



噬菌体有望成细菌耐药破局的钥匙

▲解放军总医院第一医学中心呼吸科 王韧韬 刘又宁



刘又宁 教授

噬菌体是一类可感染细菌、真菌、放线菌或螺旋体等微生物的病毒的总称。“噬菌体”概念在1917年在巴黎首次正式提出，1919年首次应用噬菌体成功治愈了1例细菌性痢疾患儿。由此噬菌体治疗正式登上了抗感染治疗的历史舞台并迅速发展，欧洲及美洲的多名学者将其应用于细菌性痢疾、葡萄球菌引起的皮肤感染以及霍乱等的治疗。

噬菌体作为抗细菌感染治疗的优势为特异性强，仅针对目标宿主菌，对周围其他菌株无影响，当目标宿主菌被杀死后衰减并被清除。自然界中噬菌体资源丰富，且与细菌共同进化，几乎在任何时候均可根据临床的需求分离到针对致病细菌的噬菌体。

噬菌体被发现以来已有百余年的历史，但由于抗菌药物的出现，噬菌体疗法并未被重视及广泛应用，仅东欧个别国家坚持临床应用至今。近年来，随着抗菌药物耐药问题的日益严重，高水平耐药的“超级细菌”不断出现，而新型抗菌药物的研发又远远落后，噬菌体治疗重新回到临床医生的视野中，成为新近研究的热点之一，成为最具潜力的抗感染替代及补充疗法。

噬菌体在自然界中广泛存在

系可分为两类：一类是将遗传物质整合于宿主菌的基因组中，不会引起宿主菌裂解，称之为溶源性噬菌体（温和噬菌体）；另一类称之为裂解性噬菌体（毒性噬菌体），经历吸附、穿入、合成、装配与释放，子代噬菌体核酸和蛋白质合成后，在宿主菌内装配成完整的子代噬菌体，当子代噬菌体达到一定数量后就会裂解宿主菌，释放子代噬菌体，继续吸附周

围环境中的宿主菌。

临床采用的噬菌体治疗绝大部分指筛选出特异吸附目标宿主菌的裂解性噬菌体，利用其复制增殖过程达到破坏目标宿主菌的目的，在宿主菌被清除后噬菌体随即衰减，被网状内皮系统清除。也有少数噬菌体治疗是指利用裂解性噬菌体产生的裂解酶直接破坏目标宿主细胞壁来杀死宿主菌，达到临床治疗的目的。

噬菌体治疗的优势与局限性

噬菌体广泛存在于自然界中，几乎是一种无限的资源。噬菌体与细菌伴行性生存的特点也意味着只要通过合适的方法，始终可以找到针对某种宿主菌的裂解性噬菌体。噬菌体对于环境中其他细菌并无杀伤作用，可最大程度降低对于周围环境的影响。在临床治疗过程中均表现出良好的安全性与耐受性。此外，噬菌体治疗可有效破坏多种致病菌形成的生物被膜，这也是噬菌体治疗在慢性感染去定植中“表现优异”的重要原因之一，同时也为临床探讨抑制高水平耐药菌株生物被膜形成提供了新的可能与方向。

但噬菌体治疗也有其局限性，如噬菌体的分离、纯化与保存有一定难度。由于进化压力的选择，细菌针对噬菌体感染也产生一些相应的对抗机制，包括防止噬菌体吸附、阻止噬菌体核酸进入、降解噬菌体核酸、流产感染系统（子代噬菌体无法完成装配及释放）。

在噬菌体复制的最后阶段，裂解宿主菌同时释放子代噬菌体，而在革

兰阴性杆菌的细胞壁中有一种独特的成分——脂多糖，也就是俗称的“内毒素”，可随细胞碎片释放入血，引起炎症反应，临床上可能出现发热及内毒素休克等症状。因此在革兰阴性菌相关噬菌体制剂制备及纯化过程中，需采用密度梯度离心和超滤过等相关技术清除内毒素，纯化噬菌体制剂。

目前临床上应用噬菌体治疗的均为危重、难治及高耐药水平致病菌所引起的感染，大多数情况下没有足够的时间等待患者病原学结果再去制备个性化噬菌体制剂，这就需要利用现有“库存”制备相应的“鸡尾酒”制剂。同时，除了需要更多、更完善的针对噬菌体临床应用剂量、频次及给药途径等具体问题的临床试验与研究外，寻求与发现更多种类的裂解性噬菌体也同样重要。



关联阅读全文

全身应用治疗

在“前抗菌药物时代”，噬菌体是治疗细菌感染的主要方式，主要针对霍乱、鼠疫及细菌性痢疾等传染性极强的细菌感染性疾病，以口服与静脉用药为主。现今临床上仍主要为静脉及口服应用，相关文献均提示临床疗效良好，且安全性与患者耐受性良好。

局部应用治疗

噬菌体制剂也可局部应用于感染部位，包括暴露创口的直接外用、感染囊腔（如脓肿、中耳炎、膀胱）内保留灌注等方式，部分病例可采用序贯或联合静脉滴注噬

菌体制剂或抗菌药物治疗。

肺部感染吸入治疗

主要分为液体制剂（包括混悬液制剂、脂质体包封制剂）与固体制剂（吸入干粉制剂）。干粉制剂大大提升转运与使用的便捷性，可明显延长噬菌体制剂的储存时间与稳定性，因此也被认为是未来吸入治疗的主要研究方向，主要集中在结构性肺病患者（如肺囊性纤维化、支气管扩张等）合并慢性细菌感染的治疗。

噬菌体裂解酶治疗

在裂解性噬菌体感染细菌的过程中，共有2种裂解

酶：噬菌体用第一种噬菌体裂解酶在吸附局部降解宿主菌细胞壁；在复制周期结束时产生第二种噬菌体裂解酶，是一种游离的可溶性蛋白质，称为噬菌体内溶素。目前临床研究的裂解酶多为内溶素，在金葡菌耐药株有较好的前景。

噬菌体与抗菌药物联用

噬菌体杀菌机制与传统抗菌药物完全不同，这也意味着噬菌体与抗菌药物联合应用理论上可能存在协同效应。目前在金葡菌、耐药铜绿假单胞菌感染治疗方面有个例报道。

入院时急性心肌损伤增新冠患者死亡风险

▲北京大学人民医院呼吸与危重症医学科 倪文涛 武汉市中心医院呼吸与危重症医学科 杨修文

新冠病毒以血管紧张素转换酶2（ACE2）作为受体进入宿主细胞。其中心脏组织大量表达ACE2，提示其可能易受新冠病毒侵袭。且在临床新冠感染患者救治过程中发现，重症新冠肺炎患者中心脏损伤亦非常普遍。

为研究新冠肺炎入院时急性心肌损伤与全因死亡风险间的关系，研究团队回顾分析了武汉市中心医院住院的成年新冠肺炎患者临床资料，所有患者均通过核酸检

测和胸部CT扫描明确诊断。纳入2020年1月28日至2020年3月16日死亡或出院的患者179例患者。其中176例患者（116例出院，60例死亡）在入院时测定了TnI。纳入患者中位年龄为67岁，男性占57.39%。

结果显示，最常见的合并症为高血压（87例）、糖尿病（47例）、高脂血症（30例）、冠心病（25例）和脑血管疾病（24例）。与出院组患者相比，死亡组患者年龄更大，有合并症（包括高

血压、脑血管疾病和肺部疾病）的比例更高，病情更严重，入院时发生急性心肌损伤的比例亦更高（58.33%与12.07%）。在60例死亡患者中，有25例（41.67%）入院时合并心肌损伤的患者死于循环衰竭或呼吸衰竭和循环衰竭。Kaplan-Meier生存曲线显示，入院时急性心肌损伤增加了新冠肺炎患者的死亡风险（图1）。校正干扰因素后显示，早期急性心肌损伤仍显著增加了死亡风险（校正后的OR=6.93）。

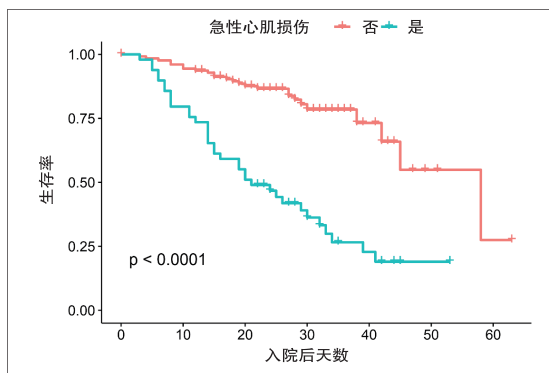


图1 入院时有急性心肌损伤的患者比入院时无急性心肌损伤的患者全因死亡风险更高

心肌损伤提示患者可能预后不良，应及早监测感染患者心肌酶、心电图、超声心动图变化，对出现心肌损伤的患者要密切注意病情变化，避免使用有心脏毒性的药物。



主 编：刘又宁

执行主编：

王 睿 徐英春 黄晓军
邱海波 俞云松 王明贵
陈佰义 胡必杰

本期轮值主编：王韧韬

编 委：

陈良安 解立新 施 毅
曹 彬 李光辉 马晓春
张湘燕 刘开彦

青年编委：

余丹阳 蔡 芸 陈文森
胡付品 胡 炯 黄英姿
梁志欣 杨启文 张静萍
周 华