/O139 霍乱弧菌(NOVC)的耐药性呈现动态演变、地域分化与遗传多样性交织的复杂局面。全球系统回顾(2000~2020 年)显示其临床分离株整体耐药率较低,但对环丙沙星、萘啶酸等药物的耐药率有所上升[14];中国地区的监测则进一步揭示了显著的局地差异,如南通与嘉兴的研究表明耐药谱与菌株来源及地域相关[7] [11]。而 2023 年上海一起疫情中暴发菌株的多重耐药率高达 80%,且普遍携带喹诺酮类(Qnr)与多粘菌素类(Alm)耐药基因,深入的遗传学研究证实该菌群具有高度多样性(共 121 个序列型)和高频重组能力,绝大多数菌株携带毒力基因 als,同时对黏菌素耐药率异常突出(达 89.2%) [15]。这些研究共同表明,NOVC 的耐药格局具有来源差异、时间演变和地域分化的特点,因此在防控中需持续开展基于药敏试验的监测,并在不同环境中关注其遗传多样性与耐药基因传播风险。

5.2. 耐药机制

NOVC 的耐药机制复杂多样,主要包括: 1) 产生抗生素灭活酶,如 β -内酰胺酶和氨基糖苷类修饰酶; 2) 药物靶位点突变,如 *gyrA* 和 *parC* 基因突变导致氟喹诺酮类药物耐药; 3) 外排泵系统过度表达; 4) 细菌外膜通透性降低。这些机制往往共同存在,并通过质粒、转座子、整合子等可移动遗传元件在不同菌株间传播,加速耐药性的扩散。表 2 列出了 NOVC 常见耐药基因及其影响。

Table 2. Common drug resistance genes in NOVC and their impact on antimicrobial agents
表 2. NOVC 常见耐药基因及对抗菌药物的影响

耐药基因	编码产物	影响的抗菌药物	传播机制
blaPER-7	超广谱 β -内酰胺酶	青霉素类、头孢菌素类	质粒、转座子
mphA	大环内酯类外排泵	阿奇霉素、红霉素	转座子
qnrVC	喹诺酮类耐药蛋白	环丙沙星、左氧氟沙星	质粒、整合子
sul1	二氢蝶酸合成酶	磺胺类药物	整合子、基因岛

6. 临床感染特征与防控策略

6.1. 临床表现与诊断

NOVC 感染的临床表现多样,可表现为无症状携带、自限性胃肠炎,亦可进展为侵袭性感染,如菌血症、伤口感染、胆道感染、尿路感染、肺炎及脑膜炎等,其中以菌血症病死率最高[3] [4] [8]。胆道感染是 NOVC 感染的重要表现形式之一,多发生于有胆道基础疾病或手术史的患者。临床可表现为急性胆管炎,伴发热、黄疸及腹痛等典型症状,相关病例报告进一步证实了 NOVC 在胆道系统中的致病潜力[9] [10]。

6.2. 治疗策略

NOVC 感染的治疗应结合感染部位、严重程度及宿主免疫状态综合制定。轻症胃肠炎以对症支持治疗为主,包括补液与维持电解质平衡,通常无需使用抗生素。对于侵袭性感染(如菌血症、坏死性软组织感染等),尤其合并基础疾病者,应尽早根据药敏结果给予敏感抗菌药物治疗。

目前研究表明,NOVC 通常对第三代头孢菌素(如头孢他啶)、碳青霉烯类(如美罗培南)、氟喹诺酮类

(如环丙沙星)及四环素类(如多西环素)保持较好敏感性,但不同区域耐药情况存在差异,临床用药应参考当地流行病学与药敏监测数据。重症感染建议采用联合治疗方案,如 β -内酰胺类联合氟喹诺酮类或氨基糖苷类药物,并依据治疗反应与药敏动态调整。疗程一般为7~14天,可根据感染控制情况与患者整体状态适当延长。

6.3. 预防与控制

NOVC 感染的防控应采取多层次、综合性策略:1) 加强水源与食品卫生管理:确保饮用水安全,提倡海产品充分加热后食用,避免生食;2) 提高公众与高危人群防护意识:针对肝硬化、免疫功能抑制等高风险人群,开展健康教育,避免接触可能污染的水体;3) 建立持续监测体系:开展环境与临床菌株的主动监测,涵盖血清分型、毒力基因与耐药表型/基因型分析,为早期预警与干预提供依据;4) 推动多部门协作机制:整合临床、疾控、环保等多领域资源,形成覆盖“环境-食品-人群”的联防联控网络。

7. 研究展望

尽管 NOVC 研究已取得一定进展,但其致病机制、传播动力学及防控实践仍存在诸多科学问题亟待深入探索:1) 致病机制的系统解析:需进一步阐明 T3SS、RTX 毒素等关键毒力因子在感染过程中的作用机制,以及宿主免疫应答与细菌逃避策略之间的相互作用;2) 基因组可塑性及其进化意义:揭示 NOVC 基因组的高度可塑性如何驱动其环境适应、毒力进化与传播能力提升;3) 耐药传播网络的动态研究:关注耐药基因在 NOVC 与环境微生物之间的水平转移机制及其生态与临床影响;4) 快速诊断与监测技术的创新:发展基于分子与免疫学的快速检测工具,提升临床诊断效率与环境监测灵敏度;5) 新型防控策略的探索:开展针对毒力因子阻断、生物竞争抑制等非传统抗菌策略的研究,为耐药背景下感染控制提供新思路。

总之,NOVC 作为一种重要的新发水源性病原体,其公共卫生重要性日益凸显。未来需融合临床医学、微生物学、基因组学及公共卫生等多学科方法,协同开展基础与转化研究,以全面提升对其感染病的防控能力。

基金项目

济宁市重点研发计划(2024YXNS028),非 O1/非 O139 群霍乱弧菌鉴定、耐药性及毒力基因分析;山东省医药卫生科技发展计划项目(202211000699),肺炎克雷伯菌毒力特征与耐药性的研究。

参考文献

- [1] Islam, M.S., Zaman, M.H., Islam, M.S., Ahmed, N. and Clemens, J.D. (2020) Environmental Reservoirs of *Vibrio cholerae*. *Vaccine*, **38**, A52-A62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.033>
- [2] Westerström, P., Gabrielsen Ås, C. and Bak Dragsted, U. (2024) Characterising Virulence in a Nontoxigenic Non-O1/Non-O139 *Vibrio cholerae* Isolate Imported from Vietnam. *Heliyon*, **10**, e37205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37205>
- [3] Xiang, Y., Hu, Q., Liu, Y., Sheng, R., Wang, J., Li, W., et al. (2023) Etiology and Clinical Features of Non-O1/Non-O139 *Vibrio cholerae* Infection in an Inland City in China. *Biomolecules and Biomedicine*, **23**, 698-704. <https://doi.org/10.17305/bb.2022.8745>
- [4] 李文静, 陆书华, 李晓哲, 等. 非 O1/非 O139 群霍乱弧菌血流感染病原学和临床特征[J]. 检验医学, 2023, 38(12): 1191-1194.
- [5] Djaouda, M., Bouba, R.W., Nguimbous, P.N., Ehbiakbo, P., Bakwo Fils, E.M. and Nguéfeu Nkenfou, C. (2024) Growth Response of *Vibrio cholerae* O1 and *V. Cholerae* Non O1/Non O139 Strains to Algae Extracts from Stream Water in Far North Cameroon. *Iranian Journal of Microbiology*, **16**, 631-638. <https://doi.org/10.18502/ijm.v16i5.16796>
- [6] Kobayashi, Y., Suzuki, M., Umeda, S., Oka, K., Takahashi, K., Shibayama, K., et al. (2025) Genomic Insights into Clinical

- Non-O1/Non-O139 *Vibrio cholerae* Isolates in Japan. *Microbiology Spectrum*, **13**, e0017525. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00175-25>
- [7] 严炳清, 王戡超, 黄爱龙, 等. 2023 年南通市非 O1/O139 霍乱弧菌分子特征和耐药性分析[J]. 江苏预防医学, 2024, 35(5): 622-624+629.
- [8] 肖媛, 李柏生, 效拟, 等. 广东省 2011-2013 年腹泻病例非 O1/O139 群霍乱弧菌耐药性及分子特征[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(1): 32-35.
- [9] 孙慧冰, 李佩珊, 郭维龙, 等. 肝硬化患者血液中检出非 O1 非 O139 群霍乱弧菌 1 例报道[J]. 检验医学, 2020, 35(12): 1320-1322.
- [10] 肖巧, 肖寒. 3 例肝硬化患者非 O1/非 O139 群霍乱弧菌感染的病例报道[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(10): 1217-1219.
- [11] Jia, M., Li, P., Yan, Y., Liu, X., Gao, L., Zhu, G., *et al.* (2025) Antimicrobial Susceptibility and Genomic Characterization of *Vibrio cholerae* Non-O1/Non-O139 Isolated from Clinical and Environmental Samples in Jiaying City, China. *FEMS Microbiology Letters*, **372**, fnaf009. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnaf009>
- [12] 王志军, 王向南, 冯银霞. 非 O1/O139 群霍乱弧菌致肝硬化患者血流感染[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2023, 46(4): 364-366.
- [13] Zhang, W., Xiao, L., Shan, X., Dai, B., Tang, C., Xian, J., *et al.* (2024) Case Report: Detection of Non-O1/Non-O139 *Vibrio cholerae* in a Patient with Hepatic Space-Occupying Lesions Using Metagenomic Next-Generation Sequencing. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1483027. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1483027>
- [14] Wu, Q., Vaziri, A.Z., Omid, N., Hassan Kaviar, V., Maleki, A., Khadivar, P., *et al.* (2022) Antimicrobial Resistance among Clinical *Vibrio cholerae* Non-O1/Non-O139 Isolates: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens and Global Health*, **117**, 235-244. <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2114620>
- [15] 倪斌君, 王凯悦, 钱雨澜, 等. 非 O1/O139 霍乱弧菌感染病例的病原学研究[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2024, 47(5): 446-450.