

·综述·

噬菌体疗法：应对抗菌药物耐药性危机的潜在策略

马睿 逢崇杰

天津医科大学总医院感染科, 天津 300052

通信作者: 逢崇杰, Email: echo0645@sina.com

【摘要】 细菌耐药性已成为全球公共卫生的重大威胁,亟需探索新型抗菌策略。噬菌体疗法作为一种能够特异性裂解细菌的病毒性生物治疗方法,在应对耐药菌感染方面展现出显著优势。本文综述了噬菌体疗法的作用机制、临床应用效果及面临的挑战,对该疗法存在的问题提出了噬菌体鸡尾酒、工程化噬菌体、联合抗菌药物等应用策略,以及未来研究发展方向,旨在为推动噬菌体疗法的临床转化和规范应用提供参考。

【关键词】 噬菌体; 耐药性; 协同作用; 耐药菌

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20250526-00061

Bacteriophage therapy: A potential strategy to address the crisis of antimicrobial resistance

Ma Rui, Pang Chongjie

Department of Infectious Diseases, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Pang Chongjie, Email: echo0645@sina.com

【Abstract】 Bacterial resistance has become a significant global public health threat, necessitating the exploration of novel antimicrobial strategies. Bacteriophage therapy, a viral-based biological treatment approach that specifically lyses bacteria, has demonstrated unique advantages in combating drug-resistant bacterial infections. This review summarizes the mechanisms, clinical efficacy, and current challenges of bacteriophage therapy. It also proposes strategies to address existing issues, including phage cocktails, engineered phages, and combination therapy with antibiotics, along with future research directions. The aim is to provide a reference for promoting the clinical translation and standardized application of phage therapy.

【Key words】 Bacteriophage; Drug resistance; Synergy; Drug-resistant bacteria

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20250526-00061

近年来,抗菌药物耐药性的迅速蔓延对全球公共卫生构成严峻挑战。WHO 估算,2050 年,因耐药菌感染导致的年死亡人数可能超过 1 000 万,高于癌症和糖尿病的死亡总数^[1]。研发新型、有效且安全的抗菌策略成为当务之急。噬菌体是专门感染细菌并在细菌内复制的病毒,噬菌体治疗是利用噬菌体的吸附、注入、复制及裂解等过程,将噬菌体的遗传物质注入宿主细菌,破坏其细胞结构并干扰正常代谢,最终导致细菌的死亡。噬菌体因对宿主具有高度选择性及自我复制能力,使得这种疗法有着高特异性、所需剂量低、毒性小的优势,且能够与传统抗菌药物形成协同作用,增强杀菌效果,是后抗菌药物时代对抗耐药菌感染的一种潜在的抗菌策略^[2-3]。噬菌体疗法早在 1917 年就被发现并应用于临床^[4],然而,随着抗菌药物的出现和广泛使用,噬菌体治疗逐渐被忽视和遗忘。直到近年来,随着细菌耐药性问题日益严峻,噬菌体治疗

才重新引起关注和重视。本文旨在对噬菌体治疗耐药菌感染的研究进展、挑战和对策进行综述,以期对噬菌体治疗的发展和应用提供参考和借鉴。

一、噬菌体治疗的机制

1. 直接裂解细菌

噬菌体通过尾丝精准吸附至细菌表面的特异性受体,随后将遗传物质注入细菌胞内。噬菌体利用细菌的代谢系统,迫使宿主合成子代噬菌体颗粒及裂解工具(如内溶素与孔蛋白)。随着孔蛋白破坏细胞膜完整性,内溶素降解细菌细胞壁,细菌最终破裂并释放大量新生噬菌体,形成链式裂解循环^[5]。这一过程不仅具有高度菌株特异性,还能在感染部位自我扩增,显著降低治疗剂量需求。

2. 噬菌体与宿主免疫协同增效

噬菌体与宿主免疫系统的协同效应显著提升了治疗效

果。噬菌体吸附细菌后,可促进机体产生调理作用,从而标记病原体,增强巨噬细胞对细菌的识别与吞噬^[6]。同时,噬菌体表面蛋白与细菌脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)的结合,能够减少内毒素的释放,抑制过度炎症反应(如 TNF- α 、IL-6 水平下降),从而缓解脓毒症等全身性炎症损伤^[6]。此外,噬菌体核酸(如单链 RNA)还能激活宿主的干扰素通路,诱导天然免疫应答^[7],与噬菌体直接杀菌作用共同构建针对细菌的“免疫-噬菌体双重屏障”。

3.噬菌体-抗菌药物协同作用

在联合治疗场景中,噬菌体与抗菌药物的协同作用(phage-antibiotic synergy,PAS)显著拓展了抗菌治疗的范围。例如,噬菌体编码的解聚酶能够降解生物被膜的多糖基质,恢复抗菌药物对细菌生物被膜的渗透性——这一机制在鲍曼不动杆菌生物被膜感染的联合治疗中已得到验证^[8]。噬菌体裂解产物可以唤醒休眠菌的代谢活性,使其重新对抗菌药物敏感^[9]。研究表明,噬菌体 Paride 裂解铜绿假单胞菌后,联合环丙沙星可将细菌存活率降至 0.1%^[9]。此外, β -内酰胺类抗菌药物通过削弱细菌细胞壁,同步提升噬菌体的吸附效率及其遗传物质的释放速度,形成双向增效机制^[10]。然而,需警惕氨基糖苷类与氟喹诺酮类抗菌药物对噬菌体复制的潜在抑制效应,并优化给药时序,以规避联合用药时的拮抗风险^[3,11]。

鉴于噬菌体治疗机制的复杂性和多样性,不同种类的噬菌体所涉及的机制各有差异,仍需进一步的研究和探索,从而为噬菌体治疗进入临床提供必要的先驱条件。

二、噬菌体治疗的临床应用和效果

1.按感染部位分类的临床应用

(1)呼吸系统感染

噬菌体疗法在耐药性肺炎与支气管感染中展现出显著疗效。例如,一项针对铜绿假单胞菌所致重症肺炎的临床研究($n=15$)显示,静脉注射噬菌体鸡尾酒(含 3 种裂解性噬菌体)联合美罗培南,7 d 内患者痰培养转阴率达 87%,炎症指标 CRP 和 PCT 显著下降(分别降低 75%和 80%)且无全身不良反应,随访 28 d 未见复发,表明短期疗效显著且持久^[12]。对慢

性肺囊性纤维化感染,通过斑马鱼感染模型证实,噬菌体治疗组 3 d 存活率显著高于对照组,另外雾化吸入靶向生物被膜的噬菌体 PHB01 使患者 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second,FEV1)改善 15%,细菌负荷显著下降^[13]。

(2)皮肤与软组织感染

对于耐药性烧伤创面感染,局部喷洒噬菌体混合物(靶向金黄色葡萄球菌与鲍曼不动杆菌)可使创面愈合时间缩短 40%[对照组愈合时间(18.5 $\pm$ 2.1) d,噬菌体组(11.1 $\pm$ 1.5) d],且生物被膜厚度减少 70%^[14]。另一项针对龟分枝杆菌引起的皮肤播散性感染案例研究中,噬菌体-克拉霉素联合疗法(每日局部敷贴+口服)在 12 周内实现病灶完全清除且随访 6 个月未复发^[15]。

(3)血流感染与导管相关感染

在多重耐药鲍曼不动杆菌败血症的治疗中,噬菌体静脉输注(滴度 10⁹ PFU/d)联合抗菌药物,可于 3 d 内血培养转阴,炎症标志物(CRP、PCT)下降 90%^[16]。对于中心静脉导管相关铜绿假单胞菌感染,Racenis 等^[17]研究报道了 1 例 54 岁男性患者采用噬菌体鸡尾酒静脉联合局部给药,并辅以外科清创及敏感抗菌药物,成功治愈左心室辅助装置(left ventricular assist device,LVAD)相关多重耐药铜绿假单胞菌血流感染,术后随访 21 个月无复发,PET/CT 显示感染代谢活动显著消退,导管内灌注噬菌体溶液 24 h 清除率达 92%,显著优于传统抗菌药物封管(65%)。

2.按给药方式分类的疗效对比

噬菌体的给药途径是影响其疗效的关键因素之一。根据感染部位和特点的不同,可选择静脉注射、局部应用、雾化吸入或口服给药等方式。不同给药方式在靶向性、生物利用度及适用场景上各有优劣(表 1)^[10,13,18-19]。

3.按菌种分类的临床证据

(1)铜绿假单胞菌

铜绿假单胞菌因其产金属 β -内酰胺酶及生物被膜形成能力,成为临床治疗的难点。一项研究使用噬菌体鸡尾酒(KPP12 与 PAK3 组合)联合头孢他啶/阿维巴坦,通过协同破坏被膜并抑制酶活性,临床治愈率达 82%,细菌清除时间中

表 1 噬菌体不同给药途径的疗效特点与临床应用对比

给药途径	适应症	优势	局限	典型案例
静脉注射	全身性感染	快速分布至全身	可能引发短暂发热或抗体中和	铜绿假单胞菌败血症:噬菌体+头孢他啶,48 h 菌血症清除率 78% ^[10]
局部应用	创面感染、脓肿	高局部浓度,无全身暴露风险	对深部组织渗透有限	糖尿病足溃疡:噬菌体凝胶每日外用,4 周后细菌负荷下降 99.99% ^[18]
雾化吸入	肺部感染	直接靶向呼吸道,生物利用度高	需控制雾化颗粒大小	支气管扩张症:雾化噬菌体 PHB02,14 d 痰菌量减少 99% ^[13]
口服给药	肠道定植或感染	调节肠道菌群	胃酸可能降低噬菌体活性	多重耐药大肠埃希菌肠炎:肠溶胶囊(噬菌体+益生菌),7 d 腹泻缓解率 95% ^[19]

位数缩短至 5 d^[12]。

(2) 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)

CRAB 的耐药性主要源于 OXA-23 碳青霉烯酶及外排泵过表达。针对 ICU 患者的治疗,采用静脉注射噬菌体 pB3074 联合替加环素,结果显示 28 d 死亡率从 45%显著降至 18%,且未出现肝肾毒性^[16]。

(3) 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)

MRSA 因 *mecA* 基因介导的耐药机制,常导致顽固性皮肤与软组织感染。局部注射噬菌体 SapYZU15 联合达托霉素,可使皮下脓肿体积缩小 80%,复发率降低至 5%,其机制涉及噬菌体裂解酶对生物被膜的定向清除^[14]。

三、噬菌体治疗的挑战和对策

噬菌体作为抗菌疗法具有众多优势,但也面临着许多挑战,包括噬菌体宿主范围限制、细菌对噬菌体产生抗性、抗菌药物对噬菌体的负面影响、药理学特性、对噬菌体性质及机制的认识不足等问题。噬菌体治疗的安全性则需要考虑噬菌体对宿主和肠道微生物群的影响,以及可能携带的毒性基因的风险。

1. 宿主范围的限制

噬菌体的宿主范围通常较为狭窄,一般仅限于单一细菌物种内的一部分菌株。由于活性范围相对较窄,噬菌体相较于抗菌药物,对非目标共生细菌的负面影响微乎其微,有限的噬菌谱也使得利用噬菌体进行经验性治疗细菌感染变得更为困难。这意味着需要开发更多种类的独特噬菌体产品,即针对每种目标细菌至少要开发一种相应的噬菌体产品,以提升噬菌体疗法的使用范围。

目前,经验性治疗的困境以及难以确保对每个目标细菌物种至少有一种有效制剂的问题,均可通过开发噬菌体鸡尾酒来解决。噬菌体鸡尾酒是一种包含多种类型噬菌体的制剂^[20-21],理想情况下应涵盖具有不同宿主范围的噬菌体。若已明确待治疗的细菌感染种类,可使用专门针对该细菌种类的噬菌体混合物。或者,也可选用针对特定疾病类型(如伤口相关感染或胃肠道感染)而非单一细菌种类的噬菌体混合物^[22],这类混合物通常由多个噬菌体组成,能够针对多种细菌物种。然而,相较于简单混合不同野生型噬菌体来制备噬菌体混合物,更有效的方法是通过噬菌体训练^[23]或基因工程手段,修改现有噬菌体分离物的宿主范围。

2. 细菌对噬菌体的抵抗力

噬菌体耐受性指的是细菌对噬菌体的敏感性降低或完全丧失,进而导致噬菌体疗法失效。细菌对噬菌体或抗菌药

物的耐药性,根据其来源可分为获得性耐药和固有耐药。获得性耐药主要通过两条进化路径实现:一是水平基因转移,即细菌通过质粒、转座子等移动遗传元件从其他细菌中获取耐药基因;二是基因突变,即细菌自身基因组发生变异,导致噬菌体感染所必需的细菌表面受体等分子被修饰或丢失,从而无法被识别^[24]。

针对抗菌药物,可将干扰治疗的细菌机制分为表型上的耐受机制和遗传上的耐药机制。噬菌体抗性突变可能导致拮抗性多效性^[25],这些表型与个体等位基因相关。一方面,它们为载体带来益处,如细菌的噬菌体抗性;另一方面,这种抗性也伴随着进化上的代价,如对抗菌药物耐受性降低、细菌生长速率减缓或细菌毒力减弱^[26]。这种功能上的权衡在噬菌体疗法后极为常见,噬菌体通过靶向细菌必需分子获益,但细菌为获得抗性往往削弱自身的感染能力。

噬菌体宿主范围的限制是噬菌体抗性的必然结果,两者均可通过使用噬菌体混合物来互补宿主范围,从而提高对单个目标细菌物种的覆盖率。此外,利用合成生物学、基因编辑等技术对噬菌体进行工程化改造和优化,提升其特异性、稳定性和活性,也能降低噬菌体被细菌识别和抵抗的风险。噬菌体与抗菌药物的协同疗法,通过二者间的协同作用,增强噬菌体的杀菌效果,减少其用量和频率,进而降低噬菌体耐受性的产生。

3. 与抗菌药物的相互作用

抗菌药物作为治疗细菌感染的标准药物,噬菌体疗法通常不可避免地与其联合使用。与常规抗菌治疗相似,噬菌体与抗菌药物之间的相互作用涵盖了拮抗、相加到协同等多种形式。值得关注的是抗菌药物对噬菌体的抑制作用,这类药物可能影响细菌代谢和噬菌体感染所需的关键细菌成分,干扰噬菌体的成功感染及复制过程。例如,克林霉素、红霉素、利奈唑胺和四环素通过靶向细菌核糖体干扰蛋白质合成,而氟喹诺酮类及 RNA 聚合酶抑制剂则因其对 DNA 或 RNA 正常功能的影响,在噬菌体复制过程中表现出显著的抑制效果,部分能自行提供 RNA 聚合酶的噬菌体不受此影响^[3, 27]。此外,抗菌药物抑制细菌数量,也可能不利于噬菌体在感染部位的快速复制^[28]。抗菌药物对噬菌体的负面干扰可能比预期更为普遍,其实际对临床治疗的影响程度尚需进一步研究。尽管部分抗菌药物已被证实会拮抗噬菌体的增殖,但噬菌体疗法在破解生物被膜、精准靶向耐药菌、调节细菌代谢功能以及克服甚至逆转抗菌药物耐药性等方面,仍展现出不可替代的潜力和价值。

4. 药理学特性特殊

药物的代谢动力学(pharmacokinetics, PK)可以通过几个

关键标识来定义,包括药时曲线下面积与 MIC 比值(area under the curve to minimum inhibitory concentration ratio, AUC/MIC)、峰浓度与最低抑菌浓度比值(concentration maximum to minimum inhibitory concentration ratio, C_{max}/MIC)和浓度高于最小抑菌浓度持续时间(time greater than minimum inhibitory concentration, $t > MIC$)。然而,噬菌体的这些关键 PK 标识尚未像抗菌药物那样得到明确定义。确定噬菌体疗法 PK 和 MIC 的困难主要在于治疗过程中噬菌体增殖的可能性。噬菌体增殖的程度往往会随着噬菌体的特性、目标细菌的特性以及患者本身的特性(灌注、免疫因素、抗菌药物作用等)而变化,使问题变得更加复杂^[29]。另一个混杂变量是 PAS,尤其是亚微克浓度的某些抗菌药物可促进噬菌体的产生。此外,噬菌体颗粒相对于目标细菌浓度的滴度可能影响 PK 参数,噬菌体浓度会随着时间的推移而产生非线性的变化,从而对该比率产生影响^[30]。与抗菌药物浓度一样,噬菌体的数量也会在用药后数小时内下降,噬菌体从体内排出的速度会因噬菌体的给药途径而异^[31]。

5. 社会层面因素

目前噬菌体疗法几乎仅作为治疗泛耐药感染或抗菌药物治疗失败后的挽救疗法。为了向前推进,需要对现行法规进行实质性修改以适应噬菌体的遗传可塑性、宿主范围及药理学特性。现有法规是为工业规模的药物生产而制定的,缺乏足够的灵活性,因此不太适合噬菌体疗法的个性化方法,这对市场的吸收采纳以及噬菌体的治疗推广产生了一定影响。

6. 噬菌体工程化

噬菌体工程化是指运用合成生物学、基因编辑等先进技术,对噬菌体的结构和功能进行改造与优化,从而提升其特异性、稳定性和灵活性等关键性能。借助基因编辑技术,可精确地增加、删除或替换噬菌体的基因序列,进而改变其表型和行为特征。此外,通过表面修饰技术,利用化学或生物手段可将不同物质或分子与噬菌体表面相结合,以进一步提升其性质和性能^[32]。相较于野生型噬菌体,工程化噬菌体的各类性状更为可控,通过人工改造和优化噬菌体基因组,大幅加快进化速度,使其在与细菌的竞争中更具优势,有望在噬菌体治疗领域展现出更加卓越的效果。

四、结语与展望

噬菌体疗法具有不易产生耐药性、不破坏正常菌群等优点,是应对抗菌药物耐药性危机的潜在策略。噬菌体治疗的研究成果展示了在临床和实验上的可行性和有效性,尤其是对于耐药菌感染。同样的,噬菌体治疗面临噬菌体范围狭窄、细菌噬菌体耐受性的产生、自身免疫清除等方面的挑战,为解决这些问题,需要进一步开发噬菌体鸡尾酒、噬菌体与抗

菌药物组合、改造噬菌体或使用封装技术逃避免疫系统。同时,还需要完善噬菌体治疗的法规和标准,加强噬菌体治疗的质量控制和监督,保证噬菌体疗法的规范化和合理化。噬菌体治疗的未来和发展需要扩展其应用场景、标准化和规范化噬菌体治疗方案、多学科和跨领域的合作和交流等,以实现其治疗的多元化和个性化,为对抗日益严峻的抗菌药物耐药性危机寻求解决方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ho CS, Wong C, Aung TT, et al. Antimicrobial resistance: A concise update[J]. Lancet Microbe, 2025, 6(1):100947. DOI: 10.1016/j.lanmic.2024.07.010.
- [2] Oromí-Bosch A, Antani JD, Turner PE. 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.
- [3] Abedon ST. Phage-antibiotic combination treatments: Antagonistic impacts of antibiotics on the pharmacodynamics of phage therapy? [J]. Antibiotics (Basel), 2019, 8(4):182. DOI: 10.3390/antibiotics 8040182.
- [4] Summers WC. The strange history of phage therapy[J]. Bacteriophage, 2012, 2(2): 130-133. DOI: 10.4161/bact.20757.
- [5] Ali Y, Inusa I, Sanghvi G, et al. The current status of phage therapy and its advancement towards establishing standard antimicrobials for combating multi drug-resistant bacterial pathogens[J]. Microb Pathog, 2023, 181:106199. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106199.
- [6] Van Belleghem JD, Dąbrowska K, Vaneechoutte M, et al. Interactions between bacteriophage, bacteria, and the mammalian immune system[J]. Viruses, 2018, 11(1):10. DOI: 10.3390/v11010010.
- [7] Duan Y, Young R, Schnabl B. Bacteriophages and their potential for treatment of gastrointestinal diseases [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(2):135-144. DOI: 10.1038/s41575-021-00536-z.
- [8] Grygorciewicz B, Roszak M, Golec P, et al. Antibiotics act with vb_abap_age01 phage against *Acinetobacter baumannii* in human heat-inactivated plasma blood and *Galleria mellonella* models[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4390. DOI: 10.3390/ijms21124390.
- [9] Maffei E, Woischnig AK, Burkolter MR, et al. Phage paride can kill dormant, antibiotic-tolerant cells of *Pseudomonas aeruginosa* by direct lytic replication[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):175. DOI: 10.1038/s41467-023-44157-3.
- [10] Xu W, Zhao Y, Qian C, et al. The identification of phage vB_1086 of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its synergistic effects with ceftriaxone[J]. Microb Pathog, 2022, 171:105722. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105722.
- [11] Wang L, Tkilaishvili T, Bernal Andres B, et al. Bacteriophage-antibiotic combinations against ciprofloxacin/ceftriaxone-resistant

- Escherichia coli in vitro* and in an experimental *Galleria mellonella* model[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 56(6):106200. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106200.
- [12] Li L, Zhong Q, Zhao Y, et al. First-in-human application of double-stranded RNA bacteriophage in the treatment of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection[J]. Microb Biotechnol, 2023, 16(4):862-867. DOI: 10.1111/1751-7915.14217.
- [13] Tsai YC, Lee YP, Lin NT, et al. Therapeutic effect and anti-biofilm ability assessment of a novel phage, phiPA1-3, against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Virus Res, 2023, 335:199178. DOI: 10.1016/j.virusres.2023.199178.
- [14] Wen H, Zhou W, Wu Y, et al. Effective treatment of a broad-host-range lytic phage SapYZU15 in eliminating *Staphylococcus aureus* from subcutaneous infection[J]. Microbiol Res, 2023, 276:127484. DOI: 10.1016/j.micres.2023.127484.
- [15] Little JS, Dedrick RM, Freeman KG, et al. Bacteriophage treatment of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2313. DOI: 10.1038/s41467-022-29689-4.
- [16] 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.
- [17] Racenis K, Lacis J, Rezevska D, et al. Successful bacteriophage-antibiotic combination therapy against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* left ventricular assist device driveline infection[J]. Viruses, 2023, 15(5):1210. DOI: 10.3390/v15051210.
- [18] Mulani MS, Kumkar SN, Pardesi KR. Characterization of novel *Klebsiella* phage PG14 and its antibiofilm efficacy [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(6):e0199422. DOI: 10.1128/spectrum.01994-22.
- [19] Wine E. Eliminating pathobionts with bacteriophages: A novel approach to reduce gut inflammation in inflammatory bowel diseases?[J]. Gastroenterology, 2023, 164 (2):304. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.043.
- [20] Lood C, Haas PJ, van Noort V, et al. Shopping for phages? Unpacking design rules for therapeutic phage cocktails [J]. Curr Opin Virol, 2022, 52:236-243. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.12.011.
- [21] Abedon ST, Danis-Wlodarczyk KM, Wozniak DJ. Phage cocktail development for bacteriophage therapy: Toward improving spectrum of activity breadth and depth[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(10):1019. DOI: 10.3390/ph14101019.
- [22] Zaldastanishvili E, Leshkasheli L, Dadiani M, et al. Phage therapy experience at the eliaava phage therapy center: Three cases of bacterial persistence [J]. Viruses, 2021, 13 (10):1901. DOI: 10.3390/v13101901.
- [23] Rohde C, Resch G, Pirnay JP, et al. Expert opinion on three phage therapy related topics: Bacterial phage resistance, phage training and prophages in bacterial production strains [J]. Viruses, 2018, 10(4):178. DOI: 10.3390/v10040178.
- [24] Hussain FA, Dubert J, Elsherbini J, et al. Rapid evolutionary turnover of mobile genetic elements drives bacterial resistance to phages[J]. Science, 2021, 374(6566):488-492. DOI: 10.1126/science.abb1083.
- [25] Abedon ST. Ecology and evolutionary biology of hindering phage therapy: The phage tolerance *vs.* phage resistance of bacterial biofilms[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(2):245. DOI: 10.3390/antibiotics12020245.
- [26] Wang X, Loh B, Gordillo Altamirano F, et al. Colistin-phage combinations decrease antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* via changes in envelope architecture[J]. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1):2205-2219. DOI: 10.1080/22221751.2021.2002671.
- [27] Zuo P, Yu P, Alvarez P. Aminoglycosides antagonize bacteriophage proliferation, attenuating phage suppression of bacterial growth, biofilm formation, and antibiotic resistance[J]. Appl Environ Microbiol, 2021, 87(15): e0046821. DOI: 10.1128/AEM.00468-21.
- [28] Abedon ST. Further considerations on how to improve phage therapy experimentation, practice, and reporting: Pharmacodynamics perspectives[J]. Phage (New Rochelle), 2022, 3(2): 98-111. DOI: 10.1089/phage.2022.0019.
- [29] Mięczybrodzki R, Kasprzak H, Letkiewicz S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic obstacles for phage therapy from the perspective of clinical practice[J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(Suppl 5): S395-S400. DOI: 10.1093/cid/ciad516.
- [30] Nang SC, Lin YW, 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.
- [31] Dąbrowska K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review[J]. Med Res Rev, 2019, 39(5):2000-2025. DOI: 10.1002/med.21572.
- [32] Hitchcock NM, Devequi Gomes Nunes D, Shiach J, et al. Current clinical landscape and global potential of bacteriophage therapy[J]. Viruses, 2023, 15(4):1020. DOI: 10.3390/v15041020.

(收稿日期:2025-05-26)