

• 综 述 •

噬菌体在细菌感染性疾病临床诊疗中的应用进展*

尹 谦¹, 丁艳辉², 钟利沙¹, 王 黎¹, 王晓亮^{1△}

(1. 重庆医科大学附属大学城医院医学科学研究中心/检验科, 重庆 401331; 2. 重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

[摘要] 噬菌体因其特异性识别并裂解细菌的能力, 在细菌感染的诊断与治疗中展现出巨大的潜力。在临床检测领域, 基于噬菌体裂解、识别及载体特性构建的细菌感染辅助检测技术, 显著提升了检测灵敏度, 成功突破了传统检测方法长期面临的瓶颈; 在临床治疗领域, 裂解性噬菌体通过靶向裂解目标菌在耐药菌感染的临床治疗案例中取得了显著疗效。随着多重耐药菌感染对全球公共卫生状况威胁的加剧, 未来噬菌体在细菌感染防控中有望发挥更大作用。该文就噬菌体在细菌感染性疾病临床诊疗应用方面的研究进展进行综述。

[关键词] 噬菌体; 细菌检测; 噬菌体疗法; 抗生素替代; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.031 **中图法分类号:**R978

文章编号:1009-5519(2025)11-2668-05

文献标识码:A

Advances in the application of bacteriophage in the clinical diagnosis and treatment of bacterial infectious diseases*

YIN Qian¹, DING Yanhui², ZHONG Lisha¹, WANG Li¹, WANG Xiaoliang^{1△}

(1. Medical Science Research Center/Department of Laboratory Medicine, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China;

2. Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Bacteriophages have shown great potential in the diagnosis and treatment of bacterial infections due to their specific ability to recognize and lyse bacteria. In the field of clinical testing, the bacterial infection-assisted detection technology constructed based on phage lysis, recognition and carrier characteristics has significantly enhanced the detection sensitivity and successfully broken through the long-standing bottlenecks faced by traditional detection methods. In the field of clinical treatment, lytic bacteriophages have achieved remarkable therapeutic effects in clinical cases of drug-resistant bacterial infections by targeting and lysing the target bacteria. With the increasing threat of multi-drug resistant bacterial infections to global public health, bacteriophages are expected to play a greater role in the prevention and control of bacterial infections in the future. This article reviews the research progress in the clinical diagnostic and therapeutic applications of bacteriophages for bacterial infectious diseases.

[Key words] Bacteriophages; Bacteria detection; Phage therapy; Antibiotic alternatives; Review

噬菌体是一种对细菌具有特异性杀灭作用的病毒, 1915 年和 1917 年就被科学家先后独立发现^[1]。噬菌体可简单分为温和噬菌体和裂解噬菌体两类, 其中温和噬菌体以其自身基因组的形式整合进宿主基因组完成复制和传代, 不直接导致宿主细菌死亡; 裂解噬菌体则在感染细菌后借助于宿主菌的代谢系统完成自身的复制和子代噬菌体的组装, 并最终通过杀死宿主菌并释放大量子代噬菌体而开启新一轮的感染循环, 适合用于细菌感染性疾病的临床治疗^[2]。

随着多重耐药菌感染对全球公共卫生事业威胁的加剧, 临床感染样本中病原微生物的快速准确检测及非抗生素治疗策略的探索, 对加速疾病诊断、优化临床治疗效果并降低社会经济负担至关重要^[3-5]。面对不断强化的临床需求, 传统的微生物学检测方法逐渐暴露出其局限性。传统的基于培养的检测方法虽为病原微生物检出的金标准, 但过程费时且劳动密集, 通常需要至少 48 h 才能得到可靠结果^[6]。尽管基于酶联免疫吸附试验 (ELISA) 或聚合酶链式反应

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2020FYYX119)。

△ 通信作者, E-mail: wangxiaoliang@cqmu.edu.cn。

网络首发 [http://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251009.1558.028\(2025-10-09\)](http://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251009.1558.028(2025-10-09))

(PCR)等新型分子技术的检测方法较为快速,但其特异性可能受非目标物种影响,且难以区分活菌和死菌^[7-9]。噬菌体凭借其高度的宿主特异性、来源广泛且成本低廉等优势在细菌感染检测与治疗领域再次受到广泛关注^[9]。本文将对噬菌体在细菌感染性疾病的病原学检测及治疗方面的应用进展进行综述。

1 噬菌体针对细菌的分子作用机制

噬菌体作为辅助检测手段的作用机制主要与其受体结合蛋白有关,噬菌体通过其尾部的受体结合蛋白(RBPs)识别宿主细菌,例如介导吸附和注射的尾纤维蛋白(TFP)和尾部刺突蛋白(TSP)^[10]。RBPs 因其高灵敏度、高特异性、高稳定性和结构紧凑易于通过重组方法获得等特点,而具备理想的分子识别特性,能够有效抵抗非靶细菌的干扰^[11]。基于以上特点,噬菌体得以实现对宿主菌的特异性识别,成为辅助细菌检测的有效工具。噬菌体作为细菌检测辅助工具的应用包括 2 个阶段:从样本中富集或捕获病原体,以及利用其对宿主的特异性结合识别病原体^[12]。

在治疗方面,噬菌体疗法主要应用裂解性噬菌体。裂解性噬菌体具有对宿主菌的特异性裂解活性、能在宿主细菌及生物膜内快速自我复制,迅速实现高种群密度并产生降解生物膜基质的酶,从而增强对生物膜清除作用的三大特点。裂解性噬菌体早在抗生素大范围应用之前就被用于治疗细菌感染,虽后续相关研究一度退出大众视野,但随着全球范围内多重耐药菌的迅速增加,各界重新燃起了对噬菌体临床抗感染应用的兴趣^[13-16]。

2 以噬菌体为基础的细菌检测手段

2.1 基于噬菌体裂解特性的细菌检测方法

裂解性噬菌体能够裂解宿主细菌从而释放子代噬菌体及细胞内容物。通过检测这些释放的细胞成分如三磷酸腺苷(ATP)、腺苷酸激酶(AK)、辛酸酯酶和 β -半乳糖苷酶等,或通过检测子代噬菌体作为标志物,从而实现对细菌的检测^[17]。

ZHANG 等^[18]利用辛酸酯酶作为标志物检测沙门菌。辛酸酯酶可水解辛酸酯生成水杨酸酯,通过荧光法检测噬菌体 LPSE1 裂解沙门菌后释放的辛酸酯酶实现对沙门菌的检测,该方法的检测限可低至 6 CFU/mL。YOU 等^[19]则采用 ATP 作为标志物,开发了铂纳米颗粒修饰的噬菌体纳米酶系统,用于高灵敏地检测鼠伤寒沙门菌。该纳米酶能催化过氧化氢的分解,生成氧压信号并促进噬菌体对细菌的裂解,从而释放出 ATP 作为检测靶标。面对低拷贝目标菌的情况,传统技术的灵敏度易受到外界条件的影响。在这种情况下,以大量子代噬菌体作为标志物的噬菌体扩增试验(PAA)能利用特异性噬菌体感染目标细菌,完成生命周期释放大量子代噬菌体,以实现信号放大功能,并最终获得更高的检测灵敏度。以此技术为基础,LAMAS 等^[20]提出了一种结合噬菌体扩增和

环介导等温扩增技术的检测方法,利用特异性噬菌体 PVP-SE2 感染肠炎沙门菌并引发增殖反应,通过环介导等温扩增实现特异性检测。但 PAA 法也存在一些限制:(1)要求使用裂解性噬菌体而非温和噬菌体;(2)如宿主基因组已整合原噬菌体,则难以产生子代噬菌体;(3)宿主细菌可能通过 CRISPR-Cas 系统等机制对抗噬菌体^[21]。

2.2 基于噬菌体特异性识别的细菌检测方法

生物传感器是一种分析设备,主要用于检测分析物并处理和生成可测量的信号。典型的生物传感器由生物识别元件、传感器和电子系统组成,能够识别底物的生物信号并进行处理和放大转化为成比例的数字电子信号^[22]。由于噬菌体对宿主菌的高度特异性、强环境适应性、能区分活细胞和死细胞的特性,噬菌体可以作为生物识别元件开发出高选择性和灵敏性的细菌检测方法^[23]。MENG 等^[24]提出了一种由 M13 噬菌体介导的荧光共振能量转移(FRET)平台,用于高灵敏度检测大肠杆菌 O157:H7。通过将 O157:H7 特异性肽展示在 M13 噬菌体的 P3 蛋白上,并在噬菌体 P8 蛋白上展示链霉亲和素结合肽构建噬菌体检测探针,与标记有 FRET 供体和 FRET 受体的链霉亲和素结合,成功构建 FRET 探针。随后,使用包被有 O157:H7 适配体的磁性微球捕获样本中的目标细菌,并结合 FRET 探针,通过荧光测量或色度变化检测 FRET 信号实现对大肠杆菌的检测。该法除了应用于医疗诊断领域外还适用于食品安全、环境检测等领域,体现了基于噬菌体的细菌检测法的应用范围广泛。

2.3 基于噬菌体报告特性的细菌检测方法

基因工程噬菌体相比天然噬菌体在抗菌特性、宿主范围、免疫原性上都有所改变,常用于检测、治疗、免疫等多个方面^[25]。近年来,因其具有高特异性和灵敏性,荧光标记噬菌体、报告基因标记噬菌体等新型基因工程噬菌体已成为细菌检测的前沿技术。

2.3.1 基于荧光标记噬菌体的细菌检测方法

荧光标记噬菌体的基本原理是利用噬菌体对宿主细菌的特异性感染,使荧光染料或探针标记的噬菌体特异性吸附并侵入目标细菌,并在细菌内或表面产生荧光信号。这些信号可通过荧光显微镜或其他检测设备捕捉完成快速检测。该方法实现了对细菌的实时、原位监控,如荧光原位杂交可监测噬菌体感染过程。双色荧光显微镜可同时标记宿主细菌和噬菌体颗粒,观察其吸附、复制及释放等不同感染阶段^[26-27]。ZBOROWSKY^[28]利用表达纳米荧光素酶 NanoLuc 的工程噬菌体 LUZ19 来检测与铜绿假单胞菌裂解相关的信号,并分别在 4 种铜绿假单胞菌菌株中使用 nanoLUZ19,同时在群体层面和单细胞层面研究了噬菌体感染。通过加入荧光素酶底物,可以检测到工程噬菌体感染铜绿假单胞菌过程中产生的生物发光信

号,其中荧光显微镜用于观察单细胞水平的感染事件,微孔板读数器用于群体水平的感染动力学分析。与传统方法相比,荧光标记噬菌体具有较快的检测速度和较高的特异性,尤其适用于低丰度病原菌的早期诊断。

2.3.2 基于报告基因噬菌体的细菌检测方法 报告基因噬菌体感染目标细菌后,能借助强启动子驱动报告基因表达,迅速在宿主细胞内生成大量可检测的信号分子。加入特定底物后,这些信号分子会产生显色、荧光或化学发光反应,使得检测实时进行,具有较高灵敏度和反应速度^[29]。WISUTHIPHAET 等^[30]开发了一种基于噬菌体 T7-ALP 的快速检测方法。通过将碱性磷酸酶(ALP)基因插入噬菌体基因组,使噬菌体感染宿主后过表达 ALP,再利用荧光底物 ELF-97 生成沉淀型荧光产物,最终通过荧光显微成像实现单细胞水平检测。CHEN 等^[31]则设计了基于 β -半乳糖苷酶(β -gal)报告基因标记噬菌体的细菌检测系统。通过将 lacZ 操纵子插入 T7 噬菌体基因组,构建 T7lacZ 噬菌体,使其感染宿主后过表达 β -gal,并利用荧光底物 4-甲基伞形酮 β -D-吡喃半乳糖苷反应生成荧光产物。报告基因噬菌体将报告基因整合进噬菌体基因组,不仅实现了目标细菌的特异性感染,还能通过宿主细胞的转录和翻译机制开展检测工作,借助放大信号提高检测的灵敏度。

2.4 噬菌体与其他技术结合的细菌检测方法 基于噬菌体的细菌检测方法还能将噬菌体和其他新技术结合,如基因组学等。其中,宏基因组测序(mNGS)是一种新的能与噬菌体联合进行细菌检测的技术。理论上 mNGS 是一种无偏倚的检测技术,能够对样本中所有微生物的遗传物质进行测序,涵盖样本中可培养和不可培养微生物的基因片段^[32]。与传统的培养及生化检测方法相比,mNGS 不依赖培养、检测时间短,克服了传统方法无法检测若干目前尚无法成功培养的病原微生物以及培养过程耗时长的局限性。近年来,mNGS 已广泛应用于感染性疾病的诊断^[33]。然而,在感染的血液样本中,由于菌群载量较低及大量宿主背景的干扰,感染性疾病的诊断仍面临挑战。为解决这一问题,研究人员通过分析样本中的噬菌体序列来优化诊断结果,提供了新的诊断依据^[34-36]。

HADDOCK^[36]通过 mNGS 技术对斯坦福大学急诊科的败血症患者及健康对照组的血浆样本进行测序,分析样本中噬菌体的种类和数量与常见脓毒症病原体的关联。研究发现,脓毒症患者的病原体特异性噬菌体多样性明显高于健康对照组,这为通过噬菌体序列识别细菌感染提供了新的思路。此外,HADDOCK 等^[36]认为噬菌体的多样性还可用于区分感染和定植。数据显示,金黄色葡萄球菌特异性噬菌体在脓症患者样本中的多样性显著增加,而凝固酶阴性葡萄球菌特异性噬菌体未表现出此特征,说明噬菌体

在面对真正的感染菌时表现出不同的增殖特性,将来有可能在辅助临床区分真正的感染病原菌和定植菌方面发挥作用。

3 噬菌体疗法现状及面临的问题

在过去几年中,噬菌体在一部分个案感染患者的治疗方面也取得了一些值得关注的进展^[2]。DOUB 等^[37]对 1 例由耐药肺炎克雷伯菌引起的复发性肩关节假体感染的 70 岁男性患者采用了噬菌体疗法。该患者在术后长期使用厄他培南等碳青霉烯类抗生素和多次手术清创等传统抗感染疗法失败后,接受了实验性噬菌体疗法。通过关节内序贯注射及短期静脉输注给药,虽然在患者术后 6 个月的关节腔液样本中仍培养出细菌,但患者已无临床症状且炎症指标正常,后续随访 14 个月也未复发。该案例成功展示了噬菌体疗法在治疗细菌感染性疾病中的潜力。

尽管噬菌体疗法在临床治疗方面已取得一定成效,然而,该疗法目前仍面临诸多棘手问题。最常见的,如多次暴露于治疗噬菌体的宿主细菌会对其产生耐药性。为规避细菌对噬菌体产生耐药性,已有研究显示,可采取不同种类噬菌体联用或噬菌体与抗生素联用的方式,以减缓细菌耐药性产生的速度^[38-39]。DOUB 等^[40]在后续的临床试验中,针对创伤后左膝关节假体周围感染的患者采用了噬菌体-抗生素联合疗法。该患者因多处骨折进行骨科内固定术后并发了混合微生物感染。在传统抗菌方案失败后,DOUB 团队采用个性化噬菌体疗法:通过分离特异性裂解噬菌体 EF phage 1 进行关节内注射和静脉输注序贯给药,联合抗生素(氨苄西林、达托霉素)进行治疗。术后对患者进行了长达 24 个月的随访,在此期间,患者假体周围感染未复发。然而,患者后期却因遭遇其他部位感染而进行截肢处理。该案例提示噬菌体可能通过降低细菌毒力或形成动态平衡的方式实现感染的临床缓解,但并非完全根除感染。另外,也有证据显示噬菌体-抗生素联合疗法在治疗伤口的慢性感染的随机对照试验及铜绿假单胞菌引起的左心室辅助装置感染等方面有效^[41-42]。通过提前对靶向细菌的噬菌体进行修饰,或许也可实现扩大宿主谱和减缓噬菌体耐药性产生的效果^[25]。

另外,如何提前识别针对更多靶细菌的天然噬菌体、制备大型噬菌体库、实现高通量筛选为噬菌体的联用提供支持,也是亟须解决的难题。噬菌体疗法如要在临床大规模应用,则需制定严格的制备标准,亦会产生更高的财务成本,也必将受到更加严格的监管^[43]。

4 小 结

本文综述了噬菌体在细菌感染性疾病相关辅助检测及治疗领域的研究进展,特别是在快速、高效和特异病原微生物识别与检测方面的潜力。现有研究表明,基于噬菌体的检测方法能在短时间内实现常见

病原微生物的定量和定性检测。相对于传统病原微生物检测技术显著提高效率,降低时间和劳动成本。在与其他生物技术结合时,噬菌体还可增强检测的灵敏度和特异性。噬菌体疗法在个案水平上进行应用并取得了一定进展,在细菌治疗方面展现出潜力,也为寻找抗生素替代疗法提供了一种可能。然而噬菌体的临床应用仍面临一些问题,在检测方面现有检测平台需进一步优化以适应复杂临床环境,在治疗方面靶细菌对噬菌体耐药性的产生以及人体免疫系统的参与等挑战也需克服。未来,随着分子生物学、纳米技术和人工智能的发展,噬菌体有望在体外诊断和精准医疗等领域得到更广泛应用。

参考文献

[1] MONTEIRO R,PIRES D P,COSTA A R,et al. Phage therapy:going temperate? [J]. Trends Microbiol,2019,27(4):368-378.

[2] 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.

[3] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019:a systematic analysis[J]. Lancet(London, England),2022,399(10325):629-655.

[4] TACCONELLI E,CARRARA E,SAVOLDI A,et al. Discovery,research,and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis,2018,18(3):318-327.

[5] GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990—2021:a systematic analysis with forecasts to 2050 [J]. Lancet (London, England),2024,404(10459):1199-1226.

[6] ZHU N,ZHANG D Y,WANG W L,et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China,2019[J]. N Engl J Med,2020,382(8):727-733.

[7] LIM H J,KANG E R,PARK M Y,et al. Development of a multiplex real-time PCR assay for the simultaneous detection of four bacterial pathogens causing pneumonia[J]. PLoS One,2021,16(6):e0253402.

[8] NYSANTH N S,SIVAPRIYA S L,NATARAJAN C,et al. Novel in vitro methods for simultaneous screening of two antagonistic bacteria against multiple fungal phytopathogens in a single agar plate[J]. 3 Biotech,2022,12(6):140.

[9] IOANNOU P,BALIOU S,SAMONIS G. Bacteriophages in infectious diseases and Beyond:a narrative review[J]. Antibiotics(Basel),2023,12(6):1012.

[10] KLUMPP J,DUNNE M,LOESSNER M J. A perfect fit: bacteriophage receptor-binding proteins for diagnostic and therapeutic applications[J]. Curr Opin Microbiol,2023,71:102240.

[11] COSTA S P,NOGUEIRA C L,CUNHA A P,et al. Po-

tential of bacteriophage proteins as recognition molecules for pathogen detection[J]. Crit Rev Biotechnol,2023,43(5):787-804.

[12] 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.

[13] GORDILLO A F L,BARR J J. Phage therapy in the postantibiotic era[J]. Clin Microbiol Rev,2019,32(2):e00066-18.

[14] UYTTEBROEK S,CHEN B X,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.

[15] CORBELLINO M,KIEFFER N,KUTATELADZE M,et al. Eradication of a multidrug-resistant, carbapenemase-producing klebsiella pneumoniae isolate following oral and intra-rectal therapy with a custom made,lytic bacteriophage preparation[J]. Clin Infect Dis,2020,70(9):1998-2001.

[16] MAYORGA-RAMOS A,CARRERA-PACHECO S E, BARBA-OSTRIA C,et al. Bacteriophage-mediated approaches for biofilm control[J]. Front Cell Infect Microbiol,2024,14:1428637.

[17] HUSSAIN W,ULLAH M W,FAROOQ U,et al. Bacteriophage-based advanced bacterial detection: concept, mechanisms, and applications [J]. Biosens Bioelectron,2021,177:112973.

[18] ZHANG H,WANG X,XU Z,et al. A caprylate esterase-activated fluorescent probe for sensitive and selective detection of Salmonella enteritidis[J]. Anal Bioanal Chem,2023,415(12):2163-2172.

[19] YOU H,MA N N,LI T H,et al. Versatile Platinum Nanoparticles-Decorated phage nanozyme integrating recognition, bacteriolysis, and catalysis capabilities for On-Site detection of foodborne pathogenic strains vitality based on bioluminescence/pressure Dual-Mode bioassay [J]. Anal Chem,2024,96(21):8782 - 8790.

[20] LAMAS A,SANTOS S B,PRADO M,et al. Phage amplification coupled with loop-mediated isothermal amplification(PA-LAMP) for same-day detection of viable Salmonella enteritidis in raw poultry meat[J]. Food Microbiol,2023,115:104341.

[21] PACZESNY J,RICHTER L,HOLYST R. Recent progress in the detection of bacteria using bacteriophages:a review[J]. Viruses,2020,12(8):845.

[22] SUBRAHMANYAM S,PILETSKY S A,TURNER A P F. Application of natural receptors in sensors and assays [J]. Anal Chem,2002,74(16):3942-3951.

[23] NEHRA M,KUMAR V,KUMAR R,et al. Current scenario of pathogen detection techniques in agro-food sector [J]. Antibiotics(Basel),2022,12(7):489.

[24] MENG M,MA X,YU L,et al. Phage-induced “one-to-many” FRET sensor for highly sensitive detection of

Escherichia coli O157:H7[J]. Biosens Bioelectron, 2024, 264:116661.

[25] KUMAR A, YADAV A. Synthetic phage and its application in phage therapy[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2023, 200:61-89.

[26] ALLERS E, MORARU C, DUHAIME M B, et al. Single-cell and population level viral infection dynamics revealed by phageFISH, a method to visualize intracellular and free viruses[J]. Environ Microbiol, 2013, 15(8):2306-2318.

[27] BARRERO C J, MORARU C, ZEUGNER L, et al. Direct-geneFISH: a simplified protocol for the simultaneous detection and quantification of genes and rRNA in micro-organisms[J]. Environ Microbiol, 2017, 19(1):70-82.

[28] ZBOROWSKY S, BALACHEFF Q, THEODOROU I, et al. A nanoluciferase-encoded bacteriophage illuminates viral infection dynamics of Pseudomonas aeruginosa cells [J]. ISME Commun, 2024, 4(1):ycae105.

[29] MEILE S S E, SARBACH A, DU J M, et al. Engineered reporter phages for rapid Bioluminescence-Based detection and differentiation of viable listeria cells [J]. Appl Environ Microbiol, 2020, 86(11):e00442-20.

[30] WISUTHIPHAET N, YANG X, YOUNG G M, et al. Rapid detection of Escherichia coli in beverages using genetically engineered bacteriophage T7[J]. AMB Express, 2019, 9(1):55.

[31] CHEN A Q, WANG D H, NUGEN S R, et al. An engineered reporter phage for the fluorometric detection of escherichia coli in ground beef[J]. Microorganisms, 2021, 9(2):436.

[32] TURNBAUGH P J, GORDON J I. An invitation to the marriage of metagenomics and metabolomics [J]. Cell, 2008, 134(5):708-713.

[33] LIU Y, MA Y J. Clinical applications of metagenomics next-generation sequencing in infectious diseases [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2024, 25(6):471-484.

[34] 朱林, 王琪琪, 徐玉莲, 等. 健康人血液微生物宏基因组和噬菌体组的深度挖掘分析[J]. 中国输血杂志, 2024, 37(10):1091-1100.

[35] HADDOCK N L, BARKAL L J, BOLLYKY P L. Bacteriophage populations mirror those of bacterial pathogens at sites of infection[J]. mSystems, 2023, 8(4):e0049723.

[36] HADDOCK N L, BARKAL L J, RAM-MOHAN N, et al. Phage diversity in cell-free DNA identifies bacterial pathogens in human sepsis cases[J]. Nature Microbiology, 2023, 8(8):1495-1507.

[37] DOUB J B, SHISHIDO A, SRIKUMARAN U, et al. Salphage: salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant klebsiella pneumoniae prosthetic shoulder infection- a case report[J]. Acta orthopaedica, 2022, 93:756-759.

[38] FANG Q Q, FENG Y, MCNALLY A, et al. Characterization of phage resistance and phages capable of intestinal decolonization of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in mice[J]. Commun Biol, 2022, 5(1):48.

[39] KIM M K, CHEN Q Q, ECHTERHOF A, et al. A blueprint for broadly effective bacteriophage-antibiotic cocktails against bacterial infections[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):9987.

[40] DOUB J B, CHAN B, JOHNSON A J. Salphage: salvage bacteriophage therapy for a chronic enterococcus faecalis prosthetic joint infection[J]. IDCases, 2023, 33:e01854.

[41] KARN S L, BHARTIYA S K, PRATAP A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of bacteriophage cocktails in chronic wound infections[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2024, 17:15347346231226342.

[42] 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.

[43] LING H, LOU X Y, LUO Q H, et al. Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: insight into the post-antibiotic era[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(12):4348-4364.

(收稿日期: 2025-02-26 修回日期: 2025-07-23)

(上接第 2667 页)

[47] WANG D, TIAN Z Y, ZHANG P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163:114830.

[48] TIAN X L, ZHANG Z, WANG S Y, et al. Copper-taurine (CT): a potential organic compound to facilitate infected wound healing[J]. Med Hypotheses, 2009, 73(6):1048-1050.

[49] ASHINO T, SUDHAHAR V, URAO N, et al. Unexpected role of the Copper transporter ATP7A in PDGF-induced vascular smooth muscle cell migration [J]. Circ Res, 2010, 107(6):787-799.

[50] XIE H Q, KANG Y J. Role of Copper in angiogenesis and its medicinal implications[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(10):1304-1314.

[51] PHILIPS N, HWANG H, CHAUHAN S, et al. Stimulation of cell proliferation and expression of matrix metalloproteinase-1 and interleukin-8 genes in dermal fibroblasts by Copper[J]. Connect Tissue Res, 2010, 51(3):224-229.

[52] KOBAYASHI H, ISHII M, CHANOKI M, et al. Immunohistochemical localization of lysyl oxidase in normal human skin[J]. Br J Dermatol, 1994, 131(3):325-330.

[53] 段小冬. 银、铜离子对人角质形成细胞增殖的影响及机制探索[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.

(收稿日期: 2025-03-16 修回日期: 2025-08-03)