

噬菌体疗法在肺移植中的应用现状及展望

张振宇 王梓涛 华文洁 戴振航 陈静瑜

【摘要】 多重耐药菌 (MDRO) 是指对 3 类或以上临床常用抗菌药物不敏感的细菌, 包括铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等, MDRO 感染是影响肺移植 (LTx) 术后存活率的主要因素, 在移植后第 1 年占死因的 30%。抗生素治疗特异性低, 易产生耐药性, 且新药研发周期长、成本高, 局限性较大。噬菌体对细菌具有高度特异性, 可在感染病灶中大量增殖, 并在作用过程中与细菌共同进化, 对 MDRO 也具有很好的杀灭作用, 有望弥补现有抗生素疗法的不足。本文将综述噬菌体疗法的发展背景及其作用机制, 总结其在 LTx 领域应用现状和早期临床试验情况, 从而为临床工作提供新的思考路径。

【关键词】 噬菌体疗法; 肺移植; 多重耐药菌; 囊性纤维化; 抗生素; 细菌; 呼吸道微生物; 肺炎

【中图分类号】 R617, R378 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 03-0019-06

Current status and prospects of phage therapy in lung transplantation Zhang Zhenyu*, Wang Zitao, Hua Wenjie, Dai Zhenhang, Chen Jingyu. *Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Lung Transplant Center of Jiangsu Province, Organ Transplantation Institute of Wuxi, Wuxi 214000, China
Corresponding author: Chen Jingyu, Email: chenjy@wuxiph.com

【 Abstract 】 Multidrug resistant organism refers to bacteria that are insensitive to three or more antibiotics commonly used in clinic, including *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*, etc. MDRO infection is a major factor affecting the survival rate after lung transplantation (LTx), accounting for 30% of the causes of death in the first year after transplantation. Antibiotic treatment has low specificity and is prone to drug resistance. The development of new drugs has a long cycle and high cost, with significant limitations. Phage has high specificity for bacteria, which can proliferate in large quantities in the infected lesion and co-evolve with bacteria during the action process. Phage also have a good killing effect on MDRO, which is expected to make up for the deficiencies of existing antibiotic therapy. This article reviews the development background and mechanism of action of phage therapy, and summarizes its application status and early clinical trial results in the field of LTx, in order to providing new thinking paths for clinical work.

【 Key words 】 Phage therapy; Lung transplantation; Multidrug resistant organism; Cystic fibrosis; Antibiotics; Bacteria; Respiratory tract microbiota; Pneumonia

肺移植 (lung transplantation, LTx) 是终末期肺病的唯一有效治疗方法, 根据国际心肺移植学会统计, 目前 LTx 手术量已超过 70 000 例^[1]。LTx 受者呼吸道微生物环境复杂, 黏膜纤毛清除能力显著降低, 并

伴有不同程度的免疫抑制, 感染常常难以控制^[2-3]。据统计, 多重耐药菌 (multidrug resistant organism, MDRO) 感染是影响 LTx 术后存活率的主要因素, 在移植术后 1 年占死因的 30%^[2]。MDRO 是指对 3 类

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025037

基金项目: 国家四大慢病重大专项 (2023YFC2507100)

作者单位: 214000 江苏无锡, 南京医科大学附属无锡人民医院 江苏省肺移植中心 无锡市器官移植研究院 (张振宇、王梓涛、华文洁、戴振航、陈静瑜); 浙江大学医学院附属第二医院肺移植科 (陈静瑜)

作者简介: 张振宇 (ORCID 0009-0007-6748-3114), 本科, 研究方向为肺移植, Email: 1172004356@qq.com

通信作者: 陈静瑜 (ORCID 0000-0002-2127-1788), 博士, 教授, 研究方向为肺移植, Email: chenjy@wuxiph.com

或以上临床常用抗菌药物不敏感的细菌, LTx 受者常感染的 MDRO 包括铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、洋葱伯克霍尔德菌复合物、脓肿分枝杆菌等, 现有抗生素治疗特异性低, 易产生耐药性, 且新药研发周期长、成本高, 局限性较大, 因此急需传统疗法之外的有效抗菌策略, 噬菌体疗法提供了新的思路^[4-8]。

噬菌体是一种具有严格宿主特异性的病毒, 依赖宿主进行复制, 主要由蛋白质衣壳和包含其中的核酸构成, 大多有尾部。噬菌体可将尾部附着在细菌表面, 随后注入核酸, 裂解靶细菌。根据增殖特点可分为裂解性噬菌体和溶源性噬菌体, 临床噬菌体治疗主要使用裂解性噬菌体^[9]。与抗生素相比, 噬菌体对细菌具有高度特异性, 可在感染病灶大量增殖, 并在作用过程中与细菌共同进化, 对 MDRO 具有很好的

杀灭作用^[10]。在东欧国家如俄罗斯和波兰, 噬菌体历来可作为各种临床病症的非处方治疗药物, 但因为青霉素进入市场, 噬菌体疗法并未被西方主流国家接受^[11]。2016 年美国成功使用静脉注射噬菌体治疗鲍曼不动杆菌感染, 自此人们对噬菌体疗法的兴趣激增^[12-16]。在 LTx 的临床治疗中, 也有相关病例报告展示了噬菌体治疗的潜在价值, 但尚无系统性的临床试验^[17]。基于此, 本文将从临床应用、早期临床试验和作用机制 3 个方面来综述噬菌体疗法的现状, 并对噬菌体未来在 LTx 领域的应用进行展望。

1 临床应用

目前, 已有一些 LTx 受者及等待者接受过噬菌体治疗, 表 1 按病原体类型、感染类型、给药方式和临床结局总结了迄今为止在该情况下报道的病例^[16, 18-22]。

表 1 已报道的有关 LTx 受者和等待者的噬菌体治疗案例总结

Table 1 A summary of reported cases of phage therapy in lung transplant recipients and candidates

研究团队	年份	患者类型	病原体	n	感染类型	给药方式	结局	随访时间
Dedrick R M, et al ^[16]	2023年	LTx 受者	脓肿分枝杆菌	3	肺炎 胸骨骨髓炎 播散性结核	静脉注射, 10 ⁹ PFU/mL, 每日2次, 持续1个月; 第3例患者接受静脉注射鸡尾酒疗法, 10 ⁹ PFU/mL, 每日2次, 持续1年	2例患者的症状改善, 但均死于其他原因(接受1个月治疗); 第3例患者感染消退	2例患者 1个月 第3例患者 1年
		LTx 等待者	脓肿分枝杆菌	1	CF中的肺炎	静脉注射噬菌体混合物, 10 ⁹ PFU/mL, 每日2次, 持续13个月	感染消退且成功LTx(移植术后无复发)	13个月
Haidar G, et al ^[18]	2023年	LTx 受者	多噬伯克霍尔德菌	1	肺炎 菌血症	雾化单噬菌体, 3.33×10 ⁹ PFU/mL, 3 mL, 每日2次, 持续8 d, 1次静脉给药	治疗失败, 患者死亡	8 d
Aslam S, et al ^[19]	2019年	LTx 受者	铜绿假单胞菌	2	肺炎	静脉注射和雾化吸入, 10 ⁹ PFU ^① /mL, 每6 h 1次静脉注射, 每4 h 1次, 雾化吸入, 10 ⁷ PFU/mL, 每日2次, 持续4周	感染消退	7个月
			伯克霍尔德菌	1	肺炎 脓胸 菌血症	静脉注射, 10 ⁶ PFU/mL, 每日2次, 持续12周	症状改善后多器官衰竭死亡	3个月
Lebeaux D, et al ^[20]	2021年	LTx 受者	木糖氧化无色杆菌	1	肺炎	第1轮: 4×10 ¹⁰ PFU/mL, 5 mL, 每日3次, 雾化吸入, 持续2 d; 第2轮: 5×10 ⁹ PFU/mL, 经支气管镜单次给药30 mL后, 5 mL雾化吸入, 每日3次, 持续2周	症状改善	2年
Law N, et al ^[21]	2019年	LTx 等待者	铜绿假单胞菌	1	CF ^② 中的肺炎	静脉注射噬菌体混合物, 4×10 ⁹ PFU/mL, 每6 h 1次, 持续8周	感染消退且成功LTx(移植术后无复发)	9个月
Dedrick R M, et al ^[22]	2019年	LTx 受者	脓肿分枝杆菌	1	播散性结核	静脉注射, 10 ⁹ PFU/mL, 每日2次+局部治疗, 持续32周	症状改善	5个月

注: ①PFU为噬菌斑形成单位; ②CF为囊性纤维化。

噬菌体治疗总体安全性良好且效果显著, 11例患者中有5例感染消退, 5例症状改善(其中3例死于感染无关原因), 1例治疗失败。

噬菌体治疗的安全性已得到广泛验证。2022年1项系统评价发现, 噬菌体治疗的总体不良反应发生率仅为7%, 主要包括过敏、发热等, 均可通过对症处理改善症状, 暂无严重不良反应报道^[16, 23]。基于表1可以发现, LTx受者感染严重, 致病菌情况复杂, 临床情况不稳定, 但噬菌体治疗获得了与常规感染一致的安全性。尽管噬菌体尚未在临床中广泛应用, 但已有案例展现出其巨大的潜力^[19, 24-25]。

表1中对LTx受者进行了静脉和雾化噬菌体治疗, 并定期收集支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)评估患者体内噬菌体载量。静脉注射是噬菌体疗法的常用给药方式, 噬菌体可以迅速分布在网状内皮系统内, 尤以脾脏内噬菌体滴度最高, 也可以在肺内富集^[26]。对其中1例受者静脉注射噬菌体 4×10^9 PFU, 不伴随雾化, 第4日BALF样本中回收噬菌体总量为 4×10^7 PFU/mL^[19], 该数据表明, 静脉注射噬菌体可以到达肺部的目标部位。

雾化噬菌体治疗更加适用于肺部感染, 在LTx受者中应用潜力更大, 但其疗效受多种因素影响。表1中对1例LTx受者使用振动网状雾化器治疗2周, 不伴随静脉注射, 从第29日BALF样品中回收了与静脉治疗相似的噬菌体复制量^[19]。同中心另1例受者使用喷射雾化器治疗7d, 仅第6日后的BALF样本中即可检出噬菌体^[18], 这提示不同类型的雾化器可能影响噬菌体活性。一项调查分枝杆菌噬菌体的研究佐证了这一观点, 振动网状雾化器的活性噬菌体递送率 $[(3.3 \pm 0.8) \times 10^8$ PFU/min]比喷射雾化器 $[(5.4 \pm 1.3) \times 10^4$ PFU/min]更高^[27]。

噬菌体雾化治疗的效能还与其种属有关。一项研究使用透射电子显微镜对3种类型的噬菌体(肌尾噬菌体、短尾噬菌体和长尾噬菌体)进行了成像, 发现喷射雾化器诱导的滴度损失与噬菌体的形态损伤相关, 长尾噬菌体更容易受损且难以存活^[28]。另一项噬菌体在体内肺炎模型的研究发现长尾噬菌体比短尾噬菌体对雾化更敏感, 并且使用网状雾化器时, 噬菌体的输出更高^[29]。因此, 在临床使用之前, 应根据噬菌体类型选择合适的雾化器类型, 减少滴度损失。

针对表1失败案例, 我们不能排除临床恶化和最终死亡与噬菌体治疗的相关性, 这可能是由于噬菌体

裂解细菌释放内毒素, 诱发细胞因子反应。此外, 单一噬菌体治疗易产生抗性菌株, 可混合多种噬菌体使用鸡尾酒疗法扩大抗菌谱。

2 早期临床试验

目前, 有多项与噬菌体治疗相关的早期临床试验正在进行中, 主要针对囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)患者, 但也包括一项针对非CF支气管扩张的试验(表2)。一项国际研究正在招募伯克霍尔德氏菌定植的CF患者和LTx受者, 目的是从入组患者中分离致病菌以开发噬菌体库, 最终用于初步临床试验^[30]。此外, 随着噬菌体研究的深入, 我们发现特定的噬菌体可能迫使目的细菌遵循特定的变化路径, 导致抗生素耐药性降低, 促使细菌微生物敏感谱的变化。因此, 可以监测呼吸道微生物数量和组成的变化来评估噬菌体药代动力学和耐药性, 还可以通过1s用力呼气量评估肺功能变化和临床结局。上述试验致力于研究各种观察终点, 评估噬菌体治疗的疗效, 以更好地应用于临床。

3 作用机制

抗生素主要通过4大机制杀灭细菌, 即抑制细菌细胞壁合成、增强细菌细胞膜通透性、干扰细菌蛋白质合成以及抑制细菌核酸复制转录, 较为局限的作用靶点催生了MDRO^[31]。相比之下, 噬菌体通过多种方式与免疫系统交互来实现其抗菌作用^[32-33], 人类病毒群落中高达90%是噬菌体^[34]。皮肤黏膜作为人体第1层屏障, 表面含有丰富的噬菌体, 可以作为抵抗细菌的额外防御层, 并影响细菌定植率^[35]。在临床治疗方面, 噬菌体不仅可以通过直接裂解作用来清除细菌感染, 还可以发挥吞噬作用和调理作用^[35-37]。噬菌体可以通过病毒易位和上皮细胞的内吞作用越过黏膜屏障进入淋巴组织^[38], 巨噬细胞在吞噬过程中表面的蛋白质片段以及核内的遗传物质被Toll样受体识别, 诱发细胞因子反应, 产生活性氧, 从而产生杀菌作用^[35]。除了直接杀伤外, 噬菌体还能调理细菌, 在附着过程中, 噬菌体包裹在细菌表面, 增加了对免疫系统的易感性^[39]。然而, 血清抗体中和反应会导致噬菌体感染性降低, 继而失去临床疗效^[40-42]。血清中和程度随噬菌体本身的特性、给药方式以及噬菌体的剂量而变化, 并且可能受到免疫抑制的影响^[43], 但血清中和反应相关的噬菌体治疗对临床结局的影响尚不确

表 2 噬菌体在肺部疾病中正在开展的临床试验

Table 2 The ongoing clinical trials of phage in lung diseases

试验标识符和标题	试验状态	条件 (病原体)	干预措施	中心位置
NCT04684641: 耶鲁大学的囊性纤维化噬菌体研究	进行中 未招募	CF (铜绿假单胞菌)	随机 雾化噬菌体vs.安慰剂	单中心: 美国
NCT05010577: 慢性铜绿假单胞菌肺部感染囊性纤维化患者的雾化噬菌体治疗	招募	CF (铜绿假单胞菌)	随机 雾化噬菌体vs.安慰剂	多中心: 美国、捷克、荷兰、西班牙和以色列
NCT05453578: 噬菌体治疗在铜绿假单胞菌定植的囊性纤维化受试者中的安全性和微生物活性的1b/2期试验	招募	CF (铜绿假单胞菌)	随机 静脉注射噬菌体vs.安慰剂	单中心: 美国
NCT04596319: 评估吸入AP-PA02在慢性铜绿假单胞菌肺部感染和囊性纤维化受试者中的安全性和耐受性的研究	进行中 未招募	CF (铜绿假单胞菌)	随机 雾化噬菌体vs.安慰剂	单中心: 美国
NCT05616221: 评估吸入AP-PA02在非囊性纤维化支气管扩张症和慢性肺铜绿假单胞菌感染受试者中的安全性、噬菌体动力学和疗效的研究	招募	支气管扩张症 (铜绿假单胞菌)	随机 雾化噬菌体vs.安慰剂	单中心: 美国
NCT04325685: 上声门和口咽消毒对呼吸机相关性肺炎发病率的影响	招募	机械通气 (铜绿假单胞菌)	随机 口服噬菌体vs.抗菌剂vs.安慰剂	单中心: 俄罗斯

定。一些病例在血清中和开始时表现出临床恶化现象, 而另一些病例尽管发生了血清中和, 临床症状却得到改善^[16, 40, 44-45]。血清中和抗体对临床结局的影响可能取决于感染的类型和部位, 并且缩短持续治疗时间可能是有效的。此外, 还有一些方法可以绕过血清中和反应, 例如序贯使用噬菌体而不是同时施用噬菌体组合。噬菌体对微生物群的长期影响也是值得关注的, 当噬菌体针对性消灭靶细菌后, 患者体内微生物群落生态可能发生改变, 其他细菌占据主导导致病情发生变化。因此, LTx 受者应及时复检微生物情况, 密切监测生命体征, 并定期复查血常规、肝肾功能和肺功能指标。

4 小结与展望

目前噬菌体疗法在多种肺部疾病中取得了良好的进展, 但在 LTx 领域仍以病例报告为主, 尚缺乏系统化的临床试验。临床 LTx 受者常发生排斥反应, 继而导致原发性移植物失功、慢失功等不良结局, 噬菌体在免疫系统中的多重作用可能减少排斥反应, 改善移植长期功能和远期存活率。此外, 在临床 LTx 中, 噬菌体还可以采取一些特殊的给药方式, 如供肺获取时在器官灌注液中添加噬菌体制剂, 或在离

体肺灌注系统中使用噬菌体疗法, 以此改善临床供肺质量, 提高 LTx 受者术后存活率。但噬菌体疗法也存在一些局限: 首先, 噬菌体结构稳定性差, 缺乏通用的保存及运输方案; 其次, 噬菌体药代动力学较为复杂, 尚没有确切的最佳给药方式和剂量, 对于 LTx 受者, 难以及时精准的实施噬菌体治疗; 最后, 噬菌体仍属于未被公认的医疗产品, 仍需进一步完善伦理审查及市场监管。

参考文献:

- [1] 焦国慧, 王梓涛, 陈静瑜. 肺移植全球发展概况与展望[J]. 器官移植, 2022, 13(4): 417-424. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.04.002. JIAO G H, WANG Z T, CHEN J Y. Current status and prospect of global development of lung transplantation[J]. Organ Transplant, 2022, 13(4): 417-424. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.04.002.
- [2] CHAMBERS D C, PERCH M, ZUCKERMANN A, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; focus on recipient characteristics[J]. J Heart Lung Transplant, 2021, 40(10): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.021.
- [3] GAO R, WANG W, QIAN T, et al. Pulmonary bacterial infection after lung transplantation: risk factors and impact on short-term mortality[J]. J Infect, 2024, 89(5): 106273. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106273.

- [4] 仇桑桑, 许琴芬, 黄琴红, 等. 多学科综合诊疗模式在肺移植受者多重耐药菌感染防控的应用[J]. 器官移植, 2024, 15(3): 443-448. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024008.
QIU S S, XU Q F, HUANG Q H, et al. Application of multi-disciplinary team mode in prevention and control of multidrug resistant organism infection in lung transplant recipients[J]. Organ Transplant, 2024, 15(3): 443-448. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024008.
- [5] 付涵宇, 曹玲, 甘霖, 等. 噬菌体治疗多重耐药细菌感染性肺炎的应用现状[J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(6): 549-554. DOI: 10.11669/cpj.2024.06.011.
FU H Y, CAO L, GAN L, et al. Application progress of bacteriophage in the treatment of multidrug-resistant bacterial pneumonia[J]. Chin Pharm J, 2024, 59(6): 549-554. DOI: 10.11669/cpj.2024.06.011.
- [6] SUH G A, LODISE T P, TAMMA P D, et al. Considerations for the use of phage therapy in clinical practice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(3): e0207121. DOI: 10.1128/aac.02071-21.
- [7] 李莉莎, 李建辉, 何斌, 等. 噬菌体治疗泛耐药肺炎克雷伯菌肺部感染的临床应用及效果初探[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(9): 1272-1276. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.09.022.
LI L S, LI J H, HE B, et al. Clinical application and effect of phage on the treatment of pulmonary infection by pan-drug resistant *Klebsiellapneumoniae*[J]. J Shanghai Jiaotong Univ Med Sci, 2021, 41(9): 1272-1276. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.09.022.
- [8] 陈培芬, 孔英君, 文思, 等. 噬菌体治疗耐碳青霉烯类不动杆菌合并铜绿假单胞菌肺部感染的病例报道[J/OL]. 新发传染病电子杂志, 2022, 7(2): 71-75. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcbzz.2022.02.015.
CHEN P F, KONG Y J, WEN S, et al. A case report of phage therapy against lung infection caused by Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J/OL]. Electron J Emerg Infect Dis, 2022, 7(2): 71-75. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcbzz.2022.02.015.
- [9] BAQER A A, NOR N S M, ALAGELY H S, et al. Isolation and characterization of bacteriophage with lytic activity against carbapenem resistance strain of *klebsiella pneumoniae*[J]. Pol Merkur Lekarski, 2023, 51(1): 35-41. DOI: 10.36740/Merkur202301105.
- [10] 王嘉威, 贺永超, 乔元明, 等. 噬菌体特性及应用研究进展[J]. 山东畜牧兽医, 2024, 45(3): 77-80,84. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1733.2024.03.031.
WANG J W, HE Y C, QIAO Y M, et al. Research progress on characteristics and application of phage[J]. Shandong J Anim Sci Vet Med, 2024, 45(3): 77-80,84. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1733.2024.03.031.
- [11] CATER K, MIĘDZYBRODZKI R, MOROZOVA V, et al. Potential for phages in the treatment of bacterial sexually transmitted infections[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(9): 1030. DOI: 10.3390/antibiotics10091030.
- [12] SAWA T, MORIYAMA K, KINOSHITA M. Current status of bacteriophage therapy for severe bacterial infections[J]. J Intensive Care, 2024, 12(1): 44. DOI: 10.1186/s40560-024-00759-7.
- [13] STRATHDEE S A, HATFULL G F, MUTALIK V K, et al. Phage therapy: from biological mechanisms to future directions[J]. Cell, 2023, 186(1): 17-31. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
- [14] OROMÍ-BOSCH A, ANTANI J D, TURNER P E. Developing phage therapy that overcomes the evolution of bacterial resistance[J]. Annu Rev Virol, 2023, 10(1): 503-524. DOI: 10.1146/annurev-virology-012423-110530.
- [15] 栾似春, 李娜, 胡必杰. 非结核分枝杆菌的噬菌体临床治疗策略[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(3): 190-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.03.005.
LUAN S C, LI N, HU B J. Clinical application strategies of bacteriophage in treatment of nontuberculous mycobacteriosis[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2023, 16(3): 190-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.03.005.
- [16] DEDRICK R M, SMITH B E, CRISTINZIANO M, et al. Phage therapy of mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(1): 103-112. DOI: 10.1093/cid/ciac453.
- [17] 上海市公共卫生临床中心呼吸与重症医学科. 临床试验框架下噬菌体治疗多重耐药菌感染患者护理专家共识[J]. 军事护理, 2024, 41(7): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.2097-1826.2024.07.001.
Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Shanghai Public Health Clinical Center. Expert consensus on nursing practices of phage therapy for multi-drug resistant organisms infection within the framework of clinical trials[J]. Mil Nurs, 2024, 41(7): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.2097-1826.2024.07.001.
- [18] HAIDAR G, CHAN B K, CHO S T, et al. Phage therapy in a lung transplant recipient with cystic fibrosis infected with multidrug-resistant *Burkholderia multivorans*[J]. Transpl Infect Dis, 2023, 25(2): e14041. DOI: 10.1111/tid.14041.
- [19] ASLAM S, COURTWRIGHT A M, KOVAL C, et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2019, 19(9): 2631-2639. DOI: 10.1111/ajt.15503.
- [20] LEBEAUX D, MERABISHVILI M, CAUDRON E, et al. A case of phage therapy against pandrug-resistant *Achro00612-5. mobacter xylosoxidans* in a 12-year-old lung-transplanted cystic fibrosis patient[J]. Viruses, 2021, 13(1): 60. DOI: 10.3390/v13010060.
- [21] LAW N, LOGAN C, YUNG G, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient[J]. Infection, 2019, 47(4): 665-668. DOI: 10.1007/s15010-019-01319-0.
- [22] 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. DOI: 10.1038/s41591-019-0437-z.
- [23] UYTTEBROEK S, CHEN B, ONSEA J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(8): e208-e220. DOI: 10.1016/s1473-3099(21).
- [24] LUO J, XIE L, YANG M, et al. Synergistic antibacterial effect of phage PB3074 in combination with antibiotics

- targeting cell wall against multidrug-resistant acinetobacter baumannii in vitro and ex vivo[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4): e0034123. DOI: 10.1128/spectrum.00341-23.
- [25] NICHOLLS P, ASLAM S. Role of bacteriophage therapy for resistant infections in transplant recipients [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2022, 27(6): 546-553. DOI: 10.1097/mot.0000000000001029.
- [26] NANG S C, LIN Y W, PETROVIC FABIJAN A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: a major hurdle to clinical translation[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(6): 702-709. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.01.021.
- [27] FLINT R, LAUCIRICA D R, CHAN H K, et al. Stability considerations for bacteriophages in liquid formulations designed for nebulization[J]. *Cells*, 2023, 12(16): 2057. DOI: 10.3390/cells12162057.
- [28] VILA M M D C, BALCÃO L M N, BALCÃO V M. Phage delivery strategies for biocontrolling human, animal, and plant bacterial infections: state of the art[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(3): 374. DOI: 10.3390/pharmaceutics16030374.
- [29] LE GUELLEC S, PARDESSUS J, BODIER-MONTAGUTELLI E, et al. Administration of bacteriophages via nebulization during mechanical ventilation: in vitro study and lung deposition in macaques[J]. *Viruses*, 2023, 15(3): 602. DOI: 10.3390/v15030602.
- [30] National Institute of Allergy and Infectious Diseases. A phase 1b/2 trial of the safety and microbiological activity of bacteriophage therapy in cystic fibrosis subjects colonized with *Pseudomonas Aeruginosa*[R/OL]. [2025-01-24] <https://idgph.ucsd.edu/research/center-innovative-phage-applications-and-therapeutics/research/index.html>.
- [31] HUEMER M, MAIRPADY SHAMBAT S, BRUGGER S D, et al. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(12): e51034. DOI: 10.15252/embr.202051034.
- [32] 卢瑞辞, 王瑞琳, 刘心伟, 等. 噬菌体疗法及其对免疫系统影响的研究进展[J]. *病毒学报*, 2025, DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004673.
LU R C, WANG R L, LIU X W, et al. Research Progress on Phage Therapy and Its Impact on the Immune System[J]. *Chin J Virol*, 2025, DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004673 [Epub ahead of print].
- [33] 王猛, 邵煜涵, 王策, 等. 噬菌体治疗感染性疾病的机制特点及研究进展[J]. *中国处方药*, 2022, 20(6): 154-157. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2022.06.064.
WANG M, SHAO Y H, WANG C, et al. A review of the characteristics of mechanism and research progress of bacteriophage in the treatment of infectious diseases[J]. *J China Prescr Drug*, 2022, 20(6): 154-157. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2022.06.064.
- [34] CAO Z, SUGIMURA N, BURGERMEISTER E, et al. The gut virome: a new microbiome component in health and disease[J]. *EBioMedicine*, 2022, 81: 104113. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104113.
- [35] POPESCU M, VAN BELLEGHEM J D, KHOSRAVI A, et al. Bacteriophages and the immune system[J]. *Annu Rev Virol*, 2021, 8(1): 415-435. DOI: 10.1146/annurev-virology-091919-074551.
- [36] DERY K J, GÓRSKI A, MIĘDZYBRODZKI R, et al. Therapeutic perspectives and mechanistic insights of phage therapy in allotransplantation[J]. *Transplantation*, 2021, 105(7): 1449-1458. DOI: 10.1097/tp.00000000000003565.
- [37] 赵林. 噬菌体通过不同的抗防御蛋白克服细菌免疫[J]. *广东药科大学学报*, 2023, 39(6): 23. DOI: 10.1038/s41586-023-06869-w.
ZHAO L. Bacteriophages overcome bacterial immunity with different anti-defense proteins[J]. *Guangdong Pharm Univ*, 2023, 39(6): 23. DOI: 10.1038/s41586-023-06869-w.
- [38] VENTURINI C, PETROVIC FABIJAN A, FAJARDO LUBIAN A, et al. Biological foundations of successful bacteriophage therapy[J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(7): e12435. DOI: 10.15252/emmm.202012435.
- [39] FERGUSON M R, DELGADO K N, MCBRIDE S, et al. Use of Epivolve phage display to generate a monoclonal antibody with opsonic activity directed against a subdominant epitope on extracellular loop 4 of *Treponema pallidum* BamA (TP0326)[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1222267. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1222267.
- [40] LE T, NANG S C, ZHAO J, et al. Therapeutic potential of intravenous phage as standalone therapy for recurrent drug-resistant urinary tract infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(4): e0003723. DOI: 10.1128/aac.00037-23.
- [41] DAN J M, LEHMAN S M, AL-KOLLA R, et al. Development of host immune response to bacteriophage in a lung transplant recipient on adjunctive phage therapy for a multidrug-resistant pneumonia[J]. *J Infect Dis*, 2023, 227(3): 311-316. DOI: 10.1093/infdis/jiac368.
- [42] HATFULL G F, DEDRICK R M, SCHOOLEY R T. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 197-211. DOI: 10.1146/annurev-med-080219-122208.
- [43] 仲丽雯, 郭晓奎, 姚玉峰, 等. 噬菌体特异性抗体对噬菌体治疗的影响[J]. *微生物学报*, 2022, 62(7): 2441-2454. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20210623.
ZHONG L W, GUO X K, YAO Y F, et al. Phage-specific antibodies impair its antibacterial efficacy[J]. *Acta Microbiol Sin*, 2022, 62(7): 2441-2454. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20210623.
- [44] BONACORSI A, FERRETTI C, DI LUCA M, et al. Mycobacteriophages and their applications[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(10): 926. DOI: 10.3390/antibiotics13100926.
- [45] DEDRICK R M, FREEMAN K G, NGUYEN J A, et al. Nebulized bacteriophage in a patient with refractory *Mycobacterium abscessus* lung disease[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(7): 194. DOI: 10.1093/ofid/ofac194.

(收稿日期: 2024-12-22)

(本文编辑: 谢诗韵 鄢加佳)