

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233085

· 综述 ·

噬菌体在医院感染防控中的研究进展

林佳冰¹, 高晓东¹, 胡必杰^{1,2}

(复旦大学附属中山医院 1. 医院感染管理科; 2. 感染病科, 上海 200032)

[摘要] 目前医院感染预防与控制面临着许多亟待解决的问题, 多重耐药菌防控的有效性、生物膜的有效清除、水源性传播病原体的鉴定与防控、环境物体表面消毒的持续有效性等都对医院感染防控提出了更高的要求。噬菌体是侵袭细菌的病毒, 也可以传递赋予宿主菌生物学性状的遗传物质。噬菌体在降低多重耐药菌和清除生物膜中所展示出的特异性和有效性, 使其具有成为医院感染防控新方法的潜力。本综述总结噬菌体在医院感染防控中的相关研究, 包括在对抗多重耐药菌、清除生物膜方面的优势, 以及在医院感染病例识别、环境清洁消毒、水源性传播防控和医院综合管理中的应用。

[关键词] 医院感染; 噬菌体; 多重耐药菌; 生物膜; 环境清洁消毒

[中图分类号] R181.3⁺2 R187⁺.8

Research progress of bacteriophages in the prevention and control of health-care-associated infection

LIN Jia-bing¹, GAO Xiao-dong¹, HU Bi-jie^{1,2} (1. Department of Healthcare-associated Infection Management; 2. Department of Infectious Diseases, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] Currently, many urgent issues in the prevention and control of healthcare-associated infection (HAI) need to be solved. The effectiveness of the prevention and control of multidrug-resistant organisms (MDROs), the effective removal of biofilms, the identification, prevention and control of water-borne pathogens, and the persistence of surface disinfection of environmental objects all pose higher requirements for the prevention and control of HAI. Bacteriophages are viruses that invade bacteria, and can also transmit genetic materials that confer biological traits on the host bacteria. The specificity and effectiveness of bacteriophages in reducing MDROs and clearing biofilms make them potentially a new approach to HAI prevention and control. This review summarizes researches related to the application of bacteriophages in HAI prevention and control, including their advantages in combating MDROs and clearing biofilms, as well as their applications in the identification of HAI cases, environmental cleaning and disinfection, prevention and control of water-borne transmission, and comprehensive hospital management.

[Key words] healthcare-associated infection; bacteriophage; multidrug-resistant organism; biofilm; environmental cleaning and disinfection

多重耐药菌的有效防控已成为医院感染预防与控制工作的一大困扰。与临床治疗中面临的困境相同, 目前医疗机构广泛使用基于化学物质的消毒剂, 不仅对环境造成影响, 也导致环境中耐药菌增加。

国家卫生健康委员会医政医管局 2021 年 3 月 1 日印发的《2021 年质控工作改进目标的函》, 对医院感染管理提出增强遏制细菌耐药的要求。除了多重耐药菌, 医院感染防控还面临许多亟待解决的问题, 如

[收稿日期] 2022-10-29

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(NSFC82072325); 上海市申康医院发展中心重大临床研究项目(SHDC2020CR2031B); 复旦大学附属中山医院科研基金-374(发展基金 2021ZSFZ09)

[作者简介] 林佳冰(1991-), 女(回族), 福建省建瓯市人, 主管医师, 主要从事医院感染防控及耐药菌研究。

[通信作者] 胡必杰 E-mail: hu.bijie@zs-hospital.sh.cn

生物膜的有效清除、水源性传播病原体的鉴定与防控、环境物体表面消毒的持续有效性等。使用噬菌体进行生物控制或疾病预防已成为食品加工、农业、水产养殖和废水处理等多个领域的新选择之一，因此，有研究^[1]提出可以在医院感染防控工作中引入噬菌体，对抗医院内病原体，尤其是多重耐药菌的污染与传播。

目前，一些初步的噬菌体相关的临床试验已经开展，包括使用动物模型评估噬菌体控制细菌感染的安全性和有效性，以及使用噬菌体开展对感染性疾病的治疗^[2-3]。本综述总结了噬菌体在医院感染防控中的相关研究，包括在对抗多重耐药菌、清除生物膜方面的优势，以及在医院感染病例识别、环境清洁消毒、水源性传播防控和医院综合管理中的应用。

1 噬菌体概述

噬菌体是侵袭细菌的病毒，并携带可赋予宿主菌生物学性状的遗传物质。噬菌体有严格的宿主特异性，只寄居在易感宿主菌体内。由于具有攻击目标细菌的特殊能力，噬菌体自发现以来就被认为是对抗人类和动物细菌感染的有效方法。随着抗菌药物的发现，噬菌体治疗在临床中的应用减少，相应的探索和研究一直处于边缘地位^[4]。然而，抗菌药物在临床及畜牧养殖业中的不当使用加速了耐药菌的进化，“超级细菌”的出现使抗菌药物在临床治疗中遇到困境，重新引起了临床上对噬菌体的兴趣。噬菌体在多项研究^[5-6]中都展示了良好的控制细菌感染的效果，且尚未观察到对环境或人体有害，因此，可尝试使用噬菌体作为医院感染防控的新方法。

2 噬菌体在对抗多重耐药菌中的优势

近年来，多重耐药菌已成为医院和社区环境的严重问题。多重耐药菌感染不仅增加患者就医的直接费用，还会因缺勤、家属陪护和死亡带来间接费用，给个人和社会带来经济负担^[7-8]。虽然细菌对噬菌体产生抗性的风险尚不明确，且免疫反应可能导致噬菌体活性下降，但作为潜在抗菌方法，已有试验对噬菌体对抗多重耐药菌的有效性进行了研究。Zhao 等^[9]在模拟的土壤-胡萝卜系统中研究了噬菌体对耐四环素大肠埃希菌 K-12 和耐氯霉素铜绿假单胞菌 PAO1 的有效性。该研究使用 K-12 宿主特异性噬菌体 ΦYSZ1、PAO1 宿主特异性噬菌体

ΦYSZ2 和 K-12/PAO1 多价噬菌体 ΦYSZ3，将 100 mL 浓度为 10^4 PFU/mL 的噬菌体原液均匀喷洒在土壤表面后彻底混合土壤，每个处理设置 3 个重复，在 $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ 的温室培养 70 d。70 d 干预期后，3 种噬菌体均显著降低了土壤-植物系统中目标致病菌和相应耐药基因 (*tetW* 和 *cmlA*) 的丰度。噬菌体与抗菌药物联合使用也可以提高清除耐药菌的能力。Shlezinger 等^[10]发现，在对万古霉素耐药的情况下，万古霉素-噬菌体 EFLK 1 (抗粪肠球菌噬菌体) 对耐万古霉素肠球菌 (VRE) 及其所形成的生物膜展现了良好的协同作用。0.015 mg/mL 万古霉素和 1.2×10^8 PFU/well 噬菌体 EFLK1 联合处理，增加了对 VRE 生物膜的杀伤作用，生物膜中生物量下降了 87%。在新型冠状病毒感染继发性细菌感染的噬菌体治疗中，Wu 等^[11]招募了 4 例因严重新型冠状病毒和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 (CRAB) 感染而住院的患者，连续使用 2 次预先优化好的噬菌体鸡尾酒治疗后，患者的 CRAB 负担有所下降，证明噬菌体联合抗菌药物的疗法对难治性多重耐药菌感染也有较强协同作用。Liu 等^[12]在大鼠模型中联合使用抗菌药物与噬菌体，成功对抗了浮游和生物膜形式的金黄色葡萄球菌。研究^[13]显示，鲍曼不动杆菌中，耐药菌株相对于敏感菌株对噬菌体的敏感性更高，为治疗难治性耐药菌提供新思路，特别是在抗菌药物使用率高的医院中。

3 噬菌体在清除生物膜中的优势

细菌生物膜的形成是导致医院感染难以控制的原因之一。据美国疾病控制与预防中心 (CDC) 估计，65% 以上的慢性细菌感染由生物膜引起，美国国立卫生研究院 (NIH) 估计约 80% 的微生物感染和 60% 以上的医院感染由生物膜引起^[14]。生物膜不仅可以在医疗机构环境物体表面形成，还可以在医疗相关物品如内镜、长期留置导管的管路以及植入物中形成^[15-17]。生物膜一旦形成，常规清洁消毒手段便难以清除，且普通增菌和常规培养也很难成功分离细菌^[15]，从而逃过常规的医院感染监测。

噬菌体诱导的生物膜内细胞裂解通过产生渗透酶 (如内容素和胞外聚合物) 和群体感应抑制剂 (如乳糖酶) 来完成^[18]。农业和食品加工业中，噬菌体已开始用于加工设备物体表面的消毒，可显著减少物体表面多种病原体菌落和生物膜的形成，有助于降低病原体沿生产链传播的风险^[19-22]。噬菌体在不

同材质中也展现出良好的生物膜清除能力。研究^[23]显示,三种不同浓度(10^{10} 、 10^9 和 10^8 PFU/mL)的噬菌体制剂处理 5 min,从玻璃盖中回收的大肠埃希菌 O157:H7 微生物数量分别减少了 99.99%、98%、94%,从石膏板表面回收的数量分别减少了 100%、95%、85%,体现了噬菌体清除硬质表面上病原体附着的能力。噬菌体逐渐成为工业环境中物体表面去污和去除生物膜的一种消毒剂替代方案。噬菌体也可清除医疗环境中的生物膜。Jamal 等^[24]发现,静态培养基中使用噬菌体 MJ2 处理 4 h 后,阴沟肠杆菌形成的生物膜被还原;动态培养基中,MJ2 处理 24、72、120 h 后,生物量分别下降了 2.8、3 和 3.5 个数量级,表明噬菌体 MJ2 对医院内多重耐药阴沟肠杆菌生物膜的形成具有明显抑制作用。Ahiwale 等^[25]的体外研究显示,MOI-0.001 浓度的 T7 样裂解噬菌体 BVPaP-3 能抑制医院分离的铜绿假单胞菌生物膜形成,且使用噬菌体 BVPaP-3 干预 24 h 后,所有医院分离的铜绿假单胞菌预制生物膜均被消除。

噬菌体鸡尾酒方法是将多种不同的噬菌体组合使用,相对于单一噬菌体,该方法可以更好地防止生物膜形成和消除生物膜^[26]。单一噬菌体在处理生物膜的过程中存在诱导耐噬菌体的风险,使用噬菌体鸡尾酒方法,可增加噬菌体活性谱,减少抗噬菌体变异体的产生^[27]。多项研究^[26,28-29]已证实噬菌体鸡尾酒对生物膜清除的有效性。

4 噬菌体在医院感染防控中的具体应用

4.1 噬菌体在医院感染识别中的应用

医院感染识别的要求之一是对病例进行快速、准确的鉴定,医院感染监测采用的病原体检验方法需要灵敏、特异、快速、经济。目前临床常用的方法如微生物培养、脉冲场凝胶电泳等,需要一定的等待时间,而第二代基因测序等方法虽简便快速,但花费较高^[30-31]。噬菌体易感性检测快速、经济,可作为医院感染识别的补充手段。利用噬菌体易感性谱构建医院感染监测数据库,对生长迅速的常见的医院感染病原体,噬菌体药敏试验可在 6~8 h 内完成噬菌体分型^[1]。该方法目前的困难在于普适性不高,不同实验室构建的噬菌体文库可比性较低,且需要不断更新,特别是使用噬菌体临床治疗的医院,耐噬菌体菌株会导致噬菌体敏感性谱不断变化,但随着纳入实验室的样本量增加,大数据背景的噬菌体分型数据库的通用性和可靠性将大大增加^[1]。

利用噬菌体与宿主相互作用的特异性,噬菌体药敏试验还可作为一种快速有效的细菌亚型检测方法。噬菌体分型在细菌病原体鉴别中表现出良好的准确性和一致性^[32-33],且有助于开展感染暴发调查。Cooke 等^[34]借助噬菌体对 4 例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌血症的患者进行基因分型,显示分离株为社区相关克隆株。Kwon 等^[35]发现可使用噬菌体作为标记物来评估住院患者、医护人员和医院环境中的耐药病原体传播情况,为追踪传染源并及时控制医院感染提供了科学依据。

此外,可以构建医院感染病原体噬菌体库作为医院感染的日常监测数据库,用于医院感染病例监测和环境消毒。根据流行病学调查和预先建立的噬菌体库,储备符合标准的噬菌体并优化噬菌体筛选技术,可为医院感染管理中病例监测以及暴发识别提供必要的突破。

4.2 噬菌体在医疗机构环境清洁消毒中的应用

医疗机构环境物体表面的持续污染是医院感染传播的主要原因。医院内环境表面污染的病原体可通过接触传播直接传染给患者,其中不乏铜绿假单胞菌、MRSA 和 VRE 等多种可引起严重感染的多重耐药菌^[36-38]。医院环境物体表面的彻底消毒较困难,一方面环境物体表面持续受到再污染;另一方面,化学消毒产品消毒效果持续时间和清除生物膜的能力有限,且化学消毒剂浓度需限制在狭窄的范围内,以平衡消毒效果与有害残留物及副产品的水平^[39],频繁使用化学消毒剂还可能增加病原体耐药性。非化学消毒方法也受到一定限制,如紫外线消毒,只能对平整的物体表面起到良好效果。与传统消毒剂相比,噬菌体作为丰富的微生物资源,具有靶向性和选择性的特点,能够筛选出对多重耐药菌或生物膜特异的噬菌体。同时,因为噬菌体是原核生物特有病毒,不会感染哺乳动物细胞,噬菌体消毒剂能够不受使用频率或室内是否有人限制,被认为是一种新的医院环境物体表面的消毒方法^[40]。

基于噬菌体的特异性以及对多重耐药菌和生物膜清除的有效性,很多学者提出利用噬菌体作为医疗机构环境物体表面消毒剂。Abuladze 等^[23]的体外模型显示,使用含有噬菌体大肠埃希菌 O157:H7 混合物可显著减少人工污染的玻璃和石膏板表面病原体数量。通过定制噬菌体制剂,即噬菌体鸡尾酒,还可满足特定抗菌用途,定向减少物体表面病原体污染^[22]。噬菌体对环境物体表面多重耐药菌也具有良好清除能力。在 Jensen 等^[41]的研究中,

MRSA 敏感的噬菌体能有效清除玻璃表面及医务人员工作服表面的 MRSA 负荷。即使在物体表面细菌密度相对较低的情况下,噬菌体也可使细菌菌落进一步减少^[42],因此,噬菌体不仅可对高污染区域清洁消毒,也能在医院环境的常规清洁消毒中发挥作用。除了清除物体表面病原体,噬菌体还具有作为空气消毒方法的潜力。Tseng 等^[43]在室内模型中使用含 ϕ BTCU-1 噬菌体的气溶胶控制结核分枝杆菌(MTB),分析雾化噬菌体 ϕ BTCU-1 在减少病原体空气传播方面的潜力。结果表明,当使用 10^9 PFU/m³ 的 ϕ BTCU-1 噬菌体气溶胶感染耻垢分枝杆菌(10^5 CFU/m³)10 s 后,对耻垢分枝杆菌的空气传播有明显阻断作用。综上所述,噬菌体对医院环境常见的物体表面类型,如塑料、玻璃和瓷砖具有良好的清除细菌能力;可有效清除医院常见的多重耐药菌;在模拟医院环境表面病原体低密度载量的情况下,噬菌体仍具有进一步清除病原体的能力;噬菌体不仅可以减少接触传播,也具有减少空气传播的潜力。

除了体外模型,研究者也在实际临床环境中开展了相关研究。Ho 等^[44]报告了一项在重症监护病房(ICU)进行的噬菌体干预的调查,在终末消毒使用常规化学方法的基础上加入噬菌体喷雾消毒,ICU CRAB 发病率从干预前的 8.57/1 000 患者下降到干预期间的 5.11/1 000 患者($P = 0.003$),耐药菌株 CRAB 的占比从 87.76%下降到 46.07%($P = 0.001$)。

在评估噬菌体作为潜在在医院日常清洁消毒剂的相关研究中,有研究者提出噬菌体联合益生菌清洁卫生系统(PCHS)的设想^[42]。益生菌可调节与清除医院微生物群,PCHS 可逐步而稳定地减少医院表面包括多重耐药病原体在内的病原体污染^[45-46]。噬菌体作用特异而高效,但在干燥环境中不能发挥作用,单独使用无法稳定清除环境物体表面的目标病原体。PCHS 的作用缓慢而渐进,而噬菌体作用迅速且具有针对性,结合两者特性可以达到加速处理环境表面微生物的效果。基于两者的互补特性和潜在的协同效应,联合使用可弥补现有消毒剂在作用持续时间上的不足,同时达到快速、特异性清除病原体的效果。体外模拟试验和现场试验发现,感染患者的感染传播风险增高时,采取 PCHS 联合噬菌体的方法是有效的^[47]。另一项单中心研究^[48]显示,应用 PCHS 联合 2×10^8 PPU 噬菌体对病房卫生间进行处理,较单独使用 PCHS 进行处理,葡萄球菌表面负载减少了 97%。

噬菌体在临床应用中存在一定困难。多数体外模拟试验中,噬菌体被稀释在水溶液里,悬浮在溶液中有利于噬菌体与病原体接触,然而临床中很难做到医院环境表面长时间保持湿润^[23]。噬菌体的繁殖、纯化、合理配方和稳定性等参数的优化,也限制了噬菌体作为消毒剂的广泛应用和扩散^[49]。对此,研究者积极探索和改造现有噬菌体,扩大其宿主范围,从而减少噬菌体使用中的限制^[50]。此外,与耐抗菌药物一样,病原体也存在产生耐噬菌体的可能。不过,对噬菌体的耐药性通常出现在噬菌体治疗模型中,往往是具有高密度的活性增殖细菌的环境^[51],医院表面细菌密度很低的情况下,出现对噬菌体耐药的概率可能较低。临床使用中还需考虑噬菌体与常规消毒方法的相互作用:紫外线照射会降低噬菌体的消毒能力^[52];不同消毒剂的使用顺序也会对消毒效果产生影响,例如,在使用化学消毒剂前使用噬菌体处理,可加强化学消毒剂对塑料表面的铜绿假单胞菌的去除能力,反之则会抑制消毒效果^[53]。综上所述,噬菌体不能取代现有的常规消毒方法,但为改进消毒效果提供了新的选择。

4.3 噬菌体在医疗机构水源性传播病原体防控中的应用

水源性传播是医院感染传播中重要但易被忽视的一种传播类型,容易引起医院感染暴发。国内外已有多起医院水源性传播导致医院感染暴发的事件,如水龙头引起的新生儿重症监护病房(NICU)铜绿假单胞菌感染暴发、装饰性水墙喷泉引起的军团菌感染暴发和心外科使用的冷-热交换器设备引起的分枝杆菌感染暴发^[54-55]。医疗机构潮湿环境表面如牙治疗椅的漱口池、病房洗手池、废水处理池等表面,极易形成生物膜,常规消毒方法难以去除,因此,需要在不带来新的污染和增加诱导耐药的基础上,找到有效遏制水源性病原体生长和传播的方法。食品、畜牧业及养殖业已广泛使用噬菌体作为细菌污染指标、废水处理和生物预防的方式之一。在不扰乱系统性能的情况下,噬菌体可以快速靶向地减少水源性病原体的传播^[56]。同时,还可以使用特异性噬菌体作为病原体的有效示踪剂来监测和改进消毒方法,如 Serra-Compte 等^[57]在水体处理过程中使用噬菌体作为新型冠状病毒污染程度示踪剂来比较不同消毒方法对病毒的清除能力。噬菌体在水系统中使用时也能迅速减少与医院感染相关的病原体负荷。Santiago 等^[58]通过构建耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)生物膜模型,模拟其在医院洗手池的不同定植阶段,使用噬菌体在 37℃ 条件下处理 7、

14 d 后,生物膜菌落数降低了 1 个数量级($P < 0.05$),25℃条件下处理 7、14 d,生物膜菌落数将降低了 1.4 和 1.6 个数量级($P < 0.05$),表明噬菌体具有在医疗环境中控制水源性或其他产碳青霉烯酶菌生物膜的潜力。

噬菌体已被应用于工业废水处理^[56,59]。若应用于医疗机构废水处理,需面临更为复杂的水源性微生物群落,可能需要更大量的噬菌体才能成功^[59]。

4.4 噬菌体在医院综合管理中的应用 噬菌体成功应用于食品、农业、畜牧业等多个领域的综合管理,并在成本效益管理中起到了降低环境管理负担的作用^[60-62]。因其在控制食源性病原体中的优势,一些基于噬菌体的产品已经被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于食品工业,以噬菌体为基础的食品净化剂在欧洲国家也已开始使用^[63]。鉴于噬菌体在医院感染防控中初步表现出的可减少抗菌药物过度使用、降低医疗机构环境物体表面传播或定植的特性,有研究者建议将其整合进医院的综合管理。Wu 等^[1]提出将噬菌体全方位整合到医疗机构的临床工作流程的设想:通过筛选患者或医院表面分离的特定病原体的噬菌体,在医院构建本地化的噬菌体库,将本地化的噬菌体库应用于治疗和医院环境消毒;构建噬菌体数据库用于医院感染监测,作为患者治疗和环境消毒的预备库;结合常规噬菌体分型方法和流行病学调查,设计具有广谱、多抗菌特性的噬菌体鸡尾酒组合,以应对流行菌株、常规环境消毒或如脓毒性休克、严重肺炎之类需要迅速开始治疗的严重感染,通过将噬菌体整合到临床治疗、环境清洁消毒、疾病监测等多个方面,协助综合提升医院管理水平。

5 总结

噬菌体在其他领域中的成功应用给医院感染防控带来启发,但仍存在一些问题。不同地域、国家常见的医院感染细菌的型别和种类不同,而噬菌体较强的特异性导致其应用受到限制。噬菌体鸡尾酒制剂或噬菌体的衍生制剂(裂解酶)可部分克服这一局限。通过制备针对不同种或型别细菌的噬菌体鸡尾酒制剂,可有效控制细菌感染,减少噬菌体抗性细菌的产生。虽然还需要更多实际研究进一步论证噬菌体在医院感染防控中的可行性与有效性,但噬菌体对多重耐药菌、生物膜的有效性,以及在部分体外模型与医院真实环境中呈现出的积极结果表明,噬菌体可能在医院感染防控中带来新的突破,有望成为

医院感染防控与管理的有效补充手段之一。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Wu NN, Zhu TY. Potential of therapeutic bacteriophages in nosocomial infection management[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 638094.
- [2] Sausseureau E, Debarbieux L. Bacteriophages in the experimental treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in mice [J]. *Adv Virus Res*, 2012, 83: 123-141.
- [3] Gindin M, Febvre HP, Rao S, et al. Bacteriophage for gastrointestinal health (PHAGE) study: evaluating the safety and tolerability of supplemental bacteriophage consumption[J]. *J Am Coll Nutr*, 2019, 38(1): 68-75.
- [4] Summers WC. The strange history of phage therapy[J]. *Bacteriophage*, 2012, 2(2): 130-133.
- [5] Merabishvili M, Pirnay JP, Verbeken G, et al. Quality-controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4944.
- [6] 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.
- [7] 凌玲, 吴伟旋, 孙树梅, 等. 多重耐药菌医院感染直接经济负担的系统评价[J]. *中国感染控制杂志*, 2017, 16(7): 616-621.
Ling L, Wu WX, Sun SM, et al. Systematic evaluation on direct economic burden of healthcare-associated infection due to multidrug-resistant organisms[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2017, 16(7): 616-621.
- [8] 王丹, 朱丹, 邹妮. 多重耐药菌医院感染的经济负担研究进展[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(2): 417-419.
Wang D, Zhu D, Zou N. Research progress on the economic burden of hospital infection with multi drug resistant bacteria [J]. *Geriatrics & Health Care*, 2021, 27(2): 417-419.
- [9] Zhao YC, Ye M, Zhang XT, et al. Comparing polyvalent bacteriophage and bacteriophage cocktails for controlling antibiotic-resistant bacteria in soil-plant system[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 657: 918-925.
- [10] Shlezinger M, Copenhagen-Glazer S, Gelman D, et al. Eradication of vancomycin-resistant *Enterococci* by combining phage and vancomycin[J]. *Viruses*, 2019, 11(10): 954.
- [11] Wu NN, Dai J, Guo MQ, et al. Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 612-618.
- [12] Liu S, Zhao Y, Hayes A, et al. Overcoming bacteriophage in-

- sensitivity in *Staphylococcus aureus* using clindamycin and azithromycin at subinhibitory concentrations[J]. *Allergy*, 2021, 76(11): 3446–3458.
- [13] Chen LK, Kuo SC, Chang KC, et al. Clinical antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* strains with higher susceptibility to environmental phages than antibiotic-sensitive strains[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6319.
- [14] Rumbaugh KP, Sauer K. Biofilm dispersion[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(10): 571–586.
- [15] 程绘珺, 林凡, 徐瑶瑶, 等. 长期留置管细菌分布及生物膜形成能力调查[J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(2): 163–165. Cheng HJ, Lin F, Xu YY, et al. The distribution and biofilm formation abilities of bacteria isolated from long term indwelling tubes[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2014, 26(2): 163–165.
- [16] 朱玉芳, 孔斌, 马笑松, 等. 透析用水细菌生物膜污染的检测与分析[C]//第九届中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛论文集. 中国吉林, 2018-09-20, 2018: 86. Zhu YF, Kong B, Ma XS, et al. Detection and analysis of bacterial biofilm contamination in dialysis water[C]//The 9th China Clinical Microbiology Conference and Microbiology and Immunology Forum. Jilin, China, 2018-09-20, 2018: 86.
- [17] 何荣攀. 内镜铜绿假单胞菌生物膜对高水平消毒剂抗性及其与 *qacE Δ 1-sul1* 基因相关性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020. He RP. The resistance of endoscopic *Pseudomonas aeruginosa* biofilm to high-level disinfectants and the correlation with *qacE Δ 1-sul1* gene [D]. Nanchang: Nanchang University, 2020.
- [18] Kaistha SD, Umrao PD. Bacteriophage for mitigation of multiple drug resistant biofilm forming pathogens[J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2016, 10(2): 184–194.
- [19] Tomat D, Quiberoni A, Mercanti D, et al. Hard surfaces decontamination of enteropathogenic and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* using bacteriophages [J]. *Food Res Int*, 2014, 57: 123–129.
- [20] Rodríguez-Melcón C, Capita R, García-Fernández C, et al. Effects of bacteriophage P100 at different concentrations on the structural parameters of *Listeria monocytogenes* biofilms [J]. *J Food Prot*, 2018, 81(12): 2040–2044.
- [21] Islam MS, Zhou Y, Liang L, et al. Application of a phage cocktail for control of *Salmonella* in foods and reducing biofilms[J]. *Viruses*, 2019, 11(9): 841.
- [22] Woolston J, Parks AR, Abuladze T, et al. Bacteriophages lytic for *Salmonella* rapidly reduce *Salmonella* contamination on glass and stainless steel surfaces[J]. *Bacteriophage*, 2013, 3(3): e25697.
- [23] Abuladze T, Li MR, Menetrez MY, et al. Bacteriophages reduce experimental contamination of hard surfaces, tomato, spinach, broccoli, and ground beef by *Escherichia coli* O157:H7[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(20): 6230–6238.
- [24] Jamal M, Andleeb S, Jalil F, et al. Isolation, characterization and efficacy of phage MJ2 against biofilm forming multi-drug resistant *Enterobacter cloacae* [J]. *Folia Microbiol (Praha)*, 2019, 64(1): 101–111.
- [25] Ahiwale S, Tamboli N, Thorat K, et al. In vitro management of hospital *Pseudomonas aeruginosa* biofilm using indigenous T7-like lytic phage[J]. *Curr Microbiol*, 2011, 62(2): 335–340.
- [26] Amankwah S, Abdella K, Kassa T. Bacterial biofilm destruction: a focused review on the recent use of phage-based strategies with other antibiofilm agents[J]. *Nanotechnol Sci Appl*, 2021, 14: 161–177.
- [27] Molina F, Simancas A, Ramírez M, et al. A new pipeline for designing phage cocktails based on phage-bacteria infection networks[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 564532.
- [28] Łusiak-Szelachowska M, Weber-Dóbrowska B, Górski A. Bacteriophages and lysins in biofilm control[J]. *Virol Sin*, 2020, 35(2): 125–133.
- [29] Hansen MF, Svenningsen SL, Røder HL, et al. Big impact of the tiny: bacteriophage-bacteria interactions in biofilms[J]. *Trends Microbiol*, 2019, 27(9): 739–752.
- [30] Ferrari RG, Panzenhagen PHN, Conte-Junior CA. Phenotypic and genotypic eligible methods for *Salmonella typhimurium* source tracking[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2587.
- [31] Vijayakumar S, Veeraraghavan B, Pragasa AK, et al. Genotyping of *Acinetobacter baumannii* in nosocomial outbreak and surveillance[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1946: 17–22.
- [32] Jones KM, Karanam B, Jones-Triche J, et al. Phage ligands for identification of mesenchymal-like breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 625.
- [33] Ziebell K, Chui LD, King R, et al. Subtyping of Canadian isolates of *Salmonella enteritidis* using multiple locus variable number tandem repeat analysis (MLVA) alone and in combination with pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and phage typing[J]. *J Microbiol Methods*, 2017, 139: 29–36.
- [34] Cooke FJ, Gkrania-Klotsas E, Howard JC, et al. Clinical, molecular and epidemiological description of a cluster of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from injecting drug users with bacteraemia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(7): 921–926.
- [35] Kwon JH, Reske K, O’Neil CA, et al. Assessment of antibiotic-resistant organism transmission among rooms of hospitalized patients, healthcare personnel, and the hospital environment utilizing surrogate markers and selective bacterial cultures[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, 41(5): 539–546.
- [36] Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2011, 377(9761): 228–241.
- [37] Pachori P, Gothwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review[J]. *Genes Dis*, 2019, 6(2): 109–119.
- [38] DeLeo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant

- Staphylococcus aureus* in the genomics era[J]. J Clin Invest, 2009, 119(9): 2464–2474.
- [39] Dong FL, Chen JN, Li C, et al. Evidence-based analysis on the toxicity of disinfection byproducts *in vivo* and *in vitro* for disinfection selection[J]. Water Res, 2019, 165: 114976.
- [40] Mathieu J, Yu PF, Zuo PX, et al. Going viral: emerging opportunities for phage-based bacterial control in water treatment and reuse[J]. Acc Chem Res, 2019, 52(4): 849–857.
- [41] Jensen KC, Hair BB, Wienclaw TM, et al. Isolation and host range of bacteriophage with lytic activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and potential use as a fomite decontaminant[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131714.
- [42] D'Accolti M, Soffritti I, Piffanelli M, et al. Efficient removal of hospital pathogens from hard surfaces by a combined use of bacteriophages and probiotics: potential as sanitizing agents[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1015–1026.
- [43] Tseng CC, Chang DC, Chang KC. Development of a biocontrol method applying bacteriophage-containing aerosol against *Mycobacterium tuberculosis* using the bacteriophage BTCU-1 and *M. smegmatis* as models[J]. Microorganisms, 2019, 7(8): 237.
- [44] Ho YH, Tseng CC, Wang LS, et al. Application of bacteriophage-containing aerosol against nosocomial transmission of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168380.
- [45] Caselli E, D'Accolti M, Vandini A, et al. Impact of a probiotic-based cleaning intervention on the microbiota ecosystem of the hospital surfaces: focus on the resistome remodulation[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148857.
- [46] Caselli E, Arnoldo L, Rognoni C, et al. Impact of a probiotic-based hospital sanitation on antimicrobial resistance and HAI-associated antimicrobial consumption and costs: a multicenter study[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 501–510.
- [47] Huang SS, Datta R, Platt R. Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(18): 1945–1951.
- [48] D'Accolti M, Soffritti I, Lanzoni L, et al. Effective elimination of staphylococcal contamination from hospital surfaces by a bacteriophage-probiotic sanitation strategy: a monocentric study[J]. Microb Biotechnol, 2019, 12(4): 742–751.
- [49] Gutiérrez D, Rodríguez-Rubio L, Martínez B, et al. Bacteriophages as weapons against bacterial biofilms in the food industry[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 825.
- [50] 崔泽林. 噬菌体防控院内感染常见细菌的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- Cui ZL. The prevention and control of some common healthcare associated bacteria using bacteriophage[D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2014.
- [51] Oechslin F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy[J]. Viruses, 2018, 10(7): 351.
- [52] Baldasso V, Lubarsky H, Pichel N, et al. UVC inactivation of MS2-phage in drinking water-modelling and field testing[J]. Water Res, 2021, 203: 117496.
- [53] Stachler E, Kull A, Julian TR. Bacteriophage treatment before chemical disinfection can enhance removal of plastic-surface-associated *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Appl Environ Microbiol, 2021, 87(20): e0098021.
- [54] Capelletti RV, Moraes ÂM. Waterborne microorganisms and biofilms related to hospital infections: strategies for prevention and control in healthcare facilities[J]. J Water Health, 2016, 14(1): 52–67.
- [55] Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Healthcare outbreaks associated with a water reservoir and infection prevention strategies[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(11): 1423–1435.
- [56] Jassim SAA, Limoges RG, El-Cheikh H. Bacteriophage biocontrol in wastewater treatment[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2016, 32(4): 70.
- [57] Serra-Compte A, González S, Arnaldos M, et al. Elimination of SARS-CoV-2 along wastewater and sludge treatment processes[J]. Water Res, 2021, 202: 117435.
- [58] Santiago AJ, Burgos-Garay ML, Kartforosh L, et al. Bacteriophage treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a multispecies biofilm: a potential biocontrol strategy for healthcare facilities[J]. AIMS Microbiol, 2020, 6(1): 43–63.
- [59] Withey S, Cartmell E, Avery LM, et al. Bacteriophages – potential for application in wastewater treatment processes[J]. Sci Total Environ, 2005, 339(1–3): 1–18.
- [60] Holtappels D, Fortuna K, Lavigne R, et al. The future of phage biocontrol in integrated plant protection for sustainable crop production[J]. Curr Opin Biotechnol, 2021, 68: 60–71.
- [61] Żbikowska K, Michalczyk M, Dolka B. The use of bacteriophages in the poultry industry[J]. Animals (Basel), 2020, 10(5): 872.
- [62] Nnane DE, Ebdon JE, Taylor HD. Integrated analysis of water quality parameters for cost-effective faecal pollution management in river catchments[J]. Water Res, 2011, 45(6): 2235–2246.
- [63] Pinto G, Almeida C, Azeredo J. Bacteriophages to control Shiga toxin-producing *E. coli* – safety and regulatory challenges [J]. Crit Rev Biotechnol, 2020, 40(8): 1081–1097.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:林佳冰,高晓东,胡必杰.噬菌体在医院感染防控中的研究进展[J].中国感染控制杂志,2023,22(6):724–730. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233085.

Cite this article as: LIN Jia-bing, GAO Xiao-dong, HU Bi-jie. Research progress of bacteriophages in the prevention and control of healthcare-associated infection [J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(6): 724–730. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233085.