

• 综 述 •

噬菌体抗菌研究面临的挑战及临床应用未来展望*

杨振洪, 王世慧, 曹琪琪, 林琦, 王雪 综述, 林伯坤 审校

广东医科大学顺德妇女儿童医院儿童疾病研究所/广东医科大学公共卫生学院, 广东东莞 523808

摘要:随着细菌的抗菌药物耐药性问题日益加重,噬菌体因其对耐药细菌的抗菌能力及严格的宿主特异性,又重新引起人们的重视。该文综述了噬菌体的基础概况与抗菌应用现状,分析其在抗菌应用中的局限性。此外,在总结当前技术瓶颈的基础上,该文展望了噬菌体在精准医疗及合成生物学中的发展潜力,重点探讨人工智能辅助噬菌体筛选、噬菌体展示技术、与成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白(CRISPR/Cas)系统结合及病原菌快速检测等前沿发展方向。

关键词:噬菌体; 癌症治疗; 成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白系统; 细菌检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.019 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2026)09-1136-06 **文献标志码:**A

Challenges of phage antimicrobial research and future prospects of clinical application*

YANG Zhenhong, WANG Shihui, CAO Qiqi, LIN Qi, WANG Xue, LIN Bokun
Institute of Pediatric Diseases, Shunde Women and Children's Hospital, Guangdong
Medical University/School of Public Health, Guangdong Medical University,
Dongguan, Guangdong 523808, China

Abstract: With the increasing problem of antimicrobial resistance in bacteria, bacteriophage has attracted people's attention again because of its antibacterial ability against drug-resistant bacteria and strict host specificity. This article reviews the basic overview of phages and the current status of their antibacterial applications, and analyzes their limitations in antibacterial applications. In addition, based on the summary of the current technical bottlenecks, we prospect the development potential of phage in precision medicine and synthetic biology, focusing on the frontier development directions such as artificial intelligence-assisted phage screening, phage display technology, the combination with clustered regularly interspaced short palindromic repeats and associated protein (CRISPR/Cas) system, and the rapid detection of pathogens.

Key words: bacteriophage; cancer treatment; clustered regularly interspaced short palindromic repeats and their associated protein systems; bacteria detection

上世纪初抗菌药物的发现,成为了应对细菌感染的有力武器,在医学领域上大放异彩。然而,由于近年来抗菌药物的不合理使用,导致多重耐药菌在全球范围内传播,已然对全球人民的身心健康造成严重威胁。根据世界卫生组织(WHO)的发布报告,抗菌药物耐药性已被列为全球十大公共卫生威胁之一^[1]。若不采取有效措施,将会导致更多的多重耐药菌在全球范围内的流行,危及人们的生命。为了应对日益严重的多重耐药菌传播,噬菌体因其严格的宿主特异性与对耐药细菌的强裂解性,又重新出现在人们的视野当中。本文将阐述噬菌体的基本概况和应用现状,并深入探讨噬菌体在医学与公共卫生领域的发展潜力及目前技术瓶颈,为今后的噬菌体应用研究提供参考。

1 噬菌体的生物学特征

噬菌体是一种专门以细菌为宿主的病毒,结构较

为单一,通常只携带一种遗传信息(DNA或RNA),不具备任何独立的生物合成系统,因此噬菌体的繁殖需要依靠活菌体内完整的复制、转录和翻译机制。噬菌体依据其细菌内部的复制周期大致分为两类:毒性噬菌体与温和噬菌体^[2]。毒性噬菌体能够特异性地识别细菌的特定表面受体,使其吸附在细菌表面,并将自身的基因组注入细菌内部,利用细菌的生物合成系统及能量代谢系统进行复制增殖,最终导致细菌的裂解;而温和噬菌体在细菌内部将其基因组与宿主菌的基因组整合,随细菌的复制分裂而分配至子代细菌的染色体上,仅有在特定的应激条件才激活裂解周期^[3]。

2 噬菌体的应用现状

随着细菌的抗菌药物耐药问题日益加剧,噬菌体因其高度特异性、不良反应少等特点,在多个领域内

* 基金项目:广东省扬帆计划项目(4YF16003G);广东省东莞市社会发展科技项目(20231800936342)。

的抗菌应用中展现出广泛的潜力。目前噬菌体在医学领域已有实际的应用。2019 年, DEDRICK 等^[4]报道了首次使用工程噬菌体鸡尾酒制剂治愈耐药性分枝杆菌感染的患者, 静脉注射后噬菌体在体内增殖且耐受性良好。2021 年, ESKENAZI 等^[5]研究报道了噬菌体与美罗培南、黏菌素联合治疗耐药性肺炎克雷伯菌感染, 并有效改善患者伤口的临床、微生物和放射学指标。2025 年, DUAN 等^[6]进一步证明噬菌体治疗安全性良好, 不会影响肝肾功能、免疫指标和血常规指标。

应用噬菌体防控细菌在水产养殖、畜牧业与植物保护等领域均取得显著进展。在水产养殖方面, KUMARI 等^[7]发现噬菌体可有效控制嗜水气单胞菌对孟加拉鲶鱼的感染, 显著提高孟加拉鲶鱼的生存率。在植物保护方面, LEE 等^[8]和 UMRAO 等^[9]成功筛选出针对果胶杆菌和青枯病菌的噬菌体, 并将其应用于白菜幼苗与番茄幼苗保护, 有效降低幼苗的病害发生率。在动物饲养领域, ZENG 等^[10]与 KINGKAN 等^[11]发现噬菌体处理组能有效降低仔猪肠道中的大肠杆菌数量, 显著降低仔猪的腹泻率, 并有效改善肠道微生物的组成, 提高仔猪生长性能, 具有替代抗菌药物的潜力。

噬菌体在医疗领域和农业领域有着很好的应用潜力, 但近年来探讨的更多是在食品领域方面的应用。传统的抗菌措施虽能有效提高食品的安全性, 但化学类抗菌方法可能引发耐药性和健康风险, 物理类抗菌方法则容易造成的食品质地与风味丢失^[12-13], 因此具有高效杀菌且对食品品质影响较小的替代方法仍有待探索。凭借噬菌体的高度特异性杀菌能力、对人体的安全性、对食品的感官性质影响较小等特点, 应用噬菌体杀菌迅速成为食品工业领域的重要研究方向。目前已有研究报道证实了噬菌体杀菌在各类食品中的有效性, 包括但不限于奶酪、生菜、牛奶和蛋液^[14]。此外, 美国食品药品监督管理局(FDA)已批准安全的特异性沙门菌噬菌体制剂应用于家禽业及相关食品加工行业^[15]。尽管噬菌体的稳定性和杀菌能力在实际应用中可能面临着食品基质的影响^[16], 但噬菌体在食品工业上仍然具有重要的发展潜力, 为食品的病原菌防控提供一种绿色高效的手段。

3 目前应用噬菌体抗菌存在的局限性

3.1 宿主特异性限制 噬菌体能够成为耐药细菌防控的研究热点, 主要在于其对宿主(包含抗菌药物耐药与非耐药菌)的高度特异性。这种高度特异性使噬菌体能精确感染某种特定的菌株, 相较于抗菌药物而言其对微生物群落的影响较小, 但同时也暴露出其缺陷, 无法涵盖所有病原菌的亚型。噬菌体往往缺乏足够的宿主范围, 致使噬菌体的无法成为与抗菌药物一样具有广谱的抗感染标准产品, 在面对复杂或多菌种感染时, 需要根据患者的致病菌种类定制相应的噬菌

体。此外, 噬菌体的定制需要一定的时间成本, 在此期间患者的生命安全无法得到保障。DEDRICK 等^[4]预期使用噬菌体疗法对两例感染超级细菌的患者进行治疗, 然而由于噬菌体的定制周期较长, 其中一例患者在找到合适的噬菌体之前不幸去世, 凸显了感染超级细菌的危重患者使用噬菌体疗法的固有难度。

3.2 细菌的抗噬菌体机制 细菌对噬菌体的抗性产生是当前噬菌体在耐药细菌防控应用上最大的技术难题, 与噬菌体对细菌的抗防御机制产生一样, 是不可避免、相互促进、共同进化的结果, 是一场稳定共存数十亿年的军备竞赛^[17]。在这个过程中, 细菌逐渐发展出不同的防御机制来应对噬菌体的侵染, 如通过基因突变影响 O-抗原的合成和分泌携带噬菌体受体的外膜囊泡, 阻止噬菌体吸附侵染; 已被噬菌体侵染的细菌通过表达特定蛋白, 阻止其他噬菌体 DNA 注入, 形成超感染排斥系统(sie); 利用限制-修饰系统和 CRISPR-Cas 系统以单独或联合形式精准识别并切割入侵的噬菌体 DNA, 阻止噬菌体的复制^[18]; 受感染后的细菌启动流产感染(Abi)防御策略, 启动程序性死亡, 在噬菌体完成复制周期前完成自杀, 阻止噬菌体进一步蔓延至周围细菌, 保护细菌群落^[19]。这些抗噬菌体机制为细菌提供了有效的免疫屏障, 显著干扰了噬菌体的生命周期, 在一定程度上限制了噬菌体在细菌防控上的发展, 成为了噬菌体运用在实际当中的主要障碍。

3.3 噬菌体的免疫原性与安全性 除细菌自身对噬菌体产生的抗性限制之外, 噬菌体在体内的应用仍面临着诸多局限性。噬菌体作为外源病毒颗粒, 能够激活人体体内的先天免疫应答, 诱导吞噬细胞介导的免疫清除机制, 同时还刺激 B 淋巴细胞产生中和抗体, 限制噬菌体在体内的治疗效果^[20]。虽然, 在 PODLACHA 等^[21]的研究中发现噬菌体的 DNA 对免疫系统的刺激较弱, 未能充分激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子免疫通路, 但在特定情况下仍有可能诱发炎症反应。其次, 体内使用噬菌体的内毒素安全风险尚需系统评估。噬菌体在扩增期间, 宿主细菌大量的裂解会释放内毒素, 这些内毒素通常维持在较高水平, 远不符合 FDA 建议的静脉给药内毒素限量标准, 即 5 EU/(Kg·h)^[22]。在制备的过程中如果未能有效去除, 可能会诱发患者出现强烈的免疫应答或其他不良反应。

3.4 生产成本与规模化制造的挑战 尽管噬菌体的获取相对容易, 但由于噬菌体的高度特异性, 致使每种噬菌体的生产需要单独的生产线, 这在经济上难以持续, 并且按照良好生产规范(GMP)标准进行生产, 可能需要极其昂贵的基础设施。目前噬菌体的规模化生产仍处于起步阶段, 上游工艺(细菌培养、噬菌体扩增)和下游工艺(纯化、内毒素去除)尚未迎来统一标准, 尽管已有相关研究人员对噬菌体生产的各项参

数以及经济效应进行多方面探讨^[23],但依旧处于实验室规模生产阶段,对于如何在工业水平上大规模生产仍需要更深层次的探讨。

3.5 监管障碍与政策限制 噬菌体在现代医疗体系中面临着显著的监管障碍。如果将噬菌体制剂视为经典药物,则必须遵守相关药品生产和质量控制的法律法规,由于噬菌体与传统的抗菌药物制剂有着本质的区别,现有的药品审批体系难以直接适用^[24]。此外,噬菌体的高度特异性致使在临床应用上需要为不同的病原菌定制噬菌体治疗方案,依据当前多数监管部门的要求,每一种噬菌体制剂的组合都需要进行完整的临床试验与审批流程,这极大地延缓了实际的应用速度,对于没有其他更好治疗方案的超级细菌患者而言,无疑是产生了极其负面的影响^[25]。

4 未来展望

4.1 人工智能(AI)辅助构建噬菌体资源库 随着多重耐药菌株的日益普遍,噬菌体疗法重新获得全球范围的关注。由于噬菌体的高度特异性,导致噬菌体疗法需要考虑个体定制化,因此广泛采集全球噬菌体资源、构建全球噬菌体资源库对于应对复杂多变的细菌感染具有重要战略意义。构建噬菌体资源库,有助于快速匹配临床感染菌株,缩短寻找匹配噬菌体的时间成本,提高个体化治疗的响应速度,为感染者的生命提供安全保障。另外,噬菌体与宿主匹配可以借助基于结构预测和机器学习的受体识别算法,根据提供的感染细菌相关蛋白序列数据,快速预测噬菌体与宿主之间的相互作用。例如 PAN 等^[26]提出自主研发的 GE-PHI 模型,用于预测噬菌体-宿主相互作用(PHIs),并验证 GE-PHI 模型的实际应用效果。该团队以艰难梭菌和大肠杆菌为研究目标,在候选样本上预测与目标细菌相关的噬菌体,随后对候选的噬菌体按照预测得分排序,选出 Top 20 的结果,并通过公共数据库进行交叉验证。结果显示,模型预测的 Top 20 的噬菌体中,艰难梭菌的噬菌体有 18 个已通过公共数据库验证,大肠埃希菌的噬菌体同样也有 17 个被证实与该宿主有关。为了进一步验证模型的可靠性,该团队对未被数据库证实的噬菌体(艰难梭菌噬菌体 2 株、大肠埃希菌噬菌体 3 株)进行了分子对接实验。结果表明未被数据库证实的噬菌体与各自的宿主菌株有显著的结合能力,进一步支持了 GE-PHI 模型的预测有效性。因此,推动噬菌体资源库的构建与 AI 辅助受体分析的结合,能更高效、更精准地对抗耐药菌株,推动噬菌体疗法向智能化和临床实用化前进。

目前全球噬菌体资源库的噬菌体信息主要来自各地方环境媒介中筛选得出,考虑其用于治疗应用,该噬菌体库的噬菌体信息必须满足某些特定标准。显而易见,要想达到高效裂解耐药细菌的目的,选择具有强裂解性的毒性噬菌体是必要的。其次,噬菌体的选择应仅限于不编码任何毒素和毒力因子、不

转移细菌耐药信息的噬菌体。许多噬菌体是溶源性噬菌体,它们通常以基因组的形式整合进细菌 DNA,不会导致细菌裂解,并且可能编码细菌适应性功能,包括毒素、毒力决定簇和细菌致病性调节剂,因此考虑噬菌体用于治疗用途时必须充分了解其各项功能^[27]。除此之外,细菌在体内感染的情况极为复杂,通常由多种细菌引起感染,即使是裂解菌株较为广泛的噬菌体也不可能侵袭所有种类的细菌,必要时可考虑多种噬菌体组合治疗或噬菌体与抗菌药物、抗菌肽联合治疗,保障患者生命安全。

4.2 噬菌体基因展示技术辅助癌症治疗 癌症是一种由体内细胞恶性增生、扩散引起的疾病,全球死亡率极高,目前主流的治疗方法如放疗和化疗,皆为非靶向性的治疗手段,虽已被证实能够有效控制癌症的发展,但其费用高昂、疗效有限,还对健康的组织和器官有着一定的损害作用,患者深受困扰^[28],因此需要考虑更精准靶向癌细胞、不良反应更少、治疗效果更高效的替代疗法。噬菌体展示技术是一种强有力的分子筛选工具,此前已广泛应用于肿瘤相关抗原和特异性抗体的筛选^[29]。例如 GHADERI 等^[30]使用人源半合成噬菌体展示文库(展示了多样化的 scFv 抗体片段),利用人程序性死亡受体 1(PD-1)蛋白作为靶标,经多轮生物淘选后筛选出能特异性结合 PD-1 的噬菌体,通过比对 scFv 抗体片段库,发现一个新的抗 PD-1 scFv 克隆抗体(SS107),并观察到该抗体 SS107 能够特异性结合 PD-1 抗原的同时重新恢复 Jurkat T 细胞的功能;Plüss 同样采用噬菌体展示技术,发现一种新型全人源单克隆抗体(F4),通过流式细胞术和免疫荧光法对癌症样本进行检测,证实其与表达癌胚抗原(CEA)细胞结合,证明了噬菌体展示技术在肿瘤特异性抗体片段分子筛选的能力^[31]。

在过去的十年间,研究者不仅仅局限于将噬菌体基因展示技术应用于分子筛选,还尝试通过基因重组技术将肿瘤抗原表位展示于噬菌体衣壳表面,利用噬菌体的免疫原性,在机体内诱导针对性的抗肿瘤免疫应答,增强免疫系统对肿瘤的识别与清除能力^[32]。SHUKLA 等^[33]将来源于 B16-F10 黑色素瘤细胞的 8 种肿瘤抗原融合表达至 T7 噬菌体表面,通过对免疫小鼠血浆及疫苗引流淋巴结的检测,发现融合表达肿瘤抗原的 T7 噬菌体在小鼠体内可诱导产生针对肿瘤抗原的特异性抗体,并有效激活 B 细胞反应,说明这种“噬菌体疫苗”能有效激活体液免疫应答。WANG 等^[34]利用 M13 噬菌体展示技术,将人表皮生长因子受体 2(HER2)融合表达于噬菌体表面,通过对乳腺癌模型小鼠的免疫接种实验,发现可有效诱导抗 HER2 的特异性免疫反应,并抑制肿瘤生长,显著延长小鼠的生存期,进一步验证了噬菌体基因展示技术在构建针对特定肿瘤抗原的治疗性疫苗中的可行性与治疗潜力。

尽管噬菌体在癌症治疗的研究中有着很好的发展前景,但在实际应用当中,往往受到多种的限制。首先,在当前的癌症治疗领域,大多数常见的癌症类型皆已发现相应的高表达特异性肿瘤抗原,但并非所有的癌症类型都有特异性抗体靶点,如胰腺癌、三阴性乳腺癌等,这类癌症类型通常缺乏特异性的肿瘤抗原或虽拥有特异性但在癌细胞表面低表达且个体异质性强的抗体靶点,导致噬菌体展示技术很难应用在此类癌症类型。其次,不同的模型噬菌体其主要的用途也有所不同,目前科学界用于噬菌体展示技术的模型噬菌体主要分为两种: M13 噬菌体与 T7 噬菌体。M13 噬菌体的生命周期为非裂解型,它的 pVIII 蛋白是主要的展示蛋白,有着较高的展示拷贝数(2 700 个 pVIII 蛋白/噬菌体),但其本身容易受到融合肽段尺寸的影响,较大的肽段可能干扰噬菌体的组装过程,降低噬菌体稳定性,因此 M13 噬菌体仅适合小肽段的展示,主要应用于分子筛选与亲和力研究; T7 噬菌体为裂解型噬菌体,能够展示较大的蛋白质或肽段,对插入片段的大小具有较高的容忍度,加之 T7 噬菌体本身具有较强的免疫原性,因此 T7 噬菌体常用于癌症疫苗的研发^[35]。二者并非孰强孰弱的关系,只是需要研究者根据实验目的、融合表达的肽段大小选择合适的模型噬菌体,错误的搭配可能导致资源浪费,也无法达到预期效果。除特异性肿瘤抗原和噬菌体类型的限制之外,噬菌体展示技术可能还受融合肽段结构的影响。如前文所述,模型噬菌体的选择取决于融合肽段的尺寸大小,肽段本身的性质(如分子量和电荷)也可能会影响噬菌体外壳的展示效率和折叠情况,折叠不良的蛋白可能导致噬菌体组装不当,从而降低噬菌体的感染性^[36]。总而言之,噬菌体展示技术在癌症治疗方面主要受限于癌症类型、模型噬菌体与融合肽段本身的理化性质,后续研究仍需综合考虑它们之间的关系。目前进入临床试验的噬菌体癌症疫苗仍然非常有限,对其在人体的安全性、有效性还需进行大规模、系统性的临床评估,对于晚期或危重患者能否采取“同情用药”策略,仍需在伦理、法规和治疗效益等多个方面进行权衡和规范。

4.3 噬菌体与成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白(CRISPR-Cas)系统结合 随着基因编辑技术的不断发展,研究人员通过基因重组对噬菌体尾部纤维蛋白的宿主范围决定区域(HRDRs)进行基因替换,最大程度地拓展噬菌体的宿主范围,以此来对抗多重耐药细菌^[37]。近年来,噬菌体与 CRISPR-Cas 系统的结合为抗击多重耐药菌株提供了新型策略。例如 LI 等^[38]开发了一种基于噬菌粒(与质粒功能相似的基因载体,需要辅助噬菌体提供包装蛋白)的衣壳系统,将 CRISPR-Cas13a 系统递送至耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。Cas13a 是一种 RNA 引导的核酸酶,能识别结合目标耐药基因或其他特异性的 mRNA,随

后 Cas13a 被激活并发挥切割目标 RNA 的作用,导致细菌因为广泛的 RNA 降解而中断其基本的转录与翻译过程,并最终导致死亡。CRISPR-Cas 系统经过噬菌体的包装与递送,能够选择性地杀灭携带目标基因的耐药菌株而不对非目标菌株产生影响,显示出高度的序列特异性,为开发新型的抗菌剂提供了新思路,在应对多重耐药菌株方面具有重要的应用潜力。

将 CRISPR-Cas 系统与噬菌体结合对抗多重耐药菌株是一种很有应用潜力的新策略,但在实际应用中仍面临一些挑战。首先是野生型噬菌体污染,通常因为转导效率低下导致 CRISPR-Cas 系统无法借助噬菌粒包装至辅助噬菌体内^[39],在实际应用中对抗多重耐药菌株需要大量装载 CRISPR-Cas 系统的噬菌体,野生型噬菌体的污染可能影响其实际发挥作用的有效浓度进而影响细菌的杀灭效果。其次,CRISPR-Cas 系统本身存在脱靶效应的问题,Cas 蛋白有时会错误识别并降解与目标序列高度相似的非目标 DNA 或 RNA,从而引发意外的细胞毒性。此外,CRISPR-Cas 系统是基于辅助噬菌体为基因载体进行基因传递,其递送效率本身受噬菌体宿主范围的限制,辅助噬菌体能否正常识别细菌是决定 CRISPR-Cas 系统能否在细菌内发挥作用的核心要素。总而言之,CRISPR-Cas 系统与噬菌体相结合有着很好的发展前景,但在辅助噬菌体对耐药菌株的捕获以及 CRISPR-Cas 系统的转导效率方面仍需进一步优化。

4.4 基于噬菌体的病原菌快速检测体系与抗菌药物敏感性检测 在临床病原菌检测当中,能否快速准确地识别病原菌及其相关的耐药信息对于患者的治疗方案具有关键意义。当前主流的检测方法如细菌培养联合药敏试验(AST),虽为金标准方法,但其检测周期通常耗时耗力(2~3 d),严重制约了临床治疗的时效性^[40],急需更快速、灵敏、特异的策略替代现有方法。

噬菌体凭借着其对细菌宿主的天然特异性与亲和力,被开发成高选择性和高灵敏度的检测方法。与传统检测技术相比,噬菌体检测技术无需通过漫长的增菌步骤,具有检测时间更短、样品制备需求更少等优势,能适用于现场检测。更关键是噬菌体能够有效区分活细菌和死细菌,精确针对活体细菌^[41]。例如 MEILE 等^[42]将 NLuc 荧光素酶报告基因插入噬菌体基因组,组成工程噬菌体,应用于 206 份患者尿液样本,以噬菌体诱导的生物发光识别患者尿液中所感染的细菌种属。所研究的噬菌体能识别临床中常见的 3 种尿路感染细菌种属(肠杆菌属、肠球菌属、克雷伯菌属),并在 5 h 以内以 ≥ 103 cfu/mL 的分辨率检测到其具有高灵敏度(68%、78%、87%)、高特异度(99%、99%、99%)与高准确度(90%、94%、98%)的特性,展示了工程噬菌体作为病原菌诊断工具的未来潜力。

近年来,基于噬菌体的病原菌快速检测体系被不

断挖掘,研究者还进一步将其拓展至抗菌药物敏感性检测(AST)的领域。例如 LUO 等^[43]利用噬菌体扩增与 TaqMan qPCR 相结合的策略,并在此基础上结合抗菌药物共培养试验方法,实现对鲍曼不动杆菌的快速检测与初步的抗菌药物敏感性检测。简单来说,LUO 等^[43]将鲍曼不动杆菌、噬菌体和抗菌药物共同孵育,当病原菌对测试抗菌药物敏感时,样本中的噬菌体无法进入感染周期导致噬菌体扩增受阻,针对噬菌体 DNA 的 TaqMan qPCR 检测的噬菌体 DNA 拷贝数无明显变化,以此来判断病原菌对测试抗菌药物的敏感程度。研究表明,该研究策略能在数小时内实现检测与初步的抗菌药物抗性测试,在复杂基质样本(支气管肺泡灌洗液等)中仍能保持良好的检测性能,在优化条件下,此策略有着更快的检测与更低的检测下限。

总体而言,噬菌体在病原菌的快速检测与抗菌药物敏感性检测有着不错的发展潜力,但目前尚处于实验室研究阶段,要想运用于实际当中还需更深层次的研究。噬菌体的快速检测体系通常基于噬菌体的感染扩增,其在临床检验当中仍受自身的宿主范围和样本基质效应等多重因素限制,未来研究可通过扩大噬菌体宿主谱、临床基质样本预处理等手段,实现该策略的临床应用型转化。

5 结 论

随着细菌的抗菌药物耐药问题日益严峻,噬菌体作为细菌的天敌,正重新回到人们的视野。从感染治疗、动植物保护、食品微生物防控、癌症免疫,到作为精准递送载体与 CRISPR-Cas 系统结合,噬菌体在多个领域展现出其独特的优势与潜力。尽管在实际应用中仍面临着细菌裂解谱窄、细菌抗性机制产生、标准化困难和监管障碍等诸多局限性,但随着合成生物学、人工智能及基因工程技术的不断发展,未来有望突破这些限制,推动噬菌体从“实验室工具”转变成检测、对抗多重耐药细菌与肿瘤细胞的有力武器。未来的研究应重点阐述噬菌体在体内的作用机制、体内外安全性评估、工程优化与产业转化等多个层面,并建立完整的研发-监管体系,以期实现噬菌体在应对全球公共健康挑战中的真正落地。

参考文献

[1] PALLASCH T J. Antibiotic resistance[J]. Dent Clin North Am, 2003, 47(4): 623-639.

[2] FEINER R, ARGOV T, RABINOVICH L, et al. A new perspective on lysogeny: prophages as active regulatory switches of bacteria[J]. Nat Rev Microbiol, 2015, 13(10): 641-650.

[3] EREZ Z, STEINBERGER-LEVY I, SHAMIR M, et al. Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions[J]. Nature, 2017, 541(7638): 488-493.

[4] DEDRICK R M, GUERRERO-BUSTAMANTE C A,

GARLENA R A, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus* [J]. Nat Med, 2019, 25(5): 730-733.

[5] ESKENAZI A, LOOD C, WUBBOLTS J, et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 302.

[6] DUAN X, LIU W, XIAO Y, et al. Exploration of the feasibility of clinical application of phage treatment for multidrug-resistant *Serratia marcescens*-induced pulmonary infection [J]. Emerg Microbes Infect, 2025, 14(1): 2451048.

[7] KUMARI R, YADAV R, KUMAR D, et al. Evaluation of bacteriophage therapy of *Aeromonas hydrophila* infection in a freshwater fish, *Pangasius buchani* [J]. Front Aquac, 2023, 2: 1201466.

[8] LEE S, VU N T, OH E J, et al. Biocontrol of soft rot caused by *Pectobacterium odoriferum* with bacteriophage phiPccP-1 in kimchi cabbage [J]. Microorganisms, 2021, 9(4): 779.

[9] UMRAO P D, KUMAR V, KAISTHA S D. Biocontrol potential of bacteriophage Φ sp1 against bacterial wilt-causing *Ralstonia solanacearum* in Solanaceae crops [J]. Egypt J Biol Pest Control, 2021, 31(1): 61.

[10] ZENG Y, WANG Z, ZOU T, et al. Bacteriophage as an alternative to antibiotics promotes growth performance by regulating intestinal inflammation, intestinal barrier function and gut microbiota in weaned piglets [J]. Front Vet Sci, 2021, 8: 623899.

[11] KINGKAN P, SUPCHAROENKUL T, RAKANGTHONG C, et al. Effect of bacteriophages on intestinal colonization of *Escherichia coli*, cecal microbiota composition, intestinal morphology, and growth performance in nursery pigs from commercial pig farms [J]. Adv Anim Vet Sci, 2023, 11(6): 1782.

[12] ENDERSEN L, COFFEY A. The use of bacteriophages for food safety [J]. Curr Opin Food Sci, 2020, 36: 1-8.

[13] DEKA D, ANNAPURE U S, SHIRKOLE S S, et al. Bacteriophages: an organic approach to food decontamination [J]. Food Processing Preservation, 2022, 46(10): 1937.

[14] IMRAN A, SHEHZADI U, ISLAM F, et al. Bacteriophages and food safety: an updated overview [J]. Food Sci Nutr, 2023, 11(7): 3621-3630.

[15] HAN S, BYUN K H, MIZAN M F R, et al. Bacteriophage and their lysins: a new era of biocontrol for inactivation of pathogenic bacteria in poultry processing and production—a review [J]. Food Control, 2022, 137: 108976.

[16] BRAZ M, PEREIRA C, FREIRE C S R, et al. Potential of bacteriophage phT4A as a biocontrol agent against *Escherichia coli* in food matrices [J]. Int J Food Microbiol, 2024, 424: 110847.

[17] WANG Y, FAN H, TONG Y. Unveil the secret of the

- bacteria and phage arms race[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4363.
- [18] HAMPTON H G, WATSON B N J, FINERAN P C. The arms race between bacteria and their phage foes[J]. *Nature*, 2020, 577(7790):327-336.
- [19] LOPATINA A, TAL N, SOREK R. Abortive infection: bacterial suicide as an antiviral immune strategy[J]. *Annu Rev Virol*, 2020, 7(1):371-384.
- [20] HODYRA-STEFANIAK K, MIERNIKIEWICZ P, DRAPALA J, et al. Mammalian Host-Versus-Phage immune response determines phage fate in vivo[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14802.
- [21] PODLACHA M, GAFFKE L, GRABOWSKI Ł, et al. Bacteriophage DNA induces an interrupted immune response during phage therapy in a chicken model[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):2274.
- [22] SCHOOLEY R T, BISWAS B, GILL J J, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10):e00954-e00917.
- [23] TORRES-ACOSTA M, GONZÁLEZ-MORA A, RUIZ-RUIZ F, et al. Economic evaluation of M13 bacteriophage production at large-Scale for therapeutic applications using aqueous Two-Phase systems[J]. *J Chem Technol Biotechnol*, 2020, 95(11):2822-2833.
- [24] VÁZQUEZ R, DÍEZ-MARTÍNEZ R, DOMINGO-CALAP P, et al. Essential topics for the regulatory consideration of phages as clinically valuable therapeutic agents: a perspective from Spain [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(4):717.
- [25] PATEY O, MCCALLIN S, MAZURE H, et al. Clinical indications and compassionate use of phage therapy: personal experience and literature review with a focus on osteoarticular infections[J]. *Viruses*, 2018, 11(1):18.
- [26] PAN J, WANG R, LIU W, et al. Predicting phage-host interaction via hyperbolic Poincaré graph embedding and large-scale protein language technique[J]. *iScience*, 2024, 28(1):111647.
- [27] ŁOBOCKA M, DABROWSKA K, GÓRSKI A. Engineered bacteriophage therapeutics: rationale, challenges and future[J]. *BioDrugs*, 2021, 35(3):255-280.
- [28] ISLAM M S, FAN J, PAN F. The power of phages: revolutionizing cancer treatment[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1290296.
- [29] ZHANG Y. Evolution of phage display libraries for therapeutic antibody discovery [J]. *MAbs*, 2023, 15(1):2213793.
- [30] GHADERI S S, RIAZI-RAD F, QAMSARI E S, et al. Development of a human phage display-derived anti-PD-1 scFv antibody: an attractive tool for immune checkpoint therapy[J]. *BMC Biotechnol*, 2022, 22(1):22.
- [31] PLÜSS L, PEISSERT F, ELSAYED A, et al. Generation and in vivo characterization of a novel high-affinity human antibody targeting carcinoembryonic antigen[J]. *MAbs*, 2023, 15(1):2217964.
- [32] CUI L, WATANABE S, MIYANAGA K, et al. A comprehensive review on phage therapy and phage-based drug development[J]. *Antibiotics*, 2024, 13(9):870.
- [33] SHUKLA G S, SUN Y J, PERO S C, et al. Immunization with tumor neoantigens displayed on T7 phage nanoparticles elicits plasma antibody and vaccine-draining lymph node B cell responses[J]. *J Immunol Methods*, 2018, 460:51-62.
- [34] WANG J, LAMOLINARA A, CONTI L, et al. HER2-displaying M13 bacteriophages induce therapeutic immunity against breast cancer [J]. *Cancers*, 2022, 14(16):4054.
- [35] YUE H, LI Y, YANG M, et al. T7 phage as an emerging nanobiomaterial with genetically tunable target specificity [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(4):2103645.
- [36] CHRISTAKOS K J, CHAPMAN J A, FANE B A, et al. PhiXing-it, displaying foreign peptides on bacteriophage ΦX174[J]. *Virology*, 2016, 488:242-248.
- [37] 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.
- [38] LI F Y, TAN X E, SHIMAMORI Y, et al. Phagemid-based capsid system for CRISPR-Cas13a antimicrobials targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):1129.
- [39] SHIMAMORI Y, TAN X E, LI F Y, et al. Efficient synthesis of CRISPR-Cas13a-antimicrobial capsids against MRSA facilitated by silent mutation incorporation[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):16225.
- [40] LIU W, LIAO K, WU J, et al. Blood culture quality and turnaround time of clinical microbiology laboratories in Chinese Teaching Hospitals: a multicenter study [J]. *J Clin Lab Anal*, 2024, 38(1/2):e25008.
- [41] PHOTHAWORN P, MEETHAI C, SIRISARN W, et al. Efficiency of bacteriophage-based detection methods for non-typhoidal *Salmonella* in foods: a systematic review [J]. *Viruses*, 2024, 16(12):1840.
- [42] MEILE S, DU J, STAUBLI S, et al. Engineered reporter phages for detection of *Escherichia coli*, *Enterococcus*, and *Klebsiella* in urine[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4336.
- [43] LUO J, ZHANG X, LIU M, et al. Rapid detection of viable *Acinetobacter baumannii* and antibiotic susceptibility testing based on a phage amplification-Taqman qPCR assay[J]. *Microchem J*, 2023, 195:109516.