

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.21.028

网络首发

https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220727.0909.002.html(2022-07-27)

不同给药途径在噬菌体治疗中的研究进展^{*}

舒飞鸿¹综述,王达利¹,黄广涛^{1,2△}审校

(1.遵义医科大学附属医院烧伤整形外科,贵州遵义 563000;2.深圳大学
第一附属医院烧伤整形外科,广东深圳 518037)

[摘要] 噬菌体是一种特异性感染细菌、真菌、放线菌等微生物的病毒。噬菌体在发现之初就被用于治疗腹泻、霍乱等感染性疾病。噬菌体治疗随着20世纪抗生素的出现而被忽略。近年来,细菌耐药性逐渐增强,随着超级细菌的出现,耐药细菌的治疗迎来了前所未有的新挑战。噬菌体治疗再次引起广泛重视。近年来对噬菌体的研究越来越多,从噬菌体单独给药到噬菌体鸡尾酒疗法、噬菌体鸡尾酒联合抗菌药物给药治疗,再到噬菌体疫苗。噬菌体治疗在细菌感染性疾病中展示出了良好的应用前景。此外,噬菌体自身也可作为载体,将所得的目的肽转入机体中,达到治疗或预防疾病的目的。目前关于噬菌体治疗的给药途径报道不一,尚缺乏比较完整的综述。本文旨在对于噬菌体的不同给药途径的研究进展做一综述,为今后开展噬菌体治疗的基础和临床研究提供参考。

[关键词] 噬菌体疗法;给药途径;注射给药;局部给药;口服给药

[中图法分类号] R459.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)21-3743-07

Research progress of different administration routes of bacteriophage therapy^{*}

SHU Feihong¹,WANG Dali¹,HUANG Guangtao^{1,2△}

(Department of Burn Plastic Surgery,Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,
Zunyi,Guizhou 563000,China)

[Abstract] Bacteriophage is a kind of virus that specifically infect microorganisms such as bacteria, fungi and actinomycetes. Bacteriophage is used for treating infection illness such as diarrhea and cholera at the beginning of discovery. With the antibiotics appearance in twenty century, the bacteriophage therapy was ignored. In recent years, the bacterial resistance is increasing, with the emergence of superbacteria, the treatment of drug resistant bacteria is facing with unprecedented challenges. So, the bacteriophage therapy has attracted extensive attention once again. In recent years, the study on bacteriophage is increasing. The bacteriophage therapy ranges from bacteriophage administration alone to bacteriophage cocktail therapy, bacteriophage cocktail combined with antibacterials, and bacteriophage vaccines. The bacteriophage therapy shows a good application prospect in the bacterial infection illness. In addition, the bacteriophage itself can also be used as a carrier to transfer the obtained target peptide into the body to achieve the purpose of treating or preventing diseases. At present, the reports on the administration route are different, which lacks the complete overview. This paper reviewed the studies on the different administration routes of bacteriophage therapy and to provide reference for the basic and clinical study on bacteriophage therapy in the future.

[Key words] phage therapy; route of administration; injection administration; topical administration; oral administration

噬菌体是感染细菌、真菌、放线菌或螺旋体等微生物的病毒。虽然噬菌体一百多年前就被用于治疗

感染性疾病,但早期噬菌体临床试验很多未采用循证医学的一些准则,并未受到广泛认可。由于抗生素使

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81801916,81960353)。 作者简介:舒飞鸿(2001—),在读本科生,目前主要从事病原生物学研究。

[△] 通信作者,E-mail:haitao3140@sina.com。

用方便,治疗效果好,噬菌体治疗逐渐被忽视^[1]。伴随抗生素的广泛应用,细菌耐药性日益严重,抗生素的研发速度赶不上细菌耐药的变异速度,耐药细菌的治疗正在面临巨大的挑战。2017 年,世界卫生组织根据目前细菌耐药情况发布了一份最危险耐药菌的名单。面对耐药菌的威胁,科学家再次把目光转移至噬菌体治疗^[2]。

噬菌体治疗具有以下优点:(1)特异性高,只裂解目标菌,不会影响其他细菌和正常菌群;(2)噬菌体分布极广、容易获取,凡是有细菌的场所,就可能有噬菌体的存在。以临床菌株为宿主菌在自然环境中进行噬菌体分离,一般情况下成功率较高;(3)能使细菌恢复对抗生素的敏感性^[3]。目前,噬菌体治疗已被报道用于治疗多种感染性疾病,如铜绿假单胞菌引起的慢性肺部感染^[4]、肠杆菌科所引起的烧伤创口感染^[5]、尿路感染^[6]等。此外,噬菌体还可以作为预防制剂,诱发机体的特异性细胞免疫,达到保护效果,从而预防病毒^[7]、真菌^[8]的感染和癌症^[9]。除此之外,噬菌体的展示技术也给噬菌体治疗带来了靶向治疗的方向,通过噬菌体展示技术,筛选出具有特异性作用的小分子肽,可使特殊疾病的情况得到改善。噬菌体治疗展现了巨大的发展潜力。但是目前关于噬菌体治疗的给药途径报道不一,本文综述了噬菌体的不同给药途径,为今后开展噬菌体治疗的基础和临床研究提供参考。

根据噬菌体与细菌的相互关系,噬菌体分为:裂解性噬菌体和温和性噬菌体。裂解性噬菌体在宿主菌内的增殖过程包括吸附、穿入、生物合成、成熟与释放等阶段。裂解噬菌体与细菌表面的受体结合后,借尾部的溶菌酶溶解细菌的细胞壁,然后通过尾鞘的收缩,将核酸注入菌体内。核酸进入后,将通过生物合成阶段合成自身成熟前所需物质,在菌体内进行装配,待子代噬菌体超过一定数目时,可裂解菌体释放子代噬菌体。如此往复,达到治疗细菌感染的效果。温和噬菌体可将其核酸整合于宿主菌的基因组中,该种整合于宿主菌基因组上的噬菌体基因称为前噬菌体。前噬菌体可随宿主菌的染色体复制而复制,并可随宿主菌的分裂而传给下一代,不引起细菌裂解。前噬菌体也可偶尔受外界诱因的影响,从宿主菌基因组中自发地脱离下来,进入溶菌性周期,产生成熟的子代噬菌体,导致细菌裂解。

1 注射给药

1.1 肌肉注射

NAGHIZADEH 等^[10]通过鹌鹑感染模型,证实肌肉注射噬菌体比对照组有着更低的死亡率。同时,该团队证实了噬菌体鸡尾酒治疗在鹌鹑体重恢复和对减缓大肠埃希菌降低生长的效果优于单一使用噬

菌体。

SELLERS 等^[11]利用噬菌体展示技术筛选出一种能直接输送到脊髓运动神经元的短肽。该肽通过肌肉注射后,可将具有生物活性的 Cre 重组酶和辣根过氧化物酶运送到脊髓,也能标记人体中的运动神经元。非病毒介导的功能蛋白转运到脊髓证明了该肽在退行性神经系统疾病靶向治疗中的潜力。

1.2 腹腔注射

在急性小鼠肺部洋葱伯克霍尔德菌感染模型中,对比了鼻吸入和腹腔注射 2 种给药途径对细菌负荷量和肺部炎症的影响。腹腔注射噬菌体小鼠肺部细菌数量、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和巨噬细胞炎症蛋白(MIP-2)水平均显著降低,治疗效果优于鼻吸入噬菌体^[12],这可能与细菌的特性和血液循环有关。

SCHOOLEY 等^[13]用噬菌体鸡尾酒通过腹腔注射和静脉注射治疗了 1 例播散性耐药鲍曼不动杆菌感染患者。患者通过经皮导管引流假囊肿腔、胆囊、第三腹腔,再通过腔内注射噬菌体鸡尾酒,每 6~12 小时重复给药 1 次。此外,该患者还通过静脉注射噬菌体使治疗得到了加强和扩大。经过噬菌体鸡尾酒治疗,患者最终回到了工作岗位。

1.3 静脉注射

CAPPARELLI 等^[14]建立了肠道沙门氏菌感染的 BALB/C 小鼠模型,感染后立即进行静脉注射噬菌体,可使小鼠存活率高达 100%。此外,该团队还证实噬菌体抗性细菌具有无毒、体内存活时间短、毒性小等特点。

2018 年,1 例患者因患铜绿假单胞菌菌血症而接受了噬菌体静脉注射治疗,遗憾的是噬菌体并未能真正根除菌血症,这与无法控制感染的源头有关^[15]。

2019 年 2 月 19 日,美国首个静脉注射噬菌体临床试验获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准,该临床试验的 1 期、2 期主要是评估噬菌体的安全性、有效性及耐受性,试验由加州大学生圣地亚分校医学院和 AmpliPhi Bioscience 公司合作进行。同年,利用工程噬菌体通过静脉注射治疗结核分枝杆菌导致的脓肿也在临床试验中取得了一定的效果。DEDRICK 等^[16]用 3 种工程噬菌体鸡尾酒在 15 岁的囊性纤维化者胸骨进行局部试验,24 h 后,用浓度为 1×10^9 pfu/mL 3 种工程噬菌体鸡尾酒开始静脉注射治疗,12 次/小时,至少持续 32 周,患者除在早期具有轻微反应外,无其他症状,9 d 后患者出院,并继续静脉注射鸡尾酒噬菌体,最终患者的临床症状得到了持续改善。这是文献报道的第 1 次利用工程噬菌体治疗结核分枝杆菌感染,这对噬菌体的临床治疗是一个具有里程碑的存在。

1.4 皮下注射

噬菌体除具有特异性外,还有免疫原性,不需佐剂的辅助就能用作免疫原。通过噬菌体展示技术,使噬菌体具有 HIV-1 的 gp120 和 gp41 构象表位的抗原模拟物,诱发机体的免疫反应,起到一定的保护作用^[17]。这为以后噬菌体疫苗的设计提供了一种新策略。RYAN 等^[18]利用了显微注射的方法将噬菌体注入到了真皮层和皮下组织。这将尽可能使噬菌体应用于烧伤程度较深的部位,从而提高治疗疗效。

2 局部给药

噬菌体局部治疗已报道的有皮肤局部给药、眼部局部给药、耳局部给药、口腔局部给药、鼻部局部给药或雾化吸入、尿路给药、直肠给药等。

2.1 皮肤局部给药

严重的皮肤损伤会导致皮肤屏障受损,增加细菌感染的可能。目前,细菌耐药性越来越强,导致伤口长期不愈合,治疗效果不佳,严重时危及患者生命。因猪的皮肤和人的皮肤有着相似之处,故 MILHO 等^[19]在猪皮肤伤口感染和生物膜模型中利用噬菌体疗法并进行了抗菌评估,结果表明噬菌体对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和奇异假单胞菌等细菌感染的伤口有治疗效果。

在人体试验中,1 例患有 Netherton 综合征的患儿皮肤感染了金黄色葡萄球菌,经大部分抗菌治疗无效后,家属选择噬菌体治疗。治疗后,患儿四肢皮肤紧绷的情况得到改善,炎症的局部表现减轻,范围变小^[20]。

近来,噬菌体局部治疗有着形式多样的药品。清洗液、软膏等噬菌体制剂能够促进伤口的愈合速度^[21-22],此外,噬菌体制剂还有粉末^[23]、敷料^[24]、面霜^[25]、雾化^[26]等。2019 年,JAULT 等^[27]利用噬菌体鸡尾酒敷料给烧伤患者治疗(PhagoBurn 试验),结果表明噬菌体治疗组治疗速度低于标准护理组,但噬菌体治疗组伤口的浅表化脓程度低于标准护理组。尽管局部噬菌体在治疗皮肤创面感染中证明其具有一定的疗效,但是对于全身感染所引起的皮肤局部感染,用静脉注射噬菌体会优于局部噬菌体给药的效果。

2.2 眼部局部给药

2021 年,3 种新分离的噬菌体候选物 phiEF7H、phiEF14H1、phiEF19G 通过玻璃体体内注射给药,治疗粪肠球菌感染的眼内炎小鼠模型。结果显示,3 种噬菌体均使小鼠眼内活菌数量及中性粒细胞浸润减少^[28]。1 项试验用噬菌体眼药水成功治疗了 1 例患有角膜炎的患者,证实了噬菌体眼部局部给药的安全性和有效性^[29]。

2.3 耳局部给药

在动物实验模型中,在患有铜绿假单胞菌性中耳

炎的狗中,通过局部噬菌体制剂给药,使狗的中耳炎情况得到改善,且在治疗 3 个月期间无相关不良反应产生^[30]。但噬菌体直接一次性给入具有侵入性,间接输入噬菌体可避免该问题,KURABI 等^[31]则就利用大鼠体内的噬菌体展示技术,发现了一种罕见的肽,通过实验结果显示这种肽能非侵入性的将药物递送也能介导噬菌体通过小梁网的运输。一项治疗铜绿假单胞菌性中耳炎的临床试验结果显示,噬菌体治疗组的效果显著而安慰组无效,且患者无中毒现象出现,说明噬菌体耳局部给药是安全的^[32]。

2.4 鼻腔局部给药

鼻部感染,如慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS),细菌会在炎症部位形成生物膜,为鼻窦的给药及恢复带来一定的困难,而噬菌体在清除生物膜方面具有一定的优势。DRILLING 等^[33]利用噬菌体鸡尾酒悬液对绵羊的鼻腔进行冲洗,每天 2 次,连续冲洗 20 d。结果显示,噬菌体不会导致炎症浸润及鼻黏膜损伤。这项实验说明了利用噬菌体在鼻腔局部给药是安全的。

2019 年,OOI 等^[34]利用噬菌体治疗了金黄色葡萄球菌导致的 CRS 患者,以此来判断噬菌体治疗在鼻腔的安全性和耐受性。该团队对患者用浓度为 3×10^9 pfu/mL 的噬菌体进行灌洗,9 例患者治疗前、后无体温变化,只有部分患者有轻度不良反应,有 2 位患者根除了细菌感染。故该临床试验中表明,噬菌体在鼻腔内部的灌洗具有安全性和耐受性。部分患者具有不良反应可能与自身免疫力有关。

2.5 雾化给药

肺部细菌感染因感染位置较深,给药途径不便等效果影响,一般的给药途径治疗肺部感染的疗效较差。因此,通过雾化噬菌体,增加噬菌体与感染部位接触面积,可能会改善肺部感染的状况。

动物模型中,噬菌体气雾剂给药于小鼠,接着再给小鼠使用从结核病小鼠模型分离培养制成的 H37RV 气雾剂,结果显示,这种情况下,能在小鼠体内建立肺部感染的细菌较少。故噬菌体气雾剂在这种情况下起到了预防肺部感染细菌的作用^[35]。1 份病例报告显示,将噬菌体喷雾用于治疗患有肺部囊性纤维化的女性患儿。该患儿肺部有铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的慢性感染,通过 9 次的噬菌体雾化治疗,铜绿假单胞菌浓度下降明显,但金黄色葡萄球菌下降并不明显,于是在原来噬菌体的基础上加入噬菌体 Sb-1,然后通过雾化器将该种噬菌体鸡尾酒用于患者 5 次。结果显示,金黄色葡萄球菌浓度也急剧下降,且无不良反应发生^[36]。

2.6 尿路局部给药

尿路感染是最普遍的疾病之一,严重影响患者的

身体健康。有研究表明,单次置尿管导致感染的病例占 1%~2%,而开放式的引流系统置管在 3~4 d 内会导致患者尿液中 100% 含有细菌^[37]。

LEITNER 等^[38]团队设计了一个实验,用来证明噬菌体进行尿路局部给药是否对尿路感染具有一定的疗效。试验分为 2 个阶段:第 1 阶段为噬菌体适应,第 2 阶段为患者接受改良的噬菌体治疗;由于尿路梗阻感染多见于前列腺肿大,所以筛选出来的患者都预先进行了尿道前列腺电切术,术后进行低压冲洗且放置耻骨上套针,术后第 1 天开始即通过耻骨上套管注射改良后的 Pyo 噬菌体 20 mL,每次在膀胱中保留 30~60 min,连续 7 d,结果表明,大部分患者细菌的滴度下降,只有 1 例患者因铜绿假单胞菌感染而发热,但给予抗菌药物后,症状便得以恢复。

2020 年 12 月,BAO 等^[39]用噬菌体联合非活性的抗生素成功治疗了 1 例因肺炎克雷伯菌引起的复发性尿路感染患者。在第 1、2 轮的治疗中,噬菌体鸡尾酒经膀胱冲洗途径给药,但噬菌体的抗性菌株在几天内产生。第 3 轮治疗中,噬菌体鸡尾酒联合磺胺甲恶唑-甲氧苄啶(sulfamethoxazole-trimethoprim, SMZ-TMP)给药。结果显示,噬菌体鸡尾酒与中等或高剂量(150 μg/mL SMZ、50 μg/mL TMP 或 300 μg/mL SMZ 和 100 μg/mL TMP)的 SMZ-TMP 联合应用后,完全抑制广泛耐药肺炎克雷伯菌(ERKP)的生长超过 24 h,最终患者因该种联合治疗方式治愈。

2.7 直肠给药

2020 年,ROSTKOWSKA 等^[40]报告了 1 例用噬菌体治疗患有尿路感染的 60 岁肾移植患者,患者在肾移植后经历过 12 次尿路感染,为了抑制尿路持续感染,经直肠给药噬菌体,希望能抑制尿路持续感染。结果显示,直肠给药噬菌体不仅未引起不良反应,且

患者也未因尿路感染再次入院。

3 口服给药

NIKKHAHI 等^[41]分离并筛选出可治疗沙门菌感染小鼠的噬菌体,结果显示,单次口服浓度为 2×10^9 pfu/mL 的噬菌体可使小鼠免受感染,也可进行抗感染治疗。

相比之下,OTERO 等^[42]将噬菌体包封在脂质体中,再将其通过口服途径给入小鼠体内。结果表明,通过脂质体包封的噬菌体能长期在胃内停留及在肠黏膜黏附。口服噬菌体治疗细菌性腹泻的患儿随机试验结果显示,口服噬菌体能正常到达肠道,但不能在肠道中定植扩散和改善腹泻^[43],可能与人体肠道内菌群更为复杂、胃酸的释放、噬菌体的用量、机体的免疫系统有关。为改善胃酸的影响,噬菌体及内容素包封系统可能是一种提高口服治疗效果的策略^[44]。同时,噬菌体展示技术筛出的抗胃蛋白酶短肽,可助于开发出耐胃蛋白酶的口服给药肽^[45]。

4 总 结

对于各个系统的感染性疾病,给药方式是多种多样(图 1)。噬菌体通过注射、局部、口服给药可以调高动物模型的生存率并提供保护。何种给药方式取决于患者的情况及何种方式的疗效最快与最好。目前,多数采用噬菌体鸡尾酒加上抗菌药物来对付超级细菌^[46]。但随着细菌对噬菌体的耐药,个性化的噬菌体治疗也在不断地兴起,筛选出针对特定的感染株的噬菌体成了个性化治疗的目标。改造噬菌体可在某些疾病中取得一定的疗效,通过基因工程的方法,可能会拓宽噬菌体的宿主谱。此外,由噬菌体衍生而来的内容素具有稳定性高,无细菌对其耐药的优点,从而可能会成为噬菌体的替代疗法^[47]。

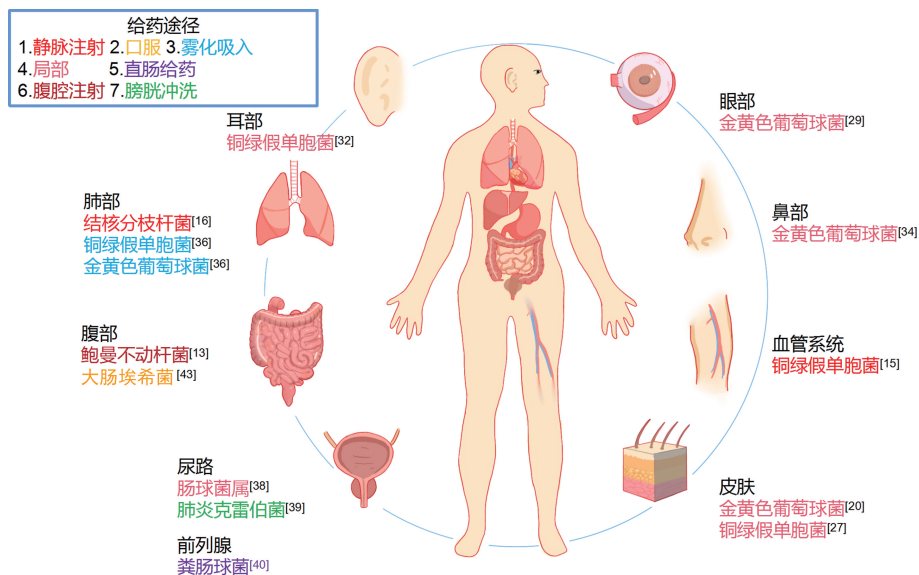


图 1 临床上不同给药途径的噬菌体治疗

但就目前的文献表明,大多数的研究方向都为裂解噬菌体,很少研究温和噬菌体,可能是因温和噬菌体具有基因转导这一环节,使其安全性不及裂解噬菌体。尽管如此,温和噬菌体的治疗潜力也不可忽视。

总的来说,噬菌体有着治疗感染性疾病的潜力,温和噬菌体在一定程度上也展示出了其治疗疾病的潜力,但是由于噬菌体的某些缺点,噬菌体治疗现在并未广泛的用于临床,只有通过科学的设计和长期的噬菌体治疗试验及经验,才可能推动噬菌体治疗的新发展。

参考文献

- [1] KUTTER E, DE VOS D, GVASALIA G, et al. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2010, 11(1): 69-86.
- [2] VIERTEL T M, RITTER K, HORZ H P. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(9): 2326-2336.
- [3] CHAN B K, SISTROM M, WERTZ J E, et al. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26717.
- [4] WATERS E M, NEILL D R, KAMAN B, et al. Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Thorax*, 2017, 72(7): 666-667.
- [5] CHADHA P, KATARE O P, CHHIBBER S. Liposome loaded phage cocktail: Enhanced therapeutic potential in resolving *Klebsiella pneumoniae* mediated burn wound infections [J]. *Burns*, 2017, 43(7): 1532-1543.
- [6] GARRETTO A, MILLER-ENSMINGER T, WOLFE A J, et al. Bacteriophages of the lower urinary tract[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(7): 422-432.
- [7] XU H, BAO X, LU Y, et al. Immunogenicity of T7 bacteriophage nanoparticles displaying G-H loop of foot-and-mouth disease virus (FMDV) [J]. *Vet Microbiol*, 2017, 205: 46-52.
- [8] HUAI Y, DONG S, ZHU Y, et al. Genetically Engineered virus nanofibers as an efficient vaccine for preventing fungal infection [J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(7): 786-794.
- [9] ASADI-GHALEHNI M, GHAEMMAGHAMI M, KLIMKA A, et al. Cancer immunotherapy by a recombinant phage vaccine displaying EGFR mimotope: an in vivo study[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(3): 274-279.
- [10] NAGHIZADEH M, KARIMI T M, RAHIMI S, et al. Synergistic effect of phage therapy using a cocktail rather than a single phage in the control of severe colibacillosis in quails[J]. *Poult Sci*, 2019, 98(2): 653-663.
- [11] SELLERS D L, BERGEN J M, JOHNSON R N, et al. Targeted axonal import (TAXI) peptide delivers functional proteins into spinal cord motor neurons after peripheral administration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(9): 2514-2519.
- [12] CARMODY L A, GILL J J, SUMMER E J, et al. Efficacy of bacteriophage therapy in a model of *Burkholderia cenocepacia* pulmonary infection[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(2): 264-271.
- [13] 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): 917-954.
- [14] CAPPARELLI R, NOCERINO N, IANNACCONE M, et al. Bacteriophage therapy of *Salmonella enterica*: a fresh appraisal of bacteriophage therapy[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(1): 52-61.
- [15] DUPLESSIS C, BISWAS B, HANISCH B, et al. Refractory *pseudomonas* bacteremia in a 2-year-old sterilized by bacteriophage therapy[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7(3): 253-256.
- [16] 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.
- [17] CHEN X, SCALA G, QUINTO I, et al. Protection of rhesus macaques against disease progression from pathogenic SHIV-89. 6PD by vaccination with phage-displayed HIV-1 epitopes[J]. *Nat Med*, 2001, 7(11): 1225-1231.
- [18] RYAN E, GARLAND M J, SINGH T R, et al. Microneedle-mediated transdermal bacterio-

- phage delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(2):297-304.
- [19] MILHO C, ANDRADE M, VILAS B D, et al. Antimicrobial assessment of phage therapy using a porcine model of biofilm infection[J]. *Int J Pharm*, 2019, 557:112-123.
 - [20] ZHVANIA P, HOYLE N S, NADAREISHVILI L, et al. Phage therapy in a 16-year-old boy with netherton syndrome[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4:94.
 - [21] HARADA L K, SILVA E C, CAMPOS W F, et al. Biotechnological applications of bacteriophages: State of the art[J]. *Microbiol Res*, 2018, 212-213:38-58.
 - [22] BROWN T L, PETROVSKI S, CHAN H T, et al. Semi-solid and solid dosage forms for the delivery of phage therapy to epithelia[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(1):11010026.
 - [23] LI M, CHANG R, LIN Y, et al. Phage cocktail powder for *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections [J]. *Int J Pharm*, 2021, 596: 120200.
 - [24] KAUR P, GONDIL V S, CHHIBBER S. A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics[J]. *Int J Pharm*, 2019, 572:118779.
 - [25] BROWN T L, PETROVSKI S, DYSON Z A, et al. The Formulation of Bacteriophage in a Semi Solid Preparation for Control of *Propionibacterium acnes* Growth [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):151184.
 - [26] MARQUS S, LEE L, ISTIVAN T, et al. High frequency acoustic nebulization for pulmonary delivery of antibiotic alternatives against *Staphylococcus aureus*[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 151:181-188.
 - [27] JAULT P, LECLERC T, JENNES S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1):35-45.
 - [28] KISHIMOTO T, ISHIDA W, NASUKAWA T, et al. In vitro and in vivo evaluation of three newly isolated bacteriophage candidates, phiEF7H, phiEF14H1, phiEF19G, for treatment of *enterococcus faecalis* endophthalmitis[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2):9020212.
 - [29] FADLALLAH A, CHELALA E, LEGEAIS J M. Corneal infection therapy with topical bacteriophage administration[J]. *Open Ophthalmol J*, 2015, 9:167-168.
 - [30] HAWKINS C, HARPER D, BURCH D, et al. Topical treatment of *Pseudomonas aeruginosa* otitis of dogs with a bacteriophage mixture: a before/after clinical trial [J]. *Vet Microbiol*, 2010, 146(3/4):309-313.
 - [31] KURABI A, COOPER M, SPRIGGS M, et al. Molecular screening strategy to identify a non-invasive delivery mechanism for the treatment of middle ear disorders[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:503819.
 - [32] WRIGHT A, HAWKINS C H, ANGGÅRD E E, et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy[J]. *Clin Otolaryngol*, 2009, 34(4):349-357.
 - [33] DRILLING A J, OOI M L, MILJKOVIC D, et al. Long-term safety of topical bacteriophage application to the frontal sinus region[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7:49.
 - [34] OOI M L, DRILLING A J, MORALES S, et al. Safety and tolerability of bacteriophage therapy for chronic rhinosinusitis due to *staphylococcus aureus* [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(8):723-729.
 - [35] CARRIGY N B, LARSEN S E, REESE V, et al. Prophylaxis of mycobacterium tuberculosis h37rv infection in a preclinical mouse model via inhalation of nebulized bacteriophage D29[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(12): 819-871.
 - [36] KVACHADZE L, BALARJISHVILI N, MESKHI T, et al. Evaluation of lytic activity of staphylococcal bacteriophage Sb-1 against freshly isolated clinical pathogens[J]. *Microb Biotechnol*, 2011, 4(5): 643-650.
 - [37] BONKAT G, CAI T, VEERATTERAPILLAY R, et al. Management of Urosepsis in 2018[J]. *Eur Urol Focus*, 2019, 5(1):5-9.
 - [38] LEITNER L, SYBESMA W, CHANISHVILI N, et al. Bacteriophages for treating urinary tract in-

- fections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial [J]. *BMC Urol*, 2017, 17(1):90.
- [39] BAO J, WU N, ZENG Y, et al. Non-active antibiotic and bacteriophage synergism to successfully treat recurrent urinary tract infection caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):771-774.
- [40] ROSTKOWSKA O M, MIEDZYBRODZKI R, MISZEWSKA-SZYSZKOWSKA D, et al. Treatment of recurrent urinary tract infections in a 60-year-old kidney transplant recipient. The use of phage therapy [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(1):e13391.
- [41] NIKKHAHI F, SOLTAN D M, ALIMOHAMMADI M, et al. Phage therapy: assessment of the efficacy of a bacteriophage isolated in the treatment of salmonellosis induced by *Salmonella enteritidis* in mice [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2017, 10(2):131-136.
- [42] OTERO J, GARCÍA-RODRÍGUEZ A, CANO-SARABIA M, et al. Biodistribution of liposome-encapsulated bacteriophages and their transcytosis during oral phage therapy [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:689.
- [43] SARKER S A, SULTANA S, REUTELER G, et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from bangladesh [J]. *EBioMedicine*, 2016, 4:124-137.
- [44] GONDIL V S, CHHIBBER S. Bacteriophage and endolysin encapsulation systems: a promising strategy to improve therapeutic outcomes [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:675440.
- [45] KONG X D, MORIYA J, CARLE V, et al. De novo development of proteolytically resistant therapeutic peptides for oral administration [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(5):560-571.
- [46] MERABISHVILI M, PIRNAY J P, DE VOS D. Guidelines to Compose an Ideal Bacteriophage Cocktail [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1693:99-110.
- [47] GONDIL V S, HARJAI K, CHHIBBER S. Endolysins as emerging alternative therapeutic agents to counter drug-resistant infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(2):105844.
- (收稿日期:2022-06-21 修回日期:2022-08-11)
-
- (上接第 3742 页)
- [34] KIM H J, AHN D, PARK T I, et al. TGFBI expression predicts the survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *In Vivo*, 2020, 34(5):3005-3012.
- [35] OZAWA D, YOKOBORI T, SOHDA M, et al. TGFBI expression in cancer stromal cells is associated with poor prognosis and hematogenous recurrence in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1):282-289.
- [36] SUZUKI M, YOKOBORI T, GOMBODORJ N, et al. High stromal transforming growth factor β -induced expression is a novel marker of progression and poor prognosis in gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(6):966-974.
- [37] PEREZ L G, KEMPSKI J, MCGEE H M, et al. TGF- β signaling in Th17 cells promotes IL-22 production and colitis-associated colon cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2608.
- [38] JORGE S, CAPELO J L, LAFRAMBOISE W, et al. Absolute quantitative proteomics using the total protein approach to identify novel clinical immunohistochemical markers in renal neoplasms [J]. *BMC Med*, 2021, 19(1):196.
- [39] PAN Y B, ZHANG C H, WANG S Q, et al. Transforming growth factor beta induced (TGFBI) is a potential signature gene for mesenchymal subtype high-grade glioma [J]. *J Neurooncol*, 2018, 137(2):395-407.
- [40] SEOK Y, LEE W K, PARK J Y, et al. TGFBI promoter methylation is associated with poor prognosis in lung adenocarcinoma patients [J]. *Mol Cells*, 2019, 42(2):161-165.
- [41] YANG L, CUI R, LI Y, et al. Hypoxia-Induced TGFBI as a serum biomarker for laboratory diagnosis and prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Lab Med*, 2020, 51(4):352-361.
- (收稿日期:2022-06-19 修回日期:2022-08-19)