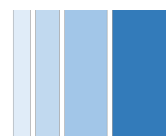


大健康与新医疗

BIG DATA Health and New Medical

2023 年
第 11

上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)



抗生素替代疗法：噬菌体疗法

编者按

从人类发现噬菌体到现在已经有 100 多年了，在曾经短暂的辉煌到平静后，由于严重耐药问题再次开启噬菌体时代。20 世纪开始，噬菌体应用越来越广泛，在医学领域，作为抗生素的补充和替代疗法，特别是对于耐药菌感染的治疗，噬菌体治疗正在受到越来越多的关注和研究，全球的噬菌体治疗仍还处于起步阶段。本期简报从研究进展、问题挑战、应用现状三方面介绍噬菌体疗法。

目 录

目 录	2
研究进展	3
➤ 全球噬菌体治疗进展	3
➤ 噬菌体疗法：对抗细菌感染的新兴方法	5
问题挑战	7
➤ 噬菌体与抗生素联合治疗的挑战及应对措施	7
➤ 噬菌体疗法在胞内病原菌治疗中的挑战	8
应用现状	10
➤ 新方法可利用噬菌体精准治疗尿路感染	10
➤ 噬菌体疗法：精准打击土传病原菌	10
➤ 噬菌体疗法应用于牙周炎的研究进展	13

研究进展

全球噬菌体治疗进展

一、噬菌体治疗研究进展

噬菌体研究方面的优势国家或机构如下。

格鲁吉亚 Eliava 研究所

Eliava 研究所已成立近 100 年，这期间它的噬菌体治疗从没有间断，治疗的案例在全球范围内遥遥领先。从 2015 年到 2022 年，研究所对来自全球超过 1680 个患者进行个性化的噬菌体治疗，是当之无愧的全球第一。除了个性化噬菌体治疗，研究所还有很多噬菌体相关的产品，例如针对肠道感染、胃病、尿路感染的噬菌体相关配方，可以在药店直接买到。从治疗的效果来说，全球范围内个性化治疗的有效率都差不多，格鲁吉亚 Eliava 研究所总结，其细菌清除率 85%，临床症状改善率 75%，有 15% 的患者没有明显的清除或者改善作用。

美国

美国的噬菌体治疗虽然从 2016 年才重新开启，但目前已经在研究和商业

化方面全面开花。从 2000 年到 2021 年的 8 月份，美国已经报道的案例有 65 个，估计整个规模大概是 100-200 个案例，其有效率和安全性与其他国家的数
据类似。值得一提的是，美国有非常多的噬菌体的研究机构，包括一些高校、
研究所；其次美国的创举如基因编辑噬菌体治疗，现在有 20 多个案例，集中
在分枝杆菌的治疗；第三，2000 年美国 FDA 批准了一家公司开展噬菌体库个
性化疗法，例如把整个鲍曼不动杆菌的噬菌体库作为一个药物审批来开展临床
实验，患者治疗时，从噬菌体库筛选个性化噬菌体，治疗的效果较常规的噬菌
体配方要好得多。

比利时

比利时是目前欧洲噬菌体治疗的一个标杆，治疗的历史近 20 年，主要在比
利时的女王皇家医院进行。其公布的前 100 例案例显示，主要针对的病原菌是
铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌，其次还有鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等，
是我们临床最常见的耐药菌；针对的感染类型包括呼吸道、骨、皮肤以及肠道
感染等；给药方式包括静脉注射、雾化吸入以及灌注、体表局部用药等。值得

一提的是，比利时在 20 多年的噬菌体临床实验中，推动了一个“个性化噬菌体治疗的处方药路径”，这个路径将噬菌体治疗分成几个关键的功能单位，包括专门的医师开具噬菌体处方、专门的诊断实验室诊断噬菌体、专门的公司生产符合临床治疗使用的新品，几方面的配合可以实施患者的个性化治疗，是非常好的探索。其治疗的有效率类似其他国家，临床症状改善率 72%，细菌清除率 52%。

中国

1958 年上海第 1 例之后一直到 2018 年才有上海细菌耐药研究所第 2 例的临床实验，截止到目前案例规模 100 人左右，2018 年 1 月到 2022 年 2 月总计 83 例，主要的感染类型是呼吸道和尿路感染，主要的病原菌也是临床最常见的革兰氏阴性菌，治疗效果类似国际数据，细菌清除率 59.3%，临床症状改善率 77.8%，研究显示噬菌体的个性化治疗效果是比较有保障的。2020 年我国治疗了 4 例新冠患者继发耐药细菌的感染，在 2021 年发表了全球第一篇治疗新冠继发感染的论文。国内的优势主要在于伦理审批制度，国外申请周期需

要 28-386 天，在我国如果能筛到烈性噬菌体，患者的等待时间只需要 2-5 天。

目前上海市公共卫生临床中心、复旦大学附属中山医院和上海嘉会国际医院均可以开展噬菌体治疗，深圳第三人民医院和深圳市人民医院也有开展噬菌体治疗的报道，西安交通大学第一附属医院与上海市公共卫生临床中心合作过 1 例噬菌体治疗。

总体来说，噬菌体治疗在全球范围内，特别是个性化治疗，它的安全性和有效性数据是比较充实的。

二、噬菌体治疗产业化进展

噬菌体治疗的产业化发展的几个里程碑案例

2017 年的金字塔案例与美国产业化

由加州大学圣地亚哥分校开展，其背后有两个公司，一个是美国海军生物防御研究所在 2017 年成立的 APT 公司，主要是开展噬菌体库个性化治疗，也是目前噬菌体治疗的最大公司；还有一个 ARMATA 公司因为参与噬菌体治疗的里程碑案例而发展，由 2 个公司合并而成。

2019 年的“Phagoburn”与欧洲产业化

欧盟的“Phagoburn”临床实验主要由法国和比利时联合研究，2019 年实验进行报道，其背后的法国 PHERECYDES 公司于 2021 年上市，2020 年比利时的处方药路径实施成熟。

2018 年“沙老”案例与中国产业化

1958 年后时隔 60 年的全国第 2 例“沙老”案例在国内的感染领域和噬菌体研究领域引起了轰动。2017 年，上海市公卫中心成立上海噬菌体与耐药研究所（SIP），2021 年成立超级细菌治疗科，2021 年 1 月注册创噬纪公司；2022 年起，卢洪洲教授在深圳三院开展噬菌体治疗。专家们希望用商业化的资本来推动我国噬菌体治疗的发展。

整体来看，噬菌体治疗发展势头强劲，体现在临床试验管线的增加。世界卫生组织（WHO）报告，截至 2021 年 11 月份，已进入临床试验阶段的噬菌体管线有 9 条；2021 年 12 月份到 2022 年 5 月份又新增了 12 条，增速非常快。噬菌体治疗相关的公司也越来越多，数据显示整体针对的细菌主要是临床最常见的耐药菌，整体利用的技术主要包括蛋白裂解酶、噬菌体库个性化治疗、基因编辑噬菌体等。

除了在临床，噬菌体在其他领域呈现全面开花的状态。以食品为例，从动物养殖、植物养殖以及食品加工的全过程都有相关的噬菌体产品，它可以对动物、植物进行治疗，甚至在食品里直接添加噬菌体添加剂以防止食品变质。

资料来源：SIFIC 感染科普笔记[EB/OL]. (2023-07-16) .[2023-11-17].
<https://mp.weixin.qq.com/s>

噬菌体疗法：对抗细菌感染的新兴方法

噬菌体疗法是治疗由抗生素敏感和抗生素耐药细菌引起的感染的替代方法之一，无毒性或毒性较低。其始于一个世纪前，尽管细菌抗菌素耐药性迅速增长，但其导致高水平的发病率，死亡率和高成本。由此已经开始了噬菌体疗法，它涉及使用活的裂解，生物工程后噬菌体编码的生物产品，结合化学抗生素来治疗细菌感染。重要的是，噬菌体将在清除感染后七天内从体内移除。它们针对特定的细菌菌株，对人类微生物平衡的破坏最小。必须筛查用于药物的噬菌体是否缺乏抗性基因、毒力基因、细胞毒性及其与宿主组织和器官的相互作用。由于它们是免疫原性的，因此应用高噬菌体滴度进行治疗会暴露它们并激活宿主免疫系统。迄今为止，人类噬菌体疗法尚未报告严重的副作用。

噬菌体通常是特异性的，它们的特异性取决于噬菌体-宿主受体表面、遗传和宿主物理防御机制、噬菌体的性质以及它们的共同进化。噬菌体裂解酶(内容素)在属和/或物种水平上具有更广泛的特异性。然而，它们的特异性从感染许多细菌到感染单一菌株不等。通过应用噬菌体混合物解决了在多种微生物感染期间对单一噬菌体治疗的敏感性限制。

噬菌体疗法是一种向临床患者输送毒性噬菌体以快速杀死致病菌的方法。它涉及使用裂解噬菌体、生物工程噬菌体和噬菌体的纯化裂解蛋白在感染部位感染和裂解细菌。噬菌体及其裂解蛋白可以专门用于治疗多重耐药(MDR)细菌，无论是单独使用还是补充抗生素。使用噬菌体的治疗方法正在迅速增加，因为安全性和有效性问题，仍然没有足够的关于噬菌体-噬菌体、噬菌体-细菌或噬菌体-人类相互作用的知识。噬菌体疗法的新概念涉及细菌感染的直接治疗，噬菌体介导的细菌感染预防以及环境和人类生态位中噬菌体多样性的探索。目前，正在进行人类噬菌体治疗试验，尽管噬菌体的治疗用途仅限于格鲁吉亚、波兰和俄罗斯。噬菌体疗法是对抗细菌感染的一种有前途的方法，因为噬菌体具有

独特的细菌杀伤机制和生命周期；裂解或溶原生长周期。只有裂解噬菌体用于治疗目的。它们通过杀死它们感染的细菌来抑制耐药细菌的出现，并且优于抗生素，因为它们对一般微生物组的损害较小。裂解噬菌体疗法涉及噬菌体在噬菌体感染细菌中的复制；噬菌体破坏细菌代谢并杀死细菌。

尽管噬菌体疗法对细菌感染的使用非常有前途，具有许多优势，但由于噬菌体的安全性，质量和稳定性方面的新问题，以及缺乏足够的证据证明其在人类药物中的使用，因此需要更多的进展才能在足够大的规模上实施噬菌体疗法用于治疗目的。

资料来源：微生物安全与健康网[EB/OL]. (2023-07-14) .[2023-11-17].
<https://www.mbiosh.com/kxg/zbj/3916.html>

问题挑战

噬菌体与抗生素联合治疗的挑战及应对措施

虽然 PAS 效应在一些研究中被证实，但也有一些研究得出矛盾的结果。

Torres-Barceló 等发现亚致死剂量的抗生素实际上会在治疗铜绿假单胞菌的前 2 天内降低噬菌体的产量和毒性，此结果与 Comeau 等的研究结果相反，后者表明抗生素至少在短期内可提高噬菌体的产量。研究表明噬菌体与抗生素的应用顺序会影响杀菌效果，在噬菌体之后添加抗生素对治疗更有利。最佳治疗效果被证明与序贯给药的最佳时间窗有关。然而噬菌体给药后添加抗生素的最佳时间尚不明确，且 Chaudhry 等的研究表明，在与噬菌体结合时，低剂量的抗生素可能比高剂量的更有效，这可能与特定的细菌、抗生素和噬菌体的种类相关。

竞争释放理论预测过度激进的治疗会消除对药物敏感的竞争者，从而加快耐药细菌的复制速度。同样，以抗生素敏感细胞为目标的噬菌体可能会促进耐药亚群的形成。使用能够降解生物膜的噬菌体或噬菌体鸡尾酒可以部分解决这个问题。

增加噬菌体的使用能否影响噬菌体抗性还不完全清楚，需要在治疗中加以

验证。通过目前的一些研究，已经明确部分噬菌体的抗性机制：（1）细菌通过将噬菌体受体隐藏在由细胞外聚合物构成的屏障后面或改变受体的结构来阻碍噬菌体的吸附；（2）限制性内切酶可以避免噬菌体接管宿主细胞的代谢；（3）细菌利用“成簇的规律间隔的短回文重复序列及其相关系统（CRISPR/Cas）”对抗入侵的噬菌体基因组，形成对包含相应序列的噬菌体的免疫力。

实施噬菌体治疗的首要前提是对分离菌株有活性的噬菌体的可用性，然后可以对其进行纯化以支持临床应用。但噬菌体的分离、培养和鉴定过程可能会延迟治疗，因此噬菌体治疗在急性感染中的应用受到限制。此外，噬菌体与细菌相互作用的高度特异性也是广泛应用噬菌体治疗的限制性因素。

溶原性噬菌体可能携带抗生素抗性基因、毒素基因或毒力因子基因，从而使其感染的细菌成为致病因子。因此在治疗时应避免使用温和噬菌体。当溶原性噬菌体结束其生命周期时，大量的宿主细胞发生裂解，导致内毒素和超抗原在短时间内被释放，随之而来的是严重的炎症反应。另外噬菌体具有免疫原性。噬菌体可能被认为是免疫系统的入侵者，从而被机体清除体外，导致无法维持

有效的噬菌体浓度。研究人员已经对噬菌体进行基因编辑来降低其细胞毒性和免疫原性。为了使内毒素的释放降到最低，减少细胞因子的产生和减轻炎症反应，研究者开发了非复制和非溶解性噬菌体。此外，连续传代技术的发明使噬菌体突变体能在机体中停留更长时间。

在后抗生素时代，由于法律法规的限制和生物安全的不确定性，这种联合治疗仍然面临着许多挑战。目前还没有一个充分、灵活和可持续的监管框架，用于满足以患者为中心的噬菌体治疗模式的需要。此外，评估噬菌体产品的有效性和安全性的规模体内试验仍较少。大型制药公司不愿意投资噬菌体的研发，因为噬菌体产品很难获得知识产权，并且产品开发和营销成本巨大。使用纯化的噬菌体衍生的酶（也被称为内容酶或溶酶）来破坏细菌细胞膜，可能作为使用完整噬菌体的替代治疗方法。噬菌体编码的酶是化学分子，而不是整个病毒，使用这些治疗剂或许可以应对前面提到的挑战。

资料来源：冯璐瑶,朱晓飞,吴仲文等.噬菌体与抗生素联合治疗的可行性与挑战[J].中国微生物学杂志,2023,35(03): 357-360+365

噬菌体疗法在胞内病原菌治疗中的挑战

虽然噬菌体疗法为治疗胞内耐药病原菌带来了新的希望，但在实际应用中仍然面临着诸多挑战。第一，噬菌体对靶细菌的特异性很强，因此每次使用噬菌体疗法前都要先确定患者感染的病原菌，然后才能根据病原菌筛选出具有特异性的噬菌体进行扩大培养，限制了其临床上的大规模应用。第二，由于噬菌体独特的注射侵染机制，噬菌体和病原菌之间存在基因水平转移的可能性，因此在此在筛选噬菌体时需要尽量选择已测序噬菌体以避免噬菌体将携带的抗生素抗性基因、毒性基因传递给病原菌，从而导致细菌宿主的毒力或耐药性增强。这些因素综合在一起就使得噬菌体治疗通用性不强，难以大规模推广，而且每次使用都可能因为筛选阶段过长而错过最佳治疗时间。第三，筛选好的噬菌体在治疗过程中还需要递送到病灶部位，在这个过程中噬菌体需要经受机体复杂生理环境以及免疫系统的考验。例如，2016年，Sarker等曾通过让病人口服两种不同的噬菌体鸡尾酒的方式尝试治疗由致病性大肠杆菌引起的急性脱水性腹泻，结果发现，服用噬菌体鸡尾酒的实验组与服用安慰剂的对照组并没有显著差异。

其原因可能是口服的噬菌体颗粒无法在通过低 pH 的胃酸环境后存活，存活下来的噬菌体最终可能因为浓度过低导致治疗无效。而采用静脉注射的给药方式又容易受到人体免疫系统的影响，给治疗效果增加了不确定性。2019 年，Hatfull 组使用噬菌体疗法成功治疗脓肿分枝杆菌感染。然而在 2021 年，该团队使用同样方法对另一位患者进行治疗时，患者对噬菌体产生强烈的中和抗体反应，噬菌体被免疫系统清除，导致治疗失败。

除了上述限制外，开展胞内噬菌体治疗还面临一大难题：噬菌体如何进入真核细胞并有效释放。以噬菌体 D29 为例，其头部包含 49 000 个碱基对的双链 DNA 基因组，平均直径为 65 nm，尾长在 150nm 和 450 nm 之间，显然并不能通过简单扩散内化（internalization）进入真核细胞并接触到胞内病原菌从而发挥抑菌作用。虽然，理论上噬菌体可以通过吞噬作用、内吞作用、巨胞饮等方式内化进入真核细胞，但是这样的进入方式无法保证摄取效率，胞内噬菌体数量可能无法达到足够的抑菌浓度，而且如果噬菌体不能及时从内体中逃逸，将会很快被分解失活。例如，2002 年就有报道指出，将 TM4 噬菌体添加到感染了

鸟分枝杆菌的巨噬细胞单层中，并不能抑制胞内病原菌，而只有通过载体将噬

菌体递送到细胞内才可以有效抑制胞内病原菌。

资料来源：王凯,张婉,黄云海,等. 噬菌体疗法在胞内病原菌治疗中的挑战与思考[J]. 合成生物学,2023,4(4):676-689

应用现状

新方法可利用噬菌体精准治疗尿路感染

瑞士一项新研究通过基因编辑技术等改造一类侵袭细菌的病毒——噬菌体，可以高效杀灭引发尿路感染的细菌，这比抗生素治疗更为精准，有助于避免细菌产生耐药性。

每种噬菌体只侵袭特定的目标。瑞士苏黎世联邦理工学院研究人员带领的团队利用这一特性，用噬菌体对尿路感染致病细菌进行“狙击”，而不是像使用广谱抗生素那样“扫射”。

研究人员利用俗称“基因剪刀”的基因编辑技术等对噬菌体进行改造。一方面，经过改造的噬菌体识别并袭击细菌后，会产生特定的光信号，可用于快速确定细菌具体种类。目前检测尿路感染细菌的过程往往需要几天，导致医生在检测结果出来前选择药物时有一定盲目性。新方法能在不到 4 小时内得出结果，有利于准确用药。

另一方面，噬菌体清除细菌的天然能力不足，经过改造的噬菌体进入细菌内部后会释放有杀菌作用的物质，更好地杀灭细菌。

利用尿路感染患者尿样进行的体外试验表明，改造后的噬菌体对大肠杆菌有良好的杀灭效果。研究人员还针对另两种常见的尿路感染致病细菌——克雷伯氏菌和肠球菌，改造出了相应的噬菌体。

研究人员表示，将进一步通过临床试验等方式测试这种方法的有效性。

资料来源：新华网 [EB/OL]. (2023-07-25) .[2023-11-17].
http://www.news.cn/2023-07/25/c_1129767463.htm

噬菌体疗法：精准打击土传病原菌

利用噬菌体阻控病原细菌的手段被称为“噬菌体疗法”，这是一种有望替代抗生素的绿色生态技术。目前，国内已有研究单位针对不同的植物病害收集了大量的噬菌体资源，研究不同噬菌体的作用机制，以及噬菌体之间的相互影响，利用不同噬菌体联合抑制土壤病原细菌。

噬菌体，是专门“吃”细菌的一类病毒，它们广泛存在于海洋和陆地自然生态系统中。噬菌体通过侵染宿主细菌，可以调控细菌种群数量，驱动细菌群落多样性和组成的变化，进而影响生态系统功能。

但长久以来，土壤中的噬菌体与作物土传病害的关系还鲜有研究。

近日，国际学术期刊《微生物组》在线发表了中国工程院院士、南京农业

大学资源与环境科学学院教授沈其荣团队的最新研究论文。该团队研究发现，土传青枯病的发生，与作物根际噬菌体群落构成及噬菌体—宿主细菌的互作特征密切相关。该研究首次证明特异性侵染土著细菌的噬菌体，对土传病原细菌青枯菌入侵的潜在影响，为利用噬菌体消减青枯菌导致的作物土传青枯病提供了新的理论基础。

靶向消灭病原细菌，对环境更友好

在农业生产中，化学农药和抗生素已被广泛使用，但不合理的使用会造成土壤功能退化、环境污染等问题。

“例如，化学农药的滥用会显著增加病原细菌的耐药性和抗性基因的风险传播。此外，在病原细菌与其宿主植物互作的热点区还存在大量土著微生物，这些微生物通过复杂的协同互动，在抵御病原细菌侵入和感染宿主植物中发挥重要作用。然而，广谱杀菌的抗生素和化学农药等在抑制病原细菌的同时，也会破坏土壤中土著微生物群落的结构和功能稳定。”沈其荣介绍，要护卫土壤、动植物、环境健康，亟须有效靶向消灭土传病原细菌并对环境友好的新措施。

噬菌体，便是其中的“天选之子”。噬菌体是专门侵染细菌的一类病毒，在

环境中普遍存在，“目前地球生物圈中噬菌体的数量高达 10^{31} 个。利用噬菌体阻控病原细菌的手段被称为‘噬菌体疗法’，这是一种有望替代抗生素的绿色生态技术。”论文共同通讯作者、南京农业大学教授韦中告诉科技日报记者。

目前，噬菌体疗法已广泛应用于临床医疗、畜牧业、水产养殖和种植业等领域。

韦中介绍，噬菌体疗法具有几大优势：噬菌体可以识别特定病原细菌，对环境影响小；噬菌体可以利用宿主进行增殖，并进入细菌体内，高效裂解病原细菌；噬菌体疗法的应用可以减少抗生素的使用，为食品安全提供保障。

打造噬菌体“鸡尾酒”，守护植物健康

“在抗生素普及前，噬菌体疗法已经有了应用。”韦中所言非虚。自噬菌体被发现以来，噬菌体疗法不断发展，在解决由病原细菌侵染引起的作物健康问题方面已有不少尝试。

1924 年，研究人员发现白菜滤液中的噬菌体类物质能够防止由黄单胞菌引起的白菜腐烂。随后，该物质又被广泛应用于防治由青枯菌、欧文氏菌、丁香假单胞菌和野油菜黄单胞菌等引起的茄科作物青枯病、猕猴桃细菌性溃疡病、

果树火疫病、柑橘斑点病、水稻叶枯病以及土豆洋葱软腐病和黑胫病等。2005年，美国环境保护局首次批准了防治由野油菜黄单胞菌和丁香假单胞菌引起的番茄和辣椒的细菌斑点病的噬菌体产品。2011年，美国环境保护局批准一家公司生产的噬菌体生物农药用于防治番茄的溃疡病。

目前，国内已有研究单位针对不同的植物病害收集了大量的噬菌体资源，这些噬菌体为有效防控病害提供了资源保障。

沈其荣研究团队将目标对准青枯菌。青枯菌在土壤中可通过侵染作物根部，引起烟草、马铃薯、番茄、生姜等重要经济植物的萎蔫。严重时，可导致作物大面积减产甚至绝收。

“青枯菌的专性噬菌体以青枯菌为食，它们可以进入青枯菌体内，进行大量增殖，并最终裂解杀死青枯菌。而土壤中还有很多土著细菌，这些细菌也有各自的‘专属’噬菌体。当青枯菌被其专性噬菌体抑制后，土壤中的其他细菌会纷纷‘占位’，细菌之间会上演一场此消彼长的攻防战。”韦中说，团队在此次研究中发现，土壤中的土著细菌，有的是青枯菌的“帮手”，有的则是青枯菌的“敌人”，这些土著细菌与其专性噬菌体互作也能间接影响植物健康。例如，一些土著细

菌可以抑制青枯菌“作孽”，而其专性噬菌体的侵染压制，使它们的力量削弱，导致青枯菌更加猖狂，从而加剧病害。不同的噬菌体在土壤中像“鸡尾酒”那样混搭存在，影响着植物健康。

“这启发我们，可以充分挖掘土壤噬菌体资源，研究不同噬菌体的作用机制，以及噬菌体之间的相互影响，利用不同噬菌体联合抑制土壤病原细菌。”韦中解释。

新技术赋能，噬菌体疗法或可增强威力

与广谱抑菌的抗生素相比，噬菌体疗法有很强的专一性，能精准靶向某一类病原细菌。不过，噬菌体疗法也面临着一些技术挑战。

“与使用抗生素类似，噬菌体疗法也会不可避免地诱导靶细菌产生抗性。而且病原细菌在不断变异，抗性也会随之发生变化。这需要针对不同特点的病原细菌作研究，不断筛选噬菌体，进行精准治疗。”韦中说。

除了天然的噬菌体侵染阻碍物外，细菌也进化出一系列的抗噬菌体系统，来阻止噬菌体的侵染。因此，应用单一噬菌体往往无法有效抑制环境中多样的病原细菌，要有针对不同病原细菌的噬菌体配方。

纵然病原细菌有千般面孔，可以“七十二”变，但“魔高一尺，道高一丈”。韦中表示，目前科研人员正尝试多种方式抑制病原细菌作恶。

“首先是建立噬菌体资源库。近年来我们团队建立了全国土传青枯菌专性噬菌体资源库。库里包含了我们从全国收集的几千株青枯菌与五六百个青枯菌专性噬菌体。”韦中说，有了资源库，就可以结合培养组学、实验进化学、机器学习等，构建基因组预测噬菌体抗性的模型，选择能够侵染不同病原细菌或同一病原细菌的不同抗性突变体的噬菌体，配置噬菌体“鸡尾酒”配方，将不同的噬菌体组合，有针对性地杀灭病原细菌。

“其次，随着合成生物学的发展和对噬菌体侵染机制了解的不断深入，可以通过基因编辑定向改造噬菌体，如改变、扩大噬菌体的宿主范围以及增强噬菌体的裂解效率等。”韦中说。

人工智能也为提高噬菌体的有效性提供了更多可能。韦中认为，每个病原细菌的变异有限，人工智能可以在积累大量的实验数据和机器学习后，判断病原细菌基因突变的可能性及致病性的大小，并据此筛选、设计相应的噬菌体。

“尽管噬菌体疗法还面临诸多技术挑战，但发挥其优化微生态的优势是解决

土壤病原细菌危害，提升土壤—植物系统健康的重要路径之一。”沈其荣表示。

资料来源：北京科协[EB/OL]. (2023-02-10) .[2023-11-17].

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1757439520556050475&wfr=spider&for=pc>

噬菌体疗法应用于牙周炎的研究进展

1999 年 Socransky 等总结出与牙周炎密切相关的主要为红、橙、黄、绿、紫、蓝 6 种微生物复合体：包括牙龈卟啉单胞菌、福赛坦氏菌、齿垢密螺旋体、具核梭杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌、微小消化链球菌、链球菌、伴放线放线杆菌等。牙周疾病发生后,噬菌体在牙周微生态平衡的恢复中发挥着重要作用。当前噬菌体疗法相关制剂的主要研究方向为传统的活噬菌体制剂、噬菌体裂解酶制剂和基因工程噬菌体 3 个方面。

1.传统的活噬菌体制剂治疗牙周炎

传统的活噬菌体疗法是指将天然分离的毒性噬菌体作为新的抗菌剂直接用于抗菌治疗，从而裂解杀灭感染病灶中的致病菌。噬菌体在牙周炎治疗方面已有报道，Dalmasso 等从人类唾液样本中分离出 1 种新的噬菌体 ϕ APCM01，有效抑制链球菌生物膜的形成。Castillo-Ruiz 等从牙科废水中分离出与侵袭性

牙周炎密切相关的伴放线放线杆菌的噬菌体 Aab ϕ 01 用于侵袭性牙周炎的治疗。

Machuca 等和 Kabwe 等分别提取出牙周病原菌具核梭杆菌的噬菌体 Fnp ϕ 02

和 FNU1，可显著抑制具核梭杆菌生物膜的形成从而抑制牙周炎。Mitchell 等

分离出齿状密螺旋体的噬菌体颗粒 ϕ td1 用于慢性牙周炎的治疗。粪肠球菌是

难治性根尖周炎及根管治疗失败后的主要细菌，以生物膜的形式存在且极难根

除，相关研究表明牙周炎患者龈下菌斑生物膜中粪肠球菌的检出率较健康牙周

者显著升高，粪肠球菌可促进牙周炎的发生发展。Bhardwaj 等从污水样品中

分离出粪肠球菌噬菌体，可抑制牙周炎患者粪肠球菌生物膜的生成。

2. 噬菌体裂解酶制剂治疗牙周炎

噬菌体裂解酶又称内容素，是一类细胞壁水解酶，通过消化细菌细胞壁中的肽聚糖从而释放组装好的噬菌体颗粒裂解细菌，可以解决传统活噬菌体存在

宿主范围窄、噬菌体抗性缺陷。目前用于牙周炎的报道较少，但已有一些研

究证明噬菌体裂解酶对于控制口腔疾病起重要作用。徐晶晶等通过实验表明噬

菌体裂解酶 ClyR 对变异链球菌和远缘链球菌有快速显著的杀菌作用。van der

Ploeg 通过测定噬菌体裂解酶 M102 的基因组序列,确定它是第 1 个以变形链球菌为宿主的噬菌体,可作为预防及治疗龋齿的抗菌剂。

3. 基因工程噬菌体治疗牙周炎

基因工程噬菌体是利用基因工程修饰噬菌体,优化噬菌体的治疗潜力,包括增强噬菌体裂解能力、扩大宿主范围、减少噬菌体抗性等,使其能较精确地检测和控制细菌。Tinoco 等使用基因工程噬菌体 ϕ Ef11/ ϕ FL1C(Δ 36)PnisA 处理粪肠球菌感染的牙本质,耐药菌株明显减少。Guo 等发现基因工程改造的噬菌体能有效抑制变异链球菌的生长。Smith 成功地将抗体抗原结合位点的遗传信息插入噬菌体 DNA 中,筛选出能与抗体特异性高度结合的噬菌体,为单抗药物的开发提供了新的启发。

资料来源:常珺丽.噬菌体疗法应用于牙周炎的研究进展[J].临床口腔医学杂志,2023,39(2):120-123



地址：上海市永福路 265 号
邮编：200031
编辑：徐星颖
责编：姚恒美
编审：林鹤
电话：021-64455555
邮件：istis@libnet.sh.cn
网址：www.istis.sh.cn