

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20217415

· 综述 ·

噬菌体治疗细菌感染的研究进展

伍亚云, 黄 勋

(中南大学湘雅医院医院感染控制中心, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 噬菌体是能特异性感染细菌的病毒, 早在其被发现之初, 就被用于治疗细菌感染。但随着抗生素的发现, 及其高效、方便、便宜的特点, 很快在世界各地广泛应用, 因此关于噬菌体的研究也逐渐放缓。近年来, 由于细菌耐药问题逐渐严重, 多重耐药菌不断出现, 寻找新的抗菌药物成为目前抗感染治疗方面的重点及趋势, 曾经快被人们淡忘的噬菌体疗法又再次受到临床研究人员的重视。此文基于国内外噬菌体的研究现状, 综合归纳了噬菌体在细菌感染治疗方面的应用, 并分析了噬菌体疗法的优势和局限性。

[关键词] 噬菌体; 细菌感染; 耐药性; 治疗应用

[中图分类号] R978

Advances in the treatment of bacterial infections by phages

WU Ya-yun, HUANG Xun (Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] Phages are viruses that can infect bacteria specifically and have been used to treat bacterial infections since their discovery. However, with the discovery of antibiotics and their characteristics of high efficiency, convenience and low cost, antibiotics are widely used all over the world, so the research on phages have been slowed down gradually. In recent years, due to the increasingly serious problem of bacterial resistance and the emergence of multidrug-resistant organisms, the search for new antimicrobial agents has become the focus and trend of anti-infection treatment. As a result, phage therapy, which has been on the verge of oblivion, attracts the attention of clinical researchers again. Based on the current research on phages at home and abroad, this paper summarizes the application of phages in the treatment of bacterial infection, and analyzes the advantages and limitations of phage therapy.

[Key words] phage; bacterial infection; drug resistance; therapeutic application

噬菌体在 100 多年前被科学家发现, 是特异性感染细菌的病毒。噬菌体由外层的蛋白质外壳和内层的核酸遗传物质组成, 无完整细胞结构, 个体十分微小, 直径在 100 nm 左右^[1]。噬菌体感染细菌具有非常严格的特异性, 这种特异性取决于噬菌体以及宿主菌表面受体的分子结构及其互补性^[2]。早在噬菌体发现之初, 就被用于治疗细菌感染, 但由于当时对噬菌体的基础研究还不够充分, 无法标准化其生产方法, 加之噬菌体制剂产物的纯度较低等突出问题, 噬菌体疗法在临床上的应用受到相应限制。

随后抗生素问世, 由于其高效、方便、便宜的特点, 很快在世界各地应用广泛, 至今仍是临床上抗感染治疗的最主要方法, 而关于噬菌体的研究也逐渐放缓。近二十余年来, 细菌耐药问题逐渐突出, 多重耐药菌不断出现, 寻找细菌耐药问题的解决方法是目前抗感染治疗的重点及趋势, 因此, 曾经快被人们淡忘的噬菌体疗法又再次受到研究人员的重视。本研究基于国内外噬菌体的研究现状, 对噬菌体疗法的发展、应用、特点作一综述, 综合归纳噬菌体在细菌感染治疗方面的应用, 并分析噬菌体疗法的优势和局限性。

[收稿日期] 2020-05-14

[基金项目] 湖南省卫生厅重点课题基金资助项目(20201422)

[作者简介] 伍亚云(1993-), 女(汉族), 湖南省永州市人, 硕士研究生, 主要从事感染病和医院感染管理研究。

[通信作者] 黄勋 E-mail: huangxun224@126.com

1 噬菌体的发现及发展

噬菌体的发现及发展是一个漫长的过程。1915 年英国的 Frederick Twort 首次观察到了噬菌体, 1917 年一个法裔加拿大微生物学家 Felixd'herelle 分离并命名噬菌体^[1]。1928 年 Alexander Fleming 发现了青霉素, 紧接着人们又发现, 与噬菌体的特异性感染相比, 青霉素等其他抗生素抗菌谱更广^[3]。由于当时关于噬菌体疗法的不确定性以及抗生素的强大抗菌效果, 最终导致人们对噬菌体的研究兴趣逐渐下降, 只有前苏联和其他部分东欧国家仍在继续研究噬菌体疗法。近二十余年来, 细菌耐药问题逐渐突出, 给临床感染性疾病治疗带来了极大的挑战。如何克服细菌耐药问题是目前抗感染治疗, 尤其是多重耐药菌感染的研究重点。针对耐药问题, 有科学家提出研发新型抗菌药物, 寻找新的细菌靶点, 找到并破坏细菌的耐药基因等方法, 但这些新方法研发成本大, 研究周期长, 无法在短时间内有效解决目前日益严重的细菌耐药问题。在此背景下, 曾经逐渐淡出人们视线的噬菌体疗法又重新受到重视。

2 噬菌体的分类

根据是否能裂解细菌, 噬菌体分为烈性噬菌体(溶菌型噬菌体)和温和噬菌体(溶原型噬菌体)两大类。烈性噬菌体裂解宿主菌的主要步骤可概括为: 吸附、侵入、复制、装配成熟、裂解。噬菌体吸附在宿主菌细胞表面以后, 噬菌体尾部结构的酶可以穿透宿主菌的肽聚糖层, 随后穿透内膜释放核酸到细菌内部。噬菌体尾部蛋白还可以抑制已注入到宿主菌内部的噬菌体核酸物质被细菌排出, 当噬菌体的核酸与宿主菌核酸整合完毕后, 与细菌核酸一起复制, 并可以与表达的蛋白质外壳重新组装成新的子代噬菌体, 拥有溶菌能力。在细胞溶解酶和/或穿孔蛋白的作用下, 最终裂解感染的细菌, 裂解后释放出的子代噬菌体还可以通过一样的方式继续侵染裂解周围的宿主菌^[4]。因烈性噬菌体能够在侵入宿主菌后不断增殖并裂解细菌, 导致宿主菌死亡, 因此一般都用烈性噬菌体治疗细菌感染。

温和噬菌体将 DNA 或 RNA 整合到宿主菌的核酸后, 噬菌体的核酸随着宿主菌的复制而不断复制, 并随着宿主菌的分裂不断进入下一代宿主菌细胞内, 一般不会引起宿主菌的裂解。此为温和噬菌体的溶

原期, 这种与细胞宿主同时进行增殖但又不使其裂解的现象称为溶原现象。但在某些外部诱因条件下, 整合到宿主菌核酸上的噬菌体 DNA 或 RNA 又可以从宿主菌基因组中自发脱离出来, 进入溶菌周期, 组装成完整的子代噬菌体, 最终可以裂解宿主菌。

3 噬菌体治疗不同部位的细菌感染

3.1 皮肤和软组织感染 目前, 利用噬菌体治疗皮肤软组织感染已经在不同的动物模型实验中得到了广泛的研究和测试。最常见的是小鼠创伤模型, 具体包括烧伤模型、肿瘤手术创伤模型和足部感染模型等。大部分针对皮肤软组织感染的噬菌体治疗研究使用的是混合噬菌体, 而不是单一噬菌体。Chadha 等^[5]在小鼠烧伤感染模型中比较单一噬菌体和噬菌体鸡尾酒(多种噬菌体混合制剂)疗法的效果, 结果证实虽然单一噬菌体疗法能够使细菌数量减少, 但噬菌体鸡尾酒疗法效果更优。在小鼠烧伤创面模型中发现, 将噬菌体应用于局部时, 噬菌体产生的保护水平高于抗生素提供的保护水平^[6]。噬菌体制剂的给药途径已被证明对伤口感染治疗的效果有重要影响。Mcvay 等^[7]将三种噬菌体混合在一起, 通过三种不同的途径一次性给药: 肌肉注射、腹腔内注射和皮下注射, 结果显示, 虽然噬菌体制剂经由三种给药途径均能提高小鼠存活率, 但腹腔内注射效果最好, 这种差异可能是噬菌体经不同给药途径后产生的不同药代动力学结果所致。Yin 等^[8]通过建立小鼠局部创伤感染模型, 比较噬菌体的局部应用和皮下注射的疗效, 结果证实局部使用噬菌体制剂的小鼠创面愈合更好, 提示局部应用噬菌体是治疗局部创伤感染的更好选择。

3.2 呼吸道感染 许多研究者用小鼠和水貂动物模型进行噬菌体治疗呼吸道细菌感染。在 Cao 等^[9]试验中, 将多重耐药肺炎克雷伯菌接种到小鼠肺部, 在接种后 2 h, 通过经鼻吸入肺炎克雷伯菌噬菌体可保护小鼠不患致命性肺炎。该研究团队还用噬菌体治疗肺部感染的水貂, 结果显示给予噬菌体治疗 12 d 后水貂存活率为 80%。肺部感染铜绿假单胞菌的小鼠经鼻吸入噬菌体制剂, 可以有效地杀灭铜绿假单胞菌, 用噬菌体治疗 6 h 后可将细菌负荷降低到不可检测的水平; 而未经噬菌体制剂处理的小鼠, 其肺部的铜绿假单胞菌细胞大量增殖^[10]。Debarbieux 研究团队也证实了在小鼠肺部感染铜绿假单胞菌 2 h 后, 使用经鼻吸入噬菌体制剂可以

挽救 95% 的小鼠^[11]。Oduor 等^[12]研究发现, 静脉注射噬菌体制剂可以治疗金黄色葡萄球菌诱导的小鼠肺炎, 以 10^8 PFU/mL 的滴度给噬菌体, 可以将细菌载量从 8 CFU/g 降低到 0.5 CFU/g。为了解噬菌体治疗长期慢性肺部感染的效果, 一项研究在小鼠肺部感染铜绿假单胞菌 6 d 后, 通过经鼻吸入噬菌体, 能有效减少小鼠肺部的细菌数量^[13], 提示噬菌体疗法在治疗慢性呼吸道感染方面具有潜力。

3.3 胃肠道感染 胃肠道感染的常见致病菌有大肠埃希菌、空肠弯曲杆菌、肠沙门菌和单核细胞增生李斯特菌等, 一些不常见的致病菌如艰难梭菌和霍乱弧菌也可以引起肠胃炎。在兔感染霍乱弧菌后的 6 h 和 12 h 予以混合噬菌体治疗, 结果证实两组都可以减少霍乱弧菌的数量^[14]。仓鼠模型证实, 混合噬菌体可显著减少艰难梭菌感染 36 h 后的定植, 并将疾病症状的开始时间延迟 33 h^[15]。Galtier 等^[16]证实噬菌体可以有效减少肠道病原体, 且与抗生素相比, 噬菌体对肠道微生物群组成的影响也更小。另外, 研究表明噬菌体疗法的效果和使用噬菌体的时间有关。试验表明, 在兔感染霍乱弧菌之后的 6 h 和 12 h 分别口服噬菌体制剂, 都能减少霍乱弧菌的载量; 但在霍乱弧菌感染之前的 6 h 和 12 h 分别口服噬菌体制剂, 都不能使霍乱弧菌载量减少^[14]。该试验表明, 在感染霍乱弧菌后数小时内口服噬菌体能够减少病原体, 但提前使用噬菌体不能起到预防性抗感染效果。

3.4 泌尿道感染 泌尿道感染多由肠杆菌目细菌引起。研究者先向小鼠膀胱中注射致死剂量的致病性大肠埃希菌, 再立即向小鼠腹腔中注入噬菌体, 之后观察到噬菌体被注入腹腔后还可以分泌到尿液中; 还发现噬菌体治疗泌尿道感染的效果与噬菌体种类和剂量有关: 在 MOI = 60 的情况下, T4 噬菌体抗感染效果最好, 可以使小鼠 100% 存活^[17]。长期留置导尿管的患者容易发生泌尿道感染, 有文献报道在留置的导尿管上涂抹针对铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和奇异变形杆菌的噬菌体后, 导尿管上细菌生物膜的形成可显著减少^[18]。一例难治性铜绿假单胞菌泌尿道感染的患者, 通过抗生素联合噬菌体辅助治疗后最终连续 6 个月尿培养为阴性^[19]。

3.5 菌血症 菌血症常导致短时间内的快速死亡, 因此通常在细菌感染后不久立即应用噬菌体治疗。Schneider 等^[20]给小鼠注射致死剂量的大肠埃希菌导致菌血症, 分别在注射细菌后的 10 min 和 60 min 注射同等剂量噬菌体, 观察到小鼠存活率分别为

100%、95%, 在细菌感染后 3 h 注射噬菌体则没有小鼠存活。另一项研究表明, 在大肠埃希菌导致的大鼠菌血症模型中, 分别在注射细菌后 7 h 和 24 h 给予噬菌体, 大鼠存活率分别为 100% 和 50%^[21]。除了小鼠模型外, 也有研究者采用果蝇模型评估噬菌体治疗菌血症的疗效。通过给黑腹果蝇注射致死剂量的铜绿假单胞菌建立菌血症模型, 再给其喂食噬菌体, 结果显示能够显著延缓或防止果蝇死亡。研究表明, 与单一噬菌体治疗相比, 注射三种肺炎链球菌噬菌体鸡尾酒制剂具有更强的治疗效果^[22]。关于给药方式, Oliveira 等^[23]研究表明, 噬菌体治疗菌血症最合适的途径是静脉注射。

3.6 其他特殊部位感染

3.6.1 腹腔感染 腹腔感染 (intra-abdominal infection, IAI) 包括腹腔内单个脏器感染、腹腔脓肿以及腹膜炎, 根据其感染范围及严重程度可分为单纯性腹腔感染和复杂性腹腔感染。腹腔感染若不能有效控制, 还可以引起脓毒血症、感染性休克、多器官功能衰竭^[24]。将致死剂量的金黄色葡萄球菌注射到小鼠单侧腹腔内, 试验组分别在感染后 0、1、2 h 将噬菌体制剂注射到另一侧腹腔内, 对照组将 SM 缓冲液注射到另一侧腹腔内, 结果显示感染后 0、1、2 h, 用噬菌体处理的小鼠 7 d 后存活率分别为 80%、80%、50%; 用 SM 缓冲液处理的对照组 7 d 后存活率为 0; 同时, 给未感染金黄色葡萄球菌的小鼠腹腔内注射噬菌体, 7 d 后存活率为 100%, 表明噬菌体治疗可以抵抗金黄色葡萄球菌腹腔感染, 提高小鼠存活率, 且噬菌体疗法是安全的^[25]。

3.6.2 眼部感染 研究人员用含有铜绿假单胞菌噬菌体的滴眼液外用于正常小鼠的角膜, 结果显示不会引起角膜混浊或炎性细胞浸润等炎症反应。随后选择铜绿假单胞菌性角膜炎小鼠模型, 在角膜感染后 30 min 用含噬菌体的滴眼液滴眼, 结果显示试验组小鼠 5 d 后角膜结构基本恢复正常, 而未经噬菌体处理的对照组小鼠 5 d 后角膜大部分已穿孔^[26]。在小鼠角膜感染铜绿假单胞菌 30 min 以及 1、3、6、12 h 后, 用含有两种噬菌体的滴眼液滴眼, 结果显示, 在角膜感染 30 min 后给予噬菌体滴眼液可预防角膜炎; 在角膜感染后 3 h 内给予噬菌体滴眼液, 小鼠角膜细菌计数与对照组相比差异有统计学意义, 表明具有抗菌作用^[27]。

3.6.3 耳部感染 将含有 6 种不同噬菌体的鸡尾酒制剂注入患有慢性铜绿假单胞菌性中耳炎的狗耳道中, 在治疗 48 h 后临床评分和细菌计数均下降,

且未发现不良反应^[28]。一项评价噬菌体制剂治疗慢性中耳炎的临床试验,研究者将 24 例持续数年的耐药铜绿假单胞菌慢性中耳炎患者随机分为 2 组,分别用噬菌体和安慰剂进行治疗,结果显示噬菌体治疗组患者铜绿假单胞菌数量明显减少,且未发现局部或全身副作用,而安慰剂组患者细菌计数则没有明显变化^[29]。

3.6.4 口腔感染 一项研究用肠球菌噬菌体制剂治疗大鼠根管感染,将噬菌体制剂注射到大鼠根管中,凝胶化过程中噬菌体在根管内进一步扩散,经过持续 3 周的治疗后,肠球菌细菌计数减少 99%^[30]。

4 噬菌体治疗的优势和局限性

4.1 噬菌体治疗的优势 噬菌体在自然界中分布广泛,分离途径比较简单,且周期短,一般只需要数周左右。与抗菌药物研发周期动辄数年甚至数十年相比,噬菌体具有研发周期短、投入成本低的优点。由于抗菌药物具有广谱抗菌能力,除了致病菌外还可以杀灭体内其他非致病菌,因此长期使用抗菌药物会引起体内菌群失调,还可能引发机会感染。噬菌体是特异性感染宿主菌,一种噬菌体只能感染特定病原菌,因此不会影响机体其他正常菌群。目前,已有大量研究表明噬菌体治疗不会产生明显副作用,噬菌体疗法的安全性得到了初步认可。抗菌药物对细菌生物膜的治疗效果有限,但噬菌体可以通过分泌细胞壁水解酶、胞外多糖解聚酶等破坏细菌生物膜结构,从而治疗细菌生物膜感染^[31-32]。长时间应用抗菌药物,细菌容易产生抗性,有文献报道细菌对抗菌药物产生耐药性的突变频率为 10^{-5} 。虽然细菌对噬菌体也可以产生抗性,但噬菌体可以和细菌共同进化以此来对抗其产生的抗性,相关文献报道细菌对噬菌体产生抗性的突变频率为 10^{-7} ^[2,33]。因此,面对目前抗菌药物耐药问题逐渐严重的形势,噬菌体可以提供一个新的治疗方向。

4.2 噬菌体治疗的局限性 细菌被噬菌体裂解后可以释放内毒素,且噬菌体表面的蛋白质成分也可以作为抗原引发机体的免疫反应,进而影响噬菌体的复制,甚至导致噬菌体的灭活,最终降低其裂解细菌的能力。噬菌体感染细菌具有高度特异性,抗菌谱也很窄,因此通常需要使用含多种噬菌体的鸡尾酒制剂来扩大抗菌范围,这也使生产难度和成本相应增加^[34]。部分噬菌体携带有毒力基因,当噬菌体进入宿主菌后,毒力基因可以在裂解细菌的过程中不断

表达,从而产生毒力因子,对人体产生不利影响^[35]。虽然目前已有较多针对噬菌体疗法的动物试验,但用于人体的临床试验仍相对不足,在除俄罗斯和波兰等东欧国家以外的大部分地区,噬菌体还缺乏有效的监管标准,也没有获得政府部门的授权许可。因此,在未来,噬菌体疗法仍有许多挑战和难题需要解决。

5 总结

日益严重的细菌耐药问题使得既往被忽视的噬菌体重回广大研究者视线,近年来关于噬菌体的研究也逐渐增多。目前,已有噬菌体治疗各部位细菌感染(如皮肤软组织、呼吸道、胃肠道、泌尿系统等)的相关研究,但这些研究大多都是动物试验,如小鼠、兔、水貂模型等,用于人体的临床试验研究仍很少。虽然大部分在动物模型中进行的噬菌体治疗研究显示出有效性和安全性,但不能完全代表在人类身上也一定能取得同样效果。因此,未来可以在确保噬菌体疗法足够安全和有效的前提下,逐渐开展临床试验。此外,噬菌体还有携带毒力基因、诱导机体产生免疫反应、抗菌谱窄等局限性,这些问题也亟待解决。虽然噬菌体为目前细菌耐药局面提供了一个有前景的发展方向,但要正式应用于临床还有许多难题和挑战需要克服。希望在已有的国内外研究基础上,未来可以早日突破目前的研究难点,解决耐药细菌感染问题。

[参考文献]

- [1] Salmond GP, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future[J]. Nat Rev Microbiol, 2015, 13(12): 777-786.
- [2] 邹秀月,蔡德周. 噬菌体治疗细菌性疾病的研究进展及发展方向[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(9): 888-892.
- [3] Bao Q, Li X, Han G, et al. Phage-based vaccines[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 145: 40-56.
- [4] Maciejewska B, Olszak T, Drulis-Kawa Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application? [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2018, 102(6): 2563-2581.
- [5] Chadha P, Katare OP, Chhibber S. In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice[J]. Microb Pathog, 2016, 99: 68-77.
- [6] Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Bacteriophage versus antimicrobial agents for the treatment of murine burn wound infection caused by *Klebsiella pneumoniae* B5055[J]. J Med Microbiol, 2011, 60(Pt 2): 205-210.
- [7] Mevay CS, Velásquez M, Fralick JA. Phage therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a mouse burn wound

- model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(6): 1934 - 1938.
- [8] Yin S, Huang G, Zhang Y, et al. Phage abp1 rescues human cells and mice from infection by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2337 - 2345.
- [9] Cao F, Wang X, Wang L, et al. Evaluation of the efficacy of a bacteriophage in the treatment of pneumonia induced by multi-drug resistance *Klebsiella pneumoniae* in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 752930.
- [10] Alemayehu D, Casey PG, McAuliffe O, et al. Bacteriophages ϕ MR299-2 and ϕ NH-4 can eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the murine lung and on cystic fibrosis lung airway cells [J]. *mBio*, 2012, 3(2): e00029 - 12.
- [11] Saussereau E, Debarbieux L. Bacteriophages in the experimental treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in mice [J]. *Adv Virus Res*, 2012, 83: 123 - 141.
- [12] Oduor JMO, Onkoba N, Maloba F, et al. Experimental phage therapy against haematogenous multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in mice[J]. *Afr J Lab Med*, 2016, 5(1): 435.
- [13] Waters EM, Neill DR, Kaman B, et al. Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Thorax*, 2017, 72(7): 666 - 667.
- [14] Jaiswal A, Koley H, Ghosh A, et al. Efficacy of cocktail phage therapy in treating *Vibrio cholerae* infection in rabbit model[J]. *Microbes Infect*, 2013, 15(2): 152 - 156.
- [15] Nale JY, Spencer J, Hargreaves KR, et al. Bacteriophage combinations significantly reduce *Clostridium difficile* growth in vitro and proliferation in vivo[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(2): 968 - 981.
- [16] Galtier M, De Sordi L, Maura D, et al. Bacteriophages to reduce gut carriage of antibiotic resistant uropathogens with low impact on microbiota composition [J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(7): 2237 - 2245.
- [17] Nishikawa H, Yasuda M, Uchiyama J, et al. T-even-related bacteriophages as candidates for treatment of *Escherichia coli* urinary tract infections[J]. *Arch Virol*, 2008, 153(3): 507 - 515.
- [18] Garretto A, Miller-Ensminger T, Wolfe AJ, et al. Bacteriophages of the lower urinary tract[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(7): 422 - 432.
- [19] Khawaldeh A, Morales S, Dillon B, et al. Bacteriophage therapy for refractory *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection [J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(Pt 11): 1697 - 1700.
- [20] Schneider G, Szentes N, Horváth M, et al. Kinetics of targeted phage rescue in a mouse model of systemic *Escherichia coli* K1[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7569645.
- [21] Pouillot F, Chomton M, Blois H, et al. Efficacy of bacteriophage therapy in experimental sepsis and meningitis caused by a clone O25b; H4-ST131 *Escherichia coli* strain producing CTX-M-15[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(7): 3568 - 3575.
- [22] Heo YJ, Lee YR, Jung HH, et al. Antibacterial efficacy of phages against *Pseudomonas aeruginosa* infections in mice and *Drosophila melanogaster*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(6): 2469 - 2474.
- [23] Oliveira H, Sillankorva S, Merabishvili M, et al. Unexploited opportunities for phage therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 180.
- [24] 蒋花叶, 黄勋, 左双燕, 等. 成人医疗保健相关性复杂性腹腔感染的危险因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(3): 348 - 354.
- [25] Wang Z, Zheng P, Ji W, et al. SLPW: a virulent bacteriophage targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 934.
- [26] Fukuda K, Ishida W, Uchiyama J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in mice: effects of topical bacteriophage KPP12 administration[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47742.
- [27] Furusawa T, Iwano H, Hiyashimizu Y, et al. Phage therapy is effective in a mouse model of bacterial equine keratitis[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(17): 5332 - 5339.
- [28] Hawkins C, Harper D, Burch D, et al. Topical treatment of *Pseudomonas aeruginosa* otitis of dogs with a bacteriophage mixture: a before/after clinical trial[J]. *Vet Microbiol*, 2010, 146(3 - 4): 309 - 313.
- [29] Wright A, Hawkins CH, Anggård EE, et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy[J]. *Clin Otolaryngol*, 2009, 34(4): 349 - 357.
- [30] Shlezinger M, Friedman M, Hourii-Haddad Y, et al. Phages in a thermoreversible sustained-release formulation targeting *E. faecalis* in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219599.
- [31] 郭杨, 毅君. 铜绿假单胞菌烈性噬菌体的分离与生物学特性研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2019.
- [32] Kortright KE, Chan BK, Koff JL, et al. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(2): 219 - 232.
- [33] 陈晓春, 王继文, 曹永长, 等. 噬菌体在疾病治疗方面的应用及研究[J]. *动物医学进展*, 2005, 26(1): 32 - 35.
- [34] Kelly D, McAuliffe O, Ross RP, et al. Development of a broad-host-range phage cocktail for biocontrol [J]. *Bioeng Bugs*, 2011, 2(1): 31 - 37.
- [35] Beutin L, Hammerl JA, Strauch E, et al. Spread of a distinct Stx2-encoding phage prototype among *Escherichia coli* O104: H4 strains from outbreaks in Germany, Norway, and Georgia [J]. *J Virol*, 2012, 86(19): 10444 - 10455.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式: 伍亚云, 黄勋. 噬菌体治疗细菌感染研究进展 [J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(2): 186 - 190. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217415.

Cite this article as: WU Ya-yun, HUANG Xun. Advances in the treatment of bacterial infections by phages[J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(2): 186 - 190. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217415.